

審議結果報告書

平成 31 年 2 月 18 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] アーリーダ錠60mg
[一 般 名] アパルタミド
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 3 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 31 年 1 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

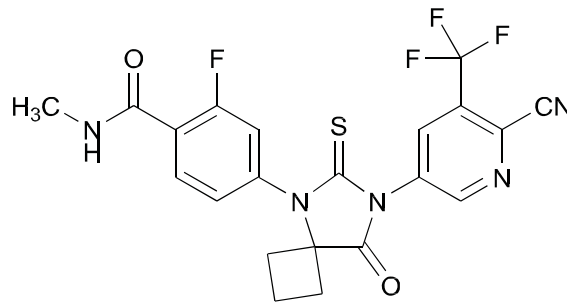
平成 31 年 1 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] アーリーダ錠 60 mg
[一 般 名] アパルタミド
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 30 年 3 月 28 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中にアパルタミド 60.0 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{21}H_{15}F_4N_5O_2S$

分子量： 477.43

化学名：

(日 本 名) 4-{7-[6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-8-オキソ-6-チオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-イル}-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド

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

- [特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、重度の皮膚障害及び痙攣発作について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

[用法及び用量]

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 30 年 12 月 3 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名]	アーリーダ錠 60 mg
[一 般 名]	アパルタミド
[申 請 者]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 30 年 3 月 28 日
[剤形・含量]	1 錠中にアパルタミド 60.0 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	去勢抵抗性前立腺癌
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはアパルタミドとして 1 日 1 回 240 mg を経口投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	20
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	25
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	36
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	63
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	63

[略語等一覧]

別記のとおり。

QbDの手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表1）。

- CQAの特定。
- 品質リスクアセスメントに基づくCPPの特定及びCPPの許容範囲の検討。

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
■	■
■	■、■
■	■
■	■、■
■	■

重要工程は、■の■反応を行う工程及び■の■工程とされ、■の■反応を行う工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として、■が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（類縁物質（LC）及び残留溶媒（GC））及び定量法（LC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表2のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール： 3ロット	25℃	60%RH	■入りの二重の低密度ポリエチレン袋＋ファイバードラム	18カ月
加速試験		40℃	75%RH		6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1Eガイドラインに基づき、■入りの二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラム、■又は同等品に入れて室温保存するとき、■カ月と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬60mgを含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ケイ酸処理結晶セルロース¹⁾、ステアリン酸マグネシウム及びOpadry■が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、■の調製、■、■、第1混合、■、第2混合、最終混合、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示からなる工程により製造される。

¹⁾ ■（■）について、ICH Q3Dガイドラインに基づくリスクアセスメントの結果、いずれの■も■を■ことから、規格及び試験方法として設定されていない。

QbDの手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表3）。

- CQAの特定。
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づくCPP及び製品のCQAに影響を及ぼし得る物質特性の特定、並びに製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
■	■、■
■	■、■
■	■、■
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
■	■、■
■	■
■	■
微生物限度	製造方法

重要工程は、■の調製、■、■、■、■、■、■及び■
 ■工程とされ、■及び■工程において工程管理項目及び工程管理値が
 設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外吸収スペクトル及びLC）、純度試験（分解生成物（LC））、製剤均一性（含量均一性試験（LC））、溶出性（LC）、■（■測定法）及び定量法（LC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表4のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール： 3ロット	25℃	60%RH	■ PTP（ポリ塩化ビニル/ポリク ロトリフルオロエチレンフィル ム及びアルミニウム箔）	24カ月
加速試験		40℃	75%RH	■ PTP（ポリ塩化ビニル/ポリク ロトリフルオロエチレンフィル ム及びアルミニウム箔）	6カ月
長期保存試験	パイロットスケール： 3ロット	25℃	60%RH	■ PTP（ポリ塩化ビニル/ポリク ロトリフルオロエチレンフィル ム及びアルミニウム箔）	12カ月
加速試験		40℃	75%RH	■ PTP（ポリ塩化ビニル/ポリク ロトリフルオロエチレンフィル ム及びアルミニウム箔）	6カ月

以上より、製剤の有効期間は、■ PTPを用いた長期保存試験の成績に基づき、■ PTP（ポリ塩化ビニル/ポリクロトリフルオロエチレンフィルム及びアルミニウム箔）に包装して室温保存するとき、24カ月と設定された。なお、■及び■ PTPを用いた長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 〇〇〇〇の規格値の設定について

製剤中の原薬の〇〇〇〇について、ロット分析及び安定性試験では〇〇%未満であったものの、PBPKモデルを用いたBEのシミュレーション結果に基づき、規格値として〇〇%未満と設定されていた。機構は、当該設定の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記①により構築されたPBPKモデルを用いて、下記②のとおり〇〇〇〇の原薬のみを含む製剤と〇〇%の〇〇〇〇が異なる原薬を含む製剤間のBEのシミュレーションを実施した。その結果、〇〇〇〇の原薬を〇〇%まで含む製剤は〇〇〇〇の原薬のみを含む製剤と生物学的に同等であることが推定された。以上の結果を踏まえ、検討された〇〇〇〇の範囲内で生物学的に同等であることが推定された〇〇〇〇として最も低い〇〇%未満を〇〇〇〇の規格値として設定することは可能と考える。

① モデルの構築・バリデーション：

- 1) 薬物の〇〇〇〇、〇〇〇〇、〇〇〇〇、〇〇〇〇、〇〇〇〇及び〇〇〇〇に係るプロセスを組み込んだ〇〇〇〇（〇〇〇〇）モデルが選択された（使用ソフトウェア：GastroPlus version 9.0〇〇〇〇）。
- 2) 以下の試験成績等を利用して、モデルが再構築された。
 - 臨床試験（07、11、15及び17試験）で使用された、〇〇〇〇の粒子径、製剤処方、剤形等が異なる製剤について、ヒトの人工胃液及び腸液を用いて実施した溶出試験の成績。
 - 〇〇〇〇及び〇〇〇〇の原薬を含む製剤を〇〇〇〇に投与した際（それぞれ〇〇〇〇及び〇〇〇〇試験）のPKデータ。
 - Two-step solubility model（〇〇〇〇及び〇〇〇〇の原薬が混在した製剤の吸収プロファイルが推定可能なモデル）。
- 3) 本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{168h} ）について、〇〇〇〇、〇〇〇〇、11及び15試験で得られた実測値と再構築されたモデル解析により得られた推定値は、以下のとおり概ね一致し、本薬の血漿中濃度推移も同様であることが確認された。
 - 〇〇〇〇試験における（i）実測値及び（ii）推定値は、それぞれ（i）〇〇〇 $\mu\text{g/mL}$ 及び〇〇〇 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 並びに（ii）〇〇〇 $\mu\text{g/mL}$ 及び〇〇〇 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。
 - 〇〇〇〇試験における（i）実測値及び（ii）推定値は、それぞれ（i）〇〇〇 $\mu\text{g/mL}$ 及び〇〇〇 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 並びに（ii）〇〇〇 $\mu\text{g/mL}$ 及び〇〇〇 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。
 - 11試験における（i）実測値及び（ii）推定値は、それぞれ（i）2.42 $\mu\text{g/mL}$ 及び120 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 並びに（ii）〇〇〇 $\mu\text{g/mL}$ 及び〇〇〇 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。
 - 15試験における（i）実測値及び（ii）推定値は、それぞれ（i）0.62 $\mu\text{g/mL}$ 及び27.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 並びに（ii）〇〇〇 $\mu\text{g/mL}$ 及び〇〇〇 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

② シミュレーション：

上記①により構築されたPBPKモデルを用いて、〇〇〇〇の原薬のみを含む製剤と（i）〇〇〇、（ii）〇〇〇、（iii）〇〇〇及び（iv）〇〇〇%の〇〇〇〇の原薬を含む製剤との間のBEのシミュレーションを実施した。その結果、〇〇〇〇の原薬のみを含む製剤に対する各製剤の本薬の C_{max} 及び AUC_{168h} の最小二乗幾何平均値の比[90%CI]は、（i）〇〇〇 [0.8974, 0.9697]及び〇〇〇 [0.9139, 0.9453]、（ii）〇〇〇 [0.8643, 0.9339]及び〇〇〇 [0.8827, 0.9130]、（iii）〇〇〇 [0.8110, 0.8763]及び〇〇〇 [0.8504, 0.8796]並びに（iv）〇〇〇 [0.7656, 0.8272]及び〇〇〇 [0.8092, 0.8370]であり、（i）～（iii）の製剤はBE

の判定基準 (0.80~1.25) の範囲内であった。以上より、 の原薬を %まで含む製剤は、 の原薬のみを含む製剤と生物学的に同等であることが推定された。

機構は、申請者の説明を了承した。

2.R.2 製剤の有効期間の設定について

製剤の有効期間について、市販用の包装は PTP であるものの、 PTP を用いた 24 カ月時点までの長期保存試験成績に基づき、24 カ月と設定されていた。ICH Q1A ガイドラインにおいて、長期保存試験及び加速試験は市販予定製剤と同一の包装形態で実施することとされていることから、機構は、包装形態 (材質等) の差異が製剤の安定性に及ぼす影響を踏まえ、製剤の有効期間の設定の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

両PTP間の差異は、 PTPの材質には の が含まれる一方、 PTPの材質には含まれない点のみであり、 の有無により に違いは生じるものの、製剤は に安定であることから製剤の安定性に影響を及ぼさないと考える。また、両PTP間で 率、 率及び 率に明確な差異はない。

以上より、 PTPを用いた長期保存試験成績に基づき、製剤の有効期間を24カ月と設定することは可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

製剤の有効期間については、原則として、市販予定製剤と同一の包装形態で実施した長期保存試験等の成績に基づき設定すべきである。しかしながら、包装形態の差異が製剤の安定性に及ぼす影響は小さいこと、 PTP を用いた長期保存試験及び加速試験において、すべての測定項目でそれぞれ 12 及び 6 カ月時点まで経時的な変化が認められていないこと等を考慮し、 PTP を用いた長期保存試験成績に基づき、製剤の有効期間を 24 カ月と設定することは可能と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、エタノール付加物としての本薬が用いられた。本薬の投与量は遊離塩基のアパルタミド量として記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 AR に対する結合性 (CTD 4.2.1.1.1)

ヒト前立腺癌由来 LNCaP/AR(cs)²⁾ 細胞株を用いて、AR に対する本薬、エンザルタミド及びビカルタミドの結合性が、¹⁸F で標識した FDHT の取込み量を指標とした競合的結合試験法により検討された。その結果、本薬、エンザルタミド及びビカルタミドの IC₅₀ 値 (平均値±標準誤差、n=5) は、それぞれ 16.0±2.1、21.4±4.4 及び 160±29 nmol/L であった。

²⁾ T877A 変異型 (877 番目のスレオニンがアラニンに置換) AR を内在性に発現するヒト前立腺癌由来 LNCaP 細胞株に野生型 AR を発現させた細胞株。

AR、PgR、ER α 及び GR に対する本薬の結合性が、蛍光偏光度を指標とした競合的結合試験法により検討された。その結果、陽性対照³⁾の結合率を 100%とした際に、AR、PgR、ER α 及び GR に対する本薬の結合率は、それぞれ 1.2%、0.0005%未満、0.0005%未満及び 0.0002%未満であった。

3.1.2 標的遺伝子への AR の結合等に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.5、4.2.1.1.6)

LNCaP/AR (cs) 細胞株を用いて、標的遺伝子 (PSA 及び *TMPRSS2* 遺伝子) のエンハンサー領域への AR の結合に対する本薬、エンザルタミド及びビカルタミドの阻害作用が、ChIP 法により検討された。その結果、合成アンドロゲンである R1881 存在下において、標的遺伝子への AR の結合に対する本薬、エンザルタミド及びビカルタミドの阻害作用が認められた。

VP16-AR 融合タンパク及び AR 応答性ルシフェラーゼを発現させたヒト肝細胞癌由来 HepG2 細胞株を用いて、標的遺伝子の転写に対する本薬、エンザルタミド及びビカルタミドの作用が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、R1881 存在下において、本薬、エンザルタミド及びビカルタミドの標的遺伝子の転写阻害作用が認められた。

AR 応答性ルシフェラーゼを発現させたヒト前立腺癌由来 LNCaP/AR-Luc⁴⁾ 細胞株を用いて、AR の活性化に対する本薬、エンザルタミド及びビカルタミドの阻害作用が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、R1881 存在下において、AR の活性化に対する本薬、エンザルタミド及びビカルタミドの阻害作用が認められた。

VP16-AR 融合タンパク及び AR 応答性ルシフェラーゼを発現させた HepG2 細胞株を用いて、標的遺伝子の転写に対する本薬並びに本薬の代謝物である M1、M2、M3 及び M4 の阻害作用が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、本薬、M1、M2、M3 及び M4 の IC₅₀ 値は、表 5 のとおりであった。

表 5 標的遺伝子に対する AR を介した本薬、M1、M2、M3 及び M4 の転写阻害作用

	n	IC ₅₀ 値
本薬	107	0.11±0.005
M1	2	3.872、2.475
M2	2	4.3264、3.7037
M3	7	0.3±0.13
M4	2	13.784、25.296

平均値±標準誤差、n=2 の場合は個別値

3.1.3 アポトーシス誘導作用 (CTD 4.2.1.1.1)

LNCaP/AR (cs) 細胞株を皮下移植した去勢 SCID マウス (9~10 例/群) を用いて、本薬 10 mg/kg が QD で 28 日間経口投与され、最終投与後の腫瘍組織における本薬のアポトーシス誘導作用が、TUNEL 染色により検討された。その結果、本薬によるアポトーシス誘導作用が認められた。

³⁾ AR、PgR、ER α 及び GR に対する陽性対照として、それぞれ RU59063、プロゲステロン、エストラジオール及びデキサメタゾンが用いられた。

⁴⁾ AR 依存性のプロバシンプロモーター制御下でルシフェラーゼ遺伝子を発現する LNCaP 細胞株に野生型 AR を発現させた細胞株。

3.1.4 ヒト前立腺癌由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.1)

ヒト前立腺癌由来 VCaP 細胞株を用いて、本薬、エンザルタミド及びビカルタミドの増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP を指標に検討された。その結果、R1881 存在下において、本薬、エンザルタミド及びビカルタミドによる増殖抑制作用が認められた。

3.1.4.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.3、4.2.1.1.4)

LNCaP/AR (cs) 細胞株を皮下移植した去勢 SCID マウス (7~8 例/群) を用いて、本薬及びエンザルタミドの腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 292.5 mm³ に達した時点から、本薬又はエンザルタミド 1 及び 10 mg/kg が QD で 28 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (溶媒⁵⁾) 群と比較して、本薬 10 mg/kg 群及びエンザルタミド 10 mg/kg 群で統計的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p<0.05、Dunnnett の多重比較検定)。

LNCaP/AR (cs) 細胞株を皮下移植した去勢 SCID マウス (10 又は 20 例/群) を用いて、本薬及びエンザルタミドの腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 150 mm³ に達した時点から、本薬又はエンザルタミド 30 及び 100 mg/kg が QD で 29 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (溶媒⁵⁾) 群と比較して、すべての本薬群及びエンザルタミド群で統計的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p<0.05、Dunnnett の多重比較検定)。

LNCaP/AR (cs) 細胞株を皮下移植した去勢 SCID マウス (8 例/群) を用いて、本薬及びエンザルタミドの腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 150 mm³ に達した時点から、本薬又はエンザルタミド 10 及び 30 mg/kg が QD で 42 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (溶媒⁵⁾) 群と比較して、すべての本薬群及びエンザルタミド群で統計的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

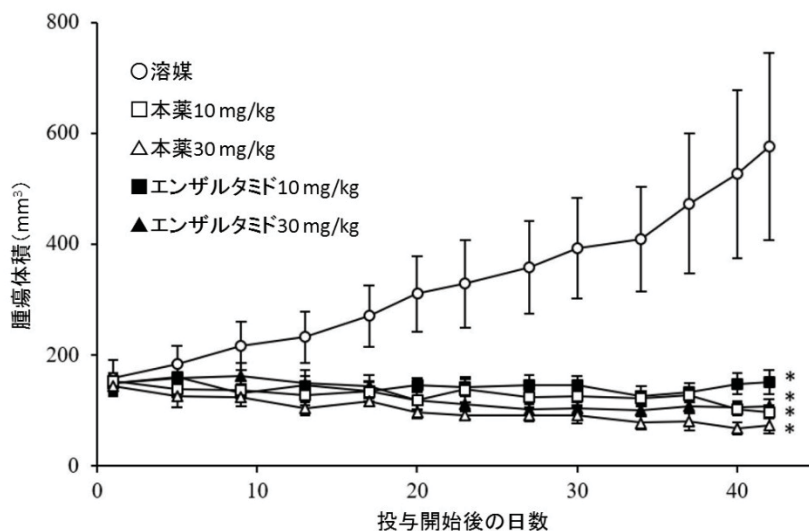


図 1 LNCaP/AR (cs) 細胞株を皮下移植した去勢 SCID マウスにおける本薬及びエンザルタミドの腫瘍増殖抑制作用
n=8、平均値±標準誤差、* : 対照 (溶媒) 群に対して p<0.05 (Dunnnett の多重比較検定)

⁵⁾ 18% PEG 400、1% Tween80、1% Povidone 及び 15% Vitamine E-TPGS を 0.5% CMC 含有 20 mmol/L クエン酸緩衝液に溶解した水溶液 (pH4.0)。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、イオンチャンネル及びトランスポーターに及ぼす影響(CTD 4.2.1.2.1、4.2.1.2.2、4.2.1.2.3、4.2.1.2.4、4.2.1.2.5)

55種類の受容体、イオンチャンネル及びトランスポーターに対する本薬 10 µmol/L の阻害作用が検討された。その結果、GABA_A受容体のみに対して本薬による50%以上の阻害作用が認められた。

GABA 開口性クロライドチャンネルに対する本薬、M1、M2、M3 及び M4 の阻害作用が検討された。その結果、本薬、M2、M3 及び M4 の IC₅₀ 値 (n=1) は、それぞれ 3.0、19、3.2 及び 25 µmol/L であった。なお、M1 については、対照 (20 µmol/L ピクロトキシン) と比較して、10%の阻害作用が認められた。

申請者は、上記の GABA 開口性クロライドチャンネルに対する本薬の阻害作用に関連して、下記の点も考慮し、添付文書を用いて痙攣について医療現場に適切に注意喚起する予定である旨を説明している。

- GABA 開口性クロライドチャンネルに対する阻害作用と痙攣との関連が報告されていること (Neurobehav Toxicol 1980; 2: 117-24、J Toxicol Clin Toxicol 2004; 42: 955-63、Toxicol Appl Pharmacol 1989; 100: 1-8)。
- イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験において、本薬 25 mg/kg/日投与により振戦及び痙攣が認められたこと (5.2 参照)。
- 本薬の臨床試験においても痙攣が認められたこと (7.R.3.5 参照)。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.1)

ラット (10~15 例/群) に本薬 50、150 及び 250 mg/kg が QD で 28 日間反復経口投与され、一般状態及び行動に対する影響が、機能観察総合評価法により検討された。その結果、本薬 150 及び 250 mg/kg 群で死亡が認められた。また、本薬 250 mg/kg 群で立毛、呼吸異常、体温下降、脱水及び活動性低下が認められた。

申請者は、上記の所見について、以下の理由等から、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験において、本薬に関連した死亡は認められなかったこと (5.2 参照)。
- ラットに本薬 150 mg/kg を QD で反復経口投与した際の血漿中非結合形本薬の C_{max} (2.27 µg/mL) は、臨床での推奨用量 (240 mg/日) における血漿中非結合形本薬の C_{max} (0.318 µg/mL)⁶⁾ の 7.1 倍であったこと。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.2)

hERG を導入した CHO-K1 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬⁷⁾ 0.407、1.33、4.52 及び 14.4 µmol/L の影響が検討された。その結果、対照 (0.3% (v/v) DMSO 含有タイロイド液⁸⁾) 群と比

⁶⁾ 08 試験において、遠隔転移を有する日本人の CRPC 患者に本薬 240 mg を QD で反復経口投与した際の第 1 サイクル第 22 日目における C_{max} (7.57 µg/mL) (6.2.1.2 参照) 及びヒトにおける非結合形分率 (0.042) (4.2.2 参照) に基づき算出された。

⁷⁾ エタノール付加物ではない本薬が用いられた。

⁸⁾ 140 mmol/L 塩化ナトリウム、4.0 mmol/L 塩化カリウム、2.5 mmol/L 塩化カルシウム、1.0 mmol/L 塩化マグネシウム、10 mmol/L D-(+)-グルコース及び 5.0 mmol/L HEPES (pH7.4) を含む溶液。

較して、本薬 1.33、4.52 及び 14.4 $\mu\text{mol/L}$ 群において、統計学的に有意な hERG カリウム電流の阻害が認められ ($p < 0.05$ 、unpaired t 検定)、 IC_{50} 値は 6.17 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.3.2.2 活動電位に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.3)

イヌから単離した心室のプルキンエ線維を用いて、心筋の活動電位 (APD_{60} 、 APD_{90} 、活動電位振幅、静止膜電位及び V_{max}) に対する本薬⁷⁾ 及び M3 3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、対照 (0.3% (v/v) DMSO 含有タイロード液⁹⁾) と比較して、本薬 3 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ 群において、統計学的に有意な活動電位振幅の短縮が認められた ($p < 0.05$ 、Dunnett の多重比較検定)。

3.3.2.3 心拍数、血圧及び心電図に対する影響 (CTD 4.2.1.3.4)

イヌ (6 例) に本薬 10、20 及び 40 mg/kg が 13 日間以上の間隔で順次単回経口投与され、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心拍数、体温及び心電図 (PR、QRS、QT、QTcR、QTcB、QTcF 及び QTcV) に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.5)

ラット (6 例/群) に本薬 25、50 及び 100 mg/kg が単回経口投与され、呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対する影響が検討された。その結果、すべての本薬群で投与前と比較して、投与 8 及び 12 時間後に軽度の呼吸数の低下が認められた。また、本薬 50 及び 100 mg/kg 群で投与前と比較して、9~14% の分時換気量の低下が認められた。

申請者は、上記の所見について、すべての本薬群で投与 72 時間後に正常レベルに回復したこと、分時換気量の変化は小さかったこと等から、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び有効性について、以下のように説明している。

前立腺癌は、アンドロゲン依存性腫瘍であり、生体内に複数あるテストステロン産生系によって産生されるテストステロンにより腫瘍細胞の増殖が促進されると考えられている。

AR は、リガンド結合部位にジヒドロテストステロンが結合することにより、ホモ二量体化を経て核内へ移行し、標的遺伝子の ARE に結合して細胞の生存及び増殖に関連する遺伝子の発現を亢進する (Cancers 2017; 9: 67-86)。

本薬は、アンドロゲンの AR のリガンド結合部位への結合を競合的に阻害するとともに (3.1.1 参照)、転写因子である AR の核内移行を阻害し (Sci Rep 2015; 5: 12007-18)、AR の DNA 上の転写因子結合領域への結合及び標的遺伝子の転写を阻害すること (3.1.2 参照) により、AR を介したシグナル伝達を阻害し、アンドロゲン依存性腫瘍増殖を抑制すると考えられる。

⁹⁾ 131 mmol/L 塩化ナトリウム、4.0 mmol/L 塩化カリウム、2.0 mmol/L 塩化カルシウム、0.5 mmol/L 塩化マグネシウム、18.0 mmol/L 炭酸水素ナトリウム、1.8 mmol/L リン酸二水素ナトリウム及び 5.5 mmol/L グルコースを含む溶液。

上記の作用機序に加えて、本薬がヒト前立腺癌由来細胞株に対して腫瘍増殖抑制作用を示したこと(3.1.4 項)を考慮すると、前立腺癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。

また、申請者は、本薬と前立腺癌に係る効能・効果で既に本邦で承認されている、AR に対する阻害作用を有するエンザルタミド、ビカルタミド及びフルタミドとの薬理学的特性の異同について、以下のよう

に説明している。いずれも AR を標的とする点では同一であるが、本薬は AR 以外の HR に対して結合しない(3.1.1 参照)一方、エンザルタミド及びビカルタミドは PgR に対しても結合する(「平成 26 年 1 月 15 日付け審査報告書 イクスタンジカプセル 40 mg」、Mol Cancer Ther 2013; 12: 621-31)点で異なる。また、本薬は、AR の核内移行を阻害する一方、ビカルタミド及びフルタミドは、AR の核内移行を阻害しない(Sci Rep 2015; 5: 12007-18、J Steroid Biochem Mol Biol 2007; 107: 1-14)点でも異なる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、本薬とエンザルタミドとの間での薬理学的特性の異同を含め、本薬の薬理学的特性に関する知見については、本薬の臨床使用時において、適切な患者選択の観点から有益な情報となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、マウス、ラット及びイヌにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性マウスに本薬 3 mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 10 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された(表 6)。本薬 10 mg/kg を経口投与した際の BA は 93.3%であった。

表 6 本薬の PK パラメータ(雄性マウス、単回静脈内又は経口投与)

投与量 (投与経路)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
3 mg/kg (静脈内)	—	—	37.7	19.5	1.33	2.10
10 mg/kg (経口)	3.51	1.0	118	17.8	—	—

PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値 (n=3) に基づき算出、—: 算出せず

4.1.2 反復投与

雌雄マウスに、本薬 20、50 及び 100 mg/kg を QD で 10 日間反復経口投与し、本薬及び M3 (N-脱メチル化体) の血漿中濃度が検討された(表 7)。本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。検討された用量範囲において、投与 1 日目の本薬並びに投与 1 及び 10 日目の M3 の C_{max} 及び AUC_{24h} は概ね用量に比例して増加した一方、投与 10 日目の本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は用量比を下回って増加した。当該理由について、代謝酵素の自己誘導に起因すると考える、と申請者は説明している。

表7 本薬及びM3のPKパラメータ（雌雄マウス、10日間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	測定対象	C _{max} (µg/mL)		t _{max} (h)		AUC _{24h} (µg·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	20	本薬	5.04	5.85	7	7	102	109
		M3	0.674	0.658	24	24	7.97	7.74
	50	本薬	13.5	11.8	7	7	256	244
		M3	2.09	1.56	24	24	23.6	19.6
	100	本薬	23.1	27.5	7	3	491	503
		M3	7.39	3.91	24	24	72.6	42.9
10	20	本薬	6.75	11.1	7	7	113	170
		M3	1.62	1.24	7	7	35.7	28.8
	50	本薬	11.6	15.1	3	7	136	228
		M3	4.06	3.78	3	7	84.9	71.6
	100	本薬	13.9	—	3	—	140	—
		M3	7.58	—	7	—	127	—

PKパラメータは各測定時点の血漿中本薬及びM3濃度の平均値（n=2又は3）に基づき算出、—：算出せず

雄性ラットに、本薬25、50及び100 mg/kgをQDで13週間反復経口投与し、本薬、M3及びM4（アミド加水分解体）の血漿中濃度が検討された（表8）。検討された用量範囲において、投与1及び91日目の本薬、投与1日目のM3、並びに投与1及び91日目のM4のC_{max}及びAUC_{24h}は概ね用量に比例して増加した一方、投与91日目のM3のC_{max}及びAUC_{24h}は用量比を上回って増加した。当該理由について、血漿中M3濃度の個体間のばらつき等が影響を及ぼした可能性がある、と申請者は説明している。また、投与1日目と比較して、投与91日目における本薬、M3及びM4のC_{max}及びAUC_{24h}は高値を示した。

表8 本薬、M3及びM4のPKパラメータ（雄性ラット、13週間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	測定対象	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{24h} (µg·h/mL)
1	25	本薬	4.12	8.00	67.9
		M3	0.152	12.0	2.37
		M4	0.315	8.00	6.37
	50	本薬	7.49	12.0	128
		M3	0.252	12.0	4.07
		M4	0.629	6.00	11.7
	100	本薬	15.5	12.0	272
		M3	0.554	12.0	9.68
		M4	1.79	24.0	28.4
91	25	本薬	7.48	12.0	136
		M3	0.200	12.0	3.86
		M4	0.482	24.0	10.5
	50	本薬	11.9	8.00	240
		M3	0.413	12.0	8.57
		M4	0.962	12.0	21.6
	100	本薬	30.1	8.00	521
		M3	1.49	8.00	28.5
		M4	2.48	8.00	52.4

PKパラメータは各測定時点の血漿中本薬、M3及びM4濃度の平均値（n=2又は3）に基づき算出

雄性イヌに、本薬2.5、5及び10 mg/kgをQDで13週間反復経口投与し、本薬、M3及びM4の血漿中濃度が検討された（表9）。検討された用量範囲において、本薬、M3及びM4のC_{max}及びAUC_{24h}は概

ね用量に比例して増加した。また、投与 1 日目と比較して、投与 91 日目における本薬、M3 及び M4 の C_{max} 及び AUC_{24h} は高値を示した。

表 9 本薬、M3 及び M4 の PK パラメータ (雄性イヌ、13 週間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	測定対象	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
1	2.5	5	本薬	0.558 ± 0.294	5 ± 4	10.6 ± 5.84
			M3	0.127 ± 0.0787	24 ± 0	1.51 ± 0.956
			M4	0.0223 ± 0.0135	$21 \pm 6^*$	0.310 ± 0.192
	5	7	本薬	1.56 ± 0.274	7 ± 4	31.9 ± 7.27
			M3	0.459 ± 0.212	24 ± 0	5.77 ± 2.56
			M4	0.0818 ± 0.0289	22 ± 6	1.18 ± 0.375
	10	8	本薬	2.85 ± 0.469	7 ± 8	56.2 ± 10.1
			M3	0.588 ± 0.251	21 ± 6	8.01 ± 3.81
			M4	0.134 ± 0.0354	18 ± 6	2.32 ± 0.732
91	2.5	5	本薬	3.78 ± 0.907	4 ± 3	84.2 ± 21.9
			M3	2.55 ± 0.270	1 ± 1	57.4 ± 6.23
			M4	0.469 ± 0.103	3 ± 5	7.44 ± 0.906
	5	8	本薬	10.3 ± 4.92	5 ± 8	202 ± 57.4
			M3	4.63 ± 0.881	3 ± 4	100 ± 18.3
			M4	1.22 ± 0.349	1 ± 1	17.9 ± 5.63
	10	8	本薬	19.6 ± 3.14	5 ± 8	419 ± 58.8
			M3	8.93 ± 1.64	9 ± 10	196 ± 32.0
			M4	2.85 ± 0.812	2 ± 2	45.6 ± 12.6

算術平均値 \pm 標準偏差、* : n=4

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 $5 \mu\text{mol/L}$ の $P_{app A \rightarrow B}$ は、 $42.3 \times 10^{-6} \text{ cm/秒}$ であった。膜透過性の高いプロプラノロール $10 \mu\text{mol/L}$ の $P_{app A \rightarrow B}$ は $17.3 \times 10^{-6} \text{ cm/秒}$ であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える、と申請者は説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性アルビノラット及び有色ラットに ^{14}C 標識体 50 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法により、放射能の組織分布が検討された。

アルビノラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織において組織中放射能濃度は投与 12 時間後までに最高値を示した。消化管組織を除き、腹部脂肪、肝臓、褐色脂肪、腎皮質、ハーダー腺、副腎皮質、膵臓及び腎髄質における組織内放射能濃度の最大値 (それぞれ 190、107、88.2、66.4、61.0、54.2、45.6 及び $45.2 \mu\text{g Eq./g}$) は、血漿中放射能濃度の最大値 ($11.8 \mu\text{g Eq./g}$) と比較して特に高値を示した。投与 168 時間後における組織中放射能濃度は、大部分の組織において定量下限値 ($0.209 \mu\text{g Eq./g}$) 未満であった。

有色ラットにおいて、放射能の組織分布はアルビノラットと同様であった。投与 504 時間後における組織中放射能濃度は、白色皮膚及び有色皮膚を除き、定量下限値 ($0.209 \mu\text{g Eq./g}$) 未満であった。また、白色皮膚及び有色皮膚の組織中放射能濃度は同程度であった。以上より、本薬及び本薬の代謝物のメラニン親和性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿と本薬（10 µg/mL）及び M3（10 µg/mL）を 37°C で 15 分間インキュベートし、超遠心法を用いて本薬及び M3 の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトにおける①本薬及び②M3 の血漿タンパク非結合形分率は、それぞれ①8.21、7.16、11.4、6.30 及び 4.18%並びに②9.44、8.55、13.2、8.24 及び 5.11%であった。

ヒト血清アルブミン（43 mg/mL）及びヒト α1-酸性糖タンパク（0.7 mg/mL）と本薬（10 µg/mL）及び M3（10 µg/mL）を 37°C で 15 分間インキュベートし、超遠心法を用いて本薬及び M3 のヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、①本薬及び②M3 のヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクに対する非結合形分率は、それぞれ①6.42 及び 77.8%並びに②6.76 及び 82.0%であった。以上より、ヒト血漿中において、本薬及び M3 は主に血清アルブミンに結合すると考える、と申請者は説明している。

4.2.3 血球移行性

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血液と ¹⁴C 標識体（10 µg/mL）及び ¹⁴C 標識 M3（10 µg/mL）を 37°C で 15 分間インキュベートし、本薬及び M3 の血球移行性が検討された。その結果、①本薬及び②M3 のマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトにおける血液/血漿中放射能濃度比は、それぞれ①0.83、0.86、0.96、0.85 及び 0.79 並びに②0.89、0.92、0.97、0.86 及び 0.78 であった。以上より、いずれの動物種においても、本薬は主に血漿に分布すると考える、と申請者は説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬は前立腺癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、胎盤通過性及び胎児移行性に関する検討は実施されていない。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソームと本薬 30 µmol/L を 37°C で 6 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種及びヒトの肝ミクロソームにおいても、M1（アミド体）、M2（酸化的脱硫化体）、M3 及び M4 が検出された。

申請者は、ヒトにおける本薬及び M3 の代謝に関与する酵素について、以下のように説明している。

下記の結果から、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP2C8 及びカルボキシエステラーゼが関与し、一部 CYP3A が関与すると考える。なお、本薬と CYP2C8 阻害剤及び誘導剤並びに CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.1 イトラコナゾール又はゲムフィブロジルとの薬物相互作用試験」及び「6.R.2 CYP3A 及び 2C8 を介した薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- ヒト肝細胞と本薬（1 及び 5 µmol/L）を CYP 分子種非選択的阻害剤（1-アミノベンゾトリアゾール）、CYP2C8 阻害剤（ゲムフィブロジルとゲムフィブロジルグルクロニドとの併用）¹⁰⁾ 及び CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール及びトロレアンドマイシン）の存在下又は非存在下において、37°C で 16 時間インキュベートした。その結果、①M3 及び②M4 の生成は、CYP 分子種非選択的阻害剤、CYP2C8

¹⁰⁾ 阻害剤として、最初の 4 時間のインキュベートにおいては、ゲムフィブロジル及びゲムフィブロジルグルクロニドが用いられ、4 時間以降はゲムフィブロジルが用いられた。

阻害剤及びCYP3A阻害剤の存在下で、それぞれ①98、55、17及び23%並びに②18、4.8、11及び0%阻害¹¹⁾された。

- ヒト肝細胞と本薬（1及び5 µmol/L）をカルボキシエステラーゼに対する阻害剤（ビスニトロフェニルリン酸）の存在下又は非存在下において、37°Cで16時間インキュベートした。その結果、M3及びM4の生成は、カルボキシエステラーゼ阻害剤存在下で、それぞれ42及び98%阻害¹¹⁾された。

また、下記の結果から、M3からM4への代謝にはカルボキシエステラーゼが関与すると考える。

- ヒト肝細胞とM3（1 µmol/L）を①CYP分子種非選択的阻害剤（1-アミノベンゾトリアゾール）、②カルボキシエステラーゼに対する阻害剤（ビスニトロフェニルリン酸）並びに③CYP分子種非選択的阻害剤及びカルボキシエステラーゼに対する阻害剤の存在下において、37°Cで16時間インキュベートした。その結果、M4の生成は、①CYP分子種非選択的阻害剤、②カルボキシエステラーゼ並びに③CYP分子種非選択的阻害剤及びカルボキシエステラーゼに対する阻害剤存在下で、それぞれ①22、②100及び③100%阻害された。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入及び挿入施術後の雄性ラットに¹⁴C標識体50 mg/kgを単回経口投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取した投与24時間後の血漿中には主に未変化体及びM4が検出され、血漿中放射能に対する割合は、それぞれ53及び15%であった。
- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与48時間後までの尿中には主にM4が検出され、投与放射能に対する割合は26%であった。
- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与48時間後までの糞中には主にM4が検出され、投与放射能に対する割合は26%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された投与48時間後までの胆汁中には主に未変化体、M4及びM9（システイン縮合体）が検出され、投与放射能に対する割合は、それぞれ10、22及び4%であった。

雄性イヌに¹⁴C標識体10 mg/kgを単回経口投与し、血漿、尿及び糞中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 雄性イヌから採取された投与528時間後までの血漿中には主に未変化体、M3及びM4が検出され、血漿中放射能に対する割合は、それぞれ41、51及び4%であった。
- 雄性イヌから採取された投与360時間後までの尿中には主にM4が検出され、投与放射能に対する割合は16%であった。
- 雄性イヌから採取された投与360時間後までの糞中には主にM4が検出され、投与放射能に対する割合は19%であった。

¹¹⁾ 本薬1及び5 µmol/Lを処置した際の平均値。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の結果から、本薬は、ラットでは主に胆汁を介して糞中に排泄され、イヌでは尿及び糞中に同程度排泄されると考える旨を説明している。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットに ^{14}C 標識体 50 mg/kg を単回経口投与した際の投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 34.2 及び 58.2%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 50 mg/kg を単回経口投与した際の投与 72 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 29.7、11.2 及び 50.0%であった。
- 雄性イヌに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与した際の投与 360 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 41.8 及び 40.2%であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬は前立腺癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、乳汁中排泄に関する検討は実施されていない。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、本薬及び M3 による代謝酵素の阻害を介した薬物動態学的相互作用について、以下のよう

に説明している。
下記の結果並びに本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬及び M3 の C_{\max} （それぞれ 15.9 及び 15.3 $\mu\text{mol/L}$ ）¹²⁾ を考慮すると、臨床使用時において、本薬及び M3 による CYP1A2、2A6、2D6 及び 2E1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬及び M3 による CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A）の基質¹³⁾ を本薬（0.075～75 $\mu\text{mol/L}$ ）及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2B6、2C8、2C9¹⁴⁾、2C19 及び 3A¹⁵⁾ の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 36、18、56、67 及び 54 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A）の基質¹³⁾ を M3（0.075～75 $\mu\text{mol/L}$ ）及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の

¹²⁾ 08 試験において、遠隔転移を有する日本人の CRPC 患者に本薬 240 mg を QD で反復経口投与した際の第 1 サイクル第 22 日目における C_{\max} 。

¹³⁾ CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C19、2D6 及び 2E1 の基質として、それぞれフェナセチン、クマリン、プロピオン、アモジアキン、S-メフェニトイン、デキストロメトルフエン及びクロルゾキサゾン、CYP2C9 の基質として、トルブタミド及びジクロフェナク、CYP3A の基質として、テストステロン、ミダゾラム及びニフェジピンが用いられた。

¹⁴⁾ 基質として、ジクロフェナクが用いられた。

¹⁵⁾ 基質として、テストステロンが用いられた。

代謝に対する M3 の阻害作用が検討された。その結果、M3 は①CYP2B6、②2C8、③2C9、④2C19 及び⑤3A¹⁵⁾ の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ①49、②47、③49 及び 38、④75 並びに⑤69 µmol/L であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、M3 は明確な阻害作用を示さなかった。

- ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種 (1A、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質¹⁶⁾ を本薬 (0.1～25 µmol/L) 又は M3 (0.1～25 µmol/L) と NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬又は M3 の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C8 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 13.9 µmol/L であった。一方、CYP2C8 の基質の代謝に対して、M3 は明確な阻害作用を示さなかった。また、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬及び M3 は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種 (1A、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質¹⁷⁾ を本薬 (25 µmol/L) 又は M3 (25 µmol/L) と NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬又は M3 の時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、いずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬及び M3 は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

申請者は、本薬及び M3 による代謝酵素の誘導を介した薬物動態学的相互作用について、以下のよう

に説明している。
下記の結果並びに本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬及び M3 の C_{max} (それぞれ 15.9 及び 15.3 µmol/L)¹²⁾ を考慮すると、臨床使用時において、本薬及び M3 による CYP1A2 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬及び M3 による CYP2B6 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト肝細胞を本薬 (3～30 µmol/L) 存在下で 2 日間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A) の酵素活性が検討された。その結果、本薬は CYP2B6 及び 3A の酵素活性に対して誘導作用を示し、本薬 (①10 及び②30 µmol/L) における酵素活性は、それぞれの陽性対照¹⁸⁾ における誘導作用の①61～76%及び②82～117%並びに①85～123%及び②91～137%であった。一方、CYP1A2 に対して、本薬による酵素活性の明確な増加は認められなかった。
- ヒト肝細胞を M3 (3～30 µmol/L) 存在下で 2 日間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A) の酵素活性が検討された。その結果、M3 は CYP2B6 及び 3A の酵素活性に対して誘導作用を示し、M3 (①10 及び②30 µmol/L) における酵素活性は、それぞれの陽性対照¹⁸⁾ における誘導作用の①17～66%及び②30～88%並びに①57～65%及び②65～72%であった。一方、CYP1A2 に対して、M3 による酵素活性の明確な増加は認められなかった。
- ヒト肝細胞を本薬 (3～50 µmol/L) 又は M3 (3～50 µmol/L¹⁹⁾) 存在下で 2 日間インキュベートし、CYP1A2 の mRNA の発現量が検討された。その結果、CYP1A2 に対して、本薬及び M3 による mRNA

¹⁶⁾ CYP1A、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれエトキシレゾルフィン、パクリタキセル、トルブタミド、S-メフェニトイン及びデキストロメトルファン、CYP3A の基質として、テストステロン及びミダゾラムが用いられた。

¹⁷⁾ CYP1A、2C9、2C19、2D6 及び 3A の基質として、それぞれエトキシレゾルフィン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、デキストロメトルファン及びミダゾラムが用いられた。

¹⁸⁾ CYP2B6 及び 3A の陽性対照として、それぞれフェノバルビタール (1 mmol/L) 及びリファンピシン (10 µmol/L) が用いられた。

¹⁹⁾ 細胞毒性を示さない濃度範囲 (2 例のドナー由来の肝細胞では 3～30 µmol/L、1 例のドナー由来の肝細胞では 3～50 µmol/L) で評価された。

の発現量の明確な増加は認められなかった。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の結果から、本薬及び M3 は BCRP 並びに OATP1B1 及び 1B3 の基質ではなく、P-gp の基質であることが示唆された。しかしながら、ヒトにおける本薬の絶対的 BA (約 100%、6.1.2.1 参照) を考慮すると、臨床使用時において本薬と P-gp 阻害剤を併用投与した際に、薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株を用いて、 ^{14}C 標識体 (①1 及び②5 $\mu\text{mol/L}$) 及び ^{14}C 標識 M3 (③1 及び④5 $\mu\text{mol/L}$) の P-gp を介した輸送が検討された。その結果、 $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ に対する $P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}$ の比は、P-gp 阻害剤 (GF120918 1 $\mu\text{mol/L}$) 非存在下及び存在下において、それぞれ ①1.58 及び 0.59、②1.32 及び 0.56、③1.97 及び 0.57 並びに④1.56 及び 0.56 であった。
- ヒト BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、 ^{14}C 標識体 (1 及び 5 $\mu\text{mol/L}$) 及び ^{14}C 標識 M3 (1 及び 5 $\mu\text{mol/L}$) の BCRP を介した輸送が検討された。その結果、 ^{14}C 標識体及び ^{14}C 標識 M3 の輸送に対して、BCRP 阻害剤 (KO143 1 $\mu\text{mol/L}$) は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、 ^{14}C 標識体 (1 及び 5 $\mu\text{mol/L}$) 及び ^{14}C 標識 M3 (1 及び 5 $\mu\text{mol/L}$) の細胞内への取込みが検討された。その結果、 ^{14}C 標識体及び ^{14}C 標識 M3 の細胞内への取込みに対して、OATP1B1 及び 1B3 阻害剤 (リファンピシン 25 $\mu\text{mol/L}$) は明確な阻害作用を示さなかった。

また、下記の結果並びに本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬及び M3 の C_{max} (それぞれ 15.9 及び 15.3 $\mu\text{mol/L}$)¹²⁾ を考慮すると、臨床使用時において、本薬及び M3 による OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び MATE2-K の阻害、並びに本薬による OAT3 及び OCT2 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬及び M3 による MATE1 の阻害、並びに M3 による OAT3 及び OCT2 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

さらに、本薬を申請用法・用量で投与した際の消化管における本薬濃度の推定値 (2,011 $\mu\text{mol/L}$) を考慮すると、臨床使用時に消化管において、本薬と P-gp 及び BCRP の基質との間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。一方、本薬の絶対的 BA (約 100%、6.1.2.1 参照) を考慮すると、M3 は消化管吸収の過程ではほとんど生成されず、臨床使用時に消化管において、M3 と P-gp 及び BCRP の基質との間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞株を用いて、P-gp を介した ^3H 標識したジゴキシン (0.03 $\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 (0.3~30 $\mu\text{mol/L}$) 及び M3 (0.3~30 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬 (30 $\mu\text{mol/L}$) 及び M3 (30 $\mu\text{mol/L}$) は P-gp を介した ^3H 標識したジゴキシンの輸送をそれぞれ 56 及び 42%阻害した。
- ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、BCRP を介した ^3H 標識したトポテカン (1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 (0.3~30 $\mu\text{mol/L}$) 及び M3 (0.3~30 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬 (30 $\mu\text{mol/L}$) 及び M3 (30 $\mu\text{mol/L}$) は BCRP を介した ^3H 標識したトポテカンの輸送をそれぞれ 45 及び 33%阻害した。

- ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、³H 標識したエストラジオール-17β-グルクロニド (1 μmol/L) の OATP1B1 又は 1B3 を介した輸送に対する①本薬 (0.3~30 μmol/L) 及び②M3 (0.3~30 μmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、①本薬 (30 μmol/L) 及び②M3 (30 μmol/L) は OATP1B1 及び 1B3 を介した ³H 標識したエストラジオール-17β-グルクロニドの輸送をそれぞれ①33 及び 52%並びに②42 及び 38%阻害した。
- ヒト OAT1 又は OCT2 を発現させた CHO 細胞株を用いて、OAT1 又は OCT2 を介した各トランスポーターの基質²⁰⁾ の輸送に対する本薬 (0.5~50 μmol/L) 及び M3 (0.5~50 μmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬及び M3 は OCT2 を介した輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 27.2 及び 4.8 μmol/L であった。一方、本薬及び M3 は OAT1 を介した輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OAT3 又は MATE1 若しくは 2-K を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、OAT3 又は MATE1 若しくは 2-K を介した各トランスポーターの基質²¹⁾ の輸送に対する本薬 (0.5~50 μmol/L) 及び M3 (0.5~50 μmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OAT3 並びに MATE1 及び 2-K を介した輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 12.0、13.8 及び 37.9 μmol/L であった。M3 は OAT3 及び MATE1 を介した輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 7.6 及び 17.6 μmol/L であった。一方、M3 は MATE2-K を介した輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

in vitro 試験の結果、本薬の臨床使用時に、以下の代謝酵素及びトランスポーターの阻害又は誘導を介した薬物動態学的相互作用が認められることが示唆された。

- 本薬及び M3 による CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A 及び MATE1 の阻害、本薬による P-gp 及び BCRP の阻害、並びに M3 による OAT3 及び OCT2 の阻害 (4.5.1 及び 4.5.3 参照)。
- 本薬及び M3 による CYP2B6 及び 3A の誘導 (4.5.2 参照)。

申請者は、以下のように説明している。

本薬及び M3 と上記の代謝酵素及びトランスポーターの基質との薬物動態学的相互作用について、国内第 I 相試験 (08 試験)、国際共同第 III 相試験 (003 試験)、海外第 I b 相試験 (19 試験) 及び海外第 I / II 相試験 (001 試験) において、本薬が CYP2B6 及び 2C8、OAT3、OCT2 並びに MATE1 の基質と併用投与された患者が認められた。しかしながら、当該患者において安全性上の特段の懸念は認められなかったこと等から、本薬の臨床使用時において、当該基質との併用投与が安全性上問題となる可能性は低いと考える。

²⁰⁾ OAT1 及び OCT2 の基質として、それぞれ ¹⁴C 標識したパラアミノ馬尿酸 (5 μmol/L) 及び ¹⁴C 標識したメトホルミン (10 μmol/L) が用いられた。

²¹⁾ OAT3 の基質として、³H 標識したエストロン-3-硫酸 (1 μmol/L) が用いられた。また、MATE1 及び 2K の基質として、¹⁴C 標識した臭化テトラエチルアンモニウム (40 μmol/L) が用いられた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、CYP2B6、OAT3、OCT2 及び MATE1 を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、当該情報については、今後も収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

なお、本薬と CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A、並びに P-gp 及び BCRP 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.2 各種 CYP 及びトランスポーターの基質との併用試験」の項に記載する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、エタノール付加物としての本薬が用いられた。本薬の投与量は遊離塩基のアパルタミド量として記載する。

in vivo 試験では、特に記載のない限り、溶媒として、Acconon MC8-2、Capmul MCM、PEG 400 及び Vitamin E-TPGS を 10 : 45 : 30 : 15 (w/w) で含有する脂肪性エマルジョンが用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないものの、げっ歯類を用いた小核試験、雌ラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験、イヌを用いた安全性薬理試験並びにマウスを用いた 10 日間反復投与毒性試験における初回投与後の結果に基づき、本薬の急性毒性が評価された (表 10)。

表 10 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄ラット (Sprague Dawley)	経口	0 ^{a)} 、500、1,000、2,000	毒性変化なし	>2,000	4.2.3.3.2.1
雌ラット (Sprague Dawley)	経口	0 ^{a)} 、50、100、150、250	毒性変化なし	>250	参考 4.2.3.2.5
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	0 ^{a)} 、10、20、40	40 : 嘔吐、液状便 20 : 歯茎・耳介の蒼白、四肢の冷え ≥10 : 流涎	>40	4.2.1.3.4
雌雄マウス (CD-1)	経口	0 ^{a)} 、20、50、100、500	死亡 : 500 (雄 3/12 例、雌 6/12 例) 500 : 振戦、痙攣、筋緊張低下、活動性低下	500	参考 4.2.3.4.2.1

a) 溶媒のみが投与された

5.2 反復投与毒性試験

雄ラット (28 日間、13 及び 26 週間) 及び雄イヌ (28 日間、13 及び 39 週間) を用いた反復投与毒性試験が実施された (表 11)。主な毒性学的標的器官は、ラット及びイヌともに雄性生殖器であり、コレステロールの高値及び体重の低値も認められた。また、ラットでは赤血球系パラメータの低値並びに血小板数及び白血球数の高値も認められた。なお、①雄ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験及び②雄イヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験での無毒性量 (それぞれ①25 mg/kg/日及び②2.5 mg/kg/日未満) における本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{24h}) は、それぞれ①7.20 $\mu\text{g/mL}$ 及び 135 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 並びに②3.82

μg/mL 及び 86.6 μg·h/mL (2.5 mg/kg/日投与時) であり、臨床曝露量²²⁾ と比較して、それぞれ①1.0 及び 1.1 倍並びに②0.5 及び 0.7 倍であった。

表 11 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雄ラット (Sprague Dawley)	経口	28 日 (QD) + 回復 14 日	0 ^{a)} 、0 ^{b)} 、50、150、250	死亡又は瀕死安楽死: 150 ^{c)} (回復群の 2/5 例)、250 (主試験群の 10/10 例、回復群の 5/5 例) 250: 体重減少、立毛、活動性低下、呼吸異常等 150: 赤血球パラメータの低値、網状赤血球数・血小板数・白血球数の高値、APTT・プロトロンビン時間の延長、コレステロール・GGT・総タンパク・アルブミン・グロブリン・尿素窒素・クレアチニン・カルシウム・リン酸の高値、下垂体・肝臓・甲状腺の重量高値、下垂体前葉肥大、肝細胞肥大、甲状腺の濾胞上皮細胞肥大、脾臓の髓外造血亢進、大腿骨骨髓の造血細胞増生、乳腺の雌型分化、精巣上体の精子数減少、前立腺・精囊萎縮、精巣間細胞の過形成、精細管上皮の変性 ≥50: 精巣上体・前立腺・精囊等の重量低値、唾液腺の重量低値、副腎の重量高値、副腎皮質肥大 回復性: あり ^{d)}	150	4.2.3.2.2
雄ラット (Sprague Dawley)	経口	13 週 (QD) + 回復 30 日	0 ^{a)} 、25、50 ^{e)} 、100	瀕死安楽死 ^{f)} : 50 (主試験群の 1/15 例)、100 (主試験群の 1/15 例) 100: 体重の低値、精巣の重量高値、MCH の高値、骨髓の過形成 ≥50: MCV の高値、精巣上体萎縮、脾臓・副腎の重量高値、副腎皮質肥大、赤脾髄の髓外造血亢進 ≥25: 赤血球パラメータの低値、網状赤血球数・RDW・血小板数・フィブリノーゲン・白血球数の高値、コレステロール・HDL・LDL・総タンパク・アルブミン・グロブリン・クレアチニン・ALP の高値、前立腺・精巣上体の重量低値、下垂体・胸腺・肝臓の重量高値、前立腺・精囊萎縮、精巣間細胞の過形成、乳腺の雌型分化、下垂体前葉肥大、CYP1A 活性の高値 回復性: あり ^{g)}	100	4.2.3.2.3
雄ラット (Sprague Dawley)	経口	26 週 (QD)	0 ^{a)} 、25、75、150	死亡又は瀕死安楽死 ^{h)} : 75 (3/20 例) 150: 胸腺の重量高値 ≥75: 体重の低値、MCH・MCV の高値、総タンパク・アルブミン・グロブリンの高値、肝臓・脾臓の重量高値、精巣の小型化又は腫大、精巣間細胞腺腫、肝細胞肥大 ≥25: 赤血球パラメータの低値、網状赤血球数・RDW・血小板数・フィブリノーゲン・白血球数の高値、コレステロール・クレアチニン・尿素窒素、ALP の高値、精巣上体・前立腺・精囊の重量低値、下垂体・副腎の重量高値、前立腺・精囊・精巣上体萎縮、精巣の変性、精巣間細胞過形成、乳腺の雌型分化、下垂体前葉肥大、副腎皮質肥大、骨髓過形成	25	4.2.3.2.4
雄イヌ (ビーグル)	経口	28 日 (QD) + 回復 28 日	0 ^{a)} 、5、10、25 ^{h)}	安楽死: 25 (主試験群の 3/5 例) 25: 痙攣、振戦、活動低下、体重増加量の減少、精巣上体のアポトーシス、心臓の血管・血管周囲の炎症 ≥10: 精巣の重量低値、精巣上体萎縮 ≥5: コレステロールの高値 ⁱ⁾ 、前立腺・精巣上体の重量低値、前立腺の一部の腺様形成 (萎縮所見)、精巣の精子低形成・無形成 回復性: あり ^{j)}	10	4.2.3.2.8

²²⁾ 08 試験において、日本人の遠隔転移を有する CRPC 患者に本薬 240 mg/日を QD で反復経口投与した際の第 1 サイクル第 22 日目における C_{max} 及び AUC_{24h} は、それぞれ 7.57 μg/mL 及び 122 μg·h/mL (6.2.1.2 参照) であった。

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雄 イヌ (ビーグル)	経口	13週 (QD) + 回復 60日	0 ^{a)} 、2.5、5、10	10：体重の低値、精巣の重量低値 ≥2.5：コレステロール・HDLの高値、テストステロン濃度の低値、前立腺・精巣上体の重量低値、前立腺萎縮、精巣上体萎縮・精子減少、精巣精細管変性・精子減少、下垂体前葉肥大 ^{k)} 、CYP2B活性の高値 回復性：あり ^{l)}	5	4.2.3.2.10
雄 イヌ (ビーグル)	経口	39週 (QD)	0 ^{a)} 、2.5、5、10	≥5：ALPの高値 ≥2.5：体重の低値、コレステロールの高値、前立腺・精巣上体・腎臓の重量低値、前立腺・精巣上体萎縮、精細管の変性・萎縮、精巣間細胞肥大、肝臓の胆管・卵円形細胞の過形成	2.5未満	4.2.3.2.11

a) 溶媒のみが投与された、b) 逆浸透脱イオン水が投与された、c) 雄ラットを用いた26週間反復投与毒性試験の150 mg/kg/日投与群で死亡は認められず、粘度の高い溶媒の誤嚥の可能性もあることから、本薬の影響とは判断されていない、d) 骨髄、精巣及び精巣上体の所見は残存した、e) 本薬の分解物である JNJ-61177584 及び JNJ-61232574 を2%添加した、f) いずれも本薬の影響とは判断されていない、g) 精巣上体・前立腺の重量低値、下垂体前葉の細胞肥大の所見は残存した、h) 試験8日目に投与を中止した、i) 25 mg/kg/日投与群では認められなかった、j) 精巣上体・精巣の重量低値、前立腺の重量高値、精巣上体の精子減少・無精子、精巣の精子低形成・無形成は残存した、k) 2.5及び10 mg/kg/日投与群で認められた、l) 体重の低値、摂餌量の減少、前立腺の重量高値、精巣上体の重量低値は残存した

5.3 遺伝毒性試験

本薬並びに代謝物である M3 及び M4 の遺伝毒性試験が実施された。*in vitro* 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験として、げっ歯類を用いる小核試験及びラット肝臓を用いるコメット試験が実施された(表12)。本薬及び M3 の試験結果はいずれも陰性であった。M4 については、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験において弱陽性であったものの、ラット肝臓を用いるコメット試験において陰性であったことから、M4 が *in vivo* で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 12 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる本薬及び M3 の復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+	0 ^{a)} 、15.8 ^{b)} 、50、158、500、1,581、5,000	陰性	4.2.3.3.1.1
	細菌を用いる M4 の復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+	0 ^{a)} 、1.6、5、16、50、160、500、1,600、5,000	陰性	4.2.3.3.1.2
	ほ乳類培養細胞を用いる本薬及び M3 の染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9-/+ (-:4 及び 21 時間) (+:4 時間)	0 ^{a)} 、32 ^{b)} 、64、128、256 ^{d)}	陰性	4.2.3.3.1.3
	ほ乳類培養細胞を用いる M4 の染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9-/+ (-:3 及び 24 時間) (+:3 時間)	0 ^{a)} 、120、172、245、500	245 : 24 時間 処理で弱陽性 (S9 : -)	4.2.3.3.1.4
in vivo	げっ歯類を用いる本薬及び M3 の小核試験	雄ラット (Sprague Dawley) 骨髓	/	0 ^{c)} 、500、1,000、2,000 (単回/経口)	陰性	4.2.3.3.2.1
	M4 のコメット試験	雄ラット (Sprague Dawley) 肝細胞	/	0 ^{c)} 、50、100、150 (QD、2 日間/経口)	陰性	4.2.3.3.2.3

a) 溶媒 (DMSO) のみが添加された、b) M3 投与群のみに設定された、c) 溶媒のみが投与された、d) M3 の S9 非存在下処理では 128 µg/mL を最高用量とした

5.4 がん原性試験

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

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は前立腺癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、本薬の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する影響、胚・胎児発生に対する影響を検討した試験は実施されていない。

雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験が実施された (表 13)。本薬を QD で 4 週間反復経口投与した雄動物を無処置の雌動物と交配した結果、150 mg/kg/日投与群において、交尾率及び受胎率の低下に加え、妊娠動物における着床前胚損失率の増加が認められた。受胎率の低下及び着床前胚損失率の増加について、本薬及び代謝物の遺伝毒性は示唆されていないこと (5.3 参照) 等から、精子数の減少及び精子運動性の低下に起因する変化であると考えられる旨を申請者は説明している。

雄ラットに対する無毒性量 (25 mg/kg/日) における本薬の曝露量 (雄ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験における C_{max} 及び AUC_{24h} : 7.20 µg/mL 及び 135 µg·h/mL) は、臨床曝露量²²⁾ と比較して、それぞれ 1.0 及び 1.1 倍であった。

表 13 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期発生	雄ラット (Sprague Dawley)	経口	4週 (QD)	0 ^{a)} 、25、150	死亡 ^{b)} : 25 (1/32例)、150 (1/32例) 【4週間投与後剖検群】 150 : 精子の運動性低下 ≥25 : 精巣上体の精子数低値、凝固腺・精囊・前立腺の小型化、精巣上体の重量低値 【交配群】 ^{c)} 4週間投与後交配 : 150 : 交尾率・受胎率の低下、着床前胚損失率 ^{d)} の増加 8週間休薬後交配 : 影響なし	25	4.2.3.5.1.1

a) 溶媒のみが投与された、b) いずれも本薬の影響とは判断されていない、c) 本薬を4週間投与後に無処置の雌ラットと交配し、さらに、8週間の休薬後に無処置の雌ラットと交配した、d) (黄体数-着床数)/黄体数×100

5.6 局所刺激性試験

本薬の経口投与における局所刺激性は、ラット及びイヌを用いた一般毒性試験 (5.1 及び 5.2 参照) の一部として評価され、当該試験において局所刺激性を示唆する所見は認められないと判断された。

5.7 その他の試験

5.7.1 不純物の毒性試験

不純物である 不純物A*、不純物B* 及び 不純物C* について、ラットを用いた反復投与毒性試験が実施され、安全性は確認されたと判断された (表 14)。

表 14 不純物の一般毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雄ラット (Sprague Dawley) 不純物A*	経口	1カ月 (QD)	0 ^{b)} 、25、25 (不純物 1.2% 添加)、150/100 ^{c)} 、150/100 (不純物 1.2% 添加)	不純物添加群と非添加群との間で毒性に明確な差異は認められなかった	4.2.3.7.6.1
雄ラット (Sprague Dawley) 不純物B*	経口	1カ月 (QD)	0 ^{b)} 、25、25 (不純物 0.56% 添加)、100、100 (不純物 0.56% 添加)	不純物添加群と非添加群との間で毒性に明確な差異は認められなかった	4.2.3.7.6.2
雄ラット (Sprague Dawley) 不純物C*	経口	1カ月 (QD)	0 ^{b)} 、25、25 (不純物 0.65% 添加)、100、100 (不純物 0.65% 添加)	不純物添加群と非添加群との間で毒性に明確な差異は認められなかった	4.2.3.7.6.3

a) 不純物A* 及び 不純物C* の試験では、エタノール付加物ではない本薬が用いられた、b) 溶媒のみが投与された、c) 一般状態の悪化のため、投与を一旦中止し、試験5日目から 100 mg/kg/日に減量した

5.7.2 光安全性試験

本薬及び M3 について、3T3-NRU 法を用いた光毒性試験が実施され、光毒性を示さないと判断された (表 15)。

表 15 光安全性試験

試験方法	用量 (mg/L)	主な所見	添付資料 CTD
3T3-NRU 法	10.6 (本薬)、10.0 (M3)	なし	4.2.3.7.7.1

5.7.3 合成出発物質及び中間体の毒性試験

本薬の合成出発物質及び中間体について、ICH M7 ガイドラインに基づき *in silico* 又は細菌を用いる復帰突然変異試験が実施され、変異原性は示さないと判断された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する説明について、受入れ可能と判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として軟カプセル剤、硬カプセル剤、素錠及び FC 錠があり、当該製剤及び注射剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 16）。なお、市販予定製剤は FC 錠である。

表 16 各臨床試験で使用された本薬の製剤

製剤	試験名
注射剤	海外第 I 相試験（006試験）
軟カプセル剤（30 mg）	国内第 I 相試験（08試験）、国際共同第 III 相試験（003試験）、海外第 I 相試験（006試験、07試験、11試験及び12試験）、海外第 I b 相試験（10試験）、海外第 I / II 相試験（001試験）
硬カプセル剤（400 µg）	海外第 I 相試験（006試験）
素錠（60及び120 mg）	海外第 I 相試験（07試験）
FC 錠（60 mg）	国内第 I 相試験（08試験及び21試験）、国際共同第 III 相試験（003試験）、海外第 I 相試験（11試験、15試験、17試験、18試験及び20試験）、海外第 I b 相試験（10試験及び19試験）、海外第 I / II 相試験（001試験）

6.1.1 定量法

ヒト血漿中における本薬及び M3（N-脱メチル化体）の定量は、LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は表 17 のとおりであった。

表 17 各臨床試験で使用された分析法の定量下限値

測定対象	定量下限値（µg/mL）	試験名
本薬	5	21 試験
	5 又は 25	15 試験及び 17 試験
	20 又は 25	001 試験
M3	25	08 試験、003 試験、006 試験、07 試験、11 試験、12 試験、18 試験、20 試験、10 試験及び 19 試験
	5	21 試験
	5 又は 25	15 試験及び 17 試験
M3	25	08 試験、003 試験、006 試験、07 試験、11 試験、12 試験、18 試験、20 試験、10 試験、19 試験及び 001 試験

6.1.2 海外臨床試験

6.1.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1.1：006 試験の PART A<2013 年 3 月～5 月>）

健康成人 6 例（PK 解析対象は 6 例）を対象に、絶対的 BA を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬（軟カプセル剤）240 mg を単回経口投与した約 2 時間後に ¹⁴C 標識体 100 µg を単回静脈内投与することとされた。

その結果、本薬の AUC_{inf} から算出した絶対的 BA の幾何平均値（範囲）は 1.11（1.08, 1.13）であった。

6.1.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.2 : 11 試験<2014 年 6 月~11 月>)

健康成人 30 例 (PK 解析対象は 30 例) を対象に、本薬の PK に及ぼす製剤の影響を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された。用法・用量は、軟カプセル剤及び FC 錠を用いて、本薬 240 mg を絶食下²³⁾ で単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。その結果、軟カプセル剤に対する FC 錠における、本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.90 [0.79, 1.03] 及び 1.08 [0.95, 1.23] であった。

また、健康成人 30 例 (PK 解析対象は 30 例) を対象に、本薬 (FC 錠) の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された。用法・用量は、本薬 240 mg を絶食下²³⁾ 又は高脂肪食 (総カロリー約 900~1,000 kcal のうち脂質約 500~600 kcal) の摂取後に単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。その結果、本薬の t_{max} の中央値は、絶食下投与及び高脂肪食後投与で、それぞれ 3.03 及び 5.05 時間であった。また、絶食下投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.84 [0.75, 0.94] 及び 0.97 [0.86, 1.09] であった。

申請者は、上記の結果を基に、本薬の PK に及ぼす食事の影響について、以下のように説明している。

高脂肪食の摂取により、胃内容排泄時間が延長したことから、 t_{max} の遅延及び C_{max} の低下が認められた可能性がある。しかしながら、 C_{max} の変動係数 (絶食下投与及び高脂肪食後投与でそれぞれ 15.7 及び 20.2%) を考慮すると、本薬の食後投与による C_{max} の低下が臨床使用時に問題となる可能性は低く、用法・用量において食事条件を設定する必要はないと考える (7.R.5 参照)。

6.1.3 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響

申請者は、本薬の溶解度は、生理学的 pH の範囲において 0.01 mg/mL²⁴⁾ 未満であり、pH によらず概ね一定であったことを考慮すると、プロトンポンプ阻害剤等の投与に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及び癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬とイトラコナゾール又はゲムフィブロジルとの併用投与時について検討された。また、ミダゾラム、ピオグリタゾン、S-ワルファリン、オメプラゾール、フェキソフェナジン又はロスバスタチンの PK に及ぼす本薬の影響が検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : 21 試験<2016 年 10 月~12 月>)

健康成人 18 例 (PK 解析対象は 18 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された。用法・用量は、本薬 60、120 又は 240 mg を単回経口投与することとされ、本薬及び M3 の血漿中濃度が検討された。

本薬及び M3 の PK パラメータは表 18 のとおりであった。本薬及び M3 の C_{max} 及び AUC_{inf} は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。

²³⁾ 10 時間以上絶食後に投与し、投与後 4 時間以上絶食する。

²⁴⁾ 塩酸 (0.1 及び 0.01 mol/L)、クエン酸・水酸化ナトリウム・塩酸緩衝液 (pH2)、クエン酸・水酸化ナトリウム緩衝液 (pH5)、リン酸塩緩衝液 (pH7)、水、ホウ酸・水酸化ナトリウム・塩化カリウム緩衝液 (pH9)、リン酸・水酸化ナトリウム緩衝液 (pH12) 及び水酸化ナトリウム (0.1 mol/L) を用いて検討された。なお、リン酸・水酸化ナトリウム緩衝液 (pH12) 及び水酸化ナトリウム (0.1 mol/L) では本薬が分解し、測定結果が得られなかった。

表 18 本薬及び M3 の PK パラメータ

用量 (mg)	測定対象	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
60	本薬	6	0.870±0.192	2.50 (1.50, 4.00)	63.9±13.1	138±62.0
	M3	6	0.112±0.0396	156 (120, 336)	52.3±8.81	169±70.2
120	本薬	6	1.73±0.285	1.75 (1.00, 3.00)	147±36.7	169±54.0
	M3	6	0.175±0.0481	324 (144, 504)	105±5.67	220±77.3
240	本薬	6	3.12±0.745	3.50 (2.00, 5.00)	227±26.6 ^{*2}	130±36.9 ^{*2}
	M3	6	0.385±0.102	156 (120, 336)	206±34.9 ^{*2}	167±32.4 ^{*2}

算術平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：n=5

6.2.1.2 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 08 試験<2014 年 7 月～実施中 [データカットオフ日：■■■ 年 ■月 ■日] >)

遠隔転移を有する CRPC 患者 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、本薬 (軟カプセル剤) の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、本薬 240 mg を第 1 サイクルの投与開始 7 日前に単回経口投与し、第 1 サイクルの第 1 日目以降に QD で経口投与することとされ、本薬及び M3 の血漿中濃度が検討された。

本薬及び M3 の PK パラメータは表 19 のとおりであった。本薬の累積係数²⁵⁾ (算術平均値) は 3.55 であった。また、投与開始 4 週目以降の本薬の血漿中トラフ濃度は概ね一定であったことから、投与開始 4 週目には概ね定常状態に到達すると考える、と申請者は説明している。

表 19 本薬及び M3 の PK パラメータ

用量 (mg)	測定対象	測定日	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{24h} (µg·h/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)
240	本薬	第 1 サイクル	5	3.88±0.793	1.58 (1.00, 2.05)	33.6±4.78	116±14.1
	M3	第 7 日目		0.366±0.0751	168 (95.5, 168)	2.69±0.307	45.4±8.59
	本薬	第 1 サイクル	6	7.57±1.19	1.44 (0.950, 4.00)	122±17.5	—
	M3	第 22 日目		7.11±0.551	3.68 (0, 23.8)	150±15.6	—

算術平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）、—：算出せず

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1-1 : 001 試験の第 I 相パート<2010 年 7 月～実施中 [データカットオフ日：2014 年 12 月 31 日] >)

遠隔転移を有する CRPC 患者 30 例 (PK 解析対象は 30 例) を対象に、本薬 (軟カプセル剤) の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、本薬 30～480 mg を第 1 サイクルの投与開始 7 日前に単回経口投与し、第 1 サイクルの第 1 日目以降に QD 又は BID²⁶⁾ で経口投与することとされ、本薬及び M3 の血漿中濃度が検討された。

本薬及び M3 の PK パラメータはそれぞれ表 20 及び 21 のとおりであった。検討された用量範囲において、第 1 サイクルの投与開始 7 日前及び第 22 日目の本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は、概ね用量に比例して増加した²⁷⁾。240 mg 群の本薬及び M3 の累積係数²⁵⁾ (算術平均値) は、それぞれ 5.70 及び 106 であった。また、投与開始 4～5 週目以降の本薬の血漿中トラフ濃度は概ね一定であったことから、投与開始 4～5 週目には概ね定常状態に到達すると考える、と申請者は説明している。

²⁵⁾ 第 1 サイクル第 7 日目の AUC_{24h} に対する第 1 サイクル第 22 日目の AUC_{24h} の比。

²⁶⁾ 本薬 300、390 又は 480 mg 群では、第 1 サイクル第 7 及び第 22 日目を除き、それぞれ 150、195 又は 240 mg を BID で投与された。

²⁷⁾ 第 1 サイクルの第 22 日目における線形性は、パワーモデル等を用いた解析により検討された。

表 20 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	測定日	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{24h} (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
30	第1サイクル 第7日目	3	0.268±0.128	3.0 (1.0, 4.0)	2.58±1.13	20.8±1.99	205±89.1
	第1サイクル 第22日目	3	0.841±0.136	0.5 (0.5, 1.0)	14.7±2.01	—	85.8±9.27
60	第1サイクル 第7日目	3	0.665±0.104	1.0 (1.0, 1.5)	4.76±0.741	50.9±24.8	242±136
	第1サイクル 第22日目	3	1.60±0.176	1.0 (1.0, 4.0)	29.7±6.40	—	107、128*2
90	第1サイクル 第7日目	3	1.14±0.361	1.0 (1.0, 1.5)	6.94±1.51	43.0±1.16	135±44.6
	第1サイクル 第22日目	3	2.53±0.176	1.0 (0.5, 2.0)	38.3±3.75	—	93.2±82.9
120	第1サイクル 第7日目	3	1.31±0.237	1.0 (1.0, 1.5)	9.09±2.82	214±170	486±499
	第1サイクル 第22日目	3	3.30±0.542	2.0 (2.0, 24.0)	59.4±10.8	—	55.7、71.9*2
180	第1サイクル 第7日目	3	2.48±1.39	1.0 (1.0, 6.0)	20.1±8.68	162±21.1	206±123
	第1サイクル 第22日目	3	5.98±1.24	1.0 (1.0, 1.0)	93.7±27.2	—	81.3±45.7
240	第1サイクル 第7日目	3	2.97±0.414	1.0 (1.0, 3.0)	21.9±2.66	231±93.2	218±128
	第1サイクル 第22日目	3	7.55±1.15	1.5 (1.0, 8.0)	127±36.3	—	100、112*2
300	第1サイクル 第7日目	6	2.89±0.547	1.5 (1.0, 4.0)	30.5±8.26	251±58.5	173±68.0
	第1サイクル 第22日目	5	7.08±2.19	2.0 (1.0, 24.0)	134±37.3	—	2,270±4,340*3
390	第1サイクル 第7日目	3	3.79±1.01	1.5 (1.0, 2.0)	28.3±4.02	285±87.7	213±44.6
	第1サイクル 第22日目	3	8.91±0.995	1.0 (0.5, 1.5)	140±22.0	—	47.7±21.9
480	第1サイクル 第7日目	3	3.56±0.759	1.5 (1.0, 1.5)	35.5±1.53	351±154	205±163
	第1サイクル 第22日目	3	11.2±0.473	1.5 (0.5, 1.5)	202±9.70	—	153±111

算術平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)、*1 : 中央値 (範囲)、*2 : n=2、*3 : n=4、— : 算出せず

表 21 M3 の PK パラメータ

用量 (mg)	測定日	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{24h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
240	第1サイクル 第7日目	3	0.197±0.0695	168.0 (168.0, 168.0)	1.16±0.264	—
	第1サイクル 第22日目	3	5.30±0.889	6.0 (4.0, 8.0)	119±19.4	3,240 ^{*2}
300	第1サイクル 第7日目	6	0.361±0.116	168.0 (96.0, 168.0)	1.82±0.840	—
	第1サイクル 第22日目	5	7.52±1.37	8.0 (0.0, 24.0)	172±30.2	—
390	第1サイクル 第7日目	3	0.395±0.220	168.0 (168.0, 168.0)	2.04±0.781	—
	第1サイクル 第22日目	3	7.17±1.82	1.0 (0.0, 8.0)	148±33.1	268、579 ^{*3}
480	第1サイクル 第7日目	3	0.232±0.0117	168.0 (96.0, 168.0)	1.40±0.357	—
	第1サイクル 第22日目	3	8.53±0.521	0.0 (0.0, 24.0)	181±2.25	159 ^{*2}

算術平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*1: 中央値 (範囲)、*2: n=1、*3: n=2、—: 算出せず

6.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1 : 006 試験の PART B <2013 年 3 月～5 月>)

健康成人 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、本薬のマスバランスを検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 (軟カプセル剤) 240 mg 及び ¹⁴C 標識体 400 µg を単回経口投与することとされ、血漿、尿、糞中放射能濃度等が検討された。

投与 168 時間後までの血液/血漿中放射能濃度比は 0.91～0.98 であり、本薬及び本薬の代謝物は血漿及び血球中に同程度分布することが示された、と申請者は説明している。また、投与 71 日後までの血漿中において、主に未変化体、M3 及び M4 (アミド加水分解体) が検出された (血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 42、41 及び 2.7%)。

投与 71 日後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与量に対する割合) は、それぞれ 64.6 及び 24.3% であった。また、投与 71 日後までの尿及び糞中において、主に M4 が検出された (投与量に対する割合はそれぞれ 31.12 及び 2.38%)。さらに、投与 71 日後までの未変化体及び M3 の尿中排泄率 (投与量に対する割合) は、それぞれ 1.20 及び 2.73% であった。以上より、本薬は主に代謝によって消失し、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考える、と申請者は説明している。

6.2.3 薬物相互作用試験

6.2.3.1 イトラコナゾール又はゲムフィブロジルとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.1 : 12 試験 <2014 年 9 月～12 月>)

健康成人 45 例 (PK 解析対象は各群 15 例) を対象に、本薬、M3 及び非結合形活性成分²⁸⁾ の PK に及ぼすイトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) 及びゲムフィブロジル (強い CYP2C8 阻害剤) の影響を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされた。

第 1 群: 本薬 240 mg を単回経口投与。

²⁸⁾ M3 の薬理活性は本薬の約 3 分の 1 であること (3.1.2 参照) を考慮し、血漿タンパク非結合形本薬濃度に、血漿タンパク非結合形 M3 濃度を 3 で除した数値を合算し、非結合形活性成分の結果とした。

第2群：第1～32日目にイトラコナゾール 200 mg を QD で経口投与するとともに、第4日目に本薬 240 mg を単回経口投与。

第3群：第1～32日目にゲムフィブロジル 600 mg を BID で経口投与するとともに、第4日目に本薬 240 mg を単回経口投与。

本薬単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時における①本薬、②M3 及び③非結合形活性成分の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.78 [0.71, 0.86] 及び 1.01 [0.90, 1.14]、②0.85 [0.71, 1.02] 及び 1.12 [1.02, 1.23] 並びに③0.78 [0.71, 0.87] 及び 1.04 [0.94, 1.14] であった。また、本薬単独投与時に対するゲムフィブロジル併用投与時における①本薬、②M3 及び③非結合形活性成分の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.79 [0.72, 0.87] 及び 1.68 [1.49, 1.88]、②0.55 [0.46, 0.66] 及び 0.85 [0.77, 0.94] 並びに③0.79 [0.71, 0.87] 及び 1.45 [1.31, 1.60] であった。

6.2.3.2 各種 CYP 及びトランスポーターの基質との併用試験 (CTD 5.3.3.4.2 : 20 試験<2016年3月～11月>)

CRPC 患者 23 例 (PK 解析対象は 21 例) を対象に、各種 CYP 及びトランスポーターの基質の PK に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、第 1 及び 43 日目にミダゾラム (CYP3A 基質) 2 mg、ワルファリン (CYP2C9 基質) 10 mg、オメプラゾール (CYP2C19 基質) 40 mg 及びフェキソフェナジン (P-gp 基質) 30 mg を経口投与、第 8 及び 50 日目にピオグリタゾン (CYP2C8 基質) 15 mg を経口投与、並びに第 9 及び 51 日目にロスバスタチン (BCRP 及び OATP1B1 基質) 10 mg を経口投与するとともに、第 15 日目以降に本薬 240 mg を QD で経口投与することとされた。なお、ワルファリンの抗凝固作用を減弱させるため、ビタミン K 10 mg が併用投与された。

本薬非併用投与時に対する本薬併用投与時における各種 CYP 及びトランスポーターの基質の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比は、表 22 のとおりであった。ピオグリタゾンについては、本薬非併用投与時と併用投与時との間で曝露量に明確な差異は認められなかった一方、ミダゾラム、S-ワルファリン、オメプラゾール、フェキソフェナジン及びロスバスタチンについては、本薬との併用投与により曝露量が低下した。以上より、CYP3A、2C9 及び 2C19、P-gp、BCRP 並びに OATP1B1 基質との併用投与について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

表 22 本薬投与による各種 CYP 基質の PK に及ぼす影響

測定対象	n	併用/非併用	
		C_{max}	AUC_{last}
ミダゾラム (CYP3A 基質)	21	0.23 [0.18, 0.30]	0.08 [0.06, 0.11]
ピオグリタゾン (CYP2C8 基質)	20	0.91 [0.80, 1.03]	0.82 [0.75, 0.91]
S-ワルファリン (CYP2C9 基質)	21	0.84 [0.77, 0.91]	0.54 [0.50, 0.58]
オメプラゾール (CYP2C19 基質)	20	0.33 [0.24, 0.44]	0.15 [0.11, 0.22]
フェキソフェナジン (P-gp 基質)	21	0.93 [0.80, 1.08]	0.70 [0.61, 0.80]
ロスバスタチン (BCRP 及び OATP1B1 基質)	20	0.99 [0.83, 1.19]	0.59 [0.50, 0.69]

幾何平均値の比 [90%CI]

6.2.4 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1 : 18 試験<2015年8月～2017年2月>)

健康成人 8 例（PK 解析対象は 8 例）、並びに軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者 16 例（それぞれ 8 及び 8 例、PK 解析対象はそれぞれ 8 及び 8 例）を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 240 mg を単回経口投与することとされ、本薬及び M3 の血漿中濃度が検討された。

本薬及び M3 の PK パラメータは表 23 のとおりであった。健康成人と軽度の肝機能障害を有する患者との間で、本薬及び M3 の C_{max} 及び AUC_{inf} に明確な差異は認められなかった。また、健康成人と中等度の肝機能障害を有する患者との間で、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} に明確な差異は認められなかった一方、M3 の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 27 及び 19%低下した。

表 23 肝機能障害の重症度別の本薬及び M3 の PK パラメータ

測定対象	肝機能障害の重症度	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害を有する患者/健康成人)	
					C_{max}	AUC_{inf}
結合形+非結合形						
本薬	正常	8	1.91	200	—	—
	軽度	8	1.94	189	1.02 [0.77, 1.34]	0.95 [0.76, 1.18]
	中等度	8	1.99	226	1.04 [0.74, 1.47]	1.13 [0.82, 1.57]
M3	正常	8	0.271	177	—	—
	軽度	8	0.267	171	0.99 [0.73, 1.34]	0.96 [0.84, 1.11]
	中等度	8	0.199	144*	0.73 [0.50, 1.07]	0.81 [0.65, 1.01]
非結合形						
本薬	正常	8	0.0889	9.30	—	—
	軽度	8	0.0896	8.71	1.01 [0.74, 1.38]	0.94 [0.71, 1.23]
	中等度	8	0.0893	10.2	1.00 [0.68, 1.49]	1.09 [0.79, 1.51]
M3	正常	7	0.0150	9.47	—	—
	軽度	8	0.0138	8.79	0.92 [0.64, 1.31]	0.93 [0.77, 1.12]
	中等度	8	0.0101	7.32*	0.67 [0.45, 1.01]	0.77 [0.57, 1.05]

幾何平均値、結合形：血漿タンパク結合形本薬又は M3、非結合形：血漿タンパク非結合形本薬又は M3、*：n=7、—：算出せず

6.2.5 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能障害を有する患者において、本薬の用量を調節する必要はないと考える旨を説明している。

- 本薬の消失には腎排泄の寄与は小さいことが示唆されていること（6.2.2.2 参照）。
- 003 試験の本薬群において、腎機能²⁹⁾ が正常な患者、軽度並びに中等度及び重度の腎機能障害を有する患者（それぞれ 377、280 及び 141 例³⁰⁾）における①すべての有害事象及び②Grade 3 以上の有害事象の発現率は、それぞれ①96.0、97.1 及び 96.5%並びに②43.0、47.5 及び 46.8%であり、腎機能が正常な患者と比較して、軽度並びに中等度及び重度の腎機能障害を有する患者における有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと。

6.2.6 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I b 相試験（19 試験）の結果に基づき、血漿中本薬濃度と ΔQTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、本薬 240 mg を QD で経口投与した際の本薬の $C_{max,ss}$ (5.95 $\mu\text{g/mL}$) において、 ΔQTcF [90%CI] (ms) は 13.81 [9.77, 17.85] と推定された。

²⁹⁾ CrCL が 90 mL/min 以上では正常、60 mL/min 以上 90 mL/min 未満では軽度、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満では中等度、30 mL/min 未満では重度の腎機能障害と分類された。

³⁰⁾ 中等度及び重度の腎機能障害を有する患者は、それぞれ 137 及び 4 例であり、併せて 141 例として解析された。

以上より、本薬 240 mg を QD で経口投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔延長を引き起こす可能性がある、と申請者は説明している。

6.2.7 PPK 解析

国内臨床試験（08 試験及び 21 試験）、国際共同試験（003 試験）及び海外臨床試験（11 試験、18 試験、19 試験及び 001 試験）で得られた①本薬及び②M3 の PK データ（それぞれ①1,092 例、8,579 測定時点及び②1,092 例、7,944 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.1.0 以上）。なお、①本薬及び②M3 の PK は、それぞれ①ラグタイムのある 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデル及び②2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、 K_a に製剤の影響を組み込んだモデルが構築された。 K_a 、 V_c/F 、 CL_{tot}/F 、 V_p/F 、 Q/F 、 V_{cm}/F 、 CL_m/F 、 V_{pm}/F 、 Q_m/F 及び F に対する共変量として、年齢、体重、人種、AST、ALT、ALP、総ビリルビン、血清アルブミン、総タンパク、eGFR、疾病（健康成人又は CRPC 患者）、ECOG PS、CYP2C8 誘導剤又は CYP3A 誘導剤の併用の有無が検討された。その結果、(i) F 、(ii) V_p/F 及び (iii) Q_m/F に対する有意な共変量として、それぞれ (i) 体重、血清アルブミン及び疾病（健康成人又は CRPC 患者）、(ii) 体重並びに (iii) 疾病（健康成人又は CRPC 患者）が選択された。

申請者は、上記の解析結果について、以下のように説明している。

- FC 錠に対して軟カプセル剤の K_a は 14.9%低値であることが推定された。当該理由について、血漿中本薬濃度の測定時点数が限定的な 003 試験のデータが大部分を占めるデータセットに基づき、軟カプセル剤及び FC 錠を投与した際の K_a 値を推定したことに起因すると考える。
- 本薬及び M3 の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{24h,ss}$ を事後推定した結果、体重及び血清アルブミン値が本薬及び M3 の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{24h,ss}$ に及ぼす影響は小さいと推定されたことから、体重及び血清アルブミン値が本薬及び M3 の PK に临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。
- CRPC 患者と比較して健康成人において、本薬の F 及び M3 の Q_m/F は、それぞれ 27%³¹⁾ 高値又は 35.5%低値であることが推定された。当該理由について不明であると考えられる。

6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

003 試験から得られたデータに基づき、PPK 解析（6.2.7 参照）により推定された本薬及び M3 の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

本薬及び M3 の曝露量 ($AUC_{24h,ss}$) の四分位点³²⁾ で本薬群を分割し、Kaplan-Meier 法を用いて、プラセボ群、並びに本薬及び M3 の各曝露量群の MFS が推定された。その結果、本薬及び M3 の曝露量と MFS との間に明確な関連は認められなかった。

³¹⁾ 体重及びアルブミン値の差異を補正した値。

³²⁾ ①本薬及び②M3 の $AUC_{24h,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) の四分位点で分割した各群の中央値（範囲）は、それぞれ①78.1 (0, 89.5)、98.8 (89.7, 107.4)、116.1 (107.4, 124.2) 及び 143.5 (124.2, 279.8) 並びに②114.2 (0, 151.3)、139.0 (90.8, 176.8)、155.2 (107.5, 186.8) 及び 172.4 (116.4, 299.2) であった。

6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

本薬及び M3 の曝露量 ($AUC_{24h,ss}$) と疲労、転倒、皮疹、体重減少及び関節痛³³⁾ の発現との関連について単変量及び多変量ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬群の患者において、本薬及び M3 の曝露量 ($AUC_{24h,ss}$) と皮疹及び体重減少の発現との間に正の相関が認められた。

6.2.9 PK の国内外差

申請者は、国内第 I 相試験 (08 試験、6.2.1.2 参照)、海外第 I / II 相試験 (001 試験、6.2.2.1 参照) の第 I 相パート等において、本薬 240 mg を単回経口投与又は QD で経口投与した際の本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{24h}) に明確な差異は認められなかったこと等から、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (18 試験) の結果から、軽度及び中等度の肝機能障害は本薬の PK に明確な影響を及ぼさないと考えること (6.2.4 参照) 等から、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要である。一方、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与経験はないことから、添付文書の薬物動態の項において、当該患者における本薬の PK は不明である旨を情報提供する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関する申請者の説明を了承した。また、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与については、上記の申請者の説明に加え、本薬は主に肝代謝により消失すること (6.2.2.2 参照) 等を考慮し、当該患者に対しては本薬を慎重に投与する旨を添付文書を用いて注意喚起する必要があると判断した。

6.R.2 CYP3A 及び 2C8 を介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 及び 2C8 阻害剤並びに CYP3A 及び 2C8 誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

in vitro 試験において、本薬の代謝には CYP3A 及び 2C8 が関与し、かつ本薬及び M3 が CYP3A 及び 2C8 の阻害作用並びに CYP3A の誘導作用を示したこと (4.3.1、4.5.1 及び 4.5.2 参照) から、PBPK モデル解析を用いて、本薬の反復投与が本薬の代謝における CYP3A 及び 2C8 の寄与率に及ぼす影響について推定した。また、PBPK モデル解析を用いて、ケトコナゾール (強い CYP3A 阻害剤)、ゲムフィブロジル (強い CYP2C8 阻害剤) 及びリファンピシン (強い CYP3A 誘導剤及び中程度の CYP2C8 誘導剤) との併用投与が本薬、M3 及び非結合形活性成分²⁸⁾ の定常状態における PK に及ぼす影響について推定した。

³³⁾ 解析対象の有害事象は、003 試験で本薬との因果関係が否定されなかった有害事象のうち、発現率 (10%超)、重症度 (Grade 3 以上) 及び臨床的意義を考慮して選択された。

PBPK モデル解析には、薬物動態学的相互作用の検討において汎用されているソフトウェアである Simcyp version 16.1 を使用した。本薬の吸収モデルには 1st order モデルが、本薬及び M3 の分布モデルには full PBPK モデルが選択された。海外第 I 相試験 (12 試験) の結果 (6.2.3.1 参照) から、本薬単回投与時の代謝における CYP3A 及び 2C8 の寄与率は、それぞれ 13 及び 58%とした。in vitro 試験の結果 (4.5.1 及び 4.5.2 参照) 及び海外第 I 相試験 (20 試験) の結果 (6.2.3.2 参照) から、本薬及び M3 の CYP3A 及び 2C8 の阻害作用並びに CYP3A の誘導に関連するパラメータが設定された。生理学的パラメータ並びにケトコナゾール、ゲムフィブロジル及びリファンピシンに関連する化合物パラメータは公表論文 (J Antimicrob Chemother 1988; 21: 633-5、Clin Pharmacol Ther 2005; 77: 404-14 等) 等に基づき設定された。

また、下記の点等から、CYP3A 及び 2C8 を介した本薬及び M3 の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルは妥当と考える。

- 本薬 240 mg を QD で経口投与した際の①本薬及び②M3 の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値) について、海外第 I 相試験 (001 試験) で得られた実測値 (①7.55 $\mu\text{g/mL}$ 及び 127 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 並びに ②5.30 $\mu\text{g/mL}$ 及び 119 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と上記の PBPK モデル解析で得られた推定値 (①7.00 $\mu\text{g/mL}$ 及び 117 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 並びに ②5.68 $\mu\text{g/mL}$ 及び 135 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は概ね一致し、本薬及び M3 の血漿中濃度推移も同様であることが確認されたこと。
- 本薬の単独投与時に対する、イトラコナゾールとの併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比³⁴⁾について、海外第 I 相試験 (12 試験) において確認された実測値 (0.78 及び 1.01) と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値 (1.01 及び 1.14) は概ね一致したこと。
- 本薬の単独投与時に対する、ゲムフィブロジルとの併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比³⁵⁾について、海外第 I 相試験 (12 試験) において確認された実測値 (0.79 及び 1.68) と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値 (1.01 及び 1.88) は概ね一致したこと。
- ミダゾラム及びピオグリタゾンの単独投与時に対する、本薬との併用投与時における①ミダゾラム及び②ピオグリタゾンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比について、海外第 I 相試験 (20 試験) において確認された実測値 (①0.23 及び 0.08 並びに ②0.91 及び 0.82) と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値 (①0.13 及び 0.09 並びに ②0.96 及び 0.87) は概ね一致したこと。

上記の PBPK モデル解析を用いて、以下の結果が推定された。

- 本薬①単回投与時及び②反復投与時 (定常状態) の本薬の代謝への CYP3A 及び 2C8 の寄与率は、それぞれ①13 及び 58%並びに②37 及び 40%であった。
- 本薬 240 mg の反復投与時 (定常状態)³⁶⁾において、本薬単独投与時に対するケトコナゾール (400 mg QD) 併用投与時における①本薬、②M3 及び③非結合形活性成分の C_{max} 及び $AUC_{24h,ss}$ の幾何平均値の比は、それぞれ①1.38 及び 1.51、②0.76 及び 0.75 並びに③1.23 及び 1.28 であった。

³⁴⁾ M3 の C_{max} の幾何平均値の比の実測値及び推定値は、それぞれ 0.85 及び 0.83 であった。なお、M3 の AUC_{inf} の幾何平均値の比の実測値は 1.12 であり、推定値は算出されなかった。

³⁵⁾ M3 の C_{max} の幾何平均値の比の実測値及び推定値は、それぞれ 0.55 及び 0.39 であった。なお、M3 の AUC_{inf} の幾何平均値の比の実測値は 0.85 であり、推定値は算出されなかった。

³⁶⁾ ケトコナゾールは主に CYP3A で代謝される (Int J Mol Sci 2017; 18: 621) ため、本薬の CYP3A 誘導作用を考慮しない場合の想定で評価された。

- 本薬 240 mg の反復投与時（定常状態）³⁷⁾において、本薬単独投与時に対するゲムフィブロジル（600 mg BID）併用投与時における①本薬、②M3 及び③非結合形活性成分の C_{max} 及び $AUC_{24h,ss}$ の幾何平均値の比は、それぞれ①1.32 及び 1.44、②0.87 及び 0.87 並びに③1.19 及び 1.23 であった。
- 本薬 240 mg の反復投与時（定常状態）³⁸⁾において、本薬単独投与時に対するリファンピシン（600 mg QD）併用投与時における①本薬、②M3 及び③非結合形活性成分の C_{max} 及び $AUC_{24h,ss}$ の幾何平均値の比は、それぞれ①0.75 及び 0.66、②1.10 及び 1.10 並びに③0.85 及び 0.81 であった。

海外第 I 相試験（12 試験）の結果及び上記の PBPK モデル解析を用いた推定結果を考慮し、CYP3A 及び 2C8 阻害剤並びに CYP3A 及び 2C8 誘導剤との併用投与について、以下のように考える。

- 海外第 I 相試験（12 試験）の結果並びに上記のケトコナゾール及びゲムフィブロジルに関する推定結果を踏まえ、強い CYP3A 及び 2C8 阻害剤との併用投与時には、患者の忍容性に依じて本薬を減量する旨を注意喚起することが適切である。
- 上記のケトコナゾール及びゲムフィブロジルに関する推定結果を踏まえると、本薬単独投与時に対する中程度以下の①CYP3A 及び②2C8 阻害剤との併用投与時における非結合形活性成分²⁸⁾の $AUC_{24h,ss}$ の幾何平均値の比は、それぞれ①1.28 及び②1.23 倍以下と予想されることから、中程度以下の CYP3A 及び 2C8 阻害剤と併用投与について注意喚起は不要である。
- 上記のリファンピシンに関する推定結果を踏まえると、強い CYP3A 及び中程度の 2C8 誘導剤との併用投与時には、最大で本剤の $AUC_{24h,ss}$ が 34%低下することが予想されているものの、003 試験において、曝露量と MFS との間に相関が認められなかったこと（6.2.8.1 参照）等を踏まえると、CYP3A 及び 2C8 誘導剤との併用投与について注意喚起は不要である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CYP3A 及び 2C8 阻害剤と併用投与する際に、本薬及び M3 の曝露量が増加することが示唆されたことから、CYP3A 及び 2C8 阻害剤と併用投与する場合には、CYP3A 及び 2C8 の阻害の程度にかかわらず、本薬の減量が必要となる可能性がある。したがって、CYP3A 及び 2C8 阻害剤との併用については可能な限り避けることを考慮する必要があり、また、やむを得ず併用投与する場合には、本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要がある。

本薬と CYP3A 及び 2C8 誘導剤との併用投与に関する申請者の説明については了承した。

CYP3A 及び 2C8 を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定に使用された PBPK モデルの妥当性に関する現時点での申請者の説明については了承するが、今後も情報を収集し、新たな知見が得られた場合には PBPK モデルの妥当性を再検討することが重要である。また、PBPK モデルの変更等により、推定結果が変更された場合には、遅滞なく医療現場に情報提供する等、適切に対応する必要があると判断した。

³⁷⁾ ゲムフィブロジルは主に UGT 2B7 及び CYP2C9 によって代謝される（Drug Metabol Drug Interact 2003; 19: 161-76 等）ため、本薬における UGT を誘導する可能性がある CYP3A 誘導作用並びに CYP2C9 誘導作用を考慮しない場合の想定で評価された。

³⁸⁾ リファンピシンはエステラーゼ及び CYP3A によって代謝される（Eur J Pharm Sci 2014; 56: 1-15）ものの、リファンピシンは CYP3A の自己誘導作用を有するため、本薬の CYP3A 誘導作用が影響を及ぼす可能性は低いと考え、本薬の CYP3A 誘導作用を考慮しない場合の想定で評価された。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 24 に示す国内第 I 相試験 2 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験及び海外第 I / II 相試験 1 試験の計 4 試験が提出された。また、参考資料として、表 24 に示す海外第 I 相試験 8 試験及び海外第 I b 相試験 2 試験の計 10 試験が提出された。

表 24 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	21	I	健康成人	18	本薬（錠剤）60、120 又は 240 mg を単回経口投与	PK
		08	I	遠隔転移を有する CRPC 患者	6	ADT との併用で本薬（軟カプセル剤又は錠剤）240 mg を QD 経口投与	安全性 忍容性 PK
	国際共同	003	III	PSA 倍加時間が 10 カ月以下の遠隔転移を有しない CRPC 患者	1,207 ①806 ②401	ADT との併用で ① 本薬（軟カプセル剤又は錠剤）240 mg QD 経口投与 ② プラセボを QD 経口投与	有効性 安全性
	海外	001	I / II	<第 I 相パート> 遠隔転移を有する CRPC 患者 <第 II 相パート> ① コホート 1: 遠隔転移のリスクが高い CRPC 患者 ② コホート 2: 未治療の遠隔転移を有する CRPC 患者 ③ コホート 3: アピラテロンによる治療歴のある遠隔転移を有する CRPC 患者	<第 I 相パート> 30 <第 II 相パート> 97 ①51 ②25 ③21	<第 I 相パート> ADT との併用で本薬（軟カプセル剤又は錠剤）30、60、90、120、180 若しくは 240 mg を QD 又は 300、390 若しくは 480 mg を BID 経口投与 <第 II 相パート> ADT との併用で本薬（軟カプセル剤又は錠剤）240 mg を QD 経口投与	有効性 安全性 忍容性 PK
参考	海外	006	I	健康成人	12 ①6 ②6	① 本薬（軟カプセル剤）240 mg を単回経口投与するとともに ¹⁴ C 標識した本薬 100 µg を単回静脈内投与 ② 本薬（軟カプセル剤）240 mg 及び ¹⁴ C 標識体（硬カプセル剤）を単回経口投与	PK 安全性
		07	I	健康成人	120 ① 15 ②105	① 本薬（軟カプセル剤）240 mg を単回経口投与 ② 本薬 240 mg（異なる 7 つの錠剤いずれか）を単回経口投与	PK 安全性
		11	I	健康成人	75 ①15 ②60	① 本薬（軟カプセル剤）240 mg を単回経口投与 ② 本薬（異なる 3 つの錠剤いずれか）240 mg を単回経口投与	PK 安全性
		12	I	健康成人	45 ①15 ②15 ③15	① 本薬（軟カプセル剤）240 mg を単回経口投与 ② イトラコナゾール 200 mg を第 1～32 日目に QD 経口投与するとともに、本薬（軟カプセル剤）240 mg を第 4 日目に単回経口投与 ③ ギムフィプロジル（本邦未承認）を第 1～32 日目に QD 経口投与するとともに、本薬（軟カプセル剤）240 mg を第 4 日目に単回経口投与	PK 安全性

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		15	I	健康成人	56	本薬（原薬の粒子径分布が異なる錠剤）60 mg をクロスオーバーで単回経口投与	PK 安全性
		17	I	健康成人	48	本薬（異なるロットの錠剤）60 mg をクロスオーバーで単回経口投与	PK 安全性
		18	I	肝機能が正常又は肝機能障害を有する患者	24	本薬（錠剤）240 mg を単回経口投与	PK 安全性
		20	I	CRPC 患者	23	42 日間を 1 サイクルとして、ADT との併用で、異なるプローブ薬物を第 1、8 及び 9 日目に QD 経口投与し、本薬（錠剤）240 mg を第 15～42 日目に QD 経口投与	PK 安全性
		10	I b	遠隔転移を有する CRPC 患者	57	28 日間を 1 サイクルとして、ADT、アピラテロン及びブレドニゾン（本邦未承認）との併用で、本薬（軟カプセル剤又は錠剤）240 mg をサイクル 1 の第 8 日目から QD 経口投与	PK 安全性
		19	I b	遠隔転移を有する又は PSA 倍加時間が 10 カ月以下の遠隔転移を有しない CRPC 患者	45	ADT との併用で本薬（錠剤）240 mg を QD 経口投与	PK 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験において、治験薬投与期間中又は投与終了後 56 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD5.3.3.1.1：21 試験＜2016 年 10 月～12 月＞）

7.1.2 国内試験

7.1.2.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.5.2.2：08 試験＜2014 年 7 月～実施中 [データカットオフ日：■■■ 年 ■■ 月 ■■ 日]＞）

遠隔転移を有する CRPC³⁹⁾ 患者（目標症例数：6 例）を対象に、ADT（外科的又は内科的去勢術）の併用下で、本薬の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。

用法・用量は、本薬（軟カプセル剤又は錠剤⁴⁰⁾）240 mg を QD で経口投与し⁴¹⁾、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 6 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

³⁹⁾ ①組入れ前 4 週間以内の血清テストステロン値が 50 ng/dL 未満、②組入れ前 2 週間以内の PSA 値が 2.0 ng/mL 以上、及び③1 週間以上の測定間隔で PSA 値の上昇が 2 回連続で認められた CRPC 患者が組み入れられた。

⁴⁰⁾ 試験開始時には 30 mg 軟カプセル剤が使用されていたが、試験実施中に 60 mg 錠剤に切り換えられた（治験実施計画書改訂 3（■■■ 年 ■■ 月 ■■ 日付け））。

⁴¹⁾ 第 1 サイクルの投与開始 7 日前に本薬 240 mg が単回経口投与された。

本薬投与開始 35 日目までが DLT 評価期間とされ、DLT の発現は認められなかった。
安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.3 国際共同試験

7.1.3.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 003 試験<2013 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 2017 年 5 月 19 日] >)

PSA 倍加時間が 10 カ月以下⁴²⁾ の遠隔転移を有しない CRPC⁴³⁾ 患者 (目標症例数 : 1,200 例) を対象に、ADT の併用下で、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 26 の国又は地域、332 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 240 mg (軟カプセル剤又は錠剤⁴⁴⁾) 又はプラセボを QD で経口投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 1,207 例 (本薬群 806 例、プラセボ群 401 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬群 34 例、プラセボ群 21 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 6 例 (本薬群 3 例、プラセボ群 3 例) を除く 1,201 例 (本薬群 803 例、プラセボ群 398 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬群 34 例、プラセボ群 21 例)。

本試験の主要評価項目は RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による MFS⁴⁵⁾ とされ、プラセボ群に対する本薬群の MFS の優越性を検証することを目的として 372 件のイベントが観察された時点で解析することとされた。

有効性について、MFSの主要解析 (2017年5月19日データカットオフ) の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表25及び図2のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 25 MFS の主要解析結果 (BICR 判定、ITT 集団、2017 年 5 月 19 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	806	401
イベント数 (%)	209 (25.9)	210 (52.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	40.51 [29.70, 40.51]	15.70 [14.55, 18.40]
ハザード比 [95%CI] *1	0.297 [0.244, 0.362]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

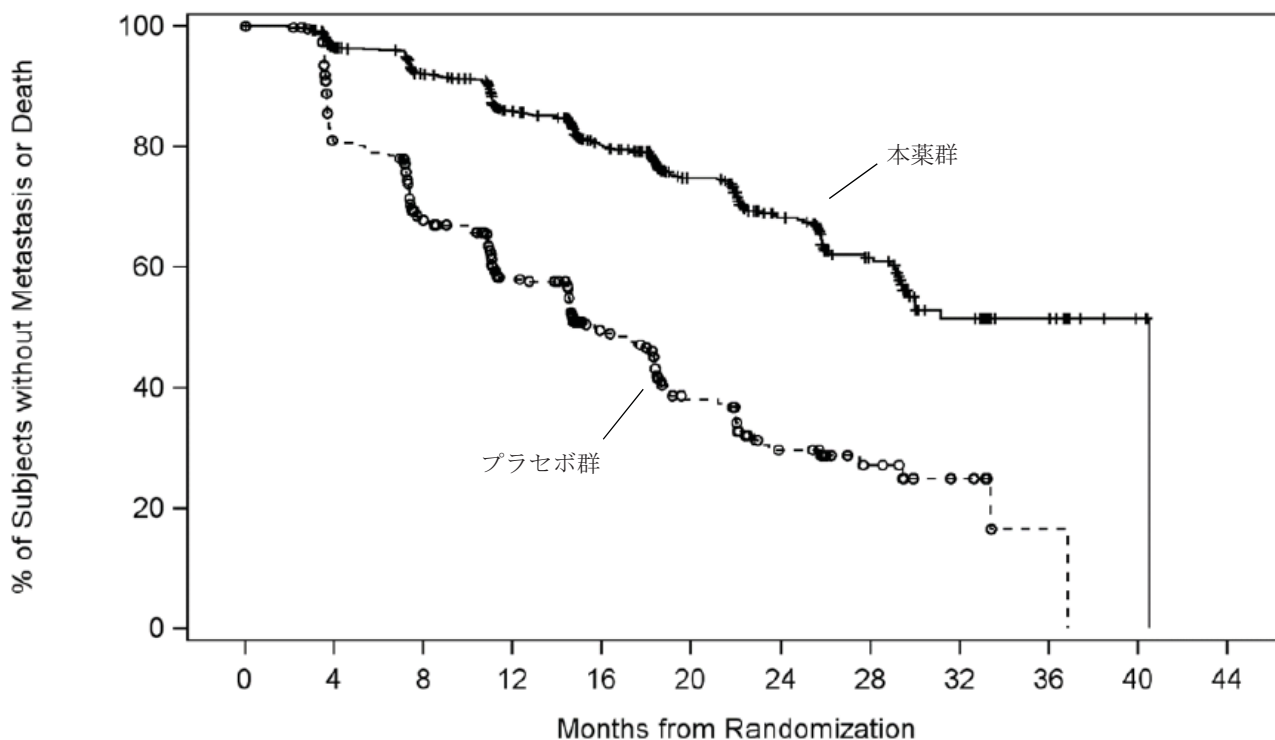
*1 : PSA 倍加時間 (6 カ月以下、6 カ月超)、骨吸収抑制剤の使用 (あり、なし) 及び局所領域疾患の有無 (N0、N1) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : PSA 倍加時間 (6 カ月以下、6 カ月超)、骨吸収抑制剤の使用 (あり、なし) 及び局所領域疾患の有無 (N0、N1) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.05

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

43) ①血清テストステロン値が 50 ng/dL 未満、②PSA 値が 2.0 ng/mL 超、及び③1 週間以上の測定間隔で PSA 値の上昇が 3 回認められた CRPC 患者が組み入れられた。

44) 試験開始時には 30 mg 軟カプセル剤が使用されていたが、試験実施中に 60 mg 錠剤に切り換えられた (治験実施計画書改訂 6 (年 月 日付け))。

45) 骨又は軟部組織への遠隔転移が最初に認められた日又は死亡日 (死因は問わない) のいずれか早い時点までの期間とされた。



Subjects at risk

プラセボ群	401	299	229	160	104	62	36	15	7	1	0	0
本薬群	806	727	671	531	412	293	189	105	39	18	3	0

図2 MFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線
(BICR判定、ITT集団、2017年5月19日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、本薬群で10/803例（1.2%）、プラセボ群で1/398例（0.3%）に認められた（うち、日本人患者における死亡はプラセボ群1/21例）。死因は、本薬群で疾患進行3例、敗血症2例、心肺停止、心筋梗塞、急性心筋梗塞、肺炎及び脳出血各1例、プラセボ群で心肺停止1例であった。このうち、本薬群の急性心筋梗塞1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡（プラセボ群1例）の死因は、心肺停止であり、治験薬との因果関係は否定された）。

7.1.4 海外試験

7.1.4.1 海外第I/II相試験（CTD 5.3.5.2.1-1～5.3.5.2.1-2：001試験<2010年7月～実施中 [データカットオフ日：■■■年■■月■■日]>）

第I相パートについて、遠隔転移を有する⁴⁶⁾ CRPC⁴⁷⁾患者（目標症例数：設定なし）を対象に、ADTの併用下で、本薬の安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外1施設で実施された。また、第II相パートについて、コホート1では遠隔転移のリスクが高い⁴⁸⁾ CRPC患者（目標症例数：50例）、コホート2では遠隔転移を有する前立腺癌に対する化学療法歴及びアビラテロンに

⁴⁶⁾ ①1週間以上の測定間隔でPSA値の上昇が3回認められ、組入れ前2週間以内のPSA値が2.0 ng/mL以上、②軟部組織病変の進行又は新規軟部組織病変の出現、及び③骨スキャンで2カ所以上の新規骨病変の出現のうち、少なくとも1つを満たす場合に、「遠隔転移を有する」と定義された。

⁴⁷⁾ 組入れ前4週間以内の血清テストステロン値が50 ng/dL未満のCRPC患者が組み入れられた。

⁴⁸⁾ ①組入れ前3カ月以内のPSA値が8.0 ng/mL以上、又は②PSA倍加時間が10カ月以下のいずれかを満たす場合に、「遠隔転移のリスクが高い」と定義された。

よる治療歴のない遠隔転移を有する CRPC 患者（目標症例数：20 例）、コホート 3 ではアビラテロンによる 6 カ月以上の治療歴のある遠隔転移を有する CRPC 患者（目標症例数：10～20 例）を対象に、ADT の併用下で、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 カ国、16 施設で実施された。

用法・用量は、第 I 相パートでは、本薬（軟カプセル剤又は錠剤⁴⁹⁾）30、60、90、120、180 若しくは 240 mg を QD 又は 300、390 若しくは 480 mg を BID で経口投与⁵⁰⁾ することとされた。また、第 II 相パートでは、本薬（軟カプセル剤又は錠剤⁴⁹⁾）240 mg を QD で経口投与することとされた。本薬は、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

第 I 相パートについては、各コホートに登録された 30 例（30 mg コホート：3 例、60 mg コホート：3 例、90 mg コホート：3 例、120 mg コホート：3 例、180 mg コホート：3 例、240 mg コホート：3 例、300 mg コホート：6 例、390 mg コホート：3 例、480 mg コホート：3 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。また、第 II 相パートについては、コホート 1～3 に登録された 97 例（コホート 1：51 例、コホート 2：25 例、コホート 3：21 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。このうち、骨転移を有していたコホート 1 の 4 例、遠隔転移を有する CRPC の確定診断がなかったコホート 3 の 1 例及びアビラテロンによる治療歴のないコホート 3 の 2 例を除く 90 例（コホート 1：47 例、コホート 2：25 例、コホート 3：18 例）が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。

第 I 相パートの本薬投与開始 35 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、300 mg コホート 1/6 例（Grade 3 の腹痛）において DLT が認められたものの、MTD は決定されなかった。

第 II 相パートの主要評価項目は、本薬投与 12 週時点の PSA 値に基づく PSA 奏効率とされ、本薬投与 12 週時点の PSA 値が本薬投与開始時点の PSA 値から 50%以上低下することをイベントとし、二項分布に基づく Exact 法を用いて推定することとされた。

有効性について、第 II 相パートの主要評価項目とされた 12 週時点での PSA 奏効率の結果は、表 26 のとおりであった。

表 26 PSA 奏効率の主要解析結果（FAS、2014 年 12 月 31 日データカットオフ）

	コホート1	コホート2	コホート3
例数	47	25	18
イベント数	42	22	4
PSA 奏効率 [95%CI] (%)	89.4 [76.9, 96.5]	88.0 [68.8, 97.5]	22.2 [6.4, 47.6]

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、第 I 相パートでは認められず、第 II 相パートでは 1/97 例（1.0%）（コホート 2：1 例）に認められた。死因は疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

健康成人、肝機能が正常又は肝機能障害を有する患者、CRPC 患者等を対象とした以下の臨床薬理試験 10 試験が提出され（6.2 参照）、当該試験において、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死

⁴⁹⁾ 試験開始時には 30 mg 軟カプセル剤を使用していたが、試験実施中に 60 mg 錠剤に切り換えられた（治験実施計画書改訂 11（ 年 月 日付け））。

⁵⁰⁾ 第 1 サイクルの投与開始 7 日前に本薬 30、60、90、120、180、240、300、390 又は 480 mg が単回経口投与された。

亡は、6例に認められ（20試験 2/23例、10試験 4/57例）、死因は疾患進行2例、脳出血、肺炎、遠隔転移を伴う前立腺癌及び代謝性脳症各1例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

- 7.2.1.1 海外第I相試験（CTD 5.3.1.1.1：006試験＜2013年3月～5月＞）
- 7.2.1.2 海外第I相試験（CTD 5.3.1.2.1：07試験＜2014年1月～4月＞）
- 7.2.1.3 海外第I相試験（CTD 5.3.1.2.2：11試験＜2014年6月～11月＞）
- 7.2.1.4 海外第I相試験（CTD 5.3.3.4.1：12試験＜2014年9月～12月＞）
- 7.2.1.5 海外第I相試験（CTD 5.3.1.2.3：15試験＜■年■月～■月＞）
- 7.2.1.6 海外第I相試験（CTD 5.3.1.2.4：17試験＜■年■月～■月＞）
- 7.2.1.7 海外第I相試験（CTD 5.3.3.3.1：18試験＜2015年8月～2017年2月＞）
- 7.2.1.8 海外第I相試験（CTD 5.3.3.4.2：20試験＜2016年3月～実施中＞）
- 7.2.1.9 海外第Ib相試験（CTD 5.3.3.4.3-1～5.3.3.4.3-2：10試験＜2014年7月～実施中＞）
- 7.2.1.10 海外第Ib相試験（CTD 5.3.4.2.1：19試験＜2016年1月～実施中＞）

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

003試験では、試験開始時には30mg軟カプセル剤が使用されていたが、製剤保管の利便性等を考慮し、試験実施中に60mg錠剤に切り換えられた。機構は、剤形の変更が本薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼした可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外第I相試験（11試験）の結果（6.1.2.2参照）に加え、下記の理由等から、剤形の変更が本薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

- 有効性について、003試験において投与された剤形別の患者集団で検討した結果、主要解析時点（2017年5月19日データカットオフ）におけるMFSの結果は表27のとおりであり、各集団間で明確な差異は認められなかったこと。

表 27 剤形別の有効性（003試験、BICR判定、2017年5月19日データカットオフ）

剤形	投与群	例数	MFS	
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
錠剤	本薬	292	19.55 [—, —]	0.355
	プラセボ	136	18.50 [11.53, —]	[0.238, 0.532]
軟カプセル剤及び錠剤	本薬	411	40.51 [—, —]	0.323
	プラセボ	157	22.01 [18.40, 23.06]	[0.241, 0.433]
軟カプセル剤	本薬	100	15.93 [11.10, 22.11]	0.334
	プラセボ	105	6.44 [3.78, 7.36]	[0.232, 0.481]

—：推定不可、*：非層別Cox比例ハザードモデル

- 安全性について、003試験において投与された剤形別の患者集団で検討した結果、安全性の概要は表28のとおりであり、各集団間で明確な差異は認められなかったこと。

表 28 安全性の概要 (003 試験)

	例数 (%)		
	錠剤が投与された患者集団	軟カプセル剤及び錠剤が投与された患者集団	軟カプセル剤が投与された患者集団
	本薬群 292 例	本薬群 411 例	本薬群 100 例
全有害事象	276 (94.5)	401 (97.6)	98 (98.0)
Grade 3 以上の有害事象	121 (41.4)	196 (47.7)	49 (49.0)
死亡に至った有害事象	4 (1.4)	2 (0.5)	4 (4.0)
重篤な有害事象	55 (18.8)	118 (28.7)	31 (31.0)
投与中止に至った有害事象	25 (8.6)	20 (4.9)	40 (40.0)
休薬に至った有害事象	82 (28.1)	123 (29.9)	32 (32.0)
減量に至った有害事象	30 (10.3)	31 (7.5)	16 (16.0)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、PSA倍加時間が10カ月以下の遠隔転移を有しないCRPC患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（003試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成24年9月5日付け事務連絡）等に基づき、003試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、PSA 倍加時間が 10 カ月以下の遠隔転移を有しない CRPC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、003 試験における対照群としてプラセボを設定した理由について、以下のように説明している。

003 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.3.2012) 等において、遠隔転移を有しない CRPC 患者に対して、臨床試験、経過観察又は二次内分泌療法が治療選択肢として挙げられていたものの、推奨されている標準的な治療はなかったことから、対照群としてプラセボを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、003試験における主要評価項目としてMFSを設定したことの適切性について、以下のように説明している。

003試験における主要評価項目とされたMFSについて、下記の理由から、①骨又は軟部組織の遠隔転移又は②死亡をイベントとして取り扱う旨が規定された。

- 遠隔転移を有しないCRPC患者においては、局所病変又は所属リンパ節の病勢進行よりも遠隔転移が死亡に対する高リスク因子であること (BJU Int 2012; 109: 32-9等)。

- 前立腺癌治療において、全身療法（内分泌療法及び化学療法）施行中に局所病変又は所属リンパ節の病勢進行を認めた場合には放射線療法や外科的処置を追加で行うが、施行中の全身療法は継続されること。

PSA倍加時間が10カ月以下の遠隔転移を有しないCRPC患者において、MFSが延長することは、骨転移に伴う骨関連事象の抑制、骨盤内組織への転移に伴う尿管閉塞の抑制等により、患者の身体機能及びQOLの維持につながり、臨床的な意義があると考えことから、主要評価項目としてMFSを設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

遠隔転移を有しないCRPC患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、003試験の主要評価項目としてはOSを設定することが適切であった。しかしながら、003試験の対象患者におけるMFSの延長については一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であることから、003試験におけるOS、及び局所病変又は所属リンパ節の病勢進行もイベントとして取り扱うPFSの結果を確認した上で、主要評価項目とされたMFSの結果に基づいて本薬の有効性評価を行うことは可能と判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

003試験において、主要評価項目とされたBICR判定によるMFSについて、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された（7.1.2.1参照）。

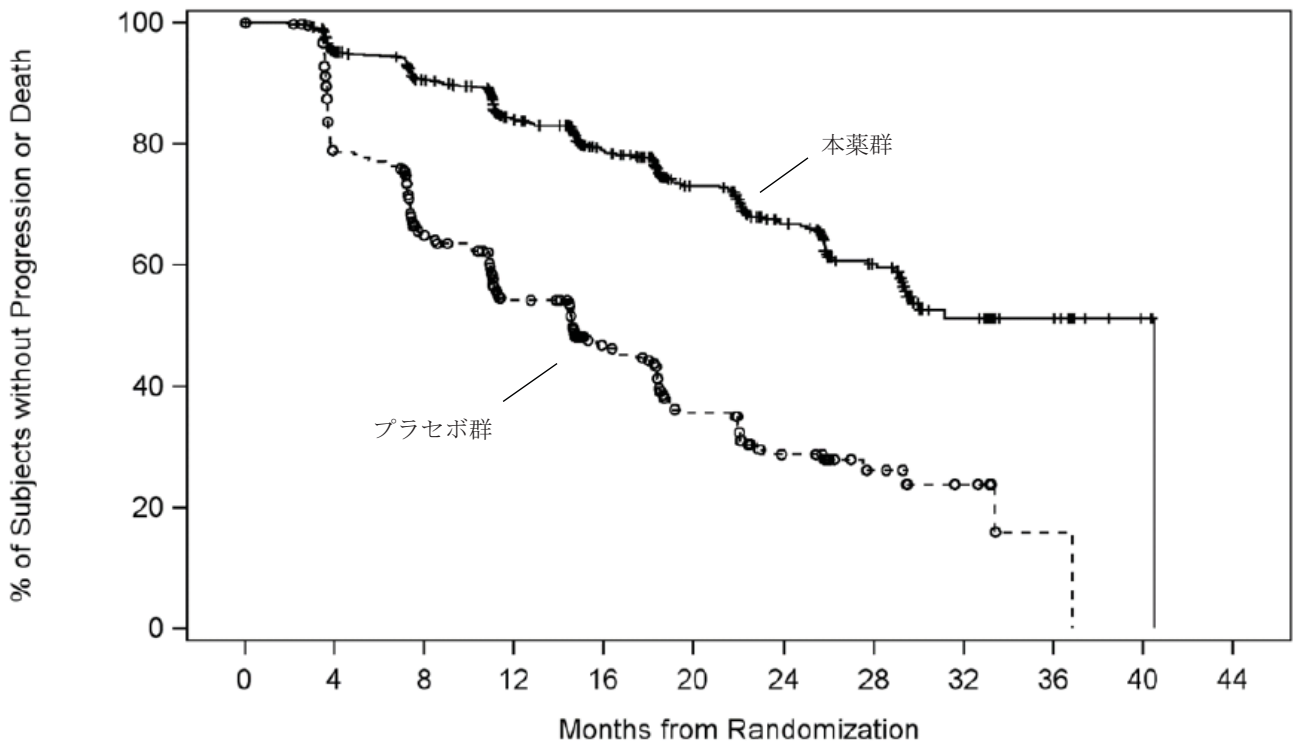
また、MFSにおいて統計学的な有意差が認められた場合には、転移までの期間、PFS、臨床症状が悪化するまでの期間、OS及び細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間の順で階層的に仮説検定を実施することとされた。臨床症状が悪化するまでの期間については1回の中間解析、OS及び細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間については、臨床症状が悪化するまでの期間の中間解析で統計学的な有意差が認められた場合には1回、統計学的な有意差が認められなかった場合には2回の中間解析を実施することとされた。なお、中間解析の目的は有効性の評価及び必要イベント数の再設定であり、第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数及びWassmerが提案した解析方法（Biom J 2006; 48: 714-29）を用いることとされた。

プラセボ群に対する本薬群の転移までの期間のハザード比 [95%CI] は、0.279 [0.227, 0.342]（層別log-rank検定、p値（両側）<0.0001、有意水準（両側）0.05）であり、統計学的な有意差が認められたことから、PFSについても検定することとされた。PFSの主要解析（2017年5月19日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表29及び図3のとおりであった。

表 29 PFSの主要解析結果（BICR判定、ITT集団、2017年5月19日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	806	401
イベント数 (%)	220 (27.3)	219 (54.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	40.51 [29.40, 40.51]	14.65 [11.27, 17.97]
ハザード比 [95%CI] *1	0.300 [0.247, 0.364]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

*1：PSA倍加時間（6カ月以下、6カ月上）、骨吸収抑制剤の使用（あり、なし）及び局所領域疾患の有無（N0、N1）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2：PSA倍加時間（6カ月以下、6カ月上）、骨吸収抑制剤の使用（あり、なし）及び局所領域疾患の有無（N0、N1）を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準（両側）0.05



Subjects at risk

プラセボ群	401	291	221	151	98	59	35	14	7	1	0	0
本薬群	806	718	661	521	405	288	187	103	38	17	3	0

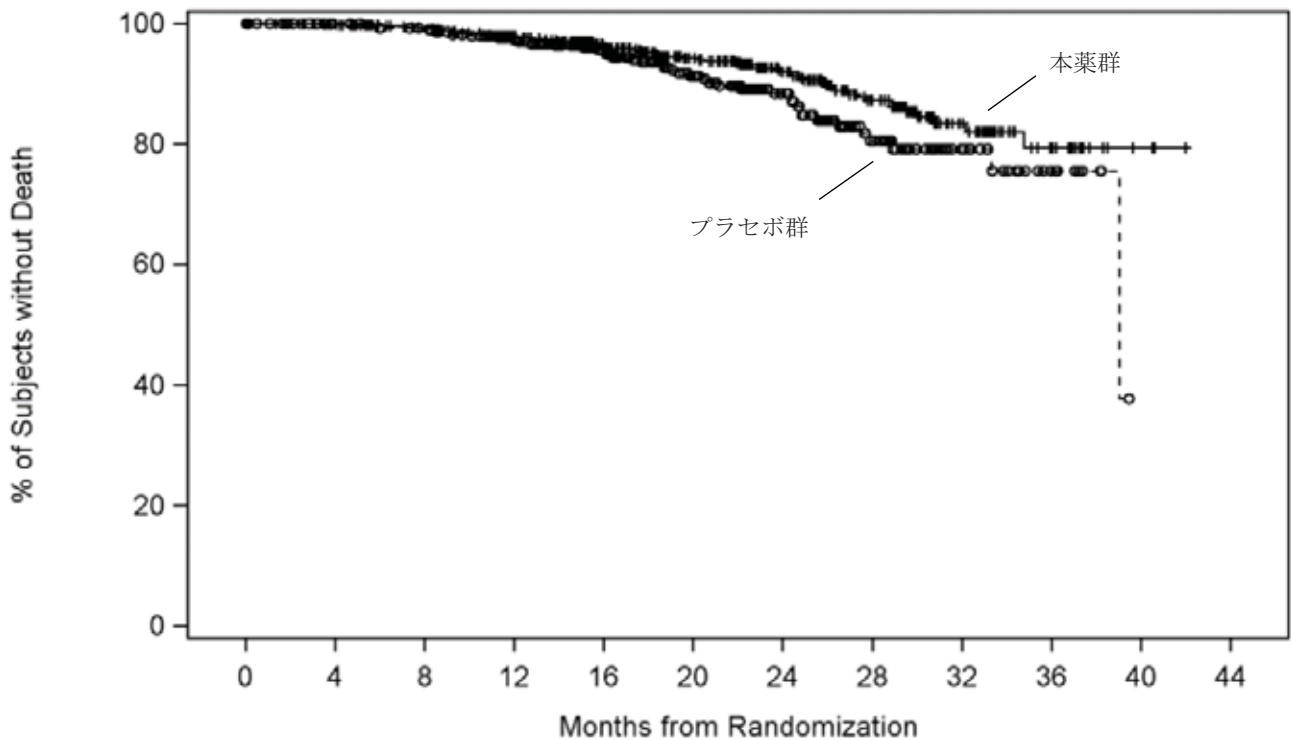
図3 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線
(BICR判定、ITT集団、2017年5月19日データカットオフ)

さらに、臨床症状が悪化するまでの期間の中間解析の結果、プラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は、0.447 [0.315, 0.634] (層別log-rank検定、p値(両側) = 0.00000356、有意水準(両側) 0.00008) であり、統計学的な有意差が認められたことから、OSについても検定することとされた。OSの中間解析(2017年5月19日データカットオフ)の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表30及び図4のとおりであった。

表30 OSの中間解析結果 (ITT集団、2017年5月19日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	806	401
イベント数 (%)	62 (7.7)	42 (10.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	- [-, -]	39.03 [39.03, -]
ハザード比 [95%CI] *1	0.700 [0.472, 1.038]	
p値(両側) *2	0.0742	

- : 推定不可、*1 : PSA倍加時間(6カ月以下、6カ月超)、骨吸収抑制剤の使用(あり、なし)及び局所領域疾患の有無(N0、N1)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2 : PSA倍加時間(6カ月以下、6カ月超)、骨吸収抑制剤の使用(あり、なし)及び局所領域疾患の有無(N0、N1)を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準(両側) 0.000012



Subjects at risk

プラセボ群	401	387	374	319	248	183	126	64	29	9	0	0
本薬群	806	788	756	647	527	392	275	162	64	26	4	0

図4 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2017年5月19日データカットオフ)

加えて、003試験の日本人患者におけるMFSの解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表31及び図5のとおりであった。

表31 日本人患者におけるMFSの解析結果 (BICR判定、ITT集団、2017年5月19日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	34	21
イベント数 (%)	5 (14.7)	8 (38.1)
MFS中央値 [95%CI] (カ月)	- [10.97, -]	18.23 [11.04, 18.50]
ハザード比 [95%CI] *1		0.565 [0.181, 1.766]
p値 (両側) *2		0.3207

- : 推定不可、*1 : 非層別Cox比例ハザードモデル、*2 : 非層別log-rank検定

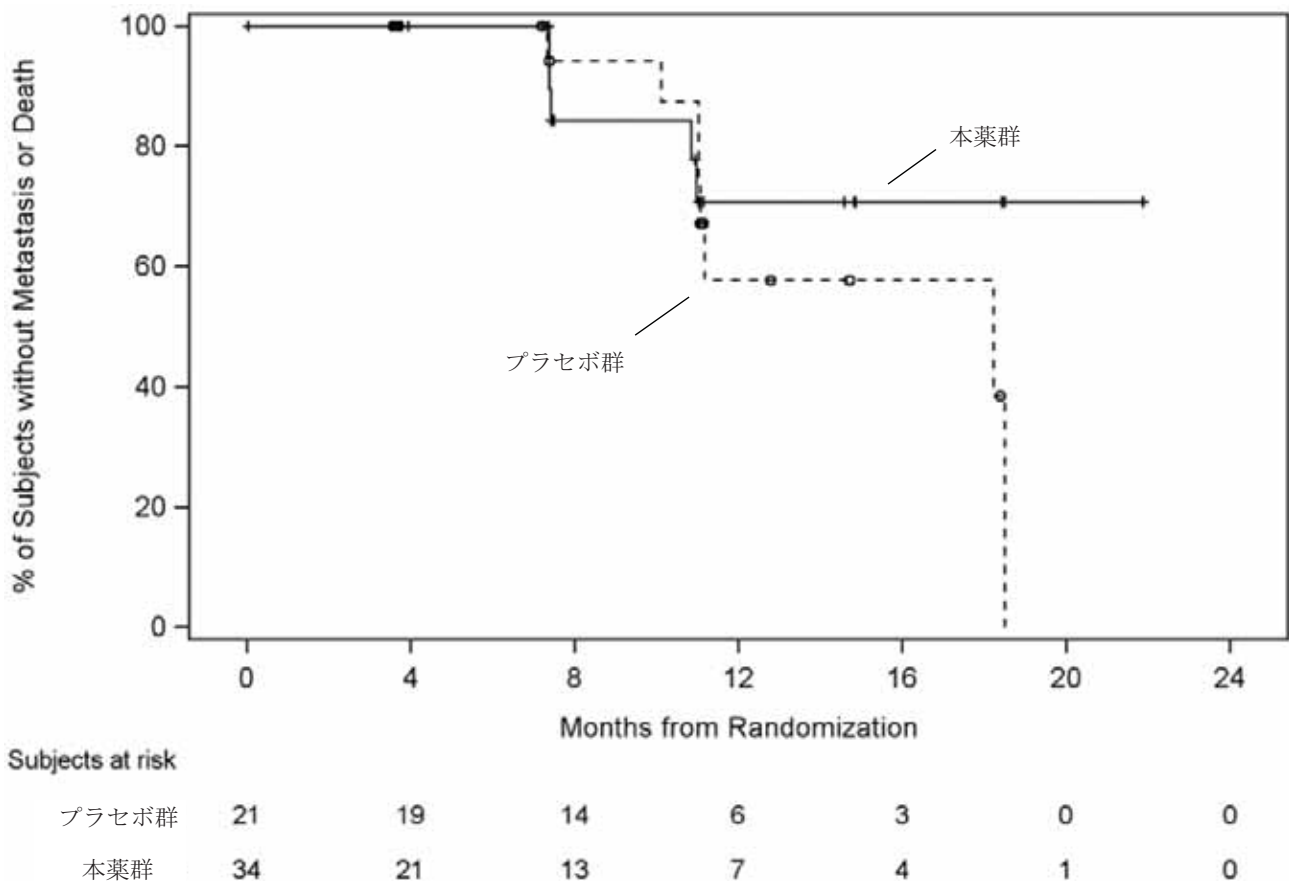


図5 日本人患者におけるMFSの解析時のKaplan-Meier曲線
(BICR判定、ITT集団、2017年5月19日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、003試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされたMFSについて、MFSの延長には一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であり、また、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示され、かつ臨床的に意義がある効果の大きさが認められたこと。
- 副次評価項目とされたPFSについて、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示され、かつ臨床的に意義がある効果の大きさが認められたこと。
- 副次評価項目とされたOSについて、プラセボ群と比較して本薬群で短縮される傾向は認められなかったこと。
- 003試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人集団のMFSの結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、遠隔転移を有しないCRPC患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、重度の皮膚障害、心臓障害、痙攣発作及び骨折であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象に注意すべきであるが、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、003試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

003 試験における安全性の概要は表 32 のとおりであった。

表 32 安全性の概要 (003 試験)

	例数 (%)	
	本薬群 803 例	プラセボ群 398 例
全有害事象	775 (96.5)	371 (93.2)
Grade 3 以上の有害事象	366 (45.6)	137 (34.4)
死亡に至った有害事象	10 (1.2)	1 (0.3)
重篤な有害事象	204 (25.4)	93 (23.4)
投与中止に至った有害事象	85 (10.6)	28 (7.0)
休薬に至った有害事象	237 (29.5)	71 (17.8)
減量に至った有害事象	77 (9.6)	7 (1.8)

003 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全有害事象は、疲労（本薬群：244 例（30.4%）、プラセボ群：84 例（21.1%）、以下、同順）、高血圧（199 例（24.8%）、79 例（19.8%））、下痢（163 例（20.3%）、60 例（15.1%））、体重減少（129 例（16.1%）、25 例（6.3%））、関節痛（128 例（15.9%）、30 例（7.5%））、転倒（125 例（15.6%）、36 例（9.0%））、ほてり（113 例（14.1%）、34 例（8.5%））、発疹（87 例（10.8%）、13 例（3.3%））、味覚異常（57 例（7.1%）、6 例（1.5%））であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧（115 例（14.3%）、47 例（11.8%））であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった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、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

003試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率の高い有害事象が認められたものの、大部分がGrade 2以下であり本薬の休薬・減量等により対処可能であった。したがって、がん薬物療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、安全性の国内外差について、以下のように説明している。

003 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 33 のとおりであった。

表 33 国内外の安全性の概要 (003 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者 34 例	外国人患者 769 例
全有害事象	32 (94.1)	734 (96.6)
Grade 3 以上の有害事象	15 (44.1)	351 (45.6)
死亡に至った有害事象	0	10 (1.3)
重篤な有害事象	8 (23.5)	196 (25.5)
投与中止に至った有害事象	7 (20.6)	78 (10.1)
休薬に至った有害事象	17 (50.0)	220 (28.6)
減量に至った有害事象	4 (11.8)	73 (9.5)

003 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、斑状丘疹状皮疹（日本人患者：8 例（23.5%）、外国人患者：35 例（4.6%）、以下、同順）、全身性皮疹（6 例（17.6%）、13 例（1.7%））及び味覚異常（6 例（17.6%）、51 例（6.6%））であった。日本人患者で 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、斑状丘疹状皮疹（2 例（5.9%）、13 例（1.7%））であった。日本人患者で 2 例以上に認められた休薬に至った有害事象は、斑状丘疹状皮疹（5 例（14.7%）、11 例（1.4%））、全身性皮疹（4 例（11.8%）、5 例（0.7%））及び食欲減退（2 例（5.9%）、5 例（0.7%））であった。日本人患者で 2 例以上に認められた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及び減量に至った有害事象はなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった斑状丘疹状皮疹、全身性皮疹及び味覚異常について、下記の点を考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

- 日本人患者において重篤な有害事象は認められておらず、投与中止及び減量に至った有害事象はいずれも斑状丘疹状皮疹及び全身性皮疹各 1 例の発現に限られること。
- 本薬はがん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されること。

機構は、以下の項では、主に 003 試験においてプラセボ群と比較して本薬群で発現率の高かった有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.3 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

皮膚障害として、MedDRA SMQ の「重症皮膚副作用」及び MedDRA HLTG の「発疹及び皮疹 NEC」に該当する事象を集計した。

003 試験における皮膚障害の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34 皮膚障害の発現状況 (003 試験)

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 803 例		プラセボ群 398 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	191 (23.8)	42 (5.2)	22 (5.5)	1 (0.3)
発疹	87 (10.8)	10 (1.2)	13 (3.3)	1 (0.3)
斑状丘疹状皮膚疹	43 (5.4)	15 (1.9)	2 (0.5)	0
全身性皮膚疹	19 (2.4)	7 (0.9)	1 (0.3)	0
蕁麻疹	16 (2.0)	2 (0.2)	1 (0.3)	0
そう痒性皮膚疹	11 (1.4)	1 (0.1)	2 (0.5)	0
斑状皮膚疹	10 (1.2)	5 (0.6)	1 (0.3)	0
結膜炎	7 (0.9)	0	0	0
丘疹性皮膚疹	4 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.3)	0
多形紅斑	4 (0.5)	2 (0.2)	0	0
皮膚剥脱	4 (0.5)	0	0	0
口内炎	3 (0.4)	0	1 (0.3)	0
性器発疹	3 (0.4)	0	0	0
紅斑性皮膚疹	3 (0.4)	0	0	0
薬疹	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.3)	0
口腔内潰瘍形成	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.3)	0
膿疱性皮膚疹	2 (0.2)	0	0	0
水疱	1 (0.1)	0	1 (0.3)	0
類天疱瘡	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	0
丘疹	1 (0.1)	0	0	0
皮膚びらん	1 (0.1)	0	0	0
小水疱性皮膚疹	0	0	1 (0.3)	0

003 試験において、死亡に至った皮膚障害は認められなかった。重篤な皮膚障害は、本薬群で 2/803 例 (0.2% : 多形紅斑及び口腔内潰瘍形成各 1 例) に認められ、プラセボ群では認められず、うち、本薬群の 1/803 例 (0.1% : 多形紅斑 1 例) は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った皮膚障害は、本薬群で 19/803 例 (2.4% : 斑状丘疹状皮膚疹 6 例、全身性皮膚疹 4 例、発疹 3 例、多形紅斑 2 例、薬疹、口腔内潰瘍形成、類天疱瘡及び斑状皮膚疹各 1 例) に認められ、プラセボ群では認められなかった。休薬に至った皮膚障害は、本薬群で 55/803 例 (6.8% : 発疹 19 例、斑状丘疹状皮膚疹 16 例、全身性皮膚疹 9 例、斑状皮膚疹 5 例、蕁麻疹及びそう痒性皮膚疹各 3 例、多形紅斑 2 例、類天疱瘡及び丘疹性皮膚疹各 1 例 (重複あり))、プラセボ群で 5/398 例 (1.3% : 発疹 2 例、斑状丘疹状皮膚疹、蕁麻疹及び小水疱性皮膚疹各 1 例) に認められた。

003 試験の本薬群における皮膚障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、82.0 日 (1~994 日) であった。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な皮膚障害を発現した患者の詳細は表 35 のとおりであった。

表 35 重篤な皮膚障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	PT (MedDRA ver.19.1)	Grade	発現時期 (日目)	持続期間 (日)	本薬の 処置	本薬との 因果関係	転帰
003 試験	71	多形紅斑	3	41	17	中止	あり	回復
	66	口腔内潰瘍形成	3	401	17	中止	なし	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による皮膚障害は発疹や皮疹が中心であり、また、大部分が Grade 2 以下であるため、適切な処置により管理可能と判断した。しかしながら、多形紅斑等の本薬投与との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害も認められていることから、本薬の投与に際しては重度の皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における皮膚障害の発現状況については、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.4 心臓障害

申請者は、本薬投与による心臓障害について、以下のように説明している。

心臓障害として、MedDRA SMQ の「心筋梗塞」、「上室性頻脈性不整脈」、「心室性頻脈性不整脈」、「不整脈に関連する臨床検査、徴候及び症状」、「心不全」及び「その他の虚血性心疾患」に該当する事象を集計した。

003 試験における心臓障害の発現状況は表 36 のとおりであった。

表 36 いずれかの群で発現率が 1%以上認められた心臓障害の発現状況 (003 試験)

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 803 例		プラセボ群 398 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	179 (22.3)	44 (5.5)	65 (16.3)	16 (4.0)
末梢性浮腫	69 (8.6)	0	29 (7.3)	0
心房細動	21 (2.6)	9 (1.1)	7 (1.8)	3 (0.8)
失神	17 (2.1)	17 (2.1)	4 (1.0)	4 (1.0)
胸痛	14 (1.7)	0	5 (1.3)	0
動悸	14 (1.7)	0	0	0
狭心症	13 (1.6)	0	2 (0.5)	0
末梢腫張	12 (1.5)	0	4 (1.0)	0
頻脈	9 (1.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	0
うっ血性心不全	8 (1.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.3)
徐脈	6 (0.7)	1 (0.1)	6 (1.5)	1 (0.3)

003 試験において、死亡に至った心臓障害は本薬群で 3/803 例 (0.4% : 心肺停止、急性心筋梗塞及び心筋梗塞各 1 例)、プラセボ群で 1/398 例 (0.3% : 心肺停止 1 例) に認められ、うち、本薬群の 1/803 例 (0.1% : 急性心筋梗塞 1 例) は本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な心臓障害は、本薬群で 37/803 例 (4.6% : 心房細動 7 例、失神 5 例、うっ血性心不全及び心筋梗塞各 4 例、冠動脈疾患及び心不全各 3 例、急性心筋梗塞及び心筋症各 2 例、急性冠動脈症候群、狭心症、心肺停止、心筋虚血、不安定狭心症、心房粗動、徐脈、胸痛、冠動脈閉塞、末梢性浮腫、肺水腫、右室機能不全、洞結節機能不全、上室性頻脈及び心室性頻脈各 1 例 (重複あり))、プラセボ群で 12/398 例 (3.0% : 心房細動 2 例、失神、うっ血性心不全、冠動脈疾患、急性冠動脈症候群、狭心症、心肺停止、心筋虚血、急性心不全、急性心筋梗塞及びストレス心筋症各 1 例) に認められ、うち、本薬群の 6/803 例 (0.7% : 心房細動 2 例、心房粗動、心不全、心筋梗塞、急性心筋梗塞及びうっ血性心不全各 1 例 (重複あり)) は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った心臓障害は、本薬群で 8/803 例 (1.0% : 狭心症 2 例、心肺停止、心房細動、うっ血性心不全、心筋梗塞、急性心筋梗塞、末梢性浮腫及び右室機能不全各 1 例 (重複あり)) に認められ、プラセボ群で 3/398 例 (0.8% : 心肺停止、急性冠動脈症候群及びストレス心筋症各 1 例) に認められた。休薬に至った心臓障害は、本薬群で 17/803 例 (2.1% : 心房細動 6 例、狭心症及び失神各 2 例、心房粗動、徐脈、心不全、心拡大、冠動脈疾患、心筋梗塞、末梢性浮腫、動悸、上室性頻脈及び心

室性頻脈各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 6/398 例（1.5%：心房細動 2 例、狭心症、急性心不全、急性心筋梗塞及びうっ血性心不全各 1 例）に認められた。

003 試験の本薬群における心臓障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、201.0 日（1～970 日）であった。

また、003 試験において、本薬投与により重篤な心臓障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 37 のとおりであった。

表 37 重篤な心臓障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧（003 試験）

年齢	PT (MedDRA ver.19.1)	Grade	発現時期 (日目)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
7	心房細動	3	239	4	休薬	回復
	心房粗動	3	239	4	休薬	回復
8	心筋梗塞	4	200	9	継続	回復
8	心不全	3	159	7	継続	回復
8	急性心筋梗塞	5	102	—*	中止	死亡
6	心房細動	3	327	39	中止	回復
8	うっ血性心不全	2	38	16	中止	回復

*：発現日に死亡。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

003 試験において、本薬投与により本薬との因果関係が否定できない心房細動等の重篤な心臓障害が認められていることから、本薬の投与に際しては心臓障害の発現に注意が必要である。したがって、心房細動、心不全等の心臓障害に関連する症状の観察や必要に応じて心臓機能検査を行うなど適切な措置を講じること、臨床試験における心臓障害の発現状況、発現時の対応等について、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.5 痙攣発作

申請者は、本薬投与による痙攣発作について、以下のように説明している。

痙攣発作として、MedDRA SMQ の「痙攣」に該当する事象を集計した。

003 試験における痙攣発作の発現状況は表 38 のとおりであった。

表 38 痙攣発作の発現状況（003 試験）

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 803 例		プラセボ群 398 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
痙攣発作	2 (0.2)	0	0	0

003 試験において、死亡に至った痙攣発作及び休薬に至った痙攣発作は認められなかった。重篤な痙攣発作は、本薬群で 2/803 例（0.2%：痙攣発作 2 例）に認められ、プラセボ群では認められず、うち、本薬群の 1/803 例（0.1%：1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った痙攣発作は、本薬群で 2/803 例（0.2%：痙攣発作 2 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

003 試験の本薬群における痙攣発作の初回発現時期の中央値（範囲）は、414.5 日（354～475 日）であった。

また、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により痙攣発作を発現した患者の詳細は表 39 のとおりであった。

表 39 痙攣発作を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT (MedDRA ver.19.1)	Grade	重篤性	発現時期 (日目)	持続期間 (日)	本薬の 処置	本薬との 因果関係	転帰
003 試験	7	男	痙攣発作	1	重篤	475	8	中止	あり	回復
	8	男	痙攣発作	2	重篤	354	1	中止	なし	回復
海外製造販売後	6	男	痙攣発作	不明	重篤	不明	不明	不明	あり	不明

機構は、痙攣発作の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬及び本薬の代謝物である M3 (N-脱メチル化体) のオフターゲット作用による GABA 受容体の阻害が痙攣発作の作用機序である可能性が考えられるものの、現時点で発症機序は明確でなく、明確なリスク因子も特定されていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において痙攣発作の発現が報告されており、本薬投与との因果関係が否定できない重篤な痙攣発作が認められていること、及び本薬の作用機序を考慮すると発現が想定されることから、本薬の投与に際しては痙攣発作の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における痙攣発作の発現状況、003 試験において痙攣発作の既往又は素因を有する患者が除外基準に設定されていたこと等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 骨折

申請者は、前立腺癌患者において ADT による骨代謝の亢進及び骨密度の低下に伴う骨粗鬆症に起因すると考えられる骨折が引き起こされると報告されていることから (Osteoporos Int 2005; 16: 707-11)、本薬投与による骨折について、以下のように説明している。

骨折として、MedDRA SMQ の「事故及び損傷」及び「骨粗鬆症/骨減少症」に該当する事象を集計した。

003 試験における骨折の発現状況は表 40 のとおりであった。

表 40 いずれかの群で 5 例以上に発現が認められた骨折の発現状況 (003 試験)

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 803 例		プラセボ群 398 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨折	94 (11.7)	22 (2.7)	26 (6.5)	3 (0.8)
肋骨骨折	29 (3.6)	2 (0.2)	14 (3.5)	0
腰椎骨折	9 (1.1)	1 (0.1)	0	0
脊椎圧迫骨折	8 (1.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	0
脊椎骨折	6 (0.7)	3 (0.4)	1 (0.3)	0
足骨折	5 (0.6)	2 (0.2)	0	0
股関節部骨折	5 (0.6)	2 (0.2)	0	0
上腕骨骨折	5 (0.6)	0	0	0

003 試験において、死亡に至った骨折は認められなかった。重篤な骨折は、本薬群で 27/803 例 (3.4% : 大腿骨骨折、腰椎骨折及び脊椎骨折各 3 例、寛骨臼骨折、足骨折、股関節部骨折、上腕骨骨折、恥骨骨

折及び肋骨骨折各 2 例、足関節部骨折、圧迫骨折、顔面骨骨折、下肢骨折、橈骨骨折、胸椎骨折及び上肢骨折各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 3/398 例（0.8%：大腿骨骨折、剥離骨折及び大腿部頸部骨折各 1 例）に認められ、うち、本薬群の 4/803 例（0.5%：腰椎骨折、上腕骨骨折、肋骨骨折及び上肢骨折各 1 例）は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った骨折は、本薬群で 1/803 例（0.1%：肋骨骨折 1 例）に認められたが、本薬との因果関係は否定され、プラセボ群では認められなかった。休薬に至った骨折は、本薬群で 6/803 例（0.7%：腰椎骨折 2 例、圧迫骨折、大腿骨骨折、腓骨骨折、胸椎骨折及び上肢骨折各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 3/398 例（0.8%：肋骨骨折 2 例、大腿骨頸部骨折 1 例）に認められ、うち、本薬群の 1/803 例（0.5%：上肢骨折 1 例）は本薬との因果関係が否定されなかった。

003 試験の本薬群における骨折の初回発現時期の中央値（範囲）は、313.5 日（20～953 日）であった。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な骨折（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 41 のとおりであった。

表 41 重篤な骨折（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	PT (MedDRA ver.19.1)	Grade	発現時期 (日目)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
003 試験	7	腰椎骨折	1	415	継続	不明	未回復
	8	上肢骨折	3	696	20	休薬	回復
	8	肋骨骨折	2	920	3	なし	回復
	6	上腕骨骨折	2	602	1	なし	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できないと判断されている骨折を発現した患者については、いずれも経過に関する情報が不足していること、骨折を発現した患者の大部分は高齢者であること、転倒に関する有害事象が多く報告されていること（7.R.3.1 参照）等を踏まえると、他の要因が影響している可能性も否定できず、現時点で得られている情報から本薬投与との関係を明確に結論付けることは困難である。しかしながら、003 試験において、プラセボ群と比較して本薬群において骨折の発現率が高かったことに加え、臨床試験では重篤例も認められており、発現部位によっては重篤化も懸念されることから、本薬の投与に際しては骨折の発現に注意が必要である。

以上より、臨床試験における骨折の発現状況については、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「去勢抵抗性前立腺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、以下の旨が設定されていた。

- 遠隔転移のある患者に対する本薬の安全性及び有効性は確立されていない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を、「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選

択を行うこと。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、遠隔転移を有しないCRPC患者に対する本薬の記載内容は、以下のとおりであった。なお、現時点で、国内診療ガイドライン及び新臨床腫瘍学 改訂第5版（南江堂、2018年）において、遠隔転移を有しないCRPC患者に対する本薬に関する記載はなかった。

- NCCNガイドライン（v.4.2018）：
PSA倍加時間が10カ月以下の遠隔転移を有しないCRPC患者に対する治療として本薬の投与が推奨される。

機構は、遠隔転移を有しないCRPC患者における本薬の投与対象及び効能・効果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

003試験の結果に基づき、003試験の対象とされた、PSA倍加時間が10カ月以下の遠隔転移を有しないCRPC患者に対して本薬の投与は推奨されると考える。

一方、003試験に組み入れられなかった、PSA倍加時間が10カ月を超える遠隔転移を有しないCRPC患者に対して、現時点で本薬を投与した際の臨床的有用性が示された成績は得られていないことから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。ただし、下記の理由等から、PSA倍加時間が10カ月以下であることを確認中に本薬による治療の機会を逸する可能性があることから、本薬の投与対象となるPSA倍加時間については効能・効果には設定せず、添付文書の臨床成績の項において、003試験における設定を情報提供することが適切であると考えます。

- 003試験の開始時には、当該試験に登録され無作為化される6カ月以内にPSAを少なくとも3回測定することとされ、当該測定結果からPSA倍加時間が10カ月以下と算出された患者が組み入れられた。しかしながら、PSA倍加時間が10カ月以下と算出されたものの、003試験に登録され無作為化される6カ月以内にPSA値が少なくとも3回測定されなかったことで、当該試験に組み入れられなかった患者がいたことから、003試験に登録され無作為化される24カ月以内に測定したPSA値に基づきPSA倍加時間を算出する規定にすることとされた（治験実施計画書改訂第5版（■■■■年■月■日付け））。その結果、当該試験登録前の画像検査において、組入れ基準を満たさなかった患者数が減少したこと。
- 003試験において、最終的に試験全体として、登録時点での脱落は925/2,132例（43.4%）に認められ、うち、PSA倍加時間が10カ月以下であっても試験登録前の画像検査で遠隔転移を有していた患者が517例であったこと。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、効能・効果を「去勢抵抗性前立腺癌」と設定した。

- 遠隔転移のある患者に対する本薬の安全性及び有効性は確立されていない。

なお、遠隔転移を有しないCRPC患者における本薬とエンザルタミドとの使い分けについては、本薬とエンザルタミドとの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかについて不明であり、それぞれの治療の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の適応患者の選択にあたって、本薬の臨床的有用性が確認された003試験の対象患者が遠隔転移を有しない患者であったことは重要な情報であることから、当該内容を本薬の効能・効果でより明確にする必要があると判断した。

以上より、003試験に組み入れられた患者はPSA倍加時間が10カ月以下の遠隔転移を有しないCRPC患者であった旨を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常、成人にはアパルタミドとして1日1回240 mgを経口投与する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。なお、添付文書の重要な基本的注意の項において、本薬投与中に痙攣発作が発現した場合には、投与を中止し、再開しない旨を注意喚起する予定とされていた。

- 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。
- Grade 3 以上又は忍容できない副作用が発現した場合には、Grade 1 以下又は元の Grade に回復するまで本薬を休薬すること。再開する場合は休薬前と同じ用量、又は 180 若しくは 120 mg に減量すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量については、「通常、成人にはアパルタミドとして1日1回240 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本薬を休薬、減量又は中止すること。

減量して投与を継続する場合の投与量

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

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度*	処置
痙攣発作	—	本薬の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 又は 4 の場合	本薬の投与を Grade 1 以下に回復するまで休薬する。なお、再開する場合には、以下の基準を参考に、本薬の減量等を考慮すること。 <ul style="list-style-type: none"> 初回発現後に回復し再開する場合、減量せずに投与する。 再発後に回復し再開する場合、1段階減量し投与する。

*：Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の試験成績等を基に設定した用法・用量で003試験が実施され、PSA倍加時間が10カ月以下の遠隔転移を有しないCRPC患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、003試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- 001 試験第 I 相パートにおいて、ADT の併用下で本薬 30、60、90、120、180、240、300、390 又は 480 mg を QD で投与した際の忍容性が確認されたこと。
- 001 試験第 I 相パートにおいて、本薬 240 mg を QD で投与した際の第 1 サイクル第 22 日目の本薬の血漿中トラフ濃度(平均値)は 4.42 µg/mL であり、LNCaP/AR(cs)細胞株を皮下移植した去勢 SCID マウスにおいて、本薬 10 及び 30 mg/kg を QD で 42 日間反復経口投与した際⁵¹⁾の血漿中トラフ濃度(平均値) (それぞれ 3.91 及び 6.14 µg/mL) の範囲内であったこと。
- 001 試験第 II 相パートのコホート 1 において、ADT の併用下で本薬 240 mg を QD で投与することで、一定の PSA 奏効率が認められたこと (7.1.4.1 参照)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

機構は申請者の説明を了承し、用法・用量を「通常、成人にはアパルタミドとして1日1回240 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と整備して設定することが適切であると判断した。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の休薬・減量・中止の目安について、以下のように説明している。

003 試験では、本薬の休薬・減量・中止基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該基準を基に、下記の用量調節の目安を本薬の用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定する予定である。なお、003 試験では、本薬投与中に痙攣発作が発現した場合には、投与を中止し、再開しない旨が設定されており、当該内容を添付文書の重要な基本的注意の項において注意喚起する予定である。

- Grade 3 以上又は忍容できない副作用が発現した場合には、Grade 1 以下又は元の Grade に回復するまで本薬を休薬すること。再開する場合は休薬前と同じ用量、又は 180 若しくは 120 mg に減量すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の用量調節の目安について、下記のように、痙攣発作の発現時に関する内容を含めた記載に整備した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定することが適切であると判断した。

⁵¹⁾ 対照群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (3.1.4.2 参照)。

減量して投与を継続する場合の投与量

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

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度*	処置
痙攣発作	—	本薬の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 又は 4 の場合	本薬の投与を Grade 1 以下に回復するまで休薬する。なお、再開する場合には、以下の基準を参考に、本薬の減量等を考慮すること。 <ul style="list-style-type: none"> • 初回発現後に回復し再開する場合、減量せずに投与する。 • 再発後に回復し再開する場合、1 段階減量し投与する。

* : Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

7.R.5.3 外科的又は内科的去勢術との併用について

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

現時点において、外科的又は内科的去勢術と併用せずに本薬を投与した際の有効性及び安全性に関する成績は得られていないことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該内容を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

本薬が投与された CRPC 患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等について検討することを目的とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、003 試験における有害事象の発現状況等を考慮し、皮疹、転倒及び非病的骨折を設定することを計画している。

調査予定症例数については、003 試験において、日本人患者における発現率が高かったことから皮疹に着目し、Grade 3 以上の皮疹発現症例を 95%以上の確率で少なくとも 5 例以上収集することが可能となる症例数として 200 例と設定した。

観察期間については、003 試験において、安全性検討事項に設定した事象は概ね 12 カ月以内に初回発現が認められていること、及び本薬の投与継続により発現率が増加する傾向がある事象は認められなかったことから、52 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の日本人 CRPC 患者における安全性情報は限られていることから、本薬のリスクと考えられる事象のうち注意が必要と考える重度の皮膚障害及び痙攣発作を本調査の安全性検討事項として設定し、当該事象の発現状況を検討することを目的とした製造販売後調査を実施することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記事象の発現状況等を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第 I 相試験 (21 試験)

有害事象は 60 mg 群で 2/6 例 (33.3%)、120 mg 群で 4/6 例 (66.7%)、240 mg 群で 5/6 例 (83.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 60 mg 群で 2/6 例 (33.3%)、120 mg 群で 4/6 例 (66.7%)、240 mg 群で 4/6 例 (66.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、60 mg 群で血中テストステロン増加 2 例 (33.3%)、120 mg 群で血中テストステロン増加 3 例 (50.0%)、240 mg 群で血中テストステロン増加 4 例 (66.7%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2 国内第 I 相試験 (08 試験)

有害事象は 6/6 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。2 例以上に認められた有害事象は腹部不快感、発疹、鼻咽頭炎、味覚異常及びほてり各 2 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は脊髄圧迫 1 例 (16.7%) であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は脊髄圧迫 1 例 (16.7%) であり、本薬との因果関係は否定された。

7.3.3 国際共同第 III 相試験 (003 試験)

有害事象は本薬群で 775/803 例 (96.5%)、プラセボ群で 371/398 例 (93.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 565/803 例 (70.4%)、プラセボ群で 216/398 例 (54.3%) に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 42 のとおりであった。

表 42 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 803 例		プラセボ群 398 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	775 (96.5)	366 (45.6)	371 (93.2)	137 (34.4)
胃腸障害				
下痢	163 (20.3)	8 (1.0)	60 (15.1)	2 (0.5)
悪心	145 (18.1)	0	63 (15.8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	244 (30.4)	7 (0.9)	84 (21.1)	1 (0.3)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	128 (15.9)	0	30 (7.5)	0
血管障害				
高血圧	199 (24.8)	115 (14.3)	79 (19.8)	47 (11.8)
傷害、中毒及び処置合併症				
転倒	125 (15.6)	14 (1.7)	36 (9.0)	3 (0.8)
臨床検査				

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 803 例		プラセボ群 398 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
体重減少	129 (16.1)	9 (1.1)	25 (6.3)	1 (0.3)

重篤な有害事象は本薬群で 204/803 例 (25.4%)、プラセボ群で 93/398 例 (23.4%) に認められた。各群で 4 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で血尿 13 例 (1.6%)、尿閉及び尿路感染各 10 例 (1.2%)、肺炎 9 例 (1.1%)、敗血症及び水腎症各 8 例 (1.0%)、心房細動 7 例 (0.9%)、転倒及び急性腎障害各 6 例 (0.7%)、尿路性敗血症、下痢、失神、変形性関節症及び発熱各 5 例 (0.6%)、うっ血性心不全及び心筋梗塞各 4 例 (0.5%)、プラセボ群で尿閉 15 例 (3.8%)、血尿及び水腎症各 8 例 (2.0%)、急性腎障害及び尿路閉塞各 4 例 (1.0%) であった。このうち、本薬群の下痢 3 例、心房細動 2 例、うっ血性心不全、心筋梗塞、転倒、発熱、急性腎障害及び敗血症各 1 例、プラセボ群の水腎症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 85/803 例 (10.6%)、プラセボ群で 28/398 例 (7.0%) に認められた。各群で 4 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で疲労 8 例 (1.0%)、斑状丘疹状皮疹 6 例 (0.7%)、全身性皮疹及び敗血症各 4 例 (0.5%) であった。このうち、本薬群の疲労 7 例、斑状丘疹状皮疹 6 例、全身性皮疹 4 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第 I / II 相試験 (001 試験)

7.3.4.1 第 I 相パート

有害事象は①240 mg 未満投与群 (30 mg、60 mg、90 mg、120 mg 及び 180 mg)、②240 mg 投与群及び③240 mg 超投与群 (300 mg、390 mg 及び 480 mg) で、それぞれ①15/15 例 (100%)、②3/3 例 (100%) 及び③11/12 例 (91.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ①14/15 例 (93.3%)、②3/3 例 (100%) 及び③11/12 例 (91.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、上記の①及び③の各群で、それぞれ①疲労 10 例 (66.7%)、便秘 7 例 (46.7%)、背部痛及び関節痛 6 例 (40.0%)、末梢性浮腫 5 例 (33.3%)、下痢、頭痛及び呼吸困難各 4 例 (26.7%)、筋骨格痛、四肢痛、筋骨格系胸痛、悪心、腹痛、末梢性運動ニューロパチー、咳嗽及びほてり各 3 例 (20.0%)、疼痛、発熱、筋痙縮、頸部痛、浮動性めまい、感覚鈍麻、排尿困難、血尿、尿路出血、夜間頻尿、尿道痛、ヘリコバクター感染、上気道感染、貧血及び視力低下各 2 例 (13.3%)、並びに③末梢性感覚ニューロパチー 6 例 (50.0%)、疲労、背部痛、悪心及び下痢各 5 例 (41.7%)、腹痛及び関節痛各 4 例 (33.3%)、筋骨格痛、咳嗽、疼痛、骨痛、便秘、呼吸困難、労作性呼吸困難、高カリウム血症及び甲状腺機能低下症各 3 例 (25.0%)、頭痛、四肢痛、筋痙縮、排尿困難、血尿及び不眠症各 2 例 (16.7%) であった。

重篤な有害事象は、上記の①及び③の各群で、それぞれ①2/15 例 (13.3%) 及び③5/12 例 (41.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、上記の①及び③の各群で、それぞれ①2/15 例 (13.3%) 及び③2/12 例 (16.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.4.2 第 II 相パート

有害事象はコホート 1（遠隔転移のリスクが高い CRPC 患者）で 51/51 例（100%）、コホート 2（未治療の遠隔転移を有する CRPC 患者）で 25/25 例（100%）、コホート 3（アビラテロンによる治療歴のある遠隔転移を有する CRPC 患者）で 21/21 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はコホート 1 で 47/51 例（92.2%）、コホート 2 で 21/25 例（84.0%）、コホート 3 で 17/21 例（81.0%）に認められた。いずれかのコホートで発現率が 20%以上の有害事象は表 43 のとおりであった。

表 43 いずれかのコホートで 20%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)					
	コホート 1 51 例		コホート 2 25 例		コホート 3 21 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	51 (100)	25 (49.0)	25 (100)	12 (48.0)	21 (100)	10 (47.6)
胃腸障害						
下痢	22 (43.1)	1 (2.0)	11 (44.0)	0	8 (38.1)	0
悪心	20 (39.2)	0	14 (56.0)	0	7 (33.3)	0
腹痛	10 (19.6)	0	12 (48.0)	1 (4.0)	1 (4.8)	0
便秘	9 (17.6)	0	3 (12.0)	1 (0.4)	5 (23.8)	1 (4.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	34 (66.7)	2 (3.9)	15 (60.0)	0	11 (52.4)	1 (4.8)
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	12 (23.5)	1 (2.0)	7 (28.0)	0	6 (28.6)	0
背部痛	14 (27.5)	0	6 (24.0)	0	4 (19.0)	2 (9.5)
筋骨格痛	5 (9.8)	0	2 (8.0)	0	6 (28.6)	1 (4.8)
筋骨格系胸痛	2 (3.9)	0	7 (28.0)	0	3 (14.3)	0
神経系障害						
味覚異常	11 (21.6)	0	2 (8.0)	0	2 (9.5)	0
感染症及び寄生虫症						
鼻咽頭炎	10 (19.6)	0	5 (20.0)	0	1 (4.8)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	10 (19.6)	0	6 (24.0)	0	2 (9.5)	0
呼吸困難	4 (7.8)	0	7 (28.0)	2 (8.0)	3 (14.3)	0
皮膚及び皮下組織障害						
全身性皮疹	2 (8.0)	0	5 (20.0)	0	0	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	7 (13.7)	1 (2.0)	4 (16.0)	0	5 (23.8)	0
血管障害						
ほてり	10 (19.6)	0	5 (20.0)	0	0	0
血液及びリンパ系障害						
貧血	9 (17.6)	2 (3.9)	5 (20.0)	3 (12.0)	3 (14.3)	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	11 (21.6)	0	3 (12.0)	0	1 (4.8)	0

重篤な有害事象はコホート 1 で 16/51 例（31.4%）、コホート 2 で 10/25 例（40.0%）、コホート 3 で 6/21 例（28.6%）に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート 1 で脳血管発作及び尿閉各 2 例（3.9%）、コホート 3 で便秘及び背部痛各 2 例（9.5%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象はコホート 1 で 9/51 例（17.6%）、コホート 2 で 6/25 例（24.0%）、コホート 3 で 1/21 例（4.8%）に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 1 で疲労 2 例（3.9%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第 I 相試験（006 試験）

有害事象はパート A（本薬を単回経口投与後に ¹⁴C 標識体を単回静脈内投与）で 6/6 例（100%）、パート B（本薬及び ¹⁴C 標識体を単回経口投与）で 5/6 例（83.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はパート A で 5/6 例（83.3%）、パート B で 3/6 例（50.0%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、パート A で頭痛 3 例（50.0%）及び挫傷 2 例（33.3%）、パート B で鼻咽頭炎、筋骨格硬直、四肢痛及び頭痛各 2 例（33.3%）であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった

7.3.6 海外第 I 相試験（07 試験）

有害事象は①軟カプセル剤 A 投与群、②錠剤 B 投与群、③錠剤 C 投与群、④錠剤 D 投与群、⑤錠剤 E 投与群、⑥錠剤 F 投与群、⑦錠剤 G 投与群及び⑧錠剤 H 投与群で、それぞれ①6/15 例（40.0%）、②5/15 例（33.3%）、③6/15 例（40.0%）、④6/15 例（40.0%）、⑤1/15 例（6.7%）、⑥4/15 例（26.7%）、⑦1/15 例（6.7%）及び⑧4/15 例（26.7%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ①6/15 例（40.0%）、②1/15 例（6.7%）、③4/15 例（26.7%）、④5/15 例（33.3%）、⑤1/15 例（6.7%）及び⑧3/15 例（20.0%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、①軟カプセル剤 A 投与群で頭痛 2 例（13.3%）、③錠剤 C 投与群で上気道感染 3 例及び⑥錠剤 F 投与群のウイルス感染 2 例（13.3%）であった。

重篤な有害事象は②錠剤 B 投与群で 1/15 例（6.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、虫垂炎 1 例（6.7%）であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.7 海外第 I 相試験（11 試験）

有害事象は①軟カプセル剤 A 空腹時投与群、②錠剤 B 空腹時投与群、③錠剤 C 空腹時投与群、④錠剤 D 空腹時投与群及び⑤錠剤 B 高脂肪食摂取後投与群で、それぞれ①3/15 例（20.0%）、②4/15 例（26.7%）、③6/15 例（40.0%）、④4/15 例（26.7%）及び⑤1/15 例（6.7%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ①3/15 例（20.0%）、②2/15 例（13.3%）、③5/15 例（33.3%）、④2/15 例（13.3%）及び⑤1/15 例（6.7%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、①軟カプセル剤 A 空腹時投与群で頻尿及び不眠症各 2 例（13.3%）、並びに③錠剤 C 空腹時投与群で頭痛 2 例（13.3%）であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.8 海外第 I 相試験（12 試験）

有害事象は A 群（本薬単独投与）で 9/15 例（60.0%）、B 群（イトラコナゾール併用投与）で 7/15（46.7%）、C 群（ゲムフィブロジル併用投与）で 8/15 例（53.3%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は A 群で 8/15 例（53.3%）、B 群で 7/15（46.7%）、C 群で 8/15 例（53.3%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、A 群で上気道感染 4 例（26.7%）、腹痛、紅斑及び熱感各 2 例（13.3%）、B 群で口腔咽頭痛 2 例（13.3%）、C 群で上気道感染 3 例（20.0%）、口腔咽頭痛及び鼻漏各 2 例（13.3%）であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は C 群で 1/15 例（6.7%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、肝機能異常 1 例（6.7%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.9 海外第 I 相試験 (15 試験)

有害事象は①錠剤 A/錠剤 B 群、②錠剤 B/錠剤 A 群、③錠剤 A/錠剤 C 群、④錠剤 C/錠剤 A 群、⑤錠剤 A/錠剤 D 群、⑥錠剤 D/錠剤 A 群、⑦錠剤 A/錠剤 E 群及び⑧錠剤 E/錠剤 A 群で、それぞれ②3/7 例 (42.9%)、③3/7 例 (42.9%)、④1/7 例 (14.3%)、⑤2/7 例 (28.6%)、⑥2/7 例 (28.6%)、⑦3/7 例 (42.9%) 及び⑧4/7 例 (57.1%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ②で 3/7 例 (42.9%)、⑥で 1/7 例 (14.3%)、⑦で 1/7 例 (14.3%) 及び⑧で 2/7 例 (28.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.10 海外第 I 相試験 (17 試験)

有害事象は①錠剤 A/錠剤 B 群、②錠剤 B/錠剤 A 群、③錠剤 A/錠剤 C 群及び④錠剤 C/錠剤 A 群で、それぞれ①2/12 例 (16.7%)、②6/12 例 (50.0%)、③3/12 例 (25.0%) 及び④4/12 例 (33.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ①～③の各群で 2/12 例 (16.7%) 及び④1/12 例 (8.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、②錠剤 B/錠剤 A 群で上気道感染 2 例 (16.7%) 及び④錠剤 C/錠剤 A 群で体重増加 3 例 (25.0%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.11 海外第 I 相試験 (18 試験)

有害事象は①軽度の肝機能障害を有する患者で 3/8 例 (37.5%)、②中等度の肝機能障害を有する患者で 4/8 例 (50.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は②中等度の肝機能障害を有する患者で 1/8 例 (12.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、①軽度の肝機能障害を有する患者で皮膚擦過傷 2 例 (25.0%) であった。

重篤な有害事象は②中等度の肝機能障害を有する患者で 2/8 例 (25.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.12 海外第 I 相試験 (20 試験)

有害事象は 14/23 例 (60.9%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 10/23 例 (43.5%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、無力症及び血中甲状腺刺激ホルモン増加各 4 例 (17.4%)、悪心 3 例 (13.0%)、下痢、遊離サイロキシン減少、食欲減退、高コレステロール血症、背部痛及び癌疼痛各 2 例 (8.7%) であった。

重篤な有害事象は 3/23 例 (13.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 2/23 例 (8.7%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.13 海外第 I b 相試験 (10 試験)

有害事象は 57/57 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 52/57 例 (91.2%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は疲労 32 例 (56.1%)、悪心及び嘔吐各 23 例 (40.4%)、背部痛 19 例 (33.3%)、食欲減退 18 例 (31.6%) であった。

重篤な有害事象は 22/57 例 (38.6%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 4 例 (7.0%)、背部痛 3 例 (5.3%)、便秘、発熱及び転倒各 2 例 (3.5%) であった。このうち、肺炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 5/57 例 (8.8%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、骨痛 2 例 (3.5%) であり、本薬との因果関係は否定された。

7.3.14 海外第 I b 相試験 (19 試験)

有害事象は 37/45 例 (82.2%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 23/45 例 (51.1%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は疲労 18 例 (40.0%)、食欲減退 11 例 (24.4%)、背部痛 7 例 (15.6%)、下痢及び呼吸困難各 6 例 (13.3%)、便秘及び悪心各 5 例 (11.1%) であった。

重篤な有害事象は 5/45 例 (11.1%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、背部痛 2 例 (4.4%) であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の遠隔転移を有しない CRPC に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、アンドロゲンの AR のリガンド結合部位への結合を競合的に阻害するとともに、転写因子である AR の核内移行を阻害し、AR の DNA 上の転写因子結合領域への結合及び標的遺伝子の転写を阻害することにより、AR を介したシグナル伝達を阻害し、アンドロゲン依存性腫瘍増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、遠隔転移を有しない CRPC に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 31 年 1 月 21 日

申請品目

[販 売 名] アーリーダ錠 60 mg
[一 般 名] アパルタミド
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 3 月 28 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、PSA 倍加時間が 10 カ月以下⁵²⁾ の遠隔転移を有しない CRPC⁵³⁾ 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (003 試験) において、主要評価項目とされた MFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、遠隔転移を有しない CRPC 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、重度の皮膚障害、心臓障害、痙攣発作及び骨折であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

⁵²⁾ ADT が行われている間に PSA 値を少なくとも 3 回測定することとされ、PSA 値の倍加時間が 10 カ月以下と算出された患者が組み入れられた。

⁵³⁾ ①血清テストステロン値が 50 ng/dL 未満、②PSA 値が 2.0 ng/mL 超、及び③1 週間以上の測定間隔で PSA 値の上昇が 3 回認められた CRPC 患者が組み入れられた。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において003試験に組み入れられた患者はPSA倍加時間が10カ月以下の遠隔転移を有しないCRPC患者であった旨について記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはアパルタミドとして1日1回240mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

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

減量して投与を継続する場合の投与量

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

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度*	処置
痙攣発作	—	本薬の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 又は 4 の場合	本薬の投与を Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。なお、再開する場合には、以下の基準を参考に、本薬の減量等を考慮すること。 <ul style="list-style-type: none">初回発現後に回復し再開する場合、減量せずに投与する。再発後に回復し再開する場合、1段階減量し投与する。

* : Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された遠隔転移を有しない CRPC 患者を対象とした、調査予定症例数 200 例、観察期間 52 週間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、安全性検討事項として重度の皮膚障害及び痙攣発作を設定した製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

また、機構は、調査予定症例数及び観察期間については、003 試験における、本調査の安全性検討事項に設定する事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、製造販売後調査の実施計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 安全性検討事項については、重度の皮膚障害及び痙攣発作を設定する。
- 調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の 003 試験における発現状況等を考慮し、200 例と設定する。
- 観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の 003 試験における発現状況等を考慮し、52 週間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 44 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 45 及び 46 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 44 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • 重度の皮膚障害 • 痙攣発作 	<ul style="list-style-type: none"> • 心臓障害 • 骨折 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 45 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査 製造販売後臨床試験（003 試験の継続試験） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供

表 46 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における、重度の皮膚障害及び痙攣発作の発現状況を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された遠隔転移を有しない CRPC 患者
観察期間	52 週間
調査予定症例数	200 例
主な調査項目	安全性検討事項：重度の皮膚障害及び痙攣発作 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、ECOG PS、原疾患に対する治療歴、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、併用療法等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

[用法・用量]

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

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

減量して投与を継続する場合の投与量

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

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
痙攣発作	—	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。なお、再開する場合には、以下の基準を参考に、本剤の減量等を考慮すること。 <ul style="list-style-type: none">初回発現後に回復し再開する場合、減量せずに投与する。再発後に回復し再開する場合、1段階減量し投与する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADT	androgen deprivation therapy	アンドロゲン除去療法
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APD ₆₀	action potential duration at 60% repolarization	60%再分極時の活動電位持続時間
APD ₉₀	action potential duration at 90% repolarization	90%再分極時の活動電位持続時間
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AR	androgen receptor	アンドロゲン受容体
ARE	androgen response element	アンドロゲン応答配列
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{24h,ss}	area under the concentration curve during 24 hours after dosing at steady state	定常状態における投与後 24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
BID	bis in die	1 日 2 回
ChIP	chromatin immunoprecipitation	クロマチン免疫沈降
CHO 細胞株	chinese hamster ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CI	confidence interval	信頼区間
CL _m /F	apparent clearance of M3	M3 (N-脱メチル化体) の見かけのクリアランス
C _{max,ss}	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
CMC	carboxymethyl cellulose	カルボキシメチルセルロース
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CRPC	castration-resistance prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したアパルタミド
¹⁴ C 標識 M3		¹⁴ C 標識した M3 (N-脱メチル化体)
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ER α	estrogen receptor α	エストロゲン受容体 α
F	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FC	film coating	フィルムコーティング
FDHT	16 β -fluoro-5 α -dihydrotestosterone	
GABA	γ -aminobutyric acid	γ -アミノ酪酸
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー

GGT	γ -glutamyl transferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
GR	glucocorticoid receptor	グルココルチコイド受容体
HDL	high-density lipoprotein	高密度リポタンパク質
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HLGT	high level group terms	高位グループ語
HR	hormone receptor	ホルモン受容体
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH M7 ガイドライン		「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて」 (平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号)
ICH Q1A ガイドライン		「安定性試験ガイドラインの改定について」 (平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603001 号)
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」 (平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ICH Q3D ガイドライン		「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」 (平成 27 年 9 月 30 日付け薬食審査発 0930 第 4 号)
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	intention-to-treat	
K _a	absorption rate constant	吸収速度定数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDL	low-density lipoprotein	低密度リポタンパク
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球血色素量
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MFS	metastasis-free survival	無転移生存期間
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NIR	near infrared absorption spectrum	近赤外吸収スペクトル
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド

OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
$P_{app A \rightarrow B}$	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数
$P_{app B \rightarrow A}$	apparent permeability in basolateral to apical direction	側底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PgR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態解析
PS	performance status	全身状態
PSA	prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1日1回
Q/F	apparent inter-compartmental clearance of apalutamide	本薬の見かけのコンパートメント間のクリアランス
Q_m/F	apparent inter-compartmental clearance of M3	M3 (N-脱メチル化体) の見かけのコンパートメント間のクリアランス
QTcB		Bazzet の式で補正した QT
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
$\Delta QTcF$		QTcF のベースラインからの変化量
QTcR		心拍数で補正した QT
QTcV		Van de Water の式で補正した QT
RDW	red blood cell distribution width	赤血球分布幅
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TMPRSS2	transmembrane protease serine 2	膜貫通型セリンプロテアーゼ 2
3T3-NRU	3T3 neutral red uptake phototoxicity test	3T3 細胞を用いた光毒性試験
TPGS	D- α -tocopherol polyethylene glycol succinate conjugate	D- α -トコフェロール-ポリエチレングリコールコハク酸エステル
TUNEL	terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling	
UV/VIS	ultraviolet/visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V_{max}	maximum rate of depolarization	最大脱分極速度
V_c/F	apparent volume of distribution of central compartment of apalutamide	本薬の見かけの中央コンパートメント分布容積
V_{cm}/F	apparent volume of distribution of central compartment of M3	M3 (N-脱メチル化体) の見かけの中央コンパートメント分布容積
V_p/F	apparent peripheral volume of distribution of apalutamide	本薬の見かけの末梢コンパートメント分布容積

V _{pm} /F	apparent volume of distribution of peripheral compartment of M3	M3 (N-脱メチル化体) の見かけの末梢コンパートメント分布容積
VP16	virion protein 16	ビリオンタンパク 16
アビラテロン		アビラテロン酢酸エステル
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		前立腺癌診療ガイドライン 2016 年版 日本泌尿器科学会編
001 試験		ARN-509-001 試験
003 試験		ARN-509-003 試験
006 試験		ARN-509-006 試験
07 試験		56021927PCR1007 試験
08 試験		56021927PCR1008 試験
11 試験		56021927PCR1011 試験
12 試験		56021927PCR1012 試験
15 試験		56021927PCR1015 試験
17 試験		56021927PCR1017 試験
18 試験		56021927PCR1018 試験
19 試験		56021927PCR1019 試験
20 試験		56021927PCR1020 試験
21 試験		56021927PCR1021 試験
申請		製造販売承認申請
錠剤 A (B) /錠剤 B (A) 群		第 1 期に錠剤 A (B) を投与し、第 2 期に錠剤 B (A) を投与した群
錠剤 A (C) /錠剤 C (A) 群		第 1 期に錠剤 A (C) を投与し、第 2 期に錠剤 C (A) を投与した群
錠剤 A (D) /錠剤 D (A) 群		第 1 期に錠剤 A (D) を投与し、第 2 期に錠剤 D (A) を投与した群
錠剤 A (E) /錠剤 E (A) 群		第 1 期に錠剤 A (E) を投与し、第 2 期に錠剤 E (A) を投与した群
本薬		アパルタミド