

前立腺癌治療剤

劇薬
処方箋医薬品*

アパルタミド錠

アーリーダ[®]錠 60mg

ERLEADA[®] Tablets

※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	23100AMX00311000
販売開始	2019年5月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

* 2.2 ニルマトレルビル・リトナビル、エンシトレルビル フマル酸、レナカパビルナトリウム、エルビテグラビル・コピシスタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、ダルナビル エタノール付加物・コピシスタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、ピクテグラビルナトリウム・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、リルピビリン塩酸塩・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、ダルナビル エタノール付加物・コピシスタット、ドラビリン、ドルテグラビルナトリウム・リルピビリン塩酸塩、リルピビリン、リルピビリン塩酸塩を投与中の患者[10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アーリーダ錠60mg
有効成分	(1錠中) アパルタミド60mg
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ケイ酸処理結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄

3.2 製剤の性状

色・剤形	淡黄緑色～灰緑色のフィルムコーティング錠			
外形	表面		裏面	側面
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)
	16.8	8.7	6.0	0.721
識別コード	AR60			

4. 効能又は効果

○遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

○遠隔転移を有する前立腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

減量して投与を継続する場合の投与量

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

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
痙攣発作	—	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade3又は4の場合	本剤の投与をGrade1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。なお、再開する場合には、以下の基準を参考に、本剤の減量等を考慮すること。 ・初回発現後に回復し再開する場合、減量せずに投与する。 ・再発後に回復し再開する場合、1段階減量し投与する。

注)GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は内分泌療剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

8.2 痙攣発作があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。[11.1.1参照]

8.3 心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査(心電図、心エコー等)を行うなど、患者の状態を十分に確認すること。[11.1.2参照]

8.4 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。[9.1.3、11.1.5参照]

8.5 重度の皮膚障害及び薬剤性過敏症症候群があらわれることがあるので、皮疹発現時には早期に皮膚科医に相談し、本剤の休薬又は投与中止を考慮すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう、患者に指導すること。[11.1.3、11.1.4参照]

* 8.6 無顆粒球症、好中球減少症、白血球減少症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.6参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣発作を起こすおそれがある。[11.1.1参照]

9.1.2 痙攣発作を起こしやすい患者(脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者等)

痙攣発作を誘発するおそれがある。[11.1.1参照]

9.1.3 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[8.4、11.1.5参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

本剤は主として肝臓で代謝される。また、重度の肝機能障害患者に対する臨床試験は実施していない。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は主にCYP2C8、CYP3A及びカルボキシエステラーゼにより代謝される。また、本剤は、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A、P糖蛋白(P-gp)、Breast Cancer Resistance Protein(BCRP)及び有機アニオン輸送ポリペプチド1B1(OATP1B1)を誘導する。[16.4、16.7.7参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニルマトレルビル・リトナビル パキロビッドパック [2.2参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強するおそれがある。 ニルマトレルビル・リトナビルからCYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。 また、ニルマトレルビル・リトナビルの血中濃度が低下することで、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。 やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現やニルマトレルビル・リトナビルの作用の減弱に十分注意すること。	ニルマトレルビル・リトナビルがCYP3Aによる本剤の代謝を競合的に阻害する。また、本剤がCYP3Aを誘導する。
エンシトレルビル フマル酸 ゾコーバ [2.2参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。 また、エンシトレルビルの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	エンシトレルビルの CYP3A阻害作用により、本剤の代謝を阻害する。 また、本剤の CYP3A誘導作用により、エンシトレルビルの代謝が促進される。
レナカパビルナトリウム シュレンカ * エルビテグラビル・コビスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 ゲンボイヤ * ダルナビル エタノール付加物・コビスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 シムツーザ * ビクテグラビルナトリウム・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 ビクトルビ * リルビピリン塩酸塩・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 オデフシ [2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下するため、作用が減弱し、これらの薬剤に対する耐性出現のおそれがある。	本剤がCYP3A及びP-gpを誘導する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* ダルナビル エタノール付加物・コビスタット プレジコビックス * ドラビリン * ビフェルトロ * ドルテグラビルナトリウム・リルビピリン塩酸塩 * ジャルカ * リルビピリン * リカムビス * リルビピリン塩酸塩 エジュラント [2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下するため、作用が減弱し、これらの薬剤に対する耐性出現のおそれがある。	本剤がCYP3Aを誘導する。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8阻害剤 クロビドグレル等 [16.7.7参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。このため、CYP2C8阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ずCYP2C8阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤の CYP2C8阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。このため、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ずCYP3A阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤の CYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、ダルナビル、フェロジピン、シンバスタチン等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤のCYP3A誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C19の基質となる薬剤 オメプラゾール、ジアゼパム、ラソプラゾール等 [16.7.3参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤のCYP2C19誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン、フェニトイン、セレコキシブ等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤のCYP2C9誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 フェキシフェナジン、ダビガトラン、ジゴキシン等 [16.7.5参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤がP-gpを誘導してこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
B C R P 及び OATP1B1 の基質となる薬剤 ロスバスタチン、アトルバスタチン等 [16.7.6参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤がBCRP及びOATP1B1を誘導してこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 [11.1.1参照]	痙攣発作を誘発するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤は、痙攣発作の閾値を低下させる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 痙攣発作 (0.2%) [8.2、9.1.1、9.1.2、10.2参照]

11.1.2 心臓障害

狭心症 (0.2%)、心筋梗塞 (0.2%)、心房細動 (0.2%)、心不全 (0.3%) 等の心臓障害があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.3 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明)、多形紅斑 (0.3%) 等の重度の皮膚障害があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.4 薬剤性過敏症候群 (頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。[8.5参照]

11.1.5 間質性肺疾患 (頻度不明)

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[8.4、9.1.3参照]

** 11.1.6 無顆粒球症 (頻度不明)、好中球減少症 (頻度不明)、白血球減少症 (頻度不明) [8.6参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
内分泌障害		甲状腺機能低下症	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高コレステロール血症、高トリグリセリド血症	
皮膚及び皮下組織障害	皮疹 (18.2%)、そう痒症	脱毛症	
神経系障害		味覚異常	下肢静止不能症候群
血管障害	ほてり	高血圧	
胃腸障害	悪心、下痢		
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋痙攣	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労 (18.8%)	無力症、体重減少	
傷害、中毒及び処置合併症		転倒、骨折	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット及びブイヌを用いた反復投与毒性試験において、生殖器の萎縮、変性、無精子又は精子減少が認められている。また、ラットを用いた受胎能試験において、副生殖器官 (凝

固腺、精囊、前立腺) の小型化、精巣上体の重量減少、精子数の減少、精子運動性の低下、交尾率及び受胎率の低下が認められている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤60^錠～240mgを単回経口投与したとき、アパルタミド及び活性代謝物 (*N*-脱メチル体) のC_{max}及びAUC_{inf}は、概ね用量に比例して増加した¹⁾。

健康成人に本剤を単回経口投与したときの
アパルタミドの薬物動態パラメータ

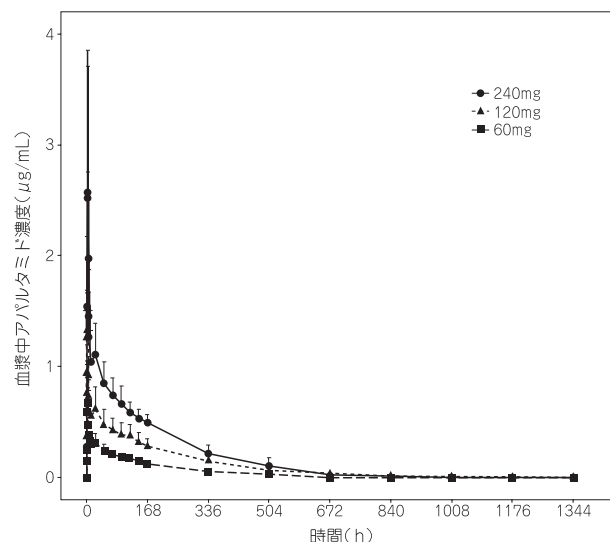
用量 (mg)	例数	T _{max} ^a (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	T _{1/2} (h)
60 ^錠	6	2.50 (1.50, 4.00)	0.870 ± 0.192	63.9 ± 13.1	138 ± 62.0
120 ^錠	6	1.75 (1.00, 3.00)	1.73 ± 0.285	147 ± 36.7	169 ± 54.0
240	6	3.50 (2.00, 5.00)	3.12 ± 0.745	227 ^b ± 26.6	130 ^b ± 36.9

算術平均 ± 標準偏差、a : 中央値 (範囲)、b : n = 5

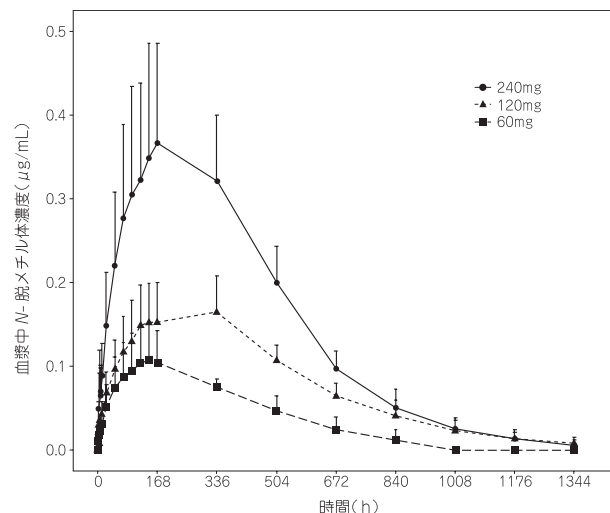
健康成人に本剤を単回経口投与したときの
N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	T _{max} ^a (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	T _{1/2} (h)
60 ^錠	6	156 (120, 336)	0.112 ± 0.0396	52.3 ± 8.81	169 ± 70.2
120 ^錠	6	324 (144, 504)	0.175 ± 0.0481	105 ± 5.67	220 ± 77.3
240	6	156 (120, 336)	0.385 ± 0.102	206 ^b ± 34.9	167 ^b ± 32.4

算術平均 ± 標準偏差、a : 中央値 (範囲)、b : n = 5



健康成人に本剤を単回経口投与したときの
血漿中アパルタミド濃度推移 (平均値 + 標準偏差)



健康成人に本剤を単回経口投与したときの
血漿中*N*-脱メチル体濃度推移 (平均値 + 標準偏差)

注) 承認用法・用量は通常、成人にはアパルタミドとして1日1回240mgを経口投与する。

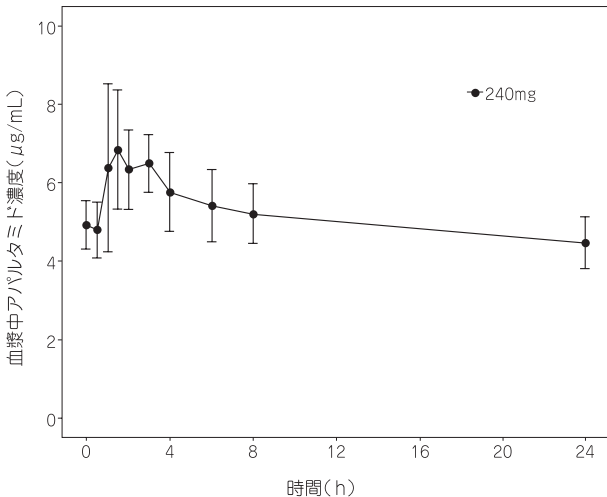
16.1.2 反復投与

遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者にアパルタミド240mg/日を反復経口投与したとき、血漿中アパルタミド濃度はおよそ4週間間で定常状態に到達し、AUCに基づく平均累積率は3.55倍であった。定常状態におけるアパルタミドの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す²⁾。

遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤240mg/日を反復経口投与したときのアパルタミドの薬物動態パラメータ(Cycle1 Day22)

用量 (mg)	例数	T _{max} ^a (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μgh/mL)
240	6	1.44 (0.950, 4.00)	7.57±1.19	122±17.5

算術平均±標準偏差、a：中央値(範囲)



遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤240mg/日を反復経口投与したときの血漿中アパルタミド濃度推移(Cycle1 Day22) (平均値±標準偏差)

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人6例にアパルタミド240mgを単回経口投与したときの吸収率は高く、絶対的バイオアベイラビリティは約100%であった³⁾。(外国人データ)

16.2.2 食事の影響

健康成人を対象とした試験において(解析対象集団：食後投与群15例+絶食時投与群15例)本剤240mgを食後(高脂肪食)に単回経口投与したとき、絶食時と比較して、アパルタミドのT_{max}は約2時間延長し、C_{max}は16%減少した⁴⁾。アパルタミドのAUCに意義のある影響は認められなかった。(外国人データ)

16.3 分布

アパルタミドは主に血清アルブミンに結合する。ヒトにおける血漿中蛋白結合率は96%であり、濃度依存性は認められなかった⁵⁾。

16.4 代謝

アパルタミドは主にCYP2C8、CYP3A及びカルボキシエステラーゼにより代謝される。なお、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、アパルタミドの代謝におけるCYP2C8及びCYP3Aの寄与率はそれぞれ、58%及び13%(単回投与)並びに40%及び37%(定常状態)と推定された⁶⁾。

健康成人6例に¹⁴C-標識体を含むアパルタミド240mgを単回経口投与したとき、投与71日後までの血漿中において、主に未変化体及びN-脱メチル体が検出された(血漿中の総放射能AUCのそれぞれ42%及び41%)³⁾。(外国人データ) [10.参照]

16.5 排泄

健康成人6例に¹⁴C-標識体を含むアパルタミド240mgを単回経口投与したとき、投与71日後までの尿中及び糞中に、投与量のそれぞれ65%及び24%が排泄された³⁾。また、未変化体の尿中排泄率は1.2%であった³⁾。(外国人データ)

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度(Child-Pugh分類A)又は中等度肝機能障害(Child-Pugh分類B)患者各8例に本剤240mgを単回経口投与したときのアパルタミド及びN-脱メチル体の血漿中曝露量は、肝機能正常被験者(8例)と同様であった⁷⁾。(外国人データ)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール、ケトコナゾール(CYP3A阻害剤)

健康成人を対象とした試験において(解析対象集団：併用群15例+非併用群15例)、アパルタミド(240mg単回投与)とイトラコナゾール(200mg 1日1回投与)との併用により、アパルタミドのC_{max}は22%減少した。AUCには影響は認められなかった⁸⁾。(外国人データ) 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、アパルタミド(240mg 1日1回投与)とケトコナゾール^{注1)} (400mg1日1回投与)との併用により、アパルタミドの定常状態におけるC_{max}及びAUCはそれぞれ38%及び51%増加すると推定された⁶⁾。[10.2参照]

注1) 経口薬は国内未承認

16.7.2 ミダゾラム(CYP3Aの基質)

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において(解析対象集団21例)、本剤(240mg 1日1回投与、定常状態)とミダゾラム(2mg単回投与)との併用により、ミダゾラムのC_{max}及びAUCはそれぞれ77%及び92%減少した⁹⁾。(外国人データ) [10.2参照]

16.7.3 オメプラゾール(CYP2C19の基質)

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において(解析対象集団20例)、本剤(240mg 1日1回投与、定常状態)とオメプラゾール(40mg単回投与)との併用により、オメプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ67%及び85%減少した⁹⁾。(外国人データ) [10.2参照]

16.7.4 ワルファリン(CYP2C9の基質)

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において(解析対象集団21例)、本剤(240mg 1日1回投与、定常状態)とワルファリン(10mg単回投与)との併用により、S-ワルファリンのC_{max}及びAUCはそれぞれ16%及び46%減少した⁹⁾。(外国人データ) [10.2参照]

16.7.5 フェキシフェナジン(P-gpの基質)

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において(解析対象集団21例)、本剤(240mg 1日1回投与、定常状態)とフェキシフェナジン(30mg単回投与)との併用により、フェキシフェナジンのAUCが30%減少した。C_{max}に臨床的意義のある影響は認められなかった⁹⁾。(外国人データ) [10.2参照]

16.7.6 ロスバスタチン(BCRP/OATP1B1の基質)

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において(解析対象集団20例)、本剤(240mg 1日1回投与、定常状態)とロスバスタチン(10mg単回投与)との併用により、ロスバスタチンのAUCが41%減少した。C_{max}に臨床的意義のある影響は認められなかった⁹⁾。(外国人データ) [10.2参照]

16.7.7 その他

(1) *In vitro*試験成績

- ・アパルタミド及びN-脱メチル体は*in vitro*でP-gpの基質である¹⁰⁾。
- ・アパルタミド及びN-脱メチル体はCYP2B6及びCYP3Aを誘導し、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3Aを阻害することが示されている^{11)~13)}。また、P-gp、BCRP、有機カチオントランスポーター2(OCT2)、有機アニオントランスポーター3(OAT3)及び多剤・毒性化合物排出蛋白(MATE)を阻害する^{10)、14)}。[10.参照]

(2) ゲムフィロジル(CYP2C8阻害剤)

健康成人を対象とした試験において(解析対象集団：併用群15例+非併用群15例)、アパルタミド(240mg単回投与)とゲムフィロジル^{注2)} (600mg 1日2回投与)との併用により、アパルタミドのC_{max}は21%減少し、AUCは68%増加した⁸⁾。(外国人データ) 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、アパルタミド(240mg 1日1回投与)とゲムフィロジル^{注2)} (600mg 1日2回投与)との併用により、アパルタミドの定常状態におけるC_{max}及びAUCはそれぞれ32%及び44%増加すると推定された⁶⁾。[10.2参照]

注2) 国内未承認

(3) リファンピシン(CYP3A及びCYP2C8誘導剤)

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、アパルタミド(240mg 1日1回投与)とリファンピシン(600mg 1日1回投与)との併用により、アパルタミドの定常状態におけるC_{max}及びAUCは、それぞれ25%及び34%減少すると推定された⁶⁾。

(4) ビオグリタゾン(CYP2C8の基質)

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において(解析対象集団20例)、本剤(240mg 1日1回投与、定常状態)の併用は、ビオグリタゾン(15mg単回投与)のC_{max}及びAUCに臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった⁹⁾。(外国人データ)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

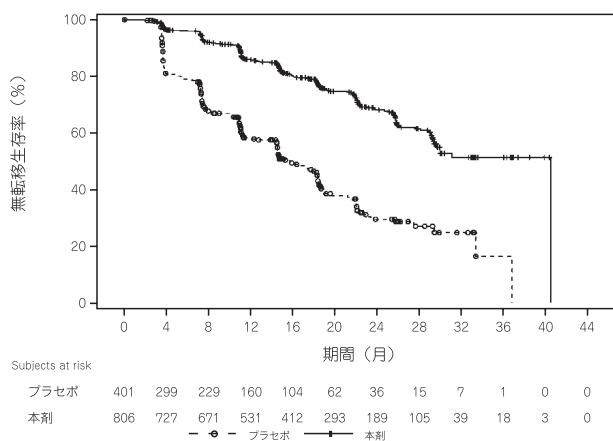
〈遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(ARN-509-003試験)

前立腺特異抗原(PSA)倍加時間が10ヵ月以下^{注1)}の遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌^{注2)}患者を対象に、アンドロゲン除去療法(ADT)の併用下で、本剤とプラセボを比較することを目的とした二重盲検ランダム化試験が実施された(有効性解析対象例1207例、日本人55例)。本剤群では本剤240mgを1日1回連日経口投与した。主要評価項目は無転移生存期間(MFS)と設定された。MFSの最終解析(解析イベント数419)の結果、中央値は、本剤群40.51ヵ月、プラセボ群15.70ヵ月で、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比：0.297、95%信頼区間：0.244~0.362、層別log-rank検定：p<0.0001)。¹⁵⁾

注1) ADTが行われている間にPSA値を少なくとも3回測定することとされ、PSA値の倍加時間が10ヵ月以下と算出された患者が組み入れられた。

注2) ①血清テストステロン値が50ng/dL未満、②PSA値が2.0ng/mL超、及び③1週間以上の測定間隔でPSA値の上昇が3回認められた去勢抵抗性前立腺癌患者が組み入れられた。なお、腸骨分岐部下の2cm未満の骨盤内リンパ節転移を有する患者は組入れ可能とされた。



MFSのKaplan-Meier曲線[ARN-509-003試験 有効性解析対象例]

本剤が投与された安全性評価対象例803例(日本人34例を含む)中565例(70.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、疲労181例(22.5%)、皮疹123例(15.3%)、甲状腺機能低下症38例(4.7%)、そう痒症33例(4.1%)、体重減少27例(3.4%)であった。

《遠隔転移を有する前立腺癌》

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(PCR3002試験)

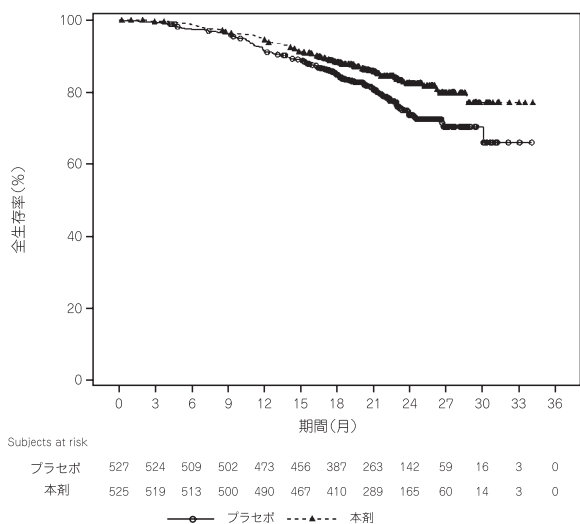
骨転移^{注1)}を有し、ADT開始後6ヵ月以内^{注2)}の前立腺癌^{注3)}患者を対象に、ADT^{注4)}の併用下で、本剤とプラセボを比較することを目的とした二重盲検ランダム化試験が実施された(有効性解析対象例1052例、日本人51例)。本剤群では本剤240mgを1日1回連日経口投与した。主要評価項目は全生存期間(OS)及び画像判定に基づく無増悪生存期間(rPFS)と設定された。OSの中間解析(解析イベント数200)の結果、両群ともに中央値は未到達であったものの、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比:0.671、95%信頼区間:0.507~0.890、層別log-rank検定:p=0.0053)。また、rPFSの中央値は本剤群未到達、プラセボ群22.08ヵ月で、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比:0.484、95%信頼区間:0.391~0.600、層別log-rank検定:p<0.0001)。¹⁶⁾

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

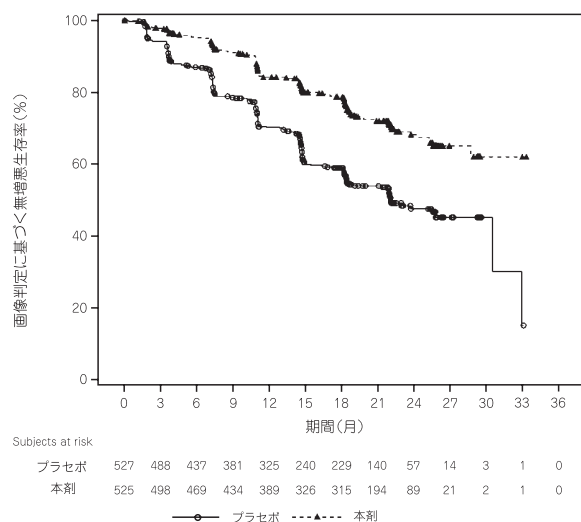
注2)限局性前立腺癌に対するADT(ランダム化の1年前までに完了しており、合計3年以内の場合に限る)は許容された。

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

注4)外科的去勢術を実施していない場合には、ランダム化の14日以上前から内科的去勢術を開始することとされた。



OSのKaplan-Meier曲線[PCR3002試験 有効性解析対象例]



rPFSのKaplan-Meier曲線[PCR3002試験 有効性解析対象例]

本剤が投与された安全性評価対象例524例(日本人28例を含む)中315例(60.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、皮疹114例(21.8%)、疲労68例(13.0%)、ほてり66例(12.6%)、そう痒症42例(8.0%)、甲状腺機能低下症25例(4.8%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アパルタミドは、アンドロゲンのアンドロゲン受容体(AR)のリガンド結合部位への結合を競合的に阻害するとともに、ARの核内移行を阻害し、ARの転写因子結合領域への結合及び標的遺伝子の転写を阻害することにより、ARを介したシグナル伝達を阻害し、アンドロゲン依存性腫瘍の増殖を抑制すると考えられる¹⁷⁾。

18.2 抗腫瘍効果

アパルタミドは、*in vitro*試験において、ヒト前立腺癌由来VCaP細胞株の増殖を抑制した。また、*in vivo*試験において、ARを発現させたヒト前立腺癌由来LNCaP細胞株を皮下移植した去勢重症複合型免疫不全(SCID)マウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した^{17)~20)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: アパルタミド(Apalutamide)

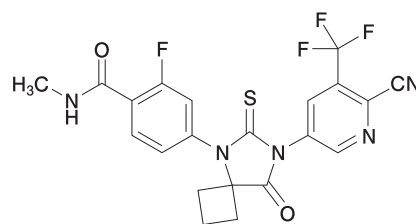
化学名: 4-{7-[6-Cyano-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamide

分子式: C₂₁H₁₅F₄N₅O₂S

分子量: 477.43

性状: 白色〜淡黄色の粉末

化学構造式:



融点: 約194~196℃

分配係数: Log P = 2.89(1-オクタノール/pH 7.0リン酸塩緩衝液)

溶解性: アセトニトリルに溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

小児の手の届かない所に保管すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

56錠[8錠(PTP)×7]

23. 主要文献

- 社内資料: アパルタミドの健康成人に対する臨床成績(PCR1021)(2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
- 社内資料: アパルタミドの遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者に対する臨床成績(PCR1008)(2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2.1.2)
- 社内資料: アパルタミドの健康成人に対する臨床成績(ARN-509-006)(2019年3月26日承認、CTD2.7.1.2.1.1)
- 社内資料: アパルタミドの健康成人に対する臨床成績(PCR1011)(2019年3月26日承認、CTD2.7.1.2.2.2)
- 社内資料: アパルタミドの血漿蛋白結合率に関する検討(FK10658)(2019年3月26日承認、CTD2.6.4.4.2.1)

- 6) 社内資料：アバルタミドの生理学的薬物動態モデルシミュレーション(FK10644) (2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2.3.1)
- 7) 社内資料：アバルタミドの肝機能障害患者に対する臨床成績(PCR1018) (2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2.2.1)
- 8) 社内資料：アバルタミドの健康成人を対象とした薬物相互作用試験(PCR1012) (2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2.3.1)
- 9) 社内資料：アバルタミドの去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした薬物相互作用試験(PCR1020) (2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2.3.2)
- 10) 社内資料：アバルタミドの*in vitro*薬物相互作用試験(FK10661) (2019年3月26日承認、CTD2.6.4.7)
- 11) 社内資料：アバルタミドの*in vitro*薬物相互作用試験(FK10651) (2019年3月26日承認、CTD2.6.4.5.4.2)
- 12) 社内資料：アバルタミドの*in vitro*薬物相互作用試験(FK10660) (2019年3月26日承認、CTD2.6.4.5.4.2)
- 13) 社内資料：アバルタミドの*in vitro*薬物相互作用試験(301091248) (2019年3月26日承認、CTD2.6.4.5.4.1)
- 14) 社内資料：アバルタミドの*in vitro*薬物相互作用試験(FK11028) (2019年3月26日承認、CTD2.6.4.7)
- 15) Smith MR, et al. : N Engl J Med. 2018 ; 378 : 1408-1418
- 16) 社内資料：アバルタミドの遠隔転移を有する前立腺癌患者に対する臨床成績(PCR3002) (2020年5月29日承認、CTD2.7.3.3.2.1)
- 17) Clegg NJ, et al. : Cancer Res. 2012 ; 72 : 1494-1503
- 18) 社内資料：アバルタミドの抗腫瘍効果(DR-10-001-PHARM) (2019年3月26日承認、CTD2.6.2.2.8)
- 19) 社内資料：アバルタミドの抗腫瘍効果(DR-10-002-PHARM) (2019年3月26日承認、CTD2.6.2.2.8)
- 20) 社内資料：アバルタミドの抗腫瘍効果(DR-11-004-PHARM) (2019年3月26日承認、CTD2.6.2.2.8)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
www.janssenpro.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元(輸入)

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

26.2 販売元

日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14