

# ザイティガ<sup>®</sup>錠250mgに係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はヤンセンファーマ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

ザイティガ®錠 250 mg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ザイティガ®錠250 mg	有効成分	アピラテロン酢酸エステル
製造販売業者	ヤンセンファーマ株式会社	薬効分類	429
提出年月		令和元年8月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
高血圧, 低カリウム血症及び体液貯留/浮腫	3	肝機能障害患者での使用	14	該当なし	17
		悪性黒色腫	15		
肝毒性	6	副腎不全	16		
心臓障害	8				
骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折	10				
血小板減少	12				
横紋筋融解症	13				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における本剤投与時の有効性 (CRPC)	18	初回複合アンドロゲン遮断療法中に再燃した 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			18

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		19
追加の医薬品安全性監視活動		
特定使用成績調査 (長期使用) (CRPC)		20
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
特定使用成績調査 (長期使用) (CRPC)		22

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		23
追加のリスク最小化活動		
取り違え防止に関する資材の作成と提供		24
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		24

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

## 医薬品リスク管理計画書

令和元年 8 月 27 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都千代田区西神田三丁目 5 番 2 号

氏 名 : ヤンセンファーマ株式会社

代表取締役社長

クリストファー・フウリガン

印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2014年7月4日	薬効分類	429
再審査期間	① 8年(去勢抵抗性前立腺癌) ② 2018年2月16日 ~2022年7月3日(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)	承認番号	22600AMX00749000
国際誕生日	2011年4月28日		
販売名	ザイティガ®錠 250mg		
有効成分	アビラテロン酢酸エステル		
含量及び剤型	アビラテロン酢酸エステル 250mg を含むフィルムコーティング錠		
用法及び用量	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1,000mgを空腹時に経口投与する。		
効能又は効果	去勢抵抗性前立腺癌 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	2018年2月16日に「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・効果で承認事項一部変更承認を取得した。
--------	---

変更の履歴	
前回提出日：	2018年8月13日
変更内容の概要：	<p>① 「1.2 有効性に関する検討事項」の項にて、「初回複合アンドロゲン遮断療法中に再燃した 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」の「有効性に関する調査・試験の名称」及び「調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由」を更新した。</p> <p>② 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」から「初回 CAB 療法中に再燃した CRPC 患者に対する製造販売後臨床試験」を削除した。</p> <p>③ 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」から「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）」を削除した。</p> <p>④ 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」における「特定使用成績調査（長期使用）（CRPC）」の報告書作成予定日を更新した。</p> <p>⑤ 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」における「初回 CAB 療法中に再燃した CRPC 患者に対する製造販売後臨床試験」の実施状況及び報告書作成予定日を更新した。</p> <p>⑥ 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」における「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）」の実施状況及び報告書作成予定日を更新した。</p> <p>⑦ 「4. リスク最小化計画の概要」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の項の「取り違え防止に関する資材の作成と提供」について、資材を改訂した。</p>
変更理由：	<p>①②⑤ 「初回 CAB 療法中に再燃した CRPC 患者に対する製造販売後臨床試験」が終了したため</p> <p>③⑥ 「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）」が終了したため</p> <p>④ 「特定使用成績調査（長期使用）（CRPC）」の中間報告書を提出したため</p> <p>⑦ 「取り違え防止に関する資材の作成と提供」について、取り違い防止対策徹底のため、資材を改訂し、注意喚起を改めて実施することとしたため。</p>

# 1. 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>アビラテロンは 17<math>\alpha</math>-hydroxylase/C17,20-lyase（以下，CYP17）を選択的に阻害することにより，鉱質コルチコイドが増加することが知られており，高血圧，低カリウム血症及び体液貯留/浮腫は，鉱質コルチコイドの増加に起因して発現することが知られている。国内第Ⅱ相試験（JPN-201 試験，JPN-202 試験），海外第Ⅲ相試験（COU-AA-301 試験，COU-AA-302 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（PCR3011 試験）では鉱質コルチコイド過剰に伴う有害事象の発現を軽減するためにプレドニゾン又はプレドニゾンが併用されている。高血圧，低カリウム血症及び体液貯留/浮腫のそれぞれの発現状況は以下の1.～3.のとおりである。</p> <p>1. 高血圧</p> <p>去勢抵抗性前立腺癌（以下，CRPC（Castration-Resistant Prostate Cancer））：</p> <p>化学療法未治療の転移性 CRPC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（以下，201 試験）において，高血圧が有害事象として 4.2%（2/48 例）報告され，Grade3 以上の発現状況は Grade3 が 2.1%（1/48 例）であった。化学療法未治療の転移性 CRPC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（以下，302 試験）において，本剤群は 21.8%（118/542 例），プラセボ群は 13.1%（71/540 例）報告された。Grade3 以上の発現状況は，本剤群の Grade3 が 3.9%（21/542 例），プラセボ群の Grade3 が 3.0%（16/540 例）であった。</p> <p>ドセタキセルを含む化学療法既治療の転移性 CRPC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（以下，202 試験）において高血圧が有害事象として 4.3%（2/47 例）報告され，Grade3 以上の高血圧は認められなかった。ドセタキセルを含む化学療法既治療の転移性 CRPC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（以下，301 試験）において，本剤群は 11.1%（88/791 例），プラセボ群は 8.1%（32/394 例）報告された。Grade3 以上の発現状況は，本剤群の Grade3 が 1.3%（10/791 例），プラセボ群の Grade3 が 0.3%（1/394 例）であった。</p> <p>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：</p> <p>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国際共同第Ⅲ相試験（以下，PCR3011 試験）において，高血圧が有害事象として，本剤群は 38.5%（230/597 例），プラセボ群は 23.9%（144/602 例）報告された。Grade3 以上の発現状況は，本剤群の Grade3 が 20.9%（125/597 例），Grade4 が 0.2%（1/597 例），プラセボ群の Grade3 が 10.3%（62/602 例），Grade4 が 0.2%（1/602 例）であった。</p>

## 2. 低カリウム血症

### CRPC :

201 試験において低カリウム血症が有害事象として 12.5% (6/48 例) 報告され、Grade3 以上の低カリウム血症は認められなかった。302 試験において、本剤群は 16.6% (90/542 例)、プラセボ群は 12.6% (68/540 例) 報告された。Grade3 以上の発現状況は、本剤群の Grade3 が 2.0% (11/542 例)、Grade4 が 0.2% (1/542 例)、プラセボ群の Grade3 が 1.9% (10/540 例) であった。

202 試験において低カリウム血症が有害事象として 6.4% (3/47 例) 報告され、Grade3 以上の低カリウム血症は認められなかった。301 試験において、本剤群は 18.0% (142/791 例)、プラセボ群は 9.1% (36/394 例) 報告された。Grade3 以上の発現状況は、本剤群の Grade3 が 3.9% (31/791 例)、Grade4 が 0.5% (4/791 例)、プラセボ群の Grade3 が 0.8% (3/394 例) であった。

本剤の国内製造販売後において、重篤な低カリウム血症が 7 例報告され、うち死亡に至った症例が 1 例報告されている (2015 年 1 月 20 日時点)。

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 :

PCR3011 試験において、低カリウム血症が有害事象として、本剤群は 20.4% (122/597 例)、プラセボ群は 3.7% (22/602 例) 報告された。Grade3 以上の発現状況は、本剤群の Grade3 が 9.5% (57/597 例)、Grade4 が 0.8% (5/597 例)、プラセボ群の Grade3 が 1.2% (7/602 例)、Grade4 が 0.2% (1/602 例) であった。

## 3. 体液貯留/浮腫

### CRPC :

201 試験において、体液貯留/浮腫は有害事象として認められなかった。302 試験において、本剤群は 28.0% (152/542 例)、プラセボ群は 23.5% (127/540 例) 報告された。Grade3 以上の発現状況は、本剤群の Grade3 が 0.7% (4/542 例)、プラセボ群の Grade3 が 1.5% (8/540 例)、Grade4 が 0.2% (1/540 例) であった。

202 試験において、体液貯留/浮腫が有害事象として 4.3% (2/47 例) 報告され、Grade3 以上の体液貯留/浮腫は認められなかった。301 試験において、本剤群は 33.1% (262/791 例)、プラセボ群は 23.6% (93/394 例) 報告された。Grade3 以上の発現状況は、本剤群の Grade3 が 2.3% (18/791 例)、Grade4 が 0.1% (1/791 例)、プラセボ群の Grade3 が 1.0% (4/394 例)、Grade5 が 0.3% (1/394 例) であった。

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 :

PCR3011 試験において、体液貯留/浮腫が有害事象として、本剤群は 12.4% (74/597 例)、プラセボ群は 11.3% (68/602 例) 報告された。Grade3 以上の発現状況は、本剤群の Grade3 が 0.8% (5/597 例)、プラセボ群の Grade3 が 1.0% (6/602 例) であった。

以上より、高血圧及び低カリウム血症は、301 試験、302 試験及び PCR3011 試験の結果から、プラセボ群に比べ本剤群の発現率が高かった。体液貯留/浮腫は、301 試験及び 302 試験の結果から、プラセボ群に比べ本剤群の発現率がやや高かった。また、高血圧、低カリウム血症及び体液貯留/浮腫は、鉍質コルチコイドの増加に起因して発現することが知られていることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の安全性監視活動として、以下を実施する
  1. 特定使用成績調査（CRPC）（重点調査項目として設定）

**【選択理由】**

高血圧に関連する情報（例：血圧など）、低カリウム血症に関連する情報（例：血清カリウムなど）及び体液貯留/浮腫に関連する情報について、特定使用成績調査にて、重点調査項目として設定し、製造販売後の副作用発現状況をより詳細に把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に低カリウム血症、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「その他の副作用」の項に高血圧及び体液貯留/浮腫に関する注意事項を記載し、注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する
  - 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

**【選択理由】**

医療従事者に対し、確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促す。また、「低カリウム血症に関する適正使用のお知らせ」は、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、更なる注意喚起の徹底が必要と判断したため。

## 肝毒性

重要な特定されたリスクとした理由：

CRPC：

1. 201 試験において、肝毒性（肝機能検査値異常を含む）は有害事象として 41.7%（20/48 例）報告され、Grade3 以上の発現状況は Grade3 が 10.4%（5/48 例）であった。302 試験においては、本剤群は 16.6%（90/542 例）、プラセボ群は 8.1%（44/540 例）報告された。Grade3 以上の発現状況は本剤群の Grade3 が 5.9%（32/542 例）、Grade4 が 0.9%（5/542 例）、プラセボ群の Grade3 が 1.7%（9/540 例）、Grade4 が 0.2%（1/54 例）であった。202 試験において、肝毒性（肝機能検査値異常を含む）が有害事象として 21.3%（10/47 例）報告され、Grade3 以上の発現状況は Grade3 が 6.4%（3/47 例）であった。301 試験において、本剤群は 8.2%（65/791 例）、プラセボ群は 6.9%（27/394 例）報告された。Grade3 以上の発現状況は本剤群の Grade3 が 2.5%（20/791 例）、Grade4 が 0.3%（2/791 例）、プラセボ群の Grade3 が 1.8%（7/394 例）、Grade4 が 0.8%（3/394 例）、Grade5 が 0.3%（1/394 例）であった。
2. タキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する CRPC 患者を対象とした非盲検（非無作為化）早期アクセスプロトコール海外第Ⅲ相試験（以下、PCR3001 試験：2314 例）において、本薬との因果関係が否定できない、Hy's law に該当する症例が 2 例認められている。
3. 本剤の国内製造販売後において、「劇症肝炎」3 例、「急性肝不全」3 例及び「肝不全」1 例が報告され、うち死亡に至った症例が 3 例（「劇症肝炎」2 例、「肝不全」1 例）報告されている（2015 年 6 月 19 日時点）。

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：

PCR3011 試験において、肝毒性（肝機能検査値異常を含む）が有害事象として、本剤群は 22.4%（134/597 例）、プラセボ群は 18.1%（109/602 例）報告された。Grade3 以上の発現状況は本剤群の Grade3 が 7.7%（46/597 例）、Grade4 が 0.7%（4/597 例）、プラセボ群の Grade3 が 3.3%（20/602 例）であった。

301 試験、302 試験及び PCR3011 試験の結果から、肝毒性（肝機能検査値異常を含む）はプラセボ群に比べ本剤群の発現率が高かったこと、PCR3001 試験において Hy's law に該当する症例も認められていることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の安全性監視活動として、以下を実施する             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（CRPC）（重点調査項目として設定）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>肝毒性に関連する情報（例：血清トランスアミナーゼなど）について、特定使用成績調査にて、重点調査項目として設定し、製造販売後の副作用発現状況をより詳細に把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の副作用」の項に肝毒性に関する注意事項を記載し、注意喚起を行う。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対し、確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

## 心臓障害

重要な特定されたリスクとした理由：

**CRPC：**

201 試験において、心臓障害が有害事象として 4.2% (2/48 例) 報告され、Grade3 以上の心臓障害は認められなかった。302 試験において、本剤群は 19.9% (108/542 例)、プラセボ群は 17.6% (95/540 例) 報告された。Grade3 以上の発現状況は本剤群の Grade3 が 5.7% (31/542 例)、Grade4 が 0.4% (2/542 例)、プラセボ群の Grade3 が 3.0% (16/540 例)、Grade4 が 0.6% (3/540 例)、Grade5 が 0.4% (2/540 例) であった。

202 試験において、心臓障害が有害事象として 2.1% (1/47 例) 報告され、Grade3 以上の心臓障害は認められなかった。301 試験において、本剤群は 18.6% (147/791 例)、プラセボ群は 15.2% (60/394 例) 報告された。Grade3 以上の発現状況は本剤群の Grade3 が 4.3% (34/791 例)、Grade4 及び Grade5 が 1.3% (10/791 例)、プラセボ群の Grade3 が 1.5% (6/394 例)、Grade4 が 0.8% (3/394 例)、Grade5 が 1.3% (5/394 例) であった。

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：

PCR3011 試験において、心臓障害が有害事象として、本剤群は 12.4% (74/597 例)、プラセボ群は 7.8% (47/602 例) 報告された。Grade3 以上の発現状況は本剤群の Grade3 が 2.5% (15/597 例)、Grade4 が 0.8% (5/597 例)、Grade5 が 2.0% (12/597 例)、プラセボ群の Grade3 が 1.0% (6/602 例)、Grade5 が 1.5% (9/602 例) であった。

301試験、302試験及びPCR3011試験の結果から、心臓障害はプラセボ群に比べ本剤群の発現率が高かった。また、本剤はアンドロゲンの生合成を阻害する薬理作用から心疾患のリスクが高くなる可能性が考えられる。さらに、GnRH アナログ製剤（抗アンドロゲンの有無にかかわらず）または両側精巣摘除によるアンドロゲン除去療法と心臓病（心筋梗塞と死亡率を含む）の発病率の上昇との関係も示唆されている（Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al.. Circulation. 2010;121(6):833-40）。以上より、心臓障害を重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

### 【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の安全性監視活動として、以下を実施する
  1. 特定使用成績調査（CRPC）（重点調査項目として設定）

### 【選択理由】

心臓障害に関連する情報（例：心臓障害に関する臨床経過、心血管疾患の既往歴など）について、特定使用成績調査にて、重点調査項目として設定し、製造販売後の副作用発現状況をより詳細に把握する。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「慎重投与」，「重大な副作用」，「その他の副作用」の項に心臓障害に関する注意事項を記載し，注意喚起を行う。</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対し，確実な情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。</p>
--	--

## 骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折

重要な特定されたリスクとした理由：

CRPC：

201 試験において、骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折が有害事象として 4.2% (2/48 例) 報告され、Grade3 以上の骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折は認められなかった。302 試験において、本剤群は 9.4% (51/542 例)、プラセボ群は 8.5% (46/540 例) 報告された。Grade3 以上の発現状況は本剤群の Grade3 が 1.5% (8/542 例)、Grade4 が 0.4% (2/542 例)、プラセボ群の Grade3 が 0.9% (5/540 例)、Grade4 が 0.2% (1/540 例) であった。

202 試験において、骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折が有害事象として 4.3% (2/47 例) 報告され、Grade3 以上の骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折は認められなかった。301 試験において、本剤群は 7.6% (60/791 例)、プラセボ群は 3.3% (13/394 例) 報告された。Grade3 以上の発現状況は本剤群の Grade3 で 1.6% (13/791 例)、Grade4 で 0.4% (3/791 例)、プラセボ群の Grade3 が 0.5% (2/394 例) であった。

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：

PCR3011 試験において、骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折が有害事象として、本剤群は 5.4% (32/597 例)、プラセボ群は 4.2% (25/602 例) 報告された。Grade3 以上の発現状況は本剤群の Grade3 が 1.2% (7/597 例)、プラセボ群の Grade3 が 2.2% (13/602 例)、Grade4 が 0.2% (1/602 例) であった。

301 試験、302 試験及び PCR3011 試験の結果から、骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折はプラセボ群に比べ本剤群の発現率がやや高かった。また、長期のアンドロゲン除去療法中の骨密度の減少やアンドロゲン除去療法患者の骨折の増加などが報告されており、本剤の薬理作用であるアンドロゲンの生合成阻害により、骨密度の減少や骨折が増加する可能性がある。以上より、骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折を重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の安全性監視活動として、以下を実施する
  1. 特定使用成績調査 (CRPC) (重点調査項目として設定)

【選択理由】

骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折の情報 (例：骨粗鬆症及び骨折に関する臨床経過、病歴など) について、特定使用成績調査にて、重点調査項目として設定し、製造販売後の副作用発現状況をより詳細に把握する。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常のリスク最小化活動として、「その他の副作用」の項に骨折を記載し、注意喚起を行う。</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対し、確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
--	---

## 血小板減少

重要な特定されたリスクとした理由：

**CRPC：**

本剤の製造販売後において、重篤な血小板減少関連事象が14例報告されている（2015年1月20日時点）。

国内製造販売後において、本剤との関連性が否定できない重篤な血小板減少関連事象を集積していることから、血小板減少を重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の安全性監視活動として、以下を実施する
  1. 特定使用成績調査（CRPC）

**【選択理由】**

製造販売後の発現状況を把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常のリスク最小化活動として、「重大な副作用」の項に血小板減少を記載し、注意喚起を行う。

**【選択理由】**

医療従事者に対し、確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

## 横紋筋融解症

重要な特定されたリスクとした理由：

**CRPC：**

本剤の海外製造販売後において、重篤な横紋筋融解症が複数例報告されている（2014年10月時点）。

海外製造販売後において、本剤との関連性が否定できない横紋筋融解症を集積していることから、横紋筋融解症を重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の安全性監視活動として、以下を実施する
  1. 特定使用成績調査（CRPC）

**【選択理由】**

製造販売後の発現状況を把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常のリスク最小化活動として、「重大な副作用」の項に横紋筋融解症を記載し、注意喚起を行う。

**【選択理由】**

医療従事者に対し、確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

## 重要な潜在的リスク

### 肝機能障害患者での使用

重要な潜在的リスクとした理由：

海外第 I 相薬物動態試験 COU-AA-011 試験（以下、011 試験）では軽度又は中等度、海外第 I 相薬物動態試験（以下、PCR1004 試験）では重度の肝機能障害被験者を組み入れ、肝機能障害を有する被験者へ本剤の影響を評価した。その結果、011 試験では、血漿中アビラテロンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{\infty}$  の幾何平均値は正常肝機能被験者と比較してそれぞれ 2.74 及び 3.62 倍高値を示した。PCR1004 試験では、血漿中アビラテロンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  は正常肝機能被験者と比較してそれぞれ 3.58 及び 7.56 倍増加した。

肝機能障害を有する患者への投与については、011 試験及び PCR1004 試験で肝機能障害の程度に関わらず、本剤の血漿中濃度が増加することが報告されている。臨床において曝露量の増加に伴って有害事象が発現することも懸念されるため、重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の安全性監視活動として、以下を実施する
  1. 特定使用成績調査（CRPC）（重点調査項目として設定）

#### 【選択理由】

特定使用成績調査にて、重点調査項目として設定し、製造販売後の肝機能障害患者での使用における副作用発現状況をより詳細に把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として添付文書の「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の副作用」の項に肝機能患者での使用に関する注意事項を記載し、注意喚起を行う。

#### 【選択理由】

医療従事者に対し、確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

## 悪性黒色腫

重要な潜在的リスクとした理由：

**CRPC：**

201 試験において、悪性黒色腫は有害事象として認められなかった。302 試験において、本剤群は 0.7% (4/542 例) 報告され、Grade3 以上の悪性黒色腫は Grade3 が 0.2% (1/542 例) であった。プラセボ群に悪性黒色腫は認められなかった。

202 試験において、悪性黒色腫は有害事象として認められなかった。301 試験において、本剤群は 0.4% (3/791 例) 報告され、Grade3 以上の悪性黒色腫は認められなかった。プラセボ群に悪性黒色腫は認められなかった。

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：

PCR3011 試験において、悪性黒色腫が有害事象として、本剤群は 0.3% (2/597 例) 報告され、Grade3 以上の発現状況は Grade3 が 0.2% (1/597 例) であった。プラセボ群に悪性黒色腫は有害事象として認められなかった。

以上のとおり、201 試験及び 202 試験で悪性黒色腫は認められていない。301 試験、302 試験及び PCR3011 試験における発現率も低く、本剤との因果関係が否定されている症例も含まれているが、プラセボ群にて認められていないこと及び重篤な有害事象の報告も認められていることから重要な潜在的リスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

**【選択理由】**

悪性黒色腫に関連する情報を迅速に収集し、添付文書を適切に改訂するなど、医療従事者及び患者に注意喚起するために必要な安全対策を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 該当なし

**【選択理由】**

通常のリスク最小化活動である添付文書への記載は、本剤との因果関係が否定されている症例も含まれており、本剤と悪性黒色腫の関連性が明確でないことから、現時点では行わない。今後の医薬品安全性監視活動で得られた情報をもとに検討を行う。

## 副腎不全

重要な潜在的リスクとした理由：

**CRPC：**

201 試験において、副腎不全は有害事象として認められなかった。302 試験において、副腎不全として本剤群は 0.4% (2/542 例)，プラセボ群は 0.6% (3/540 例) 報告された。Grade3 以上の副腎不全は本剤群で認められず、プラセボ群で 0.24% (1/540 例) 報告された。

202 試験において、副腎不全は有害事象として認められなかった。301 試験において、副腎不全として本剤群は 0.5% (4/791 例) 報告され、Grade3 以上の発現状況は 0.3% (2/791 例) であった。プラセボ群に副腎不全は認められなかった。

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：

PCR3011 試験において、副腎不全は有害事象として認められなかった。

以上のとおり、201 試験、202 試験及び PCR3011 試験で副腎不全は認められていない。301 試験及び 302 試験における発現率も低く、本剤との因果関係が否定されている症例も含まれているが、Grade3 以上の報告も認められている。副腎不全の原因として、ステロイドの長期投与が急に中断された場合、外傷、感染症などのストレスが加わった場合などが知られているが、本剤の治療はステロイドの併用下で実施することから重要な潜在的リスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

**【選択理由】**

副腎不全に関連する情報を迅速に収集し、添付文書を適切に改訂するなど、医療従事者及び患者に注意喚起するために必要な安全対策を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常のリスク最小化活動として、「その他の副作用」の項に副腎不全を記載し、注意喚起を行う。

**【選択理由】**

医療従事者に対し、確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報
---------

該当なし
------

## 1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における本剤投与時の有効性（CRPC）	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は長期使用が想定されるが，国内における長期使用での有効性に関する情報は十分得られていないため，長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： ・ ザイティガ錠 250 mg 特定使用成績調査（長期使用）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」における「追加の医薬品安全性監視活動」の項の「特定使用成績調査（長期使用）（CRPC）」を参照。</p>
初回複合アンドロゲン遮断療法中に再燃した 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	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 初回複合アンドロゲン遮断療法（以下，CAB 療法）への反応性が不良な患者の治療選択肢が限られている現状を鑑み，既存の抗アンドロゲン剤とは異なる新規作用機序※を有する本剤の有効性をプロスペクティブに評価する。</p> <p>※CYP17 酵素活性を阻害：精巣，副腎並びに前立腺等，全てのアンドロゲン産生臓器が標的</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： <u>該当なし</u></p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： <u>該当なし</u></p>

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

### 通常 of 医薬品安全性監視活動

通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要 :

自発報告, 臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象 of 評価, 文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討及び実行。

追加の医薬品安全性監視活動

特定使用成績調査（長期使用）（CRPC）

【安全性検討事項】

「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」，「肝機能障害患者での使用」，「血小板減少」，「横紋筋融解症」

【目的】

去勢抵抗性前立腺癌の患者を対象に，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。

【実施計画案】

実施期間：調査実施期間は販売開始より4年6カ月（登録期間は販売開始より2年）

目標症例数：420例（登録症例数として）

実施方法：中央登録方式で実施する。観察期間は12カ月（52週）とし，12カ月以降本剤投与開始日を基点として最長24カ月（104週）を追跡調査期間とする。但し，各期間終了までに登録症例の転院・死亡等により観察が不可となった場合，観察が不可となった時点までを観察期間若しくは追跡調査期間とする。

重点調査項目：「高血圧，低カリウム血症及び体液貯留/浮腫の発現状況」，「肝毒性」，「心臓障害」，「骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折」，「肝機能障害患者での使用」

【実施計画の根拠】

観察期間：本剤は長期使用が想定されるが，国内における長期使用での安全性及び有効性に関する情報は十分得られていないため，長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。

本剤の製造販売後における投与期間及び重点調査項目として設定する事象の発現時期を考慮し，観察期間を12カ月（52週）とする。また，301試験及び302試験における全生存期間を踏まえ，追跡調査期間は，本剤投与開始日を基点として24カ月（104週）とする。

調査期間：登録期間を2年，最終登録症例の追跡調査期間を2年，調査票回収及び症例固定までの期間6カ月間を考慮し，調査期間は販売開始より4年6カ月とする。

目標症例数：201試験及び202試験における本調査の重点調査項目に該当する事象の発現状況を考慮し，解析対象症例数を300例と設定した。本剤投与開始後12カ月時点で観察不可となる症例の割合を考慮し，且つ，化学療法歴が無い症例と化学療法歴が有る症例を偏りなく150例ずつ収集することが可能となる様，目標症例数を420例（登録症例として）と設定する。

重点調査項目の設定根拠：

- ・ 高血圧，低カリウム血症及び体液貯留/浮腫：海外第Ⅲ相試験の結果から，高血圧，低カリウム血症及び体液貯留/浮腫のいずれもプラセボ群に比べ本剤群の発現率が高かった。また，本剤は17 $\alpha$ -hydroxylase/C17,20-lyaseを選択的に阻害することにより，鉍質コルチコイドが増加することが知られており，高血圧，低カリウム血症及

び体液貯留/浮腫は、鉍質コルチコイドの増加に起因して発現することが知られているため。

- ・ 肝毒性：海外第Ⅲ相試験の結果から、肝毒性（肝機能検査値異常を含む）はプラセボ群に比べ本剤群の発現率が高かった。また、海外第Ⅲ相試験において Hy's law に該当する症例も認められているため。
- ・ 心臓障害：海外第Ⅲ相試験の結果から、心臓障害はプラセボ群に比べ本剤群の発現率がやや高かった。また、本剤はアンドロゲンの生合成を阻害する薬理作用から心疾患のリスクが高くなる可能性があるため。
- ・ 骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折：海外第Ⅲ相試験の結果から、骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折はプラセボ群に比べ本剤群の発現率がやや高かった。また、長期のアンドロゲン除去療法中の骨密度の減少やアンドロゲン除去療法患者の骨折の増加などが報告されており、本剤の薬理作用であるアンドロゲンの生合成阻害による骨密度の減少や骨折が増加する可能性があるため。
- ・ 肝機能障害患者での使用：海外臨床試験において肝機能障害を有する被験者へ本剤の影響を評価し、肝機能障害の程度に関わらず本剤の血漿中濃度が増加することが報告された。また、臨床において本剤の曝露量の増加に伴い副作用が発現することも懸念されるため。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

販売開始より 2 年後に中間解析を行い、販売開始より 5 年後に最終解析を行う。「安全性定期報告時」に定期的に安全性の検討を行い、再審査申請時に再審査期間の安全性情報について包括的な検討を行う。

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

- ・ 重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスクに関する収集情報を検討し、安全性監視活動及びリスク最小化活動の改訂の要否を検討する
- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含め、本調査の計画内容の変更要否について検討する
- ・ 新たな安全性検討事項に対する安全性監視活動及びリスク最小化活動の策定要否について検討する

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（長期使用）（CRPC）	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」の項の「特定使用成績調査（長期使用）（CRPC）」を参照。

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要：添付文書による情報提供。

## 追加のリスク最小化活動

### 取り違え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え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。

#### 【具体的な方法】

- ・ 本剤（ザイティガ錠）とザルティア錠の取り違え防止のため、両剤の「外観写真」と「一般名、販売名、効能・効果、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え防止の注意と資材の活用を依頼する。

#### 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

販売開始後半年毎に資材配付状況と取り違え等の医療事故の報告推移を確認し、リスク最小化策の改訂の要否を検討する。医療事故の報告推移の増加が認められる可能性がある場合は臨時で検討を行う。本検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。  
報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

### 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

#### 【安全性検討事項】

低カリウム血症

#### 【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。

#### 【具体的な方法】

- ・ 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。
- ・ 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。

#### 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

市販直後調査終了時及び安全性定期報告時に低カリウム血症の発現状況を確認し、リスク最小化策の改訂の要否を検討する。報告推移の増加が認められる可能性がある場合は臨時で検討を行う。本検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。  
報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動
自発報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象の評価，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行。

追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施 状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査（CRPC）	該当せず	販売開始より6カ月後	終了	作成済（平成27年4月提出）
特定使用成績調査（長期使用）（CRPC）	420例	<ul style="list-style-type: none"> <li>販売開始より2年後（中間解析の実施）</li> <li>販売開始より5年後（最終解析の実施）</li> <li>安全性定期報告時</li> </ul>	実施中	<ul style="list-style-type: none"> <li>中間解析：<u>作成済（令和元年7月提出）</u></li> <li>最終解析：販売開始より5年後</li> </ul>
化学療法未治療の転移性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（201試験）	承認時に本剤を継続投与している12例	<ul style="list-style-type: none"> <li>販売開始より1年後</li> <li>安全性定期報告時</li> </ul>	終了	作成済（平成27年7月提出）
ドセタキセルを含む化学療法既治療の転移性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（202試験）	承認時に本剤を継続投与している6例	<ul style="list-style-type: none"> <li>販売開始より1年後</li> <li>安全性定期報告時</li> </ul>	終了	作成済（平成27年7月提出）
化学療法未治療の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（102試験）	承認時に本剤を継続投与している6例	<ul style="list-style-type: none"> <li>販売開始より1年後</li> <li>安全性定期報告時</li> </ul>	終了	作成済（平成27年7月提出）
初回CAB療法中に再燃したCRPC患者に対する製造販売後臨床試験	54例	<ul style="list-style-type: none"> <li>販売開始より4年後</li> <li>安全性定期報告時</li> </ul>	終了	<u>作成済（令和元年7月提出）</u>
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）	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時に本剤を継続投与している症例	<ul style="list-style-type: none"> <li>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より半年後（最終解析の実施）</li> <li>安全性定期報告時</li> </ul>	終了	<u>作成済（令和元年7月提出）</u>

## 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施 状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査（長期使用）（CRPC）	420 例	・販売開始より 5 年後 （最終解析の実施） ・安全性定期報告時	実施中	販売開始より 5 年後
化学療法未治療の転移性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（201 試験）	承認時に本剤を継続投与している 12 例	・販売開始より 1 年後 ・安全性定期報告時	終了	作成済（平成 27 年 7 月提出）
ドセタキセルを含む化学療法既治療の転移性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（202 試験）	承認時に本剤を継続投与している 6 例	・販売開始より 1 年後 ・安全性定期報告時	終了	作成済（平成 27 年 7 月提出）
化学療法未治療の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（102 試験）	承認時に本剤を継続投与している 6 例	・販売開始より 1 年後 ・安全性定期報告時	終了	作成済（平成 27 年 7 月提出）
初回 CAB 療法中に再燃した CRPC 患者に対する製造販売後臨床試験	54 例	・販売開始より 4 年後 ・安全性定期報告時	終了	作成済（令和元年 7 月提出）

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査（CRPC）	・販売開始より6カ月後	終了
取り違え防止に関する資材の 作成と提供	・販売開始より6カ月毎	実施中
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	・安全性定期報告時	実施中