

審議結果報告書

平成 26 年 2 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] イクスタンジカプセル40mg
[一 般 名] エンザルタミド
[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 5 月 24 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 2 月 3 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。

なお、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
4	上 15	リスクアセスメント	リスク評価
5	上 11		

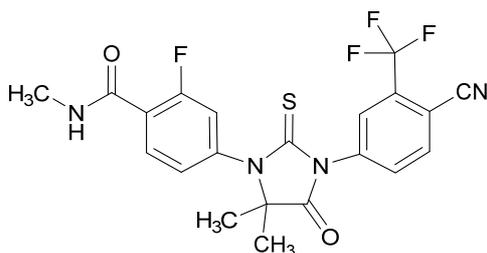
審査報告書

平成 26 年 1 月 15 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]	イクスタンジカプセル 40mg
[一 般 名]	エンザルタミド
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 24 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にエンザルタミド 40mg を含有するカプセル剤
[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：C₂₁H₁₆F₄N₄O₂S

分子量：464.44

化学名：

(日本名) 4-{3-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-スルファニリデンイミダゾリジン-1-イル}-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド

(英名) 4-{3-[4-Cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-2-sulfanylideneimidazolidin-1-yl}-2-fluoro-N-methylbenzamide

[特記事項]	優先審査 (平成 25 年 7 月 1 日付け薬食審査発 0701 第 26 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1月15日

[販 売 名] イクスタンジカプセル 40mg

[一 般 名] エンザルタミド

[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 5 月 24 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、痙攣発作については、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] 通常、成人にはエンザルタミドとして 160mg を 1 日 1 回経口投与する。

審査報告 (1)

平成 25 年 11 月 25 日

I. 申請品目

[販売名]	イクスタンジカプセル 40mg
[一般名]	エンザルタミド
[申請者名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 24 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にエンザルタミド 40mg を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	前立腺癌
[申請時用法・用量]	通常、成人にはエンザルタミドとして 160mg を 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) 本薬の概要

エンザルタミド（以下、「本薬」）は、米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校により創製された、アンドロゲン受容体（以下、「AR」）を介したシグナル伝達を阻害する低分子化合物である。本薬は、アンドロゲンの AR への結合を競合的に阻害し、転写因子である AR の核内移行及び DNA 上の転写因子結合領域との結合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、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Medivation社により、2007年7月から、去勢抵抗性の前立腺癌（以下、「CRPC」）患者を対象とした第 I 相試験（S-3100-1-01試験）が実施された。また、2009年9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（以下、「CRPC2試験」）が実施された。

米国及びEUでは、CRPC2試験を主要な試験成績として、それぞれ2012年5月及び同年6月に本薬の製造販売承認申請が行われ、米国では、2012年8月に「XTANDI is an androgen receptor inhibitor indicated for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have previously received docetaxel.」、EUでは、2013年6月に「Xtandi is indicated for the treatment of adult men with metastatic castration-resistant prostate cancer whose disease has progressed on or after docetaxel therapy.」を効能・効果として承認されている。

なお、2013年10月時点において、前立腺癌に関する適応にて、本薬は35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11月から、DTXによる化学療法歴を有するCRPC患者を対象とした第I/II相試験（CL-0111試験）が実施された。

今般、CRPC2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

原薬は白色の結晶又は粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、分解点、酸解離定数、分配係数、結晶性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、1種類の結晶形（A形結晶）と4種類の[]（B～E形結晶）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（以下、「UV/VIS」）、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）及び核磁気共鳴スペクトル（¹H-及び¹³C-NMR）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、[]を特定。
- リスク評価及び[]に基づき、重要工程パラメータ及び当該パラメータの許容範囲を特定。

重要工程として、[]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[]が管理されている。

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（UV/VIS、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（溶媒1*、溶媒2*及び溶媒3*）（ガスクロマトグラフィー（以下、「GC」））、残留溶媒（溶媒4*及び溶媒5*）（GC）、強熱残分及び定量法（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： 3ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋（二重）＋ スチールドラム又は高密度 ポリエチレンドラム	1ロット：36カ月
					2ロット：24カ月
加速試験	実生産スケール： 3ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号、以下、「ICH Q1Eガイドライン」）に基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これをスチールドラム又は同等の保護機能を有する二次容器で室温保存するとき、36カ月と設定された。なお、現在実施中の長期保存試験は[]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カプセル中に原薬40mgを含有する軟カプセル剤である。製剤には、カプリロカプロイルポリオキシシルグリセリド（以下、「CCPG」）、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、ゼラチン、コハク化ゼラチン、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、濃グリセリン及び酸化チタンが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、[] 工程、[] 工程、[] 工程、[] 工程及び[] 工程により製造される。

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、[]、[]、[]、[]及び[]を特定。
- リスク評価及び[]に基づき、重要品質特性に影響を及ぼす製造工程パラメータ及び当該パラメータの許容範囲を特定。
- []後の[]。

重要工程は[]工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

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（HPLC、UV/VIS）、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、微生物限度、[]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＋ 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＋ アルミニウム袋	6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1Eガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニル/アルミニウム）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）に入れて室温保存するとき、24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。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討の結果から、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。

(1) 製剤の規格試験として[]を設定することについて

製剤の規格試験として[]ではなく[]が設定されていることから、機構は、当該設定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。

製剤（カプセル）が[]してから[]が[]に[]されるまでの過程として、①[]により[]が[]段階、②[]が[]を[]する段階、及び③[]が[]を[]する段階が考えられる。これらの

過程のうち、[]となる[]は、下記の点、[]を考慮すると、[]であると考え。

- []は[]であるものの、[]を[]として使用することにより、製剤の[]において[]で[]できるよう製剤設計を行っていること。
- []が[]した[]は、[]から[]されると[]し、[]の[]は認められず[]すること。
- []において、[]は、[]で[]し、[]から[]し、[]されると考えられること。

したがって、[]及び[]に[]が[]を[]し、[]が[]を[]した上で、[]の[]を[]することにより、目標とする品質特性を有する製剤を得ることが可能であると考え。

また、製剤の規格試験として[]を設定する場合には、[]を[]に[]し、かつ、[]を[]に[]の[]が[]となるが、[]の[]により、本製剤の[]の[]が[]し、[]な[]の[]の[]を[]が懸念される。一方、[]を設定する場合には、[]に[]を[]する[]はなく、[]の[]をより[]に[]することができ、[]の[]を[]ことが可能であると考え。

以上より、製剤の規格試験として[]を設定することが適切であると考え。なお、[]の[]に[]の[]がある場合には、[]に[]を行い、[]の[]、[]の[]の[]、及び[]の[]の[]を[]する予定である。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明に加えて、下記の点を考慮し、製剤の規格試験として[]の[]に[]を設定することは受け入れ可能と判断した。

- []の[]が[]を通じて[]であったこと。
- []及び[]（[]）において、[]が認められなかったこと。

(2) 新添加剤について

本製剤における、[]新添加剤である[]の使用について、以下の検討の結果、特段の問題はないものと判断した。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、[]の規格及び試験方法については、[]等を参考に再設定するよう申請者に指示し、適切に修正されたことを確認した。また、[]については、問題はないと判断した。

2) 安全性について

機構は、[]について、提出された資料（「3. (iii) <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項等参照）における検討の結果、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

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) 腫瘍増殖抑制作用

in vitro:

前立腺癌由来細胞株に対する増殖抑制作用（報告書 9785-PH-0003、9785-PH-0004、PRO3100NC155）

ヒト前立腺癌由来 LNCaP^{*1} 及び W741C-LNCaP^{*2} 細胞株に対するエンザルタミド（以下、「本薬」）の増殖抑制作用が検討された（3～1,000nmol/L）。なお、アンドロゲン受容体（以下、「AR」）に対する阻害剤である①ビカルタミド及び②ヒドロキシフルタミド（フルタミドの活性代謝物）は、それぞれ①W741C 変異型 AR、②T877A 変異型 AR に対してアゴニストとして作用することが報告（J Biol Chem 1995; 270: 19998-20003、Cancer Res 2005; 65: 9611-6）されていることから、対照として使用された（10～3,000nmol/L）。

*1：T877A 変異型 AR を内在性に発現しているアンドロゲン感受性前立腺癌由来細胞株

*2：W741C 変異型 AR を発現させたアンドロゲン感受性前立腺癌由来細胞株

ジヒドロテストステロン（以下、「DHT」）存在下において、本薬、ビカルタミド又はヒドロキシフルタミドを添加した無血清培地で 6 日間培養し、ATP を指標にして生細胞数の 50%阻害濃度（以下、「IC₅₀ 値」）[95%信頼区間（以下、「CI」）] が算出された（下表）。

本薬の細胞増殖抑制作用

細胞株	IC ₅₀ 値 [95%CI] (nmol/L)		
	本薬	ビカルタミド	ヒドロキシフルタミド
LNCaP	93 [45, 190]	780 [370, 1,600]	—*
W741C-LNCaP	100 [51, 210]	—*	—*

試験薬を添加しない場合の DHT 刺激による生細胞数を 100%とし、IC₅₀ 値を算定した（n=6 で行われた 3 回の試験の幾何平均値）。*：細胞増殖が促進した。

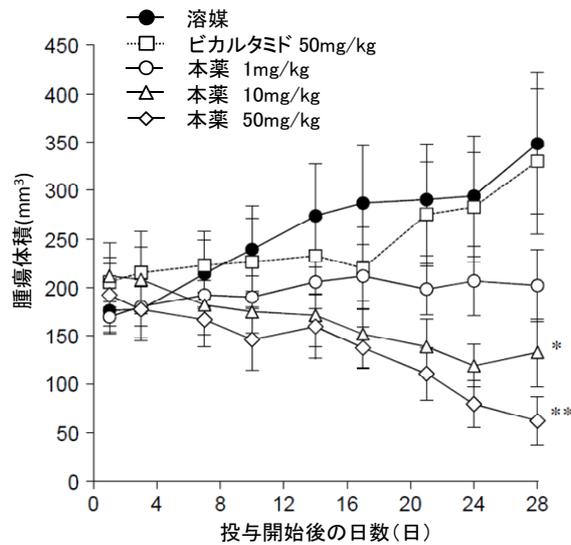
in vivo:

前立腺癌細胞株移植マウスにおける腫瘍増殖抑制作用（報告書 PRO3100NC48）

LNCaP 細胞株に野生型 AR を高発現させた LNCaP/AR 細胞株を皮下に移植した雄性の重症複合免疫不全マウス（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各群の平均値として 170～212mm³ に達した移植 84 日後から本薬 1、10 又は 50mg/kg が 28 日間連日経口投与され、腫瘍体積が算出された。なお、対照として、溶媒、及び高発現した野生型 AR に対してアゴニストとして作用することが報告（Nat Med 2004; 10: 33-9）されているビカルタミド（50mg/kg）が使用された。

その結果、本薬の投与開始 28 日後において、溶媒群と比較して、本薬 10 及び 50mg/kg 群で有意に腫瘍増殖が抑制された（下図）。

本薬は、AR のアンタゴニストであるビカルタミドに対して抵抗性となった LNCaP/AR 細胞株の増殖を抑制したことから、去勢抵抗性前立腺癌（以下、「CRPC」）に対する本薬の有効性が期待できる、と申請者は説明している。



本薬の腫瘍増殖抑制作用 (LNCaP/AR 細胞株)

算術平均値±標準誤差 (n=7)、*: 溶媒群に対して p<0.05 (ノンパラメトリック分散分析及び Kruskal Wallis 検定)、**: 溶媒群に対して p<0.01 (ノンパラメトリック分散分析及び Kruskal Wallis 検定)

2) 作用機序

i) AR に対する結合親和性 (報告書 9785-PH-0002、PRO3100NC44、PRO3100NC66、PRO3100NC132、PRO3100NC134、PRO3100NC81)

ヒト野生型 AR を発現させたアフリカミドリザル腎臓由来 COS-1 細胞株から調製した細胞質画分を用いて、ヒト野生型 AR に対する本薬の結合親和性が検討された。その結果、本薬は、ヒト野生型 AR に対する ³H で標識した DHT (以下、「³H 標識 DHT」) の結合を阻害し、Ki 値は 38nmol/L [25nmol/L, 56nmol/L] であった (n=3 で行われた 4 回の試験の幾何平均値 [95%CI])。なお、ビカルタミド及びヒドロキシフルタミドの Ki 値は、それぞれ 42nmol/L [36nmol/L, 50nmol/L] 及び 18nmol/L [14nmol/L, 23nmol/L] であった (ともに n=3 で行われた 4 回の試験の幾何平均値 [95%CI])。

LNCaP 細胞株から調製した細胞質画分を用いて、T877A 変異型 AR に対する本薬の結合親和性が検討された。その結果、本薬は、T877A 変異型 AR に対する ³H で標識したメチルトリエノロン (以下、「³H 標識 R-1881」) の結合を阻害し、Ki 値は 22±6nmol/L であった (n=2 で行われた 4 回の試験の算術平均値±標準誤差)。なお、ビカルタミドの Ki 値は 37.6±9.5nmol/L であり (n=2 で行われた 3 回の試験結果の算術平均値±標準誤差)、ヒドロキシフルタミドの Ki 値は 3.8 及び 3.7nmol/L であった (n=2 で行われた 2 回の試験結果のそれぞれの値)。

また、異なる濃度 (0.033~0.073µmol/L) の ³H 標識 R-1881 を用いて上記と同様の検討が行われた結果、本薬の Ki 値は ³H 標識 R-1881 の濃度に非依存的であったことから、AR とリガンドの結合に対する本薬の阻害作用は競合的であることが示唆された、と申請者は説明している。

ii) AR の核内移行に対する作用及びアゴニスト活性 (報告書 PRO3100NC155、PRO3100NC43、PRO3100NC57、PRO3100NC78、PRO3100NC127、PRO3100NC138)

AR はリガンドと結合して核内に移行し、DNA 上の転写因子結合領域に結合することで転写因子として機能する。AR と蛍光タンパクの融合タンパクを発現させたヒト胎児腎臓由

来 HEK293 細胞株を用いて、AR の核内移行に対する本薬の作用が定性的に検討された。その結果、DHT 刺激による当該融合タンパクの核内移行は、本薬 1 μ mol/L によって阻害された。

また、 β -ガラクトシダーゼ（以下、「 β -gal」）を 2 つに断片化し、それぞれを AR 及びステロイド受容体活性化補助因子ペプチドと融合させた融合タンパクを発現させた HEK293 及びヒト乳癌由来 MDA-MB-453 細胞株を用いた β -gal 酵素断片コンプリメンテーション法により、AR の核内移行に対する本薬の作用が検討された。その結果、AR アゴニストであるノルゲステロール刺激による AR の核内移行に対する本薬の IC₅₀ 値*は 1.88 \pm 1.26 μ mol/L であった（n=2 で行われた 3 回の試験の算術平均値 \pm 標準偏差）。

*試験薬を添加しない場合のノルゲステロールによる核内移行を 100%とし、IC₅₀ 値を算出した。

さらに、上記と同様の方法により、AR の核内移行に対する本薬とビカルタミドの作用が比較された。その結果、ノルゲステロール非存在下において、本薬のアゴニスト活性は、ビカルタミドと比較して弱かった（下表）。

AR 核内移行に対するノルゲステロール、ビカルタミド及び本薬の刺激作用

試験薬	報告書					
	PRO3100NC43		PRO3100NC57		PRO3100NC78	
	EC ₅₀ 値 (μ mol/L)	S/B 比	EC ₅₀ 値 (μ mol/L)	S/B 比	EC ₅₀ 値 (μ mol/L)	S/B 比
ノルゲステロール*	0.0003	12	0.004	35	0.002	19.6
ビカルタミド	>16	2.8	12	10	—	—
本薬	反応なし	1	>60	2	>60	1.7

試験薬による最大反応を 100%とし、50%効果濃度（EC₅₀）値を算出した。S/B 比：試験薬による最大反応と溶媒による反応との比、*：陽性対照

iii) AR と AR の下流遺伝子の結合に対する作用（報告書 9785-PH-0005）

核内に移行した AR は DNA 上の転写因子結合領域に結合することから、LNCaP/AR 細胞株を用いて、当該結合に対する本薬の作用が、real-time PCR 法により検討された。その結果、LNCaP/AR 細胞溶解液から DHT 存在下で AR 特異的抗体により免疫沈降した複合体中における前立腺特異抗原（以下、「PSA」）及び膜貫通型セリンプロテアーゼ 2（以下、「TMPRSS2」）遺伝子の量は、本薬の添加により減少した。

また、上記と同様な検討において、ビカルタミドは DHT 非存在下で AR と PSA 及び TMPRSS2 遺伝子との結合を促進したものの、本薬は結合を促進しなかったことから、本薬のアゴニスト活性はビカルタミドと比較して弱いことが示された、と申請者は説明している。

iv) 前立腺癌由来細胞株に対するアポトーシス誘導作用（報告書 PRO3100NC155）

LNCaP/AR 細胞株に対する本薬（1 及び 10 μ mol/L）のアポトーシス誘導作用が、ウェスタンブロット法により検討され、アポトーシスが誘導された際に認められるカスパーゼ-3 の断片化が検出された。

(2) 副次的薬理試験

1) 本薬の主な代謝物の薬理活性（報告書 PRO3100NC65、PRO3100NC73、PRO3100NC59、PRO3100NC70、PRO3100NC116）

ヒト血漿中で認められている本薬の主な代謝物であるカルボン酸体（M1）及び N-脱メチル体（M2）について、LNCaP 細胞株から調製した細胞質画分を用いて、T877A 変異型 AR に対する結合親和性が検討された。その結果、M1 の AR に対する結合親和性は低かった（IC₅₀ 値*¹：10 μ mol/L 超）。一方、M2 の AR に対する結合親和性は本薬と同程度であった（IC₅₀ 値*¹：0.155 \pm 0.018 μ mol/L、Ki 値：0.061 \pm 0.007 μ mol/L（ともに n=2 で行われた 3 回の試験の

算術平均値±標準誤差)。

また、ARの核内移行に対するM1及びM2の作用が、上記と同様のβ-gal酵素断片コンプレクション法アッセイ(「(1) 2) ii) ARの核内移行に対する作用及びアゴニスト活性」の項参照)を用いて検討された。その結果、ノルゲステロール刺激(14nmol/L)によるARの核内移行に対するM1及びM2のIC₅₀値*²(n=2で行われた1回の試験の値)はそれぞれ60μmol/L超及び3.2μmol/Lであり、M2の阻害作用は本薬と同程度であった。

*1: 試験薬を添加しない場合の³H標識R-1881のARに対する結合を100%とし、IC₅₀値を算出した。

*2: 試験薬を添加しない場合のノルゲステロールによる核内移行を100%とし、IC₅₀値を算出した。

2) 他の受容体、チャネル、トランスポーター及び酵素に対する結合親和性及び作用(報告書PRO3100NC49、PRO3100NC50、PRO3100NC72、PRO3100NC130、PRO3100NC58、PRO3100NC136、PRO3100NC137、PRO3100NC141、PRO3100NC142、PRO3100NC63、PRO3100NC131、PRO3100NC68、PRO3100NC129、PRO3100NC154、PRO3100NC145、PRO3100NC159、PRO3100NC158、PRO3100NC160)

73種類のヒト、ラット又はウシの受容体、チャネル及びトランスポーターに対する結合親和性、並びに16種の酵素活性に対する本薬の作用が検討された。その結果、本薬は、ラットγ-アミノ酪酸(以下、「GABA」)開口性クロライドチャネル及びヒトプロゲステロン受容体とリガンドとの結合を阻害した(IC₅₀値*はそれぞれ2.6及び16.1μmol/L、n=2)。なお、GABA開口性クロライドチャネルの機能に対する本薬の作用が検討され、その結果、ヒトGABA-A受容体を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞に対して、本薬はGABA誘発電流を濃度依存的に阻害した。

また、GABA開口性クロライドチャネル及びヒトプロゲステロン受容体に対するM1及びM2の結合親和性が検討された。その結果、M1については、GABA開口性クロライドチャネルに対するIC₅₀値*は20.7μmol/Lであり、ヒトプロゲステロン受容体に対しては結合親和性を示さなかった。また、M2については、IC₅₀値*はそれぞれ7.1及び6.2μmol/Lであった。

さらに、200種類以上のヒトのキナーゼに対する本薬、M1及びM2の作用が、*in vitro*で検討された。その結果、3μmol/Lの濃度においても、対照と比較して50%以上の活性化又は活性阻害は認められなかったことから、申請者は、本薬、M1及びM2に検討されたキナーゼに対する明らかな作用はない、と説明している。

*: 試験薬を添加しない場合の受容体、チャネル及びトランスポーターに対するリガンドの結合を100%とし、IC₅₀値を算出した。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用(報告書PRO3100NC96、PRO3100NC31、PRO3100NC18、PRO3100NC84、9785-ME-5016、9785-PT-0005[参考資料]、9785-TX-0007[参考資料])

ラット(雄10例/群)に本薬(30、100及び200mg/kg)が単回経口投与され、活動性、興奮性、神経筋機能、知覚運動性機能、自律神経機能及び生理学的状態に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

一方、以下の理由から、本薬の痙攣誘発作用について、マウス(雄10例/群)を用いて本薬60若しくは200mg/kgを1週間連日、又は400mg/kgを単回経口投与により検討した結果、200mg/kg群の9例及び400mg/kg群の7例で強直性又は間代性痙攣が認められた。

- 副次的薬理試験において、本薬及びM2が、GABA開口性クロライドチャネルに結合し、その機能を阻害することが示唆されたこと(「(2) 2) 他の受容体、チャネル、トランスポーター及び酵素に対する結合親和性及び作用」の項参照)。
- GABA開口性クロライドチャネルを阻害する化合物と痙攣との関連が報告されていること(Epilepsia 2001; 42 Suppl 3: 8-12)。

上記の結果に加えて、臨床試験においても本薬投与により痙攣の発現が認められている

こと（「4. (iii) <審査の概略> (3) 2) 痙攣」の項参照）等を考慮すると、痙攣の既往や素因を有する患者及び痙攣に対する閾値を低下させる懸念のある薬剤を処方されている患者に対する本薬の使用には十分な注意が必要である、と申請者は説明している。

2) 心臓血管系に対する作用

i) hERG 電流に及ぼす影響（報告書 PRO3100NC104、PRO3100NC107）

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（以下、「hERG」）を発現させた HEK293 細胞株を用いて、本薬及び M2 の hERG チャンネルを介するカリウム電流（hERG 電流）に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬及び M2 の IC₅₀ 値*はそれぞれ 15.7 及び 18.6 μmol/L であった。

*：本薬又は M2 を添加しない場合の hERG 電流を 100%とし、IC₅₀ 値を算出した。

ii) 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響（報告書 PRO3100NC94）

イヌ（雄 4 例/群）に本薬（5、15 及び 30mg/kg）が 14 日間間隔で計 5 回経口投与され、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び動脈拍圧）、心拍数及び心電図パラメータ（PR、QRS、RR、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) 呼吸器系に対する作用（報告書 PRO3100NC95）

ラット（雄 8 例/群）に本薬（30、100 及び 200mg/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、本薬投与による影響は認められなかった。なお、当該試験において一般症状についても検討され、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、提出された資料及び以下の検討結果から、CRPC に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

既存の AR 阻害剤による治療歴を有する患者に対する本薬の有効性について

申請者は、本薬の作用機序について、アンドロゲンの AR への結合を競合的に阻害し、転写因子である AR の核内移行及び DNA 上の転写因子結合領域との結合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、腫瘍の増殖を抑制する、と説明している。

機構は、本薬と同様に AR 阻害剤であるビカルタミド及びフルタミドが、本邦の臨床現場において既に使用されていることから、CRPC 患者のうち、ビカルタミド及びフルタミドによる治療歴を有する患者に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ビカルタミド及びフルタミドは、AR 阻害剤として臨床現場で使用されているものの、AR に対するアゴニストとしても作用することが報告されている（J Biol Chem 1995; 270: 19998-20003、Cancer Res 2005; 65: 9611-6、Nat Med 2004; 10: 33-9）。

一方、本薬は、アゴニスト作用を示さないようにデザインされた薬剤であり、この点でビカルタミド及びフルタミドとは異なり、実際に、本薬の AR に対するアゴニスト活性は弱かった。また、本薬とビカルタミド及びフルタミドとの間での上記の差異に加えて、ビカルタミド及びフルタミドが効果を示さなかったヒト前立腺癌由来細胞株に対して、本薬の有効性が示されたこと（「<提出された資料の概略> (1) 1) 腫瘍増殖抑制作用」の項参照）を踏まえると、ビカルタミド及びフルタミドによる治療歴を有する患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

ビカルタミド及びフルタミドはアゴニスト作用を有しており、本薬のアゴニスト作用が

ビカルタミド及びフルタミドのアゴニスト作用と比較して弱いために、ビカルタミド及びフルタミドが効果を示さなくなったヒト前立腺癌由来細胞株に対しても本薬が有効性を示したと現時点で結論付けることは困難であるが、ビカルタミド及びフルタミドによる治療歴を有する患者に対しても本薬の有効性は期待できる旨の上記の申請者の説明については、提出された試験成績（「提出された資料の概略」(1) 1) 腫瘍増殖抑制作用」の項参照）を踏まえ、受け入れ可能と判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、マウス、ラット、イヌ及びカニクイザ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 [redacted] が用いられ、特記した用量群を除いて、[redacted] 溶液として投与された。

(1) 吸収

1) 単回投与

雌雄マウスに本薬50、100、200、400、800及び1,600mg/kgを単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。1,600mg/kg群に対しては [redacted] 懸濁液として投与された。なお、800mg/kg群において多くの死亡例が認められたことから、800mg/kg群における本薬のPKは十分に評価できなかった、と申請者は説明している。

本薬のPKパラメータに明確な性差は認められなかった。50～400mg/kgの用量範囲において、本薬の曝露量は用量比を下回って上昇したことから、用量の増加に伴いバイオアベイラビリティ（以下、「BA」）は減少することが示された。また、400mg/kg群と比較して、1,600mg/kg群における本薬の曝露量は同程度又は低値であった。

本薬の PK パラメータ（雌雄マウス、単回経口投与）

投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (µg/mL)	AUC _{24h} (µg·h/mL)
50	雄	34.6	620
	雌	40.8	698
100	雄	42.3	743
	雌	54.6	885
200	雄	56.5	1,050
	雌	66.0	1,120
400	雄	71.0	1,630
	雌	114	2,240
800	雄	95.2	—
	雌	92.1	—
1,600	雄	73.6	1,130
	雌	56.1	1,150

平均値、3例/測定時点、—：該当せず

雄性ラットに本薬 20mg/kg を単回静脈内又は経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。投与後、本薬は緩やかに消失した。静脈内投与時における本薬の V_{ss} は、ラットの体内総水分量 (0.668L/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-95) の約 1.7 倍に相当し、本薬は血管外に広く分布することが示唆された。また、本薬の CL は、ラットの肝血漿流量 (1.79L/h/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) の約 5%に相当した。

本薬の PK パラメータ (雄性ラット、単回経口又は静脈内投与)

	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)	V _{ss} (mL/kg)	CL (mL/h/kg)	BA (%)
静脈内投与	—	232±16.1	—	9.10±0.605	1,110±58.2	86.7±6.03	—
経口投与	11.1±1.11	225±41.7	6.0 (6.0, 6.0)	9.79±1.60	—	—	97.4±18.1

平均値±標準偏差、n=6、*：中央値 (範囲)、—：該当せず

雄性イヌに本薬 3mg/kg を単回静脈内又はゼラチンカプセルに充てんされた本薬 3mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。投与後、本薬は緩やかに消失した。静脈内投与時における本薬の V_{ss} は、イヌの体内総水分量 (0.604L/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-95) の約 2 倍に相当し、本薬は血管外に広く分布することが示唆された。また、本薬の CL は、イヌの肝血漿流量 (1.08L/h/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-95) の約 2% に相当した。

本薬の PK パラメータ (雄性イヌ、単回経口又は静脈内投与)

	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	t _{1/2} (day)	V _{ss} (mL/kg)	CL/F ^{*2} (mL/h/kg)	BA (%)
静脈内投与	4.60±1.14	—	—	1.46±0.800	1,200±762	23.9±5.01	—
経口投与	3.03±1.27	88.5±41.9	4.0 (4.0, 8.0)	1.39±0.288	—	37.5±15.2	72.5±32.9

平均値±標準偏差、n=3、*1：中央値 (範囲)、*2：静脈内投与時はCL、—：該当せず

雌雄カニクイザルに本薬 30 及び 100mg/kg を単回経口投与、並びに 1 回 30mg/kg を 4 時間間隔で 2 回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。投与後、本薬は緩やかに消失した。本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。また、投与量によらず、本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{24h}) は同程度であったことから、投与量の増加に伴い、本薬の BA は低下することが示された。

本薬の PK パラメータ (雌雄カニクイザル、単回経口投与)

投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (µg/mL)	AUC _{24h} (µg·h/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	t _{1/2} (h)
30	雄	19.1±2.0	353±21	8.0 (8.0, 8.0)	32.9±10.3
	雌	22.1±3.0	413±39	8.0 (8.0, 8.0)	30.3±2.9
100	雄	22.7±12.5	393±206	4.0 (2.0, 8.0)	32.4±14.7
	雌	20.1±5.5	397±111	8.0 (2.0, 8.0)	32.4±4.4
60 ^{*2}	雄	22.4±8.8	409±128	8.0 (8.0, 8.0)	38.2±26.2
	雌	24.1±3.5	441±66	8.0 (8.0, 8.0)	28.2±5.5

平均値±標準偏差、n=3、*1：中央値 (範囲)、*2：30mg/kgを4時間間隔で2回投与

2) 反復投与

雌雄ラットに本薬 10、30、100 及び 200mg/kg を 2、4 又は 26 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。200mg/kg 群に対しては █████ 懸濁液として投与された。26 週間反復投与した際の投与 1 及び 180 日目における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。なお、200mg/kg 群については、投与 28 日目における本薬の曝露量が 100mg/kg 群と比較して低値を示し、30mg/kg 群と同程度であったため、5 週目時点で本薬の投与が中止された。検討された用量範囲において、本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{24h}) は用量比を下回って上昇したことから、本薬の BA は投与量の増加に伴い低下することが示された。また、本薬の蓄積係数 (反復投与後の AUC_{24h}/単回投与後の AUC_{24h}) の平均値は 1.33~2.93 であり、本薬の曝露量は反復投与により上昇する傾向が認められた。反復投与時における本薬の曝露量は雄と比較して雌で高値を示した。ラットにおける本薬の血漿中濃度推移から、本薬の代謝酵素に対する自己誘導及び自己阻害を示唆する結果は認められなかった。また、いずれの投与期間の試験においても、同様の傾向が認められた。なお、本薬の曝露量に性差が認められた理由として、以下の点から、ラットにおける CYP 分子種の性差が影響した可

能性が考えられる、と申請者は説明している。

- ラット 1 週間反復経口投与試験において、雄と比較して、雌では本薬の AUC が高値を示した。一方、M1 及び M2 の AUC は、雄と比較して雌で低値を示す傾向が認められており（「(3) 2) *in vivo*」の項参照）、ラットにおいて、本薬の代謝に性差が認められていること。
- *in vitro* の検討より、M1 及び M2 は M6 から生成され、また、M6 の生成には CYP が関与していることが示されていること（「(3) 1) *in vitro*」の項参照）。
- ラットにおける本薬の代謝酵素は明らかではないものの、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP2C8、3A4 及び 3A5 が寄与していると考えられ（「(3) 1) *in vitro*」の項参照）、ラットにおいても同様の CYP 分子種が本薬の代謝に関与していると考えられること。
- ラットにおいて、CYP 分子種の発現量には性差が報告されていること（*Xenobiotica* 1999; 29: 195-204、*Toxicol lett* 1992; 64/65: 661-7）。

本薬の PK パラメータ（雌雄ラット、26 週間反復経口投与）

投与量 (mg/kg)	測定日 (日)	性別	n	C _{max} (µg/mL)	AUC _{24h} (µg·h/mL)
10	1	雄	3	5.45	83.8
		雌	3	6.36	116
	180	雄	4	7.05	111
		雌	4	17.4	340
30	1	雄	3	12.3	200
		雌	3	23.2	382
	180	雄	4	18.6	304
		雌	4	30.4	625
100	1	雄	3	19.5	260
		雌	3	26.8	536
	180	雄	4	27.1	384
		雌	4	46.7	793
200	1	雄	3	11.9	185
		雌	3	17.9	315

平均値

雌雄イヌにゼラチンカプセルに充填された本薬 10、30 及び 100mg/kg を反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。なお、10 及び 30mg/kg 群については 28 日間反復投与し、100mg/kg 群については毒性発現のため 8 日目以降は投与量が 60mg/kg に減量された。

検討された用量範囲において、本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は用量比を下回って上昇する傾向が認められたことから、本薬の BA は投与量の増加に伴い低下することが示された。また、本薬の蓄積係数（反復投与後の AUC_{24h}/単回投与後の AUC_{24h}）の平均値は 2.21～4.23 であり、本薬の曝露量は反復投与により上昇する傾向が認められた。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。イヌにおける本薬の血漿中濃度推移から、本薬の代謝酵素に対する自己誘導及び自己阻害を示唆する結果は認められなかった。

本薬の PK パラメータ (雌雄イヌ、反復経口投与)

投与量 (mg/kg)	測定日 (日)	性別	n	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
10	1	雄	6	7.83 \pm 2.08	137 \pm 13.7
		雌	6	6.57 \pm 0.772	121 \pm 16.1
	28	雄	6	22.2 \pm 7.62	424 \pm 116
		雌	6	20.2 \pm 4.62	355 \pm 89.2
30	1	雄	4	22.3 \pm 7.79	341 \pm 86.5
		雌	4	22.1 \pm 9.37	348 \pm 107
	28	雄	4	41.9 \pm 6.72	794 \pm 91.8
		雌	4	41.8 \pm 11.1	735 \pm 179
100/60	1* ¹	雄	6	34.5 \pm 15.2	576 \pm 281
		雌	6	33.3 \pm 14.6	510 \pm 198
	28* ²	雄	4	56.0 \pm 17.5	1,070 \pm 349
		雌	4	59.6 \pm 10.5	1,180 \pm 155

平均値 \pm 標準偏差、*1: 本薬を 100mg/kg/日 で投与、*2: 本薬を 60mg/kg/日 で投与

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、本薬のヒト消化管膜透過性が検討された。¹⁴C で標識した本薬 (以下、「¹⁴C 標識本薬」) 0.5、2.5 及び 25 $\mu\text{mol}/\text{L}$ での頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数 (以下、「 $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ 」) の平均値は、それぞれ 31.3×10^{-6} 、 31.5×10^{-6} 及び $31.0\times 10^{-6}\text{cm}/\text{sec}$ であり (n=3)、陽性対照である ³H で標識したプロプラノロールの $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ (14.8×10^{-6}) と比較して高値を示した。また、本薬 0.5、2.5 及び 25 $\mu\text{mol}/\text{L}$ について、 $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ に対する側底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数 (以下、「 $P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}$ 」) の比は、それぞれ 1.2、1.2 及び 1.1 であり、 $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ と $P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}$ は同程度であった。

以上より、本薬の膜透過性は高く、受動拡散により Caco-2 細胞単層膜を透過することが示唆された、と申請者は説明している。

(2) 分布

1) 組織分布

雄性ラットに ¹⁴C 標識本薬 30mg/kg を単回経口投与し、組織内放射能濃度測定法及び定量的全身オートラジオグラフィ法 (以下、「WBA 法」) により、放射能の組織分布が検討された。組織内放射能濃度測定法を用いた検討において、投与 1 時間後にいずれの組織においても放射能が検出され、本薬が速やかに組織に分布することが示された。また、放射能濃度はほとんどの組織で投与 4 時間後に最大となり、肝臓で最も高値 (78.5 $\mu\text{g eq}/\text{g}$) を示し、次いで、脂肪、胃、副腎、ハーダー腺、小腸、腎臓及び膵臓の順 (それぞれ 73.1、68.4、55.1、50.9、46.0、39.3 及び 32.9 $\mu\text{g eq}/\text{g}$) に高値を示した。一方、投与 4 時間後において、放射能濃度は眼球で最も低値 (4.54 $\mu\text{g eq}/\text{g}$) を示し、骨髄、骨、血液、大脳及び小脳においても低値を示した (それぞれ 6.96、7.86、8.38、10.5 及び 10.8 $\mu\text{g eq}/\text{g}$)。放射能はいずれの組織においても投与 48 時間後まで検出可能であったが、その後、緩やかに減少し、投与 168 時間後には最大濃度の 0.89%未満又は検出限界未満となった。また、WBA 法を用いた検討についても、組織内放射能濃度測定法を用いた検討と同様の結果であった。

雄性ラットに ¹⁴C 標識本薬 30mg/kg を 21 日間反復経口投与し、組織内放射能濃度測定法により放射能の組織分布が検討された。反復投与時における放射能の組織分布プロファイルは、単回投与時と類似していた。脾臓、副腎、甲状腺、動脈、肝臓、皮膚、脂肪、骨髄、胃、眼球、心臓及び前立腺において、初回投与後と比較して最終投与 24 時間後の放射能濃度は 1.5~2.3 倍高値を示したが、その他の組織では反復投与による放射能濃度の変化は認められなかった。最終投与後の組織内放射能濃度は、ほとんどの組織において投与 4 時間

後に最大となり、その後、経時的に減少した。最終投与 168 時間後には、いずれの組織においても放射能濃度は最大濃度の 3.83%以下となり、組織に放射能が残留する傾向は認められなかった。

雄性マウスに本薬 400mg/kg を単回経口投与、並びに 60 及び 200mg/kg を反復経口投与し、本薬、M1 及び M2 の脳及び血漿中濃度が検討された。本薬、M1 及び M2 の脳/血漿中濃度比の平均値は、それぞれ 0.72、0.048 及び 1.4 であった。また、雄性ラットを用いた検討においても、マウスと同様、脳内に本薬、M1 及び M2 が検出された。

以上より、本薬、M1 及び M2 は脳内に移行するが、血液・脳関門の透過性は、本薬及び M2 は高く、M1 は低いことが示された、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

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの血漿と、本薬 (0.05~25µg/mL (雌性ウサギのみ 0.5~25µg/mL))、M1 (0.5~25µg/mL) 及び M2 (0.5~25µg/mL) をインキュベートし、平衡透析法を用いて、本薬、M1 及び M2 の血漿タンパク結合が検討された。本薬の血漿タンパク結合率は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトでそれぞれ 95.43~96.54、93.88~94.3、87.9~90.42、93.58~95.91 及び 97.23~97.84%であった。また、ヒト血漿中において、本薬は主にアルブミンに結合 (結合率: 97.1%) することが示された。M1 及び M2 の血漿タンパク結合率については、マウスではそれぞれ 91.54~91.94 及び 93.02~93.15%、ラットではそれぞれ 94.91~95.53 及び 89.64~90.10%、ウサギではそれぞれ 93.08~94.55 及び 85.95~86.7%、イヌではそれぞれ 93.31~95.05 及び 92.77~94.0%、サルではそれぞれ 97.08~97.23 及び 92.81~93.49%、並びにヒトではそれぞれ 97.97~98.15 及び 95.17~95.49%であった。

以上より、いずれの動物種についても、本薬、M1 及び M2 の血漿タンパク結合率は高値を示し、また、本薬、M1 及び M2 の血漿タンパク結合率に明確な濃度依存性は認められなかった、と申請者は説明している。

雄性ラットに ^{14}C 標識本薬 30mg/kg を単回又は 21 日間反復経口投与、並びに雄性イヌに本薬 20mg/kg を単回経口投与し、本薬の血球移行性が検討された。全血/血漿中放射能濃度比 (以下、「 C_b/C_p 比」) の平均値は、ラット単回投与試験及び反復投与試験でそれぞれ 0.481~0.659 及び 0.610~0.660、並びにイヌ単回投与試験で 0.456~0.552 であり、いずれの検討においても、試料採取時点及び放射能濃度によらず概ね一定の値を示した。

また、国内第 I 相試験 (CL-0001 試験) において、ヒトに ^{14}C 標識本薬 160mg を単回経口投与した際の C_b/C_p 比は 0.55 であった。

以上より、ラット、イヌ及びヒトにおいて、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

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討していない。ただし、①本薬の膜透過性は良好であること、②血液・胎盤関門には血液側への薬物の排出を担うトランスポーターである P 糖タンパク (以下、「P-gp」) 及び乳癌耐性タンパク (以下、「BCRP」) が発現しているが、本薬は当該トランスポーターの基質ではないことが示されていること (「(5) 3) トランスポーター」の項参照)、並びに③マウス胚・胎児発生に関する試験において催奇形性が認められていること (「(iii) <提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験」の項参照) から、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行すると考えられる、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vitro*

¹⁴C 標識本薬及び M2 (ともに 10µmol/L) をラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血液、並びに肝 S9 画分及び凍結肝細胞とインキュベートし、本薬及び M2 の代謝物が検討され、以下の試験成績が提出された。

- 本薬の代謝物
 - 血液を用いた検討において、ラット、ウサギ及びイヌでは主代謝物として M1 が検出されたが、ヒトでは代謝物は検出されなかった。
 - 肝 S9 画分を用いた検討において、いずれの動物種についても主代謝物として M6 (水酸化体) が検出され、ラット及びウサギについては M1 も検出された。
 - 凍結肝細胞を用いた検討において、いずれの動物種についても主代謝物として M1 及び M2 が検出され、その他の代謝物として、ラットでは M4 (ヒダントイン体) 及び M5 (M4 のカルボン酸体)、イヌでは M6、並びにウサギ及びヒトでは M7 (シアノ水和体) が検出された。また、本薬の代謝速度は、ラットで最も速く、次いでウサギ、イヌの順で速く、ヒトはイヌと同程度であった。
- M2 の代謝物
 - 血液を用いた検討において、ラット、ウサギ及びイヌでは主代謝物として M1 が検出されたが、ヒトでは代謝物は検出されなかった。
 - 肝 S9 画分を用いた検討において、ラットでは M1 及び M3 (M4 の N-脱メチル体)、ウサギでは M1 が検出されたが、イヌ及びヒトでは代謝物は検出されなかった。
 - 凍結肝細胞を用いた検討において、いずれの動物種についても主代謝物として M1 が検出された。また、M2 の代謝速度は、本薬と同様、ラットで最も速く、次いでウサギ、イヌの順であり、ヒトはイヌと同程度であった。

以上より、本薬及び M2 について、ヒト特異的な代謝物の生成は認められなかった、と申請者は説明している。

¹⁴C 標識本薬を遺伝子組換えヒト CYP (CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5) と 2 時間インキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP アイソザイムが検討された。その結果、CYP2C8、3A4 及び 3A5 発現系において、未変化体の残存率はそれぞれ 81.8、67.0、74.4%であったが、その他の CYP 発現系においては、未変化体の減少はほとんど認められなかった。また、CYP2C8、3A4 及び 3A5 発現系において生成した主代謝物はいずれも M6 (水酸化体) であった。なお、本検討において、M1 は検出されず、M2 がわずかに検出されたのみであった。

以上より、本薬の代謝には主に CYP2C8、3A4 及び 3A5 が寄与し、また、M6 は M2 の前駆体であると推定されることから、CYP2C8、3A4 及び 3A5 は生体内において M2 の生成に間接的に寄与していると考え、と申請者は説明している。

本薬及び M6 (ともに 10µmol/L) をヒト肝ミクロソーム、ヒト血漿及びリン酸緩衝液 (100mmol/L、pH7.4) とインキュベートし、本薬及び M6 の代謝物が検討された。本薬をヒト肝ミクロソームとインキュベートした場合、M2 及び M6 の生成が認められたが、ヒト血漿又はリン酸緩衝液とインキュベートした場合には代謝物の生成は認められなかった。また、M6 をヒト肝ミクロソーム、ヒト血漿及びリン酸緩衝液とインキュベートした場合、いずれも M2 の生成が認められた。

以上より、本薬はヒト肝ミクロソームに存在する代謝酵素により M6 に代謝され、さらに M6 は非酵素的に M2 へ分解されることが示唆された、と申請者は説明している。

¹⁴C 標識本薬及び M2 (ともに 10µmol/L) をヒト血液、肝 S9 画分及び凍結肝細胞とインキュベートし、本薬及び M2 の代謝物が検討された。本薬をヒト肝 S9 画分とインキュベ

トした場合には M6 が、凍結肝細胞とインキュベートした場合には M1 及び M2 が主代謝物としてそれぞれ検出されたが、ヒト血液とインキュベートした場合には代謝物の生成は認められなかった。また、M2 をヒト凍結保存肝細胞とインキュベートした場合には M1 が主代謝物として検出されたが、ヒト血液及び肝 S9 画分とインキュベートした場合には代謝物の生成は認められなかった。

以上より、肝臓において、M1 は本薬から直接又は M2 を経由して生成すると考える、と申請者は説明している。

2) *in vivo*

雄性ラットに ^{14}C 標識本薬 30mg/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た。血漿中には、主に未変化体及び M1 が認められ、 C_{\max} はそれぞれ 9.19 及び 8.43 $\mu\text{g eq/g}$ であった。尿中には M1 及び M5 のみが検出され、投与 72 時間後までの尿中排泄率（投与放射能に対する%、以下、同様）は、それぞれ 36 及び 5.7% であった。胆汁中には、主に M1 及び M5 が検出され、投与 72 時間後までの胆汁中排泄率はそれぞれ 34 及び 5% であった。糞中には主に未変化体、M1 及び M5 が検出され、投与 72 時間後までの糞中排泄率はそれぞれ 2、35 及び 7% であった。

雄性ラットに ^{14}C 標識本薬 100mg/kg を 7 日間反復経口投与し、血漿、脳及び脳脊髄液中代謝物が検討された。最終投与 4 時間後での血漿、脳及び脳脊髄液中における本薬の存在比率（全放射能ピーク面積に占める本薬由来ピーク面積の割合、以下、同様）はそれぞれ 54.6、81.2 及び 59.6% であり、いずれの試料においても本薬の存在比率が最も高かった。M1 は血漿中での主要代謝物（存在比率：32.2%）であったが、脳及び脳脊髄液中における存在比率はそれぞれ 1.20 及び 5.37% であった。M2 については、血漿、脳及び脳脊髄液中における存在比率はそれぞれ 2.61、5.21 及び 5.54% であった。

なお、ラットを用いた上記 2 試験の終了後、げっ歯類では血漿中に存在するエステラーゼの作用により M2 が M1 に変換されることが明らかとなり、上記 2 試験では血漿中 M1 濃度が過大評価されている可能性が示唆された。したがって、雌雄ラットを用いた 1 週間反復投与試験（本薬（ 溶液）10、30 及び 100mg/kg、並びに本薬（懸濁液）200mg/kg）では採血後速やかにエステラーゼ阻害剤であるジクロロボスを血液に添加し、本薬、M1 及び M2 の血漿中濃度が検討された（下表）。雄と比較して、投与 7 日目における本薬の C_{\max} 及び $\text{AUC}_{24\text{h}}$ は雌で高値を示した一方、M1 及び M2 については雌で低値を示す傾向が認められた。また、本薬に対する M1 の C_{\max} 及び $\text{AUC}_{24\text{h}}$ の比は、雄でそれぞれ 26~37 及び 34~46%、雌でそれぞれ 9~14 及び 12~15%、本薬に対する M2 の C_{\max} 及び $\text{AUC}_{24\text{h}}$ の比は、雄でそれぞれ 5~7 及び 5~7%、雌でそれぞれ 1~2 及び 1~3% であり、血漿中において、M1 は M2 と比較して多く存在することが示唆された。

本薬、M1 及び M2 の PK パラメータ (雌雄ラット、反復経口投与)

化合物	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (µg/mL)	AUC _{24h} (µg·h/mL)
本薬	10	雄	4.69	73.0
		雌	7.52	112
	30	雄	12.0	195
		雌	23.3	400
	100	雄	20.8	250
		雌	24.3	406
200	雄	11.4	202	
	雌	22.3	356	
M1	10	雄	1.72	33.6
		雌	0.82	14.0
	30	雄	3.27	66.5
		雌	2.70	48.9
	100	雄	5.49	97.6
		雌	3.52	60.5
200	雄	3.21	71.1	
	雌	1.99	43.0	
M2	10	雄	0.23	3.63
		雌	0.07	1.43
	30	雄	0.76	12.6
		雌	0.43	8.95
	100	雄	1.09	18.6
		雌	0.50	10.4
200	雄	0.75	13.1	
	雌	0.40	6.85	

平均値、n=6

以上より、ラットにおける本薬の主要な血漿中代謝物は M1 であることが示された、と申請者は説明している。

雄性イヌにゼラチンカプセルに充填された ¹⁴C 標識本薬 20mg/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た。血漿中には、主に未変化体及び M1 が認められ、C_{max} はそれぞれ 21.2 及び 3.11µg eq/g であった。尿中には M1 及び M5 が検出され、投与 216 時間後までの尿中排泄率はそれぞれ 59 及び 1% であった。胆汁中には、主に M1、未変化体及び M5 が検出され、投与 144 時間後までの胆汁中排泄率はそれぞれ 43、2 及び 1% であった。糞中には、主に M1 及び未変化体が検出され、投与 120 時間後までの糞中排泄率はそれぞれ 10 及び 9% であった。

(4) 排泄

1) 尿、糞及び胆汁中排泄

雄性ラットに ¹⁴C 標識本薬 30mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿及び糞中排泄率が検討された。投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 44.2 及び 49.8% であり、放射能は尿及び糞中に同程度排泄された。また、尿及び糞中に未変化体はほとんど検出されなかった。

胆管カニューレを施した雄性ラットに ¹⁴C 標識本薬 30mg/kg を単回経口投与し、放射能の胆汁、尿及び糞中排泄率が検討された。投与 168 時間後までの放射能の胆汁、尿及び糞中排泄率は、それぞれ 50.6、36.6 及び 8.39% であった。

以上より、ラットにおいて、本薬のほとんどは代謝物として排泄され、その排泄には尿

中排泄及び胆汁を介した糞中排泄がともに重要な役割を担っていると考える、と申請者は説明している。

雄性イヌにゼラチンカプセルに充填された ^{14}C 標識本薬 20mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿及び糞中排泄率が検討された。投与 504 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 62.0 及び 22.3% であり、糞中排泄と比較して尿中排泄の寄与が大きかった。また、本薬は尿中には検出されず、糞中にわずかに検出された（投与した放射能の約 9%）。

胆管カニューレを施した雄性イヌに ^{14}C 標識本薬 30mg/kg を単回経口投与し、放射能の胆汁、尿及び糞中排泄率が検討された。投与 168 時間後までの放射能の胆汁、尿及び糞中排泄率は、それぞれ 47.9、20.4 及び 23.3% であった。

以上より、イヌにおいて、本薬のほとんどは代謝物として排泄され、その排泄には主に尿中排泄が寄与していると考え、と申請者は説明している。なお、ラットとイヌとの間で投与放射能の排泄経路に差異が認められた明確な理由は不明であるが、M1 の胆汁排泄における種差（「(3) 2) *in vivo*」の項参照）が原因である可能性が考えられる、と申請者は説明している。

2) 腸肝循環

^{14}C 標識した本薬を投与したラットから採取した胆汁を、胆管カニューレを施した別のラットの十二指腸に投与し、放射能の胆汁及び尿中排泄率を検討した結果、放射能の胆汁及び尿中排泄率の合計は 74.1% であった。

以上より、ラットにおいて、胆汁中に排泄された本薬の未変化体又は代謝物の多くは腸肝循環すると考える、と申請者は説明している。

3) 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。なお、本薬の申請効能・効果は前立腺癌であり、授乳婦に対して本薬が投与される可能性は極めて低い、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 (0.1~84 $\mu\text{mol/L}$)、M1 (0.3~300 μmol) 及び M2 (0.1~100 μmol) 存在下で CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 及び 3A5) の基質をヒト肝ミクロソームと 37 $^{\circ}\text{C}$ で 5 分間インキュベートし、CYP 分子種に対する阻害作用が検討された。その結果、以下の試験成績が提出された。

- 本薬、M1 及び M2 は CYP2C8 基質の代謝を、本薬及び M2 は CYP2C19 基質の代謝を阻害し、CYP2C8 基質の代謝に対する本薬、M1 及び M2 の IC_{50} 値*は、それぞれ 10、20 及び 28 $\mu\text{mol/L}$ 、並びに CYP2C19 基質の代謝に対する本薬及び M2 の IC_{50} 値はそれぞれ 23 及び 40 $\mu\text{mol/L}$ であった。
- 本薬及び M2 は CYP2B6 及び 2C9 基質の代謝を弱く阻害し、CYP2B6 及び 2C9 基質の代謝に対する IC_{50} 値は、本薬でそれぞれ 42 及び 50 $\mu\text{mol/L}$ 、並びに M2 でそれぞれ 59 及び 56 $\mu\text{mol/L}$ であった。
- 本薬は CYP1A2 に対して時間依存的な阻害作用を示した。なお、本薬が CYP1A2 に対して時間依存的な阻害作用を示した原因として、M1 及び M2 は CYP1A2 に対する阻害作用を示さなかったこと、並びに CYP1A2 に対する本薬の阻害作用はニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) 依存的であり、反応液の希釈により当該阻害作用は減弱したことから、プレインキュベーションにより本薬よりも強力な阻害作用を有する代謝物 (M1 及び M2 以外) が生成した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

*：試験薬を添加しない場合の代謝活性を 100%とし、IC₅₀ 値を算出した。以下、同様。

また、M2 (100 μ mol/L) をプレインキュベーションした結果、CYP3A4 及び 3A5 の阻害率が 0~9%から 20~44%に増加したことから、M2 は CYP3A4 及び 3A5 に対して弱い代謝依存的阻害作用を示すことが明らかとなった。その他の CYP 分子種に対しては、本薬、M1 及び M2 は代謝依存的阻害作用を示さなかった。

2) 酵素誘導

ヒト初代培養肝細胞を本薬、M1 及び M2 (いずれも 1~100 μ mol/L) で 72 時間インキュベートし、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4) の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、本薬又は M2 を処置した場合、CYP3A4、2B6、2C8、2C9 及び 2C19 の誘導が認められ、溶媒群と比較して、mRNA 発現量はそれぞれ最大で 6.90、3.36、10.9、3.28 及び 2.12 倍、酵素活性はそれぞれ 3.88、2.64、2.06、1.73 及び 2.26 倍に上昇した。また、M1 を処置した場合、各 CYP 分子種の mRNA 発現量及び酵素活性は CYP2C8 (最大で溶媒対照の 2.35 倍) を除き、溶媒対照の 2 倍未満であった。

3) トランスポーター

トランスポーターに対する本薬、M1 及び M2 の基質性について、以下の試験成績が提出された。

- ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓細胞由来 LLC-PK1 細胞株 (以下、「P-gp 発現 LLC-PK1 細胞株」) を用いて、P-gp を介した ¹⁴C 標識本薬、M1 及び M2 (いずれも 0.5、2.5 及び 25 μ mol/L) の輸送が検討された。P-gp 発現 LLC-PK1 細胞株における P_{app} 比 (P_{app B→A}/P_{app A→B}) を LLC-PK1 細胞株における P_{app} 比で除して算出した net flux ratio は、本薬、M1 及び M2 でそれぞれ 1.1~1.3、1.4~1.7 及び 1.3~1.5 であった。また、P-gp 阻害作用を有するケトコナゾール (30 μ mol/L) 及びベラパミル (30 μ mol/L) の非存在下及び存在下との間で、本薬、M1 及び M2 の net flux ratio に明確な差異は認められなかった。以上より、本薬、M1 及び M2 は P-gp の基質ではないことが示唆された、と申請者は説明している。
- ヒト BCRP を発現させた昆虫卵巣細胞由来 Sf9 膜ベシクルを用いて、BCRP を介した ¹⁴C 標識本薬及び M2 (ともに 10 μ mol/L) の輸送が検討された。その結果、いずれの測定時点においても、ATP 存在下での本薬及び M2 の膜ベシクル内への取り込み活性は ATP 非存在下と同程度であった。以上より、本薬及び M2 は BCRP の基質ではないことが示唆された、と申請者は説明している。
- ヒト OATP1B1 若しくは 1B3、又は OCT1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 又は 1B3 若しくは OCT1 を介した ¹⁴C 標識本薬 (1 及び 10 μ mol/L) の輸送が検討された。その結果、いずれのトランスポーター発現細胞株においても、本薬の細胞内への取込み活性は HEK293 細胞株と同程度であった。以上より、本薬は OATP1B1 若しくは 1B3、又は OCT1 の基質ではないことが示唆された、と申請者は説明している。
- ヒト OAT1 又は 3 を発現させたマウス腎臓由来 S2 細胞株 (以下、それぞれ「OAT1 発現細胞株」及び「OAT3 発現細胞株」) を用いて、OAT1 又は 3 を介した ¹⁴C 標識 M1 (1 及び 10 μ mol/L) の輸送が検討された。その結果、OAT1 発現細胞株において、M1 の細胞内への取込み活性は S2 細胞株と同程度であったが、OAT3 発現細胞株では S2 細胞株と比較して最大で約 11 倍高値を示した。OAT3 を介した M1 (1.5~80 μ mol/L) の細胞内への取込み活性は飽和性を示し、K_m 値は 16.0 μ mol/L であった。また、OAT3 発現細胞株における M1 の取り込み活性は、OAT 阻害作用を有することが知られているプロベネド (100 μ mol/L) により 76.3%阻害された。以上より、M1 は OAT1 の基質ではないが、OAT3 の基質であることが示唆された、と申請者は説明している。

また、トランスポーターに対する本薬、M1 及び M2 の阻害作用について、以下の試験成績が提出された。当該試験から得られた各トランスポーターに対する本薬、M1 及び M2 の IC₅₀ 値の結果、並びに申請用法・用量で本薬を投与した際の定常状態における本薬、M1 及び M2 の C_{max} の結果（それぞれ 16.6、8.87 及び 12.7µg/mL）（「4. (ii) <提出された資料の概略> (4) 2) 各種 CYP プローブ基質との併用試験」の項参照）を踏まえると、本薬と P-gp、BCRP、OCT1 又は OAT3 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、と申請者は説明している。

- ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞株を用いて、P-gp を介した ³H で標識したジゴキシン（以下、「³H 標識ジゴキシン」）の輸送に対する本薬（0.3～50µmol/L）、M1（0.3～80µmol/L）及び M2（0.1～25µmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、本薬及び M2 は、P-gp を介した ³H 標識ジゴキシンの輸送に対して濃度依存的な阻害作用を示し、本薬及び M2 の IC₅₀ 値はそれぞれ 1.67 及び 1.09µmol/L であった。一方、M1 については、検討された最高濃度においても、P-gp を介した ³H 標識ジゴキシンの輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト MRP2 を発現させた Sf9 膜ベシクルを用いて、MRP2 を介した ³H で標識したエストラジオール-17β-D-グルクロン酸抱合体（以下、「³H 標識抱合体」）の輸送に対する本薬（0.15～50µmol/L）、M1（0.3～100µmol/L）及び M2（0.15～50µmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、本薬、M1 及び M2 は、検討された最高濃度においても、MRP2 を介した ³H 標識抱合体の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK 細胞株を用いて、BCRP を介した ³H で標識したプラゾシン（以下、「³H 標識プラゾシン」）の輸送に対する本薬、M1 及び M2 の阻害作用が検討された。その結果、本薬、M1 及び M2 は、BCRP を介した ³H 標識プラゾシンの輸送に対して濃度依存的な阻害作用を示し、本薬、M1 及び M2 の IC₅₀ 値はそれぞれ 16.2、6.76 及び 11.3µmol/L であった。
- ヒト OATP1B1 若しくは 1B3、又は OCT1 若しくは 2 を発現させた HEK293 細胞、又は OAT1 若しくは 3 を発現させた S₂ 細胞株を用いて、OATP、OCT 又は OAT を介した各トランスポーター基質の輸送に対する本薬（0.3～50µmol/L）、M1（0.3～80µmol/L）及び M2（0.1～25µmol/L）の阻害作用が検討された。なお、各トランスポーターの基質として、OATP1B1 及び 1B3 に対しては ³H 標識抱合体、OCT1 に対しては ¹⁴C で標識した臭化テトラエチルアンモニウム、OCT2 に対しては ¹⁴C で標識したメトホルミン、OAT1 に対しては ³H で標識した *p*-アミノ馬尿酸、及び OAT3 に対しては ³H で標識したエストロン硫酸抱合体が用いられた。本薬は OATP1B1 及び 1B3、OCT1 並びに OAT3 基質の輸送に対して濃度依存的な阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 52.8、42.7、22.6 及び 15.1µmol/L であった。OCT2 及び OAT1 については、検討された最高濃度においても、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。また、M1 は OATP1B1 及び 1B3、並びに OAT3 基質の輸送に対して濃度依存的な阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 4.3、26.3 及び 3.74µmol/L であった。OCT1 及び 2、並びに OAT1 については、検討された最高濃度においても、M1 は明確な阻害作用を示さなかった。さらに、M2 は OATP1B1、OCT1 及び OAT3 基質の輸送に対して濃度依存的な阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 22.2、11.7 及び 11.5µmol/L であった。OATP1B3、OCT2 及び OAT1 については、検討された最高濃度においても、M2 は明確な阻害作用を示さなかった。

ヒト初代培養肝細胞を本薬、M1 及び M2（いずれも 1～100µmol/L）で 72 時間処置し、UGT 分子種（UGT1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7）並びに P-gp の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬で処理した場合には UGT1A1 及び 1A4 並びに P-gp、また、M2 で処理した場合には UGT1A4 の mRNA 発現量が 2 倍以上に上昇した。一方、M1 で処理した場合には、UGT 分子種及び P-gp の mRNA に明確な変化は認められなかった。

4) 血漿タンパク結合

本薬 (5µg/mL) と、ワルファリン (1 及び 2.5µg/mL)、イブプロフェン (10 及び 50µg/mL) 又はサリチル酸 (5、25 及び 100µg/mL) をヒト血漿中でインキュベートし、血漿タンパク結合を介した薬物動態学的相互作用が検討された。その結果、本薬の血漿タンパク結合率は 96.2~97.2%であり、ワルファリン、イブプロフェン又はサリチル酸非添加時における本薬の血漿タンパク結合率 (96.9%) と同程度であった。

また、本薬 (5 及び 25µg/mL) とワルファリン (1µg/mL)、イブプロフェン (10µg/mL) 又はサリチル酸 (5µg/mL) をヒト血漿にインキュベートし、血漿タンパク結合を介した薬物動態学的相互作用が検討された。その結果、ワルファリン、イブプロフェン及びサリチル酸の血漿タンパク結合率はそれぞれ 99.2~99.3、99.4 及び 90.7~90.9%であり、本薬非添加時における各薬物の血漿タンパク結合率 (それぞれ 99.3、99.4 及び 90.5%) といずれも同程度であった。

以上より、本薬は血漿タンパク結合を介した薬物動態学的相互作用を発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討の結果から、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考察は受入れ可能と判断した。

薬物動態学的相互作用について

本薬並びに代謝物 (M1及びM2) については、*in vitro*の検討において、種々の代謝酵素及びトランスポーターに対する阻害又は誘導作用を示すことが明らかとなっており (「<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)、また、CL-0007試験において、CYP2C8、2C9、2C19及び3A4基質のPKに及ぼす本薬の影響が検討され、本薬との併用投与により、CYP3A4、2C9及び2C19が誘導されることが示されている (「4. (ii) <提出された資料の概略> (4) 薬物相互作用試験」の項参照)。

機構は、本薬並びに代謝物 (M1及びM2) が阻害又は誘導作用を示した代謝酵素及びトランスポーターのうち、上記以外の代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験の実施予定について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CYP分子種を介した本薬の薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験として、CYP1A2基質 (カフェイン) 又はCYP2D6基質 (デキストロメトर्फアン) との相互作用試験 (9785-CL-0406試験) を実施中であり、2014年12月以降に当該試験結果が得られる予定である。

なお、*in vitro*の検討から、本薬の投与によりP-gp、BCRP、OCT1及びOAT3が阻害されること、並びにP-gpが誘導されることが示唆されていること (「<提出された資料の概略> (5) 3) トランスポーター」の項参照) については、添付文書で適切に情報提供する必要があると考えるが、下記の理由から、当該トランスポーターの基質との相互作用試験の実施は予定していない。

- 現時点において、BCRP、OCT1又はOAT3の阻害を介した薬物動態学的相互作用を評価するための特異的な基質は明らかではないと考えること、並びに本薬は複数の代謝酵素及びトランスポーターに対して阻害又は誘導作用を示すこと (「<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) を踏まえると、臨床試験において、BCRP、OCT1及びOAT3それぞれに対する本薬の阻害作用を厳密に評価することは困難であると考えられること。なお、CRPC2試験において、本薬と、BCRP及びOAT3基質を併用投与した際に、臨床上問題となる安全性の懸念は認められていない。

- ①多くのP-gpの基質はCYP3A4の基質となることが報告されていること（Mol Cancinog 1995; 13: 129-34）から、CL-0007試験の結果に基づき、本薬とCYP3A4の基質との併用投与を注意喚起することにより、大部分のP-gp基質との併用投与が注意喚起されることが想定されること、並びに②CRPC2試験において、本薬と、P-gp基質を併用投与した際に、臨床上問題となる安全性の懸念は認められていないことを踏まえると、現時点において、本薬とP-gp基質との薬物相互作用試験の実施は必須ではないと考えること。

機構は、以下のように考える。

実施中のCYP1A2基質又はCYP2D6基質との相互作用試験（9785-CL-0406試験）の結果については、結果が得られ次第、適切に情報提供する必要があると考える。

また、トランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験は実施されておらず、当該薬物動態学的相互作用については明確ではないと考える。現時点までに実施された臨床試験において、本薬とP-gp、BCRP、OCT1又はOAT3基質との薬物動態学的相互作用に起因すると考えられる安全性上の重大な問題は認められていないと考えるが、本薬の適正使用のためには、トランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は重要であると考え。したがって、当該情報については、今後も情報収集を行い、有益な情報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>

提出された*in vivo*試験では溶媒として[]が用いられ、特記した用量群を除いて、[]溶液として投与された。

（1）単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないが、トキシコキネティクス（以下、「TK」）の検討を目的とした試験において本薬の単回投与による毒性が評価された。

1) マウス単回投与 TK 試験（参考資料、非 GLP 試験）

ICR マウス（雌雄各 24 例/群）に本薬 50、100、200、400、800 及び 1,600mg/kg が単回経口投与された。なお、1,600mg/kg 群は[]懸濁液として投与された。

400mg/kg 群 16 例、800mg/kg 群 32 例及び 1,600mg/kg 群 4 例の死亡が認められた。死亡動物において、一般状態観察では、自発運動の低下、間代性痙攣、振戦、不規則呼吸、腹臥位及び流涙が認められた。剖検では、腺胃の暗赤色巣が認められた。

TK 測定では、本薬、M1 及び M2 の C_{max} 及び AUC は、400mg/kg までの投与群では用量依存的に増加したが、800 (C_{max} のみ測定) 及び 1,600mg/kg 群では 400mg/kg 群と同等又はそれを下回った。1,600mg/kg 群において、本薬、M1 及び M2 の C_{max} 及び AUC が用量依存的に増加しなかったのは、本薬が懸濁液として投与されたためであると判断された。

以上より、概略の致死量は 200～400mg/kg と判断された。

2) サル漸増投与 TK 試験（参考資料、非 GLP 試験）

カニクイザル（雌雄各 3 例）に 1 日目に本薬 30mg/kg、14 日目に 100mg/kg が単回投与、35 日目に 30mg/kg が 4 時間間隔で 2 回投与された。

いずれの投与量においても死亡及び切迫屠殺動物は認められなかった。

一般状態観察では、泥状便及び嘔吐（全投与量）が認められた。当該所見の発現率は投与量に依存して、又は 1 日 2 回投与で増加した。本薬、M1 及び M2 の AUC は、投与量に係わらず同等であった。

以上より、概略の致死量は 100mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) マウス 1 週間反復投与試験 (参考資料、非 GLP 試験)

ICR マウス (雌雄各 5 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、30、100 及び 300mg/kg/日が 7 日間経口投与された。

100mg/kg/日群 1 例及び 300mg/kg/日群全例の死亡又は切迫屠殺動物が認められた。死亡又は切迫屠殺動物において、一般状態観察では、自発運動の低下、横臥・腹臥位、体温低下、不規則呼吸、緩徐呼吸、振戦及び間代性痙攣が認められた。剖検では、腺胃に暗赤色巣が認められた。病理組織学的検査では、胸腺、脾臓及び回腸パイエル板のリンパ球壊死、腺胃におけるびらん、肝臓の小葉中心性又は小葉周辺性の肝細胞空胞化並びに副腎の皮質球状帯細胞の空胞化及び皮質束状帯細胞の好酸性肥大が認められた。

生存動物において、一般状態観察では、自発運動の低下、体重及び摂餌量の減少 (100mg/kg/日群) が認められた。血液学的検査では、血小板数の増加、並びにヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び平均赤血球容積の減少 (100mg/kg/日群) が認められた。血液生化学的検査では、総コレステロールの減少及びアルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) の増加 (100mg/kg/日群) が認められた。器官重量測定では、肝臓の重量増加 (30 及び 100mg/kg/日群)、並びに精巣上体及び精囊の重量減少 (100mg/kg/日群) が認められた。病理組織学的検査では、胸腺の萎縮、前胃粘膜の肥厚、肝臓の小葉中心性肝細胞空胞化 (100mg/kg/日群)、小葉中心性肝細胞肥大及び副腎の皮質束状帯細胞の好酸性肥大 (30 及び 100mg/kg/日群) が認められた。

上記の所見のうち、精巣上体及び精囊の重量減少については、本薬の薬理作用に起因する変化であり、毒性所見ではないと判断された。

以上より、マウスにおける最大耐用量は 100mg/kg/日未満と判断され、マウス 4 週間反復投与試験の最高用量として 60mg/kg/日が選択された。

2) マウス 4 週間反復投与試験

ICR マウス (雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、10、30 及び 60mg/kg/日が 4 週間経口投与された。

60mg/kg/日群 2 例の死亡又は切迫屠殺動物が認められた。死亡動物において、一般状態の変化は認められなかった。切迫屠殺動物において、一般状態観察では、自発運動の低下、緩徐呼吸、体温低下及び横臥・腹臥位が認められた。死亡又は切迫屠殺動物の剖検では、脾臓及び胸腺の小型化、前胃壁の肥厚及び腺胃の暗赤色巣が認められた。病理組織学検査では、脾臓の白脾髄の萎縮、腸間膜リンパ節、回腸パイエル板及び胸腺のリンパ球壊死、前胃の潰瘍及び粘膜肥厚、腺胃のびらん、副腎の皮質束状帯の細胞質内空胞減少、腎臓の尿細管拡張並びに精巣の精細管萎縮が認められた。

生存動物において、一般状態観察では、一過性の自発運動の低下及び呼吸深大 (60mg/kg/日群) が認められた。血液学的検査では、血小板数の増加 (30mg/kg/日以上) の群) が認められた。血液生化学的検査では、ALP (30mg/kg/日以上) の群) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼの増加、並びに総コレステロールの減少 (60mg/kg/日群) が認められた。器官重量測定では、腎臓、精巣上体、精囊 (30mg/kg/日以上) の群) 及び前立腺 (60mg/kg/日群) の重量減少、並びに胸腺及び肝臓の重量増加 (30mg/kg/日以上) の群) が認められた。剖検では、前立腺及び精囊の小型化、並びに前胃の白色巣 (60mg/kg/日群) が認められた。病理組織学検査では、副腎の皮質束状帯の細胞内空胞の減少 (本薬投与群)、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大 (30mg/kg/日以上) の群)、前胃粘膜の肥厚、巣状性過形成及び潰瘍 (60mg/kg/日群) が認められた。

上記の所見のうち、前胃粘膜の肥厚及び巣状性過形成については、粘膜への本薬の直接的刺激に起因する変化であり、本薬はカプセルによりヒトに投与され、前胃と同じ扁平上

皮に覆われた食道に対する本薬の直接曝露（接触）の可能性は低いと考えられることから、当該所見のヒトへの外挿性は低いと判断された。

4週間の回復期間後、すべての所見について、回復又は回復傾向が認められた。

上記の所見のうち、本薬群で認められた副腎の皮質束状帯の細胞内空胞の減少については、軽微な変化であり、かつ4週間の回復期間後は認められなかったことから、毒性所見ではないと判断された。また、30及び60mg/kg/日群で認められた精巣上体、精囊及び前立腺の重量減少は本薬の薬理作用に起因する変化であり、毒性所見ではないと判断された。

以上より、本試験における無毒性量は10mg/kg/日と判断された。なお、無毒性量（10mg/kg/日）における曝露量と臨床曝露量*との比較では、曝露量比は0.45であった。

*：国内第I/II相試験（CL-0111試験）（本薬160mgを1日1回、85日間連日経口投与）において、Day 85における平均AUC_{24h}は296±55µg・h/mLであった。

3) ラット2週間反復投与試験（参考資料、非GLP試験）

SDラット（雌雄各6例/群）に本薬0（溶媒対照）、10、30及び100mg/kg/日が2週間連日経口投与された。

10mg/kg/日群2例及び100mg/kg/日群1例の死亡が認められた。これらの死亡は投与過誤又は誤嚥等によると考えられ、本薬投与に起因するものではないと判断された。

生存動物において、一般状態観察では、透明口腔内分泌物、異常呼吸音（溶媒群を含む全投与群）、被毛の汚れ（10mg/kg/日以上群）及び脱毛（100mg/kg/日群）が認められた。血液学的検査では、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少（100mg/kg/日群）が認められた。血液生化学的検査では、コレステロールの増加（本薬群）及びアルブミンの減少（100mg/kg/日群）が認められた。剖検では、精囊及び前立腺の小型化（100mg/kg/日群）が認められた。器官重量測定では、精巣上体、精囊、前立腺（本薬群）及び精巣（100mg/kg/日群）の重量の減少、並びに肝臓、副腎、心臓及び肺の重量増加（100mg/kg/日群）が認められた。

以上より、ラット4週間反復投与試験の最高投与量は100mg/kg/日が選択された。

4) ラット4週間反復投与試験

SDラット（雌雄各10～15例/群）に本薬0（溶媒対照）、10、30及び100mg/kg/日が4週間連日経口投与された。

10mg/kg/日群1例の死亡が認められた。当該動物の死亡は投与過誤又は誤嚥によると考えられ、本薬投与に起因するものではないと判断された。

生存動物において、一般状態観察では、透明口腔内分泌物（10及び100mg/kg/日群）が認められた。血液学的検査では、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少（100mg/kg/日群）が認められた。血液生化学的検査では、総タンパク、アルブミン、コレステロール（30mg/kg/日以上群）及びグロブリン（100mg/kg/日群）の増加が認められた。器官重量測定では、精巣上体、精囊及び前立腺の重量減少（本薬群）、並びに肝臓（30mg/kg/日以上群）、副腎及び腎臓（100mg/kg/日群）の重量増加が認められた。病理組織学的検査では、軽微から軽度のびまん性肝細胞肥大（30mg/kg/日以上群）及び軽微な慢性腎症（100mg/kg/日群）が認められた。

上記の所見のうち、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少、総タンパク、アルブミン及びグロブリンの増加、肝臓の重量増加及び肝細胞の肥大、副腎の重量増加並びに慢性腎症については、毒性所見ではないと判断された。

4週間の回復期間後に、軽微な慢性腎症が認められたものの、その他の所見は回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は100mg/kg/日と判断された。なお、無毒性量（100mg/kg/日）における曝露量と臨床曝露量*との比較では、曝露量比は0.98であった。

*：国内第I/II相試験（CL-0111試験）（本薬160mgを1日1回、85日間連日経口投与）において、

Day 85 における平均 AUC_{24h} は 296±55µg・h/mL であった。

5) ラット 26 週間反復投与試験

SD ラット（雌雄各 14～18 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、10、30、100 及び 200mg/kg/日 が 26 週間経口投与された。なお、200mg/kg/日群は █████ 懸濁液として投与された。投与 28 日目の 200mg/kg/日群の曝露量が 100mg/kg/日群の曝露量を下回り、30mg/kg/日群の曝露量と同等であったことから、200mg/kg/日群の投与は 5 週間で中止され、回復期間が 21 週間に延長された。

対照群 3 例、10mg/kg/日群 1 例、30mg/kg/日群 2 例、100mg/kg/日群 2 例及び 200mg/kg/日群 1 例の死亡又は切迫屠殺動物が認められた。これらの動物の死亡又は切迫屠殺に至る状態悪化は、投与過誤又は誤嚥等によると考えられ、本薬投与に起因するものではないと判断された。

生存動物において、一般状態観察では、体重増加量の減少（30mg/kg/日以上以上の群の雄）及び増加（10、30 及び 100mg/kg/日群の雌）、並びに █████ の投与に起因すると考えられる流涎（溶媒群を含む全投与群）が認められた。尿検査では、長方形の結晶（溶媒群を含む全投与群）が認められた。血液学的検査では、赤血球数、ヘモグロビン（本薬群）及びヘマトクリット値（10、30 及び 100mg/kg/日群）の減少が認められた。血液生化学的検査では、コレステロール、タンパク関連のパラメータの増加に関連すると考えられるカルシウム濃度（本薬群）及び総タンパク、アルブミン、グロブリン、ALP（30mg/kg 以上の群）の増加、並びに脱水に関連すると考えられる塩素濃度の減少（30 及び 100mg/kg/日群）が認められた。剖検では、精囊（10、30 及び 100mg/kg/日群）及び前立腺（30 及び 100mg/kg/日群）の小型化、下垂体の大型化（10、30 及び 100mg/kg/日群）及び赤色巣（100mg/kg/日群）、並びに子宮（10 及び 100mg/kg/日群）の大型化が認められた。器官重量測定では、肝臓、下垂体及び副腎の重量増加（10、30 及び 100mg/kg/日群）、並びに前立腺、精巣上体及び精囊の重量減少（10、30 及び 100mg/kg/日群）が認められた。病理組織学的検査では、乳腺の萎縮（本薬群の雄）、腺・腺腔の拡張（10、30 及び 100mg/kg/日群の雌）及び小葉過形成（30 及び 100mg/kg/日群の雌）、前立腺の萎縮（30 及び 100mg/kg/日群）及び分泌の減少（本薬群）、精囊の萎縮（10、30 及び 100mg/kg/日群）及び分泌の減少、子宮・子宮腔の拡張、下垂体前葉の肥大・過形成及びび慢性過形成、甲状腺濾胞上皮細胞及び副腎皮質束状帯細胞の肥大・過形成、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大（本薬群）、慢性腎症（30mg/kg/日以上以上の群）が認められた。

上記の所見のうち、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大・過形成、肝臓の重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大については、本薬の酵素誘導能（「(ii) <提出された資料の概略> (5) 2) 酵素誘導」の項参照）に伴う変化（Toxicol Pathol 2010; 38: 776-95、Toxicol Pathol 1989; 17: 294-306）であり、慢性腎症については、ラット特有の自然発生性病変（Toxicol Pathol 2004; 32: 171-80）であることから、毒性学的意義は乏しいと判断された。

また、尿検査で認められた長方形の結晶についても、毒性学的意義は乏しいと判断された。当該理由として、①ラットでは、本薬は尿中に排泄されず、本薬の代謝物（M1 及び M5）のみが尿中に排泄されることから、当該代謝物が尿の濃縮過程で結晶化した可能性が考えられるが、M1 及び M5 で遺伝毒性が示されなかったこと（「(6) 3) 代謝物に関する遺伝毒性試験」の項参照）、②慢性腎症以外に、腎機能の障害を示唆する所見は認められなかったこと、及び③回復期間後の尿検査では結晶は認められなかったことが挙げられている。

8 週間の回復期間後に、下垂体の大型化（100mg/kg/日以上以上の群）、乳腺の小葉過形成（30 及び 100mg/kg/日群）及び腺・腺腔の拡張（10、30 及び 100mg/kg/日群）が投与終了後と同様の発現率及び重篤度で認められた。その他の所見は回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は求められていない。

6) イヌ 2 週間反復投与試験（参考資料、非 GLP 試験）

ビーグル犬（雌雄各 1 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、10、80 及び 202mg/kg/日が 14 日間

胃内カテーテルにより経口投与された。なお、202mg/kg/日群は懸濁液として投与された。

202mg/kg/日群 1 例及び 80mg/kg/日群 1 例が状態悪化のため切迫屠殺された。切迫屠殺に至る状態悪化は、誤嚥によるものと考えられ、本薬投与に起因するものではないと判断された。

生存動物において、一般状態観察では、流涎、体重減少、嘔吐、液状便等（溶媒群を含む全投与群）が認められた。血液学的検査では、網状赤血球数の減少（202mg/kg/日群）が認められた。

次に、ビーグル犬に本薬 56.25mg/kg/日 が 7 日間、胃内カテーテル（雌雄各 1 例）又はゼラチンカプセル（雌雄各 1 例）により経口投与され、経口投与時の投与液誤嚥の危険性を低減するための検討がなされた。なお、56.25mg/kg/日群は懸濁液として投与された。

死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。

一般状態観察では、嘔吐並びに体重及び摂餌量の減少（全例）が認められた。嘔吐の発現率は、胃内カテーテル投与よりカプセル投与の方が低かった。

以上より、嘔吐の発現率はカプセル投与により軽減できると判断された。

7) イヌ 4 週間反復投与試験

ビーグル犬（雌雄各 4～6 例/群）にゼラチンカプセルに充填された本薬 0（溶媒対照）、10、30 及び 100mg/kg/日 が 4 週間経口投与された。100mg/kg/日群では、5 日目までに 2 例の一般状態が悪化し切迫屠殺されたため、100mg/kg/日群への 5～7 日目の投与は中止され、8 日目以降は 60mg/kg/日に減量して投与された。

溶媒群 1 例及び 100mg/kg/日群 6 例が切迫屠殺された。溶媒群 1 例については切迫屠殺に至る状態悪化の原因は不明とされた。100mg/kg/日群 3 例の切迫屠殺に至る状態悪化は、誤嚥によるものと考えられ、本薬投与に起因するものではないと判断された。残りの 100mg/kg/日群 3 例の切迫屠殺動物の一般状態観察では、痙攣、自発運動の低下、流涎、嘔吐、痂皮等が認められた。剖検では、消化管の退色等が認められた。病理組織学的検査では、心臓乳頭筋における心筋線維の壊死及び出血巣、並びに消化管の退色と関連した粘膜のうっ血が認められた。これらの肉眼的及び病理組織学的所見はいずれも死因となり得る変化ではないと判断された。

生存動物において、一般状態観察では、体重増加量（100mg/kg/日群）及び摂餌量の減少（30mg/kg/日以上群）、並びに に起因すると考えられる流涎（溶媒群、30 及び 100mg/kg/日群）及び嘔吐（溶媒群を含む全投与群）が認められた。血液生化学的検査では、グルコース（30mg/kg/日以上群）及びコレステロール（100mg/kg/日群）の増加、並びにテストステロン濃度の減少傾向（30mg/kg/日以上群）が認められた。エストラジオール及びプロゲステロン濃度に変化は認められなかった。器官重量測定では、前立腺の重量の減少（本薬群）が認められた。病理組織学的検査では、前立腺の萎縮、精巣上体の精子減少、管内脱落細胞の増加、上皮細胞の空胞化及び精巣の精細管変性（本薬群）が認められた。

上記の所見のうち、前立腺、精巣上体及び精巣で認められた所見は、本薬の薬理作用に起因するものであり、毒性所見ではないと判断された。

4 週間の回復期間後においても、精巣の精細管変性が認められた。その他の所見は、回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。なお、無毒性量（10mg/kg/日）における曝露量と臨床曝露量*との比較では、曝露量比は約 1.4 であった。

*：国内第 I / II 相試験（CL-0111 試験）（本薬 160mg を 1 日 1 回、85 日間連日経口投与）において、Day 85 における平均 AUC_{24h} は 296±55µg・h/mL であった。

8) イヌ 13 週間反復投与試験

ビーグル犬（雄各 5～8 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、4、20 及び 45mg/kg/日 が 13 週間胃

内カテーテルにより経口投与された。試験開始時は全投与群の投与用量を 1mL/kg としていたが、3 日目までに、皮膚の冷感及び ████████ に起因すると考えられる嘔吐、流涎、軟便等が認められたため、4 日目は 0.5mL/kg に減量して投与された。そのため、4 日目以降の 45mg/kg/日群は ████████ 懸濁液として投与された。TK 測定の結果、20mg/kg/日群と 45mg/kg/日群間では曝露量が同等であったため、70 日目で 45mg/kg/日群への投与が中止され、71 日目に 5/8 例が剖検された。試験期間中、死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。

一般状態観察では、嘔吐、流涎、軟便、粘液便等（溶媒群を含む全投与群）が認められたが、投与用量を減量した 4 日目以降は発現率が減少した。剖検では、前立腺の小型化（4mg/kg/日群）、器官重量測定では、前立腺及び精巣上体の重量の減少（本薬群）が認められた。病理組織学的検査では、前立腺及び精巣上体の萎縮、精巣の精子形成減少（本薬群）、並びに精巣上体における精子減少・生殖細胞残渣（20mg/kg/日以上）の群）が認められた。

8 週間の回復期間後に、すべての所見に回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は求められていない。

9) イヌ 39 週間反復投与試験中間成績（参考資料、GLP 試験）

ビーグル犬（雌雄各 4～7 例/群）にゼラチンカプセルに充填された本薬 0（溶媒対照）、5、15 及び 45mg/kg/日が 39 週間経口投与された。

45mg/kg/日群の雄 1 例において、一般状態観察では、13 日目の投与前に 3 回の痙攣、自発運動の低下、触診に対する反応の低下、歩行異常及び横臥位が認められた。当該動物の 13 日目の投与が中止され、12 日目の投与から 25 時間後（最初の痙攣発現から 2.5 時間後）及び 31.5 時間後（3 度目の痙攣発現の 0.5 時間後）に採血し、本薬、M1 及び M2 の血漿中濃度が測定された。当該動物の最初の痙攣発現から 2.5 時間後に採取した試料の本薬、M1 及び M2 の血漿中濃度は、56 日目における 45mg/kg/日群の投与前と比較して、それぞれ 1.6、1.05 及び 1.5 倍であった。当該動物に対する投与は 13～16 日目まで中止され、17 日目より再開された。39 週間の投与は既に完了したが、その後いずれの動物にも痙攣は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞（マウスリンパ腫 L5178YTK⁺細胞）を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた骨髄の小核試験が実施された。いずれの試験においても本薬の遺伝毒性は示されなかった。

(4) がん原性試験

本薬は進行性前立腺癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

本薬は進行性前立腺癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験は実施されていない。

1) 胚・胎児発生に関する予備試験（参考資料、非 GLP 試験）

妊娠 ICR マウス（各 7～9 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、10、30 及び 60mg/kg/日が妊娠 6～15 日まで経口投与された。妊娠 18 日に帝王切開され、胎児の外表、内臓及び骨格検査が実施された。

母動物への影響として、早産（60mg/kg/日群）が認められた。胚・胎児発生への影響として、肛門生殖突起間距離の短縮（10mg/kg/日以上）の群）、着床後胚死亡率の増加（30mg/kg/日群）及び口蓋裂（30mg/kg/日以上）の群）が認められた。

2) 胚・胎児発生に関する試験

妊娠 ICR マウス (各 18~22 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、1、10 及び 30mg/kg/日が妊娠 6~15 日まで経口投与された。妊娠 18 日に帝王切開され、胎児の外表、内臓及び骨格検査が実施された。

母動物への影響として、流産 (30mg/kg/日群) が認められた。胚・胎児発生への影響として、着床後死亡率の増加、生存胎児数の減少傾向、肛門生殖突起間距離の短縮 (10mg/kg/日以上群)、並びに口蓋骨の欠損及び口蓋裂 (30mg/kg/日群) が認められた。本試験において認められた肛門生殖突起間距離の短縮については、他の抗アンドロゲン剤の投与によりげっ歯類で認められることが知られている (J Toxicol Sci 1997; 22: 75-88) ことから、AR を介したシグナル伝達の阻害に起因するものと考え、と申請者は説明している。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 10mg/kg/日、及び胚・胎児発生に対して 1mg/kg/日と判断された。なお、胚・胎児発生に対する無毒性量 (1mg/kg/日) における曝露量と臨床曝露量*との比較では、曝露量比は約 0.04 であった。

*: 国内第 I / II 相試験 (CL-0111 試験) (本薬 160mg を 1 日 1 回、85 日間連日経口投与) において、Day 85 における平均 AUC_{24h} は 296 ± 55 µg · h/mL であった。

(6) その他の毒性試験

1) 光安全性試験 (参考資料、非 GLP 試験)

本薬は紫外可視光領域 (290~700nm) において光吸収性を示さない。また、マウス 3T3 線維芽細胞を用いた *in vitro* 試験において光毒性が検討され、本薬の光毒性は示されなかった。

2) イヌ雄性生殖器への影響に対する回復性試験

本薬投与による雄性生殖器への影響の回復性を検討するため、雄ビーグル犬 (13~14 カ月齢) に本薬 0 (溶媒対照、3 例) 及び 30mg/kg/日 (8 例) が 3 日間経口投与された。

溶媒群全例及び本薬群の 4 例が、最終投与の 1 週間後に剖検され、本薬群の残り 4 例には、11 週間の回復期間が設定された。一般状態観察、体重測定、精子検査、剖検及び肉眼的観察で異常の認められた前立腺、精巣及び精巣上体の病理組織学的検査が実施された。

試験期間中、死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。

一般状態観察では、嘔吐 (溶媒群を含む全投与群)、振戦 (本薬群)、軟便等が認められた。振戦は投与初日に発現が認められた。精子検査では、精液量の顕著な減少、器官重量測定では、前立腺の重量減少 (本薬群) が認められた。病理組織学的検査では、前立腺萎縮 (本薬群) が認められた。11 週間の回復期間後に、すべての所見に回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本薬を 30mg/kg/日で 3 日間投与することにより認められた雄性生殖器への影響は、11 週間の回復期間により回復することが確認された。

3) 代謝物の遺伝毒性試験

ヒトにおいて認められたすべての代謝物 (M1、M2、M5、M6、M7、M9 及び M10) (「4. (i) <提出された資料の概略> (2) 海外第 I 相試験」の項参照) について、DEREK (Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge、Windows 第 12 版及び 13 版) を用いた *in silico* 解析が実施された。その結果、M1、M2、M5、M7、M9 及び M10 については遺伝毒性を示さないと判断された。また、ヒトの主な代謝物である M1 及び M2、並びに Mutagenicity アラートが示された M6 に対して細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、いずれの代謝物についても遺伝毒性は示されなかった。

4) 不純物の毒性試験

製剤の製造工程において 不純物 1～11* が生じることが確認されている。また、これらのうち、不純物 2* は安全性確認の必要な閾値を超えて製剤に含まれること、並びに 不純物 6 及び 7* は安全性確認の必要な閾値を超えて原薬に含まれることが確認された。

①不純物の遺伝毒性試験

製剤の製造工程で生じる不純物について、DEREK を用いた *in silico* 解析が実施された。

不純物 2～7*、並びに 不純物 8、9 及び 11* は遺伝毒性を示さないと判断された。また、不純物 11* 並びに Mutagenicity アラートが示された不純物 1 及び 10* に対して細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、いずれの不純物についても遺伝毒性は示されなかった。

②不純物 2* の一般毒性試験

安全性確認の必要な閾値を超えて製剤に含まれる不純物 2* の一般毒性試験は実施されていないものの、申請者は、ラット 26 週間反復投与毒性試験（「(2) 5) ラット 26 週間反復投与試験」の項参照）の成績を基に、以下のように説明している。

当該試験において、不純物 2* は ██████████ の AUC は本薬の AUC の █████% に相当すること、規格値上限以上の不純物 2* を含む製剤が 7 週間反復投与されたこと等を踏まえると、臨床最大投与量を上回る量の不純物 2* に曝露されたと考える。

また、下記の理由により、不純物 2* による安全性上の懸念は小さいと考える。

- 不純物 2* は本薬と同様の薬理作用を有するものの、その活性は本薬の 1/6 程度であり、当該試験で認められた本薬に起因すると考える所見（前立腺、精囊、精巣上体、下垂体、副腎、乳腺及び子宮）の発現における不純物 2* の寄与は小さいと考えること。
- 当該試験で認められた本薬の薬理作用以外に起因すると考える所見（肝臓、甲状腺及び腎臓）の発現に、不純物 2* が寄与する可能性は否定できないものの、毒性学的意義及びヒトへの外挿性は乏しいと考えること。

③不純物 6 及び 7* の一般毒性試験

申請者は、以下の理由により、不純物 6* を █████% 含み、不純物 7* が検出されない原薬を用いたラット 4 週間反復投与試験の成績と不純物 6* を █████% 不純物 7* を █████% 含む原薬を用いたラット 2 週間反復投与ブリッジング試験の成績を比較した結果、両試験で認められた毒性所見は同質であったことから、安全性確認の閾値を超えて原薬に含まれる不純物 6 及び 7* について、安全性上の懸念は小さい旨を説明している。

- ラット 4 週間反復投与毒性試験の最大投与量（100mg/kg/日）における不純物 6* の含有量をヒト等価用量に換算すると █████mg であり、ラット 4 週間反復投与毒性試験において、ラットはヒトにおける最大臨床投与量* を上回る量の不純物 6* に曝露されたと考える。
- ブリッジング試験の最大投与量（100mg/kg/日）における不純物 7* の含有量をヒト等価用量に換算すると █████mg であり、ブリッジング試験において、ラットはヒトにおける最大臨床投与量* を上回る量の不純物 7* に曝露されたと考える。

：不純物 6 及び 7 を規格値上限まで含む製剤が投与されたときの不純物 6 及び 7* のヒト臨床投与量は、それぞれ █████ 及び █████mg 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の結果から、本薬の臨床使用は差し支えないものと判断した。

不純物 2、6 及び 7* の遺伝毒性について

不純物 2、6 及び 7* について、DEREK を用いた *in silico* 解析により遺伝毒性を示さない

と判断されている（「<提出された資料の概略>（6）4）①不純物の遺伝毒性試験」の項参照）ものの、安全性確認の必要な閾値を超えて製剤（不純物2*）又は原薬（不純物6及び7*）に含まれていることから、当該不純物の遺伝毒性についてより詳細な説明を求め、申請者は以下のように回答した。

不純物2*の遺伝毒性については、細菌を用いた不純物2*の復帰突然変異試験の成績、並びにヒトにおいて不純物2*は代謝物として認められないが、
その曝露量は本薬の曝露量の約%に相当することが示されていることから、本薬のマウス骨髄小核試験（「<提出された資料の概略>（3）遺伝毒性試験」の項参照）の成績を基に検討が可能であり、いずれの試験においても遺伝毒性は示されなかった。不純物6及び7*の遺伝毒性については、不純物6及び7*を、それぞれ%及び%含有するロットを用いた本薬の復帰突然変異試験及び染色体異常試験（「<提出された資料の概略>（3）遺伝毒性試験」の項参照）、並びに不純物6*を%及び不純物7*を%含有するロットを用いた本薬のマウス骨髄小核試験（「<提出された資料の概略>（3）遺伝毒性試験」の項参照）の成績を基に検討が可能であり、いずれの試験においても遺伝毒性は示されなかった。

以上より、不純物2、6及び7*の遺伝毒性によるリスクについては、治療選択肢の限られた進行性前立腺癌患者に本薬を投与する場合には許容できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、上記の不純物2、6及び7*の遺伝毒性に関する検討については、当該不純物の曝露量が不十分であり、進行がん以外の患者におけるリスク評価としては適切ではないと考えることから、進行がん以外の患者を対象に本薬の開発を行う場合には、当該不純物の遺伝毒性について更に検討する必要があると考える。

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>

エンザルタミド（以下、「本薬」）の主な臨床試験で使用された製剤として、
海外第I相試験（S-3100-1-01試験）においては
臨床試験においては本薬及び代謝物（カルボン酸体（M1）及びN-脱メチル体（M2））の薬物動態（以下、「PK」）が検討された。なお、市販予定製剤は、臨床試験で使用された軟カプセル剤と
である。①本薬のに最も影響を及ぼす可能性のある
であると考えられること（「2. <審査の概略>」）、並びに②
市販予定製剤と臨床試験で使用された軟カプセル剤との間で
明確な差異は認められなかったことを踏まえると、市販予定製剤は、臨床試験で使用された軟カプセル剤と生物学的に同等であると判断した、と申請者は説明している。

（1）定量法

ヒト血漿、血漿透析液及び尿中の本薬、M1及びM2の定量は、LC-MS/MS法により行われ、本薬、M1及びM2の定量下限は血漿では0.002µg/mL（S-3100-1-01試験）又は0.02µg/mL（S-3100-1-01試験以外）、尿では0.05µg/mL、血漿透析液では0.625ng/mLであった。

（2）海外第I相試験（5.3.3.1-1、5.3.2.2-1、5.3.2.2-2：CL-0001試験<2011年4月～7月>）

健康被験者6例を対象に、本薬160mgと¹⁴Cで標識した本薬0.8mgを含む液体充填カプセルを空腹時に単回経口投与し、①本薬、M1及びM2の血液、血漿及び尿中濃度、②マスバランス、並びに③ヒトにおける本薬の代謝物を検討することを目的とした非盲検非対照

試験が実施された。

本薬、M1 及び M2 の PK パラメータは下表のとおりであった。本薬、M1 及び M2 の t_{max} の結果から、経口投与後、本薬は速やかに吸収され、M1 及び M2 に緩徐に代謝されることが示された。投与後 77 日までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する%）はそれぞれ 71.0 及び 13.6%であり、放射能は主に尿中に排泄された。

本薬、M1 及び M2 の PK パラメータ

化合物	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max}^* (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
本薬	4.46±0.871	1.75 (1.00, 3.00)	237±49.5	69.8±8.38	0.705±0.174	71.5±20.8
M1	0.186±0.0777	96.0 (96.0, 240)	78.4±14.4	223±69.1	—	—
M2	0.891±0.128	132 (72.0, 240)	395±97.8	186±38.4	—	—

平均値±標準偏差、n=6、*：中央値（範囲）、—：該当せず

また、血漿、尿及び糞中における本薬の代謝物に関する検討結果は以下のとおりであった。

- 血漿中における主要な放射能成分は、本薬、M1 及び M2 であり、本薬、M1 及び M2 の存在比率（血漿中放射能に対する%）はそれぞれ 40.2、7.8 及び 52.0%であった。その他の血漿中成分として、M6 及び M7 が微量検出された（ともに血漿中放射能の 2% 以下）。
- 投与後 840 時間までの尿中において、主要な放射能成分として M1 及び M7 がそれぞれ投与放射能の 52.5 及び 9.45%検出された。その他の尿中成分として、M5、M9 及び M10 がそれぞれ投与放射能の 0.98、0.69 及び 0.67%検出され、また、本薬、M2、M6 及び化学構造未定の成分が微量検出された（いずれも投与放射能の 0.42%未満）。以上より、本薬の主な尿中代謝物は M1 であること、並びに腎排泄は本薬及び M2 の主要な排泄経路ではないことが示された、と申請者は説明している。
- 投与後 504 時間までの糞中において、主要な放射能成分として M1 及び M10 がそれぞれ投与放射能の 3.34 及び 4.26%検出された。その他の糞中成分として、本薬、M2 及び M7 がそれぞれ投与放射能の 0.39、0.98 及び 1.12%検出された。また、糞中に排泄された本薬は投与放射能の 0.39%であったこと、並びに尿及び糞中への放射能の排泄率の合計は投与放射能の 84.6%であったことから、投与放射能の 84.2%以上が吸収されたと考える、と申請者は説明している。

(3) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1-1 : MDV3100-05 試験< 年 月～ 月 >)

健康成人 60 例（PK 解析対象は 57 例）を対象に、10 時間以上絶食下（以下、「空腹時」）及び食後に本薬（軟カプセル剤）160mg を単回経口投与し、本薬、M1 及び M2 の PK に及ぼす食事の影響、並びに軟カプセル剤と の を検討することを目的とした が実施された。なお、本薬の は MDV3100-05 試験においてのみ使用された であることから、 を投与した際の本薬、M1 及び M2 の PK に及ぼす食事の影響に関する検討結果、並びに軟カプセル剤と の に関する検討結果については記載を省略する。

軟カプセル剤を空腹時又は食後に投与した際の本薬、M1 及び M2 の PK パラメータは下表のとおりであった。本薬の $t_{1/2}$ 、CL/F 及び V/F の平均値は空腹時投与と食後投与との間で同程度であったが、 t_{max} の中央値は空腹時投与と比較して食後投与で遅延した。また、本薬の AUC_{0-t} 、 AUC_{inf} 及び C_{max} について、空腹時投与群に対する食後投与群の幾何平均比 [90% 信頼区間（以下、「CI」）] を算出した結果、それぞれ 99.61% [87.77%, 113.05%]、98.98% [87.31%, 112.21%] 及び 70.45% [63.24%, 78.50%] であり、空腹時投与と食後投与との間で本薬の AUC は同程度であったが、食後投与した際の本薬の C_{max} は空腹時投与と比較して約 30%低値を示した。M1 及び M2 の PK パラメータは空腹時投与と食後投与との間で明確

な差異は認められなかった。

当該結果について、申請者は以下のように説明している。

食後投与により、本薬の吸収量（AUC）に影響は認められなかったが、本薬の吸収速度の遅延（ C_{max} の低下及び t_{max} の遅延）が認められた。当該要因として、食事による胃内容排出速度の遅延が考えられ、単回投与時における本薬のPKは食事の影響を受ける可能性が示唆された。しかしながら、本薬160mgを反復経口投与した際、本薬は高い蓄積性を示すこと（蓄積係数（投与85日後に対する単回投与時のAUC_{24h}の比）：10.77）、及び定常状態における血漿中本薬濃度のピーク/トラフ比は1.26と低値であること（「(ii) <提出された資料の概略> (3) 国内第I/II相試験」の項参照）を踏まえると、単回投与時において認められた食事による吸収速度の低下は、定常状態における本薬の血漿中濃度推移に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考える。

空腹時投与及び食後投与した際の本薬及び代謝物（M1及びM2）のPKパラメータ

化合物		n	AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC _{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} *1 (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
本薬	空腹時	27	282 ±85	292 ±88	5.25 ±1.06	1.02 (0.75, 3.07)	94.3*2 ±30.0	0.600 ±0.193	76.4 ±21.9
	食後	30	278 ±73	285 ±73	3.74 ±1.15	2.00 (0.50, 6.00)	87.4 ±24.7	0.599 ±0.160	71.9 ±16.6
M1	空腹時	27	78.7 ±30.3	92.4*3 ±22.1	0.230 ±0.133	96.0 (24.0, 312.0)	216*4 ±49	—	—
	食後	30	76.3 ±22.3	83.6*5 ±19.9	0.210 ±0.080	144.0 (48.0, 312.0)	214*6 ±57	—	—
M2	空腹時	27	363 ±82	389*7 ±90	0.791 ±0.226	144.0 (48.1, 312.0)	206*8 ±43	—	—
	食後	30	397 ±99	425 ±119	0.824 ±0.168	144.0 (48.0, 312.0)	197*9 ±50	—	—

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：n=26、*3：n=17、*4：n=13、*5：n=22、*6：n=15、*7：n=25、*8：n=24、*9：n=27

<審査の概略>

本薬のPKに及ぼす消化管内pHの影響について

申請者は、pH1.0～7.0において、本薬の溶解性はpHによらず一定（2.0 $\mu\text{g/mL}$ ）であったことから、低胃酸状態又はプロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う胃内pHの上昇が、本薬のPKに影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

健康成人及び前立腺癌患者における本薬のPKは、単独投与時、及びCYP2C8阻害剤、CYP3A4阻害剤又はCYPプローブ基質薬との併用投与時について検討された。

(1) 海外第I相試験（5.3.5.2-1：S-3100-1-01試験<2007年7月～実施中〔データカットオフ：■■年■■月■■日〕>）

去勢抵抗性前立腺癌（以下、「CRPC」）患者140例（PK解析対象は120例）を対象に、本薬の安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本薬30、60、150、240及び360mgを1日1回、並びに240及び300mgを1日2回反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。なお、本薬300mgを1日2回反復投与した際のPKデータは得られなかった。

単回投与時における本薬の $t_{1/2}$ 、CL/F及びV/F、並びに反復投与時における本薬のCL/Fは用

量に依らず概ね一定であり、パワーモデルを用いた線形回帰分析の結果、単回及び反復投与時における本薬の曝露量 (C_{max} 、 C_{min} 及びAUC) は概ね用量比例的に上昇することが示されたことから、検討された用量範囲において、本薬のPKは線形性を示す、と申請者は説明している。また、本薬の C_{min} は概ね投与1カ月後までに定常状態に達した。

さらに、本薬が病巣への $^{16}\beta$ - ^{18}F -フルオロ- 5α -ジヒドロテストステロン (以下、「FDHT」) の取込みに及ぼす影響が陽電子放出断層撮影 (PET) を用いて検討された。その結果、検討されたいずれの用量 (60~480mg) においても、本薬投与により病巣へのFDHTの取り込みは低下した。また、当該低下作用は本薬150mg投与時に最大となり、150mg以上の用量において用量依存的な作用の増強は認められなかった (Lancet 2010; 375: 1437-46)。

本薬のPKパラメータ

用法・用量	測定時期	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max}^{*1} (h)	AUC ^{*2} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
30mg (1日1回投与)	単回投与	3	0.44 ± 0.07	1.98 (0.42, 4.00)	53.9 ± 21.3	—	164.9 ± 69.8	0.613 ± 0.219	132.8 ± 20.0
	反復投与	3	2.80 ± 0.55	2.07 (1.00, 3.92)	60.9 ± 11.8	2.53 ± 0.63	—	0.507 ± 0.111	—
60mg (1日1回投与)	単回投与	3	1.69 ± 0.48	0.50 (0.48, 1.00)	93.8 ± 16.6	—	100.5 ± 30.9	0.655 ± 0.129	91.3 ± 14.4
	反復投与	21	5.68 ± 1.46	1.07 (0.50, 23.67)	115.2 $\pm 34.4^{*3}$	4.48 ± 1.31	—	0.580 $\pm 0.245^{*3}$	—
150mg (1日1回投与)	単回投与	3	3.36 ± 0.78	0.53 (0.50, 1.98)	333.9 ± 50.0	—	143.7 ± 34.8	0.456 ± 0.064	92.4 ± 11.8
	反復投与	23	14.46 ± 3.29	1.00 (0, 25.80)	299.6 $\pm 67.5^{*4}$	11.72 ± 2.78	—	0.530 $\pm 0.149^{*4}$	—
240mg (1日1回投与)	単回投与	3	5.25 ± 0.92	1.00 (0.57, 1.00)	474.1 ± 137.8	—	138.9 ± 22.6	0.541 ± 0.182	111.9 ± 56.0
	反復投与	29	19.52 ± 5.04	1.08 (0, 26.17)	409.6 ± 111.6	15.94 ± 4.30	—	0.628 ± 0.179	—
360mg (1日1回投与)	単回投与	6	7.07 ± 2.52	1.03 (0.53, 2.20)	715.3 $\pm 121.8^{*5}$	—	149.1 ± 26.1	0.516 $\pm 0.094^{*5}$	109.4 $\pm 18.1^{*5}$
	反復投与	16	25.08 ± 5.19	1.57 (0.48, 24.08)	501.8 $\pm 119.2^{*6}$	20.41 ± 5.44	—	0.755 $\pm 0.176^{*6}$	—
240mg (1日2回投与)	単回投与	6	6.78 ± 3.49	1.54 (0.53, 2.08)	1,010.1 $\pm 378.1^{*7}$	—	144.0 ± 68.4	0.537 $\pm 0.232^{*7}$	100.7 $\pm 29.7^{*7}$
	反復投与	1	27.90	0	463.1	24.53 ± 3.00	—	1.037	—
300mg (1日2回投与)	単回投与	3	5.23 ± 0.99	1.03 (1.03, 2.00)	895.9 ± 269.9	—	130.4 ± 37.7	0.722 ± 0.260	126.7 ± 10.9

平均値 \pm 標準偏差、*1：中央値 (範囲)、*2：単回投与期ではAUC_{inf}、反復投与期ではAUC_r、*3：n=20、*4：n=22、*5：n=5、*6：n=14、*7：n=4

(2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1：CRPC2試験<2009年9月~実施中 [データカットオフ：2011年9月25日] >)

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 1,199 例 (PK 解析対象は 796 例) を対象に、本薬群とプラセボ群の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。本薬 160mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本薬及び代謝物 (M1 及び M2) の血漿中濃度が検討された。定常状態 (投与 13 週) における本薬、M1 及び M2 の C_{min} (平均値 \pm 標準偏差) は、それぞれ 11.4 ± 2.95 、 8.44 ± 6.77 及び $13.0\pm 3.78\mu\text{g/mL}$ であり、本薬と比較して、M2 の C_{min} は同程度、M1 の C_{min} は約 25% 低値を示した。また、 C_{min} について、本薬及び M2 の個体間変動は小さく (変動係数：それぞれ 25.9 及び 29.2%)、M1 の個体間変動は大きかった (変動係数：80.2%)。

CRPC2 試験において、反復投与により M1 の C_{min} が上昇する患者が認められたことから、当該 C_{min} の上昇の予測因子となる患者背景を検討することを目的として、定常状態における M1 の C_{min} に及ぼす共変量 (年齢、体重、血清アルブミン、血清クレアチニン、クレア

チニンクリアランス（以下、「CrCL」）及び ECOG PS）の影響が検討された。CRPC2 試験において、M1 の C_{min} が高値を示した患者 22 例を M1 高値群、それ以外の患者 773 例を M1 正常群とし、多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、M1 の C_{min} は CrCL (M1 高値群及び M1 正常群における CrCL の平均値はそれぞれ 65 及び 95mL/min) と負の相関を示す傾向が認められた。しかしながら、評価時期別（投与 9、13、25 及び 37 週）に、M1 の C_{min} と CrCL との関連を視覚的に検討した結果、CrCL が低値の患者では M1 の C_{min} が高値を示す傾向は認められたものの、M1 高値患者と M1 正常患者との間で CrCL の分布は重なっていたことから、M1 高値群において M1 の血漿中濃度が高値を示した要因を CrCL のみで十分に説明することはできず、当該要因を明確にすることはできなかった、と申請者は説明している。

(3) 国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2-3 : CL-0111 試験 <2010年11月～実施中 [データカットオフ : 2012年7月12日] >)

第 I 相部分では CRPC 患者、第 II 相部分では 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（第 I 相部分 : 9 例、第 II 相部分 : 37 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。第 I 相部分では、本薬 80 及び 160mg を 1 日 1 回反復経口投与、並びに本薬 240mg を単回経口投与後、160mg を 1 日 1 回反復投与、第 II 相部分では、海外推奨用量である本薬 160mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本薬及び代謝物 (M1 及び M2) の血漿及び尿中濃度が検討された。本薬、M1 及び M2 の PK パラメータは下表のとおりであった。

第 I 相部分において、本薬を単回投与した際、本薬は速やかに吸収され (t_{max} の中央値 : 1.08~2.10 時間)、その後、緩やかに消失した ($t_{1/2}$ の平均値 : 113.3~202.5 時間)。また、本薬を単回投与した際、M1 及び M2 の血漿中濃度はともに緩やかに上昇した (t_{max} の中央値 : 96.0~144.1 及び 144.0~168.0 時間)。単回投与時における本薬、M1 及び M2 の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、ばらつきは認められるものの、概ね用量比例性を示し、本薬の CL/F は用量に依らず一定であったことから、検討された用量範囲において、本薬、M1 及び M2 の PK は概ね線形性を示す、と申請者は説明している。なお、反復投与時については、2 用量 (80 及び 160mg) での検討結果であり、ばらつきが認められるものの、本薬、M1 及び M2 の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は概ね用量比例性を示した、と申請者は説明している。本薬、M1 及び M2 の蓄積率 (投与 85 日後における C_{24h} に対する単回投与時の C_{24h} の比) の平均値はそれぞれ 8.05~9.74、50.40~50.92 及び 57.00~96.44、蓄積係数 (投与 85 日後における AUC_{τ} に対する単回投与時の AUC_{24h} の比) の平均値はそれぞれ 8.00~10.77、68.59~82.09 及び 102.97~186.92 であり、本薬、M1 及び M2 は高い蓄積性を示した。

第 II 相部分において、本薬 160mg を反復投与した際、本薬の C_{min} は概ね投与 22 日、M1 及び M2 の C_{min} はともに概ね投与 57 日まで投与回数の増加に伴い上昇し、その後、ほぼ定常状態に達した。投与 85 日後における本薬、M1 及び M2 の血漿中濃度のピーク/トラフ比の平均値はそれぞれ 1.26、1.14 及び 1.07 であった。

本薬のPKパラメータ

用量 (mg)		測定時期	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ^{*2} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
80	第 I 相部分	単回投与	3	1.42±0.17	2.10 (1.95, 3.95)	141.2±25.9	113.3±10.7	0.580±0.107	94.4±17.7
		反復投与	3	8.01±2.61	0.88 (0.33, 1.98)	152.2±20.5	—	0.532±0.075	—
160		単回投与	3	2.17±0.55	2.00 (1.83, 3.97)	424.8±26.9	202.5±25.4	0.378±0.024	109.9±10.0
		反復投与	3	16.07±2.13	1.87 (0, 2.10)	346.8±58.0	—	0.471±0.087	—
240/160		単回投与	3	5.72±2.30	1.08 (0.92, 2.00)	652.5±268.1	151.2±34.6	0.429±0.226	88.8±32.6
		反復投与	2	14.40±2.54	1.50 (1.08, 1.92)	308.7±66.9	—	0.531±0.115	—
160	第 II 相部分	反復投与	25	14.50±2.93	1.00 (0, 22.92)	296.1±55.3	—	0.557±0.097	—

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：単回投与期ではAUC_{inf}、反復投与期ではAUC_τ

M1及びM2のPKパラメータ

化合物		本薬の用量 (mg)	測定時期	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ^{*2} (µg·h/mL)
M1	第 I 相部分	80	単回投与	3	0.079±0.035	96.05 (96.05, 119.88)	8.23±3.37
			反復投与	3	2.336±0.855	1.08 (0.35, 1.98)	48.87±18.90
		160	単回投与	3	0.287±0.201	144.10 (120.00, 168.03)	28.41±18.76
			反復投与	3	7.865±3.996	1.00 (0, 1.02)	166.04±86.71
		240/160	単回投与	3	0.219±0.080	96.00 (96.00, 168.07)	24.94±9.20
			反復投与	2	4.951±0.800	1.25 (0.58, 1.92)	112.00±24.87
	第 II 相部分	160	反復投与	25	7.791±6.449	1.00 (0, 23.83)	164.48±143.18
M2	第 I 相部分	80	単回投与	3	0.385±0.030	167.55 (120.10, 167.92)	31.30±6.71
			反復投与	3	7.707±1.338	0.33 (0, 0.35)	170.62±32.77
		160	単回投与	3	0.463±0.049	168.00 (167.25, 168.03)	36.54±4.96
			反復投与	3	14.328±1.649	0.50 (0, 2.10)	294.03±24.28
		240/160	単回投与	3	0.952±0.384	144.00 (118.08, 167.92)	82.77±34.97
			反復投与	2	16.305±5.018	0.96 (0, 1.92)	387.62±134.13
	第 II 相部分	160	反復投与	25	13.877±2.574	0 (0, 22.92)	293.18±47.73

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：単回投与期ではAUC_{7d}、反復投与期ではAUC_τ

(4) 薬物相互作用試験

CL-0006 試験及び CL-0007 試験における曝露量の変動は、自然対数変換した AUC 又は C_{max} の分散分析から推定される幾何平均値、幾何平均比及び 90%CI を用いて評価された。分散分析は、投与群（併用群/非併用群）を固定効果、被験者を変量効果に含むモデルを用いて行われた。なお、CL-0006 試験では、同一被験者での繰り返しデータがないことから、変量効果を含まないモデルが用いられた。

1) ゲムフィブロジル又はイトラコナゾールとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-1、5.3.3.5-5 :

CL-0006 試験<2011年8月~12月>

外国人健康成人 41 例を対象に、本薬及び代謝物 (M1 及び M2) の PK に及ぼすゲムフィブロジル (CYP2C8 阻害剤) 又はイトラコナゾール (CYP3A4 阻害剤) の影響を検討することを目的とした非盲検無作為化 3 群並行群間比較試験が実施された。第 1 群では本薬 160mg を単回経口投与、第 2 群ではゲムフィブロジル 600mg を 1 日 2 回連日経口投与し、ゲムフィブロジルの投与開始 4 日目に本薬 160mg を単回経口投与、第 3 群ではイトラコナゾール 200mg を 1 日 1 回連日経口投与し、イトラコナゾールの投与開始 4 日目に本薬 160mg を単回経口投与された。なお、第 2 及び 3 群については、本薬投与 18 日後に、ゲムフィブロジル及びイトラコナゾールの投与が中止された。

本薬単独投与時、ゲムフィブロジル併用投与時及びケトコナゾール併用投与時における本薬、M1 及び M2 の PK パラメータは下表のとおりであった。なお、第 2 群において、ゲムフィブロジルの投与を中止後、本薬及び M2 の血漿中濃度推移に明確な変化が認められたため、終末相の外挿に基づくノンコンパートメントモデル解析を行った場合、本薬、M1 及び M2 の AUC_{inf} に対するゲムフィブロジル併用投与の影響を過小評価する可能性が考えられた。そのため、第 2 群における本薬、M1 及び M2 の AUC_{inf} は、コンパートメントモデル解析及びシミュレーションにより、ゲムフィブロジルの投与を中止しない場合の予測値を算出した、と申請者は説明している。

ゲムフィブロジル併用投与時において、本薬単独投与時と比較して、本薬、M1 及び本薬と M2 の合計 (以下、「本薬+M2」) の AUC_{inf} はそれぞれ 326、170 及び 117%、M1 の C_{max} は 18% 上昇した一方、M2 の AUC_{inf} は 25%、本薬、M2 及び本薬+M2 の C_{max} はそれぞれ 18、44 及び 16% 低値を示した。

また、イトラコナゾール併用投与時において、本薬単独投与時と比較して、本薬、M2 及び本薬+M2 の AUC_{inf} はそれぞれ 41、21 及び 28% 上昇した一方、M1 及び M2 の C_{max} は 25 及び 14% 低下した。M1 の AUC_{inf}、並びに本薬及び本薬+M2 の C_{max} については、本薬単独投与時とイトラコナゾール併用投与時で同程度であった。

以上より、本薬の代謝及び M2 の生成には CYP2C8 が重要な役割を担い、CYP3A4 の寄与は比較的小さい、と申請者は説明している。

なお、本薬及び代謝物 (M1 及び M2) の PK に及ぼすリファンピシン (CYP2C8 及び CYP3A4 誘導剤) の影響を検討することを目的とした海外臨床試験 (9785-CL-0405 試験) が実施中であり、2014 年 7 月以降に当該試験結果が得られる予定である。

本薬単独及びゲムフィブロジル併用投与時の本薬、M1 及び M2 の PK パラメータの比較

化合物		本薬単独	ゲムフィブロジル併用	幾何平均比 [90%CI]
本薬	C _{max} (µg/mL)	5.62	4.61	0.82 [0.72, 0.93]
	AUC _{inf} (µg·h/mL) *	275.9	1174	4.26 [3.59, 5.05]
M1	C _{max} (µg/mL)	0.23	0.28	1.18 [1.02, 1.37]
	AUC _{inf} (µg·h/mL) *	95.86	259.3	2.70 [2.24, 3.26]
M2	C _{max} (µg/mL)	0.87	0.49	0.56 [0.49, 0.65]
	AUC _{inf} (µg·h/mL) *	399.7	298.8	0.75 [0.64, 0.87]
本薬+M2	C _{max} (µg/mL)	5.67	4.77	0.84 [0.75, 0.95]
	AUC _{inf} (µg·h/mL) *	681.4	1480	2.17 [1.91, 2.47]

幾何平均値、* : シミュレーションによる予測値

本薬単独及びイトラコナゾール併用投与時の本薬、M1及びM2のPKパラメータの比較

化合物		本薬単独	イトラコナゾール併用	幾何平均比 [90%CI]
本薬	C _{max} (µg/mL)	5.62	5.50	0.98 [0.86, 1.11]
	AUC _{inf} (µg·h/mL)	279	392	1.41 [1.20, 1.65]
M1	C _{max} (µg/mL)	0.23	0.18	0.75 [0.65, 0.87]
	AUC _{inf} (µg·h/mL)	91.2	96.3	1.06 [0.89, 1.26]
M2	C _{max} (µg/mL)	0.87	0.75	0.86 [0.75, 0.99]
	AUC _{inf} (µg·h/mL)	391	473	1.21 [1.08, 1.36]
本薬+M2	C _{max} (µg/mL)	5.67	5.53	0.97 [0.87, 1.09]
	AUC _{inf} (µg·h/mL)	678	871	1.28 [1.17, 1.41]

幾何平均値

2) 各種 CYP プローブ基質との併用試験 (5.3.3.4-2 : CL-0007 試験<2011年7月~2012年2月>)

外国人CRPC患者14例を対象に、各種CYP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。試験開始1日目にピオグリタゾン (CYP2C8基質)、試験開始5日目にワルファリンカリウム (CYP2C9基質)、オメプラゾール (CYP2C19基質) 及びミダゾラム (CYP3A4基質) を同時に、それぞれ本薬のプラセボと併用投与し、その後、試験開始13日目から97日目 (±3日) まで本薬160mgを1日1回連日経口投与するとともに、試験開始55日目にピオグリタゾン、試験開始62日目にワルファリンカリウム、オメプラゾール及びミダゾラムを同時に経口投与された。本薬非併用及び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。

ピオグリタゾンについては、本薬非併用投与時と比較して、本薬併用投与時において、AUC_{inf}は20%高値を示した一方、C_{max}は18%低値を示した。ワルファリンのS体 (S-ワルファリン) については、本薬非併用投与時と比較して、本薬併用投与時において、C_{max}は同程度であったが、AUC_{inf}は56%低値を示した。オメプラゾール及びミダゾラムについては、本薬非併用投与時と比較して、本薬併用投与時において、AUC_{inf}はそれぞれ70及び86%、C_{max}はそれぞれ62及び77%低値を示した。また、本薬非併用投与時と比較して、本薬併用投与時において、各CYP基質の水酸化体のAUC_{inf}及びC_{max}はいずれも低値を示した。

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。

本薬を申請用法・用量で投与した際、本薬はCYP2C8に対しては臨床的に重要な影響を及ぼさない一方、CYP2C9、2C19及び3A4に対しては誘導作用を有することが示された。また、*in vitro*において、本薬はUGT1A1に対する誘導作用を示したこと (「3. (ii) <提出された資料の概略> (5) 3) トランスポーター」の項参照)、及び7-水酸化-S-ワルファリンは主にUGT1A1によりグルクロン酸抱合を受けることが報告されていること (J Pharmacol Exp Ther 2012; 340: 46-55) を踏まえ、本薬併用投与による7-水酸化-S-ワルファリンの曝露量の低下は、本薬がUGT1A1を誘導したことに起因する可能性が考えられる。

本薬非併用及び併用投与時の各薬剤及び代謝物のPKパラメータの比較

	本薬非併用/併用	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} の幾何平均比 [90%CI]	AUC _{inf} の幾何平均比 [90%CI]
ピオグリタゾン (CYP2C8基質)					
ピオグリタゾン	非併用	695.10	9,370 ^{*1}	0.82 [0.67, 1.01]	1.20 [0.98, 1.47]
	併用	571.35	11,232		
水酸化ピオグリタゾン	非併用	313.15	18,903 ^{*2}	0.60 [0.52, 0.70]	0.63 [0.52, 0.77]
	併用	188.80	11,916 ^{*1}		
ワルファリンカリウム (CYP2C9基質)					
S-ワルファリン	非併用	396.80	15,588	0.93 [0.86, 0.99]	0.44 [0.41, 0.48]
	併用	367.61	6,886		
7-水酸化-S-ワルファリン	非併用	39.76	4,103	0.83 [0.71, 0.99]	0.47 [0.35, 0.63]
	併用	33.20	1,936 ^{*1}		
R-ワルファリン	非併用	479.26	36,100	0.99 [0.93, 1.05]	0.55 [0.51, 0.58]
	併用	473.54	19,717		
オメプラゾール (CYP2C19基質)					
オメプラゾール	非併用	333.22	955.20 ^{*2}	0.38 [0.26, 0.54]	0.30 [0.24, 0.36]
	併用	125.84	281.80 ^{*3}		
5-水酸化オメプラゾール	非併用	144.44	534.53	0.64 [0.50, 0.83]	0.46 [0.39, 0.53]
	併用	92.60	243.77 ^{*4}		
ミダゾラム (CYP3A4基質)					
ミダゾラム	非併用	9.45	29.97 ^{*1}	0.23 [0.20, 0.27]	0.14 [0.12, 0.17]
	併用	2.18	4.23 ^{*2}		
1-水酸化ミダゾラム	非併用	3.22	9.19 ^{*5}	0.29 [0.24, 0.35]	0.24 [0.20, 0.28]
	併用	0.93	2.17 ^{*3}		

幾何平均値、n=14、*1 : n=12、*2 : n=13、*3 : n=10、*4 : n=11、*5 : n=8

(5) 肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.3-1 : CL-0009試験<2011年10月～2012年1月>)

軽度 (Child-Pugh A、6 例) 及び中等度 (Child-Pugh B、8 例) の肝機能障害を有する患者、並びにそれぞれの肝機能障害患者と年齢及び BMI を対応させた肝機能正常健康成人 (それぞれ 6 及び 8 例) を対象に、本薬 160mg を単回経口投与した際の本薬及び代謝物 (M1 及び M2) 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。本薬、M1 及び M2 の曝露量の変動は、自然対数変換した AUC 又は C_{max} の分散分析から推定される幾何平均値、幾何平均比及び 90%CI を用いて評価された。分散分析は、投与群 (併用群/非併用群) を固定効果、被験者を変量効果に含むモデルを用いて行われた。

肝機能正常者と比較して、軽度の肝機能障害患者における本薬、M2 及び本薬+M2 の AUC_{inf} はそれぞれ 5、18 及び 13%、C_{max} はそれぞれ 24、26 及び 23% 高値を示した。また、肝機能正常健康成人と比較して、中等度の肝機能障害患者における本薬、M2 及び本薬+M2 の AUC_{inf} はそれぞれ 29、7 及び 18% 高値を示した一方、C_{max} はそれぞれ 11、15 及び 11% 低値を示した。血漿中における本薬、M1 及び M2 の非結合同分率 (f_u) について、肝機能障害患者と肝機能正常健康成人との間で明確な差異は認められなかった。なお、中等度の肝機能障害患者において、本薬、M2 及び本薬+M2 の AUC は高値を示した一方、C_{max} が低値を示した明確な理由は不明であるが、個体間変動による偶発的なものである可能性が考えられる、と申請者は説明している。

以上の結果を踏まえ、肝機能障害患者に対する本薬の投与について、申請者は以下のよう

に説明している。肝機能正常健康成人と比較して、軽度又は中等度の肝機能障害患者において、本薬及び M2 の曝露量が高値を示す傾向が認められたものの、その上昇の程度は、CL-0111 試験において認められた本薬、M2 及び本薬+M2 の AUC 及び C_{max} の個体間変動 (変動係数として、それぞれ 7～35% 及び 7～33%) の範囲内であることを踏まえると、軽度又は中等度の肝機

能障害患者に対して本薬の用量調節を行う必要性は低いと考える。ただし、本薬の主な消失経路は肝代謝であると考えられることから、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh C）は臨床試験に組み入れられなかったことを踏まえ、当該患者に対しては慎重に本薬を投与する必要があると考える。

なお、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh C）における本薬のPKを検討することを目的とした海外臨床試験（9785-CL-0404 試験）が実施中であり、2014年5月以降に当該試験結果が得られる予定であり、結果が得られ次第、適切に情報提供を行う。

肝機能正常健康成人及び軽度の肝機能障害患者における本薬、M1及びM2のPKパラメータの比較

化合物		肝機能正常	軽度肝機能障害 (Child-Pugh A)	軽度肝機能障害/肝機能正常
				幾何平均比 [90%CI]
本薬	C _{max} (µg/mL)	3.55	4.38	1.24 [0.92, 1.66]
	AUC _{inf} (µg·h/mL)	238.34	250.07	1.05 [0.79, 1.39]
M1	C _{max} (µg/mL)	0.18	0.23	1.30 [0.85, 1.99]
	AUC _{last} (µg·h/mL)	67.20	76.37	1.14 [0.71, 1.81]
M2	C _{max} (µg/mL)	0.59	0.75	1.26 [0.92, 1.72]
	AUC _{inf} (µg·h/mL)	318.45	375.81	1.18 [0.90, 1.54]
本薬+M2	C _{max} (µg/mL)	3.59	4.41	1.23 [0.92, 1.66]
	AUC _{inf} (µg·h/mL)	556.41	629.48	1.13 [0.89, 1.43]

幾何平均値、n=6

肝機能正常健康成人及び中等度の肝機能障害患者における本薬、M1及びM2のPKパラメータの比較

化合物		肝機能正常	中等度肝機能障害 (Child-Pugh B)	中等度肝機能障害/肝機能正常
				幾何平均比 [90%CI]
本薬	C _{max} (µg/mL)	3.74	3.34	0.89 [0.69, 1.16]
	AUC _{inf} (µg·h/mL)	218.99	282.89	1.29 [1.01, 1.65]
M1	C _{max} (µg/mL)	0.25	0.16	0.63 [0.44, 0.91]
	AUC _{last} (µg·h/mL)	87.84	50.24	0.57 [0.38, 0.86]
M2	C _{max} (µg/mL)	0.61	0.52	0.85 [0.65, 1.11]
	AUC _{inf} (µg·h/mL)	294.86	316.21	1.07 [0.85, 1.35]
本薬+M2	C _{max} (µg/mL)	3.76	3.35	0.89 [0.69, 1.15]
	AUC _{inf} (µg·h/mL)	517.45	609.97	1.18 [0.96, 1.45]

幾何平均値、n=8

(6) 本薬のPKに及ぼす共変量の影響

1) S-3100-1-01 試験を基にした線形回帰分析

S-3100-1-01 試験から得られた PK データを基に、投与量で補正した定常状態における本薬の C_{max}、平均 C_{min} 及び AUC_τ（それぞれ、以下、「DN-C_{max}」、「DN-Ave-SS-C_{min}」及び「DN-AUC_τ」）と、体重及び年齢との関連が線形回帰分析を用いて検討された。その結果、本薬の DN-C_{max} 及び DN-Ave-SS-C_{min} に対する有意な共変量として体重が選択され、体重の増加に伴い DN-C_{max} 及び DN-Ave-SS-C_{min} は低下し、体重 120kg の患者における本薬の DN-Ave-SS-C_{min} は体重 60kg の患者と比較して約 20%低値であることが推定された。一方、DN-AUC_τ に対して体重は有意な影響を及ぼさなかったものの、DN-C_{max} 及び DN-Ave-SS-C_{min} と同様、体重の増加に伴い低下する傾向が認められた。

以上より、本薬の PK に体重が影響する可能性が示されたが、検討された体重範囲において、線形回帰式から得られた DN-Ave-SS-C_{min} の予測値に対して体重が及ぼす影響（約 20%）は、S-3100-1-01 試験における DN-Ave-SS-C_{min} の実測値の個体間変動（変動係数：23.7～29.3%）と比較して小さかったことから、体重は本薬の PK に対して臨床的に意義のある影響は及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

2) S-3100-1-01 試験を基にした母集団薬物動態（PPK）解析

S-3100-1-01 試験から得られた PK データ (140 例、2,071 測定点) に基づき、非線形混合効果モデル (NONMEM) を用いた PPK 解析が実施された。本薬の PK は、一次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。本解析では、本薬の一次吸収速度定数 (以下、「 k_a 」)、CL/F、コンパートメント間のみかけのクリアランス (以下、「Q/F」)、中央コンパートメントのみかけの分布容積 (以下、「 V_c/F 」) 及び末梢コンパートメントの分布容積 (以下、「 V_p/F 」) に対する共変量として、年齢、体重、身長、血清アルブミン、血清クレアチニン、CrCL、投与期間及び用量が検討された。本薬の CL/F、 V_c/F 及び V_p/F に対する有意な共変量として体重が選択された。本薬 160mg を 1 日 1 回反復経口投与した際の定常状態における C_{min} を推定した結果、体重 120kg の患者における C_{min} は、体重 60kg の患者と比較して約 22% 低値であることが推定され、当該結果は線形回帰分析の結果 (「1」 S-3100-1-01 試験を基にした線形回帰分析」の項参照) と同程度だった。また、本薬の CL/F に対して本薬の投与期間及び用量が影響を及ぼし、投与 4 週間において CL/F が変化すること、及び CL/F の変化の程度は本薬の用量に依存することが示唆された。

3) MDV3100-05 試験、S-3100-1-01 試験及び CRPC2 試験を基にした PPK 解析

MDV3100-05 試験、S-3100-1-01 試験及び CRPC2 試験から得られた PK データ (932 例、6,672 測定点) に基づき、NONMEM を用いた PPK 解析が実施された。本薬の PK は、一次吸収過程及び吸収遅延時間 (以下、「 t_{lag} 」) を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。なお、食後投与の場合には、空腹時投与と異なる k_a が用いられた。

本解析では、 k_a 、CL/F、Q/F、 V_c/F 及び V_p/F に対する共変量として、年齢、体重、血清アルブミン、血清クレアチニン、CrCL、本薬の用量、食事の有無及び患者背景 (健康成人又は前立腺癌患者) が検討された。その結果、本薬の CL/F に対する有意な共変量として体重、年齢及びクレアチニンが、 V_c/F に対する有意な共変量として体重及び年齢が、Q/F 及び V_p/F に対する有意な共変量として体重がそれぞれ選択された。本解析結果について、申請者は以下のように説明している。

- 標準的な患者 (体重、年齢及びクレアチニンがそれぞれ 70kg、69 歳及び 0.90mg/dL) における本薬の k_a 、CL/F、Q/F、 V_c/F 及び V_p/F の母集団平均値 [95%CI] はそれぞれ $0.872h^{-1}$ [$0.602h^{-1}$, $1.26h^{-1}$]、 $0.507L/h$ [$0.496L/h$, $0.518L/h$]、 $9.12L/h$ [$7.46L/h$, $11.1L/h$]、 $38.5L$ [$34.5L$, $42.9L$] 及び $41.7L$ [$38.1L$, $45.6L$] と推定された。
- 食後投与時における本薬の k_a は $0.705h^{-1}$ と推定され、食事摂取により吸収速度が低下する一方、吸収量及び t_{lag} は食事の影響を受けないことが示唆された。
- CL/F に及ぼす体重、年齢及びクレアチニンの影響の程度はいずれも、推定された CL/F の個体間変動 (変動係数: 20.2%) と同程度であり、当該因子は CL/F に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた。
- 本薬の CL/F の推定値を腎機能障害の程度 (正常: CrCL 90mL/min 以上、軽度: 同 60mL/min 以上 90mL/min 未満、中等度: 同 30mL/min 以上 60mL/min 未満) により分類した結果、腎機能正常 (512 例)、軽度障害 (332 例) 及び中等度障害 (88 例) の患者における CL/F はそれぞれ 0.550、0.524 及び 0.501L/h であり、腎機能正常者と、軽度及び中等度腎機能低下者との間で本薬の CL/F に明確な差異は認められなかった。なお、重度の腎機能障害者 (CrCL 15mL/min 以上 30mL/min 未満) は 1 例のみであったことから、当該検討に重度の腎機能障害者は含めなかった。

(7) 腎機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

申請者は、腎機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

現在までに、腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、また、実施された臨床試験において本薬を投与された重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者はそれぞれ 2 (ともに CRPC2 試験) 及び 0 例であり、当該患者に対して本薬を投与した際の情報は

限られている。

しかしながら、PPK 解析の結果、腎機能正常者と、軽度及び中等度の腎機能障害者との間で本薬の CL/F に明確な差異は認められなかったこと（「(6) 3) MDV3100-05 試験、S-3100-1-01 試験及び CRPC2 試験を基にした PPK 解析」の項参照）から、当該患者に対する本薬の用量調節の必要性は低いと考える。また、本薬及び M2 の主要な排泄経路は腎排泄ではないこと（「(i) <提出された資料の概略> (2) 海外第 I 相試験」の項参照）、並びに CRPC2 試験において、重度の腎機能障害患者に本薬を投与した際に有害事象の発現率が高くなる傾向は認められていないことを考慮すると、重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者に対しても用量調節の必要性は低いと考える。

(8) 曝露量と有効性及び安全性の関連

CRPC2 試験結果に基づき、本薬、M2 及び本薬+M2 の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、当該検討では、本薬の曝露量の指標として、投与 28 日以降に測定された平均血漿中トラフ濃度（以下、「 AvC_{min} 」）、M2 及び本薬+M2 の曝露量の指標として、投与 58 日以降に測定された AvC_{min} を用いた。本薬群は本薬、M2 及び本薬+M2 の AvC_{min} の四分位点で 4 群に分割することにより検討された。

1) 曝露量と有効性との関連

Kaplan-Meier法を用いて全生存期間（以下、「OS」）を曝露量群ごとに推定し、層別ログランク検定（層別因子：ベースライン時の ECOG Performance status（以下、「PS」）、及び Brief Pain Inventory-Short Form スコアの平均値）により本薬群の曝露量群間で OS が比較された。その結果、本薬、M2 及び本薬+M2 のいずれについても、曝露量群間で OS に関して統計学的に有意な差は認められなかった。また、 AvC_{min} を連続変数の共変量とした Cox 回帰分析を行った結果、本薬、M2 及び本薬+M2 のいずれについても、 AvC_{min} の上昇に伴い OS が統計学的に有意に延長することが示されたが、Cox 比例ハザードモデルにより曝露量群間で OS を比較した結果、本薬、M2 及び本薬+M2 のいずれについても、統計学的に有意な差は認められなかった。

以上より、現時点において、本薬、M2 及び本薬+M2 の曝露量と OS の延長との関連は明確ではないものの、本薬 160mg 投与時に認められる曝露量の範囲内であれば、本薬の有効性は期待できると考える、と申請者は説明している。

2) 曝露量と安全性との関連

CRPC2 試験で認められた有害事象の発現率を曝露量群ごとに算出し、Mantel-Haenszel 検定により曝露量と有害事象の発現率との関連が検討された。その結果、本薬については、曝露量の上昇に伴い、不安、浮動性めまい、転倒、頭痛、ほてり、高血圧、筋骨格痛、錯感覚、頻尿及びそう痒症の発現率は統計学的に有意に増加し、貧血、尿閉及び嘔吐の発現率は有意に減少した。M2 については、曝露量の上昇に伴い、気管支炎、そう痒症、皮膚乾燥、消化不良、頭痛、ほてり及び高血圧の発現率は有意に増加し、貧血及び便秘の発現率は有意に減少した。本薬+M2 については、曝露量の上昇に伴い、不安、浮動性めまい、消化不良、頭痛、ほてり、高血圧、頻尿及びそう痒症の発現率が有意に増加し、貧血、便秘及び嘔吐の発現率が有意に減少した。

また、CRPC2 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値を示した有害事象（疲労、ほてり、高血圧、頭痛及び下痢）について、曝露量と発現率との関連をロジスティック回帰分析により検討した結果、高血圧の発現率は、本薬、M2 及び本薬+M2 の曝露量の上昇に伴い統計学的に有意に増加すること、並びに頭痛、ほてり及び疲労の発現率は、それぞれ本薬、M2 及び本薬+M2 の曝露量の上昇に伴い統計学的に有意に増加することが示された。

以上の検討において、本薬、M2 又は本薬+M2 の曝露量と発現率との間に関連が示唆さ

れた有害事象（高血圧、頭痛、ほてり、疲労等）が認められたものの、当該有害事象の多くは本薬、M2 又は本薬+M2 の曝露量によらず発現率が低かったこと、及びその他の有害事象については本薬、M2 又は本薬+M2 の曝露量と発現率との間に明確な関連は認められなかったことを踏まえると、本薬及び M2 の曝露量が有害事象の発現に及ぼす影響は限定的であると考えられる、と申請者は説明している。

(9) 本薬が QT 間隔に及ぼす影響

国内第 I / II 相試験（CL-0111 試験）及び CRPC2 試験の結果（827 例、4,572 測定点）に基づき、前立腺癌患者における本薬、M2 及び本薬+M2 の曝露量と $\Delta QTcF$ の関連、並びに当該結果における民族差が検討された。応答変数として $\Delta QTcF$ 、薬物曝露量の変数として本薬、M2 及び本薬+M2 の血漿中濃度を設定した線形混合効果モデルがそれぞれ構築された。薬物濃度に対する $\Delta QTcF$ の傾き及び切片に関して、本薬については日本人患者と外国人患者との間で有意な差は認められなかったが、M2 及び本薬+M2 については日本人患者と外国人患者との間で有意な差が認められた。一方、本薬、M2 及び本薬+M2 の C_{min} において、最終モデルに基づき推定された $\Delta QTcF$ は下表のとおりであり、日本人及び外国人ともに $\Delta QTcF$ の 95%CI の上限は 10msec を下回った。また、日本人について、本薬、M2 及び本薬+M2 の C_{max} における $\Delta QTcF$ [95%CI の上限] は、それぞれ 4.46msec [5.32msec]、3.91msec [6.72msec] 及び 3.71msec [6.40msec] であることが推定され、いずれも $\Delta QTcF$ の 95%CI の上限は 10msec を下回った。

以上より、日本人患者及び外国人患者ともに、申請用法・用量で本薬を投与した際に、臨床的に問題となる QT 延長が生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

線形混合効果モデルを用いた $\Delta QTcF$ 推定値

薬物曝露量の変数	$\Delta QTcF$ 推定値 (msec)	
	日本人	外国人
本薬	3.61 [4.36]	3.01 [3.71]
M2	3.86 [6.65]	3.38 [4.15]
本薬+M2	3.24 [5.84]	3.35 [4.10]

点推定値 [95%CI の上限]

<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、本薬の PK における民族差について、以下のように説明している。

国内第 I / II 相試験（CL-0111 試験）、海外第 I 相試験（S-3100-1-01 試験）及び海外第 III 相試験（CRPC2 試験）から得られた PK データを基に、本薬の PK における民族差を検討した。

CL-0111 試験の第 I 相部分（本薬 80、160 及び 240mg 単回経口投与）及び S-3100-1-01 試験（本薬 60、150 及び 240mg を単回経口投与）から得られた本薬の曝露量を比較した。なお、試験間で本薬の用量が異なることから、曝露量の比較には、用量補正した C_{max} 、 AUC_{120h} 及び AUC_{inf} を用いた。その結果、いずれの PK パラメータについても、日本人と外国人との間で個別値の分布範囲は概ね同様であった。

また、CL-0111 試験の第 II 相部分、及び CRPC2 試験において、本薬 160mg を反復経口投与した際の本薬、M2 及び本薬+M2 の平均血漿中トラフ濃度は下表のとおりであり、いずれについても、外国人と比較して、日本人で約 10~13%高値を示す傾向が認められた。

本薬160mg反復投与時における本薬、M2及び本薬+M2の平均血漿中トラフ濃度の比較

	日本人 (CL-0111 試験)	外国人 (CRPC2 試験)	幾何平均比*1 [90%CI]
本薬	12.55 (18.4) *2	11.09 (23.6) *3	1.131 [1.033, 1.239]
M2	13.56 (18.6) *4	12.33 (27.8) *5	1.100 [1.004, 1.206]
本薬+M2	25.92 (16.0) *4	23.62 (20.5) *5	1.097 [1.013, 1.188]

幾何平均値 (変動係数%)、*1 : CRPC2 試験に対する CL-0111 試験における平均血漿中トラフ濃度の比、*2 : n=36、*3 : n=775、*4 : n=29、*5 : n=731

当該曝露量の差異が認められた要因の検討を目的として、定常状態における本薬、M2 及び本薬+M2 の血漿中トラフ濃度について、線形混合効果モデルを構築し、共変量 (体重、年齢、ECOG PS スコア及び民族) の影響を検討した結果、本薬、M2 及び本薬+M2 の血漿中トラフ濃度に対する有意な共変量として体重が選択され、体重の増加に伴い、本薬、M2 及び本薬+M2 の血漿中トラフ濃度は低値を示すことが示唆された。CL-0111 試験の第II相部分に組み入れられた日本人患者の体重 (平均値 : 66.88kg) は、CRPC2 試験に組み入れられた外国人患者の体重 (平均値 : 84.26kg) と比較して低値であったことを踏まえると、日本人と外国人との間で認められた本薬、M2 及び本薬+M2 の血漿中トラフ濃度のわずかな差異は、体重差に起因する可能性が考えられた。

以上より、CL-0111 試験の第II相部分及び CRPC2 試験において、本薬、M2 及び本薬+M2 の血漿中トラフ濃度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。しかしながら、当該差異が認められた要因は主に体重に起因にすると考えられること、及び本薬、M2 及び本薬+M2 の血漿中トラフ濃度の個体間変動及び残差変動はそれぞれ 24~27%及び 18~19%であったことを踏まえると、日本人と外国人との間で認められた本薬、M2 及び本薬+M2 の曝露量における差異の臨床的な意義は小さいと考える。

機構は、以下のように考える。

国内外で同一の用法・用量で本薬を投与した際の PK データは限られていること、及び申請用法・用量 (本薬 160mg を 1 日 1 回反復投与) で本薬を投与した際の PK の比較は血漿中トラフ濃度のみであることから、本薬の PK の民族差に関する厳密な評価には限界があると考えられるものの、提出された資料から、日本人と外国人との間で本薬の PK が明らかに異なる傾向は認められていないと考える。

(2) 薬物動態学的相互作用について

申請者は、強力な CYP2C8 阻害剤 (ゲムフィブロジル等) を併用することは避ける必要があるものの、やむを得ず強力な CYP2C8 阻害剤を併用する場合には、本薬の用量を 80mg に減量する必要がある旨を説明している。

機構は、CYP2C8 阻害剤併用投与時における本薬の用量調節方法の臨床薬理学的根拠について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CL-0006 試験において、本薬 160mg と強力な CYP2C8 阻害剤であるゲムフィブロジルを併用投与した際の本薬+M2 の AUC_{inf} は本薬単独投与時と比較して約 2 倍に上昇した (「<提出された資料の概略> (4) 1) ゲムフィブロジル又はイトラコナゾールとの薬物相互作用試験」の項参照)。したがって、強力な CYP2C8 阻害剤と併用投与した際の本薬+M2 の AUC_{inf} が、本薬の有効性及び安全性が示された用法・用量である 160mg 単独投与時と同程度になると推測される本薬の用量として 80mg を設定した。

機構は、以下のように考える。

CYP2C8 阻害剤との併用投与時に本薬の開始用量を変更した場合の本薬の PK、有効性及び安全性は検討されていないこと、並びに本薬+M2 の曝露量と有効性及び安全性との関係は明確となっていないと考えること (「<提出された資料の概略> (8) 曝露量と有効性及

び安全性の関係」の項参照) から、申請者の説明する用量調節方法を推奨する臨床薬理学的な根拠は十分には得られていないと考える。また、現時点において、強力な CYP2C8 阻害剤を併用投与した際の本薬の適切な減量幅は不明であると考え。したがって、強力な CYP2C8 阻害剤と本薬を併用投与することは避け、代替の治療薬への変更を考慮することが望ましいと考える。

なお、やむを得ず強力な CYP2C8 阻害剤と本薬を併用投与する際には、CL-0006 試験の結果を踏まえると、強力な CYP2C8 阻害剤と併用投与した場合には本薬の曝露量が上昇すると考えられるため、本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象等の発現に注意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 / II 相試験 1 試験、並びに海外で実施された第 I 相試験 6 試験、第 II 相試験 1 試験及び第 III 相試験 1 試験の計 9 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	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	CL-0111	I / II	① 第 I 相部分: CRPC 患者 ② 第 II 相部分: DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者	47 ① 9 ② 38	① 本薬80、160又は240mgを単回経口投与し、7日後から本薬80又は160mgを1日1回経口投与 ② 本薬160mgを1日1回経口投与	有効性 安全性 PK
		MDV3100-05	I	健康成人	60	空腹時又は食後に本薬160mg () 軟カプセル剤) を単回経口投与	PK 安全性
		CL-0001	I	健康成人	6	本薬160mgを単回経口投与	PK 安全性
	海外	CL-0006	I	健康成人	41	<ul style="list-style-type: none"> 本薬160mgを単回経口投与 ゲムフィブロジル600mgを1日2回、21日間経口投与、4日目に本薬160mgを単回経口投与 イトラコナゾール200mgを1日1回、21日間経口投与、4日目に本薬160mgを単回経口投与 	PK 安全性
		CL-0009	I	軽度、中等度肝障害患者及び健康成人	33	本薬160mgを単回経口投与	PK 安全性
		CL-0007	I	CRPC 患者	14	Day 1及びDay 55にピオグリタゾン30mgを単回経口投与 (Day 1はプラセボ併用)、Day 5及びDay 62にワルファリン10mg、オメプラゾール20mg及びミダゾラム2mgを単回経口投与 (Day 5はプラセボ併用)、並びにDay 13~97 (±3日) に本薬160mgを1日1回経口投与	PK 安全性
		S-3100-1-01	I	CRPC 患者	140 ① 115 ② 25	① 本薬30、60、150、240又は360mgを1日1回経口投与 ② 本薬240又は300mgを1日2回経口投与	有効性 安全性 PK
		CRPC-MDA-1	II	骨転移を有する CRPC 患者	60	本薬160mgを1日1回経口投与	安全性
		CRPC2	III	DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者	1,199 ① 800 ② 399	① 本薬群: 本薬160mgを1日1回経口投与 ② プラセボ群: プラセボを1日1回経口投与	有効性 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

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、また、PK 等に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学的試験成績及び関連する分析方法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 臨床薬理試験

健康成人、軽度又は中等度肝機能障害患者、及び CRPC 患者を対象とした以下の臨床薬理試験 5 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）、当該試験においてデータカットオフ日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 : MDV3100-05 試験<■■■年■月～■月>)
- 2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1-1 : CL-0001 試験<2011年4月～7月>)
- 3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4-1 : CL-0006 試験<2011年8月～12月>)
- 4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3-1 : CL-0009 試験<2011年10月～2012年1月>)
- 5) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4-2 : CL-0007 試験<2011年7月～2012年2月>)

(2) 国内臨床試験

国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2.3 : CL-0111 試験<2010年11月～実施中 [データカットオフ日 : 2012年7月12日] >)

第 I 相部分では CRPC 患者、第 II 相部分では 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（目標患者数：第 I 相部分：80mg 群、160mg 群、240mg 群各 3 例の合計 9 例、第 II 相部分：37 例）を対象に、本薬の有効性、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、国内 27 施設で実施された。

用法・用量は、第 I 相部分の 80mg 群では、本薬 80mg を単回投与後に、本薬 80 又は 160mg を 1 日 1 回経口投与、160mg 群では、本薬 160mg を単回投与後に、本薬 160mg を 1 日 1 回経口投与、240mg 群では、本薬 240mg を単回投与後に、本薬 160mg を 1 日 1 回投与することとされ、中止基準に該当するまで投与することとされた。第 II 相部分では、本薬 160mg を 1 日 1 回経口投与することとされ、中止基準に該当するまで継続投与することとされた。

第 I 相部分では、登録された 9 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、第 II 相部分では、登録された 38 例全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、主要評価項目として設定された Day 85（本薬投与開始から 85 日目、以下、同様）までの画像診断上の最良総合効果における奏効率*は下表のとおりであった。なお、治験責任医師評価において完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が確定された患者のみ、RECIST 判定委員会による画像評価が行われ、当該評価に基づく奏効（CR+PR）率（RECIST 判定委員会及び治験責任医師評価）が主解析として位置付けられた。

*：本試験において事前に設定された閾値奏効率は 5%とされていた。

最良総合判定及び奏効率 (RECIST Ver.1.1、FAS、38 例)

	例数 (%)	
	RECIST 判定委員会及び 治験責任医師評価*	治験責任医師評価
最良総合判定		
完全奏効 (CR)	0	1 (2.6)
部分奏効 (PR)	2 (5.3)	2 (5.3)
安定 (SD)	16 (42.1)	16 (42.1)
進行 (PD)	16 (42.1)	15 (39.5)
評価不能	4 (10.5)	4 (10.5)
奏効 (CR+PR)	2	3
(奏効率 [90%CI] (%))	(5.3 [0.9, 15.7])	(7.9 [2.2, 19.2])

*: RECIST 判定委員会及び治験責任医師の両方の評価がある場合、RECIST 判定委員会の評価を採用した。

安全性について、データカットオフ日までに死亡例は認められなかった。

(3) 海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2.1 : S-3100-1-01 試験<2007 年 7 月～実施中 [データカットオフ日 : ■■■ 年 ■ 月 ■ 日] >)

CRPC 患者 (目標患者数 : 62 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 5 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 30、60、150、240 若しくは 360mg を 1 日 1 回、又は本薬 240 若しくは 300mg を 1 日 2 回経口投与することとされ、用量制限毒性 (以下、「DLT」) 又は本薬の投与中止が必要な病勢進行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 140 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

本薬の最大耐用量 (以下、「MTD」) は、DLT がいずれも 360mg/日以上用量で認められたこと、及び本薬の減量に至った疲労が 240mg/日以上用量で用量依存的に発現したことから、240mg/日と決定された。

安全性について、データカットオフ日までに死亡例は認められなかった。

2) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2.2 : CRPC-MDA-1 試験<2010 年 2 月～実施中 [データカットオフ日 : 2011 年 8 月 26 日] >)

骨転移を有する CRPC 患者 (目標患者数 : 60 例) を対象に、本薬の安全性等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。

用法・用量は、本薬 160mg を 1 日 1 回経口投与し、許容できない毒性又は病勢進行が認められるまで投与することとされた。

安全性について、データカットオフ日までに死亡例は認められなかった。

3) 海外第 III 相試験 (5.3.5.1.1 : CRPC2 試験<2009 年 9 月～実施中 [データカットオフ : 2011 年 9 月 25 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 (目標患者数 : 1,170 例) を対象に、本薬投与 (本薬群) とプラセボ投与 (プラセボ群) の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験 (本薬群とプラセボ群に 2 : 1 の割合で割り付けられた) が、海外 15 カ国 156 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 160mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することとされ、許容できない毒性の発現、病勢進行による新たな抗悪性腫瘍剤の全身投与の開始、死亡又は患者の同意撤回まで投与することとされた。

本試験に登録された 1,199 例全例 (本薬群 800 例、プラセボ群 399 例) が intent-to-treat (以

下、「ITT」) 集団として、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。

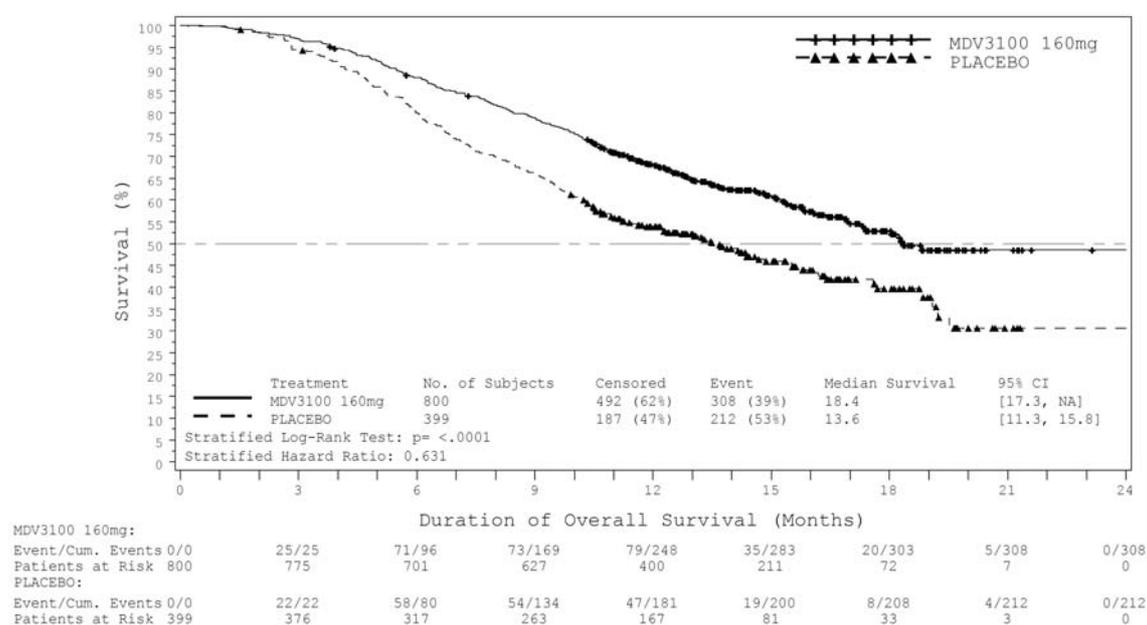
本試験の主要評価項目とされた OS に関して、本試験と同様の対象患者で実施中であった他剤の国際共同第Ⅲ相試験における中間解析の結果より、本試験が過剰な検出力を保持している可能性が示唆されたため、治験実施計画書改訂 3 (2011 年 4 月 19 日) において、最終解析の OS の目標ハザード比は 0.80 から 0.76 に、必要イベント数は 786 件から 650 件に変更された。また、約 520 件のイベントが発生した時点において、独立統計専門家及び独立データモニタリング委員会により中間解析を実施すること、中間解析及び最終解析における有意水準の設定にあたって Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、OS の中間解析結果及びその Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ下表及び下図のとおりであり、OS について、本薬のプラセボに対する優越性が検証された。

OS の中間解析結果 (ITT 集団、2011 年 9 月 25 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	800	399
死亡数 (%)	308 (38.5)	212 (53.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	18.4 [17.3, 未到達]	13.6 [11.3, 15.8]
ハザード比 [95%CI] *1	0.631 [0.529, 0.752]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

*1: 層別因子 (「ECOG PS (0~1, 2)」及び「Brief Pain Inventory-Short Form の質問 3 (この 24 時間 にあなたが感じた最も強い痛みはどのくらいでしたか) に関する無作為化前 7 日間の平均スコア (4 点未満、4 点以上) 」) により層別した Cox 比例ハザードモデルに基づく、*2: 層別 log-rank 検定 (上記の層別因子で層別)、有意水準両側 0.0244



OS の中間解析における Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2011 年 9 月 25 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 日後又は新たな抗悪性腫瘍剤の全身投与の開始まで) の死亡に至った有害事象は、本薬群 23/800 例 (2.9%)、プラセボ群で 14/399 例 (3.5%) に認められた。死因は、本薬群では全身健康状態低下 6 例 (0.8%)、肺炎及び敗血症各 2 例 (0.3%)、原因不明の死亡、大腸菌性敗血症、感染、尿路性敗血症、急性白血病、急性単球性白血病、髄膜転移、急性心筋梗塞、心不全、脳出血、脳血管発作、

肺塞栓症、肺水腫、後腹膜出血、硬膜下血腫及び腎不全各 1 例 (0.1%) であり、プラセボ群では全身健康状態低下 5 例 (1.3%)、肝性脳症 2 例 (0.5%)、安楽死、肺炎、中枢神経系転移、心原性ショック、心筋梗塞、虚血性脳卒中及び肺塞栓症各 1 例 (0.3%) であった。このうち、本薬群の肺炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

<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、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 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験 (CRPC2 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、CRPC2 試験と同一の用法・用量で日本人 CRPC 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (CL-0111 試験) の第Ⅱ相部分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、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、試験計画時点において、CRPC2 試験の対象とされた患者集団に対して薬事承認された薬剤はなかったことから、対照としてプラセボ群を設定した旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の評価項目及び有効性評価結果について

CRPC2 試験において、本薬群のプラセボ群に対する OS の優越性が検証された (「<提出された資料の概略><評価資料> (3) 3) 海外第Ⅲ相試験」の項参照)。なお、中間解析のデータカットオフ日 (2011 年 9 月 25 日) からデータベースロック日までに 56 件の死亡 (イベント) が認められており、当該イベントを含めた OS の追加の解析結果は下表のとおりであった。

OS の追加の解析結果 (ITT 集団、2011 年 12 月 16 日データベースロック)		
	本薬群	プラセボ群
例数	800	399
死亡数 (%)	344 (43.0)	232 (58.1)
中央値 (カ月)	17.8 [16.7, 18.8]	13.3 [11.2, 14.2]
ハザード比 [95%CI] *	0.618 [0.523, 0.730]	

* : 層別因子 (「ECOG PS (0~1, 2)」及び「Brief Pain Inventory-Short Form の質問 3 (この 24 時間にあなたが感じた最も強い痛みはどのくらいでしたか) に関する無作為化前 7 日間の平均スコア (4 点未満、4 点以上) 」) により層別した Cox 比例ハザードモデルに基づく

機構は、以下のように考える。

有効性の評価項目について、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 CRPC2 試験における主要評価項目として、当該患者における真のエンドポイントである OS が設定されたことは適切であったと考える。

また、有効性の評価結果について、CRPC2 試験において、プラセボ群と比較して本薬群の OS の優越性が検証されたことから (「<提出された資料の概略><評価資料> (3) 3) 海外第Ⅲ相試験」の項参照)、当該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。

3) 日本人患者における有効性について

CL-0111 試験において、Day 85 までの画像診断上の最良総合効果（治験責任医師評価）における奏効（CR+PR）率 [95%CI] は、7.9% [1.7%, 21.4%] (3/38 例) であった。なお、CL-0111 試験と同様の評価基準によって判定した際の CRPC2 試験の最良総合効果（治験責任医師評価）における奏効率 [95%CI] は、本薬群で 12.8% [9.8%, 16.2%] (57/446 例)、プラセボ群で 0.5% [0%, 2.6%] (1/208 例) であった。

また、CL-0111 試験において、本薬投与後に過半数の患者で前立腺特異抗原（以下、「PSA」）値が低下し、PSA 奏効率 [95%CI]（PSA 値がベースラインから 50%以上低下した患者の割合）は 28.9% [15.4%, 45.9%] (11/38 例) であった。

機構は、以下のように考える。

CL-0111 試験において本薬の一定の薬効（腫瘍縮小及び PSA 奏効）は認められていることを考慮すると、化学療法歴を有する日本人 CRPC 患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

なお、化学療法歴のない CRPC 患者を対象として、本薬投与とプラセボ投与の有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験（CL-0231 試験）が本邦を含む国際共同試験として現在実施中であり、日本人 CRPC 患者における本薬の有効性に関する情報については、今後も得られるものと考ええる。

(3) 安全性について（有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下の検討を行った結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、痙攣、高血圧及び心電図 QT 延長であり、本薬の使用にあたっては、当該事象の発現に注意すべきと考える。

しかしながら、機構は、本薬の使用にあたって、がん薬物療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

1) 安全性プロファイル及びその国内外差について

CRPC2 試験及び CL-0111 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（CRPC2 試験）	
	例数 (%)	
	本薬群 800 例	プラセボ群 399 例
全有害事象	785 (98.1)	390 (97.7)
Grade 3 以上の有害事象	362 (45.3)	212 (53.1)
死亡に至った有害事象	23 (2.9)	14 (3.5)
重篤な有害事象	268 (33.5)	154 (38.6)
投与中止に至った有害事象	128 (16.0)	73 (18.3)
減量に至った有害事象	17 (2.1)	11 (2.8)
投与中断に至った有害事象	102 (12.8)	61 (15.3)

安全性の概要 (CL-0111 試験)

	例数 (%)
	47 例
全有害事象	45 (95.7)
Grade 3 以上の有害事象	30 (63.8)
死亡に至った有害事象	0
重篤な有害事象	15 (31.9)
投与中止に至った有害事象	8 (17.0)
減量に至った有害事象	0
投与中断に至った有害事象	6 (12.8)

申請者は、CRPC2 試験において認められた本薬群及びプラセボ群の安全性情報を基に、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。

CRPC2 試験においてプラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった有害事象 (下表) のうち、本薬の未変化体及び活性代謝物 M2 の曝露量の増加に伴って発現率が増加している事象を両群の投与期間の違いについて調整して検討した結果、本薬の薬理作用に関連する可能性がある事象を検討した結果等から、本薬投与時に認められる特徴的な有害事象は、痙攣、疲労、頭痛、ほてり、高血圧、不安、幻覚、認知障害/記憶障害、そう痒症、皮膚乾燥及び転倒と判断した。

プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった有害事象 (CRPC2 試験)

事象名 (MedDRAver.14.1)	例数 (%)			
	本薬群 800 例		プラセボ群 399 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	785 (98.1)	362 (45.3)	390 (97.7)	212 (53.1)
下痢	171 (21.4)	9 (1.1)	70 (17.5)	1 (0.3)
筋骨格痛	116 (14.5)	9 (1.1)	46 (11.5)	1 (0.3)
筋力低下	74 (9.3)	12 (1.5)	27 (6.8)	7 (1.8)
筋骨格硬直	20 (2.5)	2 (0.3)	1 (0.3)	0
疲労	269 (33.6)	50 (6.3)	116 (29.1)	29 (7.3)
末梢性浮腫	122 (15.3)	8 (1.0)	53 (13.3)	3 (0.8)
頭痛	93 (11.6)	6 (0.8)	22 (5.5)	0
錯感覚	52 (6.5)	0	18 (4.5)	0
感覚鈍麻	31 (3.9)	2 (0.3)	7 (1.8)	0
ほてり	162 (20.3)	0	41 (10.3)	0
高血圧	49 (6.1)	16 (2.0)	11 (2.8)	5 (1.3)
不眠症	70 (8.8)	0	24 (6.0)	2 (0.5)
不安	51 (6.4)	2 (0.3)	16 (4.0)	0
血尿	52 (6.5)	12 (1.5)	18 (4.5)	4 (1.0)
頻尿	37 (4.6)	0	10 (2.5)	0
そう痒症	29 (3.6)	0	5 (1.3)	0
皮膚乾燥	28 (3.5)	0	5 (1.3)	0
転倒	32 (4.0)	2 (0.3)	5 (1.3)	0

機構は、本薬の安全性の国内外差について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CRPC2 試験の本薬群と CL-0111 試験との間で発現率に 5%以上の差異が認められた有害事象 (全 Grade 及び Grade 3 以上) は下表のとおりであった。このうち、発現率に 10%以上の差異が認められた有害事象は 15 事象であり、高血圧、体重減少、心電図 QT 延長及び癌疼痛の 4 事象は CL-0111 試験で発現率が高く、下痢、悪心、骨痛、筋骨格痛、関節痛、四肢痛、背部痛、末梢性浮腫、無力症、疲労及びほてりの 11 事象は CRPC2 試験の本薬群で

発現率が高かった。なお、体重減少に関しては、CL-0111 試験では体重を治験期間中の観察項目として定期的に測定したのに対し、CRPC2 試験では定期的な観察項目として測定しなかったことが発現率の差異に影響した可能性が考えられた。

以上より、いくつかの有害事象の発現率に CRPC2 試験の本薬群と CL-0111 試験との間で差異が認められたものの、全体的な有害事象の発現状況は両試験でよく類似しており、本薬の安全性プロファイルに明らかな国内外差はないと考えられた。

発現率に 5%以上の国内外差が認められた有害事象

事象名 (MedDRA ver.14.1)	例数 (%)			
	CRPC2 試験 本薬群 800 例		CL-0111 試験 47 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	785 (98.1)	362 (45.3)	45 (95.7)	30 (63.8)
腹痛	41 (5.1)	4 (0.5)	0	0
嘔吐	130 (16.3)	9 (1.1)	3 (6.4)	1 (2.1)
下痢	171 (21.4)	9 (1.1)	4 (8.5)	0
悪心	265 (33.1)	12 (1.5)	9 (19.1)	1 (2.1)
筋力低下	74 (9.3)	12 (1.5)	2 (4.3)	0
筋骨格系胸痛	62 (7.8)	3 (0.4)	0	0
骨痛	101 (12.6)	18 (2.3)	1 (2.1)	0
筋骨格痛	116 (14.5)	9 (1.1)	1 (2.1)	0
関節痛	152 (19.0)	20 (2.5)	3 (6.4)	0
四肢痛	119 (14.9)	14 (1.8)	1 (2.1)	0
背部痛	197 (24.6)	40 (5.0)	1 (2.1)	0
倦怠感	11 (1.4)	0	4 (8.5)	0
歩行障害	9 (1.1)	1 (0.1)	3 (6.4)	1 (2.1)
末梢性浮腫	122 (15.3)	8 (1.0)	2 (4.3)	0
無力症	140 (17.5)	20 (2.5)	0	0
疲労	269 (33.6)	50 (6.3)	6 (12.8)	0
傾眠	22 (2.8)	2 (0.3)	5 (10.6)	0
錯感覚	52 (6.5)	0	0	0
頭痛	93 (11.6)	6 (0.8)	2 (4.3)	0
鼻咽頭炎	39 (4.9)	0	6 (12.8)	0
尿路感染	63 (7.9)	10 (1.3)	1 (2.1)	0
高血圧	49 (6.1)	16 (2.0)	9 (19.1)	8 (17.0)
ほてり	162 (20.3)	0	2 (4.3)	0
咳嗽	47 (5.9)	0	0	0
呼吸困難	79 (9.9)	5 (0.6)	0	0
不安	51 (6.4)	2 (0.3)	0	0
尿閉	16 (2.0)	3 (0.4)	4 (8.5)	0
水腎症	4 (0.5)	1 (0.1)	3 (6.4)	0
発疹	23 (2.9)	1 (0.1)	5 (10.6)	0
体重減少	94 (11.8)	6 (0.8)	17 (36.2)	3 (6.4)
心電図 QT 延長	2 (0.3)	0	6 (12.8)	1 (2.1)
貧血	115 (14.4)	62 (7.8)	4 (8.5)	3 (6.4)
癌疼痛	15 (1.9)	10 (1.3)	9 (19.1)	4 (8.5)
腫瘍疼痛	3 (0.4)	0	4 (8.5)	2 (4.3)

機構は、以下のように考える。

CRPC2 試験における全有害事象、Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率について、いずれもプラセボ群と比較して本薬群で高くなる傾向は認められず、本薬投与は忍容可能と判断した。

ただし、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 CL-0111 試験において CRPC2 試験の本薬群よりも発現率が高かった上記の各事象については注意が必要と考えることから、当該事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、日本人患者に対する本薬の使用患者数は限られており、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と考えることから、製造販売後において、日本人患者における本薬の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）。

以下の項では、CRPC2 試験においてプラセボ群と比較して本薬群で発現率の高い有害事象、CL-0111 試験において CRPC2 試験の本薬群と比較して発現率の高い有害事象、重篤な有害事象等に着目して、各事象の検討を行った。なお、CRPC2 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肺炎による死亡が 1 例認められたが、当該患者の経過を確認した結果、非感染性の薬剤性肺炎で典型的な経過は認められなかった。

2) 痙攣

申請者は、本薬投与による痙攣について、以下のように説明している。

S-3100-1-01 試験では、3 例に Grade 3 以上の痙攣発作が発現し、本薬の DLT と判定された。また、非臨床試験の結果からも痙攣発作は本薬投与時に懸念される毒性として重要であることが示唆された（「3. (i) <提出された資料の概略> (3) 1) 中枢神経系に対する作用」の項参照）。痙攣発作を痙攣、部分発作及びてんかん重積状態の事象名でグループ化した結果、CRPC2 試験では、痙攣発作の発現率は本薬群 0.6% (5/800 例) であり、いずれも Grade 3 以上の有害事象であった。プラセボ群では痙攣発作は認められなかった。なお、CL-0111 試験では、痙攣発作は認められなかった。さらに、MedDRA の基本語で失神、失神寸前の状態、意識消失、意識レベルの低下、脳症又は一過性脳虚血発作が発現した患者を対象として評価した結果、CRPC2 試験では、26 例（本薬群 18/800 例、プラセボ群 8/399 例）に認められ、このうち、本薬群の 1 例（MedDRA 基本語：失神）に痙攣発作を示唆する複数の特徴が認められた。CL-0111 試験では、MedDRA 基本語の失神、失神寸前の状態、意識消失、意識レベルの低下、脳症又は一過性脳虚血発作を含め、痙攣発作は認められなかった。その他の臨床試験を含めて、痙攣発作が発現した患者の詳細については下表のとおりであった。

痙攣発作を発現した患者の一覧

年齢	報告された事象名	試験	投与量/発現日	本薬投与	転帰	背景因子
71	痙攣	S-3100-1-01	360mg/Day 49	中止	回復	併用薬（ミルタザピン、メチルフェニデート）
64	痙攣	S-3100-1-01	480mg/Day 28	中止	回復	併用薬（プロクロルペラジン）
62	痙攣	S-3100-1-01	600mg/Day 27	中止	回復	併用薬（プロクロルペラジン、オランザピン）、ミオクローヌス性単収縮の既往
64	部分発作	CRPC2	160mg/Day 52	継続	回復	脳転移、ナトリウム低下
74	痙攣	CRPC2	160mg/Day 310	中止	回復	リドカイン静注の誤用
77	てんかん重積状態	CRPC2	160mg/Day 49	中止	回復	
70	部分発作	CRPC2	160mg/Day 152	継続	未回復	脳転移
82	痙攣	CRPC2	160mg/Day 295	中止	回復	併用薬（ハロペリドール）、飲酒
62	失神	CRPC2	160mg/Day 31	中止	回復	
72	一過性脳虚血発作	CRPC-MDA-1	160mg/Day 144	継続	回復	
68	大発作痙攣	CL-0007	160mg/Day 89	中止	回復	

機構は、痙攣の既往又は素因を有する患者に対する本薬投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CRPC2 試験及び CL-0111 試験において、痙攣の既往又は素因を有する患者は除外基準に

設定されていたため、当該患者における本薬の安全性情報は得られていない。なお、当該患者における本薬の安全性を確認するための製造販売後臨床試験が海外で実施中であり、本試験からこれらの患者に対する本薬投与時の安全性情報等が得られる予定である。

また、CRPC2 試験及び CL-0111 試験では、痙攣のリスクがある薬剤を使用している患者も同様に除外基準に設定されていたため、当該患者における本薬の安全性情報は得られていないことから、製造販売後には、痙攣のリスクがある薬剤と本薬との併用投与に関して注意する必要があると考え、添付文書等を用いて注意喚起・情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。

痙攣については、CRPC2 試験において本薬群のみに認められていること、及びすべて Grade 3 以上の事象であったことから、本薬投与に際して注意する必要があると考える。

したがって、①臨床試験における痙攣発作の発現状況、並びに②CRPC2 試験及び CL-0111 試験において、痙攣の既往又は素因を有する患者及び痙攣のリスクがある薬剤を使用している患者が除外基準に設定されていたことについて、適切に情報提供するとともに、製造販売後においても引き続き本事象の発現状況に着目して情報収集する必要があると考える。

3) 高血圧

申請者は、本薬投与による高血圧について、以下のように説明している。

CRPC2 試験において、高血圧及び血圧上昇の発現率は、本薬群でそれぞれ 6.1% (49/800 例) 及び 0.5% (4/800 例)、プラセボ群でそれぞれ 2.8% (11/399 例) 及び 0.5% (2/399 例) であり、本薬群の方が高血圧の発現率が高かった。高血圧/血圧上昇の Grade は、本薬群 (53 例) では Grade 1 が 22 例、Grade 2 が 15 例、Grade 3 が 16 例であった。プラセボ群 (13 例) では Grade 1 は認められず、Grade 2 が 7 例、Grade 3 が 6 例であり、本薬群とプラセボ群との間で発現率に差異が認められたのは、主として Grade 1 の有害事象であった。本薬群では、重篤な高血圧/血圧上昇及び高血圧クリーゼは認められなかったが、治験薬の投与を中止した患者が 1 例、治験薬の投与を中断した患者が 3 例認められた。

CL-0111 試験において、高血圧及び血圧上昇の発現率は、それぞれ 19.1% (9/47 例) 及び 4.3% (2/47 例) であった。Grade 2 の高血圧 1 例を除きいずれも Grade 3 であり、CRPC2 試験の本薬群及びプラセボ群より、高血圧/血圧上昇の発現率が高く、特に Grade 3 の発現率が高かった。ただし、重篤な高血圧/血圧上昇は認められず、高血圧/血圧上昇のために本薬の投与を中止又は中断した患者も認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による高血圧については、CRPC2 試験において本薬群でプラセボ群より発現率が高く、また、CL-0111 試験において CRPC2 試験の本薬群より特に Grade 3 の発現率が高かった。一方、CRPC2 試験及び CL-0111 試験において、重篤な高血圧/血圧上昇、高血圧クリーゼは本薬群において認められておらず、高血圧により本薬の投与を中止した患者は CRPC2 試験の 1 例のみであったことから、適切な対応により忍容可能であると考えられるものの、本薬投与に際して高血圧の発現については注意が必要であり、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。

4) 心電図 QT 延長

申請者は、本薬投与による心電図 QT 延長について、以下のように説明している。

CRPC2 試験において、QT 延長 (QT 延長に関連する有害事象として、心室性不整脈、心室性頻脈、心室細動、心電図 QT 延長、失神及び意識消失をグループ化して解析を行った) の発現率は、本薬群 1.3% (10/800 例)、プラセボ群 1.5% (6/399 例) であり、群間で差異は認められなかった。このうち、心電図 QT 延長の発現率は、本薬群 0.3% (2/800 例)、プラセボ群 0.3% (1/399 例) であり、本薬群で Grade 1 及び Grade 2 が各 1 例、プラセボ群で

Grade 1 が 1 例であった。本薬群では 1 例が心電図 QT 延長のために本薬投与を中断したが、いずれの投与群でも重篤な心電図 QT 延長は認められなかった。CL-0111 試験では、QT 延長の発現は心電図 QT 延長のみであり、12.8% (6/47 例) に認められ、Grade 1 が 4 例、Grade 2 が 1 例、Grade 3 が 1 例であった。Grade 3 の症状が認められた患者は、心臓障害の合併症（第一度房室ブロック、二束ブロック、右脚ブロック及び左室肥大）を有する患者であり、本薬投与中に Grade 3 の心電図 QT 延長が 2 度発現した。

機構は、以下のように考える。

CRPC2 試験における QT 延長について、本薬群とプラセボ群との間で発現率に大きな差異は認められなかったものの、CL-0111 試験で CRPC2 試験と比較して心電図 QT 延長の発現率が高い傾向が認められた。CL-0111 試験において心電図 QT 延長により本薬の投与を中断した患者は認められていないものの、心電図 QT 延長の発現については注意する必要がある、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。

(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、承認申請時点において、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、本薬の化学療法未治療の前立腺癌における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、並びに本項における以下の検討の結果、本薬の効能・効果については、本薬は外科的又は内科的去勢術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、「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。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の内容を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬の化学療法未治療の前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない。

本薬の投与対象について

機構は、国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における本薬の記載について、以下の旨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) :
CRPC2 試験において本薬群で OS の有意な延長が認められた結果に基づき、本薬は、DTX による化学療法歴を有する CRPC 患者に対して推奨される薬剤である。また、本薬は、初回アンドロゲン除去療法に対して病勢進行した化学療法歴のない CRPC 患者に対する二次ホルモン療法における治療選択肢の一つである。

<教科書>

- 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、2012 年) :
本薬は、強力な非ステロイド性の抗アンドロゲン剤であり、CRPC 患者に対して有用である旨の報告が存在する。

なお、本邦の診療ガイドラインである「前立腺癌診療ガイドライン 2012 年版 日本泌尿器科学会編 (金原出版株式会社、2012 年)」においては、CRPC2 試験が実施中であることのみが記載されている。

また、申請者は、本薬の申請効能・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。

CRPC2 試験により、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。また、CL-0111 試験により、DTX による化学療法歴を有する日本人 CRPC 患者においても有効例が認められた。これらの試験成績、また、現時点において DTX は、既承認薬剤の中では最後に使用される薬剤と考えられていることを踏まえると、本薬は、前立腺癌患者のうち、DTX に対して病勢進行した患者において最後に使用される薬剤として位置付けられると考える。

以上より、DTX の効能・効果が「前立腺癌」と設定されていることも参考にして、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本薬の化学療法未治療の前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起した上で、効能・効果を「前立腺癌」と設定した。

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。

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、がん化学療法の知識・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、本薬は、内分泌療法剤として使用されている薬剤（ピカルタミド等）と同様に抗アンドロゲン剤に分類される薬剤であり、化学療法の対象とならない患者に対して選択される可能性が極めて低いと判断することは難しいことを考慮すると、本薬は外科的又は内科的去勢術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、「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。

また、本薬の化学療法未治療の前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起については、化学療法歴のない CRPC 患者を対象とした本薬の第Ⅲ相試験（CL-0231 試験）が本邦を含む国際共同試験として実施中であることも考慮し、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旨の申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

(5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常、成人にはエンザルタミドとして 160mg を 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。

- 外科的又は内科的去勢術と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。

機構は、以下に示す検討結果から、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項については、上記の内容を設定することが適切であると判断した。

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相試験（S-3100-1-01 試験）における下記の結果を考慮し、本薬の推奨用法・用量は約 150mg/日であると判断した。

- 本薬の MTD は 240mg/日であると判断されたこと（「<提出された資料の概略><評価資料> (3) 1) 海外第Ⅰ相試験」の項参照）。
- PSA 値がベースラインから 50%以上低下した患者の割合は、30mg/日で 33.3%、60mg/

日で59.3%、150mg/日で66.7%、240mg/日で58.6%、360mg/日で67.9%、480mg/日で28.6%、600mg/日で66.7%であり、60mg/日以上用量においてPSA低下作用が認められ、かつ用量依存的に有効性が上昇する傾向が認められたものの、150mg/日以上用量でPSA低下作用が顕著に高くなる傾向は認められなかったこと。

- 用量依存的に重度の疲労が増える傾向が認められたこと。

また、S-3100-1-01試験では、当初30mg硬カプセル剤を用いて試験を実施していたが、 の 及び のために40mg軟カプセル剤が開発されたことを加味し、CRPC2試験における用法・用量として「160mg、1日1回経口投与」を選択し、本薬の臨床的有用性が示された。

さらに、CL-0111試験において日本人で特に注意すべき有害事象は認められなかったことから、本薬160mg、1日1回経口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160mg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) 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分的去勢術との併用について、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、CRPC2試験の本薬群では756/800例（94.5%）、CL-0111試験の第II相部分では37/38例（97.4%）であった。

以上より、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ことから、当該内容を用法・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。

機構は、申請者の説明を了承した。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、化学療法歴を有するCRPC患者を対象に、製造販売後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、長期使用に関する製造販売後調査の実施を計画しており、調査計画について以下のように説明している。

本調査の重点調査項目は、CRPC2試験においてプラセボ群と比較し、本薬群において発現率が高かった有害事象のうち、事象が発現した場合の患者への影響度及びCL-0111試験における発現状況を考慮し、痙攣発作、高血圧及び転倒を設定した。

調査予定症例数は、CRPC2試験の本薬群において、痙攣発作（失神と報告されたが痙攣発作と考えられた1例を含む）は6/800例（0.75%）、高血圧（血圧上昇と報告された4例を含む）は53/800例（6.6%）、転倒は32/800例（4%）であったため、重点調査項目のうち、最も低い発現率である0.75%に着目し、400例を集積することで0.75%の頻度で発現する副作用を95%の確率で少なくとも1例観察することが可能と考えられることから、安全性解析対象の除外例を考慮した上で、450例と設定した。

観察期間は、CRPC2試験、CL-0111試験及びCRPC-MDA-1試験において、初めて発現する有害事象の多くは、投与開始後60日の期間内に認められ、本薬を一定期間投与することによって、有害事象の発現率が高くなる傾向はないと考えられたが、使用実態下においてより長期に本薬が投与された際の安全性等の情報を収集する必要があると考えたこと、及びCRPC2試験において本薬の投与期間は12カ月以内の投与例が約75%であったことから、

1年と設定した。

機構は、以下のように考える。

CRPC2試験において、Grade 3以上の有害事象や重篤な有害事象の発現状況はプラセボ群と本薬群で大きな差異は認められなかったものの、①個々の有害事象ではプラセボ群と比較して発現率が高かった有害事象が認められていること、及び②日本人 CRPC 患者における本薬の安全性情報は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情報を把握すること等を目的とした製造販売後調査を実施し、得られた調査結果について医療現場に情報提供する必要があると考える。

本調査の重点調査項目について、申請者が挙げた検討事項のうち、有害事象の重症度、重篤性及び投与中止に至った事象の発現状況も考慮すると、痙攣発作のみを設定することも一案と考える。また、痙攣発作の素因を有する患者及び痙攣のリスクがある薬剤を使用している患者での発現状況（発現率、減量・休薬・中止を要した症例割合等）について情報収集し、検討する必要があると考える。なお、目標症例数及び観察期間は申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと考える。

(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 / II 相試験 (CL-0111 試験)

1) 第 I 相部分

有害事象は 80mg 群で 3/3 例 (100%)、160mg 群で 3/3 例 (100%)、240mg 群で 3/3 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、80mg 群で 2/3 例 (66.7%)、160mg 群で 3/3 例 (100%)、240mg 群で 2/3 例 (66.7%) に認められた。

各投与群で 2 例以上に認められた有害事象は、80mg 群で悪心及び結膜炎各 2 例 (66.7%)、160mg 群で悪心及び倦怠感各 2 例 (66.7%)、240mg 群で食欲減退 2 例 (66.7%) であり、いずれも Grade 2 以下であった。

重篤な有害事象は、240mg 群で 2/3 例 (66.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、240mg 群で癌疼痛、好中球数減少及び白血球数減少各 1 例 (33.3%) であった。当該事象はすべて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。

2) 第 II 相部分

有害事象は 36/38 例 (94.7%) 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、24/38 例 (63.2%) 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

事象名 (MedDRA Ver.14.1)	例数 (%)	
	本薬群 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	36 (94.7)	24 (63.2)
体重減少	16 (42.1)	3 (7.9)
心電図 QT 延長	6 (15.8)	1 (2.6)
便秘	10 (26.3)	0
悪心	5 (13.2)	1 (2.6)
疲労	4 (10.5)	0
発熱	4 (10.5)	0

事象名 (MedDRA Ver.14.1)	例数 (%)	
	本薬群 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
傾眠	5 (13.2)	0
癌疼痛	8 (21.1)	3 (7.9)
腫瘍疼痛	4 (10.5)	2 (5.3)
鼻咽頭炎	5 (13.2)	0
食欲減退	10 (26.3)	5 (13.2)
血尿	4 (10.5)	1 (2.6)
高血圧	6 (15.8)	5 (13.2)
発疹	5 (13.2)	0

重篤な有害事象は、13/38例 (34.2%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、癌疼痛、腫瘍疼痛、貧血、播種性血管内凝固、蜂巣炎、全身健康状態低下及び膀胱タンポナーデ各2例 (5.3%)、腫瘍出血、転移性脳悪性腫瘍、白血球減少症、歩行障害、急性腎盂腎炎、血尿、急性腎不全、尿閉、骨痛、変形性脊椎症、ラクナ梗塞、視床出血、嘔吐、転倒、外傷性出血、脱水、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫及び低血圧各1例 (2.6%) であった。このうち、血尿、急性腎不全、尿閉、膀胱タンポナーデ、貧血、播種性血管内凝固、歩行障害、蜂巣炎、転倒、脱水、腫瘍疼痛、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫及び低血圧各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、8/38 例 (21.1%) 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、全身健康状態低下 2 例 (5.3%)、歩行障害、脱水、食欲減退、転倒、外傷性出血、体重減少、骨痛、癌疼痛、浮動性めまい、膀胱タンポナーデ及び低血圧各 1 例 (2.6%) であった。このうち、脱水、食欲減退、歩行障害、転倒、浮動性めまい及び低血圧各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 海外第 I 相試験 (MDV3100-05 試験)

有害事象は、空腹時投与で6/28例 (21.4%)、食後投与で3/30例 (10.0%)、軟カプセル剤空腹時投与で6/29例 (20.7%)、軟カプセル剤食後投与で5/30例 (16.7%) 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、空腹時投与で2/28例 (7.1%)、軟カプセル剤空腹時投与で2/29例 (6.9%)、軟カプセル剤食後投与で1/30例 (3.3%) に認められた。

発現率が20%以上の有害事象、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、認められなかった。

(3) 海外第 I 相試験 (CL-0001 試験)

有害事象は 4/6 例 (66.7%) 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、2/6 例 (33.3%) に認められた。

発現率が 20%以上の有害事象は、頭痛 2/6 例 (33.3%) 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。

(4) 海外第 I 相試験 (CL-0006 試験)

有害事象は本薬単独投与群で 3/13 例 (23.1%)、ゲムフィブロジル併用群で 6/14 例 (42.9%)、イトラコナゾール併用群で 4/14 例 (28.6%) 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、本薬単独投与群で 1/13 例 (7.7%) に認められた。

発現率が 20%以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(5) 海外第 I 相試験 (CL-0009 試験)

有害事象は中等度の肝機能障害患者で1/8例 (12.5%)、中等度の肝機能障害患者と年齢及び BMI が対応した肝機能正常健康成人で1/9例 (11.1%) 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、中等度肝機能障害患者で1/8例 (12.5%)、肝機能正常健康成人で1/9例 (11.1%) に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、中等度の肝機能障害患者と年齢及び BMI が対応した肝機能正常健康成人で1/9例 (11.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、Grade 2の高血圧クリーゼ1例 (11.1%) 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、中等度の肝機能障害患者と年齢及び BMI が対応した肝機能正常健康成人で 1/9 例 (11.1%) 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、Grade 2 の高血圧クリーゼ 1 例 (11.1%) であり、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 (CL-0007 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、8/14例 (57.1%) 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。

事象名 (MedDRA Ver.12.0)	発現率が10%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	本薬群 14 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	14 (100)	2 (14.3)
悪心	5 (35.7)	1 (7.1)
便秘	4 (28.6)	0
胃腸炎	2 (14.3)	0
浮動性めまい	4 (28.6)	1 (7.1)
疲労	3 (21.4)	0
節足動物咬傷	3 (21.4)	0
呼吸困難	2 (14.3)	1 (7.1)
そう痒症	2 (14.3)	0
ほてり	3 (21.4)	0

重篤な有害事象は、2/14例 (14.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、胸痛、浮動性めまい、呼吸困難、悪心及び大発作痙攣各1例 (7.1%) であった。このうち、大発作痙攣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、1/14例 (7.1%) 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、大発作痙攣1例 (7.1%) であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

(7) 海外第 I 相試験 (S-3100-1-01 試験)

有害事象は30mg 群、60mg 群、240mg 群、360mg 群及び600mg 群で全例 (100%)、150mg 群で27/28例 (96.4%)、480mg 群で21/22例 (95.5%) 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、30mg 群で2/3例 (66.7%)、60mg 群で22/27例 (81.5%)、150mg 群で24/28例 (85.7%)、240mg 群で22/29例 (75.9%)、360mg 群で全例 (100%)、480mg 群で20/22例 (90.9%) 及び600mg 群で全例 (100%) に認められた。いずれかの投与群で3例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの投与群で3例以上に認められた有害事象

事象名 (MedDRA Ver.14.1)	例数 (%)							
	30mg 群 3例		60mg 群 27例		150mg 群 28例		240mg 群 29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)	1 (33.3)	27 (100)	14 (51.9)	27 (96.4)	14 (50.0)	29 (100)	13 (44.8)
悪心	1 (33.3)	0	6 (22.2)	0	11 (39.3)	0	6 (20.7)	0
便秘	2 (66.7)	0	10 (37.0)	1 (3.7)	8 (28.6)	0	7 (24.1)	1 (3.4)
下痢	2 (66.7)	0	7 (25.9)	0	8 (28.6)	0	4 (13.8)	1 (3.4)
嘔吐	0	0	5 (18.5)	0	3 (10.7)	0	1 (3.4)	0
腹痛	1 (33.3)	0	4 (14.8)	1 (3.7)	1 (3.6)	0	4 (13.8)	0
腹部膨満	0	0	2 (7.4)	0	1 (3.6)	0	2 (6.9)	0
消化不良	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	1 (3.4)	0
疲労	2 (66.7)	0	17 (63.0)	0	19 (67.9)	1 (3.6)	20 (69.0)	5 (17.2)
末梢性浮腫	1 (33.3)	0	7 (25.9)	0	8 (28.6)	0	5 (17.2)	0
無力症	0	0	3 (11.1)	0	4 (14.3)	0	4 (13.8)	0
発熱	0	0	5 (18.5)	0	4 (14.3)	0	3 (10.3)	0
疼痛	0	0	4 (14.8)	0	2 (7.1)	0	3 (10.3)	1 (3.4)
胸痛	0	0	2 (7.4)	0	3 (10.7)	1 (3.6)	2 (6.9)	0
歩行障害	0	0	1 (3.7)	0	3 (10.7)	0	3 (10.3)	0
背部痛	2 (66.7)	0	11 (40.7)	1 (3.7)	5 (17.9)	0	8 (27.6)	1 (3.4)
関節痛	1 (33.3)	0	12 (44.4)	2 (7.4)	8 (28.6)	0	7 (24.1)	0
四肢痛	0	0	9 (33.3)	0	4 (14.3)	0	8 (27.6)	0
筋骨格痛	1 (33.3)	0	9 (33.3)	1 (3.7)	3 (10.7)	0	5 (17.2)	0
筋力低下	0	0	3 (11.1)	0	3 (10.7)	0	6 (20.7)	0
筋骨格系胸痛	0	0	5 (18.5)	0	1 (3.6)	0	2 (6.9)	1 (3.4)
骨痛	0	0	2 (7.4)	0	2 (7.1)	0	3 (10.3)	1 (3.4)
側腹部痛	0	0	4 (14.8)	0	2 (7.1)	0	0	0
頸部痛	0	0	3 (11.1)	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	1 (3.7)	0	3 (10.7)	0	0	0
浮動性めまい	2 (66.7)	0	4 (14.8)	0	8 (28.6)	2 (7.1)	5 (17.2)	0
頭痛	0	0	6 (22.2)	0	2 (7.1)	0	7 (24.1)	0
味覚異常	0	0	1 (3.7)	0	5 (17.9)	0	3 (10.3)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	4 (14.8)	0	3 (10.7)	0	4 (13.8)	0
認知障害	0	0	3 (11.1)	0	1 (3.6)	0	1 (3.4)	0
感覚鈍麻	1 (33.3)	0	2 (7.4)	0	3 (10.7)	0	3 (10.3)	0
記憶障害	0	0	1 (3.7)	0	3 (10.7)	0	1 (3.4)	0
錯感覚	1 (33.3)	0	2 (7.4)	0	3 (10.7)	0	1 (3.4)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (3.7)	0	1 (3.6)	0	3 (10.3)	0
健忘	0	0	3 (11.1)	0	0	0	0	0
呼吸困難	1 (33.3)	0	9 (33.3)	0	7 (25.0)	0	10 (34.5)	0
咳嗽	1 (33.3)	0	6 (22.2)	0	5 (17.9)	0	7 (24.1)	0
鼻閉	0	0	4 (14.8)	0	2 (7.1)	0	1 (3.4)	0
湿性咳嗽	0	0	2 (7.4)	0	3 (10.7)	0	0	0
ラ音	0	0	2 (7.4)	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	3 (10.7)	0	1 (3.4)	0
食欲減退	1 (33.3)	0	11 (40.7)	0	10 (35.7)	0	8 (27.6)	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0	3 (10.3)	0
体重減少	0	0	6 (22.2)	0	1 (3.6)	0	2 (6.9)	0
心電図 QT 延長	0	0	0	0	4 (14.3)	2 (7.1)	2 (6.9)	0
体重増加	0	0	3 (11.1)	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	3 (11.1)	0	4 (14.3)	0	4 (13.8)	0
尿路感染	0	0	3 (11.1)	1 (3.7)	0	0	1 (3.4)	0

事象名 (MedDRA Ver.14.1)	例数 (%)							
	30mg 群 3 例		60mg 群 27 例		150mg 群 28 例		240mg 群 29 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
気管支炎	0	0	0	0	3 (10.7)	0	2 (6.9)	0
夜間頻尿	0	0	5 (18.5)	1 (3.7)	2 (7.1)	0	2 (6.9)	0
頻尿	2 (66.7)	0	3 (11.1)	0	4 (14.3)	0	2 (6.9)	0
血尿	1 (33.3)	0	4 (14.8)	0	1 (3.6)	0	4 (13.8)	0
尿失禁	0	0	2 (7.4)	0	3 (10.7)	0	2 (6.9)	0
ほてり	1 (33.3)	0	7 (25.9)	0	7 (25.0)	0	2 (6.9)	0
高血圧	0	0	1 (3.7)	0	2 (7.1)	0	2 (6.9)	0
低血圧	0	0	1 (3.7)	0	1 (3.6)	0	3 (10.3)	2 (6.9)
不眠症	1 (33.3)	0	5 (18.5)	0	2 (7.1)	0	2 (6.9)	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	0	2 (6.9)	0
うつ病	0	0	1 (3.7)	0	1 (3.6)	0	2 (6.9)	0
不安	0	0	0	0	2 (7.1)	0	2 (6.9)	0
発疹	0	0	4 (14.8)	0	3 (10.7)	0	3 (10.3)	0
多汗症	0	0	1 (3.7)	0	4 (14.3)	0	1 (3.4)	0
貧血	1 (33.3)	0	5 (18.5)	2 (7.4)	3 (10.7)	2 (7.1)	4 (13.8)	0

いずれかの投与群で3例以上に認められた有害事象 (続き)

事象名 (MedDRA Ver.14.1)	例数 (%)					
	360mg 群 28 例		480mg 群 22 例		600mg 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	28 (100)	13 (46.4)	21 (95.5)	16 (72.7)	3 (100)	2 (66.7)
悪心	19 (67.9)	0	11 (50.0)	1 (4.5)	2 (66.7)	0
便秘	11 (39.3)	1 (3.6)	6 (27.3)	0	1 (33.3)	0
下痢	4 (14.3)	0	9 (40.9)	1 (4.5)	1 (33.3)	0
嘔吐	6 (21.4)	0	4 (18.2)	1 (4.5)	2 (66.7)	0
腹痛	3 (10.7)	0	0	0	0	0
腹部膨満	5 (17.9)	0	0	0	0	0
消化不良	4 (14.3)	0	2 (9.1)	0	0	0
疲労	23 (82.1)	7 (25.0)	16 (72.7)	6 (27.3)	1 (33.3)	0
末梢性浮腫	6 (21.4)	0	1 (4.5)	0	0	0
無力症	3 (10.7)	2 (7.1)	4 (18.2)	1 (4.5)	0	0
発熱	1 (3.6)	0	2 (9.1)	0	1 (33.3)	0
疼痛	3 (10.7)	0	2 (9.1)	0	0	0
胸痛	4 (14.3)	0	1 (4.5)	0	1 (33.3)	0
歩行障害	3 (10.7)	0	0	0	0	0
背部痛	10 (35.7)	2 (7.1)	6 (27.3)	3 (13.6)	1 (33.3)	0
関節痛	8 (28.6)	0	5 (22.7)	1 (4.5)	0	0
四肢痛	6 (21.4)	0	3 (13.6)	1 (4.5)	0	0
筋骨格痛	5 (17.9)	0	4 (18.2)	1 (4.5)	1 (33.3)	0
筋力低下	2 (7.1)	0	3 (13.6)	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (3.6)	0	1 (4.5)	0	0	0
骨痛	1 (3.6)	0	0	0	0	0
側腹部痛	0	0	1 (4.5)	0	0	0
頸部痛	1 (3.6)	0	0	0	1 (33.3)	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	7 (25.0)	0	4 (18.2)	1 (4.5)	0	0
頭痛	5 (17.9)	1 (3.6)	5 (22.7)	0	1 (33.3)	0
味覚異常	8 (28.6)	0	3 (13.6)	0	0	0

事象名 (MedDRA Ver.14.1)	例数 (%)					
	360mg 群 28 例		480mg 群 22 例		600mg 群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性ニューロパチー	1 (3.6)	0	3 (13.6)	1 (4.5)	0	0
認知障害	4 (14.3)	0	4 (18.2)	0	1 (33.3)	0
感覚鈍麻	1 (3.6)	0	2 (9.1)	0	0	0
記憶障害	1 (3.6)	0	3 (13.6)	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (7.1)	0	0	0	0	0
健忘	1 (3.6)	0	0	0	0	0
呼吸困難	6 (21.4)	0	3 (13.6)	1 (4.5)	0	0
咳嗽	4 (14.3)	0	2 (9.1)	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	0	0
ラ音	3 (10.7)	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0
食欲減退	10 (35.7)	0	5 (22.7)	0	1 (33.3)	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0
体重減少	1 (3.6)	0	3 (13.6)	0	0	0
心電図 QT 延長	3 (10.7)	1 (3.6)	1 (4.5)	0	0	0
体重増加	0	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (3.6)	0	2 (9.1)	0	0	0
尿路感染	1 (3.6)	0	2 (9.1)	0	0	0
気管支炎	0	0	1 (4.5)	0	0	0
夜間頻尿	5 (17.9)	0	1 (4.5)	0	0	0
頻尿	3 (10.7)	0	0	0	0	0
血尿	1 (3.6)	0	1 (4.5)	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0
ほてり	7 (25.0)	0	1 (4.5)	0	1 (33.3)	0
高血圧	3 (10.7)	0	2 (9.1)	1 (4.5)	0	0
低血圧	0	0	0	0	0	0
不眠症	5 (17.9)	0	1 (4.5)	0	1 (33.3)	0
錯乱状態	1 (3.6)	0	5 (22.7)	0	1 (33.3)	1 (33.3)
うつ病	1 (3.6)	0	4 (18.2)	0	0	0
不安	0	0	3 (13.6)	0	0	0
発疹	2 (7.1)	0	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (33.3)	1 (33.3)
多汗症	0	0	1 (4.5)	0	0	0
貧血	4 (14.3)	2 (7.1)	2 (9.1)	1 (4.5)	0	0

重篤な有害事象は、60mg 群で10/27例 (37.0%)、150mg 群で11/28例 (39.3%)、240mg 群で8/29例 (27.6%)、360mg 群で7/28例 (25.0%)、480mg 群で3/22例 (13.6%) 及び600mg 群で1/3例 (33.3%) に認められた。30mg 群では重篤な有害事象は認められなかった。認められた重篤な有害事象は、60mg 群で関節痛2例 (7.4%)、神経系障害、発熱、末梢性浮腫、限局性浮腫、蜂巣炎、腎盂腎炎、医療機器関連感染、腹痛、便秘、心筋梗塞、背部痛、筋骨格痛、脊柱管狭窄症、肺塞栓症、転移部痛、足関節部骨折、急性腎不全及び尿路閉塞各1例 (3.7%)、150mg 群で脊髄圧迫2例 (7.1%)、一過性脳虚血発作、神経根圧迫、浮動性めまい、白質脳症、胸痛、蜂巣炎、肺炎、胃腸出血、肺塞栓症、脱水、転移部痛及び骨盤痛各1例 (3.6%)、240mg 群で疲労2例 (6.9%)、脊髄圧迫、一過性脳虚血発作、神経根圧迫、神経圧迫、ラクナ梗塞、発熱、疼痛、肺炎、細菌性肺炎、胃腸出血、脱水、低血圧、活性化部分トロンボプラスチン時間延長及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各1例 (3.4%)、脊髄圧迫、失語症、胸痛、上部消化管出血、心筋梗塞、心筋虚血、貧血

及び深部静脈血栓症各1例（3.6%）、480mg 群で痙攣2例（9.1%）、ウイルス性胃腸炎、心嚢液貯留、胸水及び貧血各1例（4.5%）、600mg 群で痙攣及び錯乱状態各1例（33.3%）であった。このうち、360mg 群の疲労及び無力症各1例、480mg 群の痙攣2例、600mg 群の痙攣及び錯乱状態各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、60mg 群で1/27例（3.7%）、150mg 群で3/28例（10.7%）、240mg 群で6/29例（20.7%）、360mg 群で7/28例（25.0%）、480mg 群で4/22例（18.2%）及び600mg 群で2/3例（66.7%）に認められた。30mg 群では本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、60mg 群で筋骨格痛1例（3.7%）、150mg 群で脊髄圧迫、神経根圧迫、転移部痛及び骨盤痛各1例（3.6%）、240mg 群で疲労3例（10.3%）、神経根圧迫、神経圧迫、ラクナ梗塞、活性化部分トロンボプラスチン時間延長及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各1例（3.4%）、360mg 群で脊髄圧迫2例（7.1%）、失語症、構語障害、頭痛、疲労、心電図 QT 延長、背部痛、中枢神経系転移、心筋梗塞、副甲状腺機能亢進症及び深部静脈血栓症各1例（3.6%）、480mg 群で痙攣2例（9.1%）、発疹、悪心及び嘔吐各1例（4.5%）、600mg 群で痙攣、発疹及び錯乱状態各1例（33.3%）であった。このうち、240mg 群の疲労1例、360mg 群の疲労及び心電図 QT 延長各1例、480mg 群の痙攣2例、発疹、悪心及び嘔吐各1例、600mg 群の痙攣、発疹及び錯乱状態各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(8) 海外第Ⅱ相試験（CRPC-MDA-1試験）

有害事象は59/60例（98.3%）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、45/60例（75.0%）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。

事象名 (MedDRA Ver.14.1)	発現率が10%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	本薬群 60例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	59 (98.3)	29 (48.3)
疲労	43 (71.7)	6 (10.0)
末梢性浮腫	14 (23.3)	0
関節痛	16 (26.7)	4 (6.7)
背部痛	15 (25.0)	6 (10.0)
筋骨格系胸痛	8 (13.3)	0
骨痛	7 (11.7)	2 (3.3)
筋骨格痛	7 (11.7)	1 (1.7)
便秘	17 (28.3)	1 (1.7)
悪心	11 (18.3)	2 (3.3)
味覚異常	7 (11.7)	1 (1.7)
食欲減退	17 (28.3)	0
呼吸困難	10 (16.7)	0
不眠症	7 (11.7)	0
頻尿	6 (10.0)	0
尿失禁	6 (10.0)	1 (1.7)
ほてり	9 (15.0)	0

重篤な有害事象は、13/60例（21.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、尿路感染及び尿路性敗血症各2例（3.3%）、眼窩周囲蜂巣炎、狭心症、左脚ブロック、心筋梗塞、洞性徐脈、塞栓性脳卒中、脊髄圧迫、一過性脳虚血発作、第3脳神経障害、転倒、瘢痕ヘルニア、術後創合併症、気胸、肺塞栓症、小腸閉塞、疲労、背部痛、水腎症及び尿閉各1例（1.7%）であった。このうち、眼窩周囲蜂巣炎及び一過性脳虚血発作各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、7/60例（11.7%）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、脊髄圧迫、第3脳神経障害、貧血、疲労、眼窩周囲蜂巣炎、背部痛、うつ病、自殺念慮、水腎症及び尿閉各1例（1.7%）であった。このうち、眼窩周囲蜂巣炎、うつ病及び自殺念慮各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(9) 海外第Ⅲ相試験（CRPC2 試験）

有害事象は本薬群で785/800例（98.1%）、プラセボ群で390/399例（97.7%）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、本薬群で554/800例（69.3%）、プラセボ群で266/399例（66.7%）に認められた。いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

事象名 (MedDRA Ver.14.1)	いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象			
	例数 (%)			
	本薬群 800 例		プラセボ群 399 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	785 (98.1)	362 (45.3)	390 (97.7)	212 (53.1)
悪心	265 (33.1)	12 (1.5)	167 (41.9)	13 (3.3)
便秘	188 (23.5)	6 (0.8)	110 (27.6)	5 (1.3)
下痢	171 (21.4)	9 (1.1)	70 (17.5)	1 (0.3)
嘔吐	130 (16.3)	9 (1.1)	88 (22.1)	10 (2.5)
背部痛	197 (24.6)	40 (5.0)	96 (24.1)	16 (4.0)
関節痛	152 (19.0)	20 (2.5)	69 (17.3)	7 (1.8)
四肢痛	119 (14.9)	14 (1.8)	65 (16.3)	14 (3.5)
筋骨格痛	116 (14.5)	9 (1.1)	46 (11.5)	1 (0.3)
骨痛	101 (12.6)	18 (2.3)	61 (15.3)	13 (3.3)
疲労	269 (33.6)	50 (6.3)	116 (29.1)	29 (7.3)
無力症	140 (17.5)	20 (2.5)	67 (16.8)	10 (2.5)
末梢性浮腫	122 (15.3)	8 (1.0)	53 (13.3)	3 (0.8)
頭痛	93 (11.6)	6 (0.8)	22 (5.5)	0
食欲減退	225 (28.1)	17 (2.1)	121 (30.3)	4 (1.0)
ほてり	162 (20.3)	0	41 (10.3)	0
体重減少	94 (11.8)	6 (0.8)	41 (10.3)	1 (0.3)
貧血	115 (14.4)	62 (7.8)	76 (19.0)	38 (9.5)

重篤な有害事象は、本薬群で268/800例（33.5%）、プラセボ群で154/399例（38.6%）に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で脊髄圧迫48例（6.0%）、貧血21例（2.6%）、全身健康状態低下17例（2.1%）、肺炎13例（1.6%）、病的骨折、血尿及び転移部痛各12例（1.5%）、背部痛及び骨痛各11例（1.4%）、癌疼痛8例（1.0%）、尿路感染及び尿路閉塞各7例（0.9%）、便秘及び悪心各5例（0.6%）、馬尾症候群、尿路性敗血症、腎不全及び疼痛各4例（0.5%）、脳血管発作、嗜眠、失神、一過性脳虚血発作、神経根圧迫、関節痛、四肢痛、敗血症、医療機器関連感染、尿閉、腎後性腎不全、中枢神経系転移、無力症、下痢、小腸閉塞、慢性閉塞性肺疾患、肺塞栓症、脱水、血腫及び深部静脈血栓症各3例（0.4%）、痙攣、浮動性めまい、硬膜外腔炎症、脳神経障害、部分発作、筋力低下、筋肉痛、筋骨格系胸痛、顎骨壊死、大腸菌性敗血症、下気道感染、出血性膀胱炎、腎結石症、腎仙痛、悪性胸水、疲労、倦怠感、発熱、結腸閉塞、直腸出血、嘔吐、胸水、気胸、肺水腫、悪性疾患下の貧血、急性心筋梗塞、狭心症、心不全、うつ血性心不全、大腿骨骨折、脊椎圧迫骨折、硬膜下血腫、高カルシウム血症、低ナトリウム血症、リンパ浮腫及び錯乱状態各2例（0.3%）、プラセボ群で脊髄圧迫15例（3.8%）、貧血12例（3.0%）、尿閉、嘔吐及び全身健康状態低下各8例（2.0%）、背部痛7例（1.8%）、肺炎6例（1.5%）、尿

路感染、血尿、癌疼痛、骨転移及び発熱各5例（1.3%）、神経根圧迫、骨痛及び肺塞栓症各4例（1.0%）、四肢痛、腎後性腎不全、急性腎不全、転移部痛、腫瘍疼痛、無力症、疲労、末梢性浮腫、便秘、悪心、直腸出血、胸水、脱水、低ナトリウム血症及び深部静脈血栓症各3例（0.8%）、失神、肝性脳症、病的骨折、胃腸炎、腎不全、倦怠感、腹痛、腸閉塞、糞塊、心不全、心筋梗塞、低血糖症及び錯乱状態各2例（0.5%）であった。このうち、本薬群の悪心及び嘔吐各2例、痙攣、浮動性めまい、失神、一過性脳虚血発作、うっ血性心不全、下痢、筋肉痛、病的骨折、血腫、深部静脈血栓症、貧血、無力症、肺炎、脊椎圧迫骨折、脱水及び肺塞栓症各1例、プラセボ群の嘔吐4例、貧血及び倦怠感各2例、悪心、腸閉塞、深部静脈血栓症、無力症、錯乱状態、転移部痛、急性腎不全及び腎後性腎不全各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 128/800 例（16.0%）、プラセボ群で 73/399 例（18.3%）に認められた。各群で 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、本薬群で脊髄圧迫 16 例（2.0%）、疲労及び全身健康状態低下各 9 例（1.1%）、悪心及び嘔吐各 7 例（0.9%）、背部痛及び転移部痛各 5 例（0.6%）、無力症及び骨痛各 4 例（0.5%）、脳血管発作、下痢、嚥下障害、筋力低下及びうつ病各 3 例（0.4%）、痙攣、一過性脳虚血発作、認知障害、神経根圧迫、結腸閉塞、関節痛、病的骨折、髄膜転移、中枢神経系転移、労作性呼吸困難、腎後性腎不全、貧血、血小板減少症、脊椎圧迫骨折、食欲減退及び発疹各 2 例（0.3%）、プラセボ群で疲労及び嘔吐各 5 例（1.3%）、脊髄圧迫、背部痛及び骨痛各 4 例（1.0%）、全身健康状態低下、発熱、悪心、四肢痛、尿閉及び貧血各 3 例（0.8%）、神経根圧迫、無力症、嚥下障害、腸閉塞、筋力低下、骨転移、呼吸困難、腎後性腎不全、急性腎不全及び水腎症各 2 例（0.5%）であった。このうち、本薬群の悪心、嘔吐及び疲労各 7 例、無力症及び発疹各 2 例、下痢、嚥下障害、全身健康状態低下、痙攣、一過性脳虚血発作、認知障害、関節痛、背部痛、筋力低下、病的骨折、うつ病、血小板減少症及び脊椎圧迫骨折 1 例、プラセボ群の嘔吐 4 例、疲労 3 例、悪心及び嚥下障害各 2 例、腸閉塞、無力症、筋力低下、骨痛、貧血、急性腎不全及び腎後性腎不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

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（5.3.5.2-3）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書及び説明文書の改訂に係る審査を迅速審査により行っていた事例及び治験実施計画書からの逸脱事例（併用禁止薬の投与）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験がGCPに従って行われ、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判断した。

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、アンドロゲンの AR への結合を競合的に阻害し、転写因子である AR の核内移行及び DNA 上の転写因子結合領域との結合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、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られる。また、機構は、本薬の効能・効果、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 1 月 10 日

I. 申請品目

[販売名]	イクスタンジカプセル 40mg
[一般名]	エンザルタミド
[申請者名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 24 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、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、「CRPC2 試験」）の全生存期間（以下、「OS」）の中間解析の結果、対照群として設定されたプラセボ投与（プラセボ群）と比較して、エンザルタミド（以下、「本薬」）投与（本薬群）の優越性が検証されたことから、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。

(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、痙攣、高血圧及び心電図 QT 延長であり、本薬の使用にあたっては、痙攣のリスクがある薬剤との併用時のリスクも含め、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、本薬は、外科的又は内科的去勢術が行われた CRPC 患者のうち、DTX に対して病勢進行した患者において最後に使用される薬剤として位置付けられると判断した。したがって、化学療法歴のない CRPC 患者を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相試験（CL-0231 試験）が本邦を含む国際共同試験として実施され、中間解析の結果（速報）、プラセボ群と比較して、本薬群の優越性が検証されたこと（ハザード比 [95%信頼区間] : 0.706 [0.596, 0.837]、 $p < 0.0001$ ）が報告されたことを考慮し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で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であると判断した。

- 本薬の化学療法未治療の前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- 効能・効果、及び効能・効果に関連する使用上の注意の項の内容は、欧米における内容と同様であることが望ましい。

以上より、機構は、専門協議での議論を踏まえ、添付文書の臨床成績の項において臨床試験に組み入れられた患者の詳細な情報を記載した上で、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>

- 本薬の化学療法未治療の前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない。
- 「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、「通常、成人にはエンザルタミドとして160mgを1日1回経口投与する。」と設定することが適切であると判断した。また、CRPC2試験では、外科的去勢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(GnRH)アナログの併用投与による去勢術が必須とされており、本薬を投与する際に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ことから、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。

- 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>

通常、成人にはエンザルタミドとして160mgを1日1回経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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

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本薬の安全性情報を把握すること等を目的とした製造販売後調査(以下、「本調査」)を実施する必要があると判断した。また、重点調査項目について、痙攣発作のみを設定することも一案であり、痙攣の素因を有する患者及び痙攣のリスクがある薬剤を使用している患者での発現状況(発現率、

減量・休薬・中止を要した患者の割合等)についても検討する必要があると判断した。なお、目標症例数及び観察期間については、申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと判断した。

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。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 前立腺癌は高齢者に好発する癌腫であり、高齢者では高血圧、脳梗塞等の合併症・既往歴、及びこれらに対する治療薬の使用が想定されることから、薬物相互作用について資料で十分に情報提供等する必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本調査の計画について、以下の点を改訂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。

- 重点調査項目は痙攣発作とすること。
- 痙攣の素因を有する患者及び痙攣のリスクがある薬剤を使用している患者での発現状況（発現率、減量・休薬・中止を要した患者の割合等）について情報収集すること。
- 併用投与される薬剤との薬物相互作用について情報収集すること。

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"> 痙攣発作 CYP2C8 阻害剤との相互作用 	<ul style="list-style-type: none"> 精神神経障害 	<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害患者への投与
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 		

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"> 市販直後調査 特定使用成績調査 (計画の骨子は下表参照) 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査 (計画の骨子は下表参照) 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資料の作成と提供（痙攣発作について） 患者向け資料の作成と提供（痙攣発作について）

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	化学療法歴を有する CRPC 患者
観察期間	投与開始から 1 年間
予定症例数	450 例
重点調査項目	痙攣発作

III. 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] 通常、成人にはエンザルタミドとして 160mg を 1 日 1 回経口投与する。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- (1) 本剤の化学療法未治療の前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 「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]

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。