

## 審議結果報告書

平成 26 年 5 月 16 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ザイティガ錠250mg  
[一 般 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  
[申請年月日] 平成 25 年 7 月 26 日

### [審 議 結 果]

平成 26 年 4 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。  
この訂正による審査結果の変更はない。

### 記

頁	行	訂正後	訂正前
28	上 4	空腹時投与では投与 4 時間後(投与法 A) 及び、 <u>食事 1 時間前(投与法 B)</u> 投与では投与 1 時間後及び投与 4 時間後 (投与法 B)、食事の 2 時間後投与では投与 2 時間前及び投与 4 時間後 (投与法 C) 又は投与 2 時間前及び投与 2 時間後 (投与法 D)	空腹時 (投与法 A) 及び食事 1 時間前 (投与法 B) 投与では投与 4 時間後、食事の 2 時間後投与では投与 4 時間後 (投与法 C) 又は 2 時間後 (投与法 D)
50	下 4	<u>偽陽性率も高い読影者によって判定結果が異なる可能性がある</u>	偽陽性率も高い

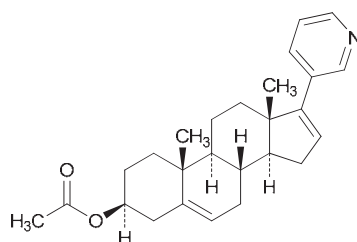
## 審査報告書

平成 26 年 4 月 21 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]	ザイティガ錠 250mg
[一 般 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
[申請年月日]	平成 25 年 7 月 26 日
[剤形・含量]	1 錠中にアビラテロン酢酸エステル 250mg を含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式：C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>

分子量：391.55

化学名：

(日本名) 酢酸17-(ピリジン-3-イル)アンドロスタ-5,16-ジエン-3β-イル

(英 名) 17-(Pyridin-3-yl)androsta-5,16-dien-3β-yl acetate

[特 記 事 項]	優先審査(平成 25 年 9 月 10 日付け薬食審査発 0910 第 16 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第五部

## 審査結果

平成26年4月21日

[販 売 名]            ザイティガ錠 250mg  
[一 般 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  
[申請年月日]        平成 25 年 7 月 26 日

### [審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の去勢抵抗性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。なお、高血圧・低カリウム血症・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等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]            去勢抵抗性前立腺癌  
[用法・用量]            プレドニゾロ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。

## 審査報告 (1)

平成 26 年 2 月 28 日

### I. 申請品目

[販売名]	ザイティガ錠 250mg
[一般名]	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
[申請年月日]	平成 25 年 7 月 26 日
[剤形・含量]	1 錠中にアビラテロン酢酸エステル 250mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	前立腺癌
[申請時用法・用量]	プレドニゾンとの併用において、通常、成人にアビラテロン酢酸エステルとして 1,000mg を、食事の 1 時間以上前かつ食後 2 時間以降に 1 日 1 回経口投与する。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本承認申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

##### (1) 申請品目の概要

アビラテロン酢酸エステル（以下、「本薬」）は、英国 Institute of Cancer Research で創製された、アンドロゲン合成を阻害する低分子化合物である。本薬は、活性体であるアビラテロンに加水分解された後、アンドロゲン合成酵素の一つである  $17\alpha$ -hydroxylase/C<sub>17,20</sub>-lyase (CYP17) を阻害することによりアンドロゲン合成を阻害し、アンドロゲンによるアンドロゲン受容体（以下、「AR」）の活性化を抑制することで、AR を介したシグナル伝達を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

##### (2) 開発の経緯等

海外において、米国 Cougar Biotechnology 社により、2005 年 11 月から、化学療法歴のない去勢抵抗性の前立腺癌（以下、「CRPC」）患者を対象とした第 I / II 相試験（COU-AA-001 試験）が実施された。また、2008 年 5 月から、ドセタキセル水和物（以下、「DTX」）による化学療法歴を有する CRPC 患者を対象とした第 III 相試験（COU-AA-301 試験、以下、「301 試験」）が実施され、2009 年 4 月から、化学療法歴のない CRPC 患者を対象とした第 III 相試験（COU-AA-302 試験、以下、「302 試験」）が実施された。

301 試験を主要な試験成績として、米国及び EU では、2010 年 12 月に本薬の製造販売承認申請が行われ、米国では 2011 年 4 月に「ZYTIGA is a CYP17 inhibitor indicated for use in combination with prednisone for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have received prior chemotherapy containing docetaxel.」、EU では 2011 年 9 月に「Zytiga is indicated with prednisone or prednisolone for the treatment of metastatic castration resistant prostate cancer in adult men whose disease has progressed on or after a docetaxel-based chemotherapy regimen.」を効能・効果として承認された。

その後、302 試験を主要な試験成績として、2012 年 6 月に本薬の製造販売承認申請が行われ、米国では 2012 年 12 月に「ZYTIGA is a CYP17 inhibitor indicated in combination with prednisone for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer.」、EU では 2013 年 1 月に「ZYTIGA is indicated with prednisone or prednisolone for the treatment of metastatic castration resistant prostate cancer in adult men who are asymptomatic or mildly symptomatic after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated」を効能・効果として承認された。

なお、2014年1月時点において、前立腺癌に関する効能・効果にて、本薬は87の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、2010年6月から、化学療法歴のないCRPC患者を対象とした第Ⅰ相試験（JPN-102試験）が実施され、その後、2012年6月から化学療法歴のないCRPC患者を対象とした第Ⅱ相試験（JPN-201試験）及びDTXによる化学療法歴を有するCRPC患者を対象とした第Ⅱ相試験（JPN-202試験）が実施された。

今般、301試験及び302試験を主要な試験成績として、本薬の製造販売承認申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

##### 1) 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、比旋光度、酸解離定数、分配係数及び結晶多形について検討されている。原薬の結晶多形として、4種類の結晶形が確認されているが、実生産における製造方法では[ ]のみ生成すること及び安定性試験においても[ ]として存在することが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（<sup>1</sup>H-及び<sup>13</sup>C-NMR）及び単結晶X線構造解析により確認されている。

##### 2) 製造方法

原薬は[ ]を出発物質として合成される。

クオリティ・バイ・デザイン（以下、「QbD」）の手法が利用され、主に以下の検討がなされている。

- 重要品質特性として、[ ]の[ ]、[ ]、[ ]、[ ]（[ ]、[ ]、[ ]、[ ]及び[ ]）、[ ]、[ ]及び[ ]を特定。
- 重要品質特性に影響を与える製造工程の特定及び管理戦略の構築。

重要工程として、製法1\*では、[ ]及び[ ]を行う工程、[ ]の[ ]工程、[ ]工程並びに[ ]工程が、製法2\*では、[ ]工程（[ ]の[ ]）、[ ]の[ ]工程、[ ]工程（[ ]の[ ]）及び[ ]工程が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として、製法1では、[ ]及び[ ]が、製法2では、[ ]が管理されている。

\*：製法1及び製法2の主な相違点は、[ ]が異なる点である。

##### 3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（重金属、[ ]、[ ]、類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー））、水分、強熱残分、粒度分布及び定量法（HPLC）が設定されている。

##### 4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

### 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 8 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン 袋 (二重)	24 カ月
加速試験	実生産スケール 8 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、長期保存試験のデータに基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレン容器、カードボードドラム又は同等の二次容器で室温保存するとき、■カ月と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

## (2) 製剤

### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 250mg を含有する即放性の素錠である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及び軽質無水ケイ酸が添加剤として含まれる。

### 2) 製造方法

製剤は、予備混合工程、■■■■工程、■■■■工程、■■■■工程、■■■■工程、混合工程、最終混合工程、打錠工程及び包装工程により製造される。重要工程は、■■■■工程、■■■■工程及び■■■■工程とされ■■■■工程及び■■■■工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法が利用され、主に以下の検討がなされている。

- 重要品質特性として、■■■■の■■■■、■■■■、■■■■、■■■■、■■■■ (■■■■) 及び■■■■を特定。
- 重要品質特性に影響を与える製造工程の特定及び管理戦略の構築。

### 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR)、純度試験 (分解生成物 (HPLC))、製剤均一性 (質量偏差試験)、溶出性 (HPLC) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

### 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

### 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール : 3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	36 カ月
	実生産スケール : 4 ロット			PTP 包装 +アルミニウム袋	12 カ月
加速試験	実生産スケール : 3 ロット	40℃	75%RH	PTP 包装	6 カ月
	実生産スケール : 4 ロット			PTP 包装 +アルミニウム袋	6 カ月

長期保存試験の結果、①分解生成物量の経時増加が認められたこと、及び②これまでに得られている安定性試験成績が限られたロット数の成績であることを踏まえ、製剤の有効期間は、PTP (ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレンラミネートフィルム及びアルミニウム箔) に包装し、アルミニウム袋 (アルミニウム/ポリエチレンラミネートフィルム) で遮光し室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、現在実施中の長期保存試験 (PTP 包装+アルミニウム袋) は■カ月まで継続予定である。

### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

#### 製剤均一性試験として質量偏差試験を設定することについて

申請者は、製剤中の原薬含量が 250mg であり、製剤中の有効成分の割合が質量比で 25% 以上であることから、製剤均一性を評価する試験として、含量均一性試験ではなく質量偏差試験を設定した旨を説明している。機構は、①混合均一性に影響を及ぼし得る製造工程パラメータ及び当該パラメータの変動による混合均一性への影響、並びに②製剤質量と製剤中の原薬含量との関係を踏まえた上で、質量偏差試験を設定することの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①について、製造時の最終混合末における混合均一性に影響を及ぼすと考えられるパラメータは、**■**及び**■**である。当該パラメータの許容範囲について検討し、特定された許容範囲内で管理することにより、混合均一性が担保されることを確認している。また、当該パラメータについては、承認申請書に記載しており、適切に管理を行うこととしている。

②について、目標値に対して**■**、**■**、**■**、**■**及び**■**%の質量となるよう製造した製剤（**■**ロット、各質量につき**■**錠）中の原薬含量を測定し、製剤質量と製剤中の原薬含量との関係について検討した。その結果、製剤質量の目標値に対する比（以下、「製剤質量 (%)」）と製剤中の原薬含量の目標値に対する比（以下、「原薬含量 (%)」）には相関が認められ、製剤質量 (%) と原薬含量 (%) の差は一定の範囲内であった。

以上より、質量偏差試験において、製剤均一性を適切に評価することは可能と考える。

機構は、申請者の説明を踏まえ、製剤均一性試験として質量偏差試験を設定することは受け入れ可能と判断した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) アビラテロン酢酸エステル及びアビラテロンの薬理学的特性（すべて参考資料）

アンドロゲン合成酵素の一つである17 $\alpha$ -hydroxylase/C<sub>17,20</sub>-lyase（以下、「CYP17」）の活性及びアンドロゲンの合成に対するアビラテロン酢酸エステル（以下、「本薬」）並びにアビラテロンの作用について、以下の報告がなされている。

- ヒト精巣ミクロソーム画分（J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 84: 555-62、J Med Chem 1995; 38: 2463-71、J Med Chem 1998; 41: 5375-81 等）及びラット精巣ミクロソーム画分（J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 84: 555-62）において、本薬及びアビラテロンにより CYP17 の活性が阻害された。
- ラット及びマウスにおいて、本薬により、血漿中テストステロンの濃度が低下した（J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 84: 555-62、J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 84: 537-42、J Steroid Biochem Mol Biol 1994; 50: 267-73）。また、去勢抵抗性前立腺癌（以下、「CRPC」）患者由来の腫瘍組織片を皮下移植した去勢重症複合免疫不全（以下、「SCID」）マウスにおいて、本薬により、腫瘍組織内のテストステロン量及びジヒドロテストステロン量が低下した（Clin Cancer Res 2011; 17: 5913-25）。

##### 2) ステロイドの産生に対するアビラテロン及び本薬の代謝物の作用（報告書 **■**001）

ヒト副腎皮質腫瘍由来NCI-H295R細胞株を用いて、各種ステロイド（アンドロステンジオン、テストステロン、コルチゾール及びアルドステロン）の産生に対するアビラテロン並び



に本薬の主要代謝物であるO-硫酸抱合体（以下、「M45」）及びN-オキシド硫酸抱合体（以下、「M31」）の阻害作用が検討された。なお、陽性対照として、非選択的なシトクロムP450（以下、「CYP」）阻害剤であるケトコナゾールが用いられた。

その結果、アビラテロン、M45及びM31により、アンドロステンジオン、テストステロン及びコルチゾールの産生が濃度依存的に阻害され、IC<sub>50</sub>値は下表のとおりであった。一方、アルドステロンについては、低濃度のアビラテロン（3.1～10nmol/L）、M45（312～10,000nmol/L）及びM31（10～10,000nmol/L）により、産生量が増加した。

ステロイドの産生に対するアビラテロン、M45及びM31の作用

試験薬	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)			
	アンドロステンジオン <sup>a</sup>	テストステロン <sup>b</sup>	コルチゾール <sup>c</sup>	アルドステロン <sup>c</sup>
アビラテロン	3.1未満	3.1未満	3.0	2,700
M45	850	730	2,800	NA
M31	1,300	2,900	6,200	NA
ケトコナゾール	130	87	110	170

n=1、NA：該当なし、a：酵素結合免疫吸着測定法、b：発光免疫測定法、c：酵素免疫測定法

### 3) CRPC患者由来の腫瘍組織片を皮下移植した去勢SCIDマウスにおける腫瘍増殖抑制作用 (Clin Cancer Res 2011; 17: 5913-25 [参考資料])

CRPC 患者由来の腫瘍組織片（LuCaP23CR 及び LuCaP35CR）を皮下移植した去勢 SCID マウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植した腫瘍体積が約 250～300mm<sup>3</sup>に到達した時点で無作為化割り付けされた後、本薬が 0.5mmol/kg/日 で 21 日間連日腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。なお、対照として溶媒が使用された。

その結果、いずれの去勢 SCID マウスにおいても、溶媒群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖の抑制、及び無増悪生存期間の延長が認められた。

上記 1)～3) の結果より、本薬は、アンドロゲン合成酵素の一つである CYP17 を阻害することによりアンドロゲンの合成を阻害し、アンドロゲンによるアンドロゲン受容体（以下、「AR」）の活性化を抑制することで、CRPC 患者由来の腫瘍組織片を移植したマウスにおいて腫瘍増殖を抑制した、と申請者は説明している。

#### (2) 副次的薬理試験（報告書 study No. 8655156、 study No. 8655175）

各種核内受容体（糖質コルチコイド受容体、エストロゲン受容体 α 及び β、プロゲステロン受容体並びに AR）と <sup>3</sup>H 又は蛍光標識したリガンドとの結合に対するアビラテロン並びに M45 及び M31 の阻害作用が *in vitro* リガンド置換試験により検討された。その結果、アビラテロン及び M45 は、プロゲステロン受容体とリガンドとの結合を濃度依存的に阻害し、IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 230 及び 400nmol/L であった（いずれも n=3）。一方、糖質コルチコイド受容体、エストロゲン受容体 α 及び β 並びに AR に対する阻害作用は認められなかった（いずれも n=4）。

プロゲステロン受容体に対するアビラテロン及び M45 のアゴニスト作用及びアンタゴニスト作用が、核内受容体とコアクチベーターとの会合を利用した試験法により検討された。その結果、アビラテロン及び M45 による当該作用は認められなかった（いずれも n=3）。

#### (3) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系に及ぼす影響（報告書 TOX9587）

ラット（雄5例/群）に、本薬（40及び400mg/kg）が単回経口投与され、一般症状及び行動に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬40及び400mg/kg投与により軽度の警戒性の低下及び耳介反射の減少が認められた。また、本薬400mg/kg投与により逃避行動の軽度の亢進が確認された。



他の一般症状及び行動等に対する本薬の影響は認められなかったことから、本薬投与により認められた所見は、臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

## 2) 心血管系に及ぼす影響

### i) hERG 電流に及ぼす影響 (報告書 ██████████ study No.071018.DPC)

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (以下、「hERG」) を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、本薬 (1.3、3、10 及び 27 $\mu$ mol/L) 及び アビラテロン (10 及び 27 $\mu$ mol/L) の hERG カリウム電流に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬は、hERG カリウム電流を濃度依存的に阻害し、IC<sub>50</sub> 値は 12.2 $\mu$ mol/L であった (1.3、3 及び 10 $\mu$ mol/L ; n=3、27 $\mu$ mol/L ; n=4)。また、アビラテロンは、27 $\mu$ mol/L において、hERG カリウム電流を 5.7 $\pm$ 0.2% (平均値 $\pm$ 標準偏差、n=3) 阻害した。

本薬は、生体内において速やかにアビラテロンに変換されること等から、hERG カリウム電流にほとんど影響しない、と申請者は説明している。

### ii) 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (報告書 ██████████ Study No. 692409)

カニクイザル (雄 4 例/群) に、本薬 (250、750 及び 2,000mg/kg) が単回経口投与され、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び脈圧)、心拍数及び心電図 (RR、PR、QRS、QT 及び QTc 間隔) に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

## 3) 呼吸系に及ぼす影響 (報告書 ██████████ study No. 8210847)

ラット (雄 8 例/群) に、本薬 (100、750 及び 2,000mg/kg) が単回経口投与され、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による呼吸数及び分時換気量への影響は認められなかった。なお、本薬 750mg/kg 投与により、1 回換気量が低下したものの、他の呼吸系の指標に対する本薬投与による影響は認められなかったことから、当該所見は、臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

## 4) 胃腸管系に及ぼす影響 (報告書 ██████████ 1632/1)

マウス (雄 10 例/群) に、本薬 800mg/kg が単回経口投与され、一般症状所見に及ぼす影響を検討するとともに、剖検が実施された。その結果、一般症状所見、胃腸管外観及び内部粘膜に対する本薬投与による影響は認められなかった。

### < 審査の概略 >

機構は、提出された資料の検討から、CRPC に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

### (ii) 薬物動態試験成績の概要

#### < 提出された資料の概略 >

動物における本薬及びアビラテロンの薬物動態 (以下、「PK」) は、マウス、ラット、イヌ及びサルにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。提出された *in vivo* 試験では溶媒として Methocel A4M Tween80 水溶液が用いられ、特記した投与群を除いて、懸濁液として投与された。

#### (1) 吸収

##### 1) 単回投与

雄性マウスに本薬 (溶液) 39.2mg/kg を単回経口又は静脈内投与し、本薬及びアビラテロ

ンのPKが検討された。経口投与時において、投与15及び30分後にのみ血漿中に本薬が検出され、血漿中本薬濃度は、20ng/mL以下であった。また、静脈内投与5分後の、血漿中本薬濃度は1,013.0ng/mLであり、血漿中アビラテロン濃度と比較して低値を示した（投与5分及び1時間後において、それぞれアビラテロンの血漿中濃度の15及び2%未満）。アビラテロンの $t_{1/2}$ は経口投与時（約1.6時間）と静脈内投与時（約2時間）で顕著な差異は認められなかった。また、経口投与時におけるアビラテロンの $AUC_{12h}$ （3,807.0ng・h/mL）は、静脈内投与時（10,251.0ng・h/mL）の37.1%であった。

雄性イヌに本薬（溶液<sup>5\*</sup>若しくは50mg/kg、又は錠剤500mg（約50mg/kgに相当））又はアビラテロン（溶液4.46mg/kg）を単回静脈内又は経口投与し、本薬及びアビラテロンのPKが検討された（下表）。本薬投与後、血漿中本薬濃度は速やかに低下した。単回静脈内投与時における血漿中アビラテロン濃度の時間推移は、本薬投与時とアビラテロン投与時でほぼ同様であった。また、溶液（本薬50mg/kg）投与時のアビラテロンの $AUC_{24h}$ は、錠剤投与時と比較して、約3倍高値を示した。

\*：アビラテロンとして4.46mg/kgに相当

アビラテロンのPKパラメータ（雄性イヌ、単回静脈内又は経口投与）

投与薬剤	本薬			アビラテロン
	錠剤	溶液	溶液	溶液
投与量	500mg	50mg/kg	5mg/kg	4.46mg/kg
投与経路	経口	経口	静脈内	静脈内
$C_{max}$ (ng/mL)	306±370	1,524±428	3,830±522	4,475±655
$AUC_{24h}$ (ng・h/mL)	1,582±2,292	4,849±1,347	2,025±192	1,593±652

平均値±標準偏差

雄性サルに本薬（錠剤（異なる2ロット）又はカプセル剤）250mg（約42mg/kgに相当）を単回経口投与、又は本薬（溶液）24mg/kgを単回静脈内投与し、本薬及びアビラテロンのPKが検討された（下表）。経口投与時における血漿中本薬濃度は、いずれの投与群においてもすべての採血時点で定量下限値（4.0ng/mL）未満であった。また、アビラテロンのPKに剤形による顕著な差異は認められなかった。静脈内投与時において、血漿中に本薬が検出されたが、本薬の血漿中濃度は速やかに低下した。アビラテロンの $t_{1/2}$ は、静脈内投与時（6.6時間）と経口投与時（7.6～9.5時間）で顕著な差異は認められなかった。また、経口投与時におけるアビラテロンの $AUC_{\infty}$ は、静脈内投与時の約1.5%であった。

アビラテロンのPKパラメータ（雄性サル、単回静脈内又は経口投与）

剤形	錠剤（ロット1）	錠剤（ロット2）	カプセル剤	溶液
投与量	250mg	250mg	250mg	24mg/kg
投与経路	経口	経口	経口	静脈内
$C_{max}$ (ng/mL)	104.6±80.48	113.0±52.76	77.8±75.70	19,783.3±2,291.22
$t_{max}$ (h)	2.5±1.22	2.0±0.00	2.3±0.82	0.22±0.07
$t_{1/2}$ (h)	7.8±3.77	7.6±4.25	9.5±4.55	6.6±1.59
$AUC_{\infty}$ (ng・h/mL)	622.4±514.18	558.0±247.73	618.7±407.16	19,763.5±2,128.25

平均値±標準偏差

## 2) 反復投与

雌雄マウスに本薬 125～2,000mg/kg を 15 日間又は本薬 125～1,500mg/kg を 4 週間反復経口投与し、アビラテロンの PK が検討された。なお、血漿中本薬濃度は、ほとんどの測定時点において定量下限値（15 日間及び 4 週間反復投与試験で、それぞれ 2.2 及び 0.55ng/mL）未満であった。単回及び反復投与時ともに、血漿中アビラテロン濃度は、投与 1～2 時間後までに最も高値を示し、投与 4～9 時間後において 2 回目のピークが認められた（雌 125 及び 500mg/kg 並びに雌雄 2,000mg/kg 投与群）ことから、アビラテロンは腸肝循環する可能性が示唆された。反復投与時のアビラテロンの  $C_{max}$  は、雌では概ね用量に比例して上昇した

のに対し、雄では用量比を下回って上昇した。一方、AUC は雌雄ともに概ね用量に比例して上昇し、アビラテロンの曝露量に明確な性差は認められなかった。また、反復投与時のアビラテロンの曝露量は、雌雄ともに単回投与時と比較して低値を示した。

雌雄ラットに本薬 40~400mg/kg を 4 又は 26 週間反復経口投与し、アビラテロンの PK が検討された。なお、本薬については、ほとんどの測定時点において定量下限値 (2.0ng/mL) 未満であった。26 週間反復投与時におけるアビラテロンの PK パラメータは下表のとおりであり、C<sub>max</sub> 及び AUC は用量比例性を示さなかった。また、アビラテロンの曝露量は反復投与により雄では低下したのに対して、雌では上昇する傾向が認められたものの、単回及び反復投与時ともに、アビラテロンの曝露量は雌と比較して雄で高値を示した。

アビラテロンの PK パラメータ (雌雄ラット、26 週間反復経口投与)

	50mg/kg				150mg/kg				400mg/kg			
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
測定日	1		183		1		183		1		183	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	729	77.1	138	132	3,243	189	251	276	3,537	500	494	291
t <sub>max</sub> (h)	1.00	1.00	2.00	1.00	4.00	2.00	1.00	2.00	4.00	0.50	2.00	0.50
t <sub>1/2</sub> (h)	1.29	1.99	4.99	2.96	2.49	1.72	3.67	3.88	3.34	3.82	6.37	4.64
AUC <sub>24h</sub> (ng·h/mL)	3,006	240	1,132	710	16,397	1,063	2,220	1,734	49,610	1,889	5,586	3,106
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	2,981	244	—	—	16,413	1,038	—	—	50,077	1,913	—	—

平均血漿中濃度から推定、3 例/測定時点 (測定時点ごとに異なるラットから採血された)、—: 推定せず

雌雄サルに本薬 2~2,000mg/kg を 4、13 又は 39 週間反復経口投与し、アビラテロンの PK が検討された。なお、本薬については、ほとんどの測定時点において定量下限値 (4 及び 13 週間反復投与試験では 4.0ng/mL、39 週間反復投与試験では 1.0ng/mL) 未満であった。39 週間反復投与時におけるアビラテロンの PK パラメータは下表のとおりであった。アビラテロンの曝露量は、雌雄ともに反復投与により低下し、顕著な性差は認められなかった。また、500mg/kg 群と 1,000mg/kg 群との間でアビラテロンの曝露量は同程度であり、用量比例性を示さなかった。

アビラテロンの PK パラメータ (雌雄サル、39 週間反復経口投与)

	250mg/kg				500mg/kg				1,000mg/kg			
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
測定日	1		273		1		273		1		273	
n	4	4	4	4	4	4	4	4	7	7	7	7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	114 ±68	151 ±149	139 ±105	87.5 ±51.6	226 ±91	482 ±439	183 ±89	466 ±496	238 ±110	471 ±537	270 ±89*1	185 ±109
t <sub>max</sub> (h)	0.875 ±0.250	1.75 ±1.50	1.50 ±0.58	4.75 ±4.99	2.50 ±1.00	1.25 ±0.50	3.75 ±3.10	3.75 ±3.10	3.00 ±2.58	3.14 ±2.48	4.00 ±3.10*1	2.86 ±2.27
t <sub>1/2</sub> (h)	5.20 ±0.37*2	6.87 ±1.91*2	8.33*3	7.06*4	5.03 ±1.36	5.73 ±1.84	—	9.95*4	5.48 ±1.38*1	5.13 ±1.12*5	5.82*3	9.48 ±1.81*2
AUC <sub>24h</sub> (ng·h/mL)	594 ±196	628 ±293	610 ±356	489 ±258	1,577 ±874	3,408 ±3,808	1,139 ±667	4,154 ±4,618	1,637 ±846	2,945 ±2,989	2,095 ±550*1	1,223 ±625
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	713 ±43*2	757 ±264*2	—	—	1,628 ±872	3,504 ±3,864	—	—	1,461 ±630*1	3,258 ±3,512*5	—	—

平均値±標準偏差、\*1: n=6、\*2: n=3、\*3: n=2 (平均値)、\*4: n=1 (個別値)、\*5: n=5、—: 推定せず

以上より、動物における本薬及びアビラテロンの PK について、申請者は以下のように説明している。

本薬を単回又は反復経口投与した際のアビラテロンの曝露量は、いずれの動物種においても、概ね用量比例性を示さず、特に高用量投与時には、本薬の用量増加に伴うアビラテロンの曝露量の上昇は認められなかった。この要因として、本薬の溶解性及び細胞膜透過性が低いこと (「(1) 3) *in vitro* での膜透過性」の項参照) が考えられる。

また、雌性ラットを除き、本薬の反復経口投与によりアビラテロンの曝露量が低下したこ

とについて、雌性ラットでは本薬を反復投与した際に、肝臓におけるアピラテロンの酸化及び硫酸抱合体 (M9) の生成活性の用量依存的な低下が認められた一方、雄性ラットでは用量依存的な上昇が認められたことから、雌性ラット以外において、本薬の反復投与により、アピラテロンの酸化及び硫酸抱合に関与する肝代謝酵素が誘導された可能性が考えられる (「(5) 2) 酵素誘導」の項参照)。なお、CRPC 患者に本薬を経口投与した際に、反復投与によるアピラテロンの曝露量の低下は認められていない (「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 国内第 I 相試験」の項参照)。

### 3) *in vitro* での膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬及びアピラテロンのヒト消化管膜透過性が検討された。<sup>14</sup>C 標識した本薬 1、10 及び 30 $\mu$ mol/L での頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数 (以下、「 $P_{app A \rightarrow B}$ 」) は、それぞれ 1.85~3.69 $\times 10^{-6}$ 、1.19~1.70 $\times 10^{-6}$  及び 0.88~1.19 $\times 10^{-6}$ cm/sec、側底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数 (以下、「 $P_{app B \rightarrow A}$ 」) は、それぞれ 1.11~1.40 $\times 10^{-6}$ 、1.10~1.58 $\times 10^{-6}$  及び 0.79~1.11 $\times 10^{-6}$ cm/sec、efflux ratio ( $P_{app B \rightarrow A}/P_{app A \rightarrow B}$ ) は、それぞれ 0.38~0.60、0.73~1.31 及び 0.84~1.08 であった。また、<sup>14</sup>C 標識したアピラテロン 1、5 及び 15 $\mu$ mol/L での  $P_{app A \rightarrow B}$  は、それぞれ 3.25~3.46 $\times 10^{-6}$ 、1.66~2.55 $\times 10^{-6}$  及び 1.37~1.78 $\times 10^{-6}$ cm/sec、 $P_{app B \rightarrow A}$  は、それぞれ 2.49~4.60 $\times 10^{-6}$ 、1.56~2.28 $\times 10^{-6}$  及び 1.43~1.57 $\times 10^{-6}$ cm/sec であり、efflux ratio は 0.76~1.41、0.76~1.09 及び 0.83~1.14 であった。

以上より、本薬及びアピラテロンのヒト消化管膜透過性は低いことが示唆された、と申請者は説明している。

## (2) 分布

### 1) 組織分布

雄性アルビノラット及び雄性有色ラットに <sup>14</sup>C 標識した本薬 100mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法により、放射能の組織分布が検討された。

アルビノラットを用いた検討において、放射能は速やかに広範な組織に分布した。ほとんどの組織において、放射能は投与後 0.5~4 時間までに最も高値を示した後、速やかに消失し、投与後 8~24 時間までに定量下限値 (882ng eq/g) 未満となったが、包皮腺、鼻甲介、胃及び副腎では、投与 72 時間後においても放射能が検出された (それぞれ 1,390、903、724 及び 306ng eq/g)。放射能の  $AUC_{last}$  (0 時間から最終定量可能時間までの AUC) の組織/血液比は、肝臓において最も高値 (48.4) を示し、副腎、包皮腺、腎臓 (腎臓皮質)、小腸、盲腸、胃、脂肪 (褐色及び白色)、涙腺 (眼窩内及び眼窩外)、延髄、腎臓髓質、大腸、脊髄 (灰白質及び白質)、ハーダー腺、膵臓、小脳及び鼻甲介で 5.55~32.4 であった。一方、精巢、骨格筋及び眼球では 1 未満であった。

有色ラットにおける放射能の組織分布は、メラニン含有組織を除き、アルビノラットと同様であった。有色ラットにおける眼球及びブドウ膜での最高放射能濃度 (それぞれ 1,960 及び 10,900ng eq/g、投与 8 又は 4 時間後) は、アルビノラット (それぞれ 914 及び 5,380ng eq/g、いずれも投与 4 時間後) と比較して高値を示し、本薬及び代謝物はメラニンに結合する可能性が示唆された、と申請者は説明している。

### 2) 血漿タンパク結合及び血球移行性

ラット、サル及びヒトにおけるアピラテロンの血漿タンパク結合率は、それぞれ 96.3~99.8%、97.4~99.9% 及び 98.8~99.9% (0.1~10 $\mu$ mol/L、限外ろ過及び平衡透析法) であり、血漿タンパク結合率に種差及び明確な濃度依存性は認められなかった。また、ヒト血漿中において、アピラテロンは主にアルブミン (結合率: 95.6~99.9%) 及び  $\alpha 1$ -酸性糖タンパク (結合率: 89.4~95.7%) に結合することが示された。

肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (COU-AA-011 試験) において、軽度又は中等度の肝機能障害患者から得られた血漿での <sup>14</sup>C 標識したアピラテロンの血漿タンパク結



合率はそれぞれ 99.78 及び 99.81% (約 1.4 $\mu$ mol/L、平衡透析法) であり、健康成人から得られた血漿での結果 (99.81%) と同様であった。

以上より、アビラテロンの血漿タンパク結合率は高値を示したものの、CRPC 患者に本薬を申請用法・用量で投与した際のアビラテロンの  $C_{max}$  (1,000ng/mL (2.9 $\mu$ mol/L) 「4. (ii) <提出された試料の概略> (2) 1) 国内第 I 相試験」の項参照) は、生理的なヒト血清アルブミン及び  $\alpha$ 1-酸性糖タンパク濃度(それぞれ平均 51.6mg/mL(約 780 $\mu$ mol/L)及び 0.71mg/mL (約 15 $\mu$ mol/L) (Br J Clin Pharmacol 1983; 15: 399-405)) と比較して極めて低いことから、本薬の臨床使用時において、タンパク結合の置換による薬物動態学的相互作用が問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

雌雄ラットに  $^{14}C$  標識した本薬 100mg/kg を単回経口投与したとき、いずれの測定時点 (0.25~168hr) においても、血漿中放射能濃度に対する血液中放射能濃度の比は 1 未満 (0.564~0.764) であり、本薬の血球移行性は低いと考える、と申請者は説明している。

### 3) 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬は前立腺癌患者を対象として開発されていることから胎盤通過性及び胎児移行性に関する検討は実施しなかった、と申請者は説明している。

#### (3) 代謝

##### 1) *in vitro* 代謝

本薬 10 及び 50 $\mu$ mol/L をヒト肝細胞と 37 $^{\circ}C$  で 120 分間インキュベート、又は  $^{14}C$  標識した本薬 5 $\mu$ mol/L をヒト肝ミクロソーム若しくは肝細胞と 37 $^{\circ}C$  で 60~76 分間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。本薬の代謝物として、本薬の加水分解物であるアビラテロン、硫酸抱合体 (M45)、グルクロン酸抱合体 (M10)、硫酸抱合及びグルクロン酸抱合体 (M1)、酸化、水素付加及びグルクロン酸抱合体 (M6)、酸化及び硫酸抱合体 (M31 及び M9)、一酸化体 (M11)、水酸化体 (M14)、二酸化体 (M8 及び M15) 及び三酸化体 (M3) が検出され、このうち主な代謝物は、M45 及び M31 であった。また、ヒト肝ミクロソームにおいて、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) 非存在下においても本薬はアビラテロンに加水分解されたことから、アビラテロンの生成に CYP は関与しないことが示された、と申請者は説明している。

$^{14}C$  標識した本薬 5 $\mu$ mol/L を雌雄マウス、雌雄ラット、雌性ウサギ、雄性イヌ及び雄性サルの肝ミクロソーム又は肝細胞とインキュベートしたとき、本薬は 5 分以内にすべてアビラテロンに加水分解された。また、マウス及びラットの肝ミクロソームと 60 分間インキュベートしたとき、主にアビラテロンが検出された (総放射能の 26.2~80.0%)。マウス及びラットの肝細胞と 76 分間インキュベートしたとき、検出されたアビラテロンは少量であった (総放射能の 20.3%以下)。ラット肝細胞とインキュベートしたとき、M45 の総放射能に対する生成率は雌雄でそれぞれ 68.3 及び 24.7%であり、性差が認められた。性差が認められた理由について、ラットにおいて、ヒドロキシステロイド硫酸転移酵素の RNA 量が雄と比較して雌で多いことが報告されていること (Drug Metab Rev, 1998; 30:441-98) を踏まえると、硫酸転移酵素の発現量の性差に起因する可能性が考えられる、と申請者は説明している。また、ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞で認められた代謝物は、サル及びラット (M1 以外) においても認められ、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

$^{14}C$  標識したアビラテロン 25 $\mu$ mol/L を、抗 CYP (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) 分子種抗体 (2~10 $\mu$ g/mL) 存在下でヒト肝ミクロソームとインキュベートした結果、抗 CYP3A4 抗体の添加により、 $^{14}C$  標識したアビラテロンの酸化体への代謝は 58.7~85.5%阻害された。一方、その他の抗 CYP 分子種抗体によるアビラテロンの代謝に及ぼす影響はほとんど認められなかった。また、 $^{14}C$  標識したアビラテロン 25 $\mu$ mol/L を

遺伝子組換えヒト CYP (CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) とインキュベートした結果、CYP3A4 以外の CYP 発現系において、<sup>14</sup>C 標識したアビラテロンの代謝活性はほとんど認められなかった。以上より、アビラテロンの代謝には主に CYP3A4 が関与することが示唆された、と申請者は説明している。

<sup>14</sup>C 標識したアビラテロン 50 $\mu$ mol/L を遺伝子組換えヒト UDP-グルクロン酸転移酵素 (以下、「UGT」) (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17) とインキュベートした結果、<sup>14</sup>C 標識したアビラテロンの代謝物 UGTM1 (構造不明) に対する UGT1A4 及び 1A3 の代謝活性は、51.3 $\pm$ 1.3 及び 13.4 $\pm$ 1.3 pmol/min/mg protein であり、UGTM2 (M10) に対しては 56.6 $\pm$ 1.3 及び 4.3 $\pm$ 0.3 pmol/min/mg protein であった。UGT1A1、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17 発現系において、<sup>14</sup>C 標識されたアビラテロンの代謝活性はほとんど認められなかった。以上より、アビラテロンのグルクロン酸抱合には、主に UGT1A4、一部 UGT1A3 が関与することが示唆された、と申請者は説明している。

<sup>14</sup>C 標識したアビラテロン 5 $\mu$ mol/L を遺伝子組換えヒト硫酸転移酵素 (以下、「SULT」) (SULT1A1\*1、1A1\*2、1A3、1B1、1E1 及び 2A1) とインキュベートした結果、<sup>14</sup>C 標識したアビラテロンの代謝物 SULTM1 (M45) に対する SULT2A1 及び 1E1 の代謝活性は、それぞれ 44.2 $\pm$ 2.7 及び 16.6 $\pm$ 1.8 pmol/min/ $\mu$ g protein であった。SULT1A1\*1、1A1\*2、1A3 及び 1B1 発現系において、アビラテロンの代謝活性は認められなかった。以上より、アビラテロンの硫酸抱合には主に SULT2A1、一部 SULT1E1 が関与することが示唆された、と申請者は説明している。

## 2) *in vivo* 代謝

無処置の雌雄ラット、及び胆管カニューレを施した雄性ラットに <sup>14</sup>C 標識した本薬 100mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の試験成績が提出された。

- 血漿中において、21 種類の代謝物が検出され、ほとんどの代謝物が投与後 0.25～2 時間で  $C_{max}$  に達した。主な血漿中代謝物は M45 ( $C_{max}$  : 1,810～1,960 ng eq/g) であり、雄では、一酸化硫酸抱合体の異性体 (M31、M32、M35 及び M38) 及び水素付加一酸化硫酸抱合体 (M33) が、雌では、一酸化体 (M42) 及び一酸化硫酸抱合体の異性体 (M31、M32 及び M36) が比較的高濃度で認められた ( $C_{max}$  : 49.8～227 ng eq/g)。
- 投与 24 時間後までの尿中において、本薬及びアビラテロンは検出されず、27 種類の代謝物が検出され、尿中排泄率は雌雄ともに投与放射能の 0.1% 未満であった。
- 投与 48 時間後までの胆汁中において、本薬及びアビラテロンは検出されず、27 種類の代謝物が検出され、胆汁中代謝物として、水素付加二酸化硫酸抱合体 (M18)、水素付加グルクロン酸抱合体 (M39)、二酸化硫酸抱合体 (M23)、並びに M31 及び M45 が少量認められた (投与放射能の 1～3%)。
- 投与後 48 時間までの糞中において、未変化体 (無処置の雄及び雌ラットにおいて、投与放射能の 32.0 及び 32.8%)、アビラテロン (無処置及び胆管カニューレを施したラットにおいて、6 及び 13.1%) 及び 20 種類の代謝物が検出された。なお、M45 は無処置ラットで 16.5～25.0% 認められたものの、胆管カニューレを施したラットでは認められなかった。生体内に吸収された本薬は速やかにアビラテロンに加水分解されること、及びラットの胆汁中に本薬は検出されなかったことから、糞中に検出された本薬は未吸収のまま排泄されたものと考えられる、と申請者は説明している。

雄性サルに本薬 500mg/kg を 39 週間反復経口投与し、初回投与時の血漿中代謝物が検討された。血漿中において、アビラテロン及び 39 種類の代謝物が検出された。本薬はアビラテロンへ加水分解された後、一及び二酸化体 (M42、M62、M80、M88、M91)、水素付加体 (M51、M52、M96)、硫酸抱合体 (M45)、グルクロン酸抱合体 (M84)、硫酸並びにグルク

ロン酸抱合体と酸化体との組合せの代謝物 (M31、M35、M38、M65、M70、M77) 等へ代謝されることが示唆された。

健康成人に  $^{14}\text{C}$  標識した本薬 1,000mg を単回経口投与した際、主な血漿中代謝物として M45 及び M31 が検出された (ともに血漿中総放射能の約 43%) (「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 2) 海外第 I 相試験」の項参照)。

門脈カテーテルを留置した雄性イヌに、本薬 (溶液) 10mg/kg (絶食下)、25mg/kg (絶食下) 又は 25mg/kg (摂食下) を単回経口投与したとき、門脈血漿中において、アビラテロンは投与 5 分後から検出され、アビラテロンの  $\text{AUC}_{\infty}$  (それぞれ 2,317、7,499 又は 7,527 ng·h/mL) は、本薬の  $\text{AUC}_{\infty}$  (それぞれ 14.7、156 又は 61.6 ng·h/mL) と比較して顕著に高値を示したことから、本薬は門脈到達前に消化管においてアビラテロンに加水分解されることが示唆された。ヒトにおける主な血漿中代謝物である M45 及び M31 は、イヌの門脈及び循環血漿中においてわずかに検出されたが、アビラテロンと比較して低値を示した。

#### (4) 排泄

##### 1) 尿中、胆汁中及び糞中排泄

雌雄ラットに  $^{14}\text{C}$  標識した本薬 100mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する%) が検討された。放射能の糞中排泄率 (平均値±標準偏差) は、雄及び雌で、投与後 24 時間までにそれぞれ  $85.2 \pm 7.2$  及び  $85.8 \pm 5.1\%$ 、投与後 168 時間までにそれぞれ  $89.9 \pm 4.7$  及び  $93.4 \pm 0.4\%$  であった。投与 168 時間までの放射能の尿中排泄率 (平均値±標準偏差) は雄及び雌でそれぞれ  $0.53 \pm 0.26$  及び  $0.37 \pm 0.11\%$  であった。

胆管カニューレを施した雄性ラットに  $^{14}\text{C}$  標識した本薬 100mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 120 時間までの放射能の尿中、糞中及び胆汁中排泄率 (投与放射能に対する%) (平均値±標準偏差) はそれぞれ  $0.84 \pm 0.23$ 、 $74.6 \pm 4.1$  及び  $18.7 \pm 4.4\%$  であった。

以上より、本薬は主に糞中に排泄される、と説明している。

##### 2) 乳汁中排泄

本薬は前立腺癌患者を対象として開発されていることから、乳汁中排泄については検討しなかった、と申請者は説明している。

#### (5) 薬物動態学的相互作用

##### 1) 酵素阻害

本薬又はアビラテロン (いずれも  $0.1 \sim 10 \mu\text{mol/L}$ ) 存在下で、CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) の基質をヒト肝ミクロソームと  $37^{\circ}\text{C}$  でインキュベートし、CYP 分子種に対する本薬又はアビラテロンの阻害作用が検討された。本薬は、CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5 基質の代謝を阻害し、 $K_i$  値は、それぞれ 0.32、17.6、0.12、0.16、31.8 及び  $6.50 \sim 11.4 \mu\text{mol/L}$  であった。一方、CYP2A6 の基質の代謝に対して本薬は阻害作用を示さなかった。また、アビラテロンは、CYP1A2、2D6、2C9、2C19 及び CYP3A4/5 基質の代謝を阻害し、 $K_i$  値は、それぞれ 0.44、0.39、29.8、46.3 及び  $8.01 \sim 10.2 \mu\text{mol/L}$  であった。一方、CYP2A6 及び 2E1 の基質の代謝に対して阻害作用は認められなかった。

本薬又はアビラテロン ( $0.03 \sim 30 \mu\text{mol/L}$ ) 存在下で、CYP 分子種 (CYP2B6、2C8 及び 2C19) の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートした結果、本薬及びアビラテロンは CYP2C8 の基質の代謝を阻害し、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ  $1.3 \sim 3.0$  及び  $1.6 \sim 2.9 \mu\text{mol/L}$  であった。一方、CYP2B6 及び 2C19 の基質の代謝に対する本薬及びアビラテロンの阻害作用は弱く、 $\text{IC}_{50}$  値はいずれも  $10 \mu\text{mol/L}$  以上であった。

以上の結果について、申請者は以下のように説明している。

本薬を申請用量で投与した際の血漿中本薬濃度は定量下限値 ( $0.2 \text{ ng/mL}$ ) 未満を示した (「4.



(ii) <提出された資料の概略> (1) 1) 国内第 I 相試験」の項参照) ことから、本薬が CYP 分子種の阻害を介した薬物動態学的相互作用を起こす可能性は低いと考える。一方、本薬を申請用法・用量で投与した際のアビラテロンの  $C_{max}$  は 1,000ng/mL (約 2.9 $\mu$ mol/L) であり(「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 国内第 I 相試験」の項参照)、CYP1A2 及び 2D6 に対するアビラテロンの  $K_i$  値を上回り、CYP2C8 に対するアビラテロンの  $IC_{50}$  値と同程度であった。したがって、本薬と CYP1A2、2D6 又は 2C8 基質との併用投与により、薬物動態学的相互作用が発現する可能性が示唆された。

## 2) 酵素誘導

### (i) *in vitro*

本薬 (0.1~10 $\mu$ mol/L) をヒト肝細胞と 48 時間インキュベートし、CYP1A2、2C9 及び 3A4 の酵素活性が検討された。その結果、本薬による CYP2C9 及び 3A4 の酵素活性の上昇は認められず、CYP1A2 の酵素活性の上昇 (溶媒対照の 1.3~1.6 倍) は陽性対照であるオメプラゾール (溶媒対照の 48 倍) と比較して小さかった。

### (ii) *in vivo*

雌雄ラットに本薬 40 及び 400mg/kg を 4 週間反復経口投与し、CYP 分子種 (CYP1A1/2、CYP2B、CYP2E1、CYP3A1/2 及び CYP4A1)、UGT 及び SULT2A1 の酵素活性が検討された。その結果、雌雄ともに相対肝重量、CYP4A1 及び UGT 活性が増加したのに対して、CYP2E1 活性及びサイトゾルタンパク質量は低下した。また、肝ミクロソーム及びサイトゾル中の CYP 含量、CYP1A1/2 及び SULT2A1 活性の増加、並びに CYP3A1/2 及び CYP2B 活性の低下は雄性のみで認められ、CYP3A1/2 活性の増加及び SULT2A1 活性の低下は雌性のみで認められた。

## 3) トランスポーター

Caco-2 細胞単層膜を用いて  $^{14}C$  標識した本薬 (1~30 $\mu$ mol/L) 及びアビラテロン (1~15 $\mu$ mol/L) の、P 糖タンパク (以下、「P-gp」) を介した輸送が検討された。その結果、P-gp 阻害剤であるシクロスポリン (10 $\mu$ mol/L) 及びベラパミル (100 $\mu$ mol/L) の非存在下及び存在下との間で、本薬及びアビラテロンの  $P_{app A \rightarrow B}$  及び  $P_{app B \rightarrow A}$  に明確な差異は認められなかった。

乳癌耐性タンパク (以下、「BCRP」) 又は多剤耐性関連タンパク 2 (以下、「MRP2」) を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株、若しくは P-gp を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株を用いて、BCRP、MRP2 又は P-gp を介したアビラテロン、M45 及び M31 (いずれも 1 及び 15 $\mu$ mol/L) の輸送が検討された。アビラテロンの見かけの透過係数 ( $P_{app A \rightarrow B}$  及び  $P_{app B \rightarrow A}$ ) 及び efflux ratio は、BCRP、MRP2 及び P-gp 発現細胞株と非発現細胞株で差異は認められず、BCRP、MRP2 及び P-gp を介したアビラテロンの輸送に対する阻害剤 (KO143、プロベネド及び GF120918) の影響は認められなかった。また、M45 及び M31 は、細胞膜透過性が低かったため明確に結論付けられなかった。

BCRP を過剰発現させた細胞株から調製した反転膜小胞を用いて、BCRP を介したアビラテロン、M45 及び M31 (いずれも 1 及び 15 $\mu$ mol/L) の輸送が検討された。BCRP 発現細胞株から調整した反転膜小胞内への取り込み量は、アビラテロン及び M45 では非発現細胞株と比較して、差異は認められなかった一方、M31 では、約 4 倍高値を示した。また、BCRP 阻害剤である KO143 の存在下において、BCRP 発現細胞株から調整した反転膜小胞内への M31 の取り込みは、ほぼ完全に阻害された。

以上より、①アビラテロンは、BCRP、MRP2 及び P-gp の基質ではないこと、②M45 は BCRP の基質ではないこと、並びに③M31 は BCRP の基質であることが示された、と申請者は説明している。

Caco-2 細胞単層膜を用いて P-gp 基質であるジゴキシンの輸送に対する本薬 (0.1~30 $\mu\text{mol/L}$ ) 及びアピラテロン (0.1~15 $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬はジゴキシンの輸送を濃度依存的に阻害し、IC<sub>50</sub> 値は 10.8 $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、アピラテロンは、ジゴキシンの輸送に明確な影響を及ぼさなかった。

ヒト肝細胞を用いて、ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド (以下、「OATP」) 1B1 を介したエストラジオール 17 $\beta$ -D-グルクロン酸抱合体及びレパグリニドの輸送に及ぼすアピラテロン、M45 及び M31 の影響が検討された。その結果、アピラテロン、M45 及び M31 (いずれも 6 $\mu\text{mol/L}$ ) は、エストラジオール 17 $\beta$ -D-グルクロン酸抱合体 (1 $\mu\text{mol/L}$ ) の OATP1B1 を介した輸送をそれぞれ 68.6、79.6 及び 49.7%阻害した。また、アピラテロン (6 $\mu\text{mol/L}$ )、M45 (20 $\mu\text{mol/L}$ ) 及び M31 (20 $\mu\text{mol/L}$ ) は、レパグリニド (0.5 $\mu\text{mol/L}$ ) の OATP1B1 を介した輸送をそれぞれ 58.5、56.9 及び 57.7%阻害した。

### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

#### (1) 組織分布について

機構は、本薬及び代謝物はメラニンに結合する可能性が示唆されていること (「<提出された資料の概略> (2) 1) 組織分布」の項参照) から、本薬及び代謝物のメラニン含有組織への分布に伴う安全性、並びにメラニン含有組織への分布との関連が示唆される有害事象の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

有色ラットを用いた単回投与試験の結果、本薬及び代謝物はメラニンに結合する可能性が示唆されているものの、メラニン含有組織における放射能濃度は経時的に減少したことから、本薬及び代謝物とメラニンとの結合は可逆的であると考えられる。また、サル39週間反復投与試験 (「(iii) <提出された資料の概略> (2) 9) サル39週間反復経口投与毒性試験」の項参照) において、脱毛、皮膚乾燥及び皮膚赤色が認められたものの、当該所見の発現に用量依存性は認められず、他のサル反復投与試験において、眼及び皮膚における毒性所見は認められなかった。したがって、本薬及び代謝物のメラニン含有組織への分布に伴う安全性について、特段問題となる可能性は低いと考える。

海外第Ⅲ相試験 (COU-AA-302及びCOU-AA-301試験) (以下、それぞれ「302試験」及び「301試験」) 及び国内第Ⅱ相試験 (JPN-201試験及びJPN-202試験) において、メラニン含有組織への分布との関連が示唆される有害事象について検討した。海外第Ⅲ相試験の白色人種患者における悪性及び詳細不明の皮膚新生物、並びに網膜障害の発現率は、302試験の基底細胞癌を除き、0~0.8% (0~4例) であり、302試験の基底細胞癌の発現率は、本薬群1.6% (8/516例)、プラセボ群1.4% (7/508例) と同程度であった。一方、日本人患者における悪性及び詳細不明の皮膚新生物、並びに網膜障害の発現率は、硝子体剥離の2.1% (1/47例) のみであった。また、本薬投与時に認められた皮膚及び皮下組織障害の発現率は、白色人種患者 (302試験及び301試験でそれぞれ33.3及び27.1%) と比較して日本人患者 (JPN-201試験及びJPN-202試験でそれぞれ6.3及び6.4%) で低い傾向が認められた。

以上より、悪性及び詳細不明の皮膚新生物、網膜障害並びに皮膚及び皮下組織障害の発現について、白色人種患者と比較して日本人患者で低い又は同程度であり、本薬及び代謝物のメラニン含有組織への分布が日本人の安全性上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

#### (2) 薬物動態学的相互作用について

機構は、本薬はP-gpを阻害することが示唆されていることから (「(5) 3) トランスポーター」の項参照)、本薬とP-gpの基質との併用投与に関する注意喚起の必要性について説明を

求め、申請者は以下のように回答した。

本薬1,000mg服用時を想定して調製した腸液での本薬濃度（約21 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （空腹時）及び約98 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （食後））は、*in vitro*試験（「(5) 3」トランスポーター」の項参照）で得られたP-gpのIC<sub>50</sub>値（10.8 $\mu\text{mol}/\text{L}$ （約4.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ））より高値であり、消化管のP-gpを本薬が阻害する可能性はあると考える。しかしながら、①P-gp局在部位である刷子縁膜付近での本薬濃度は不明であるものの、本薬は生体内で速やかにアピラテロンに加水分解されることから極めて低値であると考えられること、及び②アピラテロンはP-gpを阻害しないことが示唆されたことから、臨床において、本薬とP-gpの基質との併用により薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考えており、P-gpを介した薬物動態学的相互作用について、注意喚起する必要はないと考える。

また、機構は、本薬及び代謝物はOATP1B1を阻害することが示唆されていることから（「(5) 3」トランスポーター」の項参照）、本薬とOATP1B1の基質との併用投与に関する注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ヒトに対する本薬1,000mg投与時のアピラテロンのC<sub>max</sub>（約2.9 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ）（「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 国内第I相試験」の項参照）、M45及びM31のC<sub>max</sub>（いずれも約24 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ）を踏まえると、本薬とOATP1B1の基質との併用投与により、薬物動態学的相互作用が発現する可能性が示唆されたことから、OATP1B1を介した本薬の薬物動態学的相互作用について、本邦の添付文書で注意喚起する予定である。なお、OATP1B1を介した薬物動態学的相互作用について検討することを目的とした臨床試験の実施について検討中である。

機構は、以下のように考える。

本薬及び代謝物は、*in vitro*試験においてP-gp及びOATP1B1を阻害したことについて、添付文書において適切に注意喚起する必要があると考える。また、現時点において、臨床使用時におけるP-gp又はOATP1B1を介した本薬の薬物動態学的相互作用については明確になっていないことから、今後も情報収集を行い、新たな知見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考える。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験（受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験及び胚・胎児発生に関する試験）並びに毒性発現の機序に関する試験（ホルモン分泌に及ぼす影響）が実施され、本薬の毒性が評価された。また、工程由来不純物及び分解生成物の毒性についても検討された。

#### (1) 単回投与毒性試験

マウス（ICR、雌雄各5例/群）に本薬0（溶媒）、125、500及び2,000mg/kgが単回経口投与された。いずれの投与群においても死亡は認められず、一般状態及び体重に毒性所見は認められなかった。以上より、概略の致死量は2,000mg/kg超と判断された。

ラット（Wistar、雄10例/群）に本薬0（溶媒）及び400mg/kgが単回経口投与された。いずれの投与群においても、死亡は認められず、一般状態、体重、血液検査、血液生化学検査及び剖検に毒性所見は認められなかった。以上より、概略の致死量は400mg/kg超と判断された。

サルを用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、サル13週間反復投与毒性試験の初回投与において、本薬2,000mg/kgの忍容性は良好であり、概略の致死量は2,000mg/kg超と判断された。



## (2) 反復投与毒性試験

### 1) マウス 15 日間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.1, non-GLP)

マウス (ICR、雌雄各 5 例/群) に本薬 0 (溶媒)、125、500 及び 2,000mg/kg/日が 15 日間経口投与された。

①一般状態観察では、自発運動の低下 (2,000mg/kg/日群の雄 1 例) 及び体重増加量の高値 (2,000mg/kg/日群の雌) が認められた。②血液検査では、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット) の低値 (500mg/kg/日以上群)、白血球数、リンパ球数、単球数及び好酸球数の低値 (2,000mg/kg/日群の雄)、並びに網状赤血球数の高値 (2,000mg/kg/日群の雌) が認められた。③血液生化学検査では、コレステロール及びグルタミン酸デヒドロゲナーゼ (以下、「GLDH」) の高値 (500mg/kg/日以上群)、並びに総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) の高値 (2,000mg/kg/日群) が認められた。④剖検では、肝臓重量の高値 (500mg/kg/日以上群の雄、2,000mg/kg/日群の雌)、前立腺、精囊及び凝固腺の小型化 (500mg/kg/日以上群の雄)、精巣重量の低値 (2,000mg/kg/日群の雄)、脾臓重量の高値、及び子宮の小型化 (2,000mg/kg/日群の雌) が認められた。⑤病理組織検査では、肝臓の肝細胞肥大 (500mg/kg/日以上群)、散在性単細胞壊死 (2,000mg/kg/日群の雄、500mg/kg/日以上群の雌)、限局性肝細胞壊死 (2,000mg/kg/日群) 及び肝細胞空胞化 (2,000mg/kg/日群の雌)、脾臓の髓外造血亢進 (2,000mg/kg/日群)、精巣の精細管上皮萎縮、精巣上体、前立腺、精囊及び凝固腺の萎縮 (500mg/kg/日以上群の雄)、並びに子宮の萎縮 (2,000mg/kg/日群の雌) が認められた。

### 2) マウス 28 日間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.2)

Tg.rasH2 野生型マウス (CByB6F1、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒)、125、375、750 及び 1,500mg/kg/日が 28 日間経口投与された。

①一般状態観察では、体重増加量の高値 (125mg/kg/日以上群)、自発運動の低下、粗毛及び円背位 (1,500mg/kg/日群の雄) が認められた。②血液検査では、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット) の低値 (125mg/kg/日以上群の雄)、血小板数の高値 (1,500mg/kg/日群の雄)、及び網状赤血球数の高値 (1,500mg/kg/日群の雌) が認められた。③血液生化学検査では、アルブミンの高値 (1,500mg/kg/日群の雄、125mg/kg/日以上群の雌)、総タンパクの高値 (750mg/kg/日以上群)、コレステロールの高値 (1,500mg/kg/日群の雄)、カリウムの低値 (750mg/kg/日以上群の雄、1,500mg/kg/日群の雌)、ALP の高値 (125mg/kg/日以上群の雄、1,500mg/kg/日群の雌)、ALT、AST 及び GLDH の高値 (1,500mg/kg/日群)、直接ビリルビンの高値 (1,500mg/kg/日群の雄)、並びに総ビリルビン及び間接ビリルビンの高値 (1,500mg/kg/日群の雌) が認められた。④剖検では、肝臓重量の高値 (375mg/kg/日以上群の雄、125mg/kg/日以上群の雌)、精巣重量の低値 (750mg/kg/日以上群の雄)、脾臓重量の高値 (1,500mg/kg/日群の雄、750mg/kg/日以上群の雌)、及び子宮壁の菲薄化 (1,500mg/kg/日群の雌) が認められた。⑤病理組織検査では、肝臓の小葉中心性肥大及び多発性被膜下細胞壊死 (375mg/kg/日以上群の雄、125mg/kg/日以上群の雌)、門脈周囲の亜急性炎症 (1,500mg/kg/日群の雄、750mg/kg/日以上群の雌)、脾臓の髓外造血 (750mg/kg/日以上群の雄、375mg/kg/日以上群の雌)、精巣のライディッシュ細胞増加 (125mg/kg/日以上群の雄)、萎縮 (750mg/kg/日以上群の雄)、変性 (1,500mg/kg/日群の雄)、精巣上体の精子減少及び細胞残屑 (1,500mg/kg/日群の雄)、子宮の萎縮 (375mg/kg/日以上群の雌)、卵巣の黄体遺残 (750mg/kg/日以上群の雌)、並びに膈上皮の病理組織像から判定した性周期の乱れ (125mg/kg/日以上群の雌) が認められた。

### 3) ラット 28 日間反復経口投与毒性試験 (1 回目) (4.2.3.2.3)

ラット (Wistar、雄 20 例/群) に本薬 0 (溶媒)、40、126 及び 400mg/kg/日が 28 日間経口

投与された。28 日間の投与後に 10 例/群が剖検され、28 日間の回復期間後に残りの 10 例/群が剖検された。

①一般状態観察では、体重増加量の低値（40 及び 400mg/kg/日群）が認められた。②血液検査では、血小板数の低値（400mg/kg/日群）が認められた。③血液生化学検査では、アルブミンの高値（126mg/kg/日以上群）、総タンパク、ALT、AST 及び ALP の高値、並びにコレステロールの低値（400mg/kg/日群）が認められた。④剖検では、精巣重量の低値（40mg/kg/日以上群）、胸腺重量の高値（126mg/kg/日以上群）、肝臓及び脾臓重量の高値、並びに肺表面の小赤色巣（400mg/kg/日群）が認められた。⑤病理組織検査では、肝臓の汎小葉性肝細胞肥大及び門脈周囲の細胞空胞化、精巣のライディッヒ細胞過形成、精細管萎縮、前立腺及び精囊の萎縮、副腎皮質網状帯の細胞増加、並びに脾臓マントル層のリンパ球減少（400mg/kg/日群）が認められた。

回復期間終了時には、肝臓及び脾臓重量の高値が認められたものの、その他の所見については、回復性が認められた。

#### 4) ラット 28 日間反復経口投与毒性試験 (2 回目) (4.2.3.2.4)

ラット (SD、雄 20 例/群) に本薬 0 (溶媒)、40、126 及び 400mg/kg/日が 28 日間経口投与された。28 日間の投与後に 10 例/群が剖検され、28 日間の回復期間後に残りの 10 例/群が剖検された。

①一般状態観察では、体重増加量の低値（400mg/kg/日群）が認められた。②血液検査では、赤血球数の低値（400mg/kg/日群）が認められた。③血液生化学検査では、テストステロンの低値（40mg/kg/日以上群）、総タンパク、アルブミン及び ALP の高値、並びにグロブリン及びトリグリセリドの低値（400mg/kg/日群）が認められた。④剖検では、精巣、精巣上体、精囊及び前立腺重量の低値、胸腺及び下垂体重量の高値（40mg/kg/日以上群）、並びに肝臓重量の高値（400mg/kg/日群）が認められた。⑤病理組織検査では、精巣のライディッヒ細胞過形成及び精子形成の減少、精巣上体の精液減少症又は無精液症、生殖細胞の変性、精囊及び前立腺の分泌物減少、乳腺の腺萎縮、並びに下垂体前葉の過形成（40mg/kg/日以上群）が認められた。

回復期間終了時には、いずれの所見にも回復傾向が認められた。

#### 5) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.5)

ラット (SD、雌雄各 20 例/群) に本薬 0 (溶媒)、250、750 及び 2,000mg/kg/日が 13 週間経口投与された。13 週間の投与後に雌雄各 15 例/群が剖検され、4 週間の回復期間後に残りの雌雄各 5 例/群が剖検された。

投与 6 日目に、2,000mg/kg/日群の雌 5 例に痙攣、自発運動の抑制、体温低下等が認められたため、これらの動物は切迫屠殺され、新たな動物に置き換えられた。また、同日、本薬投与群の雌への投与が中断された。投与 8 日目に、2,000mg/kg/日群の雄で同様の一般状態悪化及び体重減少が認められたため、投与 9 日目に本薬投与群の雄への投与が中断された。本薬投与群の雌では投与 9 日目、250 及び 750mg/kg/日群の雄では投与 10 日目、2,000mg/kg/日群の雄では投与 12 日目から、投与量を 250、750 及び 2,000mg/kg/日から、それぞれ 50、250 及び 750mg/kg/日に減量し、本薬の投与が再開された（以下、それぞれ「250/50mg/kg/日群」、「750/250mg/kg/日群」及び「2,000/750mg/kg/日群」）。2,000/750mg/kg/日群では、減量後においても、雄 2 例及び雌 4 例で一般状態悪化が認められたため、当該動物は投与 32～49 日目に切迫屠殺された。2,000/750mg/kg/日群への投与は、投与 53 日目に終了され、雌雄各 5 例/群が 4 週間の回復性試験に組み入れられ、残りの動物は剖検された。

切迫屠殺動物では、トリグリセリド、ALP、総ビリルビン、ALT、AST 及び  $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ（以下、「 $\gamma$ -GTP」）の高値、肝臓の限局性凝固壊死、骨髄赤血球前駆細胞の減少等が認められた。

生存動物では、以下の所見が認められた。①一般状態観察では、体重増加量の低値

(250/50mg/kg/日以上)の群の雄)及び摂餌量の低値(750/250mg/kg/日以上)の群の雄、2,000/750mg/kg/日群の雌)、円背位、腹部膨満、削瘦、粗毛等(2,000/750mg/kg/日群)が認められた。②血液検査では、赤血球数の低値、並びに血小板数及び網状赤血球数の高値(2,000/750mg/kg/日群)が認められた。③血液生化学検査では、総タンパク及びアルブミンの高値、トリグリセリドの低値(250/50mg/kg/日以上)の群)、黄体形成ホルモン(以下、「LH」)の高値、テストステロンの低値(250/50mg/kg/日以上)の雄)、総ビリルビンの高値(250/50mg/kg/日以上)の群の雌)、コレステロールの低値及びALPの高値(750/250mg/kg/日以上)の群)、並びにナトリウム及びクロール濃度の低値(2,000/750mg/kg/日群)が認められた。④剖検では、下垂体重量の高値、精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺重量の低値(250/50mg/kg/日以上)の群の雄)、子宮重量の低値(250/50mg/kg/日以上)の群の雌)、並びに肝臓重量の高値(750/250mg/kg/日以上)の群)及び胸腺重量の高値(250/50mg/kg/日以上)の群の雄、750/250mg/kg/日以上)の群の雌)が認められた。⑤病理組織検査では、肺泡マクロファージの増加及び副腎皮質のびまん性肥大(250/50mg/kg/日以上)の群)、下垂体肥大又は過形成、乳腺萎縮、精巣の萎縮、浮腫及びライディッヒ細胞過形成、精嚢萎縮、前立腺萎縮、精巣上体の萎縮及び精液減少症(250/50mg/kg/日以上)の群の雄)、卵巣の濾胞又は囊胞数増加、子宮及び子宮頸部の萎縮(250/50mg/kg/日以上)の群の雌)、肝臓の胆管過形成及び小葉中心性肝細胞肥大(750/250mg/kg/日以上)の群)、骨髄細胞過形成(2,000/750mg/kg/日群)、並びに心臓の亜急性炎症(2,000/750mg/kg/日群)の雄)が認められた。

回復期間終了時には、2,000/750mg/kg/日群の雄において胆管過形成が認められたものの、その他の所見には回復又は回復傾向が認められた。

#### 6) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.6)

ラット (SD、雌雄各 30 例/群) に本薬 0 (溶媒)、50、150 及び 400mg/kg/日が 26 週間経口投与された。26 週間の投与後に雌雄各 20 例/群が剖検され、4 週間の回復期間後に残りの雌雄各 10 例/群が剖検された。

400mg/kg/日群では、円背位、運動失調(雌のみ)、削瘦、自発運動の抑制等が認められたため、雄 8 例及び雌 7 例が死亡又は切迫屠殺された。これらの動物では、トリグリセリドの高値、筋組織(大腿二頭筋、舌、皮下等)の変性又は壊死、表皮肥厚又は過角化、並びに胃又は腸の膨満が認められた。

生存動物では、以下の所見が認められた。①一般状態観察では、体重増加量及び摂餌量の低値(150mg/kg/日以上)の群の雄)、眼の混濁(雄のみ)又は斜視、粗毛、透明の口腔内分泌物、並びに鱗屑状皮膚(400mg/kg/日群)が認められた。②眼科学的検査では、白内障(びまん性、多巣性又は後部皮質)(50mg/kg/日以上)の群の雄、150mg/kg/日以上)の群の雌)が認められた。③血液検査では、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数及び好酸球数の低値(400mg/kg/日群)、網状赤血球及び好中球数の高値(400mg/kg/日群)の雌)が認められた。④血液生化学検査では、アルブミンの高値(50mg/kg/日以上)の群の雄)、LH の高値(50mg/kg/日以上)の群の雄、400mg/kg/日群)の雌)、テストステロンの低値(150mg/kg/日以上)の群の雄)、ALP 及び総ビリルビンの高値(400mg/kg/日群)、 $\gamma$ -GTP の高値(400mg/kg/日群)の雄)、コレステロールの低値(400mg/kg/日群)の雌)が認められた。⑤剖検では、精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺重量の低値、下垂体重量の高値(50mg/kg/日以上)の群の雄)、子宮重量の低値(50mg/kg/日以上)の群の雌)、肝臓重量の高値(150mg/kg/日以上)の群)、卵巣重量の高値(400mg/kg/日群)の雌)が認められた。⑥病理組織検査では、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大(50mg/kg/日以上)の群)及び空胞化(150mg/kg/日以上)の群の雄、50mg/kg/日以上)の群の雌)、肺の細気管支周囲の慢性炎症(50mg/kg/日以上)の群の雄、150mg/kg/日以上)の群の雌)、副腎皮質の網状帯萎縮及び束状帯細胞肥大、水晶体線維の腫脹(50mg/kg/日以上)の群の雄、400mg/kg/日群)の雌)、精巣の精細管萎縮、ライディッヒ細胞過形成及び間質浮腫、精巣上体の無精液症又は精液減少症、管内細胞残屑、前立腺及び精嚢の分泌物減少及び上皮萎縮、下垂体の細胞肥大、乳腺の萎縮(50mg/kg/日以上)の群の雄)、卵巣の間質細胞肥大又



は過形成 (50mg/kg/日以上)の群の雌)、鼻甲介の呼吸粘膜の急性炎症 (150mg/kg/日以上)の群)、子宮の萎縮 (150mg/kg/日以上)の群の雌)、肝臓の胆管又は卵円形細胞過形成 (400mg/kg/日群)、唾液腺の萎縮 (400mg/kg/日群の雄)、子宮頸部及び膣の粘膜萎縮 (400mg/kg/日群の雌)が認められた。肺で認められた細気管支周囲の慢性炎症は、鼻甲介の呼吸粘膜においても炎症が認められていたことから、誤嚥に起因した所見である可能性が高いと判断された。

回復期間終了時には、精細管萎縮、胆管又は卵円形細胞の過形成及び白内障が認められたものの、その他の所見には回復又は回復傾向が認められた。

50mg/kg/日群の雌では、肝臓及び生殖器に病理学的変化が認められたものの、肝臓における酵素誘導に伴う適応性変化及び本薬の薬理作用に関連する変化と考えられ、発生頻度が低いことから、毒性所見とは判断されなかった。

以上より、雄の無毒性量は 50mg/kg/日未満、雌の無毒性量は 50mg/kg/日と判断された。なお、投与 183 日の 50mg/kg/日群における平均曝露量 (AUC<sub>24h</sub>) は、雄で 1,132、雌で 710 ng·h/mL であり、臨床曝露量\*を下回っていた。

\*: 国内第 I 相試験 (JPN-102 試験) において、日本人 CRPC 患者に本薬 1,000mg を 1 日 1 回食事の 2 時間以上後に経口投与した際の AUC<sub>24h</sub> (本薬投与 15 日目) の平均値は 3,955.72ng·h/mL であった。

#### 7) サル 28 日間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.7)

カニクイザル (雌雄各 5 例/群) に本薬 0 (溶媒)、2、10、50、250 及び 1,000mg/kg/日が 28 日間経口投与された。28 日間の投与後に雌雄各 3 例/群が剖検され、4 週間の回復期間後に残りの雌雄各 2 例/群が剖検された。

①血液生化学検査では、コルチゾールの低値及びプロゲステロンの高値 (2mg/kg/日以上)の群)、コレステロールの低値 (2mg/kg/日以上)の群の雄、50mg/kg/日以上)の群の雌)、アルドステロンの低値 (2mg/kg/日以上)の群の雄、10mg/kg/日以上)の群の雌)、テストステロンの高値 (2、10 及び 50mg/kg/日群の雄) 又は低値 (250mg/kg/日以上)の群の雄、50mg/kg/日以上)の群の雌)、デヒドロエピアンドロステロン (以下、「DHEA」) の低値及び副腎皮質刺激ホルモン (以下、「ACTH」) の高値 (10mg/kg/日以上)の群)、LH の高値 (10mg/kg/日以上)の群の雄)、グルコースの低値 (10mg/kg/日以上)の群の雄、250mg/kg/日以上)の群の雌)、ALP の高値 (50mg/kg/日以上)の群の雌)、エストラジオールの低値 (250mg/kg/日以上)の群の雌)、並びにビリルビンの高値 (250mg/kg/日以上)の群) が認められた。④剖検では、副腎重量の高値 (10mg/kg/日以上)の群の雄、250mg/kg/日以上)の群の雌)、精巣重量の低値 (50mg/kg/日以上)の群の雄)、子宮重量の高値 (50 及び 1,000mg/kg/日群の雌)、並びに肝臓重量の高値 (250mg/kg/日以上)の群の雄、1,000mg/kg/日群の雌) が認められた。⑤病理組織検査では、副腎皮質の細胞肥大、好酸性増加 (2mg/kg/日以上)の群) 及び過形成 (10、50 及び 1,000mg/kg/日群の雄、1,000mg/kg/日群の雌)、前立腺の萎縮 (2mg/kg/日群及び 50mg/kg/日以上)の群の雄)、乳腺の線維化、浮腫、導管上皮の過形成及び乳腺管周囲の慢性炎症 (2mg/kg/日以上)の群の雄)、卵巣の嚢状卵胞 (2mg/kg/日以上)の群の雌)、子宮の脱落膜反応 (2 及び 50mg/kg/日群の雌)、外観異常 (10、250 及び 1,000mg/kg/日群の雌)、上皮プラーク、内膜過形成 (50mg/kg/日群の雌)、間質萎縮 (50 及び 1,000mg/kg/日群の雌) 及び子宮腺の拡張 (1,000mg/kg/日群の雌)、並びに精囊の腺拡張及び上皮萎縮 (1,000mg/kg/日群の雄) が認められた。

回復期間終了時には、雄におけるエストラジオールの変動及び乳腺の所見、並びに雌におけるエストラジオール、テストステロン及びプロゲステロンの変動、卵巣及び子宮の所見の回復性については確認できなかったものの、その他の所見については、回復又は回復傾向が認められた。

#### 8) サル 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.8)

カニクイザル (雌雄各 7 例/0 及び 2,000mg/kg/日群又は各 4 例/250 及び 750mg/kg/日群) に本薬 0 (溶媒)、250、750 及び 2,000mg/kg/日が 13 週間経口投与された。13 週間の投与後



に雌雄各 4 例/群が剖検された。4 週間の回復期間後に、0 及び 2,000mg/kg/日群の残りの雌雄各 3 例/群が剖検された。

①一般状態観察では、白色の吐物 (250mg/kg/日以上) の群、及び白色便 (750mg/kg/日以上) の群が認められ、吐物及び便の白色化は本薬の混入によるものと判断された。②血液生化学検査では、トリグリセリド、総ビリルビン、ACTH、アルドステロン及びプロゲステロンの高値、コルチゾール及び DHEA の低値 (250mg/kg/日以上) の群、LH の高値及びテストステロンの低値 (250mg/kg/日以上) の群の雄、ALP の高値 (750mg/kg/日以上) の群の雌、コレステロールの低値 (2,000mg/kg/日群) が認められた。③剖検では、肝臓 (胆嚢を含む) 及び副腎重量の高値 (250mg/kg/日以上) の群、卵巣重量の高値 (250mg/kg/日以上) の群の雌が認められた。④病理組織検査では、副腎皮質の肥大、肝臓の胆管過形成 (250mg/kg/日以上) の群、乳腺の過形成、浮腫、線維化 (250mg/kg/日以上) の群の雄が認められた。

回復期間終了時には、いずれの所見についても回復又は回復傾向が認められた。

### 9) サル 39 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.9)

カニクイザル (雌雄各 7 例/0 及び 1,000mg/kg/日群又は各 4 例/250 及び 500mg/kg/日群) に本薬 0 (溶媒)、250、500 及び 1,000mg/kg/日群が 39 週間経口投与された。39 週間の投与終了後に雌雄各 4 例/群が剖検された。4 週間の回復期間後に、0 及び 1,000mg/kg/日群の残りの雌雄各 3 例/群が剖検された。

①一般状態観察では、脱毛、皮膚乾燥又は皮膚赤色 (250mg/kg/日以上) の群、月経周期の乱れ及び嘔吐 (250mg/kg/日以上) の群の雌、体重減少 (250mg/kg/日以上) の群の雄が認められた。②血液検査で、好中球数の低値 (1,000mg/kg/日群の雄) が認められた。③血液生化学検査では、ACTH 及びアルドステロンの高値、DHEA、コルチゾール及びテストステロンの低値 (250mg/kg/日以上) の群、プロゲステロンの高値 (250mg/kg/日以上) の群の雄、500mg/kg/日以上) の群の雌、ALP の高値 (1,000mg/kg/日群の雄、250mg/kg/日以上) の群の雌、総ビリルビンの高値 (1,000mg/kg/日群) が認められた。④剖検では、副腎重量の高値及び副腎皮質の褐色化 (250mg/kg/日以上) の群、肝臓重量の高値 (500mg/kg/日以上) の群の雄、250mg/kg/日以上) の群の雌、精嚢重量の低値 (250mg/kg/日以上) の群の雄、子宮重量の高値、子宮の肥厚及び卵巣嚢胞 (1,000mg/kg/日群の雌) が認められた。⑤病理組織検査では、副腎皮質の肥大 (250mg/kg/日以上) の群、精巣の精細管萎縮及びライディッヒ細胞過形成、精巣上体の無精液症又は精液減少症、管内細胞残屑、精嚢の鉍質沈着、前立腺の萎縮 (250mg/kg/日以上) の群の雄、腔の上皮萎縮、子宮の間質細胞肥大及び過形成、子宮内膜腺萎縮及び内膜の顆粒性リンパ球数増加を伴う子宮内膜の偽脱落膜様変化、卵巣の濾胞性嚢胞 (250mg/kg/日以上) の群の雌、肝臓の胆管又は卵円形細胞過形成 (250mg/kg/日以上) の群の雄、500mg/kg/日以上) の群の雌が認められた。

回復期間終了時には、いずれの所見についても回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験では無毒性量を求めることはできなかった。なお、投与 273 日の 250mg/kg/日群における平均曝露量 (AUC<sub>24</sub>) は、雄で 610、雌で 489ng・h/mL であり、臨床曝露量\*を下回っていた。

\*: 国内第 I 相試験 (JPN-102 試験) において、日本人 CRPC 患者に本薬 1,000mg を 1 日 1 回食事の 2 時間以上後に経口投与した際の AUC<sub>24</sub> (本薬投与 15 日目) の平均値は 3,955.72 ng・h/mL であった。

### (3) 遺伝毒性試験

本薬又はアピラテロンについて、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施され、いずれの試験においても本薬及びアピラテロンは遺伝毒性を示さなかった。

### (4) がん原性試験

本薬は、去勢抵抗性前立腺癌患者に適用される医薬品であることから、本申請においてが

ん原性試験成績は提出されていない。なお、トランスジェニックマウスを用いた 26 週間がん原性試験及びラットを用いた 104 週間がん原性試験が実施中である。

#### (5) 生殖発生毒性試験

##### 1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

反復投与毒性試験結果から、本薬はステロイド合成系を阻害し、生殖器に影響を及ぼすため、受胎能試験では本薬による受胎能への影響の可逆性を評価することが目的とされた。

##### i) 雄ラット受胎能試験

雄ラット (SD、36 例/群) に本薬 0 (溶媒)、30 及び 300mg/kg/日が経口投与された。試験群 I (12 例/群) では、4 週間の本薬投与後に剖検され、精子検査が実施された。試験群 II (12 例/群) では、交配前 4 週間及び交配期間中に本薬が投与され、無処置雌と交配された。交配後、8 週間の回復期間が設定され、無処置雌と再度交配された。2 回目の交配後、剖検され、精子検査が実施された。試験群 III (12 例/群) では、交配前 4 週間及び交配期間中に本薬が投与され、無処置雌と交配された。交配後、16 週間の回復期間の後、剖検され、精子検査が実施された。

4 週間の本薬投与後の交配では、交尾率の低下 (300mg/kg/日群、7/24 例) が認められた。精子検査では、運動精子率及び前進運動精子率の低値、異常精子 (頭部離断精子等) 数の高値 (30mg/kg/日以上) の群、精巣及び精巣上体の重量あたりの精子数の低値 (300mg/kg/日群) が認められた。剖検では、凝固腺、精巣上体、前立腺、精囊及び精巣の小型化 (30mg/kg/日以上) の群) が認められた。また、雄の生殖機能障害に起因して、交配された妊娠ラットでは、着床数及び生存胚数の低値並びに着床前胚損失率の高値 (30mg/kg/日群) が認められた。

8 週間の回復期間終了時には、運動精子率及び前進運動精子率の低値並びに頭部離断精子数の高値 (300mg/kg/日群) が認められたものの、精巣及び精巣上体の重量あたりの精子数に回復性が認められ、30 及び 300mg/kg/日群とも受胎能 (交尾率、平均交配所要日数及び受胎率) に対する影響は認められなかった。交配された雌では、黄体数、着床数、生存胚数、吸収胚数、着床前胚損失率及び着床後胚損失率に影響は認められなかった。

16 週間の回復期間終了時には、いずれの所見についても回復性が認められた。

以上より、300mg/kg/日群では本薬のアンドロゲン合成阻害作用により雄受胎能の消失が認められたが、8 週間の回復期間により回復性が認められた。精子運動性には 16 週間の回復期間により回復性が認められた。

##### ii) 雌ラット受胎能試験

雌ラット (SD、48 例/群) に本薬 0 (溶媒)、30 及び 300mg/kg/日が経口投与された。試験群 I (16 例/群) では、交配前 2 週間、交配期間中及び妊娠 7 日まで本薬が投与され、無処置雄と交配された。妊娠 14 日に剖検され、妊娠状態が検査された。試験群 II (16 例/群) では、2 週間本薬が投与され、4 週間の回復期間後、無処置雄と交配された。妊娠 14 日に剖検され、妊娠状態が検査された。試験群 III (16 例/群) では、2 週間本薬が投与され、8 週間の回復期間後、無処置雄と交配されたが、2 週間後に剖検された。

2 週間の本薬投与後に、発情周期の乱れ (発情期の延長) (30mg/kg/日以上) の群、着床前胚損失率の高値及び着床数の低値 (300mg/kg/日群) が認められたものの、交尾率、受胎率及び交配所要日数、黄体数、生存胚数、吸収胚数及び着床後胚損失率に影響は認められなかった。

回復期間終了時には、いずれの所見についても回復性が認められ、発情周期への影響も認められなかった。妊娠に関連するパラメータ (交尾率、受胎率、交配所要日数、黄体数、着床数、生存胚数、着床前及び着床後胚損失率) に異常は認められなかった。

以上から、発情周期の乱れや着床前胚損失率の高値等が認められたものの、受胎能に対する影響は認められず、4 週間の回復期間により生殖能への影響は完全に回復した。

## 2) ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット (SD、22 例/群) に本薬 0 (溶媒)、10、30 及び 100mg/kg/日 が妊娠 6~17 日に経口投与され、妊娠 21 日に帝王切開された。

100mg/kg/日群では、投与期間終了後に 3 例が死亡又は切迫屠殺された。母動物への影響として、体重増加量及び摂餌量の低値 (本薬投与群) 並びに貧血 (100mg/kg/日群) が認められた。

胚・胎児発生への影響として、後期吸収胚数及び着床後胚損失率の高値 (10mg/kg/日以上) の群)、肛門生殖突起間距離の短縮 (10mg/kg/日以上) の群の雄)、生存胎児数の低値 (30mg/kg/日以上) の群)、胎児体重の低値 (100mg/kg/日群) が認められた。また、第 6 胸骨分節の不完全骨化 (10mg/kg/日以上) の群)、環椎腹結節の未骨化 (10 及び 30mg/kg/日群)、肩甲骨の彎曲 (30 及び 100mg/kg/日群)、中足骨の未骨化 (100mg/kg/日群)、片側尿管拡張 (30mg/kg/日群) 及び両側尿管拡張 (100mg/kg/日群) が認められたが、これらは胎児の発育遅延に起因した所見と判断された。

### (6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないが、マウスに本薬 800mg/kg を単回経口投与した安全性薬理試験 (「(i) <提出された資料の概略> (3) 4) 胃腸管系に及ぼす影響」の項参照)、並びにマウス、ラット及びカニクイザル反復経口投与毒性試験 (「(2) 反復投与毒性試験」の項参照) において、胃腸管に対する刺激性を示唆する所見は認められなかったことから、経口投与時に本薬が局所刺激性を生じる可能性は低いと判断された。

### (7) その他の毒性試験

#### 1) 毒性発現機序

ラット反復経口投与毒性試験で実施したホルモン変動への影響の評価 (「(2) 3) ラット 28 日間反復経口投与毒性試験 (1 回目)、4) ラット 28 日間反復経口投与毒性試験 (2 回目)、5) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験及び 6) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験」の項参照) を補足するため、ラット (SD、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒)、50 及び 400mg/kg/日 が 2 週間反復経口投与され、テストステロン (雄のみ)、LH (雄のみ)、プロゲステロン及びコルチコステロンが測定された。

雄では、テストステロンの低値並びに LH 及びプロゲステロンの高値が認められたが、コルチコステロンの本薬に関連した変化は認められなかった。雌では、プロゲステロン及びコルチコステロンの本薬に関連した変化は認められなかった。

#### 2) 代謝物の安全性評価

健康成人男性に  $^{14}\text{C}$  標識した本薬 1,000mg を単回経口投与した際の血漿中における主要代謝物 (ヒトでの曝露量が、投与薬物に関連する総曝露量の 10% を超える代謝物) である M45 及び M31 の存在比は、それぞれ血漿中総放射能の 43.4 及び 43.3% であった (「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 2) 海外第 I 相試験」の項参照)。マウス 28 日間反復経口投与毒性試験又はサル 39 週間反復経口投与毒性試験において、M45 の曝露量 ( $\text{AUC}_{24\text{h}}$ ) は、ヒトと比較して雄性サル及び雌性マウスでそれぞれ 13.1 及び 10.5 倍、M31 の曝露量 ( $\text{AUC}_{24\text{h}}$ ) は、雄性サル及び雌性マウスで 0.7 及び 4.4 倍であったことから、これらの代謝物の一般毒性については、当該毒性試験において評価されていると判断された。

#### 3) 不純物の安全性評価

原薬又は製剤中に含まれる不純物のうち、安全性確認の必要な閾値を超える規格値が設定された不純物 不純物A\*、不純物B\*、不純物C\*、不純物D\*、不純物E\*、及び不純物F\* について、一般毒性及び遺



伝毒性が評価された。また、構造活性相関から遺伝毒性が示唆された不純物  
不純物G\*、不純物E\*、不純物H\*、不純物I\*、  
不純物D\* 及び 不純物J\* については、単離した不純物を用いて遺伝毒性  
が評価された。

#### ①一般毒性評価

5 種類の不純物（不純物A\*、不純物B\*、不純物C\*、  
不純物E\* 及び 不純物K\*）を規格値以上に添加した本薬を用いてラット  
28 日間反復経口投与毒性試験が実施された。ラット（SD、雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶  
媒）、40（不純物非添加）、40（計 5%の不純物添加）、400（不純物非添加）及び 400（計 5%  
の不純物添加）mg/kg/日を 28 日間反復強制経口投与した試験において、5 種類の不純物の  
添加による毒性の増悪は認められなかった。

不純物D\* を規格値以上に添加した本薬を用いてラット 28 日間反復経口投与毒  
性試験が実施された。ラット（SD、雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒）、40（不純物非添加）、  
40（2.6% 不純物D\* 添加）、400（不純物非添加）及び 400（2.6% 不純物D\*  
添加）mg/kg/日を 28 日間反復強制経口投与した試験において、不純物D\* による毒  
性の増悪は認められなかった。

不純物F\* は、アピラテロンであり、動物及びヒトの主要な代謝物であることが  
示されていることから（「(ii) <提出された資料の概略> (3) 代謝」の項参照）、本薬の反  
復投与毒性試験（「(2) 反復投与毒性試験」の項参照）において安全性は評価されていると  
判断された。

#### ②遺伝毒性評価

構造活性相関から遺伝毒性が示唆された不純物のうち、不純物E\*、  
不純物H\* 及び 不純物J\* については、細菌を用いた復帰突然変異試験に  
おいて復帰突然変異誘発性は認められなかった。

不純物G\* については、細菌を用いた復帰突然変異試験において、代謝活性化系  
（ラット肝 S9 mix）存在下の TA100 菌株並びに非存在下の TA98 及び TA100 菌株で復帰突  
然変異コロニー数の増加が認められたことから、復帰突然変異誘発性を有すると判断された。  
しかしながら、最終原薬中の当該不純物は 1.5ppm 未満となるように管理されており、ヒト  
に本薬を 1 日 1 回 1,000mg 投与した場合の当該不純物の投与量は毒性学的懸念の閾値  
（Threshold of Toxicological Concern、      µg/日）未満となることから、当該不純物の遺伝毒  
性が安全性上の懸念となる可能性は低いと判断された。

不純物I\* については、細菌を用いた復帰突然変異試験において、代謝活性化系  
（ラット肝 S9 mix）存在下の TA1537 菌株で復帰突然変異コロニー数の増加が認められたも  
の、代謝活性化系（ヒト肝 S9 mix）存在下では認められなかったことから、当該不純物  
の遺伝毒性が安全性上の懸念となる可能性は低いと判断された。

不純物D\* については、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球  
を用いた染色体異常試験が実施され、遺伝毒性は示されなかった。

5 種類の不純物（不純物A\*、不純物B\*、不純物C\*、  
不純物E\* 及び 不純物K\*）については、各不純物をそれぞれの規格値上  
限以上添加した本薬を用いて実施された細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リ  
ンパ球を用いた染色体異常試験において、遺伝毒性は示されなかった。

不純物F\*（アピラテロン）の遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異  
試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験において評  
価され、その結果、遺伝毒性は示されなかった（「(3) 遺伝毒性試験」の項参照）。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

#### 4) 光安全性評価

本薬は紫外可視光領域（290～700nm）において光吸収性を示し、当該領域において光吸収が最大となる ■■■nm におけるモル吸光係数は ■■■L/mol/cm であった。

##### <審査の概略>

機構は、提出された毒性試験成績に関する資料及び以下の検討から、本薬の臨床使用は可能と判断した。なお、実施中のがん原性試験において安全性上の懸念となる可能性のある所見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考える。

##### 光安全性について

機構は、本薬が紫外可視光領域において光吸収性を示すことから、本薬の光安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内第Ⅱ相試験（JPN-201試験及びJPN-202試験）において、光過敏状態に該当する有害事象の発現は認められなかった。海外第Ⅲ相試験（302及び301試験）において光線過敏性反応が認められたものの（302試験で本薬群1/542例（0.2%）、プラセボ群0/540例、301試験で本薬群2/791例（0.3%）、プラセボ群1/394例（0.3%））、いずれもGrade 1又は2であり、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至る有害事象は認められなかった。また、メラニン含有組織への分布に伴う安全性について、特段問題となる可能性は低いと考えること（「(ii) <審査の概略> (1) 組織分布について」の項参照）を踏まえ、本薬の光安全性が臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

##### <提出された資料の概略>

アビラテロン酢酸エステル（以下、「本薬」）の臨床試験で使用された製剤として、ゼラチンカプセル剤、■■■社（以下、「■■■社」）で製造された3種類の錠剤（錠剤A、錠剤B及び錠剤C）、及び■■■社で製造された錠剤（市販予定製剤、以下、「錠剤D」）がある。なお、溶出試験において、錠剤Aと錠剤Bは生物学的に同等であることが示されている。

国内臨床試験4試験（JPN-101試験、JPN-102試験、JPN-201試験及びJPN-202試験）では錠剤D、海外第Ⅲ相試験（COU-AA-301試験及びCOU-AA-302試験）では錠剤B、C及びDが使用された。

##### (1) 定量法

ヒト血漿中の本薬、アビラテロン並びに代謝物である M45 及び M31 の定量は、LC-MS/MS 法（定量下限\*：0.2、0.2、100 及び 89.3ng/mL）により行われた。

\*：COU-AA-001 試験、COU-AA-002 試験及び COU-AA-BE 試験における本薬及びアビラテロンの定量下限は、1.96 及び 1.75ng/mL であった。

##### (2) 相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性

##### 1) 海外第Ⅰ相試験（5.3.1.2.3：COU-AA-BE 試験<2007年■■■～2012年3月>）

前立腺癌患者 31 例を対象に、本薬 1,000mg を空腹時又は食後に単回経口投与し、本薬を空腹時又は食後投与した際のカプセル剤に対する錠剤 A の相対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）を検討することを目的とした非盲検クロスオーバー試験が実施された。空腹時及び食後投与におけるカプセル剤に対する錠剤 A のアビラテロンの  $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$ （0 時間から最終定量可能時間までの AUC）及び  $AUC_{\infty}$  の比 [90%信頼区間（以下、「CI」）] は下表のとおりであり、アビラテロンの曝露量は、空腹時投与においては、カプセル剤と比

較して錠剤 A で高値を示した一方、食後投与においては製剤間で同程度であった。

**空腹時及び食後に錠剤 A 及びカプセル剤を単回投与した際のアピラテロンの PK パラメータの比較**

		n	カプセル剤	錠剤A	錠剤A/カプセル剤
					最小二乗平均値の比 [90%CI] (%)
C <sub>max</sub> (nmol/L)	空腹時	14	276±164	478±410	186.98 [119.43, 292.73]
	食後	13	1,701±1,248	1,748±1,396	95.90 [65.34, 140.75]
AUC <sub>last</sub> (h·nmol/L)	空腹時	14	3,191±1,939	3,915±2,939	148.93 [96.49, 229.85]
	食後	13	12,449±6,190	11,668±5,116	94.52 [70.06, 127.53]
AUC <sub>∞</sub> (h·nmol/L)	空腹時	14	3,491±2,077	4,197±3,009	137.27 [95.55, 197.20]
	食後	13	12,806±6,543	12,043±5,125	95.45 [71.01, 128.30]

算術平均値±標準偏差

**2) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.2 : COU-AA-014試験<■■■■年■■~■■月>)**

健康成人18例を対象に、本薬1,000mgを空腹時に単回経口投与し、製剤間での相対的BAを検討することを目的とした非盲検クロスオーバー試験が実施された(下表)。アピラテロンのC<sub>max</sub>は製剤間で同程度であった。一方、アピラテロンのAUC<sub>last</sub>及びAUC<sub>∞</sub>については、錠剤Bと錠剤Cとの間では同程度であったが、錠剤Dでは錠剤B及びCと比較して15%高値を示した。

**アピラテロンのPKパラメータの製剤間での比較**

	錠剤B	錠剤C	錠剤D	最小二乗平均値の比 [90%CI] (%)		
				錠剤D/錠剤B	錠剤C/錠剤B	錠剤D/錠剤C
n	17	17	16	14	14	14
C <sub>max</sub> (ng/mL)	92.4±47.8	93.3±38.4	96.1±35.5	101 [85.11, 119.14]	95.7 [80.98, 113.16]	105 [88.72, 124.72]
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	487±267	504±227	570±234	115 [102.30, 129.06]	99.6 [88.78, 111.85]	115 [102.52, 129.70]
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	498±267	513±227	579±234	115 [102.63, 129.19]	100 [89.16, 112.09]	115 [102.52, 129.42]

算術平均値±標準偏差

**3) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.1 : COU-AA-005試験<■■■■年■■~■■月>)**

健康成人 120 例を対象に、本薬 1,000mg を空腹時に単回経口投与し、錠剤 B と錠剤 D の生物学的同等性(以下、「BE」)を検討することを目的とした非盲検クロスオーバー試験が実施された。その結果、アピラテロンの C<sub>max</sub>、AUC<sub>∞</sub>及び AUC<sub>last</sub> の最小二乗平均値の比(錠剤 B/錠剤 D) [90%CI] は、それぞれ 0.914 [0.854, 0.979]、0.926 [0.880, 0.974] 及び 0.930 [0.881, 0.981] であり、錠剤 B と錠剤 D の BE が示された。

**(3) 食事の影響試験**

**1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.5 : COU-AA-009 試験<2009 年■■~10 月>)**

健康成人 36 例を対象に、本薬 1,000mg を空腹時、低脂肪食(298.7kcal、総脂肪量 2.5g) 摂取後及び高脂肪食(826.3kcal、総脂肪量 52.5g) 摂取後に単回経口投与し、本薬及びアピラテロンの薬物動態(以下、「PK」)に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした非盲検クロスオーバー試験が実施された。アピラテロンの PK パラメータは下表のとおりであった。なお、本薬の血漿中濃度は、ほとんどの測定時点において定量下限値未満であったことから、本薬の PK パラメータは算出しなかった、と申請者は説明している。アピラテロンの t<sub>max</sub> 及び t<sub>1/2</sub> は、食事による明確な影響を受けなかった。一方、アピラテロンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>∞</sub> は、空腹時投与と比較して、低脂肪食摂取後ではそれぞれ 7 及び 5 倍、高脂肪食摂取後ではそれぞれ 17 及び 10 倍に上昇した。

以上より、アピラテロンの曝露量は食事の摂取により上昇し、曝露量の上昇の程度は、食事の内容(総脂肪量)により異なることが示唆された、と申請者は説明している。

空腹時、低脂肪食後及び高脂肪食後投与におけるアビラテロンのPKパラメータの比較

	空腹時	低脂肪食後	高脂肪食後	最小二乗平均値の比 [90%CI] (%)	
				低脂肪食後/空腹時	高脂肪食後/空腹時
n	35	36	35	35	35
C <sub>max</sub> (ng/mL)	90.9±65.3	558±307	1,270±487	726 [584, 903]	1,683 [1,353, 2,093]
t <sub>max</sub> (h) *	2.0 (1.0, 4.0)	3.0 (1.0, 6.0)	2.0 (1.5, 4.0)	—	—
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	499±336	2,079±1,000	4,347±1,607	472 [395, 563]	992 [831, 1,183]
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	509±338	2,092±1,004	4,370±1,616	462 [388, 549]	969 [816, 1,152]
t <sub>1/2</sub> (h)	15.7±3.68	17.6±4.33	17.9±4.87	—	—

算術平均値±標準偏差、\*：中央値（範囲）、—：該当せず

2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.3 : PCR1005 試験<2012年1~5月>)

健康成人 51 例（白人 24 例及び日本人 27 例）を対象に、本薬 1,000mg を、空腹時、食事 1 時間前及び食事の 2 時間後に単回経口投与し、アビラテロンの PK に及ぼす食事の摂取時期の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。なお、空腹時（投与方法 A）及び食事 1 時間前（投与方法 B）投与では投与 4 時間後、食事の 2 時間後投与では投与 4 時間後（投与方法 C）又は 2 時間後（投与方法 D）に食事を摂取することとされた。投与方法 A、B、C 及び D で本薬を投与した際のアビラテロンの PK パラメータは下表のとおりであった。投与方法 A と比較して、投与方法 B で本薬を投与した場合のアビラテロンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>∞</sub> は、それぞれ 2 及び 1.6 倍、投与方法 C で投与した場合ではそれぞれ 10 及び 7 倍、投与方法 D で投与した場合ではそれぞれ 12 及び 7.5 倍に上昇した。

以上より、アビラテロンの曝露量は食事の摂取により上昇し、曝露量の上昇の程度は、食事の摂取時期により異なることが示唆された、と申請者は説明している。

空腹時、食前及び食後投与におけるアビラテロンのPKパラメータ

	投与方法 A	投与方法 B	投与方法 C	投与方法 D
n	47	47	48	45
C <sub>max</sub> (ng/mL)	111±62.1	216±105	1,111±609	1,258±626
t <sub>max</sub> (h) *1	1.50 (1.00, 6.00)	1.50 (1.00, 4.00)	1.75 (1.00, 4.00)	2.00 (1.00, 4.00)
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	598±292	943±479	4,071±1,898	4,511±1,993
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	599±271*3	971±490*2	4,094±1,907	4,533±1,999
t <sub>1/2</sub> (h)	13.6±3.36*3	13.9±4.60*2	11.9±2.70	11.7±2.74
最小二乗平均値の比（投与方法 B、C 又は D/投与方法 A） [90%CI] (%)				
C <sub>max</sub> (ng/mL)	—	203.0 [173.04, 238.04] *4	1,020.6 [870.27, 1,196.91] *4	1,169.5 [997.17, 1,371.71] *4
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	—	154.2 [134.73, 176.57] *4	714.1 [623.86, 817.44] *4	773.6 [675.75, 885.56] *4
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	—	157.3 [136.17, 181.70] *5	695.2 [602.25, 802.57] *5	749.2 [648.57, 865.40] *5

算術平均値±標準偏差、\*1：中央値（範囲）、\*2：n=45、\*3：n=43、\*4：n=41、\*5：n=37、—：該当せず

申請者は、本薬の曝露量が食事摂取により上昇した要因について、本薬は溶解性及び膜透過性が低いこと（「3. (ii) <提出された資料の概略> (1) 3) *in vitro* での膜透過性」の項参照）から、食事摂取により分泌された胆汁成分の可溶化作用により、本薬の錠剤からの溶出性及び溶解性が向上し、消化管での本薬の吸収が増加した可能性が考えられる旨を説明している。

<審査の概略>

(1) 食事の影響について

申請者は、本薬の投与時期について、以下のように説明している。

①COU-AA-009試験及びPCR1005試験により、アビラテロンの曝露量は食事摂取により上昇することが示唆されたこと（「<提出された資料の概略> (3) 食事の影響試験」の項参



照)、並びに②国内第Ⅱ相試験(JPN-201試験及びJPN-202試験)及び海外第Ⅲ相試験(COU-AA-301試験及びCOU-AA-302試験)において、本薬の投与時期を「食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後」と規定することにより、本薬の有効性及び安全性が示されたことを踏まえ、本薬の投与時期に関する当該規定について添付文書において適切に注意喚起する予定である(「(iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項参照)。

機構は、申請者の説明を了承した。

## (2) 制酸剤の影響について

機構は、胃内 pH の変動が本薬の PK に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

溶出試験(■法、■回転/分、溶出試験液 pH ■~■)の結果、本薬の溶解度は pH の上昇に伴い■したこと(溶解度: pH ■~■で ■mg/mL 以上、pH ■以上で ■mg/mL 未満)から、低胃酸状態、制酸剤の投与等に伴う胃内 pH の上昇により、本薬の溶解度は■すると考える。しかしながら、胃内 pH の変動が本薬の PK に及ぼす影響については、当該影響を検討することを目的とした臨床試験成績は得られていないことから不明である。

なお、国内第Ⅱ相試験(JPN-201試験及びJPN-202試験)において、本薬とプロトンポンプ阻害剤を併用していた患者の割合は、それぞれ 29.2% (14/48 例) 及び 43.5% (20/46 例) であり、併用していなかった患者との間で本薬の有効性\*に明確な差異は認められなかったことから、胃内 pH の変動が本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

\*: 治療開始 12 週時点での Prostate-Specific Antigen Working Group (PSAWG) 基準に基づく前立腺特異抗原 (PSA) 奏効率 (PSA 値がベースラインから 50%以上低下と定義し、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)

機構は、現時点において、胃内 pH の変動が本薬の PK に及ぼす影響については明確となっていないことから、引き続き情報収集していく必要があると考える。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

健康成人及び癌患者における本薬及びアビラテロンの PK は、単独投与時、プレドニゾロンとの併用投与時、並びにシトクロム P450 (以下、「CYP」) 1A2 基質、CYP2D6 基質、CYP2C8 基質、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との併用投与時について検討された。

## (1) 健康成人

### 1) 国内第Ⅰ相試験 (5.3.3.1.2 : JPN-101 試験 <■年 ■月~■月>)

健康成人 30 例を対象に、本薬 250、500 及び 1,000mg を絶食下で単回経口投与し、本薬及びアビラテロンの PK を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。本薬については、いずれの投与量においても、ほとんどの測定時点で定量下限値未満であった。アビラテロンの PK パラメータは下表のとおりであり、アビラテロンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{\infty}$  は、用量比をわずかに下回って上昇した。 $t_{max}$  及び  $t_{1/2}$  は用量に係らず概ね一定であった。アビラテロンの曝露量が用量比を下回って上昇した理由について、本薬の溶解性及び細胞膜透過性が低いこと(「3. (ii) <提出された資料の概略> (1) 3) *in vitro*での膜透過性」の項参照)が考えられる、と申請者は説明している。

アビラテロンのPKパラメータ

投与量 (mg)	250	500	1,000
C <sub>max</sub> (ng/mL)	53.17±48.588	90.46±74.970	172.1±150.35
t <sub>max</sub> (h) *	2.00 (1.00, 4.00)	2.00 (1.00, 4.00)	1.50 (1.00, 4.00)
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	285.8±290.52	484.4±435.47	810.4±616.66
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	293.9±290.25	494.3±434.47	822.4±615.89
t <sub>1/2</sub> (h)	14.24±5.075	15.10±6.111	16.59±6.894

算術平均値±標準偏差、n=30、\*：中央値（範囲）

2) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1.1 : COU-AA-007試験<■■■■年■■月～■■■■年■■月>)

健康成人 8 例を対象に、<sup>14</sup>C 標識した本薬 1,000mg を絶食下で単回経口投与し、マスバランズ及び本薬の代謝物を検討することを目的とした非盲検試験が実施された（下表）。血漿中総放射能の C<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub> 及び AUC<sub>∞</sub> は、血漿中アビラテロンと比較してそれぞれ 330、357 及び 402 倍高値を示した。血漿中アビラテロンの t<sub>1/2</sub> は、血液中及び血漿中放射能と比較して高値を示した一方、血漿中アビラテロンの t<sub>max</sub> は全血中及び血漿中放射能と同程度であった。本薬の主な血漿中代謝物として、N-オキシド硫酸抱合体 (M31) 及び O-硫酸抱合体 (M45) が認められた（それぞれ血漿中総放射能の 43.3 及び 43.4%）。また、投与 264 時間後までに、投与放射能の 87.9% が糞中に排泄され、糞中には主に未変化体及びアビラテロンが検出された（それぞれ投与放射能の 55.3 及び 22.3%）。一方、投与 264 時間後までの尿中には投与放射能の 5.3% が排泄され、尿中には主に M31 が検出された（投与放射能の 4.22%）。以上より、本薬は、速やかにアビラテロンへ加水分解された後に、酸化、硫酸抱合等を受けると考えられる、と申請者は説明している。

また、血漿中放射能に対する血液中放射能の AUC<sub>∞</sub> の比（平均値）は 0.523 であったことから、本薬及び代謝物の血球移行性は低いことが示唆された、と申請者は説明している。

血漿中アビラテロン、並びに血漿中及び血液中放射能の PK パラメータ

	血漿中アビラテロン	血漿中総放射能	全血中総放射能
C <sub>max</sub> (ng/mL)	10.4±5.50	3,429±538	1,836±326
t <sub>max</sub> (h) *	3.0 (1.0, 3.1)	4.0 (3.0, 4.0)	3.5 (2.0, 4.0)
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	74.8±42.7	26,683±8,732	12,162±3,636
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	80.9±44.0	32,523±9,391	17,017±4,977
t <sub>1/2</sub> (h)	11.2±3.86	4.80±1.64	4.88±1.56

算術平均値±標準偏差、n=8、\*：中央値（範囲）

3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.1 : COU-AA-016試験<■■■■年■■月～■■■■年■■月>)

健康成人32例を対象に、本薬250、500、750及び1,000mgを絶食下で単回経口投与し、アビラテロンのPKを検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された（下表）。

アビラテロンのPKパラメータ

投与量 (mg)	250	500	750	1,000
n	27	29	28	29
C <sub>max</sub> (ng/mL)	39.9±25.3	67.0±34.7	87.0±43.3	125±76.4
t <sub>max</sub> (h) *1	2.0 (1, 6)	2.0 (1, 4)	2.0 (1, 4)	2.0 (1, 4)
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	195±109	336±156	438±189	607±298
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	210±105*2	345±155	449±189	621±300
t <sub>1/2</sub> (h)	14.4±4.5*2	15.3±4.1	16.5±4.5	16.0±4.6

算術平均値±標準偏差、\*1：中央値（範囲）、\*2：n=26

4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.4 : COU-AA-008試験<■■■■年■■月～■■■■年■■月>)

健康成人32例を対象に、本薬250、500、750及び1,000mgを絶食下で単回経口投与し、アビラテロンのPKを検討することを目的とした非盲検試験が実施された（下表）。

アビラテロンのPKパラメータ

投与量 (mg)	250	500	750	1,000
C <sub>max</sub> (ng/mL)	25.9±10.0	76.6±35.9	57.4±32.7	112±36.7
t <sub>max</sub> (h) *	1.8 (1.0, 4.0)	2.0 (1.0, 3.0)	1.8 (1.0, 3.0)	1.8 (1.0, 3.0)
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	155±83.3	428±257	309±180	610±249
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	162±84.7	440±254	317±183	617±249
t <sub>1/2</sub> (h)	11.1±2.97	14.6±4.70	14.7±3.96	12.7±1.91

算術平均値±標準偏差、n=8、\*：中央値（範囲）

## (2) 癌患者

### 1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2.3 : JPN-102試験<2010年6月～実施中 [データカットオフ： 年 月 日] >)

化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌（以下、「CRPC」）患者27例を対象に、本薬とプレドニゾロンを併用投与した際の安全性及び薬力学（以下、「PD」）を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。1サイクルを28日間として、本薬については、250又は500mgを1日1回食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後、1,000mgを1日1回食事の1時間以上前（以下、「1,000mg（-1hr）」）、若しくは1,000mgを1日1回食事の2時間以上後（以下、「1,000mg（+2hr）」）に反復経口投与し、プレドニゾロンについては、本薬投与開始8日目から5mgを1日2回反復経口投与し、血漿中アビラテロン濃度が検討された。

反復投与時における血漿中アビラテロン濃度は用量に係らず投与7日後までに定常状態に達した。また、アビラテロンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>24h</sub>の累積率（7日目/1日目）は用量に係らず1.31～1.74及び1.40～1.69と概ね同程度であり、当該結果は、日本人健康成人に本薬を単回経口投与したJPN-101試験の結果から推定した累積率（1.3～1.5）と同程度であった。本薬投与後1、7及び15日目におけるアビラテロンのC<sub>max</sub>は、1,000mg（-1hr）群と比較して、1,000mg（+2hr）群でそれぞれ4.25、4.62及び6.00倍、AUC<sub>24h</sub>はそれぞれ3.13、3.44及び4.10倍高値を示した。また、いずれの群においても、本薬単独投与時（第1サイクルの7日目）とプレドニゾロンとの併用投与時（第1サイクルの15日目）との間でアビラテロンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>24h</sub>に明確な差異は認められなかった。

第1サイクルにおけるアビラテロンのPKパラメータ

投与量 (mg)		250	500	1,000	1,000
投与時期		食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後	食事の1時間以上前	食事の1時間以上前	食事の2時間以上後
n		9	6	6	6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1日目 (本薬単独)	121.3±37.9	385.7±181.5	185.7±104.4	788.8±343.2
	7日目 (本薬単独)	183.6±69.8	625.5±253.2	205.4±97.2	949.5±338.1
	15日目 (プレドニゾロン併用)	168.8±83.0	542.2±231.4	166.4±70.9	999.7±386.2
t <sub>max</sub> (h)	1日目 (本薬単独)	3.00 (1.97, 5.92)	2.95 (2.00, 3.95)	2.00 (0.57, 2.95)	2.50 (0.98, 3.97)
	7日目 (本薬単独)	2.97 (1.77, 3.05)	1.99 (1.98, 5.98)	2.00 (1.03, 4.05)	2.46 (1.98, 3.25)
	15日目 (プレドニゾロン併用)	2.08 (0.97, 10.30)	2.46 (1.97, 3.22)	1.98 (0.95, 2.95)	2.97 (1.95, 4.02)
AUC <sub>24h</sub> (ng·h/mL)	1日目 (本薬単独)	516.0±114.4	1,698.0±830.1	869.7±523.9	2,724.7±1,109.8
	7日目 (本薬単独)	708.8±164.7	2,348.8±774.8	1,137.6±524.4	3,924.6±1,137.2
	15日目 (プレドニゾロン併用)	673.2±131.7	2,235.8±1,100.2	964.8±375.1	3,955.7±1,260.0

算術平均値±標準偏差、\*：中央値（範囲）

PDに関する検討として、テストステロン及びコルチコステロンの血清中濃度が検討された。血清中テストステロン濃度（平均値）は、いずれの用量においても、投与8日目では概ね定量下限値（1ng/dL）未満となった。また、投与8日目における血清中コルチコステロン濃度（平均値）、及びベースラインからの変化量（平均値）は、250及び500mg群と比較して1,000mg群で高値を示した。血清中コルチコステロン濃度のベースラインからの変化量（平均値）に1,000mg（-1hr）群と1,000mg（+2hr）群との間で明確な差異は認められなかった。

**2) 国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.2：JPN-201試験<2012年6月～実施中 [データカットオフ： 年 月 日] >）**

化学療法歴のないCRPC患者48例を対象に、本薬とプレドニゾロンを併用投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。4週間を1サイクルとして、プレドニゾロン5mgを1日2回反復経口投与との併用下で、本薬1,000mgを食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に1日1回反復経口投与し、血漿中アビラテロン濃度及びPDが検討された。第2～7サイクルにおける本薬投与前での血漿中アビラテロン濃度は13.2～17.3ng/mLであり、投与回数に係らず概ね同程度であったが、第1～5サイクルにおける本薬投与1～3時間後での血漿中アビラテロン濃度は109.5～174.5ng/mLであり、ばらつきが大きかった。テストステロン及びデヒドロエピアンドロステロンサルフェート（以下、「DHEA-S」）の血清中濃度はともに第1サイクルの1日目から定量下限値（それぞれ1ng/dL及び0.4µg/dL）未満であった。

**3) 国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.3：JPN-202試験<2012年6月～実施中 [データカットオフ： 年 月 日] >）**

ドセタキセル水和物（以下、「DTX」）による化学療法歴を有するCRPC患者47例を対象に、本薬とプレドニゾロンを併用投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。4週間を1サイクルとして、プレドニゾロン5mgを1日2回反復経口投与との併用下で、本薬1,000mgを食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に1日1回反復経口投与し、血漿中アビラテロン濃度及びPDが検討された。第2～7サイクルにおける本薬投与前での血漿中アビラテロン濃度は12.1～14.7ng/mLであり、投与回数に係らず概ね同程度であったが、第1～5サイクルにおける本薬投与1～3時間後での血漿中アビラテロン濃度は92.8～122.8ng/mLであり、ばらつきが大きかった。テストステロン及びDHEA-Sの血清中濃度はともに第1サイクルの1日目から定量下限値（それぞれ1ng/dL及び0.4µg/dL）未満であった。

**4) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.7：PCR2008試験<2011年 月～2013年 月>）**

CRPC患者25例を対象に、低脂肪食（総脂肪量2.5g、総カロリー299kcal）又は高脂肪食（総脂肪量52.5g、総カロリー826kcal）摂取後に、本薬とプレドニゾロンを併用投与した際の安全性を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。プレドニゾロン5mgを1日2回反復経口投与との併用下で、本薬1,000mgを食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に1日1回7日間反復経口投与後、投与開始8日目から低脂肪食又は高脂肪食摂取後に1日1回7日間反復経口投与し、血漿中アビラテロン濃度が検討された（下表）。アビラテロンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>24h</sub>は、食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に投与した場合と比較して、高脂肪食摂取後ではそれぞれ1.7及び2.0倍であった一方、低脂肪食摂取後ではそれぞれ1.35及び1.07倍であった。以上より、低脂肪食摂取後に本薬を投与した際のアビラテロンの曝露量の変化はわずかであると考えられた、と申請者は説明している。



絶食下又は低脂肪食若しくは高脂肪食摂取下におけるアピラテロンのPKパラメータ

測定日	7日目	14日目	
食事条件	絶食	低脂肪食	最小二乗平均値の比（低脂肪食/絶食） [90%CI] (%)
n	7	6	6/6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	265±168	324±229	135.2 [95.79, 190.79]
t <sub>max</sub> (h) *	2.0 (1.0, 8.1)	2.5 (1.0, 3.0)	—
AUC <sub>24h</sub> (ng·h/mL)	1,596±1,279	1,492±963	106.7 [66.48, 171.13]
食事条件	絶食	高脂肪食	最小二乗平均値の比（高脂肪食/絶食） [90%CI] (%)
n	18	18	18/18
C <sub>max</sub> (ng/mL)	276±234	416±289	173.8 [120.55, 250.58]
t <sub>max</sub> (h) *	2.0 (0.5, 6.0)	4.0 (3.0, 10.0)	—
AUC <sub>24h</sub> (ng·h/mL)	1,157±667	2,111±720	204.7 [161.72, 259.12]

算術平均値±標準偏差、\*：中央値（範囲）、—：該当なし

### (3) 肝機能障害患者

#### 1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3.1 : COU-AA-011試験<2009年■月～2010年4月>)

軽度 (Child-Pugh A) 及び中等度 (Child-Pugh B) の肝機能障害患者、並びにそれぞれの肝機能障害患者と年齢及びBMIを対応させた健康成人各8例を対象に、本薬 (錠剤) 1,000mg を単回経口投与し、アピラテロンのPKに及ぼす肝機能障害の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された (下表)。アピラテロンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>は健康成人と比較して、軽度の肝機能障害患者ではそれぞれ0.84及び1.12倍、中等度の肝機能障害患者ではそれぞれ2.74及び3.62倍であり、アピラテロンの曝露量は、軽度の肝機能障害患者と健康成人との間では同程度であった一方、中等度の肝機能障害患者では健康成人と比較して高値を示した。また、軽度又は中等度の肝機能障害患者におけるt<sub>1/2</sub>は健康成人と比較して高値を示した。

健康成人及び肝機能障害患者におけるアピラテロンのPKパラメータ

	健康成人	軽度の肝機能障害患者	中等度の肝機能障害患者
C <sub>max</sub> (ng/mL)	85.7±46.6	71.9±40.2	297±258
t <sub>max</sub> (h) *1	1.75 (1.0, 3.0)	2.0 (0.5, 3.0)	1.5 (1.0, 2.0)
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	321±166	355±191	1,530±1,350
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	330±166	365±194	1,562±1,389
t <sub>1/2</sub> (h)	13.1±4.19	17.7±7.91	18.6±5.04
最小二乗平均値の比 (肝機能障害患者/健康成人) [90%CI] (%)			
C <sub>max</sub> の比	—	84.2 [45.02, 157.50]	274 [146.35, 512.00]
AUC <sub>last</sub> の比	—	112 [59.56, 509.51]	362 [193.03, 679.00]
AUC <sub>∞</sub> の比	—	111 [59.61, 208.35]	357 [190.98, 667.46] *2

算術平均値±標準偏差、n=8、\*1：中央値（範囲）、\*2：n=5、—：該当なし

#### 2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3.3 : PCR1004試験<2012年1月～■月>)

重度 (Child-Pugh C) の肝機能障害患者、並びに重度の肝機能障害患者と年齢及びBMIを対応させた健康成人各8例を対象に、それぞれ本薬の懸濁液125mg (錠剤62.5mgに相当) 又は2,000mg (錠剤1,000mgに相当) を単回経口投与し、アピラテロンのPKに及ぼす肝機能障害の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された (下表)。なお、重度の肝機能障害患者については、懸濁液2,000mg投与に用量補正したPKパラメータに基づき検討を行った、と申請者は説明している。その結果、重度の肝機能障害患者の健康成人に対するC<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub>及びAUC<sub>∞</sub>の比は、それぞれ3.6、7.6及び7.0倍であったことから、本薬を申請用法・用量で投与した際に、健康成人と比較して、重度の肝機能障害患者で血漿中アピラテロンの曝露量が高値を示す可能性は高いと考える、と申請者は説明している。

健康成人及び重度の肝機能障害患者におけるアビラテロンのPKパラメータ

	健康成人	重度の肝機能障害患者*1	重度の肝機能障害患者/健康成人 最小二乗平均値の比 [90%CI] (%)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	64.5±71.0	200±171	358.22 [165.38, 775.94]
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	402±317	3,026±2,242	756.32 [384.16, 1,489.0]
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	461±405	2,840±2,179	697.37 [293.58, 1,656.5] *2

算術平均値±標準偏差、n=8、\*1：懸濁液2,000mg投与に用量補正して算出、\*2：n=5

#### (4) 腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.3.2 : COU-AA-012試験<2009年 月~2010年1月>)

末期腎機能障害（以下、「ESRD」）患者、並びに年齢及びBMIを対応させた健康成人各8例を対象に、本薬1,000mgを単回経口投与し、アビラテロンのPKに及ぼす腎機能障害の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された（下表）。ESRD患者におけるアビラテロンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>はそれぞれ健康成人の0.53及び0.63倍であった。健康成人と比較して、ESRD患者におけるアビラテロンの曝露量が低値を示した理由として、健康成人1例におけるアビラテロンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>が他の7例と比較して高値を示したことに起因すると考えられるが、当該患者においてアビラテロンの曝露量が高値を示した理由は不明である、と申請者は説明している。

申請者は、以上の結果を基に、腎機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

PKパラメータの中央値については、健康成人とESRD患者との間で大きな差異は認められていない。また、本薬関連物質の排泄に占める尿中排泄の寄与は小さく（「(1) 2) 海外第 I 相試験」の項参照）、腎機能低下が本薬のPKに及ぼす影響は大きくないと考えられることを踏まえると、腎機能障害患者に本薬を投与する際に本薬の用量調節を行う必要性は低いと考える。

健康成人及びESRD患者におけるアビラテロンのPKパラメータ

	健康成人	ESRD患者	ESRD患者/健康成人 最小二乗平均値の比 [90%CI] (%)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	104±124	50.2±37.7	53.1 [26.77, 105.21]
t <sub>max</sub> (h) *	1.5 (1.0, 4.0)	3.0 (1.0, 6.0)	—
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	485±513	305±267	62.8 [32.41, 121.71]
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	497±523	315±265	65.0 [34.25, 123.21]
t <sub>1/2</sub> (h)	19.0±4.08	16.0±2.00	—

算術平均値±標準偏差、n=8、\*：中央値（範囲）、—：該当なし

#### (5) 薬物相互作用試験

##### 1) ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.2 : PCR1002試験<2012年1月~2月>)

外国人健康成人20例を対象に、本薬投与時におけるアビラテロン及び代謝物（M31及びM45）のPKに及ぼすケトコナゾール（CYP3A4阻害剤）の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された（下表）。本薬については、試験開始1及び14日目に1,000mgを経口投与、ケトコナゾールについては、試験開始11日目から16日目まで400mgを1日1回反復経口投与することとされた。その結果、アビラテロンのC<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub>及びAUC<sub>∞</sub>について、本薬単独投与時とケトコナゾール併用投与時との間で明確な差異は認められなかった。また、ケトコナゾール併用投与時におけるM31のC<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub>及びAUC<sub>∞</sub>は、それぞれ本薬単独投与時の0.75、0.93及び0.96倍であった。M45については、本薬単独投与時とケトコナゾール併用投与時との間で明確な差異は認められなかった。

以上より、本薬とCYP3A4阻害薬を併用した際に薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

本薬単独又はケトコナゾール併用投与時におけるアビラテロンのPKパラメータ

	本薬単独	ケトコナゾール併用	ケトコナゾール併用/本薬単独 最小二乗平均値の比 [90%CI] (%)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	131±59.5	137±48.1	108.64 [90.03, 131.11]
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	672±332	739±274	114.69 [97.91, 134.33]
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	682±335	753±277	114.95 [98.28, 134.44]

算術平均値±標準偏差、n=20

## 2) リファンピシンの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.3 : PCR1003試験<2012年〇月～3月>)

外国人健康成人19例を対象に、本薬投与時におけるアビラテロン及び代謝物 (M31及びM45) のPKに及ぼすリファンピシン (CYP3A4誘導剤) の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された (下表)。本薬については、試験開始1及び14日目に1,000mgを経口投与、リファンピシンについては、試験開始8日目から13日目まで600mgを1日1回反復経口投与することとされた。リファンピシン併用投与時におけるアビラテロンのC<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub>及びAUC<sub>∞</sub>は本薬単独投与時と比較して低値を示した。また、リファンピシン併用投与時におけるM45のC<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub>及びAUC<sub>∞</sub>は、それぞれ本薬単独投与時の0.41、0.24及び0.30倍、M31については、それぞれ1.83、1.04及び1.03倍であり、リファンピシンのCYP3A4誘導作用により、アビラテロンのクリアランスが増加したためと考えられた。

以上より、本薬とCYP3A4誘導剤を併用した際にアビラテロンの曝露量が低下する可能性があると考え、と申請者は説明している。

本薬単独又はリファンピシン併用投与時におけるアビラテロンのPKパラメータ

	本薬単独	リファンピシン併用	リファンピシン併用/本薬単独 最小二乗平均値の比 [90%CI] (%)
n	19	18	18
C <sub>max</sub> (ng/mL)	138±72.2	61.2±43.1	44.63 [35.01, 56.89]
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	727±433	294±169	42.18 [35.19, 50.56]
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	747±483	332±170	45.26 [38.04, 53.85]

算術平均値±標準偏差

## 3) デキストロメトルファン及びテオフィリンとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.1: COU-AA-015試験<2010年〇月～2012年4月>)

外国人CRPC患者34例を対象に、デキストロメトルファン (CYP2D6の基質) 及びテオフィリン (CYP1A2の基質) のPKに及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。プレドニゾン5mgを1日2回反復経口投与との併用投与下で、本薬1,000mgを1日1回反復経口投与し、第1サイクルにおける本薬投与8日前及び8日目に、デキストロメトルファン30mg又はテオフィリン100mgを空腹時経口投与することとされた。デキストロメトルファン若しくはテオフィリン単独又は本薬併用投与時における各薬剤及び代謝物のPKパラメータは下表のとおりであった。

デキストロメトルファン単独投与時と比較して、本薬併用投与時におけるデキストロメトルファンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>、並びに代謝物であるデキストロメトルファンのAUC<sub>last</sub>は高値を示した。また、テオフィリンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>について、単独投与時と本薬併用投与時との間で明確な差異は認められなかった。

以上より、本薬とCYP1A2の基質を併用投与した際に薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低い一方、本薬とCYP2D6の基質を併用投与した際にCYP2D6の基質の曝露量が上昇する可能性があると考え、と申請者は説明している。

単独又は本薬併用投与時における各薬剤及び代謝物のPKパラメータの比較

	デキストロメトルフアン 単独	本薬併用	併用投与/単独 最小二乗平均値の比 [90%CI] (%)
n	18	18	18
デキストロメトルフアン			
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3.49±4.82	7.12±4.99	275.36 [212.43, 356.95]
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	44.4±76.1	90.7±110	302.21 [239.26, 381.72]
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	52.4±88.7* <sup>1</sup>	101±132	287.47 [230.21, 358.98] * <sup>1</sup>
デキストルフアン			
C <sub>max</sub> (ng/mL)	373±118	401±131	108.1208 [99.18, 117.87]
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	3,122±1,145	4,183±1,495	133.9794 [127.93, 140.32]
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	3,168±1,149	4,291±1,503	135.6964 [129.29, 142.42]
	テオフィリン単独	本薬併用	併用投与/単独 最小二乗平均値の比 [90%CI] (%)
n	16	15	15
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,928±680	2,014±645	102.36 [88.84, 117.94]
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	49,131±24,134	52,806±19,233	109.36 [95.49, 125.24]
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	58,903±36,235* <sup>2</sup>	57,923±22,098* <sup>3</sup>	112.85 [96.6, 131.75] * <sup>3</sup>

算術平均値±標準偏差、\*<sup>1</sup>: n=17、\*<sup>2</sup>: n=15、\*<sup>3</sup>: n=12

## (6) PDに関する検討

### 1) 海外第 I / II 相試験 (5.3.3.2.1 : COU-AA-001試験<2005年11月~2008年11月>)

化学療法歴のないCRPC患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験 (COU-AA-001試験) が実施された。第 I 相部分 (18例) において、本薬250、500、750、1,000又は2,000mgを反復経口投与した際のテストステロン及びコルチコステロンの血清中濃度が検討された。血清中テストステロン濃度は、本薬投与前では1~34ng/dLであり、本薬投与8日目までにすべての患者で定量下限値 (1ng/dL) 未満となった。本薬投与28日目における血清中コルチコステロン濃度は、250及び500mg群と比較して、750mg群で高値を示したが、750~2,000mgの用量範囲では、本薬の用量増加に伴う血清中コルチコステロン濃度の上昇は認められなかった。

### 2) QT/QTc間隔に及ぼす本薬の影響に関する検討 (5.3.4.2.1 : COU-AA-006試験<2009年1月~2012年5月>)

外国人CRPC患者33例を対象に、本薬及びプレドニゾンの併用投与が心伝導系 (QT/QTc間隔) に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。プレドニゾン5mgを1日2回反復経口投与との併用下で、本薬1,000mgを食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に1日1回反復経口投与することとされた。いずれの測定時点においても、QTcF (Fridericiaの式で補正したQT間隔) のベースラインからの変化量の90%CIの上限値は、10msecを下回っていた。また、QT/QTc間隔の500msecを超える延長又はベースラインから60msecを超える延長を示した患者は認められなかった。さらに、血漿中アピラテロン濃度とQTcFのベースラインからの変化量との間に明確な関連は認められなかった。

以上より、本薬及びプレドニゾンの併用投与によるQT/QTc間隔への重要な影響は認められていないと考える、と申請者は説明している。

## (7) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

### 1) 外国人 CRPC 患者

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (COU-AA-008試験、COU-AA-009試験及びCOU-AA-014試験)、化学療法歴のない又は1レジメンの化学療法歴を有するCRPC患者を対



象とした海外第 I 相試験 (COU-AA-006試験) 及びDTXによる化学療法歴を有するCRPC患者を対象とした海外第 III 相試験 (COU-AA-301試験) で得られたアビラテロンの血漿中濃度データ (256例、4,200測定点) を基に、非線形混合効果モデル (NONMEM version 6.0) を用いて母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された。アビラテロンのCL/Fに対する共変量として、健康状態 (健康成人又はCRPC患者)、年齢、テストステロン、BMI及び総タンパクが検討された。その結果、アビラテロンのCL/Fは健康成人とCRPC患者で有意に異なることが示された。

また、上記 PPK 解析に用いられた 5 つの臨床試験、及び化学療法歴のない CRPC 患者を対象とした海外第 III 相試験 (COU-AA-302 試験) で得られたアビラテロンの血漿中濃度データ (360 例、4,627 測定点) を基に、上記の PPK モデルを用いて、化学療法歴のない CRPC 患者の母集団平均値を推定した結果、CL/Fは 1,550L/h であり、DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者における CL/F (1,505L/h) と明確な差異は認められなかった。

## 2) 日本人 CRPC 患者

国内第 I 相試験 (JPN-101 試験及び JPN-102 試験) 並びに国内第 II 相試験 (JPN-201 試験及び JPN-202 試験) で得られたアビラテロンの血漿中濃度データ (152 例、2,678 測定点) を基に、非線形混合効果モデル (NONMEM version 7.0) を用いて PPK 解析が実施され、本薬の PK は一次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルにより記述された。なお、上記 1) のモデルを基に日本人データを用いてモデルの当てはまりを評価した結果、PK パラメータが過小評価されたため、構造モデルを再構築した。アビラテロンの CL/F に対する共変量として、年齢、身長、体重、除脂肪体重、体表面積、BMI、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、健康状態 (健康成人又は CRPC 患者)、テストステロン、PSA、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」)、総ビリルビン、総タンパク及びアルブミンが検討された。その結果、投与コンパートメントから中心コンパートメントへの移行を示すパラメータは、各食事条件で同程度であることが確認され、また、健康成人と前立腺癌患者で有意に異なることが示されたと、申請者は説明している。

### (8) 曝露量と有効性及び安全性との関連

CRPC患者を対象とした国内第 I 相試験 (JPN-102試験) の結果に基づき、アビラテロンの曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。

本薬投与8日目 (第1サイクルの8日目) におけるアビラテロンの $C_{max}$ 及び $AUC_{24h}$ と、血清中コルチコステロン濃度のベースラインからの変化率との関連を検討した結果、明確な関連は認められなかった。当該理由として、検討されたアビラテロンの曝露量の範囲では、血清中コルチコステロン濃度のベースラインからの変化率は概ね一定であり、血清中コルチコステロン濃度に対するアビラテロンの薬理作用がプラトーに達しているためと考えられる、と申請者は説明している。また、本薬投与15日目 (第1サイクルの15日目) におけるアビラテロンの $C_{max}$ 及び $AUC_{24h}$ と、本薬と因果関係の否定できない有害事象、及びGrade 3又は4の有害事象の発現率との関連を検討した結果、明確な関連は認められなかった。

## <審査の概略>

### (1) 日本人と外国人における本薬のPKについて

申請者は、本薬投与時におけるアビラテロンのPKについて、以下の点から、日本人と外国人との間に明確な差異は認められていないと考える、と説明している。

- 健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (JPN-101 試験) 及び海外第 I 相試験 (COU-AA-008試験、COU-AA-016試験及びPCR1005試験) における250、500及び1,000mg 群から得られたPKデータを比較した。その結果、アビラテロンの $C_{max}$ 及び $AUC_{\infty}$ のばらつきは大きいものの、個別値の分布は日本人と外国人との間で概ね重なっていた。また、

$t_{1/2}$ 及び $t_{max}$ についても、日本人ではそれぞれ10.4～16.6及び1.5～2.0時間、外国人ではそれぞれ11.1～16.5及び1.5～2.0時間であり、日本人と外国人との間で同程度であった。

- CRPC患者を対象とした国内第I相試験（JPN-102試験）及び海外第I相試験（COU-AA-006試験）において、プレドニゾン又はプレドニゾンとの併用投与下で、本薬1,000mgを食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に反復経口投与した際のPKデータを、服薬と食事の摂取時期別に比較した。その結果、食事の1時間以上前に投与した際のアビラテロンの $C_{max}$ 及び $AUC_{24h}$ の個別値の分布に日本人と外国人との間で大きな差異は認められなかった。一方、食事の2時間以上後に投与した際の $C_{max}$ 及び $AUC_{24h}$ の個別値の分布は、外国人と比較して日本人で高値を示す傾向が認められた。食事の2時間以上後に投与した際のアビラテロンの曝露量が日本人で高値を示したことについて、①JPN-102試験では食事の2時間後に本薬が投与された一方、COU-AA-006試験では食事から本薬投与までの間隔は患者間で一定ではなかったこと、及び②COU-AA-006試験において、食事摂取から本薬投与までの間隔が長くなることに伴い、本薬の曝露量が低下する傾向が認められたことを踏まえると、食事摂取から本薬の投与までの間隔が両試験間で異なっていたことに起因する可能性があると考えられる。
- PPK解析により、日本人及び外国人CRPC患者における定常状態でのアビラテロンの $AUC_{\tau}$ を食事条件別に推定した。その結果、日本人CRPC患者に空腹時又は食事の1時間以上前に投与した際のアビラテロン $AUC_{\tau}$  (1,120ng・h/mL) は、外国人CRPC患者に食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に投与した際のアビラテロン $AUC_{\tau}$  (981ng・h/mL) と同程度であった。

機構は、申請者の説明を了承した。

## (2) 薬物動態学的相互作用について

本薬はCYP2C8に対する阻害作用を示すこと（「3. (ii) <提出された資料の概略> (5) 薬物動態学的相互作用」の項参照）から、健康成人を対象に、ピオグリタゾン（CYP2C8の基質）のPKに及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検試験（PCR1011試験）が実施され、当該試験成績が承認申請後に提出された。申請者は、当該試験成績について、以下のように説明している。

健康成人16例を対象に、ピオグリタゾンのPKに及ぼす本薬の影響を検討した。用法・用量は、ピオグリタゾン15mgを1及び8日目に経口投与し、ピオグリタゾン投与8日目に本薬1,000mgを単回経口投与することとされた。その結果、ピオグリタゾンの $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$ 及び $AUC_{\infty}$ について、ピオグリタゾン単独投与時に対する本薬併用投与時の比 [90%CI] (%) は、それぞれ124.99 [99.91, 156.38]、146.45 [125.7, 170.62] 及び145.98 [125.74, 169.48] であった。また、ピオグリタゾンの活性代謝物であるM-III及びM-IVのAUCは、本薬との併用投与によりいずれも10%低下した。以上より、本薬とCYP2C8の基質を併用投与した際に、CYP2C8の基質の曝露量が上昇する可能性が示唆されたことから、本薬とCYP2C8基質との併用投与に関して、添付文書において注意喚起を行う予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

## (3) 肝機能障害患者における本薬の投与について

申請者は、肝機能障害患者における本薬の投与について、以下のように説明している。

COU-AA-011試験の結果、アビラテロンの $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ は、軽度の肝機能障害患者と健康成人との間では同程度であった一方、中等度の肝機能障害患者では健康成人のそれぞれ2.74及び3.62倍であった（「<提出された資料の概略> (3) 1) 海外第I相試験」の項参照）。また、PCR1004試験の結果、重度の肝機能障害患者におけるアビラテロンの $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$ 及び $AUC_{\infty}$ は、健康成人のそれぞれ3.6、7.6及び7倍となることが推定された（「<提出され

た資料の概略> (3) 2) 海外第 I 相試験」の項参照)。

以上の結果より、CRPC患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (COU-AA-001試験) において、本薬2,000mgを反復経口投与した際の忍容性は確認されている (「(iii) <提出された資料の概略> (3) 2) 海外第 I / II 相試験」の項参照) もの、下記の点を考慮すると、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与は禁忌に設定することが適切と考える。

- 重度の肝機能障害患者に対して本薬を反復投与した際の有効性及び安全性は明確となっていないこと。
- 本薬の製剤の最小規格 (250mg) を重度の肝機能障害患者に投与した場合でも、アビラテロンの曝露量は、本薬2,000mgをCRPC患者に投与した際の曝露量を超える可能性があること。
- 本薬の投与により、肝毒性が発現する可能性があること (「(iii) <審査の概略> (3) 2) 肝毒性」の項参照)。

また、重度の肝機能障害患者と比較して程度は小さいものの、中等度の肝機能障害患者に本薬を投与した際にアビラテロンの曝露量が上昇することから、中等度の肝機能障害患者に対する本薬の投与について、添付文書の慎重投与の項等において注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

肝機能障害患者における本薬の投与について、申請者の説明を了承した。また、PCR1004試験の結果については、適切に情報提供する必要があると考える。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第 I 相試験 2 試験及び第 II 相試験 2 試験、並びに海外で実施された第 I 相試験 4 試験、第 I / II 相試験 2 試験、第 II 相試験 1 試験及び第 III 相試験 2 試験の計 13 試験が提出された。また、参考資料として、海外で実施された第 I 相試験 11 試験、第 II 相試験 4 試験の計 15 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

区分資料	地域実施	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	国内	JPN-101	I	健康成人	30	本薬 250、500 又は 1,000mg を単回経口投与	安全性 PK
		JPN-102	I	化学療法歴のない CRPC 患者	27	本薬 250、500 又は 1,000mg を 1 日 1 回経口投与	安全性 PK
		JPN-201	II	化学療法歴のない CRPC 患者	48	プレドニゾン (5mg を 1 日 2 回経口投与) との併用で、本薬 1,000mg を 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性 PK
		JPN-202	II	DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者	47	プレドニゾン (5mg を 1 日 2 回経口投与) との併用で、本薬 1,000mg を 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	COU-AA-005	I	健康成人	120	本薬 1,000mg を単回経口投与	安全性 PK
		COU-AA-016	I	健康成人	32	本薬 250、500、750 又は 1,000mg を単回経口投与	安全性 PK
		PCR1005	I	健康成人	51	本薬 1,000mg を単回経口投与	安全性 PK
		COU-AA-006	I	CRPC 患者	33	プレドニゾン (5mg を 1 日 2 回経口投与) との併用で、本薬 1,000mg を 1 日 1 回経口投与	安全性 PK

区分	資料	地域	実施	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
				COU-AA-001 及び COU-AA-001EXT	I / II	化学療法歴のない CRPC 患者	54	第 I 相パート：本薬 250、500、750、1,000 又は 2,000mg を 1 日 1 回経口投与 第 II 相パート：プレドニゾン（5mg を 1 日 2 回経口投与）、プレドニゾン（5mg を 1 日 2 回経口投与）又はデキサメタゾ ン（0.5mg を 1 日 1 回経口投与）との併用 で、本薬 1,000mg を 1 日 1 回経口投与	安全性 PK
				COU-AA-002	I / II	化学療法歴のない CRPC 患者	66	第 I 相パート：本薬 250、500、750 又は 1,000mg を 1 日 1 回経口投与 第 II 相パート：試験途中からプレドニゾ ン*（5mg を 1 日 2 回経口投与）又はデキ サメタゾン（0.5mg を 1 日 1 回経口投与） との併用で、本薬 1,000mg を 1 日 1 回経 口投与	安全性 PK
				COU-AA-004	II	DTX による化学療 法歴を有する CRPC 患者	58	プレドニゾン*（5mg を 1 日 2 回経口投与） との併用で、本薬 1,000mg を 1 日 1 回経 口投与	安全性
				COU-AA-302	III	化学療法歴のない CRPC 患者	1,088 ①546 ②542	プレドニゾン*（5mg を 1 日 2 回経口投与） との併用で、①本薬 1,000mg 又は ②プラセボを 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性 PK
				COU-AA-301	III	DTX による化学療 法歴を有する CRPC 患者	1,195 ①797 ②398	プレドニゾン*（5mg を 1 日 2 回経口投与） との併用で、①本薬 1,000mg 又は②プラ セボを 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性
参考	海外	COU-AA-007	I	健康成人	8	本薬 1,000mg を単回経口投与	安全性 PK		
		COU-AA-014	I	健康成人	18	本薬 1,000mg を単回経口投与	安全性 PK		
		COU-AA-BE	I	前立腺癌患者	33	本薬 1,000mg を 1 日 1 回経口投与	安全性 PK		
		COU-AA-008	I	健康成人	33	本薬 250、500、750 又は 1,000mg を単回 経口投与	安全性 PK		
		COU-AA-009	I	健康成人	36	本薬 1,000mg を単回経口投与	安全性 PK		
		COU-AA-011	I	肝機能障害患者及 び健康成人	24	本薬 1,000mg を単回経口投与	安全性 PK		
		COU-AA-012	I	腎機能障害患者及 び健康成人	16	本薬 1,000mg を単回経口投与	安全性 PK		
		PCR1004	I	肝機能障害患者及 び健康成人	16 ①8 ②8	本薬液剤①肝機能障害患者 125mg、②健 康成人 2,000mg を単回経口投与	安全性 PK		
		COU-AA-015	I	CRPC 患者	34	プレドニゾン*（5mg を 1 日 2 回経口投与） との併用で、本薬 1,000mg を 1 日 1 回経 口投与	安全性 PK		
		PCR1002	I	健康成人	20	本薬 1,000mg を単回経口投与	安全性 PK		
		PCR1003	I	健康成人	19	本薬 1,000mg を単回経口投与	安全性 PK		
		COU-AA-003 及び COU-AA-003EXT	II	DTX による化学療 法歴を有する CRPC 患者	47	本薬 1,000mg を 1 日 1 回経口投与	安全性		
		COU-AA-BMA	II	CRPC 患者	56	プレドニゾン*（5mg を 1 日 2 回経口投与） との併用で、本薬 1,000mg を 1 日 1 回経 口投与	安全性		
		PCR2007	II	アンドロゲン除去 療法及び DTX による 化学療法歴を有 する CRPC 患者	82	プレドニゾン*（5mg を 1 日 2 回経口投与） との併用で、本薬 1,000mg を 1 日 1 回経 口投与	安全性 PK		
PCR2008	II	CRPC 患者	25	プレドニゾン*（5mg を 1 日 2 回経口投与） との併用で、本薬 1,000mg を 1 日 1 回経 口投与	安全性 PK				



DTX：ドセタキセル水和物、CRPC：去勢抵抗性前立腺癌、PK：薬物動態、\*：プレドニゾン（本邦未承認）が製造販売されていない国又は地域では、プレドニゾン（5mg、1日2回）が併用された。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 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。また、PK等に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

#### <評価資料>

##### (1) 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験4試験が提出され（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、当該試験において試験期間中に死亡例は認められなかった。

- 1) 国内第I相試験（5.3.3.1.2：JPN-101 試験<■■■年■■月■■月>）
- 2) 海外第I相試験（5.3.1.2.1：COU-AA-005 試験<■■■年■■月■■月>）
- 3) 海外第I相試験（5.3.3.1.1：COU-AA-016 試験<■■■年■■月■■月>）
- 4) 海外第I相試験（5.3.3.1.3：PCR1005 試験<2012年1月～5月>）

##### (2) 国内臨床試験

- 1) 国内第I相試験（5.3.3.2.3-1：JPN-102 試験<2010年6月～実施中 [データカットオフ日：■■■年■■月■■日]>）

化学療法歴のないCRPC患者（目標症例数：最大63例（各コホート6～12例））を対象に、本薬の有効性、安全性、PD及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内5施設で実施された。

用法・用量は、1サイクルを28日間として、本薬250又は500mgを1日1回食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後、本薬1,000mgを1日1回食事の1時間以上前（1,000mg（-1hr））、若しくは1,000mgを1日1回食事の2時間以上後（1,000mg（+2hr））に経口投与し、中止基準に該当するまで投与することとされた。第1サイクルの8日目以降は、プレドニゾン5mgの1日2回経口投与を併用投与することとされた。

本試験に登録された27例全例に本薬が投与され、有効性解析対象及び安全性解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与30日後まで）の死亡は、認められなかった。

- 2) 国内第II相試験（5.3.5.2.2-1：JPN-201 試験<2012年6月～実施中 [データカットオフ日：■■■年■■月■■日]>）

化学療法歴のないCRPC患者（目標症例数：45例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内21施設で実施された。

用法・用量は、プレドニゾン5mgの1日2回経口投与との併用下で、本薬1,000mgを1日1回、食事の1時間以上前又は2時間以上後に経口投与し、中止基準に該当するまで投与することとされた。

本試験に登録された56例中48例に本薬が投与され、Full Analysis Set（以下、「FAS」）として、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた治療開始12週時点でのProstate-Specific Antigen Working Group（以下、「PSAWG」）基準に基づく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）（以下、「12週時のPSA奏効率」）\* [90%CI] は60.4% [47.5%, 72.3%]

(29/48 例) であった。

\*: 化学療法歴のない CRPC 患者を対象とした臨床試験における DTX とプレドニゾン (本邦未承認) 併用投与群の PSA 奏効率等を参考に、閾値奏効率は 35% と設定された。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中 (本薬最終投与 30 日後まで) の死亡は、1/48 例 (2.1%) に認められた。死因は、死亡 (不詳の内因死) であり、本薬との因果関係は否定されなかった。

### 3) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.3-1 : JPN-202 試験<2012 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : ■■■ 年 ■ 月 ■ 日] >)

DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者 (目標症例数 : 38 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 18 施設で実施された。

用法・用量は、プレドニゾン 5mg を 1 日 2 回経口投与との併用下で、本薬 1,000mg を 1 日 1 回、食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後に経口投与し、中止基準に該当するまで投与することとされた。

本試験に登録された 64 例中 47 例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、治験薬投与後の PSA 値が測定されなかった 1 例を除いた 46 例が FAS として、有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた 12 週時の PSA 奏効率\* [90%CI] は 28.3% [17.6%, 41.1%] (13/46 例) であった。

\*: 化学療法歴のない CRPC 患者における臨床試験におけるプレドニゾン (本邦未承認) 単独投与群の PSA 奏効率等を参考に、閾値奏効率は 20% と設定された。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 30 日後まで) の死亡は、2 例に認められた。このうち、病勢進行による死亡 1 例を除く患者の死因は、脳梗塞及びくも膜下出血 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

### (3) 海外臨床試験

#### 1) 海外第Ⅰ相試験 (5.3.4.2.1-1、5.3.4.2.1-2、5.3.4.2.1-3 : COU-AA-006 試験<2009 年 ■ 月～2012 年 5 月>)

化学療法歴のない又は 1 レジメンの化学療法歴を有する CRPC 患者 (目標症例数 : 34 例) を対象に、本薬の QT/QTc に及ぼす影響及び反復投与時の PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 4 施設で実施された。

用法・用量は、プレドニゾン (本邦未承認) 5mg を 1 日 2 回経口投与との併用下で、本薬 1,000mg を 1 日 1 回食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後に経口投与し、中止基準に該当するまで投与することとされた。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 30 日後まで) の死亡は、1 例に認められ、死因は病勢進行であった。

#### 2) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (5.3.3.2.1-1、5.3.3.2.1-2 : COU-AA-001 試験及び COU-AA-001EXT 試験<COU-AA-001 試験 : 2005 年 11 月～2008 年 11 月、COU-AA-001EXT 試験 : 2007 年 ■ 月～実施中 [データカットオフ日 : ■■■ 年 ■ 月 ■ 日] >)

化学療法歴のない CRPC 患者 (目標症例数 : 47 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照用量漸増試験が、海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、第Ⅰ相部分では、本薬 250、500、750、1,000 又は 2,000mg を 1 日 1 回食事の 2 時間以上後に経口投与し、投与後 1 時間以内の食事の摂取は避けることとされ、第Ⅱ相部分では、本薬 1,000mg を 1 日 1 回食事の 2 時間以上後に経口投与し、投与後 1 時間以内の食事の摂取は避けることとされ、中止基準に該当するまで投与することとされた。

本試験に登録された 54 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、本

薬 1,000mg が投与された 42 例が有効性の解析対象とされた。

用量制限毒性（以下、「DLT」）はいずれの用量においても認められず、本薬の最大耐用量を求めることはできなかった。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与 30 日後まで）の死亡は、3/54 例（5.6%）に認められた。死因は、肺塞栓症、腎不全及び低血圧各 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

### 3) 海外第 I / II 相試験 (5.3.3.2.2-1、5.3.3.2.2-2 : COU-AA-002 試験<2006 年 ■ 月～実施中[データカットオフ日 : ■ 年 ■ 月 ■ 日]>)

化学療法歴のない CRPC 患者（目標症例数：72 例）を対象に、本薬の安全性、忍容性、有効性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照用量漸増試験が、海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、第 I 相部分では、本薬 250、500、750 又は 1,000mg を空腹時（一晚絶食後）又は食後（朝食 30 分後）に、1 日 1 回経口投与することとされ、第 II 相部分では、空腹時（一晚絶食後又は食後 2 時間以上後）に、本薬 1,000mg を 1 日 1 回経口投与し、投与後 1 時間以内の食事の摂取は避けることとされ、病勢進行又は忍容できない有害事象が認められるまで投与することとされた。

本試験に登録された 66 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

用量制限毒性（以下、「DLT」）はいずれの用量においても認められず、本薬の最大耐用量を求めることはできなかった。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与 30 日後まで）の死亡は、1/66 例（1.5%）に認められた。死因は、心筋梗塞であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

### 4) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2.1-1、5.3.5.2.1-2、5.3.5.2.1-3 : COU-AA-004 試験<2007 年 6 月～2011 年 10 月>)

アンドロゲン除去療法及び DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者（目標症例数：50 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 8 施設で実施された。

用法・用量は、プレドニゾン\*5mg を 1 日 2 回経口投与との併用下で、本薬 1,000mg を 1 日 1 回一晚絶食後に連日経口投与され、中止基準に該当するまで投与することとされた。

\*：プレドニゾン（本邦未承認）が製造販売されていない国又は地域では、プレドニロン（5mg、1 日 2 回）が併用された。

本試験に登録された 58 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与 30 日後まで）の死亡は、2/58 例（3.4%）に認められた。このうち、病勢進行による死亡 1 例を除く患者の死因は、肺炎 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

### 5) 海外第 III 相試験 (5.3.5.1.2-1、5.3.5.1.2-2 : COU-AA-302 試験<2009 年 4 月～実施中（データカットオフ日 : ■ 年 ■ 月 ■ 日）>)

無症候性又は軽度の症状を伴う化学療法歴のない CRPC 患者（目標症例数：1,000 例）を対象に、プレドニゾン（本邦未承認）と本薬（本薬群）又はプラセボ（プラセボ群）を併用投与（以下、それぞれ「本薬群」又は「プラセボ群」）した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 12 カ国 151 施設で実施された。

用法・用量は、プレドニゾン\*5mg を 1 日 2 回経口投与との併用下で、本薬 1,000mg 又はプラセボを 1 日 1 回食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間以上後に連日経口投与することとされ、病勢進行、臨床上の明らかな増悪、許容できない毒性の発現、又は同意の撤回のいずれかが認められるまで投与を継続することとされた。

\*: プレドニゾン（本邦未承認）が製造販売されていない国又は地域では、プレドニゾン（5mg、1日2回）が併用された。

本試験に登録された 1,088 例（本薬群 546 例、プラセボ群 542 例）全例が Intent-to-treat（以下、「ITT」）集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、治験薬が投与されなかった 6 例を除外した 1,082 例（本薬群 542 例、プラセボ群 540 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、独立画像評価委員会判定（以下、「独立判定」）による無増悪生存期間（radiographic progression free survival、以下、「rPFS」）\*及び全生存期間（以下、「OS」）と設定された。rPFS の主解析は総イベント数が 378 件に到達した時点で実施することとされた。また、OS については、3 回の中間解析（15%（rPFS の解析と同時点）、40% 及び 55% のイベントが発生した時点）が予定され、100% のイベント（773 件）が発生した時点で最終解析を実施することが計画された。なお、OS の中間解析に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数が使用された。

\*: 無作為化された日から、以下の i ~ iii 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。

- i : 骨スキャンにより確認された増悪（ベースラインの骨スキャンと比較して、①無作為化から 12 週間未満の骨スキャンで 2 カ所以上の新病変が認められ、当該骨スキャンから 6 週間以上の間隔を空けた骨スキャンでさらに 2 カ所以上の新病変が認められた場合、又は②無作為化から 12 週間以上の 1 回目の骨スキャンで 2 カ所以上の新病変が認められ、6 週間以上の間隔を空けた次の骨スキャンで当該病変が確定された場合）。
- ii : コンピュータ断層診断装置（以下、「CT」）又は磁気共鳴画像診断装置（以下、「MRI」）により確認された増悪（modified RECIST 基準）。
- iii : あらゆる原因による死亡。

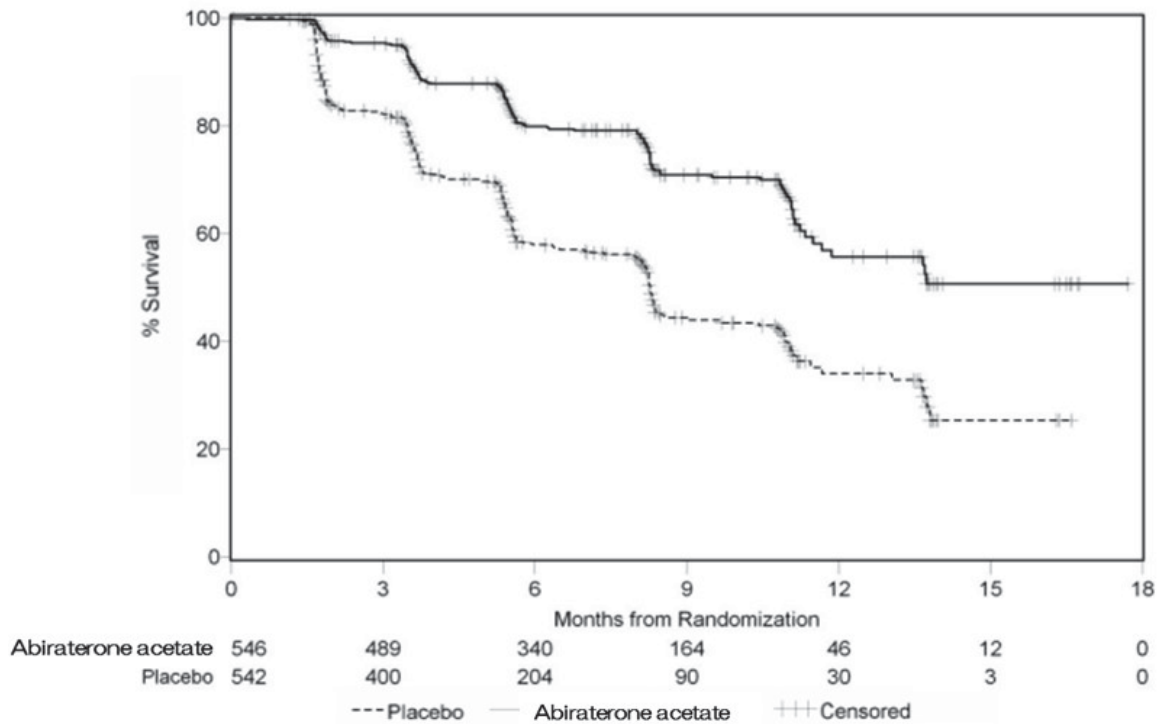
有効性について、独立判定による rPFS の結果は下表及び下図のとおりであり、p 値が事前に規定した有意水準（0.01）を下回ったことから、本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された。

**独立判定による rPFS の解析結果（ITT 集団、2010 年 12 月 20 日データカットオフ）**

	本薬群	プラセボ群
例数	546	542
死亡又は増悪数 (%)	150 (27.5)	251 (46.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [11.66, NE]	8.28 [8.12, 8.54]
ハザード比 [95%CI] *1	0.425 [0.347, 0.522]	
p 値 (両側) *2,*3	<0.0001	

NE : 推定不能、\*1 : ECOG PS (0 又は 1) により調節した Cox 回帰、\*2 : ECOG PS を層別因子とした層別 log-rank 検定、\*3 : 有意水準両側 0.01





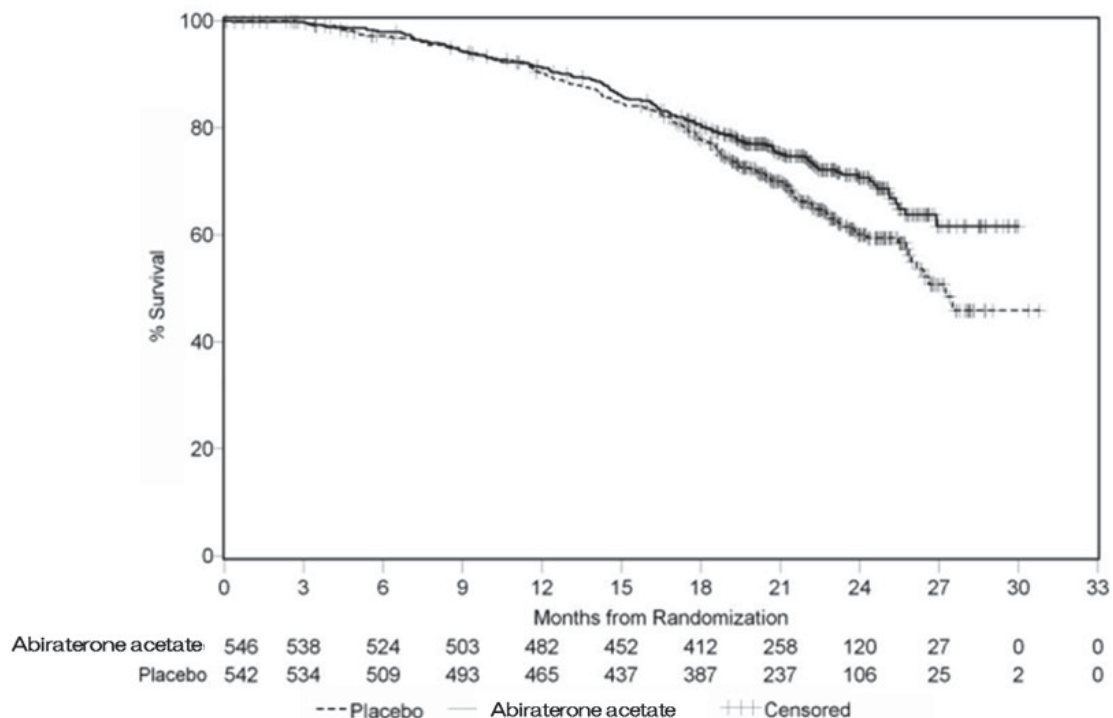
独立判定による rPFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、独立判定評価、2010 年 12 月 20 日データカットオフ)

また、OS に関する 2 回目の中間解析の結果は下表及び下図のとおりであり、p 値は事前の規定により算出した有意水準 (0.0008) を下回らなかったものの、独立効果安全性評価委員会の勧告により治験実施計画書が改訂され、盲検性の解除、及びプラセボ群の患者への本薬の投与が可能とされた。

OS の 2 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2011 年 12 月 20 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	546	542
死亡数 (%)	147 (26.9)	186 (34.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	27.24 [25.95, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.752 [0.606, 0.934]	
p 値 (両側) *2,*3	0.0097	

NE : 推定不能、\*1 : ECOG PS (0 又は 1) により調節した Cox 回帰、\*2 : ECOG PS を層別因子とした層別 log-rank 検定、\*3 : 有意水準両側 0.0008



OSの2回目の中間解析のKaplan-Meier曲線（ITT集団、2011年12月20日データカットオフ）

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の死亡は、本薬群 18/542 例（3.3%）、プラセボ群 8/540 例（1.5%）に認められた。このうち、病勢進行による死亡例（本薬群 7 例、プラセボ群 3 例）を除く患者の死因は、本薬群では気道感染 2 例、誤嚥性肺炎、肺炎、低体温、心筋梗塞、自殺既遂、肺感染、消化管壊死、腸管虚血及び原因不明の死亡各 1 例であり、プラセボ群では心筋梗塞、脳血管発作、慢性閉塞性肺疾患、心停止及び原因不明の死亡各 1 例であった。このうち、本薬群の気道感染、肺炎、消化管壊死及び腸管虚血各 1 例、プラセボ群の脳血管障害及び心筋梗塞各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

6) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1-1、5.3.5.1.1-2：COU-AA-301 試験＜2008年5月～実施中〔第1回データカットオフ：■■年■月■日、第2回データカットオフ：2010年9月20日〕＞）

2 レジメン以内で、かつ少なくとも一つは DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者（目標症例数 1,158 例）を対象に、プレドニゾン（本邦未承認）と本薬（本薬群）又はプラセボ（プラセボ群）を併用投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 13 カ国 147 施設で実施された。

用法・用量は、プレドニゾン\*5mg を 1 日 2 回経口投与との併用下で、本薬 1,000mg 又はプラセボを 1 日 1 回食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間以上後に連日経口投与することとされ、病勢進行、許容できない毒性の発現、新たな抗悪性腫瘍剤の投与開始、服薬不遵守、同意の撤回、又は併用禁止薬の投与のいずれかが認められるまで投与を継続することとされた。

\*：プレドニゾン（本邦未承認）が製造販売されていない国又は地域では、プレドニロン（5mg、1 日 2 回）が併用された。

本試験に登録された 1,195 例（本薬群 797 例、プラセボ群 398 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、本薬が投与されなかった 10 例を除外した 1,185 例（本

薬群 791 例、プラセボ群 394 例) が安全性解析対象とされた。

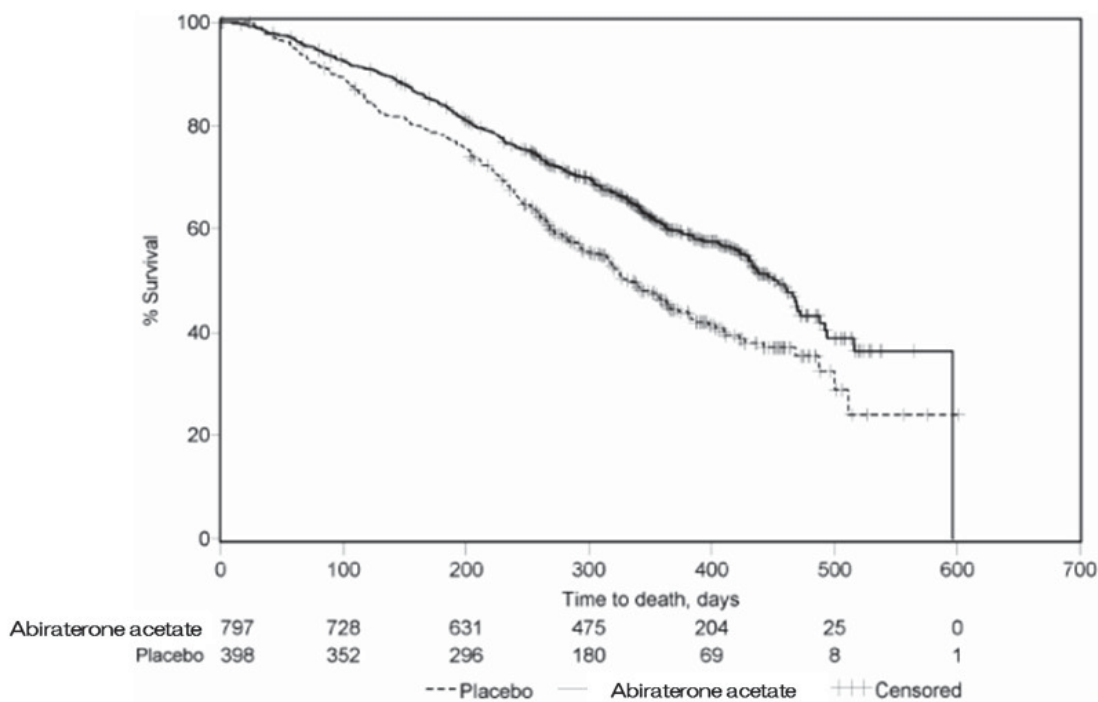
本試験の主要評価項目はOSと設定された。なお、OSは、1回の中間解析 (67%のイベント発生時点) が予定され、最終解析は100% (797件) のイベントが発生した時点で実施することとされ、第一種の過誤確率を制御するために、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の $\alpha$ 消費関数を用いることが計画された。

有効性について、OSの中間解析の結果は下表及び下図のとおりであり、p値が事前の規定により算出した有意水準 (0.0141) を下回ったことから、独立効果安全性評価委員会によりOSの有意な延長が認められたと判断され、盲検性の解除、及びプラセボ群の患者への本薬の投与が可能とされた。

OSの解析結果 (ITT 集団、■■■年■月■日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	797	398
死亡数 (%)	333 (41.8)	219 (55.0)
中央値 [95%CI] (日)	450.0 [430.0, 470.0]	332.0 [310.0, 366.0]
ハザード比 [95%CI] *1	0.646 [0.543, 0.768]	
p 値 (両側) *2,*3	<0.0001	

\*1 : ECOG PS (0~1 又は 2)、pain score (疼痛の有無)、前化学療法のレジメン数 (1 又は 2) 及び増悪の判定方法 (PSA の上昇のみ又は画像診断での増悪) により調節した Cox 回帰、\*2 : ECOG PS (0~1 又は 2)、pain score (疼痛の有無)、前化学療法のレジメン数 (1 又は 2) 及び増悪の判定方法 (PSA の上昇のみ又は画像診断での増悪) を層別因子とした層別 log-rank 検定、\*3 : 有意水準両側 0.0141



OS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、投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 30 日後まで) の死亡は、本薬群 97/791 例 (12.3%)、プラセボ群 55/394 例 (14.0%) に認められた。このうち、病勢進行による死亡例 (本薬群 64 例、プラセボ群 41 例) を除く患者の死因は、本薬群で、肺塞栓症、心肺停止及び原因不明の死亡各 4 例、敗血症及び病勢進行各 2 例、尿路性敗血症、胃腸出血、不整脈、急性腎不全、肺の悪性新生物、多臓器不全、突然死、敗血症性ショック、頭蓋内出血、脳梗塞、腎不全、急性呼吸窮迫症候群、尿路感染、慢性閉塞性肺疾患、肺炎、心筋梗塞及び心停止各 1 例であり、プラセボ群で、心停止及び肺炎各 2 例、硬膜下血腫、心

筋虚血、病勢進行、心筋梗塞、脳血管発作、頭蓋内出血、上部消化管出血、腎不全、心不全及び尿路性敗血症各1例であった。このうち、本薬群の肺塞栓症、敗血症、多臓器不全、突然死及び肺炎各1例、プラセボ群の心筋虚血、心停止、肺炎、心筋梗塞、脳血管発作、頭蓋内出血、上部消化管出血及び心不全各1例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

#### <参考資料>

##### (1) 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験6試験が提出され（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、当該試験において投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与30日後まで）に死亡例は認められなかった。

- 1) 海外第I相試験（5.3.1.1.1 : COU-AA-007 試験< 年 月～ 年 月>）
- 2) 海外第I相試験（5.3.1.2.2 : COU-AA-014 試験< 年 月～ 月>）
- 3) 海外第I相試験（5.3.3.1.4 : COU-AA-008 試験< 年 月～ 年 月>）
- 4) 海外第I相試験（5.3.3.1.5 : COU-AA-009 試験<2009年 月～10月>）
- 5) 海外第I相試験（5.3.3.4.2 : PCR1002 試験<2012年1月～2月>）
- 6) 海外第I相試験（5.3.3.4.3 : PCR1003 試験<2012年 月～3月>）

##### (2) 海外臨床試験

- 1) 海外第I相試験（5.3.1.2.3-1、5.3.1.2.3-2、5.3.1.2.3-3 : COU-AA-BE 試験<2007年 月～2012年3月>）

前立腺癌患者（目標症例数：24～40例）を対象に、本薬のカプセル剤又は錠剤のPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外3施設で実施された。

本試験に登録された33例中31例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与30日後まで）の死亡は2/31例に認められた。死因は、心停止及び低カリウム血症各1例であり、低カリウム血症の1例は本薬との因果関係は否定されなかった。

- 2) 海外第I相試験（5.3.3.3.1 : COU-AA-011 試験<2009年 月～2010年4月>）

肝機能障害患者及び健康成人（目標症例数：24例）を対象に、本薬のPKを検討することを目的とした非盲検非無作為化試験が、海外1施設で実施された。

本試験に登録された24例全例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与30日後まで）の死亡は認められなかった。

- 3) 海外第I相試験（5.3.3.3.2 : COU-AA-012 試験<2009年 月～2010年1月] >）

腎機能障害患者及び健康成人（目標症例数：16例）を対象に、本薬のPKを検討することを目的とした非盲検非無作為化試験が、海外1施設で実施された。

本試験に登録された16例全例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与30日後まで）の死亡は認められなかった。

- 4) 海外第I相試験（5.3.3.3.3 : PCR1004 試験<2012年1月～ 月>）

肝機能障害患者及び健康成人（目標症例数：16例）を対象に、本薬混濁液のPKを検討することを目的とした非盲検非無作為化試験が、海外2施設で実施された。

本試験に登録された16例全例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与30日後まで）の死亡は認められなかった。

- 5) 海外第I相試験（5.3.3.4.1-1、5.3.3.4.1-2、5.3.3.4.1-3 : COU-AA-015 試験<2010年 月～2012年4月>）

CRPC患者（目標症例数：37例）を対象に、本薬とプレドニゾンとの併用投与とデキス



トロメトルファン臭化水素酸塩及びテオフィリンとの薬物相互作用を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外3施設で実施された。

本試験に登録された34例全例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与30日後まで）の死亡は認められなかった。

**6) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.4-1、5.3.5.2.4-2、5.3.5.2.4-3：COU-AA-003試験及びCOU-AA-003EXT<2006年11月～■■年■月>）**

アンドロゲン除去療法及びDTXによる化学療法歴を有するCRPC患者（目標症例数：45例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外3施設で実施された。

本試験に登録された47例全例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与30日後まで）の死亡は3/47例に認められた。このうち、病勢進行による死亡2例を除く患者の死因は、心筋梗塞1例であり、本薬との因果関係は否定されなかった。

**7) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.5-1、5.3.5.2.5-2：COU-AA-BMA試験<2007年■月～■■年■月>）**

CRPC患者（目標症例数：60例）を対象に、本薬投与時の骨髄血漿中におけるアンドロゲン及びステロイド代謝物を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外1施設で実施された。

本試験に登録された56例全例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与30日後まで）の死亡は病勢進行による1例に認められ、本薬との因果関係は否定された。

**8) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.6-1：PCR2007試験<2011年8月～■■年■月>）**

アンドロゲン除去療法及びDTXによる化学療法歴を有するCRPC患者（目標症例数：80例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外15施設で実施された。

本試験に登録された108例中82例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与30日後まで）の死亡は7/82例に認められた。このうち、病勢進行による死亡6例を除く患者の死亡は敗血症性ショック1例であり、本薬との因果関係は否定された。

**9) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.7-1：PCR2008試験<2011年■月～2013年■月>）**

CRPC患者（目標症例数：24～28例）を対象に、低脂肪食又は高脂肪食の摂取条件下における本薬の安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外2施設で実施された。

本試験に登録された25例全例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与30日後まで）の死亡は認められなかった。

**<審査の概略>**

**(1) 審査方針について**

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、①無症候性又は軽度の症状を伴う化学療法歴のないCRPC患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験（COU-AA-302試験、以下、「302試験」）、並びに②2レジメン以内で、かつ少なくとも一つはDTXによる化学療法歴を有するCRPC患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験（COU-AA-301試験、以下、「301試験」）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、302試験及び301試験と同一の用法・用量で日本人の①化学療法歴のないCRPC患者を対象に実施された国内第Ⅱ相試

験（JPN-201 試験）、及び②DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者を対象に実施された国内第Ⅱ相試験（JPN-202 試験）を中心に評価する方針とした。

## （2）有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、①化学療法歴のない CRPC 患者、及び②2 レジメン以内で、かつ少なくとも一つは DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

### 1) 対照群の設定について

申請者は、302 試験及び 301 試験の対照群としてプラセボとプレドニゾン（本邦未承認）との併用投与と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。

試験計画時点において、2008 年 European Association of Urology（欧州泌尿器学会）ガイドライン及び Prostate cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up（以下、「ESMO ガイドライン」）（Ann Oncol 2008; 19 Suppl 2: ii45-6）において、302 試験の対象とされた無症候性又は軽度の症状を伴う化学療法歴のない CRPC 患者に対して、プレドニゾン（本邦未承認）等の糖質コルチコイドが標準的な治療の一つとして推奨されていた。また、301 試験の対象とされた DTX 治療後に増悪した CRPC 患者に対して生存期間に対する効果が確認された治療法はなく、プレドニゾン（本邦未承認）等の投与が汎用されていた。

また、海外臨床試験において、本薬単独投与時に高血圧、低カリウム血症、体液貯留等の有害事象の発現が認められ、当該事象の管理のためには糖質コルチコイドの投与が必須であると考えた。

以上より、302 試験及び 301 試験の対照群としてプラセボとプレドニゾン（本邦未承認）との併用投与と設定したことは適切であったと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 2) 有効性の評価項目について

申請者は、302 試験の主要評価項目の一つとして独立判定による rPFS 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。

化学療法歴のない CRPC 患者において、rPFS の延長は、骨転移に伴う骨関連事象の抑制、骨盤内組織又は後腹膜領域への転移又は進行に伴う尿管閉塞の抑制等により、患者の身体機能及び生活の質（QOL）の維持につながり、臨床的な意義があることから、rPFS を設定したことは適切であったと考える。

機構は、以下のように考える。

CRPC 患者においては、CT 及び MRI を用いた RECIST 基準による病勢評価が困難な骨転移のみを有している患者が多数存在しており、RECIST による画像評価に加えて骨スキャンでも評価を行う rPFS は、CRPC 患者の疾患の増悪を評価する指標の一つとして、有用であることから、CRPC 患者における rPFS の延長に臨床的意義がある旨の申請者の説明について一定の理解が可能と考える。

以上より、①302 試験及び②301 試験の有効性の主要評価項目として、それぞれ①rPFS 及び OS、②OS を設定したことは、適切であったと考える。ただし、302 試験について、rPFS は骨スキャンによる評価が含まれており、当該検査法は骨転移の検出感度は高いものの偽陽性率も高いこと等から、結果の頑健性を確認する必要があること及び対象患者に対する真の治療目的は延命であることを踏まえると、独立判定による rPFS の結果のみでなく、rPFS の感度分析の結果及び OS の結果を含めて総合的に評価する必要があると判断した。

### 3) 有効性の評価結果について

#### ①302 試験

無症候性又は軽度の症状を伴う化学療法歴のない CRPC 患者を対象とした 302 試験において、主要評価項目とされた独立判定による rPFS について、本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された（「<提出された資料の概略><評価資料> (3) 5) 海外第Ⅲ相試験」の項参照）。

また、感度分析として実施された、治験責任医師判定による rPFS、治験責任医師判定による臨床上的の明らかな病勢進行をイベントに含めた独立判定による rPFS の結果は下表のとおりであった。

治験責任医師判定による rPFS の解析結果 (ITT 集団、2010 年 12 月 20 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	546	542
死亡又は増悪数 (%)	174 (31.9)	261 (48.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.73 [11.33, 16.26]	8.25 [7.92, 9.69]
ハザード比 [95%CI] *1	0.493 [0.406, 0.598]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

\*1: ECOG PS (0 又は 1) により調節した Cox 回帰、\*2: ECOG PS を層別因子とした層別 log-rank 検定

治験責任医師判定による臨床上的の明らかな病勢進行をイベントに含めた独立判定による rPFS の解析結果 (ITT 集団、2010 年 12 月 20 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	546	542
死亡又は増悪数 (%)	174 (31.9)	294 (54.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.99 [11.24, 14.46]	7.92 [5.62, 8.25]
ハザード比 [95%CI] *1	0.420 [0.347, 0.507]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

\*1: ECOG PS (0 又は 1) により調節した Cox 回帰、\*2: ECOG PS を層別因子とした層別 log-rank 検定

#### ②301 試験

2 レジメン以内で、かつ少なくとも一つは DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者を対象とした 301 試験においては、主要評価項目とされた OS について、本薬群のプラセボ群に対する優越性が検証された（「<提出された資料の概略><評価資料> (3) 6) 海外第Ⅲ相試験」の項参照）。なお、層別因子を考慮しない解析等の感度分析においても同様の結果であった。

機構は、以下のように考える。

下記の試験成績等により、302 試験及び 301 試験の対象患者における本薬の有効性は示されたと判断した。

- 302 試験において、主要評価項目の一つとされた独立判定による rPFS について、プラセボ群に対して、本薬群の優越性が示されたことに加え、もう一つの主要評価項目とされた OS の 2 回目の中間解析の結果については、事前の規定により算出された有意水準には達しなかったものの、プラセボ群に対して本薬群で OS が下回る傾向は認められていないこと。
- 301 試験において、主要評価項目とされた OS の中間解析の結果は事前に規定された有意水準を下回り、プラセボ群に対して、本薬群の OS の延長が認められたこと。

#### 4) 日本人患者における有効性について

JPN-201 試験及び JPN-202 試験における 12 週時の PSA 奏効率[90%CI]は、それぞれ 60.4% [47.5%, 72.3%] (29/48 例)、28.3% [17.6%, 41.1%] (13/46 例) であった（「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 2) 国内第Ⅱ相試験及び 3) 国内第Ⅱ相試験」の項参照）。

なお、301 試験における 12 週時の PSA 奏効率 [95%CI] は、本薬群で 27.6% [24.5%, 30.9%] (220/797 例)、プラセボ群で 4.0% [2.3%, 6.5%] (16/398 例)、302 試験における 16 週時の PSA 奏効率 [95%CI] は、本薬群で 59.2% [54.9%, 63.3%] (323/546 例)、プラセボ群で 20.5% [17.2%, 24.1%] (111/542 例) であった。

機構は、JPN-201 試験及び JPN-202 試験成績を踏まえると、化学療法歴のない日本人 CRPC 患者及び化学療法歴を有する日本人 CRPC 患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

### (3) 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、鉍質コルチコイドの増加に起因する有害事象（高血圧、低カリウム血症及び体液貯留/浮腫）、肝毒性及び心臓障害であり、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べきと考える。

また、機構は、上記の点を踏まえ、本薬の使用にあたっては、がん薬物療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・中止等の適切な対応が行われるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、現在得られている安全性情報は限定的であるため、製造販売後も継続的に情報収集を行う必要があると考える。

#### 1) 安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、302 試験、301 試験、JPN-201 試験及び JPN-202 試験において認められた本薬の安全性に係る情報を基に、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。

化学療法歴のない CRPC 患者を対象とした 302 試験及び JPN-201 試験における安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要（化学療法歴のない CRPC 患者を対象とした試験）

	例数 (%)		
	JPN-201 試験 48 例	302 試験	
		本薬群 542 例	プラセボ群 540 例
全有害事象	44 (91.7)	537 (99.1)	524 (97.0)
Grade 3 又は 4 の有害事象	15 (31.3)	258 (47.6)	225 (41.7)
死亡に至った有害事象	1 (2.1)	20 (3.7)	12 (2.2)
重篤な有害事象	6 (12.5)	178 (32.8)	142 (26.3)
投与中止に至った有害事象	4 (8.3)	55 (10.1)	49 (9.1)
減量又は休薬に至った有害事象	3 (6.3)	105 (19.4)	63 (11.7)

302 試験において、本薬群でプラセボ群より 5%以上高かった有害事象は、関節痛（本薬群：28.6%、プラセボ群：23.3%、以下、同順）、消化不良（10.7%、5.0%）、上気道感染（21.4%、14.4%）、高血圧（21.8%、13.1%）、血尿（10.0%、5.0%）及び肝機能異常（14.4%、6.9%）、本薬群でプラセボ群より 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肝機能異常（6.3%、1.7%）であった。本薬群でプラセボ群より 1%以上高かった重篤な有害事象は血尿（1.8%、0.7%）であった。また、JPN-201 試験における重篤な有害事象の発現率は、302 試験の本薬群より低く、JPN-201 試験で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった。

DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者を対象とした 301 試験及び JPN-202 試験における安全性の概要は下表のとおりであった。



安全性の概要 (DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者を対象とした試験)

	例数 (%)		
	JPN-202 試験 47 例	301 試験	
		本薬群 791 例	プラセボ群 394 例
全有害事象	43 (91.5)	784 (99.1)	390 (99.0)
Grade 3 又は 4 の有害事象	16 (34.0)	478 (60.4)	240 (41.7)
死亡に至った有害事象	2 (4.3)	105 (13.3)	61 (15.5)
重篤な有害事象	9 (19.1)	335 (42.4)	172 (43.7)
投与中止に至った有害事象	4 (8.5)	162 (20.5)	93 (23.6)
減量又は休薬に至った有害事象	8 (17.0)	129 (16.3)	48 (12.2)

301 試験において、本薬群でプラセボ群より 5%以上高かった有害事象は、末梢性浮腫（本薬群：29.1%、プラセボ群：20.1%、以下、同順）、関節痛（29.0%、23.4%）、低カリウム血症（18.0%、9.1%）及び尿路感染（13.3%、7.4%）、本薬群でプラセボ群と比較して 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、低カリウム血症（4.4%、0.8%）であった。本薬群でプラセボ群より 1%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（2.4%、1.3%）、病勢進行（2.1%、0.8%）、尿路感染（2.0%、1.0%）及び敗血症（1.5%、0.5%）であった。また、JPN-202 試験における重篤な有害事象の発現率は、301 試験の本薬群より低く、JPN-201 試験で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった。

申請者は、302 試験及び JPN-201 試験において認められた本薬群の安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

302 試験の本薬群と比較して JPN-201 試験で発現率が 5%以上高かった有害事象は、高コレステロール血症、糖尿病、肝機能異常及び高ビリルビン血症であった。また、302 試験の本薬群と比較して JPN-201 試験で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少症及び肝機能異常であった。日本人患者で外国人患者と比べ発現率が高い有害事象（全 Grade 及び Grade 3 以上）の多くは、臨床検査値異常に関する有害事象であった。302 試験とは異なり JPN-201 試験では軽度の臨床検査値異常を有害事象として取り扱っていること、及び第 3 サイクル目までの血液生化学検査の頻度が JPN-201 試験で高いことが発現率の差異に影響した可能性が考えられた。

一方、JPN-201 試験と比較して 302 試験の本薬群で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

また、申請者は、301 試験及び JPN-202 試験において認められた本薬群の安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

301 試験の本薬群と比較して JPN-202 試験で発現率が 5%以上高かった有害事象は、上気道感染、リンパ球減少症、糖尿病及び肝機能異常であった。また、301 試験の本薬群と比較して JPN-202 試験で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高マグネシウム血症及び肝機能異常であった。高マグネシウム血症に該当する臨床検査項目として、マグネシウム値を検討したところ、Grade 3 以上を示した患者は、JPN-202 試験 2/47 例（4.3%）及び 301 試験 2/779 例（0.3%）であった。JPN-202 試験において Grade 3 以上の高マグネシウム値を示した 2 例は酸化マグネシウムを併用投与されていた。肝機能異常について、Grade 3 又は 4 の ALT 増加の発現率は両試験間で大きな差異は認められなかったが、Grade 3 又は 4 の AST 増加は JPN-202 試験 3/47 例（6.4%）及び 301 試験 12/779 例（1.5%）であり、日本人 CRPC 患者での発現率が高かった。

以上のように、日本人患者で、外国人患者と比較して発現率が高い有害事象（全 Grade 及び Grade 3 以上）の多くは、臨床検査値異常に関する有害事象であり、海外臨床試験とは異なり国内臨床試験では軽度の臨床検査値異常を有害事象として取り扱っており、この有害

事象の収集方法の違いが、臨床検査値異常に関連する有害事象が国内臨床試験で多く発現した要因として考えられる。また、臨床検査値の異常値のうち、Grade 3 の高マグネシウム値、Grade 3 又は 4 の AST 増加は、日本人患者での発現率が高かったものの、JPN-202 試験での発現例数は少数（2～3 例）であった。

一方、JPN-202 試験と比較して 301 試験の本薬群で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血、低カリウム血症、背部痛、骨痛、関節痛、四肢痛、筋骨格痛、病勢進行及び疲労であった。

機構は、以下のように考える。

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として、高コレステロール血症、糖尿病、肝機能異常、高ビリルビン血症、上気道感染、リンパ球減少症及び高マグネシウム血症が認められている。日本人患者に対する本薬の使用患者数は限られていることから、現時点で、国内外における安全性プロファイルの差異の有無について判断することは困難であるものの、臨床試験において日本人患者で発現率が高かった事象については、本邦での使用において注意する必要があると考える。また、当該事象の国内外での発現状況について添付文書等で適切に情報提供する必要があると考える。また、製造販売後において日本人患者における更なる安全性情報の収集が必要と考える（「(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

## 2) 肝毒性

申請者は、本薬投与による肝毒性について、以下のように説明している。

肝毒性を示す有害事象として、MedDRA SMQ「胆道関連臨床検査、徴候及び症状」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝障害関連の症状」、「非感染性肝炎」及び「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状」に該当する事象を収集した。

302 試験及び JPN-201 試験における肝毒性の発現状況は下表のとおりである。

MedDRA Ver.15.0 基本語	肝毒性の発現状況（JPN-201 試験及び 302 試験）					
	例数 (%)					
	JPN-201 試験 48 例		302 試験			
			本薬群 542 例		プラセボ群 540 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝毒性	20 (41.7)	5 (10.4)	90 (16.6)	37 (6.8)	44 (8.1)	10 (1.9)
肝機能異常	17 (35.4)	5 (10.4)	78 (14.4)	34 (6.3)	37 (6.9)	9 (1.7)
高ビリルビン血症	5 (10.4)	0	13 (2.4)	3 (0.6)	7 (1.3)	1 (0.2)
低アルブミン血症	1 (2.1)	0	4 (0.7)	0	5 (0.9)	0
肝腫大	0	0	0	0	1 (0.2)	0
黄疸	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
肝毒性	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	2 (0.4)	0	0	0
食道静脈瘤	0	0	0	0	1 (0.2)	0
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	0	1 (0.2)	0
季肋下肝触知	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
黄疸眼	0	0	0	0	1 (0.2)	0

302 試験において、重篤な肝毒性は、本薬群 6/542 例 (1.1%)、プラセボ群 3/540 例 (0.6%) に認められ、肝毒性により投与中止に至った患者は、それぞれ 12/542 例 (2.2%)、1/540 例 (0.2%) に認められた。また、本薬群において、Grade 3 又は 4 の肝毒性が認められた 37 例のうち 34 例が肝機能異常であり、そのうち 31 例は本薬の投与中止又は中断で回復した。肝機能異常が回復に至らなかった 3 例のうち、2 例は病勢進行により試験が中止され、複数の肝転移巣の出現が認められ、本薬との因果関係はなしと判定された。他の 1 例は、病勢進

行による投与中止から約3週間後に肝機能異常が発現した患者であり、本薬との因果関係はなしと判定された。

JPN-201 試験において、重篤な肝毒性は認められていないが、肝毒性により投与中止に至った患者は3/48例(6.3%)に認められた。また、Grade 3の肝毒性(すべて肝機能異常)が認められた5例のうち、4例は本薬の投与中止、減量又は投与中断で回復し、他の1例は病勢進行により治験を中止した。

肝毒性の発現時期は、302試験において、第3サイクルまでに56/90例(62.2%)で発現し、Grade 3の肝毒性は19/32例(59.4%)、Grade 4の肝毒性は全例(5例)で発現した。JPN-201試験において、第3サイクルまでに15/20例(75.0%)で発現し、Grade 3の肝毒性は全例(5例)で発現した。

また、301試験及びJPN-202試験における肝毒性の発現状況は下表のとおりであった。

肝毒性の発現状況 (JPN-202試験及び301試験)

MedDRA Ver.15.0 基本語	例数 (%)					
	JPN-202 試験 47 例		301 試験			
	全 Grade	Grade 3 以上	本薬群 791 例		プラセボ群 394 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝毒性	10 (21.3)	3 (6.4)	65 (8.2)	22 (2.8)	27 (6.9)	11 (2.8)
肝機能異常	10 (21.3)	3 (6.4)	41 (5.2)	16 (2.0)	19 (4.8)	8 (2.0)
高ビリルビン血症	0	0	12 (1.5)	4 (0.5)	8 (2.0)	4 (1.0)
低アルブミン血症	0	0	8 (1.0)	0	5 (1.3)	0
肝腫大	0	0	5 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.3)	0
肝毒性	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
胆汁うっ滞	0	0	1 (0.1)	0	2 (0.5)	1 (0.3)
虚血性肝炎	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
黄疸	0	0	2 (0.3)	0	1 (0.3)	0
肝圧痛	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
異常便	0	0	1 (0.1)	0	0	0
薬物性肝障害	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
肝性脳症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
肝臓痛	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.3)	0
肝脾腫大	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
食道静脈瘤	0	0	1 (0.1)	0	0	0
肝障害	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

301試験において、重篤な肝毒性は、本薬群4/791例(0.5%)、プラセボ群4/394例(1.0%)に認められ、治験薬の投与中止に至った肝機能異常は、それぞれ6/791例(0.8%)、3/394例(0.8%)に認められた。

JPN-202試験において、重篤な肝毒性、及び肝毒性により投与中止に至った患者は認められなかった。Grade 3の肝毒性(すべて肝機能異常)が認められた3例は、いずれも本薬の減量及び投与中断で回復した。

肝毒性の発現時期は、301試験において、第3サイクルまでに37/65例(56.9%)で発現し、Grade 3の肝毒性は16/20例(80.0%)、Grade 4の肝毒性は全例(2例)で発現した。JPN-202試験において、第3サイクルまでに8/10例(80.0%)で発現し、Grade 3の肝毒性は2/3例(66.7%)で発現した。

機構は、Hy's law (AST又はALTが基準値上限の3倍超、アルカリホスファターゼが基準値上限の2倍未満、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上)に該当する患者の有無について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

今般の承認申請資料として提出している臨床試験では Hy's law に該当する患者は認められなかったものの、現在実施中の海外第Ⅲ相試験\*において 2 例（薬剤性肝障害及び肝機能異常/黄疸各 1 例）認められている。いずれの事象も本薬との因果関係は否定されず、本薬の投与中止により回復している。

\*：タキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する CRPC 患者に、本薬の申請用法・用量による安全性を検討することを目的とした非盲検非対照の海外第Ⅲ相試験（212082PCR3001 試験）

機構は、以下のように考える。

本薬の投与により肝毒性の発現が多く認められていること、Hy's law に該当する患者も認められていることから、本薬投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査等を実施し、肝毒性の発現に注意する必要があると考えられるため、添付文書等で必要な注意喚起を行う必要があると考える。また、臨床試験における肝毒性の発現状況（発現時期、重症度、発現時の対応等）、臨床試験で設定された肝機能検査の頻度及び本薬の休薬・減量・投与中止の目安について、適切に情報提供する必要があると考える。

### 3) 体液貯留/浮腫

申請者は、本薬投与による体液貯留/浮腫について、以下のように説明している。

体液貯留/浮腫を示す有害事象として、末梢性浮腫、胸水、関節腫脹、限局性浮腫、体液貯留、全身性浮腫、局所腫脹、リンパ浮腫、腹水、浮腫、関節滲出液、骨腫脹、骨髄浮腫、脳浮腫、人工物の埋込み部位浮腫、筋浮腫、心嚢液貯留、腫脹、水分過負荷、血液量増加症及び精巣腫脹を集計した。

302 試験において、体液貯留/浮腫の発現率は、本薬群 28.0%（152/542 例）、プラセボ群 23.5%（127/540 例）であり、Grade 3 以上の事象は、それぞれ 0.7%（4/542 例）、1.7%（9/540 例）であった。本薬群では、重篤な末梢性浮腫が 2 例、治験薬の投与中止に至った末梢性浮腫が 1 例認められた。

JPN-201 試験において、体液貯留/浮腫の発現は認められなかった。

301 試験において、体液貯留/浮腫の発現率は、本薬群 33.1%（262/791 例）、プラセボ群 23.6%（93/394 例）であり、Grade 3 以上の事象は、それぞれ 2.4%（19/791 例）、1.3%（5/394 例）であった。本薬群では、重篤な末梢性浮腫が 2 例に認められ、治験薬の投与中止に至った末梢性浮腫は認められなかった。

JPN-202 試験において、体液貯留/浮腫の発現率は、4.3%（2/47 例）であり、いずれも Grade 2 であった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による体液貯留/浮腫については、302 試験及び 301 試験において、本薬群でプラセボ群より発現率が高く、重篤な体液貯留/浮腫も認められた。一方、体液貯留/浮腫により本薬の投与を中止した患者は 302 試験の 1 例のみであり、臨床試験の規定と同様に、添付文書において本薬とプレドニゾロンとの併用投与に関する注意喚起を行うこと（「(5) 2) プレドニゾロンの併用投与について」の項参照）から、適切な対応により忍容可能と考える。しかしながら、当該事象は本薬の CYP17 阻害作用に伴う鉱質コルチコイド過剰に起因すると考えられ、プレドニゾロンとの併用投与下においても発現していることから、本薬投与に際して体液貯留/浮腫の発現には注意が必要であり、発現状況について添付文書等で適切に情報提供する必要があると考える。

### 4) 高血圧/高血圧クリーゼ

申請者は、本薬投与による高血圧/高血圧クリーゼについて、以下のように説明している。

302 試験において、高血圧の発現率は、本薬群 21.8%（118/542 例）、プラセボ群 13.1%（71/540 例）であり、Grade 3 以上の事象は、それぞれ 3.9%（21/542 例）、3.0%（16/540 例）であった。Grade 3 以上の高血圧が認められた患者のうち、本薬群の 19 例及びプラセボ



群の13例は高血圧の既往歴又は合併症を有していた。重篤な高血圧は、本薬群で1例、プラセボ群で3例に認められ、治験薬の投与中止に至った高血圧は、本薬群で1例に認められ、プラセボ群では認められなかった。

JPN-201 試験において、高血圧の発現率は4.2% (2/48 例) であり、Grade 2 が1例、Grade 3 が1例であった。

301 試験において、高血圧の発現率は、本薬群 11.1% (88/791 例)、プラセボ群 8.1% (32/394 例) であり、Grade 3 以上の事象は、それぞれ 1.3% (10/791 例)、0.3% (1/394 例) であった。Grade 3 以上の高血圧が認められたすべての患者において、高血圧の既往歴又は合併症を有していた。重篤な高血圧は、本薬群で3例に認められ、プラセボ群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った高血圧は、本薬群及びプラセボ群で認められなかった。

JPN-202 試験において、高血圧の発現率は4.3% (2/47 例) であり、いずれも Grade 2 であった。

高血圧クリーゼの発現は、302 試験の本薬群において、本薬との因果関係が否定できない Grade 3 の事象が1/542 例 (0.2%) に認められた。当該患者は本薬投与前から高血圧の合併症を有し、降圧薬による治療を受けている患者であり、降圧薬の投与により回復した。また、海外における製造販売後において、病歴として血圧上昇を有する患者における本薬との因果関係が否定できない Grade 3 の高血圧クリーゼが1例報告されているものの、本薬の投与中断後、降圧薬の投与により回復した。

機構は、以下のように考える。

本薬投与開始時に高血圧を合併している患者又は高血圧の既往のある患者では特に高血圧の発現が多く認められていることに加え、少数例ではあるものの高血圧クリーゼも認められている。臨床試験の規定と同様に、添付文書において本薬とプレドニゾロンとの併用投与に関する注意喚起を行う（「(5) 2) プレドニゾロンの併用投与について」の項参照）ものの、当該事象は本薬の CYP17 阻害作用に伴う鉱質コルチコイド過剰に起因すると考えられ、またプレドニゾロンとの併用投与下においても発現していることから、本薬投与に際しては高血圧/高血圧クリーゼの発現に注意する必要があると考える。したがって、本薬投与中は定期的に血圧のモニタリングを行い、高血圧の発現が認められた場合には、降圧薬の投与等の適切な処置を実施するよう注意喚起する必要があると考える。

## 5) 低カリウム血症

申請者は、本薬投与による低カリウム血症について、以下のように説明している。

302 試験において、低カリウム血症の発現率は、本薬群 16.6% (90/542 例)、プラセボ群 12.6% (68/540 例) であり、Grade 3 以上の事象は、それぞれ 2.2% (12/542 例)、1.9% (10/540 例) であった。重篤な低カリウム血症は、本薬群で2例、プラセボ群で1例に認められた。

JPN-201 試験において、低カリウム血症の発現率は 12.5% (6/48 例) であり、いずれも Grade 1 であった。

301 試験において、低カリウム血症の発現率は、本薬群 18.0% (142/791 例)、プラセボ群 9.1% (36/394 例) であり、Grade 3 以上の事象は、それぞれ 4.4% (35/791 例)、0.8% (3/394 例) であった。重篤な低カリウム血症は、本薬群で6例に認められ、プラセボ群では認められなかった。

JPN-202 試験において、低カリウム血症の発現率は 6.4% (3/47 例) であり、いずれも Grade 1 であった。

上記のいずれの試験においても、本薬の投与中止に至った低カリウム血症は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による低カリウム血症については、302 試験及び 301 試験において、本薬群でプ

ラセボ群より発現率が高かった。一方、低カリウム血症により本薬の投与を中止した患者は認められず、臨床試験の規定と同様に、添付文書において本薬とプレドニゾンとの併用投与に関する注意喚起を行うこと（「(5) 2) プレドニゾンの併用投与について」の項参照）から、適切な対応により忍容可能と考える。しかしながら、当該事象は本薬の CYP17 阻害作用に伴う鉱質コルチコイド過剰に起因すると考えられ、またプレドニゾンとの併用投与下においても発現していることから、本薬投与に際して低カリウム血症の発現については注意が必要であると考えられる。したがって、本薬投与中は定期的に血清カリウムのモニタリングを行い、低カリウム血症の発現が認められた場合にはカリウム補給等の適切な処置を実施するよう注意喚起する必要があると考える。

## 6) 心臓障害

申請者は、内科的又は外科的去勢術と心臓障害との関連が示唆されていることから（Circulation 2010 ; 121: 833-40）、本薬投与による心臓障害について、以下のように説明している。

心臓障害を示す有害事象として、MedDRA SMQ「不整脈」、「虚血性心疾患」及び「心不全」に該当する事象、並びにその他の原因による心臓障害（胸痛、心障害、伝導障害、洞性徐脈、洞不全症候群、房室ブロック、第一度房室ブロック、心筋症、僧帽弁疾患、洞性不整脈、左脚ブロック、肥大型心筋症、左室肥大及び移動性ペースメーカー）を集計した。

302 試験において、心臓障害の発現率は、本薬群 19.9%（108/542 例）、プラセボ群 17.6%（95/540 例）であり、Grade 3 以上の事象は、それぞれ 6.6%（36/542 例）、3.9%（21/540 例）であった。Grade 5 の心臓障害は、本薬群で、心停止、心筋梗塞及び心不全各 1 例、プラセボ群で、心停止及び心筋梗塞各 1 例に認められた。重篤な心臓障害は、本薬群で 34 例、プラセボ群で 16 例に認められ、治験薬の投与中止に至った心臓障害は、それぞれ 5 例、4 例に認められた。

JPN-201 試験において、心臓障害が 4.2%（2/48 例）で認められ、いずれも Grade 2 であった。内訳（重複例あり）は、心房細動、心室性期外収縮及び心室性頻脈各 1 例であり、心室性頻脈を発現した 1 例において、本薬の投与中止に至った。

301 試験において、心臓障害の発現率は、本薬群 18.6%（147/791 例）、プラセボ群 15.2%（60/394 例）であり、Grade 3 以上の事象は、それぞれ 6.8%（54/791 例）、3.6%（14/394 例）であった。Grade 5 の心臓障害は、本薬群で、心肺停止 5 例、不整脈、心停止、突然死、心筋梗塞及びうっ血性心不全各 1 例、プラセボ群で、心停止 2 例、心筋梗塞、心筋虚血及び心不全各 1 例であった。重篤な心臓障害は、本薬群で 34 例、プラセボ群で 7 例、治験薬の投与中止に至った心臓障害は、それぞれ 14 例、6 例に発現した。

JPN-202 試験において、心臓障害の発現率は 2.1%（1/47 例）であり、Grade 1 の徐脈であった。重篤な心臓障害及び本薬の投与中止に至った心臓障害は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による心臓障害については、302 試験及び 301 試験において、本薬群でプラセボ群より発現率が高く、重篤な心臓障害及び死亡に至った患者も認められていることから、本薬投与に際して注意すべき事象であり、発現状況について適切に情報提供する必要があると考える。また、本薬は内科的又は外科的去勢術後の前立腺癌患者に投与されることから、当該事象の発現について、製造販売後に公表論文も含めて情報収集を行い、新たな情報が得られた際には、適切に情報提供する必要があると考える。

## 7) その他

申請者は、本薬の作用機序等から発現が想定される有害事象である、骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折、悪性黒色腫及び副腎不全について、以下のように説明している。

## ①骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折

申請者は、前立腺癌患者においてアンドロゲン除去療法による骨代謝の亢進及び骨密度の低下に伴う骨粗鬆症に起因すると考えられる骨折が引き起こされると報告されていることから（J Clin Oncol 2008; 26: 4371-2）、本薬投与による骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折について、以下のように説明している。

骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折を示す有害事象として、MedDRA SMQ「骨粗鬆症/骨減少症」に該当する事象、並びに歯牙破折、足骨折、上肢骨折、足関節部骨折、上腕骨骨折、肩甲骨骨折、脛骨骨折、手骨折、顔面骨骨折、腓骨骨折、顎の骨折、膝蓋骨骨折、頭蓋骨骨折、尺骨骨折及び下肢骨折を集計した。

302 試験において、骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折の発現率は、本薬群 9.4% (51/542 例)、プラセボ群 8.5% (46/540 例) であり、Grade 3 以上の事象は、それぞれ 1.8% (10/542 例)、1.1% (6/540 例) であった。本薬群では、重篤な骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折が 9 例、本薬の投与中止に至った骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折が 1 例認められた。

JPN-201 試験において、骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折の発現率は 4.2% (2/48 例) であり、Grade 3 以上の事象は認められなかった。重篤な骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折、並びに本薬の投与中止に至った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、骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折の発現率は、本薬群 7.6% (60/791 例)、プラセボ群 3.3% (13/394 例) であり、Grade 3 以上の事象は、それぞれ 2.0% (16/791 例)、0.5% (2/394 例) であった。本薬群では、重篤な骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折が 15 例、本薬の投与中止に至った骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折が 3 例認められた。

JPN-202 試験において、骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折の発現率は 4.3% (2/47 例) であり、Grade 3 以上の事象は認められなかった。重篤な骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折、並びに本薬の投与中止に至った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。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折については、302 試験及び 301 試験において、本薬群でプラセボ群より発現率がやや高い傾向が認められたこと、及び本薬の薬理作用を踏まえると、本薬投与に際して注意が必要であり、その発現状況について適切に情報提供する必要があると考える。

## ②悪性黒色腫

申請者は、本薬投与による悪性黒色腫について、以下のように説明している。

302 試験及び 301 試験において、プラセボ群では悪性黒色腫の発現は認められなかったものの、本薬群ではそれぞれ 0.7% (4/542 例) 及び 0.4% (3/791 例) で認められた。一方、JPN-201 試験及び JPN-202 試験においては、悪性黒色腫の発現は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

悪性黒色腫については、発現率は低く、その発現機序は不明であるものの、前立腺癌患者において悪性黒色腫の発現率が高く、前立腺癌に対する治療が悪性黒色腫の発現に関与する可能性があるとの報告があることから（J Clin Oncol. 2013; 31: 4394-9）、現時点で本薬投与との関連は明らかではないものの注意すべき有害事象であると考え、当該事象の発現状況については適切に情報提供する必要があると考える。また、当該事象の発現について、製造販売後に公表論文も含めて情報収集を行い、新たな情報が得られた際には、適切に情報提供する必要があると考える。

### ③副腎不全

申請者は、本薬投与による副腎不全について、以下のように説明している。

副腎不全を示す有害事象として、「副腎皮質機能低下」及び「副腎障害 NEC」（MedDRA 高位用語）に該当する有害事象を集計した。

302 試験において、副腎不全の発現率は、本薬群 0.4% (2/542 例)、プラセボ群 0.6% (3/540 例) であり、Grade 3 以上の事象は、本薬群では認められず、プラセボ群で 0.2% (1/540 例) であった。本薬群の 1 例は本薬との因果関係は否定されず、プラセボ群の 3 例ではプレドニゾンとの因果関係が否定されなかった。重篤な副腎不全及び治験薬の投与中止に至った副腎不全は認められなかった。

301 試験において、副腎不全の発現率は、本薬群 0.5% (4/791 例)、プラセボ群では認められず、Grade 3 以上の事象は、本薬群 0.3% (2/791 例) であった。本薬群の 2 例では本薬との因果関係は否定されず、残りの 2 例ではプレドニゾンとの因果関係が否定されなかった。重篤な副腎不全は、本薬群で 2 例に認められ、治験薬の投与中止に至った副腎不全は、本薬群で 1 例に認められた。

JPN-201 試験及び JPN-202 試験において、副腎不全は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

副腎不全については発現率が低く、国内臨床試験では発現が認められていないものの、301 試験では重篤例が認められていること、及び本薬と併用投与されるプレドニゾン（本邦未承認）との関連が認められている患者もいることから、本薬の投与時には注意すべき有害事象であると考え、当該事象の発現状況は、適切に情報提供する必要があると考える。また、製造販売後に当該事象の発現について、公表論文も含めて情報収集を行い、新たな情報が得られた際には、適切に情報提供する必要があると考える。

#### (4) 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「前立腺癌」と設定されていた。また、申請者は、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、外科的又は内科的去勢術を行い、進行又は再発が確認された患者を対象とする旨を注意喚起する予定であると説明していた。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を「去勢抵抗性前立腺癌」と設定した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の内容を注意喚起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。

#### 本薬の投与対象について

機構は、国内外の代表的な教科書及び海外の診療ガイドラインにおける本薬の記載内容について、以下のとおりであることを確認した。

##### <診療ガイドライン>

- 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer (NCCN ガイドライン) (v.4.2013) :  
無症状の化学療法歴のない CRPC 患者及び DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者に対して、本薬とプレドニゾンとの併用投与が推奨される (Category 1)。また、有症状だが、化学療法が好ましくない又は DTX 投与前の CRPC 患者に対しても、本薬とプレドニゾンとの併用投与が推奨される (Category 2A)。

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.



Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query :  
化学療法歴のない ECOG PS 0 又は 1 の CRPC 患者、及び DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者に対して、本薬とプレドニゾンとの併用投与が推奨される。
- 前立腺癌診療ガイドライン 2012 年版 日本泌尿器学会編(金原出版株式会社、2012 年) :  
DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者に対して、本薬はプラセボと比較して OS 等を有意に改善した。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principle & Practice of Oncology, 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, USA) :  
DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者に対して、301 試験の中間解析で、本薬はプラセボと比較して OS を延長させた。
- 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第 3 版 日本臨床腫瘍学会編(南江堂、2012 年) :  
CRPC 患者に対して本薬が有用である旨の報告が存在する。

また、申請者は、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項の設定理由について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験(302 試験及び 301 試験)並びに国内第Ⅱ相試験(JPN-201 試験及び JPN-202 試験)により、無症状又は軽度の症状を有する化学療法歴のない CRPC 患者、及び DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者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、本薬とプレドニゾンとの併用投与は、当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

以上より、効能・効果を「前立腺癌」と設定した上で、CRPC 患者が対象であることについては、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、外科的又は内科的去勢術を行い、進行又は再発が確認された患者を対象とする旨を記載して注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床的位置付けについて、上記の申請者の説明を了承した。

また、DTX の効能・効果については、根治切除不能な患者に対しては外科的又は内科的去勢術が標準治療として国内外ともに幅広く認識されており、がん薬物療法の知識・経験を有する医師の下では、化学療法の対象とならない患者が DTX の適用対象に選択される可能性は極めて低いものと考え、「前立腺癌」と設定することが適切と判断している(「平成 20 年 7 月 23 日付け審査報告書 タキソテール注」参照)。一方、本薬については、現時点では去勢抵抗性でない前立腺癌を対象とした本薬の開発が行われていることを踏まえると、本薬の投与対象は、外科的治療又は内分泌療法剤による治療が行われた前立腺癌患者に対して使用される薬剤であることを明確にするために、効能・効果を「去勢抵抗性前立腺癌」と設定することが適切であると判断した。

ただし、CRPC 患者のうち、DTX の適用対象となる患者に対する本薬の臨床的位置付けは不明であることから、添付文書の臨床成績の項において、本薬の有効性及び安全性が示された 302 試験及び 301 試験の対象患者が、無症状又は軽度の症状を有する化学療法歴のない CRPC 患者、及び DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者であったことを記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要があると判断した。

##### (5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「プレドニゾンとの併用において、通常、成人にアピラテロ

ン酢酸エステルとして 1,000mg を、食事の 1 時間以上前かつ食後 2 時間以降に 1 日 1 回経口投与する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意において、以下の内容が設定されていた。

- 食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
- 併用するプレドニゾロンの用量は 1 回 5mg を 1 日 2 回が推奨される。
- 肝機能検査値異常発現時の投与中止・再開基準。

機構は、「(i) <審査の概略> (1) 食事の影響について」の項、及び以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を「プレドニゾロ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。」と記載を整備した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の内容を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬は食事の影響により  $C_{max}$  及び AUC が上昇するため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
- プレドニゾロンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- 肝機能検査値異常発現時の投与中止・再開基準。
- 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) 本薬の用法・用量について

申請者は、申請用法・用量の設定理由について、以下のように説明している。

海外第 I / II 相試験 (COU-AA-001 試験、「<提出された資料の概略><評価資料> (3) 2) 海外第 I / II 相試験」の項参照) において本薬の用法・用量 (本薬 250mg/日、500mg/日、750mg/日、1,000mg/日及び 2,000mg/日) を検討した下記の結果を考慮し、本薬の推奨用法・用量は 1,000mg/日であると判断した。

- いずれの用法・用量でも DLT は認められず、最大耐用量には達しなかったこと。
- 血清中テストステロン濃度 (本薬投与前の中央値: 7ng/dL (範囲: 1~34ng/dL)) について、すべての患者において、投与 8 日目までに定量下限値 (1ng/dL) 未満となったこと。
- 血清中コルチコステロン濃度は、本薬 750mg/日ではほぼ最大となったものの、本薬 1,000mg/日より確実な薬理作用を期待できると考えたこと。
- 本薬 1,000mg 投与時と本薬 2,000mg 投与時の血漿中アビラテロンの曝露量は同程度であり、2,000mg 投与による曝露量の増加は期待できないこと。

また、JPN-102 試験において日本人で認められた有害事象は管理可能であったことから、本薬 1,000mg、1 日 1 回投与は日本人においても忍容可能であった。

以上より、本薬の申請用法・用量として、本薬 1,000mg の 1 日 1 回投与を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 2) プレドニゾロンの併用投与について

申請者は、本薬を投与する際にプレドニゾロンを併用投与する必要性について、以下のように説明している。

本薬の開発初期における海外 I / II 相試験 (COU-AA-001 試験及び COU-AA-001EXT 試験) では、本薬の単剤投与により、本薬の CYP17 阻害作用に伴う鉱質コルチコイド過剰に起因すると考えられる有害事象 (低カリウム血症 69.0% (29/42 例)、末梢性浮腫 28.6% (12/42 例)、高血圧 28.6% (12/42 例)) が高頻度に発現した。当該事象は、低用量の糖質コルチコイドの投与により管理可能であったことから、患者の安全性を確保するために、本薬の投与に際しては低用量の糖質コルチコイドの併用が必要であると判断した。したがって、以後

に開始されたすべての試験においてプレドニゾン（本邦未承認）又はプレドニゾロンとの併用が規定された。

以上より、本薬投与時にはプレドニゾロンを併用する旨を用法・用量等において注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

臨床試験で設定されたプレドニゾロンの規定については、本薬投与に際しての目安とすべきであると考えことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項等において、適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 3) 休薬・減量・投与中止の目安について

申請者は、本薬投与中に肝機能検査値の上昇が発現した場合の本薬の休薬・減量・投与中止の目安について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験（301 試験及び 302 試験）及び国内第Ⅱ相試験（JPN-201 試験及び JPN-202 試験）では、肝機能検査値の上昇が認められた場合の休薬・減量・投与中止基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の忍容性が確認されたことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項に当該基準を参考にした下記の目安を設定した。

本薬投与中に肝機能検査値の上昇が認められた場合は、下表を参考に投与を調整すること。

検査項目	用法・用量変更の目安
ALT (GPT)、AST (GOT) 値>施設正常値上限の 5 倍 ビリルビン値>施設正常値上限の 3 倍	本薬の投与を中止し、検査値が投与前値若しくは ALT (GPT)、AST (GOT) 値が施設正常値上限の 2.5 倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の 1.5 倍以下に回復するまで投与を再開しない。 投与を再開する場合は、500mg、1 日 1 回に減量する。検査値が再度悪化した場合は本薬の投与を中止する。 投与を再開した患者では、ALT (GPT) 値、AST (GOT) 値及びビリルビン値を再開後 3 カ月間は少なくとも 2 週ごと、以降は月 1 回観察すること。
ALT (GPT)、AST (GOT) 値>施設正常値上限の 20 倍 ビリルビン値>施設正常値上限の 10 倍	本薬の投与を中止し、投与を再開しない。

なお、海外第Ⅲ相試験（301 試験及び 302 試験）及び国内第Ⅱ相試験（JPN-201 試験及び JPN-202 試験）では、Grade 3 の肝機能検査値異常（ALT (GPT)、AST (GOT) 値>施設正常値上限の 5 倍、ビリルビン値>施設正常値上限の 3 倍）回復後の本薬の投与量について、2 段階の減量が設定され、減量時の投与量はそれぞれ 750mg、500mg であったことが、上記の用法・用量に関連する使用上の注意の項で設定する内容とは異なるものの、301 試験における肝機能検査値異常以外の理由を含む本薬の減量状況について検討したところ、本薬 500mg まで減量された患者（15 例）のうち、750mg から 500mg に段階的に減量した患者（5 例）よりも、初回から 500mg に減量された患者（10 例）の方が多かったことから、投与再開時の本薬の用量を 500mg と設定した。また、海外第Ⅲ相試験（301 試験及び 302 試験）及び国内第Ⅱ相試験（JPN-201 試験及び JPN-202 試験）において、Grade 3 の肝機能検査値異常回復後の本薬の投与量について、初回から 500mg に減量された患者は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与により肝毒性の発現が多く認められ、Hy's law に該当する患者も認められていることから（「(3) 2) 肝毒性」の項参照）、肝機能検査値の上昇が発現した場合の本薬の休薬・減量・投与中止の目安を設定する旨の申請者の説明を概ね了承した。ただし、臨床試

験において、Grade 3の肝機能検査値異常で減量された患者のうち、750mgに減量することで投与継続が可能な患者が認められていること、及び初回から500mgに減量された患者は認められないことを踏まえると、Grade 3の肝機能検査値異常回復後の本薬の投与量については、試験で設定された基準に基づき、段階的に減量することが適切であると考え。なお、肝機能検査値異常以外の有害事象発現時における当該目安については、本薬投与に際して参考となると考えることから、適切に情報提供することが望ましいと考える。

#### 4) 他の外科的又は内科的去勢術との併用について

申請者は、本薬と他の外科的又は内科的去勢術との併用状況について、以下のように説明している。

本承認申請の資料に含めたCRPC患者を対象とした臨床試験では、両側除睾術を実施していない患者に対しては、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（以下、「GnRH」）アナログの併用投与による去勢術を必須としていた。なお、本薬とGnRHアナログが併用投与された患者は、302試験の本薬群では510/542例（94.1%）、301試験の本薬群では730/791例（92.3%）、JPN-201試験では46/48例（95.8%）、JPN-202試験では45/47例（95.7%）であった。

以上より、添付文書の使用上の注意の項において、本薬を投与する際に外科的又は内科的去勢術を併用しなかった場合の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の有効性及び安全性は、外科的又は内科的去勢術を併用した場合において確認されていることから、上記内容については用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起することが適切であると判断した。

#### (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、CRPC患者を対象とした中央登録方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）の実施を計画している。

本調査においては、高血圧・低カリウム血症・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等について調査を行う予定である。

調査予定症例数については、以下の設定根拠から、本薬を12カ月以上投与された症例において発現率が1.0%の副作用を95%以上の確率で少なくとも1例以上検出可能な症例数として300例が必要であり、脱落を考慮して500例と設定する予定である。なお、500例の登録には1年6カ月を要する見込みである。

- 本調査の調査項目に設定した事象の国内第Ⅱ相試験（JPN-201試験及びJPN-202試験）における最も発現率が低い事象は、心室性頻脈、浮腫及び徐脈であり、その副作用発現率が各1.05%（1/95例）であったこと。
- DTXによる化学療法歴を有するCRPC患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（301試験）における本薬投与開始より12カ月時点での生存率は61.1%であったことから、本調査における本薬投与開始より12カ月時点までに観察不可となる症例の割合を40%と想定したこと。

観察期間については、海外第Ⅲ相試験（301試験及び302試験）において、長期のアンドロゲン除去療法との関連性が示唆される心臓障害、骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折は第10サイクル以降も新規の発現が認められた。また、本薬投与期間の中央値は、国内第Ⅱ相試験（JPN-201試験及びJPN-202試験）でそれぞれ5.52カ月及び5.45カ月、海外第Ⅲ相試験（301試験及び302試験）でそれぞれ7.39カ月及び13.80カ月であり、本薬は長期に使用されることが予想される。さらに、本調査ではOSの確認を行う予定だが、301試験での



OS 75%点は 24.13 カ月、302 試験での OS 25%点は 21.19 カ月であることから、DTX による化学療法歴を有する患者の 75%、化学療法歴のない患者の 25%における OS の観察が可能となることが想定される期間として、最長 2 年（104 週）と設定した。

機構は、以下のように考える。

本承認申請において提出された資料において、鉍質コルチコイドの増加に起因する有害事象（高血圧、低カリウム血症及び体液貯留/浮腫）、及び肝毒性等の注意が必要な有害事象が認められており、また、日本人患者における本薬の安全性情報が十分に蓄積されているとは言えないことから、本邦での使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると考える。

観察期間については、申請者が挙げている長期のアンドロゲン除去療法との関連性が示唆される事象のみに着目するのではなく、調査項目に設定した他の事象に関する臨床試験での投与時期別の発現状況の考察も加味して検討することが適切と考える。さらに、有効性の評価への対応については、実施可能性も含め、医療機関への過大な負担を軽減する方策を考慮した上で設定する必要があると考える。調査予定症例数については、申請者は DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者における本薬投与開始 12 カ月時点での生存率を考慮して脱落例を想定しているが、本調査には化学療法歴のない CRPC 患者も組み入れられることから、当該患者の脱落例を想定した上で、再度検討する必要があると考える。

#### (iv) 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「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」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。

##### (1) 国内第 I 相試験 (JPN-101試験)

有害事象は500mg群で1/30例（3.3%）、1,000mg群で1/30例（3.3%）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

2例以上に認められた有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの群でも認められなかった。

##### (2) 国内第 I 相試験 (JPN-102試験)

有害事象は250mg群、500mg群、1,000mg（-1hr）群、及び1,000mg（+2hr）群全例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、250mg群で全例（100%）、500mg群で5/6例（83.3%）、1,000mg（-1hr）群で全例（100%）、1,000mg（+2hr）群で全例（100%）に認められた。いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象

MedDRA Ver.15.0 器官別大分類 基本語	例数 (%)							
	250mg 群 9 例		500mg 群 6 例		1,000mg (-1hr) 群 6 例		1,000mg (+2hr) 群 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	9 (100)	4 (44.4)	6 (100)	3 (50.0)	6 (100)	3 (50.0)	6 (100)	2 (33.3)
感染症及び寄生虫症								
上気道感染	0	0	4 (66.7)	0	1 (16.7)	0	0	0
血液及びリンパ系障害								
貧血	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	5 (83.3)	0
リンパ球減少症	1 (11.1)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0
白血球減少症	0	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0
凝血異常	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	0
代謝及び栄養障害								
低アルブミン血症	4 (44.4)	0	3 (50.0)	0	4 (66.7)	0	3 (50.0)	0
低カリウム血症	5 (55.6)	0	2 (33.3)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0
低ナトリウム血症	4 (44.4)	0	3 (50.0)	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0
酵素異常	3 (33.3)	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0
高コレステロール血症	3 (33.3)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0
高カリウム血症	2 (22.2)	0	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0
高トリグリセリド血症	3 (33.3)	0	0	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0
高マグネシウム血症	0	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0
高血糖	2 (22.2)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
高ナトリウム血症	3 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
低カルシウム血症	1 (11.1)	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
低マグネシウム血症	3 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
低リン酸血症	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0
血管障害								
高血圧	2 (22.2)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0
胃腸障害								
便秘	1 (11.1)	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0
下痢	3 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	0

重篤な有害事象は、250mg群で4/9例（44.4%）、500mg群で1/6例（16.7%）、1,000mg（-1hr）群で2/6例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、250mg群で肝機能異常2例（22.2%）、熱性感染症及び白内障各1例（11.1%）、500mg群で肝機能異常1例（16.7%）、1,000mg（-1hr）群で肝機能異常2例（33.3%）、尿路感染1例（16.7%）であった。このうち、250mg群の肝機能異常2例、熱性感染症及び白内障各1例、500mg群の肝機能異常1例、1,000mg（-1hr）群の肝機能異常2例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、250mg群で2/9例（22.2%）、500mg群で1/6例（16.7%）、1,000mg（-1hr）群で1/6例（16.7%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、250mg群で肝機能異常2例（22.2%）、酵素異常1例（11.1%）、500mg群で肝機能異常及び酵素異常各1例（16.7%）、1,000mg（-1hr）群で肝機能異常1例（16.7%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 国内第Ⅱ相試験（JPN-201試験）

有害事象は44/48例（91.7%）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、33/48例（68.8%）に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

### 発現率が10%以上の有害事象

MedDRA Ver.15.0 器官別大分類 基本語	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	44 (91.7)	16 (33.3)
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	9 (18.8)	0
代謝及び栄養障害		
高コレステロール血症	7 (14.6)	0
糖尿病	6 (12.5)	1 (2.1)
低カリウム血症	6 (12.5)	0
高血糖	5 (10.4)	1 (2.1)
胃腸障害		
便秘	5 (10.4)	0
肝胆道系障害		
肝機能異常	17 (35.4)	5 (10.4)
高ビリルビン血症	5 (10.4)	0

重篤な有害事象は、6/48例（12.5%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、骨髄炎、肺炎、凝血異常、糖尿病、結腸ポリープ及び死亡各1例（2.1%）であった。このうち、糖尿病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、4/48例（8.3%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肝機能異常3例（6.3%）、心室性頻脈1例（2.1%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### (4) 国内第Ⅱ相試験（JPN-202試験）

有害事象は43/47例（91.5%）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、24/47例（51.1%）に認められた。発現率が10%以上の有害事象は、肝機能異常10例（21.3%）、上気道感染9例（19.1%）及び便秘8例（17.0%）であり、肝機能異常3例はGrade 3以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は、9/47例（19.1%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、インフルエンザ、尿路感染、脱水、脳梗塞、両麻痺、くも膜下出血、膵炎、膀胱出血、精巣上体炎、前立腺炎及び病勢進行各1例（2.1%）であった。このうち、脱水、膵炎及び精巣上体炎各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、4/47例（8.5%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、脳梗塞、膵炎、膀胱出血及び病勢進行各1例（2.1%）であった。このうち、膵炎1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### (5) 海外第Ⅰ相試験（COU-AA-005試験）

有害事象は錠剤B群で21/115例（18.3%）、錠剤D群で28/119例（23.5%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、錠剤B群で17/115例（14.8%）、錠剤D群で17/119例（14.3%）に認められた。

いずれかの群で3例以上に認められた有害事象は、錠剤B群で頭痛10例（8.7%）、錠剤D群で頭痛6例（5.0%）、浮動性めまい4例（3.4%）、副鼻腔うっ血及び四肢痛各3例（2.5%）であり、いずれもGrade 2以下であった。

重篤な有害事象は、いずれの群においても認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、錠剤B群で1/115例（0.9%）、錠剤D群で1/119例（0.8%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、錠剤B群で嘔吐1例（0.9%）、錠剤D群でALT増加及びAST増加各1例（0.8%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定

されなかった。

**(6) 海外第 I 相試験 (COU-AA-016試験)**

有害事象は250mg群で2/27例(7.4%)、500mg群で5/29例(17.2%)、750mg群で4/28例(14.3%)、1,000mg群で3/29例(10.3%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、250mg群で2/27例(7.4%)、500mg群で4/29例(13.8%)、750mg群で4/28例(14.3%)、1,000mg群で1/29例(3.4%)に認められた。

いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は、750mg群の下痢2例(7.1%)であり、いずれもGrade 2以下であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの群でも認められなかった。

**(7) 海外第 I 相試験 (PCR1005試験)**

有害事象は空腹時投与群で1/48例(2.1%)、食事の1時間前投与群で3/48例(6.3%)、食事の2時間後投与群で4/49例(8.2%)、食事の2時間前かつ2時間後投与群で1/46例(2.2%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、食事の1時間前投与群で1/48例(2.1%)に認められ、その他の群では認められなかった。

いずれかの群で2例以上に認められた有害事象はなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの群においても認められなかった。

**(8) 海外第 I 相試験 (COU-AA-006試験)**

有害事象は全例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、24/33例(72.7%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が20%以上の有害事象		
MedDRA Ver.11.0 器官別大分類 基本語	例数 (%)	
	本薬群 33例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	33 (100)	13 (39.4)
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	10 (30.3)	1 (3.0)
骨痛	8 (24.2)	3 (9.1)
関節痛	7 (21.2)	0
全身障害及び投与局所様態		
疲労	16 (48.5)	3 (9.1)
胃腸障害		
悪心	7 (21.2)	0
血管障害		
ほてり	9 (27.3)	0

重篤な有害事象は、8/33例(24.2%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、骨痛及び尿路感染各2例(6.1%)であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は3/33例(9.1%)に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、背部痛、骨痛、肺腺癌及び呼吸困難各1例(3.0%)であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

**(9) 海外第 I / II 相試験 (COU-AA-001及びCOU-AA-001EXT試験)**

**1) 第 I 相部分**

有害事象は250mg群、500mg群、750mg群、1,000mg群及び2,000mg群全例(100%)に認め



られ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で2例以上に認められた有害事象

MedDRA Ver.11.0 器官別大分類 基本語	例数 (%)					
	250mg 群 3 例		500mg 群 3 例		750mg 群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	1 (33.3)	3 (100)	2 (66.7)	3 (100)	0
全身障害及び投与局所様態						
疲労	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (33.3)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
四肢痛	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	2 (66.7)	0
単径部痛	2 (66.7)	0	0	0	0	0
代謝及び栄養障害						
低カリウム血症	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100)	0
食欲不振	0	0	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0
感染症及び寄生虫症						
尿路感染	0	0	2 (66.7)	0	0	0
胃腸障害						
便秘	2 (66.7)	0	0	0	1 (33.3)	0
悪心	2 (66.7)	0	0	0	0	0
臨床検査						
ALT 増加	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
呼吸困難	0	0	0	0	0	0
血管障害						
高血圧	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ

いずれかの群で2例以上に認められた有害事象 (続き)

MedDRA Ver.11.0 器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	1,000mg 群 6 例		2,000mg 群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	3 (50.0)	3 (100)	1 (33.3)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	3 (50.0)	0	2 (66.7)	0
末梢性浮腫	3 (50.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)
筋骨格系及び結合組織障害				
四肢痛	2 (33.3)	0	2 (66.7)	0
背部痛	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0
単径部痛	1 (16.7)	0	0	0
代謝及び栄養障害				
低カリウム血症	5 (83.3)	0	1 (33.3)	0
食欲不振	1 (16.7)	0	0	0
感染症及び寄生虫症				
尿路感染	0	0	0	0
胃腸障害				
便秘	2 (33.3)	0	0	0
悪心	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0

MedDRA Ver.11.0 器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	1,000mg 群 6 例		2,000mg 群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
臨床検査				
ALT 増加	2 (33.3)	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0
血管障害				
高血圧	2 (33.3)	0	2 (66.7)	0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、250mg群で1/3例（33.3%）、500mg群で2/3例（66.7%）、1,000mg群で3/6例（50.0%）、2,000mg群で1/3例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、250mg群で疼痛及び嘔吐各1例（33.3%）、500mg群で敗血症、感染、尿路感染、発熱、脱水及び肝転移各1例（33.3%）、1,000mg群で敗血症、蜂巣炎、下気道感染、好酸球増加症、動悸、薬物毒性、偏頭痛、腎不全及び呼吸困難各1例（16.7%）、2,000mg群で末梢性浮腫1例（33.3%）であった。このうち、500mg群の敗血症及び脱水各1例、1,000mg群の下気道感染、好酸球増加症、動悸、偏頭痛及び呼吸困難各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、1,000mg群1/6例（16.7%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、呼吸困難1例（16.7%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

## 2) 第 I 相部分及び第 II 相部分

有害事象は全例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、52/54例（96.3%）に認められた。発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

MedDRA Ver.11.0 器官別大分類 基本語	発現率が20%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	54 (100)	27 (50.0)
代謝及び栄養障害		
低カリウム血症	41 (75.9)	3 (5.6)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	25 (46.3)	1 (1.9)
末梢性浮腫	18 (33.3)	1 (1.9)
胃腸障害		
便秘	12 (22.2)	0
血管障害		
高血圧	17 (31.5)	0

重篤な有害事象は、24/54例（44.4%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、敗血症、低カリウム血症及び嘔吐各3例（5.6%）下気道感染、尿路感染、脱水、発熱、呼吸困難、肺塞栓症、錯乱状態及び腎不全各2例（3.7%）であった。このうち、低カリウム血症3例、脱水及び呼吸困難各2例、下気道感染、敗血症、尿路感染及び発熱各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、8/54例（14.8%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、呼吸困難2例（3.7%）、肺塞栓症、低血圧、血管炎、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、脱水、低カリウム血症、頭痛及び腎不全各1例（1.9%）で

あった。このうち、呼吸困難2例、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、脱水、低カリウム血症及び頭痛各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### (10) 海外第 I / II 相試験 (COU-AA-002試験)

#### 1) 第 I 相部分

有害事象は250mg食後群、500mg食後群、750mg食後群、1,000mg食後群、250mg空腹時群、500mg空腹時群、750mg空腹時群及び1,000mg空腹時群全例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

MedDRA Ver.11.0 器官別大分類 基本語	いずれかの群で2例以上に認められた有害事象							
	例数 (%)							
	250mg 食後群 3例		500mg 食後群 3例		750mg 食後群 3例		1000mg 食後群 6例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	0	3 (100)	1 (33.3)	3 (100)	3 (100)	6 (100)	1 (16.7)
胃腸障害								
腹痛	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
便秘	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0
下痢	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	0
口内乾燥	0	0	0	0	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0
消化不良	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0
悪心	0	0	2 (66.7)	0	0	0	2 (33.3)	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
代謝及び栄養障害								
食欲不振	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
高血糖	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
脱水	0	0	0	0	0	0	0	0
高ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)
低ナトリウム血症	0	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0
筋骨格系及び結合組織障害								
背部痛	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0
筋力低下	0	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0
全身障害及び投与局所様態								
無力症	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0
疲労	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	5 (83.3)	0
末梢性浮腫	0	0	2 (66.7)	0	0	0	3 (50.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
咳嗽	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	3 (100)	0	0	0
傷害、中毒及び処置合併症								
挫傷	0	0	0	0	0	0	3 (50.0)	0
臨床検査								
AST 増加	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害								
浮動性めまい	0	0	0	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0
頭痛	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0
血管障害								
ほてり	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0
高血圧	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0
低血圧	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

いずれかの群で2例以上に認められた有害事象（続き）

MedDRA Ver.11.0 器官別大分類 基本語	例数 (%)							
	250mg 空腹時群 3例		500mg 空腹時群 6例		750mg 空腹時群 3例		1000mg 空腹時群 6例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	2 (66.7)	6 (100)	2 (33.3)	3 (100)	1 (33.3)	6 (100)	3 (50.0)
胃腸障害								
腹痛	0	0	2 (33.3)	0	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0
便秘	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (33.3)	0	0	0
下痢	0	0	2 (33.3)	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0
口内乾燥	0	0	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0
消化不良	0	0	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0
悪心	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0
嘔吐	0	0	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0
代謝及び栄養障害								
食欲不振	0	0	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0
高血糖	0	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)	0
脱水	0	0	1 (16.7)	0	2 (66.7)	0	0	0
高ナトリウム血症	0	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)	0
低カリウム血症	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (33.3)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害								
背部痛	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
筋力低下	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
全身障害及び投与局所様態								
無力症	0	0	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0
疲労	2 (66.7)	0	5 (83.3)	0	3 (100)	0	3 (50.0)	0
末梢性浮腫	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	0	0	3 (50.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0
咳嗽	0	0	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
傷害、中毒及び処置合併症	0	0	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0	0	0
挫傷	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
臨床検査								
AST 増加	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)	0
神経系障害								
浮動性めまい	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0	5 (83.3)	0
血管障害								
ほてり	0	0	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0	0	0
高血圧	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0	5 (83.3)	2 (33.3)
低血圧	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、250mg空腹時群で1/3例（33.3%）、500mg空腹時群で2/6例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、250mg空腹時群で失神1例（33.3%）、500mg空腹時群で失神及び低カリウム血症各1例（16.7%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、250mg空腹時群で1/3例（33.3%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、失神1例（33.3%）であり、本薬との因果関係が否定された。

## 2) 第II相部分

有害事象は全例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は28/33



例（84.8％）に認められた。発現率が20％以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が20％以上の有害事象		
MedDRA Ver.11.0 器官別大分類 基本語	例数（％）	
	本薬群 33例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	33 (100)	15 (45.5)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	15 (45.5)	1 (3.0)
末梢性浮腫	8 (24.2)	1 (3.0)
筋骨格系及び結合組織障害		
骨痛	8 (24.2)	1 (3.0)
関節痛	7 (21.2)	0
代謝及び栄養障害		
低カリウム血症	7 (21.2)	1 (3.0)
血管障害		
ほてり	10 (30.3)	0
神経系障害		
浮動性めまい	7 (21.2)	1 (3.0)

重篤な有害事象は、8/33例（24.2％）に認められた。2例以上に認められた事象は尿路感染、尿路性敗血症及び血尿各2例（6.1％）であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。本薬の投与中止に至った有害事象は4/33例（12.1％）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、心筋梗塞、背部痛、病的骨折及び末梢性浮腫各1例（3.0％）であった。このうち、心筋梗塞及び末梢性浮腫各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

#### (11) 海外第Ⅱ相試験（COU-AA-004試験）

有害事象は全例（100％）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、43/58例（74.1％）に認められた。発現率が10％以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が10％以上の有害事象		
MedDRA Ver.11.0 器官別大分類 基本語	例数（％）	
	本薬群 58例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	58 (100)	28 (48.3)
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	16 (27.6)	3 (5.2)
関節痛	13 (22.4)	0
四肢痛	11 (19.0)	3 (5.2)
筋骨格痛	10 (17.2)	0
筋力低下	8 (13.8)	1 (1.7)
骨痛	7 (12.1)	0
筋痙縮	6 (10.3)	0
胃腸障害		
便秘	16 (27.6)	0
悪心	11 (19.0)	0
下痢	9 (15.5)	0
嘔吐	9 (15.5)	0
全身障害及び投与局所様態		
疲労	24 (41.4)	1 (1.7)
末梢性浮腫	17 (29.3)	0
発熱	11 (19.0)	0

MedDRA Ver.11.0 器官別大分類 基本語	例数 (%)	
	本薬群 58例	
	全 Grade	Grade 3 以上
臨床検査		
AST 増加	15 (25.9)	0
血中アルブミン減少	12 (20.7)	0
体重減少	10 (17.2)	0
ALT 増加	7 (12.1)	0
代謝及び栄養障害		
高血糖	12 (20.7)	1 (1.7)
高カリウム血症	7 (12.1)	0
神経系障害		
末梢性感覚ニューロパチー	9 (15.5)	0
腎及び尿路障害		
尿路出血	6 (10.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	11 (19.0)	2 (3.4)
血液及びリンパ系障害		
貧血	14 (24.1)	1 (1.7)
リンパ球減少症	6 (10.3)	5 (8.6)
感染症及び寄生虫症		
尿路感染	6 (10.3)	2 (3.4)
血管障害		
ほてり	6 (10.3)	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、21/58例（36.2%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、背部痛及び発熱各3例（5.2%）、筋力低下、四肢痛、浮動性めまい、脊髄圧迫、疲労、腎不全、心房細動及び肺炎各2例（3.4%）であった。このうち、疲労、発熱及び心房細動各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、6/58例（10.3%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中カリウム増加、背部痛、筋力低下、疲労、脊髄圧迫、腎不全及び陰嚢腫脹各1例（1.7%）であった。このうち、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、筋力低下及び疲労各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

## (12) 海外第Ⅲ相試験（COU-AA-302試験）

有害事象は本薬群で537/542例（99.1%）、プラセボ群で524/540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425/542例（78.4%）、プラセボ群で413/540例（76.5%）に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

### いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

MedDRA Ver.15.0 器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	本薬群 542例		プラセボ群 540例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	537 (99.1)	261 (48.2)	524 (97.0)	231 (42.8)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	175 (32.3)	16 (3.0)	174 (32.2)	20 (3.7)
関節痛	155 (28.6)	11 (2.0)	126 (23.3)	9 (1.7)
筋骨格痛	90 (16.6)	8 (1.5)	95 (17.6)	11 (2.0)

MedDRA Ver.15.0 器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	本薬群 542 例		プラセボ群 540 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
四肢痛	87 (16.1)	4 (0.7)	86 (15.9)	5 (0.9)
筋痙縮	75 (13.8)	0	110 (20.4)	1 (0.2)
筋骨格系胸痛	65 (12.0)	2 (0.4)	64 (11.9)	5 (0.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	230 (42.4)	12 (2.2)	206 (38.1)	10 (1.9)
末梢性浮腫	136 (25.1)	2 (0.4)	111 (20.6)	5 (0.9)
胃腸障害				
便秘	125 (23.1)	2 (0.4)	103 (19.1)	3 (0.6)
悪心	119 (22.0)	5 (0.9)	118 (21.9)	1 (0.2)
下痢	117 (21.6)	5 (0.9)	96 (17.8)	5 (0.9)
嘔吐	69 (12.7)	4 (0.7)	58 (10.7)	0
消化不良	58 (10.7)	0	27 (5.0)	1 (0.2)
腹痛	52 (9.6)	6 (1.1)	55 (10.2)	9 (1.7)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	116 (21.4)	0	78 (14.4)	0
血管障害				
ほてり	121 (22.3)	1 (0.2)	98 (18.1)	0
高血圧	118 (21.8)	21 (3.9)	71 (13.1)	16 (3.0)
代謝及び栄養障害				
低カリウム血症	90 (16.6)	12 (2.2)	68 (12.6)	10 (1.9)
食欲減退	65 (12.0)	6 (1.1)	65 (12.0)	1 (0.2)
神経系障害				
頭痛	72 (13.3)	2 (0.4)	66 (12.2)	0
浮動性めまい	70 (12.9)	5 (0.9)	70 (13.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	93 (17.2)	0	73 (13.5)	1 (0.2)
呼吸困難	64 (11.8)	13 (2.4)	52 (9.6)	5 (0.9)
傷害、中毒及び処置合併症				
挫傷	69 (12.7)	0	50 (9.3)	0
腎及び尿路障害				
頻尿	54 (10.0)	2 (0.4)	54 (10.0)	2 (0.4)
精神障害				
不眠症	72 (13.3)	1 (0.2)	59 (10.9)	0
肝胆道系障害				
肝機能異常	78 (14.4)	34 (6.3)	37 (6.9)	9 (1.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	58 (10.7)	11 (2.0)	50 (9.3)	9 (1.7)

重篤な有害事象は、本薬群で183/542例（33.8%）、プラセボ群で149/540例（27.6%）に認められた。いずれかの群で3例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で血尿10例（1.8%）、尿路感染及び肺塞栓症各8例（1.5%）、心房細動及び肺炎各7例（1.3%）、全身健康状態低下6例（1.1%）、胃腸炎、肝機能異常、狭心症、失神、脊髄圧迫、脱水及び貧血各5例（0.9%）、尿閉、病勢進行及び深部静脈血栓症各4例（0.7%）、腎盂腎炎、気道感染、敗血症、うっ血性心不全、冠動脈疾患、脳虚血、腎結石症、腹痛及び背部痛各3例（0.6%）、プラセボ群で肺塞栓症11例（2.0%）、心房細動8例（1.5%）、呼吸困難及び貧血各5例（0.9%）、肺炎、心筋梗塞、脊髄圧迫、血尿、水腎症、病勢進行、非心臓性胸痛、腹痛、骨痛、関節痛及び深部静脈血栓症各4例（0.7%）、尿路感染、蜂巣炎、発熱、背部痛、筋骨格痛、胸水及び高血圧各3例（0.6%）であった。このうち、本薬群の肝機能異常5例、心房細動、尿路感染及び肺塞栓症各3例、狭心症、冠動脈疾患、肺炎、脱水及び脳虚血各2例、うっ血性心不全、

胃腸炎、気道感染、失神、深部静脈血栓症、病勢進行、血尿及び腎結石症各1例、プラセボ群の心房細動7例、呼吸困難5例、肺塞栓症4例、貧血3例、心筋梗塞、肺炎、胸水、深部静脈血栓症及び非心臓性胸痛各2例、尿路感染、脊髄圧迫、高血圧、血尿、背部痛、骨痛及び筋骨格痛各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55/542例（10.1%）、プラセボ群で49/540例（9.1%）に認められた。2例以上に認められた事象は、本薬群で肝機能異常11例（2.0%）、背部痛4例（0.7%）、四肢痛3例（0.6%）、病勢進行、全身健康状態低下、関節痛、単径部痛、尿路感染及び脳虚血各2例（0.4%）、プラセボ群で背部痛4例（0.7%）、四肢痛3例（0.6%）、関節痛、脊髄圧迫、結腸癌、深部静脈血栓症、腎不全及び肺塞栓症各2例（0.4%）であった。このうち、本薬群の肝機能異常11例、脳虚血2例、プラセボ群の深部静脈血栓症2例、結腸癌、腎不全、四肢痛及び肺塞栓症各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### (13) 海外第Ⅲ相試験（COU-AA-301試験）

有害事象は本薬群で785/791例（99.2%）、プラセボ群で392/394例（99.5%）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612/791例（77.4%）、プラセボ群で307/394例（77.9%）に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

MedDRA Ver.15.0 器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	本薬群 791 例		プラセボ群 394 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	785 (99.2)	488 (61.7)	392 (99.5)	249 (63.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	418 (52.8)	82 (10.4)	194 (49.2)	43 (10.9)
末梢性浮腫	230 (29.1)	13 (1.6)	79 (20.1)	3 (0.8)
病勢進行	94 (11.9)	84 (10.6)	46 (11.7)	41 (10.4)
筋骨格系及び結合組織障害				99 (25.1)
背部痛	260 (32.9)	56 (7.1)	142 (36.0)	40 (10.2)
関節痛	229 (29.0)	38 (4.8)	92 (23.4)	15 (3.8)
筋骨格痛	161 (20.4)	25 (3.2)	70 (17.8)	12 (3.0)
四肢痛	156 (19.7)	24 (3.0)	79 (20.1)	20 (5.1)
骨痛	114 (14.4)	32 (4.0)	72 (18.3)	22 (5.6)
筋骨格系胸痛	101 (12.8)	12 (1.5)	48 (12.2)	8 (2.0)
筋力低下	83 (10.5)	19 (2.4)	34 (8.6)	4 (1.0)
胃腸障害				
悪心	258 (32.6)	17 (2.1)	130 (33.0)	11 (2.8)
便秘	223 (28.2)	10 (1.3)	126 (32.0)	4 (1.0)
嘔吐	191 (24.1)	20 (2.5)	101 (25.6)	12 (3.0)
下痢	155 (19.6)	9 (1.1)	58 (14.7)	5 (1.3)
腹痛	82 (10.4)	13 (1.6)	41 (10.4)	8 (2.0)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	217 (27.4)	16 (2.0)	104 (26.4)	15 (3.8)
低カリウム血症	142 (18.0)	35 (4.4)	36 (9.1)	3 (0.8)
神経系障害				
頭痛	103 (13.0)	9 (1.1)	42 (10.7)	3 (0.8)
浮動性めまい	89 (11.3)	2 (0.3)	39 (9.9)	1 (0.3)
感染症及び寄生虫症				
尿路感染	106 (13.4)	23 (2.9)	29 (7.4)	3 (0.8)
上気道感染	88 (11.1)	1 (0.1)	31 (7.9)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	117 (14.8)	14 (1.8)	51 (12.9)	11 (2.8)



MedDRA Ver.15.0 器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	本薬群 791 例		プラセボ群 394 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
咳嗽	101 (12.8)	0	33 (8.4)	0
血管障害				
ほてり	154 (19.5)	2 (0.3)	68 (17.3)	1 (0.3)
高血圧	87 (11.0)	10 (1.3)	31 (7.9)	1 (0.3)
血液及びリンパ系障害				
貧血	197 (24.9)	62 (7.8)	110 (27.9)	32 (8.1)
精神障害				
不眠症	89 (11.3)	1 (0.1)	51 (12.9)	1 (0.3)
臨床検査				
体重減少	93 (11.8)	0	54 (13.7)	2 (0.5)

重篤な有害事象は、本薬群で372/791例 (47.0%)、プラセボ群で194/394例 (49.2%) に認められた。いずれかの群で3例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で病勢進行82例 (10.4%)、貧血24例 (3.0%)、肺炎及び脊髄圧迫各20例 (2.5%)、尿路感染17例 (2.1%)、嘔吐16例 (2.0%)、敗血症14例 (1.8%)、水腎症13例 (1.6%)、疲労及び脱水各12例 (1.5%)、血尿11例 (1.4%)、肺塞栓症10例 (1.3%)、背部痛、骨痛及び呼吸困難各9例 (1.1%)、尿閉8例 (1.0%)、急性腎不全、悪心及び心筋梗塞各7例 (0.9%)、血小板減少症、心肺停止及び低カリウム血症各6例 (0.8%)、無力症、死亡、発熱、脊椎痛、尿路性敗血症、腎不全、腎機能障害、四肢痛、腹痛、便秘、心房細動及び深部静脈血栓症各5例 (0.6%)、全身健康状態低下、胃腸炎、ブドウ球菌感染、脳血管発作、病的骨折、凝血異常、低ナトリウム血症、股関節部骨折及び錯乱状態各4例 (0.5%)、状態悪化、下気道感染、浮動性めまい、頭痛、失神、一過性脳虚血発作、尿路出血、側腹部痛、筋力低下、下痢、胃腸出血、直腸出血、発熱性好中球減少症、うっ血性心不全、食欲減退、中枢神経系転移、髄膜転移、高血圧、低血圧及び肝機能異常各3例 (0.4%)、プラセボ群で病勢進行42例 (10.7%)、脊髄圧迫18例 (4.6%)、貧血14例 (3.6%)、骨痛12例 (3.0%)、血尿及び背部痛各11例 (2.8%)、肺塞栓症10例 (2.5%)、発熱及び嘔吐各9例 (2.3%)、肺炎及び四肢痛各7例 (1.8%)、疲労及び呼吸困難各6例 (1.5%)、疼痛、尿閉、急性腎不全及び脱水各5例 (1.3%)、全身健康状態低下、尿路感染、腎不全及び関節痛各4例 (1.0%)、水腎症、筋骨格痛、悪心、腹痛、便秘、直腸出血、心房細動及び錯乱状態各3例 (0.8%) であった。このうち、本薬群の肺炎、疲労及び貧血各6例、低カリウム血症、嘔吐及び呼吸困難各5例、低ナトリウム血症、無力症及び肺塞栓症各4例、敗血症、尿路感染、病勢進行、悪心、脳血管発作及び肝機能異常各3例、下気道感染、脱水、心筋梗塞、頭痛、一過性脳虚血発作及び腎機能障害各2例、胃腸炎、食欲減退、死亡、腹痛、下痢、胃腸出血、心房細動、浮動性めまい、失神、血小板減少症、血尿、尿路出血、急性腎不全、四肢痛、病的骨折及び高血圧各1例、プラセボ群の肺炎、嘔吐及び肺塞栓症各4例、疲労及び病勢進行各3例、脱水、心房細動、脊髄圧迫及び貧血各2例、発熱、悪心、便秘、直腸出血、呼吸困難、急性腎不全、腎不全、背部痛、骨痛及び錯乱状態各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162/791例 (20.5%)、プラセボ群で93/394例 (23.6%) に認められた。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、本薬群で病勢進行48例 (6.1%)、脊髄圧迫及び嘔吐各7例 (0.9%)、疲労6例 (0.8%)、背部痛及び肝機能異常各5例 (0.6%)、心肺停止4例 (0.5%)、無力症、死亡、全身健康状態低下、心筋梗塞、筋骨格痛、肺炎、尿路性敗血症、急性腎不全及び肺塞栓症各3例 (0.4%)、頭痛、嗜眠、悪心、骨痛、敗血症、尿路感染、中枢神経系転移、髄膜転移、貧血及び血小板減少症各2例 (0.3%)、プラセボ群で病勢進行22例 (5.6%)、脊髄圧迫8例 (2.0%)、背部痛5例 (1.3%)、疲労4例 (1.0%)、無力症、四肢痛、肺炎及び呼吸困難各3例 (0.8%)、疼痛、活動状態低下、馬尾症候群、心筋梗塞、心停止、関節痛、尿路感染、肝機能異常、肺塞

栓症、貧血及び脱水各2例(0.5%)であった。このうち、本薬群の疲労5例、肝機能異常4例、嘔吐3例、病勢進行、心筋梗塞及び頭痛各2例、無力症、死亡、悪心、嗜眠、肺塞栓症、尿路感染、筋骨格痛、急性腎不全及び血小板減少症各1例、プラセボ群の疲労、肺炎及び背部痛各3例、病勢進行及び心筋梗塞各2例、無力症、心停止、脱水、肺塞栓症及び関節痛各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### (14) 海外第 I 相試験 (COU-AA-007試験)

有害事象は5/8例(62.5%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、2/8例(25.0%)に認められた。

2例以上に認められた有害事象は、血管穿刺部位血腫及び頭痛各2例(25.0%)であり、いずれもGrade 2以下であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### (15) 海外第 I 相試験 (COU-AA-014試験)

有害事象は、錠剤B群で5/17例(29.4%)、錠剤C群で4/17例(23.5%)、錠剤D群で5/16例(31.3%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、錠剤B群で2/17例(11.8%)、錠剤C群で3/17例(17.6%)、錠剤D群で4/16例(25.0%)に認められた。

いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は、錠剤B群で頭痛3例(17.6%)、錠剤C群で頭痛2例(11.8%)、錠剤D群で腹痛2例(12.5%)であった。このうち、錠剤D群で発現した腹痛2例は、Grade 3の有害事象であった。

重篤な有害事象は、錠剤D群の1/16例(6.3%)に認められた。認められた重篤な有害事象は腹痛1例(6.3%)であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、錠剤D群の1/16例(6.3%)に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は腹痛1例(6.3%)であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

#### (16) 海外第 I 相試験 (COU-AA-BE試験)

有害事象は30/31例(96.8%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は23/31例(74.2%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、悪心10例(32.3%)、関節痛及び低カリウム血症各7例(22.6%)であり、低カリウム血症2例はGrade 3以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は、11/31例(35.5%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、低カリウム血症、貧血及び脊髄圧迫各2例(6.5%)であった。このうち、低カリウム血症2例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、4/31例(12.9%)に認められ、認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、心停止、神経根障害、脊髄圧迫、全身健康状態低下及び細菌感染症各1例(3.2%)であった。これらの事象は、いずれも本薬との因果関係が否定された。

#### (17) 海外第 I 相試験 (COU-AA-008試験)

有害事象は、250mg群で2/8例(25.0%)、500mg群で2/9例(22.2%)、750mg群で3/8例(37.5%)、1,000mg群で2/8例(25.0%)に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

2例以上に認められた有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの群でも認められなかった。

#### (18) 海外第 I 相試験 (COU-AA-009試験)

有害事象は、高脂肪食群で2/35例(5.7%)、低脂肪食群で4/36例(11.1%)、空腹時投与群で7/35例(20.0%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、高脂肪食群で1/35例(2.9%)、低脂肪食群で2/36例(5.6%)、空腹時投与群で4/35例(11.4%)に認

められた。

いずれかの群で2例以上に認められた有害事象はなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの群でも認められなかった。

#### (19) 海外第 I 相試験 (COU-AA-011試験)

有害事象は、軽度肝機能障害患者群で2/8例 (25.0%)、中等度肝機能障害患者群で3/8例 (37.5%)、健康成人群で3/8例 (37.5%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、軽度肝機能障害患者群で1/8例 (12.5%)、中等度肝機能障害患者群で1/8例 (12.5%)、健康成人群で3/8例 (37.5%) に認められた。

いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は健康成人群の鼓腸3例 (37.5%) であり、いずれの事象もGrade 1であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

#### (20) 海外第 I 相試験 (COU-AA-012試験)

有害事象は、健康成人群で1/8例 (12.5%) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

2例以上に認められた有害事象はなかった。

重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの群においても認められなかった。

#### (21) 海外第 I 相試験 (PCR1004試験)

有害事象は、重度肝機能障害患者群で1/8例 (12.5%) に認められ、当該事象は、本薬との因果関係が否定された。

2例以上に認められた有害事象はなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの群においても認められなかった。

#### (22) 海外第 I 相試験 (COU-AA-015試験)

有害事象は本薬とデキストロメトルファン臭化水素酸塩 (以下、「デキストロメトルファン」) との併用投与群 (以下、「本薬/デキストロメトルファン群」) で17/18例 (94.4%)、本薬とテオフィリンとの併用投与群 (本薬/テオフィリン群) で全例 (100%) 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デキストロメトルファン群で10/18例 (55.6%)、テオフィリン群で10/16例 (62.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象

MedDRA Ver.11.0 器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	本薬/デキストロメトルファン群 18例		本薬/テオフィリン群 16例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	17 (94.4)	9 (50.0)	16 (100)	10 (62.5)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	11 (61.1)	3 (16.7)	11 (68.8)	1 (6.3)
胃腸障害				
便秘	5 (27.8)	0	3 (18.8)	0
下痢	4 (22.2)	0	1 (6.3)	0
悪心	4 (22.2)	0	6 (37.5)	0
嘔吐	1 (5.6)	0	4 (25.0)	0

MedDRA Ver.11.0 器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	本薬/デキストロメトルファン群 18例		本薬/テオフィリン群 16例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	8 (44.4)	0	5 (31.3)	1 (6.3)
骨痛	6 (33.3)	3 (16.7)	6 (37.5)	2 (12.5)
背部痛	5 (27.8)	1 (5.6)	7 (43.8)	2 (12.5)
四肢痛	5 (27.8)	0	6 (37.5)	1 (6.3)
筋力低下	2 (11.1)	0	4 (25.0)	1 (6.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	5 (27.8)	0	1 (6.3)	0
代謝及び栄養障害				
低カリウム血症	4 (22.2)	0	4 (25.0)	1 (6.3)
食欲不振	3 (16.7)	0	6 (37.5)	0
臨床検査				
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (16.7)	0	5 (31.3)	3 (18.8)
AST 増加	2 (11.1)	1 (5.6)	4 (25.0)	1 (6.3)

AST：アスパラギン酸トランスフェラーゼ

重篤な有害事象は本薬/デキストロメトルファン群で5/18例（27.8%）、本薬/テオフィリン群で5/16例（31.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬/デキストロメトルファン群で放射線胃腸炎、脊椎圧迫骨折、骨痛、脊髄圧迫、不安定狭心症、上室性頻脈及び病勢進行各1例（5.6%）、本薬/テオフィリン群で上肢骨折、椎間板突出、筋骨格痛、脳圧低下、傾眠、十二指腸炎、胃炎、びらん性胃炎、胃腸出血、吐血、メレナ、肺炎、尿路感染、脱水、錯乱状態及び胸水が各1例（6.3%）であった。このうち、本薬/テオフィリン群の尿路感染及び脱水各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/デキストロメトルファン群で1/18例（5.6%）に認められ、本薬/テオフィリン群では認められなかった。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、病勢進行1例（5.6%）であり、本薬との因果関係が否定された。

### (23) 海外第 I 相試験 (PCR1002試験)

有害事象は、本薬単独投与期3/20例（15.0%）、本薬/ケトコナゾール併用投与期6/20例（30.0%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬単独投与期1/20例（5.0%）、本薬/ケトコナゾール併用投与期5/20例（25.0%）に認められた。

いずれかの投与期で2例以上に認められた有害事象は本薬/ケトコナゾール併用投与期の頭痛3例（15.0%）で、いずれの事象も軽度と判定された。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの投与期においても認められなかった。

### (24) 海外第 I 相試験 (PCR1003試験)

有害事象は、本薬単独投与期7/19例（36.8%）、本薬/リファンピシン併用投与期13/19例（68.4%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬単独投与期5/19例（26.3%）、本薬/リファンピシン併用投与期8/19例（42.1%）に認められた。

いずれかの投与期で2例以上に認められた有害事象は、本薬単独投与期で下痢及び頭痛が各2例（10.5%）、本薬/リファンピシン併用投与期で尿色調異常及び頭痛が各4例（21.1%）、下痢及び嘔吐が各3例（15.8%）であった。このうち、頭痛1例が中等度と判定され、その他の事象は軽度と判定された。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの投与期においても認められなかった。



**(25) 海外第Ⅱ相試験 (COU-AA-003及びCOU-AA-003EXT試験)**

有害事象は全例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は44/47例 (93.6%) に認められた。発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が20%以上の有害事象		
MedDRA Ver.11.0 器官別大分類 基本語	例数 (%)	
	本薬群 47例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	47 (100)	25 (53.2)
代謝及び栄養障害		
低カリウム血症	29 (61.7)	1 (2.1)
食欲不振	12 (25.5)	2 (4.3)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	22 (46.8)	4 (8.5)
末梢性浮腫	13 (27.7)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	14 (29.8)	2 (4.3)
胃腸障害		
便秘	13 (27.7)	1 (2.1)
悪心	13 (27.7)	3 (6.4)
嘔吐	10 (21.3)	3 (6.4)
血液及びリンパ系障害		
貧血	12 (25.5)	3 (6.4)
血管障害		
高血圧	10 (21.3)	0

重篤な有害事象は24/47例 (51.1%) に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、貧血5例 (10.6%)、悪心4例 (8.5%)、嘔吐及び食欲不振各3例 (6.4%)、副腎機能不全、便秘、下痢、敗血症、大腿骨骨折、背部痛及び単径部痛各2例 (4.3%) であった。このうち、悪心3例、嘔吐、下痢、食欲不振及び副腎機能不全各2例、貧血、便秘及び敗血症各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は12/47例 (25.5%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、貧血及び敗血症各2例 (4.3%)、気管支肺炎、尿路性敗血症、血小板減少症、左室機能不全、心筋梗塞、腹水、嘔吐、腹膜転移、前立腺癌、副腎機能不全、末梢性浮腫、腎不全、胸水及び肺臓炎各1例 (2.1%) であった。このうち、貧血、敗血症、血小板減少症、左室機能不全、心筋梗塞、副腎機能不全、嘔吐及び末梢性浮腫各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

**(26) 海外第Ⅱ相試験 (COU-AA-BMA試験)**

有害事象は55/56例 (98.2%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は53/56例 (94.6%) に認められた。発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が20%以上の有害事象		
MedDRA Ver.11.0 器官別大分類 基本語	例数 (%)	
	本薬群 56例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	55 (98.2)	32 (57.1)
代謝及び栄養障害		
高血糖	34 (60.7)	2 (3.6)
低アルブミン血症	14 (25.0)	0
低カリウム血症	13 (23.2)	1 (1.8)

MedDRA Ver.11.0 器官別大分類 基本語	例数 (%)	
	本薬群 56例	
	全 Grade	Grade 3 以上
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	17 (30.4)	6 (10.7)
背部痛	17 (30.4)	5 (8.9)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	28 (50.0)	5 (8.9)
末梢性浮腫	18 (32.1)	0
臨床検査		
血中アルカリホスファターゼ増加	17 (30.4)	9 (16.1)
AST 増加	13 (23.2)	1 (1.8)
胃腸障害		
悪心	13 (23.2)	1 (1.8)
血液及びリンパ系障害		
貧血	21 (37.5)	4 (7.1)
血管障害		
高血圧	21 (37.5)	1 (1.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	12 (21.4)	4 (7.1)

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は21/56例（37.5%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎、腹痛及び背部痛各4例（7.1%）、尿路感染、病勢進行、食欲不振、関節痛、低血圧、貧血及び呼吸困難各3例（5.4%）、感染、詳細不明な感染体による感染症、胃腸出血、悪心、疲労、AST増加、体重減少、失神、低カリウム血症、筋骨格痛及び血小板減少症各2例（3.6%）であった。このうち、AST増加及び貧血各2例、体重減少、失神、疲労、低血圧、腹痛及び低カリウム血症各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は7/56例（12.5%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、血小板数減少、体重減少、脳虚血、認知障害、末梢性運動ニューロパチー、会話障害、貧血、腹痛、病勢進行、肺炎、食欲不振、関節痛及び気分変化各1例（1.8%）であった。このうち、血小板数減少、体重減少、貧血及び末梢性運動ニューロパチー各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

## (27) 海外第Ⅱ相試験（PCR2007試験）

有害事象は77/82例（93.9%）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43/82例（52.4%）に認められた。発現率が10%以上の有害事象は、骨痛16例（19.5%）、低カリウム血症13例（15.9%）、背部痛11例（13.4%）、便秘、疲労及び高血圧各10例（12.2%）であり、低カリウム血症6例、骨痛、背部痛及び高血圧各2例はGrade 3以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は、28/82例（34.1%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、敗血症及び胸水各3例（3.7%）、蜂巣炎、肺炎、敗血症性ショック、骨痛、筋力低下、呼吸不全、急性腎不全、脳症及び貧血各2例（2.4%）であった。このうち、筋力低下、蜂巣炎、敗血症性ショック、急性腎不全及び貧血各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、5/82例（6.1%）に認められ、認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、左室機能不全、病的骨折、甲状腺癌、骨盤部尿管閉塞及び好酸球増加と全身症状を伴う薬疹各1例（1.2%）であった。このうち、左室機能不全及び好酸球増加と全身症状を伴う薬疹各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

## (28) 海外第Ⅱ相試験 (PCR2008試験)

有害事象は、低脂肪食群で全例 (100%)、高脂肪食群で14/18例 (77.8%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、低脂肪食群で4/7例 (57.1%)、高脂肪食群で9/18例 (50.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象

MedDRA Ver.15.1 器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	低脂肪食群 7例		高脂肪食群 18例	
	全 Grade	全 Grade	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	7 (100)	2 (28.6)	14 (77.8)	1 (5.6)
胃腸障害				
下痢	3 (42.9)	0	3 (16.7)	0
悪心	3 (42.9)	0	3 (16.7)	0
便秘	1 (14.3)	0	5 (27.8)	0
代謝及び栄養障害				
低カリウム血症	3 (42.9)	1 (14.3)	3 (16.7)	0
食欲減退	2 (28.6)	0	2 (11.1)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	3 (42.9)	0	3 (16.7)	0
血管障害				
ほてり	2 (28.6)	0	4 (22.2)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
筋骨格痛	2 (28.6)	0	0	0
神経系障害				
錯感覚	2 (28.6)	0	1 (5.6)	0

重篤な有害事象は低脂肪食群1/7例 (14.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、大葉性肺炎1例 (14.3%) であり、本薬との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### Ⅲ. 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

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、去勢抵抗性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、17 $\alpha$ -hydroxylase/C<sub>17,20</sub>-lyase (CYP17) を阻害することによりアンドロゲン合成を阻害し、アンドロゲンによるアンドロゲン受容体 (以下、「AR」) の活性化を抑制することで、AR を介したシグナル伝達を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、去勢抵抗性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、本薬の効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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、本薬を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 26 年 4 月 16 日

### I. 申請品目

[販売名]	ザイティガ錠 250mg
[一般名]	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
[申請年月日]	平成 25 年 7 月 26 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、以下のように判断した。

- 無症候性又は軽度の症状を伴う化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌（以下、「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、主要評価項目とされた独立画像評価委員会判定による無増悪生存期間（radiographic progression free survival、以下、「rPFS」）について、対照群として設定されたプレドニゾン\*とプラセボとの併用投与（以下、「プラセボ群」）と比較して、プレドニゾン\*とアビラテロン酢酸エステル（以下、「本薬」）との併用投与（以下、「本薬群」）の優越性が示されたこと等から、当該試験の対象患者に対する本薬の有効性は示された。
- 2 レジメン以内で、かつ少なくとも一つはドセタキセル水和物（以下、「DTX」）による化学療法歴を有する 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、主要評価項目とされた OS の中間解析の結果、p 値が事前の規定により算出した有意水準を下回り、プラセボ群と比較して本薬群の優越性が示されたことから、当該試験の対象患者に対する本薬の有効性は示された。

\*:プレドニゾン（本邦未承認）が製造販売されていない国又は地域では、プレドニゾン（5mg、1 日 2 回）が併用された。

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。

#### (2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、鉍質コルチコイドの増加に起因する有害事象（高血圧、低カリウム血症及び体液貯留/浮腫）、肝毒性及び心臓障害であり、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べきであると判断した。

また、がん薬物療法に十分な知識と経験を有する医師による慎重な患者選択が行われ、有害事象の観察や管理、本薬の投与中止等の、本薬の適正使用及び安全対策が行われるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

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。

#### (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「II. 4. (iii) <審査の概略> (4) 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、本薬とプレドニゾン（本邦未承認）との併用投与は、前立腺癌患者のうち、無症状又は軽度の症状を有する化学療法歴のない CRPC 患者、及び DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。したがって、添付文書の臨床成績の項において、302 試験及び 301 試験の対象患者を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項に下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「去勢抵抗性前立腺癌」と設定することが適切と判断した。

- 「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。

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、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の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。

<効能・効果>

去勢抵抗性前立腺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 「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。

#### (4) 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討から、本薬の用法・用量を、「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。」と設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項においては、下記の内容を設定することが適切であると判断した。

- 本薬は食事の影響により  $C_{max}$  及び AUC が上昇するため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
- プレドニゾンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- 肝機能検査値異常発現時の投与中止・再開基準。
- 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。

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・用量に関連する使用上の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>

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬は食事の影響により  $C_{max}$  及び AUC が上昇するため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
- プレドニゾンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- 本薬投与中に肝機能検査値の上昇が認められた場合は、以下の基準を参考に、休薬、減量又は中止すること。

検査項目	用法・用量変更の目安
ALT (GPT)、AST (GOT) 値>施設正常値上限の 5 倍 又は ビリルビン値>施設正常値上限の 3 倍	検査値が投与前値若しくは ALT (GPT)、AST (GOT) 値が施設正常値上限の 2.5 倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の 1.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復後は 750mg に減量して投与を再開する。 肝機能検査値異常が再発した場合、検査値が投与前値若しくは ALT (GPT)、AST (GOT) 値が施設正常値上限の 2.5 倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の 1.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復後は 500mg に減量して投与を再開する。検査値が再度悪化した場合は投与を中止する。
ALT (GPT)、AST (GOT) 値>施設正常値上限の 20 倍 又は ビリルビン値>施設正常値上限の 10 倍	投与を中止する。

- 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。

#### (5) 医薬品リスク管理計画 (案) について

申請者は、本邦での使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、CRPC 患者を対象に、調査予定症例数 (解析対象症例数) を 500 例 (300 例)、観察期間を最長 2 年間とした製造販売後調査 (以下、「本調査」) を計画している。本調査においては、高血圧・低カリウム血症・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等について調査を行う予定である。

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (6) 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、本邦での使用実態下における安全性情報を把握すること等を目的とした本調査を実施する必要があると判断した。また、以下の点について検討する必要があると判断した。

- 観察期間について、高血圧・低カリウム血症・体液貯留/浮腫等、上記の調査項目に設定した事象に関する臨床試験での投与時期別の発現状況を踏まえて再設定すること。
- 調査予定症例数について、DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者における本薬投与開始 12 カ月時点での生存率のみから脱落例を想定するのではなく、本調査に組み入れられる予定である化学療法歴のない CRPC 患者の脱落例も踏まえて再設定すること。

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。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 悪性黒色腫について、重要な潜在的リスクとして設定し、製造販売後に公表論文を含めて情報収集を行うことが適切であると考えたものの、臨床試験における当該事象の発現率は非常に低く、本薬投与と当該事象の発現との関連は現時点では明確ではないことから (審査報告 (1) 「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 7) ②悪性黒色腫」の項参照)、現段階で添付文書における注意喚起は不要であり、製造販売後調査における調査項目の一つとして設定する必要はないと考える。
- 生存に関する調査について、医療機関に対する過度な負担とならないように、各調査時点における生存の有無のみを確認し、調査は最終来院日で打ち切りとする等の方策も一案と考える。

機構は、上記の内容について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者は本調査の計画を以下のように変更する旨を回答した。

- 重点調査項目として、302 試験及び 301 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった事象及び本薬の薬理作用から特に懸念される事象を考慮し、高血圧・

低カリウム血症・体液貯留/浮腫、肝毒性、心臓障害並びに骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折を設定する。また、臨床薬理試験（COU-AA-011 試験及び PCR1004 試験）において肝機能障害患者ではアピラテロンの曝露量が上昇することが認められているものの、当該患者に対して本薬を反復投与した際の安全性情報は得られていないことから、当該患者での使用について重点調査項目に設定する。

- 観察期間について、重点調査項目として設定された各事象の臨床試験における発現時期を考慮し、12 カ月と設定する。
- 生存に関する調査については、本薬投与開始 2 年時点における生存の有無を確認する。ただし、医療機関に対する負担を考慮し、調査は最終来院日で打ち切りとし、最終来院日又は転院日を記録することとする。
- 調査予定症例数について、調査に組み入れられる化学療法歴のない CRPC 患者及び DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者の比が偏らないように 150 例ずつ収集することとし、302 試験及び 301 試験における本薬投与開始 12 カ月時点での生存率から本調査における脱落例を想定し、調査予定症例数として 420 例と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに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を実施することが適切と判断した。

#### 医薬品リスク管理計画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>• 高血圧、低カリウム血症及び体液貯留/浮腫</li> <li>• 肝毒性</li> <li>• 心臓障害</li> <li>• 骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 肝機能障害患者での使用</li> <li>• 悪性黒色腫</li> <li>• 副腎不全</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用実態下における有効性</li> </ul>		

#### 医薬品リスク管理計画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・試験の計画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>• 市販直後調査</li> <li>• 特定使用成績調査 (計画の骨子は下表参照)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 特定使用成績調査 (計画の骨子は下表参照)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査による情報提供</li> <li>• 取り違え防止に関する資料の作成と提供</li> </ul>

#### 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	CRPC 患者
観察期間	投与開始から 1 年間（生存に関する調査のみ 2 年間）
調査予定症例数	420 例（解析対象症例数 300 例）
主な調査項目	重点調査項目：高血圧・低カリウム血症・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 上記以外の主な調査項目：患者背景（化学療法既治療/未治療の別、肝障害に関する病歴等）、前治療歴、ステロイドの投与量、併用薬剤等

### Ⅲ. 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

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.2-1、5.3.5.2.3-1）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。

### Ⅳ. 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、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。本薬の再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 去勢抵抗性前立腺癌

[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1,000mgを空腹時に経口投与する。

[禁忌]

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 重度の肝機能障害患者（Child-PughスコアC）

[効能・効果に関連する使用上の注意]

「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。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) 本剤は食事の影響により  $C_{max}$  及び AUC が上昇するため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
- (2) プレドニゾンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- (3) 本剤投与中に肝機能検査値の上昇が認められた場合は、以下の基準を参考に、休薬、減量又は中止すること。



検査項目	用法・用量変更の目安
ALT (GPT)、AST (GOT) 値>施設正常値上限の 5 倍 又は ビリルビン値>施設正常値上限の 3 倍	検査値が投与前値若しくは ALT (GPT)、AST (GOT) 値が施設正常値上限の 2.5 倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の 1.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復後は 750mg に減量して投与を再開する。 肝機能検査値異常が再発した場合、検査値が投与前値若しくは ALT (GPT)、AST (GOT) 値が施設正常値上限の 2.5 倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の 1.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復後は 500mg に減量して投与を再開する。検査値が再度悪化した場合は投与を中止する。
ALT (GPT)、AST (GOT) 値>施設正常値上限の 20 倍 又は ビリルビン値>施設正常値上限の 10 倍	投与を中止する。

(4) 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。