

再審査報告書

令和 5 年 6 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	イクスタンジ錠 40 mg イクスタンジ錠 80 mg
有 効 成 分 名	エンザルタミド
申 請 者 名	アステラス製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	去勢抵抗性前立腺癌、遠隔転移を有する前立腺癌
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはエンザルタミドとして 160 mg を 1 日 1 回経口投与する。
承 認 年 月 日	1. 平成 26 年 3 月 24 日（イクスタンジカプセル 40 mg ^{*1} 「去勢抵抗性前立腺癌」の承認） 2. 平成 30 年 2 月 23 日（イクスタンジ錠 40 mg 及びイクスタンジ錠 80 mg の剤形追加） 3. 令和 2 年 5 月 29 日（「遠隔転移を有する前立腺癌」の効能・効果の追加）
再 審 査 期 間	1. 8 年（平成 26 年 3 月 24 日～令和 4 年 3 月 23 日） ^{*1} 2. 1 の残余期間（平成 30 年 2 月 23 日～令和 4 年 3 月 23 日） 3. 1 の残余期間（令和 2 年 5 月 29 日～令和 4 年 3 月 23 日）
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。 ^{*2}
備 考	^{*1} ：イクスタンジカプセル 40 mg は令和 2 年 4 月 3 日付けで承認整理された。 ^{*2} ：承認事項一部変更承認時（令和 2 年 5 月 29 日、遠隔転移を有する前立腺癌）に承認条件が付された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。（別紙参照）

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画について、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

イクスタンジ錠 40 mg 及び同 80 mg (以下、「本剤¹⁾」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。再審査期間中に重要な特定されたリスクとして血小板減少及び間質性肺疾患、重要な潜在的リスクとして虚血性心疾患が新たに設定され、重要な不足情報から肝機能障害患者への投与が削除されている。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の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"> 痙攣発作 血小板減少 CYP2C8 阻害剤との相互作用 間質性肺疾患 	<ul style="list-style-type: none"> 精神神経障害 虚血性心疾患 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における長期投与時の有効性 ピカルタミドによる複合アンドロゲン遮断 (以下、「CAB」) 療法中に再燃した去勢抵抗性前立腺癌 (以下、「CRPC」) 患者における本剤の有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

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"> 長期特定使用成績調査 (CRPC) CRPC 患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0111] CRPC 患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0231] CRPC 患者を対象とした製造販売後臨床試験 [9785-MA-3051] 	<ul style="list-style-type: none"> 長期特定使用成績調査 (CRPC) CRPC 患者を対象とした製造販売後臨床試験 [9785-MA-3051] 	<ul style="list-style-type: none"> 患者向け資材 (イクスタンジを服用される患者さんへ) の作成と提供 (痙攣発作) 患者向け資材 (イクスタンジを服用される患者さんへ) の作成と提供 (間質性肺疾患) 医療従事者向け資材 (痙攣発作の発現について) の作成と提供 医療従事者向け資材 (間質性肺疾患の発現について) の作成と提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す長期特定使用成績調査及び表 4、表 5、表 6 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 長期特定使用成績調査の概要

長期特定使用成績調査 [XTA001]	
目的	日常診療における本剤の使用実態下の情報を 2 年間収集し、安全性及び有効性について確認するとともに、長期投与時の未知の副作用、副作用の発生状況、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を検討する。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：痙攣発作、血小板減少、CYP2C8 阻害剤との相互作用 重要な潜在的リスク：精神神経障害 重要な不足情報：該当なし

¹⁾ 長期特定使用成績調査、製造販売後臨床試験、再審査期間中に医薬品医療機器総合機構に報告された副作用、措置報告及び研究報告において、イクスタンジカプセル 40 mg の使用も含まれている。

有効性に関する検討事項	使用実態下における長期投与時の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	過去に本剤の使用経験がない CRPC 患者
実施期間	平成 26 年 12 月～平成 30 年 11 月
目標症例数	900 例
観察期間	2 年間
実施施設数	287 施設
収集症例数	1,012 例
安全性解析対象症例数	1,006 例
有効性解析対象症例数	1,006 例
備考	

表 4 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験 [CL-0111] *1	
目的	<p>用量漸増コホート： CRPC 患者に本剤を経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態（以下、「PK」）を検討する。</p> <p>症例追加コホート： ドセタキセルを含む化学療法施行歴を有する CRPC 患者に本剤を経口投与したときの有効性、安全性及び PK を検討する。症例追加コホートにおける有効性を評価するために、以下を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤を投与したときの前立腺癌の腫瘍縮小効果を Response Evaluation Criteria in Solid Tumor（以下、「RECIST」）ガイドライン（version 1.1）により評価する。 血清前立腺特異抗原（以下、「PSA」）値、血清 PSA 奏効割合（血清 PSA がベースラインから 50%以上低下した被験者の割合）、血清 PSA 奏効期間（血清 PSA がベースラインから 50%以上低下した期間）における本剤の効果を検討する。 循環腫瘍細胞数（以下、「CTC」）における本剤の効果を検討する。 血清骨型アルカリホスファターゼ（以下、「B-ALP」）及び尿中 N-テロペプチド（以下、「NTx1」）における本剤の効果を検討する。 血清テストステロン値及び血清性ホルモン結合グロブリン（以下、「SHBG」）値における本剤の影響を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増
対象患者	CRPC 患者
実施期間	平成 22 年 11 月～平成 26 年 7 月
用法・用量	<p>被験者は、各コホートにおいて、1 日 1 回朝食後に各用量群の治験薬を経口投与する。用量群は 80 mg、160 mg 及び 240 mg の 3 群である。</p> <p>単回投与期：各用量群で規定された量の治験薬を単回投与し、7 日間（服薬日を含む）観察する。</p> <p>連続投与期：用量漸増コホートでは、各用量群の単回投与期を終了後、84 日間の連続投与期に移行する。ただし、240 mg 群の被験者は、単回投与期終了後、160 mg に減量し、連続投与期以降を継続する。症例追加コホートでは、連続投与期から治験薬の投与を開始する。</p> <p>継続投与期：各用量群の連続投与期を終了後、すべての被験者は、同投与量で継続投与期に移行する。ただし、80 mg 群の被験者には、160 mg の症例追加コホートが開始されてから、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、160 mg への増量を可とする。</p>
観察期間	<p>単回投与期：7 日間</p> <p>連続投与期：84 日間</p> <p>継続投与期：継続投与期に移行後、中止基準に該当するまで</p>
予定症例数	<p>用量漸増コホート：9 例（CRPC 患者）</p> <p>症例追加コホート：37 例（ドセタキセルを含む化学療法施行歴を有する CRPC 患者のみ）</p>
評価項目	<p>主要評価項目（有効性）：Day 85^{*2}の RECIST による腫瘍縮小効果</p> <p>副次評価項目（有効性）：Day 85^{*2}及び継続投与期終了時（継続投与期移行症例の場合）の以下の項目について検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 血清 PSA 奏効割合（血清 PSA がベースラインから 50%以上低下した被験者

	<p>の割合)</p> <ul style="list-style-type: none"> 血清 PSA 奏効期間 (血清 PSA がベースラインから 50%以上低下した期間) 最大反応時の PSA 奏効割合 血清 PSA 値変化 CTC 変化 血清 B-ALP 及び尿中 NTx 変化 血清テストステロン値及び血清 SHBG 値変化 病勢進行の頻度及び時期 (画像診断上及び血清 PSA の病勢進行) <p>評価項目 (安全性): バイタルサイン、有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図 (QT 評価も含む) 及び体重</p> <p>評価項目 (PK): 血漿中未変化体、血漿中代謝物及び尿中未変化体の濃度</p>
投与症例数	<p>用量漸増コホート: 9 例</p> <p>症例追加コホート: 38 例 (製造販売後臨床試験に移行した症例: 2 例)</p>
安全性解析対象症例数	<p>用量漸増コホート: 9 例</p> <p>症例追加コホート: 38 例 (製造販売後臨床試験に移行した症例: 2 例)</p>
有効性解析対象症例数	<p>用量漸増コホート: 9 例</p> <p>症例追加コホート: 38 例 (製造販売後臨床試験に移行した症例: 2 例)</p>
備考	<p>*1: 本試験は、国内第 I/II 相試験 (CL-0111 試験) を治験として開始したが、CRPC の製造販売承認取得後、製造販売後臨床試験に移行した。</p> <p>*2: 本剤投与開始日を Day 1 とした。</p>

表 5 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験 [CL-0231] *1	
目的	化学療法未施行の進行性転移性 CRPC 患者に本剤を経口投与したときの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照 (二重盲検投与期終了後は非盲検、非対照)
対象患者	化学療法未施行の進行性転移性 CRPC 患者
実施期間	平成 22 年 9 月～平成 31 年 2 月
用法・用量	本剤 160 mg 又はプラセボ、1 日 1 回経口投与
観察期間	<p>スクリーニング期間: 28 日以内</p> <p>二重盲検投与期間: 49 週までは 4 週間ごと、49 週以降投与終了までは 12 週間ごとに二重盲検投与期間の投与終了まで</p> <p>安全性追跡期間: 最終投与後 28 日又は前立腺癌に対する新規療法の開始前のいずれか早い時まで</p> <p>長期追跡期間: 12 週間ごとに最後の患者の無作為化から 5 年以上経過するか、又は無作為化からの生存期間の平均追跡期間が 5 年に達するかのいずれか早い時点まで</p> <p>非盲検投与期間: 12 週間ごとに投与終了まで</p>
予定症例数	1,680 例 (本剤: 840 例、プラセボ: 840 例)
評価項目	<p>有効性評価項目</p> <p>主要評価項目: 全生存期間 (以下、「OS」)、画像診断上の無増悪生存期間 (以下、「rPFS」)</p> <p>副次評価項目: 細胞障害性化学療法の開始までの期間、最初の骨関連事象が発現するまでの期間、軟部組織病変における最良総合効果、PSA 奏効割合 (50%以上の低下)、PSA 増悪までの期間</p> <p>安全性評価項目</p> <p>有害事象、身体所見、臨床検査、バイタルサイン、心電図</p> <p>PK 評価項目</p> <p>エンザルタミド及びエンザルタミド代謝物の 5、13 及び 25 週における C_{min}</p>
投与症例数	1,715 例 (うち日本人: 61 例) (製造販売後臨床試験に移行した日本人: 33 例)
安全性解析対象症例数	1,715 例 (本剤: 871 例、プラセボ: 844 例 (うち本剤移行: 234 例)) (製造販売後臨床試験に移行した日本人: 33 例)
有効性解析対象症例数	1,717 例 (本剤: 872 例、プラセボ: 845 例 (うち本剤移行: 234 例)) (製造販売後臨床試験に移行した日本人: 33 例)
備考	*1: 本試験は、国際共同第 III 相試験 (CL-0231) を治験として開始したが、平成 25 年 9 月 16 日データカットオフで得られたデータに基づく添付文書改訂 (平成 26

	年 10 月) に伴い製造販売後臨床試験に移行した。
--	----------------------------

表 6 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験 [9785-MA-3051]	
目的	ビカルタミドとアンドロゲン除去療法 (以下、「ADT」) による CAB 療法中に再燃した CRPC 患者におけるフルタミド+ADT の併用療法に対する本剤+ADT の併用療法の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照
対象患者	ビカルタミドと ADT による CAB 療法中に再燃した CRPC 患者
実施期間	平成 28 年 11 月～令和 2 年 3 月
用法・用量	本剤 160 mg を 1 日 1 回毎日同じ時刻又はフルタミド錠 125 mg を 1 日 3 回毎食後に経口投与する。これを一次抗アンドロゲン交替療法 (以下、「AAT」) とし、PSA 再燃又は PSA 再燃以外による病勢進行や有害事象による投与中止等、試験実施計画書で規定された基準に合致した場合、1 次 AAT 治療から 2 次 AAT 治療 (1 次 AAT 治療で投与した治験薬とは別の治験薬) へ移行できる。
観察期間	スクリーニング期: 4 週間 1 次 AAT 治療期: 2 次 AAT 治療への移行基準若しくは中止基準に該当するまで、又は最終被験者の組入れから 2 年間 2 次 AAT 治療期: PSA 再燃若しくは中止基準に該当するまで、又は最終被験者の組入れから 2 年間 安全性追跡期: 治験薬の最終投与の 28 日後、他の治験薬投与前、又は他の前立腺癌に対する治療開始前のいずれか早い時期
予定症例数	200 例 (本剤群: 100 例、フルタミド群: 100 例)
評価項目	有効性評価項目 主要評価項目: 1 次 AAT 治療における PSA 再燃までの期間 副次評価項目: 1 次 AAT 治療及び 2 次 AAT 治療における PSA 再燃までの期間、1 次 AAT 治療における PSA 奏効割合 (ベースラインから 50%以上又は 90%以上低下)、1 次 AAT 治療の Week 13 における PSA 奏効割合 (13 週時点で PSA 値がベースラインから 50%以上又は 90%低下した被験者の割合)、1 次 AAT 治療の PSA 奏効期間 (PSA 値がベースラインから 50%低下するまでの期間)、1 次 AAT 治療中止までの期間、2 次 AAT 治療中止までの期間、rPFS 安全性評価項目 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status
投与症例数	206 例 (本剤群: 102 例、フルタミド群: 104 例)
安全性解析対象症例数	206 例 (本剤群: 102 例、フルタミド群: 104 例)
有効性解析対象症例数	206 例 (本剤群: 102 例、フルタミド群: 104 例)
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 7～10 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 7 患者向け資材 (イクスタンジを服用される患者さんへ) の作成と提供 (痙攣発作) の概要

患者向け資材 (イクスタンジを服用される患者さんへ) の作成と提供 (痙攣発作)	
目的	本剤による副作用について、患者の確実な理解を促すため。
安全性検討事項	痙攣発作
具体的な方法	納入時に医療情報提供者 (以下、「MR」) が提供、説明し、資材の活用を依頼した。また、医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) ホームページに掲載した。
実施期間	平成 26 年 3 月～継続中
備考	

表 8 患者向け資材 (イクスタンジを服用される患者さんへ) の作成と提供 (間質性肺疾患) の概要

患者向け資材 (イクスタンジを服用される患者さんへ) の作成と提供 (間質性肺疾患)	
目的	本剤による副作用について、患者の確実な理解を促すため。

安全性検討事項	間質性肺疾患
具体的な方法	納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼した。また、機構ホームページに掲載した。
実施期間	令和 2 年 4 月～継続中
備考	

表 9 医療従事者向け資材（痙攣発作の発現について）の作成と提供の概要

医療従事者向け資材（痙攣発作の発現について）の作成と提供	
目的	本剤による副作用について、患者への適切な指導を促すため。
安全性検討事項	痙攣発作
具体的な方法	納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼した。また、機構ホームページに掲載した。
実施期間	平成 26 年 3 月～継続中
備考	

表 10 医療従事者向け資材（間質性肺疾患の発現について）の作成と提供の概要

医療従事者向け資材（間質性肺疾患の発現について）の作成と提供	
目的	間質性肺疾患について、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供するため。
安全性検討事項	間質性肺疾患
具体的な方法	納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼した。また、機構ホームページに掲載した。
実施期間	令和 2 年 4 月～継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

長期特定使用成績調査（以下、「本調査」）における副作用発現割合は 35.9%（361/1,006 例）であり、安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク²⁾に関連する副作用の発現状況は、表 11 のとおりであった。各事象の発現割合について承認時までの臨床試験等（国内第 I / II 相試験（以下、「CL-0111 試験」³⁾）、海外第 III 相試験（以下、「CRPC2 試験」³⁾）、国際共同第 III 相試験（以下、「CL-0231 試験」³⁾）等の結果と比較検討した結果、懸念となる事項はなく、新たな対応は必要ないと考える。

表 11 長期特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	1,006	
	重篤 発現症例数（発現割合）	非重篤 発現症例数（発現割合）
重要な特定されたリスク		
痙攣発作* ¹⁾	0	2 (0.2%)
血小板減少* ²⁾	3 (0.3%)	6 (0.6%)
CYP2C8 阻害剤との相互作用* ³⁾	0	0
重要な潜在的リスク		
精神神経障害* ⁴⁾	0	1 (0.1%)

MedDRA/J Version (22.0)

2) 再審査申請時の医薬品リスク管理計画書において重要な特定されたリスクとされている間質性肺疾患及び重要な潜在的リスクとされている虚血性心疾患については、本調査終了後に追加されたため、本調査の安全性検討事項には含まれない。

3) 承認時には実施中であった試験である。

下記リスクの定義において、MedDRA の標準検索式を SMQ、高位語を HLT、基本語を PT とし、MedDRA は省略する。

*1：痙攣 (SMQ 狭域)

*2：血小板減少症 (HLT)、造血障害による血小板減少症 (SMQ 狭域)、出血関連用語 (臨床検査用語を除く) (SMQ 狭域)
*3：定義はしていない。収集した副作用のうち「薬物相互作用」を含む PT に該当する事象はなかったことから 0 例とした。

*4：精神的機能障害 (HLT)、幻覚 (PT)、触覚性幻覚 (PT)、幻視 (PT)、幻嗅 (PT)、体感幻覚 (PT)、共感覚性幻覚 (PT)、幻聴 (PT)、幻味 (PT)。

4.2 製造販売後臨床試験 (CL-0111 試験)

製造販売後臨床試験に移行した症例 2 例について、移行後に副作用の発現は認められなかった。

4.3 製造販売後臨床試験 (CL-0231 試験)

製造販売後臨床試験に移行した日本人 33 例について、移行後の副作用発現割合は 12.1% (4/33 例) であり、発現した 8 件の副作用は、失神寸前の状態、鼻出血、ネフローゼ症候群、蛋白尿、末梢性浮腫、血中コレステロール増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血小板数減少各 1 件であった。

4.4 製造販売後臨床試験 (9785-MA-3051 試験)

副作用発現割合は、本剤群 62.6% (117/187 例)、フルタミド群 38.2% (58/152 例) であり、主な副作用 (MedDRA 基本語別で本剤群において 5 例以上) は表 12 のとおりであった。

表 12 製造販売後臨床試験 (9785-MA-3051 試験) における主な副作用発現状況

	本剤群	フルタミド群
安全性解析対象例数	187	152
副作用等の種類	発現症例数 (発現割合)	
血液およびリンパ系障害	7 (3.7%)	3 (2.0%)
貧血	5 (2.7%)	2 (1.3%)
代謝および栄養障害	21 (11.2%)	3 (2.0%)
食欲減退	17 (9.1%)	3 (2.0%)
神経系障害	24 (12.8%)	5 (3.3%)
浮動性めまい	9 (4.8%)	1 (0.7%)
味覚不全	5 (2.7%)	0
血管障害	17 (9.1%)	7 (4.6%)
高血圧	13 (7.0%)	1 (0.7%)
胃腸障害	37 (19.8%)	24 (15.8%)
腹部不快感	6 (3.2%)	1 (0.7%)
便秘	7 (3.7%)	1 (0.7%)
下痢	6 (3.2%)	9 (5.9%)
悪心	11 (5.9%)	4 (2.6%)
肝胆道系障害	9 (4.8%)	11 (7.2%)
肝機能異常	7 (3.7%)	10 (6.6%)
筋骨格系および結合組織障害	14 (7.5%)	1 (0.7%)
背部痛	5 (2.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	53 (28.3%)	10 (6.6%)
疲労	23 (12.3%)	2 (1.3%)
倦怠感	30 (16.0%)	5 (3.3%)
臨床検査	15 (8.0%)	12 (7.9%)
体重減少	6 (3.2%)	1 (0.7%)
傷害、中毒および処置合併症	9 (4.8%)	0
転倒	6 (3.2%)	0

MedDRA/J Version (23.0)

4.5 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は、2,789例 3,820件で重篤 1,636例 2,310件、非重篤 1,266例 1,510件であった。なお、感染症報告はなかった。「使用上の注意」から予測できない副作用（MedDRA 基本語別で発現件数 50 件以上）は表 13 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用について、原疾患の病勢進行、合併症、併用薬等の影響が考えられ、本剤との関連性が明確ではないこと等から、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 13 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	2,789	3,820	1,636	2,310	1,266	1,510
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	169	195	166	192	3	3
前立腺癌	62	63	62	63	0	0
血液およびリンパ系障害	128	135	117	122	11	13
貧血	52	52	52	52	0	0
代謝および栄養障害	316	340	269	290	48	50
食欲減退	204	204	204	204	0	0
血管障害	97	100	79	82	18	18
高血圧	58	60	58	60	0	0
胃腸障害	429	484	187	232	243	252
嚥下障害	188	189	14	14	174	175
悪心	73	75	73	75	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	511	562	326	351	189	211
倦怠感	130	130	130	130	0	0
発熱	90	92	31	32	60	60
死亡	73	73	73	73	0	0
臨床検査	504	553	117	127	392	426
前立腺特異性抗原増加	263	264	8	8	255	256

MedDRA/J version (24.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 長期特定使用成績調査

本調査の有効性解析対象 1,006 例における 2 年時点での生存率は 59.6%であった。有効性解析対象 1,006 例のうち、解析で使用する PSA 測定値がない 136 例を除外した 870 例における PSA 奏効率⁴⁾ 50%以上の割合は、54.9% (478/870 例) であった。PSA 奏効率 50%以上の割合について、治療歴別に本調査と承認時までの試験等と比較した結果、未治療患者において、本調査では 63.6% (293/461 例)、CL-0231 試験³⁾ では 78.0% (666/854 例)、既治療患者において、本調査では 45.2%

4) 「投与開始時の PSA 値」と「投与開始時翌日以降の PSA 値の最小値」を比較し、以下の①又は②のいずれかで算出する。

① 「投与開始時の PSA 値」 > 「投与開始時翌日以降の PSA 値の最小値」の場合

$$\left(\frac{\text{「投与開始時の PSA 値」} - \text{「投与開始時翌日以降の PSA 値の最小値」}}{\text{「投与開始時の PSA 値」}} \right) \times 100$$

② 「投与開始時の PSA 値」 ≤ 「投与開始時翌日以降の PSA 値の最小値」の場合

$$\left(\frac{\text{「投与開始時の PSA 値」} - \text{「投与開始時翌日以降の PSA 値の最大値」}}{\text{「投与開始時の PSA 値」}} \right) \times 100$$

(185/409 例)、CRPC2 試験³⁾では 54.0% (395/731 例)、CL-0111 試験³⁾では 28.9% (11/38 例)であった。患者背景、PSA の測定時期等が異なるため比較には限界があるものの、本調査の治療歴別の結果は、CL-0231 試験 (未治療患者) 及び CRPC2 試験 (既治療患者) と比較して大きな差異はなく、CL-0111 試験 (既治療患者) と比較して高かった。以上より本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

5.2 製造販売後臨床試験 (CL-0111 試験)

初回承認時の結果から更新情報はなかった。

5.3 製造販売後臨床試験 (CL-0231 試験) (データカットオフ日：2017 年 9 月 30 日)

OS の中央値は本剤群で 35.5 カ月、プラセボ群で 31.4 カ月であり、統計学的に優位に延長した (ハザード比 [95%信頼区間、(以下、「CI」)] : 0.835 [0.751, 0.928]、 $p=0.0008$ (非層別ログランク検定))。なお、平成 26 年 10 月の添付文書改訂 (「効能・効果に関連する使用上の注意」における化学療法未治療の前立腺癌に対する注意事項を削除) の際に追記された OS のハザード比 [95% CI] : 0.706 [0.596, 0.837]、 $p<0.0001$ (非層別ログランク検定) と比較して最終結果でハザード比が増加した原因は、プラセボ投与患者が本剤投与へ移行したためと考える。

5.4 製造販売後臨床試験 (9785-MA-3051 試験)

1 次治療における PSA 再燃までの期間の中央値は、本剤群で 21.4 カ月、フルタミド群で 5.8 カ月であり、本剤群で統計学的に有意に延長した (ハザード比 [95%CI] : 0.42 [0.29, 0.61]、 $p<0.001$ 、層別ログランク検定)。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に、国内における緊急安全性情報、安全性速報、回収、出荷停止等の措置はなかった。

再審査期間中において、表 14 に示す外国の措置報告 40 件、研究報告 2 件があった。情報入手時点で添付文書改訂等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 14 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 欧州における添付文書の改訂情報 (11 件) ② 米国における添付文書の改訂情報 (4 件) ③ オーストラリア等における添付文書の改訂情報 (25 件)
研究報告	① ラットにおける発がん性の研究 (平成 30 年 5 月) ② QT 延長及びトルサード・ド・ポアント (TdP) のリスクに関する研究 (令和元年 9 月)
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画について、製造販売後における安

全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上