

イクスタンジカプセル 40mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアステラス製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス製薬株式会社

目次

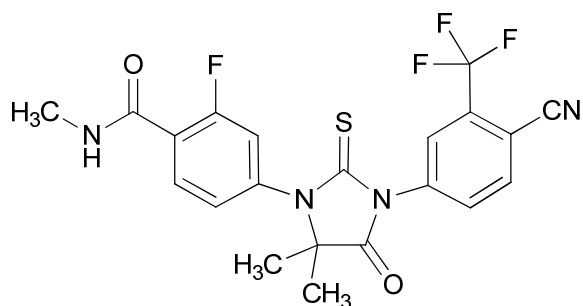
1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1	起原又は発見の経緯	2
1.5.2	開発の経緯.....	2
1.5.3	海外における開発状況.....	14
1.5.4	有用性及び特徴.....	15
1.5.5	国内における本剤の臨床的位置付け.....	17
1.5.6	効能・効果（案），用法・用量（案）	17

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

MDV3100 は、経口投与可能な低分子アンドロゲン受容体 (AR) シグナル伝達阻害剤であり、米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校にて創製された (図 1.5-1)。MDV3100 は、アンドロゲンの AR への結合 (AR の活性化) を競合的に阻害し、AR の核内移行を阻止し、更に AR とその下流遺伝子との結合を阻害する。また、MDV3100 は、既存の抗アンドロゲン剤に認められる AR へのアゴニスト作用を示さない。

図 1.5-1 MDV3100 の化学構造



1.5.2 開発の経緯

米国企業 Medivation 社が、■■■■ 年より前立腺癌治療薬としての臨床開発に着手した。その後、■■■■ 年にアステラス製薬株式会社が、Medivation 社と MDV3100 の共同開発及び商業化に関する契約を締結し、現在に至るまで、Medivation 社とアステラス製薬株式会社が共同で開発を行っている。MDV3100 の開発経緯を図 1.5-2 に示す。

図 1.5-2 MDV3100 の開発経緯

試験項目	
安定性	原 薬
	製 剤
毒 性	単回投与毒性
	反復投与毒性
	遺伝毒性
	生殖発生毒性
	その他の毒性

試験項目		
薬理	効力薬理	
	安全性薬理	

試験項目		
吸収・分布・代謝・排泄	吸収	
	分布	
	代謝	
	トランスポーター	

試験項目	
臨床	臨床薬理試験
	第I相試験
	国内第I/II相試験
	第II相試験
	第III相試験
	その他試験

A: アステラス製薬株式会社
M: Medivation 社

1.5.2.1 品質に関する開発の経緯

MDV3100 原薬の規格及び試験方法、物理的・化学的性質の検討は、米国 Medivation 社にて検討を開始し、[] 年よりアステラス製薬株式会社と共同で検討を実施した。

MDV3100 原薬の安定性試験については、平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号「安定性試験ガイドラインの改定について」並びに平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 442 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」に基づき、[] 年 [] 月より長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度、光照射）を実施した。本薬は、長期保存試験の結果、24 箇月安定であった。なお、長期保存試験は、[] 年 [] 月現在継続中である。

MDV3100 製剤は軟カプセル剤として開発し、国内申請処方製剤は [] 年より製剤設計及び製造工程の検討を実施した。国内申請処方は、[] から [] の [] を [] した製剤である。製剤の安定性は平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号「安定性試験ガイドラインの改定について」並びに平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 422 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」に基づき、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度及び光照射）を [] 年 [] 月より開始した。長期保存試験、及び加速試験の現在までに得られている試験結果はいずれも安定であった。なお、長期保存試験は [] 年 [] 月現在継続中である。

1.5.2.2 非臨床試験に関する開発の経緯

1.5.2.2.1 薬理試験

MDV3100 の薬理的性質を明らかにするために、*in vitro* 及び *in vivo* 非臨床薬効薬理試験において、MDV3100 の AR シグナル伝達経路に対する阻害作用並びに AR 依存性前立腺癌細胞増殖阻害作用、細胞死誘導作用及び腫瘍退縮作用を評価した。その結果、MDV3100 は、AR へのアンドロゲンの結合を競合的に阻害し、AR の過剰発現下及び既存の抗アンドロゲン薬に抵抗性を示す前立腺癌細胞において AR の核内移行及び AR とその下流遺伝子との結合を阻害した。また、MDV3100 は、AR 依存性の遺伝子発現を阻害し、前立腺癌細胞の増殖を抑制するとともに、前立腺癌細胞の細胞死を誘導した。去勢抵抗性前立腺癌担癌モデルにおいては、腫瘍退縮作用を示した。更に、MDV3100 は、既存の抗アンドロゲン薬が無効となる原因と考えられている、AR に対するアゴニスト活性を示さなかった。ヒト主要代謝物である M2 は、AR 結合親和性及び AR 核内移行阻害作用において、MDV3100 と同等の活性を示したが、もう一つのヒト主要代謝物である M1 は MDV3100 様の薬理活性を示さなかった。

副次的薬理試験として MDV3100、M1 及び M2 の AR 以外への作用を評価した。MDV3100 及び M2 は GABA 開口性クロライドチャンネルに結合し、阻害作用を示した。

安全性薬理試験において、高用量の MDV3100 をマウスに投与した際に用量依存的な痙攣誘発作用が認められたが、この作用は MDV3100 及び M2 の GABA 開口性クロライドチャンネル阻害作用に起因する可能性が推察された。その他の安全性薬理試験においては、それ以外に中枢神経系、呼吸系、心血管系に対する作用は認められなかった。

1.5.2.2.2 吸収、分布、代謝、排泄の試験

本薬の薬物動態を明らかにするために、放射性標識体及び非標識体を使用して、種々の薬物動態試験を実施した。薬理及び毒性試験と同じマウス、ラット、イヌ及びカニクイザルにおいて、MDV3100 の血漿中濃度を測定し、薬物動態の投与量依存性及び反復投与による薬物動態への影響を検討した。ラット及びイヌにおいて、MDV3100 を経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティを検討した。また、本薬の ^{14}C 標識体を経口投与したときのラットにおける放射能の組織分布や、ラット及びイヌにおける放射能の尿、糞及び胆汁中への排泄を調べることで、薬物由来成分の体内動態や残留性を検討した。更に、動物及びヒトの試料を用いた *in vitro* 代謝試験並びに *in vivo* 代謝物検索及び構造推定を実施して、動物とヒトの間での代謝プロファイルの類似点及び相違点を明らかにした。

ラット及びイヌにおける絶対バイオアベイラビリティは低用量ではそれぞれ 97%及び 73%であった。マウス、ラット、イヌ及びサルにおけるバイオアベイラビリティは投与量の増加に応じて減少した。MDV3100 を 1 日 1 回反復経口投与したときの平均蓄積係数は、ラットでは約 1~3、イヌでは約 1~4 であった。動物においては、
懸濁液、カルボキシメチルセルロース懸濁液やナノ粒子懸濁液の場合より、
溶液として経口投与した場合の方がバイオアベイラビリティが高かった。また、
溶液に他の溶媒や界面活性剤を添加しても、バイオアベイラビリティは改善されなかったことから、非臨床及び臨床試験での投与形態を
溶液に決定した。

また、本薬が特異的に蓄積する組織は認められず、全身に幅広く分布した後、尿及び糞中へ主として代謝物として排泄されと考えられた。MDV3100 の主要な代謝反応は脱メチル化、酸化、加水分解といった第 I 相代謝反応であり、ラット、イヌ及びヒトの間で共通して認められた。ヒト血漿中の主要代謝物である M1 及び M2 を含め、ヒトで認められたほとんどすべての代謝物はラット及びイヌでも認められた。ヒトでのみ認められた代謝物はいずれもシアノ水和体で、これらは尿及び糞では検出されたが、血漿ではほとんど認められなかった。

1.5.2.2.3 毒性試験

MDV3100 の安全性を評価するため、マウス及びカニクイザルを用いた単回投与 Toxicokinetics (TK) 試験、マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験及びその他の毒性試験として、光毒性試験及びイヌ雄性生殖器への影響を検討する 3 日間反復投与試験を実施した。MDV3100 の代謝物、不純物を安全性予測ソフトウェア DEREK を用いて解析を行い、変異原性の懸念が示された化合物については復帰突然変異試験を実施した。一部の不純物についてはラットを用いた反復投与毒性試験で毒性を評価した。

単回投与 TK 試験、反復投与試験において、マウスは MDV3100 の 30 mg/kg/day までの 4 週間反復投与、ラットは 100 mg/kg/day までの 26 週間反復投与、イヌは 30 mg/kg/day までの 4 週間反復投与、20 mg/kg/day の 13 週間反復投与に忍容性を示した。MDV3100 の投与に起因すると考えら

れる瀕死・死亡が、マウスでは 400 mg/kg/day 以上の単回投与、60 mg/kg/day 以上の反復投与で認められた。ラットの反復投与試験では、投与液の誤嚥、又は採血ミスによる瀕死・死亡がみられた。イヌ 4 週間反復投与試験の 100/60 mg/kg/day 投与群（100 mg/kg/day で試験を開始し、投与 8 日に一般状態悪化のため 60 mg/kg/day に減量）に認められた死亡は、主に投与液の誤嚥によると推察されたが、被験物質投与との関係が否定できない死亡例も認められた。一般症状の観察において、自発運動の低下、間代性痙攣、振戦等の中樞神経作用が、マウスでは 400 mg/kg 以上の単回投与及び 200 mg/kg/day 以上の反復投与、ラットでは 100 mg/kg/day の反復投与、イヌでは 45 mg/kg/day 以上の反復投与（2013 年 5 月終了予定）、並びにマウスを用いた安全性薬理試験において認められている。血液学・血液生化学的検査において、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値等の低値、グルコース及びコレステロールの軽微な高値が認められ、これらは薬理作用に起因する変化と考えられた。器官重量測定、肉眼的検査、病理組織学的検査では、性腺・副生殖器、内分泌器官、乳腺において MDV3100 の薬理活性に起因すると考えられる変化が認められた。これらの変化は 4 から 21 週までの休薬期間で、部分的又は完全に回復した。

遺伝毒性に関して、MDV3100 は復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験、マウス小核試験のいずれにおいても陰性であった。

生殖発生毒性に関して、マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験では母動物で流産と胚・胎児死亡が認められ、胎児では外表異常及び骨格異常が増加した。

光毒性に関して、MDV3100 は培養マウス線維芽細胞に光毒性を誘発しなかった。

MDV3100 の 30 mg/kg/day を雄性イヌに 3 日間反復経口投与した試験では、前立腺の重量減少及び萎縮、精液の減少等の所見は 11 週間の休薬により完全に回復することが確認された。

ヒトで認められる 2 種の主要な代謝物、M1 と M2 に関して、反復投与試験の最大耐量における M1 の C_{max} 及び AUC_{24h} は、MDV3100 の 160 mg/day を投与されたヒトの定常状態と比較して、マウスで 19%～29%、ラットで 31%～62%、イヌで 69%～91%であった。M2 は、いずれの動物種においてもヒトの 17%未満であった。DEREK による解析で M6 に遺伝毒性の懸念が示されたが、その他のすべての代謝物は陰性であった。M1、M2 及び M6 は復帰突然変異試験で陰性であった。

MDV3100 原薬中の不純物 1, 3 及び 6*を含有する MDV3100 を投与して、ラットでの 2 週間反復投与毒性試験を実施したところ、不純物に起因すると考えられる毒性は認められなかった。また、DEREK による構造解析で Mutagenicity アラートが示された不純物及びその前駆体（不純物 1, 10, 11*）は、復帰突然変異試験で変異原性を示さなかった。

以上の結果により、本薬は治療選択肢が限られた進行性前立腺癌患者に、推奨投与量 160 mg/日で使用しても安全性の懸念は少ないと考えられた。

1.5.2.3 臨床に関する開発の経緯

1.5.2.3.1 海外で実施された臨床試験

1.5.2.3.1.1 第 I 相試験 [S-3100-1-01]

本剤の最初の臨床試験は、2007 年 7 月に米国で開始された第 I 相試験 [S-3100-1-01] である。第 I 相試験 [S-3100-1-01] は、進行性の去勢抵抗性前立腺癌患者で化学療法未施行の患者と化学療法施行後の患者の両患者層を対象とし、MDV3100 の最大耐用量の決定を含む安全性プロファイルの検討、薬物動態、抗腫瘍効果及び第 III 相試験に向けた推奨用量の検討を目的に実施した。本試験では、本剤 30, 60, 150, 240, 360, 480 又は 600 mg/日の投与が行われた。360 mg/日以上の高用量で、痙攣発作等の用量制限毒性が認められたことから、本剤の最大耐用量は 240 mg/日と判断された。また、本剤は 60 mg/日以上用量で有効性が示され、用量依存的に有効性が上昇する傾向が認められたが、150 mg/日以上用量では明らかな増量効果は認められなかった。一方、安全性の検討では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から、本剤の推奨用量は 150 mg/日程度であると考えられた。更に、第 I 相試験 [S-3100-1-01] は [] を用いて試験を開始したが、[] の [] 及び [] の [] を [] に、製剤を [] [] [] に変更したことから、第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] での用量は 160 mg/日と決定した。

1.5.2.3.1.2 第 III 相二重盲検試験 [CRPC2]

第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] は、アメリカ食品医薬品局 (FDA) との [] Meeting ([] 年 [] 月 [] 日資料提出)、抗悪性腫瘍薬並びに生物学的製剤承認のための臨床試験の評価項目に関する米国ガイダンス及び抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関する CHMP ガイドライン

(EMA/CHMP/205/95) に基づき計画された。第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の対象は、治療選択肢が限られた患者層、すなわちドセタキセルを含む化学療法施行後に病勢進行した去勢抵抗性前立腺癌患者とし、全生存期間を主要評価項目とした。本試験の計画時点で、ドセタキセルによる化学療法施行後に病勢進行した去勢抵抗性前立腺癌患者に対して承認されている薬剤はなかったため、プラセボを対照薬として選択した。副腎皮質ステロイドの併用は許容したが、併用必須とはしなかった。

第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] は、2009 年 9 月から 15 カ国の国際共同試験として実施した。ドセタキセルによる化学療法施行後の進行性去勢抵抗性前立腺癌患者 1199 例が本試験に登録され、MDV3100 群に 800 例、プラセボ群に 399 例が割り付けられ、MDV3100 160 mg/日又はプラセボを 1 日 1 回経口投与された。

試験全体で 520 件のイベント (最終解析の目標イベント数である 650 件の 80%) が発現した時点で、全生存期間の中間解析を実施した。その結果、生存期間の中央値は、MDV3100 群で 18.4 カ月、プラセボ群で 13.6 カ月であり (群間差 4.8 カ月)、MDV3100 群ではプラセボ群に比べ統計的に有意な全生存期間の延長が認められた (ハザード比 0.631 [95%信頼区間: 0.529, 0.752],

P<0.0001)。また、解析前に規定した背景因子により分類した患者部分集団解析でも、MDV3100 群ではプラセボ群に比べ全生存期間の延長が確認された。更に、副次評価項目である PSA 増悪までの期間、画像診断上の無増悪生存期間、最初の骨関連事象が発現するまでの期間、PSA 奏効割合及び軟部組織に対する抗腫瘍効果、Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) を用いた Quality of life (QOL) の検討及び疼痛緩和についても、MDV3100 群ではプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。

一方、安全性については、痙攣発作、疲労、ほてり、頭痛、高血圧、不安、幻覚、認知障害／記憶障害、転倒、そう痒症／皮膚乾燥が、MDV3100 に特徴的な有害事象と考えられたが、全般的に安全性は良好であることが示された。

1.5.2.3.1.3 海外で実施されたその他の臨床試験

化学療法施行の有無を問わず骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第 II 相試験 [CRPC-MDA-1] において、本剤がアンドロゲン受容体シグナル伝達を阻害していることが確認された。

また、臨床薬理試験として、製剤比較及び食事の影響試験 [MDV3100-05]、マスバランス試験 [CL-0001]、軽度及び中等度の肝機能障害者を対象とした肝機能障害者試験 [CL-0009]、薬物相互作用試験 [CL-0006] 及び薬物相互作用試験 [CL-0007] が実施された。

製剤比較及び食事の影響試験 [MDV3100-05] の結果、食事は吸収速度に若干の影響を与えるものの、吸収量には影響を与えないことが示唆された。マスバランス試験 [CL-0001] の結果、投与した放射能の 71.0%が尿中に排泄され、13.6%（未変化体としての排泄率 0.39%を含む）が糞中に排泄されことから、用量の少なくとも 84.2%が吸収されたと考えられた。肝機能障害者試験

[CL-0009] の結果、MDV3100、主要代謝物である M1、M2 及び MDV3100 と M2 合計の曝露量パラメータは、軽度肝機能障害者では肝機能正常者の 1.30 倍を超えることはなく、中等度肝機能障害者では肝機能正常者の 1.29 倍を超えることはなかった。薬物相互作用試験 [CL-0006] の結果、強力な CYP2C8 阻害剤であるゲムフィブロジルと本剤の併用投与により、MDV3100 と M2 の合計の AUC_{inf} は単独投与時に比べ 2.17 倍に上昇した。強力な CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールと本剤を併用投与したとき、MDV3100 と M2 合計の AUC_{inf} は単独投与時に比べ 1.28 倍に上昇した。薬物相互作用試験 [CL-0007] の結果、本剤との併用投与により S-ワルファリン (CYP2C9 基質) の AUC は 0.44 倍に減少し、オメプラゾール (CYP2C19 基質) の AUC は 0.30 倍に減少し、ミダゾラム (CYP3A4 基質) の AUC は 0.14 倍に減少したが、ピオグリタゾン (CYP2C8 基質) の AUC には臨床的に意義のある変化はみられなかった。

1.5.2.3.2 国内で実施された臨床試験

国内における本剤の臨床開発は、2010 年 11 月より開始した。国内第 I/II 相試験 [CL-0111] は多施設共同非盲検非対照試験として実施された。国内第 I/II 相試験 [CL-0111] の用量漸増コホー

ト（P-I パート）は、転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象として、本剤の安全性、忍容性及び薬物動態を検討することを目的とした。国内開発を開始する時点で、第 III 相二重盲検試験[CRPC2]の推奨用量が 160 mg/日として決定され、既に試験が開始されていたことから、本試験での投与量は、160 mg/日を中間用量とする 80, 160, 240 mg の 3 用量を設定した。これらの投与量を、低用量から段階的に各群 3 例、合計 9 例にて検討した。各用量での単回投与を行った後、240 mg 群を除き同用量の反復投与を行った。240 mg 群については、160 mg/日の反復投与とした。P-I パートで、海外推奨用量である 160 mg/日の忍容性と予備的な薬物動態の確認を行った後、ドセタキセルを含む化学療法施行後の転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象として、本剤 160 mg/日投与の有効性、安全性及び薬物動態を検討する症例追加コホート（P-II パート）を開始した。P-II パートでは、RECIST を用いた腫瘍縮小効果を主要評価項目としたことから、対象患者を化学療法施行後の転移性去勢抵抗性前立腺癌患者のうち RECIST 評価可能病変を有する患者に限定した。P-II パートには、合計 38 例が登録された。

Day 85 までに PR 以上の腫瘍縮小が認められた画像診断上の奏効割合は 5.3%、PSA 値が最大低下時にベースラインから 50%以上低下した患者の割合は 28.9%であった。本試験で 10%以上の患者にみられた有害事象は、体重減少、食欲減退、便秘、癌疼痛、悪心、高血圧、疲労、鼻咽頭炎、心電図 QT 延長、発熱、傾眠及び発疹であった。

海外試験に比べ少数例ではあるものの、国内第 I/II 相試験 [CL-0111] でも腫瘍縮小例及び PSA 低下例が認められた。また、安全性及び薬物動態について、国内第 I/II 相試験 [CL-0111] で臨床的に意義のある民族間差を示唆する所見は認めなかった。

1.5.2.4 規制当局によるガイダンスや助言

1.5.2.4.1 相談

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と以下に示す内容について相談（ ）を行った。

相談の結果、

と判断された。

また、機構と以下に示す内容について相談（ ）を行った。

以上の相談結果を踏まえ、申請資料を作成し、製造販売承認申請を行うこととした。

（ ）（以下、治験相談）を行った。

相談の結果、機構より以下の助言を得た。

[illegible]

以上の相談結果から、[redacted] [redacted] [redacted]
[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
[redacted] [redacted] [redacted]
[redacted] [redacted] [redacted]
[redacted] [redacted] [redacted]
[redacted] [redacted] [redacted]
[redacted] [redacted] [redacted]
[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]

とした。

[redacted], [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に [redacted] 相談
 [redacted] を行った。その結果, [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [redacted]
 [redacted] を得ている。

1.5.3 海外における開発状況

米国では、2012年5月22日に新薬承認申請（NDA）をFDA（アメリカ食品医薬品局）に提出し、「ドセタキセルによる治療歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者の治療」を効能・効果、1日1回160mg（40mg4カプセル）を用法・用量とし、2012年8月31日に承認を取得している。欧州では、2012年6月に医薬品販売承認申請（MAA）を、EMA（欧州医薬品庁）に提出し、「treatment of adult men with metastatic castration-resistant prostate cancer whose disease has progressed on or after docetaxel therapy（ドセタキセルによる治療中又は治療後に病勢が進行した転移性去勢抵抗性前立腺癌成人男性患者の治療に用いられる。）」を効能・効果、1日1回160mg（40mg4カプセル）を用法・用量とし、2013年6月21日に承認を取得している。その他の地域では、カナダ、韓国、ノルウェー、アイスランド、アルゼンチンにおいて承認を取得しており、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXにおいて、承認申請している（2013年10月末現在）。また、化学療法未施行の前立腺癌に対しても臨床試験を実施中である。

1.5.4 有用性及び特徴

1.5.4.1 有効性の特徴

治療選択肢がない化学療法施行後の去勢抵抗性前立腺癌患者の全生存期間を延長する

海外 15 カ国で実施された第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] において、ドセタキセルを含む化学療法施行歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に MDV3100 を 160 mg, 1 日 1 回投与し、全生存期間を検討した。その結果、MDV3100 群はプラセボ群に対して全生存期間の統計的に有意な延長が認められた（生存期間中央値：MDV3100 群 18.4 カ月、プラセボ群 13.6 カ月、 $P<0.0001$ 、ハザード比 0.631 [95%信頼区間：0.529~0.752]）。また、この全生存期間の延長は、前立腺癌の後治療が行われた患者の割合がプラセボ群より少なかったにも関わらず認められた。治療選択肢がない化学療法施行後（ドセタキセルを含む）の去勢抵抗性前立腺癌患者に対して、MDV3100 による臨床的意義が高い全生存期間の延長効果が得られた。

骨関連事象発現までの期間を延長する

第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] において、無作為割り付けから最初の骨関連事象発生までの期間に対する MDV3100 の影響を検討した。骨関連事象を「骨の放射線療法又は外科手術、病的骨折、脊髄圧迫又は骨痛治療を目的とした抗腫瘍療法の変更」と定義した。最初の骨関連事象発現までの期間の中央値は、MDV3100 群で 16.7 カ月、プラセボ群で 13.3 カ月であり、MDV3100 群で統計的に有意に延長した。プラセボ群に対する MDV3100 群の層別ハザード比は、0.688 (95%信頼区間：0.566, 0.835) であった。骨転移が多発する進行性の前立腺癌患者にとって、MDV3100 による骨関連事象発生までの期間の延長効果は、臨床的意義が高い。

QOL を改善する

第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] において、FACT-P 質問票を用いて MDV3100 の QOL 改善効果を検討した。QOL 奏効を「3 週間以上の間隔をおいた連続 2 回の測定における、FACT-P 全体スコアのベースラインからの 10 ポイント改善」と定義した。FACT-P 全体スコアに基づく QOL の奏効割合は MDV3100 群で 43.2%、プラセボ群で 18.3%であった。QOL の奏効割合の群間差は 24.9%であり、統計的に有意であった ($P<0.0001$)。また、同試験において疼痛コントロールに対する MDV3100 の影響を検討した。疼痛緩和を「第 13 週の平均疼痛スコアがベースラインから 30%以上低下し、同時に鎮痛薬使用量の増加が 30%未満であること」と定義した。疼痛緩和率は、MDV3100 群で 44.9%、プラセボ群で 6.7%であった。疼痛緩和率の群間差は 38.2%であり、統計的に有意であった ($P=0.0079$)。治療選択肢がなく、癌疼痛で苦しむ末期前立腺癌患者に対して、MDV3100 による疼痛改善を含む QOL 改善効果は、臨床的意義が高い。

日本人における有効性が認められている

国内第 I/II 相試験 [CL-0111] において、化学療法施行歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に MDV3100 を 160 mg/日、1 日 1 回投与し、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく画像診断上の腫瘍縮小効果及び PSA 奏効割合（PSA 値がベースラインから 50%以上低下した患者の割合）を検討した。Day 85 までの画像診断上の奏効割合（最良総合効果判定が PR 以上である症例の割合）及び病勢コントロール割合（最良総合効果判定が SD 以上である症例の割合）は、それぞれ 5.3% 及び 47.4%であった。また、PSA 奏効割合は 28.9%であり、化学療法施行歴を有する日本人の去勢抵抗性前立腺癌患者に対しても、MDV3100 の有効性が認められた。

1.5.4.2 安全性の特徴

有害事象の全般的な発現状況及び重篤な有害事象

第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] での有害事象の発現率（発現例数）は、MDV3100 群で 98.1%（785/800 例）、プラセボ群で 97.7%（390/399 例）であり、両群ともほぼ全例に 1 件以上の有害事象が認められた。MDV3100 群はプラセボ群より投与期間が大幅に長く、有害事象の報告対象期間も長かったが、グレード 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、投与中止に至った有害事象、投与中断に至った有害事象及び減量を行った有害事象の発現率は、いずれも MDV3100 群ではプラセボ群と同程度以下であった。去勢抵抗性前立腺癌患者対象試験の安全性データを総合的に評価するために実施した安全性併合解析対象集団でも、第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] と同様の傾向が認められ、MDV3100 を投与した患者全体での有害事象の発現率（発現例数）は 98.1%（1027/1047 例）で、ほぼ全例に 1 件以上の有害事象が認められた。グレード 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、投与中止に至った有害事象、投与中断に至った有害事象及び減量を行った有害事象が認められた患者の割合は、いずれもプラセボ群と同程度以下であった。

国内第 I/II 相試験 [CL-0111] での有害事象の発現率（発現例数）は、95.7%（45/47 例）であり、第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] と同様、ほぼ全例に 1 件以上の有害事象が認められた。グレード 3 以上の有害事象の発現率は、第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の MDV3100 群より高かったが、その他の有害事象の発現率は、国内第 I/II 相試験 [CL-0111] と第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の MDV3100 群で同程度であった。

比較的良好にみられる重篤でない有害事象

第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の MDV3100 群で発現率が 20%以上の有害事象は、疲労（33.6%）、悪心（33.1%）、食欲減退（28.1%）、背部痛（24.6%）、便秘（23.5%）、下痢（21.4%）、ほてり（20.3%）であった。このうち悪心、食欲減退、背部痛、便秘の発現率は、プラセボ群と同程度以下であった。国内第 I/II 相試験 [CL-0111] で発現率が 20%以上の有害事象は、体重減少（36.2%）、食欲減退（27.7%）、便秘（25.5%）であった。国内第 I/II 相試験 [CL-0111] と第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の MDV3100 群で、有害事象の発現傾向に大きな差異は認められなかった。

MDV3100 に特徴的な有害事象

第 III 相二重盲検試験 [CRPC2]、国内第 I/II 相試験 [CL-0111]、安全性併合解析対象集団の安全性試験成績を評価した結果、MDV3100 に特徴的な有害事象は、痙攣発作、疲労、ほてり、頭痛、高血圧、不安、幻覚、認知障害／記憶障害、転倒、そう痒症／皮膚乾燥と考えられた。このうち MDV3100 に関連する臨床的に最も重要な有害事象は痙攣発作と考えられる。安全性併合解析対象集団で 150 mg 又は 160 mg 投与例での痙攣発作の発現率は 1%未満（7/929 例）であり、申請用量における痙攣発作の発現率は低かったが、注意が必要と考えられた。

以上より、申請用量（160 mg/日）における MDV3100 の安全性は全般的に良好であった。また、第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] と国内第 I/II 相試験 [CL-0111] の安全性成績に明らかな差異は認められなかったことから、日本人に対する MDV3100 の安全性は外国人と同様に良好であると考えられた。

1.5.5 国内における本剤の臨床的位置付け

MDV3100 は、ドセタキセルを含む化学療法施行後の去勢抵抗性前立腺癌患者に対して、全生存期間をはじめとする各種有効性評価項目において効果が確認されており、治療選択肢がないこの患者集団におけるアンメットニーズを充足する唯一の治療選択肢となり得ると考えられる。

1.5.6 効能・効果（案）、用法・用量（案）

効能・効果（案）

進行性前立腺癌患者に対する MDV3100 の臨床的有効性に関する主要なデータは、第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] から示された。また、第 I 相試験 [S-3100-1-01]、第 II 相試験 [CRPC-MDA-1] 及び国内第 I/II 相試験 [CL-0111] の 3 試験からも本剤の有効性が支持されたことから、「前立腺癌」の効能・効果（案）を設定した。

その後、PMDA による審査の結果を踏まえ、効能・効果については「去勢抵抗性前立腺癌」とすることとした。

効能・効果

去勢抵抗性前立腺癌

用法・用量（案）

進行性前立腺癌患者に対する MDV3100 の用法・用量は、第 I 相試験 [S-3100-1-01] において検討され、第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] において検証された。また、日本人においても本用量

での有効性が認められ、かつ忍容可能であることが国内第 I/II 相試験 [CL-0111] から確認されたことから、以下の用法・用量（案）を設定した。

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。
--

1.6.1 外国における承認状況

米国では、2012年5月22日に新薬承認申請（NDA）をFDA（アメリカ食品医薬品局）に提出し、「treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have previously received docetaxel（ドセタキセルによる治療歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者の治療）」を効能・効果、1日1回160 mg（40 mg 4カプセル）を用法・用量とし、2012年8月31日に承認を取得している。

欧州では、2012年6月に医薬品販売承認申請（MAA）を、EMA（欧州医薬品庁）に提出し、「treatment of adult men with metastatic castration-resistant prostate cancer whose disease has progressed on or after docetaxel therapy（ドセタキセルによる治療中又は治療後に病勢が進行した転移性去勢抵抗性前立腺癌成人男性患者の治療に用いられる。）」を効能・効果、1日1回160mg（40mg4カプセル）を用法・用量とし、2013年6月21日に承認を取得している。

その他の地域では、カナダ、韓国、ノルウェー、アイスランド、アルゼンチンにおいて承認を取得しており、[REDACTED]において、承認申請している（2013 年 10 月末現在）。

米国及び欧州における添付文書（PI 及び SmPC）の原文及び翻訳を以下に示す。

企業中核データシート（CCDS：2013年2月15日）を添付した。

米国添付文書（PI）

—原文—

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use XTANDI® safely and effectively. See full prescribing information for XTANDI.

XTANDI® (enzalutamide) capsules for oral use
Initial U.S. Approval: 2012

INDICATIONS AND USAGE

XTANDI is an androgen receptor inhibitor indicated for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have previously received docetaxel. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

XTANDI 160 mg (four 40 mg capsules) administered orally once daily.
Swallow capsules whole. XTANDI can be taken with or without food. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsule 40 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

Pregnancy (4, 8.1)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Seizure occurred in 0.9% of patients receiving XTANDI. There is no clinical trial experience with XTANDI in patients who have had a seizure, in patients with predisposing factors for seizure, or in patients using concomitant medications that may lower the seizure threshold. (5.1)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions ($\geq 5\%$) are asthenia/fatigue, back pain, diarrhea, arthralgia, hot flush, peripheral edema, musculoskeletal pain, headache, upper respiratory infection, muscular weakness, dizziness, insomnia, lower respiratory infection, spinal cord compression and cauda equina syndrome, hematuria, paresthesia, anxiety, and hypertension. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Astellas Pharma US, Inc. at 1-800-727-7003 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Avoid strong CYP2C8 inhibitors, as they can increase the plasma exposure to XTANDI. If co-administration is necessary, reduce the dose of XTANDI. (2.2, 7.1)
- Avoid strong or moderate CYP3A4 or CYP2C8 inducers as they can alter the plasma exposure to XTANDI. (7.1, 7.2)
- Avoid CYP3A4, CYP2C9 and CYP2C19 substrates with a narrow therapeutic index, as XTANDI may decrease the plasma exposures of these drugs. If XTANDI is co-administered with warfarin (CYP2C9 substrate), conduct additional INR monitoring. (7.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised:11 /2012

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***1 INDICATIONS AND USAGE****2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

2.1 Dosing Information

2.2 Dose Modifications

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

5.1 Seizure

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trial Experience

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs that Inhibit or Induce CYP2C8

7.2 Drugs that Inhibit or Induce CYP3A4

7.3 Effect of XTANDI on Drug Metabolizing Enzymes

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.3 Nursing Mothers

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Patients with Renal Impairment

8.7 Patients with Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

12.1 Mechanism of Action

12.3 Pharmacokinetics

12.6 Cardiac Electrophysiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING****17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

*Sections or subsections omitted from the Full Prescribing Information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

XTANDI is indicated for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have previously received docetaxel.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing Information

The recommended dose of XTANDI is 160 mg (four 40 mg capsules) administered orally once daily. XTANDI can be taken with or without food [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. Swallow capsules whole. Do not chew, dissolve, or open the capsules.

2.2 Dose Modifications

If a patient experiences a \geq Grade 3 toxicity or an intolerable side effect, withhold dosing for one week or until symptoms improve to \leq Grade 2, then resume at the same or a reduced dose (120 mg or 80 mg), if warranted.

Concomitant Strong CYP2C8 Inhibitors

The concomitant use of strong CYP2C8 inhibitors should be avoided if possible. If patients must be co-administered a strong CYP2C8 inhibitor, reduce the XTANDI dose to 80 mg once daily. If co-administration of the strong inhibitor is discontinued, the XTANDI dose should be returned to the dose used prior to initiation of the strong CYP2C8 inhibitor [*see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

XTANDI 40 mg capsules are white to off-white oblong soft gelatin capsules imprinted in black ink with ENZ.

4 CONTRAINDICATIONS

Pregnancy

XTANDI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on its mechanism of action. XTANDI is not indicated for use in women. XTANDI is contraindicated in women who are or may become pregnant. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, apprise the patient of the potential hazard to the fetus and the potential risk for pregnancy loss [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Seizure

In the randomized clinical trial, 7 of 800 (0.9%) patients treated with XTANDI 160 mg once daily experienced a seizure. No seizures occurred in patients treated with placebo. Seizures occurred from 31 to 603 days after initiation of XTANDI. Patients experiencing seizure were permanently discontinued from

therapy and all seizures resolved. There is no clinical trial experience re-administering XTANDI to patients who experienced seizures.

The safety of XTANDI in patients with predisposing factors for seizure is not known because these patients were excluded from the trial. These exclusion criteria included a history of seizure, underlying brain injury with loss of consciousness, transient ischemic attack within the past 12 months, cerebral vascular accident, brain metastases, brain arteriovenous malformation or the use of concomitant medications that may lower the seizure threshold.

Because of the risk of seizure associated with XTANDI use, patients should be advised of the risk of engaging in any activity where sudden loss of consciousness could cause serious harm to themselves or others.

6 ADVERSE REACTIONS

The following is discussed in more detail in other sections of the labeling:

- Seizure [*see Warnings and Precautions (5.1)*]

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In the randomized clinical trial in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who had previously received docetaxel, patients received XTANDI 160 mg orally once daily (N = 800) or placebo (N = 399). The median duration of treatment was 8.3 months with XTANDI and 3.0 months with placebo. All patients continued androgen deprivation therapy. Patients were allowed, but not required, to take glucocorticoids. During the trial, 48% of patients on the XTANDI arm and 46% of patients on the placebo arm received glucocorticoids. All adverse events and laboratory abnormalities were graded using NCI CTCAE version 4.

The most common adverse drug reactions ($\geq 5\%$) reported in patients receiving XTANDI in the randomized clinical trial were asthenia/fatigue, back pain, diarrhea, arthralgia, hot flush, peripheral edema, musculoskeletal pain, headache, upper respiratory infection, muscular weakness, dizziness, insomnia, lower respiratory infection, spinal cord compression and cauda equina syndrome, hematuria, paresthesia, anxiety, and hypertension. Grade 3 and higher adverse reactions were reported among 47% of XTANDI-treated patients and 53% of placebo-treated patients. Discontinuations due to adverse events were reported for 16% of XTANDI-treated patients and 18% of placebo-treated patients. The most common adverse reaction leading to treatment discontinuation was seizure, which occurred in 0.9% of the XTANDI-treated patients compared to none (0%) of the placebo-treated patients. Table 1 shows adverse reactions reported in the randomized clinical trial that occurred at a $\geq 2\%$ absolute increase in frequency in the XTANDI arm compared to the placebo arm.

Table 1. Adverse Reactions in the Randomized Trial

	XTANDI N = 800		Placebo N = 399	
	Grade 1-4	Grade 3-4	Grade 1-4	Grade 3-4
	(%)	(%)	(%)	(%)
General Disorders				
Asthenic Conditions ^a	50.6	9.0	44.4	9.3
Peripheral Edema	15.4	1.0	13.3	0.8
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders				
Back Pain	26.4	5.3	24.3	4.0
Arthralgia	20.5	2.5	17.3	1.8
Musculoskeletal Pain	15.0	1.3	11.5	0.3
Muscular Weakness	9.8	1.5	6.8	1.8
Musculoskeletal Stiffness	2.6	0.3	0.3	0.0
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	21.8	1.1	17.5	0.3
Vascular Disorders				
Hot Flush	20.3	0.0	10.3	0.0
Hypertension	6.4	2.1	2.8	1.3
Nervous System Disorders				
Headache	12.1	0.9	5.5	0.0
Dizziness ^b	9.5	0.5	7.5	0.5
Spinal Cord Compression and Cauda Equina Syndrome	7.4	6.6	4.5	3.8
Paresthesia	6.6	0.0	4.5	0.0
Mental Impairment Disorders ^c	4.3	0.3	1.8	0.0
Hypoesthesia	4.0	0.3	1.8	0.0
Infections And Infestations				
Upper Respiratory Tract Infection ^d	10.9	0.0	6.5	0.3
Lower Respiratory Tract And Lung Infection ^e	8.5	2.4	4.8	1.3
Psychiatric Disorders				
Insomnia	8.8	0.0	6.0	0.5
Anxiety	6.5	0.3	4.0	0.0
Renal And Urinary Disorders				
Hematuria	6.9	1.8	4.5	1.0
Pollakiuria	4.8	0.0	2.5	0.0
Injury, Poisoning And Procedural Complications				
Fall	4.6	0.3	1.3	0.0
Non-pathologic Fractures	4.0	1.4	0.8	0.3
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders				
Pruritus	3.8	0.0	1.3	0.0
Dry Skin	3.5	0.0	1.3	0.0

	XTANDI N = 800		Placebo N = 399	
	Grade 1-4 (%)	Grade 3-4 (%)	Grade 1-4 (%)	Grade 3-4 (%)
Respiratory Disorders				
Epistaxis	3.3	0.1	1.3	0.3
a Includes asthenia and fatigue. b Includes dizziness and vertigo. c Includes amnesia, memory impairment, cognitive disorder, and disturbance in attention. d Includes nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, sinusitis, rhinitis, pharyngitis, and laryngitis. e Includes pneumonia, lower respiratory tract infection, bronchitis, and lung infection.				

Laboratory Abnormalities

In the randomized clinical trial, Grade 1-4 neutropenia occurred in 15% of patients on XTANDI (1% Grade 3-4) and in 6% of patients on placebo (no Grade 3-4). The incidence of Grade 1-4 thrombocytopenia was similar in both arms; 0.5% of patients on XTANDI and 1% on placebo experienced Grade 3-4 thrombocytopenia. Grade 1-4 elevations in ALT occurred in 10% of patients on XTANDI (0.3% Grade 3-4) and 18% of patients on placebo (0.5% Grade 3-4). Grade 1-4 elevations in bilirubin occurred in 3% of patients on XTANDI and 2% of patients on placebo.

Infections

In the randomized clinical trial, 1.0% of patients treated with XTANDI compared to 0.3% of patients on placebo died from infections or sepsis. Infection-related serious adverse events were reported in approximately 6% of the patients on both treatment arms.

Falls and Fall-related Injuries

In the randomized clinical trial, falls or injuries related to falls occurred in 4.6% of patients treated with XTANDI compared to 1.3% of patients on placebo. Falls were not associated with loss of consciousness or seizure. Fall-related injuries were more severe in patients treated with XTANDI and included non-pathologic fractures, joint injuries, and hematomas.

Hallucinations

In the randomized clinical trial, 1.6% of patients treated with XTANDI were reported to have Grade 1 or 2 hallucinations compared to 0.3% of patients on placebo. Of the patients with hallucinations, the majority were on opioid-containing medications at the time of the event. Hallucinations were visual, tactile, or undefined.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs that Inhibit or Induce CYP2C8

Co-administration of a strong CYP2C8 inhibitor (gemfibrozil) increased the composite area under the plasma concentration-time curve (AUC) of enzalutamide plus N-desmethyl enzalutamide in healthy volunteers. Co-administration of XTANDI with strong CYP2C8 inhibitors should be avoided if possible. If

co-administration of XTANDI with a strong CYP2C8 inhibitor cannot be avoided, reduce the dose of XTANDI [see *Dosage and Administration (2.2) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

The effects of CYP2C8 inducers on the pharmacokinetics of enzalutamide have not been evaluated *in vivo*. Co-administration of XTANDI with strong or moderate CYP2C8 inducers (e.g., rifampin) may alter the plasma exposure of XTANDI and should be avoided if possible. Selection of a concomitant medication with no or minimal CYP2C8 induction potential is recommended [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.2 Drugs that Inhibit or Induce CYP3A4

Co-administration of a strong CYP3A4 inhibitor (itraconazole) increased the composite AUC of enzalutamide plus N-desmethyl enzalutamide by 1.3 fold in healthy volunteers [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

The effects of CYP3A4 inducers on the pharmacokinetics of enzalutamide have not been evaluated *in vivo*. Co-administration of XTANDI with strong CYP3A4 inducers (e.g., carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampin, rifapentine) may decrease the plasma exposure of XTANDI and should be avoided if possible. Selection of a concomitant medication with no or minimal CYP3A4 induction potential is recommended. Moderate CYP3A4 inducers (e.g., bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin) and St. John's Wort may also reduce the plasma exposure of XTANDI and should be avoided if possible [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.3 Effect of XTANDI on Drug Metabolizing Enzymes

Enzalutamide is a strong CYP3A4 inducer and a moderate CYP2C9 and CYP2C19 inducer in humans. At steady state, XTANDI reduced the plasma exposure to midazolam (CYP3A4 substrate), warfarin (CYP2C9 substrate), and omeprazole (CYP2C19 substrate). Concomitant use of XTANDI with narrow therapeutic index drugs that are metabolized by CYP3A4 (e.g., alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus and tacrolimus), CYP2C9 (e.g., phenytoin, warfarin) and CYP2C19 (e.g., S-mephenytoin) should be avoided, as enzalutamide may decrease their exposure. If co-administration with warfarin cannot be avoided, conduct additional INR monitoring [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category X [see *Contraindications (4)*].

XTANDI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on its mechanism of action. While there are no human or animal data on the use of XTANDI in pregnancy and XTANDI is not indicated for use in women, it is important to know that maternal use of an androgen receptor inhibitor could affect development of the fetus. XTANDI is contraindicated in women who are or may become pregnant while receiving the drug. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, apprise the patient of the potential hazard to the fetus and the potential risk for pregnancy loss. Advise females of reproductive potential to avoid becoming pregnant during treatment with XTANDI.

8.3 Nursing Mothers

XTANDI is not indicated for use in women. It is not known if enzalutamide is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from XTANDI, a decision should be made to either discontinue nursing, or discontinue the drug taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of XTANDI in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of 800 patients who received XTANDI in the randomized clinical trial, 71 percent were 65 and over, while 25 percent were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Patients with Renal Impairment

A dedicated renal impairment trial for XTANDI has not been conducted. Based on the population pharmacokinetic analysis using data from clinical trials in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and healthy volunteers, no significant difference in enzalutamide clearance was observed in patients with pre-existing mild to moderate renal impairment ($30 \text{ mL/min} \leq \text{creatinine clearance [CrCL]} \leq 89 \text{ mL/min}$) compared to patients and volunteers with baseline normal renal function ($\text{CrCL} \geq 90 \text{ mL/min}$). No initial dosage adjustment is necessary for patients with mild to moderate renal impairment. Severe renal impairment ($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$) and end-stage renal disease have not been assessed [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Patients with Hepatic Impairment

A dedicated hepatic impairment trial compared the composite systemic exposure of enzalutamide plus N-desmethyl enzalutamide in volunteers with baseline mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class A and B, respectively) versus healthy controls with normal hepatic function. The composite AUC of enzalutamide plus N-desmethyl enzalutamide was similar in volunteers with mild or moderate baseline hepatic impairment compared to volunteers with normal hepatic function. No initial dosage adjustment is necessary for patients with baseline mild or moderate hepatic impairment. Baseline severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) has not been assessed [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

10 OVERDOSAGE

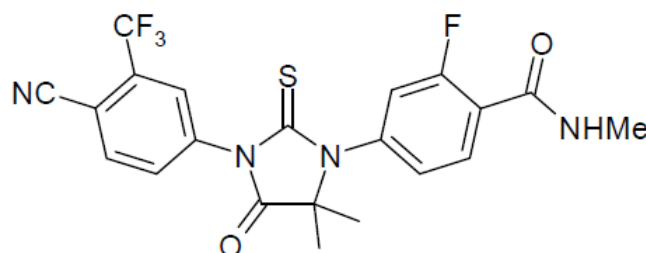
In the event of an overdose, stop treatment with XTANDI and initiate general supportive measures taking into consideration the half-life of 5.8 days. In a dose escalation study, no seizures were reported at $< 240 \text{ mg}$ daily, whereas 3 seizures were reported, 1 each at 360 mg, 480 mg, and 600 mg daily. Patients may be at increased risk of seizures following an overdose.

11 DESCRIPTION

Enzalutamide is an androgen receptor inhibitor. The chemical name is

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

The molecular weight is 464.44 and molecular formula is $C_{21}H_{16}F_4N_4O_2S$. The structural formula is:



Enzalutamide is a white crystalline non-hygroscopic solid. It is practically insoluble in water.

XTANDI is provided as liquid-filled soft gelatin capsules for oral administration. Each capsule contains 40 mg of enzalutamide as a solution in caprylocaproyl polyoxylglycerides. The inactive ingredients are caprylocaproyl polyoxylglycerides, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, gelatin, sorbitol sorbitan solution, glycerin, purified water, titanium dioxide, and black iron oxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Enzalutamide is an androgen receptor inhibitor that acts on different steps in the androgen receptor signaling pathway. Enzalutamide has been shown to competitively inhibit androgen binding to androgen receptors and inhibit androgen receptor nuclear translocation and interaction with DNA. A major metabolite, N-desmethyl enzalutamide, exhibited similar *in vitro* activity to enzalutamide. Enzalutamide decreased proliferation and induced cell death of prostate cancer cells *in vitro*, and decreased tumor volume in a mouse prostate cancer xenograft model.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of enzalutamide and its major active metabolite (N-desmethyl enzalutamide) were evaluated in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and healthy male volunteers. The plasma enzalutamide pharmacokinetics are adequately described by a linear two-compartment model with first-order absorption.

Absorption

Following oral administration (XTANDI 160 mg daily) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer, the median time to reach maximum plasma enzalutamide concentrations (C_{max}) is 1 hour (range 0.5 to 3 hours). At steady state, the plasma mean C_{max} values for enzalutamide and N-desmethyl enzalutamide are 16.6 $\mu\text{g/mL}$ (23% CV) and 12.7 $\mu\text{g/mL}$ (30% CV), respectively, and the plasma mean predose trough values are 11.4 $\mu\text{g/mL}$ (26% CV) and 13.0 $\mu\text{g/mL}$ (30% CV), respectively.

With the daily dosing regimen, enzalutamide steady state is achieved by Day 28, and enzalutamide accumulates approximately 8.3-fold relative to a single dose. Daily fluctuations in enzalutamide plasma concentrations are low (mean peak-to-trough ratio of 1.25). At steady state, enzalutamide showed approximately dose proportional pharmacokinetics over the daily dose range of 30 to 360 mg.

A single 160 mg oral dose of XTANDI was administered to healthy volunteers with a high-fat meal or in the fasted condition. A high-fat meal did not alter the AUC to enzalutamide or N-desmethyl enzalutamide. The results are summarized in Figure 1.

Distribution and Protein Binding

The mean apparent volume of distribution (V/F) of enzalutamide in patients after a single oral dose is 110 L (29% CV).

Enzalutamide is 97% to 98% bound to plasma proteins, primarily albumin. N-desmethyl enzalutamide is 95% bound to plasma proteins.

Metabolism

Following single oral administration of ^{14}C -enzalutamide 160 mg, plasma samples were analyzed for enzalutamide and its metabolites up to 77 days post dose. Enzalutamide, N-desmethyl enzalutamide, and a major inactive carboxylic acid metabolite accounted for 88% of the ^{14}C -radioactivity in plasma, representing 30%, 49%, and 10%, respectively, of the total ^{14}C -AUC_{0-inf}.

In vitro, human CYP2C8 and CYP3A4 are responsible for the metabolism of enzalutamide. Based on *in vivo* and *in vitro* data, CYP2C8 is primarily responsible for the formation of the active metabolite (N-desmethyl enzalutamide).

Elimination

Enzalutamide is primarily eliminated by hepatic metabolism. Following single oral administration of ^{14}C -enzalutamide 160 mg, 85% of the radioactivity is recovered by 77 days post dose: 71% is recovered in urine (including only trace amounts of enzalutamide and N-desmethyl enzalutamide), and 14% is recovered in feces (0.4% of dose as unchanged enzalutamide and 1% as N-desmethyl enzalutamide).

The mean apparent clearance (CL/F) of enzalutamide in patients after a single oral dose is 0.56 L/h (range 0.33 to 1.02 L/h).

The mean terminal half-life ($t_{1/2}$) for enzalutamide in patients after a single oral dose is 5.8 days (range 2.8 to 10.2 days). Following a single 160 mg oral dose of enzalutamide in healthy volunteers, the mean terminal $t_{1/2}$ for N-desmethyl enzalutamide is approximately 7.8 to 8.6 days.

Pharmacokinetics in Special Populations

Renal Impairment:

A population pharmacokinetic analysis (based on pre-existing renal function) was carried out with data from 59 healthy male volunteers and 926 patients with metastatic castration-resistant prostate cancer enrolled in clinical trials, including 512 with normal renal function ($\text{CrCL} \geq 90 \text{ mL/min}$), 332 with mild renal impairment ($\text{CrCL} 60 \text{ to } < 90 \text{ mL/min}$), 88 with moderate renal impairment ($\text{CrCL} 30 \text{ to } < 60 \text{ mL/min}$), and 1 with severe renal impairment ($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$). The apparent clearance of

enzalutamide was similar in patients with pre-existing mild and moderate renal impairment (CrCL 30 to < 90 mL/min) compared to patients and volunteers with normal renal function. The potential effect of severe renal impairment or end stage renal disease on enzalutamide pharmacokinetics cannot be determined as clinical and pharmacokinetic data are available from only one patient [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

Hepatic Impairment:

The plasma pharmacokinetics of enzalutamide and N-desmethyl enzalutamide were examined in volunteers with normal hepatic function (N = 16) and with pre-existing mild (N = 8, Child-Pugh Class A) or moderate (N = 8, Child-Pugh B) hepatic impairment. XTANDI was administered as a single 160 mg dose. The composite AUC of enzalutamide plus N-desmethyl enzalutamide was similar in volunteers with mild or moderate baseline hepatic impairment compared to volunteers with normal hepatic function. The results are summarized in Figure 1. Clinical and pharmacokinetic data are not available for patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) [see *Use in Specific Populations* (8.7)].

Body Weight and Age:

Population pharmacokinetic analyses showed that weight (range: 46 to 163 kg) and age (range: 41 to 92 yr) do not have a clinically meaningful influence on the exposure to enzalutamide.

Gender:

The effect of gender on the pharmacokinetics of enzalutamide has not been evaluated.

Race:

The majority of patients in the randomized clinical trial were Caucasian (> 92%). There are insufficient data to evaluate potential differences in the pharmacokinetics of enzalutamide in other races.

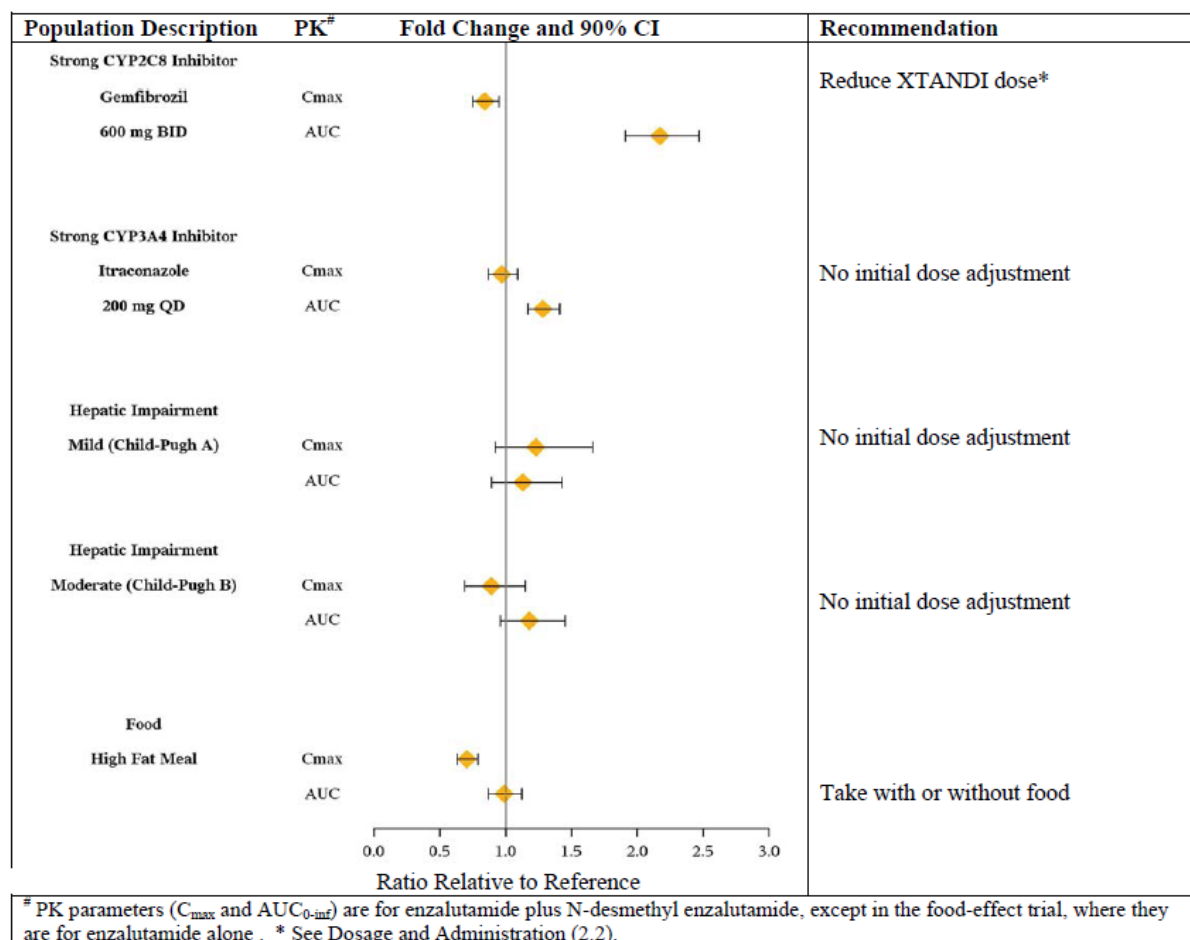
Drug Interactions

Effect of Other Drugs on XTANDI:

In a drug-drug interaction trial in healthy volunteers, a single 160 mg oral dose of XTANDI was administered alone or after multiple oral doses of gemfibrozil (strong CYP2C8 inhibitor). Gemfibrozil increased the AUC_{0-inf} of enzalutamide plus N-desmethyl enzalutamide by 2.2-fold with minimal effect on C_{max}. The results are summarized in Figure 1 [see *Dosage and Administration* (2.2) and *Drug Interactions* (7.1)].

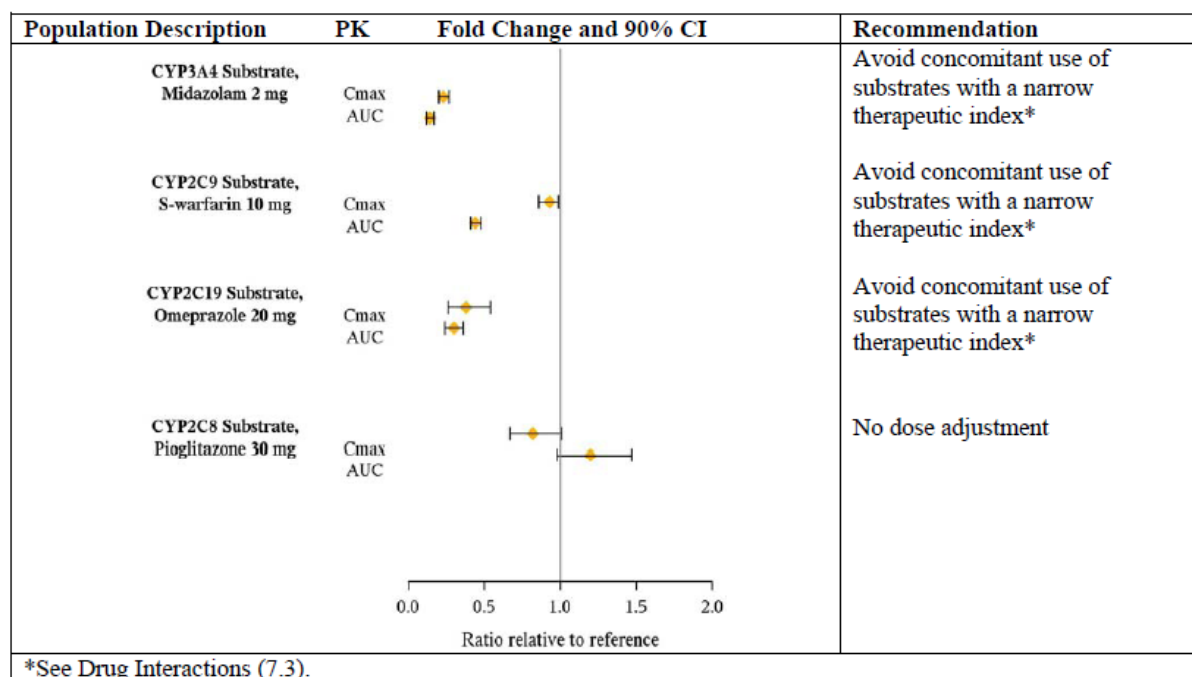
In a drug-drug interaction trial in healthy volunteers, a single 160 mg oral dose of XTANDI was administered alone or after multiple oral doses of itraconazole (strong CYP3A4 inhibitor). Itraconazole increased the AUC_{0-inf} of enzalutamide plus N-desmethyl enzalutamide by 1.3-fold with no effect on C_{max}. The results are summarized in Figure 1 [see *Dosage and Administration* (2.2) and *Drug Interactions* (7.2)]. The effects of CYP2C8 and CYP3A4 inducers on the exposure of XTANDI have not been evaluated *in vivo*.

Figure 1. Effects of Other Drugs and Intrinsic/Extrinsic Factors on XTANDI

Effect of XTANDI on Other Drugs:

In an *in vivo* phenotypic cocktail drug-drug interaction trial in patients with castration-resistant prostate cancer, a single oral dose of the CYP probe substrate cocktail (for CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4) was administered before and concomitantly with XTANDI (following at least 55 days of dosing at 160 mg daily). The results are summarized in Figure 2. Results showed that *in vivo*, at steady state, XTANDI is a strong CYP3A4 inducer and a moderate CYP2C9 and CYP2C19 inducer [see *Drug Interactions* (7.3)]. XTANDI did not cause clinically meaningful changes in exposure to the CYP2C8 substrate.

Figure 2. Effect of XTANDI on Other Drugs



In vitro, enzalutamide, N-desmethyl enzalutamide, and the major inactive carboxylic acid metabolite caused direct inhibition of multiple CYP enzymes including CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4/5; however, subsequent clinical data showed that XTANDI is an inducer of CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4 and had no clinically meaningful effect on CYP2C8 (see Figure 2). *In vitro*, enzalutamide caused time-dependent inhibition of CYP1A2.

In vitro studies showed that enzalutamide caused induction of CYP3A4 and that enzalutamide is not expected to induce CYP1A2 at therapeutically relevant concentrations.

In vitro, enzalutamide, N-desmethyl enzalutamide, and the major inactive carboxylic acid metabolite are not substrates for human P-glycoprotein. *In vitro*, enzalutamide and N-desmethyl enzalutamide are inhibitors of human P-glycoprotein, while the major inactive carboxylic acid metabolite is not.

12.6 Cardiac Electrophysiology

The effect of enzalutamide 160 mg/day at steady state on the QTc interval was evaluated in 796 patients with castration-resistant prostate cancer. No large difference (i.e., greater than 20 ms) was observed between the mean QT interval change from baseline in patients treated with XTANDI and that in patients treated with placebo, based on the Fridericia correction method. However, small increases in the mean QTc interval (i.e., less than 10 ms) due to enzalutamide cannot be excluded due to limitations of the study design.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term animal studies have not been conducted to evaluate the carcinogenic potential of enzalutamide. Enzalutamide did not induce mutations in the bacterial reverse mutation (Ames) assay and was not genotoxic in either the *in vitro* mouse lymphoma thymidine kinase (Tk) gene mutation assay or the *in vivo* mouse micronucleus assay.

Based on nonclinical findings in repeat-dose toxicology studies, which were consistent with the pharmacological activity of enzalutamide, male fertility may be impaired by treatment with XTANDI. In a 26-week study in rats, atrophy of the prostate and seminal vesicles was observed at ≥ 30 mg/kg/day (equal to the human exposure based on AUC). In 4- and 13-week studies in dogs, hypospermatogenesis and atrophy of the prostate and epididymides were observed at ≥ 4 mg/kg/day (0.3 times the human exposure based on AUC).

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy and safety of XTANDI in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who had received prior docetaxel-based therapy were assessed in a randomized, placebo-controlled, multicenter phase 3 clinical trial. The primary endpoint was overall survival. A total of 1199 patients were randomized 2:1 to receive either XTANDI orally at a dose of 160 mg once daily (N = 800) or placebo orally once daily (N = 399). All patients continued androgen deprivation therapy.

Patients were allowed, but not required to continue or initiate glucocorticoids. Study treatment continued until disease progression (evidence of radiographic progression, a skeletal-related event, or clinical progression), initiation of new systemic antineoplastic treatment, unacceptable toxicity, or withdrawal. Patients with a history of seizure, taking medicines known to decrease the seizure threshold, or with other risk factors for seizure were not eligible [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

The following patient demographics and baseline disease characteristics were balanced between the treatment arms. The median age was 69 years (range 41-92) and the racial distribution was 92.7% Caucasian, 3.9% Black, 1.1% Asian, and 2.1% Other. Ninety-two percent of patients had an ECOG performance status score of 0-1 and 28% had a mean Brief Pain Inventory score of ≥ 4 . Ninety-one percent of patients had metastases in bone and 23% had visceral involvement in the lung and/or liver. Fifty-nine percent of patients had radiographic evidence of disease progression and 41% had PSA-only progression on study entry. All patients had received prior docetaxel-based therapy and 24% had received two cytotoxic chemotherapy regimens. During the trial, 48% of patients on the XTANDI arm and 46% of patients on the placebo arm received glucocorticoids.

The pre-specified interim analysis at the time of 520 events showed a statistically significant improvement in overall survival in patients on the XTANDI arm compared to patients on the placebo arm (Table 2 and Figure 3).

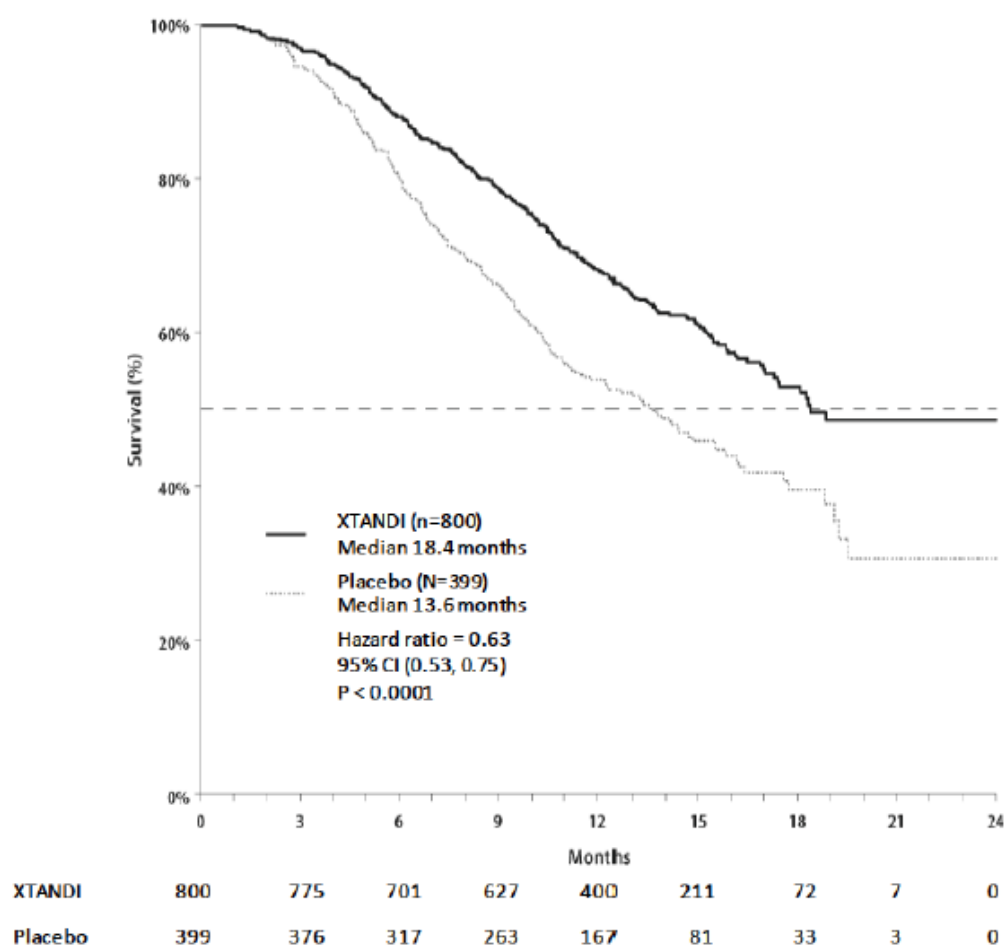
Table 2. Overall Survival of Patients Treated with Either XTANDI or Placebo (Intent-to-Treat Analysis)

	XTANDI N = 800	Placebo N = 399
Number of Deaths (%)	308 (38.5%)	212 (53.1%)
Median Survival (months) (95% CI)	18.4 (17.3, NR)	13.6 (11.3, 15.8)
P-value ^a	< 0.0001	
Hazard Ratio (95% CI) ^b	0.63 (0.53, 0.75)	

^a) P-value is derived from a log-rank test stratified by baseline ECOG performance status score (0-1 vs. 2) and mean baseline pain score (BPI-SF score < 4 vs. ≥ 4)

^b) Hazard Ratio is derived from a stratified proportional hazards model. Hazard ratio <1 favors XTANDI
NR denotes “not reached”.

Figure 3. Kaplan-Meier Overall Survival Curves (Intent-to-Treat Analysis)



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- XTANDI (enzalutamide) 40mg capsules are supplied as white to off-white oblong soft gelatin capsules imprinted in black ink with ENZ. XTANDI capsules are available in the following packages sizes:
 - Bottles of 120 capsules (NDC 0469-0125-99)

Recommended storage: Store XTANDI capsules at 20°C to 25°C (68°F to 77°F) in a dry place and keep the container tightly closed. Excursions permitted from 15°C to 30°C (59°F to 86°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**See FDA-approved patient labeling (PATIENT INFORMATION)**

- Instruct patients to take their dose at the same time each day (once daily). XTANDI can be taken with or without food. Each capsule should be swallowed whole. Do not chew, dissolve, or open the capsules.
- Inform patients receiving a GnRH analog that they need to maintain this treatment during the course of treatment with XTANDI.
- Inform patients that XTANDI has been associated with an increased risk of seizure. Discuss conditions that may predispose to seizures and medications that may lower the seizure threshold. Advise patients of the risk of engaging in any activity where sudden loss of consciousness could cause serious harm to themselves or others.
- Inform patients that XTANDI may cause dizziness, mental impairment, paresthesia, hypoesthesia, and falls.
- Inform patients that they should not interrupt, modify the dose, or stop XTANDI without first consulting their physician. Inform patients that if they miss a dose, then they should take it as soon as they remember. If they forget to take the dose for the whole day, then they should take their normal dose the next day. They should not take more than their prescribed dose per day.
- Apprise patients of the common side effects associated with XTANDI: asthenia/fatigue, back pain, diarrhea, arthralgia, hot flush, peripheral edema, musculoskeletal pain, headache, upper respiratory infection, muscular weakness, dizziness, insomnia, lower respiratory infection, spinal cord compression and cauda equina syndrome, hematuria, paresthesia, anxiety, and hypertension. Direct the patient to a complete list of adverse drug reactions in PATIENT INFORMATION.
- Inform patients that XTANDI may be harmful to a developing fetus. Patients should also be informed that they should use a condom if having sex with a pregnant woman. A condom and another effective method of birth control should be used if the patient is having sex with a woman of child-bearing potential. These measures are required during and for three months after treatment with XTANDI.

Manufactured by: Catalent Pharma Solutions, LLC, St. Petersburg, FL 33716

Manufactured for and Distributed by: Astellas Pharma US, Inc., Northbrook, IL 60062

Marketed by:

Astellas Pharma US, Inc., Northbrook, IL 60062

Medivation, Inc., San Francisco, CA 94105

Issued: November 2012

12J069-ENZ-SPL

Rx Only

© 2012 Astellas Pharma US, Inc.

XTANDI[®] is a registered trademark of Astellas Pharma Inc.

PATIENT INFORMATION
XTANDI® (ex TAN dee)
(enzalutamide)
capsules

Read this Patient Information before you start taking XTANDI and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

What is XTANDI?

XTANDI is a prescription medicine used to treat men with castration-resistant prostate cancer (prostate cancer that is resistant to medical or surgical treatments that lower testosterone) that has spread to other parts of the body and who have received treatment with docetaxel. It is not known if XTANDI is safe and effective in children.

Who should not take XTANDI?

XTANDI is not for use in women.

Do not take XTANDI if you are pregnant or may become pregnant. XTANDI may harm your unborn baby.

What should I tell my healthcare provider before taking XTANDI?

Before you take XTANDI, tell your healthcare provider if you:

- have a history of seizures, brain injury, stroke, or brain tumors
- have any other medical conditions
- have a partner who is pregnant or plans to become pregnant. Men who are sexually active with a pregnant woman must use a condom during and for 3 months after treatment with XTANDI. If their sexual partner may become pregnant, a condom and another form of birth control must be used during and for 3 months after treatment. Talk with your healthcare provider if you have questions about birth control. See “Who should not take XTANDI?”

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements. XTANDI can interact with many other medicines.

You should not start or stop any medicine before you talk with the healthcare provider that prescribed XTANDI.

Know the medicines you take. Keep a list of them with you to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take XTANDI?

- Take XTANDI capsules exactly as your healthcare provider tells you.
- Take your prescribed dose of XTANDI one time a day.
- Your healthcare provider may change your dose if needed.

- Do not stop taking your prescribed dose of XTANDI without talking with your healthcare provider first.
- XTANDI capsules can be taken with or without food.
- Swallow XTANDI capsules whole. Do not chew, dissolve, or open the capsules.
- If you miss a dose of XTANDI, take your prescribed dose as soon as you remember that day. If you miss your daily dose, take your prescribed dose at your regular time the next day. Do not take more than your prescribed dose of XTANDI.
- If you take too much XTANDI, call your healthcare provider or go to the nearest emergency room right away.

What are the possible side effects of XTANDI?**XTANDI may cause serious side effects including:**

- **Seizure.** Some people have had seizures during treatment with XTANDI. If you take XTANDI you may be at risk of having a seizure. You should avoid activities where a sudden loss of consciousness could cause serious harm to yourself or others. Tell your healthcare provider right away if you have loss of consciousness or seizure.

The most common side effects of XTANDI include:

- weakness or feeling more tired than usual
- back pain
- diarrhea
- pain in your joints
- hot flashes
- swelling in your hands, arms, legs or feet
- muscle or bone pain
- headache
- cold like symptoms
- muscle weakness
- dizziness
- trouble falling or staying asleep (insomnia)
- trouble breathing (pneumonia)
- back pain with nerve problems in the lower body, including leg numbness or weakness
- pink or red urine (hematuria)
- sensation of tingling, burning, pricking, or numbness of skin (paresthesia)
- anxiety
- high blood pressure (hypertension)

Tell your healthcare provider if you have any falls or problems thinking clearly.

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of XTANDI. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store XTANDI?

- Store XTANDI between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Keep XTANDI capsules dry and in a tightly closed container.

Keep XTANDI and all medicines out of the reach of children.

General information about XTANDI

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use XTANDI for a condition for which it was not prescribed. Do not give XTANDI to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This Patient Information leaflet summarizes the most important information about XTANDI. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about XTANDI that is written for healthcare professionals. For more information go to www.AboutXtandi.com or call 1-800-727-7003.

What are the ingredients in XTANDI?

Active ingredient: enzalutamide

Inactive ingredients: caprylocaproyl polyoxylglycerides, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, gelatin, sorbitol sorbitan solution, glycerin, purified water, titanium dioxide, black iron oxide.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured by: Catalent Pharma Solutions, LLC, St. Petersburg, FL 33716

Marketed by:

Astellas Pharma US, Inc., Northbrook, IL 60062

Medivation Inc., San Francisco, CA 94105

Issued: November 2012

12J069-ENZ-SPL

© 2012 Astellas Pharma US, Inc.

XTANDI® is a registered trademark of Astellas Pharma Inc.

米国添付文書（PI）

—翻訳—

処方情報の重要事項

以下の重要事項は、XTANDI[®]の安全かつ有効な使用に必要な情報を網羅しているわけではない。XTANDIの全処方情報を参照のこと。

XTANDI[®] (enzalutamide) 経口カプセル

米国における初回承認：2012 年

-----効能・効果-----

XTANDI は、ドセタキセルによる治療歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者の治療に用いられるアンドロゲン受容体阻害剤である。(1)

-----用法・用量-----

XTANDI 160 mg (40 mg 4 カプセル) を 1 日 1 回で経口投与する。

カプセルをそのまま服用する。XTANDI は食事の有無に関係なく服用できる。(2.1)

-----剤形・含量-----

カプセル 40 mg (3)

-----禁忌-----

妊婦 (4, 8.1)

-----警告及び使用上の注意-----

XTANDI の投与を受けた患者の 0.9% に痙攣発作が発現した。臨床試験において痙攣発作の既往のある患者、痙攣発作の素因を有する患者、又は痙攣発作閾値を低下させる可能性のある併用薬の投与を受けている患者での XTANDI の使用経験はない。(5.1)

-----副作用-----

主な副作用（発現率 5% 以上）は、無力症／疲労、背部痛、下痢、関節痛、ほてり、末梢性浮腫、筋骨格痛、頭痛、上気道感染、筋力低下、浮動性めまい、不眠症、下気道感染、脊髄圧迫及び馬尾症候群、血尿、錯感覚、不安、及び高血圧であった。(6.1)

副作用が疑われる場合は、Astellas Pharma US, Inc. (1-800-727-7003), FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) のいずれかに連絡すること。

-----相互作用-----

- 強力な CYP2C8 阻害剤は、XTANDI の血漿中曝露量を増加させる可能性があるため、使用を避けること。併用の必要がある場合は、XTANDI の用量を減量すること。(2.2, 7.1)

- CYP3A4 又は CYP2C8 の強力な誘導剤あるいは中等度の誘導剤は、XTANDI の血漿中曝露量を変化させる可能性があるため、使用を避けること。(7.1, 7.2)
- CYP3A4, CYP2C9, 及び CYP2C19 の基質であり治療係数が低い薬剤は、XTANDI により血漿中曝露量が減少する可能性があるため、使用を避けること。XTANDI をワルファリン (CYP2C9 基質) と併用投与する場合は、INR のモニタリングを行うこと。(7.3)

患者カウンセリングに関する情報及び FDA 承認済みの患者用添付文書は、17 を参照のこと。

改訂：2012 年 11 月

全処方情報：目次*

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| 1 効能・効果 | 10 過量投与 |
| 2 用法・用量 | 11 性状 |
| 2.1 投与に関する情報 | 12 薬効薬理 |
| 2.2 用量調節 | 12.1 作用機序 |
| 3 剤形・含量 | 12.3 薬物動態 |
| 4 禁忌 | 12.6 心臓電気生理 |
| 5 警告及び使用上の注意 | 13 非臨床毒性試験 |
| 5.1 痙攣発作 | 13.1 がん原性，変異原性，受胎能の低下 |
| 6 副作用 | 14 臨床成績 |
| 6.1 臨床試験 | 16 供給形態／貯法及び取扱い |
| 7 薬物相互作用 | 17 患者カウンセリングに関する情報 |
| 7.1 CYP2C8 を阻害又は誘導する薬剤 | |
| 7.2 CYP3A4 を阻害又は誘導する薬剤 | *全処方情報から省略した項目・下位項目は含まれて |
| 7.3 XTANDI が薬物代謝酵素に及ぼす影響 | いない。 |
| 8 特別な集団への投与 | |
| 8.1 妊婦 | |
| 8.3 授乳婦 | |
| 8.4 小児等 | |
| 8.5 高齢者 | |
| 8.6 腎機能障害患者 | |
| 8.7 肝機能障害患者 | |

全処方情報

1 効能・効果

XTANDI は、ドセタキセルによる治療歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者の治療に用いられる。

2 用法・用量

2.1 投与に関する情報

XTANDI の推奨用量は 160 mg (40 mg 4 カプセル) を 1 日 1 回経口投与である。XTANDI は食事の有無に関係なく服用できる [薬効薬理 (12.3) 参照]。カプセルは、噛んだり、溶かしたり、開けたりせず、そのまま飲み込むこと。

2.2 用量調節

グレード 3 以上の毒性又は忍容不可能な副作用が発現した場合、1 週間又は症状がグレード 2 以下に軽快するまで休薬し、休薬前と同一用量又は必要に応じて減量して (120 mg 又は 80 mg) 投与を再開する。

強力な CYP2C8 阻害剤との併用

可能であれば強力な CYP2C8 阻害剤との併用を避ける。やむを得ず併用する場合は、XTANDI の用量を 1 日 1 回 80 mg に減量する。強力な CYP2C8 阻害剤の併用を中止した場合は、XTANDI の用量を併用開始前の用量に戻すこと [薬物相互作用 (7.1) 及び薬効薬理 (12.3) 参照]。

3 剤形・含量

XTANDI 40 mg カプセルは、白～オフホワイトの楕円形ソフトゼラチンカプセルであり、黒字で「ENZ」と印字されている。

4 禁忌

妊婦

XTANDI は、その作用機序から、妊婦に投与された場合、胎児に害を及ぼすおそれがある。XTANDI は女性の使用に対する適応はない。XTANDI は、妊婦又は投与中に妊娠する可能性のある女性には禁忌である。本剤を妊娠中に使用した場合、又は本剤使用中に妊娠した場合は、胎児に害を及ぼすおそれがあること、及び妊娠損失の潜在的リスクについて患者に知らせること。[特別な集団への投与 (8.1) 参照]。

5 警告及び使用上の注意

5.1 痙攣発作

無作為化臨床試験において、XTANDI 1 日 1 回 160 mg の投与を受けた患者 800 例中 7 例 (0.9%) に痙攣発作が発現した。プラセボの投与を受けた患者に痙攣発作は発現しなかった。痙攣発作は XTANDI の投与開始後 31～603 日で発現した。痙攣発作が発現した患者は永続的に投与を中止し、痙攣発作はすべて回復した。臨床試験において、痙攣発作が発現した患者に XTANDI を再投与した経験はない。

痙攣発作の素因を有する患者は試験から除外されたため、このような患者における XTANDI の安全性については不明である。痙攣発作の素因に関する除外基準は、痙攣発作の既往、基礎疾患としての意識消失を伴う脳損傷、過去 12 カ月以内に発症した一過性脳虚血発作、脳血管発作、脳転移、脳動脈奇形、又は痙攣発作閾値を低下させる可能性のある併用薬の投与であった。

XTANDI の投与には痙攣発作リスクが伴うため、突然の意識消失により本人又は他の人に深刻な害を及ぼすおそれのある活動に従事することの危険性について患者に説明すること。

6 副作用

添付文書の他の項目において、以下について詳細に述べられている。

- ・ 痙攣発作 [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

6.1 臨床試験

臨床試験の実施される条件は多種多様であるため、ある薬剤の臨床試験において認められる副作用発現率は、別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較できるものではなく、臨床現場で認められる発現率を反映しているとは限らない。

ドセタキセルによる治療歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした無作為化臨床試験において、患者は XTANDI 1 日 1 回 160 mg の経口投与 (800 例) 又はプラセボ (399 例) の投与を受けた。投与期間の中央値は、XTANDI 群で 8.3 カ月、プラセボ群で 3.0 カ月であった。全患者がアンドロゲン除去療法を継続した。患者は任意で副腎皮質ホルモンの投与を受けることとした。試験期間中、XTANDI 群の 48% 及びプラセボ群の 46% が副腎皮質ホルモンの投与を受けた。すべての有害事象及び臨床検査値異常を NCI CTCAE (version 4) によりグレード分類した。

無作為化臨床試験の XTANDI 群で報告された主な副作用 (発現率 5% 以上) は、無力症／疲労、背部痛、下痢、関節痛、ほてり、末梢性浮腫、筋骨格痛、頭痛、上気道感染、筋力低下、浮動性めまい、不眠症、下気道感染、脊髄圧迫及び馬尾症候群、血尿、錯感覚、不安、及び高血圧であった。グレード 3 以上の副作用が XTANDI 群の 47%、プラセボ群の 53% に認められた。有害事象による中止率は、XTANDI 群が 16%、プラセボ群が 18% であった。投与中止に至った副作用で最も多く認められたのは痙攣発作であり、プラセボ群では認められなかった (0%) のに対し、XTANDI 群の発現率は 0.9% であった。無作為化臨床試験において、XTANDI 群における発現率がプラセボ

群と比較して絶対値で 2%以上高かった副作用を表 1 に示す。

表 1 無作為化臨床試験における副作用

	XTANDI N = 800		Placebo N = 399	
	Grade 1-4	Grade 3-4	Grade 1-4	Grade 3-4
	(%)	(%)	(%)	(%)
全身性障害				
無力症 ^a	50.6	9.0	44.4	9.3
末梢性浮腫	15.4	1.0	13.3	0.8
骨格筋および結合組織障害				
背部痛	26.4	5.3	24.3	4.0
関節痛	20.5	2.5	17.3	1.8
筋骨格痛	15.0	1.3	11.5	0.3
筋力低下	9.8	1.5	6.8	1.8
筋骨格硬直	2.6	0.3	0.3	0.0
消化管障害				
下痢	21.8	1.1	17.5	0.3
血管障害				
ほてり	20.3	0.0	10.3	0.0
高血圧	6.4	2.1	2.8	1.3
神経系障害				
頭痛	12.1	0.9	5.5	0.0
浮動性めまい ^b	9.5	0.5	7.5	0.5
脊髄圧迫及び馬尾症候群	7.4	6.6	4.5	3.8
錯感覚	6.6	0.0	4.5	0.0
精神障害 ^c	4.3	0.3	1.8	0.0
感覚鈍麻	4.0	0.3	1.8	0.0
感染症および寄生虫症				
上気道感染 ^d	10.9	0.0	6.5	0.3
下気道感染 ^e	8.5	2.4	4.8	1.3
精神疾患				
不眠症	8.8	0.0	6.0	0.5
不安	6.5	0.3	4.0	0.0
腎および尿路障害				
血尿	6.9	1.8	4.5	1.0
頻尿	4.8	0.0	2.5	0.0
傷害、中毒および処置合併症				
転倒	4.6	0.3	1.3	0.0
骨折（病的骨折を除く）	4.0	1.4	0.8	0.3
皮膚および皮下組織疾患				
掻痒	3.8	0.0	1.3	0.0
乾燥肌	3.5	0.0	1.3	0.0
呼吸器疾患				
鼻出血	3.3	0.1	1.3	0.3
^a 無力症および疲労を含む ^b 浮動性めまいおよび回転性めまいを含む ^c 健忘、記憶障害、認知障害および注意力障害を含む ^d 鼻咽頭炎、上気道感染、副鼻腔炎、鼻炎、咽頭炎および喉頭炎を含む ^e 肺炎、下気道感染、気管支炎および肺感染を含む				

臨床検査値異常

無作為化臨床試験において、グレード1～4の好中球減少症が、XTANDI群の15%（グレード3～4は1%）、プラセボ群の6%（グレード3～4はなし）に認められた。グレード1～4の血小板減少症の発現率は両群で同程度であり、グレード3～4の血小板減少症はXTANDI群が0.5%、プラセボ群が1%であった。グレード1～4のALT増加が、XTANDI群の10%（グレード3～4は0.3%）、プラセボ群の18%（グレード3～4は0.5%）に認められた。グレード1～4のビリルビン増加が、XTANDI群の3%、プラセボ群の2%に認められた。

感染

無作為化臨床試験において、XTANDI群の1.0%及びプラセボ群の0.3%が感染又は敗血症により死亡した。感染関連の重篤な有害事象の発現率は両群ともに約6%であった。

転倒及び転倒による外傷

無作為化臨床試験において、転倒又は転倒による外傷の発現率は、XTANDI群で4.6%、プラセボ群で1.3%であった。転倒は意識消失や痙攣発作に関連するものではなかった。転倒による外傷は、XTANDI群で重症度が高く、その内訳は非病的骨折、関節損傷、及び血腫であった。

幻覚

無作為化臨床試験において、グレード1又は2の幻覚の発現率は、XTANDI群で1.6%、プラセボ群で0.3%であった。幻覚が発現した患者の大半は、事象発現時にオピオイド含有薬の投与を受けていた。幻覚の種類は幻視、触覚性幻覚、又は不明であった。

7 薬物相互作用

7.1 CYP2C8 を阻害又は誘導する薬剤

健康被験者において、強力なCYP2C8阻害剤（gemfibrozil）の併用投与により、enzalutamide + N-脱メチル体の総和の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）が増加した。XTANDIと強力なCYP2C8阻害剤の併用投与は可能であれば避けること。やむを得ず併用投与する場合は、XTANDIの用量を減量する [用法・用量（2.2）並びに薬効薬理（12.3）参照]。

CYP2C8誘導剤がenzalutamideの薬物動態に及ぼす影響については、これまで*in vivo*では検討されていない。XTANDIとCYP2C8の強力な誘導剤又は中等度の誘導剤（例：リファンピン）との併用投与によりXTANDIの血漿中曝露量に変化する可能性があるため、可能であれば併用投与を避けること。CYP2C8誘導作用がないか、あってもわずかな併用薬を選択することが望ましい [薬効薬理（12.3）参照]。

7.2 CYP3A4 を阻害又は誘導する薬剤

健康被験者において、強力なCYP3A4阻害剤（イトラコナゾール）の併用投与により、

enzalutamide + N-脱メチル体の総和の AUC が 1.3 倍増加した。[薬効薬理 (12.3) 参照]。

CYP3A4 誘導剤が enzalutamide の薬物動態に及ぼす影響については、これまで *in vivo* では検討されていない。XTANDI と CYP3A4 の強力な誘導剤（例：カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファンピン、rifapentine）との併用投与により XTANDI の血漿中曝露量が減少する可能性があるため、可能であれば併用投与を避けること。CYP3A4 誘導作用がないか、あってもわずかな併用薬を選択することが望ましい。CYP3A4 の中等度の誘導剤（例：ボセンタン、エファビレンツ、エトラビリン、モダフィニル、nafcillin）及びセイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）も XTANDI の血漿中曝露量を減少させる可能性があるため、可能であれば使用を避けること [薬効薬理 (12.3) 参照]。

7.3 XTANDI が薬物代謝酵素に及ぼす影響

Enzalutamide は、ヒトにおいて CYP3A4 の強力な誘導剤であり、かつ CYP2C9 及び CYP2C19 の中等度の誘導剤である。XTANDI は定常状態で、ミダゾラム（CYP3A4 基質）、ワルファリン（CYP2C9 基質）、及びオメプラゾール（CYP2C19 基質）の血漿中曝露量を減少させた。Enzalutamide は、治療係数が低く CYP3A4 により代謝される薬剤（例：alfentanil、シクロスポリン、ジヒドロエルゴタミン、ergotamine、フェンタニル、ピモジド、キニジン、sirolimus、及びタクロリムス）、CYP2C9 により代謝される薬剤（例：フェニトイン、ワルファリン）、及び CYP2C19 により代謝される薬剤（例：S-mephenytoin）の曝露量を減少させる可能性があるため、XTANDI とこれらの薬剤の併用は避けること。やむを得ずワルファリンと併用投与する場合は、INR のモニタリングを行うこと [薬効薬理 (12.3) 参照]。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦

胎児危険度分類 X [禁忌 (4) 参照]。

XTANDI は、その作用機序から、妊婦に投与された場合、胎児に害を及ぼすおそれがある。妊娠中の XTANDI 使用に関するヒト又は動物のデータはなく、XTANDI は女性の使用に対する適応はないが、母親がアンドロゲン受容体阻害剤を使用した場合、胎児の発育に影響を及ぼす可能性があることを知っておく必要がある。XTANDI は、妊婦又は投与中に妊娠する可能性のある女性には禁忌である。XTANDI を妊娠中に使用した場合又は XTANDI 使用中に妊娠した場合は、胎児に害を及ぼすおそれがあること及び妊娠損失の潜在的リスクについて患者に知らせること。妊娠の可能性のある女性には、XTANDI による治療中は、妊娠を避けるよう指示すること。

8.3 授乳婦

XTANDI は、女性の使用に対する適応はない。Enzalutamide がヒトの母乳に移行するか否かは

不明である。多くの薬剤がヒトの母乳に移行すること、また、XTANDIにより乳児に重篤な副作用が発現するおそれがあることから、母親に対する本剤の重要性を考慮して、授乳を中止するかXTANDIの投与を中止するかを決定すること。

8.4 小児等への投与

小児患者におけるXTANDIの安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

無作為化臨床試験において、XTANDIの投与を受けた800例のうち71%が65歳以上、25%が75歳以上であった。全体的に、これらの患者と非高齢患者との間で安全性又は有効性に差は認められなかった。その他の臨床試験成績からは、高齢患者と非高齢患者との間で効果の差は確認されていないが、高齢者では感受性が高い場合があることを否定はできない。

8.6 腎機能障害患者

腎機能障害について検討したXTANDIの試験は、これまで行われていない。転移性去勢抵抗性前立腺癌患者及び健康被験者を対象とした臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析では、軽度～中等度腎機能障害（ $30 \text{ mL/min} \leq \text{クレアチニンクリアランス} [\text{CrCL}] \leq 89 \text{ mL/min}$ ）を有する患者とベースラインで正常な腎機能（ $\text{CrCL} \geq 90 \text{ mL/min}$ ）を有する患者及び健康被験者との間でenzalutamideのクリアランスに有意差はみられなかった。したがって、軽度～中等度腎機能障害患者においては、初回投与の用量調節は不要である。重度腎機能障害（ $\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$ ）及び末期腎疾患患者については検討されていない [薬効薬理 (12.3) 参照]。

8.7 肝機能障害患者

肝機能障害について検討したenzalutamideの試験では、enzalutamide + N-脱メチル体の総和の曝露量を、ベースラインで軽度又は中等度の肝機能障害（それぞれChild-PughクラスA及びB）を有する被験者と正常な肝機能を有する健康対照被験者で比較した。Enzalutamide + N-脱メチル体の総和のAUCは、ベースラインで軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する健康被験者で同程度であった。したがって、ベースラインで軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者において初回投与の用量調節は不要である。ベースラインで重度の肝機能障害（Child-PughクラスC）を有する患者については検討されていない [薬効薬理 (12.3) 参照]。

10 過量投与

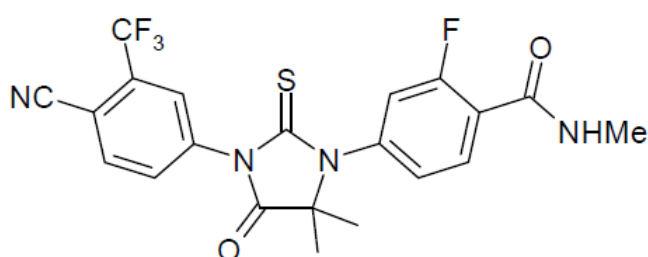
過量投与が発生した場合、XTANDIの投与を中止し、半減期が5.8日であることを考慮して一般的な対症療法を開始する。用量漸増試験において、240 mg/日以下では痙攣発作の報告はなかったが、360、480、及び600 mg/日では各1件発現し、計3件の痙攣発作が報告された。したがっ

て、過量投与により痙攣発作リスクが増大する可能性がある。

11 性状

Enzalutamide は、アンドロゲン受容体阻害剤である。化学名は、4-{3-[4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-2-sulfanylideneimidazolidin-1-yl}-2-fluoro-N-methylbenzamide である。

分子量は 464.44，分子式は $C_{21}H_{16}F_4N_4O_2S$ 。構造式を以下に示す。



Enzalutamide は、白色、非吸湿性の結晶性固体である。水にほとんど溶けない。

XTANDI は、溶液が充填された経口投与用ソフトゼラチンカプセルである。1 カプセルにカプリロカプロイルポリオキシシルグリセリド溶液として enzalutamide 40mg を含有する。添加物として、カプリロカプロイルポリオキシシルグリセリド、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、ソルビトール・ソルビタン溶液、グリセリン、精製水、二酸化チタン及び黒酸化鉄を含有する。

12 薬効薬理

12.1 作用機序

Enzalutamide は、アンドロゲン受容体シグナル伝達経路のさまざまな段階に作用するアンドロゲン受容体阻害剤である。Enzalutamide は、アンドロゲンのアンドロゲン受容体への結合を競合的に阻害し、アンドロゲン受容体の核内移行及び DNA との会合を阻害することが明らかになっている。主要代謝物である N-脱メチル体は、*in vitro* で enzalutamide と同様の活性を示した。Enzalutamide は、*in vitro* で前立腺癌細胞の増殖を抑制するとともにアポトーシスを誘導し、前立腺癌異種移植マウスモデルにおいて腫瘍体積を低下させた。

12.3 薬物動態

転移性去勢抵抗性前立腺癌患者及び健康男性被験者を対象として、enzalutamide とその主要活性代謝物（N-脱メチル体）の薬物動態を検討した。一次吸収過程を伴う線形 2-コンパートメントモデルにより、enzalutamide の血漿中薬物動態を十分表すことができる。

吸収

転移性去勢抵抗性前立腺癌患者に経口投与（XTANDI 160 mg/日）した場合、enzalutamide の最高血漿中濃度（ C_{\max} ）到達時間の中央値は、1 時間（範囲：0.5～3 時間）である。定常状態における enzalutamide 及び N-脱メチル体の平均 C_{\max} はそれぞれ 16.6 $\mu\text{g/mL}$ (23%CV) 及び 12.7 $\mu\text{g/mL}$ (30%CV), 投与前の血漿中平均トラフ値はそれぞれ 11.4 $\mu\text{g/mL}$ (26%CV) 及び 13.0 $\mu\text{g/mL}$ (30%CV) である。

1 日 1 回投与により、enzalutamide は Day 28 までに定常状態に達し、その蓄積率は単回投与時の約 8.3 である。Enzalutamide の血漿中濃度の日内変動は小さい（ピーク-トラフ比の平均値 1.25）。定常状態における enzalutamide の薬物動態は、30～360 mg/day の範囲ではおおむね用量比例性を示した。

健康被験者を対象として、高脂肪食の摂取後又は絶食時に XTANDI 160 mg の単回経口投与を行った。高脂肪食は、enzalutamide 又は N-脱メチル体の AUC を変化させなかった。この結果を図 1 に要約する。

分布及びタンパク結合

患者における単回経口投与後の enzalutamide の見かけの分布容積（V/F）の平均値は、110 L (29%CV) である。

Enzalutamide の血漿蛋白結合率は 97～98%（主要な結合蛋白はアルブミン）、N-脱メチル体の血漿蛋白結合率は 95%である。

代謝

^{14}C 標識 enzalutamide 160 mg の単回経口投与後、enzalutamide 及びその代謝物について投与後 77 日目までの血漿試料を分析した。Enzalutamide、N-脱メチル体及び主要不活性カルボン酸代謝物が、血漿中の放射能の 88%を占め、それぞれ総 $\text{AUC}_{0-\infty}$ の 30%、49%、及び 10%であった。

In vitro では、CYP2C8 及び CYP3A4 が enzalutamide の代謝に関与することが明らかとされている。*In vivo* 及び *in vitro* データによれば、活性代謝物（N-脱メチル体）の生成に関与する代謝酵素は主に CYP2C8 である。

排泄

Enzalutamide は、主として肝代謝により消失する。 ^{14}C 標識 enzalutamide 160 mg を単回経口投与した場合、放射能の 85%が投与後 77 日目までに回収される。71%（微量の enzalutamide 及び N-脱メチル体を含む）は尿中に回収され、14%（投与量の 0.4%は未変化体の enzalutamide, 1%は N-脱メチル体）は糞中に回収される。

患者における単回経口投与後の enzalutamide の見かけのクリアランス（CL/F）の平均値は、0.56 L/h（範囲：0.33～1.02 L/h）である。

患者における単回経口投与後の enzalutamide の平均消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は、5.8 日（範囲：2.8～10.2 日）である。健康被験者における enzalutamide 160 mg 単回経口投与後の N-脱メチル体の平均

$t_{1/2}$ は、約 7.8～8.6 日である。

特別な集団の薬物動態

腎機能障害：

臨床試験に組み入れられた健康男性被験者 59 例及び転移性去勢抵抗性前立腺癌患者 926 例のデータを用いて母集団薬物動態解析（腎機能別）を実施した。解析対象には、腎機能正常例（CrCL ≥ 90 mL/min）512 例、軽度腎機能障害例（CrCL 60～90 mL/min）332 例、中等度腎機能障害例（CrCL 30～60 mL/min）88 例、及び重度腎機能障害例（CrCL < 30 mL/min）1 例が含まれた。既存の軽度及び中等度腎機能障害（CrCL 30～ < 90 mL/min）を有する患者における enzalutamide の見かけのクリアランスは、正常な腎機能を有する患者及び健康被験者と同程度であった。重度腎機能障害又は末期腎疾患が enzalutamide の薬物動態に及ぼしうる影響については、1 例の患者の臨床及び薬物動態データしか得られなかったため検討できなかった [特別な集団への投与 (8.6) 参照]。

肝機能障害：

正常な肝機能を有する被験者（16 例）及び既存の軽度（8 例、Child-Pugh クラス A）又は中等度（8 例、Child-Pugh クラス B）肝機能障害を有する被験者を対象として、enzalutamide 及び N-脱メチル体の血漿中薬物動態を検討した。XTANDI 160 mg を単回投与した。Enzalutamide + N-脱メチル体の総和の AUC は、ベースラインで軽度又は中等度の肝機能障害のあった被験者と正常な肝機能を有する被験者で同程度であった。この結果を図 1 に要約する。重度肝機能障害（Child-Pugh クラス C）を有する患者の臨床及び薬物動態データは得られていない [特別な集団への投与 (8.7) 参照]。

体重及び年齢：

母集団薬物動態解析により、体重（範囲：46～163 kg）及び年齢（範囲：41～92 歳）は、enzalutamide の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

性別：

性別が enzalutamide の薬物動態に及ぼす影響については検討されていない。

人種：

無作為化臨床試験における患者の大多数が白人（92%超）であった。他の人種で enzalutamide の薬物動態に差が生じる可能性について検討するにはデータが不足している。

薬物相互作用

他剤が XTANDI に及ぼす影響：

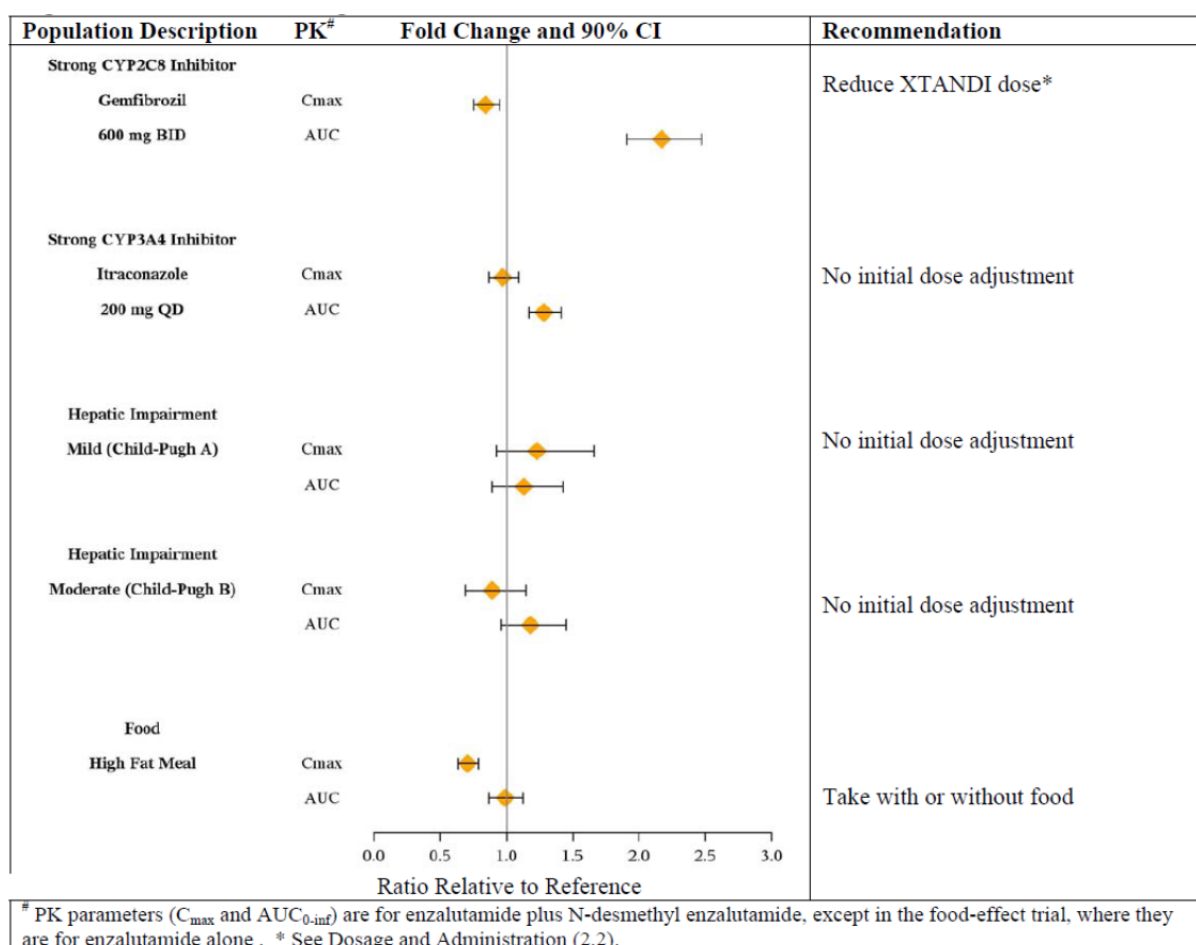
健康被験者を対象とした薬物相互作用試験において、XTANDI 160 mg を単独で、又は gemfibrozil（強力な CYP2C8 阻害剤）の反復経口投与後に単回経口投与した。Gemfibrozil は、enzalutamide +

N-脱メチル体の AUC_{0-inf} を 2.2 倍増加させたが、 C_{max} に対する影響はごくわずかであった。この結果を図 1 に要約する [用法・用量 (2.2) 並びに薬物相互作用 (7.1) 参照]。

健康被験者を対象とした薬物相互作用試験において、XTANDI 160 mg を単独で、又はイトラコナゾール (強力な CYP3A4 阻害剤) の反復経口投与後に単回経口投与した。イトラコナゾールは、enzalutamide + N-脱メチル体の AUC_{0-inf} を 1.3 倍増加させたが、 C_{max} に対する影響はなかった。この結果を図 1 に要約する [用法・用量 (2.2) 並びに薬物相互作用 (7.2) 参照]。

CYP2C8 及び CYP3A4 の誘導剤が XTANDI の曝露量に及ぼす影響について、*in vivo* では検討されていない。

図 1 他剤及び内因性／外因性要因が XTANDI に及ぼす影響

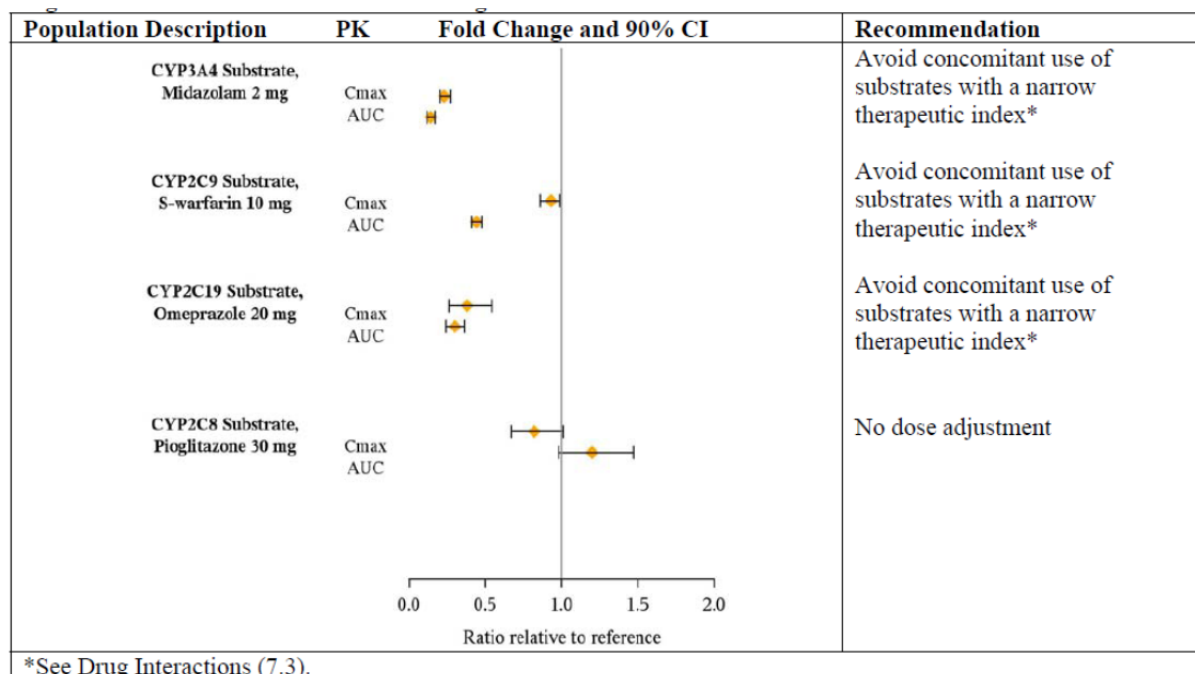


XTANDI が他剤に及ぼす影響：

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした薬物相互作用試験において、典型的な CYP 基質 (CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, 及び CYP3A4 の基質) を XTANDI 投与前及び XTANDI (160 mg/day で 55 日以上投与後) との併用で単回経口投与した。この結果を図 2 に要約する。この結果から、XTANDI は *in vivo* の定常状態で CYP3A4 の強力な誘導剤であり、かつ CYP2C9 及び CYP2C19 の中等度の誘導剤であることが確認された [薬物相互作用 (7.3) 参照]。XTANDI は、CYP2C8 の基質の曝

露量に臨床的に意味のある変化をもたらさなかった。

図 2 XTANDI が他剤に及ぼす影響



In vitro では、enzalutamide、N-脱メチル体、及び主要不活性カルボン酸代謝物について、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及びCYP3A4/5などの複数のCYP酵素に対する直接的な阻害作用が認められたが、その後の臨床データにより、XTANDIはCYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4の誘導剤であり、CYP2C8には臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが明らかになった(図2参照)。*In vitro*において、enzalutamideはCYP1A2に対する時間依存的な阻害作用を示した。

In vitro 試験において、enzalutamideのCYP3A4に対する誘導作用が認められた。また、治療濃度ではCYP1A2を誘導しないと考えられた。

In vitro 試験により、enzalutamide、N-脱メチル体、及び主要不活性カルボン酸代謝物は、P-gpの基質ではないと考えられた。*In vitro* では、enzalutamide及びN-脱メチル体は、P-gpに対する阻害作用を示したが、主要不活性カルボン酸代謝物はP-gpに対する阻害作用を示さなかった。

12.6 心臓電気生理

去勢抵抗性前立腺癌患者796例を対象とし、定常状態におけるenzalutamideの160 mg/日投与が、QTc間隔に及ぼす影響について検討した。XTANDIの投与を受けた患者とプラセボの投与を受けた患者では、ベースラインからのQT間隔(Fridericia補正法による)の平均変化量に大きな差(すなわち、20 msを超える差)は認められなかった。しかし、本試験デザインには限界があるため、enzalutamideが平均QTc間隔のわずかな延長(すなわち、10 ms未満)を引き起こす可能性について

ては否定できない。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性, 変異原性, 受胎能の低下

Enzalutamide のがん原性を検討する長期動物試験は実施されていない。

Enzalutamide は、細菌を用いた復帰突然変異 (Ames) 試験において変異を引き起こさず、*in vitro* マウスリンフォーマチミジンキナーゼ (Tk) 遺伝子突然変異試験及び *in vivo* マウス小核試験のいずれにおいても遺伝毒性を示さなかった。

反復投与毒性試験において enzalutamide の薬理作用と一致する非臨床所見が認められたことに基くと、XTANDI の投与により雄受胎能が低下する可能性がある。ラットを用いた 26 週間の試験では、30 mg/kg/day (AUC に基づくヒト曝露量に相当) 以上で前立腺及び精囊の委縮が認められた。イヌを用いた 4 週間及び 13 週間の試験において、4 mg/kg/day (AUC に基づくヒト曝露量の 0.3 倍) 以上で精子形成減少並びに前立腺及び精巣上体の委縮が認められた。

14 臨床成績

ドセタキセルを含む化学療法歴のある転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした無作為化プラセボ対照多施設共同第 III 相臨床試験において、XTANDI の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目は、全生存期間とした。計 1199 例を XTANDI 160 mg の 1 日 1 回経口投与を受ける群 (800 例) 又はプラセボの 1 日 1 回経口投与を受ける群 (399 例) のいずれかに 2 : 1 の割合で無作為に割り付けた。全患者がアンドロゲン除去療法を継続した。患者は任意で副腎皮質ホルモンを継続又は開始できることとした。治験薬の投与は、病勢進行 (画像診断上の病勢進行、骨関連事象、又は臨床的な病勢進行)、新たな抗腫瘍療法の開始、忍容不能な毒性、又は同意撤回が生じるまで継続した。痙攣発作の既往のある患者、痙攣発作閾値を低下させることが知られている薬剤を使用している患者、又は痙攣発作の他の危険因子を有する患者の組入れを不可とした [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

患者背景及びベースラインの疾患特性は両群で同様であった。年齢の中央値は 69 歳 (範囲 : 41 ~ 92 歳) であり、人種の内訳は、白人が 92.7%、黒人が 3.9%、アジア人が 1.1%、その他が 2.1% であった。患者の 92% は ECOG performance status スコアが 0 又は 1 であり、28% は Brief Pain Inventory の平均スコアが 4 以上であった。患者の 91% に骨転移があり、23% に肺及び／又は肝臓における内臓転移があった。試験登録時、患者の 59% に画像上での病勢進行の所見があり、41% には PSA 値上昇のみがみられた。全患者にドセタキセルを含む化学療法歴があり、24% は 2 種類の細胞障害性化学療法の治療歴があった。試験期間中、XTANDI 群の 48% 及びプラセボ群の 46% が副腎皮質ホルモンの投与を受けた。

520 件のイベント発生時に規定された中間解析を行ったところ、プラセボ群と比較して、XTANDI 群の全生存期間に統計的に有意な延長が認められた (表 2 及び図 3)。

表 2 XTANDI 群及びプラセボ群の全生存期間（Intent-to-Treat 解析）

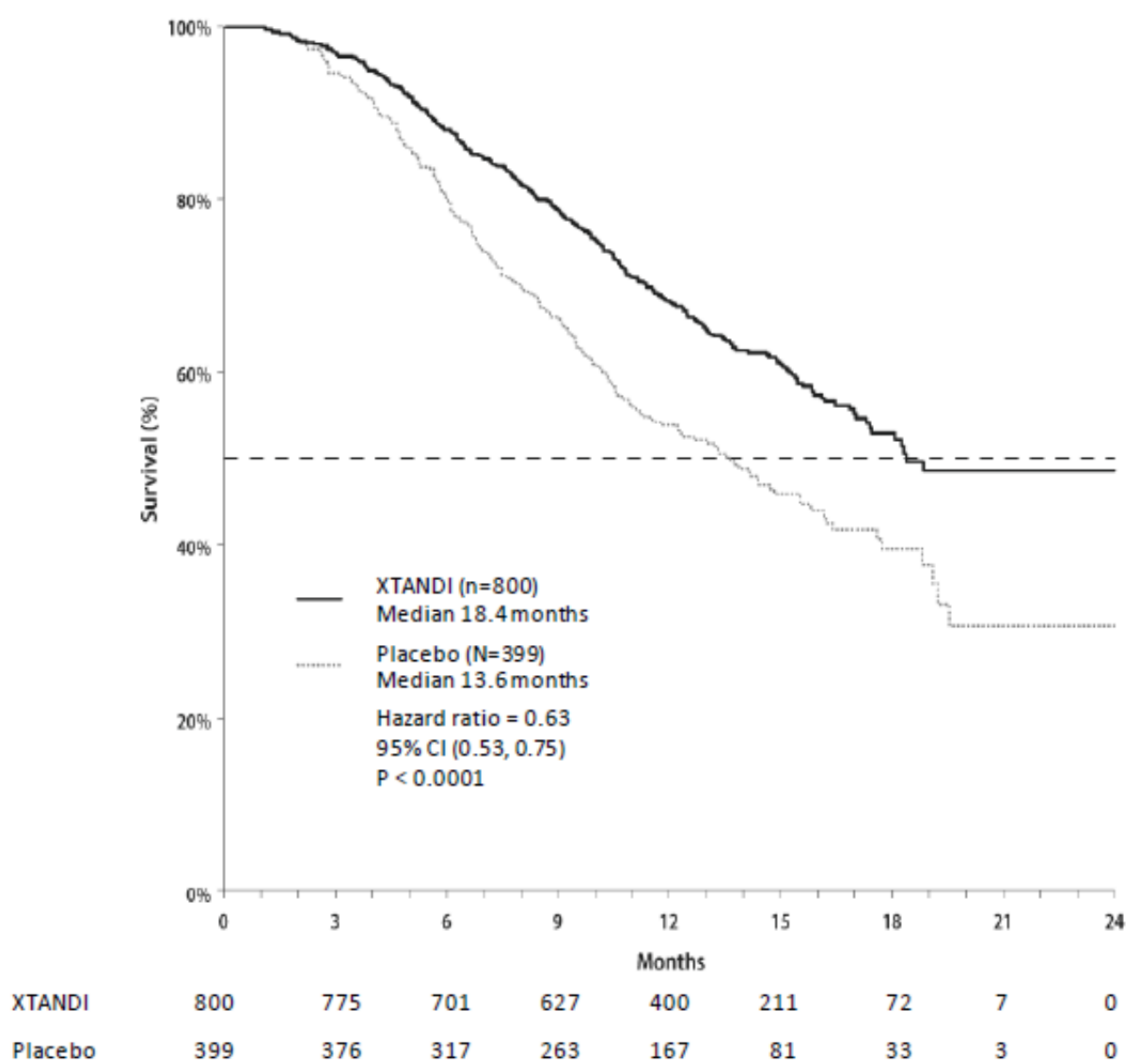
	XTANDI N = 800	Placebo N = 399
死亡数 (%)	308 (38.5%)	212 (53.1%)
生存中央値 (月) (95% 信頼区間)	18.4 (17.3, NR)	13.6 (11.3, 15.8)
P値 ^a	< 0.0001	
ハザード比 (95% 信頼区間) ^b	0.63 (0.53, 0.75)	

^a 層別ログランク検定（層別因子：ベースライン時の ECOG performance status score (0-1 vs. 2)及びベースライン時の疼痛スコアの平均値（BPI-SF score < 4 vs. ≥ 4）より算出

^b 層別比例ハザードモデルより算出。ハザード比が 1 より小さければ XTANDI がプラセボより有効であることを示す。

NR：到達せず

図 3 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（Intent-to-Treat 解析）



16 供給形態／貯法及び取扱い

- XTANDI (enzalutamide) 40 mg カプセルは、白～オフホワイトの楕円形ソフトゼラチンカプセルであり、黒字で「ENZ」と印字されている。XTANDI カプセルの包装サイズは以下のとおりである。
 - 120 カプセル入りボトル (NDC 0469-0125-99)

推奨される貯法: XTANDI カプセルは、蓋をしっかりと閉めて乾燥した場所に 20～25°C (68～77°F) で保管する。保管温度の許容範囲は 15～30°C (59～86°F) である。

17 患者カウンセリングに関する情報

FDA 承認済み患者用添付文書（患者向け情報）を参照のこと

- 毎日同じ時間に服用（1 日 1 回）するよう患者に説明する。XTANDI は食事の有無に関係なく服用できる。カプセルを嚙んだり、溶かしたり、開けたりせず、そのまま飲み込むこと。
- GnRH アナログの投与を受けている患者には、XTANDI による治療期間中も GnRH アナログの投与を継続する必要があることを説明する。
- XTANDI には痙攣発作リスクの増大が伴うことを患者に伝える。痙攣発作の素因となりうる状態及び発作閾値を低下させる可能性のある薬剤について説明する。突然の意識消失によって本人又は他の人に深刻な害を及ぼす可能性がある活動に従事することのリスクを患者に説明する。
- XTANDI により、浮動性めまい、精神的機能障害、錯感覚、感覚鈍麻、及び転倒を生じる可能性があることを患者に伝える。
- 担当医師に相談することなく、XTANDI の服用を中断、用量を変更、又は服用を中止しないよう患者に伝える。服用を忘れた場合、思い出したときにすぐ服用するよう患者に説明する。翌日まで気付かなかった場合は、翌日決められた用量を服用する。1 日あたりの処方量を超えて服用しないこと。
- XTANDI の主な副作用について患者に知らせること：無力症／疲労、背部痛、下痢、関節痛、ほてり、末梢性浮腫、筋骨格痛、頭痛、上気道感染、筋力低下、浮動性めまい、不眠症、下気道感染、脊髄圧迫及び馬尾症候群、血尿、錯感覚、不安、及び高血圧。患者向け情報に記載されている副作用一覧を確認するよう患者に伝えること。
- XTANDI は発育中の胎児に害を及ぼすおそれがあることを患者に伝えること。また、妊娠女性と性交渉を行う場合、コンドームを使用するよう伝える。妊娠の可能性のある女性と性交渉を行う際は、コンドーム及び他の有効な避妊法を併用すること。XTANDI 投与中及び投与終了から 3 カ月間はこのような避妊手段を用いる必要がある。

製造元 : Catalent Pharma Solutions, LLC, St. Petersburg, FL 33716

製造販売元 : Astellas Pharma US, Inc., Northbrook, IL 60062

販売元 :

Astellas Pharma US, Inc., Northbrook, IL 60062

Medivation, Inc., San Francisco, CA 94105

発行 : 2012 年 11 月

12J069-ENZ-SPL

処方せん医薬品

© 2012 Astellas Pharma US, Inc.

XTANDI®は Astellas Pharma Inc.の登録商標です。

患者向け情報
XTANDI®（表音綴り字）
（enzalutamide）
カプセル

XTANDI を服用し始める前及び処方を受けるたびに、この患者向け情報をお読みください。新しい情報が追加されていることがあります。この情報は、あなたの医学的な状態や治療について担当医師に相談することに代わるものではありません。

XTANDI とは何ですか？

XTANDI は、体の他の部位に広がった去勢抵抗性前立腺癌（テストステロン値を下げる薬物療法や外科治療で効果がみられない前立腺癌）があり、ドセタキセルによる治療を受けたことのある男性の治療に用いられる処方せん医薬品です。

XTANDI を小児に用いた場合の安全性及び有効性については不明です。

XTANDI を服用してはいけないのはどのような人ですか？

XTANDI は女性には用いられません。

妊娠中又は妊娠の可能性がある場合は、XTANDI を服用してはいけません。XTANDI は胎児に害を及ぼすおそれがあります。

XTANDI を服用する前に担当医師に伝えておくべきことは何ですか？

次に該当する場合は、XTANDI を服用する前に担当医師に伝えてください。

- 過去に痙攣発作、脳損傷、脳卒中、又は脳腫瘍の経験がある
- 他の疾患がある
- 妊娠しているパートナー又は妊娠の計画があるパートナーがいる。妊娠女性と性交渉のある男性は、XTANDI による治療中又は治療終了から 3 カ月間コンドームを使用してください。パートナーが妊娠する可能性がある場合は、治療中及び治療終了から 3 カ月間コンドーム及び他の避妊法を併用してください。避妊法についてお聞きになりたいことがある場合は、担当医師に相談してください。「XTANDI を服用してはいけないのはどのような人ですか？」の項を参照してください。

処方薬や市販薬、ビタミン剤、ハーブサプリメントなどを含め、**現在服用しているすべての薬について担当医師にお伝えください。**XTANDI は他の多くの医薬品と相互作用を起こすことがあります。

XTANDI を処方している担当医師に相談することなく、いかなる薬も開始したり中止したりしないでください。

ご自分が使用している薬について知っておいてください。それらのリストを持っておき、新た

な薬を処方された場合は、担当医師及び薬剤師に見せてください。

XTANDI はどのように服用すべきですか？

- XTANDI カプセルは担当医師の指示に従って服用してください。
- 処方された用量の XTANDI を 1 日 1 回服用してください。
- 必要に応じて、担当医師が服用量を変更することがあります。
- 担当医師に相談することなく、処方された用量の XTANDI の服用を中止しないでください。
- XTANDI カプセルは食事に関係なく服用できます。
- XTANDI カプセルは、噛んだり、溶かしたり、開けたりせず、そのまま飲み込んでください。
- XTANDI の服用を忘れた場合は、その日のうちに気付けば、すぐに処方された用量を服用してください。丸一日服用を忘れていた場合は、翌日の決められた時間に処方された用量を服用してください。XTANDI を処方された用量を超えて服用してはいけません。
- XTANDI を多く服用してしまった場合は、すぐに担当医師に連絡するか、最寄りの救急外来を受診してください。

XTANDI では、どのような副作用が起こる可能性がありますか？

XTANDI では、以下のような重大な副作用が起こる可能性があります。

- **痙攣発作**：XTANDI による治療中に痙攣発作が認められています。XTANDI を服用する場合、痙攣発作が起こる危険性が生じることになります。突然の意識消失によってあなたや他の人に深刻な害を及ぼすような活動は避けてください。意識消失や痙攣発作が現れた場合は、すぐに担当医師に伝えてください。

XTANDI の主な副作用は以下のとおりです。

- 脱力感又はいつもより強い疲労感
- 背部痛
- 下痢
- 関節痛
- ほてり
- 手、腕、又は足のむくみ
- 筋肉痛又は骨の痛み
- 頭痛
- 風邪のような症状
- 筋力低下
- 浮動性めまい
- 寝付けない又は途中で目が覚める（不眠症）
- 呼吸困難（肺炎）
- 足のしびれ又は脱力も含め、下半身の神経障害による背中への痛み

- ピンク色又は赤色の尿（血尿）
- 皮膚のヒリヒリ感，灼熱感，チクチク感，又は無感覚（錯感覚）
- 不安
- 高い血圧（高血圧）

転倒したり，思考が乱れたりする場合は，必ず担当医師に伝えてください。

副作用が気になったり持続したりする場合は，必ず担当医師に伝えてください。

これらが XTANDI で起こる可能性のある副作用のすべてではありません。さらに詳しい情報については，担当医師又は薬剤師にお尋ねください。

副作用に関する医学的助言が必要な場合は担当医師に電話してください。副作用について FDA (1-800-FDA-1088) に報告していただいてもかまいません。

XTANDI はどのように保管したらよいですか？

- XTANDI は 68～77°F（20～25°C）で保管してください。
- XTANDI カプセルは，湿気を避け，蓋をしっかりと閉めて保管してください。

XTANDI を含めすべての薬を，お子さまの手の届かないところに保管してください。

XTANDI に関する一般的な情報

薬は患者向け情報の説明書に記載されている以外の目的で処方されることがあります。XTANDI を，処方された目的とは異なる症状のために使用しないでください。他の人には，たとえその人の症状があなたと同じであったとしても XTANDI をあげないでください。相手の害になるおそれがあります。

この患者向け情報の説明書は，XTANDI に関する最も重要な情報を要約したものです。さらに詳しい情報を知りたい場合は，担当医師に相談してください。医療専門家向けに作成された XTANDI の情報を，担当医師又は薬剤師に頼んで入手することができます。

さらに多くの情報を希望する場合は，www.AboutXtandi.com をご覧いただくか，1-800-727-7003 にお電話ください。

XTANDI の成分は何ですか？

有効成分：enzalutamide

添加物：カプリロカプロイルポリオキシシルグリセリド，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，ソルビトール・ソルビタン溶液，グリセリン，精製水，二酸化チタン，黒酸化鉄

この患者向け情報は米国食品医薬品局の承認を得ています。

製造元：Catalent Pharma Solutions, LLC, St. Petersburg, FL 33716

販売元：

Astellas Pharma US, Inc., Northbrook, IL 60062

Medivation, Inc., San Francisco, CA 94105

発行：2012 年 11 月

12J069-ENZ-SPL

© 2012 Astellas Pharma US, Inc.

XTANDI[®]は Astellas Pharma Inc.の登録商標です。

欧州添付文書（SmPC）

—原文—

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xtandi 40 mg soft capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each soft capsule contains 40 mg of enzalutamide.

Excipient with known effect:

Each soft capsule contains 52.4 mg of sorbitol.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Soft capsule.

White to off-white oblong soft capsules (approximately 20 mm x 9 mm) imprinted with “ENZ” in black ink on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Xtandi is indicated for the treatment of adult men with metastatic castration-resistant prostate cancer whose disease has progressed on or after docetaxel therapy.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended dose is 160 mg enzalutamide (four 40 mg capsules) as a single oral daily dose.

If a patient misses taking Xtandi at the usual time, the prescribed dose should be taken as close as possible to the usual time. If a patient misses a dose for a whole day, treatment should be resumed the following day with the usual daily dose.

If a patient experiences a \geq Grade 3 toxicity or an intolerable adverse reaction, dosing should be withheld for one week or until symptoms improve to \leq Grade 2, then resumed at the same or a reduced dose (120 mg or 80 mg) if warranted.

Concomitant use with strong CYP2C8 inhibitors

The concomitant use of strong CYP2C8 inhibitors should be avoided if possible. If patients must be co-administered a strong CYP2C8 inhibitor, the dose of enzalutamide should be reduced to 80 mg once daily. If co-administration of the strong CYP2C8 inhibitor is discontinued, the enzalutamide dose should be returned to the dose used prior to initiation of the strong CYP2C8 inhibitor (see section 4.5).

Older people

No dose adjustment is necessary for older people (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary for patients with mild hepatic impairment (Child Pugh Class A). Caution is advised in patients with moderate hepatic impairment (Child Pugh Class B). Xtandi is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) (see section 4.4 and 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). Caution is advised in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (see section 4.4).

Paediatric population

There is no relevant use of enzalutamide in the paediatric population in the indication of treatment of adult men with metastatic castration-resistant prostate cancer whose disease has progressed on or after docetaxel therapy.

Method of administration

Xtandi is for oral use. The capsules should be swallowed whole with water, and can be taken with or without food.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Women who are or may become pregnant (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Risk of seizure

Caution should be used in administering Xtandi to patients with a history of seizures or other predisposing factors including, but not limited to, underlying brain injury, stroke, primary brain tumours or brain metastases, or alcoholism. In addition, the risk of seizure may be increased in patients receiving concomitant medicinal products that lower the seizure threshold.

Concomitant use with other medicinal products

Enzalutamide is a potent enzyme inducer and may lead to loss of efficacy of many commonly used medicinal products (see examples in section 4.5). A review of concomitant medicinal products should therefore be conducted when initiating enzalutamide treatment. Concomitant use of enzalutamide with medicinal products that are sensitive substrates of many metabolising enzymes or transporters (see section 4.5) should generally be avoided if their therapeutic effect is of large importance to the patient, and if dose adjustments cannot easily be performed based on monitoring of efficacy or plasma concentrations.

Co-administration with warfarin and coumarin-like anticoagulants should be avoided. If Xtandi is co-administered with an anticoagulant metabolised by CYP2C9 (such as warfarin or acenocoumarol), additional International Normalised Ratio (INR) monitoring should be conducted (see section 4.5).

Renal impairment

Caution is required in patients with severe renal impairment as enzalutamide has not been studied in this patient population.

Hepatic impairment

Caution is required in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) as data in moderate hepatic impairment are not fully conclusive (see section 5.2). As there are no data in patients with severe hepatic impairment and enzalutamide is primarily hepatically eliminated, Xtandi is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C).

Recent cardiovascular disease

The AFFIRM study excluded patients with recent myocardial infarction (in the past 6 months) or unstable angina (in the past 3 months), New York Heart Association Class (NYHA) III or IV heart failure except if Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) $\geq 45\%$, long QT, QTcF > 470 ms, bradycardia or uncontrolled hypertension. This should be taken into account if Xtandi is prescribed in these patients.

Use with chemotherapy

The safety and efficacy of concomitant use of Xtandi with cytotoxic chemotherapy has not been established.

Excipients

Xtandi contains sorbitol (E420). Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Potential for other medicinal products to affect enzalutamide exposures

CYP2C8 inhibitors and inducers

CYP2C8 plays an important role in the elimination of enzalutamide and in the formation of its active metabolite. Following oral administration of the strong CYP2C8 inhibitor gemfibrozil (600 mg twice daily) to healthy male subjects, the AUC of enzalutamide increased by 326% while C_{\max} of enzalutamide decreased by 18%. For the sum of unbound enzalutamide plus the unbound active metabolite, the AUC increased by 77% while C_{\max} decreased by 19%. Strong inhibitors (e.g. gemfibrozil) or inducers (e.g. rifampicin) of CYP2C8 are to be avoided or used with caution during enzalutamide treatment. If patients must be co-administered a strong CYP2C8 inhibitor, the dose of enzalutamide should be reduced to 80 mg once daily (see section 4.2).

CYP3A4 inhibitors and inducers

CYP3A4 plays a minor role in the metabolism of enzalutamide. Following oral administration of the strong CYP3A4 inhibitor itraconazole (200 mg once daily) to healthy male subjects, the AUC of enzalutamide increased by 41% while C_{\max} was unchanged. For the sum of unbound enzalutamide plus the unbound active metabolite, the AUC increased by 27% while C_{\max} was again unchanged. No dose adjustment is necessary when Xtandi is co-administered with inhibitors or inducers of CYP3A4.

Potential for enzalutamide to affect exposures to other medicinal products

Enzyme induction

Enzalutamide is a potent enzyme inducer and increases the synthesis of many enzymes and transporters; therefore, interaction with many common medicinal products that are substrates of enzymes or transporters is expected. The reduction in plasma concentrations can be substantial, and lead to lost or reduced clinical effect. There is also a risk of increased formation of active metabolites. Enzymes that may be induced include CYP3A in the liver and gut, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 and uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGTs - glucuronide conjugating enzymes). The transport protein P-gp may also be induced, and probably other transporters as well, e.g. multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2), breast cancer resistant protein (BCRP) and the organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1).

In vivo studies have shown that enzalutamide is a strong inducer of CYP3A4 and a moderate inducer of CYP2C9 and CYP2C19. Co-administration of enzalutamide (160 mg once daily) with single oral doses of sensitive CYP substrates in prostate cancer patients resulted in an 86% decrease in the AUC of midazolam (CYP3A4 substrate), a 56% decrease in the AUC of S-warfarin (CYP2C9 substrate), and a 70% decrease in the AUC of omeprazole (CYP2C19 substrate). UGT1A1 may have been induced as well.

Interactions with certain medicinal products that are eliminated through metabolism or active transport are expected. If their therapeutic effect is of large importance to the patient, and dose adjustments are not easily performed based on monitoring of efficacy or plasma concentrations, these medicinal products are to be avoided or used with caution. The risk for liver injury after paracetamol administration is suspected to be higher in patients concomitantly treated with enzyme inducers.

Groups of medicinal products that can be affected include, but are not limited to:

- Analgesics (e.g. fentanyl, tramadol)
- Antibiotics (e.g. clarithromycin, doxycycline)
- Anticancer agents (e.g. cabazitaxel)
- Anticoagulants (e.g. acenocoumarol, warfarin)
- Antiepileptics (e.g. carbamazepine, clonazepam, phenytoin, primidone, valproic acid)
- Antipsychotics (e.g. haloperidol)
- Betablockers (e.g. bisoprolol, propranolol)
- Calcium channel blockers (e.g. diltiazem, felodipine, nifedipine, verapamil)
- Cardiac glycosides (e.g. digoxin)
- Corticosteroids (e.g. dexamethasone, prednisolone)
- HIV antivirals (e.g. indinavir, ritonavir)
- Hypnotics (e.g. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Statins metabolized by CYP3A4 (e.g. atorvastatin, simvastatin)
- Thyroid agents (e.g. levothyroxine)

The full induction potential of enzalutamide may not occur until approximately 1 month after the start of treatment, when steady-state plasma concentrations of enzalutamide are reached, although some induction effects may be apparent earlier. Patients taking medicinal products that are substrates of CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 or UGT1A1 should be evaluated for possible loss of pharmacological effects (or increase in effects in cases where active metabolites are formed) during the first month of enzalutamide treatment, and dose adjustment should be considered as appropriate. In consideration of the long half-life of enzalutamide (5.8 days, see section 5.2), effects on enzymes may persist for one month or longer after stopping enzalutamide. A gradual dose reduction of the concomitant medicinal product may be necessary when stopping enzalutamide treatment.

CYP2C8 substrates

Enzalutamide (160 mg once daily) did not cause a clinically relevant change in the AUC or C_{\max} of pioglitazone (CYP2C8 substrate). The AUC of pioglitazone increased by 20% while C_{\max} decreased by 18%. No dose adjustment is indicated when a CYP2C8 substrate is co-administered with Xtandi.

P-gp substrates

In vitro data indicate that enzalutamide may be an inhibitor of the efflux transporter P-gp. The effect of enzalutamide on P-gp substrates has not been evaluated *in vivo*; however, under conditions of clinical use, enzalutamide may be an inducer of P-gp via activation of the nuclear pregnane receptor (PXR). Medicinal products with a narrow therapeutic range that are substrates for P-gp (e.g. colchicine, dabigatran etexilate, digoxin) should be used with caution when administered concomitantly with Xtandi and may require dose adjustment to maintain optimal plasma concentrations.

BCRP, MRP2, OAT3 and OCT1 substrates

Based on *in vitro* data, inhibition of BCRP and MRP2 (in the intestine), as well as organic anion transporter 3 (OAT3) and organic cation transporter 1 (OCT1) (systemically) cannot be excluded. Theoretically, induction of these transporters is also possible, and the net effect is presently unknown.

Effect of food on enzalutamide exposures

Food has no clinically significant effect on the extent of exposure to enzalutamide. In clinical trials, Xtandi was administered without regard to food.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

There are no human data on the use of Xtandi in pregnancy and this medicinal product is not for use in women of childbearing potential.

Contraception in males and females

It is not known whether enzalutamide or its metabolites are present in semen. A condom is required during and for 3 months after treatment with enzalutamide if the patient is engaged in sexual activity with a pregnant woman. If the patient engages in sexual intercourse with a woman of childbearing potential, a condom and another form of birth control must be used during and for 3 months after treatment. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Pregnancy

Enzalutamide is not for use in women. Enzalutamide is contraindicated in women who are or may become pregnant (see sections 4.3 and 5.3).

Breast-feeding

Enzalutamide is not for use in women.

Fertility

Animal studies showed that enzalutamide affected the reproductive system in male rats and dogs (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Enzalutamide may have a moderate influence on the ability to drive and use machines as psychiatric and neurologic events including seizures have been reported (see section 4.8). Patients with a history of seizures or other predisposing factors (see section 4.4) should be advised of the risk of driving or operating machines. No studies to establish the effects of enzalutamide on the ability to drive and use machines have been conducted.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In the placebo-controlled phase 3 clinical trial (AFFIRM) of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who had received docetaxel therapy, enzalutamide was administered at a dose of 160 mg daily (N = 800) versus placebo (N = 399). The median duration of treatment with enzalutamide was 8.3 months while with placebo it was 3.0 months. Patients were allowed, but not required, to take prednisone.

Seizure occurred in 0.8% of patients receiving enzalutamide. The most common adverse reactions were hot flush and headache.

Tabulated summary of adverse reactions

Adverse reactions in AFFIRM are listed below by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse reactions identified in the phase 3 clinical trial

MedDRA System organ class	very common	common	uncommon
Blood and lymphatic system disorders		neutropenia	leucopenia
Psychiatric disorders		visual hallucinations anxiety	
Nervous system disorders	headache	cognitive disorder memory impairment	seizure amnesia disturbance in attention
Vascular disorders	hot flush	hypertension	
Skin and subcutaneous tissue disorders		dry skin pruritus	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		fractures*	
Injury, poisoning and procedural complications		falls	

* Includes all fractures with the exception of pathological fractures

Description of selected adverse reactions

Seizures

In AFFIRM, six patients (0.8%) experienced a seizure out of 800 patients treated with a daily dose of 160 mg enzalutamide, whereas no seizures occurred in patients receiving placebo. Potentially contributing factors were present in several of these patients that may have independently increased their risk of seizure. The AFFIRM trial excluded patients with prior seizure or risk factors for seizure. Dose appears to be an important predictor of the risk of seizure, as reflected by preclinical data, and data from a dose-escalation study. The mechanism by which enzalutamide may lower the seizure threshold is not known, but could be related to data from *in vitro* studies showing that enzalutamide and its active metabolite bind to and can inhibit the activity of the GABA-gated chloride channel.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no antidote for enzalutamide. In the event of an overdose, treatment with enzalutamide should be stopped and general supportive measures initiated taking into consideration the half-life of 5.8 days. Patients may be at increased risk of seizures following an overdose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: not yet assigned, ATC code: not yet assigned

Mechanism of action

Prostate cancer is known to be androgen sensitive and responds to inhibition of androgen receptor signalling. Despite low or even undetectable levels of serum androgen, androgen receptor signalling continues to promote disease progression. Stimulation of tumour cell growth via the androgen receptor requires nuclear localization and DNA binding. Enzalutamide is a potent androgen receptor signalling

inhibitor that blocks several steps in the androgen receptor signalling pathway. Enzalutamide competitively inhibits binding of androgens to androgen receptors, inhibits nuclear translocation of activated receptors and inhibits the association of the activated androgen receptor with DNA even in the setting of androgen receptor overexpression and in prostate cancer cells resistant to anti-androgens. Enzalutamide treatment decreases the growth of prostate cancer cells and can induce cancer cell death and tumour regression. In preclinical studies enzalutamide lacks androgen receptor agonist activity.

Pharmacodynamic effects

In a phase 3 clinical trial of patients who failed prior chemotherapy with docetaxel, 54% of patients treated with enzalutamide, versus 1.5% of patients who received placebo, had at least a 50% decline from baseline in PSA levels.

Clinical efficacy and safety

The efficacy and safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who had received docetaxel and were using a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogue or had undergone orchiectomy were assessed in a randomised, placebo-controlled, multicentre phase 3 clinical trial. A total of 1199 patients were randomised 2:1 to receive either enzalutamide orally at a dose of 160 mg once daily (N = 800) or placebo once daily (N = 399). Patients were allowed but not required to take prednisone (maximum daily dose allowed was 10 mg prednisone or equivalent). Patients randomised to either arm were to continue treatment until disease progression (defined as confirmed radiographic progression or the occurrence of a skeletal-related event) and initiation of new systemic antineoplastic treatment, unacceptable toxicity, or withdrawal.

The following patient demographics and baseline disease characteristics were balanced between the treatment arms. The median age was 69 years (range 41-92) and the racial distribution was 92.7% Caucasian, 3.9% Black, 1.1% Asian, and 2.1% Other. The ECOG performance score was 0-1 in 91.5% of patients and 2 in 8.5% of patients; 28.4% had a mean Brief Pain Inventory score of ≥ 4 (mean of patient's reported worst pain over the previous 24 hours calculated for seven days prior to randomization). Most (91.2%) patients had metastases in bone and 23.2% had visceral lung and/or liver involvement. At study entry, 41% of randomized patients had PSA progression only, whereas 59% of patients had radiographic progression. 51% of patients were on bisphosphonates at baseline.

The phase 3 study excluded patients with medical conditions that may predispose them to seizures (see section 4.8) and medicinal products known to decrease the seizure threshold, as well as clinically significant cardiovascular disease such as uncontrolled hypertension, recent history of myocardial infarction or unstable angina, New York Heart Association class III or IV heart failure (unless ejection fraction was $\geq 45\%$), clinically significant ventricular arrhythmias or AV block (without permanent pacemaker).

Of the 800 patients in the phase 3 trial who received enzalutamide, 568 patients (71%) were 65 years and over and 199 patients (25%) were 75 years and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these older patients and younger patients.

The protocol pre-specified interim analysis after 520 deaths showed a statistically significant superiority in overall survival in patients treated with enzalutamide compared to placebo (Table 2 and Figure 1).

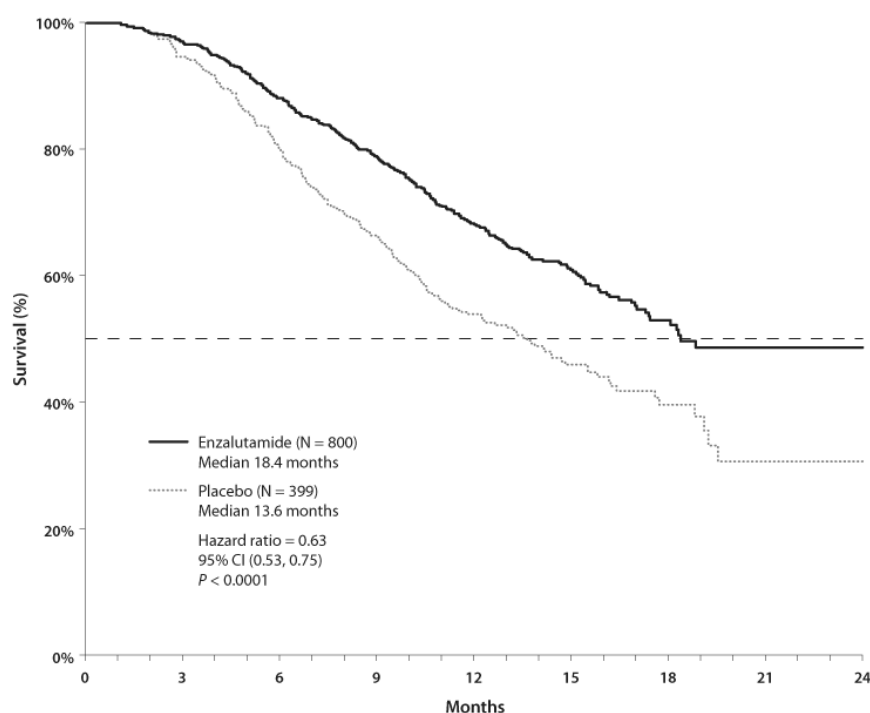
Table 2: Overall survival of patients treated with either enzalutamide or placebo (intent-to-treat analysis)

	Enzalutamide (N = 800)	Placebo (N = 399)
Deaths (%)	308 (38.5%)	212 (53.1%)
Median survival (months) (95% CI)	18.4 (17.3, NR)	13.6 (11.3, 15.8)
p value ^a	< 0.0001	
Hazard ratio (95% CI) ^b	0.631 (0.529, 0.752)	

^a P-value is derived from a log-rank test stratified by ECOG performance status score (0-1 vs. 2) and mean pain score (< 4 vs. ≥ 4)

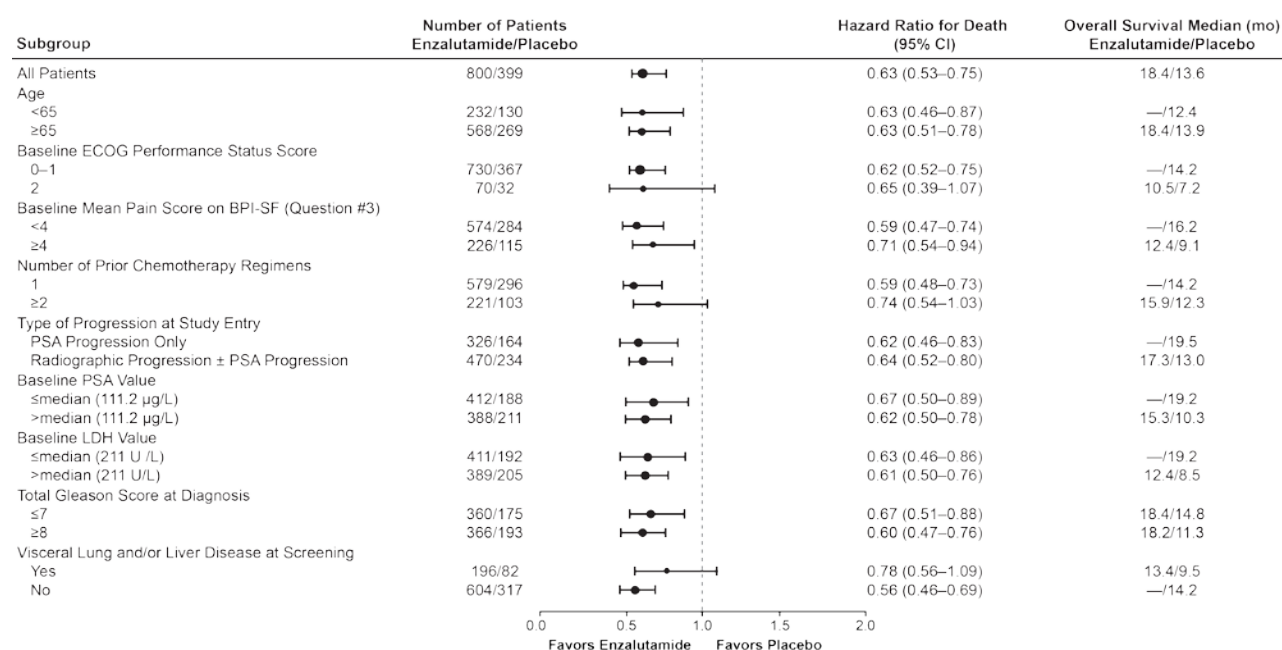
^b Hazard Ratio is derived from a stratified proportional hazards model. Hazard ratio < 1 favours enzalutamide

Figure 1: Kaplan-Meier Overall Survival Curves (Intent-to-Treat Analysis)



Subgroup survival analysis showed a consistent survival benefit for treatment with enzalutamide (see Figure 2)

Figure 2: Overall Survival by Subgroup – Hazard Ratio and 95% Confidence Interval



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form;
PSA: Prostate Specific Antigen

In addition to the observed improvement in overall survival, key secondary endpoints (PSA progression, radiographic progression-free survival, and time to first skeletal-related event) favoured enzalutamide and were statistically significant after adjusting for multiple testing.

Radiographic progression-free survival as assessed by the investigator using RECIST v1.1 for soft tissue and appearance of 2 or more bone lesions in bone scan was 8.3 months for patients treated with enzalutamide and 2.9 months for patients who received placebo (HR = 0.404, 95% CI: [0.350, 0.466]); $p < 0.0001$). The analysis involved 216 deaths without documented progression and 645 documented progression events, of which 303 (47%) were due to soft tissue progression, 268 (42%) were due to bone lesion progression and 74 (11%) were due to both soft tissue and bone lesions.

Confirmed PSA decline of 50% or 90% were 54.0% and 24.8%, respectively, for patients treated with enzalutamide and 1.5% and 0.9%, respectively, for patients who received placebo ($p < 0.0001$). The median time to PSA progression was 8.3 months for patients treated with enzalutamide and 3.0 months for patients who received placebo (HR = 0.248, 95% CI: [0.204, 0.303]; $p < 0.0001$).

The median time to first skeletal-related event was 16.7 months for patients treated with enzalutamide and 13.3 months for patients who received placebo (HR = 0.688, 95% CI: [0.566, 0.835]; $p < 0.0001$). A skeletal-related event was defined as radiation therapy or surgery to bone, pathologic bone fracture, spinal cord compression, or change of antineoplastic therapy to treat bone pain. The analysis involved 448 skeletal-related events, of which 277 events (62%) were radiation to bone, 95 events (21%) were spinal cord compression, 47 events (10%) were pathologic bone fracture, 36 events (8%) were change in anti-neoplastic therapy to treat bone pain and 7 events (2%) were surgery to bone.

The efficacy of enzalutamide in patients who have previously received abiraterone acetate has not been studied.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with enzalutamide in all subsets of the paediatric population in prostate carcinoma (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Enzalutamide is poorly water soluble. In this product, the solubility of enzalutamide is increased by caprylocaproyl macroglycerides as emulsifier/surfactant. In preclinical studies, the absorption of enzalutamide was increased when dissolved in caprylocaproyl macroglycerides.

The pharmacokinetics of enzalutamide have been evaluated in prostate cancer patients and in healthy male subjects. The mean terminal half-life ($t_{1/2}$) for enzalutamide in patients after a single oral dose is 5.8 days (range 2.8 to 10.2 days), and steady state is achieved in approximately one month. With daily oral administration, enzalutamide accumulates approximately 8.3-fold relative to a single dose. Daily fluctuations in plasma concentrations are low (peak-to-trough ratio of 1.25). Clearance of enzalutamide is primarily via hepatic metabolism, producing an active metabolite that is equally as active as enzalutamide and circulates at approximately the same plasma concentration as enzalutamide.

Absorption

Maximum plasma concentrations (C_{max}) of enzalutamide in patients are observed 1 to 2 hours after administration. Based on a mass balance study in humans, oral absorption of enzalutamide is estimated to be at least 84.2%. Enzalutamide is not a substrate of the efflux transporters P-gp or BCRP. At steady state, the mean C_{max} values for enzalutamide and its active metabolite are 16.6 µg/mL (23% coefficient of variation [CV]) and 12.7 µg/mL (30 %CV), respectively.

Food has no clinically significant effect on the extent of absorption. In clinical trials, Xtandi was administered without regard to food.

Distribution

The mean apparent volume of distribution (V/F) of enzalutamide in patients after a single oral dose is 110 L (29% CV). The volume of distribution of enzalutamide is greater than the volume of total body water, indicative of extensive extravascular distribution. Studies in rodents indicate that enzalutamide and its active metabolite can cross the blood brain barrier.

Enzalutamide is 97% to 98% bound to plasma proteins, primarily albumin. The active metabolite is 95% bound to plasma proteins.

Biotransformation

Enzalutamide is extensively metabolized. There are two major metabolites in human plasma: N-desmethyl enzalutamide (active) and a carboxylic acid derivative (inactive). Enzalutamide is metabolized by CYP2C8 and to a lesser extent by CYP3A4/5 (see section 4.5), both of which play a role in the formation of the active metabolite.

Under conditions of clinical use, enzalutamide is a strong inducer of CYP3A4, a moderate inducer of CYP2C9 and CYP2C19, and has no clinically relevant effect on CYP2C8 (see section 4.5).

Elimination

The mean apparent clearance (CL/F) of enzalutamide in patients ranges from 0.520 and 0.564 L/h.

Following oral administration of ^{14}C -enzalutamide, 84.6% of the radioactivity is recovered by 77 days post dose: 71.0% is recovered in urine (primarily as the inactive metabolite, with trace amounts of enzalutamide and the active metabolite), and 13.6% is recovered in faeces (0.39% of dose as unchanged enzalutamide).

In vitro data indicate that enzalutamide is not a substrate for OATP1B1, OATP1B3, or OCT1.

In vitro data indicate that enzalutamide and its major metabolites do not inhibit the following transporters at clinically relevant concentrations: OATP1B1, OATP1B3, OCT2, or OAT1.

Linearity

No major deviations from dose proportionality are observed over the dose range 40 to 160 mg. The steady-state C_{min} values of enzalutamide and the active metabolite in individual patients remained constant during more than one year of chronic therapy, demonstrating time-linear pharmacokinetics once steady-state is achieved.

Renal impairment

No formal renal impairment study for enzalutamide has been completed. Patients with serum creatinine > 177 $\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL) were excluded from clinical trials. Based on a population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment is necessary for patients with calculated creatinine clearance (CrCL) values ≥ 30 mL/min (estimated by the Cockcroft and Gault formula). Enzalutamide has not been evaluated in patients with severe renal impairment (CrCL < 30 mL/min) or end-stage renal disease, and caution is advised when treating these patients. It is unlikely that enzalutamide will be significantly removed by intermittent haemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis.

Hepatic impairment

The pharmacokinetics of enzalutamide were examined in subjects with baseline mild (N = 6) or moderate (N = 8) hepatic impairment (Child-Pugh Class A and B, respectively) and in 14 matched control subjects with normal hepatic function. Following a single oral 160 mg dose of enzalutamide, the AUC and C_{max} for enzalutamide in subjects with mild impairment increased by 5% and 24%, respectively, and the AUC and C_{max} of enzalutamide in subjects with moderate impairment increased by 29% and decreased by 11%, respectively, compared to healthy control subjects. For the sum of unbound enzalutamide plus the unbound active metabolite, the AUC and C_{max} in subjects with mild impairment increased by 14% and 19%, respectively, and the AUC and C_{max} in subjects with moderate impairment increased by 14% and decreased by 17%, respectively, compared to healthy control subjects. The patients in the moderate hepatic impairment group however had only modest impairment in parameters indicative of metabolic function (albumin, prothrombin time), and thus a larger effect in other patients with moderate hepatic impairment cannot be excluded.

Patients with baseline severe hepatic impairment (Child-Pugh C) were excluded from clinical trials.

Race

Most patients in the clinical trials (> 92%) were Caucasian, thus no conclusions on the impact of race on enzalutamide pharmacokinetics can be drawn.

Older people

No clinically relevant effect of age on enzalutamide pharmacokinetics was seen in the population pharmacokinetic analysis.

5.3 Preclinical safety data

Developmental or reproductive toxicology studies were not conducted with enzalutamide, but in studies in rats (4 and 26 weeks) and dogs (4 and 13 weeks), atrophy, aspermia/hypospermia, and hypertrophy/hyperplasia in the reproductive system were noted, consistent with the pharmacological activity of enzalutamide. In studies in rats (4 and 26 weeks) and dogs (4 and 13 weeks), changes in the reproductive organs associated with enzalutamide were decreases in organ weight with atrophy of the prostate and epididymis. Additional changes to reproductive tissues included hypertrophy/hyperplasia of the pituitary gland and atrophy in seminal vesicles in rats and testicular hypospermia and seminiferous tubule degeneration in dogs. Gender differences were noted in rat mammary glands (male atrophy and female lobular hyperplasia). Changes in the reproductive organs in both species were consistent with the pharmacological activity of enzalutamide and reversed or partially resolved after an 8-week recovery period. There were no other important changes in clinical pathology or histopathology in any other organ system, including the liver, in either species.

Enzalutamide did not induce mutations in the microbial mutagenesis (Ames) assay and was not clastogenic in either the *in vitro* cytogenetic assay with mouse lymphoma cells or the *in vivo* mouse

micronucleus assay. Long-term animal studies to evaluate the carcinogenic potential of enzalutamide have not been conducted. Enzalutamide was not phototoxic *in vitro*.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule contents

Caprylocaproyl macrogol-8 glycerides
Butylhydroxyanisole (E320)
Butylhydroxytoluene (E321)

Capsule shell

Gelatin
Sorbitol sorbitan solution
Glycerol
Titanium dioxide (E171)
Purified water

Printing ink

Iron oxide black (E172)
Polyvinyl acetate phthalate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Cardboard wallet incorporating a PVC/PCTFE/aluminium blister of 28 soft capsules. Each carton contains 4 wallets (112 soft capsules).

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/846/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

欧州添付文書（SmPC）

—翻訳—

▼ 本剤は追加モニタリングの対象である。追加モニタリングによって新たな安全性情報を速やかに検出することができるようになる。医療従事者は、副作用が疑われる事象はすべて報告すること。副作用の報告方法については第 4.8 項を参照のこと。

1 医薬品名

XTANDI 40 mg ソフトカプセル

2 定性的及び定量的組成

1 カプセル中に enzalutamide 40 mg を含有する。

既知の作用を有する添加物：

1 カプセル中にソルビトール 52.4 mg を含有する。
全添加物の一覧については、第 6.1 項を参照のこと。

3 剤型

ソフトカプセル

白～オフホワイトの楕円形ソフトカプセル（約 20 mm×9 mm）である。片面に黒字で「ENZ」と印字されている。

4 臨床に関する項目

4.1 効能・効果

XTANDI は、ドセタキセルによる治療中又は治療後に病勢が進行した転移性去勢抵抗性前立腺癌成人男性患者の治療に用いられる。

4.2 用法・用量

用量

推奨用量は enzalutamide 160 mg（40 mg 4 カプセル）の 1 日 1 回経口投与である。

通常の時間に服用し忘れた場合、通常の時間にできる限り近い時間に決められた用量を服用する。終日服用を忘れていた場合、翌日から通常の 1 日用量で再開する。

グレード3以上の毒性又は忍容不可能な副作用が発現した場合、1週間又は症状がグレード2以下に軽快するまで休薬し、休薬前と同一用量又は必要に応じて減量して（120 mg 又は 80 mg）投与を再開する。

強力な CYP2C8 阻害剤との併用

可能であれば強力な CYP2C8 阻害剤との併用を避けること。やむを得ず併用する場合は、enzalutamide の用量を 1 日 1 回 80 mg に減量すること。強力な CYP2C8 阻害剤の併用を中止した場合は、enzalutamide の用量を併用開始前の用量に戻すこと（第 4.5 項参照）。

高齢者

高齢者における用量調節は不要である（第 5.2 項参照）。

肝機能障害

軽度の肝機能障害（Child-Pugh クラス A）を有する患者における用量調節は不要である。中等度の肝機能障害（Child-Pugh クラス B）を有する患者には注意が必要である。重度の肝機能障害（Child-Pugh クラス C）を有する患者には XTANDI は推奨されない（第 4.4 項及び第 5.2 項参照）。

腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者における用量調節は不要である（第 5.2 項参照）。
重度腎機能障害及び末期腎疾患を有する患者には注意が必要である（第 4.4 項参照）。

小児患者

ドセタキセルによる治療中又は治療後に病勢が進行した転移性去勢抵抗性前立腺癌成人男性患者の治療という適応において、小児患者における enzalutamide の使用経験はない。

用法

XTANDI は経口投与用である。食事の有無に関係なく、カプセルをそのまま水とともに飲み込む。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は第 6.1 項に記載の添加物のいずれかに対して過敏症のある患者。
妊婦又は妊娠の可能性のある女性（第 4.6 項参照）。

4.4 警告及び使用上の注意

痙攣発作リスク

痙攣発作の既往又はその他の素因（基礎疾患としての脳損傷、脳卒中、原発性脳腫瘍、脳転移、又はアルコール依存症。ただしこれらに限らない）を有する患者に XTANDI を投与する場合は注意を要する。また、痙攣発作閾値を低下させる併用薬の投与を受けている患者は、痙攣発作リスクが増大する可能性がある。

他の医薬品との併用

Enzalutamide は強力な酵素誘導剤であり、一般的に使用される多くの医薬品での有効性の減弱を招くおそれがある（第 4.5 項に示す例を参照）。したがって、enzalutamide の投与を開始する際は併用薬を確認すること。多くの代謝酵素やトランスポーターの高感度の基質である医薬品（第 4.5 項参照）と enzalutamide の併用は、患者にとってこれらの医薬品の治療効果が非常に重要であり、かつ有効性又は血漿中濃度のモニタリングに基づく用量調節が実行しにくい場合は、通常、避けること。

ワルファリン及びクマリン系抗凝固薬との併用は避けること。XTANDI を CYP2C9 によって代謝される抗凝固薬（ワルファリン、acenocoumarol 等）と併用投与する場合は、国際標準化比（INR）モニタリングを行うこと（第 4.5 項参照）。

腎機能障害

重度腎機能障害を有する患者を対象とする試験は実施されていないため、この患者集団に enzalutamide を投与する場合は注意が必要である。

肝機能障害

中等度肝機能障害者におけるデータは十分に確立されていないため、中等度肝機能障害（Child-Pugh クラス B）を有する患者に enzalutamide を投与する場合は注意が必要である（第 5.2 項参照）。重度肝機能障害を有する患者のデータはなく、enzalutamide は主として肝代謝により消失するため、重度肝機能障害（Child-Pugh クラス C）を有する患者に XTANDI は推奨されない。

最近の心血管疾患

AFFIRM 試験では、過去 6 カ月以内の心筋梗塞又は過去 3 カ月以内の不安定狭心症の既往、ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類 III 又は IV の心不全（ただし左室駆出率 LVEF \geq 45%の場合を除く）、QT 延長、QTcF $>$ 470 ms、徐脈又はコントロール不良の高血圧がある患者を除外した。これらの患者に XTANDI を処方する場合は、このことを考慮すること。

化学療法との併用

XTANDI と細胞障害性のある化学療法を併用した場合の安全性及び有効性は確立されていない。

添加物

XTANDI はソルビトール (E420) を含有する。稀な遺伝性疾患であるフルクトース不耐症を有する患者は本剤を服用してはならない。

4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

他剤が enzalutamide の曝露量に影響を及ぼす可能性

CYP2C8 阻害剤及び誘導剤

CYP2C8 は enzalutamide の消失及びその活性代謝物の生成において重要な役割を果たす。強力な CYP2C8 阻害剤である gemfibrozil (600 mg 1 日 2 回) を健康男性被験者に経口投与したとき、enzalutamide の AUC は 326% 上昇し、enzalutamide の C_{\max} は 18% 低下した。非結合型 enzalutamide と非結合型活性代謝物の総和の AUC は 77% 上昇し、 C_{\max} は 19% 低下した。したがって、enzalutamide 投与時は、CYP2C8 の強力な阻害剤 (例: gemfibrozil) 又は誘導剤 (例: リファンピシン) の使用を避けるか、あるいは慎重に使用すべきである。やむを得ず CYP2C8 の強力な阻害剤を併用する場合は、enzalutamide の用量を 1 日 1 回 80 mg に減量すること (第 4.2 項参照)。

CYP3A4 阻害剤及び誘導剤

CYP3A4 は enzalutamide の代謝においてはあまり重要な代謝酵素ではない。強力な CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾール (200 mg 1 日 1 回) を健康男性被験者に経口投与したとき、enzalutamide の AUC は 41% 上昇し、 C_{\max} は変化しなかった。非結合型 enzalutamide と非結合型活性代謝物の総和の AUC は 27% 上昇し、 C_{\max} は変化しなかった。したがって、XTANDI を CYP3A4 の阻害剤又は誘導剤と併用する場合、用量調節は不要である。

Enzalutamide が他剤の曝露量に影響を及ぼす可能性

酵素誘導

Enzalutamide は強力な酵素誘導剤であり、多くの酵素及びトランスポーターの生合成を増大させるため、酵素又はトランスポーターの基質となる多くの一般的な医薬品との相互作用が予想される。血漿中濃度が大きく低下し、臨床効果の欠如又は減弱を招く可能性がある。活性代謝物の生成が増加するリスクもある。誘導される可能性のある酵素には、肝臓及び小腸の CYP3A のほか、CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 及びウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT, グルクロン酸抱合酵素) が含まれる。トランスポーターの P-gp も誘導される可能性があり、多剤耐性関連蛋白 2 (MRP2), 乳癌耐性蛋白 (BCRP) 及び有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1 (OATP1B1) 等のトランスポーターも誘導される可能性がある。

In vivo 試験では、enzalutamide は CYP3A4 の強力な誘導剤であり、かつ CYP2C9 及び CYP2C19 の中等度の誘導剤であることが示されている。前立腺癌患者を対象として enzalutamide (160 mg 1

日 1 回) を高感度の CYP 基質の単回経口投与と併用した場合、ミダゾラム (CYP3A4 基質) の AUC に 86%, S-ワルファリン (CYP2C9 基質) の AUC に 56%, オメプラゾール (CYP2C19 基質) の AUC に 70%の低下が認められた。UGT1A1 も誘導された可能性がある。

代謝又は能動輸送によって消失する特定の医薬品との相互作用が予想される。患者にとってこれらの医薬品の治療効果が非常に重要であり、かつ有効性又は血漿中濃度のモニタリングに基づく用量調節が実行しにくい場合、これらの医薬品は使用を避けるか、あるいは慎重に使用すべきである。パラセタモール投与後の肝機能障害リスクは、酵素誘導剤を併用した患者では高くなると考えられる。

影響を受けると考えられている医薬品の薬効群には以下のものがある (ただしこれらに限らない) :

- 鎮痛剤 (例: フェンタニル, トラマドール)
- 抗生物質 (例: クラリスロマイシン, ドキシサイクリン)
- 抗癌剤 (例: cabazitaxel)
- 抗凝固薬 (例: acenocoumarol, ワルファリン)
- 抗てんかん薬 (例: カルバマゼピン, クロナゼパム, フェニトイン, プリミドン, バルプロ酸)
- 抗精神病薬 (例: ハロペリドール)
- β 遮断薬 (例: ビソプロロール, propranolol)
- カルシウムチャネル遮断薬 (例: ジルチアゼム, フェロジピン, ニカルジピン, ニフェジピン, ベラパミル)
- 強心配糖体製剤 (例: ジゴキシン)
- 副腎皮質ホルモン剤 (例: デキサメタゾン, プレドニゾロン)
- 抗 HIV 薬 (例: インジナビル, リトナビル)
- 催眠薬 (例: ジアゼパム, ミダゾラム, ゾルピデム)
- CYP3A4 で代謝されるスタチン系薬剤 (例: アトルバスタチン, シンバスタチン)
- 甲状腺製剤 (例: レボチロキシン)

Enzalutamide の誘導作用は enzalutamide の血漿中濃度が定常状態に達する投与開始後約 1 カ月までは最大には達しない可能性があるが、ある程度の誘導作用は早期に認められる可能性がある。CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 又は UGT1A1 の基質である医薬品を服用している患者は、投与開始後 1 カ月間は薬理作用の欠如 (活性代謝物が生成される場合は作用の増強) の有無を評価し、適宜用量調節を検討すること。Enzalutamide の半減期が長いことから (5.8 日, 第 5.2 項参照), 酵素に対する影響は enzalutamide 中止後 1 カ月以上持続する可能性がある。Enzalutamide の投与を中止する際には、併用薬の用量漸減が必要となる場合がある。

CYP2C8 基質

Enzalutamide (160 mg 1 日 1 回) はピオグリタゾン (CYP2C8 基質) の AUC 又は C_{\max} に臨床的に重要な変化を引き起こさなかった。ピオグリタゾンの AUC は 20% 上昇し, C_{\max} は 18% 低下した。したがって, CYP2C8 基質を XTANDI と併用する場合, 用量調節は必要ない。

P-gp 基質

In vitro データにより, enzalutamide は排出トランスポーターである P-gp の阻害剤である可能性が示されている。P-gp 基質への enzalutamide の影響は *in vivo* では検討されていないが, enzalutamide は臨床使用条件下では核内受容体プレグナン X 受容体 (PXR) の活性化を介する P-gp の誘導剤である可能性がある。P-gp の基質であり治療域の狭い医薬品 (例: コルヒチン, ダビガトランエテキシラート, ジゴキシン) を XTANDI と併用投与する場合は注意を要し, 最適な血漿中濃度を維持するために用量調節が必要となる可能性がある。

BCRP, MRP2, OAT3 及び OCT1 基質

In vitro データに基づく, BCRP 及び MRP2 の阻害 (小腸内) 並びに有機アニオントランスポーター3 (OAT3) 及び有機カチオントランスポーター1 (OCT1) の阻害 (全身) の可能性を排除することはできない。理論的にはこれらのトランスポーターを誘導する可能性もあるが, 現在のところ正味の影響は不明である。

食事が enzalutamide の曝露量に及ぼす影響

食事は enzalutamide の曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさない。臨床試験において, XTANDI は食事に関係なく投与された。

4.6 受胎能, 妊娠, 及び授乳

妊娠する可能性のある女性

妊娠中の XTANDI の使用に関するヒトのデータはないため, 本剤は妊娠する可能性のある女性には使用しないこと。

男性及び女性の避妊

Enzalutamide 又はその代謝物が精液中に移行するかどうかは不明である。妊娠女性と性交渉のある患者は, enzalutamide 投与中及び投与終了から 3 カ月間コンドームを使用する必要がある。また, 妊娠可能な女性と性交渉のある患者は, 投与中及び投与終了から 3 カ月間コンドーム及びその他の避妊法を併用する必要がある。動物試験で生殖毒性が示されている (第 5.3 項参照)。

妊娠

Enzalutamide は女性では使用しない。妊娠中又は妊娠の可能性のある女性で enzalutamide を使用してはならない（第 4.3 及び第 5.3 項参照）。

授乳

Enzalutamide は女性では使用しない。

受胎能

動物試験において、雄性ラット及びイヌの生殖系に対する enzalutamide の影響が認められている（第 5.3 項参照）。

4.7 自動車の運転及び機械操作に対する影響

Enzalutamide は、痙攣発作等の精神系及び神経系の事象が報告されているため（第 4.8 項参照）、自動車の運転及び機械操作に対してある程度影響を及ぼす可能性がある。痙攣発作の既往又はその他の素因がある患者（第 4.4 項参照）には、自動車の運転や機械操作の危険性について説明すること。自動車の運転及び機械操作に対する enzalutamide の影響を検証するための試験は実施されていない。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

ドセタキセルによる治療歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象としたプラセボ対照第 III 相臨床試験（AFFIRM）において、enzalutamide 160 mg/日群（800 例）とプラセボ群（399 例）を比較した。投与期間の中央値は enzalutamide 群で 8.3 カ月、プラセボ群で 3.0 カ月であった。患者は任意でプレドニゾンの投与を受けることができた。

Enzalutamide の投与を受けた患者の 0.8%に痙攣発作が発現した。主な副作用はほてり及び頭痛であった。

副作用の概要表

以下に AFFIRM 試験でみられた副作用を発現頻度別に一覧で示す。発現頻度は、「非常によくみられる」（1/10 以上）、「よくみられる」（1/100 以上 1/10 未満）、「ときにみられる」（1/1,000 以上 1/100 未満）、「まれにみられる」（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、「非常にまれにみられる」（1/10,000 未満）と定義した。各発現頻度分類内では、重篤度の高い順に副作用を示した。

表 3 第 III 相臨床試験において確認された副作用

MedDRA 器官別大分類	非常によくみられる	よくみられる	ときにみられる
血液およびリンパ系障害		好中球減少症	白血球減少症
精神障害		幻視 不安	
神経系障害	頭痛	認知障害 記憶障害	痙攣発作 健忘 注意力障害
血管障害	ほてり	高血圧	
皮膚および皮下組織障害		皮膚乾燥 そう痒症	
筋骨格系および結合組織障害		骨折*	
傷害、中毒および処置合併症		転倒	

* すべての骨折を含む（ただし病的骨折を除く）

特定の副作用の詳細

痙攣発作

AFFIRM において、プラセボ群には痙攣発作はみられなかったが、enzalutamide 160 mg/日群 800 例中 6 例（0.8%）に痙攣発作が発現した。これらの患者のうち数例に、痙攣発作リスクを単独で増大させた可能性のある寄与因子が存在していた。AFFIRM 試験では、痙攣発作の既往又は痙攣発作のリスク因子を有する患者を除外した。非臨床データ及び用量漸増試験のデータから示されたように、用量は痙攣発作のリスクの重要な予測因子である可能性がある。Enzalutamide が痙攣発作閾値を低下させる機序は不明であるが、*in vitro* 試験データで示されたように、enzalutamide 及びその活性代謝物が GABA 作動性クロライドチャンネルに結合し、その活性を阻害することと関連する可能性があると考えられる。

副作用が疑われる事象の報告

本剤承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。これによって本剤のベネフィット／リスクバランスを継続してモニタリングすることが可能となる。医療従事者は、付録 V に一覧を示した各国の報告システムを通じて、副作用が疑われるすべての事象を報告すること。

4.9 過量投与

Enzalutamide に解毒剤はない。過量投与が発生した場合、enzalutamide の投与を中止し、半減期が 5.8 日であることを考慮して一般的な対症療法を開始する。したがって過量投与により痙攣発作リスクが増大する可能性がある。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：未定，ATC コード：未定

作用機序

前立腺癌はアンドロゲン感受性であることが知られており，アンドロゲン受容体シグナル伝達阻害が有効である。血清アンドロゲン値が低い又は検出不能な状態であっても，アンドロゲン受容体シグナル伝達が病勢進行を促進し続ける。アンドロゲン受容体を介する腫瘍細胞の刺激には，アンドロゲン受容体の核内移行及び DNA との結合を要する。Enzalutamide は，強力なアンドロゲン受容体シグナル伝達阻害剤であり，アンドロゲン受容体シグナル伝達経路の複数の段階を阻害する。アンドロゲン受容体の過剰発現下でも，また，抗アンドロゲン剤に抵抗性の前立腺癌細胞においても，enzalutamide はアンドロゲンのアンドロゲン受容体への結合を競合的に阻害し，活性化された受容体の核内移行を阻害し，活性化されたアンドロゲン受容体と DNA との結合を阻害する。Enzalutamide を投与すると，前立腺癌細胞の増殖が抑制され，癌細胞のアポトーシスが誘導され，腫瘍が退縮すると考えられる。非臨床試験において，enzalutamide にアンドロゲン受容体アゴニスト活性は認められなかった。

薬力学的作用

ドセタキセルによる治療が無効であった患者を対象とした第 III 相臨床試験において，PSA 値のベースラインからの低下率が 50%以上であった患者は，enzalutamide 群で 54%，プラセボ群で 1.5%であった。

臨床的有効性及び安全性

ドセタキセルによる治療歴があり，性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アナログ投与中又は精巣摘出術を受けた転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした無作為化プラセボ対照多施設共同第 III 相臨床試験において，enzalutamide の有効性及び安全性を検討した。計 1,199 例を enzalutamide 160 mg の 1 日 1 回経口投与を受ける群（800 例）又はプラセボの 1 日 1 回投与を受ける群（399 例）のいずれかに 2：1 の割合で無作為に割り付けた。患者は任意でプレドニゾンの投与を受けることができた（認められた 1 日最大用量はプレドニゾン 10 mg 又はそれに相当する薬剤）。いずれの群に割り付けられた患者も病勢進行（画像診断上の病勢進行又は骨関連事象の発現と定義），新たな抗腫瘍療法の開始，忍容不能な毒性，又は同意撤回が生じるまで投与を継続した。

患者背景及びベースラインの疾患特性は両群で同様であった。年齢の中央値は 69 歳（範囲：41～92 歳）であり，人種の内訳は，白人が 92.7%，黒人が 3.9%，アジア人が 1.1%，その他が 2.1%であった。ECOG performance status スコアは，患者の 91.5%が 0 又は 1，8.5%が 2 であった。Brief

Pain Inventory の平均スコアは、28.4%が4以上（無作為化の直前7日間にわたり患者が報告した24時間で最も強い痛みの平均）であった。ほとんどの患者（91.2%）に骨転移があり、23.2%に肺及び／又は肝臓の内臓転移があった。試験登録時、無作為に割り付けた患者の41%ではPSA値上昇のみが認められ、59%に画像診断上の病勢進行の所見が認められた。患者の51%がベースライン時にビスホスホネートによる治療を受けていた。

本第III相試験では、痙攣発作の素因となりうる医学的状態（第4.8項参照）がある患者、痙攣発作閾値を低下させることが知られている医薬品を服用している患者、臨床的に重大な心血管疾患（コントロール不良な高血圧、心筋梗塞又は不安定狭心症の最近の既往、ニューヨーク心臓協会分類III又はIVの心不全〔駆出率 \geq 45%の場合を除く〕、臨床的に重大な心室性不整脈又はAVブロック〔恒久的ペースメーカーを使用していない場合〕等）がある患者を除外した。

本第III相試験でenzalutamideの投与を受けた800例のうち568例（71%）が65歳以上で、199例（25%）が75歳以上であった。全体的に、これらの高齢患者と非高齢患者との間で安全性又は有効性に差は認められなかった。

520件の死亡発現後に治験実施計画書で規定された中間解析を行ったところ、プラセボ群と比較して、enzalutamide群の全生存期間に統計的に有意な延長が認められた（表2及び図1）。

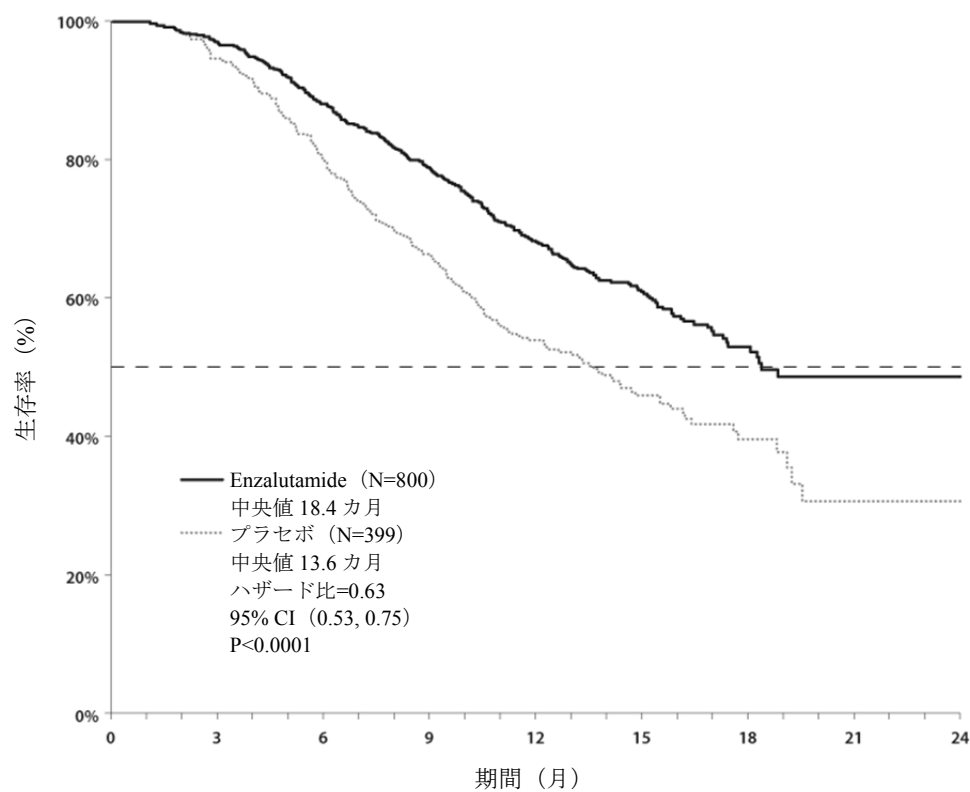
表4 Enzalutamide群及びプラセボ群の全生存期間（Intent-to-Treat解析）

	Enzalutamide (N=800)	プラセボ (N=399)
死亡数 (%)	308 (38.5%)	212 (53.1%)
生存中央値 (月) (95% CI)	18.4 (17.3, NR)	13.6 (11.3, 15.8)
P値 ^a	<0.0001	
ハザード比 (95% CI) ^b	0.631 (0.529, 0.752)	

^a 層別ログランク検定（層別因子: ECOG performance status スコア (0-1 vs. 2) 及び疼痛スコアの平均値 (<4 vs. \geq 4))より算出。

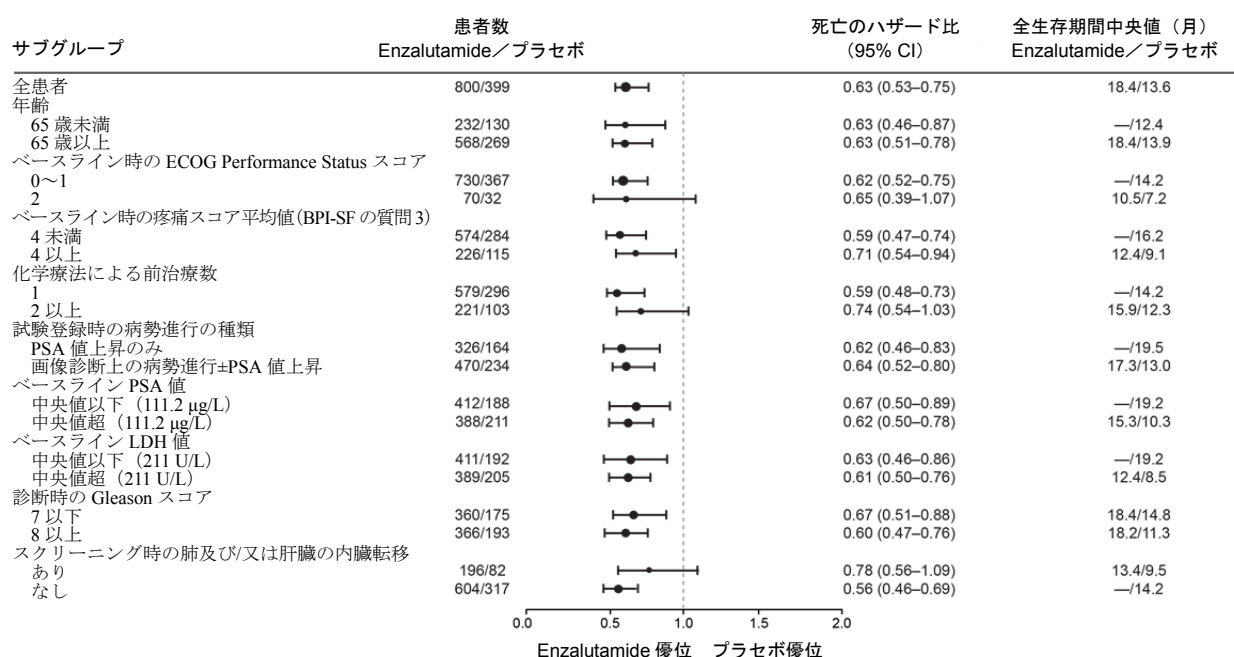
^b 層別比例ハザードモデルより算出。ハザード比が1より小さければenzalutamideがプラセボより有効であることを示す。

図 4 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (Intent-to-Treat 解析)



サブグループの生存期間解析では, enzalutamide 群で一貫した生存期間の延長が確認された (図 2 参照)。

図 5 サブグループ別の全生存期間-ハザード比及び 95%信頼区間



ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; BPI-SF : Brief Pain Inventory-Short Form ; PSA : 前立腺特異抗原

全生存期間の延長が認められたのに加え、重要な副次評価項目（PSA 値上昇、画像診断上の無増悪生存期間及び最初の骨関連事象発現までの期間）において、多重検定で補正後、enzalutamide の優越性を示す統計的に有意な結果が認められた。

画像診断上の無増悪生存期間（RECIST v1.1 を用いて治験責任医師が軟部組織及び骨スキャンにおける 2 つ以上の骨病変の出現について評価）は enzalutamide 群で 8.3 カ月、プラセボ群で 2.9 カ月であった（HR=0.404, 95% CI : [0.350, 0.466] ; P<0.0001）。本解析には病勢進行が未確認の死亡 216 件及び確認された病勢進行イベント 645 件が含まれた。確認された病勢進行イベントのうち 303 件（47%）は軟部組織の病勢進行によるものであり、268 件（42%）は骨病変の病勢進行によるものであり、74 件（11%）は軟部組織と骨病変の両方によるものであった。

PSA 値の 50%低下が確認されたのは、enzalutamide 群で 54.0%、プラセボ群で 1.5%であり、90%低下は enzalutamide 群で 24.8%、プラセボ群で 0.9%であった（P<0.0001）。PSA 値上昇までの期間の中央値は、enzalutamide 群で 8.3 カ月、プラセボ群で 3.0 カ月であった（HR=0.248, 95% CI : [0.204, 0.303] ; P<0.0001）。

最初の骨関連事象発現までの期間の中央値は、enzalutamide 群で 16.7 カ月、プラセボ群で 13.3 カ月であった（HR=0.688, 95% CI : [0.566, 0.835] ; P<0.0001）。骨関連事象の定義は、骨に対する放射線療法又は外科手術、病的骨折、脊髄圧迫、若しくは骨痛治療のための抗腫瘍療法の変更とした。本解析には 448 件の骨関連事象が含まれ、このうち 277 件（62%）は骨への放射線療法、95 件（21%）は脊髄圧迫、47 件（10%）は病的骨折、36 件（8%）は骨痛治療のための抗腫瘍療法の変更、7 件（2%）は骨の外科手術であった。

Abiraterone acetate 投与歴のある患者における enzalutamide の有効性は検討していない。

小児集団

欧州医薬品庁は、前立腺癌の適応に関して小児集団のすべての部分集団での enzalutamide の試験成績の提出義務をすべて免除した（小児への使用に関する情報については第 4.2 項参照）。

5.2 薬物動態学的特性

Enzalutamide は水への溶解性が低い。本剤では、乳化剤／表面活性剤のカプリロカプロイルマクロゴールグリセリドにより enzalutamide の溶解性を高めている。非臨床試験では、enzalutamide をカプリロカプロイルマクロゴールグリセリドに溶解させた場合に enzalutamide の吸収が増加した。

前立腺癌患者及び健康男性被験者を対象として enzalutamide の薬物動態を検討した。患者に enzalutamide を単回経口投与した場合、平均消失半減期 ($t_{1/2}$) は、5.8 日（範囲：2.8～10.2 日）であり、約 1 カ月で定常状態に達する。1 日 1 回経口投与により、enzalutamide の蓄積率は単回投与時の約 8.3 倍である。血漿中濃度の日内変動は小さい（ピーク-トラフ比 1.25）。Enzalutamide は主に肝臓で代謝されて消失し、enzalutamide と同等の活性を有し、enzalutamide と同程度の血漿中濃度を示す活性代謝物が生成される。

吸収

患者において、enzalutamide は投与後 1～2 時間で最高血漿中濃度 (C_{max}) に達する。ヒトマスバランス試験から、enzalutamide の経口吸収率は 84.2%以上と推定される。Enzalutamide は排出トランスポーターである P-gp や BCRP の基質ではない。定常状態では、enzalutamide 及びその活性代謝物の平均 C_{max} は、それぞれ 16.6 µg/mL [変動係数 (CV) 23%] 及び 12.7 µg/mL (30%CV) である。

食事は enzalutamide の吸収量に臨床的に重要な影響を及ぼさない。臨床試験において、XTANDI は食事に関係なく投与された。

分布

患者における単回経口投与後の enzalutamide の見かけの分布容積 (V/F) の平均値は、110 L (29%CV) である。Enzalutamide の分布容積は、体内総水分量より大きいことから、enzalutamide の広範な血管外分布が示唆される。げっ歯類を用いた試験により、enzalutamide と活性代謝物は血液脳関門を通過することが示されている。

Enzalutamide の血漿蛋白結合率は 97～98%（主要な結合蛋白はアルブミン）、活性代謝物の血漿蛋白結合率は 95%である。

代謝

Enzalutamide は主に代謝により消失する。ヒト血漿中には、2つの主要代謝物、N-脱メチル体及びカルボン酸体が認められる。Enzalutamide は、CYP2C8 により代謝され、それより少ないが CYP3A4/5 でも代謝される（第 4.5 項参照）。これらの酵素はいずれも活性代謝物の生成に関与する。

臨床使用条件下では、enzalutamide は CYP3A4 の強力な誘導剤かつ CYP2C9 及び CYP2C19 の中等度の誘導剤であり、CYP2C8 に対しては臨床的に重要な影響を及ぼさない（第 4.5 項参照）。

排泄

患者における enzalutamide の見かけの経口クリアランス（CL/F）の平均値は 0.520～0.564 L/h である。

^{14}C 標識 enzalutamide を単回経口投与した場合、放射能の 84.6%が投与後 77 日目までに回収される。71.0%（不活性代謝物が主、enzalutamide 及び活性代謝物は微量）は尿中に回収され、13.6%（投与量の 0.39%は未変化体の enzalutamide）は糞中に回収される。

In vitro データから、enzalutamide は OATP1B1, OATP1B3, 又は OCT1 の基質ではないことが示されている。

In vitro データから、enzalutamide 及びその主要代謝物は、临床上意義のある濃度で以下のトランスポーターを阻害しないことが示されている：OATP1B1, OATP1B3, OCT2, 又は OAT1。

線形性

40～160 mg の用量範囲では、用量比例性からの大きな逸脱は認められない。個々の患者における定常状態下での enzalutamide 及び活性代謝物の C_{\min} は、1 年を超える長期投与中も一定に保たれたことから、定常状態到達後の薬物動態の時間線形性が示された。

腎機能障害

腎機能障害患者を対象とした enzalutamide の正式な試験は終了していない。血清クレアチニンが 177 $\mu\text{mol/L}$ （2 mg/dL）超の患者は臨床試験から除外された。母集団薬物動態解析によれば、クレアチニンクリアランス（CrCL）算定値が 30 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 式より推定）の患者には用量調節は不要である。重度腎機能障害患者（CrCL<30 mL/min）や末期腎疾患患者を対象とする enzalutamide の試験は実施されておらず、このような患者に投与する場合は注意が必要である。Enzalutamide が間欠的血液透析又は持続的携帯式腹膜透析により大幅に除去される可能性は低い。

肝機能障害

ベースライン時に軽度肝機能障害（6 例）又は中等度肝機能障害（8 例）を有する被験者（それぞれ Child-Pugh クラス A 及び B）及び正常な肝機能を有する対照被験者 14 例を対象として、

enzalutamide の薬物動態を検討した。Enzalutamide 160 mg の単回経口投与後、enzalutamide の AUC 及び C_{\max} は、健康対照被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 5% 及び 24% 上昇し、中等度の肝機能障害を有する被験者では AUC は 29% 増加し、 C_{\max} は 11% 低下した。非結合型 enzalutamide と非結合型活性代謝物の総和の AUC 及び C_{\max} は、健康対照被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 14% 及び 19% 上昇し、中等度の肝機能障害を有する患者では AUC は 14% 増加し、 C_{\max} は 17% 低下した。しかしながら、この中等度肝機能障害群の患者では代謝機能を示すパラメータ（アルブミン、プロトロンビン時間）の低下がわずかしみられなかったため、他の中等度肝機能障害患者では影響がこれよりも大きくなる可能性を排除できない。

ベースライン時に重度肝機能障害（Child-Pugh C）が認められた患者は臨床試験から除外した。

人種

臨床試験では大半の患者（>92%）が白人であったため、enzalutamide の薬物動態に対する人種の影響について結論を導くことはできない。

高齢者

母集団薬物動態解析において、年齢による enzalutamide の薬物動態への臨床的に意味のある影響は認められなかった。

5.3 非臨床安全性データ

Enzalutamide の生殖発生毒性試験は行われていないが、ラット（4 週間と 26 週間）及びイヌ（4 週間と 13 週間）を用いた反復投与毒性試験では、生殖器において enzalutamide の薬理作用に基づく萎縮、無精液／精子減少、及び肥大／過形成が認められた。ラット（4 週間と 26 週間）及びイヌ（4 週間と 13 週間）を用いた反復投与毒性試験では、enzalutamide に関連する生殖器の変化として、前立腺と精巣上体の萎縮を伴う臓器重量の減少が認められた。生殖器のその他の変化として、ラットでは下垂体の肥大／過形成及び精嚢の萎縮、イヌでは精巣における精子減少及び精細管変性がみられた。ラットの乳腺の変化に性差（雄では萎縮、雌では小葉過形成）が認められた。両動物種における生殖器の変化は、enzalutamide の薬理作用に基づき、8 週間の回復期間後に完全に又は部分的に回復した。いずれの動物種においても、肝臓を含む他の器官に臨床病理学的又は病理組織学的に重要な変化は認められなかった。

Enzalutamide は、細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）において変異原性を示さず、マウスリンフォーマ細胞を用いた *in vitro* 試験、又は *in vivo* マウス小核試験のいずれにおいても染色体異常誘発性を示さなかった。Enzalutamide のがん原性を評価するための長期の動物試験は実施されていない。Enzalutamide は *in vitro* で光毒性を示さなかった。

6 製剤に関する項目

6.1 添加物一覧

カプセル内容物

カブリロカプロイルマクロゴール-8 グリセリド
ブチルヒドロキシアニソール (E320)
ジブチルヒドロキシトルエン (E321)

カプセル剤皮

ゼラチン
ソルビトール・ソルビタン溶液
グリセリン
酸化チタン (E171)
精製水

印字用インク

黒酸化鉄 (E172)
ポリ酢酸ビニルフタル酸

6.2 配合禁忌

該当せず。

6.3 有効期間

2 年

6.4 貯法上の注意

特別な条件を規定しない。

6.5 容器の性質及び内容

ソフトカプセル 28 カプセル入りのポリ塩化ビニル／ポリクロトリフルオロエチレン／アルミブリスターと一体化したウォレット型小分け箱。1 箱中にウォレット型小分け箱 4 つ（ソフトカプセル 112 カプセル）入り。

6.6 廃棄上の特別な注意

未使用品又は廃棄物は、各国の要件に従って廃棄すること。

7 医薬品市販承認取得者

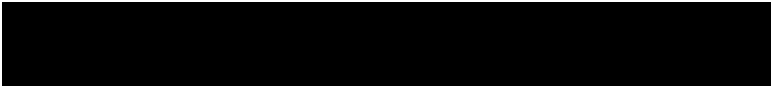
Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
The Netherlands

8 医薬品市販承認番号

9 初回承認日／承認更新日

10 本文改訂日

本医薬品に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu> で閲覧可能である。



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

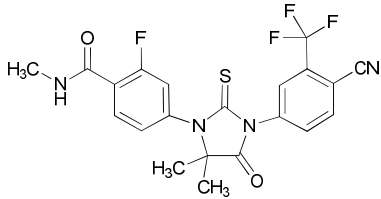
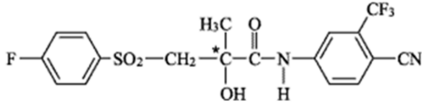
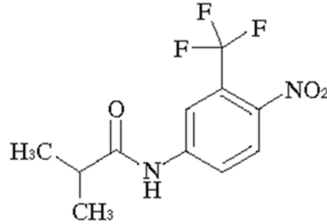
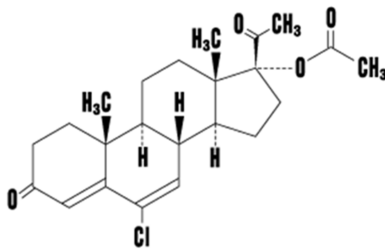
[REDACTED]

1.7 同種同効品一覧表

申請する薬剤及び現在国内で使用されている同種同効品を表 1.7-1 に示す。



表 1.7-1 申請医薬品及び現在国内で使用されている同種同効品一覧

一般的名称	エンザルタミド (Enzalutamide)	ビカルタミド (Bicalutamide)	フルタミド (Flutamide)	クロルマジノン酢酸エステル (Chlormadinone Acetate)
販売名	イクスタンジカプセル 40mg	カソデックス錠 80mg カソデックス OD 錠 80mg	オダイン錠 125mg	プロスター錠 25 プロスター L 錠 50mg
会社名	アステラス製薬株式会社	アストラゼネカ株式会社	日本化薬株式会社	あすか製薬株式会社／武田薬品工業株式会社
承認年月日		1999 年 3 月 12 日 (カソデックス錠 (旧販売名)) 2006 年 2 月 20 日 (カソデックス錠 80mg) 2013 年 8 月 15 日 (カソデックス OD 錠 80mg)	1994 年 10 月 5 日 (オダイン錠 (旧販売名)) 2008 年 3 月 13 日 (オダイン錠 125mg)	1979 年 7 月 9 日 (前立腺肥大症 プロスター錠 25) 1983 年 5 月 27 日 (前立腺癌 プロスター錠 25) 1990 年 6 月 29 日 (プロスター L 錠 (旧販売名)) 2009 年 6 月 19 日 (プロスター L 錠 50mg)
再評価年月日 再審査年月日		再審査年月日 2008 年 10 月 3 日	再審査年月日 2008 年 12 月 19 日	再審査年月日 1989 年 1 月 4 日 (前立腺癌 プロスター錠 25) 1998 年 3 月 12 日 (プロスター L 錠 50mg) プロスター錠 25 の前立腺肥大症については、再審査制度以前の承認のため再審査を受けていない。
規制区分		劇薬，処方せん医薬品	劇薬，処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式				

一般的名称	エンザルタミド（Enzalutamide）		ビカルタミド（Bicalutamide）			フルタミド（Flutamide）		クロルマジノン酢酸エステル（Chlormadinone Acetate）		
剤型・含量	有効成分 （1 カプセル中）	エンザルタミド 40mg	販売名	錠 80mg	OD 錠 80mg	有効成分・含有量	フルタミド 125mg	販売名	プロスターール錠 25	プロスターール L 錠 50mg
	剤型	軟カプセル剤	成分・含量 （1 錠中）	ビカルタミド 80mg	ビカルタミド 80mg	剤型	淡黄色の素錠	成分・含量	1 錠中 日局クロルマジノン酢酸エステル 25mg	1 錠中 日局クロルマジノン酢酸エステル 50mg
			剤型	白色のフィルムコート錠	白色～微黄白色の素錠			剤形	微黄色素錠	微黄色徐放性フィルムコーティング錠
効能・効果	去勢抵抗性前立腺癌		前立腺癌			前立腺癌		前立腺肥大症（プロスターール錠 25、プロスターール L 錠 50mg） 前立腺癌（プロスターール錠 25） ただし、転移のある前立腺癌症例に対しては、他療法による治療の困難な場合に使用する。		
用法・用量	通常、成人にはエンザルタミドとして 160 mg を 1 日 1 回経口投与する。		通常、成人にはビカルタミドとして 1 回 80mg を 1 日 1 回、経口投与する。			通常成人にはフルタミドとして 1 回 125mg（本剤 1 錠）を 1 日 3 回、食後に経口投与する。なお、症状により適宜増減する。		1. 前立腺肥大症 ○プロスターール錠 25 クロルマジノン酢酸エステルとして、1 回 25mg（1 錠）を 1 日 2 回食後に経口投与する。 ○プロスターール L 錠 50mg 通常、成人にはクロルマジノン酢酸エステルとして 1 回 50mg（1 錠）を 1 日 1 回食後経口投与する。 2. 前立腺癌 ○プロスターール錠 25 クロルマジノン酢酸エステルとして、1 回 50mg（2 錠）を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、症状により適宜増減する。		
警告						(1) 劇症肝炎等の重篤な肝障害による死亡例が報告されているので、定期的（少なくとも 1 ヶ月に 1 回）に肝機能検				

一般的名称	エンザルタミド (Enzalutamide)	ビカルタミド (Bicalutamide)	フルタミド (Flutamide)	クロルマジノン酢酸エステル (Chlormadinone Acetate)
			<p>査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(2) AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、A1-P、γ-GTP、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 副作用として肝障害が発生する場合があることをあらかじめ患者に説明するとともに、食欲不振、悪心・嘔吐、全身倦怠感、掻痒、発疹、黄疸等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、直ちに受診するよう患者を指導すること。</p>	
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 小児 [本薬の薬理作用に基づき、男子小児の生殖器官の正常発育に影響を及ぼす恐れがある。また、本薬の毒性試験(ラット)において、雌性ラットで子宮の腫瘍性変化が認められている。]</p> <p>3. 女性 [本薬の毒性試験(ラット)において、子宮の腫瘍性変化及び雄児の雌性化が報告されている。]</p>	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) 肝障害のある患者 [重篤な肝障害に至るおそれがある。]</p> <p>(2) 本剤に対する過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>重篤な肝障害・肝疾患のある患者 [代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。]</p>
使用上の注意	<p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>外科的又は内科的去勢術と併用しな</p>	<p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <p>1. 本剤による治療は、根治療法ではないことに留意し、本剤投与 12 週後を抗腫瘍効果観察のめどとして、本剤投与により期待する効果が得られない場合、あるいは病勢の進行が認められた場合には、手術療法等他の適切な処置を考慮すること。</p> <p>2. 本剤投与により、安全性の面から容認し難いと考えられる副作用が発現した場合は、治療上の有益性を考慮の上、必要に応じ、休薬又は集学</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) ワルファリン投与中の患者 [「2. 相互作用」の項参照]</p> <p>2. 相互作用</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <p>ワルファリン [ワルファリンの抗凝固作用を増強するとの報告がある。]</p> <p>3. 副作用</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 心疾患、腎疾患又はその既往歴のある患者</p> <p>[ナトリウムや体液の貯留により、これらの症状が増悪することがある。]</p> <p>(2) 糖尿病患者</p> <p>[耐糖能の低下があらわれることがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 劇症肝炎等の重篤な肝機能障害に</p>

一般的名称	エンザルタミド (Enzalutamide)	ビカルタミド (Bicalutamide)	フルタミド (Flutamide)	クロルマジノン酢酸エステル (Chlormadinone Acetate)				
	<div>い場合の有効性及び安全性は確立していない。</div> <div>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣発作を起こすおそれがある。〕 (2) 痙攣発作を起こしやすい患者（脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者、痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を投与中の患者等）〔痙攣発作を誘発するおそれがある。（「相互作用」の項参照）〕 (3) 重度の肝機能障害のある患者〔本剤は肝臓で代謝を受けるため、血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕</div> <div>2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。 (2) 痙攣発作があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。</div> <div>3. 相互作用 本剤は主として薬物代謝酵素 CYP2C8 で代謝される。また、本剤は CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6※、UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) ※及び P 糖蛋白 (P-gp) ※に対して誘導作用を示し、P-gp※、乳癌耐性蛋白 (BCRP) ※、</div>	<div>的治療法などの治療法に変更すること。</div> <div><用法・用量に関連する使用上の注意> (OD 錠のみ) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」の項参照）</div> <div>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 肝障害のある患者〔本剤は肝臓でほぼ完全に代謝を受けるため、定常状態時の血中濃度が高くなる可能性がある。〕</div> <div>2. 重要な基本的注意 (1) 外国の臨床試験において、本剤投与例で本剤との関連性が否定できなかった前立腺癌以外の死亡例が報告されている。そのうち心・循環器系疾患による死亡は 9%未満であり、その主な死因は心不全、心筋梗塞、脳血管障害等であった。これら外国の臨床試験で報告された心・循環器系疾患による死亡率は、対照の去勢術群（16%未満）より低く、高齢者で一般に予期される死亡率の範囲内であったが、本剤を投与する場合は十分に観察を行い、慎重に投与すること。 (2) 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。</div>	<div>総症例 6,393 例（承認時 201 例、市販後調査 6,192 例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 29.0%であり、主なものは女性型乳房 2.9%、食欲不振 2.0%、下痢 1.7%、悪心・嘔吐 1.1%、AST (GOT) 上昇 13.2%、ALT (GPT) 上昇 13.2%、γ-GTP 上昇 5.9%、LDH 上昇 3.8%、Al-P 上昇 3.1%、赤血球減少 1.8%、ヘモグロビン値低下 1.5%、ヘマトクリット値低下 1.5%などであった。（再審査終了時）</div> <div>(1) 重大な副作用 1) 重篤な肝障害 (0.5%)：劇症肝炎等の重篤な肝障害（初期症状：食欲不振、悪心・嘔吐、全身倦怠感、掻痒、発疹、黄疸等）があらわれることがあるので、定期的（少なくとも 1 ヶ月に 1 回）に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 間質性肺炎 (0.1%未満)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 3) 心不全、心筋梗塞（頻度不明）：心不全、心筋梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</div> <div>(2) その他の副作用</div>	<div>による死亡例が報告されているので、投与開始後 3 カ月までは少なくとも 1 カ月に 1 回、それ以降も定期的に肝機能検査を行うこと。 (2) 前立腺肥大症に使用する場合は次の点に留意すること。 1) 本剤による前立腺肥大症に対する治療は、根治療法ではないことに留意し、本剤投与により期待する効果が得られない場合には、手術療法等其他の適切な処置を考慮すること。 2) 投与期間は 16 週間を基準とし、期待する効果が得られない場合には、以後漫然と投与を継続しないこと。 3) ポテンツ低下等があらわれた場合、治療上の有益性を考慮の上、必要に応じ休薬又は他の療法への変更を行うこと。</div> <div>3. 副作用</div> <table><tr><th>プロスター錠 25</th><th>プロスター L 錠 50mg</th></tr><tr><td>承認時及び市販後の使用成績調査において、前立腺肥大症では 6,809 例中 154 例 (2.3%) の副作用が報告され、主なものはポテンツ低下 (1.1%)、消化管障害 (0.4%)、肝臓・胆管系障害 (0.2%) 等であった。また、前立腺癌では 996 例中 84 例 (8.4%) の副作用が報告され、主なものは女性型乳房 (3.0%)、肝臓・胆管系障害 (1.5%)、浮腫</td><td>承認時及び市販後の使用成績調査における調査症例 3,607 例中 199 例 (5.52%) の副作用(臨床検査値異常を含む) が報告された。その主なものはインポテンス(陰萎を含む) (2.33%)、性欲減退 (0.69%)、貧血 (0.47%) 等であった(再審査終了時)。</td></tr></table>	プロスター錠 25	プロスター L 錠 50mg	承認時及び市販後の使用成績調査において、前立腺肥大症では 6,809 例中 154 例 (2.3%) の副作用が報告され、主なものはポテンツ低下 (1.1%)、消化管障害 (0.4%)、肝臓・胆管系障害 (0.2%) 等であった。また、前立腺癌では 996 例中 84 例 (8.4%) の副作用が報告され、主なものは女性型乳房 (3.0%)、肝臓・胆管系障害 (1.5%)、浮腫	承認時及び市販後の使用成績調査における調査症例 3,607 例中 199 例 (5.52%) の副作用(臨床検査値異常を含む) が報告された。その主なものはインポテンス(陰萎を含む) (2.33%)、性欲減退 (0.69%)、貧血 (0.47%) 等であった(再審査終了時)。
プロスター錠 25	プロスター L 錠 50mg							
承認時及び市販後の使用成績調査において、前立腺肥大症では 6,809 例中 154 例 (2.3%) の副作用が報告され、主なものはポテンツ低下 (1.1%)、消化管障害 (0.4%)、肝臓・胆管系障害 (0.2%) 等であった。また、前立腺癌では 996 例中 84 例 (8.4%) の副作用が報告され、主なものは女性型乳房 (3.0%)、肝臓・胆管系障害 (1.5%)、浮腫	承認時及び市販後の使用成績調査における調査症例 3,607 例中 199 例 (5.52%) の副作用(臨床検査値異常を含む) が報告された。その主なものはインポテンス(陰萎を含む) (2.33%)、性欲減退 (0.69%)、貧血 (0.47%) 等であった(再審査終了時)。							

一般的名称	エンザルタミド（Enzalutamide）	ビカルタミド（Bicalutamide）	フルタミド（Flutamide）	クロルマジノン酢酸エステル（Chlormadinone Acetate）																																																												
	有機カチオントランスポーター1（OCT1）※及び有機アニオントランスポーター3（OAT3）※に対して阻害作用を示した（※：in vitro データ）。本剤の消失半減期は長いため（4.7～8.4 日）、投与終了後も代謝酵素及びトランスポーターの誘導あるいは阻害が持続する可能性がある。	3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 を阻害する。 併用注意（併用に注意すること）																																																														
	併用注意（併用に注意すること）																																																															
	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 フェノチアジン系抗精神病薬 三環系及び四環系抗うつ薬 ニューキノロン系抗菌薬 等</td><td>痙攣発作を誘発するおそれがある。</td><td>本剤及びこれらの薬剤はいずれも痙攣発作の閾値を低下させる。</td></tr><tr><td>CYP2C8 阻害剤 ゲムフィプロジル （国内未承認） 等</td><td>ゲムフィプロジルと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物（N-脱メチル体）の合計の AUCinf は単独投与時と比べ 2.17 倍に上昇した。 本剤の作用が増強するおそれがあるので、強力な</td><td>これらの薬剤は CYP2C8 を阻害するため、併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 フェノチアジン系抗精神病薬 三環系及び四環系抗うつ薬 ニューキノロン系抗菌薬 等	痙攣発作を誘発するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも痙攣発作の閾値を低下させる。	CYP2C8 阻害剤 ゲムフィプロジル （国内未承認） 等	ゲムフィプロジルと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物（N-脱メチル体）の合計の AUCinf は単独投与時と比べ 2.17 倍に上昇した。 本剤の作用が増強するおそれがあるので、強力な	これらの薬剤は CYP2C8 を阻害するため、併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>クマリン系抗凝血薬 ワルファリン等</td><td>クマリン系抗凝血薬の作用を増強するおそれがある。プロトロンビン時間を測定する、又は、トロンプテストを実施するなど、血液凝固能検査等出血管理を十分に行いつつ、凝固能の変動に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td><td>in vitro 試験で蛋白結合部位においてワルファリンと置換するとの報告がある。</td></tr><tr><td>トルブタミド</td><td>トルブタミドの作用を増強するおそれがある。但し、相互作用に関する報告症例はない。</td><td>本剤は、in vitro 試験でトルブタミドの代謝を阻害した。</td></tr><tr><td>デキストロメトルファン</td><td>デキストロメトルファンの作用を増強するおそれがある。但し、相互作用に関する報告症例はない。</td><td>本剤は、in vitro 試験でデキストロメトルファンの代謝を阻害した。</td></tr><tr><td>主に CYP3A4 によって代謝される薬物 カルバマ</td><td>主に CYP3A4 によって代謝される薬物の作用を増強するおそれがある。</td><td>本剤は、in vitro 試験で CYP3A4 によるテストステロン 6β-水酸化酵素活性を阻</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	クマリン系抗凝血薬 ワルファリン等	クマリン系抗凝血薬の作用を増強するおそれがある。プロトロンビン時間を測定する、又は、トロンプテストを実施するなど、血液凝固能検査等出血管理を十分に行いつつ、凝固能の変動に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	in vitro 試験で蛋白結合部位においてワルファリンと置換するとの報告がある。	トルブタミド	トルブタミドの作用を増強するおそれがある。但し、相互作用に関する報告症例はない。	本剤は、in vitro 試験でトルブタミドの代謝を阻害した。	デキストロメトルファン	デキストロメトルファンの作用を増強するおそれがある。但し、相互作用に関する報告症例はない。	本剤は、in vitro 試験でデキストロメトルファンの代謝を阻害した。	主に CYP3A4 によって代謝される薬物 カルバマ	主に CYP3A4 によって代謝される薬物の作用を増強するおそれがある。	本剤は、in vitro 試験で CYP3A4 によるテストステロン 6β-水酸化酵素活性を阻	<table><tr><th></th><th>1%以上</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇</td><td>ビリルビン上昇</td></tr><tr><td>内分泌</td><td>女性型乳房</td><td>ポテンツ低下</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心・嘔吐、食欲不振、下痢</td><td>胸やけ、胃痛、胃部不快感、口渇</td></tr><tr><td>血液</td><td>貧血</td><td>白血球減少、血小板減少</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>クレアチニン上昇、BUN 上昇、尿蛋白陽性</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>めまい、ふらつき、立ちくらみ、頭痛、脱力感、傾眠、不眠、混乱、うつ状態、不安感、神経過敏症</td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹、光線過敏症</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>掻痒</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>浮腫、全身倦怠感、発熱、潮紅、発汗、味覚障害、血糖値上昇、尿糖陽性、血清総蛋白減少</td></tr></table>		1%以上	1%未満	肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇	ビリルビン上昇	内分泌	女性型乳房	ポテンツ低下	消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、下痢	胸やけ、胃痛、胃部不快感、口渇	血液	貧血	白血球減少、血小板減少	腎臓		クレアチニン上昇、BUN 上昇、尿蛋白陽性	精神神経系		めまい、ふらつき、立ちくらみ、頭痛、脱力感、傾眠、不眠、混乱、うつ状態、不安感、神経過敏症	過敏症		発疹、光線過敏症	皮膚		掻痒	その他		浮腫、全身倦怠感、発熱、潮紅、発汗、味覚障害、血糖値上昇、尿糖陽性、血清総蛋白減少	<table><tr><td>(1.3%) 等であった（再審査終了時）。</td><td></td></tr></table> <p>（1）重大な副作用</p> <p>1) うっ血性心不全（プロスタール錠 25：0.1%未満，プロスタール L 錠 50mg：頻度不明）：うっ血性心不全があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 血栓症（0.1%未満）：血栓症（脳，心，肺，四肢等）があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 劇症肝炎（頻度不明），肝機能障害，黄疸（ともに 0.1%未満）：本剤投与 1～2 カ月後に劇症肝炎，肝機能障害，黄疸があらわれ，死亡に至った症例が報告されているので，投与開始後 3 カ月間は少なくとも 1 カ月に 1 回，それ以降も定期的に肝機能検査を行い，悪心・嘔吐，食欲不振，全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 糖尿病，糖尿病の悪化，高血糖（いずれも頻度不明）：糖尿病，糖尿病の悪化あるいは高血糖があらわれることがあり，昏睡，ケトアシドーシスを伴う重篤な症例も報告されているので，血糖値や尿糖に注意するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>（2）その他の副作用</p> <p>○プロスタール錠 25</p> <table><tr><td></td><td>0.1～5%</td><td>0.1%未満</td><td>頻度不明</td></tr></table>	(1.3%) 等であった（再審査終了時）。			0.1～5%	0.1%未満	頻度不明
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																													
	痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 フェノチアジン系抗精神病薬 三環系及び四環系抗うつ薬 ニューキノロン系抗菌薬 等	痙攣発作を誘発するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも痙攣発作の閾値を低下させる。																																																													
	CYP2C8 阻害剤 ゲムフィプロジル （国内未承認） 等	ゲムフィプロジルと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物（N-脱メチル体）の合計の AUCinf は単独投与時と比べ 2.17 倍に上昇した。 本剤の作用が増強するおそれがあるので、強力な	これらの薬剤は CYP2C8 を阻害するため、併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。																																																													
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																													
	クマリン系抗凝血薬 ワルファリン等	クマリン系抗凝血薬の作用を増強するおそれがある。プロトロンビン時間を測定する、又は、トロンプテストを実施するなど、血液凝固能検査等出血管理を十分に行いつつ、凝固能の変動に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	in vitro 試験で蛋白結合部位においてワルファリンと置換するとの報告がある。																																																													
	トルブタミド	トルブタミドの作用を増強するおそれがある。但し、相互作用に関する報告症例はない。	本剤は、in vitro 試験でトルブタミドの代謝を阻害した。																																																													
	デキストロメトルファン	デキストロメトルファンの作用を増強するおそれがある。但し、相互作用に関する報告症例はない。	本剤は、in vitro 試験でデキストロメトルファンの代謝を阻害した。																																																													
主に CYP3A4 によって代謝される薬物 カルバマ	主に CYP3A4 によって代謝される薬物の作用を増強するおそれがある。	本剤は、in vitro 試験で CYP3A4 によるテストステロン 6β-水酸化酵素活性を阻																																																														
	1%以上	1%未満																																																														
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇	ビリルビン上昇																																																														
内分泌	女性型乳房	ポテンツ低下																																																														
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、下痢	胸やけ、胃痛、胃部不快感、口渇																																																														
血液	貧血	白血球減少、血小板減少																																																														
腎臓		クレアチニン上昇、BUN 上昇、尿蛋白陽性																																																														
精神神経系		めまい、ふらつき、立ちくらみ、頭痛、脱力感、傾眠、不眠、混乱、うつ状態、不安感、神経過敏症																																																														
過敏症		発疹、光線過敏症																																																														
皮膚		掻痒																																																														
その他		浮腫、全身倦怠感、発熱、潮紅、発汗、味覚障害、血糖値上昇、尿糖陽性、血清総蛋白減少																																																														
(1.3%) 等であった（再審査終了時）。																																																																
	0.1～5%	0.1%未満	頻度不明																																																													

一般的名称	エンザルタミド (Enzalutamide)			ビカルタミド (Bicalutamide)			フルタミド (Flutamide)	クロルマジノン酢酸エステル (Chlormadinone Acetate)			
		CYP2C8 阻害剤との併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず、強力な CYP2C8 阻害剤と併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。		ゼピン、シクロスボリン、トリアゾラム等	但し、相互作用に関する報告症例はない。	害した。	トから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)	生殖器	未満 インポテンス等	性欲低下等	
	CYP2C8 誘導剤 リファンピシン 等	本剤の作用が減弱するおそれがあるので、慎重に投与すること。	これらの薬剤は CYP2C8 を誘導するため、併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。				6. その他の注意 本剤の投与により尿が琥珀色又は黄緑色を呈することがある。	過敏症 <small>(注 1)</small>		発疹等	掻痒
	CYP3A4 の基質となる薬剤 ミダゾラム 等	本剤の定常状態でミダゾラムを投与したとき、ミダゾラムの AUCinf 及び Cmax は単独投与と比べそれぞれ 0.14 倍及び 0.23 倍に低下した。本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。					肝臓 <small>(注 2)</small>	肝機能異常等		
	CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン 等	本剤の定常状態でワルファリンを投与したとき、CYP2C9 の基質である S-ワルファリンの AUCinf 及び Cmax はワル	本剤の CYP2C9 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。					腎臓 <small>(注 3)</small>		BUN, クレアチニンの上昇等	
								電解質代謝 <small>(注 4)</small>	浮腫, 体重増加等		
								循環器 <small>(注 3)</small>		動悸, 心悸亢進, 胸内苦悶, 息切れ等	
								血液		貧血	
								消化器	胃部不快感等	悪心, 便秘, 下痢, 食欲不振, 口渇等	嘔吐, 腹痛等
								精神神経系		頭痛, 眠気等	
								泌尿器		頻尿, 尿道不快感, 下腹部痛等	
								脂質代謝			中性脂肪の上昇
								内分泌	女性型乳房		血中 FSH, LH, テストステロン値の低下, プロラクチン値の上昇
								皮膚		脱毛	
								その他		倦怠感, 微熱, 発汗, 肥満	

一般的名称	エンザルタミド（Enzalutamide）			ビカルタミド（Bicalutamide）			フルタミド（Flutamide）			クロルマジノン酢酸エステル（Chlormadinone Acetate）			
		ファリン単独投与時と比べそれぞれ 0.44 倍及び 0.93 倍に低下した。本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。		と。 4) 心不全、心筋梗塞（0.1%未満）：心不全、心筋梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。						○プロスタール L 錠 50mg			
	CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール等	本剤の定常状態でオメプラゾールを投与したとき、オメプラゾールの AUCinf 及び Cmax はオメプラゾール単独投与時と比べそれぞれ 0.30 倍及び 0.38 倍に低下した。本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP2C19 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。										
										(2) その他の副作用			
				5%以上	0.1%～5%未満	0.1%未満							
内分泌				乳房腫脹	乳房圧痛、ほてり								
生殖器					勃起力低下								
肝臓					AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇								
泌尿器					腎機能障害（クレアチニン上昇、BUN 上昇）、血尿	夜間頻尿							
皮膚					そう痒、発疹、発汗	皮膚乾燥、脱毛、多毛							
精神神経系					性欲減退、頭痛、めまい、不眠	抑うつ状態、傾眠							
循環器						心電図異常							
消化器					便秘、食欲不振、下痢、悪心、嘔吐	口渇、消化不良、鼓腸放屁、腹痛							
筋・骨格系						胸痛、骨盤痛							
過敏症						血管浮腫、蕁麻疹							
その他					貧血、浮腫、	無力症、疲							

4. 副作用

＜国内臨床試験＞
去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第 I/II 相試験において、本剤が投与された 47 例中 31 例（66.0%）に副作用が認められた。主な副作用は高血圧（14.9%）、便秘（14.9%）、疲労（12.8%）、食欲減退（12.8%）、体重減少（10.6 %）及び心電図 QT 延長（10.6%）等であった。

＜海外臨床試験＞
ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第 III 相試験で本剤を投与された 800 例中 554

注 1) 発現した場合には投与を中止すること。

4. 副作用

< 国内臨床試験 >

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第 I/II 相試験において、本剤が投与された 47 例中 31 例 (66.0%) に副作用が認められた。主な副作用は高血圧 (14.9%)、便秘 (14.9%)、疲労 (12.8%)、食欲減退 (12.8%)、体重減少 (10.6%) 及び心電図 QT 延長 (10.6%) 等であった。

< 海外臨床試験 >

ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第 III 相試験で本剤を投与された 800 例中 554

一般的名称	エンザルタミド（Enzalutamide）	ビカルタミド（Bicalutamide）				フルタミド（Flutamide）	クロルマジノン酢酸エステル （Chlormadinone Acetate）																																				
	<p>例（69.3％）に副作用が認められた。主な副作用は疲労（21.5％）、悪心（20.1％）、ほてり（15.0％）、食欲減退（12.6％）及び無力症（10.0％）等であった。</p> <p>以下の副作用の頻度は承認時までに実施された国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験において本剤が投与された患者の集計に基づき記載した。</p> <p>（１）重大な副作用 痙攣発作（0.2％）：痙攣、てんかん重積状態等の痙攣発作があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>（２）その他の副作用</p> <table><tr><td></td><td>5％以上</td><td>1～5％未満</td><td>1％未満</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>貧血</td><td>ヘモグロビン減少、白血球減少症、好中球減少症</td></tr><tr><td>心臓</td><td></td><td></td><td>心電図QT延長</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td></td><td>頻尿</td></tr><tr><td>耳</td><td></td><td></td><td>回転性めまい</td></tr><tr><td>眼</td><td></td><td></td><td>流涙増加</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、下痢、嘔吐、便秘</td><td>口内乾燥、腹部膨満、上腹部痛、消化不良、腹痛、鼓腸</td><td>胃炎、口内炎、腹部不快感</td></tr><tr><td>全身及び投与局所代謝</td><td>疲労、無力症</td><td>末梢性浮腫、体重減少</td><td>疼痛、悪寒、倦怠感</td></tr><tr><td></td><td>食欲減退</td><td></td><td>低カリウム血症、脱</td></tr></table>		5％以上	1～5％未満	1％未満	血液		貧血	ヘモグロビン減少、白血球減少症、好中球減少症	心臓			心電図QT延長	腎臓			頻尿	耳			回転性めまい	眼			流涙増加	消化器	悪心、下痢、嘔吐、便秘	口内乾燥、腹部膨満、上腹部痛、消化不良、腹痛、鼓腸	胃炎、口内炎、腹部不快感	全身及び投与局所代謝	疲労、無力症	末梢性浮腫、体重減少	疼痛、悪寒、倦怠感		食欲減退		低カリウム血症、脱	<table><tr><td></td><td></td><td>総コレステロール上昇、中性脂肪上昇、倦怠感</td><td>労、高血糖、体重増加・減少、さむけ</td></tr></table> <p>発現頻度は承認時及び使用成績調査の合計より算出した。なお、承認時及び使用成績調査で認められなかった副作用については0.1％未満に記載した。</p> <p>5. 高齢者への投与 本剤の臨床試験成績から、高齢者と非高齢者において血漿中濃度及び副作用の発現に差はみられていない。しかし、一般に高齢者では、心・循環器系の機能が低下していることが多く、心・循環器系の有害事象の発現頻度が若年層より高いため、高齢者への投与の際には患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6. 適用上の注意 (1) 服用時（OD錠のみ）： 1) OD錠は舌の上のにのせて唾液を浸潤させ舌で軽くつぶすことにより崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。 2) OD錠は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。 (2) 薬剤交付時： PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>7. その他の注意</p>			総コレステロール上昇、中性脂肪上昇、倦怠感	労、高血糖、体重増加・減少、さむけ	<p>注2) 肝機能検査値に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注3) 発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注4) 観察を十分に行い、発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4. 高齢者への投与 高齢者への投与の際には用量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。〔一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、血中濃度が持続するおそれがある。〕</p> <p>5. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。</p> <p>6. その他の注意 ラット、ウサギ及びイヌにおいて精子形成異常が認められるという報告がある。また、副腎皮質はラット及びイヌでは萎縮するという報告があるが、モルモットでは萎縮しないという報告がある。</p>
	5％以上	1～5％未満	1％未満																																								
血液		貧血	ヘモグロビン減少、白血球減少症、好中球減少症																																								
心臓			心電図QT延長																																								
腎臓			頻尿																																								
耳			回転性めまい																																								
眼			流涙増加																																								
消化器	悪心、下痢、嘔吐、便秘	口内乾燥、腹部膨満、上腹部痛、消化不良、腹痛、鼓腸	胃炎、口内炎、腹部不快感																																								
全身及び投与局所代謝	疲労、無力症	末梢性浮腫、体重減少	疼痛、悪寒、倦怠感																																								
	食欲減退		低カリウム血症、脱																																								
		総コレステロール上昇、中性脂肪上昇、倦怠感	労、高血糖、体重増加・減少、さむけ																																								

一般的名称	エンザルタミド (Enzalutamide)				ビカルタミド (Bicalutamide)	フルタミド (Flutamide)	クロルマジノン酢酸エステル (Chlormadinone Acetate)
				水	外国において、呼吸困難が発現したとの報告がある。		
	筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、筋力低下、筋骨格痛	筋痙縮、四肢痛、筋骨格硬直			
	神経系		頭痛、浮動性めまい、味覚異常、錯感覚	感覚鈍麻、嗜眠、記憶障害、傾眠、下肢静止不能症候群、末梢性ニューロパチー、認知障害、注意力障害、失神、健忘			
	精神系		不眠症	不安、うつ病、錯乱状態、幻覚			
	生殖系及び乳房			女性化乳房			
	呼吸器		呼吸困難、咳嗽	鼻出血			
	皮膚		皮膚乾燥、発疹、そう痒症、多汗症、寝汗	脱毛症、紅斑、斑状丘疹状皮疹			
	血管	ほてり	高血圧	潮紅			
	その他			転倒、脊椎圧迫骨折、骨折（病的骨折を除く）			
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、患者の状態を観察しながら投与すること。						
	6. 小児等への投与						

一般的名称	エンザルタミド (Enzalutamide)	ビカルタミド (Bicalutamide)	フルタミド (Flutamide)	クロルマジノン酢酸エステル (Chlormadinone Acetate)
	<p>低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)</p> <p>7. 過量投与 症状：過量投与により、痙攣発作、発疹、錯乱状態及び重度の疲労等が発現することがある。 処置：本剤を体外に除去する方法は知られていない。</p> <p>8. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>			
添付文書の 作成年月日		2013 年 12 月改訂 (第 17 版)	2010 年 9 月改訂 (第 15 版)	2009 年 12 月改訂 (第 9 版, 「指定医薬品」の表記削除を含む改訂, プロスタール錠 25) 2009 年 9 月改訂 (第 9 版, 販売名変更等による改訂, プロスタール L 錠 50mg)
備考				

目次

1.8.1	添付文書（案）	2
1.8.2	効能・効果及びその設定根拠.....	7
1.8.3	用法・用量及びその設定根拠.....	11
1.8.4	使用上の注意及びその設定根拠.....	13

1.8.1 添付文書（案）

以下に，添付文書（案）を示す。

前立腺癌治療剤

規制区分: ●●

イクスタンジ[®]カプセル40mg

エンザルタミドカプセル

Xtandi[®] capsules 40mg

日本標準商品分類番号

承認番号	XXXXXXXXXXXX
薬価収載	●年●月
販売開始	●年●月
国際誕生	●年●月

貯 法: 室温保存〔開封後は多湿を避けて保存すること。〕
 使用期限: ケース等に表示 (製造後 2 年) 〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕
 注 意: 〔取扱い上の注意〕の項参照

【禁 忌 (次の患者には投与しないこと)】

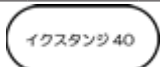
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

有効成分 (1 カプセル中)	添加物
エンザルタミド 40mg	カプリロカプロイルポリオキシグリセリド、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、酸化チタン

2. 製剤の性状

剤形	色	外形・大きさ・重量
軟カプセル剤	白色～微帯黄白色	 長径 短径 重量 約 21mm 約 10mm 約 1.4g

【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〉

- (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】

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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣発作を起こすおそれがある。〕
- (2) 痙攣発作を起こしやすい患者 (脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者、痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を投与中の患者等) 〔痙攣発作を誘発するおそれがある。 (「相互作用」の項参照)〕
- (3) 重度の肝機能障害のある患者 [本剤は肝臓で代謝を受けるため、血漿中濃度が上昇するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
- (2) 痙攣発作があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用 ^{1)~5)}

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP2C8 で代謝される。また、本剤は CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6^{*}、UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT)^{*} 及び P 糖蛋白 (P-gp)^{*} に対し誘導作用を示し、P-gp^{*}、乳癌耐性蛋白 (BCRP)^{*}、有機カ
チオントランスポーター 1 (OCT1)^{*} 及び有機アニオントランスポーター 3 (OAT3)^{*} に対して阻害作用を示した (^{*}: *in vitro* データ)。本剤の消失半減期は長いため (4.7 ~ 8.4 日)、投与終了後も代謝酵素及びトランスポーターの誘導あるいは阻害が持続する可能性がある。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 フェノチアジン系抗精神病薬 三環系及び四環系抗うつ薬 ニューキノロン系抗菌薬 等	痙攣発作を誘発するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも痙攣発作の閾値を低下させる。
CYP2C8 阻害剤 ゲムフィブロジル (国内未承認) 等	ゲムフィブロジルと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物 (N-脱メチル体) の合計の AUCinf は単独投与時と比べ 2.17 倍に上昇した。 本剤の作用が増強するおそれがあるので、強力な CYP2C8 阻害剤との併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず、強力な CYP2C8 阻害剤と併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	これらの薬剤は CYP2C8 を阻害するため、併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C8 誘導剤 リファンピシン 等	本剤の作用が減弱するおそれがあるので、慎重に投与すること。	これらの薬剤は CYP2C8 を誘導するため、併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4 の基質となる薬剤 ミダゾラム 等	本剤の定常状態でミダゾラムを投与したとき、ミダゾラムの AUCinf 及び Cmax は単独投与と比べそれぞれ 0.14 倍及び 0.23 倍に低下した。本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン 等	本剤の定常状態でワルファリンを投与したとき、CYP2C9 の基質である S-ワルファリンの AUCinf 及び Cmax はワルファリン単独投与時と比べそれぞれ 0.44 倍及び 0.93 倍に低下した。本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP2C9 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール 等	本剤の定常状態でオメプラゾールを投与したとき、オメプラゾールの AUCinf 及び Cmax はオメプラゾール単独投与時と比べそれぞれ 0.30 倍及び 0.38 倍に低下した。本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP2C19 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。

4. 副作用

<国内臨床試験>

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤が投与された47例中31例（66.0%）に副作用が認められた。主な副作用は高血圧（14.9%）、便秘（14.9%）、疲労（12.8%）、食欲減退（12.8%）、体重減少（10.6%）及び心電図QT延長（10.6%）等であった。

（承認時：●年●月）

<海外臨床試験>

ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験で本剤を投与された800例中554例（69.3%）に副作用が認められた。主な副作用は疲労（21.5%）、悪心（20.1%）、ほてり（15.0%）、食欲減退（12.6%）及び無力症（10.0%）等であった。

（承認時：●年●月）

以下の副作用の頻度は承認時まで実施された国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験において本剤が投与された患者の集計に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

痙攣発作（0.2%）：痙攣、てんかん重積状態等の痙攣発作があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
血液		貧血	ヘモグロビン減少、白血球減少症、好中球減少症
心臓			心電図QT延長
腎臓			頻尿
耳			回転性めまい
眼			流涙増加
消化器	悪心、下痢、嘔吐、便秘	口内乾燥、腹部膨満、上腹部痛、消化不良、腹痛、鼓腸	胃炎、口内炎、腹部不快感
全身及び投与局所	疲労、無力症	末梢性浮腫、体重減少	疼痛、悪寒、倦怠感
代謝	食欲減退		低カリウム血症、脱水
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、筋力低下、筋骨格痛	筋痙攣、四肢痛、筋骨格硬直
神経系		頭痛、浮動性めまい、味覚異常、錯感覚	感覚鈍麻、嗜眠、記憶障害、傾眠、下肢静止不能症候群、末梢性ニューロパチー、認知障害、注意力障害、失神、健忘
精神系		不眠症	不安、うつ病、錯乱状態、幻覚
生殖系及び乳房			女性化乳房
呼吸器		呼吸困難、咳嗽	鼻出血
皮膚		皮膚乾燥、発疹、そう痒症、多汗症、寝汗	脱毛症、紅斑、斑状丘疹状皮疹
血管	ほてり	高血圧	潮紅
その他			転倒、脊椎圧迫骨折、骨折（病的骨折を除く）

5. 高齢者への投与

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

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

7. 過量投与

症状：過量投与により、痙攣発作、発疹、錯乱状態及び重度の疲労等が発現することがある。

処置：本剤を体外に除去する方法は知られていない。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 去勢抵抗性前立腺癌患者⁵⁾

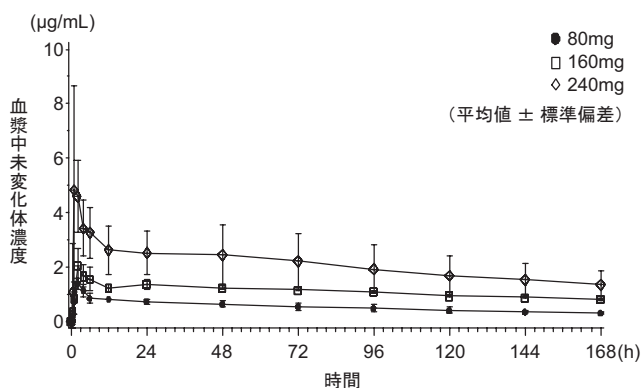
1) 単回投与

去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤80mg、160mg、240mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は投与後1～2時間で最大値を示し、 $t_{1/2}$ は113～202時間であった。未変化体のCmax及びAUCinfは用量の増加に伴って上昇した。活性代謝物(N-脱メチル体)濃度は緩やかに上昇し本剤投与後144～168時間で最大値を示した。活性代謝物(N-脱メチル体)のCmax及びAUC_{7d}は用量の増加に伴って上昇した。

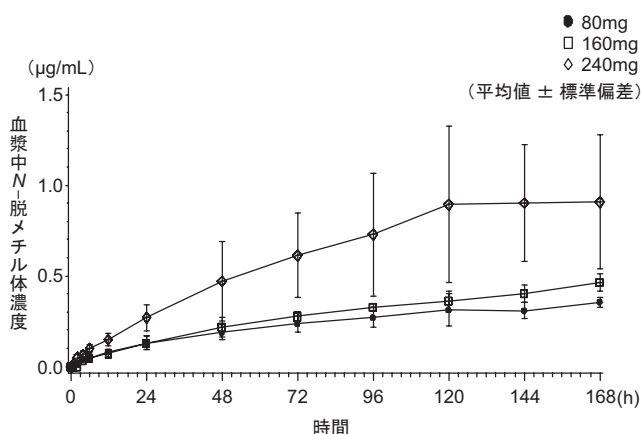
単回投与時の未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC ^{a)} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
未変化体					
80	3	1.42 ± 0.17	2.10 (1.95 ~ 3.95)	141 ± 26	113 ± 11
160	3	2.17 ± 0.55	2.00 (1.83 ~ 3.97)	425 ± 27	202 ± 25
240	3	5.72 ± 2.30	1.08 (0.92 ~ 2.00)	653 ± 268	151 ± 35
N-脱メチル体					
80	3	0.358 ± 0.030	167.55 (120.10 ~ 167.92)	31.3 ± 6.7	-
160	3	0.463 ± 0.049	168.00 (167.25 ~ 168.03)	36.5 ± 5.0	-
240	3	0.952 ± 0.384	144.00 (118.08 ~ 167.92)	82.8 ± 35.0	-

a) 未変化体はAUCinf、N-脱メチル体はAUC_{7d}
(平均値±標準偏差、Tmaxは中央値(範囲))



単回投与後の平均血漿中未変化体濃度推移



単回投与後の平均血漿中活性代謝物(N-脱メチル体)濃度推移

(注) 本剤の承認された用法・用量は、160mgを1日1回投与である。

2) 反復投与

去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤160mgを1日1回反復経口投与したときの未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の血漿中濃度は、それぞれ約1カ月及び約2カ月で定

常状態に達した。反復投与 85 日目の薬物動態パラメータは以下のとおりである。定常状態において、活性代謝物(*N*-脱メチル体)のトラフ濃度は未変化体と同程度であった。未変化体及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)のピーク／トラフ比(PTR)は、それぞれ 1.26 及び 1.07 であり、血漿中濃度の日内変動は小さかった。

反復投与時の未変化体及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)の薬物動態パラメータ

	例数	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUC _{24h} (µg · h/mL)	C _{24h} ^{a)} (µg/mL)	PTR ^{a)}
未変化体	25	14.5 ± 2.9	1.00 (0.00 ~ 22.92)	296 ± 55	11.2 ± 2.1	1.26 ± 0.17
<i>N</i> -脱メチル体	25	13.9 ± 2.6	0.00 (0.00 ~ 22.92)	293 ± 48	12.9 ± 2.3	1.07 ± 0.07

a) n=21 (平均値±標準偏差、Tmax は中央値(範囲))

(2) 肝機能障害患者⁶⁾(外国人データ)

本剤 160 mg を単回経口投与したとき、軽度肝機能障害者(Child-Pugh A、6 例)では健康成人男性(6 例)と比較して、未変化体と活性代謝物(*N*-脱メチル体)の合計の AUCinf は 13% 高く、Cmax は 23% 高かった。中等度肝機能障害者(Child-Pugh B、8 例)では健康成人男性(8 例)と比較して、未変化体と活性代謝物(*N*-脱メチル体)の合計の AUCinf は 18% 高く、Cmax は 11% 低かった。

(3) 腎機能障害患者⁷⁾(外国人データ)

健康成人男性(59 例)及び去勢抵抗性前立腺癌患者(873 例)を対象とした母集団薬物動態解析の結果、軽度腎機能障害患者(60 ≤ Ccr < 90 mL/min、332 例)及び中等度腎機能障害患者(30 ≤ Ccr < 60 mL/min、88 例)の未変化体のクリアランス(CL/F)の中央値は、腎機能正常者(Ccr ≥ 90 mL/min、512 例)と比較してそれぞれ 0.95 倍及び 0.91 倍と推定された。なお、腎機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価するための臨床試験は実施していない。

(4) 食事の影響⁸⁾(外国人データ)

健康成人男性(60 例)に本剤 160mg を単回経口投与したとき、空腹時投与(30 例)に比べ食後投与(高脂肪食、30 例)では、未変化体の AUCinf は同程度であったが Cmax は 0.70 倍であり、Tmax の中央値は約 1 時間遅かった。活性代謝物(*N*-脱メチル体)の AUCinf 及び Cmax は、それぞれ 8% 及び 6% 高く、Tmax の中央値は同程度であった。

空腹時及び食後投与時の未変化体及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)の薬物動態パラメータ

	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUCinf (µg · h/mL)	t _{1/2} (h)
未変化体				
空腹時投与	5.25 ± 1.06 (20%)	1.02 (0.75 ~ 3.07)	292 ± 88 (30%)	94.3 ± 30.0 (32%)
食後投与	3.74 ± 1.15 (31%)	2.00 (0.50 ~ 6.00)	285 ± 73 (26%)	87.4 ± 24.7 (28%)
<i>N</i> -脱メチル体				
空腹時投与	0.791 ± 0.226 (29%)	144 (48.1 ~ 312)	389 ± 90 (23%)	206 ± 43 (21%)
食後投与	0.824 ± 0.168 (20%)	144 (48.0 ~ 312)	425 ± 119 (28%)	197 ± 50 (25%)

(平均値±標準偏差、Tmax は中央値(範囲))

2. 吸収⁹⁾(外国人データ)

健康成人男性 6 例に ¹⁴C で標識した本剤を単回投与したとき、用量の少なくとも 84.2% が吸収されと考えられた。

3. 分布¹⁰⁾¹¹⁾

去勢抵抗性前立腺癌患者における未変化体のみかけの分布容積の平均値は 110L であった(外国人データ)。本剤の血漿蛋白結合率は 97% ~ 98% で、主結合蛋白はアルブミンであった。代謝物であるカルボン酸体及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)の血漿蛋白結合率は、それぞれ 98% 及び 95% であった(*in vitro* 試験)。

4. 代謝¹⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾¹²⁾¹³⁾

ヒト血漿中の主代謝物は、カルボン酸体及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)であった。活性代謝物(*N*-脱メチル体)は、*in vitro* 試験において未変化体と同程度の薬理作用を有することが示された。健康成人男性に本剤 160mg を単回経口投与したとき、カルボン酸体は投与後 3 ~ 7 日、活性代謝物

(*N*-脱メチル体)は投与後 5 ~ 9 日で最高血漿中濃度に達し、これらの代謝物の生成は緩徐であった。本剤の代謝は主に CYP2C8 が、また一部 CYP3A4/5 が関与し、ともに活性代謝物(*N*-脱メチル体)を生成することが示された。

5. 排泄⁹⁾(外国人データ)

健康成人男性 6 例に ¹⁴C で標識した本剤を単回経口投与したとき、総放射能として用量の 71.0% が尿中に排泄された。尿中に排泄された放射能は主にカルボン酸体であり、未変化体及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)の尿中排泄率は 0.42% 以下であった。糞中に用量の 13.6% が排泄され、未変化体及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)の糞中排泄率は用量のそれぞれ 0.39% 及び 0.98% であった。

【臨床成績】

1. 国内臨床成績¹⁴⁾

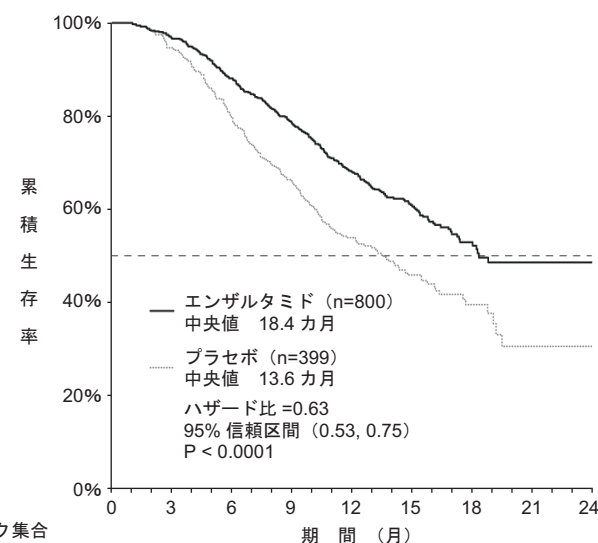
国内第 I / II 相試験の Phase 2 パートにおいて、ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、本剤 160mg/日を 38 例に連日投与した。主要評価項目である Day85 までの画像診断上の奏効割合は 5.3%(2/38 例、90% 信頼区間: 0.9% ~ 15.7%)であり、90% 信頼区間の下限値は閾値奏効割合(5%)を下回っていた。PSA 奏効割合(最大低下時に PSA 値がベースラインから 50% 以上低下した患者の割合)は 28.9%(11/38 例、90% 信頼区間: 17.2% ~ 43.3%)であった。

2. 海外臨床成績¹⁵⁾

海外第 III 相試験において、ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者^{注)}を対象に、プラセボ投与を対照群として、本剤 160mg/日を 800 例に連日投与した。なお、両側除辜術を実施していない患者には、GnRH アゴニスト／アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。主要評価項目である全生存期間(OS)の中間解析(目標イベント数である 650 イベントのうち、520 イベントが発生した時点)の結果、中央値は、本剤群で 18.4 カ月、プラセボ群で 13.6 カ月であり、本剤群の OS はプラセボ群と比較して有意に延長した(ハザード比 0.631、95% 信頼区間: 0.529-0.752、p 値 < 0.0001、層別ログランク検定)。

注) 外科的又は内科的去勢を受け、ドセタキセルを含む化学療法を行った後の病勢進行(下記の 3 つのうち 1 つ以上に当てはまる)があった患者

- ・ 1 週間以上の間隔で測定された 3 回以上の PSA 上昇が認められ、スクリーニング時の PSA が 2µg/L(2ng/mL)以上
- ・ RECIST(ver. 1.1)で定義される軟部組織病変の病勢進行
- ・ 骨シンチグラフィーで 2 つ以上の新規骨病変が出現



リスク集合

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
エンザルタミド 800	775	701	627	400	211	72	7	0	
プラセボ 399	376	317	263	167	81	33	3	0	

海外第 III 相試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

【薬効薬理】

1. 作用機序^{16)~18)}

本剤は、アンドロゲン受容体(AR)シグナル伝達阻害薬であ

る。AR へのアンドロゲンの結合を競合的に阻害し、また、AR の核内移行及び AR と DNA 上の転写因子結合領域との結合を阻害する。

2. 抗腫瘍作用^{19)～22)}

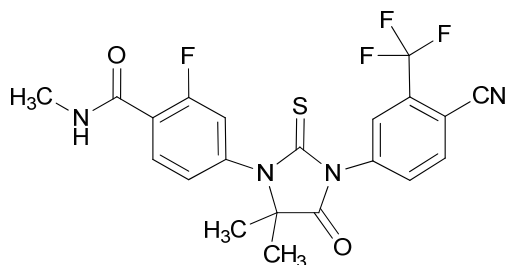
本剤は、*in vitro* において、ヒト前立腺癌細胞株に対し、AR 依存性の遺伝子発現を阻害し、細胞の増殖を抑制するとともに、細胞死を誘導した。また、ヒト前立腺癌由来 LNCaP 細胞株に AR を高発現させた LNCaP/AR 細胞株を皮下に移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エンザルタミド (Enzalutamide)

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

構造式：



分子式：C₂₁H₁₆F₄N₄O₂S

分子量：464.44

性状：エンザルタミドは白色の結晶又は粉末である。1-メチル-2-ピロリジノン及びアセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

注意：本品はアルミ袋により品質保持をはかっているため、アルミ袋開封後は多湿を避けて保存すること。

【包装】

56 カプセル(14 カプセル× 4)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 社内報告書(海外健康成人・薬物相互作用試験)(DIR140017)
- 2) 社内報告書(前立腺癌患者・薬物相互作用試験)(DIR140018)
- 3) 社内報告書(ヒト初代培養肝細胞・酵素誘導試験)(DIR140019)
- 4) 社内報告書(ヒトトランスポーター発現細胞・薬物動態試験)(DIR140020)
- 5) 社内報告書(前立腺癌患者・国内第 I/II 相試験)(DIR140021)
- 6) 社内報告書(海外健康成人及び肝機能障害者・薬物動態試験)(DIR140022)
- 7) 社内報告書(海外健康成人及び前立腺癌患者・薬物動態)(DIR140023)
- 8) 社内報告書(海外健康成人・食事の影響試験)(DIR140024)
- 9) 社内報告書(海外健康成人・マスバランス試験)(DIR140025)
- 10) 社内報告書(前立腺癌患者・海外第 I 相試験)(DIR140026)
- 11) 社内報告書(ヒト血漿・蛋白結合試験)(DIR140027)
- 12) 社内報告書(海外健康成人・薬物動態)(DIR140028)

- 13) 社内報告書(ヒト CYP 分子種発現系ミクロソーム・薬物動態試験)(DIR140029)
- 14) 社内報告書(前立腺癌患者・国内第 I/II 相試験)(DIR140030)
- 15) 社内報告書(前立腺癌患者・第 III 相二重盲検試験)(DIR140031)
- 16) 社内報告書(ヒトアンドロゲン受容体・薬理試験)(DIR140032)
- 17) 社内報告書(ヒト前立腺癌細胞・薬理試験)(DIR140033)
- 18) 社内報告書(ヒト前立腺癌細胞・薬理試験)(DIR140034)
- 19) Tran, C. et al. : Science 324 (5928) : 787, 2009 (DIR140035)
- 20) 社内報告書(ヒト前立腺癌細胞・薬理試験)(DIR140036)
- 21) 社内報告書(ヒト前立腺癌細胞・薬理試験)(DIR140037)
- 22) 社内報告書(マウス及びヒト前立腺癌細胞・薬理試験)(DIR140038)

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 営業本部 DI センター

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

☎ 0120-189-371

1.8.2 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）及び効能・効果に関連する使用上の注意

進行性前立腺癌患者に対するエンザルタミド（MDV3100）の臨床的有効性に関する主要なデータは、第 III 相二重盲検試験〔CRPC2〕から示された。また、第 I 相試験〔S-3100-1-01〕、第 II 相試験〔CRPC-MDA-1〕及び国内第 I/II 相試験〔CL-0111〕の 3 試験からも本剤の有効性が支持されたことから、以下の効能・効果（案）及び関連する使用上の注意を設定した。

前立腺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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。

1.8.2.2 効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

第 III 相二重盲検試験〔CRPC2〕

第 III 相二重盲検試験〔CRPC2〕（2.7.3.2.1）はドセタキセルの治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に大規模無作為化二重盲検プラセボ対照試験として実施した。第 III 相二重盲検試験〔CRPC2〕の主な有効性の結果の要約を表 1.8.2-1 に示した。また全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 1.8.2-1 に示した。

有効性の主要評価項目は全生存期間（無作為化から原因を問わない死亡までの期間）とした。データカットオフ時点（2011 年 9 月 25 日）では、MDV3100 群で 308 例、プラセボ群で 212 例の死亡が認められた（表 2.5.4-6）。

全生存期間の層別ログランク検定の結果、プラセボ群と比較して MDV3100 群で統計的に有意な生存期間の延長が認められた（ $P<0.0001$ ）。全生存期間の中央値は、MDV3100 群で 18.4 カ月、プラセボ群で 13.6 カ月であった。プラセボ群に対する MDV3100 群の層別ハザード比は 0.631（95% CI：0.529～0.752）であった。また、有効性の副次評価項目の結果を以下に示す。

- PSA 無増悪期間：本試験では Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2（PCWG2）基準を用いて各患者の PSA 増悪の評価を行った。層別ログランク検定の結果、MDV3100 群の PSA 無増悪期間（中央値 8.3 カ月）はプラセボ群（中央値 3.0 カ月）と比較して、統計的に有意な延長を示した（ $P<0.0001$ ）。MDV3100 群の PSA 無増悪期間をプラセボ群と比較した層別ハザード比は、0.248（95%CI：0.204～0.303）であった。
- 画像診断に基づく無増悪生存期間：MDV3100 群とプラセボ群に割り付けたすべての患者を対象に、画像診断に基づく無増悪生存期間の評価を行った。層別ログランク検定の結果、MDV3100 群の画像診断に基づく無増悪生存期間（中央値 8.3 カ月）はプラセボ群（中央値 2.9

カ月）と比較して統計的に有意な延長を示した（ $P<0.0001$ ）。MDV3100 群の画像診断に基づく無増悪生存期間をプラセボ群と比較した層別ハザード比は、0.404（95%CI：0.350～0.466）であった。

- 最初の骨関連事象が発現するまでの期間：MDV3100 群とプラセボ群に割り付けたすべての患者を対象に、最初の骨関連事象発現までの期間の評価を行った。層別ログランク検定の結果、MDV3100 群で最初の骨関連事象が発現するまでの期間（中央値 16.7 カ月）は、プラセボ群（中央値 13.3 カ月）と比較して、統計的に有意な延長を示した（ $P=0.0001$ ）。MDV3100 群の最初の骨関連事象が発現するまでの期間をプラセボ群と比較した層別ハザード比は、0.688（95%CI：0.566～0.835）であった。

MDV3100 投与群では、他の有効性の副次評価項目、すなわち QOL (FACT-P) 奏効割合（ $P<0.0001$ ）、PSA 奏効割合（ $P<0.0001$ ）、疼痛緩和（ $P=0.0079$ ）、治験担当医師による画像診断上の奏効割合（ $P<0.0001$ ）、投与後 13 週時での疼痛増悪率（ $P=0.0018$ ）、疼痛無増悪期間（ $P=0.0004$ ）においても統計的に有意な改善が認められた。

表 1.8.2-1 第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] 有効性結果概要

評価項目	MDV3100	プラセボ	ハザード比	P 値
有効性の主要評価項目				
全生存期間	18.4 カ月 (中央値)	13.6 カ月 (中央値)	0.631	<0.0001
有効性の主な副次評価項目				
PSA 増悪までの期間	8.3 カ月 (中央値)	3.0 カ月 (中央値)	0.248	<0.0001
画像診断上の無増悪生存期間	8.3 カ月 (中央値)	2.9 カ月 (中央値)	0.404	<0.0001
最初の骨関連事象発現までの期間	16.7 カ月 (中央値)	13.3 カ月 (中央値)	0.688	0.0001
有効性のその他の副次評価項目 ^a				
FACT-P 奏効割合	43.2%	18.3%	NA	<0.0001
PSA 奏効割合				
ベースラインから 50%以上低下	54.0%	1.5%	NA	<0.0001
ベースラインから 90%以上低下	24.8%	0.9%	NA	<0.0001
第 13 週の疼痛緩和率	44.9%	6.7%	NA	0.0079
有効性の探索的評価項目 ^a				
画像診断上の奏効割合（CR+PR）	28.9%	3.8%	NA	<0.0001
EQ-5D ^b	特にプラセボ群で患者数が比較的小ないため解釈は困難であった。			
ECOG PS ^b	平均 ECOG PS スコアの悪化の程度は、MDV3100 群と比較してプラセボ群で大きかった。			
第 13 週の疼痛増悪率	27.8%	39.0%	NA	0.0018

評価項目	MDV3100	プラセボ	ハザード比	P 値
疼痛増悪までの期間	中央値 到達せず	13.8 カ月 (中央値)	0.564	0.0004

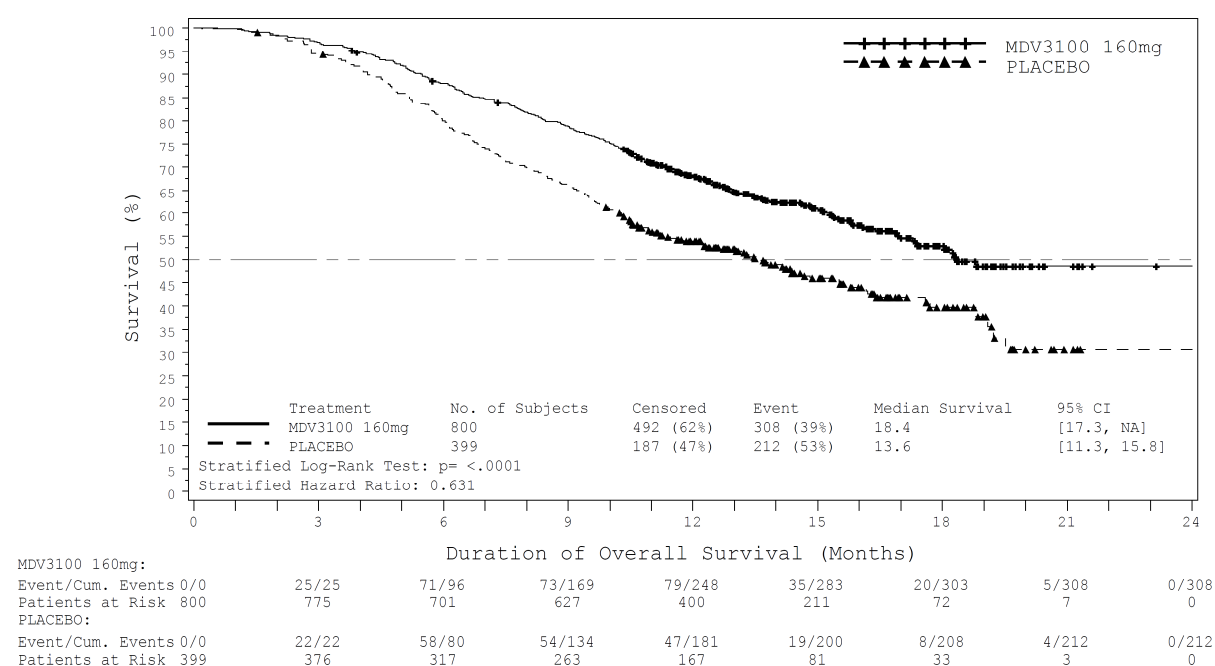
a : その他の副次評価項目又は探索的評価項目では多重性の補正を実施しなかった。

b : 統計解析計画書に従い、EQ-5D 及び ECOG PS の解析では検定を実施しなかった。

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group, EQ-5D : European Quality of Life Five Domain Scale, FACT-P : Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, PS : Performance Status, NA : 該当なし, PSA : 前立腺特異抗原

Source: CRPC2 総括報告書（5.3.5.1-1）Tables 14.2.1.1, Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.4.1, Table 14.2.5, Table 14.2.8, Table 14.2.6.1, Table 14.2.7, Table 14.2.8.1, Table 14.2.9.2, Table 14.2.10, Table 14.2.11 and Table 14.2.12.1

図 1.8.2-1 第Ⅲ相二重盲検試験 [CRPC2] 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



Source: CRPC2 総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 14.2.1.2

第Ⅰ相試験 [S-3100-1-01]

第Ⅰ相試験 [S-3100-1-01] (2.7.3.2.2) は、去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に非盲検非対照用量漸増試験として実施した。MDV3100 は、化学療法歴の有無を問わず去勢抵抗性前立腺癌患者で抗腫瘍効果を示した。PSA 値の低下は、全用量で化学療法歴の有無を問わず認められ、PSA 増悪までの期間は、化学療法歴のない患者では中央値に到達せず、化学療法歴のある患者の中央値は 316 日（10.4 カ月）であった。本試験では画像診断上の最良総合判定の結果、完全奏効に至った患者はいなかった。画像診断上の病勢コントロール割合（部分奏効又は安定）は、化学療法歴のない患者で 71.0%（31 例中 22 例）、化学療法歴のある患者で 54.8%（42 例中 23 例）であった。ベースライン時の循環腫瘍細胞数が予後不良の数であった患者の 42.9%は、治験中に予後良好の数に改善した。PSA 値がベースラインから 50%以上低下した患者の割合は、30 mg/日で 33.3%, 60 mg/日で 59.3%, 150 mg/日で 66.7%, 240 mg/日で 58.6%, 360 mg/日で 67.9%, 480 mg/日で 28.6%, 600 mg/

日で 66.7%と、150 mg/日までは用量依存的に増加し、150 mg/日を超えて増量しても明らかな効果の増強は認められなかった。

第 II 相試験 [CRPC-MDA-1]

第 II 相試験 [CRPC-MDA-1] (2.7.3.2.3) は、骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に非盲検非対照試験として実施した。PSA 値が最大低下時にベースラインから低下した患者の割合は 74.1%，50%以上低下した患者の割合は 46.6%，90%以上低下した割合は 22.4%であった。ドセタキセルの投与歴別に検討した結果、ドセタキセル投与歴のない患者（n=16）で 50%以上低下した割合は 43.8%，90%以上低下した割合は 31.3%，ドセタキセル投与歴のある患者（n=42）では 50%以上低下した割合は 47.6%，90%以上低下した割合は 19.0%であった。

国内第 I/II 相試験 [CL-0111]

国内第 I/II 相試験 [CL-0111] (2.7.3.2.4) は、化学療法未施行の去勢抵抗性前立腺癌及び化学療法施行後の去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に非盲検非対照試験として実施した。P-II パートはドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象として有効性を検討し、Day 85 までの画像診断上の腫瘍縮小効果が部分奏効以上（CR 又は PR）と評価された患者の割合は 5.3%であった。PSA 値が最大低下時にベースラインから 50%以上低下した患者の割合は 28.9%であった。

以上のとおり、近年提唱されている去勢抵抗性前立腺癌のうちドセタキセルを含む化学療法後に病勢進行を認めた進行性前立腺癌患者において本剤の有効性が検証された。また、国内第 I/II 相試験 [CL-0111] においてもドセタキセルを含む化学療法後に病勢進行した国内患者での有効例も認められた。一般にドセタキセルは、既承認治療の中では、ラストラインの治療であり、本剤は進行性前立腺癌治療の中で新たなラストラインの薬剤として位置付けられると考えられる。そこで、ドセタキセルを含む化学療法と同様の効能・効果とし、効能・効果に関連する使用上の注意として、化学療法既治療症例の使用を推奨する記載が適切と考えられたことから、効能・効果「前立腺癌」とし、効能効果に関連する使用上の注意については、「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」と設定した。

1.8.2.3 審査の結果を反映した効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意

医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）による審査の結果を踏まえ、効能・効果については「去勢抵抗性前立腺癌」とすることとした。また、効能・効果に関連する使用上の注意については、「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。」を追加することとした。

【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＞

- (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。

1.8.3 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意

進行性前立腺癌患者に対する MDV3100 の用法・用量は、第 I 相試験 [S-3100-1-01] において検討され、第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] において検証された。また、日本人においても本用量での有効性が認められ、かつ忍容可能であることが国内第 I/II 相試験 [CL-0111] から確認されたことから、以下の用法・用量及び関連する使用上の注意を設定した。

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かった場合の有効性及び安全性は確立していない。

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

第 I 相試験 [S-3100-1-01] では 30 mg/日を開始用量として 60, 150, 240 及び 360 mg/日の 1 日 1 回投与と 240 及び 300 mg の 1 日 2 回投与（それぞれ 480 及び 600 mg/日）が検討された。その結果、MDV3100 の最大耐用量は、用量制限毒性の発現及び減量に至った有害事象の用量依存性を考慮し、240 mg/日であると判断された。薬物動態について、本剤は速やかに吸収され、概して投与後 1～2 時間で最高血漿中濃度に達した。去勢抵抗性前立腺癌患者に単回経口投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は 5.8 日であり、反復投与の開始から 1 カ月後に定常状態に達し、その後は最低血漿中濃度に変化は認められなかった。反復投与により、本剤の血漿中濃度は単回投与の約 8.3 倍となったが、 $t_{1/2}$ が長いため、本剤の血漿中濃度の日内変動は小さかった（PTR の平均値は 1.25）。また、30～360 mg の用量範囲で、ほぼ用量比例性が示された。本剤の有効性については PSA 値がベースラインから 50%以上低下した患者の割合が、30 mg/日で 33.3%，60 mg/日で 59.3%，150 mg/日で 66.7%，240 mg/日で 58.6%，360 mg/日で 67.9%，480 mg/日で 28.6%，600 mg/日で 66.7%であり、60 mg/日以上用量において PSA 低下作用における有効性が示唆され、用量依存的に有効性が上昇する傾向が認められたが、150 mg/日以上用量で有効性が顕著に高くなる傾向は認められなかった。一方で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から本剤の推奨用量は 150 mg/日前後の用量がベネフィットリスクのバランスの観点から推奨される用量であると考えた。更に、第 I 相試験 [S-3100-1-01] では当初 30 mg 硬カプセル剤を用いて試験を実施していたが、カ

プセルの破損改善及び服用個数減少のために 40 mg 軟カプセル剤が開発されたことから、第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の用量は 160 mg の 1 日 1 回経口投与が選択された。

検証試験である第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の結果、本剤 160 mg を 1 日 1 回経口投与する用法・用量は、進行性前立腺癌の全生存期間を延長し、安全性についても忍容できることが示された。

日本人における用量の適切性については国内第 I/II 相試験 [CL-0111] において検討した。国内第 I/II 相試験 [CL-0111] の P-I パートでは、本剤 80, 160 及び 240 mg の単回投与を行い、第 I 相試験 [S-3100-1-01] での外国人患者との比較を行った。日本人及び外国人患者ともに、用量増加に伴う C_{max} 及び AUC_{inf} の増加が認められ、単回投与での PK の民族差は示唆されなかった。また、国内第 I/II 相試験 [CL-0111] と第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] のデータを用いて、化学療法施行歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者における 160 mg/日投与時の血漿中薬物濃度の民族差を検討した結果、日本人患者では外国人患者と比べて定常状態の血漿中濃度が、わずかに高値を示した。これは、体重差に基づくと考えられる民族差であり、用量変更を要するような臨床的な影響はないと考えられた (2.7.2.3.2.2.2)。また、国内第 I/II 相試験 [CL-0111] において日本人に特異的に発生した重要な有害事象は認めなかったことから、本剤の 160 mg, 1 日 1 回経口投与は日本人においても問題なく使用できる用法・用量であると考えられた。

本剤の薬物動態に対する食事の影響については健康被験者を対象とした製剤比較及び食事の影響試験 [MDV3100-05] にて検討した。本剤の吸収の程度は高脂肪食の食後投与でも空腹時投与とほとんど差異は認められなかった。高脂肪食摂取により、単回経口投与後の吸収速度に遅延が認められた (C_{max} の 30%低下, t_{max} の 1 時間延長)。食事は吸収速度に若干の影響を与えるものの、吸収量には影響を与えないことが示唆された。したがって、本剤の長い $t_{1/2}$ (患者で 4.7~8.4 日) と高い蓄積性、及び定常状態における微小な PTR を考慮すると、単回投与で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剤の濃度推移に対し臨床的に意味のある変化ではなく、食事の前後を問わない投与が可能であると考えられた。(2.7.1.3.3)。

以上の結果から、本剤の用法・用量を「160 mg を 1 日 1 回、経口投与」と設定した。

また、本申請における臨床試験では両側除睾術を実施していない患者には GnRH アゴニスト／アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。本剤単剤での有効性及び安全性は確認されていないことから用法・用量に関連する使用上の注意として「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。」と設定した。

1.8.3.3 審査の結果を反映した用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意

PMDA による審査の結果を踏まえ、用法・用量に関連する使用上の注意を以下のとおり変更した。

<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。

1.8.4 使用上の注意及びその設定根拠

1.8.4.1 禁忌

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

1.8.4.1.1 禁忌の設定根拠

- (1) 薬物療法の一般原則として設定した。
- (2) 生殖発生毒性試験において本剤は催奇形作用を有することから設定した。

1.8.4.1.2 審査の結果を反映した禁忌

PMDA による審査の結果を踏まえ、禁忌の（2）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕を削除し、以下とすることとした。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.8.4.2 慎重投与

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣発作を起こすおそれがある。〕
- (2) 痙攣発作を起こしやすい患者〔痙攣発作を誘発するおそれがある。〕
 - 1) 脳損傷、脳卒中、脳腫瘍、脳転移、アルコール依存等のある患者
 - 2) 痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）等
- (3) 重度の肝機能障害のある患者〔本剤は肝臓で代謝を受けるため、血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕

1.8.4.2.1 慎重投与の設定根拠

- (1) 申請時までの安全性併合解析集団では、申請 1 日用量を越える投与量の症例も含めて 1047 例中 5 例（0.5%）に本剤との因果関係が否定できない痙攣発作（痙攣例及びてんかん重積状態 1 例）が認められた。国内第 I/II 相試験〔CL-0111〕では、痙攣発作は認められなかった。*In vitro* 試験において、本剤及び活性代謝物 *N*-脱メチル体（M2）が GABA 開口性クロライドチャネルに結合し、活性化を抑制することが示されており、この作用が関係している可能性がある。本剤が痙攣発作の閾値を低下させる機序は明らかになっていない。

しかし、痙攣性疾患又は痙攣発作の既往歴のある患者については、痙攣発作を起こすリスクが高いと考えられることから設定した。

- (2) 痙攣発作が発現した複数の患者には、痙攣発作のリスクを高める合併疾患及び併用薬等の使用があったことから、痙攣発作を起こしやすいことが知られている脳損傷、脳卒中、脳腫瘍、脳転移、アルコール依存等のある患者及び痙攣発作をおこす可能性のある併用薬を投与している患者については、痙攣発作のリスクがあると考えられることから設定した。
- (3) 本剤は肝臓で代謝を受けるため、重度の肝機能障害のある患者では血漿中濃度が高くなる可能性があることから設定した。軽度（n=6）又は中等度（n=8）の肝機能障害者（それぞれ Child-Pugh 分類 A 及び B）及び対照の肝機能正常者 14 例を対象として、MDV3100 160 mg を単回経口投与したときの薬物動態を検討した肝機能障害者試験[CL-0009]において、軽度肝機能障害者では、肝機能正常者と比べて MDV3100, M2 及び MDV3100 + M2 の AUC_{inf} はそれぞれ 5%, 18%及び 13%高く、C_{max} はそれぞれ 24%, 26%及び 23%高かった。中等度肝機能障害者では肝機能正常者と比べて、MDV3100, M2 及び MDV3100 + M2 の AUC_{inf} はそれぞれ 29%, 7%及び 18%高く、C_{max} はそれぞれ 11%, 15%及び 11%減少した。これらの結果から、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対して、用量調整等の対応は不要であると考えられるが、重度の肝機能障害のある患者は未検討であることから慎重投与と設定した。

1.8.4.2.2 審査の結果を反映した慎重投与

PMDA による審査の結果を踏まえ、慎重投与の記載を以下のとおりとした。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣発作を起こすおそれがある。〕
- (2) 痙攣発作を起こしやすい患者（脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者、痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を投与中の患者等）〔痙攣発作を誘発するおそれがある。（「相互作用」の項参照）〕
- (3) 重度の肝機能障害のある患者〔本剤は肝臓で代謝を受けるため、血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕

1.8.4.3 重要な基本的注意

本剤は悪性腫瘍に対して使用する内分泌療法薬であることから一般的な抗悪性腫瘍薬にならない設定した。

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

1.8.4.3.1 審査の結果を反映した重要な基本的注意

PMDA による審査の結果を踏まえ、重要な基本的注意を以下のとおり修正した。

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">(1) 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。(2) 痙攣発作があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。 |
|---|

1.8.4.4 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP2C8 で代謝される。また、本剤は CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6*、UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）*及び P 糖蛋白（P-gp）*に対して誘導作用を示し、P-gp*、乳癌耐性蛋白（BCRP）*、有機カチオントランスポーター1（OCT1）*及び有機アニオントランスポーター3（OAT3）*に対して阻害作用を示した（*：in vitro データ）。本剤の消失半減期は長いため（4.7～8.4 日）、投与終了後 1 カ月以上、代謝酵素及びトランスポーターの誘導あるいは阻害が持続する可能性がある。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 フェノチアジン系抗精神病薬、 三環系及び四環系抗うつ薬 等	痙攣発作を誘発するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも痙攣発作の閾値を低下させる。
CYP2C8 阻害剤 ゲムフィブロジル （国内未承認） 等	ゲムフィブロジルと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物（N-脱メチル体）の合計の AUCinf は単独投与時と比べ 2.17 倍に上昇した。 本剤の作用が増強するおそれがあるので、CYP2C8 阻害作用のない薬剤の使用が推奨される。 CYP2C8 の強力な阻害剤との併用が避けられない場合は、本剤の用量を 80mg まで減量すること。	これらの薬剤は CYP2C8 を阻害するため、併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C8 誘導剤 リファンピシン 等	本剤の作用が減弱するおそれがあるので、慎重に投与すること。	これらの薬剤は CYP2C8 を誘導するため、併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4 の基質となる薬剤 ミダゾラム 等	本剤の定常状態でミダゾラムを投与したとき、ミダゾラムの AUCinf 及び Cmax は単独投与と比べそれぞれ 0.14 倍及び 0.23 倍に低下した。 本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン 等	本剤の定常状態でワルファリンを投与したとき、CYP2C9 の基質である S-ワルファリンの AUCinf 及び Cmax はワルファリン単独投与時と比べそれぞれ	本剤の CYP2C9 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。

		0.44 倍及び 0.93 倍に低下した。 本剤の併用により、これらの薬 剤の作用を減弱させるおそれがある。	
CYP2C19 の基質となる薬 剤 オメプラゾール 等	本剤の定常状態でオメプラゾールを投与したとき、オメプラゾールの AUCinf 及び Cmax はオメプラゾール単独投与時と比べそれぞれ 0.30 倍及び 0.38 倍に低下した。 本剤の併用により、これらの薬 剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP2C19 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。	
P-gp の基質となる薬剤 ジゴキシン 等	これらの薬剤の作用を減弱、又は増強させるおそれがある。	本剤の P-gp 誘導及び阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下又は上昇させる可能性がある。	
CYP2B6 の基質となる薬 剤 エファビレンツ 等	これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP2B6 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。	
UGT の基質となる薬剤 ミチグリニド 等	これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の UGT 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。	
BCRP の基質となる薬剤 ロスバスタチン 等	これらの薬剤の作用を増強させるおそれがある。	本剤の BCRP 阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	
OAT3 の基質となる薬剤 シタグリプチン 等	これらの薬剤の作用を増強させるおそれがある。	本剤の OAT3 阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	
OCT1 の基質となる薬剤	これらの薬剤の作用を増強させるおそれがある。	本剤の OCT1 阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	

1.8.4.4.1 相互作用の設定根拠

併用薬による MDV3100 への影響

CYP2C8 阻害剤：

CYP2C8 は本剤の消失及び活性代謝物 *N*-脱メチル体（M2）の生成に重要な役割を果たしており、強力な CYP2C8 阻害剤のゲムフィブロジル（国内未承認薬）を健康男性被験者に MDV3100 と

もに経口投与したとき、MDV3100 の AUC は 4.26 倍に増加したが C_{\max} は 18%減少し、M2 の AUC 及び C_{\max} はそれぞれ 25%及び 44%減少した（9785-PK-0002）。MDV3100 と M2 の合計の AUC は 2.17 倍に増加し、 C_{\max} は 16%減少した。MDV3100 投与中は、CYP2C8 阻害剤との併用は、本剤の血漿中濃度を上昇させる可能性があることから、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP2C8 阻害作用のない薬剤の使用が推奨される。また、CYP2C8 の強力な阻害剤（ゲムフィブロジル等）との併用が避けられない場合は、本剤の用量を 80 mg まで減量することと設定した。

CYP2C8 誘導剤：

臨床試験は実施していないが、本剤の代謝は主に CYP2C8 が関与しているため、強力もしくは中等度の CYP2C8 誘導剤（リファンピシン等）との併用により、本剤の血漿中濃度を低下させる可能性があり、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、慎重に投与することとした。

CYP3A4 阻害剤：

CYP3A4 の本剤の代謝における役割は比較的小さいと考えられる（薬物相互作用試験 [CL-0006]）。強力な CYP3A4 阻害剤のイトラコナゾールを健康男性被験者に本剤とともに経口投与したとき、本剤の AUC は 1.41 倍に増加したが C_{\max} はほとんど影響を受けず（2%減少）、M2 の AUC は 1.21 倍に増加したが C_{\max} は 14%減少した。MDV3100 と M2 の合計の AUC は 1.28 倍に増加し、 C_{\max} はほとんど影響を受けなかった（3%減少）。そのため本剤を CYP3A4 阻害剤と併用する場合、MDV3100 の用量調整は不要と考えられた。

MDV3100 による併用薬への影響

CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, UGT 及び P-gp の基質となる薬剤：

前立腺癌患者に本剤と典型的な CYP 基質（単回経口投与）を併用投与したとき、ミダゾラム（CYP3A4 基質）、S-ワルファリン（CYP2C9 基質）及びオメプラゾール（CYP2C19 基質）の AUC はそれぞれ 86%、56%及び 70%減少したことから（薬物相互作用試験 [CL-0007]）、本剤は CYP3A4 に対する強力な誘導作用を有し、CYP2C9 及び CYP2C19 に対する中程度の誘導作用を有すると考えられた。また、*in vitro* 試験で CYP2B6, UGT 及び P-gp に対する誘導作用が認められている。そのためこれらの基質となる薬剤と併用した場合、併用薬剤の血中濃度を低下させ、併用薬の効果を減弱するおそれがあることから注意喚起することとした。

P-gp, BCRP, OCT1 及び OAT3 の基質となる薬剤：

In vitro 試験で P-gp, BCRP, OCT1 及び OAT3 に対する阻害作用が認められている。そのためこれらの基質となる薬剤と併用した場合、併用薬剤の血中濃度を上昇させ、併用薬の効果を増強するおそれがあることから注意喚起することとした。

CYP2C8 の基質となる薬剤：

In vitro 試験で本剤の CYP2C8 に対する阻害及び誘導作用が認められたが、前立腺癌患者に本剤と CYP2C8 の典型的な基質であるピオグリタゾン（単回経口投与）を併用投与したとき、ピオグリタゾンの AUC に臨床的に意義のある変化は見られなかった。そのため CYP2C8 の基質となる薬剤と本剤を併用する際に CYP2C8 の基質となる薬剤の用量調整は不要と考えられた。

1.8.4.4.2 審査の結果を反映した相互作用

PMDA による審査の結果を踏まえ、冒頭に記載している「投与終了後 1 カ月以上」を「投与終了後も」へ変更することとした。表中の「痙攣発作の閾値を低下させる薬剤」に「ニューキノロン系抗菌薬」を追加した。また「強力な CYP2C8 阻害剤と併用する場合」の措置方法として、「本剤の用量を 80 mg に減量すること」を削除し、「本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること」と設定した。CYP2B6, UGT, P-gp, BCRP, OCT1 及び OAT3 の基質となる薬剤については、併用注意から削除することとした。これら変更に伴い、相互作用の記載を以下のとおりとした。

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP2C8 で代謝される。また、本剤は CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6*、UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）*及び P 糖蛋白（P-gp）*に対して誘導作用を示し、P-gp*、乳癌耐性蛋白（BCRP）*、有機カチオントランスポーター1（OCT1）*及び有機アニオントランスポーター3（OAT3）*に対して阻害作用を示した（*： *in vitro* データ）。本剤の消失半減期は長いため（4.7～8.4 日）、投与終了後も代謝酵素及びトランスポーターの誘導あるいは阻害が持続する可能性がある。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 フェノチアジン系抗精神病薬、 三環系及び四環系抗うつ薬、 ニューキノロン系抗菌薬 等	痙攣発作を誘発するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも痙攣発作の閾値を低下させる。
CYP2C8 阻害剤 ゲムフィブロジル （国内未承認） 等	ゲムフィブロジルと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物（N-脱メチル体）の合計の AUC _{inf} は単独投与時と比べ 2.17 倍に上昇した。 本剤の作用が増強するおそれがあるので、強力な CYP2C8 阻害剤との併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず、強力な CYP2C8 阻害剤と併用する場合は、本剤の減	これらの薬剤は CYP2C8 を阻害するため、併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。

		量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	
	CYP2C8 誘導剤 リファンピシン 等	本剤の作用が減弱するおそれがあるので、慎重に投与すること。	これらの薬剤は CYP2C8 を誘導するため、併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
	CYP3A4 の基質となる薬剤 ミダゾラム 等	本剤の定常状態でミダゾラムを投与したとき、ミダゾラムの AUCinf 及び Cmax は単独投与と比べそれぞれ 0.14 倍及び 0.23 倍に低下した。 本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
	CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン 等	本剤の定常状態でワルファリンを投与したとき、CYP2C9 の基質である S-ワルファリンの AUCinf 及び Cmax はワルファリン単独投与時と比べそれぞれ 0.44 倍及び 0.93 倍に低下した。 本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP2C9 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
	CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール 等	本剤の定常状態でオメプラゾールを投与したとき、オメプラゾールの AUCinf 及び Cmax はオメプラゾール単独投与時と比べそれぞれ 0.30 倍及び 0.38 倍に低下した。 本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP2C19 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。

1.8.4.5 副作用

臨床試験成績に基づき設定した。

<国内臨床試験>

転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第 I/II 相試験において、本剤が投与された 47 例中 31 例（66.0%）に副作用が認められた。主な副作用は高血圧（14.9%）、便秘（14.9%）、疲労（12.8%）、食欲減退（12.8%）、体重減少（10.6%）及び心電図 QT 延長（10.6%）等であった。

（承認時：●年●月）

<海外臨床試験>

ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第 III 相二重盲検試験で本剤を投与された 800 例中 554 例（69.3%）に副作用が認められた。主な副作用は疲労（21.5%）、悪心（20.1%）、ほてり（15.0%）、食欲減退（12.6%）及び無力症（10.0%）等であっ

た。

（承認時：●年●月）

以下の副作用の頻度については承認時までに実施された国内試験及び海外試験において本剤が投与された患者の集計に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

痙攣発作（0.5%）：痙攣、てんかん重積状態等の痙攣発作があらわれることがある。観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	5%未満
血液		貧血、好中球減少症
心臓		心電図 QT 延長
耳		回転性めまい
眼		流涙増加
消化器	悪心、下痢、嘔吐、便秘	腹部膨満、消化不良、口内乾燥、鼓腸、腹痛、上腹部痛、胃炎、腹部不快感、口内炎
全身及び投与局所	疲労、無力症	末梢性浮腫、体重減少、悪寒、疼痛
代謝	食欲減退	低カリウム血症
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、筋力低下、背部痛、筋骨格痛、筋痙縮、四肢痛、筋骨格硬直
神経系	味覚異常	頭痛、浮動性めまい、認知障害、錯感覚、記憶障害、注意力障害、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、下肢静止不能症候群、嗜眠、傾眠、失神、健忘
精神系		不眠症、不安、うつ病、錯乱状態、幻覚
生殖系及び乳房		女性化乳房
呼吸器		呼吸困難、咳嗽
皮膚		発疹、皮膚乾燥、そう痒症、多汗症、寝汗
血管	ほてり	高血圧
その他		転倒、脊椎圧迫骨折、骨折（病的骨折を除く）

1.8.4.5.1 審査の結果を反映した副作用

PMDA による審査の結果を踏まえ、試験名の記載を整備した。また、(1) 重大な副作用及び (2) その他の副作用での副作用発現頻度については、国内第 I/II 相試験 [CL-0111] 及び第 III 相二重

盲検試験〔CRPC2〕の結果を基に記載整備し、発現頻度の区分を「5%以上」、「1～5%未満」及び「1%未満」として表示した。なお、1%未満の副作用欄については0.5%以上1%未満の副作用及びCompany Core Data Sheet（CCDS）において特定している副作用を記載した。また、重大な副作用については申請時までに国内第Ⅰ/Ⅱ相試験〔CL-0111〕の症例及び第Ⅲ相二重盲検試験〔CRPC2〕の本剤群の症例の合計847例中2例（0.2%）に本剤との因果関係が否定できない痙攣発作（痙攣1例及びてんかん重積状態1例）が認められていることから、痙攣発作の発現割合を0.5%から0.2%に修正し、副作用の記載を以下のとおりとした。

<国内臨床試験>

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤が投与された47例中31例（66.0%）に副作用が認められた。主な副作用は高血圧（14.9%）、便秘（14.9%）、疲労（12.8%）、食欲減退（12.8%）、体重減少（10.6%）及び心電図QT延長（10.6%）等であった。

（承認時：●年●月）

<海外臨床試験>

ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅲ相試験で本剤を投与された800例中554例（69.3%）に副作用が認められた。主な副作用は疲労（21.5%）、悪心（20.1%）、ほてり（15.0%）、食欲減退（12.6%）及び無力症（10.0%）等であった。

（承認時：●年●月）

以下の副作用の頻度については承認時までに実施された国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験において本剤が投与された患者の集計に基づき記載した。

（1） 重大な副作用

痙攣発作（0.2%）：痙攣、てんかん重積状態等の痙攣発作があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（2） その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
血液		貧血	ヘモグロビン減少、白血球減少症、好中球減少症
心臓			心電図QT延長
腎臓			頻尿
耳			回転性めまい
眼			流涙増加
消化器	悪心、下痢、嘔吐、便秘	口内乾燥、腹部膨満、上腹部痛、消化不良、腹痛、鼓腸	胃炎、口内炎、腹部不快感
全身及び投与局所	疲労、無力症	末梢性浮腫、体重減少	疼痛、悪寒、倦怠感
代謝	食欲減退		低カリウム血症、脱水
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、筋力低下、筋骨格痛	筋痙攣、四肢痛、筋骨格硬直

神経系		頭痛、浮動性めまい、味覚異常、錯感覚	感覚鈍麻、嗜眠、記憶障害、傾眠、下肢静止不能症候群、末梢性ニューロパチー、認知障害、注意力障害、失神、健忘
精神系		不眠症	不安、うつ病、錯乱状態、幻覚
生殖系及び乳房			女性化乳房
呼吸器		呼吸困難、咳嗽	鼻出血
皮膚		皮膚乾燥、発疹、そう痒症、多汗症、寝汗	脱毛症、紅斑、斑状丘疹状皮疹
血管	ほてり	高血圧	潮紅
その他			転倒、脊椎圧迫骨折、骨折（病的骨折を除く）

1.8.4.6 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、一般的な注意喚起の記載をした。

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

1.8.4.7 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤は動物実験（マウス）で催奇形性作用が報告されており、妊娠中の女性に投与したときの安全性は検討していないため記載した。

妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（マウス）で催奇形性作用が報告されている。〕

1.8.4.7.1 審査の結果を反映した妊婦、産婦、授乳婦等への投与

PMDA による審査の結果を踏まえ、妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項を削除することとした。

1.8.4.8 小児等への投与

小児等への使用経験がないため記載した。

低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

1.8.4.9 過量投与

本剤の臨床試験において誤服用による 640 mg/日の投与例があり、重度の疲労が報告されている。また、最大耐用量である 240 mg/日を超えた投与経験は第 I 相試験 [S-3100-1-01] で得られていることから、その結果をもとに記載した。

症状：過量投与により、痙攣発作、発疹、錯乱状態及び重度の疲労等が発現することがある。
処置：本剤の過量投与が疑われた場合には、直ちに休薬すること。症状が現れた場合は、適切な対症療法を行うこと。本剤の消失半減期が 4.7～8.4 日であることを考慮し、十分な観察を行うこと。本剤を体外に除去する方法は知られていない。

1.8.4.9.1 審査の結果を反映した過量投与

PMDA による審査の結果を踏まえ、処置の項を以下のとおり「本剤を体外に除去する方法は知られていない。」とした。

症状：過量投与により、痙攣発作、発疹、錯乱状態及び重度の疲労等が発現することがある。
処置：本剤を体外に除去する方法は知られていない。

1.8.4.10 適用上の注意

薬剤交付時については、通知に基づき設定した。また服用時については、本剤は、一般的に大型の剤形と考えられることから、服用上の一般的な注意として記載した。

- (1) **薬剤交付時：**PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。
[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) **服用時：**十分量の水とともに服用する。高齢者など嚥下能力が低いと考えられる患者には事前に本剤が服用可能なことを確認して十分注意し服用させること。

1.8.4.10.1 審査の結果を反映した適用上の注意

PMDA による審査の結果を踏まえ、(2) 服用時の注意を削除した。

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。
[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 25 年 6 月 17 日開催の医薬品名称専門協議において医薬品一般的名称届出事項として審議され、平成 26 年 1 月 9 日付薬食審査発 0109 第 1 号にて通知された。次頁に本通知を示す。

JAN :

(日本名) エンザルタミド

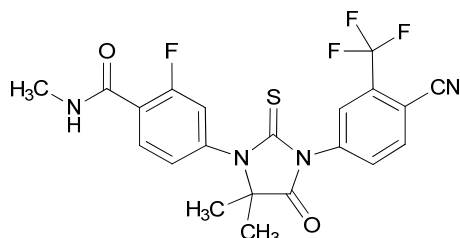
(英 名) Enzalutamide

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

構造式 :



1.9.2 INN

r-INN : enzalutamide

本薬は、r-INN List 69, WHO Drug Information, 2013 年 27 巻 1 号 56 頁に収載されている。

薬食審査発 0109 第 1 号
平成 26 年 1 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて」（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

別表 1 INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 1)

登録番号 24-2-A1

JAN (日本名) : グラチラマー酢酸塩

JAN (英 名) : Glatiramer Acetate

グラチラマー酢酸塩は、L-グルタミン酸、L-アラニン、L-チロシン、L-リシンから構成される平均分子量 5000～9000 のポリペプチド混合物である。L-グルタミン酸、L-アラニン、L-チロシン、L-リシンの各アミノ酸残基のモル比率は、0.129～0.153、0.392～0.462、0.086～0.100 及び 0.300～0.374 である。

Glatiramer Acetate is a mixture of polypeptides consisting of L-glutamic acid, L-alanine, L-tyrosine and L-lysine. The average molecular weight is 5000-9000. The molar fractions of L-glutamic acid, L-alanine, L-tyrosine and L-lysine residues are 0.129-0.153, 0.392-0.462, 0.086-0.100 and 0.300-0.374, respectively.

登録番号 24-3-A1

JAN (日本名) : クリサントスパーゼ

JAN (英 名) : Crisantaspase

アミノ酸配列

ADKLPNIVIL ATGGTIAGSA ATGTQTTGYK AGALGVDTLI NAVPEVKKLA
NVKGEQFSNM ASENMTGDVV LKLSQRVNEL LARDDVDGVV ITHGTDVVEE
SAYFLHLTVK SDKPVVFVAA MRPATAISAD GPMNLLEAVR VAGDKQSRGR
GVMVVLNDRI GSARYITKTN ASTLDTFKAN EEGYLGVIIG NRIYYQNRID
KLHTTRSVFD VRGLTSLPKV DILYGYQDDP EYLYDAAIQH GVKGIVYAGM
GAGSVSVRGI AGMRKAMEKG VVVIRSTRTG NGIVPPDEEL PGLVSDSLNP
AHARILLMLA LTRTSDPKVI QEYFHTY

C₁₅₄₆H₂₅₁₀N₄₃₂O₄₇₆S₉

クリサントスパーゼは, *Erwinia chrysanthemi* から産生される L-アスパラギンアミド加水分解酵素である。クリサントスパーゼは, 327 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 4 分子から構成されるタンパク質である。

Crisantaspase is L-asparagine amidohydrolase, which is produced in *Erwinia chrysanthemi*. Crisantaspase is a protein composed of 4 subunit molecules consisting of 327 amino acid residues each.

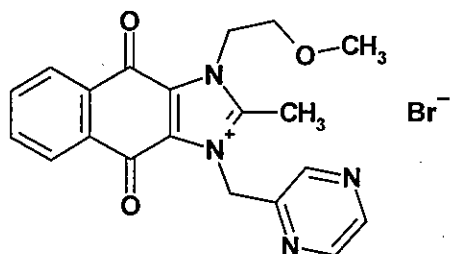
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 24-2-B1

JAN (日本名) : セパントロニウム臭化物

JAN (英名) : Sepantronium Bromide



$C_{20}H_{19}BrN_4O_3$

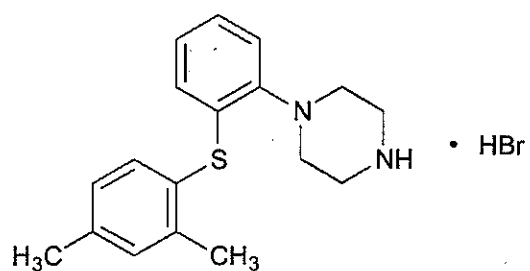
臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-[(ピラジン-2-イル)メチル]-4,9-ジヒドロ-1*H*-ナフト[2,3-*d*]イミダゾール-3-イウム

1-(2-Methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-3-[(pyrazin-2-yl)methyl]-4,9-dihydro-1*H*-naphtho[2,3-*d*]imidazol-3-ium bromide

登録番号 24-2-B11

JAN (日本名) : ボルチオキセチン臭化水素酸塩

JAN (英 名) : Vortioxetine Hydrobromide



$C_{18}H_{22}N_2S \cdot HBr$

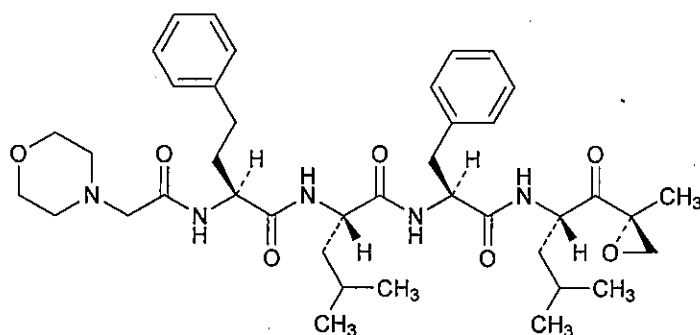
1-[2-(2,4-ジメチルフェニルスルファニル)フェニル]ピペラジン 一臭化水素酸塩

1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine monohydrobromide

登録番号 24-2-B13

JAN (日本名) : カルフィルゾミブ

JAN (英名) : Carfilzomib



$C_{40}H_{57}N_5O_7$

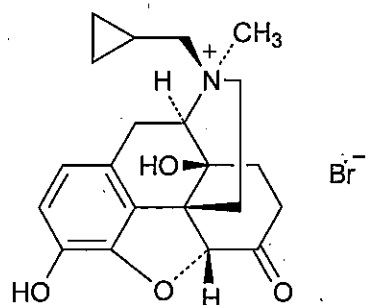
N-{(2*S*)-2-[(モルホリン-4-イルアセチル)アミノ]-4-フェニルブタノイル}-L-ロイシル-L-フェニルアラニン-*N*-{(2*S*)-4-メチル-1-[(2*R*)-2-メチルオキシラン-2-イル]-1-オキソペンタン-2-イル}アミド

N-{(2*S*)-2-[(Morpholin-4-ylacetyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-L-leucyl-L-phenylalanine-*N*-{(2*S*)-4-methyl-1-[(2*R*)-2-methyloxiran-2-yl]-1-oxopentan-2-yl}amide

登録番号 24-3-B5

JAN (日本名) : メチルナルトレキソン臭化物

JAN (英 名) : Methylnaltrexone Bromide



$C_{21}H_{26}BrNO_4$

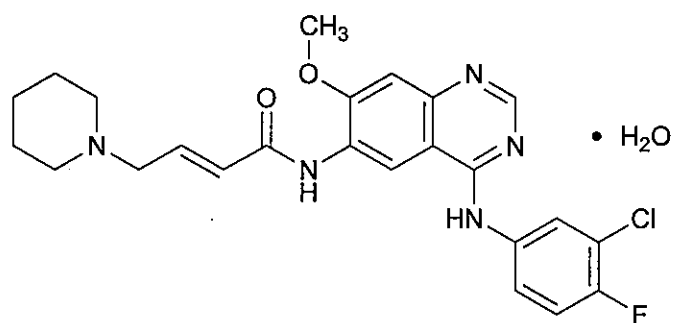
臭化(5*R*,17*R*)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-17-メチル-6-オキソモルヒナン-17-イウム

(5*R*,17*R*)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,14-dihydroxy-17-methyl-6-oxomorphinan-17-ium bromide

登録番号 24-3-B6

JAN (日本名) : ダコミチニブ水和物

JAN (英 名) : Dacomitinib Hydrate



C₂₄H₂₅ClFN₅O₂•H₂O

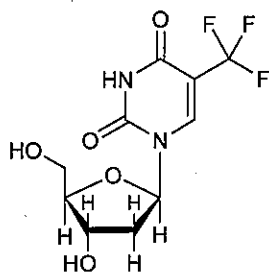
(2*E*)-*N*{4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキノズリン-6-イル}-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド 一水和物

(2*E*)-*N*{4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)aminol]-7-methoxyquinazolin-6-yl}-4-(piperidin-1-yl)but-2-enamide monohydrate

登録番号 24・3・B8

JAN（日本名）：トリフルリジン

JAN（英名）：Trifluridine



$C_{10}H_{11}F_3N_2O_5$

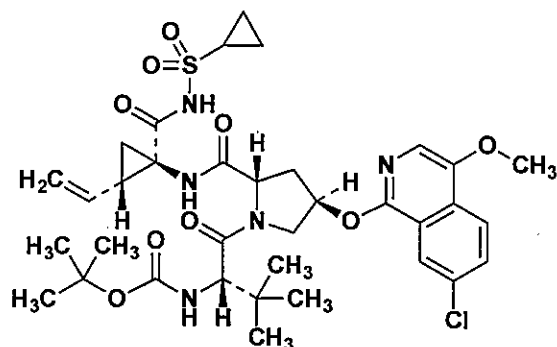
2'-デオキシ-5-(トリフルオロメチル)ウリジン

2'-Deoxy-5-(trifluoromethyl)uridine

登録番号 24-3-B11

JAN (日本名) : アスナプレビル

JAN (英 名) : Asunaprevir



$C_{35}H_{46}ClN_5O_9S$

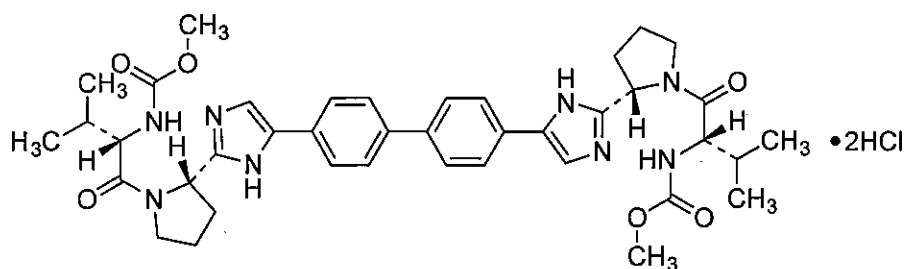
{(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-({7-クロロ-4-メトキシイソキノリン-1-イル}オキシ)-2-({(1*R*,2*S*)-1-[(シクロプロパンスルホニル)カルバモイル]-2-エテニルシクロプロピル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル

1,1-Dimethylethyl {(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-({7-chloro-4-methoxyisoquinolin-1-yl}oxy)-2-({(1*R*,2*S*)-1-[(cyclopropanesulfonyl)carbamoyle]-2-ethenylcyclopropyl}carbamoyle)pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

登録番号 24-3-B12

JAN（日本名）：ダクラタスビル塩酸塩

JAN（英 名）：Daclatasvir Hydrochloride



$C_{40}H_{50}N_8O_6 \cdot 2HCl$

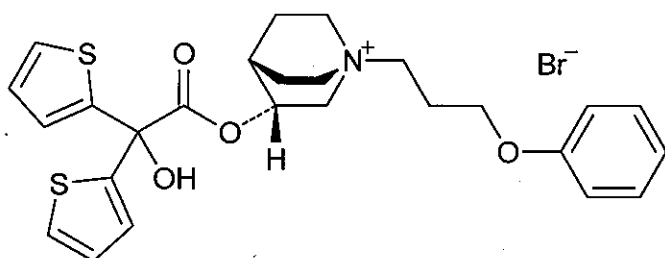
N,N'([1,1'-ビフェニル]-4,4'-ジイルビス{1*H*-イミダゾール-5,2-ジイル-[(2*S*)-ピロリジン-2,1-ジイル]}[(1*S*)-3-メチル-1-オキソブタン-1,2-ジイル])ジカルバミン酸ジメチル 二塩酸塩

Dimethyl *N,N'*([1,1'-biphenyl]-4,4'-diylbis{1*H*-imidazole-5,2-diyl-[(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl]}[(1*S*)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl])dicarbamate dihydrochloride

登録番号 24-3-B13

JAN (日本名) : アクリジニウム臭化物

JAN (英 名) : Acridinium Bromide



$C_{26}H_{30}BrNO_4S_2$

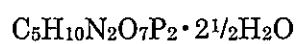
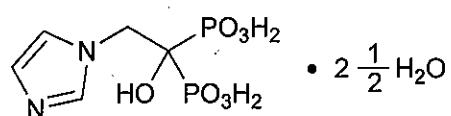
臭化(3*R*)-3-[2-ヒドロキシ-2,2-ジ(チオフェン-2-イル)アセチルオキシ]-1-(3-フェニルオキシプロピル)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン

(3*R*)-3-[2-Hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)acetyloxy]-1-(3-phenyloxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

登録番号 24-3-B14

JAN (日本名) : ゼレドロン酸ヘミペンタ水和物

JAN (英 名) : Zoledronic Acid Hemipentahydrate



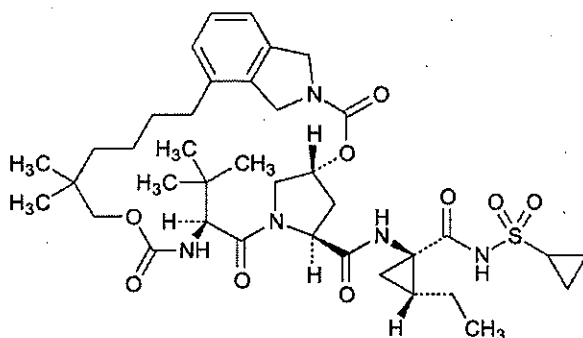
[1-ヒドロキシ-2-(1*H*-イミダゾール-1-イル)エタン-1,1-ジイル]ジホスホン酸 ヘミペンタ水和物

[1-Hydroxy-2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethane-1,1-diyl]diphosphonic acid
hemipentahydrate

登録番号 24-3-B15

JAN (日本名) : バニプレビル

JAN (英名) : Vaniprevir



$C_{38}H_{55}N_5O_9S$

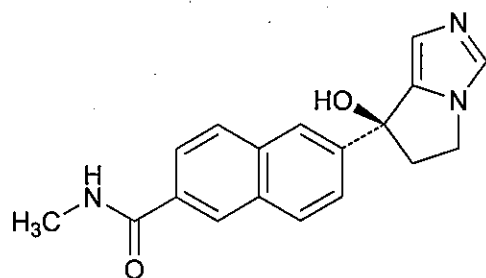
(5*R*,7*S*,10*S*)-10-(1,1-ジメチルエチル)-*N*{(1*R*,2*R*)-1-[*N*(シクロプロパンスルホニル)カルバモイル]-2-エチルシクロプロピル}-15,15-ジメチル-3,9,12-トリオキソ-2,3,5,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-ヘキサデカヒドロ-2,23:5,8-ジメタノ-1*H*ベンゾ[*n*][1,10,3,6,12]ジオキサトリアザシクロヘンイコシン-7-カルボキサミド

(5*R*,7*S*,10*S*)-10-(1,1-Dimethylethyl)-*N*{(1*R*,2*R*)-1-[*N*(cyclopropanesulfonyl)carbamoyl]-2-ethylcyclopropyl}-15,15-dimethyl-3,9,12-trioxo-2,3,5,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-hexadecahydro-2,23:5,8-dimethano-1*H*benzo[*n*][1,10,3,6,12]dioxatriazacyclohenicosine-7-carboxamide

登録番号 24-3-B17

JAN（日本名）：オルテロネル

JAN（英名）：Orteronel



$C_{18}H_{17}N_3O_2$

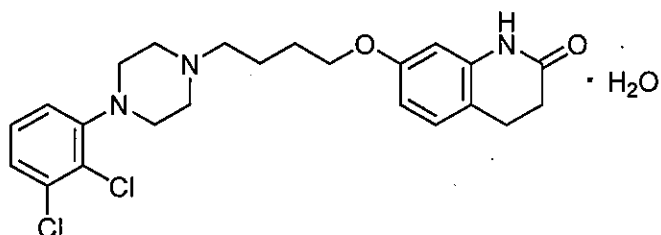
6-[(7*S*)-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5*H*ピロロ[1,2-*d*]イミダゾール-7-イル]-*N*-メチルナ
フタレン-2-カルボキサミド

6-[(7*S*)-7-Hydroxy-6,7-dihydro-5*H*pyrrolo[1,2-*d*]imidazol-7-yl]-*N*-methylnaphthalene-
2-carboxamide

登録番号 24-3-B18

JAN (日本名) : アリピプラゾール水和物

JAN (英 名) : Aripiprazole Hydrate



$C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2 \cdot H_2O$

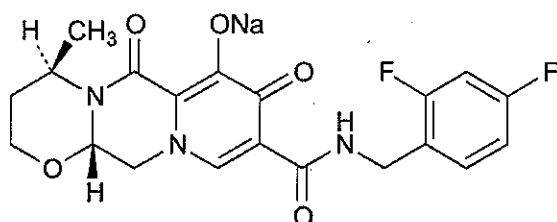
7-{4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル]ブトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-
2(1*H*)-オン 一水和物

7-{4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy}-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one
monohydrate

登録番号 24-3-B20

JAN (日本名) : ドルテグラビルナトリウム

JAN (英 名) : Dolutegravir Sodium



$C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$

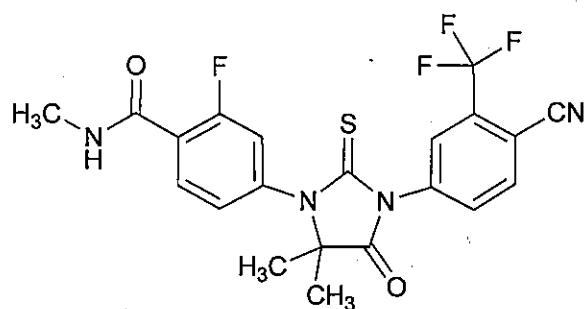
(4*R*,12*a,S*)-9-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]カルバモイル}-4-メチル-6,8-ジオキソ-3,4,6,8,12,12*a*-ヘキサヒドロ-2*H*ピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-*b*][1,3]オキサジン-7-オレート ナトリウム塩

Monosodium (4*R*,12*a,S*)-9-[(2,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl}-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12*a*-hexahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazin-7-olate

登録番号 24-5-B4

JAN (日本名) : エンザルタミド

JAN (英 名) : Enzalutamide



$C_{21}H_{16}F_4N_4O_2S$

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

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

登録番号 24-5-B7

JAN (日本名) : フィルグラスチム (遺伝子組換え) [フィルグラスチム後続3]

JAN (英 名) : Filgrastim (Genetical Recombination) [Filgrastim Biosimilar 3]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合:

MTPLGPASSL PQSFLLKCLE QVRKIQGDGA ALQEKLCATY KLCHPEELVL
LGHSLGIPWA PLSSCPSQAL QLAGCLSQLH SGLFLYQGLL QALEGISPEL
GPTLDTLQLD VADFATTIWQ QMEELGMAPA LQPTQGAMPA FASAFQRRAG
GVLVASHLQS FLEVSRYRVLRL HLAQP

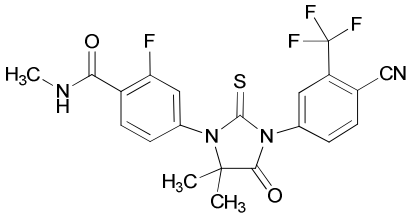
C₈₄₅H₁₃₃₉N₂₂₃O₂₄₃S₉

フィルグラスチムは、遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子であり、N 末端にメチオニンが結合した 175 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

Filgrastim is a recombinant N-methionyl human granulocyte colony-stimulating factor consisting of 175 amino acid residues.

※JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化 学 名・別名	4-{3-[4-Cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-2- sulfanylideneimidazolidin-1-yl}-2-fluoro- <i>N</i> -methylbenzamide (別名：エンザルタミド) 及びその製剤
構造式	
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 160 mg を 1 日 1 回経口投与する。
劇 薬 等 の指定	
市 販 名 及び 有 効 成 分・分量	原体：エンザルタミド 製剤：イクスタンジカプセル 40 mg (1 カプセル中エンザルタミド 40 mg を含有する軟カプセル剤)

毒性	反復投与毒性（その3）					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見
	イヌ	4 週	経口	10, 30, 100/60*	10 (薬理作用 に起因する と考えられ る変化を除 く)	<p>≥10 mg/kg：グルコース量増加，前立腺萎縮，精細管変性，精巢上体管内精子減少・管内細胞残渣，上皮の空胞化</p> <p>≥30 mg/kg：テストステロン活性減少</p> <p>100/60 mg/kg：死亡（雄雌各 3 例），一般状態異常（歩行失調，反応性の低下，うつぶせ状態，痙攣，横臥位，散瞳，結膜の赤色化），体重減少，摂餌量減少，赤血球数増加（雌），ヘモグロビン量増加（雌），ヘマトクリット値増加（雌），コレステロール量増加</p> <p>*：100 mg/kg 投与群は一般状態悪化の為投与 5 日から 3 日間投与を中断し，投与 8 日から 60 mg/kg に減量して投与を再開した。）</p>
	イヌ	13 週	経口	4, 20, 45	求められて いない	<p>≥4 mg/kg：前立腺小型化，前立腺・精巢上体重量減少，前立腺・精巢上体萎縮，精巢上体精子減少・細胞残渣，精巢精子形成減少</p> <p>45 mg/kg：曝露が上がらず，10 週間で投与を中止したが，4 及び 20 mg/kg 投与群と同質の所見が認められた。</p>
	生殖発生毒性（胚・胎児発生に関する試験）					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見
	マウス	10 日	経口	1, 10, 30	母体：10 胎児：1	<p>≥10 mg/kg：胎児；着床後死亡率増加，肛門生殖突起間距離短縮</p> <p>30 mg/kg：胎児；口蓋裂（口蓋骨欠損を伴う），母動物；流産</p>

副作用	<p>国内臨床試験副作用発現例数（発現率）31/47 例（66.0%） 便秘 7 例（14.9%） 高血圧 7 例（14.9%） 疲労 6 例（12.8%） 食欲減退 6 例（12.8%） 悪心 3 例（6.4%） 等</p> <p>臨床検査値異常変動発現例数（発現率）14/47 例（29.8%） 心電図 QT 延長 5 例（10.6%） 体重減少 5 例（10.6%） 血中リン減少 2 例（4.3%） 血圧上昇 1 例（2.1%） 血中トリグリセリド増加 1 例（2.1%） 等</p> <p>ドセタキセルによる治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験〔CRPC2〕副作用発現例数（発現率）554/800 例（69.3%） 疲労 172 例（21.5%） 悪心 161 例（20.1%） ほてり 120 例（15.0%） 食欲減退 101 例（12.6%） 無力症 80 例（10.0%） 等</p> <p>臨床検査値異常変動発現例数（発現率）36/800 例(4.5%) 体重減少 22 例（2.8%） ヘモグロビン減少 4 例（0.5%） 好中球数減少 2 例（0.3%） 体重増加 2 例（0.3%） アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 例（0.1%） 等</p>
会社	アステラス製薬株式会社 製剤：製造

MDV3100
添付資料一覧

アステラス製薬株式会社



第3部 品質に関する文書

3.2 データまたは報告書

3.2.S 原薬

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.S.1.1	—	MDV3100原薬 一般情報 名称	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.1.2	—	MDV3100原薬 一般情報 構造	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.1.3	—	MDV3100原薬 一般情報 一般特性	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted] 及び アステラス製薬株式会社	海外, 国内	—	評価資料
3.2.S.2.1	—	MDV3100原薬 製造 製造業者	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
3.2.S.2.2	—	MDV3100原薬 製造 製造方法及びプロセスコントロール	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 [redacted] [redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
3.2.S.2.3	—	MDV3100原薬 製造 原材料の管理	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 技術本部 合成技術研究所 [redacted] [redacted] [redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
3.2.S.2.4	—	MDV3100原薬 製造 重要工程及び重要中間体の管理	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 技術本部 物性研究所 [redacted] [redacted] [redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
3.2.S.2.5	—	MDV3100原薬 製造 プロセスバリデーション／プロセス評価	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 [redacted] [redacted]	[redacted]年[redacted]月	—	海外	—	評価資料

3

3.2.S.7.2	—	MDV3100原薬 安定性 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]及び [redacted]	海外	—	評価資料
3.2.S.7.3	—	MDV3100原薬 安定性データ	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]及び [redacted]	海外	—	評価資料

3.2.P 製劑

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.P.1	—	MDV3100カプセル40mg 製剤及び処方	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [redacted] [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.1	—	MDV3100カプセル40mg 製剤開発の経緯 製剤成分	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [redacted] [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.2	—	MDV3100カプセル40mg 製剤開発の経緯 製剤	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [redacted] [redacted] [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.3	—	MDV3100カプセル40mg 製剤開発の経緯 製造工程の開発の経緯	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [redacted] [redacted] [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.4	—	MDV3100カプセル40mg 製剤開発の経緯 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.5	—	MDV3100カプセル40mg 製剤開発の経緯 微生物学的観点からみた特徴	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料

3.2.P.2.6	—	MDV3100カプセル40mg 製剤開発の経緯 溶解液や使用時の容器／用具との適合性	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.1	—	MDV3100カプセル40mg 製造 製造者	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.2	—	MDV3100カプセル40mg 製造 製造処方	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.3	—	MDV3100カプセル40mg 製造 製造工程及びプロセス・コントロール	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.4	—	MDV3100カプセル40mg 製造 重要工程及び重要中間体の管理	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.5	—	MDV3100カプセル40mg 製造 プロセス・バリデーション／プロセス評価	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料

3.2.P.4.1	—	MDV3100カプセル40mg 添加剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.2	—	MDV3100カプセル40mg 添加剤の管理 試験方法（分析方法）	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.3	—	MDV3100カプセル40mg 添加剤の管理 試験方法（分析方法）のバリデーション	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.4	—	MDV3100カプセル40mg 添加剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.5	—	MDV3100カプセル40mg 添加剤の管理 ヒト又は動物起源の添加剤	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.6	—	MDV3100カプセル40mg 添加剤の管理 新規添加剤	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.1	—	MDV3100カプセル40mg 製剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料

3.2.P.5.2	—	MDV3100カプセル40mg 製剤の管理 試験方法（分析方法）	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3	—	MDV3100カプセル40mg 製剤の管理 試験方法（分析方法）のバリデーション	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.4	—	MDV3100カプセル40mg 製剤の管理 ロット分析	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内，海外	—	評価資料
3.2.P.5.5	—	MDV3100カプセル40mg 製剤の管理 不純物の特性	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.6	—	MDV3100カプセル40mg 製剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.6	—	MDV3100カプセル40mg 標準品又は標準物質	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.7	—	MDV3100カプセル40mg 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 ■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.1	—	MDV3100カプセル40mg 安定性 安定性のまとめ及び結論	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料

3.2.P.8.2	—	MDV3100カプセル40mg 安定性 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-1	—	MDV3100カプセル40mg 安定性 安定性データ	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内, 海外	—	評価資料
3.2.P.8.3-2.1	—	MDV3100カプセル40mgの申請用安定性 試験（PTP28カプセル/アルミピロー） （長期保存試験）	アステラス分析科学研究所株 式会社 ■■■■	■■■年■月～ ■■■年■月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-2.2	—	MDV3100カプセル40mgの申請用安定性 試験（PTP28カプセル/アルミピロー） （長期保存試験）（12箇月時点）	アステラス分析科学研究所株 式会社 ■■■■	■■■年■月～ ■■■年■月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-3	—	MDV3100カプセル40mgの申請用安定性 試験（PTP28カプセル/アルミピロー） （加速試験）	アステラス分析科学研究所株 式会社 ■■■■	■■■年■月～ ■■■年■月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-4	—	MDV3100カプセル40mgの申請用安定性 試験 （苛酷試験）	アステラス分析科学研究所株 式会社 ■■■■	■■■年■月～ ■■■年■月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料

3.2.A その他

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.A.2	—	MDV3100カプセル40mg 外来性感染性物質の安全性評価	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料

3.2.A.3	—	MDV3100カプセル40mg 添加剤	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 技術本部 製剤研究所 [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
---------	---	------------------------	---	------	-------------	----	---	------

第4部 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.1.1-1	PRO3100NC44	In vitro binding of MDV3100 and bicalutamide (MDV30000) to the androgen receptor in a LNCaP cytosolic extract	[redacted]	■年■月～ ■年■月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-2	PRO3100NC66	In vitro binding of MDV3100 to the androgen receptor in a LNCaP cytosolic extract	[redacted]	■年■月～ ■年■月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-3	PRO3100NC132	In vitro binding of MDV3100, bicalutamide, nilutamide and hydroxyflutamide to the androgen receptor in a LNCaP cytosolic extract	[redacted]	■年■月 ～ ■年■月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-4	PRO3100NC134	In vitro binding of MDV3100, bicalutamide, hydroxiflutamide and nilutamide to the androgen receptor in a LNCaP cytosolic extract	[redacted]	■年■月 ～ ■年■月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-5	PRO3100NC81	Analysis of MDV3100 Binding to Androgen Receptor	[redacted]	■年■月～ ■年■月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-6	PRO3100NC155	Effects of MDV3100 on androgen receptor nuclear translocation, cell viability and induction of apoptotic markers	Medivation Chile Laboratory [redacted]	■年■月～ ■年■月	Medivation Chile Laboratory	海外	—	評価資料

4.2.1.1-7	PRO3100NC43	Project: Androgen Receptor Nuclear Translocation and Protein Interaction		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.1-8	PRO3100NC57	AR agonist and antagonist activities of MDV3100 and bicalutamide (MDV3000) in a cell based nuclear translocation assay (up to 60 μM)		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.1-9	PRO3100NC78	Project: Androgen Receptor Nuclear Translocation and Protein Interaction		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.1-10	PRO3100NC127	Project: Androgen Receptor		年 月 ～ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.1-11	PRO3100NC138	Project: Androgen Receptor		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.1-12	PRO3100NC65	In vitro binding of MDV3100 metabolites MDPC0001, MDPC0002, MDPC0003 and MDPC0004 to the androgen receptor in a LNCaP cytosolic extract		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.1-13	PRO3100NC73	In vitro Binding of MDV3100, MDPC0001, MDPC0002, MDPC0003 and MDPC0004 to the Androgen Receptor in a LNCaP Cytosolic Extract		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.1-14	PRO3100NC116	In vitro binding of MDPC0005 and MDPC0006 to the androgen receptor in a LNCaP cytosolic extract		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.1-15	PRO3100NC59	In vitro Binding of M1, M2, M3 and M4 to the Androgen Receptor in a LNCaP Cytosolic Extract		年 月 ～ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.1-16	PRO3100NC70	Project: Androgen Receptor Nuclear Translocation and Protein Interaction		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.1-17	9785-PH-0002	Binding Affinity of MDV3100 on Human and Rat Androgen Receptor	アステラス製薬株式会社 研究本部 薬理研究所	年 月～ 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-18	9785-PH-0003	Effects of ASP9785, Bicalutamide and Hydroxyflutamide on the Growth of LNCaP and W741C Mutated AR-Transfected LNCaP, Human Prostate Cancer Cells	アステラス製薬株式会社 研究本部 開発薬理研究所	年 月～ 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料

4.2.1.1-19	9785-PH-0004	Inhibitory Effects of ASP9785, Bicalutamide, and Hydroxyflutamide on Dihydrotestosterone-induced Growth of LNCaP and W741C Mutated AR-transfected LNCaP, Human Prostate Cancer Cells	アステラス製薬株式会社 研究本部 開発薬理研究所 [REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-20	9785-PH-0005	Effects of MDV3100 and bicalutamide on binding of AR to PSA and TMPRSS2 enhancer regions	アステラス製薬株式会社 研究本部 薬理研究所 [REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-21	PRO3100NC48	Antitumor Effects of MDV3100 on LNCaP AR Lux Human Prostate Cancer Xenografts in Castrated SCID Mice	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-22	PRO3100NC48 (Study 11)	Histopathological and Immunohistochemical Comparison of Small and Large Tumors Treated with Vehicle or 50mg/kg MDVN3100	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.1.2-1	PRO3100NC49	<i>In Vitro</i> Pharmacology - Study of MDV3100 -	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.1.2-2	PRO3100NC50	<i>In Vitro</i> Pharmacology - Study of MDV3100 -	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月 ～ [REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.1.2-3	PRO3100NC72	Functional characterization of the effects of MDV-3100 and four of its metabolites at the GABAA receptors	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.1.2-4	PRO3100NC131	Project: Progesterone Receptor beta	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月 ～ [REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.1.2-5	PRO3100NC68	In vitro binding of MDV3100, MDPC0005, MDPC0006 and other test compounds to the estrogen receptor in a MCF7 cytosolic extract	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

4.2.1.2-6	PRO3100NC129	Project: Estrogen Receptor		年 月 ～ 年 月 月		海外	—	評価資料
4.2.1.2-7	PRO3100NC58	<i>In Vitro</i> Pharmacology: Kinase Assays - Study of MDV3100 -		年 月 ～ 年 月 月		海外	—	評価資料
4.2.1.2-8	PRO3100NC136	<i>In Vitro</i> Pharmacology: Comprehensive Kinase Profile Study of MDV3100		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.2-9	PRO3100NC137	The activity of test compound MDV3100 in Enzyme assays		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.2-10	PRO3100NC63	<i>In Vitro</i> Pharmacology - Study of Four Compounds -		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.2-11	PRO3100NC141	The activity of test compound MDPC1 and MDPC2 in Kinome Diversity Screen		年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.2-12	PRO3100NC142	<i>In Vitro</i> Pharmacology: Comprehensive Kinase Profile Study of MDPC1 (M1) and MDPC2 (M2)		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.2-13	PRO3100NC154	<i>In Vitro</i> Pharmacology: Binding Assays Study of MDV3100_M2		年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.2-14	PRO3100NC130	In vitro binding of MDV3100 to the progesterone receptor		年 月 ～ 年 月 月		海外	—	評価資料
4.2.1.2-15	PRO3100NC145	Project: PR alpha and PR beta		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.2-16	PRO3100NC159	The activity of test compound MDPC1 in cellular assays		年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.2-17	PRO3100NC158	<i>In Vitro</i> Pharmacology: Human Receptor Binding Assays - Study of MDV3100_M1 -		年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.2-18	PRO3100NC160	<i>In Vitro</i> Pharmacology: Human Receptor Functional Assays - Study of MDV3100_M1 -		年 月		海外	—	評価資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.1.3-1	PRO3100NC91	Effects of MDV3100 on cloned hERG potassium channels expressed in mammalian cells		年 月 ~ 年 月		海外	—	参考資料
4.2.1.3-2	PRO3100NC92	Effects of MDPC0002 on cloned hERG potassium channels expressed in mammalian cells		年 月 ~ 年 月		海外	—	参考資料
4.2.1.3-3	PRO3100NC104	Effects of MDV3100 on cloned hERG potassium channels expressed in human embryo kidney cells		年 月 ~ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.3-4	PRO3100NC107	Effects of MDPC0002 on cloned hERG potassium channels expressed in human embryo kidney cells		年 月 ~ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.3-5	9785-PT-0005	Convulsion effects of MDV3100 in mice		年 月 ~ 年 月		国内	—	参考資料
4.2.1.3-6	PRO3100NC96	Neurobehavioral evaluation of orally administered MDV3100 in rats		年 月 ~ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.3-7	PRO3100NC95	Respiratory evaluation of orally administered MDV3100 in male rats		年 月 ~ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.3-8	PRO3100NC94	Cardiovascular Safety Pharmacology Evaluation of MDV3100 administered by oral gavage to naive telemetry-instrumented conscious male beagle dogs with a toxicokinetic arm		年 月 ~ 年 月		海外	—	評価資料

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.2.1-1	PRO3100NC19	Method Development and Qualification of an LC/MS/MS Assay for the Measurement of MDV3100 in Mouse Plasma in Support of Pharmacokinetic Investigations		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.1-2	9785-ME-5001	Validation of an Analytical Method for the Determination of MDV3100, M1, and M2 in Mouse Plasma Using LC-MS/MS		年 月～ 年 月		国内	—	評価資料
4.2.2.1-3	9785-ME-5005	Long-term Stability of MDV3100, M1 and M2 in Mouse Plasma Using LC-MS/MS		年 月～ 年 月		国内	—	評価資料
4.2.2.1-4	9785-ME-5011	Partial Validation of an Analytical Method for the Determination of MDV3100, M1, and M2 in Mouse Plasma Using LC-MS/MS		年 月～ 年 月		国内	—	評価資料
4.2.2.1-5	9785-ME-5014	Validation of an Analytical Method for the Determination of MDV3100, M1, and M2 in Mouse Brain Using LC-MS/MS		年 月～ 年 月		国内	—	評価資料
4.2.2.1-6	9785-ME-5015	Long-term Stability of MDV3100, M1 and M2 in Mouse Brain Using LC-MS/MS		年 月～ 年 月		国内	—	評価資料

4.2.2.1-7	PRO3100NC02	Part 1. Method Development and Validation of an LC/MS/MS Assay for the Measurement of MDV3100 in Rat Plasma in Support of Pharmacokinetic and Toxicokinetic Investigations Part 2. Cross-Validation of an LC/MS/MS Assay Using Deuterated MDV3100 as Internal Standard for the Measurement of MDV3100 in Rat Plasma	Part 1. [REDACTED] Part 2. [REDACTED]	Part 1. [REDACTED] 年 [REDACTED] 月～[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 Part 2. [REDACTED] 年 [REDACTED] 月～[REDACTED] 年 [REDACTED] 月	Part 1. [REDACTED] Part 2. [REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-8	PRO3100NC03	Long-Term Stability of MDV3100 in K ₃ EDTA Rat Plasma with Freezer Storage	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-9	PRO3100NC98	The LC/MS/MS Quantitation of MDV3100 in Rat Plasma between 0.0100 and 10.0 µg/mL	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-10	9785-ME-5003	Validation of an Analytical Method for the Determination of MDV3100, M1, and M2 in Rat Plasma Using LC-MS/MS	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-11	9785-ME-5007	Long-term Stability of MDV3100, M1 and M2 in Rat Plasma Using LC-MS/MS	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-12	9785-ME-5012	Partial Validation of an Analytical Method for the Determination of MDV3100, M1, and M2 in Rat Plasma Using LC-MS/MS	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-13	MEI-[REDACTED]-009	Cross-Validation of an LC/MS/MS Assay for the Measurement of MDV3100 in Dog Plasma in Support of Pharmacokinetic and Toxicokinetic Investigations	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

4.2.2.1-14	PRO3100NC07	Part 1. Cross-Validation of an LC/MS/MS Assay Using Deuterated MDV3100 as Internal Standard for the Measurement of MDV3100 in Dog Plasma Part 2. Partial Validation of an LC/MS/MS Assay Method for the Quantitation of MDV3100 in Dog Plasma with K ₃ EDTA Anticoagulant	Part 1. [REDACTED] Part 2. [REDACTED]	Part 1. [REDACTED] 年 [REDACTED] 月～[REDACTED] 月 Part 2. [REDACTED] 年 [REDACTED] 月～[REDACTED] 年 [REDACTED] 月	Part 1. [REDACTED] Part 2. [REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-15	PRO3100NC06	Long-term Stability of MDV3100 in K ₂ EDTA Dog Plasma with Freezer Storage	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-16	PRO3100NC97	The LC/MS/MS Quantitation of MDV3100 in Dog K ₂ EDTA Plasma between 0.0100 and 10.0 µg/mL	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-17	9785-ME-5010	Validation of an Analytical Method for the Determination of MDV3100, M1, and M2 in Dog Plasma Using LC-MS/MS	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-18	9785-ME-5009	Long-term Stability of MDV3100, M1 and M2 in Dog Plasma Using LC-MS/MS	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-19	9785-ME-5002	Validation of an Analytical Method for the Determination of MDV3100, M1, and M2 in Monkey Plasma Using LC-MS/MS	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-20	9785-ME-5006	Long-term Stability of MDV3100, M1 and M2 in Monkey Plasma Using LC-MS/MS	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	国内	—	評価資料

4.2.2.2 吸収

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.2.2-1	PRO3100NC21	Pharmacokinetics Study of Single-Dose MDV3100 Formulated as Either a CMC Suspension or [REDACTED] Solution and Given Orally to Male CD-1 Mice	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 ～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.2-2	PRO3100NC108	Single-Dose Pharmacokinetics of MDV3100 Following Intravenous or Oral Administration to Male Sprague-Dawley Rats	Medivation, Inc. [REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 ～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	Medivation, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.2.2-3	9785-ME-0003	Absorption, Distribution, and Excretion After a Single Oral Administration of ¹⁴ C-MDV3100 to Rats	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.2-4	PRO3100NC11	Pharmacokinetics Study in Dogs of Single-Dose MDV3100 Formulated in PEG 400 and Ethanol and Given Intravenously or Formulated as Either a CMC Suspension or [REDACTED] Solution and Given Orally	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.2-5	9785-ME-0002	Blood and Plasma Concentrations and Excretion of Radioactivity After a Single Oral Administration of ¹⁴ C-MDV3100 to Dogs	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.2-6	PRO3100NC53	Single-Dose Oral Pharmacokinetics Study of Six Formulations of MDV3100 in Male Beagle Dogs: Five [REDACTED]-Based Liquid Formulations (Four Solutions and One Emulsion) Administered by Gavage (20 mg/kg) and One Particulate Formulation Administered in a Hard Gelatin Capsule (6 mg/kg)	Medivation, Inc. [REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 ～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	Medivation, Inc.	海外	—	評価資料

4.2.2.3 分布

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.2.3-1	9785-ME-0016	Tissue Distribution of Radioactivity Following a Single Daily Oral Administration of ^{14}C -MDV3100 to Rats for 21 Days		年 月 ~ 年 月		国内	—	評価資料
4.2.2.3-2	9785-ME-5016	Plasma and Whole Brain Concentrations of MDV3100, MDPC0001, and MDPC0002 in a Mouse Convulsion Study		年 月 ~ 年 月		国内	—	評価資料
4.2.2.3-3	PRO3100NC84	Identification and Quantification of MDV3100 and its Metabolites in Whole Brain Homogenates after 7-Day Repeat Oral Dosing of ^{14}C -MDV3100 in Rats		年 月 ~ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.3-4	9785-ME-0021	<i>In Vitro</i> Plasma Protein Binding of MDV3100 in Female Rabbits		年 月 ~ 年 月		国内	—	評価資料

4.2.2.4 代謝

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.2.4-1	9785-ME-0007	Metabolite Profiles of MDV3100 in Selected Rat Plasma, Urine, Bile, and Feces Samples after a Single Oral Dose of ^{14}C -MDV3100 in Study No. 8227307		年 月 ~ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.4-2	9785-ME-0034	Supplemental LC-MS Analysis of Plasma, Urine, Bile and Feces Samples Collected from Rats in Study 9785-ME-0003 and Dogs in Study 9785-ME-0002		年 月 ~ 年 月		国内	—	評価資料

4.2.2.4-3	9785-ME-0015	LC-MS Analysis of Plasma, Urine, Bile and Feces Samples Collected from Rats after Single Oral Administration of [¹⁴ C]MDV3100		年 月～ 年 月		国内	—	評価資料
4.2.2.4-4	9785-ME-0006	Metabolite Profiles of MDV3100 in Selected Dog Plasma, Urine, Bile, and Feces Samples after a Single Oral Dose of ¹⁴ C-MDV3100 in Study No. 8227309		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.4-5	9785-ME-0014	LC-MS Analysis of Plasma, Urine and Bile Samples Collected from Dogs after Single Oral Administration of [¹⁴ C]MDV3100		年 月～ 年 月		国内	—	評価資料

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.1-1	9785-TX-0002	A Preliminary Single Oral Dose Toxicokinetics Study of MDV3100 in Male and Female Crlj:CD1(ICR) Mice		年 月～ 年 月		国内	—	参考資料
4.2.3.1-2	9785-TX-0003	A Preliminary Single Oral Dose Toxicokinetics Study of MDV3100 in Cynomolgus Monkeys		年 月～ 年 月		国内	—	参考資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.2-1	9785-TX-0007	A preliminary 1-week oral dose toxicity study of MDV3100 in mice		年 月～ 年 月		国内	—	参考資料
4.2.3.2-2	9785-TX-0008	A 4-week oral dose toxicity study of MDV3100 in mice with a recovery period of 4 weeks		年 月 ～ 年 月		国内	—	評価資料

4.2.3.2-3	9785-TX-0011	A Preliminary 1-Week Oral Dose Toxicokinetics Study of MDV3100 in Male and Female Rats		年 月～ 年 月		国内	-	参考資料
4.2.3.2-4	PRO3100NC15	Preliminary 14-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with MDV3100 in Rats		年 月～ 年 月		海外	-	参考資料
4.2.3.2-5	PRO3100NC17	4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with MDV3100 in Rats with a 4-Week Recovery Period		年 月～ 年 月		海外	-	評価資料
4.2.3.2-6	PRO3100NC39	26-Week Oral (Intragastric Intubation) Toxicity Study of MDV3100 in Rats Including an 8-Week Recovery Period		年 月～ 年 月		海外	-	評価資料
4.2.3.2-7	PRO3100NC14	Preliminary 14-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with MDV3100 in Dogs		年 月～ 年 月		海外	-	参考資料
4.2.3.2-8	PRO3100NC18	4-Week Oral Capsule Toxicity and Toxicokinetic Study with MDV3100 in Dogs with a 4-Week Recovery Period		年 月～ 年 月		海外	-	評価資料
4.2.3.2-9	9785-TX-0013	Toxicokinetics of MDV3100, M1, and M2 in Dog Plasma - “A 39-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of MDV3100 in Beagle Dogs Followed by a 13-Week Reversibility Study (Study No.: 321-421)” -		年 月 ～ 年 月		国内	-	参考資料
4.2.3.2-10	PRO3100NC38	13-Week Oral (Intragastric Intubation) Toxicity Study of MDV3100 in Male Dogs Including an 8-Week Recovery Period		年 月 ～ 年 月		海外	-	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.3.1-1	PRO3100NC35	<i>Salmonella-Escherichia coli</i> /Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay		年 月～ 年 月		海外	-	評価資料

4.2.3.3.1-2	PRO3100NC34	L5178Y TK ^{+/+} Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay with a Confirmatory Assay		年 月～ 年 月		海外	-	評価資料
-------------	-------------	--	--	-------------	--	----	---	------

4.2.3.3.2 In Vivo試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.3.2-1	9785-TX-0005	A Micronucleus Test in Mice Orally Treated with MDV3100		年 月～ 年 月		国内	-	評価資料

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.5.2-1	9785-TX-0006	Preliminary Study for Effects of Orally-administered MDV3100 on Embryo-Fetal Development in Mice		年 月～ 年 月		国内	-	参考資料
4.2.3.5.2-2	9785-TX-0009	Study for Effects of Orally-administered MDV3100 on Embryo-Fetal Development in Mice		年 月～ 年 月		国内	-	評価資料

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.7.5-1	MDV3100NC020	Bacterial Reverse Mutation Assay (MDPC0001)		年 月～ 年 月		海外	-	評価資料
4.2.3.7.5-2	MDV3100NC021	Bacterial Reverse Mutation Assay (MDPC0002)		年 月～ 年 月		海外	-	評価資料

4.2.3.7.5-3	MDV3100NC022	Bacterial Reverse Mutation Assay (MDPC0150)		年 月～ 年 月		海外	-	評価資料
-------------	--------------	---	--	-------------	--	----	---	------

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.7.6-1	PRO3100NC124	Bacterial Mutation Test of impurity 10 *		年 月～ 年 月		海外	-	評価資料
4.2.3.7.6-2	PRO3100NC88	impurity 11 * Bacterial Mutation Test		年 月～ 年 月		海外	-	評価資料
4.2.3.7.6-3	PRO3100NC123	Bacterial Mutation Test of impurity 1 *		年 月～ 年 月		海外	-	評価資料
4.2.3.7.6-4	PRO3100NC31	2-Week Oral Gavage Bridging Toxicity and Toxicokinetic Study with MDV3100 in Rats		年 月～ 年 月		海外	-	評価資料

4.2.3.7.7 その他の試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.7.7-1	9785-TX-0001	A Phototoxicity Study of MDV3100 in Balb/c 3T3 Cells		年 月 ～ 年 月		国内	-	参考資料
4.2.3.7.7-2	PRO3100NC101	Study Of Subacute Oral (Intragastric Intubation) MDV3100 Treatment on Male Reproductive Organs with Recovery Phase in Beagle Dogs		年 月～ 年 月		海外	-	評価資料
4.2.3.7.7-3	9785-TX-0025	Regulatory, Tox and Safety Overview		—	—	海外	-	参考資料

4.3 参考文献

著者，文献名，発行年，巻（号），頁
Bhasin S and Basaria S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25(2):251-70.
Brahm J, Brahm M, Segovia R et al. Acute and fulminant hepatitis induced by flutamide: case series report and review of the literature. Ann Hepatol 2011;10(1):93-8.
Brokken LJ, Adamsson A, Paranko J et al. Antiandrogen exposure in utero disrupts expression of desert hedgehog and insulin-like factor 3 in the developing fetal rat testis. Endocrinology 2009;150(1):445-51.
Chandolia RK, Weinbauer GF, Simoni M et al. Comparative effects of chronic administration of the non-steroidal antiandrogens flutamide and Casodex on the reproductive system of the adult male rat. Acta Endocrinol (Copenh) 1991;125(5):547-55.
Chen CD, Welsbie DS, Tran C et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. Nat Med 2004;10(1):33-9.
Cockshott ID, Cooper KJ, Sweetmore DS et al. The pharmacokinetics of Casodex in prostate cancer patients after single and during multiple dosing. Eur Urol 1990;18(Suppl 3):10-7.
Davies B and Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm. Res. 1993;10(7):1093-5.
Foster WR, Car BD, Shi H et al. Drug safety is a barrier to the discovery and development of new androgen receptor antagonists. Prostate 2011;71(5):480-8.
Furr BJA and Tucker H. The preclinical development of bicalutamide: Pharmacodynamics and mechanism of action. Urology 1996;47(Suppl 1A):13-25.
Gaddipati JP, McLeod DG, Heidenberg HB et al. Frequent detection of codon 877 mutation in the androgen receptor gene in advanced prostate cancers. Cancer Res 1994;54(11):2861-4.
Gomez JL, Dupont A, Cusan L et al. Incidence of liver toxicity associated with the use of flutamide in prostate cancer patients. Am J Med 1992;92(5):465-70.
Goto K, Koizumi K, Takaori H et al. Effects of flutamide on sex maturation and behavior of offspring born to female rats treated during late pregnancy. J Toxicol Sci 2004;29(5):517-34.
Hara T, Miyazaki J, Araki H et al. Novel mutations of androgen receptor: a possible mechanism of bicalutamide withdrawal syndrome. Cancer Res 2003;63(1):149-53.
Hard GC and Khan KN. A contemporary overview of chronic progressive nephropathy in the laboratory rat, and its significance for human risk assessment. Toxicol Pathol 2004;32(2):171-80.
Holzbeierlein JM. Managing complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. Urol Clin North Am 2006;33(2):181-90.
Horoszewicz JS, Leong SS, Kawinski E et al. LNCaP model of human prostatic carcinoma. Cancer Res 1983;43(4):1809-18.
Hsieh CL, Cai C, Giwa A et al. Expression of a hyperactive androgen receptor leads to androgen-independent growth of prostate cancer cells. J Mol Endocrinol 2008;41(1):13-23.

Inalöz HS, Ketani MA, Inalöz SS et al. The effects of sialoadenectomy & flutamide on skin development. Clin Exp Obstet Gynecol 2000;27(3-4):231-4.
Iswaran TJ, Imai M, Betton GR et al. An overview of animal toxicology studies with bicalutamide (ICI 176,334). J Toxicol Sci 1997;22(2):75-88.
Korenychuk S, Lehr JE, MClean L et al. VCaP, a cell-based model system of human prostate cancer. In Vivo 2001;15(2):163-8.
Kotula-Balak M, Hejmej A, Kopera I et al. Prenatal and neonatal exposure to flutamide affects function of Leydig cells in adult boar. Domest Anim Endocrinol 2012;42(3):142-54.
Lewin AH, de Costa BR, Rice KC et al. <i>meta</i> - and <i>para</i> -Isothiocyanato- <i>t</i> -butylbicycloorthobenzoate: irreversible ligands of the γ -aminobutyric acid-regulated chloride ionophore. Mol Pharmacol 1989;35(2):189-94.
Liu W, Xie CC, Zhu Y et al. Homozygous deletions and recurrent amplifications implicate new genes involved in prostate cancer. Neoplasia 2008;10(8):897-907.
Malinverno G, Colombo I, and Visca M. Toxicological profile of hydrofluoropolyethers. Regul. Toxicol. Pharmacol 2005; 41(3):228-39.
Maronpot RR, Yoshizawa K, Nyska A et al. Hepatic enzyme induction: histopathology. Toxicol Pathol 2010;38(5):776-95.
McClain RM. The significance of hepatic microsomal enzyme induction and altered thyroid function in rats: implications for thyroid gland neoplasia. Toxicol. Pathol. 1989;17(2):294-306.
Parr JH, Seed M, Godsland I et al. The effects of reverse sequential anti-androgen therapy (cyproterone acetate and ethinyl estradiol) on hematological parameters. J Endocrinol Invest 1987;10(3):237-9.
Saylor PJ and Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol 2009;181(5):1998-2008.
Schaufele F, Carbonell X, Guerbodot M et al. The structural basis of androgen receptor activation: intramolecular and intermolecular amino-carboxy interactions. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102(28):9802-7.
Scher HI and Heller G. Clinical states in prostate cancer: toward a dynamic model of disease progression. Urology 2000;55(3):323-7.
Schwandt A and Gracia JA. Complications of androgen deprivation therapy in prostate cancer. Curr Opin Urol 2009;19(3):322-6.
Shahidi NT. Androgens and erythropoiesis. N Engl J Med 1973;289(2):72-80.
Sharifi N, Gulley JL, and Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. JAMA 2005;294(2):238-44.
Smith MR. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: new concepts and concerns. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007;14(3):247-54.
Strum SB, Mcdermed JE, Sholz MC et al. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. Bri. J. Urol. 1997;79(6):933-41

Sun C, Shi Y, Xu LL et al. Androgen receptor mutation (T877A) promotes prostate cancer cell growth and cell survival. Oncogene 2006;25(28):3905-13.
Suzuki H, Akakura K, Komiya A et al. Codon 877 mutation in the androgen receptor gene in advanced prostate cancer: relation to antiandrogen withdrawal syndrome. Prostate 1996;29(3):153-8.
Takano K, Yamamura H, Suzuki M et al. Teratogenic effect of chlormadinone acetate in mice and rabbits. Proc Soc Exp Biol Med 1966;121(2):455-7.
Taplin ME, Bubley GJ, Ko YJ et al. Selection for androgen receptor mutations in prostate cancers treated with androgen antagonist. Cancer Res 1999;59(11):2511-5.
Tran C, Ouk S, Clegg NJ et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. Science 2009;324(5928):787-90.
Treiman DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. Epilepsia 2001;42(Suppl 3):8-12.

第5部 臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.2	—	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	評価資料

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.1.1-1	MDV3100-05	A Phase 1, Single-Center, Open-Label, Randomized, Two-Period Pilot Bioequivalence and Food-Effects Study of Two Formulations of MDV3100 Following a Single 160 mg Dose in Healthy Male Subjects	Medivation, Inc.	<div>■年■月</div> <div>～</div> <div>■年■月</div>	Medivation, Inc.	海外	—	評価資料

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.1.4-1	PRO3100NC33	1. Validation of an Electrospray LC/MS/MS Assay for the Quantitation of MDV3100 in Human Plasma 2. Long-Term Frozen Storage Stability of MDV3100 in Human Plasma with K ₂ EDTA at -20 °C and -70 °C 3. Long-Term Frozen Storage Stability of MDV3100 and Deuterated MDV3100 in Acetonitrile	1. [REDACTED] 2. [REDACTED] 3. [REDACTED]	1. [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 ～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 2. [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 ～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 3. [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 ～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	1. [REDACTED] 2. [REDACTED] 3. [REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.1.4-2	PRO3100NC86	The LC/MS/MS Quantitation of MDV3100, MDPC0002, and MDPC0001 in Human K ₂ EDTA Plasma between 0.0200 and 50.0 µg/mL	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 ～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.1.4-3	9785-ME-0004	Validation of an Analytical Method for the Determination of MDV3100, MDPC0001, and MDPC0002 in Human Plasma Using LC-MS/MS	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 ～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-4	9785-ME-0013	Validation of an Analytical Method for the Determination of MDV3100, MDPC0001, and MDPC0002 in Acidified Human Urine Using LC-MS/MS	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 ～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-5	9785-ME-0033	Long-term Stability of MDV3100, MDPC0001, and MDPC0002 in Acidified Human Urine	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 ～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-6	9785-ME-0032	The LC/MS/MS Quantitation of MDV3100, MDPC0002, and MDPC0001 in Phosphate Buffered Saline between 0.625 and 250 ng/mL	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 ～ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

5.3.1.4-7	CP115228	Development and Validation of an Analytical Method for the Determination of Itraconazole and Hydroxy-Itraconazole in Human Plasma Using LC-MS/MS		年 月～ 年 月		海外	—	参考資料
5.3.1.4-8	55162NDA	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection for the Determination of Gemfibrozil in Human EDTA Plasma		年 月		海外	—	参考資料
5.3.1.4-9	65088MQI	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection for the Determination of Total Gemfibrozil in Human EDTA Plasma		年 月		海外	—	参考資料
5.3.1.4-10	AFPZ2	Quantitation of Midazolam and 1-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection		年 月～ 年 月		海外	—	参考資料
5.3.1.4-11	AFGM2	Quantitation of Omeprazole, Omeprazole Sulfone, and 5-Hydroxyomeprazole in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection		年 月～ 年 月		海外	—	参考資料
5.3.1.4-12	AFTH2	Quantitation of (R)-Warfarin and (S)-Warfarin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection		年 月～ 年 月		海外	—	参考資料
5.3.1.4-13	ADWP	Determination of S-Warfarin and 7-Hydroxy-S-Warfarin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection		年 月～ 年 月		海外	—	参考資料
5.3.1.4-14	85065SWE	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection and Automated Extraction for the Determination of Pioglitazone and Hydroxypioglitazone in Human EDTA Plasma		年 月		海外	—	参考資料

5.3.1.4-15	BDM-1042	Validation of a Real-Time qPCR-based Method to Determine Human Cytochrome P450 Isoenzyme 2B6 and 2C8 Genotype	Astellas Pharma Europe B.V. Bioanalysis-EU Drug Metabolism Research Labs. Drug Discovery Research [REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月 ～[REDACTED]年[REDACTED]月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	参考資料
5.3.1.4-16	BDM-789	Validation of a Real-Time qPCR-based Method to Determine Human Cytochrome P450 Isoenzyme 2C9 Genotypes	Astellas Pharma Europe B.V. Exploratory Development Department Section Bioanalysis [REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	参考資料
5.3.1.4-17	BDM-1089	Additional Validation of the Real-Time qPCR-based Methods to Determine Human Cytochrome P450 Isoenzyme 2C9*2 and *3 Genotype Using TaqMan Genotyping Master Mix	Astellas Pharma Europe B.V. Drug Metabolism Research Labs - Bioanalysis EU Drug Discovery Research [REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	参考資料
5.3.1.4-18	BDM-918	Validation of a Real-Time qPCR-based Method to Determine Human Cytochrome P450 Isoenzyme 2C19 Genotypes (CYP2C19*2, *3, and *4)	Astellas Pharma Europe B.V. Bioanalysis-EU Drug Metabolism Research Labs. Drug Discovery Research [REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	参考資料
5.3.1.4-19	BDM-1077	Validation of a Real-Time qPCR-based Method to Determine Human Cytochrome P450 Isoenzyme 2C19*5 Genotype	Astellas Pharma Europe B.V. Bioanalysis-EU Drug Metabolism Research Labs. Drug Discovery Research [REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	参考資料
5.3.1.4-20	BDM-846	Validation of a Real-Time qPCR-based Method to Determine Human Cytochrome P450 Isoenzyme 2D6 Genotypes (CYP2D6*3, *4, *5, *6, *10 and xN)	Astellas Pharma Europe B.V. Bioanalysis-EU Drug Metabolism Research Labs. Drug Discovery Research [REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	参考資料

5.3.1.4-21	BDM-961	Validation of a Real-Time qPCR-based Method to Determine Human Cytochrome P450 Isoenzyme 2D6 Genotypes (CYP2D6*7, *17 and *41)	Astellas Pharma Europe B.V. Bioanalysis-EU Drug Metabolism Research Labs. Drug Discovery Research	■年■月 ～ ■年■月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	参考資料
5.3.1.4-22	BDM-1031	Validation of a Real-Time qPCR-based Method to Determine Human Cytochrome P450 Isoenzyme 2D6 Gene Copy Number Variation	Astellas Pharma Europe B.V. Bioanalysis-EU Drug Metabolism Research Labs. Drug Discovery Research	■年■月 ～ ■年■月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	参考資料
5.3.1.4-23	BDM-1075	Validation of a Real-Time qPCR-based Method to Determine Human Cytochrome P450 Isoenzyme CYP2C8*2	Astellas Pharma Europe B.V. Bioanalysis-EU Drug Metabolism Research Labs. Drug Discovery Research	■年■月 ～ ■年■月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	参考資料
5.3.1.4-24	BDM-1076	Validation of a Real-Time qPCR-based Method to Determine Human Cytochrome P450 Isoenzyme CYP2C9 *5 and *6 Genotype	Astellas Pharma Europe B.V. Drug Metabolism Research Labs - Bioanalysis-EU Drug Discovery Research	■年■月 ～ ■年■月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	参考資料
5.3.1.4-25	BDM-968	Validation of a DNA Isolation Method for the Isolation of Total DNA from Human Whole Blood Using the QIAamp DNA Blood Mini Kit	Astellas Pharma Europe B.V. Drug Metabolism Research Labs - Bioanalysis-EU Drug Discovery Research	■年■月 ～ ■年■月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	参考資料
5.3.1.4-26	7021.100111	Determination of MDV3100, MDPC0002, and MDPC0001 in Human Plasma Samples from Protocol 9785-CL-0001		■年■月 ～ ■年■月		海外	—	評価資料
5.3.1.4-27	BDM-1111	Determination of CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in Human Whole Blood Samples from Astellas Clinical Protocol 9785-CL-0001 Using Real-Time PCR	Astellas Pharma Europe B.V. Bioanalysis-EU Drug Metabolism Research Labs. Drug Discovery Research	■年■月 ～ ■年■月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料

5.3.1.4-28	130/001	Analysis of Samples Derived from Healthy Male Human Subjects Administered a Single Oral Dose of [^{14}C]-MDV3100 (ASP9785) for ^{14}C -content by LSC and AMS		年 月 ~ 年 月		海外	—	評価資料
5.3.1.4-29	AEL006EC-110163-A	Processing of Faeces Homogenate Samples for Determination of ^{14}C -radioactivity and Metabolite Profiling from a Clinical Study with ^{14}C -labelled MDV3100		年 月 ~ 年 月		海外	—	評価資料
5.3.1.4-30	184-007	Determination of MDV3100, MDPC0001, and MDPC0002 Concentrations in Acidified Human Urine by LC-MS/MS in Support of Astellas Clinical Study 9785-CL-0001, “A Phase I Open-label Study to Investigate the Mass Balance and Biotransformation of a Single Oral 160 mg (100 μCi) Dose of ^{14}C -MDV3100 (ASP9785) in Healthy Male Subjects”		年 月 ~ 年 月		国内	—	評価資料
5.3.1.4-31	7039.011512	Determination of MDV3100, MDPC0002, and MDPC0001 in Human Plasma Samples from Protocol 9785-CL-0006		年 月 ~ 年 月		海外	—	評価資料
5.3.1.4-32	110242ADMQ	Determination of Total Gemfibrozil in Human K_2 EDTA Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9785-CL-0006 Using LC-MS/MS		年 月 ~ 年 月		海外	—	評価資料
5.3.1.4-33	110242ADMP	Determination of Gemfibrozil in Human K_2 EDTA Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9785-CL-0006 Using LC-MS/MS		年 月 ~ 年 月		海外	—	評価資料
5.3.1.4-34	CP115234	Determination of the Concentrations of Itraconazole and its Metabolite Hydroxy-Itraconazole in Human Plasma by LC-MS/MS		年 月 ~ 年 月		海外	—	評価資料

5.3.1.4-35	BDM-1088	Determination of CYP2C8 in Human Whole Blood Samples from Astellas Clinical Protocol 9785-CL-0006 Using Real-Time PCR	Astellas Pharma Europe B.V. Bioanalysis-EU Drug Metabolism Research Labs. Drug Discovery Research [REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.1.4-36	7040.031512	Determination of MDV3100, MDPC0002, and MDPC0001 in Human Plasma Samples from Protocol 9785-CL-0007	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月 ～ [REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.1.4-37	110247ADNN	Determination of Pioglitazone and Hydroxypioglitazone in Human K ₂ EDTA Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9785-CL-0007 Using LC-MS/MS	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月 ～ [REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.1.4-38	AGKJ	Determination of Omeprazole and 5-Hydroxyomeprazole in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9785-CL-0007 Using LC-MS/MS	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月 ～ 2012年3月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.1.4-39	AGKK	Determination of Midazolam and 1-Hydroxymidazolam in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9785-CL-0007 Using LC-MS/MS	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月 ～ [REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.1.4-40	AGKH	Determination of R-Warfarin in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9785-CL-0007 Using LC-MS/MS	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月 ～ [REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.1.4-41	AGKI	Determination of S-Warfarin and 7-Hydroxy-S-Warfarin in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9785-CL-0007 Using LC-MS/MS	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月 ～ [REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.1.4-42	BDM-1104	Determination of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 in Human Whole Blood Samples from Astellas Clinical Protocol 9785-CL-0007 Using Real-Time PCR	Astellas Pharma Europe B.V. Bioanalysis-EU Drug Metabolism Research Labs. Drug Discovery Research [REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料

5.3.1.4-43	7041.051512	Determination of MDV3100, MDPC0002, and MDPC0001 in Human Plasma Samples and Dialyzed Buffer Samples to Determine Fraction Unbound from Protocol 9785-CL-0009		年 月 ～ 年 月		海外	—	評価資料
5.3.1.4-44	AT-1137	MDV3100カプセル40mgの溶出性の分析バリデーション		年 月 ～ 年 月		国内	—	評価資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.2.1-1	9785-ME-0018	<i>In Vitro</i> Plasma Protein Binding of MDPC0001 and MDPC0002 in Mice, Rats, Rabbits, Dogs, Monkeys and Humans		年 月 ～ 年 月		国内	—	評価資料
5.3.2.1-2	PRO3100NC32	MDV3100: Plasma <i>In Vitro</i> Protein Binding Study in Rat, Mouse, Rabbit, Dog, and Human Plasma		年 月 ～ 年 月		海外	—	評価資料
5.3.2.1-3	9785-ME-0008	Estimation of the Major Plasma Binding Protein for MDV3100 in Humans		年 月 ～ 年 月		国内	—	評価資料
5.3.2.1-4	9785-ME-0017	<i>In Vitro</i> Evaluation of Displacement of Protein Binding between MDV3100 and Selected Drugs in Human Plasma		年 月 ～ 年 月		国内	—	評価資料

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.2.2-1	9785-ME-0019	Characterization and Quantification of Metabolites in Plasma, Urine and Feces after Single Oral Administration of [¹⁴ C]MDV3100 in Humans		年 月 ～ 年 月		国内	—	評価資料

5.3.2.2-2	9785-ME-0020	LC-MS Analysis of Plasma, Urine and Feces Samples Collected from Humans after Single Oral Administration of [¹⁴ C]MDV3100		～ 年 月 ～ 年 月		国内	—	評価資料
5.3.2.2-3	9785-ME-0001	<i>In Vitro</i> Metabolism of ¹⁴ C-MDV3100 Using Human Recombinant CYP Isoenzymes		年 月～ 年 月		国内	—	評価資料
5.3.2.2-4	9785-ME-0025	Exploratory Study of <i>In Vitro</i> Metabolism of MDV3100 and Its Metabolites in Human Liver Microsomes, Human Plasma, and Phosphate Buffer	Drug Metabolism Research Laboratories Drug Discovery Research Astellas Pharma Inc.	年 月～ 年 月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.2-5	9785-ME-0039	<i>In Vitro</i> Metabolism of [¹⁴ C]MDV3100 and [¹⁴ C]MDPC0002 in Whole Blood, Liver S9 and Hepatocytes from Rats, Rabbits, Dogs and Humans		年 月～ 年 月		国内	—	評価資料
5.3.2.2-6	PRO3100NC23	1. GLP <i>In Vitro</i> Assessment of the Induction Potential of MDV3100 in Primary Cultures of Human Hepatocytes 2. Partial Validation of an LC/MS/MS Assay Method for the Measurement of MDV3100 in 0.1% DMSO in William's E Medium	1. 2.	1. 年 月 ～ 年 月 2. 年 月 ～ 年 月	1. 2.	海外	—	評価資料
5.3.2.2-7	9785-ME-0036	<i>In Vitro</i> Evaluation of MDV3100, M1 and M2 as Inducers of Cytochrome P450 Enzymes, UDP-glucuronosyltransferases, and P-glycoprotein in Cultured Human Hepatocytes		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
5.3.2.2-8	PRO3100NC24	1. <i>In Vitro</i> Evaluation of MDV3100 as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes 2. Method Development and Validation of an HPLC/UV Assay for the Measurement of MDV3100 in DMSO	1. 2.	1. 年 月 ～ 年 月 2. 年 月 ～ 年 月	1. 2.	海外	—	評価資料

5.3.2.2-9	9785-ME-0009	<i>In Vitro</i> Evaluation of MDPC0001 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
5.3.2.2-10	9785-ME-0010	<i>In Vitro</i> Evaluation of MDPC0002 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.2.3-1	9785-ME-0031	<i>In Vitro</i> Permeation Study of MDV3100 across a Monolayer of Cultured Caco-2 Cells		年 月～ 年 月		国内	—	評価資料
5.3.2.3-2	9785-ME-0026	<i>In Vitro</i> Assessment of MDV3100, MDPC0001, and MDPC0002 as Human MDR1 (P-gp) Inhibitors and Substrates		年 月～ 年 月		国内	—	評価資料
5.3.2.3-3	9785-ME-0028	Transport of MDV3100 into Human Breast Cancer Resistance Protein (hBCRP)-Expressing Vesicles		年 月 ～ 年 月		国内	—	評価資料
5.3.2.3-4	9785-ME-0038	Transport of MDPC0002 into Human Breast Cancer Resistance Protein (hBCRP)-expressing Vesicles		年 月～ 年 月		国内	—	評価資料
5.3.2.3-5	9785-ME-0030	<i>In Vitro</i> Transport of MDV3100 by Human OATP1B1, OATP1B3, and OCT1		年 月 ～ 年 月		国内	—	評価資料
5.3.2.3-6	9785-ME-0037	<i>In Vitro</i> Transport of MDPC0001 by Human Organic Anion Transporters, OAT1 and OAT3		年 月～ 年 月		国内	—	評価資料

5.3.2.3-7	9785-ME-0027	Inhibitory Effect of MDV3100, MDPC0001, and MDPC0002 on the Transport Activity of Human Multidrug Resistance-Associated Protein 2 (hMRP2) and Human Breast Cancer Resistance Protein (hBCRP)		年 月～ 年 月		国内	—	評価資料
5.3.2.3-8	9785-ME-0035	Inhibitory Effect of MDV3100, MDPC0001, and MDPC0002 on the Transport Activity of Human BCRP		年 月～ 年 月		国内	—	評価資料
5.3.2.3-9	9785-ME-0029	Inhibitory Effect of MDV3100, MDPC0001, and MDPC0002 on the Transport Activity of Human OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, and OAT3		年 月～ 年 月		国内	—	評価資料

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.3.1-1	9785-CL-0001	A Phase I open label study to investigate the mass balance and biotransformation of a single oral 160 mg (100 µCi) dose of ¹⁴ C-MDV3100 (ASP9785) in healthy male subjects	アステラス製薬株式会社	2011年4月 ～ 2011年7月	アステラス製薬株式会社	海外	—	評価資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.3.3-1	9785-CL-0009	A Phase I, Non-randomized, Open-label, Single-dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of MDV3100 in Male Subjects with Mild or Moderate Hepatic Impairment and Normal Hepatic Function	アステラス製薬株式会社	2011年10月 ～ 2012年1月	アステラス製薬株式会社	海外	—	評価資料

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.3.4-1	9785-CL-0006	A Phase I Randomized, Open-label, 3-arm Parallel-design Study to Determine the Effect of Multiple-dose Gemfibrozil or Itraconazole on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Single-dose MDV3100 (ASP9785) in Healthy Male Subjects	アステラス製薬株式会社	2011年8月 ～ 2011年12月	アステラス製薬株式会社	海外	—	評価資料
5.3.3.4-2	9785-CL-0007	A Phase I Open-label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of MDV3100 (ASP9785) on the Pharmacokinetics of Substrates for CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4 in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer	アステラス製薬株式会社	2011年7月 ～ 2012年2月	アステラス製薬株式会社	海外	—	評価資料

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.3.5-1	ICON-2147014	Population Pharmacokinetic Analysis of MDV3100 in Healthy Adults and Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer	Medivation, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
5.3.3.5-2	ICON-2147016	MDV3100 EXPOSURE RESPONSE STATISTICAL REPORT	Medivation, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
5.3.3.5-3	ICON-2147020	STATISTICAL ANALYSIS OF TIME-DEPENDENT INCREASES IN M1 PLASMA CONCENTRATIONS IN CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER PATIENTS IN STUDY CRPC2 (AFFIRM)	Medivation, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
5.3.3.5-4	9785-PK-0001	Development of a population PK-PD model for MDV3100 and comparison of exposure-response relationships in chemo-naïve or postchemotherapy patients	アステラス製薬株式会社	—	—	海外	—	評価資料

5.3.3.5-5	9785-PK-0002	Population PK Modeling and Simulation in Support of Clinical Study 9785-CL-0006	アステラス製薬株式会社	—	—	海外	—	評価資料
5.3.3.5-6	9785-PK-0101	Comparison of Pharmacokinetic Profiles between CL-0111 and S-3100-1-01	アステラス製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
5.3.3.5-7	9785-PK-0102	Comparison of PK profiles and PK/QTcF relationship in prostate cancer patients between CL-0111 and CRPC2 (AFFIRM)	アステラス製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.5.1-1	CRPC2	AFFIRM: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Patients with Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel-Based Chemotherapy	Medivation, Inc.	2009年9月 ～継続中 (データ カットオフ 日: 2011年9 月)	Medivation, Inc.	海外	The New England Journal of Medicine 2012;367 (13):187- 97	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.5.2-1	S-3100-1-01	A Phase 1, Open-Label, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of MDV3100 in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer	Medivation, Inc.	2007年7月 ～継続中 (データ カットオフ 日: 年 月)	Medivation, Inc.	海外	Lancet 2010;375 (9724):14 37-1446	評価資料
5.3.5.2-2	CRPC-MDA-1	A Study of Continuous Oral Dosing of a Novel Antiandrogen MDV3100, in Castration-Resistant Bone Metastatic Prostate Cancer Patients Evaluating the Tumor Micro-Environment	Medivation, Inc.	2010年2月 ～継続中 (データ カットオフ 日: 2011年8 月)	Medivation, Inc.	海外	—	評価資料

5.3.5.2-3	9785-CL-0111	A Phase 1-2, Open-Label, Uncontrolled, Dose-Escalation Study of MDV3100 in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer	アステラス製薬株式会社	2010年11月 ～継続中 (データ カットオフ 日：2012年7 月)	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
-----------	--------------	---	-------------	---	-------------	----	---	------

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.5.3-1	—	CTD用 併合解析報告書	アステラス製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
5.3.5.3-2	—	SUMMARY OF CLINICAL SAFETY - TABLES, LISTINGS, FIGURES	Medivation, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
5.3.5.3-3	—	CTD用追加解析報告書	アステラス製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.6-1	—	Periodic Adverse Drug Experience Report (Report interval: 1st Quarterly)	アステラス製薬株式会社	—	—	海外	—	評価資料
5.3.6-2	—	Periodic Adverse Drug Experience Report (Report interval: 2nd Quarterly)	アステラス製薬株式会社	—	—	海外	—	評価資料
5.3.6-3	—	EU Risk Management Plan	アステラス製薬株式会社	—	—	海外	—	評価資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.7	—	患者データ一覧表及び症例記録	アステラス製薬株式会社	—	—	国内・海外	—	評価資料

5.4 参考文献

著者，文献名，発行年，巻（号），頁
Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, et al. Combined Androgen Clockade With Bicalutamide for Advanced Prostate Cancer. Cancer 2009;115:3437-45
Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of <i>in vitro</i> drug product dissolution and <i>in vivo</i> bioavailability. Pharm Res. 1995;12(3):413-20.
アストラゼネカ株式会社. カソデックス®錠80mg添付文書. 2010年9月；第15版
Attard G, Reid AH, A'hern R et al. Selective Inhibition of CYP17 With Abiraterone Acetate Is Highly Active in the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol 2009;27(23):3742-8.
Brahm J, Brahm M, Segovia R et al. Acute and fulminant hepatitis induced by flutamide: case series report and review of the literature. Ann Hepatol 2011;10(1):93-8.
Brooks R. EuroQol: the current state of play. Health Policy 1996; 37(1):53-72.
Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB and Mulani P. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Value Health 2009; 12(1):124-29.
Chen CD, Welsbie DS, Tran C et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. Nat. Med. 2004; 10(1):33-9.
Cockcroft DW and Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16(1):31-41
Davies B and Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm. Res. 1993;10(7):1093-5.
de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010;376(9747):1147-54.
Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45(2):228-47.
European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer 2013
Fizazi K, Scher HI, Molina A et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012;13(10):983-92.
Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, et al. Membrane transporters in drug development, Nat. Rev. Drug Discov. 2010;9(3):215-36.
Grossmann M and Zajac JD. Management of side effects of androgen deprivation therapy. Endocrinol Metab Clin North Am 2011;40(3):655-71.
Huggins C and Hodges C. Studies on prostatic cancer: I. The effects of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res. 1941a;1:293-7.

Huggins C, Stevens R, and Hodges C. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Arch Surg 1941b;43:209-23.
Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61(2):69-90.
Kelloff GJ, Choyke P, and Coffey DS. Challenges in clinical prostate cancer: role of imaging. AJR Am J Roentgenol. 2009;192(6):1455-70
Kelly WK and Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. J Urol 1993;149(3):607-9.
Keverne EB. GABA-ergic neurons and the neurobiology of schizophrenia and other psychoses. Brain Res Bull 1999;48(5):467-73.
Lassi K and Dawson NA. Update on castrate-resistant prostate cancer: 2010. Curr. Opin. Oncol. 2010;22(3):263-7.
Lin AD, Chen KK, Lin AT et al. Antiandrogen-associated hepatotoxicity in the management of advanced prostate cancer. J Chin Med Assoc 2003;66(12):735-40.
Loblaw DA, Virgo KS, Nam R et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. J Clin Oncol 2007;25(12):1596-605.
Miyamoto H, Yeh S, Wilding G et al. Promotion of agonist activity of antiandrogens by the androgen receptor coactivator, ARA70, in human prostate cancer DU145 cells. Proc. Natl. Acad Sci U. S A 1998; 95(13):7379-84.
National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®) Prostate Cancer Version. 1. 2013
Nelson CJ, Lee JS, Gamboa MC, and Roth AJ. Cognitive effects of hormone therapy in men with prostate cancer: a review. Cancer 2008;113(5):1097-106.
日本化薬株式会社. オダイン®錠125mg添付文書. 2010年9月 ; 第15版
Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004;351(15):1513-20.
Pienta KJ and Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer. Clin Cancer Res 2006;12(6):1665-71.
Sakai H, Igawa T, Tsurusaki T, Yura M, Kusaba Y, Hayashi M et al. Hot flashes during androgen deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone agonist combined with steroidal or nonsteroidal antiandrogen for prostate cancer. Urology 2009;73(3):635-40.
Schemper M and Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. Control Clin Trials 1996; 17(4):343-6.
Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. Lancet. 2010;375(9724):1437-46.
Scher HI, Halabi S, Tannock I et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol 2008;26(7):1148-59.
Scher HI, Morris MJ, Basch E et al. End points and outcomes in castration-resistant prostate cancer: from clinical trials to clinical practice. J Clin Oncol 2011;29(27):3695-704.

Scher HI, Karim Fizazi, Fred Saad, Mary-Ellen Taplin, Cora N. Sternberg et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. The New England Journal of Medicine 2012;367(13):187-97
Sharifi N, Gulley JL, and Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. JAMA 2005;294(2):238-44
Small EJ and Srinivas S. The antiandrogen withdrawal syndrome. Experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer. Cancer 1995;76(8):1428-34.
Sonpavde G, Attard G, Bellmunt J et al. The role of abiraterone acetate in the management of prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol 2011;60(2):270-8.
Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351(15):1502-12
Tolson AH and Wang H. Regulation of drug-metabolizing enzymes by xenobiotic receptors: PXR and CAR. Adv. Drug Deliv. Rev. 2010;62(13):1238-49.
Tran C, Ouk S, Clegg NJ et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. Science 2009;324(5928):787-90.
Treiman DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. Epilepsia. 2001;42:8-12.
Tuck SP and Francis RM. Testosterone, bone and osteoporosis. Front Horm Res. 2009; 37:123-32.
Vogelpoel H, Welink J, Amidon GL, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system (BCS) literature data: verapamil hydrochloride, propranolol hydrochloride, and atenolol. J Pharm Sci. 2004;93(8):1945-56.
Winter ME. Basic Clinical Pharmacokinetics. Estimating Drug Dialyzability. 2010;5:118-27.
Young CY, Andrews PE, Montgomery BT et al. Tissue-specific and hormonal regulation of human prostate-specific glandular kallikrein. Biochemistry 1992;31(3):818-24.
Zhang L, Zhang YD, Strong JM, Reynolds KS, Huang SM. A regulatory viewpoint on transporter-based drug interactions. Adv. Xenobiotica. 2008;38(7-8):709-24.

添付すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

3.2.A.1 製造施設及び設備

3.2.R 各極の要求資料

3.3 参考文献

第4部 非臨床試験報告書

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

4.2.2.5 排泄

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.5.1 受胎及び着床までの初期胚発生に関する試験

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

4.2.3.6 局所刺激性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

4.2.3.7.4 依存性試験

第5部 臨床試験報告書

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書