

## 審査報告書

令和2年4月13日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販売名] アーリーダ錠 60 mg  
[一般名] アパルタミド  
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和元年5月31日  
[剤形・含量] 1錠中にアパルタミド 60.0 mg を含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第五部

#### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の遠隔転移を有する前立腺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

#### [効能又は効果]

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

遠隔転移を有する前立腺癌

(下線部追加)

#### [用法及び用量]

通常、成人にはアパルタミドとして1日1回240 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(変更なし)

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和2年3月5日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

### 申請品目

[販売名]	アーリーダ錠 60 mg
[一般名]	アパルタミド
[申請者]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	令和元年5月31日
[剤形・含量]	1錠中にアパルタミド 60.0 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌 <u>転移性去勢感受性前立腺癌</u>

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]	通常、成人にはアパルタミドとして1日1回240 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
-------------	---

(変更なし)

### [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	3
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	23
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	23

### [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

本薬は、米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校により創製された、AR を介したシグナル伝達を阻害する低分子化合物である。本薬は、アンドロゲンの AR のリガンド結合部位への結合を競合的に阻害するとともに、転写因子である AR の核内移行を阻害し、AR の DNA 上の転写因子結合領域への結合及び標的遺伝子の転写を阻害することにより、AR を介したシグナル伝達を阻害し、アンドロゲン依存性腫瘍増殖を抑制すると考えられる。

本邦において、本薬は、「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」を効能・効果として 2019 年 3 月に承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

遠隔転移を有する前立腺癌に対する本薬の臨床開発として、申請者により、骨転移を有し、ADT 開始後 6 カ月以内の前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（3002 試験）が 2015 年 12 月から実施された。

米国及び EU では、3002 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2019 年 4 月及び 2019 年 6 月に承認申請が行われ、米国では 2019 年 9 月に「ERLEADA is indicated for the treatment of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC).」、EU では 2020 年 1 月に「Erleada is indicated in adult men for the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with androgen deprivation therapy (ADT).」を効能・効果として承認された。

なお、2020 年 1 月時点において、本薬は遠隔転移を有する前立腺癌に係る効能・効果にて、37 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、3002 試験への患者の組入れが 年 月 から開始された。

今般、3002 試験を主要な試験成績として、遠隔転移を有する前立腺癌に係る効能・効果を追加する本薬の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

「臨床薬理試験に関する資料」として、3002 試験の成績に基づく、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連に関する検討結果等が提出された。

申請者は、①本薬の曝露量と有効性との関連については、曝露量と rPFS 及び OS の延長との間に明確な関連は認められなかった旨、②本薬の曝露量と安全性との関連<sup>1)</sup>については、曝露量と皮疹及びそう痒症の発現率との間に関連が認められた一方で、体重減少、関節痛、転倒及び疲労の発現率との間に明確な関連は認められなかった旨等を説明している。

機構は、提出された資料に基づき、臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	3002 試験	Ⅲ	骨転移を有し、ADT 開始後 6 カ月以内の前立腺癌患者	1,052 ①525 ②527	ADT との併用で ① 本薬 240 mg を QD 経口投与 ② プラセボを QD 経口投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

### 7.1 評価資料

#### 7.1.1 国際共同試験

##### 7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 3002 試験<2015 年 12 月～実施中 [データカットオフ日 : ■■■ 年 ■■ 月 ■■ 日] >)

骨転移<sup>2)</sup>を有し、ADT (外科的又は内科的去勢術) 開始後 6 カ月以内<sup>3)</sup>の前立腺癌<sup>4)</sup>患者を対象に、ADT<sup>5)</sup>の併用下で、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 23 カ国、260 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、本薬 240 mg 又はプラセボを QD で経口投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

<sup>1)</sup> 初回承認時には、申請者により、本薬の曝露量と皮疹及び体重減少の発現との間に関連が認められた旨が説明された (「平成 31 年 1 月 22 日付け審査報告書 アーリーダ錠 60 mg」参照)。

<sup>2)</sup> 骨スキャンで 1 カ所以上の骨転移が確認された患者 (骨病変が 1 カ所の場合のみは、CT 又は MRI においても骨転移が確認された患者) が組み入れられた。内臓転移又はリンパ節転移のみを有する患者は除外された。

<sup>3)</sup> 限局性前立腺癌に対する ADT (無作為化の 1 年前までに完了しており、合計 3 年以内の場合に限る) は許容された。

<sup>4)</sup> 骨転移を有する前立腺癌に対する前治療歴として、①6 サイクル以内のドセタキセル投与 (最終投与が無作為化前 2 カ月以内であり、かつ無作為化前に画像上の疾患進行又は血清 PSA 値の増加が認められていない場合に限る)、②1 コースの放射線療法及び③手術は許容された。

<sup>5)</sup> 外科的去勢術を実施していない場合には、無作為化の 14 日以上前から内科的去勢術を開始することとされた。

本試験に登録され無作為化された 1,052 例（本薬群 525 例、プラセボ群 527 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 28 例、プラセボ群 23 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった本薬群 1 例を除く 1,051 例（本薬群 524 例、プラセボ群 527 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 28 例、プラセボ群 23 例）。

本試験の主要評価項目は、治験担当医師判定による rPFS<sup>6)</sup> 及び OS とされ、OS については、有効性評価を目的とした 2 回の中間解析を実施することとされた。rPFS の主要解析並びに OS の 1 回目の中間解析は 205 件の OS イベントが観察された時点、OS の 2 回目の中間解析は 287 件のイベントが観察された時点及び OS の最終解析は 410 件のイベントが観察された時点で実施することとされた。また、本試験では、主要評価項目間の検定の多重性を調整するため、有意水準（両側）を rPFS に 0.005、OS に 0.045 に分割した上で、rPFS の主要解析において統計学的な有意差が認められた場合には、OS に対する有意水準（両側）を 0.05 にすることとされた。なお、OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には Wang and Tsatis の方法（形状パラメータ 0.2）が用いられた。

有効性について、主要評価項目の一つとされた rPFS の主要解析（■■■年■■月■日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 1 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された。

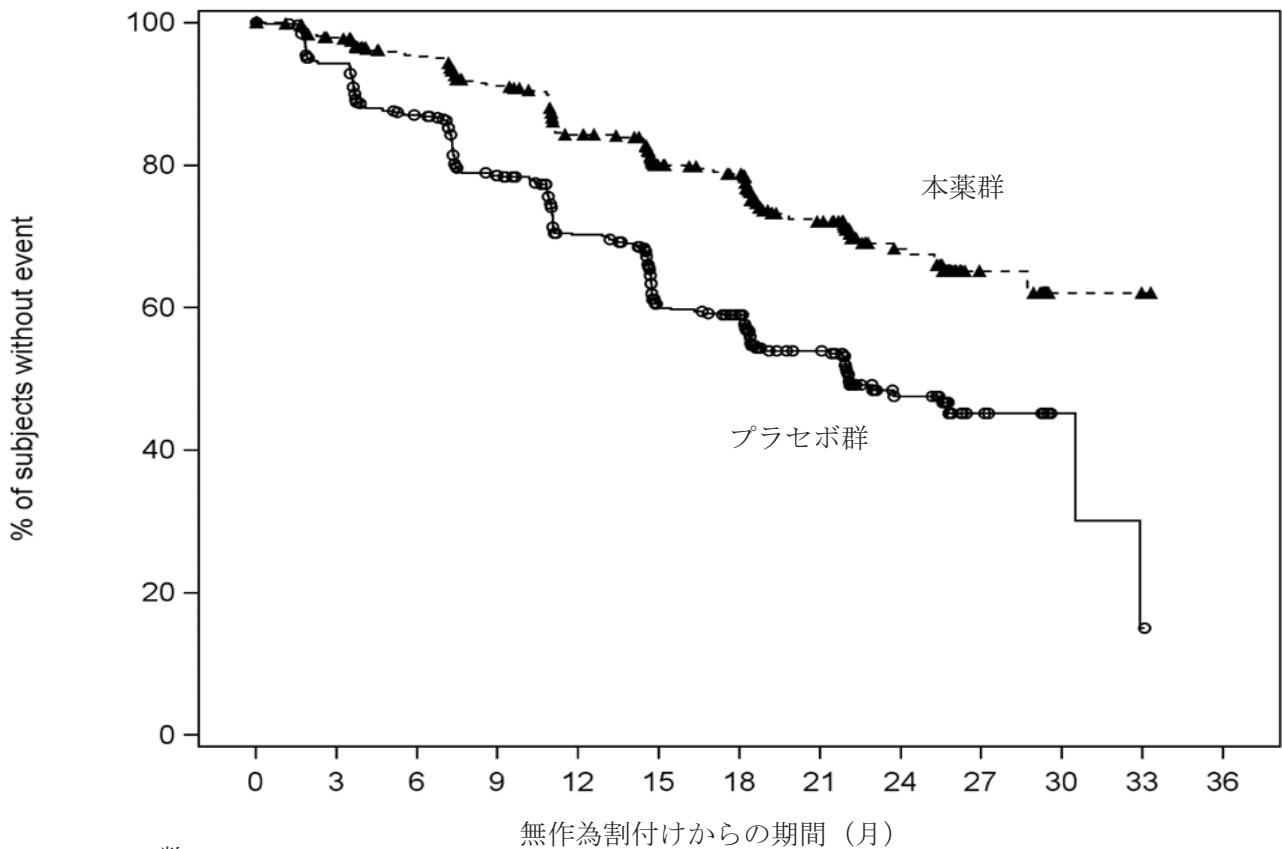
表 2 rPFS の主要解析結果（治験担当医師判定、ITT 集団、■■■年■■月■日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	525	527
イベント数 (%)	134 (25.5)	231 (43.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	– [–, –]	22.08 [18.46, 32.92]
ハザード比 [95%CI] *1		0.484 [0.391, 0.600]
p 値 (両側) *2		<0.0001

–：推定不可、\*1：初回診断時の Gleason スコア (≤7、>7)、地域（北米及び欧州、その他）及びドセタキセルによる前治療（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2：初回診断時の Gleason スコア (≤7、>7)、地域（北米及び欧州、その他）及びドセタキセルによる前治療（あり、なし）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.005

<sup>6)</sup> 無作為化された日から、以下の①～③のいずれかのイベントが最初に認められた日までの期間と定義された。

- ① 骨スキャンにより確認された骨病変の増悪（3 サイクル時点の骨スキャンにおいて、ベースラインと比較して、
  - (i) 2 カ所以上の新病変が認められた上で、当該時点から 6 週間以上の間隔を空けた骨スキャンにおいて、
    - 1) さらに 2 カ所以上の新病変が認められた場合（3 サイクル時点の骨スキャン実施日がイベント日）、若しくは
    - 2) 3 サイクル時点と比較して 2 カ所以上の新病変が認められなかったが、その後の骨スキャンで 3 サイクル時点と比較して 2 カ所以上の新病変が認められた場合（3 サイクル時点と比較して 2 カ所以上の新病変が認められた骨スキャン実施日がイベント日）、又は
  - (ii) 2 カ所以上の新病変が認められず、その後の骨スキャンにおいてベースラインと比較して 2 カ所以上の新病変が認められた場合（2 カ所以上の新病変が認められた骨スキャン実施日がイベント日）
- ② CT 又は MRI により確認された RECIST ver.1.1 に基づく軟部組織病変の増悪
- ③ 死亡



At risk 数	無作為割付けからの期間 (月)												
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
プラセボ群	527	488	437	381	325	240	229	140	57	14	3	1	0
本薬群	525	498	469	434	389	326	315	194	89	21	2	1	0

図1 rPFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線  
(治験担当医師判定、ITT集団、■■■■年■■月■■日データカットオフ)

また、主要評価項目の一つとされたOSの1回目の中間解析 (■■■■年■■月■■日データカットオフ)の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表3及び図2のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された。

表3 OSの1回目の中間解析結果 (ITT集団、■■■■年■■月■■日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	525	527
イベント数 (%)	83 (15.8)	117 (22.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	- [-, -]	- [-, -]
ハザード比 [95%CI] *1	0.671 [0.507, 0.890]	
p値 (両側) *2	0.0053	

-: 推定不可、\*1: 初回診断時の Gleason スコア (≤7、>7)、地域 (北米及び欧州、その他) 及びドセタキセルによる前治療 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 初回診断時の Gleason スコア (≤7、>7)、地域 (北米及び欧州、その他) 及びドセタキセルによる前治療 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.0101

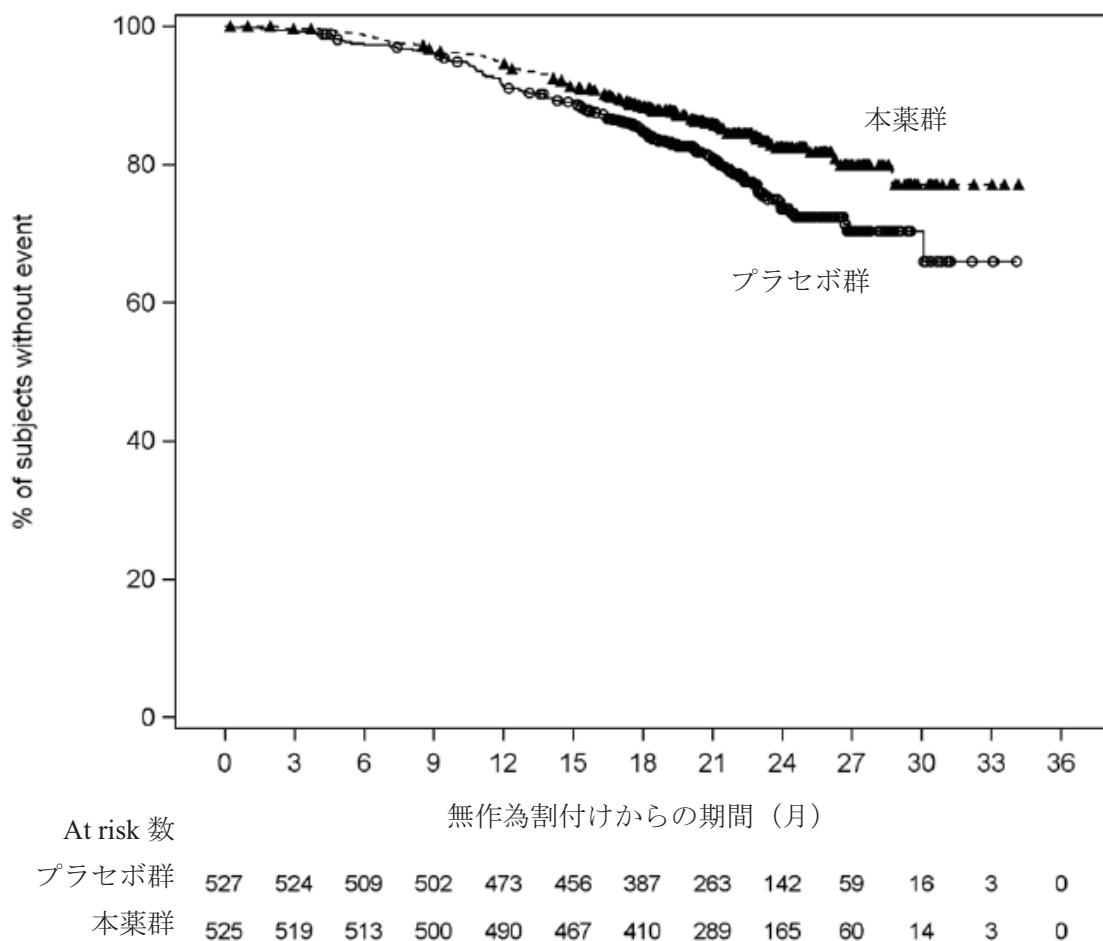


図2 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、■■■年■月■日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬群で18/524例(3.4%)、プラセボ群で23/527例(4.4%)に認められた(うち、日本人患者における死亡は本薬群1/28例)。疾患進行による死亡例(本薬群8例、プラセボ群7例)を除く患者の死因は、本薬群で急性腎障害2例、急性心筋梗塞、心肺停止、心筋梗塞、心原性ショック、心突然死、脳血管発作、穿孔性大腸潰瘍及び呼吸不全各1例、プラセボ群で呼吸不全及び突然死各2例、急性心筋梗塞、急性冠動脈症候群、心不全、敗血症、尿路性敗血症、頭蓋内出血、原因不明の死亡、低体温、肺塞栓症、硬膜下出血、自殺既遂及び血管破裂各1例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された(日本人患者における死亡例(本薬群1例)の死因は疾患進行であり、治験薬との因果関係は否定された)。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、提出された3002試験の全体集団を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号)、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について(平成24年9月5日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成30年6月12日付け薬生薬審発0612第1号)等に基づき、3002試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点等から検討する方針とした。

機構は、以下に示す検討の結果、骨転移を有し、ADT 開始後 6 カ月以内の前立腺癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

### 7.R.1.1 対照群の設定について

申請者は、ADT 併用下での本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした 3002 試験において、対照群としてプラセボを設定した理由について、以下のように説明している。

3002 試験の計画時点では、当該試験の対象患者に対して、海外では NCCN ガイドライン (ver.1.2015) 等において ADT が標準的治療とされていた一方、本邦では国内診療ガイドライン (2012 年版) において ADT 又は CAB 療法が推奨されていた。ただし、ADT と比較して CAB 療法が生存期間を明確に延長した試験成績は得られていなかったこと等を考慮し、3002 試験の対照群としてプラセボを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.1.2 有効性の評価項目について

申請者は、3002 試験における主要評価項目として rPFS 及び OS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮すると、3002 試験における主要評価項目として rPFS 及び OS を設定したことは適切であったと考える。

- 3002 試験の対象患者において rPFS が延長することは、骨転移に伴う骨関連事象の抑制、骨盤内組織への浸潤及び転移に伴う尿管閉塞、リンパ浮腫の抑制等により、患者の身体機能及び QOL の維持につながり、臨床的な意義があると考えること。
- 当該患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであること。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.1.3 有効性の評価結果について

3002 試験において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による rPFS 及び OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。

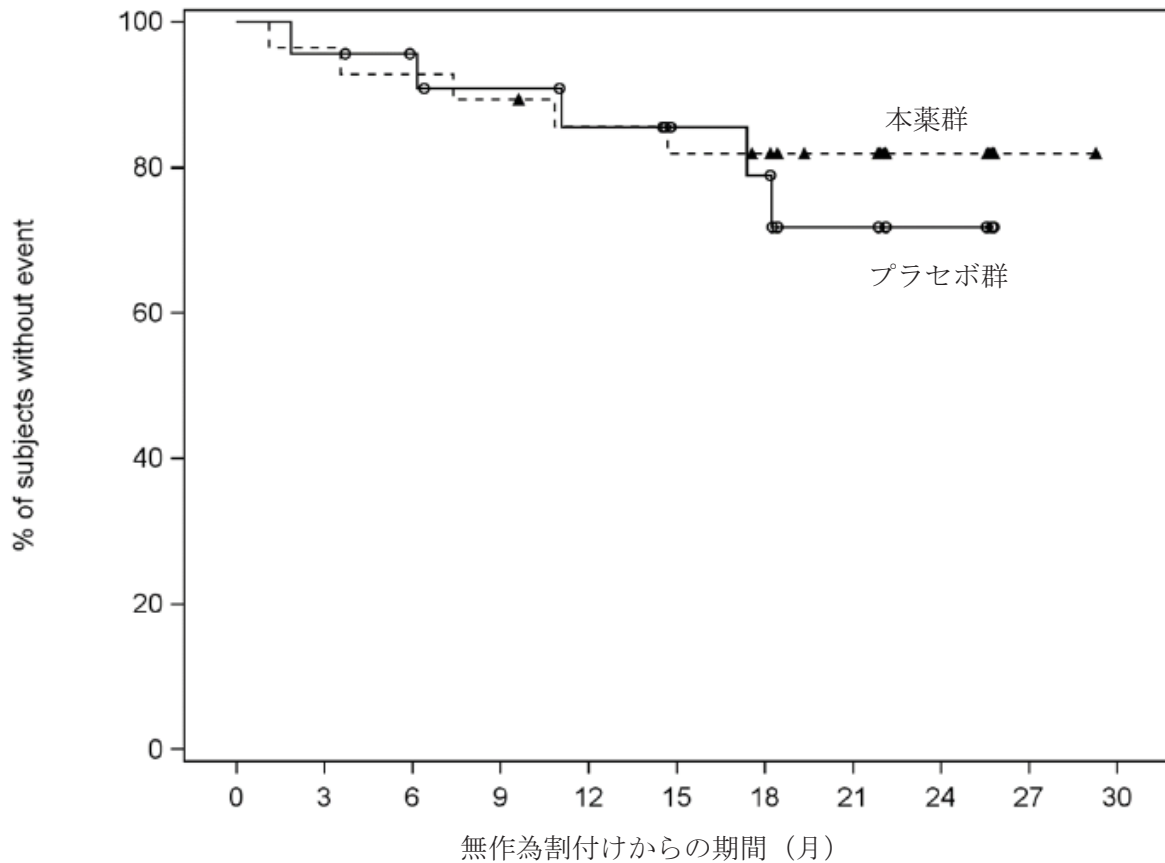
また、3002 試験の日本人集団における治験担当医師判定による rPFS の主要解析及び OS の 1 回目の中間解析の結果、並びに Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び 5、並びに図 3 及び 4 のとおりであった。

表 4 日本人集団における rPFS の主要解析結果 (治験担当医師判定、ITT 集団、■■■年■■月■■日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	28	23
イベント数 (%)	5 (17.9)	5 (21.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [18.23, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.712 [0.205, 2.466]	
p 値 (両側) *2	0.5900	

— : 推定不可、\*1 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2 : 非層別 log-rank 検定





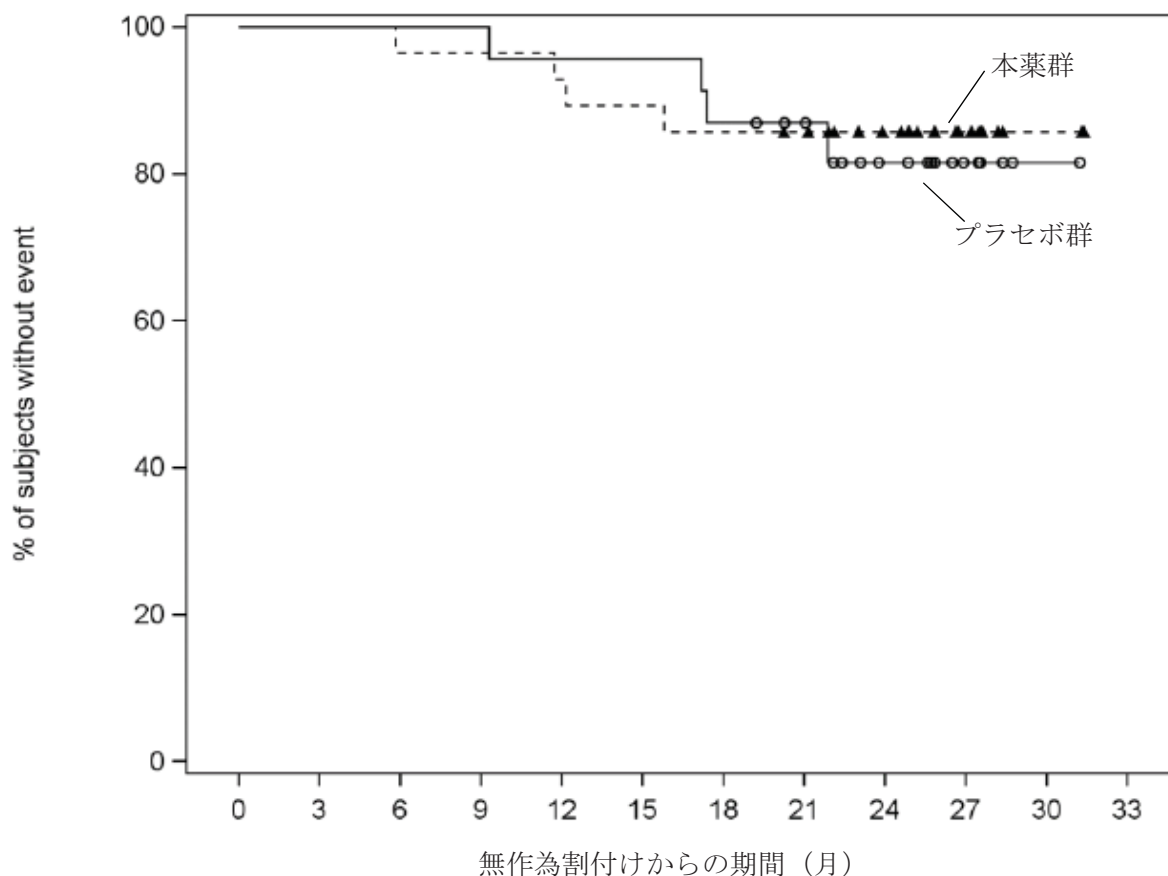
At risk 数	無作為割付けからの期間 (月)										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
プラセボ群	23	22	20	18	16	13	12	7	4	0	0
本薬群	28	27	26	25	23	22	21	18	10	2	0

図3 日本人集団における rPFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線  
(治験担当医師判定、ITT 集団、■■年■■月■■日データカットオフ)

表5 日本人集団における OS の 1 回目の中間解析結果 (ITT 集団、■■年■■月■■日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	28	23
イベント数 (%)	4 (14.3)	4 (17.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	- [-, -]	- [-, -]
ハザード比 [95%CI] *1	0.840 [0.210, 3.361]	
p 値 (両側) *2	0.8050	

- : 推定不可、\*1 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2 : 非層別 log-rank 検定



At risk 数	無作為割付けからの期間 (月)											
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
プラセボ群	23	23	23	23	22	22	20	17	11	5	1	0
本薬群	28	28	27	27	26	25	24	23	17	9	2	0

図4 日本人集団における OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、■年■月■日データカットオフ)

機構は、3002 試験の日本人集団における rPFS 及び OS に関する上記の結果を踏まえ、本薬の日本人患者における有効性について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

3002 試験の rPFS の結果に関する全体集団と日本人集団の一貫性については下記の検討を行った。

3002 試験の rPFS の評価において打ち切りとして扱われた事象のうち、以下の事象については informative censoring (rPFS イベントとの関連が疑われる打ち切り) である可能性が否定できないと考えられた。

- ① 2 回連続で骨スキャンの実施がなかった場合
- ② 画像上の疾患進行又は死亡が認められる前に後治療 (局所療法を除く) が開始された場合
- ③ 追跡不能又は同意撤回による試験中止
- ④ 臨床的な疾患進行 (画像上の疾患進行を除く) による投与中止
- ⑤ 同意撤回による投与中止

上記①～⑤の事象について、全体集団では本薬群で 51/525 例 (9.7% : ①4 例、②23 例、③11 例、④5 例及び⑤8 例)、プラセボ群で 69/527 例 (13.1% : ①4 例、②54 例、③6 例、④1 例及び⑤4 例) であった一方、日本人集団では本薬群で 1/28 例 (3.6% : ②1 例)、プラセボ群で 8/23 例 (34.8% : ①1 例及び②7 例) であり、日本人集団において本薬群とプラセボ群との間で当該事象の分布が異なっていた。そ

ここで、当該事象を rPFS イベントとして取り扱う感度解析を実施した結果、informative censoring を rPFS イベントとして扱った場合の日本人集団におけるプラセボ群に対する本薬群の rPFS のハザード比は、全体集団のハザード比に類似した結果となった（表 6 及び図 5）。

表 6 rPFS の感度解析結果 (informative censoring を打ち切り時点でイベントとして取り扱った解析)  
(治験担当医師判定、■■■年■月■日データカットオフ)

	全体集団		日本人集団	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	525	527	28	23
イベント数 (%)	185 (35.2)	300 (56.9)	6 (21.4)	13 (56.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	- [28.71, -]	16.62 [14.75, 18.43]	- [-, -]	18.20 [11.07, -]
ハザード比 [95%CI]	0.518 [0.431, 0.623] *1		0.322 [0.122, 0.850] *3	
p 値 (両側)	<0.0001*2		0.0159*4	

- : 推定不可、\*1 : 初回診断時の Gleason スコア ( $\leq 7$ ,  $> 7$ )、地域 (北米及び欧州、その他) 及びドセタキセルによる前治療 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2 : 初回診断時の Gleason スコア ( $\leq 7$ ,  $> 7$ )、地域 (北米及び欧州、その他) 及びドセタキセルによる前治療 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定、\*3 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル、\*4 : 非層別 log-rank 検定

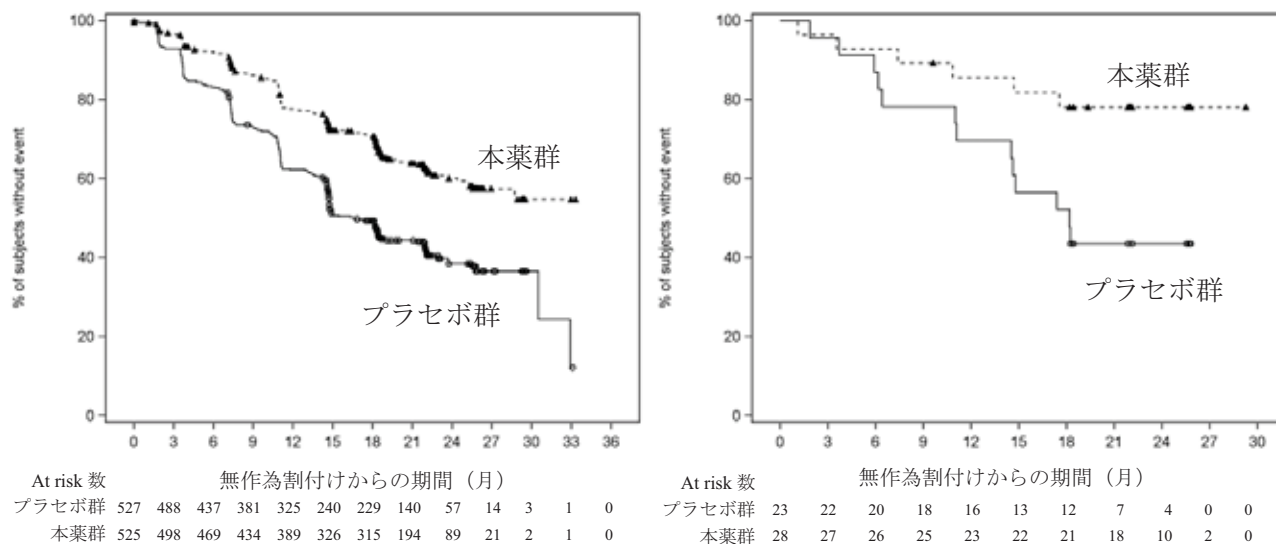


図 5 rPFS の感度解析の Kaplan-Meier 曲線 (informative censoring を打ち切り時点でイベントとして取り扱った解析)  
(治験担当医師判定、左 : 全体集団、右 : 日本人集団、■■■年■月■日データカットオフ)

また、上記① (2 回連続で骨スキャンの実施がなかった場合) 及び② (画像上の疾患進行又は死亡が認められる前に後治療 (局所療法を除く) が開始された場合) については、当該事象が観察された後にも画像検査が行われており、実際に rPFS のイベントが観察された場合に、その時点でイベントとして取り扱う感度解析を実施した結果は表 7 及び図 6 のとおりであった。

表 7 rPFS の感度解析結果

(①及び②について、実際に rPFS のイベントが観察された時点でイベントとして取り扱った解析  
(治験担当医師判定、■■■年■■月■■日データカットオフ)

	全体集団		日本人集団	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	525	527	28	23
イベント数 (%)	150 (28.6)	251 (47.6)	5 (17.9)	7 (30.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	21.88 [18.40, 23.75]	— [—, —]	— [17.38, —]
ハザード比 [95%CI]	0.502 [0.409, 0.615] *1		0.516 [0.163, 1.633] *3	
p 値 (両側)	<0.0001*2		0.2521*4	

— : 推定不可、\*1 : 初回診断時の Gleason スコア (≤7、>7)、地域 (北米及び欧州、その他) 及びドセタキセルによる前治療 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2 : 初回診断時の Gleason スコア (≤7、>7)、地域 (北米及び欧州、その他) 及びドセタキセルによる前治療 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定、\*3 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル、\*4 : 非層別 log-rank 検定

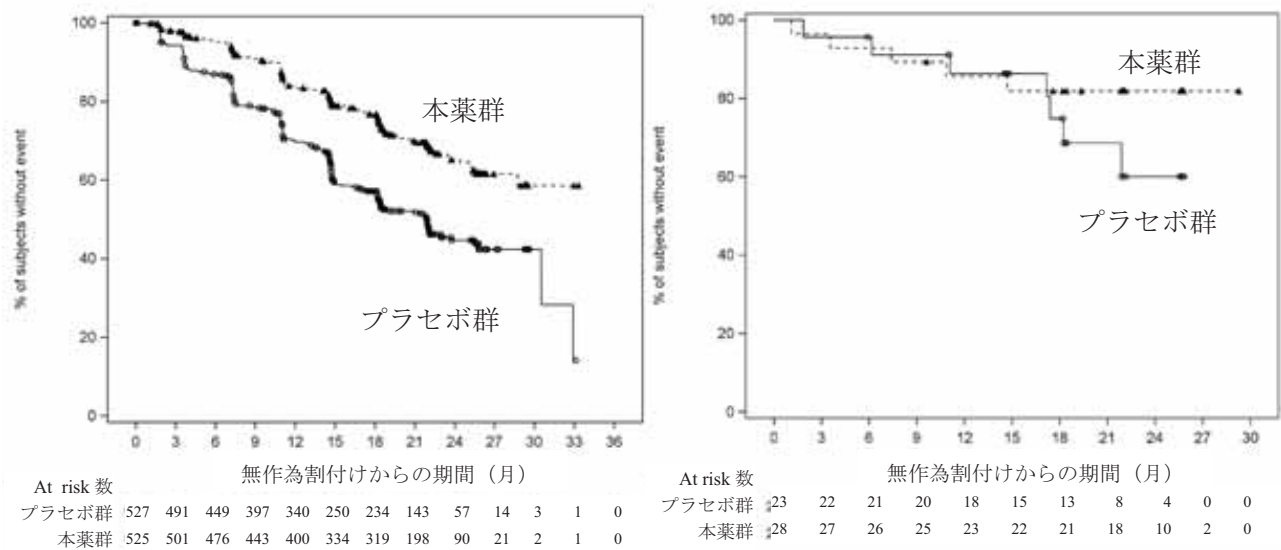


図 6 rPFS の感度解析の Kaplan-Meier 曲線

(①及び②について、実際に rPFS のイベントが観察された時点でイベントとして取り扱った解析  
(治験担当医師判定、左 : 全体集団、右 : 日本人集団、■■■年■■月■■日データカットオフ)

以上より、日本人集団の rPFS の結果は informative censoring の影響を受けている可能性が考えられ、上記の感度解析の結果を考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

なお、3002 試験の OS の結果に関する全体集団と日本人集団の一貫性について、登録された日本人患者数に加えて、日本人のイベント数も極めて限られることから、当該一貫性に関する更なる解析を行って検討することは困難であった。しかしながら、下記の点等を考慮すると、3002 試験の日本人集団における OS の結果を踏まえた上でも、日本人患者における本薬の有効性は期待できると考える。

- 年■■月■■日をデータカットオフ日とした日本人集団の結果において、プラセボ群における OS イベントが 2 件追加されたところ、ハザード比 [95%CI] は 0.530 [0.149, 1.886] となり、全体集団のハザード比に類似した結果となったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

informative censoring が日本人集団の rPFS の結果に影響を及ぼした可能性があると考えられる旨の申請者の説明については一定の理解が可能であるものの、3002 試験における日本人の患者数並びに rPFS 及び OS のイベント数は限られていること等を考慮すると、上記の申請者の説明のみに基づいて、3002 試験

の日本人集団における rPFS 及び OS の結果は全体集団における結果と一貫していると結論付けることは困難である。しかしながら、3002 試験の全体集団において、プラセボ群と比較して本薬群で rPFS 及び OS の優越性について検証されており（7.1.1.1 参照）、また、下記の点等も考慮すると、日本人患者を含め、骨転移を有し、ADT 開始後 6 カ月以内の前立腺癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 3002 試験の日本人集団における rPFS 及び OS の結果について、プラセボ群と比較して本薬群で明らかに短縮される傾向は認められなかったこと。
- 本薬の薬物動態並びに前立腺癌の診断及び治療体系について、明確な国内外差はないと考えること。
- 既承認の効能・効果において、本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと。

### 7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、遠隔転移を有する前立腺癌患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に特に注意が必要と判断された事象（重度の皮膚障害、心臓障害、痙攣発作、骨折及び間質性肺疾患）（「平成 31 年 1 月 22 日付け審査報告書 アーリーダ錠 60 mg」等参照）であり、本薬の使用にあたってはこれらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん薬物療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、遠隔転移を有する前立腺癌患者においても、本薬は忍容可能と判断した。

#### 7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、3002 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

3002 試験における安全性の概要は表 8 のとおりであった。

表 8 安全性の概要（3002 試験）

	例数 (%)	
	本薬群 524 例	プラセボ群 527 例
全有害事象	507 (96.8)	511 (97.0)
Grade 3 以上の有害事象	223 (42.6)	222 (42.1)
死亡に至った有害事象	10 (1.9)	16 (3.0)
重篤な有害事象	106 (20.2)	116 (22.0)
投与中止に至った有害事象	42 (8.0)	28 (5.3)
休薬に至った有害事象	104 (19.8)	63 (12.0)
減量に至った有害事象	37 (7.1)	11 (2.1)

3002 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、ほてり（本薬群：119 例（22.7%）、プラセボ群：86 例（16.3%）、以下、同順）、発疹（80 例（15.3%）、19 例（3.6%））、そう痒症（56 例（10.7%）、24 例（4.6%））及び全身性皮疹（34 例（6.5%）、5 例（0.9%））であった。同様に、本薬群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、全身性皮疹（14 例（2.7%）、2 例（0.4%））であった。同様に、本薬群で発現率が 2%以上高かった休薬に至った

有害事象は、発疹（11例（2.1%）、0例）であった。本薬群で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、遠隔転移を有する前立腺癌と既承認の効能・効果との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

3002試験の本薬群において認められた有害事象について、遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（003試験）の本薬群における発現状況と比較した結果は、表9のとおりであった。

表9 3002試験と003試験の安全性の概要

	例数 (%)	
	3002試験 524例	003試験 803例
全有害事象	507 (96.8)	779 (97.0)
Grade 3以上の有害事象	223 (42.6)	383 (47.7)
死亡に至った有害事象	10 (1.9)	13 (1.6)
重篤な有害事象	106 (20.2)	222 (27.6)
投与中止に至った有害事象	42 (8.0)	91 (11.3)
休薬に至った有害事象	104 (19.8)	245 (30.5)
減量に至った有害事象	37 (7.1)	76 (9.5)

003試験と比較して3002試験で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、ほてり（3002試験：119例（22.7%）、003試験：116例（14.4%）、以下、同順）、体重増加（54例（10.3%）、25例（3.1%））及び骨痛（34例（6.5%）、11例（1.4%））であった。3002試験で発現率が2%以上高かったGrade3以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

003試験では認められず、3002試験で本薬群の1%以上に認められた全Gradeの有害事象は、病的骨折12例であった。003試験では認められず、3002試験で本薬群の1%以上に認められたGrade3以上の有害事象は体重増加及び骨痛各6例であった。003試験では認められず、3002試験で本薬群の1%以上に認められた死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

3002試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率の高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬の既知の有害事象又は疾患に起因すると考えられる有害事象であったことを考慮すると、がん薬物療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、遠隔転移を有する前立腺癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

#### 7.R.2.2 安全性の国内外差について

申請者は、安全性の国内外差について、以下のように説明している。

3002試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表10のとおりであった。

表 10 国内外の安全性の概要 (3002 試験の本薬群)

	例数 (%)	
	日本人患者 28 例	外国人患者 496 例
全有害事象	27 (96.4)	480 (96.8)
Grade 3 以上の有害事象	12 (42.9)	211 (42.5)
死亡に至った有害事象	0	10 (2.0)
重篤な有害事象	5 (17.9)	101 (20.4)
投与中止に至った有害事象	2 (7.1)	40 (8.1)
休薬に至った有害事象	9 (32.1)	95 (19.2)
減量に至った有害事象	3 (10.7)	34 (6.9)

3002 試験の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、ウイルス性上気道感染（日本人：11 例（39.3%）、外国人：25 例（5.0%）、以下、同順）、発疹（7 例（25.0%）、73 例（14.7%））、そう痒症（7 例（25.0%）、49 例（9.9%））、体重増加（7 例（25.0%）、47 例（9.5%））、発熱（4 例（14.3%）、10 例（2.0%））及び注射部位硬結（3 例（10.7%）、0 例）であった。日本人患者で 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、高血圧（3 例（10.7%）、41 例（8.3%））、全身性皮疹（2 例（7.1%）、12 例（2.4%））及び多形紅斑（2 例（7.1%）、0 例）であった。日本人患者で 2 例以上に認められた休薬に至った有害事象は、発疹（3 例（10.7%）、8 例（1.6%））、斑状丘疹状皮疹（2 例（7.1%）、8 例（1.6%））及び多形紅斑（2 例（7.1%）、0 例）であった。日本人患者で 2 例以上に認められた減量に至った有害事象は、多形紅斑（2 例（7.1%）、0 例）であった。日本人患者で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人の遠隔転移を有する前立腺癌の患者数は限られており、本薬の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、いずれも本薬又は併用投与された ADT において既知の有害事象であったこと等を考慮すると、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応により、日本人患者においても本薬投与は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項ではそれぞれ下記の点を考慮し、①虚血性心疾患及び②骨折（病的骨折を含む）に着目して検討を行った。

- ① 既承認の効能・効果に対する承認時（003 試験）及び 3002 試験のいずれにおいても、本薬群で死亡例を含む重篤な事象が認められ、かつプラセボ群と比較して本薬群で発現率が高い傾向が認められたこと。
- ② (i) 003 試験及び 3002 試験のいずれにおいても、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高い傾向が認められたこと、並びに (ii) 3002 試験で病的骨折が新たに認められたこと。

### 7.R.2.3 虚血性心疾患

申請者は、本薬投与による虚血性心疾患の発現状況について、以下のように説明している。

虚血性心疾患として、MedDRA (SMQ) の「心筋梗塞」及び「その他の虚血性心疾患」に該当する事象を集計した。

3002 試験における虚血性心疾患の発現状況は表 11 のとおりであった。

表 11 虚血性心疾患の発現状況 (3002 試験)

PT (MedDRA ver.20.0)	例数 (%)			
	本薬群 524 例		プラセボ群 527 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
虚血性心疾患	23 (4.4)	12 (2.3)	8 (1.5)	3 (0.6)
狭心症	9 (1.7)	2 (0.4)	4 (0.8)	0
心筋梗塞	5 (1.0)	4 (0.8)	0	0
急性心筋梗塞	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)
冠動脈閉塞	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
冠動脈狭窄	2 (0.4)	0	0	0
急性冠動脈症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
冠動脈硬化症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心筋虚血	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
心臓負荷試験異常	1 (0.2)	0	0	0
不安定狭心症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
トロポニン増加	0	0	1 (0.2)	0

3002 試験において、死亡に至った虚血性心疾患は本薬群で 2/524 例 (0.4% : 急性心筋梗塞及び心筋梗塞各 1 例)、プラセボ群で 2/527 例 (0.4% : 急性心筋梗塞及び急性冠動脈症候群各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な虚血性心疾患は本薬群で 15/524 例 (2.9% : 心筋梗塞 4 例、急性心筋梗塞及び狭心症各 3 例、冠動脈狭窄 2 例、急性冠動脈症候群、冠動脈硬化症及び冠動脈閉塞各 1 例)、プラセボ群で 3/527 例 (0.6% : 急性心筋梗塞、狭心症、急性冠動脈症候群及び不安定狭心症各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬群の 1 例 (心筋梗塞 1 例) は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った虚血性心疾患は本薬群で 2/524 例 (0.4% : 急性心筋梗塞及び心筋梗塞各 1 例)、プラセボ群で 2/527 例 (0.4% : 急性心筋梗塞及び急性冠動脈症候群各 1 例) に認められた。休薬に至った虚血性心疾患は本薬群で 1/524 例 (0.2% : 心筋梗塞)、プラセボ群で 1/527 例 (0.2% : 不安定狭心症) に認められた。減量に至った虚血性心疾患は認められなかった。

虚血性心疾患の初回発現時期の中央値 (範囲) は、本薬群で 402.0 日 (5~756 日)、プラセボ群で 193.5 日 (63~489 日) であった。

また、本薬の臨床試験 (■■■年 ■月 ■日カットオフ) において、本薬投与例のうち死亡に至った虚血性心疾患を発現した患者は表 12 のとおりであった。なお、国内の製造販売後 (■■■年 ■月 ■日まで) においては、死亡に至った又は重篤な虚血性心疾患を発現した患者は報告されていない。



表 12 本薬投与例のうち死亡に至った虚血性心疾患を発現した患者一覧

試験名	年齢	人種	PT (MedDRA ver.20.0)	Grade	発現時期 (日目)	持続期間 (日)	本薬の処置	本薬との因果関係
3002 試験	6	外国人	狭心症	1	197	不明	継続	なし
			心筋梗塞	4	486	14	中止	多分なし
			心筋梗塞	5	500	1	非該当*1	多分なし
	6	外国人	心筋梗塞	5	859	1	非該当*1	なし
			急性心筋梗塞	3	475	11	継続	なし
			急性心筋梗塞	3	577	8	継続	なし
2032 試験*2	8	外国人	急性心筋梗塞	5	584	1	中止	なし
			急性心筋梗塞	3	45	5	中止	なし
			急性心筋梗塞	5	50	不明	非該当*1	なし
003 試験	8	外国人	心筋梗塞	5	323	1	継続*3	なし
			急性心筋梗塞	5	102	1	中止	あり
	7	外国人	急性心筋梗塞	3	392*4	6	非該当*4	なし
			急性冠動脈症候群	3	627*4	6	非該当*4	なし
			急性冠動脈症候群	3	944	2	休薬	なし
			急性冠動脈症候群	5	1,144	不明	中止	なし

\*1：事象発現前に本薬の投与が終了していた、\*2：遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、本薬と cetrelimab (本邦未承認)との併用投与を検討した海外第 I b 相試験、\*3：「継続」と記録されたまま死亡に至った、\*4：プラセボ投与下で発現した事象 (745 日目に本薬投与に切り替えられた)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

心臓障害は既承認の効能・効果に対する承認時に特に注意が必要と判断された有害事象であり、虚血性心疾患は、003 試験において、本薬群で 30/803 例 (3.7%)、プラセボ群で 11/398 例 (2.8%) に認められ、プラセボ群に比較して本薬群で発現率が高い傾向が認められた。加えて、3002 試験においても同様に、プラセボ群と比較して本薬群で虚血性心疾患の発現率が高い傾向が認められたこと、本薬の臨床試験において死亡例を含む重篤な虚血性心疾患が認められていること等から、心臓障害のうち、本薬の投与に際しては虚血性心疾患に特に注意が必要である。したがって、臨床試験における虚血性心疾患の発現状況について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.2.4 骨折 (病的骨折を含む)

申請者は、本薬投与による骨折の発現状況について、以下のように説明している。

骨折として、MedDRA (SMQ) の「事故および損傷」及び「骨粗鬆症/骨減少症」に該当する事象を集計した。

3002 試験における骨折の発現状況は表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で 3 例以上に発現が認められた骨折の発現状況 (3002 試験)

PT (MedDRA ver.20.0)	例数 (%)			
	本薬群 524 例		プラセボ群 527 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨折	33 (6.3)	7 (1.3)	24 (4.6)	4 (0.8)
肋骨骨折	12 (2.3)	0	12 (2.3)	0
脊椎圧迫骨折	5 (1.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	0
上肢骨折	3 (0.6)	0	0	0
橈骨骨折	1 (0.2)	0	3 (0.6)	0

3002 試験において、死亡に至った骨折は認められなかった。重篤な骨折は本薬群で 8/524 例（1.5%：脊椎圧迫骨折 2 例、下肢骨折、鎖骨骨折、大腿骨骨折、前腕骨折、手骨折、股関節部骨折、膝蓋骨骨折及び外傷性骨折各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 5/527 例（0.9%：下肢骨折、大腿骨頸部骨折、橈骨骨折、頭蓋骨骨折及び脛骨骨折各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。投与中止及び減量に至った骨折は認められなかった。休薬に至った骨折は本薬群で 1/524 例（0.2%：股関節部骨折）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

骨折の初回発現時期の中央値（範囲）は、本薬群で 435.0 日（40～779 日）、プラセボ群で 333.5 日（53～852 日）であった。

また、本薬の臨床試験（■■■年■月■日カットオフ）において、本薬との因果関係が否定できない重篤な骨折を発現した患者は、003 試験において 6/803 例（0.7%：腰椎骨折 2 例、上肢骨折、上腕骨骨折、肋骨骨折及び股関節部骨折各 1 例）であったが、3002 試験では発現が認められなかった。なお、国内の製造販売後（■■■年■月■日まで）においては、重篤な骨折を発現した患者として腰椎骨折 1 例が報告されている。

3002 試験の本薬群では、既承認の効能・効果に対する承認時（003 試験の本薬群）には認められなかった事象として、病的骨折の発現が認められており、申請者は、本薬投与による病的骨折の発現状況について、以下のように説明している。

病的骨折として、MedDRA（PT）の「病的骨折」に該当する事象を集計した。

3002 試験における病的骨折の発現状況は表 14 のとおりであった。

**表 14 病的骨折の発現状況（3002 試験）**

PT (MedDRA ver.20.0)	例数 (%)			
	本薬群 524 例		プラセボ群 527 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
病的骨折	12 (2.3)	1 (0.2)	8 (1.5)	4 (0.8)

3002 試験において、死亡に至った病的骨折は認められなかった。重篤な病的骨折は本薬群で 2/524 例（0.4%）、プラセボ群で 3/527 例（0.6%）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定された。休薬に至った病的骨折は本薬群では認められず、プラセボ群で 1/527 例（0.2%）に認められた。投与中止に至った病的骨折及び減量に至った病的骨折は認められなかった。

病的骨折の初回発現時期の中央値（範囲）は、本薬群で 124.0 日（14～569 日）、プラセボ群で 179.5 日（52～512 日）であった。

また、本薬の臨床試験（■■■年■月■日カットオフ）及び国内外の製造販売後（■■■年■月■日まで）において、本薬との因果関係が否定できない重篤な病的骨折は認められなかった。

機構は、骨折の臨床的特徴及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ADT が骨塩量を減少させることから、骨粗鬆症は前立腺癌に対する内分泌療法の副作用として知られており、抗アンドロゲン剤である本薬の投与においても、同様の機序で骨塩量の減少から骨折のリスクを高める可能性がある（Endocr Relat Cancer 2014; 21: T119-21）。003 試験の本薬群と比較して 3002 試験の本薬群において、骨折の発現率が低い傾向が認められたことに加え（3002 試験： 33/524 例（6.3%）、

003 試験：106/803 例（13.2%）、以下、同順）、以下の点から①高齢及び②ADT の長期間の曝露が、ADT 併用下での本薬投与による骨折のリスク因子である可能性が示唆された。

- ① 003 試験と比較して 3002 試験で、臨床試験に組み入れられた患者の年齢が低かったこと（年齢中央値：68.0 歳、74.0 歳）。
- ② 003 試験と比較して 3002 試験で、前立腺癌の初回診断から無作為化までの期間が短かったこと（中央値：4.04 カ月、7.90 年）等から、前治療を含む ADT の曝露期間が 3002 試験で短いと推測されること。

また、3002 試験の本薬群において、003 試験の本薬群では認められなかった病的骨折が 12/524 例（2.3%）に認められた。しかしながら、本薬群とプラセボ群との間で病的骨折の発現率に明確な差異が認められなかったこと（表 14）、本薬との因果関係が否定できない重篤な病的骨折の発現は認められなかったこと等を考慮すると、本薬投与が病的骨折に及ぼす影響は明確でないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

骨折について、003 試験と同様に 3002 試験においても、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高い傾向が認められ、また、3002 試験において病的骨折が新たに認められたものの、下記の点等を考慮すると、本薬投与と骨折（病的骨折を含む）との関連に関して明確に結論付けることは困難である。したがって、臨床試験における骨折の発現状況について引き続き添付文書を用いて注意喚起を行うとともに、当該事象について今後も情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

- 3002 試験において、重篤例を含む骨折の発現が認められたものの、003 試験における発現率と比較して発現率に明確な差異は認められなかったこと。
- ADT 併用下での本薬投与による骨折の発現には、年齢、ADT 曝露期間等の他の要因が影響している可能性が考えられること。
- 病的骨折の発現例数は限られていることに加え、骨転移を有する患者では治療内容にかかわらず転移部位における病的骨折のリスクがあると考えられること。

### 7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「転移性去勢感受性前立腺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「遠隔転移を有する前立腺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について確認すること。

### 7.R.3.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、遠隔転移を有する前立腺癌患者に対する本薬の記載内容は、以下のとおりであった。なお、現時点で、国内診療ガイドライン（2016年版）及び新臨床腫瘍学 改訂第5版（南江堂、2018年）において、遠隔転移を有する前立腺癌患者に対する本薬に関する記載はなかった。

- NCCNガイドライン（ver.4.2019）：

遠隔転移を有する「castration-naïve」の前立腺癌患者に対する治療として本薬の投与が推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のよう説明している。

3002試験の対象患者について、以下の理由等から、組入れ基準として画像上1カ所以上の骨転移が確認された患者を設定し、内臓転移又はリンパ節転移のみを有する患者は除外することとした。当該組入れ基準等に基づき実施された3002試験の結果、本薬の臨床的有用性が示されたことから、3002試験の対象患者に対して本薬の投与は推奨されると考える。

- 骨転移は前立腺癌で最も多い転移部位であり、新規に診断された遠隔転移を有する前立腺癌のうち、約80～90%が骨転移を有しており（Eur Urol 2015; 68 : 325-34等）、骨転移を有する前立腺癌は、3002試験において本薬の有効性及び安全性を検証する対象を代表する患者集団であると考えられること。
- 遠隔転移を有する前立腺癌患者のうち、内臓転移を有する患者は予後不良であり、ドセタキセル等の化学療法の使用を考慮すべき病態であると考えられていたこと（Eur Urol 2015; 68: 325-34等）。
- 転移部位が所属リンパ節に限局する前立腺癌患者（TNM分類でN1M0）に対する治療として、NCCNガイドライン（ver.1.2015）において、ADT又はADTと放射線療法との併用が推奨されていたこと。

また、3002試験に組み入れられなかった、画像上骨転移が認められず、内臓転移又はリンパ節転移のみを有する患者に対して、本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、下記の理由等から、本薬の投与は許容されると考える。

- 骨スキャンによる骨転移巢の検出感度は86%と報告されていること、及び代謝活性の低い早期の骨転移や溶骨性の骨転移は検出できない場合があること（国内診療ガイドライン）を踏まえ、骨以外への転移が認められた上で、臨床症状から骨転移も疑われる患者等に対しては、検査感度の問題で画像検査上骨転移が検出できない可能性を考慮し、本薬を治療選択肢とすることが適切と考えること。
- 国内外の診療ガイドラインにおいて、内臓転移を有する前立腺癌患者（TNM分類でM1c）及び所属リンパ節以外のリンパ節転移を有する前立腺癌患者（M1a）と、骨転移を有する前立腺癌患者（M1b）の治療体系に明確な差異はないこと。
- 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌に対して本薬の有効性が認められていること等を考慮すると、転移部位が所属リンパ節に限局する（N1M0）、ADT開始後6カ月以内の前立腺癌患者に対しても、本薬の有効性が期待できると考えること。

加えて、以下の点から、本申請における本薬の投与対象について、効能・効果において「去勢感受性」と明確にすることとした。なお、3002試験に組み入れられなかった遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

- 3002 試験では、遠隔転移を有し、ADT 開始後 6 カ月以内の前立腺癌患者が対象とされ、当該試験開始時における各患者の ADT に対する反応性は確認されていないものの、新たに遠隔転移を有する前立腺癌と診断された患者の約 90%が初回 ADT に奏効すると報告されていること（Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2018; 38: 363-71）等から、3002 試験に組み入れられた患者は ADT に対する感受性を有していたと考えられること。
- 国内診療ガイドラインにおいて「去勢感受性」の記載はなく、また、海外における複数の診療ガイドライン及び教科書における詳細な定義は必ずしも一貫していないものの、ADT の治療歴がない又は ADT が有効性を示す、去勢抵抗性に移行する前の臨床病期について、「castration-sensitive」、「castration-naïve」等と記載されていること。

以上より、添付文書の臨床成績の項に 3002 試験に組み入れられた患者における前治療歴、転移部位等を記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「転移性去勢感受性前立腺癌」と設定した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

なお、国内外の診療ガイドラインにおいて、遠隔転移を有する前立腺癌に対して、本薬に加えてアピラテロン、ドセタキセル、エンザルタミド等も推奨されているが、本薬と当該薬剤との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られておらず、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかについて不明であることから、それぞれの治療の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬はがん薬物療法に対する十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮し、本薬の投与対象となる患者の転移部位については効能・効果には設定せず、添付文書の臨床成績の項において 3002 試験には骨転移を有する患者が組み入れられた旨を情報提供することは了承可能と判断した。ただし、少なくとも 1 カ所以上の骨転移を有する患者を対象として実施された 3002 試験において、本薬の臨床的有用性が示されたことを踏まえると、転移部位が所属リンパ節に限局する患者を本薬の投与対象に含めることは適切ではなく、本薬の投与対象は遠隔転移を有する患者である旨を効能・効果で明確にする必要があると判断した。

一方、「去勢感受性」については、①当該内容に関する 3002 試験における組入れ基準としては、ADT 開始後 6 カ月以内の患者である旨が設定されていたのみであり、組み入れられた患者の ADT に対する反応性は不明であったこと、②「去勢感受性」に関する用語について、国内外の診療ガイドライン及び教科書において定義が一貫していないこと等を考慮すると、当該記載を効能・効果に設定することは適切ではないと判断した。

以上より、3002 試験に組み入れられた患者は ADT 開始後 6 カ月以内の患者であった旨等を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「遠隔転移を有する前立腺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について確認すること。

#### 7.R.4 用法・用量について

本申請において設定されていた用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、既承認の内容と同一であった。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を本申請において変更する必要はないと判断した。

<用法・用量>（既承認の内容と同一）

通常、成人にはアパルタミドとして1日1回240mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>（既承認の内容と同一）

- 副作用発現時の休薬・減量の目安について。
- 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

##### 7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、遠隔転移を有する前立腺癌患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

既承認と同様の用法・用量及び副作用発現時の用量調節基準が設定された3002試験において、当該試験の対象患者に対する本薬の臨床的有用性が認められており、本申請において本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を既承認の内容から変更する必要はないと考える。

なお、現時点において、外科的又は内科的去勢術と併用せずに本薬を投与した際の有効性及び安全性に関する成績は得られていないことから、引き続き、用法・用量に関連する注意の項において当該内容を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

##### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、3002試験における虚血性心疾患及び骨折の発現率がプラセボ群と比較して本薬群で高かったこと等から、前立腺癌患者を対象に、本薬及び本薬以外の抗アンドロゲン剤投与時における虚血性心疾患及び骨折の発現状況・リスク因子を比較することを目的とした製造販売後データベース調査の実施を計画している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の遠隔転移を有する前立腺癌患者に本薬を投与した際の安全性情報は限られていること等から製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項は、「7.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、虚血性心疾患及び骨折を設定し、製造販売後には当該事象の発現状況等について検討する必要があると判断した。なお、情報収集の手法等の詳細については、引き続き検討が必要と判断した。

## 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

### 7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（3002 試験）

有害事象は、本薬群で 507/524 例（96.8%）、プラセボ群で 511/527 例（97.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 315/524 例（60.1%）、プラセボ群で 219/527 例（41.6%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.20.0)	例数 (%)			
	本薬群 524 例		プラセボ群 527 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	507 (96.8)	223 (42.6)	511 (97.0)	222 (42.1)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	91 (17.4)	12 (2.3)	102 (19.4)	14 (2.7)
関節痛	91 (17.4)	2 (0.4)	78 (14.8)	5 (0.9)
四肢痛	64 (12.2)	3 (0.6)	67 (12.7)	5 (0.9)
骨痛	34 (6.5)	6 (1.1)	53 (10.1)	9 (1.7)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	80 (15.3)	6 (1.1)	19 (3.6)	1 (0.2)
そう痒症	56 (10.7)	1 (0.2)	24 (4.6)	1 (0.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	103 (19.7)	8 (1.5)	88 (16.7)	6 (1.1)
胃腸障害				
便秘	47 (9.0)	0	57 (10.8)	0
血管障害				
ほてり	119 (22.7)	0	86 (16.3)	0
高血圧	93 (17.7)	44 (8.4)	82 (15.6)	48 (9.1)
臨床検査				
体重増加	54 (10.3)	6 (1.1)	89 (16.9)	10 (1.9)
血液及びリンパ系障害				
貧血	48 (9.2)	9 (1.7)	71 (13.5)	17 (3.2)

重篤な有害事象は、本薬群で106/524例（20.2%）、プラセボ群で116/527例（22.0%）に認められた。各群で3例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎及び血尿各7例（1.3%）、尿路感染、尿閉、心筋梗塞、脳血管発作及び呼吸不全各4例（0.8%）、尿路性敗血症、排尿困難、尿路閉塞、急性心筋梗塞、狭心症、慢性閉塞性肺疾患及び単径ヘルニア各3例（0.6%）、プラセボ群で尿閉8例（1.5%）、脊髄圧迫及び背部痛各6例（1.1%）、貧血5例（0.9%）、水腎症4例（0.8%）、肺炎、敗血症、血尿、慢性閉塞性肺疾患及び病的骨折各3例（0.6%）であった。このうち、本薬群の肺炎、尿路性敗血症、血尿及び心筋梗塞各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で42/524例（8.0%）、プラセボ群28/527例（5.3%）に認められた。各群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で全身性皮疹及び

疲労各4例(0.8%)、発疹、皮膚炎、乾癬、斑状丘疹状皮疹、肺の悪性新生物及び痙攣発作各2例(0.4%)、プラセボ群で胃腺癌、突然死及び肺塞栓症各2例(0.4%)であった。このうち、本薬群の全身性皮疹4例、疲労3例、発疹、皮膚炎、斑状丘疹状皮疹及び痙攣発作各2例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.1.1)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、遠隔転移を有する前立腺癌に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、遠隔転移を有する前立腺癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、有効性、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上



## 審査報告 (2)

令和2年4月8日

### 申請品目

[販売名]                   アーリーダ錠 60 mg  
[一般名]                   アパルタミド  
[申請者]                   ヤンセンファーマ株式会社  
[申請年月日]               令和元年5月31日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、骨転移を有し、ADT開始後6カ月以内の前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(3002試験)において、主要評価項目とされた、治験担当医師判定によるrPFS及びOSについて、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、遠隔転移を有する前立腺癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象(重度の皮膚障害、心臓障害、痙攣発作、骨折及び間質性肺疾患)であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん薬物療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、遠隔転移を有する前立腺癌患者においても、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、3002試験に組み入れられた患者は骨転移を有するADT開始後6カ月以内の患者であった旨等を添付文

書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「遠隔転移を有する前立腺癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について確認すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、既承認の内容と同一の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、以下のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量>

通常、成人にはアパルタミドとして1日1回240mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 副作用発現時の休薬・減量の目安について。
- 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

#### 1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、前立腺癌患者を対象に、本薬及び本薬以外の抗アンドロゲン剤投与時における虚血性心疾患及び骨折の発現状況・リスク因子を比較することを目的とした製造販売後データベース調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、安全性検討事項として虚血性心疾患及び骨折を設定した製造販売後調査を実施し、製造販売後には当該事象の発現状況等について検討する必要があると判断した。なお、情報収集の手法等については、医療情報データベースを用いた情報収集の実施可能性等を踏まえて引き続き検討する。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 虚血性心疾患及び骨折については、本薬と併用する ADT による影響も否定できないこと等から、前立腺癌患者を対象とした製造販売後調査を製造販売後データベース調査として実施することは適切である。

機構は、上記の議論及び審査報告（1）の「7.R.2 安全性について」の項における検討に加えて、医療情報データベースを用いた情報収集の実施可能性等も考慮し、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 16 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 17 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 痙攣発作</li> <li>• 重度の皮膚障害</li> <li>• 間質性肺疾患*</li> <li>• 虚血性心疾患</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 骨折</li> <li>• 心臓障害（<u>虚血性心疾患を除く</u>）</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線：今般追加する検討事項、\*：今般の製造販売承認事項一部変更承認申請後に追加

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした特定使用成績調査（長期使用）</li> <li>• 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（003 試験）</li> <li>• <u>前立腺癌患者を対象とした製造販売後データベース調査（虚血性心疾患）</u></li> <li>• <u>前立腺癌患者を対象とした製造販売後データベース調査（骨折）</u></li> <li>• <u>間質性肺疾患発現状況に関する迅速かつ確実な情報収集*</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 該当なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>医療従事者向け資材（痙攣発作）の作成及び提供</u></li> <li>• <u>医療従事者向け資材（間質性肺疾患）の作成及び提供*</u></li> <li>• <u>間質性肺疾患発現状況に関する迅速かつ確実な情報提供*</u></li> <li>• <u>患者向け資材（間質性肺疾患）の作成及び提供*</u></li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動、\*：今般の製造販売承認事項一部変更承認申請後に追加

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 9 年 3 月 25 日まで）と設定する。

[効能・効果] (下線部追加)

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

遠隔転移を有する前立腺癌

[用法・用量] (変更なし)

通常、成人にはアパルタミドとして1日1回240 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について確認すること。

[用法・用量に関連する注意] (変更なし)

1. 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	240 mg
1段階減量	180 mg
2段階減量	120 mg

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
痙攣発作	—	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。なお、再開する場合には、以下の基準を参考に、本剤の減量等を考慮すること。 <ul style="list-style-type: none"><li>• 初回発現後に回復し再開する場合、減量せずに投与する。</li><li>• 再発後に回復し再開する場合、1段階減量し投与する。</li></ul>

注) Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

2. 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADT	androgen deprivation therapy	アンドロゲン除去療法
AR	androgen receptor	アンドロゲン受容体
CAB	combined androgen blockade	複合アンドロゲン遮断
CI	confidence interval	信頼区間
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer	
OS	overall survival	全生存期間
PSA	prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定
rPFS	radiographic progression-free survival	画像判定に基づく無増悪生存期間
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
アビラテロン		アビラテロン酢酸エステル
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		前立腺癌診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編
003 試験		ARN-509-003 試験
2032 試験		56021927PCR2032 試験
3002 試験		56021927PCR3002 試験
ドセタキセル		ドセタキセル水和物
本薬		アパルタミド