

再審査報告書

令和5年7月27日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ザイティガ錠 250 mg
有 効 成 分 名	アビラテロン酢酸エステル
申 請 者 名	ヤンセンファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	① 去勢抵抗性前立腺癌 ② 内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌
承 認 の 用 法 ・ 用 量	プレドニゾンとの併用において、通常、成人にはアビラテロン酢酸エステルとして1日1回1,000 mgを空腹時に経口投与する。
承 認 年 月 日	① 平成26年7月4日 ② 平成30年2月16日
再 審 査 期 間	① 8年間 ② ①の残余期間（平成30年2月16日～令和4年7月3日まで）
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。
備 考	

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は、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、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

ザイティガ錠 250 mg (以下、「本剤」) 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。なお、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「横紋筋融解症」が新たに設定されている (平成 27 年 3 月)。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

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"> ・高血圧、低カリウム血症及び体液貯留/浮腫 ・肝毒性 ・心臓障害 ・骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折 ・血小板減少 ・横紋筋融解症 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝機能障害患者での使用 ・悪性黒色腫 ・副腎不全 	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本剤投与時の有効性 (去勢抵抗性前立腺癌 (以下、「CRPC」)) ・初回複合アンドロゲン遮断 (以下、「CAB*」) 療法中に再燃した転移性 CRPC 患者における、二次ホルモン療法としての本剤の有効性 		

* : Combined Androgen Blockade (複合アンドロゲン遮断)

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"> ・特定使用成績調査 (長期使用) (CRPC) ・化学療法未治療の転移性 CRPC 患者を対象とした製造販売後臨床試験 (JPN-201 試験の継続試験) ・ドセタキセルを含む化学療法既治療の転移性 CRPC 患者を対象とした製造販売後臨床試験 (JPN-202 試験の継続試験) ・化学療法未治療の CRPC 患者を対象とした製造販売後臨床試験 (JPN-102 試験の継続試験) ・初回 CAB 療法中に再燃した転移性 CRPC 患者に対する製造販売後臨床試験 (ABI-C-14-JP-001-V03 試験) ・内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 (国際共同第 III 相試験 : PCR3011 試験の継続試験) 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査 (長期使用) (CRPC) ・化学療法未治療の転移性 CRPC 患者を対象とした製造販売後臨床試験 (JPN-201 試験の継続試験) * ・ドセタキセルを含む化学療法既治療の転移性 CRPC 患者を対象とした製造販売後臨床試験 (JPN-202 試験の継続試験) * ・化学療法未治療の CRPC 患者を対象とした製造販売後臨床試験 (JPN-102 試験の継続試験) * ・初回 CAB 療法中に再燃した転移性 CRPC 患者に対する製造販売後臨床試験 (ABI-C-14-JP-001-V03 試験) 	<ul style="list-style-type: none"> ・取り違え防止に関する資材の作成と提供 ・低カリウム血症に関する適正使用のお知らせの作成と提供

* : 製造販売後臨床試験のうち、JPN-201 試験の継続試験、JPN-202 試験の継続試験及び JPN-102 試験の継続試験については、製造販売後臨床試験としての有効性の評価はされていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査、表 4～表 8 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用）	
目的	CRPC の患者を対象に、本剤の長期使用実態下における安全性及び有効性について検討する。
安全性検討事項	① 高血圧、低カリウム血症及び体液貯留／浮腫 ② 肝毒性 ③ 心臓障害 ④ 骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折 ⑤ 血小板減少 ⑥ 横紋筋融解症 ⑦ 肝機能障害患者での使用
有効性に関する検討事項	① 有効率（血清中前立腺特異抗原（以下、「PSA」）値） ② 有効性に影響を与えられ考えられる要因 ③ 全生存期間（以下、「OS」）
調査方法	中央登録方式
対象患者	CRPC の患者において、本剤を初めて投与された患者
実施期間	平成 26 年 9 月～平成 30 年 9 月
目標症例数	420 例（登録症例として）
観察期間	本剤投与開始日より 12 カ月（52 週） また、観察期間終了日の翌日以降、本剤投与開始日を起点として 24 カ月（104 週）を追跡期間とする。
実施施設数	141 施設
収集症例数	497 例
安全性解析対象症例数	492 例
有効性解析対象症例数	432 例
備考	

表 4 製造販売後臨床試験 I（JPN-102 試験の継続試験）の概要

化学療法未治療の CRPC 患者を対象とした製造販売後臨床試験（国内第 I 相臨床試験：JPN-102 試験の継続試験）	
目的	JPN-102 試験は化学療法未治療の CRPC 患者における本剤の有効性、安全性、薬力学及び薬物動態を検討する試験であり、製造販売承認日以降は本剤の投与を継続している被験者への倫理的配慮により製造販売後臨床試験として継続した。
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象患者	化学療法未治療の CRPC 患者
実施期間	平成 26 年 7 月 4 日（承認日）～平成 26 年 10 月 2 日（最後の被験者の最終観察日）
用法・用量	治験では、本剤 250 mg、500 mg、750 mg 又は 1,000 mg を 1 日 1 回経口投与した。承認取得時から市販品に切り替えるまでの期間は、治験期間中と同じ用法・用量で継続投与することとした。ただし、製造販売後臨床試験責任医師が必要と判断した被験者に対しては、承認用法・用量で本剤を投与することを可能とした。
観察期間	本剤の承認後、試験実施医療機関に市販品が納入された時点まで投与を継続し、本剤投与終了後 30 日間を後観察期間とした。ただし、治験薬から市販品に投与が切り替えられた被験者については安全性追跡の報告対象から除外した。
予定症例数	承認時に本剤を継続投与している 6 例
評価項目	有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、体重
投与症例数	6 例
安全性解析対象症例数	6 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

表 5 製造販売後臨床試験Ⅱ（JPN-201 試験の継続試験）の概要

化学療法未治療の転移性 CRPC 患者を対象とした製造販売後臨床試験（国内第Ⅱ相臨床試験：JPN-201 試験の継続試験）	
目的	JPN-201 試験は化学療法未治療の転移性 CRPC 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした試験であり、製造販売承認日以降は本剤の投与を継続している被験者への倫理的配慮により製造販売後臨床試験として継続した。
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象患者	化学療法未治療の転移性 CRPC 患者
実施期間	平成 26 年 7 月 4 日（承認日）～平成 26 年 10 月 8 日（最後の被験者の最終観察日）
用法・用量	プレドニゾロン 5 mg の 1 日 2 回経口投与との併用下で、本剤 1,000 mg を 1 日 1 回経口投与した。
観察期間	本剤の承認後、試験実施医療機関に市販品が納入された時点まで投与を継続し、本剤投与終了後 30 日間を後観察期間とした。ただし、治験薬から市販品に投与が切り替えられた被験者については安全性追跡の対象から除外した。
予定症例数	承認時に本剤を継続投与している 12 例
評価項目	有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン、身体所見
投与症例数	12 例
安全性解析対象症例数	12 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

表 6 製造販売後臨床試験Ⅲ（JPN-202 試験の継続試験）の概要

ドセタキセルを含む化学療法既治療の転移性 CRPC 患者を対象とした製造販売後臨床試験（国内第Ⅱ相臨床試験：JPN-202 試験）の継続試験）	
目的	JPN-202 試験はドセタキセルを含む化学療法既治療の転移性 CRPC 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした試験であり、製造販売承認日以降は本剤の投与を継続している被験者への倫理的配慮により製造販売後臨床試験として継続した。
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象患者	ドセタキセルを含む化学療法既治療の転移性 CRPC 患者
実施期間	平成 26 年 7 月 4 日（承認日）～平成 26 年 10 月 15 日（最後の被験者の最終観察日）
用法・用量	プレドニゾロン 5 mg を 1 日 2 回経口投与との併用下で、本剤 1,000 mg を 1 日 1 回経口投与した。
観察期間	本剤の承認後、試験実施医療機関に市販品が納入された時点まで投与を継続し、本剤投与終了後 30 日間を後観察期間とした。ただし、治験薬から市販品に投与が切り替えられた被験者については安全性追跡の対象から除外した。
予定症例数	承認時に本剤を継続投与している 6 例
評価項目	有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン、身体所見
投与症例数	6 例
安全性解析対象症例数	6 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

表 7 製造販売後臨床試験Ⅳ（ABI-C-14-JP-001-V03 試験）の概要

本剤の初回 CAB 療法中に再燃した転移性 CRPC 患者に対する製造販売後臨床試験（ABI-C-14-JP-001-V03 試験）	
目的	初回 CAB 療法への反応性が不良であった転移性 CRPC 患者を対象に、本剤の二次ホルモン療法としての有効性を、治療開始後 12 週間までに PSA のベースライン比 50%以上低下（PSA 奏効）した被験者の割合を指標として評価する。

本剤の初回 CAB 療法中に再燃した転移性 CRPC 患者に対する製造販売後臨床試験（ABI-C-14-JP-001-V03 試験）	
有効性に関する検討事項	初回 CAB 療法中に再燃した転移性 CRPC 患者における、二次ホルモン療法としての本剤の有効性。
試験デザイン	非ランダム化非盲検試験（多施設共同オープン試験）
対象患者	初回 CAB 療法において PSA の正常化（4 ng/mL 以下）がみられず無効又は初回 CAB 療法開始後 1 年以内に無効となった転移性 CRPC 患者
実施期間	平成 27 年 5 月 27 日（最初の被験者の同意取得日）～平成 29 年 12 月 31 日（最後の被験者の最終観察日）
用法・用量	本剤 4 錠（1,000 mg）を、プレドニゾロン 10 mg との併用下で 1 日 1 回、空腹時に連日経口投与した。28 日間を 1 サイクルとし、疾患進行が認められるまで、又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続した。
観察期間	試験薬投与は 28 日間を 1 サイクルとし、疾患進行が認められるまで、又は許容できない毒性が認められるまで継続した。最終投与後 30 日間（被験者が試験薬投与中止を判定された場合は、被験者の安全性のための追跡調査を行った。試験薬投与を継続した場合は、本試験の臨床データカットオフまで被験者の安全性のための追跡を行った。また、OS を確認するため、被験者の死亡、追跡不能、あるいは同意撤回の場合を除き、本試験の臨床データカットオフまで 4 カ月ごとに電話連絡又はカルテ調査を行った。
予定症例数	54 例
評価項目	<p>有効性評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ PCWG2 ^{注1)} 基準に基づく 12 週までの PSA 奏効 ・ PCWG2 基準に基づく 24 週までの PSA 奏効 ・ PSA 奏効期間及び PSA 奏効までの期間 ・ PCWG2 基準で定義された増悪に基づく PSA-PFS ^{注2)} ・ PCWG2 基準に基づく血清中の最大 PSA 低下の評価 ・ ベースライン時点で測定可能な病変を有する被験者を対象に、RECIST ^{注3)} version 1.1 を用いた RAD-ORR ^{注4)} ・ ベースライン時点で測定可能な病変を有する被験者を対象とした RAD-PFS ^{注5)}（疾患進行は RECIST version 1.1 で定義） ・ 次治療開始までの期間 ・ OS ・ BPI-SF ^{注6)} を用いた疼痛緩和 <p>安全性評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の安全性 [プレドニゾロン（10 mg/日）併用時] を評価する。
投与症例数	50 例
安全性解析対象症例数	50 例
有効性解析対象症例数	49 例
備考	<p>^{注1)} Prostate Cancer Clinical Trials Working Group（前立腺癌ワーキンググループ）</p> <p>^{注2)} PSA-based Progression-Free Survival（PSA に基づく無増悪生存期間）</p> <p>^{注3)} Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン）</p> <p>^{注4)} Radiographic Objective Response Rate（画像診断による客観的奏効率）</p> <p>^{注5)} Radiographic Progression-Free Survival（画像診断による無増悪生存期間）</p> <p>^{注6)} Brief Pain Inventory-Short Form</p>

表 8 製造販売後臨床試験 V（PCR3011 試験の継続試験）の概要

内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（国際共同第 III 相試験：PCR3011 試験の継続試験）	
目的	PCR3011 試験は、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者を対象に、本剤長期使用における安全性及び有効性を検討すること、生存状況について長期追跡し本剤の有用性を検討することを目的とした試験であり、本剤の効能又は効果の追加承認日以降は、本剤の投与を継続している被験者を対象に製造販売後臨床試験として継続した。
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験

内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（国際共同第III相試験：PCR3011試験の継続試験）	
対象患者	内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者
実施期間	平成30年2月16日（効能又は効果の追加承認日）～平成30年8月15日（OSの最終解析のためのクリニカルカットオフ日）
用法・用量	本剤1,000mg及びプレドニゾン5mgを1日1回、経口投与した。
観察期間	本剤の効能又は効果の追加承認後からクリニカルカットオフ日まで。
予定症例数	内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌の効能又は効果追加承認時に本剤を継続投与している16例
評価項目	有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン、身体所見、OS
投与症例数	16例（プラセボからのクロスオーバー2例を含む）
安全性解析対象症例数	16例（OSの解析を含む）
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表9及び表10に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表9 取り違い防止に関する資材の作成・提供の概要

取り違い防止に関する資材の作成と提供	
目的	販売名の類似性による取り違い等の医療事故防止対策のため、資材を作成し注意喚起を行う。
安全性検討事項	—
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> 本剤（ザイティガ錠）とザルティア錠の取り違い防止のため、両剤の「外観写真」と「一般名、販売名、薬効、用法・用量」等の比較表を作成する。 本剤納入時に医薬情報担当者が取り違い防止の注意と資材の活用を依頼する。
実施期間	販売開始日～実施中
備考	

表10 低カリウム血症に関する適正使用のお知らせの作成・提供の概要

活動の名称：低カリウム血症に関する適正使用のお知らせの作成と提供	
目的	投与前の血清カリウム値の測定と補正、低カリウム血症を引き起こすおそれのある合併症、併用薬の確認、投与中の血清カリウム値のモニタリング及び低カリウム血症が認められた場合のカリウムの補給など、本剤治療時の低カリウム血症に関する注意事項の徹底のため、お知らせ文書を作成し情報提供を行う。
安全性検討事項	低カリウム血症
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> 低カリウム血症に関する適正使用のお知らせを会社ホームページに掲載する。 本剤のすべての納入医療機関と調剤薬局に医薬情報担当者が適正使用のお知らせを提供し、注意事項の徹底を依頼する。
実施期間	2015年2月～実施中
備考	

再審査期間中に38例の薬剤取り違い事例を集積しているが、令和元年9月の情報提供・周知徹底以降は、疑義照会等により患者への投薬前に取り違いが発覚しており、患者への投薬や健康被害の発生に至った事例はなかった。

また、低カリウム血症については、報告件数に増加傾向は認められず、発現時期、症状等の発現状況に変化はみられなかった。

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

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用について、特定使用成績調査における発現状況は、表 11 のとおりであった（疾患定義は別添参照）。承認時の臨床試験における副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 11 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	492	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	-	-
高血圧、低カリウム血症 及び体液貯留/浮腫	7 (1.4)	17 (3.5)
肝毒性	23 (4.7)	24 (4.9)
心臓障害	3 (0.6)	1 (0.2)
骨粗鬆症及び骨粗鬆症 に関連する骨折	0	0
血小板減少	0	0
横紋筋融解症	0	0
重要な潜在的リスク	-	-
肝機能障害患者での使用	1 (9.1) *	5 (45.5) *
悪性黒色腫	0	0
副腎不全	0	0

*母数は肝機能障害患者（11 例）として副作用発現割合を算出

MedDRA/J version (22.0)

4.2. 製造販売後臨床試験 I（JPN-102 試験の継続試験）

安全性解析対象症例 6 例のうち、4 例に 15 件の副作用が認められ、いずれの副作用も 1 件であり、複数件認められた副作用はなかった。

4.3. 製造販売後臨床試験 II（JPN-201 試験の継続試験）

安全性解析対象症例 12 例のうち、2 例に 4 件の副作用が認められ、発現した副作用は、急性骨髄性白血病、酵素異常、肝機能異常及び尿中ブドウ糖陽性各 1 件であった。

4.4. 製造販売後臨床試験 III（JPN-202 試験の継続試験）

安全性解析対象症例 6 例のうち、1 例に 1 件の副作用（肝機能異常）が認められた。

4.5. 製造販売後臨床試験 IV（ABI-C-14-JP-001-V03 試験）

本試験での安全性評価は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び身体所見に基づき行った。

安全性解析対象症例 50 例のうち、42 例に有害事象が発現し、本剤及びプレドニゾロン関連の有害事象は、それぞれ 25 例及び 18 例で認められた。

有害事象は、上咽頭炎が 15 例と最も多く、次いでアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 14

例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 13 例、血中アルカリホスファターゼ増加 10 例、血中乳酸脱水素酵素増加 9 例、高血糖、便秘及び背部痛が各 6 例、倦怠感及び体重減少が各 5 例の順であった。

臨床検査値に関する有害事象については、ほとんどが Grade2 以下であった。Grade3 の血液生化学検査値関連の有害事象は、空腹時血糖 8 例、血中アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼが各 6 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 5 例、ナトリウム、カリウム、アルブミンが各 1 例であった。

バイタルサイン及び身体所見のベースラインからの変化量は軽微であった。

4.6. 製造販売後臨床試験 V (PCR3011 試験の継続試験)

本剤の効能又は効果の追加承認日以降の製造販売後臨床試験期間において副作用の報告はなかった。

以上、追加の医薬品安全性監視計画に基づき実施した特定使用成績調査並びに製造販売後臨床試験 5 試験において、本剤の安全性プロファイルに影響を与えるような新たな問題は認められなかった。

4.7. 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」から予測できる重篤な副作用は 1,177 例 1,318 件、予測できない重篤な副作用は 1,213 例 1,576 件、予測できない非重篤な副作用は 1,262 例 1,545 件であった。なお、感染症報告はなかった。

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のうち、基本語別で総数 20 件以上収集された主な副作用は表 12 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は、原疾患や合併症等の患者要因、併用薬や前治療薬の影響等の本剤以外の要因が示唆されること、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

表 12 「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	2,314	3,121	1,213	1,576	1,262	1,545
感染症および寄生虫症	181	194	144	151	39	43
肺炎	53	53	53	53	0	0
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)	337	359	334	356	3	3
骨転移	24	24	24	24	0	0
前立腺癌	238	238	238	238	0	0
血液およびリンパ系障害	94	96	72	74	22	22
貧血	42	42	25	25	17	17
播種性血管内凝固	22	22	22	22	0	0
内分泌障害	38	42	11	13	29	29
クッシング様症状	21	21	0	0	21	21
代謝および栄養障害	226	233	85	87	143	146

食欲減退	146	146	38	38	108	108
呼吸器、胸郭および縦隔障害	137	146	89	94	48	52
間質性肺疾患	46	46	46	46	0	0
胃腸障害	256	265	59	61	201	204
腹部不快感	20	20	0	0	20	20
嚥下障害	92	92	3	3	89	89
皮膚および皮下組織障害	141	160	43	44	102	116
皮下出血	20	20	20	20	0	0
そう痒症	20	20	0	0	20	20
筋骨格系および結合組織障害	117	128	22	22	95	106
筋痙縮	22	22	0	0	22	22
筋力低下	20	20	4	4	16	16
腎および尿路障害	120	132	78	85	43	47
腎機能障害	29	29	28	28	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	267	276	127	129	140	147
死亡	63	63	63	63	0	0
発熱	64	64	21	21	43	43
臨床検査	471	514	65	72	410	442
血中テストステロン増加	40	40	0	0	40	40
前立腺特異性抗原増加	239	239	5	5	234	234
傷害、中毒および処置合併症	47	51	25	27	22	24
転倒	30	30	14	14	16	16
外科および内科処置	115	115	107	107	8	8
入院	81	81	81	81	0	0

MedDRA/J version (25.0)

各副作用等の種類の「総数」、「重篤」、「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。
同一症例において、基本語（PT）が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は、発現回数にて計算した。

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. 特定使用成績調査

有効率：有効性評価は血清中 PSA により行い、本剤投与開始後 12 週時点で、PSA が本剤投与開始前と比較し 50%以上低下した症例を有効例、それ以外の症例を無効例とし、有効性解析対象症例における有効例の割合を有効率とした。その結果、本調査における有効率は 25.5%（110/432 例）であった。なお、本剤投与開始後 12 週時点で PSA を判定できない症例は 56 例（13.0%）であった。

使用理由別の有効率は、「化学療法未治療」34.8%（56/161 例）、「化学療法既治療」19.9%（54/271 例）であった。承認時までの化学療法未治療患者を対象とした JPN-201 試験における 12 週時の PSA 奏効率¹⁾は 60.4%（29/48 例）、化学療法既治療患者を対象とした JPN-202 試験における 12 週時の PSA 奏効率²⁾は 28.3%（13/46 例）であり、本調査における有効率は承認時までの試験と比較して低い値であった。

複数の試験においてエンザルタミド投与後の本剤の有効性が低いことが報告されている³⁾。JPN-201 試験及び JPN-202 試験においては、前治療としてエンザルタミドを使用した症例は含まれて

¹⁾ PSA 奏効率：PSA 値がベースラインから 50%以上低下し、その時点から 4 週間以降の測定においても PSA 値の 50%以上低下が確認された患者の割合

²⁾ PSA 奏効率：同上

³⁾ *Lancet Oncol* 2019;20:1730-9、*Ann Oncol* 2013;24:1802-7、*Clin Genitourin Cancer* 2017;15:e591-7

いないが、本調査においては、「化学療法未治療」患者 161 例のうち 26 例が、「化学療法既治療」患者 271 例のうち 52 例がエンザルタミドの前治療を受けており、これらの患者における有効率は、それぞれ 3.8% (1/26 例) 及び 7.7% (4/52 例) と低かった。一方、エンザルタミドの前治療のない患者における有効率は、「化学療法未治療」患者及び「化学療法既治療」患者で、それぞれ 40.7% (55/135 例) 及び 22.8% (50/219 例) であった。本調査においては、エンザルタミド前治療歴あり群となし群で症例数に偏りがあることや、いずれの引用論文においても結果の解釈について明確な結論が出ていないことから、本剤の有効性に与えるエンザルタミド前治療の影響について、現時点では「使用上の注意」への追記は不要と考えるが、今後も引き続き情報収集を行っていく。なお、本剤とエンザルタミドの投与順による有効性の違いについては、既に資料を作成して医療従事者に情報提供を行っており、また、本調査の結果については論文化⁴⁾し、本剤とエンザルタミドの投与順による有効性に違いがあった旨“Discussion”の項で述べて情報を開示しているが、今後も引き続き資料を用いて医療従事者に情報提供を行っていく。

また、JPN-201 試験及び JPN-202 試験における有効性解析対象症例は、「治療薬の投与期間が 3 サイクル (1 サイクルが投与 28 日間) 以上」と定義されている。一方、本調査では、有効性解析対象症例 432 例中 102 例が 12 週未満で本剤の投与を中止している。なお、本調査における 12 週未満及び 12 週以上の患者の有効率は、それぞれ 8.8% (9/102 例) 及び 30.6% (101/330 例) であった。

以上より、患者背景の違い (エンザルタミドの前治療を受けた患者の有無、有効性解析対象症例の定義の違い) が、本調査における有効率が臨床試験と比較して低かったことの一因であると考えられた。

生存率：本剤投与開始 24 カ月 (104 週) までの生存率は 68.3% (295/432 例) であった。また、「化学療法未治療」患者及び「化学療法既治療」患者の本剤投与開始 24 カ月までの生存率は、それぞれ 73.9% (119/161 例) 及び 64.9% (176/271 例) であり、「化学療法既治療」患者は「化学療法未治療」患者と比較して難治性又は抵抗性を有していることが可能性として考えられた。

5.2. 製造販売後臨床試験IV (ABI-C-14-JP-001-V03 試験)

本試験における有効性の主要評価項目は、治療開始後 12 週までの PSA 奏効率とした。その結果、本試験における PSA 奏効率は 55.1% (27/49 例、95%信頼区間：40.2%、69.3%、以下同様) であり、両側 95%信頼区間の下限値は、本剤の有効性を示す閾値として設定した 15%より高かった。また、治療開始後 24 週までの PSA 奏効率は 55.1% (27/49 例、40.2%、69.3%) であった。

PSA 奏効が認められた症例における PSA 奏効期間の中央値は 24.1 週間 (12.14、64.00) で、本剤の初回投与から PSA 奏効までの期間の中央値は 28.5 日 (28.00、56.00) であった。

本剤初回投与から PSA-PFS の中央値は 24.1 週間 (16.14、28.29) であった。

ベースラインから治療開始後 12 週間まで及び全治療期間の PSA 変化率の中央値 (範囲) は、それぞれ -59.3% (-99.9%~-146.0%)、-61.9% (-100.0%~-146.0%) であり、ほとんどの被験者が治療期間中に PSA 奏効を達成したことが示唆された。

測定可能な病変を有する 9 例のうち、最良腫瘍縮小効果において 2 例 (22.2%) で部分奏効が認められた。完全奏効が認められた被験者は無く、RAD-ORR は 22.2% (2.8%、60.0%) であった。

⁴⁾ *Jpn J Clin Oncol* 2021;51(9):1452-1461

RAD-PFS の中央値は 47.1 週間 (35.00、95.00) であり、ベースラインで測定可能な病変を有する 9 例における RAD-PFS の中央値は 24.1 週間 (12.14、47.14) であった。

次治療開始までの期間の中央値は 36.6 週間 (30.00、49.14) であり、34 例の被験者 (68.0%) が、その後の治療を受けた。最も一般的な治療薬はドセタキセルであった (23 例、46.0%)。

本剤初回投与からの OS の中央値は 102.9 週間 (64.86、NE⁵⁾) であった。

ベースラインから最悪の疼痛スコアが 4 以上の 9 例のうち、2 例 (22.2%) で疼痛緩和が認められた。なお、疼痛悪化までの期間の中央値は未達であった。

以上、製造販売後における本剤の有効性に新たな懸念は認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した外国の措置報告は 6 件、研究報告は 4 件あった (表 13)。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否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。

なお、措置報告 [米国添付文書 (以下、「USPI」) の改訂 (措置報告②)] に先行して、平成 27 年 7 月に「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、「劇症肝炎」及び「肝不全」を追記し、企業中核データシート (以下、「CCDS」) 及び USPI の改訂 (措置報告④) を踏まえ、令和 2 年 3 月に「重大な副作用」の「低カリウム血症」の項に、「QT 延長」及び「Torsades de Pointes」を追記した。また、CCDS 及び欧州製品概要 (以下、「SmPC」) の改訂 (措置報告⑤) 及び CCDS の改訂 (措置報告⑥) を踏まえ、令和 3 年 11 月に「併用注意」の項に、「ピオグリタゾン又はレパグリニド併用による低血糖発現のおそれ」及び「その他の副作用」の項に、「皮疹」を追記した。

表 13 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① QT 延長に関する欧州添付文書の改訂情報 (平成 27 年 7 月) ② 肝毒性に関する USPI の改訂情報 (平成 28 年 5 月) ③ 薬物相互作用による骨折及び死亡リスクに関する情報 (平成 29 年 11 月) ④ 低カリウム血症が発現した患者又は心血管系疾患のある患者における QT 延長、Torsades de Pointes のリスクに関する CCDS 及び USPI の改訂情報 (令和元年 5 月) ⑤ 薬物相互作用による低血糖リスクに関する CCDS 及び SmPC の改訂情報 (令和 2 年 5 月) ⑥ アナフィラキシー反応に関する CCDS の改訂情報 (令和 2 年 8 月)
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① コルチコステロイド低用量 (5 mg/日) 併用群は、標準用量 (10 mg/日) 併用群と比較して、低カリウム血症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のリスク比高値、並びに高血圧及び心障害のリスクが増加したとの研究報告 (平成 29 年 10 月) ② 化学療法歴のない患者よりドセタキセル投与歴を有する患者で、高血圧及び低カリウム血症のリスクが高く、75 歳以上の患者において 75 歳未満の患者より心障害及び体液貯留の発現率が高かったとの研究報告 (平成 30 年 4 月) ③ 本剤投与が遠隔転移を伴う前立腺癌患者の心血管系毒性の発症率及び相対リスクを増加させるとの研究報告 (平成 30 年 6 月)

⁵⁾ non estimable (推定不能)

	④ 心血管系疾患を有する進行性前立腺癌患者の本剤投与後 6 カ月までの死亡率が、有しない患者と比較して高く、また、本剤投与開始 6 カ月までの入院割合がすべての患者群で増加したとの研究報告（平成 31 年 3 月）
--	---

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、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は、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、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

疾患定義

リスク名	疾患定義
高血圧	SMQ (狭域・広域)「高血圧症」
低カリウム血症	PT「血中カリウム」「血中カリウム異常」「血中カリウム減少」「低カリウム血症」
体液貯留/浮腫	SMQ (狭域・広域)「血行動態的浮腫、蓄水および体液過負荷」
肝毒性	SMQ (狭域・広域)「胆道系に関連する臨床検査、徴候および症状」「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」「非感染性肝炎」「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」
心臓障害	SMQ (狭域・広域)「心筋梗塞」「その他の虚血性心疾患」「心不全」「上室性頻脈性不整脈」「心室性頻脈性不整脈」「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状」 PT「房室ブロック」「第一度房室ブロック」「左脚ブロック」「心筋症」「アルコール性心筋症」「胸痛」「伝導障害」「細胞毒性心筋症」「糖尿病性心筋症」「心電図 QT 延長」「肥大型心筋症」「QT 延長症候群」「拘束性心筋症」「洞性不整脈」「洞性徐脈」「移動性ペースメーカー」「急性心筋症」「左室肥大」「非閉塞性心筋症」「うっ血性心筋症」「心障害」「僧帽弁疾患」「心電図 QT 間隔異常」「ウイルス性心筋症」「代謝性心筋症」「洞結節機能不全」
骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折	SMQ (狭域・広域)「骨粗鬆症/骨減少症」 PT「足関節部骨折」「複雑骨折」「圧迫骨折」「顔面骨骨折」「大腿骨頸部骨折」「腓骨骨折」「足骨折」「頭蓋骨陥没骨折」「手骨折」「上腕骨骨折」「顎の骨折」「開放骨折」「膝蓋骨骨折」「肩甲骨骨折」「頭蓋底骨折」「胸骨骨折」「ストレス骨折」「脛骨骨折」「尺骨骨折」「尾骨骨折」「外傷性骨折」「粉碎骨折」「転位骨折」「頭蓋骨骨折」「上肢骨折」「下肢骨折」「歯牙破折」「隆起骨折」「剥離骨折」「嵌入骨折」「非定型骨折」
血小板減少	SMQ (狭域)「造血障害による血小板減少症」
横紋筋融解症	SMQ (狭域)「横紋筋融解症/ミオパチー」
肝機能障害患者での使用	HLGT「肝および肝胆道系障害」 PT「妊娠時の急性脂肪肝」「急性肝不全」「アラニンアミノトランスフェラーゼ異常」「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」「アルコール性肝疾患」「 $\alpha 1$ 抗トリプシン欠損症」「アンモニア異常」「アンモニア増加」「腹水」「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常」「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」「固定姿勢保持困難」「自己免疫性肝炎」「細菌性血管腫症」「胆汁性肝硬変」「胆管線維症」「抱合ビリルビン増加」「肝生検異常」「血中ビリルビン増加」「血中非抱合ビリルビン増加」「バッドキアリ症候群」「胆汁うっ滞」「慢性肝炎」「慢性 B 型肝炎」「慢性 C 型肝炎」「アルコール性肝硬変」「肝吸虫症」「肝性昏睡」「移植肝の合併症」「先天性嚢胞性肝疾患」「先天性 B 型肝炎感染症」「クリグラー・ナジャー症候群」「サイトメガロウイルス肝炎」「デュビン・ジョンソン症候群」「肝蛭症」「アルコール性脂肪肝」「ジルベール症候群」「1 型糖原貯蔵障害」「肉芽腫性肝疾患」「ヘモクロマトーシス」「肝動脈奇形」「肝動脈瘤」「肝動脈血栓症」「肝動脈血栓症」「肝萎縮」「肝硬変」「肝臓うっ血」「肝嚢胞」「肝包虫症」「肝性脳症」「肝不全」「肝線維症」「肝機能異常」「肝血腫」「肝出血」「肝梗塞」「肝壊死」「肝新生物」「肝臓痛」「肝破裂」「脂肪肝」「肝静脈血栓症」「肝炎」「A 型肝炎」「急性肝炎」「アルコール性肝炎」「慢性 C 型肝炎」「C 型肝炎」「胆汁うっ滞性肝炎」「慢性活動性肝炎」「慢性持続性肝炎」「D 型肝炎」「E 型肝炎」「F 型肝炎」「劇症肝炎」「G 型肝炎」「H 型肝炎」「伝染性単核症肝炎」「ムンプス性肝炎」「新生児肝炎」「非 A 非 B 型肝炎」「非 A 非 B 非 C 型肝炎」「輸血後肝炎」「梅毒性肝炎」「中毒性肝炎」「トキソプラズマ性肝炎」「ウイルス性肝炎」「肝レンズ核変性症」「再発肝芽腫」「新生児肝細胞障害」「肝細胞損傷」「肝腫大」「肝腎不全」「肝腎症候群」「肝脾腫大」「新生児肝脾腫大」「肝毒性」「高アンモニア血症」「高ビリルビン血症」「新生児高ビリルビン血症」「低アルブミン血症」「低蛋白血症」「黄疸指数上昇」「虚血性肝炎」「黄疸」「無胆汁色素尿性黄疸」「胆汁うっ滞性黄疸」「肝外閉塞性黄疸」「肝細胞性黄疸」「新生児黄疸」「カイザー・フライシャー輪」「核黄疸」「肝膿瘍」「肝障害」「肝機能検査異常」「肝圧痛」「肝移植拒絶反応」「ルポイド肝硬変症」「肝転移」「肝細胞癌・胆管細胞癌の混合型」「非アルコール性脂肪性肝疾患」「食道静脈瘤出血」「タイ肝吸虫症」「肝臓紫斑病」「門脈周囲洞拡張症」「急性ポルフィリン症」「非急性ポルフィリン症」「ポルフィリン尿」「門脈圧亢進症」「門脈膿血症」「門脈シャント」「門脈炎」「門脈血栓症」「ライ症候群」「ローター症候群」「肝住血吸虫症」「脾腎シャント」「静脈閉塞性肝疾患」「黄色皮膚」「ジープ症候群」「胆血症」「多嚢胞性肝疾患」「妊娠時胆汁うっ滞」「HELLP 症候群」「肝移植片機能損失」「肝疾患による浮腫」「肝カンジダ症」「新生児肝腫大」「尿中ビリルビン増加」「門脈圧亢進性胃障害」「十二指腸静脈瘤」「胃静脈瘤」「放射線肝炎」「結節性再生性過形成」「先天性肝腫大」「肝動脈狭窄」「グアナーゼ増加」「肝偏位」「肝脾カンジダ症」「肝脾移植拒絶反応」「肝鉄症」「肝嚢胞感染」「門脈狭窄」「肝静脈狭窄」「胆汁過多」「肝動脈閉塞」「肝肺症候群」「肝硬結」「肝性口臭」「肝副葉」「非アルコール性脂肪性肝炎」「6 型糖原貯蔵障害」「肝細胞泡沫細胞症候群」「4 型糖原貯蔵障害」「3 型糖原貯蔵障害」「脳肝腎症候群」「ジアノッティ・クロスティ症候群」「肝嚢胞破裂」「肝周囲不快感」「トランスアミナーゼ上昇」「心臓性肝硬変」「遠隔転移を伴う肝癌」「食道静脈瘤」「肝異形成」「肝虚血」「肝感染」「肝胆道系感染」「新生児胆汁うっ滞」「先天性肝線維症」「アデノウイルス性肝炎」「亜急性肝不全」「肝腫瘍」「胆嚢摘出術後症候群」「胃静脈瘤出血」「慢性肝不全」「遺伝性ヘモクロマトーシス」「黄疸眼」「肝結核」「肝臓脱」「血中ビリルビン異常」「白血病肝浸潤」「B 型肝炎再活性化」「血性胆汁」「門脈閉塞」「肝静脈閉塞」「胆汁性嚢胞」「急性 B 型肝炎」「肝癌第 1 期」「肝癌第 2

	<p>期」「肝癌第3期」「肝癌第4期」「血性腹水」「モーリアック症候群」「肝酵素上昇」「高アルカリホスファターゼ血症」「ビリルビン排泄障害」「先天性肝胆道系異常」「肝胆道系新生物」「ポルフィリン代謝障害」「肝病変」「肝胆道系疾患」「肝芽腫」「肝酵素異常」「トランスアミナーゼ異常」「ミトコンドリア肝障害」「特発性肝硬変」「肝アメーバ症」「無症候性ウイルス性肝炎」「胆汁うっ滞性そう痒症」「肝好酸球浸潤」「肝移植片対宿主病」「m-AST増加」「門脈圧上昇」「急性C型肝炎」「細菌性肝感染」「蠕虫性肝感染」「真菌性肝感染」「肝石灰化」「胆道気腫」「肝分離」「急性肝移植片対宿主病」「混合型肝損傷」「肝損傷」「肝挫傷」「門脈肺高血圧症」「門脈逆流」「肝性胸水」「肝血管肉腫」「単純ヘルペス肝炎」「肝周囲膿瘍」「抱合ビリルビン異常」「ループス肝炎」「出血性肝嚢胞」「脾静脈瘤」「胆汁うっ滞性肝損傷」「外傷性肝損傷」「高トランスアミナーゼ血症」「チャイルド・ピュー・ターコットスコア増加」「嚢胞性線維症肝疾患」「胆道ポリープ」「細菌感染腹水」「脾静脈瘤出血」「肝サルコイドーシス」「門脈周囲浮腫」「門脈圧亢進性腸症」「肛門直腸静脈瘤」「肛門直腸静脈瘤出血」「スタウファー症候群」「肝静脈拡張」「肝過小グラフト症候群」「急性黄色肝萎縮」「レイノルズ症候群」「アレルギー性肝炎」「投薬中断後肝炎」「糖尿病性肝障害」「腸静脈瘤」「胆汁分泌不全」「胆汁性嚢胞破裂」「慢性肝移植片対宿主病」「薬物性肝障害」「腹壁静脈瘤」「胆嚢静脈瘤」「肝内門脈肝静脈瘻」「肝癌」「再発肝癌」「肝細胞癌」「肝胆道系癌」「肝胆道系上皮内癌」「膀胱静脈瘤」「門脈拡張」「脾周囲静脈瘤」「ヘモクロマトーシス形質」「高アンモニア血症クリーゼ」「門脈海綿状変化」「胆汁性腹水」「非経口栄養関連肝障害」「胆嚢軸捻転」「肝血管血拴症」「門脈線維症」「ストーマ静脈瘤」「周産期HBV感染」「肝アミロイドーシス」「門脈域の炎症」「進行性家族性肝内胆汁うっ滞」「潜在性肝性脳症」「特発性肝内門脈体循環静脈シャント」「肝肥大」「脂肪性肝炎」「偽性肝硬変」「門脈系異常」「チャイルド・ピュー・ターコットスコア異常」「チャイルド・ピュー・ターコットスコア減少」「ファーター膨大部の良性新生物」「C型肝炎コア抗体陽性」「肝ガス壊疽」「肝漿液腫」「脂肪肝-線維症」「非硬変性門脈圧亢進症」「バンチ症候群」「リソソーム酸リパーゼ欠損症」「末期肝疾患モデルスコア異常」「末期肝疾患モデルスコア増加」「慢性肝不全の急性増悪」「門脈脾静脈腸間膜静脈血拴症」「肝脾膿瘍」「肝機能検査値低下」「肝機能検査値上昇」「胆汁性消化不良」「肝胆道系の良性新生物」「後天性補体欠損症」「白色乳頭様所見」「肝静脈塞栓症」「免疫性肝炎」「門脈圧亢進性結腸疾患」「肝リンパ球浸潤」「肝胆道系嚢胞」「胆管血管瘻」「原発性胆汁性胆管炎」「肝ヘルニア」「同種免疫性肝炎」「鉄沈着再生肝結節」「後天性肝脳変性症」「肝胆道系処置合併症」「GRACILE 症候群」</p>
悪性黒色腫	HLT「皮膚黒色腫（眼球を除く）」
副腎不全	HLT「副腎皮質機能低下」

SMQ：標準検索式、HLT：高位語、HLGT：下層語、PT：基本語