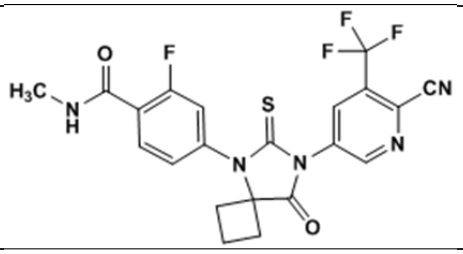
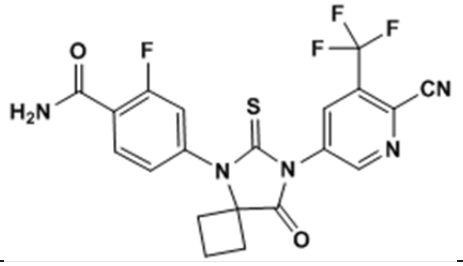
目次

2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果 4
2.5.1.2 非転移性去勢抵抗性前立腺癌（NM-CRPC）の臨床的/病態生理学的側面 4
2.5.1.3 非転移性去勢抵抗性前立腺癌（NM-CRPC）の治療の現状 5
2.5.1.4 臨床開発経緯 5
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.2.1 製剤開発 11
2.5.2.2 分析法 11
2.5.2.3 絶対的バイオアベイラビリティ 11
2.5.2.4 相対的バイオアベイラビリティ 12
2.5.2.5 食事の影響 12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.3.1 薬物動態特性 13
2.5.3.2 吸収・分布・代謝・排泄特性 13
2.5.3.3 内因性要因 14
2.5.3.4 外因性要因 15
2.5.4 有効性の概括評価 19
2.5.4.1 試験デザイン 19
2.5.4.2 統計学的手法 20
2.5.4.3 試験対象集団 21
2.5.4.4 有効性の結果 23
2.5.4.5 有効性と用法・用量の関係 37
2.5.4.6 長期投与時の有効性 37
2.5.5 安全性の概括評価 40
2.5.5.1 試験対象集団の特徴及び曝露の程度 40
2.5.5.2 有害事象 40
2.5.5.3 器官別の評価 42
2.5.5.4 ADT による有害事象 45
2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下での安全性 46
2.5.5.6 世界における市販後使用経験 46
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 48
2.5.6.1 治療の背景 48
2.5.6.2 ベネフィット 48
2.5.6.3 リスク 49
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 50
2.5.7 参考文献 52

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
JNJ-56021927 （アパルタミド）	4-[7-(6-Cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-*N*-methylbenzamide		主薬
JNJ-56142060	N-desmethyl apalutamide		代謝物

略号又は略称	名称及び内容
ADT	アンドロゲン除去療法（androgen deprivation therapy）
AR	アンドロゲン受容体（androgen receptor）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12}$	0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24}$	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{∞}	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	0 時間から最終定量時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistant protein
CI	信頼区間（confidence interval）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum observed plasma concentration）
CRPC	去勢抵抗性前立腺癌（castration-resistant prostate cancer）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
FDHT-PET/CT	16β-[^{18}F]フルオロ-5α-ジヒドロテストステロン-ポジトロン放出断層撮影／コンピュータ断層撮影（16β-[^{18}F] fluoro-5α-dihydrotestosterone-positron emission tomography/computed tomography）
GMR	幾何平均比（geometric mean ratio）
HR	ハザード比（hazard ratio）
IDMC	独立データモニタリング委員会（independent data monitoring committee）
ITT	intent-to-treat
IVRS	Interactive Voice Response System
MATE	multidrug and toxin extrusion
mCRPC	転移性去勢抵抗性前立腺癌（metastatic castration-resistant prostate cancer）
MFS	無転移生存期間（metastasis-free survival）
MPR	metabolite-to-parent ratio
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NM-CRPC	非転移性去勢抵抗性前立腺癌（non-metastatic castration-resistant prostate cancer）
OAT	organic anion transporter
OATP	organic anion transporting polypeptide
OBF	O’Brien-Fleming
OCT	organic cation transporter
OS	全生存期間（overall survival）

略号又は略称	名称及び内容
PBPK	生理学的薬物動態（physiologically-based pharmacokinetics）
PFS	無増悪生存期間（progression-free survival）
PFS2	二次無増悪生存期間（second progression-free survival）
P-gp	P-糖タンパク（P-glycoprotein）
PRO	患者報告アウトカム（patient-reported outcome）
PSA	前立腺特異抗原（prostate-specific antigen）
PSADT	前立腺特異抗原倍加時間（prostate-specific antigen doubling time）
PTR	peak-to-trough ratio
QOL	生活の質（quality of life）
QTcF	Fridericia の補正法による QT 間隔（corrected QT interval according to the Fridericia correction）
SOC	器官別大分類（system organ class）
TTM	転移までの期間（time to metastasis）
UGT	UDP glucuronosyl transferase

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　臨床薬理学的分類及び申請効能・効果

2.5.1.1.1　臨床薬理学的分類

JNJ-56021927（アパルタミド，以下，本薬）は経口投与可能な抗アンドロゲン剤であり，アンドロゲン受容体（AR）に強力かつ選択的な阻害作用を有する。本薬は第一世代抗アンドロゲン剤（ビカルタミド等）と異なり，アゴニスト作用を示さず，AR の核内移行，DNA との結合を抑制し，AR を介したシグナル伝達を阻害する。本薬はアンドロゲン応答遺伝子である前立腺特異抗原（PSA）及び transmembrane protease serine 2 の転写を抑制し，in vitro でこれらのタンパク量を濃度依存的に減少させる。In vivo において本薬は去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）細胞の増殖を抑制し，アポトーシスを促進する。

2.5.1.1.2　申請効能・効果

本申請の効能・効果（案）は，「去勢抵抗性前立腺癌」である。

2.5.1.2　非転移性去勢抵抗性前立腺癌（NM-CRPC）の臨床的/病態生理学的側面

近年，PSA 検診の普及等により本邦でも米国と同様に，初診時に遠隔転移を有さない前立腺癌患者の割合の増加が報告されている[1),2)]。

初診時に転移を有さない前立腺癌患者は，原則的には手術療法，放射線療法あるいはその両者併用により，根治を目標に治療される。そのような患者のうち治療後に PSA の上昇をきたした場合，アンドロゲンシグナル遮断を期待して，内科的又は外科的なアンドロゲン除去療法（ADT）が実施される。ADT 開始当初，疾患の進行は抑制されるものの，初診時及び再燃以降の原疾患の状態，患者側の要因などにより，これらの患者は概ね 12～33 カ月程度で再度疾患が進行する。ADT に対する耐性の機序として，副腎によるアンドロゲン産生，腫瘍内でのアンドロゲン産生の賦活化，AR の生物学的特性の変化などが関与しているとされる[3)]。このような過程を経て，疾患は致死的な CRPC と総称される病態に至る[4)]。

一般に前立腺癌で AR を介したシグナル伝達は，血清テストステロン値が去勢領域であっても維持され[4)]，CRPC の分子生物学的検討では，AR 遺伝子の増幅が確認されている[5)]。これは，CRPC に対して既存の ADT が不完全であり，残存するアンドロゲンが持続的な AR 活性及び疾患の進行に寄与することを示しており，NM-CRPC でも状況に変わりはない。

NM-CRPC の罹患率は米国で年間 50,000～60,000 例とされ，そのうち 34%が転移性 CRPC（mCRPC）に移行するとされる[6)]。また，PSA 増加の早いものは，そのリスクがさらに高いとされ[7),8)]，NM-CRPC のうち 33%が 2 年以内に骨転移をきたすとの報告もある[9)]。一方，本邦における NM-CRPC の罹患率の報告は確認できていない。しかしながら，米国における転移を有さない新規患者数と NM-CRPC の罹患頻度についての報告[6)]，本邦での前立腺癌患者の罹患数（2011 年，78,728 例　前立腺癌診療ガイドライン 2016 年[10)]），初診時に遠隔転移を有さない前立腺癌の罹患頻度[1)]等から，本邦においてもその年間罹患数は決して少数にとどまるものではな

いと推定される。また，日本泌尿器科学会がん登録推進委員会の報告では[11]，局所進行性あるいは限局性前立腺癌患者 8,424 例の約 4 割に初期治療としてホルモン療法が施行され，限局性前立腺癌に限っても約 3 割にホルモン単独療法が施行されていることから，本邦では高齢者以外でも臨床病期を超えてホルモン単独療法が行われている可能性が高い。一方，米国では 2004～2009 年で限局性前立腺癌に対する一次ホルモン療法の比率は 36%から 22%まで減少しており[12]，本邦と米国ではホルモン療法を取り巻く環境が異なるとされる。この点は，米国との前立腺癌新規患者数の差異を超えて，本邦において NM-CRPC の罹患数が多くなる可能性を示唆している。

2.5.1.3 非転移性去勢抵抗性前立腺癌（NM-CRPC）の治療の現状

NM-CRPC を対象として，臨床試験で有効性を検証して承認された治療法はない。本邦のガイドラインである日本泌尿器科学会による前立腺癌診療ガイドライン[10]では，mCRPC に対してドセタキセル，エンザルタミド，アビラテロン，カバジタキセルを推奨グレード A としているものの，NM-CRPC についての言及はない。

海外ガイドラインにおいても，既存のエビデンスの欠如から状況は類似している。CRPC についての米国泌尿器科学会（AUA）のガイドライン[13]では，NM-CRPC に対して ADT 単独による観察とし，観察を希望しない患者に対して第一世代抗アンドロゲン剤又はケトコナゾールとステロイド併用のみを推奨している。また，National Comprehensive Cancer Network（NCCN）の前立腺癌ガイドライン[14]では，NM-CRPC のうち PSA 倍加時間（PSADT）が 10 カ月未満の症例に対して，第一世代抗アンドロゲン剤，抗アンドロゲン除去，ケトコナゾールとステロイドの併用，糖質コルチコイド，エストロゲン製剤の投与を推奨しているものの，これらのカテゴリーを 2A としている。その他のガイドラインにおいても NM-CRPC に対する推奨レベルの高い治療選択肢についての記述はない。

これまでに NM-CRPC 患者を対象とした臨床試験の数は多くないものの，骨転移のリスクが高い NM-CRPC 患者を対象としたデノスマブの第 III 相臨床試験において，プラセボ群の全生存期間（OS）及び bone-metastasis-free survival の中央値はそれぞれ 44.8 カ月及び 25.2 カ月であり，その予後は決して良好なものではない[15]。

NM-CRPC 患者で遠隔転移が最初に確認された当初はほとんどが無症候性であるものの，多くの患者で骨関連イベントや疼痛などが発現し，身体機能や Quality of life（QOL）が著しく低下する。また，骨盤内組織又は後腹膜領域への転移の進行は腎不全をきたす可能性があり[16]，肝転移の進行は全身状態悪化に関わる肝不全のリスクとなる。

以上のとおり，NM-CRPC 患者の遠隔転移を抑制し，疾患進行に伴う病態及び QOL の悪化を遅らせる新規治療は，当該患者に臨床的なベネフィットをもたらすと考える。

2.5.1.4 臨床開発経緯

2.5.1.4.1 海外での臨床開発

海外では，2010 年 7 月から，CRPC 患者を対象とした第 I/II 相試験である ARN-509-001 試験を実施した。第 I 相パートでは mCRPC 患者を対象に本薬 30～480 mg を反復経口投与したときの忍

容性が良好であることが確認され，第 II 相パートの NM-CRPC 患者で高い PSA 奏効率が示されたことから，NM-CRPC 患者を対象とした第 III 相試験である ARN-509-003 試験を実施した。主要評価項目である無転移生存期間（MFS）において，プラセボ群に比べて本薬群で統計学的に有意な延長が認められた［層別ハザード比（HR）=0.280，95%信頼区間（CI）：0.227-0.346，層別 log-rank 検定：p<0.0001］。主な副次評価項目である転移までの期間（TTM），無増悪生存期間（PFS）及び臨床症状が悪化するまでの期間においても本薬の有意な延長が認められ，安全性及び忍容性が確認された。そのため，米国では 2017 年 10 月に承認申請を行い，同年 12 月に Priority Review に指定され，2018 年 2 月に承認を取得した。欧州では 2018 年 2 月に承認申請を行った。本薬は前立腺癌患者を対象とした開発を行っており，ARN-509-003 試験以外に以下の 3 つの国際共同第 III 相試験を実施中である。

- 56021927PCR3001 試験（以下，PCR3001 試験）：化学療法未治療の mCRPC 患者を対象とした本薬とアビラテロン酢酸エステル＋プレドニゾンの併用とアビラテロン酢酸エステル＋プレドニゾンを比較する第 III 相試験
- 56021927PCR3002 試験（以下，PCR3002 試験）：転移性ホルモン感受性前立腺癌患者を対象としたプラセボ対照第 III 相試験
- 56021927PCR3003 試験：放射線療法を実施するハイリスクの限局性又は局所進行性前立腺癌患者を対象としたプラセボ対照第 III 相試験

2.5.1.4.2 国内での臨床開発

国内では，2014 年 7 月から，日本人 mCRPC 患者を対象とした第 I 相試験である PCR1008 試験を実施した。本薬 240 mg/日は日本人 mCRPC 患者に対して忍容かつ安全であると判断された後，NM-CRPC 患者を対象とした第 III 相試験である ARN-509-003 試験へ参加し，日本人での有効性及び安全性を確認した。また，日本人健康成人被験者を対象とした PCR1021 試験を実施し，本薬 60～240 mg を単回投与したときの薬物動態を評価した。ARN-509-003 試験以外に，上述した 2 つの国際共同第 III 相試験（PCR3001 試験及び PCR3002 試験）に参加している。

2.5.1.4.3 臨床データパッケージ

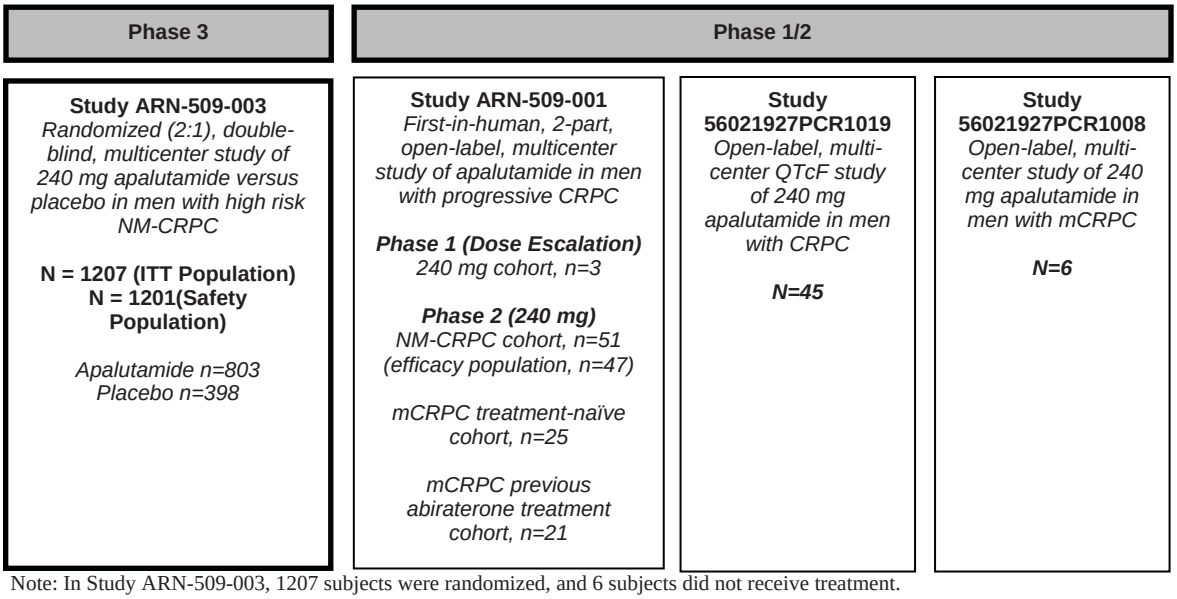
本申請の臨床データパッケージは評価資料 4 試験及び参考資料 10 試験で構成した（表 2.5.1-1）。

表 2.5.1-1 臨床データパッケージ

実施場所	相	試験番号	試験題名	対象被験者	評価/参考	実施状況
国際共同	III	ARN-509-003	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer	NM- CRPC 患者	評価	実施中
国内	I	56021927PCR1008	A Phase 1 Study of Androgen Receptor (AR) Antagonist JNJ-56021927 in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	日本人 mCRPC 患者	評価	実施中
国内	I	56021927PCR1021	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Parallel-Group Study to Assess the Pharmacokinetic Profile of JNJ-56021927 When Administered as the Tablet Formulation in Healthy Male Japanese Subjects	日本人 健康成人	評価	完了
海外	I/II	ARN-509-001	An Open-label, Phase 1/2 Safety, Pharmacokinetic, and Proof-of-Concept Study of ARN-509 in Patients with Progressive Advanced Castration-resistant Prostate Cancer	外国人 CRPC 患者	評価	実施中
海外	Ib	56021927PCR1019	An Open-label Phase 1b QT/QTc Study of JNJ-56021927 (ARN-509) in Subjects With Castration-Resistant Prostate Cancer	外国人 CRPC 患者	参考	実施中
海外	I	ARN-509-006	^{14}C-ARN-509 Microdose Absolute Bioavailability and Microtracer Absorption, Metabolism, and Excretion Study in Healthy Volunteers	外国人 健康成人	参考	完了
海外	I	56021927PCR1018	A Single-Dose, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of JNJ-56021927 in Subjects With Mild or Moderate Hepatic Impairment Compared With Subjects With Normal Hepatic Function	外国人 肝機能障害被験者	参考	完了
海外	I	56021927PCR1012	An Open-Label, Randomized, Parallel-Group Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effect of Multiple Doses of Itraconazole or Gemfibrozil on the Pharmacokinetics of a Single Dose of JNJ-56021927 in Healthy Male Subjects	外国人 健康成人	参考	完了
海外	I	56021927PCR1020	Drug-drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of JNJ-56021927 on the Pharmacokinetics of Multiple Cytochrome P450 and Transporter Substrates in Subjects with Castration-Resistant Prostate Cancer	外国人 CRPC 患者	参考	実施中
海外	Ib	56021927PCR1010	A Drug-Drug Interaction, Safety and Efficacy Study With JNJ-56021927 (ARN-509) and Abiraterone Acetate in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	外国人 mCRPC 患者	参考	実施中
海外	I	56021927PCR1007	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Parallel-Group Study to Assess the Relative Bioavailability of 7 Test Tablet Formulations of JNJ-56021927 With Respect to the Capsule Formulation of JNJ-56021927 Under Fasted Conditions in Healthy Male Subjects	外国人 健康成人	参考	完了
海外	I	56021927PCR1011	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Parallel-Group Study to Assess the Relative Bioavailability of 3 Tablet Formulations of JNJ-56021927 With Respect to the Capsule Formulation of JNJ-56021927 in Healthy Male Subjects	外国人 健康成人	参考	完了
海外	I	56021927PCR1015	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Bioavailability of JNJ-56021927 Tablet Formulation Manufactured from Different Batches of Spray-Dried Powder Varying in Particle Size Distribution in Healthy Male Subjects	外国人 健康成人	参考	完了
海外	I	56021927PCR1017	A Single-dose, Open-label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Bioavailability of JNJ-56021927 Spray-dried Powder Tablet Formulation from Different Manufacturing Sites in Healthy Male Subjects	外国人 健康成人	参考	完了

本申請での本薬の有効性は，国際共同第 III 相試験の ARN-509-003 試験及び海外第 I/II 相試験の ARN-509-001 試験の 2 試験を用い，ARN-509-003 試験の日本人集団の結果も含めて評価した。安全性は，ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験，海外第 Ib 相試験の 56021927PCR1019 試験（以下，PCR1019 試験）及び国内第 I 相試験の 56021927PCR1008 試験（以下，PCR1008 試験）の 4 試験を用いて評価した。本薬の安全性評価では，ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の 3 試験で本薬 240 mg/日を経口投与した被験者のデータの併合解析結果，ARN-509-003 試験の日本人集団及び PCR1008 試験の結果も含めて評価した。

- ARN-509-003 試験は，PSADT が 10 カ月以下であるハイリスク NM-CRPC 患者を対象とした多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照第 III 相試験である。本薬群では本薬 240 mg/日を，プラセボ群では本薬のプラセボを経口投与した。いずれの群でも ADT を併用した。
- ARN-509-001 試験は，CRPC 患者を対象とした非ランダム化，非盲検第 I/II 相試験である。第 I 相パートでは本薬 30～480 mg/日を，第 II 相パートでは本薬 240 mg/日を経口投与した。第 I 相パートでは mCRPC 患者，第 II 相パートの Cohort 1 では NM-CRPC 患者，Cohort 2 では未治療の mCRPC 患者，Cohort 3 ではアビラテロン治療歴を有する化学療法未治療の mCRPC 患者を対象とした。いずれの被験者も ADT を併用した。
- PCR1019 試験は，mCRPC 又はハイリスク NM-CRPC 患者を対象とした多施設共同，非ランダム化，非盲検第 Ib 相 QT/QTc 評価試験である。ADT と共に本薬 240 mg/日を経口投与した。
- PCR1008 試験は，日本人 mCRPC 患者を対象とした多施設共同，非ランダム化，非盲検第 I 相試験である。ADT と共に本薬 240 mg/日を経口投与した。



Note: In Study ARN-509-003, 1207 subjects were randomized, and 6 subjects did not receive treatment.

図 2.5.1-1 有効性及び安全性評価に用いた臨床試験

2.5.1.4.4 規制当局によるガイダンス及び助言

国内における本薬の開発に際しては，医薬品医療機器総合機構（PMDA）と，以下に示す 2 回の治験相談を実施した。

- 医薬品第 II 相試験終了後相談（2014 年 7 月 18 日実施，受付番号 P3282）
- 医薬品申請前相談（2018 年 1 月 19 日実施，受付番号 P4755）

医薬品第 II 相試験終了後相談では日本人における本薬の薬物動態プロファイルの評価計画の適切性及び臨床データパッケージについて助言を得た。医薬品申請前相談では臨床データパッケージについて助言を得た。

参考文献

1） Onozawa M, et al. Recent trends in the initial therapy for newly diagnosed prostate cancer in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2014;44(10):969-81.

2） Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Clinicopathological statistics on registered prostate cancer patients in Japan: 2000 report from the Japanese Urological Association. Int J Urol. 2005;12(1):46-61.

3） Yamaoka M, et al. Overcoming persistent dependency on androgen signaling after progression to castration-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res. 2010;16(17):4319-24.

4） Antonarakis ES, et al. Expanding treatment options for metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011;364(21):2055-8.

5） Scher HI, et al. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. J Clin Oncol. 2005;23(32):8253-61.

6） Scher HI, et al. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. PLoS One. 2015;10(10):e0139440.

7） Freedland SJ, et al. Death in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: prostate-specific antigen doubling time subgroups and their associated contributions to all-cause mortality. J Clin Oncol. 2007;25(13):1765-71.

8） Smith MR, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol. 2005;23(13):2918-25.

9） Kirby M, et al. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Pract. 2011;65(11):1180-92.

10） 日本泌尿器科学会, editors. 前立腺癌診療ガイドライン 2016 年版. メディカルレビュー社.

11） Fujimoto H, et al. Oncological outcomes of the prostate cancer patients registered in 2004: Report from the Cancer Registration Committee of the JUA. Int J Urol. 2011;18(12):876-81.

12） Sammon JD, et al. Patterns of Declining Use and the Adverse Effect of Primary Androgen Deprivation on All-cause Mortality in Elderly Men with Prostate Cancer. Eur Urol. 2015;68(1):32-9.

13） Cookson MS, et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment. J Urol. 2015;193(2):491-9.

14） NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Prostate Cancer. V.2.2017. http://www.nccn.org: accessed on February 9, 2018.

15） Smith MR, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a global phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2012;379(9810):39-46.

16） 川村幸治. 前立腺癌の症状. In: 市川智彦, et al.編. 前立腺癌のすべて. 第 3 版. 東京: 株式会社メジカルビュー社; 2011. p. 74-5.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発

本薬の臨床推奨用法・用量は 1 日 1 回 240 mg（240 mg/日）の経口投与であり，市販予定製剤は 60 mg 錠剤（アパルタミド 60 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠）である。

臨床試験では，30 mg 軟カプセル剤及び 60 mg 錠剤を主に使用した。市販予定製剤は，臨床試験で使用した 60 mg 錠剤と同一の組成を有する。

初期の臨床試験では 30 mg 軟カプセル剤（以下，軟カプセル剤）を使用したが，臨床推奨 1 回用量である 240 mg を投与するために 8 カプセルが必要であり患者の負担が大きいこと・[redacted]こと・[redacted]保管の必要性などの点から，市販予定製剤として 60 mg 錠剤（以下，錠剤）を開発し，以降の臨床試験では錠剤を使用した。ARN-509-003 試験では，被験者の登録期間中に製剤を切り替え，切替え時点以降，軟カプセル剤の投与を受けていた被験者及び新たに登録された被験者のすべてが，錠剤の投与を受けた。【2.7.1.3.3.1】

本薬 240 mg を単回経口投与したときの軟カプセル剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した結果，血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は同様であったが，最高血漿中濃度（C_{max}）は 9.9%低値を示した。一方，シミュレーションにより，本薬 240 mg/日を反復投与したときの定常状態において軟カプセル剤と錠剤は生物学的同等性の基準を満たす可能性が高いと予測された。（2.5.2.4 項）【2.7.1.3.3.1】

ARN-509-003 試験において，軟カプセル剤から錠剤への切替えが有効性及び安全性に及ぼす影響を検討した。製剤別の部分集団解析を実施した結果，有効性に対する製剤の明らかな影響は認められず，安全性についても製剤サブグループ間に顕著な差異は認められなかった。また，曝露/反応解析において，有効性主要評価項目である MFS とアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide（活性代謝物）の曝露量に意味のある相関は認められなかった。以上より，製剤切替えが本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼした可能性は低いと結論づけた。【2.7.1.3.3.1】

臨床試験で使用した錠剤の一部は，安定性試験に使用した錠剤及び市販予定錠剤と異なる製造所で製造された。これら製剤間の相対的バイオアベイラビリティを 56021927PCR1017 試験で評価した結果，製造所の変更は錠剤のバイオアベイラビリティに影響を及ぼさないことが示された。【2.7.1.3.3.2】

原薬の粒子径が in vivo での曝露量に及ぼす影響を 56021927PCR1015 試験で評価した結果，原薬の粒子径は錠剤のバイオアベイラビリティに影響を及ぼさないことが示された。【2.7.1.3.4】

2.5.2.2 分析法

本薬の臨床試験では，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の血漿中濃度を，適切にバリデートした liquid chromatography-tandem mass spectrometry（LC-MS/MS）法で測定した。【2.7.1.1.3】

2.5.2.3 絶対的バイオアベイラビリティ

本薬 240 mg を単回経口投与したとき，アパルタミドの絶対的バイオアベイラビリティは約 100%であった。【2.7.1.3.1】

2.5.2.4 相対的バイオアベイラビリティ

56021927PCR1011 試験において，本薬 240 mg を単回経口投与したときの軟カプセル剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した。その結果，アパルタミドの C_{max} 及び 0 時間から最終定量時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）の幾何平均比（GMR）（90%CI）はそれぞれ 90.1%（79.2, 102.6）及び 107.8%（94.5, 122.8）であった。【2.7.1.2.3.2】

本薬 240 mg/日の反復経口投与（定常状態）を想定した軟カプセル剤と錠剤の生物学的同等性試験をシミュレーションした。その結果，アパルタミドの C_{max} 及び AUC の両方において GMR の 90%CI は 80～125%の範囲内となり，軟カプセル剤と錠剤は生物学的同等性の基準を満たす可能性が高いと考えられた。【2.7.1.2.4】

2.5.2.5 食事の影響

56021927PCR1011 試験において，本薬（錠剤）240 mg を単回経口投与したときの食事の影響を評価した。その結果，食後（高脂肪食）投与では，絶食下投与に比較し，アパルタミドの C_{max} は約 16%低値を示したが，AUC は同様であった。【2.7.1.2.2.2】

食事の摂取はアパルタミドのバイオアベイラビリティに意味のある影響を及ぼさず，本薬の投与に際して食事の制限は不要と考えられる。【2.7.1.3.2.2】

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

アパルタミドの薬物動態及び薬力学特性を評価するために実施した臨床試験の概観は【2.7.2.1.2】に記載する。

2.5.3.1 薬物動態特性

本薬を単回又は反復経口投与したとき，30～480 mg/日の用量範囲において，アパルタミドの曝露量（C_{max}及びAUC）は用量比例的に増加する傾向が認められた。【2.7.2.3.1.5 (1)】

外国人mCRPC患者に本薬240 mg/日を反復経口投与したとき，血漿中アパルタミド濃度はおおむね4週間で定常状態に到達し，0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）に基づく平均累積率は4.95であった。アパルタミドの定常状態C_{max}，AUC_{0-24}，最低血漿中濃度（C_{min}）の平均値（CV%）は，5.95 μg/mL（27.9%），100 μg·h/mL（31.5%），3.72 μg/mL（32.0%）であった。定常状態における血漿中アパルタミド濃度のfluctuationは小さく，平均peak-to-trough ratio（PTR）%は163%であった。N-desmethyl apalutamideについて，定常状態におけるAUC_{0-24}に基づく平均metabolite-to-parent ratio（MPR）は1.33，平均累積率は122であった。定常状態における血漿中N-desmethyl apalutamide濃度のfluctuationはほとんどなく，平均PTR%は127%であった。N-desmethyl apalutamideの血漿中曝露量，薬物動態特性及び薬理活性（アパルタミドの約3分の1の薬理活性を示す）を考慮すると，N-desmethyl apalutamideは本薬の薬効に寄与している可能性がある。【2.7.2.3.1】

2.5.3.2 吸収・分布・代謝・排泄特性

2.5.3.2.1 吸収

本薬の経口投与後，アパルタミドはおよそ2時間でC_{max}に到達した【2.7.2.3.1.1】。アパルタミドの絶対的バイオアベイラビリティは約100%であった【2.7.2.3.1.2 (1)】。

2.5.3.2.2 分布

定常状態におけるアパルタミドの見かけの分布容積は約276 Lであり，血管外組織への広範な分布が示唆された。アパルタミド及びN-desmethyl apalutamideの血漿タンパク結合率はそれぞれ95.8%及び94.9%であり，主に血清アルブミンに結合した。血漿タンパク結合率に濃度依存性は認められなかった。【2.7.2.3.1.2 (2)】

2.5.3.2.3 代謝・排泄

アパルタミドは主に代謝により消失する。アパルタミドからN-desmethyl apalutamideへの変換には主にチトクローム P450（CYP）2C8が，次いでCYP3A4が寄与する。N-desmethyl apalutamideはカルボキシエステラーゼによりJNJ-56142021（AR阻害活性を示さない代謝物）に変換される。【2.7.2.3.1.2 (3)】

母集団薬物動態解析において，アパルタミドの見かけのクリアランスは1.31 L/h（単回投与後）及び2.04 L/h（定常状態）と推定された。反復投与に伴いアパルタミドの見かけのクリアランスが増大する傾向が認められ，本薬は代謝酵素（CYP3A4）の自己誘導作用を有すると考えられた。【2.7.2.3.1.5 (2)】

生理学的薬物動態（PBPK）モデルシミュレーションにより，本薬を単回投与したときのアパルタミドの代謝に対する CYP2C8 及び CYP3A4 の寄与率はそれぞれ，58%及び 13%と推定された。一方，定常状態においては，CYP2C8 の寄与率が 40%に減少し，CYP3A4 の寄与率が 37%に増加すると推定された。【2.7.2.3.1.2 (3)】

^{14}C-標識アパルタミド 400 µg 及び本薬 240 mg を単回経口投与したとき，アパルタミド，N-desmethyl apalutamide，及び JNJ-56142021 の血漿中総放射能に占める内訳はそれぞれ，42%，41%，及び 3%であった。【2.7.2.3.1.2 (3)】

アパルタミドは主に代謝物として尿中に排泄される。^{14}C-標識アパルタミド 400 µg 及び本薬 240 mg を単回経口投与したとき，総放射能の 65%が尿中（投与量の 1.2%及び 2.7%がそれぞれアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide として）に，24%が糞中（投与量の 1.5%及び 2.0%がそれぞれアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide として）に排泄された。【2.7.2.3.1.2 (4)】

2.5.3.3 内因性要因

2.5.3.3.1 年齢・体重

年齢及び体重が本薬の薬物動態に及ぼす影響を母集団薬物動態解析で評価した。その結果，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の曝露量に対する年齢の明らかな影響は認められなかった【2.7.2.3.2.1】。体重はアパルタミドの薬物動態パラメータに対する有意な共変量であったが，AUC への影響の程度は限定的であり，本薬の有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられた【2.7.2.3.2.3】。

2.5.3.3.2 肝機能障害【2.7.2.3.2.4】

56021927PCR1018 試験において，軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害被験者における薬物動態を評価した。その結果，軽度及び中等度肝機能障害被験者におけるアパルタミドの AUC は，正常肝機能被験者と同様であった。母集団薬物動態解析においても同様の結果が得られており，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の曝露量に対する軽度肝機能障害［National Cancer Institute（NCI）クライテリアに基づく］の明らかな影響は認められなかった。

以上より，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整は不要である。重度の肝機能障害被験者への投与経験はなく，重度の肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響は不明である。

2.5.3.3.3 腎機能障害【2.7.2.3.2.5】

母集団薬物動態解析において，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の曝露量に対する軽度及び中等度の腎機能障害の明らかな影響は認められなかった。

以上より，軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調整は不要である。重度の腎機能障害被験者への投与経験は限られており，重度の腎機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響は不明である。

2.5.3.3.4 民族

母集団薬物動態解析において，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の曝露量に対する民族［白人，黒人，アジア人（非日本人），日本人］の明らかな影響は認められなかった。【2.7.2.3.2.6】

日本人に本薬を投与したとき，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の曝露量パラメータは外国人に比較して高値を示す傾向が認められたが，その程度は小さく，意味のある差異ではないと考えられた。日本人で曝露量が高値傾向を示した原因としては，外国人との体重差が考えられた。【2.7.2.3.1.4】

2.5.3.4 外因性要因

2.5.3.4.1 薬物相互作用

2.5.3.4.1.1 併用薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響

(1) 強い CYP2C8 阻害薬【2.7.2.3.4.1 (1)】

56021927PCR1012 試験において，本薬 240 mg を単回経口投与したとき，強い CYP2C8 阻害薬である gemfibrozil の併用により，アパルタミドの C_{max} は 21%低下し，0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{∞}）は 68%上昇した。

PBPK モデルシミュレーションにおいて，本薬 240 mg/日を反復経口投与したとき，gemfibrozil の併用により，定常状態におけるアパルタミドの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 32%及び 44%上昇すると予測された。また，定常状態における本薬の非結合型活性成分（アパルタミドの薬物動態パラメータ値と薬理活性で補正した N-desmethyl apalutamide の薬物動態パラメータ値の和）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 19%及び 23%上昇すると予測された。

以上より，強い CYP2C8 阻害薬を併用する場合，有害事象の発現に対して，より注意深く頻繁な評価が推奨される。初回併用時に本薬を減量する必要はないが，患者の忍容性に応じて，180 mg/日への減量を考慮するべきである。

(2) 強い CYP3A4 阻害薬【2.7.2.3.4.1 (1)】

56021927PCR1012 試験において，本薬 240 mg を単回経口投与したとき，強い CYP3A4 阻害薬である itraconazole の併用は，アパルタミドの AUC には影響を及ぼさなかったが，C_{max} は 22%低下した。

PBPK モデルシミュレーションにおいて，本薬 240 mg/日を反復経口投与したとき，強い CYP3A4 阻害薬である ketoconazole の併用により，定常状態におけるアパルタミドの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 38%及び 51%上昇すると予測された。また，本薬の非結合型活性成分の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 23%及び 28%上昇すると予測された。

以上より，強い CYP3A4 阻害薬を併用する場合，有害事象の発現に対して，より注意深く頻繁な評価が推奨される。初回併用時に本薬を減量する必要はないが，患者の忍容性に応じて，180 mg/日への減量を考慮するべきである。

(3) CYP2C8 及び CYP3A4 誘導薬【2.7.2.3.4.1 (2)】

PBPK モデルシミュレーションにおいて，本薬 240 mg/日を反復経口投与したとき，強い CYP3A4 誘導薬かつ中程度の CYP2C8 誘導薬である rifampicin の併用により，定常状態における

アパルタミドの C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ最大で 25%及び 34%低下すると予測された。また，本薬の非結合型活性成分の C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 15%及び 19%低下すると予測された。

CYP3A4 誘導薬及び CYP2C8 誘導薬を併用する場合，本薬の用量調整は不要である。

(4) トランスポーターを介した薬物相互作用

In vitro 試験において，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide は P-糖タンパク（P-gp）の基質であったが，breast cancer resistant protein（BCRP），organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。【2.7.2.1.1.5】

本薬 240 mg 用量におけるアパルタミドの絶対的バイオアベイラビリティが約 100%であったことから，P-gp 阻害薬及び P-gp 誘導薬の併用がアパルタミドの吸収プロファイルに影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。【2.7.2.3.4.1 (3)】

(5) 制酸薬【2.7.2.3.4.1 (4)】

アパルタミドは生理学的 pH 条件でイオン化されないため，プロトンポンプ阻害薬や H_2 拮抗薬などの制酸薬がアパルタミドの水溶性及びバイオアベイラビリティに影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.5.3.4.1.2　本薬が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

(1) CYP 基質

In vitro 試験において，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide は CYP3A4 及び CYP2B6 に対する誘導活性，CYP2B6 及び CYP2C8 に対する中程度の阻害活性，並びに CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4 に対する弱い阻害活性を示した。【2.7.2.1.1.4】

56021927PCR1020 試験において，本薬（240 mg/日の反復経口投与，定常状態）の併用により，CYP3A4 基質である midazolam，CYP2C19 基質である omeprazole，CYP2C9 基質である S-warfarin の AUC_{last} はそれぞれ，92%，85%，及び 46%低下したが，CYP2C8 基質である pioglitazone の AUC_{last} には意味のある影響を及ぼさなかった。【2.7.2.3.4.2】

以上より，CYP3A4，CYP2C19，又は CYP2C9 基質となる薬剤の併用においては，代謝メカニズムの異なる他の薬剤へ変更するか，併用が避けられない場合は，効果の減弱について十分に評価することが推奨される。

(2) トランスポーター基質

1) P-gp，BCRP，OATP1B1 基質【2.7.2.3.4.2 (4)】

56021927PCR1020 試験において，本薬（240 mg/日の反復経口投与，定常状態）の併用により，P-gp 基質である fexofenadine 及び BCRP/OATP1B1 基質である rosuvastatin の AUC_{last} はそれぞれ，30%及び 41%低下した。

以上より，アパルタミドは弱い P-gp 及び BCRP/OATP1B1 の誘導薬であり，P-gp 基質，BCRP 基質又は OATP1B1 基質となる薬剤を併用する際には，効果の減弱を評価し，十分に注意することが推奨される。

2) UGT 基質【2.7.2.3.4.2 (5)】

アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide が CYP3A4 に対する誘導作用を有することから，pregnane X receptor（PXR）の活性化を介し UDP glucuronosyl transferase（UGT）を誘導する可能

性を否定できない。UGT 基質となる薬剤との薬物相互作用試験は実施していないが，これら薬剤を併用する際には，効果の減弱を評価し，十分に注意することが推奨される。

3) OCT2，OAT3，MATE 基質

In vitro 試験において，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide は organic cation transporter 2（OCT2），organic anion transporter 3（OAT3），multidrug and toxin extrusion（MATE）-1 及び MATE-2K に対する阻害活性を示した。【2.7.2.1.1.5】

PBPK モデルシミュレーションにおいて，本薬（240 mg/日の反復経口投与，定常状態）の併用が，OAT3 基質である benzylpenicillin 及び OCT2/MATE 基質である metformin の曝露量に意味のある影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された。OAT3 基質又は OCT2/MATE 基質となる薬剤を併用する際に，本薬の用量調整は不要である。【2.7.2.3.4.2 (6)】

(3) Prednisone/prednisolone

本薬（240 mg/日の反復経口投与，定常状態）の併用により，アビラテロン酢酸エステル＋prednisone/prednisolone（AA-P）療法として併用した prednisone 及びその代謝物としての prednisolone の 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-12}）は，非併用時に比較してそれぞれ 61%及び 42%低下した。【2.7.2.3.4.2 (6)】

2.5.3.4.2 曝露/反応関係

2.5.3.4.2.1 有効性

ARN-509-003 試験で実施した曝露/反応解析において，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の定常状態 AUC_{0-24} と MFS に有意な相関は認められなかった。本薬 240 mg/日用量において，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の曝露量の変動は，NM-CRPC 患者における本薬の有効性に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。本薬 240 mg/日用量で得られる曝露量により，NM-CRPC 患者において十分な有効性が得られたことが示唆された。【2.7.2.3.5.1 (3)】

2.5.3.4.2.2 安全性

(1) 有害事象

ARN-509-003 試験において，10%超の発現率が認められた疲労・転倒・皮疹・体重減少・関節痛について，アパルタミドの定常状態 AUC_{0-24} との相関を評価した。実薬群の被験者のみを対象としたとき，皮疹及び体重減少のみが AUC_{0-24} と有意な正の相関を示した。プラセボ群の被験者を対象に含めたとき，疲労・転倒・皮疹・体重減少・関節痛のすべてが AUC_{0-24} と有意な正の相関を示した。プラセボ群の被験者を含めた解析に基づき本薬 240，180，120 mg/日用量における各有害事象の発現率を予測した結果，低用量で発現率が低下すると予測されたことから，ARN-509-003 試験で設定した減量基準は，本薬 240 mg/日用量で有害事象が発現した患者にとって適切であったと考えられた。【2.7.2.3.5.1 (4)】

(2) 心血管系安全性

56021927PCR1019 試験において，本薬 240 mg/日を投与したとき（定常状態）に心室再分極に及ぼす影響を評価した。その結果，Fridericia の補正法による QT 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcF）が最大となった時点におけるΔQTcF の平均値（90%CI 上限）は 12.4（16.0） msec

であり，20 msec を超えなかった。血漿中アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide 濃度とΔQTcF には有意な正の相関が認められ，C_{max} におけるΔQTcF の推定値（90%CI 上限）は 13.81（17.85） msec であった。【2.7.2.3.5.1 (4)】

2.5.4 有効性の概括評価

本薬の CRPC に対する有効性は，NM-CRPC 患者を対象とした日本を含む国際共同第 III 相試験（ARN-509-003 試験）の結果に基づき評価した。また，海外第 I/II 相試験（ARN-509-001 試験）の第 II 相パートのうち，NM-CRPC 患者を対象とした Cohort 1 の結果も参考として示した。

2.5.4.1 試験デザイン

2.5.4.1.1 国際共同第 III 相試験（ARN-509-003 試験）

【2.7.3.1.2.1】

ARN-509-003 試験は，PSADT が 10 カ月以下のハイリスク NM-CRPC 患者を対象とした，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，国際共同第 III 相試験である。主要目的は，MFS においてプラセボに対する本薬の優越性を検証することであった。約 1200 例の組入れを計画し，PSADT（6 カ月以下／6 カ月超），骨吸収抑制剤の使用（あり／なし）及び局所領域病変の有無（N0／N1）を層別因子として，本薬 240 mg/日投与（本薬群）又はプラセボ投与（プラセボ群）のいずれかに 2:1 の比でランダムに割り付けた。各サイクルは 28 日間とし，本薬（240 mg/日）又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した。また，去勢手術を受けていない被験者は，性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログ（GnRHa）の投与を継続することとした。治験薬の投与は，盲検下での独立中央評価に基づく画像上の疾患進行（遠隔転移の発現），許容できない有害事象の発現，同意撤回等が認められるまで継続することとした。PSA 値に基づいた治験継続の判断は行わないこととし，PSA 値は中央検査機関で測定及び解析し，治験担当医師，患者及び治験依頼者に対して結果を非公開とした。化学療法未治療の mCRPC に対してアビラテロン酢酸エステル及び prednisone（又はプレドニゾロン）が承認されている実施国では，盲検下での独立中央評価に基づく画像上の遠隔転移が確認された被験者に対して，治験担当医師が適切と判断し，かつ被験者の同意が得られた場合に，最初の後治療としてアビラテロン酢酸エステルを提供した。なお，日本ではアビラテロン酢酸エステルを提供しなかった。治験実施計画書改訂 6（2015 年 5 月）で，治験薬を軟カプセル剤から錠剤に変更した。軟カプセル剤を投与中の被験者は錠剤に切り替え，新たに登録された被験者には錠剤を投与した。

本治験では，独立データモニタリング委員会（IDMC）を設置し，安全性及び有効性を定期的に評価した。MFS の解析のためのデータカットオフ日は 2017 年 5 月 19 日であり，MFS における統計学的に有意で臨床的に意義のある治療効果，及び良好なベネフィット・リスクバランスが認められたことから，IDMC は盲検解除及びプラセボ群の被験者へ本薬投与を可能とすることを勧告した。

2.5.4.1.2 海外第 I/II 相試験（ARN-509-001 試験）

【2.7.3.1.2.2】

ARN-509-001 試験は，CRPC 患者を対象とした多施設共同，非ランダム化，非盲検第 I/II 相試験である。第 I 相パートでは mCRPC 患者を対象に本薬 30～480 mg/日を 1 日 1 回経口投与し，第 II 相パートの推奨用量を 240 mg/日に決定した。第 II 相パートでは，Cohort 1 は組入れ前 3 カ月

以内の PSA 値が 8 ng/mL 以上又は PSADT が 10 カ月以下の NM-CRPC 患者を，Cohort 2 及び Cohort 3 は mCRPC 患者を対象に，本薬 240 mg/日を 1 日 1 回経口投与した。いずれの被験者も ADT を併用することとした。第 II 相パート Cohort 1 の被験者集団は，ARN-509-003 試験の被験者集団と類似していることから，本治験の有効性の結果は第 II 相パート Cohort 1 の結果を示した。

本治験では 2 回のデータカットオフを実施した。1 回目のデータカットオフ日は 2014 年 12 月 31 日で，第 II 相パートの主要評価項目である 12 週時点の PSA 奏効率，副次評価項目及び安全性データを解析することとした。2 回目のデータカットオフ日は 2017 年 3 月 31 日で，長期投与時の安全性及び有効性データを更新することとした。

2.5.4.2 統計学的手法

【2.7.3.1.4】

国際共同第 III 相試験（ARN-509-003 試験）の主要評価項目である MFS は，ランダム化された日から，盲検下での独立中央評価に基づく画像上の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定義し，約 372 件の MFS イベントが発生した段階で解析を実施することとした。副次評価項目は，TTM，PFS，臨床症状が悪化するまでの期間（Time to symptomatic progression），OS 及び細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間（Time to initiation of cytotoxic chemotherapy）とした。また，その他の評価項目として患者報告アウトカム（PRO），PSA 及び二次無増悪生存期間（PFS2）を評価した。

盲検下レビューにおいて，イベント発生率が低い副次評価項目（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）では，MFS の解析時点において十分なイベント数が見込まれず，当初の統計解析計画ではこれらの副次評価項目の検出力が十分とならないことが懸念されたため，副次評価項目の多重検定の手順をデータカットオフ前に以下のように改訂した。

副次評価項目について，TTM，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序で，いずれについても有意水準 0.05（両側）で階層的検定を実施することとした。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については中間解析及び最終解析を実施することとし，その他の副次評価項目（TTM 及び PFS）については最終解析のみとした。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それぞれの検定において，事前に規定した O’Brien-Fleming（OBF）型の α 消費関数に従い，望ましい条件付検出力を維持するために次の解析に必要なイベント数の再推定を伴う，アダプティブな群逐次法を用いることとした。

海外第 I/II 相試験（ARN-509-001 試験）の有効性の主要評価項目は前立腺癌臨床試験ワーキンググループ 2（PCWG2）規準に基づく 12 週時点の PSA 奏効率であった。

統計学的手法の詳細は【2.7.3.1.4】に記載した。

2.5.4.3 試験対象集団

国際共同第 III 相試験（ARN-509-003 試験）では，ランダム化された 1207 例（本薬群 806 例，プラセボ群 401 例，以下同順）を intent-to-treat（ITT）集団とした。このうち，日本人は 55 例（34 例，21 例）であった。海外第 I/II 相試験（ARN-509-001 試験）の第 II 相パート Cohort 1 には 51 例が組み入れられた。このうち 4 例はベースラインで骨転移を有しており，有効性解析対象集団から除外した。

2.5.4.3.1 被験者の内訳

2.5.4.3.1.1 国際共同第 III 相試験（ARN-509-003 試験）

【2.7.3.2.1.1(2)，2.7.3.2.1.1(5)】

データカットオフ時点で，本薬群の 39.1%（314/803 例）及びプラセボ群の 70.1%（279/398 例）の被験者が投与を中止していた。中止理由のうち最も多かったのは疾患進行［本薬群 19.3%（155/803 例），プラセボ群 52.8%（210/398 例），以下同順］であった。有害事象により中止した被験者の割合は低かった［10.7%（86/803 例），6.3%（25/398 例）］。

データカットオフ時点で，治験薬の投与期間が 12 カ月以上の被験者の割合は，本薬群 70.1%（563/803 例），プラセボ群 44.7%（178/398 例），24 カ月以上の被験者の割合は本薬群 25.7%（206/803 例），プラセボ群 11.1%（44/398 例）であった。

表 2.5.4-1 被験者の内訳［ARN-509-003 試験，安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide	Total
Safety Population	398	803	1201
Subjects Treated	398 (100.0%)	803 (100.0%)	1201 (100.0%)
Subjects ongoing	119 (29.9%)	489 (60.9%)	608 (50.6%)
Discontinued study treatment	279 (70.1%)	314 (39.1%)	593 (49.4%)
Reasons for Discontinuation			
Progressive disease	210 (52.8%)	155 (19.3%)	365 (30.4%)
Adverse event	25 (6.3%)	86 (10.7%)	111 (9.2%)
Withdrawal by subject	39 (9.8%)	54 (6.7%)	93 (7.7%)
Other	2 (0.5%)	9 (1.1%)	11 (0.9%)
Noncompliance with study procedures	0	6 (0.7%)	6 (0.5%)
Protocol violation	2 (0.5%)	3 (0.4%)	5 (0.4%)
Lost to follow-up	1 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)

Note: Percent is based on safety population of each treatment group (as denominator).

[TSIDS01.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIDS01.SAS] 27JUL2017, 20:35

<u>日本人集団</u>

【2.7.3.3.3.1(1)2)，2.7.3.3.3.1(1)5)】

データカットオフ時点で，本薬群の 38.2%（13/34 例）及びプラセボ群の 52.4%（11/21 例）の被験者が投与を中止していた。中止理由のうち最も多かったのは本薬群で有害事象［20.6%（7/34 例）］，プラセボ群で疾患進行［38.1%（8/21 例）］であった。

データカットオフ時点で，治験薬の投与期間が 12 カ月以上の被験者の割合は，本薬群 26.5%（9/34 例），プラセボ群 33.3%（7/21 例）であり，24 カ月以上の被験者はいなかった。

表 2.5.4-2 被験者の内訳［ARN-509-003 試験，安全性解析対象集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide	Total
Japanese Safety Population	21	34	55
Subjects Treated	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
Subjects ongoing	10 (47.6%)	21 (61.8%)	31 (56.4%)
Discontinued study treatment	11 (52.4%)	13 (38.2%)	24 (43.6%)
Reasons for Discontinuation			
Progressive disease	8 (38.1%)	2 (5.9%)	10 (18.2%)
Adverse event	2 (9.5%)	7 (20.6%)	9 (16.4%)
Withdrawal by subject	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)

Note: Percent is based on safety population of each treatment group (as denominator).

[TSIDS01_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIDS01_J.SAS] 11SEP2017, 17:45

2.5.4.3.1.2 海外第 I/II 相試験（ARN-509-001 試験）

【2.7.3.2.2.1(2)，2.7.3.2.2.1(5)】

2 回目のデータカットオフ時点で，第 II 相パート Cohort 1 の 82.4%（42/51 例）の被験者が投与を中止していた。中止理由のうち最も多かったのは疾患進行（25.5%，13/51 例）であった。有害事象により中止した被験者の割合は 17.6%（9/51 例）であった。

2 回目のデータカットオフ時点で，Cohort 1 の投与期間の中央値は 26.91 カ月（範囲：0.0～64.4 カ月）であった。

2.5.4.3.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

2.5.4.3.2.1 国際共同第 III 相試験（ARN-509-003 試験）

【2.7.3.2.1.1(3)，2.7.3.2.1.1(4)】

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に両群間で偏りはみられなかった。

年齢の中央値は 74 歳（範囲：48～97 歳）であり，80 歳以上の被験者の割合は 26.3%（317/1207 例）であった。人種は白人が 66.3%（800/1207 例）と最も多く，次いでアジア人が 11.6%（140/1207 例）であった。

Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 0 の被験者の割合は 77.4%（934/1206 例），1 の被験者の割合は 22.6%（272/1206 例）であった。診断時の Gleason スコアが 7 の被験者の割合は 37.3%（437/1171 例）であり，8 以上の被験者の割合は 43.6%（510/1171 例）であった。ベースラインの PSA の中央値は 7.80 ng/mL であった。Interactive Voice Response System（IVRS）に基づく PSADT の中央値は 4.40 カ月であった。ランダム化の前にすべての被験者について独立中央評価により遠隔転移がないことが確認された。

初回診断からランダム化までの期間の中央値は 7.90 年（範囲：0.3～30.4 年）であった。多くの被験者の診断時のリンパ節転移のステージは N0 であった［68.9%（823/1194 例）］。治験実施計画書により腸骨分岐部下の短径 2 cm 未満の骨盤内リンパ節への転移（N1）は許容されており，N1 の被験者の割合は 15.0%（179/1194 例）であった。

前立腺癌に対する前治療として外科的又は放射線療法を受けていた被験者の割合は 76.6%（924/1207 例）であった。また，ホルモン療法による前治療として，73.1%（882/1207 例）の被

験者が第一世代の抗アンドロゲン剤の投与を受けており，69.4%（838/1207 例）の被験者がビカルタミドの投与を受けていた。

日本人集団

【2.7.3.3.3.1(1) 3)，2.7.3.3.3.1(1) 4)】

年齢の中央値は 77 歳（範囲：61～90 歳）であり，80 歳以上の被験者の割合は 40.0%（22/55 例）であった。

ECOG PS が 0 の被験者の割合は 90.9%（50/55 例），1 の被験者の割合は 9.1%（5/55 例）であった。診断時の Gleason スコアが 7 の被験者の割合は 23.6%（13/55 例）であり，8 以上の被験者の割合は 70.9%（39/55 例）であった。ベースラインの PSA の中央値は 4.07 ng/mL であった。IVRS に基づく PSADT の中央値は 4.20 カ月（範囲：0.7～8.1 カ月）であった。

初回診断からランダム化までの期間の中央値は 7.30 年（範囲：0.9～15.2 年）であった。多くの被験者の診断時のリンパ節転移のステージは N0 であり［87.3%（48/55 例）］，N1 の被験者の割合は 12.7%（7/55 例）であった。

前治療として外科的又は放射線療法を受けていた被験者の割合は 98.2%（54/55 例）であった。ホルモン療法による前治療として，98.2%（54/55 例）の被験者が第一世代の抗アンドロゲン剤の投与を受けており，94.5%（52/55 例）の被験者がビカルタミドの投与を受けていた。

日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，全体集団とおおむね同様であった。

2.5.4.3.2.2 海外第 I/II 相試験（ARN-509-001 試験）

【2.7.3.2.2.1(3)，2.7.3.2.2.1(4)】

第 II 相パート Cohort 1 の被験者の年齢の中央値は 71.0 歳（範囲：51～88 歳）であった。人種は白人が 92%（47/51 例）と最も多かった。ECOG PS が 0 の被験者の割合は 76%（39/51 例），1 の被験者の割合は 24%（12/51 例）であった。診断時の Gleason スコアが 7 以下の被験者の割合は 57%（29/51 例），8 以上の被験者の割合は 35%（18/51 例）であった。ベースラインの PSA 値の中央値は 10.7 ng/mL であった。

2.5.4.4 有効性の結果

2.5.4.4.1 国際共同第 III 相試験（ARN-509-003 試験）

主要評価項目の MFS 並びに副次評価項目の TTM 及び PFS の打ち切りのルールについては，US censoring rule 及び ex-US censoring rule の両方を用いたが，本項では US censoring rule を用いた盲検下での独立中央評価に基づく結果を示した。ex-US censoring rule を用いた結果は【2.7.3.2.1.2】に示した。ex-US censoring rule を用いた結果は，US censoring rule を用いた結果と一貫していた。

2.5.4.4.1.1　主要評価項目：無転移生存期間（MFS）

【2.7.3.2.1.2(2)】

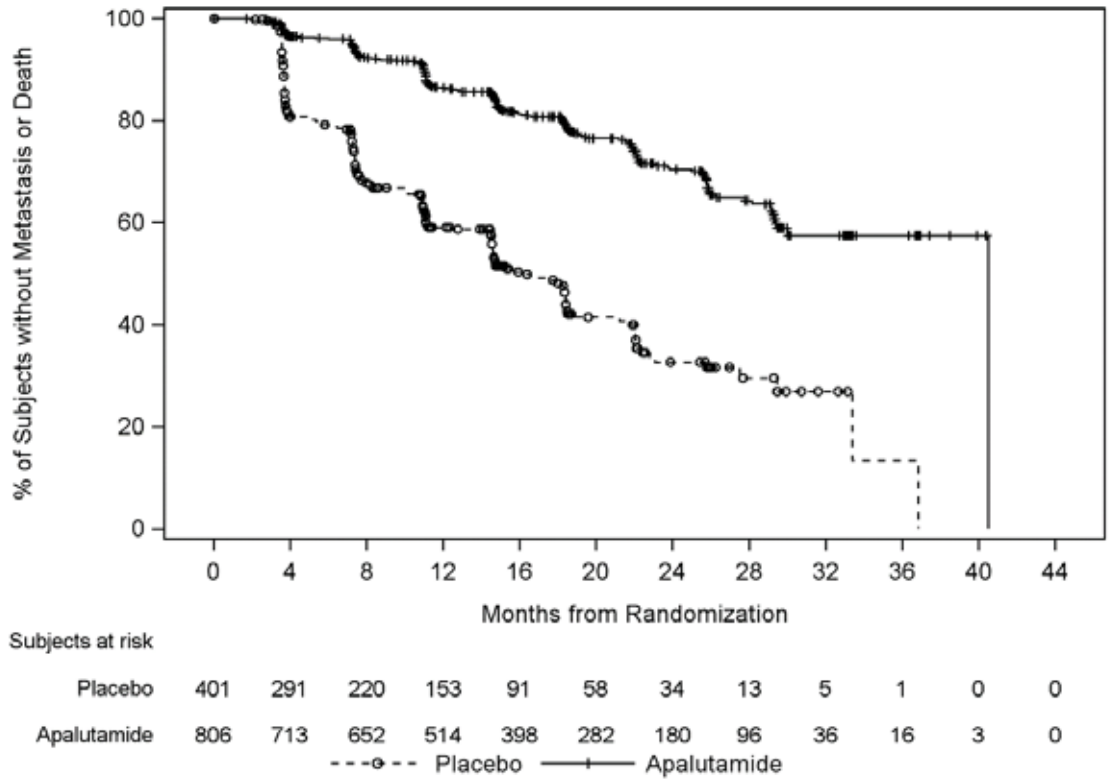
盲検下での独立中央評価に基づく MFS の層別解析の結果を表 2.5.4-3 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-1 に示す。また，盲検下での独立中央評価に基づく MFS の部分集団解析の結果を図 2.5.4-2 に示す。

データカットオフ時点で遠隔転移又は死亡が認められた被験者の割合は，本薬群 22.8%（184/806 例），プラセボ群 48.4%（194/401 例）であった。プラセボ群と比較して本薬群で MFS の統計学的に有意な延長が認められ（層別 HR=0.280，95%CI：0.227-0.346，層別 log-rank 検定：p<0.0001），遠隔転移又は死亡のリスクはプラセボ群と比較して本薬群で 72%低下した。MFS の中央値は，本薬群で 40.51 カ月，プラセボ群で 16.20 カ月であった。また，すべての部分集団で一貫してプラセボ群と比較して本薬群で MFS の延長が示された。

表 2.5.4-3 盲検下での独立中央評価に基づく MFS（US censoring rule） - 層別解析
［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide
ITT Population	401	806
Event	194 (48.4%)	184 (22.8%)
Censored	207 (51.6%)	622 (77.2%)
MFS (months)		
25th percentile (95% CI)	7.26 (5.55, 7.43)	21.88 (18.50, 23.72)
Median (95% CI)	16.20 (14.59, 18.40)	40.51 (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	33.38 (25.76, 36.83)	40.51 (NE, NE)
Range	(0.0+, 36.8)	(0.0+, 40.5)
12-month event-free rate (95% CI)	0.591 (0.536, 0.641)	0.865 (0.838, 0.889)
24-month event-free rate (95% CI)	0.326 (0.260, 0.394)	0.704 (0.660, 0.744)
36-month event-free rate (95% CI)	0.134 (0.017, 0.371)	0.574 (0.506, 0.637)
p-value[a]		<.0001
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.280 (0.227,0.346)

[a] p-value is from a log-rank test stratified by PSADT (≤ 6 months vs. > 6 months), Bone-sparing agent use (Yes vs. No) and Loco-regional disease (N0 vs. N1).
[b] Hazard ratio is from a stratified proportional hazards model with a single factor of treatment group, stratified by PSADT (≤ 6 months vs. > 6 months), Bone-sparing agent use (Yes vs. No) and Loco-regional disease (N0 vs. N1). Hazard ratio < 1 favors active treatment.
Note: + = censored observation, NE = not estimable



[GEFPC01.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC01.SAS] 27JUL2017, 20:02

図 2.5.4-1 盲検下での独立中央評価に基づく MFS の Kaplan-Meier 曲線
（US censoring rule）［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

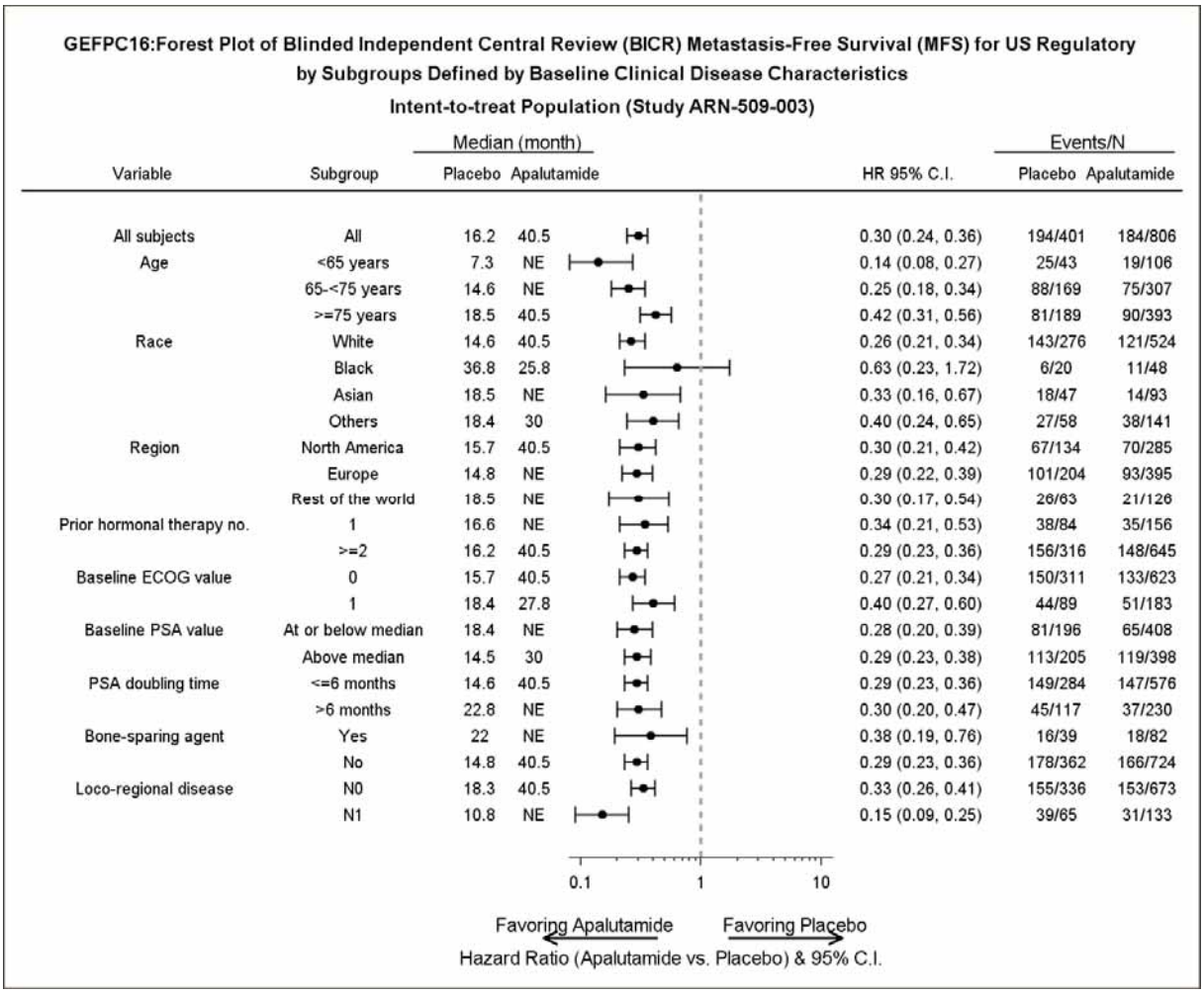


図 2.5.4-2 盲検下での独立中央評価に基づく MFS の Forest Plot（US censoring rule）
［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

感度解析

MFS の非層別解析の結果は，層別解析の結果と一貫しており，治験担当医師の判定に基づく結果も盲検下での独立中央評価に基づく結果と一貫していた。

また，ランダム化の際に 12.6%（152/1207 例）の被験者が誤って層別された。MFS の感度解析として，正確な層別に基づいた層別解析を追加で実施した結果（層別 HR：0.286，95%CI：0.233～0.352，層別 log-rank 検定：p<0.0001）は，IVRS に基づく層別解析の結果と同様であった。ランダム化の際の層別の誤りは，本治験の結果に影響を与えないと考えられた。

2.5.4.4.1.2 副次評価項目

【2.7.3.2.1.2(3)】

すべての副次評価項目でプラセボ群と比較して本薬群で良好な結果が得られ，TTM，PFS 及び臨床症状が悪化するまでの期間において有意差が認められた（表 2.5.4-4）。

表 2.5.4-4 副次評価項目の結果の概要［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

Endpoint [# of events]	Apalutamide (N=806) Median (month)	Placebo (N=401) Median (month)	HR (95% CI)	p-value*
Time to metastasis (TTM) [366]	40.51	16.59	0.271 (0.219, 0.335)	< 0.0001
Progression-free survival (PFS) [404]	40.51	14.72	0.291 (0.238, 0.356)	< 0.0001
Time to symptomatic progression [127]	NE	NE	0.447 (0.315, 0.634)	< 0.0001**
Overall survival (OS) [104]	NE	39.03	0.700 (0.472, 1.038)	0.0742
Time to initiation of cytotoxic chemotherapy [90]	NE	NE	0.435 (0.286, 0.661)	< 0.0001^

Source: 5.3.5.1.1 Table 18, 20, 22, 23, att TEFPC16

NE = not estimable
*p-value from stratified log-rank test
**The actual p-value is 0.00000356, and hence the OBF-type efficacy boundary of 0.00008 is crossed at the interim analysis for Time to symptomatic progression.
^nominal p-value

(1) 転移までの期間（TTM）

データカットオフ時点で遠隔転移が認められた被験者の割合は，本薬群 21.7%（175/806 例），プラセボ群 47.6%（191/401 例）であった。プラセボ群と比較して本薬群で TTM の有意な延長が認められ（層別 HR=0.271，95%CI：0.219～0.335，層別 log-rank 検定：p<0.0001），遠隔転移のリスクはプラセボ群と比較して本薬群で 73%低下した。TTM の中央値は本薬群で 40.51 カ月，プラセボ群で 16.59 カ月であった。

(2) 無増悪生存期間（PFS）

データカットオフ時点で盲検下での独立中央評価に基づく画像上の疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，本薬群 24.8%（200/806 例），プラセボ群 50.9%（204/401 例）であった。プラセボ群と比較して本薬群で PFS の有意な延長が認められ（層別 HR：0.291，95%CI：0.238～0.356，層別 log-rank 検定：p<0.0001），画像上の疾患進行又は死亡のリスクはプラセボ群と比較して本薬群で 71%低下した。PFS の中央値は，本薬群で 40.51 カ月，プラセボ群で 14.72 カ月であった。

(3) 臨床症状が悪化するまでの期間

データカットオフ時点で臨床症状の悪化が認められた被験者の割合は，本薬群 7.9%（64/806 例），プラセボ群 15.7%（63/401 例）であった。臨床症状が悪化するまでの期間のプラセボ群に

対する本薬群の層別 HR は 0.447（95%CI：0.315～0.634）であり，層別 log-rank 検定によって得られた p 値 0.00000356 は OBF 型の α 消費関数を用いて求められた有意水準 0.00008（両側）を下回り，プラセボ群と比較して本薬群で有意な延長が認められた。臨床症状の悪化のリスクはプラセボ群と比較して本薬群で 55%低下した。この結果から，臨床症状が悪化するまでの期間の解析は，本中間解析のみの実施とした。臨床症状が悪化するまでの期間の中央値は，両群で未到達であった。

(4) 全生存期間（OS）

OS の層別解析の結果を表 2.5.4-5 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-3 に示す。また，OS の部分集団解析の結果を図 2.5.4-4 に，多変量解析の結果を表 2.5.4-6 に示す。

データカットオフ時点で死亡が認められた被験者の割合は，本薬群 7.7%（62/806 例），プラセボ群 10.5%（42/401 例）であり，打切りとなった被験者の割合が高かった。観察期間の中央値は 20.3 カ月であった。OS のプラセボ群に対する本薬群の層別 HR は 0.700（95%CI：0.472～1.038）であり，層別 log-rank 検定によって得られた p 値 0.0742 は OBF 型の α 消費関数を用いて求められた有意水準 0.000012（両側）を上回った。死亡のリスクは，プラセボ群と比較して本薬群で 30%の低下が示された。OS の中央値は，本薬群で未到達，プラセボ群で 39.03 カ月であった。

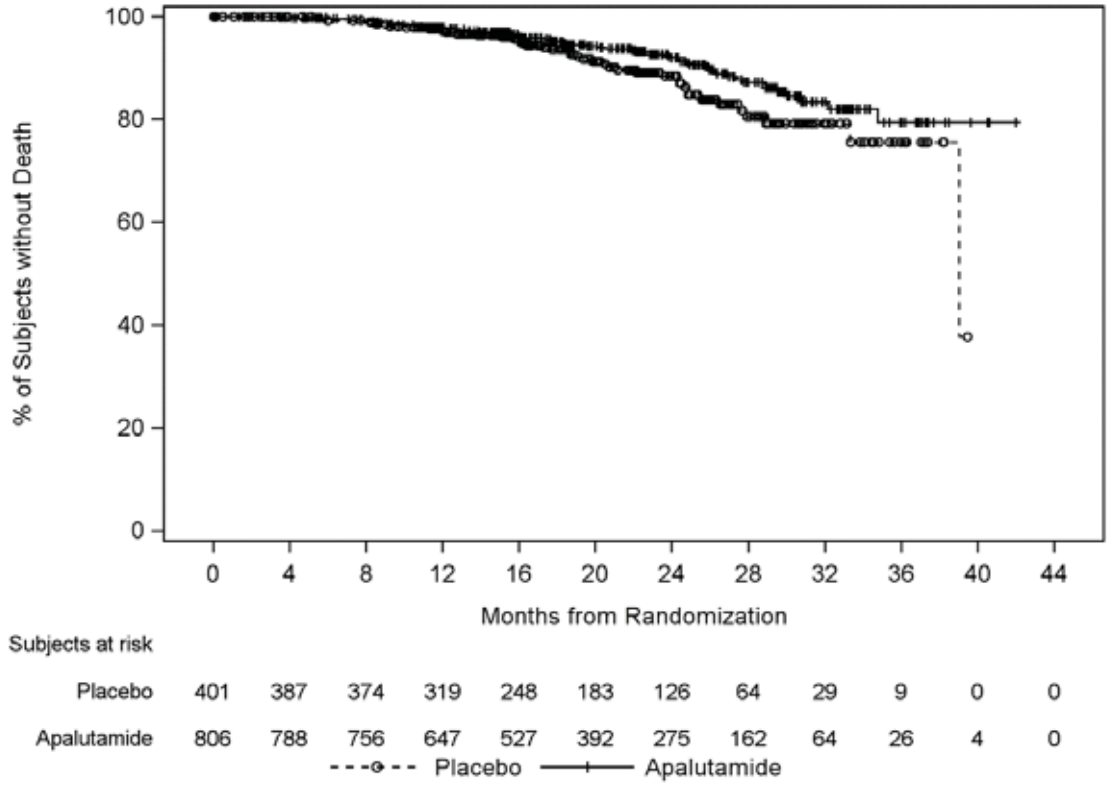
本薬群とプラセボ群の Kaplan-Meier 曲線は，ランダム化から約 18 カ月目以降開き始めた。

表 2.5.4-5 OS - 層別解析［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide
ITT Population	401	806
Event	42 (10.5%)	62 (7.7%)
Censored	359 (89.5%)	744 (92.3%)
OS (months)		
25th percentile (95% CI)	39.03 (27.50, NE)	NE (34.76, NE)
Median (95% CI)	39.03 (39.03, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (39.03, NE)	NE (NE, NE)
Range	(0.0+, 39.5+)	(0.0+, 42.0+)
1-year survival rate (95% CI)	0.973 (0.950, 0.985)	0.979 (0.966, 0.987)
2-year survival rate (95% CI)	0.884 (0.835, 0.919)	0.920 (0.892, 0.941)
3-year survival rate (95% CI)	0.755 (0.645, 0.835)	0.794 (0.709, 0.857)
p-value[a]		0.0742
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.700 (0.472,1.038)

[a] p-value is from a log-rank test stratified by PSADT (≤ 6 months vs. > 6 months), Bone-sparing agent use (Yes vs. No) and Loco-regional disease (N0 vs. N1).
[b] Hazard ratio is from a stratified proportional hazards model with a single factor of treatment group, stratified by PSADT (≤ 6 months vs. > 6 months), Bone-sparing agent use (Yes vs. No) and Loco-regional disease (N0 vs. N1). Hazard ratio < 1 favors active treatment.
Note: + = censored observation, NE = not estimable

[TEFPC17.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC17.SAS] 27JUL2017, 19:58



[GEFPC14.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC14.SAS] 27JUL2017, 20:03

図 2.5.4-3 OS の Kaplan-Meier 曲線［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

また，OS について，多くの部分集団でプラセボ群と比較して本薬群で良好な結果が示された（HR<1.0）。

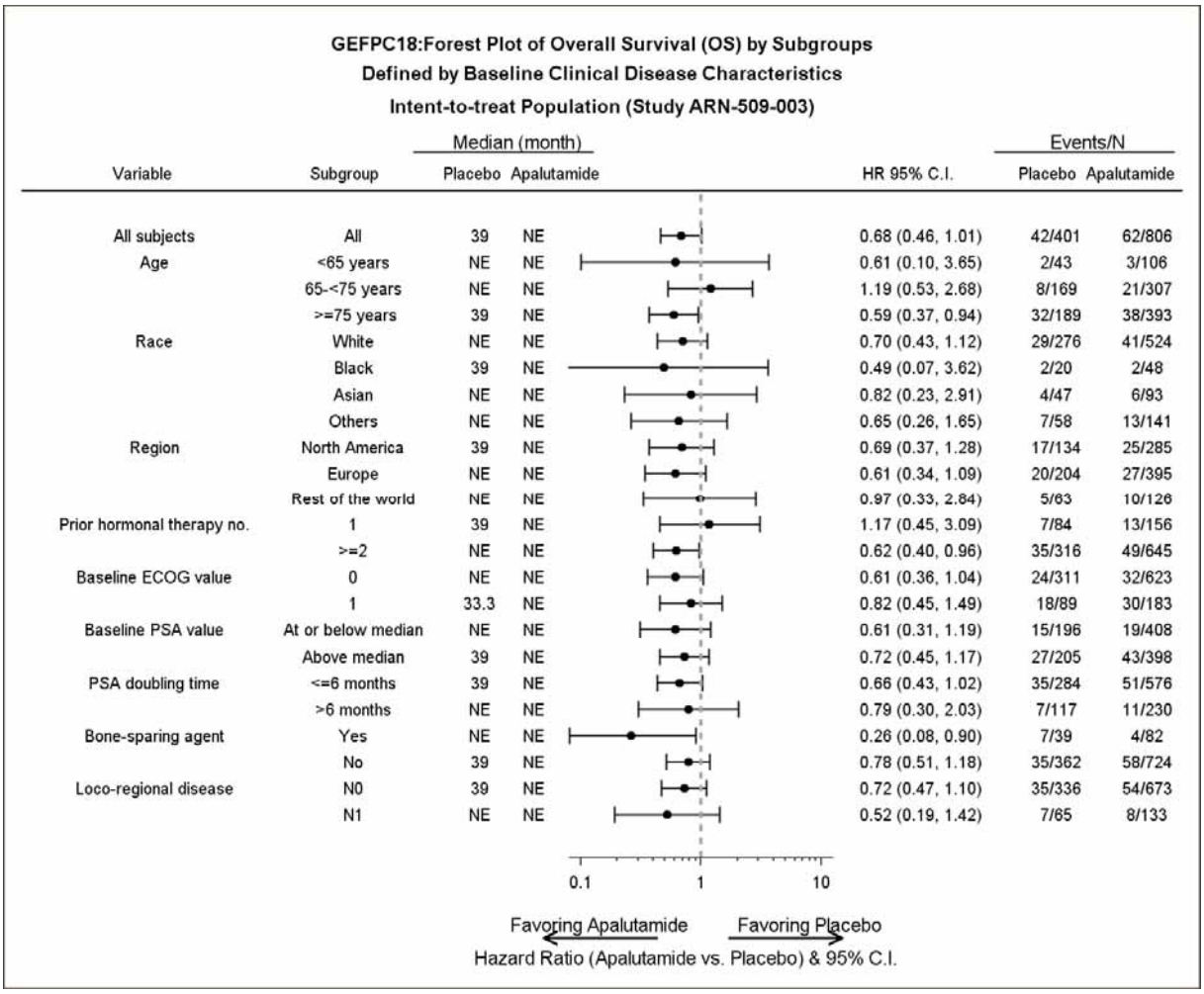


図 2.5.4-4 OS の Forest Plot［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

OS の多変量解析の結果，投与群にかかわらず，OS に影響すると示唆された予後因子（p<0.05）は，PSADT（6 カ月以下 vs. 6 カ月超），ベースラインの ECOG PS（1 vs. 0）及びベースラインの年齢であった。これらを含む因子で調整した結果は，OS の主解析の結果と一貫していた。あらかじめ規定した，可能性のある予後因子を調整したときの OS の HR は 0.709（95%CI：0.472～1.064，p=0.0966）であった。

表 2.5.4-6 OS - 非層別解析（多変量解析）［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Model Fit		Hazard Ratio	
	Coeff. (SE)	p-value	Estimate	95% CI
Treatment (ARN-509 vs. Placebo)	-0.344 (0.207)	0.0966	0.709	(0.472,1.064)
PSADT (<=6 months vs. >6 months)	0.869 (0.286)	0.0024	2.385	(1.362,4.177)
Bone-sparing agent use (Yes vs. No)	-0.049 (0.338)	0.8850	0.952	(0.491,1.847)
Loco-regional disease (N1 vs. N0)	0.151 (0.295)	0.6081	1.163	(0.652,2.074)
ECOG PS at baseline (1 vs. 0)	0.843 (0.216)	<.0001	2.323	(1.520,3.549)
Number of prior hormonal therapies (>=2 vs. 1)	-0.178 (0.254)	0.4828	0.837	(0.509,1.377)
Gleason Score at diagnosis (>=8 vs. <=7)	0.129 (0.208)	0.5347	1.138	(0.757,1.710)
Baseline age - continuous	0.059 (0.015)	<.0001	1.061	(1.030,1.092)
Log baseline PSA - continuous	0.164 (0.099)	0.0957	1.179	(0.971,1.430)

Note: Based on non-stratified multivariate Cox model.

[TEFPC29.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC29.SAS] 31AUG2017, 17:32

(5) 細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間

データカットオフ時点で，治験薬投与中止後に細胞毒性を有する化学療法を開始した被験者の割合は，本薬群 5.7%（46/806 例）及びプラセボ群 11.0%（44/401 例）であった。細胞毒性を有する化学療法を開始するリスクは，プラセボ群と比較して本薬群で 56%の低下が示された［層別 HR：0.435，95%CI：0.286～0.661，層別 log-rank 検定：p<0.0001（nominal）］。なお，データカットオフ時点で多くの被験者が打切りであった［本薬群 94.3%（760/806 例），プラセボ群 89.0%（357/401 例）］。細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間の中央値は，両群で未到達であった。本薬群とプラセボ群の Kaplan-Meier 曲線は，ランダム化から約 5 カ月目以降，開き始めた。

2.5.4.4.1.3　その他の評価項目

【2.7.3.2.1.2 (4)】

(1) 患者報告アウトカム（PRO）

NM-CRPC 患者において，本薬と ADT の併用により全体的な健康関連 QOL の悪化はみられなかった。臨床的に意味のある Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate（FACT-P）の低下（悪化）までの期間の中央値に両群間で大きな差は認められなかった。また，FACT-P のベースラインからの平均変化量は，ほぼすべての評価時点で両群間に差は認められなかった。しかしながら，FACT-P 総スコア及び多くのサブスケールでサイクル 11 以降，わずかに差が開き始め，本薬群で良好な結果であった。EuroQoL visual analogue scale のベースラインからの平均変化量は，ほぼすべての評価時点で両群間に差は認められなかった。サイクル 7 以降，差が開き始め，本薬群で良好な結果であった。

(2) PSA

PSA 奏効率は，本薬群 89.7%（723/806 例），プラセボ群 2.2%（9/401 例）であった（p<0.0001）。PSA 奏効が未確定の被験者を含めると，本薬群の 93.3%（752/806 例）及びプラセボ群の 3.5%（14/401 例）の被験者で PSA 奏効が認められた。

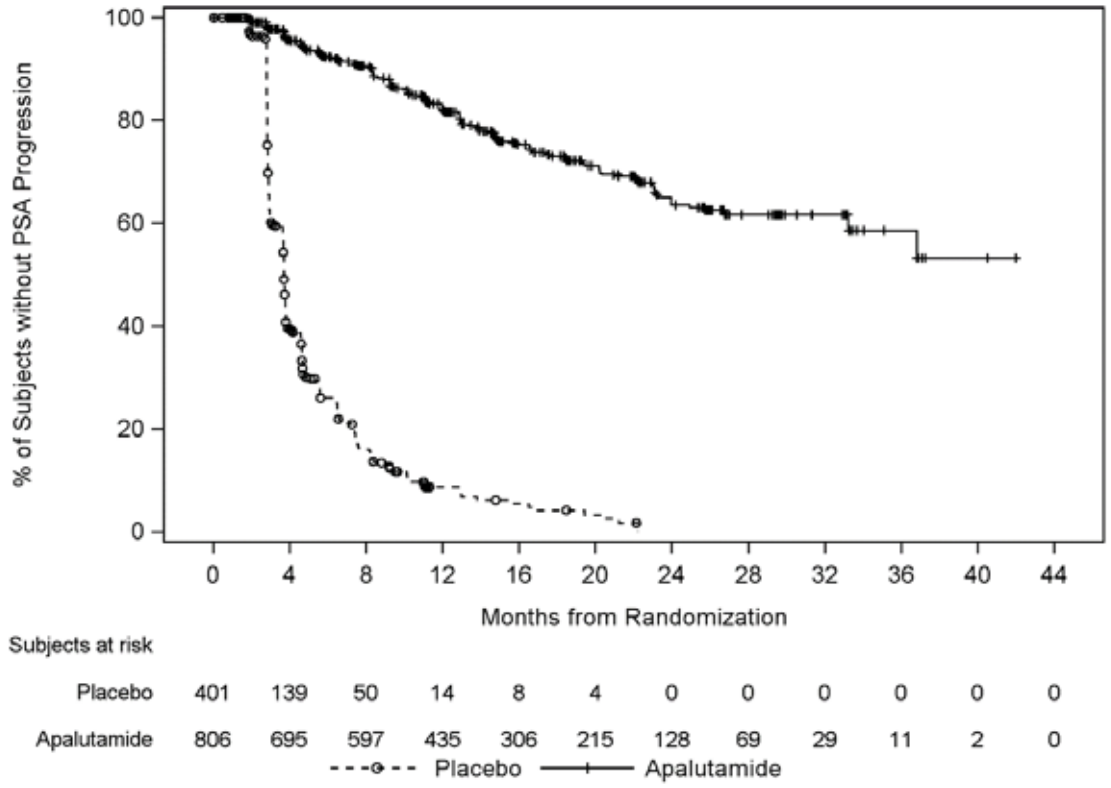
12 週時の PSA の中央値は，ベースラインと比較して本薬群では 89.66%低下し，プラセボ群では 40.18%増加した。治験期間中の PSA 値のベースラインからの最大低下率が 90%以上であった

被験者の割合は，本薬群 65.5%（528/806 例），プラセボ群 1.0%（4/401 例）であり，50%以上であった被験者の割合は，本薬群 93.4%（753/806 例），プラセボ群 5.7%（23/401 例）であった。

(3) PSA 無増悪期間

PSA 無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-5 に示す。

データカットオフ時点で PSA 増悪が認められた被験者の割合は，本薬群 23.8%（192/806 例）及びプラセボ群 83.3%（334/401 例）であった。PSA 増悪のリスクは，プラセボ群と比較して本薬群で 94%低下した（層別 HR：0.064，95%CI：0.052～0.080，層別 log-rank 検定：p<0.0001）。PSA 無増悪期間の中央値（95%CI）は，本薬群で未到達（36.80 カ月～推定不能），プラセボ群で 3.71 カ月（3.68～3.78 カ月）であった。本薬群及びプラセボ群の Kaplan-Meier 曲線は，ランダム化から約 4 カ月の時点で開き始め，その差は時間経過とともに拡大する傾向がみられた。



[GEFPC13.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC13.SAS] 03AUG2017, 19:57

図 2.5.4-5 PSA 無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

(4) 二次無増悪生存期間（PFS2）

前立腺癌に対する最初の後治療の要約を表 2.5.4-7 に示す。PFS2 の非層別解析の結果を表 2.5.4-8 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-6 に示す。

データカットオフ時点で，本薬群の 39.1%（314/803 例）及びプラセボ群の 70.1%（279/398 例）の被験者が投与を中止していた（表 2.5.4-1）。治験薬の投与中止後に後治療を受けた被験者の割合は，本薬群（55.7%，175/314 例）に比べてプラセボ群（79.6%，222/279 例）で高かった。最初

の後治療の種類に両群で大きな偏りはみられなかった。最も多かった最初の後治療はホルモン療法であった。

表 2.5.4-7 前立腺癌に対する最初の後治療［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide
ITT population	401	806
Number of subjects with first subsequent systemic therapy for prostate cancer[a]	222 (55.4%)	175 (21.7%)
Hormonal	193 (86.9%)	154 (88.0%)
Abiraterone	161 (72.5%)	125 (71.4%)
Enzalutamide	28 (12.6%)	20 (11.4%)
Bicalutamide	3 (1.4%)	8 (4.6%)
Flutamide	1 (0.5%)	1 (0.6%)
Chemotherapy	19 (8.6%)	15 (8.6%)
Docetaxel	18 (8.1%)	15 (8.6%)
Cabazitaxel	1 (0.5%)	0
Other	10 (4.5%)	6 (3.4%)
Sipuleucel-T	9 (4.1%)	4 (2.3%)
Investigational Drug	0	1 (0.6%)
Radium Ra 223 Dichloride	0	1 (0.6%)
Dexamethasone	1 (0.5%)	0

[a] Only for this row, percent is based on using the ITT population as denominator, all the following rows use this row as the denominator.
Note: Continuing ADT is not considered as a subsequent therapy.

[TEFPC01A2.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC01A2.SAS] 08SEP2017, 15:39

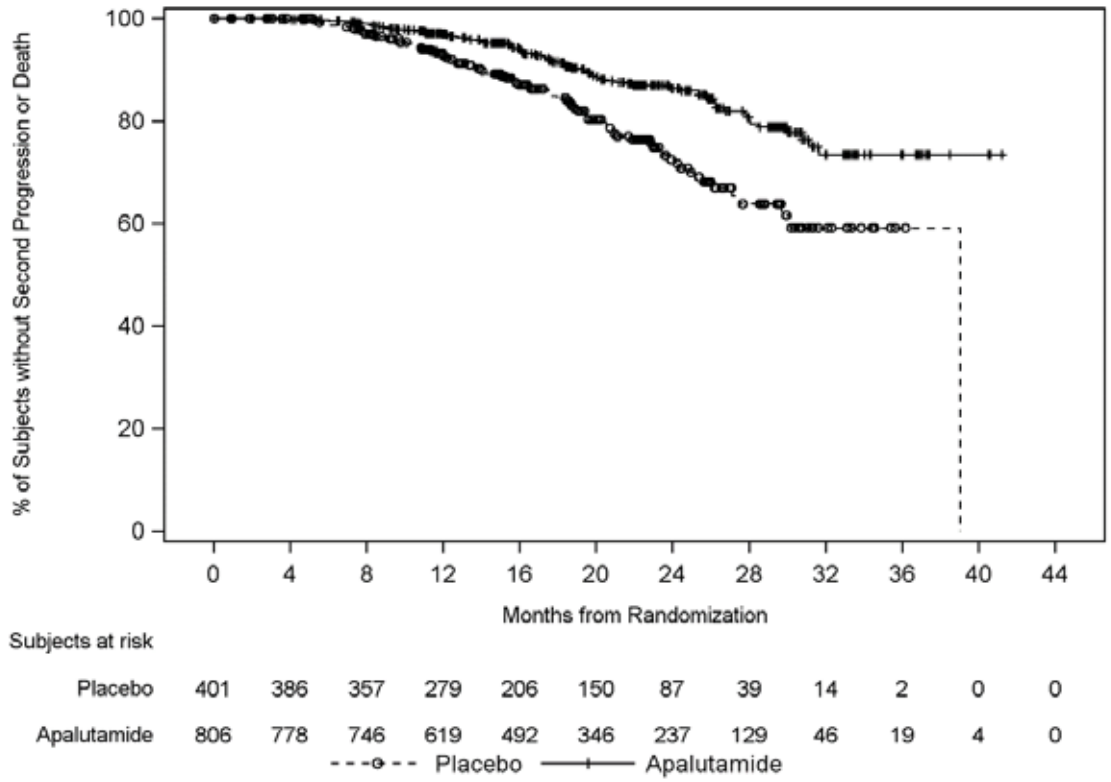
データカットオフ時点で多くの被験者が打切りであった［本薬群 88.7%（715/806 例），プラセボ群 80.5%（323/401 例）］。治験担当医師の判定に基づく最初の後治療中の疾患進行又は死亡のリスクは，プラセボ群と比較して本薬群で 51%の低下が示された（非層別 HR：0.489，95%CI：0.361～0.662，非層別 log-rank 検定：p<0.0001）。

表 2.5.4-8 PFS2 - 非層別解析［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide
ITT Population	401	806
Event	78 (19.5%)	91 (11.3%)
Censored	323 (80.5%)	715 (88.7%)
PFS2 (months)		
25th percentile (95% CI)	22.97 (19.58, 25.53)	31.15 (28.06, NE)
Median (95% CI)	39.03 (30.16, 39.03)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	39.03 (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(0.0+, 39.0)	(0.0+, 41.2+)
12-month event-free rate (95% CI)	0.930 (0.898, 0.952)	0.970 (0.955, 0.980)
24-month event-free rate (95% CI)	0.725 (0.658, 0.781)	0.863 (0.829, 0.891)
36-month event-free rate (95% CI)	0.591 (0.487, 0.681)	0.734 (0.659, 0.796)
p-value[a]		<.0001
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.489 (0.361,0.662)

[a] p-value is from a non-stratified log-rank test
[b] Hazard ratio is from a non-stratified proportional hazards model with a single factor of treatment group. Hazard ratio < 1 favors active treatment.
Note: + = censored observation, NE = not estimable

[TEFPC22.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC22.SAS] 03AUG2017, 18:01



[GEFPC22.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC22.SAS] 06SEP2017, 15:45

図 2.5.4-6 PFS2 の Kaplan-Meier 曲線［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

NM-CRPC の治療において，予後との関連が知られている転移を可能な限り遅延させることは主要な目標である。ARN-509-003 試験の主要評価項目である MFS において，プラセボ群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長が認められた。更に，副次評価項目である TTM，PFS 及び臨床症状が悪化するまでの期間でプラセボ群と比較して本薬群で有意な延長が認められ，OS 及び細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間でプラセボ群と比較して本薬群で良好な結果が得られた。また，PFS2 の結果より，NM-CRPC の段階での治療開始は長期的な改善につながることが示唆された。これらの結果から，転移をきたしてから治療を行うより，NM-CRPC の段階で早期に本薬による治療を開始する方が臨床的ベネフィットをより得られることが示唆された。

2.5.4.4.1.4 日本人集団の有効性の結果

【2.7.3.3.3.1(2)】

ARN-509-003 試験の日本人集団 55 例（本薬群 34 例，プラセボ群 21 例）の有効性の結果を以下に示す。日本人集団の有効性の結果は，全体集団の結果とおおむね同様であり，日本人においても本薬の有効性が期待できると考えられた。

(1) 主要評価項目：無転移生存期間（MFS）

盲検下での独立中央評価に基づく MFS の非層別解析の結果を表 2.5.4-9 に示す。

遠隔転移又は死亡が認められた被験者の割合は，本薬群 5.9%（2/34 例），プラセボ群 33.3%（7/21 例）であった。MFS の非層別 HR は 0.293（95%CI：0.058～1.479）であり，中央値（95%CI）は本薬群では未到達（10.97 カ月～推定不能），プラセボ群で 18.23 カ月（11.04～18.50 カ月）であった。

表 2.5.4-9 盲検下での独立中央評価に基づく MFS（US censoring rule） - 非層別解析
［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide
Japanese ITT Population	21	34
Event	7 (33.3%)	2 (5.9%)
Censored	14 (66.7%)	32 (94.1%)
MFS (months)		
25th percentile (95% CI)	11.07 (7.33, 18.23)	NE (7.39, NE)
Median (95% CI)	18.23 (11.04, 18.50)	NE (10.97, NE)
75th percentile (95% CI)	18.50 (18.23, 18.50)	NE (NE, NE)
Range	(3.6+, 18.5)	(0.0+, 21.9+)
12-month event-free rate (95% CI)	0.603 (0.283, 0.816)	0.813 (0.415, 0.952)
24-month event-free rate (95% CI)	0.000 (NE, NE)	NE (NE, NE)
36-month event-free rate (95% CI)	0.000 (NE, NE)	NE (NE, NE)
p-value[a]		0.1178
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.293 (0.058,1.479)

[a] p-value is from a non-stratified log-rank test
[b] Hazard ratio is from a non-stratified proportional hazards model with a single factor of treatment group. Hazard ratio < 1 favors active treatment.
Note: + = censored observation, NE = not estimable

[TEFPC09_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC09_J.SAS] 11SEP2017, 17:30

(2) 副次評価項目

1) 転移までの期間（TTM）

データカットオフ時点で遠隔転移が認められた被験者の割合は，本薬群 5.9%（2/34 例），プラセボ群 28.6%（6/21 例）であった。TTM のプラセボ群に対する本薬群の非層別 HR は 0.335（95%CI：0.064～1.749）であり，中央値（95%CI）は本薬群では未到達（10.97 カ月～推定不能），プラセボ群では 18.23 カ月（11.07～18.50 カ月）であった。

2) 無増悪生存期間（PFS）

データカットオフ時点で盲検下での独立中央評価に基づく画像上の疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，本薬群 14.7%（5/34 例），プラセボ群 38.1%（8/21 例）であった。PFS のプラセボ群に対する本薬群の非層別 HR は 0.546（95%CI：0.172～1.733）であり，中央値（95%CI）は本薬群では未到達（10.97 カ月～推定不能），プラセボ群では 18.23 カ月（10.12～18.50 カ月）であった。

3) 臨床症状が悪化するまでの期間

データカットオフ時点で臨床症状の悪化が認められた被験者の割合は，本薬群 2.9%（1/34 例），プラセボ群 9.5%（2/21 例）であった。臨床症状が悪化するまでの期間のプラセボ群に対する本薬群の非層別 HR は 0.382（95%CI：0.035～4.217）であり，中央値（95%CI）は両群で未到達（推定不能）であった。

4) 全生存期間（OS）

データカットオフ時点で死亡が認められた被験者の割合は，本薬群 2.9%（1/34 例），プラセボ群 9.5%（2/21 例）であった。OS のプラセボ群に対する本薬群の非層別 HR は 0.358（95%CI：0.032～4.025）であり，中央値（95%CI）は両群で未到達（本薬群：推定不能，プラセボ群：16.03 カ月～推定不能）であった。

5) 細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間

データカットオフ時点で，治験薬投与中止後に細胞毒性を有する化学療法を開始した被験者の割合は，本薬群 0%，プラセボ群 9.5%（2/21 例）であった。細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間の中央値（95%CI）は，両群で未到達（本薬群：推定不能，プラセボ群：15.87 カ月～推定不能）であった。

2.5.4.4.1.5 製剤別の有効性の結果

【2.7.3.3.3.2】

治験薬の製剤の変更（軟カプセル剤から錠剤への変更）の有効性への影響を確認するため，MFS 及び PSA 奏効率について以下の製剤別及び各製剤の投与期間別の部分集団解析を探索的に実施した。

- 製剤別：軟カプセル剤のみ vs. 軟カプセル剤及び錠剤 vs. 錠剤のみ
- 各製剤の投与期間別：軟カプセル剤の投与期間の方が長い vs. 錠剤の投与期間の方が長い

MFS 及び PSA 奏効率について，製剤別又は各製剤の投与期間別のいずれにおいても，プラセボ群と比較して本薬群で良好な結果が得られた。

2.5.4.4.2 海外第 I/II 相試験（ARN-509-001 試験）

【2.7.3.2.2.2】

1 回目のデータカットオフ時点で，第 II 相パート Cohort 1 における 12 週時点の PSA 奏効率は 89%（42/47 例）であった。2 回目のデータカットオフ時点で，第 II 相パート Cohort 1 における治験期間中の PSA 奏効率は 93.6%（44/47 例）であり，12 週時点のベースラインからの PSA 変化率の中央値は−85.36%（範囲：−99.9～52.2%）であった。

2.5.4.5　有効性と用法・用量の関係

【2.7.3.4】

本薬の申請用法・用量は，240 mg の 1 日 1 回経口投与とした。本用量は，本薬 480 mg/日までの用量を投与した ARN-509-001 試験の安全性及び忍容性の結果，並びに非臨床試験の結果に基づき選択し，ARN-509-003 試験で有効性及び安全性を評価した。ARN-509-001 試験で，NM-CRPC 患者を対象に本薬 240 mg/日を投与した第 II 相パート Cohort 1 において，12 週時の PSA 奏効率は 89%（42/47 例）であった。更に，16β-[^{18}F]フルオロ-5α-ジヒドロテストステロン-ポジトロン放出断層撮影／コンピュータ断層撮影（FDHT-PET/CT）スキャンを用いた AR 結合評価の結果から，本薬 120 mg/日で AR 結合はプラトーに達したが，血漿中アパルタミドの平均トラフ濃度は CRPC マウスモデルにおける至適生物学的用量（腫瘍退縮効果が最大となる用量）で観測された濃度範囲の下限に位置していた。一方，本薬 240 mg/日の血漿中アパルタミドの平均トラフ濃度は，CRPC マウスモデルにおける至適生物学的用量で観測された濃度の範囲内であった。

また，ARN-509-003 試験の主要評価項目である MFS について，アパルタミド及び活性代謝物である N-desmethyl apalutamide の曝露量との明確な相関は認められなかったことから，減量や休薬による曝露量の変動が有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。有害事象により治験薬を減量した被験者の割合は，本薬群 11.2%（90/803 例），プラセボ群 3.3%（13/398 例）であった。

これらの結果を踏まえ，海外での本薬の推奨用量を 240 mg/日とした。用量及び投与レジメンの妥当性についての詳細は【2.7.2.3.5.2】に示した。

また，ARN-509-003 試験の日本人集団の有効性の結果は，全体集団の結果とおおむね同様であり，日本人においても 240 mg/日の用量で本薬の有効性が期待できると考える。

2.5.4.6　長期投与時の有効性

国際共同第 III 相試験である ARN-509-003 試験において，盲検下での独立中央評価に基づく MFS の中央値はプラセボ群で 16.2 カ月であった（2.5.4.4.1.1）。この結果はデノスマブの第 III 相試験 [1)] で報告されたプラセボ群の MFS の中央値より短く，本治験の対象がハイリスクの患者であったことを反映していた。ARN-509-001 試験では，ハイリスク NM-CRPC 患者を対象とした第 II 相パート Cohort 1 で 12 週時の PSA 奏効率は 89%（42/47 例）であり，治験期間中の PSA 奏効率は 93.6%（44/47 例）であった（2.5.4.4.2）。ARN-509-003 試験では，主要評価項目である MFS において，プラセボ群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長が認められた（2.5.4.4.1.1）。副次評価項目の TTM，PFS 及び臨床症状が悪化するまでの期間において，プラセボ群と比較して本薬群で有意な延長が認められ，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も，プラセボ群と比較して本薬群で良好な結果が得られた（2.5.4.4.1.2）。OS の結果より，死亡のリスクは，プラセボ群と比較して本薬群で 30%低下することが示された。更に，PFS2 の結果より，プラセボ群の多くの被験者が治験薬の投与中止後に後治療を受けたにもかかわらず，最初の後治療中の疾患進行又は死亡のリスクは，プラセボ群と比較して本薬群で 51%低下することが示された［2.5.4.4.1.3(4)］。

以上のように，主要評価項目である MFS 及びすべての副次評価項目において本薬による良好な治療効果が示されており，また，そのベネフィットは疾患進行後の治療においても維持される

ことが示唆された。なお，本薬と ADT の併用により QOL への悪影響はみられなかった［2.5.4.4.1.3(1)］。

参考文献

1） Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2012;379:39-46.

2.5.5 安全性の概括評価

本薬の安全性は，国際共同第 III 相試験の ARN-509-003 試験，海外第 I/II 相試験の ARN-509-001 試験，海外第 Ib 相試験の PCR1019 試験及び国内第 I 相試験の PCR1008 試験の 4 試験を用いて評価した。本薬の安全性評価では，ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の 3 試験で本薬 240 mg/日を経口投与した被験者のデータを併合した。「2.5.5 安全性の概括評価」では ARN-509-003 試験（データカットオフ日：2017 年 5 月 19 日）の全体集団及び日本人集団の結果を主に記載した。各試験の概要を【表 2.7.4.1-1】に示す。

2.5.5.1 試験対象集団の特徴及び曝露の程度

【2.7.4.1.2】

試験対象集団の特徴は，有効性の概括評価の【2.5.4.3】に記載した。

データカットオフ時点で，ARN-509-003 試験の全体集団の投与期間の中央値は本薬群 16.92 カ月（範囲：0.1～42.0 カ月），プラセボ群 11.17 カ月（範囲：0.1～37.1 カ月）であった。投与期間が 12 カ月以上の被験者の割合は，本薬群 70.1%（563/803 例）及びプラセボ群 44.7%（178/398 例）であり，24 カ月以上の被験者の割合は本薬群 25.7%（206/803 例）及びプラセボ群 11.1%（44/398 例）であった。治験薬の投与を中止していた被験者の割合は，本薬群 39.1%（314/803 例），プラセボ群 70.1%（279/398 例）であった。投与中止理由は「疾患進行」が最も多く，本薬群 19.3%（155/803 例），プラセボ群 52.8%（210/398 例）であった。

データカットオフ時点で，ARN-509-003 試験の日本人集団の投与期間の中央値は本薬群 5.67 カ月（範囲：0.1～22.1 カ月），プラセボ群 10.97 カ月（範囲：3.7～20.6 カ月）であった。投与期間が 12 カ月以上の被験者の割合は，本薬群 26.5%（9/34 例），プラセボ群 33.3%（7/21 例）であり，両群ともに 24 カ月以上の被験者はなかった。治験薬の投与を中止していた被験者の割合は，本薬群 38.2%（13/34 例），プラセボ群 52.4%（11/21 例）であった。最も多い投与中止理由は本薬群では有害事象［20.6%（7/34 例）］，プラセボ群では疾患進行［38.1%（8/21 例）］であった。

ARN-509-003 試験の日本人集団の本薬群に比べて，全体集団の本薬群の投与期間の中央値は約 11 カ月長かった。

2.5.5.2 有害事象

2.5.5.2.1 よく見られる有害事象及び Grade 3 又は 4 の有害事象

【2.7.4.2.1.2，2.7.4.2.1.3】

ARN-509-003 試験の全体集団における有害事象の発現割合は本薬群 96.5%（775/803 例），プラセボ群 93.2%（371/398 例）であった。いずれかの群の 15%以上に発現した有害事象は，疲労［本薬群 30.4%（244/803 例），プラセボ群 21.1%（84/398 例），以下同順］，高血圧［24.8%（199/803 例），19.8%（79/398 例）］，下痢［20.3%（163/803 例），15.1%（60/398 例）］，悪心［18.1%（145/803 例），15.8%（63/398 例）］，体重減少［16.1%（129/803 例），6.3%（25/398 例）］，関節痛［15.9%（128/803 例），7.5%（30/398 例）］及び転倒［15.6%（125/803 例），9.0%（36/398 例）］であった。これらの有害事象のうち，投与期間で標準化した 100 人年

あたりの有害事象発現件数がプラセボ群と比較して本薬群で多かった有害事象は，疲労（本薬群 32.3 件/100 人年，プラセボ群 27.2 件/100 人年，以下同順），体重減少（18.3 件/100 人年，10.5 件/100 人年），関節痛（14.7 件/100 人年，8.0 件/100 人年）及び転倒（13.6 件/100 人年，10.0 件/100 人年）であった。

ARN-509-003 試験の全体集団における Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，本薬群 45.1%（362/803 例），プラセボ群 34.2%（136/398 例）であった。いずれかの群の 3%以上に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は，高血圧［14.3%（115/803 例），11.8%（47/398 例）］のみであった。Grade 4 の高血圧は認められなかった。

ARN-509-003 試験の日本人集団における有害事象の発現割合は，本薬群 94.1%（32/34 例），プラセボ群 85.7%（18/21 例）であった。いずれかの群の 15%以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎［8.8%（3/34 例），23.8%（5/21 例）］，斑状丘疹状皮疹［23.5%（8/34 例），0%］，全身性皮疹［17.6%（6/34 例），0%］，便秘［17.6%（6/34 例），4.8%（1/21 例）］，味覚異常［17.6%（6/34 例），4.8%（1/21 例）］及び食欲減退［17.6%（6/34 例），9.5%（2/21 例）］であった。これらの有害事象のうち，投与期間で標準化した 100 人年あたりの有害事象発現件数がプラセボ群と比較して本薬群で多かった有害事象は，斑状丘疹状皮疹（本薬群 55.6 件/100 人年，プラセボ群 0 件/100 人年），全身性皮疹（本薬群 47.0 件/100 人年，プラセボ群 0 件/100 人年），便秘（本薬群 29.9 件/100 人年，プラセボ群 5.2 件/100 人年），味覚異常（本薬群 25.6 件/100 人年，プラセボ群 5.2 件/100 人年）及び食欲減退（本薬群 38.5 件/100 人年，プラセボ群 15.6 件/100 人年）であった。

ARN-509-003 試験の日本人集団における Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，本薬群 44.1%（15/34 例），プラセボ群 23.8%（5/21 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は，斑状丘疹状皮疹［5.9%（2/34 例），0%］のみであった。

ARN-509-003 試験の全体集団に比べ，有害事象及び Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合が日本人集団で顕著に高くなる傾向は認められなかった。ARN-509-003 試験の日本人集団の本薬群の 15%以上に発現した有害事象のうち，全体集団に比べて 10%以上発現割合が高い有害事象は斑状丘疹状皮疹，全身性皮疹及び味覚異常であった。斑状丘疹状皮疹及び全身性皮疹は注目すべき有害事象の「皮疹」に含まれることから，2.5.5.3 に詳述した。味覚異常は 1 例（Grade 2）以外，すべて Grade 1 であった。

2.5.5.2.2 死亡及びその他の重篤な有害事象並びにその他の重要な有害事象

【2.7.4.2.1.4，2.7.4.2.1.5，2.7.4.2.1.6】

データカットオフ時点で，ARN-509-003 試験の全体集団で治験薬最終投与後 28 日までに死亡した被験者の割合は本薬群 1.2%（10/803 例），プラセボ群 0.3%（1/398 例）であり，死因の内訳は本薬群では有害事象 7 例（0.9%），前立腺癌 3 例（0.4%），プラセボ群は有害事象であった。ARN-509-003 試験の全体集団で死亡に至った有害事象の発現割合は，本薬群 1.2%（10/803 例），プラセボ群 0.3%（1/398 例）であった。死亡に至った有害事象のうち 2 例以上に認められた事象は敗血症及び前立腺癌であり，いずれも本薬群で各 2 例に認められた。器官別大分類（SOC）「心臓障害」により死亡に至った被験者の割合は，本薬群とプラセボ群で同程度であった［0.4%（3/803 例），0.3%（1/398 例）］。

ARN-509-003 試験の全体集団における重篤な有害事象の発現割合は，本薬群 25.4%（204/803 例），プラセボ群 23.4%（93/398 例）であった。いずれかの群で 1%以上に認められた重篤な有害事象は，血尿［1.6%（13/803 例），2.0%（8/398 例）］，尿閉［1.2%（10/803 例），3.8%（15/398 例）］，尿路感染［1.2%（10/803 例），0.8%（3/398 例）］，肺炎［1.1%（9/803 例），0.5%（2/398 例）］，水腎症［1.0%（8/803 例），2.0%（8/398 例）］，敗血症［1.0%（8/803 例），0%（0/398 例）］，急性腎障害［0.7%（6/803 例），1.0%（4/398 例）］及び尿路閉塞［0.2%（2/803 例），1.0%（4/398 例）］であった。いずれかの群で 1%以上に認められた重篤な有害事象のうち，投与期間で標準化した 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現件数が本薬群と比較してプラセボ群で多かった重篤な有害事象は，血尿（本薬群 1.7 件/100 人年，プラセボ群 3.4 件/100 人年，以下同順），尿閉（1.0 件/100 人年，4.4 件/100 人年），水腎症（0.7 件/100 人年，2.4 件/100 人年），急性腎障害（0.5 件/100 人年，1.2 件/100 人年）及び尿路閉塞（0.2 件/100 人年，1.5 件/100 人年）であり，これらの尿又は腎関係の事象の多くは疾患進行に関連すると考える。

ARN-509-003 試験の全体集団における投与中止に至った有害事象の発現割合は，本薬群 10.6%（85/803 例），プラセボ群 7.0%（28/398 例）であった。いずれかの群の 1%以上に発現した投与中止に至った有害事象は，疲労［1.0%（8/803 例），0.3%（1/398 例）］のみであった。

データカットオフ時点で，ARN-509-003 試験の日本人集団で治験薬最終投与後 28 日までに死亡した被験者はプラセボ群の 1 例（4.8%）のみであり，その死因は有害事象であった。ARN-509-003 試験の日本人集団で認められた死亡に至った有害事象は，プラセボ群の心肺停止 1 例のみであった。

ARN-509-003 試験の日本人集団における重篤な有害事象の発現割合は，本薬群 23.5%（8/34 例），プラセボ群 28.6%（6/21 例）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象はいずれの投与群でもなかった。

ARN-509-003 試験の日本人集団における投与中止に至った有害事象の発現割合は，本薬群 20.6%（7/34 例），プラセボ群 9.5%（2/21 例）であった。2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象はいずれの投与群でもなかった。

ARN-509-003 試験の全体集団に比べ，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が日本人集団で顕著に高くなる傾向は認められなかった。ARN-509-003 試験の全体集団及び日本人集団のいずれにおいても，重篤な有害事象の発現割合は本薬群とプラセボ群で顕著な差異は認められなかった。

2.5.5.3 器官別の評価

【2.7.4.2.1.7】

注目すべき有害事象として，「皮疹」，「転倒」，「骨折」，「痙攣発作」及び「甲状腺機能低下症」を検討した。各注目すべき有害事象は医薬品規制用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）等により抽出した基本語（PT）ごとに集計した。各カテゴリーの定義は【5.3.5.1.1】統計解析計画書を参照のこと。

2.5.5.3.1 「皮疹」

本薬による「皮疹」の機序は不明である。「皮疹」の事象である発疹及び斑状丘疹状皮疹はエンザルタミドの添付文書[1)]で，発疹はビカルタミドの添付文書[2)]で「その他の副作用」として記載されている。

ARN-509-003 試験の全体集団において，「皮疹」は本薬群で 23.8%（191/803 例），プラセボ群で 5.5%（22/398 例）に認められた。多くの「皮疹」は Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 の「皮疹」は本薬群 5.2%（42/803 例），プラセボ群 0.3%（1/398 例）に認められ，Grade 4 の「皮疹」は認められなかった。

「皮疹」の多くは本薬投与開始から 3 カ月以内に発現した。本薬群で「皮疹」が認められた 191 例のうち 154 例（80.6%）が回復し，回復までの期間の中央値は 59.5 日であった。「皮疹」に対する処置として，抗ヒスタミン薬，局所性ステロイド及び全身性ステロイドが使用された。本薬群で「皮疹」が認められた 191 例のうち，17 例（8.9%）で投与中止に，22 例（11.5%）で減量に，53 例（27.7%）で投与中断に至った。減量又は投与中断後に本薬が投与された被験者の半数以上で「皮疹」が再発した（減量後：16/22 例，投与中断後：29/53 例）が，アナフィラキシー又は高度なアレルギー反応は認められなかった。

アパルタミド及び N-desmethyl-apalutamide の曝露量と「皮疹」について検討したところ，有意な相関が認められた【2.7.2.2.6.2】。

ARN-509-003 試験の日本人集団において，「皮疹」は，本薬群で 55.9%（19/34 例）に認められたが，プラセボ群では認められなかった。多くの「皮疹」は Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 の「皮疹」が 14.7%（5/34 例）に認められ，Grade 4 の「皮疹」は認められなかった。

「皮疹」の多くは本薬投与開始から 3 カ月以内に発現した。本薬群で「皮疹」が認められた 19 例のうち 14 例（73.7%）が回復し，回復までの期間の中央値は 57.5 日であった。「皮疹」に対する処置として，抗ヒスタミン薬及び局所性ステロイドが使用された。本薬群で「皮疹」が認められた 19 例のうち，3 例（15.8%）で投与中止に，4 例（21.1%）で減量に，11 例（57.9%）で投与中断に至った。減量又は投与中断後に本薬が投与された多くの被験者で「皮疹」が再発した（減量後：3/4 例，投与中断後：10/11 例）が，アナフィラキシー又は高度なアレルギー反応は認められなかった。

2.5.5.3.2 「転倒」

転倒の機序は未だ解明されていないものの，種々の要因が関与していると考えられる。一方，ADT を長期に投与されている高齢の前立腺癌患者では，転倒のリスクを増加させる機能的及び身体的障害を有することが報告されている[3)]。

ARN-509-003 試験の全体集団において，「転倒」は本薬群で 15.6%（125/803 例），プラセボ群で 9.0%（36/398 例）に認められた。多くの「転倒」は Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 の「転倒」は本薬群で 1.7%（14/803 例），プラセボ群で 0.8%（3/398 例）に認められた。

ARN-509-003 試験の日本人集団において，「転倒」は，本薬群で 2.9%（1/34 例），プラセボ群で 9.5%（2/21 例）に認められた。すべての「転倒」は Grade 1 又は 2 であった。

2.5.5.3.3 「骨折」

ADT の長期投与により骨減少症/骨粗鬆症があらわれることがある。AR に対する本薬の作用により骨折のリスクが増加する可能性があることから，ARN-509-003 試験では骨吸収抑制剤の併用を可能とした。

ARN-509-003 試験の全体集団において，「骨折」は本薬群で 11.7%（94/803 例），プラセボ群で 6.5%（26/398 例）に認められた。多くの「骨折」は Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 の「骨折」は本薬群で 2.7%（22/803 例），プラセボ群で 0.8%（3/398 例）に認められ，Grade 4 の「骨折」は認められなかった。重篤な「骨折」の発現割合は，本薬群 3.4%（27/803 例），プラセボ群 0.8%（3/398 例）であった。「骨折」が認められた被験者の 40～50%では，「骨折」発現の 0～7 日前に「転倒」が認められた（本薬群：38/94 例，プラセボ群：13/26 例）。

ARN-509-003 試験の日本人集団において，「骨折」は，本薬群で 5.9%（2/34 例），プラセボ群で 14.3%（3/21 例）に認められた。多くの「骨折」は Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 の「骨折」は本薬群で 2.9%（1/34 例）にのみ認められ，Grade 4 の「骨折」は認められなかった。重篤な「骨折」は本薬群で 2.9%（1/34 例）にのみ認められた。「骨折」が認められた被験者のうち，プラセボ群 1 例では「骨折」発現の 0～7 日前に「転倒」が認められた（本薬群：0/2 例，プラセボ群：1/3 例）。

2.5.5.3.4 「痙攣発作」

アパルタミド及び N-desmethyl-apalutamide は γ-アミノ酪酸（GABA）阻害作用を有する【2.4.2.2.1】。イヌ及びマウスを用いた反復投与毒性試験で，高用量のアパルタミドにより痙攣発作が認められた。痙攣発作はエンザルタミドの添付文書[1)]で「重大な副作用」として記載されている。そのため，本薬のすべての臨床試験では，痙攣発作の既往歴を有する患者，又は痙攣発作を起こす可能性のある患者を除外し，痙攣発作の閾値を低下させる又は痙攣発作の原因となることが知られている薬剤は併用禁止薬とした。

ARN-509-003 試験の全体集団において，「痙攣発作」は本薬群で 0.2%（2/803 例）のみに認められ，プラセボ群では認められなかった。2 例ともに Grade 1 又は 2 であったが，治験実施計画書の規定に従い，本薬の投与を中止した。1 例は痙攣発作発現後，熱性痙攣の既往歴を有することが判明した。残りの 1 例は階段から落ちて頭を打ち，血腫と裂傷が生じた後，痙攣発作が発現した。この被験者は治験期間中にパーキンソン病と診断され，複数回，転倒していた。この痙攣発作は，治験担当医師により外傷と関連があると判断された。

ARN-509-003 試験の日本人集団において，「痙攣発作」は認められなかった。

2.5.5.3.5 「甲状腺機能低下症」

アパルタミドの酵素誘導の結果から，UGT が誘導され，レボチロキシンなどの UDP 基質の濃度が低下する可能性がある【2.7.2.3.4.2(5)】。ARN-509-001 試験で甲状腺刺激ホルモン増加が認められたことから，ARN-509-003 試験では甲状腺刺激ホルモン値を定期的に評価することとした。

ARN-509-003 試験の全体集団において，「甲状腺機能低下症」は本薬群で 8.1%（65/803 例），プラセボ群で 2.0%（8/398 例）に認められた。すべての「甲状腺機能低下症」は Grade 1 又は 2

であった。ARN-509-003 試験での定期的な測定により確認された「甲状腺機能低下症」は甲状腺ホルモン補充療法の開始又は増量により管理可能であった。

ARN-509-003 試験の日本人集団において，「甲状腺機能低下症」は，プラセボ群で 4.8%（1/21 例）に認められ，本薬群では認められなかった。プラセボ群の「甲状腺機能低下症」は Grade 1 であった。

以上のとおり，5 つの注目すべき有害事象のうち，「転倒」，「骨折」，「痙攣発作」及び「甲状腺機能低下症」の発現割合が ARN-509-003 試験の全体集団に比べて日本人集団で高くなる傾向は認められなかった。「皮疹」について，いくつかの発現割合（すべての「皮疹」，Grade 3 の「皮疹」及び投与中断に至った「皮疹」）は ARN-509-003 試験の全体集団に比べて日本人集団で高かったものの，「皮疹」の傾向（発現時期，回復被験者の割合，回復までの期間及び処置）については ARN-509-003 試験の全体集団と日本人集団で顕著な差異は認められなかった。

2.5.5.4 ADT による有害事象

ARN-509-003 試験では，去勢レベルを維持するため，すべての被験者で ADT を実施した。ADT により心血管障害[4),5)]，糖尿病[4)]及び認知障害[6)]があらわれることがある。

ARN-509-003 試験の年齢の中央値はいずれの群でも 74.0 歳であり，この年齢層の患者で想定されるとおり，心血管障害，糖尿病又は高血圧のいずれかの病歴を有する被験者の割合は高かった［本薬群 74.6%（599/803 例），プラセボ群 75.9%（302/398 例）］。その内訳は，心血管障害の病歴を有する被験者の割合が本薬群 32.3%（259/803 例），プラセボ群 34.7%（138/398 例），糖尿病の病歴を有する被験者の割合が本薬群 18.2%（146/803 例），プラセボ群 15.3%（61/398 例），高血圧の病歴を有する被験者の割合が本薬群 67.2%（540/803 例），プラセボ群 64.1%（255/398 例）であった。

ARN-509-003 試験での SOC「心臓障害」の有害事象の発現割合は本薬群 12.2%（98/803 例），プラセボ群 8.3%（33/398 例）であり，最も多く発現した有害事象はいずれの群でも心房細動であった［本薬群 2.6%（21/803 例），プラセボ群 1.8%（7/398 例）］。両群で心房細動を発現した被験者のほとんどは，心血管障害，糖尿病又は高血圧のいずれかの病歴を有していた。投与中止に至った SOC「心臓障害」の発現割合は両群で同程度であった［本薬群 0.9%（7/803 例），プラセボ群 0.8%（3/398 例）］。

ARN-509-003 試験でよくみられた有害事象の 1 つである高血圧が心血管障害の発現に影響した可能性が考えられる［24.8%（199/803 例），19.8%（79/398 例）］。高血圧の重症度別では，Grade 3 が最も多く［14.3%（115/803 例），11.8%（47/398 例）］，Grade 4 は認められなかった。Grade 3 の高血圧の投与期間で標準化した 100 人年あたりの有害事象発現件数は両群で同程度であった［本薬群 15.2 件/100 人年，プラセボ群 16.3 件/100 人年］。両群間の高血圧の累積発現率に顕著な差異は認められなかった。

ARN-509-003 試験で糖尿病又は高血糖の病歴を有する被験者の割合は本薬群 19.8%（159/803 例），プラセボ群 16.8%（67/398 例）であった。高血糖及び糖尿病の発現割合は低かった［高血糖：5.7%（46/803 例），3.8%（15/398 例），糖尿病：1.2%（10/803 例），0.5%（2/398 例）］。高血糖又は糖尿病が発現した被験者の割合は，糖尿病又は高血糖の病歴の有無にかかわらず同程

度であった［糖尿病又は高血糖の病歴あり：本薬群 3.2%（26/803 例），プラセボ群 2.3%（9/398 例），糖尿病又は高血糖の病歴なし：本薬群 4.2%（34/803 例），プラセボ群 2.8%（11/398 例）］。

認知障害関連事象の発現割合は低く，両群で同程度であった［健忘：1.9%（15/803 例），1.0%（4/398 例），認知障害：0.7%（6/803 例），0.8%（3/398 例），記憶障害：1.6%（13/803 例），1.5%（6/398 例），注意力障害：1.2%（10/803 例），0.3%（1/398 例）］。いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった。投与中止に至った SOC「神経系障害」の発現割合は両群で同程度であった［本薬群 1.1%（9/803 例），プラセボ群 1.3%（5/398 例）］。

2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下での安全性

【2.7.4.5.1，2.7.4.5.2】

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験を併合した併合本薬群の安全性プロファイルを，年齢別（65 歳未満，65～74 歳，75～84 歳，85 歳以上），人種別（白人，黒人，アジア人，その他），ベースラインの ECOG PS 別（0，1），前治療で使用されたホルモン療法数別（1，2 以上），ベースラインの PSADT 別（6 カ月以下，6 カ月超），試験開始前の骨吸収抑制剤の使用有無別，地域別（北米，欧州，その他）の各部分集団で検討した。高年齢の被験者で有害事象発現割合が若干高くなる傾向が認められたが，この傾向は ARN-509-003 試験のプラセボ群と同様であり，年齢に伴うものと考える。投与中止に至った有害事象の発現割合は，白人とアジア人に比べ黒人で高かった。Grade 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は，ECOG PS 0 の被験者と比較して ECOG PS 1 の被験者で高かった。

本薬の錠剤の開発に伴い，ARN-509-003 試験では軟カプセル剤から錠剤への使用製剤の変更の安全性への影響を確認するため，製剤別（軟カプセル剤のみ，軟カプセル剤＋錠剤，錠剤のみ）の部分集団解析を実施した。本薬群において，「錠剤のみ」の有害事象発現割合，Grade 3 又は 4 の有害事象発現割合，重篤な有害事象発現割合及び投与中止に至った有害事象発現割合は，「軟カプセル剤のみ」又は「軟カプセル剤＋錠剤」に比べて低い若しくは同程度であった。SOC 別有害事象発現割合を検討したところ，本薬群及びプラセボ群のいずれにおいても，「軟カプセル剤のみ」又は「軟カプセル剤＋錠剤」に比べて，「錠剤のみ」で SOC「胃腸障害」の有害事象発現割合が低かった。これは 8 カプセルという 1 回あたりの服用量の多さと軟カプセル剤に含まれる添加物による影響が大きいと考える。

2.5.5.6 世界における市販後使用経験

本薬は 2018 年 1 月時点において，いずれの国又は地域でも承認されていないため，市販後の使用経験はない。

参考文献

1） イクスタンジ®カプセル 40mg 添付文書（2018 年 1 月改訂，第 7 版）

2） カソデックス®錠 80mg　カソデックス®OD 錠 80mg 添付文書（2015 年 1 月改訂，第 18 版）

3） Bylow K, et al. Falls and physical performance deficits in older patients with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. Urology. 2008;72(2):422-7.

4） Keating NL, et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol. 2006;24(27):4448-56.

5） Lester JF, et al. Cardiovascular effects of hormone therapy for prostate cancer. Drug Healthc Patient Saf. 2015;7:129-38.

6） Nelson CJ, et al. Cognitive effects of hormone therapy in men with prostate cancer: a review. Cancer. 2008;113(5):1097-106.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

【2.5.1.2，2.5.1.3】

NM-CRPC の罹患率は米国で年間 50,000～60,000 例とされ，そのうち 34%が mCRPC に移行するとされる[1)]。本邦での NM-CRPC の罹患率等の報告は確認できていないものの，前立腺癌患者罹患数や初診時に遠隔転移を有さない患者の割合等を踏まえると，決して少数にとどまるものではないと推定される。

NM-CRPC 患者で遠隔転移が最初に確認された時点ではほとんどが無症候性であるものの，多くの患者で骨関連イベントや疼痛などが発現し，身体機能や QOL が著しく低下する。また，骨盤内組織又は後腹膜領域への転移の進行は腎不全をきたす可能性があり[2)]，肝転移の進行は全身状態悪化に関わる肝不全のリスクとなる。NM-CRPC のうち，特に PSADT が 10 カ月以下である場合，転移するリスクが高いと考えられ，実際に NCCN の前立腺癌ガイドラインでは PSADT が 10 カ月未満と 10 カ月以上で推奨される治療が異なっている[3)]。

NM-CRPC 患者を対象とした検証試験での MFS のような臨床的ベネフィットを基に承認された治療法はない。国内外の主なガイドラインのいずれにおいても，NM-CRPC に対する推奨レベルの高い治療選択肢に関する記述はない。

2.5.6.2 ベネフィット

【2.5.4.4】

ARN-509-003 試験で，主要評価項目である MFS においてプラセボ群に比べて本薬群で統計学的に有意な延長が認められた。副次評価項目である TTM，PFS 及び臨床症状が悪化するまでの期間でプラセボ群に比べて本薬群で有意な延長が認められ，OS 及び細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間でプラセボ群に比べて本薬群で延長する傾向が示唆された。

- プラセボ群に比べて本薬群で MFS の統計学的に有意な延長が認められ（層別 HR=0.280，95%CI：0.227～0.346，層別 log-rank 検定：p<0.0001），遠隔転移又は死亡のリスクはプラセボ群に比べて本薬群で 72%低下した。MFS の中央値は，本薬群 40.51 カ月，プラセボ群 16.20 カ月であった。
- TTM，PFS 及び臨床症状が悪化するまでの期間でプラセボ群に比べて本薬群で有意な延長が認められた。プラセボ群に比べて本薬群で，遠隔転移のリスクは 73%低下（層別 HR=0.271，95%CI：0.219～0.335，層別 log-rank 検定：p<0.0001），画像上の疾患進行又は死亡のリスクは 71%低下（層別 HR：0.291，95%CI：0.238～0.356，層別 log-rank 検定：p<0.0001），臨床症状の悪化のリスクは 55%低下（層別 HR：0.447，95%CI：0.315～0.634，層別 log-rank 検定：p<0.0001）した。TTM の中央値は本薬群 40.51 カ月，プラセボ群 16.59 カ月であり，PFS の中央値は本薬群 40.51 カ月，プラセボ群 14.72 カ月であった。
- OS 及び細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間でプラセボ群に比べて本薬群で延長する傾向が示唆された［OS；層別 HR=0.700，95%CI：0.472～1.038，層別 log-rank 検定：

p=0.0742，細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間；層別 HR：0.435，95%CI：0.286～0.661，層別 log-rank 検定：p<0.0001（nominal）］。

- プラセボ群の多くの被験者が転移により治験薬の投与を中止した後，OS の延長が認められた後治療を受けているにもかかわらず，PFS2（最初の後治療中の疾患進行又は死亡までの期間）でプラセボ群に比べて本薬群で延長する傾向が示された（非層別 HR：0.489，95%CI：0.361～0.662，非層別 log-rank 検定：p<0.0001）。
- 日本人集団の主要評価項目及び副次評価項目において，全体集団と概ね同様の結果が得られたことから，日本人においても本薬の有効性が期待できると考える。

2.5.6.3 リスク

【2.5.5.2，2.5.5.3】

ARN-509-003 試験において，本薬の忍容性及び安全性に大きな問題は認められず，本薬の忍容可能な安全性プロファイルが示されたと考える。

- いずれかの群の 20%以上に発現した有害事象は，疲労，高血圧及び下痢であった。
  - 疲労の多くは Grade 1 又は 2 であり，日常生活動作には影響を及ぼさないと考える。投与中止に至った疲労は 1.0%の被験者に認められた。
  - 高血圧と下痢の投与期間で標準化した 100 人年あたりの有害事象発現件数は，本薬群とプラセボ群で同程度であり，いずれの事象も Grade 4 は認められなかった。
- Grade 3 又は 4 の有害事象は，プラセボ群に比べ，本薬群で多く発現した。最も多く認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は高血圧で，Grade 4 の高血圧は認められなかった。
- 重篤な有害事象の発現割合は両群で同程度であった。
- 注目すべき有害事象は「皮疹」，「転倒」，「骨折」，「甲状腺機能低下症」及び「痙攣発作」であった。
  - 最も多く発現した注目すべき有害事象は「皮疹」であった。「皮疹」の多くは Grade 1 又は 2 であり，抗ヒスタミン薬又は局所性ステロイドによる処置，若しくは本薬の投与中断又は減量により管理可能であった。「皮疹」が認められた被験者の 8.9%が投与中止に至り，重篤な「皮疹」は 0.2%の被験者に認められた。
  - 「骨折」はプラセボ群に比べ，本薬群で多く認められた。ADT の長期投与に伴う骨粗鬆症と共に，本薬の AR に対する作用による影響が考えられる。「骨折」が認められた被験者の 40～50%では，「骨折」発現の 0～7 日前に「転倒」が認められた。
  - 「甲状腺機能低下症」は本薬群で 8.1%（65/803 例），プラセボ群で 2.0%（8/398 例）に認められた。すべての「甲状腺機能低下症」は Grade 1 又は 2 であった。「甲状腺機能低下症」は必要に応じた甲状腺ホルモン補充療法の開始又は増量により管理可能であった。
  - 「痙攣発作」は本薬群で 0.2%（2/803 例）のみに認められ，いずれも Grade 1 又は 2 であった。
- 日本人集団において，本薬の忍容性及び安全性に大きな問題は認められず，注目すべき有害事象の「皮疹」を除き，全体集団の安全性プロファイルと顕著な差異は認められなかった。「皮疹」の発現割合は日本人集団で高かったものの，「皮疹」の多くは Grade 1 又は

2 であり，抗ヒスタミン薬又は局所性ステロイドによる処置，若しくは本薬の投与中断又は減量により管理可能であったこと，並びに発現時期，回復した被験者の割合及び回復までの期間等の「皮疹」の傾向では全体集団と日本人集団で顕著な差異は認められなかった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

ARN-509-003 試験において，本薬と ADT の併用療法は ADT 単独療法に比べて NM-CRPC 患者において明らかな効果を示した。主要評価項目の MFS において，本薬群で統計学的に有意な延長が認められた。副次評価項目の TTM，PFS 及び臨床症状が悪化するまでの期間においても，本薬群の有意な延長が示された。OS の延長が確認された後治療を受けた被験者の割合はかなり高かったにもかかわらず，PFS2 及び OS についても本薬群で良好な結果が得られた。

本薬の忍容性に大きな問題は認められず，有害事象の多くは Grade 1 又は 2 であり，管理可能であった。疲労，「転倒」，「骨折」及び「皮疹」は本薬で多く認められるものの，忍容可能であった。

ARN-509-003 試験の結果から，NM-CRPC 患者に早期に本薬を投与することにより転移を遅延させることの臨床的ベネフィットが示された。臨床症状が悪化するまでの期間の有意な延長も認められたことから，転移をきたし mCRPC の段階で治療を行うよりも NM-CRPC の段階で治療を開始する方が長期的な改善につながることが示唆された。以上のとおり，NM-CRPC 患者において本薬の良好なベネフィット・リスクバランスが示されたことから，本薬は NM-CRPC 患者に臨床的ベネフィットを提供する新たな治療選択肢になりうると考える。

参考文献

1） Scher HI, et al. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. PLoS One. 2015;10(10):e0139440.

2） 川村幸治. 前立腺癌の症状. In: 市川智彦, et al.編. 前立腺癌のすべて. 第 3 版. 東京: 株式会社メジカルビュー社; 2011. p. 74-5.

3） NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Prostate Cancer. V.2.2017. http://www.nccn.org: accessed on February 9, 2018

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1 製品開発の根拠：「参考文献」の項

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価：該当なし

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価：該当なし

2.5.4 有効性の概括評価：「参考文献」の項

2.5.5 安全性の概括評価：「参考文献」の項

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論：「参考文献」の項