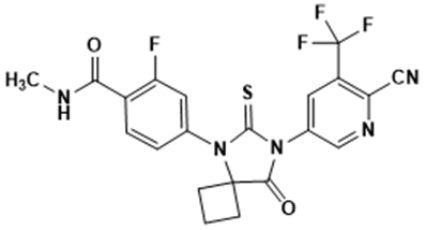
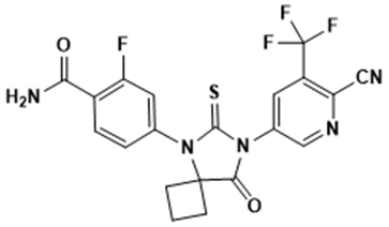
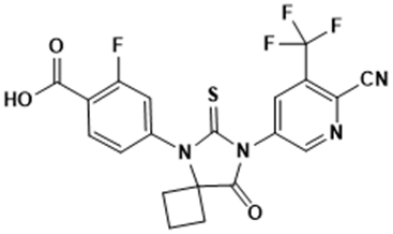
目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 24
2.7.1.4 付録 31

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
アパルタミド（JNJ-56021927, ARN-509）	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		主薬
N-desmethyl apalutamide（JNJ-56142060, ARN000308，ARN-308）	N-脱メチル体（M3）		代謝物
JNJ-56142021（ARN000066, ARN-66）	アミド加水分解体（M4）		代謝物

略号又は略称	名称及び内容
AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	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
BCS	Biopharmaceutics classification system
Caco	Colon adenocarcinoma
CI	信頼区間（Confidence interval）
CL/F	見かけのクリアランス
CSR	試験総括報告書
CV	変動係数（Coefficient of variation）
C_{max}	最高血漿中濃度
C_{min}	最低血漿中濃度
CRPC	去勢抵抗性前立腺癌（Castration resistant prostate cancer）
D50	Median particle size diameter
GMR	幾何平均比（Geometric mean ratio）
[redacted]	[redacted]
HPMC-AS	ヒプロメース酢酸エステルコハク酸エステル（Hydroxypropyl methylcellulose-acetate succinate）
IVIVR	In vitro-in vivo relationship
KA	Absorption constant
KIND	Induction rate constant
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry
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）
NA	Not applicable

略号又は略称	名称及び内容
NM-CRPC	非転移性去勢抵抗性前立腺癌（Non-metastatic castration-resistant prostate cancer）
PS	Particle size
SD	標準偏差（Standard deviation）
[redacted]	[redacted]
SOC	器官別大分類（System organ class）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

本項には，アパルタミド（JNJ-56021927，以下，本薬）の臨床試験で使用した製剤及び生物薬剤学試験，並びに生体試料中濃度分析法に関する情報を記載する。

2.7.1.1　背景及び概観

本薬の臨床推奨用法・用量は 1 日 1 回 240 mg（以下，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。

本薬の臨床試験用製剤として，30 mg 軟カプセル剤及び 60 mg 錠剤を主に使用した。初期の臨床試験では 30 mg 軟カプセル剤を使用したが，その後最終製剤として 60 mg 錠剤を開発し，以降の臨床試験では 60 mg 錠剤を使用した。また，60 mg 錠剤の開発時点で 30 mg 軟カプセル剤を使用して継続中であった臨床試験では，試験中に使用製剤を 30 mg 軟カプセル剤から 60 mg 錠剤に切り替えた。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【3.2.P.2.3】。製剤開発の概観を 2.7.1.1.1 項に，実施した生物薬剤学試験の概観を 2.7.1.1.2 項に述べる。また，本申請資料に含めた臨床試験で使用した製剤及び製剤バッチの一覧を付録（2.7.1.4.1 項）に示す。

本薬の臨床試験では，アパルタミド及び代謝物の血漿中濃度の測定に，複数の liquid chromatography-tandem mass spectrometry（LC-MS/MS）法を使用した。各分析法及びバリデーションの概要を 2.7.1.1.3 項に述べる。

2.7.1.1.1　製剤開発

2.7.1.1.1.1　BCS 分類

アパルタミドは，臨床推奨 1 回用量である 240 mg において，biopharmaceutics classification system（BCS）クラス 2（低水溶性かつ高膜透過性）に分類される。

- アパルタミドの水性緩衝液における溶解性は低く，pH[redacted]～[redacted]（室温）の範囲で[redacted] g/100 mL（すなわち[redacted] mg/250 mL）未満であった【2.3.S.1】。
- アパルタミドは human colon adenocarcinoma（Caco）-2 細胞単層膜を用いた in vitro 試験において高い膜透過性を示した【2.7.2.1.1.1】。さらに，本薬 240 mg を 30 mg 軟カプセル剤として外国人健康成人に投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 100%であった（2.7.1.2.1.1 項）。以上より，アパルタミドの膜透過性は十分に高いと考えられた。

2.7.1.1.1.2　製剤開発の概要

当初，低水溶性のアパルタミドにおいて十分な経口バイオアベイラビリティを得るために，アパルタミドを[redacted]を含有する軟ゼラチンカプセル剤（30 mg 軟カプセル剤：G001）を開発し，開発初期の臨床試験で使用した。しかしながら，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（[redacted]）などの点から，より市販に適した高含有量の錠剤を開発することとした。

複数の候補錠剤について，30 mg 軟カプセル剤に対する相対的バイオアベイラビリティ試験［56021927PCR1007（PCR1007）及び 56021927PCR1011（PCR1011）試験］を実施し，PCR1011

試験で評価した 60 mg 錠剤（G023）を最終製剤に決定した。加えて，30 mg 軟カプセル剤と 60 mg 錠剤の生物学的同等性試験シミュレーションを実施した。さらに，60 mg 錠剤について，臨床試験用製剤，安定性試験用製剤及び市販予定製剤の同等性を確認するため，製造所変更の影響の評価を目的とした相対的バイオアベイラビリティ試験を実施した［56021927PCR1017（PCR1017）試験］。また，原薬粒子径の影響を 56021927PCR1015（PCR1015）試験で評価した。60 mg 錠剤での食事の影響は，PCR1011 試験で評価した。

2.7.1.1.2　生物薬剤学試験

本申請資料に含めた生物薬剤学試験及び解析の一覧を表 2.7.1-1 に示す。

主要な生物薬剤学試験では，外国人健康成人被験者を対象とし，単回投与後の薬物動態を評価した。一部の試験では，外国人去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）患者を対象とし，反復投与後（定常状態）の薬物動態を評価した。絶対的バイオアベイラビリティ，30 mg 軟カプセル剤（以降，軟カプセル剤）と 60 mg 錠剤（以降，錠剤）の相対的バイオアベイラビリティ，及び錠剤を投与したときの食事の影響は，臨床推奨 1 回用量である 240 mg で評価した。

表 2.7.1-1 生物薬剤学試験及び解析の一覧

試験・解析名	N	対象	用法用量（製剤）	資料番号
絶対的バイオアベイラビリティ				
ARN-509-006（Part A）	6	外国人健康成人	240 mg 単回経口投与（軟カプセル剤）及び 100 µg 静脈内投与（^{14}C 標識-アパルタミド，9.25 kBq）	参考資料 5.3.1.1.1
食事の影響				
56021927PCR1011	15	外国人健康成人	240 mg 単回経口投与（錠剤）	参考資料 5.3.1.2.2
ARN-509-001（サブスタディ）	12	外国人 CRPC 患者	240 mg/日 反復経口投与（軟カプセル剤）	評価資料 5.3.5.2.1-1
相対的バイオアベイラビリティ				
56021927PCR1007	120	外国人健康成人	240 mg 単回経口投与（軟カプセル剤 vs 候補錠剤）	参考資料 5.3.1.2.1
56021927PCR1011	60	外国人健康成人	240 mg 単回経口投与（軟カプセル剤 vs 候補錠剤）	参考資料 5.3.1.2.2
56021927PCR1015	56	外国人健康成人	60 mg 単回経口投与（錠剤，原薬粒子径の影響）	参考資料 5.3.1.2.3
56021927PCR1017	48	外国人健康成人	60 mg 単回経口投与（錠剤，製造所変更の影響）	参考資料 5.3.1.2.4
56021927PCR1010（サブスタディ）	5	外国人 mCRPC 患者	240 mg/日 反復経口投与（軟カプセル剤 vs 錠剤）	参考資料 5.3.3.4.3-2

試験・解析名	N	対象	用法用量（製剤）	資料番号
<u>生物学的同等性（シミュレーション）</u>				
In silico bioequivalence simulation	6 – 60	NA	240 mg 単回経口投与及び 240 mg/日 反復経口投与（軟カプセル剤 vs 錠剤）	参考資料 5.3.3.5.1

NA=Not applicable

2.7.1.1.3　分析法

本薬の臨床試験では，アパルタミド及び代謝物の血漿中濃度を複数の LC-MS/MS 法で測定した。主要な分析法は，ガイドライン［*Guidance for Industry on Bioanalytical Method Validation*（United States Food and Drug Administration，2001）］に基づきバリデーションを実施した。[redacted]で開発した分析法については，*Guideline on Bioanalytical Method Validation*（The European Medicines Agency，2012）にも準じた。各分析法の概要及びバリデーションパラメータをそれぞれ表 2.7.1-2 及び付録（2.7.1.4.2 項）に，各試験で使用した分析法を付録（2.7.1.4.3 項）に示す。薬物相互作用試験で使用した併用薬の分析法についても付録（2.7.1.4.3 項）に示す。

当初，[redacted]において，血漿中アパルタミド濃度測定のための分析法（[redacted]）を開発した。その後，主要代謝物 N-desmethyl apalutamide（JNJ-56142060，M3）の濃度測定を可能にするために，同一測定機関において，分析法を改良した（[redacted]）。これら分析法は，ARN-509-001（001）試験でのみ使用した。

その後，[redacted]において，血漿中アパルタミド，N-desmethyl apalutamide 及び代謝物 JNJ-56142021（M4）濃度を測定するための分析法（[redacted]）を開発した。当該分析法は，ARN-509-006（006）試験でのみ使用した。

さらに，[redacted]において，[redacted]を改良し，血漿中アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide 濃度を測定するための分析法（BA10609）を開発した。当該分析法について，[redacted]で開発した分析法（[redacted]）とのクロスバリデーションを実施した。当該分析法（BA10609）を，大部分の臨床試験で使用した。

また，[redacted]において，低濃度域の定量を目的とした分析法（BA10959）を開発し，PCR1015 試験，PCR1017 試験及び PCR1021 試験で使用した。PCR1015 試験及び PCR1017 試験では，BA10609 及び BA10959 両方の分析法を使用したことから，BA10609 と BA10959 のクロスバリデーションを実施した。

001 試験及び 56021927PCR1012（PCR1012）試験においても，JNJ-56142021 の血漿中濃度を測定した。当該 2 試験で用いた分析法については，各試験の測定報告書に記載した。

006 試験では，尿中及び糞中の代謝物プロファイルも評価した。尿中及び糞中代謝物のプロファイリングには加速器質量分析法を，同定には liquid chromatography-mass spectrometry（LC-MS）法を使用した。

表 2.7.1-2 アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の血漿中濃度測定に使用した分析法の概要

測定機関; バリデーション年; 分析法番号; ［資料番号］	マトリクス; 抗凝固剤	抽出法	クロマトグラム	マススペクトル （定量モード: MRM）	備考
[redacted] USA [5.3.1.4.1]	Plasma; K_2EDTA	Protein precipitation	Gemini C_6-Phenyl column (5 µm, 2.0×50 mm), isocratic with: A: 1% FA in water and B: 1% FA in MeCN/MeOH 50/50 (v/v) at 65% B flow rate: 0.4 mL/min	*JNJ-56021927*: m/z 478.2→221.1	Addenda 1 contains an update on long term stability, F/T, dilution, and hemolysis.
[redacted] USA [5.3.1.4.2]	Plasma; K_2EDTA	Protein precipitation	Luna PFP (5.0 µm, 2.0×50 mm), gradient with: A: 1% FA in water and B: 1% FA in MeCN/MeOH 50/50 (v/v) from 70 (until 0.5 min) to 90% B (after 2 min) flow rate: 0.5 mL/min	*JNJ-56021927*: m/z 478.2→249.2 *JNJ-56142060:* m/z 464.3→235.3	Addenda 1 and 2 contain an update on the long-term stability. Cross-validation with [redacted] is mentioned in Addenda 02.
[redacted] The Netherlands [5.3.1.4.3]	Plasma; K_2EDTA	Automated liquid-liquid extraction	Xbridge C18 column (3.5 µm, 2.1×50 mm), Gradient: 35%–55% B in 2 min (A: 0.1% formic acid in water /B: acetonitrile) flow rate: 0.5 mL/min	*JNJ-56021927*: m/z 476.0→419.1 *JNJ-56142060:* m/z 464.0→323.1 *JNJ-56142021:* m/z 463.0→377.2	Amendment 1 contains an update on the stock solution stability and long-term stability.
[redacted] The Netherlands BA10609 & BA12035; [5.3.1.4.5]	Plasma; K_2EDTA	Protein precipitation	Xbridge C18 column (3.5 µm, 2.1×50 mm), Gradient: 35%–60% B in 2.5 min (A: 0.1% formic acid in water /B: acetonitrile) flow rate: 0.5 mL/min	*JNJ-56021927*: m/z 476.1→419.1 *JNJ-56142060:* m/z 464.1→235.0	Amendment 1 and 2 contain an update on the stock solution stability and long term stability. BA12035 only added extra long-term stability.
[redacted] The Netherlands BA10959; [5.3.1.4.6]	Plasma; K_2EDTA	Protein precipitation	Xbridge C18 column (3.5 µm, 2.1×50 mm), Gradient: 35%–60% B in 2.5 min (A: 0.1% formic acid in water /B: acetonitrile) flow rate: 0.5 mL/min	*JNJ-56021927*: m/z 476.1→419.1 *JNJ-56142060:* m/z 464.1→235.0	Revalidation of BA10609 was done for a lower range.

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本項では生物薬剤学試験で得られたアパルタミドの薬物動態データを中心に記載する。アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の薬物動態パラメータの一覧は，付録（2.7.1.4.4 項及び 2.7.1.4.5 項）に示す。また，各試験の有効性及び安全性の結果の概要については【2.7.6】を参照のこと。

2.7.1.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

2.7.1.2.1.1 ARN-509-006（006）試験【5.3.1.1.1】

試験デザイン

006 試験は，外国人健康成人男性を対象とする，非盲検の第 I 相試験であった。2 パート（Part A 及び Part B）で構成され，各パートに 6 例を組み入れた。

Part A では，本薬（軟カプセル剤）を投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを評価するために，本薬 240 mg を単回経口投与し，そのおよそ 2 時間後［アパルタミドの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）付近］に ^{14}C 標識-アパルタミド 100 µg［9.25 kBq（250 nCi）］を静脈内投与した。

Part B では，本薬（軟カプセル剤）を投与したときの吸収，代謝及び排泄特性を評価するために，本薬 240 mg 及び ^{14}C 標識-アパルタミド 400 µg［37 kBq（1,000 nCi）：本薬と同じ脂質基剤を使用したカプセルとして］を単回経口投与した。

結果

Part A の結果を表 2.7.1-3 に示す。Part B の結果は【2.7.2.2.1.1. (1)】に記載する。

本薬（軟カプセル剤）240 mg の単回経口投与後のアパルタミドの 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_{∞}），及び ^{14}C 標識-アパルタミド 100 µg の単回静脈内投与後の ^{14}C 標識-アパルタミドの AUC_{∞}の平均値はそれぞれ，201 µg·h/mL 及び 0.0731 µg·h/mL（用量 240 mg に規格化したとき 175 µg·h/mL）であった。AUC_{∞}に基づく絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 1.1（範囲：1.08～1.13）であり，本薬は経口投与後ほぼ完全に吸収されることが示された。

表 2.7.1-3 アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の薬物動態パラメータ
［ARN-509-006 試験；Part A］

Analyte	N	Median (range)	Arithmetic mean (SD)			
		t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Apalutamide	6	1.01 (1.00 – 1.50)	3.27 (0.400)	187 (30.3)	201 (29.2)	178 (33.8)
N-desmethyl apalutamide	6	266 (144 – 314)	0.306 (0.0611)	184 (19.5)	200 (24.0)	254 (60.2)
^{14}C-apalutamide [a]	6	0.23 [b] (0.08 – 0.42)	5.78 (1.46)	171 (33.7)	175 (34.6)	174 (40.5)

SD=standard deviation
[a] Dose-normalized to 240 mg.
[b] Relative to start of the intravenous infusion.
Source: ARN-509-006 CSR Table 14.2-4

2.7.1.2.2　食事の影響

2.7.1.2.2.1　ARN-509-001（001）試験（サブスタディ）【5.3.5.2.1-1】

試験デザイン

001 試験は，外国人 CRPC 患者を対象とする，非盲検の第 I/II 相試験（first-in-man 及び proof-of-concept 試験）であった。第 I 相パート（用量漸増）では mCRPC 患者を対象に本薬 30～480 mg/日の安全性，忍容性及び薬物動態を評価し，240 mg/日を第 II 相パートの推奨用量に決定した。第 II 相パート（cohort expansion）は対象被験者の異なる 3 コホート［未治療非転移性去勢抵抗性前立腺癌（NM-CRPC）患者，未治療転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者，アビラテロン酢酸エステル治療歴を有する化学療法未治療 mCRPC 患者］から構成され，本薬 240 mg/日の有効性及び安全性を評価した。

第 II 相パートにおいて，一部の被験者（12 例）を対象とし，本薬（軟カプセル剤）240 mg/日を反復投与したとき（定常状態）の薬物動態における食事の影響をクロスオーバーデザインで評価した。対象被験者（本薬 240 mg/日の継続投与下）は，Cycle 3 の Day 1 又は Day 15 に，絶食下（10 時間以上）又は食後［高脂肪食*］条件で本薬 240 mg/日の投与を受けた。* 多施設試験であったため，被験者は各施設で用意された朝食を摂取した。

結果

食事の影響サブスタディの結果を表 2.7.1-4 に示す。なお，その他の薬物動態評価の結果は【2.7.2.2.1.2 (1)】に記載する。

本薬（軟カプセル剤）240 mg/日を食後投与したとき，最高血漿中濃度（C_{max}）及び 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}）の，絶食下投与に対する最小二乗平均比［90%信頼区間（CI）］は，それぞれ 85.6%（76.3, 96.0）及び 95.2%（88.7, 102）であった。

表 2.7.1-4 アパルタミドの薬物動態パラメータ及び食事の影響（ARN-509-001 試験：サブスタディ）

	Arithmetic mean (SD)	
Parameter	Fasted (Reference)	Fed (Test)
N	12	12
C_{max} (μg/mL)	5.67 (1.84)	4.76 (1.38)
AUC_{0-24} (μg·h/mL)	95.3 (29.0)	91.7 (32.0)
	Least squares mean ratio (90%CI)	
C_{max}	85.6 (76.3, 96.0)	
AUC_{0-24}	95.2 (88.7, 102)	

SD=standard deviation; CI=confidence interval
Source: ARN-509-001 Final Pharmacokinetic Report Table 8

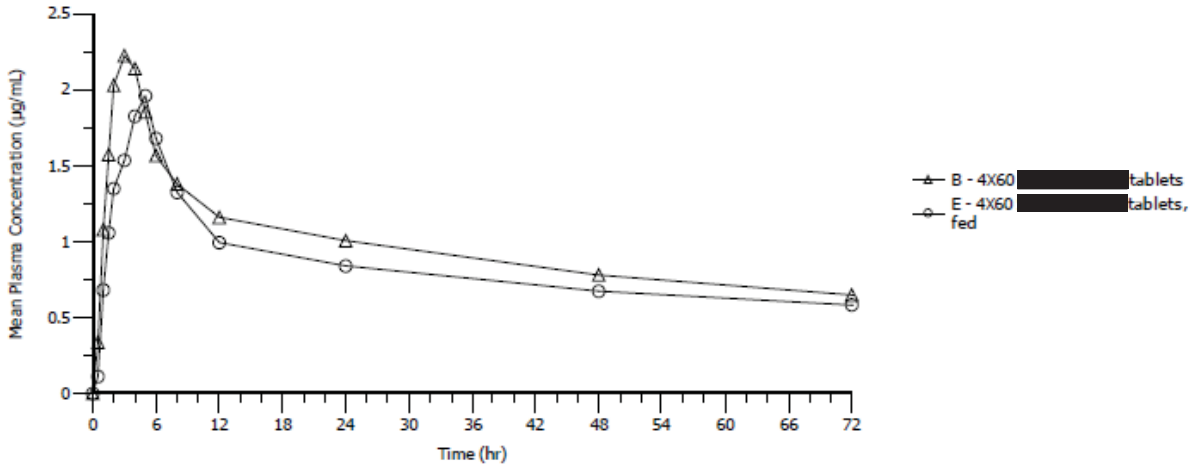
2.7.1.2.2.2　56021927PCR1011（PCR1011）試験【5.3.1.2.2】

試験デザイン

PCR1011 試験は，外国人健康成人男性を対象とする，非盲検，ランダム化，並行群間デザインの第 I 相試験であった。当該試験は，軟カプセル剤に対する候補錠剤の相対的バイオアベイラビリティ及び最終製剤（錠剤）での食事の影響の評価を目的とした。5 つの投与群（Treatment A～E）のうち，Treatment B（絶食）及び Treatment E（食後）において，本薬 240 mg（60 mg 錠剤×4）を単回経口投与したときの薬物動態に対する食事の影響を評価した。Treatment B に組み入れられた被験者は 10 時間以上の絶食後に，Treatment E に組み入れられた被験者は朝食（高脂肪食）の 30 分後に，それぞれ本薬（錠剤）240 mg の単回経口投与を受けた。その他の投与群については 2.7.1.2.3.2 項に述べる。

結果

図 2.7.1-1 に，Treatment B（絶食下）及び Treatment E（食後）で得られたアパルタミドの血漿中濃度推移，表 2.7.1-5 に薬物動態パラメータ，表 2.7.1-6 に食事の影響評価の結果を示す。絶食下投与に比較し，食後投与では，t_{max} が遅延し（約 2 時間），C_{max} が低下する［幾何平均比（90%CI）：83.95%（74.90, 94.11）］傾向が認められた。一方，AUC の幾何平均比の 90%CI は 80～125%の範囲内であり，食事の影響は認められなかった。



Source: 56021927PCR1011 CSR Figure 3

図 2.7.1-1 本薬（錠剤）240 mg を絶食下（Treatment B）又は食後（Treatment E）に単回経口投与したときのアパルタミドの平均血漿中濃度推移（投与後 72 時間）
（56021927PCR1011 試験）

表 2.7.1-5 本薬（錠剤）240 mg を絶食下（Treatment B）又は食後（Treatment E）に単回経口投与したときのアパルタミドの薬物動態パラメータ
（56021927PCR1011 試験）

		Median (range)	Arithmetic mean (SD)			
	N	t_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg·h/mL)	AUC_{∞} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Treatment B (Fasted)	15	3.03 (1.00 – 5.00)	2.42 (0.381)	216 (33.0)	225 (33.9)	162 (48.2)
Treatment E (Fed)	15	5.05 (2.00 – 6.00)	2.05 (0.415)	212 (48.1)	214 [a] (45.9)	165 [a] (57.8)

SD=standard deviation
[a] N=14
Source: 56021927PCR1011 CSR Table 6

表 2.7.1-6 本薬（錠剤）240 mg を絶食下（Treatment B）又は食後（Treatment E）に単回経口投与したときのアパルタミドの薬物動態に対する食事の影響
（56021927PCR1011 試験）

Parameter	Treatment [a]	N	Geometric mean	GMR Test/Reference (%) [b]	90%CI (%)	Total CV (%)
C_{max} (µg/mL)	B	15	2.40	–	–	18.5
	E	15	2.01	83.95	74.90, 94.11	
AUC_{last} (µg·h/mL)	B	15	213.52	–	–	19.6
	E	15	206.53	96.73	85.76, 109.10	

Parameter	Treatment [a]	N	Geometric mean	GMR Test/Reference (%) [b]	90%CI (%)	Total CV (%)
AUC_{∞} (μg·h/mL)	B	15	222.98	–	–	18.5
	E	14	209.78	94.08	83.75, 105.70	

GMR=geometric mean ratio; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation
[a] Treatment B=Fasted; Treatment E=Fed;
[b] Test=Treatment E; Reference=Treatment B
Source: 56021927PCR1011 CSR Table 7

2.7.1.2.3　相対的バイオアベイラビリティ

2.7.1.2.3.1　56021927PCR1007（PCR1007）試験【5.3.1.2.1】

試験デザイン

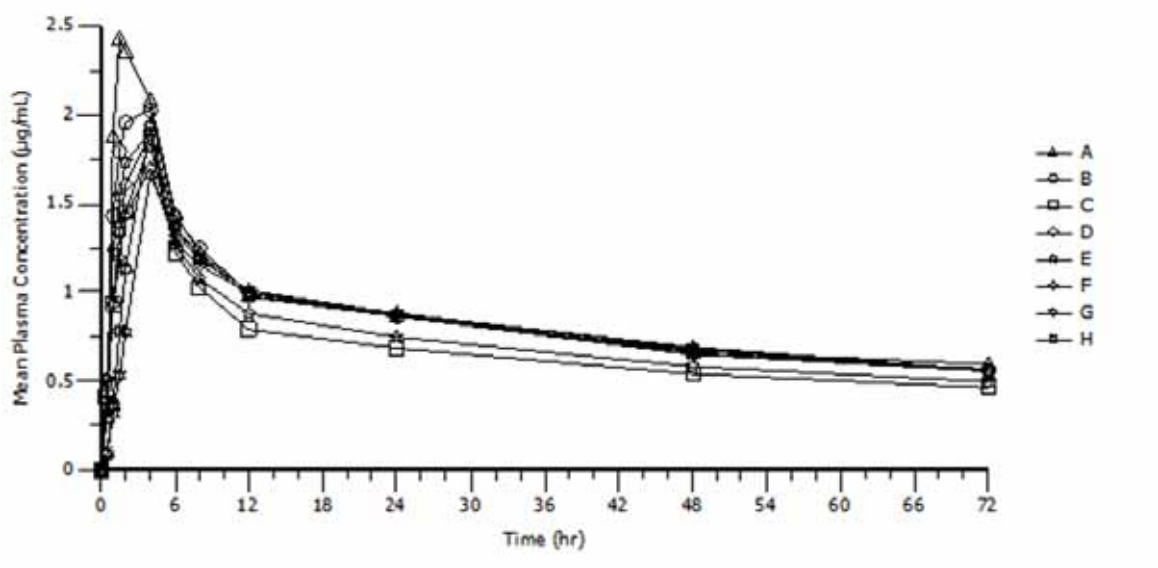
PCR1007 試験は，外国人健康成人男性を対象とする，非盲検，ランダム化，並行群間デザインの第 I 相試験であった。当該試験は，8 つの投与群（Treatment A～H）で構成され，軟カプセル剤に対する候補錠剤（7 種類）の相対的バイオアベイラビリティの評価を目的とした。被験者は 10 時間以上の絶食後に，本薬 240 mg の単回経口投与を受けた。

- Treatment A（Reference）：8 × 30 mg 軟カプセル剤（G001）
- Treatment B：4 × 60 mg 錠剤（[redacted], [redacted] ratio [redacted]）（G010）
- Treatment C：2 × 120 mg 錠剤（[redacted], [redacted] ratio [redacted]）（G011）
- Treatment D：4 × 60 mg 錠剤（[redacted], [redacted] ratio [redacted]）（G007）
- Treatment E：2 × 120 mg 錠剤（[redacted], [redacted] ratio [redacted]）（G008）
- Treatment F：2 × 120 mg 錠剤（[redacted], [redacted] ratio [redacted]）（G009）
- Treatment G：4 × 60 mg 錠剤（[redacted], [redacted] ratio [redacted]）（G012）
- Treatment H：2 × 120 mg 錠剤（[redacted], [redacted] ratio [redacted]）（G013）

[redacted]

結果

図 2.7.1-2 にアパルタミドの血漿中濃度推移，表 2.7.1-7 に相対的バイオアベイラビリティ評価の結果を示す。候補錠剤を単回経口投与したときのアパルタミドの血漿中濃度推移は，おおむね軟カプセル剤と類似していた。Treatment A 及び Treatment B では約 2 時間，Treatment C～H では約 4 時間で t_{max} に到達した。消失相プロファイルに製剤間の差異は認められず，消失半減期（$t_{1/2}$）（平均）は 156～189 h であった。幾何平均比に基づくと，候補錠剤（Treatment B～H）の C_{max} は，軟カプセル剤（Treatment A）に比較し，18～37%低値を示した。軟カプセル剤と候補錠剤の AUC はおおむね同程度であり，AUC の幾何平均比の 90%CI は，Treatment C を除き 80～125%の範囲内であった。



Source: 56021927PCR1007 CSR Figure 1

図 2.7.1-2 本薬 240 mg を軟カプセル剤（Treatment A）又は錠剤（Treatment B～H）として絶食下に単回経口投与したときのアパルタミドの平均血漿中濃度推移（投与後 72 時間）（56021927PCR1007 試験）

表 2.7.1-7 本薬 240 mg を錠剤（Treatment B～H）として絶食下に単回経口投与したときの軟カプセル剤（Treatment A）に対するアパルタミドの相対的バイオアベイラビリティ（56021927PCR1007 試験）

Parameter	Treatment [a]	N	Geometric mean	GMR Test/Reference (%) [b]	90%CI (%)	Total CV (%)
C_{max} (µg/mL)	A	15	2.71	–	–	22.3
	B	15	2.23	82.30	72.04, 94.03	
	C	15	2.01	74.34	65.07, 84.93	
	D	15	1.93	71.36	62.47, 81.53	
	E	15	1.97	72.70	63.63, 83.05	
	F	15	1.81	66.96	58.61, 76.50	
	G	15	1.71	63.26	55.37, 72.27	
	H	15	1.88	69.23	60.60, 79.09	
AUC_{last} (µg·h/mL)	A	15	189.75	–	–	19.8
	B	15	195.95	103.27	91.69, 116.30	
	C	14	169.16	89.15	79.00, 100.61	
	D	15	179.90	94.81	84.18, 106.77	
	E	14	171.92	90.61	80.28, 102.25	

Parameter	Treatment [a]	N	Geometric mean	GMR Test/Reference (%) [b]	90%CI (%)	Total CV (%)
	F	15	178.74	94.20	83.64, 106.08	
	G	14	187.85	99.00	87.72, 111.73	
	H	15	181.69	95.75	85.02, 107.84	
AUC_{∞} (μg·h/mL)	A	15	199.84	–	–	18.5
	B	14	198.16	99.16	88.56, 111.04	
	C	14	178.75	89.45	79.88, 100.16	
	D	15	189.29	94.72	84.76, 105.86	
	E	14	181.78	90.97	81.24, 101.86	
	F	15	189.30	94.73	84.76, 105.87	
	G	14	198.01	99.09	88.49, 110.95	
	H	15	191.65	95.91	85.82, 107.18	

GMR=geometric mean ratio; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation
[a] Treatment A=Softgel capsule; Treatment B-H=Tablets
[b] Reference=Treatment A; Test=Treatment B-H
Source: 56021927PCR1007 CSR Table 5

2.7.1.2.3.2　56021927PCR1011（PCR1011）試験【5.3.1.2.2】

試験デザイン

PCR1011 試験は，外国人健康成人男性を対象とする，非盲検，ランダム化，並行群間デザインの第 I 相試験であった。当該試験は，5 つの投与群（Treatment A～E）で構成され，軟カプセル剤（Treatment A）に対する候補錠剤（3 種類：Treatment B/C/D）の相対的バイオアベイラビリティ及び最終製剤（錠剤：G023）での食事の影響（Treatment E）の評価を目的とした。Treatment A～D では，被験者は 10 時間以上の絶食後に，本薬 240 mg の単回経口投与を受けた。食事の影響の評価については，2.7.1.2.2.2 項に述べる。

- Treatment A（Reference）：8 × 30 mg 軟カプセル剤（G001）
- Treatment B：4 × 60 mg 錠剤（[redacted], [redacted] ratio [redacted]）（G023）
- Treatment C：4 × 60 mg 錠剤（[redacted], [redacted] ratio [redacted]）（G025）
- Treatment D：4 × 60 mg 錠剤（[redacted], [redacted] ratio [redacted]）（G024）

結果

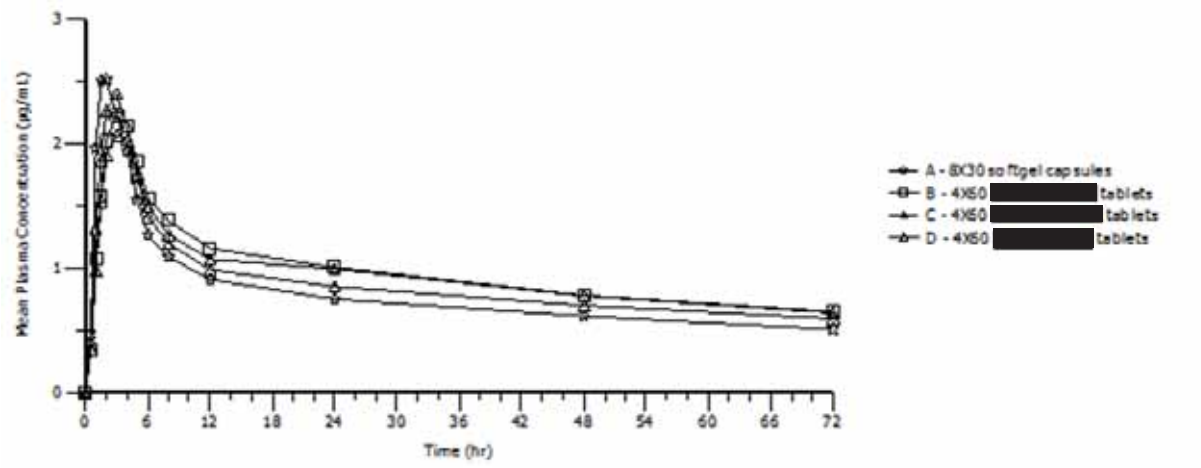
図 2.7.1-3 にアパルタミドの血漿中濃度推移，表 2.7.1-8 にアパルタミドの薬物動態パラメータ，表 2.7.1-9 に相対的バイオアベイラビリティ評価の結果を示す。候補錠剤を単回経口投与したときのアパルタミドの血漿中濃度推移は，おおむね軟カプセル剤と類似していた。吸収相及び消失相プロファイルに製剤間の差異は認められず，投与後約 2～3 時間で t_{max} に到達した後，162～205 h（平均）の $t_{1/2}$ で消失した。

Treatment B（錠剤：G023）を投与したとき，Treatment A（軟カプセル剤）に比較し，AUC は同様であり，その幾何平均比の 90%CI は 80～125%の範囲内であった。一方，C_{max} の幾何平均比は約 9.9%低値を示し，その 90%CI 下限値（79.15%）は 80%を下回った。

Treatment C（錠剤：G025）を投与したとき，Treatment A（軟カプセル剤）に比較し，AUC は同様であり，その幾何平均比の 90%CI は 80～125%の範囲内であった。一方，C_{max} の幾何平均比は約 15.1%低値を示し，その 90%CI 下限値（74.59%）は 80%を下回った。

Treatment D（錠剤：G024）を投与したとき，Treatment A（軟カプセル剤）に比較し，AUC 及び C_{max} は同様であり，その幾何平均比の 90%CI は 80～125%の範囲内であった。

Treatment B で使用した錠剤（G023）について，食事の影響を Treatment E（食後投与）として評価した（2.7.1.2.2.2 項）。



Source: 56021927PCR1011 CSR Figure 1

図 2.7.1-3 本薬 240 mg を軟カプセル剤（Treatment A）又は錠剤（Treatment B～D）として絶食下に単回経口投与したときのアパルタミドの平均血漿中濃度推移（投与後 72 時間）（56021927PCR1011 試験）

表 2.7.1-8 本薬 240 mg を軟カプセル剤（Treatment A）又は錠剤（Treatment B～D）として単回経口投与したときのアパルタミドの薬物動態パラメータ（56021927PCR1011 試験）

		Median (range)	Arithmetic mean (SD)			
	N	t_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg·h/mL)	AUC_{∞} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Treatment A (Softgel capsule)	15	2.00 (1.00 – 3.00)	2.70 (0.493)	202 (40.0)	212 (42.0)	205 (61.2)
Treatment B (Tablet: G023)	15	3.03 (1.00 – 5.00)	2.42 (0.381)	216 (33.0)	225 (33.9)	162 (48.2)

	N	Median (range) t_{max} (h)	Arithmetic mean (SD) C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Treatment C (Tablet: G025)	15	3.00 (2.00 – 5.00)	2.36 (0.722)	217 (54.3)	227 (52.8)	184 (67.4)
Treatment D (Tablet: G024)	15	2.01 (1.52 – 4.00)	2.58 (0.463)	202 (40.7)	212 (42.8)	166 (39.7)

SD=standard deviation
Source: 56021927PCR1011 CSR Table 4

表 2.7.1-9 本薬 240 mg を錠剤（Treatment B～D）として絶食下に単回経口投与したときの軟カプセル剤（Treatment A）に対するアパルタミドの相対的バイオアベイラビリティ（56021927PCR1011 試験）

Parameter	Treatment [a]	N	Geometric mean	GMR Test/Reference (%) [b]	90%CI (%)	Total CV (%)
C_{max} (μg/mL)	A	15	2.66	–	–	21.5
	B	15	2.40	90.10	79.15, 102.56	
	C	15	2.26	84.90	74.59, 96.65	
	D	15	2.54	95.61	83.99, 108.83	
AUC_{last} (μg·h/mL)	A	15	198.17	–	–	21.7
	B	15	213.52	107.75	94.51, 122.84	
	C	15	210.94	106.45	93.37, 121.36	
	D	15	197.51	99.67	87.43, 113.63	
AUC_{∞} (μg·h/mL)	A	15	207.99	–	–	21.0
	B	15	222.98	107.20	94.46, 121.67	
	C	15	221.48	106.49	93.82, 120.86	
	D	15	207.40	99.72	87.86, 113.18	

GMR=geometric mean ratio; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation
[a] Treatment A=Softgel capsule; Treatment B-D=Tablets
[b] Reference=Treatment A; Test=Treatment B-D
Source: 56021927PCR1011 CSR Table 5

2.7.1.2.3.3　56021927PCR1010（PCR1010）試験（サブスタディ）【5.3.3.4.3-2】

試験デザイン

PCR1010 試験は，外国人 mCRPC 患者を対象とする，非盲検の第 Ib 相試験であった。当該試験は，2 つのコホート（Cohort 1 及び 2）で構成され，アパルタミドがアビラテロン（Cohort 1 及び

2）及び prednisone/prednisolone（Cohort 2）の定常状態の薬物動態に及ぼす影響（薬物相互作用）の評価を目的とした。被験者は，Cycle 1 Day 1（1 サイクルを 28 日間とする）からアビラテロン 1,000 mg（1 日 1 回）及び prednisone 5 mg（1 日 2 回），Cycle 1 Day 8 から本薬（軟カプセル剤）240 mg（1 日 1 回）の反復投与を開始した。薬物相互作用試験としての概要については，【2.7.2.2.3.2 (3)】に記載する。

試験の実施中，最終製剤（錠剤：G023）の決定に伴い（2.7.1.1.1.2 項），すべての被験者を対象に，本薬の製剤を軟カプセル剤から錠剤に変更した。被験者は，Cycle 3 Day 1 から（Cycle 3 Day 1 を完了していた被験者については次の来院から），本薬の製剤を軟カプセル剤から錠剤に切り替えた。これに際して，同意が得られた被験者を対象に，製剤の切替え前後にアパルタミドの薬物動態を評価するサブスタディを実施した。本サブスタディに参加した被験者では，錠剤への切替え前日（Day -1：軟カプセル剤投与時の定常状態）及び切替えから 2 サイクル経過後（Day 57：錠剤投与時の定常状態）の薬物動態を評価した。

結果

製剤の影響評価の結果を表 2.7.1-10 に示す。5 例（Cohort 1 から 1 例，Cohort 2 から 4 例）の被験者がサブスタディに参加し，うち 4 例が製剤の影響評価対象となった（1 例は Day -1 に誤って錠剤の投与を受けたため，評価対象から除外した）。錠剤投与時の定常状態の C_{max} 及び AUC_{0-24} は，軟カプセル剤投与時と同様であることが示唆され，その幾何平均比（90%CI）はそれぞれ 92.05%（66.66, 127.12）及び 94.30%（82.19, 108.20）であった。

表 2.7.1-10 アビラテロン 1,000 mg/日及び prednisone 10mg/日の併用下に本薬 240 mg/日を錠剤として反復経口投与したときの軟カプセル剤に対する定常状態におけるアパルタミドの相対的バイオアベイラビリティ（56021927PCR1010 試験サブスタディ）

Parameter	Formulation	N	Geometric mean	GMR Test/Reference (%) [a]	90%CI (%)	Intra-subject CV (%)
C_{max} (μg/mL)	Softgel capsule	4	6.24	–	–	
	Tablet	4	5.74	92.05	66.66, 127.12	19.6
AUC_{0-24} (μg·h/mL)	Softgel capsule	4	94.05	–	–	
	Tablet	4	88.70	94.30	82.19, 108.20	8.3

GMR=geometric mean ratio; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation
[a] Test=Tablet; Reference=Softgel capsule
Source: 56021927PCR1010 CSR Table 18

2.7.1.2.3.4　56021927PCR1015（PCR1015）試験【5.3.1.2.3】

試験デザイン

PCR1015 試験は，外国人健康成人男性を対象とする，非盲検，ランダム化，8 シークエンス，2 剤 2 期クロスオーバーデザインの第 I 相試験であった。当該試験は，錠剤の対照バッチ（Treatment A）に対する，原薬の粒子径分布が異なる 4 種類の錠剤の試験バッチ（Treatment

B/C/D/E）の相対的バイオアベイラビリティの評価を目的とした。被験者は，割り当てられた 2 剤（Treatment A + Treatment B～E のうちいずれか 1 剤）について，10 時間以上の絶食後に単回経口投与（用量 60 mg）を受けた。2 剤の投与間には，8～9 週間の washout 期を設けた。

- Treatment A（Reference）：1 × 60 mg 錠剤（G023），D50=[redacted] µm（PS-[redacted]）
- Treatment B：1 × 60 mg 錠剤（G023），D50=[redacted] µm（PS-[redacted]）
- Treatment C：1 × 60 mg 錠剤（G023），D50=[redacted] µm（PS-[redacted]）
- Treatment D：1 × 60 mg 錠剤（G023），D50=[redacted] µm（PS-[redacted]）
- Treatment E：1 × 60 mg 錠剤（G023），D50=[redacted] µm（PS-[redacted]）

D50=median particle size diameter; PS=particle size

結果

表 2.7.1-11 にアパルタミドの薬物動態パラメータ，表 2.7.1-12 に相対的バイオアベイラビリティ評価の結果を示す。

すべての試験バッチ（Treatment B/C/D/E）において，対照バッチ（Treatment A）に比較し，C_{max} 及び AUC は同様であり，その幾何平均比の 90%CI は 80～125%の範囲内であった。原薬の粒子径分布は，本薬を錠剤として投与したときの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.1-11 本薬 60 mg を錠剤として単回経口投与したときのアパルタミドの薬物動態パラメータ（56021927PCR1015 試験）

		Median (range)	Arithmetic mean (SD)			
	N	t_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg·h/mL)	AUC_{∞} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Treatment A (PS-[redacted])	14	3.00 (2.00 – 4.00)	0.571 (0.0778)	52.3 (7.92)	54.4 [a] (9.00)	195 (75.1)
Treatment B (PS-[redacted])	14	2.50 (1.00 – 5.00)	0.593 (0.0962)	52.7 (8.21)	56.1 (9.45)	193 (55.5)
Treatment A (PS-[redacted])	14	3.00 (1.50-5.00)	0.626 (0.0806)	55.0 [a] (7.43)	57.7 [a] (8.20)	174 (40.5)
Treatment C (PS-[redacted])	14	3.00 (1.50-5.00)	0.615 (0.109)	53.4 (8.36)	55.9 (9.07)	181 (32.5)
Treatment A (PS-[redacted])	13	3.00 (1.00-5.00)	0.679 (0.114)	58.4 (13.9)	61.6 (14.6)	184 (42.5)
Treatment D (PS-[redacted])	14	3.00 (2.00-4.00)	0.668 (0.0811)	59.5 (12.6)	62.2 [a] (14.0)	183 [a] (39.0)

	N	Median (range) t_{max} (h)	Arithmetic mean (SD) C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Treatment A (PS-[redacted])	14	3.00 (1.50-6.00)	0.625 (0.120)	53.7 (11.0)	56.2 (12.4)	165 (43.6)
Treatment E (PS-[redacted])	13	4.00 (1.50-5.00)	0.573 (0.107)	54.5 [b] (8.87)	56.7 [b] (9.83)	163 (48.9)

SD=standard deviation
[a] N=13; [b] N=12
Source: 56021927PCR1015 CSR Table 4

表 2.7.1-12 本薬 60 mg を錠剤（原薬粒子径分布の異なる試験バッチ）として絶食下に単回経口投与したときの対照バッチに対するアパルタミドの相対的バイオアベイラビリティ（56021927PCR1015 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric mean	GMR Test/Reference (%) [a]	90%CI (%)	Total CV (%)
C_{max} (μg/mL)	A (PS-[redacted])	14	0.57	–	–	8.5
	B (PS-[redacted])	14	0.59	103.51	97.76, 109.60	
	A (PS-[redacted])	14	0.62	–	–	12.0
	C (PS-[redacted])	14	0.61	97.49	89.94, 105.67	
	A (PS-[redacted])	13	0.67	–	–	9.2
	D (PS-[redacted])	13	0.66	98.20	92.05, 104.77	
	A (PS-[redacted])	13	0.61	–	–	13.6
	E (PS-[redacted])	13	0.56	91.65	83.26, 100.87	
AUC_{last} (μg·h/mL)	A (PS-[redacted])	14	51.75	–	–	4.7
	B (PS-[redacted])	14	52.06	100.61	97.46, 103.86	
	A (PS[redacted])	13	54.55	–	–	3.5
	C (PS-[redacted])	13	53.34	97.77	95.38, 100.22	
	A (PS-[redacted])	13	56.62	–	–	3.8
	D (PS-[redacted])	13	57.30	101.22	98.56, 103.94	
	A (PS-[redacted])	12	53.47	–	–	4.1

Parameter	Treatment	N	Geometric mean	GMR Test/Reference (%) [a]	90%CI (%)	Total CV (%)
	E (PS-[redacted])	12	54.12	101.21	98.16, 104.34	
AUC_{∞} (μg·h/mL)	A (PS-[redacted])	13	53.80	–	–	4.5
	B (PS-[redacted])	13	54.52	101.34	98.18, 104.61	
	A (PS-[redacted])	13	57.13	–	–	3.7
	C (PS-[redacted])	13	55.89	97.82	95.28, 100.43	
	A (PS-[redacted])	13	59.70	–	–	3.5
	D (PS-[redacted])	13	60.33	101.05	98.58, 103.58	
	A (PS-[redacted])	12	55.95	–	–	3.7
	E (PS-[redacted])	12	56.31	100.64	97.85, 103.50	

GMR=Geometric mean ratio; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation
[a] Reference=Treatment A; Test=Treatment B-E
Source: 56021927PCR1015 CSR Table 5

2.7.1.2.3.5　56021927PCR1017（PCR1017）試験【5.3.1.2.4】

試験デザイン

PCR1017 試験は，外国人健康成人男性を対象とする，非盲検，ランダム化，4 シークエンス，2 剤 2 期クロスオーバーデザインの第 I 相試験であった。当該試験は，錠剤の対照バッチ（Treatment A）に対する，製造所の異なる 2 種類の錠剤の試験バッチ（Treatment B/C）の相対的バイオアベイラビリティの評価を目的とした。被験者は，割り当てられた 2 剤（Treatment A + Treatment B/C のうちいずれか 1 剤）について，10 時間以上の絶食後に単回経口投与（用量 60 mg）を受けた。2 剤の投与間には，8～9 週間の washout 期を設けた。

- Treatment A（Reference）：1 × 60 mg 錠剤（G023），製造所：[redacted][a]/[redacted][b]
- Treatment B：1 × 60 mg 錠剤（G023），製造所：[redacted][a]/[redacted][b]
- Treatment C：1 × 60 mg 錠剤（G023），製造所：[redacted][a]/[redacted][b]

[a] [redacted]工程（[redacted]及び[redacted]）を実施

[b] その後の工程（[redacted]，[redacted]，[redacted]及び[redacted]）を実施

結果

表 2.7.1-13 にアパルタミドの薬物動態パラメータ，表 2.7.1-14 に相対的バイオアベイラビリティ評価の結果を示す。

2 つの試験バッチ（Treatment B/C）共に，対照バッチ（Treatment A）に比較し，C_{max} 及び AUC は同様であり，その幾何平均比の 90%CI は 80～125%の範囲内であった。製造所の変更は，本薬を錠剤として投与したときの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.1-13 本薬 60 mg を錠剤として単回経口投与したときの
アパルタミドの薬物動態パラメータ（56021927PCR1017 試験）

	N	Median (range)	Arithmetic mean (SD)			
		t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Treatment A ([redacted])	23	3.00 (1.50 – 6.00)	0.626 (0.115)	55.9 (10.8)	60.1 [a] (11.9)	200 [a] (55.8)
Treatment B ([redacted])	24	3.00 (1.00 – 5.00)	0.628 (0.143)	54.3 [b] (11.1)	57.7 [a] (12.6)	214 (86.3)
Treatment A ([redacted])	24	3.00 (1.50-5.00)	0.641 (0.133)	48.9 (11.1)	51.8 (12.3)	177 (63.4)
Treatment C ([redacted])	24	2.00 (1.00-5.00)	0.614 (0.133)	48.6 (10.8)	51.6 (12.0)	172 (59.9)

SD=standard deviation
[a] N=22; [b] N=23
Source: 56021927PCR1017 CSR Table 4

表 2.7.1-14 本薬 60 mg を錠剤（製造所の異なる試験バッチ）として
絶食下に単回経口投与したときの対照バッチに対するアパルタミドの
相対的バイオアベイラビリティ（56021927PCR1017 試験）

Parameter	Treatment [a]	N	Geometric mean	GMR Test/Reference (%) [b]	90%CI (%)	Total CV (%)
C_{max} (μg/mL)	A	23	0.61	–	–	
	B	23	0.61	98.59	(93.15, 104.36)	11.2
	A	24	0.63	–	–	
	C	24	0.60	95.59	(90.39, 101.08)	11.3
AUC_{last} (μg·h/mL)	A	22	54.48	–	–	
	B	22	53.65	98.47	(95.09, 101.97)	6.7
	A	24	47.64	–	–	
	C	24	47.39	99.48	(97.48, 101.53)	4.1
AUC_{∞} (μg·h/mL)	A	21	58.22	–	–	
	B	21	56.98	97.88	(94.54, 101.34)	6.5

Parameter	Treatment [a]	N	Geometric mean	GMR Test/Reference (%) [b]	90%CI (%)	Total CV (%)
	A	24	50.32	–	–	
	C	24	50.14	99.65	(97.49, 101.85)	4.4

GMR=geometric mean ratio; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation
[a] Treatment A=[redacted]; Treatment B=[redacted]; Treatment C=[redacted]
[b] Reference=Treatment A; Test=Treatment B/C
Source: 56021927PCR1017 CSR Table 5

2.7.1.2.4　生物学的同等性（シミュレーション）【5.3.3.5.1】

本剤を軟カプセル剤又は錠剤として投与したときの薬物動態データに基づき，母集団薬物動態解析によりアパルタミドの母集団パラメータを推定し，軟カプセル剤と錠剤の生物学的同等性試験のシミュレーション（単回及び反復投与）を実施した。

方法

母集団薬物動態解析には，外国人被験者を対象とし本薬を軟カプセル剤又は錠剤として単回又は反復投与した 8 つの第 I 相試験（006，PCR1007，PCR1010，PCR1011，PCR1015，PCR1017，PCR1012，001 試験）の併合データを使用した。非線形混合効果モデルを用い，アパルタミドの薬物動態モデルパラメータの母集団平均，個体間変動及び時期間変動を推定した。推定したパラメータに基づき，Monte Carlo 法を用い生物学的同等性試験のシミュレーション（Scenario A/B/C）を実施した。反復投与（定常状態）を想定した Scenario A 及び B では N=6～30 の 6 ケースについて，単回投与を想定した Scenario C では N=10～60 の 6 ケースについて，それぞれ 300 回（300 試験）の繰り返しシミュレーションを行った。シミュレーションで得たアパルタミドの個別血漿中濃度推移から C_{max} 及び AUC をノンコンパートメント法で算出し，各試験での幾何平均比及びその 90%CI（錠剤/軟カプセル剤）を得た。C_{max} 及び AUC の幾何平均比の 90%CI が 80～125%の範囲内であったとき，軟カプセル剤と錠剤は生物学的に同等と判定した。

- Scenario A：本薬 240 mg の反復投与（定常状態）［C_{max} ratio=0.86 [a]］
- Scenario B：本薬 240 mg の反復投与（定常状態）［C_{max} ratio=0.80 [b]（worst case scenario）］
- Scenario C：本薬 240 mg の単回投与［C_{max} ratio=0.86 [a]］

[a] 母集団平均に基づく C_{max} 比（錠剤/軟カプセル剤，単回投与時）

[b] C_{max} 比（錠剤/軟カプセル剤，単回投与時）として，worst case scenario を想定して調整した値

結果

アパルタミドの母集団薬物動態モデルとして，1 次吸収項を含む 2-コンパートメントモデルを構築した。吸収プロファイルは 2 つの連続的な 1 次吸収項（KA1 及び KA2）で記述された。KA1 及び KA2 の母集団平均値は軟カプセル剤と錠剤で異なり，錠剤に比較して軟カプセル剤でそれぞれ 1.5 倍及び 3.6 倍高く推定された。KA1 及び KA2 の個体間変動（CV%）は 96.7～132%，時期間変動（CV%）は 103～121%であった。消失プロファイルは，中央コンパートメントからの見かけのクリアランス（CL/F）で記述され，反復投与時には時間依存的なクリアランス

【2.7.2.3.1.5 (2)】を説明する induction rate constant（KIND）を含めた。単回及び反復投与時の CL/F はそれぞれ，1.12 L/h 及び 2.24 L/h と推定された。

得られた母集団モデルパラメータを用い生物学的同等性試験シミュレーション（300 回）を実施した（表 2.7.1-15）。反復投与（定常状態）を想定した Scenario A 及び Scenario B では，C_{max} の幾何平均比（錠剤/軟カプセル剤）の平均値はそれぞれ 93%及び 91%となり，N≥16 としたとき，300 回のシミュレーションのほぼすべてにおいて，C_{max} 及び AUC の両方が生物学的同等性の基準を満たすと予測された。一方，単回投与を想定した Scenario C では，C_{max} の幾何平均比（錠剤/軟カプセル剤）の平均値は 81～82%となり，N=10～60 としたとき，300 回のシミュレーションにおいて，C_{max} が生物学的同等性の基準を満たす確率は 9～15%であった。Scenario C においても，AUC については，300 回のシミュレーションのすべてにおいて，生物学的同等性の基準を満たすと予測された。

以上より，本薬を反復投与したとき（すなわち定常状態において），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考えられた。一方，単回投与時に生物学的同等性の基準を満たす可能性は低いと考えられた。

表 2.7.1-15 生物学的同等性試験シミュレーション（300 回）

Scenario	C_{max} ratio [a] Tablet/Capsule	Number of subjects per trial	Number of studies meeting bioequivalence criteria	Possibility of success (%)
A (Multiple dose)	0.86	6	269	89.67
		10	299	99.67
		16	300	100.00
		20	300	100.00
		26	300	100.00
		30	300	100.00
B (Multiple dose, worst case scenario)	0.80	6	235	78.33
		10	294	98.00
		16	300	100.00
		20	299	99.67
		26	300	100.00
		30	300	100.00
C (Single dose)	0.86	10	38	12.67
		20	34	11.33
		30	28	9.33
		40	37	12.33
		50	35	11.67
		60	46	15.33

[a] C_{max} ratio after single dose
Source: BE trial simulation report Table 3

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，アパルタミドの薬物動態データに基づき考察を述べる。

2.7.1.3.1 絶対的バイオアベイラビリティ

本薬 240 mg を軟カプセル剤として投与したときの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（006 試験：2.7.1.2.1.1 項）。これは，Caco-2 細胞単層膜を用いた in vitro 試験において高い膜透過性を示したこと（2.7.1.1.1.1 項），経口投与後の見かけのクリアランスが小さいこと【2.7.2.3.1.5 (2)】とも一致する。

また，PCR1011 試験において軟カプセル剤と錠剤の AUC が同様であったこと（2.7.1.2.3.2 項），AUC に試験間の顕著な差異は認められなかったことから（2.7.1.3.2.1 項），006 試験の結果は，本薬を錠剤として投与したときについても外挿が可能と考えられる。

2.7.1.3.2 相対的バイオアベイラビリティ

2.7.1.3.2.1 本薬を単回経口投与したときの薬物動態（絶食下投与）

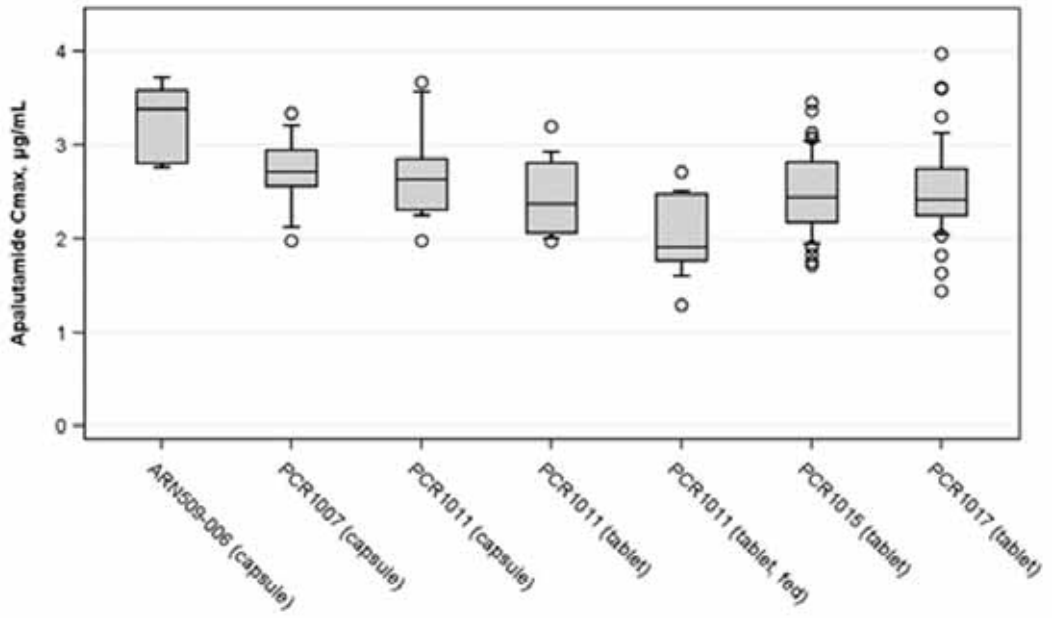
主要な生物薬剤学試験において，外国人健康成人被験者を対象に本薬を軟カプセル剤又は錠剤として絶食下に単回経口投与したときのアパルタミドの薬物動態パラメータを表 2.7.1-16 及び図 2.7.1-4 に示す。本薬を錠剤として投与したときのアパルタミドの平均 C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}（用量 240 mg に規格化）はそれぞれ，2.42～2.53 µg/mL，209～219 µg·h/mL 及び 223～230 µg·h/mL であった。試験間に顕著な差異は認められなかったが，軟カプセル剤では錠剤に比較して C_{max} のばらつきが大きい傾向が認められた。本薬を錠剤として投与したときの t_{max} は約 3 時間であった。

表 2.7.1-16 本薬を軟カプセル剤又は錠剤として単回経口投与したときの
アパルタミドの薬物動態パラメータ（用量 240 mg に規格化）

Formulation (Study)	N	Median (range)	Arithmetic mean (SD)			
		t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Fasted						
Softgel capsule (006: Part A)	6	1.01 (1.00 – 1.50)	3.27 (0.40)	187 (30.3)	201 (29.2)	178 (33.8)
Softgel capsule (PCR1007: Treatment A)	15	2.00 (1.00 – 4.00)	2.73 (0.38)	192 (28.8)	202 (30.0)	167 (48.4)
Softgel capsule (PCR1011: Treatment A)	15	2.00 (1.00 – 3.00)	2.70 (0.49)	202 (40.0)	212 (42.0)	205 (61.2)
Tablet (PCR1011: Treatment B)	15	3.03 (1.00 – 5.00)	2.42 (0.38)	216 (33.0)	225 (33.9)	162 (48.2)
Tablet [a] (PCR1015: Treatment A)	55	3.00 (1.00 – 6.00)	2.50 (0.42)	219 [b] (41.2)	230 [c] (45.2)	179 (52.4)
Tablet [a] (PCR1017: Treatment A)	47	3.00 (1.50 – 6.00)	2.53 (0.49)	209 (45.6)	223 [d] (50.8)	188 [d] (60.4)
Fed						
Tablet [a] (PCR1011: Treatment E)	15	5.05 (2.00 – 6.00)	2.05 (0.42)	212 (48.1)	214 [e] (45.9)	165 [e] (57.8)

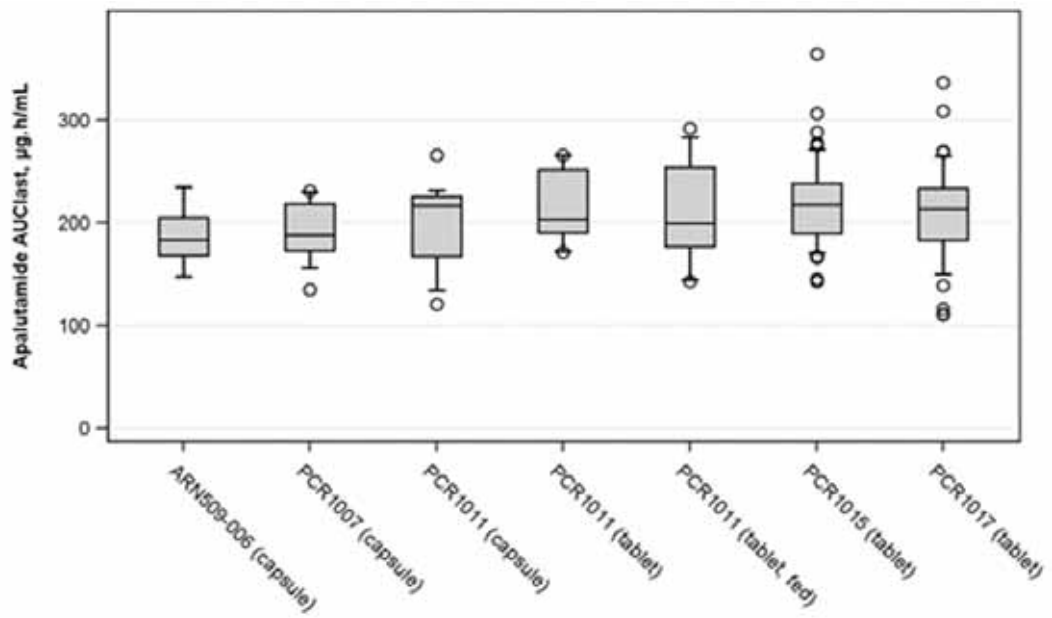
SD=standard deviation
[a] C_{max} and AUCs values were dose-normalized to 240 mg (60-mg dose was administered in the studies).
[b] N=54; [c] N=53; [d] N=46; [e] N=14.
Source: ARN-509-006 CSR Table 14.2-4; 56021927PCR1007 CSR Table 4; 56021927PCR1011 CSR Table 4 and Table 6; 56021927PCR1015 CSR TABPK3; 56021927PCR1017 CSR Table 4

C_{max}



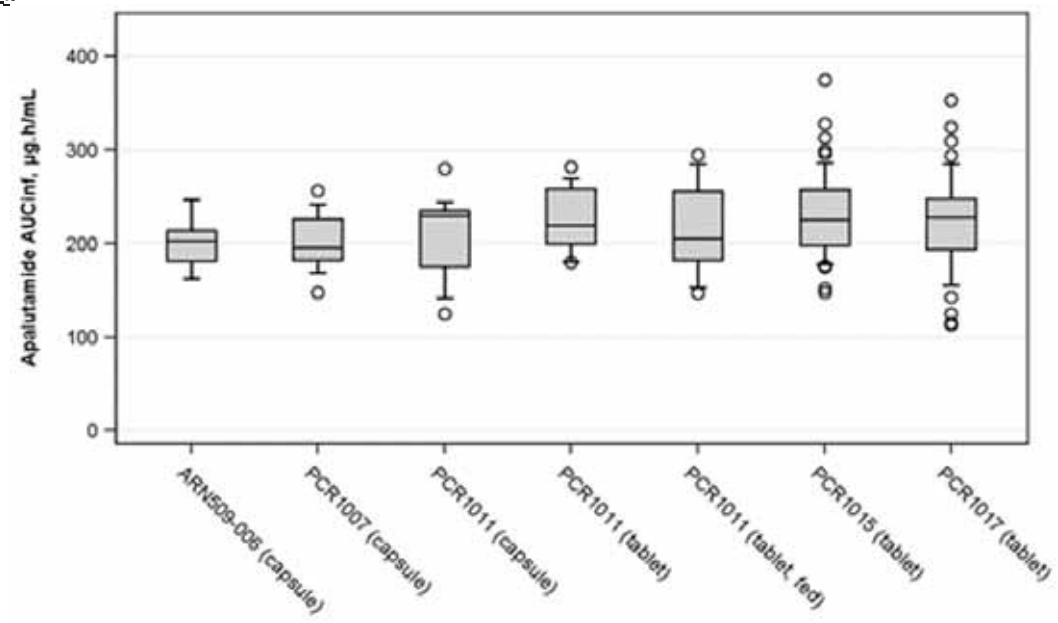
ARN-509006 (softgel capsule): fasted, N=6
PCR1007 (softgel capsule): fasted, N=15
PCR1011 (softgel capsule): fasted N=15
PCR1011 (tablet): fasted, N=15
PCR1011 (tablet): fed, N=15
PCR1015 (tablet): fasted, N=55
PCR1017 (tablet): fasted, N=47

AUC_{last}



ARN509-006 (softgel capsule): fasted, N=6
PCR1007 (softgel capsule): fasted, N=15
PCR1011 (softgel capsule): fasted N=15
PCR1011 (tablet): fasted, N=15
PCR1011 (tablet): fed, N=15
PCR1015 (tablet): fasted, N=54
PCR1017 (tablet): fasted, N=47

AUC_{∞}



ARN509-006 (softgel capsule): fasted, N=6
PCR1007 (softgel capsule): fasted, N=15
PCR1011 (softgel capsule): fasted N=15
PCR1011 (tablet): fasted, N=15
PCR1011 (tablet): fed, N=14
PCR1015 (tablet): fasted, N=53
PCR1017 (tablet): fasted, N=46

Boxes: 25th (lower boundary) to 75th (upper boundary) percentiles; solid horizontal lines in the boxes: median; whiskers extend to the 10th and 90th percentiles; circles indicate values outside of the 10th and 90th percentiles.

図 2.7.1-4 本薬を軟カプセル剤又は錠剤として単回経口投与したときのアパルタミドの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}（用量 240 mg に規格化）

2.7.1.3.2.2　本薬を単回経口投与したときの薬物動態に対する食事の影響

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。

本薬を錠剤として絶食下又は食後に単回経口投与したときのアパルタミドの薬物動態に対する食事の影響は PCR1011 試験で評価した（2.7.1.2.2.2 項）。食後（高脂肪食）投与では，絶食下投与に比較し C_{max} が低下する［幾何平均比（90%CI）：83.95%（74.90, 94.11）］傾向が認められたが，その程度はアパルタミドの C_{max} の変動（2.7.1.3.5 項）に比較し小さく，意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。AUC の幾何平均比の 90%CI は 80～125%の範囲内であり，食事の影響は認められなかった［AUC_{last} の幾何平均比（90%CI）：96.7%（85.8, 109.1）］。本薬を錠剤として絶食下又は食後に単回経口投与したときのアパルタミドの薬物動態パラメータは，表 2.7.1-16 及び図 2.7.1-4 に併せて示した。

なお，本薬を軟カプセル剤として反復投与したときについても同様の傾向が認められており（001 試験サブスタディ：2.7.1.2.2.1 項），これら結果を踏まえ，国際共同第 III 相試験として実施した ARN-509-003（003）試験では，本薬の投与に際する食事の規定は設定しなかった。

2.7.1.3.3　製剤変更の影響

2.7.1.3.3.1　軟カプセル剤から錠剤への変更

2.7.1.1 項に述べたように，初期の臨床試験では 30 mg 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（[redacted]）などの点から，市販予定製剤として 60 mg 錠剤（G023）を開発した。PCR1011 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結果，軟カプセル剤に対する錠剤の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比（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 項）。C_{max} の幾何平均比の 90%CI 下限値は 80%を下回ったが，PCR1011 試験は，生物学的同等性を判定するための統計学的な検出力を設定した試験ではなく，また，アパルタミドの消失プロファイル（単回投与時の $t_{1/2}$：約 8 日【2.7.2.3.1】）を考慮し，並行群間デザインを採用していた。そこで，複数試験から得られた薬物動態データに基づき軟カプセル剤と錠剤の C_{max} の差異を探索的に評価したところ，単回投与における錠剤の C_{max} は，軟カプセル剤に比較して 10～20%程度低い可能性が示唆された（2.7.1.3.2.1 項）。一方，本薬 240 mg/日の反復投与において，血漿中曝露量は高い累積（定常状態における累積率：約 5 倍【2.7.2.3.1】）を示し，C_{max} と最低血漿中濃度（C_{min}）の fluctuation も小さくなることから，定常状態での軟カプセル剤と錠剤の C_{max} の差異は，単回投与時に比較して小さくなると予想された。

そこで，本薬を軟カプセル剤又は錠剤として投与したときの薬物動態プロファイルの差異をより詳細に評価するために，母集団薬物動態モデルに基づく臨床試験（生物学的同等性試験）シミュレーションを実施した（2.7.1.2.4 項）。外国人被験者を対象とした第 I 相試験の併合データから推定したアパルタミドの母集団薬物動態モデルパラメータを使用し，本薬 240 mg の単回投与又は 240 mg/日の反復投与（定常状態）を想定した生物学的同等性試験のシミュレーションを実施した。300 回の繰り返しシミュレーションにおいて，単回投与及び反復投与ともに，AUC の幾何平均比の 90%CI は，すべて 80～125%の範囲内となった。しかしながら，単回投与時の C_{max} の幾何平均比は 81～82%となり，単回投与試験で生物学的同等性の基準を満たす確率は低い（N=10～60 のとき 9～15%）と予測された。一方，反復投与での C_{max} の幾何平均比は 91～93%となり，N≥16 のとき 300 回のシミュレーションほぼすべてで生物学的同等性の基準を満たした。さらに，PCR1010 試験において，少数例での検討ではあるが，製剤の切替え前後にアパルタミドの薬物動態（定常状態）を評価したところ（2.7.1.2.3.3 項），軟カプセル剤に対する錠剤の C_{max} の幾何平均比は 92.05%であり，上記シミュレーションを支持する結果が得られた。以上の検討より，軟カプセル剤と錠剤のバイオアベイラビリティは，定常状態において同様であると推測された。

PCR1011 試験の結果を踏まえ，軟カプセル剤を使用して開始した臨床試験において，錠剤の開発時点で試験が継続中であった場合，すべての被験者の使用製剤を錠剤に切り替えた。製剤の切替えを実施したのは，001，003，56021927PCR1008（PCR1008），及び PCR1010 試験であった。001，PCR1008，及び PCR1010 試験では，切替え時点で被験者登録及び主要評価は完了しており（PCR1010 試験での製剤切替え時の薬物動態評価を除く），フォローアップ期間中に製剤を切り

替えた。一方，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。

そこで，003 試験において，有効性及び安全性に対する製剤の影響を検討するため，製剤別の部分集団解析を実施した。その結果，有効性に対する製剤の明らかな影響は認められなかった【2.7.3.3.3.2】。安全性プロファイルについても，本薬群及びプラセボ群のいずれにおいても，錠剤のみの投与を受けた被験者に比較して軟カプセル剤の投与を受けた被験者で SOC「胃腸障害」の発現がより高頻度に認められたことを除き，顕著な差異は認められなかった【2.7.4.5.2.2】。さらに，003 試験で実施した曝露/反応解析において，有効性主要評価項目である無転移生存期間（MFS）とアパルタミド又は N-desmethyl apalutamide の血漿中曝露量（定常状態 $AUC_{0\text{-}24}$）の相関を検討した結果，意味のある相関は認められなかった【2.7.2.2.6.2】。同解析において $AUC_{0\text{-}24}$ と C_{max} に高い相関が認められたことから，C_{max} の変動が MFS に影響を及ぼす可能性も低いと推測された。

本薬は継続的な投与により有効性が期待される薬剤であり，治療期間の大部分で定常状態の曝露量が保たれると想定される。したがって，003 試験での製剤切替えが本薬の有効性及び安全性評価に影響を及ぼした可能性は低いと結論づけた。

2.7.1.3.3.2　錠剤における製法変更

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。両錠剤は，[redacted]装置の軽微な違いを除き，同一の様式及び作動原理の装置を使用して製造された。安定性試験に使用した錠剤と市販予定錠剤については，表面の印字の有無を除き，同一のものである。これら製剤間の同等性については，in vitro での検討【3.2.P.2.3】に加え，相対的バイオアベイラビリティを PCR1017 試験（2.7.1.2.3.5 項）で評価した。PCR1017 試験の結果，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。

2.7.1.3.4　原薬の物性の影響

錠剤に使用される原薬は[redacted]（[redacted]）を添加剤とした，[redacted]による[redacted]のアパルタミドである。原薬の物性に関する評価の詳細は【3.2.P.2.2】に記載する。

原薬の粒子径が in vivo での曝露量に及ぼす影響を PCR1015 試験（2.7.1.2.3.4 項）で評価した。PCR1015 試験の結果，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。また，原薬の in vitro－in vivo relationship（IVIVR）を検討する mechanistic absorption モデルを構築し，[redacted]アパルタミドの[redacted]が in vivo での曝露量に及ぼす影響を評価した。モデルに基づくシミュレーションの結果，[redacted]の存在比[redacted]%[redacted]においては in vivo での曝露量に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された【5.3.5.4.1-1】。

2.7.1.3.5　血漿中曝露量の個体間及び個体内変動

2.7.1.3.5.1　個体間変動

主要な生物薬剤学試験で得られた薬物動態データに基づくと，アパルタミドの AUC_{last} 及び C_{max} の個体間変動［変動係数（CV）］はそれぞれ，15.0～22.7%及び 12.2～20.2%であった（表 2.7.1-17）。

表 2.7.1-17 アパルタミドの薬物動態パラメータの個体間変動

Study	Formulation	N	CV (%)		
			AUC_{last}	AUC_{∞}	C_{max}
ARN-509-006	Softgel capsule	6	16.2	14.5	12.2
56021927PCR1007 (Treatment A)	Softgel capsule	15	15.0	14.9	13.9
56021927PCR1011 (Treatment A)	Softgel capsule	15	19.8	19.8	18.3
56021927PCR1011 (Treatment B, fasted)	Tablet	15	15.3	15.0	15.7
56021927PCR1011 (Treatment E, fed)	Tablet	15	22.7	21.4	20.2
56021927PCR1015 [a] (Treatment A)	Tablet	55	18.8 [b]	19.7 [c]	16.7
56021927PCR1017 [a] (Treatment A)	Tablet	47	21.8	22.8 [d]	19.5

CV=coefficient of variation
[a] Dose-normalized to 240 mg; [b] N=54; [c] N=53; [d] N=46
Source: ARN-509-006 CSR Table 14.2-4; 56021927PCR1007 CSR Table 4; 56021927PCR1011 CSR Table 4 and Table 6; 56021927PCR1015 CSR TABPK3; 56021927PCR1017 CSR TABPK3

2.7.1.3.5.2　個体内変動

クロスオーバーデザインで実施した PCR1015 試験及び PCR1017 試験で得られた薬物動態データに基づくと，アパルタミドの AUC_{last} 及び C_{max} の個体内変動（CV%）はそれぞれ，3.5～6.7%及び 8.5～13.6%であった。

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 臨床試験で使用した製剤及び製剤バッチの一覧

Clinical study	Phase	Formulation number	Strength	Description	Drug product batch number
ARN-509-001	1/2	G001	30 mg	Softgel capsule	[redacted]
		G023	60 mg	Tablet	
ARN-509-003	3	G001	30 mg	Softgel capsule	
		G023	60 mg	Tablet	
ARN-509-006	1	G001	30 mg	Softgel capsule	
56021927PCR1007	1	G001	30 mg	Softgel capsule	
		G007	60 mg	Tablet	
		G008	120 mg	Tablet	
		G009	120 mg	Tablet	
		G010	60 mg	Tablet	
		G011	120 mg	Tablet	
		G012	60 mg	Tablet	
		G013	120 mg	Tablet	
56021927PCR 1008	1	G001	30 mg	Softgel capsule	

Clinical study	Phase	Formulation number	Strength	Description	Drug product batch number
		G023	60 mg	Tablet	[redacted]
56021927PCR 1010	1b	G001	30 mg	Softgel capsule	[redacted]
		G023	60 mg	Tablet	
56021927PCR 1011	1	G001	30 mg	Softgel capsule	[redacted]
		G023	60 mg	Tablet	
		G024	60 mg	Tablet	
		G025	60 mg	Tablet	
56021927PCR 1012	1	G001	30 mg	Softgel capsule	[redacted]
56021927PCR 1015	1	G023	60 mg	Tablet	[redacted]
56021927PCR 1017	1	G023	60 mg	Tablet	[redacted]
56021927PCR 1018	1	G023	60 mg	Tablet	[redacted]
56021927PCR 1019	1	G023	60 mg	Tablet	[redacted]
56021927PCR 1020	1	G023	60 mg	Tablet	[redacted]
56021927PCR 1021	1	G023	60 mg	Tablet	[redacted]

2.7.1.4.2 各分析法のバリデーションパラメータ

BA10959	Apalutamide (JNJ-56021927)	N-Desmetyl Apalutamide (JNJ-56142060)
Matrix	Plasma	Plasma
Validated concentration range	0.005 – 5.00 µg/mL	0.005 – 5.00 µg/mL
Inter-run accuracy (%)	98.5 – 101.8	98.5 – 104.2
Inter-run precision (%CV)	2.7 – 6.9	2.9 – 6.2
Intra-run accuracy (%)	95.7 – 103.6	96.6 – 106.2
Intra-run precision (%CV)	≤6.1	≤6.2
Incurred sample reproducibility	1015: 42/42 samples within 20% 1017: 27/28 samples within 20% 1021: 45/45 samples within 20%	1015: 103/103 samples within 20% 1017: 92/92 samples within 20% 1021: 44/45 samples within 20%
Selectivity	No relevant interferences	No relevant interferences
Stability in blood	Not assessed	Not assessed
Stability in plasma	5 freeze-thaw cycles 5 hours at room temperature 70 hours on ice 107 days in a freezer 107 days in an ultrafreezer	5 freeze-thaw cycles 5 hours at room temperature 70 hours on ice 107 days in a freezer 107 days in an ultrafreezer
Processed sample stability	147 hours at +4°C	147 hours at +4°C

Source: BA10959

BA10609	Apalutamide (JNJ-56021927)	N-Desmetyl Apalutamide (JNJ-56142060)
Matrix	Plasma	Plasma
Validated concentration range	0.025 – 25.0 µg/mL	0.025 – 25.0 µg/mL
Inter-run accuracy (%)	97.8 – 100.3	96.7 – 99.6
Inter-run precision (%CV)	2.4 – 10.8	2.5 – 6.8
Intra-run accuracy (%)	93.1 – 105.1	95.2 – 103.5
Intra-run precision (%CV)	≤9.6	≤5.9
Intra-run accuracy (×5 dilution) (%)	91.5	90.9
Intra-run precision (×5 dilution) (%CV)	9.4	8.9
Incurred sample reproducibility	1007: 188/192 samples within 20% 1008: 24/24 samples within 20% 1010: 74/74 samples within 20%	1007: 190/192 samples within 20% 1008: 24/24 samples within 20% 1010: 64/64 samples within 20%
Selectivity	No relevant interferences	No relevant interferences
Stability in blood	Not assessed	Not assessed
Stability in plasma	5 freeze-thaw cycles 6 hours at room temperature 73 hours on ice 182 days in a freezer 1092 days in an ultrafreezer [a]	5 freeze-thaw cycles 6 hours at room temperature 73 hours on ice 182 days in a freezer 1092 days in an ultrafreezer [a]
Processed sample stability	145 hours at +4°C	145 hours at +4°C
Stability in stock solution	279 days at +4°C	279 days at +4°C

[a] From BA12035
Source: BA10609

[redacted]	Apalutamide (JNJ-56021927)	N-Desmetyl Apalutamide (JNJ-56142060)	JNJ-56142021
Matrix	Plasma	Plasma	Plasma
Validated concentration range	0.025 – 25.0 µg/mL	0.025 – 25.0 µg/mL	0.015 – 15.0 µg/mL
Inter-run accuracy (%)	98.0 – 102.0	93.6 – 101.7	93.1 – 96.4
Inter-run precision (%CV)	2.2 – 6.1	2.8 – 6.9	3.7 – 8.1
Intra-run accuracy (%)	97.0 – 103.0	92.5 – 102.2	88.6 – 102.0
Intra-run precision (%CV)	≤9.4	≤8.5	≤9.2
Intra-run accuracy (×10 dilution) (%)	92.5	93.7	91.9
Intra-run precision (×10 dilution) (%CV)	2.5	2.8	2.6
Incurred sample reproducibility	006: 27/27 samples within 20%	006: 27/27 samples within 20%	006: 22/27 samples within 20%
Selectivity	No relevant interferences	No relevant interferences	No relevant interferences
Stability in blood	2 hours on ice and at room temperature	2 hours on ice and at room temperature	2 hours on ice and at room temperature
Stability in plasma	3 freeze-thaw cycles (-20°C) 5 freeze-thaw cycles (-70°C) 22 hours at room temperature 41 days in a freezer 84 days in an ultrafreezer	3 freeze-thaw cycles (-20°C) 5 freeze-thaw cycles (-70°C) 22 hours at room temperature 41 days in a freezer 84 days in an ultrafreezer	3 freeze-thaw cycles (-20°C) 5 freeze-thaw cycles (-70°C) 22 hours at room temperature 41 days in a freezer 84 days in an ultrafreezer
Processed sample stability	289 hours at +10°C	289 hours at +10°C	289 hours at +10°C
Stability in stock solution	22 days at +4°C 46 hours at room temperature	21 days at +4°C 46 hours at room temperature	21 days at +4°C 46 hours at room temperature

Source: [redacted]

[redacted]	Apalutamide (JNJ-56021927)	N-Desmetyl Apalutamide (JNJ-56142060)
Matrix	Plasma	Plasma
Validated concentration range	0.025 – 25.0 µg/mL	0.025 – 25.0 µg/mL
Inter-run accuracy (%)	97.5 – 100.3	95.6 – 100.5
Inter-run precision (%CV)	0.0 – 6.6	1.1 – 14.0
Intra-run accuracy (%)	94.4 – 109.0	86.4 – 114.8
Intra-run precision (%CV)	≤13.8	≤14.1
Intra-run accuracy (×10 dilution) (%)	99.0	94.6
Intra-run precision (×10 dilution) (%CV)	6.1	4.2
Intra-run accuracy (×50 dilution) (%)	98.4	99.2
Intra-run precision (×50 dilution) (%CV)	3.5	2.1
Incurred sample reproducibility	001: 144/155 samples within 20%	001: 139/146 samples within 20%
Selectivity	No relevant interferences	No relevant interferences
Stability in blood	2 hours at room temperature 2 hours at 8°C (1°C – 8°C)	2 hours at room temperature 2 hours at 8°C (1°C – 8°C)
Stability in plasma	4 freeze-thaw cycles (-70°C) 6 hours at room temperature 49 days in a freezer 713 days in an ultrafreezer	4 freeze-thaw cycles (-70°C) 6 hours at room temperature 49 days in a freezer 713 days in an ultrafreezer
Processed sample stability	95 hours at room temperature	178 hours at room temperature
Stability in stock solution	387 days at +4°C (1°C-8°C)	35 days at +4°C (1°C-8°C)

Source: [redacted]

[redacted]	Apalutamide (JNJ-56021927)
Matrix	Plasma
Validated concentration range	0.020 – 20.0 µg/mL
Inter-run accuracy (%)	99.4 – 103.5
Inter-run precision (%CV)	2.5 – 11.3
Intra-run accuracy (%)	89.5 – 111.5
Intra-run precision (%CV)	≤7.6
Intra-run accuracy (×10 dilution) (%)	90.2
Intra-run precision (×10 dilution) (%CV)	1.5
Incurred sample reproducibility	001: 49/49 samples within 20%
Selectivity	No relevant interferences
Stability in blood	2 hours at room temperature 2 hours at 8°C (1°C – 8°C)
Stability in plasma	4 freeze-thaw cycles (-70°C) 6 hours at room temperature 35 days in a freezer 179 days in an ultrafreezer
Processed sample stability	120 hours at room temperature
Stability in stock solution	72 days at +4°C (1°C – 8°C)

Source: [redacted]

2.7.1.4.3 各試験で使用した分析法の一覧

Study ID	Method Validation	Matrix	Analyte	Bioanalytical Study Number
ARN-509-001	[redacted]	Plasma Plasma	Apalutamide Apalutamide and N-desmethyl apalutamide	BSS-ARN-509-001-plasma-ARN-509-ARN-000308
	Qualified method	Plasma	N-desmethyl apalutamide	SML-606-003-DSD
	Qualified method	Plasma	JNJ-56142021	DR-11-003-DSD
ARN-509-003	BA10609	Plasma	Apalutamide and N-desmethyl apalutamide	BSS-ARN-509-003-plasma-JNJ-56021927 and JNJ-56142060
ARN-509-006	[redacted]	Plasma	Apalutamide, N-desmethyl apalutamide and JNJ-56142021	BSS-ARN-509-006-plasma-ARN509-ARN000308-ARN000066
	-	Blood/plasma/ urine/feces	^{14}C-content	BSS-ARN-509-006-blood-plasma-urine-feces-^{14}C-content
	[redacted]	Plasma	^{14}C-ARN-509	BSS-ARN-509-006-plasma-^{14}C-ARN-509
56021927PCR1007	BA10609	Plasma	Apalutamide and N-desmethyl apalutamide	BSS-56021927PCR1007-plasma-ARN509-ARN308
56021927PCR1008	BA10609	Plasma	Apalutamide and N-desmethyl apalutamide	BSS-56021927PCR1008-plasma-JNJ-56021927-JNJ-56142060
	BTM-1294-R0	Plasma	4β-hydroxychoresterol	BSS-56021927PCR1008-plasma-4β-hydroxycholesterol
56021927PCR1010	BA10609	Plasma	Apalutamide and N-desmethyl apalutamide	BSS-56021927PCR1010-plasma-JNJ-56021927 and JNJ-56142060
	BTM-1294-R0	Plasma	4β-hydroxychoresterol	BSS-56021927PCR1010-plasma-4β-hydroxycholesterol
	P955.00	Plasma	Prednisone and prednisolone	BSS-56021927PCR1010-plasma-prednisone and prednisolone

Study ID	Method Validation	Matrix	Analyte	Bioanalytical Study Number
	BA10183	Plasma	Abiraterone	BSS-56021927PCR1010-plasma-abiraterone
56021927PCR1011	BA10609	Plasma	Apalutamide and N-desmethyl apalutamide	BSS-56021927PCR1011-plasma-JNJ-56021927 and JNJ-56142060
56021927PCR1012	BA10609	Plasma	Apalutamide and N-desmethyl apalutamide	BSS-56021927PCR1012-plasma-JNJ-56021927 and JNJ-56142060
	P1079.02	Plasma	Itraconazole	BSS-56021927PCR1012-plasma-itraconazole
	LC 56 V3.02	Plasma	Gemfibrozil	BSS-56021927PCR1012-plasma-gemfibrozil
	Qualified method	Plasma	JNJ-56142021	QBSS-56021927PCR1012-plasma-JNJ-56142021
56021927PCR1015	BA10609 BA10959	Plasma Plasma	Apalutamide and N-desmethyl apalutamide Apalutamide and N-desmethyl apalutamide	BSS-56021927PCR1015-plasma-JNJ-56021927 and JNJ-56142060
56021927PCR1017	BA10609 BA10959	Plasma Plasma	Apalutamide and N-desmethyl apalutamide Apalutamide and N-desmethyl apalutamide	BSS-56021927PCR1017-plasma-JNJ-56021927 and JNJ-56142060
56021927PCR1018	BA10609	Plasma	Apalutamide and N-desmethyl apalutamide	BSS-56021927PCR1018-plasma-JNJ-56021927 and JNJ-56142060
56021927PCR1019	BA10609	Plasma	Apalutamide and N-desmethyl apalutamide	BSS-56021927PCR1019-plasma-JNJ-56021927 and JNJ-56142060
56021927PCR1020	BA10609	Plasma	Apalutamide and N-desmethyl apalutamide	BSS-56021927PCR1020-plasma-JNJ-56021927 and JNJ-56142060
	P1024.02	Plasma	Midazolam and 1-OH-midazolam	BSS-56021927PCR1020-plasma-midazolam and 1-hydroxymidazolam
	P832.00	Plasma	S-warfarin and 7-OH-S-warfarin	BSS-56021927PCR1020-plasma-S-warfarin and 7-hydroxy-S-warfarin
	P1009.03	Plasma	Omeprazole and 5-OH-Omeprazole	BSS-56021927PCR1020-plasma-omeprazole and 5-hydroxyomeprazole

Study ID	Method Validation	Matrix	Analyte	Bioanalytical Study Number
	P1365.00	Plasma	Fexofenadine	BSS-56021927PCR1020-plasma-fexofenadine
	PBRL-RD-1274	Plasma	Pioglitazone	BSS-56021927PCR1020-plasma-pioglitazone
	Qualified method	Plasma	Hydroxypioglitazone (M-IV)	QBSS-56021927PCR1020-plasma-hydroxypioglitazone
	P922.07	Plasma	Rosuvastatin	BSS-56021927PCR1020-plasma-rosuvastatin
	Qualified method	Plasma	N-desmethyl-rosuvastatin	BSS-56021927PCR1020-plasma-N-desmethylrosuvastatin
56021927PCR1021	BA10959	Plasma	Apalutamide and N-desmethyl apalutamide	BSS-56021927PCR1021-plasma-JNJ-56021927 and JNJ-56142060

2.7.1.4.4　生物薬剤学試験で得られたアパルタミドの薬物動態パラメータ

Dose (mg)	Formulation [a]	N	t_{max} (h)		C_{max} (µg/mL)		AUC [b] (µg·h/mL)		$t_{1/2}$ (h)		Study ID
			Median	(Min-Max)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	
Single Dose											
30	capsule	3	3.0	(1.0-4.0)	0.268	(0.128)	20.8	(1.99)	205	(89.1)	ARN-509-001
60	capsule	3	1.0	(1.0-1.5)	0.665	(0.104)	50.9	(24.8)	242	(136)	ARN-509-001
90	capsule	3	1.0	(1.0-1.5)	1.14	(0.361)	43.0	(1.16)	135	(44.6)	ARN-509-001
120	capsule	3	1.0	(1.0-1.5)	1.31	(0.237)	214	(170)	486	(499)	ARN-509-001
180	capsule	3	1.0	(1.0-6.0)	2.48	(1.39)	162	(21.1)	206	(123)	ARN-509-001
240	capsule	3	1.0	(1.0-3.0)	2.97	(0.414)	231	(93.2)	218	(128)	ARN-509-001
300	capsule	6	1.5	(1.0-4.0)	2.89	(0.547)	251	(58.5)	173	(68.0)	ARN-509-001
390	capsule	3	1.5	(1.0-2.0)	3.79	(1.01)	285	(87.7)	213	(44.6)	ARN-509-001
480	capsule	3	1.5	(1.0-1.5)	3.56	(0.759)	351	(154)	205	(163)	ARN-509-001
240	capsule	6	1.0	(1.0-1.5)	3.27	(0.400)	201	(29.2)	178	(33.8)	ARN-509-006 (Part A)
240	capsule	6	1.5	(1.0-2.0)	3.21	(0.467)	189	(41.6)	151	(33.2)	ARN-509-006 (Part B)
240	capsule	15	2.0	(1.0-4.0)	2.73	(0.381)	202	(30.0)	167	(48.4)	56021927PCR1007
240	tablet (G010)	15 [c]	2.0	(1.5-4.0)	2.30	(0.580)	202	(36.9)	160	(42.1)	56021927PCR1007
240	tablet (G011)	15 [c]	4.0	(1.5-6.0)	2.04	(0.349)	183	(39.1)	189	(54.6)	56021927PCR1007
240	tablet (G007)	15	4.0	(2.0-6.0)	1.97	(0.408)	192	(35.6)	156	(50.2)	56021927PCR1007
240	tablet (G008)	15 [c]	4.0	(1.0-4.0)	2.01	(0.434)	185	(34.7)	182	(50.7)	56021927PCR1007
240	tablet (G009)	15	4.0	(1.5-8.0)	1.88	(0.542)	193	(38.8)	172	(63.8)	56021927PCR1007
240	tablet (G012)	15 [c]	4.0	(4.0-12.1)	1.75	(0.372)	202	(43.3)	179	(58.4)	56021927PCR1007
240	tablet (G013)	15	4.0	(2.0-4.0)	1.94	(0.541)	194	(30.5)	186	(71.2)	56021927PCR1007
240	capsule	15	2.0	(1.0-3.0)	2.70	(0.493)	212	(42.0)	205	(61.2)	56021927PCR1011
240	tablet	15	3.0	(1.0-5.0)	2.42	(0.381)	225	(33.9)	162	(48.2)	56021927PCR1011
240	tablet (G025)	15	3.0	(2.0-5.0)	2.36	(0.722)	227	(52.8)	184	(67.4)	56021927PCR1011
240	tablet (G024)	15	2.0	(1.5-4.0)	2.58	(0.463)	212	(42.8)	166	(39.7)	56021927PCR1011
60	tablet (PS-[redacted])	55 [d]	3.0	(1.0-6.0)	0.624	(0.104)	57.4	(11.3)	179	(52.4)	56021927PCR1015
60	tablet (PS-[redacted])	14	2.5	(1.0-5.0)	0.593	(0.0962)	56.1	(9.45)	193	(55.5)	56021927PCR1015
60	tablet (PS-[redacted])	14	3.0	(1.5-5.0)	0.615	(0.109)	55.9	(9.07)	181	(32.5)	56021927PCR1015
60	tablet (PS-[redacted])	14 [e]	3.0	(2.0-4.0)	0.668	(0.0811)	62.2	(14.0)	183	(39.0)	56021927PCR1015
60	tablet (PS-[redacted])	13 [f]	4.0	(1.5-5.0)	0.573	(0.107)	56.7	(9.83)	163	(48.9)	56021927PCR1015
60	tablet [redacted]	47 [g]	3.0	(1.5-6.0)	0.633	(0.123)	55.7	(12.7)	188	(60.4)	56021927PCR1017
60	tablet ([redacted])	24 [h]	3.0	(1.0-5.0)	0.628	(0.143)	57.7	(12.6)	214	(86.3)	56021927PCR1017
60	tablet ([redacted])	24	2.0	(1.0-5.0)	0.614	(0.133)	51.6	(12.0)	172	(59.9)	56021927PCR1017
Single Dose, Fed											
240	tablet	15 [c]	5.1	(2.0-6.0)	2.05	(0.415)	214	(45.9)	165	(57.8)	56021927PCR1011
Multiple Dose											

Dose (mg)	Formulation [a]	N	t_{max} (h)		C_{max} (μg/mL)		AUC [b] (μg·h/mL)		$t_{1/2}$ (h)		Study ID
			Median	(Min-Max)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	
30	capsule	3	0.5	(0.5-1.0)	0.841	(0.136)	14.7	(2.01)	85.8	(9.27)	ARN-509-001
60	capsule	3	1.0	(1.0-4.0)	1.60	(0.176)	29.7	(6.40)	118	(14.8)	ARN-509-001
90	capsule	3	1.0	(0.5-2.0)	2.53	(0.176)	38.3	(3.75)	93.2	(82.9)	ARN-509-001
120	capsule	3 [i]	2.0	(2.0-24.0)	3.30	(0.542)	59.4	(10.8)	63.8	(11.5)	ARN-509-001
180	capsule	3	1.0	(1.0-1.0)	5.98	(1.24)	93.7	(27.2)	81.3	(45.7)	ARN-509-001
240	capsule	3 [i]	1.5	(1.0-8.0)	7.55	(1.15)	127	(36.3)	106	(8.49)	ARN-509-001
300	capsule	5 [j]	2.0	(1.0-24.0)	7.08	(2.19)	134	(37.3)	2270	(4340)	ARN-509-001
390	capsule	3	1.0	(0.5-1.5)	8.91	(0.995)	140	(22.0)	47.7	(21.9)	ARN-509-001
480	capsule	3	1.5	(0.5-1.5)	11.2	(0.473)	202	(9.70)	153	(111)	ARN-509-001
240	capsule	4	1.5	(0.6-4.0)	6.33	(1.22)	94.4	(9.46)	-	-	56021927PCR1010 (substudy)
240	tablet	4	1.5	(1.0-2.0)	5.85	(1.29)	89.9	(15.8)	-	-	56021927PCR1010 (substudy)
240	capsule	49	1.0	(0.0-2.1)	7.33	(1.65)	108	(22.6)	-	-	56021927PCR1010

[a] Tablet refers to the proposed commercial formulation (G023), unless otherwise specified.
[b] AUC_{∞} for single dose, AUC_{0-24} at steady-state for multiple dose.
[c] N=14 for AUC and $t_{1/2}$.
[d] N=53 for AUC.
[e] N=13 for AUC and $t_{1/2}$.
[f] N=12 for AUC.
[g] N=46 for AUC and $t_{1/2}$.
[h] N=22 for AUC.
[i] N=2 for $t_{1/2}$.
[j] N=4 for $t_{1/2}$.

2.7.1.4.5 生物薬剤学試験で得られた N-desmethyl apalutamide の薬物動態パラメータ

Dose (mg)	Formulation [a]	N	t_{max} (h)		C_{max} (µg/mL)		AUC [b] (µg.h/mL)		$t_{1/2}$ (h)		Study ID
			Median	(Min-Max)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	
Single Dose											
240	capsule	3	168	(168-168)	0.197	(0.070)	-	-	-	-	ARN-509-001
300	capsule	6	168	(96.0-168)	0.361	(0.116)	-	-	-	-	ARN-509-001
390	capsule	3	168	(168-168)	0.395	(0.220)	-	-	-	-	ARN-509-001
480	capsule	3	168	(96.0-168)	0.232	(0.012)	-	-	-	-	ARN-509-001
240	capsule	6	266	(144-314)	0.306	(0.0611)	200	(24.0)	254	(60.2)	ARN-509-006 (Part A)
240	capsule	6	204	(120-240)	0.328	(0.0719)	187	(22.8)	229	(53.7)	ARN-509-006 (Part B)
240	capsule	15	168	(96.0-336)	0.344	(0.0874)	189	(33.1)	217	(56.2)	56021927PCR1007
240	tablet (G010)	15	168	(144-336)	0.316	(0.0743)	180	(26.5)	224	(52.7)	56021927PCR1007
240	tablet (G011)	14	168	(144-336)	0.249	(0.0566)	158	(24.2)	250	(57.4)	56021927PCR1007
240	tablet (G007)	15 [c]	168	(120-336)	0.320	(0.0850)	188	(26.3)	218	(88.4)	56021927PCR1007
240	tablet (G008)	14	168	(96.0-504)	0.277	(0.122)	167	(26.0)	241	(55.8)	56021927PCR1007
240	tablet (G009)	15	168	(96.0-336)	0.339	(0.119)	180	(20.5)	212	(71.7)	56021927PCR1007
240	tablet (G012)	15 [d]	168	(96.0-336)	0.331	(0.0765)	180	(20.8)	223	(45.9)	56021927PCR1007
240	tablet (G013)	15	168	(96.0-364)	0.311	(0.148)	175	(33.8)	234	(70.6)	56021927PCR1007
240	capsule	15	168	(144-336)	0.306	(0.0979)	197	(30.2)	268	(65.6)	56021927PCR1011
240	tablet	15	168	(120-336)	0.356	(0.108)	199	(24.1)	242	(69.8)	56021927PCR1011
240	tablet (G025)	15	168	(96.0-336)	0.360	(0.108)	200	(26.0)	252	(72.3)	56021927PCR1011
240	tablet (G024)	15 [d]	168	(96.0-336)	0.351	(0.0707)	206	(27.5)	225	(31.4)	56021927PCR1011
60	tablet (PS-[redacted])	55 [e]	168	(120-504)	0.0823	(0.0186)	49.0	(7.11)	250	(61.8)	56021927PCR1015
60	tablet (PS-[redacted])	14 [f]	168	(8.00-336)	0.0748	(0.0169)	46.9	(9.69)	315	(189)	56021927PCR1015
60	tablet (PS-[redacted])	14 [g]	168	(168-336)	0.0809	(0.0190)	49.5	(9.34)	268	(58.9)	56021927PCR1015
60	tablet (PS-[redacted])	13 [h]	168	(144-336)	0.0805	(0.0143)	50.4	(7.54)	276	(65.1)	56021927PCR1015
60	tablet (PS-[redacted])	13 [i]	168	(96.0-168)	0.0943	(0.0192)	53.1	(5.87)	236	(86.5)	56021927PCR1015
60	tablet	47 [j]	216	(72.0-336)	0.0862	(0.0323)	53.7	(8.55)	277	(97.5)	56021927PCR1017
60	tablet ([redacted])	24 [k]	216	(120-333)	0.0791	(0.0250)	52.2	(8.94)	293	(95.5)	56021927PCR11017
60	tablet ([redacted])	24 [l]	216	(72.0-461)	0.0935	(0.0348)	52.6	(7.82)	289	(185)	56021927PCR1017
240	tablet	8	180	(167-336)	0.284	(0.0970)	180	(31.3)	246	(90.5)	56021927PCR1018
Single Dose, Fed											
240	tablet	15	168	(120-336)	0.365	(0.139)	211	(37.9)	245	(68.7)	56021927PCR1011
Multiple Dose											
240	capsule	3 [m]	6.0	(4.0-8.0)	5.30	(0.889)	119	(19.4)	3240	-	ARN-509-001
300	capsule	5	8.0	(0.0-24.0)	7.52	(1.37)	172	(30.2)	-	-	ARN-509-001
390	capsule	3 [n]	1.0	(0.0-8.0)	7.17	(1.82)	148	(33.1)	424	(220)	ARN-509-001
480	capsule	3 [m]	0.0	(0.0-24.0)	8.53	(0.521)	181	(2.25)	159	-	ARN-509-001
240	capsule	49	0.98	(0.0-24.6)	6.36	(0.940)	130	(18.9)	-	-	56021927PCR1010

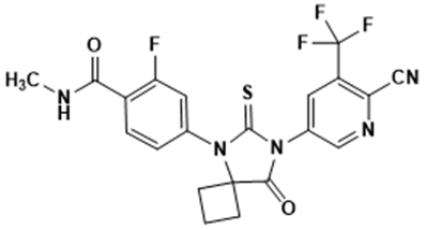
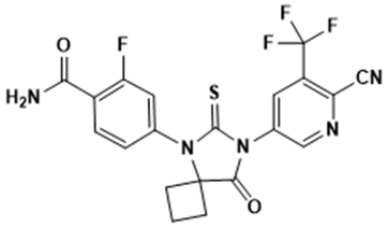
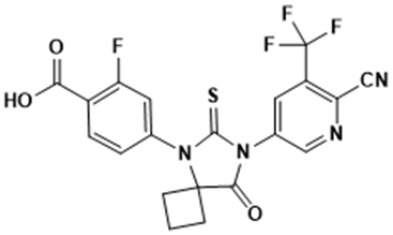
Dose (mg)	Formulation [a]	N	t_{max} (h) Median	(Min-Max)	C_{max} (µg/mL) Mean	(SD)	AUC [b] (µg.h/mL) Mean	(SD)	$t_{1/2}$ (h) Mean	(SD)	Study ID

[a] Tablet refers to the proposed commercial formulation (G023), unless otherwise specified.
[b] AUC_{∞} for single dose, AUC_{0-24} at steady-state for multiple dose.
[c] N=13 for AUC and $t_{1/2}$.
[d] N=14 for AUC and $t_{1/2}$.
[e] N=36 for AUC, N=43 for $t_{1/2}$.
[f] N=8 AUC, N=11 for $t_{1/2}$.
[g] N=8 for AUC, N=12 for $t_{1/2}$.
[h] N=7 for AUC, N=11 for $t_{1/2}$.
[i] N=10 for AUC, N=12 for $t_{1/2}$.
[j] N=26 for AUC, N=45 for $t_{1/2}$.
[k] N=9 for AUC, N=19 for $t_{1/2}$.
[l] N=17 for AUC, N=23 for $t_{1/2}$.
[m] N=1 for $t_{1/2}$.
[n] N=2 for $t_{1/2}$.

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 51
2.7.2.4 特別な試験 74
2.7.2.5 付録 75

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
アパルタミド（JNJ-56021927, ARN-509）	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		主薬
N-desmethyl apalutamide（JNJ-56142060, ARN000308, ARN-308）	*N*-脱メチル体（M3）		代謝物
JNJ-56142021（ARN000066, ARN-66）	アミド加水分解体（M4）		代謝物

略号又は略称	名称及び内容
AA-P	アビラテロン酢酸エステル＋prednisone/prednisolone
AR	アンドロゲン受容体
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-24,ss}$	定常状態における 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
BCRP	Breast cancer resistant protein
BMI	体格指数
BNPP	Bis-nitrophenyl phosphate
B/P 比	blood-to-plasma ratio
Caco	Colon adenocarcinoma
CI	信頼区間（Confidence interval）
C_{max}	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	定常状態における最高血漿中濃度
CL/F	見かけのクリアランス
CRPC	去勢抵抗性前立腺癌（Castration resistant prostate cancer）
CSR	試験総括報告書
CV	変動係数（Coefficient of variation）

略号又は略称	名称及び内容
CYP	チトクローム P450
ECG	Electrocardiogram
eGFR	推定糸球体濾過量
EC_{50}	50%有効濃度
EHL	実効半減期（Effective half-life）
E_{max}	最大効果
FDHT-PET	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法
GMR	幾何平均比（Geometric mean ratio）
IC_{50}	50%阻害濃度
k_a	吸収速度定数
K_i	阻害定数
LSM	最小二乗平均比
MATE	Multidrug and toxin extrusion
mCRPC	転移性去勢抵抗性前立腺癌（Metastatic castration-resistant prostate cancer）
MDR1	Multidrug resistant gene 1
MFS	無転移生存期間（Metastasis-free survival）
MTD	Maximum tolerated dose
MPR	Metabolite-to-parent ratio
NCI	National Cancer Institute
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
OCT	Organic cation transporter
RP2D	Recommended phase 2 dose
P_{app}	見かけの透過係数
PBPK	生理学的薬物動態
pcVPC	Prediction-corrected visual predictive check
P-gp	P 糖タンパク
PTR	Peak-to-trough ratio
PXR	Pregnane X receptor
qd	1 日 1 回
Q/F	コンパートメント間の見かけのクリアランス
QTcB	Bazett の補正法による QT 間隔
QTcF	Fridericia の補正法による QT 間隔
RP2D	Recommended phase 2 dose
RSE	Relative standard error
SD	標準偏差（Standard deviation）
SE	標準誤差（Standard error）
SUV_{max}	Maximum standard uptake value
$SUV_{max,avg}$	Maximum standard uptake value の平均値
t_{lag}	ラグタイム
TB	総ビリルビン
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
UGT	UDP glucuronosyl transferase
V_d/F	見かけの分布容積
V_{ss}	定常状態における分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

本項には，アパルタミド（JNJ-56021927，ARN-509，以下，本薬）の薬物動態及び薬力学特性に関する情報を記載する。

2.7.2.1 背景及び概観

アパルタミドは強力かつ選択的なアンドロゲン受容体（AR）アンタゴニストである。In vitro 試験において，アパルタミドの AR に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）は 16 nM であった。また，ヒトにおける主要な代謝物である N-desmethyl apalutamide（JNJ-56142060，M3）は，アパルタミドの約 3 分の 1 の AR 阻害活性を示した。本薬の薬理学特性の詳細については，【2.6.2】を参照のこと。

本項では，アパルタミド及び代謝物の薬物動態及び薬力学特性を評価するために実施した，ヒト生体試料を用いた試験及び臨床試験の概要を述べる。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いて実施した試験

ヒト生体試料を用いて実施した試験から得られた情報を概括する。各試験の詳細については，【2.6.4】を参照のこと。

2.7.2.1.1.1 吸収

Human colon adenocarcinoma（Caco）-2 細胞単層膜を用いた in vitro 試験において，アパルタミドの頂側膜（apical）側から側底膜（basolateral）側への見かけの透過係数（P_{app}：42×10^{-6} cm/s）は，高透過性プローブとして用いた propranolol の P_{app}（17×10^{-6} cm/s）よりも大きく，高い膜透過性を示した。【2.6.4.7】

2.7.2.1.1.2 タンパク結合及び血球移行

^{14}C-標識アパルタミド及び ^{14}C-標識 N-desmethyl apalutamide（基質濃度：10 µg/mL）のヒト血漿における非結合型分率はそれぞれ 4.2%及び 5.1%であった。0.1～30 µg/mL の基質濃度範囲において，タンパク結合率に濃度依存性は認められなかった。

アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide のヒト血清アルブミンに対する結合率（それぞれ 93.6%及び 93.2%）は，ヒト血漿タンパクに対する結合率（それぞれ 95.8%及び 94.9%）と同程度であった。一方，ヒト α1-酸性糖タンパクに対する結合率は低かった（約 20%）。【2.6.4.4.2.1】

^{14}C-標識アパルタミド及び ^{14}C-標識 N-desmethyl apalutamide の blood-to-plasma ratio（B/P 比）はそれぞれ，0.79 及び 0.78 であった。

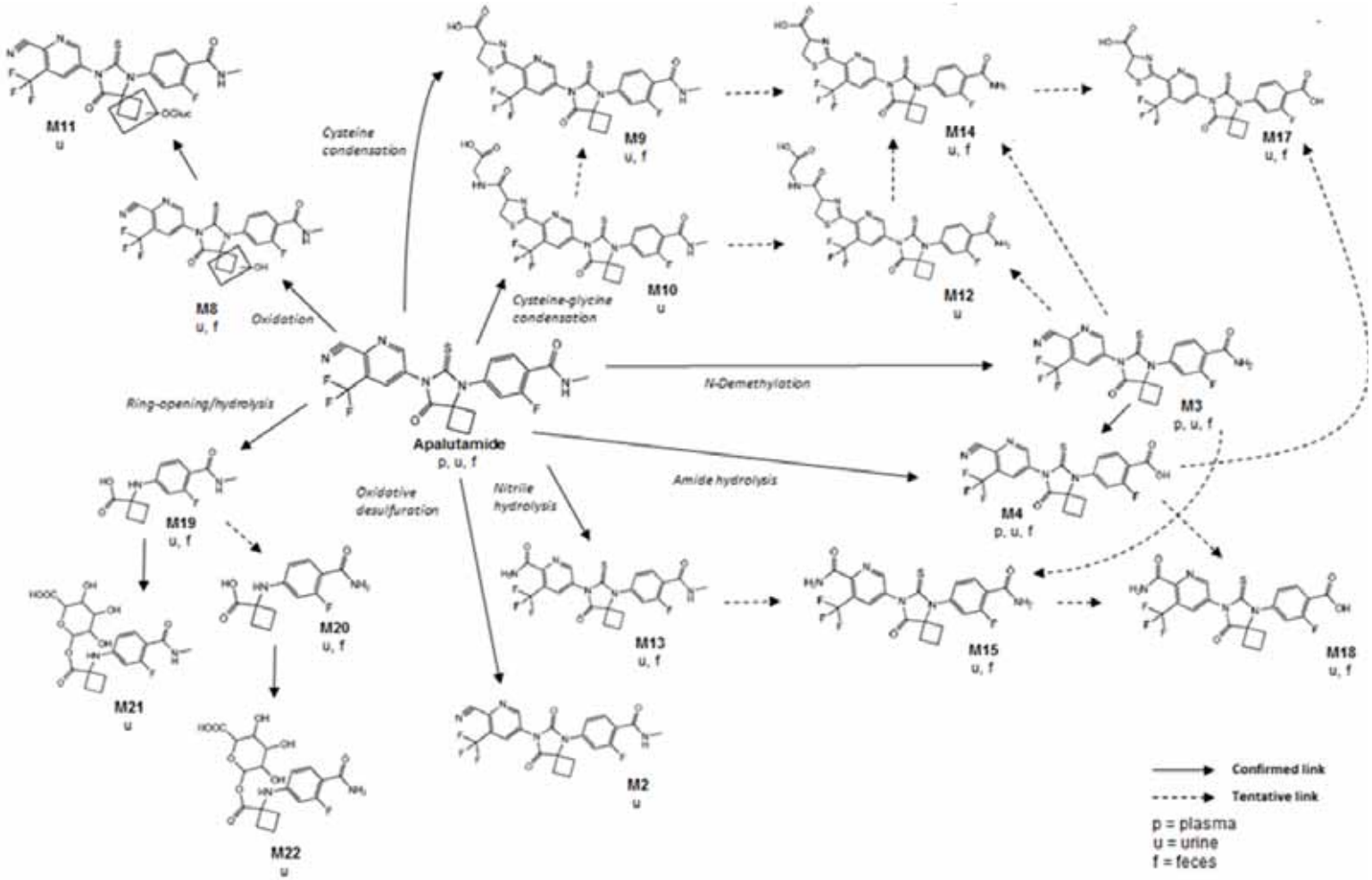
2.7.2.1.1.3 代謝酵素

ヒト肝臓 S9 画分を用いた in vitro 試験において，アパルタミドは非常に遅い代謝速度を示した。そこで，ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験では，リレー法により代謝物生成に対するチトクローム P450（CYP）分子種及びエステラーゼの寄与を評価した。ヒトにおける主要な代謝物である N-desmethyl apalutamide の生成には，主に CYP2C8 が，次いで CYP3A4 が寄与することが示唆された。代謝物 JNJ-56142021（AR 阻害活性を示さない）は，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide から生成され，その生成はカルボキシエステラーゼ阻害剤である bis-nitrophenyl phosphate（BNPP）により完全に阻害された。【2.6.4.5.3】

ヒトにおける推定代謝経路を図 2.7.2-1 に示した。外国人健康成人被験者に本薬 240 mg 及び ^{14}C-標識アパルタミド 400 µg［37 kBq（1,000 nCi）］を単回経口投与したとき，アパルタミドは 5 つの代謝経路を経て，広範に代謝されると推定された。【2.6.4.5.2】

- ［最も主要な経路］アパルタミドの *N*-メチルベンズアミド基の脱メチル化による N-desmethyl apalutamide（M3）の生成，続くアミドのカルボン酸への加水分解による JNJ-56142021（M4）の生成，又はアパルタミドの *N*-メチルベンズアミド基のカルボン酸への加水分解による JNJ-56142021 の生成
- アパルタミドのジアゾスピロ基の開環及び *N*-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタンチオアミド基の脱離による M19 の生成，続く M19 の N-脱メチル化（M20）及びグルクロン酸抱合（M21 及び M22）
- アパルタミドのシアノピリジニル基のニトリル加水分解による M13 の生成，続く M13 の *N*-脱メチル化（M15）及び酸化的脱アミド化（M18）
- アパルタミドのシアノピリジニル基へのシステイン縮合による M9 の生成，続く M9 の *N*-脱メチル化（M14）及び酸化的脱アミド化（M17）
- アパルタミドのジアゾスピロ環の酸化による M8 の生成，続くグルクロン酸抱合（M17）

その他のマイナーな代謝経路として，シアノピリジニル基へのシステイン－グリシン縮合（M10，M12，M16）及び酸化的脱硫化体（M2，JNJ-56142099）が認められた。なお，尿及び糞中には，未変化体（アパルタミド）も認められた。



Compounds with alternate identifiers: Apalutamide (JNJ-56021927; ARN-509); M2 (JNJ-56142099, ARN-273); M3 (JNJ-56142060, ARN-308); M4 (JNJ-56142021, ARN-66)
Source: M2.6.4.5.2

図 2.7.2-1 ヒトにおける推定代謝経路

2.7.2.1.1.4 酵素誘導及び阻害

(1) 酵素誘導

ヒト肝細胞を用いた試験で，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の CYP 分子種（1A2，2B6 及び 3A4）に対する誘導活性を評価した。その結果，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide は，CYP2B6 及び CYP3A4 に対して濃度依存的な誘導活性を示した。検討した最高基質濃度［30 μM（14 μg/mL：アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide）］において，CYP2B6 及び CYP3A4 に対する最大誘導倍率（陽性対照に対する比率）は，アパルタミドでそれぞれ 117%及び 137%，N-desmethyl apalutamide でそれぞれ 88%及び 72%であった。アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の CYP1A2 に対する誘導活性は認められなかった［基質濃度：～50 μM（24 μg/mL：アパルタミド），～30 μM（14 μg/mL：N-desmethyl apalutamide）］。【2.6.4.5.4.1】

(2) 酵素阻害

ヒト肝ミクロソームを用いた試験で，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の CYP 分子種（1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1 及び 3A4）に対する阻害活性を評価した。アパルタミドは CYP2B6 及び CYP2C8 に対する中程度の阻害活性を示し，その IC_{50} はそれぞれ 36 μM 及び 18 μM（17 μg/mL 及び 8.6 μg/mL）であった。アパルタミドは CYP2C9，CYP2C19，及び CYP3A4 に対する弱い阻害活性を示し，その IC_{50} は 54～67 μM（26～32 μg/mL）であった。アパルタミドの CYP1A2，CYP2A6，CYP2D6，CYP2E1 に対する阻害活性は，基質濃度 75 μM（36 μg/mL）において 25%未満であった。N-desmethyl apalutamide は CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，及び CYP3A4 に対する弱い/中程度の阻害活性を示し，その IC_{50} は 38～75 μM（18～35 μg/mL）であった。N-desmethyl apalutamide の CYP1A2，CYP2A6，CYP2D6，CYP2E1 に対する阻害活性は，基質濃度 75 μM（35 μg/mL）において 16%未満であった。【2.6.4.5.4.2】

2.7.2.1.1.5 トランスポーター

Multidrug resistant gene 1（MDR1）発現 LLCPK1 細胞を用いた 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）の基質であることが示された。また，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide は P-gp に対する弱い阻害活性を示し，30 μM（14 μg/mL：アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide）の基質濃度で digoxin の輸送をそれぞれ 56%及び 42%阻害した。【2.6.4.7】

Breast cancer resistant protein（BCRP）発現 MDCKII 細胞を用いた in vitro 試験において，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide は BCRP の基質ではなかった。また，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide は BCRP に対する弱い阻害活性を示し，30 μM（14 μg/mL：アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide）の基質濃度で topotecan の輸送をそれぞれ 45%及び 33%阻害した。【2.6.4.7】

Organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1 又は OATP1B3 発現 HEK293 細胞を用いた in vitro 試験において，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。また，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide は OATP1B1 及び OATP1B3 に対する弱い阻害活性を示した。30 μM（14 μg/mL：アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide）の基質濃度で，OATP1B1 及び OATP1B3 発現 HEK293 細胞での[^{3}H]estradiol-17β-glucuronide の能

動取り込みは，アパルタミドにより 33%及び 52%，N-desmethyl apalutamide により 42%及び 38%，阻害された。【2.6.4.7】

アパルタミドの organic cation transporter（OCT）2 に対する IC_{50} は 27.2 μM（13 μg/mL），organic anion transporter（OAT）3 に対する IC_{50} は 12.0 μM（5.7 μg/mL），multidrug and toxin extrusion（MATE）-1 に対する IC_{50} は 13.8 μM（6.6 μg/mL），MATE-2K に対する IC_{50} は 37.9 μM（18 μg/mL）であった。N-desmethyl apalutamide の OCT2 に対する IC_{50} は 4.8 μM（2.2 μg/mL），OAT3 に対する IC_{50} は 7.6 μM（3.5 μg/mL），MATE-1 に対する IC_{50} は 17.6 μM（8.1 μg/mL）であった。N-desmethyl apalutamide の MATE-2K に対する阻害活性は弱く，基質濃度 50 μM（23 μg/mL）において，MATE-2K による取り込みを 32%阻害した。アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide は OAT1 に対する阻害活性を示さなかった。【2.6.4.7】

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

本項で取り上げる臨床試験の一覧を表 2.7.2-1 に示す。各試験の詳細は【2.7.6】を参照のこと。なお，生物薬剤学試験及び関連する解析については，【2.7.1】に記載する。

表 2.7.2-1 臨床薬理試験の一覧

相	試験番号（実施場所）	主要な目的	対象被験者	例数[a]	資料番号
I	56021927PCR1008（国内）	日本人における安全性，忍容性及び薬物動態	日本人 mCRPC 患者	6	評価資料 5.3.5.2.2
I	56021927PCR1021（国内）	日本人における薬物動態	日本人 健康成人	18	評価資料 5.3.3.1.1
I/II	ARN-509-001（海外）	安全性及び忍容性 有効性	外国人 CRPC 患者	30/95[c]	評価資料 5.3.5.2.1-1
III	ARN-509-003（国際共同）	有効性 安全性	ハイリスク NM-CRPC 患者	798[b]	評価資料 5.3.5.1.1
I	ARN-509-006（海外）	絶対的バイオアベイラビリティ マスバランス	外国人 健康成人	12	参考資料 5.3.1.1.1
I	56021927PCR1018（海外）	肝機能障害被験者における薬物動態	外国人 肝機能障害被験者及び健康成人	24	参考資料 5.3.3.3.1
I	56021927PCR1012（海外）	CYP2C8 阻害薬及び CYP3A4 阻害薬との薬物相互作用	外国人 健康成人	45	参考資料 5.3.3.4.1

相	試験番号 （実施場所）	主要な目的	対象被験者	例数[a]	資料番号
I	56021927PCR1020 （海外）	CYP 基質及びトランスポーター基質との薬物相互作用	外国人 mCRPC 患者	21	参考資料 5.3.3.4.2
Ib	56021927PCR1010 （海外）	アビラテロン及び prednisone/prednisolone との薬物相互作用	外国人 mCRPC 患者	51	参考資料 5.3.3.4.3-1 5.3.3.4.3-2
Ib	56021927PCR1019 （海外）	心室再分極に及ぼす影響	外国人 CRPC 患者	45	参考資料 5.3.4.2.1

mCRPC=転移性去勢抵抗性前立腺癌; CRPC=去勢抵抗性前立腺癌; NM-CRPC=非転移性去勢抵抗性前立腺癌
[a] 薬物動態解析対象集団
[b] 実薬投与群
[c] 第 I 相パート/第 II 相パート

以下に，薬物動態及び薬力学評価の概要を述べる。

外国人転移性去勢抵抗線前立腺癌（mCRPC）患者を対象に本薬 30～480 mg/日を単回及び反復投与したときの薬物動態を ARN-509-001（001）試験の第 I 相パートで評価した（First-in-human）。001 試験の第 II 相パートでは，非転移性去勢抵抗性前立腺癌（NM-CRPC）患者を含む外国人 CRPC 患者を対象に本薬 240 mg/日を投与し，得られた血漿中濃度データを母集団薬物動態解析で評価した。また，001 試験で得られた血漿中濃度及び AR 結合データを用い，薬物動態/薬力学（AR 結合）解析を実施した。

国際共同第 III 相試験である ARN-509-003（003）試験では，日本人を含むハイリスク NM-CRPC 患者を対象に本薬 240 mg/日を投与し，得られた血漿中濃度データを母集団薬物動態解析で評価した。また，母集団薬物動態解析で推定された個別曝露量パラメータを用い，曝露/反応（有効性及び安全性）解析を実施した。

日本人における薬物動態の評価として，003 試験を含む母集団薬物動態解析に加えて，日本人 mCRPC 患者に本薬 240 mg/日を単回及び反復投与したときの薬物動態を 56021927PCR1008（PCR1008）試験で評価した。さらに，日本人健康成人被験者に本薬 60，120 及び 240 mg を単回投与したときの薬物動態を 56021927PCR1021（PCR1021）試験で評価した。

本薬 240 mg を単回投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランスを，外国人健康成人を対象とした ARN-509-006（006）試験で評価した。

肝機能障害被験者における薬物動態の評価として，56021927PCR1018（PCR1018）試験において，外国人肝機能障害被験者に本薬 240 mg を単回投与したときの薬物動態を評価した。

心室再分極に及ぼす影響の評価として，56021927PCR1019（PCR1019）試験において，外国人去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）患者に本薬 240 mg/日を反復投与したときの薬力学（QT/QTc）評価及び薬物動態/薬力学解析を実施した。また，001 試験及び 003 試験（心室再分極評価サブスタディ）においても，薬物動態/薬力学解析を実施した。

001，003，PCR1008，PCR1011，PCR1018，PCR1019，及び PCR1021 試験で得られた薬物動態データを併合し，母集団薬物動態解析により，内外因性要因が薬物動態に及ぼす影響の評価，個体間/個体内変動の評価，003 試験の被験者の定常状態における曝露量パラメータの推定等を行った。さらに，母集団薬物動態解析で推定した曝露量パラメータを用い，003 試験の有効性／安全性データに対する曝露/反応解析を実施した。

薬物相互作用の評価については，2.7.2.1.2.1 項に述べる。

2.7.2.1.2.1 薬物相互作用

(1) 併用薬が本薬の薬物動態におよぼす影響

In vitro 試験において，アパルタミドは CYP2C8 及び CYP3A4 により代謝され，N-desmethyl apalutamide へ変換されることが示された（2.7.2.1.1.3 項）。そこで，強い CYP2C8 阻害薬（gemfibrozil）及び強い CYP3A4 阻害薬（itraconazole）の併用が，本薬 240 mg を単回投与したときのアパルタミドの薬物動態に及ぼす影響を評価した［56021927PCR1012（PCR1012）試験］。また，in vitro 試験においてアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide が CYP3A4 の誘導活性を示したことから，本薬を反復投与したとき（定常状態）の薬物動態に併用薬が及ぼす影響として，強い CYP2C8 阻害薬（gemfibrozil），強い CYP3A4 阻害薬（ketoconazole），及び強い CYP3A4 誘導薬/中程度の CYP2C8 誘導薬（rifampicin）との薬物相互作用を，生理学的薬物動態（PBPK）モデルシミュレーションにより評価した。

(2) 本薬が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験において，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide は，CYP3A4 に対する誘導活性，CYP2C8 に対する中程度の阻害活性，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 項）。CYP3A4 に対する誘導活性を示したことから，pregnane X receptor（PXR）の活性化を介して他の CYP 分子種及びトランスポーター（例：CYP2C，MDR1/P-gp）を誘導する可能性も考えられた。また，in vitro 試験において，アパルタミドは P-gp 及び BCRP に対する弱い阻害活性を示した（2.7.2.1.1.5 項）。そこで，種々の CYP 基質［3A4（midazolam），2C9（warfarin），2C19（omeprazole）及び 2C8（pioglitazone）］及びトランスポーター基質［P-gp（fexofenadine）及び BCRP（rosuvastatin：OATP1B1 基質でもある）］を用いたカクテル試験を実施し，本薬 240 mg/日を反復投与したときにこれら薬剤の薬物動態に及ぼす影響を評価した［56021927PCR1020（PCR1020）試験］。

なお，in vitro 試験において，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide は，CYP2B6 に対する誘導活性も示した。しかし，第 III 相試験（003 試験）で対象とした NM-CRPC 患者において CYP2B6 基質となる薬剤（例：efavirenz，bupropion，methadone，cyclophosphamide）の併用例は限られていた（試験実施計画書の規定により efavirenz 及び bupropion の併用が必要な患者は組入れから除外された。Methadone の併用は禁止されていなかったが，併用例はいなかった）。また，cyclophosphamide が前立腺癌の治療のために併用されることは考えにくい。以上のことから，CYP2B6 基質との薬物相互作用試験は実施しなかった。

In vitro 試験において，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide は腎トランスポーターである OCT2，MATE-1，MATE-2K 及び OAT3 に対する阻害活性を示した。そこで，本薬がこれらトランスポーター基質の薬物動態に及ぼす影響を，PBPK モデルシミュレーションにより評価した。

56021927PCR1010（PCR1010）試験において，本薬がアビラテロン並びに prednisone 及び prednisolone の薬物動態に及ぼす影響を評価した。当該試験は，本薬とアビラテロン酢酸エステル＋prednisone/prednisolone（AA-P）の併用レジメンにおける薬物相互作用の評価のために実施した試験であるが，試験の中で本薬が prednisone 及び prednisolone の薬物動態に及ぼす影響，並びに本薬を異なる製剤（軟カプセル剤及び錠剤）で反復投与したときの薬物動態の比較【2.7.1.2.3.3】についても評価した。

2.7.2.1.2.2 薬力学及びバイオマーカー

001 試験第 I 相パートにおいて，本薬の薬効に対する薬力学マーカーとして，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法/CT（FDHT-PET/CT）スキャンを用い，AR 結合の程度及びアパルタミドの血漿中曝露量との関係を評価した。

第 III 相試験である 003 試験で得られたデータを用い，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の血漿中曝露量と有効性及び安全性との関係（曝露/反応関係）を評価した。有効性指標には主要評価項目である無転移生存期間（MFS）を用い，層別因子及び種々の予後因子についても考慮した。安全性指標としては，有害事象のうち，発現率（>10%）及び重症度（Grade ≥3）を考慮し，疲労，転倒，皮疹，体重減少及び関節痛との相関を検討した。

2.7.2.1.2.3 評価方法

(1) 薬物濃度分析法

薬物濃度分析法については，【2.7.1.1.3】に記載する。

(2) 臨床試験デザイン

健康成人被験者を対象とした試験は，本薬の薬理作用を考慮し，すべて単回投与デザインで実施した。本薬は前立腺癌の治療を目的とした薬剤であることから，男性被験者のみを組入れ対象とした。また，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の消失にかかる時間を考慮し［アパルタミドの消失半減期（$t_{1/2}$）：約 7 日，N-desmethyl apalutamide の $t_{1/2}$：約 10 日（単回投与，2.7.2.3.1.1 項）］，一部の試験を除き，並行群間デザインを採用した。相対的バイオアベイラビリティ試験として実施した 56021927PCR1015（PCR1015）及び 56021297PCR1017（PCR1017）試験のみ，個体間変動の影響を避けるためにクロスオーバーデザインを採用した【2.7.1.2.3】。

アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide は高い累積率［約 5 倍（2.7.2.3.1.1 項）］を示すことから，心室再分極に及ぼす影響，及び本薬が併用薬の薬物動態に及ぼす影響を評価した試験は，CRPC 患者を対象として，反復投与デザインで実施した。

健康成人被験者を対象とした単回投与試験では，一部の試験を除き，投与後 1,344～1,680 時間（56～70 日間）にわたりアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の濃度測定のための検体採取を行った。検体採取期間はアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の $t_{1/2}$ の 5 倍を超えており，消失相は適切に評価されたと考えられる。ただし，CRPC 患者を対象とした試験での単回投与後の検体採取期間については，倫理的な観点から 168 時間とした。

肝機能障害被験者を対象とした試験

PCR1018 試験では，軽度及び中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 A 及び B）を対象とし，重度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 C）の組入れは行わなかった。NM-CRPC 患者における生存期間（アンドロゲン除去療法のみを受けた場合の中央値：約 4 年）に対して，重度肝機能障

害被験者における余命は1～3年程度とされることから，本薬による治療から得られるベネフィットは小さく，重度肝機能障害被験者に対する本薬の投与は推奨されないと考えた。

心室再分極に及ぼす影響を評価した試験

薬物動態/薬力学解析を含む心室再分極に及ぼす影響の評価は，PCR1019試験，003試験（サブスタディ）及び001試験で実施した。当初，003試験サブスタディで綿密なQT/QTc評価を実施する計画であったが，サブスタディへの被験者の組入れが想定よりも少なかったため（N=17，うち実薬投与11例），別途，QT/QTc評価試験としてPCR1019試験を実施した。PCR1019試験では，外国人CRPC患者を対象に本薬240 mg/日を反復投与したとき（定常状態）の薬物動態及び心室再分極に及ぼす影響を評価した。患者を対象とした反復投与試験であったことから，プラセボ及び陽性対照群は設定しなかった。また，240 mg/日を超える高用量での本薬の投与経験が限られていたことから，臨床用量を超える用量（supra-therapeutic dose）での評価は実施しなかった。

(3) 用量選択

First-in-human試験として実施した001試験第I相パートにおいて，mCRPC患者を対象に本薬30～480 mg/日を投与し，安全性及びAR結合評価に基づき，recommended phase 2 dose（RP2D）として，240 mg/日を決定した。その後の試験では，一部の第I相試験を除き，本薬240 mgを単回又は反復投与した。日本人健康成人被験者を対象としたPCR1021試験では，本薬240 mgに加え，60 mg及び120 mgを単回投与したときの薬物動態を評価した。相対的バイオアベイラビリティ試験であるPCR1015及びPCR1017試験では，外国人健康成人被験者を対象に本薬60 mgを単回投与した。

(4) 被験者背景

健康成人を対象とした試験に組み入れられた被験者の被験者背景は，年齢20～70歳，体重50～98 kg，体格指数（BMI）18～30 kg/m^2であった。日本人被験者を対象としたPCR1021試験を除き，被験者の大部分（>82%）は白人であった。

肝機能障害被験者を対象とした試験では，Child-Pughスコアに基づき重症度分類を行い，軽度［5-6（分類A）］及び中等度［7-9（分類B）］肝機能障害を有する患者を組み入れた。組み入れられた被験者の被験者背景は，年齢 28～66 歳，体重 59～122 kg，BMI 18～35 kg/m^2であった。

CRPC患者を対象とした試験に組み入れられた被験者の被験者背景は，年齢45～97歳，体重43～182 kg，BMI 18～50 kg/m^2であった。外科的去勢術又は治療によりテストステロン値が50 ng/dL未満であり，骨髄又はその他の臓器機能が試験実施計画書の規定を満たしている被験者を組み入れた。日本人被験者を対象としたPCR1008試験を除き，被験者の大半（>66%）は白人であった。

(5) 薬物動態解析手法

本申請資料に示す薬物動態パラメータは，003試験を除いて，実採血時間に基づきノンコンパートメント法により算出した。003試験では，非線形混合効果モデルを用いた母集団薬物動態解析法により，個別被験者の薬物動態パラメータを推定した。

(6) 統計解析手法

本申請資料では，特に記載のない限り，薬物動態パラメータの要約として算術平均及び標準偏差（SD）を示す。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）については，中央値及び範囲を示す。最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の対比較には，用量規格化及び対数変換データを用い，幾何平均比（GMR）又は最小二乗平均比（LSM）及び 90%信頼区間（CI）を算出した。

本申請資料に示す箱ひげ図では，実線は中央値，箱の両端は 25 及び 75 パーセンタイル値，ひげの両端は 10 及び 90 パーセンタイル値を表す。外れ値は個別にプロットした。

(7) 製剤

本申請資料に含めた臨床試験では，2 種類の製剤（軟カプセル剤及び錠剤）を使用した。各試験に使用した製剤，及び軟カプセル剤と錠剤の相対的バイオアベイラビリティ評価については【2.7.1】に記載する。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項ではアパルタミドの薬物動態データを中心に記載する。アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の薬物動態パラメータの一覧は，付録（2.7.2.5.1 項及び 2.7.2.5.2 項）に示す。また，各試験の有効性及び安全性の結果の概要については【2.7.6】を参照のこと。

2.7.2.2.1 ヒトにおける薬物動態を評価した試験

2.7.2.2.1.1 健康成人被験者を対象とした試験

(1) ARN-509-006（006）試験【5.3.1.1.1】

試験デザイン

006 試験は，外国人健康成人男性被験者を対象とする，非盲検の第 I 相試験であった。2 パート（Part A 及び Part B）で構成され，各パートに 6 例を組み入れた。

Part A では，本薬を投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを評価するために，本薬 240 mg（軟カプセル剤）を単回経口投与し，そのおよそ 2 時間後［アパルタミドの t_{max} 付近］に ^{14}C-標識アパルタミド 100 µg［9.25 kBq（250 nCi）］を静脈内投与した。

Part B では，本薬を投与したときの吸収，代謝及び排泄特性を評価するために，本薬 240 mg（軟カプセル剤）及び ^{14}C-標識アパルタミド 400 µg［37 kBq（1,000 nCi）］（カプセル）を単回経口投与した。

結果

Part B の結果を以下に述べる。Part A の結果は【2.7.1.2.1.1】に記載する。

アパルタミド，N-desmethyl apalutamide，JNJ-56142021，及び総放射能の薬物動態パラメータを表 2.7.2-2 に示す。本薬 240 mg 及び ^{14}C-標識アパルタミド 400 µg［37 kBq（1,000 nCi）］を単回経口投与したとき，血漿中 C_{max} 及び 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）について，アパルタミド，N-desmethyl apalutamide 及び JNJ-56142021 の総和は，総放射能にほぼ等しかった。このことから，血漿中未変化体及び代謝物として，当該 3 化合物について評価した。アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の AUC_{last} はそれぞれ 175 µg·h/mL 及

び 169 μg·h/mL であり，JNJ-56142021 の AUC_{last}（11.1 μg·h/mL）の約 15 倍であった（総放射能に占める内訳はそれぞれ，42%，41%及び 2.7%）。

放射能として投与量の 88.9%が回収された。放射能の 64.6%が尿中に，24.3%が糞中に排泄された。呼気には放射能は検出されなかった（<0.06%）。血液中の放射能は血漿と血球に等しく分布し，投与 168 時間後までに採取した検体での B/P 比は 0.91～0.98 であった。

未変化体（アパルタミド）及び代謝物の尿中及び糞中におけるマスバランスを表 2.7.2-3 に示す。排泄物から検出された主な代謝物は JNJ-56142021 であった。投与量の 1.20%，2.73%，31.12%が，未変化体，N-desmtehyl apalutamide，及び JNJ-56142021 として尿中に排泄された。投与量の 1.54%，1.97%，2.38%が，未変化体，N-desmtehyl apalutamide，及び JNJ-56142021 として糞中に排泄された。その他に，糞中には，M9，M14，M17（trace），M16（trace），M19，M20，M13，M15（trace），M18 及び M8 が検出された。尿中には， M9，M14，M17（trace），M10（trace），M12（trace），M19，M20，M21，M22，M13，M15，M18，M2，M8 及び M11 が検出された。

表 2.7.2-2 外国人健康成人被験者に本薬（軟カプセル剤）240 mg 及び ^{14}C-標識アパルタミド 400 μg を単回経口投与したときのアパルタミド，N-desmethyl apalutamide，JNJ-56142021，及び総放射能の薬物動態パラメータ（ARN-509-006 試験 Part B）

Parameter	Geometric mean (Range)			
	Apalutamide	N-desmethyl apalutamide	JNJ-56142021	Total ^{14}C-radioactivity
N	6	6	6	6
t_{max} (h) [a]	1.50 (1.00 – 2.02)	204.00 (120.00 – 240.00)	3.00 (2.00 – 6.00)	1.25 (0.50 – 2.00)
C_{max} (μg/mL) [b]	3.18 (2.48 – 3.71)	0.322 (0.257 – 0.460)	0.0717 (0.0612 – 0.0978)	2.82 [b] (2.18 – 4.30)
AUC_{last} (μg·h/mL) [c]	175 (134 – 254)	169 (126 – 194)	11.1 (8.31 – 18.9)	413 [b] (357 – 475)
$t_{1/2}$ (h)	148 (115 – 213)	225 (179 – 324)	– [d]	– [d]

[a] Median (range)
[b] μg·eq/mL for total ^{14}C-radioactivity.
[c] h·μg·eq/mL for total ^{14}C-radioactivity.
[d] Could not be determined reliably.
Source: ARN-509-006 CSR Table 8

表 2.7.2-3 外国人健康成人被験者に本薬 240 mg 及び ^{14}C-標識アパルタミド 400 μg を単回経口投与したときの尿中及び糞中における未変化体（アパルタミド）及び代謝物のマスバランス（ARN-509-006 試験 Part B）

	% Administered dose		
	Urine	Feces	Urine + Feces
JNJ-56142021	31.12	2.38	33.50
M12+M13+M14	4.73	-	9.40
M20	6.85	0.29	7.14
M19	5.31	0.41	5.71
N-desmethyl apalutamide	2.73	1.97	4.70
M9+M16	0.50 [a]	3.49	4.00
Unchanged Drug	1.20	1.54	2.74
M21+M22	2.44	-	2.44
Total of reported entities	58.8	16.0	74.8

[a] Value presented is the amount of M9 excreted, M16 was not present in urine.
Source: FK10840 Table 3, Table 4, Table 5

(2) 56021927PCR1021（PCR1021）試験【5.3.3.1.1】

試験デザイン

PCR1021 試験は，日本人健康成人男性被験者を対象とする，ランダム化，非盲検，並行群間デザインの第 I 相試験であった。当該試験は，日本人健康成人被験者に本薬を単回経口投与したときの薬物動態の評価を目的とした。3 群で構成され，各群に組み入れられた被験者（6 例/群）は，10 時間以上の絶食後に，本薬（錠剤）60 mg，120 mg，又は 240 mg の単回経口投与を受けた。

結果

アパルタミドの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2-4 に示す。本薬 60 mg，120 mg，及び 240 mg を単回経口投与したとき，投与後 1.75～3.50 時間（中央値）で C_{max} に到達した。C_{max}，AUC_{last} 及び 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_{∞}）は用量の増加に伴って増加した。消失相に用量間の差異は認められず，130～169 時間（平均）の $t_{1/2}$ で消失した。

曝露量パラメータの用量比例性を探索的に評価した。用量規格化したパラメータ（C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}）を従属変数，用量を予測変数として線形混合効果モデルにより推定した傾きの 90%CI はすべて 0 を含んだ。また，用量規格化したパラメータ（C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}）の 2 用量間（60 mg vs 120 mg 及び 60 mg vs 240 mg）の幾何平均比の 90%CI は，すべて 1（100%）を含んだ。以上より，60～240 mg の用量範囲において用量比例の傾向が示唆された。

表 2.7.2-4 日本人健康成人被験者に本薬（錠剤）60 mg，120 mg 及び 240 mg を絶食下に単回経口投与したときのアパルタミドの薬物動態パラメータ（56021927PCR1021 試験）

Dose (Single dose)	N	Median (range)	Arithmetic mean (SD)			
		t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
60 mg	6	2.50 (1.50 – 4.00)	0.870 (0.192)	61.9 (12.9)	63.9 (13.1)	138 (62.0)
120 mg	6	1.75 (1.00 – 3.00)	1.73 (0.285)	146 (36.5)	147 (36.7)	169 (54.0)
240 mg	6	3.50 (2.00 – 5.00)	3.12 (0.745)	225 [a] (27.3)	227 [a] (26.6)	130 [a] (36.9)

SD=standard deviation
[a] N=5
Source: 56021927PCR1021 CSR Table 5

2.7.2.2.1.2 患者を対象とした試験

(1) ARN-509-001（001）試験【5.3.5.2.1-1】

試験デザイン

001 試験は，外国人 CRPC 患者を対象とする，非盲検の第 I/II 相試験（first-in-man 及び proof-of-concept 試験）であった。第 I 相パート（用量漸増）では mCRPC 患者を対象に本薬 30～480 mg/日の安全性，忍容性及び薬物動態を評価し，240 mg/日を RP2D に決定した。第 II 相パート（cohort expansion）は対象被験者の異なる 3 コホート（NM-CRPC 患者，mCRPC 患者，AA-P 治療後に疾患進行の認められた mCRPC 患者）から構成され，本薬 240 mg/日の安全性及び早期の有効性シグナルを評価した。

第 I 相パートにおいて，本薬（軟カプセル剤）30，60，90，120，180，240，300，390 及び 480 mg を単回投与［PK week（Week 0）］及び反復投与［Cycle 1 Day 22（Week 4）：1 サイクルを 28 日間とする］したときの薬物動態を評価した。被験者は，Week 0 Day 1 に本薬の単回投与を受けた後 1 週間（168 時間）の wash out 期間を経て（PK week），Cycle 1 Day 1 に本薬の反復投与を開始した。300，390 及び 480 mg/日群では，薬物動態評価日（Week 0 Day 1 及び Cycle 1 Day 22）の投与を除き，2 回に分けて一日用量を投与した。

第 II 相パートでは，被験者は Cycle 1 Day 1 に本薬（軟カプセル剤）240 mg/日の投与を開始した。Cycle 2 Day 1 より，各 Cycle の Day 1 に母集団薬物動態解析のためのトラフ採血を行った。母集団薬物動態解析については 2.7.2.2.4 項に記載する。第 II 相パートで実施した食事の影響サブスタディについては【2.7.1.2.2.1】に，心室再分極に及ぼす影響の評価については 2.7.2.2.5.1 (3)項に記載する。

結果

第 I 相パートで得られたアパルタミドの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2-5（単回投与）及び表 2.7.2-6（反復投与）に示す。

本薬（軟カプセル剤）30～480 mg を単回経口投与したとき（Week 0），アパルタミドは投与後 1～3 時間（中央値）で C_{max} に到達した。アパルタミドの C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴って増加した。消失相に用量依存性は認められず，135～486 時間（平均）の $t_{1/2}$ で消失した。

本薬（軟カプセル剤）30～480 mg を反復経口投与したとき（Cycle 1 Day 22），アパルタミドは投与後 0.5～2 時間（中央値）で C_{max} に到達した。アパルタミドの C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴って増加した。AUC に基づく累積率は 4.85～7.01（平均）であり，用量依存性は認められなかった。Effective half-life（実効半減期，EHL）は 72.0～108 時間（平均）であった。C_{max} と C_{min} の fluctuation ratio（peak-to-trough ratio，PTR%）は 150～180%（平均）であった。用量比例性を探索的に評価した結果，30～480 mg/日の用量範囲で用量比例の傾向が示唆された（2.7.2.3.1.5 (1) 項）。

240～480 mg 用量群では N-desmethyl apalutamide の薬物動態についても評価した。N-desmethyl apalutamide の薬物動態パラメータは付録（2.7.2.5.2 項）に示す。N-desmethyl apalutamide の C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴って増加した。反復投与（Cycle 1 Day 22）後の累積率は 77.8～135（平均），metabolite-to-parent ratio（MPR）は 0.879（C_{max}）及び 1.09［0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）］であった。

トラフ濃度の評価から，30～480 mg/日を反復投与したとき，アパルタミドの薬物動態は 4～5 週で定常状態に到達することが示唆された。

表 2.7.2-5 外国人 mCRPC 患者に本薬（軟カプセル剤）30～480 mg を単回経口投与したときのアパルタミドの薬物動態パラメータ（ARN-509-001 試験 第 I 相パート：Week 0）

Dose (Single dose)	N	Median (range)	Arithmetic mean (SD)			
		t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
30 mg	3	3.0 (1.0 – 4.0)	0.268 (0.128)	20.8 (1.99)	2.58 (1.13)	205 (89.1)
60 mg	3	1.0 (1.0 – 1.5)	0.665 (0.104)	50.9 (24.8)	4.76 (0.741)	242 (136)
90 mg	3	1.0 (1.0 – 1.5)	1.14 (0.361)	43.0 (1.16)	6.94 (1.51)	135 (44.6)
120 mg	3	1.0 (1.0 – 1.5)	1.31 (0.237)	214 (170)	9.09 (2.82)	486 (499)
180 mg	3	1.0 (1.0 – 6.0)	2.48 (1.39)	162 (21.1)	20.1 (8.68)	206 (123)
240 mg	3	1.0 (1.0 – 3.0)	2.97 (0.414)	231 (93.2)	21.9 (2.66)	218 (128)
300 mg	6	1.5 (1.0 – 4.0)	2.89 (0.547)	251 (58.5)	30.5 (8.26)	173 (68.0)

Dose (Single dose)	N	Median (range) t_{max} (h)	Arithmetic mean (SD) C_{max} (μg/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	AUC_{0-24} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
390 mg	3	1.5 (1.0 – 2.0)	3.79 (1.01)	285 (87.7)	28.3 (4.02)	213 (44.6)
480 mg	3	1.5 (1.0 – 1.5)	3.56 (0.759)	351 (154)	35.5 (1.53)	205 (163)

SD=standard deviation
Source: ARN-509-001 Final PK report Table A7

表 2.7.2-6 外国人 mCRPC 患者に本薬（軟カプセル剤）30～480 mg を反復経口投与したときのアパルタミドの薬物動態パラメータ（ARN-509-001 試験 第 I 相パート：Cycle 1 Day 22）

Dose (Multiple dose)	N	Median (range) t_{max} (h)	Arithmetic mean (SD) C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)	AUC_{0-24} (μg·h/mL)	EHL (h)	$R_{ac(AUC)}$
30 mg/day	3	0.5 (0.5 – 1.0)	0.841 (0.136)	0.543 (0.0849)	14.7 (2.01)	104 (61.1)	6.76 (3.67)
60 mg/day	3	1.0 (1.0 – 4.0)	1.60 (0.176)	1.07 (0.249)	29.7 (6.40)	96.0 (22.7)	6.29 (1.36)
90 mg/day	3	1.0 (0.5 – 2.0)	2.53 (0.176)	1.42 (0.235)	38.3 (3.75)	86.8 (25.7)	5.74 (1.54)
120 mg/day	3	2.0 (2.0 – 24.0)	3.30 (0.542)	1.97 (0.495)	59.4 (10.8)	108 (41.9)	7.01 (2.51)
180 mg/day	3	1.0 (1.0 – 1.0)	5.98 (1.24)	3.34 (0.701)	93.7 (27.2)	72.0 (10.9)	4.85 (0.651)
240 mg/day	3	1.5 (1.0 – 8.0)	7.55 (1.15)	4.42 (0.745)	127 (36.3)	86.2 (15.5)	5.70 (0.932)
300 mg/day	5	2.0 (1.0 – 24.0)	7.08 (2.19)	4.33 (0.803)	134 (37.3)	72.6 (19.4)	4.89 (1.16)
390 mg/day	3	1.0 (0.5 – 1.5)	8.91 (0.995)	5.10 (0.919)	140 (22.0)	74.8 (16.5)	5.02 (0.986)
480 mg/day	3	1.5 (0.5 – 1.5)	11.2 (0.473)	7.55 (0.660)	202 (9.70)	86.1 (5.84)	5.69 (0.350)

SD=standard deviation; EHL=effective half-life; $R_{ac(AUC)}$=accumulation ratio based on AUC_{0-24}
Source: ARN-509-001 Final PK report Table A8 and Table A11

(2) 56021927PCR1008（PCR1008）試験【5.3.5.2.2】

試験デザイン

PCR1008 試験は，日本人 mCRPC 患者を対象とする，非盲検の第 I 相試験であった。当該試験は，日本人 mCRPC 患者（6 例）に本薬 240 mg/日を投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態の評価を目的とした。

本薬（軟カプセル剤）240 mg を単回投与（PK week）及び反復投与［Cycle 1 Day 22（Week 4）：1 サイクルを 28 日間とする］したときの薬物動態を評価した。被験者は，Week 0 Day 1 に本薬の単回投与を受けた後 1 週間（168 時間）の wash out 期間を経て（PK week），Cycle 1 Day 1 に本薬の反復投与を開始した。

結果

アパルタミドの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2-7 に示す。本薬（軟カプセル剤）240 mg を単回及び経口投与したとき，アパルタミドは 1.44～1.58 時間（中央値）で C_{max} に到達した。反復投与時（Cycle 1 Day 22）の AUC に基づく累積率は 3.55（平均），EHL は 50.2 時間（平均），PTR%は 177%（平均）であった。反復投与後の N-desmethyl apalutamide との MPR は，0.951（C_{max}）及び 1.24（AUC_{0-24}）であった。

トラフ濃度の評価から，アパルタミドの薬物動態はおよそ 4 週で定常状態に到達することが示唆された。

表 2.7.2-7 日本人 mCRPC 患者に本薬（軟カプセル剤）240 mg を単回及び反復経口投与したときのアパルタミドの薬物動態パラメータ（56021927PCR1008 試験）

		Median (range)	Arithmetic mean (SD)				
	N	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{0-24} (μg·h/mL)	EHL (h)	$R_{ac(AUC)}$ (h)
240 mg Single dose (Week 0)	5	1.58 (1.00 – 2.05)	3.88 (0.793)	116 [a] (14.1)	33.6 (4.78)	–	–
240 mg/day Multiple dose (Week 4)	6	1.44 (0.950 – 4.00)	7.57 (1.19)	–	122 (17.5)	50.2 (2.34)	3.55 (0.139)

SD=standard deviation; EHL=effective half-life; $R_{ac(AUC)}$=accumulation ratio based on AUC_{0-24}
[a] The last sampling point was 168 hours postdose.
Source: 56021927PCR1008 CSR Table 10

2.7.2.2.2 内的要因の影響を評価した試験

2.7.2.2.2.1 肝機能障害

(1) 56021927PCR1018（PCR1018）試験【5.3.3.3.1】

試験デザイン

PCR1018 試験は，外国人肝機能障害男性被験者を対象とする，非盲検の第 I 相試験であった。当該試験は，Child-Pugh 分類に基づく軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者における薬物動態の評価を目的とし，肝機能正常被験者群を含め 3 群（8 例/群）から構成された。被験者は，10 時間以上の絶食後に，本薬（錠剤）240 mg の単回経口投与を受けた。

結果

アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の C_{max} 及び AUC に基づく肝機能障害の影響の評価結果をそれぞれ表 2.7.2-8 及び表 2.7.2-9 に示す。各群の薬物動態パラメータの要約は付録 2.7.2.5.1 項及び 2.7.2.5.2 項に示す。

軽度及び中等度肝機能障害被験者に本薬（錠剤）240 mg を絶食下に単回経口投与したとき，それぞれ正常肝機能被験者に対するアパルタミドの C_{max} 及び AUC の GMR は 94～113%であり，その 90%CI はすべて 100%を含んでいた。アパルタミドの見かけのクリアランス（CL/F），見かけの分布容積（Vd/F）及び $t_{1/2}$ に被験者群間の明確な差異は認められなかった。非結合型分率にも肝機能障害の明確な影響は認められず，非結合型のアパルタミドの薬物動態パラメータにおいても同様の結果が得られた。

軽度肝機能障害被験者における，正常肝機能被験者に対する N-desmtehyl apalutamide の C_{max} 及び AUC の GMR は 95～99%であり，その 90%CI はすべて 100%を含んでいた。一方，中等度肝機能障害被験者においては，正常肝機能被験者に対する N-desmtehyl apalutamide の C_{max} 及び AUC の GMR にはやや低値傾向が認められ，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}はそれぞれ 27%，25%及び 19%低下した。N-desmethyl apalutamide の非結合型分率に肝機能障害の明確な影響は認められなかった。

表 2.7.2-8 外国人肝機能障害被験者に本薬 240 mg を単回経口投与したときのアパルタミドの薬物動態パラメータに対する肝機能障害の影響
（56021927PCR1018 試験）

	Geometric mean		GMR% (90%CI)
	Hepatic impairment (Test) N=8	Normal hepatic function (Reference) N=8	
Mild hepatic impairment			
C_{max} (μg/mL)	1.94	1.91	101.66 (77.07, 134.09)
AUC_{last} (μg·h/mL)	178	190	93.52 (74.82, 116.90)
AUC_{∞} (μg·h/mL)	189	200	94.59 (76.06, 117.64)

	Geometric mean		GMR% (90%CI)
	Hepatic impairment (Test) N=8	Normal hepatic function (Reference) N=8	
Moderate hepatic impairment			
C_{max} (μg/mL)	1.99	1.91	104.21 (74.01, 146.71)
AUC_{last} (μg·h/mL)	206	190	108.72 (78.87, 149.89)
AUC_{∞} (μg·h/mL)	226	200	113.35 (81.70, 157.26)

GMR=geometric mean ratio; CI=confidence interval
N=maximum number of subjects with data.
Source: 56021927PCR1018 CSR Table 4 and Table 5

表 2.7.2-9 外国人肝機能障害被験者に本薬 240 mg を単回経口投与したときの N-desmethyl apalutamide の薬物動態パラメータに対する肝機能障害の影響（56021927PCR1018 試験）

	Geometric mean		GMR% (90%CI)
	Hepatic impairment (Test) N=8	Normal hepatic function (Reference) N=8	
Mild hepatic impairment			
C_{max} (μg/mL)	0.267	0.271	98.85 (72.90, 134.03)
AUC_{last} (μg·h/mL)	156	165	94.74 (80.74, 111.18)
AUC_{∞} (μg·h/mL)	171	177	96.28 (83.79, 110.62)
Moderate hepatic impairment			
C_{max} (μg/mL)	0.199	0.271	73.48 (50.43, 107.06)
AUC_{last} (μg·h/mL)	124	165	75.32 (60.21, 94.21)
AUC_{∞} (μg·h/mL)	144	177	81.15 (65.00, 101.32)

GMR=geometric mean ratio; CI=confidence interval
N=maximum number of subjects with data.
Source: 56021927PCR1018 CSR Table 9 and Table 10

2.7.2.2.3 外的要因の影響を評価した試験

2.7.2.2.3.1 薬物相互作用（併用薬が本薬に及ぼす影響）

(1) 56021927PCR1012（PCR1012）試験【5.3.3.4.1】

試験デザイン

PCR1012 試験は，外国人健康成人男性被験者を対象とする，非盲検，並行群間デザインの第 I 相（薬物相互作用）試験であった。当該試験は 3 群（15 例/群）で構成され，強い CYP3A4 阻害薬及び強い CYP2C8 阻害薬が本薬 240 mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響の評

価を目的とした。本薬投与後 672 時間（Treatment B 及び C における併用薬の最終投与）までの薬物濃度を測定した。

- Treatment A：本薬（軟カプセル剤）240 mg を Day 1 に単回経口投与（朝食の 2 時間後）
- Treatment B：Itraconazole 200 mg［1 日 1 回（qd）］を Day 1～32 に反復経口投与（朝食の 30 分後）＋本薬（軟カプセル剤）240 mg を Day 4 に単回経口投与（朝食の 2 時間後）
- Treatment C：Gemfibrozil 600 mg［1 日 2 回（bid）］を Day 1～32 に反復経口投与（朝食及び夕食の 30 分前）＋本薬（軟カプセル剤）240 mg を Day 4 に単回経口投与（朝食の 2 時間後）

結果

アパルタミド，N-desmethyl apalutamide 及び JNJ-56142021 の薬物動態を評価した。さらに，主要な代謝物である N-desmethyl apalutamide がアパルタミドの約 3 分の 1 の薬理活性を有することから，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（すなわち 3 で除した）N-desmethyl apalutamide の薬物動態パラメータ値の和を，本薬の活性成分として，相互作用の程度を評価した。

強い CYP3A4 阻害薬（itraconazole）及び強い CYP2C8 阻害薬（gemfibrozil）が本薬の薬物動態に及ぼす影響の評価結果をそれぞれ表 2.7.2-10 及び表 2.7.2-11 に示す。

強い CYP3A4 阻害薬である itraconazole（200 mg qd）の併用下に本薬（軟カプセル剤）240 mg を単回経口投与したとき，非併用時に比較して，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の C_{max} はそれぞれ 22%及び 15%低下した。アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の AUC は非併用時と併用時でおおむね同様であったが，N-desmethyl apalutamide の AUC_{∞}では併用時にわずかな（12%）上昇が認められた。JNJ-56142021 の C_{max} には影響は認められず，併用時の AUC_{last} は 44%上昇した。活性成分としたとき，併用時の C_{max} は 22%低下したものの，AUC は同様であった。

強い CYP2A8 阻害薬である gemfibrozil（600 mg bid）の併用下に本薬（軟カプセル剤）240 mg を単回経口投与したとき，非併用時に比較して，アパルタミドの C_{max} は 21%低下し，$AUC_{0\text{-}672}$ 及び AUC_{∞}は 53%及び 68%上昇した。一方，N-desmethyl apalutamide の C_{max}，$AUC_{0\text{-}672}$ 及び AUC_{∞} は併用時にそれぞれ 45%，43%及び 15%低下した。JNJ-56142021 の C_{max} 及び AUC_{last} は併用時にそれぞれ 45%及び 102%上昇した。活性成分としたとき，併用時に C_{max} は 21%低下し，$AUC_{0\text{-}672}$ 及び AUC_{∞}はそれぞれ 33%及び 45%上昇した。

表 2.7.2-10 外国人健康成人被験者に Itraconazole 200 mg qd の併用下に
本薬 240 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータに及ぼす影響
（56021927PCR1012 試験：Treatment A vs Treatment B）

	Geometric mean		
	Apalutamide + Itraconazole (Test, Treatment B) N=15	Apalutamide alone (Reference, Treatment A) N=15	GMR% (90%CI)
Apalutamide			
C_{max} (μg/mL)	2.62	3.35	78.29 (70.87, 86.48)
AUC_{0-672} (μg·h/mL)	205.73	207.10	99.34 (90.34, 109.23)
AUC_{∞} (μg·h/mL)	230.66	227.92	101.20 (90.19, 113.56)
N-desmethyl apalutamide			
C_{max} (μg/mL)	0.28	0.34	84.83 (70.73, 101.73)
AUC_{0-672} (μg·h/mL)	145.74	159.43	91.41 (80.77, 103.46)
AUC_{∞} (μg·h/mL)	230.78	205.98	112.04 (101.81, 123.29)
JNJ-56142021 [a]			
C_{max} (μg/mL)	0.05	0.06	94.99 (84.25, 107.10)
AUC_{last} (μg·h/mL)	5.33	3.70	144.27 (68.30, 304.73)
Apalutamide + Potency-adjusted N-desmethyl apalutamide [b]			
C_{max} (μg/mL)	2.72	3.47	78.44 (71.09, 86.56)
AUC_{last} (μg·h/mL)	255.66	261.47	97.78 (90.13, 106.07)
AUC_{∞} (μg·h/mL)	309.11	297.43	103.93 (94.42, 114.39)

qd=once daily; GMR=geometric mean ratio; CI=confidence interval
N=maximum number of subjects with data.
[a] AUC_{∞} could not be estimated reliably due to numerous below quantification limit (BQL) values.
[b] PK parameter values for apalutamide + one-third of the corresponding values for N-desmethyl apalutamide.
Source: 56021927PCR1012 CSR Table 4, Table 6, Table 8 and Table 10

表 2.7.2-11 外国人健康成人被験者に Gemfibrozil 600 mg bid の併用下に
本薬 240 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータに及ぼす影響
（56021927PCR1012 試験：Treatment A vs Treatment C）

	Geometric mean		
	Apalutamide + Gemfibrozil (Test, Treatment C) N=15	Apalutamide alone (Reference, Treatment A) N=15	GMR% (90%CI)
Apalutamide			
C_{max} (μg/mL)	2.65	3.35	79.09 (71.60, 87.37)
AUC_{0-672} (μg·h/mL)	317.46	207.10	153.29 (139.17, 168.84)
AUC_{∞} (μg·h/mL)	381.98	227.92	167.60 (149.05, 188.45)
N-desmethyl apalutamide			
C_{max} (μg/mL)	0.18	0.34	54.94 (45.67, 66.10)
AUC_{0-672} (μg·h/mL)	91.58	159.43	57.44 (50.64, 65.15)
AUC_{∞} (μg·h/mL)	174.68	205.98	84.80 (76.62, 93.86)
JNJ-56142021 [a]			
C_{max} (μg/mL)	0.08	0.06	144.51 (127.90, 163.27)
AUC_{last} (μg·h/mL)	7.48	3.70	202.29 (94.51, 432.97)
Apalutamide + Potency-adjusted N-desmethyl apalutamide [b]			
C_{max} (μg/mL)	2.74	3.47	78.95 (71.42, 87.27)
AUC_{last} (μg·h/mL)	348.44	261.47	133.26 (122.66, 144.78)
AUC_{∞} (μg·h/mL)	429.92	297.43	144.54 (130.56, 160.02)

bid=twice daily; GMR=geometric mean ratio; CI=confidence interval
N=maximum number of subjects with data.
[a] AUC_{∞} could not be estimated reliably due to numerous below quantification limit (BQL) values.
[b] PK parameter values for apalutamide + one-third of the corresponding values for N-desmethyl apalutamide.
Source: 56021927PCR1012 CSR Table 4, Table 6, Table 8 and Table 10

(2) 生理学的薬物動態モデルシミュレーション（FK10644）【5.3.3.4.4】

PCR1012 試験において CYP3A4 阻害薬及び CYP2C8 阻害薬の併用が本薬を単回投与したときの薬物動態に及ぼす影響を評価したが（2.7.2.2.3.1 (1)項），in vitro 試験でアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide が CYP3A4 の誘導活性並びに CYP2C8 及び CYP3A4 の阻害活性を示したことから（2.7.2.1.2.1 (2)項及び 2.7.2.2.3.2 (1)項），CYP3A4 及び CYP2C8 のアパルタミドの代謝への寄与の程度が，本薬の反復投与により変化する可能性が考えられた。そこで，CYP3A4 阻害薬及び CYP2C8 阻害薬の併用が，本薬を反復投与したとき（定常状態）の薬物動態に及ぼす影響を，PBPK モデルシミュレーションにより評価した。

方法

アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の PBPK モデルを，物理化学的特性，in vitro 試験，及び臨床試験データを基に構築した。PCR1012 試験で評価した itraconazole 及び gemfibrozil との相互作用をシミュレーションし，本薬単回投与時の薬物相互作用（すなわち CYP3A4 及び CYP2C8 の代謝への寄与）が適切に再現されることを確認した。また，PCR1020 試験で評価した midazolam 及び omeprazole との相互作用をシミュレーションし，本薬反復投与時の CYP3A4 及び CYP2C19 誘導作用が適切に再現されることを確認した。さらに，PCR1020 試験で評価した pioglitazone との相互作用をシミュレーションし，本薬反復投与時の CYP2C8 への影響（誘導作用及び阻害作用）が適切に再現されることを確認した。

CYP3A4 阻害薬がアパルタミドの定常状態の薬物動態に及ぼす影響を評価するために，強い CYP3A4 阻害薬である ketoconazole（400 mg qd）と本薬（240 mg/日）の相互作用を予測した。Ketoconazole は主に CYP3A4 によって代謝されるため，本薬の CYP3A4 誘導作用が ketoconazole の血漿中濃度を低下させる可能性が推測された。そこで，本薬の CYP3A4 誘導作用を考慮する場合と，考慮しない場合（worst case scenario に相当する）のシミュレーションを実施した。

CYP2C8 阻害薬がアパルタミドの定常状態の薬物動態に及ぼす影響を評価するために，強い CYP2C8 阻害薬である gemfibrozil（600 mg bid）と本薬（240 mg/日）の相互作用を予測した。Gemfibrozil は主に UDP-glucuronosyl transferase（UGT）2B7（major）及び CYP2C9（minor）によって代謝されるため，本薬の CYP2C9 及び UGT2B7 に対する誘導作用*が gemfibrozil の血漿中濃度に影響を及ぼす可能性が推測された。シミュレーションでは，本薬の CYP2C9 及び UGT2B7 に対する誘導作用を考慮しない場合（worst case scenario）のみを実施した。* PCR1020 試験において，本薬（240 mg/日）は S-warfarin（CYP2C9 基質）の血漿中曝露量を低下させた。また，本薬が CYP3A4 の誘導作用を示すことから，PXR の活性化を介して UGT を誘導する可能性がある。

CYP3A4 及び CYP2C8 誘導薬がアパルタミドの定常状態の薬物動態に及ぼす影響を評価するために，強い CYP3A4 誘導薬かつ中程度の CYP2C8 誘導薬である rifampicin（600 mg qd）と本薬（240 mg/日）の相互作用を予測した。Rifampicin はエステラーゼ（major）及び CYP3A4（minor）により代謝されるが，rifampicin が CYP3A4 の自己誘導作用を有することから，本薬の CYP3A4 誘導作用が rifampicin の薬物動態にさらに影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。そこで，シミュレーションでは，rifampicin の薬物動態に対する本薬の CYP3A4 誘導作用は考慮しなかった。

シミュレーションでは，血漿中アパルタミド及び N-desmthyl apalutamide 濃度に加えて，非結合型の活性成分［アパルタミド＋薬理活性で補正した（すなわち 3 で除した）N-desmethyl apalutamide］の血漿中濃度に基づく結果を報告した。

結果

構築した PBPK モデルは臨床試験で得られた実測データを適切に再現し（表 2.7.2-12），CYP を介する薬物相互作用の予測モデルとしての妥当性が確認された。PBPK モデルより，本薬単回投与時のアパルタミドの代謝への CYP2C8 及び CYP3A4 の寄与率はそれぞれ，58%及び 13%と推定された。本薬反復投与時（定常状態）のアパルタミドの代謝への CYP2C8 の寄与率は 40%に低下し，CYP3A4 の寄与率は 37%に上昇すると推定された。

表 2.7.2-12 本薬と併用薬の薬物相互作用のシミュレーションと臨床薬物相互作用試験で得られた実測値との比較（FK10644）

Co-administered drug dose	Apalutamide dose	PK of apalutamide					
		Predicted GMR [a]			Observed GMR [b]		
		C_{max}	AUC_{672h}	AUC_{∞}	C_{max}	AUC_{672h}	AUC_{∞}
Itraconazole (200 mg qd, 32 days)	240 mg single dose	1.00	1.10	1.14	0.78	0.99	1.01
Gemfibrozil (600 mg bid, 32 days)	240 mg single dose	1.01	1.58	1.88	0.79	1.53	1.68

		PK of co-administered drug					
		Predicted GMR			Observed GMR		
		C_{max}	AUC_{last}	AUC_{∞}	C_{max}	AUC_{last}	AUC_{∞}
Midazolam (2 mg, single dose)	240 mg qd 29 days	0.13	0.09	0.09	0.23	0.083	0.081
Omeprazole (40 mg, single dose)	240 mg qd 38 days	0.28	0.23	0.23	0.33	0.15	0.16
Pioglitazone (15 mg, single dose)	240 mg qd 38 days	0.96	0.87	0.87	0.91	0.82	0.82

GMR=geometric mean ratio
[a] Predicted based on PBPK simulation
[b] Results from clinical drug-drug interaction studies
Source: FK10664 Table 3, Table 4, Table 5, Table 6, and Table 7

CYP3A4 阻害薬，CYP2C8 阻害薬，CYP3A4/CYP2C8 誘導薬の併用が，本薬（240 mg/日）を反復投与したとき（定常状態）のアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の薬物動態に及ぼす影響をシミュレーションした結果を表 2.7.2-13 に示す。

強い CYP3A4 阻害薬として ketoconazole（400 mg qd）を併用したとき，アパルタミドの C_{max} 及び AUC_{0-24} の GMR はそれぞれ 1.38 及び 1.51 倍に上昇すると予測された（worst case scenario）。非結合型活性成分の C_{max} 及び AUC_{0-24} の GMR はそれぞれ 1.23 及び 1.28 倍に上昇すると予測された（worst case scenario）。

強い CYP2C8 阻害薬として gemfibrozil（600 mg bid）を併用したとき，アパルタミドの C_{max} 及び AUC_{0-24} の GMR はそれぞれ 1.32 及び 1.44 倍に上昇すると予測された。非結合型活性成分の C_{max} 及び AUC_{0-24} の GMR はそれぞれ 1.19 及び 1.23 倍に上昇すると予測された。

強い CYP3A4 誘導薬及び中程度の CYP2C8 誘導薬として rifampicin（600 mg qd）を併用したとき，アパルタミドの C_{max} 及び AUC_{0-24} の GMR はそれぞれ 25～54%及び 34～69%低下すると予測された。非結合型活性成分の C_{max} 及び AUC_{0-24} の GMR はそれぞれ 15～29%及び 19～34%低下すると予測された。

表 2.7.2-13 CYP 阻害薬及び誘導薬の併用が本薬（240 mg/日）を反復投与したとき（定常状態）の薬物動態に及ぼす影響のシミュレーション（FK10644）

Co-administered drug dose	Apalutamide dose	Predicted GMR					
		Apalutamide		N-desmethyl apalutamide		Active unbound fraction [a]	
		C_{max}	AUC [b]	C_{max}	AUC [b]	C_{max}	AUC [b]
Ketoconazole (400 mg qd, 50 days)	240 mg single dose	1.01	1.24	0.74	0.96 [c]	1.00	1.17
	240 mg qd 47 days	Induction of ketoconazole incorporated					
		1.09	1.11	0.96	0.96	1.05	1.06
		No induction of ketoconazole incorporated (worst case)					
		1.38	1.51	0.76	0.75	1.23	1.28
Gemfibrozil (600 mg bid, 50 days)	240 mg qd 47 days	1.32	1.44	0.87	0.87	1.19	1.23
Rifampicin (600 mg qd, 50 days)	240 mg single dose	0.98	0.50	1.78	1.23	1.02	0.67
	240 mg qd 47 days	Default simulation scenario [d]					
		0.75	0.66	1.10	1.10	0.85	0.81
		Multiplicative simulation scenario [e]					
		0.46	0.31	1.17	1.12	0.71	0.66

GMR=geometric mean ratio
[a] Unbound fraction of apalutamide + 1/3 N-desmethyl apalutamide.
[b] AUC_{∞} for single-dose and AUC_{0-24} at steady state for multiple dose administrations.
[c] Median ratio.
[d] Default simulation scenario: induction factor describing the increase in enzyme abundance caused by the inducer is taken from the strongest inducer.
[e] Multiplicative simulation scenario: induction factor describing the increase in enzyme abundance caused by the inducer is based on multiplication of effects of both inducers.
Source: FK10664 Table 8, Table 9, Table 10, Table 11, and Table 12

2.7.2.2.3.2 薬物相互作用（本薬が併用薬に及ぼす影響）

(1) 56021927PCR1020（PCR1020）試験【5.3.3.4.2】

試験デザイン

PCR1020 試験は，外国人 CRPC 患者を対象とする，非盲検の第 I 相試験であった。当該試験は，本薬の併用が CYP 基質及びトランスポーター基質となる薬剤の薬物動態に及ぼす影響の評価を目的とした。被験者（23 例）は Day 15 に本薬（錠剤）240 mg/日の反復投与を開始し（＝Cycle 1 Day 1：1 サイクルを 28 日間とする），以下のスケジュールで各プローブ薬剤のカクテル単回経口投与を受けた。プローブ薬剤は朝食（低脂肪食）のおよそ 5 分後に投与し，投与後およそ 4 時間の摂食を禁止した。

- Day 1 及び Day 43（＝Cycle 2 Day 1）：midazolam 2 mg（CYP3A4 基質），warfarin 10 mg（CYP2C9 基質）*，omeprazole 40 mg（CYP2C19 基質），fexofenadine 30 mg（P-gp 基質）
- Day 8 及び Day 50（＝Cycle 2 Day 8）：pioglitazone 15 mg（CYP2C8 基質）
- Day 9 及び Day 51（＝Cycle 2 Day 9）：rosuvastatin 10 mg（BCRP 基質）

* Warfarin の抗凝固作用を減弱させるため，vitamin K 10 mg を合わせて投与した。

Midazolam，omeprazole 及び fexofenadine は投与後 24 時間の，warfarin は投与後 96 時間の，pioglitazone は投与後 72 時間の，rosuvastatin は投与後 48 時間の薬物動態を評価した。アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide については Cycle 2 Day 1 に投与後 24 時間の薬物動態を評価した。

結果

本薬の併用がプローブ薬剤の薬物動態に及ぼす影響を評価した結果を表 2.7.2-14 に示す。アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の薬物動態パラメータは付録 2.7.2.5.1 項及び 2.7.2.5.2 項に示す。

本薬（錠剤，240 mg/日の反復投与）を併用したとき，非併用時に比較した各プローブ薬剤の C_{max} 及び AUC にはおおむね減少傾向が認められた。

- Midazolam（CYP3A4 基質）：C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}はそれぞれ，77%，92%及び 92%低下した。
- S-warfarin（CYP2C9 基質）：C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}はそれぞれ，16%，46%及び 49%低下した。
- Omeprazole（CYP2C19 基質）：C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}はそれぞれ，67%，85%及び 84%低下した。
- Fexofenadine（P-gp 基質）：C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}はそれぞれ，7%，30%及び 32%低下した。
- Pioglitazone（CYP2C8 基質）：C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}はそれぞれ，9%，18%及び 18%低下した。
- Rosuvastatin（BCRP 基質）：AUC_{last} 及び AUC_{∞}はそれぞれ，41%及び 37%低下した。C_{max} への影響は認められなかった。

表 2.7.2-14 外国人 CRPC 患者に本薬（錠剤）240 mg/日の併用下に CYP 基質及びトランスポーター基質となるプローブ薬剤を単回投与したときの薬物動態に及ぼす影響（56021927PCR1020 試験）

	GMR% (90%CI)					
	Midazolam (CYP3A4) N=21	S-Warfarin (CYP2C9) N=21	Omeprazole (CYP2C19) N=20	Fexofenadine (P-gp) N=21	Pioglitazone (CYP2C8) N=20	Rosuvastatin (BCRP) N=20
C_{max} (ng/mL)	23.16 (17.88, 29.98)	83.51 (76.53, 91.14)	32.89 (24.37, 44.39)	92.71 (79.57, 108.01)	90.51 (79.67, 102.82)	99.09 (82.68, 118.74)

	GMR% (90%CI)					
	Midazolam (CYP3A4) N=21	S-Warfarin (CYP2C9) N=21	Omeprazole (CYP2C19) N=20	Fexofenadine (P-gp) N=21	Pioglitazone (CYP2C8) N=20	Rosuvastatin (BCRP) N=20
AUC_{last} (ng·h/mL)	8.30 (6.06, 11.37)	54.17 (50.36, 58.28)	15.49 (10.86, 22.09)	70.10 (61.06, 80.47)	82.45 (74.94, 90.72)	58.85 (50.12, 69.10)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	8.11 (5.86, 11.22)	51.45 (46.76, 56.61)	16.04 (9.50, 27.07)	68.08 (58.58, 79.12)	82.11 (74.71, 90.24)	62.59 (52.44, 74.70)
MPR [a] C_{max} (%)	163.07 (124.28, 213.98)	17.01 (15.18, 19.06)	296.49 (216.49, 406.06)	—	89.49 (80.22, 99.83)	99.37 (77.87, 126.80)
MPR [a] AUC_{last} (%)	272.38 (206.12, 359.95)	6.71 (4.44, 10.14)	317.34 (234.20, 429.97)	—	83.81 (75.43, 93.12)	92.33 (69.65, 122.40)
MPR [a] AUC_{∞} (%)	277.34 (214.59, 358.43)	—	255.32 (145.58, 447.78)	—	77.02 (66.72, 88.91)	—

GMR=geometric mean ratio; CI=confidential interval; MPR=metabolite-to-parent ratio.
N=maximum number of subjects with data.
[a] Metabolites of the probe drugs are 1-OH-midazolam for midazolam, 7-OH-S-warfarin for S-warfarin, 5-OH-omeprazole for omeprazole, pioglitazone M-IV for pioglitazone, and N-desmethylrosuvastatin for rosuvastatin.
Source: 56021927PCR1020 CSR Table 15, Table 17, Table 19, Table 21, Table 23, Table 25, Table 27, Table 29, Table 31, Table 33, and Table 35.

(2) 生理学的薬物動態モデルシミュレーション（FK13005）【5.3.3.4.5】

本薬（240 mg/日）を反復投与したときに，トランスポーター（OCT2，MATE 及び OAT3）基質となる薬物の薬物動態に及ぼす影響を，PBPK モデルシミュレーションにより評価した。

方法

アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の PBPK モデルを，物理化学的特性，in vitro 試験，及び臨床試験データを基に構築した。トランスポーター阻害作用は，in vitro 試験で得られたデータを基にモデルに組み入れた。トランスポーターのプローブ基質として，metformin（OCT2 及び MATE）並びに benzylpenicillin（OAT3）を選択した。

結果

構築した PBPK モデルは臨床試験で得られたアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の実測データを適切に再現し，本薬を相互作用薬とする薬物相互作用の予測モデルとしての妥当性が確認された。

Metformin 及び benzylpenicillin の PBPK モデルの妥当性についても，cimetidine（OCT2/MATE 阻害薬），pyrimethamine（MATE 阻害薬），及び probenecid（OAT3 阻害薬）との相互作用を予測し実測値と比較することで確認した。

本薬によるトランスポーター阻害のメカニズムが検討されていなかったため，本薬のトランスポーター阻害に対して，2 通りの阻害定数（K_i）を設定し（①K_i＝in vitro 試験で得られた IC_{50} とする，②K_i＝IC_{50}/2 とする），シミュレーションを実施した。

シミュレーションの結果，本薬（240 mg/日）を反復投与したとき，metformin 及び benzylpenicillin の薬物動態に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（表 2.7.2-15 及び表 2.7.2-16）。

表 2.7.2-15 本薬（240 mg/日）の併用が metformin の薬物動態に及ぼす影響のシミュレーション（FK13005）

	AUC Ratio	C_{max} Ratio	CL_r Ratio
IC_{50} observed	1.18	1.09	0.76
IC_{50}/2 observed	1.28	1.13	0.65

CLr=renal clearance
Source: FK13005 Table 2

表 2.7.2-16 本薬（240 mg/日）の併用が benzylpenicillin の薬物動態に及ぼす影響のシミュレーション（FK13005）

	AUC Ratio	C_{max} Ratio	CL_r Ratio
IC_{50} observed	1.05	1.04	0.94
IC_{50}/2 observed	1.09	1.07	0.89

CLr=renal clearance
Source: FK13005 Table 3

(3) 56021927PCR1010（PCR1010）試験【5.3.3.4.3-1 及び 5.3.3.4.3-2】

試験デザイン

PCR1010 試験は，外国人 mCRPC 患者を対象とする，非盲検の第 Ib 相試験であった。2 コホートで構成され，本薬 240 mg/日の併用が，アビラテロン酢酸エステル＋prednisone（AA-P）療法として投与したときのアビラテロン並びに prednisone 及び prednisolone の薬物動態に及ぼす影響の評価を目的とした。被験者は AA-P（アビラテロン酢酸エステル 1,000 mg qd＋prednisone 5 mg bid）の投与を Cycle 1 Day 1 に開始し，Cycle 1 Day 8 に本薬（軟カプセル剤）240 mg/日の投与を開始した（1 サイクルを 28 日間とした）。薬物動態の評価（アビラテロン：投与後 24 時間，prednisone 及び prednisolone：投与後 12 時間）は Cycle 1 Day 7（本薬非併用時）及び Cycle 2 Day 8（本薬併用時）に実施した。なお，軟カプセル剤から錠剤への切替え時の薬物動態評価については，【2.7.1.2.3.3】に記載する。

結果

本薬の併用がアビラテロン並びに prednisone 及び prednisolone の薬物動態に及ぼす影響を評価した結果を表 2.7.2-17 に示す。アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の薬物動態パラメータは付録 2.7.2.5.1 項及び 2.7.2.5.2 項に示す。

本薬（錠剤，240 mg/日）の併用時，アビラテロンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は非併用時に比較してそれぞれ，23%及び 14%減少した。Prednisone の C_{max} 及び AUC_{0-12} はそれぞれ，51%及び 61%減少した。Prednisolone の C_{max} 及び AUC_{0-12} はそれぞれ，26%及び 42%減少した。

表 2.7.2-17 外国人 mCRPC 患者に本薬 240 mg/日の併用下
AA-P を反復投与したときのアビラテロン並びに prednisone 及び prednisolone の
薬物動態パラメータに及ぼす影響（56021927PCR1010 試験）

	Geometric mean		
	AA-P + Apalutamide (Test)	AA-P alone (Reference)	GMR% (90%CI)
Abiraterone (N=51)			
C_{min} (ng/mL)	7.43	7.82	94.97 (83.30, 108.27)
C_{max} (ng/mL)	98.60	128.82	76.54 (65.72, 89.14)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	635.81	736.55	86.32 (76.06, 97.97)
Prednisone (N=23)			
C_{max} (ng/mL)	7.51	15.17	49.49 (44.58, 54.95)
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	34.78	88.70	39.21 (35.29, 43.56)
Prednisolone (N=23)			
C_{max} (ng/mL)	117.02	158.99	73.60 (67.84, 79.85)
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	459.04	796.79	57.61 (53.76, 61.74)

GMR=geometric mean ratio; CI=confidence interval
N=maximum number of subjects with data.
Source: 56021927PCR1010 CSR Table 11, Table 12 and Table 15

2.7.2.2.4 母集団薬物動態解析【5.3.3.5.2】

アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の血漿中濃度データを用いて非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析（解析プログラム：NONMEM®）を実施し，以下について検討した。

- アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の母集団薬物動態モデルを構築し，モデルパラメータの母集団平均値，個体間変動及び個体内変動（残差変動）を推定する。
- アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の血漿中曝露量に対する内外的要因の影響を評価する。
- 003 試験の被験者の個別曝露量パラメータ［定常状態 AUC_{0-24}（$AUC_{0-24,ss}$），定常状態トラフ濃度（$C_{min,ss}$），定常状態 C_{max}（$C_{max,ss}$）］を推定する。

データ

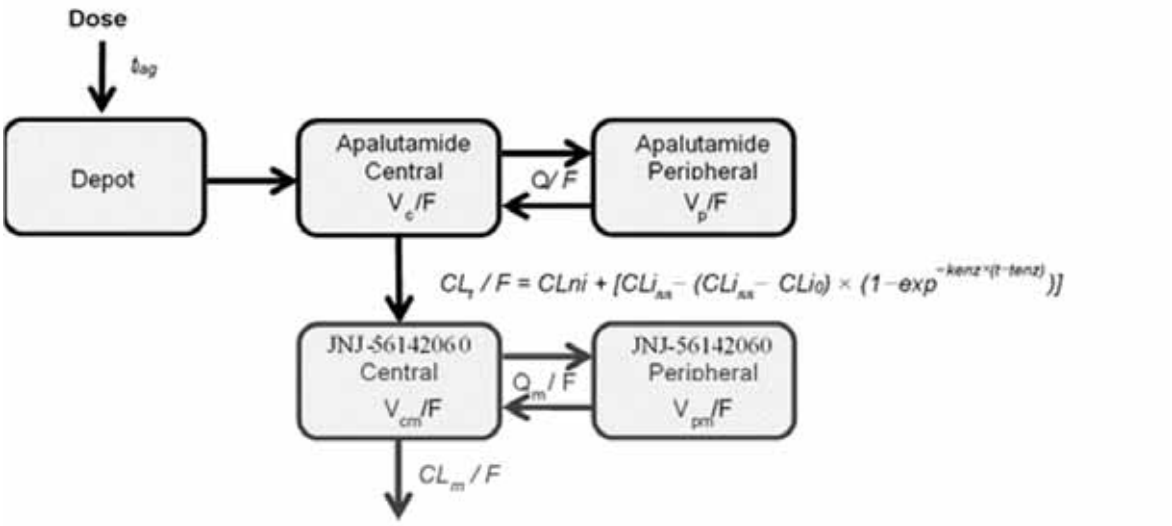
7 試験（001，003，PCR1008，PCR1011，PCR1018，PCR1019，及び PCR1021 試験）のデータを併合した。1,092 例の被験者から得られたアパルタミド（8,579 ポイント）及び N-desmethyl apalutamide（7,944 ポイント）の血漿中濃度データを解析に使用した。1,092 例の内訳は，177 例（第 I 相試験）及び 798 例（003 試験）が CRPC 患者，117 例が健康成人被験者であった。被験者は，本薬 30～480 mg の単回又は反復投与を受けており，本薬の最長投与期間は 3.57 年であった。

解析対象集団の年齢中央値（範囲）は 72（18～94）歳，体重中央値（範囲）は 84.1（45～182.1） kg であった。被験者の 69.7%が白人，6.5%がアフリカ系黒人（又はアフリカ系アメリカ人），10.6%がアジア人，1.0%がその他であった。アジア人のうち，50%（58 例）が日本人であった。ベースラインのアルブミン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），総ビリルビン（TB），推定糸球体濾過量（eGFR）の中央値（範囲）はそれぞれ，44（26～52） g/L，24（9～190） U/L，8.6（1.7～37.6） μmol/L，100（21～150） mL/min であった。National Cancer Institute（NCI）クライテリアに基づくと，89.2%，10.6%，0.2%がそれぞれ正常肝機能，軽度肝機能障害，中等度肝機能障害に分類された。eGFR に基づくと，34.1%，41.5%，11.9%，0.2%がそれぞれ正常腎機能，軽度腎機能障害，中等度腎機能障害，重度腎機能障害に分類された（解析上では，重度腎機能障害に分類された 2 例を，中等度腎機能障害グループに含めた）。なお，12.4%の被験者で eGFR データが欠側しており，分類不可能であった。4.9%及び 2.2%の被験者が CYP2C8 阻害薬及び CYP3A4 誘導薬を併用していた。

母集団薬物動態モデル

アパルタミドの薬物動態は，ラグタイム付き 1 次吸収項を含む 2 コンパートメントモデルで記述された（図 2.7.2-2）。モデルは，吸収速度定数（k_a），ラグタイム（t_{lag}），中央コンパートメントの見かけの分布容積（V_c/F），末梢コンパートメントの見かけの分布容積（V_p/F），中央コンパートメントからの見かけのクリアランス（CL_t/F），コンパートメント間の見かけのクリアランス（Q/F）から構成された。CL_t/F は，時間非依存的な見かけのクリアランス（CL_{ni}/F）と時間依存的な見かけのクリアランス（CL_{i0}/F，CL_{iss}/F，k_{enz}，t_{enz} から構成される）の和として表現した。

N-desmethyl apalutamide の薬物動態は 2 コンパートメントモデルで記述された。N-desmethyl apalutamide の生成はアパルタミドの中央コンパートメントからの消失に等しいと仮定した。モデルは，中央コンパートメントの見かけの分布容積（V_{cm}/F），末梢コンパートメントの見かけの分布容積（V_{pm}/F），中央コンパートメントからの見かけのクリアランス（CL_m/F），コンパートメント間の見かけのクリアランス（Q_m/F）から構成された。



t_{lag} is the lag-time after which apalutamide absorption begins; k_a (1/h) is the apparent apalutamide first-order absorption rate constant; *form* is the formulation effect of apalutamide (tablet or capsule); V_c/F and V_p/F (L) are the apalutamide apparent volumes of distribution from central and peripheral compartment, respectively; CL_t/F (L/h) is the total apparent clearance of apalutamide, that account for a constant, not inducible (time-independent) clearance (CL_{ni}), and an inducible (time dependent) clearance pathways, being CL_{i0} the inducible clearance at baseline and CL_{iss} the induced clearance at steady state; k_{enz} the apparent first-order turnover rate of the inducible enzymes and t_{enz} is the lag time after which the induction begins; Q/F is the apalutamide apparent inter-compartmental clearance; V_{cm}/F (L) is the JNJ-56142060 apparent volume of distribution; CL_m/F is the JNJ-56142060 apparent clearance.

Source: Population PK report Figure 1

図 2.7.2-2 アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の母集団薬物動態モデル

結果

共変量を含む最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-18 に示す。試験では異なる 2 つの製剤（軟カプセル剤及び錠剤）を使用したため，それぞれの製剤に対して吸収速度定数（k_a）を推定した。個体間変動は各パラメータに対して指数誤差モデルを，残差変動には対数化した濃度データに対して付加誤差モデルを採用した。すべてのパラメータは十分な精度で推定された［固定効果の relative standard error（RSE%）：<36%，変量効果の RSE%：<30%］。Prediction-corrected visual predictive check（pcVPC）により，当該モデルがアパルタミド及び N-desmethl apalutamide の血漿中濃度推移を適切に予測可能であることを確認した（図 2.7.2-3）。

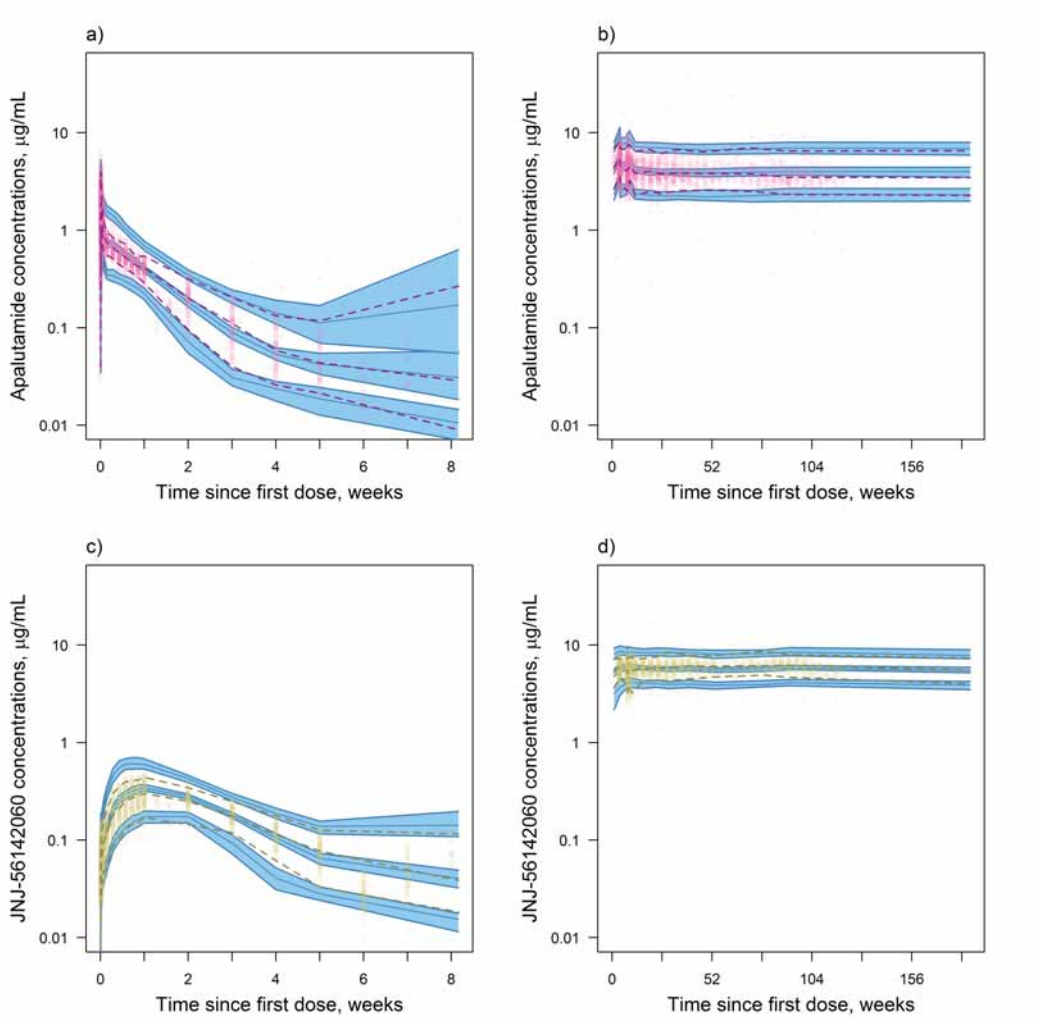
共変量は stepwise 法により決定し，最終モデルに組み入れた。最終モデルで推定した個別 $AUC_{0\text{-}24,ss}$ に及ぼす内外的要因の影響をフォレストプロットに示す（図 2.7.2-4）。

表 2.7.2-18 アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の母集団薬物動態モデルパラメータ

Structural model parameters		Inter-individual variability (CV%)	
Parameter (Unit) [a]	Estimate (RSE%)	Parameter	Estimate (RSE%)
Apalutamide			
t_{lag} (h)	0.418 (0.3)		
$k_{a,tablet}$ (h^{-1})	0.216 (6.7)	ω k_a	60.7 (11.8)
$\Theta_{capsule}$ [b]	0.851 (8.6)		
V_c/F (L)	14.5 (9.7)	ω V_c	230.1 (14.9)
CL_{ni} /F ($L\times h^{-1}$)	1.17 (4.4)	ω CL	19.1 (4.8)
CL_{i0} /F ($L\times h^{-1}$)	0.141 (35.2)		
CL_{iss} /F ($L\times h^{-1}$)	0.869 (6.0)		
k_{enz} (h^{-1})	0.0016 (4.0)		
t_{enz} (h)	57.7 fixed		
V_p/F (L)	261 (4.3)	ω V_p	46.1 (8.1)
Θ_{WT} [c]	0.882 (12.7)		
Q/F ($L\times h^{-1}$)	22.6 (3.5)	ω Q	34.6 (17.0)
F_{CRPC} [f]	1 (fixed)	ω F	15.0 (4.6)
Θ_{WT} [d]	-0.519 (5.2)		
Θ_{ALB} [d]	0.545 (13.0)		
Θ_{HLTH} [d,e]	0.27 (10.6)		
N-Desmethyl Apalutamide			
V_{cm}/F (L)	26.3 (6.9)	ω V_{cm}	56.8 (25.3)
CL_m/F ($L\times h^{-1}$)	1.53 (0.8)	ω CL_m	7.3 (16.2)
V_{pm}/F (L)	212 (4.6)	ω V_{pm}	47.3 (10.9)
$Q_{m,CRPC}$ [f]/F ($L\times h^{-1}$)	67.3 (4.8)	ω Q_m	22.6 (29.2)
Θ_{HLTH} [e,g]	-0.355 (10.7)		

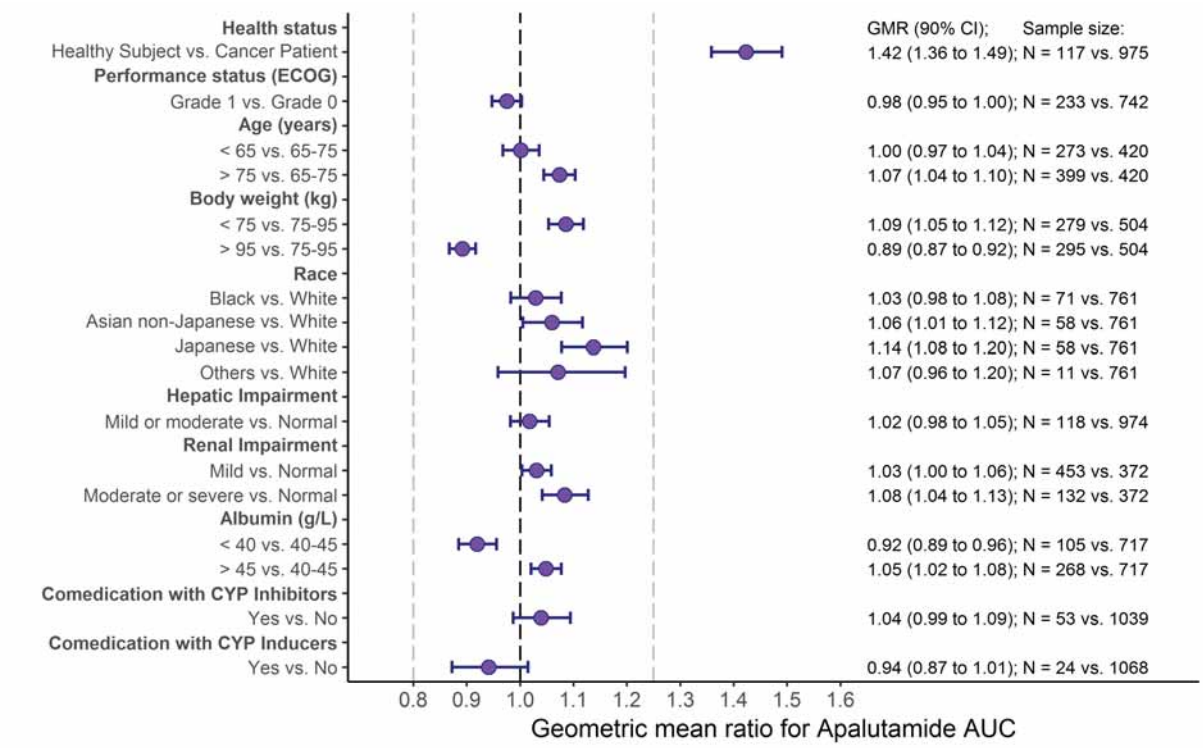
Structural model parameters		Inter-individual variability (CV%)	
Parameter (Unit) [a]	Estimate (RSE%)	Parameter	Estimate (RSE%)
Objection Function Value	-31703.203	Residual variability (CV%)	
		σ1 (apalutamide)	22.6 (0.3)
		σ2 (N-desmethyl apalutamide)	15.0 (0.2)

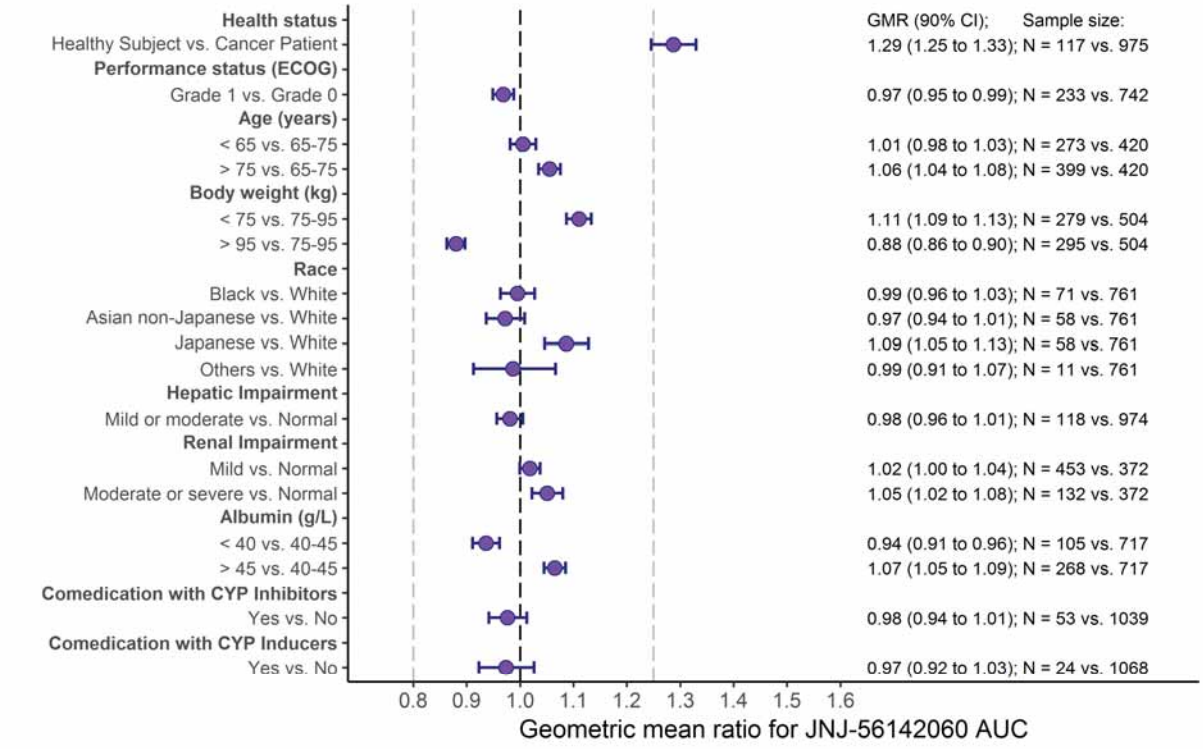
CV=coefficient of variation; RSE=relative standard error;
[a] Typical PK parameters reported were apparent since the absolute bioavailability and the fraction of apalutamide converted to N-desmethyl apalutamide are unknown and not estimable from the available datasets.
[b] $k_{a,capsule} = k_{a,tablet} \times \Theta_{capsule}$.
[c] $V_p/F = \Theta_{VP}/f \times (WT/75)^{\Theta WT}$.
[d] $F = 1 \times (WT/75)^{\Theta WT} \times (ALB/44)^{\Theta ALB} \times (1 + \Theta_{HLTH})$.
[e] HLTH: healthy subjects.
[f] CRPC subjects.
[g] $Q_m/F = \Theta_{Qm}/F \times (1 + \Theta_{HLTH})$.
Source: Population PK report Table A1



Source: Populaion PK report Figure 22

図 2.7.2-3 Prediction-corrected visual predictive check（最終モデル）





Source: Population PK report Figure 19

図 2.7.2-4 アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の $AUC_{0\text{-}24,ss}$ における内外的要因の影響（フォレストプロット）

アパルタミド及び N-desmtehyl apalutamide の薬物動態特性に対する考察

アパルタミドの V_c/F 及び V_p/F はそれぞれ 14.5 L 及び 261 L と推定され，末梢組織への広範な分布が示唆された。V_p/F は体重に依存し，体重 120 kg（解析対象集団の 95 パーセンタイル値）では 60 kg（5 パーセンタイル値）に比較して，V_p/F が 84%大きいと推定された。

本薬単回投与後のアパルタミドの見かけのクリアランス CL_t/F は 1.31 L/h であり，これは時間依存的なクリアランス（CL_{i0}/F：0.14 L/h，10.8%）と時間非依存的なクリアランス（CL_{ni}/F：1.17 L/h，89.2%）の和で表された。時間依存的なクリアランスは本薬投与開始の約 2.4 日後（時間依存的な消失のラグタイム：t_{enz}）に増加し始め，定常状態では 0.87 L/h（CL_{iss}/F）に到達すると推定された。定常状態では，アパルタミドの見かけのクリアランス CL_t/F は 2.04 L/h になると推定された［CL_{iss}/F（0.87 L/h，42.6%）と CL_{ni}/F（1.17 L/h，57.4%）の和）］。

N-desmethyl apalutamide の V_c/F 及び V_p/F はそれぞれ 26.3 L 及び 212 L と推定され，末梢組織への広範な分布が示唆された。N-desmethyl apalutamide の見かけのクリアランス CL_m/F は 1.5 L/h と推定され，これはアパルタミドの定常状態における見かけのクリアランスよりも小さく，定常状態において N-desmethyl apalutamide の血漿中濃度がアパルタミドを上回ることを示唆した。健康成人被験者では N-desmethyl apalutamide の Q_m/F が CRPC 患者に比較して 35.5%小さく推定された。

本薬を錠剤として投与したとき，軟カプセル剤としての投与に比較し，アパルタミドの吸収速度が速いことが示唆されたが，解析に含めた血漿中濃度の大半がトラフ採血を主としたスパース採血により得られたものであったことから，解釈には注意が必要であると考えられた。

相対的バイオアベイラビリティ（F_{CRPC}）における有意な共変量として，健康状態（癌患者 vs 健康成人被験者），体重，及びアルブミン値を採用した。ただし，相対的バイオアベイラビリティは他のすべての構造モデルパラメータと相関的な関係を持つことから，他のパラメータに対する影響要因が交絡している可能性があり，生理学的な解釈を与えるには注意が必要である。しかしながら，F_{CRPC} に基づきこれら要因がアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の血漿中曝露量に及ぼす影響を，以下のように評価することができる。

- 体重の増大に伴い，アパルタミドの相対的バイオアベイラビリティは減少する（すなわち見かけのクリアランスが増大し及び AUC が減少する）。体重 120 kg（解析対象集団の 95 パーセンタイル値）では，60 kg（5 パーセンタイル値）に比較してアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の $AUC_{0\text{-}24,ss}$ は 30%低値となると推定された。
- アルブミン値の増大に伴い，アパルタミドの相対的バイオアベイラビリティは増加する。アルブミン値 48 g/L（解析対象集団の 95 パーセンタイル値）では，38 g/L（5 パーセンタイル値）に比較してアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の $AUC_{0\text{-}24,ss}$ は 14%高値となると推定された。
- 健康成人被験者では，CRPC 患者に比較して，アパルタミドの相対的バイオアベイラビリティが 27%*高値となると推定された。ただし，試験デザインの違い等，他の要因が交絡している可能性があり，解釈には注意が必要である。*体重及びアルブミン値の差異を補正した値

図 2.7.2-4 に基づくと，各要因別サブグループの $AUC_{0\text{-}24,ss}$ の対照集団に対する GMR の 90%CI は，「健康状態（癌患者 vs 健康成人被験者）」を除き，0.8～1.25 の範囲内であった。したがって，検討した内外的要因がアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の $AUC_{0\text{-}24,ss}$ に及ぼす影響は

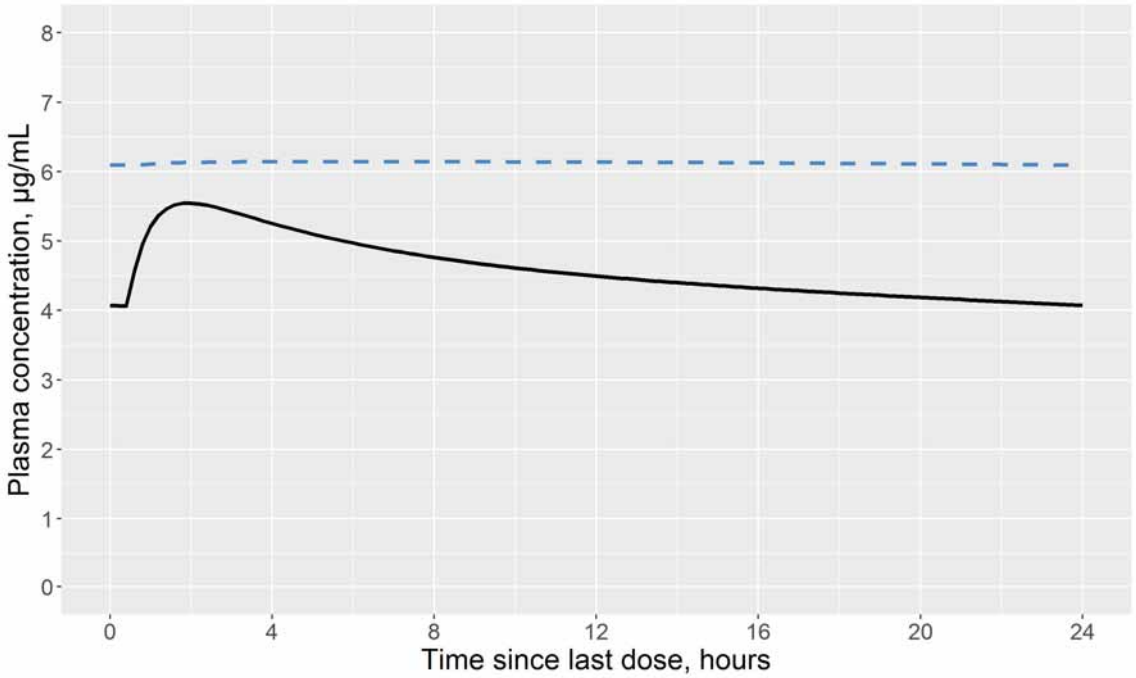
限定的であり，曝露/反応解析の結果も踏まえると（2.7.2.2.6.2 項），本薬の有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

定常状態におけるアパルタミド及び N-desmetyl apalutamide の $t_{1/2}$ はそれぞれ 4.2 日及び 4.6 日と推定された。本薬 240 mg/日の反復投与において，アパルタミド及び N-desmetyl apalutamide の AUC に基づく累積率はそれぞれ 5.3 及び 85.2 と予測された。体重が V_p/F 及び F_{CRPC} の共変量となることから，体重は $t_{1/2}$ にも影響を及ぼし，体重 120 kg（解析対象集団の 95 パーセンタイル値）では，60 kg（5 パーセンタイル値）に比較してアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の $t_{1/2}$ は 80%延長すると推定され，反復投与後のアパルタミド及び N-desmetyl apalutamide の AUC に基づく累積率はそれぞれ 36%及び 27%増大すると予測された。

検討した用量範囲（30～480 mg/日）においては，アパルタミド及び N-desmthyl apalutamide の薬物動態に用量・濃度依存的な非線形性は認められなかった。本薬を単回及び反復投与したとき，アパルタミド及び N-desmthyl apalutamide の血漿中曝露量には用量比例的な増加が示唆された。

003 試験の被験者の個別推定血漿中曝露量（2.7.2.2.6.2 項）

003 試験の被験者で推定した個別血漿中濃度に基づくと，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，投与間隔における $C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ の平均値（範囲）はそれぞれ 5.81（1.46～13.9） µg/mL 及び 4.24（0.60～11.1） µg/mL であった。血漿中 N-desmehyl apalutamide 濃度に fluctuation はほとんどなく，投与間隔における血漿中濃度の平均値（範囲）は 6.3（1.8～12.5） µg/mL であった。典型的な（母集団平均値に基づく）CRPC 患者における定常状態の濃度推移のシミュレーションを図 2.7.2-5 に示す。



Black solid line=apalutamide; blue dashed line=N-desmethyl apalutamide
Source: Population PK report Figure 28

図 2.7.2-5 CRPC 患者に本薬 240 mg/日を反復投与したとき（定常状態）の濃度推移（シミュレーション）

内外的要因の影響に対する考察

上述のように，健康状態（癌患者 vs 健康成人被験者），体重，及びアルブミン値が，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の薬物動態パラメータに対する有意な共変量として採用された。しかしながら，図 2.7.2-4 にも示したように，体重及びアルブミン値の影響の程度は限定的であった。

さらに，共変量探索において，年齢，民族［分類：黒人，白人，アジア人（非日本人），日本人，その他］，腎機能，肝機能，TB，AST，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アルカリフォスファターゼ（ALP），総タンパク，eGFR について検討したが，これら要因の明らかな影響は認められなかった。また，併用例は限られていたが，CYP3A4 誘導薬及び CYP2C8 阻害薬の併用による明らかな影響も認められなかった。

2.7.2.2.5 薬力学試験

2.7.2.2.5.1 心室再分極に及ぼす影響を評価した試験

(1) 56021927PCR1019（PCR1019）試験【5.3.4.2.1】

試験デザイン

PCR1019 試験は，外国人 CRPC 患者を対象とする，非盲検の第 Ib 相試験であった。当該試験は，本薬の投与が心室再分極に及ぼす影響の評価を目的とした。被験者（45 例）は，本薬（錠剤）240 mg/日を Cycle 1 Day 1（1 Cycle を 28 日間とする）に開始した。

ホルター心電図計を使用し，Cycle 1 Day -1（ベースライン），Cycle 1 Day 1（単回投与），及び Cycle 3 Day 1［反復投与（定常状態）］に連続 12-lead electrocardiogram（ECG）データを収集した。収集した連続 ECG データから，予め規定した時点のデータを中央判読機関が抽出した。

Cycle 1 Day 1～2 及び Cycle 3 Day 1 には，規定の ECG 評価時点から 5 分以内に薬物動態評価のための検体を採取した。

結果

Fridericia の補正法による QT 間隔（QTcF）に及ぼす影響を評価した結果を表 2.7.2-19 に示す。

本薬（錠剤）240 mg を単回投与（Cycle 1 Day 1）したとき，QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）に明確な延長は認められなかった。各時点における ΔQTcF の LSM の 90%CI 上限の最大値は 4.5 msec であった。

一方，本薬（錠剤）240 mg/日の反復投与（Cycle 3 Day 1）では，ΔQTcF の延長が認められた。各時点における ΔQTcF は 8.0～12.4 msec（LSM）であった。ΔQTcF の LSM の 90%CI 上限はすべての時点で 10 msec を超えたが，最大値（16.0 msec）は 20 msec 未満であった。投与 2 時間後（アパルタミドの t_{max} 付近）の ΔQTcF の LSM［標準誤差（SE）］は+12.4（2.1） msec であった。

表 2.7.2-19 外国人 CRPC 患者に本薬 240 mg/日を単回及び反復投与したときの QTcF のベースラインからの変化量（56021927PCR1019 試験）

		QTcF (msec)		
	N	LSM	SE	90%CI
Cycle 1 Day 1				
Predose	43	-0.7	1.59	(-3.4, 1.9)
1 hour	41	-0.4	1.62	(-3.1, 2.3)
2 hour	42	1.9	1.61	(-0.8, 4.5)
3 hour	42	-3.1	1.61	(-5.8, -0.4)
4 hour	42	-2.1	1.61	(-4.8, 0.6)
5 hour	41	-5.5	1.62	(-8.2, -2.8)
Cycle 3 Day 1				
Predose	42	12.0	2.14	(8.4, 15.5)
1 hour	41	12.3	2.16	(8.7, 15.9)
2 hour	42	12.4	2.15	(8.8, 16.0)
3 hour	41	10.9	2.15	(7.3, 14.5)
4 hour	41	8.2	2.15	(4.6, 11.8)
5 hour	40	8.0	2.16	(4.4, 11.6)

QTcF= Fridericia's QT correction interval; LSM=least mean square; SE=standard error; CI=confidence interval
Note: A repeated-measures mixed model was used with timepoint, and baseline value of QTc as fixed effect, and subject as a random effect.
Source: 56021927PCR1019 CSR Table 10

QTcF が 450，480 及び 500 msec を超えた被験者の人数及び割合を表 2.7.2-20 に示す。QTcF が 450 msec 超 480 msec 以下であった被験者の人数は，ベースラインで 12 例，Cycle 1 Day 1 で 6 例，Cycle 3 Day 1 で 20 例であった。Cycle 3 Day 1 には 1 例の被験者（投与後 1 時間時点）において 480 msec 超 500 msec 以下の QTcF を認めたが，当該被験者は Cycle 1 Day 1 投与 1 時間前時点においても 469.3 msec の QTcF が認められたことから，本薬投与前から QTcF が高値であった可能性が示唆された。QTcF が 500 msec を超えた被験者は認められなかった。

なお，心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QRS 間隔のベースラインからの変化量に意味のある影響は認められなかった。

表 2.7.2-20 外国人 CRPC 患者に本薬 240 mg/日を単回及び反復投与したとき 450, 480, 500 msec 超の QTcF を認めた被験者数（割合）（56021927PCR1019 試験）

QTcF (msec)	Baseline	Cycle 1 Day 1	Cycle 3 Day 1	Total (Cycle 1 Day 1 + Cycle 3 Day 1)
>450 – ≤480	12 (27.9%)	6 (14.0%)	20 (46.5%)	20 (46.5%)
>480 – ≤500	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)
>500	0	0	0	0

QTcF= Fridericia's QT correction interval
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in primary analysis set as the denominators. Only the worst value for a subject is presented.
Note: The Cycle 1 Day 1 Predose measurement and Cycle 1 Day -1 measurements are considered as baseline.
Source: 56021927PCR1019 CSR Table 11

ΔQTcF が 30 及び 60 msec を超えた被験者の人数及び割合を表 2.7.2-21 に示す。Cycle 1 Day 1 に 2 例，Cycle 3 Day 1 に 9 例の被験者に，30 msec 超 60 msec 以下のΔQTcF が認められた。Cycle 3 Day 1（投与後 1 時間時点）には 1 例の被験者で 60.4 msec のΔQTcF（QTcF：455.7 msec）が認められた。また，別の被験者 1 例で Cycle 3 Day 1 に 66.0 msec の Bazett の補正法による QTc 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcB）が認められた（QTcB：490.3 msec）。

表 2.7.2-21 外国人 CRPC 患者に本薬 240 mg/日を単回及び反復投与したときに 30 及び 60 msec 超のΔQTcF を認めた被験者数（割合）（56021927PCR1019 試験）

QTcF (msec)	Cycle 1 Day 1	Cycle 3 Day 1	Total (Cycle 1 Day 1 + Cycle 3 Day 1)
>30 – ≤60	2 (4.7%)	9 (20.9%)	9 (20.9%)
>60	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)

QTcF= Fridericia's QT correction interval
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in primary analysis set as the denominators.
Same subject may be counted in both categories.
The time-matched baseline is defined as the mean values of the triplicate ECG measurements taken on Cycle 1 Day -1 (including predose), at the timepoints matching with those on Cycle 1 Day 1 (including predose) and Cycle 3 Day 1 (including predose).
Source: 56021927PCR1019 CSR Table 12

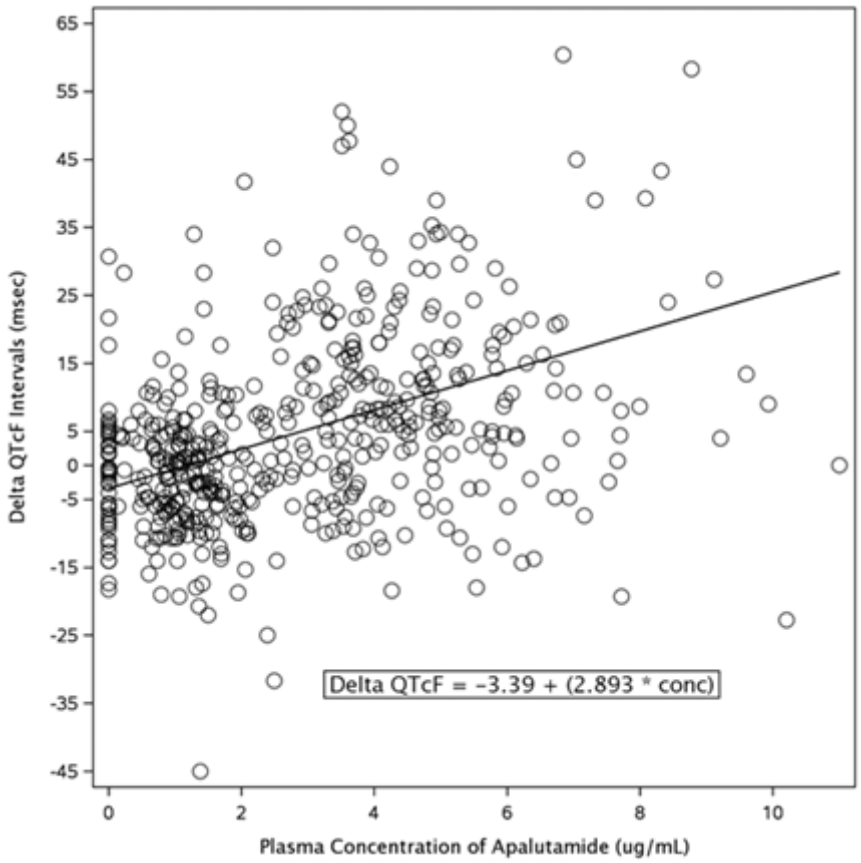
アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2-22 に示す。

表 2.7.2-22 外国人 CRPC 患者に本薬 240 mg/日を単回及び反復投与したときのアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の薬物動態パラメータ（56021927PCR1019 試験）

	Arithmetic mean (SD); median (range) for t_{max}			
	Apalutamide		N-desmethyl apalutamide	
Parameter	Cycle 1 Day 1	Cycle 3 Day 1	Cycle 1 Day 1	Cycle 3 Day 1
N	45	43	45	43
t_{max} (h)	2.12 (1.08 – 5.10)	2.10 (1.00 – 4.17)	24.00 (4.10 – 24.58)	1.10 (0.00 – 4.17)
C_{max} (μg/mL)	2.06 (0.582)	5.95 (1.66)	0.0919 (0.0570)	5.85 (1.04)
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg.h/mL)	21.1 (4.93)	100 (31.6)	1.41 (0.786)	124 (23.0)
$R_{ac(Cmax)}$	–	3.09 (1.26)	–	82.1 (50.5)
$R_{ac(AUC24)}$	–	4.95 (1.69)	–	122 (108)
MPR C_{max} (%)	–	–	–	105 (20.8)
MPR $AUC_{0\text{-}24}$ (%)	–	–	–	133 (28.0)

Rac=accumulation ratio; MPR=metabolite-to-parent ratio
N=number of subjects in the dose group with estimable PK parameters.
Source: 56021927PCR1019 Table 23 and Table 24

個別ΔQTcF 値と対応する時点の血漿中アパルタミド濃度の関係を図 2.7.2-6 に図示する。ΔQTcF を従属変数，血漿中アパルタミド濃度を予測変数，被験者をランダム効果とし線形混合効果モデル解析を実施した結果，ΔQTcF と血漿中アパルタミド濃度の間には正の相関が認められた［傾きの推定値（90%CI）：2.89（2.11, 3.67）］。モデルに基づくと，C_{max} 時点における予測ΔQTcF（90%CI 上限）は，13.81（17.85 msec）と推定された。



Source: 56021927PCR1019 Figure 5

図 2.7.2-6 外国人 CRPC 患者に本薬 240 mg/日を単回及び反復投与したときのΔQTcF と血漿中アパルタミド濃度の関係
（56021927PCR1019 試験，Cycle 1 Day 1 及び Cycle 3 Day 1）

(2) ARN-509-003（003）試験（サブスタディ）【5.3.5.1.1】

試験デザイン

003 試験は，ハイリスク NM-CRPC 患者を対象とする，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照の国際共同第 III 相試験であった。当該試験は，ハイリスク NM-CRPC 患者における本薬 240 mg/日の有効性を検証することを目的とした。003 試験のサブスタディとして，一部の被験者を対象に，本薬が心室再分極に及ぼす影響を評価するサブスタディ（QT サブスタディ）を実施した。試験に組み入れられた 1,207 例（実薬：806 例，プラセボ：401 例）のうち，17 例（実薬：11 例，プラセボ：6 例）の被験者が QT サブスタディに参加した。被験者は本薬又はプラセボ（軟カプセル剤又は錠剤）240 mg/日の反復投与を Cycle 1 Day 1（1 Cycle を 28 日間とする）に開始した。

QT サブスタディでは，12-lead ECG 測定及び同時点での薬物動態評価のための検体採取を，Cycle 1 Day -1（ベースライン），Cycle 1 Day 1，及び Cycle 3 Day 1 の予め規定した時点に実施した。

結果

本薬の投与を受けた 11 例では，Cycle 1 Day 1 及び Cycle 3 Day 1 における投与 2 時間後（アパルタミドの t_{max} 付近）のΔQTcF の LSM（SE）はそれぞれ，+2.1（3.0） msec 及び+2.0（6.4） msec であった。プラセボの投与を受けた 6 例では，Cycle 1 Day 1 及び Cycle 3 Day 1 における投与 2 時間後のΔQTcF の LSM（SE）はそれぞれ，+2.9（3.9） msec 及び+5.5（9.4） msec であった。いずれの群においても，症例数が少なかったため信頼区間が広く，QTcF に及ぼす影響を評価することは困難であった。

プラセボ群の 1 例に 480 msec を超える QTcF が認められたが，本薬群には 480 msec を超える QTcF が認められた被験者は認められなかった。また，プラセボ群の 1 例に 30 msec を超えるΔQTcF が認められたが，本薬群には 30 msec を超えるΔQTcF が認められた被験者は認められなかった。

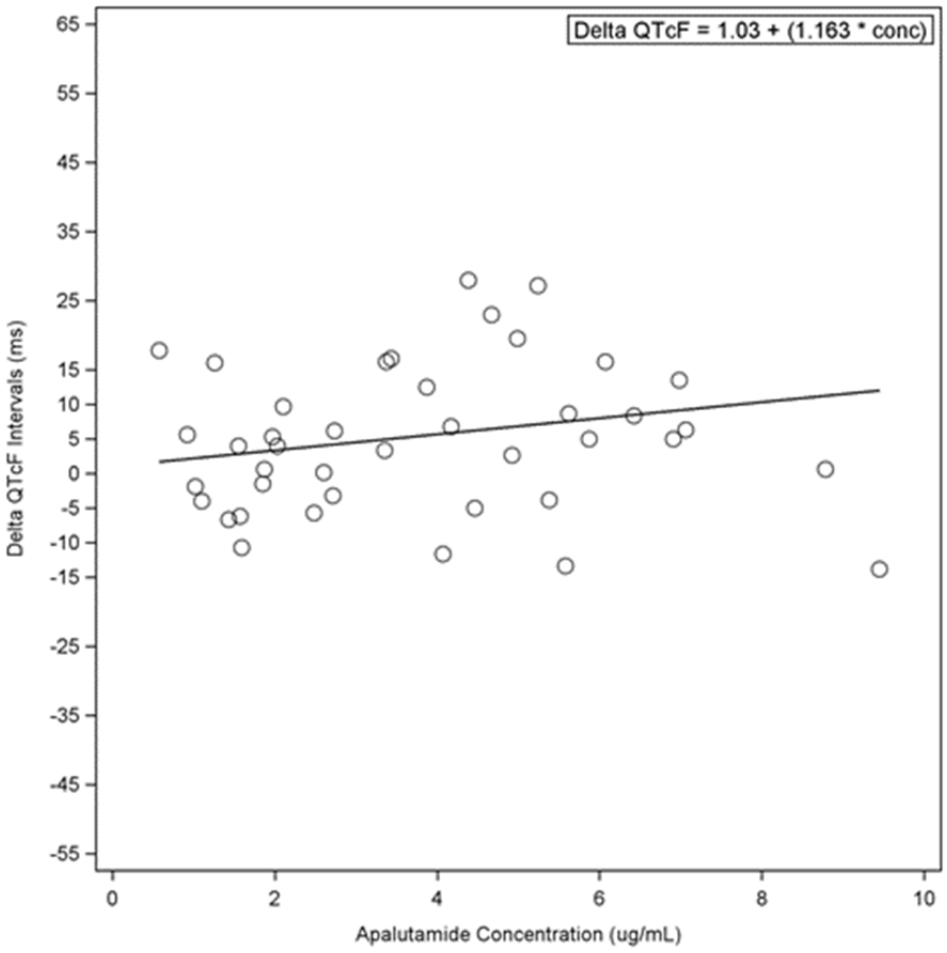
QT サブスタディで本薬の投与を受けた被験者から得られた薬物動態データの要約を表 2.7.2-23 に示す。

表 2.7.2-23 ハイリスク NM-CRPC 患者に本薬 240 mg/日を単回及び反復投与したときの薬物動態パラメータ（ARN-509-003 試験：QT サブスタディ）

Parameter	Mean (SD); median (range) for t_{max}	
	Cycle 1 Day 1 (N=10)	Cycle 3 Day 1 (N=11)
Apalutamide		
Predose (μg/mL)	–	4.47 (1.17)
C_{2h} (μg/mL)	2.04 (0.73)	5.99 (1.55)
C_{4h} (μg/mL)	1.52 (0.43)	5.84 (1.43) [a]
C_{max} (μg/mL)	2.22 (0.54)	6.07 (1.58)
t_{max} (h)	2.0 (2.0 – 4.0)	2.0 (2.0 – 4.0)
N-desmethyl apalutamide		
Predose (μg/mL)	–	5.42 (1.69)
C_{2h} (μg/mL)	0.043 (0.021)	5.27 (1.49)
C_{4h} (μg/mL)	0.045 (0.021)	5.60 (1.87) [a]
C_{max} (μg/mL)	0.047 (0.022)	5.68 (1.74)
t_{max} (h)	4.0 (0.0 – 4.0)	2.0 (0.0 – 4.0)

SD=standard deviation; N=number of subjects with data.
[a] N=10
Source: ARN-509-003 CSR Attachment Ventricular Repolarization Substudy Report Table 14

個別ΔQTcF 値と対応する時点の血漿中アパルタミド濃度の関係を図 2.7.2-7 に図示する。ΔQTcF を従属変数，血漿中アパルタミド濃度を予測変数，被験者をランダム効果とし線形混合効果モデル解析を実施した結果，ΔQTcF と血漿中アパルタミド濃度の間に有意な相関は認められなかった［傾きの推定値（90%CI）：8.08（-0.89, 3.21）］。



Source: ARN-509-003 CSR Attachment Ventricular Repolarization Substudy Report Figure 3

図 2.7.2-7 ハイリスク NM-CRPC 患者に本薬 240 mg/日を単回及び反復投与したときのΔQTcF と血漿中アパルタミド濃度の関係

（ARN-509-003 試験：QT サブスタディ，Cycle 1 Day 1 及び Cycle 3 Day 1）

(3) ARN-509-001（001）試験（サブスタディ）【5.3.5.2.1-1】

試験デザイン

001 試験の概要は 2.7.2.2.1.2 (1)項に記載した。001 試験の第 II 相パートにおいて，本薬が心室再分極に及ぼす影響を評価するサブスタディを実施した（QT サブスタディ）。食事の影響サブスタディ【2.7.1.2.2.1】に参加しなかった被験者（85 例）では，screening，Cycle 1 Day 1 predose，及び Cycle 3 Day 1 predose に 12-lead ECG（singleton）を測定した。食事の影響サブスタディに参加した被験者（12 例）では，screening（singleton），Cycle 1 Day 1（triplicate），Cycle 3 Day 1（predose，投与 4 及び 24 時間後：triplicate），Cycle 3 Day 15（predose，投与 4 及び 24 時間後：

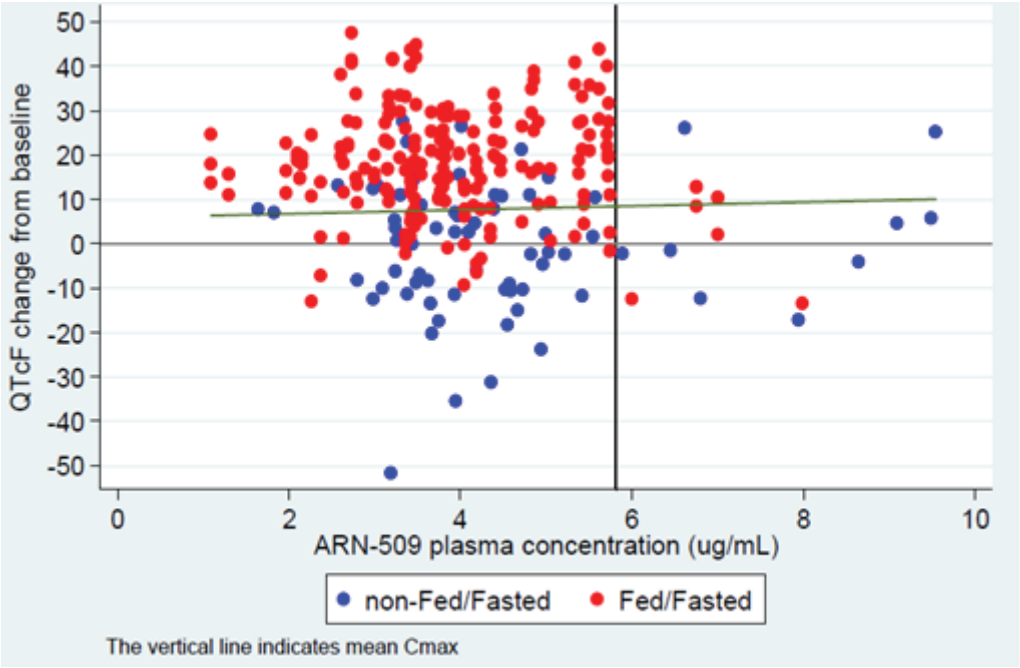
triplicate）に 12-lead ECG を測定した。ECG の測定・記録は治験実施機関で行い，中央判読機関による評価は実施しなかった。

結果

食事の影響サブスタディに参加しなかった被験者群では，Cycle 3 Day 1 において QTcF の延長傾向が認められた［平均ΔQTcF（95%CI）：2.8（-0.8，6.5） msec］。食事の影響サブスタディに参加した被験者群では，QT サブスタディ期間を通じて，QTcF の延長が認められ，Cycle 3 Day 1 predose における平均ΔQTcF（95%CI）は 20.0（13.2，26.7） msec であった。

QTcF が 500 msec を超えた被験者は認められなかった。1 例（Cycle 3 Day 1）に 500 msec を超える QTcB（506 msec。同時点での QTcF：466 msec），及び心拍数の増加（98 bpm）が認められた。当該被験者について，数日後に実施された追加の ECG 評価においては，QTc の値はベースライン未満であった。

001 試験の第 I 相パート及び第 II 相パートで本薬用量 240 mg/日以上の投与を受けたすべての被験者から得られた ECG 及び薬物動態データを用い，QTcF と血漿中アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide 濃度の相関を線形混合効果モデルで解析したところ，緩やかな正の相関が認められた（図 2.7.2-8）。アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の C_{max}［それぞれ 5.81 及び 5.49 µg/mL（食事の影響サブスタディより）］における ΔQTcF（片側 95%CI）は 6.19（9.83） msec であった。



Source: ARN-509-001 CSR Attachment Final ECG Report Phase 2 Figure 7

図 2.7.2-8 CRPC 患者に本薬 240～480 mg/日を単回及び反復投与したときの ΔQTcF と血漿中アパルタミド濃度の関係（ARN-509-001 試験）

2.7.2.2.6　薬物動態/薬力学解析

2.7.2.2.6.1　曝露/薬力学（AR 結合）解析 [2)]

アパルタミドの定常状態 C_{min} と FDHT 取り込み（AR 結合の薬力学マーカーとして）の関係を評価した。

方法

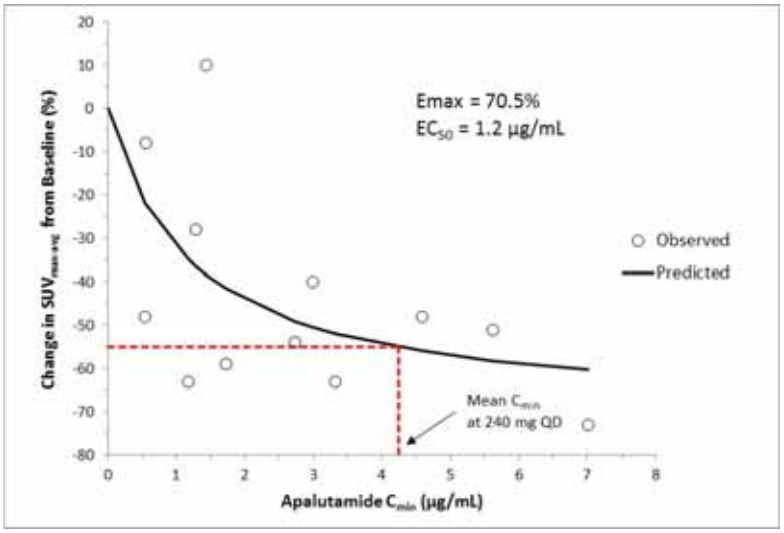
001 試験第 I 相パートの一部の被験者（N=12，用量 30～300 mg/日）で，FDHT-PET/CT スキャンを用い，アパルタミドの AR 結合の程度を評価した。FDHT-PET/CT スキャンは投与前（ベースライン）及び Week 5 に実施し，Week 5（投与前）の血漿中アパルタミド濃度も測定した。

Week 5 の各病変における FDHT のベースラインからの変化率を maximum standard uptake value（SUV_{max}）とし，SUV_{max} の低下をアパルタミドによる AR 拮抗作用の指標とした。さらに，各被験者におけるすべての病変からの SUV_{max} の平均値（$SUV_{max-avg}$）を算出した。

$SUV_{max-avg}$ と血漿中アパルタミド濃度（C_{min}，Week 5）の関係を E_{max} モデルで解析し，E_{max}（$SUV_{max-avg}$ の最大低下量）及び EC_{50}（50%有効アパルタミド C_{min}）を推定した。さらに，C_{min} と有効濃度（EC_{50}～EC_{80}）達成率の関係をシミュレーションした（シミュレーションではアパルタミドの定常状態 C_{min} の個体間変動を考慮した）。

結果

E_{max} モデル解析の結果を図 2.7.2-9 に図示する。E_{max} 及び EC_{50} はそれぞれ，70.5%（RSE=30.4%）及び 1.2 µg/mL（RSE=123%）と推定された。EC_{50}～EC_{90} における予測 $SUV_{max-avg}$ を表 2.7.2-24 に示す。本薬 240 mg/日を反復投与したときのアパルタミドの定常状態 C_{min}［平均 4.24 µg/mL（CV=27%）：003 試験］における $SUV_{max-avg}$ の変化量は 55%と推定された。このとき，EC_{50}，EC_{60}，EC_{70}，EC_{80} を達成する被験者の割合はそれぞれ，100%，100%，99%，28%と予測された（図 2.7.2-10）。



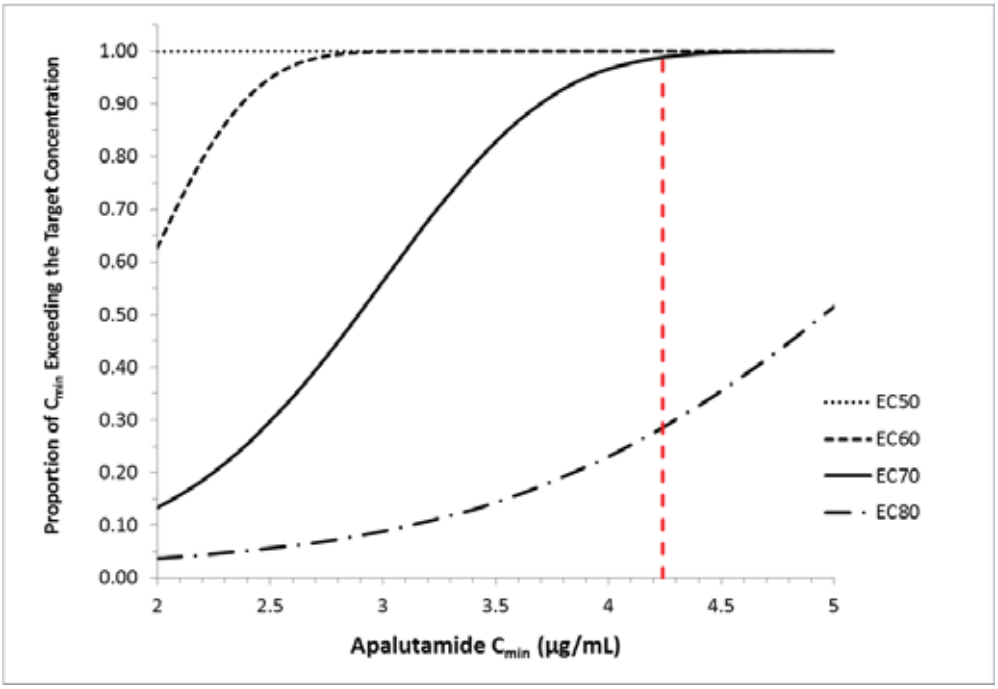
FDHT=[^{18}F]fluoro-α-dihydrotestosterone; $SUV_{max-avg}$=average of maximum standard uptake value
Note: Open circle is the observed value of $SUV_{max-avg}$ at the corresponding C_{min} for each individual subject. Solid line is the model-predicted value of $SUV_{max-avg}$ at C_{min} ranging from 0 to 7 µg/mL. Mean C_{min} of apalutamide at the 240 mg qd dose and the predicted effect on $SUV_{max-avg}$ is showed by the red dotted line.

図 2.7.2-9 アパルタミドの定常状態 C_{min} と FDHT 取り込みの関係
（E_{max} モデルによる解析）

表 2.7.2-24 アパルタミドの C_{min} と予測 $SUV_{max-avg}$ 変化量

C_{min} (μg/mL)	Percent of E_{max}	Effective Concentration	Change in $SUV_{max-avg}$ (%)
1.2	50	EC_{50}	35
1.8	60	EC_{60}	42
2.8	70	EC_{70}	49
4.24 [a]	78	EC_{78}	55
4.8	80	EC_{80}	56
10.8	90	EC_{90}	63

$SUV_{max-avg}$=average of maximum standard uptake value
[a] Mean C_{min} value of apalutamide following 240 mg once daily dose in Study 003.



Note: Red vertical dashed line corresponds to C_{min} at 240 mg once daily dose.

図 2.7.2-10 アパルタミドの定常状態 C_{min} と有効濃度達成率の関係

2.7.2.2.6.2 曝露/反応解析【5.3.4.2.2】

003 試験の結果に対する曝露/反応解析を実施し，以下について評価した。

- 母集団薬物動態モデル（2.7.2.2.4 項）に基づき，003 試験の被験者の個別曝露量パラメータ（$AUC_{0-24,ss}$，$C_{min,ss}$ 及び $C_{max,ss}$）を推定した。
- アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の曝露量と有効性との相関を検討した。
- アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の曝露量と安全性との相関を検討した。

方法

003 試験（本薬用量 240 mg/日）の被験者 1,206 例（実薬群：806 例，プラセボ群：400 例）を有効性との相関の解析対象，1,207 例（実薬群：806 例，プラセボ群：401 例）を安全性との相関の解析対象とした。

アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の曝露量パラメータとして，イベント発現までの一日平均用量に基づく $AUC_{0\text{-}24,ss}$，$C_{min,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ を被験者ごとに推定した。

有効性の指標としては，003 試験の主要評価項目である MFS を用いた。単変量及び多変量 Cox 回帰モデルを用い，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の $AUC_{0\text{-}24,ss}$ と MFS の相関を検討した。検討では，層別因子及び種々の予後因子も考慮した。

安全性の指標としては，10%超の発現率を認めた有害事象として，疲労，転倒，皮疹，体重減少，及び関節痛（グレードを問わない）を選択した。各有害事象の発現の有無に対して，単変量及び多変量ロジスティック回帰モデルを用い，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の $AUC_{0\text{-}24,ss}$ との相関を検討した。

解析結果は，$p<0.05$ のときに統計学的に有意な相関ありと判断した。当該解析は探索的な位置づけであることから，多重性の調整は行わなかった。したがって，各種パラメータで得られた p 値と CI の解釈には注意が必要である。

結果

アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の曝露量

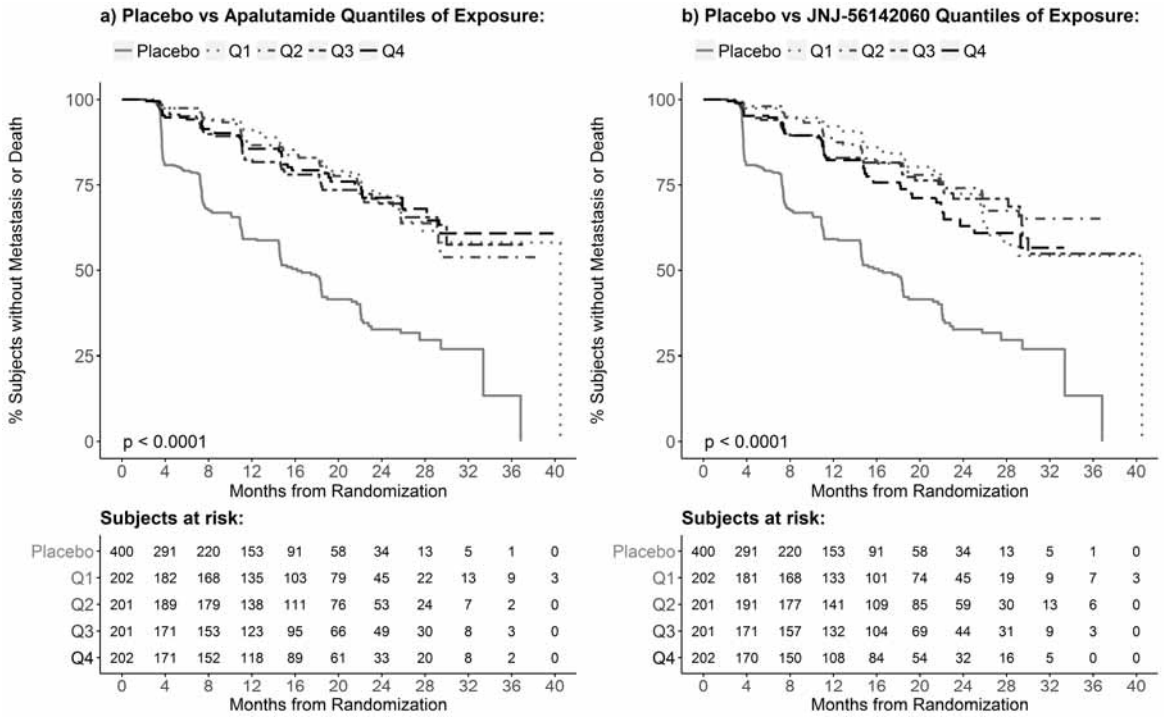
定常状態における血漿中アパルタミド濃度の fluctuation は小さく，投与間隔における $C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ の平均値（範囲）はそれぞれ 5.81（1.46～13.9） μg/mL 及び 4.24（0.60～11.1） μg/mL であった。血漿中 N-desmehyl apalutamide 濃度に fluctuation はほとんどなく，投与間隔における平均値（範囲）は 6.3（1.8～12.5） μg/mL であった。アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の $AUC_{0\text{-}24,ss}$ の平均値（範囲）はそれぞれ，115（19.8～291） μg·h/mL 及び 152（44.1～299） μg·h/mL であった。

$C_{max,ss}$，$C_{min,ss}$，及び $AUC_{0\text{-}24,ss}$ の間には強い相関が認められたことから（$r^2>0.95$），曝露/反応解析の曝露量の指標としては $AUC_{0\text{-}24,ss}$ のみを用いた。

曝露/有効性

図 2.7.2-11 に $AUC_{0\text{-}24,ss}$ の四分位グループ別の Kaplan-Meier プロットを示す。四分位グループ別の Kaplan-Meier 曲線に明確な差異は認められなかった。Cox 回帰モデル解析においても，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の $AUC_{0\text{-}24,ss}$ と MFS に，有意な相関は認められなかった。

以上より，本薬 240 mg/日用量における曝露量レベルは十分に高く，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。



Source: Exposure Response Report Figure 6

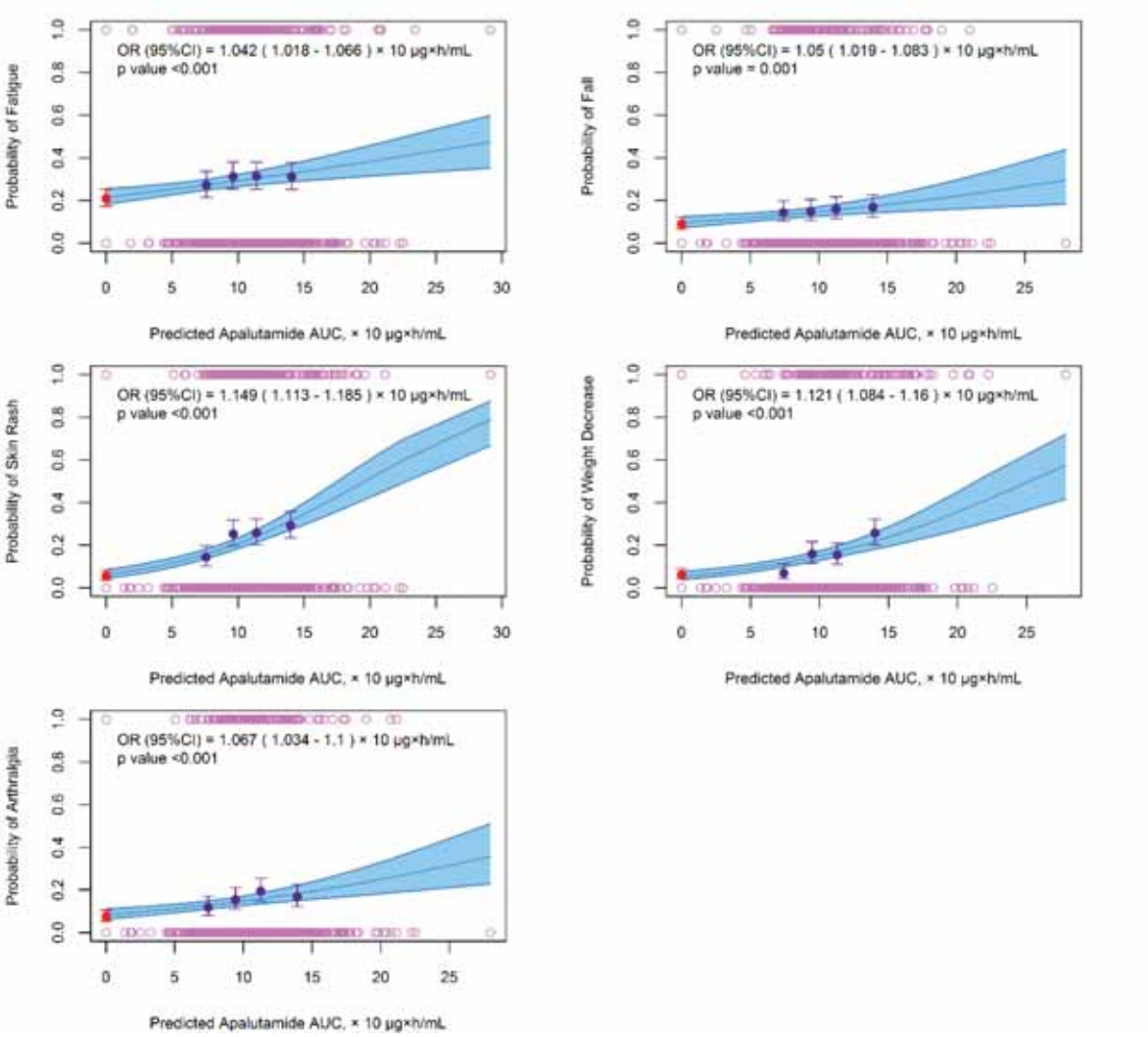
図 2.7.2-11 $AUC_{0\text{-}24,ss}$ の四分位グループ別の Kaplan-Meier プロット
（003 試験，左：アパルタミド，右：N-desmethyl apalutamide）

曝露/安全性

プラセボ群の被験者を含めた解析において，疲労，転倒，皮疹，体重減少，及び関節痛のすべての指標に対して，$AUC_{0\text{-}24,ss}$ との間に有意な正の相関が認められた（図 2.7.2-12）。皮疹及び体重減少で特に強い相関が認められた。

実薬群の被験者のみを対象とした（すなわちプラセボ群の被験者を除いた）解析においては，皮疹と体重減少のみが有意な相関を示した。

プラセボ群の被験者を含めた解析で推定されたモデルパラメータを用い，本薬 240，180，及び 120 mg/日用量での各有害事象の発現率を予測した結果，低用量において予測発現率は低下した（表 2.7.2-25）。このことから，003 試験で設定した減量基準［有害事象の程度に応じ，最大 120 mg/日まで（240 mg→180 mg→120 mg）の減量【5.3.5.1.1】］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。



Source: Exposure Response Report Figure 7

図 2.7.2-12 アパルタミドの $AUC_{0\text{-}24,ss}$ と有害事象（疲労，転倒，皮疹，体重減少，及び関節痛）の相関（ロジスティック回帰モデル分析）（003 試験）

表 2.7.2-25 本薬 240，180，120 mg/日用量での有害事象の予測発現率

	Model-based incidence, % (95%CI)		
	240 mg/day (Mean apalutamide $AUC_{0\text{-}24,ss}$=120 µg/mL)	180 mg/day (Mean apalutamide $AUC_{0\text{-}24,ss}$=90 µg/mL	120 mg/day (Mean apalutamide $AUC_{0\text{-}24,ss}$=60 µg/mL
Fatigue	31.0 (27.7, 34.5)	28.4 (25.8, 31.1)	26.0 (23.5, 28.7)
Fall	16.0 (13.5, 19.0)	14.1 (12.2, 16.3)	12.4 (10.6, 14.5)
Skin rash	25.8 (22.7, 29.1)	18.6 (16.4, 21.1)	13.1 (11.1, 15.5)
Weight decrease	18.1 (15.5, 21.2)	13.6 (11.7, 15.8)	10.0 (8.29, 12.1)
Arthralgia	16.5 (13.9, 19.4)	14.0 (12.1, 16.2)	11.8 (10.0, 13.9)

Source: Exposure Response Report Table 10

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の薬物動態特性

- 外国人 mCRPC 患者に本薬 240 mg/日を投与したとき，アパルタミドの定常状態 C_{max}，AUC_{0-24}，C_{min} の平均値（CV%，SD）はそれぞれ，5.95 µg/mL（27.9%，1.66 µg/mL），100 µg·h/mL（31.5%，31.6 µg·h/mL），3.72 µg/mL（32.0%，1.19 µg/mL）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 PTR%は 163%であった。
- 外国人 mCRPC 患者に本薬 240 mg/日を投与したとき，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，AUC_{0-24} に基づく平均累積率は 4.95 であった。
- 本薬 240 mg/日を投与したときの定常状態の平均 EHL は 78.7 時間（約 3 日）であり（外国人 mCRPC 患者），単回投与時の $t_{1/2}$（183 時間，外国人健康成人）に比較して短かった。
- 外国人 mCRPC 患者に本薬 240 mg/日を投与したとき，N-desmethyl apalutamide の定常状態 C_{max}，AUC_{0-24}，C_{min} の平均値（CV%，SD）はそれぞれ，5.85 µg/mL（17.9%，1.04 µg/mL），124 µg·h/mL（18.5%，23.0 µg·h/mL），4.66 µg/mL（19.3%，0.897 µg/mL）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。定常状態における AUC_{0-24} に基づく平均 MPR は 1.33 であった。本薬 1 日 1 回投与による平均累積率は 122 であった。

2.7.2.3.1.1 単回及び反復投与時の薬物動態

外国人被験者を対象とした臨床試験で得られたアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の薬物動態パラメータ（用量 240 mg に正規化）を表 2.7.2-26 及び表 2.7.2-27 に示す。なお，C_{max} 及び t_{max} の併合には，錠剤のデータのみを含めた。その他のパラメータについては軟カプセル剤及び錠剤の両方のデータを含めた。

表 2.7.2-26 外国人被験者に本薬を単回及び反復投与したときのアパルタミドの薬物動態パラメータ（用量 240 mg に正規化）

Study ID	Formulation	C_{max} (µg/mL) N	C_{max} (µg/mL) Mean (SD)	t_{max} (h) N	t_{max} (h) Median (Range)	AUC (µg.h/mL) [o] N	AUC (µg.h/mL) [o] Mean (SD)	$t_{1/2}$ (h) [p] N	$t_{1/2}$ (h) [p] Mean (SD)
Non-Japanese Healthy Subjects, Single Dose, Fasting Conditions									
006 [a]	Capsule	6	3.27 (0.40)	6	1.01 (1.00-1.50)	6	201 (29)	6	177.9 (33.8)
1007 [b]	Capsule	15	2.73 (0.38)	15	2.00 (1.00-4.00)	15	202 (30)	15	167.5 (48.4)
1011 [c]	Capsule	15	2.70 (0.49)	15	2.00 (1.00-3.00)	15	212 (42)	15	205.2 (61.2)
1011 [d]	Tablet	15	2.42 (0.38)	15	3.03 (1.00-5.00)	15	225 (34)	15	162.1 (48.2)
1012 [e]	Capsule	15	3.40 (0.60)	15	1.50 (1.00-2.00)	15	232 (46)	15	190.9 (73.9)
1015 [f]	Tablet	55	2.50 (0.42)	55	3.00 (1.00-6.00)	53	230 (45)	55	179.2 (52.4)
1017 [g]	Tablet	47	2.53 (0.49)	47	3.00 (1.50-6.00)	46	223 (51)	46	187.7 (60.4)
1018 [h]	Tablet	8	1.95 (0.43)	8	3.00 (1.00-3.00)	8	203 (37)	8	191.3 (53.6)
POOLED		**125 [n]**	**2.47 (0.46) [n]**	**125 [n]**	**3.00 (1.00-6.00) [n]**	**173**	**222 (44)**	**175**	**182.7 (56.4)**
Non-Japanese Subjects with CRPC, Single Dose									
001 (240 mg)	Capsule	3	2.97 (0.414)	3	1.0 (1.0-3.0)	3	21.9 (2.66)	3	218 (128)
1019 [i]	Tablet	45	2.06 (0.582)	45	2.1 (1.1-5.1)	45	21.1 (4.93)	-	-
Non-Japanese Subjects with CRPC, Multiple Dose									
001 [j]	Capsule	29	6.47 (1.3)	29	1.00 (0.50-24.00)	29	111 (24)	29	86.3 (27.1)
001 (240 mg)	Capsule	3	7.55 (1.2)	3	1.50 (1.00-8.00)	3	126 (36)	3	86.2 (15.6)
1010 [k]	Capsule	49	7.33 (1.6)	49	0.97 (0.00-2.08)	49	108 (23)	-	-
1019 [l]	Tablet	43	5.95 (1.7)	43	2.10 (1.00-4.17)	43	100 (32)	43	73.6 (28.2)
1020 [m]	Tablet	21	6.01 (1.9)	21	4.05 (0.00-24.02)	21	109 (29)	-	-
POOLED		**64 [n]**	**5.97 (1.7) [n]**	**64 [n]**	**1.92 (0.00-24.02) [n]**	**142**	**106 (27)**	**72**	**78.7 (28.3)**

[a] Part A (capsule) only
[b] Treatment A (capsule) only
[c] Treatment A (capsule) only
[d] Treatment B (tablet) only
[e] Treatment A (capsule) only
[f] Treatment A (tablet) only, dose-normalized to 240 mg
[g] Treatment A (tablet) only, dose-normalized to 240 mg
[h] Healthy subjects with normal hepatic function only (tablet)
[i] Cycle 1 Day 1.
[j] Phase 1, Week 4, dose-normalized to 240 mg
[k] Cohorts 1 and 2 (capsule) on Cycle 2 Day 8
[l] Cycle 3 Day 1 (tablet)
[m] Cycle 2 Day 1 (tablet)
[n] Pooled analysis for C_{max} and t_{max} are based on the tablet only.
[o] AUC_{∞} for single dose data in healthy subjects, AUC_{0-24} for single dose and multiple dose data in subjects with CRPC.
[p] $t_{1/2}$ = terminal half-life for single dose or effective half-life for multiple dose.

表 2.7.2-27 外国人被験者に本薬を単回及び反復投与したときの N-desmethyl apalutamide の薬物動態パラメータ（用量 240 mg に正規化）

Study ID	Formulation	C_{max} (µg/mL)		t_{max} (h)		AUC (µg.h/mL) [p]		$t_{1/2}$ (h) [q]		MPR	
		N	Mean (SD)	N	Median (Range)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Non-Japanese Healthy Subjects, Single Dose, Fasting Conditions											
006 [a]	Capsule	6	0.306 (0.061)	6	265.84 (144.00-313.70)	6	200 (24)	6	254.1 (60.2)	6	1.05 (0.22)
1007 [b]	Capsule	15	0.344 (0.087)	15	168.00 (96.00-336.00)	15	189 (33)	15	216.6 (56.2)	15	0.986 (0.22)
1011 [c]	Capsule	15	0.306 (0.097)	15	168.15 (144.00-336.07)	15	197 (30)	15	267.9 (65.6)	15	1.01 (0.32)
1011 [d]	Tablet	15	0.356 (0.11)	15	168.00 (120.00-336.05)	15	199 (24)	15	242.3 (69.8)	15	0.925 (0.17)
1012 [e]	Tablet	15	0.353 (0.12)	15	168.00 (120.00-336.02)	15	208 (31)	15	226.5 (75.0)	15	0.946 (0.18)
1015 [f]	Tablet	55	0.329 (0.07)	55	168.00 (120.00-504.00)	36	196 (28)	43	250.3 (61.8)	36	0.958 (0.21)
1017 [g]	Tablet	47	0.345 (0.13)	47	216.00 (72.00-336.03)	27	213 (35)	45	277.0 (97.5)	27	1.09 (0.35)
1018 [h]	Tablet	8	0.284 (0.097)	8	180.02 (167.00-336.00)	8	180 (31)	8	245.9 (90.5)	8	0.924 (0.14)
POOLED		**140 [o]**	**0.335 (0.104) [o]**	**140 [o]**	**168.00 (72.00-504.00) [o]**	**137**	**200 (31)**	**162**	**253.2 (77.5)**	**137**	**0.989 (0.25)**
Non-Japanese Subjects with CRPC, Single Dose											
001 (240 mg) [i]	Capsule	-	-	-	-	3	1.16 (0.264)	-	-	-	-
1019 [i, j]	Tablet	-	-	-	-	45	1.41 (0.786)	-	-	-	-
Non-Japanese Subjects with CRPC, Multiple Dose											
001 [k]	Capsule	14	5.14 (1.1)	14	5.00 (0.00-24.00)	14	113 (28)	-	-	14	1.13 (0.23)
001 (240 mg)	Capsule	3	5.30 (0.89)	3	6.00 (4.00-8.00)	3	119 (20)	-	-	3	0.995 (0.16)
1010 [l]	Capsule	49	6.36 (0.94)	49	0.98 (0.00-24.58)	49	130 (19)	-	-	49	1.27 (0.20)
1019 [m]	Tablet	43	5.85 (1.00)	43	1.10 (0.00-4.17)	43	124 (23)	-	-	43	1.33 (0.28)
1020 [n]	Tablet	21	5.90 (1.00)	21	5.00 (0.00-24.10)	21	126 (21)	-	-	21	1.23 (0.28)
POOLED		**64 [o]**	**5.87 (1.04) [o]**	**64 [o]**	**1.12 (0.00-24.58) [o]**	**127**	**125 (22)**	**-**	**-**	**127**	**1.27 (0.25)**

[a] Part A (capsule) only
[b] Treatment A (capsule) only
[c] Treatment A (capsule) only
[d] Treatment B (tablet) only
[e] Treatment A (capsule) only
[f] Treatment A (tablet) only, dose-normalized to 240 mg
[g] Treatment A (tablet) only, dose-normalized to 240 mg
[h] Healthy subjects with normal hepatic function only (tablet)
[i] C_{max} and t_{max} could not be estimated reliably during the first 24 hour period postdose.
[j] Cycle 1 Day 1
[k] Phase 1, Week 4, dose-normalized to 240 mg
[l] Cohorts 1 and 2 (capsule) on Cycle 2 Day 8
[m] Cycle 3 Day 1 (tablet)
[n] Cycle 2 Day 1 (tablet)
[o] Pooled analysis for C_{max} and t_{max} are based on the tablet only.
[p] AUC_{∞} for single dose data in healthy subjects, AUC_{0-24} for single dose and multiple dose data in subjects with CRPC.
[q] $t_{1/2}$= terminal half-life for single dose only

(1) 単回投与時の薬物動態（外国人 CRPC 患者：001 試験及び PCR1019 試験）

外国人 CRPC 患者に本薬 240 mg を単回経口投与したとき，アパルタミドの t_{max}（中央値）は 1～2 時間であった。C_{max} の平均値（SD）は，軟カプセル剤で 2.97（0.414） μg/mL，錠剤で 2.06（0.582） μg/mL であった。$AUC_{0\text{-}24}$ は 2 試験で同程度であり，平均値（SD）はそれぞれ 21.9（2.66） μg·h/mL 及び 21.1（4.93） μg·h/mL であった。（表 2.7.2-26）

外国人 CRPC 患者に本薬 240 mg を単回経口投与したとき，N-desmethyl apalutamide の $AUC_{0\text{-}24}$ に 2 試験間で大きな差異はなく，平均値（SD）はそれぞれ 1.16（0.264） μg·h/mL 及び 1.41（0.786） μg·h/mL であった。（表 2.7.2-27）

(2) 反復投与時の薬物動態（外国人 CRPC 患者：001，PCR1010，PCR1019，PCR1020 試験）

外国人 CRPC 患者に本薬 240 mg/日を反復経口投与したとき，アパルタミドの t_{max}（中央値）は 1.92 時間であり，単回投与時の t_{max} と同程度であった。C_{max} の平均値（SD）は，軟カプセル剤で 7.01（1.6） μg/mL，錠剤で 5.97（1.7） μg/mL であった。$AUC_{0\text{-}24}$ は試験間で一定であり，平均値（SD）は 106（27） μg·h/mL であった。定常状態の平均 EHL は 78.7 時間（約 3 日）であり，単回投与時の $t_{1/2}$（183 時間，外国人健康成人）に比較して短かった。（表 2.7.2-26）

外国人 CRPC 患者に本薬 240 mg/日を反復経口投与したとき，アパルタミドの $AUC_{0\text{-}24}$ に基づく累積率は 5～6 であった。30～480 mg/日の用量範囲で累積率に明らかな差異は認められなかった。（表 2.7.2-28）

外国人 CRPC 患者に本薬 240 mg/日を反復経口投与したとき，N-desmethyl apalutamide の t_{max}（中央値）は 1.12 時間であった。C_{max} の平均値（SD）は，軟カプセル剤で 6.09（1.1） μg/mL，錠剤で 5.87（1.04） μg/mL であった。$AUC_{0\text{-}24}$ は試験間で一定であり，平均値（SD）は 125（22） μg·h/mL であった。MPR は試験間で一定であり，平均値（SD）は 1.27（0.25）であった。（表 2.7.2-27）

アパルタミドから N-desmethyl apalutamide への代謝は遅く（単回投与時の N-desmethyl apalutamide の t_{max}：168 時間），外国人 CRPC 患者に本薬 240 mg/日を反復投与したときの N-desmethyl apalutamide の $AUC_{0\text{-}24}$ に基づく累積率は 106～122 であった。定常状態における N-desmethyl apalutamide の C_{min} 及び PTR%はそれぞれ 4.45～4.66 μg/mL 及び 119～127%であった。

表 2.7.2-28 外国人 CRPC 患者に本薬 240 mg/日を反復投与したときのアパルタミドの C_{min}，$R_{ac(AUC)}$，PTR%

Study	Dose (mg) (formulation)	N	Arithmetic mean (SD)		
			C_{min} (μg/mL)	$R_{ac(AUC)}$	PTR%
001	30 (capsule)	3	0.543 (0.0849)	6.76 (3.67)	156 (22.3)
	60 (capsule)	3	1.07 (0.249)	6.29 (1.36)	152 (19.0)
	90 (capsule)	3	1.42 (0.235)	5.74 (1.54)	180 (20.3)
	120 (capsule)	3	1.97 (0.495)	7.01 (2.51)	171 (25.8)
	180 (capsule)	3	3.34 (0.701)	4.85 (0.651)	179 (1.51)
	240 (capsule)	3	4.42 (0.745)	5.70 (0.932)	172 (19.9)

Study	Dose (mg) (formulation)	N	Arithmetic mean (SD)		
			C_{min} (μg/mL)	$R_{ac(AUC)}$	PTR%
	300 (capsule)	5	4.33 (0.803)	4.89 (1.16)	161 (23.5)
	390 (capsule)	3	5.10 (0.919)	5.02 (0.986)	178 (39.1)
	480 (capsule)	3	7.55 (0.660)	5.69 (0.350)	150 (18.1)
1010	240 (capsule)	50	4.02 (0.955)	-	157 (30.7)
1019	240 (tablet)	43	3.72 (1.19)	4.95 (1.69)	163 (24.7)
1020 [a]	240 (tablet)	19	4.57 (1.32)	-	134 (18.4)

SD=standard deviation; $R_{ac(AUC)}$=accumulation ratio based on AUC; PTR=fluctuation ratio
[a] Values are based on C_{trough} on Day 43
Source: ARN-509-001 Final PK Report Table A8 and Table A11, 56021927PCR1010 CSR TABPK05, 56021927PCR1019 CSR Table 23; 56021927PCR1020 CSR Table 12

2.7.2.3.1.2 吸収・分布・代謝・排泄特性

(1) 吸収

1) 経口バイオアベイラビリティ

Caco-2 細胞単層膜を用いた in vitro 試験において，アパルタミドは高い膜透過性を示した（2.7.2.1.1.1 項）。外国人健康成人被験者に本薬 240 mg を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 100%であった【2.7.1.2.1.1】。外国人健康成人被験者に本薬 240 mg を単回経口投与したとき，投与量の 24.3%が糞中に排泄されたが，投与量に対する糞中未変化体（アパルタミド）排泄率は 1.54%であったことから，投与量の>98%が吸収されたと推察された（2.7.2.2.1.1 (1)項）。

2) 食事の影響

食事の影響に対する考察は【2.7.1.3.2.2】に詳述する。外国人健康成人被験者に本薬（錠剤）240 mg を絶食下又は食後に単回経口投与したときの AUC は同様であった。食後投与では，絶食下投与に比較し C_{max} が低下する傾向が認められたが，その程度は小さく，意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。本薬の投与に際して食事の制限は不要と考えられる。

(2) 分布

外国人健康成人被験者に本薬（錠剤）を単回投与したときのアパルタミドの見かけの分布容積（V_d/F）の平均値は 250～296 L，単回静脈内投与したときの分布容積（V_{ss}）は 331 L であった（表 2.7.2-29）。母集団薬物動態解析において，アパルタミドの定常状態における見かけの分布容積は 276 L と推定された（2.7.2.2.4 項）。アパルタミドの分布容積は体液量に比較して大きく，血管外組織へ広範に分布することが示唆された。

表 2.7.2-29 本薬を単回経口投与したときのアパルタミドの見かけの分布容積

Study	Mean (SD)						
	006 [a]	PCR1007 [b]	PCR1011 [c]	PCR1011 [d]	PCR1015 [e]	PCR1017 [f]	Population PK
N	6	15	15	15	53	46	1,092
V_d/F (L)	331 (54.3) [g]	289 (84.9)	334 (69.9)	250 (63.4)	269 (49.1)	296 (92.4)	276

[a] Part A (intravenous data); [b] Treatment A (capsule); [c] Treatment A (capsule); [d] Treatment B (tablet); [e] Treatment A (tablet); [f] Treatment A (tablet); [g] V_{ss} (L).
Source: ARN-509-006 CSR Table 14.2-4, 56021927PCR1007 CSR TABPK3, 56021927PCR1011 CSR TABPK3, 56021927PCR1015 CSR TABPK3, 56021927PCR1017 CSR TABPK3, Population PK Report Section 6.2

1) タンパク結合

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（非結合型分率はそれぞれ約 4.2%及び 5.1%），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。（2.7.2.1.1.2 項）

2) 血球移行

In vitro 試験において，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の B/P 比はそれぞれ，0.79 及び 0.78 であった（2.7.2.1.1.2 項）。外国人健康成人被験者に ^{14}C-標識アパルタミドを単回経口投与したとき，放射能は血漿と血球に同程度分布し，B/P 比は 0.91～0.98 であった（2.7.2.2.1.1 (1) 項）。

3) トランスポーター

In vitro 試験において，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide は P-gp の基質であるが，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された（2.7.2.1.1.5 項）。

(3) 代謝

1) In vitro

アパルタミドから N-desmethyl apalutamide（ヒトにおける主要な代謝物であり，アパルタミドの 1/3 の薬理活性を有する）の変換には，主に CYP2C8 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）へ変換される。（2.7.2.1.1.3 項）

2) In vivo

ヒトにおける推定代謝経路は図 2.7.2-1 に示す。外国人健康成人被験者に ^{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，血漿中放射能に占める内訳は，アパルタミドが 42%，N-desmethyl apalutamide が 41%，JNJ-56142021 が 3%であった（2.7.2.2.1.1 (1)項）。

PBPK モデルシミュレーションにより，本薬単回投与時のアパルタミドの代謝への 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 の寄与率は 40%に低下し，CYP3A4 の寄与率は 37%に上昇すると推定された。（2.7.2.2.3.1 (2)項）

3) 代謝物の薬物動態

N-desmethyl apalutamide（ヒトにおける主要な代謝物であり，アパルタミドの 1/3 の薬理活性を有する）の薬物動態については，2.7.2.3.1.1 項に記載する。N-desmethyl apalutamide の血漿中曝露量，薬理活性，タンパク結合率などを考慮したとき，N-desmethyl apalutamide は本薬の薬理作用に 28～32%程度の寄与を持つと推察された。

(4) 排泄

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 240 mg を単回経口投与したとき，放射能の 65%が尿中に，24%が糞中に排泄された。投与量の 1.2%が未変化体（アパルタミド），2.7%が N-desmethyl apalutamide，31%が JNJ-56142021 として尿中に排泄された。また，投与量の 1.5%が未変化体（アパルタミド），2.0%が N-desmethyl apalutamide，2.4%が JNJ-56142021 として糞中に排泄された。（2.7.2.2.1.1 (1)項）

2.7.2.3.1.3 健康成人被験者と CRPC 患者の薬物動態の比較

健康成人被験者への本薬の反復投与試験は実施していないため，単回投与時の薬物動態データを比較する。

外国人健康成人被験者及び外国人 CRPC 患者に本薬（錠剤）を単回投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2-30 に示す。t_{max} に明確な差異は認められなかったが，C_{max} 及び AUC_{0-24} は健康成人でそれぞれ 17～23%及び 30～47%高値であった。

母集団薬物動態解析において，健康成人被験者の相対的バイオアベイラビリティは，CRPC 患者に比較して 27%高値となると推定されたが，試験デザインの違い等，他の要因が交絡している可能性があるため，解釈には注意が必要である（2.7.2.2.4 項）。

表 2.7.2-30 外国人健康成人被験者及び外国人 CRPC 患者に本薬（錠剤）を単回経口投与したときのアパルタミドの薬物動態パラメータの比較

Study	Population	N	Mean (SD); median (range) for t_{max}		
			t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24} (μg·h/mL)
PCR1011 [a]	Healthy subjects	15	3.03 (1.00-5.00)	2.42 (0.381)	31.1 (6.86)
PCR1015 [b]	Healthy subjects	55	3.00 (1.00-6.00)	2.50 (0.42) [e]	28.0 (4.12) [e]
PCR1017 [c]	Healthy subjects	47	3.00 (1.50-6.00)	2.53 (0.492) [e]	27.4 (5.84) [e]
PCR1019 [d]	CRPC patients	45	2.12 (1.08-5.10)	2.06 (0.582)	21.1 (4.93)

N=number of subjects in the dose group with estimable PK parameters.
[a] Treatment B; [b] Treatment A; [c] Treatment A; [d] Cycle 1 Day 1; [e] dose-normalized to 240 mg.
Source: 56021927PCR1011 CSR TABPK3; 56021927PCR1015 CSR TABPK03; 56021927PCR1017 CSR TABPK03; 56021927PCR1019 CSR Table 23

2.7.2.3.1.4 日本人における薬物動態及び外国人との比較

日本人における薬物動態は，日本人 mCRPC 患者を対象とした PCR1008 試験，日本人健康成人被験者を対象とした PCR1021 試験，及び国際共同第 III 相試験である 003 試験で評価した。

日本人健康成人被験者に本薬（錠剤）を単回投与したときのアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の薬物動態パラメータを，外国人健康成人での成績と比較した（表 2.7.2-31 及び表 2.7.2-32）。なお，比較には錠剤のデータのみを用いた。限られた日本人例数での比較ではあるが，外国人に比較して，日本人ではアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の C_{max} に若干の高値傾向が認められた。AUC_{∞}には明確な差異は認められなかった。

表 2.7.2-31 日本人及び外国人健康成人被験者に本薬（錠剤）を単回投与したときのアパルタミドの薬物動態パラメータ

Population (Study)	Dose (mg)	N	Mean (SD); median (range) for t_{max}			
			t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Japanese (PCR1021)	60	6	2.50 (1.50 – 4.00)	0.870 (0.192)	63.9 (13.1)	138 (62.0)
	120	6	1.75 (1.00 – 3.00)	1.73 (0.285)	147 (36.7)	169 (54.0)
	240	6	3.50 (2.00 – 5.00)	3.12 (0.745)	227 (26.6) [e]	130 (36.9) [e]
Non-Japanese (PCR1015) [a]	60	55	3.00 (1.00 – 6.00)	0.624 (0.104)	57.4 (11.3) [f]	179 (52.4)
Non-Japanese (PCR1017) [b]	60	47	3.00 (1.50 – 6.00)	0.633 (0.123)	55.7 (12.7) [g]	188 (60.4) [g]
Non-Japanese (PCR1011) [c]	240	15	3.03 (1.00 – 5.00)	2.42 (0.381)	225 (33.9)	162 (48.2)
Non-Japanese (PCR1018) [d]	240	8	3.00 (1.00 – 3.00)	1.95 (0.428)	203 (37.4)	191 (53.6)

SD=standard deviation
[a] Treatment A; [b] Treatment A; [c] Treatment B; [d] Subejcts with normal hepatic function
[e] N=5; [f] N=53; [g] N=46
Source: 56021927PCR1021 CSR Table 5; 56021927PCR1015 CSR TABPK3; 56021927PCR1017 CSR TABPK03; 56021927PCR1011 CSR Table 4; 56021927PCR1018 CSR Table 2

表 2.7.2-32 日本人及び外国人健康成人被験者に本薬（錠剤）を単回投与したときの N-desmethyl apalutamide の薬物動態パラメータ

Population (Study)	Dose (mg)	N	Mean (SD); median (range) for t_{max}			
			t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Japanese (PCR1021)	60	6	156 (120 – 336)	0.112 (0.0396)	52.3 (8.81)	169 (70.2)
	120	6	324 (144 – 504)	0.175 (0.0481)	105 (5.67)	220 (77.3)
	240	6	156 (120 – 336)	0.385 (0.102)	206 (34.9) [e]	167 (32.4) [e]
Non-Japanese (PCR1015) [a]	60	55	168 (120 – 504)	0.0823 (0.0186)	49.0 (7.11) [f]	250 (61.8)
Non-Japanese (PCR1017) [b]	60	47	216 (72.0 – 336)	0.0862 (0.0323)	53.7 (8.55) [g]	277 (97.5) [h]

Population (Study)	Dose (mg)	N	Mean (SD); median (range) for t_{max}			
			t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Non-Japanese (PCR1011) [c]	240	15	168 (120 – 336)	0.356 (0.108)	199 (24.1)	242 (69.8)
Non-Japanese (PCR1018) [d]	240	8	180 (167 – 336)	0.284 (0.0970)	180 (31.3)	246 (90.5)

SD=standard deviation
[a] Treatment A; [b] Treatment A; [c] Treatment B; [d] Subejcts with normal hepatic function
[e] N=5; [f] N=36; [g] N=26; [h] N=45
Source: 56021927PCR1021 CSR Table 7; 56021927PCR1015 CSR TABPK3; 56021927PCR1017 CSR TABPK03; 56021927PCR1011 CSR Table 8; 56021927PCR1018 CSR Table 7

日本人 mCRPC 患者に本薬（軟カプセル剤）を反復投与したときのアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の薬物動態パラメータを，外国人 mCRPC 患者での成績と比較した（表 2.7.2-33 及び表 2.7.2-34）。なお，比較には軟カプセル剤のデータのみを用いた。極めて限られた例数での比較であり解釈には注意が必要であるが，外国人に比較して，日本人では単回投与したときのアパルタミドの C_{max} 及び AUC_{0-24} が高値となる傾向が認められたが，反復投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24} は同程度であった。N-desmthyl apalutamide については，単回及び反復投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24} は外国人に比較して高値傾向であった。

表 2.7.2-33 日本人及び外国人 mCRPC 患者に本薬（軟カプセル剤）を単回及び反復投与したときのアパルタミドの薬物動態パラメータ

Population (Study)	Dose	N	Mean (SD); median (range) for t_{max}				
			t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24} (μg·h/mL)	EHL (h)	$R_{AC(AUC)}$
Japanese (PCR1008)	240 mg Single dose	5	1.58 (1.00 – 2.05)	3.88 (0.793)	33.6 (4.78)	–	–
	240 mg Multiple dose	6	1.44 (0.950 – 4.00)	7.57 (1.19)	122 (17.5)	50.2 [a] (2.34)	3.55 [a] (0.139)
Non-Japanese (001)	240 mg Single dose	3	1.0 (1.0 – 3.0)	2.97 (0.414)	21.9 (2.66)	–	–
	240 mg Multiple dose	3	1.5 (1.0 – 8.0)	7.55 (1.15)	127 (36.3)	86.2 (15.5)	5.70 (0.932)

SD=standard deviation
[a] N=5
Source: 56021927PCR1008 CSR Table 10; ARN-509-001 PK Report Table A7, Table A8, Table A11

表 2.7.2-34 日本人及び外国人 mCRPC 患者に本薬（軟カプセル剤）を単回及び反復投与したときの N-desmethyl apalutamide の薬物動態パラメータ

Population (Study)	Dose	N	Mean (SD); median (range) for t_{max}				
			t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24} (μg·h/mL)	$R_{AC(AUC)}$	MPR
Japanese (PCR1008)	240 mg Single dose	5	168 (95.5 – 168)	0.366 (0.0751)	2.69 (0.307)	–	0.0814 (0.0159)
	240 mg Multiple dose	6	3.68 (0.00 – 23.8)	7.11 (0.551)	150 (15.6)	57.3 [a] (6.41)	1.24 (0.159)
Non-Japanese (001)	240 mg Single dose	3	168 (168 – 168)	0.197 (0.0695)	1.16 (0.264)	–	NR
	240 mg Multiple dose	3	6.0 (4.0 – 8.0)	5.30 (0.889)	119 (19.4)	106 (35.2)	0.995 (0.16)

SD=standard deviation; NR=not reported
[a] N=5
Source: 56021927PCR1008 CSR Table 11; ARN-509-001 PK Report Table A9, Table A10, Table A11

母集団薬物動態解析（N=1,092）では，003 試験に加えて，PCR1008 試験及び PCR1021 試験も対象とし，日本人 58 例（健康成人被験者又は CRPC 患者）の薬物動態データを含めた。全体集団の 5.3%が日本人であった。共変量探索において，民族［分類：黒人，白人，アジア人（非日本人），日本人，その他］について検討したが，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の薬物動態への明らかな影響は認められなかった。最終モデルを用い，各種内外的要因について影響を検討したところ（図 2.7.2-4），日本人におけるアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の $AUC_{0-24,ss}$ は，白人に比較して高値であったが［アパルタミド $AUC_{0-24,ss}$ の GMR（90%CI）：1.14（1.08, 1.20）］，90%CI は 80～125%の範囲内であり，意味のある差異ではないと考えられた。（2.7.2.2.4 項）

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。後述のように，日本人被験者では外国人被験者に比較して体重が小さい傾向があった。母集団薬物動態解析において，体重は相対的バイオアベイラビリティ及び分布容積に対する有意な共変量であり，体重の増大に伴い，アパルタミドの相対的バイオアベイラビリティが減少し（すなわち見かけのクリアランスが増大し），AUC が低値となることが示唆された。例として，体重カテゴリ（<75 kg vs 75～95 kg）によるアパルタミドの $AUC_{0-24,ss}$ への影響［GMR（90%CI）］は 1.09（1.05, 1.12）であった（図 2.7.2-4）。NM-CRPC 患者を対象とした 003 試験では，全体集団の体重中央値が 84.4 kg であったのに対し，日本人サブグループの体重中央値は 64.5 kg であった。健康成人被験者を対象とした試験では，外国人被験者を対象とした試験（PCR1011，PCR1015，PR1017，PCR1018）の体重中央値が 76.1～84.7 kg であったのに対し，日本人被験者を対象とした PCR1021 試験の体重中央値は 67.0 kg であった。

以上より，日本人では，外国人に比較して，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の曝露量に高値傾向が認められたが，その差異の程度は小さく，意味のある差異ではないと考えられた。また，差異の原因は，日本人と外国人の体重差で説明が可能と考えられた。

2.7.2.3.1.5 用量比例性及び時間依存性

(1) 用量比例性

探索的な用量比例性の評価を 001 試験第 I 相パート及び PCR1021 試験で実施した。

001 試験において，外国人 CRPC 患者に本薬（軟カプセル剤）30～480 mg/日を反復投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ について，用量比例性を探索的に評価した。30 mg 用量群を基準とし，60～480 mg の各用量群との GMR 及び 90%CI を求めた結果を表 2.7.2-35 に示す。90%CI はおおむね 100%を含んでおり，用量比例性の傾向が認められた。臨床での投与が想定される 120，180，240 mg 用量ではすべてのパラメータの 90%CI が 100%を含んだ。

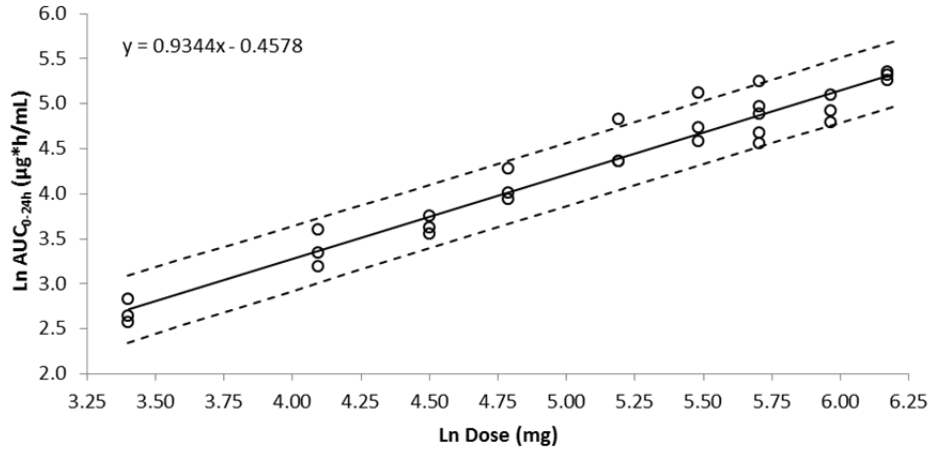
表 2.7.2-35 外国人 CRPC 患者に本薬（軟カプセル剤）30～480 mg/日を反復投与したときの薬物動態パラメータの用量比例性（001 試験，第 I 相パート）

Parameter	Dose (mg)	N	Dose-normalized geometric mean [a]	GMR%	90%CI
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·h/mL)	30	3	14.64	–	–
	60	3	14.63	99.90	74.73, 133.56
	90	3	12.74	86.98	65.06, 116.29
	120	3	14.70	100.36	75.07, 134.16
	180	3	15.21	103.84	77.68, 138.83
	240	3	15.38	105.05	78.58, 140.44
	300	5	12.97	88.60	68.34, 114.87
	390	3	10.71	73.11	54.69, 97.74
	480	3	12.64	86.29	64.55, 115.36
C_{max} (μg/mL)	30	3	0.83	–	–
	60	3	0.80	95.38	73.10, 124.44
	90	3	0.84	101.00	77.41, 131.78
	120	3	0.82	98.02	75.12, 127.88
	180	3	0.98	118.03	90.46, 153.99
	240	3	0.94	112.31	86.08, 146.54
	300	5	0.68	81.52	64.26, 103.41
	390	3	0.68	81.86	62.74, 106.81
	480	3	0.70	84.16	64.51, 109.81

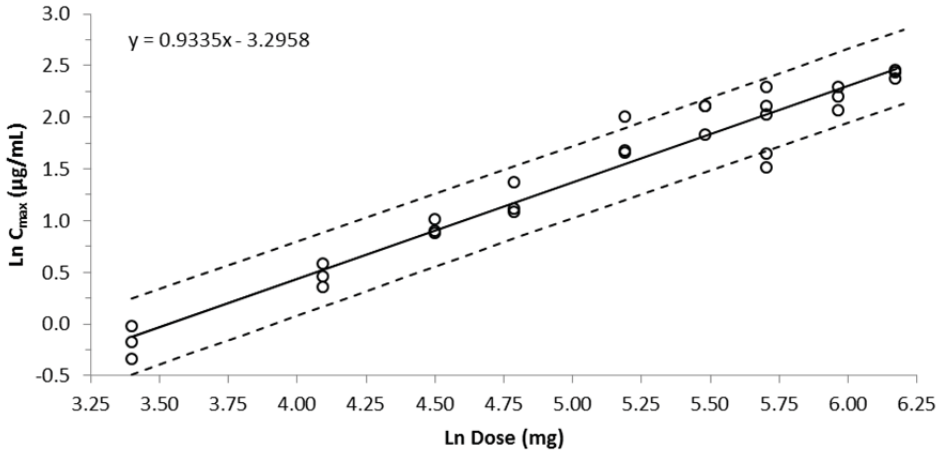
GMR=geometric mean ratio; CI=confidence interval
[a] dose-normalized to 30 mg.
Source: ARN-509-001 CSR Table 6

さらに，001 試験で得られた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ について，パワーモデルにより用量比例性を探索的に評価した（図 2.7.2-13）。対数変換した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に対する傾きの推定値（90%CI）はそれぞれ，0.9335（0.86, 1.01）及び 0.9344（0.86, 1.01）であり，用量比例性の傾向が認められた。

$AUC_{0\text{-}24}$



C_{max}



Dose and PK paramters were log-transformed.
Dotted lines represent 90% prediction intervals.
Source: ARN-509-001 CSR Figure 3

図 2.7.2-13 パワーモデルによる用量比例性の検討（001 試験，第 I 相パート）

PCR1021 試験において，日本人健康成人被験者に本薬（錠剤）60，120，240 mg を単回経口投与したときのアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の C_{max} 及び AUC について，用量比例性を探索的に評価した結果，60～240 mg の用量範囲で，用量比例性の傾向が認められた（2.7.2.2.1.1 (2)項）。

母集団薬物動態解析において，アパルタミド及び N-desmthyl apalutamide の薬物動態に用量・濃度依存的な非線形性は認められなかった（2.7.2.2.4 項）。

(2) 時間依存性

001 試験において，外国人 CRPC 患者に本薬（軟カプセル剤）30～480 mg/日を単回及び反復投与したとき，アパルタミドの CL/F の平均値はそれぞれ，1.36 L/h（N=30）及び 2.25 L/h（N=29）であり，反復投与時に CL/F が増大する傾向が認められた。PCR1020 試験において本薬の反復投与により CYP3A4 基質である midazolam の曝露量が低下したこと（2.7.2.2.3.2 (1)項），また PCR1008 試験及び PCR1010 試験において本薬の反復投与による 4β-hydroxycholesterol（CYP3A4 誘導の生体内マーカー）の上昇が認められたことから，アパルタミドは強い CYP3A4 誘導作用を有すると考えられた。アパルタミドの代謝には CYP3A4 が寄与することから（2.7.2.3.1.2 (3)項），反復投与時には CYP3A4 の自己誘導作用により CL/F が増加すると考えられた。

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（CL_t/F）は単回投与及び反復投与（定常状態）でそれぞれ 1.31 L/h 及び 2.04 L/h と推定され，時間依存的なクリアランスの増加が示された。N-desmethyl apalutamide の見かけのクリアランス（CL_m/F）には時間・濃度依存性は認められなかった。（2.7.2.2.4 項）

2.7.2.3.1.6 個体間変動及び個体内変動

アパルタミドの薬物動態パラメータの個体間変動及び個体内変動は小～中程度である。

主要な生物薬剤学試験で得られたアパルタミドの薬物動態パラメータの個体間変動及び個体内変動については【2.7.1.3.5】に記載する。表 2.7.2-26 に示した試験データに基づくと，外国人健康成人に本薬を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_∞ の個体間変動（CV%）はそれぞれ，18.6%及び 19.8%であった。また，アパルタミドの C_{max} 及び AUC_{last} の個体内変動（CV%）はそれぞれ，8.5～13.6%及び 3.5～6.7%であった【2.7.1.3.5.2】。

表 2.7.2-26 に示した試験データに基づくと，外国人 CRPC 患者に本薬を反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC_∞ の個体間変動（CV%）はそれぞれ，28.5%及び 25.5%であった。

母集団薬物動態解析において，相対的バイオアベイラビリティ（F_{CRPC}），アパルタミドの見かけのクリアランス（CL_t/F），N-desmethyl apalutamide の見かけのクリアランス（CL_m/F）で推定された個体間変動は小さかった（<20%）。003 試験の被験者の個別曝露量パラメータを推定した結果，アパルタミドの $AUC_{0\text{-}24,ss}$，$C_{min,ss}$，$C_{max,ss}$ の個体間変動（CV%）は 23.9～27.1%であった。N-desmethyl apalutamide の $AUC_{0\text{-}24,ss}$，$C_{min,ss}$，$C_{max,ss}$ の個体間変動（CV%）は 19.6～19.7%であった。

2.7.2.3.2 内的要因の影響

2.7.2.3.2.1 年齢

年齢の影響を検討する臨床試験は実施していない。

母集団薬物動態解析において，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の曝露量に対する年齢の明らかな影響は認められなかった。（2.7.2.2.4 項）

2.7.2.3.2.2 性別

すべての臨床試験は男性被験者のみを対象としたため，性別の影響は不明である。

2.7.2.3.2.3 体重

母集団薬物動態解析において，体重はアパルタミドの薬物動態パラメータ（相対的バイオアベイラビリティ及び末梢コンパートメントの分布容積）に対する有意な共変量であった。体重の増大に伴いアパルタミドの相対的バイオアベイラビリティは減少し（すなわち見かけのクリアランスが増大し），体重 120 kg（解析対象集団の 95 パーセンタイル値）では，60 kg（5 パーセンタイル値）に比較してアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の $AUC_{0\text{-}24,ss}$ は 30%低値となると推定された。また，V_p/F は体重に依存し，体重 120 kg では 60 kg に比較して V_p/F が 84%大きいと推定された。しかしながら，$AUC_{0\text{-}24,ss}$ への体重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。（2.7.2.2.4 項）

2.7.2.3.2.4 肝機能障害

外国人肝機能障害被験者を対象とした PCR1018 試験において，Child-Pugh 分類に基づく軽度及び中等度肝機能障害はアパルタミドの曝露量に意味のある影響を及ぼさないことが示された。軽度肝機能障害被験者におけるアパルタミド及び N-desmtehyl apalutamide の C_{max} 及び AUC は，正常肝機能被験者と同様であった。一方，中等度肝機能障害被験者においては，アパルタミドの C_{max} 及び AUC は正常肝機能被験者と同様であったが，N-desmtehyl apalutamide の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}がそれぞれ 27%，25%及び 19%低下した。（2.7.2.2.2.1 (1)項）

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（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。（2.7.2.2.4 項）

以上より，肝機能障害に基づく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。

2.7.2.3.2.5 腎機能障害

腎機能障害被験者を対象とした臨床試験は実施していない。外国人健康成人被験者を対象とした 006 試験において，本薬 240 mg を単回経口投与したときの未変化体（アパルタミド）及び N-desmethyl apalutamide の尿中排泄率は低かった（合わせて投与量の 4%未満）（2.7.2.2.1.1 (1) 項）。このことから，本薬の消失における尿中排泄の寄与は小さく，腎機能障害がアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

母集団薬物動態解析において，軽度及び中等度の腎機能障害がアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の曝露量に及ぼす影響を評価した結果，明らかな影響は認められなかった。（2.7.2.2.4 項）

以上より，軽度及び中等度の腎機能障害に基づく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。

2.7.2.3.2.6 民族

本申請資料に含めた臨床試験の被験者の大部分は白人であった。母集団薬物動態解析において，民族［白人，黒人，アジア人（非日本人），日本人］がアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の曝露量に及ぼす影響を評価した結果，明らかな影響は認められなかった。

日本人被験者を対象とした PCR1008 試験及び PCR1021 試験で得られた薬物動態パラメータに基づくと，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の曝露量は，外国人被験者に比較して高値を示す傾向が認められたが，これは体重の差で説明されると考えられた（2.7.2.3.1.4 項）。

2.7.2.3.2.7 遺伝子多型

遺伝子多型の影響を検討する臨床試験は実施していない。アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の代謝には主に CYP2C8 及び CYP3A4 が寄与する。CYP2C8 については遺伝子多型の報告があるが，その活性に対する影響については明確な結論が得られていない。[1)]

定常状態のアパルタミドの代謝に対する CYP3A4 及び CYP2C8 の寄与率はそれぞれ 37%及び 40%と推定されていること（2.7.2.2.3.1 (2)項），アパルタミドの AUC の個体間変動は CRPC 患者で約 26%と小さかったこと（2.7.2.3.1.6 項）から，遺伝子多型がアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.3 外的要因の影響

2.7.2.3.3.1 食事

食事の影響に対する考察は【2.7.1.3.2.2】に詳述する。外国人健康成人被験者に本薬（錠剤）240 mg を絶食下又は食後に単回経口投与したときの AUC は同様であった。食後投与では，絶食下投与に比較し C_{max} が低下する傾向が認められたが，その程度は小さく，意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。本薬の投与に際して食事の制限は不要と考える。

2.7.2.3.3.2 併用薬

併用薬がアパルタミドの薬物動態に及ぼす影響については 2.7.2.3.4.1 項に記載する。

2.7.2.3.4 薬物相互作用

薬物相互作用試験の結果の一覧は付録 2.7.2.5.3 項に示す。

2.7.2.3.4.1 併用薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響の評価で得られた主要なデータを表 2.7.2-36 に示す。

表 2.7.2-36 併用薬がアパルタミドの薬物動態パラメータに及ぼす影響のまとめ

	Dose and schedule				GMR (90%CI) of apalutamide PK parameters with/without coadministered drug	
	Coadministered drug	Apalutamide	N	Effect [a]	C_{max}	AUC
CYP3A4 inhibitor						
Itraconazole [b] (Observed)	200 mg qd 32 days	240 mg single dose	15	↔	0.78 (0.71, 0.86)	1.01 (0.90, 1.14)
Ketoconazole [c] (Predicted)	400 mg qd 50 days	240 mg single dose	-	↔	1.01	1.24
	400 mg qd 50 days	240 mg qd 47 days	-	↑	1.38	1.51 [d]

	Dose and schedule				GMR (90%CI) of apalutamide PK parameters with/without coadministered drug	
	Coadministered drug	Apalutamide	N	Effect [a]	C_{max}	AUC
CYP2C8 inhibitor						
Gemfibrozil [b] (Observed)	600 mg bid 32 days	240 mg single dose	15	↑	0.79 (0.72, 0.87)	1.68 (1.49, 1.88)
Gemfibrozil [c] (Predicted)	600 mg bid 50 days	240 mg qd 47 days	-	↑	1.32	1.44 [d]
CYP3A4/CYP2C8 inducer						
Rifampicin [c] (Predicted)	600 mg qd 50 days	240 mg single dose	-	↓	0.98	0.50
	600 mg qd 50 days	240 mg qd 47 days	-	↓	0.75 [c]	0.66 [d]

[a] Effect according to mean ratio for AUC.
[b] Observed data from study PCR1012.
[c] Predicted based on PBPK model (FK10644).
[d] AUC_{0-24}
Source: 56021927PCR1012 CSR Table 4; FK10644 Table 8, Table 9, Table 10, Table 11 and Table 12.

(1) CYP3A4 阻害薬及び CYP2C8 阻害薬

アパルタミドは主に CYP3A4 及び CYP2C8 によって代謝されるため，CYP3A4 阻害薬及び CYP2C8 阻害薬の併用は，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の曝露量に影響を及ぼす可能性がある。また，N-desmethyl apalutamide が活性代謝物であることから，非結合型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非結合型 N-desmethyl apalutamide の薬物動態パラメータ値の和を，本薬の活性成分として，合わせて評価した。

外国人健康成人被験者に本薬（軟カプセル剤）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 C_{max} を 22%低下させたが，AUC には影響を及ぼさなかった。一方，強い CYP2C8 阻害薬である gemfibrozil の併用はアパルタミドの C_{max} を 21%低下させ，AUC_{∞}を 68%上昇させた。（2.7.2.2.3.1 (1)項）

アパルタミドは代謝において CYP3A4 の自己誘導作用を有するため，反復投与に伴い CYP2C8 及び CYP3A4 の代謝への寄与率が変化することが示唆された。PBPK モデル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（定常状態），強い CYP3A4 阻害薬である ketoconazole の併用は，アパルタミドの定常状態 C_{max} 及び AUC_{0-24} を最大で 38%及び 51%上昇させる可能性があると予測された。一方，強い CYP2C8 阻害薬である gemfibrozil の併用は，アパルタミドの定常状態 C_{max} 及び AUC_{0-24} を 32%及び 44%上昇させる可能性があると予測された。（2.7.2.2.3.1 (2)項）

表 2.7.2-37 に，本薬 240 mg/日及び 180 mg/日の反復投与において，強い CYP3A4 阻害薬及び CYP2C8 阻害薬を併用したときの，アパルタミド，N-desmethyl apalutamide 及び活性成分の定常状態 C_{max}（$C_{max,ss}$）及び AUC_{0-24}（$AUC_{0-24,ss}$）の予測値を示す。本薬 240 mg/日の反復投与において強い CYP3A4 阻害薬及び CYP2C8 阻害薬を併用したとき，アパルタミド及び活性成分の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24,ss}$ は上昇するが，本薬を 180 mg/日に減量することで，非併用時と同程度まで低下さ

せることができると推定された。また，外国人 CRPC 患者を対象とした 001 試験において，本薬 480 mg/日までの忍容性が確認されている（平均 C_{max}：11.2 μg/mL）。

以上より，強い CYP3A4 阻害薬及び 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。中程度及び弱い CYP3A4 阻害薬及び CYP2C8 阻害薬の併用において，本薬の減量は不要である。

表 2.7.2-37 本薬 240 mg/日又は 180 mg/日の反復投与において強い CYP3A4 阻害薬及び CYP2C8 阻害薬の併用が薬物動態に及ぼす影響（シミュレーション）

		No inhibitor [a]	Strong CYP3A4 inhibitor [b]		Strong CYP2C8 inhibitor [b]	
		240 mg qd	240 mg qd	180 mg qd	240 mg qd	180 mg qd
Apalutamide	$C_{max,ss}$ (μg/mL)	5.95	8.21 (↑38%)	6.16 (↑4%)	7.85 (↑32%)	5.89 (↓1%)
	$AUC_{0-24,ss}$ (μg·h/mL)	100	151 (↑51%)	113 (↑13%)	144 (↑44%)	108 (↑8%)
N-desmethyl apalutamide	$C_{max,ss}$ (μg/mL)	5.85	4.45 (↓24%)	3.33 (↓43%)	5.09 (↓13%)	3.82 (↓35%)
	$AUC_{0-24,ss}$ (μg·h/mL)	124	93.0 (↓25%)	69.8 (↓44%)	108 (↓13%)	80.9 (↓35%)
Active moiety (unbound)	$C_{max,ss}$ (μg/mL)	0.35	0.42 (↑20%)	0.31 (↓11%)	0.41 (↑17%)	0.31 (↓11%)
	$AUC_{0-24,ss}$ (μg·h/mL)	6.29	7.90 (↑26%)	5.92 (↓6%)	7.86 (↑25%)	5.89 (↓6%)

Note: values in the parentheses represent change in $C_{max,ss}$ and AUC_{ss} relative to those without the inhibitor.
[a] Observed data from study PCR1019
[b] Predicted by PBPK model simulation (for the worst case scenario)

(2) CYP3A4/CYP2C8 誘導薬

アパルタミドは主に CYP2C8 及び CYP3A4 によって代謝されるため，CYP3A4 誘導薬及び CYP2C8 誘導薬の併用は，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の曝露量に影響を及ぼす可能性がある。

PBPK モデル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（定常状態），強い CYP3A4 誘導薬かつ中程度の CYP2C8 誘導薬である rifampicin の併用はアパルタミドの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24,ss}$ を最大で 25%及び 34%低下させる可能性があると予測された。なお，シミュレーションにおいては，rifampicin はアパルタミドによる CYP3A4 誘導作用の影響を受けない（すなわち曝露量が低下しない）と仮定したため rifampicin による相互作用の程度は保守的に見積もられていると考えられる。（2.7.2.2.3.1 (2)項）

曝露量への影響の程度が曝露量の個体間変動（2.7.2.3.1.6 項）と同程度であること，003 試験において曝露量と MFS の間に相関が認められなかったこと（2.7.2.3.5.1 (3)項），003 試験において

毒性発現時に 120 mg/日までの減量が認められていたことを踏まえると，CYP2C8 誘導薬及び CYP3A4 誘導薬の併用が，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。

以上より，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。

(3) P-gp 阻害薬

In vitro 試験において，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide は P-gp の基質であった。しかし，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%であることから【2.7.1.2.1.1】，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。

(4) 制酸薬

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【2.3.S.1】，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。

2.7.2.3.4.2 本薬が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

本薬が併用薬の薬物動態に及ぼす影響の評価で得られた主要なデータを表 2.7.2-38 に示す。

表 2.7.2-38 本薬が併用薬の薬物動態パラメータに及ぼす影響のまとめ

	Dose and schedule				GMR (90%CI) of apalutamide PK parameters with/without coadministered drug	
	Coadministered drug	Apalutamide	N	Effect [a]	C_{max}	AUC_{last}
CYP3A4 substrate						
Midazolam [b] (Observed)	2 mg single dose	240 mg qd >28 days	21	↓	0.23 (0.18, 0.30)	0.083 (0.061, 0.114)
CYP2C19 substrate						
Omeprazole [b] (Observed)	40 mg single dose	240 mg qd >28 days	20	↓	0.33 (0.24, 0.44)	0.15 (0.11, 0.22)
CYP2C9 substrate						
Warfarin [b] (Observed)	10 mg single dose	240 mg qd >28 days	21	↓	0.84 (0.77, 0.91)	0.54 (0.50, 0.58)
CYP2C8 substrate						
Pioglitazone [b] (Observed)	15 mg single dose	240 mg qd >28 days	20	↔	0.91 (0.80, 1.03)	0.82 (0.75, 0.91)
P-gp substrate						
Fexofenadine [b] (Observed)	30 mg single dose	240 mg qd >28 days	21	↓	0.93 (0.80 - 1.08)	0.70 (0.61 - 0.80)
BCRP/OATP1B1 substrate						
Rosuvastatin [b] (Observed)	10 mg single dose	240 mg qd >28 days	20	↓	0.99 (0.83, 1.19)	0.59 (0.50, 0.69)

	Dose and schedule				GMR (90%CI) of apalutamide PK parameters with/without coadministered drug	
	Coadministered drug	Apalutamide	N	Effect [a]	C_{max}	AUC_{last}
OCT2/MATEs subtrate						
Metformin [c] (Predicted)	500 mg single dose	240 mg qd >52 days	-	↔	1.09	1.18
OAT3 substrate						
Benzylpenicillin [c] (Predicted)	240 mg single dose	240 mg qd >52 days	-	↔	1.04	1.05
Other drugs						
Abiraterone [d] (part of AA-P) (Observed)	1,000 mg qd	240 mg qd >28 days	50	↔	0.77 (0.66, 0.89)	0.86 [e] (0.76, 0.98)
Prednisone [d] (part of AA-P) (Observed)	5 mg bid	240 mg qd >28 days	23	↓	0.49 (0.45, 0.55)	0.39 [f] (0.35, 0.44)
Prednisolone [d] (part of AA-P) (Observed)	5 mg bid as prednisone	240 mg qd >28 days	23	↓	0.74 (0.68, 0.80)	0.58 [f] (0.54, 0.62)

[a] Effect according to mean ratio for AUC_{∞}.
[b] Observed data from study PCR1020.
[c] Predicted based on PBPK model (FK13005), using K_i equal to IC_{50}.
[d] Observed data from study PCR1010.
[e] AUC_{0-24}
[f] AUC_{0-12}
Source: 56021927PCR1020 Table 15, Table 17, Table 19, Table 23, Table 27, Table 29 and Table 33; FK13005 Table 2 and Table 3; 56021927PCR1010 Table 11, Table 12 and Table 15

(1) CYP3A4 基質及び CYP2C19 基質

外国人 mCRPC 患者に本薬（錠剤）240 mg/日を反復経口投与したとき，CYP3A4 基質である midazolam 及び CYP2C19 基質である omeprazole の AUC_{last} は，非併用時に比較してそれぞれ 92%及び 85%低下した。（2.7.2.2.3.2 (1)項）

アパルタミドは強い CYP3A4 及び CYP2C19 の誘導薬であり，CYP3A4 基質又は CYP2C19 基質となる薬剤との併用は避けるべきである。CYP3A4 基質又は CYP2C19 基質となる薬剤の曝露量が低下し，作用が減弱する可能性がある。代謝メカニズムの異なる他の薬剤へ変更するか，やむを得ず併用する場合は，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) CYP2C9 基質

外国人 mCRPC 患者に本薬（錠剤）240 mg/日を反復経口投与したとき，CYP2C9 基質である S-warfarin の AUC_{last} は，非併用時に比較して 46%低下した。（2.7.2.2.3.2 (1)項）

アパルタミドは弱い CYP2C9 の誘導薬であり，CYP2C9 基質となる薬剤との併用は推奨されない。代謝メカニズムの異なる他の薬剤へ変更するか，やむを得ず併用する場合は，効果の減弱について十分に評価することが推奨される。

(3) CYP2C8 基質

外国人 mCRPC 患者に本薬（錠剤）240 mg/日を反復経口投与したとき，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。（2.7.2.2.3.2 (1)項）

CYP2C8 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。

(4) P-gp，BCRP，OATP1B1 基質

外国人 mCRPC 患者に本薬（錠剤）240 mg/日を反復経口投与したとき，P-gp 基質である fexofenadine 及び BCRP/OATP1B1 基質である rosuvastatin の AUC_{last} は，非併用時に比較してそれぞれ 30%及び 41%低下した。（2.7.2.2.3.2 (1)項）

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。

(5) UGT 基質

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，PXR の活性化を介し 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。

(6) その他

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。（2.7.2.2.3.2 (2)項）

外国人 mCRPC 患者に本薬（錠剤）240 mg/日を反復経口投与したとき，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 $AUC_{0\text{-}12}$ は，非併用時に比較してそれぞれ 61%及び 42%低下した。（2.7.2.2.3.2 (3)項）

2.7.2.3.5 薬力学

2.7.2.3.5.1 曝露/反応関係

(1) 非臨床データ

CRPC マウスモデルにおいて 10 及び 30 mg/kg/day 用量で抗腫瘍効果が認められた。10 及び 30 mg/kg/day 用量におけるアパルタミドの血漿中トラフ濃度はそれぞれ 3.9 及び 6.1 µg/mL であった。【4.2.1.1.1】

003 試験で推定されたアパルタミドの定常状態 C_{min} の平均値（CV%）は 4.24 µg/mL（27%）であり，CRPC マウスモデルで抗腫瘍効果が認められた血漿中濃度域の範囲内であった。（2.7.2.2.6.2 項）

(2) 薬力学マーカー

001 試験第 I 相パートの一部の被験者で，FDHT-PET/CT スキャンを用い，アパルタミドの AR 結合の程度を評価した。FDHT 取り込みのベースラインからの減少（$SUV_{max\text{-}avg}$）とアパルタミドの C_{min} の関係を E_{max} モデルで解析した結果，E_{max} 及び EC_{50} はそれぞれ，70.5%及び 1.2 µg/mL と

推定された。本薬 240 mg/日を反復投与したとき，EC_{50}，EC_{60}，EC_{70}，EC_{80} を達成する被験者の割合はそれぞれ，100%，100%，99%，28%と予測された。CRPC マウスモデルで抗腫瘍効果が認められた濃度域は，E_{max} の 76.5～83.5%に相当し，240 mg/日用量の適切性が支持された。（2.7.2.2.6.1 項）

(3) 有効性

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 $AUC_{0\text{-}24,ss}$ 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。（2.7.2.2.6.2 項）

(4) 安全性

1) 有害事象

003 試験で実施した曝露/反応解析において，解析対象にプラセボ群の被験者を含めたとき，疲労，転倒，皮疹，体重減少，及び関節痛に対して，アパルタミドの $AUC_{0\text{-}24,ss}$ との間に有意な正の相関が認められた。実薬群の被験者のみを対象としたとき，皮疹と体重減少のみが有意な相関を示した。プラセボ群の被験者を含めた解析で推定されたモデルパラメータを用い，本薬 240，180，及び 120 mg/日用量での各有害事象の発現率を予測した結果，003 試験で設定した減量基準［有害事象の程度に応じ，最大 120 mg/日まで（240 mg→180 mg→120 mg）の減量］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。（2.7.2.2.6.2 項）

2) 心血管系安全性

a) 非臨床データ

非臨床試験で得られた心血管系安全性に関する評価は【2.6.2.4.2】に記載した。非臨床データからは，ヒトに本薬 240 mg/日を投与したときの曝露量レベルにおいて，アパルタミドの投与に関連した心血管系への影響が生じる懸念はないと考えられた。

b) QT/QTc 評価

001 試験，003 試験，PCR1019 試験で行った QT/QTc 評価の主要な結果を表 2.7.2-39 に示す。

001 試験第 II 相パートで食事の影響サブスタディに参加した被験者グループ（N=12）では，Cycle 3 Day 1 及び Day 3 の評価において QTcF の明らかな延長が認められた。一方，サブスタディに参加しなかった被験者グループ（N=65）では，Cycle 3 Day 1 の評価において QTcF の延長傾向は認められたが，わずかであった。このグループ間で認められた QTcF 延長の程度の差異の原因は不明である。（2.7.2.2.5.1 (3)項）

003 試験 QT サブスタディでは，時点毎の平均ΔQTcF の最大値は 10.6 msec（Cycle 3 Day 1 投与前）であったが，Cycle 3 Day 1 の t_{max} 時点における平均ΔQTcF は 2.0 msec であった。評価例数が少ないため評価は困難であったが，QTcF の顕著な延長を示唆する結果ではなかった。（2.7.2.2.5.1(2)項）

QT/QTc 評価試験として実施した PCR1019 試験では，平均ΔQTcF は t_{max}（投与 2 時間後）時点で最大となり，平均値（90%CI）は 12.4（8.8, 16.0） msec であった。（2.7.2.2.5.1(1)項）

表 2.7.2-39 外国人 CRPC 患者に本薬 240 mg/日を反復投与したときのΔQTcF
（001 試験，003 試験，PCR1019 試験）

Study	Dose (mg/day)	Study day	N	Mean (90%CI)	Mean (upper bound 90%CI)
				Maximum ΔQTcF at steady state (msec)	Predicted ΔQTcF at apalutamide C_{max} (msec)
001 (Phase 2 part)	240	Cycle 3 Day 1	65	2.8 (-0.8, 6.5) [a]	6.19 (9.83)
001 (substudy)	240	Cycle 3 Day 1	12	20.0 (13.2, 26.7) [a,b]	-
001 (substudy)	240	Cycle 3 Day 15	12	14.7 (9.6, 19.8) [a,b]	-
003 (substudy)	240	Cycle 3 Day 1	7	10.6 (-0.83, 22.02) [b]	8.08 (16.43)
PCR1019	240	Cycle 3 Day 1	42	12.4 (8.8, 16.0)	13.81 (17.85)

[a] 95%CI are presented.
[b] CIs are subject to the influence of small sample size.
Source: ARN-509-001 CSR Attachment ECG Report (Phase 2) Table 4b, Table 11 and Sec 5.4.3; ARN-509-003 Appendix Table 7 and Table 16; 56021927PCR1019 CSR Table 10 and Table 26

001，003 及び PCR1019 試験では，血漿中アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide 濃度の関係とΔQTcF の相関を検討した。001 試験では，緩やかな正の相関が認められ，C_{max} における ΔQTcF の推定値（片側 95%CI）は 6.19（9.83） msec であった（2.7.2.2.5.1 (3)項）。003 試験では，評価例数が少なく，有意な相関は認められなかった（2.7.2.2.5.1(2)項）。PCR1019 試験では，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（2.7.2.2.5.1(1)項）。

全体を通して，CRPC 患者に本薬 240 mg/日を反復投与したとき，QT 間隔の延長傾向が認められたが，ΔQTcF は 20 msec 未満であり，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。また，心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QRS 間隔のベースラインからの変化量に意味のある影響は認められなかった。

2.7.2.3.5.2 用量設定根拠

本薬の臨床推奨用量は，240 mg の 1 日 1 回投与（240 mg/日）である。これは，001 試験において 30～480 mg/日の用量範囲で安全性及び忍容性が確認されたこと，当該用量範囲での prostate-specific antigen（PSA）奏効率，血漿中アパルタミド濃度の非臨床マウスモデルで抗腫瘍効果が認められた濃度との比較，及び FDHT-PET/CT スキャンによる AR 結合評価の結果に基づき選択され【2.7.3.4】，003 試験で有効性を検証したものである。また，003 試験で実施した有効性（MFS）及び安全性（有害事象）に対する曝露/反応解析の結果は，臨床推奨用量としての 240 mg/日の適切性を支持するものであった。

- 001 試験において，30～480 mg/日の用量範囲で本薬の安全性及び忍容性が確認された。検討した用量範囲で maximum tolerated dose（MTD）には到達しなかった。CRPC 患者におけ

るアパルタミドの薬理効果は 12 週における PSA 奏効で示された。30～480 mg/日の用量範囲で PSA 奏功が認められ，第 I 相パートの 30 例中 14 例（47%）でベースラインから 50%以上の減少を示した。PSA の最大奏功としてベースラインから 50%以上の減少を示した被験者は 30 例中 19 例であり，うち 6 例では 90%以上の減少を示した。ただし，PSA 奏効率と本薬用量の間に明確な相関は認められなかった。【5.3.5.2.1-1】

- CRPC マウスモデルにおいて抗腫瘍効果が認められた 10 及び 30 mg/kg/day 用量におけるアパルタミドの血漿中トラフ濃度はそれぞれ 3.9 及び 6.1 μg/mL であった。003 試験で推定されたアパルタミドの定常状態 C_{min} の平均値（CV%）は 4.24 μg/mL（27%）であり，CRPC マウスモデルで抗腫瘍効果が認められた血漿中濃度域の範囲内であった。（2.7.2.3.5.1 (1)項）
- 001 試験第 I 相パートの一部の被験者で，FDHT-PET/CT スキャンを用い，アパルタミドの AR 結合の程度を評価した。FDHT 取り込みのベースラインからの減少（$SUV_{max-avg}$）とアパルタミドの C_{min} の関係を E_{max} モデルで解析した結果，E_{max} 及び EC_{50} はそれぞれ，70.5%及び 1.2 μg/mL と推定された。本薬 240 mg/日を反復投与したとき，EC_{50}，EC_{60}，EC_{70}，EC_{80} を達成する被験者の割合はそれぞれ，100%，100%，99%，28%と予測された。CRPC マウスモデルで抗腫瘍効果が認められた濃度域は，E_{max} の 76.5～83.5%に相当し，240 mg/日用量の適切性が支持された。（2.7.2.3.5.1 (2)項）
- 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 $AUC_{0-24,ss}$ 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)項）
- 003 試験で実施した曝露/反応解析において，解析対象にプラセボ群の被験者を含めたとき，疲労，転倒，皮疹，体重減少，及び関節痛に対して，アパルタミドの $AUC_{0-24,ss}$ との間に有意な正の相関が認められた。実薬群の被験者のみを対象としたとき，皮疹と体重減少のみが有意な相関を示した。プラセボ群の被験者を含めた解析で推定されたモデルパラメータを用い，本薬 240，180，120 mg/日用量での各有害事象の発現率を予測した結果，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) 1)項）

以上，薬力学指標，有効性及び安全性に対するアパルタミドの曝露量の影響を評価した結果に基づき，臨床推奨用量を 240 mg/日用量とした。

日本人においても，003 試験全体と比較した日本人集団の有効性に大きな差が見られなかったこと【2.7.3.3.3.1】，試験全体と日本人集団のいずれでも忍容可能な安全性プロファイルが示されたこと【2.7.4】，日本人と外国人の薬物動態に明確な民族差は認められなかったこと（2.7.2.3.2.6 項）から，同様に 240 mg/日を臨床推奨用量として設定することが適切と考える。

2.7.2.4 特別な試験

なし

2.7.2.5 付録

2.7.2.5.1 アパルタミドの薬物動態パラメータ

Dose (mg)	Formulation [a]	n	t_{max} (h) Median	t_{max} (h) (Min-Max)	C_{max} (µg/mL) Mean	C_{max} (µg/mL) (SD)	AUC [b] (µg.h/mL) Mean	AUC [b] (µg.h/mL) (SD)	$t_{1/2}$ (h) Mean	$t_{1/2}$ (h) (SD)	Study ID
Single Dose											
30	capsule	3	3.0	(1.0-4.0)	0.268	(0.128)	20.8	(1.99)	205	(89.1)	ARN-509-001
60	capsule	3	1.0	(1.0-1.5)	0.665	(0.104)	50.9	(24.8)	242	(136)	ARN-509-001
90	capsule	3	1.0	(1.0-1.5)	1.14	(0.361)	43.0	(1.16)	135	(44.6)	ARN-509-001
120	capsule	3	1.0	(1.0-1.5)	1.31	(0.237)	214	(170)	486	(499)	ARN-509-001
180	capsule	3	1.0	(1.0-6.0)	2.48	(1.39)	162	(21.1)	206	(123)	ARN-509-001
240	capsule	3	1.0	(1.0-3.0)	2.97	(0.414)	231	(93.2)	218	(128)	ARN-509-001
300	capsule	6	1.5	(1.0-4.0)	2.89	(0.547)	251	(58.5)	173	(68.0)	ARN-509-001
390	capsule	3	1.5	(1.0-2.0)	3.79	(1.01)	285	(87.7)	213	(44.6)	ARN-509-001
480	capsule	3	1.5	(1.0-1.5)	3.56	(0.759)	351	(154)	205	(163)	ARN-509-001
240	capsule	6	1.01	(1.0-1.5)	3.27	(0.400)	201	(29.2)	178	(33.8)	ARN-509-006 (Part A)
240	capsule	6	1.50	(1.0-2.0)	3.21	(0.467)	189	(41.6)	151	(33.2)	ARN-509-006 (Part B)
240	capsule	15	2.00	(1.0-4.0)	2.73	(0.381)	202	(30.0)	167	(48.4)	56021927PCR1007
240	tablet (G010)	15 [c]	2.00	(1.5-4.0)	2.30	(0.580)	202	(36.9)	160	(42.1)	56021927PCR1007
240	tablet (G011)	15 [c]	4.00	(1.5-6.0)	2.04	(0.349)	183	(39.1)	189	(54.6)	56021927PCR1007
240	tablet (G007)	15	4.00	(2.0-6.0)	1.97	(0.408)	192	(35.6)	156	(50.2)	56021927PCR1007
240	tablet (G008)	15 [c]	4.00	(1.0-4.0)	2.01	(0.434)	185	(34.7)	182	(50.7)	56021927PCR1007
240	tablet (G009)	15	4.00	(1.5-8.0)	1.88	(0.542)	193	(38.8)	172	(63.8)	56021927PCR1007
240	tablet (G012)	15 [c]	4.00	(4.0-12.1)	1.75	(0.372)	202	(43.3)	179	(58.4)	56021927PCR1007
240	tablet (G013)	15	4.00	(2.0-4.0)	1.94	(0.541)	194	(30.5)	186	(71.2)	56021927PCR1007
240	capsule	15	2.00	(1.0-3.0)	2.70	(0.493)	212	(42.0)	205	(61.2)	56021927PCR1011
240	tablet	15	3.03	(1.0-5.0)	2.42	(0.381)	225	(33.9)	162	(48.2)	56021927PCR1011
240	tablet (G025)	15	3.00	(2.0-5.0)	2.36	(0.722)	227	(52.8)	184	(67.4)	56021927PCR1011
240	tablet (G024)	15	2.01	(1.5-4.0)	2.58	(0.463)	212	(42.8)	166	(39.7)	56021927PCR1011
240	capsule	15	1.50	(1.0-2.0)	3.40	(0.598)	232	(45.6)	190.9	(73.9)	56201927PCR1012
60	tablet (PS-[redacted])	55 [d]	3.00	(1.0-6.0)	0.624	(0.104)	57.4	(11.3)	179	(52.4)	56021927PCR1015
60	tablet (PS-[redacted])	14	2.50	(1.0-5.0)	0.593	(0.0962)	56.1	(9.45)	193	(55.5)	56021927PCR1015
60	tablet (PS-[redacted])	14	3.00	(1.5-5.0)	0.615	(0.109)	55.9	(9.07)	181	(32.5)	56021927PCR1015
60	tablet (PS-[redacted])	14 [e]	3.00	(2.0-4.0)	0.668	(0.0811)	62.2	(14.0)	183	(39.0)	56021927PCR1015
60	tablet (PS-[redacted])	13 [f]	4.00	(1.5-5.0)	0.573	(0.107)	56.7	(9.83)	163	(48.9)	56021927PCR1015
60	tablet	47 [g]	3.00	(1.5-6.0)	0.633	(0.123)	55.7	(12.7)	188	(60.4)	56021927PCR1017
60	tablet ([redacted])	24 [h]	3.00	(1.0-5.0)	0.628	(0.143)	57.7	(12.6)	214	(86.3)	56021927PCR1017
60	tablet ([redacted])	24	2.00	(1.0-5.0)	0.614	(0.133)	51.6	(12.0)	172	(59.9)	56021927PCR1017
240	tablet	8	3.00	(1.0-3.0)	1.95	(0.428)	203	(37.4)	191	(53.6)	56021927PCR1018
240	tablet	8	1.75	(1.0-3.0)	2.09	(0.948)	196	(56.6)	217	(113.5)	56021927PCR1018 (mild hepatic impairment)

Dose (mg)	Formulation [a]	n	t_{max} (h) Median	t_{max} (h) (Min-Max)	C_{max} (µg/mL) Mean	C_{max} (µg/mL) (SD)	AUC [b] (µg.h/mL) Mean	AUC [b] (µg.h/mL) (SD)	$t_{1/2}$ (h) Mean	$t_{1/2}$ (h) (SD)	Study ID
240	tablet	8	1.50	(0.5-3.0)	2.23	(1.17)	253	(134)	236	(123.4)	56021927PCR1018 (moderate hepatic impairment)
240	tablet	45	2.12	(1.1-5.1)	2.06	(0.582)	21.1	(4.93)	-	-	56021927PCR1019
240	capsule	5	1.58	(1.0-2.1)	3.88	(0.793)	33.6	(4.78)	-	-	56021927PCR1008
60	tablet	6	2.50	(1.5-4.0)	0.870	(0.192)	63.9	(13.1)	138	(62.0)	56021927PCR1021
120	tablet	6	1.75	(1.0-3.0)	1.73	(0.285)	147	(36.7)	169	(54.0)	56021927PCR1021
240	tablet	6 [i]	3.50	(2.0-5.0)	3.12	(0.745)	227	(26.6)	130	(36.9)	56021927PCR1021
Single Dose, Fed											
240	tablet	15 [c]	5.05	(2.0-6.0)	2.05	(0.415)	214	(45.9)	165	(57.8)	56021927PCR1011
Multiple Dose											
30	capsule	3	0.5	(0.5-1.0)	0.841	(0.136)	14.7	(2.01)	85.8	(9.27)	ARN-509-001
60	capsule	3	1.0	(1.0-4.0)	1.60	(0.176)	29.7	(6.40)	118	(14.8)	ARN-509-001
90	capsule	3	1.0	(0.5-2.0)	2.53	(0.176)	38.3	(3.75)	93.2	(82.9)	ARN-509-001
120	capsule	3 [j]	2.0	(2.0-24.0)	3.30	(0.542)	59.4	(10.8)	63.8	(11.5)	ARN-509-001
180	capsule	3	1.0	(1.0-1.0)	5.98	(1.24)	93.7	(27.2)	81.3	(45.7)	ARN-509-001
240	capsule	3 [j]	1.5	(1.0-8.0)	7.55	(1.15)	127	(36.3)	106	(8.49)	ARN-509-001
300	capsule	5 [k]	2.0	(1.0-24.0)	7.08	(2.19)	134	(37.3)	2270	(4340)	ARN-509-001
390	capsule	3	1.0	(0.5-1.5)	8.91	(0.995)	140	(22.0)	47.7	(21.9)	ARN-509-001
480	capsule	3	1.5	(0.5-1.5)	11.2	(0.473)	202	(9.70)	153	(111)	ARN-509-001
240	capsule	4	1.50	(0.6-4.0)	6.33	(1.22)	94.4	(9.46)	-	-	56021927PCR1010 (substudy)
240	tablet	4	1.50	(1.0-2.0)	5.85	(1.29)	89.9	(15.8)	-	-	56021927PCR1010 (substudy)
240	capsule	49	0.97	(0.0-2.1)	7.33	(1.65)	108	(22.6)	-	-	56021927PCR1010
240	tablet	43	2.10	(1.0-4.2)	5.95	(1.66)	100	(31.6)	-	-	56021927PCR1019
240	tablet	21	4.05	(0.0-24.0)	6.01	(1.95)	109	(28.6)	-	-	56021927PCR1020
240	capsule	6	1.44	(1.0-4.0)	7.57	(1.19)	122	(17.5)	-	-	56021927PCR1008

[a] Tablet refers to the proposed commercial formulation (G023), unless otherwise specified.
[b] AUC_{∞} for single dose, AUC_{0-24} at steady state for multiple dose and Studies 1008 and 1019 single dose.
[c] N=14 for AUC and $t_{1/2}$.
[d] N=53 for AUC.
[e] N=13 for AUC and $t_{1/2}$.
[f] N=12 for AUC.
[g] N=46 for AUC and $t_{1/2}$.
[h] N=22 for AUC.
[i] N=5 for AUC and $t_{1/2}$.
[j] N=2 for $t_{1/2}$.
[k] N=4 for $t_{1/2}$.

2.7.2.5.2 N-desmethyl apalutamide の薬物動態パラメータ

Dose (mg)	Formulation [a]	n	t_{max} (h) Median	t_{max} (h) (Min-Max)	C_{max} (µg/mL) Mean	C_{max} (µg/mL) (SD)	AUC [b] (µg.h/mL) Mean	AUC [b] (µg.h/mL) (SD)	$t_{1/2}$ (h) Mean	$t_{1/2}$ (h) (SD)	Study ID
Single Dose											
240	capsule	3	168	(168-168)	0.197	(0.070)	-	-	-	-	ARN-509-001
300	capsule	6	168	(96.0-168)	0.361	(0.116)	-	-	-	-	ARN-509-001
390	capsule	3	168	(168-168)	0.395	(0.220)	-	-	-	-	ARN-509-001
480	capsule	3	168	(96.0-168)	0.232	(0.012)	-	-	-	-	ARN-509-001
240	capsule	6	266	(144-314)	0.306	(0.0611)	200	(24.0)	254	(60.2)	ARN-509-006 (Part A)
240	capsule	6	204	(120-240)	0.328	(0.0719)	187	(22.8)	229	(53.7)	ARN-509-006 (Part B)
240	capsule	15	168	(96.0-336)	0.344	(0.0874)	189	(33.1)	217	(56.2)	56021927PCR1007
240	tablet (G010)	15	168	(144-336)	0.316	(0.0743)	180	(26.5)	224	(52.7)	56021927PCR1007
240	tablet (G011)	14	168	(144-336)	0.249	(0.0566)	158	(24.2)	250	(57.4)	56021927PCR1007
240	tablet (G007)	15 [c]	168	(120-336)	0.320	(0.0850)	188	(26.3)	218	(88.4)	56021927PCR1007
240	tablet (G008)	14	168	(96.0-504)	0.277	(0.122)	167	(26.0)	241	(55.8)	56021927PCR1007
240	tablet (G009)	15	168	(96.0-336)	0.339	(0.119)	180	(20.5)	212	(71.7)	56021927PCR1007
240	tablet (G012)	15 [d]	168	(96.0-336)	0.331	(0.0765)	180	(20.8)	223	(45.9)	56021927PCR1007
240	tablet (G013)	15	168	(96.0-364)	0.311	(0.148)	175	(33.8)	234	(70.6)	56021927PCR1007
240	capsule	15	168	(144-336)	0.306	(0.0979)	197	(30.2)	268	(65.6)	56021927PCR1011
240	tablet	15	168	(120-336)	0.356	(0.108)	199	(24.1)	242	(69.8)	56021927PCR1011
240	tablet (G025)	15	168	(96.0-336)	0.360	(0.108)	200	(26.0)	252	(72.3)	56021927PCR1011
240	tablet (G024)	15 [d]	168	(96.0-336)	0.351	(0.0707)	206	(27.5)	225	(31.4)	56021927PCR1011
240	capsule	15	168	(120-336)	0.353	(0.118)	208	(30.6)	227	(75.0)	56021927PCR1012
60	tablet (PS-[redacted])	55 [e]	168	(120-504)	0.0823	(0.0186)	49.0	(7.11)	250	(61.8)	56021927PCR1015
60	tablet (PS-[redacted])	14 [f]	168	(8.00-336)	0.0748	(0.0169)	46.9	(9.69)	315	(189)	56021927PCR1015
60	tablet (PS-[redacted])	14 [g]	168	(168-336)	0.0809	(0.0190)	49.5	(9.34)	268	(58.9)	56021927PCR1015
60	tablet (PS-[redacted])	13 [h]	168	(144-336)	0.0805	(0.0143)	50.4	(7.54)	276	(65.1)	56021927PCR1015
60	tablet (PS-[redacted])	13 [i]	168	(96.0-168)	0.0943	(0.0192)	53.1	(5.87)	236	(86.5)	56021927PCR1015
60	tablet	47 [j]	216	(72.0-336)	0.0862	(0.0323)	53.7	(8.55)	277	(97.5)	56021927PCR1017
60	tablet ([redacted])	24 [k]	216	(120-333)	0.0791	(0.0250)	52.2	(8.94)	293	(95.5)	56021927PCR1017
60	tablet ([redacted])	24 [l]	216	(72.0-461)	0.0935	(0.0348)	52.6	(7.82)	289	(185)	56021927PCR1017
240	tablet	8	180	(167-336)	0.284	(0.0970)	180	(31.3)	246	(90.5)	56021927PCR1018
240	tablet	8	192	(168-337)	0.282	(0.0976)	172	(23.7)	271	(94.4)	56021927PCR1018 (mild hepatic impairment)
240	tablet	8 [m]	300	(168-505)	0.223	(0.119)	150	(47.1)	326	(133)	56021927PCR1018 (moderate hepatic impairment)
240	tablet	45	24.0	(4.1-24.6)	0.0919	(0.0570)	1.41	(0.786)	-	-	56021927PCR1019
240	capsule	5	168	(95.5-168)	0.366	(0.0751)	2.69	(0.307)	-	-	56021927PCR1008
60	tablet	6	156	(120-336)	0.112	(0.0396)	52.3	(8.81)	169	(70.2)	56021927PCR1021
120	tablet	6	324	(144-504)	0.175	(0.0481)	105	(5.67)	220	(77.3)	56021927PCR1021
240	tablet	6 [n]	156	(120-336)	0.385	(0.102)	206	(34.9)	167	(32.4)	56021927PCR1021

Dose (mg)	Formulation [a]	n	t_{max} (h) Median	t_{max} (h) (Min-Max)	C_{max} (µg/mL) Mean	C_{max} (µg/mL) (SD)	AUC [b] (µg.h/mL) Mean	AUC [b] (µg.h/mL) (SD)	$t_{1/2}$ (h) Mean	$t_{1/2}$ (h) (SD)	Study ID
Single Dose, Fed											
240	tablet	15	168	(120-336)	0.365	(0.139)	211	(37.9)	245	(68.7)	56021927PCR1011
Multiple Dose											
240	capsule	3 [o]	6.0	(4.0-8.0)	5.30	(0.889)	119	(19.4)	3240	-	ARN-509-001
300	capsule	5	8.0	(0.0-24.0)	7.52	(1.37)	172	(30.2)	-		ARN-509-001
390	capsule	3 [p]	1.0	(0.0-8.0)	7.17	(1.82)	148	(33.1)	424	(220)	ARN-509-001
480	capsule	3 [o]	0.0	(0.0-24.0)	8.53	(0.521)	181	(2.25)	159	-	ARN-509-001
240	capsule	49	0.98	(0.0-24.6)	6.36	(0.940)	130	(18.9)	-	-	56021927PCR1010
240	tablet	43	1.10	(0.0-4.2)	5.85	(1.04)	124	(23.0)	-	-	56021927PCR1019
240	tablet	21	5.00	(0.0-24.1)	5.90	(1.05)	126	(21.3)	-	-	56021927PCR1020
240	capsule	6	3.68	(0.0-23.8)	7.11	(0.551)	150	(15.6)	-	-	56021927PCR1008

[a] Tablet refers to the proposed commercial formulation (G023), unless otherwise specified.
[b] AUC_{∞} for single dose, AUC_{0-24} at steady state for multiple dose and Studies 1008 and 1019 single dose.
[c] N=13 for AUC and $t_{1/2}$.
[d] N=14 for AUC and $t_{1/2}$.
[e] N=36 for AUC, N=43 for $t_{1/2}$.
[f] N=8 AUC, N=11 for $t_{1/2}$.
[g] N=8 for AUC, N=12 for $t_{1/2}$.
[h] N=7 for AUC, N=11 for $t_{1/2}$.
[i] N=10 for AUC, N=12 for $t_{1/2}$.
[j] N=26 for AUC, N=45 for $t_{1/2}$.
[k] N=9 for AUC, N=19 for $t_{1/2}$.
[l] N=17 for AUC, N=23 for $t_{1/2}$.
[m] N=7 for AUC.
[n] N=5 for AUC and $t_{1/2}$.
[o] N=1 for $t_{1/2}$.
[p] N=2 for $t_{1/2}$.

2.7.2.5.3 薬物相互作用試験の結果一覧

2.7.2.5.3.1 併用薬が本薬に及ぼす影響（アパルタミドの薬物動態パラメータ）

	Treatment		Mean (SD); t_{max}: Median (Range)						GMR With/Without Coadministered Drug, % (90% CI)		
Study	Apalutamide	Co-administered Drug	t_{max}, h	C_{max}, µg/mL	AUC_{0-672}, µg.h/mL	AUC_{last}, µg.h/mL	AUC_{∞}, µg.h/mL	$t_{½}$, h	C_{max}	AUC_{∞}	Dose Adjustment
1012	240 mg (Day 4)	-	1.50 (1.00-2.00)	3.40 (0.598)	209 (30.0)	221 (43.2)	232 (45.6)	190.9 (73.9)	-	-	-
	240 mg (Day 4)	Itraconazole 200 mg qd (Days 1-32)	2.00 (1.50-3.00)	2.64 (0.362)	209 (36.5)	223 (46.0)	235 (48.1)	210.4 (47.3)	78.29 (70.87, 86.48)	101.20 (90.19, 113.56)	NA
	240 mg (Day 4)	Gemfibrozil 600 mg bid (Days 1-32)	2.00 (1.50-3.05)	2.69 (0.498)	321 (48.0)	351 (52.1)	386 (63.4)	261.7 (70.1)	79.09 (71.60, 87.37)	167.60 (149.05, 188.45)	NA

NA = not assessable based on the result from this study alone

2.7.2.5.3.2　本薬が併用薬に及ぼす影響（併用薬の薬物動態パラメータ）

	Treatment		Mean (SD); t_{max}: Median (Range)					GMR With/Without Coadministered Drug, % (90% CI)		
Study	Coadministered Drug	Apalutamide	t_{max}, h	C_{max}, ng/mL	AUC_{last}, ng.h/mL	AUC_{∞}, [a] ng.h/mL	$t_{½}$, h	C_{max}	AUC_{∞} [a]	Dose Adjustment
1020	Midazolam 2 mg (Day 1)	-	1.00 (0.27-4.00)	8.48 (3.99)	53.2 (42.5)	49.5 (26.1)	7.5 (3.4)	-	-	-
	Midazolam 2 mg (Day 43)	240 mg qd (since Day 15)	0.50 (0.25-1.00)	2.11 (1.69)	3.72 (2.36)	4.02 (2.33)	2.2 (1.4)	23.16 (17.88, 29.98)	8.11 (5.86, 11.22)	S/E
	Warfarin 10 mg (Day 1)	-	3.00 (1.00-5.02)	439 (137)	16813 (3715)	18348 (4511)	42.5 (10.9)	-	-	-
	Warfarin 10 mg (Day 43)	240 mg qd (since Day 15)	3.02 (1.02-6.00)	364 (103)	9016 (1830)	9832 (1889)	25.6 (8.9)	83.51 (76.53, 91.14)	51.45 (46.76, 56.61)	S/E
	Omeprazole 40 mg (Day 1)	-	4.02 (2.00-10.0)	1018 (585)	5692 (5109)	6758 (5461)	3.0 (2.9)	-	-	-
	Omeprazole 40 mg (Day 43)	240 mg qd (since Day 15)	4.02 (2.02-6.00)	338 (240)	835 (979)	979 (1127)	1.1 (0.5)	32.89 (24.37, 44.39)	16.04 (9.50, 27.07)	S/E
	Fexofenadine 30 mg (Day 1)	-	3.00 (1.00-5.02)	83.2 (32.1)	644 (271)	690 (285)	6.8 (1.9)	-	-	-
	Fexofenadine 30 mg (Day 43)	240 mg qd (since Day 15)	3.00 (1.00-4.00)	75.9 (28.4)	427 (166)	454 (170)	5.3 (0.6)	92.71 (79.57, 108.01)	68.08 (58.58, 79.12)	C/E
	Pioglitazone 15 mg (Day 8)	-	3.02 (1.02-6.00)	441 (163)	4727 (1974)	4798 (2036)	9.3 (5.0)	-	-	-
	Pioglitazone 15 mg (Day 50)	240 mg qd (since Day 15)	4.00 (2.00-5.02)	412 (119)	3914 (899)	3952 (918)	8.0 (5.4)	90.51 (79.67, 102.82)	82.11 (74.71, 90.24)	No dosage change is necessary
	Rosuvastatin 10 mg (Day 9)	-	5.00 (2.00-8.00)	5.17 (6.12)	57.1 (50.7)	64.5 (59.3)	12.4 (2.3)	-	-	-
	Rosuvastatin 10 mg (Day 51)	240 mg qd (since Day 15)	5.00 (1.0- 6.00)	3.90 (2.16)	28.0 (13.1)	31.2 (14.7)	7.3 (4.3)	99.09 (82.68, 118.74)	62.59 (52.44, 74.70)	C/E
1010	Abiraterone Acetate 1000 mg qd (part of AA-P) (Days 1 - 7)	-	2.00 (0.98-4.00)	174 (168)	-	1020 [a] (1240)	-	-	-	-
	Abiraterone Acetate 1000 mg qd (part of AA-P) (since Day 8)	240 mg qd (since Day 8)	2.00 (0.50-4.00)	138 (168)	-	803 [a] (863)	-	76.54 (65.72, 89.14)	86.32 [a] (76.06, 97.97)	No dosage change is necessary
	Prednisone 5 mg bid (part of AA-P) (Days 1 - 7)	-	2.00 (0.98-4.00)	15.6 (4.41)	-	90.7 [a] (23.9)	-	-	-	-

Study	Treatment		Mean (SD); t_{max}: Median (Range)					GMR With/Without Coadministered Drug, % (90% CI)		
	Coadministered Drug	Apalutamide	t_{max}, h	C_{max}, ng/mL	AUC_{last}, ng.h/mL	AUC_{∞}, [a] ng.h/mL	$t_{½}$, h	C_{max}	AUC_{∞} [a]	Dose Adjustment
	Prednisone 5 mg bid (part of AA-P) (since Day 8)	240 mg qd (since Day 8)	2.01 (1.00-4.00)	8.33 (3.24)	-	38.5 [a] (15.2)	-	49.49 (44.58, 54.95)	39.21 (35.29, 43.56)	NA
	Prednisolone 5 mg bid (as prednisone) (since Days 1 - 7)	-	1.00 (0.50-3.00)	161 (27.7)	-	812 [a] (187)	-	-	-	-
	Prednisolone 5 mg bid (as prednisone) (since Day 8)	240 mg qd (since Day 8)	1.00 (0.50-3.00)	126 (40.6)	-	496 (161)	-	73.60 (67.84, 79.85)	57.61 (53.76, 61.74)	NA

NA = not assessable based on the result from this study alone; S/E = substitute for this drug or evaluate for loss of efficacy; C/E = Use caution and evaluate for loss of efficacy

[a] AUC_{0-24} for abiraterone, AUC_{0-12} for prednisone and prednisolone.

参考文献

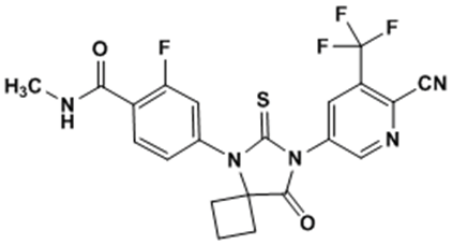
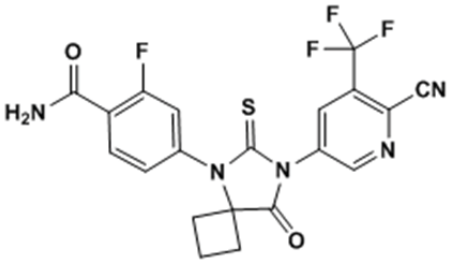
1） Backman JT, et al. Role of Cytochrome P450 2C8 in Drug Metabolism and Interactions. Pharmacol Rev. 2016;68(1):168-241.

2） Study ARN-509-001 CSR Memo. [^{18}F]fluoro- α-dihydrotestosterone Uptake-Apalutamide Concentration Analysis. Janssen Research & Development, LLC. (21 Sep 2017).

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験 4
2.7.3.1.2 試験デザイン 5
2.7.3.1.3 有効性の評価項目 7
2.7.3.1.4 統計手法 10
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.3.2.1 国際共同第 III 相試験（ARN-509-003 試験） 13
2.7.3.2.2 海外第 I／II 相試験（ARN-509-001 試験） 42
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 45
2.7.3.3.1 試験対象集団 45
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 46
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 46
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 75
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 75
2.7.3.6 付録 77

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）
ARV-7	アンドロゲン受容体のスプライスバリアント 7（androgen receptor splice variant 7）
CI	信頼区間（confidence interval）
CRF	症例報告書（case report form）
CRPC	去勢抵抗性前立腺癌（castration-resistant prostate cancer）
CSR	治験総括報告書（clinical study report）
CT	コンピュータ断層撮影（computed tomography）
DFS	disease-free survival
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
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）
GnRHa	性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログ（gonadotropin releasing hormone analog）
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
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）
mITT	modified intent-to-treat
MRI	核磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging）
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
NE	推定不能（not estimable）
NM-CRPC	非転移性去勢抵抗性前立腺癌（non-metastatic castration-resistant prostate cancer）

略号又は略称	名称及び内容
OBF	O'Brien-Fleming
OS	全生存期間（overall survival）
PCWG2	前立腺癌臨床試験ワーキンググループ 2（Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2）
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（ie, progression-free survival during first subsequent therapy）］
PRO	患者報告アウトカム（patient-reported outcomes）
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）
QOL	生活の質（quality of life）
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
TTM	転移までの期間（time to metastasis）
TURP	経尿道的前立腺切除術（transurethral resection of the prostate）
US	United States

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験

JNJ-56021927（アパルタミド，以下，本薬）の去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に対する有効性は，非転移性去勢抵抗性前立腺癌（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 の結果も示した。有効性の評価に用いた臨床試験を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験

試験番号 （資料区分） 実施地域 開発の相 データカットオフ日	試験デザイン 対象患者 主要評価項目	用法・用量 投与期間 製剤	被験者数 （日本人）
ARN-509-003 （評価資料） 国際共同 第 III 相 2017 年 5 月 19 日	多施設共同，ランダム化（2:1），二重盲検，プラセボ対照 NM-CRPC 患者 MFS	本薬群[a]：本薬 240 mg/日の経口投与 プラセボ群[a]：プラセボの経口投与 画像上の疾患進行（転移）又は許容できない有害事象が認められるまで 軟カプセル剤，錠剤	計画時：1200 例 解析時： ランダム化：1207 例 ITT 集団： 1207 例（55 例） ・本薬群 806 例（34 例） ・プラセボ群 401 例（21 例）
ARN-509-001 （評価資料） 海外 第 I/II 相 2014 年 12 月 31 日（初回のデータカットオフ日），2017 年 3 月 31 日（2 回目のデータカットオフ日）	多施設共同，非ランダム化，非盲検，first-in-human，用量漸増，proof-of-concept 第 I 相パート（用量漸増）： mCRPC 患者 安全性，MTD 及び推奨用量の決定 第 II 相パート（投与拡大）： Cohort 1：未治療 NM-CRPC[b] 患者 Cohort 2：未治療 mCRPC[b] 患者 Cohort 3：アビラテロン酢酸エステル治療歴を有する化学療法未治療 mCRPC 患者 12 週時点の PSA 奏効率（全 Cohort）	第 I 相パート[a]：本薬 30～480 mg/日の経口投与 第 II 相パート[a]：本薬 240 mg/日の経口投与 疾患進行（転移）又は許容できない有害事象が認められるまで 軟カプセル剤，錠剤	計画時：最大 132 例 解析時： 第 I 相パート：30 例 第 II 相パート：97 例 ・Cohort 1 組入れ 51 例， mITT 47 例[c] ・Cohort 2 組入れ 25 例， mITT 25 例 ・Cohort 3 組入れ 21 例， mITT 18 例[d]

NM-CRPC = 非転移性去勢抵抗性前立腺癌，MFS = 無転移生存期間，ITT = intent-to-treat，mCRPC = 転移性去勢抵抗性前立腺癌，MTD = 最大耐量，PSA = 前立腺特異抗原，mITT = modified intent-to-treat

a: 全被験者で去勢レベルのテストステロン濃度（<50 ng/dL）を維持するために，アンドロゲン除去療法（外科的又は内科的去勢）を継続した。

b: NM-CRPC 又は mCRPC に対する，化学療法歴又はアビラテロン酢酸エステルの治療歴がない。

c: Cohort 1 に組み入れられた 51 例のうち，ベースラインで骨転移が認められた 4 例を有効性解析対象集団から除外した。

d: Cohort 3 に組み入れられた 21 例のうち，3 例（アビラテロン酢酸エステルの投与基準から逸脱：2 例，mCRPC の確定診断がない：1 例）を有効性解析対象集団から除外した。

2.7.3.1.2 試験デザイン

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

ARN-509-003 試験は，本薬の有効性及び安全性の評価を目的とした多施設共同，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。

治験対象集団は，前立腺特異抗原倍加時間（PSADT）が 10 カ月以下と定義されるハイリスク（疾患進行のリスクが高い）NM-CRPC 患者とした。主な選択基準は，外科的又は内科的去勢下でテストステロン濃度が 50 ng/dL 未満であること，Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）が 0 又は 1 であること，臓器機能が維持されていることとした。約 1200 例の組入れを計画した。

PSADT（6 カ月以下／6 カ月超），骨吸収抑制剤の使用（あり／なし）及び局所領域疾患の有無（N0／N1）を層別因子とし，適格な被験者を本薬 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 の比で中央管理によりランダムに割り付けた。すべての被験者は，去勢手術を受けているか，治験期間中に性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログ（GnRHa）による治療を継続することを必須とした。治験担当医師の判断で GnRHa を選択し，使用する薬剤の添付文書等に従って投与することとした。本薬（240 mg/日）又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した。各サイクルは 28 日間とした。次の中止基準に該当するまで投与を継続した：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），投与量を変更しても管理できない有害事象の発現，痙攣発作の発現，服薬不遵守，同意撤回，許容できない有害事象の発現又は治験担当医師による投与中止の判断。

化学療法未治療の転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）に対してアビラテロン酢酸エステル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 18 日）で，治験薬の製剤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，新たに登録する被験者には錠剤を投与した。

本治験期間中の安全性及び有効性の情報を非盲検下で定期的に精査するため，独立データモニタリング委員会（IDMC）を設置した。治験実施計画書で規定されたデータカットオフ時点（2017 年 5 月 19 日）の無転移生存期間（MFS）の解析結果（最終解析）に基づき，本薬群で統計学的に有意な MFS の延長及び臨床的に意味のある治療効果が認められたことから，IDMC は盲検解除を勧告した。更に，IDMC はプラセボ群の被験者が本薬の治療に切り替えられるよう勧告した。治験依頼者はすべての被験者の生存を追跡調査することとした。

主要な解析

主要評価項目である MFS について，約 372 件の MFS イベントが発生した段階で最終解析を実施することとした。各副次評価項目［転移までの期間（TTM），無増悪生存期間（PFS），臨床

症状が悪化するまでの期間，全生存期間（OS）及び細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間］について最終解析を実施するが，臨床症状が悪化するまでの期間の解析は 1 回，OS 及び細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間の解析は最多 2 回の中間解析を計画した。なお，臨床症状が悪化するまでの期間の中間解析で，統計学的に有意な結果が示された場合は，OS 及び細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間の中間解析を 1 回のみ実施することとし，そうでない場合は，OS 及び細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間の中間解析を 2 回実施することとした。また，臨床症状が悪化するまでの期間の中間解析，並びに OS 及び細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間の 1 回目の中間解析は，MFS，TTM 及び PFS の最終解析と同時に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，アダプティブな群逐次法を用いた。本 2.7.3 では，副次評価項目の TTM 及び PFS の最終解析の結果に加えて，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中間解析の結果を記載した。

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

ARN-509-001 試験は，CRPC 患者を対象に本薬の proof-of-concept を確認する，多施設共同，非ランダム化，非盲検，first-in-human，用量漸増，第 I/II 相試験である。本治験は mCRPC を対象にした第 I 相パート（用量漸増）と NM-CRPC 及び mCRPC 患者を対象とした第 II 相パート（投与拡大）で構成された。第 I 相パートの主要目的は，アンドロゲン除去療法（ADT）治療歴のある mCRPC 患者での，本薬の安全性の評価及び最大耐量の決定であった。第 I 相パートの結果から，第 II 相パートの推奨用量を 240 mg/日に決定した。第 I 相パートの被験者は第 II 相パートへ移行できることとした。第 I 相パートで 240 mg/日よりも高用量を投与された被験者については，その用量を少なくとも 3 サイクル完了した後，第 II 相パートの 240 mg/日に減量することとした。第 II 相パートでは，3 つの異なる患者集団（Cohort）を対象に，本薬の有効性及び安全性を検討した。Cohort 1 は組入れ前 3 カ月以内の前立腺特異抗原（PSA）値が 8 ng/mL 以上又は PSADT が 10 カ月以下の NM-CRPC 患者を対象とした。Cohort 2 及び 3 は mCRPC 患者を対象とした。本薬 240 mg/日を投与された第 II 相パート Cohort 1（以下，Cohort 1）の被験者集団は，ARN-509-003 試験の被験者集団（PSADT が 10 カ月以下の NM-CRPC 患者）と同様であることから，Cohort 1 の有効性の結果を本 2.7.3 に示した。

本治験の第 II 相パートでは，テストステロン濃度を 50 ng/dL 未満に維持するために，ADT（外科的又は内科的去勢）を併用することとした。次のいずれかの中止基準に該当するまで本薬の投与を継続した：治験実施計画書で規定した疾患進行（新たな転移巣の発現と定義），痙攣発作の発現，用量制限毒性の発現，臨床的に管理不能又は適切な減量によって管理できない有害事象の発現，28 日間を超える休薬，服薬不遵守，継続的な治療により健康状態の悪化が懸念される場合。Cohort 1 には，アビラテロン酢酸エステル，ケトコナゾール又はエンザルタミドの治療歴を有する患者は組み入れなかった。他の抗がん剤治療を必要とする疾患進行が認められた場合，疾患進行（PSA 増悪及び画像上の疾患進行又は臨床上の疾患進行）が確定した場合又は許容できない有害事象が発現した場合は本薬の投与を中止することとした。

本治験では 2 回のデータカットオフを計画した。1 回目のデータカットオフは 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（【CTD 5.3.5.2.1-1】）。2 回目のデータカットオフは 2017 年 3 月 31 日で，長期投与時の安全性データを解析することとした（【CTD 5.3.5.2.1-2】）。

2.7.3.1.3 有効性の評価項目

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

ARN-509-003 試験で用いた主な評価項目の定義を以下に示す。本治験の主要評価項目は MFS，副次評価項目は 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。

(1) MFS

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た。

転移が認められない又は生存している被験者は，最終の腫瘍評価日（ベースライン後に 1 度も腫瘍評価が実施されなかった場合はランダム化された日）で打切りとした。

打切りに関するルールは，US censoring rule 及び ex-US censoring rule の 2 種類を用い，いずれの結果も本 2.7.3 に示した。

シナリオ	US censoring rule	ex-US censoring rule*
・ 追跡調査不能な被験者のデータ ・ 2 回以上連続して欠測又は評価不能な腫瘍評価の後に，疾患進行（転移）が発生又は死亡した被験者のデータ	無転移であることが判明していた最後の腫瘍評価の日付で打ち切る	疾患進行までの期間は，欠測又は評価不能な腫瘍評価の有無にかかわらず，疾患進行又は死亡（いずれか早い方）が最初に記録された日付を用いて算出する
・ 疾患進行（転移）又は死亡の前に新たな全身療法（抗がん剤治療）を受けた被験者	新たな全身療法（抗がん剤治療）の開始前に実施した最後の腫瘍評価の日付で打ち切る	疾患進行までの期間は，治療法の変更の有無にかかわらず，疾患進行又は死亡（いずれか早い方）が最初に記録された日付を用いて算出する

* Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. European Medicines Agency 2011; Doc. Ref. EMA/CHMP/27994/2008.
参照元：【CTD 5.3.5.1.1】ARN-509-003/CSR/Sec 3.11.3.1.1

疾患進行（遠隔転移）は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）1.1 に基づいて判定した。

新たな転移が確認された場合は疾患進行とみなした。骨スキャンで検出された新たな骨病変については，二次的な画像診断法［コンピュータ断層撮影（CT）又は核磁気共鳴画像（MRI）など］により確定することとした。

(2) TTM

TTM 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までの期間と定義した。

転移が認められない被験者は，最後の腫瘍評価日（ベースライン後に 1 度も腫瘍評価が実施されなかった場合はランダム化された日）で打切りとした。打切りに関するルールは MFS と同様，US censoring rule 及び ex-US censoring rule の 2 種類を用い，いずれの結果も本 2.7.3 に示した。

(3) PFS

PFS 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疾患進行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た。

疾患進行は RECIST 1.1 に基づいて判定し，更に次のように定義した。

- 測定可能な病変を有する被験者では，標的病変の直径の和が，治験期間中の最小合計と比較して 20%以上増大することと定義した。治験期間中の最小合計がベースラインである場合はこれと比較した。標的病変の直径の和が相対的に 20%以上増大することに加えて，絶対値が 5 mm 以上増大することとした。更に，新病変の発現も疾患進行とみなした。
- CT 又は MRI で測定可能な病変が認められない被験者では，明確な疾患進行（全体的な病態の変化を表す）又は新病変の発現を疾患進行とみなした。骨スキャンで検出された新たな骨病変については，二次的な画像診断法（CT 又は MRI など）で確定した。

局所領域の疾患進行が認められない被験者は，最後の腫瘍評価日（ベースライン後に 1 度も腫瘍評価が実施されなかった場合はランダム化された日）で打切りとした。打切りに関するルールは MFS と同様，US censoring rule 及び ex-US censoring rule の 2 種類を用い，いずれの結果も本 2.7.3 に示した。

(4) 臨床症状が悪化するまでの期間

臨床症状が悪化するまでの期間は，ランダム化された日から，次のいずれか（早い時点）までの期間と定義した。

- 骨格関連イベントの発現：病的骨折，脊髄圧迫又は骨に対する外科的処置あるいは放射線治療を要するイベント
- 疼痛の増悪又は新たな全身療法（抗がん剤治療）の開始を必要とする原疾患関連症状の悪化
- 外科的処置や放射線治療を要する，局所領域腫瘍の疾患進行による臨床的に意味のある症状の発現

これらの所見の原資料は，有害事象，併用薬，併用療法又は生存追跡調査の症例報告書（CRF）とした。上記のいずれのイベントも発生しなかった被験者は，イベントが発生していないことを確認した最後の日で打切りとした。

(5) OS

OS は，ランダム化された日から死亡日（死因を問わない）までの期間と定義した。解析時点で生存している被験者は，最後の生存確認日で打切りとした。また，以下の打切りルールを適用した。

シナリオ	打切り日
ベースライン後のデータがない被験者	ランダム化された日で打切り
追跡調査不能又は以降の追跡調査に関する同意を撤回した被験者	最後に生存が確認された日付で打切り

(6) 細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間

細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間は，ランダム化された日から，新たな細胞毒性を有する化学療法が実施された日までの期間と定義した。

細胞毒性を有する化学療法を開始しない被験者は，最後の確認日で打切りとした。

(7) PRO

Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate（FACT-P）[1)] 及び EuroQoL-5 Dimension 3 level version[2)] を用いて，健康関連の生活の質（QOL），前立腺癌特有の症状及び健康状態を評価した。FACT-P 総スコアについて，10 ポイント以上の変動を臨床的に意味のある変動と定義し，ベースラインと比較して 10 ポイント以上の低下が認められた場合を臨床的に意味のある機能低下とした。

(8) PSA

PSA 奏効は前立腺癌臨床試験ワーキンググループ 2（PCWG2）の規準 [3)] に基づいて評価した。PSA 奏効は，ベースラインと比較した PSA 値の 50%以上の低下と定義し，その時点から 4 週間以降の測定においても PSA 値の 50%以上低下が確認できた場合に PSA 奏効が確定されたものとした。PSA 奏効率は，PSA 奏効が確定された被験者の割合と定義した。

PSA 無増悪期間は，ランダム化された日から PCWG2 規準に基づく PSA 増悪が認められた日までの期間と定義した。

(9) PFS2

PFS2 は，ランダム化された日から，最初の後治療中に治験担当医師により疾患進行（PSA，画像診断，臨床症状又はこれらの任意の組合せ）と判定された日又は死亡日（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た。疾患進行が認められない被験者は，最後の無増悪生存確認日又は死亡日で打切りとした。

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

ARN-509-001 試験で用いた主な評価項目の定義を以下に示す。

(1) PSA 奏効率

有効性の主要評価項目は，PCWG2 規準に基づく 12 週時点の PSA 奏効率とした。

(2) PSA 無増悪期間

PSA 無増悪期間は，投与開始時点から PCWG2 規準に基づく PSA 増悪が認められた日までの期間と定義した。

(3) MFS

MFS は，投与開始時点から新たな転移が認められた日又は死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。Cohort 1 の被験者を対象に評価した。

2.7.3.1.4 統計手法

2.7.3.1.4.1 国際共同第 III 相治験（ARN-509-003 試験）

(1) 解析対象集団

1) Intent-to-treat（ITT）集団

ランダム化された全被験者を intent-to-treat（ITT）集団とした。割付けに従った投与群を用いて解析した。すべての有効性評価項目，臨床的に重要な評価項目，並びに人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，本集団のデータに基づくものとした。

2) 安全性解析対象集団

治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者を安全性解析対象集団とした。実際に投与された治験薬に従った投与群を用いて解析した。安全性の解析，被験者の内訳及び治験薬投与状況は，本集団のデータに基づくものとした。

(2) 主要評価項目

約 372 件の MFS イベントが発生した段階で，主要評価項目（MFS）の解析を実施することとした。MFS の投与群間の比較には，層別因子を PSADT（6 カ月以下／6 カ月超），骨吸収抑制剤の使用（あり／なし）及び局所領域疾患の有無（N0／N1）とした層別 log-rank 検定（両側有意水準 0.05）を用いた。ハザード比（HR）とその 95%信頼区間（CI）の推定には層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた。日本人部分集団については非層別解析を実施した。各投与群の中央値及び 95%CI の推定には Kaplan-Meier 法を用いた。

感度解析として，非層別 log-rank 検定を実施した。追加の感度解析として，治験担当医師の判定に基づく MFS についても層別 log-rank 検定を実施した。また，以下の疾患特性別に部分集団解析も実施した。

・ ベースラインの ECOG PS（0 vs. 1）

・ 年齢（65 歳未満 vs. 65 歳以上，75 歳未満 vs. 75 歳以上）

・ 人種（白人，黒人，アジア人，その他）

・ 地域（北米，欧州，その他）

・ ホルモン療法の前治療数（1 vs. 2 以上）

・ ベースラインの PSA 値（中央値以下 vs. 中央値超）

・ PSADT（6 カ月以下 vs. 6 カ月超）

・ 骨吸収抑制剤の使用（あり vs. なし）

・ 局所領域疾患の有無（N0 vs. N1）

ITT 集団を以下の 2 つのグループに分けて，製剤別の部分集団解析を実施した（2.7.3.3.3.2）。

・ グループ 1：軟カプセル剤のみ vs. 軟カプセル剤及び錠剤 vs. 錠剤のみ

・ グループ 2：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

部分集団別の比較には非層別 log-rank 検定を用いた。HR とその 95%CI の推定には，非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた。

(3) 副次評価項目

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，アダプティブな群逐次法を用いることとした。

投与群間の比較には，主要評価項目と同様の層別 log-rank 検定を用いた。HR とその 95%CI の推定には層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた。日本人部分集団については非層別解析を実施し，HR とその 95%CI の推定には非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた。各投与群の分布，中央値及び 95%CI の推定には Kaplan-Meier 法を用いた。

1，2 及び 3 年後の生存率は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。主要評価項目と同様，疾患特性別に OS の部分集団解析を実施した。また，予後因子を特定するために，非層別多変量 Cox モデルを用いて OS の多変量解析を実施した。OS の感度解析として非層別 log-rank 検定を実施した。

(4) その他の評価項目

1) PRO

FACT-P スコアについて，時点別のスコア及びベースラインからの変化量を要約した。また，臨床的に意味のあるスコアの減少（FACT-P の総スコアが 10 ポイント以上減少）が認められるまでの期間を算出した。EuroQoL-5 Dimension のサブスケールについて，投与群及び評価時点別に要約した。

2) PSA

MFS の解析と同時に，PSA 奏効及び PSA 無増悪期間の解析を実施した。

PCWG2 規準に基づく PSA 奏効率を算出した。PSA 奏効率の投与群間の比較には層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。本薬群のプラセボ群に対する相対リスクを両側 95%CI とともに算出した。MFS と同様のグループで，製剤別の解析も実施した（2.7.3.3.3.2）。

12 週時点の PSA 値のベースラインからの変化率及び治験期間中の PSA 値の最大変化率を要約し，ウォーターフォールプロットで図示した。

PSA 無増悪期間の投与群間の比較には，主要評価項目と同様の層別 log-rank 検定を用いた。中央値及び 95%CI の推定には Kaplan-Meier 法を用いた。

3) PFS2

投与群間の比較には非層別 log-rank 検定を用いた。Kaplan-Meier 法を用いて中央値及び 95%CI を推定し，非層別比例ハザードモデルを用いて HR 及び 95%CI を算出した。

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

(1) 解析対象集団

1) All Enrolled Population

組み入れられた全被験者を all enrolled population とした。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は本集団のデータに基づくものとした。

2) All Treated Population

本薬の投与を 1 回以上受けた全被験者を all treated population とした。安全性の解析及び第 I 相パートの有効性の解析は本集団のデータに基づくものとした。

3) Modified Intent-to-treat（mITT）集団

本薬の投与を 1 回以上受け，かつ組み入れられた Cohort の選択基準に合致した全被験者を modified intent-to-treat（mITT）集団とした。有効性の解析は本集団のデータに基づくものとした。

(2) 主要評価項目

12 週時点の PCWG2 規準に基づく PSA 奏効率を算出した。12 週時点の PSA 値のベースラインからの変化率及び治験期間中の PSA 値の最大変化率を要約し，ウォーターフォールプロットで図示した。なお，12 週より前に投与を中止した場合は，ベースラインと中止時評価時点を比較したときの PSA 変化率とした。

(3) 副次評価項目

治験期間中に PSA 奏効が認められた被験者数及び割合を要約した。

MFS 及び PSA 無増悪期間について，Kaplan-Meier 法を用いて中央値及び 95%CI を推定した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

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

2.7.3.2.1.1 試験対象集団及び投与状況

(1) 試験対象集団

ランダム化されたすべての被験者である 1207 例（本薬群 806 例，プラセボ群 401 例）を ITT 集団とした（表 2.7.3-付録 1）。このうち，日本人は 55 例（本薬群 34 例，プラセボ群 21 例）であった。日本人部分集団の解析結果は 2.7.3.3.3.1 項に示した。

(2) 被験者の内訳

安全性解析対象集団の被験者の内訳を表 2.7.3.2-1 に示す。

2017 年 5 月 19 日のデータカットオフ時点で，本薬群の 39.1%及びプラセボ群の 70.1%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%，プラセボ群 52.8%）であった。有害事象による中止の割合は，本薬群 10.7%及びプラセボ群 6.3%であった。治験実施計画書からの逸脱又は追跡不能による中止は両群とも 1%未満であった。

表 2.7.3.2-1 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

(3) 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

ITT 集団における主な人口統計学的特性を表 2.7.3.2-2 に示す。

全体の年齢の中央値は 74.0 歳（範囲：48～97 歳）であり，26.3%（317/1207 例）の被験者が 80 歳以上であった。人種は白人が 66.3%と最も多く，次いでアジア人が 11.6%であり，不明は 15.9%であった。人口統計学的特性に両群間で偏りはみられなかった。

表 2.7.3.2-2 人口統計学的特性［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide	Total
ITT Population	401	806	1207
Age, years			
N	401	806	1207
Mean (SD)	74.1 (7.92)	73.7 (8.07)	73.9 (8.02)
Median	74.0	74.0	74.0
Range	(52; 97)	(48; 94)	(48; 97)
<65	43 (10.7%)	106 (13.2%)	149 (12.3%)
65-69	78 (19.5%)	137 (17.0%)	215 (17.8%)
70-74	91 (22.7%)	170 (21.1%)	261 (21.6%)
75-79	80 (20.0%)	185 (23.0%)	265 (22.0%)
80-84	71 (17.7%)	144 (17.9%)	215 (17.8%)
≥ 85	38 (9.5%)	64 (7.9%)	102 (8.5%)
Race			
N	401	806	1207
American Indian or Alaska Native	0	4 (0.5%)	4 (0.3%)
Asian	47 (11.7%)	93 (11.5%)	140 (11.6%)
Black or African American	20 (5.0%)	48 (6.0%)	68 (5.6%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
White	276 (68.8%)	524 (65.0%)	800 (66.3%)
Other	1 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)
Multiple	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Not reported	57 (14.2%)	135 (16.7%)	192 (15.9%)
Ethnicity			
N	401	806	1207
Hispanic or Latino	5 (1.2%)	11 (1.4%)	16 (1.3%)
Not Hispanic or Latino	338 (84.3%)	659 (81.8%)	997 (82.6%)
Not reported	58 (14.5%)	136 (16.9%)	194 (16.1%)
Weight, kg			
N	399	801	1200
Mean (SD)	85.4 (17.41)	87.8 (19.45)	87.0 (18.82)
Median	83.2	85.0	84.4
Range	(43; 161)	(45; 182)	(43; 182)
Height, cm			
N	390	789	1179
Mean (SD)	172.7 (7.98)	172.9 (7.93)	172.8 (7.95)
Median	172.0	173.0	173.0
Range	(149; 194)	(140; 196)	(140; 196)

[TSIDEM03.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIDEM03.SAS] 27JUL2017, 20:34

ITT 集団におけるベースライン及び診断時の疾患特性を表 2.7.3.2-3 に示す。

全体の初回の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。被験者の多くは，診断時の腫瘍ステージが T3（38.6%）又は T2（32.7%）であった。診断時の Gleason スコアが 7 の被験者の割合は 37.3%，8 以上は 43.6%であった。全体の 16.4%（198/1207 例）の被験者で Interactive Voice Response System（IVRS）に基づく局所疾患クラスが

N1 であった（表 2.7.3-付録 2）。PSADT の中央値は，本薬群 4.40 カ月（範囲：0.8～10.0 カ月）及びプラセボ群 4.50 カ月（範囲：0.7～10.0 カ月）であり，転移リスクの高い被験者が多かった。全被験者がランダム化前に盲検下での独立中央評価によって NM-CRPC と評価された。疾患特性に両群間で偏りはみられなかった。

表 2.7.3.2-3 ベースライン及び診断時の疾患特性［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide	Total
ITT Population	401	806	1207
Time from initial diagnosis to randomization (years)			
N	400	806	1206
Mean (SD)	8.78 (5.099)	8.93 (5.227)	8.88 (5.183)
Median	7.85	7.95	7.90
Range	(0.8; 26.3)	(0.3; 30.4)	(0.3; 30.4)
Tumor stage at diagnosis			
N	394	794	1188
T1	63 (16.0%)	141 (17.8%)	204 (17.2%)
T2	123 (31.2%)	265 (33.4%)	388 (32.7%)
T3	163 (41.4%)	296 (37.3%)	459 (38.6%)
T4	16 (4.1%)	32 (4.0%)	48 (4.0%)
TX	29 (7.4%)	60 (7.6%)	89 (7.5%)
Lymph node stage at diagnosis			
N	395	799	1194
N0	273 (69.1%)	550 (68.8%)	823 (68.9%)
N1	61 (15.4%)	118 (14.8%)	179 (15.0%)
NX	61 (15.4%)	131 (16.4%)	192 (16.1%)
Metastasis stage at diagnosis			
N	400	806	1206
M0	400 (100.0%)	806 (100.0%)	1206 (100.0%)
Gleason score at initial diagnosis			
N	387	784	1171
<7	72 (18.6%)	152 (19.4%)	224 (19.1%)
7	146 (37.7%)	291 (37.1%)	437 (37.3%)
3+4	65 (16.8%)	157 (20.0%)	222 (19.0%)
4+3	77 (19.9%)	125 (15.9%)	202 (17.3%)
>7	169 (43.7%)	341 (43.5%)	510 (43.6%)
IVRS PSA Doubling Time (months)			
N	401	806	1207
Mean (SD)	4.76 (2.247)	4.74 (2.305)	4.75 (2.285)
Median	4.50	4.40	4.40
Range	(0.7; 10.0)	(0.8; 10.0)	(0.7; 10.0)
ECOG Performance Status Score			
N	400	806	1206
0	311 (77.8%)	623 (77.3%)	934 (77.4%)
1	89 (22.3%)	183 (22.7%)	272 (22.6%)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PSA = Prostate-specific Antigen

[TSIPC04.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIPC04.SAS] 09AUG2017, 18:05

ITT 集団におけるベースラインの臨床検査値を表 2.7.3.2-4 に示す。

ベースラインの PSA 値の中央値は，本薬群 7.78 ng/mL 及びプラセボ群 7.96 ng/mL であった。ベースラインのテストステロン濃度の中央値は，両群とも 0.80 nmol/L であった。ベースラインの疾患特異的な臨床検査値に両群間で偏りはみられなかった。

表 2.7.3.2-4 ベースラインの臨床検査値［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide	Total
ITT Population	401	806	1207
PSA (ng/mL)			
N	401	806	1207
Mean (SD)	15.93 (23.749)	14.90 (22.533)	15.24 (22.939)
Median	7.96	7.78	7.80
Range	(1.1; 291.8)	(0.1; 294.8)	(0.1; 294.8)
Hemoglobin (g/L)			
N	401	806	1207
Mean (SD)	132.91 (13.028)	132.46 (12.398)	132.61 (12.607)
Median	134.00	133.00	133.00
Range	(92.0; 202.0)	(94.0; 221.0)	(92.0; 221.0)
Lactate Dehydrogenase (%)			
N	78	147	225
Mean (SD)	181.17 (31.140)	196.04 (44.291)	190.88 (40.771)
Median	176.50	186.00	182.00
Range	(131.0; 293.0)	(132.0; 370.0)	(131.0; 370.0)
Alkaline Phosphatase (U/L)			
N	401	806	1207
Mean (SD)	80.21 (23.781)	80.53 (25.632)	80.43 (25.023)
Median	78.00	77.00	78.00
Range	(29.0; 257.0)	(3.0; 353.0)	(3.0; 353.0)
Testosterone (nmol/L)			
N	401	806	1207
Mean (SD)	0.87 (0.462)	0.86 (0.435)	0.86 (0.444)
Median	0.80	0.80	0.80
Range	(0.3; 2.8)	(0.3; 3.1)	(0.3; 3.1)

[TSIPC05.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIPC05.SAS] 09AUG2017, 18:05

(4) 前治療及び併用療法

1) 前立腺癌に対する前治療

ITT 集団における前立腺癌に対する前治療歴を表 2.7.3.2-5 に示す。

全体の 76.6%の被験者が前治療として外科的又は放射線療法を受けていた。全体の 56.5%（682/1207 例）の被験者が前治療として外科的療法を受けており，内訳は前立腺全摘出術 33.8%（408/1207 例），経尿道的前立腺切除術 5.8%（70/1207 例）及びその他 30.1%（363/1207 例）であった（表 2.7.3-付録 3）。全体の 57.7%（696/1207 例）の被験者が前治療として放射線療法を受けており，内訳は外照射療法が 11.6%（140/1207 例），組織内照射療法が 4.1%（49/1207 例），その他 44.8%（541/1207 例）及び不明 0.2%（3/1207 例）であった（表 2.7.3-付録 4）。被験者は，選択基準で規定されたとおり外科的又は内科的に去勢状態であり，73.1%（882/1207 例）が前治療として第一世代の抗アンドロゲン剤の投与を受けていた（表 2.7.3-付録 5）。前立腺癌に対する前治療に両群間で偏りはみられなかった。

表 2.7.3.2-5 前立腺癌に対する前治療［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide	Total
ITT population	401	806	1207
Previous prostate cancer therapy			
N	401	803	1204
Surgery or radiotherapy	307 (76.6%)	617 (76.6%)	924 (76.6%)
Surgery only	69 (17.2%)	159 (19.7%)	228 (18.9%)
Radiotherapy only	85 (21.2%)	157 (19.5%)	242 (20.0%)
Both surgery and radiotherapy	153 (38.2%)	301 (37.3%)	454 (37.6%)
Hormonal therapy	400 (99.8%)	801 (99.4%)	1201 (99.5%)
GnRHa	387 (96.5%)	780 (96.8%)	1167 (96.7%)
First generation antiandrogen	290 (72.3%)	592 (73.4%)	882 (73.1%)
Orchiectomy	24 (6.0%)	47 (5.8%)	71 (5.9%)
Other	9 (2.2%)	17 (2.1%)	26 (2.2%)
Chemotherapy	7 (1.7%)	17 (2.1%)	24 (2.0%)
Other	32 (8.0%)	64 (7.9%)	96 (8.0%)

GnRHa = gonadotropin releasing hormone analog
Chemotherapy: either adjuvant or neoadjuvant

[TSIPC06.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIPC06.SAS] 09AUG2017, 18:06

2) 併用療法

安全性解析対象集団において，内分泌療法以外で全体の 50%以上が使用した併用薬は，鎮痛薬［本薬群 61.1%（491/803 例），プラセボ群 56.5%（225/398 例），以下同順］，レニン・アンジオテンシン系作用薬［55.0%（442/803 例），49.7%（198/398 例）］及び脂質修飾剤［50.1%（402/803 例），50.8%（202/398 例）］であった（【CTD 5.3.5.1.1】ARN-509-003/CSR/Att TSICM01）。

(5) 治験薬投与状況

安全性解析対象集団における治験薬の累積投与状況を表 2.7.3.2-6 に示す。

投与期間の中央値は本薬群で 16.92 カ月（範囲：0.1～42.0 カ月），プラセボ群で 11.17 カ月（範囲：0.1～37.1 カ月）であり，プラセボ群と比較して，本薬群で治験薬の投与期間が長かった。2017 年 5 月 19 日のデータカットオフ時点で投与継続中であった被験者の割合は，本薬群 60.9%（489/803 例）及びプラセボ群 29.9%（119/398 例）であった（表 2.7.3.2-1）。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%及びプラセボ群 44.7%，24 カ月以上の被験者の割合は本薬群 25.7%及びプラセボ群 11.1%であった。

表 2.7.3.2-6 治験薬の累積投与状況［ARN-509-003 試験，安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Safety Population	398	803
Treatment Duration (months)[a]		
>0 months	398 (100.0%)	803 (100.0%)
≥4 months	348 (87.4%)	718 (89.4%)
≥8 months	256 (64.3%)	651 (81.1%)
≥12 months	178 (44.7%)	563 (70.1%)
≥16 months	115 (28.9%)	428 (53.3%)
≥20 months	69 (17.3%)	319 (39.7%)
≥24 months	44 (11.1%)	206 (25.7%)
≥28 months	20 (5.0%)	125 (15.6%)
≥32 months	5 (1.3%)	46 (5.7%)
≥36 months	1 (0.3%)	21 (2.6%)
Treatment Duration (months)[a]		
N	398	803
Mean (SD)	12.40 (8.034)	17.34 (9.482)
Median	11.17	16.92
Range	(0.1; 37.1)	(0.1; 42.0)

[a] Treatment duration is defined as the duration from the date of the first dose of study drug to the date of last dose of study drug+1 divided by 30.4375.

[TSIEX01C.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIEX01C.SAS] 09AUG2017, 18:35

安全性解析対象集団における治験薬の投与調節を表 2.7.3.2-7 に示す。

本薬群の 79.1%及びプラセボ群の 85.2%の被験者が治験薬の減量を必要とせず，規定された量の投与を受けた。治験薬を減量した被験者の割合は，本薬群 20.9%（168/803 例）及びプラセボ群 14.8%（59/398 例）であった。そのうち減量（1 回，2 回，以下同順）した被験者の割合は，本薬群で 8.2%，12.7%及びプラセボ群で 3.5%，11.3%であった。治験薬の減量理由で最も多かったのは，本薬群では有害事象（本薬群 11.2%，プラセボ群 3.3%），プラセボ群ではその他（本薬群 9.7%，プラセボ群 11.6%）であった。

表 2.7.3.2-7 治験薬の投与調節［ARN-509-003 試験，安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Safety Population	398	803
Number of dose level reduction[a]		
0	339 (85.2%)	635 (79.1%)
1	14 (3.5%)	66 (8.2%)
2	45 (11.3%)	102 (12.7%)
Reason for dose level reduction		
Adverse Event	13 (3.3%)	90 (11.2%)
Other	46 (11.6%)	78 (9.7%)
Number of dose level reduction due to AE		
0	385 (96.7%)	713 (88.8%)
1	4 (1.0%)	45 (5.6%)
2	9 (2.3%)	45 (5.6%)
Reason for dose interruption		
Adverse Event	77 (19.3%)	270 (33.6%)
Other	188 (47.2%)	346 (43.1%)
Number of dose interruption due to AE		
0	321 (80.7%)	533 (66.4%)
1	50 (12.6%)	176 (21.9%)
2	21 (5.3%)	53 (6.6%)
3	4 (1.0%)	27 (3.4%)
4	0	8 (1.0%)
5	2 (0.5%)	3 (0.4%)
6	0	2 (0.2%)
7	0	1 (0.1%)

[a] Dose level reduction is determined from the exposure page of the CRF.
Note: Percent is based on Safety population.
Note: For subject counts in "Reason for dose lovel reduction", if a subject had a dose reduction due to AE and due to other reason, the subject will be counted in “Dose level reduction due to AE” row. Similar approach is used for subject counts in "Reason for dose interruption".

[TSIEX02.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIEX02.SAS] 06SEP2017, 15:45

2.7.3.2.1.2 有効性の結果

(1) 解析対象集団

本治験では，ITT 集団 1207 例（本薬群 806 例，プラセボ群 401 例）を用いて，有効性を解析した。

(2) 主要評価項目：MFS

1) 盲検下での独立中央評価に基づく MFS

US censoring rule を用いた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 2.7.3.2-8 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-1 に示す。Ex-US censoring rule を用いた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 2.7.3.2-9 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-付録 1 に示す。

US censoring rule を用いた結果で，MFS イベント（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%及びプラセボ群 48.4%であった。MFS イベントのほとんどは遠隔転移であり［本薬群 21.7%（175/806 例），プラセボ群 47.6%（191/401 例）］，死亡した被験者（遠隔転

移のエビデンスなし）は本薬群 1.1%（9/806 例），プラセボ群 0.7%（3/401 例）であった（表 2.7.3-付録 6）。データカットオフ時点で打切りとなった被験者の割合は，本薬群 77.2%及びプラセボ群 51.6%であった。打切り理由で最も多かったのは，疾患進行を認めずデータカットオフ時に投与継続中［本薬群 56.8%（458/806 例），プラセボ群 27.2%（109/401 例）］，次いで，盲検下での独立中央評価で遠隔転移ありと認められていないが後治療に移行［本薬群 7.3%（59/806 例），プラセボ群 12.5%（50/401 例）］であった（表 2.7.3-付録 6）。

US censoring rule を用いた結果で，プラセボ群に対して本薬群において 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。12 カ月の event-free rate は本薬群 86.5%及びプラセボ群 59.1%，24 カ月の event-free rate は本薬群 70.4%及びプラセボ群 32.6%であった。

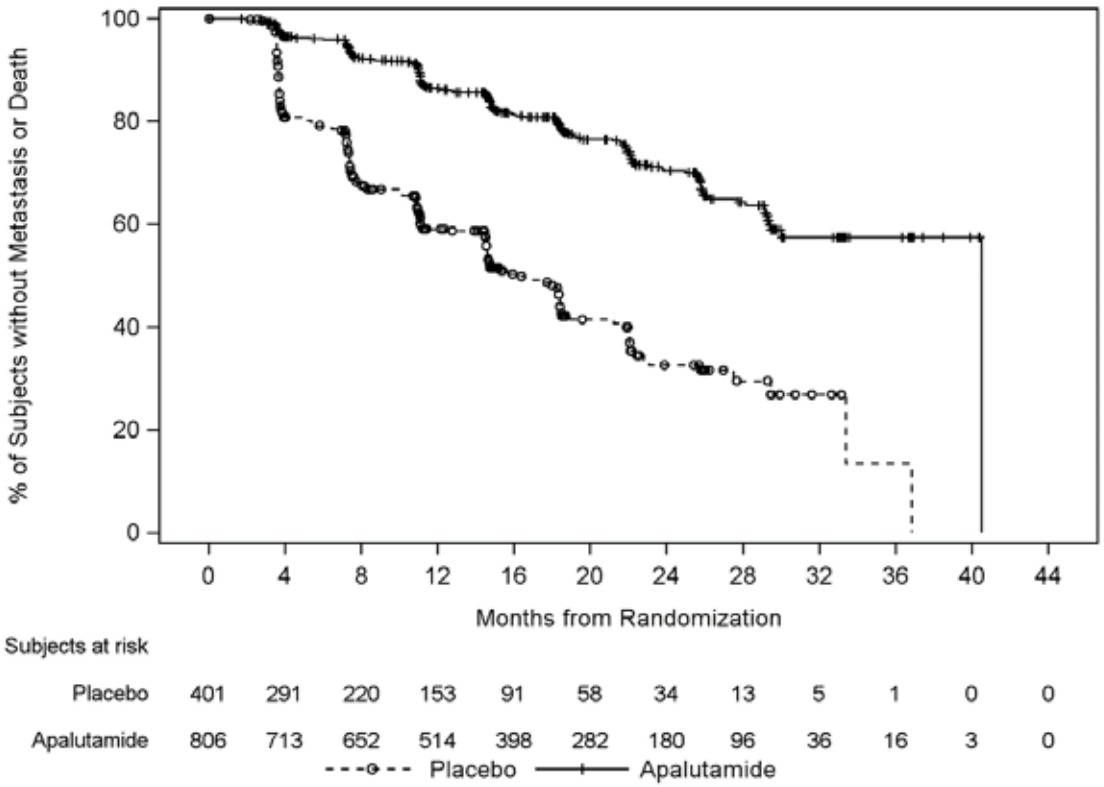
Ex-US censoring rule を用いた盲検下での独立中央評価に基づく MFS の層別解析の結果は，US censoring rule を用いた結果と同様であった。

表 2.7.3.2-8 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

[TEFPC03.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC03.SAS] 27JUL2017, 19:53



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

図 2.7.3.2-1 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］

表 2.7.3.2-9 盲検下での独立中央評価に基づく MFS（ex-US censoring rule）－層別解析
［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide
ITT Population	401	806
Event	210 (52.4%)	209 (25.9%)
Censored	191 (47.6%)	597 (74.1%)
MFS (months)		
25th percentile (95% CI)	7.26 (5.55, 7.43)	19.55 (18.23, 22.14)
Median (95% CI)	15.70 (14.55, 18.40)	40.51 (29.70, 40.51)
75th percentile (95% CI)	29.47 (23.06, 36.83)	40.51 (NE, NE)
Range	(0.0+, 36.8)	(0.0+, 40.5)
12-month event-free rate (95% CI)	0.579 (0.525, 0.629)	0.861 (0.833, 0.884)
24-month event-free rate (95% CI)	0.296 (0.235, 0.360)	0.682 (0.638, 0.722)
36-month event-free rate (95% CI)	0.165 (0.055, 0.327)	0.514 (0.443, 0.581)
p-value[a]		<.0001
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.297 (0.244,0.362)

[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

[TEFPC04.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC04.SAS] 27JUL2017, 19:54

2) MFS の感度解析

a) 治験担当医師の判定に基づく MFS

US censoring rule を用いた治験担当医師の判定に基づく MFS の層別解析の結果を表 2.7.3.2-10 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-付録 2 に示す。Ex-US censoring rule を用いた治験担当医師の判定に基づく MFS の層別解析の結果を表 2.7.3.2-11 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-付録 3 に示す。

US censoring rule を用いた治験担当医師の判定に基づく MFS の結果は，盲検下での独立中央評価に基づく結果と同様であった。プラセボ群に対して本薬群において MFS の顕著な延長が認められ（層別 HR：0.251，95%CI：0.205～0.308，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 75%低下した。MFS の中央値は，本薬群で 41.20 カ月，プラセボ群で 14.62 カ月であった。12 カ月の event-free rate は本薬群 86.1%及びプラセボ群 53.7%，24 カ月の event-free rate は本薬群 71.7%及びプラセボ群 28.2%であった。

US censoring rule を用いた治験担当医師の判定に基づく MFS の Kaplan-Meier 曲線は，盲検下での独立中央評価に基づく結果と同様であり，これら 2 つの評価間で大きな差はみられなかった（図 2.7.3-付録 4）。

表 2.7.3.2-10 治験担当医師の判定に基づく MFS（US censoring rule）- 層別解析
［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide
ITT Population	401	806
Event	219 (54.6%)	189 (23.4%)
Censored	182 (45.4%)	617 (76.6%)
MFS (months)		
25th percentile (95% CI)	7.20 (3.88, 7.39)	21.95 (18.53, 25.03)
Median (95% CI)	14.62 (11.10, 15.24)	41.20 (30.52, 41.20)
75th percentile (95% CI)	33.38 (22.11, 36.83)	41.20 (NE, NE)
Range	(0.0+, 36.8)	(0.0+, 41.2)
12-month event-free rate (95% CI)	0.537 (0.483, 0.588)	0.861 (0.834, 0.885)
24-month event-free rate (95% CI)	0.282 (0.221, 0.345)	0.717 (0.675, 0.755)
36-month event-free rate (95% CI)	0.131 (0.017, 0.363)	0.543 (0.466, 0.614)
p-value[a]		<.0001
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.251 (0.205,0.308)

[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

[TEFPC11.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC11.SAS] 27JUL2017, 19:57

表 2.7.3.2-11 治験担当医師の判定に基づく MFS（ex-US censoring rule） - 層別解析
［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide
ITT Population	401	806
Event	231 (57.6%)	212 (26.3%)
Censored	170 (42.4%)	594 (73.7%)
MFS (months)		
25th percentile (95% CI)	7.20 (3.88, 7.39)	19.09 (18.20, 22.11)
Median (95% CI)	14.62 (11.10, 15.24)	41.20 (30.03, 41.20)
75th percentile (95% CI)	27.50 (22.11, 36.83)	41.20 (NE, NE)
Range	(0.0+, 36.8)	(0.0+, 41.2)
12-month event-free rate (95% CI)	0.534 (0.481, 0.584)	0.855 (0.827, 0.878)
24-month event-free rate (95% CI)	0.267 (0.210, 0.327)	0.690 (0.648, 0.729)
36-month event-free rate (95% CI)	0.163 (0.056, 0.319)	0.513 (0.440, 0.582)
p-value[a]		<.0001
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.268 (0.221,0.325)

[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

[TEFPC12.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC12.SAS] 27JUL2017, 19:57

b) 層別化に関する感度解析

本治験では，IVRS を用いて，治験実施計画書に規定した層別因子（PSADT：6 カ月以下／6 カ月超，骨吸収抑制剤の使用：あり／なし，局所領域疾患の有無：N0／N1）の組合せに基づき Stratum 1～8 に被験者を層別することとしたが，12.6%（152/1207 例）の被験者が規定された Stratum とは異なる Stratum に層別された（【CTD 5.3.5.1.1】ARN-509-003/CSR/Sec 4.1）。このため，主要評価項目（MFS）の感度解析として予め規定した MFS の非層別解析に加えて正確な層別に基づいた層別解析を実施した。

IVRS に基づく層別及び正確な層別の被験者数の一覧を表 2.7.3-付録 7 に，盲検下での独立中央評価に基づく MFS の正確な層別解析の結果について表 2.7.3-付録 8（US cencoring rule）及び表 2.7.3-付録 9（ex-US censoring rule）に示す。US censoring rule を用いた結果（正確な層別 HR：0.286，95%CI：0.233～0.352，層別 log-rank 検定：p<0.0001）及び Ex-US censoring rule を用いた結果（正確な層別 HR：0.303，95%CI：0.249～0.370，層別 log-rank 検定：p<0.0001）は，IVRS に基づく層別解析の結果（表 2.7.3.2-8 及び表 2.7.3.2-9）と同様であった。

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 2.7.3-付録 10（US censoring rule）及び表 2.7.3-付録 11（ex-US censoring rule）に示す。US censoring rule を用いた結果（非層別 HR：0.295，95%CI：0.240～0.362，非層別 log-rank 検定：p<0.0001）及び ex-US censoring rule を用いた結果（非層別 HR：0.310，95%CI：0.256～0.377，非層別 log-rank 検定：p<0.0001）は，層別解析の結果（表 2.7.3.2-8 及び表 2.7.3.2-9）と同様であった。

3) MFS の部分集団解析

全体（ITT 集団）及び部分集団を対象にした，US censoring rule を用いた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図 2.7.3.2-2 に示す。

ARN-509-003 試験全体（ITT 集団）の結果と同様に，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 の延長が認められた。PSADT が 6 カ月以下の部分集団の非層別 HR（0.29）は，6 カ月超の部分集団（非層別 HR：0.30）及び ITT 集団（非層別 HR：0.30）と同様であった。更に，すべての年齢別，局所領域疾患別（N0 又は N1），ホルモン療法の前治療数別（1 又は≥2）の各部分集団においても，本薬群で遠隔転移又は死亡のリスクの低下がみられた。

Ex-US censoring rule を用いた非層別解析の結果も上記の結果と同様であった（図 2.7.3-付録 5）。

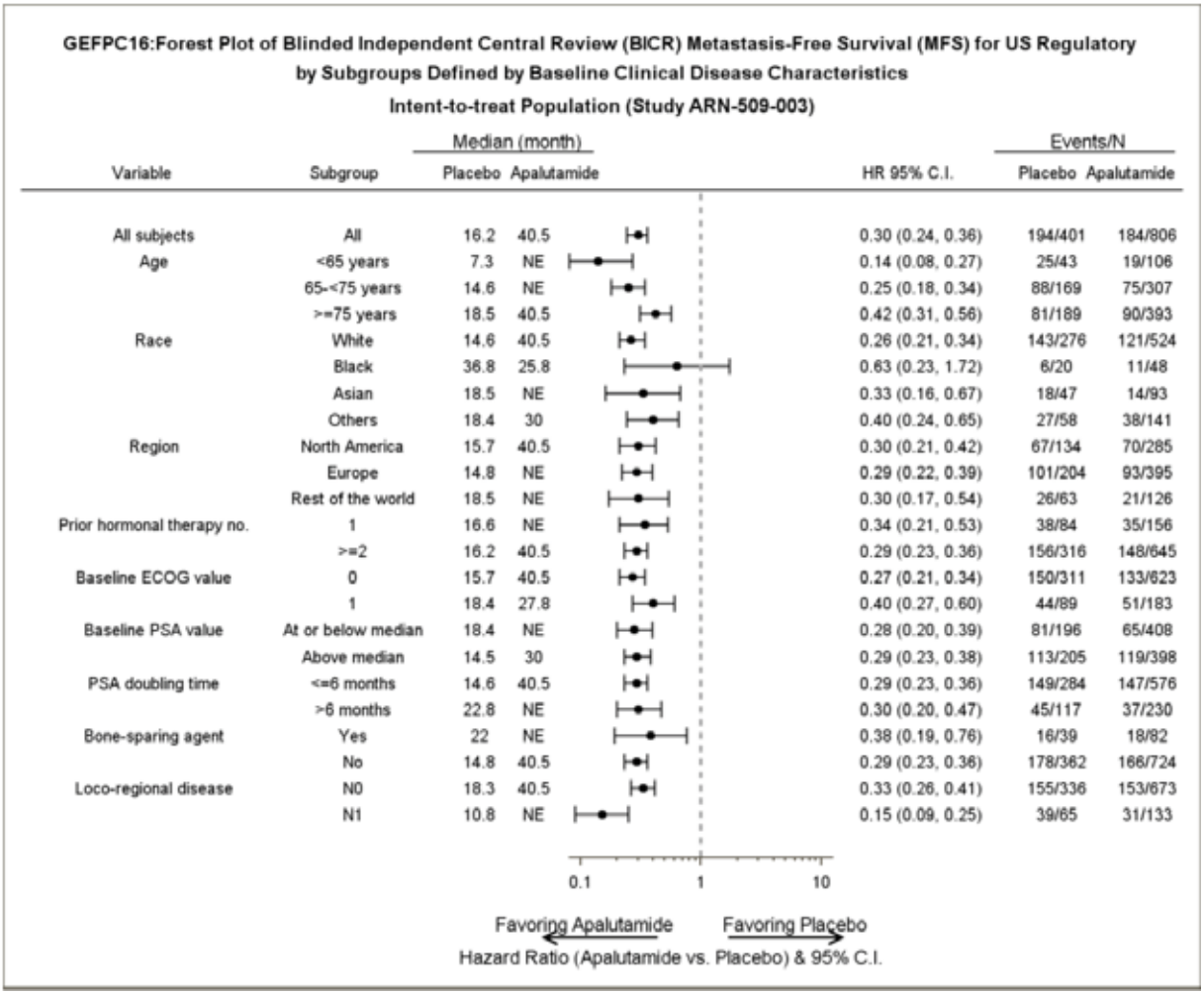


図 2.7.3.2-2 疾患特性別の盲検下での独立中央評価に基づく MFS の Forest Plot（US censoring rule）［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

4) MFS のまとめ

MFS の解析結果のまとめを表 2.7.3.2-12 に示す。

事前に計画された MFS についてのすべての解析で，プラセボ群と比較して本薬群で良好な治療効果がみられた。

表 2.7.3.2-12 MFS のまとめ

	Apalutamide Number of events n (%)	Apalutamide Median months (95% CI)	Placebo Number of events n (%)	Placebo Median Months (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p value
US Censoring Rules						
Independent Review (stratified)	184 (22.8)	40.51 (NE, NE)	194 (48.4)	16.20 (14.59,18.40)	0.280[b] (0.227, 0.346)	<0.0001[a]
Independent Review (non-stratified)	184 (22.8)	40.51 (NE, NE)	194 (48.4)	16.20 (14.59,18.40)	0.295[d] (0.240, 0.362)	<0.0001[c]
Independent Review (corrected stratification)	184 (22.8)	40.51 (NE, NE)	194 (48.4)	16.20 (14.59, 18.40)	0.286[b] (0.233, 0.352)	<0.0001[a]
Investigator Review (stratified)	189 (23.4)	41.20 (30.52, 41.20)	219 (54.6)	14.62 (11.10, 15.24)	0.251[b] (0.205, 0.308)	<0.0001[a]
Ex-US Censoring Rules						
Independent Review (stratified)	209 (25.9)	40.51 (29.70, 40.51)	210 (52.4)	15.70 (14.55,18.40)	0.297[b] (0.244, 0.362)	<0.0001[a]
Independent Review (non-stratified)	209 (25.9)	40.51 (29.70, 40.51)	210 (52.4)	15.70 (14.55,18.40)	0.310[d] (0.256, 0.377)	<0.0001[c]
Independent Review (corrected stratification)	209 (25.9)	40.51 (29.70, 40.51)	210 (52.4)	15.70 (14.55,18.40)	0.303[b] (0.249, 0.370)	<0.0001[a]
Investigator Review (stratified)	212 (26.3)	41.20 (30.03, 41.20)	231 (57.6)	14.62 (11.10, 15.24)	0.268[b] (0.221, 0.325)	<0.0001[a]

[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.
[c] p-value is from a non-stratified log-rank test
[d] Hazard ratio is from a non-stratified proportional hazards model with a single factor of treatment group. Hazard ratio <1 favors active treatment.
NE=not estimable
参照元：表 2.7.3.2-8, 表 2.7.3.2-9, 表 2.7.3.2-10, 表 2.7.3.2-11, 表 2.7.3-付録 8, 表 2.7.3-付録 9, 表 2.7.3-付録 10, 表 2.7.3-付録 11

5) 腫瘍評価時点

両群とも，治験実施計画書で規定された日に近い時点で，CT 又は MRI，及び骨スキャンによる腫瘍評価が実施されており，両群間で評価のタイミングに違いはなかった（図 2.7.3-付録 6）。

6) 曝露量と MFS の関連性

MFS について，アパルタミド及びその活性代謝物 JNJ-56142060（N-desmethyl apalutamide）の曝露量との関係（曝露－反応関係）を検討した。

アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の曝露量の四分位グループ別の評価において有意な曝露－反応関係は認められなかった（図 2.7.3.2-3）。曝露量を連続変数とした単変量又は多変量 Cox 回帰モデル解析においても有意な相関は認められなかった。当該解析の詳細，並びに用量及び投与レジメンの正当性に関する詳細は【CTD 2.7.2.2.6.2】に示した。

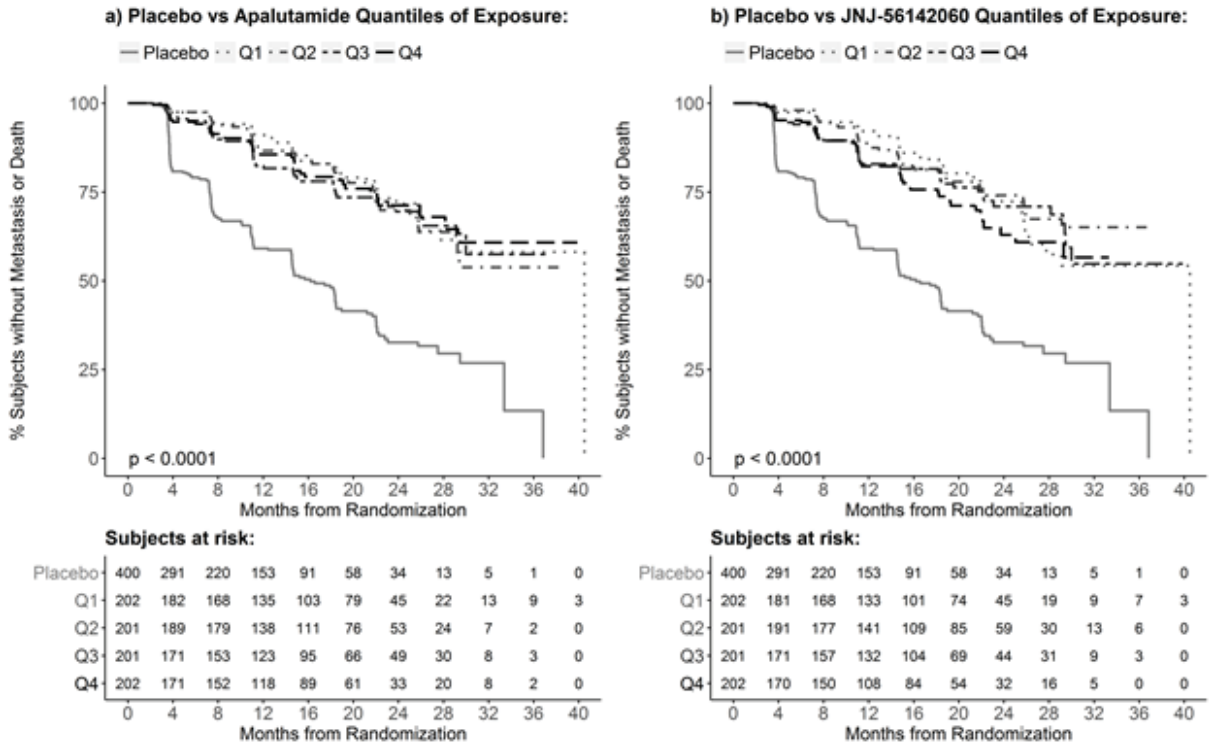


図 2.7.3.2-3 曝露量（定常状態 $AUC_{0\text{-}24h}$）の四分位グループ別及びプラセボ群の MFS の Kaplan-Meier 曲線

（左）アパルタミド[a]，（右）N-desmethyl apalutamide[a]

a: 定常状態の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）の四分位グループ
Source：【CTD 5.3.4.2.2】Figure 6

(3) 副次評価項目

1) TTM

US censoring rule を用いた盲検下での独立中央評価に基づく TTM の層別解析の結果を表 2.7.3.2-13 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-4 に示す。Ex-US censoring rule を用いた盲検下での独立中央評価に基づく TTM の層別解析の結果を表 2.7.3.2-14 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-付録 7 に示す。

US censoring rule を用いた結果で，遠隔転移が認められた被験者の割合は，本薬群 21.7%及びプラセボ群 47.6%であった。データカットオフ時点で打切りとなった被験者の割合は，本薬群 78.3%及びプラセボ群 52.4%であった。プラセボ群に対して本薬群において TTM の有意な延長が

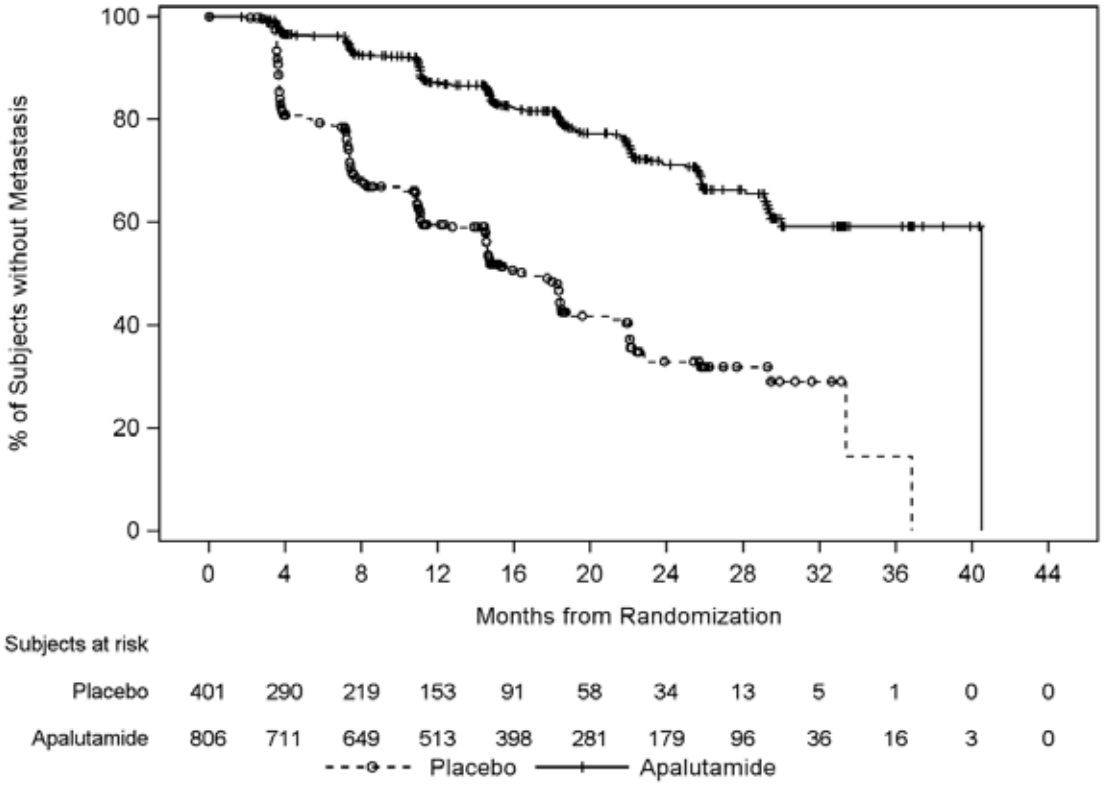
認められ（層別 HR：0.271，95%CI：0.219～0.335，層別 log-rank 検定：p<0.0001），遠隔転移のリスクはプラセボ群と比較して本薬群で 73%低下した。TTM の中央値は，本薬群で 40.51 カ月，プラセボ群で 16.59 カ月であった。12 カ月の event-free rate は本薬群 87.3%及びプラセボ群 59.5%，24 カ月の event-free rate は本薬群 71.1%及びプラセボ群 32.9%であった。

表 2.7.3.2-13 盲検下での独立中央評価に基づく TTM（US censoring rule） - 層別解析
［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide
ITT Population	401	806
Event	191 (47.6%)	175 (21.7%)
Censored	210 (52.4%)	631 (78.3%)
Time to Metastasis (months)		
25th percentile (95% CI)	7.29 (5.55, 7.46)	21.95 (18.89, 25.03)
Median (95% CI)	16.59 (14.59, 18.46)	40.51 (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	33.38 (29.47, 36.83)	40.51 (NE, NE)
Range	(0.0+, 36.8)	(0.0+, 40.5)
12-month event-free rate (95% CI)	0.595 (0.540, 0.645)	0.873 (0.846, 0.896)
24-month event-free rate (95% CI)	0.329 (0.262, 0.397)	0.711 (0.667, 0.751)
36-month event-free rate (95% CI)	0.145 (0.018, 0.395)	0.591 (0.523, 0.654)
p-value[a]		<.0001
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.271 (0.219,0.335)

[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

[TEFPC07.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC07.SAS] 27JUL2017, 19:55



[GEFPC05.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC05.SAS] 27JUL2017, 20:02

図 2.7.3.2-4 盲検下での独立中央評価に基づく TTM の Kaplan-Meier 曲線
（US censoring rule）［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

表 2.7.3.2-14 盲検下での独立中央評価に基づく TTM（ex-US censoring rule） - 層別解析
［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide
ITT Population	401	806
Event	204 (50.9%)	188 (23.3%)
Censored	197 (49.1%)	618 (76.7%)
Time to Metastasis (months)		
25th percentile (95% CI)	7.26 (5.55, 7.43)	21.95 (18.50, 23.10)
Median (95% CI)	15.70 (14.55, 18.40)	40.51 (31.15, 40.51)
75th percentile (95% CI)	33.38 (23.46, 36.83)	40.51 (NE, NE)
Range	(0.0+, 36.8)	(0.0+, 40.5)
12-month event-free rate (95% CI)	0.581 (0.526, 0.631)	0.869 (0.842, 0.892)
24-month event-free rate (95% CI)	0.306 (0.243, 0.371)	0.701 (0.657, 0.740)
36-month event-free rate (95% CI)	0.181 (0.061, 0.353)	0.557 (0.485, 0.623)
p-value[a]		<.0001
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.279 (0.227,0.342)

[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

[TEFPC08.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC08.SAS] 27JUL2017, 19:56

2) PFS

US censoring rule を用いた盲検下での独立中央評価に基づく PFS の層別解析の結果を表 2.7.3.2-15 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-5 に示す。Ex-US censoring rule を用いた盲検下での独立中央評価に基づく PFS の層別解析の結果を表 2.7.3.2-16 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-付録 8 に示す。

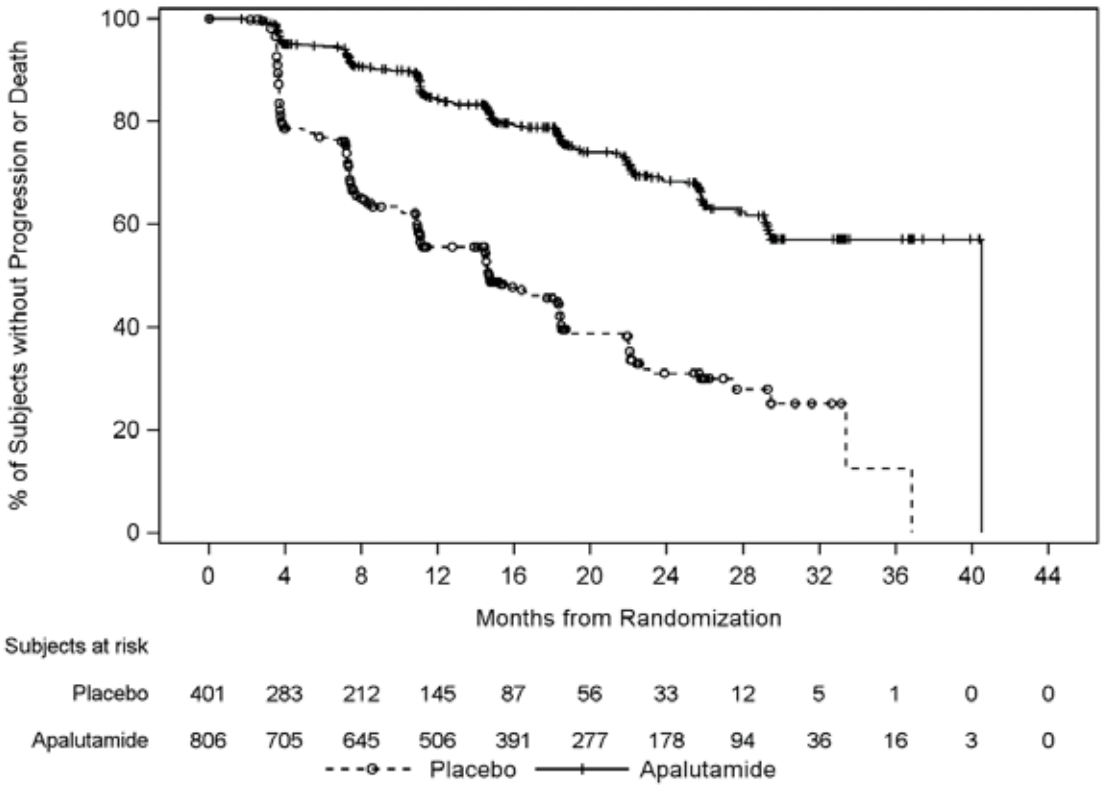
US censoring rule を用いた結果で，盲検下での独立中央評価に基づく疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，本薬群 24.8%及びプラセボ群 50.9%であった。プラセボ群に対して本薬群において PFS の有意な延長が認められ（層別 HR：0.291，95%CI：0.238～0.356，層別 log-rank 検定：p<0.0001），疾患進行又は死亡のリスクはプラセボ群と比較して本薬群で 71%低下した。PFS の中央値は，本薬群で 40.51 カ月，プラセボ群で 14.72 カ月であった。12 カ月の event-free rate は本薬群 84.4%及びプラセボ群 55.5%，24 カ月の event-free rate は本薬群 68.4%及びプラセボ群 31.0%であった。

表 2.7.3.2-15 盲検下での独立中央評価に基づく PFS（US censoring rule） - 層別解析
［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide
ITT Population	401	806
Event	204 (50.9%)	200 (24.8%)
Censored	197 (49.1%)	606 (75.2%)
PFS (months)		
25th percentile (95% CI)	7.23 (3.88, 7.36)	19.09 (18.20, 22.11)
Median (95% CI)	14.72 (14.49, 18.37)	40.51 (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	33.38 (23.06, 36.83)	40.51 (NE, NE)
Range	(0.0+, 36.8)	(0.0+, 40.5)
12-month event-free rate (95% CI)	0.555 (0.501, 0.606)	0.844 (0.815, 0.869)
24-month event-free rate (95% CI)	0.310 (0.245, 0.376)	0.684 (0.640, 0.724)
36-month event-free rate (95% CI)	0.125 (0.016, 0.351)	0.571 (0.508, 0.628)
p-value[a]		<.0001
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.291 (0.238,0.356)

[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

[TEFPC05.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC05.SAS] 27JUL2017, 19:55



[GEFPC03.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC03.SAS] 27JUL2017, 20:02

図 2.7.3.2-5 盲検下での独立中央評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線
（US censoring rule）［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

表 2.7.3.2-16 盲検下での独立中央評価に基づく PFS（ex-US censoring rule） - 層別解析
［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide
ITT Population	401	806
Event	219 (54.6%)	220 (27.3%)
Censored	182 (45.4%)	586 (72.7%)
PFS (months)		
25th percentile (95% CI)	7.20 (3.94, 7.36)	18.50 (16.59, 21.95)
Median (95% CI)	14.65 (11.27, 17.97)	40.51 (29.40, 40.51)
75th percentile (95% CI)	29.47 (22.28, 36.83)	40.51 (NE, NE)
Range	(0.0+, 36.8)	(0.0+, 40.5)
12-month event-free rate (95% CI)	0.543 (0.489, 0.593)	0.842 (0.813, 0.867)
24-month event-free rate (95% CI)	0.287 (0.228, 0.350)	0.668 (0.625, 0.708)
36-month event-free rate (95% CI)	0.158 (0.053, 0.315)	0.512 (0.443, 0.577)
p-value[a]		<.0001
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.300 (0.247,0.364)

[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

[TEFPC06.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC06.SAS] 27JUL2017, 19:55

3) 臨床症状が悪化するまでの期間

臨床症状が悪化するまでの期間の層別解析の結果を表 2.7.3.2-17 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-6 に示す。

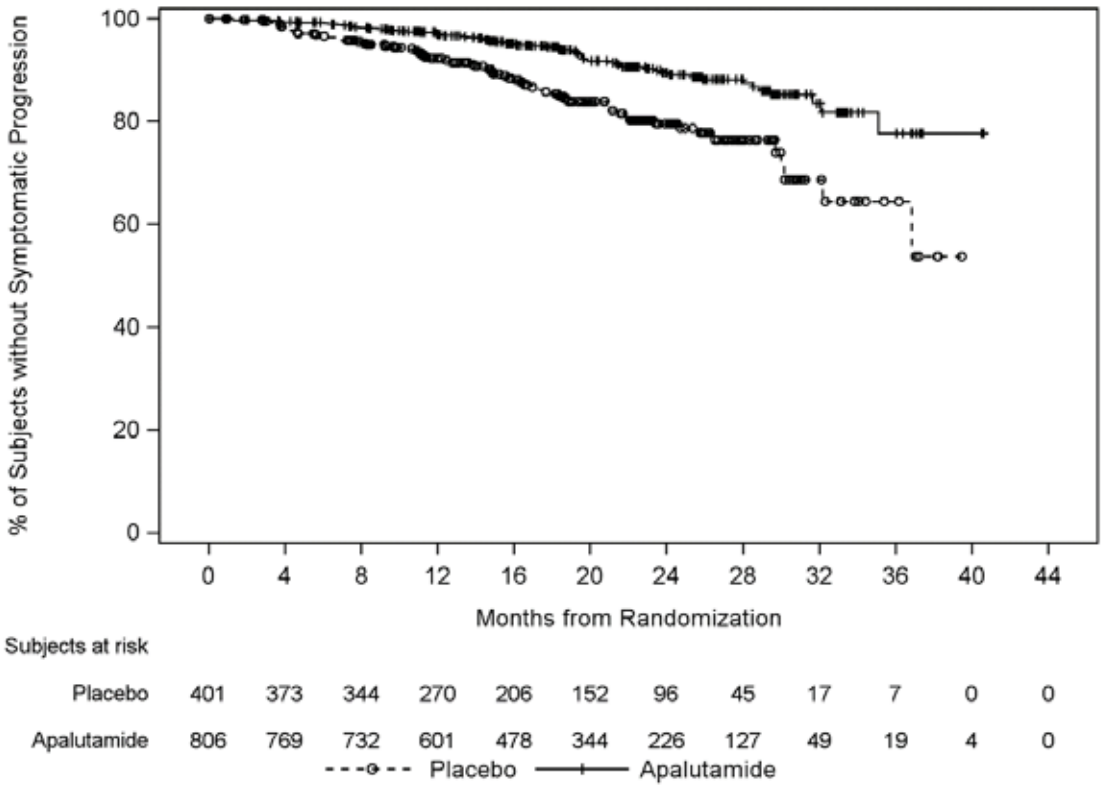
臨床症状の悪化が認められた被験者の割合は，本薬群 7.9%及びプラセボ群 15.7%であった。臨床症状が悪化するまでの期間のプラセボ群に対する本薬群の層別 HR は 0.447 であり，層別 log-rank 検定によって得られた p 値 0.00000356 は OBF 型の α 消費関数を用いて求められた有意水準 0.00008（両側）を下回り，プラセボ群に対して本薬において有意な延長が認められ，臨床症状の悪化のリスクはプラセボ群に比べて本薬群で 55%低下した。これらの結果から，事前に規定したアダプティブな群逐次法に従って，本評価項目に対する解析はこの中間解析 1 回のみ実施した。臨床症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。

表 2.7.3.2-17 臨床症状が悪化するまでの期間 - 層別解析［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide
ITT Population	401	806
Event	63 (15.7%)	64 (7.9%)
Censored	338 (84.3%)	742 (92.1%)
Time to Symptomatic Progression (months)		
25th percentile (95% CI)	29.70 (21.91, 36.83)	NE (32.07, NE)
Median (95% CI)	NE (36.83, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(0.0+, 39.5+)	(0.0+, 40.6+)
12-month event-free rate (95% CI)	0.922 (0.889, 0.946)	0.970 (0.955, 0.980)
24-month event-free rate (95% CI)	0.795 (0.738, 0.842)	0.895 (0.863, 0.920)
36-month event-free rate (95% CI)	0.644 (0.506, 0.752)	0.777 (0.660, 0.858)
p-value[a]		<.0001
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.447 (0.315,0.634)

[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

[TEFPC15.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC15.SAS] 27JUL2017, 19:57



[GEFPC11.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC11.SAS] 27JUL2017, 20:03

図 2.7.3.2-6 臨床症状が悪化するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線
［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

4) OS

OS の層別解析の結果を表 2.7.3.2-18 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-7 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%及びプラセボ群 10.5%であった。観察期間の中央値は 20.3 カ月であった。データカットオフ時点で打切りとなった被験者の割合は，本薬群 92.3%及びプラセボ群 89.5%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，層別 log-rank 検定：p=0.0742）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 消費関数による有意水準 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。

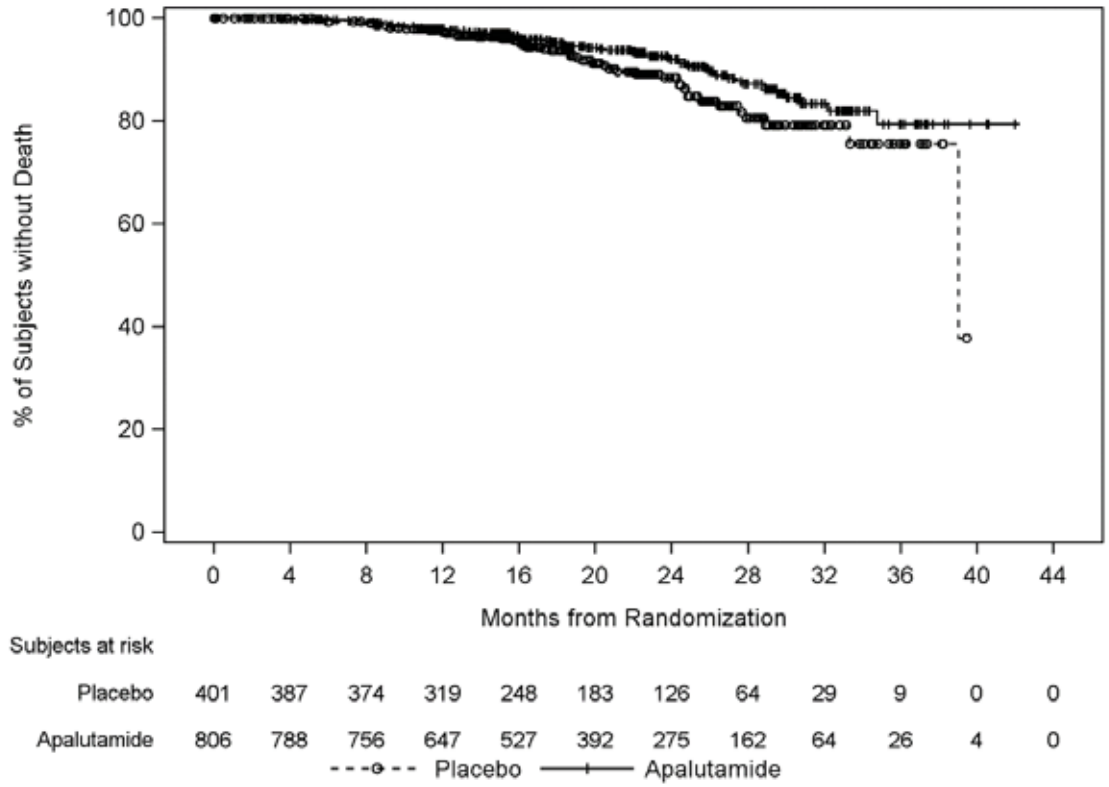
OS の非層別 HR は 0.684（95%CI：0.462～1.012，非層別 log-rank 検定：p<0.0557）であり，層別解析の結果と同様であった（表 2.7.3-付録 12）。

表 2.7.3.2-18 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 2.7.3.2-7 OS の Kaplan-Meier 曲線［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

a) OS の部分集団解析

OS の部分集団解析の結果を図 2.7.3.2-8 に示す。

多くの部分集団で，プラセボ群と比較して本薬群で OS の延長が示された（HR<1.0）。

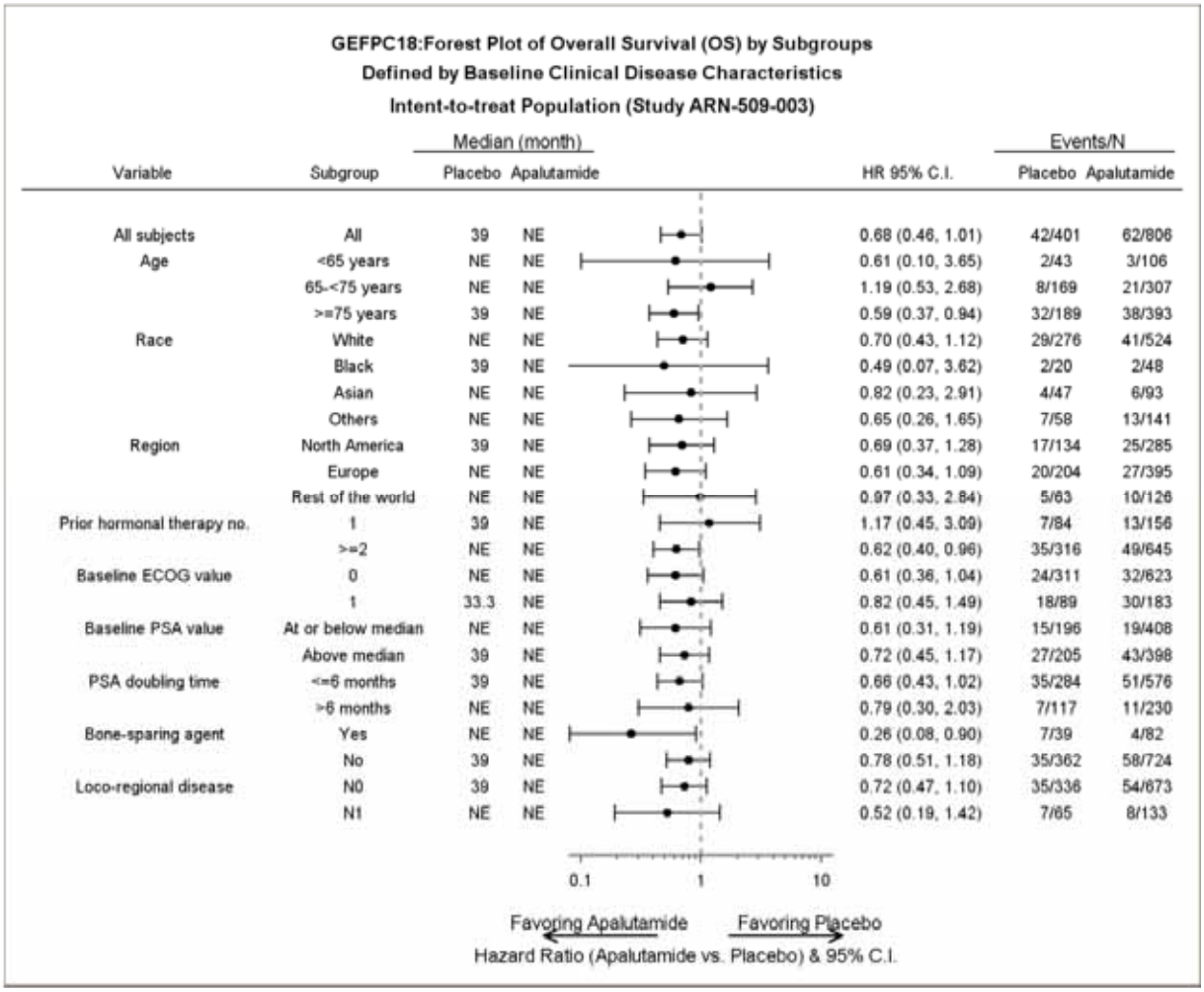


図 2.7.3.2-8 疾患特性別の OS の Forest Plot［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

b) OS の多変量解析

非層別多変量 Cox モデルを用いた OS の多変量解析の結果を表 2.7.3.2-19 に示す。

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。これらの因子及び他のベースライン特性で調整した結果は，OS の層別解析の結果（表 2.7.3.2-18）を支持していた。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 2.7.3.2-19 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.

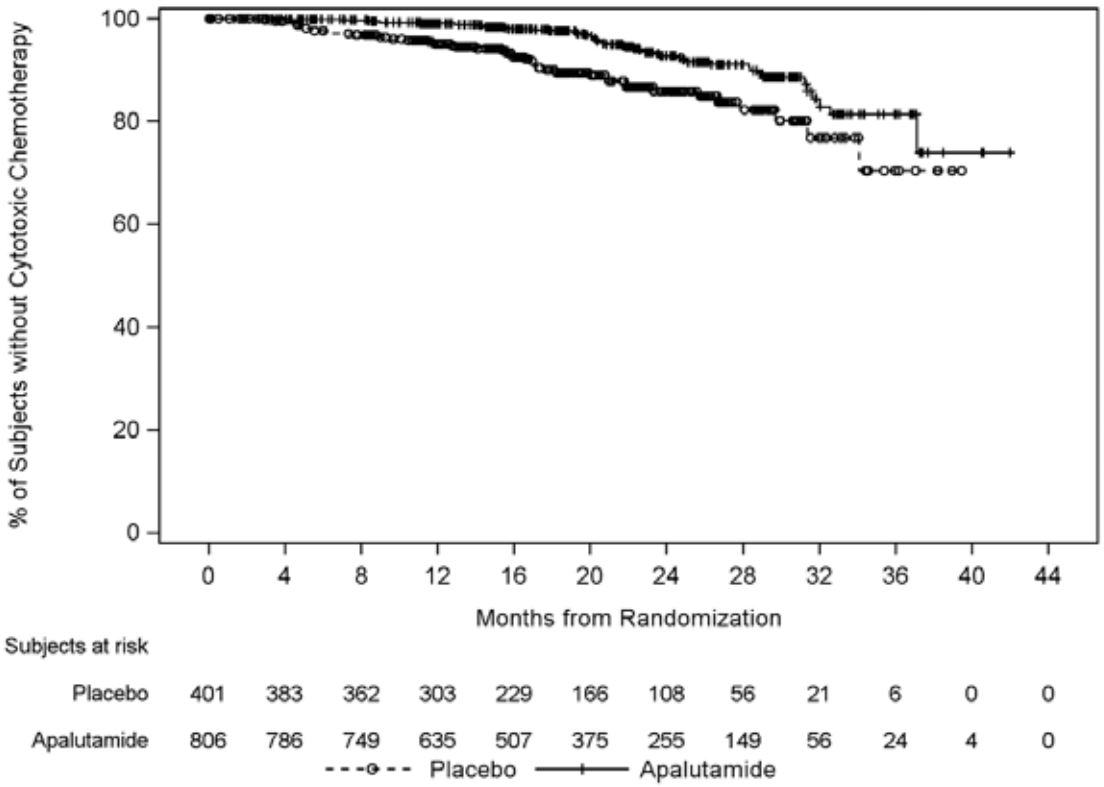
[TEFPC29.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC29.SAS] 31AUG2017, 17:32

5) 細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間

細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間の層別解析の結果を表 2.7.3-付録 13 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-9 に示す。

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打切りとなった被験者の割合は，本薬群 94.3%（760/806 例）及びプラセボ群 89.0%（357/401 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。



[GEFPC12.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC12.SAS] 27JUL2017, 20:03

図 2.7.3.2-9 細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間の Kaplan-Meier 曲線
［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

(4) その他の評価項目

1) PRO

臨床的に意味のある FACT-P 総スコア低下までの期間の中央値は，本薬群 6.60 カ月（95%CI：5.55～7.92 カ月）及びプラセボ群 8.38 カ月（95%CI：6.47～12.91 カ月）であった。また，FACT-P のベースラインから各評価時点までの平均変化量は，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。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。より詳細な結果は【CTD 5.3.5.1.1】ARN-509-003/CSR/Sec 6.4.1 に示した。

2) PSA

a) PSA 奏効率

PSA 奏効率の層別解析の結果を表 2.7.3.2-20 に示す。

PSA 奏効率は，本薬群 89.7%及びプラセボ群 2.2%であった。PCWG2 規準に基づく PSA 奏効が未確定の被験者を含めると，本薬群の 93.3%及びプラセボ群の 3.5%の被験者で PSA 奏効が認められた。プラセボ群に対する本薬群の PSA 奏効は約 40 倍であった。

表 2.7.3.2-20 PSA 奏効率 - 層別解析［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide
ITT Population	401	806
Subjects with PSA Response	14 (3.5%)	752 (93.3%)
Confirmed	9 (2.2%)	723 (89.7%)
Unconfirmed	5 (1.2%)	29 (3.6%)
p-value[a]		< 0.0001
Relative Risk (95% CI)[b]		40.090 (20.987, 76.582)

[a] p-value is based on confirmed response from the stratified CMH test.
[b] Relative Risk is based on confirmed response. Relative Risk > 1 favors active treatment.

[TEFPC20.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC20.SAS] 07AUG2017, 09:19

b) PSA 値の要約

PSA 値の要約を表 2.7.3.2-21 に，ベースライン後の PSA 値の最大低下率の要約を表 2.7.3-付録 14 に，12 週時点の PSA 値の変化率のウォーターフォールプロットを図 2.7.3-付録 9 に，ベースライン後の PSA 値の最大変化率のウォーターフォールプロットを図 2.7.3-付録 10 に示す。

ベースラインと比較した 12 週時点の PSA 値の中央値は，本薬群で 89.66%低下し，プラセボ群では 40.18%増加した。ベースライン後の PSA 値の最大低下率が 90%以上であった被験者の割合は，本薬群 65.5%（528/806 例）及びプラセボ群 1.0%（4/401 例），50%以上であった被験者の割合は本薬群 93.4%（753/806 例）及びプラセボ群 5.7%（23/401 例）であった（表 2.7.3-付録 14）。

表 2.7.3.2-21 PSA 値［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide
ITT Population	401	806
PSA at baseline (ng/mL)		
N	401	806
Mean (SD)	15.93 (23.749)	14.90 (22.533)
Median	7.96	7.78
Range	(1.1; 291.8)	(0.1; 294.8)
PSA at 12 weeks/ET[a] (ng/mL)		
N	372	753
Mean (SD)	26.30 (44.220)	3.43 (12.030)
Median	11.75	0.71
Range	(0.4; 314.9)	(0.0; 212.6)
Percent change from baseline at 12 weeks/ET		
N	372	753
Mean (SD)	64.83 (107.066)	-78.64 (42.842)
Median	40.18	-89.66
Range	(-82.1; 1137.3)	(-99.9; 651.6)
Maximum percent[b] decline from baseline at any time on study		
N	394	799
Mean (SD)	8.93 (36.176)	-86.44 (23.633)
Median	7.61	-95.42
Range	(-99.2; 280.4)	(-100.0; 142.7)

[a] ET: End of treatment. For subjects who discontinued study treatments prior to 12 weeks, their last PSA results prior to 12 weeks will be included and summarized.
[b] A negative percent indicates a decline in PSA. Whereas a positive percent indicates that the subject never has a decline in PSA.

[TEFPC21.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC21.SAS] 15AUG2017, 16:21

3) PSA 無増悪期間

PSA 無増悪期間の層別解析の結果を表 2.7.3.2-22 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-10 に示す。

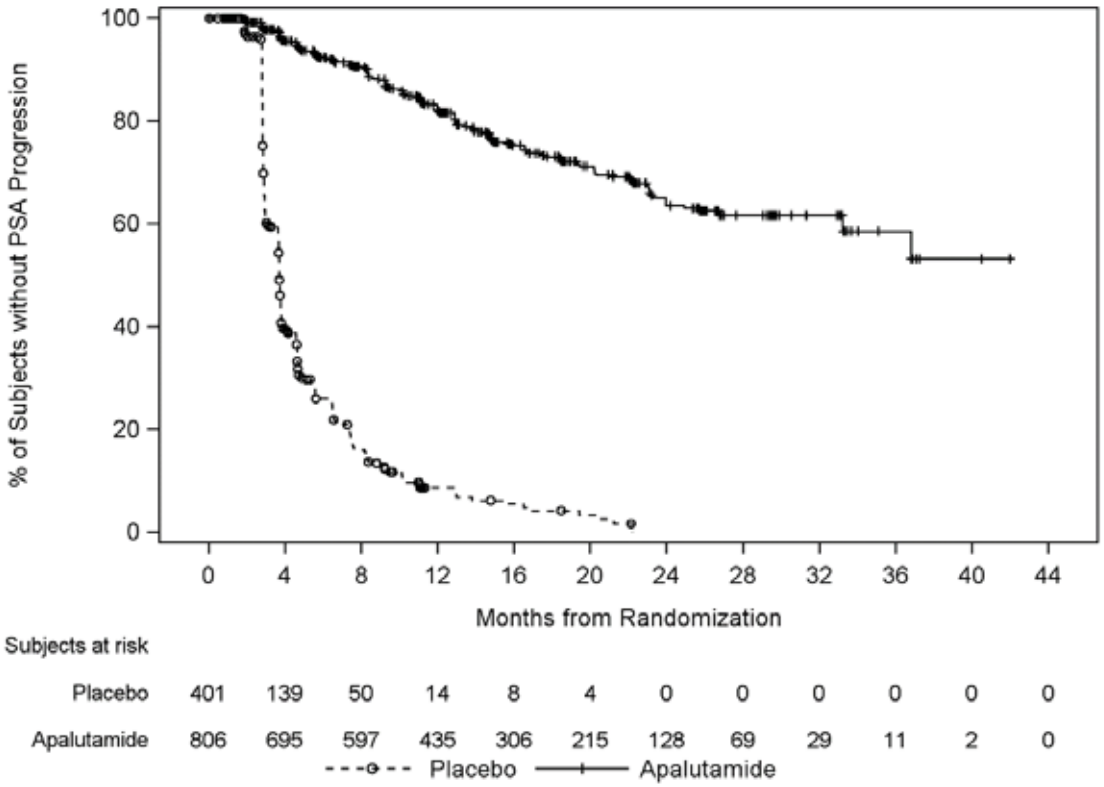
PSA 増悪が認められた被験者の割合は，本薬群 23.8%及びプラセボ群 83.3%であった。PSA 増悪のリスクは，プラセボ群と比較して本薬群で 94%の低下が示された（層別 HR：0.064，95%CI：0.052～0.080，層別 log-rank 検定：p<0.0001）。PSA 無増悪期間の中央値は，本薬群で未到達（95%CI の下限は 36.80 カ月），プラセボ群で 3.71 カ月であった。本薬群及びプラセボ群の Kaplan-Meier 曲線は，ランダム化後約 4 カ月の時点で開き始め，その差は時間経過とともに拡大する傾向がみられた。

表 2.7.3.2-22 PSA 無増悪期間 - 層別解析［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide
ITT Population	401	806
Event	334 (83.3%)	192 (23.8%)
Censored	67 (16.7%)	614 (76.2%)
Time to PSA Progression (months)		
25th percentile (95% CI)	2.86 (2.83, 2.86)	16.53 (13.90, 19.45)
Median (95% CI)	3.71 (3.68, 3.78)	NE (36.80, NE)
75th percentile (95% CI)	6.41 (5.36, 7.33)	NE (NE, NE)
Range	(0.0+, 22.2)	(0.0+, 42.0+)
12-month event-free rate (95% CI)	0.086 (0.058, 0.122)	0.822 (0.790, 0.849)
24-month event-free rate (95% CI)	0.000 (NE, NE)	0.635 (0.585, 0.681)
36-month event-free rate (95% CI)	0.000 (NE, NE)	0.586 (0.505, 0.658)
p-value[a]		<.0001
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.064 (0.052,0.080)

[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

[TEFPC19.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC19.SAS] 09AUG2017, 13:44



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

図 2.7.3.2-10 PSA 無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

4) PFS2

前立腺癌に対する最初の後治療の要約を表 2.7.3.2-23 に示す。

データカットオフまでに本薬群の 39.1%（314/803 例）及びプラセボ群の 70.1%（279/398 例）の被験者が治験薬の投与を中止した（表 2.7.3.2-1）。このうち治験薬の投与中止後に後治療を受けた被験者は，本薬群（55.7%，175/314 例）に比べてプラセボ群（79.6%，222/279 例）で多かった。

最初の後治療で最も多かったのはホルモン療法であり，アビラテロン酢酸エステル［本薬群 71.4%（125/175 例），プラセボ群 72.5%（161/222 例），以下同順］，エンザルタミド［11.4%（20/175 例），12.6%（28/222 例）］の順に多かった。本薬群の 8.6%（15/175 例）及びプラセボ群の 8.6%（19/222 例）の被験者が細胞毒性を有する化学療法を受け，このうちプラセボ群の 1 例以外の全被験者がドセタキセルの投与を受けた。最初の後治療の種類は，本薬群とプラセボ群で同様であった。

表 2.7.3.2-23 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

PFS2 の非層別解析の結果を表 2.7.3.2-24 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-11 に示す。

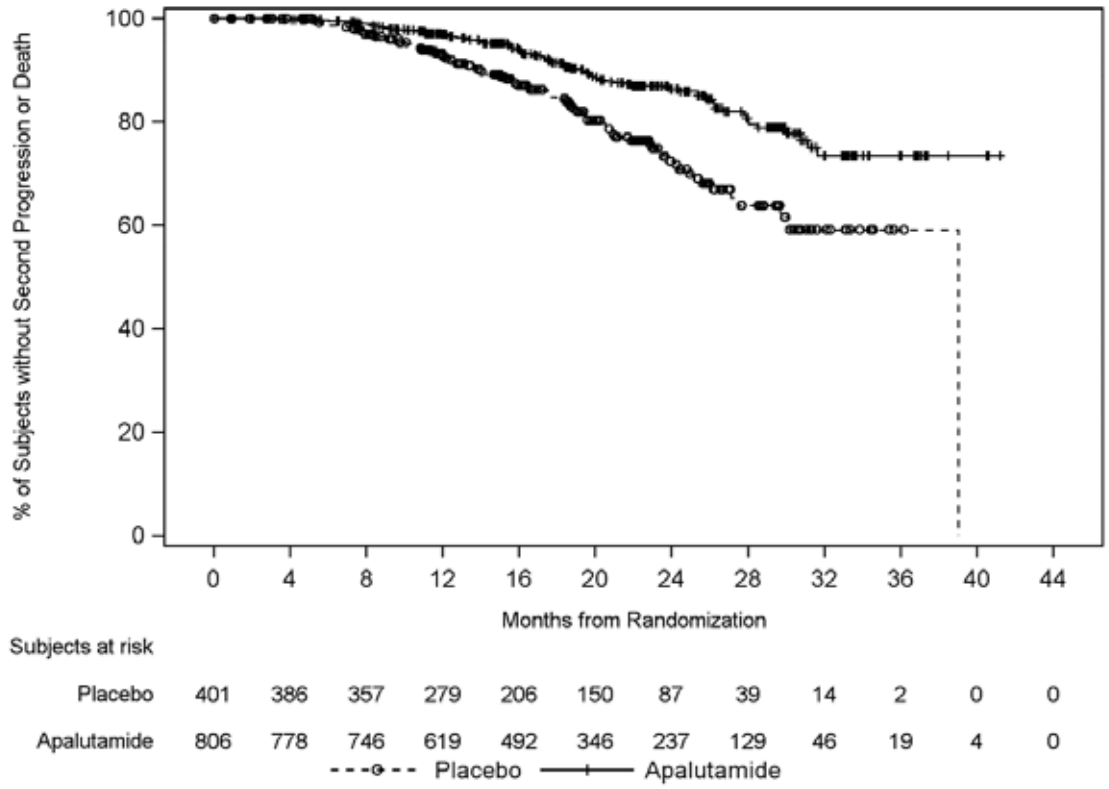
データカットオフ時点で打切りとなった被験者の割合は，本薬群 88.7%及びプラセボ群 80.5%であった。治験担当医師の判定に基づく後治療中の疾患進行又は死亡のリスクは，プラセボ群と比較して本薬群で 51%の低下が示された（非層別 HR：0.489，95%CI：0.361～0.662，非層別 log-rank 検定：$p<0.0001$）。

表 2.7.3.2-24 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 2.7.3.2-11 PFS2 の Kaplan-Meier 曲線［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

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

2.7.3.2.2.1 試験対象集団及び投与状況

(1) 試験対象集団

51 例が Cohort 1 に組み入れられ，ベースラインで骨転移を有した 7.8%（4/51 例）が有効性解析対象集団（mITT：47 例）から除外された（【CTD 5.3.5.2.1-1】ARN-509-001/CSR/2015/Table 3）。

(2) 被験者の内訳

2 回目のデータカットオフ時点（2017 年 3 月 31 日）で，Cohort 1 の 82.4%（42/51 例）の被験者が投与を中止していた（【CTD 5.3.5.2.1-2】ARN-509-001/CSR/2017/Table 4）。主な中止理由は，疾患進行（25.5%，13/51 例），有害事象（17.6%，9/51 例）及びその他（13.7%，7/51 例）であった。

(3) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

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 は 0 が 76%（39/51 例），1 が 24%（12/51 例）であった（【CTD 5.3.5.2.1-1】ARN-509-001/CSR/2015/Att TREF03P2）。

Cohort 1 の全被験者（51 例）で，組入れ前 3 カ月以内の PSA 値が 8 ng/mL 以上又は PSADT が 10 カ月以下であった。ベースラインで骨転移が認められなかった被験者は 92%（47/51 例）であった。84%（43/51 例）の被験者に PSA 増悪が認められた（【CTD 5.3.5.2.1-1】ARN-509-001/CSR/2015/Sec 4.2.2）。

Cohort 1 の被験者の診断時の腫瘍ステージは T2（41%，21/51 例）が最も多く，次いで T3（16%，8/51 例），T1（14%，7/51 例）であった（【CTD 5.3.5.2.1-1】ARN-509-001/CSR/2015/Att TREF06P2）。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 以上は 35%（18/51 例）であった（【CTD 5.3.5.2.1-1】ARN-509-001/CSR/2015/Att TREF05P2）。

Cohort 1 の被験者のベースラインの PSA 値の中央値は 10.70 ng/mL，テストステロン濃度の中央値は 0.52 nmol/L であり，去勢レベルを保っていた（【CTD 5.3.5.2.1-1】ARN-509-001/CSR/2015/Att TREF13P2）。

(4) 前治療及び併用治療

1) 前立腺癌に対する前治療

治験実施計画書では GnRHa 又は精巣摘除による ADT（外科的又は内科的去勢）を併用することを規定したため，Cohort 1 の全被験者（51 例）が外科的又は内科的に去勢状態であった（【CTD 5.3.5.2.1-1】ARN-509-001/CSR/2015/Sec 4.3.1.1）。前立腺癌に対する前治療として 57%（29/51 例）の被験者が放射線療法（外照射，組織内照射のいずれか又は両方）を受けていた（【CTD 5.3.5.2.1-1】ARN-509-001/CSR/2015/Att TREF10P2）。また，6%（3/51 例）がドセタキ

セル，2%（1/51 例）がミトキサントロン，4%（2/51 例）がこれら以外の化学療法を受けていた（【CTD 5.3.5.2.1-1】ARN-509-001/CSR/2015/Att TREF11P2）。

2) 併用療法

1 回目のデータカットオフ時点（2014 年 12 月 31 日）の併用薬の集計表を【CTD 5.3.5.2.1-1】ARN-509-001/CSR/2015/Att TREF24P2 に，2 回目のデータカットオフ時点の併用薬の集計表を【CTD 5.3.5.2.1-2】ARN-509-001/CSR/2017/Att TSICM01 に示す。

(5) 治験薬投与状況

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）であり，サイクル数の中央値は 25.0 サイクル（範囲：1～63 サイクル）であった（【CTD 5.3.5.2.1-2】ARN-509-001/CSR/2017/Att TSIEXP02）。Cohort 1 の 90.2%（46/51 例）の被験者は本薬の減量を必要としなかった。減量を必要とした被験者（5 例）の減量回数別の割合は，1 回が 5.9%（3/51 例），2 回が 3.9%（2/51 例）であった。本薬の減量に至った理由は，有害事象が 5.9%（3/51 例），その他が 3.9%（2/51 例）であった（【CTD 5.3.5.2.1-2】ARN-509-001/CSR/2017/Table 5）。

2.7.3.2.2.2 有効性の結果

(1) 解析対象集団

Cohort 1 には 51 例が組み入れられた。そのうち 4 例がベースラインで骨転移を有していたため，有効性解析対象集団（mITT 集団：47 例）から除外された。

2 回目のデータカットオフ時点で，Cohort 1 の被験者で投与を中止した 42 例中 24 例が，前立腺癌の後治療の開始前に，画像上の疾患進行に至らない疾患進行の徴候のために投与を中止し，打切りとなった（【CTD 5.3.5.2.1-2】ARN-509-001/CSR/2017/Sec 4）。

(2) 主要評価項目：12 週時点の PSA 奏効率

1 回目のデータカットオフ時点で，PSA 奏効（ベースラインと比較して 12 週時点の PSA 値が 50%以上低下）が得られた Cohort 1 の被験者の割合は，89%（42/47 例）であった（【CTD 5.3.5.2.1-1】ARN-509-001/CSR/2015/Table 7）。2 回目のデータカットオフ時点における，Cohort 1 の被験者の 12 週時点の PSA 変化率のウォーターフォールプロットを【CTD 5.3.5.2.1-2】ARN-509-001/CSR/2017/Att GEFPC04 に示す。

(3) 副次評価項目

1) PSA 奏効率

2 回目のデータカットオフ時点における，Cohort 1 の PSA 奏効率を表 2.7.3.2-25 に示す。

Cohort 1 の 93.6%の被験者に PSA 奏効が認められた。12 週時点の PSA 変化率の中央値は −85.36%（範囲：−99.9～52.2%）であった（【CTD 5.3.5.2.1-2】ARN-509-001/CSR/2017/Att TEFPC03A）。

表 2.7.3.2-25 PSA 奏効率 - Cohort 1［ARN-509-001 試験，mITT 集団］

	Non-Metastatic CRPC Treatment Naïve
Analysis set: mITT population	47
Subjects with PSA Response	44 (93.6%)
Confirmed	44 (93.6%)

[TEFPC02A.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-001\DBR_CSRADDENDUM\RE_CSRADDENDUM\PROD\TEFPC02.SAS] 07JUL2017, 13:54

2) PSA 無増悪期間

2 回目のデータカットオフ時点における，Cohort 1 の PSA 無増悪期間を表 2.7.3.2-26 に示す。

Cohort 1 の 34.0%の被験者が打切りとなった。PSA 無増悪期間の中央値は 23.95 カ月（95%CI：16.30～34.99 カ月）であった。なお，2 回目のデータカットオフ時点で Cohort 1 の 17.6%（9/51 例）の被験者が投与継続中であった（【CTD 5.3.5.2.1-2】ARN-509-001/CSR/2017/Table 4）。12 カ月の event-free rate は 79%，24 カ月の event-free rate は 50%であった。

表 2.7.3.2-26 PSA 無増悪期間 - Cohort 1［ARN-509-001 試験，mITT 集団］

	Non-Metastatic CRPC Treatment Naïve
Analysis set: mITT population	47
Event	31 (66.0%)
Censored	16 (34.0%)
Time to Event (months)	
25th percentile (95% CI)	12.91 (9.00, 17.68)
Median (95% CI)	23.95 (16.30, 34.99)
75th percentile (95% CI)	43.20 (28.78, NE)
Range	(1.0+, 62.8+)
12-month event-free rate (95% CI)	0.79 (0.64, 0.89)
24-month event-free rate (95% CI)	0.50 (0.33, 0.64)
36-month event-free rate (95% CI)	0.30 (0.17, 0.45)
48-month event-free rate (95% CI)	0.25 (0.12, 0.40)

Note: + = censored observation, NE = not estimable.

[TEFPC04A.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-001\DBR_CSRADDENDUM\RE_CSRADDENDUM\PROD\TEFPC04.SAS] 07JUL2017, 13:55

3) MFS

2 回目のデータカットオフ時点における，Cohort 1 の MFS を表 2.7.3.2-27 に示す。

MFS イベント（転移又は死亡）が認められた Cohort 1 の被験者の割合は 29.8%であった。MFS の中央値は 21.62 カ月（95%CI：11.47～40.94 カ月）であった。12 カ月の event-free rate は 69%，24 カ月の event-free rate は 38%であった。

表 2.7.3.2-27 MFS‐ Cohort 1［ARN-509-001 試験，mITT 集団］

	Non-Metastatic CRPC Treatment Naïve
Analysis set: mITT population	47
Event	14 (29.8%)
Censored	33 (70.2%)
Time to Event (months)	
25th percentile (95% CI)	11.65 (3.68, 21.19)
Median (95% CI)	21.62 (11.47, 40.94)
75th percentile (95% CI)	43.83 (21.19, NE)
Range	(0.0+, 59.8+)
12-month event-free rate (95% CI)	0.69 (0.40, 0.86)
24-month event-free rate (95% CI)	0.38 (0.15, 0.60)
36-month event-free rate (95% CI)	0.31 (0.11, 0.54)
48-month event-free rate (95% CI)	0.19 (0.05, 0.40)

Note: + = censored observation, NE = not estimable.

[TEFPC05.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-001\DBR_CSRADDENDUM\RE_CSRADDENDUM\PROD\TEFPC05.SAS] 07JUL2017, 13:55

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

本 2.7.3 では第 III 相試験の ARN-509-003 試験及び第 I／II 相試験の ARN-509-001 試験 Cohort 1 の結果を示した（表 2.7.3.1-1）。ARN-509-001 試験 Cohort 1 の被験者集団は，ARN-509-003 試験の被験者集団と同様であることから，参考データとして本 2.7.3 に含めた。いずれの試験でも，テストステロン濃度を 50 ng/dL 未満に維持するための ADT（外科的又は内科的去勢）を受けている NM-CRPC 患者を対象とし，選択基準もおおむね同様であった。ARN-509-003 試験は，PSADT が 10 カ月以下と定義されるハイリスク NM-CRPC 患者を対象にした（2.7.3.1.2.1）。一方，ARN-509-001 試験 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 カ月以下の患者を対象にした（2.7.3.1.2.2）。いずれの試験でも，アビラテロン酢酸エステル，ケトコナゾール又はエンザルタミドによる前治療を実施した患者は除外した（【CTD 5.3.5.1.1】ARN-509-003/CSR/Sec 3.2.3，2.7.3.1.2.2，【CTD 5.3.5.2.1-1】ARN-509-001/CSR/2015/Sec 3.2.2）。いずれの試験も NM-CRPC 患者を対象としたが，ARN-509-001 試験 Cohort 1 では 7.8%（4/51 例）の被験者がベースラインで骨転移を有していたため，有効性解析対象集団から除外された（2.7.3.2.2.1(1)）。

ARN-509-003 試験では，年齢の中央値が 74.0 歳であり，26.3%（317/1207 例）の被験者が 80 歳以上であった（表 2.7.3.2-2）。前立腺癌に対する前治療として，全体の 99.5%（1201/1207 例）の被験者がホルモン療法を受けており，76.6%（924/1207 例）の被験者が外科的又は放射線療法を受けていた（表 2.7.3.2-5）。全体の初回の診断からランダム化までの期間の中央値は 7.90 年であった（表 2.7.3.2-3）。ARN-509-001 試験 Cohort 1 では，年齢の中央値が 71.0 歳であった（2.7.3.2.2.1(3)）。57%（29/51 例）の被験者が，前立腺癌に対する前治療として放射線療法（外照射，組織内照射のいずれか又は両方）を受けていた（2.7.3.2.2.1(4)）。

いずれの試験でも，ECOG PS が 0 の被験者が多かった［ARN-509-003 試験全体：77.4%（934/1206 例），ARN-509-001 試験 Cohort 1：76%（39/51 例）］。ベースラインの腫瘍ステージ

別の被験者の割合は，ARN-509-003 試験全体では T3 38.6%（459/1188 例），T2 32.7%（388/1188 例）及び T1 17.2%（204/1188 例）であり，ARN-509-001 試験 Cohort 1 では T3 16%（8/51 例），T2 41%（21/51 例）及び T1 14%（7/51 例）であった。Gleason スコアは，ARN-509-003 試験全体では 7 以上が 80.9%（947/1171 例），ARN-509-001 試験 Cohort 1 では 7 以下が 57%（29/51 例），8 以上が 35%（18/51 例）であった（表 2.7.3.2-3，2.7.3.2.2.1(3)）。

ベースラインの PSA 値及びテストステロン濃度の中央値は，ARN-509-003 試験全体でそれぞれ 7.80 ng/mL 及び 0.80 nmol/L（表 2.7.3.2-4），ARN-509-001 試験 Cohort 1 でそれぞれ 10.70 ng/mL 及び 0.52 nmol/L（2.7.3.2.2.1(3)）であった。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

ARN-509-003 試験及び ARN-509-001 試験 Cohort 1 で設定した主要及び副次評価項目が異なるため，試験間の結果を直接比較することはできない。ARN-509-003 試験では，NM-CRPC 患者に対して，ADT のみ（プラセボ群）と比較して，ADT と本薬の併用療法（本薬群）で良好な治療効果がみられた。

ARN-509-001 試験 Cohort 1 では，未治療の NM-CRPC 患者で，本薬 240 mg/日の投与により，PSA 値の低下がみられた。1 回目のデータカットオフで，Cohort 1 の 89%（42/47 例）の被験者で投与開始後 12 週時点の PSA 値がベースラインから 50%以上低下した（2.7.3.2.2.2(2)）。2 回目のデータカットオフでは、Cohort 1 の 93.6%（44/47 例）の被験者に PSA 奏効が認められた。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

本項には ARN-509-003 試験の日本人集団を対象とした部分集団解析及び ARN-509-003 試験で投与された製剤別の解析の結果を示す。

2.7.3.3.3.1 日本人集団

(1) 試験対象集団及び投与状況

1) 試験対象集団

ARN-509-003 試験でランダム化された 1207 例のうち，日本人は 55 例であった。ランダム化されたすべての日本人である 55 例（本薬群 34 例，プラセボ群 21 例）を ITT 集団（日本人）とした（表 2.7.3-付録 15）。

2) 被験者の内訳

安全性解析対象集団（日本人）の被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す。

2017 年 5 月 19 日の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。

表 2.7.3.3-1 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

3) 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

ITT 集団（日本人）における主な人口統計学的特性を表 2.7.3.3-2 に示す。

全体の年齢の中央値は 77.0 歳であり，40.0%（22/55 例）の被験者が 80 歳以上であった。

表 2.7.3.3-2 人口統計学的特性［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide	Total
Japanese ITT Population	21	34	55
Age, years			
N	21	34	55
Mean (SD)	74.5 (7.47)	77.8 (6.98)	76.5 (7.29)
Median	74.0	79.0	77.0
Range	(63; 86)	(61; 90)	(61; 90)
<65	3 (14.3%)	2 (5.9%)	5 (9.1%)
65-69	3 (14.3%)	4 (11.8%)	7 (12.7%)
70-74	6 (28.6%)	2 (5.9%)	8 (14.5%)
75-79	2 (9.5%)	11 (32.4%)	13 (23.6%)
80-84	4 (19.0%)	10 (29.4%)	14 (25.5%)
≥ 85	3 (14.3%)	5 (14.7%)	8 (14.5%)
Race			
N	21	34	55
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
Black or African American	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
White	0	0	0
Other	0	0	0
Multiple	0	0	0
Not reported	0	0	0
Ethnicity			
N	21	34	55
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
Not reported	0	0	0
Weight, kg			
N	21	34	55
Mean (SD)	68.0 (8.93)	63.9 (10.47)	65.5 (10.03)
Median	67.5	61.9	64.5
Range	(48; 83)	(46; 84)	(46; 84)
Height, cm			
N	21	34	55
Mean (SD)	163.6 (5.57)	163.1 (7.37)	163.3 (6.69)
Median	164.2	163.5	163.8
Range	(153; 172)	(140; 176)	(140; 176)

[TSIDEM03_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIDEM03_J.SAS] 11SEP2017, 17:45

ITT 集団（日本人）におけるベースライン及び診断時の疾患特性を表 2.7.3.3-3 に示す。

全体の初回の診断からランダム化までの期間の中央値は 7.30 年であった。被験者の多くは，診断時の腫瘍ステージが T3［54.5%（30/55 例）］又は T2［25.5%（14/55 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），8 以上は 70.9%（39/55 例）であった。全体の 23.6%（13/55 例）の被験者で IVRS に基づく局所疾患クラスが N1 であった（表 2.7.3-付録 16）。PSADT の中央値は，本薬群 4.10 カ月（範囲：1.1～8.1 カ月）及びプラセボ群 4.30 カ月（範囲：0.7～7.4 カ月）であった。

表 2.7.3.3-3 ベースライン及び診断時の疾患特性

［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide	Total
Japanese ITT Population	21	34	55
Time from initial diagnosis to randomization (years)			
N	21	34	55
Mean (SD)	7.47 (3.907)	7.33 (3.331)	7.38 (3.527)
Median	7.53	7.26	7.30
Range	(1.1; 15.2)	(0.9; 14.7)	(0.9; 15.2)
Tumor stage at diagnosis			
N	21	34	55
T1	3 (14.3%)	4 (11.8%)	7 (12.7%)
T2	6 (28.6%)	8 (23.5%)	14 (25.5%)
T3	10 (47.6%)	20 (58.8%)	30 (54.5%)
T4	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
Lymph node stage at diagnosis			
N	21	34	55
N0	20 (95.2%)	28 (82.4%)	48 (87.3%)
N1	1 (4.8%)	6 (17.6%)	7 (12.7%)
Metastasis stage at diagnosis			
N	21	34	55
M0	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
Gleason score at initial diagnosis			
N	21	34	55
<7	2 (9.5%)	1 (2.9%)	3 (5.5%)
7	5 (23.8%)	8 (23.5%)	13 (23.6%)
3+4	1 (4.8%)	5 (14.7%)	6 (10.9%)
4+3	4 (19.0%)	3 (8.8%)	7 (12.7%)
>7	14 (66.7%)	25 (73.5%)	39 (70.9%)
IVRS PSA Doubling Time (months)			
N	21	34	55
Mean (SD)	4.09 (2.022)	4.44 (2.312)	4.31 (2.193)
Median	4.30	4.10	4.20
Range	(0.7; 7.4)	(1.1; 8.1)	(0.7; 8.1)
ECOG Performance Status Score			
N	21	34	55
0	20 (95.2%)	30 (88.2%)	50 (90.9%)
1	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PSA = Prostate-specific Antigen

[TSIPC04_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIPC04_J.SAS] 11SEP2017, 17:47

ITT 集団（日本人）におけるベースラインの臨床検査値を表 2.7.3.3-4 に示す。

ベースラインの PSA 値の中央値は，本薬群 4.35 ng/mL 及びプラセボ群 3.96 ng/mL であった。ベースラインのテストステロン濃度の中央値は，本薬群 0.85 nmol/L 及びプラセボ群 1.10 nmol/L であった。

表 2.7.3.3-4 ベースラインの臨床検査値［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide	Total
Japanese ITT Population	21	34	55
PSA (ng/mL)			
N	21	34	55
Mean (SD)	7.24 (6.091)	6.00 (5.423)	6.48 (5.665)
Median	3.96	4.35	4.07
Range	(1.9; 21.7)	(0.5; 21.7)	(0.5; 21.7)
Hemoglobin (g/L)			
N	21	34	55
Mean (SD)	134.00 (14.339)	128.82 (13.831)	130.80 (14.124)
Median	134.00	129.50	131.00
Range	(107.0; 173.0)	(94.0; 155.0)	(94.0; 173.0)
Lactate Dehydrogenase (%)			
N	0	0	0
Mean (SD)	-	-	-
Median	-	-	-
Range	-	-	-
Alkaline Phosphatase (U/L)			
N	21	34	55
Mean (SD)	86.05 (28.505)	74.97 (24.432)	79.20 (26.367)
Median	75.00	73.50	75.00
Range	(48.0; 147.0)	(33.0; 137.0)	(33.0; 147.0)
Testosterone (nmol/L)			
N	21	34	55
Mean (SD)	1.06 (0.380)	0.92 (0.445)	0.97 (0.423)
Median	1.10	0.85	0.90
Range	(0.5; 2.0)	(0.3; 2.2)	(0.3; 2.2)

[TSIPC05_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIPC05_J.SAS] 11SEP2017, 17:47

4) 前治療及び併用療法

a) 前立腺癌に対する前治療

ITT 集団（日本人）における前立腺癌に対する前治療を表 2.7.3.3-5 に示す。

全体の 98.2%（54/55 例）の被験者が，前治療として外科的又は放射線療法を受けていた。これらの全被験者が前治療として外科的療法を受けており，内訳は前立腺全摘出術 25.5%（14/55 例），経尿道的前立腺切除術 3.6%（2/55 例）及びその他 98.2%（54/55 例）であった（表 2.7.3-付録 17）。前立腺全摘出術を受けた投与群別の被験者の割合は，本薬群 11.8%（4/34 例）及びプラセボ群 47.6%（10/21 例）であった。全体の 52.7%（29/55 例）の被験者が前治療として放射線療法を受けており，内訳は外照射療法が 12.7%（7/55 例），組織内照射療法が 5.5%（3/55 例）及びその他 38.2%（21/55 例）であった（表 2.7.3-付録 18）。被験者は，選択基準で規定されたとおり外科的又は内科的に去勢状態であり，98.2%（54/55 例）が前治療として第一世代の抗アンドロゲン剤の投与を受けていた（表 2.7.3-付録 19）。

表 2.7.3.3-5 前立腺癌に対する前治療［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide	Total
Japanese ITT population	21	34	55
Previous prostate cancer therapy			
N	21	34	55
Surgery or radiotherapy	21 (100.0%)	33 (97.1%)	54 (98.2%)
Surgery only	11 (52.4%)	14 (41.2%)	25 (45.5%)
Radiotherapy only	0	0	0
Both surgery and radiotherapy	10 (47.6%)	19 (55.9%)	29 (52.7%)
Hormonal therapy	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
GnRHa	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
First generation antiandrogen	21 (100.0%)	33 (97.1%)	54 (98.2%)
Other	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
Orchiectomy	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
Chemotherapy	0	0	0
Other	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)

GnRHa = gonadotropin releasing hormone analog
Chemotherapy: either adjuvant or neoadjuvant

[TSIPC06_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIPC06_J.SAS] 11SEP2017, 17:48

b) 併用療法

安全性解析対象集団（日本人）において，内分泌療法以外で全体の 50%以上が使用した併用薬は，胃酸関連疾患用薬［本薬群 67.6%（23/34 例），プラセボ群 85.7%（18/21 例），以下同順］及び抗炎症及び抗リウマチ製剤［50.0%（17/34 例），52.4%（11/21 例）］であった（表 2.7.3-付録 20）。

5) 治験薬投与状況

安全性解析対象集団（日本人）における治験薬の累積投与状況を表 2.7.3.3-6 に示す。

投与期間の中央値は本薬群で 5.67 カ月，プラセボ群で 10.97 カ月であった。2017 年 5 月 19 日のデータカットオフ時点で投与継続中であった被験者の割合は，本薬群 61.8%（21/34 例）及びプラセボ群 47.6%（10/21 例）であった（表 2.7.3.3-1）。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）及びプラセボ群 33.3%（7/21 例），20 カ月以上の被験者の割合は本薬群 5.9%（2/34 例）及びプラセボ群 4.8%（1/21 例）であった。

表 2.7.3.3-6 治験薬の累積投与状況

［ARN-509-003 試験，安全性解析対象集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide
Japanese Safety Population	21	34
Treatment Duration (months)[a]		
>0 months	21 (100.0%)	34 (100.0%)
≥4 months	20 (95.2%)	25 (73.5%)
≥8 months	14 (66.7%)	15 (44.1%)
≥12 months	7 (33.3%)	9 (26.5%)
≥16 months	3 (14.3%)	6 (17.6%)
≥20 months	1 (4.8%)	2 (5.9%)
Treatment Duration (months)[a]		
N	21	34
Mean (SD)	10.98 (4.335)	8.25 (6.299)
Median	10.97	5.67
Range	(3.7; 20.6)	(0.1; 22.1)

[a] Treatment duration is defined as the duration from the date of the first dose of study drug to the date of last dose of study drug+1 divided by 30.4375.

[TSIEX01C_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIEX01C_J.SAS] 13SEP2017, 11:08

安全性解析対象集団（日本人）における治験薬の投与調節を表 2.7.3.3-7 に示す。

本薬群の 85.3%（29/34 例）及びプラセボ群の 95.2%（20/21 例）の被験者が治験薬の減量を必要とせず，規定された量の投与を受けた。治験薬を減量した被験者の割合は，本薬群 14.7%（5/34 例）及びプラセボ群 4.8%（1/21 例）であった。そのうち減量（1 回，2 回，以下同順）した被験者の割合は，本薬群で 11.8%（4/34 例），2.9%（1/34 例）及びプラセボ群で 0%，4.8%（1/21 例）であった。治験薬の減量理由で最も多かったのは，本薬群では有害事象［本薬群 14.7%（5/34 例），プラセボ群 0%］，プラセボ群ではその他［本薬群 0%，プラセボ群 4.8%（1/21 例）］であった。

表 2.7.3.3-7 治験薬の投与調節［ARN-509-003 試験，安全性解析対象集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide
Japanese Safety Population	21	34
Number of dose level reduction[a]		
0	20 (95.2%)	29 (85.3%)
1	0	4 (11.8%)
2	1 (4.8%)	1 (2.9%)
Reason for dose level reduction		
Adverse Event	0	5 (14.7%)
Other	1 (4.8%)	0
Number of dose level reduction due to AE		
0	21 (100.0%)	29 (85.3%)
1	0	4 (11.8%)
2	0	1 (2.9%)
Reason for dose interruption		
Adverse Event	3 (14.3%)	23 (67.6%)
Other	7 (33.3%)	4 (11.8%)
Number of dose interruption due to AE		
0	18 (85.7%)	11 (32.4%)
1	2 (9.5%)	17 (50.0%)
2	1 (4.8%)	3 (8.8%)
3	0	3 (8.8%)

[a] Dose level reduction is determined from the exposure page of the CRF.
Percent is based on Safety population.

[TSIEX02_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIEX02_J.SAS] 11SEP2017, 17:46

(2) 有効性の結果

1) 解析対象集団

ARN-509-003 試験の ITT 集団（日本人）55 例（本薬群 34 例，プラセボ群 21 例）を用いて，日本人に対する有効性を解析した。

2) 主要評価項目：MFS

a) 盲検下での独立中央評価に基づく MFS

US censoring rule を用いた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 2.7.3.3-8 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 に示す。Ex-US censoring rule を用いた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 2.7.3.3-9 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-付録 11 に示す。

US censoring rule を用いた結果で，MFS イベント（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）及びプラセボ群 33.3%（7/21 例）であった。MFS イベントのほとんどは遠隔転移であり［本薬群 5.9%（2/34 例），プラセボ群 28.6%（6/21 例）］，死亡した被験者（遠隔転移のエビデンスなし）はプラセボ群の 1 例（4.8%，1/21 例）であった（表 2.7.3-付録 21）。データカットオフ時点で打切りとなった被験者の割合は，本薬群 94.1%（32/34 例）及びプラセボ群 66.7%（14/21 例）であった。打切り理由で最も多かったのは，疾患進行を認めずデータカットオフ時に投与継続中［本薬群 55.9%（19/34 例），プラセボ群 38.1%（8/21 例）］，

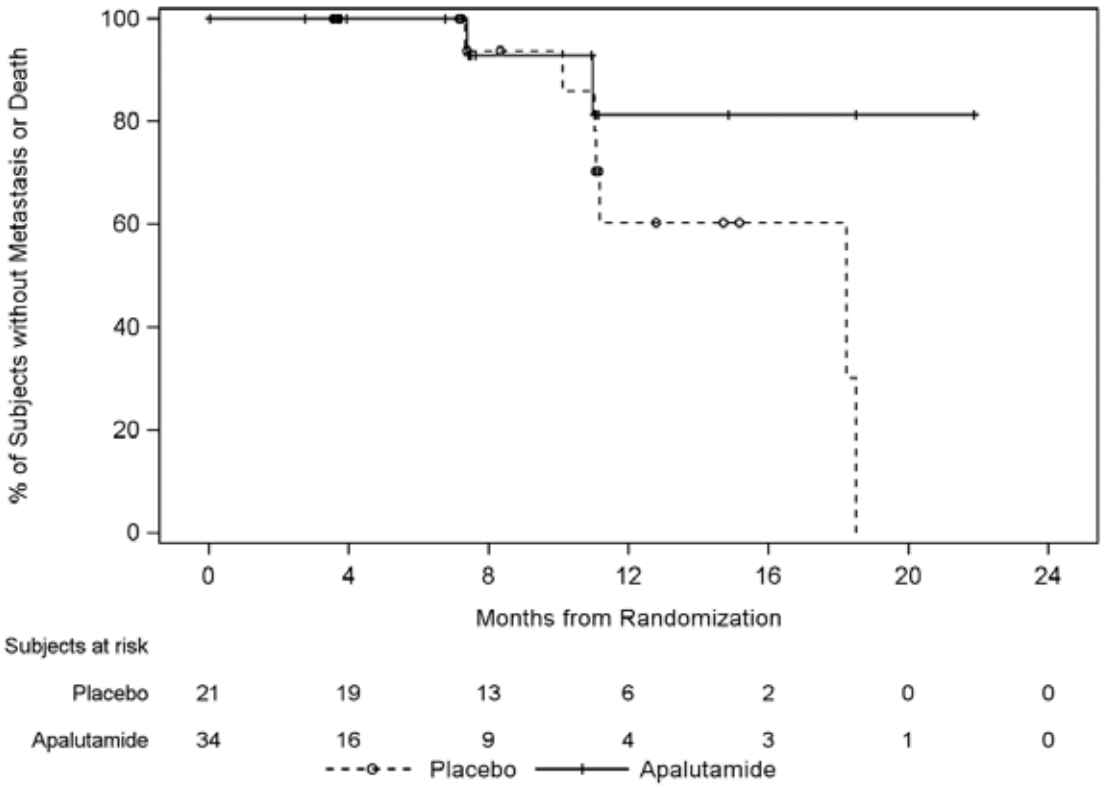
次いで，盲検下での独立中央評価で遠隔転移ありと認められていないが後治療に移行［本薬群 23.5%（8/34 例），プラセボ群 23.8%（5/21 例）］であった（表 2.7.3-付録 21）。MFS の非層別 HR は 0.293（95%CI：0.058～1.479）であり，中央値（95%CI）は本薬群では未到達（10.97 カ月～推定不能），プラセボ群では 18.23 カ月（11.04～18.50 カ月）であった。

表 2.7.3.3-8 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



[GEFPC01_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC01_J.SAS] 11SEP2017, 17:28

図 2.7.3.3-1 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（日本人）］

表 2.7.3.3-9 盲検下での独立中央評価に基づく MFS（ex-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	8 (38.1%)	5 (14.7%)
Censored	13 (61.9%)	29 (85.3%)
MFS (months)		
25th percentile (95% CI)	11.04 (7.33, 18.23)	10.97 (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)	0.576 (0.278, 0.789)	0.707 (0.426, 0.868)
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]		0.3207
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.565 (0.181,1.766)

[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

[TEFPC10_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC10_J.SAS] 11SEP2017, 17:30

3) 副次評価項目

a) TTM

US censoring rule を用いた盲検下での独立中央評価に基づく TTM の非層別解析の結果を表 2.7.3.3-10 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-2 に示す。Ex-US censoring rule を用いた盲検下での独立中央評価に基づく TTM の非層別解析の結果を表 2.7.3.3-11 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-付録 12 に示す。

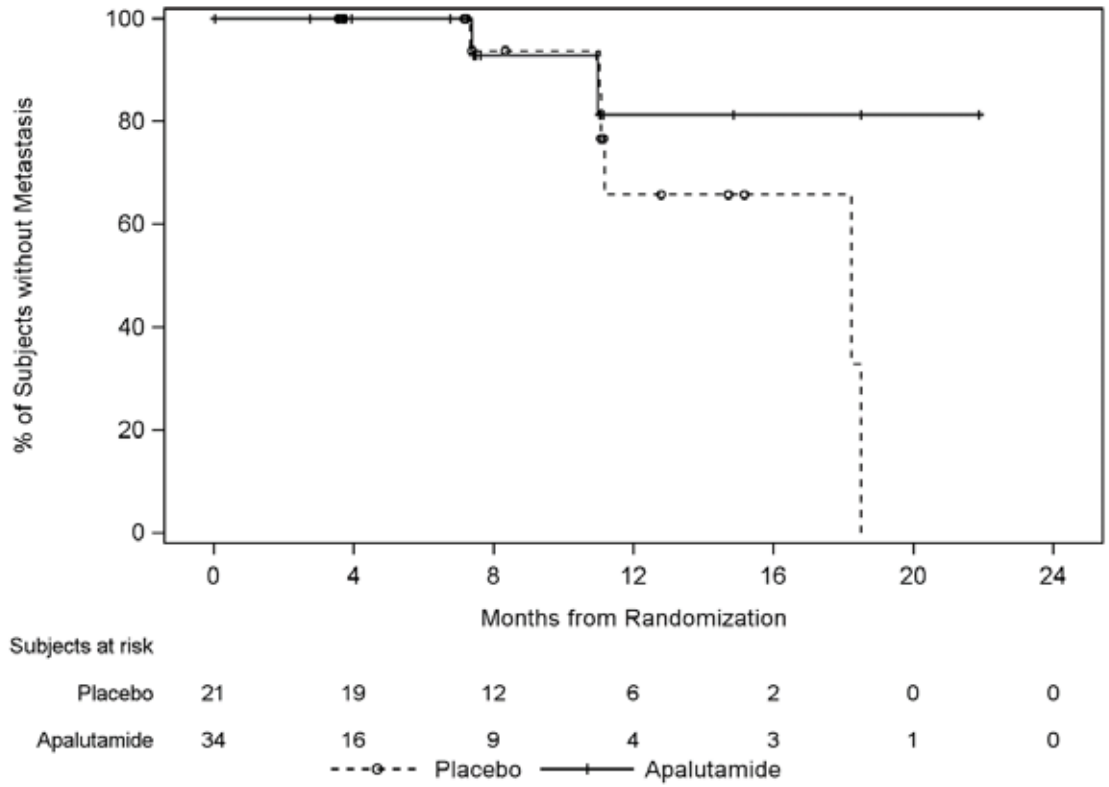
US censoring rule を用いた結果で，遠隔転移が認められた被験者の割合は，本薬群 5.9%（2/34 例）及びプラセボ群 28.6%（6/21 例）であった。データカットオフ時点で打切りとなった被験者の割合は，本薬群 94.1%（32/34 例）及びプラセボ群 71.4%（15/21 例）であった。TTM の非層別 HR は 0.335（95%CI：0.064～1.749）であり，中央値（95%CI）は本薬群では未到達（10.97 カ月～推定不能），プラセボ群では 18.23 カ月（11.07～18.50 カ月）であった。

表 2.7.3.3-10 盲検下での独立中央評価に基づく TTM（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	6 (28.6%)	2 (5.9%)
Censored	15 (71.4%)	32 (94.1%)
Time to Metastasis (months)		
25th percentile (95% CI)	11.17 (7.33, 18.23)	NE (7.39, NE)
Median (95% CI)	18.23 (11.07, 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)	0.657 (0.310, 0.860)	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]		0.1770
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.335 (0.064,1.749)

[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

[TEFPC07_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC07_J.SAS] 11SEP2017, 17:30



[GEFPC05_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC05_J.SAS] 11SEP2017, 17:28

図 2.7.3.3-2 盲検下での独立中央評価に基づく TTM の Kaplan-Meier 曲線
（US censoring rule）［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

表 2.7.3.3-11 盲検下での独立中央評価に基づく TTM（ex-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%)	5 (14.7%)
Censored	14 (66.7%)	29 (85.3%)
Time to Metastasis (months)		
25th percentile (95% CI)	11.07 (7.33, 18.23)	10.97 (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)	0.621 (0.301, 0.827)	0.707 (0.426, 0.868)
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]		0.4458
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.636 (0.197,2.053)

[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

[TEFPC08_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC08_J.SAS] 11SEP2017, 17:30

b) PFS

US censoring rule を用いた盲検下での独立中央評価に基づく PFS の非層別解析の結果を表 2.7.3.3-12 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-3 に示す。Ex-US censoring rule を用いた盲検下での独立中央評価に基づく PFS の非層別解析の結果を表 2.7.3.3-13 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-付録 13 に示す。

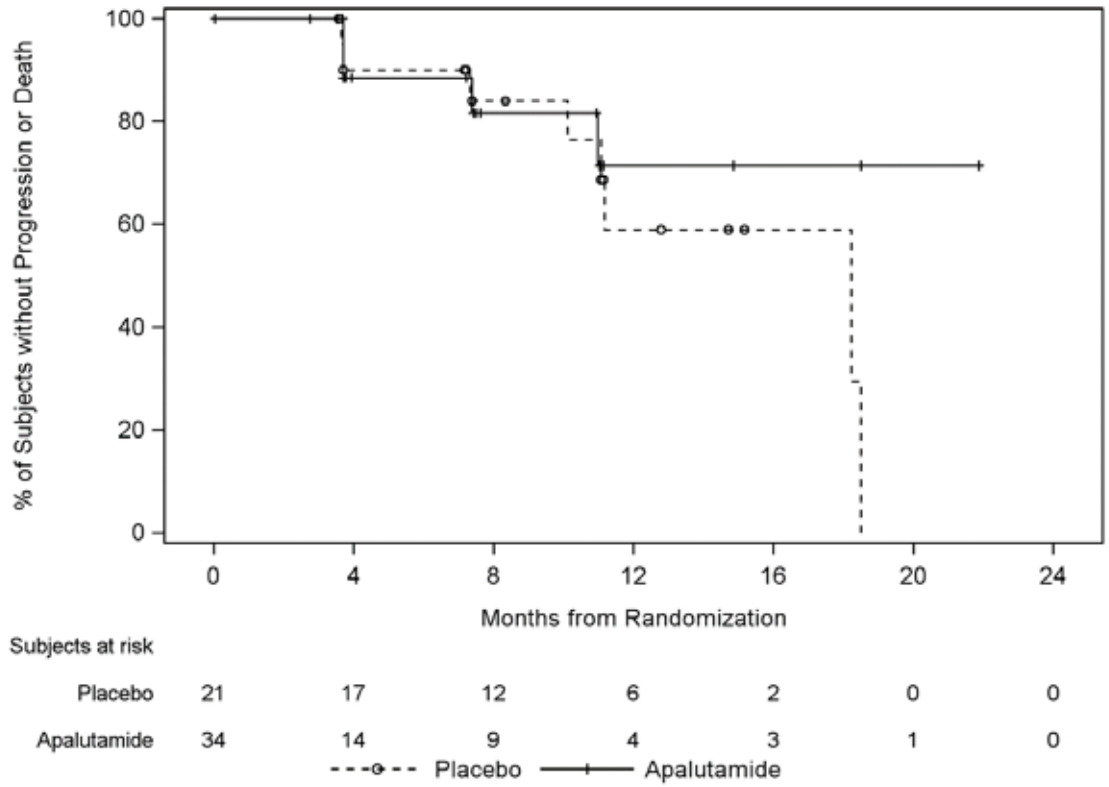
US censoring rule を用いた結果で，盲検下での独立中央評価に基づく疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，本薬群 14.7%（5/34 例）及びプラセボ群 38.1%（8/21 例）であった。PFS の非層別 HR は 0.546（95%CI：0.172～1.733）であり，中央値（95%CI）は本薬群では未到達（10.97 カ月～推定不能），プラセボ群では 18.23 カ月（10.12～18.50 カ月）であった。

表 2.7.3.3-12 盲検下での独立中央評価に基づく PFS（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	8 (38.1%)	5 (14.7%)
Censored	13 (61.9%)	29 (85.3%)
PFS (months)		
25th percentile (95% CI)	11.07 (3.65, 18.23)	10.97 (3.71, NE)
Median (95% CI)	18.23 (10.12, 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)	0.589 (0.285, 0.800)	0.714 (0.402, 0.883)
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]		0.2980
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.546 (0.172,1.733)

[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

[TEFPC05_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC05_J.SAS] 11SEP2017, 17:29



[GEFPC03_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC03_J.SAS] 11SEP2017, 17:28

図 2.7.3.3-3 盲検下での独立中央評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線
（US censoring rule）［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

表 2.7.3.3-13 盲検下での独立中央評価に基づく PFS（ex-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	9 (42.9%)	6 (17.6%)
Censored	12 (57.1%)	28 (82.4%)
PFS (months)		
25th percentile (95% CI)	11.04 (3.65, 18.23)	10.97 (3.71, 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)	0.556 (0.273, 0.767)	0.713 (0.450, 0.867)
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]		0.2312
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.529 (0.184,1.523)

[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

[TEFPC06_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC06_J.SAS] 11SEP2017, 17:29

c) 臨床症状が悪化するまでの期間

臨床症状が悪化するまでの期間の非層別解析の結果を表 2.7.3.3-14 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-4 に示す。

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）及びプラセボ群 9.5%（2/21 例）であった。臨床症状が悪化するまでの期間の非層別 HR は 0.382（95%CI：0.035～4.217）であり，中央値は両群で未到達であった。

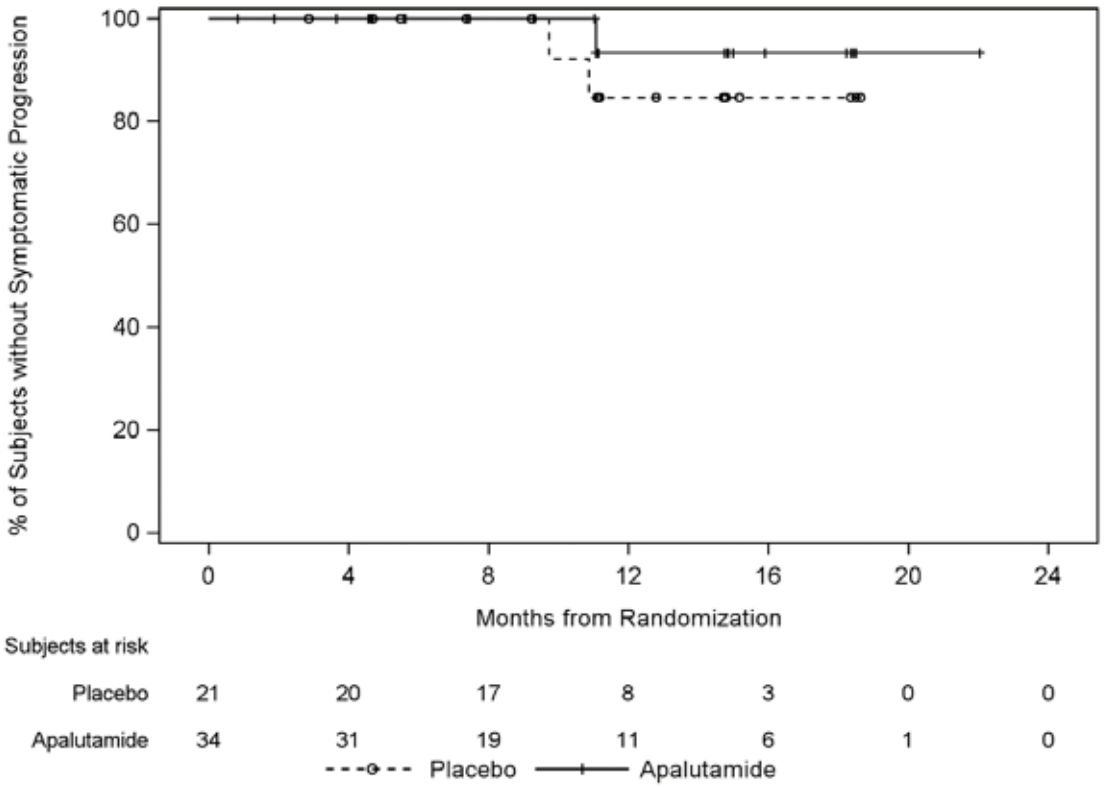
表 2.7.3.3-14 臨床症状が悪化するまでの期間 - 非層別解析

［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide
Japanese ITT Population	21	34
Event	2 (9.5%)	1 (2.9%)
Censored	19 (90.5%)	33 (97.1%)
Time to Symptomatic Progression (months)		
25th percentile (95% CI)	NE (9.72, NE)	NE (11.07, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(2.9+, 18.6+)	(0.8+, 22.0+)
12-month event-free rate (95% CI)	0.846 (0.512, 0.959)	0.933 (0.613, 0.990)
24-month event-free rate (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
36-month event-free rate (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
p-value[a]		0.4146
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.382 (0.035,4.217)

[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

[TEFPC15_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC15_J.SAS] 11SEP2017, 17:30



[GEFPC11_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC11_J.SAS] 11SEP2017, 17:28

図 2.7.3.3-4 臨床症状が悪化するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線
［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

d) OS

OS の非層別解析の結果を表 2.7.3.3-15 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-5 に示す。

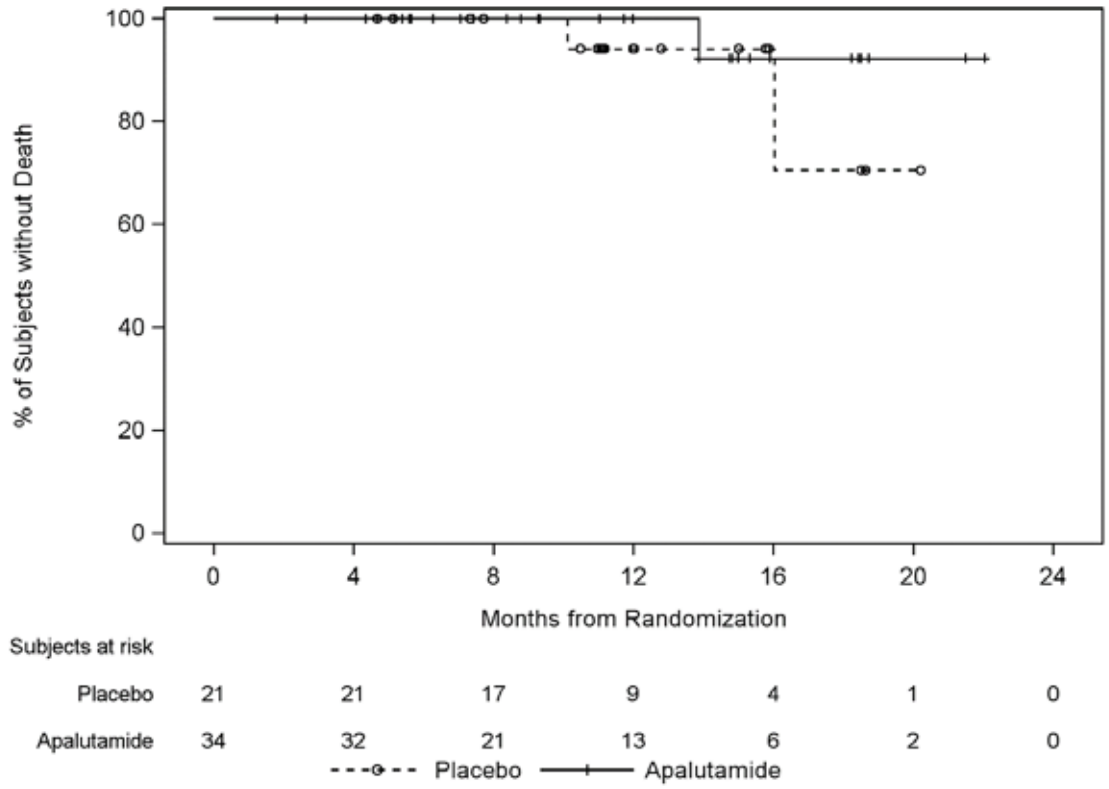
データカットオフ時点で死亡が認められた被験者の割合は，本薬群 2.9%（1/34 例）及びプラセボ群 9.5%（2/21 例）であった。データカットオフ時点で打切りとなった被験者の割合は，本薬群 97.1%（33/34 例）及びプラセボ群 90.5%（19/21 例）であった。OS の非層別 HR は 0.358（95%CI：0.032～4.025）であり，中央値（95%CI）は両群で未到達（本薬群：推定不能，プラセボ群：16.03 カ月～推定不能）であった。

表 2.7.3.3-15 OS - 非層別解析［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide
Japanese ITT Population	21	34
Event	2 (9.5%)	1 (2.9%)
Censored	19 (90.5%)	33 (97.1%)
OS (months)		
25th percentile (95% CI)	16.03 (10.12, NE)	NE (13.86, NE)
Median (95% CI)	NE (16.03, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (16.03, NE)	NE (NE, NE)
Range	(4.7+, 20.2+)	(1.8+, 22.0+)
1-year survival rate (95% CI)	0.941 (0.650, 0.991)	1.000 (1.000, 1.000)
2-year survival rate (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
3-year survival rate (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
p-value[a]		0.3856
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.358 (0.032,4.025)

[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

[TEFPC18_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC18_J.SAS] 11SEP2017, 17:30



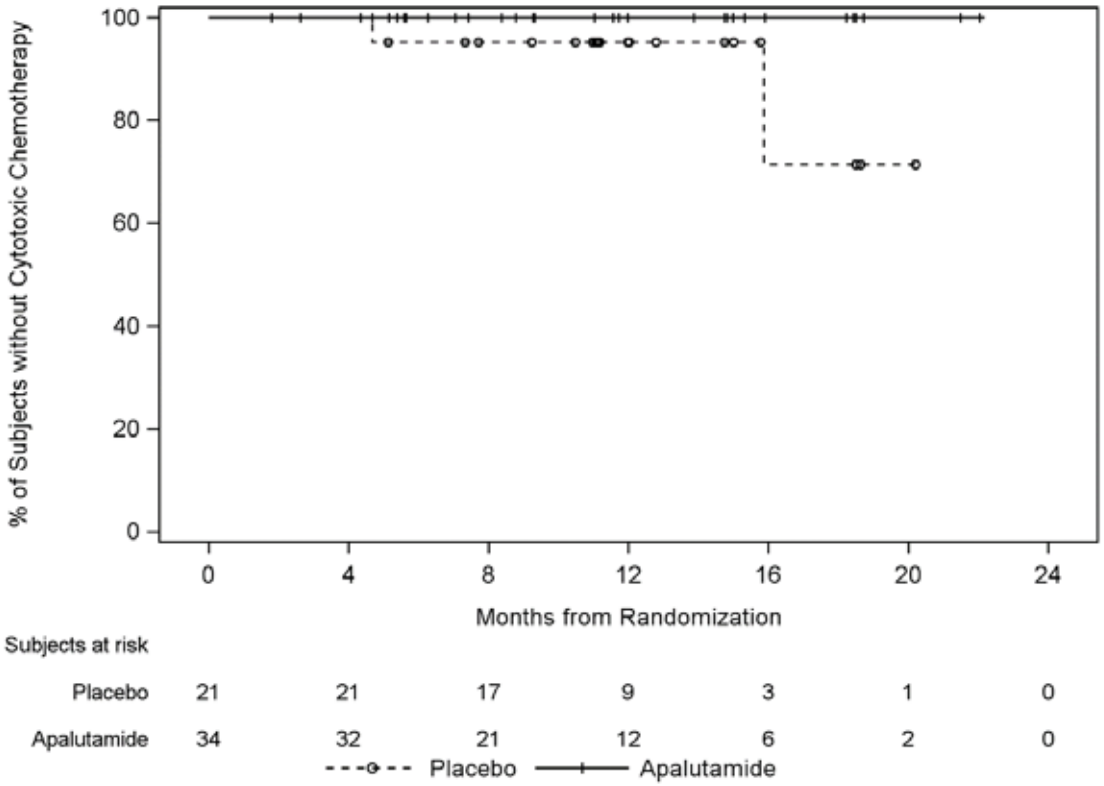
[GEFPC14_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC14_J.SAS] 11SEP2017, 17:29

図 2.7.3.3-5 OS の Kaplan-Meier 曲線［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

e) 細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間

細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間の非層別解析の結果を表 2.7.3-付録 22 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-6 に示す。

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%及びプラセボ群 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は両群で未到達であった。



[GEFPC12_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC12_J.SAS] 11SEP2017, 17:29

図 2.7.3.3-6 細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間の Kaplan-Meier 曲線
［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

4) その他の評価項目

a) PSA

① PSA 奏効率

PSA 奏効率の非層別解析の結果を表 2.7.3.3-16 に示す。

PSA 奏効率は，本薬群 79.4%（27/34 例）及びプラセボ群 4.8%（1/21 例）であった。PCWG2 規準に基づく PSA 奏効が未確定の被験者を含めると，本薬群の 82.4%（28/34 例）及びプラセボ群の 4.8%（1/21 例）の被験者で PSA 奏効が認められた。

表 2.7.3.3-16 PSA 奏効率 - 非層別解析［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide
Japanese ITT Population	21	34
Subjects with PSA Response	1 (4.8%)	28 (82.4%)
Confirmed	1 (4.8%)	27 (79.4%)
Unconfirmed	0	1 (2.9%)
p-value[a]		< 0.0001
Relative Risk (95% CI)[b]		16.676 (2.444, 113.792)

[a] p-value is based on confirmed response from the non-stratified CMH test.
[b] Relative Risk is based on confirmed response. Relative Risk > 1 favors active treatment.

[TEFPC20_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC20_J.SAS] 14SEP2017, 09:52

② PSA 値の要約

PSA 値の要約を表 2.7.3.3-17 に，ベースライン後の PSA 値の最大低下率の要約を表 2.7.3-付録 23 に，12 週時点の PSA 値の変化率のウォーターフォールプロットを図 2.7.3-付録 14 に，ベースライン後の PSA 値の最大変化率のウォーターフォールプロットを図 2.7.3-付録 15 に示す。

ベースラインと比較した 12 週時点の PSA 値の中央値は，本薬群で 88.79%低下し，プラセボ群では 52.14%増加した。ベースライン後の PSA 値の最大低下率が 90%以上であった被験者の割合は，本薬群 52.9%（18/34 例）及びプラセボ群 0%，50%以上であった被験者の割合は本薬群 82.4%（28/34 例）及びプラセボ群 4.8%（1/21 例）であった（表 2.7.3-付録 23）。

表 2.7.3.3-17 PSA 値［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide
Japanese ITT Population	21	34
PSA at baseline (ng/mL)		
N	21	34
Mean (SD)	7.24 (6.091)	6.00 (5.423)
Median	3.96	4.35
Range	(1.9; 21.7)	(0.5; 21.7)
PSA at 12 weeks/ET[a] (ng/mL)		
N	21	32
Mean (SD)	11.55 (9.897)	1.99 (3.502)
Median	8.36	0.48
Range	(2.0; 38.6)	(0.0; 14.6)
Percent change from baseline at 12 weeks/ET		
N	21	32
Mean (SD)	63.25 (65.294)	-63.03 (63.988)
Median	52.14	-88.79
Range	(-51.3; 181.3)	(-99.4; 150.2)
Maximum percent[b] decline from baseline at any time on study		
N	21	34
Mean (SD)	12.45 (30.414)	-76.99 (32.921)
Median	11.99	-90.59
Range	(-56.3; 84.2)	(-99.9; 20.7)

[a] ET: End of treatment. For subjects who discontinued study treatments prior to 12 weeks, their last PSA results prior to 12 weeks will be included and summarized.
[b] A negative percent indicates a decline in PSA. Whereas a positive percent indicates that the subject never has a decline in PSA.

[TEFPC21_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC21_J.SAS] 11SEP2017, 17:31

b) PSA 無増悪期間

PSA 無増悪期間の非層別解析の結果を表 2.7.3.3-18 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-7 に示す。

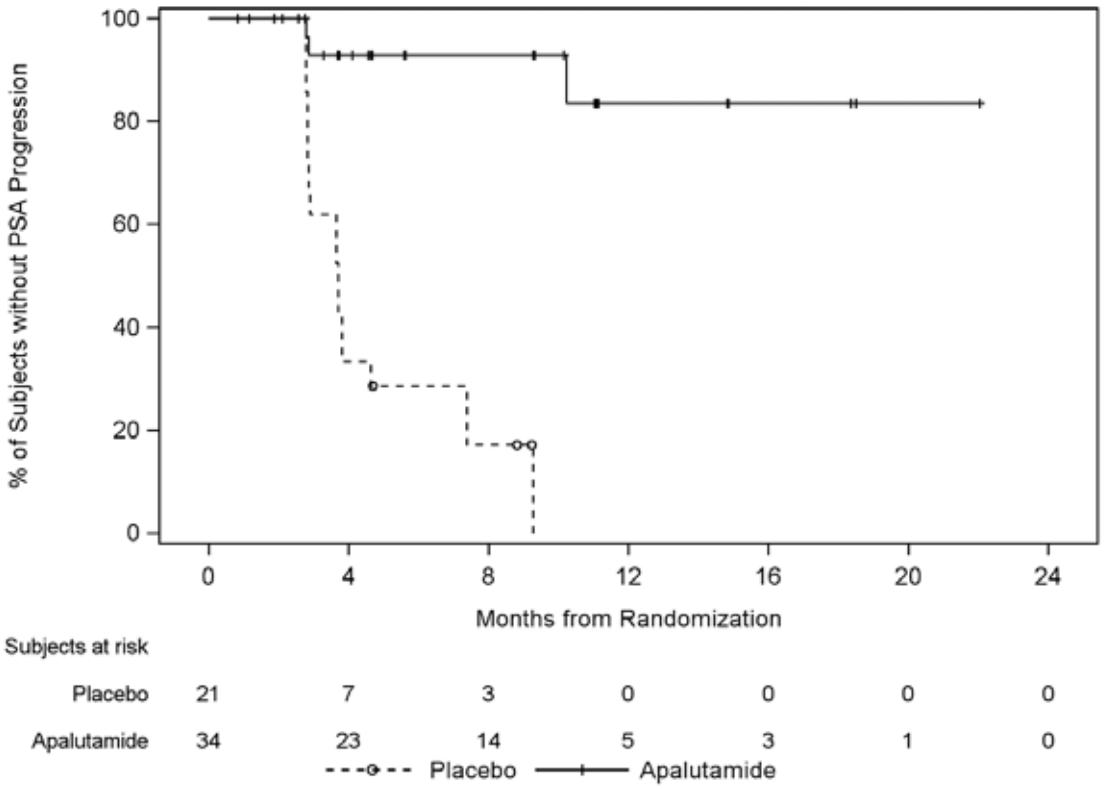
PSA 増悪が認められた被験者の割合は，本薬群 8.8%（3/34 例）及びプラセボ群 85.7%（18/21 例）であった。PSA 無増悪期間の非層別 HR は 0.043（95%CI：0.010～0.196，非層別 log-rank 検定：p<0.0001）であり，中央値（95%CI）は本薬群で未到達（推定不能），プラセボ群で 3.71 カ月（2.83～4.63 カ月）であった。

表 2.7.3.3-18 PSA 無増悪期間 - 非層別解析［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide
Japanese ITT Population	21	34
Event	18 (85.7%)	3 (8.8%)
Censored	3 (14.3%)	31 (91.2%)
Time to PSA Progression (months)		
25th percentile (95% CI)	2.83 (2.79, 3.65)	NE (2.86, NE)
Median (95% CI)	3.71 (2.83, 4.63)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	7.39 (3.71, 9.26)	NE (NE, NE)
Range	(2.8, 9.3)	(0.8+, 22.0+)
12-month event-free rate (95% CI)	0.000 (NE, NE)	0.836 (0.523, 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]		<.0001
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.043 (0.010,0.196)

[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

[TEFPC19_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC19_J.SAS] 11SEP2017, 17:30



[GEFPC13_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC13_J.SAS] 11SEP2017, 17:29

図 2.7.3.3-7 PSA 無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線
［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

c) PFS2

前立腺癌に対する最初の後治療の要約を表 2.7.3.3-19 に示す。

データカットオフまでに本薬群の 38.2%（13/34 例）及びプラセボ群の 52.4%（11/21 例）の被験者が治験薬の投与を中止した（表 2.7.3.3-1）。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 61.5%（8/13 例）及びプラセボ群 72.7%（8/11 例）であった。

最初の後治療で最も多かったのはホルモン療法であり，アビラテロン酢酸エステル［本薬群 11.8%（4/34 例），プラセボ群 19.0%（4/21 例），以下同順］，エンザルタミド［8.8%（3/34 例），9.5%（2/21 例）］の順に多かった。プラセボ群の 4.8%（1/21 例）の被験者が細胞毒性を有する化学療法（ドセタキセル）を受けた。

表 2.7.3.3-19 前立腺癌に対する最初の後治療［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide
Japanese ITT population	21	34
Number of subjects with first subsequent systemic therapy for prostate cancer	8 (38.1%)	8 (23.5%)
Hormonal	7 (33.3%)	8 (23.5%)
Abiraterone	4 (19.0%)	4 (11.8%)
Enzalutamide	2 (9.5%)	3 (8.8%)
Flutamide	1 (4.8%)	1 (2.9%)
Chemotherapy	1 (4.8%)	0
Docetaxel	1 (4.8%)	0

Note: Continuing ADT is not considered as a subsequent therapy.

[TEFPC01A_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC01A_J.SAS] 12SEP2017, 14:14

PFS2 の非層別解析の結果を表 2.7.3.3-20 に示す。

データカットオフ時点で打切りとなった被験者の割合は，本薬群 91.2%（31/34 例）及びプラセボ群 76.2%（16/21 例）であった。PFS2 の非層別 HR は 0.440（95%CI：0.104～1.861）であり，中央値（95%CI）は両群で未到達（本薬群：13.86 カ月～推定不能，プラセボ群：10.87 カ月～推定不能）であった。

表 2.7.3.3-20 PFS2 - 非層別解析［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide
Japanese ITT Population	21	34
Event	5 (23.8%)	3 (8.8%)
Censored	16 (76.2%)	31 (91.2%)
PFS2 (months)		
25th percentile (95% CI)	11.99 (9.72, NE)	NE (7.39, NE)
Median (95% CI)	NE (10.87, NE)	NE (13.86, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (13.80, NE)	NE (NE, NE)
Range	(4.7+, 18.6+)	(0.8+, 22.0+)
12-month event-free rate (95% CI)	0.700 (0.372, 0.879)	0.884 (0.603, 0.971)
24-month event-free rate (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
36-month event-free rate (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
p-value[a]		0.2519
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.440 (0.104,1.861)

[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_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC22_J.SAS] 11SEP2017, 17:31

2.7.3.3.3.2 製剤別解析

(1) 解析対象集団

製剤別の解析対象集団を表 2.7.3.3-21 に示す。

ITT 集団における製剤別の被験者の内訳は，「軟カプセル剤のみ」205 例（本薬群 100 例，プラセボ群 105 例，以下同順），「錠剤のみ」428 例（292 例，136 例）及び「軟カプセル剤+錠剤」568 例（411 例，157 例）であった。各製剤の投与期間別の被験者の内訳は，「軟カプセル剤の投与期間の方が長い」324 例（169 例，155 例）及び「錠剤の投与期間の方が長い」877 例（634 例，243 例）であった。観察期間の中央値は，「軟カプセル剤のみ」が 15.1 カ月，「軟カプセル剤+錠剤」が 25.6 カ月，「錠剤のみ」が 11.2 カ月であった。

なお，日本人集団 55 例の製剤別の内訳は，「錠剤のみ」51 例（本薬群 32 例，プラセボ群 19 例，以下同順）及び「軟カプセル剤+錠剤」4 例（2 例，2 例）であり，「軟カプセル剤のみ」はいなかった（表 2.7.3-付録 24）。

表 2.7.3.3-21 製剤別の解析対象集団

［ARN-509-003 試験，ランダム化されたすべての被験者］

	Placebo	Apalutamide	Total
All randomized	401	806	1207
ITT[a]	401	806	1207
Subjects treated (capsule only)	105 (26.2%)	100 (12.4%)	205 (17.0%)
Subjects treated (tablet only)	136 (33.9%)	292 (36.2%)	428 (35.5%)
Subjects treated (capsule +tablet)	157 (39.2%)	411 (51.0%)	568 (47.1%)
Subjects treated (greater tablet duration)	243 (60.6%)	634 (78.7%)	877 (72.7%)
Subjects treated (greater capsule duration)	155 (38.7%)	169 (21.0%)	324 (26.8%)
Subjects not treated	3 (0.7%)	3 (0.4%)	6 (0.5%)
Safety[b]	398	803	1201
Capsule only	105 (26.4%)	100 (12.5%)	205 (17.1%)
Tablet only	136 (34.2%)	292 (36.4%)	428 (35.6%)
Capsule +tablet	157 (39.4%)	411 (51.2%)	568 (47.3%)
Subjects treated (greater tablet duration)	243 (61.1%)	634 (79.0%)	877 (73.0%)
Subjects treated (greater capsule duration)	155 (38.9%)	169 (21.0%)	324 (27.0%)

[a] Based on planned treatment according to the randomization schedule.
[b] Based on actual treatment received.

[TSIDEM01F.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIDEM01F.SAS] 27JUL2017, 20:40

(2) 被験者の内訳

安全性解析対象集団における製剤別の被験者の内訳を表 2.7.3.3-22 に示す。

2017 年 5 月 19 日のデータカットオフ時点で，「軟カプセル剤のみ」を使用したすべての被験者が投与を中止していた。中止理由が有害事象であった被験者の割合は，本薬群の「軟カプセル剤のみ」（40.0%）で高かった［軟カプセル剤+錠剤（5.1%），錠剤のみ（8.6%）］。プラセボ群でも，「錠剤のみ」（6.6%）に比べて「軟カプセル剤のみ」（8.6%）で高かった。同様に，中止理由が疾患進行の割合は，両群とも「軟カプセル剤のみ」（本薬群 36.0%，プラセボ群 75.2%，以下同順）で高かった［軟カプセル剤+錠剤（20.2%，52.2%），錠剤のみ（12.3%，36.0%）］（表 2.7.3.3-22）。

なお，日本人集団の製剤別の被験者の内訳を表 2.7.3-付録 25 に示す。

表 2.7.3.3-22 製剤別の被験者の内訳［ARN-509-003 試験，安全性解析対象集団］

	Placebo			Apalutamide		
	Capsule	Tablet	Capsule +Tablet	Capsule	Tablet	Capsule +Tablet
Safety Population	105	136	157	100	292	411
Subjects Treated	105 (100.0%)	136 (100.0%)	157 (100.0%)	100 (100.0%)	292 (100.0%)	411 (100.0%)
Subjects ongoing	0	62 (45.6%)	57 (36.3%)	0	198 (67.8%)	291 (70.8%)
Discontinued study treatment	105 (100.0%)	74 (54.4%)	100 (63.7%)	100 (100.0%)	94 (32.2%)	120 (29.2%)
Reasons for Discontinuation						
Adverse event	9 (8.6%)	9 (6.6%)	7 (4.5%)	40 (40.0%)	25 (8.6%)	21 (5.1%)
Lost to follow-up	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Noncompliance with study procedures	0	0	0	2 (2.0%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)
Other	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	3 (3.0%)	2 (0.7%)	4 (1.0%)
Progressive disease	79 (75.2%)	49 (36.0%)	82 (52.2%)	36 (36.0%)	36 (12.3%)	83 (20.2%)
Protocol violation	1 (1.0%)	1 (0.7%)	0	2 (2.0%)	1 (0.3%)	0
Withdrawal by subject	15 (14.3%)	14 (10.3%)	10 (6.4%)	17 (17.0%)	28 (9.6%)	9 (2.2%)

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

[TSIDS01F.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIDS01F.SAS] 09AUG2017, 19:14

(3) 人口統計学的特性

安全性解析対象集団における製剤別の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-23 に示す。

人口統計学的特性に部分集団間で大きな差はなかった。

なお，日本人集団の製剤別の人口統計学的特性を表 2.7.3-付録 26 に示す。

表 2.7.3.3-23 製剤別の人口統計学的特性［ARN-509-003 試験，安全性解析対象集団］

	Placebo			Apalutamide		
	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet
Safety Population	105	136	157	100	292	411
Age, years						
N	105	136	157	100	292	411
Mean (SD)	73.7 (9.11)	74.4 (7.26)	73.9 (7.48)	75.8 (7.44)	75.1 (8.11)	72.3 (7.92)
Median	74.0	74.0	74.0	76.0	76.0	73.0
Range	(52; 96)	(60; 89)	(53; 92)	(56; 91)	(53; 94)	(48; 92)
<65	17 (16.2%)	11 (8.1%)	15 (9.6%)	7 (7.0%)	37 (12.7%)	62 (15.1%)
65-69	18 (17.1%)	29 (21.3%)	31 (19.7%)	13 (13.0%)	31 (10.6%)	92 (22.4%)
70-74	21 (20.0%)	33 (24.3%)	36 (22.9%)	19 (19.0%)	59 (20.2%)	92 (22.4%)
75-79	21 (20.0%)	27 (19.9%)	32 (20.4%)	31 (31.0%)	77 (26.4%)	77 (18.7%)
80-84	15 (14.3%)	21 (15.4%)	34 (21.7%)	18 (18.0%)	56 (19.2%)	69 (16.8%)
≥ 85	13 (12.4%)	15 (11.0%)	9 (5.7%)	12 (12.0%)	32 (11.0%)	19 (4.6%)
Race						
N	105	136	157	100	292	411
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	1 (0.3%)	3 (0.7%)
Asian	7 (6.7%)	23 (16.9%)	17 (10.8%)	11 (11.0%)	47 (16.1%)	34 (8.3%)
Black or African American	4 (3.8%)	8 (5.9%)	8 (5.1%)	6 (6.0%)	18 (6.2%)	24 (5.8%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
White	85 (81.0%)	82 (60.3%)	106 (67.5%)	70 (70.0%)	177 (60.6%)	275 (66.9%)
Other	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0
Multiple	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
Not reported	9 (8.6%)	23 (16.9%)	25 (15.9%)	13 (13.0%)	48 (16.4%)	74 (18.0%)
Unknown	0	0	0	0	0	0
Ethnicity						
N	105	136	157	100	292	411
Hispanic or Latino	2 (1.9%)	2 (1.5%)	1 (0.6%)	3 (3.0%)	3 (1.0%)	5 (1.2%)
Not Hispanic or Latino	94 (89.5%)	111 (81.6%)	130 (82.8%)	84 (84.0%)	241 (82.5%)	331 (80.5%)
Not reported	9 (8.6%)	23 (16.9%)	26 (16.6%)	13 (13.0%)	48 (16.4%)	75 (18.2%)
Unknown	0	0	0	0	0	0
Weight, kg						
N	105	135	156	100	291	407
Mean (SD)	86.5 (15.28)	86.3 (19.42)	84.4 (16.85)	87.0 (21.87)	85.8 (18.88)	89.5 (19.10)
Median	84.4	82.8	82.6	81.2	84.0	87.0
Range	(59; 144)	(48; 161)	(43; 144)	(52; 166)	(46; 175)	(45; 182)
Height, cm						
N	104	134	150	100	284	402
Mean (SD)	173.4 (7.22)	172.7 (9.24)	172.1 (7.25)	171.9 (8.02)	172.3 (8.21)	173.5 (7.67)
Median	174.0	172.5	171.3	171.5	172.0	174.0
Range	(152; 189)	(149; 194)	(152; 191)	(155; 194)	(140; 191)	(152; 196)

[TSIDEM03F.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIDEM03F.SAS] 09AUG2017, 19:13

(4) 治験薬投与状況

安全性解析対象集団における製剤別の治験薬の累積投与状況を表 2.7.3.3-24 に，投与状況を表 2.7.3-付録 27 に示す。

投与期間の中央値は，「軟カプセル剤+錠剤」（本薬群 24.02 カ月，プラセボ群 18.43 カ月，以下同順）が最も長く，次いで「錠剤のみ」（12.76 カ月，11.06 カ月）であり，「軟カプセル剤のみ」（4.34 カ月，4.63 カ月）が最も短かった。

なお，日本人集団の製剤別の治験薬の累積投与状況を表 2.7.3-付録 28 に，投与状況を表 2.7.3-付録 29 に示す。

表 2.7.3.3-24 製剤別の治験薬の累積投与状況［ARN-509-003 試験，安全性解析対象集団］

	Placebo			Apalutamide		
	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet
Safety Population	105	136	157	100	292	411
Treatment Duration (months)[a]						
>0 months	105 (100.0%)	136 (100.0%)	157 (100.0%)	100 (100.0%)	292 (100.0%)	411 (100.0%)
≥4 months	77 (73.3%)	116 (85.3%)	155 (98.7%)	54 (54.0%)	259 (88.7%)	405 (98.5%)
≥8 months	26 (24.8%)	90 (66.2%)	140 (89.2%)	28 (28.0%)	228 (78.1%)	395 (96.1%)
≥12 months	6 (5.7%)	56 (41.2%)	116 (73.9%)	15 (15.0%)	173 (59.2%)	375 (91.2%)
≥16 months	0	22 (16.2%)	93 (59.2%)	5 (5.0%)	70 (24.0%)	353 (85.9%)
≥20 months	0	2 (1.5%)	67 (42.7%)	3 (3.0%)	7 (2.4%)	309 (75.2%)
≥24 months	0	0	44 (28.0%)	0	0	206 (50.1%)
≥28 months	0	0	20 (12.7%)	0	0	125 (30.4%)
≥32 months	0	0	5 (3.2%)	0	0	46 (11.2%)
≥36 months	0	0	1 (0.6%)	0	0	21 (5.1%)
Treatment Duration (months)[a]						
N	105	136	157	100	292	411
Mean (SD)	5.87 (3.392)	10.39 (5.248)	18.51 (7.938)	6.02 (5.277)	12.07 (5.184)	23.83 (7.537)
Median	4.63	11.06	18.43	4.34	12.76	24.02
Range	(0.1; 15.8)	(0.4; 21.0)	(3.4; 37.1)	(0.1; 21.2)	(0.1; 21.2)	(1.1; 42.0)

[a] Treatment duration is defined as the duration from the date of the first dose of study drug to the date of last dose of study drug+1 divided by 30.4375.

[TSIEX01FC.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIEX01FC.SAS] 09AUG2017, 18:36

安全性解析対象集団における製剤別の治験薬の投与調節を表 2.7.3.3-25 に示す。

治験薬を減量した被験者の割合は，本薬群ではいずれの製剤別部分集団も約 30%，プラセボ群ではいずれの製剤別部分集団も約 20%で類似していた。

なお，日本人集団の製剤別の治験薬の投与調節を表 2.7.3-付録 30 に示す。

表 2.7.3.3-25 製剤別の治験薬の投与調節［ARN-509-003 試験，安全性解析対象集団］

	Placebo			Apalutamide		
	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet
Safety Population	105	136	157	100	292	411
Number of dose level reduction[a]						
0	86 (81.9%)	127 (93.4%)	126 (80.3%)	73 (73.0%)	242 (82.9%)	320 (77.9%)
1	2 (1.9%)	4 (2.9%)	8 (5.1%)	10 (10.0%)	30 (10.3%)	26 (6.3%)
2	17 (16.2%)	5 (3.7%)	23 (14.6%)	17 (17.0%)	20 (6.8%)	65 (15.8%)
Reason for dose level reduction						
Adverse Event	3 (2.9%)	4 (2.9%)	6 (3.8%)	19 (19.0%)	37 (12.7%)	34 (8.3%)
Other	16 (15.2%)	5 (3.7%)	25 (15.9%)	8 (8.0%)	13 (4.5%)	57 (13.9%)
Number of dose level reduction due to AE						
0	102 (97.1%)	132 (97.1%)	151 (96.2%)	81 (81.0%)	255 (87.3%)	377 (91.7%)
1	0	2 (1.5%)	2 (1.3%)	10 (10.0%)	24 (8.2%)	11 (2.7%)
2	3 (2.9%)	2 (1.5%)	4 (2.5%)	9 (9.0%)	13 (4.5%)	23 (5.6%)
Reason for dose interruption						
Adverse Event	13 (12.4%)	29 (21.3%)	35 (22.3%)	47 (47.0%)	98 (33.6%)	125 (30.4%)
Other	49 (46.7%)	56 (41.2%)	83 (52.9%)	24 (24.0%)	114 (39.0%)	208 (50.6%)
Number of dose interruption due to AE						
0	92 (87.6%)	107 (78.7%)	122 (77.7%)	53 (53.0%)	194 (66.4%)	286 (69.6%)
1	9 (8.6%)	18 (13.2%)	23 (14.6%)	30 (30.0%)	68 (23.3%)	78 (19.0%)
2	2 (1.9%)	10 (7.4%)	9 (5.7%)	10 (10.0%)	17 (5.8%)	26 (6.3%)
3	1 (1.0%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	4 (4.0%)	11 (3.8%)	12 (2.9%)
4	0	0	0	2 (2.0%)	1 (0.3%)	5 (1.2%)
5	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	3 (0.7%)
6	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
7	0	0	0	1 (1.0%)	0	0

[a] Dose level reduction is determined from the exposure page of the CRF.
Note: Percent is based on Safety population.
Note: For subject counts in "Reason for dose lovel reduction", if a subject had a dose reduction due to AE and due to other reason, the subject will be counted in “Dose level reduction due to AE” row. Similar approach is used for subject counts in "Reason for dose interruption".

[TSIEX02F.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIEX02F.SAS] 08SEP2017, 09:26

(5) 有効性の結果

製剤別及び各製剤の投与期間別の MFS 及び PSA 奏効率を表 2.7.3.3-26 に示す。

MFS 及び PSA 奏効率は，製剤別又は各製剤の投与期間別のいずれにおいても，本薬群で良好な結果が得られた。

表 2.7.3.3-26 製剤別の MFS 及び PSA 奏効率［ARN-509-003 試験］

Metastasis-free Survival (US cencoreing rules)						
	Apalutamide No. of subjects; No. of events (%)	Apalutamide Median months (95% CI)	Placebo No. of subjects; No. of events n (%)	Placebo Median Months (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p value
Capsule only	100; 44 (44.0)	14.78 (11.10, 23.10)	105; 70 (66.7)	6.44 (3.75, 7.36)	0.300[b] (0.199, 0.452)	<0.0001[a]
Capsule + tablet	411; 98 (23.8)	40.51 (NE, NE)	157; 78 (49.7)	22.05 (18.40, 27.50)	0.320[b] (0.237, 0.433)	<0.0001[a]
Tablet only	292; 42 (14.4)	19.55 (NE, NE)	136; 46 (33.8)	18.50 (12.45, NE)	0.334[b] (0.219, 0.510)	<0.0001[a]
Greater capsule treatment duration	169; 85 (50.3)	18.43 (14.78, 22.11)	155; 106 (68.4)	7.75 (7.26, 10.97)	0.391[b] (0.291, 0.526)	<0.0001[a]
Greater tablet treatment duration	634; 99 (15.6)	NE (NE, NE)	243; 88 (36.2)	22.28 (21.22, 33.38)	0.304[b] (0.228, 0.407)	<0.0001[a]

PSA Response Rate						
	Apalutamide Number of Subjects	Apalutamide PSA confirmed response n (%)	Placebo number of subjects	Placebo PSA confirmed response n (%)	Relative risk (95% CI)	p value
Capsule only	100	66 (66.0)	105	0 (0)	-------	<0.0001[c]
Capsule + tablet	411	390 (94.9)	157	5 (3.2)	29.796[d] (12.574, 70.605)	<0.0001[c]
Tablet only	292	267 (91.4)	136	4 (2.9)	31.089[d] (11.831, 81.692)	<0.0001[c]
Greater capsule treatment duration	169	127 (75.1)	155	0 (0)	--------	<0.0001[c]
Greater tablet treatment duration	634	596 (94.0)	243	9 (3.7)	25.382[d] (13.365, 48.204)	<0.0001[c]

[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.
[c] p-value is based on confirmed response from the non-stratified Chi-square test.
[d] Relative risk is based on confirmed response. Relative risk > 1 favors active treatment.
NE=not estimable
参照元：【CTD 5.3.5.1.1】ARN-509-003/CSR/Att TEFPC09C, Att TEFPC09T, Att TEFPC09CT, Att TEFPC34GC, Att TEFPC34GT, Att TEFPC20C, Att TEFPC20T, Att TEFPC20CT, Att TEFPC35GC, Att TEFPC35GT

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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，ARN-509-003 試験の用量を選択した。ARN-509-001 試験では，1 回目のデータカットオフ時点で，本薬 480 mg/日までの安全性及び忍容性が示された。また，NM-CRPC 患者を対象に本薬 240 mg/日を投与した同試験の第 II 相パート Cohort 1 では，89%（42/47 例）の被験者で，PSA 奏効（ベースラインと比較して 12 週時点の PSA 値が 50%以上低下）が得られた（2.7.3.2.2.2(2)）。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／CT（FDHT-PET/CT）スキャンを用いたアンドロゲン受容体（AR）結合評価の結果から，本薬の 1 日投与量約 120 mg 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（2.7 μg/mL）は CRPC マウス異種移植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（約 5.0 μg/mL）は，十分に CRPC マウス異種移植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（【CTD 5.3.5.2.1-1】ARN-509-001/CSR/2015/Sec 10）。以上から，ARN-509-003 試験では 240 mg/日を選択した。

ARN-509-003 試験において，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide について有意な曝露－反応関係は認められなかったことから，240 mg/日用量における曝露量レベルは十分に高く，曝露量の変動が有効性に影響を及ぼす可能性は低いことが確認された（2.7.3.2.1.2(2)6)）。

本薬群の 79.1%（635/803 例），プラセボ群の 85.2%（339/398 例）の被験者が治験薬の減量を必要とせず，規定用量を投与された（表 2.7.3.2-7）。有害事象（疲労，転倒，皮疹，体重減少及び関節痛）の発現割合は，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の曝露量と正の相関関係を示した（【CTD 2.7.2.2.6.2】）。なお，解析対象を本薬群のみとした場合には，皮疹及び体重減少のみが有意な相関を示した。

以上より，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【CTD 2.7.2.3.5.2】に示した。

ARN-509-003 試験全体と比較した日本人集団の有効性に大きな差はみられず，試験全体と日本人集団のいずれでも忍容可能な安全性プロファイルが示されたこと，及び日本人と外国人の薬物動態に明確な民族差は認められなかったことから，海外での推奨用法・用量を日本人患者に適用することは可能と考える。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

ARN-509-003 試験で，投与期間の中央値は，本薬群 16.92 カ月及びプラセボ群 11.17 カ月であった（表 2.7.3.2-6）。2017 年 5 月 19 日のデータカットオフ時点で投与継続中であった被験者の割合は，本薬群 60.9%（489/803 例）及びプラセボ群 29.9%（119/398 例）であった（表 2.7.3.2-1）。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）及びプラセボ群 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）及びプラセボ群 11.1%（44/398 例）であった（表 2.7.3.2-6）。多くの被験者［本薬群 79.1%（635/803 例），プラセボ群 85.2%（339/398 例）］が治験薬の減量を必要とせず，規定された量の投与を受けた（表 2.7.3.2-7）。治験薬の投与中止に至った有害事象が本薬群の 10.7%（86/803 例）及びプラセボ群の 6.3%（25/398 例）の被験者に発現した（表 2.7.3.2-1）。

ARN-509-001 試験の 2 回目のデータカットオフ時点（2017 年 3 月 31 日）で，Cohort 1 の投与期間の中央値は 26.91 カ月であった（2.7.3.2.2.1(5)）。Cohort 1 の 90.2%（46/51 例）の被験者は治験薬の減量を必要としなかった。

ARN-509-003 試験では，プラセボ群と比較して，本薬群で time-to-event 型のすべての評価項目でイベント発生までの期間の延長が認められ，疾患進行の遅延が示唆された（2.7.3.2.1.2）。主要評価項目の MFS 同様，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期間の有意な延長が認められた。また，OS 及び細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間の延長傾向が示された。主要及び副次評価項目で認められた臨床的ベネフィットは，PSA 奏効率，PSA 無増悪期間及び PFS2 の改善と関連していた。PRO の結果では，ADT と本薬の併用が，全体的な健康関連の QOL に悪影響を及ぼさないことが示された。

治験薬の投与を中止した被験者では，本薬群の 55.7%（175/314 例）及びプラセボ群の 79.6%（222/279 例）の被験者が mCRPC に対する標準治療を受けた（2.7.3.2.1.2(4)4)）。PFS2 の結果より，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 2.7.3.2-24）。以上より，本薬の投与を受けた被験者で治療効果の持続が示された。

AR のスプライスバリアント 7（ARV-7）は，AR 標的薬に対する抵抗性獲得の原因と考えられている。ARN-509-003 試験で，最初に疾患進行が確認された時点のサンプルを用いて ARV-7 発現の有無を調べたところ，本薬群の 10.7%（3/28 例）及びプラセボ群の 16.7%（6/36 例）が陽性であった。これらのうち，PFS2 イベントが認められた被験者は少数であったため，ARV-7 発現と PFS2 の間の統計学的な相関関係の検討はできなかった。PFS2 の中央値は，ARV-7 陰性被験者（28.5 カ月）と比較して，ARV-7 陽性被験者（24.9 カ月）でわずかに短かった（【CTD 5.3.5.1.1】ARN 509 003/CSR/Sec 7.5.1）。

ARN-509-003 試験及び ARN-509-001 試験 Cohort 1 の結果より，NM-CRPC 患者に対する ADT と本薬の併用は有効であった。ARN-509-003 試験では，プラセボ群と比較して，本薬群で MFS が約 2 年延長した［MFS 中央値：本薬群 40.51 カ月及び 40.51 カ月（US 及び ex-US censoring rule，以下同順），プラセボ群 16.20 カ月及び 15.70 カ月］（2.7.3.2.1.2(2)1)）。更に，OS を含むすべての副次評価項目で，本薬群で良好な結果が得られた（2.7.3.2.1.2(3)）。加えて，本薬群及びプラセボ群で投与を中止した被験者の多くが，後治療として mCRPC の標準治療を受けたが，本薬群で PFS2 の延長が示された（2.7.3.2.1.2(4)4)）。以上の結果から，転移をきたしてから治療を行うより，NM-CRPC の状態で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。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3-付録 1 解析対象集団別の被験者数

［ARN-509-003 試験，ランダム化された被験者］

	Placebo	Apalutamide	Total
All randomized	401	806	1207
ITT[a]	401	806	1207
Subjects treated	398 (99.3%)	803 (99.6%)	1201 (99.5%)
Subjects not treated	3 (0.7%)	3 (0.4%)	6 (0.5%)
Safety[b]	398	803	1201

[a] Based on planned treatment according to the randomization schedule.
[b] Based on actual treatment received.

[TSIDEM01.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIDEM01.SAS] 09AUG2017, 18:01

表 2.7.3-付録 2 IVRS に基づく層別因子ごとの被験者の内訳

［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide	Total
ITT Population	401	806	1207
PSADT			
<=6 months	284 (70.8%)	576 (71.5%)	860 (71.3%)
> 6 months	117 (29.2%)	230 (28.5%)	347 (28.7%)
Bone-sparing Agent Use			
Yes	39 (9.7%)	82 (10.2%)	121 (10.0%)
No	362 (90.3%)	724 (89.8%)	1086 (90.0%)
Loco-regional Disease			
N0	336 (83.8%)	673 (83.5%)	1009 (83.6%)
N1	65 (16.2%)	133 (16.5%)	198 (16.4%)

PSADT= PSA doubling time
IVRS = Interactive Voice Response System

[TSIPC01.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIPC01.SAS] 27JUL2017, 20:37

表 2.7.3-付録 3 前立腺癌に対する前治療 - 外科的療法［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide	Total
ITT Population	401	806	1207
Any prostate cancer-related surgery[a]			
N	401	806	1207
Yes	222 (55.4%)	460 (57.1%)	682 (56.5%)
No	179 (44.6%)	346 (42.9%)	525 (43.5%)
Procedure			
N	222 (55.4%)	460 (57.1%)	682 (56.5%)
Prostatectomy	132 (32.9%)	276 (34.2%)	408 (33.8%)
TURP	27 (6.7%)	43 (5.3%)	70 (5.8%)
Other	126 (31.4%)	237 (29.4%)	363 (30.1%)
Time from last surgery to randomization (years)[b]			
N	222	460	682
Mean (SD)	8.807 (5.5287)	9.075 (5.7022)	8.988 (5.6436)
Median	7.797	7.975	7.867
Range	(0.15; 26.28)	(0.04; 41.08)	(0.04; 41.08)

Exclusive of orchiectomy
TURP = transurethral resection of the prostate.
[a] Subjects having multiple surgeries are counted only once.
[b] Including TURP procedures.

[TSIPC09.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIPC09.SAS] 09AUG2017, 18:07

表 2.7.3-付録 4 前立腺癌に対する前治療 - 放射線療法［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide	Total
ITT Population	401	806	1207
Any prostate cancer-related radiotherapy[a]			
N	401	806	1207
Yes	238 (59.4%)	458 (56.8%)	696 (57.7%)
No	163 (40.6%)	348 (43.2%)	511 (42.3%)
Type of radiotherapy			
N	238 (59.4%)	458 (56.8%)	696 (57.7%)
External therapy	53 (13.2%)	87 (10.8%)	140 (11.6%)
Brachytherapy	14 (3.5%)	35 (4.3%)	49 (4.1%)
Other	180 (44.9%)	361 (44.8%)	541 (44.8%)
Unknown	3 (0.7%)	0	3 (0.2%)

[a] Subjects having multiple therapies are counted only once.

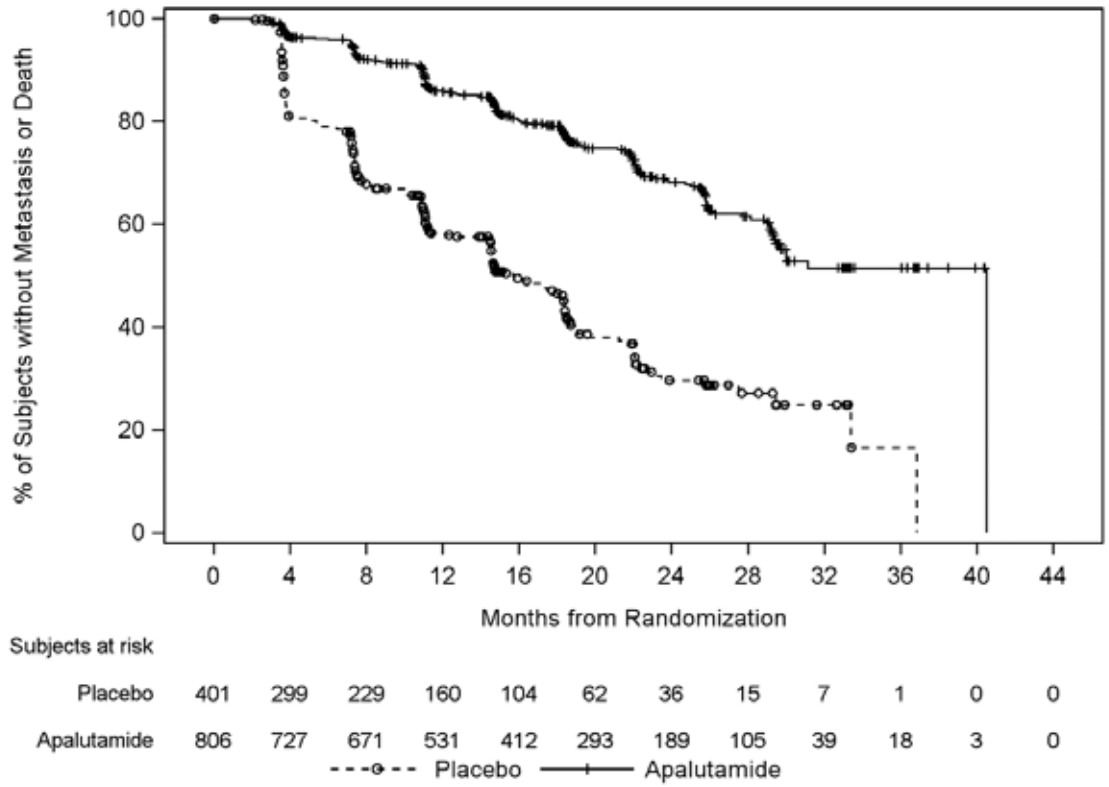
[TSIPC08.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIPC08.SAS] 09AUG2017, 18:06

表 2.7.3-付録 5 前立腺癌に対する前治療 - ホルモン療法［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide	Total
ITT Population	401	806	1207
Number of subjects with at least 1 prior hormonal therapy	400 (99.8%)	801 (99.4%)	1201 (99.5%)
Number of subjects with 1 prior hormonal therapy	84 (21.0%)	156 (19.5%)	240 (20.0%)
Number of subjects with >= 2 prior hormonal therapy	316 (78.8%)	645 (80.0%)	961 (79.6%)
GnRHa	387 (96.5%)	780 (96.8%)	1167 (96.7%)
Gonadotropin releasing hormone analogues	383 (95.5%)	763 (94.7%)	1146 (94.9%)
Leuprorelin	242 (60.3%)	512 (63.5%)	754 (62.5%)
Goserelin	136 (33.9%)	246 (30.5%)	382 (31.6%)
Triptorelin	80 (20.0%)	149 (18.5%)	229 (19.0%)
Buserelin	12 (3.0%)	22 (2.7%)	34 (2.8%)
Histrelin	6 (1.5%)	12 (1.5%)	18 (1.5%)
Gonadotropin releasing hormone analogues	2 (0.5%)	3 (0.4%)	5 (0.4%)
Other hormone antagonists and related agents	35 (8.7%)	65 (8.1%)	100 (8.3%)
Degarelix	35 (8.7%)	65 (8.1%)	100 (8.3%)
Gonadotropin-releasing hormones	3 (0.7%)	5 (0.6%)	8 (0.7%)
Gonadorelin diacetate tetrahydrate	3 (0.7%)	4 (0.5%)	7 (0.6%)
Gonadotropin-releasing hormones	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
First generation antiandrogen	290 (72.3%)	592 (73.4%)	882 (73.1%)
Anti-androgens	278 (69.3%)	588 (73.0%)	866 (71.7%)
Bicalutamide	269 (67.1%)	569 (70.6%)	838 (69.4%)
Flutamide	33 (8.2%)	84 (10.4%)	117 (9.7%)
Nilutamide	7 (1.7%)	21 (2.6%)	28 (2.3%)
Antiandrogens, plain	39 (9.7%)	48 (6.0%)	87 (7.2%)
Cyproterone	39 (9.7%)	48 (6.0%)	87 (7.2%)
Orchiectomy	24 (6.0%)	47 (5.8%)	71 (5.9%)
Orchiectomy	24 (6.0%)	47 (5.8%)	71 (5.9%)
Orchiectomy	24 (6.0%)	47 (5.8%)	71 (5.9%)
Other	9 (2.2%)	17 (2.1%)	26 (2.2%)
Synthetic estrogens, plain	6 (1.5%)	11 (1.4%)	17 (1.4%)
Diethylstilbestrol	6 (1.5%)	10 (1.2%)	16 (1.3%)
Hexestrol	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Estrogens	1 (0.2%)	2 (0.2%)	3 (0.2%)
Estradiol	1 (0.2%)	2 (0.2%)	3 (0.2%)
Natural and semisynthetic estrogens, plain	1 (0.2%)	2 (0.2%)	3 (0.2%)
Ethinylestradiol	1 (0.2%)	2 (0.2%)	3 (0.2%)
Progestogens	1 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)
Chlormadinone acetate	1 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)

Includes medications that started before first dose date. Recurrent medications are counted only once per subject.

[TSIPC07.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIPC07.SAS] 09AUG2017, 18:06



[GEFPC02.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC02.SAS] 27JUL2017, 20:02

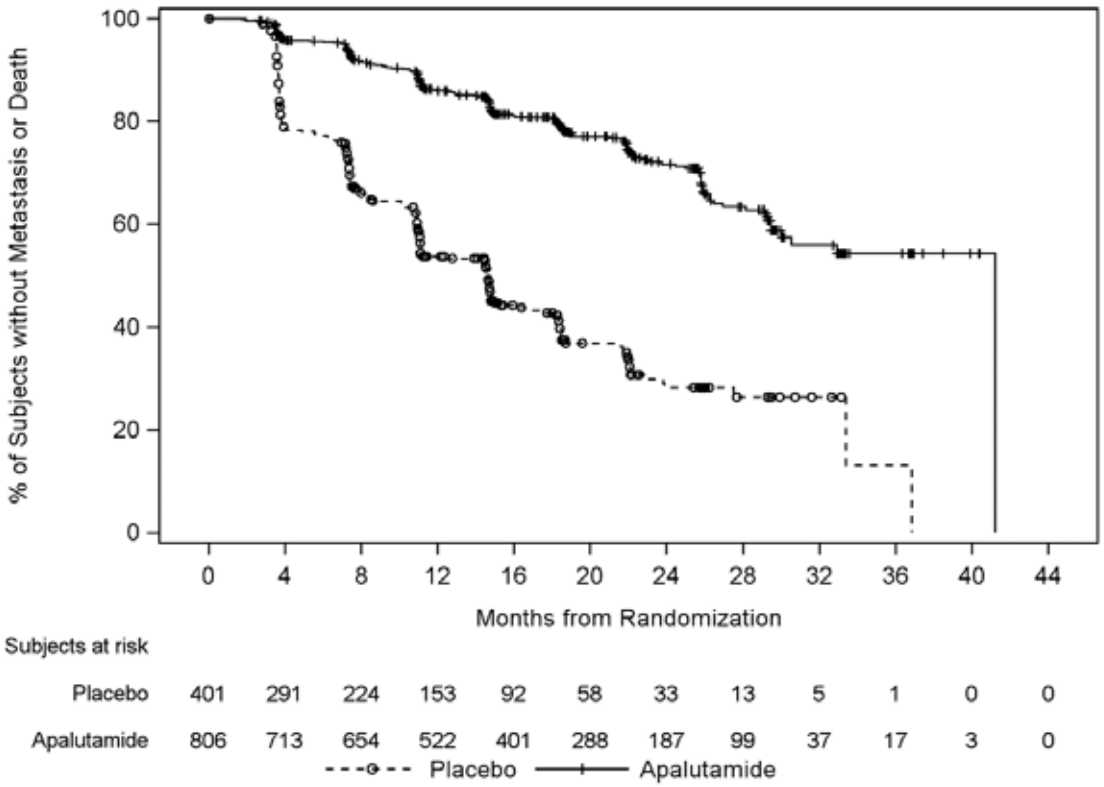
図 2.7.3-付録 1 盲検下での独立中央評価に基づく MFS の Kaplan-Meier 曲線
（ex-US censoring rule）［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

表 2.7.3-付録 6 盲検下での独立中央評価に基づく MFS の打切り理由（US censoring rule）
［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide
ITT Population	401	806
Event[a]	194 (48.4%)	184 (22.8%)
Metastasis	191 (47.6%)	175 (21.7%)
Death	3 (0.7%)	9 (1.1%)
Censored[a]	207 (51.6%)	622 (77.2%)
Permanently censored	82 (20.4%)	108 (13.4%)
No post-baseline tumor assessment	13 (3.2%)	25 (3.1%)
Metastasis or death occurred after >= 2 consecutively missing tumor assessments	2 (0.5%)	6 (0.7%)
No metastasis or death observed prior to any new systemic anti-cancer therapy received	50 (12.5%)	59 (7.3%)
Lost to follow-up	2 (0.5%)	2 (0.2%)
Withdrew consent to remain on study	11 (2.7%)	14 (1.7%)
No metastasis or death observed by study discontinuation	4 (1.0%)	2 (0.2%)
Still at risk	125 (31.2%)	514 (63.8%)
On treatment by cutoff	109 (27.2%)	458 (56.8%)
Discontinued treatment by cutoff	16 (4.0%)	56 (6.9%)

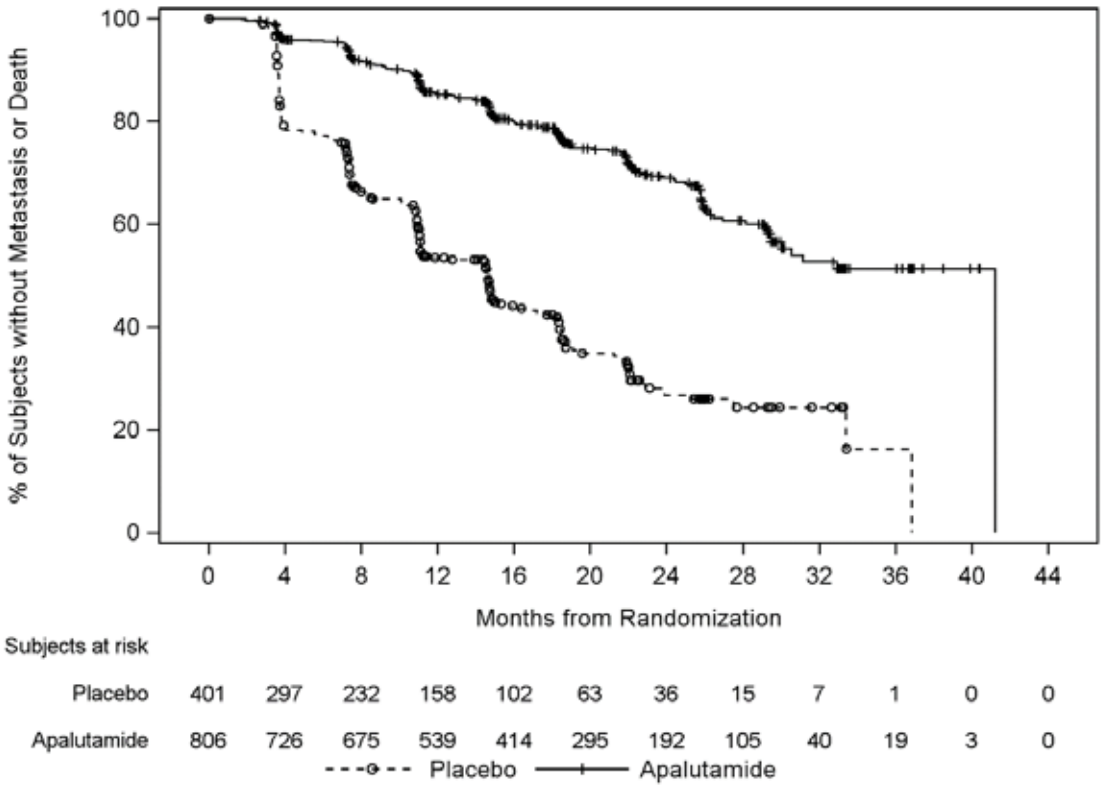
[a] The censoring reasons and event types are mutually exclusive.

[TEFPC03A.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC03A.SAS] 03AUG2017, 17:59



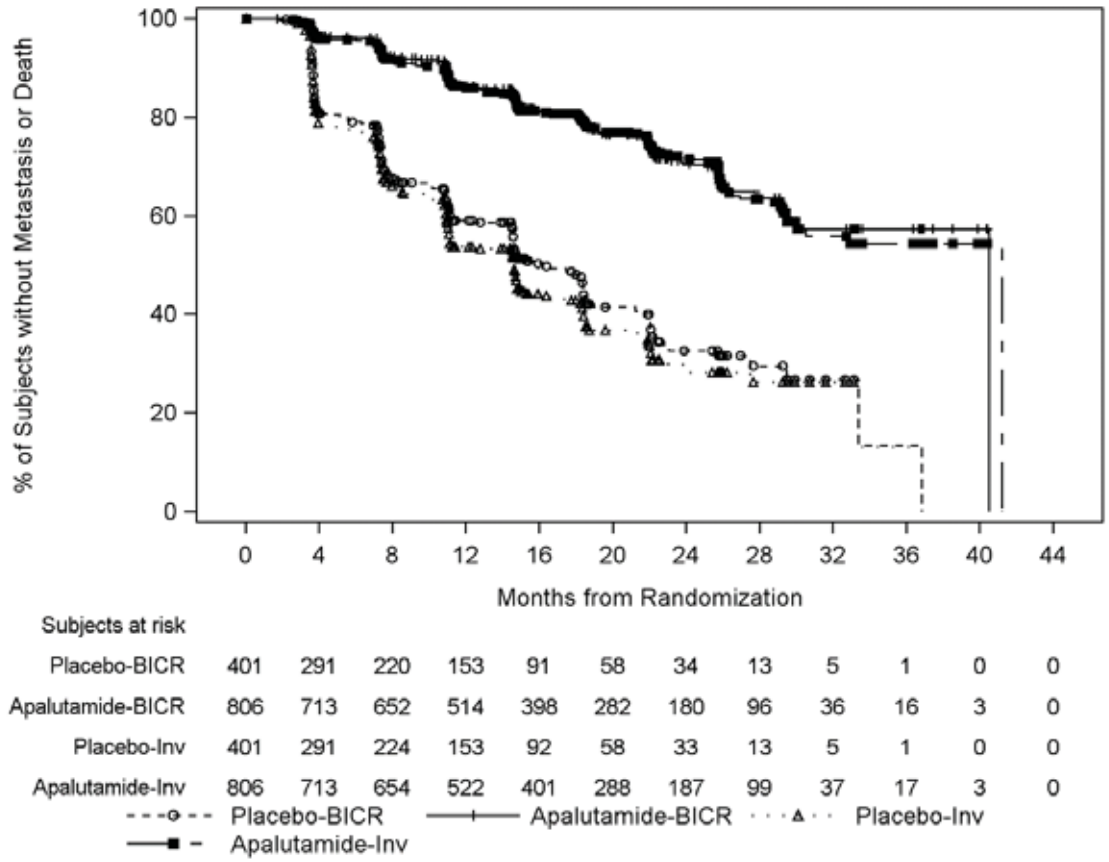
[GEFPC07.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC07.SAS] 03AUG2017, 19:41

図 2.7.3-付録 2 治験担当医師の判定に基づく MFS の Kaplan-Meier 曲線
（US censoring rule）［ARN-509-003 試験，ITT 集団］



[GEFPC08.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC08.SAS] 03AUG2017, 19:41

図 2.7.3-付録 3 治験担当医師の判定に基づく MFS の Kaplan-Meier 曲線
（ex-US censoring rule）［ARN-509-003 試験，ITT 集団］



[GEFPC15.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC15.SAS] 03AUG2017, 19:43

図 2.7.3-付録 4 治験担当医師の判定及び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］

表 2.7.3-付録 7 層別因子ごとの被験者数（IVRS に基づく層別 vs 正確な層別）［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	IVRS							
	Stratum 1	Stratum 2	Stratum 3	Stratum 4	Stratum 5	Stratum 6	Stratum 7	Stratum 8
Corrected								
Stratum 1	23	1	2	0	0	0	0	0
Stratum 2	3	3	0	0	0	0	0	0
Stratum 3	2	0	241	2	0	0	5	0
Stratum 4	0	2	16	38	0	1	0	0
Stratum 5	2	0	1	0	50	0	14	0
Stratum 6	0	0	0	0	5	10	0	2
Stratum 7	0	0	11	0	12	0	558	3
Stratum 8	0	0	0	0	3	4	61	132

Note: Stratum 1: PSADT>6 months, bone-sparing agent use=Yes, and loco-regional disease=N0; 2: PSADT>6 months, bone-sparing agent use=Yes, and loco-regional disease=N1; 3= PSADT>6 months, bone-sparing agent use=No, and loco-regional disease=N0; 4=PSADT>6 months, bone-sparing agent use=No, and loco-regional disease=N1; 5: PSADT<=6 months, bone-sparing agent use=Yes, and loco-regional disease=N0; 6: PSADT<=6 months, bone-sparing agent use=Yes, and loco-regional disease=N1; 7= PSADT<=6 months, bone-sparing agent use=No, and loco-regional disease=N0; 8=PSADT<=6 months, bone-sparing agent use=No, and loco-regional disease=N1.
PSADT= PSA doubling time
IVRS = Interactive Voice Response System

[TSIPC03.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIPC03.SAS] 09AUG2017, 18:05

表 2.7.3-付録 8 盲検下での独立中央評価に基づく MFS（US censoring rule）
- 正確な層別解析［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]		0.286 (0.233,0.352)

[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

[TEFPC03S.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC03S.SAS] 03AUG2017, 18:00

表 2.7.3-付録 9 盲検下での独立中央評価に基づく MFS（ex-US censoring rule）
- 正確な層別解析［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide
ITT Population	401	806
Event	210 (52.4%)	209 (25.9%)
Censored	191 (47.6%)	597 (74.1%)
MFS (months)		
25th percentile (95% CI)	7.26 (5.55, 7.43)	19.55 (18.23, 22.14)
Median (95% CI)	15.70 (14.55, 18.40)	40.51 (29.70, 40.51)
75th percentile (95% CI)	29.47 (23.06, 36.83)	40.51 (NE, NE)
Range	(0.0+, 36.8)	(0.0+, 40.5)
12-month event-free rate (95% CI)	0.579 (0.525, 0.629)	0.861 (0.833, 0.884)
24-month event-free rate (95% CI)	0.296 (0.235, 0.360)	0.682 (0.638, 0.722)
36-month event-free rate (95% CI)	0.165 (0.055, 0.327)	0.514 (0.443, 0.581)
p-value[a]		<.0001
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.303 (0.249,0.370)

[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

[TEFPC04S.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC04S.SAS] 03AUG2017, 18:00

表 2.7.3-付録 10 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］

	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]		0.295 (0.240,0.362)

[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.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PREPROD\TEFPC09.SAS] 27JUL2017, 13:59

表 2.7.3-付録 11 盲検下での独立中央評価に基づく MFS（ex-US censoring rule）
- 非層別解析［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide
ITT Population	401	806
Event	210 (52.4%)	209 (25.9%)
Censored	191 (47.6%)	597 (74.1%)
MFS (months)		
25th percentile (95% CI)	7.26 (5.55, 7.43)	19.55 (18.23, 22.14)
Median (95% CI)	15.70 (14.55, 18.40)	40.51 (29.70, 40.51)
75th percentile (95% CI)	29.47 (23.06, 36.83)	40.51 (NE, NE)
Range	(0.0+, 36.8)	(0.0+, 40.5)
12-month event-free rate (95% CI)	0.579 (0.525, 0.629)	0.861 (0.833, 0.884)
24-month event-free rate (95% CI)	0.296 (0.235, 0.360)	0.682 (0.638, 0.722)
36-month event-free rate (95% CI)	0.165 (0.055, 0.327)	0.514 (0.443, 0.581)
p-value[a]		<.0001
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.310 (0.256,0.377)

[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.

[TEFPC10.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC10.SAS] 27JUL2017, 19:56

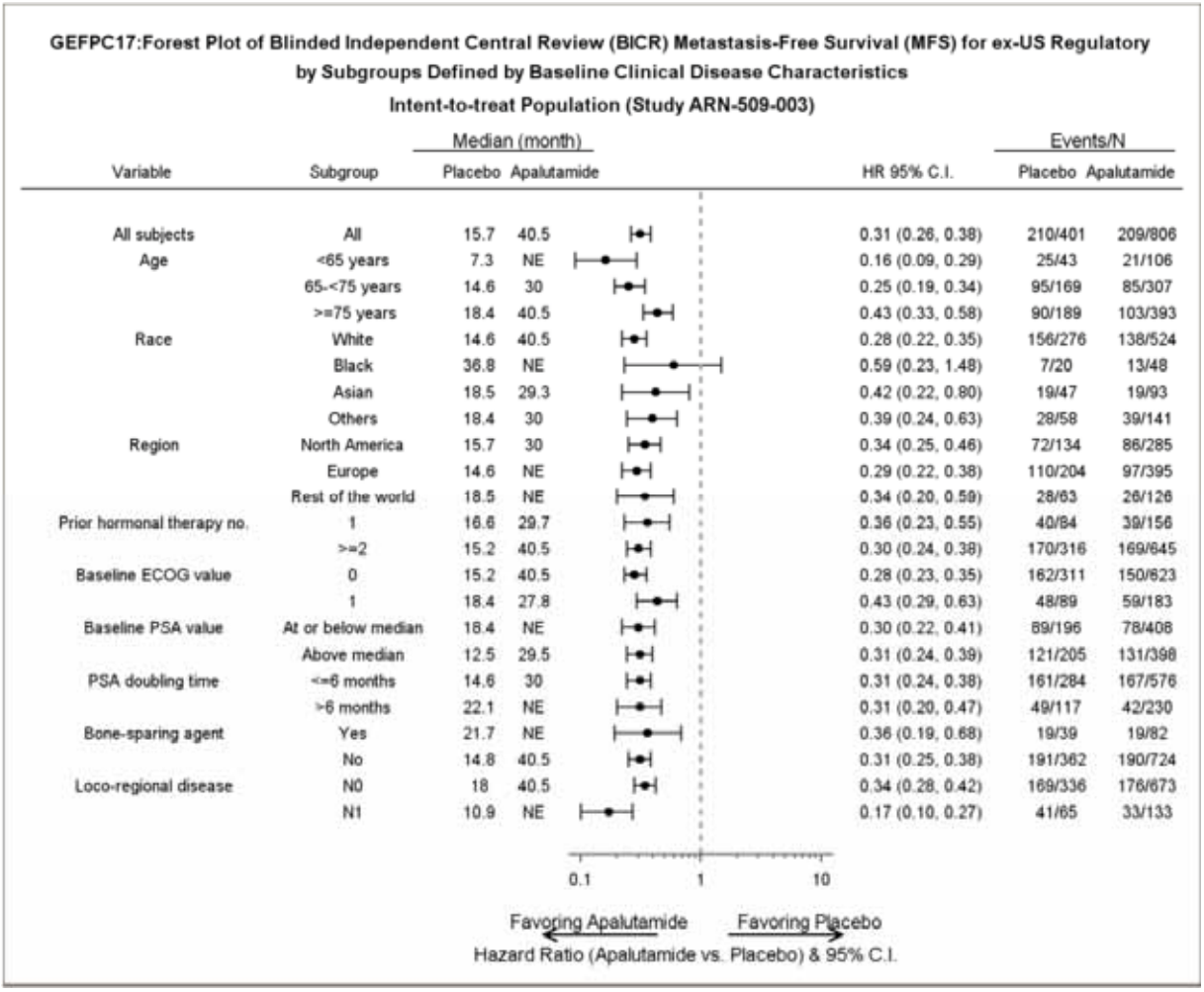
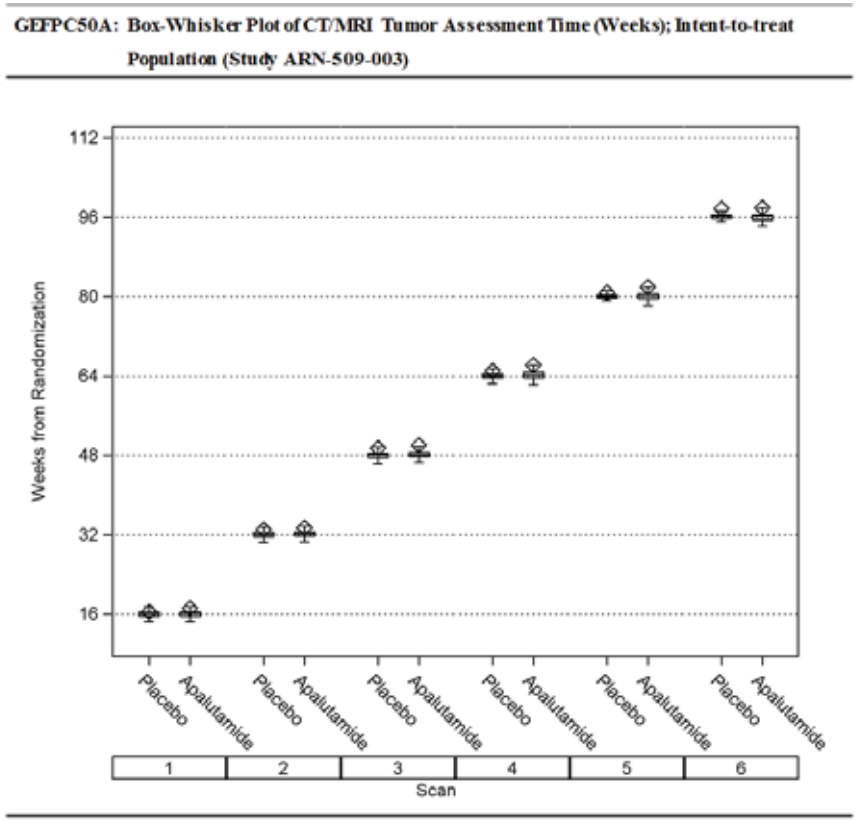


図 2.7.3-付録 5 疾患特性別の盲検下での独立中央評価に基づく MFS の Forest Plot（ex-US censoring rule）［ARN-509-003 試験，ITT 集団］



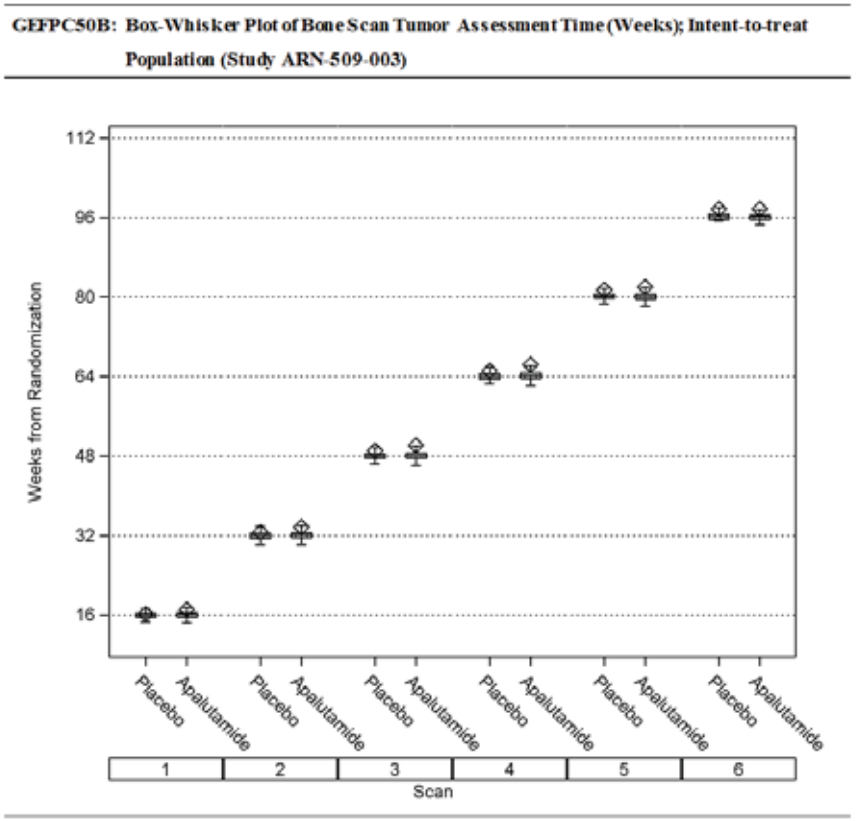
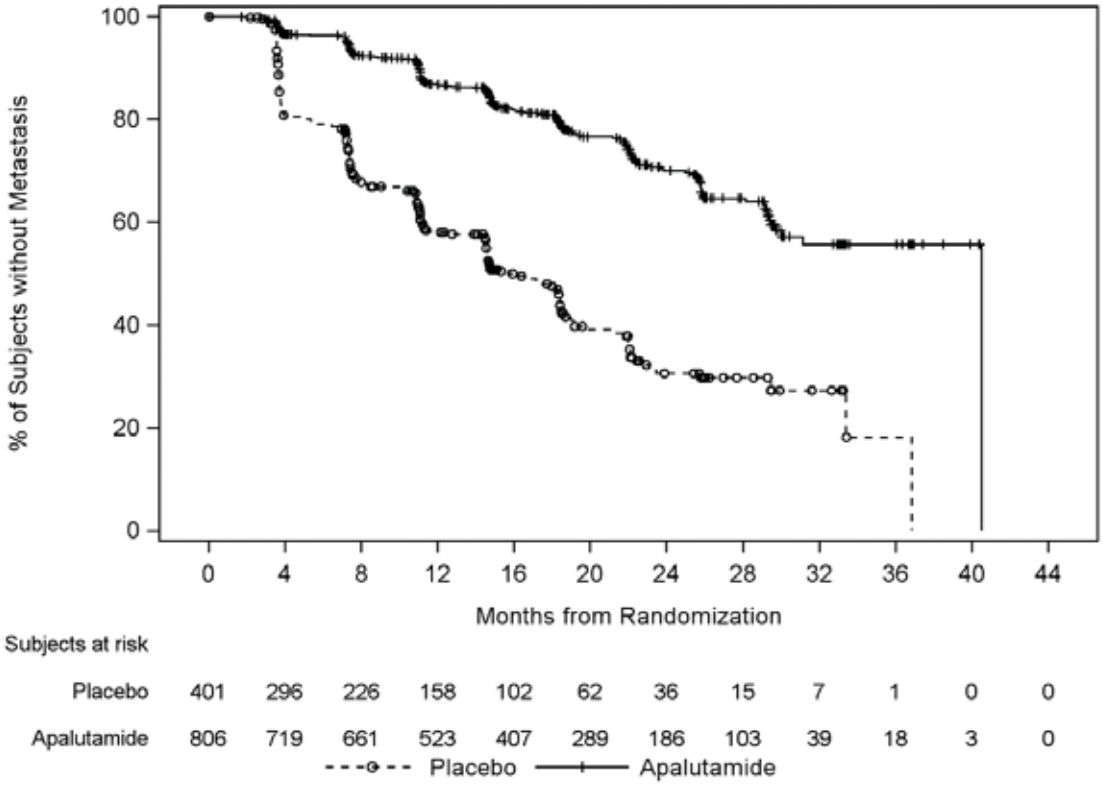
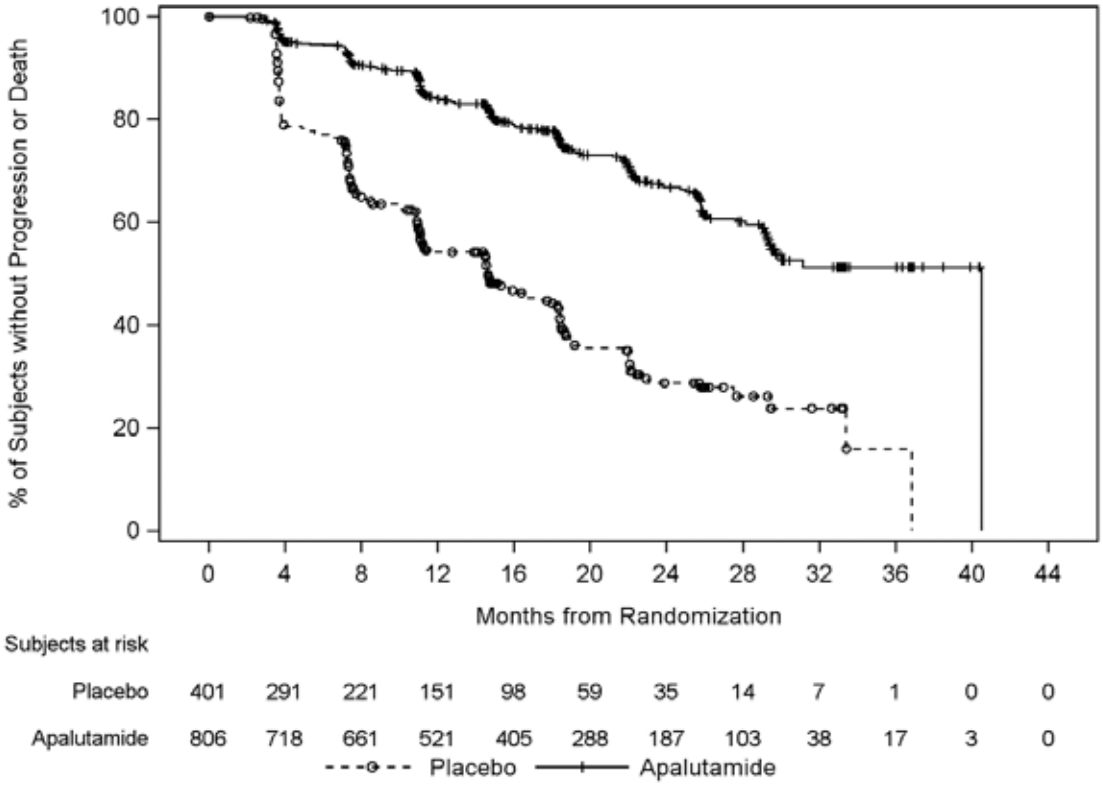


図 2.7.3-付録 6 腫瘍評価時点（左）CT 又は MRI，（右）骨スキャン［ARN-509-003 試験，ITT 集団］



[GEFPC06.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC06.SAS] 27JUL2017, 20:02

図 2.7.3-付録 7 盲検下での独立中央評価に基づく TTM の Kaplan-Meier 曲線
（ex-US censoring rule）［ARN-509-003 試験，ITT 集団］



[GEFPC04.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC04.SAS] 27JUL2017, 20:02

図 2.7.3-付録 8 盲検下での独立中央評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（ex-US censoring rule）［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

表 2.7.3-付録 12 OS - 非層別解析［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]		0.0557
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.684 (0.462,1.012)

[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.

[TEFPC18.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC18.SAS] 27JUL2017, 19:58

表 2.7.3-付録 13 細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間- 層別解析

［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide
ITT Population	401	806
Event	44 (11.0%)	46 (5.7%)
Censored	357 (89.0%)	760 (94.3%)
Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy (months)		
25th percentile (95% CI)	34.10 (29.70, NE)	37.13 (32.59, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(0.0+, 39.5+)	(0.0+, 42.0+)
12-month event-free rate (95% CI)	0.951 (0.924, 0.969)	0.991 (0.980, 0.996)
24-month event-free rate (95% CI)	0.859 (0.807, 0.897)	0.928 (0.898, 0.949)
36-month event-free rate (95% CI)	0.704 (0.528, 0.824)	0.814 (0.731, 0.873)
p-value[a]		<.0001
Hazard ratio (95% CI) [b]		0.435 (0.286,0.661)

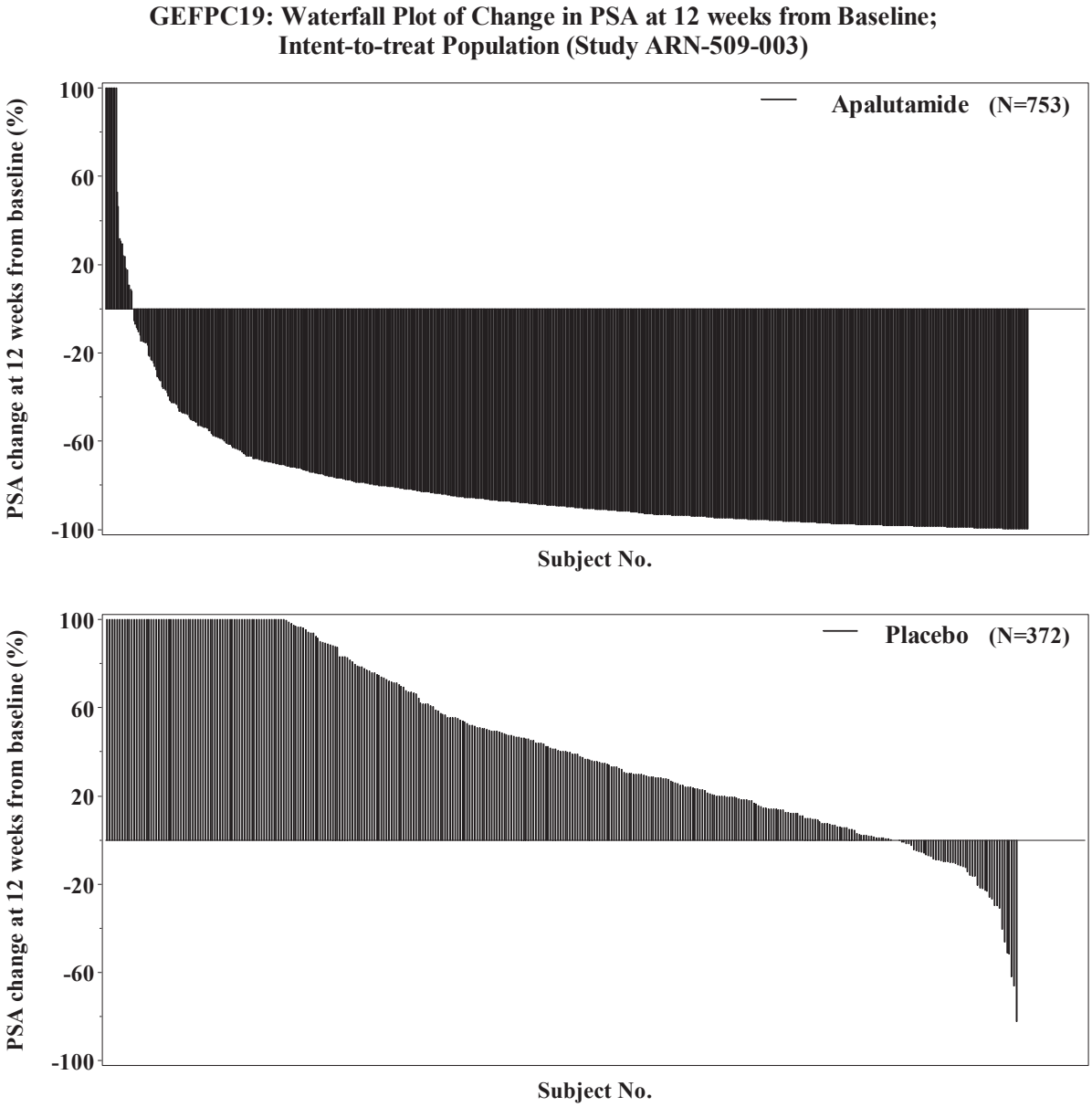
[a] p-value is from a log-rank test stratified by PSADT (≤ 6 months vs. > 6 months), Bone-sparing agent use (Yes vs. No) and Loco-regional disease (N0 vs. N1).
[b] Hazard ratio is from a stratified proportional hazards model with a single factor of treatment group, stratified by PSADT (≤ 6 months vs. > 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

[TEFPC16.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC16.SAS] 27JUL2017, 19:57

表 2.7.3-付録 14 ベースライン後の PSA 値の最大低下率［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

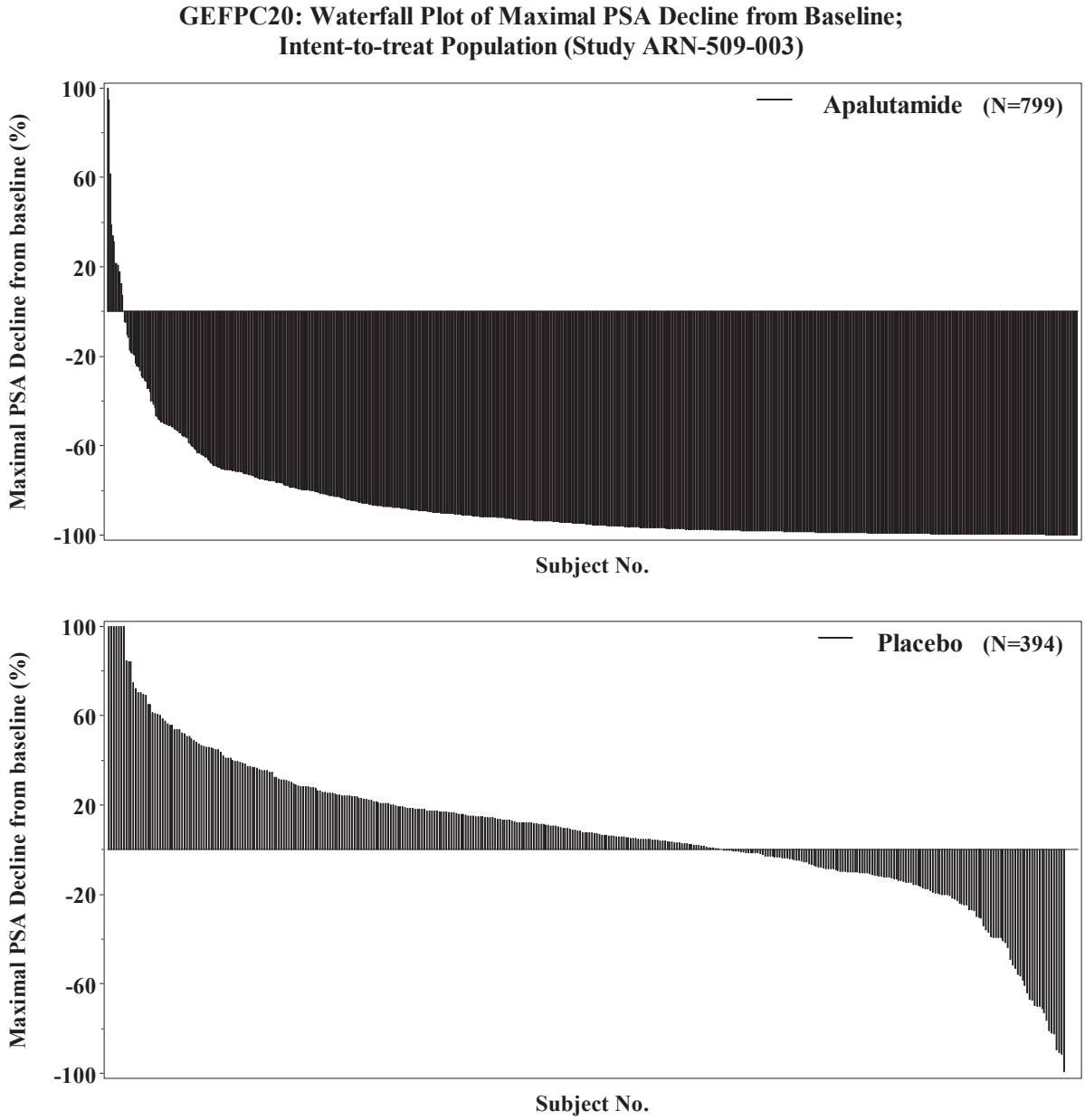
	Placebo	Apalutamide
ITT population	401	806
Subjects with maximal PSA decline from baseline		
>=30%	37 (9.2%)	769 (95.4%)
>=50%	23 (5.7%)	753 (93.4%)
>=90%	4 (1.0%)	528 (65.5%)

[TEFPC21A.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC21A.SAS] 03AUG2017, 18:00



Note: PSA increase greater than 100% is set to 100%.
Note: For subjects who discontinued study treatments prior to 12 weeks, their last PSA results will be imputed as the PSA results at 12 weeks.

図 2.7.3-付録 9 12 週時点の PSA 値の変化率のウォーターフォールプロット
［ARN-509-003 試験，ITT 集団］



Note: PSA increase greater than 100% is set to 100%.
Note: A negative percent indicates a decline in PSA, whereas a positive percent indicates that the subject never has a decline in PSA.

図 2.7.3-付録 10 ベースライン後の PSA 値の最大変化率のウォーターフォールプロット
［ARN-509-003 試験，ITT 集団］

表 2.7.3-付録 15 解析対象集団別の被験者数

［ARN-509-003 試験，ランダム化されたすべての被験者（日本人）］

	Placebo	Apalutamide	Total
All Japanese randomized	21	34	55
ITT[a]	21	34	55
Subjects treated	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
Subjects not treated	0	0	0
Safety[b]	21	34	55

[a] Based on planned treatment according to the randomization schedule.
[b] Based on actual treatment received.

[TSIDEM01_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIDEM01_J.SAS] 11SEP2017, 17:42

表 2.7.3-付録 16 IVRS に基づく層別因子ごとの被験者の内訳

［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide	Total
Japanese ITT Population	21	34	55
PSADT			
<=6 months	16 (76.2%)	25 (73.5%)	41 (74.5%)
> 6 months	5 (23.8%)	9 (26.5%)	14 (25.5%)
Bone-sparing Agent Use			
Yes	3 (14.3%)	3 (8.8%)	6 (10.9%)
No	18 (85.7%)	31 (91.2%)	49 (89.1%)
Loco-regional Disease			
N0	16 (76.2%)	26 (76.5%)	42 (76.4%)
N1	5 (23.8%)	8 (23.5%)	13 (23.6%)

PSADT= PSA doubling time
IVRS = Interactive Voice Response System

[TSIPC01_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIPC01_J.SAS] 11SEP2017, 17:47

表 2.7.3-付録 17 前立腺癌に対する前治療 - 外科的療法

［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide	Total
Japanese ITT Population	21	34	55
Any prostate cancer-related surgery[a]			
N	21	34	55
Yes	21 (100.0%)	33 (97.1%)	54 (98.2%)
No	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
Procedure			
N	21 (100.0%)	33 (97.1%)	54 (98.2%)
Prostatectomy	10 (47.6%)	4 (11.8%)	14 (25.5%)
TURP	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
Other	21 (100.0%)	33 (97.1%)	54 (98.2%)
Time from last surgery to randomization (years)[b]			
N	21	33	54
Mean (SD)	6.947 (3.8412)	7.182 (3.3638)	7.091 (3.5232)
Median	6.100	7.214	7.103
Range	(0.81; 15.06)	(0.58; 14.55)	(0.58; 15.06)

Exclusive of orchiectomy
TURP = transurethral resection of the prostate.
[a] Subjects having multiple surgeries are counted only once.
[b] Including TURP procedures.

[TSIPC09_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIPC09_J.SAS] 11SEP2017, 17:49

表 2.7.3-付録 18 前立腺癌に対する前治療 - 放射線療法

［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide	Total
Japanese ITT Population	21	34	55
Any prostate cancer-related radiotherapy[a]			
N	21	34	55
Yes	10 (47.6%)	19 (55.9%)	29 (52.7%)
No	11 (52.4%)	15 (44.1%)	26 (47.3%)
Type of radiotherapy			
N	10 (47.6%)	19 (55.9%)	29 (52.7%)
External therapy	2 (9.5%)	5 (14.7%)	7 (12.7%)
Brachytherapy	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
Other	8 (38.1%)	13 (38.2%)	21 (38.2%)
Unknown	0	0	0

[a] Subjects having multiple therapies are counted only once.

[TSIPC08_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIPC08_J.SAS] 11SEP2017, 17:48

表 2.7.3-付録 19 前立腺癌に対する前治療 - ホルモン療法

［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide	Total
Japanese ITT Population	21	34	55
Number of subjects with at least 1 prior hormonal therapy	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
Number of subjects with 1 prior hormonal therapy	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
Number of subjects with >= 2 prior hormonal therapy	21 (100.0%)	33 (97.1%)	54 (98.2%)
GnRHa	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
Gonadotropin releasing hormone analogues	21 (100.0%)	32 (94.1%)	53 (96.4%)
Leuprorelin	13 (61.9%)	27 (79.4%)	40 (72.7%)
Goserelin	14 (66.7%)	10 (29.4%)	24 (43.6%)
Other hormone antagonists and related agents	4 (19.0%)	5 (14.7%)	9 (16.4%)
Degarelix	4 (19.0%)	5 (14.7%)	9 (16.4%)
First generation antiandrogen	21 (100.0%)	33 (97.1%)	54 (98.2%)
Anti-androgens	21 (100.0%)	33 (97.1%)	54 (98.2%)
Bicalutamide	19 (90.5%)	33 (97.1%)	52 (94.5%)
Flutamide	12 (57.1%)	20 (58.8%)	32 (58.2%)
Other	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
Natural and semisynthetic estrogens, plain	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
Ethinylestradiol	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
Progestogens	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
Chlormadinone acetate	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
Orchiectomy	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
Orchiectomy	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
Orchiectomy	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)

Includes medications that started before first dose date. Recurrent medications are counted only once per subject.

[TSIPC07_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIPC07_J.SAS] 11SEP2017, 17:48

表 2.7.3-付録 20 併用療法［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
Number of subjects with one or more concomitant medications	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
ATC Level 2			
ATC Level 4			
Generic Name			
ENDOCRINE THERAPY	20 (95.2%)	31 (91.2%)	51 (92.7%)
GONADOTROPIN RELEASING HORMONE ANALOGUES	17 (81.0%)	27 (79.4%)	44 (80.0%)
LEUPRORELIN	6 (28.6%)	18 (52.9%)	24 (43.6%)
GOSERELIN	11 (52.4%)	9 (26.5%)	20 (36.4%)
OTHER HORMONE ANTAGONISTS AND RELATED AGENTS	3 (14.3%)	4 (11.8%)	7 (12.7%)
DEGARELIX	3 (14.3%)	4 (11.8%)	7 (12.7%)
ANTI-ANDROGENS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
BICALUTAMIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS	18 (85.7%)	23 (67.6%)	41 (74.5%)
OTHER DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GORD)	10 (47.6%)	13 (38.2%)	23 (41.8%)
REBAMIPIDE	8 (38.1%)	12 (35.3%)	20 (36.4%)
MARZULENE S	2 (9.5%)	1 (2.9%)	3 (5.5%)
HACHIAZULE /00523101/	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
POLAPREZINC	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SULPIRIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
TROXIPIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
PROTON PUMP INHIBITORS	10 (47.6%)	11 (32.4%)	21 (38.2%)
LANSOPRAZOLE	4 (19.0%)	3 (8.8%)	7 (12.7%)
RABEPRAZOLE SODIUM	5 (23.8%)	2 (5.9%)	7 (12.7%)
VONOPRAZAN FUMARATE	3 (14.3%)	3 (8.8%)	6 (10.9%)
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
OMEPRAZOLE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
OMEPRAZOLE SODIUM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
MAGNESIUM COMPOUNDS	2 (9.5%)	11 (32.4%)	13 (23.6%)
MAGNESIUM OXIDE	2 (9.5%)	10 (29.4%)	12 (21.8%)
MAGNESIUM HYDROXIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
H2-RECEPTOR ANTAGONISTS	3 (14.3%)	4 (11.8%)	7 (12.7%)
FAMOTIDINE	2 (9.5%)	4 (11.8%)	6 (10.9%)
LAFUTIDINE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
UNCODED	4 (19.0%)	2 (5.9%)	6 (10.9%)
TEPRENONE	4 (19.0%)	2 (5.9%)	6 (10.9%)
ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS	11 (52.4%)	17 (50.0%)	28 (50.9%)
PROPIONIC ACID DERIVATIVES	11 (52.4%)	15 (44.1%)	26 (47.3%)
LOXOPROFEN SODIUM	6 (28.6%)	9 (26.5%)	15 (27.3%)
KETOPROFEN	3 (14.3%)	7 (20.6%)	10 (18.2%)
FLURBIPROFEN	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
FLURBIPROFEN AXETIL	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
IBUPROFEN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PRANOPROFEN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ZALTOPROFEN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
COXIBS	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
CELECOXIB	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
OTHER ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC AGENTS, NON-STEROIDS	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
RABBIT VACCINIA EXTRACT	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
AZULENE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ACETIC ACID DERIVATIVES AND RELATED SUBSTANCES	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
INDOMETACIN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)

	Placebo	Apalutamide	Total
ANTIINFLAMMATORY/ANTIRHEUMATIC AGENTS IN COMBINATION WITH CORTICOSTEROIDS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
BORRAGINOL A /01370101/	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM	12 (57.1%)	15 (44.1%)	27 (49.1%)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS, PLAIN	10 (47.6%)	14 (41.2%)	24 (43.6%)
AZILSARTAN	4 (19.0%)	2 (5.9%)	6 (10.9%)
CANDESARTAN CILEXETIL	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)
VALSARTAN	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)
LOSARTAN POTASSIUM	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
OLMESARTAN MEDOXOMIL	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
TELMISARTAN	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
CANDESARTAN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS AND CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	2 (9.5%)	1 (2.9%)	3 (5.5%)
AZELNIDIPINE W/OLMESARTAN MEDOXOMIL	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DIOVAN AMLO	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
TWYNSTA	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS AND DIURETICS	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
BLOPRESS PLUS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
PRITORPLUS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ACE INHIBITORS, PLAIN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
PERINDOPRIL ERBUMINE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	11 (52.4%)	13 (38.2%)	24 (43.6%)
THIRD-GENERATION CEPHALOSPORINS	7 (33.3%)	6 (17.6%)	13 (23.6%)
CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	4 (19.0%)	3 (8.8%)	7 (12.7%)
CEFTRIAXONE SODIUM	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)
CEFDINIR	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
CEFDITOREN PIVOXIL	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
FLUOROQUINOLONES	3 (14.3%)	5 (14.7%)	8 (14.5%)
LEVOFLOXACIN	3 (14.3%)	5 (14.7%)	8 (14.5%)
MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
FIRST-GENERATION CEPHALOSPORINS	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)
CEFAZOLIN SODIUM	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)
OTHER AMINOGLYCOSIDES	4 (19.0%)	1 (2.9%)	5 (9.1%)
GENTAMICIN SULFATE	4 (19.0%)	1 (2.9%)	5 (9.1%)
MACROLIDES	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
AZITHROMYCIN	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
CLARITHROMYCIN	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
COMBINATIONS OF PENICILLINS, INCL. BETA-LACTAMASE INHIBITORS	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
PIP/TAZO	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
UNACID /00917901/	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
BETA-LACTAMASE INHIBITORS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SULBACTAM SODIUM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
CARBAPENEMS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MEROPENEM TRIHYDRATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
COMBINATIONS OF SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM, INCL. DERIVATIVES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
BACTRIM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER ANTIBACTERIALS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
FOSFOMYCIN CALCIUM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
OTHER CEPHALOSPORINS AND PENEMS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
FAROPENEM SODIUM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PENICILLINS WITH EXTENDED SPECTRUM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
AMPICILLIN SODIUM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
POLYMYXINS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
COLISTIN SULFATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SECOND-GENERATION CEPHALOSPORINS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
CEFACLOR	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
TETRACYCLINES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANALGESICS	9 (42.9%)	13 (38.2%)	22 (40.0%)
ANILIDES	7 (33.3%)	5 (14.7%)	12 (21.8%)

	Placebo	Apalutamide	Total
PARACETAMOL	3 (14.3%)	4 (11.8%)	7 (12.7%)
PA	3 (14.3%)	2 (5.9%)	5 (9.1%)
PABRON GOLD A	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
NEW LULU A	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SG /01737201/	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SALICYLIC ACID AND DERIVATIVES	4 (19.0%)	7 (20.6%)	11 (20.0%)
ACETYLSALICYLIC ACID	3 (14.3%)	5 (14.7%)	8 (14.5%)
BUFFERIN A /01754001/	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
TAIOZET	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
PREGABALIN	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
PHENYLPIPERIDINE DERIVATIVES	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
FENTANYL CITRATE	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
NATURAL OPIUM ALKALOIDS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DIHYDROCODEINE PHOSPHATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
OTHER OPIOIDS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ULTRACET	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
UROLOGICALS	5 (23.8%)	17 (50.0%)	22 (40.0%)
ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	5 (23.8%)	12 (35.3%)	17 (30.9%)
TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	2 (9.5%)	8 (23.5%)	10 (18.2%)
SILODOSIN	4 (19.0%)	5 (14.7%)	9 (16.4%)
DRUGS FOR URINARY FREQUENCY AND INCONTINENCE	2 (9.5%)	8 (23.5%)	10 (18.2%)
SOLIFENACIN SUCCINATE	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
FESOTERODINE FUMARATE	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
MIRABEGRON	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
IMIDAFENACIN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PROPIVERINE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER UROLOGICALS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
TORONORM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	3 (14.3%)	18 (52.9%)	21 (38.2%)
OTHER ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	3 (14.3%)	17 (50.0%)	20 (36.4%)
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE	2 (9.5%)	8 (23.5%)	10 (18.2%)
EPINASTINE HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
OLOPATADINE HYDROCHLORIDE	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
LORATADINE	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
BEPOTASTINE BESILATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
BILASTINE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
EMEDASTINE FUMARATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
AMINOALKYL ETHERS	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
DIPHENHYDRAMINE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PIPERAZINE DERIVATIVES	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
SUBSTITUTED ALKYLAMINES	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
CHLORPHENAMINE MALEATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTITHROMBOTIC AGENTS	7 (33.3%)	14 (41.2%)	21 (38.2%)
HEPARIN GROUP	4 (19.0%)	13 (38.2%)	17 (30.9%)
HEPARINOID	3 (14.3%)	10 (29.4%)	13 (23.6%)
MUCOPOLYSACCHARIDE POLYSULFURIC ACID ESTER	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
ANTITHROMBIN III	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
HEPARIN SODIUM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PLATELET AGGREGATION INHIBITORS EXCL. HEPARIN	2 (9.5%)	5 (14.7%)	7 (12.7%)
CLOPIDOGREL BISULFATE	0	4 (11.8%)	4 (7.3%)
CILOSTAZOL	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
OZAGREL SODIUM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DIRECT FACTOR XA INHIBITORS	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
EDOXABAN TOSILATE MONOHYDRATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
RIVAROXABAN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
VITAMIN K ANTAGONISTS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
WARFARIN POTASSIUM	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
DIRECT THROMBIN INHIBITORS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DABIGATRAN ETEXILATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)

	Placebo	Apalutamide	Total
OTHER ANTITHROMBOTIC AGENTS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
THROMBOMODULIN ALFA	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	10 (47.6%)	10 (29.4%)	20 (36.4%)
DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES	9 (42.9%)	10 (29.4%)	19 (34.5%)
AMLODIPINE BESILATE	5 (23.8%)	7 (20.6%)	12 (21.8%)
AMLODIPINE	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
NIFEDIPINE	2 (9.5%)	1 (2.9%)	3 (5.5%)
BENIDIPINE HYDROCHLORIDE	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
NITRENDIPINE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
BENZOTHIAZEPINE DERIVATIVES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PHENYLALKYLAMINE DERIVATIVES	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
VERAPAMIL HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	3 (14.3%)	16 (47.1%)	19 (34.5%)
CORTICOSTEROIDS, POTENT (GROUP III)	2 (9.5%)	13 (38.2%)	15 (27.3%)
BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE	0	7 (20.6%)	7 (12.7%)
DIFLUPREDNATE	1 (4.8%)	6 (17.6%)	7 (12.7%)
DIFLORASONE DIACETATE	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
DIFLUCORTOLONE VALERATE	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
MOMETASONE FUROATE MONOHYDRATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
CORTICOSTEROIDS, POTENT, COMBINATIONS WITH ANTIBIOTICS	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
VALISONE-G	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
CORTICOSTEROIDS, MODERATELY POTENT (GROUP II)	0	4 (11.8%)	4 (7.3%)
FLUOROMETHOLONE	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
CLOBETASONE BUTYRATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
DEXAMETHASONE PROPIONATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
CORTICOSTEROIDS, WEAK, COMBINATIONS WITH ANTIBIOTICS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
RESTAMIN CORTIZON	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
CORTICOSTEROIDS, VERY POTENT (GROUP IV)	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
CLOBETASOL PROPIONATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
CORTICOSTEROIDS, WEAK, OTHER COMBINATIONS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
HYDROCORTISONE IN EURAX	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE	4 (19.0%)	14 (41.2%)	18 (32.7%)
GLUCOCORTICOIDS	4 (19.0%)	14 (41.2%)	18 (32.7%)
BETAMETHASONE VALERATE	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
HYDROCORTISONE BUTYRATE	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
PREDNISOLONE VALEROACETATE	0	4 (11.8%)	4 (7.3%)
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
PREDNISOLONE	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
DEXAMETHASONE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DEXAMETHASONE VALERATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PREDNISOLONE ACETATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
PSYCHOLEPTICS	7 (33.3%)	11 (32.4%)	18 (32.7%)
BENZODIAZEPINE DERIVATIVES	4 (19.0%)	8 (23.5%)	12 (21.8%)
ETIZOLAM	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
ALPRAZOLAM	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
CLOTIAZEPAM	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
TRIAZOLAM	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
BROTIZOLAM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
CHLORDIAZEPOXIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
DIAZEPAM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
LORMETAZEPAM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MIDAZOLAM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
NITRAZEPAM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
BENZODIAZEPINE RELATED DRUGS	3 (14.3%)	3 (8.8%)	6 (10.9%)
ZOLPIDEM TARTRATE	3 (14.3%)	2 (5.9%)	5 (9.1%)
ESZOPICLONE	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)

	Placebo	Apalutamide	Total
ZOLPIDEM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MELATONIN RECEPTOR AGONISTS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
RAMELTEON	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	4 (19.0%)	12 (35.3%)	16 (29.1%)
UNCODED	4 (19.0%)	11 (32.4%)	15 (27.3%)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	4 (19.0%)	11 (32.4%)	15 (27.3%)
MEDICAL GASES	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
OXYGEN	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
LIPID MODIFYING AGENTS	8 (38.1%)	7 (20.6%)	15 (27.3%)
HMG COA REDUCTASE INHIBITORS	6 (28.6%)	6 (17.6%)	12 (21.8%)
ROSUVASTATIN CALCIUM	2 (9.5%)	4 (11.8%)	6 (10.9%)
PRAVASTATIN SODIUM	2 (9.5%)	1 (2.9%)	3 (5.5%)
ATORVASTATIN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
PITAVASTATIN CALCIUM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
EICOSAPENTAENOIC ACID ETHYL ESTER	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
FIBRATES	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
FENOFIBRATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
HMG COA REDUCTASE INHIBITORS, OTHER COMBINATIONS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
CADUET	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
NICOTINIC ACID AND DERIVATIVES	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
TOCOPHERYL NICOTINATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
COUGH AND COLD PREPARATIONS	6 (28.6%)	8 (23.5%)	14 (25.5%)
MUCOLYTICS	3 (14.3%)	6 (17.6%)	9 (16.4%)
L-CARBOCYSTEINE	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
AMBROXOL HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
CARBOCISTEINE	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
OPIUM ALKALOIDS AND DERIVATIVES	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)
DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE MONOHYDRATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DIMEMORFAN PHOSPHATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
HUSCODE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER COUGH SUPPRESSANTS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
CLOPERASTINE HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
PENTOXYVERINE CITRATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
UNCODED	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
CAMPHOR W/EUCALYPTUS GLOBULUS/MENTHOL	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
PABRON S GOLD	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
EXPECTORANTS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SULFOGAIACOL	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
VITAMINS	4 (19.0%)	10 (29.4%)	14 (25.5%)
VITAMIN D AND ANALOGUES	3 (14.3%)	5 (14.7%)	8 (14.5%)
ALFACALCIDOL	3 (14.3%)	2 (5.9%)	5 (9.1%)
ELDECALCITOL	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
OTHER PLAIN VITAMIN PREPARATIONS	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
NICOTINAMIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PANTETHINE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
TOCOPHERYL ACETATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
COMBINATIONS OF VITAMINS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
NEUROVITAN /00280501/	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
VITAMEDIN /00274301/	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ASCORBIC ACID (VITAMIN C), COMBINATIONS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
CINAL	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ASCORBIC ACID (VITAMIN C), PLAIN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ASCORBIC ACID	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
VITAMIN A, PLAIN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
RETINOL	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
VITAMIN B-COMPLEX, PLAIN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
VITAMIN B COMPLEX	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
VITAMIN B1 IN COMBINATION WITH VITAMIN B6 AND/OR VITAMIN B12	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
VITANEURIN /02072701/	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)

	Placebo	Apalutamide	Total
ANTIANEMIC PREPARATIONS	4 (19.0%)	9 (26.5%)	13 (23.6%)
VITAMIN B12 (CYANOCOBALAMIN AND ANALOGUES)	3 (14.3%)	6 (17.6%)	9 (16.4%)
MECOBALAMIN	2 (9.5%)	6 (17.6%)	8 (14.5%)
CYANOCOBALAMIN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
IRON BIVALENT, ORAL PREPARATIONS	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
FERROUS SODIUM CITRATE	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
FERROUS SULFATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
FOLIC ACID AND DERIVATIVES	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
CEPHARANTHINE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
FOLIC ACID	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	5 (23.8%)	8 (23.5%)	13 (23.6%)
SALT SOLUTIONS	5 (23.8%)	7 (20.6%)	12 (21.8%)
SODIUM CHLORIDE	5 (23.8%)	7 (20.6%)	12 (21.8%)
UNCODED	2 (9.5%)	4 (11.8%)	6 (10.9%)
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)
SOLACET F	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
VEEN D	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
PHYSIO 140	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SOLUTIONS AFFECTING THE ELECTROLYTE BALANCE	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)
RINGER-LACTATE	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
ELECTROLYTES NOS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
LACTEC /00490001/	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OSMOTAN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SOLITA-T1	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
OTHER BLOOD PRODUCTS	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
PLATELETS, CONCENTRATED	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
RED BLOOD CELLS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
BLOOD SUBSTITUTES AND PLASMA PROTEIN FRACTIONS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ALBUMIN HUMAN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OPHTHALMOLOGICALS	6 (28.6%)	6 (17.6%)	12 (21.8%)
ANTIINFLAMMATORY AGENTS, NON-STEROIDS	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
DICLOFENAC SODIUM	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
NEPAFENAC	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER OPHTHALMOLOGICALS	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
PIRENOXINE	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
OTHER OPHTHALMOLOGICALS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
VISCOELASTIC SUBSTANCES	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
HYALURONATE SODIUM	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
ANTICHOLINERGICS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
ATROPINE SULFATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
MYDRIN P	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTIBIOTICS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
FUSIDATE SODIUM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ANTIDIARRHEALS, INTESTINAL ANTIINFLAMMATORY/ANTIINFECTIVE AGENTS	5 (23.8%)	6 (17.6%)	11 (20.0%)
ANTIDIARRHEAL MICROORGANISMS	2 (9.5%)	6 (17.6%)	8 (14.5%)
BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
BIFIDOBACTERIUM LACTIS	2 (9.5%)	1 (2.9%)	3 (5.5%)
BIFIDOBACTERIUM NOS	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
BIOFERMIN /07958301/	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTIBIOTICS	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
NEBACETIN /00037701/	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
NEOMYCIN SULFATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
NYSTATIN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
UNCODED	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
LACTOMIN	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
OTHER ANTIDIARRHEALS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)

	Placebo	Apalutamide	Total
ALBUMIN TANNATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DRUGS FOR CONSTIPATION	2 (9.5%)	9 (26.5%)	11 (20.0%)
CONTACT LAXATIVES	2 (9.5%)	6 (17.6%)	8 (14.5%)
SENNOSIDE A+B	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)
BISACODYL	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
SENNOSIDE A+B CALCIUM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SODIUM PICOSULFATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OSMOTICALLY ACTING LAXATIVES	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
COLYTE /00751601/	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
LACTULOSE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MOVIPREP /06224801/	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
BULK-FORMING LAXATIVES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
POLYCARBOPHIL CALCIUM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER DRUGS FOR CONSTIPATION	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
GLYCEROL	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	3 (14.3%)	7 (20.6%)	10 (18.2%)
UNCODED	3 (14.3%)	7 (20.6%)	10 (18.2%)
HERBAL PREPARATION	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
ALOSENN /00476901/	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
EVIPROSTAT N	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
HANGEKOBOKUTO /07984801/	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
KEISHIBUKURYOGAN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
POLYGALA SENEGA SYRUP	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SENNA ALEXANDRINA LEAF	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SHAKUYAKUKANZOTO	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DIURETICS	1 (4.8%)	8 (23.5%)	9 (16.4%)
SULFONAMIDES, PLAIN	1 (4.8%)	6 (17.6%)	7 (12.7%)
FUROSEMIDE	1 (4.8%)	5 (14.7%)	6 (10.9%)
AZOSEMIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
TORASEMIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ALDOSTERONE ANTAGONISTS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
EPLERENONE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
THIAZIDES, PLAIN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
TRICHLORMETHIAZIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANESTHETICS	2 (9.5%)	6 (17.6%)	8 (14.5%)
AMIDES	1 (4.8%)	6 (17.6%)	7 (12.7%)
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	0	4 (11.8%)	4 (7.3%)
BUPIVACAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
LEVOBUPIVACAINE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OXETACAINE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
OTHER GENERAL ANESTHETICS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
PROPOFOL	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
HALOGENATED HYDROCARBONS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SEVOFLURANE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES	4 (19.0%)	4 (11.8%)	8 (14.5%)
ADRENERGICS IN COMBINATION WITH CORTICOSTEROIDS OR OTHER DRUGS, EXCL. ANTICHOLINERGICS	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
BREO ELLIPTA	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
ALPHA- AND BETA-ADRENORECEPTOR AGONISTS	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
EPINEPHRINE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
METHYLEPHEDRINE HYDROCHLORIDE-DL	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONISTS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
MONTELUKAST SODIUM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PRANLUKAST	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SELECTIVE BETA-2-ADRENORECEPTOR AGONISTS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
CLENBUTEROL HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
ADRENERGICS IN COMBINATION WITH ANTICHOLINERGICS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)

	Placebo	Apalutamide	Total
OLODATEROL HYDROCHLORIDE W/TIOTROPI/08916801/	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
XANTHINES AND ADRENERGICS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ASTHMA /00384401/	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DRUGS FOR TREATMENT OF BONE DISEASES	3 (14.3%)	5 (14.7%)	8 (14.5%)
BISPHOSPHONATES	2 (9.5%)	4 (11.8%)	6 (10.9%)
MINODRONIC ACID	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
ALENDRONATE SODIUM	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
IBANDRONATE SODIUM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
RISEDRONATE SODIUM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER DRUGS AFFECTING BONE STRUCTURE AND MINERALIZATION	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
DENOSUMAB	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
ANTIFUNGALS FOR DERMATOLOGICAL USE	1 (4.8%)	6 (17.6%)	7 (12.7%)
IMIDAZOLE AND TRIAZOLE DERIVATIVES	1 (4.8%)	6 (17.6%)	7 (12.7%)
LULICONAZOLE	1 (4.8%)	5 (14.7%)	6 (10.9%)
BIFONAZOLE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
CARDIAC THERAPY	2 (9.5%)	5 (14.7%)	7 (12.7%)
ADRENERGIC AND DOPAMINERGIC AGENTS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTIARRHYTHMICS, CLASS IA	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
DISOPYRAMIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTIARRHYTHMICS, CLASS IB	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MEXILETINE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
DIGITALIS GLYCOSIDES	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DIGOXIN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ORGANIC NITRATES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ISOSORBIDE DINITRATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER VASODILATORS USED IN CARDIAC DISEASES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
NICORANDIL	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PROSTAGLANDINS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
LIMAPROST ALFADEX	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
UNCODED	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
PILSICAINIDE HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	2 (9.5%)	5 (14.7%)	7 (12.7%)
PROPULSIVES	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
MOSAPRIDE CITRATE	0	4 (11.8%)	4 (7.3%)
DOMPERIDONE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
METOCLOPRAMIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
OTHER DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
FLOPROPIONE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SYNTHETIC ANTICHOLINERGICS, QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
CARPRONIUM CHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	0	7 (20.6%)	7 (12.7%)
SOFT PARAFFIN AND FAT PRODUCTS	0	4 (11.8%)	4 (7.3%)
WHITE SOFT PARAFFIN	0	4 (11.8%)	4 (7.3%)
SILICONE PRODUCTS	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
DIMETICONE	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
ZINC PRODUCTS	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
ZINC OXIDE	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
SALICYLIC ACID PREPARATIONS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SALICYLIC ACID	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
VACCINES	2 (9.5%)	5 (14.7%)	7 (12.7%)
INFLUENZA VACCINES	2 (9.5%)	4 (11.8%)	6 (10.9%)
INFLUENZA VACCINE	2 (9.5%)	4 (11.8%)	6 (10.9%)
PNEUMOCOCCAL VACCINES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PNEUMOCOCCAL VACCINE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTIHEMORRHAGICS	2 (9.5%)	4 (11.8%)	6 (10.9%)
OTHER SYSTEMIC HEMOSTATICS	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE TRIHYDRATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)

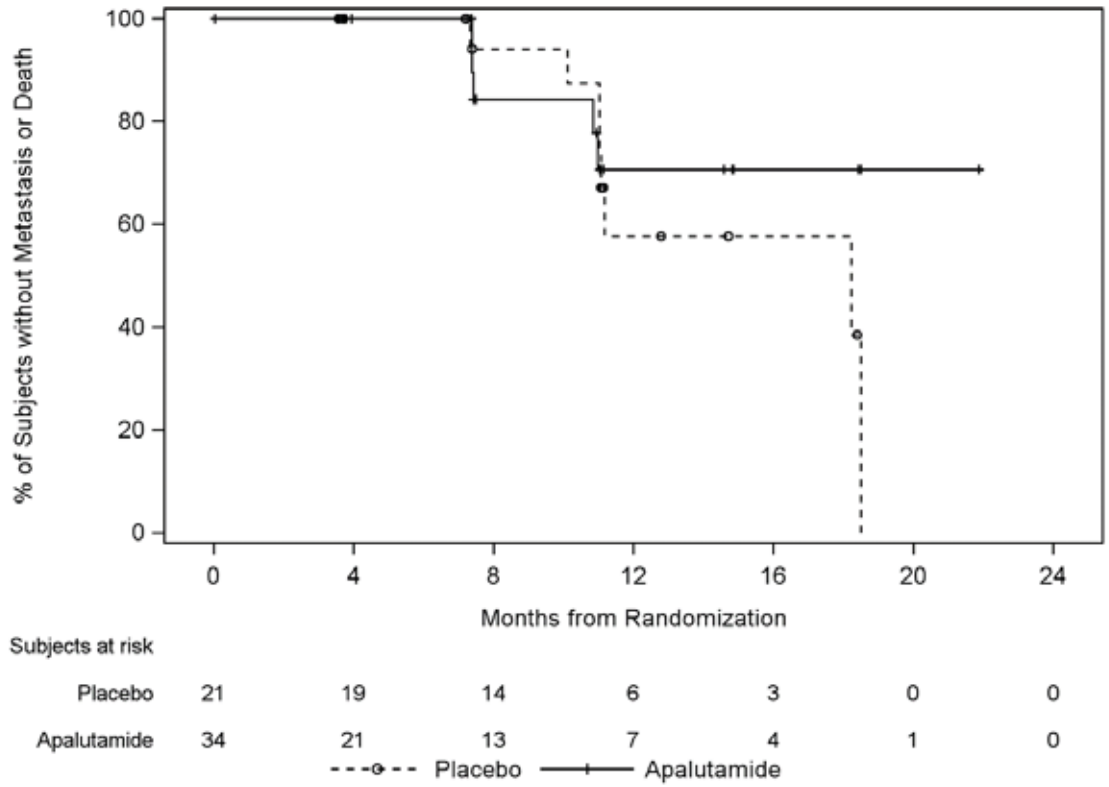
	Placebo	Apalutamide	Total
AMINO ACIDS	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
TRANEXAMIC ACID	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
PROTEINASE INHIBITORS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
CAMOSTAT MESILATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
NAFAMOSTAT MESILATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ANTIHYPERTENSIVES	2 (9.5%)	4 (11.8%)	6 (10.9%)
ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	2 (9.5%)	4 (11.8%)	6 (10.9%)
NAFTOPIDIL	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
URAPIDIL	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
BILE AND LIVER THERAPY	1 (4.8%)	5 (14.7%)	6 (10.9%)
BILE ACID PREPARATIONS	1 (4.8%)	5 (14.7%)	6 (10.9%)
URSODEOXYCHOLIC ACID	1 (4.8%)	5 (14.7%)	6 (10.9%)
LIVER THERAPY	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
STRONG NEO-MINOPHAGEN C	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
DRUGS USED IN DIABETES	3 (14.3%)	3 (8.8%)	6 (10.9%)
DIPEPTIDYL PEPTIDASE 4 (DPP-4) INHIBITORS	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)
VILDAGLIPTIN	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
LINAGLIPTIN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SAXAGLIPTIN HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SITAGLIPTIN PHOSPHATE MONOHYDRATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
BIGUANIDES	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
METFORMIN HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
THIAZOLIDINEDIONES	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
PIOGLITAZONE HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
ALPHA GLUCOSIDASE INHIBITORS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
MIGLITOL	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, INTERMEDIATE- OR LONG-ACTING COMBINED WITH FAST-ACTING	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
INSULIN LISPRO	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SULFONYLUREAS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
GLIMEPIRIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	3 (14.3%)	3 (8.8%)	6 (10.9%)
OTHER DERMATOLOGICALS	3 (14.3%)	3 (8.8%)	6 (10.9%)
GUAIAZULENE	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
ALDIOXA	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
NITROGEN, LIQUID	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
THROAT PREPARATIONS	3 (14.3%)	3 (8.8%)	6 (10.9%)
ANTISEPTICS	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
CHLORHEXIDINE GLUCONATE	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
POVIDONE-IODINE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ANESTHETICS, LOCAL	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
LIDOCAINE	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
VASOPROTECTIVES	2 (9.5%)	4 (11.8%)	6 (10.9%)
CORTICOSTEROIDS	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
FLUOCINONIDE	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
LEVAN H	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
POSTERISAN F	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER AGENTS FOR TREATMENT OF HEMORRHOIDS AND ANAL FISSURES FOR TOPICAL USE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
OTHER AGENTS FOR TREATMENT OF HEMORRHOIDS AND	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
CONTRAST MEDIA	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
WATERSOLUBLE, NEPHROTROPIC, LOW OSMOLAR X-RAY CONTRAST MEDIA	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
IOPAMIDOL	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
BETA BLOCKING AGENTS	3 (14.3%)	1 (2.9%)	4 (7.3%)
ALPHA AND BETA BLOCKING AGENTS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
AROTINOLOL HYDROCHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
CARVEDILOL	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
BETA BLOCKING AGENTS, SELECTIVE	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
ATENOLOL	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
BISOPROLOL FUMARATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DIGESTIVES, INCL. ENZYMES	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)

	Placebo	Apalutamide	Total
ENZYME PREPARATIONS	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
CELLULASE W/ENZYMES NOS/PANCREATIC DIGESTIVE	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
ACZYM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MACTASE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ECTOPARASITICIDES, INCL. SCABICIDES, INSECTICIDES AND REPELLENTS	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
OTHER ECTOPARASITICIDES, INCL. SCABICIDES	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
CROTAMITON	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
GENERAL NUTRIENTS	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
UNCODED	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
GENERAL NUTRIENTS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
NUTRIENTS NOS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
CARBOHYDRATES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
GLUCOSE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MINERAL SUPPLEMENTS	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
CALCIUM, COMBINATIONS WITH VITAMIN D AND/OR OTHER DRUGS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SUPER CAL600-MG300	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MAGNESIUM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MAGNESIUM CITRATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
POTASSIUM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
POTASSIUM ASPARTATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PERIPHERAL VASODILATORS	2 (9.5%)	1 (2.9%)	3 (5.5%)
ENZYMES	2 (9.5%)	1 (2.9%)	3 (5.5%)
ENZYMES NOS	2 (9.5%)	1 (2.9%)	3 (5.5%)
TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
ANTIINFLAMMATORY PREPARATIONS, NON-STEROIDS FOR TOPICAL USE	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
FELBINAC	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
ANTIGOUT PREPARATIONS	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
PREPARATIONS INHIBITING URIC ACID PRODUCTION	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
ALLOPURINOL	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
NASAL PREPARATIONS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
SYMPATHOMIMETICS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
CONTAC 600	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SYMPATHOMIMETICS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
CHOLINE ESTERS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
BETHANECHOL CHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
UNCODED	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
EDARAVONE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
PANCREATIC HORMONES	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
GLYCOGENOLYTIC HORMONES	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
GLUCAGON	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
PSYCHOANALEPTICS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
OTHER ANTIDEPRESSANTS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
DULOXETINE HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
ANTICHOLINESTERASES	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
GALANTAMINE HYDROBROMIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
TONICS	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
UNCODED	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
ARGININE HYDROCHLORIDE W/ASCORBIC ACID/CAFFEI	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DIETARY SUPPLEMENT	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPEUTICS FOR DERMATOLOGICAL USE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
OTHER ANTIBIOTICS FOR TOPICAL USE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
BACITRACIN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SEROTONIN (5HT3) ANTAGONISTS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
GRANISETRON HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ANTIEPILEPTICS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
BENZODIAZEPINE DERIVATIVES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)

	Placebo	Apalutamide	Total
CLONAZEPAM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTIPRURITICS, INCL. ANTIHISTAMINES, ANESTHETICS, ETC.	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTIHISTAMINES FOR TOPICAL USE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MUHI-S	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
QUINOLINE DERIVATIVES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
DEQUALINIUM CHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
NUCLEOSIDES AND NUCLEOTIDES EXCL. REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
HOMEOPATHIC PREPARATION	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
UNCODED	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
CYSTEINE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
IMMUNE SERA AND IMMUNOGLOBULINS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
IMMUNOGLOBULINS, NORMAL HUMAN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
IMMUNOSUPPRESSANTS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
CALCINEURIN INHIBITORS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
CICLOSPORIN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
MUSCLE RELAXANTS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER CENTRALLY ACTING AGENTS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
EPERISONE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
UNCODED	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ULINASTATIN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SODIUM GUALENATE HYDRATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
THYROID THERAPY	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SULFUR-CONTAINING IMIDAZOLE DERIVATIVES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
THIAMAZOLE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)

Concomitant medications include those that are ongoing at the start of the treatment (ie first dose) or those taken during the treatment period, from the date of first dose through 28 days after the last dose of study drug.
Percent is based on Safety Population.
Recurrent medications are counted only once per subject.

[TSICM01_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSICM01_J.SAS] 12SEP2017, 14:14



[GEFPC02_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC02_J.SAS] 11SEP2017, 17:28

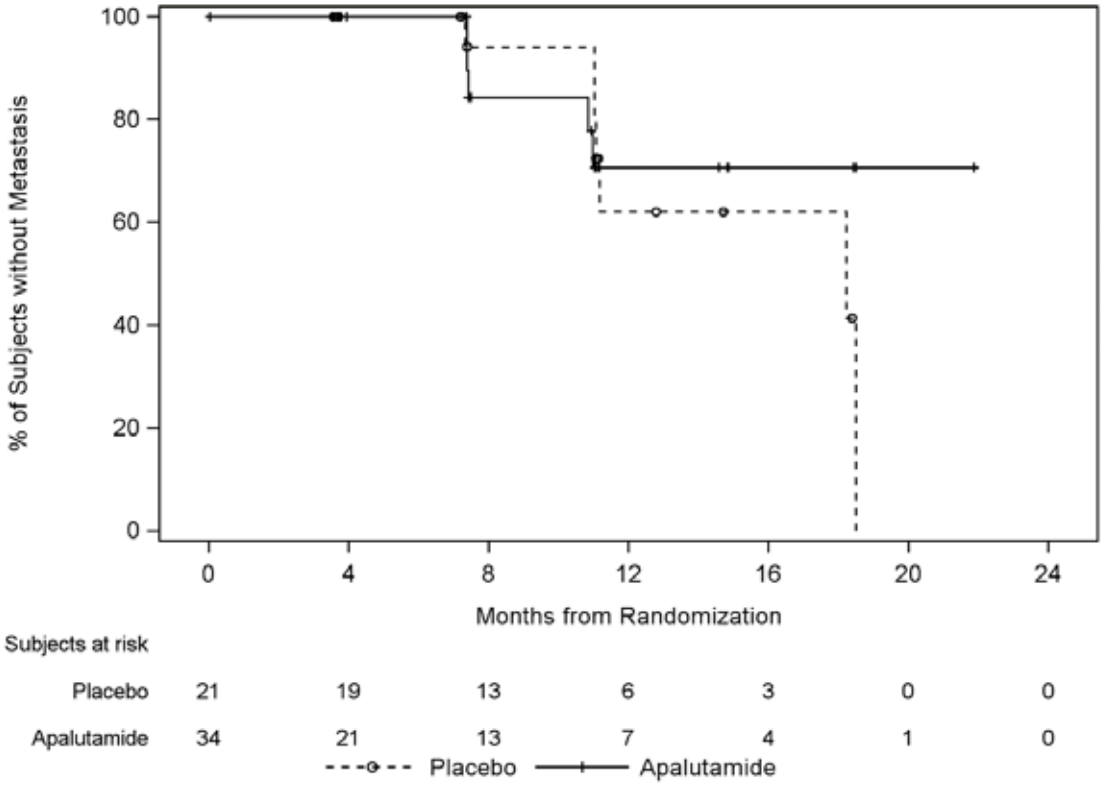
図 2.7.3-付録 11 盲検下での独立中央評価に基づく MFS の Kaplan-Meier 曲線
（ex-US censoring rule）［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

表 2.7.3-付録 21 盲検下での独立中央評価に基づく MFS の打切り理由
（US censoring rule）［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide
Japanese ITT Population	21	34
Event[a]	7 (33.3%)	2 (5.9%)
Metastasis	6 (28.6%)	2 (5.9%)
Death	1 (4.8%)	0
Censored[a]	14 (66.7%)	32 (94.1%)
Permanently censored	5 (23.8%)	11 (32.4%)
No post-baseline tumor assessment	0	3 (8.8%)
Metastasis or death occurred after >= 2 consecutively missing tumor assessments	0	0
No metastasis or death observed prior to any new systemic anti-cancer therapy received	5 (23.8%)	8 (23.5%)
Lost to follow-up	0	0
Withdrew consent to remain on study	0	0
No metastasis or death observed by study discontinuation	0	0
Still at risk	9 (42.9%)	21 (61.8%)
On treatment by cutoff	8 (38.1%)	19 (55.9%)
Discontinued treatment by cutoff	1 (4.8%)	2 (5.9%)

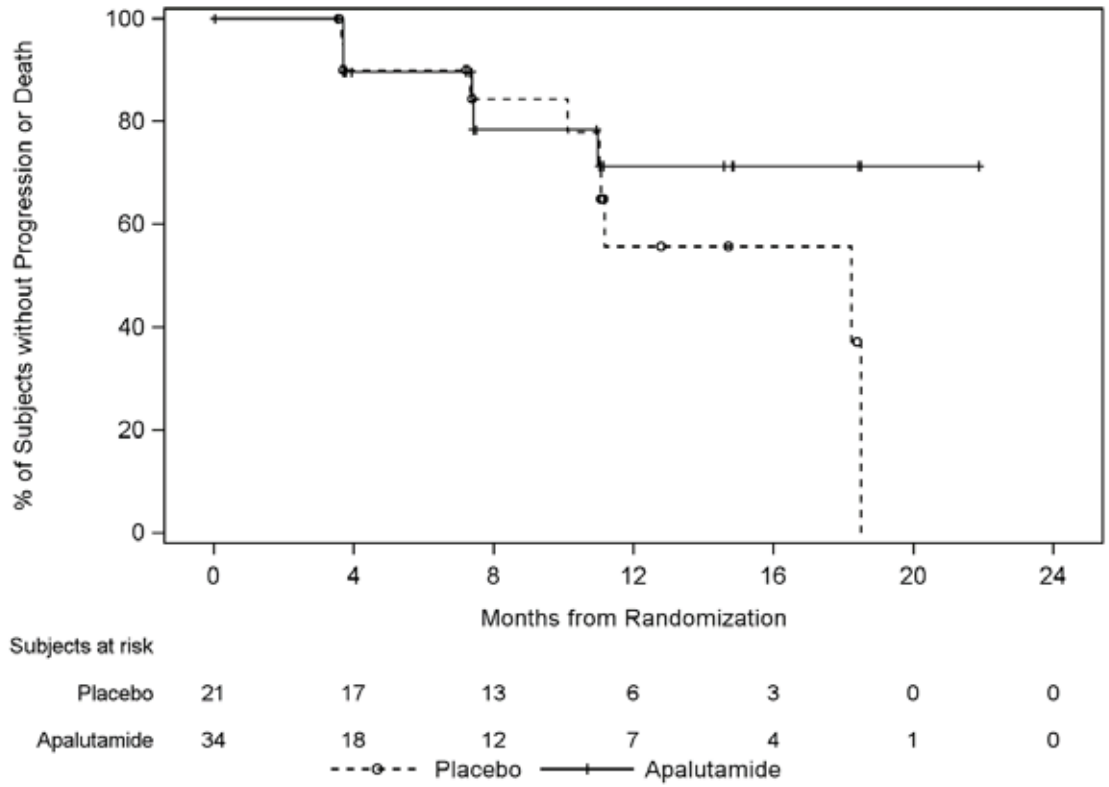
[a] The censoring reasons and event types are mutually exclusive.

[TEFPC03A_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC03A_J.SAS] 13SEP2017, 11:08



[GEFPC06_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC06_J.SAS] 11SEP2017, 17:28

図 2.7.3-付録 12 盲検下での独立中央評価に基づく TTM の Kaplan-Meier 曲線
（ex-US censoring rule）［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］



[GEFPC04_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GEFPC04_J.SAS] 11SEP2017, 17:28

図 2.7.3-付録 13 盲検下での独立中央評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線
（ex-US censoring rule）［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

表 2.7.3-付録 22 細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間 - 非層別解析
［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide
Japanese ITT Population	21	34
Event	2 (9.5%)	0
Censored	19 (90.5%)	34 (100.0%)
Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy (months)		
25th percentile (95% CI)	15.87 (4.67, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (15.87, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (15.87, NE)	NE (NE, NE)
Range	(4.7, 20.2+)	(1.8+, 22.0+)
12-month event-free rate (95% CI)	0.952 (0.707, 0.993)	1.000 (1.000, 1.000)
24-month event-free rate (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
36-month event-free rate (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
p-value[a]		0.0729
Hazard ratio (95% CI) [b]		NE (NE, NE)

[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

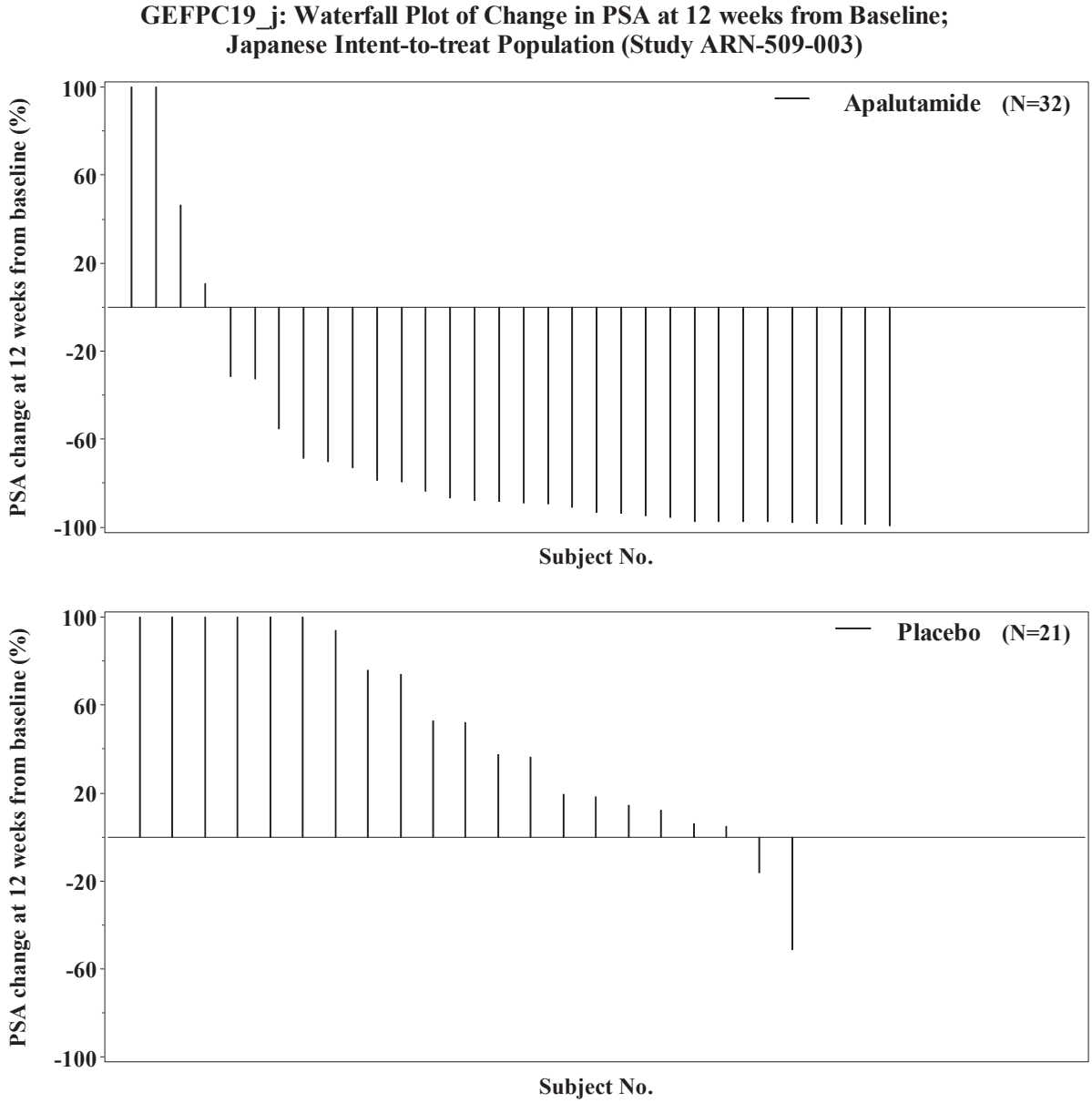
[TEFPC16_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC16_J.SAS] 14SEP2017, 13:21

表 2.7.3-付録 23 ベースライン後の PSA 値の最大低下率

［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

	Placebo	Apalutamide
Japanese ITT population	21	34
Subjects with maximal PSA decline from baseline		
>=30%	2 (9.5%)	30 (88.2%)
>=50%	1 (4.8%)	28 (82.4%)
>=90%	0	18 (52.9%)

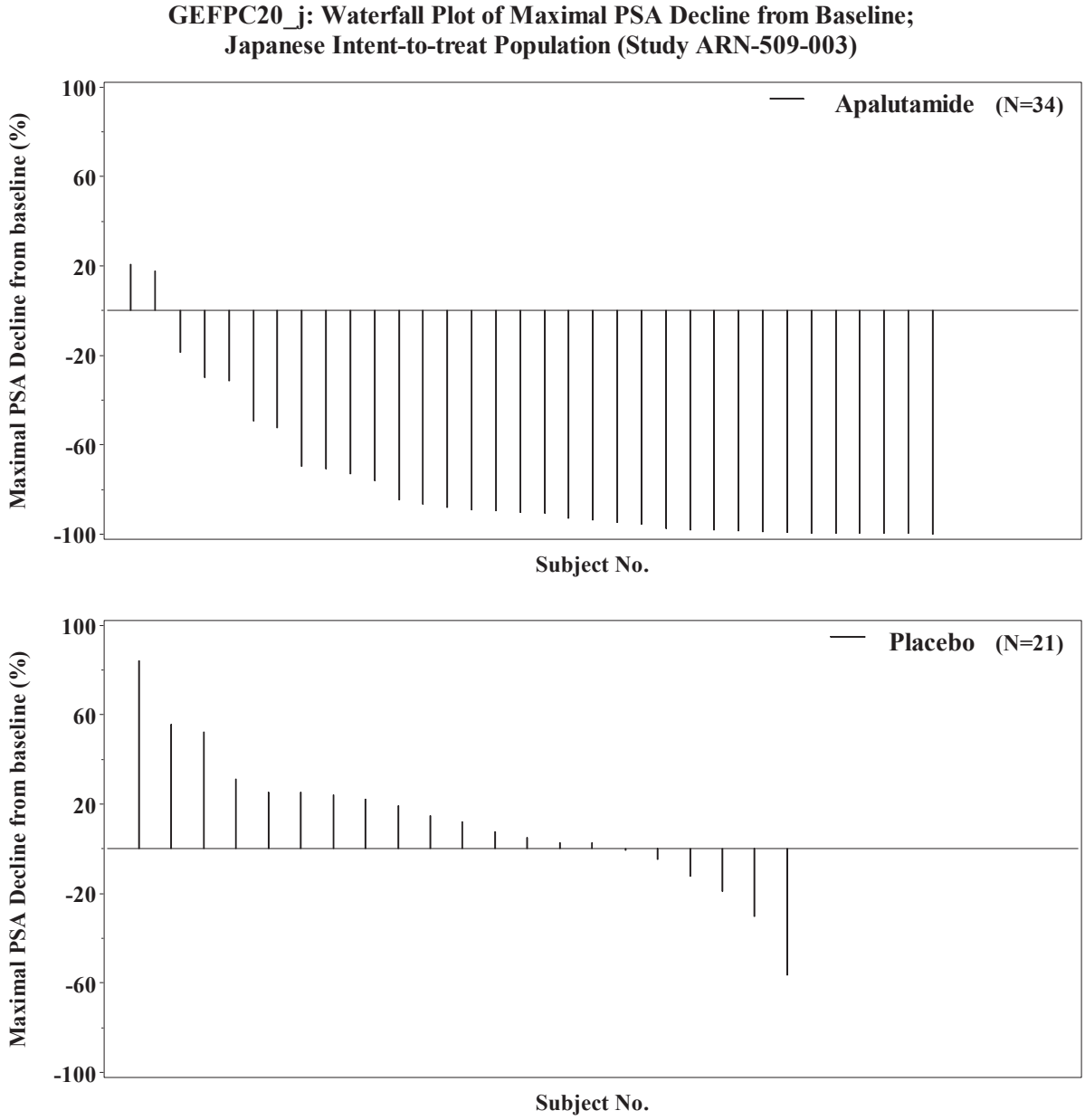
[TEFPC21A_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TEFPC21A_J.SAS] 11SEP2017, 17:31



Note: PSA increase greater than 100% is set to 100%.
Note: For subjects who discontinued study treatments prior to 12 weeks, their last PSA results will be imputed as the PSA results at 12 weeks.

図 2.7.3-付録 14 12 週時点の PSA 値の変化率のウォーターフォールプロット

［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］



Note: PSA increase greater than 100% is set to 100%.
Note: A negative percent indicates a decline in PSA, whereas a positive percent indicates that the subject never has a decline in PSA.

図 2.7.3-付録 15 ベースライン後の PSA 値の最大変化率のウォーターフォールプロット
［ARN-509-003 試験，ITT 集団（日本人）］

表 2.7.3-付録 24 製剤別の解析対象集団

［ARN-509-003 試験，ランダム化されたすべての被験者（日本人）］

	Placebo	Apalutamide	Total
All Japanese randomized	21	34	55
ITT[a]	21	34	55
Subjects treated (capsule only)	0	0	0
Subjects treated (tablet only)	19 (90.5%)	32 (94.1%)	51 (92.7%)
Subjects treated (capsule +tablet)	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
Subjects treated (greater tablet duration)	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
Subjects treated (greater capsule duration)	0	0	0
Subjects not treated	0	0	0
Safety[b]	21	34	55
Capsule only	0	0	0
Tablet only	19 (90.5%)	32 (94.1%)	51 (92.7%)
Capsule +tablet	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
Subjects treated (greater tablet duration)	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
Subjects treated (greater capsule duration)	0	0	0

[a] Based on planned treatment according to the randomization schedule.
[b] Based on actual treatment received.

[TSIDEM01F_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIDEM01F_J.SAS] 11SEP2017, 17:44

表 2.7.3-付録 25 製剤別の被験者の内訳

［ARN-509-003 試験，安全性解析対象集団（日本人）］

	Placebo			Apalutamide		
	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet
Japanese Safety Population	-	19	2	-	32	2
Subjects Treated	-	19 (100.0%)	2 (100.0%)	-	32 (100.0%)	2 (100.0%)
Subjects ongoing	-	9 (47.4%)	1 (50.0%)	-	19 (59.4%)	2 (100.0%)
Discontinued study treatment	-	10 (52.6%)	1 (50.0%)	-	13 (40.6%)	0
Reasons for Discontinuation						
Adverse event	-	2 (10.5%)	0	-	7 (21.9%)	0
Lost to follow-up	-	0	0	-	0	0
Noncompliance with study procedures	-	0	0	-	0	0
Other	-	0	0	-	0	0
Progressive disease	-	7 (36.8%)	1 (50.0%)	-	2 (6.3%)	0
Protocol violation	-	0	0	-	0	0
Withdrawal by subject	-	1 (5.3%)	0	-	4 (12.5%)	0

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

[TSIDS01F_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIDS01F_J.SAS] 11SEP2017, 17:46

表 2.7.3-付録 26 製剤別の人口統計学的特性

［ARN-509-003 試験，安全性解析対象集団（日本人）］

	Placebo			Apalutamide		
	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet
Japanese Safety Population	-	19	2	-	32	2
Age, years						
N	0	19	2	0	32	2
Mean (SD)	-	74.2 (7.76)	77.0 (4.24)	-	78.3 (6.52)	70.5 (13.44)
Median	-	74.0	77.0	-	79.0	70.5
Range	-	(63; 86)	(74; 80)	-	(64; 90)	(61; 80)
<65	-	3 (15.8%)	0	-	1 (3.1%)	1 (50.0%)
65-69	-	3 (15.8%)	0	-	4 (12.5%)	0
70-74	-	5 (26.3%)	1 (50.0%)	-	2 (6.3%)	0
75-79	-	2 (10.5%)	0	-	11 (34.4%)	0
80-84	-	3 (15.8%)	1 (50.0%)	-	9 (28.1%)	1 (50.0%)
≥ 85	-	3 (15.8%)	0	-	5 (15.6%)	0
Race						
N	0	19	2	0	32	2
American Indian or Alaska Native	-	0	0	-	0	0
Asian	-	19 (100.0%)	2 (100.0%)	-	32 (100.0%)	2 (100.0%)
Black or African American	-	0	0	-	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	-	0	0	-	0	0
White	-	0	0	-	0	0
Other	-	0	0	-	0	0
Multiple	-	0	0	-	0	0
Not reported	-	0	0	-	0	0
Unknown	-	0	0	-	0	0
Ethnicity						
N	0	19	2	0	32	2
Hispanic or Latino	-	0	0	-	0	0
Not Hispanic or Latino	-	19 (100.0%)	2 (100.0%)	-	32 (100.0%)	2 (100.0%)
Not reported	-	0	0	-	0	0
Unknown	-	0	0	-	0	0
Weight, kg						
N	0	19	2	0	32	2
Mean (SD)	-	68.7 (9.02)	60.8 (3.89)	-	63.4 (10.21)	71.9 (16.05)
Median	-	69.6	60.8	-	61.9	71.9
Range	-	(48; 83)	(58; 64)	-	(46; 84)	(61; 83)
Height, cm						
N	0	19	2	0	32	2
Mean (SD)	-	163.5 (5.61)	165.1 (7.14)	-	162.8 (7.40)	168.0 (6.72)
Median	-	164.2	165.1	-	163.5	168.0
Range	-	(153; 172)	(160; 170)	-	(140; 176)	(163; 173)

[TSIDEM03F_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIDEM03F_J.SAS] 11SEP2017, 17:45

表 2.7.3-付録 27 製剤別の治験薬の投与状況［ARN-509-003 試験，安全性解析対象集団］

	Placebo			Apalutamide		
	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet
Safety Population	105	136	157	100	292	411
Treatment Duration (months)[a]						
0 - <4 months	28 (26.7%)	20 (14.7%)	2 (1.3%)	46 (46.0%)	33 (11.3%)	6 (1.5%)
4 - <8 months	51 (48.6%)	26 (19.1%)	15 (9.6%)	26 (26.0%)	31 (10.6%)	10 (2.4%)
8 - <12 months	20 (19.0%)	34 (25.0%)	24 (15.3%)	13 (13.0%)	55 (18.8%)	20 (4.9%)
12 - <16 months	6 (5.7%)	34 (25.0%)	23 (14.6%)	10 (10.0%)	103 (35.3%)	22 (5.4%)
16 - <20 months	0	20 (14.7%)	26 (16.6%)	2 (2.0%)	63 (21.6%)	44 (10.7%)
20 - <24 months	0	2 (1.5%)	23 (14.6%)	3 (3.0%)	7 (2.4%)	103 (25.1%)
24 - <28 months	0	0	24 (15.3%)	0	0	81 (19.7%)
28 - <32 months	0	0	15 (9.6%)	0	0	79 (19.2%)
32 - <36 months	0	0	4 (2.5%)	0	0	25 (6.1%)
36 - <40 months	0	0	1 (0.6%)	0	0	17 (4.1%)
40 - <44 months	0	0	0	0	0	4 (1.0%)
Treatment Duration (months)[a]						
N	105	136	157	100	292	411
Mean (SD)	5.87 (3.392)	10.39 (5.248)	18.51 (7.938)	6.02 (5.277)	12.07 (5.184)	23.83 (7.537)
Median	4.63	11.06	18.43	4.34	12.76	24.02
Range	(0.1; 15.8)	(0.4; 21.0)	(3.4; 37.1)	(0.1; 21.2)	(0.1; 21.2)	(1.1; 42.0)
Total numbers of cycles						
≥1 cycle	105 (100.0%)	136 (100.0%)	157 (100.0%)	100 (100.0%)	292 (100.0%)	411 (100.0%)
≥2 cycles	101 (96.2%)	133 (97.8%)	157 (100.0%)	89 (89.0%)	289 (99.0%)	411 (100.0%)
≥3 cycles	96 (91.4%)	131 (96.3%)	157 (100.0%)	76 (76.0%)	284 (97.3%)	410 (99.8%)
≥4 cycles	91 (86.7%)	127 (93.4%)	157 (100.0%)	70 (70.0%)	273 (93.5%)	410 (99.8%)
≥5 cycles	81 (77.1%)	121 (89.0%)	156 (99.4%)	58 (58.0%)	260 (89.0%)	408 (99.3%)
≥6 cycles	52 (49.5%)	109 (80.1%)	151 (96.2%)	47 (47.0%)	250 (85.6%)	405 (98.5%)
≥7 cycles	41 (39.0%)	101 (74.3%)	148 (94.3%)	39 (39.0%)	243 (83.2%)	401 (97.6%)
≥8 cycles	36 (34.3%)	96 (70.6%)	146 (93.0%)	34 (34.0%)	235 (80.5%)	398 (96.8%)
≥9 cycles	31 (29.5%)	92 (67.6%)	145 (92.4%)	32 (32.0%)	233 (79.8%)	396 (96.4%)
≥10 cycles	22 (21.0%)	86 (63.2%)	139 (88.5%)	25 (25.0%)	225 (77.1%)	391 (95.1%)
≥11 cycles	16 (15.2%)	78 (57.4%)	132 (84.1%)	21 (21.0%)	221 (75.7%)	388 (94.4%)
≥12 cycles	15 (14.3%)	75 (55.1%)	128 (81.5%)	20 (20.0%)	216 (74.0%)	387 (94.2%)
≥13 cycles	13 (12.4%)	68 (50.0%)	125 (79.6%)	20 (20.0%)	202 (69.2%)	383 (93.2%)
≥14 cycles	6 (5.7%)	55 (40.4%)	116 (73.9%)	15 (15.0%)	174 (59.6%)	377 (91.7%)
≥15 cycles	5 (4.8%)	49 (36.0%)	113 (72.0%)	14 (14.0%)	145 (49.7%)	372 (90.5%)
≥16 cycles	3 (2.9%)	42 (30.9%)	112 (71.3%)	12 (12.0%)	124 (42.5%)	367 (89.3%)
≥17 cycles	2 (1.9%)	32 (23.5%)	109 (69.4%)	10 (10.0%)	100 (34.2%)	365 (88.8%)
≥18 cycles	0	22 (16.2%)	99 (63.1%)	6 (6.0%)	74 (25.3%)	360 (87.6%)
≥19 cycles	0	19 (14.0%)	92 (58.6%)	5 (5.0%)	58 (19.9%)	349 (84.9%)
≥20 cycles	0	15 (11.0%)	86 (54.8%)	5 (5.0%)	38 (13.0%)	345 (83.9%)
≥21 cycles	0	8 (5.9%)	81 (51.6%)	4 (4.0%)	26 (8.9%)	337 (82.0%)
≥22 cycles	0	2 (1.5%)	71 (45.2%)	3 (3.0%)	14 (4.8%)	318 (77.4%)
≥23 cycles	0	2 (1.5%)	66 (42.0%)	1 (1.0%)	6 (2.1%)	303 (73.7%)
≥24 cycles	0	0	59 (37.6%)	0	1 (0.3%)	282 (68.6%)
≥25 cycles	0	0	55 (35.0%)	0	0	266 (64.7%)
≥26 cycles	0	0	49 (31.2%)	0	0	235 (57.2%)
≥27 cycles	0	0	43 (27.4%)	0	0	206 (50.1%)
≥28 cycles	0	0	39 (24.8%)	0	0	185 (45.0%)
≥29 cycles	0	0	35 (22.3%)	0	0	173 (42.1%)
≥30 cycles	0	0	28 (17.8%)	0	0	154 (37.5%)
≥31 cycles	0	0	20 (12.7%)	0	0	132 (32.1%)
≥32 cycles	0	0	17 (10.8%)	0	0	114 (27.7%)
≥33 cycles	0	0	13 (8.3%)	0	0	93 (22.6%)
≥34 cycles	0	0	10 (6.4%)	0	0	72 (17.5%)
≥35 cycles	0	0	7 (4.5%)	0	0	54 (13.1%)

	Placebo			Apalutamide		
	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet
≥36 cycles	0	0	5 (3.2%)	0	0	41 (10.0%)
≥37 cycles	0	0	4 (2.5%)	0	0	35 (8.5%)
≥38 cycles	0	0	2 (1.3%)	0	0	28 (6.8%)
≥39 cycles	0	0	2 (1.3%)	0	0	23 (5.6%)
≥40 cycles	0	0	2 (1.3%)	0	0	20 (4.9%)
≥41 cycles	0	0	1 (0.6%)	0	0	14 (3.4%)
≥42 cycles	0	0	0	0	0	7 (1.7%)
≥43 cycles	0	0	0	0	0	5 (1.2%)
≥44 cycles	0	0	0	0	0	4 (1.0%)
≥45 cycles	0	0	0	0	0	4 (1.0%)
≥46 cycles	0	0	0	0	0	2 (0.5%)
Total numbers of cycles						
N	105	136	157	100	292	411
Mean (SD)	6.82 (3.713)	11.76 (5.714)	20.60 (8.617)	7.06 (5.658)	13.64 (5.586)	26.38 (8.156)
Median	5.00	12.50	21.00	5.00	14.00	27.00
Range	(1.0; 17.0)	(1.0; 23.0)	(4.0; 41.0)	(1.0; 23.0)	(1.0; 24.0)	(2.0; 46.0)
Average daily dose of study agent, (mg)[b]						
N	105	135	157	100	292	411
Mean (SD)	230.55 (20.429)	224.36 (25.920)	228.60 (16.634)	218.70 (30.859)	213.61 (28.961)	222.36 (21.641)
Median	238.31	235.47	235.33	231.11	219.84	227.78
Range	(129.1; 288.0)	(111.8; 337.7)	(125.9; 249.1)	(91.8; 270.0)	(37.3; 268.4)	(69.1; 254.2)

[a] Treatment duration is defined as the duration from the date of the first dose of study drug to the date of last dose of study drug+1 divided by 30.4375.
[b] The average daily dose in milligrams (mg) will be calculated as 30 or 60 mg multiplied by the number of capsules or tablets taken, and then divided by total number of exposure days.

[TSIEX01F.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIEX01F.SAS] 09AUG2017, 18:35

表 2.7.3-付録 28 製剤別の治験薬の累積投与状況

[ARN-509-003 試験，安全性解析対象集団（日本人）]

	Placebo			Apalutamide		
	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet
Japanese Safety Population	-	19	2	-	32	2
Treatment Duration (months)[a]						
>0 months	-	19 (100.0%)	2 (100.0%)	-	32 (100.0%)	2 (100.0%)
≥4 months	-	18 (94.7%)	2 (100.0%)	-	23 (71.9%)	2 (100.0%)
≥8 months	-	12 (63.2%)	2 (100.0%)	-	13 (40.6%)	2 (100.0%)
≥12 months	-	5 (26.3%)	2 (100.0%)	-	7 (21.9%)	2 (100.0%)
≥16 months	-	2 (10.5%)	1 (50.0%)	-	4 (12.5%)	2 (100.0%)
≥20 months	-	0	1 (50.0%)	-	0	2 (100.0%)
Treatment Duration (months)[a]						
N	0	19	2	0	32	2
Mean (SD)	-	10.25 (3.773)	17.87 (3.810)	-	7.40 (5.447)	21.78 (0.511)
Median	-	10.41	17.87	-	5.65	21.78
Range	-	(3.7; 18.5)	(15.2; 20.6)	-	(0.1; 18.7)	(21.4; 22.1)

[a] Treatment duration is defined as the duration from the date of the first dose of study drug to the date of last dose of study drug+1 divided by 30.4375.

[TSIEX01FC_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIEX01FC_J.SAS] 12SEP2017, 14:16

表 2.7.3-付録 29 製剤別の治験薬の投与状況

[ARN-509-003 試験，安全性解析対象集団（日本人）]

	Placebo			Apalutamide		
	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet
Japanese Safety Population	-	19	2	-	32	2
Treatment Duration (months)[a]						
0 - <4 months	-	1 (5.3%)	0	-	9 (28.1%)	0
4 - <8 months	-	6 (31.6%)	0	-	10 (31.3%)	0
8 - <12 months	-	7 (36.8%)	0	-	6 (18.8%)	0
12 - <16 months	-	3 (15.8%)	1 (50.0%)	-	3 (9.4%)	0
16 - <20 months	-	2 (10.5%)	0	-	4 (12.5%)	0
20 - <24 months	-	0	1 (50.0%)	-	0	2 (100.0%)
Treatment Duration (months)[a]						
N	0	19	2	0	32	2
Mean (SD)	-	10.25 (3.773)	17.87 (3.810)	-	7.40 (5.447)	21.78 (0.511)
Median	-	10.41	17.87	-	5.65	21.78
Range	-	(3.7; 18.5)	(15.2; 20.6)	-	(0.1; 18.7)	(21.4; 22.1)
Total numbers of cycles						
≥1 cycle	-	19 (100.0%)	2 (100.0%)	-	32 (100.0%)	2 (100.0%)
≥2 cycles	-	19 (100.0%)	2 (100.0%)	-	31 (96.9%)	2 (100.0%)
≥3 cycles	-	19 (100.0%)	2 (100.0%)	-	30 (93.8%)	2 (100.0%)
≥4 cycles	-	19 (100.0%)	2 (100.0%)	-	25 (78.1%)	2 (100.0%)
≥5 cycles	-	18 (94.7%)	2 (100.0%)	-	23 (71.9%)	2 (100.0%)
≥6 cycles	-	18 (94.7%)	2 (100.0%)	-	21 (65.6%)	2 (100.0%)
≥7 cycles	-	17 (89.5%)	2 (100.0%)	-	17 (53.1%)	2 (100.0%)
≥8 cycles	-	17 (89.5%)	2 (100.0%)	-	13 (40.6%)	2 (100.0%)
≥9 cycles	-	14 (73.7%)	2 (100.0%)	-	13 (40.6%)	2 (100.0%)
≥10 cycles	-	12 (63.2%)	2 (100.0%)	-	13 (40.6%)	2 (100.0%)
≥11 cycles	-	11 (57.9%)	2 (100.0%)	-	12 (37.5%)	2 (100.0%)
≥12 cycles	-	10 (52.6%)	2 (100.0%)	-	8 (25.0%)	2 (100.0%)
≥13 cycles	-	7 (36.8%)	2 (100.0%)	-	8 (25.0%)	2 (100.0%)
≥14 cycles	-	5 (26.3%)	2 (100.0%)	-	7 (21.9%)	2 (100.0%)
≥15 cycles	-	3 (15.8%)	2 (100.0%)	-	5 (15.6%)	2 (100.0%)
≥16 cycles	-	3 (15.8%)	2 (100.0%)	-	5 (15.6%)	2 (100.0%)
≥17 cycles	-	3 (15.8%)	2 (100.0%)	-	4 (12.5%)	2 (100.0%)
≥18 cycles	-	2 (10.5%)	1 (50.0%)	-	4 (12.5%)	2 (100.0%)
≥19 cycles	-	1 (5.3%)	1 (50.0%)	-	3 (9.4%)	2 (100.0%)
≥20 cycles	-	1 (5.3%)	1 (50.0%)	-	3 (9.4%)	2 (100.0%)
≥21 cycles	-	1 (5.3%)	1 (50.0%)	-	2 (6.3%)	2 (100.0%)
≥22 cycles	-	0	1 (50.0%)	-	0	2 (100.0%)
≥23 cycles	-	0	1 (50.0%)	-	0	2 (100.0%)
≥24 cycles	-	0	0	-	0	2 (100.0%)
≥25 cycles	-	0	0	-	0	1 (50.0%)
Total numbers of cycles						
N	0	19	2	0	32	2
Mean (SD)	-	11.53 (4.208)	20.00 (4.243)	-	8.72 (5.810)	24.50 (0.707)
Median	-	12.00	20.00	-	7.00	24.50
Range	-	(4.0; 21.0)	(17.0; 23.0)	-	(1.0; 21.0)	(24.0; 25.0)
Average daily dose of study agent, (mg)[b]						
N	0	19	2	0	32	2
Mean (SD)	-	240.55 (25.493)	226.77 (18.706)	-	216.08 (28.688)	179.76 (37.813)
Median	-	239.22	226.77	-	223.28	179.76
Range	-	(216.1; 337.7)	(213.5; 240.0)	-	(108.6; 240.0)	(153.0; 206.5)

[a] Treatment duration is defined as the duration from the date of the first dose of study drug to the date of last dose of study drug+1 divided by 30.4375.
[b] The average daily dose in milligrams (mg) will be calculated as 30 or 60 mg multiplied by the number of capsules or tablets taken, and then divided by total number of exposure days.

[TSIEX01F_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIEX01F_J.SAS] 12SEP2017, 14:15

表 2.7.3-付録 30 製剤別の治験薬の投与調節

［ARN-509-003 試験，安全性解析対象集団（日本人）］

	Placebo			Apalutamide		
	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet
Japanese Safety Population	-	19	2	-	32	2
Number of dose level reduction[a]						
0	-	18 (94.7%)	2 (100.0%)	-	28 (87.5%)	1 (50.0%)
1	-	0	0	-	4 (12.5%)	0
2	-	1 (5.3%)	0	-	0	1 (50.0%)
Reason for dose level reduction						
Adverse Event	-	0	0	-	4 (12.5%)	1 (50.0%)
Other	-	1 (5.3%)	0	-	0	0
Number of dose level reduction due to AE						
0	-	19 (100.0%)	2 (100.0%)	-	28 (87.5%)	1 (50.0%)
1	-	0	0	-	4 (12.5%)	0
2	-	0	0	-	0	1 (50.0%)
Reason for dose interruption						
Adverse Event	-	3 (15.8%)	0	-	22 (68.8%)	1 (50.0%)
Other	-	6 (31.6%)	1 (50.0%)	-	4 (12.5%)	0
Number of dose interruption due to AE						
0	-	16 (84.2%)	2 (100.0%)	-	10 (31.3%)	1 (50.0%)
1	-	2 (10.5%)	0	-	17 (53.1%)	0
2	-	1 (5.3%)	0	-	3 (9.4%)	0
3	-	0	0	-	2 (6.3%)	1 (50.0%)

[a] Dose level reduction is determined from the exposure page of the CRF.
Percent is based on Safety population.

[TSIEX02F_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIEX02F_J.SAS] 11SEP2017, 17:47

参考文献

1） Esper P, Mo F, Chodak G, et al. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. Urology 1997;50(6):920-8.

2） EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy 1990;16(3):199-208.

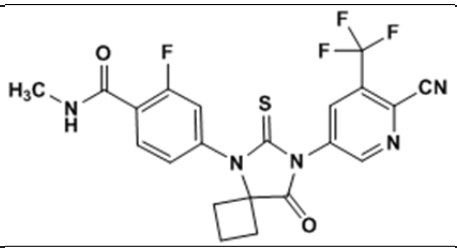
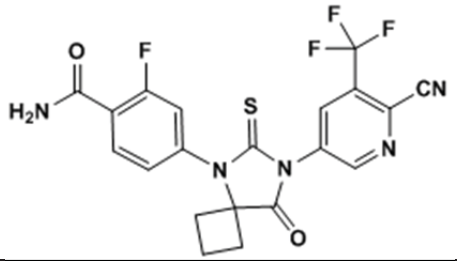
3） Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosteron: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol. 2008;26(7):1148-59.

目次

2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 5
2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法 6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.2.1 投与期間 9
2.7.4.1.2.2 服薬遵守状況 11
2.7.4.1.2.3 被験者の内訳 12
2.7.4.1.2.4 投与中断，減量等 14
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 16
2.7.4.1.4 前立腺癌に対する前治療 21
2.7.4.1.5 併用療法 24
2.7.4.2 有害事象 25
2.7.4.2.1 有害事象の解析 25
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 25
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 26
2.7.4.2.1.3 Grade 3 又は 4 の有害事象 33
2.7.4.2.1.4 死亡 34
2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象 36
2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象 38
2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 40
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 49
2.7.4.2.3 Exposure-response 解析 49
2.7.4.3 臨床検査値の評価 49
2.7.4.3.1 血液学的検査及び血液生化学検査 49
2.7.4.3.2 甲状腺刺激ホルモン 52
2.7.4.3.3 肝機能検査値異常 52
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 53
2.7.4.4.1 バイタルサイン 53
2.7.4.4.2 12 誘導心電図検査 54
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 55
2.7.4.5.1 内因性要因 55
2.7.4.5.1.1 腎機能障害 55
2.7.4.5.1.2 肝機能障害 55
2.7.4.5.1.3 年齢別 55
2.7.4.5.1.4 人種別 56
2.7.4.5.1.5 ベースラインの ECOG PS 別 56

2.7.4.5.1.6 前治療で使用されたホルモン療法数別 56
2.7.4.5.1.7 ベースラインの PSADT 別 57
2.7.4.5.1.8 試験開始前の骨吸収抑制剤の使用有無別 57
2.7.4.5.2 外因性要因 57
2.7.4.5.2.1 地域別 57
2.7.4.5.2.2 製剤別 58
2.7.4.5.3 薬物相互作用 60
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 62
2.7.4.5.5 過量投与 62
2.7.4.5.6 薬物乱用 62
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 63
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 63
2.7.4.6 付録 65

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）
ALP	アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
AUC_{0-12}	投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours）
AUC_{0-24}	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours）
AUC_{∞}	投与後 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（area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity）
AUC_{last}	投与後 0 時間から最終濃度定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration）
BCRP	乳癌耐性たん白質（breast cancer resistance protein）
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）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eDISH	Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity
GnRHa	性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログ（gonadotropin releasing hormone analogue）
ITT	Intent-to-treat
MATE	multidrug and toxin extrusion
mCRPC	転移性去勢抵抗性前立腺癌（metastatic castration-resistant prostate cancer）
MedDRA	医薬品規制用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
NCI	National Cancer Institute
NM-CRPC	非転移性去勢抵抗性前立腺癌（non-metastatic castration-resistant prostate cancer）
OAT	有機アニオントランスポーター（organic anion transporter）
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide）

略号又は略称	名称及び内容
OCT2	有機カチオントランスポーター2（organic cation transporter 2）
P-gp	P 糖たん白質（P-glycoprotein）
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）
PT	基本語（preferred term）
QTc	補正 QT 間隔（corrected QT interval）
QTcB	Bazett 法で補正した QT 間隔（QT interval corrected by Bazett formula）
QTcF	Fridericia 法で補正した QT 間隔（QT interval corrected by Fridericia formula）
SD	標準偏差（standard deviation）
SMQ	MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries）
SOC	器官別大分類（system organ class）
TEAE	treatment-emergent adverse event
UGT	UDP-グルクロン酸転移酵素（UDP-glucuronosyl transferase）

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

JNJ-56021927（アパルタミド，以下，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 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。各試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示す。

ARN-509-003 試験は，前立腺特異抗原（PSA）倍加時間（PSADT）が 10 カ月以下と定義されたハイリスク非転移性去勢抵抗性前立腺癌（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。いずれの群でもアンドロゲン除去療法［ADT：性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログ（GnRHa）又は外科的去勢］を併用した。各サイクルは 28 日間とし，画像上の疾患進行が確認されるか，許容できない有害事象が認められる又は同意撤回するまで，投与を継続することとした。

ARN-509-001 試験は，進行性去勢抵抗性前立腺癌（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 相パートでは転移性 CRPC（mCRPC）患者，第 II 相パートの Cohort 1 では未治療の 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 が併用された。各サイクルは 28 日間とし，疾患進行が確認されるか，痙攣発作を含むコントロールできない有害事象あるいは用量制限毒性（DLT）が認められる又はその他の治験薬中止基準に合致するまで，投与を継続することとした。

PCR1019 試験は，mCRPC 又はハイリスク NM-CRPC の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。各サイクルは 28 日間とし，疾患進行が確認されるか，許容できない有害事象が認められるか，同意撤回，追跡調査不能又は臨床的ベネフィットが得られていないと判断されるまで，投与を継続することとした。

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。各サイクルは 28 日間とし，疾患進行が確認されるか，許容できない有害事象が認められるか，同意撤回又は死亡のいずれか早い時点まで，投与を継続することとした。

本薬の安全性を評価するにあたり，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解析した。この併合解析には，ARN-509-001 試験で本薬 240 mg/日以外の用量（30，60，90，120，180，300，390 及び 480 mg/ 日）を経口投与した 27 例のデータは含めなかった。これらの用量を投与した被験者の安全性評価については【CTD 5.3.5.2.1-1】ARN-509-001/CSR/Sec 9 を参照のこと。

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1008 試験では，試験開始時は軟カプセル剤を使用し，試験期間中に錠剤に変更した。PCR1019 試験では，試験開始時から錠剤を使用した。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 （資料区分） カットオフ日	実施地域 開発の相	試験デザイン 対象患者 （男性）	用法・用量 投与期間 製剤	本薬 240 mg/日投与 安全性解析対象 被験者数
ARN-509-003* （評価資料） 2017 年 5 月 19 日	国際共同 第 III 相	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照 NM-CRPC 患者	本薬群：本薬 240 mg/日の経口投与 プラセボ群：本薬のプラセボの経口投与 画像上の疾患進行が認められる，許容できない有害事象が認められる又は同意撤回まで 軟カプセル剤，錠剤	1201 例（55 例） 本薬群 803 例（34 例） プラセボ群 398 例（21 例） （）内は日本人
ARN-509-001* （評価資料） 2017 年 3 月 31 日	海外 第 I/II 相	非ランダム化，非盲検 第 I 相パート： mCRPC 患者 第 II 相パート ・Cohort 1：未治療 NM-CRPC 患者 ・Cohort 2：未治療 mCRPC 患者 ・Cohort 3：アビラテロン治療歴を有する化学療法未治療 mCRPC 患者	第 I 相パート：本薬 30～480 mg/日の経口投与 第 II 相パート：本薬 240 mg/日の経口投与 疾患進行が認められる，痙攣発作を含むコントロールできない有害事象あるいは DLT が認められる又はその他の治験薬中止基準に合致するまで 軟カプセル剤，錠剤	100 例 第 I 相パート 3 例** 第 II 相パート 97 例
PCR1019* （参考資料） 2016 年 9 月 20 日	海外 第 Ib 相	非ランダム化，非盲検 mCRPC 又は NM-CRPC 患者	本薬 240 mg/日の経口投与 疾患進行が認められる，許容できない有害事象が認められる，同意撤回，追跡調査不能又は臨床的ベネフィットが得られていないと判断されるまで 錠剤	45 例
PCR1008 （評価資料） 2017 年 3 月 15 日	国内 第 I 相	非ランダム化，非盲検 mCRPC 患者	本薬 240 mg/日の経口投与 疾患進行が認められる，許容できない有害事象が認められる，同意撤回又は死亡のいずれか早い時点まで 軟カプセル剤，錠剤	6 例 （日本人）

CRPC=去勢抵抗性前立腺癌，NM-CRPC＝非転移性去勢抵抗性前立腺癌，mCRPC＝転移性去勢抵抗性前立腺癌，DLT＝用量制限毒性

*：併合解析に含めた試験

**：本薬 240 mg/日を経口投与した被験者のみ，安全性評価の対象として併合解析に含め，それ以外の用量（30，60，90，120，180，300，390 及び 480 mg/日）を投与した被験者は含めなかった。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法

本薬 240 mg/日の安全性は，併合解析結果を中心に，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，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の解析対象集団は安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団は，本薬 240 mg/日又は本薬のプラセボを 1 回以上経口投与した被験者と定義した。ARN-509-003 試験では，intent-to-treat（ITT）集団 1207 例のうち，治験薬を投与しなかった 6 例（本薬群及びプラセボ群各 3 例）を除外し，1201 例（本薬群 803 例，プラセ

ボ群 398 例）を安全性解析対象集団とした。ARN-509-001 試験では組み入れた 127 例のうち，本薬 240 mg/日を投与した 100 例を，PCR1019 試験では組み入れたすべての 45 例を安全性解析対象集団とした。これら 3 試験の安全性解析対象集団のうち，本薬を投与した計 948 例を併合本薬群として併合解析を行った。また，日本人における本薬の安全性プロファイルを検討するため，ARN-509-003 試験の安全性解析対象集団 1201 例のうちの日本人 55 例（本薬群 34 例，プラセボ群 21 例）のみを対象とした集計も行った。PCR1008 試験は日本人を対象としており，組み入れた全 6 例を治験薬投与解析対象集団として，併合解析には含めず，別途評価した。

安全性に関するパラメータの集計には，ARN-509-003 試験及び ARN-509-001 試験では治験薬の最終投与後 28 日まで，PCR1019 試験及び PCR1008 試験では最終投与後 30 日までの期間のデータを用いた。安全性の解析では，連続変数は平均値，中央値，標準偏差（SD），最小値及び最大値を用いて要約し，カテゴリカル変数は観察数及びその割合を集計した。

(1) 部分集団解析

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験で認められた有害事象を以下の部分集団別に解析した。

- 年齢（65 歳未満，65～74 歳，75～84 歳，85 歳以上）
- 人種（白人，黒人，アジア人，その他）
- ベースラインの ECOG PS（0 vs. 1）
- 前治療で使用されたホルモン療法数（1 vs. 2 以上）
- ベースラインの PSADT（6 カ月以下 vs. 6 カ月超）
- 試験開始前の骨吸収抑制剤の使用（あり vs. なし）
- 地域（北米，欧州，その他）
- 製剤（軟カプセル剤のみ，軟カプセル剤＋錠剤，錠剤のみ）（ARN-509-003 試験のみ）

(2) 有害事象

1) 定義

有害事象とは，治験中に医薬品（治験薬を含む）が投与された被験者に生じた，あらゆる好ましくない医療上の出来事と定義した。有害事象は，臨床検査の異常値を含む，新たな事象の発現，又はベースラインの病態と比較して重症度や頻度が悪化（増加）したもの，若しくは診断上の異常所見を含む。

有害事象のうち，治験薬の投与開始から，ARN-509-003 試験及び ARN-509-001 試験は最終投与後 28 日まで，PCR1019 試験及び PCR1008 試験は最終投与後 30 日までに新たに発現又は悪化した有害事象を解析対象とした。

すべての有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，重症度別の有害事象，Grade 3 又は 4 の有害事象，治験薬の投与中断等に至った有害事象等を，医薬品規制用語集

（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとに集計した。また，投与期間で標準化した 100 人年あたりの有害事象の発現件数についても集計した。

2) 有害事象名のコーディング

有害事象名は，MedDRA Version 19.1 を用いてコーディングし，同バージョンの MedDRA 日本語版（MedDRA/J）で翻訳した。

3) 治験薬との因果関係

治験責任医師等により治験薬との関連性が「可能性小（Possible）」，「可能性大（Probable）」又は「ほぼ確実（Very Likely）」と評価された有害事象を，治験薬と関連性がある有害事象とみなした。

4) 重症度

有害事象の重症度は，併合解析では，National Cancer Institute （NCI）Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）Version 4.03 に，PCR1008 試験では NCI CTCAE Version 4.0 に従って判定した。

(3) 死亡

死亡に至った有害事象を SOC 及び PT ごとに集計した。また，併合解析では，ARN-509-003 試験及び ARN-509-001 試験は治験薬の最終投与後 28 日まで，PCR1019 試験は最終投与後 30 日までの期間を評価期間とし，その期間中の死亡を死因ごとに集計した。

(4) 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として，「皮疹」，「転倒」，「骨折」，「甲状腺機能低下症」及び「痙攣発作」を MedDRA 標準検索式（SMQ）等により評価し，PT ごとに集計した。各カテゴリーの定義は【CTD 5.3.5.1.1】統計解析計画書及び【CTD 5.3.5.2.2】統計解析計画書を参照のこと。

(5) 臨床検査

血液学的検査及び血液生化学検査の結果は，併合解析では NCI CTCAE Version 4.03 に，PCR1008 試験では NCI CTCAE Version 4.0 に従って判定した。各検査項目の最異常 Grade を要約し，ベースラインから投与中の最異常 Grade への変化を評価した。

加えて，併合解析では，甲状腺刺激ホルモンのベースラインからの変化量を要約した。また，本薬による薬物性肝障害の発現の可能性を評価するため，Hy's Law 基準[1)]（アミノトランスフェラーゼ増加が基準値上限の 3 倍以上，ALP 増加が基準値上限の 2 倍未満かつビリルビン増加が基準値上限の 2 倍以上）に該当した被験者及び evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity（eDISH）基準に該当した被験者の一覧を作成し，評価に用いた。

(6) バイタルサイン

バイタルサインの評価には，拡張期血圧，収縮期血圧及び体重を用い，併合解析では治験薬投与開始後の異常を認めた被験者の割合を集計した。PCR1008 試験では，拡張期血圧及び収縮期血圧の各評価時点での実測値を要約した。

(7) 心電図

Fridericia 法で補正した QT 間隔（QTcF）及び Bazett 法で補正した QT 間隔（QTcB）の値を収集し，評価した。スクリーニング時に加え，ARN-509-003 試験では臨床的に必要とされた場合に測定した値を，ARN-509-001 試験，PCR1019 試験及び PCR1008 試験では治験薬投与期間中の規定の評価ポイントで測定した値を評価に用いた。なお，QT/QTc 評価試験として実施した PCR1019 試験では各評価ポイントで複数回（triplicate）測定し，PCR1008 試験では評価ポイントによって単回又は複数回（triplicate）測定した。また，ARN-509-003 試験では一部の被験者を対象とした心室再分極のサブスタディのため，頻回に規定した評価ポイントで複数回（triplicate）心電図測定を実施しており，その値も評価に含めた。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 投与期間

(1) 全体

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における治験薬の投与期間を表 2.7.4.1-2 に，曝露状況の概要を【表 2.7.4.6-付録-1】に示す。

ARN-509-003 試験のデータカットオフ時点では，投与期間が 12 カ月以上の被験者の割合は，本薬群 70.1%及びプラセボ群 44.7%であり，24 カ月以上の被験者の割合は本薬群 25.7%及びプラセボ群 11.1%であった。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）であり，1 日平均投与量の中央値は，本薬群 227.02 mg/日（範囲：37.3～270.0 mg/日），プラセボ群 236.47 mg/日（範囲：111.8～337.7 mg/日）であった。

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では，投与期間が 12 カ月以上の被験者の割合は 65.4%，24 カ月以上の被験者の割合は 25.8%であった。投与期間の中央値は 16.08 カ月（範囲：0.0～64.5 カ月），1 日平均投与量の中央値は 228.85 mg/日（範囲：37.3～270.0 mg/日）であった。

表 2.7.4.1-2 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における治験薬の投与期間［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Treatment Duration (months)[a]					
N	398	803	100	45	948
>= 0	398 (100.0%)	803 (100.0%)	100 (100.0%)	45 (100.0%)	948 (100.0%)
>= 4	348 (87.4%)	718 (89.4%)	87 (87.0%)	29 (64.4%)	834 (88.0%)
>= 8	256 (64.3%)	651 (81.1%)	70 (70.0%)	1 (2.2%)	722 (76.2%)
>= 12	178 (44.7%)	563 (70.1%)	57 (57.0%)	0	620 (65.4%)
>= 16	115 (28.9%)	428 (53.3%)	48 (48.0%)	0	476 (50.2%)
>= 20	69 (17.3%)	319 (39.7%)	47 (47.0%)	0	366 (38.6%)
>= 24	44 (11.1%)	206 (25.7%)	39 (39.0%)	0	245 (25.8%)
>= 28	20 (5.0%)	125 (15.6%)	31 (31.0%)	0	156 (16.5%)
>= 32	5 (1.3%)	46 (5.7%)	28 (28.0%)	0	74 (7.8%)
>= 36	1 (0.3%)	21 (2.6%)	25 (25.0%)	0	46 (4.9%)

[a]Treatment duration is defined as the duration from the date of the first dose of study drug to the date of last dose of study drug+1 divided by 30.4375.

[TSIEX01C.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSIEX01C.SAS] 11AUG2017, 14:18

(2) 日本人

ARN-509-003 試験の日本人集団における治験薬の投与期間を表 2.7.4.1-3 に，曝露状況の概要を【表 2.7.4.6-付録-2】に示す。

ARN-509-003 試験の日本人集団では，データカットオフ時点で投与期間が 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。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）であり，1 日平均投与量の中央値は本薬群 221.10 mg/日（範囲：108.6～240.0 mg/日），プラセボ群 239.22 mg/日（範囲：213.5～337.7 mg/日）であった。

PCR1008 試験では，投与期間の中央値は 169.0 日（範囲：74～869 日），1 日平均投与量の中央値は 235.96 mg/日（範囲：170.3～240.0 mg/日）であった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Table 9）。

表 2.7.4.1-3 ARN-509-003 試験の日本人集団における治験薬の投与期間

［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Japanese Safety Population	21	34
Treatment Duration (months)[a]		
>0 months	21 (100.0%)	34 (100.0%)
≥4 months	20 (95.2%)	25 (73.5%)
≥8 months	14 (66.7%)	15 (44.1%)
≥12 months	7 (33.3%)	9 (26.5%)
≥16 months	3 (14.3%)	6 (17.6%)
≥20 months	1 (4.8%)	2 (5.9%)
Treatment Duration (months)[a]		
N	21	34
Mean (SD)	10.98 (4.335)	8.25 (6.299)
Median	10.97	5.67
Range	(3.7; 20.6)	(0.1; 22.1)

[a] Treatment duration is defined as the duration from the date of the first dose of study drug to the date of last dose of study drug+1 divided by 30.4375.

[TSIEX01C_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIEX01C_J.SAS] 13SEP2017, 11:08

2.7.4.1.2.2 服薬遵守状況

(1) 全体

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における服薬遵守状況を【表 2.7.4.6-付録-3】に示す。

ARN-509-003 試験における服薬遵守状況は，コンプライアンスが 90%超 95%以下であった被験者の割合は，本薬群 18.6%（149/803 例），プラセボ群 14.4%（57/397 例）であり，95%超であった被験者の割合は，本薬群 47.9%（385/803 例），プラセボ群 66.8%（265/397 例）であった。

併合本薬群では，コンプライアンスが 90%超 95%以下であった被験者の割合は 16.5%（156/948 例），95%超であった被験者の割合は 54.7%（519/948 例）であった。

(2) 日本人

ARN-509-003 試験の日本人集団における服薬遵守状況を【表 2.7.4.6-付録-4】に示す。

ARN-509-003 試験の日本人集団における服薬遵守状況は，コンプライアンスが 90%超 95%以下であった被験者の割合は，本薬群 14.7%（5/34 例），プラセボ群 23.8%（5/21 例）であり，95%超であった被験者の割合は，本薬群 44.1%（15/34 例），プラセボ群 71.4%（15/21 例）であった。

PCR1008 試験では，コンプライアンスが 80%以上 100%未満であった被験者の割合は，33.3%（2/6 例），100%であった被験者の割合は 50.0%（3/6 例）であった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Table 9）。

2.7.4.1.2.3 被験者の内訳

(1) 全体

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における被験者の内訳を表 2.7.4.1-4 に示す。

ARN-509-003 試験のデータカットオフ時点で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%，プラセボ群 70.1%であり，本薬群と比較してプラセボ群で投与を中止した被験者の割合が高かった。投与中止理由は「疾患進行」が最も多く，本薬群 19.3%，プラセボ群 52.8%であり，本薬群と比較してプラセボ群で高かった。その他の投与中止理由の被験者の割合に，本薬群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。

併合本薬群では，データカットオフ時点で治験薬の投与を中止していた被験者の割合は 43.8%であった。投与中止理由は「疾患進行」が最も多く，その割合は 20.8%であった。

表 2.7.4.1-4 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における
被験者の内訳［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Subjects with treatment ongoing[a]	119 (29.9%)	489 (60.9%)	12 (12.0%)	32 (71.1%)	533 (56.2%)
Subjects discontinued from treatment	279 (70.1%)	314 (39.1%)	88 (88.0%)	13 (28.9%)	415 (43.8%)
Reason for termination					
Progressive disease	210 (52.8%)	155 (19.3%)	30 (30.0%)	12 (26.7%)	197 (20.8%)
Adverse event	25 (6.3%)	86 (10.7%)	15 (15.0%)	0	101 (10.7%)
Withdrawal by subject	39 (9.8%)	54 (6.7%)	9 (9.0%)	1 (2.2%)	64 (6.8%)
Other	2 (0.5%)	9 (1.1%)	15 (15.0%)	0	24 (2.5%)
Physician decision	NAP	NAP	9 (9.0%)	0	9 (0.9%)
Initiation of new anti-cancer therapy	NAP	NAP	8 (8.0%)	NAP	8 (0.8%)
Noncompliance with study procedures	0	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Lost to follow-up	1 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (2.0%)	0	3 (0.3%)
Protocol violation	2 (0.5%)	3 (0.4%)	NAP	0	3 (0.3%)

Key: NAP = not applicable
[a]Reflects the status on the data cutoff dates of the related studies.

[TSIDS01.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSIDS01.SAS] 30AUG2017, 21:21

(2) 日本人

ARN-509-003 試験の日本人集団における被験者の内訳を表 2.7.4.1-5 に示す。

ARN-509-003 試験の日本人集団において，データカットオフ時点で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。

PCR1008 試験では，データカットオフ時点で治験薬の投与を中止していた被験者の割合は 83.3%（5/6 例）であった。投与中止理由は「疾患進行」が 50.0%（3/6 例）で最も多く，次いで「医師の判断」及び「同意撤回」が各 16.7%（1/6 例）であった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Table 5）。

表 2.7.4.1-5 ARN-509-003 試験の日本人集団における被験者の内訳

［安全性解析対象集団］

	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

2.7.4.1.2.4 投与中断，減量等

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験では，以下の基準に従い，投与中断，減量を行った。

- Grade 1 又は 2 の有害事象を認めた被験者については，重症度が Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで，治験責任医師等の判断で最長 28 日間投与を中断することができる。その事象が再発した場合は，治験責任医師等の判断で用量レベルを 1 段階（240 mg/日から 180 mg/日）減量することができる。
- 痙攣発作を除く Grade 3 以上の有害事象を認めた被験者については，重症度が Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで治験薬の投与を中断する。Grade 3 以上の事象が再発した場合は，本薬の用量レベルを 1 段階減量する。
- 治験薬との関連性がある事象を認めた場合，第 1 段階として用量レベルを 240 mg/日から 180 mg/日，第 2 段階として更に 120 mg/日まで減量可とする。

(1) 全体

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における投与中断，減量等を表 2.7.4.1-6 に示す。

ARN-509-003 試験では，有害事象により治験薬の投与を中断しなかった被験者の割合は，本薬群 66.4%，プラセボ群 80.7%であった。有害事象により減量しなかった被験者の割合は本薬群 88.8%，プラセボ群 96.7%であった。1 段階減量した被験者の割合は本薬群 5.6%，プラセボ群 1.0%，2 段階減量は本薬群 5.6%，プラセボ群 2.3%であった。

併合本薬群では，有害事象により治験薬の投与を中断しなかった被験者の割合は 67.6%であった。有害事象により減量しなかった被験者の割合は 89.6%であり，1 段階減量した被験者の割合は 5.5%，2 段階減量は 5.0%であった。

表 2.7.4.1-6 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における投与中断，減量等［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Number of dose level reduction					
0	339 (85.2%)	635 (79.1%)	91 (91.0%)	42 (93.3%)	768 (81.0%)
1	14 (3.5%)	66 (8.2%)	7 (7.0%)	3 (6.7%)	76 (8.0%)
2	45 (11.3%)	102 (12.7%)	2 (2.0%)	0	104 (11.0%)
Reason for Dose level reduction					
Adverse Event	13 (3.3%)	90 (11.2%)	7 (7.0%)	2 (4.4%)	99 (10.4%)
Other	46 (11.6%)	78 (9.7%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	81 (8.5%)
Number of dose level reduction due to AE					
0	385 (96.7%)	713 (88.8%)	93 (93.0%)	43 (95.6%)	849 (89.6%)
1	4 (1.0%)	45 (5.6%)	5 (5.0%)	2 (4.4%)	52 (5.5%)
2	9 (2.3%)	45 (5.6%)	2 (2.0%)	0	47 (5.0%)
Reason for Dose interruption					
Adverse Event	77 (19.3%)	270 (33.6%)	32 (32.0%)	5 (11.1%)	307 (32.4%)
Other	188 (47.2%)	346 (43.1%)	2 (2.0%)	2 (4.4%)	350 (36.9%)
Number of dose interruption due to AE					
0	321 (80.7%)	533 (66.4%)	68 (68.0%)	40 (88.9%)	641 (67.6%)
1	50 (12.6%)	176 (21.9%)	21 (21.0%)	4 (8.9%)	201 (21.2%)
2	21 (5.3%)	53 (6.6%)	8 (8.0%)	1 (2.2%)	62 (6.5%)
3	4 (1.0%)	27 (3.4%)	2 (2.0%)	0	29 (3.1%)
>3	2 (0.5%)	14 (1.7%)	1 (1.0%)	0	15 (1.6%)

Note: Dose level reduction is determined from the exposure page of the CRF. If a subject had a dose reduction due to AE and due to other reason, the subject is counted in “Dose level reduction due to AE” row.
Similar approach is used for subject counts in "Reason for dose interruption".

[TSIEX02.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSIEX02.SAS] 08SEP2017, 16:01

(2) 日本人

ARN-509-003 試験の日本人集団における投与中断，減量等を表 2.7.4.1-7 に示す。

ARN-509-003 試験の日本人集団では，有害事象により治験薬の投与を中断しなかった被験者の割合は，本薬群 32.4%（11/34 例），プラセボ群 85.7%（18/21 例）であった。有害事象により減量しなかった被験者の割合は本薬群 85.3%（29/34 例），プラセボ群 100%（21/21 例）であった。

本薬群で 1 段階減量した被験者の割合は 11.8%（4/34 例），2 段階減量は 2.9%（1/34 例）であった。

表 2.7.4.1-7 ARN-509-003 試験の日本人集団における投与中断，減量等

［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Japanese Safety Population	21	34
Number of dose level reduction[a]		
0	20 (95.2%)	29 (85.3%)
1	0	4 (11.8%)
2	1 (4.8%)	1 (2.9%)
Reason for dose level reduction		
Adverse Event	0	5 (14.7%)
Other	1 (4.8%)	0
Number of dose level reduction due to AE		
0	21 (100.0%)	29 (85.3%)
1	0	4 (11.8%)
2	0	1 (2.9%)
Reason for dose interruption		
Adverse Event	3 (14.3%)	23 (67.6%)
Other	7 (33.3%)	4 (11.8%)
Number of dose interruption due to AE		
0	18 (85.7%)	11 (32.4%)
1	2 (9.5%)	17 (50.0%)
2	1 (4.8%)	3 (8.8%)
3	0	3 (8.8%)

[a] Dose level reduction is determined from the exposure page of the CRF.
Percent is based on Safety population.

[TSIEX02_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIEX02_J.SAS] 11SEP2017, 17:46

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1) 全体

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における人口統計学的特性を表 2.7.4.1-8 に示す。

ARN-509-003 試験では，年齢の中央値は本薬群が 74.0 歳（範囲：48～94 歳），プラセボ群が 74.0 歳（範囲：52～96 歳）であり，年齢別で最も被験者の割合が高い年齢は本薬群では 75～84 歳（40.8%），プラセボ群では 65～74 歳（42.2%）であった。白人は本薬群 65.0%，プラセボ群 68.6%，アジア人は本薬群 11.5%，プラセボ群 11.8%，黒人又はアフリカンアメリカンは本薬群 6.0%，プラセボ群 5.0%，その他の人種は両群ともに 1%未満であり，本薬群とプラセボ群で各人種の割合に大きな違いはなかった。ARN-509-003 試験では，被験者の約半数が欧州の治験実施医療機関で登録されており，その割合は本薬群 49.2%，プラセボ群 51.0%であった。ARN-509-001 試験では全例が北米，PCR1019 試験では 66.7%が欧州の治験実施医療機関で登録された。

併合本薬群では，年齢の中央値は 73.0 歳（範囲：48～94 歳）であり，年齢別の被験者の割合は 65～74 歳が最も高く，39.2%であった。白人が 69.4%，アジア人が 9.8%，黒人又はアフリカン

アメリカンは 5.9%であり，その他の人種はいずれも 1%未満であった。欧州の治験実施医療機関で登録された被験者の割合が 44.8%，北米で登録された被験者の割合が 42.0%であり，ほぼ同程度であった。

表 2.7.4.1-8 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における人口統計学的特性［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Age, years					
N	398	803	100	45	948
Mean (SD)	74.0 (7.85)	73.7 (8.06)	70.9 (9.80)	67.4 (7.61)	73.1 (8.38)
Median	74.0	74.0	70.0	67.0	73.0
Range	(52; 96)	(48; 94)	(48; 91)	(52; 86)	(48; 94)
<65	43 (10.8%)	106 (13.2%)	23 (23.0%)	16 (35.6%)	145 (15.3%)
65-74	168 (42.2%)	306 (38.1%)	43 (43.0%)	23 (51.1%)	372 (39.2%)
75-84	150 (37.7%)	328 (40.8%)	24 (24.0%)	5 (11.1%)	357 (37.7%)
>=85	37 (9.3%)	63 (7.8%)	10 (10.0%)	1 (2.2%)	74 (7.8%)
Race					
N	398	803	100	45	948
American Indian or Alaska Native	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Asian	47 (11.8%)	92 (11.5%)	1 (1.0%)	0	93 (9.8%)
Black or African American	20 (5.0%)	48 (6.0%)	5 (5.0%)	3 (6.7%)	56 (5.9%)
White	273 (68.6%)	522 (65.0%)	94 (94.0%)	42 (93.3%)	658 (69.4%)
Other	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Multiple	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Not Reported	57 (14.3%)	135 (16.8%)	0	0	135 (14.2%)
Ethnicity					
N	398	803	100	45	948
Hispanic or Latino	5 (1.3%)	11 (1.4%)	2 (2.0%)	0	13 (1.4%)
Not Hispanic or Latino	335 (84.2%)	656 (81.7%)	98 (98.0%)	45 (100.0%)	799 (84.3%)
Not Reported	58 (14.6%)	136 (16.9%)	0	0	136 (14.3%)
Weight, kg					
N	396	798	99	45	942
Mean (SD)	85.61 (17.372)	87.83 (19.443)	89.35 (14.219)	82.94 (15.624)	87.75 (18.816)
Median	83.35	85.00	88.60	80.00	85.00
Range	(43.0; 161.0)	(45.0; 182.1)	(57.3; 130.5)	(50.3; 135.0)	(45.0; 182.1)
Height, cm					
N	388	786	97	45	928
Mean (SD)	172.64 (7.984)	172.87 (7.933)	175.69 (7.051)	173.25 (6.749)	173.18 (7.832)
Median	172.00	173.00	176.00	172.00	173.00
Range	(149.0; 194.0)	(140.0; 196.0)	(154.9; 198.1)	(161.0; 196.0)	(140.0; 198.1)
Region					
N	398	803	100	45	948
North America	133 (33.4%)	283 (35.2%)	100 (100.0%)	15 (33.3%)	398 (42.0%)
Europe	203 (51.0%)	395 (49.2%)	0	30 (66.7%)	425 (44.8%)
Rest of the World	62 (15.6%)	125 (15.6%)	0	0	125 (13.2%)

[TSIDEM01.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSIDEM01.SAS] 11AUG2017, 14:12

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験におけるベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-9 に示す。

ARN-509-003 試験の初回診断からランダム化／治験薬投与までの期間の中央値は，本薬群 7.9 年（範囲：0～30 年），プラセボ群 7.8 年（範囲：1～26 年）であった。初回診断時に Gleason スコアが 8 以上であった被験者の割合は，本薬群 42.3%，プラセボ群 42.6%であり，Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）スコアが 0 であった被験者の割合は，本薬群 77.3%，プラセボ群 77.9%であった。

併合本薬群では，初回診断からランダム化／治験薬投与までの期間の中央値は 7.9 年（範囲：0～30 年）であった。初回診断時に Gleason スコアが 8 以上であった被験者の割合は 42.2%であり，ECOG PS スコアが 0 であった被験者の割合は 76.1%であった。

表 2.7.4.1-9 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における ベースラインの疾患特性［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Time from initial diagnosis to randomization/1st dose (years)					
N	398	803	100	37	940
Mean (SD)	8.8 (5.10)	8.9 (5.23)	8.9 (5.75)	6.4 (5.37)	8.8 (5.31)
Median	7.8	7.9	8.9	5.7	7.9
Range	(1; 26)	(0; 30)	(1; 27)	(0; 23)	(0; 30)
Tumor stage at diagnosis					
N	392	792	100	45	937
T1	62 (15.8%)	140 (17.7%)	12 (12.0%)	3 (6.7%)	155 (16.5%)
T2	123 (31.4%)	265 (33.5%)	39 (39.0%)	6 (13.3%)	310 (33.1%)
T3	163 (41.6%)	296 (37.4%)	13 (13.0%)	19 (42.2%)	328 (35.0%)
T4	16 (4.1%)	32 (4.0%)	5 (5.0%)	5 (11.1%)	42 (4.5%)
TX	28 (7.1%)	59 (7.4%)	2 (2.0%)	0	61 (6.5%)
Unknown	0	0	29 (29.0%)	12 (26.7%)	41 (4.4%)
Lymph node stage at diagnosis					
N	393	796	100	45	941
N0	272 (69.2%)	548 (68.8%)	38 (38.0%)	19 (42.2%)	605 (64.3%)
N1	61 (15.5%)	117 (14.7%)	10 (10.0%)	6 (13.3%)	133 (14.1%)
NX	60 (15.3%)	131 (16.5%)	18 (18.0%)	6 (13.3%)	155 (16.5%)
Unknown	0	0	34 (34.0%)	14 (31.1%)	48 (5.1%)
Metastasis stage at diagnosis					
N	398	803	100	45	948
M0	398 (100.0%)	803 (100.0%)	41 (41.0%)	14 (31.1%)	858 (90.5%)
M1	0	0	16 (16.0%)	28 (62.2%)	44 (4.6%)
MX	0	0	19 (19.0%)	0	19 (2.0%)
Unknown	0	0	24 (24.0%)	3 (6.7%)	27 (2.8%)
Gleason score at initial diagnosis					
N	397	801	100	45	946
<7	72 (18.1%)	152 (19.0%)	15 (15.0%)	2 (4.4%)	169 (17.9%)
7	145 (36.5%)	290 (36.2%)	36 (36.0%)	9 (20.0%)	335 (35.4%)
3+4	65 (16.8%)	157 (20.1%)	14 (14.7%)	2 (7.4%)	173 (19.2%)
4+3	76 (19.7%)	124 (15.9%)	20 (21.1%)	6 (22.2%)	150 (16.6%)
>7	169 (42.6%)	339 (42.3%)	44 (44.0%)	16 (35.6%)	399 (42.2%)
Unknown	11 (2.8%)	20 (2.5%)	5 (5.0%)	18 (40.0%)	43 (4.5%)
ECOG Performance Status Score					
N	398	803	100	45	948
0	310 (77.9%)	621 (77.3%)	73 (73.0%)	27 (60.0%)	721 (76.1%)
1	88 (22.1%)	182 (22.7%)	27 (27.0%)	18 (40.0%)	227 (23.9%)

表 2.7.4.1-9 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における
ベースラインの疾患特性［安全性併合解析対象集団］（続き）

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Baseline PSA (ng/mL)					
N	398	803	100	NA	903
Mean (SD)	15.93 (23.836)	14.95 (22.563)	138.43 (664.629)	NA	28.62 (224.586)
Median	7.82	7.79	14.90	NA	8.40
Range	(1.1; 291.8)	(0.1; 294.8)	(0.5; 6074.3)	NA	(0.1; 6074.3)
PSA Doubling Time (months)					
N	398	803	44	NA	847
Mean (SD)	4.74 (2.255)	4.77 (2.801)	5.48 (7.058)	NA	4.81 (3.161)
Median	4.45	4.40	3.54	NA	4.30
Range	(0.7; 10.0)	(0.8; 50.2)	(0.6; 41.3)	NA	(0.6; 50.2)
<=6 months	285 (71.6%)	579 (72.1%)	33 (75.0%)	NA	612 (72.3%)
>6 months	113 (28.4%)	224 (27.9%)	11 (25.0%)	NA	235 (27.7%)
Bone-sparing agent used at baseline					
N	398	803	100	45	948
Yes	39 (9.8%)	76 (9.5%)	42 (42.0%)	15 (33.3%)	133 (14.0%)
No	359 (90.2%)	727 (90.5%)	58 (58.0%)	30 (66.7%)	815 (86.0%)

Key: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; NA= not available, PSA = Prostate-specific Antigen
Note: For Study ARN-509-001 PSA doubling time for subjects in cohort 1 of the Phase 2 portion included. PSA and PSA doubling time was not collected in Study PCR1019.

[TSIDEM02.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSIDEM02.SAS] 30AUG2017, 21:24

(2) 日本人

ARN-509-003 試験の日本人集団における人口統計学的特性を表 2.7.4.1-10 に示す。

ARN-509-003 試験の日本人集団の年齢の中央値は，本薬群 79.0 歳（範囲：61～90 歳），プラセボ群 74.0 歳（範囲：63～86 歳）であった。年齢別で最も被験者の割合が高い年齢は，本薬群は 75～79 歳［32.4%（11/34 例）］，プラセボ群は 70～74 歳［28.6%（6/21 例）］であった。

PCR1008 試験の年齢の中央値は 78.0 歳（範囲：70～85 歳）であり，年齢別の被験者の割合は 75 歳未満が 33.3%（2/6 例），75 歳以上が 66.7%（4/6 例）であった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Table 6）。

表 2.7.4.1-10 ARN-509-003 試験の日本人集団における人口統計学的特性

［ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide	Total
Japanese ITT Population	21	34	55
Age, years			
N	21	34	55
Mean (SD)	74.5 (7.47)	77.8 (6.98)	76.5 (7.29)
Median	74.0	79.0	77.0
Range	(63; 86)	(61; 90)	(61; 90)
<65	3 (14.3%)	2 (5.9%)	5 (9.1%)
65-69	3 (14.3%)	4 (11.8%)	7 (12.7%)
70-74	6 (28.6%)	2 (5.9%)	8 (14.5%)
75-79	2 (9.5%)	11 (32.4%)	13 (23.6%)
80-84	4 (19.0%)	10 (29.4%)	14 (25.5%)
≥ 85	3 (14.3%)	5 (14.7%)	8 (14.5%)
Race			
N	21	34	55
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
Black or African American	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
White	0	0	0
Other	0	0	0
Multiple	0	0	0
Not reported	0	0	0
Ethnicity			
N	21	34	55
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
Not reported	0	0	0
Weight, kg			
N	21	34	55
Mean (SD)	68.0 (8.93)	63.9 (10.47)	65.5 (10.03)
Median	67.5	61.9	64.5
Range	(48; 83)	(46; 84)	(46; 84)
Height, cm			
N	21	34	55
Mean (SD)	163.6 (5.57)	163.1 (7.37)	163.3 (6.69)
Median	164.2	163.5	163.8
Range	(153; 172)	(140; 176)	(140; 176)

[TSIDEM03_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIDEM03_J.SAS] 11SEP2017, 17:45

ARN-509-003 試験の日本人集団におけるベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-11 に示す。

ARN-509-003 試験の日本人集団における初回診断からランダム化までの期間の中央値は，本薬群 7.26 年（範囲：0.9～14.7 年），プラセボ群 7.53 年（範囲：1.1～15.2 年）であった。初回診断時に Gleason スコアが 8 以上であった被験者の割合は，本薬群 73.5%（25/34 例），プラセボ群 66.7%（14/21 例）であり，ECOG PS スコアが 0 であった被験者の割合は，本薬群 88.2%（30/34 例），プラセボ群 95.2%（20/21 例）であった。

PCR1008 試験の初回診断から治験薬投与までの期間の中央値は 68.90 カ月（範囲：9.2～132.7 カ月）であった。初回診断時に Gleason スコアが 8 以上であった被験者の割合は 66.7%（4/6 例）であり，ECOG PS スコアが 0 であった被験者の割合は 83.3%（5/6 例）であった。（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Table 7）。

表 2.7.4.1-11 ARN-509-003 試験の日本人集団におけるベースラインの疾患特性

［ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide	Total
Japanese ITT Population	21	34	55
Time from initial diagnosis to randomization (years)			
N	21	34	55
Mean (SD)	7.47 (3.907)	7.33 (3.331)	7.38 (3.527)
Median	7.53	7.26	7.30
Range	(1.1; 15.2)	(0.9; 14.7)	(0.9; 15.2)
Tumor stage at diagnosis			
N	21	34	55
T1	3 (14.3%)	4 (11.8%)	7 (12.7%)
T2	6 (28.6%)	8 (23.5%)	14 (25.5%)
T3	10 (47.6%)	20 (58.8%)	30 (54.5%)
T4	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
Lymph node stage at diagnosis			
N	21	34	55
N0	20 (95.2%)	28 (82.4%)	48 (87.3%)
N1	1 (4.8%)	6 (17.6%)	7 (12.7%)
Metastasis stage at diagnosis			
N	21	34	55
M0	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
Gleason score at initial diagnosis			
N	21	34	55
<7	2 (9.5%)	1 (2.9%)	3 (5.5%)
7	5 (23.8%)	8 (23.5%)	13 (23.6%)
3+4	1 (4.8%)	5 (14.7%)	6 (10.9%)
4+3	4 (19.0%)	3 (8.8%)	7 (12.7%)
>7	14 (66.7%)	25 (73.5%)	39 (70.9%)
IVRS PSA Doubling Time (months)			
N	21	34	55
Mean (SD)	4.09 (2.022)	4.44 (2.312)	4.31 (2.193)
Median	4.30	4.10	4.20
Range	(0.7; 7.4)	(1.1; 8.1)	(0.7; 8.1)
ECOG Performance Status Score			
N	21	34	55
0	20 (95.2%)	30 (88.2%)	50 (90.9%)
1	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PSA = Prostate-specific Antigen

[TSIPC04_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIPC04_J.SAS] 11SEP2017, 17:47

2.7.4.1.4 前立腺癌に対する前治療

(1) 全体

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における前立腺癌に対する前治療を表 2.7.4.1-12 に示す。なお，ARN-509-003 試験及び ARN-509-001 試験第 II 相パートでは，前立腺癌に対する前治療のうち，化学療法の治療歴を有する被験者を除外していたが，術前又は術後補助療法としての化学療法は許容していた。

ARN-509-003 試験でホルモン療法を使用していた被験者の割合は，本薬群 99.4%，プラセボ群 99.7%であった。その主な内訳は，GnRHa が本薬群 96.8%，プラセボ群 96.7%，第一世代抗アンドロゲン剤が本薬群 73.3%，プラセボ群 72.1%，精巣摘除術が本薬群 5.9%，プラセボ群 6.0%であった。ホルモン療法以外では，手術又は放射線照射による治療歴を有する被験者の割合は本薬群及びプラセボ群ともに 76.6%，化学療法の治療歴を有する被験者の割合は本薬群 2.1%，プラセボ群 1.8%であった。

併合本薬群では，ホルモン療法を使用していた被験者の割合は，GnRHa が 95.1%，第一世代抗アンドロゲン剤が 75.3%，精巣摘除術が 7.4%であった。ホルモン療法以外では，手術又は放射線照射が 76.2%，化学療法が 4.4%であった。

表 2.7.4.1-12 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における前立腺癌に対する前治療［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Subjects with one or more previous prostate cancer therapy	398 (100.0%)	800 (99.6%)	100 (100.0%)	45 (100.0%)	945 (99.7%)
Surgery or radiotherapy	305 (76.6%)	615 (76.6%)	86 (86.0%)	21 (46.7%)	722 (76.2%)
Surgery only	69 (17.3%)	158 (19.7%)	18 (18.0%)	3 (6.7%)	179 (18.9%)
Radiotherapy only	85 (21.4%)	157 (19.6%)	30 (30.0%)	13 (28.9%)	200 (21.1%)
Both surgery and radiotherapy	151 (37.9%)	300 (37.4%)	38 (38.0%)	5 (11.1%)	343 (36.2%)
Hormonal therapy	397 (99.7%)	798 (99.4%)	100 (100.0%)	45 (100.0%)	943 (99.5%)
GnRHa	385 (96.7%)	777 (96.8%)	97 (97.0%)	28 (62.2%)	902 (95.1%)
First generation anti-androgen	287 (72.1%)	589 (73.3%)	83 (83.0%)	42 (93.3%)	714 (75.3%)
Other hormone antagonists	9 (2.3%)	17 (2.1%)	0	0	17 (1.8%)
Orchiectomy	24 (6.0%)	47 (5.9%)	4 (4.0%)	19 (42.2%)	70 (7.4%)
Chemotherapy[a]	7 (1.8%)	17 (2.1%)	6 (6.0%)	19 (42.2%)	42 (4.4%)
Other	32 (8.0%)	64 (8.0%)	20 (20.0%)	19 (42.2%)	103 (10.9%)

Key: GnRHa = gonadotropin releasing hormone analog
[a] Study ARN-509-003 allowed for either adjuvant or neoadjuvant chemotherapy

[TSIDEM03.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSIDEM03.SAS] 30AUG2017, 21:26

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における前治療で使用されたホルモン療法を【表 2.7.4.6-付録-5】に示す。

ARN-509-003 試験では，前治療として最も多く使用されたホルモン療法は GnRHa であり，その主な内訳は，リュープロレリン（本薬群 63.6%，プラセボ群 60.6%，以下同順）及びゴセレリン（30.4%， 34.2%）であった。また，第一世代抗アンドロゲン剤のうち最も多く使用された薬剤は，ビカルタミド（70.5%，66.8%）であった。

併合本薬群でも同様に，前治療として最も多く使用されたホルモン療法は GnRHa であり，その主な内訳はリュープロレリン（64.6%）及びゴセレリン（28.0%）であった。第一世代抗アンドロゲン剤のうち最も多く使用された薬剤はビカルタミド（72.7%）であった。

(2) 日本人

ARN-509-003 試験の日本人集団における前立腺癌に対する前治療を表 2.7.4.1-13 に示す。

ARN-509-003 試験の日本人集団でホルモン療法を使用していた被験者の割合は，本薬群及びプラセボ群ともに 100%（それぞれ 34/34 例，21/21 例）であった。その主な内訳は，GnRHa が本薬群及びプラセボ群ともに 100% （それぞれ 34/34 例，21/21 例），第一世代抗アンドロゲン剤が本薬群 97.1%（33/34 例），プラセボ群 100%（21/21 例），精巣摘除術が本薬群 2.9%（1/34 例），プラセボ群 4.8%（1/21 例）であった。ホルモン療法以外では，手術又は放射線照射による治療歴を有する被験者の割合は本薬群 97.1%（33/34 例），プラセボ群 100%（21/21 例）であり，化学療法の治療歴を有する被験者はなかった。

PCR1008 試験でホルモン療法を使用していた被験者の割合は 100%（6/6 例）であった。その主な内訳は，第一世代抗アンドロゲン剤が 100%（6/6 例），GnRHa が 83.3%（5/6 例），精巣摘除術が 16.7%（1/6 例）であった。ホルモン療法以外では，手術による治療歴を有する被験者及び放射線照射による治療歴を有する被験者の割合が各 16.7%（1/6 例）であり，化学療法の治療歴を有する被験者はなかった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Table 8）。

表 2.7.4.1-13 ARN-509-003 試験の日本人集団における前立腺癌に対する前治療
［ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide	Total
Japanese ITT population	21	34	55
Previous prostate cancer therapy			
N	21	34	55
Surgery or radiotherapy	21 (100.0%)	33 (97.1%)	54 (98.2%)
Surgery only	11 (52.4%)	14 (41.2%)	25 (45.5%)
Radiotherapy only	0	0	0
Both surgery and radiotherapy	10 (47.6%)	19 (55.9%)	29 (52.7%)
Hormonal therapy	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
GnRHa	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
First generation antiandrogen	21 (100.0%)	33 (97.1%)	54 (98.2%)
Other	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
Orchiectomy	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
Chemotherapy	0	0	0
Other	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)

GnRHa = gonadotropin releasing hormone analog
Chemotherapy: either adjuvant or neoadjuvant

[TSIPC06_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIPC06_J.SAS] 11SEP2017, 17:48

ARN-509-003 試験の日本人集団における前治療で使用されたホルモン療法を【表 2.7.4.6-付録-6】に示す。

ARN-509-003 試験の日本人集団では，前治療として最も多く使用されたホルモン療法は GnRHa であり，その内訳はリュープロレリン［本薬群 79.4%（27/34 例），プラセボ群 61.9%（13/21 例），以下同順］及びゴセレリン［29.4%（10/34 例），66.7%（14/21 例）］であった。また，第一世代抗アンドロゲン剤のうち最も多く使用された薬剤は，ビカルタミド［97.1%（33/34 例），90.5%（19/21 例）］であった。

PCR1008 試験では，最も多く使用されたホルモン療法は第一世代抗アンドロゲン剤であり，その薬剤はビカルタミド［100%（6/6 例）］及びフルタミド［83.3%（5/6 例）］であった。次いで

多く使用されたGnRHaの内訳は，リュープロレリン［83.3%（5/6例）］及びゴセレリン［16.7%（1/6例）］であった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Table 8）。

2.7.4.1.5 併用療法

(1) 全体

ARN-509-003試験，ARN-509-001試験及びPCR1019試験における併用療法を【表2.7.4.6-付録-7】に示す。

ARN-509-003試験でGnRHaを併用していた被験者の割合は本薬群89.7%（720/803例），プラセボ群92.5%（368/398例）であり，その主な内訳はリュープロレリン［本薬群54.2%（435/803例），プラセボ群52.0%（207/398例），以下同順］及びゴセレリン［21.3%（171/803例），25.9%（103/398例）］であった。その他の主な併用療法は，鎮痛薬［61.1%（491/803例），56.5%（225/398例）］，レニン・アンジオテンシン系作用薬［55.0%（442/803例），49.7%（198/398例）］，脂質修飾剤［50.1%（402/803例），50.8%（202/398例）］であった。

併合本薬群でGnRHaを併用していた被験者の割合は88.3%（837/948例）であり，主な内訳はリュープロレリン［55.6%（527/948例）］及びゴセレリン［19.5%（185/948例）］であった。その他の主な併用療法は，鎮痛薬［62.3%（591/948例）］，レニン・アンジオテンシン系作用薬［52.8%（501/948例）］，脂質修飾剤［50.8%（482/948例）］であった。

(2) 日本人

ARN-509-003試験の日本人集団における併用療法を【表2.7.4.6-付録-8】に示す。

ARN-509-003試験の日本人集団でGnRHaを併用していた被験者の割合は，本薬群79.4%（27/34例），プラセボ群81.0%（17/21例）であり，その内訳はリュープロレリン［本薬群52.9%（18/34例），プラセボ群28.6%（6/21例），以下同順］及びゴセレリン［26.5%（9/34例），52.4%（11/21例）］であった。その他の主な併用療法は，胃酸関連疾患用薬［67.6%（23/34例），85.7%（18/21例）］，抗炎症及び抗リウマチ薬［50.0%（17/34例），52.4%（11/21例）］，レニン・アンジオテンシン系作用薬［44.1%（15/34例），57.1%（12/21例）］であった。

PCR1008試験でGnRHaを併用していた被験者の割合は50.0%（3/6例）であり，いずれもリュープロレリン［50.0%（3/6例）］を併用していた。その他の主な併用療法は，抗炎症及び抗リウマチ薬［83.3%（5/6例）］，鎮痛薬，全身用抗菌薬，全身用抗ヒスタミン薬，副腎皮質ステロイド（皮膚科用製剤），胃酸関連疾患用薬，並びに関節・筋肉痛用局所薬［各66.7%（4/6例）］であった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/TSICM05）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

(1) 全体

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における有害事象の概要を表 2.7.4.2-1 に示す。

ARN-509-003 試験では，投与期間の中央値がプラセボ群と比較して本薬群で長かったが（2.7.4.1.2.1 項），有害事象の発現割合は本薬群 96.5%及びプラセボ群 93.2%，重篤な有害事象は本薬群 24.8%及びプラセボ群 23.1%であり，両群で同程度であった。治験薬と関連性のある有害事象は本薬群 70.4%及びプラセボ群 54.3%，Grade 3 又は 4 の有害事象は本薬群 45.1%及びプラセボ群 34.2%，投与中止に至った有害事象は本薬群 10.6%及びプラセボ群 7.0%に認められた。評価期間中に死亡した被験者の割合は本薬群 1.2%及びプラセボ群 0.3%であった。

併合本薬群では，有害事象の発現割合が 96.2%，重篤な有害事象が 24.9%であった。治験薬と関連性のある有害事象は 71.3%，Grade 3 又は 4 の有害事象は 44.2%に，投与中止に至った有害事象は 10.7%に発現し，評価期間中に死亡した被験者の割合は 1.2%であった。

表 2.7.4.2-1 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における有害事象の概要［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Subjects with 1 or more:					
TEAEs	371 (93.2%)	775 (96.5%)	100 (100.0%)	37 (82.2%)	912 (96.2%)
Related TEAEs[a]	216 (54.3%)	565 (70.4%)	88 (88.0%)	23 (51.1%)	676 (71.3%)
Grade 3-4 TEAEs	136 (34.2%)	362 (45.1%)	47 (47.0%)	10 (22.2%)	419 (44.2%)
Related TEAEs[a]	17 (4.3%)	113 (14.1%)	9 (9.0%)	3 (6.7%)	125 (13.2%)
Serious TEAEs[b]	92 (23.1%)	199 (24.8%)	32 (32.0%)	5 (11.1%)	236 (24.9%)
Related serious TEAEs[a]	6 (1.5%)	31 (3.9%)	0	0	31 (3.3%)
Grade 3-4 serious TEAEs	76 (19.1%)	150 (18.7%)	25 (25.0%)	5 (11.1%)	180 (19.0%)
TEAEs leading to treatment discontinuation	28 (7.0%)	85 (10.6%)	16 (16.0%)	0	101 (10.7%)
Related TEAEs[a]	8 (2.0%)	58 (7.2%)	6 (6.0%)	0	64 (6.8%)
TEAEs leading to death	1 (0.3%)	10 (1.2%)	1 (1.0%)	0	11 (1.2%)
Related TEAEs[a]	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
All deaths on treatment[c]	1 (0.3%)	10 (1.2%)	1 (1.0%)	0	11 (1.2%)
Adverse event	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Death due to prostate cancer	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Other	0	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.
[b]Grade 5 events are not included.
[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

[TSFAE01.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE01.SAS] 30AUG2017, 21:11

(2) 日本人

ARN-509-003 試験の日本人集団における有害事象の概要を表 2.7.4.2-2 に示す。

ARN-509-003 試験の日本人集団では，有害事象の発現割合は本薬群 94.1%（32/34 例）及びプラセボ群 85.7%（18/21 例），重篤な有害事象は本薬群 23.5%（8/34 例）及びプラセボ群 23.8%（5/21 例）であった。治験薬と関連性のある有害事象は本薬群 85.3%（29/34 例）及びプラセボ群 42.9%（9/21 例）に，Grade 3 又は 4 の有害事象は本薬群 44.1%（15/34 例）及びプラセボ群 23.8%（5/21 例）に，投与中止に至った有害事象は本薬群 20.6%（7/34 例）及びプラセボ群 9.5%（2/21 例）に認められた。評価期間中に死亡した被験者の割合は本薬群 0%（0/34 例）及びプラセボ群 4.8%（1/21 例）であった。

PCR1008 試験では，有害事象の発現割合は 100%（6/6 例），重篤な有害事象は 16.7%（1/6 例）であった。治験薬と関連性のある有害事象は 100%（6/6 例），Grade 3 以上の有害事象は 33.3%（2/6 例），投与中止に至った有害事象は 16.7%（1/6 例）に認められた。評価期間中に死亡した被験者はなかった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Table 16）。

表 2.7.4.2-2 ARN-509-003 試験の日本人集団における有害事象の概要
［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Japanese Safety Population	21	34
Number of subjects with TEAE	18 (85.7%)	32 (94.1%)
Drug-related[a]	9 (42.9%)	29 (85.3%)
Number of subjects with Grade 3-4 TEAE	5 (23.8%)	15 (44.1%)
Drug-related[a]	1 (4.8%)	8 (23.5%)
Number of subjects with treatment-emergent SAEs[b]	5 (23.8%)	8 (23.5%)
Drug-related[a]	1 (4.8%)	3 (8.8%)
Grade 3-4	5 (23.8%)	6 (17.6%)
Number of subjects with TEAE leading to treatment discontinuation	2 (9.5%)	7 (20.6%)
Drug-related[a]	0	6 (17.6%)
Number of subjects with TEAE leading to death	1 (4.8%)	0
Drug-related[a]	0	0
All deaths within 28 days of last dose	1 (4.8%)	0
Adverse event	1 (4.8%)	0
Death due to prostate cancer	0	0
Other	0	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event; SAE=serious adverse event.
[a] Adverse events reported as related.
[b] Excludes Grade 5.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28 days. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

[TSFAE01_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE01_J.SAS] 11SEP2017, 17:33

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

(1) 全体

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の併合本薬群で 5%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-3 に，すべての有害事象を【表 2.7.4.6-付録-9】に示す。

ARN-509-003 試験のいずれかの群で 15%以上に発現した有害事象は，疲労（本薬群 30.4%，プラセボ群 21.1%，以下同順），高血圧（24.8%，19.8%），下痢（20.3%，15.1%），悪心（18.1%，15.8%），体重減少（16.1%，6.3%），関節痛（15.9%，7.5%）及び転倒（15.6%，9.0%）であった。

併合本薬群で 15%以上に発現した有害事象は，疲労（34.1%），下痢（22.2%），高血圧（21.9%），悪心（20.3%），関節痛（16.5%）及び体重減少（15.4%）であった。

表 2.7.4.2-3 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の併合本薬群で 5%以上に発現した有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Subjects with 1 or more TEAEs	371 (93.2%)	775 (96.5%)	100 (100.0%)	37 (82.2%)	912 (96.2%)
System organ class Preferred term					
胃腸障害	232 (58.3%)	468 (58.3%)	82 (82.0%)	15 (33.3%)	565 (59.6%)
下痢	60 (15.1%)	163 (20.3%)	41 (41.0%)	6 (13.3%)	210 (22.2%)
悪心	63 (15.8%)	145 (18.1%)	42 (42.0%)	5 (11.1%)	192 (20.3%)
便秘	52 (13.1%)	87 (10.8%)	17 (17.0%)	5 (11.1%)	109 (11.5%)
腹痛	34 (8.5%)	65 (8.1%)	24 (24.0%)	0	89 (9.4%)
消化不良	22 (5.5%)	58 (7.2%)	10 (10.0%)	0	68 (7.2%)
嘔吐	24 (6.0%)	44 (5.5%)	15 (15.0%)	1 (2.2%)	60 (6.3%)
上腹部痛	32 (8.0%)	44 (5.5%)	11 (11.0%)	0	55 (5.8%)
腹部不快感	22 (5.5%)	37 (4.6%)	11 (11.0%)	0	48 (5.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	158 (39.7%)	401 (49.9%)	79 (79.0%)	20 (44.4%)	500 (52.7%)
疲労	84 (21.1%)	244 (30.4%)	61 (61.0%)	18 (40.0%)	323 (34.1%)
無力症	33 (8.3%)	89 (11.1%)	9 (9.0%)	0	98 (10.3%)
末梢性浮腫	29 (7.3%)	69 (8.6%)	16 (16.0%)	3 (6.7%)	88 (9.3%)
筋骨格系および結合組織障害	159 (39.9%)	370 (46.1%)	65 (65.0%)	13 (28.9%)	448 (47.3%)
関節痛	30 (7.5%)	128 (15.9%)	25 (25.0%)	3 (6.7%)	156 (16.5%)
背部痛	59 (14.8%)	101 (12.6%)	25 (25.0%)	7 (15.6%)	133 (14.0%)
四肢痛	20 (5.0%)	73 (9.1%)	17 (17.0%)	1 (2.2%)	91 (9.6%)
筋骨格痛	16 (4.0%)	38 (4.7%)	14 (14.0%)	2 (4.4%)	54 (5.7%)
筋骨格系胸痛	16 (4.0%)	36 (4.5%)	12 (12.0%)	0	48 (5.1%)
感染症および寄生虫症	146 (36.7%)	342 (42.6%)	48 (48.0%)	5 (11.1%)	395 (41.7%)
鼻咽頭炎	25 (6.3%)	78 (9.7%)	16 (16.0%)	0	94 (9.9%)
尿路感染	38 (9.5%)	63 (7.8%)	13 (13.0%)	3 (6.7%)	79 (8.3%)
上気道感染	21 (5.3%)	44 (5.5%)	13 (13.0%)	0	57 (6.0%)
皮膚および皮下組織障害	64 (16.1%)	316 (39.4%)	40 (40.0%)	9 (20.0%)	365 (38.5%)
発疹	13 (3.3%)	87 (10.8%)	11 (11.0%)	2 (4.4%)	100 (10.5%)
そう痒症	6 (1.5%)	50 (6.2%)	9 (9.0%)	1 (2.2%)	60 (6.3%)
神経系障害	90 (22.6%)	288 (35.9%)	57 (57.0%)	6 (13.3%)	351 (37.0%)
頭痛	25 (6.3%)	76 (9.5%)	15 (15.0%)	1 (2.2%)	92 (9.7%)
浮動性めまい	25 (6.3%)	75 (9.3%)	13 (13.0%)	1 (2.2%)	89 (9.4%)
味覚異常	6 (1.5%)	57 (7.1%)	16 (16.0%)	2 (4.4%)	75 (7.9%)

表 2.7.4.2-3 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の併合本薬群で 5%以上に発現した有害事象［安全性併合解析対象集団］（続き）

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
血管障害	117 (29.4%)	319 (39.7%)	27 (27.0%)	3 (6.7%)	349 (36.8%)
高血圧	79 (19.8%)	199 (24.8%)	8 (8.0%)	1 (2.2%)	208 (21.9%)
ほてり	34 (8.5%)	113 (14.1%)	16 (16.0%)	2 (4.4%)	131 (13.8%)
代謝および栄養障害	82 (20.6%)	272 (33.9%)	37 (37.0%)	15 (33.3%)	324 (34.2%)
食欲減退	35 (8.8%)	99 (12.3%)	16 (16.0%)	11 (24.4%)	126 (13.3%)
高コレステロール血症	6 (1.5%)	49 (6.1%)	8 (8.0%)	0	57 (6.0%)
高血糖	15 (3.8%)	46 (5.7%)	6 (6.0%)	1 (2.2%)	53 (5.6%)
腎および尿路障害	142 (35.7%)	245 (30.5%)	43 (43.0%)	5 (11.1%)	293 (30.9%)
血尿	40 (10.1%)	65 (8.1%)	12 (12.0%)	2 (4.4%)	79 (8.3%)
頻尿	34 (8.5%)	46 (5.7%)	14 (14.0%)	1 (2.2%)	61 (6.4%)
尿失禁	15 (3.8%)	42 (5.2%)	6 (6.0%)	0	48 (5.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	79 (19.8%)	222 (27.6%)	48 (48.0%)	8 (17.8%)	278 (29.3%)
呼吸困難	16 (4.0%)	65 (8.1%)	14 (14.0%)	6 (13.3%)	85 (9.0%)
咳嗽	28 (7.0%)	58 (7.2%)	19 (19.0%)	1 (2.2%)	78 (8.2%)
臨床検査	62 (15.6%)	222 (27.6%)	36 (36.0%)	9 (20.0%)	267 (28.2%)
体重減少	25 (6.3%)	129 (16.1%)	13 (13.0%)	4 (8.9%)	146 (15.4%)
傷害、中毒および処置合併症	70 (17.6%)	230 (28.6%)	29 (29.0%)	1 (2.2%)	260 (27.4%)
転倒	36 (9.0%)	125 (15.6%)	9 (9.0%)	1 (2.2%)	135 (14.2%)
精神障害	53 (13.3%)	145 (18.1%)	26 (26.0%)	3 (6.7%)	174 (18.4%)
不眠症	21 (5.3%)	55 (6.8%)	10 (10.0%)	1 (2.2%)	66 (7.0%)
血液およびリンパ系障害	33 (8.3%)	86 (10.7%)	25 (25.0%)	6 (13.3%)	117 (12.3%)
貧血	16 (4.0%)	52 (6.5%)	17 (17.0%)	3 (6.7%)	72 (7.6%)
内分泌障害	8 (2.0%)	55 (6.8%)	16 (16.0%)	1 (2.2%)	72 (7.6%)
甲状腺機能低下症	5 (1.3%)	49 (6.1%)	15 (15.0%)	0	64 (6.8%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE03.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE03.SAS] 30AUG2017, 21:17

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験において，治験薬と関連性がある有害事象を【表 2.7.4.6-付録-10】に示す。

ARN-509-003 試験のいずれかの群で 10%以上に発現した治験薬と関連性がある有害事象は，疲労［本薬群 22.5%（181/803 例），プラセボ群 12.1%（48/398 例），以下同順］，悪心［12.0%（96/803 例），9.8%（39/398 例）］，下痢［11.0%（88/803 例），5.3%（21/398 例）］であった。

併合本薬群で 10%以上に発現した治験薬と関連性がある有害事象は，疲労［25.6%（243/948 例）］，悪心［13.2%（125/948 例）］，下痢［12.4%（118/948 例）］であった。

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験において，投与期間で標準化した 100 人年あたりの有害事象の発現件数を【表 2.7.4.6-付録-11】に示す。

ARN-509-003 試験のいずれかの群で 15%以上に発現した有害事象のうち，100 人年あたりの有害事象発現件数が本薬群と比較してプラセボ群で多かった有害事象は，高血圧（本薬群 36.3 件/100 人年，プラセボ群 38.7 件/100 人年，以下同順），下痢（21.6 件/100 人年，22.6 件/100 人年）及び悪心（15.8 件/100 人年，20.4 件/100 人年）であった。

これらの事象の併合本薬群での 100 人年あたりの発現件数は，高血圧 31.7 件/100 人年，下痢 24.7 件/100 人年及び悪心 17.7 件/100 人年であった。

(2) 日本人

ARN-509-003 試験の日本人集団のいずれかの群で 5%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-4 に示し，すべての有害事象を【表 2.7.4.6-付録-12】に示す。

ARN-509-003 試験の日本人集団のいずれかの群で 15%以上に発現した有害事象は，斑状丘疹状皮疹［本薬群 23.5%（8/34 例），プラセボ群 0%（0/21 例），以下同順］，食欲減退［17.6%（6/34 例），9.5%（2/21 例）］，鼻咽頭炎［8.8%（3/34 例），23.8%（5/21 例）］，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）］及び全身性皮疹［17.6%（6/34 例），0%（0/21 例）］であった。

PCR1008 試験で 2 例以上に発現した有害事象は，腹部不快感，鼻咽頭炎，味覚異常，発疹及びほてり［各 33.3%（2/6 例）］であった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Table 17）。

表 2.7.4.2-4 ARN-509-003 試験の日本人集団のいずれかの群で 5%以上に発現した
重症度別（Grade 5 を除く）有害事象［安全性解析対象集団］

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
Japanese Safety Population	21					34				
Subjects with 1 or more TEAEs	18 (85.7%)	3 (14.3%)	10 (47.6%)	5 (23.8%)	0	32 (94.1%)	3 (8.8%)	14 (41.2%)	14 (41.2%)	1 (2.9%)
System organ class Preferred term										
皮膚および皮下組織障害	5 (23.8%)	3 (14.3%)	2 (9.5%)	0	0	23 (67.6%)	4 (11.8%)	13 (38.2%)	6 (17.6%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	8 (23.5%)	1 (2.9%)	5 (14.7%)	2 (5.9%)	0
全身性皮疹	0	0	0	0	0	6 (17.6%)	1 (2.9%)	4 (11.8%)	1 (2.9%)	0
発疹	0	0	0	0	0	4 (11.8%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0
脱毛症	0	0	0	0	0	3 (8.8%)	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	3 (8.8%)	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	3 (8.8%)	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0
接触皮膚炎	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0
そう痒症	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	0
胃腸障害	7 (33.3%)	2 (9.5%)	4 (19.0%)	1 (4.8%)	0	14 (41.2%)	11 (32.4%)	3 (8.8%)	0	0
便秘	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	6 (17.6%)	4 (11.8%)	2 (5.9%)	0	0
悪心	0	0	0	0	0	5 (14.7%)	5 (14.7%)	0	0	0
下痢	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	0	2 (5.9%)	0	2 (5.9%)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	9 (42.9%)	1 (4.8%)	8 (38.1%)	0	0	13 (38.2%)	3 (8.8%)	10 (29.4%)	0	0
鼻咽頭炎	5 (23.8%)	1 (4.8%)	4 (19.0%)	0	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	2 (5.9%)	0	0
肺炎	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	3 (8.8%)	0	3 (8.8%)	0	0
体部白癬	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0
上気道感染	3 (14.3%)	0	3 (14.3%)	0	0	2 (5.9%)	0	2 (5.9%)	0	0
膀胱炎	2 (9.5%)	0	2 (9.5%)	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0

表 2.7.4.2-4 ARN-509-003 試験の日本人集団のいずれかの群で 5%以上に発現した
重症度別（Grade 5 を除く）有害事象［安全性解析対象集団］（続き）

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
神経系障害	3 (14.3%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	13 (38.2%)	9 (26.5%)	1 (2.9%)	3 (8.8%)	0
味覚異常	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	6 (17.6%)	5 (14.7%)	1 (2.9%)	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	0
感覚鈍麻	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (19.0%)	4 (19.0%)	0	0	0	11 (32.4%)	8 (23.5%)	3 (8.8%)	0	0
疲労	0	0	0	0	0	4 (11.8%)	4 (11.8%)	0	0	0
末梢性浮腫	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	0	4 (11.8%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0
倦怠感	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	0	3 (8.8%)	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0
代謝および栄養障害	4 (19.0%)	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	9 (26.5%)	3 (8.8%)	4 (11.8%)	2 (5.9%)	0
食欲減退	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	0	6 (17.6%)	1 (2.9%)	4 (11.8%)	1 (2.9%)	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (23.8%)	2 (9.5%)	3 (14.3%)	0	0	8 (23.5%)	5 (14.7%)	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0
転倒	2 (9.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (33.3%)	5 (23.8%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	8 (23.5%)	3 (8.8%)	4 (11.8%)	1 (2.9%)	0
四肢痛	0	0	0	0	0	5 (14.7%)	3 (8.8%)	2 (5.9%)	0	0
背部痛	3 (14.3%)	3 (14.3%)	0	0	0	3 (8.8%)	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	0	2 (5.9%)	0	0
血管障害	3 (14.3%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	0	0	7 (20.6%)	3 (8.8%)	3 (8.8%)	1 (2.9%)	0
ほてり	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	0	5 (14.7%)	5 (14.7%)	0	0	0
高血圧	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	4 (11.8%)	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	5 (14.7%)	1 (2.9%)	2 (5.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)
貧血	0	0	0	0	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
臨床検査	2 (9.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	5 (14.7%)	3 (8.8%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
体重減少	2 (9.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (14.3%)	3 (14.3%)	0	0	0	5 (14.7%)	0	3 (8.8%)	2 (5.9%)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	0	2 (5.9%)	0	0

表 2.7.4.2-4 ARN-509-003 試験の日本人集団のいずれかの群で 5%以上に発現した
重症度別（Grade 5 を除く）有害事象［安全性解析対象集団］（続き）

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
腎および尿路障害	6 (28.6%)	3 (14.3%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	0	4 (11.8%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	2 (5.9%)	0
排尿困難	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0
血尿	2 (9.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
水腎症	2 (9.5%)	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
頻尿	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	2 (5.9%)	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	0	2 (5.9%)	0	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Table does not include Grade 5 events.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28 days.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.
Note: Toxicity Grade is based on NCI common toxicity criteria, version 4.0.

[TSFAE04C5_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE04C5_J.SAS] 11SEP2017, 17:35

ARN-509-003 試験の日本人集団において，治験薬と関連性がある有害事象を【表 2.7.4.6-付録-13】に示す。

ARN-509-003 試験の日本人集団のいずれかの群で 10%以上に発現した治験薬と関連性がある有害事象は，ほてり［本薬群 14.7%（5/34 例），プラセボ群 9.5%（2/21 例），以下同順］，全身性皮疹［17.6%（6/34 例），0%（0/21 例）］，斑状丘疹状皮疹［17.6%（6/34 例），0%（0/21 例）］，味覚異常［17.6%（6/34 例），0%（0/21 例）］，食欲減退［17.6%（6/34 例），0%（0/21 例）］及び発疹［11.8%（4/34 例），0%（0/21 例）］であった。

PCR1008 試験で 2 例以上に発現した治験薬と関連性がある有害事象は，腹部不快感，味覚異常及びほてり［各 33.3%（2/6 例）］であった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/TSFAE08）。

ARN-509-003 試験の日本人集団において，投与期間で標準化した 100 人年あたりの有害事象の発現件数を【表 2.7.4.6-付録-14】に示す。

ARN-509-003 試験の日本人集団のいずれかの群で 15%以上に発現した有害事象のうち，100 人年あたりの有害事象発現件数が本薬群と比較してプラセボ群で多かった有害事象は，鼻咽頭炎（本薬群 12.8 件/100 人年，プラセボ群 26.0 件/100 人年）であった。

2.7.4.2.1.3 Grade 3 又は 4 の有害事象

(1) 全体

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験におけるすべての Grade 3 又は 4 の有害事象を【表 2.7.4.6-付録-15】に示し，治験薬と関連性がある Grade 3 又は 4 の有害事象を【表 2.7.4.6-付録-16】に示す。また，重症度別（Grade 5 を除く）のすべての有害事象を【表 2.7.4.6-付録-17】に示す。

ARN-509-003 試験のいずれかの群で 3%以上に発現した Grade 3 の有害事象は，高血圧［本薬群 14.3%（115/803 例），プラセボ群 11.8%（47/398 例）］であり，その 100 人年あたりの発現件数は本薬群 15.2 件/100 人年，プラセボ群 16.3 件/100 人年であった【表 2.7.4.6-付録-18】。Grade 4 の有害事象の発現割合はいずれも 1%未満であった。

併合本薬群で 3%以上に発現した Grade 3 の有害事象は，高血圧［12.6%（119/948 例）］であり，Grade 4 の有害事象の発現割合はいずれも 1%未満であった。

(2) 日本人

ARN-509-003 試験の日本人集団におけるすべての Grade 3 又は 4 の有害事象を【表 2.7.4.6-付録-19】に示し，治験薬と関連性がある Grade 3 又は 4 の有害事象を【表 2.7.4.6-付録-20】に示す。また，重症度別（Grade 5 を除く）のすべての有害事象を【表 2.7.4.6-付録-21】に示す。

ARN-509-003 試験の日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した Grade 3 の有害事象は，斑状丘疹状皮疹［本薬群 5.9%（2/34 例），プラセボ群 0%（0/21 例）］であり，その 100 人年あたりの発現件数は，本薬群 8.5 件/100 人年，プラセボ群 0 件/100 人年であった【表 2.7.4.6-付録-14】。Grade 4 の有害事象は，本薬群の 1 例（2.9%）で認められた血小板減少症のみであった。

PCR1008 試験で発現した Grade 3 の有害事象は，脊髄圧迫及び腎障害［各 16.7%（1/6 例）］であった。Grade 4 の有害事象は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Table 18）。

2.7.4.2.1.4 死亡

(1) 全体

ARN-509-003 試験の死亡の一覧を【表 2.7.4.6-付録-22】に示し，ARN-509-001 試験の死亡の一覧を【表 2.7.4.6-付録-23】に示す。

ARN-509-003 試験の評価期間中に死亡した被験者の割合は，データカットオフ時点で本薬群 1.2%（10/803 例），プラセボ群 0.3%（1/398 例）であった。死因の内訳は「有害事象」が本薬群 0.9%（7/803 例），プラセボ群 0.3%（1/398 例），「前立腺癌」が本薬群 0.4%（3/803 例），プラセボ群 0%（0/398 例）であった（表 2.7.4.2-1）。

ARN-509-001 試験の評価期間中に死亡した被験者は，データカットオフ時点で 1 例のみであり，その割合は 1.0%（1/100 例）であった。死因は「前立腺癌」であった。

PCR1019 試験では，評価期間中に死亡した被験者はなかった。

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2-5 に示す。

ARN-509-003 試験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。SOC「心臓障害」により死亡に至った被験者の割合は，本薬群（0.4%）とプラセボ群（0.3%）で同程度であった。発現した事象は心肺停止（本薬群及びプラセボ群各 1 例），急性心筋梗塞（本薬群 1 例）及び心筋梗塞（本薬群 1 例）であった。そのほか，本薬群で肺炎，多臓器機能不全症候群及び脳出血が各 1 例に認められた。

ARN-509-001 試験で死亡に至った有害事象の発現割合は 1.0%（1/100 例）であった。急性腎不全の症状として，同一被験者に脱水及び錯乱状態が認められた。

PCR1019 試験では，死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-5 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の
死亡に至った有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Subjects with 1 or more TEAEs leading to death	1 (0.3%)	10 (1.2%)	1 (1.0%)	0	11 (1.2%)
System organ class Preferred term					
心臓障害	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心肺停止	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心筋梗塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
感染症および寄生虫症	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
敗血症	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
肺炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
前立腺癌	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
脱水	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
神経系障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
脳出血	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
精神障害	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
錯乱状態	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE09.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE02.SAS] 11AUG2017, 13:48

(2) 日本人

ARN-509-003 試験の日本人集団において評価期間中に死亡した被験者は，データカットオフ時点でプラセボ群の 1 例（4.8%）のみであった。死因は「有害事象」であった（表 2.7.4.2-2）。

PCR1008 試験では，評価期間中に死亡した被験者はなかった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/TSFAE11）。

ARN-509-003 試験の日本人集団の死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2-6 に示す。

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。

表 2.7.4.2-6 ARN-509-003 試験の日本人集団の死亡に至った有害事象

［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Japanese Safety Population	21	34
Subjects with 1 or more TEAEs leading to death	1 (4.8%)	0
System organ class Preferred term		
心臓障害	1 (4.8%)	0
心肺停止	1 (4.8%)	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug plus 28 days. For each system organ class and preferred term, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

[TSFAE14_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE14_J.SAS] 11SEP2017, 17:38

2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象

(1) 全体

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の併合本薬群で 1%以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-7 に示し，すべての重篤な有害事象を【表 2.7.4.6-付録-24】に，治験薬と関連性がある重篤な有害事象を【表 2.7.4.6-付録-25】に，重症度別の重篤な有害事象を【表 2.7.4.6-付録-26】に，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を【表 2.7.4.6-付録-27】に示す。また，ARN-509-003 試験の重篤な有害事象の一覧を【表 2.7.4.6-付録-28】に，ARN-509-001 試験の重篤な有害事象の一覧を【表 2.7.4.6-付録-29】に，PCR1019 試験の重篤な有害事象の一覧を【表 2.7.4.6-付録-30】に示す。

ARN-509-003 試験のいずれかの群で 1%以上に認められた重篤な有害事象は，血尿［本薬群 1.6%（13/803 例），プラセボ群 2.0%（8/398 例），以下同順］，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。

併合本薬群で 1%以上に認められた重篤な有害事象は，血尿（1.6%），尿閉（1.4%）及び尿路感染（1.2%）であった。

ARN-509-003 試験のいずれかの群で 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）であった。両群と

もに同等に発現件数が少なかった有害事象は，尿路感染（1.0 件/100 人年，0.7 件/100 人年），肺炎（0.8 件/100 人年，0.5 件/100 人年）及び敗血症（0.6 件/100 人年，0 件/100 人年）であった。

これらの事象の併合本薬群での 100 人年あたりの有害事象の発現件数は，血尿 1.7 件/100 人年，尿閉 1.2 件/100 人年，水腎症 0.6 件/100 人年，急性腎障害 0.4 件/100 人年，尿路閉塞 0.1 件/100 人年，尿路感染 0.9 件/100 人年，肺炎 0.7 件/100 人年，敗血症 0.6 件/100 人年であった。

表 2.7.4.2-7 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の併合本薬群で 1%以上に発現した重篤な有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Subjects with 1 or more Serious TEAEs	93 (23.4%)	204 (25.4%)	32 (32.0%)	5 (11.1%)	241 (25.4%)
System organ class Preferred term					
感染症および寄生虫症	9 (2.3%)	48 (6.0%)	2 (2.0%)	0	50 (5.3%)
尿路感染	3 (0.8%)	10 (1.2%)	1 (1.0%)	0	11 (1.2%)
腎および尿路障害	38 (9.5%)	40 (5.0%)	3 (3.0%)	0	43 (4.5%)
血尿	8 (2.0%)	13 (1.6%)	2 (2.0%)	0	15 (1.6%)
尿閉	15 (3.8%)	10 (1.2%)	3 (3.0%)	0	13 (1.4%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE15.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE15.SAS] 30AUG2017, 21:18

(2) 日本人

ARN-509-003 試験の日本人集団の重篤な有害事象を表 2.7.4.2-8 に示し，重症度別の重篤な有害事象を【表 2.7.4.6-付録-31】に，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を【表 2.7.4.6-付録-32】に示す。また，PCR1008 試験の重篤な有害事象の一覧を【表 2.7.4.6-付録-33】に示す。

ARN-509-003 試験の日本人集団で認められた重篤な有害事象は，本薬群及びプラセボ群ともにいずれも各 1 例での発現であった。投与期間で標準化した 100 人年あたりの有害事象の発現件数は，本薬群では大腸ポリープの 8.5 件/100 人年を除き，いずれの事象も 4.3 件/100 人年であった。プラセボ群ではすべての事象で 5.2 件/100 人年であった。

PCR1008 試験で認められた重篤な有害事象は，脊髄圧迫［16.7%（1/6 例）］のみであった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Table 19）。

表 2.7.4.2-8 ARN-509-003 試験の日本人集団の重篤な有害事象［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Japanese Safety Population	21	34
Subjects with 1 or more treatment-emergent SAEs	6 (28.6%)	8 (23.5%)
System organ class Preferred term		
腎および尿路障害	2 (9.5%)	2 (5.9%)
出血性膀胱炎	0	1 (2.9%)
水腎症	1 (4.8%)	1 (2.9%)
腎機能障害	0	1 (2.9%)
尿路結石	1 (4.8%)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.9%)
血小板減少症	0	1 (2.9%)
心臓障害	1 (4.8%)	1 (2.9%)
うっ血性心不全	0	1 (2.9%)
心肺停止	1 (4.8%)	0
胃腸障害	1 (4.8%)	1 (2.9%)
大腸ポリープ	0	1 (2.9%)
膵炎	1 (4.8%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.9%)
腰椎骨折	0	1 (2.9%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.8%)	1 (2.9%)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (2.9%)
リウマチ性多発筋痛	1 (4.8%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (2.9%)
腎盂の悪性新生物	0	1 (2.9%)
神経系障害	1 (4.8%)	1 (2.9%)
血栓性脳梗塞	0	1 (2.9%)
脳梗塞	1 (4.8%)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (2.9%)
前立腺炎	0	1 (2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.9%)
胸水	0	1 (2.9%)
肝胆道系障害	1 (4.8%)	0
急性胆管炎	1 (4.8%)	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event; SAE=serious adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug plus 28 days. For each system organ class and preferred term, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

[TSFAE12_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE12_J.SAS] 11SEP2017, 17:38

2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として，投与中止に至った有害事象，及び投与中断，減量等に至った有害事象について以下に示す。

(1) 全体

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験で投与中止に至った有害事象を【表 2.7.4.6-付録-34】に示す。

ARN-509-003 試験のいずれかの群で 1%以上に発現した投与中止に至った有害事象は，疲労［本薬群 1.0%（8/803 例），プラセボ群 0.3%（1/398 例）］であった。

併合本薬群で 1%以上に発現した投与中止に至った有害事象は，疲労［1.2%（11/948 例）］であった。

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験で治験薬の減量に至った有害事象を【表 2.7.4.6-付録-35】に示す。

ARN-509-003 試験では，治験薬の減量に至った有害事象が本薬群 9.6%（77/803 例），プラセボ群 1.8%（7/398 例）に認められた。そのうちいずれかの群で 1%以上に発現した有害事象は，疲労［本薬群 1.7%（14/803 例），プラセボ群 0%（0/398 例），以下同順］及び発疹［1.1%（9/803 例），0%（0/398 例）］であった。

併合本薬群では，治験薬の減量に至った有害事象が 9.1%（86/948 例）に認められ，そのうち 1%以上に発現した有害事象は，疲労［2.0%（19/948 例）］であった。

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験で治験薬の投与中断に至った有害事象を【表 2.7.4.6-付録-36】に示す。

ARN-509-003 試験では，治験薬の投与中断に至った有害事象が本薬群 29.5%（237/803 例），プラセボ群 17.8%（71/398 例）に認められた。そのうちいずれかの群で 1%以上に発現した有害事象は，下痢［本薬群 2.4%（19/803 例），プラセボ群 1.3%（5/398 例），以下同順］，疲労［2.2%（18/803 例），0.5%（2/398 例）］，発疹［2.4%（19/803 例），0.5%（2/398 例）］，斑状丘疹状皮疹［2.0%（16/803 例），0.3%（1/398 例）］，悪心［1.5%（12/803 例），1.0%（4/398 例）］，嘔吐［1.1%（9/803 例），1.0%（4/398 例）］，高血圧［1.2%（10/803 例），0.8%（3/398 例）］，血尿［1.1%（9/803 例），0.5%（2/398 例）］，全身性皮疹［1.1%（9/803 例），0%（0/398 例）］，尿閉［0.9%（7/803 例），1.0%（4/398 例）］，水腎症［0.6%（5/803 例），1.0%（4/398 例）］，尿路感染［0.5%（4/803 例），1.3%（5/398 例）］及び上腹部痛［0.2%（2/803 例），1.0%（4/398 例）］であった。

併合本薬群では，治験薬の投与中断に至った有害事象が 28.8%（273/948 例）に認められ，そのうち 1%以上に発現した有害事象は，下痢［2.5%（24/948 例）］，疲労［2.3%（22/948 例）］，発疹［2.0%（19/948 例）］，斑状丘疹状皮疹［1.7%（16/948 例）］，悪心［1.7%（16/948 例）］，嘔吐［1.4%（13/948 例）］及び高血圧［1.2%（11/948 例）］であった。

(2) 日本人

ARN-509-003 試験の日本人集団で投与中止に至った有害事象を【表 2.7.4.6-付録-37】に，重症度別（Grade 5 を除く）の投与中止に至った有害事象を【表 2.7.4.6-付録-38】に示す。

ARN-509-003 試験の日本人集団で認められた投与中止に至った有害事象はいずれも各 1 例での発現であった。認められた事象は，本薬群では薬疹，湿疹，汗疹，全身性皮疹，斑状丘疹状皮疹，うっ血性心不全，顔面浮腫，末梢性浮腫，食欲減退，血栓性脳梗塞及び呼吸困難［各 2.9%（1/34 例）］，プラセボ群では心肺停止及びリウマチ性多発筋痛［各 4.8%（1/21 例）］であった。

PCR1008 試験で認められた投与中止に至った有害事象は，脊髄圧迫［16.7%（1/6 例）］であった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Table 20）。

ARN-509-003 試験の日本人集団で治験薬の減量に至った有害事象を【表 2.7.4.6-付録-39】に示す。

ARN-509-003 試験の日本人集団では，治験薬の減量に至った有害事象が本薬群 11.8%（4/34 例）に認められ，その内訳は多形紅斑，発疹，全身性皮疹及び斑状丘疹状皮疹が各 2.9%（1/34 例）であった。プラセボ群では治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

PCR1008 試験では，治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/TSFAE06）。

ARN-509-003 試験の日本人集団で治験薬の投与中断に至った有害事象を【表 2.7.4.6-付録-40】に示す。

ARN-509-003 試験の日本人集団では，治験薬の投与中断に至った有害事象が本薬群 50.0%（17/34 例），プラセボ群 14.3%（3/21 例）に認められた。そのうちいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は，斑状丘疹状皮疹［本薬群 14.7%（5/34 例），プラセボ群 0%（0/21 例），以下同順］，全身性皮疹［11.8%（4/34 例），0%（0/21 例）］及び食欲減退［5.9%（2/34 例），0%（0/21 例）］であり，いずれも本薬群のみでの発現であった。

PCR1008 試験では，治験薬の投与中断に至った有害事象が 33.3%（2/6 例）に認められ，その内訳は，全身性皮疹及び中毒性皮疹［各 16.7%（1/6 例）］であった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Table 21）。

2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

「皮疹」，「転倒」，「骨折」，「甲状腺機能低下症」及び「痙攣発作」を注目すべき有害事象とし，ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験，並びに ARN-509-003 試験の日本人集団の注目すべき有害事象を表 2.7.4.2-9 及び表 2.7.4.2-10 に示す。また，重症度別の注目すべき有害事象を【表 2.7.4.6-付録-41】及び【表 2.7.4.6-付録-42】に，投与中止に至った注目すべき有害事象を【表 2.7.4.6-付録-43】及び【表 2.7.4.6-付録-44】に，減量に至った注目すべき有害事象を【表 2.7.4.6-付録-45】及び【表 2.7.4.6-付録-46】に，投与中断に至った注目すべき有害事象を【表 2.7.4.6-付録-47】及び【表 2.7.4.6-付録-48】に示す。重篤な注目すべき有害事象を【表 2.7.4.6-付録-49】及び【表 2.7.4.6-付録-50】に，投与期間で標準化した 100 人年あたりの注目すべき有害事象を【表 2.7.4.6-付録-51】及び【表 2.7.4.6-付録-52】に示す。

表 2.7.4.2-9 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の注目すべき有害事象
［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Subjects with 1 or more TEAEs of special interest	72 (18.1%)	338 (42.1%)	46 (46.0%)	4 (8.9%)	388 (40.9%)
Special interest Preferred term					
皮疹	22 (5.5%)	191 (23.8%)	25 (25.0%)	3 (6.7%)	219 (23.1%)
発疹	13 (3.3%)	87 (10.8%)	11 (11.0%)	2 (4.4%)	100 (10.5%)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.5%)	43 (5.4%)	3 (3.0%)	0	46 (4.9%)
全身性皮疹	1 (0.3%)	19 (2.4%)	7 (7.0%)	1 (2.2%)	27 (2.8%)
蕁麻疹	1 (0.3%)	16 (2.0%)	1 (1.0%)	0	17 (1.8%)
斑状皮疹	1 (0.3%)	10 (1.2%)	3 (3.0%)	0	13 (1.4%)
そう痒性皮疹	2 (0.5%)	11 (1.4%)	0	0	11 (1.2%)
結膜炎	0	7 (0.9%)	2 (2.0%)	0	9 (0.9%)
丘疹性皮疹	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
皮膚剥脱	0	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
多形紅斑	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
紅斑性皮疹	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
薬疹	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
性器発疹	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
口腔内潰瘍形成	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
膿疱性皮疹	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
口内炎	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
水疱	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
剥脱性皮膚炎	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
丘疹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
類天疱瘡	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚びらん	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
小水疱性皮疹	1 (0.3%)	0	0	0	0
転倒	36 (9.0%)	125 (15.6%)	9 (9.0%)	1 (2.2%)	135 (14.2%)
転倒	36 (9.0%)	125 (15.6%)	9 (9.0%)	1 (2.2%)	135 (14.2%)
骨折	26 (6.5%)	94 (11.7%)	11 (11.0%)	0	105 (11.1%)
肋骨骨折	14 (3.5%)	29 (3.6%)	3 (3.0%)	0	32 (3.4%)
腰椎骨折	0	9 (1.1%)	2 (2.0%)	0	11 (1.2%)
脊椎圧迫骨折	1 (0.3%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
足骨折	0	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
脊椎骨折	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
股関節部骨折	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
上腕骨骨折	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
胸椎骨折	0	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
上肢骨折	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
圧迫骨折	0	2 (0.2%)	2 (2.0%)	0	4 (0.4%)
手骨折	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
大腿骨骨折	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
仙骨骨折	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
恥骨骨折	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
手首関節骨折	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
寛骨臼骨折	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
足関節部骨折	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
肋軟骨骨折	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
顔面骨骨折	3 (0.8%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)

表 2.7.4.2-9 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の注目すべき有害事象
［安全性併合解析対象集団］（続き）

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
下肢骨折	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
骨粗鬆症性骨折	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
骨盤骨折	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
胸骨骨折	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
剥離骨折	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腓骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尾骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
橈骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ストレス骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
外傷性骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
頚椎骨折	1 (0.3%)	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.3%)	0	0	0	0
脛骨骨折	1 (0.3%)	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	8 (2.0%)	65 (8.1%)	22 (22.0%)	0	87 (9.2%)
甲状腺機能低下症	5 (1.3%)	49 (6.1%)	15 (15.0%)	0	64 (6.8%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.5%)	20 (2.5%)	8 (8.0%)	0	28 (3.0%)
サイロキシン減少	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
自己免疫性甲状腺炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
遊離サイロキシン減少	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
トリヨードチロニン減少	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
痙攣発作	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
痙攣発作	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE19.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE19.SAS] 28AUG2017, 07:01

表 2.7.4.2-10 ARN-509-003 試験の日本人集団の注目すべき有害事象

［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Japanese Safety Population	21	34
Subjects with 1 or more TEAE of special interest	4 (19.0%)	21 (61.8%)
皮疹	0	19 (55.9%)
斑状丘疹状皮疹	0	8 (23.5%)
全身性皮疹	0	6 (17.6%)
発疹	0	4 (11.8%)
薬疹	0	1 (2.9%)
多形紅斑	0	1 (2.9%)
斑状皮疹	0	1 (2.9%)
皮膚びらん	0	1 (2.9%)
皮膚剥脱	0	1 (2.9%)
蕁麻疹	0	1 (2.9%)
骨折	3 (14.3%)	2 (5.9%)
圧迫骨折	0	1 (2.9%)
腰椎骨折	0	1 (2.9%)
肋骨骨折	1 (4.8%)	1 (2.9%)
肋軟骨骨折	1 (4.8%)	0
骨粗鬆症性骨折	1 (4.8%)	0
転倒	2 (9.5%)	1 (2.9%)
転倒	2 (9.5%)	1 (2.9%)
甲状腺機能低下症	1 (4.8%)	0
サイロキシン減少	1 (4.8%)	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug plus 28 days.
Note: For each preferred term, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that preferred term.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

[TSFAE27_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE27_J.SAS] 11SEP2017, 17:39

(1) 「皮疹」

1) 全体

ARN-509-003 試験で「皮疹」が認められた被験者の割合は，本薬群 23.8%，プラセボ群 5.5%であった。いずれかの群で 1%以上に認められた事象は，発疹（本薬群 10.8%，プラセボ群 3.3%，以下同順），斑状丘疹状皮疹（5.4%，0.5%），全身性皮疹（2.4%，0.3%），蕁麻疹（2.0%，0.3%），斑状皮疹（1.2%，0.3%）及びそう痒性皮疹（1.4%，0.5%）であった。中毒性表皮壊死融解症及びスティーブンス・ジョンソン症候群は認められなかった。投与期間で標準化した 100 人年あたりの「皮疹」の発現件数は，本薬群 29.6 件/100 人年，プラセボ群 8.3 件/100 人年であった。重症度別では，Grade 1［本薬群 8.6%（69/803 例），プラセボ群 3.3%（13/398 例），以下同順］又は 2［10.0%（80/803 例），2.0%（8/398 例）］が多く，Grade 3 の「皮疹」は本薬群 5.2%（42/803 例），プラセボ群 0.3%（1/398 例）に認められた。Grade 4 の「皮疹」は認められなかった。重篤な「皮疹」は本薬群の 0.2%（2/803 例）に認められ，その内訳は，多形紅斑及び口腔内潰瘍形成が各 0.1%（1/803 例）であった。死亡に至った「皮疹」は認められなかった【表 2.7.4.2-5】。投与中止に至った「皮疹」は，本薬群 2.4%（19/803 例）に認められ，その重症度の内訳は

Grade 2 が 6 例，Grade 3 が 13 例であった【表 2.7.4.6-付録-53】。プラセボ群では投与中止に至った「皮疹」は認められなかった。減量に至った「皮疹」は本薬群 2.7%（22/803 例），プラセボ群 0.3%（1/398 例）に，投与中断に至った「皮疹」は本薬群 6.8%（55/803 例），プラセボ群 1.3%（5/398 例）に認められた。

併合本薬群では，「皮疹」が認められた被験者の割合は 23.1%であった。1%以上に認められた事象は，発疹（10.5%），斑状丘疹状皮疹（4.9%），全身性皮疹（2.8%），蕁麻疹（1.8%），斑状皮疹（1.4%）及びそう痒性皮疹（1.2%）であった。中毒性表皮壊死融解症及びスティーブンス・ジョンソン症候群は認められなかった。投与期間で標準化した 100 人年あたりの「皮疹」の発現件数は 28.6 件/100 人年であった。重症度別では，Grade 1［8.8%（83/948 例）］又は 2［9.5%（90/948 例）］が多く，Grade 3 の「皮疹」は 4.9%（46/948 例）に認められた。Grade 4 の「皮疹」は認められなかった。重篤な「皮疹」は ARN-509-003 試験の本薬群で認められた 2 例のみで，発現割合は 0.2%（2/948 例）であった。死亡に至った「皮疹」は認められなかった【表 2.7.4.2-5】。投与中止に至った「皮疹」は 2.2%（21/948 例）に認められた。減量に至った「皮疹」は 2.4%（23/948 例）に，投与中断に至った「皮疹」は 6.1%（58/948 例）に認められた。

ARN-509-003 試験の「皮疹」の概要を【表 2.7.4.6-付録-54】に示す。

ARN-509-003 試験における「皮疹」の治験薬投与開始から初回発現までの期間の中央値は，本薬群 82.0 日，プラセボ群 83.5 日であった。「皮疹」が認められた本薬群 191 例及びプラセボ群 22 例のうち，回復した被験者の割合は本薬群 80.6%（154/191 例），プラセボ群 81.8%（18/22 例）であり，初回発現から回復までの期間の中央値はそれぞれ 59.5 日及び 43.0 日であった。本薬群の重症度別の回復までの期間の中央値は，Grade 1 が 36.0 日，Grade 2 が 77.0 日，Grade 3 が 60.5 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。投与中断及び減量による「皮疹」の管理が行われ，本薬群では 27.7%（53/191 例）が「皮疹」により投与中断し，15.2%（29/191 例）が投与再開後に「皮疹」を再発した。また，11.5%（22/191 例）が「皮疹」により減量し，8.4%（16/191 例）が「皮疹」を再発した。

2) 日本人

ARN-509-003 試験の日本人集団で「皮疹」が認められた被験者の割合は，本薬群 55.9%（19/34 例）であり，認められた事象は，斑状丘疹状皮疹［23.5%（8/34 例）］，全身性皮疹［17.6%（6/34 例）］，発疹［11.8%（4/34 例）］，薬疹，多形紅斑，斑状皮疹，皮膚びらん，皮膚剥脱及び蕁麻疹［各 2.9%（1/34 例）］であった。プラセボ群では「皮疹」は認められなかった。投与期間で標準化した 100 人年あたりの「皮疹」の発現件数は，本薬群 170.9 件/100 人年であった。重症度別では，Grade 1 が 11.8%（4/34 例），Grade 2 が 29.4%（10/34 例），Grade 3 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。重篤な「皮疹」及び死亡に至った「皮疹」は認められなかった。投与中止に至った「皮疹」は，本薬群 8.8%（3/34 例）に認められ，その重症度の内訳は Grade 2 が 1 例，Grade 3 が 2 例であった【表 2.7.4.6-付録-38】。減量に至った「皮疹」は本薬群 11.8%（4/34 例）に，投与中断に至った「皮疹」は本薬群 32.4%（11/34 例）に認められた。

PCR1008 試験で認められた「皮疹」は，発疹 33.3%（2/6 例），口内炎，全身性皮疹及び中毒性皮疹各 16.7%（1/6 例）であり（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Table 17），重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Table 18）。投与中断に至った「皮疹」は 33.3%（2/6 例）に認められ，その重症度の内訳は Grade 1 及び 2 が各 1 例であった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Sec 7.2.6.3.3）。重篤な「皮疹」，並びに死亡，投与中止及び減量に至った「皮疹」はなかった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Sec 7.2.6）。

ARN-509-003 試験の日本人集団の「皮疹」の概要を【表 2.7.4.6-付録-55】に示す。

ARN-509-003 試験の日本人集団における「皮疹」の治験薬投与開始から初回発現までの期間の中央値は，本薬群 66.0 日であった。「皮疹」が認められた本薬群 19 例のうち回復した被験者の割合は，73.7%（14/19 例）であり，初回発現から回復までの期間の中央値は 57.5 日であった。重症度別の回復までの期間の中央値は，Grade 1 が 7.5 日，Grade 2 が 74.0 日，Grade 3 が 89.0 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。投与中断及び減量による「皮疹」の管理が行われ，本薬群の 57.9%（11/19 例）が「皮疹」により投与中断し，52.6%（10/19 例）が投与再開後に「皮疹」を再発した。また，21.1%（4/19 例）が「皮疹」により減量し，15.8%（3/19 例）が「皮疹」を再発した。

(2) 「転倒」

1) 全体

ARN-509-003 試験で「転倒」が認められた被験者の割合は，本薬群 15.6%，プラセボ群 9.0%であった。投与期間で標準化した 100 人年あたりの「転倒」の発現件数は，本薬群 13.6 件/100 人年，プラセボ群 10.0 件/100 人年であった。重症度別では，Grade 1［本薬群 5.6%（45/803 例），プラセボ群 4.5%（18/398 例），以下同順］又は 2［8.2%（66/803 例），3.8%（15/398 例）］が多く，Grade 3 の「転倒」は本薬群 1.7%（14/803 例），プラセボ群 0.8%（3/398 例）であった（Grade 4 の「転倒」は定義されていない）。重篤な「転倒」は，本薬群 0.7%（6/803 例），プラセボ群 0.3%（1/398 例）に認められた。死亡に至った「転倒」は認められなかった。投与中止に至った「転倒」は本薬群 0.1%（1/803 例）に，投与中断に至った「転倒」は本薬群 0.4%（3/803 例）に認められ，プラセボ群では認められなかった。減量に至った「転倒」は認められなかった。

併合本薬群では，「転倒」が認められた被験者の割合は 14.2%であり，投与期間で標準化した 100 人年あたりの「転倒」の発現件数は 12.5 件/100 人年であった。重症度別では，Grade 1［5.3%（50/948 例）］又は 2［7.4%（70/948 例）］が多く，Grade 3 の「転倒」は 1.6%（15/948 例）で認められた。重篤な「転倒」は ARN-509-003 試験の本薬群で認められた 6 例のみで，発現割合は 0.6%（6/948 例）であった。死亡に至った「転倒」は認められなかった。投与中止に至った「転倒」は ARN-509-003 試験の本薬群で認められた 1 例のみであり，発現割合は 0.1%（1/948 例）であった。投与中断に至った「転倒」は ARN-509-003 試験の本薬群で認められた 3 例のみであり，発現割合は 0.3%（3/948 例）であった。減量に至った「転倒」は認められなかった。

2) 日本人

ARN-509-003 試験の日本人集団で「転倒」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。投与期間で標準化した 100 人年あたりの「転倒」の発現件数は，本薬群 4.3 件/100 人年，プラセボ群 15.6 件/100 人年であった。重症度別では，Grade 1［本薬群 2.9%（1/34 例），プラセボ群 4.8%（1/21 例），以下同順］又は 2［0%（0/34 例），4.8%（1/21 例）］であり，Grade 3 の「転倒」は認められなかった（Grade 4 の「転倒」は定義されていない）。重篤な「転倒」，並びに死亡，投与中止，投与中断及び減量に至った「転倒」は認められなかった。

PCR1008 試験で「転倒」は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Table 17）。

(3) 「骨折」

1) 全体

ARN-509-003 試験で「骨折」が認められた被験者の割合は，本薬群 11.7%，プラセボ群 6.5%であった。最も多く認められた事象は，肋骨骨折（本薬群 3.6%，プラセボ群 3.5%）であった。投与期間で標準化した 100 人年あたりの「骨折」の発現件数は，本薬群 10.5 件/100 人年，プラセボ群 7.8 件/100 人年であった。重症度別では，Grade 1［本薬群 2.7%（22/803 例），プラセボ群 3.0%（12/398 例），以下同順］又は 2［6.2%（50/803 例），2.8%（11/398 例）］が多く，これらの被験者では外科的処置などは行われなかった。Grade 3 の「骨折」は本薬群 2.7%（22/803 例），プラセボ群 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」は本薬群 3.4%（27/803 例），プラセボ群 0.8%（3/398 例）に認められた。死亡に至った「骨折」は認められなかった。投与中止に至った「骨折」は本薬群 0.1%（1/803 例）のみに認められ，その事象は肋骨骨折であった。投与中断に至った「骨折」は本薬群 0.7%（6/803 例），プラセボ群 0.8%（3/398 例）に認められ，減量に至った「骨折」は認められなかった。

併合本薬群では，「骨折」が認められた被験者の割合は 11.1%であり，最も多く認められた事象は，肋骨骨折（3.4%）であった。投与期間で標準化した 100 人年あたりの「骨折」の発現件数は 9.9 件/100 人年であった。重症度別では，Grade 1［2.7%（26/948 例）］又は 2［5.9%（56/948 例）］が多く，Grade 3 の「骨折」は 2.4%（23/948 例）に認められた。Grade 4 の「骨折」は認められなかった。重篤な「骨折」は 3.1%（29/948 例）に認められた。死亡に至った「骨折」は認められなかった。投与中止に至った「骨折」は ARN-509-003 試験の本薬群で認められた 1 例のみであり，発現割合は 0.1%（1/948 例）であった。投与中断に至った「骨折」は 0.8%（8/948 例）に認められ，減量に至った「骨折」は認められなかった。

ARN-509-003 試験における骨吸収抑制剤の使用有無別の「骨折」の概要を【表 2.7.4.6-付録-56】に，「骨折」発現 0～7 日前の「転倒」の概要を【表 2.7.4.6-付録-57】に示す。

ARN-509-003 試験では，試験開始前に骨吸収抑制剤を使用していた被験者の割合は低かった［本薬群 10.1%（81/803 例），プラセボ群 9.8%（39/398 例）］。試験開始前に骨吸収抑制剤の使用がなかった被験者における「骨折」の発現割合は，本薬群 10.2%（82/803 例），プラセボ群 5.5%（22/398 例）であった。試験開始前に骨吸収抑制剤を使用していた被験者では，「骨折」の発現割合は本薬群 1.5%（12/803 例），プラセボ群 1.0%（4/398 例）であった。

ARN-509-003 試験の本薬群及びプラセボ群で「骨折」が認められた被験者数はそれぞれ 94 例及び 26 例であり，そのうち「骨折」発現 0～7 日前に「転倒」が認められた被験者数はそれぞれ 38 例及び 13 例であった。

2) 日本人

ARN-509-003 試験の日本人集団で「骨折」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 14.3%（3/21 例）であった。その内訳は，肋骨骨折が本薬群 2.9%（1/34 例），プラセボ群 4.8%（1/21 例），圧迫骨折及び腰椎骨折は本薬群のみの発現で各 2.9%（1/34 例），肋軟骨骨折及び骨粗鬆症性骨折はプラセボ群のみの発現で各 4.8%（1/21 例）であった。投与期間で標準化した 100 人年あたりの「骨折」の発現件数は，本薬群 12.8 件/100 人年，プラセボ群 15.6 件/100 人年であった。重症度は，本薬群で認められた「骨折」は Grade 2 及び 3［各 2.9%（1/34 例）］，プラセボ群で認められた「骨折」はすべて Grade 1［14.3%（3/21 例）］であった。Grade 4 の「骨折」は認められなかった。重篤な「骨折」は本薬群の 1 例に認められた腰椎骨折であった。死亡，投与中止，投与中断及び減量に至った「骨折」は認められなかった。

PCR1008 試験で認められた「骨折」は肋骨骨折 16.7%（1/6 例）であり，重症度は Grade 1 であった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Sec 7.2.6.4）。本事象は非重篤であり，本事象による死亡，投与中止，投与中断及び減量はなかった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Sec 7.2.6）。

ARN-509-003 試験の日本人集団における骨吸収抑制剤の使用有無別の「骨折」の概要を【表 2.7.4.6-付録-58】に，「骨折」発現 0～7 日前の「転倒」の概要を【表 2.7.4.6-付録-59】に示す。

ARN-509-003 試験では，試験開始前に骨吸収抑制剤を使用していた被験者の割合は低かった［本薬群 8.8%（3/34 例），プラセボ群 14.3%（3/21 例）］。試験開始前に骨吸収抑制剤の使用がなかった被験者における「骨折」の発現割合は，本薬群 5.9%（2/34 例），プラセボ群 9.5%（2/21 例）であった。試験開始前に骨吸収抑制剤を使用していた被験者では，「骨折」の発現割合は本薬群 0%（0/34 例），プラセボ群 4.8%（1/21 例）であった。

ARN-509-003 試験の本薬群及びプラセボ群で「骨折」が認められた被験者数はそれぞれ 2 例及び 3 例であり，そのうち「骨折」発現 0～7 日前に「転倒」が認められた被験者数はそれぞれ 0 例及び 1 例であった。

(4) 「甲状腺機能低下症」

1) 全体

ARN-509-003 試験で「甲状腺機能低下症」が認められた被験者の割合は，本薬群 8.1%，プラセボ群 2.0%であった。いずれかの群で 1%以上に認められた事象は，甲状腺機能低下症（本薬群 6.1%，プラセボ群 1.3%，以下同順）及び血中甲状腺刺激ホルモン増加（2.5%，0.5%）であった。投与期間で標準化した 100 人年あたりの「甲状腺機能低下症」の発現件数は，本薬群 7.6 件/100 人年，プラセボ群 2.2 件/100 人年であった。重症度別では，Grade 1 が本薬群 2.5%（20/803 例），プラセボ群 1.3%（5/398 例）（以下同順），Grade 2 が 5.6%（45/803 例），0.8%（3/398 例）であり，Grade 3 及び 4 の「甲状腺機能低下症」は認められなかった。重篤な「甲状腺機能低下症」，

投与中止及び減量に至った「甲状腺機能低下症」は，いずれも本薬群 0.1%（1/803 例）のみに認められた。死亡及び投与中断に至った「甲状腺機能低下症」は認められなかった。

併合本薬群では，「甲状腺機能低下症」が認められた被験者の割合は 9.2%であった。1%以上に認められた事象は，甲状腺機能低下症（6.8%）及び血中甲状腺刺激ホルモン増加（3.0%）であった。投与期間で標準化した 100 人年あたりの「甲状腺機能低下症」の発現件数は，8.1 件/100 人年であった。重症度別では，Grade 1 が 3.5%（33/948 例），Grade 2 が 5.7%（54/948 例）であり，Grade 3 及び 4 の「甲状腺機能低下症」はなかった。重篤な「甲状腺機能低下症」，投与中止及び減量に至った「甲状腺機能低下症」は，いずれも ARN-509-003 試験の本薬群で認められた各 1 例のみであり，発現割合は各 0.1%（1/948 例）であった。死亡及び投与中断に至った「甲状腺機能低下症」はなかった。

ARN-509-003 試験の「甲状腺機能低下症」の概要を【表 2.7.4.6-付録-60】に示す。

治験薬投与開始後に甲状腺ホルモン補充療法を開始した被験者は，本薬群 5.7%（44/778 例），プラセボ群 0.8%（3/381 例）であった。また，試験開始時に甲状腺ホルモン補充療法を受けており，治験薬投与開始後にその用量を増量した被験者は，本薬群 56.0%（14/25 例），プラセボ群 11.8%（2/17 例）であった。

2) 日本人

ARN-509-003 試験の日本人集団で「甲状腺機能低下症」が認められた被験者は，プラセボ群の 1 例のみであり，事象はサイロキシン減少であった。投与期間で標準化した 100 人年あたりの「甲状腺機能低下症」の発現件数は，プラセボ群 5.2 件/100 人年であった。重症度は Grade 1 であった。重篤な「甲状腺機能低下症」，並びに死亡，投与中止，投与中断及び減量に至った「甲状腺機能低下症」は認められなかった。

PCR1008 試験で「甲状腺機能低下症」は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Table 17）。

ARN-509-003 試験の日本人集団における「甲状腺機能低下症」の概要を【表 2.7.4.6-付録-61】に示す。

試験開始時に甲状腺ホルモン補充療法を受けていた被験者及び治験薬投与開始後に甲状腺ホルモン補充療法を開始した被験者はなかった。

(5) 「痙攣発作」

1) 全体

ARN-509-003 試験で「痙攣発作」が認められた被験者の割合は，本薬群 0.2%，プラセボ群 0%であった。投与期間で標準化した 100 人年あたりの「痙攣発作」の発現件数は，本薬群 0.2 件/100 人年，プラセボ群 0 件/100 人年であった。重症度別では，Grade 1 及び 2 が各 0.1%（1/803 例）であり，Grade 3 及び 4 の「痙攣発作」は認められなかった。

発現が認められた「痙攣発作」はいずれも重篤な有害事象として報告された。死亡に至った「痙攣発作」はなかった。また，ARN-509-003 試験では，痙攣発作が認められた場合は Grade を問わず投与を中止することとしており，「痙攣発作」が認められた本薬群の 2 例は投与を中止した。

併合本薬群では，「痙攣発作」が認められた被験者は ARN-509-003 試験の本薬群で認められた 2 例のみであり，その割合は 0.2%であった。投与期間で標準化した 100 人年あたりの「痙攣発作」の発現件数は 0.1 件/100 人年であった。重症度別では，Grade 1 及び 2 が各 0.1%（1/948 例）であった。

2) 日本人

ARN-509-003 試験の日本人集団で「痙攣発作」は認められなかった。

PCR1008 試験においても「痙攣発作」は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Table 17）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験，PCR1019 試験及び PCR1008 試験で認められた死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述は各試験の治験総括報告書に記載した。

2.7.4.2.3 Exposure-response 解析

ARN-509-003 試験で 10%以上の被験者に認められた有害事象（疲労，転倒，皮疹，体重減少及び関節痛）の発現の有無と，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の血漿中曝露量（初回投与から有害事象発現までの平均投与量に基づき推定した $AUC_{0\text{-}24}$）との相関をロジスティック回帰モデルにより解析した結果，本薬群のみを対象とした場合に皮疹と体重減少が有意な相関を示した（【CTD 2.7.2.2.6.2】）。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査及び血液生化学検査

(1) 全体

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目のベースライン値を【表 2.7.4.6-付録-62】に，血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目の投与中の最異常 Grade の概要を【表 2.7.4.6-付録-63】に示し，血液学的検査の各検査項目のベースラインの Grade から投与中の最異常 Grade とのシフトテーブルを【表 2.7.4.6-付録-64】に，血液生化学検査の各検査項目のベースラインの Grade から投与中の最異常 Grade とのシフトテーブルを【表 2.7.4.6-付録-65】に示す。

1) 血液学的検査

ARN-509-003 試験では，ベースライン時に Grade 3 又は 4 の血液学的検査の異常値は認められなかった。ベースライン時に最も多く認められた Grade 2 の異常値は，リンパ球数減少［本薬群 2.5%（20/795 例），プラセボ群 2.5%（10/394 例）］であった。

治験薬投与期間中に Grade 4 の異常値は各群 1 例に認められ，その項目は本薬群が好中球数減少［0.1%（1/795 例）］，プラセボ群が血小板数減少［0.3%（1/394 例）］であった。最も多く認められた Grade 3 の異常値はリンパ球数減少［本薬群 1.6%（13/795 例），プラセボ群 1.8%（7/394 例），以下同順］であった。最も多く認められた Grade 2 の異常値もリンパ球数減少［18.2%（145/795 例），10.2%（40/394 例）］であった。

検査値が Grade 0 から Grade 4 に推移した被験者の割合は，好中球数減少で本薬群 0.1%（1/782 例）及びプラセボ群 0%（0/385 例）（以下同順），血小板数減少で 0%（0/770 例）及び 0.3%（1/384 例）であった。検査値が Grade 1 から Grade 4 に推移した被験者はなかった。検査値が Grade 0 から Grade 3 に推移した被験者の割合は，リンパ球数減少が本薬群 0.5%（4/733 例）及びプラセボ群 0.3%（1/364 例）（以下同順），好中球数減少が 0.3%（2/782 例）及び 0%（0/385 例），貧血が 0.2%（1/481 例）及び 0.4%（1/244 例），ヘモグロビン増加が 0.1%（1/794 例）及び 0%（0/393 例），血小板数減少が 0.1%（1/770 例）及び 0%（0/384 例）であった。

2) 血液生化学検査

ARN-509-003 試験では，ベースライン時に認められた Grade 4 の血液生化学検査の異常値は高尿酸血症［本薬群 0.9%（1/109 例），プラセボ群 0%（0/60 例），以下同順］であり，Grade 3 の異常値は高血糖［0.8%（6/791 例），0%（0/389 例）］，低カルシウム血症［0.3%（2/573 例），0%（0/280 例）］，高カリウム血症［0.1%（1/795 例），0.3%（1/392 例）］，高トリグリセリド血症［0.1%（1/766 例），0.3%（1/383 例）］及び低ナトリウム血症［0.1%（1/798 例），0%（0/394 例）］であった。ベースライン時に最も多く認められた Grade 2 の異常値は高トリグリセリド血症［3.7%（28/766 例），5.0%（19/383 例）］であった。

治験薬投与期間中の異常値の Grade はベースライン時とほぼ同様であり，多くが Grade 2 以下のままであった。Grade 4 の異常値は各群 2 例に認められ，その項目は本薬群のクレアチニン増加［0.1%（1/798 例）］及び低血糖［0.1%（1/797 例）］，プラセボ群の高トリグリセリド血症［0.3%（1/383 例）］及び高尿酸血症［1.4%（1/69 例）］であった。最も多く認められた Grade 3 の異常値は高血糖［本薬群 2.4%（19/797 例），プラセボ群 1.0%（4/391 例），以下同順］で，その他の項目では両群ともに 2%未満であった。最も多く認められた Grade 2 の異常値は高トリグリセリド血症［11.1%（85/766 例），8.4%（32/383 例）］であった。

検査値が Grade 0 から Grade 4 に推移した被験者の割合は，クレアチニン増加で本薬群 0.1%（1/730 例）及びプラセボ群 0%（0/358 例）（以下同順），低血糖で 0.1%（1/789 例）及び 0%（0/388 例），高尿酸血症で 0%（0/100 例）及び 1.7%（1/58 例）であった。検査値が Grade 1 から Grade 4 に推移した被験者の割合は，高トリグリセリド血症で本薬群 0%（0/239 例）及びプラセボ群 0.9%（1/117 例）であった。検査値が Grade 0 から Grade 3 に推移した被験者の割合は，高カリウム血症で本薬群 1.3%（10/748 例）及びプラセボ群 0.3%（1/372 例）（以下同順），高血糖で 1.1%（5/449 例）及び 0.8%（2/239 例），低カルシウム血症で 0.8%（4/530 例）及び 0.4%

（1/266 例），低ナトリウム血症で 0.5%（4/786 例）及び 0.3%（1/388 例），低血糖で 0.4%（3/789 例）及び 0.5%（2/388 例），AST 増加で 0.4%（3/733 例）及び 0%（0/369 例），高トリグリセリド血症で 0.4%（2/498 例）及び 0%（0/246 例），クレアチニン増加で 0.3%（2/730 例）及び 1.1%（4/358 例），ALT 増加で 0.3%（2/734 例）及び 0%（0/365 例），高マグネシウム血症で 0.3%（2/794 例）及び 0%（0/392 例），高ナトリウム血症で 0.3%（2/765 例）及び 0%（0/382 例），ALP 増加で 0.1%（1/766 例）及び 0.3%（1/381 例），血中ビリルビン増加で 0.1%（1/780 例）及び 0%（0/383 例）であった。

(2) 日本人

ARN-509-003 試験の日本人集団の血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目のベースライン値を【表 2.7.4.6-付録-66】に，血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目の投与中の最異常 Grade の概要を【表 2.7.4.6-付録-67】に示し，血液学的検査の各検査項目のベースラインの Grade から投与中の最異常 Grade とのシフトテーブルを【表 2.7.4.6-付録-68】に，血液生化学検査の各検査項目のベースラインの Grade から投与中の最異常 Grade とのシフトテーブルを【表 2.7.4.6-付録-69】に示す。

1) 血液学的検査

ARN-509-003 試験の日本人集団では，ベースライン時に Grade 3 又は 4 の血液学的検査の異常値は認められなかった。ベースライン時に認められた Grade 2 の異常値は，本薬群では貧血［3.0%（1/33 例）］，プラセボ群ではリンパ球数減少及び白血球減少［各 4.8%（1/21 例）］であった。

治験薬投与期間中に認められた Grade 3 の異常値はリンパ球数減少であり，その割合は本薬群 3.0%（1/33 例）及びプラセボ群 4.8%（1/21 例）（以下同順）であった。最も多く認められた Grade 2 の異常値もリンパ球数減少［27.3%（9/33 例），19.0%（4/21 例）］であった。Grade 4 の異常値は認められなかった。

検査値が Grade 0 から Grade 3 に推移した項目はプラセボ群のみで認められ，その項目はリンパ球数減少［5.0%（1/20 例）］であった。検査値が Grade 0 又は 1 から Grade 4 に推移した被験者はなかった。

PCR1008 試験で，治験薬投与期間中に認められた Grade 3 の異常値は，リンパ球数減少及びリンパ球数増加［各 16.7%（1/6 例）］であった。Grade 2 の異常値は白血球減少［33.3%（2/6 例）］，好中球数減少及び貧血［各 16.7%（1/6 例）］であった。Grade 4 の異常値は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Table 23）。

検査値が Grade 0 から Grade 3 に推移した項目はリンパ球数増加であった。検査値が Grade 0 又は 1 から Grade 4 に推移した被験者はなかった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/TSFLAB01）。

2) 血液生化学検査

ARN-509-003 試験の日本人集団では，ベースライン時に Grade 3 又は 4 の血液生化学検査の異常値は認められなかった。ベースライン時に認められた Grade 2 の異常値は，コレステロール高

値［本薬群 3.3%（1/30 例），プラセボ群 0%（0/21 例），以下同順］，高トリグリセリド血症［3.3%（1/30 例），0%（0/21 例）］，高血糖［0%（0/34 例），4.8%（1/21 例）］であった。

治験薬投与期間中に認められた Grade 3 の異常値はいずれも本薬群のみで認められ，その項目はクレアチニン増加及び高カリウム血症［各 2.9%（1/34 例）］であった。最も多く認められた Grade 2 の異常値は，高カリウム血症［本薬群 8.8%（3/34 例），プラセボ群 0%（0/21 例），以下同順］及び低カリウム血症［0%（0/34 例），14.3%（3/21 例）］であった。Grade 4 の異常値は認められなかった。

検査値が Grade 0 から Grade 3 に推移した被験者の割合は，高カリウム血症［本薬群 3.1%（1/32 例），プラセボ群 0%（0/21 例），以下同順］及びクレアチニン増加［3.2%（1/31 例），0%（0/20 例）］であった。検査値が Grade 0 又は 1 から Grade 4 に推移した被験者はなかった。

PCR1008 試験で，治験薬投与期間中に認められた Grade 2 の異常値は，クレアチニン増加及び低カリウム血症［各 16.7%（1/6 例）］であった。Grade 3 及び 4 の異常値は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/Table 23）。

2.7.4.3.2 甲状腺刺激ホルモン

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の甲状腺刺激ホルモンのベースラインからの変化量の概要を【表 2.7.4.6-付録-70】に，ARN-509-003 試験の甲状腺刺激ホルモン（平均値）の推移【図 2.7.4.6-付録-1】に示す。

ARN-509-003 試験の甲状腺刺激ホルモンのベースラインからの変化量（平均値）は，本薬群が 3.457 mIU/L，プラセボ群が 0.793 mIU/L であり，プラセボ群と比較して本薬群で大きかった。

併合本薬群では，甲状腺刺激ホルモンのベースラインからの変化量（平均値）は 3.666 mIU/L であった。

2.7.4.3.3 肝機能検査値異常

(1) 全体

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の，評価期間中に Grade 3 又は 4 の ALT，AST 又は総ビリルビン異常値を認めた被験者の一覧を【表 2.7.4.6-付録-71】に示し，eDISH 基準に該当した被験者の一覧を【表 2.7.4.6-付録-72】に示し，eDISH 評価を【図 2.7.4.6-付録-2】に示し，Hy's Law 基準に該当した被験者の一覧を【表 2.7.4.6-付録-73】に示す。

ARN-509-003 試験で Grade 1，2 及び 3 の ALT 増加を認めた被験者の割合は，本薬群ではそれぞれ 8.6%（69/798 例），0.4%（3/798 例），0.4%（3/798 例）であり，プラセボ群ではそれぞれ 18.0%（71/394 例），1.3%（5/394 例），0%（0/394 例）であった。Grade 4 の ALT 増加は認められなかった【表 2.7.4.6-付録-63】。Grade 1，2 及び 3 の AST 増加を認めた被験者の割合は，本薬群ではそれぞれ 15.7%（125/798 例），0.9%（7/798 例），0.4%（3/798 例）であり，プラセボ群ではそれぞれ 13.7%（54/394 例），1.0%（4/394 例），0%（0/394 例）であった。Grade 4 の AST 増加は認められなかった。Grade 1，2 及び 3 の血中ビリルビン増加を認めた被験者の割合は，本薬群ではそれぞれ 0.4%（3/798 例），0%（0/798 例），0.1%（1/798 例）であり，プラセボ群では

それぞれ 5.1%（20/394 例），0.5%（2/394 例），0.3%（1/394 例）であった。Grade 4 の血中ビリルビン増加は認められなかった。

併合本薬群で Grade 1，2 及び 3 の ALT 増加を認めた被験者の割合は，それぞれ 9.1%（86/942 例），0.5%（5/942 例），0.4%（4/942 例）であった。Grade 4 の ALT 増加は認められなかった。Grade 1，2 及び 3 の AST 増加を認めた被験者の割合は，それぞれ 15.4%（145/942 例），0.8%（8/942 例），0.6%（6/942 例）であった。Grade 4 の AST 増加は認められなかった。Grade 1，2 及び 3 の血中ビリルビン増加を認めた被験者の割合は，それぞれ 0.5%（5/942 例），0.2%（2/942 例），0.1%（1/942 例）であった。Grade 4 の血中ビリルビン増加は認められなかった。

eDISH 基準に該当した被験者は 3 例であり，内訳は ARN-509-003 試験の本薬群，プラセボ群及び ARN-509-001 試験の各 1 例であった。eDISH 基準に該当した 3 例のうち，ARN-509-003 試験のプラセボ群の 1 例は Hy's Law 基準にも該当する可能性が考えられた。

(2) 日本人

ARN-509-003 試験の日本人集団では，Grade 1 の ALT 増加を認めた被験者の割合は，本薬群 5.9%（2/34 例），プラセボ群 14.3%（3/21 例）であり，Grade 2，3 又は 4 の ALT 増加は認められなかった【表 2.7.4.6-付録-67】。Grade 1 の AST 増加を認めた被験者の割合は，本薬群 20.6%（7/34 例），プラセボ群 19.0%（4/21 例）であり，Grade 2，3 又は 4 の AST 増加は認められなかった。Grade 1 及び 2 の血中ビリルビン増加はプラセボ群のみで認められ，その割合はそれぞれ 9.5%（2/21 例）及び 4.8%（1/21 例）であった。Grade 3 又は 4 の血中ビリルビン増加は認められなかった。

ARN-509-003 試験の日本人集団では，eDISH 基準及び Hy's Law 基準に該当した被験者は認められなかった。

PCR1008 試験では，Grade 1 の ALT 増加を認めた被験者の割合は 16.7%（1/6 例）であり，Grade 2，3 又は 4 の ALT 増加は認められなかった。Grade 1 の AST 増加を認めた被験者の割合は 16.7%（1/6 例）であり，Grade 2，3 又は 4 の AST 増加は認められなかった。また，Grade 1 以上の血中ビリルビン増加は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/ Table 23）。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

(1) 全体

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験のバイタルサインの異常を【表 2.7.4.6-付録-74】に示す。

ARN-509-003 試験では，収縮期血圧でベースラインから 20 mm Hg を超える上昇を伴う 160 mm Hg 超の高血圧は，本薬群 17.6%（141/800 例）及びプラセボ群 14.9%（59/396 例）に認められた。また，拡張期血圧でベースラインから 10 mm Hg を超える上昇を伴う 100 mm Hg 超の高血圧はそれぞれ 5.0%（40/800 例）及び 4.5%（18/396 例）に認められた。

ARN-509-003 試験では，ベースラインから 5～10%未満の体重減少は本薬群 27.5%（218/794 例）及びプラセボ群 12.4%（49/394 例），10～20%未満の体重減少はそれぞれ 12.1%（96/794 例）及び 5.6%（22/394 例），20%以上の体重減少はそれぞれ 1.4%（11/794 例）及び 0.3%（1/394 例）に認められた。

併合本薬群では，収縮期血圧でベースラインから 20 mm Hg を超える上昇を伴う 160 mm Hg 超の高血圧は 17.1%（161/944 例）に認められ，拡張期血圧でベースラインから 10 mm Hg を超える上昇を伴う 100 mm Hg 超の高血圧は 4.9%（46/944 例）に認められた。

併合本薬群では，ベースラインから 5～10%未満の体重減少は 28.1%（263/937 例），10～20%未満の体重減少は 12.0%（112/937 例），20%以上の体重減少は 1.3%（12/937 例）に認められた。

(2) 日本人

ARN-509-003 試験の日本人集団のバイタルサインの異常を【表 2.7.4.6-付録-75】に示す。

ARN-509-003 試験の日本人集団では，収縮期血圧でベースラインから 20 mm Hg を超える上昇を伴う 160 mm Hg 超の高血圧は本薬群 2.9%（1/34 例）及びプラセボ群 0%（0/21 例）に認められ，拡張期血圧でベースラインから 10 mm Hg を超える上昇を伴う 100 mm Hg 超の高血圧は認められなかった。

ARN-509-003 試験の日本人集団では，ベースラインから 5～10%未満の体重減少は本薬群 26.5%（9/34 例）及びプラセボ群 14.3%（3/21 例），10～20%未満の体重減少はそれぞれ 5.9%（2/34 例）及び 9.5%（2/21 例），20%以上の体重減少はそれぞれ 2.9%（1/34 例）及び 0%（0/21 例）に認められた。

PCR1008 試験では，収縮期血圧のベースラインの中央値は 118.5 mm Hg（範囲：110～134 mm Hg）であった。評価期間中，Cycle 3 の Day 1 及び Cycle 5 の Day 1 に収縮期血圧でベースラインから 20 mm Hg を超える上昇を伴う 160 mm Hg 超の高血圧が認められたが，その他の評価時点では認められなかった。拡張期血圧のベースラインの中央値は 72.5 mm Hg（範囲：59～74 mm Hg）であった。評価期間中，拡張期血圧で 10 mm Hg を超える上昇を伴う 100 mm Hg 超の高血圧は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/TSFVIT01）。

2.7.4.4.2 12 誘導心電図検査

(1) 全体

ARN-509-003 試験の QTcF 及び QTcB の各ベースライン値が>450 ms，>480 ms 又は>500 ms の被験者の割合を【表 2.7.4.6-付録-76】に示す。

ARN-509-003 試験の QTcF 及び QTcB の各ベースライン値が>450 ms，>480 ms 又は>500 ms の被験者の割合は，本薬群及びプラセボ群で同程度であった。

なお，ARN-509-003 試験の心室再分極のサブスタディでは，予定被験者数 100 例に対して参加被験者数が 17 例（本薬群 11 例，プラセボ群 6 例）と少なく，その結果から確定的な結論は得られなかった（【CTD 5.3.5.1.1】ARN-509-003/CSR/Ventricular Repolarization Substudy Report）。

PCR1019 試験では，Cycle 3 Day 1（薬物動態が定常状態に到達している）の QTcF のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の最大値は 12.4 ms であり，90%信頼区間の上限は 16.0 ms であり（【CTD 5.3.4.2.1】PCR1019/CSR/Sec 7），本薬で設定した QTcF の変化量（最小二乗平均）の閾値である 20 ms より低い値であった。

(2) 日本人

ARN-509-003 試験の日本人集団の QTcF 及び QTcB の各ベースライン値が>450 ms，>480 ms 又は>500 ms の被験者の割合を【表 2.7.4.6-付録-77】に示す。

ARN-509-003 試験の日本人集団の QTcF 及び QTcB の各ベースライン値が>450 ms，>480 ms 又は>500 ms の被験者の割合は，本薬群及びプラセボ群で同程度であった。

PCR1008 試験では，QTcF のベースライン値が≤450 ms の被験者の割合は 83.3%（5/6 例），>450～480 ms は 16.7%（1/6 例）であり，>480 ms の被験者は認められなかった。QTcB も同様に，ベースライン値が≤450 ms の被験者の割合は 83.3%（5/6 例），>450～480 ms は 16.7%（1/6 例）であり，>480 ms の被験者は認められなかった。各評価時点において，QTcF 及び QTcB が>500 ms の被験者又はベースラインからの変化量が>60 ms の被験者は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.2】PCR1008/CSR/TSFECG02, TSFECG03）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 腎機能障害

母集団薬物動態解析において，軽度及び中等度の腎機能障害がアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の薬物動態に意味のある影響を及ぼさないことが示唆されたことから，軽度から中等度の腎機能障害を有する患者では本薬の用量調整は不要であると判断した【CTD 2.7.2.2.4】。

2.7.4.5.1.2 肝機能障害

肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響を検討した試験（56021927PCR1018 試験）において，軽度（Child-Pugh A）又は中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害はアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の薬物動態に，意味のある影響を及ぼさないことが示された。母集団薬物動態解析においても，軽度の肝機能障害（NCI 基準）はアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide の薬物動態に対して明確な影響を及ぼさないことが示唆された【CTD 2.7.2.2.4】。これらの結果に基づき，軽度から中等度の肝機能障害を有する患者では，本薬の用量調整は不要であると判断した。なお，重度（Child-Pugh C）の肝機能障害を有する患者に関するデータは得ていない。

2.7.4.5.1.3 年齢別

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の年齢別（65 歳未満，65～74 歳，75～84 歳，85 歳以上）の有害事象を【表 2.7.4.6-付録-78】に示す。

併合本薬群の年齢別の有害事象の発現割合は，Grade 3 又は 4 の有害事象では 65 歳未満が 36.6%（53/145 例），65～74 歳が 39.8%（148/372 例），75～84 歳が 51.0%（182/357 例），85 歳以上が 48.6%（36/74 例）であり，重篤な有害事象では 65 歳未満が 19.3%（28/145 例），65～74 歳が 22.3%（83/372 例），75～84 歳が 28.3%（101/357 例），85 歳以上が 32.4%（24/74 例）であった。投与中止に至った有害事象では 65 歳未満が 4.8%（7/145 例），65～74 歳が 8.1%（30/372 例），75～84 歳が 13.4%（48/357 例），85 歳以上が 21.6%（16/74 例）であった。

併合本薬群の有害事象発現状況は ARN-509-003 試験のプラセボ群と同様であり，年齢間で大きな違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.4 人種別

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の人種別（白人，黒人，アジア人，その他）の有害事象を【表 2.7.4.6-付録-79】に示す。

併合本薬群の人種別の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は同程度であった。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，白人では 45.7%（301/658 例），黒人では 48.2%（27/56 例），アジア人では 37.6%（35/93 例）であり，白人と黒人に比べアジア人で低かった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，白人では 9.7%（64/658 例），黒人では 19.6%（11/56 例），アジア人では 12.9%（12/93 例）であり，白人とアジア人に比べ黒人で高かった。その他の人種は 6 例と少なかった。

2.7.4.5.1.5 ベースラインの ECOG PS 別

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験のベースラインの ECOG PS 別（0，1）の有害事象を【表 2.7.4.6-付録-80】に示す。

併合本薬群のベースラインの ECOG PS 別の有害事象の発現割合は，Grade 3 又は 4 の有害事象では ECOG PS 0 が 42.2%（304/721 例）及び ECOG PS 1 が 50.7%（115/227 例）（以下同順），重篤な有害事象では 22.6%（163/721 例）及び 32.2%（73/227 例），投与中止に至った有害事象では 8.9%（64/721 例）及び 16.3%（37/227 例）であった。ベースラインの ECOG PS 別の 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。

2.7.4.5.1.6 前治療で使用されたホルモン療法数別

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の前治療で使用されたホルモン療法数別（1，2 以上）の有害事象を【表 2.7.4.6-付録-81】に示す。

併合本薬群の前治療で使用されたホルモン療法数別の有害事象の発現割合は，Grade 3 又は 4 の有害事象ではホルモン療法数 1 が 44.9%（79/176 例）及び 2 以上が 43.9%（337/767 例）（以下同順），重篤な有害事象では 22.7%（40/176 例）及び 25.2%（193/767 例），投与中止に至った有害事象では 9.1%（16/176 例）及び 11.1%（85/767 例）であった。前治療で使用されたホルモン療法数別の 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，ホルモン療法数 1 と 2 以上の被験者で同程度であった。

2.7.4.5.1.7 ベースラインの PSADT 別

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験のベースラインの PSADT 別（6 カ月以下，6 カ月超）の有害事象を【表 2.7.4.6-付録-82】に示す。なお，ARN-509-001 試験ではベースラインの PSADT は第 II 相パートの Cohort 1 でのみ収集した。PCR1019 試験ではベースラインの PSADT は収集しておらず，集計には含めなかった。

併合本薬群のベースラインの PSADT 別の有害事象の発現割合は，Grade 3 又は 4 の有害事象では PSADT が 6 カ月以下が 44.8%（274/612 例）及び 6 カ月超が 46.8%（110/235 例）（以下同順），重篤な有害事象では 25.3%（155/612 例）及び 24.3%（57/235 例），投与中止に至った有害事象では 11.3%（69/612 例）及び 10.6%（25/235 例）であった。ベースラインの PSADT 別の 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，6 カ月以下と 6 カ月超の被験者で同程度であった。

2.7.4.5.1.8 試験開始前の骨吸収抑制剤の使用有無別

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の試験開始前の骨吸収抑制剤の使用有無別の有害事象を【表 2.7.4.6-付録-83】に示す。

併合本薬群 948 例のうち，試験開始前の骨吸収抑制剤の使用ありの被験者は 133 例，使用なしの被験者は 815 例であった。

併合本薬群の試験開始前の骨吸収抑制剤の使用有無別の有害事象の発現割合は，Grade 3 又は 4 の有害事象では骨吸収抑制剤の使用ありが 45.1%（60/133 例）及び使用なしが 44.0%（359/815 例）（以下同順），重篤な有害事象では 24.8%（33/133 例）及び 24.9%（203/815 例），投与中止に至った有害事象では 10.5%（14/133 例）及び 10.7%（87/815 例）であった。試験開始前の骨吸収抑制剤の使用有無別の 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，使用ありと使用なしの被験者で同程度であった。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 地域別

ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の地域別（北米，欧州，その他）の有害事象を【表 2.7.4.6-付録-84】に示す。

併合本薬群の地域別の有害事象の発現割合は，Grade 3 又は 4 の有害事象が北米では 45.5%（181/398 例），欧州では 42.6%（181/425 例），その他の地域では 45.6%（57/125 例）（以下同順），重篤な有害事象がそれぞれ 24.9%（99/398 例），24.0%（102/425 例），28.0%（35/125 例），投与中止に至った有害事象がそれぞれ 12.8%（51/398 例），8.0%（34/425 例），12.8%（16/125 例）であった。地域別の投与中止に至った有害事象の発現割合は，北米及びその他の地域と比べて欧州でやや低かったが，Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は，すべての地域で同程度であった。

2.7.4.5.2.2 製剤別

ARN-509-003 試験における軟カプセル剤から錠剤への製剤切替えに伴い，両剤の有効性及び安全性に顕著な差異が認められるかどうかを確認するため，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。

(1) 被験者の内訳

ARN-509-003 試験の製剤別の被験者の内訳を【表 2.7.4.6-付録-85】に，ARN-509-003 試験の日本人集団の製剤別の被験者の内訳を【表 2.7.4.6-付録-86】に示す。

安全性解析対象集団 1201 例の製剤別の内訳は，「軟カプセル剤のみ」205 例（本薬群 100 例，プラセボ群 105 例，以下同順），「軟カプセル剤＋錠剤」568 例（411 例，157 例），「錠剤のみ」428 例（292 例，136 例）であった。追跡期間の中央値は，「軟カプセル剤のみ」で 15.1 カ月，「軟カプセル剤＋錠剤」で 25.6 カ月，「錠剤のみ」で 11.2 カ月であった（【CTD 5.3.5.1.1】ARN-509-003/CSR/Sec 8）。

日本人集団 55 例の製剤別の内訳は，「軟カプセル剤＋錠剤」4 例（本薬群 2 例，プラセボ群 2 例），「錠剤のみ」51 例（本薬群 32 例，プラセボ群 19 例）であり，「軟カプセル剤のみ」はなかった。

(2) 曝露状況

ARN-509-003 試験の製剤別の曝露状況を【表 2.7.4.6-付録-87】に，製剤別の投与中断，減量等を【表 2.7.4.6-付録-88】に示す。

投与期間の中央値は，「錠剤のみ」（本薬群 12.76 カ月，プラセボ群 11.06 カ月）及び「軟カプセル剤＋錠剤」（本薬群 24.02 カ月，プラセボ群 18.43 カ月）に比べて，「軟カプセル剤のみ」（本薬群 4.34 カ月，プラセボ群 4.63 カ月）で短かった。

本薬群において本薬の減量を要さなかった被験者の割合は，製剤別で顕著な差異は認められず［「軟カプセル剤のみ」73.0%（73/100 例），「軟カプセル剤＋錠剤」77.9%（320/411 例），「錠剤のみ」82.9%（242/292 例），以下同順］，プラセボ群でも同様の傾向であった［81.9%（86/105 例），80.3%（126/157 例），93.4%（127/136 例）］。

(3) 安全性

ARN-509-003 試験の製剤別の有害事象の概要を表 2.7.4.5-1 に示す。

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。

表 2.7.4.5-1 ARN-509-003 試験の製剤別の有害事象の概要［安全性解析対象集団］

	Placebo			Apalutamide		
	Capsule	Tablet	Capsule+ Tablet	Capsule	Tablet	Capsule+ Tablet
Safety Population	105	136	157	100	292	411
Number of subjects with TEAEs	95 (90.5%)	126 (92.6%)	150 (95.5%)	98 (98.0%)	276 (94.5%)	401 (97.6%)
Drug-related[a]	65 (61.9%)	64 (47.1%)	87 (55.4%)	79 (79.0%)	185 (63.4%)	301 (73.2%)
Number of subjects with grade 3-4 TEAEs	23 (21.9%)	43 (31.6%)	70 (44.6%)	47 (47.0%)	119 (40.8%)	196 (47.7%)
Drug-related[a]	5 (4.8%)	6 (4.4%)	6 (3.8%)	25 (25.0%)	43 (14.7%)	45 (10.9%)
Number of subjects with treatment-emergent SAEs[b]	16 (15.2%)	29 (21.3%)	47 (29.9%)	29 (29.0%)	53 (18.2%)	117 (28.5%)
Drug-related[a]	2 (1.9%)	2 (1.5%)	2 (1.3%)	8 (8.0%)	10 (3.4%)	13 (3.2%)
Grade 3-4	15 (14.3%)	24 (17.6%)	37 (23.6%)	26 (26.0%)	40 (13.7%)	84 (20.4%)
Number of subjects with TEAEs leading to treatment discontinuation	9 (8.6%)	8 (5.9%)	11 (7.0%)	40 (40.0%)	25 (8.6%)	20 (4.9%)
Drug-related[a]	5 (4.8%)	2 (1.5%)	1 (0.6%)	29 (29.0%)	20 (6.8%)	9 (2.2%)
Number of subjects with TEAEs leading to death	0	1 (0.7%)	0	4 (4.0%)	4 (1.4%)	2 (0.5%)
Drug-related[a]	0	0	0	1 (1.0%)	0	0
All deaths within 28 days of last dose	0	1 (0.7%)	0	4 (4.0%)	4 (1.4%)	2 (0.5%)
Adverse event	0	1 (0.7%)	0	1 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.5%)
Death due to prostate cancer	0	0	0	3 (3.0%)	0	0
Other	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event; SAE=serious adverse event.
[a] Adverse events reported as related.
[b] Excludes Grade 5.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28 days. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

[TSFAE01F.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR IA\RE IA\PROD\TSFAE01F.SAS] 27JUL2017, 20:10

ARN-509-003 試験の軟カプセル剤のみ投与例に発現した有害事象を【表 2.7.4.6-付録-89】に，軟カプセル剤＋錠剤投与例に発現した有害事象を【表 2.7.4.6-付録-90】に，錠剤のみ投与例に発現した有害事象を【表 2.7.4.6-付録-91】に示す。

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」［本薬群 72.0%（72/100 例），プラセボ群 66.7%（70/105 例），以下同順］又は「軟カプセル剤＋錠剤」［65.9%（271/411 例），64.3%（101/157 例）］に比べて，「錠剤のみ」［42.8%（125/292 例），44.9%（61/136 例）］で SOC「胃腸障害」の有害事象発現割合が低かった。

すべての SOC において，多くの有害事象は Grade 1 又は 2 であった。本薬群のいずれの製剤別部分集団においても Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は高くなく，大部分の SOC での発現割合は 10%以下であった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

【CTD2.7.2.3.4】

(1) 他剤が及ぼすアパルタミドへの影響

1) CYP2C8 阻害薬

薬物相互作用試験として実施した 56021927PCR1012 試験では，15 例に gemfibrozil（強い CYP2C8 阻害薬）1200 mg/日を反復経口投与（Day 1～32）し，Day 4 に本薬 240 mg/日を単回経口投与した。また，コントロール群として，別の 15 例に本薬 240 mg/日を単回経口投与した。コントロール群に比較して gemfibrozil 併用群では，アパルタミドの最高血漿中濃度（C_{max}）は 21%低下し，投与後 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%増加した。N-desmethyl apalutamide の C_{max} 及び AUC_{∞}はそれぞれ 45%及び 15%低下した。アパルタミドは CYP3A4 に対する自己誘導作用を有することから，アパルタミドの定常状態における薬物相互作用の程度をシミュレーションした結果，gemfibrozil はアパルタミドの定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ をそれぞれ 32%及び 44%増加させると予測された。また，活性成分［in vitro 薬理活性で補正したアパルタミド及び N-desmethyl apalutamide（活性代謝物）の曝露量の総和］に基づき相互作用の程度をシミュレーションすると，定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ をそれぞれ 19%及び 23%増加させると予測された。以上より，強い CYP2C8 阻害薬を併用する場合は本薬の副作用に留意する必要がある。強い CYP2C8 阻害薬を併用する場合でも，本薬は 240 mg/日で開始可能であるが，患者の状態に基づき，本薬を 180 mg/日に減量することを検討する。中程度又は弱い CYP2C8 阻害薬を併用する場合には本薬の用量調整は必要ないと判断した。

2) CYP3A4 阻害薬

薬物相互作用試験として実施した 56021927PCR1012 試験では，15 例にイトラコナゾール（強い CYP3A4 阻害薬）200 mg/日を反復経口投与（Day 1～32）し，Day 4 に本薬 240 mg/日を単回経口投与した。また，コントロール群として，別の 15 例に本薬 240 mg/日を単回経口投与した。アパルタミドの C_{max} は 22%低下し，AUC_{∞}は同様であった。N-desmethyl apalutamide の C_{max} は 15%低下し，AUC_{∞}は 12%増加した。アパルタミドは CYP3A4 に対する自己誘導作用を有することから，アパルタミドの定常状態における薬物相互作用の程度をシミュレーションした結果，ケトコナゾール（強い CYP3A4 阻害薬）はアパルタミドの定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ をそれぞれ 38%及び 51%増加させると予測された。また，活性成分に基づき相互作用の程度をシミュレーションすると，定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ をそれぞれ 23%及び 28%増加させると予測された。以上より，強い CYP3A4 阻害薬を併用する場合は本薬の副作用に留意する必要がある。強い CYP3A4 阻害薬を併用する場合でも，本薬は 240 mg/日で開始可能であるが，患者の状態に基づき，本薬を 180 mg/日に減量することを検討する。中程度又は弱い CYP3A4 阻害薬を併用する場合には本薬の用量調整は必要ないと判断した。

3) CYP3A4 又は CYP2C8 誘導薬

アパルタミドの薬物動態に対する CYP3A4 誘導薬又は CYP2C8 誘導薬の影響を検討する臨床試験は実施していない。シミュレーションによりリファンピシン（強い CYP3A4 誘導薬かつ中程度

の CYP2C8 誘導薬）がアパルタミドの定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24} をそれぞれ 25%及び 34%低下させると予測された。また，活性成分については，定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24} をそれぞれ 15%及び 19%低下させると予測された。CYP3A4 又は CYP2C8 誘導薬との併用時に本薬の用量調整は必要ないと判断した。

4) 酸抑制薬

アパルタミドは生理的 pH 条件下でイオン化しないと推測されることから，酸抑制薬（プロトンポンプ阻害薬，H_2 受容体拮抗薬，制酸薬など）は本薬の溶解性及びアパルタミドのバイオアベイラビリティには影響しないと予想される。

5) トランスポーターに影響を及ぼす薬剤

in vitro において，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide は P 糖たん白質（P-gp）の基質であるが，乳癌耐性たん白質（BCRP），有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 の基質ではない。経口投与後，アパルタミドは完全に吸収されることから，P-gp はアパルタミドの吸収に関与しないと考えられる。したがって，P-gp の阻害又は誘導がアパルタミドの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

(2) アパルタミドが及ぼす他剤への影響

1) 主要な CYP 分子種の基質

NM-CRPC 又は mCRPC 患者 23 例を対象とし，アパルタミド（240 mg/日）の定常状態で複数の CYP 基質をカクテル投与した薬物相互作用試験（56021927PCR1020 試験）では，アパルタミドが CYP3A4 及び CYP2C19 を強く誘導し，CYP2C9 を弱く誘導することが示された。アパルタミド非併用時に比較して，各 CYP 基質の投与後 0 時間から最終濃度定量可能時点までの AUC（AUC_{last}）は，それぞれミダゾラム（CYP3A4 基質）で 92%，オメプラゾール（CYP2C19 基質）で 85%，S-ワルファリン（CYP2C9 基質）で 46%低下した。CYP2C8 基質の AUC には意味のある変化は認められなかった。以上より本薬は，主に CYP3A4，CYP2C19 又は CYP2C9 により代謝される薬剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。他の薬剤への切替えが推奨されるが，これらの薬剤の使用が避けられない場合は効果減弱に注意する。ワルファリンと併用する場合は，本薬投与時の INR をモニタリングする。

2) P-gp，BCRP 及び OATP1B1 基質

NM-CRPC 又は mCRPC 患者 23 例を対象とし，アパルタミド（240 mg/日）の定常状態で複数の基質をカクテル投与した薬物相互作用試験（56021927PCR1020 試験）では，アパルタミド非併用時に比較して，各基質の AUC_{last} はそれぞれフェキソフェナジン（P-gp 基質）で 30%，ロスバスタチン（BCRP/OATP1B1 基質）で 41%低下した。以上より本薬は，P-gp，BCRP 又は OATP1B1 基質の薬剤の血漿中濃度を低下させる可能性があるため，これらの薬剤を本薬と併用する場合は効果減弱に注意する。

3) UGT 基質

アパルタミドは CYP3A4 を誘導することから，プレグナン X 受容体の活性化により，UGT が誘導される可能性が示唆される。そのため本薬は，UGT 基質となる薬剤の血漿中濃度を低下させる可能性があるため，UGT 基質の薬剤を本薬と併用する場合は効果減弱に注意する。

4) 有機カチオントランスポーター2（OCT2），有機アニオントランスポーター（OAT）3 及び multidrug and toxin extrusion（MATE）基質

in vitro において，アパルタミド及び N-desmethyl apalutamide による OCT2，OAT3，MATE-1 及び MATE-2K の阻害活性が示された。シミュレーションでは，アパルタミド（240 mg/日）はメトホルミン（OCT2/MATE 基質）及びベンジルペニシリン（OAT3 基質）の血漿中濃度に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

5) Prednisone

mCRPC 患者 23 例を対象とした薬物相互作用試験（56021927PCR1010 試験）では，本薬（240 mg/日），アビラテロン酢酸エステル（1000 mg/日）及び prednisone（10 mg/日）を併用投与したとき，非併用時に比較して prednisone の C_{max} 及び投与後 0 時間から 12 時間までの AUC（AUC_{0-12}）はそれぞれ 50.5%及び 60.8%低下し，プレドニゾロンではそれぞれ 26.4%及び 42.4%低下した。また，本薬（240 mg/日）の併用投与は，アビラテロン酢酸エステルの血漿中濃度に意味のある影響を及ぼさなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本薬は前立腺癌患者を対象としており，女性への使用は想定していない。

2.7.4.5.5 過量投与

本薬の過量投与に対する特異的な解毒剤はない。過量投与の場合は，本薬を休薬し，臨床的毒性が減少又は解消するまで，必要に応じて適切な処置を行う。

ARN-509-001 試験では第 II 相パートの推奨用量は 240 mg/日に設定されたが，第 I 相の用量漸増パートでは，480 mg/日（第 II 相パートの推奨用量の 2 倍）までの用量で本薬の安全性及び忍容性は良好であり，480 mg/日で DLT は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.1-1】ARN-509-001/CSR/Sec 10）。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本薬はその使用により中毒又は乱用につながる可能性を示すエビデンスは認められていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本薬の離脱症状及び反跳現象を検討する特別な試験は実施していない。ARN-509-003 試験では投与中止後に離脱症状及び反跳現象は認められなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本薬による自動車運転及び機械操作への影響は認められていない。

参考文献

1） Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation (2009).

2.7.4.6 付録

表

表 2.7.4.6-付録-1 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における治験薬の曝露状況の概要［安全性併合解析対象集団］ 71
表 2.7.4.6-付録-2 ARN-509-003 試験の日本人集団における治験薬の曝露状況の概要［安全性解析対象集団］ 73
表 2.7.4.6-付録-3 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における服薬遵守状況［安全性併合解析対象集団］ 75
表 2.7.4.6-付録-4 ARN-509-003 試験の日本人集団における服薬遵守状況［安全性解析対象集団］ 76
表 2.7.4.6-付録-5 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における前治療で使用されたホルモン療法［安全性併合解析対象集団］ 77
表 2.7.4.6-付録-6 ARN-509-003 試験の日本人集団における前治療で使用されたホルモン療法［ITT 集団］ 79
表 2.7.4.6-付録-7 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における併用療法［安全性併合解析対象集団］ 80
表 2.7.4.6-付録-8 ARN-509-003 試験の日本人集団における併用療法［安全性解析対象集団］ 137
表 2.7.4.6-付録-9 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験のすべての有害事象［安全性併合解析対象集団］ 149
表 2.7.4.6-付録-10 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の治験薬と関連性がある有害事象［安全性併合解析対象集団］ 169
表 2.7.4.6-付録-11 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における投与期間で標準化した 100 人年あたりの有害事象の発現件数［安全性併合解析対象集団］ 176
表 2.7.4.6-付録-12 ARN-509-003 試験の日本人集団のすべての有害事象［安全性解析対象集団］ 196
表 2.7.4.6-付録-13 ARN-509-003 試験の日本人集団における治験薬と関連性がある有害事象［安全性解析対象集団］ 200
表 2.7.4.6-付録-14 ARN-509-003 試験の日本人集団における投与期間で標準化した 100 人年あたりの有害事象の発現件数［安全性解析対象集団］ 202
表 2.7.4.6-付録-15 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験におけるすべての Grade 3 又は 4 の有害事象［安全性併合解析対象集団］ 208
表 2.7.4.6-付録-16 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における治験薬と関連性がある Grade 3 又は 4 の有害事象［安全性併合解析対象集団］ 232
表 2.7.4.6-付録-17 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における重症度別（Grade 5 を除く）のすべての有害事象［安全性併合解析対象集団］ 240

表 2.7.4.6-付録-18 ARN-509-003 試験における標準化した 100 人年あたりの有害事象の発現件数［安全性解析対象集団］ 357
表 2.7.4.6-付録-19 ARN-509-003 試験の日本人集団におけるすべての Grade 3 又は 4 の有害事象［安全性解析対象集団］ 388
表 2.7.4.6-付録-20 ARN-509-003 試験の日本人集団における治験薬と関連性がある Grade 3 又は 4 の有害事象［安全性解析対象集団］ 390
表 2.7.4.6-付録-21 ARN-509-003 試験の日本人集団における重症度別（Grade 5 を除く）のすべての有害事象［安全性解析対象集団］ 391
表 2.7.4.6-付録-22 ARN-509-003 試験の死亡の一覧［安全性解析対象集団］ 398
表 2.7.4.6-付録-23 ARN-509-001 試験の死亡の一覧［安全性解析対象集団］ 402
表 2.7.4.6-付録-24 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験のすべての重篤な有害事象［安全性併合解析対象集団］ 403
表 2.7.4.6-付録-25 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の治験薬と関連性がある重篤な有害事象［安全性併合解析対象集団］ 409
表 2.7.4.6-付録-26 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の重症度別（Grade 5 を除く）の重篤な有害事象［安全性併合解析対象集団］ 411
表 2.7.4.6-付録-27 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の投与期間で標準化した 100 人年あたりの重症度別（Grade 5 を除く）の重篤な有害事象の発現件数［安全性併合解析対象集団］ 444
表 2.7.4.6-付録-28 ARN-509-003 試験の重篤な有害事象の一覧［安全性解析対象集団］ 471
表 2.7.4.6-付録-29 ARN-509-001 試験の重篤な有害事象の一覧［安全性解析対象集団］ 505
表 2.7.4.6-付録-30 PCR1019 試験の重篤な有害事象の一覧［安全性解析対象集団］ 510
表 2.7.4.6-付録-31 ARN-509-003 試験の日本人集団の重症度別（Grade 5 を除く）の重篤な有害事象［安全性解析対象集団］ 512
表 2.7.4.6-付録-32 ARN-509-003 試験の日本人集団の投与期間で標準化した 100 人年あたりの重症度別（Grade 5 を除く）の重篤な有害事象の発現件数［安全性解析対象集団］ 514
表 2.7.4.6-付録-33 PCR1008 試験の重篤な有害事象の一覧［All Treated Population］ 516
表 2.7.4.6-付録-34 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験で投与中止に至った有害事象［安全性併合解析対象集団］ 517
表 2.7.4.6-付録-35 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験で治験薬の減量に至った有害事象［安全性併合解析対象集団］ 520
表 2.7.4.6-付録-36 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験で治験薬の投与中断に至った有害事象［安全性併合解析対象集団］ 522
表 2.7.4.6-付録-37 ARN-509-003 試験の日本人集団で投与中止に至った有害事象［安全性解析対象集団］ 527
表 2.7.4.6-付録-38 ARN-509-003 試験の日本人集団で重症度別（Grade 5 を除く）の投与中止に至った有害事象［安全性解析対象集団］ 528

表 2.7.4.6-付録-39 ARN-509-003 試験の日本人集団で治験薬の減量に至った有害事象［安全性解析対象集団］ 530
表 2.7.4.6-付録-40 ARN-509-003 試験の日本人集団で治験薬の投与中断に至った有害事象［安全性解析対象集団］ 531
表 2.7.4.6-付録-41 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の重症度別の注目すべき有害事象［安全性併合解析対象集団］ 532
表 2.7.4.6-付録-42 ARN-509-003 試験の日本人集団の重症度別の注目すべき有害事象［安全性解析対象集団］ 541
表 2.7.4.6-付録-43 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の投与中止に至った注目すべき有害事象［安全性併合解析対象集団］ 542
表 2.7.4.6-付録-44 ARN-509-003 試験の日本人集団の投与中止に至った注目すべき有害事象［安全性解析対象集団］ 543
表 2.7.4.6-付録-45 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の治験薬の減量に至った注目すべき有害事象［安全性併合解析対象集団］ 544
表 2.7.4.6-付録-46 ARN-509-003 試験の日本人集団の治験薬の減量に至った注目すべき有害事象［安全性解析対象集団］ 545
表 2.7.4.6-付録-47 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の治験薬の投与中断に至った注目すべき有害事象［安全性併合解析対象集団］ 546
表 2.7.4.6-付録-48 ARN-509-003 試験の日本人集団の治験薬の投与中断に至った注目すべき有害事象［安全性解析対象集団］ 547
表 2.7.4.6-付録-49 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の重篤な注目すべき有害事象［安全性併合解析対象集団］ 548
表 2.7.4.6-付録-50 ARN-509-003 試験の日本人集団の重篤な注目すべき有害事象［安全性解析対象集団］ 554
表 2.7.4.6-付録-51 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の投与期間で標準化した 100 人年あたりの注目すべき有害事象［安全性併合解析対象集団］ 555
表 2.7.4.6-付録-52 ARN-509-003 試験の日本人集団の投与期間で標準化した 100 人年あたりの注目すべき有害事象［安全性解析対象集団］ 564
表 2.7.4.6-付録-53 ARN-509-003 試験の重症度別（Grade 5 を除く）の投与中止に至った有害事象［安全性解析対象集団］ 565
表 2.7.4.6-付録-54 ARN-509-003 試験の「皮疹」の概要［安全性解析対象集団］ 569
表 2.7.4.6-付録-55 ARN-509-003 試験の日本人集団の「皮疹」の概要［安全性解析対象集団］ 571
表 2.7.4.6-付録-56 ARN-509-003 試験における骨吸収抑制剤の使用有無別の「骨折」の概要［安全性解析対象集団］ 573
表 2.7.4.6-付録-57 ARN-509-003 試験における「骨折」発現 0～7 日前の「転倒」の概要［安全性解析対象集団］ 574
表 2.7.4.6-付録-58 ARN-509-003 試験の日本人集団における骨吸収抑制剤の使用有無別の「骨折」の概要［安全性解析対象集団］ 575

表 2.7.4.6-付録-59 ARN-509-003 試験の日本人集団における「骨折」発現 0～7 日前の「転倒」の概要［安全性解析対象集団］ 576
表 2.7.4.6-付録-60 ARN-509-003 試験の「甲状腺機能低下症」の概要［安全性解析対象集団］ 577
表 2.7.4.6-付録-61 ARN-509-003 試験の日本人集団における「甲状腺機能低下症」の概要［安全性解析対象集団］ 578
表 2.7.4.6-付録-62 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目のベースライン値［安全性併合解析対象集団］ 579
表 2.7.4.6-付録-63 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目の投与中の最異常 Grade の概要［安全性併合解析対象集団］ 585
表 2.7.4.6-付録-64 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の血液学的検査の各検査項目のベースラインの Grade から投与中の最異常 Grade とのシフトテーブル［安全性併合解析対象集団］ 591
表 2.7.4.6-付録-65 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の血液生化学検査の各検査項目のベースラインの Grade から投与中の最異常 Grade とのシフトテーブル［安全性併合解析対象集団］ 601
表 2.7.4.6-付録-66 ARN-509-003 試験の日本人集団の血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目のベースライン値［安全性解析対象集団］ 623
表 2.7.4.6-付録-67 ARN-509-003 試験の日本人集団の血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目の投与中の最異常 Grade の概要［安全性解析対象集団］ 625
表 2.7.4.6-付録-68 ARN-509-003 試験の日本人集団の血液学的検査の各検査項目のベースラインの Grade から投与中の最異常 Grade とのシフトテーブル［安全性解析対象集団］ 627
表 2.7.4.6-付録-69 ARN-509-003 試験の日本人集団の血液生化学検査の各検査項目のベースラインの Grade から投与中の最異常 Grade とのシフトテーブル［安全性解析対象集団］ 635
表 2.7.4.6-付録-70 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の甲状腺刺激ホルモンのベースラインからの変化量の概要［安全性併合解析対象集団］ 653
表 2.7.4.6-付録-71 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の，評価期間中に Grade 3 又は 4 の ALT，AST 又はビリルビン異常値を認めた被験者の一覧［安全性併合解析対象集団］ 654
表 2.7.4.6-付録-72 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の eDISH 基準に該当した被験者の一覧［安全性併合解析対象集団］ 664
表 2.7.4.6-付録-73 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の Hy’s Law 基準に該当した被験者の一覧［安全性併合解析対象集団］ 670
表 2.7.4.6-付録-74 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験のバイタルサインの異常［安全性併合解析対象集団］ 671

表 2.7.4.6-付録-75 ARN-509-003 試験の日本人集団のバイタルサインの異常［安全性解析対象集団］ 672
表 2.7.4.6-付録-76 ARN-509-003 試験の QTcF 及び QTcB のベースライン値の概要［安全性解析対象集団］ 673
表 2.7.4.6-付録-77 ARN-509-003 試験の日本人集団の QTcF 及び QTcB のベースライン値の概要［安全性解析対象集団］ 674
表 2.7.4.6-付録-78 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の年齢別（65 歳未満，65～74 歳，75～84 歳，85 歳以上）の有害事象［安全性併合解析対象集団］ 675
表 2.7.4.6-付録-79 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の人種別（白人，黒人，アジア人，その他）の有害事象［安全性併合解析対象集団］ 679
表 2.7.4.6-付録-80 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験のベースラインの ECOG PS 別（0，1）の有害事象［安全性併合解析対象集団］ 683
表 2.7.4.6-付録-81 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の前治療で使用されたホルモン療法数別（1，2 以上）の有害事象［安全性併合解析対象集団］ 686
表 2.7.4.6-付録-82 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験のベースラインの PSADT 別（6 カ月以下，6 カ月超）の有害事象［安全性併合解析対象集団］ 689
表 2.7.4.6-付録-83 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の試験開始前の骨吸収抑制剤の使用有無別の有害事象［安全性併合解析対象集団］ 692
表 2.7.4.6-付録-84 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の地域別（北米，欧州，その他）の有害事象［安全性併合解析対象集団］ 695
表 2.7.4.6-付録-85 ARN-509-003 試験の製剤別の被験者の内訳［ランダム化された被験者］ 698
表 2.7.4.6-付録-86 ARN-509-003 試験の日本人集団の製剤別の被験者の内訳［ランダム化された被験者］ 699
表 2.7.4.6-付録-87 ARN-509-003 試験の製剤別の曝露状況［安全性解析対象集団］ 700
表 2.7.4.6-付録-88 ARN-509-003 試験の製剤別の投与中断，減量等［安全性解析対象集団］ 703
表 2.7.4.6-付録-89 ARN-509-003 試験の軟カプセル剤のみ投与例に発現した有害事象［安全性解析対象集団］ 704
表 2.7.4.6-付録-90 ARN-509-003 試験の軟カプセル剤＋錠剤投与例に発現した有害事象［安全性解析対象集団］ 717
表 2.7.4.6-付録-91 ARN-509-003 試験の錠剤のみ投与例に発現した有害事象［安全性解析対象集団］ 746

図

図 2.7.4.6-付録-1 ARN-509-003 試験の甲状腺刺激ホルモン（平均値）の推移［安全性解析対象集団］ 766

図 2.7.4.6-付録-2 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の eDISH 評価
［安全性併合解析対象集団］ 767

表 2.7.4.6-付録-1 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における治験薬の曝露状況の概要［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PC R1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Treatment Duration (months)[a]					
N	398	803	100	45	948
0 - <4 months	50 (12.6%)	85 (10.6%)	13 (13.0%)	16 (35.6%)	114 (12.0%)
4 - <8 months	92 (23.1%)	67 (8.3%)	17 (17.0%)	28 (62.2%)	112 (11.8%)
8 - <12 months	78 (19.6%)	88 (11.0%)	13 (13.0%)	1 (2.2%)	102 (10.8%)
12 - <16 months	63 (15.8%)	135 (16.8%)	9 (9.0%)	0	144 (15.2%)
16 - <20 months	46 (11.6%)	109 (13.6%)	1 (1.0%)	0	110 (11.6%)
20 - <24 months	25 (6.3%)	113 (14.1%)	8 (8.0%)	0	121 (12.8%)
24 - <28 months	24 (6.0%)	81 (10.1%)	8 (8.0%)	0	89 (9.4%)
28 - <32 months	15 (3.8%)	79 (9.8%)	3 (3.0%)	0	82 (8.6%)
32 - <36 months	4 (1.0%)	25 (3.1%)	3 (3.0%)	0	28 (3.0%)
>= 36 months	1 (0.3%)	21 (2.6%)	25 (25.0%)	0	46 (4.9%)
Mean (SD)	12.40 (8.034)	17.34 (9.482)	23.58 (20.606)	4.92 (1.659)	17.41 (11.493)
Median	11.17	16.92	15.29	5.09	16.08
Range	(0.1; 37.1)	(0.1; 42.0)	(0.0; 64.5)	(1.8; 8.3)	(0.0; 64.5)
Total number of cycles					
N	398	803	100	45	948
≥ 1 cycle	398 (100.0%)	803 (100.0%)	100 (100.0%)	45 (100.0%)	948 (100.0%)
≥ 2 cycles	391 (98.2%)	789 (98.3%)	99 (99.0%)	44 (97.8%)	932 (98.3%)
≥ 3 cycles	384 (96.5%)	770 (95.9%)	96 (96.0%)	34 (75.6%)	900 (94.9%)
≥ 4 cycles	375 (94.2%)	753 (93.8%)	88 (88.0%)	27 (60.0%)	868 (91.6%)
≥ 5 cycles	358 (89.9%)	726 (90.4%)	87 (87.0%)	20 (44.4%)	833 (87.9%)
≥ 6 cycles	312 (78.4%)	702 (87.4%)	85 (85.0%)	15 (33.3%)	802 (84.6%)
≥ 7 cycles	290 (72.9%)	683 (85.1%)	78 (78.0%)	9 (20.0%)	770 (81.2%)
≥ 8 cycles	278 (69.8%)	667 (83.1%)	71 (71.0%)	2 (4.4%)	740 (78.1%)
≥ 9 cycles	268 (67.3%)	661 (82.3%)	70 (70.0%)	1 (2.2%)	732 (77.2%)
≥ 10 cycles	247 (62.1%)	641 (79.8%)	64 (64.0%)	0	705 (74.4%)
≥ 11 cycles	226 (56.8%)	630 (78.5%)	61 (61.0%)	0	691 (72.9%)
≥ 12 cycles	218 (54.8%)	623 (77.6%)	61 (61.0%)	0	684 (72.2%)
≥ 13 cycles	206 (51.8%)	605 (75.3%)	56 (56.0%)	0	661 (69.7%)
≥ 14 cycles	177 (44.5%)	566 (70.5%)	52 (52.0%)	0	618 (65.2%)
≥ 15 cycles	167 (42.0%)	531 (66.1%)	49 (49.0%)	0	580 (61.2%)
≥ 16 cycles	157 (39.4%)	503 (62.6%)	49 (49.0%)	0	552 (58.2%)
≥ 17 cycles	143 (35.9%)	475 (59.2%)	49 (49.0%)	0	524 (55.3%)
≥ 18 cycles	121 (30.4%)	440 (54.8%)	48 (48.0%)	0	488 (51.5%)
≥ 19 cycles	111 (27.9%)	412 (51.3%)	47 (47.0%)	0	459 (48.4%)
≥ 20 cycles	101 (25.4%)	388 (48.3%)	46 (46.0%)	0	434 (45.8%)
≥ 21 cycles	89 (22.4%)	367 (45.7%)	44 (44.0%)	0	411 (43.4%)
≥ 22 cycles	73 (18.3%)	335 (41.7%)	40 (40.0%)	0	375 (39.6%)
≥ 23 cycles	68 (17.1%)	310 (38.6%)	39 (39.0%)	0	349 (36.8%)
≥ 24 cycles	59 (14.8%)	283 (35.2%)	39 (39.0%)	0	322 (34.0%)
≥ 25 cycles	55 (13.8%)	266 (33.1%)	36 (36.0%)	0	302 (31.9%)
≥ 26 cycles	49 (12.3%)	235 (29.3%)	34 (34.0%)	0	269 (28.4%)
≥ 27 cycles	43 (10.8%)	206 (25.7%)	33 (33.0%)	0	239 (25.2%)
≥ 28 cycles	39 (9.8%)	185 (23.0%)	32 (32.0%)	0	217 (22.9%)
≥ 29 cycles	35 (8.8%)	173 (21.5%)	32 (32.0%)	0	205 (21.6%)
≥ 30 cycles	28 (7.0%)	154 (19.2%)	29 (29.0%)	0	183 (19.3%)
≥ 31 cycles	20 (5.0%)	132 (16.4%)	29 (29.0%)	0	161 (17.0%)
≥ 32 cycles	17 (4.3%)	114 (14.2%)	27 (27.0%)	0	141 (14.9%)
≥ 33 cycles	13 (3.3%)	93 (11.6%)	26 (26.0%)	0	119 (12.6%)
≥ 34 cycles	10 (2.5%)	72 (9.0%)	26 (26.0%)	0	98 (10.3%)
≥ 35 cycles	7 (1.8%)	54 (6.7%)	25 (25.0%)	0	79 (8.3%)
≥ 36 cycles	5 (1.3%)	41 (5.1%)	25 (25.0%)	0	66 (7.0%)
Mean (SD)	13.9 (8.74)	19.3 (10.26)	22.9 (19.33)	4.4 (2.04)	19.0 (11.84)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PC R1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Median	13.0	19.0	14.0	4.0	18.0
Range	(1; 41)	(1; 46)	(1; 69)	(1; 9)	(1; 69)
Average daily dose of study agent,(mg)					
N	397	803	100	45	948
Mean (SD)	227.67 (21.266)	218.72 (26.031)	226.55 (27.053)	233.90 (17.620)	220.27 (26.073)
Median	236.47	227.02	235.11	240.00	228.85
Range	(111.8; 337.7)	(37.3; 270.0)	(60.0; 262.9)	(160.8; 240.0)	(37.3; 270.0)

[a]Treatment duration is defined as the duration from the date of the first dose of study drug to the date of last dose of study drug+1 divided by 30.4375.

[TSIEX01.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSIEX01.SAS] 11AUG2017, 17:17

表 2.7.4.6-付録-2 ARN-509-003 試験の日本人集団における治験薬の曝露状況の概要［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Japanese Safety Population	21	34
Treatment Duration (months)[a]		
0 - <4 months	1 (4.8%)	9 (26.5%)
4 - <8 months	6 (28.6%)	10 (29.4%)
8 - <12 months	7 (33.3%)	6 (17.6%)
12 - <16 months	4 (19.0%)	3 (8.8%)
16 - <20 months	2 (9.5%)	4 (11.8%)
20 - <24 months	1 (4.8%)	2 (5.9%)
Treatment Duration (months)[a]		
N	21	34
Mean (SD)	10.98 (4.335)	8.25 (6.299)
Median	10.97	5.67
Range	(3.7; 20.6)	(0.1; 22.1)
Total numbers of cycles		
≥1 cycle	21 (100.0%)	34 (100.0%)
≥2 cycles	21 (100.0%)	33 (97.1%)
≥3 cycles	21 (100.0%)	32 (94.1%)
≥4 cycles	21 (100.0%)	27 (79.4%)
≥5 cycles	20 (95.2%)	25 (73.5%)
≥6 cycles	20 (95.2%)	23 (67.6%)
≥7 cycles	19 (90.5%)	19 (55.9%)
≥8 cycles	19 (90.5%)	15 (44.1%)
≥9 cycles	16 (76.2%)	15 (44.1%)
≥10 cycles	14 (66.7%)	15 (44.1%)
≥11 cycles	13 (61.9%)	14 (41.2%)
≥12 cycles	12 (57.1%)	10 (29.4%)
≥13 cycles	9 (42.9%)	10 (29.4%)
≥14 cycles	7 (33.3%)	9 (26.5%)
≥15 cycles	5 (23.8%)	7 (20.6%)
≥16 cycles	5 (23.8%)	7 (20.6%)
≥17 cycles	5 (23.8%)	6 (17.6%)
≥18 cycles	3 (14.3%)	6 (17.6%)
≥19 cycles	2 (9.5%)	5 (14.7%)
≥20 cycles	2 (9.5%)	5 (14.7%)
≥21 cycles	2 (9.5%)	4 (11.8%)
≥22 cycles	1 (4.8%)	2 (5.9%)
≥23 cycles	1 (4.8%)	2 (5.9%)
≥24 cycles	0	2 (5.9%)
≥25 cycles	0	1 (2.9%)
Total numbers of cycles		
N	21	34
Mean (SD)	12.33 (4.830)	9.65 (6.777)
Median	12.00	7.00
Range	(4.0; 23.0)	(1.0; 25.0)
Average daily dose of study agent, (mg)[b]		
N	21	34
Mean (SD)	239.24 (24.892)	213.94 (29.861)
Median	239.22	221.10
Range	(213.5; 337.7)	(108.6; 240.0)

	Placebo	Apalutamide

[a] Treatment duration is defined as the duration from the date of the first dose of study drug to the date of last dose of study drug+1 divided by 30.4375.
[b] The average daily dose in milligrams (mg) will be calculated as 30 or 60 mg multiplied by the number of capsules or tablets taken, and then divided by total number of exposure days.

[TSIEX01_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIEX01_J.SAS] 11SEP2017, 17:46

表 2.7.4.6-付録-3 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における服薬遵守状況［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Overall Treatment Compliance[a]					
N	397	803	100	45	948
<=75%	15 (3.8%)	65 (8.1%)	2 (2.0%)	0	67 (7.1%)
>75% - <=80%	12 (3.0%)	34 (4.2%)	0	0	34 (3.6%)
>80% - <=85%	20 (5.0%)	66 (8.2%)	1 (1.0%)	0	67 (7.1%)
>85% - <=90%	28 (7.1%)	104 (13.0%)	1 (1.0%)	0	105 (11.1%)
>90% - <=95%	57 (14.4%)	149 (18.6%)	7 (7.0%)	0	156 (16.5%)
>95%	265 (66.8%)	385 (47.9%)	89 (89.0%)	45 (100.0%)	519 (54.7%)

[a]The overall treatment compliance is defined as the total dose in mg taken during the study divided by the expected total dose in mg, multiplied by 100. A subject´s expected total dose is calculated as the assigned dose per day multiplied by treatment duration. Each subject should have taken 8 capsules or 4 tablets per day maximum while on the study. For subjects with dose reductions, the expected number of capsules or tablets is reflective of the new dose with a reduced number of total capsules or tablets.

[TSIEX03.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSIEX03.SAS] 11AUG2017, 14:19

表 2.7.4.6-付録-4 ARN-509-003 試験の日本人集団における服薬遵守状況［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Japanese Safety Population	21	34
Overall Treatment Compliance (%)[a]		
N	21 (100.0%)	34 (100.0%)
≤75%	0	4 (11.8%)
>75% - ≤80%	0	2 (5.9%)
>80% - ≤85%	0	4 (11.8%)
>85% - ≤90%	1 (4.8%)	4 (11.8%)
>90% - ≤95%	5 (23.8%)	5 (14.7%)
>95%	15 (71.4%)	15 (44.1%)

[a] The percent overall treatment compliance will be defined as the total dose in mg taken during the study divided by the expected total dose in mg, multiplied by 100. A subject´s expected total dose will be calculated as the assigned dose per day multiplied by treatment duration. Each patient should be taking 8 capsules or 4 tablets per day maximum while on the study. For patients with dose reductions, the expected number of capsules or tablets will be reflective of the new dose with a reduced number of total capsules or tablets.
Percent is based on Safety population.

[TSIEX03_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIEX03_J.SAS] 12SEP2017, 13:59

表 2.7.4.6-付録-5 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における前治療で使用されたホルモン療法［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Subjects with at least 1 prior hormonal therapy	395 (99.2%)	791 (98.5%)	100 (100.0%)	45 (100.0%)	936 (98.7%)
1 prior hormonal therapy	81 (20.4%)	149 (18.6%)	13 (13.0%)	7 (15.6%)	169 (17.8%)
>=2 prior hormonal therapy	314 (78.9%)	642 (80.0%)	87 (87.0%)	38 (84.4%)	767 (80.9%)
ATC level 2					
ATC level 4					
Standardized medication name					
Endocrine therapy	395 (99.2%)	791 (98.5%)	100 (100.0%)	43 (95.6%)	934 (98.5%)
Gonadotropin releasing hormone analogues	381 (95.7%)	760 (94.6%)	96 (96.0%)	25 (55.6%)	881 (92.9%)
Leuprorelin	241 (60.6%)	511 (63.6%)	86 (86.0%)	15 (33.3%)	612 (64.6%)
Goserelin	136 (34.2%)	244 (30.4%)	13 (13.0%)	8 (17.8%)	265 (28.0%)
Triptorelin	80 (20.1%)	147 (18.3%)	9 (9.0%)	5 (11.1%)	161 (17.0%)
Buserelin	11 (2.8%)	22 (2.7%)	0	0	22 (2.3%)
Histrelin	6 (1.5%)	12 (1.5%)	4 (4.0%)	0	16 (1.7%)
Gonadotropin releasing hormone analogues	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Anti-androgens	275 (69.1%)	585 (72.9%)	83 (83.0%)	40 (88.9%)	708 (74.7%)
Bicalutamide	266 (66.8%)	566 (70.5%)	83 (83.0%)	40 (88.9%)	689 (72.7%)
Flutamide	33 (8.3%)	84 (10.5%)	14 (14.0%)	4 (8.9%)	102 (10.8%)
Nilutamide	7 (1.8%)	21 (2.6%)	22 (22.0%)	3 (6.7%)	46 (4.9%)
Other hormone antagonists and related agents	35 (8.8%)	64 (8.0%)	5 (5.0%)	5 (11.1%)	74 (7.8%)
Degarelix	35 (8.8%)	64 (8.0%)	5 (5.0%)	5 (11.1%)	74 (7.8%)
Estrogens	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Estradiol	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Progestogens	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Chlormadinone acetate	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sex hormones and modulators of the genital system	43 (10.8%)	59 (7.3%)	0	14 (31.1%)	73 (7.7%)
Antiandrogens, plain	39 (9.8%)	48 (6.0%)	0	14 (31.1%)	62 (6.5%)
Cyproterone	39 (9.8%)	48 (6.0%)	0	14 (31.1%)	62 (6.5%)
Synthetic estrogens, plain	6 (1.5%)	11 (1.4%)	0	0	11 (1.2%)
Diethylstilbestrol	6 (1.5%)	10 (1.2%)	0	0	10 (1.1%)
Hexestrol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antiandrogens	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Antiandrogens	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Natural and semisynthetic estrogens, plain	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Ethinylestradiol	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Pituitary and hypothalamic hormones and analogues	3 (0.8%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Gonadotropin-releasing hormones	3 (0.8%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Gonadorelin diacetate tetrahydrate	3 (0.8%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Gonadotropin-releasing hormones	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide

[TSIDEM04.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSIDEM04.SAS] 11AUG2017, 18:56

表 2.7.4.6-付録-6 ARN-509-003 試験の日本人集団における前治療で使用されたホルモン療法［ITT 集団］

	Placebo	Apalutamide	Total
Japanese ITT Population	21	34	55
Number of subjects with at least 1 prior hormonal therapy	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
Number of subjects with 1 prior hormonal therapy	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
Number of subjects with >= 2 prior hormonal therapy	21 (100.0%)	33 (97.1%)	54 (98.2%)
GnRHa	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
Gonadotropin releasing hormone analogues	21 (100.0%)	32 (94.1%)	53 (96.4%)
Leuprorelin	13 (61.9%)	27 (79.4%)	40 (72.7%)
Goserelin	14 (66.7%)	10 (29.4%)	24 (43.6%)
Other hormone antagonists and related agents	4 (19.0%)	5 (14.7%)	9 (16.4%)
Degarelix	4 (19.0%)	5 (14.7%)	9 (16.4%)
First generation antiandrogen	21 (100.0%)	33 (97.1%)	54 (98.2%)
Anti-androgens	21 (100.0%)	33 (97.1%)	54 (98.2%)
Bicalutamide	19 (90.5%)	33 (97.1%)	52 (94.5%)
Flutamide	12 (57.1%)	20 (58.8%)	32 (58.2%)
Other	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
Natural and semisynthetic estrogens, plain	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
Ethinylestradiol	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
Progestogens	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
Chlormadinone acetate	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
Orchiectomy	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
Orchiectomy	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
Orchiectomy	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)

Includes medications that started before first dose date. Recurrent medications are counted only once per subject.

[TSIPC07_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIPC07_J.SAS] 11SEP2017, 17:48

表 2.7.4.6-付録-7 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における併用療法［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Subjects with one or more concomitant medication	396 (99.5%)	800 (99.6%)	100 (100.0%)	43 (95.6%)	943 (99.5%)
ATC level 2 ATC level 4 Standardized medication name					
Endocrine therapy	376 (94.5%)	749 (93.3%)	95 (95.0%)	28 (62.2%)	872 (92.0%)
Gonadotropin releasing hormone analogues	368 (92.5%)	720 (89.7%)	93 (93.0%)	24 (53.3%)	837 (88.3%)
Leuprorelin	207 (52.0%)	435 (54.2%)	80 (80.0%)	12 (26.7%)	527 (55.6%)
Goserelin	103 (25.9%)	171 (21.3%)	6 (6.0%)	8 (17.8%)	185 (19.5%)
Triptorelin	65 (16.3%)	121 (15.1%)	8 (8.0%)	4 (8.9%)	133 (14.0%)
Histrelin	6 (1.5%)	9 (1.1%)	3 (3.0%)	0	12 (1.3%)
Buserelin	8 (2.0%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Other hormone antagonists and related agents	12 (3.0%)	40 (5.0%)	3 (3.0%)	4 (8.9%)	47 (5.0%)
Degarelix	12 (3.0%)	40 (5.0%)	3 (3.0%)	4 (8.9%)	47 (5.0%)
Anti-androgens	1 (0.3%)	8 (1.0%)	2 (2.0%)	0	10 (1.1%)
Bicalutamide	0	8 (1.0%)	2 (2.0%)	0	10 (1.1%)
Flutamide	1 (0.3%)	0	0	0	0
Anti-estrogens	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Tamoxifen	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Analgesics	225 (56.5%)	491 (61.1%)	74 (74.0%)	26 (57.8%)	591 (62.3%)
Salicylic acid and derivatives	131 (32.9%)	276 (34.4%)	41 (41.0%)	10 (22.2%)	327 (34.5%)
Acetylsalicylic acid	121 (30.4%)	261 (32.5%)	41 (41.0%)	4 (8.9%)	306 (32.3%)
Acetylsalicylate lysine	5 (1.3%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Magnyl /02350501/	0	1 (0.1%)	0	6 (13.3%)	7 (0.7%)
Carbasalate calcium	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Albyl med kodein	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Albyl-enterosolubile	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Alka seltzer plus cold & cough formula	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Anacin /00141001/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ascriptin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Bufferin a /01754001/	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Choline salicylate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Coricidin /00106701/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Taiozet	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Aspirin plus c	1 (0.3%)	0	0	0	0
Paynocil	1 (0.3%)	0	0	0	0
Anilides	111 (27.9%)	253 (31.5%)	40 (40.0%)	12 (26.7%)	305 (32.2%)
Paracetamol	97 (24.4%)	219 (27.3%)	36 (36.0%)	12 (26.7%)	267 (28.2%)
Panadeine co	12 (3.0%)	28 (3.5%)	0	0	28 (3.0%)
Dozol	2 (0.5%)	3 (0.4%)	3 (3.0%)	0	6 (0.6%)
Lamaline /01708901/	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Medinite	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Solpadeine /00154101/	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Co-tylenol /00446801/	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Codral cold & flu	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Decold /00384601/	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Pa	3 (0.8%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Paralgin forte /00221201/	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Propacetamol hydrochloride	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Thomapyrin n	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
10 hour	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Alka-seltzer plus cold & flu medicine	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Axotal /00727001/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Chlorphenamine w/paracetamol/phenylephrine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Colrex compound /03580401/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Comtrex /00532201/	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Coricidin /01142901/	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Coricidin /01142901/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Cotylenol	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Deksan	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Dextromethorphan w/paracetamol/phenylephrine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Kontra plus	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Mersyndol /01137701/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Myprodol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
New lulu a	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
No-flu f	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Norpin /06398901/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Paramol-118	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Phenflu g	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Propacetamol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Robitussin night-time cold formula	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Trind	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Neo-synephrine compound cold	1 (0.3%)	0	0	0	0
Pabron gold a	2 (0.5%)	0	0	0	0
Sg /01737201/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Natural opium alkaloids	42 (10.6%)	100 (12.5%)	37 (37.0%)	12 (26.7%)	149 (15.7%)
Morphine	6 (1.5%)	20 (2.5%)	11 (11.0%)	4 (8.9%)	35 (3.7%)
Oxycodone	7 (1.8%)	21 (2.6%)	13 (13.0%)	0	34 (3.6%)
Vicodin	10 (2.5%)	21 (2.6%)	13 (13.0%)	0	34 (3.6%)
Oxycodone hydrochloride	5 (1.3%)	12 (1.5%)	6 (6.0%)	3 (6.7%)	21 (2.2%)
Oxycocet	4 (1.0%)	13 (1.6%)	6 (6.0%)	0	19 (2.0%)
Hydromorphone	0	9 (1.1%)	3 (3.0%)	6 (13.3%)	18 (1.9%)
Hydromorphone hydrochloride	3 (0.8%)	7 (0.9%)	8 (8.0%)	3 (6.7%)	18 (1.9%)
Morphine sulfate	4 (1.0%)	8 (1.0%)	5 (5.0%)	1 (2.2%)	14 (1.5%)
Procet /01554201/	7 (1.8%)	14 (1.7%)	0	0	14 (1.5%)
Morphine hydrochloride	2 (0.5%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Targin	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Codeine contin	0	1 (0.1%)	0	1 (2.2%)	2 (0.2%)
Morphine sulfate pentahydrate	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Tylox /00446701/	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
Co-dafalgan	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Dihydrocodeine	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Oxycodone/apap /01601701/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Codesan comp	1 (0.3%)	0	0	0	0
Dihydrocodeine bitartrate	1 (0.3%)	0	0	0	0
Dihydrocodeine phosphate	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other opioids	13 (3.3%)	66 (8.2%)	6 (6.0%)	4 (8.9%)	76 (8.0%)
Tramadol	8 (2.0%)	40 (5.0%)	6 (6.0%)	4 (8.9%)	50 (5.3%)
Ultracet	2 (0.5%)	16 (2.0%)	0	0	16 (1.7%)
Tramadol hydrochloride	3 (0.8%)	11 (1.4%)	1 (1.0%)	0	12 (1.3%)
Valoron n /00628301/	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Tapentadol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Tapentadol hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Trimeperidine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Phenylpiperidine derivatives	18 (4.5%)	48 (6.0%)	12 (12.0%)	0	60 (6.3%)
Fentanyl	15 (3.8%)	36 (4.5%)	11 (11.0%)	0	47 (5.0%)
Pethidine	0	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
Fentanyl citrate	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Pethidine hydrochloride	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Pyrazolones	17 (4.3%)	33 (4.1%)	0	0	33 (3.5%)
Metamizole	9 (2.3%)	15 (1.9%)	0	0	15 (1.6%)
Metamizole sodium	6 (1.5%)	11 (1.4%)	0	0	11 (1.2%)
Metamizole magnesium	2 (0.5%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Metamizole sodium monohydrate	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other analgesics and antipyretics	6 (1.5%)	22 (2.7%)	3 (3.0%)	3 (6.7%)	28 (3.0%)
Pregabalin	5 (1.3%)	19 (2.4%)	3 (3.0%)	3 (6.7%)	25 (2.6%)
Nefopam	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Topiramate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Nefopam hydrochloride	1 (0.3%)	0	0	0	0
Oripavine derivatives	3 (0.8%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Buprenorphine	3 (0.8%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Ergot alkaloids	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Caffeine w/ergotamine/paracetamol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Selective serotonin (5ht1) agonists	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Zolmitriptan	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Analgesics	1 (0.3%)	0	0	0	0
Analgesics	1 (0.3%)	0	0	0	0
Morphinan derivatives	1 (0.3%)	0	0	0	0
Nalbuphine hydrochloride	1 (0.3%)	0	0	0	0
Agents acting on the renin-angiotensin system	198 (49.7%)	442 (55.0%)	49 (49.0%)	10 (22.2%)	501 (52.8%)
Ace inhibitors, plain	103 (25.9%)	241 (30.0%)	28 (28.0%)	5 (11.1%)	274 (28.9%)
Lisinopril	35 (8.8%)	76 (9.5%)	21 (21.0%)	2 (4.4%)	99 (10.4%)
Ramipril	33 (8.3%)	59 (7.3%)	3 (3.0%)	1 (2.2%)	63 (6.6%)
Enalapril	14 (3.5%)	44 (5.5%)	1 (1.0%)	0	45 (4.7%)
Perindopril	6 (1.5%)	18 (2.2%)	0	1 (2.2%)	19 (2.0%)
Perindopril erbumine	4 (1.0%)	9 (1.1%)	0	1 (2.2%)	10 (1.1%)
Captopril	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Enalapril maleate	3 (0.8%)	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
Benazepril	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Perindopril arginine	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Benazepril hydrochloride	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Fosinopril sodium	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Quinapril	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Quinapril hydrochloride	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Cilazapril	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Fosinopril	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Imidapril hydrochloride	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Trandolapril	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Delapril	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Enalaprilat	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Lisinopril dihydrate	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Angiotensin ii antagonists, plain	71 (17.8%)	141 (17.6%)	17 (17.0%)	4 (8.9%)	162 (17.1%)
Losartan	16 (4.0%)	36 (4.5%)	4 (4.0%)	0	40 (4.2%)
Valsartan	16 (4.0%)	31 (3.9%)	4 (4.0%)	2 (4.4%)	37 (3.9%)
Candesartan cilexetil	3 (0.8%)	17 (2.1%)	0	0	17 (1.8%)
Losartan potassium	7 (1.8%)	13 (1.6%)	3 (3.0%)	1 (2.2%)	17 (1.8%)
Telmisartan	3 (0.8%)	14 (1.7%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	16 (1.7%)
Candesartan	7 (1.8%)	13 (1.6%)	1 (1.0%)	0	14 (1.5%)
Irbesartan	9 (2.3%)	11 (1.4%)	3 (3.0%)	0	14 (1.5%)
Olmesartan medoxomil	2 (0.5%)	7 (0.9%)	2 (2.0%)	0	9 (0.9%)
Olmesartan	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Azilsartan	5 (1.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Azilsartan kamedoxomil	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Fimasartan potassium trihydrate	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Eprosartan mesilate	1 (0.3%)	0	0	0	0
Angiotensin ii antagonists and diuretics	21 (5.3%)	40 (5.0%)	4 (4.0%)	0	44 (4.6%)
Co-diovan	4 (1.0%)	12 (1.5%)	1 (1.0%)	0	13 (1.4%)
Hyzaar	6 (1.5%)	7 (0.9%)	3 (3.0%)	0	10 (1.1%)
Pritorplus	4 (1.0%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Karvea hct	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Benicar hct	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Blopress plus	4 (1.0%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Emestar plus	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Candesartan w/hydrochlorothiazide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Edarbyclor	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Hydrochlorothiazide w/losartan	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Hydrochlorothiazide w/olmesartan	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ace inhibitors and diuretics	4 (1.0%)	31 (3.9%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	36 (3.8%)
Zestoretic	1 (0.3%)	9 (1.1%)	3 (3.0%)	0	12 (1.3%)
Vaseretic	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Bi predonium	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Indapamide w/perindopril	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Preterax arginine	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Gezor	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Salutec	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Capozide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Carace plus /01613901/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Cibadrex	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Dynorm plus	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
Fosinopril w/hydrochlorothiazide	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Perindo combi	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Angiotensin ii antagonists and calcium channel blockers	5 (1.3%)	15 (1.9%)	1 (1.0%)	0	16 (1.7%)
Diovan amlo	3 (0.8%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Twynsta	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Azor /06230801/	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Amlodipine w/olmesartan	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Amlodipine w/valsartan	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Candesar a	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Azelnidipine w/olmesartan medoxomil	1 (0.3%)	0	0	0	0
Ace inhibitors and calcium channel blockers	4 (1.0%)	10 (1.2%)	1 (1.0%)	0	11 (1.2%)
Coveram	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Coroval b	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Zaneril	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Amtas prp	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Perindopril arg/amlodipine fisher	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Vivace /06864501/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Dironorm	1 (0.3%)	0	0	0	0
Naprix a	1 (0.3%)	0	0	0	0
Angiotensin ii antagonists, other combinations	0	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Diovan triple	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Olmat amh	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Tribenzor	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Sacubitril valsartan sodium hydrate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ace inhibitors, other combinations	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Amlodipine besilate w/indapamide/pe/08717501/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Renin-inhibitors	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Aliskiren	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Lipid modifying agents	202 (50.8%)	402 (50.1%)	69 (69.0%)	11 (24.4%)	482 (50.8%)
Hmg coa reductase inhibitors	178 (44.7%)	356 (44.3%)	64 (64.0%)	11 (24.4%)	431 (45.5%)
Simvastatin	74 (18.6%)	124 (15.4%)	26 (26.0%)	4 (8.9%)	154 (16.2%)
Atorvastatin	43 (10.8%)	117 (14.6%)	8 (8.0%)	3 (6.7%)	128 (13.5%)
Atorvastatin calcium	30 (7.5%)	54 (6.7%)	21 (21.0%)	0	75 (7.9%)
Rosuvastatin calcium	12 (3.0%)	43 (5.4%)	11 (11.0%)	2 (4.4%)	56 (5.9%)
Rosuvastatin	10 (2.5%)	22 (2.7%)	2 (2.0%)	2 (4.4%)	26 (2.7%)
Pravastatin	6 (1.5%)	13 (1.6%)	3 (3.0%)	0	16 (1.7%)
Pravastatin sodium	7 (1.8%)	9 (1.1%)	3 (3.0%)	0	12 (1.3%)
Lovastatin	1 (0.3%)	6 (0.7%)	2 (2.0%)	0	8 (0.8%)
Pitavastatin calcium	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Atorvastatin calcium trihydrate	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Fluvastatin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Fluvastatin sodium	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Pitavastatin	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other lipid modifying agents	35 (8.8%)	85 (10.6%)	26 (26.0%)	0	111 (11.7%)
Fish oil	21 (5.3%)	56 (7.0%)	22 (22.0%)	0	78 (8.2%)
Ezetimibe	6 (1.5%)	12 (1.5%)	4 (4.0%)	0	16 (1.7%)
Omega-3 fatty acids	5 (1.3%)	11 (1.4%)	0	0	11 (1.2%)
Omega-3-acid ethyl ester	1 (0.3%)	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
Eicosapentaenoic acid ethyl ester	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Animal unspecified w/cyanocobalamin/folic aci	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Colecalciferol w/fish oil	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Omega 3 plus	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Other lipid modifying agents	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Pelago /01333901/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Omega-3 triglycerides	2 (0.5%)	0	0	0	0
Fibrates	13 (3.3%)	18 (2.2%)	3 (3.0%)	0	21 (2.2%)
Fenofibrate	7 (1.8%)	13 (1.6%)	3 (3.0%)	0	16 (1.7%)
Gemfibrozil	5 (1.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Bezafibrate	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Bile acid sequestrants	1 (0.3%)	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
Colesevelam hydrochloride	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Colestyramine	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Hmg coa reductase inhibitors in combination with other lipid modifying agents	4 (1.0%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Ampliar duo	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Inegy	3 (0.8%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Pravafenix	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Zetitor	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Hmg coa reductase inhibitors, other combinations	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Amlator	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Caduet	1 (0.3%)	0	0	0	0
Nicotinic acid and derivatives	1 (0.3%)	0	0	0	0
Tocopheryl nicotinate	1 (0.3%)	0	0	0	0
Antibacterials for systemic use	153 (38.4%)	329 (41.0%)	52 (52.0%)	6 (13.3%)	387 (40.8%)
Fluoroquinolones	58 (14.6%)	112 (13.9%)	20 (20.0%)	1 (2.2%)	133 (14.0%)
Ciprofloxacin	34 (8.5%)	60 (7.5%)	17 (17.0%)	1 (2.2%)	78 (8.2%)
Levofloxacin	18 (4.5%)	42 (5.2%)	8 (8.0%)	0	50 (5.3%)
Moxifloxacin hydrochloride	3 (0.8%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Moxifloxacin	0	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Ciprofloxacin hydrochloride	5 (1.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Ofloxacin	6 (1.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Gatifloxacin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Norfloxacin	3 (0.8%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors	24 (6.0%)	75 (9.3%)	6 (6.0%)	1 (2.2%)	82 (8.6%)
Amoxi-clavulanico	15 (3.8%)	32 (4.0%)	4 (4.0%)	0	36 (3.8%)
Pip/tazo	1 (0.3%)	22 (2.7%)	2 (2.0%)	0	24 (2.5%)
Spektramox	1 (0.3%)	12 (1.5%)	0	0	12 (1.3%)
Amoxicillin w/clavulanate potassium	6 (1.5%)	6 (0.7%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	8 (0.8%)
Augmentin /00756801/	2 (0.5%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Unacid /00917901/	3 (0.8%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Penicillins with extended spectrum	32 (8.0%)	74 (9.2%)	7 (7.0%)	1 (2.2%)	82 (8.6%)
Amoxicillin	18 (4.5%)	58 (7.2%)	6 (6.0%)	0	64 (6.8%)
Amoxicillin trihydrate	8 (2.0%)	11 (1.4%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	13 (1.4%)
Ampicillin	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Piperacillin	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Piperacillin sodium	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ampicillin sodium	2 (0.5%)	0	0	0	0
Mecillinam	1 (0.3%)	0	0	0	0
Pivmecillinam hydrochloride	1 (0.3%)	0	0	0	0
First-generation cephalosporins	23 (5.8%)	64 (8.0%)	13 (13.0%)	0	77 (8.1%)
Cefalexin	8 (2.0%)	37 (4.6%)	8 (8.0%)	0	45 (4.7%)
Cefazolin	6 (1.5%)	9 (1.1%)	6 (6.0%)	0	15 (1.6%)
Cefazolin sodium	10 (2.5%)	13 (1.6%)	1 (1.0%)	0	14 (1.5%)
Cefadroxil	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Cefalexin monohydrate	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Cefadroxil monohydrate	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Cefradine	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Cefatrizine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Cefazedone sodium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Cefroxadine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Macrolides	18 (4.5%)	50 (6.2%)	15 (15.0%)	1 (2.2%)	66 (7.0%)
Azithromycin	9 (2.3%)	32 (4.0%)	15 (15.0%)	1 (2.2%)	48 (5.1%)
Clarithromycin	6 (1.5%)	9 (1.1%)	0	0	9 (0.9%)
Erythromycin	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Roxithromycin	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Spiramycin	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Third-generation cephalosporins	20 (5.0%)	48 (6.0%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	53 (5.6%)
Ceftriaxone sodium	7 (1.8%)	20 (2.5%)	0	0	20 (2.1%)
Ceftriaxone	5 (1.3%)	14 (1.7%)	3 (3.0%)	1 (2.2%)	18 (1.9%)
Cefpodoxime proxetil	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Cefotaxime sodium	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Cefcapene pivoxil hydrochloride	5 (1.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Cefdinir	2 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Cefixime	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Cefditoren pivoxil	3 (0.8%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Cefotaxime	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Cefpodoxime	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ceftazidime	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ceftibuten	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ceftizoxime sodium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Cefcapene	1 (0.3%)	0	0	0	0
Second-generation cephalosporins	11 (2.8%)	29 (3.6%)	3 (3.0%)	1 (2.2%)	33 (3.5%)
Cefuroxime	5 (1.3%)	12 (1.5%)	2 (2.0%)	0	14 (1.5%)
Cefuroxime axetil	3 (0.8%)	7 (0.9%)	1 (1.0%)	0	8 (0.8%)
Cefuroxime sodium	0	6 (0.7%)	0	1 (2.2%)	7 (0.7%)
Cefaclor	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Cefotetan disodium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Cefotetan	1 (0.3%)	0	0	0	0
Flomoxef	1 (0.3%)	0	0	0	0
Combinations of sulfonamides and trimethoprim, incl. derivatives	9 (2.3%)	25 (3.1%)	6 (6.0%)	1 (2.2%)	32 (3.4%)
Bactrim	9 (2.3%)	25 (3.1%)	6 (6.0%)	1 (2.2%)	32 (3.4%)
Tetracyclines	9 (2.3%)	23 (2.9%)	1 (1.0%)	0	24 (2.5%)
Doxycycline	9 (2.3%)	17 (2.1%)	1 (1.0%)	0	18 (1.9%)
Doxycycline hyclate	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Tetracycline	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Minocycline hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Oxytetracycline	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antibacterials for systemic use	5 (1.3%)	20 (2.5%)	2 (2.0%)	0	22 (2.3%)
Antibiotics	4 (1.0%)	19 (2.4%)	0	0	19 (2.0%)
Ascorbic acid w/calcium phosphate/lactobacill	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
D-mannose	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Broad spectrum antibiotics	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other aminoglycosides	16 (4.0%)	22 (2.7%)	0	0	22 (2.3%)
Gentamicin	4 (1.0%)	12 (1.5%)	0	0	12 (1.3%)
Tobramycin	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Gentamicin sulfate	6 (1.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Amikacin	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Isepamicin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Amikacin sulfate	1 (0.3%)	0	0	0	0
Tobramycin sulfate	2 (0.5%)	0	0	0	0
Nitrofuran derivatives	11 (2.8%)	20 (2.5%)	1 (1.0%)	0	21 (2.2%)
Nitrofurantoin	9 (2.3%)	19 (2.4%)	1 (1.0%)	0	20 (2.1%)
Akritoin	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Nifurtoinol	1 (0.3%)	0	0	0	0
Glycopeptide antibacterials	1 (0.3%)	15 (1.9%)	4 (4.0%)	0	19 (2.0%)
Vancomycin	0	12 (1.5%)	4 (4.0%)	0	16 (1.7%)
Vancomycin hydrochloride	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Teicoplanin	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Other antibacterials	6 (1.5%)	15 (1.9%)	0	0	15 (1.6%)
Fosfomycin	3 (0.8%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Fosfomycin trometamol	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Urelle	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Linezolid	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Daptomycin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other antibacterials	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Fosfomycin calcium	1 (0.3%)	0	0	0	0
Lincosamides	5 (1.3%)	11 (1.4%)	3 (3.0%)	0	14 (1.5%)
Clindamycin	5 (1.3%)	9 (1.1%)	3 (3.0%)	0	12 (1.3%)
Clindamycin hydrochloride	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Lincomycin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Lincomycin hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Beta-lactamase resistant penicillins	4 (1.0%)	13 (1.6%)	0	0	13 (1.4%)
Flucloxacillin	3 (0.8%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Cloxacillin sodium	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Cloxacillin	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Flucloxacillin sodium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Oxacillin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Trimethoprim and derivatives	8 (2.0%)	11 (1.4%)	0	0	11 (1.2%)
Trimethoprim	8 (2.0%)	11 (1.4%)	0	0	11 (1.2%)
Beta-lactam antibacterials, penicillins	1 (0.3%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Penicillin nos	1 (0.3%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Carbapenems	4 (1.0%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Meropenem	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Doripenem	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ertapenem sodium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Meropenem trihydrate	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ertapenem	1 (0.3%)	0	0	0	0
Primaxin	2 (0.5%)	0	0	0	0
Beta-lactamase sensitive penicillins	2 (0.5%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Benzylpenicillin	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Phenoxymethylpenicillin	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Phenoxymethylpenicillin calcium	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Phenoxymethylpenicillin potassium	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Vepicombin /00197201/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Intermediate-acting sulfonamides	2 (0.5%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Sulfamethoxazole	2 (0.5%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Amphenicols	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Chloramphenicol	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Beta-lactamase inhibitors	3 (0.8%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Clavulanic acid	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Tazobactam	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Sulbactam sodium	1 (0.3%)	0	0	0	0
Fourth-generation cephalosporins	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Cefepime hydrochloride	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Monobactams	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Aztreonam	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Other cephalosporins and penems	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Ceftaroline fosamil	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Faropenem sodium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Combinations of antibacterials	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Rhodogil	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other beta-lactam antibacterials	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Cephalosporin nos	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Polymyxins	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Colistimethate sodium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Colistin sulfate	1 (0.3%)	0	0	0	0
Streptogramins	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Pristinamycin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Drugs for acid related disorders	163 (41.0%)	324 (40.3%)	43 (43.0%)	17 (37.8%)	384 (40.5%)
Proton pump inhibitors	117 (29.4%)	229 (28.5%)	29 (29.0%)	14 (31.1%)	272 (28.7%)
Omeprazole	53 (13.3%)	113 (14.1%)	17 (17.0%)	4 (8.9%)	134 (14.1%)
Pantoprazole	13 (3.3%)	38 (4.7%)	8 (8.0%)	7 (15.6%)	53 (5.6%)
Pantoprazole sodium sesquihydrate	13 (3.3%)	35 (4.4%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	40 (4.2%)
Esomeprazole magnesium	6 (1.5%)	19 (2.4%)	6 (6.0%)	0	25 (2.6%)
Lansoprazole	22 (5.5%)	22 (2.7%)	3 (3.0%)	0	25 (2.6%)
Esomeprazole	6 (1.5%)	13 (1.6%)	0	1 (2.2%)	14 (1.5%)
Rabeprazole sodium	10 (2.5%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Rabeprazole	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	1 (2.2%)	6 (0.6%)
Pantoprazole magnesium	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Vonoprazan fumarate	3 (0.8%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Dexlansoprazole	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Omeprazole magnesium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ilaprazole	1 (0.3%)	0	0	0	0
Omeprazole sodium	1 (0.3%)	0	0	0	0
H2-receptor antagonists	28 (7.0%)	63 (7.8%)	15 (15.0%)	1 (2.2%)	79 (8.3%)
Ranitidine	12 (3.0%)	28 (3.5%)	2 (2.0%)	0	30 (3.2%)
Famotidine	6 (1.5%)	21 (2.6%)	7 (7.0%)	0	28 (3.0%)
Ranitidine hydrochloride	9 (2.3%)	12 (1.5%)	5 (5.0%)	1 (2.2%)	18 (1.9%)
Cimetidine	0	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Nizatidine	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Lafutidine	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Calcium compounds	21 (5.3%)	50 (6.2%)	12 (12.0%)	4 (8.9%)	66 (7.0%)
Calcium carbonate	21 (5.3%)	50 (6.2%)	12 (12.0%)	4 (8.9%)	66 (7.0%)
Magnesium compounds	11 (2.8%)	29 (3.6%)	8 (8.0%)	1 (2.2%)	38 (4.0%)
Magnesium oxide	5 (1.3%)	22 (2.7%)	2 (2.0%)	0	24 (2.5%)
Magnesium hydroxide	7 (1.8%)	8 (1.0%)	6 (6.0%)	1 (2.2%)	15 (1.6%)
Other drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (gord)	14 (3.5%)	22 (2.7%)	3 (3.0%)	0	25 (2.6%)
Rebamipide	9 (2.3%)	13 (1.6%)	0	0	13 (1.4%)
Albis	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Sucralfate	0	1 (0.1%)	2 (2.0%)	0	3 (0.3%)
Bismuth subcitrate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Gaviscon /01409501/	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Hachiazule /00523101/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Marzulene s	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Other drugs for peptic ulcer and gastro-oesop	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Peptac /01521901/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Polaprezinc	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sulglicotide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ecabet monosodium	1 (0.3%)	0	0	0	0
Sulpiride	2 (0.5%)	0	0	0	0
Troxipide	1 (0.3%)	0	0	0	0
Combinations and complexes of aluminium, calcium and magnesium compounds	5 (1.3%)	16 (2.0%)	0	0	16 (1.7%)
Almagate	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Magnesia komp n	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Smecta /00837601/	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Almagel a /07630201/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Aludrox /00082501/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Lucol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Mutesa /00858001/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Novalucol novum	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Betalgil	1 (0.3%)	0	0	0	0
Gastal	1 (0.3%)	0	0	0	0
Antacids with sodium bicarbonate	5 (1.3%)	12 (1.5%)	0	0	12 (1.3%)
Gaviscon /01405501/	4 (1.0%)	12 (1.5%)	0	0	12 (1.3%)
Andrews liver salt	1 (0.3%)	0	0	0	0
Antacids with antiflatulents	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Diovol /00018101/	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Mylanta /00036701/	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Simeco /00416501/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (gord)	6 (1.5%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Teprenone	6 (1.5%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Aluminium compounds	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Aluminium hydroxide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Aluminium hydroxide gel, dried	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antacids	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antacids	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Prostaglandins	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Misoprostol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antacids, other combinations	1 (0.3%)	0	0	0	0
Gaviscon advance	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other drugs for acid related disorders	1 (0.3%)	0	0	0	0
Boehmite	1 (0.3%)	0	0	0	0
Vitamins	132 (33.2%)	278 (34.6%)	73 (73.0%)	9 (20.0%)	360 (38.0%)
Vitamin d and analogues	90 (22.6%)	189 (23.5%)	53 (53.0%)	9 (20.0%)	251 (26.5%)
Ergocalciferol	56 (14.1%)	105 (13.1%)	36 (36.0%)	0	141 (14.9%)
Colecalciferol	29 (7.3%)	77 (9.6%)	18 (18.0%)	8 (17.8%)	103 (10.9%)
Vitamin d nos	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	5 (0.5%)
Calcifediol	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Alfacalcidol	3 (0.8%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Eldecalcitol	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Calcitriol	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Multivitamins, plain	27 (6.8%)	81 (10.1%)	31 (31.0%)	0	112 (11.8%)
Multivitamins, plain	26 (6.5%)	73 (9.1%)	0	0	73 (7.7%)
Vitamins nos	0	7 (0.9%)	30 (30.0%)	0	37 (3.9%)
Sanasol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Vigran	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Ossovit /00208301/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Ascorbic acid (vitamin c), plain	19 (4.8%)	40 (5.0%)	15 (15.0%)	0	55 (5.8%)
Ascorbic acid	19 (4.8%)	39 (4.9%)	15 (15.0%)	0	54 (5.7%)
Calcium ascorbate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Vitamin b-complex, plain	3 (0.8%)	21 (2.6%)	9 (9.0%)	0	30 (3.2%)
Vitamin b complex	2 (0.5%)	18 (2.2%)	8 (8.0%)	0	26 (2.7%)
B-komplex	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Betalin complex	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Multivit-b	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Multivitamins with minerals	10 (2.5%)	24 (3.0%)	4 (4.0%)	0	28 (3.0%)
Minerals nos w/vitamins nos	8 (2.0%)	20 (2.5%)	3 (3.0%)	0	23 (2.4%)
Ascorbic acid w/calcium/chromium/folic acid/m	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Ascorbic acid w/calcium carbonate/c/07426701/	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Multi vitamin one a day	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Multivitamin with minerals	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ascorbic acid w/chromium/copper/cyanocobalami	1 (0.3%)	0	0	0	0
Multivitamins with iron /02277801/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other plain vitamin preparations	7 (1.8%)	13 (1.6%)	1 (1.0%)	0	14 (1.5%)
Tocopherol	4 (1.0%)	7 (0.9%)	1 (1.0%)	0	8 (0.8%)
Biotin	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Dexpanthenol	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Nicotinamide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Pantethine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Panthenol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Pyridoxine hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Pyridoxine	1 (0.3%)	0	0	0	0
Tocopheryl acetate	1 (0.3%)	0	0	0	0
Vitamin a and d in combination	3 (0.8%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Cod-liver oil	3 (0.8%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Vitamidyne a and d /00343801/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Vitamins with minerals	1 (0.3%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Magnesium w/vitamin b6	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Vitalux /01586901/	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Vitamins with minerals	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Caltrate plus /01438001/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Vitalux plus /06572001/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Magnesium chloride w/vitamins nos	1 (0.3%)	0	0	0	0
Vitamins, other combinations	7 (1.8%)	5 (0.6%)	2 (2.0%)	0	7 (0.7%)
Ocuvite lutein /06812801/	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Ascorbic acid w/herbal nos/levoglutamide/lysi	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Herb valley cold and flu	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Herbal nos w/minerals nos/vitamins nos	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Multivitamin and mineral	3 (0.8%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Preservision lutein	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Geriavit	1 (0.3%)	0	0	0	0
Ginkgo biloba w/ginseng nos/nicotinic acid/py	1 (0.3%)	0	0	0	0
Ginkgo biloba w/ginseng nos/vitamins nos	1 (0.3%)	0	0	0	0
Macu-vision	1 (0.3%)	0	0	0	0
Multivitamins, other combinations	1 (0.3%)	3 (0.4%)	2 (2.0%)	0	5 (0.5%)
Ascorbic acid w/betacarotene/biotin/07722701/	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Centrum silver forte	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
Ascorbic acid w/biotin/calcium chloride/calci	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Multivitamins /00116001/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Vitamin a, plain	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Betacarotene	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Retinol	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Retinol palmitate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Vitamin b1, plain	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Thiamine	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Thiamine disulfide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Thiamine hydrochloride	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Combinations of vitamins	1 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (3.0%)	0	4 (0.4%)
Ocuvite /01053801/	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
Centrum junior complete	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Neurovitan /00280501/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Vitamedin /00274301/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Vitamin b1 in combination with vitamin b6 and/or vitamin b12	3 (0.8%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Milgamma /00089801/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Neurobion /00176001/	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Vioneurin /00527601/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Vitaneurin /02072701/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Befact /01525301/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Vitamines-b-labaz	1 (0.3%)	0	0	0	0
Vitamin b-complex with minerals	0	1 (0.1%)	2 (2.0%)	0	3 (0.3%)
Yeast	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Aminobenzoic acid w/biotin/choline /07412201/	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Ascorbic acid (vitamin c), combinations	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Ascorbic acid w/echinacea spp.	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Redox	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Cinal	1 (0.3%)	0	0	0	0
Vitamin c with zinc	1 (0.3%)	0	0	0	0
Vitamin b-complex with vitamin c	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Vitamin b-complex with vitamin c /90004701/	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Vitamin b-complex, other combinations	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Lipoflavonoid /00457001/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Antiinflammatory and antirheumatic products	113 (28.4%)	267 (33.3%)	43 (43.0%)	20 (44.4%)	330 (34.8%)
Propionic acid derivatives	79 (19.8%)	185 (23.0%)	31 (31.0%)	14 (31.1%)	230 (24.3%)
Ibuprofen	45 (11.3%)	111 (13.8%)	26 (26.0%)	8 (17.8%)	145 (15.3%)
Naproxen	12 (3.0%)	30 (3.7%)	1 (1.0%)	3 (6.7%)	34 (3.6%)
Naproxen sodium	6 (1.5%)	14 (1.7%)	10 (10.0%)	0	24 (2.5%)
Ketoprofen	4 (1.0%)	17 (2.1%)	0	1 (2.2%)	18 (1.9%)
Loxoprofen sodium	6 (1.5%)	10 (1.2%)	0	0	10 (1.1%)
Dexketoprofen	3 (0.8%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Dexketoprofen trometamol	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	2 (4.4%)	5 (0.5%)
Dexibuprofen	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Zaltoprofen	3 (0.8%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Flurbiprofen	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Flurbiprofen axetil	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Flurbiprofen sodium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ibuprofen arginine	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ketoprofen lysine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Loxoprofen sodium dihydrate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Pranoprofen	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Co-advil	1 (0.3%)	0	0	0	0
Nurofen plus	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other antiinflammatory and antirheumatic agents, non-steroids	23 (5.8%)	48 (6.0%)	6 (6.0%)	2 (4.4%)	56 (5.9%)
Glucosamine	9 (2.3%)	16 (2.0%)	2 (2.0%)	0	18 (1.9%)
Chondroitin w/glucosamine /02118501/	4 (1.0%)	12 (1.5%)	0	0	12 (1.3%)
Glucosamine sulfate	2 (0.5%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Nimesulide	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	1 (2.2%)	4 (0.4%)
Chondroitin	2 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Nabumetone	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Theraflex	1 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (2.0%)	0	3 (0.3%)
Rabbit vaccinia extract	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Azulene	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Benzydamine hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Chondroitin sulfate w/glucosamine	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Hydroxychloroquine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Hydroxychloroquine sulfate	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
Methylsulfonylmethane	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Niflumic acid	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other antiinflammatory and antirheumatic agen	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Chondroitin sulfate	1 (0.3%)	0	0	0	0
Chondroitin sulfate sodium	1 (0.3%)	0	0	0	0
Flex-a-min /01729501/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Coxibs	8 (2.0%)	34 (4.2%)	5 (5.0%)	5 (11.1%)	44 (4.6%)
Celecoxib	7 (1.8%)	26 (3.2%)	5 (5.0%)	5 (11.1%)	36 (3.8%)
Etoricoxib	1 (0.3%)	9 (1.1%)	0	0	9 (0.9%)
Parecoxib	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Acetic acid derivatives and related substances	13 (3.3%)	34 (4.2%)	6 (6.0%)	1 (2.2%)	41 (4.3%)
Ketorolac tromethamine	3 (0.8%)	10 (1.2%)	1 (1.0%)	0	11 (1.2%)
Ketorolac	0	5 (0.6%)	2 (2.0%)	0	7 (0.7%)
Aceclofenac	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Etodolac	0	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Indometacin	7 (1.8%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Acemetacin	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Arthrotec	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	3 (0.3%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Bromfenac sodium	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Diclofenac epolamine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Proglumetacin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sulindac	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Diclofenac diethylamine	2 (0.5%)	0	0	0	0
Oxicams	6 (1.5%)	16 (2.0%)	0	1 (2.2%)	17 (1.8%)
Meloxicam	5 (1.3%)	14 (1.7%)	0	1 (2.2%)	15 (1.6%)
Lornoxicam	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Piroxicam betadex	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antiinflammatory and antirheumatic products	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Shark cartilage	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Fenamates	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Mefenamic acid	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other antiinflammatory/antirheumatic agents in combination with other drugs	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Advil pm /05810501/	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Antiinflammatory and antirheumatic products, non-steroids	3 (0.8%)	0	0	0	0
Flavocoxid	1 (0.3%)	0	0	0	0
Nsaids	2 (0.5%)	0	0	0	0
Antiinflammatory/antirheumatic agents in combination with corticosteroids	1 (0.3%)	0	0	0	0
Borraginol a /01370101/	1 (0.3%)	0	0	0	0
All other therapeutic products	149 (37.4%)	322 (40.1%)	1 (1.0%)	4 (8.9%)	327 (34.5%)
All other therapeutic products	144 (36.2%)	318 (39.6%)	0	3 (6.7%)	321 (33.9%)
All other therapeutic products	144 (36.2%)	318 (39.6%)	0	3 (6.7%)	321 (33.9%)
Medical gases	8 (2.0%)	13 (1.6%)	0	1 (2.2%)	14 (1.5%)
Oxygen	8 (2.0%)	13 (1.6%)	0	1 (2.2%)	14 (1.5%)
Antidotes	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Sugammadex	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Flumazenil	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Potassium iodide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sugammadex sodium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Naloxone	1 (0.3%)	0	0	0	0
Drugs for treatment of hyperkalemia and hyperphosphatemia	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Calcium polystyrene sulfonate	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Sodium polystyrene sulfonate	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Other therapeutic products	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Chlorophyll	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Homeopathic preparation	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Lactose	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Lachesis muta	1 (0.3%)	0	0	0	0
Mineral supplements	116 (29.1%)	249 (31.0%)	59 (59.0%)	18 (40.0%)	326 (34.4%)
Calcium, combinations with vitamin d and/or other drugs	50 (12.6%)	115 (14.3%)	15 (15.0%)	9 (20.0%)	139 (14.7%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Lekovit ca	37 (9.3%)	91 (11.3%)	9 (9.0%)	6 (13.3%)	106 (11.2%)
Calcium d3 /01483701/	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Calcium carbonate w/vitamin d nos	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Calcium d3 /01483701/	0	0	4 (4.0%)	0	4 (0.4%)
Calcite d	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	3 (0.3%)
Calcium citrate w/colecalciferol	3 (0.8%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Calcium w/vitamin d nos	2 (0.5%)	0	0	2 (4.4%)	2 (0.2%)
Calcido	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Calcium citrate w/vitamin d nos	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Calcium magnesium zinc /01320801/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Calcium w/magnesium	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Calcium w/magnesium/vitamin d nos	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Calcium w/minerals nos/vitamin d nos	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Calcium w/vitamin b12 nos	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Calcium w/vitamins nos	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Calsupre d	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Caltrate plus iron and vitamin d	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Caltro	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Osvical d	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Super cal600-mg300	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
B-cal-dm	1 (0.3%)	0	0	0	0
Calcium	41 (10.3%)	82 (10.2%)	33 (33.0%)	8 (17.8%)	123 (13.0%)
Calcium	37 (9.3%)	76 (9.5%)	30 (30.0%)	8 (17.8%)	114 (12.0%)
Calcium citrate	3 (0.8%)	4 (0.5%)	2 (2.0%)	0	6 (0.6%)
Calcium gluconate	1 (0.3%)	2 (0.2%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	5 (0.5%)
Calcium chloride	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Potassium	23 (5.8%)	52 (6.5%)	11 (11.0%)	4 (8.9%)	67 (7.1%)
Potassium chloride	19 (4.8%)	36 (4.5%)	8 (8.0%)	1 (2.2%)	45 (4.7%)
Potassium	4 (1.0%)	10 (1.2%)	2 (2.0%)	2 (4.4%)	14 (1.5%)
Potassium phosphate monobasic	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Potassium citrate	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Potassium gluconate	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Ascorbic acid w/potassium bicarbonate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Potassium aspartate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Potassium bicarbonate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Potassium-sandoz	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
Boi-k aspartico	1 (0.3%)	0	0	0	0
Magnesium	14 (3.5%)	34 (4.2%)	9 (9.0%)	0	43 (4.5%)
Magnesium	8 (2.0%)	21 (2.6%)	3 (3.0%)	0	24 (2.5%)
Magnesium sulfate	4 (1.0%)	6 (0.7%)	3 (3.0%)	0	9 (0.9%)
Magnesium citrate	1 (0.3%)	2 (0.2%)	2 (2.0%)	0	4 (0.4%)
Magnesium aspartate dihydrate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Magnesium chloride	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Magnesium glycinate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Magnesium orotate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Magnogene /00869201/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Magnosolv	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Magnesium verla /00648601/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other mineral products	8 (2.0%)	6 (0.7%)	3 (3.0%)	0	9 (0.9%)
Prosteon	5 (1.3%)	4 (0.5%)	3 (3.0%)	0	7 (0.7%)
Copper	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Selenium zinc	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Chromium	1 (0.3%)	0	0	0	0
Chromium picolinate	1 (0.3%)	0	0	0	0
Minerals nos	1 (0.3%)	0	0	0	0
Zinc	1 (0.3%)	6 (0.7%)	3 (3.0%)	0	9 (0.9%)
Zinc	1 (0.3%)	4 (0.5%)	3 (3.0%)	0	7 (0.7%)
Zinc gluconate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Zinc sulfate monohydrate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Selenium	2 (0.5%)	2 (0.2%)	3 (3.0%)	0	5 (0.5%)
Selenium	2 (0.5%)	2 (0.2%)	3 (3.0%)	0	5 (0.5%)
Fluoride	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Sodium fluoride	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Mineral supplements	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Mineral supplements	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Other mineral supplements	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Magnesium w/zinc	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sodium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sodium phosphate dibasic	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Urologicals	138 (34.7%)	248 (30.9%)	36 (36.0%)	7 (15.6%)	291 (30.7%)
Alpha-adrenoreceptor antagonists	109 (27.4%)	183 (22.8%)	20 (20.0%)	6 (13.3%)	209 (22.0%)
Tamsulosin hydrochloride	51 (12.8%)	91 (11.3%)	8 (8.0%)	3 (6.7%)	102 (10.8%)
Tamsulosin	26 (6.5%)	60 (7.5%)	9 (9.0%)	2 (4.4%)	71 (7.5%)
Silodosin	16 (4.0%)	19 (2.4%)	3 (3.0%)	0	22 (2.3%)
Alfuzosin hydrochloride	9 (2.3%)	9 (1.1%)	2 (2.0%)	0	11 (1.2%)
Alfuzosin	7 (1.8%)	8 (1.0%)	0	1 (2.2%)	9 (0.9%)
Terazosin hydrochloride	3 (0.8%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Terazosin	5 (1.3%)	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
Solifenacin succinate w/tamsulosin hydrochlor	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Solifenacin w/tamsulosin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Drugs for urinary frequency and incontinence	42 (10.6%)	81 (10.1%)	11 (11.0%)	0	92 (9.7%)
Solifenacin succinate	15 (3.8%)	23 (2.9%)	6 (6.0%)	0	29 (3.1%)
Mirabegron	9 (2.3%)	26 (3.2%)	0	0	26 (2.7%)
Oxybutynin	2 (0.5%)	13 (1.6%)	4 (4.0%)	0	17 (1.8%)
Fesoterodine fumarate	2 (0.5%)	8 (1.0%)	1 (1.0%)	0	9 (0.9%)
Oxybutynin hydrochloride	8 (2.0%)	3 (0.4%)	3 (3.0%)	0	6 (0.6%)
Solifenacin	7 (1.8%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Tolterodine l-tartrate	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Propiverine hydrochloride	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Tolterodine	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Fesoterodine	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Imidafenacin	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Darifenacin	3 (0.8%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Darifenacin hydrobromide	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Flavoxate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Drugs used in erectile dysfunction	6 (1.5%)	17 (2.1%)	8 (8.0%)	1 (2.2%)	26 (2.7%)
Sildenafil citrate	3 (0.8%)	9 (1.1%)	6 (6.0%)	0	15 (1.6%)
Sildenafil	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	1 (2.2%)	5 (0.5%)
Vardenafil hydrochloride	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Avanafil	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Trimix /01591901/	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Trimix /01591901/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Udenafil	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Vardenafil	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other urologicals	7 (1.8%)	9 (1.1%)	5 (5.0%)	0	14 (1.5%)
Phenazopyridine hydrochloride	4 (1.0%)	4 (0.5%)	4 (4.0%)	0	8 (0.8%)
Shohl's	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Methylthioninium chloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Phenazopyridine	3 (0.8%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Toronorm	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ural /00388201/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Testosterone-5-alpha reductase inhibitors	3 (0.8%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Dutasteride	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Finasteride	2 (0.5%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Corticosteroids for systemic use	70 (17.6%)	205 (25.5%)	42 (42.0%)	20 (44.4%)	267 (28.2%)
Glucocorticoids	69 (17.3%)	205 (25.5%)	41 (41.0%)	20 (44.4%)	266 (28.1%)
Prednisone	14 (3.5%)	40 (5.0%)	21 (21.0%)	12 (26.7%)	73 (7.7%)
Hydrocortisone	7 (1.8%)	38 (4.7%)	12 (12.0%)	3 (6.7%)	53 (5.6%)
Dexamethasone	11 (2.8%)	28 (3.5%)	8 (8.0%)	6 (13.3%)	42 (4.4%)
Methylprednisolone	6 (1.5%)	20 (2.5%)	4 (4.0%)	0	24 (2.5%)
Triamcinolone acetonide	5 (1.3%)	16 (2.0%)	6 (6.0%)	0	22 (2.3%)
Prednisolone	14 (3.5%)	17 (2.1%)	0	4 (8.9%)	21 (2.2%)
Triamcinolone	4 (1.0%)	17 (2.1%)	3 (3.0%)	0	20 (2.1%)
Betamethasone	5 (1.3%)	11 (1.4%)	3 (3.0%)	0	14 (1.5%)
Betamethasone valerate	4 (1.0%)	13 (1.6%)	0	1 (2.2%)	14 (1.5%)
Cortisone	4 (1.0%)	10 (1.2%)	4 (4.0%)	0	14 (1.5%)
Budesonide	1 (0.3%)	9 (1.1%)	1 (1.0%)	0	10 (1.1%)
Betamethasone dipropionate	2 (0.5%)	7 (0.9%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	9 (0.9%)
Hydrocortisone butyrate	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Prednisolone acetate	3 (0.8%)	5 (0.6%)	2 (2.0%)	0	7 (0.7%)
Methylprednisolone acetate	0	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
Hydrocortisone acetate	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Dexamethasone sodium phosphate	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Methylprednisolone sodium succinate	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Prednisolone valeroacetate	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Celestona bifas	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Betamethasone sodium phosphate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Deflazacort	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Dexamethasone valerate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Diprospan /00582101/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Prednisolone sodium phosphate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Prednisolone sodium succinate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Prednisone acetate	1 (0.3%)	0	0	0	0
Rimexolone	1 (0.3%)	0	0	0	0
Corticosteroids for systemic use	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Corticosteroids for systemic use	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Corticosteroids for systemic use, combinations	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Inzitan iny	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Dexamethasone w/lidocaine/triamcinolone	1 (0.3%)	0	0	0	0
Beta blocking agents	92 (23.1%)	222 (27.6%)	38 (38.0%)	6 (13.3%)	266 (28.1%)
Beta blocking agents, selective	81 (20.4%)	187 (23.3%)	33 (33.0%)	4 (8.9%)	224 (23.6%)
Metoprolol	21 (5.3%)	45 (5.6%)	12 (12.0%)	1 (2.2%)	58 (6.1%)
Bisoprolol	21 (5.3%)	46 (5.7%)	0	0	46 (4.9%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Atenolol	16 (4.0%)	33 (4.1%)	10 (10.0%)	0	43 (4.5%)
Metoprolol tartrate	4 (1.0%)	20 (2.5%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	25 (2.6%)
Metoprolol succinate	6 (1.5%)	16 (2.0%)	5 (5.0%)	0	21 (2.2%)
Bisoprolol fumarate	7 (1.8%)	19 (2.4%)	0	1 (2.2%)	20 (2.1%)
Nebivolol hydrochloride	7 (1.8%)	11 (1.4%)	5 (5.0%)	0	16 (1.7%)
Nebivolol	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Celiprolol hydrochloride	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Acebutolol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Acebutolol hydrochloride	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
Celiprolol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Alpha and beta blocking agents	8 (2.0%)	26 (3.2%)	8 (8.0%)	0	34 (3.6%)
Carvedilol	5 (1.3%)	21 (2.6%)	6 (6.0%)	0	27 (2.8%)
Labetalol	3 (0.8%)	2 (0.2%)	2 (2.0%)	0	4 (0.4%)
Labetalol hydrochloride	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Arotinolol hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Beta blocking agents, non-selective	5 (1.3%)	11 (1.4%)	2 (2.0%)	2 (4.4%)	15 (1.6%)
Propranolol	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	6 (0.6%)
Sotalol	2 (0.5%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Propranolol hydrochloride	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	3 (0.3%)
Sotalol hydrochloride	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Carteolol hydrochloride	1 (0.3%)	0	0	0	0
Metipranolol hydrochloride	1 (0.3%)	0	0	0	0
Beta blocking agents, selective, and thiazides	0	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Biselect /01166101/	0	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Bisoprolol w/hydrochlorothiazide /06833601/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Beta blocking agents	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Beta blocking agents	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Beta blocking agents, selective, and other diuretics	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Tenoretic	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Beta blocking agents, selective, and other antihypertensives	1 (0.3%)	0	0	0	0
Modiloc	1 (0.3%)	0	0	0	0
Diuretics	99 (24.9%)	217 (27.0%)	33 (33.0%)	7 (15.6%)	257 (27.1%)
Sulfonamides, plain	43 (10.8%)	118 (14.7%)	18 (18.0%)	6 (13.3%)	142 (15.0%)
Furosemide	32 (8.0%)	82 (10.2%)	17 (17.0%)	4 (8.9%)	103 (10.9%)
Indapamide	5 (1.3%)	20 (2.5%)	0	2 (4.4%)	22 (2.3%)
Torasemide	3 (0.8%)	14 (1.7%)	0	0	14 (1.5%)
Chlortalidone	3 (0.8%)	5 (0.6%)	2 (2.0%)	0	7 (0.7%)
Bumetanide	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Metolazone	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Azosemide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Xipamide	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Thiazides, plain	47 (11.8%)	90 (11.2%)	14 (14.0%)	1 (2.2%)	105 (11.1%)
Hydrochlorothiazide	40 (10.1%)	77 (9.6%)	14 (14.0%)	1 (2.2%)	92 (9.7%)
Bendroflumethiazide	6 (1.5%)	11 (1.4%)	0	0	11 (1.2%)
Chlorothiazide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Trichlormethiazide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Altizide	1 (0.3%)	0	0	0	0
Methyclothiazide	1 (0.3%)	0	0	0	0

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Aldosterone antagonists	6 (1.5%)	26 (3.2%)	5 (5.0%)	0	31 (3.3%)
Spironolactone	6 (1.5%)	16 (2.0%)	4 (4.0%)	0	20 (2.1%)
Eplerenone	1 (0.3%)	9 (1.1%)	1 (1.0%)	0	10 (1.1%)
Canrenoic acid	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Low-ceiling diuretics and potassium-sparing agents	12 (3.0%)	13 (1.6%)	1 (1.0%)	0	14 (1.5%)
Dyazide	5 (1.3%)	6 (0.7%)	1 (1.0%)	0	7 (0.7%)
Moduretic	5 (1.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Amiloride w/hydrochlorothiazide	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Aldactazine	1 (0.3%)	0	0	0	0
Amicloton	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other potassium-sparing agents	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Amiloride hydrochloride	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Triamterene	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Amiloride	1 (0.3%)	0	0	0	0
High-ceiling diuretics and potassium-sparing agents	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Frumil	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Thiazides and potassium in combination	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Salures-k	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Vasopressin antagonists	1 (0.3%)	0	0	0	0
Tolvaptan	1 (0.3%)	0	0	0	0
Calcium channel blockers	124 (31.2%)	227 (28.3%)	20 (20.0%)	6 (13.3%)	253 (26.7%)
Dihydropyridine derivatives	105 (26.4%)	199 (24.8%)	14 (14.0%)	5 (11.1%)	218 (23.0%)
Amlodipine	61 (15.3%)	110 (13.7%)	5 (5.0%)	5 (11.1%)	120 (12.7%)
Amlodipine besilate	22 (5.5%)	37 (4.6%)	6 (6.0%)	0	43 (4.5%)
Nifedipine	10 (2.5%)	15 (1.9%)	4 (4.0%)	0	19 (2.0%)
Felodipine	3 (0.8%)	10 (1.2%)	2 (2.0%)	0	12 (1.3%)
Lercanidipine	3 (0.8%)	11 (1.4%)	0	0	11 (1.2%)
Nitrendipine	0	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Lercanidipine hydrochloride	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Manidipine	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Nicardipine hydrochloride	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Manidipine hydrochloride	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Nicardipine	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Amlodipine maleate	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Barnidipine hydrochloride	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Lacidipine	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Nimodipine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Benidipine hydrochloride	2 (0.5%)	0	0	0	0
Isradipine	1 (0.3%)	0	0	0	0
Benzothiazepine derivatives	14 (3.5%)	23 (2.9%)	5 (5.0%)	1 (2.2%)	29 (3.1%)
Diltiazem	13 (3.3%)	14 (1.7%)	5 (5.0%)	1 (2.2%)	20 (2.1%)
Diltiazem hydrochloride	1 (0.3%)	9 (1.1%)	1 (1.0%)	0	10 (1.1%)
Phenylalkylamine derivatives	7 (1.8%)	12 (1.5%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	15 (1.6%)
Verapamil	2 (0.5%)	10 (1.2%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	13 (1.4%)
Verapamil hydrochloride	5 (1.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Antithrombotic agents	89 (22.4%)	222 (27.6%)	25 (25.0%)	5 (11.1%)	252 (26.6%)
Heparin group	35 (8.8%)	105 (13.1%)	13 (13.0%)	3 (6.7%)	121 (12.8%)
Enoxaparin sodium	12 (3.0%)	43 (5.4%)	7 (7.0%)	1 (2.2%)	51 (5.4%)
Heparin	5 (1.3%)	19 (2.4%)	3 (3.0%)	1 (2.2%)	23 (2.4%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Enoxaparin	1 (0.3%)	11 (1.4%)	4 (4.0%)	0	15 (1.6%)
Heparinoid	3 (0.8%)	12 (1.5%)	0	0	12 (1.3%)
Nadroparin calcium	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	2 (4.4%)	6 (0.6%)
Mucopolysaccharide polysulfuric acid ester	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Dalteparin sodium	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Heparin sodium	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Bemiparin sodium	4 (1.0%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Dalteparin	3 (0.8%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Tinzaparin	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Antithrombin iii	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Certoparin sodium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Low molecular weight heparins	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Nadroparin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Parnaparin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Parnaparin sodium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sulodexide	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Tinzaparin sodium	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Heparin calcium	1 (0.3%)	0	0	0	0
Heparin w/sodium chloride	1 (0.3%)	0	0	0	0
Vitamin k antagonists	35 (8.8%)	66 (8.2%)	10 (10.0%)	2 (4.4%)	78 (8.2%)
Warfarin	14 (3.5%)	28 (3.5%)	4 (4.0%)	0	32 (3.4%)
Warfarin sodium	10 (2.5%)	18 (2.2%)	6 (6.0%)	0	24 (2.5%)
Acenocoumarol	8 (2.0%)	13 (1.6%)	0	2 (4.4%)	15 (1.6%)
Phenprocoumon	2 (0.5%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Warfarin potassium	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Platelet aggregation inhibitors excl. heparin	23 (5.8%)	61 (7.6%)	9 (9.0%)	0	70 (7.4%)
Clopidogrel	15 (3.8%)	28 (3.5%)	3 (3.0%)	0	31 (3.3%)
Clopidogrel bisulfate	2 (0.5%)	24 (3.0%)	7 (7.0%)	0	31 (3.3%)
Cilostazol	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Asasantin	1 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (2.0%)	0	3 (0.3%)
Prasugrel hydrochloride	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Ticagrelor	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Dipyridamole	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Eptifibatide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Nefazan compuesto	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Prasugrel	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Sarpogrelate hydrochloride	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ticlopidine hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ozagrel sodium	1 (0.3%)	0	0	0	0
Direct factor xa inhibitors	15 (3.8%)	29 (3.6%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	32 (3.4%)
Rivaroxaban	5 (1.3%)	16 (2.0%)	1 (1.0%)	0	17 (1.8%)
Apixaban	10 (2.5%)	14 (1.7%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	16 (1.7%)
Edoxaban tosilate monohydrate	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Direct thrombin inhibitors	3 (0.8%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Dabigatran etexilate mesilate	0	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Dabigatran	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Bivalirudin	1 (0.3%)	0	0	0	0
Dabigatran etexilate	1 (0.3%)	0	0	0	0
Enzymes	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Alteplase	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Streptokinase	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other antithrombotic agents	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Fondaparinux sodium	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Thrombomodulin alfa	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Fondaparinux	1 (0.3%)	0	0	0	0
Psycholeptics	80 (20.1%)	173 (21.5%)	39 (39.0%)	6 (13.3%)	218 (23.0%)
Benzodiazepine derivatives	51 (12.8%)	109 (13.6%)	19 (19.0%)	2 (4.4%)	130 (13.7%)
Lorazepam	11 (2.8%)	29 (3.6%)	8 (8.0%)	0	37 (3.9%)
Midazolam	8 (2.0%)	23 (2.9%)	5 (5.0%)	0	28 (3.0%)
Diazepam	7 (1.8%)	16 (2.0%)	6 (6.0%)	0	22 (2.3%)
Alprazolam	9 (2.3%)	18 (2.2%)	0	1 (2.2%)	19 (2.0%)
Midazolam hydrochloride	4 (1.0%)	14 (1.7%)	0	0	14 (1.5%)
Temazepam	3 (0.8%)	8 (1.0%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	11 (1.2%)
Bromazepam	2 (0.5%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Lormetazepam	3 (0.8%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Oxazepam	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Estazolam	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Etizolam	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Triazolam	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Brotizolam	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Chlordiazepoxide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Clorazepate dipotassium	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Clotiazepam	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Fludiazepam	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Flurazepam	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Oxazolam	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ketazolam	1 (0.3%)	0	0	0	0
Nitrazepam	1 (0.3%)	0	0	0	0
Benzodiazepine related drugs	23 (5.8%)	36 (4.5%)	16 (16.0%)	1 (2.2%)	53 (5.6%)
Zolpidem tartrate	11 (2.8%)	15 (1.9%)	11 (11.0%)	0	26 (2.7%)
Zolpidem	6 (1.5%)	12 (1.5%)	4 (4.0%)	0	16 (1.7%)
Zopiclone	5 (1.3%)	9 (1.1%)	0	1 (2.2%)	10 (1.1%)
Zaleplon	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Eszopiclone	3 (0.8%)	0	0	0	0
Diphenylmethane derivatives	2 (0.5%)	19 (2.4%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	22 (2.3%)
Hydroxyzine	1 (0.3%)	10 (1.2%)	1 (1.0%)	0	11 (1.2%)
Hydroxyzine hydrochloride	1 (0.3%)	9 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	11 (1.2%)
Melatonin receptor agonists	5 (1.3%)	10 (1.2%)	4 (4.0%)	0	14 (1.5%)
Melatonin	4 (1.0%)	10 (1.2%)	4 (4.0%)	0	14 (1.5%)
Ramelteon	1 (0.3%)	0	0	0	0
Phenothiazines with piperazine structure	2 (0.5%)	4 (0.5%)	7 (7.0%)	2 (4.4%)	13 (1.4%)
Prochlorperazine maleate	0	1 (0.1%)	7 (7.0%)	2 (4.4%)	10 (1.1%)
Prochlorperazine	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	1 (2.2%)	4 (0.4%)
Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines	2 (0.5%)	7 (0.9%)	0	2 (4.4%)	9 (0.9%)
Quetiapine fumarate	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Olanzapine	0	0	0	2 (4.4%)	2 (0.2%)
Quetiapine	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Butyrophenone derivatives	2 (0.5%)	6 (0.7%)	0	1 (2.2%)	7 (0.7%)
Haloperidol	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	1 (2.2%)	6 (0.6%)
Droperidol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other hypnotics and sedatives	0	4 (0.5%)	2 (2.0%)	0	6 (0.6%)
Dexmedetomidine	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Other hypnotics and sedatives	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Clomethiazole	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Dexmedetomidine hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Azaspirodecanedione derivatives	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Buspirone	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Other antipsychotics	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Aripiprazole	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Risperidone	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Benzamides	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Levosulpiride	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Hypnotics and sedatives in combination, excl. barbiturates	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Alteril	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Phenothiazines with aliphatic side-chain	1 (0.3%)	0	0	0	0
Promazine hydrochloride	1 (0.3%)	0	0	0	0
Antihistamines for systemic use	51 (12.8%)	178 (22.2%)	28 (28.0%)	2 (4.4%)	208 (21.9%)
Other antihistamines for systemic use	21 (5.3%)	78 (9.7%)	20 (20.0%)	0	98 (10.3%)
Loratadine	7 (1.8%)	29 (3.6%)	6 (6.0%)	0	35 (3.7%)
Fexofenadine hydrochloride	2 (0.5%)	18 (2.2%)	4 (4.0%)	0	22 (2.3%)
Acrivastine	0	0	11 (11.0%)	0	11 (1.2%)
Desloratadine	5 (1.3%)	10 (1.2%)	0	0	10 (1.1%)
Azelastine hydrochloride	1 (0.3%)	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
Ebastine	2 (0.5%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Olopatadine hydrochloride	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Bepotastine besilate	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Epinastine hydrochloride	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Fexofenadine	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Ketotifen	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Bilastine	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Emedastine fumarate	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Bisulepin hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Triprolidine hydrochloride	1 (0.3%)	0	0	0	0
Piperazine derivatives	16 (4.0%)	56 (7.0%)	4 (4.0%)	0	60 (6.3%)
Cetirizine hydrochloride	7 (1.8%)	23 (2.9%)	4 (4.0%)	0	27 (2.8%)
Levocetirizine dihydrochloride	1 (0.3%)	9 (1.1%)	0	0	9 (0.9%)
Meclozine	3 (0.8%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Cetirizine	2 (0.5%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Levocetirizine	0	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Cyclizine	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Buclizine hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Meclozine hydrochloride	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Aminoalkyl ethers	13 (3.3%)	42 (5.2%)	6 (6.0%)	2 (4.4%)	50 (5.3%)
Diphenhydramine hydrochloride	11 (2.8%)	27 (3.4%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	30 (3.2%)
Diphenhydramine	0	7 (0.9%)	4 (4.0%)	0	11 (1.2%)
Dimenhydrinate	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	1 (2.2%)	6 (0.6%)
Clemastine fumarate	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Clemastine	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Doxylamine succinate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Substituted alkylamines	3 (0.8%)	26 (3.2%)	0	0	26 (2.7%)
Chlorphenamine maleate	1 (0.3%)	9 (1.1%)	0	0	9 (0.9%)
Chlorphenamine	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Dexchlorpheniramine maleate	0	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Dimetindene maleate	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Dexchlorpheniramine	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Phenothiazine derivatives	5 (1.3%)	11 (1.4%)	3 (3.0%)	0	14 (1.5%)
Promethazine	4 (1.0%)	6 (0.7%)	2 (2.0%)	0	8 (0.8%)
Mequitazine	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Promethazine hydrochloride	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Alimemazine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Oxomemazine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antihistamines for systemic use	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antihistamines	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Substituted ethylene diamines	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Chloropyramine hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ophthalmologicals	73 (18.3%)	169 (21.0%)	21 (21.0%)	2 (4.4%)	192 (20.3%)
Antiinflammatory agents, non-steroids	18 (4.5%)	57 (7.1%)	4 (4.0%)	0	61 (6.4%)
Diclofenac	11 (2.8%)	39 (4.9%)	0	0	39 (4.1%)
Diclofenac sodium	6 (1.5%)	16 (2.0%)	2 (2.0%)	0	18 (1.9%)
Nepafenac	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Piroxicam	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Antiinflammatory agents, non-steroids	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Prostaglandin analogues	21 (5.3%)	33 (4.1%)	8 (8.0%)	1 (2.2%)	42 (4.4%)
Latanoprost	11 (2.8%)	20 (2.5%)	6 (6.0%)	0	26 (2.7%)
Bimatoprost	8 (2.0%)	9 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	11 (1.2%)
Travoprost	5 (1.3%)	5 (0.6%)	2 (2.0%)	0	7 (0.7%)
Other ophthalmologicals	14 (3.5%)	31 (3.9%)	3 (3.0%)	0	34 (3.6%)
Artificial tears /90046201/	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Other ophthalmologicals	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Systane lubricant	3 (0.8%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Xantofyl	3 (0.8%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Ocuvite lutein & zeaxanthin	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Pirenoxine	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Viteyes	4 (1.0%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Carmellose sodium	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Zeaxanthin	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Carmellose	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Carmellose sodium w/glycerol/hyaluronate sodi	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Genteal /06684801/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Glutathione	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Lutein zeaxanthin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Optive	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Polyvinyl alcohol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Tears plus	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Carbomer	1 (0.3%)	0	0	0	0
Vitalux areds	1 (0.3%)	0	0	0	0
Beta blocking agents	11 (2.8%)	22 (2.7%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	25 (2.6%)
Timolol	3 (0.8%)	11 (1.4%)	1 (1.0%)	0	12 (1.3%)
Cosopt	2 (0.5%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Betaxolol hydrochloride	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Combigan	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Azarga	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ganfort	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Timolol maleate	2 (0.5%)	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
Xalacom	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Viscoelastic substances	9 (2.3%)	18 (2.2%)	1 (1.0%)	0	19 (2.0%)
Hyaluronate sodium	4 (1.0%)	9 (1.1%)	0	0	9 (0.9%)
Hyaluronic acid	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Hypromellose	4 (1.0%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Hylan g-f 20	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Methylcellulose	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Viscoat /01834201/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Carbonic anhydrase inhibitors	5 (1.3%)	13 (1.6%)	3 (3.0%)	1 (2.2%)	17 (1.8%)
Dorzolamide hydrochloride	1 (0.3%)	6 (0.7%)	1 (1.0%)	0	7 (0.7%)
Brinzolamide	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Acetazolamide	2 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Dorzolamide	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Simbrinza	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
Corticosteroids and antiinfectives in combination	5 (1.3%)	9 (1.1%)	2 (2.0%)	0	11 (1.2%)
Maxitrol	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Tobradex	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Corticosteroids and antiinfectives in combina	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Dexamethasone w/neomycin/polymyxin b	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Mirabet-t	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Otosporin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Zylet	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Dexamytrex /01716001/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Antibiotics	2 (0.5%)	8 (1.0%)	2 (2.0%)	0	10 (1.1%)
Fusidate sodium	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Fusidic acid	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Polysporin sterile ophthalmic	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Polysporin /00259001/	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Sympathomimetics in glaucoma therapy	2 (0.5%)	7 (0.9%)	2 (2.0%)	0	9 (0.9%)
Brimonidine tartrate	2 (0.5%)	6 (0.7%)	1 (1.0%)	0	7 (0.7%)
Brimonidine	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Apraclonidine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Anticholinergics	3 (0.8%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Atropine	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Hyoscine	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Cyclopentolate hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Mydrin p	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Tropicamide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Atropine sulfate	2 (0.5%)	0	0	0	0
Antiinflammatory agents	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Antiinflammatory agents	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Corticosteroids, plain	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Loteprednol etabonate	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Fluoroquinolones	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Besifloxacin hydrochloride	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Local anesthetics	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Oxybuprocaine hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Proxymetacaine	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Proxymetacaine hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antineovascularisation agents	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Aflibercept	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Corticosteroids and mydriatics in combination	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Prednefrin /00330801/	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Other antiinfectives	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Murine /00509901/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Visine /01157701/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ophthalmologicals	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Ophthalmologicals	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Other antiallergics	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Lodoxamide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Parasympathomimetics	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Neostigmine	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sympathomimetics used as decongestants	1 (0.3%)	0	0	0	0
Naphcon-a	1 (0.3%)	0	0	0	0
Drugs used in diabetes	68 (17.1%)	161 (20.0%)	17 (17.0%)	6 (13.3%)	184 (19.4%)
Biguanides	49 (12.3%)	123 (15.3%)	7 (7.0%)	5 (11.1%)	135 (14.2%)
Metformin	29 (7.3%)	73 (9.1%)	7 (7.0%)	3 (6.7%)	83 (8.8%)
Metformin hydrochloride	20 (5.0%)	51 (6.4%)	0	2 (4.4%)	53 (5.6%)
Sulfonylureas	21 (5.3%)	64 (8.0%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	69 (7.3%)
Gliclazide	8 (2.0%)	19 (2.4%)	0	1 (2.2%)	20 (2.1%)
Glimepiride	5 (1.3%)	17 (2.1%)	2 (2.0%)	0	19 (2.0%)
Glipizide	5 (1.3%)	18 (2.2%)	1 (1.0%)	0	19 (2.0%)
Glibenclamide	2 (0.5%)	10 (1.2%)	1 (1.0%)	0	11 (1.2%)
Tolbutamide	1 (0.3%)	0	0	0	0
Dipeptidyl peptidase 4 (dpp-4) inhibitors	9 (2.3%)	30 (3.7%)	3 (3.0%)	0	33 (3.5%)
Sitagliptin phosphate	2 (0.5%)	10 (1.2%)	2 (2.0%)	0	12 (1.3%)
Sitagliptin	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Vildagliptin	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Saxagliptin	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Linagliptin	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Saxagliptin hydrochloride	4 (1.0%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Gemigliptin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sitagliptin phosphate monohydrate	1 (0.3%)	0	0	0	0
Insulins and analogues for injection, fast-acting	11 (2.8%)	22 (2.7%)	7 (7.0%)	1 (2.2%)	30 (3.2%)
Insulin	4 (1.0%)	7 (0.9%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	12 (1.3%)
Insulin human	2 (0.5%)	10 (1.2%)	0	0	10 (1.1%)
Insulin aspart	4 (1.0%)	4 (0.5%)	4 (4.0%)	0	8 (0.8%)
Insulin porcine	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Insulins and analogues for injection, long-acting	11 (2.8%)	18 (2.2%)	4 (4.0%)	0	22 (2.3%)
Insulin glargine	10 (2.5%)	15 (1.9%)	3 (3.0%)	0	18 (1.9%)
Insulin detemir	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Insulins and analogues for injection, intermediate- or long-acting combined with fast-acting	5 (1.3%)	15 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	17 (1.8%)
Insulin lispro	2 (0.5%)	9 (1.1%)	1 (1.0%)	0	10 (1.1%)
Human mixtard	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	1 (2.2%)	3 (0.3%)
Novomix	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Humalog mix	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Novolog mix	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins	8 (2.0%)	13 (1.6%)	2 (2.0%)	0	15 (1.6%)
Liraglutide	1 (0.3%)	7 (0.9%)	1 (1.0%)	0	8 (0.8%)
Canagliflozin	3 (0.8%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Repaglinide	3 (0.8%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Dapagliflozin propanediol monohydrate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Empagliflozin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Exenatide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Nateglinide	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Dulaglutide	1 (0.3%)	0	0	0	0
Combinations of oral blood glucose lowering drugs	1 (0.3%)	13 (1.6%)	0	0	13 (1.4%)
Ristfor	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Velmetia	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Dapagliflozin propanediol monohydrate w/metfo	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Diapride forte	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Eucreas	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Glimet ds	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Glimetal	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Jentadueto	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Metformin w/sitagliptin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Insulins and analogues for injection, intermediate-acting	2 (0.5%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Insulin human injection, isophane	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Insulin aspart protamine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Isophane insulin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Insulin isophane bovine	1 (0.3%)	0	0	0	0
Thiazolidinediones	4 (1.0%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Pioglitazone hydrochloride	2 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Pioglitazone	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Alpha glucosidase inhibitors	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Acarbose	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Miglitol	1 (0.3%)	0	0	0	0
Blood glucose lowering drugs, excl. insulins	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Blood glucose lowering drugs, excl. insulins	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Drugs for constipation	63 (15.8%)	141 (17.6%)	30 (30.0%)	11 (24.4%)	182 (19.2%)
Osmotically acting laxatives	38 (9.5%)	67 (8.3%)	14 (14.0%)	8 (17.8%)	89 (9.4%)
Lactulose	8 (2.0%)	21 (2.6%)	7 (7.0%)	2 (4.4%)	30 (3.2%)
Macrogol	6 (1.5%)	18 (2.2%)	2 (2.0%)	4 (8.9%)	24 (2.5%)
Macrogol 3350	10 (2.5%)	14 (1.7%)	10 (10.0%)	0	24 (2.5%)
Movicol /08437601/	8 (2.0%)	10 (1.2%)	0	0	10 (1.1%)
Meroken new	4 (1.0%)	1 (0.1%)	0	4 (8.9%)	5 (0.5%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Golytely	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Macrogol 4000	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Sodium phosphate monobasic (anhydrate)	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Colopeg /06341701/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Colyte /00751601/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Movicol /08437601/	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Moviprep /06224801/	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Proctosol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Fosfosoda /01544501/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Movprep	1 (0.3%)	0	0	0	0
Softeners, emollients	12 (3.0%)	40 (5.0%)	21 (21.0%)	5 (11.1%)	66 (7.0%)
Docusate sodium	7 (1.8%)	32 (4.0%)	14 (14.0%)	5 (11.1%)	51 (5.4%)
Docusate	5 (1.3%)	8 (1.0%)	6 (6.0%)	0	14 (1.5%)
Paraffin, liquid	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Softeners, emollients	0	0	3 (3.0%)	0	3 (0.3%)
Contact laxatives	23 (5.8%)	42 (5.2%)	5 (5.0%)	3 (6.7%)	50 (5.3%)
Bisacodyl	14 (3.5%)	17 (2.1%)	3 (3.0%)	0	20 (2.1%)
Sennoside a+b	6 (1.5%)	13 (1.6%)	2 (2.0%)	3 (6.7%)	18 (1.9%)
Sodium picosulfate	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Coloxyl with senna	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Docusate w/senna	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Sennoside a+b calcium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Senokot-s	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Bulk-forming laxatives	9 (2.3%)	22 (2.7%)	3 (3.0%)	0	25 (2.6%)
Psyllium hydrophilic mucilloid	8 (2.0%)	13 (1.6%)	0	0	13 (1.4%)
Polycarbophil calcium	1 (0.3%)	7 (0.9%)	3 (3.0%)	0	10 (1.1%)
Bulk-forming laxatives	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Perdiem /00650701/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Enemas	4 (1.0%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Enemas	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Fletcher's phosphate enema	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Microlax /00285401/	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Fleet /01605601/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other drugs for constipation	2 (0.5%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Lubiprostone	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Glycerin /01736901/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Glycerol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Linaclotide	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Prucalopride	1 (0.3%)	0	0	0	0
Peripheral opioid receptor antagonists	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
Methylnaltrexone	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Methylnaltrexone bromide	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Drugs for constipation	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Drugs for constipation	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Psychoanaleptics	51 (12.8%)	129 (16.1%)	25 (25.0%)	2 (4.4%)	156 (16.5%)
Other antidepressants	18 (4.5%)	58 (7.2%)	16 (16.0%)	2 (4.4%)	76 (8.0%)
Venlafaxine	3 (0.8%)	14 (1.7%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	17 (1.8%)
Venlafaxine hydrochloride	1 (0.3%)	12 (1.5%)	2 (2.0%)	0	14 (1.5%)
Trazodone	4 (1.0%)	8 (1.0%)	5 (5.0%)	0	13 (1.4%)
Mirtazapine	4 (1.0%)	9 (1.1%)	2 (2.0%)	0	11 (1.2%)
Duloxetine hydrochloride	3 (0.8%)	6 (0.7%)	4 (4.0%)	0	10 (1.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Duloxetine	1 (0.3%)	5 (0.6%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	7 (0.7%)
Bupropion	0	2 (0.2%)	2 (2.0%)	0	4 (0.4%)
Bupropion hydrochloride	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Trazodone hydrochloride	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Desvenlafaxine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Milnacipran hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Rubidium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Tianeptine sodium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Trazamine	1 (0.3%)	0	0	0	0
Tryptophan, l-	1 (0.3%)	0	0	0	0
Selective serotonin reuptake inhibitors	26 (6.5%)	51 (6.4%)	9 (9.0%)	0	60 (6.3%)
Citalopram	6 (1.5%)	16 (2.0%)	2 (2.0%)	0	18 (1.9%)
Escitalopram	4 (1.0%)	9 (1.1%)	1 (1.0%)	0	10 (1.1%)
Sertraline	7 (1.8%)	10 (1.2%)	0	0	10 (1.1%)
Escitalopram oxalate	2 (0.5%)	3 (0.4%)	4 (4.0%)	0	7 (0.7%)
Citalopram hydrobromide	1 (0.3%)	4 (0.5%)	2 (2.0%)	0	6 (0.6%)
Fluoxetine	1 (0.3%)	4 (0.5%)	2 (2.0%)	0	6 (0.6%)
Sertraline hydrochloride	3 (0.8%)	4 (0.5%)	2 (2.0%)	0	6 (0.6%)
Paroxetine hydrochloride	2 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Fluoxetine hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Paroxetine	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Non-selective monoamine reuptake inhibitors	5 (1.3%)	16 (2.0%)	2 (2.0%)	0	18 (1.9%)
Amitriptyline hydrochloride	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Amitriptyline	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Imipramine hydrochloride	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Imipramine	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Nortriptyline hydrochloride	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Doxepin	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Opipramol hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Nortriptyline	1 (0.3%)	0	0	0	0
Opipramol	1 (0.3%)	0	0	0	0
Anticholinesterases	5 (1.3%)	9 (1.1%)	2 (2.0%)	0	11 (1.2%)
Donepezil hydrochloride	2 (0.5%)	3 (0.4%)	2 (2.0%)	0	5 (0.5%)
Donepezil	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Rivastigmine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Rivastigmine hydrogen tartrate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Galantamine	1 (0.3%)	0	0	0	0
Galantamine hydrobromide	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other psychostimulants and nootropics	2 (0.5%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Piracetam	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Vinpocetine	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Citicoline	1 (0.3%)	0	0	0	0
Centrally acting sympathomimetics	1 (0.3%)	4 (0.5%)	3 (3.0%)	0	7 (0.7%)
Methylphenidate hydrochloride	0	1 (0.1%)	3 (3.0%)	0	4 (0.4%)
Amfetamine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Atomoxetine hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Methylphenidate	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other anti-dementia drugs	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Memantine hydrochloride	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Apoaequorin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Xanthine derivatives	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Caffeine citrate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Drugs for treatment of bone diseases	45 (11.3%)	94 (11.7%)	42 (42.0%)	14 (31.1%)	150 (15.8%)
Other drugs affecting bone structure and mineralization	29 (7.3%)	48 (6.0%)	21 (21.0%)	12 (26.7%)	81 (8.5%)
Denosumab	29 (7.3%)	47 (5.9%)	21 (21.0%)	12 (26.7%)	80 (8.4%)
Strontium ranelate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Bisphosphonates	16 (4.0%)	50 (6.2%)	24 (24.0%)	2 (4.4%)	76 (8.0%)
Alendronate sodium	7 (1.8%)	24 (3.0%)	10 (10.0%)	1 (2.2%)	35 (3.7%)
Zoledronic acid	2 (0.5%)	7 (0.9%)	14 (14.0%)	1 (2.2%)	22 (2.3%)
Alendronic acid	3 (0.8%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Risedronate sodium	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Minodronic acid	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Ibandronate sodium	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Clodronate disodium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Clodronic acid	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Pamidronate disodium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ibandronic acid	1 (0.3%)	0	0	0	0
Risedronic acid	1 (0.3%)	0	0	0	0
Bisphosphonates, combinations	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Fosavance	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Drugs for obstructive airway diseases	58 (14.6%)	122 (15.2%)	12 (12.0%)	4 (8.9%)	138 (14.6%)
Selective beta-2-adrenoreceptor agonists	28 (7.0%)	50 (6.2%)	7 (7.0%)	2 (4.4%)	59 (6.2%)
Salbutamol	18 (4.5%)	32 (4.0%)	5 (5.0%)	2 (4.4%)	39 (4.1%)
Salbutamol sulfate	6 (1.5%)	7 (0.9%)	1 (1.0%)	0	8 (0.8%)
Formoterol fumarate	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Salmeterol	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Terbutaline	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Formoterol	0	1 (0.1%)	0	1 (2.2%)	2 (0.2%)
Levosalbutamol	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
Clenbuterol hydrochloride	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Salmeterol xinafoate	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Terbutaline sulfate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Fenoterol hydrobromide	1 (0.3%)	0	0	0	0
Indacaterol maleate	2 (0.5%)	0	0	0	0
Adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. anticholinergics	18 (4.5%)	40 (5.0%)	3 (3.0%)	1 (2.2%)	44 (4.6%)
Seretide	7 (1.8%)	17 (2.1%)	3 (3.0%)	0	20 (2.1%)
Budesonide w/formoterol fumarate	7 (1.8%)	13 (1.6%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	15 (1.6%)
Budesonide w/formoterol	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Bekform	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Breo ellipta	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Fluticasone w/salmeterol	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Formosone	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Glucocorticoids	14 (3.5%)	34 (4.2%)	5 (5.0%)	2 (4.4%)	41 (4.3%)
Fluticasone propionate	6 (1.5%)	14 (1.7%)	5 (5.0%)	2 (4.4%)	21 (2.2%)
Beclometasone dipropionate	6 (1.5%)	13 (1.6%)	0	1 (2.2%)	14 (1.5%)
Ciclesonide	0	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Beclometasone	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Flunisolide	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Anticholinergics	18 (4.5%)	36 (4.5%)	3 (3.0%)	1 (2.2%)	40 (4.2%)
Ipratropium bromide	5 (1.3%)	14 (1.7%)	2 (2.0%)	0	16 (1.7%)
Tiotropium bromide	8 (2.0%)	14 (1.7%)	2 (2.0%)	0	16 (1.7%)
Ipratropium	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	1 (2.2%)	5 (0.5%)
Tiotropium	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Aclidinium bromide	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ipratropium bromide monohydrate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Umeclidinium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Leukotriene receptor antagonists	5 (1.3%)	9 (1.1%)	3 (3.0%)	0	12 (1.3%)
Montelukast sodium	2 (0.5%)	5 (0.6%)	3 (3.0%)	0	8 (0.8%)
Montelukast	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Pranlukast	1 (0.3%)	0	0	0	0
Adrenergics in combination with anticholinergics	2 (0.5%)	9 (1.1%)	1 (1.0%)	0	10 (1.1%)
Umeclidinium bromide w/vilanterol trifenatate	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Combivent	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Duovent	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Ultibro	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Olodaterol hydrochloride w/tiotropi/08916801/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Alpha- and beta-adrenoreceptor agonists	5 (1.3%)	10 (1.2%)	0	0	10 (1.1%)
Epinephrine	3 (0.8%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Ephedrine hydrochloride	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Methylephedrine hydrochloride-dl	1 (0.3%)	0	0	0	0
Xanthines	2 (0.5%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Theophylline	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Diprophylline	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Doxofylline	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Mepiphylline	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Theobromine	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other drugs for obstructive airway diseases, inhalants	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Fenspiride hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other systemic drugs for obstructive airway diseases	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Roflumilast	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Xanthines and adrenergics	1 (0.3%)	0	0	0	0
Asthma /00384401/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Antianemic preparations	35 (8.8%)	112 (13.9%)	22 (22.0%)	2 (4.4%)	136 (14.3%)
Iron bivalent, oral preparations	12 (3.0%)	48 (6.0%)	5 (5.0%)	2 (4.4%)	55 (5.8%)
Ferrous sulfate	6 (1.5%)	29 (3.6%)	5 (5.0%)	2 (4.4%)	36 (3.8%)
Ferrous fumarate	0	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Ferrous sodium citrate	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Polysaccharide-iron complex	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Ferrous glycine sulfate	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Ferro-sequels	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ferrograd c	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ferrous gluconate	5 (1.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Vitamin b12 (cyanocobalamin and analogues)	10 (2.5%)	45 (5.6%)	9 (9.0%)	0	54 (5.7%)
Vitamin b12 nos	5 (1.3%)	27 (3.4%)	4 (4.0%)	0	31 (3.3%)
Cyanocobalamin	1 (0.3%)	9 (1.1%)	5 (5.0%)	0	14 (1.5%)
Mecobalamin	3 (0.8%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Cobamamide	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Hydroxocobalamin acetate	1 (0.3%)	0	0	0	0

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Folic acid and derivatives	6 (1.5%)	22 (2.7%)	5 (5.0%)	0	27 (2.8%)
Folic acid	6 (1.5%)	20 (2.5%)	5 (5.0%)	0	25 (2.6%)
Cepharanthine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Juice plus	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Iron preparations	5 (1.3%)	5 (0.6%)	6 (6.0%)	0	11 (1.2%)
Iron	5 (1.3%)	5 (0.6%)	4 (4.0%)	0	9 (0.9%)
Iron dextran	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
Iron trivalent, oral preparations	1 (0.3%)	4 (0.5%)	2 (2.0%)	0	6 (0.6%)
Saccharated iron oxide	1 (0.3%)	2 (0.2%)	2 (2.0%)	0	4 (0.4%)
Ferric sodium gluconate complex	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ferrimannitol ovalbumin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Iron in combination with folic acid	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Ferro-folsan /00023601/	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Hierroquick	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Iron in other combinations	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Ferranem	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ferro c /07137201/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Integra plus	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Feogen	1 (0.3%)	0	0	0	0
Vitamin b12 and folic acid	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Vitamin b12 and folic acid	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Medivitan /01599901/	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Iron, parenteral preparations	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Ferric carboxymaltose	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Other antianemic preparations	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Epoetin alfa	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Cough and cold preparations	39 (9.8%)	105 (13.1%)	19 (19.0%)	2 (4.4%)	126 (13.3%)
Opium alkaloids and derivatives	11 (2.8%)	39 (4.9%)	12 (12.0%)	2 (4.4%)	53 (5.6%)
Dextromethorphan hydrobromide	0	9 (1.1%)	6 (6.0%)	1 (2.2%)	16 (1.7%)
Hydrocodone	2 (0.5%)	7 (0.9%)	7 (7.0%)	0	14 (1.5%)
Codeine	1 (0.3%)	10 (1.2%)	0	1 (2.2%)	11 (1.2%)
Dextromethorphan	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Codeine phosphate	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Phenergan with dextromethorphan	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
Pholcodine	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Benylin antitusivo /01376601/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Codeine linctus	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Dihydrocodeine thiocyanate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Huscode	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Hydrocodone compound /01224801/	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Medicon a	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Noscapine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Noscapine resinate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Tussionex pennkinetic	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Dextromethorphan hydrobromide monohydrate	1 (0.3%)	0	0	0	0
Dimemorfan phosphate	1 (0.3%)	0	0	0	0
Ethylmorphine	1 (0.3%)	0	0	0	0
Tussionex /07870401/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Tussisedal	1 (0.3%)	0	0	0	0

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Mucolytics	14 (3.5%)	43 (5.4%)	1 (1.0%)	0	44 (4.6%)
Acetylcysteine	7 (1.8%)	19 (2.4%)	1 (1.0%)	0	20 (2.1%)
Ambroxol hydrochloride	3 (0.8%)	9 (1.1%)	0	0	9 (0.9%)
Carbocisteine	1 (0.3%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Bromhexine hydrochloride	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Erdosteine	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
L-carbocysteine	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Ambroxol acefyllinate	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Eprazinone hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Expectorants	9 (2.3%)	20 (2.5%)	8 (8.0%)	1 (2.2%)	29 (3.1%)
Guaifenesin	8 (2.0%)	16 (2.0%)	7 (7.0%)	1 (2.2%)	24 (2.5%)
Respaire-sr-120	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Myrtol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Senagar	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sulfogaiacol	1 (0.3%)	0	0	0	0
Opium derivatives and expectorants	4 (1.0%)	9 (1.1%)	2 (2.0%)	0	11 (1.2%)
Tussin dm	1 (0.3%)	4 (0.5%)	2 (2.0%)	0	6 (0.6%)
Cough syrup /00872901/	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Brown mixture /01682301/	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Cheracol /00693301/	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Cheracol /00693301/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Gees linctus	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Meiji sekidome	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other cough suppressants	3 (0.8%)	9 (1.1%)	1 (1.0%)	0	10 (1.1%)
Benzonatate	0	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
Levodropropizine	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Helicidine	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Levocloperastine fendizoate	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Pentoxyverine citrate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Cloperastine hydrochloride	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other cold preparations	2 (0.5%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Cheratussin	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Other cold preparations	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Hall's mentho-lyptus	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Pabron s gold	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Transpulmin-balsam	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Camphor w/eucalyptus globulus/menthol	1 (0.3%)	0	0	0	0
Cough and cold preparations	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Cough and cold preparations	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Vaccines	23 (5.8%)	110 (13.7%)	15 (15.0%)	0	125 (13.2%)
Influenza vaccines	18 (4.5%)	91 (11.3%)	14 (14.0%)	0	105 (11.1%)
Influenza vaccine	18 (4.5%)	91 (11.3%)	14 (14.0%)	0	105 (11.1%)
Pneumococcal vaccines	7 (1.8%)	24 (3.0%)	0	0	24 (2.5%)
Pneumococcal vaccine	7 (1.8%)	24 (3.0%)	0	0	24 (2.5%)
Tetanus vaccines	1 (0.3%)	7 (0.9%)	1 (1.0%)	0	8 (0.8%)
Tetanus vaccine	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Ditemer	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Varicella zoster vaccines	0	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Varicella zoster vaccine	0	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Pertussis vaccines	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Vaccin ipad d.t.c.	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Hepatitis vaccines	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Hepatitis a vaccine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Hepatitis vaccines	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Tuberculosis vaccines	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Bcg vaccine	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Typhoid vaccines	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Typhoid vaccine	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Encephalitis vaccines	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Tick-borne encephalitis vaccine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Yellow fever vaccines	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Yellow fever vaccine	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Hemophilus influenzae b vaccines	1 (0.3%)	0	0	0	0
Haemophilus influenza type b vaccine	1 (0.3%)	0	0	0	0
Meningococcal vaccines	1 (0.3%)	0	0	0	0
Meningococcal vaccine	1 (0.3%)	0	0	0	0
Antidiarrheals, intestinal antiinflammatory/antiinfective agents	30 (7.5%)	93 (11.6%)	26 (26.0%)	3 (6.7%)	122 (12.9%)
Antipropulsives	13 (3.3%)	45 (5.6%)	17 (17.0%)	1 (2.2%)	63 (6.6%)
Loperamide hydrochloride	7 (1.8%)	26 (3.2%)	15 (15.0%)	0	41 (4.3%)
Loperamide	5 (1.3%)	19 (2.4%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	21 (2.2%)
Lomotil /00034001/	0	0	6 (6.0%)	0	6 (0.6%)
Lomotil /00034001/	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Chloroform w/kaolin/morphine/sodium bicarbona	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Loperamide oxide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antidiarrheal microorganisms	10 (2.5%)	27 (3.4%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	32 (3.4%)
Lactobacillus acidophilus	2 (0.5%)	8 (1.0%)	2 (2.0%)	0	10 (1.1%)
Bifidobacterium bifidum	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Lactic acid	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Saccharomyces boulardii	3 (0.8%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Bifidobacterium infantis	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Bifidobacterium nos	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Bifidobacterium lactis	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Bifidobacterium lactis w/lactobacil/08524201/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Biofermin /07958301/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Enterococcus faecium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Lactobacillus casei	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Lactobacillus nos	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Natures way primadophilus original	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Probiotica p3	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
Trilac /01422101/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Bacillus coagulans	1 (0.3%)	0	0	0	0
Lactobacillus reuteri	1 (0.3%)	0	0	0	0
Lactomin	2 (0.5%)	0	0	0	0
Antibiotics	4 (1.0%)	11 (1.4%)	2 (2.0%)	0	13 (1.4%)
Nystatin	3 (0.8%)	7 (0.9%)	2 (2.0%)	0	9 (0.9%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Nebacetin /00037701/	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Neomycin sulfate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Rifaximin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Aminosalicylic acid and similar agents	3 (0.8%)	7 (0.9%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	9 (0.9%)
Mesalazine	2 (0.5%)	6 (0.7%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	8 (0.8%)
Sulfasalazine	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Bismuth preparations	2 (0.5%)	6 (0.7%)	3 (3.0%)	0	9 (0.9%)
Bismuth subsalicylate	1 (0.3%)	6 (0.7%)	3 (3.0%)	0	9 (0.9%)
Bismuth subcitrate tripotassium	1 (0.3%)	0	0	0	0
Imidazole derivatives	0	7 (0.9%)	1 (1.0%)	0	8 (0.8%)
Miconazole	0	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Miconazole nitrate	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Other intestinal adsorbents	0	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Diosmectite	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Kaopectate /00140201/	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Kaopectate /00140201/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Charcoal preparations	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Charcoal, activated	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Carbosylane /00814601/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Corticosteroids acting locally	0	2 (0.2%)	0	1 (2.2%)	3 (0.3%)
Hydrocortisone valerate	0	2 (0.2%)	0	1 (2.2%)	3 (0.3%)
Oral rehydration salt formulations	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Oral rehydration salt	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Hydralyte	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other antidiarrheals	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Albumin tannate	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Racecadotril	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antiallergic agents, excl. corticosteroids	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Cromoglicate sodium	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other intestinal antiinfectives	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Berberine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antidiarrheals, intestinal antiinflammatory/antiinfective agents	1 (0.3%)	0	0	0	0
Probiotics /90114801/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Cardiac therapy	42 (10.6%)	105 (13.1%)	9 (9.0%)	2 (4.4%)	116 (12.2%)
Organic nitrates	23 (5.8%)	38 (4.7%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	41 (4.3%)
Glyceryl trinitrate	16 (4.0%)	28 (3.5%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	30 (3.2%)
Isosorbide mononitrate	6 (1.5%)	12 (1.5%)	1 (1.0%)	0	13 (1.4%)
Isosorbide dinitrate	3 (0.8%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Cafinitrina /07893501/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Digitalis glycosides	3 (0.8%)	20 (2.5%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	25 (2.6%)
Digoxin	3 (0.8%)	20 (2.5%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	25 (2.6%)
Adrenergic and dopaminergic agents	4 (1.0%)	14 (1.7%)	3 (3.0%)	0	17 (1.8%)
Phenylephrine	2 (0.5%)	3 (0.4%)	3 (3.0%)	0	6 (0.6%)
Phenylephrine hydrochloride	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Ephedrine	2 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Dopamine	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Adrenergic and dopaminergic agents	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Epinephrine hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Metaraminol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Norepinephrine	1 (0.3%)	0	0	0	0
Antiarrhythmics, class iii	6 (1.5%)	15 (1.9%)	1 (1.0%)	0	16 (1.7%)
Amiodarone	3 (0.8%)	6 (0.7%)	1 (1.0%)	0	7 (0.7%)
Amiodarone hydrochloride	3 (0.8%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Dronedarone	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Dronedarone hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other cardiac preparations	2 (0.5%)	14 (1.7%)	1 (1.0%)	0	15 (1.6%)
Ranolazine	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Trimetazidine hydrochloride	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Adenosine	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Regadenoson	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Ubiquinol	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Ivabradine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Trimetazidine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Adenosine triphosphate, disodium salt	1 (0.3%)	0	0	0	0
Antiarrhythmics, class ic	2 (0.5%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Propafenone hydrochloride	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Flecainide acetate	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Propafenone	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Flecainide	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other vasodilators used in cardiac diseases	2 (0.5%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Nicorandil	0	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Molsidomine	2 (0.5%)	0	0	0	0
Prostaglandins	4 (1.0%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Alprostadil	4 (1.0%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Limaprost alfadex	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Antiarrhythmics, class i and iii	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Lappaconitine hydrobromide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Pilsicainide hydrochloride	1 (0.3%)	0	0	0	0
Antiarrhythmics, class ia	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Disopyramide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antiarrhythmics, class ib	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Mexiletine hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other cardiac combination products	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Coenzyme q10 + vitamin e	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Blood substitutes and perfusion solutions	35 (8.8%)	87 (10.8%)	22 (22.0%)	5 (11.1%)	114 (12.0%)
Salt solutions	24 (6.0%)	57 (7.1%)	11 (11.0%)	2 (4.4%)	70 (7.4%)
Sodium chloride	22 (5.5%)	52 (6.5%)	10 (10.0%)	2 (4.4%)	64 (6.8%)
Sodium bicarbonate	2 (0.5%)	7 (0.9%)	2 (2.0%)	0	9 (0.9%)
Glucose w/sodium bicarbonate	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Solutions affecting the electrolyte balance	9 (2.3%)	22 (2.7%)	8 (8.0%)	1 (2.2%)	31 (3.3%)
Ringer-lactate	3 (0.8%)	10 (1.2%)	0	0	10 (1.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Dextrose and sodium chloride injection	0	1 (0.1%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	4 (0.4%)
Flebobag ring lact	1 (0.3%)	0	4 (4.0%)	0	4 (0.4%)
Electrolytes nos	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Osmotan	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Dextrose w/potassium chloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Elo-mel	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ionosteril	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Lactec /00490001/	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Magnesol /01918801/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Nisita /01765101/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Normosol	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Plasma lyte 148	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Plasmalyte a	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Potassium phosphate dibasic w/sodium	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Dextrose in lactated ringer's	1 (0.3%)	0	0	0	0
Ringolact d	1 (0.3%)	0	0	0	0
Solita-t1	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other blood products	3 (0.8%)	13 (1.6%)	10 (10.0%)	2 (4.4%)	25 (2.6%)
Red blood cells, concentrated	3 (0.8%)	7 (0.9%)	8 (8.0%)	0	15 (1.6%)
Red blood cells	0	4 (0.5%)	0	2 (4.4%)	6 (0.6%)
Plasma	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Blood cells, packed human	1 (0.3%)	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
Platelets	0	1 (0.1%)	0	1 (2.2%)	2 (0.2%)
Blood, whole	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Erythrocytes	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Platelets, concentrated	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Blood substitutes and plasma protein fractions	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Albumin human	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Povidone	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Electrolyte solutions	0	5 (0.6%)	0	1 (2.2%)	6 (0.6%)
Sodium phosphate	0	2 (0.2%)	0	1 (2.2%)	3 (0.3%)
Ammonium chloride	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Compound sodium chloride /06440701/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Potassium w/sodium chloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Solutions for parenteral nutrition	2 (0.5%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Smofkabiven perifer	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Smoflipid	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Alanine w/arginine/calcium chloride/08665301/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Amino acids nos w/electrolytes nos/glucose/th	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Glucose injection	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Lipidem	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Nutriflex lipid special	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Solutions for parenteral nutrition	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
I.v. solutions	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
I.v. solutions	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Physio 140	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Blood substitutes and perfusion solutions	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Carbohydrates nos w/potassium chloride/sodium	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Solacet f	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Solutions producing osmotic diuresis	2 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Isosorbide	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Mannitol	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Amino acids	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Lysine	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
I.v. solution additives	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Veen d	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other irrigating solutions	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sorbitol-mannitol irrigation	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Unspecified herbal and traditional medicine	37 (9.3%)	92 (11.5%)	19 (19.0%)	2 (4.4%)	113 (11.9%)
Unspecified herbal and traditional medicine	37 (9.3%)	92 (11.5%)	19 (19.0%)	2 (4.4%)	113 (11.9%)
Senna alexandrina	2 (0.5%)	10 (1.2%)	8 (8.0%)	0	18 (1.9%)
Herbal preparation	6 (1.5%)	16 (2.0%)	1 (1.0%)	0	17 (1.8%)
Curcuma longa rhizome	4 (1.0%)	6 (0.7%)	3 (3.0%)	0	9 (0.9%)
Plantago ovata	3 (0.8%)	5 (0.6%)	4 (4.0%)	0	9 (0.9%)
Linum usitatissimum seed oil	1 (0.3%)	6 (0.7%)	2 (2.0%)	0	8 (0.8%)
Vaccinium macrocarpon	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Allium sativum	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Camellia sinensis	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Cannabis sativa	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Cinnamomum verum	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Herbal extract nos	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Unspecified herbal	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Zingiber officinale rhizome	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Panax ginseng	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Aloe vera	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Artemisia argyi leaf	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Avena sativa fluid extract	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Ginkgo biloba extract	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Plantago afra	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Platycodon grandiflorus	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Senna alexandrina leaf	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Silybum marianum	2 (0.5%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Valeriana officinalis root	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Vitis vinifera seed	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Aesculus hippocastanum seed	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Atropa belladonna	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
Capsicum annuum	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Curcuma longa	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Cyamopsis tetragonoloba gum	1 (0.3%)	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
Earex	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ginkgo biloba	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Glycine max extract	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Glycyrrhiza glabra	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Hangekobokuto /07984801/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Keishibukuryogan	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Macrocystis pyrifera	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Mentha x piperita	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Mentha x piperita oil	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Monascus purpureus	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Oenothera biennis oil	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Olea europaea oil	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Origanum spp. essential oil	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Polygala senega syrup	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Prunus cerasus	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Rosa canina	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Serenoa repens	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Shakuyakukanzoto	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Spirulina spp.	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Thymus vulgaris extract	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Vaccinium myrtillus	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Alosenn /00476901/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Borago officinalis oil	1 (0.3%)	0	0	0	0
Euphrasia officinalis	1 (0.3%)	0	0	0	0
Eviprostat n	1 (0.3%)	0	0	0	0
Fumaria officinalis	1 (0.3%)	0	0	0	0
Matricaria recutita	1 (0.3%)	0	0	0	0
Normalax /06848001/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Prunus africana	1 (0.3%)	0	0	0	0
Thymus vulgaris	1 (0.3%)	0	0	0	0
Trigonella foenum-graecum	1 (0.3%)	0	0	0	0
Unspecified herbal and traditional medicine	1 (0.3%)	0	0	0	0
Valeriana officinalis extract	1 (0.3%)	0	0	0	0
Corticosteroids, dermatological preparations	28 (7.0%)	95 (11.8%)	14 (14.0%)	1 (2.2%)	110 (11.6%)
Corticosteroids, potent (group iii)	15 (3.8%)	59 (7.3%)	10 (10.0%)	1 (2.2%)	70 (7.4%)
Fluticasone	4 (1.0%)	10 (1.2%)	3 (3.0%)	0	13 (1.4%)
Mometasone furoate	6 (1.5%)	10 (1.2%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	13 (1.4%)
Difluprednate	1 (0.3%)	9 (1.1%)	1 (1.0%)	0	10 (1.1%)
Betamethasone butyrate propionate	0	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Mometasone	2 (0.5%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Desoximetasone	1 (0.3%)	3 (0.4%)	2 (2.0%)	0	5 (0.5%)
Methylprednisolone aceponate	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Diflorasone diacetate	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Diflucortolone valerate	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Fludroxycortide	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Fluocinolone acetonide	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Prednicarbate	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Amcinonide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Hydrocortisone aceponate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Mometasone furoate monohydrate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ulobetasol	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Corticosteroids, very potent (group iv)	6 (1.5%)	13 (1.6%)	5 (5.0%)	0	18 (1.9%)
Clobetasol propionate	6 (1.5%)	7 (0.9%)	3 (3.0%)	0	10 (1.1%)
Clobetasol	0	6 (0.7%)	2 (2.0%)	0	8 (0.8%)
Corticosteroids, moderately potent (group ii)	4 (1.0%)	16 (2.0%)	1 (1.0%)	0	17 (1.8%)
Desonide	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Fluorometholone	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Clobetasone butyrate	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Clobetasone	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Dexamethasone propionate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Fluocortin butyl	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Corticosteroids, potent, combinations with antibiotics	4 (1.0%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Valisone-g	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Diprogent /00541301/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Diprogenta	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Trisone	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Flucort f /00300901/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Triderm /00998801/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Corticosteroids, weak, combinations with antibiotics	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Hydrocortisone-neomycin-polymyxin b	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Pimafucort /00191101/	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Restamin cortizon	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Terra-cortril /00256101/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Corticosteroids, weak, other combinations	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Proctofoam /00646301/	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Lygal /01025301/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Hydrocortisone in eurax	1 (0.3%)	0	0	0	0
Corticosteroids, moderately potent, combinations with antibiotics	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Mycolog	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Trimovate /00456501/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Neodecadron	1 (0.3%)	0	0	0	0
Corticosteroids, very potent, combinations with antibiotics	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Dermovate-nn	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Corticosteroids, moderately potent, combinations with antiseptics	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Logamel	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Corticosteroids, weak, combinations with antiseptics	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sibicort	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Drugs for functional gastrointestinal disorders	35 (8.8%)	87 (10.8%)	8 (8.0%)	4 (8.9%)	99 (10.4%)
Propulsives	18 (4.5%)	51 (6.4%)	2 (2.0%)	4 (8.9%)	57 (6.0%)
Metoclopramide	7 (1.8%)	20 (2.5%)	2 (2.0%)	4 (8.9%)	26 (2.7%)
Metoclopramide hydrochloride	6 (1.5%)	12 (1.5%)	0	0	12 (1.3%)
Domperidone	3 (0.8%)	9 (1.1%)	0	0	9 (0.9%)
Mosapride citrate	2 (0.5%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Itopride	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Domperidone maleate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Itopride hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Synthetic anticholinergics, quaternary ammonium compounds	9 (2.3%)	19 (2.4%)	2 (2.0%)	0	21 (2.2%)
Glycopyrronium bromide	4 (1.0%)	8 (1.0%)	1 (1.0%)	0	9 (0.9%)
Trospium chloride	4 (1.0%)	7 (0.9%)	1 (1.0%)	0	8 (0.8%)
Aclatonium napadisilate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Carpronium chloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Glycopyrronium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Trospium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Otilonium bromide	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other drugs for functional gastrointestinal disorders	7 (1.8%)	10 (1.2%)	3 (3.0%)	0	13 (1.4%)
Simeticone	5 (1.3%)	7 (0.9%)	3 (3.0%)	0	10 (1.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Alverine citrate	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Meteospasmyl /02143701/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Phloroglucinol	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Flopropione	1 (0.3%)	0	0	0	0
Belladonna alkaloids, semisynthetic, quaternary ammonium compounds	3 (0.8%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Hyoscine butylbromide	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Cimetropium bromide	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Synthetic anticholinergics, esters with tertiary amino group	3 (0.8%)	3 (0.4%)	2 (2.0%)	0	5 (0.5%)
Dicycloverine hydrochloride	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
Mebeverine hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Trimebutine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Trimebutine maleate	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Mebeverine	2 (0.5%)	0	0	0	0
Synthetic antispasmodics, amides with tertiary amines	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Tiropramide hydrochloride	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Tiropramide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Papaverine and derivatives	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Drotaverine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Drotaverine hydrochloride	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Papaverine hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Papaverine	1 (0.3%)	0	0	0	0
Drugs for functional gastrointestinal disorders	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Drugs for functional gastrointestinal disorde	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Grandpaze f	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antispasmodics in combination with other drugs	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Colven	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Belladonna alkaloids, tertiary amines	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Hyoscyamine	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Synthetic anticholinergic agents in combination with analgesics	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Baralgina	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other antispasmodics in combination with analgesics	1 (0.3%)	0	0	0	0
Minalgan	1 (0.3%)	0	0	0	0
Thyroid therapy	24 (6.0%)	72 (9.0%)	18 (18.0%)	3 (6.7%)	93 (9.8%)
Thyroid hormones	20 (5.0%)	69 (8.6%)	18 (18.0%)	2 (4.4%)	89 (9.4%)
Levothyroxine sodium	8 (2.0%)	39 (4.9%)	13 (13.0%)	2 (4.4%)	54 (5.7%)
Levothyroxine	12 (3.0%)	36 (4.5%)	7 (7.0%)	0	43 (4.5%)
Sulfur-containing imidazole derivatives	4 (1.0%)	3 (0.4%)	0	1 (2.2%)	4 (0.4%)
Thiamazole	3 (0.8%)	2 (0.2%)	0	1 (2.2%)	3 (0.3%)
Carbimazole	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antihypertensives	25 (6.3%)	65 (8.1%)	10 (10.0%)	0	75 (7.9%)
Alpha-adrenoreceptor antagonists	12 (3.0%)	42 (5.2%)	3 (3.0%)	0	45 (4.7%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Doxazosin mesilate	3 (0.8%)	18 (2.2%)	0	0	18 (1.9%)
Doxazosin	7 (1.8%)	14 (1.7%)	3 (3.0%)	0	17 (1.8%)
Naftopidil	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Prazosin hydrochloride	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Urapidil	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Prazosin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Hydrazinophthalazine derivatives	4 (1.0%)	8 (1.0%)	5 (5.0%)	0	13 (1.4%)
Hydralazine	3 (0.8%)	7 (0.9%)	5 (5.0%)	0	12 (1.3%)
Dihydralazine sulfate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Hydralazine hydrochloride	1 (0.3%)	0	0	0	0
Imidazoline receptor agonists	6 (1.5%)	11 (1.4%)	1 (1.0%)	0	12 (1.3%)
Clonidine	3 (0.8%)	8 (1.0%)	1 (1.0%)	0	9 (0.9%)
Moxonidine	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Rilmenidine	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Rilmenidine phosphate	1 (0.3%)	0	0	0	0
Antihypertensives for pulmonary arterial hypertension	3 (0.8%)	8 (1.0%)	2 (2.0%)	0	10 (1.1%)
Tadalafil	3 (0.8%)	8 (1.0%)	2 (2.0%)	0	10 (1.1%)
Antihypertensives	1 (0.3%)	0	0	0	0
Antihypertensives	1 (0.3%)	0	0	0	0
Pyrimidine derivatives	1 (0.3%)	0	0	0	0
Minoxidil	1 (0.3%)	0	0	0	0
Emollients and protectives	10 (2.5%)	65 (8.1%)	7 (7.0%)	2 (4.4%)	74 (7.8%)
Other emollients and protectives	2 (0.5%)	23 (2.9%)	3 (3.0%)	1 (2.2%)	27 (2.8%)
Other emollients and protectives	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	1 (2.2%)	8 (0.8%)
Dexeryl /01579901/	0	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Ammonium lactate	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Dermol /01330701/	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Lipikar xerand	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Paraffin soft	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Atoderm	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Cetaphil /02314901/	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Epaderm	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
K-y jelly	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Propylene glycol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Soft soap	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Ultrabase /06415501/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Soft paraffin and fat products	3 (0.8%)	20 (2.5%)	2 (2.0%)	0	22 (2.3%)
Cream e45	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
White soft paraffin	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Aqueous /00662801/	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Cetraben /01690401/	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Diprobase /01132701/	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Paraffin	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Aquaphor /01675601/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Eucerin /01160201/	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Oilatum 1	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Unguentum merck	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Wool fat	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Hydromol /00906601/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Hydrophilic	1 (0.3%)	0	0	0	0
Petrolatum	1 (0.3%)	0	0	0	0
Zinc products	2 (0.5%)	9 (1.1%)	0	1 (2.2%)	10 (1.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Zinc oxide	2 (0.5%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Gold bond	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Zinc sulfate	0	1 (0.1%)	0	1 (2.2%)	2 (0.2%)
Emollients and protectives	2 (0.5%)	6 (0.7%)	3 (3.0%)	0	9 (0.9%)
Emollients and protectives	2 (0.5%)	5 (0.6%)	3 (3.0%)	0	8 (0.8%)
Cetomacrogol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Silicone products	0	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Dimeticone	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Silicone products	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Carbamide products	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Urea	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Optiderm /01148801/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Salicylic acid preparations	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Salicylic acid	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Protectives against uv-radiation for topical use	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Uvistat lipscreen	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Throat preparations	23 (5.8%)	59 (7.3%)	9 (9.0%)	0	68 (7.2%)
Anesthetics, local	19 (4.8%)	44 (5.5%)	8 (8.0%)	0	52 (5.5%)
Lidocaine	18 (4.5%)	44 (5.5%)	6 (6.0%)	0	50 (5.3%)
Anesthetics, local	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Benzocaine-menthol	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Antiseptics	5 (1.3%)	17 (2.1%)	1 (1.0%)	0	18 (1.9%)
Povidone-iodine	2 (0.5%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
Chlorhexidine	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Chlorhexidine gluconate	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Cetylpyridinium chloride	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Listerine /00178701/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Lysopaine /07632101/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Antiemetics and antinauseants	20 (5.0%)	42 (5.2%)	18 (18.0%)	1 (2.2%)	61 (6.4%)
Serotonin (5ht3) antagonists	20 (5.0%)	40 (5.0%)	16 (16.0%)	1 (2.2%)	57 (6.0%)
Ondansetron	16 (4.0%)	35 (4.4%)	15 (15.0%)	0	50 (5.3%)
Ondansetron hydrochloride	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Granisetron	1 (0.3%)	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
Palonosetron hydrochloride	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Ramosetron hydrochloride	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Tropisetron	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Granisetron hydrochloride	2 (0.5%)	0	0	0	0
Other antiemetics	0	2 (0.2%)	3 (3.0%)	0	5 (0.5%)
Aprepitant	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Dronabinol	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
Difenidol hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Anesthetics	29 (7.3%)	55 (6.8%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	60 (6.3%)
Amides	22 (5.5%)	32 (4.0%)	3 (3.0%)	0	35 (3.7%)
Lidocaine hydrochloride	3 (0.8%)	9 (1.1%)	0	0	9 (0.9%)
Bupivacaine	4 (1.0%)	6 (0.7%)	2 (2.0%)	0	8 (0.8%)
Ropivacaine	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Levobupivacaine	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Ropivacaine hydrochloride	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Trimecaine hydrochloride	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Bupivacaine hydrochloride	5 (1.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Bupivacaine hydrochloride monohydrate	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Alphacaine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Levobupivacaine hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Marcain-adrenalin /00044301/	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Marcain-adrenalin /00044301/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Septanest	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Xylocaine jelly with hibitane	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Xylocaine-epinephrine	5 (1.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Chlorhexidine w/lidocaine	1 (0.3%)	0	0	0	0
Emla /00675501/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Oxetacaine	1 (0.3%)	0	0	0	0
Prilocaine hydrochloride	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other general anesthetics	7 (1.8%)	25 (3.1%)	4 (4.0%)	0	29 (3.1%)
Propofol	7 (1.8%)	23 (2.9%)	4 (4.0%)	0	27 (2.8%)
Etomidate	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Ketamine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Opioid anesthetics	1 (0.3%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Remifentanil	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Remifentanil hydrochloride	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Alfentanil hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sufentanil	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Esters of aminobenzoic acid	1 (0.3%)	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
Benzocaine	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Procaine	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Procaine hydrochloride	1 (0.3%)	0	0	0	0
Anesthetics, general	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	1 (2.2%)	5 (0.5%)
Anesthetics, general	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	1 (2.2%)	5 (0.5%)
Anesthetics	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Anaesthetics	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Halogenated hydrocarbons	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Desflurane	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sevoflurane	2 (0.5%)	0	0	0	0
Antigout preparations	23 (5.8%)	54 (6.7%)	4 (4.0%)	0	58 (6.1%)
Preparations inhibiting uric acid production	22 (5.5%)	47 (5.9%)	4 (4.0%)	0	51 (5.4%)
Allopurinol	22 (5.5%)	46 (5.7%)	4 (4.0%)	0	50 (5.3%)
Febuxostat	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Preparations with no effect on uric acid metabolism	3 (0.8%)	11 (1.4%)	1 (1.0%)	0	12 (1.3%)
Colchicine	3 (0.8%)	9 (1.1%)	1 (1.0%)	0	10 (1.1%)
Colchimax /00728901/	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Preparations increasing uric acid excretion	1 (0.3%)	0	0	0	0
Probenecid	1 (0.3%)	0	0	0	0
Antifungals for dermatological use	10 (2.5%)	48 (6.0%)	5 (5.0%)	0	53 (5.6%)
Imidazole and triazole derivatives	9 (2.3%)	33 (4.1%)	4 (4.0%)	0	37 (3.9%)
Clotrimazole	3 (0.8%)	12 (1.5%)	2 (2.0%)	0	14 (1.5%)
Fluconazole	0	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Luliconazole	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Clotrason	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Canesten-hc	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Daktacort	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Lotrisone	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Bifonazole	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Efinaconazole	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Epipevisone	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Fenticonazole nitrate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Imidazole and triazole derivatives	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Travocort	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Betamethasone valerate w/clotrimazole	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other antifungals for topical use	0	9 (1.1%)	0	0	9 (0.9%)
Ciclopirox	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Amorolfine hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Naftifine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Selenium sulfide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Tolnaftate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antifungals for systemic use	1 (0.3%)	7 (0.9%)	1 (1.0%)	0	8 (0.8%)
Terbinafine hydrochloride	0	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Terbinafine	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Antibiotics	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Nystadermal	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Griseofulvin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antifungals for dermatological use	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antifungals	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Muscle relaxants	9 (2.3%)	42 (5.2%)	6 (6.0%)	0	48 (5.1%)
Other centrally acting agents	4 (1.0%)	22 (2.7%)	4 (4.0%)	0	26 (2.7%)
Cyclobenzaprine hydrochloride	2 (0.5%)	6 (0.7%)	3 (3.0%)	0	9 (0.9%)
Cyclobenzaprine	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Eperisone hydrochloride	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Baclofen	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Tizanidine hydrochloride	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Tolperisone hydrochloride	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Thiocolchicoside	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Tizanidine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other quaternary ammonium compounds	1 (0.3%)	9 (1.1%)	2 (2.0%)	0	11 (1.2%)
Rocuronium	0	3 (0.4%)	2 (2.0%)	0	5 (0.5%)
Gallamine triethiodide	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Rocuronium bromide	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Atracurium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Vecuronium bromide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Cisatracurium	1 (0.3%)	0	0	0	0
Carbamic acid esters	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Methocarbamol	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Oxazol, thiazine, and triazine derivatives	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Chlorzoxazone	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Mephenoxalone	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Metaxalone	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Choline derivatives	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Suxamethonium chloride	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Ethers, chemically close to antihistamines	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Norgesic /00070401/	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Diclofenac w/orphenadrine	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other muscle relaxants, peripherally acting agents	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Botulinum toxin type a	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antiepileptics	20 (5.0%)	32 (4.0%)	11 (11.0%)	1 (2.2%)	44 (4.6%)
Other antiepileptics	16 (4.0%)	25 (3.1%)	10 (10.0%)	0	35 (3.7%)
Gabapentin	15 (3.8%)	23 (2.9%)	9 (9.0%)	0	32 (3.4%)
Levetiracetam	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Lamotrigine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Spasmed /06239701/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Benzodiazepine derivatives	3 (0.8%)	9 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	11 (1.2%)
Clonazepam	3 (0.8%)	8 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	10 (1.1%)
Clobazam	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Barbiturates and derivatives	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Primidone	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Carboxamide derivatives	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Oxcarbazepine	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Carbamazepine	1 (0.3%)	0	0	0	0
Fatty acid derivatives	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Valproic acid	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Hydantoin derivatives	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Phenytoin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other alimentary tract and metabolism products	18 (4.5%)	34 (4.2%)	8 (8.0%)	0	42 (4.4%)
Various alimentary tract and metabolism products	15 (3.8%)	32 (4.0%)	6 (6.0%)	0	38 (4.0%)
Ubidecarenone	11 (2.8%)	20 (2.5%)	4 (4.0%)	0	24 (2.5%)
Probiotics nos	4 (1.0%)	13 (1.6%)	3 (3.0%)	0	16 (1.7%)
Thioctic acid	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Phosphorus	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other alimentary tract and metabolism products	2 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (2.0%)	0	4 (0.4%)
Fibre, dietary	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Resveratrol	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Ulinastatin	1 (0.3%)	0	0	0	0
Amino acids and derivatives	3 (0.8%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Arginine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Methionine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Glycine	1 (0.3%)	0	0	0	0
Levocarnitine	1 (0.3%)	0	0	0	0
Levoglutamide	1 (0.3%)	0	0	0	0
Vasoprotectives	8 (2.0%)	38 (4.7%)	4 (4.0%)	0	42 (4.4%)
Corticosteroids	5 (1.3%)	19 (2.4%)	1 (1.0%)	0	20 (2.1%)
Fluocinonide	2 (0.5%)	10 (1.2%)	1 (1.0%)	0	11 (1.2%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Corticosteroids	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Proctosedyl /01569101/	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Corticosteroid nos	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Hemcort h.c.	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Posterisan f	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Xylmol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Levan h	1 (0.3%)	0	0	0	0
Proctosedyl /01681101/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Scheriproct /01814801/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Bioflavonoids	1 (0.3%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Capiven	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Diosmin	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Ascorutin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Troxerutin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other agents for treatment of hemorrhoids and anal fissures for topical use	2 (0.5%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Ichthammol	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Titanoreine /02208801/	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Preparation h /00611001/	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Other agents for treatment of hemorrhoids and	1 (0.3%)	0	0	0	0
Preparation h /01565601/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Local anesthetics	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Anusol /01604901/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Preparation h maximum strength pain relief	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Proctyl /01704301/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other capillary stabilizing agents	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Escin	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Biosor c	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Heparins or heparinoids for topical use	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Pentosan polysulfate sodium	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Agents for treatment of hemorrhoids and anal fissures for topical use	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Agents for treatment of hemorrhoids and anal	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Capillary stabilizing agents	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Pycnogenol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sclerosing agents for local injection	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Dextrose w/nitroglycerin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antihemorrhagics	11 (2.8%)	32 (4.0%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	37 (3.9%)
Amino acids	7 (1.8%)	22 (2.7%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	24 (2.5%)
Tranexamic acid	5 (1.3%)	20 (2.5%)	0	0	20 (2.1%)
Aminocaproic acid	0	0	1 (1.0%)	1 (2.2%)	2 (0.2%)
Aminomethylbenzoic acid	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Vitamin k	1 (0.3%)	8 (1.0%)	3 (3.0%)	0	11 (1.2%)
Phytomenadione	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Vitamin k nos	1 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (3.0%)	0	4 (0.4%)
Menadione	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Menadione sodium bisulfite	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Menaquinone	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other systemic hemostatics	4 (1.0%)	9 (1.1%)	0	1 (2.2%)	10 (1.1%)
Etamsilate	0	4 (0.5%)	0	1 (2.2%)	5 (0.5%)
Batroxobin	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Carbazochrome sodium sulfonate	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Carbazochrome sodium sulfonate trihydrate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Carbazochrome	1 (0.3%)	0	0	0	0
Blood coagulation factors	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Prothrombinex	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Local hemostatics	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Local hemostatics	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Absorbable gelatin sponge	1 (0.3%)	0	0	0	0
Proteinase inhibitors	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Camostat mesilate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Nafamostat mesilate	1 (0.3%)	0	0	0	0
Gynecological antiinfectives and antiseptics	8 (2.0%)	30 (3.7%)	6 (6.0%)	0	36 (3.8%)
Imidazole derivatives	7 (1.8%)	27 (3.4%)	4 (4.0%)	0	31 (3.3%)
Metronidazole	5 (1.3%)	23 (2.9%)	4 (4.0%)	0	27 (2.8%)
Econazole	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Econazole nitrate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sertaconazole nitrate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Tinidazole	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other antiinfectives and antiseptics	1 (0.3%)	3 (0.4%)	2 (2.0%)	0	5 (0.5%)
Ciclopirox olamine	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Nifuratel	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Methylrosanilinium chloride	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Antibiotics and chemotherapeutics for dermatological use	12 (3.0%)	30 (3.7%)	5 (5.0%)	0	35 (3.7%)
Other antibiotics for topical use	7 (1.8%)	21 (2.6%)	4 (4.0%)	0	25 (2.6%)
Mupirocin	3 (0.8%)	14 (1.7%)	4 (4.0%)	0	18 (1.9%)
Bacitracin	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Bacitracin/ neomycin/ polymyxin b	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Neosporin /00130801/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Polysporin triple antibiotic	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Naseptin	1 (0.3%)	0	0	0	0
Ophthalmo-framykoin	1 (0.3%)	0	0	0	0
Tetracycline and derivatives	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Doxycycline hydrochloride	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Terramycin ophthalmic	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Oxytetracycline	1 (0.3%)	0	0	0	0
Antivirals	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Imiquimod	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Docosanol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sulfonamides	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Sulfadiazine silver	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Sulfamethizole	1 (0.3%)	0	0	0	0
Antibiotics for topical use	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Antibiotics for topical use	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Chemotherapeutics for topical use	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Chemotherapeutics	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other chemotherapeutics	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ingenol mebutate	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
General nutrients	10 (2.5%)	25 (3.1%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	30 (3.2%)
Carbohydrates	5 (1.3%)	11 (1.4%)	0	0	11 (1.2%)
Glucose	4 (1.0%)	11 (1.4%)	0	0	11 (1.2%)
D-ribose	1 (0.3%)	0	0	0	0
General nutrients	1 (0.3%)	6 (0.7%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	11 (1.2%)
General nutrients	1 (0.3%)	4 (0.5%)	3 (3.0%)	0	7 (0.7%)
Nutrients nos	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	4 (0.4%)
Other nutrients	4 (1.0%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Lecithin	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Lycopene	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Protein supplements	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Proteins nos	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Protein supplements	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Fat/carbohydrates/proteins/minerals/vitamins, combinations	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Carbohydrates nos w/electrolytes nos/fatty ac	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Colostrum	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Carbohydrates/proteins/minerals/vitamins, combinations	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Meritene	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other combinations of nutrients	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Minerals nos w/proteins nos/vitamins nos	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Nasal preparations	10 (2.5%)	23 (2.9%)	6 (6.0%)	1 (2.2%)	30 (3.2%)
Sympathomimetics	5 (1.3%)	12 (1.5%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	17 (1.8%)
Pseudoephedrine hydrochloride	2 (0.5%)	4 (0.5%)	4 (4.0%)	0	8 (0.8%)
Allegra-d /01367401/	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Pseudoephedrine	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (2.2%)	2 (0.2%)
Actifed /00005601/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Narine /01202601/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Nussidex	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Rino ebastel	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sympathomimetics	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Clarinex-d 24-hour	1 (0.3%)	0	0	0	0
Contac 600	1 (0.3%)	0	0	0	0
Sympathomimetics, plain	0	5 (0.6%)	2 (2.0%)	0	7 (0.7%)
Oxymetazoline hydrochloride	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Oxymetazoline	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
Tramazoline hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Xylometazoline hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antiallergic agents, excl. corticosteroids	2 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Ketotifen fumarate	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Azelastine	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Spaglumic acid	1 (0.3%)	0	0	0	0
Corticosteroids	2 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Duonase /06209401/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Fluticasone furoate	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Tixocortol pivalate	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other nasal preparations	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Hylozar comod	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sterimar /01339701/	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sympathomimetics, combinations excl. corticosteroids	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Rinofluimucil /00695801/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sex hormones and modulators of the genital system	12 (3.0%)	20 (2.5%)	5 (5.0%)	1 (2.2%)	26 (2.7%)
Progestogens	8 (2.0%)	17 (2.1%)	5 (5.0%)	0	22 (2.3%)
Megestrol acetate	4 (1.0%)	9 (1.1%)	3 (3.0%)	0	12 (1.3%)
Megestrol	2 (0.5%)	6 (0.7%)	1 (1.0%)	0	7 (0.7%)
Medroxyprogesterone	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Medroxyprogesterone acetate	2 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Antiandrogens, plain	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	1 (2.2%)	4 (0.4%)
Cyproterone	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	1 (2.2%)	4 (0.4%)
Estrogens, combinations with other drugs	1 (0.3%)	0	0	0	0
Boron w/calcium/cimicifuga racemosa extract/f	1 (0.3%)	0	0	0	0
Synthetic estrogens, plain	1 (0.3%)	0	0	0	0
Diethylstilbestrol	1 (0.3%)	0	0	0	0
Antivirals for systemic use	4 (1.0%)	19 (2.4%)	5 (5.0%)	0	24 (2.5%)
Nucleosides and nucleotides excl. reverse transcriptase inhibitors	4 (1.0%)	14 (1.7%)	4 (4.0%)	0	18 (1.9%)
Valaciclovir hydrochloride	1 (0.3%)	7 (0.9%)	2 (2.0%)	0	9 (0.9%)
Aciclovir	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Famciclovir	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Ribavirin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ganciclovir	1 (0.3%)	0	0	0	0
Neuraminidase inhibitors	0	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
Oseltamivir phosphate	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Oseltamivir	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Peramivir	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Peripheral vasodilators	9 (2.3%)	20 (2.5%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	23 (2.4%)
Nicotinic acid and derivatives	1 (0.3%)	10 (1.2%)	1 (1.0%)	0	11 (1.2%)
Nicotinic acid	1 (0.3%)	9 (1.1%)	1 (1.0%)	0	10 (1.1%)
Nicametate dihydrogen citrate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Purine derivatives	3 (0.8%)	8 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	10 (1.1%)
Pentoxifylline	3 (0.8%)	8 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	10 (1.1%)
Enzymes	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Enzymes nos	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other peripheral vasodilators	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Naftidrofuryl oxalate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ergot alkaloids	3 (0.8%)	0	0	0	0
Diemil	1 (0.3%)	0	0	0	0
Nicergoline	2 (0.5%)	0	0	0	0
Other nervous system drugs	8 (2.0%)	17 (2.1%)	5 (5.0%)	0	22 (2.3%)
Antivertigo preparations	5 (1.3%)	9 (1.1%)	0	0	9 (0.9%)
Betahistine	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Betahistine hydrochloride	4 (1.0%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Acetylleucine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Cinnarizine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Drugs used in opioid dependence	0	0	4 (4.0%)	0	4 (0.4%)
Methadone	0	0	4 (4.0%)	0	4 (0.4%)
Choline esters	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Bethanechol chloride	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Bethanechol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Drugs used in nicotine dependence	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Varenicline tartrate	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Nicotine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Varenicline	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other parasympathomimetics	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Pilocarpine hydrochloride	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Choline alfoscerate	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other nervous system drugs	1 (0.3%)	0	0	0	0
Edaravone	1 (0.3%)	0	0	0	0
Antineoplastic agents	5 (1.3%)	16 (2.0%)	2 (2.0%)	0	18 (1.9%)
Pyrimidine analogues	2 (0.5%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Fluorouracil	2 (0.5%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Monoclonal antibodies	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Bevacizumab	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Folic acid analogues	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Methotrexate	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Other antineoplastic agents	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Amygdalin	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Hydroxycarbamide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Platinum compounds	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Carboplatin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Podophyllotoxin derivatives	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Etoposide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Purine analogues	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Mercaptopurine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other cytotoxic antibiotics	1 (0.3%)	0	0	0	0
Mitomycin	1 (0.3%)	0	0	0	0
Taxanes	2 (0.5%)	0	0	0	0
Docetaxel	2 (0.5%)	0	0	0	0

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Other dermatological preparations	6 (1.5%)	15 (1.9%)	3 (3.0%)	0	18 (1.9%)
Other dermatologicals	5 (1.3%)	14 (1.7%)	3 (3.0%)	0	17 (1.8%)
Nitrogen, liquid	2 (0.5%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
Collagen	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Guaiazulene	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Talc	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
Other dermatologicals	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Pyrithione zinc	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Aldioxa	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other dermatological preparations	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other dermatological preparations	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Agents for dermatitis, excluding corticosteroids	1 (0.3%)	0	0	0	0
Pimecrolimus	1 (0.3%)	0	0	0	0
Contrast media	7 (1.8%)	14 (1.7%)	2 (2.0%)	0	16 (1.7%)
Watersoluble, nephrotropic, low osmolar x-ray contrast media	6 (1.5%)	11 (1.4%)	1 (1.0%)	0	12 (1.3%)
Iobitridol	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Iopamidol	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Iohexol	3 (0.8%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Iodixanol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Iopromide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Barium sulfate containing x-ray contrast media	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Barium	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Barium sulfate	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Ultrasound contrast media	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sulfur hexafluoride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Watersoluble, nephrotropic, high osmolar x-ray contrast media	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Iotalamate meglumine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Gastrografin	1 (0.3%)	0	0	0	0
Anti-parkinson drugs	2 (0.5%)	15 (1.9%)	0	0	15 (1.6%)
Dopamine agonists	2 (0.5%)	11 (1.4%)	0	0	11 (1.2%)
Pramipexole	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Ropinirole	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Ropinirole hydrochloride	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Pramipexole dihydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Pramipexole dihydrochloride monohydrate	1 (0.3%)	0	0	0	0
Dopa and dopa derivatives	0	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
Sinemet	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Madopar	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Adamantane derivatives	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Amantadine	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Monoamine oxidase b inhibitors	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Rasagiline	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antiseptics and disinfectants	1 (0.3%)	11 (1.4%)	3 (3.0%)	1 (2.2%)	15 (1.6%)
Other antiseptics and disinfectants	0	4 (0.5%)	0	1 (2.2%)	5 (0.5%)
Bismuth tribromophenate	0	1 (0.1%)	0	1 (2.2%)	2 (0.2%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Hydrogen peroxide	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Eosine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Phenol and derivatives	0	1 (0.1%)	2 (2.0%)	0	3 (0.3%)
Campho-phenique	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Phenol	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Silver compounds	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Silver nitrate	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Boric acid products	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Boric acid	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Natusan	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Acridine derivatives	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ethacridine lactate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Biguanides and amidines	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Tisept /01255401/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Savlon /00096601/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Iodine products	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Iodine	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Nitrofuran derivatives	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Nitrofural	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Quinoline derivatives	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Dequalinium chloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Bile and liver therapy	2 (0.5%)	13 (1.6%)	0	0	13 (1.4%)
Bile acid preparations	2 (0.5%)	11 (1.4%)	0	0	11 (1.2%)
Ursodeoxycholic acid	2 (0.5%)	11 (1.4%)	0	0	11 (1.2%)
Liver therapy	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Liver therapy	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Godex	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Strong neo-minophagen c	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antiprotozoals	1 (0.3%)	9 (1.1%)	3 (3.0%)	0	12 (1.3%)
Methanolquinolines	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Quinine	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Mefloquine hydrochloride	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Quinine benzoate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Aminoquinolines	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Hydroxychloroquine	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Hydroxychloroquine phosphate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Biguanides	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Malarone	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Antimalarials	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Antimalarials	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Hydroxyquinoline derivatives	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Chlorquinaldol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Tonics	4 (1.0%)	10 (1.2%)	1 (1.0%)	0	11 (1.2%)
Tonics	4 (1.0%)	10 (1.2%)	1 (1.0%)	0	11 (1.2%)
Dietary supplement	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Citrulline malate	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Curcumin	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Fytate calcium magnesium	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Osteo bi-flex /07995901/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Arginine hydrochloride w/ascorbic acid/caffei	1 (0.3%)	0	0	0	0
Topical products for joint and muscular pain	5 (1.3%)	9 (1.1%)	2 (2.0%)	0	11 (1.2%)
Preparations with salicylic acid derivatives	0	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Menthol w/methyl salicylate	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Movelat /01178201/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Reparil-gel n	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Trolamine salicylate	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Antiinflammatory preparations, non-steroids for topical use	4 (1.0%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Etofenamate	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Felbinac	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Nixyn hermes /07380801/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other topical products for joint and muscular pain	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Camphor w/menthol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Topical products for joint and muscular pain	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Topical products for joint and muscular pain	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Capsaicin and similar agents	1 (0.3%)	0	0	0	0
Capsaicin	1 (0.3%)	0	0	0	0
All other non-therapeutic products	4 (1.0%)	7 (0.9%)	2 (2.0%)	0	9 (0.9%)
Blood transfusion, auxiliary products	2 (0.5%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Blood transfusion, auxiliary products	2 (0.5%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Other non-therapeutic auxiliary products	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Menthol	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
All other non-therapeutic products	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
All other non-therapeutic products	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Solvents and diluting agents, incl. irrigating solutions	2 (0.5%)	0	0	0	0
Renacidin /06833101/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Water for injection	1 (0.3%)	0	0	0	0
Antimycotics for systemic use	3 (0.8%)	8 (1.0%)	1 (1.0%)	0	9 (0.9%)
Imidazole derivatives	2 (0.5%)	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
Ketoconazole	2 (0.5%)	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
Antibiotics	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Amphotericin b	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Amphotericin b, liposome	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Triazole derivatives	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Itraconazole	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Digestives, incl. enzymes	3 (0.8%)	7 (0.9%)	2 (2.0%)	0	9 (0.9%)
Enzyme preparations	3 (0.8%)	7 (0.9%)	2 (2.0%)	0	9 (0.9%)
Pancreatin	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Aczym	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Alpha-amylase swine pancreas	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Alpha-d-galactosidase	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Cellulase w/enzymes nos/pancreatic digestive	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Pangest f	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Mactase	1 (0.3%)	0	0	0	0
Nortase	1 (0.3%)	0	0	0	0
Immunostimulants	1 (0.3%)	4 (0.5%)	4 (4.0%)	0	8 (0.8%)
Colony stimulating factors	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Filgrastim	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Lenograstim	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Pegfilgrastim	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other immunostimulants	0	0	4 (4.0%)	0	4 (0.4%)
Sipuleucel-t	0	0	4 (4.0%)	0	4 (0.4%)
Interferons	1 (0.3%)	0	0	0	0
Interferon beta-1A	1 (0.3%)	0	0	0	0
Pituitary and hypothalamic hormones and analogues	2 (0.5%)	7 (0.9%)	1 (1.0%)	0	8 (0.8%)
Vasopressin and analogues	1 (0.3%)	6 (0.7%)	1 (1.0%)	0	7 (0.7%)
Desmopressin acetate	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
Desmopressin	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Vasopressin	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Gonadotropin-releasing hormones	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Gonadorelin diacetate tetrahydrate	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Stomatological preparations	4 (1.0%)	5 (0.6%)	2 (2.0%)	0	7 (0.7%)
Antiinfectives and antiseptics for local oral treatment	4 (1.0%)	2 (0.2%)	2 (2.0%)	0	4 (0.4%)
Urea hydrogen peroxide	2 (0.5%)	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
Hexetidine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Magic mouthwash	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Eludril /02860401/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other agents for local oral treatment	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Glandosane /01287301/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Meditonsin /00118101/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Sodium gualenate hydrate	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antipruritics, incl. antihistamines, anesthetics, etc.	1 (0.3%)	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
Other antipruritics	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Calamine	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Antihistamines for topical use	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
Calamine antihistamine	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Cathejell /01229201/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Muhi-s	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other hematological agents	0	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
Enzymes	0	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Varidase	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Bromelains	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Other hematological agents	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Haemagglutinin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Anthelmintics	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Benzimidazole derivatives	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Albendazole	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Mebendazole	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Avermectines	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ivermectin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Imidazothiazole derivatives	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Levamisole	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Quinoline derivatives and related substances	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Praziquantel	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Immunosuppressants	3 (0.8%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Calcineurin inhibitors	2 (0.5%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
Ciclosporin	2 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
Tacrolimus	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Selective immunosuppressants	1 (0.3%)	0	0	0	0
Eculizumab	1 (0.3%)	0	0	0	0
Uncoded	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	2 (4.4%)	5 (0.5%)
Uncoded	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	2 (4.4%)	5 (0.5%)
Radiotherapy	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	2 (4.4%)	4 (0.4%)
Dermatologicals	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antipsoriatics	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	1 (2.2%)	4 (0.4%)
Other antipsoriatics for topical use	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	1 (2.2%)	3 (0.3%)
Betamethasone w/calcipotriol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Calcipotriol	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
Daivobet	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Tars	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Pityol	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Pinetarsol /00587001/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Appetite stimulants	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Appetite stimulants	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Carnitine hydrochloride w/cyanocoba/08463401/	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Pranzo /01520601/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ophthalmological and otological preparations	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Corticosteroids and antiinfectives in combination	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Sofracort	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Terracortril med polymyxin b	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other drugs for disorders of the musculo-skeletal system	3 (0.8%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
Quinine and derivatives	3 (0.8%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Quinamm /00172101/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Quinine sulfate	3 (0.8%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Other drugs for disorders of the musculo-skeletal system	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Perna caliculata extract	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Anti-acne preparations	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Peroxides	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Benzoyl peroxide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Retinoids for treatment of acne	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Isotretinoin	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Antiobesity preparations, excl. diet products	2 (0.5%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Centrally acting antiobesity products	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Obetrol /01345401/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Lorcaserin hydrochloride	1 (0.3%)	0	0	0	0
Peripherally acting antiobesity products	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Orlistat	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Diagnostic agents	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Tuberculosis diagnostics	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Tuberculin ppd	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Ectoparasiticides, incl. scabicides, insecticides and repellents	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Other ectoparasiticides, incl. scabicides	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Crotamiton	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Immune sera and immunoglobulins	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Immunoglobulins, normal human	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Immunoglobulin g human	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Immunoglobulin human normal	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other gynecologicals	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
Other gynecologicals	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
Soya isoflavones	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
Pancreatic hormones	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Glycogenolytic hormones	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Glucagon	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
Preparations for treatment of wounds and ulcers	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
Preparations for treatment of wounds and ulcers	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Preparations for treatment of wounds and ulce	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Proteolytic enzymes	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Collagenase	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Homeopathic preparation	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Homeopathic preparation	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Cysteine	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Achillea millefolium w/aconitum spp/08471201/	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other respiratory system products	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Respiratory stimulants	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Nikethamide	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Other respiratory system products	2 (0.5%)	0	0	0	0
Bacteria lysate nos	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other respiratory system products	1 (0.3%)	0	0	0	0
Otologicals	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Corticosteroids and antiinfectives in combination	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Panotile /00474401/	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Allergens	1 (0.3%)	0	0	0	0
Allergen extracts	1 (0.3%)	0	0	0	0
Allergen extracts	1 (0.3%)	0	0	0	0
Antimycobacterials	1 (0.3%)	0	0	0	0
Antibiotics	1 (0.3%)	0	0	0	0
Rifampicin	1 (0.3%)	0	0	0	0
Hydrazides	1 (0.3%)	0	0	0	0
Isoniazid	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other drugs for treatment of tuberculosis	1 (0.3%)	0	0	0	0
Ethambutol dihydrochloride	1 (0.3%)	0	0	0	0
Pyrazinamide	1 (0.3%)	0	0	0	0
Calcium homeostasis	1 (0.3%)	0	0	0	0
Other anti-parathyroid agents	1 (0.3%)	0	0	0	0
Cinacalcet hydrochloride	1 (0.3%)	0	0	0	0
Therapeutic radiopharmaceuticals	1 (0.3%)	0	0	0	0
Iodine (131I) compounds	1 (0.3%)	0	0	0	0
Sodium iodide (131 i)	1 (0.3%)	0	0	0	0

表 2.7.4.6-付録-8 ARN-509-003 試験の日本人集団における併用療法［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide	Total
Japanese Safety Population	21	34	55
Number of subjects with one or more concomitant medications	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
ATC Level 2 ATC Level 4 Generic Name			
ENDOCRINE THERAPY	20 (95.2%)	31 (91.2%)	51 (92.7%)
GONADOTROPIN RELEASING HORMONE ANALOGUES	17 (81.0%)	27 (79.4%)	44 (80.0%)
LEUPRORELIN	6 (28.6%)	18 (52.9%)	24 (43.6%)
GOSERELIN	11 (52.4%)	9 (26.5%)	20 (36.4%)
OTHER HORMONE ANTAGONISTS AND RELATED AGENTS	3 (14.3%)	4 (11.8%)	7 (12.7%)
DEGARELIX	3 (14.3%)	4 (11.8%)	7 (12.7%)
ANTI-ANDROGENS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
BICALUTAMIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS	18 (85.7%)	23 (67.6%)	41 (74.5%)
OTHER DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GORD)	10 (47.6%)	13 (38.2%)	23 (41.8%)
REBAMIPIDE	8 (38.1%)	12 (35.3%)	20 (36.4%)
MARZULENE S	2 (9.5%)	1 (2.9%)	3 (5.5%)
HACHIAZULE /00523101/	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
POLAPREZINC	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SULPIRIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
TROXIPIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
PROTON PUMP INHIBITORS	10 (47.6%)	11 (32.4%)	21 (38.2%)
LANSOPRAZOLE	4 (19.0%)	3 (8.8%)	7 (12.7%)
RABEPRAZOLE SODIUM	5 (23.8%)	2 (5.9%)	7 (12.7%)
VONOPRAZAN FUMARATE	3 (14.3%)	3 (8.8%)	6 (10.9%)
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
OMEPRAZOLE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
OMEPRAZOLE SODIUM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
MAGNESIUM COMPOUNDS	2 (9.5%)	11 (32.4%)	13 (23.6%)
MAGNESIUM OXIDE	2 (9.5%)	10 (29.4%)	12 (21.8%)
MAGNESIUM HYDROXIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
H2-RECEPTOR ANTAGONISTS	3 (14.3%)	4 (11.8%)	7 (12.7%)
FAMOTIDINE	2 (9.5%)	4 (11.8%)	6 (10.9%)
LAFUTIDINE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
UNCODED	4 (19.0%)	2 (5.9%)	6 (10.9%)
TEPRENONE	4 (19.0%)	2 (5.9%)	6 (10.9%)
ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS	11 (52.4%)	17 (50.0%)	28 (50.9%)
PROPIONIC ACID DERIVATIVES	11 (52.4%)	15 (44.1%)	26 (47.3%)
LOXOPROFEN SODIUM	6 (28.6%)	9 (26.5%)	15 (27.3%)
KETOPROFEN	3 (14.3%)	7 (20.6%)	10 (18.2%)
FLURBIPROFEN	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
FLURBIPROFEN AXETIL	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
IBUPROFEN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PRANOPROFEN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ZALTOPROFEN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
COXIBS	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
CELECOXIB	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
OTHER ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC AGENTS, NON-STEROIDS	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
RABBIT VACCINIA EXTRACT	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)

	Placebo	Apalutamide	Total
AZULENE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ACETIC ACID DERIVATIVES AND RELATED SUBSTANCES	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
INDOMETACIN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ANTIINFLAMMATORY/ANTIRHEUMATIC AGENTS IN COMBINATION WITH CORTICOSTEROIDS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
BORRAGINOL A /01370101/	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM	12 (57.1%)	15 (44.1%)	27 (49.1%)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS, PLAIN	10 (47.6%)	14 (41.2%)	24 (43.6%)
AZILSARTAN	4 (19.0%)	2 (5.9%)	6 (10.9%)
CANDESARTAN CILEXETIL	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)
VALSARTAN	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)
LOSARTAN POTASSIUM	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
OLMESARTAN MEDOXOMIL	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
TELMISARTAN	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
CANDESARTAN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS AND CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	2 (9.5%)	1 (2.9%)	3 (5.5%)
AZELNIDIPINE W/OLMESARTAN MEDOXOMIL	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DIOVAN AMLO	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
TWYNSTA	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS AND DIURETICS	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
BLOPRESS PLUS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
PRITORPLUS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ACE INHIBITORS, PLAIN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
PERINDOPRIL ERBUMINE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	11 (52.4%)	13 (38.2%)	24 (43.6%)
THIRD-GENERATION CEPHALOSPORINS	7 (33.3%)	6 (17.6%)	13 (23.6%)
CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	4 (19.0%)	3 (8.8%)	7 (12.7%)
CEFTRIAXONE SODIUM	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)
CEFDINIR	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
CEFDITOREN PIVOXIL	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
FLUOROQUINOLONES	3 (14.3%)	5 (14.7%)	8 (14.5%)
LEVOFLOXACIN	3 (14.3%)	5 (14.7%)	8 (14.5%)
MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
FIRST-GENERATION CEPHALOSPORINS	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)
CEFAZOLIN SODIUM	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)
OTHER AMINOGLYCOSIDES	4 (19.0%)	1 (2.9%)	5 (9.1%)
GENTAMICIN SULFATE	4 (19.0%)	1 (2.9%)	5 (9.1%)
MACROLIDES	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
AZITHROMYCIN	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
CLARITHROMYCIN	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
COMBINATIONS OF PENICILLINS, INCL. BETA-LACTAMASE INHIBITORS	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
PIP/TAZO	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
UNACID /00917901/	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
BETA-LACTAMASE INHIBITORS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SULBACTAM SODIUM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
CARBAPENEMS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MEROPENEM TRIHYDRATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
COMBINATIONS OF SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM, INCL. DERIVATIVES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
BACTRIM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER ANTIBACTERIALS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
FOSFOMYCIN CALCIUM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
OTHER CEPHALOSPORINS AND PENEMS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
FAROPENEM SODIUM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PENICILLINS WITH EXTENDED SPECTRUM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
AMPICILLIN SODIUM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)

	Placebo	Apalutamide	Total
POLYMYXINS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
COLISTIN SULFATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SECOND-GENERATION CEPHALOSPORINS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
CEFACLOR	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
TETRACYCLINES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANALGESICS	9 (42.9%)	13 (38.2%)	22 (40.0%)
ANILIDES	7 (33.3%)	5 (14.7%)	12 (21.8%)
PARACETAMOL	3 (14.3%)	4 (11.8%)	7 (12.7%)
PA	3 (14.3%)	2 (5.9%)	5 (9.1%)
PABRON GOLD A	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
NEW LULU A	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SG /01737201/	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SALICYLIC ACID AND DERIVATIVES	4 (19.0%)	7 (20.6%)	11 (20.0%)
ACETYLSALICYLIC ACID	3 (14.3%)	5 (14.7%)	8 (14.5%)
BUFFERIN A /01754001/	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
TAIOZET	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
PREGABALIN	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
PHENYLPIPERIDINE DERIVATIVES	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
FENTANYL CITRATE	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
NATURAL OPIUM ALKALOIDS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DIHYDROCODEINE PHOSPHATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
OTHER OPIOIDS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ULTRACET	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
UROLOGICALS	5 (23.8%)	17 (50.0%)	22 (40.0%)
ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	5 (23.8%)	12 (35.3%)	17 (30.9%)
TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	2 (9.5%)	8 (23.5%)	10 (18.2%)
SILODOSIN	4 (19.0%)	5 (14.7%)	9 (16.4%)
DRUGS FOR URINARY FREQUENCY AND INCONTINENCE	2 (9.5%)	8 (23.5%)	10 (18.2%)
SOLIFENACIN SUCCINATE	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
FESOTERODINE FUMARATE	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
MIRABEGRON	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
IMIDAFENACIN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PROPIVERINE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER UROLOGICALS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
TORONORM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	3 (14.3%)	18 (52.9%)	21 (38.2%)
OTHER ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	3 (14.3%)	17 (50.0%)	20 (36.4%)
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE	2 (9.5%)	8 (23.5%)	10 (18.2%)
EPINASTINE HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
OLOPATADINE HYDROCHLORIDE	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
LORATADINE	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
BEPOTASTINE BESILATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
BILASTINE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
EMEDASTINE FUMARATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
AMINOALKYL ETHERS	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
DIPHENHYDRAMINE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PIPERAZINE DERIVATIVES	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
SUBSTITUTED ALKYLAMINES	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
CHLORPHENAMINE MALEATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTITHROMBOTIC AGENTS	7 (33.3%)	14 (41.2%)	21 (38.2%)
HEPARIN GROUP	4 (19.0%)	13 (38.2%)	17 (30.9%)
HEPARINOID	3 (14.3%)	10 (29.4%)	13 (23.6%)
MUCOPOLYSACCHARIDE POLYSULFURIC ACID ESTER	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
ANTITHROMBIN III	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
HEPARIN SODIUM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)

	Placebo	Apalutamide	Total
PLATELET AGGREGATION INHIBITORS EXCL. HEPARIN	2 (9.5%)	5 (14.7%)	7 (12.7%)
CLOPIDOGREL BISULFATE	0	4 (11.8%)	4 (7.3%)
CILOSTAZOL	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
OZAGREL SODIUM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DIRECT FACTOR XA INHIBITORS	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
EDOXABAN TOSILATE MONOHYDRATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
RIVAROXABAN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
VITAMIN K ANTAGONISTS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
WARFARIN POTASSIUM	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
DIRECT THROMBIN INHIBITORS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DABIGATRAN ETEXILATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
OTHER ANTITHROMBOTIC AGENTS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
THROMBOMODULIN ALFA	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	10 (47.6%)	10 (29.4%)	20 (36.4%)
DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES	9 (42.9%)	10 (29.4%)	19 (34.5%)
AMLODIPINE BESILATE	5 (23.8%)	7 (20.6%)	12 (21.8%)
AMLODIPINE	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
NIFEDIPINE	2 (9.5%)	1 (2.9%)	3 (5.5%)
BENIDIPINE HYDROCHLORIDE	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
NITRENDIPINE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
BENZOTHIAZEPINE DERIVATIVES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PHENYLALKYLAMINE DERIVATIVES	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
VERAPAMIL HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	3 (14.3%)	16 (47.1%)	19 (34.5%)
CORTICOSTEROIDS, POTENT (GROUP III)	2 (9.5%)	13 (38.2%)	15 (27.3%)
BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE	0	7 (20.6%)	7 (12.7%)
DIFLUPREDNATE	1 (4.8%)	6 (17.6%)	7 (12.7%)
DIFLORASONE DIACETATE	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
DIFLUCORTOLONE VALERATE	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
MOMETASONE FUROATE MONOHYDRATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
CORTICOSTEROIDS, POTENT, COMBINATIONS WITH ANTIBIOTICS	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
VALISONE-G	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
CORTICOSTEROIDS, MODERATELY POTENT (GROUP II)	0	4 (11.8%)	4 (7.3%)
FLUOROMETHOLONE	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
CLOBETASONE BUTYRATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
DEXAMETHASONE PROPIONATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
CORTICOSTEROIDS, WEAK, COMBINATIONS WITH ANTIBIOTICS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
RESTAMIN CORTIZON	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
CORTICOSTEROIDS, VERY POTENT (GROUP IV)	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
CLOBETASOL PROPIONATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
CORTICOSTEROIDS, WEAK, OTHER COMBINATIONS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
HYDROCORTISONE IN EURAX	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE	4 (19.0%)	14 (41.2%)	18 (32.7%)
GLUCOCORTICOIDS	4 (19.0%)	14 (41.2%)	18 (32.7%)
BETAMETHASONE VALERATE	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
HYDROCORTISONE BUTYRATE	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
PREDNISOLONE VALEROACETATE	0	4 (11.8%)	4 (7.3%)
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
PREDNISOLONE	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
DEXAMETHASONE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DEXAMETHASONE VALERATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PREDNISOLONE ACETATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)

	Placebo	Apalutamide	Total
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
PSYCHOLEPTICS	7 (33.3%)	11 (32.4%)	18 (32.7%)
BENZODIAZEPINE DERIVATIVES	4 (19.0%)	8 (23.5%)	12 (21.8%)
ETIZOLAM	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
ALPRAZOLAM	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
CLOTIAZEPAM	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
TRIAZOLAM	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
BROTIZOLAM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
CHLORDIAZEPOXIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
DIAZEPAM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
LORMETAZEPAM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MIDAZOLAM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
NITRAZEPAM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
BENZODIAZEPINE RELATED DRUGS	3 (14.3%)	3 (8.8%)	6 (10.9%)
ZOLPIDEM TARTRATE	3 (14.3%)	2 (5.9%)	5 (9.1%)
ESZOPICLONE	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
ZOLPIDEM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MELATONIN RECEPTOR AGONISTS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
RAMELTEON	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	4 (19.0%)	12 (35.3%)	16 (29.1%)
UNCODED	4 (19.0%)	11 (32.4%)	15 (27.3%)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	4 (19.0%)	11 (32.4%)	15 (27.3%)
MEDICAL GASES	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
OXYGEN	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
LIPID MODIFYING AGENTS	8 (38.1%)	7 (20.6%)	15 (27.3%)
HMG COA REDUCTASE INHIBITORS	6 (28.6%)	6 (17.6%)	12 (21.8%)
ROSUVASTATIN CALCIUM	2 (9.5%)	4 (11.8%)	6 (10.9%)
PRAVASTATIN SODIUM	2 (9.5%)	1 (2.9%)	3 (5.5%)
ATORVASTATIN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
PITAVASTATIN CALCIUM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
EICOSAPENTAENOIC ACID ETHYL ESTER	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
FIBRATES	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
FENOFIBRATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
HMG COA REDUCTASE INHIBITORS, OTHER COMBINATIONS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
CADUET	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
NICOTINIC ACID AND DERIVATIVES	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
TOCOPHERYL NICOTINATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
COUGH AND COLD PREPARATIONS	6 (28.6%)	8 (23.5%)	14 (25.5%)
MUCOLYTICS	3 (14.3%)	6 (17.6%)	9 (16.4%)
L-CARBOCYSTEINE	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
AMBROXOL HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
CARBOCISTEINE	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
OPIUM ALKALOIDS AND DERIVATIVES	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)
DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE MONOHYDRATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DIMEMORFAN PHOSPHATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
HUSCODE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER COUGH SUPPRESSANTS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
CLOPERASTINE HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
PENTOXYVERINE CITRATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
UNCODED	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
CAMPHOR W/EUCALYPTUS GLOBULUS/MENTHOL	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
PABRON S GOLD	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
EXPECTORANTS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SULFOGAIACOL	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
VITAMINS	4 (19.0%)	10 (29.4%)	14 (25.5%)
VITAMIN D AND ANALOGUES	3 (14.3%)	5 (14.7%)	8 (14.5%)
ALFACALCIDOL	3 (14.3%)	2 (5.9%)	5 (9.1%)

	Placebo	Apalutamide	Total
ELDECALCITOL	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
OTHER PLAIN VITAMIN PREPARATIONS	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
NICOTINAMIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PANTETHINE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
TOCOPHERYL ACETATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
COMBINATIONS OF VITAMINS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
NEUROVITAN /00280501/	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
VITAMEDIN /00274301/	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ASCORBIC ACID (VITAMIN C), COMBINATIONS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
CINAL	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ASCORBIC ACID (VITAMIN C), PLAIN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ASCORBIC ACID	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
VITAMIN A, PLAIN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
RETINOL	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
VITAMIN B-COMPLEX, PLAIN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
VITAMIN B COMPLEX	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
VITAMIN B1 IN COMBINATION WITH VITAMIN B6 AND/OR VITAMIN B12	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
VITANEURIN /02072701/	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTIANEMIC PREPARATIONS	4 (19.0%)	9 (26.5%)	13 (23.6%)
VITAMIN B12 (CYANOCOBALAMIN AND ANALOGUES)	3 (14.3%)	6 (17.6%)	9 (16.4%)
MECOBALAMIN	2 (9.5%)	6 (17.6%)	8 (14.5%)
CYANOCOBALAMIN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
IRON BIVALENT, ORAL PREPARATIONS	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
FERROUS SODIUM CITRATE	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
FERROUS SULFATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
FOLIC ACID AND DERIVATIVES	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
CEPHARANTHINE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
FOLIC ACID	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	5 (23.8%)	8 (23.5%)	13 (23.6%)
SALT SOLUTIONS	5 (23.8%)	7 (20.6%)	12 (21.8%)
SODIUM CHLORIDE	5 (23.8%)	7 (20.6%)	12 (21.8%)
UNCODED	2 (9.5%)	4 (11.8%)	6 (10.9%)
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)
SOLACET F	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
VEEN D	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
PHYSIO 140	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SOLUTIONS AFFECTING THE ELECTROLYTE BALANCE	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)
RINGER-LACTATE	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
ELECTROLYTES NOS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
LACTEC /00490001/	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OSMOTAN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SOLITA-T1	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
OTHER BLOOD PRODUCTS	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
PLATELETS, CONCENTRATED	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
RED BLOOD CELLS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
BLOOD SUBSTITUTES AND PLASMA PROTEIN FRACTIONS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ALBUMIN HUMAN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OPHTHALMOLOGICALS	6 (28.6%)	6 (17.6%)	12 (21.8%)
ANTIINFLAMMATORY AGENTS, NON-STEROIDS	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
DICLOFENAC SODIUM	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
NEPAFENAC	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER OPHTHALMOLOGICALS	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)

	Placebo	Apalutamide	Total
PIRENOXINE	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
OTHER OPHTHALMOLOGICALS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
VISCOELASTIC SUBSTANCES	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
HYALURONATE SODIUM	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
ANTICHOLINERGICS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
ATROPINE SULFATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
MYDRIN P	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTIBIOTICS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
FUSIDATE SODIUM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ANTIDIARRHEALS, INTESTINAL ANTIINFLAMMATORY/ANTIINFECTIVE AGENTS	5 (23.8%)	6 (17.6%)	11 (20.0%)
ANTIDIARRHEAL MICROORGANISMS	2 (9.5%)	6 (17.6%)	8 (14.5%)
BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
BIFIDOBACTERIUM LACTIS	2 (9.5%)	1 (2.9%)	3 (5.5%)
BIFIDOBACTERIUM NOS	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
BIOFERMIN /07958301/	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTIBIOTICS	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
NEBACETIN /00037701/	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
NEOMYCIN SULFATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
NYSTATIN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
UNCODED	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
LACTOMIN	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
OTHER ANTIDIARRHEALS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ALBUMIN TANNATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DRUGS FOR CONSTIPATION	2 (9.5%)	9 (26.5%)	11 (20.0%)
CONTACT LAXATIVES	2 (9.5%)	6 (17.6%)	8 (14.5%)
SENNOSIDE A+B	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)
BISACODYL	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
SENNOSIDE A+B CALCIUM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SODIUM PICOSULFATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OSMOTICALLY ACTING LAXATIVES	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
COLYTE /00751601/	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
LACTULOSE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MOVIPREP /06224801/	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
BULK-FORMING LAXATIVES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
POLYCARBOPHIL CALCIUM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER DRUGS FOR CONSTIPATION	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
GLYCEROL	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	3 (14.3%)	7 (20.6%)	10 (18.2%)
UNCODED	3 (14.3%)	7 (20.6%)	10 (18.2%)
HERBAL PREPARATION	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
ALOSENN /00476901/	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
EVIPROSTAT N	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
HANGEKOBOKUTO /07984801/	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
KEISHIBUKURYOGAN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
POLYGALA SENEGA SYRUP	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SENNA ALEXANDRINA LEAF	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SHAKUYAKUKANZOTO	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DIURETICS	1 (4.8%)	8 (23.5%)	9 (16.4%)
SULFONAMIDES, PLAIN	1 (4.8%)	6 (17.6%)	7 (12.7%)
FUROSEMIDE	1 (4.8%)	5 (14.7%)	6 (10.9%)
AZOSEMIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
TORASEMIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ALDOSTERONE ANTAGONISTS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
EPLERENONE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
THIAZIDES, PLAIN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
TRICHLORMETHIAZIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANESTHETICS	2 (9.5%)	6 (17.6%)	8 (14.5%)
AMIDES	1 (4.8%)	6 (17.6%)	7 (12.7%)

	Placebo	Apalutamide	Total
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	0	4 (11.8%)	4 (7.3%)
BUPIVACAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
LEVOBUPIVACAINE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OXETACAINE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
OTHER GENERAL ANESTHETICS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
PROPOFOL	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
HALOGENATED HYDROCARBONS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SEVOFLURANE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES	4 (19.0%)	4 (11.8%)	8 (14.5%)
ADRENERGICS IN COMBINATION WITH CORTICOSTEROIDS OR OTHER DRUGS, EXCL. ANTICHOLINERGICS	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
BREO ELLIPTA	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
ALPHA- AND BETA-ADRENORECEPTOR AGONISTS	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
EPINEPHRINE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
METHYLEPHEDRINE HYDROCHLORIDE-DL	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONISTS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
MONTELUKAST SODIUM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PRANLUKAST	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SELECTIVE BETA-2-ADRENORECEPTOR AGONISTS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
CLENBUTEROL HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
ADRENERGICS IN COMBINATION WITH ANTICHOLINERGICS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OLODATEROL HYDROCHLORIDE W/TIOTROPI/08916801/	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
XANTHINES AND ADRENERGICS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ASTHMA /00384401/	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DRUGS FOR TREATMENT OF BONE DISEASES	3 (14.3%)	5 (14.7%)	8 (14.5%)
BISPHOSPHONATES	2 (9.5%)	4 (11.8%)	6 (10.9%)
MINODRONIC ACID	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
ALENDRONATE SODIUM	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
IBANDRONATE SODIUM	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
RISEDRONATE SODIUM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER DRUGS AFFECTING BONE STRUCTURE AND MINERALIZATION	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
DENOSUMAB	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
ANTIFUNGALS FOR DERMATOLOGICAL USE	1 (4.8%)	6 (17.6%)	7 (12.7%)
IMIDAZOLE AND TRIAZOLE DERIVATIVES	1 (4.8%)	6 (17.6%)	7 (12.7%)
LULICONAZOLE	1 (4.8%)	5 (14.7%)	6 (10.9%)
BIFONAZOLE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
CARDIAC THERAPY	2 (9.5%)	5 (14.7%)	7 (12.7%)
ADRENERGIC AND DOPAMINERGIC AGENTS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTIARRHYTHMICS, CLASS IA	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
DISOPYRAMIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTIARRHYTHMICS, CLASS IB	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MEXILETINE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
DIGITALIS GLYCOSIDES	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DIGOXIN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ORGANIC NITRATES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ISOSORBIDE DINITRATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER VASODILATORS USED IN CARDIAC DISEASES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
NICORANDIL	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PROSTAGLANDINS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
LIMAPROST ALFADEX	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
UNCODED	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)

	Placebo	Apalutamide	Total
PILSICAINIDE HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	2 (9.5%)	5 (14.7%)	7 (12.7%)
PROPULSIVES	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
MOSAPRIDE CITRATE	0	4 (11.8%)	4 (7.3%)
DOMPERIDONE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
METOCLOPRAMIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
OTHER DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
FLOPROPIONE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SYNTHETIC ANTICHOLINERGICS, QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
CARPRONIUM CHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	0	7 (20.6%)	7 (12.7%)
SOFT PARAFFIN AND FAT PRODUCTS	0	4 (11.8%)	4 (7.3%)
WHITE SOFT PARAFFIN	0	4 (11.8%)	4 (7.3%)
SILICONE PRODUCTS	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
DIMETICONE	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
ZINC PRODUCTS	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
ZINC OXIDE	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
SALICYLIC ACID PREPARATIONS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SALICYLIC ACID	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
VACCINES	2 (9.5%)	5 (14.7%)	7 (12.7%)
INFLUENZA VACCINES	2 (9.5%)	4 (11.8%)	6 (10.9%)
INFLUENZA VACCINE	2 (9.5%)	4 (11.8%)	6 (10.9%)
PNEUMOCOCCAL VACCINES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PNEUMOCOCCAL VACCINE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTIHEMORRHAGICS	2 (9.5%)	4 (11.8%)	6 (10.9%)
OTHER SYSTEMIC HEMOSTATICS	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE TRIHYDRATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
AMINO ACIDS	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
TRANEXAMIC ACID	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
PROTEINASE INHIBITORS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
CAMOSTAT MESILATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
NAFAMOSTAT MESILATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ANTIHYPERTENSIVES	2 (9.5%)	4 (11.8%)	6 (10.9%)
ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	2 (9.5%)	4 (11.8%)	6 (10.9%)
NAFTOPIDIL	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
URAPIDIL	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
BILE AND LIVER THERAPY	1 (4.8%)	5 (14.7%)	6 (10.9%)
BILE ACID PREPARATIONS	1 (4.8%)	5 (14.7%)	6 (10.9%)
URSODEOXYCHOLIC ACID	1 (4.8%)	5 (14.7%)	6 (10.9%)
LIVER THERAPY	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
STRONG NEO-MINOPHAGEN C	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
DRUGS USED IN DIABETES	3 (14.3%)	3 (8.8%)	6 (10.9%)
DIPEPTIDYL PEPTIDASE 4 (DPP-4) INHIBITORS	2 (9.5%)	3 (8.8%)	5 (9.1%)
VILDAGLIPTIN	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
LINAGLIPTIN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SAXAGLIPTIN HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SITAGLIPTIN PHOSPHATE MONOHYDRATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
BIGUANIDES	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
METFORMIN HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
THIAZOLIDINEDIONES	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
PIOGLITAZONE HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
ALPHA GLUCOSIDASE INHIBITORS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
MIGLITOL	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, INTERMEDIATE- OR LONG-ACTING COMBINED WITH FAST-ACTING	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)

	Placebo	Apalutamide	Total
INSULIN LISPRO	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SULFONYLUREAS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
GLIMEPIRIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	3 (14.3%)	3 (8.8%)	6 (10.9%)
OTHER DERMATOLOGICALS	3 (14.3%)	3 (8.8%)	6 (10.9%)
GUAIAZULENE	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
ALDIOXA	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
NITROGEN, LIQUID	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
THROAT PREPARATIONS	3 (14.3%)	3 (8.8%)	6 (10.9%)
ANTISEPTICS	1 (4.8%)	3 (8.8%)	4 (7.3%)
CHLORHEXIDINE GLUCONATE	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
POVIDONE-IODINE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ANESTHETICS, LOCAL	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
LIDOCAINE	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
VASOPROTECTIVES	2 (9.5%)	4 (11.8%)	6 (10.9%)
CORTICOSTEROIDS	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
FLUOCINONIDE	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
LEVAN H	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
POSTERISAN F	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER AGENTS FOR TREATMENT OF HEMORRHOIDS AND ANAL FISSURES FOR TOPICAL USE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
OTHER AGENTS FOR TREATMENT OF HEMORRHOIDS AND	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
CONTRAST MEDIA	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
WATERSOLUBLE, NEPHROTROPIC, LOW OSMOLAR X-RAY CONTRAST MEDIA	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
IOPAMIDOL	1 (4.8%)	4 (11.8%)	5 (9.1%)
BETA BLOCKING AGENTS	3 (14.3%)	1 (2.9%)	4 (7.3%)
ALPHA AND BETA BLOCKING AGENTS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
AROTINOLOL HYDROCHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
CARVEDILOL	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
BETA BLOCKING AGENTS, SELECTIVE	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
ATENOLOL	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
BISOPROLOL FUMARATE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DIGESTIVES, INCL. ENZYMES	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
ENZYME PREPARATIONS	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
CELLULASE W/ENZYMES NOS/PANCREATIC DIGESTIVE	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
ACZYM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MACTASE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ECTOPARASITICIDES, INCL. SCABICIDES, INSECTICIDES AND REPELLENTS	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
OTHER ECTOPARASITICIDES, INCL. SCABICIDES	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
CROTAMITON	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
GENERAL NUTRIENTS	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
UNCODED	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
GENERAL NUTRIENTS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
NUTRIENTS NOS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
CARBOHYDRATES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
GLUCOSE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MINERAL SUPPLEMENTS	0	3 (8.8%)	3 (5.5%)
CALCIUM, COMBINATIONS WITH VITAMIN D AND/OR OTHER DRUGS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SUPER CAL600-MG300	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MAGNESIUM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MAGNESIUM CITRATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
POTASSIUM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
POTASSIUM ASPARTATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
PERIPHERAL VASODILATORS	2 (9.5%)	1 (2.9%)	3 (5.5%)
ENZYMES	2 (9.5%)	1 (2.9%)	3 (5.5%)
ENZYMES NOS	2 (9.5%)	1 (2.9%)	3 (5.5%)

	Placebo	Apalutamide	Total
TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
ANTIINFLAMMATORY PREPARATIONS, NON-STEROIDS FOR TOPICAL USE	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
FELBINAC	1 (4.8%)	2 (5.9%)	3 (5.5%)
ANTIGOUT PREPARATIONS	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
PREPARATIONS INHIBITING URIC ACID PRODUCTION	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
ALLOPURINOL	0	2 (5.9%)	2 (3.6%)
NASAL PREPARATIONS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
SYMPATHOMIMETICS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
CONTAC 600	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SYMPATHOMIMETICS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
CHOLINE ESTERS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
BETHANECHOL CHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
UNCODED	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
EDARAVONE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
PANCREATIC HORMONES	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
GLYCOGENOLYTIC HORMONES	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
GLUCAGON	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
PSYCHOANALEPTICS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
OTHER ANTIDEPRESSANTS	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
DULOXETINE HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	1 (2.9%)	2 (3.6%)
ANTICHOLINESTERASES	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
GALANTAMINE HYDROBROMIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
TONICS	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
UNCODED	2 (9.5%)	0	2 (3.6%)
ARGININE HYDROCHLORIDE W/ASCORBIC ACID/CAFFEI	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
DIETARY SUPPLEMENT	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPEUTICS FOR DERMATOLOGICAL USE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
OTHER ANTIBIOTICS FOR TOPICAL USE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
BACITRACIN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
SEROTONIN (5HT3) ANTAGONISTS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
GRANISETRON HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ANTIEPILEPTICS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
BENZODIAZEPINE DERIVATIVES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
CLONAZEPAM	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTIPRURITICS, INCL. ANTIHISTAMINES, ANESTHETICS, ETC.	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTIHISTAMINES FOR TOPICAL USE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
MUHI-S	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
QUINOLINE DERIVATIVES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
DEQUALINIUM CHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
NUCLEOSIDES AND NUCLEOTIDES EXCL. REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
HOMEOPATHIC PREPARATION	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
UNCODED	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
CYSTEINE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
IMMUNE SERA AND IMMUNOGLOBULINS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
IMMUNOGLOBULINS, NORMAL HUMAN	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
IMMUNOSUPPRESSANTS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
CALCINEURIN INHIBITORS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
CICLOSPORIN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
MUSCLE RELAXANTS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER CENTRALLY ACTING AGENTS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)

	Placebo	Apalutamide	Total
EPERISONE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
UNCODED	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
ULINASTATIN	1 (4.8%)	0	1 (1.8%)
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SODIUM GUALENATE HYDRATE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
THYROID THERAPY	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
SULFUR-CONTAINING IMIDAZOLE DERIVATIVES	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)
THIAMAZOLE	0	1 (2.9%)	1 (1.8%)

Concomitant medications include those that are ongoing at the start of the treatment (ie first dose) or those taken during the treatment period, from the date of first dose through 28 days after the last dose of study drug.
Percent is based on Safety Population.
Recurrent medications are counted only once per subject.

[TSICM01_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSICM01_J.SAS] 12SEP2017, 14:14

表 2.7.4.6-付録-9 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験のすべての有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Subjects with 1 or more TEAEs	371 (93.2%)	775 (96.5%)	100 (100.0%)	37 (82.2%)	912 (96.2%)
System organ class Preferred term					
胃腸障害	232 (58.3%)	468 (58.3%)	82 (82.0%)	15 (33.3%)	565 (59.6%)
下痢	60 (15.1%)	163 (20.3%)	41 (41.0%)	6 (13.3%)	210 (22.2%)
悪心	63 (15.8%)	145 (18.1%)	42 (42.0%)	5 (11.1%)	192 (20.3%)
便秘	52 (13.1%)	87 (10.8%)	17 (17.0%)	5 (11.1%)	109 (11.5%)
腹痛	34 (8.5%)	65 (8.1%)	24 (24.0%)	0	89 (9.4%)
消化不良	22 (5.5%)	58 (7.2%)	10 (10.0%)	0	68 (7.2%)
嘔吐	24 (6.0%)	44 (5.5%)	15 (15.0%)	1 (2.2%)	60 (6.3%)
上腹部痛	32 (8.0%)	44 (5.5%)	11 (11.0%)	0	55 (5.8%)
腹部不快感	22 (5.5%)	37 (4.6%)	11 (11.0%)	0	48 (5.1%)
鼓腸	14 (3.5%)	36 (4.5%)	11 (11.0%)	0	47 (5.0%)
腹部膨満	9 (2.3%)	28 (3.5%)	7 (7.0%)	0	35 (3.7%)
胃食道逆流性疾患	11 (2.8%)	19 (2.4%)	5 (5.0%)	0	24 (2.5%)
直腸出血	4 (1.0%)	9 (1.1%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	14 (1.5%)
下腹部痛	2 (0.5%)	12 (1.5%)	1 (1.0%)	0	13 (1.4%)
口内乾燥	4 (1.0%)	12 (1.5%)	1 (1.0%)	0	13 (1.4%)
痔核	1 (0.3%)	11 (1.4%)	2 (2.0%)	0	13 (1.4%)
嚥下障害	4 (1.0%)	10 (1.2%)	2 (2.0%)	0	12 (1.3%)
腸憩室	4 (1.0%)	9 (1.1%)	2 (2.0%)	0	11 (1.2%)
血便排泄	5 (1.3%)	9 (1.1%)	2 (2.0%)	0	11 (1.2%)
裂孔ヘルニア	1 (0.3%)	11 (1.4%)	0	0	11 (1.2%)
歯痛	2 (0.5%)	11 (1.4%)	0	0	11 (1.2%)
胃炎	4 (1.0%)	8 (1.0%)	1 (1.0%)	0	9 (0.9%)
鼠径ヘルニア	2 (0.5%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
肛門失禁	3 (0.8%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
心窩部不快感	2 (0.5%)	3 (0.4%)	3 (3.0%)	0	6 (0.6%)
おくび	0	5 (0.6%)	0	1 (2.2%)	6 (0.6%)
大腸ポリープ	3 (0.8%)	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
レッチング	5 (1.3%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
腹部ヘルニア	2 (0.5%)	3 (0.4%)	2 (2.0%)	0	5 (0.5%)
齲歯	3 (0.8%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
軟便	2 (0.5%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
消化器痛	2 (0.5%)	3 (0.4%)	2 (2.0%)	0	5 (0.5%)
肛門周囲痛	2 (0.5%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
慢性胃炎	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
便意切迫	5 (1.3%)	2 (0.2%)	2 (2.0%)	0	4 (0.4%)
憩室	1 (0.3%)	2 (0.2%)	2 (2.0%)	0	4 (0.4%)
胃潰瘍	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
下部消化管出血	2 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
直腸ポリープ	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
腹部圧痛	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
裂肛	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
変色便	0	1 (0.1%)	2 (2.0%)	0	3 (0.3%)
排便回数増加	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
胃腸出血	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
口唇乾燥	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
口腔内潰瘍形成	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
食道炎	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
膵嚢胞	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
口内炎	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
上部消化管出血	0	1 (0.1%)	2 (2.0%)	0	3 (0.3%)
アフタ性潰瘍	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
バレット食道	1 (0.3%)	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
十二指腸潰瘍	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
小腸炎	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
歯肉痛	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
メレナ	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
嚥下痛	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
食道不快感	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
口腔内痛	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
歯周病	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
吐き戻し	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
流涎過多	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
小腸閉塞	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
臍ヘルニア	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
腹部癒着	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
空気嚥下	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肛門出血	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
肛門の炎症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肛門ポリープ	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肛門潰瘍	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腹水	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
便通不規則	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
呼気臭	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
口唇炎	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
排便障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腸炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腹膜垂炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
びらん性十二指腸炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
便量増加	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
糞塊	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
食中毒	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
機能性胃腸障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
胃障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
出血性胃潰瘍	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
消化管壁肥厚	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
歯肉出血	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
歯肉障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
歯肉腫脹	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
舌炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
舌痛	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
口の感覚鈍麻	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
イレウス	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
嵌頓臍ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
絞扼性鼠径ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腸出血	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腸閉塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
過敏性腸症候群	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
大腸出血	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
口唇腫脹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
弛緩歯	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
口腔腫脹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
食道アカラシア	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
食道運動低下	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
食道刺激症状	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
食道狭窄	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
口腔知覚不全	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
口腔粘膜変色	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
口腔粘膜紅斑	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
膵炎	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
直腸しぶり	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
唾液腺障害	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
脂肪便	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
舌苔	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
舌潰瘍	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
歯の沈着物	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
歯の障害	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
異常便	1 (0.3%)	0	0	0	0
肛門そう痒症	2 (0.5%)	0	0	0	0
大腸炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
胃粘膜肥厚	1 (0.3%)	0	0	0	0
胃ポリープ	2 (0.5%)	0	0	0	0

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
胃腸障害	2 (0.5%)	0	0	0	0
歯肉肥厚	1 (0.3%)	0	0	0	0
腸管腫瘤	2 (0.5%)	0	0	0	0
急性膵炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
直腸分泌物	1 (0.3%)	0	0	0	0
小腸出血	1 (0.3%)	0	0	0	0
埋伏歯	1 (0.3%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	158 (39.7%)	401 (49.9%)	79 (79.0%)	20 (44.4%)	500 (52.7%)
疲労	84 (21.1%)	244 (30.4%)	61 (61.0%)	18 (40.0%)	323 (34.1%)
無力症	33 (8.3%)	89 (11.1%)	9 (9.0%)	0	98 (10.3%)
末梢性浮腫	29 (7.3%)	69 (8.6%)	16 (16.0%)	3 (6.7%)	88 (9.3%)
発熱	4 (1.0%)	36 (4.5%)	7 (7.0%)	2 (4.4%)	45 (4.7%)
インフルエンザ様疾患	4 (1.0%)	26 (3.2%)	1 (1.0%)	0	27 (2.8%)
疼痛	4 (1.0%)	12 (1.5%)	10 (10.0%)	1 (2.2%)	23 (2.4%)
胸痛	5 (1.3%)	14 (1.7%)	7 (7.0%)	1 (2.2%)	22 (2.3%)
歩行障害	2 (0.5%)	13 (1.6%)	4 (4.0%)	0	17 (1.8%)
末梢腫脹	4 (1.0%)	12 (1.5%)	3 (3.0%)	0	15 (1.6%)
非心臓性胸痛	3 (0.8%)	13 (1.6%)	1 (1.0%)	0	14 (1.5%)
悪寒	2 (0.5%)	9 (1.1%)	2 (2.0%)	0	11 (1.2%)
全身健康状態低下	0	7 (0.9%)	0	1 (2.2%)	8 (0.8%)
低体温	1 (0.3%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
浮腫	0	1 (0.1%)	5 (5.0%)	2 (4.4%)	8 (0.8%)
倦怠感	5 (1.3%)	6 (0.7%)	1 (1.0%)	0	7 (0.7%)
胸部不快感	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	1 (2.2%)	5 (0.5%)
冷感	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
嚢胞	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
異常感	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
限局性浮腫	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
先行疾患の改善	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
乾燥症	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
顔面浮腫	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
高熱	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
注射部位疼痛	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
温度変化不耐症	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
適用部位炎症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腋窩痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
不快感	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
薬物不耐性	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
異栄養性石灰化	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
活力増進	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
運動耐性低下	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
熱感	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
空腹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
炎症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
注入部位血管外漏出	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
注射部位内出血	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
注射部位嚢胞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
注射部位紅斑	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
注射部位過敏反応	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
注射部位硬結	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
注射部位反応	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
粘膜変色	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ポリープ	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
異物感	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
不活発	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
軟部組織の炎症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
恥骨上痛	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
口渇	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
評価不能の事象	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.3%)	0	0	0	0
医療機器関連合併症	1 (0.3%)	0	0	0	0
捻髪音	2 (0.5%)	0	0	0	0
早期満腹	2 (0.5%)	0	0	0	0

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
肉芽腫	1 (0.3%)	0	0	0	0
治癒不良	1 (0.3%)	0	0	0	0
腫瘤	1 (0.3%)	0	0	0	0
粘膜の炎症	1 (0.3%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	159 (39.9%)	370 (46.1%)	65 (65.0%)	13 (28.9%)	448 (47.3%)
関節痛	30 (7.5%)	128 (15.9%)	25 (25.0%)	3 (6.7%)	156 (16.5%)
背部痛	59 (14.8%)	101 (12.6%)	25 (25.0%)	7 (15.6%)	133 (14.0%)
四肢痛	20 (5.0%)	73 (9.1%)	17 (17.0%)	1 (2.2%)	91 (9.6%)
筋骨格痛	16 (4.0%)	38 (4.7%)	14 (14.0%)	2 (4.4%)	54 (5.7%)
筋骨格系胸痛	16 (4.0%)	36 (4.5%)	12 (12.0%)	0	48 (5.1%)
筋痙縮	7 (1.8%)	32 (4.0%)	10 (10.0%)	0	42 (4.4%)
筋力低下	6 (1.5%)	27 (3.4%)	8 (8.0%)	2 (4.4%)	37 (3.9%)
筋肉痛	11 (2.8%)	28 (3.5%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	33 (3.5%)
単径部痛	7 (1.8%)	18 (2.2%)	6 (6.0%)	1 (2.2%)	25 (2.6%)
頚部痛	7 (1.8%)	17 (2.1%)	5 (5.0%)	0	22 (2.3%)
変形性関節症	10 (2.5%)	19 (2.4%)	1 (1.0%)	0	20 (2.1%)
骨痛	4 (1.0%)	11 (1.4%)	5 (5.0%)	1 (2.2%)	17 (1.8%)
骨粗鬆症	3 (0.8%)	14 (1.7%)	3 (3.0%)	0	17 (1.8%)
側腹部痛	11 (2.8%)	11 (1.4%)	2 (2.0%)	0	13 (1.4%)
骨減少症	4 (1.0%)	6 (0.7%)	5 (5.0%)	0	11 (1.2%)
関節腫脹	1 (0.3%)	9 (1.1%)	1 (1.0%)	0	10 (1.1%)
関節炎	3 (0.8%)	7 (0.9%)	1 (1.0%)	0	8 (0.8%)
筋骨格不快感	0	7 (0.9%)	1 (1.0%)	0	8 (0.8%)
筋骨格硬直	1 (0.3%)	6 (0.7%)	2 (2.0%)	0	8 (0.8%)
四肢不快感	0	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
顎痛	0	3 (0.4%)	3 (3.0%)	0	6 (0.6%)
脊椎痛	1 (0.3%)	4 (0.5%)	2 (2.0%)	0	6 (0.6%)
滑液包炎	1 (0.3%)	3 (0.4%)	2 (2.0%)	0	5 (0.5%)
足底筋膜炎	0	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
尾骨痛	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
関節滲出液	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
関節硬直	2 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
運動性低下	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
骨壊死	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
脊柱管狭窄症	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
変形性脊椎症	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
滑液嚢腫	2 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
腱炎	2 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (2.0%)	0	3 (0.3%)
外骨腫	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
痛風性関節炎	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
椎間板突出	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
筋萎縮	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
筋緊張	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
筋攣縮	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
骨粗鬆症性骨折	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
恥骨痛	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
側弯症	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
弾発指	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
過剰仮骨	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肋軟骨炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
半月板変性	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
筋骨格障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
骨炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
顎骨壊死	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
骨硬化症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
膝蓋大腿関節痛症候群	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
骨膜炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
末梢関節炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
多発性関節炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
偽関節	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
リウマチ性障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
関節リウマチ	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
仙腸骨炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
筋肉減少症	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
軟部組織腫瘤	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
脊柱平坦化	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
脊椎すべり症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
恥骨結合開離症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
顎関節症候群	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
骨病変	1 (0.3%)	0	0	0	0
骨腫脹	1 (0.3%)	0	0	0	0
デュプイトラン拘縮	2 (0.5%)	0	0	0	0
中足骨痛	1 (0.3%)	0	0	0	0
病的骨折	2 (0.5%)	0	0	0	0
関節周囲炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.3%)	0	0	0	0
腱鞘炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
斜頚	1 (0.3%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	146 (36.7%)	342 (42.6%)	48 (48.0%)	5 (11.1%)	395 (41.7%)
鼻咽頭炎	25 (6.3%)	78 (9.7%)	16 (16.0%)	0	94 (9.9%)
尿路感染	38 (9.5%)	63 (7.8%)	13 (13.0%)	3 (6.7%)	79 (8.3%)
上気道感染	21 (5.3%)	44 (5.5%)	13 (13.0%)	0	57 (6.0%)
気管支炎	8 (2.0%)	30 (3.7%)	4 (4.0%)	0	34 (3.6%)
インフルエンザ	10 (2.5%)	24 (3.0%)	4 (4.0%)	0	28 (3.0%)
副鼻腔炎	5 (1.3%)	20 (2.5%)	7 (7.0%)	1 (2.2%)	28 (3.0%)
肺炎	10 (2.5%)	25 (3.1%)	2 (2.0%)	0	27 (2.8%)
蜂巣炎	3 (0.8%)	16 (2.0%)	2 (2.0%)	0	18 (1.9%)
歯感染	4 (1.0%)	17 (2.1%)	0	0	17 (1.8%)
気道感染	2 (0.5%)	16 (2.0%)	0	0	16 (1.7%)
帯状疱疹	3 (0.8%)	10 (1.2%)	3 (3.0%)	0	13 (1.4%)
下気道感染	7 (1.8%)	11 (1.4%)	1 (1.0%)	0	12 (1.3%)
胃腸炎	2 (0.5%)	9 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	11 (1.2%)
鼻炎	6 (1.5%)	10 (1.2%)	1 (1.0%)	0	11 (1.2%)
膀胱炎	6 (1.5%)	8 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	10 (1.1%)
結膜炎	0	7 (0.9%)	2 (2.0%)	0	9 (0.9%)
敗血症	0	8 (1.0%)	1 (1.0%)	0	9 (0.9%)
限局性感染	3 (0.8%)	6 (0.7%)	2 (2.0%)	0	8 (0.8%)
皮膚感染	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
憩室炎	1 (0.3%)	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
耳感染	0	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
眼感染	1 (0.3%)	4 (0.5%)	2 (2.0%)	0	6 (0.6%)
皮膚真菌感染	2 (0.5%)	3 (0.4%)	3 (3.0%)	0	6 (0.6%)
爪真菌症	0	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
口腔カンジダ症	1 (0.3%)	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
尿路性敗血症	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
咽頭炎	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
足部白癬	0	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
歯膿瘍	6 (1.5%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
ウイルス性上気道感染	2 (0.5%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
体部白癬	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
せつ	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
ウイルス性胃腸炎	3 (0.8%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
急性副鼻腔炎	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
丹毒	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.1%)	2 (2.0%)	0	3 (0.3%)
喉頭炎	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
口腔ヘルペス	1 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (2.0%)	0	3 (0.3%)
歯周炎	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
膿疱性皮疹	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
虫垂炎	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
ウイルス性気管支炎	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
カンジダ感染	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
よう	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
毛包炎	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
ヘリコバクター感染	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
麦粒腫	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
咬傷感染	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
肺感染	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
骨髄炎	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
膿尿	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
ブドウ球菌感染	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
ブドウ球菌皮膚感染	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
細菌性尿路感染	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
頚部膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ダニ皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肛門膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
異型肺炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
細菌尿	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
カンジダ性亀頭炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
細気管支炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
男性外性器蜂巣炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
レンサ球菌性蜂巣炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
条虫感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
医療機器関連感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ウイルス性耳感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
真菌感染	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ウイルス性消化管感染	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
性器カンジダ症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
細菌性性器感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
真菌性性器感染	2 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
鼡径部膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
蠕虫感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
切開部位感染	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
感染	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腎感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
爪感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
口腔真菌感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
外耳炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
中耳炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
爪囲炎	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
耳下腺炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
処置後感染	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
術後創感染	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
前立腺感染	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
前立腺膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肺敗血症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肺結核	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
慢性腎盂腎炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
根管感染	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
重症熱性血小板減少症候群	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
全身性感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
白癬感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
扁桃炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
気管炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
気管気管支炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿道炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腹部膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0	0
虫垂膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0	0
消化管感染	1 (0.3%)	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.3%)	0	0	0	0
クレブシエラ感染	1 (0.3%)	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
食道カンジダ症	1 (0.3%)	0	0	0	0
腎盂腎炎	3 (0.8%)	0	0	0	0

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
脊髄感染	1 (0.3%)	0	0	0	0
結核	1 (0.3%)	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.3%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	64 (16.1%)	316 (39.4%)	40 (40.0%)	9 (20.0%)	365 (38.5%)
発疹	13 (3.3%)	87 (10.8%)	11 (11.0%)	2 (4.4%)	100 (10.5%)
そう痒症	6 (1.5%)	50 (6.2%)	9 (9.0%)	1 (2.2%)	60 (6.3%)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.5%)	43 (5.4%)	3 (3.0%)	0	46 (4.9%)
皮膚乾燥	10 (2.5%)	37 (4.6%)	5 (5.0%)	0	42 (4.4%)
脱毛症	3 (0.8%)	29 (3.6%)	6 (6.0%)	0	35 (3.7%)
多汗症	6 (1.5%)	25 (3.1%)	1 (1.0%)	2 (4.4%)	28 (3.0%)
全身性皮疹	1 (0.3%)	19 (2.4%)	7 (7.0%)	1 (2.2%)	27 (2.8%)
紅斑	3 (0.8%)	19 (2.4%)	1 (1.0%)	2 (4.4%)	22 (2.3%)
湿疹	4 (1.0%)	20 (2.5%)	1 (1.0%)	0	21 (2.2%)
蕁麻疹	1 (0.3%)	16 (2.0%)	1 (1.0%)	0	17 (1.8%)
光線角化症	1 (0.3%)	14 (1.7%)	1 (1.0%)	0	15 (1.6%)
全身性そう痒症	1 (0.3%)	14 (1.7%)	1 (1.0%)	0	15 (1.6%)
皮膚病変	6 (1.5%)	11 (1.4%)	3 (3.0%)	1 (2.2%)	15 (1.6%)
斑状皮疹	1 (0.3%)	10 (1.2%)	3 (3.0%)	0	13 (1.4%)
そう痒性皮疹	2 (0.5%)	11 (1.4%)	0	0	11 (1.2%)
寝汗	3 (0.8%)	7 (0.9%)	2 (2.0%)	0	9 (0.9%)
接触皮膚炎	4 (1.0%)	6 (0.7%)	1 (1.0%)	0	7 (0.7%)
乾癬	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
皮膚潰瘍	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
皮膚炎	3 (0.8%)	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
爪破損	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
丘疹性皮疹	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
痂皮	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
皮膚剥脱	0	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
ざ瘡様皮膚炎	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
多形紅斑	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
光線過敏性反応	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
紅斑性皮疹	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
脂漏性皮膚炎	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
皮膚嚢腫	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
薬疹	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
間擦疹	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
点状出血	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
ざ瘡	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
水疱	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
褥瘡性潰瘍	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
異汗性湿疹	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
斑状出血	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
貨幣状湿疹	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
毛髪成長異常	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
嵌入爪	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
爪床障害	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
皮膚疼痛	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
多形日光疹	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
紫斑	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
酒さ	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
皮膚変色	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
皮膚色素過剰	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
皮膚刺激	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
皮膚腫瘤	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
皮膚感作	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
顔面腫脹	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
血管浮腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
冷汗	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
剥脱性皮膚炎	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
皮膚症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
結節性紅斑	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
全身紅斑	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
環状肉芽腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
皮下出血	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
手皮膚炎	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
過角化	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
貧毛症	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
瘢痕そう痒感	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
扁平苔癬	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
苔癬様角化症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
網状皮斑	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
睫毛眉毛脱落症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
汗疹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
爪変色	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
爪の障害	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
爪肥厚	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
神経皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
爪甲鉤弯症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
丘疹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
類乾癬	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
類天疱瘡	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
色素沈着障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
前癌性皮膚病変	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
痒疹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
老人性紫斑	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
瘢痕痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚萎縮	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
皮膚びらん	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚亀裂	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚色素減少	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚臭異常	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
一過性棘融解性皮膚症	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
裂毛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
臍分泌物	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尋常性白斑	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
臭汗症	1 (0.3%)	0	0	0	0
硬化性苔癬	1 (0.3%)	0	0	0	0
小水疱性皮疹	1 (0.3%)	0	0	0	0
神経系障害	90 (22.6%)	288 (35.9%)	57 (57.0%)	6 (13.3%)	351 (37.0%)
頭痛	25 (6.3%)	76 (9.5%)	15 (15.0%)	1 (2.2%)	92 (9.7%)
浮動性めまい	25 (6.3%)	75 (9.3%)	13 (13.0%)	1 (2.2%)	89 (9.4%)
味覚異常	6 (1.5%)	57 (7.1%)	16 (16.0%)	2 (4.4%)	75 (7.9%)
錯感覚	3 (0.8%)	22 (2.7%)	6 (6.0%)	0	28 (3.0%)
失神	4 (1.0%)	17 (2.1%)	3 (3.0%)	0	20 (2.1%)
感覚鈍麻	3 (0.8%)	13 (1.6%)	5 (5.0%)	0	18 (1.9%)
記憶障害	6 (1.5%)	13 (1.6%)	5 (5.0%)	0	18 (1.9%)
健忘	4 (1.0%)	15 (1.9%)	1 (1.0%)	0	16 (1.7%)
嗜眠	5 (1.3%)	16 (2.0%)	0	0	16 (1.7%)
傾眠	1 (0.3%)	12 (1.5%)	2 (2.0%)	0	14 (1.5%)
注意力障害	1 (0.3%)	10 (1.2%)	1 (1.0%)	0	11 (1.2%)
振戦	3 (0.8%)	11 (1.4%)	0	0	11 (1.2%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.3%)	6 (0.7%)	4 (4.0%)	0	10 (1.1%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.3%)	4 (0.5%)	6 (6.0%)	0	10 (1.1%)
坐骨神経痛	4 (1.0%)	10 (1.2%)	0	0	10 (1.1%)
平衡障害	1 (0.3%)	6 (0.7%)	1 (1.0%)	0	7 (0.7%)
失神寸前の状態	7 (1.8%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
一過性脳虚血発作	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
認知障害	3 (0.8%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
脳血管発作	1 (0.3%)	3 (0.4%)	2 (2.0%)	0	5 (0.5%)
下肢静止不能症候群	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
脊髄圧迫	1 (0.3%)	2 (0.2%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	5 (0.5%)
末梢性運動ニューロパチー	0	2 (0.2%)	2 (2.0%)	0	4 (0.4%)
味覚消失	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
失語症	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
体位性めまい	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
灼熱感	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
手根管症候群	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
構語障害	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
知覚過敏	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
味覚減退	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
意識消失	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
片頭痛	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
神経根圧迫	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
神経痛	3 (0.8%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
嗅覚錯誤	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
痙攣発作	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
運動失調	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
大脳基底核卒中	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
頚動脈硬化症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
頚動脈狭窄	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
馬尾症候群	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
大脳萎縮	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
脳出血	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
脳血管障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
協調運動異常	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
認知症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
アルツハイマー型認知症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
異常感覚	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
脳症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
本態性振戦	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
顔面部神経痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
出血性卒中	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
手腕振動症候群	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
頭部不快感	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
不全片麻痺	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
過眠症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
嗅覚減退	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
虚血性脳卒中	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ラクナ脳卒中	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
神経圧迫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
神経系障害	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
パーキンソン病	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
パーキンソニズム	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腓骨神経麻痺	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
梨状筋症候群	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
多発ニューロパチー	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
精神運動亢進	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血栓性脳梗塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
舌の麻痺	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
視野欠損	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ワーラー変性	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
中枢神経系病変	1 (0.3%)	0	0	0	0
小脳梗塞	1 (0.3%)	0	0	0	0
脳梗塞	1 (0.3%)	0	0	0	0
頭蓋内出血	1 (0.3%)	0	0	0	0
単麻痺	1 (0.3%)	0	0	0	0
モートン神経痛	2 (0.5%)	0	0	0	0
ミオクローヌス	1 (0.3%)	0	0	0	0
不全対麻痺	1 (0.3%)	0	0	0	0
神経根痛	1 (0.3%)	0	0	0	0
会話障害	1 (0.3%)	0	0	0	0
血管障害	117 (29.4%)	319 (39.7%)	27 (27.0%)	3 (6.7%)	349 (36.8%)
高血圧	79 (19.8%)	199 (24.8%)	8 (8.0%)	1 (2.2%)	208 (21.9%)
ほてり	34 (8.5%)	113 (14.1%)	16 (16.0%)	2 (4.4%)	131 (13.8%)
低血圧	6 (1.5%)	18 (2.2%)	3 (3.0%)	0	21 (2.2%)
血腫	1 (0.3%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
大動脈瘤	2 (0.5%)	4 (0.5%)	2 (2.0%)	0	6 (0.6%)
深部静脈血栓症	0	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
起立性低血圧	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	1 (2.2%)	6 (0.6%)
潮紅	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
大動脈硬化症	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
大動脈拡張	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
動脈硬化症	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
リンパ浮腫	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
末梢静脈疾患	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
高血圧クリーゼ	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
蒼白	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
末梢冷感	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
末梢性虚血	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
末梢血管障害	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
静脈炎	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
進行性高血圧	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
動脈閉塞性疾患	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
動脈炎	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
血圧変動	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
出血	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血液量減少性ショック	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
間欠性跛行	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
起立性高血圧	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
末梢動脈瘤	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
末梢動脈閉塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
末梢循環不良	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
高血圧前症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
静脈瘤	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
静脈虚脱	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
静脈性血管瘤	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
静脈血栓症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
大動脈狭窄	2 (0.5%)	0	0	0	0
血栓後症候群	1 (0.3%)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	82 (20.6%)	272 (33.9%)	37 (37.0%)	15 (33.3%)	324 (34.2%)
食欲減退	35 (8.8%)	99 (12.3%)	16 (16.0%)	11 (24.4%)	126 (13.3%)
高コレステロール血症	6 (1.5%)	49 (6.1%)	8 (8.0%)	0	57 (6.0%)
高血糖	15 (3.8%)	46 (5.7%)	6 (6.0%)	1 (2.2%)	53 (5.6%)
高カリウム血症	7 (1.8%)	34 (4.2%)	5 (5.0%)	0	39 (4.1%)
高トリグリセリド血症	3 (0.8%)	28 (3.5%)	2 (2.0%)	0	30 (3.2%)
高脂血症	2 (0.5%)	14 (1.7%)	0	0	14 (1.5%)
低カルシウム血症	5 (1.3%)	8 (1.0%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	13 (1.4%)
脱水	2 (0.5%)	9 (1.1%)	3 (3.0%)	0	12 (1.3%)
糖尿病	2 (0.5%)	10 (1.2%)	1 (1.0%)	0	11 (1.2%)
低ナトリウム血症	4 (1.0%)	8 (1.0%)	2 (2.0%)	0	10 (1.1%)
脂質異常症	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
低血糖	1 (0.3%)	5 (0.6%)	2 (2.0%)	0	7 (0.7%)
低カリウム血症	6 (1.5%)	3 (0.4%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	6 (0.6%)
痛風	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
高ナトリウム血症	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
低アルブミン血症	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
低リン酸血症	0	2 (0.2%)	2 (2.0%)	0	4 (0.4%)
高カルシウム血症	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	1 (2.2%)	3 (0.3%)
低マグネシウム血症	1 (0.3%)	0	3 (3.0%)	0	3 (0.3%)
食欲亢進	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
２型糖尿病	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
葉酸欠乏	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
鉄欠乏	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
ビタミンＢ１２欠乏	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
ビタミンD欠乏	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
異常体重減少	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
食欲障害	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
電解質失調	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
成長障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
食物嫌悪	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
高アミラーゼ血症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
高クレアチニン血症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
高マグネシウム血症	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
高尿酸血症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
低クロール血症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
低蛋白血症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血液量減少症	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
栄養障害	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
代謝性アルカローシス	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
代謝症候群	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ビタミン欠乏症	1 (0.3%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	142 (35.7%)	245 (30.5%)	43 (43.0%)	5 (11.1%)	293 (30.9%)
血尿	40 (10.1%)	65 (8.1%)	12 (12.0%)	2 (4.4%)	79 (8.3%)
頻尿	34 (8.5%)	46 (5.7%)	14 (14.0%)	1 (2.2%)	61 (6.4%)
尿失禁	15 (3.8%)	42 (5.2%)	6 (6.0%)	0	48 (5.1%)
排尿困難	22 (5.5%)	42 (5.2%)	5 (5.0%)	0	47 (5.0%)
夜間頻尿	29 (7.3%)	39 (4.9%)	6 (6.0%)	0	45 (4.7%)
尿閉	32 (8.0%)	35 (4.4%)	6 (6.0%)	1 (2.2%)	42 (4.4%)
水腎症	20 (5.0%)	15 (1.9%)	3 (3.0%)	1 (2.2%)	19 (2.0%)
尿意切迫	10 (2.5%)	13 (1.6%)	1 (1.0%)	0	14 (1.5%)
腎結石症	2 (0.5%)	8 (1.0%)	4 (4.0%)	0	12 (1.3%)
急性腎障害	8 (2.0%)	9 (1.1%)	2 (2.0%)	0	11 (1.2%)
腎機能障害	2 (0.5%)	8 (1.0%)	3 (3.0%)	0	11 (1.2%)
腎嚢胞	2 (0.5%)	9 (1.1%)	1 (1.0%)	0	10 (1.1%)
膀胱痙縮	4 (1.0%)	4 (0.5%)	2 (2.0%)	0	6 (0.6%)
腹圧性尿失禁	2 (0.5%)	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
膀胱腫瘤	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
腎仙痛	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
尿道狭窄	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
切迫性尿失禁	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
膀胱結石	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
慢性腎臓病	4 (1.0%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
下部尿路症状	4 (1.0%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
腎不全	4 (1.0%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
尿路痛	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
尿臭異常	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
膀胱出口部閉塞	1 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (2.0%)	0	3 (0.3%)
尿路出血	0	0	3 (3.0%)	0	3 (0.3%)
水尿管症	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
失禁	0	1 (0.1%)	2 (2.0%)	0	3 (0.3%)
排尿異常	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
有痛性排尿困難	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
尿管結石症	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
尿道痛	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
尿路閉塞	6 (1.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
尿流量減少	6 (1.5%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
膀胱障害	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
尿路結石	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
緊張性膀胱	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
腎障害	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
尿管狭窄	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
非感染性尿道炎	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
排尿躊躇	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
尿路障害	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
高窒素血症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
膀胱頚部閉塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
膀胱壊死	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
膀胱痛	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿道結石	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
出血性膀胱炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
非感染性膀胱炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腎線維症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
白血球尿	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
閉塞性尿路疾患	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
乏尿	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
多尿	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
蛋白尿	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
腎動脈瘤	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腎萎縮	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腎腫瘤	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
腎臓痛	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿管閉塞	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿道痙攣	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
膀胱出血	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
尿異常	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿貯留腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
膀胱尿管逆流	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
急性腎前性腎不全	1 (0.3%)	0	0	0	0
膀胱不快感	1 (0.3%)	0	0	0	0
膀胱頚部硬化症	1 (0.3%)	0	0	0	0
腎うっ血	1 (0.3%)	0	0	0	0
ミクロアルブミン尿	1 (0.3%)	0	0	0	0
腎動脈狭窄症	1 (0.3%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	79 (19.8%)	222 (27.6%)	48 (48.0%)	8 (17.8%)	278 (29.3%)
呼吸困難	16 (4.0%)	65 (8.1%)	14 (14.0%)	6 (13.3%)	85 (9.0%)
咳嗽	28 (7.0%)	58 (7.2%)	19 (19.0%)	1 (2.2%)	78 (8.2%)
口腔咽頭痛	6 (1.5%)	22 (2.7%)	6 (6.0%)	2 (4.4%)	30 (3.2%)
鼻出血	6 (1.5%)	23 (2.9%)	5 (5.0%)	1 (2.2%)	29 (3.1%)
鼻漏	4 (1.0%)	16 (2.0%)	5 (5.0%)	0	21 (2.2%)
鼻閉	6 (1.5%)	9 (1.1%)	7 (7.0%)	0	16 (1.7%)
慢性閉塞性肺疾患	6 (1.5%)	11 (1.4%)	0	0	11 (1.2%)
湿性咳嗽	3 (0.8%)	7 (0.9%)	4 (4.0%)	0	11 (1.2%)
労作性呼吸困難	3 (0.8%)	8 (1.0%)	1 (1.0%)	0	9 (0.9%)
気道うっ血	0	3 (0.4%)	5 (5.0%)	0	8 (0.8%)
アレルギー性鼻炎	0	6 (0.7%)	2 (2.0%)	0	8 (0.8%)
上気道咳症候群	0	6 (0.7%)	1 (1.0%)	0	7 (0.7%)
肺腫瘤	2 (0.5%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
睡眠時無呼吸症候群	2 (0.5%)	4 (0.5%)	2 (2.0%)	0	6 (0.6%)
発声障害	3 (0.8%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
鼻乾燥	0	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
胸水	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
副鼻腔うっ血	1 (0.3%)	2 (0.2%)	3 (3.0%)	0	5 (0.5%)
肺塞栓症	3 (0.8%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
咽喉刺激感	1 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (3.0%)	0	4 (0.4%)
無気肺	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
カタル	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
咽喉乾燥	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
肺障害	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
副鼻腔分泌過多	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
肺高血圧症	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
呼吸不全	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
上気道うっ血	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
喘鳴	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
急性呼吸不全	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
喘息	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
しゃっくり	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
鼻潰瘍	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
誤嚥性肺炎	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
肺線維症	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
肺肉芽腫	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
肺水腫	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
くしゃみ	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
あくび	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
気管支拡張症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
慢性気管支炎	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
息詰まり	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
慢性呼吸不全	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
喉頭蓋嚢胞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
喀血	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
低酸素症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
喉頭不快感	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
起坐呼吸	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
呼吸時疼痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
咽頭出血	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
胸膜肥厚	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
気胸	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肺気瘤	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
呼吸異常	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
いびき	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
気管痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
気管支痙攣	1 (0.3%)	0	0	0	0
肺気腫	1 (0.3%)	0	0	0	0
夜間呼吸困難	1 (0.3%)	0	0	0	0
臨床検査	62 (15.6%)	222 (27.6%)	36 (36.0%)	9 (20.0%)	267 (28.2%)
体重減少	25 (6.3%)	129 (16.1%)	13 (13.0%)	4 (8.9%)	146 (15.4%)
体重増加	9 (2.3%)	25 (3.1%)	5 (5.0%)	0	30 (3.2%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.5%)	20 (2.5%)	8 (8.0%)	0	28 (3.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.5%)	15 (1.9%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	18 (1.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.8%)	14 (1.7%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	17 (1.8%)
血中クレアチニン増加	10 (2.5%)	10 (1.2%)	3 (3.0%)	2 (4.4%)	15 (1.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.5%)	8 (1.0%)	3 (3.0%)	0	11 (1.2%)
血中尿素増加	2 (0.5%)	7 (0.9%)	0	2 (4.4%)	9 (0.9%)
血中テストステロン増加	0	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
心電図ＱＴ延長	1 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (3.0%)	1 (2.2%)	5 (0.5%)
国際標準比減少	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
心雑音	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	4 (0.4%)
国際標準比増加	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
低比重リポ蛋白増加	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
サイロキシン減少	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
血圧上昇	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
血中ビリルビン増加	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
心拍数増加	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
心拍数不整	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
赤血球数減少	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
腹部ブルイ	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
アミラーゼ増加	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
細菌検査陽性	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血中カルシウム増加	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血中クレアチニン減少	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血中鉄減少	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血中甲状腺刺激ホルモン異常	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血中尿素減少	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
体温上昇	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ボレリア検査陽性	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
呼吸音異常	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
糖鎖抗原１９－９増加	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
細胞診異常	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
ヘマトクリット減少	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
眼圧上昇	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
リパーゼ増加	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
リンパ節触知	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
単球数増加	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
好中球数増加	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
プロトロンビン時間短縮	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血清フェリチン減少	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
喀痰異常	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
遊離サイロキシン減少	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
トランスフェリン飽和度低下	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
トリヨードチロニン減少	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿沈渣陽性	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿検査異常	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿量減少	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
ビタミンＢ１２減少	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ビタミンD減少	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (0.3%)	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3%)	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.3%)	0	0	0	0
骨スキャン異常	1 (0.3%)	0	0	0	0
頚動脈雑音	1 (0.3%)	0	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	1 (0.3%)	0	0	0	0
凝固時間延長	1 (0.3%)	0	0	0	0
ヘモグロビン増加	1 (0.3%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	70 (17.6%)	230 (28.6%)	29 (29.0%)	1 (2.2%)	260 (27.4%)
転倒	36 (9.0%)	125 (15.6%)	9 (9.0%)	1 (2.2%)	135 (14.2%)
肋骨骨折	14 (3.5%)	29 (3.6%)	3 (3.0%)	0	32 (3.4%)
挫傷	5 (1.3%)	24 (3.0%)	3 (3.0%)	0	27 (2.8%)
肉離れ	0	10 (1.2%)	3 (3.0%)	0	13 (1.4%)
胸部損傷	2 (0.5%)	12 (1.5%)	0	0	12 (1.3%)
裂傷	4 (1.0%)	11 (1.4%)	1 (1.0%)	0	12 (1.3%)
四肢損傷	4 (1.0%)	10 (1.2%)	2 (2.0%)	0	12 (1.3%)
腰椎骨折	0	9 (1.1%)	2 (2.0%)	0	11 (1.2%)
処置による疼痛	5 (1.3%)	7 (0.9%)	2 (2.0%)	0	9 (0.9%)
節足動物咬傷	1 (0.3%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
皮膚擦過傷	2 (0.5%)	5 (0.6%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	8 (0.8%)
脊椎圧迫骨折	1 (0.3%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
骨挫傷	0	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
足骨折	0	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
靭帯捻挫	1 (0.3%)	4 (0.5%)	2 (2.0%)	0	6 (0.6%)
脊椎骨折	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
股関節部骨折	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
上腕骨骨折	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
交通事故	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
胸椎骨折	0	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
上肢骨折	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
圧迫骨折	0	2 (0.2%)	2 (2.0%)	0	4 (0.4%)
手骨折	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
関節損傷	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
大腿骨骨折	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
仙骨骨折	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
外傷後疼痛	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
恥骨骨折	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
放射線性直腸炎	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
サンバーン	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
創傷	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
創合併症	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
手首関節骨折	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
寛骨臼骨折	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
足関節部骨折	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
節足動物刺傷	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
肋軟骨骨折	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
眼挫傷	1 (0.3%)	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
顔面骨骨折	3 (0.8%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
関節脱臼	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
下肢骨折	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
骨盤骨折	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
瘢痕	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
皮膚損傷	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
胸骨骨折	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
腱断裂	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
歯牙破折	1 (0.3%)	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
吻合合併症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
動脈バイパス閉塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
剥離骨折	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
背部損傷	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
造影剤反応	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
頭蓋脳損傷	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
麻酔からの覚醒遅延	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
焼痂	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
眼瞼損傷	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腓骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尾骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
放射線胃腸炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
頭部損傷	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
瘢痕ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
半月板損傷	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
筋挫傷	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
筋損傷	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
筋骨格系損傷	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
眼窩周囲出血	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腎周囲血腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
外傷性気胸	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
処置後血尿	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
処置に対する不安	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
橈骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
漿液腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚創傷	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ストレス骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
くも膜下出血	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
皮下血腫	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
硬膜下血腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
各種物質毒性	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
外傷性関節炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
外傷性骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
外傷性血腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
外傷性肺損傷	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ウロストミー合併症	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
創傷出血	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
創壊死	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
事故	1 (0.3%)	0	0	0	0
吻合部潰瘍	1 (0.3%)	0	0	0	0
食道熱傷	1 (0.3%)	0	0	0	0
頚椎骨折	1 (0.3%)	0	0	0	0
角膜擦過傷	1 (0.3%)	0	0	0	0
放射線性膀胱炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
眼外傷	1 (0.3%)	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.3%)	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	1 (0.3%)	0	0	0	0
熱疲労	1 (0.3%)	0	0	0	0
口唇損傷	1 (0.3%)	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	1 (0.3%)	0	0	0	0
処置による悪心	1 (0.3%)	0	0	0	0
引っかき傷	1 (0.3%)	0	0	0	0
熱傷	1 (0.3%)	0	0	0	0
脛骨骨折	1 (0.3%)	0	0	0	0
精神障害	53 (13.3%)	145 (18.1%)	26 (26.0%)	3 (6.7%)	174 (18.4%)
不眠症	21 (5.3%)	55 (6.8%)	10 (10.0%)	1 (2.2%)	66 (7.0%)
不安	11 (2.8%)	31 (3.9%)	7 (7.0%)	0	38 (4.0%)
うつ病	8 (2.0%)	29 (3.6%)	2 (2.0%)	0	31 (3.3%)
錯乱状態	0	6 (0.7%)	5 (5.0%)	0	11 (1.2%)
抑うつ気分	5 (1.3%)	10 (1.2%)	1 (1.0%)	0	11 (1.2%)
激越	2 (0.5%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
悪夢	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	2 (4.4%)	6 (0.6%)
易刺激性	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
睡眠障害	3 (0.8%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
幻覚	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
気分変化	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
異常な夢	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
感情不安定	0	1 (0.1%)	2 (2.0%)	0	3 (0.3%)
無感情	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
自殺念慮	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
譫妄	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	1 (2.2%)	2 (0.2%)
幻視	0	1 (0.1%)	0	1 (2.2%)	2 (0.2%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
大うつ病	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
抑うつ気分を伴う適応障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
感情障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
攻撃性	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
歯ぎしり	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
神経性過食症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
閉所恐怖症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
抑うつ症状	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
失見当識	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
情動障害	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
初期不眠症	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
リビドー減退	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
精神状態変化	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
中期不眠症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
気分動揺	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
神経過敏	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
精神運動制止遅滞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
落ち着きのなさ	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
涙ぐむ	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
アルコール症	1 (0.3%)	0	0	0	0
リビドー消失	1 (0.3%)	0	0	0	0
ストレス	1 (0.3%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	33 (8.3%)	86 (10.7%)	25 (25.0%)	6 (13.3%)	117 (12.3%)
貧血	16 (4.0%)	52 (6.5%)	17 (17.0%)	3 (6.7%)	72 (7.6%)
好中球減少症	4 (1.0%)	12 (1.5%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	15 (1.6%)
白血球減少症	1 (0.3%)	7 (0.9%)	5 (5.0%)	1 (2.2%)	13 (1.4%)
血小板減少症	3 (0.8%)	8 (1.0%)	3 (3.0%)	1 (2.2%)	12 (1.3%)
リンパ球減少症	2 (0.5%)	10 (1.2%)	1 (1.0%)	0	11 (1.2%)
白血球増加症	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
リンパ節症	2 (0.5%)	3 (0.4%)	2 (2.0%)	0	5 (0.5%)
好酸球増加症	3 (0.8%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
鉄欠乏性貧血	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
好中球増加症	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
内出血発生の増加傾向	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
リンパ節痛	1 (0.3%)	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
正色素性正球性貧血	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
汎血球減少症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
凝血異常	1 (0.3%)	0	0	0	0
溶血性尿毒症症候群	1 (0.3%)	0	0	0	0
心臓障害	33 (8.3%)	98 (12.2%)	11 (11.0%)	2 (4.4%)	111 (11.7%)
心房細動	7 (1.8%)	21 (2.6%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	24 (2.5%)
狭心症	2 (0.5%)	13 (1.6%)	2 (2.0%)	0	15 (1.6%)
動悸	0	14 (1.7%)	0	1 (2.2%)	15 (1.6%)
頻脈	1 (0.3%)	9 (1.1%)	4 (4.0%)	0	13 (1.4%)
うっ血性心不全	1 (0.3%)	8 (1.0%)	2 (2.0%)	0	10 (1.1%)
心不全	0	6 (0.7%)	0	1 (2.2%)	7 (0.7%)
心筋梗塞	0	6 (0.7%)	1 (1.0%)	0	7 (0.7%)
徐脈	6 (1.5%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
冠動脈疾患	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
心房粗動	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
心筋症	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
心筋虚血	2 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
洞性頻脈	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
急性心筋梗塞	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
不安定狭心症	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
不整脈	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
冠動脈硬化症	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
期外収縮	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
洞性徐脈	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
洞結節機能不全	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
心室性頻脈	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
急性冠動脈症候群	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
大動脈弁閉鎖不全症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
第一度房室ブロック	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
左脚ブロック	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
右脚ブロック	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
慢性心不全	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心肥大	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心中隔肥大	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心肺停止	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心拡大	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心血管障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
うっ血性心筋症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
冠動脈閉塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心臓内血栓	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
左室肥大	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
右室機能不全	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
無症候性心筋梗塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
洞性不整脈	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
上室性期外収縮	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
上室性頻脈	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
急性心不全	1 (0.3%)	0	0	0	0
冠静脈狭窄	1 (0.3%)	0	0	0	0
ストレス心筋症	1 (0.3%)	0	0	0	0
心室性不整脈	1 (0.3%)	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.3%)	0	0	0	0
眼障害	30 (7.5%)	74 (9.2%)	21 (21.0%)	2 (4.4%)	97 (10.2%)
霧視	4 (1.0%)	13 (1.6%)	7 (7.0%)	0	20 (2.1%)
白内障	8 (2.0%)	16 (2.0%)	3 (3.0%)	0	19 (2.0%)
眼痛	2 (0.5%)	5 (0.6%)	3 (3.0%)	1 (2.2%)	9 (0.9%)
眼乾燥	3 (0.8%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
結膜出血	1 (0.3%)	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
視力障害	0	2 (0.2%)	4 (4.0%)	0	6 (0.6%)
眼刺激	0	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
緑内障	2 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
流涙増加	4 (1.0%)	2 (0.2%)	2 (2.0%)	0	4 (0.4%)
網膜剥離	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
眼そう痒症	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
硝子体剥離	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
眼瞼炎	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
眼出血	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
眼充血	0	0	1 (1.0%)	1 (2.2%)	2 (0.2%)
眼精疲労	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
霰粒腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
結膜充血	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
複視	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
乾性加齢黄斑変性	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
眼瞼外反	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
眼瞼下垂	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
眼瞼そう痒症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
光輪視	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
黄斑変性	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
黄斑線維症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
新生血管加齢黄斑変性	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
高眼圧症	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
開放隅角緑内障	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
光視症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
翼状片	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
瞳孔障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
網膜静脈閉塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
硝子体浮遊物	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
加齢黄斑変性	1 (0.3%)	0	0	0	0
乱視	1 (0.3%)	0	0	0	0
脈絡膜出血	1 (0.3%)	0	0	0	0
眼の障害	1 (0.3%)	0	0	0	0
眼球浮腫	1 (0.3%)	0	0	0	0
眼部不快感	1 (0.3%)	0	0	0	0
高血圧性網膜症	1 (0.3%)	0	0	0	0

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
硝子体変性	1 (0.3%)	0	0	0	0
硝子体出血	1 (0.3%)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	24 (6.0%)	74 (9.2%)	16 (16.0%)	0	90 (9.5%)
基底細胞癌	6 (1.5%)	14 (1.7%)	3 (3.0%)	0	17 (1.8%)
扁平上皮癌	1 (0.3%)	8 (1.0%)	4 (4.0%)	0	12 (1.3%)
脂漏性角化症	2 (0.5%)	10 (1.2%)	0	0	10 (1.1%)
大腸腺腫	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
膀胱癌	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
悪性黒色腫	5 (1.3%)	0	3 (3.0%)	0	3 (0.3%)
メラノサイト性母斑	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
皮膚乳頭腫	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
肺扁平上皮癌	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
副腎腺腫	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
皮膚良性新生物	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
甲状腺の良性新生物	0	0	2 (2.0%)	0	2 (0.2%)
胃癌	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
脂肪腫	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
肺の悪性新生物	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
前立腺癌	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
移行上皮癌	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
アクロコルドン	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
結腸腺癌	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血管筋脂肪腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ｂ細胞性リンパ腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
乳癌	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
癌疼痛	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
慢性骨髄性白血病	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
結腸癌第２期	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
結腸直腸腺癌	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
異形成母斑	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
内軟骨腫症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
多形性神経膠芽細胞腫	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
骨血管腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肝臓血管腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肝細胞癌	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
良性単クローン性高γグロブリン血症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
カポジ肉腫	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
大腸の良性新生物	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
表皮内悪性黒色腫	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腎盂の悪性新生物	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肝転移	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
非小細胞肺癌	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
食道癌	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
膵新生物	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
直腸新生物	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腎細胞癌	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腎新生物	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
小細胞肺癌	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚有棘細胞癌	5 (1.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
舌新生物	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
腫瘍熱	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿道新生物	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
膀胱の良性新生物	1 (0.3%)	0	0	0	0
結腸癌	1 (0.3%)	0	0	0	0
再発前立腺癌	1 (0.3%)	0	0	0	0
直腸腺癌	1 (0.3%)	0	0	0	0
直腸癌	1 (0.3%)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	33 (8.3%)	68 (8.5%)	9 (9.0%)	0	77 (8.1%)
女性化乳房	8 (2.0%)	28 (3.5%)	3 (3.0%)	0	31 (3.3%)
骨盤痛	8 (2.0%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
精巣痛	2 (0.5%)	7 (0.9%)	1 (1.0%)	0	8 (0.8%)
乳房圧痛	0	4 (0.5%)	2 (2.0%)	0	6 (0.6%)
亀頭包皮炎	2 (0.5%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
良性前立腺肥大症	3 (0.8%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
性器発疹	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
勃起不全	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
会陰痛	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
乳房腫瘤	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
乳房痛	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
生殖器萎縮	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
性器不快感	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
生殖器病変	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
生殖器痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
乳頭痛	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
性器浮腫	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
骨盤底筋力低下	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
陰茎浮腫	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
陰茎痛	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
形質細胞亀頭炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
前立腺石灰化	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
前立腺腫瘤	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
前立腺痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
前立腺炎	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
陰部そう痒症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
直腸前立腺瘻	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
陰嚢痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
性機能不全	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
精索障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
精巣萎縮	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
精巣嚢胞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
精巣腫瘤	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
精巣腫脹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
陰茎紅斑	1 (0.3%)	0	0	0	0
内分泌障害	8 (2.0%)	55 (6.8%)	16 (16.0%)	1 (2.2%)	72 (7.6%)
甲状腺機能低下症	5 (1.3%)	49 (6.1%)	15 (15.0%)	0	64 (6.8%)
甲状腺腫	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
甲状腺腫瘤	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
副腎機能不全	0	1 (0.1%)	0	1 (2.2%)	2 (0.2%)
自己免疫性甲状腺炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
甲状腺機能亢進症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
甲状腺嚢腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
副腎機能亢進症	1 (0.3%)	0	0	0	0
耳および迷路障害	11 (2.8%)	46 (5.7%)	7 (7.0%)	3 (6.7%)	56 (5.9%)
回転性めまい	5 (1.3%)	19 (2.4%)	0	0	19 (2.0%)
耳鳴	1 (0.3%)	4 (0.5%)	3 (3.0%)	2 (4.4%)	9 (0.9%)
耳痛	1 (0.3%)	6 (0.7%)	2 (2.0%)	0	8 (0.8%)
聴力低下	0	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
難聴	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
耳垢分泌過多	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
耳垢栓塞	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (2.2%)	2 (0.2%)
耳不快感	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
前庭障害	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
耳介腫脹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
感音性難聴	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
耳そう痒症	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
耳漏	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
鼓膜穿孔	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
耳閉	1 (0.3%)	0	0	0	0
乗物酔い	1 (0.3%)	0	0	0	0
肝胆道系障害	7 (1.8%)	29 (3.6%)	3 (3.0%)	0	32 (3.4%)
胆石症	3 (0.8%)	12 (1.5%)	3 (3.0%)	0	15 (1.6%)
脂肪肝	1 (0.3%)	6 (0.7%)	1 (1.0%)	0	7 (0.7%)
胆嚢炎	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
肝腫大	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
高ビリルビン血症	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
胆管結石	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
薬物性肝障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肝機能異常	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肝病変	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
急性胆管炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
胆道気腫	1 (0.3%)	0	0	0	0
免疫系障害	9 (2.3%)	17 (2.1%)	4 (4.0%)	0	21 (2.2%)
季節性アレルギー	3 (0.8%)	10 (1.2%)	2 (2.0%)	0	12 (1.3%)
過敏症	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
薬物過敏症	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
アレルギー性浮腫	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
造影剤アレルギー	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.3%)	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	1 (0.3%)	0	0	0	0
ヨウ素アレルギー	1 (0.3%)	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (0.8%)	9 (1.1%)	1 (1.0%)	0	10 (1.1%)
包茎	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
陰嚢水瘤	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
脳血管動静脈奇形	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
皮様嚢腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
汗孔角化症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
脊髄小脳失調症	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
製品の問題	4 (1.0%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
医療機器閉塞	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
医療機器不具合	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
嚥下困難な製品	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
医療機器位置異常	1 (0.3%)	0	0	0	0
医療機器のゆるみ	1 (0.3%)	0	0	0	0
社会環境	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
人間関係の問題	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE02.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE02.SAS] 11AUG2017, 13:48

表 2.7.4.6-付録-10 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の治験薬と関連性がある有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Subjects with 1 or more drug related TEAEs	216 (54.3%)	565 (70.4%)	88 (88.0%)	23 (51.1%)	676 (71.3%)
System organ class Preferred term					
胃腸障害	139 (34.9%)	279 (34.7%)	63 (63.0%)	8 (17.8%)	350 (36.9%)
悪心	39 (9.8%)	96 (12.0%)	26 (26.0%)	3 (6.7%)	125 (13.2%)
下痢	21 (5.3%)	88 (11.0%)	26 (26.0%)	4 (8.9%)	118 (12.4%)
腹痛	21 (5.3%)	34 (4.2%)	13 (13.0%)	0	47 (5.0%)
消化不良	16 (4.0%)	38 (4.7%)	8 (8.0%)	0	46 (4.9%)
腹部不快感	18 (4.5%)	28 (3.5%)	7 (7.0%)	0	35 (3.7%)
上腹部痛	20 (5.0%)	25 (3.1%)	8 (8.0%)	0	33 (3.5%)
鼓腸	9 (2.3%)	20 (2.5%)	10 (10.0%)	0	30 (3.2%)
腹部膨満	4 (1.0%)	18 (2.2%)	6 (6.0%)	0	24 (2.5%)
便秘	13 (3.3%)	19 (2.4%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	24 (2.5%)
嘔吐	12 (3.0%)	17 (2.1%)	5 (5.0%)	0	22 (2.3%)
胃食道逆流性疾患	2 (0.5%)	9 (1.1%)	1 (1.0%)	0	10 (1.1%)
口内乾燥	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
レッチング	4 (1.0%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
嚥下障害	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
心窩部不快感	2 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
軟便	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
消化器痛	2 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (2.0%)	0	4 (0.4%)
おくび	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
排便回数増加	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
胃炎	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
下腹部痛	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
肛門失禁	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
食道不快感	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
アフタ性潰瘍	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
便通不規則	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
便意切迫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
十二指腸潰瘍	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
びらん性十二指腸炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
便量増加	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
機能性胃腸障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
舌痛	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
裂孔ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
下部消化管出血	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
食道炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
口腔知覚不全	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
唾液腺障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
流涎過多	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
脂肪便	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
口内炎	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
歯の沈着物	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
異常便	1 (0.3%)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (0.3%)	0	0	0	0
歯肉出血	2 (0.5%)	0	0	0	0
歯肉肥厚	1 (0.3%)	0	0	0	0
弛緩歯	1 (0.3%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	70 (17.6%)	236 (29.4%)	51 (51.0%)	16 (35.6%)	303 (32.0%)
疲労	48 (12.1%)	181 (22.5%)	47 (47.0%)	15 (33.3%)	243 (25.6%)
無力症	16 (4.0%)	48 (6.0%)	1 (1.0%)	0	49 (5.2%)
末梢性浮腫	8 (2.0%)	12 (1.5%)	4 (4.0%)	0	16 (1.7%)
疼痛	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
倦怠感	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
冷感	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
歩行障害	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
発熱	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
胸痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
薬物不耐性	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
運動耐性低下	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
顔面浮腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
熱感	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
全身健康状態低下	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
非心臓性胸痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
浮腫	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
異物感	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
不活発	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
温度変化不耐症	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
乾燥症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
悪寒	1 (0.3%)	0	0	0	0
早期満腹	2 (0.5%)	0	0	0	0
恥骨上痛	1 (0.3%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	23 (5.8%)	195 (24.3%)	21 (21.0%)	3 (6.7%)	219 (23.1%)
発疹	6 (1.5%)	54 (6.7%)	6 (6.0%)	1 (2.2%)	61 (6.4%)
そう痒症	0	33 (4.1%)	7 (7.0%)	0	40 (4.2%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3%)	35 (4.4%)	1 (1.0%)	0	36 (3.8%)
脱毛症	0	22 (2.7%)	2 (2.0%)	0	24 (2.5%)
全身性皮疹	1 (0.3%)	18 (2.2%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	21 (2.2%)
皮膚乾燥	4 (1.0%)	13 (1.6%)	3 (3.0%)	0	16 (1.7%)
多汗症	3 (0.8%)	15 (1.9%)	0	1 (2.2%)	16 (1.7%)
全身性そう痒症	0	13 (1.6%)	0	0	13 (1.4%)
斑状皮疹	0	9 (1.1%)	3 (3.0%)	0	12 (1.3%)
そう痒性皮疹	1 (0.3%)	10 (1.2%)	0	0	10 (1.1%)
湿疹	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
紅斑	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
蕁麻疹	0	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
寝汗	2 (0.5%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
皮膚炎	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
多形紅斑	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
薬疹	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
爪破損	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
紅斑性皮疹	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
光線角化症	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
皮脂欠乏性湿疹	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
毛髪成長異常	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
点状出血	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
多形日光疹	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
痂皮	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
皮膚病変	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
皮膚感作	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
ざ瘡	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
接触皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
剥脱性皮膚炎	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
貨幣状湿疹	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
結節性紅斑	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
全身紅斑	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
環状肉芽腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
貧毛症	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
間擦疹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
苔癬様角化症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
網状皮斑	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
汗疹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
爪床障害	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
爪の障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
神経皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
丘疹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
類天疱瘡	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
光線過敏性反応	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
乾癬	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
丘疹性皮疹	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
酒さ	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚剥脱	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚刺激	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚潰瘍	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
裂毛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
臭汗症	1 (0.3%)	0	0	0	0
冷汗	1 (0.3%)	0	0	0	0
硬化性苔癬	1 (0.3%)	0	0	0	0
小水疱性皮疹	1 (0.3%)	0	0	0	0
神経系障害	31 (7.8%)	133 (16.6%)	17 (17.0%)	3 (6.7%)	153 (16.1%)
味覚異常	4 (1.0%)	46 (5.7%)	12 (12.0%)	2 (4.4%)	60 (6.3%)
浮動性めまい	9 (2.3%)	27 (3.4%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	30 (3.2%)
頭痛	6 (1.5%)	24 (3.0%)	1 (1.0%)	0	25 (2.6%)
嗜眠	4 (1.0%)	9 (1.1%)	0	0	9 (0.9%)
健忘	2 (0.5%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
傾眠	0	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
注意力障害	0	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
記憶障害	3 (0.8%)	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
錯感覚	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
認知障害	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
感覚鈍麻	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
振戦	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
味覚消失	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
知覚過敏	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
運動失調	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
平衡障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
脳血管発作	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
認知症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
異常感覚	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
顔面部神経痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
過眠症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
味覚減退	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
嗅覚減退	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
嗅覚錯誤	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
失神寸前の状態	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
精神運動亢進	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
下肢静止不能症候群	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
坐骨神経痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
痙攣発作	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
脳梗塞	1 (0.3%)	0	0	0	0
頭部不快感	1 (0.3%)	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.3%)	0	0	0	0
血管障害	38 (9.5%)	119 (14.8%)	12 (12.0%)	2 (4.4%)	133 (14.0%)
ほてり	26 (6.5%)	79 (9.8%)	12 (12.0%)	2 (4.4%)	93 (9.8%)
高血圧	10 (2.5%)	36 (4.5%)	0	0	36 (3.8%)
潮紅	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
低血圧	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
進行性高血圧	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
大動脈瘤	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
高血圧クリーゼ	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
起立性低血圧	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
末梢動脈瘤	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
末梢冷感	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
末梢循環不良	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
静脈瘤	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
代謝および栄養障害	24 (6.0%)	108 (13.4%)	13 (13.0%)	9 (20.0%)	130 (13.7%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
食欲減退	14 (3.5%)	56 (7.0%)	8 (8.0%)	8 (17.8%)	72 (7.6%)
高コレステロール血症	2 (0.5%)	18 (2.2%)	4 (4.0%)	0	22 (2.3%)
高カリウム血症	1 (0.3%)	14 (1.7%)	0	0	14 (1.5%)
高血糖	4 (1.0%)	11 (1.4%)	1 (1.0%)	0	12 (1.3%)
高トリグリセリド血症	0	8 (1.0%)	1 (1.0%)	0	9 (0.9%)
高脂血症	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
低カルシウム血症	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
低ナトリウム血症	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
脱水	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
脂質異常症	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
高ナトリウム血症	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
糖尿病	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
食物嫌悪	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
高クレアチニン血症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
低アルブミン血症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
低カリウム血症	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
低マグネシウム血症	1 (0.3%)	0	0	0	0
臨床検査	16 (4.0%)	66 (8.2%)	17 (17.0%)	3 (6.7%)	86 (9.1%)
体重減少	3 (0.8%)	27 (3.4%)	5 (5.0%)	3 (6.7%)	35 (3.7%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.5%)	11 (1.4%)	8 (8.0%)	0	19 (2.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.0%)	5 (0.6%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	8 (0.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.0%)	4 (0.5%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	7 (0.7%)
血中クレアチニン増加	3 (0.8%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
国際標準比減少	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
体重増加	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
血中尿素増加	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
国際標準比増加	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
サイロキシン減少	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
低比重リポ蛋白増加	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
血中カルシウム増加	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血中甲状腺刺激ホルモン異常	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心電図ＱＴ延長	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
遊離サイロキシン減少	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
トリヨードチロニン減少	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿量減少	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
凝固時間延長	1 (0.3%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	16 (4.0%)	52 (6.5%)	13 (13.0%)	0	65 (6.9%)
関節痛	2 (0.5%)	11 (1.4%)	0	0	11 (1.2%)
筋痙縮	4 (1.0%)	8 (1.0%)	3 (3.0%)	0	11 (1.2%)
筋力低下	1 (0.3%)	8 (1.0%)	3 (3.0%)	0	11 (1.2%)
筋肉痛	1 (0.3%)	7 (0.9%)	1 (1.0%)	0	8 (0.8%)
四肢痛	0	6 (0.7%)	1 (1.0%)	0	7 (0.7%)
背部痛	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
骨減少症	3 (0.8%)	3 (0.4%)	2 (2.0%)	0	5 (0.5%)
筋骨格痛	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
骨粗鬆症	0	2 (0.2%)	2 (2.0%)	0	4 (0.4%)
関節炎	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
骨痛	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
筋萎縮	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
筋骨格系胸痛	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
筋骨格硬直	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
単径部痛	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
筋緊張	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
筋攣縮	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
筋骨格不快感	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
頚部痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
骨粗鬆症性骨折	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
筋肉減少症	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
軟部組織腫瘤	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
脊椎痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
側腹部痛	1 (0.3%)	0	0	0	0
関節硬直	1 (0.3%)	0	0	0	0
精神障害	15 (3.8%)	39 (4.9%)	7 (7.0%)	2 (4.4%)	48 (5.1%)
不眠症	7 (1.8%)	14 (1.7%)	6 (6.0%)	1 (2.2%)	21 (2.2%)
激越	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
不安	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
うつ病	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
悪夢	0	2 (0.2%)	0	2 (4.4%)	4 (0.4%)
無感情	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
錯乱状態	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
易刺激性	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
気分変化	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
異常な夢	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
感情不安定	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
攻撃性	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
神経性過食症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
抑うつ気分	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
幻覚	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
幻視	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
落ち着きのなさ	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
睡眠障害	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
自殺念慮	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
情動障害	1 (0.3%)	0	0	0	0
気分動揺	1 (0.3%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.5%)	33 (4.1%)	8 (8.0%)	3 (6.7%)	44 (4.6%)
呼吸困難	0	12 (1.5%)	6 (6.0%)	2 (4.4%)	20 (2.1%)
鼻出血	0	4 (0.5%)	0	1 (2.2%)	5 (0.5%)
咳嗽	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
発声障害	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
肺障害	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
鼻閉	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
口腔咽頭痛	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
鼻漏	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
咽喉刺激感	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
喘息	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
カタル	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
喉頭不快感	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
鼻乾燥	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
胸水	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肺肉芽腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
くしゃみ	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
あくび	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肺腫瘤	1 (0.3%)	0	0	0	0
内分泌障害	0	30 (3.7%)	11 (11.0%)	0	41 (4.3%)
甲状腺機能低下症	0	29 (3.6%)	11 (11.0%)	0	40 (4.2%)
甲状腺腫瘤	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.8%)	24 (3.0%)	3 (3.0%)	0	27 (2.8%)
転倒	0	10 (1.2%)	1 (1.0%)	0	11 (1.2%)
挫傷	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
肋骨骨折	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
脊椎骨折	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
骨挫傷	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
仙骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
上腕骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
裂傷	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腰椎骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腎周囲血腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
皮下血腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
硬膜下血腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
サンバーン	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
上肢骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
創傷出血	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
食道熱傷	1 (0.3%)	0	0	0	0
肋軟骨骨折	1 (0.3%)	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.3%)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	6 (1.5%)	23 (2.9%)	4 (4.0%)	0	27 (2.8%)
女性化乳房	4 (1.0%)	17 (2.1%)	2 (2.0%)	0	19 (2.0%)
乳房圧痛	0	3 (0.4%)	2 (2.0%)	0	5 (0.5%)
乳房痛	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
勃起不全	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
性器発疹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
乳頭痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
骨盤痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
陰部そう痒症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
性機能不全	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
精巣萎縮	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
精巣痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血液およびリンパ系障害	4 (1.0%)	16 (2.0%)	6 (6.0%)	1 (2.2%)	23 (2.4%)
好中球減少症	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
白血球減少症	1 (0.3%)	3 (0.4%)	3 (3.0%)	0	6 (0.6%)
貧血	2 (0.5%)	3 (0.4%)	2 (2.0%)	0	5 (0.5%)
リンパ球減少症	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
血小板減少症	2 (0.5%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
好酸球増加症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
リンパ節痛	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
リンパ節症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
好中球増加症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心臓障害	4 (1.0%)	16 (2.0%)	0	0	16 (1.7%)
動悸	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
狭心症	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
心房細動	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
心不全	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
頻脈	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心房粗動	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
徐脈	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
うっ血性心不全	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心拡大	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
うっ血性心筋症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
期外収縮	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心筋梗塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
洞性徐脈	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心室性頻脈	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ストレス心筋症	1 (0.3%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	6 (1.5%)	14 (1.7%)	2 (2.0%)	0	16 (1.7%)
夜間頻尿	2 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
尿閉	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
排尿困難	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
頻尿	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
急性腎障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
出血性膀胱炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血尿	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿意切迫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
多尿	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
腎動脈瘤	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿道痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿失禁	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿路痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿臭異常	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
水腎症	2 (0.5%)	0	0	0	0
眼障害	2 (0.5%)	13 (1.6%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	15 (1.6%)
霧視	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
眼乾燥	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
眼そう痒症	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
結膜充血	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
複視	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
眼刺激	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
眼痛	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
眼瞼そう痒症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
流涙増加	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
光視症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
硝子体浮遊物	1 (0.3%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	3 (0.8%)	9 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	11 (1.2%)
蜂巣炎	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
気管支炎	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
膀胱炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
真菌感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
胃腸炎	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肺炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
気道感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
敗血症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
副鼻腔炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿路感染	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
帯状疱疹	1 (0.3%)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.3%)	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.3%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
回転性めまい	0	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
耳不快感	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
耳鳴	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
脂漏性角化症	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
基底細胞癌	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
慢性骨髄性白血病	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
免疫系障害	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
アレルギー性浮腫	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
薬物過敏症	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
過敏症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
季節性アレルギー	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肝胆道系障害	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肝機能異常	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
胆石症	1 (0.3%)	0	0	0	0
製品の問題	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
嚥下困難な製品	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE10.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE02.SAS] 11AUG2017, 13:48

表 2.7.4.6-付録-11 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における投与期間で標準化した 100 人年あたりの有害事象の発現件数［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Total Subject-years of exposure	411.3	1160.3	196.5	18.4	1375.2
Number of distinct TEAEs	2935 (713.6)	8632 (743.9)	1763 (897.2)	189 (1027.2)	10584 (769.6)
胃腸障害	563 (136.9)	1215 (104.7)	338 (172.0)	22 (119.6)	1575 (114.5)
下痢	93 (22.6)	251 (21.6)	81 (41.2)	7 (38.0)	339 (24.7)
悪心	84 (20.4)	183 (15.8)	55 (28.0)	5 (27.2)	243 (17.7)
便秘	63 (15.3)	97 (8.4)	21 (10.7)	6 (32.6)	124 (9.0)
腹痛	44 (10.7)	78 (6.7)	33 (16.8)	0	111 (8.1)
消化不良	23 (5.6)	73 (6.3)	13 (6.6)	0	86 (6.3)
嘔吐	33 (8.0)	54 (4.7)	20 (10.2)	1 (5.4)	75 (5.5)
上腹部痛	41 (10.0)	55 (4.7)	13 (6.6)	0	68 (4.9)
鼓腸	15 (3.6)	46 (4.0)	14 (7.1)	0	60 (4.4)
腹部不快感	29 (7.1)	46 (4.0)	12 (6.1)	0	58 (4.2)
腹部膨満	9 (2.2)	30 (2.6)	9 (4.6)	0	39 (2.8)
胃食道逆流性疾患	13 (3.2)	24 (2.1)	5 (2.5)	0	29 (2.1)
下腹部痛	2 (0.5)	15 (1.3)	1 (0.5)	0	16 (1.2)
直腸出血	5 (1.2)	9 (0.8)	5 (2.5)	1 (5.4)	15 (1.1)
痔核	1 (0.2)	12 (1.0)	2 (1.0)	0	14 (1.0)
口内乾燥	5 (1.2)	12 (1.0)	1 (0.5)	0	13 (0.9)
嚥下障害	5 (1.2)	10 (0.9)	2 (1.0)	0	12 (0.9)
血便排泄	6 (1.5)	9 (0.8)	3 (1.5)	0	12 (0.9)
腸憩室	4 (1.0)	9 (0.8)	2 (1.0)	0	11 (0.8)
胃炎	4 (1.0)	10 (0.9)	1 (0.5)	0	11 (0.8)
裂孔ヘルニア	1 (0.2)	11 (0.9)	0	0	11 (0.8)
歯痛	2 (0.5)	11 (0.9)	0	0	11 (0.8)
大腸ポリープ	3 (0.7)	9 (0.8)	1 (0.5)	0	10 (0.7)
鼠径ヘルニア	3 (0.7)	8 (0.7)	0	0	8 (0.6)
消化器痛	2 (0.5)	3 (0.3)	4 (2.0)	0	7 (0.5)
肛門失禁	4 (1.0)	6 (0.5)	0	0	6 (0.4)
心窩部不快感	2 (0.5)	3 (0.3)	3 (1.5)	0	6 (0.4)
おくび	0	5 (0.4)	0	1 (5.4)	6 (0.4)
レッチング	5 (1.2)	6 (0.5)	0	0	6 (0.4)
腹部ヘルニア	2 (0.5)	3 (0.3)	2 (1.0)	0	5 (0.4)
慢性胃炎	0	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)
齲歯	3 (0.7)	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)
軟便	2 (0.5)	4 (0.3)	1 (0.5)	0	5 (0.4)
肛門周囲痛	2 (0.5)	4 (0.3)	1 (0.5)	0	5 (0.4)
便意切迫	6 (1.5)	2 (0.2)	2 (1.0)	0	4 (0.3)
憩室	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (1.0)	0	4 (0.3)
胃潰瘍	1 (0.2)	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
下部消化管出血	2 (0.5)	3 (0.3)	1 (0.5)	0	4 (0.3)
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.5)	0	4 (0.3)
食道炎	0	3 (0.3)	1 (0.5)	0	4 (0.3)
直腸ポリープ	1 (0.2)	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
腹部圧痛	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
裂肛	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
変色便	0	1 (0.1)	2 (1.0)	0	3 (0.2)
排便回数増加	2 (0.5)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
胃腸出血	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
口唇乾燥	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
メレナ	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
食道不快感	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
膵嚢胞	0	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
吐き戻し	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
口内炎	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
上部消化管出血	0	1 (0.1)	2 (1.0)	0	3 (0.2)
アフタ性潰瘍	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
バレット食道	1 (0.2)	0	2 (1.0)	0	2 (0.1)
十二指腸潰瘍	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.1)
小腸炎	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
歯肉出血	2 (0.5)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
歯肉痛	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
舌痛	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.1)
嚥下痛	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
食道アカラシア	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
口腔内痛	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
歯周病	2 (0.5)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
流涎過多	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
小腸閉塞	3 (0.7)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
歯の沈着物	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
臍ヘルニア	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
腹部癒着	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
空気嚥下	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
肛門出血	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
肛門の炎症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
肛門ポリープ	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
肛門潰瘍	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腹水	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
便通不規則	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
呼気臭	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
口唇炎	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
排便障害	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腸炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腹膜垂炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
びらん性十二指腸炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
便量増加	0	0	0	1 (5.4)	1 (0.1)
糞塊	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
食中毒	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
機能性胃腸障害	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
胃障害	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
出血性胃潰瘍	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
消化管壁肥厚	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
歯肉障害	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
歯肉腫脹	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
舌炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
口の感覚鈍麻	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
イレウス	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
嵌頓臍ヘルニア	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
絞扼性鼠径ヘルニア	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腸出血	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腸閉塞	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
過敏性腸症候群	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
大腸出血	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
口唇腫脹	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
弛緩歯	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
口腔腫脹	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
食道運動低下	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
食道刺激症状	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
食道狭窄	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
口腔知覚不全	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
口腔粘膜変色	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
口腔粘膜紅斑	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
膵炎	2 (0.5)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
直腸しぶり	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
唾液腺障害	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
脂肪便	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
舌苔	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
舌潰瘍	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
歯の障害	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
異常便	1 (0.2)	0	0	0	0
肛門そう痒症	2 (0.5)	0	0	0	0
大腸炎	2 (0.5)	0	0	0	0
胃粘膜肥厚	1 (0.2)	0	0	0	0
胃ポリープ	2 (0.5)	0	0	0	0
胃腸障害	2 (0.5)	0	0	0	0

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
歯肉肥厚	1 (0.2)	0	0	0	0
腸管腫瘤	2 (0.5)	0	0	0	0
急性膵炎	1 (0.2)	0	0	0	0
直腸分泌物	1 (0.2)	0	0	0	0
小腸出血	1 (0.2)	0	0	0	0
埋伏歯	1 (0.2)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	248 (60.3)	823 (70.9)	198 (100.8)	36 (195.7)	1057 (76.9)
疲労	112 (27.2)	375 (32.3)	113 (57.5)	23 (125.0)	511 (37.2)
無力症	44 (10.7)	133 (11.5)	10 (5.1)	0	143 (10.4)
末梢性浮腫	31 (7.5)	84 (7.2)	22 (11.2)	3 (16.3)	109 (7.9)
発熱	4 (1.0)	46 (4.0)	7 (3.6)	4 (21.7)	57 (4.1)
インフルエンザ様疾患	4 (1.0)	27 (2.3)	1 (0.5)	0	28 (2.0)
胸痛	5 (1.2)	14 (1.2)	9 (4.6)	1 (5.4)	24 (1.7)
疼痛	4 (1.0)	12 (1.0)	11 (5.6)	1 (5.4)	24 (1.7)
歩行障害	2 (0.5)	14 (1.2)	5 (2.5)	0	19 (1.4)
悪寒	3 (0.7)	13 (1.1)	2 (1.0)	0	15 (1.1)
非心臓性胸痛	5 (1.2)	14 (1.2)	1 (0.5)	0	15 (1.1)
末梢腫脹	4 (1.0)	12 (1.0)	3 (1.5)	0	15 (1.1)
浮腫	0	1 (0.1)	6 (3.1)	2 (10.9)	9 (0.7)
胸部不快感	2 (0.5)	7 (0.6)	0	1 (5.4)	8 (0.6)
全身健康状態低下	0	7 (0.6)	0	1 (5.4)	8 (0.6)
低体温	2 (0.5)	8 (0.7)	0	0	8 (0.6)
倦怠感	5 (1.2)	6 (0.5)	1 (0.5)	0	7 (0.5)
冷感	0	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
嚢胞	0	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
異常感	0	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
限局性浮腫	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
先行疾患の改善	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
乾燥症	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
腋窩痛	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
顔面浮腫	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
高熱	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
注射部位疼痛	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
注射部位反応	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
多臓器機能不全症候群	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
温度変化不耐症	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
適用部位炎症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
不快感	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
薬物不耐性	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
異栄養性石灰化	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
活力増進	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
運動耐性低下	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
熱感	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ヘルニア	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
空腹	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
炎症	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
注入部位血管外漏出	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
注射部位内出血	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
注射部位嚢胞	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
注射部位紅斑	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
注射部位過敏反応	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
注射部位硬結	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
粘膜変色	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
ポリープ	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
異物感	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
不活発	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
軟部組織の炎症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
恥骨上痛	2 (0.5)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
口渇	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
評価不能の事象	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.2)	0	0	0	0
医療機器関連合併症	1 (0.2)	0	0	0	0
捻髪音	2 (0.5)	0	0	0	0
早期満腹	2 (0.5)	0	0	0	0
肉芽腫	1 (0.2)	0	0	0	0

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
治癒不良	1 (0.2)	0	0	0	0
腫瘤	1 (0.2)	0	0	0	0
粘膜の炎症	1 (0.2)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	273 (66.4)	795 (68.5)	208 (105.9)	31 (168.5)	1034 (75.2)
関節痛	33 (8.0)	171 (14.7)	36 (18.3)	5 (27.2)	212 (15.4)
背部痛	68 (16.5)	123 (10.6)	41 (20.9)	12 (65.2)	176 (12.8)
四肢痛	21 (5.1)	83 (7.2)	19 (9.7)	1 (5.4)	103 (7.5)
筋骨格痛	19 (4.6)	49 (4.2)	17 (8.7)	2 (10.9)	68 (4.9)
筋骨格系胸痛	17 (4.1)	44 (3.8)	12 (6.1)	0	56 (4.1)
筋痙縮	7 (1.7)	39 (3.4)	11 (5.6)	0	50 (3.6)
筋力低下	6 (1.5)	29 (2.5)	8 (4.1)	5 (27.2)	42 (3.1)
筋肉痛	13 (3.2)	32 (2.8)	4 (2.0)	1 (5.4)	37 (2.7)
単径部痛	9 (2.2)	19 (1.6)	8 (4.1)	3 (16.3)	30 (2.2)
頚部痛	7 (1.7)	17 (1.5)	6 (3.1)	0	23 (1.7)
変形性関節症	10 (2.4)	22 (1.9)	1 (0.5)	0	23 (1.7)
骨痛	6 (1.5)	11 (0.9)	5 (2.5)	1 (5.4)	17 (1.2)
骨粗鬆症	3 (0.7)	14 (1.2)	3 (1.5)	0	17 (1.2)
側腹部痛	13 (3.2)	12 (1.0)	2 (1.0)	0	14 (1.0)
関節腫脹	1 (0.2)	11 (0.9)	1 (0.5)	0	12 (0.9)
関節炎	3 (0.7)	9 (0.8)	2 (1.0)	0	11 (0.8)
骨減少症	4 (1.0)	6 (0.5)	5 (2.5)	0	11 (0.8)
四肢不快感	0	7 (0.6)	1 (0.5)	0	8 (0.6)
筋骨格不快感	0	7 (0.6)	1 (0.5)	0	8 (0.6)
筋骨格硬直	1 (0.2)	6 (0.5)	2 (1.0)	0	8 (0.6)
脊椎痛	1 (0.2)	5 (0.4)	2 (1.0)	0	7 (0.5)
滑液包炎	1 (0.2)	3 (0.3)	3 (1.5)	0	6 (0.4)
顎痛	0	3 (0.3)	3 (1.5)	0	6 (0.4)
足底筋膜炎	0	4 (0.3)	1 (0.5)	0	5 (0.4)
尾骨痛	0	3 (0.3)	1 (0.5)	0	4 (0.3)
運動性低下	0	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
膝蓋大腿関節痛症候群	0	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
腱炎	2 (0.5)	2 (0.2)	2 (1.0)	0	4 (0.3)
痛風性関節炎	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
関節滲出液	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
関節硬直	2 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
骨壊死	0	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
骨粗鬆症性骨折	2 (0.5)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
多発性関節炎	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
脊柱管狭窄症	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
変形性脊椎症	2 (0.5)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
滑液嚢腫	2 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
外骨腫	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
椎間板突出	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
筋萎縮	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
筋緊張	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
筋攣縮	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
偽関節	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
恥骨痛	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
側弯症	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
恥骨結合開離症	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
弾発指	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
過剰仮骨	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
肋軟骨炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
半月板変性	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
筋骨格障害	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
骨炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
顎骨壊死	0	0	0	1 (5.4)	1 (0.1)
骨硬化症	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
骨膜炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
末梢関節炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
リウマチ性障害	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
関節リウマチ	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
仙腸骨炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
筋肉減少症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
軟部組織腫瘤	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
脊柱平坦化	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
脊椎すべり症	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
顎関節症候群	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
骨病変	1 (0.2)	0	0	0	0
骨腫脹	1 (0.2)	0	0	0	0
デュプイトラン拘縮	2 (0.5)	0	0	0	0
中足骨痛	1 (0.2)	0	0	0	0
病的骨折	2 (0.5)	0	0	0	0
関節周囲炎	2 (0.5)	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	2 (0.5)	0	0	0	0
腱鞘炎	1 (0.2)	0	0	0	0
斜頚	1 (0.2)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	104 (25.3)	735 (63.3)	100 (50.9)	10 (54.3)	845 (61.4)
発疹	19 (4.6)	139 (12.0)	17 (8.7)	2 (10.9)	158 (11.5)
そう痒症	6 (1.5)	65 (5.6)	13 (6.6)	1 (5.4)	79 (5.7)
斑状丘疹状皮疹	3 (0.7)	65 (5.6)	4 (2.0)	0	69 (5.0)
皮膚乾燥	10 (2.4)	39 (3.4)	7 (3.6)	0	46 (3.3)
全身性皮疹	1 (0.2)	28 (2.4)	8 (4.1)	1 (5.4)	37 (2.7)
脱毛症	3 (0.7)	29 (2.5)	6 (3.1)	0	35 (2.5)
多汗症	7 (1.7)	29 (2.5)	1 (0.5)	2 (10.9)	32 (2.3)
湿疹	4 (1.0)	25 (2.2)	1 (0.5)	0	26 (1.9)
紅斑	4 (1.0)	22 (1.9)	1 (0.5)	2 (10.9)	25 (1.8)
斑状皮疹	1 (0.2)	19 (1.6)	4 (2.0)	0	23 (1.7)
蕁麻疹	1 (0.2)	20 (1.7)	1 (0.5)	0	21 (1.5)
皮膚病変	6 (1.5)	12 (1.0)	4 (2.0)	1 (5.4)	17 (1.2)
光線角化症	1 (0.2)	15 (1.3)	1 (0.5)	0	16 (1.2)
全身性そう痒症	1 (0.2)	15 (1.3)	1 (0.5)	0	16 (1.2)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)	15 (1.3)	0	0	15 (1.1)
そう痒性皮疹	2 (0.5)	14 (1.2)	0	0	14 (1.0)
多形紅斑	0	11 (0.9)	0	0	11 (0.8)
寝汗	3 (0.7)	8 (0.7)	3 (1.5)	0	11 (0.8)
皮膚炎	3 (0.7)	9 (0.8)	1 (0.5)	0	10 (0.7)
ざ瘡様皮膚炎	0	10 (0.9)	0	0	10 (0.7)
接触皮膚炎	4 (1.0)	8 (0.7)	1 (0.5)	0	9 (0.7)
乾癬	1 (0.2)	9 (0.8)	0	0	9 (0.7)
皮膚潰瘍	1 (0.2)	7 (0.6)	0	0	7 (0.5)
紅斑性皮疹	0	5 (0.4)	1 (0.5)	0	6 (0.4)
丘疹性皮疹	1 (0.2)	5 (0.4)	1 (0.5)	0	6 (0.4)
痂皮	0	6 (0.5)	0	0	6 (0.4)
爪破損	1 (0.2)	4 (0.3)	1 (0.5)	0	5 (0.4)
類天疱瘡	1 (0.2)	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)
光線過敏性反応	1 (0.2)	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)
脂漏性皮膚炎	0	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)
皮膚剥脱	0	4 (0.3)	1 (0.5)	0	5 (0.4)
剥脱性皮膚炎	0	0	4 (2.0)	0	4 (0.3)
皮膚嚢腫	2 (0.5)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
薬疹	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
貨幣状湿疹	0	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
間擦疹	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
神経皮膚炎	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
皮膚疼痛	0	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
点状出血	0	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
皮膚感作	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
ざ瘡	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
水疱	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
褥瘡性潰瘍	2 (0.5)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
異汗性湿疹	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
斑状出血	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
環状肉芽腫	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
毛髪成長異常	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
嵌入爪	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
汗疹	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
爪床障害	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.1)
爪肥厚	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
多形日光疹	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
紫斑	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
酒さ	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
皮膚変色	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
皮膚色素過剰	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
皮膚刺激	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
皮膚腫瘤	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
顔面腫脹	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
一過性棘融解性皮膚症	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.1)
血管浮腫	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
冷汗	2 (0.5)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
皮膚症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
結節性紅斑	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
全身紅斑	0	0	0	1 (5.4)	1 (0.1)
皮下出血	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
手皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
過角化	2 (0.5)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
貧毛症	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
瘢痕そう痒感	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
扁平苔癬	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
苔癬様角化症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
網状皮斑	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
睫毛眉毛脱落症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
爪変色	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
爪の障害	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
爪甲鉤弯症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
丘疹	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
類乾癬	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
色素沈着障害	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
前癌性皮膚病変	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
痒疹	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
老人性紫斑	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
瘢痕痛	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
皮膚萎縮	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
皮膚びらん	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
皮膚亀裂	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
皮膚色素減少	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
皮膚臭異常	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
裂毛	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
臍分泌物	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
尋常性白斑	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
臭汗症	1 (0.2)	0	0	0	0
硬化性苔癬	1 (0.2)	0	0	0	0
小水疱性皮疹	1 (0.2)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	236 (57.4)	689 (59.4)	112 (57.0)	6 (32.6)	807 (58.7)
鼻咽頭炎	28 (6.8)	99 (8.5)	20 (10.2)	0	119 (8.7)
尿路感染	57 (13.9)	89 (7.7)	19 (9.7)	3 (16.3)	111 (8.1)
上気道感染	24 (5.8)	57 (4.9)	13 (6.6)	0	70 (5.1)
インフルエンザ	11 (2.7)	36 (3.1)	4 (2.0)	0	40 (2.9)
気管支炎	8 (1.9)	32 (2.8)	5 (2.5)	0	37 (2.7)
副鼻腔炎	6 (1.5)	26 (2.2)	8 (4.1)	1 (5.4)	35 (2.5)
肺炎	11 (2.7)	27 (2.3)	2 (1.0)	0	29 (2.1)
蜂巣炎	3 (0.7)	18 (1.6)	2 (1.0)	0	20 (1.5)
気道感染	3 (0.7)	20 (1.7)	0	0	20 (1.5)
歯感染	5 (1.2)	18 (1.6)	0	0	18 (1.3)
下気道感染	10 (2.4)	13 (1.1)	1 (0.5)	0	14 (1.0)
帯状疱疹	3 (0.7)	10 (0.9)	3 (1.5)	0	13 (0.9)
結膜炎	0	9 (0.8)	2 (1.0)	0	11 (0.8)
膀胱炎	8 (1.9)	9 (0.8)	1 (0.5)	1 (5.4)	11 (0.8)
胃腸炎	3 (0.7)	9 (0.8)	1 (0.5)	1 (5.4)	11 (0.8)
鼻炎	6 (1.5)	10 (0.9)	1 (0.5)	0	11 (0.8)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
敗血症	0	9 (0.8)	1 (0.5)	0	10 (0.7)
皮膚感染	1 (0.2)	10 (0.9)	0	0	10 (0.7)
憩室炎	1 (0.2)	8 (0.7)	1 (0.5)	0	9 (0.7)
限局性感染	3 (0.7)	7 (0.6)	2 (1.0)	0	9 (0.7)
肛門膿瘍	0	7 (0.6)	0	0	7 (0.5)
爪真菌症	0	7 (0.6)	0	0	7 (0.5)
口腔カンジダ症	1 (0.2)	6 (0.5)	1 (0.5)	0	7 (0.5)
歯膿瘍	7 (1.7)	7 (0.6)	0	0	7 (0.5)
尿路性敗血症	1 (0.2)	7 (0.6)	0	0	7 (0.5)
耳感染	0	6 (0.5)	0	0	6 (0.4)
眼感染	1 (0.2)	4 (0.3)	2 (1.0)	0	6 (0.4)
皮膚真菌感染	2 (0.5)	3 (0.3)	3 (1.5)	0	6 (0.4)
せつ	0	6 (0.5)	0	0	6 (0.4)
ウイルス性上気道感染	2 (0.5)	5 (0.4)	1 (0.5)	0	6 (0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)
骨髄炎	0	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)
咽頭炎	2 (0.5)	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)
足部白癬	0	4 (0.3)	1 (0.5)	0	5 (0.4)
体部白癬	0	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	3 (0.7)	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
口腔ヘルペス	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (1.0)	0	4 (0.3)
爪囲炎	2 (0.5)	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
前立腺膿瘍	0	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
膿疱性皮疹	0	3 (0.3)	1 (0.5)	0	4 (0.3)
急性副鼻腔炎	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
丹毒	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
麦粒腫	0	0	3 (1.5)	0	3 (0.2)
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.1)	2 (1.0)	0	3 (0.2)
喉頭炎	0	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
歯周炎	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
虫垂炎	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
ウイルス性気管支炎	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
カンジダ感染	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
よう	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
毛包炎	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
ヘリコバクター感染	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
咬傷感染	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
肺感染	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
膿尿	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
ブドウ球菌感染	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
ブドウ球菌皮膚感染	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
細菌性尿路感染	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
頚部膿瘍	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ダニ皮膚炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
異型肺炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
細菌尿	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
カンジダ性亀頭炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
細気管支炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
男性外性器蜂巣炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
レンサ球菌性蜂巣炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
条虫感染	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
医療機器関連感染	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ウイルス性耳感染	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
真菌感染	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ウイルス性消化管感染	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
性器カンジダ症	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
細菌性性器感染	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
真菌性性器感染	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
肛径部膿瘍	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
蟯虫感染	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
切開部位感染	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
感染	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腎感染	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
爪感染	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
口腔真菌感染	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
外耳炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
中耳炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
耳下腺炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
処置後感染	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
術後創感染	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
前立腺感染	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
肺敗血症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
肺結核	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
慢性腎盂腎炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
根管感染	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
重症熱性血小板減少症候群	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
全身性感染	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
白癬感染	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
扁桃炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
気管炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
気管気管支炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
尿道炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腹部膿瘍	1 (0.2)	0	0	0	0
虫垂膿瘍	1 (0.2)	0	0	0	0
消化管感染	1 (0.2)	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.2)	0	0	0	0
クレブシエラ感染	1 (0.2)	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	1 (0.2)	0	0	0	0
食道カンジダ症	1 (0.2)	0	0	0	0
腎盂腎炎	3 (0.7)	0	0	0	0
脊髄感染	1 (0.2)	0	0	0	0
結核	1 (0.2)	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.2)	0	0	0	0
血管障害	229 (55.7)	657 (56.6)	44 (22.4)	4 (21.7)	705 (51.3)
高血圧	159 (38.7)	421 (36.3)	14 (7.1)	1 (5.4)	436 (31.7)
ほてり	42 (10.2)	136 (11.7)	17 (8.7)	2 (10.9)	155 (11.3)
低血圧	6 (1.5)	27 (2.3)	3 (1.5)	0	30 (2.2)
血腫	2 (0.5)	8 (0.7)	0	0	8 (0.6)
起立性低血圧	2 (0.5)	6 (0.5)	0	1 (5.4)	7 (0.5)
大動脈瘤	2 (0.5)	4 (0.3)	2 (1.0)	0	6 (0.4)
深部静脈血栓症	0	5 (0.4)	1 (0.5)	0	6 (0.4)
潮紅	2 (0.5)	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)
高血圧クリーゼ	2 (0.5)	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)
リンパ浮腫	0	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
大動脈硬化症	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
大動脈拡張	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
動脈硬化症	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
末梢静脈疾患	0	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
静脈炎	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
進行性高血圧	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
蒼白	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
末梢冷感	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
末梢性虚血	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
末梢血管障害	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
動脈閉塞性疾患	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
動脈炎	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
血圧変動	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
出血	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
血液量減少性ショック	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
間欠性跛行	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
起立性高血圧	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
末梢動脈閉塞性疾患	2 (0.5)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
末梢動脈瘤	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
末梢動脈閉塞	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
末梢循環不良	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
高血圧前症	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
静脈瘤	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
静脈虚脱	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
静脈性血管瘤	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
静脈血栓症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
大動脈狭窄	2 (0.5)	0	0	0	0
血栓後症候群	1 (0.2)	0	0	0	0
腎および尿路障害	364 (88.5)	542 (46.7)	103 (52.4)	5 (27.2)	650 (47.3)
血尿	66 (16.0)	115 (9.9)	14 (7.1)	2 (10.9)	131 (9.5)
頻尿	39 (9.5)	54 (4.7)	15 (7.6)	1 (5.4)	70 (5.1)
尿閉	56 (13.6)	47 (4.1)	10 (5.1)	1 (5.4)	58 (4.2)
排尿困難	26 (6.3)	48 (4.1)	7 (3.6)	0	55 (4.0)
夜間頻尿	31 (7.5)	45 (3.9)	10 (5.1)	0	55 (4.0)
尿失禁	17 (4.1)	48 (4.1)	7 (3.6)	0	55 (4.0)
水腎症	26 (6.3)	24 (2.1)	3 (1.5)	1 (5.4)	28 (2.0)
尿意切迫	10 (2.4)	14 (1.2)	1 (0.5)	0	15 (1.1)
腎機能障害	2 (0.5)	10 (0.9)	4 (2.0)	0	14 (1.0)
腎結石症	2 (0.5)	9 (0.8)	4 (2.0)	0	13 (0.9)
急性腎障害	10 (2.4)	9 (0.8)	2 (1.0)	0	11 (0.8)
腎嚢胞	2 (0.5)	9 (0.8)	1 (0.5)	0	10 (0.7)
膀胱痙縮	5 (1.2)	4 (0.3)	2 (1.0)	0	6 (0.4)
腎仙痛	2 (0.5)	6 (0.5)	0	0	6 (0.4)
腹圧性尿失禁	2 (0.5)	5 (0.4)	1 (0.5)	0	6 (0.4)
尿道狭窄	7 (1.7)	6 (0.5)	0	0	6 (0.4)
膀胱腫瘤	1 (0.2)	4 (0.3)	1 (0.5)	0	5 (0.4)
膀胱結石	0	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)
腎不全	5 (1.2)	4 (0.3)	1 (0.5)	0	5 (0.4)
切迫性尿失禁	0	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)
尿流量減少	7 (1.7)	4 (0.3)	1 (0.5)	0	5 (0.4)
膀胱出口部閉塞	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (1.5)	0	4 (0.3)
慢性腎臓病	4 (1.0)	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
下部尿路症状	4 (1.0)	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
尿路痛	0	3 (0.3)	1 (0.5)	0	4 (0.3)
尿臭異常	1 (0.2)	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
尿路出血	0	0	3 (1.5)	0	3 (0.2)
水尿管症	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
失禁	0	1 (0.1)	2 (1.0)	0	3 (0.2)
排尿異常	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
有痛性排尿困難	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
尿管閉塞	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
尿管結石症	2 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
尿道痛	2 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
尿路閉塞	14 (3.4)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
膀胱障害	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
尿道結石	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
尿路結石	2 (0.5)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
緊張性膀胱	2 (0.5)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
腎障害	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
尿管狭窄	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
非感染性尿道炎	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
排尿躊躇	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
尿路障害	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
高窒素血症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
膀胱頚部閉塞	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
膀胱壊死	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
膀胱痛	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
出血性膀胱炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
非感染性膀胱炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腎線維症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
白血球尿	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
閉塞性尿路疾患	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
乏尿	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
多尿	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
蛋白尿	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
腎動脈瘤	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腎萎縮	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腎腫瘤	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
腎臓痛	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
尿道痙攣	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
膀胱出血	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
尿異常	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
尿貯留腫	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
膀胱尿管逆流	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
急性腎前性腎不全	1 (0.2)	0	0	0	0
膀胱不快感	1 (0.2)	0	0	0	0
膀胱頚部硬化症	1 (0.2)	0	0	0	0
腎うっ血	1 (0.2)	0	0	0	0
ミクロアルブミン尿	1 (0.2)	0	0	0	0
腎動脈狭窄症	1 (0.2)	0	0	0	0
神経系障害	140 (34.0)	493 (42.5)	121 (61.6)	6 (32.6)	620 (45.1)
頭痛	30 (7.3)	86 (7.4)	21 (10.7)	1 (5.4)	108 (7.9)
浮動性めまい	27 (6.6)	89 (7.7)	16 (8.1)	1 (5.4)	106 (7.7)
味覚異常	6 (1.5)	64 (5.5)	17 (8.7)	2 (10.9)	83 (6.0)
錯感覚	3 (0.7)	22 (1.9)	6 (3.1)	0	28 (2.0)
失神	4 (1.0)	19 (1.6)	4 (2.0)	0	23 (1.7)
嗜眠	5 (1.2)	19 (1.6)	0	0	19 (1.4)
感覚鈍麻	3 (0.7)	13 (1.1)	5 (2.5)	0	18 (1.3)
記憶障害	6 (1.5)	13 (1.1)	5 (2.5)	0	18 (1.3)
健忘	4 (1.0)	15 (1.3)	1 (0.5)	0	16 (1.2)
注意力障害	1 (0.2)	10 (0.9)	4 (2.0)	0	14 (1.0)
傾眠	1 (0.2)	12 (1.0)	2 (1.0)	0	14 (1.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.2)	4 (0.3)	8 (4.1)	0	12 (0.9)
坐骨神経痛	4 (1.0)	11 (0.9)	0	0	11 (0.8)
振戦	4 (1.0)	11 (0.9)	0	0	11 (0.8)
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	6 (0.5)	4 (2.0)	0	10 (0.7)
平衡障害	1 (0.2)	6 (0.5)	2 (1.0)	0	8 (0.6)
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	8 (0.7)	0	0	8 (0.6)
認知障害	3 (0.7)	7 (0.6)	0	0	7 (0.5)
失神寸前の状態	11 (2.7)	7 (0.6)	0	0	7 (0.5)
脳血管発作	1 (0.2)	3 (0.3)	3 (1.5)	0	6 (0.4)
下肢静止不能症候群	1 (0.2)	5 (0.4)	1 (0.5)	0	6 (0.4)
脊髄圧迫	2 (0.5)	2 (0.2)	3 (1.5)	1 (5.4)	6 (0.4)
末梢性運動ニューロパチー	0	2 (0.2)	3 (1.5)	0	5 (0.4)
味覚消失	0	3 (0.3)	1 (0.5)	0	4 (0.3)
失語症	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
灼熱感	0	0	3 (1.5)	0	3 (0.2)
体位性めまい	0	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
不全片麻痺	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
知覚過敏	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
片頭痛	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
手根管症候群	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
異常感覚	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
構語障害	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
味覚減退	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
意識消失	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
神経根圧迫	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.1)
神経痛	3 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
嗅覚錯誤	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
多発ニューロパチー	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
痙攣発作	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
運動失調	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
大脳基底核卒中	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
頚動脈硬化症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
頚動脈狭窄	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
馬尾症候群	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
大脳萎縮	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
脳出血	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
脳血管障害	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
協調運動異常	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
認知症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
アルツハイマー型認知症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
脳症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
本態性振戦	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
顔面部神経痛	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
出血性卒中	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
手腕振動症候群	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
頭部不快感	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
過眠症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
嗅覚減退	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
虚血性脳卒中	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ラクナ脳卒中	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
神経圧迫	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
神経系障害	0	0	0	1 (5.4)	1 (0.1)
パーキンソン病	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
パーキンソニズム	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腓骨神経麻痺	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
梨状筋症候群	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
精神運動亢進	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
血栓性脳梗塞	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
舌の麻痺	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
視野欠損	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ワーラー変性	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
中枢神経系病変	1 (0.2)	0	0	0	0
小脳梗塞	1 (0.2)	0	0	0	0
脳梗塞	1 (0.2)	0	0	0	0
頭蓋内出血	2 (0.5)	0	0	0	0
単麻痺	1 (0.2)	0	0	0	0
モートン神経痛	2 (0.5)	0	0	0	0
ミオクローヌス	1 (0.2)	0	0	0	0
不全対麻痺	1 (0.2)	0	0	0	0
神経根痛	1 (0.2)	0	0	0	0
会話障害	1 (0.2)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	114 (27.7)	465 (40.1)	89 (45.3)	16 (87.0)	570 (41.4)
食欲減退	37 (9.0)	130 (11.2)	21 (10.7)	12 (65.2)	163 (11.9)
高血糖	19 (4.6)	68 (5.9)	10 (5.1)	1 (5.4)	79 (5.7)
高コレステロール血症	7 (1.7)	53 (4.6)	10 (5.1)	0	63 (4.6)
高カリウム血症	9 (2.2)	54 (4.7)	9 (4.6)	0	63 (4.6)
高トリグリセリド血症	4 (1.0)	39 (3.4)	2 (1.0)	0	41 (3.0)
高脂血症	2 (0.5)	15 (1.3)	0	0	15 (1.1)
低カルシウム血症	5 (1.2)	8 (0.7)	5 (2.5)	1 (5.4)	14 (1.0)
低ナトリウム血症	5 (1.2)	12 (1.0)	2 (1.0)	0	14 (1.0)
脱水	2 (0.5)	9 (0.8)	4 (2.0)	0	13 (0.9)
糖尿病	3 (0.7)	10 (0.9)	1 (0.5)	0	11 (0.8)
低血糖	1 (0.2)	7 (0.6)	4 (2.0)	0	11 (0.8)
低カリウム血症	8 (1.9)	3 (0.3)	4 (2.0)	1 (5.4)	8 (0.6)
低リン酸血症	0	3 (0.3)	5 (2.5)	0	8 (0.6)
脂質異常症	1 (0.2)	7 (0.6)	0	0	7 (0.5)
痛風	1 (0.2)	6 (0.5)	1 (0.5)	0	7 (0.5)
低アルブミン血症	0	5 (0.4)	2 (1.0)	0	7 (0.5)
高ナトリウム血症	1 (0.2)	5 (0.4)	1 (0.5)	0	6 (0.4)
高クレアチニン血症	0	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
高カルシウム血症	1 (0.2)	2 (0.2)	0	1 (5.4)	3 (0.2)
低マグネシウム血症	1 (0.2)	0	3 (1.5)	0	3 (0.2)
食欲亢進	0	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
２型糖尿病	2 (0.5)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
葉酸欠乏	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
食物嫌悪	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
鉄欠乏	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
ビタミンＢ１２欠乏	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
ビタミンD欠乏	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
異常体重減少	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
食欲障害	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
電解質失調	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
成長障害	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
高アミラーゼ血症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
高マグネシウム血症	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
高尿酸血症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
低クロール血症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
低蛋白血症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
血液量減少症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
栄養障害	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
代謝性アルカローシス	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
代謝症候群	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ビタミン欠乏症	1 (0.2)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	121 (29.4)	443 (38.2)	58 (29.5)	2 (10.9)	503 (36.6)
転倒	41 (10.0)	158 (13.6)	13 (6.6)	1 (5.4)	172 (12.5)
肋骨骨折	16 (3.9)	33 (2.8)	3 (1.5)	0	36 (2.6)
挫傷	6 (1.5)	26 (2.2)	4 (2.0)	0	30 (2.2)
腰椎骨折	0	13 (1.1)	2 (1.0)	0	15 (1.1)
肉離れ	0	10 (0.9)	4 (2.0)	0	14 (1.0)
胸部損傷	2 (0.5)	12 (1.0)	0	0	12 (0.9)
裂傷	4 (1.0)	11 (0.9)	1 (0.5)	0	12 (0.9)
四肢損傷	4 (1.0)	10 (0.9)	2 (1.0)	0	12 (0.9)
処置による疼痛	5 (1.2)	9 (0.8)	3 (1.5)	0	12 (0.9)
節足動物咬傷	1 (0.2)	8 (0.7)	0	0	8 (0.6)
皮膚擦過傷	2 (0.5)	5 (0.4)	2 (1.0)	1 (5.4)	8 (0.6)
脊椎圧迫骨折	1 (0.2)	8 (0.7)	0	0	8 (0.6)
骨挫傷	0	7 (0.6)	0	0	7 (0.5)
足骨折	0	5 (0.4)	1 (0.5)	0	6 (0.4)
靭帯捻挫	1 (0.2)	4 (0.3)	2 (1.0)	0	6 (0.4)
漿液腫	0	6 (0.5)	0	0	6 (0.4)
脊椎骨折	1 (0.2)	6 (0.5)	0	0	6 (0.4)
圧迫骨折	0	3 (0.3)	2 (1.0)	0	5 (0.4)
股関節部骨折	0	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)
上腕骨骨折	0	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)
交通事故	1 (0.2)	4 (0.3)	1 (0.5)	0	5 (0.4)
胸椎骨折	0	4 (0.3)	1 (0.5)	0	5 (0.4)
上肢骨折	1 (0.2)	4 (0.3)	1 (0.5)	0	5 (0.4)
手骨折	0	3 (0.3)	1 (0.5)	0	4 (0.3)
関節損傷	1 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.5)	0	4 (0.3)
恥骨骨折	1 (0.2)	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
大腿骨骨折	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
仙骨骨折	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
外傷後疼痛	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
放射線性直腸炎	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
皮膚損傷	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
サンバーン	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
創傷	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
創合併症	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
手首関節骨折	0	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
寛骨臼骨折	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
足関節部骨折	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
節足動物刺傷	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
肋軟骨骨折	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
眼挫傷	1 (0.2)	0	2 (1.0)	0	2 (0.1)
顔面骨骨折	3 (0.7)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
関節脱臼	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
下肢骨折	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
骨盤骨折	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
処置後血尿	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
瘢痕	2 (0.5)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
胸骨骨折	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
腱断裂	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
歯牙破折	1 (0.2)	0	2 (1.0)	0	2 (0.1)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
吻合合併症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
動脈バイパス閉塞	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
剥離骨折	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
背部損傷	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
造影剤反応	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
頭蓋脳損傷	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
麻酔からの覚醒遅延	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
焼痂	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
眼瞼損傷	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腓骨骨折	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
尾骨骨折	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
放射線胃腸炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
頭部損傷	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
瘢痕ヘルニア	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
半月板損傷	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
筋挫傷	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
筋損傷	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
筋骨格系損傷	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
眼窩周囲出血	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腎周囲血腫	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
外傷性気胸	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
処置に対する不安	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
橈骨骨折	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
皮膚創傷	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ストレス骨折	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
くも膜下出血	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
皮下血腫	2 (0.5)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
硬膜下血腫	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
各種物質毒性	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
外傷性関節炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
外傷性骨折	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
外傷性血腫	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
外傷性肺損傷	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ウロストミー合併症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
創傷出血	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
創壊死	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
事故	1 (0.2)	0	0	0	0
吻合部潰瘍	1 (0.2)	0	0	0	0
食道熱傷	1 (0.2)	0	0	0	0
頚椎骨折	1 (0.2)	0	0	0	0
角膜擦過傷	1 (0.2)	0	0	0	0
放射線性膀胱炎	1 (0.2)	0	0	0	0
眼外傷	1 (0.2)	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.2)	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	1 (0.2)	0	0	0	0
熱疲労	1 (0.2)	0	0	0	0
口唇損傷	1 (0.2)	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	1 (0.2)	0	0	0	0
処置による悪心	1 (0.2)	0	0	0	0
引っかき傷	1 (0.2)	0	0	0	0
熱傷	1 (0.2)	0	0	0	0
脛骨骨折	1 (0.2)	0	0	0	0
臨床検査	107 (26.0)	430 (37.1)	59 (30.0)	14 (76.1)	503 (36.6)
体重減少	43 (10.5)	212 (18.3)	19 (9.7)	5 (27.2)	236 (17.2)
体重増加	10 (2.4)	47 (4.1)	6 (3.1)	0	53 (3.9)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.5)	23 (2.0)	9 (4.6)	0	32 (2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.7)	23 (2.0)	3 (1.5)	1 (5.4)	27 (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (2.4)	21 (1.8)	2 (1.0)	1 (5.4)	24 (1.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.5)	11 (0.9)	5 (2.5)	0	16 (1.2)
血中クレアチニン増加	11 (2.7)	11 (0.9)	3 (1.5)	2 (10.9)	16 (1.2)
血中尿素増加	2 (0.5)	10 (0.9)	0	2 (10.9)	12 (0.9)
血中テストステロン増加	0	8 (0.7)	0	0	8 (0.6)
心電図ＱＴ延長	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (1.5)	1 (5.4)	6 (0.4)
心雑音	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.5)	2 (10.9)	5 (0.4)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
国際標準比減少	0	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)
国際標準比増加	0	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)
低比重リポ蛋白増加	0	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)
サイロキシン減少	1 (0.2)	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
血圧上昇	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.7)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
心拍数増加	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
心拍数不整	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
リパーゼ増加	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
赤血球数減少	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
腹部ブルイ	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
アミラーゼ増加	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
細菌検査陽性	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
血中カルシウム増加	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
血中クレアチニン減少	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
血中鉄減少	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン異常	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
血中尿素減少	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
体温上昇	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ボレリア検査陽性	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
呼吸音異常	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (0.5)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
糖鎖抗原１９－９増加	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
細胞診異常	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
眼圧上昇	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
リンパ節触知	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
単球数増加	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
好中球数増加	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
プロトロンビン時間短縮	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
血清フェリチン減少	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
喀痰異常	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
遊離サイロキシン減少	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
トランスフェリン飽和度低下	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
トリヨードチロニン減少	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
尿沈渣陽性	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
尿検査異常	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
尿量減少	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ビタミンＢ１２減少	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ビタミンD減少	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (0.2)	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.2)	0	0	0	0
骨スキャン異常	1 (0.2)	0	0	0	0
頚動脈雑音	1 (0.2)	0	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	1 (0.2)	0	0	0	0
凝固時間延長	1 (0.2)	0	0	0	0
ヘモグロビン増加	1 (0.2)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	112 (27.2)	369 (31.8)	113 (57.5)	11 (59.8)	493 (35.8)
呼吸困難	19 (4.6)	76 (6.6)	29 (14.8)	7 (38.0)	112 (8.1)
咳嗽	35 (8.5)	70 (6.0)	25 (12.7)	1 (5.4)	96 (7.0)
鼻出血	6 (1.5)	30 (2.6)	7 (3.6)	1 (5.4)	38 (2.8)
口腔咽頭痛	6 (1.5)	28 (2.4)	7 (3.6)	2 (10.9)	37 (2.7)
鼻漏	4 (1.0)	17 (1.5)	5 (2.5)	0	22 (1.6)
鼻閉	6 (1.5)	10 (0.9)	10 (5.1)	0	20 (1.5)
湿性咳嗽	3 (0.7)	11 (0.9)	4 (2.0)	0	15 (1.1)
慢性閉塞性肺疾患	7 (1.7)	11 (0.9)	0	0	11 (0.8)
労作性呼吸困難	3 (0.7)	8 (0.7)	1 (0.5)	0	9 (0.7)
アレルギー性鼻炎	0	7 (0.6)	2 (1.0)	0	9 (0.7)
気道うっ血	0	3 (0.3)	5 (2.5)	0	8 (0.6)
副鼻腔うっ血	1 (0.2)	4 (0.3)	3 (1.5)	0	7 (0.5)
上気道咳症候群	0	6 (0.5)	1 (0.5)	0	7 (0.5)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
発声障害	3 (0.7)	6 (0.5)	0	0	6 (0.4)
肺腫瘤	2 (0.5)	6 (0.5)	0	0	6 (0.4)
睡眠時無呼吸症候群	2 (0.5)	4 (0.3)	2 (1.0)	0	6 (0.4)
鼻乾燥	0	4 (0.3)	1 (0.5)	0	5 (0.4)
胸水	0	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)
副鼻腔分泌過多	0	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
肺塞栓症	3 (0.7)	3 (0.3)	1 (0.5)	0	4 (0.3)
咽喉刺激感	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (1.5)	0	4 (0.3)
無気肺	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
カタル	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
咽喉乾燥	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
肺障害	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
肺高血圧症	0	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
呼吸不全	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
上気道うっ血	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
喘鳴	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
急性呼吸不全	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
喘息	3 (0.7)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
しゃっくり	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.1)
低酸素症	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
鼻潰瘍	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
誤嚥性肺炎	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
肺線維症	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
肺肉芽腫	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
肺水腫	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
くしゃみ	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
あくび	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
気管支拡張症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
慢性気管支炎	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
息詰まり	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
慢性呼吸不全	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
喉頭蓋嚢胞	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
喀血	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
喉頭不快感	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
起坐呼吸	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
呼吸時疼痛	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
咽頭出血	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
胸膜肥厚	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
気胸	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
肺気瘤	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
呼吸異常	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
いびき	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
気管痛	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
気管支痙攣	1 (0.2)	0	0	0	0
肺気腫	1 (0.2)	0	0	0	0
夜間呼吸困難	1 (0.2)	0	0	0	0
精神障害	70 (17.0)	201 (17.3)	43 (21.9)	6 (32.6)	250 (18.2)
不眠症	27 (6.6)	63 (5.4)	14 (7.1)	1 (5.4)	78 (5.7)
不安	13 (3.2)	37 (3.2)	7 (3.6)	0	44 (3.2)
うつ病	9 (2.2)	31 (2.7)	3 (1.5)	0	34 (2.5)
錯乱状態	0	6 (0.5)	7 (3.6)	0	13 (0.9)
抑うつ気分	5 (1.2)	11 (0.9)	1 (0.5)	0	12 (0.9)
激越	2 (0.5)	8 (0.7)	0	0	8 (0.6)
悪夢	0	3 (0.3)	1 (0.5)	3 (16.3)	7 (0.5)
易刺激性	1 (0.2)	4 (0.3)	1 (0.5)	0	5 (0.4)
睡眠障害	3 (0.7)	4 (0.3)	1 (0.5)	0	5 (0.4)
幻覚	0	3 (0.3)	1 (0.5)	0	4 (0.3)
気分変化	1 (0.2)	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
異常な夢	0	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
感情不安定	0	1 (0.1)	2 (1.0)	0	3 (0.2)
無感情	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
自殺念慮	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
譫妄	2 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (5.4)	2 (0.1)
幻視	0	1 (0.1)	0	1 (5.4)	2 (0.1)
大うつ病	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
抑うつ気分を伴う適応障害	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
感情障害	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
攻撃性	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
歯ぎしり	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
神経性過食症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
閉所恐怖症	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
抑うつ症状	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
失見当識	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
情動障害	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
初期不眠症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
リビドー減退	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
精神状態変化	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
中期不眠症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
気分動揺	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
神経過敏	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
精神運動制止遅滞	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
落ち着きのなさ	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
涙ぐむ	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
アルコール症	1 (0.2)	0	0	0	0
リビドー消失	1 (0.2)	0	0	0	0
ストレス	1 (0.2)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	53 (12.9)	171 (14.7)	56 (28.5)	10 (54.3)	237 (17.2)
貧血	32 (7.8)	87 (7.5)	39 (19.8)	4 (21.7)	130 (9.5)
リンパ球減少症	2 (0.5)	27 (2.3)	1 (0.5)	0	28 (2.0)
好中球減少症	4 (1.0)	17 (1.5)	3 (1.5)	2 (10.9)	22 (1.6)
白血球減少症	1 (0.2)	11 (0.9)	7 (3.6)	1 (5.4)	19 (1.4)
血小板減少症	3 (0.7)	10 (0.9)	3 (1.5)	2 (10.9)	15 (1.1)
白血球増加症	1 (0.2)	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)
リンパ節症	2 (0.5)	3 (0.3)	2 (1.0)	0	5 (0.4)
好酸球増加症	4 (1.0)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
鉄欠乏性貧血	0	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
好中球増加症	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
内出血発生の増加傾向	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
リンパ節痛	1 (0.2)	0	0	1 (5.4)	1 (0.1)
正色素性正球性貧血	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
汎血球減少症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
凝血異常	1 (0.2)	0	0	0	0
溶血性尿毒症症候群	1 (0.2)	0	0	0	0
心臓障害	38 (9.2)	145 (12.5)	18 (9.2)	4 (21.7)	167 (12.1)
心房細動	7 (1.7)	26 (2.2)	2 (1.0)	1 (5.4)	29 (2.1)
動悸	0	16 (1.4)	0	1 (5.4)	17 (1.2)
狭心症	2 (0.5)	13 (1.1)	2 (1.0)	0	15 (1.1)
うっ血性心不全	2 (0.5)	10 (0.9)	4 (2.0)	0	14 (1.0)
頻脈	1 (0.2)	9 (0.8)	5 (2.5)	0	14 (1.0)
心不全	0	6 (0.5)	0	2 (10.9)	8 (0.6)
徐脈	6 (1.5)	7 (0.6)	0	0	7 (0.5)
心筋梗塞	0	6 (0.5)	1 (0.5)	0	7 (0.5)
冠動脈疾患	2 (0.5)	6 (0.5)	0	0	6 (0.4)
心房粗動	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
心筋症	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
心筋虚血	2 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
洞結節機能不全	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
洞性頻脈	0	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
急性心筋梗塞	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
不安定狭心症	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
不整脈	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
冠動脈硬化症	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
期外収縮	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
洞性徐脈	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
心室性頻脈	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
急性冠動脈症候群	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
大動脈弁閉鎖不全症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
第一度房室ブロック	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
左脚ブロック	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
右脚ブロック	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
慢性心不全	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
心肥大	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
心中隔肥大	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
心肺停止	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
心拡大	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
心血管障害	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
うっ血性心筋症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
冠動脈閉塞	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
心臓内血栓	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
左室肥大	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
右室機能不全	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
無症候性心筋梗塞	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
洞性不整脈	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
上室性期外収縮	2 (0.5)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
上室性頻脈	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
急性心不全	1 (0.2)	0	0	0	0
冠静脈狭窄	1 (0.2)	0	0	0	0
ストレス心筋症	1 (0.2)	0	0	0	0
心室性不整脈	1 (0.2)	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.2)	0	0	0	0
眼障害	42 (10.2)	93 (8.0)	31 (15.8)	2 (10.9)	126 (9.2)
霧視	5 (1.2)	18 (1.6)	8 (4.1)	0	26 (1.9)
白内障	10 (2.4)	18 (1.6)	3 (1.5)	0	21 (1.5)
眼痛	2 (0.5)	5 (0.4)	3 (1.5)	1 (5.4)	9 (0.7)
眼乾燥	3 (0.7)	8 (0.7)	0	0	8 (0.6)
結膜出血	2 (0.5)	5 (0.4)	1 (0.5)	0	6 (0.4)
視力障害	0	2 (0.2)	4 (2.0)	0	6 (0.4)
眼刺激	0	4 (0.3)	1 (0.5)	0	5 (0.4)
流涙増加	4 (1.0)	2 (0.2)	3 (1.5)	0	5 (0.4)
緑内障	2 (0.5)	3 (0.3)	1 (0.5)	0	4 (0.3)
網膜剥離	1 (0.2)	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
眼そう痒症	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
硝子体剥離	0	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
眼瞼炎	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
眼出血	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	2 (0.1)
眼充血	0	0	1 (0.5)	1 (5.4)	2 (0.1)
高眼圧症	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.1)
眼精疲労	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
霰粒腫	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
結膜充血	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
複視	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
乾性加齢黄斑変性	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
眼瞼外反	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
眼瞼下垂	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
眼瞼そう痒症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
光輪視	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
黄斑変性	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
黄斑線維症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
新生血管加齢黄斑変性	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
開放隅角緑内障	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
光視症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
翼状片	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
瞳孔障害	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
網膜静脈閉塞	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
硝子体浮遊物	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
加齢黄斑変性	1 (0.2)	0	0	0	0
乱視	1 (0.2)	0	0	0	0
脈絡膜出血	1 (0.2)	0	0	0	0
眼の障害	1 (0.2)	0	0	0	0
眼球浮腫	1 (0.2)	0	0	0	0
眼部不快感	1 (0.2)	0	0	0	0
高血圧性網膜症	1 (0.2)	0	0	0	0
硝子体変性	1 (0.2)	0	0	0	0

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
硝子体出血	1 (0.2)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	34 (8.3)	96 (8.3)	26 (13.2)	0	122 (8.9)
基底細胞癌	8 (1.9)	18 (1.6)	5 (2.5)	0	23 (1.7)
扁平上皮癌	1 (0.2)	10 (0.9)	6 (3.1)	0	16 (1.2)
脂漏性角化症	2 (0.5)	10 (0.9)	0	0	10 (0.7)
大腸腺腫	0	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
肺の悪性新生物	0	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
膀胱癌	2 (0.5)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
悪性黒色腫	5 (1.2)	0	3 (1.5)	0	3 (0.2)
メラノサイト性母斑	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
皮膚乳頭腫	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
肺扁平上皮癌	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
移行上皮癌	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
副腎腺腫	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
皮膚良性新生物	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
甲状腺の良性新生物	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.1)
胃癌	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
脂肪腫	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
腎盂の悪性新生物	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
前立腺癌	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
腎細胞癌	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
皮膚有棘細胞癌	6 (1.5)	0	2 (1.0)	0	2 (0.1)
アクロコルドン	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
結腸腺癌	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
血管筋脂肪腫	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Ｂ細胞性リンパ腫	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
乳癌	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
癌疼痛	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
慢性骨髄性白血病	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
結腸癌第２期	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
結腸直腸腺癌	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
異形成母斑	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
内軟骨腫症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
多形性神経膠芽細胞腫	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
骨血管腫	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
肝臓血管腫	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
肝細胞癌	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
良性単クローン性高γグロブリン血症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
カポジ肉腫	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
大腸の良性新生物	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
表皮内悪性黒色腫	2 (0.5)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
肝転移	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
非小細胞肺癌	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
食道癌	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
膵新生物	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
直腸新生物	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腎新生物	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
小細胞肺癌	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
舌新生物	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
腫瘍熱	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
尿道新生物	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
膀胱の良性新生物	1 (0.2)	0	0	0	0
結腸癌	1 (0.2)	0	0	0	0
再発前立腺癌	2 (0.5)	0	0	0	0
直腸腺癌	1 (0.2)	0	0	0	0
直腸癌	1 (0.2)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	39 (9.5)	88 (7.6)	10 (5.1)	0	98 (7.1)
女性化乳房	9 (2.2)	28 (2.4)	3 (1.5)	0	31 (2.3)
精巣痛	3 (0.7)	8 (0.7)	1 (0.5)	0	9 (0.7)
骨盤痛	10 (2.4)	8 (0.7)	0	0	8 (0.6)
乳房圧痛	0	4 (0.3)	2 (1.0)	0	6 (0.4)
亀頭包皮炎	2 (0.5)	4 (0.3)	1 (0.5)	0	5 (0.4)
性器発疹	0	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
良性前立腺肥大症	3 (0.7)	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
勃起不全	2 (0.5)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
会陰痛	2 (0.5)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
前立腺炎	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
乳房腫瘤	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
乳房痛	2 (0.5)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
生殖器萎縮	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
性器不快感	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
生殖器病変	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
生殖器痛	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
乳頭痛	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
性器浮腫	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
骨盤底筋力低下	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
陰茎浮腫	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
陰茎痛	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
形質細胞亀頭炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
前立腺石灰化	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
前立腺腫瘤	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
前立腺痛	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
陰部そう痒症	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
直腸前立腺瘻	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
陰嚢痛	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
性機能不全	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
精索障害	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
精巣萎縮	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
精巣嚢胞	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
精巣腫瘤	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
精巣腫脹	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
陰茎紅斑	1 (0.2)	0	0	0	0
内分泌障害	9 (2.2)	67 (5.8)	16 (8.1)	1 (5.4)	84 (6.1)
甲状腺機能低下症	6 (1.5)	58 (5.0)	15 (7.6)	0	73 (5.3)
甲状腺腫	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
甲状腺腫瘤	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.2)
副腎機能不全	0	1 (0.1)	0	1 (5.4)	2 (0.1)
自己免疫性甲状腺炎	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
甲状腺機能亢進症	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
甲状腺嚢腫	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
副腎機能亢進症	1 (0.2)	0	0	0	0
耳および迷路障害	13 (3.2)	53 (4.6)	9 (4.6)	3 (16.3)	65 (4.7)
回転性めまい	7 (1.7)	22 (1.9)	0	0	22 (1.6)
耳鳴	1 (0.2)	4 (0.3)	4 (2.0)	2 (10.9)	10 (0.7)
耳痛	1 (0.2)	6 (0.5)	2 (1.0)	0	8 (0.6)
聴力低下	0	5 (0.4)	1 (0.5)	0	6 (0.4)
難聴	0	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)
耳垢分泌過多	0	2 (0.2)	1 (0.5)	0	3 (0.2)
耳垢栓塞	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (5.4)	2 (0.1)
耳不快感	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
前庭障害	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
耳介腫脹	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
感音性難聴	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
耳そう痒症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
耳漏	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
鼓膜穿孔	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
耳閉	1 (0.2)	0	0	0	0
乗物酔い	1 (0.2)	0	0	0	0
肝胆道系障害	9 (2.2)	31 (2.7)	4 (2.0)	0	35 (2.5)
胆石症	3 (0.7)	13 (1.1)	3 (1.5)	0	16 (1.2)
脂肪肝	1 (0.2)	6 (0.5)	1 (0.5)	0	7 (0.5)
胆嚢炎	0	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
肝腫大	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
高ビリルビン血症	2 (0.5)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
胆管結石	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
薬物性肝障害	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
肝機能異常	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
肝病変	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
急性胆管炎	1 (0.2)	0	0	0	0
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (0.2)	0	0	0	0
胆道気腫	1 (0.2)	0	0	0	0
免疫系障害	10 (2.4)	17 (1.5)	6 (3.1)	0	23 (1.7)
季節性アレルギー	3 (0.7)	10 (0.9)	2 (1.0)	0	12 (0.9)
過敏症	1 (0.2)	4 (0.3)	1 (0.5)	0	5 (0.4)
薬物過敏症	2 (0.5)	2 (0.2)	2 (1.0)	0	4 (0.3)
アレルギー性浮腫	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
造影剤アレルギー	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.2)	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	0	0	0	0
ヨウ素アレルギー	1 (0.2)	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (0.7)	9 (0.8)	1 (0.5)	0	10 (0.7)
包茎	2 (0.5)	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
陰嚢水瘤	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
脳血管動静脈奇形	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
皮様嚢腫	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
汗孔角化症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
脊髄小脳失調症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.1)
製品の問題	4 (1.0)	4 (0.3)	0	0	4 (0.3)
医療機器閉塞	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)
医療機器不具合	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
嚥下困難な製品	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
医療機器位置異常	1 (0.2)	0	0	0	0
医療機器のゆるみ	1 (0.2)	0	0	0	0
社会環境	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
人間関係の問題	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Number in parentheses is event rate per 100 subject-years of exposure. Denominator is total subject years of exposure (total days of exposure/365.25) for the treatment group. Numerator is number of distinct events with that preferred term.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE21.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE21.SAS] 16AUG2017, 15:05

表 2.7.4.6-付録-12 ARN-509-003 試験の日本人集団のすべての有害事象［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Japanese Safety Population	21	34
Subjects with 1 or more TEAEs	18 (85.7%)	32 (94.1%)
System organ class		
Preferred term		
皮膚および皮下組織障害	5 (23.8%)	23 (67.6%)
斑状丘疹状皮疹	0	8 (23.5%)
全身性皮疹	0	6 (17.6%)
発疹	0	4 (11.8%)
脱毛症	0	3 (8.8%)
皮膚乾燥	0	3 (8.8%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (4.8%)	3 (8.8%)
接触皮膚炎	2 (9.5%)	2 (5.9%)
そう痒症	2 (9.5%)	2 (5.9%)
光線角化症	0	1 (2.9%)
薬疹	0	1 (2.9%)
異汗性湿疹	0	1 (2.9%)
湿疹	1 (4.8%)	1 (2.9%)
多形紅斑	0	1 (2.9%)
皮下出血	0	1 (2.9%)
網状皮斑	0	1 (2.9%)
汗疹	0	1 (2.9%)
爪の障害	0	1 (2.9%)
全身性そう痒症	0	1 (2.9%)
斑状皮疹	0	1 (2.9%)
脂漏性皮膚炎	0	1 (2.9%)
皮膚びらん	0	1 (2.9%)
皮膚剥脱	0	1 (2.9%)
蕁麻疹	0	1 (2.9%)
胃腸障害	7 (33.3%)	14 (41.2%)
便秘	1 (4.8%)	6 (17.6%)
悪心	0	5 (14.7%)
下痢	2 (9.5%)	2 (5.9%)
胃食道逆流性疾患	0	2 (5.9%)
肛門周囲痛	0	2 (5.9%)
腹部不快感	0	1 (2.9%)
腹部膨満	0	1 (2.9%)
腹痛	1 (4.8%)	1 (2.9%)
慢性胃炎	0	1 (2.9%)
腸憩室	0	1 (2.9%)
口内乾燥	0	1 (2.9%)
血便排泄	0	1 (2.9%)
裂孔ヘルニア	0	1 (2.9%)
大腸ポリープ	0	1 (2.9%)
下部消化管出血	0	1 (2.9%)
歯周病	0	1 (2.9%)
流涎過多	0	1 (2.9%)
歯痛	0	1 (2.9%)
嘔吐	1 (4.8%)	1 (2.9%)
上腹部痛	1 (4.8%)	0
口唇炎	1 (4.8%)	0
膵炎	1 (4.8%)	0
感染症および寄生虫症	9 (42.9%)	13 (38.2%)
鼻咽頭炎	5 (23.8%)	3 (8.8%)
肺炎	1 (4.8%)	3 (8.8%)
体部白癬	0	2 (5.9%)

	Placebo	Apalutamide
上気道感染	3 (14.3%)	2 (5.9%)
膀胱炎	2 (9.5%)	1 (2.9%)
副鼻腔炎	0	1 (2.9%)
皮膚感染	0	1 (2.9%)
足部白癬	0	1 (2.9%)
尿路感染	1 (4.8%)	1 (2.9%)
胃腸炎	1 (4.8%)	0
腎盂腎炎	1 (4.8%)	0
神経系障害	3 (14.3%)	13 (38.2%)
味覚異常	1 (4.8%)	6 (17.6%)
浮動性めまい	0	2 (5.9%)
感覚鈍麻	1 (4.8%)	2 (5.9%)
傾眠	0	2 (5.9%)
頭痛	1 (4.8%)	1 (2.9%)
失神寸前の状態	0	1 (2.9%)
脊髄圧迫	0	1 (2.9%)
血栓性脳梗塞	0	1 (2.9%)
振戦	0	1 (2.9%)
脳梗塞	1 (4.8%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (19.0%)	11 (32.4%)
疲労	0	4 (11.8%)
末梢性浮腫	2 (9.5%)	4 (11.8%)
倦怠感	2 (9.5%)	3 (8.8%)
顔面浮腫	0	1 (2.9%)
歩行障害	0	1 (2.9%)
末梢腫脹	0	1 (2.9%)
発熱	0	1 (2.9%)
代謝および栄養障害	4 (19.0%)	9 (26.5%)
食欲減退	2 (9.5%)	6 (17.6%)
低アルブミン血症	0	2 (5.9%)
高コレステロール血症	0	1 (2.9%)
高血糖	0	1 (2.9%)
高カリウム血症	0	1 (2.9%)
低血糖	0	1 (2.9%)
糖尿病	1 (4.8%)	0
脂質異常症	1 (4.8%)	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (23.8%)	8 (23.5%)
節足動物咬傷	0	1 (2.9%)
圧迫骨折	0	1 (2.9%)
挫傷	1 (4.8%)	1 (2.9%)
麻酔からの覚醒遅延	0	1 (2.9%)
転倒	2 (9.5%)	1 (2.9%)
腰椎骨折	0	1 (2.9%)
肉離れ	0	1 (2.9%)
肋骨骨折	1 (4.8%)	1 (2.9%)
皮膚擦過傷	0	1 (2.9%)
創傷	0	1 (2.9%)
創合併症	0	1 (2.9%)
吻合部潰瘍	1 (4.8%)	0
肋軟骨骨折	1 (4.8%)	0
熱傷	1 (4.8%)	0
歯牙破折	1 (4.8%)	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (33.3%)	8 (23.5%)
四肢痛	0	5 (14.7%)
背部痛	3 (14.3%)	3 (8.8%)
関節痛	0	2 (5.9%)
関節炎	0	1 (2.9%)
側腹部痛	0	1 (2.9%)
腰部脊柱管狭窄症	1 (4.8%)	1 (2.9%)
筋痙縮	1 (4.8%)	1 (2.9%)

	Placebo	Apalutamide
筋骨格系胸痛	0	1 (2.9%)
変形性脊椎症	1 (4.8%)	1 (2.9%)
筋骨格硬直	1 (4.8%)	0
変形性関節症	1 (4.8%)	0
骨粗鬆症性骨折	1 (4.8%)	0
リウマチ性多発筋痛	1 (4.8%)	0
血管障害	3 (14.3%)	7 (20.6%)
ほてり	2 (9.5%)	5 (14.7%)
高血圧	1 (4.8%)	4 (11.8%)
低血圧	1 (4.8%)	0
血液およびリンパ系障害	0	5 (14.7%)
貧血	0	3 (8.8%)
白血球減少症	0	1 (2.9%)
リンパ球減少症	0	1 (2.9%)
血小板減少症	0	1 (2.9%)
臨床検査	2 (9.5%)	5 (14.7%)
体重減少	2 (9.5%)	3 (8.8%)
アミラーゼ増加	0	1 (2.9%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.9%)
尿量減少	0	1 (2.9%)
サイロキシン減少	1 (4.8%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	5 (14.7%)
大腸腺腫	0	1 (2.9%)
腎盂の悪性新生物	0	1 (2.9%)
脂漏性角化症	0	1 (2.9%)
皮膚乳頭腫	0	1 (2.9%)
腫瘍熱	0	1 (2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (14.3%)	5 (14.7%)
アレルギー性鼻炎	0	2 (5.9%)
呼吸困難	0	1 (2.9%)
喉頭不快感	0	1 (2.9%)
咽頭出血	0	1 (2.9%)
胸水	0	1 (2.9%)
誤嚥性肺炎	0	1 (2.9%)
鼻出血	1 (4.8%)	0
肺腫瘤	1 (4.8%)	0
鼻漏	1 (4.8%)	0
腎および尿路障害	6 (28.6%)	4 (11.8%)
排尿困難	1 (4.8%)	2 (5.9%)
出血性膀胱炎	0	1 (2.9%)
血尿	2 (9.5%)	1 (2.9%)
水腎症	2 (9.5%)	1 (2.9%)
腎動脈瘤	0	1 (2.9%)
腎機能障害	1 (4.8%)	1 (2.9%)
尿失禁	0	1 (2.9%)
尿閉	1 (4.8%)	1 (2.9%)
尿路結石	1 (4.8%)	0
夜間頻尿	1 (4.8%)	0
頻尿	2 (9.5%)	0
尿道痛	1 (4.8%)	0
心臓障害	3 (14.3%)	3 (8.8%)
心房細動	0	1 (2.9%)
心不全	0	1 (2.9%)
うっ血性心不全	0	1 (2.9%)
心肺停止	1 (4.8%)	0
期外収縮	1 (4.8%)	0
上室性期外収縮	1 (4.8%)	0
心室性期外収縮	1 (4.8%)	0
精神障害	0	3 (8.8%)

	Placebo	Apalutamide
不眠症	0	2 (5.9%)
無感情	0	1 (2.9%)
眼障害	0	2 (5.9%)
白内障	0	1 (2.9%)
結膜充血	0	1 (2.9%)
肝胆道系障害	1 (4.8%)	2 (5.9%)
薬物性肝障害	0	1 (2.9%)
肝機能異常	0	1 (2.9%)
急性胆管炎	1 (4.8%)	0
胆石症	1 (4.8%)	0
胆道気腫	1 (4.8%)	0
生殖系および乳房障害	1 (4.8%)	1 (2.9%)
前立腺炎	1 (4.8%)	1 (2.9%)
耳および迷路障害	1 (4.8%)	0
耳不快感	1 (4.8%)	0
免疫系障害	1 (4.8%)	0
過敏症	1 (4.8%)	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28 days. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

[TSFAE02_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE02_J.SAS] 11SEP2017, 17:33

表 2.7.4.6-付録-13 ARN-509-003 試験の日本人集団における治験薬と関連性がある有害事象［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Japanese safety population	21	34
Subjects with 1 or more drug related TEAEs	9 (42.9%)	29 (85.3%)
System organ class		
Preferred term		
皮膚および皮下組織障害	0	19 (55.9%)
全身性皮疹	0	6 (17.6%)
斑状丘疹状皮疹	0	6 (17.6%)
発疹	0	4 (11.8%)
脱毛症	0	3 (8.8%)
皮脂欠乏性湿疹	0	2 (5.9%)
接触皮膚炎	0	1 (2.9%)
薬疹	0	1 (2.9%)
皮膚乾燥	0	1 (2.9%)
湿疹	0	1 (2.9%)
多形紅斑	0	1 (2.9%)
網状皮斑	0	1 (2.9%)
汗疹	0	1 (2.9%)
爪の障害	0	1 (2.9%)
そう痒症	0	1 (2.9%)
全身性そう痒症	0	1 (2.9%)
斑状皮疹	0	1 (2.9%)
神経系障害	2 (9.5%)	11 (32.4%)
味覚異常	0	6 (17.6%)
浮動性めまい	0	2 (5.9%)
頭痛	1 (4.8%)	1 (2.9%)
感覚鈍麻	1 (4.8%)	1 (2.9%)
傾眠	0	1 (2.9%)
脳梗塞	1 (4.8%)	0
胃腸障害	2 (9.5%)	9 (26.5%)
悪心	0	3 (8.8%)
便秘	1 (4.8%)	2 (5.9%)
腹部不快感	0	1 (2.9%)
腹痛	0	1 (2.9%)
下痢	0	1 (2.9%)
口内乾燥	0	1 (2.9%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (2.9%)
裂孔ヘルニア	0	1 (2.9%)
下部消化管出血	0	1 (2.9%)
流涎過多	0	1 (2.9%)
嘔吐	1 (4.8%)	0
代謝および栄養障害	1 (4.8%)	9 (26.5%)
食欲減退	0	6 (17.6%)
高コレステロール血症	0	1 (2.9%)
高血糖	0	1 (2.9%)
高カリウム血症	0	1 (2.9%)
低アルブミン血症	0	1 (2.9%)
脂質異常症	1 (4.8%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (9.5%)	6 (17.6%)
末梢性浮腫	1 (4.8%)	3 (8.8%)
疲労	0	2 (5.9%)
倦怠感	1 (4.8%)	2 (5.9%)
顔面浮腫	0	1 (2.9%)
血管障害	3 (14.3%)	5 (14.7%)

	Placebo	Apalutamide
ほてり	2 (9.5%)	5 (14.7%)
高血圧	0	2 (5.9%)
低血圧	1 (4.8%)	0
臨床検査	1 (4.8%)	4 (11.8%)
体重減少	1 (4.8%)	2 (5.9%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.9%)
尿量減少	0	1 (2.9%)
サイロキシン減少	1 (4.8%)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (9.5%)	4 (11.8%)
関節痛	0	2 (5.9%)
関節炎	0	1 (2.9%)
筋痙縮	1 (4.8%)	1 (2.9%)
筋骨格硬直	1 (4.8%)	0
骨粗鬆症性骨折	1 (4.8%)	0
精神障害	0	3 (8.8%)
不眠症	0	2 (5.9%)
無感情	0	1 (2.9%)
感染症および寄生虫症	0	2 (5.9%)
膀胱炎	0	1 (2.9%)
肺炎	0	1 (2.9%)
腎および尿路障害	0	2 (5.9%)
出血性膀胱炎	0	1 (2.9%)
腎動脈瘤	0	1 (2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.8%)	2 (5.9%)
呼吸困難	0	1 (2.9%)
喉頭不快感	0	1 (2.9%)
胸水	0	1 (2.9%)
肺腫瘤	1 (4.8%)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.9%)
白血球減少症	0	1 (2.9%)
リンパ球減少症	0	1 (2.9%)
心臓障害	0	1 (2.9%)
うっ血性心不全	0	1 (2.9%)
眼障害	0	1 (2.9%)
結膜充血	0	1 (2.9%)
肝胆道系障害	1 (4.8%)	1 (2.9%)
肝機能異常	0	1 (2.9%)
胆石症	1 (4.8%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (2.9%)
脂漏性角化症	0	1 (2.9%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.8%)	0
肋軟骨骨折	1 (4.8%)	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug plus 28 days. For each system organ class and preferred term, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

[TSFAE06R_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE06R_J.SAS] 11SEP2017, 17:36

表 2.7.4.6-付録-14 ARN-509-003 試験の日本人集団における投与期間で標準化した 100 人年あたりの有害事象の発現件数［安全性解析対象集団］

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
Japanese Safety Population	21					34				
Total subject-years of exposure	19.2					23.4				
Number of distinct TEAEs	109 (567.7)	58 (302.1)	43 (224.0)	8 (41.7)	0	283 (1209.4)	147 (628.2)	105 (448.7)	30 (128.2)	1 (4.3)
System organ class										
Preferred term										
皮膚および皮下組織障害	6 (31.3)	4 (20.8)	2 (10.4)	0	0	67 (286.3)	32 (136.8)	29 (123.9)	6 (25.6)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	13 (55.6)	4 (17.1)	7 (29.9)	2 (8.5)	0
全身性皮疹	0	0	0	0	0	11 (47.0)	5 (21.4)	5 (21.4)	1 (4.3)	0
発疹	0	0	0	0	0	6 (25.6)	3 (12.8)	3 (12.8)	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	4 (17.1)	1 (4.3)	3 (12.8)	0	0
接触皮膚炎	2 (10.4)	2 (10.4)	0	0	0	3 (12.8)	1 (4.3)	2 (8.5)	0	0
湿疹	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	3 (12.8)	1 (4.3)	2 (8.5)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	3 (12.8)	2 (8.5)	1 (4.3)	0	0
脱毛症	0	0	0	0	0	3 (12.8)	2 (8.5)	1 (4.3)	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	3 (12.8)	2 (8.5)	1 (4.3)	0	0
そう痒症	2 (10.4)	2 (10.4)	0	0	0	2 (8.5)	2 (8.5)	0	0	0
汗疹	0	0	0	0	0	2 (8.5)	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0
斑状皮疹	0	0	0	0	0	2 (8.5)	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	2 (8.5)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0
光線角化症	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
薬疹	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
異汗性湿疹	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
皮下出血	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
網状皮斑	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
爪の障害	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
胃腸障害	9 (46.9)	3 (15.6)	5 (26.0)	1 (5.2)	0	36 (153.8)	29 (123.9)	7 (29.9)	0	0
便秘	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	7 (29.9)	5 (21.4)	2 (8.5)	0	0
大腸ポリープ	0	0	0	0	0	5 (21.4)	2 (8.5)	3 (12.8)	0	0
悪心	0	0	0	0	0	5 (21.4)	5 (21.4)	0	0	0
下痢	2 (10.4)	2 (10.4)	0	0	0	2 (8.5)	0	2 (8.5)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	2 (8.5)	2 (8.5)	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	0	0	2 (8.5)	2 (8.5)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
腹痛	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
嘔吐	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
慢性胃炎	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
腸憩室	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
下部消化管出血	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
歯周病	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
流涎過多	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
歯痛	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
膵炎	2 (10.4)	0	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	24 (102.6)	12 (51.3)	10 (42.7)	1 (4.3)	1 (4.3)
貧血	0	0	0	0	0	11 (47.0)	5 (21.4)	5 (21.4)	1 (4.3)	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	9 (38.5)	5 (21.4)	4 (17.1)	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	2 (8.5)	2 (8.5)	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	0	2 (8.5)	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	11 (57.3)	7 (36.5)	3 (15.6)	1 (5.2)	0	20 (85.5)	10 (42.7)	9 (38.5)	1 (4.3)	0
四肢痛	0	0	0	0	0	5 (21.4)	3 (12.8)	2 (8.5)	0	0
背部痛	3 (15.6)	3 (15.6)	0	0	0	4 (17.1)	3 (12.8)	1 (4.3)	0	0
筋痙縮	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	3 (12.8)	2 (8.5)	1 (4.3)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	2 (8.5)	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0
関節痛	0	0	0	0	0	2 (8.5)	0	2 (8.5)	0	0
変形性脊椎症	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
リウマチ性多発筋痛	2 (10.4)	0	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性関節症	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	4 (20.8)	2 (10.4)	1 (5.2)	1 (5.2)	0	17 (72.6)	12 (51.3)	2 (8.5)	3 (12.8)	0
味覚異常	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	6 (25.6)	5 (21.4)	1 (4.3)	0	0
感覚鈍麻	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	2 (8.5)	2 (8.5)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	2 (8.5)	2 (8.5)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
傾眠	0	0	0	0	0	2 (8.5)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0
頭痛	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
脊髄圧迫	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
振戦	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
脳梗塞	1 (5.2)	0	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	16 (83.3)	2 (10.4)	14 (72.9)	0	0	16 (68.4)	4 (17.1)	12 (51.3)	0	0
鼻咽頭炎	5 (26.0)	1 (5.2)	4 (20.8)	0	0	3 (12.8)	1 (4.3)	2 (8.5)	0	0
上気道感染	3 (15.6)	0	3 (15.6)	0	0	3 (12.8)	1 (4.3)	2 (8.5)	0	0
肺炎	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	3 (12.8)	0	3 (12.8)	0	0
体部白癬	0	0	0	0	0	2 (8.5)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0
膀胱炎	3 (15.6)	1 (5.2)	2 (10.4)	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
尿路感染	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
皮膚感染	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
足部白癬	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
胃腸炎	2 (10.4)	0	2 (10.4)	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (20.8)	4 (20.8)	0	0	0	16 (68.4)	11 (47.0)	5 (21.4)	0	0
末梢性浮腫	2 (10.4)	2 (10.4)	0	0	0	5 (21.4)	3 (12.8)	2 (8.5)	0	0
疲労	0	0	0	0	0	4 (17.1)	4 (17.1)	0	0	0
倦怠感	2 (10.4)	2 (10.4)	0	0	0	3 (12.8)	2 (8.5)	1 (4.3)	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
歩行障害	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
末梢腫脹	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
発熱	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
代謝および栄養障害	6 (31.3)	4 (20.8)	2 (10.4)	0	0	15 (64.1)	6 (25.6)	7 (29.9)	2 (8.5)	0
食欲減退	3 (15.6)	3 (15.6)	0	0	0	9 (38.5)	3 (12.8)	5 (21.4)	1 (4.3)	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	2 (8.5)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
高血糖	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
低血糖	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
糖尿病	2 (10.4)	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0
脂質異常症	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	18 (93.8)	11 (57.3)	3 (15.6)	4 (20.8)	0	13 (55.6)	4 (17.1)	4 (17.1)	5 (21.4)	0
水腎症	5 (26.0)	1 (5.2)	1 (5.2)	3 (15.6)	0	3 (12.8)	0	0	3 (12.8)	0
腎機能障害	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	3 (12.8)	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
排尿困難	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	2 (8.5)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0
血尿	3 (15.6)	2 (10.4)	1 (5.2)	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
尿閉	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
腎動脈瘤	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
尿路結石	2 (10.4)	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0
頻尿	2 (10.4)	2 (10.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿道痛	2 (10.4)	2 (10.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	10 (52.1)	6 (31.3)	4 (20.8)	0	0	11 (47.0)	7 (29.9)	3 (12.8)	1 (4.3)	0
転倒	3 (15.6)	2 (10.4)	1 (5.2)	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
挫傷	2 (10.4)	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
肋骨骨折	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
圧迫骨折	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
肉離れ	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
創傷	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
創合併症	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
吻合部潰瘍	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨骨折	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
熱傷	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0
歯牙破折	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	7 (36.5)	5 (26.0)	2 (10.4)	0	0	11 (47.0)	5 (21.4)	3 (12.8)	3 (12.8)	0
体重減少	6 (31.3)	4 (20.8)	2 (10.4)	0	0	8 (34.2)	3 (12.8)	3 (12.8)	2 (8.5)	0
アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
尿量減少	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
サイロキシン減少	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	6 (31.3)	3 (15.6)	3 (15.6)	0	0	9 (38.5)	5 (21.4)	3 (12.8)	1 (4.3)	0
ほてり	2 (10.4)	2 (10.4)	0	0	0	5 (21.4)	5 (21.4)	0	0	0
高血圧	3 (15.6)	1 (5.2)	2 (10.4)	0	0	4 (17.1)	0	3 (12.8)	1 (4.3)	0
低血圧	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (15.6)	3 (15.6)	0	0	0	9 (38.5)	3 (12.8)	4 (17.1)	2 (8.5)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	3 (12.8)	1 (4.3)	2 (8.5)	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	2 (8.5)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0
喉頭不快感	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
咽頭出血	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
胸水	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
鼻出血	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺腫瘤	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	6 (25.6)	2 (8.5)	2 (8.5)	2 (8.5)	0
腎盂の悪性新生物	0	0	0	0	0	2 (8.5)	0	0	2 (8.5)	0
大腸腺腫	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
腫瘍熱	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
心臓障害	3 (15.6)	2 (10.4)	1 (5.2)	0	0	4 (17.1)	1 (4.3)	2 (8.5)	1 (4.3)	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	2 (8.5)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0
心房細動	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
心不全	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
期外収縮	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	3 (12.8)	1 (4.3)	2 (8.5)	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	2 (8.5)	0	2 (8.5)	0	0
無感情	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
肝胆道系障害	3 (15.6)	2 (10.4)	0	1 (5.2)	0	2 (8.5)	2 (8.5)	0	0	0
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
急性胆管炎	1 (5.2)	0	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0
胆石症	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
胆道気腫	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	2 (8.5)	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0
前立腺炎	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	2 (8.5)	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0
眼障害	0	0	0	0	0	2 (8.5)	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0
白内障	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
結膜充血	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0
耳不快感	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
免疫系障害	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0
過敏症	1 (5.2)	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Number in parentheses is event rate per 100 subject-years of exposure, which is calculated as: 100 * number of distinct events with that preferred term / total subject-years of exposure (total days of exposure/365.25) for the treatment group.
Note: Table does not include Grade 5 events.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug+28 days.
Note: The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.
Note: Toxicity Grade is based on NCI common toxicity criteria, version 4.0.

表 2.7.4.6-付録-15 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験におけるすべての Grade 3 又は 4 の有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003						ARN-509-001		
	Placebo			Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	398			803			100		
Subjects with 1 or more Grade 3-4 TEAEs	136 (34.2%)	128 (32.2%)	8 (2.0%)	362 (45.1%)	339 (42.2%)	23 (2.9%)	47 (47.0%)	42 (42.0%)	5 (5.0%)
System organ class Preferred term									
血管障害	50 (12.6%)	50 (12.6%)	0	122 (15.2%)	122 (15.2%)	0	7 (7.0%)	7 (7.0%)	0
高血圧	47 (11.8%)	47 (11.8%)	0	115 (14.3%)	115 (14.3%)	0	4 (4.0%)	4 (4.0%)	0
低血圧	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
末梢性虚血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
大動脈瘤	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
動脈硬化症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
動脈炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
血腫	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
静脈血栓症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
動脈閉塞性疾患	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	12 (3.0%)	12 (3.0%)	0	52 (6.5%)	46 (5.7%)	6 (0.7%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
尿路感染	4 (1.0%)	4 (1.0%)	0	10 (1.2%)	10 (1.2%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
肺炎	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0	9 (1.1%)	8 (1.0%)	1 (0.1%)	0	0	0
敗血症	0	0	0	7 (0.9%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	0	0	0
尿路性敗血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	5 (0.6%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0	0
憩室炎	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0	0
虫垂炎	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
骨髄炎	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0

	ARN-509-003						ARN-509-001		
	Placebo			Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
肛門膿瘍	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
気管支炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
男性外性器蜂巣炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
レンサ球菌性蜂巣炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
丹毒	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
下気道感染	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
前立腺膿瘍	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
肺敗血症	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
肺結核	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
膿尿	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
重症熱性血小板減少症候群	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
歯感染	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
脊髄感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	50 (6.2%)	50 (6.2%)	0	4 (4.0%)	4 (4.0%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	15 (1.9%)	15 (1.9%)	0	0	0	0
発疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	10 (1.2%)	10 (1.2%)	0	0	0	0
全身性皮疹	0	0	0	7 (0.9%)	7 (0.9%)	0	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	5 (0.6%)	5 (0.6%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0

	ARN-509-003						ARN-509-001		
	Placebo			Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
薬疹	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
湿疹	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
皮膚潰瘍	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
汗疹	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
類天疱瘡	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
痒疹	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
神経系障害	11 (2.8%)	11 (2.8%)	0	37 (4.6%)	36 (4.5%)	1 (0.1%)	8 (8.0%)	8 (8.0%)	0
失神	4 (1.0%)	4 (1.0%)	0	17 (2.1%)	17 (2.1%)	0	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0
浮動性めまい	0	0	0	5 (0.6%)	5 (0.6%)	0	0	0	0
脊髄圧迫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
脳血管発作	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
頭痛	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
平衡障害	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
手根管症候群	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
注意力障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
出血性卒中	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
不全片麻痺	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
虚血性脳卒中	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
ラクナ脳卒中	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
片頭痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
神経根圧迫	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
血栓性脳梗塞	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0

	ARN-509-003						ARN-509-001		
	Placebo			Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
中枢神経系病変	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
小脳梗塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
脳梗塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
不全対麻痺	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	8 (2.0%)	6 (1.5%)	2 (0.5%)	32 (4.0%)	31 (3.9%)	1 (0.1%)	9 (9.0%)	8 (8.0%)	1 (1.0%)
高血糖	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	8 (1.0%)	8 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
高カリウム血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	8 (1.0%)	8 (1.0%)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	5 (0.6%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
高トリグリセリド血症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	5 (0.6%)	5 (0.6%)	0	0	0	0
脱水	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
食欲減退	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
糖尿病	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
低カルシウム血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
高ナトリウム血症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
低カリウム血症	3 (0.8%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
低リン酸血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
血液量減少症	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
代謝性アルカローシス	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
胃腸障害	15 (3.8%)	15 (3.8%)	0	31 (3.9%)	29 (3.6%)	2 (0.2%)	9 (9.0%)	7 (7.0%)	2 (2.0%)
下痢	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	8 (1.0%)	8 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
便秘	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
腹痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
齲歯	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
胃腸出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
臍ヘルニア	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
腹部癒着	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
腹部不快感	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
腹部ヘルニア	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
上腹部痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
肛門潰瘍	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
腹水	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0

	ARN-509-003						ARN-509-001		
	Placebo			Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
バレット食道	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
憩室	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
消化不良	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
びらん性十二指腸炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
イレウス	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
嵌頓臍ヘルニア	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
絞扼性鼠径ヘルニア	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
大腸出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
下部消化管出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
食道アカラシア	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
小腸閉塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
上部消化管出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
大腸炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
腸管腫瘤	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
膵炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
急性膵炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
小腸出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	39 (9.8%)	37 (9.3%)	2 (0.5%)	38 (4.7%)	34 (4.2%)	4 (0.5%)	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0
血尿	8 (2.0%)	7 (1.8%)	1 (0.3%)	13 (1.6%)	12 (1.5%)	1 (0.1%)	0	0	0
急性腎障害	6 (1.5%)	5 (1.3%)	1 (0.3%)	7 (0.9%)	6 (0.7%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
尿閉	9 (2.3%)	9 (2.3%)	0	7 (0.9%)	5 (0.6%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
水腎症	11 (2.8%)	11 (2.8%)	0	7 (0.9%)	7 (0.9%)	0	0	0	0
腎不全	4 (1.0%)	4 (1.0%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0

	ARN-509-003						ARN-509-001		
	Placebo			Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
尿道狭窄	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
尿失禁	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
尿路閉塞	5 (1.3%)	5 (1.3%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
膀胱壊死	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
膀胱結石	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
尿道結石	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
慢性腎臓病	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
出血性膀胱炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
排尿困難	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
有痛性排尿困難	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
尿管閉塞	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
膀胱腫瘤	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱頚部硬化症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱出口部閉塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
尿路結石	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
腎うっ血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
下部尿路症状	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
尿管結石症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (1.5%)	6 (1.5%)	0	33 (4.1%)	32 (4.0%)	1 (0.1%)	4 (4.0%)	4 (4.0%)	0
転倒	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0	14 (1.7%)	14 (1.7%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
大腿骨骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0	0
脊椎骨折	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0	0
寛骨臼骨折	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
足関節部骨折	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
足骨折	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
股関節部骨折	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
上肢骨折	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
吻合合併症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
圧迫骨折	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0

	ARN-509-003						ARN-509-001		
	Placebo			Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
尾骨骨折	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
腰椎骨折	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
腎周囲血腫	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
恥骨骨折	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
橈骨骨折	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
漿液腫	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
胸椎骨折	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
ウロストミー合併症	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
剥離骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
四肢損傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	11 (2.8%)	9 (2.3%)	2 (0.5%)	28 (3.5%)	23 (2.9%)	5 (0.6%)	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0
心房細動	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0	9 (1.1%)	8 (1.0%)	1 (0.1%)	0	0	0
心不全	0	0	0	4 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	4 (0.5%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0	0	0
心房粗動	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
不安定狭心症	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
うっ血性心不全	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
冠動脈疾患	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
心筋虚血	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
頻脈	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
急性心筋梗塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
狭心症	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
徐脈	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
心筋症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
心臓内血栓	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
右室機能不全	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
洞結節機能不全	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0

	ARN-509-003						ARN-509-001		
	Placebo			Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
急性冠動脈症候群	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
急性心不全	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
ストレス心筋症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	13 (3.3%)	13 (3.3%)	0	19 (2.4%)	19 (2.4%)	0	7 (7.0%)	7 (7.0%)	0
背部痛	6 (1.5%)	6 (1.5%)	0	6 (0.7%)	6 (0.7%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
四肢痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
変形性関節症	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
骨壊死	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
関節炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
尾骨痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
痛風性関節炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
運動性低下	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
筋肉痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
頚部痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
顎骨壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多発性関節炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
脊柱平坦化	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
恥骨結合開離症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
骨痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
病的骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
弾発指	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	6 (1.5%)	6 (1.5%)	0	17 (2.1%)	13 (1.6%)	4 (0.5%)	6 (6.0%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)
貧血	4 (1.0%)	4 (1.0%)	0	6 (0.7%)	6 (0.7%)	0	5 (5.0%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)
好中球減少症	0	0	0	5 (0.6%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
血小板減少症	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0	0
白血球増加症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0

	ARN-509-003						ARN-509-001		
	Placebo			Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
白血球減少症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
リンパ球減少症	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
汎血球減少症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
凝血異常	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
溶血性尿毒症症候群	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	18 (2.2%)	17 (2.1%)	1 (0.1%)	6 (6.0%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)
疲労	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	7 (0.9%)	7 (0.9%)	0	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0
無力症	0	0	0	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
非心臓性胸痛	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
多臓器機能不全症候群	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
発熱	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
臨床検査	5 (1.3%)	5 (1.3%)	0	21 (2.6%)	21 (2.6%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
体重減少	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	9 (1.1%)	9 (1.1%)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
血圧上昇	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
アミラーゼ増加	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
血中尿素増加	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
心雑音	0	0	0	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
赤血球数減少	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-003						ARN-509-001		
	Placebo			Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (1.8%)	5 (1.3%)	2 (0.5%)	17 (2.1%)	15 (1.9%)	2 (0.2%)	4 (4.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)
胃癌	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
肺の悪性新生物	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
悪性黒色腫	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
肺扁平上皮癌	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
移行上皮癌	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
結腸腺癌	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
基底細胞癌	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
膀胱癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
乳癌	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
慢性骨髄性白血病	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
結腸癌第２期	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
結腸直腸腺癌	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
多形性神経膠芽細胞腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
肝細胞癌	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
腎盂の悪性新生物	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
肝転移	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
非小細胞肺癌	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
小細胞肺癌	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
膀胱の良性新生物	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
結腸癌	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
直腸癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (1.5%)	5 (1.3%)	1 (0.3%)	18 (2.2%)	15 (1.9%)	3 (0.4%)	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0
呼吸困難	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
肺塞栓症	3 (0.8%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
呼吸不全	0	0	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
慢性呼吸不全	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0

	ARN-509-003						ARN-509-001		
	Placebo			Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
低酸素症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
胸水	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
肺水腫	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
眼障害	6 (1.5%)	6 (1.5%)	0	14 (1.7%)	14 (1.7%)	0	0	0	0
白内障	4 (1.0%)	4 (1.0%)	0	11 (1.4%)	11 (1.4%)	0	0	0	0
網膜剥離	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0	0
脈絡膜出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)
錯乱状態	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)
譫妄	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
大うつ病	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
精神状態変化	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
不安	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
うつ病	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	5 (0.6%)	5 (0.6%)	0	0	0	0
乳房腫瘤	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
勃起不全	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
骨盤痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
前立腺腫瘤	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
耳および迷路障害	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
回転性めまい	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
聴力低下	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
肝胆道系障害	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
急性胆管炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-003						ARN-509-001		
	Placebo			Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
胆石症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
過敏症	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
製品の問題	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
医療機器閉塞	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
包茎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Grade 5 events are not included.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. Total column is sum of Grade 3 and 4. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE05PART1OF2.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE05.SAS] 11AUG2017, 14:01

	56021927PCR1019			Combined		
	Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	45			948		
Subjects with 1 or more Grade 3-4 TEAEs	10 (22.2%)	8 (17.8%)	2 (4.4%)	419 (44.2%)	389 (41.0%)	30 (3.2%)
System organ class Preferred term						
血管障害	0	0	0	129 (13.6%)	129 (13.6%)	0
高血圧	0	0	0	119 (12.6%)	119 (12.6%)	0
低血圧	0	0	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0
末梢性虚血	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
大動脈瘤	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
動脈硬化症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
動脈炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
血腫	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
静脈血栓症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	54 (5.7%)	48 (5.1%)	6 (0.6%)
尿路感染	0	0	0	11 (1.2%)	11 (1.2%)	0
肺炎	0	0	0	9 (0.9%)	8 (0.8%)	1 (0.1%)
敗血症	0	0	0	7 (0.7%)	3 (0.3%)	4 (0.4%)
尿路性敗血症	0	0	0	5 (0.5%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)
蜂巣炎	0	0	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0
憩室炎	0	0	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0
虫垂炎	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
骨髄炎	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
肛門膿瘍	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
気管支炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0

	56021927PCR1019			Combined		
	Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
男性外性器蜂巣炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
レンサ球菌性蜂巣炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
膀胱炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
丹毒	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
胃腸炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
ヘリコバクター感染	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
インフルエンザ	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
下気道感染	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
前立腺膿瘍	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
肺敗血症	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肺結核	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
膿尿	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
重症熱性血小板減少症候群	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
皮膚感染	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
歯膿瘍	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
歯感染	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
壊死性筋膜炎	0	0	0	0	0	0
脊髄感染	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	54 (5.7%)	54 (5.7%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	15 (1.6%)	15 (1.6%)	0
発疹	0	0	0	10 (1.1%)	10 (1.1%)	0
全身性皮疹	0	0	0	7 (0.7%)	7 (0.7%)	0
斑状皮疹	0	0	0	6 (0.6%)	6 (0.6%)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
薬疹	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
湿疹	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0

	56021927PCR1019			Combined		
	Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
多形紅斑	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
そう痒症	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
丘疹性皮疹	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
皮膚潰瘍	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
蕁麻疹	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
剥脱性皮膚炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
汗疹	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
類天疱瘡	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
痒疹	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
神経系障害	2 (4.4%)	2 (4.4%)	0	47 (5.0%)	46 (4.9%)	1 (0.1%)
失神	0	0	0	20 (2.1%)	20 (2.1%)	0
浮動性めまい	0	0	0	5 (0.5%)	5 (0.5%)	0
脊髄圧迫	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	5 (0.5%)	5 (0.5%)	0
脳血管発作	0	0	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0
頭痛	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
意識消失	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
失神寸前の状態	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
平衡障害	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
手根管症候群	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
注意力障害	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
出血性卒中	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
不全片麻痺	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
虚血性脳卒中	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
ラクナ脳卒中	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
片頭痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
神経根圧迫	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
神経系障害	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
多発ニューロパチー	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
血栓性脳梗塞	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
中枢神経系病変	0	0	0	0	0	0
小脳梗塞	0	0	0	0	0	0

	56021927PCR1019			Combined		
	Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
脳梗塞	0	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	0	0
不全対麻痺	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	42 (4.4%)	40 (4.2%)	2 (0.2%)
高血糖	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	10 (1.1%)	10 (1.1%)	0
高カリウム血症	0	0	0	8 (0.8%)	8 (0.8%)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	7 (0.7%)	6 (0.6%)	1 (0.1%)
高トリグリセリド血症	0	0	0	5 (0.5%)	5 (0.5%)	0
脱水	0	0	0	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
食欲減退	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
糖尿病	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
低カルシウム血症	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
高ナトリウム血症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
低カリウム血症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
低リン酸血症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
血液量減少症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
代謝性アルカローシス	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
胃腸障害	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	41 (4.3%)	37 (3.9%)	4 (0.4%)
下痢	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	10 (1.1%)	10 (1.1%)	0
便秘	0	0	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0
腹痛	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
齲歯	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
胃腸出血	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
臍ヘルニア	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
嘔吐	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
腹部癒着	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腹部不快感	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
腹部ヘルニア	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
上腹部痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
肛門潰瘍	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
腹水	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
バレット食道	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
憩室	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0

	56021927PCR1019			Combined		
	Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
消化不良	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
小腸炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
びらん性十二指腸炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
出血性胃潰瘍	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
歯肉出血	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
イレウス	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
嵌頓臍ヘルニア	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
絞扼性鼠径ヘルニア	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
腸閉塞	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
大腸出血	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
下部消化管出血	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
食道アカラシア	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
直腸出血	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
小腸閉塞	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
上部消化管出血	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	0
腸管腫瘤	0	0	0	0	0	0
膵炎	0	0	0	0	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0	0
小腸出血	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	41 (4.3%)	37 (3.9%)	4 (0.4%)
血尿	0	0	0	13 (1.4%)	12 (1.3%)	1 (0.1%)
急性腎障害	0	0	0	8 (0.8%)	7 (0.7%)	1 (0.1%)
尿閉	0	0	0	8 (0.8%)	6 (0.6%)	2 (0.2%)
水腎症	0	0	0	7 (0.7%)	7 (0.7%)	0
腎不全	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
尿道狭窄	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
尿失禁	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0

	56021927PCR1019			Combined		
	Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
尿路閉塞	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
膀胱壊死	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
膀胱結石	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
尿道結石	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
慢性腎臓病	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
出血性膀胱炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
排尿困難	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
腎機能障害	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
有痛性排尿困難	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
尿管閉塞	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
膀胱腫瘤	0	0	0	0	0	0
膀胱頚部硬化症	0	0	0	0	0	0
膀胱出口部閉塞	0	0	0	0	0	0
尿路結石	0	0	0	0	0	0
腎うっ血	0	0	0	0	0	0
下部尿路症状	0	0	0	0	0	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0
尿管結石症	0	0	0	0	0	0
膀胱出血	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	37 (3.9%)	36 (3.8%)	1 (0.1%)
転倒	0	0	0	15 (1.6%)	15 (1.6%)	0
大腿骨骨折	0	0	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0
脊椎骨折	0	0	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0
寛骨臼骨折	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
足関節部骨折	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
足骨折	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
股関節部骨折	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
肋骨骨折	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
上肢骨折	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
吻合合併症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
圧迫骨折	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
挫傷	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
尾骨骨折	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
腰椎骨折	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0

	56021927PCR1019			Combined		
	Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
腎周囲血腫	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
処置による疼痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
恥骨骨折	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
橈骨骨折	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
漿液腫	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
硬膜下血腫	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
胸椎骨折	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
ウロストミー合併症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
剥離骨折	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	0	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	0	0	0	0	0	0
四肢損傷	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	32 (3.4%)	27 (2.8%)	5 (0.5%)
心房細動	0	0	0	9 (0.9%)	8 (0.8%)	1 (0.1%)
心不全	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	5 (0.5%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)
心筋梗塞	0	0	0	4 (0.4%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)
心房粗動	0	0	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0
不安定狭心症	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
うっ血性心不全	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
冠動脈疾患	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
心筋虚血	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
頻脈	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
急性心筋梗塞	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
狭心症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
徐脈	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
心筋症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
心臓内血栓	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
右室機能不全	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
洞結節機能不全	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
上室性頻脈	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	0
急性心不全	0	0	0	0	0	0

	56021927PCR1019			Combined		
	Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
ストレス心筋症	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (8.9%)	4 (8.9%)	0	30 (3.2%)	30 (3.2%)	0
背部痛	2 (4.4%)	2 (4.4%)	0	10 (1.1%)	10 (1.1%)	0
四肢痛	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0
関節痛	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
変形性関節症	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
骨壊死	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
関節炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
尾骨痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
側腹部痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
痛風性関節炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
運動性低下	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
筋骨格痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
筋肉痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
頚部痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
顎骨壊死	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
多発性関節炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
脊柱平坦化	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
恥骨結合開離症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
骨痛	0	0	0	0	0	0
病的骨折	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	0	0	0
弾発指	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	4 (8.9%)	2 (4.4%)	2 (4.4%)	27 (2.8%)	20 (2.1%)	7 (0.7%)
貧血	3 (6.7%)	3 (6.7%)	0	14 (1.5%)	13 (1.4%)	1 (0.1%)
好中球減少症	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	7 (0.7%)	5 (0.5%)	2 (0.2%)
血小板減少症	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)
白血球増加症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
白血球減少症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
リンパ球減少症	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

	56021927PCR1019			Combined		
	Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
汎血球減少症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
凝血異常	0	0	0	0	0	0
溶血性尿毒症症候群	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.4%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	26 (2.7%)	23 (2.4%)	3 (0.3%)
疲労	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	11 (1.2%)	11 (1.2%)	0
無力症	0	0	0	5 (0.5%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)
非心臓性胸痛	0	0	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0
全身健康状態低下	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
疼痛	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
胸痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
多臓器機能不全症候群	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
発熱	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
臨床検査	2 (4.4%)	2 (4.4%)	0	25 (2.6%)	25 (2.6%)	0
体重減少	0	0	0	9 (0.9%)	9 (0.9%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	5 (0.5%)	5 (0.5%)	0
血圧上昇	0	0	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
アミラーゼ増加	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
血中尿素増加	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
心雑音	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
赤血球数減少	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	0	0

	56021927PCR1019			Combined		
	Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	21 (2.2%)	18 (1.9%)	3 (0.3%)
胃癌	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
肺の悪性新生物	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
悪性黒色腫	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
肺扁平上皮癌	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
移行上皮癌	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
結腸腺癌	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
基底細胞癌	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
膀胱癌	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
乳癌	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
慢性骨髄性白血病	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
結腸癌第２期	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
結腸直腸腺癌	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
多形性神経膠芽細胞腫	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肝細胞癌	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
腎盂の悪性新生物	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
肝転移	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
非小細胞肺癌	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
小細胞肺癌	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
膀胱の良性新生物	0	0	0	0	0	0
結腸癌	0	0	0	0	0	0
直腸癌	0	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	21 (2.2%)	18 (1.9%)	3 (0.3%)
呼吸困難	0	0	0	4 (0.4%)	4 (0.4%)	0
肺塞栓症	0	0	0	4 (0.4%)	4 (0.4%)	0
呼吸不全	0	0	0	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
急性呼吸不全	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
誤嚥性肺炎	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
慢性呼吸不全	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
鼻出血	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
低酸素症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0

	56021927PCR1019			Combined		
	Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
肺障害	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
胸水	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
肺水腫	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
眼障害	0	0	0	14 (1.5%)	14 (1.5%)	0
白内障	0	0	0	11 (1.2%)	11 (1.2%)	0
網膜剥離	0	0	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0
脈絡膜出血	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	6 (0.6%)	5 (0.5%)	1 (0.1%)
錯乱状態	0	0	0	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
譫妄	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
大うつ病	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
精神状態変化	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
不安	0	0	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	5 (0.5%)	5 (0.5%)	0
乳房腫瘤	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
勃起不全	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
骨盤痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
前立腺腫瘤	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
前立腺炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
耳および迷路障害	0	0	0	4 (0.4%)	4 (0.4%)	0
回転性めまい	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
聴力低下	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
耳鳴	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
肝胆道系障害	0	0	0	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
胆嚢炎	0	0	0	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
急性胆管炎	0	0	0	0	0	0
胆石症	0	0	0	0	0	0

	56021927PCR1019			Combined		
	Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
過敏症	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
製品の問題	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
医療機器閉塞	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
包茎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Grade 5 events are not included.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. Total column is sum of Grade 3 and 4. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

表 2.7.4.6-付録-16 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における治験薬と関連性がある Grade 3 又は 4 の有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003						ARN-509-001		
	Placebo			Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	398			803			100		
Subjects with 1 or more Grade 3-4 drug related TEAEs	17 (4.3%)	17 (4.3%)	0	113 (14.1%)	108 (13.4%)	5 (0.6%)	9 (9.0%)	9 (9.0%)	0
System organ class Preferred term									
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	43 (5.4%)	43 (5.4%)	0	4 (4.0%)	4 (4.0%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	14 (1.7%)	14 (1.7%)	0	0	0	0
発疹	0	0	0	9 (1.1%)	9 (1.1%)	0	0	0	0
全身性皮疹	0	0	0	7 (0.9%)	7 (0.9%)	0	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	5 (0.6%)	5 (0.6%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
薬疹	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
湿疹	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
汗疹	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
類天疱瘡	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
血管障害	8 (2.0%)	8 (2.0%)	0	17 (2.1%)	17 (2.1%)	0	0	0	0
高血圧	8 (2.0%)	8 (2.0%)	0	17 (2.1%)	17 (2.1%)	0	0	0	0
胃腸障害	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	12 (1.5%)	12 (1.5%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
下痢	0	0	0	6 (0.7%)	6 (0.7%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
腹痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
腹部不快感	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0

	ARN-509-003						ARN-509-001		
	Placebo			Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
上腹部痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
びらん性十二指腸炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	11 (1.4%)	11 (1.4%)	0	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0
疲労	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	6 (0.7%)	6 (0.7%)	0	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0
無力症	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	10 (1.2%)	9 (1.1%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
高カリウム血症	0	0	0	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
脱水	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
臨床検査	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	5 (0.6%)	5 (0.6%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
体重減少	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	4 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
貧血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0

	ARN-509-003						ARN-509-001		
	Placebo			Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
血小板減少症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
心臓障害	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	4 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0	0
心房細動	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
心房粗動	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
心不全	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
ストレス心筋症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
脳血管発作	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
脳梗塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
転倒	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
腎周囲血腫	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
上肢骨折	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
基底細胞癌	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
慢性骨髄性白血病	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
急性腎障害	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
出血性膀胱炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
水腎症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-003						ARN-509-001		
	Placebo			Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
肺障害	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
胸水	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
過敏症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
敗血症	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Grade 5 events are not included.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. Total column is sum of Grade 3 and 4. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE11PART1OF2.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE05.SAS] 11AUG2017, 14:01

	56021927PCR1019			Combined		
	Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	45			948		
Subjects with 1 or more Grade 3-4 drug related TEAEs	3 (6.7%)	3 (6.7%)	0	125 (13.2%)	120 (12.7%)	5 (0.5%)
System organ class Preferred term						
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	47 (5.0%)	47 (5.0%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	14 (1.5%)	14 (1.5%)	0
発疹	0	0	0	9 (0.9%)	9 (0.9%)	0
全身性皮疹	0	0	0	7 (0.7%)	7 (0.7%)	0
斑状皮疹	0	0	0	6 (0.6%)	6 (0.6%)	0
薬疹	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
湿疹	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
多形紅斑	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
そう痒症	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
蕁麻疹	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
剥脱性皮膚炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
汗疹	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
類天疱瘡	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
丘疹性皮疹	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
皮膚潰瘍	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
血管障害	0	0	0	17 (1.8%)	17 (1.8%)	0
高血圧	0	0	0	17 (1.8%)	17 (1.8%)	0
胃腸障害	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	15 (1.6%)	15 (1.6%)	0
下痢	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	8 (0.8%)	8 (0.8%)	0
腹痛	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
腹部不快感	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
上腹部痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0

	56021927PCR1019			Combined		
	Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
消化不良	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
びらん性十二指腸炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
嘔吐	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	15 (1.6%)	15 (1.6%)	0
疲労	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	10 (1.1%)	10 (1.1%)	0
無力症	0	0	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
疼痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	11 (1.2%)	10 (1.1%)	1 (0.1%)
高カリウム血症	0	0	0	4 (0.4%)	4 (0.4%)	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
食欲減退	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
脱水	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
臨床検査	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	7 (0.7%)	7 (0.7%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
体重減少	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	4 (0.4%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)
好中球減少症	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
貧血	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
血小板減少症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0

	56021927PCR1019			Combined		
	Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
心臓障害	0	0	0	4 (0.4%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)
心房細動	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
心房粗動	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
心不全	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
心筋梗塞	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
ストレス心筋症	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	4 (0.4%)	4 (0.4%)	0
浮動性めまい	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
脳血管発作	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
失神寸前の状態	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
脳梗塞	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
転倒	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
腎周囲血腫	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
硬膜下血腫	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
上肢骨折	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
背部痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
基底細胞癌	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
慢性骨髄性白血病	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
腎および尿路障害	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
急性腎障害	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
出血性膀胱炎	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
水腎症	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)

	56021927PCR1019			Combined		
	Apalutamide			Apalutamide		
		Toxicity Grade			Toxicity Grade	
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
肺障害	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
胸水	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
回転性めまい	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
免疫系障害	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
過敏症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
敗血症	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Grade 5 events are not included.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. Total column is sum of Grade 3 and 4. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE11PART2OF2.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE05.SAS] 11AUG2017, 14:01

表 2.7.4.6-付録-17 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験における重症度別（Grade 5 を除く）のすべての有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	398					803				
Subjects with 1 or more TEAEs	371 (93.2%)	75 (18.8%)	160 (40.2%)	128 (32.2%)	8 (2.0%)	775 (96.5%)	86 (10.7%)	327 (40.7%)	339 (42.2%)	23 (2.9%)
System organ class Preferred term										
胃腸障害	232 (58.3%)	136 (34.2%)	81 (20.4%)	15 (3.8%)	0	468 (58.3%)	284 (35.4%)	153 (19.1%)	29 (3.6%)	2 (0.2%)
下痢	60 (15.1%)	48 (12.1%)	10 (2.5%)	2 (0.5%)	0	163 (20.3%)	118 (14.7%)	37 (4.6%)	8 (1.0%)	0
悪心	63 (15.8%)	53 (13.3%)	10 (2.5%)	0	0	145 (18.1%)	114 (14.2%)	31 (3.9%)	0	0
便秘	52 (13.1%)	32 (8.0%)	20 (5.0%)	0	0	87 (10.8%)	64 (8.0%)	22 (2.7%)	1 (0.1%)	0
腹痛	34 (8.5%)	25 (6.3%)	8 (2.0%)	1 (0.3%)	0	65 (8.1%)	46 (5.7%)	18 (2.2%)	1 (0.1%)	0
消化不良	22 (5.5%)	14 (3.5%)	8 (2.0%)	0	0	58 (7.2%)	42 (5.2%)	15 (1.9%)	1 (0.1%)	0
嘔吐	24 (6.0%)	20 (5.0%)	4 (1.0%)	0	0	44 (5.5%)	30 (3.7%)	13 (1.6%)	1 (0.1%)	0
上腹部痛	32 (8.0%)	20 (5.0%)	11 (2.8%)	1 (0.3%)	0	44 (5.5%)	29 (3.6%)	14 (1.7%)	1 (0.1%)	0
腹部不快感	22 (5.5%)	19 (4.8%)	3 (0.8%)	0	0	37 (4.6%)	33 (4.1%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0
鼓腸	14 (3.5%)	12 (3.0%)	2 (0.5%)	0	0	36 (4.5%)	31 (3.9%)	5 (0.6%)	0	0
腹部膨満	9 (2.3%)	8 (2.0%)	1 (0.3%)	0	0	28 (3.5%)	25 (3.1%)	3 (0.4%)	0	0
胃食道逆流性疾患	11 (2.8%)	6 (1.5%)	4 (1.0%)	1 (0.3%)	0	19 (2.4%)	9 (1.1%)	9 (1.1%)	1 (0.1%)	0
直腸出血	4 (1.0%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	9 (1.1%)	6 (0.7%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
下腹部痛	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	12 (1.5%)	7 (0.9%)	5 (0.6%)	0	0
口内乾燥	4 (1.0%)	4 (1.0%)	0	0	0	12 (1.5%)	11 (1.4%)	1 (0.1%)	0	0
痔核	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	11 (1.4%)	5 (0.6%)	6 (0.7%)	0	0
嚥下障害	4 (1.0%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	10 (1.2%)	3 (0.4%)	7 (0.9%)	0	0
腸憩室	4 (1.0%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	0	9 (1.1%)	9 (1.1%)	0	0	0
血便排泄	5 (1.3%)	5 (1.3%)	0	0	0	9 (1.1%)	7 (0.9%)	2 (0.2%)	0	0
裂孔ヘルニア	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	11 (1.4%)	9 (1.1%)	2 (0.2%)	0	0
歯痛	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	11 (1.4%)	7 (0.9%)	4 (0.5%)	0	0
胃炎	4 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	8 (1.0%)	3 (0.4%)	5 (0.6%)	0	0
鼠径ヘルニア	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	8 (1.0%)	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0
肛門失禁	3 (0.8%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0	6 (0.7%)	4 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
心窩部不快感	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
おくび	0	0	0	0	0	5 (0.6%)	5 (0.6%)	0	0	0
大腸ポリープ	3 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	0	5 (0.6%)	2 (0.2%)	3 (0.4%)	0	0
レッチング	5 (1.3%)	5 (1.3%)	0	0	0	6 (0.7%)	6 (0.7%)	0	0	0
腹部ヘルニア	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
齲歯	3 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	5 (0.6%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
軟便	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	0
消化器痛	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
肛門周囲痛	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	0
慢性胃炎	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0
便意切迫	5 (1.3%)	3 (0.8%)	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
憩室	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
胃潰瘍	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	4 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
下部消化管出血	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
直腸ポリープ	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	4 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
腹部圧痛	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0
裂肛	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
変色便	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
排便回数増加	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
胃腸出血	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
口唇乾燥	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
食道炎	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
膵嚢胞	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
口内炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0
上部消化管出血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
アフタ性潰瘍	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
バレット食道	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
メレナ	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
嚥下痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
食道不快感	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
口腔内痛	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
歯周病	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
吐き戻し	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
流涎過多	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
小腸閉塞	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
臍ヘルニア	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
腹部癒着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
空気嚥下	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
肛門出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
肛門ポリープ	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
肛門潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
腹水	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
便通不規則	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
呼気臭	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
潰瘍性大腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
排便障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腹膜垂炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
びらん性十二指腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
便量増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
糞塊	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
食中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
機能性胃腸障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
胃障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管壁肥厚	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
歯肉出血	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
歯肉障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
歯肉腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
舌痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
イレウス	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
嵌頓臍ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
絞扼性鼡径ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
腸出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腸閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
過敏性腸症候群	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
弛緩歯	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
口腔腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
食道アカラシア	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
食道運動低下	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
食道刺激症状	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
口腔知覚不全	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
口腔粘膜変色	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
口腔粘膜紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膵炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
直腸しぶり	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
唾液腺障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
脂肪便	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
舌苔	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
舌潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯の沈着物	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
歯の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常便	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門そう痒症	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
胃粘膜肥厚	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
胃ポリープ	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉肥厚	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腸管腫瘤	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
急性膵炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
直腸分泌物	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
小腸出血	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
埋伏歯	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
一般・全身障害および投与部位の状態	158 (39.7%)	108 (27.1%)	49 (12.3%)	1 (0.3%)	0	401 (49.9%)	234 (29.1%)	149 (18.6%)	17 (2.1%)	1 (0.1%)
疲労	84 (21.1%)	53 (13.3%)	30 (7.5%)	1 (0.3%)	0	244 (30.4%)	167 (20.8%)	70 (8.7%)	7 (0.9%)	0
無力症	33 (8.3%)	24 (6.0%)	9 (2.3%)	0	0	89 (11.1%)	64 (8.0%)	21 (2.6%)	4 (0.5%)	0
末梢性浮腫	29 (7.3%)	26 (6.5%)	3 (0.8%)	0	0	69 (8.6%)	50 (6.2%)	19 (2.4%)	0	0
発熱	4 (1.0%)	4 (1.0%)	0	0	0	36 (4.5%)	16 (2.0%)	19 (2.4%)	1 (0.1%)	0
インフルエンザ様疾患	4 (1.0%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	0	26 (3.2%)	18 (2.2%)	8 (1.0%)	0	0
疼痛	4 (1.0%)	4 (1.0%)	0	0	0	12 (1.5%)	9 (1.1%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
胸痛	5 (1.3%)	3 (0.8%)	2 (0.5%)	0	0	14 (1.7%)	7 (0.9%)	7 (0.9%)	0	0
歩行障害	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0	13 (1.6%)	8 (1.0%)	5 (0.6%)	0	0
末梢腫脹	4 (1.0%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	12 (1.5%)	9 (1.1%)	3 (0.4%)	0	0
非心臓性胸痛	3 (0.8%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0	13 (1.6%)	7 (0.9%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0
悪寒	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	9 (1.1%)	9 (1.1%)	0	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	0	7 (0.9%)	4 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
低体温	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	8 (1.0%)	0	8 (1.0%)	0	0
浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
倦怠感	5 (1.3%)	5 (1.3%)	0	0	0	6 (0.7%)	4 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0
胸部不快感	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	4 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
冷感	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	0
嚢胞	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
異常感	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
限局性浮腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
先行疾患の改善	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
乾燥症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
高熱	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
温度変化不耐症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
適用部位炎症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腋窩痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
不快感	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
薬物不耐性	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
異栄養性石灰化	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
活力増進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
運動耐性低下	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
熱感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
空腹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
炎症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
注入部位血管外漏出	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
注射部位内出血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
注射部位嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
注射部位紅斑	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
注射部位過敏反応	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
注射部位硬結	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
注射部位反応	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
粘膜変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
ポリープ	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
異物感	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
不活発	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
軟部組織の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
恥骨上痛	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
口渇	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
評価不能の事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器関連合併症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
捻髪音	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
早期満腹	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肉芽腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
治癒不良	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腫瘤	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	159 (39.9%)	85 (21.4%)	61 (15.3%)	13 (3.3%)	0	370 (46.1%)	192 (23.9%)	159 (19.8%)	19 (2.4%)	0
関節痛	30 (7.5%)	20 (5.0%)	10 (2.5%)	0	0	128 (15.9%)	69 (8.6%)	59 (7.3%)	0	0
背部痛	59 (14.8%)	33 (8.3%)	20 (5.0%)	6 (1.5%)	0	101 (12.6%)	53 (6.6%)	42 (5.2%)	6 (0.7%)	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
四肢痛	20 (5.0%)	13 (3.3%)	6 (1.5%)	1 (0.3%)	0	73 (9.1%)	57 (7.1%)	16 (2.0%)	0	0
筋骨格痛	16 (4.0%)	10 (2.5%)	6 (1.5%)	0	0	38 (4.7%)	18 (2.2%)	20 (2.5%)	0	0
筋骨格系胸痛	16 (4.0%)	12 (3.0%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	36 (4.5%)	25 (3.1%)	10 (1.2%)	1 (0.1%)	0
筋痙縮	7 (1.8%)	7 (1.8%)	0	0	0	32 (4.0%)	26 (3.2%)	6 (0.7%)	0	0
筋力低下	6 (1.5%)	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0	0	27 (3.4%)	20 (2.5%)	7 (0.9%)	0	0
筋肉痛	11 (2.8%)	7 (1.8%)	4 (1.0%)	0	0	28 (3.5%)	20 (2.5%)	7 (0.9%)	1 (0.1%)	0
単径部痛	7 (1.8%)	7 (1.8%)	0	0	0	18 (2.2%)	13 (1.6%)	5 (0.6%)	0	0
頚部痛	7 (1.8%)	7 (1.8%)	0	0	0	17 (2.1%)	13 (1.6%)	4 (0.5%)	0	0
変形性関節症	10 (2.5%)	4 (1.0%)	6 (1.5%)	0	0	19 (2.4%)	8 (1.0%)	9 (1.1%)	2 (0.2%)	0
骨痛	4 (1.0%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	11 (1.4%)	9 (1.1%)	2 (0.2%)	0	0
骨粗鬆症	3 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	0	14 (1.7%)	4 (0.5%)	10 (1.2%)	0	0
側腹部痛	11 (2.8%)	6 (1.5%)	5 (1.3%)	0	0	11 (1.4%)	7 (0.9%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0
骨減少症	4 (1.0%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	0	6 (0.7%)	4 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0
関節腫脹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	9 (1.1%)	7 (0.9%)	2 (0.2%)	0	0
関節炎	3 (0.8%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0	7 (0.9%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0
筋骨格不快感	0	0	0	0	0	7 (0.9%)	6 (0.7%)	1 (0.1%)	0	0
筋骨格硬直	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	6 (0.7%)	6 (0.7%)	0	0	0
四肢不快感	0	0	0	0	0	5 (0.6%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0
顎痛	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0
脊椎痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	4 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0
滑液包炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.4%)	0	3 (0.4%)	0	0
足底筋膜炎	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	0
尾骨痛	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
関節滲出液	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.4%)	0	3 (0.4%)	0	0
関節硬直	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
運動性低下	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
骨壊死	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
変形性脊椎症	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
滑液嚢腫	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
腱炎	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
外骨腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
痛風性関節炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
椎間板突出	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
筋萎縮	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
筋緊張	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
筋攣縮	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
恥骨痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
側弯症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
弾発指	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
過剰仮骨	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
半月板変性	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
筋骨格障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
骨炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
顎骨壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨硬化症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
膝蓋大腿関節痛症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
骨膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
末梢関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
多発性関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
偽関節	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
リウマチ性障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
関節リウマチ	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
仙腸骨炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
筋肉減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軟部組織腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
脊柱平坦化	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
脊椎すべり症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
恥骨結合開離症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
顎関節症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
骨病変	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
骨腫脹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
デュプイトラン拘縮	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
中足骨痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
病的骨折	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
腱鞘炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
斜頸	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	146 (36.7%)	40 (10.1%)	94 (23.6%)	12 (3.0%)	0	342 (42.6%)	82 (10.2%)	208 (25.9%)	46 (5.7%)	6 (0.7%)
鼻咽頭炎	25 (6.3%)	13 (3.3%)	12 (3.0%)	0	0	78 (9.7%)	47 (5.9%)	31 (3.9%)	0	0
尿路感染	38 (9.5%)	3 (0.8%)	31 (7.8%)	4 (1.0%)	0	63 (7.8%)	4 (0.5%)	49 (6.1%)	10 (1.2%)	0
上気道感染	21 (5.3%)	10 (2.5%)	11 (2.8%)	0	0	44 (5.5%)	18 (2.2%)	26 (3.2%)	0	0
気管支炎	8 (2.0%)	1 (0.3%)	6 (1.5%)	1 (0.3%)	0	30 (3.7%)	4 (0.5%)	25 (3.1%)	1 (0.1%)	0
インフルエンザ	10 (2.5%)	4 (1.0%)	6 (1.5%)	0	0	24 (3.0%)	13 (1.6%)	10 (1.2%)	1 (0.1%)	0
副鼻腔炎	5 (1.3%)	1 (0.3%)	4 (1.0%)	0	0	20 (2.5%)	3 (0.4%)	17 (2.1%)	0	0
肺炎	10 (2.5%)	1 (0.3%)	6 (1.5%)	3 (0.8%)	0	25 (3.1%)	1 (0.1%)	15 (1.9%)	8 (1.0%)	1 (0.1%)
蜂巣炎	3 (0.8%)	0	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	16 (2.0%)	0	13 (1.6%)	3 (0.4%)	0
歯感染	4 (1.0%)	0	4 (1.0%)	0	0	17 (2.1%)	1 (0.1%)	15 (1.9%)	1 (0.1%)	0
気道感染	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0	16 (2.0%)	5 (0.6%)	11 (1.4%)	0	0
帯状疱疹	3 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	0	10 (1.2%)	2 (0.2%)	8 (1.0%)	0	0
下気道感染	7 (1.8%)	0	7 (1.8%)	0	0	11 (1.4%)	1 (0.1%)	9 (1.1%)	1 (0.1%)	0
胃腸炎	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	9 (1.1%)	6 (0.7%)	3 (0.4%)	0	0
鼻炎	6 (1.5%)	5 (1.3%)	1 (0.3%)	0	0	10 (1.2%)	7 (0.9%)	3 (0.4%)	0	0
膀胱炎	6 (1.5%)	0	6 (1.5%)	0	0	8 (1.0%)	2 (0.2%)	5 (0.6%)	1 (0.1%)	0
結膜炎	0	0	0	0	0	7 (0.9%)	1 (0.1%)	6 (0.7%)	0	0
限局性感染	3 (0.8%)	0	3 (0.8%)	0	0	6 (0.7%)	2 (0.2%)	4 (0.5%)	0	0
敗血症	0	0	0	0	0	7 (0.9%)	0	0	3 (0.4%)	4 (0.5%)
皮膚感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	7 (0.9%)	0	6 (0.7%)	1 (0.1%)	0
憩室炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	5 (0.6%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0
耳感染	0	0	0	0	0	6 (0.7%)	1 (0.1%)	5 (0.6%)	0	0
眼感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	4 (0.5%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0	0
皮膚真菌感染	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	6 (0.7%)	5 (0.6%)	1 (0.1%)	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	5 (0.6%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	0	0
尿路性敗血症	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	6 (0.7%)	0	1 (0.1%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	0	5 (0.6%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
咽頭炎	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	5 (0.6%)	0	5 (0.6%)	0	0
足部白癬	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	0
歯膿瘍	6 (1.5%)	0	5 (1.3%)	1 (0.3%)	0	5 (0.6%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0
ウイルス性上気道感染	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	4 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
体部白癬	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
せつ	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0
ウイルス性胃腸炎	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0	0	0	4 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
丹毒	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
喉頭炎	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
歯周炎	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
虫垂炎	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
よう	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
ヘリコバクター感染	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咬傷感染	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
肺感染	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
骨髄炎	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
膿尿	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
頚部膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
肛門膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
異型肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
細菌尿	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
カンジダ性亀頭炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
細気管支炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
男性外性器蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
レンサ球菌性蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
条虫感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
ウイルス性耳感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
真菌感染	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
ウイルス性消化管感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
性器カンジダ症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
細菌性性器感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
真菌性性器感染	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
蜂窩部膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
蠕虫感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
切開部位感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腎感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
爪感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
口腔真菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
外耳炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
中耳炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
爪囲炎	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
耳下腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
処置後感染	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
術後創感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
前立腺感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
肺敗血症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
肺結核	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
慢性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
根管感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重症熱性血小板減少症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
全身性感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
白癬感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
気管炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
気管気管支炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
尿道炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
腹部膿瘍	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
虫垂膿瘍	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
消化管感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
クレブシエラ感染	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
食道カンジダ症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	3 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
脊髄感染	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
結核	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	64 (16.1%)	43 (10.8%)	20 (5.0%)	1 (0.3%)	0	316 (39.4%)	150 (18.7%)	116 (14.4%)	50 (6.2%)	0
発疹	13 (3.3%)	8 (2.0%)	4 (1.0%)	1 (0.3%)	0	87 (10.8%)	44 (5.5%)	33 (4.1%)	10 (1.2%)	0
そう痒症	6 (1.5%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	0	0	50 (6.2%)	35 (4.4%)	13 (1.6%)	2 (0.2%)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	43 (5.4%)	10 (1.2%)	18 (2.2%)	15 (1.9%)	0
皮膚乾燥	10 (2.5%)	10 (2.5%)	0	0	0	37 (4.6%)	32 (4.0%)	5 (0.6%)	0	0
脱毛症	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0	0	0	29 (3.6%)	28 (3.5%)	1 (0.1%)	0	0
多汗症	6 (1.5%)	5 (1.3%)	1 (0.3%)	0	0	25 (3.1%)	23 (2.9%)	2 (0.2%)	0	0
全身性皮疹	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	19 (2.4%)	3 (0.4%)	9 (1.1%)	7 (0.9%)	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
紅斑	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0	0	0	19 (2.4%)	12 (1.5%)	7 (0.9%)	0	0
湿疹	4 (1.0%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	20 (2.5%)	10 (1.2%)	8 (1.0%)	2 (0.2%)	0
蕁麻疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	16 (2.0%)	6 (0.7%)	8 (1.0%)	2 (0.2%)	0
光線角化症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	14 (1.7%)	9 (1.1%)	5 (0.6%)	0	0
全身性そう痒症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	14 (1.7%)	10 (1.2%)	4 (0.5%)	0	0
皮膚病変	6 (1.5%)	5 (1.3%)	1 (0.3%)	0	0	11 (1.4%)	7 (0.9%)	4 (0.5%)	0	0
斑状皮疹	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	10 (1.2%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	5 (0.6%)	0
そう痒性皮疹	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	11 (1.4%)	4 (0.5%)	6 (0.7%)	1 (0.1%)	0
寝汗	3 (0.8%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0	7 (0.9%)	5 (0.6%)	2 (0.2%)	0	0
接触皮膚炎	4 (1.0%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	0	6 (0.7%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0
乾癬	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	7 (0.9%)	1 (0.1%)	6 (0.7%)	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	7 (0.9%)	2 (0.2%)	3 (0.4%)	2 (0.2%)	0
皮膚炎	3 (0.8%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0	5 (0.6%)	3 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0
爪破損	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	4 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
痂皮	0	0	0	0	0	5 (0.6%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	4 (0.5%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
光線過敏性反応	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	4 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0	0
皮膚嚢腫	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	0	3 (0.4%)	0	0
薬疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
間擦疹	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0
点状出血	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
ざ瘡	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
水疱	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
褥瘡性潰瘍	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
異汗性湿疹	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
斑状出血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
貨幣状湿疹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
毛髪成長異常	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
嵌入爪	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
爪床障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
多形日光疹	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
紫斑	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
酒さ	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
皮膚変色	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
皮膚腫瘤	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚感作	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
顔面腫脹	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
血管浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
冷汗	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
結節性紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
全身紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
環状肉芽腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
皮下出血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
手皮膚炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
過角化	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
貧毛症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
瘢痕そう痒感	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
扁平苔癬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
苔癬様角化症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
網状皮斑	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
汗疹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
爪変色	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
爪の障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
爪肥厚	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
神経皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
爪甲鉤弯症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
類乾癬	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
類天疱瘡	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
色素沈着障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
前癌性皮膚病変	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
痒疹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
老人性紫斑	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
瘢痕痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚色素減少	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚臭異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一過性棘融解性皮膚症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂毛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
臍分泌物	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
尋常性白斑	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
臭汗症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
硬化性苔癬	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
小水疱性皮疹	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	90 (22.6%)	54 (13.6%)	25 (6.3%)	11 (2.8%)	0	288 (35.9%)	177 (22.0%)	74 (9.2%)	36 (4.5%)	1 (0.1%)
頭痛	25 (6.3%)	20 (5.0%)	5 (1.3%)	0	0	76 (9.5%)	59 (7.3%)	15 (1.9%)	2 (0.2%)	0
浮動性めまい	25 (6.3%)	19 (4.8%)	6 (1.5%)	0	0	75 (9.3%)	58 (7.2%)	12 (1.5%)	5 (0.6%)	0
味覚異常	6 (1.5%)	5 (1.3%)	1 (0.3%)	0	0	57 (7.1%)	50 (6.2%)	7 (0.9%)	0	0
錯感覚	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0	0	0	22 (2.7%)	17 (2.1%)	5 (0.6%)	0	0
失神	4 (1.0%)	0	0	4 (1.0%)	0	17 (2.1%)	0	0	17 (2.1%)	0
感覚鈍麻	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0	0	0	13 (1.6%)	12 (1.5%)	1 (0.1%)	0	0
記憶障害	6 (1.5%)	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0	0	13 (1.6%)	12 (1.5%)	1 (0.1%)	0	0
健忘	4 (1.0%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	0	15 (1.9%)	12 (1.5%)	3 (0.4%)	0	0
嗜眠	5 (1.3%)	5 (1.3%)	0	0	0	16 (2.0%)	12 (1.5%)	4 (0.5%)	0	0
傾眠	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	12 (1.5%)	10 (1.2%)	2 (0.2%)	0	0
注意力障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	10 (1.2%)	9 (1.1%)	1 (0.1%)	0	0
振戦	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0	0	0	11 (1.4%)	10 (1.2%)	1 (0.1%)	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
末梢性ニューロパチー	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	6 (0.7%)	2 (0.2%)	4 (0.5%)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	0
坐骨神経痛	4 (1.0%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	10 (1.2%)	1 (0.1%)	9 (1.1%)	0	0
平衡障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	6 (0.7%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
失神寸前の状態	7 (1.8%)	2 (0.5%)	5 (1.3%)	0	0	7 (0.9%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	2 (0.2%)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	7 (0.9%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0
認知障害	3 (0.8%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0	6 (0.7%)	4 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0
脳血管発作	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
下肢静止不能症候群	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	4 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
脊髄圧迫	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
味覚消失	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
失語症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
灼熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手根管症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
構語障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
知覚過敏	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
味覚減退	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
片頭痛	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
神経根圧迫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経痛	3 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
運動失調	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
大脳基底核卒中	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚動脈硬化症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
頚動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
馬尾症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
大脳萎縮	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
脳血管障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
協調運動異常	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
認知症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
アルツハイマー型認知症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
異常感覚	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
脳症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
本態性振戦	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
顔面部神経痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
出血性卒中	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
手腕振動症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
頭部不快感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
不全片麻痺	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
過眠症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
嗅覚減退	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
ラクナ脳卒中	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
神経圧迫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パーキンソン病	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
パーキンソニズム	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
腓骨神経麻痺	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
梨状筋症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
精神運動亢進	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
舌の麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視野欠損	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
ワーラー変性	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
中枢神経系病変	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
小脳梗塞	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
脳梗塞	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
単麻痺	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
モートン神経痛	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
ミオクローヌス	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
不全対麻痺	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
神経根痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
会話障害	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	117 (29.4%)	31 (7.8%)	35 (8.8%)	50 (12.6%)	0	319 (39.7%)	92 (11.5%)	104 (13.0%)	122 (15.2%)	0
高血圧	79 (19.8%)	6 (1.5%)	25 (6.3%)	47 (11.8%)	0	199 (24.8%)	15 (1.9%)	69 (8.6%)	115 (14.3%)	0
ほてり	34 (8.5%)	25 (6.3%)	9 (2.3%)	0	0	113 (14.1%)	82 (10.2%)	31 (3.9%)	0	0
低血圧	6 (1.5%)	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0	0	18 (2.2%)	8 (1.0%)	7 (0.9%)	2 (0.2%)	0
血腫	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	8 (1.0%)	7 (0.9%)	0	1 (0.1%)	0
大動脈瘤	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	4 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	5 (0.6%)	0	5 (0.6%)	0	0
起立性低血圧	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	5 (0.6%)	2 (0.2%)	3 (0.4%)	0	0
潮紅	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	4 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
大動脈硬化症	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0
大動脈拡張	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0
動脈硬化症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
リンパ浮腫	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
末梢静脈疾患	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
高血圧クリーゼ	2 (0.5%)	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
蒼白	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
末梢冷感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
末梢性虚血	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
末梢血管障害	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
静脈炎	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
進行性高血圧	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
動脈閉塞性疾患	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
動脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧変動	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
出血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
血液量減少性ショック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
間欠性跛行	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
起立性高血圧	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
末梢動脈瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
末梢動脈閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
末梢循環不良	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
高血圧前症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
静脈瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
静脈虚脱	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
静脈性血管瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
静脈血栓症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
大動脈狭窄	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
血栓後症候群	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	82 (20.6%)	52 (13.1%)	22 (5.5%)	6 (1.5%)	2 (0.5%)	272 (33.9%)	148 (18.4%)	92 (11.5%)	31 (3.9%)	1 (0.1%)
食欲減退	35 (8.8%)	31 (7.8%)	4 (1.0%)	0	0	99 (12.3%)	75 (9.3%)	23 (2.9%)	1 (0.1%)	0
高コレステロール血症	6 (1.5%)	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0	0	49 (6.1%)	34 (4.2%)	15 (1.9%)	0	0
高血糖	15 (3.8%)	7 (1.8%)	6 (1.5%)	2 (0.5%)	0	46 (5.7%)	28 (3.5%)	10 (1.2%)	8 (1.0%)	0
高カリウム血症	7 (1.8%)	6 (1.5%)	0	1 (0.3%)	0	34 (4.2%)	17 (2.1%)	9 (1.1%)	8 (1.0%)	0
高トリグリセリド血症	3 (0.8%)	2 (0.5%)	0	0	1 (0.3%)	28 (3.5%)	15 (1.9%)	8 (1.0%)	5 (0.6%)	0
高脂血症	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	14 (1.7%)	10 (1.2%)	4 (0.5%)	0	0
低カルシウム血症	5 (1.3%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	8 (1.0%)	5 (0.6%)	3 (0.4%)	0	0
脱水	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	9 (1.1%)	1 (0.1%)	6 (0.7%)	2 (0.2%)	0
糖尿病	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0	10 (1.2%)	3 (0.4%)	5 (0.6%)	2 (0.2%)	0
低ナトリウム血症	4 (1.0%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	8 (1.0%)	3 (0.4%)	0	4 (0.5%)	1 (0.1%)
脂質異常症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	7 (0.9%)	5 (0.6%)	2 (0.2%)	0	0
低血糖	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	5 (0.6%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	0	0
低カリウム血症	6 (1.5%)	3 (0.8%)	0	2 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
痛風	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	4 (0.5%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0	0
高ナトリウム血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	4 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
低リン酸血症	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
高カルシウム血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
低マグネシウム血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
２型糖尿病	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
葉酸欠乏	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
鉄欠乏	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
ビタミンＤ欠乏	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
異常体重減少	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
食欲障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
電解質失調	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
成長障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
食物嫌悪	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
高アミラーゼ血症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
高クレアチニン血症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
高マグネシウム血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
低クロール血症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
低蛋白血症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
血液量減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
栄養障害	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
代謝性アルカローシス	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
代謝症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
ビタミン欠乏症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	142 (35.7%)	52 (13.1%)	51 (12.8%)	37 (9.3%)	2 (0.5%)	245 (30.5%)	108 (13.4%)	99 (12.3%)	34 (4.2%)	4 (0.5%)
血尿	40 (10.1%)	18 (4.5%)	14 (3.5%)	7 (1.8%)	1 (0.3%)	65 (8.1%)	34 (4.2%)	18 (2.2%)	12 (1.5%)	1 (0.1%)
頻尿	34 (8.5%)	20 (5.0%)	14 (3.5%)	0	0	46 (5.7%)	29 (3.6%)	17 (2.1%)	0	0
尿失禁	15 (3.8%)	9 (2.3%)	6 (1.5%)	0	0	42 (5.2%)	21 (2.6%)	20 (2.5%)	1 (0.1%)	0
排尿困難	22 (5.5%)	13 (3.3%)	9 (2.3%)	0	0	42 (5.2%)	27 (3.4%)	14 (1.7%)	1 (0.1%)	0
夜間頻尿	29 (7.3%)	19 (4.8%)	10 (2.5%)	0	0	39 (4.9%)	23 (2.9%)	16 (2.0%)	0	0
尿閉	32 (8.0%)	2 (0.5%)	21 (5.3%)	9 (2.3%)	0	35 (4.4%)	4 (0.5%)	24 (3.0%)	5 (0.6%)	2 (0.2%)
水腎症	20 (5.0%)	6 (1.5%)	3 (0.8%)	11 (2.8%)	0	15 (1.9%)	3 (0.4%)	5 (0.6%)	7 (0.9%)	0
尿意切迫	10 (2.5%)	6 (1.5%)	4 (1.0%)	0	0	13 (1.6%)	8 (1.0%)	5 (0.6%)	0	0
腎結石症	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	8 (1.0%)	5 (0.6%)	3 (0.4%)	0	0
急性腎障害	8 (2.0%)	0	2 (0.5%)	5 (1.3%)	1 (0.3%)	9 (1.1%)	2 (0.2%)	0	6 (0.7%)	1 (0.1%)
腎機能障害	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	8 (1.0%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
腎嚢胞	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	9 (1.1%)	8 (1.0%)	1 (0.1%)	0	0
膀胱痙縮	4 (1.0%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	4 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0
腹圧性尿失禁	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	5 (0.6%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0
膀胱腫瘤	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	4 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
腎仙痛	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0	5 (0.6%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	0	0
尿道狭窄	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	5 (0.6%)	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	0
切迫性尿失禁	0	0	0	0	0	5 (0.6%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	0	0
膀胱結石	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
慢性腎臓病	4 (1.0%)	0	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	4 (0.5%)	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	0
下部尿路症状	4 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	4 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
腎不全	4 (1.0%)	0	0	4 (1.0%)	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
尿路痛	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0
尿臭異常	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	0
膀胱出口部閉塞	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
尿路出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水尿管症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
失禁	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
排尿異常	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.4%)	0	3 (0.4%)	0	0
有痛性排尿困難	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
尿管結石症	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
尿道痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
尿路閉塞	6 (1.5%)	0	1 (0.3%)	5 (1.3%)	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
尿流量減少	6 (1.5%)	1 (0.3%)	5 (1.3%)	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
膀胱障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
尿路結石	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
緊張性膀胱	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
腎障害	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
尿管狭窄	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
非感染性尿道炎	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
排尿躊躇	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
尿路障害	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
高窒素血症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
膀胱頚部閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
膀胱壊死	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
膀胱痛	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
尿道結石	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
非感染性膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
腎線維症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
白血球尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
閉塞性尿路疾患	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
乏尿	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
多尿	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎動脈瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
腎萎縮	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腎腫瘤	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎臓痛	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
尿管閉塞	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
尿道痙攣	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
膀胱出血	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
尿異常	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
尿貯留腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
膀胱尿管逆流	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
急性腎前性腎不全	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱不快感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱頚部硬化症	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
腎うっ血	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
ミクロアルブミン尿	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎動脈狭窄症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	79 (19.8%)	48 (12.1%)	25 (6.3%)	5 (1.3%)	1 (0.3%)	222 (27.6%)	134 (16.7%)	70 (8.7%)	15 (1.9%)	3 (0.4%)
呼吸困難	16 (4.0%)	9 (2.3%)	6 (1.5%)	1 (0.3%)	0	65 (8.1%)	45 (5.6%)	18 (2.2%)	2 (0.2%)	0
咳嗽	28 (7.0%)	20 (5.0%)	8 (2.0%)	0	0	58 (7.2%)	39 (4.9%)	19 (2.4%)	0	0
口腔咽頭痛	6 (1.5%)	5 (1.3%)	1 (0.3%)	0	0	22 (2.7%)	18 (2.2%)	4 (0.5%)	0	0
鼻出血	6 (1.5%)	5 (1.3%)	1 (0.3%)	0	0	23 (2.9%)	19 (2.4%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0
鼻漏	4 (1.0%)	4 (1.0%)	0	0	0	16 (2.0%)	13 (1.6%)	3 (0.4%)	0	0
鼻閉	6 (1.5%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	0	0	9 (1.1%)	7 (0.9%)	2 (0.2%)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	6 (1.5%)	2 (0.5%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	11 (1.4%)	3 (0.4%)	7 (0.9%)	1 (0.1%)	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
湿性咳嗽	3 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	0	7 (0.9%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	0	0
労作性呼吸困難	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0	0	0	8 (1.0%)	5 (0.6%)	3 (0.4%)	0	0
気道うっ血	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	6 (0.7%)	2 (0.2%)	4 (0.5%)	0	0
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	6 (0.7%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0
肺腫瘤	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	6 (0.7%)	6 (0.7%)	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0	4 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
発声障害	3 (0.8%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0	5 (0.6%)	5 (0.6%)	0	0	0
鼻乾燥	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	0
胸水	0	0	0	0	0	5 (0.6%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0
副鼻腔うっ血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
肺塞栓症	3 (0.8%)	0	0	2 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.4%)	0
咽喉刺激感	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
無気肺	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0
カタル	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0
肺障害	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
副鼻腔分泌過多	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0
肺高血圧症	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)
上気道うっ血	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
喘鳴	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
喘息	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻潰瘍	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
肺線維症	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
肺肉芽腫	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
肺水腫	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
あくび	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
気管支拡張症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
慢性気管支炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
息詰まり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
慢性呼吸不全	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
喉頭蓋嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
喀血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
低酸素症	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
喉頭不快感	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
起坐呼吸	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
呼吸時疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
咽頭出血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
胸膜肥厚	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
気胸	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
肺気瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
呼吸異常	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
いびき	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
気管痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
気管支痙攣	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺気腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
夜間呼吸困難	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	62 (15.6%)	40 (10.1%)	17 (4.3%)	5 (1.3%)	0	222 (27.6%)	115 (14.3%)	86 (10.7%)	21 (2.6%)	0
体重減少	25 (6.3%)	14 (3.5%)	10 (2.5%)	1 (0.3%)	0	129 (16.1%)	69 (8.6%)	51 (6.4%)	9 (1.1%)	0
体重増加	9 (2.3%)	9 (2.3%)	0	0	0	25 (3.1%)	12 (1.5%)	13 (1.6%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	20 (2.5%)	12 (1.5%)	8 (1.0%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.5%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	0	0	15 (1.9%)	8 (1.0%)	4 (0.5%)	3 (0.4%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.8%)	3 (0.8%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	14 (1.7%)	8 (1.0%)	5 (0.6%)	1 (0.1%)	0
血中クレアチニン増加	10 (2.5%)	5 (1.3%)	4 (1.0%)	1 (0.3%)	0	10 (1.2%)	9 (1.1%)	1 (0.1%)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	8 (1.0%)	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0
血中尿素増加	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	7 (0.9%)	5 (0.6%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
血中テストステロン増加	0	0	0	0	0	8 (1.0%)	7 (0.9%)	1 (0.1%)	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
国際標準比減少	0	0	0	0	0	5 (0.6%)	2 (0.2%)	3 (0.4%)	0	0
心雑音	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
国際標準比増加	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	0
サイロキシン減少	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	4 (0.5%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.4%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
心拍数不整	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
赤血球数減少	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
腹部ブルイ	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
細菌検査陽性	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
血中カルシウム増加	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
血中クレアチニン減少	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
血中鉄減少	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン異常	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
血中尿素減少	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
体温上昇	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
ボレリア検査陽性	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
呼吸音異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
糖鎖抗原１９－９増加	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
細胞診異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
リンパ節触知	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
単球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
好中球数増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
プロトロンビン時間短縮	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
血清フェリチン減少	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
喀痰異常	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
遊離サイロキシン減少	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
トランスフェリン飽和度低下	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
トリヨードチロニン減少	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
尿沈渣陽性	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
尿検査異常	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
尿量減少	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
ビタミンＢ１２減少	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
ビタミンD減少	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
骨スキャン異常	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
頚動脈雑音	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
凝固時間延長	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン増加	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	70 (17.6%)	33 (8.3%)	31 (7.8%)	6 (1.5%)	0	230 (28.6%)	88 (11.0%)	109 (13.6%)	32 (4.0%)	1 (0.1%)
転倒	36 (9.0%)	18 (4.5%)	15 (3.8%)	3 (0.8%)	0	125 (15.6%)	45 (5.6%)	66 (8.2%)	14 (1.7%)	0
肋骨骨折	14 (3.5%)	8 (2.0%)	6 (1.5%)	0	0	29 (3.6%)	13 (1.6%)	14 (1.7%)	2 (0.2%)	0
挫傷	5 (1.3%)	3 (0.8%)	2 (0.5%)	0	0	24 (3.0%)	18 (2.2%)	6 (0.7%)	0	0
肉離れ	0	0	0	0	0	10 (1.2%)	9 (1.1%)	1 (0.1%)	0	0
胸部損傷	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	12 (1.5%)	5 (0.6%)	7 (0.9%)	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
裂傷	4 (1.0%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	11 (1.4%)	6 (0.7%)	5 (0.6%)	0	0
四肢損傷	4 (1.0%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	10 (1.2%)	6 (0.7%)	4 (0.5%)	0	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	9 (1.1%)	2 (0.2%)	6 (0.7%)	1 (0.1%)	0
処置による疼痛	5 (1.3%)	1 (0.3%)	4 (1.0%)	0	0	7 (0.9%)	2 (0.2%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)	0
節足動物咬傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	8 (1.0%)	5 (0.6%)	3 (0.4%)	0	0
皮膚擦過傷	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	5 (0.6%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	8 (1.0%)	5 (0.6%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
骨挫傷	0	0	0	0	0	7 (0.9%)	6 (0.7%)	1 (0.1%)	0	0
足骨折	0	0	0	0	0	5 (0.6%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
靭帯捻挫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	4 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
脊椎骨折	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	6 (0.7%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	3 (0.4%)	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	5 (0.6%)	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	5 (0.6%)	0	5 (0.6%)	0	0
交通事故	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	4 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0
胸椎骨折	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
上肢骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	4 (0.5%)	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0
圧迫骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
手骨折	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	3 (0.4%)	0	0
関節損傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
大腿骨骨折	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.4%)	0
仙骨骨折	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
外傷後疼痛	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
恥骨骨折	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
放射線性直腸炎	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	3 (0.4%)	0	0
サンバーン	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
創傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0
創合併症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
手首関節骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
寛骨臼骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
節足動物刺傷	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
肋軟骨骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
眼挫傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	3 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
関節脱臼	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
下肢骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
骨盤骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
瘢痕	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
皮膚損傷	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
胸骨骨折	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腱断裂	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
歯牙破折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
吻合合併症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
動脈バイパス閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
剥離骨折	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
背部損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
造影剤反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋脳損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
焼痂	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
眼瞼損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腓骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
尾骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
放射線胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
頭部損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
瘢痕ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
半月板損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
筋挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
筋骨格系損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
眼窩周囲出血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
腎周囲血腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
外傷性気胸	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
処置後血尿	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
処置に対する不安	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
漿液腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
皮膚創傷	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
ストレス骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
くも膜下出血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
皮下血腫	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
各種物質毒性	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
外傷性関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
外傷性骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
外傷性血腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
外傷性肺損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
ウロストミー合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創壊死	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
事故	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
吻合部潰瘍	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
食道熱傷	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
頚椎骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜擦過傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
放射線性膀胱炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
眼外傷	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
熱疲労	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇損傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
処置による悪心	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
引っかき傷	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
熱傷	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
脛骨骨折	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	53 (13.3%)	32 (8.0%)	19 (4.8%)	2 (0.5%)	0	145 (18.1%)	92 (11.5%)	49 (6.1%)	4 (0.5%)	0
不眠症	21 (5.3%)	13 (3.3%)	7 (1.8%)	1 (0.3%)	0	55 (6.8%)	36 (4.5%)	19 (2.4%)	0	0
不安	11 (2.8%)	7 (1.8%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	31 (3.9%)	17 (2.1%)	14 (1.7%)	0	0
うつ病	8 (2.0%)	2 (0.5%)	5 (1.3%)	1 (0.3%)	0	29 (3.6%)	19 (2.4%)	10 (1.2%)	0	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	6 (0.7%)	2 (0.2%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0
抑うつ気分	5 (1.3%)	2 (0.5%)	3 (0.8%)	0	0	10 (1.2%)	10 (1.2%)	0	0	0
激越	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	8 (1.0%)	7 (0.9%)	1 (0.1%)	0	0
悪夢	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
易刺激性	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	4 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
睡眠障害	3 (0.8%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0	4 (0.5%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
幻覚	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
気分変化	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	0
異常な夢	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
感情不安定	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
無感情	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
譫妄	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
幻視	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
大うつ病	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
感情障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
攻撃性	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
歯ぎしり	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
神経性過食症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
閉所恐怖症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
抑うつ症状	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
失見当識	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
情動障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
初期不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リビドー減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神状態変化	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
中期不眠症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
気分動揺	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
神経過敏	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
精神運動制止遅滞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
涙ぐむ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アルコール症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
リビドー消失	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ストレス	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	33 (8.3%)	13 (3.3%)	14 (3.5%)	6 (1.5%)	0	86 (10.7%)	36 (4.5%)	33 (4.1%)	13 (1.6%)	4 (0.5%)

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
貧血	16 (4.0%)	6 (1.5%)	6 (1.5%)	4 (1.0%)	0	52 (6.5%)	21 (2.6%)	25 (3.1%)	6 (0.7%)	0
好中球減少症	4 (1.0%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	12 (1.5%)	5 (0.6%)	2 (0.2%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)
白血球減少症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	7 (0.9%)	5 (0.6%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
血小板減少症	3 (0.8%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0	8 (1.0%)	5 (0.6%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)
リンパ球減少症	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0	10 (1.2%)	4 (0.5%)	5 (0.6%)	0	1 (0.1%)
白血球増加症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	5 (0.6%)	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)	0
リンパ節症	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
好酸球増加症	3 (0.8%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
好中球増加症	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
リンパ節痛	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
正色素性正球性貧血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
凝血異常	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
溶血性尿毒症症候群	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
心臓障害	32 (8.0%)	11 (2.8%)	9 (2.3%)	9 (2.3%)	2 (0.5%)	96 (12.0%)	29 (3.6%)	39 (4.9%)	23 (2.9%)	5 (0.6%)
心房細動	7 (1.8%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	3 (0.8%)	0	21 (2.6%)	0	12 (1.5%)	8 (1.0%)	1 (0.1%)
狭心症	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	13 (1.6%)	5 (0.6%)	8 (1.0%)	0	0
動悸	0	0	0	0	0	14 (1.7%)	11 (1.4%)	3 (0.4%)	0	0
頻脈	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	9 (1.1%)	6 (0.7%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
うっ血性心不全	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	8 (1.0%)	1 (0.1%)	6 (0.7%)	1 (0.1%)	0
心不全	0	0	0	0	0	6 (0.7%)	0	2 (0.2%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)
徐脈	6 (1.5%)	4 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	6 (0.7%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
冠動脈疾患	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	6 (0.7%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	2 (0.2%)	0
心筋梗塞	0	0	0	0	0	5 (0.6%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)
心房粗動	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
心筋症	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
心筋虚血	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
不安定狭心症	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
不整脈	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
冠動脈硬化症	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
期外収縮	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
洞性徐脈	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
洞結節機能不全	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
心室性頻脈	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
急性冠動脈症候群	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
第一度房室ブロック	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
右脚ブロック	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
慢性心不全	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
心肥大	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
心中隔肥大	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
心拡大	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
心血管障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
うっ血性心筋症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
心臓内血栓	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
左室肥大	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
右室機能不全	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
無症候性心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
洞性不整脈	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
上室性期外収縮	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
上室性頻脈	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
急性心不全	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
冠静脈狭窄	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
ストレス心筋症	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
心室性不整脈	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	30 (7.5%)	18 (4.5%)	6 (1.5%)	6 (1.5%)	0	74 (9.2%)	40 (5.0%)	20 (2.5%)	14 (1.7%)	0
霧視	4 (1.0%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	0	13 (1.6%)	10 (1.2%)	3 (0.4%)	0	0
白内障	8 (2.0%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	4 (1.0%)	0	16 (2.0%)	2 (0.2%)	3 (0.4%)	11 (1.4%)	0
眼痛	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	5 (0.6%)	5 (0.6%)	0	0	0
眼乾燥	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0	0	0	7 (0.9%)	5 (0.6%)	2 (0.2%)	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
結膜出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	5 (0.6%)	3 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0
視力障害	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	0
緑内障	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
流涙増加	4 (1.0%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
網膜剥離	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	4 (0.5%)	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)	0
眼そう痒症	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0
硝子体剥離	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
眼出血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼精疲労	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
霰粒腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
結膜充血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
複視	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
乾性加齢黄斑変性	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
眼瞼外反	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
眼瞼下垂	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
眼瞼そう痒症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
光輪視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑変性	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
黄斑線維症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
新生血管加齢黄斑変性	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
高眼圧症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
開放隅角緑内障	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
光視症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
翼状片	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
瞳孔障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
網膜静脈閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
加齢黄斑変性	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
乱視	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
脈絡膜出血	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
眼の障害	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
眼球浮腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
眼部不快感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧性網膜症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体変性	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	24 (6.0%)	3 (0.8%)	14 (3.5%)	5 (1.3%)	2 (0.5%)	72 (9.0%)	32 (4.0%)	23 (2.9%)	15 (1.9%)	2 (0.2%)
基底細胞癌	6 (1.5%)	0	6 (1.5%)	0	0	14 (1.7%)	6 (0.7%)	7 (0.9%)	1 (0.1%)	0
扁平上皮癌	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	8 (1.0%)	3 (0.4%)	5 (0.6%)	0	0
脂漏性角化症	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	10 (1.2%)	6 (0.7%)	4 (0.5%)	0	0
大腸腺腫	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	0
膀胱癌	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	3 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
悪性黒色腫	5 (1.3%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
肺扁平上皮癌	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
副腎腺腫	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
皮膚良性新生物	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
甲状腺の良性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃癌	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
脂肪腫	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
移行上皮癌	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
アクロコルドン	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
結腸腺癌	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
血管筋脂肪腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
Ｂ細胞性リンパ腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
乳癌	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
癌疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性骨髄性白血病	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
結腸癌第２期	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
結腸直腸腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異形成母斑	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
内軟骨腫症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
多形性神経膠芽細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨血管腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
肝臓血管腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
肝細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
良性単クローン性高γグロブリン血症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
カポジ肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸の良性新生物	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
表皮内悪性黒色腫	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腎盂の悪性新生物	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
肝転移	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
非小細胞肺癌	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
食道癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膵新生物	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
直腸新生物	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腎細胞癌	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腎新生物	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
小細胞肺癌	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
皮膚有棘細胞癌	5 (1.3%)	0	4 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
舌新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍熱	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
尿道新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱の良性新生物	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
結腸癌	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
再発前立腺癌	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
直腸腺癌	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
直腸癌	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	33 (8.3%)	21 (5.3%)	12 (3.0%)	0	0	68 (8.5%)	42 (5.2%)	21 (2.6%)	5 (0.6%)	0
女性化乳房	8 (2.0%)	7 (1.8%)	1 (0.3%)	0	0	28 (3.5%)	24 (3.0%)	4 (0.5%)	0	0
骨盤痛	8 (2.0%)	5 (1.3%)	3 (0.8%)	0	0	8 (1.0%)	6 (0.7%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
精巣痛	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	7 (0.9%)	5 (0.6%)	2 (0.2%)	0	0
乳房圧痛	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	0
亀頭包皮炎	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0	4 (0.5%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0	0
良性前立腺肥大症	3 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	0	4 (0.5%)	0	4 (0.5%)	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
性器発疹	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
勃起不全	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
会陰痛	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
乳房腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
乳房痛	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
生殖器萎縮	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
性器不快感	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
生殖器病変	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖器痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
乳頭痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
性器浮腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
骨盤底筋力低下	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
陰茎浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰茎痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
形質細胞亀頭炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
前立腺石灰化	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
前立腺腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
前立腺痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
前立腺炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
陰部そう痒症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
直腸前立腺瘻	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
陰嚢痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
性機能不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精索障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
精巣萎縮	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
精巣嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
精巣腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
精巣腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
陰茎紅斑	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	8 (2.0%)	4 (1.0%)	4 (1.0%)	0	0	55 (6.8%)	16 (2.0%)	39 (4.9%)	0	0
甲状腺機能低下症	5 (1.3%)	2 (0.5%)	3 (0.8%)	0	0	49 (6.1%)	11 (1.4%)	38 (4.7%)	0	0
甲状腺腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
甲状腺腫瘤	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0
副腎機能不全	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
甲状腺嚢腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
副腎機能亢進症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	11 (2.8%)	5 (1.3%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	0	46 (5.7%)	33 (4.1%)	10 (1.2%)	3 (0.4%)	0
回転性めまい	5 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	19 (2.4%)	13 (1.6%)	4 (0.5%)	2 (0.2%)	0
耳鳴	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	0
耳痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	6 (0.7%)	4 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0
聴力低下	0	0	0	0	0	5 (0.6%)	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)	0
難聴	0	0	0	0	0	5 (0.6%)	5 (0.6%)	0	0	0
耳垢分泌過多	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
耳垢栓塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
耳不快感	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
前庭障害	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
耳介腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
感音性難聴	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
耳そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳漏	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
鼓膜穿孔	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
耳閉	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
乗物酔い	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	7 (1.8%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	3 (0.8%)	0	29 (3.6%)	22 (2.7%)	4 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
胆石症	3 (0.8%)	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0	12 (1.5%)	11 (1.4%)	1 (0.1%)	0	0
脂肪肝	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	6 (0.7%)	5 (0.6%)	1 (0.1%)	0	0
胆嚢炎	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
肝腫大	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
高ビリルビン血症	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
胆管結石	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
肝病変	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
急性胆管炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
胆道気腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	9 (2.3%)	3 (0.8%)	6 (1.5%)	0	0	17 (2.1%)	10 (1.2%)	5 (0.6%)	2 (0.2%)	0
季節性アレルギー	3 (0.8%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0	10 (1.2%)	9 (1.1%)	1 (0.1%)	0	0
過敏症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	4 (0.5%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
薬物過敏症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
アレルギー性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
造影剤アレルギー	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
ヨウ素アレルギー	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (0.8%)	0	3 (0.8%)	0	0	9 (1.1%)	4 (0.5%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)	0
包茎	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0	4 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
陰嚢水瘤	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
脳血管動静脈奇形	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
皮様嚢腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
汗孔角化症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
脊髄小脳失調症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
製品の問題	4 (1.0%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	0	4 (0.5%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
医療機器閉塞	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
医療機器不具合	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
嚥下困難な製品	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
医療機器位置異常	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器のゆるみ	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
社会環境	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
人間関係の問題	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Grade 5 events are not included.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE04PART1OF3.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE04.SAS] 14AUG2017, 09:41

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	100					45				
Subjects with 1 or more TEAEs	100 (100.0%)	15 (15.0%)	38 (38.0%)	42 (42.0%)	5 (5.0%)	37 (82.2%)	18 (40.0%)	9 (20.0%)	8 (17.8%)	2 (4.4%)
System organ class Preferred term										
胃腸障害	82 (82.0%)	48 (48.0%)	25 (25.0%)	7 (7.0%)	2 (2.0%)	15 (33.3%)	10 (22.2%)	4 (8.9%)	1 (2.2%)	0
下痢	41 (41.0%)	30 (30.0%)	10 (10.0%)	1 (1.0%)	0	6 (13.3%)	5 (11.1%)	0	1 (2.2%)	0
悪心	42 (42.0%)	33 (33.0%)	9 (9.0%)	0	0	5 (11.1%)	4 (8.9%)	1 (2.2%)	0	0
便秘	17 (17.0%)	13 (13.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	5 (11.1%)	3 (6.7%)	2 (4.4%)	0	0
腹痛	24 (24.0%)	18 (18.0%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
消化不良	10 (10.0%)	9 (9.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	15 (15.0%)	9 (9.0%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
上腹部痛	11 (11.0%)	10 (10.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	11 (11.0%)	10 (10.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸	11 (11.0%)	9 (9.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	7 (7.0%)	6 (6.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	5 (5.0%)	5 (5.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血	4 (4.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0
下腹部痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
腸憩室	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
おくび	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
大腸ポリープ	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
レッチング	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部ヘルニア	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
齲歯	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軟便	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
消化器痛	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便意切迫	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
憩室	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
直腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部圧痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂肛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変色便	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
排便回数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
食道炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
膵嚢胞	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上部消化管出血	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
バレット食道	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
メレナ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
食道不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
吐き戻し	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
流涎過多	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
小腸閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臍ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部癒着	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
空気嚥下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便通不規則	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼気臭	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
潰瘍性大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
排便障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹膜垂炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
びらん性十二指腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便量増加	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
糞塊	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食中毒	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
機能性胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性胃潰瘍	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
消化管壁肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉腫脹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
イレウス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嵌頓臍ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
絞扼性鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
腸閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸出血	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
口唇腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
弛緩歯	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道アカラシア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道運動低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道刺激症状	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
食道狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔知覚不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔粘膜変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔粘膜紅斑	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸しぶり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪便	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌苔	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌潰瘍	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯の沈着物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯の障害	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
異常便	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃粘膜肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸管腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸分泌物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
埋伏歯	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
一般・全身障害および投与部位の状態	79 (79.0%)	55 (55.0%)	18 (18.0%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)	20 (44.4%)	14 (31.1%)	4 (8.9%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)
疲労	61 (61.0%)	48 (48.0%)	10 (10.0%)	3 (3.0%)	0	18 (40.0%)	12 (26.7%)	5 (11.1%)	1 (2.2%)	0
無力症	9 (9.0%)	6 (6.0%)	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	16 (16.0%)	11 (11.0%)	5 (5.0%)	0	0	3 (6.7%)	2 (4.4%)	1 (2.2%)	0	0
発熱	7 (7.0%)	6 (6.0%)	1 (1.0%)	0	0	2 (4.4%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	10 (10.0%)	7 (7.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
胸痛	7 (7.0%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
歩行障害	4 (4.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (2.2%)
低体温	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮腫	5 (5.0%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	0	0	2 (4.4%)	2 (4.4%)	0	0	0
倦怠感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
冷感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚢胞	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
異常感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性浮腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
先行疾患の改善	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乾燥症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
温度変化不耐症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
適用部位炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腋窩痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物不耐性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異栄養性石灰化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
活力増進	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
運動耐性低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
空腹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注入部位血管外漏出	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位過敏反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位硬結	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜変色	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異物感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不活発	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軟部組織の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
恥骨上痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
評価不能の事象	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器関連合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
捻髪音	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
早期満腹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治癒不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	65 (65.0%)	35 (35.0%)	23 (23.0%)	7 (7.0%)	0	13 (28.9%)	3 (6.7%)	6 (13.3%)	4 (8.9%)	0
関節痛	25 (25.0%)	19 (19.0%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)	0	3 (6.7%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0
背部痛	25 (25.0%)	12 (12.0%)	11 (11.0%)	2 (2.0%)	0	7 (15.6%)	2 (4.4%)	3 (6.7%)	2 (4.4%)	0
四肢痛	17 (17.0%)	12 (12.0%)	3 (3.0%)	2 (2.0%)	0	1 (2.2%)	0	0	1 (2.2%)	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
筋骨格痛	14 (14.0%)	9 (9.0%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	0	2 (4.4%)	2 (4.4%)	0	0	0
筋骨格系胸痛	12 (12.0%)	11 (11.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	10 (10.0%)	4 (4.0%)	6 (6.0%)	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下	8 (8.0%)	8 (8.0%)	0	0	0	2 (4.4%)	0	2 (4.4%)	0	0
筋肉痛	4 (4.0%)	4 (4.0%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0
鼠径部痛	6 (6.0%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0
頚部痛	5 (5.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
変形性関節症	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
骨痛	5 (5.0%)	2 (2.0%)	3 (3.0%)	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0
骨粗鬆症	3 (3.0%)	0	3 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
骨減少症	5 (5.0%)	5 (5.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
関節炎	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢不快感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
顎痛	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎痛	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
足底筋膜炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尾骨痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
関節滲出液	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節硬直	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
運動性低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨壊死	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液嚢腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腱炎	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
外骨腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
痛風性関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋萎縮	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
筋攣縮	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
恥骨痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
側弯症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
弾発指	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
過剰仮骨	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
半月板変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顎骨壊死	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	1 (2.2%)	0
骨硬化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膝蓋大腿関節痛症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多発性関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
偽関節	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リウマチ性障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節リウマチ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
仙腸骨炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉減少症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
軟部組織腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊柱平坦化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎すべり症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
恥骨結合開離症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顎関節症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨病変	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
デュプイトラン拘縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中足骨痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
病的骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
関節周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱鞘炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斜頸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	48 (48.0%)	19 (19.0%)	27 (27.0%)	2 (2.0%)	0	5 (11.1%)	2 (4.4%)	3 (6.7%)	0	0
鼻咽頭炎	16 (16.0%)	12 (12.0%)	4 (4.0%)	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	13 (13.0%)	5 (5.0%)	7 (7.0%)	1 (1.0%)	0	3 (6.7%)	1 (2.2%)	2 (4.4%)	0	0
上気道感染	13 (13.0%)	8 (8.0%)	5 (5.0%)	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	4 (4.0%)	0	4 (4.0%)	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	4 (4.0%)	4 (4.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	7 (7.0%)	3 (3.0%)	4 (4.0%)	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
肺炎	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	3 (3.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
下気道感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0
鼻炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
結膜炎	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性感染	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
敗血症	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
憩室炎	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼感染	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
足部白癬	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
体部白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
せつ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丹毒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
喉頭炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
虫垂炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
よう	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
咬傷感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺感染	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
骨髄炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膿尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性尿路感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異型肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カンジダ性亀頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
男性外性器蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
レンサ球菌性蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
条虫感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性耳感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性消化管感染	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
性器カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性性器感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
真菌性性器感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼠径部膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蠕虫感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
切開部位感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳下腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置後感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
術後創感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺感染	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
前立腺膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺結核	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
根管感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
重症熱性血小板減少症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白癬感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿道炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虫垂膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
クレブシエラ感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結核	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	40 (40.0%)	23 (23.0%)	13 (13.0%)	4 (4.0%)	0	9 (20.0%)	6 (13.3%)	3 (6.7%)	0	0
発疹	11 (11.0%)	5 (5.0%)	6 (6.0%)	0	0	2 (4.4%)	2 (4.4%)	0	0	0
そう痒症	9 (9.0%)	7 (7.0%)	2 (2.0%)	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	3 (3.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	5 (5.0%)	3 (3.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
脱毛症	6 (6.0%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (4.4%)	2 (4.4%)	0	0	0
全身性皮疹	7 (7.0%)	5 (5.0%)	2 (2.0%)	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0
紅斑	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (4.4%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
湿疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
光線角化症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0
斑状皮疹	3 (3.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
寝汗	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
乾癬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪破損	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
痂皮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬疹	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
間擦疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
点状出血	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水疱	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異汗性湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
貨幣状湿疹	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
毛髪成長異常	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
嵌入爪	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪床障害	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
多形日光疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紫斑	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
酒さ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚腫瘤	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
冷汗	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
皮膚症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結節性紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身紅斑	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
環状肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過角化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
貧毛症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
瘢痕そう痒感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
扁平苔癬	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
苔癬様角化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網状皮斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
汗疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪甲鉤弯症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
丘疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
類乾癬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
類天疱瘡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
色素沈着障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前癌性皮膚病変	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痒疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
老人性紫斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
瘢痕痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚萎縮	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚臭異常	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
一過性棘融解性皮膚症	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
裂毛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臍分泌物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尋常性白斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臭汗症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硬化性苔癬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小水疱性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	57 (57.0%)	40 (40.0%)	9 (9.0%)	8 (8.0%)	0	6 (13.3%)	4 (8.9%)	0	2 (4.4%)	0
頭痛	15 (15.0%)	11 (11.0%)	4 (4.0%)	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
浮動性めまい	13 (13.0%)	12 (12.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
味覚異常	16 (16.0%)	16 (16.0%)	0	0	0	2 (4.4%)	2 (4.4%)	0	0	0
錯感覚	6 (6.0%)	6 (6.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
失神	3 (3.0%)	0	0	3 (3.0%)	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	5 (5.0%)	5 (5.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
記憶障害	5 (5.0%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
健忘	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
注意力障害	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	4 (4.0%)	4 (4.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
末梢性感覚ニューロパチー	6 (6.0%)	6 (6.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平衡障害	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
認知障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳血管発作	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄圧迫	2 (2.0%)	0	0	2 (2.0%)	0	1 (2.2%)	0	0	1 (2.2%)	0
末梢性運動ニューロパチー	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚消失	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
失語症	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
体位性めまい	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
灼熱感	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
手根管症候群	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
構語障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
知覚過敏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経根圧迫	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
神経痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
運動失調	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大脳基底核卒中	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
頚動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
馬尾症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大脳萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
協調運動異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
認知症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アルツハイマー型認知症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
本態性振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面部神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性卒中	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手腕振動症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部不快感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
不全片麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嗅覚減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ラクナ脳卒中	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経圧迫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	1 (2.2%)	0
パーキンソン病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パーキンソニズム	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腓骨神経麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
梨状筋症候群	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神運動亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌の麻痺	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
視野欠損	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ワーラー変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中枢神経系病変	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小脳梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
モートン神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ミオクローヌス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不全対麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経根痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
会話障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	27 (27.0%)	13 (13.0%)	7 (7.0%)	7 (7.0%)	0	3 (6.7%)	3 (6.7%)	0	0	0
高血圧	8 (8.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	4 (4.0%)	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
ほてり	16 (16.0%)	11 (11.0%)	5 (5.0%)	0	0	2 (4.4%)	2 (4.4%)	0	0	0
低血圧	3 (3.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大動脈瘤	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
潮紅	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大動脈拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢静脈疾患	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蒼白	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性虚血	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
末梢血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
進行性高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動脈閉塞性疾患	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
動脈炎	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
血圧変動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液量減少性ショック	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
間欠性跛行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
起立性高血圧	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
末梢動脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢循環不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧前症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈虚脱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈性血管瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓後症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	37 (37.0%)	18 (18.0%)	10 (10.0%)	8 (8.0%)	1 (1.0%)	15 (33.3%)	12 (26.7%)	2 (4.4%)	1 (2.2%)	0
食欲減退	16 (16.0%)	11 (11.0%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	0	11 (24.4%)	10 (22.2%)	1 (2.2%)	0	0
高コレステロール血症	8 (8.0%)	5 (5.0%)	3 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0
高血糖	6 (6.0%)	3 (3.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	1 (2.2%)	0	0	1 (2.2%)	0
高カリウム血症	5 (5.0%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	4 (4.0%)	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0
脱水	3 (3.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
糖尿病	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	2 (2.0%)	0	0	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血糖	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
痛風	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
低リン酸血症	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
低マグネシウム血症	3 (3.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
２型糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
葉酸欠乏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
電解質失調	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
成長障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食物嫌悪	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高アミラーゼ血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高クレアチニン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高マグネシウム血症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低クロール血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低蛋白血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液量減少症	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
栄養障害	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
代謝性アルカローシス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミン欠乏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	43 (43.0%)	27 (27.0%)	13 (13.0%)	3 (3.0%)	0	5 (11.1%)	3 (6.7%)	2 (4.4%)	0	0
血尿	12 (12.0%)	9 (9.0%)	3 (3.0%)	0	0	2 (4.4%)	2 (4.4%)	0	0	0
頻尿	14 (14.0%)	11 (11.0%)	3 (3.0%)	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
尿失禁	6 (6.0%)	3 (3.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
排尿困難	5 (5.0%)	5 (5.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	6 (6.0%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	6 (6.0%)	2 (2.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0
水腎症	3 (3.0%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0
尿意切迫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症	4 (4.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
急性腎障害	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	3 (3.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
腎嚢胞	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱痙縮	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
腹圧性尿失禁	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱腫瘤	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎仙痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿道狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
切迫性尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱結石	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性腎臓病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下部尿路症状	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎不全	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿臭異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱出口部閉塞	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
尿路出血	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
水尿管症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
失禁	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有痛性排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿管結石症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿道痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿流量減少	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路結石	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緊張性膀胱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿管狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
非感染性尿道炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿躊躇	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高窒素血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱頚部閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿道結石	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
非感染性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎線維症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球尿	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
閉塞性尿路疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乏尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多尿	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
腎動脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎腫瘤	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
腎臓痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿管閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿道痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿貯留腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱尿管逆流	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性腎前性腎不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱頚部硬化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ミクロアルブミン尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎動脈狭窄症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	48 (48.0%)	36 (36.0%)	9 (9.0%)	3 (3.0%)	0	8 (17.8%)	6 (13.3%)	2 (4.4%)	0	0
呼吸困難	14 (14.0%)	8 (8.0%)	4 (4.0%)	2 (2.0%)	0	6 (13.3%)	4 (8.9%)	2 (4.4%)	0	0
咳嗽	19 (19.0%)	15 (15.0%)	4 (4.0%)	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
口腔咽頭痛	6 (6.0%)	6 (6.0%)	0	0	0	2 (4.4%)	2 (4.4%)	0	0	0
鼻出血	5 (5.0%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
鼻漏	5 (5.0%)	5 (5.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	7 (7.0%)	5 (5.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	4 (4.0%)	4 (4.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
気道うっ血	5 (5.0%)	3 (3.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道咳症候群	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻乾燥	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胸水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
無気肺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カタル	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺高血圧症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道うっ血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喘息	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
しゃっくり	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺線維症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
くしゃみ	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
あくび	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支拡張症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
息詰まり	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭蓋嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001 Apalutamide					56021927PCR1019 Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
喀血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
起坐呼吸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸時疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸膜肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺気瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
いびき	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺気腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
夜間呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	36 (36.0%)	24 (24.0%)	10 (10.0%)	2 (2.0%)	0	9 (20.0%)	7 (15.6%)	0	2 (4.4%)	0
体重減少	13 (13.0%)	7 (7.0%)	6 (6.0%)	0	0	4 (8.9%)	3 (6.7%)	1 (2.2%)	0	0
体重増加	5 (5.0%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8 (8.0%)	7 (7.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (2.2%)	0	0	1 (2.2%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	1 (2.2%)	0
血中クレアチニン増加	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0	0	0	2 (4.4%)	2 (4.4%)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (3.0%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
血中尿素増加	0	0	0	0	0	2 (4.4%)	2 (4.4%)	0	0	0
血中テストステロン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	3 (3.0%)	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
国際標準比減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心雑音	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	1 (2.2%)	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
国際標準比増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
サイロキシン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数不整	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
赤血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部ブルイ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌検査陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中カルシウム増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中鉄減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中尿素減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体温上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ボレリア検査陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸音異常	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
糖鎖抗原１９－９増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細胞診異常	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼圧上昇	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節触知	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
単球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
プロトロンビン時間短縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血清フェリチン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喀痰異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
遊離サイロキシン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
トランスフェリン飽和度低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
トリヨードチロニン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿沈渣陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿量減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンＢ１２減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンD減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨スキャン異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚動脈雑音	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
凝固時間延長	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	29 (29.0%)	16 (16.0%)	9 (9.0%)	4 (4.0%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0
転倒	9 (9.0%)	4 (4.0%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
肋骨骨折	3 (3.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	3 (3.0%)	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
肉離れ	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂傷	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢損傷	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
腰椎骨折	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足骨折	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
交通事故	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胸椎骨折	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
上肢骨折	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
圧迫骨折	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
手骨折	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
関節損傷	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
仙骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷後疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
恥骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
放射線性直腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
サンバーン	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創合併症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
手首関節骨折	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
寛骨臼骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼挫傷	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節脱臼	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨盤骨折	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
瘢痕	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸骨骨折	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
腱断裂	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯牙破折	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
吻合合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動脈バイパス閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
剥離骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
造影剤反応	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋脳損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
焼痂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腓骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尾骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
放射線胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
瘢痕ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
半月板損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋挫傷	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎周囲血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷性気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置後血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置に対する不安	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
漿液腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ストレス骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
くも膜下出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
各種物質毒性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷性関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷性骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷性血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷性肺損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウロストミー合併症	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
創傷出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
創壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
事故	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
吻合部潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道熱傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
放射線性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼外傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
引っかき傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脛骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	26 (26.0%)	18 (18.0%)	6 (6.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	3 (6.7%)	2 (4.4%)	1 (2.2%)	0	0
不眠症	10 (10.0%)	7 (7.0%)	3 (3.0%)	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
不安	7 (7.0%)	6 (6.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
うつ病	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
錯乱状態	5 (5.0%)	3 (3.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪夢	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (4.4%)	2 (4.4%)	0	0	0
易刺激性	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
幻覚	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
気分変化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常な夢	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
感情不安定	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
無感情	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
譫妄	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0
幻視	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
大うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感情障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
攻撃性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯ぎしり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経性過食症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
閉所恐怖症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
抑うつ症状	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失見当識	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
情動障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
初期不眠症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
リビドー減退	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
精神状態変化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中期不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気分動揺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経過敏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神運動制止遅滞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
涙ぐむ	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
アルコール症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リビドー消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ストレス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	25 (25.0%)	13 (13.0%)	6 (6.0%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)	6 (13.3%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	2 (4.4%)	2 (4.4%)
貧血	17 (17.0%)	7 (7.0%)	5 (5.0%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	3 (6.7%)	0	0	3 (6.7%)	0
好中球減少症	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (2.2%)

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球減少症	5 (5.0%)	5 (5.0%)	0	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
血小板減少症	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (2.2%)
リンパ球減少症	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
白血球増加症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節症	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球増加症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節痛	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0
正色素性正球性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
凝血異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
溶血性尿毒症症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	11 (11.0%)	4 (4.0%)	4 (4.0%)	3 (3.0%)	0	2 (4.4%)	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0
心房細動	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0
狭心症	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
頻脈	4 (4.0%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
心不全	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	1 (2.2%)	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
心房粗動	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
心筋症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心筋虚血	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
不安定狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不整脈	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洞結節機能不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
心室性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心中隔肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心拡大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うっ血性心筋症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓内血栓	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
左室肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
右室機能不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無症候性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洞性不整脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
冠静脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ストレス心筋症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性不整脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	21 (21.0%)	16 (16.0%)	5 (5.0%)	0	0	2 (4.4%)	2 (4.4%)	0	0	0
霧視	7 (7.0%)	5 (5.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
白内障	3 (3.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
眼痛	3 (3.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
視力障害	4 (4.0%)	4 (4.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
眼刺激	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
緑内障	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜剥離	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体剥離	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
眼精疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霰粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
複視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乾性加齢黄斑変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼外反	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼下垂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
光輪視	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑線維症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
新生血管加齢黄斑変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高眼圧症	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
開放隅角緑内障	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
光視症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
翼状片	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
瞳孔障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜静脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
加齢黄斑変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乱視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脈絡膜出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼球浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧性網膜症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
硝子体変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	16 (16.0%)	9 (9.0%)	3 (3.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
基底細胞癌	3 (3.0%)	0	3 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌	4 (4.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性黒色腫	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚良性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺の良性新生物	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
移行上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アクロコルドン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管筋脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ｂ細胞性リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
癌疼痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性骨髄性白血病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸癌第２期	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸直腸腺癌	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
異形成母斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
内軟骨腫症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多形性神経膠芽細胞腫	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
骨血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
肝臓血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝細胞癌	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
良性単クローン性高γグロブリン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カポジ肉腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸の良性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
表皮内悪性黒色腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎盂の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝転移	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
非小細胞肺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道癌	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
膵新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小細胞肺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
舌新生物	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿道新生物	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱の良性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
再発前立腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	9 (9.0%)	8 (8.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
女性化乳房	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
骨盤痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房圧痛	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
亀頭包皮炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
性器発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
勃起不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
会陰痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖器萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
性器不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖器病変	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖器痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
性器浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨盤底筋力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰茎浮腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
陰茎痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
形質細胞亀頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺石灰化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰部そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸前立腺瘻	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
性機能不全	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
精索障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰茎紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	16 (16.0%)	8 (8.0%)	8 (8.0%)	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0
甲状腺機能低下症	15 (15.0%)	7 (7.0%)	8 (8.0%)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎機能不全	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
甲状腺嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎機能亢進症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	7 (7.0%)	4 (4.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	3 (6.7%)	2 (4.4%)	1 (2.2%)	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	3 (3.0%)	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	2 (4.4%)	2 (4.4%)	0	0	0
耳痛	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
聴力低下	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
難聴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳垢分泌過多	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
耳垢栓塞	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0
耳不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前庭障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳介腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感音性難聴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳そう痒症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
耳漏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼓膜穿孔	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳閉	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乗物酔い	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胆石症	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪肝	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胆管結石	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝病変	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性胆管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
非アルコール性脂肪性肝炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胆道気腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
免疫系障害	4 (4.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
過敏症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性浮腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
造影剤アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヨウ素アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
包茎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢水瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳血管動静脈奇形	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮様嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
汗孔角化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄小脳失調症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
製品の問題	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器不具合	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下困難な製品	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器位置異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器のゆるみ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
社会環境	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
人間関係の問題	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Grade 5 events are not included.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE04PART2OF3.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE04.SAS] 14AUG2017, 09:41

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	948				
Subjects with 1 or more TEAEs	912 (96.2%)	119 (12.6%)	374 (39.5%)	389 (41.0%)	30 (3.2%)
System organ class Preferred term					
胃腸障害	565 (59.6%)	342 (36.1%)	182 (19.2%)	37 (3.9%)	4 (0.4%)
下痢	210 (22.2%)	153 (16.1%)	47 (5.0%)	10 (1.1%)	0
悪心	192 (20.3%)	151 (15.9%)	41 (4.3%)	0	0
便秘	109 (11.5%)	80 (8.4%)	26 (2.7%)	3 (0.3%)	0
腹痛	89 (9.4%)	64 (6.8%)	23 (2.4%)	2 (0.2%)	0
消化不良	68 (7.2%)	51 (5.4%)	16 (1.7%)	1 (0.1%)	0
嘔吐	60 (6.3%)	40 (4.2%)	18 (1.9%)	2 (0.2%)	0
上腹部痛	55 (5.8%)	39 (4.1%)	15 (1.6%)	1 (0.1%)	0
腹部不快感	48 (5.1%)	43 (4.5%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0
鼓腸	47 (5.0%)	40 (4.2%)	7 (0.7%)	0	0
腹部膨満	35 (3.7%)	31 (3.3%)	4 (0.4%)	0	0
胃食道逆流性疾患	24 (2.5%)	14 (1.5%)	9 (0.9%)	1 (0.1%)	0
直腸出血	14 (1.5%)	9 (0.9%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0
下腹部痛	13 (1.4%)	8 (0.8%)	5 (0.5%)	0	0
口内乾燥	13 (1.4%)	12 (1.3%)	1 (0.1%)	0	0
痔核	13 (1.4%)	7 (0.7%)	6 (0.6%)	0	0
嚥下障害	12 (1.3%)	3 (0.3%)	9 (0.9%)	0	0
腸憩室	11 (1.2%)	11 (1.2%)	0	0	0
血便排泄	11 (1.2%)	9 (0.9%)	2 (0.2%)	0	0
裂孔ヘルニア	11 (1.2%)	9 (0.9%)	2 (0.2%)	0	0
歯痛	11 (1.2%)	7 (0.7%)	4 (0.4%)	0	0
胃炎	9 (0.9%)	4 (0.4%)	5 (0.5%)	0	0
鼠径ヘルニア	8 (0.8%)	4 (0.4%)	4 (0.4%)	0	0
肛門失禁	6 (0.6%)	4 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0
心窩部不快感	6 (0.6%)	5 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0
おくび	6 (0.6%)	6 (0.6%)	0	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
大腸ポリープ	6 (0.6%)	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0
レッチング	6 (0.6%)	6 (0.6%)	0	0	0
腹部ヘルニア	5 (0.5%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
齲歯	5 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
軟便	5 (0.5%)	5 (0.5%)	0	0	0
消化器痛	5 (0.5%)	3 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
肛門周囲痛	5 (0.5%)	5 (0.5%)	0	0	0
慢性胃炎	4 (0.4%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0
便意切迫	4 (0.4%)	4 (0.4%)	0	0	0
憩室	4 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
胃潰瘍	4 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
下部消化管出血	4 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
直腸ポリープ	4 (0.4%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
腹部圧痛	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
裂肛	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
変色便	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
排便回数増加	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
胃腸出血	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
口唇乾燥	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	3 (0.3%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
食道炎	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
膵嚢胞	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
口内炎	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
上部消化管出血	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
アフタ性潰瘍	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
バレット食道	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
十二指腸潰瘍	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
小腸炎	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
歯肉痛	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
メレナ	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
嚥下痛	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
食道不快感	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
口腔内痛	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
歯周病	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
吐き戻し	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
流涎過多	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
小腸閉塞	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
臍ヘルニア	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
腹部癒着	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
空気嚥下	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
肛門出血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
肛門の炎症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
肛門ポリープ	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
肛門潰瘍	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
腹水	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
便通不規則	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
呼気臭	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
口唇炎	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
潰瘍性大腸炎	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
排便障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
腸炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腹膜垂炎	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
びらん性十二指腸炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
便量増加	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
糞塊	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
食中毒	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
機能性胃腸障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
胃障害	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
出血性胃潰瘍	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
消化管壁肥厚	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
歯肉出血	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
歯肉障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
歯肉腫脹	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
舌炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
舌痛	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
イレウス	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
嵌頓臍ヘルニア	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
絞扼性鼠径ヘルニア	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
腸出血	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
腸閉塞	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
過敏性腸症候群	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
大腸出血	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
口唇腫脹	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
弛緩歯	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
口腔腫脹	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
食道アカラシア	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
食道運動低下	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
食道刺激症状	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
食道狭窄	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
口腔知覚不全	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
口腔粘膜変色	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
口腔粘膜紅斑	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
膵炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
直腸しぶり	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
唾液腺障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
脂肪便	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
舌苔	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
舌潰瘍	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
歯の沈着物	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
歯の障害	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
異常便	0	0	0	0	0
肛門そう痒症	0	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0
胃粘膜肥厚	0	0	0	0	0
胃ポリープ	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0
歯肉肥厚	0	0	0	0	0
腸管腫瘤	0	0	0	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0
直腸分泌物	0	0	0	0	0
小腸出血	0	0	0	0	0
埋伏歯	0	0	0	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
一般・全身障害および投与部位の状態	500 (52.7%)	303 (32.0%)	171 (18.0%)	23 (2.4%)	3 (0.3%)
疲労	323 (34.1%)	227 (23.9%)	85 (9.0%)	11 (1.2%)	0
無力症	98 (10.3%)	70 (7.4%)	23 (2.4%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)
末梢性浮腫	88 (9.3%)	63 (6.6%)	25 (2.6%)	0	0
発熱	45 (4.7%)	23 (2.4%)	21 (2.2%)	1 (0.1%)	0
インフルエンザ様疾患	27 (2.8%)	19 (2.0%)	8 (0.8%)	0	0
疼痛	23 (2.4%)	17 (1.8%)	4 (0.4%)	2 (0.2%)	0
胸痛	22 (2.3%)	13 (1.4%)	8 (0.8%)	1 (0.1%)	0
歩行障害	17 (1.8%)	11 (1.2%)	6 (0.6%)	0	0
末梢腫脹	15 (1.6%)	12 (1.3%)	3 (0.3%)	0	0
非心臓性胸痛	14 (1.5%)	7 (0.7%)	4 (0.4%)	3 (0.3%)	0
悪寒	11 (1.2%)	11 (1.2%)	0	0	0
全身健康状態低下	8 (0.8%)	4 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
低体温	8 (0.8%)	0	8 (0.8%)	0	0
浮腫	8 (0.8%)	7 (0.7%)	1 (0.1%)	0	0
倦怠感	7 (0.7%)	5 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0
胸部不快感	5 (0.5%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
冷感	4 (0.4%)	4 (0.4%)	0	0	0
嚢胞	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
異常感	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
限局性浮腫	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
先行疾患の改善	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
乾燥症	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
顔面浮腫	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
高熱	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
注射部位疼痛	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
温度変化不耐症	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
適用部位炎症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腋窩痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
不快感	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
薬物不耐性	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
異栄養性石灰化	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
活力増進	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
運動耐性低下	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
熱感	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
ヘルニア	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
空腹	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
炎症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
注入部位血管外漏出	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
注射部位内出血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
注射部位嚢胞	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
注射部位紅斑	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
注射部位過敏反応	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
注射部位硬結	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
注射部位反応	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
粘膜変色	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
多臓器機能不全症候群	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
ポリープ	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
異物感	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
不活発	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
軟部組織の炎症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
恥骨上痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
口渇	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
評価不能の事象	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	0
医療機器関連合併症	0	0	0	0	0
捻髪音	0	0	0	0	0
早期満腹	0	0	0	0	0
肉芽腫	0	0	0	0	0
治癒不良	0	0	0	0	0
腫瘤	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	448 (47.3%)	230 (24.3%)	188 (19.8%)	30 (3.2%)	0
関節痛	156 (16.5%)	89 (9.4%)	65 (6.9%)	2 (0.2%)	0
背部痛	133 (14.0%)	67 (7.1%)	56 (5.9%)	10 (1.1%)	0
四肢痛	91 (9.6%)	69 (7.3%)	19 (2.0%)	3 (0.3%)	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
筋骨格痛	54 (5.7%)	29 (3.1%)	24 (2.5%)	1 (0.1%)	0
筋骨格系胸痛	48 (5.1%)	36 (3.8%)	11 (1.2%)	1 (0.1%)	0
筋痙縮	42 (4.4%)	30 (3.2%)	12 (1.3%)	0	0
筋力低下	37 (3.9%)	28 (3.0%)	9 (0.9%)	0	0
筋肉痛	33 (3.5%)	24 (2.5%)	8 (0.8%)	1 (0.1%)	0
鼡径部痛	25 (2.6%)	18 (1.9%)	7 (0.7%)	0	0
頚部痛	22 (2.3%)	15 (1.6%)	6 (0.6%)	1 (0.1%)	0
変形性関節症	20 (2.1%)	8 (0.8%)	10 (1.1%)	2 (0.2%)	0
骨痛	17 (1.8%)	11 (1.2%)	6 (0.6%)	0	0
骨粗鬆症	17 (1.8%)	4 (0.4%)	13 (1.4%)	0	0
側腹部痛	13 (1.4%)	9 (0.9%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0
骨減少症	11 (1.2%)	9 (0.9%)	2 (0.2%)	0	0
関節腫脹	10 (1.1%)	8 (0.8%)	2 (0.2%)	0	0
関節炎	8 (0.8%)	3 (0.3%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0
筋骨格不快感	8 (0.8%)	6 (0.6%)	2 (0.2%)	0	0
筋骨格硬直	8 (0.8%)	8 (0.8%)	0	0	0
四肢不快感	6 (0.6%)	5 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0
顎痛	6 (0.6%)	6 (0.6%)	0	0	0
脊椎痛	6 (0.6%)	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0
滑液包炎	5 (0.5%)	1 (0.1%)	4 (0.4%)	0	0
足底筋膜炎	5 (0.5%)	5 (0.5%)	0	0	0
尾骨痛	3 (0.3%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
関節滲出液	3 (0.3%)	0	3 (0.3%)	0	0
関節硬直	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
運動性低下	3 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
骨壊死	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0
脊柱管狭窄症	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
変形性脊椎症	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
滑液嚢腫	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
腱炎	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
外骨腫	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
痛風性関節炎	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
椎間板突出	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
筋萎縮	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
筋緊張	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
筋攣縮	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
恥骨痛	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
側弯症	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
弾発指	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
過剰仮骨	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
肋軟骨炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
半月板変性	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
筋骨格障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
骨炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
顎骨壊死	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
骨硬化症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
骨膜炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
末梢関節炎	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
多発性関節炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
偽関節	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
リウマチ性障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
関節リウマチ	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
仙腸骨炎	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
筋肉減少症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
軟部組織腫瘤	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
脊柱平坦化	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
脊椎すべり症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
恥骨結合開離症	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
顎関節症候群	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
骨病変	0	0	0	0	0
骨腫脹	0	0	0	0	0
デュプイトラン拘縮	0	0	0	0	0
中足骨痛	0	0	0	0	0
病的骨折	0	0	0	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
関節周囲炎	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	0	0
腱鞘炎	0	0	0	0	0
斜頚	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	395 (41.7%)	103 (10.9%)	238 (25.1%)	48 (5.1%)	6 (0.6%)
鼻咽頭炎	94 (9.9%)	59 (6.2%)	35 (3.7%)	0	0
尿路感染	79 (8.3%)	10 (1.1%)	58 (6.1%)	11 (1.2%)	0
上気道感染	57 (6.0%)	26 (2.7%)	31 (3.3%)	0	0
気管支炎	34 (3.6%)	4 (0.4%)	29 (3.1%)	1 (0.1%)	0
インフルエンザ	28 (3.0%)	17 (1.8%)	10 (1.1%)	1 (0.1%)	0
副鼻腔炎	28 (3.0%)	7 (0.7%)	21 (2.2%)	0	0
肺炎	27 (2.8%)	2 (0.2%)	16 (1.7%)	8 (0.8%)	1 (0.1%)
蜂巣炎	18 (1.9%)	2 (0.2%)	13 (1.4%)	3 (0.3%)	0
歯感染	17 (1.8%)	1 (0.1%)	15 (1.6%)	1 (0.1%)	0
気道感染	16 (1.7%)	5 (0.5%)	11 (1.2%)	0	0
帯状疱疹	13 (1.4%)	4 (0.4%)	9 (0.9%)	0	0
下気道感染	12 (1.3%)	2 (0.2%)	9 (0.9%)	1 (0.1%)	0
胃腸炎	11 (1.2%)	6 (0.6%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0
鼻炎	11 (1.2%)	8 (0.8%)	3 (0.3%)	0	0
膀胱炎	10 (1.1%)	3 (0.3%)	6 (0.6%)	1 (0.1%)	0
結膜炎	9 (0.9%)	3 (0.3%)	6 (0.6%)	0	0
限局性感染	8 (0.8%)	3 (0.3%)	5 (0.5%)	0	0
敗血症	8 (0.8%)	0	1 (0.1%)	3 (0.3%)	4 (0.4%)
皮膚感染	7 (0.7%)	0	6 (0.6%)	1 (0.1%)	0
憩室炎	6 (0.6%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)	0
耳感染	6 (0.6%)	1 (0.1%)	5 (0.5%)	0	0
眼感染	6 (0.6%)	1 (0.1%)	5 (0.5%)	0	0
皮膚真菌感染	6 (0.6%)	5 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0
爪真菌症	6 (0.6%)	5 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0
口腔カンジダ症	6 (0.6%)	2 (0.2%)	4 (0.4%)	0	0
尿路性敗血症	6 (0.6%)	0	1 (0.1%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	5 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
咽頭炎	5 (0.5%)	0	5 (0.5%)	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
足部白癬	5 (0.5%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
歯膿瘍	5 (0.5%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0
ウイルス性上気道感染	5 (0.5%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
体部白癬	4 (0.4%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
せつ	4 (0.4%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0
ウイルス性胃腸炎	4 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
急性副鼻腔炎	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
丹毒	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
感染性皮膚嚢腫	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
喉頭炎	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
口腔ヘルペス	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
歯周炎	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
膿疱性皮疹	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
虫垂炎	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
ウイルス性気管支炎	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
カンジダ感染	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
よう	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
毛包炎	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
ヘリコバクター感染	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
麦粒腫	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
咬傷感染	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
肺感染	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
骨髄炎	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
膿尿	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
ブドウ球菌感染	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
細菌性尿路感染	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
頚部膿瘍	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
ダニ皮膚炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
肛門膿瘍	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
異型肺炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
細菌尿	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
カンジダ性亀頭炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
細気管支炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
男性外性器蜂巣炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
レンサ球菌性蜂巣炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
条虫感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
医療機器関連感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
ウイルス性耳感染	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
真菌感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
クロストリジウム菌性胃腸炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
ウイルス性消化管感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
性器カンジダ症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
細菌性性器感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
真菌性性器感染	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
鼡径部膿瘍	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
蠕虫感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
切開部位感染	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腎感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
爪感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
口腔真菌感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
外耳炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
中耳炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
爪囲炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
耳下腺炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
処置後感染	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
術後創感染	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
前立腺感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
前立腺膿瘍	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
肺敗血症	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
肺結核	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
慢性腎盂腎炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
根管感染	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
重症熱性血小板減少症候群	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
全身性感染	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
白癬感染	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
扁桃炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
気管炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
気管気管支炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
尿道炎	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
腹部膿瘍	0	0	0	0	0
虫垂膿瘍	0	0	0	0	0
消化管感染	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0
クレブシエラ感染	0	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	0	0	0	0	0
食道カンジダ症	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	0
脊髄感染	0	0	0	0	0
結核	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	365 (38.5%)	179 (18.9%)	132 (13.9%)	54 (5.7%)	0
発疹	100 (10.5%)	51 (5.4%)	39 (4.1%)	10 (1.1%)	0
そう痒症	60 (6.3%)	43 (4.5%)	15 (1.6%)	2 (0.2%)	0
斑状丘疹状皮疹	46 (4.9%)	12 (1.3%)	19 (2.0%)	15 (1.6%)	0
皮膚乾燥	42 (4.4%)	35 (3.7%)	7 (0.7%)	0	0
脱毛症	35 (3.7%)	33 (3.5%)	2 (0.2%)	0	0
多汗症	28 (3.0%)	26 (2.7%)	2 (0.2%)	0	0
全身性皮疹	27 (2.8%)	8 (0.8%)	12 (1.3%)	7 (0.7%)	0
紅斑	22 (2.3%)	14 (1.5%)	8 (0.8%)	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
湿疹	21 (2.2%)	11 (1.2%)	8 (0.8%)	2 (0.2%)	0
蕁麻疹	17 (1.8%)	7 (0.7%)	8 (0.8%)	2 (0.2%)	0
光線角化症	15 (1.6%)	10 (1.1%)	5 (0.5%)	0	0
全身性そう痒症	15 (1.6%)	11 (1.2%)	4 (0.4%)	0	0
皮膚病変	15 (1.6%)	10 (1.1%)	5 (0.5%)	0	0
斑状皮疹	13 (1.4%)	2 (0.2%)	5 (0.5%)	6 (0.6%)	0
そう痒性皮疹	11 (1.2%)	4 (0.4%)	6 (0.6%)	1 (0.1%)	0
寝汗	9 (0.9%)	6 (0.6%)	3 (0.3%)	0	0
接触皮膚炎	7 (0.7%)	3 (0.3%)	4 (0.4%)	0	0
乾癬	7 (0.7%)	1 (0.1%)	6 (0.6%)	0	0
皮膚潰瘍	7 (0.7%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)	2 (0.2%)	0
皮膚炎	6 (0.6%)	4 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0
爪破損	5 (0.5%)	5 (0.5%)	0	0	0
丘疹性皮疹	5 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
痂皮	5 (0.5%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
皮膚剥脱	5 (0.5%)	5 (0.5%)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	4 (0.4%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
アレルギー性皮膚炎	4 (0.4%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
多形紅斑	4 (0.4%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
光線過敏性反応	4 (0.4%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
紅斑性皮疹	4 (0.4%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0
脂漏性皮膚炎	4 (0.4%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)	0	0
皮膚嚢腫	3 (0.3%)	0	3 (0.3%)	0	0
薬疹	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
皮脂欠乏性湿疹	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
間擦疹	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
点状出血	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
ざ瘡	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
水疱	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
褥瘡性潰瘍	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
異汗性湿疹	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
斑状出血	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
貨幣状湿疹	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
毛髪成長異常	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
嵌入爪	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
爪床障害	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
皮膚疼痛	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
多形日光疹	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
紫斑	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
酒さ	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
皮膚変色	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
皮膚色素過剰	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
皮膚刺激	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
皮膚腫瘤	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
皮膚感作	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
顔面腫脹	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
血管浮腫	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
冷汗	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
剥脱性皮膚炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
皮膚症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
結節性紅斑	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
全身紅斑	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
環状肉芽腫	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
皮下出血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
手皮膚炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
過角化	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
貧毛症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
瘢痕そう痒感	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
扁平苔癬	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
苔癬様角化症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
網状皮斑	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
汗疹	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
爪変色	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
爪の障害	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
爪肥厚	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
神経皮膚炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
爪甲鉤弯症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
丘疹	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
類乾癬	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
類天疱瘡	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
色素沈着障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
前癌性皮膚病変	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
痒疹	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
老人性紫斑	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
瘢痕痛	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚萎縮	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚びらん	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚亀裂	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚色素減少	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚臭異常	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
一過性棘融解性皮膚症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
裂毛	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
臍分泌物	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
尋常性白斑	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
臭汗症	0	0	0	0	0
硬化性苔癬	0	0	0	0	0
小水疱性皮疹	0	0	0	0	0
神経系障害	351 (37.0%)	221 (23.3%)	83 (8.8%)	46 (4.9%)	1 (0.1%)
頭痛	92 (9.7%)	71 (7.5%)	19 (2.0%)	2 (0.2%)	0
浮動性めまい	89 (9.4%)	71 (7.5%)	13 (1.4%)	5 (0.5%)	0
味覚異常	75 (7.9%)	68 (7.2%)	7 (0.7%)	0	0
錯感覚	28 (3.0%)	23 (2.4%)	5 (0.5%)	0	0
失神	20 (2.1%)	0	0	20 (2.1%)	0
感覚鈍麻	18 (1.9%)	17 (1.8%)	1 (0.1%)	0	0
記憶障害	18 (1.9%)	16 (1.7%)	2 (0.2%)	0	0
健忘	16 (1.7%)	13 (1.4%)	3 (0.3%)	0	0
嗜眠	16 (1.7%)	12 (1.3%)	4 (0.4%)	0	0
傾眠	14 (1.5%)	12 (1.3%)	2 (0.2%)	0	0
注意力障害	11 (1.2%)	9 (0.9%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
振戦	11 (1.2%)	10 (1.1%)	1 (0.1%)	0	0
末梢性ニューロパチー	10 (1.1%)	6 (0.6%)	4 (0.4%)	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
末梢性感覚ニューロパチー	10 (1.1%)	10 (1.1%)	0	0	0
坐骨神経痛	10 (1.1%)	1 (0.1%)	9 (0.9%)	0	0
平衡障害	7 (0.7%)	4 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
失神寸前の状態	7 (0.7%)	1 (0.1%)	4 (0.4%)	2 (0.2%)	0
一過性脳虚血発作	7 (0.7%)	3 (0.3%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0
認知障害	6 (0.6%)	4 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0
脳血管発作	5 (0.5%)	0	2 (0.2%)	3 (0.3%)	0
下肢静止不能症候群	5 (0.5%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
脊髄圧迫	5 (0.5%)	0	0	5 (0.5%)	0
末梢性運動ニューロパチー	4 (0.4%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
味覚消失	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
失語症	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
体位性めまい	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
灼熱感	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
手根管症候群	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
構語障害	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
知覚過敏	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
味覚減退	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
意識消失	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
片頭痛	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
神経根圧迫	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
神経痛	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
嗅覚錯誤	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
痙攣発作	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
運動失調	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
大脳基底核卒中	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
頚動脈硬化症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
頚動脈狭窄	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
馬尾症候群	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
大脳萎縮	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
脳血管障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
協調運動異常	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
認知症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
アルツハイマー型認知症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
異常感覚	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
脳症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
本態性振戦	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
顔面部神経痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
出血性卒中	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
手腕振動症候群	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
頭部不快感	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
不全片麻痺	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
過眠症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
嗅覚減退	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
ラクナ脳卒中	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
神経圧迫	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
神経系障害	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
パーキンソン病	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
パーキンソニズム	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
腓骨神経麻痺	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
梨状筋症候群	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
多発ニューロパチー	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
精神運動亢進	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
血栓性脳梗塞	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
舌の麻痺	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
視野欠損	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
ワーラー変性	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
中枢神経系病変	0	0	0	0	0
小脳梗塞	0	0	0	0	0
脳梗塞	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	0
単麻痺	0	0	0	0	0
モートン神経痛	0	0	0	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ミオクローヌス	0	0	0	0	0
不全対麻痺	0	0	0	0	0
神経根痛	0	0	0	0	0
会話障害	0	0	0	0	0
血管障害	349 (36.8%)	108 (11.4%)	111 (11.7%)	129 (13.6%)	0
高血圧	208 (21.9%)	18 (1.9%)	71 (7.5%)	119 (12.6%)	0
ほてり	131 (13.8%)	95 (10.0%)	36 (3.8%)	0	0
低血圧	21 (2.2%)	9 (0.9%)	8 (0.8%)	3 (0.3%)	0
血腫	8 (0.8%)	7 (0.7%)	0	1 (0.1%)	0
大動脈瘤	6 (0.6%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
深部静脈血栓症	6 (0.6%)	0	6 (0.6%)	0	0
起立性低血圧	6 (0.6%)	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0
潮紅	4 (0.4%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
大動脈硬化症	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
大動脈拡張	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
動脈硬化症	3 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
リンパ浮腫	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
末梢静脈疾患	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
高血圧クリーゼ	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
蒼白	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
末梢冷感	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
末梢性虚血	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
末梢血管障害	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
静脈炎	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
表在性血栓性静脈炎	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
進行性高血圧	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
動脈閉塞性疾患	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
動脈炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
血圧変動	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
出血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
血液量減少性ショック	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
間欠性跛行	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
起立性高血圧	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
末梢動脈瘤	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
末梢動脈閉塞	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
末梢循環不良	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
高血圧前症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
静脈瘤	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
静脈虚脱	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
静脈性血管瘤	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
静脈血栓症	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
大動脈狭窄	0	0	0	0	0
血栓後症候群	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	324 (34.2%)	178 (18.8%)	104 (11.0%)	40 (4.2%)	2 (0.2%)
食欲減退	126 (13.3%)	96 (10.1%)	28 (3.0%)	2 (0.2%)	0
高コレステロール血症	57 (6.0%)	39 (4.1%)	18 (1.9%)	0	0
高血糖	53 (5.6%)	31 (3.3%)	12 (1.3%)	10 (1.1%)	0
高カリウム血症	39 (4.1%)	21 (2.2%)	10 (1.1%)	8 (0.8%)	0
高トリグリセリド血症	30 (3.2%)	15 (1.6%)	10 (1.1%)	5 (0.5%)	0
高脂血症	14 (1.5%)	10 (1.1%)	4 (0.4%)	0	0
低カルシウム血症	13 (1.4%)	7 (0.7%)	4 (0.4%)	2 (0.2%)	0
脱水	12 (1.3%)	2 (0.2%)	7 (0.7%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
糖尿病	11 (1.2%)	3 (0.3%)	6 (0.6%)	2 (0.2%)	0
低ナトリウム血症	10 (1.1%)	3 (0.3%)	0	6 (0.6%)	1 (0.1%)
脂質異常症	7 (0.7%)	5 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0
低血糖	7 (0.7%)	3 (0.3%)	4 (0.4%)	0	0
低カリウム血症	6 (0.6%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0
痛風	5 (0.5%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)	0	0
高ナトリウム血症	5 (0.5%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
低アルブミン血症	4 (0.4%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0
低リン酸血症	4 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
高カルシウム血症	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
低マグネシウム血症	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
食欲亢進	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
２型糖尿病	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
葉酸欠乏	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
鉄欠乏	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ビタミンＢ１２欠乏	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
ビタミンＤ欠乏	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
異常体重減少	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
食欲障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
電解質失調	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
成長障害	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
食物嫌悪	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
高アミラーゼ血症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
高クレアチニン血症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
高マグネシウム血症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
高尿酸血症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
低クロール血症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
低蛋白血症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
血液量減少症	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
栄養障害	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
代謝性アルカローシス	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
代謝症候群	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
ビタミン欠乏症	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	293 (30.9%)	138 (14.6%)	114 (12.0%)	37 (3.9%)	4 (0.4%)
血尿	79 (8.3%)	45 (4.7%)	21 (2.2%)	12 (1.3%)	1 (0.1%)
頻尿	61 (6.4%)	41 (4.3%)	20 (2.1%)	0	0
尿失禁	48 (5.1%)	24 (2.5%)	22 (2.3%)	2 (0.2%)	0
排尿困難	47 (5.0%)	32 (3.4%)	14 (1.5%)	1 (0.1%)	0
夜間頻尿	45 (4.7%)	28 (3.0%)	17 (1.8%)	0	0
尿閉	42 (4.4%)	6 (0.6%)	28 (3.0%)	6 (0.6%)	2 (0.2%)
水腎症	19 (2.0%)	4 (0.4%)	8 (0.8%)	7 (0.7%)	0
尿意切迫	14 (1.5%)	9 (0.9%)	5 (0.5%)	0	0
腎結石症	12 (1.3%)	8 (0.8%)	4 (0.4%)	0	0
急性腎障害	11 (1.2%)	3 (0.3%)	0	7 (0.7%)	1 (0.1%)
腎機能障害	11 (1.2%)	5 (0.5%)	5 (0.5%)	1 (0.1%)	0
腎嚢胞	10 (1.1%)	9 (0.9%)	1 (0.1%)	0	0
膀胱痙縮	6 (0.6%)	4 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
腹圧性尿失禁	6 (0.6%)	5 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0
膀胱腫瘤	5 (0.5%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
腎仙痛	5 (0.5%)	1 (0.1%)	4 (0.4%)	0	0
尿道狭窄	5 (0.5%)	0	3 (0.3%)	2 (0.2%)	0
切迫性尿失禁	5 (0.5%)	1 (0.1%)	4 (0.4%)	0	0
膀胱結石	4 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
慢性腎臓病	4 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
下部尿路症状	4 (0.4%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
腎不全	4 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
尿路痛	4 (0.4%)	4 (0.4%)	0	0	0
尿臭異常	4 (0.4%)	4 (0.4%)	0	0	0
膀胱出口部閉塞	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
尿路出血	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
水尿管症	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
失禁	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
排尿異常	3 (0.3%)	0	3 (0.3%)	0	0
有痛性排尿困難	3 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
尿管結石症	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
尿道痛	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
尿路閉塞	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
尿流量減少	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
膀胱障害	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
尿路結石	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
緊張性膀胱	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
腎障害	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
尿管狭窄	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
非感染性尿道炎	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
排尿躊躇	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
尿路障害	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
高窒素血症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
膀胱頚部閉塞	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
膀胱壊死	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
膀胱痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
尿道結石	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
出血性膀胱炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
非感染性膀胱炎	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
腎線維症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
白血球尿	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
閉塞性尿路疾患	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
乏尿	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
多尿	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
蛋白尿	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腎動脈瘤	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
腎萎縮	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腎腫瘤	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腎臓痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
尿管閉塞	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
尿道痙攣	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
膀胱出血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
尿異常	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
尿貯留腫	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
膀胱尿管逆流	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
急性腎前性腎不全	0	0	0	0	0
膀胱不快感	0	0	0	0	0
膀胱頚部硬化症	0	0	0	0	0
腎うっ血	0	0	0	0	0
ミクロアルブミン尿	0	0	0	0	0
腎動脈狭窄症	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	278 (29.3%)	176 (18.6%)	81 (8.5%)	18 (1.9%)	3 (0.3%)
呼吸困難	85 (9.0%)	57 (6.0%)	24 (2.5%)	4 (0.4%)	0
咳嗽	78 (8.2%)	55 (5.8%)	23 (2.4%)	0	0
口腔咽頭痛	30 (3.2%)	26 (2.7%)	4 (0.4%)	0	0
鼻出血	29 (3.1%)	24 (2.5%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0
鼻漏	21 (2.2%)	18 (1.9%)	3 (0.3%)	0	0
鼻閉	16 (1.7%)	12 (1.3%)	4 (0.4%)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	11 (1.2%)	3 (0.3%)	7 (0.7%)	1 (0.1%)	0
湿性咳嗽	11 (1.2%)	7 (0.7%)	4 (0.4%)	0	0
労作性呼吸困難	9 (0.9%)	5 (0.5%)	4 (0.4%)	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
気道うっ血	8 (0.8%)	6 (0.6%)	2 (0.2%)	0	0
アレルギー性鼻炎	8 (0.8%)	4 (0.4%)	4 (0.4%)	0	0
上気道咳症候群	7 (0.7%)	4 (0.4%)	3 (0.3%)	0	0
肺腫瘤	6 (0.6%)	6 (0.6%)	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	6 (0.6%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0
発声障害	5 (0.5%)	5 (0.5%)	0	0	0
鼻乾燥	5 (0.5%)	5 (0.5%)	0	0	0
胸水	5 (0.5%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0
副鼻腔うっ血	5 (0.5%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
肺塞栓症	4 (0.4%)	0	0	4 (0.4%)	0
咽喉刺激感	4 (0.4%)	4 (0.4%)	0	0	0
無気肺	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
カタル	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
咽喉乾燥	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
肺障害	3 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
副鼻腔分泌過多	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
肺高血圧症	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
呼吸不全	3 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)
上気道うっ血	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
喘鳴	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
急性呼吸不全	2 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
喘息	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
しゃっくり	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
鼻潰瘍	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
誤嚥性肺炎	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
肺線維症	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
肺肉芽腫	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
肺水腫	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
くしゃみ	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
あくび	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
気管支拡張症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
慢性気管支炎	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
息詰まり	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
慢性呼吸不全	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
喉頭蓋嚢胞	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
喀血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
低酸素症	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
喉頭不快感	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
起坐呼吸	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
呼吸時疼痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
咽頭出血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
胸膜肥厚	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
気胸	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
肺気瘤	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
呼吸異常	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
いびき	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
気管痛	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0
肺気腫	0	0	0	0	0
夜間呼吸困難	0	0	0	0	0
臨床検査	267 (28.2%)	146 (15.4%)	96 (10.1%)	25 (2.6%)	0
体重減少	146 (15.4%)	79 (8.3%)	58 (6.1%)	9 (0.9%)	0
体重増加	30 (3.2%)	16 (1.7%)	14 (1.5%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	28 (3.0%)	19 (2.0%)	9 (0.9%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (1.9%)	9 (0.9%)	4 (0.4%)	5 (0.5%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (1.8%)	10 (1.1%)	5 (0.5%)	2 (0.2%)	0
血中クレアチニン増加	15 (1.6%)	14 (1.5%)	1 (0.1%)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (1.2%)	5 (0.5%)	6 (0.6%)	0	0
血中尿素増加	9 (0.9%)	7 (0.7%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
血中テストステロン増加	8 (0.8%)	7 (0.7%)	1 (0.1%)	0	0
心電図ＱＴ延長	5 (0.5%)	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0
国際標準比減少	5 (0.5%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)	0	0
心雑音	4 (0.4%)	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
国際標準比増加	4 (0.4%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)	0	0
低比重リポ蛋白増加	4 (0.4%)	4 (0.4%)	0	0	0
サイロキシン減少	4 (0.4%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)	0	0
血圧上昇	3 (0.3%)	0	0	3 (0.3%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.3%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
血中ビリルビン増加	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
心拍数増加	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
心拍数不整	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
赤血球数減少	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
腹部ブルイ	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
アミラーゼ増加	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
細菌検査陽性	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
血中カルシウム増加	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
血中クレアチニン減少	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
血中鉄減少	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン異常	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
血中尿素減少	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
体温上昇	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
ボレリア検査陽性	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
呼吸音異常	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
糖鎖抗原１９－９増加	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
細胞診異常	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
眼圧上昇	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
リパーゼ増加	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
リンパ節触知	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
単球数増加	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
好中球数増加	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
プロトロンビン時間短縮	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
血清フェリチン減少	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
喀痰異常	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
遊離サイロキシン減少	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
トランスフェリン飽和度低下	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
トリヨードチロニン減少	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
尿沈渣陽性	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
尿検査異常	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
尿量減少	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
ビタミンＢ１２減少	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
ビタミンD減少	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	0
骨スキャン異常	0	0	0	0	0
頚動脈雑音	0	0	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	0	0
凝固時間延長	0	0	0	0	0
ヘモグロビン増加	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	260 (27.4%)	104 (11.0%)	119 (12.6%)	36 (3.8%)	1 (0.1%)
転倒	135 (14.2%)	50 (5.3%)	70 (7.4%)	15 (1.6%)	0
肋骨骨折	32 (3.4%)	15 (1.6%)	15 (1.6%)	2 (0.2%)	0
挫傷	27 (2.8%)	20 (2.1%)	6 (0.6%)	1 (0.1%)	0
肉離れ	13 (1.4%)	12 (1.3%)	1 (0.1%)	0	0
胸部損傷	12 (1.3%)	5 (0.5%)	7 (0.7%)	0	0
裂傷	12 (1.3%)	7 (0.7%)	5 (0.5%)	0	0
四肢損傷	12 (1.3%)	8 (0.8%)	4 (0.4%)	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
腰椎骨折	11 (1.2%)	3 (0.3%)	7 (0.7%)	1 (0.1%)	0
処置による疼痛	9 (0.9%)	3 (0.3%)	5 (0.5%)	1 (0.1%)	0
節足動物咬傷	8 (0.8%)	5 (0.5%)	3 (0.3%)	0	0
皮膚擦過傷	8 (0.8%)	6 (0.6%)	2 (0.2%)	0	0
脊椎圧迫骨折	8 (0.8%)	5 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
骨挫傷	7 (0.7%)	6 (0.6%)	1 (0.1%)	0	0
足骨折	6 (0.6%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)	2 (0.2%)	0
靭帯捻挫	6 (0.6%)	5 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0
脊椎骨折	6 (0.6%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)	0
股関節部骨折	5 (0.5%)	0	3 (0.3%)	2 (0.2%)	0
上腕骨骨折	5 (0.5%)	0	5 (0.5%)	0	0
交通事故	5 (0.5%)	3 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
胸椎骨折	5 (0.5%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0
上肢骨折	5 (0.5%)	0	3 (0.3%)	2 (0.2%)	0
圧迫骨折	4 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
手骨折	4 (0.4%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)	0	0
関節損傷	4 (0.4%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0
大腿骨骨折	3 (0.3%)	0	0	3 (0.3%)	0
仙骨骨折	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
外傷後疼痛	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
恥骨骨折	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
放射線性直腸炎	3 (0.3%)	0	3 (0.3%)	0	0
サンバーン	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
創傷	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
創合併症	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
手首関節骨折	3 (0.3%)	0	3 (0.3%)	0	0
寛骨臼骨折	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
足関節部骨折	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
節足動物刺傷	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
肋軟骨骨折	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
眼挫傷	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
顔面骨骨折	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
関節脱臼	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
下肢骨折	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
骨盤骨折	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
瘢痕	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
皮膚損傷	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
胸骨骨折	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
腱断裂	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
歯牙破折	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
吻合合併症	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
動脈バイパス閉塞	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
剥離骨折	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
背部損傷	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
造影剤反応	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
頭蓋脳損傷	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
麻酔からの覚醒遅延	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
焼痂	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
眼瞼損傷	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腓骨骨折	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
尾骨骨折	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
放射線胃腸炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
頭部損傷	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
瘢痕ヘルニア	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
半月板損傷	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
筋挫傷	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
筋損傷	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
筋骨格系損傷	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
眼窩周囲出血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
腎周囲血腫	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
外傷性気胸	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
処置後血尿	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
処置に対する不安	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
橈骨骨折	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
漿液腫	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
皮膚創傷	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
ストレス骨折	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
くも膜下出血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
皮下血腫	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
硬膜下血腫	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
各種物質毒性	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
外傷性関節炎	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
外傷性骨折	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
外傷性血腫	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
外傷性肺損傷	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
ウロストミー合併症	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
創傷出血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
創壊死	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
事故	0	0	0	0	0
吻合部潰瘍	0	0	0	0	0
食道熱傷	0	0	0	0	0
頚椎骨折	0	0	0	0	0
角膜擦過傷	0	0	0	0	0
放射線性膀胱炎	0	0	0	0	0
眼外傷	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	0	0	0	0	0
熱疲労	0	0	0	0	0
口唇損傷	0	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	0	0	0	0	0
処置による悪心	0	0	0	0	0
引っかき傷	0	0	0	0	0
熱傷	0	0	0	0	0
脛骨骨折	0	0	0	0	0
精神障害	174 (18.4%)	112 (11.8%)	56 (5.9%)	5 (0.5%)	1 (0.1%)
不眠症	66 (7.0%)	44 (4.6%)	22 (2.3%)	0	0
不安	38 (4.0%)	23 (2.4%)	15 (1.6%)	0	0
うつ病	31 (3.3%)	20 (2.1%)	11 (1.2%)	0	0
錯乱状態	11 (1.2%)	5 (0.5%)	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
抑うつ気分	11 (1.2%)	11 (1.2%)	0	0	0
激越	8 (0.8%)	7 (0.7%)	1 (0.1%)	0	0
悪夢	6 (0.6%)	5 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0
易刺激性	5 (0.5%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
睡眠障害	5 (0.5%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
幻覚	4 (0.4%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
気分変化	4 (0.4%)	4 (0.4%)	0	0	0
異常な夢	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
感情不安定	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
無感情	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
自殺念慮	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
譫妄	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
幻視	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
大うつ病	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
感情障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
攻撃性	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
歯ぎしり	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
神経性過食症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
閉所恐怖症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
抑うつ症状	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
失見当識	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
情動障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
初期不眠症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
リビドー減退	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
精神状態変化	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
中期不眠症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
気分動揺	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
神経過敏	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
精神運動制止遅滞	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
涙ぐむ	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
アルコール症	0	0	0	0	0
リビドー消失	0	0	0	0	0
ストレス	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	117 (12.3%)	50 (5.3%)	40 (4.2%)	20 (2.1%)	7 (0.7%)
貧血	72 (7.6%)	28 (3.0%)	30 (3.2%)	13 (1.4%)	1 (0.1%)
好中球減少症	15 (1.6%)	6 (0.6%)	2 (0.2%)	5 (0.5%)	2 (0.2%)

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球減少症	13 (1.4%)	11 (1.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
血小板減少症	12 (1.3%)	8 (0.8%)	0	1 (0.1%)	3 (0.3%)
リンパ球減少症	11 (1.2%)	4 (0.4%)	6 (0.6%)	0	1 (0.1%)
白血球増加症	5 (0.5%)	4 (0.4%)	0	1 (0.1%)	0
リンパ節症	5 (0.5%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
好酸球増加症	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
好中球増加症	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
リンパ節痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
正色素性正球性貧血	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
汎血球減少症	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
凝血異常	0	0	0	0	0
溶血性尿毒症症候群	0	0	0	0	0
心臓障害	109 (11.5%)	34 (3.6%)	43 (4.5%)	27 (2.8%)	5 (0.5%)
心房細動	24 (2.5%)	2 (0.2%)	13 (1.4%)	8 (0.8%)	1 (0.1%)
狭心症	15 (1.6%)	6 (0.6%)	8 (0.8%)	1 (0.1%)	0
動悸	15 (1.6%)	12 (1.3%)	3 (0.3%)	0	0
頻脈	13 (1.4%)	7 (0.7%)	4 (0.4%)	2 (0.2%)	0
うっ血性心不全	10 (1.1%)	1 (0.1%)	7 (0.7%)	2 (0.2%)	0
心不全	7 (0.7%)	0	2 (0.2%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)
徐脈	6 (0.6%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
冠動脈疾患	6 (0.6%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)	2 (0.2%)	0
心筋梗塞	6 (0.6%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)
心房粗動	3 (0.3%)	0	0	3 (0.3%)	0
心筋症	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
心筋虚血	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
洞性頻脈	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
不安定狭心症	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
不整脈	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
冠動脈硬化症	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
期外収縮	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
洞性徐脈	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
洞結節機能不全	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
心室性頻脈	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
急性冠動脈症候群	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
第一度房室ブロック	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
左脚ブロック	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
右脚ブロック	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
慢性心不全	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
心肥大	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
心中隔肥大	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
心拡大	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
心血管障害	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
うっ血性心筋症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
冠動脈閉塞	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
心臓内血栓	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
左室肥大	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
右室機能不全	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
無症候性心筋梗塞	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
洞性不整脈	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
上室性頻脈	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
急性心不全	0	0	0	0	0
冠静脈狭窄	0	0	0	0	0
ストレス心筋症	0	0	0	0	0
心室性不整脈	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	0
眼障害	97 (10.2%)	58 (6.1%)	25 (2.6%)	14 (1.5%)	0
霧視	20 (2.1%)	15 (1.6%)	5 (0.5%)	0	0
白内障	19 (2.0%)	4 (0.4%)	4 (0.4%)	11 (1.2%)	0
眼痛	9 (0.9%)	8 (0.8%)	1 (0.1%)	0	0
眼乾燥	7 (0.7%)	5 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0
結膜出血	6 (0.6%)	4 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0
視力障害	6 (0.6%)	5 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
眼刺激	5 (0.5%)	5 (0.5%)	0	0	0
緑内障	4 (0.4%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)	0	0
流涙増加	4 (0.4%)	4 (0.4%)	0	0	0
網膜剥離	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0	3 (0.3%)	0
眼そう痒症	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
硝子体剥離	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
眼瞼炎	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
眼出血	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
眼充血	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
眼精疲労	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
霰粒腫	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
結膜充血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
複視	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
乾性加齢黄斑変性	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
眼瞼外反	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
眼瞼下垂	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
眼瞼そう痒症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
光輪視	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
黄斑変性	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
黄斑線維症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
新生血管加齢黄斑変性	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
高眼圧症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
開放隅角緑内障	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
光視症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
翼状片	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
瞳孔障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
網膜静脈閉塞	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
加齢黄斑変性	0	0	0	0	0
乱視	0	0	0	0	0
脈絡膜出血	0	0	0	0	0
眼の障害	0	0	0	0	0
眼球浮腫	0	0	0	0	0
眼部不快感	0	0	0	0	0
高血圧性網膜症	0	0	0	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
硝子体変性	0	0	0	0	0
硝子体出血	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	88 (9.3%)	41 (4.3%)	26 (2.7%)	18 (1.9%)	3 (0.3%)
基底細胞癌	17 (1.8%)	6 (0.6%)	10 (1.1%)	1 (0.1%)	0
扁平上皮癌	12 (1.3%)	6 (0.6%)	6 (0.6%)	0	0
脂漏性角化症	10 (1.1%)	6 (0.6%)	4 (0.4%)	0	0
大腸腺腫	4 (0.4%)	4 (0.4%)	0	0	0
膀胱癌	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
悪性黒色腫	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0
メラノサイト性母斑	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
皮膚乳頭腫	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
肺扁平上皮癌	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
副腎腺腫	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
皮膚良性新生物	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
甲状腺の良性新生物	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
胃癌	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
脂肪腫	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
肺の悪性新生物	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
移行上皮癌	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
アクロコルドン	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
結腸腺癌	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
血管筋脂肪腫	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
Ｂ細胞性リンパ腫	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
乳癌	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
癌疼痛	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
慢性骨髄性白血病	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
結腸癌第２期	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
結腸直腸腺癌	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
異形成母斑	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
内軟骨腫症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
多形性神経膠芽細胞腫	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
骨血管腫	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
肝臓血管腫	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
肝細胞癌	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
良性単クローン性高γグロブリン血症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
カポジ肉腫	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
大腸の良性新生物	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
表皮内悪性黒色腫	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腎盂の悪性新生物	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
肝転移	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
非小細胞肺癌	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
食道癌	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
膵新生物	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
直腸新生物	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腎細胞癌	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腎新生物	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
小細胞肺癌	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
皮膚有棘細胞癌	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
舌新生物	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腫瘍熱	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
尿道新生物	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
膀胱の良性新生物	0	0	0	0	0
結腸癌	0	0	0	0	0
再発前立腺癌	0	0	0	0	0
直腸腺癌	0	0	0	0	0
直腸癌	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	77 (8.1%)	50 (5.3%)	22 (2.3%)	5 (0.5%)	0
女性化乳房	31 (3.3%)	27 (2.8%)	4 (0.4%)	0	0
骨盤痛	8 (0.8%)	6 (0.6%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
精巣痛	8 (0.8%)	6 (0.6%)	2 (0.2%)	0	0
乳房圧痛	6 (0.6%)	6 (0.6%)	0	0	0
亀頭包皮炎	5 (0.5%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)	0	0
良性前立腺肥大症	4 (0.4%)	0	4 (0.4%)	0	0
性器発疹	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
勃起不全	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
会陰痛	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
乳房腫瘤	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
乳房痛	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
生殖器萎縮	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
性器不快感	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
生殖器病変	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
生殖器痛	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
乳頭痛	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
性器浮腫	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
骨盤底筋力低下	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
陰茎浮腫	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
陰茎痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
形質細胞亀頭炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
前立腺石灰化	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
前立腺腫瘤	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
前立腺痛	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
前立腺炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
陰部そう痒症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
直腸前立腺瘻	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
陰嚢痛	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
性機能不全	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
精索障害	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
精巣萎縮	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
精巣嚢胞	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
精巣腫瘤	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
精巣腫脹	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
陰茎紅斑	0	0	0	0	0
内分泌障害	72 (7.6%)	24 (2.5%)	48 (5.1%)	0	0
甲状腺機能低下症	64 (6.8%)	18 (1.9%)	46 (4.9%)	0	0
甲状腺腫	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
甲状腺腫瘤	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0
副腎機能不全	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
甲状腺嚢腫	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
副腎機能亢進症	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	56 (5.9%)	39 (4.1%)	13 (1.4%)	4 (0.4%)	0
回転性めまい	19 (2.0%)	13 (1.4%)	4 (0.4%)	2 (0.2%)	0
耳鳴	9 (0.9%)	8 (0.8%)	0	1 (0.1%)	0
耳痛	8 (0.8%)	5 (0.5%)	3 (0.3%)	0	0
聴力低下	6 (0.6%)	5 (0.5%)	0	1 (0.1%)	0
難聴	5 (0.5%)	5 (0.5%)	0	0	0
耳垢分泌過多	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
耳垢栓塞	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
耳不快感	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
前庭障害	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
耳介腫脹	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
感音性難聴	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
耳そう痒症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
耳漏	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
鼓膜穿孔	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
耳閉	0	0	0	0	0
乗物酔い	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	32 (3.4%)	25 (2.6%)	4 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
胆石症	15 (1.6%)	14 (1.5%)	1 (0.1%)	0	0
脂肪肝	7 (0.7%)	6 (0.6%)	1 (0.1%)	0	0
胆嚢炎	4 (0.4%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
肝腫大	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
高ビリルビン血症	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
胆管結石	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
薬物性肝障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
肝機能異常	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
肝病変	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
急性胆管炎	0	0	0	0	0
非アルコール性脂肪性肝炎	0	0	0	0	0
胆道気腫	0	0	0	0	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
免疫系障害	21 (2.2%)	13 (1.4%)	6 (0.6%)	2 (0.2%)	0
季節性アレルギー	12 (1.3%)	10 (1.1%)	2 (0.2%)	0	0
過敏症	5 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
薬物過敏症	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
アレルギー性浮腫	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
造影剤アレルギー	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
節足動物咬傷アレルギー	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0
ヨウ素アレルギー	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	10 (1.1%)	5 (0.5%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0
包茎	4 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
陰嚢水瘤	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
脳血管動静脈奇形	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
皮様嚢腫	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
汗孔角化症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
脊髄小脳失調症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
製品の問題	4 (0.4%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
医療機器閉塞	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
医療機器不具合	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
嚥下困難な製品	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
医療機器位置異常	0	0	0	0	0
医療機器のゆるみ	0	0	0	0	0
社会環境	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
人間関係の問題	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Grade 5 events are not included.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE04PART3OF3.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE04.SAS] 14AUG2017, 09:41

表 2.7.4.6-付録-18 ARN-509-003 試験における標準化した 100 人年あたりの有害事象の発現件数［安全性解析対象集団］

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
Safety Population	398					803				
Total subject-years of exposure	411.3					1160.3				
Number of distinct TEAEs	2934 (713.3)	1688 (410.4)	970 (235.8)	264 (64.2)	10 (2.4)	8622 (743.1)	5029 (433.4)	2859 (246.4)	700 (60.3)	33 (2.8)
System organ class Preferred term										
胃腸障害	563 (136.9)	423 (102.8)	124 (30.1)	16 (3.9)	0	1215 (104.7)	888 (76.5)	288 (24.8)	37 (3.2)	2 (0.2)
下痢	93 (22.6)	79 (19.2)	12 (2.9)	2 (0.5)	0	251 (21.6)	185 (15.9)	58 (5.0)	8 (0.7)	0
悪心	84 (20.4)	71 (17.3)	13 (3.2)	0	0	183 (15.8)	148 (12.8)	35 (3.0)	0	0
便秘	63 (15.3)	43 (10.5)	20 (4.9)	0	0	97 (8.4)	74 (6.4)	22 (1.9)	1 (0.1)	0
腹痛	44 (10.7)	34 (8.3)	9 (2.2)	1 (0.2)	0	78 (6.7)	58 (5.0)	19 (1.6)	1 (0.1)	0
消化不良	23 (5.6)	14 (3.4)	9 (2.2)	0	0	73 (6.3)	55 (4.7)	17 (1.5)	1 (0.1)	0
上腹部痛	41 (10.0)	29 (7.1)	11 (2.7)	1 (0.2)	0	55 (4.7)	37 (3.2)	17 (1.5)	1 (0.1)	0
嘔吐	33 (8.0)	29 (7.1)	4 (1.0)	0	0	54 (4.7)	39 (3.4)	14 (1.2)	1 (0.1)	0
腹部不快感	29 (7.1)	26 (6.3)	3 (0.7)	0	0	46 (4.0)	39 (3.4)	5 (0.4)	2 (0.2)	0
鼓腸	15 (3.6)	13 (3.2)	2 (0.5)	0	0	46 (4.0)	39 (3.4)	7 (0.6)	0	0
腹部膨満	9 (2.2)	8 (1.9)	1 (0.2)	0	0	30 (2.6)	27 (2.3)	3 (0.3)	0	0
胃食道逆流性疾患	13 (3.2)	7 (1.7)	5 (1.2)	1 (0.2)	0	24 (2.1)	10 (0.9)	13 (1.1)	1 (0.1)	0
下腹部痛	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	15 (1.3)	10 (0.9)	5 (0.4)	0	0
口内乾燥	5 (1.2)	5 (1.2)	0	0	0	12 (1.0)	11 (0.9)	1 (0.1)	0	0
痔核	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	12 (1.0)	6 (0.5)	6 (0.5)	0	0
歯痛	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	11 (0.9)	7 (0.6)	4 (0.3)	0	0
裂孔ヘルニア	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	11 (0.9)	9 (0.8)	2 (0.2)	0	0
嚥下障害	5 (1.2)	2 (0.5)	3 (0.7)	0	0	10 (0.9)	3 (0.3)	7 (0.6)	0	0
胃炎	4 (1.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	10 (0.9)	5 (0.4)	5 (0.4)	0	0
血便排泄	6 (1.5)	6 (1.5)	0	0	0	9 (0.8)	7 (0.6)	2 (0.2)	0	0
直腸出血	5 (1.2)	3 (0.7)	2 (0.5)	0	0	9 (0.8)	6 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
腸憩室	4 (1.0)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	9 (0.8)	9 (0.8)	0	0	0
大腸ポリープ	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	9 (0.8)	4 (0.3)	5 (0.4)	0	0
鼠径ヘルニア	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	8 (0.7)	4 (0.3)	4 (0.3)	0	0
レッチング	5 (1.2)	5 (1.2)	0	0	0	6 (0.5)	6 (0.5)	0	0	0
肛門失禁	4 (1.0)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	6 (0.5)	4 (0.3)	2 (0.2)	0	0
齲歯	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	5 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	0
慢性胃炎	0	0	0	0	0	5 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)	0	0
おくび	0	0	0	0	0	5 (0.4)	5 (0.4)	0	0	0
軟便	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	4 (0.3)	4 (0.3)	0	0	0
肛門周囲痛	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	4 (0.3)	4 (0.3)	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	4 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
直腸ポリープ	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	4 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
腹部ヘルニア	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
心窩部不快感	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
排便回数増加	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
消化器痛	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
下部消化管出血	2 (0.5)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
胃腸出血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
メレナ	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
口内炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
腹部圧痛	0	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
裂肛	0	0	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
食道不快感	0	0	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
食道炎	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	3 (0.3)	0	0
吐き戻し	0	0	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
便意切迫	6 (1.5)	4 (1.0)	2 (0.5)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
小腸閉塞	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
歯肉出血	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
歯周病	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
憩室	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
小腸炎	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
食道アカラシア	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
口腔内痛	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
膵嚢胞	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
歯の沈着物	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
臍ヘルニア	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
膵炎	2 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
口唇炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
糞塊	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
イレウス	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
腸出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
弛緩歯	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
直腸しぶり	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
唾液腺障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
空気嚥下	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
肛門の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
肛門ポリープ	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
肛門潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
腹水	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
便通不規則	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
潰瘍性大腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
排便障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
腹膜垂炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
びらん性十二指腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
変色便	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
機能性胃腸障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
胃障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
消化管壁肥厚	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
歯肉障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
嵌頓臍ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
絞扼性鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
腸閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
口唇腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
口腔腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
嚥下痛	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
食道運動低下	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
食道狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
口腔知覚不全	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
口腔粘膜変色	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
流涎過多	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
脂肪便	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
舌苔	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
上部消化管出血	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
肛門そう痒症	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	2 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
胃ポリープ	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腸管腫瘤	2 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
異常便	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
バレット食道	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胃粘膜肥厚	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉肥厚	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
急性膵炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
直腸分泌物	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
小腸出血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
埋伏歯	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	248 (60.3)	186 (45.2)	61 (14.8)	1 (0.2)	0	822 (70.8)	575 (49.6)	227 (19.6)	19 (1.6)	1 (0.1)
疲労	112 (27.2)	76 (18.5)	35 (8.5)	1 (0.2)	0	375 (32.3)	267 (23.0)	99 (8.5)	9 (0.8)	0
無力症	44 (10.7)	35 (8.5)	9 (2.2)	0	0	133 (11.5)	103 (8.9)	26 (2.2)	4 (0.3)	0
末梢性浮腫	31 (7.5)	27 (6.6)	4 (1.0)	0	0	84 (7.2)	64 (5.5)	20 (1.7)	0	0
発熱	4 (1.0)	4 (1.0)	0	0	0	46 (4.0)	21 (1.8)	24 (2.1)	1 (0.1)	0
インフルエンザ様疾患	4 (1.0)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	27 (2.3)	19 (1.6)	8 (0.7)	0	0
胸痛	5 (1.2)	3 (0.7)	2 (0.5)	0	0	14 (1.2)	7 (0.6)	7 (0.6)	0	0
非心臓性胸痛	5 (1.2)	4 (1.0)	1 (0.2)	0	0	14 (1.2)	7 (0.6)	4 (0.3)	3 (0.3)	0
歩行障害	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	14 (1.2)	9 (0.8)	5 (0.4)	0	0
悪寒	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0	0	13 (1.1)	13 (1.1)	0	0	0
疼痛	4 (1.0)	4 (1.0)	0	0	0	12 (1.0)	9 (0.8)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
末梢腫脹	4 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	12 (1.0)	9 (0.8)	3 (0.3)	0	0
低体温	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	8 (0.7)	0	8 (0.7)	0	0
胸部不快感	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	7 (0.6)	6 (0.5)	1 (0.1)	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	0	7 (0.6)	4 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
倦怠感	5 (1.2)	5 (1.2)	0	0	0	6 (0.5)	4 (0.3)	2 (0.2)	0	0
冷感	0	0	0	0	0	4 (0.3)	4 (0.3)	0	0	0
乾燥症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
先行疾患の改善	0	0	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
注射部位反応	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
限局性浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
腋窩痛	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
嚢胞	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
異常感	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
高熱	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
恥骨上痛	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
薬物不耐性	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
熱感	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
炎症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
注射部位紅斑	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
注射部位硬結	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
口渇	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
適用部位炎症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
不快感	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
異栄養性石灰化	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
運動耐性低下	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
空腹	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
注入部位血管外漏出	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
注射部位内出血	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
注射部位嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
注射部位過敏反応	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
ポリープ	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
異物感	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
不活発	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
軟部組織の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
温度変化不耐症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
捻髪音	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
早期満腹	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器関連合併症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
肉芽腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
治癒不良	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
腫瘤	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	273 (66.4)	179 (43.5)	80 (19.5)	14 (3.4)	0	795 (68.5)	514 (44.3)	260 (22.4)	21 (1.8)	0
関節痛	33 (8.0)	23 (5.6)	10 (2.4)	0	0	171 (14.7)	105 (9.0)	66 (5.7)	0	0
背部痛	68 (16.5)	39 (9.5)	22 (5.3)	7 (1.7)	0	123 (10.6)	67 (5.8)	50 (4.3)	6 (0.5)	0
四肢痛	21 (5.1)	13 (3.2)	7 (1.7)	1 (0.2)	0	83 (7.2)	66 (5.7)	17 (1.5)	0	0
筋骨格痛	19 (4.6)	13 (3.2)	6 (1.5)	0	0	49 (4.2)	28 (2.4)	21 (1.8)	0	0
筋骨格系胸痛	17 (4.1)	13 (3.2)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	44 (3.8)	31 (2.7)	12 (1.0)	1 (0.1)	0
筋痙縮	7 (1.7)	7 (1.7)	0	0	0	39 (3.4)	33 (2.8)	6 (0.5)	0	0
筋肉痛	13 (3.2)	9 (2.2)	4 (1.0)	0	0	32 (2.8)	24 (2.1)	7 (0.6)	1 (0.1)	0
筋力低下	6 (1.5)	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0	29 (2.5)	22 (1.9)	7 (0.6)	0	0
変形性関節症	10 (2.4)	4 (1.0)	6 (1.5)	0	0	22 (1.9)	10 (0.9)	10 (0.9)	2 (0.2)	0
単径部痛	9 (2.2)	9 (2.2)	0	0	0	19 (1.6)	14 (1.2)	5 (0.4)	0	0
頚部痛	7 (1.7)	7 (1.7)	0	0	0	17 (1.5)	13 (1.1)	4 (0.3)	0	0
骨粗鬆症	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	14 (1.2)	4 (0.3)	10 (0.9)	0	0
側腹部痛	13 (3.2)	8 (1.9)	5 (1.2)	0	0	12 (1.0)	7 (0.6)	4 (0.3)	1 (0.1)	0
骨痛	6 (1.5)	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	11 (0.9)	9 (0.8)	2 (0.2)	0	0
関節腫脹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	11 (0.9)	9 (0.8)	2 (0.2)	0	0
関節炎	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0	9 (0.8)	4 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.1)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
四肢不快感	0	0	0	0	0	7 (0.6)	6 (0.5)	1 (0.1)	0	0
筋骨格不快感	0	0	0	0	0	7 (0.6)	6 (0.5)	1 (0.1)	0	0
骨減少症	4 (1.0)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	6 (0.5)	4 (0.3)	2 (0.2)	0	0
筋骨格硬直	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	6 (0.5)	6 (0.5)	0	0	0
脊椎痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	5 (0.4)	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0
運動性低下	0	0	0	0	0	4 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
膝蓋大腿関節痛症候群	0	0	0	0	0	4 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
足底筋膜炎	0	0	0	0	0	4 (0.3)	4 (0.3)	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
変形性脊椎症	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
滑液包炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	0	3 (0.3)	0	0
痛風性関節炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
関節滲出液	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	0	3 (0.3)	0	0
尾骨痛	0	0	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
顎痛	0	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
多発性関節炎	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0
脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
関節硬直	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
滑液嚢腫	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
腱炎	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
側弯症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
骨壊死	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
偽関節	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
恥骨結合開離症	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
骨硬化症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
脊椎すべり症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
弾発指	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
過剰仮骨	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
外骨腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
半月板変性	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
筋萎縮	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
筋緊張	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
筋攣縮	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
筋骨格障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
骨炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
骨膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
末梢関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
恥骨痛	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
リウマチ性障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
関節リウマチ	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
仙腸骨炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
軟部組織腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
脊柱平坦化	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
顎関節症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
デュプイトラン拘縮	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
病的骨折	2 (0.5)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	2 (0.5)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	2 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
骨病変	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
骨腫脹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
中足骨痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
腱鞘炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
斜頚	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	104 (25.3)	76 (18.5)	27 (6.6)	1 (0.2)	0	735 (63.3)	444 (38.3)	231 (19.9)	60 (5.2)	0
発疹	19 (4.6)	13 (3.2)	5 (1.2)	1 (0.2)	0	139 (12.0)	82 (7.1)	47 (4.1)	10 (0.9)	0
そう痒症	6 (1.5)	4 (1.0)	2 (0.5)	0	0	65 (5.6)	46 (4.0)	16 (1.4)	3 (0.3)	0
斑状丘疹状皮疹	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0	0	65 (5.6)	24 (2.1)	26 (2.2)	15 (1.3)	0
皮膚乾燥	10 (2.4)	10 (2.4)	0	0	0	39 (3.4)	34 (2.9)	5 (0.4)	0	0
多汗症	7 (1.7)	6 (1.5)	1 (0.2)	0	0	29 (2.5)	27 (2.3)	2 (0.2)	0	0
脱毛症	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0	0	29 (2.5)	28 (2.4)	1 (0.1)	0	0
全身性皮疹	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	28 (2.4)	9 (0.8)	11 (0.9)	8 (0.7)	0
湿疹	4 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	25 (2.2)	13 (1.1)	10 (0.9)	2 (0.2)	0
紅斑	4 (1.0)	4 (1.0)	0	0	0	22 (1.9)	14 (1.2)	8 (0.7)	0	0
蕁麻疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	20 (1.7)	9 (0.8)	9 (0.8)	2 (0.2)	0
斑状皮疹	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	19 (1.6)	8 (0.7)	6 (0.5)	5 (0.4)	0
光線角化症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	15 (1.3)	10 (0.9)	5 (0.4)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	15 (1.3)	5 (0.4)	8 (0.7)	2 (0.2)	0
全身性そう痒症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	15 (1.3)	10 (0.9)	5 (0.4)	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	14 (1.2)	7 (0.6)	6 (0.5)	1 (0.1)	0
皮膚病変	6 (1.5)	5 (1.2)	1 (0.2)	0	0	12 (1.0)	8 (0.7)	4 (0.3)	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	11 (0.9)	2 (0.2)	7 (0.6)	2 (0.2)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	10 (0.9)	7 (0.6)	3 (0.3)	0	0
皮膚炎	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0	9 (0.8)	6 (0.5)	3 (0.3)	0	0
乾癬	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	9 (0.8)	3 (0.3)	6 (0.5)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
接触皮膚炎	4 (1.0)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	8 (0.7)	4 (0.3)	4 (0.3)	0	0
寝汗	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0	8 (0.7)	6 (0.5)	2 (0.2)	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	7 (0.6)	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)	0
痂皮	0	0	0	0	0	6 (0.5)	5 (0.4)	1 (0.1)	0	0
類天疱瘡	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	5 (0.4)	0	2 (0.2)	3 (0.3)	0
光線過敏性反応	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	5 (0.4)	4 (0.3)	1 (0.1)	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	5 (0.4)	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	5 (0.4)	4 (0.3)	1 (0.1)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	5 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)	0	0
爪破損	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	4 (0.3)	4 (0.3)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	4 (0.3)	4 (0.3)	0	0	0
皮膚嚢腫	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	3 (0.3)	0	3 (0.3)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
間擦疹	0	0	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
神経皮膚炎	0	0	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
皮膚感作	0	0	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
褥瘡性潰瘍	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
薬疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
ざ瘡	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
異汗性湿疹	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
貨幣状湿疹	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
環状肉芽腫	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
汗疹	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
爪肥厚	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
点状出血	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
多形日光疹	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
酒さ	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
皮膚変色	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
顔面腫脹	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
冷汗	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
過角化	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
水疱	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
手皮膚炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
爪の障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
皮膚腫瘤	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
血管浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
皮膚症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
斑状出血	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
結節性紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
皮下出血	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
毛髪成長異常	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
嵌入爪	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
瘢痕そう痒感	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
苔癬様角化症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
網状皮斑	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
爪変色	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
爪甲鉤弯症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
類乾癬	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
色素沈着障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
前癌性皮膚病変	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
痒疹	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
紫斑	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
老人性紫斑	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
瘢痕痛	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
皮膚色素減少	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
裂毛	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
臍分泌物	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
尋常性白斑	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
臭汗症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
貧毛症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
硬化性苔癬	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
小水疱性皮疹	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	236 (57.4)	71 (17.3)	152 (37.0)	13 (3.2)	0	686 (59.1)	211 (18.2)	404 (34.8)	64 (5.5)	7 (0.6)
鼻咽頭炎	28 (6.8)	16 (3.9)	12 (2.9)	0	0	99 (8.5)	60 (5.2)	39 (3.4)	0	0
尿路感染	57 (13.9)	3 (0.7)	50 (12.2)	4 (1.0)	0	89 (7.7)	5 (0.4)	73 (6.3)	11 (0.9)	0
上気道感染	24 (5.8)	13 (3.2)	11 (2.7)	0	0	57 (4.9)	25 (2.2)	32 (2.8)	0	0
インフルエンザ	11 (2.7)	5 (1.2)	6 (1.5)	0	0	36 (3.1)	23 (2.0)	12 (1.0)	1 (0.1)	0
気管支炎	8 (1.9)	1 (0.2)	6 (1.5)	1 (0.2)	0	32 (2.8)	5 (0.4)	26 (2.2)	1 (0.1)	0
肺炎	11 (2.7)	1 (0.2)	7 (1.7)	3 (0.7)	0	26 (2.2)	1 (0.1)	16 (1.4)	8 (0.7)	1 (0.1)
副鼻腔炎	6 (1.5)	1 (0.2)	5 (1.2)	0	0	26 (2.2)	6 (0.5)	20 (1.7)	0	0
気道感染	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	20 (1.7)	5 (0.4)	15 (1.3)	0	0
歯感染	5 (1.2)	0	5 (1.2)	0	0	18 (1.6)	1 (0.1)	16 (1.4)	1 (0.1)	0
蜂巣炎	3 (0.7)	0	2 (0.5)	1 (0.2)	0	18 (1.6)	1 (0.1)	14 (1.2)	3 (0.3)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
下気道感染	10 (2.4)	1 (0.2)	9 (2.2)	0	0	13 (1.1)	1 (0.1)	11 (0.9)	1 (0.1)	0
鼻炎	6 (1.5)	5 (1.2)	1 (0.2)	0	0	10 (0.9)	7 (0.6)	3 (0.3)	0	0
帯状疱疹	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	10 (0.9)	2 (0.2)	8 (0.7)	0	0
皮膚感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	10 (0.9)	1 (0.1)	8 (0.7)	1 (0.1)	0
膀胱炎	8 (1.9)	1 (0.2)	7 (1.7)	0	0	9 (0.8)	3 (0.3)	5 (0.4)	1 (0.1)	0
胃腸炎	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	9 (0.8)	6 (0.5)	3 (0.3)	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	9 (0.8)	1 (0.1)	8 (0.7)	0	0
憩室炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	8 (0.7)	2 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)	0
歯膿瘍	7 (1.7)	0	6 (1.5)	1 (0.2)	0	7 (0.6)	2 (0.2)	4 (0.3)	1 (0.1)	0
限局性感染	3 (0.7)	0	3 (0.7)	0	0	7 (0.6)	3 (0.3)	4 (0.3)	0	0
尿路性敗血症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	7 (0.6)	0	2 (0.2)	4 (0.3)	1 (0.1)
肛門膿瘍	0	0	0	0	0	7 (0.6)	0	4 (0.3)	3 (0.3)	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	7 (0.6)	6 (0.5)	1 (0.1)	0	0
敗血症	0	0	0	0	0	7 (0.6)	0	0	3 (0.3)	4 (0.3)
口腔カンジダ症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	6 (0.5)	1 (0.1)	5 (0.4)	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	6 (0.5)	1 (0.1)	5 (0.4)	0	0
せつ	0	0	0	0	0	6 (0.5)	4 (0.3)	2 (0.2)	0	0
咽頭炎	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	5 (0.4)	0	5 (0.4)	0	0
ウイルス性上気道感染	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	5 (0.4)	4 (0.3)	1 (0.1)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	0	5 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	0
骨髄炎	0	0	0	0	0	5 (0.4)	0	2 (0.2)	3 (0.3)	0
ウイルス性胃腸炎	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0	0	4 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
爪囲炎	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	4 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0
眼感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	4 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.3)	0	0
体部白癬	0	0	0	0	0	4 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
前立腺膿瘍	0	0	0	0	0	4 (0.3)	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0
足部白癬	0	0	0	0	0	4 (0.3)	4 (0.3)	0	0	0
皮膚真菌感染	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
丹毒	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0
歯周炎	0	0	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
虫垂炎	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
よう	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
ヘリコバクター感染	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
喉頭炎	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
膿尿	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
細菌尿	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
真菌感染	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
性器カンジダ症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
咬傷感染	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
感染	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
肺感染	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
処置後感染	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
頚部膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
異型肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
カンジダ性亀頭炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
細気管支炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
男性外性器蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
レンサ球菌性蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
条虫感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
ウイルス性耳感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
細菌性性器感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
鼠径部膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
蠕虫感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
腎感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
爪感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
口腔真菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
外耳炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
中耳炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
耳下腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
肺敗血症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
肺結核	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
慢性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
重症熱性血小板減少症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
全身性感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
白癬感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
気管炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
気管気管支炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
尿道炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
腎盂腎炎	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
真菌性性器感染	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腹部膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
虫垂膿瘍	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
消化管感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性消化管感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
クレブシエラ感染	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
食道カンジダ症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
結核	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	229 (55.7)	77 (18.7)	79 (19.2)	72 (17.5)	0	657 (56.6)	220 (19.0)	253 (21.8)	183 (15.8)	0
高血圧	159 (38.7)	31 (7.5)	60 (14.6)	67 (16.3)	0	421 (36.3)	69 (5.9)	176 (15.2)	176 (15.2)	0
ほてり	42 (10.2)	33 (8.0)	9 (2.2)	0	0	136 (11.7)	104 (9.0)	32 (2.8)	0	0
低血圧	6 (1.5)	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0	27 (2.3)	8 (0.7)	16 (1.4)	2 (0.2)	0
血腫	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	8 (0.7)	7 (0.6)	0	1 (0.1)	0
起立性低血圧	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	6 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0
潮紅	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	5 (0.4)	4 (0.3)	1 (0.1)	0	0
高血圧クリーゼ	2 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	5 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.3)	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	5 (0.4)	0	5 (0.4)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
大動脈瘤	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	4 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
リンパ浮腫	0	0	0	0	0	4 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.3)	0	0
動脈硬化症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
大動脈硬化症	0	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
大動脈拡張	0	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
静脈炎	0	0	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
末梢冷感	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
進行性高血圧	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
蒼白	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
末梢血管障害	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
末梢静脈疾患	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	2 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
間欠性跛行	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
末梢性虚血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
高血圧前症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
血圧変動	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
出血	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
末梢動脈瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
末梢動脈閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
末梢循環不良	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
静脈瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
静脈虚脱	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
静脈性血管瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
静脈血栓症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
大動脈狭窄	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
動脈閉塞性疾患	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
起立性高血圧	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓後症候群	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	364 (88.5)	141 (34.3)	153 (37.2)	67 (16.3)	3 (0.7)	542 (46.7)	274 (23.6)	212 (18.3)	51 (4.4)	5 (0.4)
血尿	66 (16.0)	29 (7.1)	23 (5.6)	13 (3.2)	1 (0.2)	115 (9.9)	62 (5.3)	37 (3.2)	15 (1.3)	1 (0.1)
頻尿	39 (9.5)	23 (5.6)	16 (3.9)	0	0	54 (4.7)	37 (3.2)	17 (1.5)	0	0
排尿困難	26 (6.3)	17 (4.1)	9 (2.2)	0	0	48 (4.1)	31 (2.7)	16 (1.4)	1 (0.1)	0
尿失禁	17 (4.1)	11 (2.7)	6 (1.5)	0	0	48 (4.1)	26 (2.2)	21 (1.8)	1 (0.1)	0
尿閉	56 (13.6)	4 (1.0)	40 (9.7)	12 (2.9)	0	47 (4.1)	4 (0.3)	35 (3.0)	6 (0.5)	2 (0.2)
夜間頻尿	31 (7.5)	20 (4.9)	11 (2.7)	0	0	45 (3.9)	29 (2.5)	16 (1.4)	0	0
水腎症	26 (6.3)	7 (1.7)	5 (1.2)	14 (3.4)	0	24 (2.1)	5 (0.4)	10 (0.9)	9 (0.8)	0
尿意切迫	10 (2.4)	6 (1.5)	4 (1.0)	0	0	14 (1.2)	9 (0.8)	5 (0.4)	0	0
腎機能障害	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	10 (0.9)	4 (0.3)	5 (0.4)	1 (0.1)	0
急性腎障害	10 (2.4)	0	3 (0.7)	5 (1.2)	2 (0.5)	9 (0.8)	2 (0.2)	0	6 (0.5)	1 (0.1)
腎結石症	2 (0.5)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	9 (0.8)	5 (0.4)	4 (0.3)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
腎嚢胞	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	9 (0.8)	8 (0.7)	1 (0.1)	0	0
尿道狭窄	7 (1.7)	0	6 (1.5)	1 (0.2)	0	6 (0.5)	0	4 (0.3)	2 (0.2)	0
腎仙痛	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	6 (0.5)	2 (0.2)	4 (0.3)	0	0
腹圧性尿失禁	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	5 (0.4)	4 (0.3)	1 (0.1)	0	0
膀胱結石	0	0	0	0	0	5 (0.4)	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
切迫性尿失禁	0	0	0	0	0	5 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.3)	0	0
尿流量減少	7 (1.7)	2 (0.5)	5 (1.2)	0	0	4 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
膀胱痙縮	5 (1.2)	2 (0.5)	3 (0.7)	0	0	4 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0
腎不全	5 (1.2)	0	1 (0.2)	4 (1.0)	0	4 (0.3)	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0
慢性腎臓病	4 (1.0)	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0	4 (0.3)	3 (0.3)	0	1 (0.1)	0
下部尿路症状	4 (1.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	4 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
膀胱腫瘤	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	4 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
尿臭異常	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	4 (0.3)	4 (0.3)	0	0	0
尿路閉塞	14 (3.4)	1 (0.2)	5 (1.2)	8 (1.9)	0	3 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0
排尿異常	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	0	3 (0.3)	0	0
尿管閉塞	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	3 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0
有痛性排尿困難	0	0	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0	1 (0.1)
尿路痛	0	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
尿路結石	2 (0.5)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
緊張性膀胱	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
尿管結石症	2 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
尿道痛	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
水尿管症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
尿道結石	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
腎障害	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
尿管狭窄	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
非感染性尿道炎	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
尿路障害	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
膀胱出口部閉塞	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
膀胱痛	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
腎臓痛	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
排尿躊躇	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
尿異常	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
高窒素血症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
膀胱障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
膀胱頚部閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
膀胱壊死	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
非感染性膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
失禁	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
腎線維症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
閉塞性尿路疾患	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
乏尿	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
腎動脈瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
腎萎縮	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
尿道痙攣	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
尿貯留腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
膀胱尿管逆流	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
急性腎前性腎不全	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱不快感	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱頚部硬化症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
腎うっ血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
ミクロアルブミン尿	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
多尿	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腎動脈狭窄症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎腫瘤	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱出血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	140 (34.0)	94 (22.9)	35 (8.5)	11 (2.7)	0	492 (42.4)	348 (30.0)	101 (8.7)	42 (3.6)	1 (0.1)
浮動性めまい	27 (6.6)	20 (4.9)	7 (1.7)	0	0	89 (7.7)	69 (5.9)	15 (1.3)	5 (0.4)	0
頭痛	30 (7.3)	25 (6.1)	5 (1.2)	0	0	86 (7.4)	69 (5.9)	15 (1.3)	2 (0.2)	0
味覚異常	6 (1.5)	5 (1.2)	1 (0.2)	0	0	64 (5.5)	55 (4.7)	9 (0.8)	0	0
錯感覚	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0	0	22 (1.9)	17 (1.5)	5 (0.4)	0	0
嗜眠	5 (1.2)	5 (1.2)	0	0	0	19 (1.6)	15 (1.3)	4 (0.3)	0	0
失神	4 (1.0)	0	0	4 (1.0)	0	19 (1.6)	1 (0.1)	0	18 (1.6)	0
健忘	4 (1.0)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	15 (1.3)	12 (1.0)	3 (0.3)	0	0
記憶障害	6 (1.5)	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0	13 (1.1)	12 (1.0)	1 (0.1)	0	0
感覚鈍麻	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0	0	13 (1.1)	12 (1.0)	1 (0.1)	0	0
傾眠	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	12 (1.0)	10 (0.9)	2 (0.2)	0	0
坐骨神経痛	4 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	11 (0.9)	2 (0.2)	9 (0.8)	0	0
振戦	4 (1.0)	4 (1.0)	0	0	0	11 (0.9)	10 (0.9)	1 (0.1)	0	0
注意力障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	10 (0.9)	9 (0.8)	1 (0.1)	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	8 (0.7)	4 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)	0
失神寸前の状態	11 (2.7)	4 (1.0)	7 (1.7)	0	0	7 (0.6)	1 (0.1)	4 (0.3)	2 (0.2)	0
認知障害	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0	7 (0.6)	5 (0.4)	2 (0.2)	0	0
平衡障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	6 (0.5)	4 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	6 (0.5)	2 (0.2)	4 (0.3)	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	5 (0.4)	4 (0.3)	1 (0.1)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	4 (0.3)	4 (0.3)	0	0	0
脳血管発作	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0
味覚消失	0	0	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
不全片麻痺	0	0	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
知覚過敏	0	0	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0
脊髄圧迫	2 (0.5)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
失語症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
異常感覚	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
味覚減退	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
神経痛	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
運動失調	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
頚動脈硬化症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
頚動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
手根管症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
馬尾症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
大脳萎縮	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
脳血管障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
協調運動異常	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
認知症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
アルツハイマー型認知症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
構語障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
脳症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
本態性振戦	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
顔面部神経痛	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
出血性卒中	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
手腕振動症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
過眠症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
嗅覚減退	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
ラクナ脳卒中	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
神経圧迫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
パーキンソン病	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
パーキンソニズム	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
腓骨神経麻痺	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
精神運動亢進	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
視野欠損	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
ワーラー変性	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
頭蓋内出血	2 (0.5)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
モートン神経痛	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
中枢神経系病変	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
小脳梗塞	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
脳梗塞	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
頭部不快感	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
単麻痺	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ミオクローヌス	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
不全対麻痺	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
神経根痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
会話障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	114 (27.7)	73 (17.7)	28 (6.8)	11 (2.7)	2 (0.5)	465 (40.1)	289 (24.9)	138 (11.9)	37 (3.2)	1 (0.1)
食欲減退	37 (9.0)	33 (8.0)	4 (1.0)	0	0	130 (11.2)	104 (9.0)	25 (2.2)	1 (0.1)	0
高血糖	19 (4.6)	8 (1.9)	7 (1.7)	4 (1.0)	0	68 (5.9)	40 (3.4)	17 (1.5)	11 (0.9)	0
高カリウム血症	9 (2.2)	7 (1.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	54 (4.7)	25 (2.2)	19 (1.6)	10 (0.9)	0
高コレステロール血症	7 (1.7)	4 (1.0)	3 (0.7)	0	0	53 (4.6)	38 (3.3)	15 (1.3)	0	0
高トリグリセリド血症	4 (1.0)	2 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	39 (3.4)	20 (1.7)	14 (1.2)	5 (0.4)	0
高脂血症	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	15 (1.3)	11 (0.9)	4 (0.3)	0	0
低ナトリウム血症	5 (1.2)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	12 (1.0)	7 (0.6)	0	4 (0.3)	1 (0.1)
糖尿病	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	10 (0.9)	3 (0.3)	5 (0.4)	2 (0.2)	0
脱水	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	9 (0.8)	1 (0.1)	6 (0.5)	2 (0.2)	0
低カルシウム血症	5 (1.2)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	8 (0.7)	5 (0.4)	3 (0.3)	0	0
脂質異常症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	7 (0.6)	5 (0.4)	2 (0.2)	0	0
低血糖	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	7 (0.6)	2 (0.2)	5 (0.4)	0	0
痛風	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	6 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0
高ナトリウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	5 (0.4)	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	5 (0.4)	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0
高クレアチニン血症	0	0	0	0	0	4 (0.3)	0	4 (0.3)	0	0
低カリウム血症	8 (1.9)	3 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
２型糖尿病	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
低リン酸血症	0	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
高カルシウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
ビタミンD欠乏	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
葉酸欠乏	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
食物嫌悪	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
食欲亢進	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
鉄欠乏	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
コントロール不良の糖尿病	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
異常体重減少	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
電解質失調	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
成長障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
高アミラーゼ血症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
高尿酸血症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
低クロール血症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
低蛋白血症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
代謝性アルカローシス	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
代謝症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
高マグネシウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミン欠乏症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
栄養障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	121 (29.4)	65 (15.8)	48 (11.7)	8 (1.9)	0	443 (38.2)	206 (17.8)	193 (16.6)	43 (3.7)	1 (0.1)
転倒	41 (10.0)	23 (5.6)	15 (3.6)	3 (0.7)	0	158 (13.6)	69 (5.9)	75 (6.5)	14 (1.2)	0
肋骨骨折	16 (3.9)	9 (2.2)	7 (1.7)	0	0	33 (2.8)	17 (1.5)	14 (1.2)	2 (0.2)	0
挫傷	6 (1.5)	4 (1.0)	2 (0.5)	0	0	26 (2.2)	19 (1.6)	7 (0.6)	0	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	13 (1.1)	6 (0.5)	6 (0.5)	1 (0.1)	0
胸部損傷	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	12 (1.0)	5 (0.4)	7 (0.6)	0	0
裂傷	4 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	11 (0.9)	6 (0.5)	5 (0.4)	0	0
四肢損傷	4 (1.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	10 (0.9)	6 (0.5)	4 (0.3)	0	0
肉離れ	0	0	0	0	0	10 (0.9)	9 (0.8)	1 (0.1)	0	0
処置による疼痛	5 (1.2)	1 (0.2)	4 (1.0)	0	0	9 (0.8)	3 (0.3)	5 (0.4)	1 (0.1)	0
節足動物咬傷	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	8 (0.7)	5 (0.4)	3 (0.3)	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	8 (0.7)	5 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
骨挫傷	0	0	0	0	0	7 (0.6)	6 (0.5)	1 (0.1)	0	0
脊椎骨折	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	6 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)	0
漿液腫	0	0	0	0	0	6 (0.5)	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	0
皮膚擦過傷	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	5 (0.4)	4 (0.3)	1 (0.1)	0	0
足骨折	0	0	0	0	0	5 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	5 (0.4)	0	3 (0.3)	2 (0.2)	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	5 (0.4)	0	5 (0.4)	0	0
靭帯捻挫	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	4 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
恥骨骨折	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	4 (0.3)	0	3 (0.3)	1 (0.1)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
交通事故	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	4 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0
上肢骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	4 (0.3)	0	3 (0.3)	1 (0.1)	0
胸椎骨折	0	0	0	0	0	4 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
大腿骨骨折	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)	0
関節損傷	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
創傷	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
圧迫骨折	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0
仙骨骨折	0	0	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
手骨折	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	3 (0.3)	0	0
外傷後疼痛	0	0	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
放射線性直腸炎	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	3 (0.3)	0	0
皮膚損傷	0	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
顔面骨骨折	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
瘢痕	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
節足動物刺傷	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
肋軟骨骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
サンバーン	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
創合併症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
寛骨臼骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
関節脱臼	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
処置後血尿	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
手首関節骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
皮下血腫	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
剥離骨折	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
胸骨骨折	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
吻合合併症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
動脈バイパス閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
背部損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
頭蓋脳損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
焼痂	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
眼瞼損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
腓骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
尾骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
放射線胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
頭部損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
瘢痕ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
半月板損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
筋損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
筋骨格系損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
骨盤骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
眼窩周囲出血	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
腎周囲血腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
外傷性気胸	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
処置に対する不安	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
皮膚創傷	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
ストレス骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
くも膜下出血	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
腱断裂	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
各種物質毒性	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
外傷性関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
外傷性骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
外傷性血腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
外傷性肺損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
創壊死	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
事故	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
吻合部潰瘍	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
食道熱傷	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
頚椎骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜擦過傷	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
放射線性膀胱炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼挫傷	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼外傷	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
熱疲労	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇損傷	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
処置による悪心	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
引っかき傷	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
熱傷	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
脛骨骨折	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
歯牙破折	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	107 (26.0)	72 (17.5)	30 (7.3)	5 (1.2)	0	430 (37.1)	272 (23.4)	133 (11.5)	25 (2.2)	0
体重減少	43 (10.5)	29 (7.1)	13 (3.2)	1 (0.2)	0	212 (18.3)	137 (11.8)	65 (5.6)	10 (0.9)	0
体重増加	10 (2.4)	10 (2.4)	0	0	0	47 (4.1)	30 (2.6)	17 (1.5)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.7)	5 (1.2)	2 (0.5)	0	0	23 (2.0)	13 (1.1)	6 (0.5)	4 (0.3)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	23 (2.0)	14 (1.2)	9 (0.8)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (2.4)	5 (1.2)	4 (1.0)	1 (0.2)	0	21 (1.8)	15 (1.3)	5 (0.4)	1 (0.1)	0
血中クレアチニン増加	11 (2.7)	6 (1.5)	4 (1.0)	1 (0.2)	0	11 (0.9)	10 (0.9)	1 (0.1)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	11 (0.9)	7 (0.6)	4 (0.3)	0	0
血中尿素増加	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	10 (0.9)	8 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
血中テストステロン増加	0	0	0	0	0	8 (0.7)	7 (0.6)	1 (0.1)	0	0
国際標準比減少	0	0	0	0	0	5 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)	0	0
国際標準比増加	0	0	0	0	0	5 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.3)	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	5 (0.4)	5 (0.4)	0	0	0
サイロキシン減少	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	4 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.3)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	3 (0.3)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)	0
心雑音	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
心拍数不整	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
リパーゼ増加	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
赤血球数減少	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン異常	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
尿量減少	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
腹部ブルイ	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
細菌検査陽性	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
血中カルシウム増加	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
血中クレアチニン減少	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
血中鉄減少	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
血中尿素減少	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
体温上昇	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
ボレリア検査陽性	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
糖鎖抗原１９－９増加	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
単球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
プロトロンビン時間短縮	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
血清フェリチン減少	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
喀痰異常	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
遊離サイロキシン減少	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
トランスフェリン飽和度低下	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
トリヨードチロニン減少	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
尿沈渣陽性	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
尿検査異常	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
ビタミンＢ１２減少	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
ビタミンD減少	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
骨スキャン異常	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
頚動脈雑音	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
凝固時間延長	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン増加	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	112 (27.2)	70 (17.0)	36 (8.8)	5 (1.2)	1 (0.2)	369 (31.8)	258 (22.2)	91 (7.8)	17 (1.5)	3 (0.3)

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
呼吸困難	19 (4.6)	11 (2.7)	7 (1.7)	1 (0.2)	0	76 (6.6)	56 (4.8)	18 (1.6)	2 (0.2)	0
咳嗽	35 (8.5)	26 (6.3)	9 (2.2)	0	0	70 (6.0)	46 (4.0)	24 (2.1)	0	0
鼻出血	6 (1.5)	5 (1.2)	1 (0.2)	0	0	30 (2.6)	25 (2.2)	4 (0.3)	1 (0.1)	0
口腔咽頭痛	6 (1.5)	5 (1.2)	1 (0.2)	0	0	28 (2.4)	24 (2.1)	4 (0.3)	0	0
鼻漏	4 (1.0)	4 (1.0)	0	0	0	17 (1.5)	14 (1.2)	3 (0.3)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	7 (1.7)	3 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	11 (0.9)	3 (0.3)	7 (0.6)	1 (0.1)	0
湿性咳嗽	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	11 (0.9)	6 (0.5)	5 (0.4)	0	0
鼻閉	6 (1.5)	4 (1.0)	2 (0.5)	0	0	10 (0.9)	8 (0.7)	2 (0.2)	0	0
労作性呼吸困難	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0	0	8 (0.7)	5 (0.4)	3 (0.3)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	7 (0.6)	3 (0.3)	4 (0.3)	0	0
発声障害	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0	6 (0.5)	6 (0.5)	0	0	0
肺腫瘤	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	6 (0.5)	6 (0.5)	0	0	0
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	6 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0
胸水	0	0	0	0	0	5 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.1)	0
睡眠時無呼吸症候群	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	4 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
副鼻腔うっ血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	4 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
鼻乾燥	0	0	0	0	0	4 (0.3)	4 (0.3)	0	0	0
副鼻腔分泌過多	0	0	0	0	0	4 (0.3)	4 (0.3)	0	0	0
肺塞栓症	3 (0.7)	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)	0
喘鳴	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
無気肺	0	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
カタル	0	0	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
肺障害	0	0	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
呼吸不全	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
気道うっ血	0	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
喘息	3 (0.7)	0	3 (0.7)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
低酸素症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
肺水腫	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
上気道うっ血	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
鼻潰瘍	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
肺線維症	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
肺肉芽腫	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
肺高血圧症	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
慢性気管支炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
気管支拡張症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
慢性呼吸不全	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
喉頭蓋嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
喀血	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
喉頭不快感	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
起坐呼吸	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
呼吸時疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
咽頭出血	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
胸膜肥厚	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
気胸	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
肺気瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
呼吸異常	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
いびき	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
気管痛	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
あくび	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
気管支痙攣	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺気腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
夜間呼吸困難	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	70 (17.0)	41 (10.0)	26 (6.3)	3 (0.7)	0	201 (17.3)	136 (11.7)	61 (5.3)	4 (0.3)	0
不眠症	27 (6.6)	19 (4.6)	7 (1.7)	1 (0.2)	0	63 (5.4)	43 (3.7)	20 (1.7)	0	0
不安	13 (3.2)	7 (1.7)	5 (1.2)	1 (0.2)	0	37 (3.2)	21 (1.8)	16 (1.4)	0	0
うつ病	9 (2.2)	2 (0.5)	6 (1.5)	1 (0.2)	0	31 (2.7)	20 (1.7)	11 (0.9)	0	0
抑うつ気分	5 (1.2)	2 (0.5)	3 (0.7)	0	0	11 (0.9)	11 (0.9)	0	0	0
激越	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	8 (0.7)	7 (0.6)	1 (0.1)	0	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	6 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)	0
睡眠障害	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0	4 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
易刺激性	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	4 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
気分変化	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	4 (0.3)	4 (0.3)	0	0	0
無感情	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
幻覚	0	0	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
悪夢	0	0	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
異常な夢	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
大うつ病	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
譫妄	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
閉所恐怖症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
気分動揺	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
感情不安定	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
感情障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
攻撃性	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
歯ぎしり	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
神経性過食症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
抑うつ症状	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
失見当識	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
幻視	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
精神状態変化	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
中期不眠症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
神経過敏	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
精神運動制止遅滞	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
アルコール症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
情動障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
リビドー消失	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
ストレス	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	53 (12.9)	21 (5.1)	22 (5.3)	10 (2.4)	0	171 (14.7)	88 (7.6)	60 (5.2)	19 (1.6)	4 (0.3)
貧血	32 (7.8)	10 (2.4)	14 (3.4)	8 (1.9)	0	87 (7.5)	44 (3.8)	35 (3.0)	8 (0.7)	0
リンパ球減少症	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	27 (2.3)	12 (1.0)	12 (1.0)	2 (0.2)	1 (0.1)
好中球減少症	4 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	17 (1.5)	6 (0.5)	6 (0.5)	4 (0.3)	1 (0.1)
白血球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	11 (0.9)	8 (0.7)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
血小板減少症	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0	10 (0.9)	5 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)
白血球増加症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	5 (0.4)	4 (0.3)	0	1 (0.1)	0
好酸球増加症	4 (1.0)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
リンパ節症	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
好中球増加症	0	0	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
正色素性正球性貧血	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
凝血異常	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
溶血性尿毒症症候群	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
リンパ節痛	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	37 (9.0)	13 (3.2)	12 (2.9)	9 (2.2)	2 (0.5)	142 (12.2)	47 (4.1)	59 (5.1)	31 (2.7)	5 (0.4)
心房細動	7 (1.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.7)	0	26 (2.2)	1 (0.1)	14 (1.2)	10 (0.9)	1 (0.1)
動悸	0	0	0	0	0	16 (1.4)	13 (1.1)	3 (0.3)	0	0
狭心症	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	13 (1.1)	5 (0.4)	8 (0.7)	0	0
うっ血性心不全	2 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	10 (0.9)	2 (0.2)	7 (0.6)	1 (0.1)	0
頻脈	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	9 (0.8)	6 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
徐脈	6 (1.5)	4 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	7 (0.6)	4 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
冠動脈疾患	2 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	6 (0.5)	1 (0.1)	3 (0.3)	2 (0.2)	0
心不全	0	0	0	0	0	6 (0.5)	0	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
心筋梗塞	0	0	0	0	0	5 (0.4)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)
心筋症	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0
洞結節機能不全	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0
心筋虚血	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
心房粗動	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
期外収縮	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
不安定狭心症	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
冠動脈硬化症	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
洞性徐脈	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
上室性期外収縮	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
急性冠動脈症候群	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
第一度房室ブロック	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
右脚ブロック	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
上室性頻脈	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
不整脈	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
慢性心不全	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
心肥大	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
心中隔肥大	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
心拡大	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
心血管障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
うっ血性心筋症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
心臓内血栓	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
左室肥大	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
右室機能不全	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
無症候性心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
洞性不整脈	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
急性心不全	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
冠静脈狭窄	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ストレス心筋症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
心室性不整脈	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	34 (8.3)	9 (2.2)	18 (4.4)	5 (1.2)	2 (0.5)	94 (8.1)	42 (3.6)	33 (2.8)	17 (1.5)	2 (0.2)
基底細胞癌	8 (1.9)	0	8 (1.9)	0	0	18 (1.6)	9 (0.8)	8 (0.7)	1 (0.1)	0
脂漏性角化症	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	10 (0.9)	6 (0.5)	4 (0.3)	0	0
扁平上皮癌	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	10 (0.9)	3 (0.3)	7 (0.6)	0	0
大腸腺腫	0	0	0	0	0	4 (0.3)	4 (0.3)	0	0	0
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	4 (0.3)	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0
膀胱癌	2 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0
メラノサイト性母斑	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
肺扁平上皮癌	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
移行上皮癌	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0
副腎腺腫	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
皮膚良性新生物	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
胃癌	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
脂肪腫	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
腎盂の悪性新生物	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
腎細胞癌	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
表皮内悪性黒色腫	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
アクロコルドン	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
結腸腺癌	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
血管筋脂肪腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
Ｂ細胞性リンパ腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
乳癌	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
慢性骨髄性白血病	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
結腸癌第２期	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
異形成母斑	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
内軟骨腫症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
骨血管腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
肝臓血管腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
良性単クローン性高γグロブリン血症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
大腸の良性新生物	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
肝転移	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
非小細胞肺癌	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
膵新生物	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
直腸新生物	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
腎新生物	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
小細胞肺癌	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
腫瘍熱	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	6 (1.5)	0	5 (1.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
悪性黒色腫	5 (1.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0
再発前立腺癌	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱の良性新生物	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
結腸癌	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
直腸腺癌	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
直腸癌	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
眼障害	42 (10.2)	27 (6.6)	7 (1.7)	8 (1.9)	0	93 (8.0)	55 (4.7)	23 (2.0)	15 (1.3)	0
白内障	10 (2.4)	3 (0.7)	1 (0.2)	6 (1.5)	0	18 (1.6)	3 (0.3)	3 (0.3)	12 (1.0)	0
霧視	5 (1.2)	4 (1.0)	1 (0.2)	0	0	18 (1.6)	15 (1.3)	3 (0.3)	0	0
眼乾燥	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0	0	8 (0.7)	6 (0.5)	2 (0.2)	0	0
結膜出血	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	5 (0.4)	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0
眼痛	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	5 (0.4)	5 (0.4)	0	0	0
網膜剥離	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	4 (0.3)	1 (0.1)	0	3 (0.3)	0
眼刺激	0	0	0	0	0	4 (0.3)	4 (0.3)	0	0	0
緑内障	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
眼そう痒症	0	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
流涙増加	4 (1.0)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
視力障害	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
硝子体剥離	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
複視	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
眼瞼下垂	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
黄斑変性	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
眼精疲労	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
霰粒腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
結膜充血	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
乾性加齢黄斑変性	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
眼瞼外反	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
眼出血	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
眼瞼そう痒症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
黄斑線維症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
新生血管加齢黄斑変性	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
開放隅角緑内障	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
光視症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
翼状片	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
瞳孔障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
網膜静脈閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
加齢黄斑変性	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
乱視	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
脈絡膜出血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
眼の障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼球浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼部不快感	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧性網膜症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体変性	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	39 (9.5)	27 (6.6)	12 (2.9)	0	0	88 (7.6)	56 (4.8)	27 (2.3)	5 (0.4)	0
女性化乳房	9 (2.2)	8 (1.9)	1 (0.2)	0	0	28 (2.4)	24 (2.1)	4 (0.3)	0	0
骨盤痛	10 (2.4)	7 (1.7)	3 (0.7)	0	0	8 (0.7)	6 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
精巣痛	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0	8 (0.7)	6 (0.5)	2 (0.2)	0	0
性器発疹	0	0	0	0	0	5 (0.4)	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0
良性前立腺肥大症	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	4 (0.3)	0	4 (0.3)	0	0
亀頭包皮炎	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	4 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.3)	0	0
乳房圧痛	0	0	0	0	0	4 (0.3)	4 (0.3)	0	0	0
勃起不全	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
会陰痛	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
前立腺炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
乳房痛	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
乳頭痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
性器浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
陰茎痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
陰部そう痒症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
乳房腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
生殖器萎縮	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
性器不快感	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
生殖器痛	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
骨盤底筋力低下	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
形質細胞亀頭炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
前立腺石灰化	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
前立腺腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
前立腺痛	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
直腸前立腺瘻	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
陰嚢痛	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
精索障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
精巣萎縮	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
精巣嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
精巣腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
精巣腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
陰茎紅斑	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	9 (2.2)	5 (1.2)	4 (1.0)	0	0	67 (5.8)	27 (2.3)	40 (3.4)	0	0
甲状腺機能低下症	6 (1.5)	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0	58 (5.0)	20 (1.7)	38 (3.3)	0	0
甲状腺腫瘤	0	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
甲状腺腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
副腎機能不全	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
甲状腺嚢腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
副腎機能亢進症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	13 (3.2)	7 (1.7)	4 (1.0)	2 (0.5)	0	53 (4.6)	39 (3.4)	11 (0.9)	3 (0.3)	0
回転性めまい	7 (1.7)	3 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	22 (1.9)	15 (1.3)	5 (0.4)	2 (0.2)	0
耳痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	6 (0.5)	4 (0.3)	2 (0.2)	0	0
難聴	0	0	0	0	0	5 (0.4)	5 (0.4)	0	0	0
聴力低下	0	0	0	0	0	5 (0.4)	4 (0.3)	0	1 (0.1)	0
耳鳴	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	4 (0.3)	4 (0.3)	0	0	0
耳不快感	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
耳垢分泌過多	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
前庭障害	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
耳垢栓塞	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
耳介腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
感音性難聴	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
耳漏	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
鼓膜穿孔	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
耳閉	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
乗物酔い	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	9 (2.2)	5 (1.2)	1 (0.2)	3 (0.7)	0	31 (2.7)	24 (2.1)	4 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)
胆石症	3 (0.7)	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0	13 (1.1)	12 (1.0)	1 (0.1)	0	0
脂肪肝	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	6 (0.5)	5 (0.4)	1 (0.1)	0	0
胆嚢炎	0	0	0	0	0	4 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
高ビリルビン血症	2 (0.5)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
肝腫大	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
胆管結石	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
肝病変	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
急性胆管炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胆道気腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	10 (2.4)	3 (0.7)	7 (1.7)	0	0	17 (1.5)	10 (0.9)	5 (0.4)	2 (0.2)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
季節性アレルギー	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0	10 (0.9)	9 (0.8)	1 (0.1)	0	0
過敏症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	4 (0.3)	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0
薬物過敏症	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
造影剤アレルギー	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ヨウ素アレルギー	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (0.7)	0	3 (0.7)	0	0	9 (0.8)	4 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.1)	0
包茎	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	4 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
陰嚢水瘤	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
脳血管動静脈奇形	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
皮様嚢腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
汗孔角化症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
製品の問題	4 (1.0)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	4 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0
医療機器閉塞	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
嚥下困難な製品	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
医療機器不具合	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
医療機器位置異常	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器のゆるみ	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
社会環境	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
人間関係の問題	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Number in parentheses is event rate per 100 subject-years of exposure, which is calculated as: 100 * number of distinct events with that preferred term / total subject-years of exposure (total days of exposure/365.25) for the treatment group.
Note: Table does not include Grade 5 events.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug+28 days.
Note: The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.
Note: Toxicity Grade is based on NCI common toxicity criteria, version 4.0.

表 2.7.4.6-付録-19 ARN-509-003 試験の日本人集団におけるすべての Grade 3 又は 4 の有害事象［安全性解析対象集団］

	Placebo			Apalutamide		
	Total	3	4	Total	3	4
Japanese Safety Population	21			34		
Subjects with 1 or more TEAEs	5 (23.8%)	5 (23.8%)	0	15 (44.1%)	14 (41.2%)	1 (2.9%)
System organ class Preferred term						
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	6 (17.6%)	6 (17.6%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0
薬疹	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
汗疹	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
全身性皮疹	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
斑状皮疹	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
神経系障害	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	3 (8.8%)	3 (8.8%)	0
失神寸前の状態	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
脊髄圧迫	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
血栓性脳梗塞	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
脳梗塞	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0
水腎症	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
出血性膀胱炎	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
腎機能障害	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
尿路結石	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)
貧血	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
血小板減少症	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
代謝および栄養障害	0	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0
食欲減退	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
高カリウム血症	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0
胸水	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
リウマチ性多発筋痛	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
心不全	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0

	Placebo			Apalutamide		
	Total	3	4	Total	3	4
眼障害	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
白内障	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
腰椎骨折	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
臨床検査	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
アミラーゼ増加	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
体重減少	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
腎盂の悪性新生物	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
前立腺炎	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
血管障害	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
高血圧	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
胃腸障害	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0
膵炎	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0
急性胆管炎	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Table does not include Grade 5 events.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28 days.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.
Note: Toxicity Grade is based on NCI common toxicity criteria, version 4.0.
Note: Total is the sum of grade 3 and 4.

表 2.7.4.6-付録-20 ARN-509-003 試験の日本人集団における治験薬と関連性がある Grade 3 又は 4 の有害事象［安全性解析対象集団］

	Placebo			Apalutamide		
	Total	3	4	Total	3	4
Japanese Safety Population	21			34		
Subjects with 1 or more drug related TEAEs	1 (4.8%)	1 (4.8%)		8 (23.5%)	8 (23.5%)	
System organ class Preferred term						
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	5 (14.7%)	5 (14.7%)	0
薬疹	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
汗疹	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
全身性皮疹	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
斑状皮疹	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
高カリウム血症	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
出血性膀胱炎	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
胸水	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
神経系障害	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0
脳梗塞	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Table does not include Grade 5 events.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28days.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.
Note: Toxicity Grade is based on NCI common toxicity criteria, version 4.0.
Total is the sum of grade 3 and 4.

[TSFAE08R_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE08R_J.SAS] 11SEP2017, 17:36

表 2.7.4.6-付録-21 ARN-509-003 試験の日本人集団における重症度別（Grade 5 を除く）のすべての有害事象［安全性解析対象集団］

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
Japanese Safety Population	21					34				
Subjects with 1 or more TEAEs	18 (85.7%)	3 (14.3%)	10 (47.6%)	5 (23.8%)	0	32 (94.1%)	3 (8.8%)	14 (41.2%)	14 (41.2%)	1 (2.9%)
System organ class										
Preferred term										
皮膚および皮下組織障害	5 (23.8%)	3 (14.3%)	2 (9.5%)	0	0	23 (67.6%)	4 (11.8%)	13 (38.2%)	6 (17.6%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	8 (23.5%)	1 (2.9%)	5 (14.7%)	2 (5.9%)	0
全身性皮疹	0	0	0	0	0	6 (17.6%)	1 (2.9%)	4 (11.8%)	1 (2.9%)	0
発疹	0	0	0	0	0	4 (11.8%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	3 (8.8%)	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0
脱毛症	0	0	0	0	0	3 (8.8%)	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	3 (8.8%)	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0
接触皮膚炎	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0
そう痒症	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	0
湿疹	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
光線角化症	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
薬疹	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
異汗性湿疹	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
皮下出血	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
網状皮斑	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
汗疹	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
爪の障害	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
胃腸障害	7 (33.3%)	2 (9.5%)	4 (19.0%)	1 (4.8%)	0	14 (41.2%)	11 (32.4%)	3 (8.8%)	0	0
便秘	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	6 (17.6%)	4 (11.8%)	2 (5.9%)	0	0
悪心	0	0	0	0	0	5 (14.7%)	5 (14.7%)	0	0	0
下痢	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	0	2 (5.9%)	0	2 (5.9%)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	0
腹痛	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
嘔吐	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
慢性胃炎	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
腸憩室	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
大腸ポリープ	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
下部消化管出血	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
歯周病	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
流涎過多	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
歯痛	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
上腹部痛	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0
膵炎	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	9 (42.9%)	1 (4.8%)	8 (38.1%)	0	0	13 (38.2%)	3 (8.8%)	10 (29.4%)	0	0
鼻咽頭炎	5 (23.8%)	1 (4.8%)	4 (19.0%)	0	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	2 (5.9%)	0	0
肺炎	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	3 (8.8%)	0	3 (8.8%)	0	0
上気道感染	3 (14.3%)	0	3 (14.3%)	0	0	2 (5.9%)	0	2 (5.9%)	0	0
体部白癬	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0
膀胱炎	2 (9.5%)	0	2 (9.5%)	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
尿路感染	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
皮膚感染	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
足部白癬	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
胃腸炎	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	3 (14.3%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	13 (38.2%)	9 (26.5%)	1 (2.9%)	3 (8.8%)	0
味覚異常	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	6 (17.6%)	5 (14.7%)	1 (2.9%)	0	0
感覚鈍麻	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
傾眠	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0
頭痛	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
脊髄圧迫	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
振戦	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
脳梗塞	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (19.0%)	4 (19.0%)	0	0	0	11 (32.4%)	8 (23.5%)	3 (8.8%)	0	0
末梢性浮腫	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	0	4 (11.8%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0
疲労	0	0	0	0	0	4 (11.8%)	4 (11.8%)	0	0	0
倦怠感	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	0	3 (8.8%)	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
歩行障害	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
末梢腫脹	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
発熱	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
代謝および栄養障害	4 (19.0%)	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	9 (26.5%)	3 (8.8%)	4 (11.8%)	2 (5.9%)	0
食欲減退	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	0	6 (17.6%)	1 (2.9%)	4 (11.8%)	1 (2.9%)	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
高血糖	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
低血糖	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
糖尿病	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0
脂質異常症	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (33.3%)	5 (23.8%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	8 (23.5%)	3 (8.8%)	4 (11.8%)	1 (2.9%)	0
四肢痛	0	0	0	0	0	5 (14.7%)	3 (8.8%)	2 (5.9%)	0	0
背部痛	3 (14.3%)	3 (14.3%)	0	0	0	3 (8.8%)	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	0	2 (5.9%)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
筋痙縮	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
変形性脊椎症	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
筋骨格硬直	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性関節症	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (23.8%)	2 (9.5%)	3 (14.3%)	0	0	8 (23.5%)	5 (14.7%)	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0
転倒	2 (9.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
挫傷	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
肋骨骨折	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
圧迫骨折	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
肉離れ	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
創傷	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
創合併症	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
吻合部潰瘍	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨骨折	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
熱傷	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0
歯牙破折	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	3 (14.3%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	0	0	7 (20.6%)	3 (8.8%)	3 (8.8%)	1 (2.9%)	0
ほてり	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	0	5 (14.7%)	5 (14.7%)	0	0	0
高血圧	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	4 (11.8%)	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	0
低血圧	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (14.3%)	3 (14.3%)	0	0	0	5 (14.7%)	0	3 (8.8%)	2 (5.9%)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	0	2 (5.9%)	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
喉頭不快感	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
咽頭出血	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
胸水	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
鼻出血	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺腫瘤	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	2 (9.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	5 (14.7%)	3 (8.8%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
体重減少	2 (9.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
尿量減少	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
サイロキシン減少	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	5 (14.7%)	1 (2.9%)	2 (5.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)
貧血	0	0	0	0	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.9%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	5 (14.7%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0
大腸腺腫	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
腎盂の悪性新生物	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
腫瘍熱	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
腎および尿路障害	6 (28.6%)	3 (14.3%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	0	4 (11.8%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	2 (5.9%)	0
排尿困難	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0
血尿	2 (9.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
水腎症	2 (9.5%)	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
腎機能障害	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
尿閉	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
腎動脈瘤	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
頻尿	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
尿路結石	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿道痛	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	2 (9.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	3 (8.8%)	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0
心房細動	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
心不全	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
期外収縮	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	2 (5.9%)	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	0	2 (5.9%)	0	0
無感情	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	0
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
急性胆管炎	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0
胆石症	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胆道気腫	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0
白内障	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
結膜充血	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
前立腺炎	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
耳および迷路障害	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0
耳不快感	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0
過敏症	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Table does not include Grade 5 events.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28 days.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.
Note: Toxicity Grade is based on NCI common toxicity criteria, version 4.0.

[TSFAE04_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE04_J.SAS] 11SEP2017, 17:34

表 2.7.4.6-付録-22 ARN-509-003 試験の死亡の一覧［安全性解析対象集団］

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose	Study Day of Last Dose	Days From Last Study Agent Administration to Death	Date of Death	Study Day of Death	Cause of Death(SOC/Preferred Tem)	Relationship to Study Agent
Placebo	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg	784	52	[redacted]	836**	Adverse Event (一般・全身障害および投与部位の状態/全身健康状態低下)	Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg	245	467	[redacted]	712**	Progressive Disease	
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	180 mg	82	723	[redacted]	805**	Progressive Disease	
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M	240 mg	105	263	[redacted]	368**	Progressive Disease	
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M	240 mg	134	741	[redacted]	875**	Other	
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg	242	216	[redacted]	458**	Other	
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg	112	143	[redacted]	255**	Other	
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg	128	216	[redacted]	344**	Progressive Disease	
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg	340	287	[redacted]	627**	Progressive Disease	
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg	120	375	[redacted]	495**	Progressive Disease	
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg	284	493	[redacted]	777**	Adverse Event (心臓障害/心筋梗塞)	Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg	130	106	[redacted]	236**	Other	
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg	142	133	[redacted]	275**	Other	
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M	240 mg	123	634	[redacted]	757**	Progressive Disease	
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M	240 mg	554	70	[redacted]	624**	Progressive Disease	
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M	240 mg	190	84	[redacted]	274**	Progressive Disease	
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M	240 mg	222	380	[redacted]	602**	Progressive Disease	
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M	240 mg	80	93	[redacted]	173**	Other	
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg	246	292	[redacted]	538**	Progressive Disease	
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg	279	393	[redacted]	672**	Progressive Disease	
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	120 mg	450	307	[redacted]	757**	Progressive Disease	
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg	490	254	[redacted]	744**	Other	
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg	132	444	[redacted]	576**	Progressive Disease	
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg	125	460	[redacted]	585**	Progressive Disease	
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg	168	319	[redacted]	487**	Progressive Disease	
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg	232	781	[redacted]	1013**	Progressive Disease	
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg	121	38	[redacted]	159**	Progressive Disease	
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg	133	286	[redacted]	419**	Other	
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg	113	528	[redacted]	641**	Progressive Disease	
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg	588	150	[redacted]	738**	Other	
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg	11	557	[redacted]	568**	Other	
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg	481	86	[redacted]	567**	Progressive Disease	
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	180 mg	1130	58	[redacted]	1188**	Other	
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg	450	70	[redacted]	520**	Other	
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg	29	449	[redacted]	478**	Other	
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg	319	529	[redacted]	848**	Progressive Disease	

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose	Study Day of Last Dose	Days From Last Study Agent Administration to Death	Date of Death	Study Day of Death	Cause of Death(SOC/Preferred Tem)	Relationship to Study Agent
			6 /M	240 mg	138	30		168**	Other	
			6 /M	240 mg	26	337		363**	Progressive Disease	
			8 /M	240 mg	140	602		742**	Progressive Disease	
			7 /M	240 mg	112	267		379**	Progressive Disease	
			8 /M	240 mg	308	0		308*	Adverse Event (心臓障害/心肺停止)	Unrelated
			7 /M	240 mg	336	152		488**	Other	
Apalutamide			7 /M	240 mg	21	449		470**	Other	
			6 /M	240 mg	246	512		758**	Progressive Disease	
			8 /M	180 mg	588	209		797**	Other	
			8 /M	240 mg	344	204		548**	Progressive Disease	
			8 /M	120 mg	13	514		527**	Progressive Disease	
			7 /M	90 mg	44	831		875**	Progressive Disease	
			7 /M	240 mg	183	730		913**	Progressive Disease	
			7 /M	240 mg	447	241		688**	Progressive Disease	
			7 /M	240 mg	361	112		473**	Progressive Disease	
			7 /M	240 mg	198	93		291**	Progressive Disease	
			7 /M	240 mg	154	177		331**	Adverse Event (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/神経膠腫)	Unrelated
			8 /M	240 mg	356	488		844**	Other	
			7 /M	120 mg	145	528		673**	Progressive Disease	
			7 /M	240 mg	365	357		722**	Progressive Disease	
			8 /M	240 mg	108	448		556**	Other	
			7 /M	240 mg	406	186		592**	Progressive Disease	
			6 /M	240 mg	196	337		533**	Progressive Disease	
			8 /M	240 mg	185	32		217**	Adverse Event (傷害、中毒および処置合併症/頭蓋骨骨折)	Unrelated
			7 /M	240 mg	144	480		624**	Progressive Disease	
			8 /M	240 mg	323	0		323*	Adverse Event (心臓障害/心筋梗塞)	Unrelated
			8 /M	240 mg	407	14		421*	Progressive Disease	
			8 /M	240 mg	279	44		323**	Other	
			8 /M	240 mg	361	10		371*	Progressive Disease	
			6 /M	240 mg	107	104		211**	Other	
			7 /M	240 mg	255	487		742**	Other	
			6 /M	240 mg	248	366		614**	Progressive Disease	
			7 /M	240 mg	581	146		727**	Progressive Disease	
			7 /M	240 mg	311	430		741**	Other	
			8 /M	240 mg	100	2		102*	Adverse Event (心臓障害/急性心筋梗塞)	Related
			8 /M	240 mg	308	379		687**	Progressive Disease	
			8 /M	240 mg	264	1		265*	Adverse Event (感染症および寄生虫症/敗血症)	Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose	Study Day of Last Dose	Days From Last Study Agent Administration to Death	Date of Death	Study Day of Death	Cause of Death(SOC/Preferred Tem)	Relationship to Study Agent
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M	240 mg	227	26	[redacted]	253*	Adverse Event (感染症および寄生虫症/肺炎)	Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg	227	47	[redacted]	274**	Progressive Disease	
			8[redacted]/M[redacted]	60 mg	484	452	[redacted]	936**	Progressive Disease	
			7[redacted]/M[redacted]	180 mg	448	90	[redacted]	538**	Other	
			7[redacted]/M[redacted]	240 mg	30	249	[redacted]	279**	Other	
			7[redacted]/M[redacted]	240 mg	791	5	[redacted]	796*	Adverse Event (感染症および寄生虫症/敗血症)	Unrelated
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg	252	307	[redacted]	559**	Other	
	[redacted]		8[redacted]/M[redacted]	240 mg	397	90	[redacted]	487**	Progressive Disease	
			6[redacted]/M[redacted]	240 mg	477	355	[redacted]	832**	Progressive Disease	
			6[redacted]/M[redacted]	240 mg	280	699	[redacted]	979**	Progressive Disease	
			6[redacted]/M[redacted]	240 mg	896	162	[redacted]	1058**	Progressive Disease	
	[redacted]		7[redacted]/M[redacted]	240 mg	248	124	[redacted]	372**	Progressive Disease	
			6[redacted]/M[redacted]	240 mg	419	401	[redacted]	820**	Progressive Disease	
			8[redacted]/M[redacted]	240 mg	35	89	[redacted]	124**	Other	
			8[redacted]/M[redacted]	240 mg	60	427	[redacted]	487**	Other	
			8[redacted]/M[redacted]	120 mg	455	297	[redacted]	752**	Other	
			7[redacted]/M[redacted]	240 mg	487	299	[redacted]	786**	Progressive Disease	
	[redacted]		7[redacted]/M/White	120 mg	344	56	[redacted]	400**	Progressive Disease	
			8[redacted]/M[redacted]	240 mg	386	2	[redacted]	388*	Adverse Event (神経系障害/脳出血)	Unrelated
	[redacted]	[redacted]	9[redacted]/M[redacted]	240 mg	364	125	[redacted]	489**	Progressive Disease	
			8[redacted]/M[redacted]	240 mg	153	170	[redacted]	323**	Progressive Disease	
			6[redacted]/M[redacted]	240 mg	112	786	[redacted]	898**	Progressive Disease	
			7[redacted]/M[redacted]	240 mg	230	26	[redacted]	256*	Progressive Disease	
			7[redacted]/M[redacted]	240 mg	69	594	[redacted]	663**	Other	
			8[redacted]/M[redacted]	240 mg	215	35	[redacted]	250**	Adverse Event (心臓障害/心不全)	Unrelated
			7[redacted]/M[redacted]	240 mg	292	192	[redacted]	484**	Other	
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg	183	0	[redacted]	183*	Adverse Event (心臓障害/心肺停止)	Unrelated
			6[redacted]/M[redacted]	240 mg	693	89	[redacted]	782**	Other	
	[redacted]	[redacted]	9[redacted]/M[redacted]	120 mg	88	473	[redacted]	561**	Progressive Disease	
			8[redacted]/M[redacted]	240 mg	365	512	[redacted]	877**	Progressive Disease	
			6[redacted]/M[redacted]	240 mg	308	114	[redacted]	422**	Progressive Disease	

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose	Study Day of Last Dose	Days From Last Study Agent Administration to Death	Date of Death	Study Day of Death	Cause of Death(SOC/Preferred Tem)	Relationship to Study Agent

Key: SOC=system organ class
Note: Days from study agent administration to death = date of death – date of last study agent administration.
Note: Study day of last dose is defined as: date of last dose – start of study agent date +1. Study day of death is defined as: (date of death – start of study agent date)+1.
* denotes on-study death whcih is defined as the death that occurs within 28 days of the last dose of study drug.
**denotes follow-up death which is defined as the death that occurs more than 28 days after the last dose of study drug.

表 2.7.4.6-付録-23 ARN-509-001 試験の死亡の一覧［安全性解析対象集団］

Cohort	Site ID	Subject ID	Age (years)/Sex/Race	Last Dose	Study Day of Last Dose	Days From Last Study Agent Administration to Death	Date of Death	Study Day of Death
PHASE 2 METASTATIC CRPC TREATMENT NAIVE	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg	161	68	[redacted]	229**
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg	166	16	[redacted]	182*

Key: SOC=system organ class.
Note: Days from study agent administration to death = date of death - date of last study agent administration.
Note: Study day of last dose is defined as: date of last dose - start of study agent date +1. Study day of death is defined as: (date of death - start of study agent date)+1.
* denotes on-study death which is defined as the death that occurs within 28 days of the last dose of study drug.
**denotes follow-up death which is defined as the death that occurs more than 28 days after the last dose of study drug.

[LSFDTH01.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-001\DBR_CSRADDENDUM\RE_CSRADDENDUM\PROD\LSFDTH01.SAS] 07JUL2017, 13:27

表 2.7.4.6-付録-24 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験のすべての重篤な有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Subjects with 1 or more serious TEAEs	93 (23.4%)	204 (25.4%)	32 (32.0%)	5 (11.1%)	241 (25.4%)
System organ class Preferred term					
感染症および寄生虫症	9 (2.3%)	48 (6.0%)	2 (2.0%)	0	50 (5.3%)
尿路感染	3 (0.8%)	10 (1.2%)	1 (1.0%)	0	11 (1.2%)
肺炎	2 (0.5%)	9 (1.1%)	0	0	9 (0.9%)
敗血症	0	8 (1.0%)	1 (1.0%)	0	9 (0.9%)
尿路性敗血症	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
蜂巣炎	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
虫垂炎	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
骨髄炎	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
肛門膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
気管支炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
男性外性器蜂巣炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
レンサ球菌性蜂巣炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
膀胱炎	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
憩室炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
丹毒	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
胃腸炎	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
インフルエンザ	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
前立腺膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肺結核	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
重症熱性血小板減少症候群	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
細菌性尿路感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
虫垂膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.3%)	41 (5.1%)	2 (2.0%)	0	43 (4.5%)
転倒	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
大腿骨骨折	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
腰椎骨折	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
脊椎骨折	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
寛骨臼骨折	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
足骨折	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
股関節部骨折	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
上腕骨骨折	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
恥骨骨折	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
肋骨骨折	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
吻合合併症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
足関節部骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
圧迫骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
頭蓋脳損傷	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
顔面骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
関節損傷	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
靭帯捻挫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
下肢骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
骨盤骨折	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
腎周囲血腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
外傷性気胸	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
処置による疼痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
橈骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
交通事故	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
漿液腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
胸骨骨折	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
硬膜下血腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
胸椎骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
各種物質毒性	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
上肢骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
剥離骨折	1 (0.3%)	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.3%)	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	1 (0.3%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	38 (9.5%)	40 (5.0%)	3 (3.0%)	0	43 (4.5%)
血尿	8 (2.0%)	13 (1.6%)	2 (2.0%)	0	15 (1.6%)
尿閉	15 (3.8%)	10 (1.2%)	3 (3.0%)	0	13 (1.4%)
水腎症	8 (2.0%)	8 (1.0%)	0	0	8 (0.8%)
急性腎障害	4 (1.0%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
排尿困難	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
腎不全	3 (0.8%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
尿道狭窄	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
尿路閉塞	4 (1.0%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
高窒素血症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
膀胱壊死	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
膀胱出口部閉塞	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
尿道結石	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
出血性膀胱炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
排尿異常	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
頻尿	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腎機能障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
有痛性排尿困難	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿管閉塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿管結石症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
膀胱腫瘤	1 (0.3%)	0	0	0	0
膀胱頚部硬化症	1 (0.3%)	0	0	0	0
尿路結石	1 (0.3%)	0	0	0	0
下部尿路症状	1 (0.3%)	0	0	0	0
膀胱出血	1 (0.3%)	0	0	0	0
心臓障害	11 (2.8%)	32 (4.0%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	37 (3.9%)
心房細動	2 (0.5%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
うっ血性心不全	1 (0.3%)	4 (0.5%)	2 (2.0%)	0	6 (0.6%)
心筋梗塞	0	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
心不全	0	3 (0.4%)	0	1 (2.2%)	4 (0.4%)
冠動脈疾患	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
急性心筋梗塞	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
心房粗動	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
心筋症	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
心筋虚血	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
急性冠動脈症候群	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
狭心症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
不安定狭心症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
大動脈弁閉鎖不全症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
徐脈	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心肺停止	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
冠動脈閉塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
右室機能不全	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
洞結節機能不全	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
上室性頻脈	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
頻脈	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
心室性頻脈	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
急性心不全	1 (0.3%)	0	0	0	0
ストレス心筋症	1 (0.3%)	0	0	0	0
胃腸障害	14 (3.5%)	26 (3.2%)	8 (8.0%)	0	34 (3.6%)
下痢	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
便秘	0	0	3 (3.0%)	0	3 (0.3%)
腹痛	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
胃腸出血	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
下部消化管出血	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
直腸出血	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
小腸閉塞	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
嘔吐	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
腹部癒着	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
腹部ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
慢性胃炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
十二指腸潰瘍	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
小腸炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
びらん性十二指腸炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
食中毒	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
出血性胃潰瘍	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
歯肉出血	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
イレウス	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
嵌頓臍ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
絞扼性鼠径ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腸出血	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
大腸出血	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
大腸ポリープ	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
メレナ	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
悪心	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
食道アカラシア	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
臍ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
上部消化管出血	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
大腸炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.3%)	0	0	0	0
腸管腫瘤	1 (0.3%)	0	0	0	0
膵炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
急性膵炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
小腸出血	1 (0.3%)	0	0	0	0
神経系障害	9 (2.3%)	22 (2.7%)	7 (7.0%)	2 (4.4%)	31 (3.3%)
失神	1 (0.3%)	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
脳血管発作	1 (0.3%)	3 (0.4%)	2 (2.0%)	0	5 (0.5%)
頭痛	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
脊髄圧迫	1 (0.3%)	0	2 (2.0%)	1 (2.2%)	3 (0.3%)
一過性脳虚血発作	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
失語症	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
痙攣発作	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
平衡障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
大脳基底核卒中	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
脳出血	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
浮動性めまい	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
出血性卒中	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
虚血性脳卒中	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ラクナ脳卒中	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
意識消失	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
神経根圧迫	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
神経系障害	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
多発ニューロパチー	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血栓性脳梗塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
健忘	1 (0.3%)	0	0	0	0
中枢神経系病変	1 (0.3%)	0	0	0	0
小脳梗塞	1 (0.3%)	0	0	0	0
脳梗塞	1 (0.3%)	0	0	0	0
頭蓋内出血	1 (0.3%)	0	0	0	0
不全対麻痺	1 (0.3%)	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (0.3%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.3%)	20 (2.5%)	3 (3.0%)	3 (6.7%)	26 (2.7%)
背部痛	1 (0.3%)	2 (0.2%)	2 (2.0%)	2 (4.4%)	6 (0.6%)
変形性関節症	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
筋骨格系胸痛	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
骨壊死	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
関節痛	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
関節炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
痛風性関節炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
関節腫脹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
筋力低下	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
顎骨壊死	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
骨膜炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
多発性関節炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
偽関節	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
脊柱平坦化	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
恥骨結合開離症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
四肢痛	1 (0.3%)	0	0	0	0
病的骨折	1 (0.3%)	0	0	0	0
関節周囲炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.3%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.5%)	18 (2.2%)	1 (1.0%)	2 (4.4%)	21 (2.2%)
発熱	0	5 (0.6%)	0	1 (2.2%)	6 (0.6%)
全身健康状態低下	0	2 (0.2%)	0	1 (2.2%)	3 (0.3%)
非心臓性胸痛	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
無力症	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
胸痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
異栄養性石灰化	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
歩行障害	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
高熱	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
末梢性浮腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
疼痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
軟部組織の炎症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (1.8%)	14 (1.7%)	6 (6.0%)	0	20 (2.1%)
膀胱癌	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
胃癌	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
肺の悪性新生物	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
前立腺癌	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
移行上皮癌	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
結腸腺癌	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
結腸癌第２期	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
結腸直腸腺癌	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
多形性神経膠芽細胞腫	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
肝細胞癌	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
カポジ肉腫	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
悪性黒色腫	2 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
腎盂の悪性新生物	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
食道癌	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
腎細胞癌	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肺扁平上皮癌	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
膀胱の良性新生物	1 (0.3%)	0	0	0	0
結腸癌	1 (0.3%)	0	0	0	0
再発前立腺癌	1 (0.3%)	0	0	0	0
直腸癌	1 (0.3%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.0%)	12 (1.5%)	2 (2.0%)	0	14 (1.5%)
呼吸困難	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
急性呼吸不全	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
肺障害	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
肺塞栓症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
慢性呼吸不全	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
鼻出血	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
胸水	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
誤嚥性肺炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肺水腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
呼吸不全	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3%)	0	0	0	0
低酸素症	1 (0.3%)	0	0	0	0

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
代謝および栄養障害	1 (0.3%)	8 (1.0%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	13 (1.4%)
脱水	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
高血糖	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
食欲減退	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
高カルシウム血症	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
低カルシウム血症	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
低血糖	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
低ナトリウム血症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血液量減少症	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
代謝性アルカローシス	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血管障害	7 (1.8%)	12 (1.5%)	1 (1.0%)	0	13 (1.4%)
大動脈瘤	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
深部静脈血栓症	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
低血圧	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
末梢性虚血	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
動脈硬化症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
高血圧	3 (0.8%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
静脈性血管瘤	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
静脈血栓症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
動脈閉塞性疾患	1 (0.3%)	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	1 (0.3%)	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.3%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	4 (1.0%)	5 (0.6%)	2 (2.0%)	0	7 (0.7%)
貧血	2 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (2.0%)	0	4 (0.4%)
血小板減少症	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
好中球減少症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
汎血球減少症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
溶血性尿毒症症候群	1 (0.3%)	0	0	0	0
臨床検査	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	1 (2.2%)	6 (0.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
体重減少	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.1%)
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿中血陽性	1 (0.3%)	0	0	0	0
精神障害	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	6 (0.6%)
錯乱状態	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
譫妄	0	1 (0.1%)	0	1 (2.2%)	2 (0.2%)
不安	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
大うつ病	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
自殺念慮	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
アルコール症	1 (0.3%)	0	0	0	0
肝胆道系障害	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
胆嚢炎	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
高ビリルビン血症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
急性胆管炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
胆石症	1 (0.3%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
湿疹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
多形紅斑	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
環状肉芽腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
眼障害	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
開放隅角緑内障	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
網膜剥離	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
脈絡膜出血	1 (0.3%)	0	0	0	0

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
生殖系および乳房障害	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
前立腺腫瘤	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
前立腺炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
耳および迷路障害	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
回転性めまい	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
内分泌障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
製品の問題	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
医療機器閉塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3%)	0	0	0	0
陰嚢水瘤	1 (0.3%)	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE14.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE02.SAS] 11AUG2017, 13:48

表 2.7.4.6-付録-25 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の治験薬と関連性がある重篤な有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Subjects with 1 or more drug related serious TEAEs	6 (1.5%)	32 (4.0%)	0	0	32 (3.4%)
System organ class Preferred term					
心臓障害	2 (0.5%)	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
心房細動	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心房粗動	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心不全	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
うっ血性心不全	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心筋梗塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ストレス心筋症	1 (0.3%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
転倒	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
上腕骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腰椎骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腎周囲血腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肋骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
硬膜下血腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
上肢骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
胃腸障害	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
下痢	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
びらん性十二指腸炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
無力症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
非心臓性胸痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
疼痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
発熱	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
肺障害	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
胸水	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
湿疹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
多形紅斑	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
環状肉芽腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血液およびリンパ系障害	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
貧血	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
好中球減少症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血小板減少症	1 (0.3%)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
食欲減退	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
脱水	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
低ナトリウム血症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
背部痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
神経系障害	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
脳血管発作	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
痙攣発作	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
脳梗塞	1 (0.3%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
急性腎障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
出血性膀胱炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
水腎症	1 (0.3%)	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
回転性めまい	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
敗血症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
臨床検査	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血管障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
低血圧	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE16.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE02.SAS] 11AUG2017, 13:48

表 2.7.4.6-付録-26 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の重症度別（Grade 5 を除く）の重篤な有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	398					803				
Subjects with 1 or more serious TEAEs	92 (23.1%)	0	16 (4.0%)	69 (17.3%)	7 (1.8%)	199 (24.8%)	4 (0.5%)	45 (5.6%)	130 (16.2%)	20 (2.5%)
System organ class Preferred term										
感染症および寄生虫症	9 (2.3%)	0	3 (0.8%)	6 (1.5%)	0	47 (5.9%)	0	3 (0.4%)	38 (4.7%)	6 (0.7%)
尿路感染	3 (0.8%)	0	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	10 (1.2%)	0	1 (0.1%)	9 (1.1%)	0
肺炎	2 (0.5%)	0	0	2 (0.5%)	0	9 (1.1%)	0	0	8 (1.0%)	1 (0.1%)
敗血症	0	0	0	0	0	7 (0.9%)	0	0	3 (0.4%)	4 (0.5%)
尿路性敗血症	0	0	0	0	0	5 (0.6%)	0	0	4 (0.5%)	1 (0.1%)
蜂巣炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
虫垂炎	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
骨髄炎	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
肛門膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
気管支炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
男性外性器蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
レンサ球菌性蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
膀胱炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
憩室炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
丹毒	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
前立腺膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
肺結核	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
重症熱性血小板減少症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
皮膚感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
虫垂膿瘍	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.3%)	0	0	5 (1.3%)	0	41 (5.1%)	1 (0.1%)	13 (1.6%)	26 (3.2%)	1 (0.1%)
転倒	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	6 (0.7%)	0	1 (0.1%)	5 (0.6%)	0
大腿骨骨折	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.4%)	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
脊椎骨折	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.4%)	0
寛骨臼骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
足骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
恥骨骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
吻合合併症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
圧迫骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
頭蓋脳損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
顔面骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
関節損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
骨盤骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎周囲血腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
外傷性気胸	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
処置による疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
交通事故	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
漿液腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
胸骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
胸椎骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
各種物質毒性	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
上肢骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
剥離骨折	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	38 (9.5%)	0	5 (1.3%)	31 (7.8%)	2 (0.5%)	40 (5.0%)	0	14 (1.7%)	22 (2.7%)	4 (0.5%)
血尿	8 (2.0%)	0	1 (0.3%)	6 (1.5%)	1 (0.3%)	13 (1.6%)	0	5 (0.6%)	7 (0.9%)	1 (0.1%)
尿閉	15 (3.8%)	0	8 (2.0%)	7 (1.8%)	0	10 (1.2%)	0	6 (0.7%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)
水腎症	8 (2.0%)	0	0	8 (2.0%)	0	8 (1.0%)	0	3 (0.4%)	5 (0.6%)	0
急性腎障害	4 (1.0%)	0	0	3 (0.8%)	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	0	5 (0.6%)	1 (0.1%)
排尿困難	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	3 (0.4%)	0	0
腎不全	3 (0.8%)	0	0	3 (0.8%)	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
尿道狭窄	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
尿路閉塞	4 (1.0%)	0	0	4 (1.0%)	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
高窒素血症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
膀胱壊死	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
膀胱出口部閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿道結石	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
排尿異常	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
有痛性排尿困難	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
尿管閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
尿管結石症	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
膀胱腫瘤	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
膀胱頚部硬化症	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
尿路結石	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
下部尿路症状	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
膀胱出血	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
心臓障害	10 (2.5%)	0	1 (0.3%)	7 (1.8%)	2 (0.5%)	29 (3.6%)	0	9 (1.1%)	16 (2.0%)	4 (0.5%)
心房細動	2 (0.5%)	0	0	2 (0.5%)	0	7 (0.9%)	0	1 (0.1%)	5 (0.6%)	1 (0.1%)
うっ血性心不全	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	4 (0.5%)	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0
心不全	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)
心筋梗塞	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)
冠動脈疾患	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
心房粗動	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
心筋症	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
心筋虚血	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
急性冠動脈症候群	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
狭心症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
不安定狭心症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
徐脈	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
右室機能不全	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
洞結節機能不全	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
急性心不全	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
ストレス心筋症	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	14 (3.5%)	0	4 (1.0%)	10 (2.5%)	0	26 (3.2%)	1 (0.1%)	9 (1.1%)	15 (1.9%)	1 (0.1%)
下痢	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	5 (0.6%)	0	1 (0.1%)	4 (0.5%)	0
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
胃腸出血	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
下部消化管出血	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
直腸出血	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
小腸閉塞	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
嘔吐	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
腹部癒着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
慢性胃炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
びらん性十二指腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
食中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
イレウス	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
嵌頓臍ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
絞扼性鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
腸出血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
大腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸ポリープ	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
メレナ	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
悪心	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
食道アカラシア	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
臍ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
上部消化管出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
腸管腫瘤	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
膵炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
急性膵炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
小腸出血	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	9 (2.3%)	0	1 (0.3%)	8 (2.0%)	0	21 (2.6%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	13 (1.6%)	1 (0.1%)
失神	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.6%)	0
脳血管発作	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
頭痛	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
脊髄圧迫	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
失語症	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
平衡障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
大脳基底核卒中	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
出血性卒中	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
ラクナ脳卒中	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
意識消失	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
神経根圧迫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
健忘	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
中枢神経系病変	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
小脳梗塞	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
脳梗塞	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
不全対麻痺	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.3%)	0	1 (0.3%)	4 (1.0%)	0	20 (2.5%)	1 (0.1%)	7 (0.9%)	12 (1.5%)	0
背部痛	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
変形性関節症	0	0	0	0	0	5 (0.6%)	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
骨壊死	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
痛風性関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
関節腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
筋力低下	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
顎骨壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
多発性関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
偽関節	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
脊柱平坦化	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
恥骨結合開離症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
四肢痛	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
病的骨折	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0	18 (2.2%)	1 (0.1%)	11 (1.4%)	5 (0.6%)	1 (0.1%)
発熱	0	0	0	0	0	5 (0.6%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
非心臓性胸痛	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0
無力症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
胸痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
異栄養性石灰化	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
歩行障害	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
高熱	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
軟部組織の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (1.8%)	0	2 (0.5%)	3 (0.8%)	2 (0.5%)	12 (1.5%)	0	2 (0.2%)	9 (1.1%)	1 (0.1%)
膀胱癌	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
胃癌	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
移行上皮癌	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
結腸腺癌	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
結腸癌第２期	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
結腸直腸腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多形性神経膠芽細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カポジ肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性黒色腫	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
腎盂の悪性新生物	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
食道癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎細胞癌	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
肺扁平上皮癌	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
膀胱の良性新生物	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
結腸癌	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
再発前立腺癌	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
直腸癌	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.0%)	0	1 (0.3%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	12 (1.5%)	0	3 (0.4%)	7 (0.9%)	2 (0.2%)
呼吸困難	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
肺障害	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肺塞栓症	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
慢性呼吸不全	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
鼻出血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
胸水	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
肺水腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
低酸素症	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	8 (1.0%)	0	2 (0.2%)	5 (0.6%)	1 (0.1%)
脱水	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
高血糖	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.4%)	0
食欲減退	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
低血糖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
血液量減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝性アルカローシス	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
血管障害	7 (1.8%)	0	1 (0.3%)	6 (1.5%)	0	12 (1.5%)	0	7 (0.9%)	5 (0.6%)	0
大動脈瘤	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
低血圧	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
末梢性虚血	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
動脈硬化症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
血腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
高血圧	3 (0.8%)	0	0	3 (0.8%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
静脈性血管瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
静脈血栓症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
動脈閉塞性疾患	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	4 (1.0%)	0	1 (0.3%)	3 (0.8%)	0	5 (0.6%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)
貧血	2 (0.5%)	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
血小板減少症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	0	0	0	2 (0.2%)
好中球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
汎血球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
溶血性尿毒症症候群	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	5 (0.6%)	0	4 (0.5%)	1 (0.1%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
尿中血陽性	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
精神障害	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	4 (0.5%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
譫妄	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
不安	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
大うつ病	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
アルコール症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	2 (0.5%)	0	0	2 (0.5%)	0	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
胆嚢炎	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
急性胆管炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
胆石症	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
湿疹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
環状肉芽腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
眼障害	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
開放隅角緑内障	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
網膜剥離	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
脈絡膜出血	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
前立腺腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
前立腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
耳および迷路障害	2 (0.5%)	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
回転性めまい	2 (0.5%)	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
内分泌障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
製品の問題	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
医療機器閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢水瘤	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Grade 5 events are not included.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	100					45				
Subjects with 1 or more serious TEAEs	32 (32.0%)	2 (2.0%)	5 (5.0%)	20 (20.0%)	5 (5.0%)	5 (11.1%)	0	0	4 (8.9%)	1 (2.2%)
System organ class Preferred term										
感染症および寄生虫症	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
敗血症	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虫垂炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨髄炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
男性外性器蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌性蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
憩室炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丹毒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
肺結核	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重症熱性血小板減少症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虫垂膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
寛骨臼骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
恥骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
吻合合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋脳損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨盤骨折	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
腎周囲血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷性気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
交通事故	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
漿液腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸骨骨折	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
各種物質毒性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上肢骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
剥離骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	3 (3.0%)	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
血尿	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	3 (3.0%)	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
水腎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性腎障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿道狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高窒素血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱出口部閉塞	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
尿道結石	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有痛性排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿管閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿管結石症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱頚部硬化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路結石	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下部尿路症状	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
心臓障害	4 (4.0%)	0	1 (1.0%)	3 (3.0%)	0	1 (2.2%)	0	0	1 (2.2%)	0
心房細動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
心不全	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	1 (2.2%)	0
心筋梗塞	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心房粗動	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
心筋症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心筋虚血	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安定狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
右室機能不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洞結節機能不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ストレス心筋症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	8 (8.0%)	0	2 (2.0%)	4 (4.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	3 (3.0%)	0	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小腸閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部癒着	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
腹部ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
びらん性十二指腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食中毒	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
出血性胃潰瘍	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
イレウス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嵌頓臍ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
絞扼性鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸出血	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
大腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
メレナ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道アカラシア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臍ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上部消化管出血	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸管腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	7 (7.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	5 (5.0%)	0	2 (4.4%)	0	0	2 (4.4%)	0
失神	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
脳血管発作	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄圧迫	2 (2.0%)	0	0	2 (2.0%)	0	1 (2.2%)	0	0	1 (2.2%)	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失語症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平衡障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大脳基底核卒中	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性卒中	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ラクナ脳卒中	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経根圧迫	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	1 (2.2%)	0
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
健忘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中枢神経系病変	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小脳梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不全対麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.0%)	0	0	3 (3.0%)	0	3 (6.7%)	0	0	3 (6.7%)	0
背部痛	2 (2.0%)	0	0	2 (2.0%)	0	2 (4.4%)	0	0	2 (4.4%)	0
変形性関節症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨壊死	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	1 (2.2%)	0
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痛風性関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顎骨壊死	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	1 (2.2%)	0
骨膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多発性関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
偽関節	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊柱平坦化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
恥骨結合開離症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
病的骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	2 (4.4%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)
発熱	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	1 (2.2%)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無力症	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異栄養性石灰化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軟部組織の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (6.0%)	2 (2.0%)	0	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
膀胱癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
移行上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸癌第２期	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸直腸腺癌	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
多形性神経膠芽細胞腫	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
肝細胞癌	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
カポジ肉腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性黒色腫	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
腎盂の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道癌	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱の良性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
再発前立腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.0%)	0	0	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
慢性呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	4 (4.0%)	1 (1.0%)	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
脱水	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
高血糖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
低カルシウム血症	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
低血糖	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液量減少症	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
代謝性アルカローシス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
大動脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性虚血	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈性血管瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
貧血	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
溶血性尿毒症症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
精神障害	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0
錯乱状態	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
譫妄	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0
不安	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アルコール症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性胆管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胆石症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
環状肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
開放隅角緑内障	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜剥離	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脈絡膜出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
製品の問題	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢水瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Grade 5 events are not included.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	948				
Subjects with 1 or more serious TEAEs	236 (24.9%)	6 (0.6%)	50 (5.3%)	154 (16.2%)	26 (2.7%)
System organ class Preferred term					
感染症および寄生虫症	49 (5.2%)	0	4 (0.4%)	39 (4.1%)	6 (0.6%)
尿路感染	11 (1.2%)	0	2 (0.2%)	9 (0.9%)	0
肺炎	9 (0.9%)	0	0	8 (0.8%)	1 (0.1%)
敗血症	8 (0.8%)	0	1 (0.1%)	3 (0.3%)	4 (0.4%)
尿路性敗血症	5 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)	1 (0.1%)
蜂巣炎	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
虫垂炎	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
骨髄炎	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
肛門膿瘍	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
気管支炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
男性外性器蜂巣炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
レンサ球菌性蜂巣炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
膀胱炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
憩室炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
丹毒	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
胃腸炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
クロストリジウム菌性胃腸炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
インフルエンザ	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
前立腺膿瘍	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
肺結核	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
重症熱性血小板減少症候群	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
皮膚感染	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
細菌性尿路感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
虫垂膿瘍	0	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	43 (4.5%)	1 (0.1%)	15 (1.6%)	26 (2.7%)	1 (0.1%)
転倒	6 (0.6%)	0	1 (0.1%)	5 (0.5%)	0
大腿骨骨折	3 (0.3%)	0	0	3 (0.3%)	0
腰椎骨折	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
脊椎骨折	3 (0.3%)	0	0	3 (0.3%)	0
寛骨臼骨折	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
足骨折	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
股関節部骨折	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
上腕骨骨折	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
恥骨骨折	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
肋骨骨折	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
吻合合併症	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
足関節部骨折	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
圧迫骨折	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
頭蓋脳損傷	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
顔面骨骨折	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
関節損傷	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
靭帯捻挫	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
下肢骨折	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
骨盤骨折	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腎周囲血腫	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
外傷性気胸	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
処置による疼痛	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
橈骨骨折	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
交通事故	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
漿液腫	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
胸骨骨折	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
硬膜下血腫	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
胸椎骨折	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
各種物質毒性	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
上肢骨折	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
剥離骨折	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	43 (4.5%)	0	16 (1.7%)	23 (2.4%)	4 (0.4%)
血尿	15 (1.6%)	0	7 (0.7%)	7 (0.7%)	1 (0.1%)
尿閉	13 (1.4%)	0	8 (0.8%)	3 (0.3%)	2 (0.2%)
水腎症	8 (0.8%)	0	3 (0.3%)	5 (0.5%)	0
急性腎障害	6 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)	1 (0.1%)
排尿困難	3 (0.3%)	0	3 (0.3%)	0	0
腎不全	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
尿道狭窄	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
尿路閉塞	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
高窒素血症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
膀胱壊死	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
膀胱出口部閉塞	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
尿道結石	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
出血性膀胱炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
排尿異常	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
頻尿	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腎機能障害	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
有痛性排尿困難	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
尿管閉塞	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
尿管結石症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
膀胱腫瘤	0	0	0	0	0
膀胱頚部硬化症	0	0	0	0	0
尿路結石	0	0	0	0	0
下部尿路症状	0	0	0	0	0
膀胱出血	0	0	0	0	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
心臓障害	34 (3.6%)	0	10 (1.1%)	20 (2.1%)	4 (0.4%)
心房細動	7 (0.7%)	0	1 (0.1%)	5 (0.5%)	1 (0.1%)
うっ血性心不全	6 (0.6%)	0	4 (0.4%)	2 (0.2%)	0
心不全	4 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)	1 (0.1%)
心筋梗塞	4 (0.4%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)
冠動脈疾患	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
心房粗動	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
心筋症	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
心筋虚血	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
急性冠動脈症候群	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
狭心症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
不安定狭心症	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
徐脈	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
冠動脈閉塞	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
右室機能不全	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
洞結節機能不全	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
上室性頻脈	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
頻脈	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
心室性頻脈	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
急性心不全	0	0	0	0	0
ストレス心筋症	0	0	0	0	0
胃腸障害	34 (3.6%)	1 (0.1%)	11 (1.2%)	19 (2.0%)	3 (0.3%)
下痢	5 (0.5%)	0	1 (0.1%)	4 (0.4%)	0
便秘	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
腹痛	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
胃腸出血	2 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
下部消化管出血	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
直腸出血	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
小腸閉塞	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
嘔吐	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
腹部癒着	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
腹部ヘルニア	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
慢性胃炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
十二指腸潰瘍	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
小腸炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
びらん性十二指腸炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
食中毒	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
出血性胃潰瘍	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
歯肉出血	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
イレウス	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
嵌頓臍ヘルニア	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
絞扼性鼠径ヘルニア	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
腸出血	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
大腸出血	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
大腸ポリープ	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
メレナ	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
悪心	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
食道アカラシア	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
臍ヘルニア	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
上部消化管出血	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
大腸炎	0	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0
腸管腫瘤	0	0	0	0	0
膵炎	0	0	0	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0
小腸出血	0	0	0	0	0
神経系障害	30 (3.2%)	4 (0.4%)	5 (0.5%)	20 (2.1%)	1 (0.1%)
失神	6 (0.6%)	0	0	6 (0.6%)	0
脳血管発作	5 (0.5%)	0	2 (0.2%)	3 (0.3%)	0
頭痛	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0
脊髄圧迫	3 (0.3%)	0	0	3 (0.3%)	0
一過性脳虚血発作	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
失語症	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
痙攣発作	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
平衡障害	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
大脳基底核卒中	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
浮動性めまい	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
出血性卒中	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
虚血性脳卒中	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
ラクナ脳卒中	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
意識消失	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
神経根圧迫	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
神経系障害	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
多発ニューロパチー	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
血栓性脳梗塞	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
健忘	0	0	0	0	0
中枢神経系病変	0	0	0	0	0
小脳梗塞	0	0	0	0	0
脳梗塞	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	0
不全対麻痺	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	26 (2.7%)	1 (0.1%)	7 (0.7%)	18 (1.9%)	0
背部痛	6 (0.6%)	0	0	6 (0.6%)	0
変形性関節症	5 (0.5%)	0	3 (0.3%)	2 (0.2%)	0
筋骨格系胸痛	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
骨壊死	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
関節痛	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
関節炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
痛風性関節炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
関節腫脹	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
筋力低下	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
顎骨壊死	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
骨膜炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
多発性関節炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
偽関節	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
脊柱平坦化	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
恥骨結合開離症	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
四肢痛	0	0	0	0	0
病的骨折	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (2.2%)	1 (0.1%)	12 (1.3%)	5 (0.5%)	3 (0.3%)
発熱	6 (0.6%)	1 (0.1%)	5 (0.5%)	0	0
全身健康状態低下	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
非心臓性胸痛	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)	0
無力症	2 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
胸痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
異栄養性石灰化	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
歩行障害	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
高熱	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
多臓器機能不全症候群	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
末梢性浮腫	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
疼痛	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
軟部組織の炎症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	18 (1.9%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	12 (1.3%)	2 (0.2%)
膀胱癌	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
胃癌	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
肺の悪性新生物	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
移行上皮癌	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
結腸腺癌	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
結腸癌第２期	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
結腸直腸腺癌	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
多形性神経膠芽細胞腫	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
肝細胞癌	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
カポジ肉腫	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
悪性黒色腫	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
腎盂の悪性新生物	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
食道癌	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
腎細胞癌	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
肺扁平上皮癌	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
膀胱の良性新生物	0	0	0	0	0
結腸癌	0	0	0	0	0
再発前立腺癌	0	0	0	0	0
直腸癌	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (1.5%)	0	3 (0.3%)	9 (0.9%)	2 (0.2%)
呼吸困難	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
急性呼吸不全	2 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
肺障害	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肺塞栓症	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
慢性呼吸不全	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
鼻出血	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
胸水	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
誤嚥性肺炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
肺水腫	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
呼吸不全	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	13 (1.4%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	7 (0.7%)	2 (0.2%)
脱水	4 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
高血糖	3 (0.3%)	0	0	3 (0.3%)	0
食欲減退	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
高カルシウム血症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
低カルシウム血症	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
低血糖	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
血液量減少症	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
代謝性アルカローシス	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
血管障害	13 (1.4%)	0	7 (0.7%)	6 (0.6%)	0
大動脈瘤	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
深部静脈血栓症	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
低血圧	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
末梢性虚血	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
動脈硬化症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
血腫	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
高血圧	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
静脈性血管瘤	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
静脈血栓症	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	7 (0.7%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	4 (0.4%)
貧血	4 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
血小板減少症	2 (0.2%)	0	0	0	2 (0.2%)
好中球減少症	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
汎血球減少症	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
溶血性尿毒症症候群	0	0	0	0	0
臨床検査	6 (0.6%)	1 (0.1%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
体重減少	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
尿中血陽性	0	0	0	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
精神障害	6 (0.6%)	0	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
錯乱状態	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
譫妄	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
不安	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
大うつ病	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
自殺念慮	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
アルコール症	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	4 (0.4%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
胆嚢炎	3 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)
高ビリルビン血症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
急性胆管炎	0	0	0	0	0
胆石症	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
湿疹	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
多形紅斑	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
環状肉芽腫	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
眼障害	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
開放隅角緑内障	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
網膜剥離	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
脈絡膜出血	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
前立腺腫瘤	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
前立腺炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
耳および迷路障害	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
回転性めまい	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
内分泌障害	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
製品の問題	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
医療機器閉塞	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0
陰嚢水瘤	0	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Grade 5 events are not included.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

表 2.7.4.6-付録-27 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の投与期間で標準化した 100 人年あたりの重症度別（Grade 5 を除く）の重篤な有害事象の発現件数［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	398					803				
Total Subject-years of exposure	411.3					1160.3				
. Number of distinct serious TEAEs	153 (37.2)	0	34 (8.3)	111 (27.0)	8 (1.9)	394 (34.0)	14 (1.2)	125 (10.8)	228 (19.7)	27 (2.3)
腎および尿路障害	63 (15.3)	0	11 (2.7)	49 (11.9)	3 (0.7)	66 (5.7)	0	29 (2.5)	32 (2.8)	5 (0.4)
血尿	14 (3.4)	0	2 (0.5)	11 (2.7)	1 (0.2)	20 (1.7)	0	10 (0.9)	9 (0.8)	1 (0.1)
尿閉	18 (4.4)	0	8 (1.9)	10 (2.4)	0	12 (1.0)	0	7 (0.6)	3 (0.3)	2 (0.2)
水腎症	10 (2.4)	0	1 (0.2)	9 (2.2)	0	8 (0.7)	0	3 (0.3)	5 (0.4)	0
急性腎障害	5 (1.2)	0	0	3 (0.7)	2 (0.5)	6 (0.5)	0	0	5 (0.4)	1 (0.1)
排尿困難	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	3 (0.3)	0	0
腎不全	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	0	3 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0
尿道狭窄	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
尿路閉塞	6 (1.5)	0	0	6 (1.5)	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
高窒素血症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
膀胱壊死	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
膀胱出口部閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿道結石	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
排尿異常	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
有痛性排尿困難	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
尿管閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
尿管結石症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
膀胱腫瘤	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
膀胱頚部硬化症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
尿路結石	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
下部尿路症状	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
膀胱出血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	9 (2.2)	0	3 (0.7)	6 (1.5)	0	63 (5.4)	1 (0.1)	4 (0.3)	52 (4.5)	6 (0.5)
尿路感染	3 (0.7)	0	1 (0.2)	2 (0.5)	0	12 (1.0)	0	2 (0.2)	10 (0.9)	0
肺炎	2 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	9 (0.8)	0	0	8 (0.7)	1 (0.1)
敗血症	0	0	0	0	0	7 (0.6)	0	0	3 (0.3)	4 (0.3)
尿路性敗血症	0	0	0	0	0	5 (0.4)	0	0	4 (0.3)	1 (0.1)

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
蜂巣炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	4 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0
骨髄炎	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)	0
肛門膿瘍	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
虫垂炎	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
前立腺膿瘍	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
気管支炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
男性外性器蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
レンサ球菌性蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
膀胱炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
憩室炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
丹毒	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
肺結核	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
重症熱性血小板減少症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
皮膚感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
虫垂膿瘍	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.2)	0	0	5 (1.2)	0	47 (4.1)	3 (0.3)	13 (1.1)	30 (2.6)	1 (0.1)
転倒	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	6 (0.5)	0	1 (0.1)	5 (0.4)	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	4 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
大腿骨骨折	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)	0
脊椎骨折	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)	0
寛骨臼骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
足骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
恥骨骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
漿液腫	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
吻合合併症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
足関節部骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
圧迫骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
頭蓋脳損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
顔面骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
関節損傷	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
骨盤骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎周囲血腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
外傷性気胸	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
交通事故	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
胸骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
胸椎骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
各種物質毒性	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
上肢骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
剥離骨折	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
心臓障害	10 (2.4)	0	1 (0.2)	7 (1.7)	2 (0.5)	36 (3.1)	0	11 (0.9)	21 (1.8)	4 (0.3)
心房細動	2 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	8 (0.7)	0	2 (0.2)	5 (0.4)	1 (0.1)
うっ血性心不全	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	4 (0.3)	0	3 (0.3)	1 (0.1)	0
心不全	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
心筋梗塞	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
冠動脈疾患	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0
心房粗動	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
心筋症	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
心筋虚血	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
急性冠動脈症候群	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
狭心症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
不安定狭心症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
徐脈	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
右室機能不全	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
洞結節機能不全	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
急性心不全	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
ストレス心筋症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	15 (3.6)	0	5 (1.2)	10 (2.4)	0	33 (2.8)	3 (0.3)	13 (1.1)	16 (1.4)	1 (0.1)
下痢	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	5 (0.4)	0	1 (0.1)	4 (0.3)	0
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
胃腸出血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
大腸ポリープ	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
下部消化管出血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
直腸出血	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
小腸閉塞	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
嘔吐	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
腹部癒着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
慢性胃炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
びらん性十二指腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
食中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
イレウス	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
嵌頓臍ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
絞扼性鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
腸出血	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
大腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
メレナ	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
悪心	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
食道アカラシア	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
臍ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
上部消化管出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
鼠径ヘルニア	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腸管腫瘤	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
膵炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
急性膵炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
小腸出血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	10 (2.4)	0	2 (0.5)	8 (1.9)	0	25 (2.2)	4 (0.3)	4 (0.3)	16 (1.4)	1 (0.1)
失神	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	5 (0.4)	0	0	5 (0.4)	0
脳血管発作	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0
頭痛	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
脊髄圧迫	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
失語症	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
平衡障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
大脳基底核卒中	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
出血性卒中	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
ラクナ脳卒中	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
意識消失	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
神経根圧迫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
健忘	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
中枢神経系病変	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
小脳梗塞	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
脳梗塞	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
不全対麻痺	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.2)	0	1 (0.2)	4 (1.0)	0	23 (2.0)	1 (0.1)	9 (0.8)	13 (1.1)	0
背部痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
変形性関節症	0	0	0	0	0	5 (0.4)	0	3 (0.3)	2 (0.2)	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0
関節炎	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
骨壊死	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
多発性関節炎	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痛風性関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
関節腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
筋力低下	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
顎骨壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
偽関節	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
脊柱平坦化	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
恥骨結合開離症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
四肢痛	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
病的骨折	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	19 (1.6)	2 (0.2)	11 (0.9)	5 (0.4)	1 (0.1)
発熱	0	0	0	0	0	5 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.3)	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
非心臓性胸痛	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
無力症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
胸痛	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
異栄養性石灰化	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
歩行障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
高熱	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
軟部組織の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (1.7)	0	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)	14 (1.2)	0	3 (0.3)	10 (0.9)	1 (0.1)
移行上皮癌	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0
膀胱癌	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
胃癌	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
結腸腺癌	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
結腸癌第２期	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
結腸直腸腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多形性神経膠芽細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
カポジ肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性黒色腫	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
腎盂の悪性新生物	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
食道癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎細胞癌	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
肺扁平上皮癌	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
膀胱の良性新生物	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
結腸癌	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
再発前立腺癌	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
直腸癌	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.0)	0	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	13 (1.1)	0	3 (0.3)	8 (0.7)	2 (0.2)
呼吸困難	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
肺障害	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肺塞栓症	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
慢性呼吸不全	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
鼻出血	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
胸水	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
肺水腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
低酸素症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	9 (0.8)	0	3 (0.3)	5 (0.4)	1 (0.1)
脱水	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0
高血糖	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)	0
食欲減退	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血糖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
血液量減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝性アルカローシス	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
血管障害	7 (1.7)	0	1 (0.2)	6 (1.5)	0	12 (1.0)	0	7 (0.6)	5 (0.4)	0
大動脈瘤	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
低血圧	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
末梢性虚血	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
動脈硬化症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
血腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
高血圧	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
静脈性血管瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
静脈血栓症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
動脈閉塞性疾患	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	7 (1.7)	0	3 (0.7)	4 (1.0)	0	7 (0.6)	0	1 (0.1)	3 (0.3)	3 (0.3)
貧血	5 (1.2)	0	2 (0.5)	3 (0.7)	0	3 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0
血小板減少症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)
好中球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
汎血球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
溶血性尿毒症症候群	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	8 (0.7)	0	7 (0.6)	1 (0.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
尿中血陽性	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
精神障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	5 (0.4)	0	3 (0.3)	2 (0.2)	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
譫妄	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
不安	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
大うつ病	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
アルコール症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	2 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	4 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
胆嚢炎	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
急性胆管炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
胆石症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0
湿疹	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
環状肉芽腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
眼障害	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
開放隅角緑内障	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
網膜剥離	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
脈絡膜出血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
前立腺腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
前立腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
耳および迷路障害	2 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
回転性めまい	2 (0.5)	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
内分泌障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
製品の問題	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
医療機器閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢水瘤	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Grade 5 events are not included.
Note: Number in parentheses is event rate per 100 subject-years of exposure. Denominator is total subject years of exposure (total days of exposure/365.25) for the treatment group. Numerator is number of distinct events with that preferred term.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	100					45				
Total Subject-years of exposure	196.5					18.4				
. Number of distinct serious TEAEs	58 (29.5)	4 (2.0)	18 (9.2)	29 (14.8)	7 (3.6)	12 (65.2)	2 (10.9)	2 (10.9)	7 (38.0)	1 (5.4)
腎および尿路障害	8 (4.1)	0	7 (3.6)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
血尿	3 (1.5)	0	3 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	4 (2.0)	0	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
水腎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性腎障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿道狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高窒素血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱出口部閉塞	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
尿道結石	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有痛性排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿管閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿管結石症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱頚部硬化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路結石	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下部尿路症状	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	3 (1.5)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
敗血症	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001 Apalutamide					56021927PCR1019 Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
骨髄炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虫垂炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
男性外性器蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌性蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
憩室炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丹毒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺結核	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重症熱性血小板減少症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虫垂膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
寛骨臼骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
恥骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
漿液腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
吻合合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001 Apalutamide					56021927PCR1019 Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋脳損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨盤骨折	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
腎周囲血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷性気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
交通事故	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸骨骨折	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
各種物質毒性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上肢骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
剥離骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	6 (3.1)	0	2 (1.0)	4 (2.0)	0	1 (5.4)	0	0	1 (5.4)	0
心房細動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	2 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
心不全	0	0	0	0	0	1 (5.4)	0	0	1 (5.4)	0
心筋梗塞	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心房粗動	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
心筋症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心筋虚血	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安定狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
右室機能不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洞結節機能不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001 Apalutamide					56021927PCR1019 Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ストレス心筋症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	10 (5.1)	0	2 (1.0)	6 (3.1)	2 (1.0)	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	3 (1.5)	0	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小腸閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部癒着	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
腹部ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
びらん性十二指腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食中毒	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
出血性胃潰瘍	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
イレウス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嵌頓臍ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
絞扼性鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸出血	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
メレナ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道アカラシア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臍ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上部消化管出血	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001 Apalutamide					56021927PCR1019 Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
腸管腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	8 (4.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	5 (2.5)	0	2 (10.9)	0	0	2 (10.9)	0
失神	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
脳血管発作	2 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄圧迫	2 (1.0)	0	0	2 (1.0)	0	1 (5.4)	0	0	1 (5.4)	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失語症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平衡障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大脳基底核卒中	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性卒中	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ラクナ脳卒中	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経根圧迫	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	1 (5.4)	0	0	1 (5.4)	0
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
健忘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中枢神経系病変	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小脳梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不全対麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.5)	0	0	3 (1.5)	0	4 (21.7)	0	0	4 (21.7)	0
背部痛	2 (1.0)	0	0	2 (1.0)	0	2 (10.9)	0	0	2 (10.9)	0
変形性関節症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨壊死	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
多発性関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	1 (5.4)	0	0	1 (5.4)	0

	ARN-509-001 Apalutamide					56021927PCR1019 Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
痛風性関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顎骨壊死	0	0	0	0	0	1 (5.4)	0	0	1 (5.4)	0
骨膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
偽関節	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊柱平坦化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
恥骨結合開離症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
病的骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	2 (10.9)	0	1 (5.4)	0	1 (5.4)
発熱	0	0	0	0	0	1 (5.4)	0	1 (5.4)	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	0	1 (5.4)	0	0	0	1 (5.4)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無力症	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異栄養性石灰化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軟部組織の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (3.1)	2 (1.0)	0	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0
移行上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸癌第２期	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸直腸腺癌	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
多形性神経膠芽細胞腫	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
肝細胞癌	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
カポジ肉腫	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001 Apalutamide					56021927PCR1019 Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
悪性黒色腫	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
腎盂の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道癌	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱の良性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
再発前立腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.5)	0	0	3 (1.5)	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	2 (1.0)	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
慢性呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	4 (2.0)	1 (0.5)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (5.4)	1 (5.4)	0	0	0
脱水	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
高血糖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	0	0	1 (5.4)	1 (5.4)	0	0	0
低カルシウム血症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
低血糖	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液量減少症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
代謝性アルカローシス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
大動脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性虚血	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001 Apalutamide					56021927PCR1019 Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈性血管瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (1.0)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
貧血	2 (1.0)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
溶血性尿毒症症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	1 (5.4)	1 (5.4)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	1 (5.4)	1 (5.4)	0	0	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (5.4)	0	1 (5.4)	0	0
錯乱状態	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
譫妄	0	0	0	0	0	1 (5.4)	0	1 (5.4)	0	0
不安	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アルコール症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性胆管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
胆石症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
環状肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
開放隅角緑内障	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜剥離	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脈絡膜出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
製品の問題	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢水瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Grade 5 events are not included.
Note: Number in parentheses is event rate per 100 subject-years of exposure. Denominator is total subject years of exposure (total days of exposure/365.25) for the treatment group. Numerator is number of distinct events with that preferred term.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	948				
Total Subject-years of exposure	1375.2				
. Number of distinct serious TEAEs	464 (33.7)	20 (1.5)	145 (10.5)	264 (19.2)	35 (2.5)
腎および尿路障害	74 (5.4)	0	36 (2.6)	33 (2.4)	5 (0.4)
血尿	23 (1.7)	0	13 (0.9)	9 (0.7)	1 (0.1)
尿閉	16 (1.2)	0	10 (0.7)	4 (0.3)	2 (0.1)
水腎症	8 (0.6)	0	3 (0.2)	5 (0.4)	0
急性腎障害	6 (0.4)	0	0	5 (0.4)	1 (0.1)
排尿困難	3 (0.2)	0	3 (0.2)	0	0
腎不全	3 (0.2)	0	1 (0.1)	2 (0.1)	0
尿道狭窄	2 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
尿路閉塞	2 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
高窒素血症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
膀胱壊死	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
膀胱出口部閉塞	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
尿道結石	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
出血性膀胱炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
排尿異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
頻尿	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
腎機能障害	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
有痛性排尿困難	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
尿管閉塞	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
尿管結石症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
膀胱腫瘤	0	0	0	0	0
膀胱頚部硬化症	0	0	0	0	0
尿路結石	0	0	0	0	0
下部尿路症状	0	0	0	0	0
膀胱出血	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	66 (4.8)	1 (0.1)	6 (0.4)	53 (3.9)	6 (0.4)
尿路感染	13 (0.9)	0	3 (0.2)	10 (0.7)	0
肺炎	9 (0.7)	0	0	8 (0.6)	1 (0.1)
敗血症	8 (0.6)	0	1 (0.1)	3 (0.2)	4 (0.3)
尿路性敗血症	5 (0.4)	0	0	4 (0.3)	1 (0.1)
蜂巣炎	4 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
骨髄炎	3 (0.2)	0	0	3 (0.2)	0
肛門膿瘍	2 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
虫垂炎	2 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
前立腺膿瘍	2 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
気管支炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
男性外性器蜂巣炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
レンサ球菌性蜂巣炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
膀胱炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
憩室炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
丹毒	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
胃腸炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
クロストリジウム菌性胃腸炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
インフルエンザ	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
肺結核	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
重症熱性血小板減少症候群	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
皮膚感染	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
細菌性尿路感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
虫垂膿瘍	0	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	49 (3.6)	3 (0.2)	15 (1.1)	30 (2.2)	1 (0.1)
転倒	6 (0.4)	0	1 (0.1)	5 (0.4)	0
腰椎骨折	4 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	0
大腿骨骨折	3 (0.2)	0	0	3 (0.2)	0
脊椎骨折	3 (0.2)	0	0	3 (0.2)	0
寛骨臼骨折	2 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
足骨折	2 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
股関節部骨折	2 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
上腕骨骨折	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0
恥骨骨折	2 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
肋骨骨折	2 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
漿液腫	2 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
吻合合併症	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
足関節部骨折	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
圧迫骨折	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
頭蓋脳損傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
顔面骨骨折	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
関節損傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
靭帯捻挫	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
下肢骨折	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
骨盤骨折	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
腎周囲血腫	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
外傷性気胸	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
処置による疼痛	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
橈骨骨折	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
交通事故	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
胸骨骨折	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
硬膜下血腫	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
胸椎骨折	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
各種物質毒性	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
上肢骨折	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
剥離骨折	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	0	0	0	0	0
心臓障害	43 (3.1)	0	13 (0.9)	26 (1.9)	4 (0.3)
心房細動	8 (0.6)	0	2 (0.1)	5 (0.4)	1 (0.1)
うっ血性心不全	6 (0.4)	0	4 (0.3)	2 (0.1)	0
心不全	4 (0.3)	0	0	3 (0.2)	1 (0.1)
心筋梗塞	4 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
冠動脈疾患	3 (0.2)	0	1 (0.1)	2 (0.1)	0
心房粗動	2 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
心筋症	2 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
心筋虚血	2 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
急性冠動脈症候群	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
狭心症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
不安定狭心症	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
徐脈	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
冠動脈閉塞	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
右室機能不全	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
洞結節機能不全	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
上室性頻脈	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
頻脈	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
心室性頻脈	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
急性心不全	0	0	0	0	0
ストレス心筋症	0	0	0	0	0
胃腸障害	43 (3.1)	3 (0.2)	15 (1.1)	22 (1.6)	3 (0.2)
下痢	5 (0.4)	0	1 (0.1)	4 (0.3)	0
便秘	3 (0.2)	0	1 (0.1)	2 (0.1)	0
腹痛	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0
胃腸出血	2 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
大腸ポリープ	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0
下部消化管出血	2 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
直腸出血	2 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
小腸閉塞	2 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
嘔吐	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
腹部癒着	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
腹部ヘルニア	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
慢性胃炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
十二指腸潰瘍	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
小腸炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
びらん性十二指腸炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
食中毒	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
出血性胃潰瘍	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
歯肉出血	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
イレウス	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
嵌頓臍ヘルニア	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
絞扼性鼠径ヘルニア	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
腸出血	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
大腸出血	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
メレナ	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
悪心	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
食道アカラシア	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
臍ヘルニア	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
上部消化管出血	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
大腸炎	0	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0
腸管腫瘤	0	0	0	0	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
膵炎	0	0	0	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0
小腸出血	0	0	0	0	0
神経系障害	35 (2.5)	5 (0.4)	6 (0.4)	23 (1.7)	1 (0.1)
失神	6 (0.4)	0	0	6 (0.4)	0
脳血管発作	5 (0.4)	0	2 (0.1)	3 (0.2)	0
頭痛	3 (0.2)	1 (0.1)	0	2 (0.1)	0
脊髄圧迫	3 (0.2)	0	0	3 (0.2)	0
一過性脳虚血発作	3 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.1)	0	0
失語症	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
痙攣発作	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
平衡障害	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
大脳基底核卒中	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
浮動性めまい	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
出血性卒中	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
虚血性脳卒中	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
ラクナ脳卒中	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
意識消失	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
神経根圧迫	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
神経系障害	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
多発ニューロパチー	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
血栓性脳梗塞	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
健忘	0	0	0	0	0
中枢神経系病変	0	0	0	0	0
小脳梗塞	0	0	0	0	0
脳梗塞	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	0
不全対麻痺	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	30 (2.2)	1 (0.1)	9 (0.7)	20 (1.5)	0
背部痛	6 (0.4)	0	0	6 (0.4)	0
変形性関節症	5 (0.4)	0	3 (0.2)	2 (0.1)	0
筋骨格系胸痛	3 (0.2)	0	2 (0.1)	1 (0.1)	0
関節炎	2 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
骨壊死	2 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
多発性関節炎	2 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
関節痛	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
痛風性関節炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
関節腫脹	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
筋力低下	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
顎骨壊死	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
骨膜炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
偽関節	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
脊柱平坦化	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
恥骨結合開離症	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
四肢痛	0	0	0	0	0
病的骨折	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (1.6)	2 (0.1)	12 (0.9)	5 (0.4)	3 (0.2)
発熱	6 (0.4)	1 (0.1)	5 (0.4)	0	0
全身健康状態低下	3 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
非心臓性胸痛	3 (0.2)	1 (0.1)	0	2 (0.1)	0
無力症	2 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
胸痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
異栄養性石灰化	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
歩行障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
高熱	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
多臓器機能不全症候群	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
末梢性浮腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
疼痛	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
軟部組織の炎症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	20 (1.5)	2 (0.1)	3 (0.2)	13 (0.9)	2 (0.1)
移行上皮癌	3 (0.2)	0	1 (0.1)	2 (0.1)	0
膀胱癌	2 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
胃癌	2 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
肺の悪性新生物	2 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
結腸腺癌	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
結腸癌第２期	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
結腸直腸腺癌	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
多形性神経膠芽細胞腫	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
肝細胞癌	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
カポジ肉腫	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
悪性黒色腫	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
腎盂の悪性新生物	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
食道癌	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
腎細胞癌	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
肺扁平上皮癌	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
膀胱の良性新生物	0	0	0	0	0
結腸癌	0	0	0	0	0
再発前立腺癌	0	0	0	0	0
直腸癌	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (1.2)	0	3 (0.2)	11 (0.8)	2 (0.1)
呼吸困難	4 (0.3)	0	1 (0.1)	3 (0.2)	0
急性呼吸不全	2 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
肺障害	2 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肺塞栓症	2 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
慢性呼吸不全	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
鼻出血	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
胸水	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
誤嚥性肺炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
肺水腫	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
呼吸不全	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	14 (1.0)	2 (0.1)	3 (0.2)	7 (0.5)	2 (0.1)
脱水	4 (0.3)	0	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
高血糖	3 (0.2)	0	0	3 (0.2)	0
食欲減退	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
高カルシウム血症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
低カルシウム血症	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
低血糖	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
血液量減少症	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
代謝性アルカローシス	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
血管障害	13 (0.9)	0	7 (0.5)	6 (0.4)	0
大動脈瘤	2 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
深部静脈血栓症	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0
低血圧	2 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
末梢性虚血	2 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
動脈硬化症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
血腫	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
高血圧	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
静脈性血管瘤	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
静脈血栓症	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	9 (0.7)	0	2 (0.1)	3 (0.2)	4 (0.3)
貧血	5 (0.4)	0	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)
血小板減少症	2 (0.1)	0	0	0	2 (0.1)
好中球減少症	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
汎血球減少症	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
溶血性尿毒症症候群	0	0	0	0	0
臨床検査	9 (0.7)	1 (0.1)	7 (0.5)	1 (0.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0
体重減少	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
尿中血陽性	0	0	0	0	0
精神障害	7 (0.5)	0	4 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.1)
錯乱状態	2 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
譫妄	2 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
不安	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
大うつ病	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
自殺念慮	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
アルコール症	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	4 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)
胆嚢炎	3 (0.2)	0	0	2 (0.1)	1 (0.1)
高ビリルビン血症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
急性胆管炎	0	0	0	0	0
胆石症	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (0.2)	0	1 (0.1)	2 (0.1)	0
湿疹	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
多形紅斑	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
環状肉芽腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
眼障害	2 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
開放隅角緑内障	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
網膜剥離	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
脈絡膜出血	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
前立腺腫瘤	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
前立腺炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
耳および迷路障害	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
回転性めまい	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
内分泌障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
製品の問題	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
医療機器閉塞	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0
陰嚢水瘤	0	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Grade 5 events are not included.
Note: Number in parentheses is event rate per 100 subject-years of exposure. Denominator is total subject years of exposure (total days of exposure/365.25) for the treatment group. Numerator is number of distinct events with that preferred term.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE22PART3OF3.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE22.SAS] 11AUG2017, 14:06

表 2.7.4.6-付録-28 ARN-509-003 試験の重篤な有害事象の一覧［安全性解析対象集団］

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
Placebo	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	病的骨折/ PATHOLOGICAL FRACTURE ON LEFT 3RD RIB	177	[redacted]	[redacted]/188	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	関節周囲炎/ RIGHT FROZEN SHOULDER	402	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/85	水腎症/ LEFT SIDE HYDROURETHONEFROSIS	112	[redacted]	[redacted]/17	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/118	急性腎障害/ ACUTE RENAL INSUFFICIENCY	119	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	4/Unrelated
				240 mg/118	水腎症/ LEFT SIDE HYDRO-URETERONEPHROSIS	126	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved With Sequelae/Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/118	膀胱頚部硬化症/ BLADDER NECK RIGIDITY	127	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/262	急性腎障害/ ACUTE RENAL INSUFFICIENCY	264	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	4/Unrelated
				240 mg/262	水腎症/ WORSENING BILATERAL HYDRO-URETERONEPHROSIS	264	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	失神寸前の状態/ PRESYNCOPE	63	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/114	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLIS	110	[redacted]	[redacted]/204	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	4/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	尿閉/ URINARY RETENTION	400	[redacted]	[redacted]/29	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/.	血尿/ HEMATURIA	419	[redacted]	[redacted]/8	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/115	大腸炎/ COLITIS	122	[redacted]	[redacted]/101*	Recovered/Resolved With Sequelae/Not Applicable	3/Unrelated
				240 mg/115	結腸癌/ COLON CANCER	135	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Drug Withdrawn	4/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/56	尿閉/ URINARY RETENTION	41	[redacted]	[redacted]/12	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	鼠径ヘルニア/ RIGHT INGUINAL HERNIA	713	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/.	不全対麻痺/ PARAPARESIS OF LOWER EXTREMITIES	800	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/.	回転性めまい/ VERTIGO	800	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/253	尿路感染/ ACUTE URINARY TRACT INFECTION	251	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/304	尿閉/ ACUTE URINARY TRACT RETENTION	285	[redacted]	[redacted]/8	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	急性腎障害/ ACCUTE RENAL INSUFICIENCY	790	[redacted]	[redacted]/10	Recovered/Resolved/ Not Applicable	3/Unrelated
		[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/8	急性心不全/ ACUTE HEART FAILURE	9	[redacted]	[redacted]/22	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	4/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/166	血尿/ MACROSCOPIC HEMATURIA	141	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	尿閉/ RETENSION URINARIE	181	[redacted]	[redacted]/96	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/326	水腎症/ HYDRONEPHROSIS	326	[redacted]	[redacted]/59	Recovered/Resolved With Sequelae/Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/375	尿閉/ URINARY RETENTION	342	[redacted]	[redacted]/43	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/375	末梢動脈閉塞性疾患/ ATHEROSKLEROSIS OF FEMORAL ARTERY	349	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M	240 mg/.	尿閉/ URINARY RETENTION	105	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	3/Unrelated
				240 mg/.	背部痛/ LUMBAR PAIN	130	[redacted]	[redacted]/22	Recovered/Resolved/ Not Applicable	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M	240 mg/56	陰嚢水瘤/ WORSENING OF RIGHT TESTICULAR HYDROCELE	29	[redacted]	[redacted]/16	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M	240 mg/1	悪性黒色腫/ MELANOMA	2	[redacted]	[redacted]/25	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	4/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M	240 mg/189	尿閉/ ACUTE URINARY RETENTION	190	[redacted]		Recovering/Resolving /Drug Interrupted	3/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M	240 mg/134	心筋虚血/ MYOCARDIAL ISCHEMIA	119	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	4/Unrelated
				240 mg/134	膀胱出血/ BLOOD CLOT BLADDER	134	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	[redacted]/M	240 mg/56	血尿/ WORSENING HEMATURIA	37	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/56	尿閉/ VESICAL RETENTION	37	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/448	尿閉/ VESICALE RETENTION	436	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/448	血尿/ WORSENING HEMATURIA	436	[redacted]	[redacted]/273	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/483	腎不全/ RENAL INSUFFICIENCY	470	[redacted]	[redacted]/15	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/483	尿閉/ VESICAL RETENTION	510	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Not Applicable	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	再発前立腺癌/ LOCAL RECURRENCE OF PROSTATE CARCINOMA	615	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/28	胃食道逆流性疾患/ REFLUXOESOPHAGITIS	6	[redacted]	[redacted]/24	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/28	肺炎/ PNEUMONIA	12	[redacted]	[redacted]/18	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/56	腹痛/ ABDOMEN PAIN	45	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/225	血尿/ MACROHAEMATURIA	205	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/225	尿閉/ URINARY RETENTION	205	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/235	膀胱癌/ BLADDER CANCER	237	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Not Applicable	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/268	尿路閉塞/ URINARY TRACT OBSTRUCTION	268	[redacted]	[redacted]/13	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/561	尿路閉塞/ URINARY TRACT OBSTRUCTION	484	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/26	水腎症/ HYDRONEPHROSIS	26	[redacted]	[redacted]/13	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/26	腎不全/ RENAL FAILURE	26	[redacted]	[redacted]/13	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	3/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/224	剥離骨折/ AVULSION OF TUBEROSITAS TIBIAE RIGHT SIDE	198	[redacted]	[redacted]/56	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/.	失神/ CIRCULATORY COLLAPSE, SYNCOPE	681	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/56	尿管結石症/ WORSENING OF CALCULUS OF URETER	53	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/87	脈絡膜出血/ CHOROIDAL HEMORRHAGE (LEFT EYE)	83	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/196	尿路感染/ COMPLICATED UTI	171	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/450	貧血/ ANEMIA	451	[redacted]	[redacted]/24	Recovered/Resolved/ Not Applicable	3/Related
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/195	大腿骨骨折/ FRACTURE OF INTERTROCHANTERIC SECTION OF LEFT	179	[redacted]	[redacted]/16	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	9[redacted]/M[redacted]	240 mg/57	虫垂膿瘍/ APPENDIACEL ABSCESS	58	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/531	溶血性尿毒症症候群/ HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME	531	[redacted]	[redacted]/29	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/93	非心臓性胸痛/ NON CARDIAC CHESTPAIN	90	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/56	血尿/ MACROSCOPIC HEMATURIA	46	[redacted]	[redacted]/12	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/84	水腎症/ BILATERAL HYDRONEPHROSIS	57	[redacted]	[redacted]/14	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/84	尿中血陽性/ URINE BLOOD CLOTHES	71	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/113	貧血/ LOW HEMOGLOBIN	89	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/113	血尿/ HEMATURIA	108	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/113	血尿/ HEMATURIA	113	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/140	貧血/ ANAEMIE	136	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
				240 mg/140	血尿/ HEMATURIA	136	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/169	貧血/ ANEMIA	169	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/250	貧血/ ANEMIA	223	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/250	血尿/ CHRONIC HEMATURIA	224	[redacted]	[redacted]/21	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/250	血尿/ HEMATURIA	244	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/364	四肢痛/ WORSENING LEFT FOOT PAIN	348	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/90	尿閉/ URINARY RETENTION	86	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved With Sequelae/Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/200	尿閉/ URINARY RETENTION	177	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/145	脳血管発作/ STROKE	147	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved With Sequelae/Not Applicable	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/233	高血圧クリーゼ/ HYPERTENSIVE CRISIS	233	[redacted]	[redacted]/32	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/233	小腸出血/ DUODENAL BLEEDING,	241	[redacted]	[redacted]/24	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/132	膀胱腫瘤/ BLADDER MASS	132	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/280	膀胱の良性新生物/ URINARY BLADDER BENIGN TUMOR	223	[redacted]	[redacted]/83	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/364	アルコール症/ ALCOHOL DEPENDENCE SYNDROME	344	[redacted]	[redacted]/21	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M	240 mg/554	中枢神経系病変/ BRAIN LESIONS	554	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Drug Withdrawn	3/Unrelated
		[redacted]	8[redacted]/M	240 mg/190	うっ血性心不全/ CONGESTIVE HEART FAILURE	187	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M	240 mg/58	急性膵炎/ ACUTE PANCREATITIS	58	[redacted]	[redacted]/11	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/100	胆石症/ GALLSTONES	100	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M	240 mg/294	尿路閉塞/ URINARY TRACT OBSTRUCTION	290	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/339	尿路閉塞/ URINARY TRACT OBSTRUCTION	339	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M	240 mg/79	狭心症/ CHEST PAIN - CARDIAC	80	[redacted]	[redacted]/8	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M	240 mg/.	尿道狭窄/ URETHRAL STENOSIS	281	[redacted]	[redacted]/35	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M	240 mg/558	尿閉/ URINARY RETENTION	502	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M	240 mg/80	下部消化管出血/ LOWER GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE	74	[redacted]	[redacted]/10	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M	240 mg/391	急性心筋梗塞/ ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION OF LOWER FACE RIGHT VENTRICULE	392	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M	240 mg/164	尿路閉塞/ TRACT URINARY OBSTRUCTION	164	[redacted]	[redacted]/68	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/926	尿路閉塞/ URINARY TRACT OBSTRUCTION	913	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/532	壊死性筋膜炎/ FOURNIER'S GANGRENE	533	[redacted]	[redacted]/23	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/532	大腿骨頚部骨折/ FEMEROL NECK FRACTURE	547	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/636	直腸癌/ RECTUM CANCER	636	[redacted]	[redacted]/11	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	3/Unrelated
		[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/204	膀胱炎/ CYSTITIS	205	[redacted]	[redacted]/15	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
				240 mg/204	イレウス/ ILEUS	205	[redacted]	[redacted]/15	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
				240 mg/204	尿閉/ URINE RETENTION	205	[redacted]	[redacted]/15	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/38	水腎症/ HYDRONEPHROSIS	47	[redacted]		Unknown/Drug Withdrawn	3/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	ストレス心筋症/ TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY	561	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Drug Withdrawn	3/Related
		[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	下部尿路症状/ LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS	282	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/273	急性腎障害/ ACUTE KIDNEY INJURY	273	[redacted]	[redacted]/8	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/234	動脈閉塞性疾患/ LEFT EXTERNAL ILIAAC ARTERY, FEMORAL ARTERY OCCLUSION	236	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/786	心房細動/ ATRIAL FIBRILLATION	735	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/294	尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION	295	[redacted]	[redacted]/8	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
		[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/586	下痢/ INCREASED DIAHOREA	596	[redacted]	[redacted]/16	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/672	消化管ストーマ合併症/ OBSTRUCTED COLOSTOMY	655	[redacted]	[redacted]/8*	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/335	水腎症/ BILATERAL HYDRONEPHROSIS	331	[redacted]	[redacted]/93	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	急性冠動脈症候群/ ACUTE CORONARY SYNDROME	52	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	3/Unrelated
				240 mg/.	高血圧/ HYPERTENSION	52	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/336	心房細動/ ATRIAL FIBRILLATION	337	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Related
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/121	血尿/ WORSENING HEMATURIA	121	[redacted]	[redacted]/11	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	4/Unrelated
				240 mg/121	腎不全/ RENAL FAILURE	121	[redacted]	[redacted]/39	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/196	脊髄圧迫/ SPINAL CORD COMPRESSION	190	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	9[redacted]/M[redacted]	240 mg/86	血尿/ WORSENING HEMATURIA	60	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/320	腸管腫瘤/ OBSTRUCTING RECTAL MASS	320	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	3/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/50	回転性めまい/ VERTIGO	48	[redacted]	[redacted]/64	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/393	腹痛/ ABDOMINAL PAIN	394	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/393	高血圧/ HYPERTENSION	394	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/393	メレナ/ MELENA	394	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/437	小腸閉塞/ SMALL BOWEL OBSTRUCTION	438	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/481	血小板減少症/ DECREASED PLATELET	482	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Unknown	2/Related
		[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/14	転倒/ FALL	15	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved/ Not Applicable	3/Unrelated
				240 mg/14	高血圧/ WORSENING HYPERTENSION	15	[redacted]	[redacted]/12	Recovered/Resolved/ Not Applicable	3/Unrelated
				240 mg/14	歩行障害/ GAIT DISTURBANCE	15	[redacted]	[redacted]/13	Recovered/Resolved/ Not Applicable	2/Unrelated
				240 mg/14	頭蓋内出血/ INTRACRANIAL HEMORRHAGE	15	[redacted]	[redacted]/13	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	3/Unrelated
				240 mg/14	健忘/ AMNESIA	15	[redacted]	[redacted]/98	Recovered/Resolved/ Not Applicable	2/Unrelated
				240 mg/14	低ナトリウム血症/ HYPONATREMIA	16	[redacted]	[redacted]/12	Recovered/Resolved/ Not Applicable	3/Unrelated
		[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/223	急性腎障害/ ACUTE KIDNEY INJURY	203	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/223	急性腎障害/ CREATININE LEVEL INCREASED SHOWING ACUTE KIDNEY INJURY	203	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/223	尿閉/ URINARY RETENTION	203	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	水腎症/ HYDRONEPHROSIS	98	[redacted]	[redacted]/23	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	3/Related
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/1072	尿閉/ URINARY RETENTION	1073	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved With Sequelae/Drug Interrupted	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/679	呼吸困難/ SHORTNESS OF BREATH	680	[redacted]	[redacted]/42	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	低酸素症/ HYPOXIA	464	[redacted]		Recovering/Resolving /Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/.	肺炎/ PNEUMONIA	464	[redacted]		Recovering/Resolving /Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/161	悪性黒色腫/ MELANOMA (RIGHT CHEST)	151	[redacted]	[redacted]/40	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	180 mg/683	慢性閉塞性肺疾患/ CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATION	683	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	小脳梗塞/ STROKE-ACUTE INFARCTION (L) CEREBELLAR HEM.	591	[redacted]	[redacted]/22	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	血尿/ HEMATURIA	17	[redacted]	[redacted]/21*	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/199	冠動脈疾患/ CORONARY ARTERY DISEASE	212	[redacted]	[redacted]/72	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/.	胃腸出血/ GI BLEED	273	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/57	蜂巣炎/ CELLULITIS	47	[redacted]	[redacted]/8	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/420	尿閉/ FULL RETENTION OF URINE	397	[redacted]	[redacted]/16	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/57	動脈硬化症/ WORSENING OF CHRONIC ATHEROSCLEROZIS OF UPPER AND LOWER LIMBS	50	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/219	リウマチ性多発筋痛/ POLYMYALGIA RHEUMATICA	220	[redacted]	[redacted]/24	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/336	水腎症/ HYDRONEPHROSIS	309	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/280	尿路結石/ URINARY CALCULI AGGRAVATED	260	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/323	急性胆管炎/ ACUTE CHOLANGITIS	324	[redacted]	[redacted]/10	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/323	膵炎/ GALLSTONE PANCREATITIS	324	[redacted]	[redacted]/10	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/308	心肺停止/ CARDIOPULMONARY ARREST	308	[redacted]		Fatal/Drug Withdrawn	5/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/349	脳梗塞/ CEREBAL INFARCTION	349	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Related
Apalutamide	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/508	直腸出血/ RECTAL BLEED	488	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/620	パラインフルエンザウイルス性肺炎/ RIGHT-SIDED PARA-INFLUENZA PNEUMONIA	599	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/21	下痢/ WORSENING OF DIARRHOEA	21	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Related
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/423	結腸癌第２期/ CARCINOMA OF TRANSVERSE COLON STAGE II	424	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	4/Unrelated
				240 mg/423	イレウス/ PROLOGED ILEUS OF COLON	426	[redacted]	[redacted]/20	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/423	吻合合併症/ ANASTOMOTIC DEHISCENCE	438	[redacted]	[redacted]/12	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/345	漿液腫/ LLQ ABDOMINAL WALL SEROMA	346	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/355	クロストリジウム菌性胃腸炎/ CLOSTRIDIUM DIFFICILE GASTROENTERITIS	356	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/395	漿液腫/ CHRONIC SEROMA	396	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/252	低血圧/ HYPOTENSION	226	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/.	尿路性敗血症/ UROSEPSIS	343	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/420	排尿異常/ INCREASED PROBLEM URINATING	420	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	180 mg/23	肺炎/ PNEUMONIA	23	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/238	心房細動/ ATRIAL FIBRILLATION	239	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Related
				240 mg/238	心房粗動/ ATRIAL FLUTTER	239	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Related

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
			5 /M	240 mg/284	食道アカラシア/ ACHALASIA	288		/3	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/331	変形性関節症/ DEGNERATIVE CHANGES RIGHT KNEE	331		/142	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
				240 mg/784	肛門膿瘍/ PERIANAL ABSCESS	742		/2	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/895	尿閉/ URINARY RETENTION	861		/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/895	肛門膿瘍/ PERIANAL ABSCESS	889		/3	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	3/Unrelated
			7 /M	240 mg/128	脱水/ DEHYDRATION	129		/13	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Related
				240 mg/128	低血圧/ HYPOTENSION	129		/13	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Related
				240 mg/128	下痢/ WORSENING DIARRHOEA	132		/10	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Related
			8 /M	240 mg/574	虚血性脳卒中/ ISCHEMIC STROKE	575			Not Recovered/Not Resolved/Drug Withdrawn	4/Unrelated
				240 mg/574	急性呼吸不全/ ACUTE RESPIRATORY INSUFFICIENCY	576			Not Recovered/Not Resolved/Not Applicable	4/Unrelated
			6 /M	240 mg/.	うっ血性心不全/ CONGESTIVE HEART FAILURE	722		/5	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
			8 /M	240 mg/12	高熱/ HYPERTHERMIA	12		/4	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
			6 /M	240 mg/308	脳血管発作/ ASYMPTOMATIC CEREBRO-VASCULAR ACCIDENT	296		/5	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
			7 /M	240 mg/.	背部痛/ BACK PAIN	360		/12	Recovered/Resolved With Sequelae/Drug Interrupted	3/Related
			6 /M	240 mg/224	肺扁平上皮癌/ CONFIRMED SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE LUNGS	219		/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
		[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	心筋梗塞/ MYOCARDIAL INFARCTION	200	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	4/Related
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/158	心不全/ DECOMPENSE TED HEART FAILURE	159	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Related
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/477	痙攣発作/ SEIZURE	475	[redacted]	[redacted]/8	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	1/Related
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/M[redacted]	240 mg/672	足関節部骨折/ MULTIPLE FRACTURE LEFT ANKLE	667	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/672	転倒/ FALL	667	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	脱水/ DEHYDRATION	220	[redacted]	[redacted]/18	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				180 mg/.	多発性関節炎/ POLYARTHRITIS	328	[redacted]	[redacted]/12	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				180 mg/380	多発性関節炎/ POLYARTHRITIS	368	[redacted]	[redacted]/30	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/336	急性心筋梗塞/ NON ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION	309	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/336	心房細動/ WORSENING ATRIAL FIBRILLATION	310	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/336	冠動脈閉塞/ RIGHT CORONAY ARTERY OCCLUSION	313	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	2/Unrelated
				120 mg/421	血尿/ HEMATURIA	421	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	180 mg/474	急性冠動脈症候群/ ACUTE CORNARY SYNDROME	456	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/34	心房細動/ WORSENING ATRIAL FIBRILLATION	34	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
				120 mg/.	頭蓋脳損傷/ CLOSED HEAD INJURY	352	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved With Sequelae/Drug Interrupted	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/141	転倒/ WORSENING FREQUENCY OF FALLS	127	[redacted]	[redacted]/15	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/700	下痢/ DIARRHEA	678	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Related
				240 mg/700	脊椎骨折/ LOWER BACK FRACTURE	681	[redacted]	[redacted]/26	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/117	尿閉/ URINARY RETENTION	135	[redacted]	[redacted]/13	Recovered/Resolved/ Not Applicable	3/Unrelated
				240 mg/117	尿路閉塞/ URINARY OBSTRUCTION	135	[redacted]	[redacted]/13	Recovered/Resolved/ Not Applicable	3/Unrelated
		[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/29	多形紅斑/ GENERALIZED RASH - ERYTHEMA MULTIFORME	41	[redacted]	[redacted]/17	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	3/Related
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	膀胱癌/ BLADDER CARCINOMA	442	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Drug Withdrawn	3/Unrelated
				240 mg/.	膀胱壊死/ NECROSIS OF UROTHELIAL TISSUE IN BLADDER	485	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	[redacted]/M[redacted]	180 mg/.	寛骨臼骨折/ FRACTURE OF RIGHT ACETABULA	187	[redacted]	[redacted]/58	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				180 mg/.	恥骨骨折/ FRACTURE OF RIGHT OS PUBIS	187	[redacted]	[redacted]/58	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/507	慢性胃炎/ CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS	484	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/507	腸出血/ ENTERORHAGY	484	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
		[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/308	一過性脳虚血発作/ TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK	309	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/587	水腎症/ BILATERAL HYDRONEPHROSIS	610	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Not Applicable	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/924	心筋虚血/ ISCHEMIC HEART DISEASE	911	[redacted]	[redacted]/34	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	骨壊死/ RIGHT HIP NECROSIS	379	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/476	関節炎/ WORSENING OF ARTHRITIS OF KNEES,SURGERY NEEDED LEFT	468	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/.	関節炎/ WORSENING OF ARTHRITIS OF KNEES,SURGERY NEEDED RIGHT KNE	797	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/56	尿閉/ URINRETENTION	47	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/222	動脈硬化症/ ATHEROSCLEROSIS	223	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/278	Ｈ１Ｎ１インフルエンザ/ H1N1 INFLUENZA	255	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/278	肺炎/ PNEUMONIA	255	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/334	インフルエンザ/ INFLUENZA B	314	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M	240 mg/100	移行上皮癌/ UROTHELIAL CARCINOMA	101	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Drug Interrupted	2/Unrelated
				240 mg/138	移行上皮癌/ UROTHELIAL CARCINOMA	128*	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Drug Withdrawn	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M	240 mg/782	偽関節/ PSEUDOARTHROSIS	706	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/782	恥骨骨折/ LEFT ISCHIOPUBIC RAMUS FRACTURE	706	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M	240 mg/.	ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化/ ALTERATION OF CLINICAL CONDITION (DECLINE ECOG)	198	[redacted]	[redacted]/29	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Related
				240 mg/.	腎不全/ RENAL INSUFFICIENCY	215	[redacted]	[redacted]/12	Recovered/Resolved/ Not Applicable	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M	240 mg/448	下肢骨折/ BROKEN LEG	423	[redacted]	[redacted]/206	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M	240 mg/30	貧血/ ANEMIA	25	[redacted]	[redacted]/11	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/356	貧血/ ANEMIA	336	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/356	転倒/ FALL	356	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	3/Unrelated
				240 mg/356	肺障害/ BILATERAL PNEUMOPATHY	357	[redacted]	[redacted]/32	Recovered/Resolved/ Not Applicable	4/Related
				240 mg/356	胃腸出血/ GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE	372	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Not Applicable	4/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M	240 mg/620	肺の悪性新生物/ SECOND CANCER (LUNG)	596	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	3/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M	240 mg/.	各種物質毒性/ ZOLPIDEM INTOXICATION	730	[redacted]	[redacted]/14	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M	240 mg/.	臍ヘルニア/ UMBILICAL HERNIA	400	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	180 mg/141	DISCOMFORT 腰椎骨折/ FRACTURE OF LUMBAL SPINE BODY 5	133	[redacted]	[redacted]/116	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/186	尿路性敗血症/ UROSEPSIS	190	[redacted]	[redacted]/15	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/.	恥骨結合開離症/ SYMPTOMATIC SYMPHYSITIS PUBIS	376*	[redacted]	[redacted]/68	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/.	腰椎骨折/ FRACTURE OF SPINE #4 LUMBAL	415	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Unknown	1/Related
				240 mg/.	軟部組織の炎症/ PELVIC SOFT TISSUE CORRELATED TO INFLAMMATION	416	[redacted]	[redacted]/28	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/702	肺炎/ PNEUMONIA	700	[redacted]	[redacted]/8	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/702	肺塞栓症/ PULMONAL EMBOLISMS BOTH SIDES	710	[redacted]	[redacted]/21	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/388	意識消失/ LOSS OF CONSCIOUSNESS	346	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/258	回転性めまい/ WORSENING VERTIGO	258	[redacted]	[redacted]/23	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Related
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/695	上肢骨折/ ARM FRACTURE	696	[redacted]	[redacted]/20	Recovered/Resolved With Sequelae/Drug Interrupted	3/Related
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	骨膜炎/ SUSPECION OF PERIOSTITIS	149	[redacted]	[redacted]/14	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/.	発熱/ FEVER	149	[redacted]	[redacted]/14	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/.	尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION	415	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/532	尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION	532	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/47	血尿/ MACROHEMATURIA	48	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
				240 mg/47	尿閉/ SEVERE URINARY RETENTION	48	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved With Sequelae/Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/85	血尿/ MACROHEMATURIA	70	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/85	尿閉/ SEVERE URINARY RETENTION	70	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	120 mg/444	疼痛/ PAIN	450	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Drug Interrupted	3/Related
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/196	尿道狭窄/ STENOSIS OF URETHRAE	190	[redacted]	[redacted]/8	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
		[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/72	心室性頻脈/ VENTRICULAR TACHYCARDIA	70	[redacted]	[redacted]/32	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/225	顔面骨骨折/ ORBIT FRACTURE	219	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/365	尿路感染/ UTI	348	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/393	尿路感染/ UTI	374	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	9[redacted]/M[redacted]	240 mg/168	頭痛/ HEADACHE	143	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M	240 mg/57	橈骨骨折/ FRACTURE OF LEFT RADIUS DISTAL EPIPHYSIS	36	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/301	尿閉/ URINARY RETENTION	289	[redacted]	[redacted]/49	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/393	血尿/ HEMATURIA	368	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/393	血尿/ HEMATURIA	377	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/393	血尿/ HEMATURIA	387	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/393	血尿/ HEMATURIA	394	[redacted]	[redacted]/70	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/975	血尿/ HEMATURIA	953	[redacted]	[redacted]/23	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/299	肺炎/ PNEUMONIA	300	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/299	敗血症/ SEPSIS	300	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/673	ラクナ脳卒中/ LACUNAR STROKE INTERNAL CAPSULE LEFT SIDE	656	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/237	脳血管発作/ CEREBROVASCULAIR ACCIDENT	225	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Related
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/173	胆嚢炎/ CHOLECYSTITIS	166	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	4/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/226	異栄養性石灰化/ DYSTROPHIC CALCIFICATION	226	[redacted]	[redacted]/89	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/226	肺障害/ ILL-DEFINED PULMONARY PAREMCYMAL OPACITY	226	[redacted]	[redacted]/225	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Related
				240 mg/281	環状肉芽腫/ GENERALISED GRANULOMA ANNULARE	272	[redacted]	[redacted]/150	Recovered/Resolved With Sequelae/Drug Interrupted	2/Related
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/253	結腸腺癌/ INVASIVE ADENOCARCINOMA, MUCINOUS, ARISING IN TUBULOVILLOUS ADENOMA OF THE COLON.	225	[redacted]	[redacted]/176	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/157	失神/ SYNCOPE	157	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/157	上腕骨骨折/ HUMERUS FRACTURE, LEFT SIDE	157	[redacted]	[redacted]/21	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/157	敗血症/ SEPSIS	162	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved With Sequelae/Drug Withdrawn	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	移行上皮癌/ UROTHELIAL CARCINOMA	405	[redacted]	[redacted]/10	Recovered/Resolved With Sequelae/Drug Interrupted	3/Unrelated
		[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	肺水腫/ PULMONARY OEDEMA	256	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/.	大動脈瘤/ ANEURYSM OF THE ASCENDING AORTA	258	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	3/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
				240 mg/.	大動脈弁閉鎖不全症/ AORTIC REGURGITATION	258	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/.	心房細動/ PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION	258	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/.	心筋症/ CARDIOMYOPATHY	258	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/256	膀胱癌/ MALIGNANT URINARY BLADDER TUMOR	239	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	2/Unrelated
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/336	心筋症/ DEGENERATION OF HEART MUSCLE	323	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/112	変形性関節症/ GONARTHROSIS	90*	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/643	冠動脈疾患/ CORONARY ARTERY DISEASE EXACERBATION	632*	[redacted]	[redacted]/351	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/420	びらん性十二指腸炎/ EROSION OF DUODENUM	409	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Related
				240 mg/.	洞結節機能不全/ TACHYCARDIA-BRADYCARDIA SYNDROME	970	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/30	不安/ ANXIETY	30	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
				240 mg/30	高血圧/ HYPERTENSION	30	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/323	心筋梗塞/ MYOCARDIAL INFRACTION	323	[redacted]		Fatal/Dose Not Changed	5/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/172	末梢性虚血/ EXACERBATION OF LEFT LOWER LIMB ISCHAEMIA	159	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/488	右室機能不全/ RIGHT VENTRICULAR DYSFUNCTION	483	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Drug Withdrawn	3/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/20	肺結核/ TUBERCULOSIS OF LUNGS	17	[redacted]		Recovering/Resolving /Drug Withdrawn	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/407	前立腺癌/ DEATH DUE TO PROSTATE CANCER PROGRESSION (NO FATAL SYMPTOMS)	421	[redacted]		Fatal/Not Applicable	5/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/236	胃癌/ STOMACH CANCER	243	[redacted]	[redacted]/81	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
		[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/464	静脈血栓症/ PHLEBOTHROMBOSIS	452	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/464	血尿/ HAEMATURIA	462	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	4/Unrelated
				240 mg/464	有痛性排尿困難/ STRANGURIA	462	[redacted]	[redacted]/10	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	4/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/361	尿閉/ ACUTE URINARY RETENTION	341	[redacted]	[redacted]/18	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	4/Unrelated
				240 mg/361	前立腺癌/ DEATH DUE TO PROGRESSION OF PROSTATE CANCER (UNKNOWN SYMPTOMS)	371	[redacted]		Fatal/Not Applicable	5/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/244	大動脈瘤/ ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM	240	[redacted]	[redacted]/15	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/57	肋骨骨折/ RIB FRACTURE	57	[redacted]		Recovering/Resolving /Drug Withdrawn	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/391	足骨折/ RIGHT FIRST TOE FRACTURE	391	[redacted]	[redacted]/77	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/915	肺炎/ PNEUMONIA	916	[redacted]		Recovering/Resolving /Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/M[redacted]	240 mg/813	尿道結石/ WORSENING OF URETHRAL STONE	788	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	排尿困難/ DYSURIA	114	[redacted]	[redacted]/13	Recovered/Resolved/ Not Applicable	2/Unrelated
				240 mg/.	水腎症/ RT. HYDRONEPHROSIS	114	[redacted]	[redacted]/13	Recovered/Resolved/ Not Applicable	2/Unrelated
				240 mg/.	発熱/ FEVER	114	[redacted]	[redacted]/13	Recovered/Resolved/ Not Applicable	2/Unrelated
				240 mg/.	嘔吐/ VOMITING	114	[redacted]	[redacted]/13	Recovered/Resolved/ Not Applicable	2/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
				240 mg/.	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ OBSTRUCTIVE PATTERN LFT ELEVATED ALT	115	[redacted]	[redacted]/12	Recovered/Resolved/ Not Applicable	2/Unrelated
				240 mg/.	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ OBSTRUCTIVE PATTERN LFT ELEVATED AST	115	[redacted]	[redacted]/12	Recovered/Resolved/ Not Applicable	2/Unrelated
				240 mg/.	高窒素血症/ AZOTEMIA (DUE TO OBSTRUCTIVE UROPATHY)	115	[redacted]	[redacted]/12	Recovered/Resolved/ Not Applicable	2/Unrelated
				240 mg/.	血中ビリルビン増加/ OBSTRUCTIVE PATTERN LFT ELEVATED BILIRUBIN	115	[redacted]	[redacted]/12	Recovered/Resolved/ Not Applicable	2/Unrelated
				240 mg/.	血尿/ CONTINUOUS HEMATURIA	127	[redacted]	[redacted]/39	Recovered/Resolved/ Not Applicable	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/247	肺の悪性新生物/ LUNG CANCER	248	[redacted]	[redacted]/13	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/330	重症熱性血小板減少症候群/ SEVERE FEVER WITH THROMBOCYTOPENIA SYNDROME	334	[redacted]	[redacted]/109	Recovered/Resolved/ Not Applicable	3/Unrelated
				240 mg/.	胃癌/ MALIGNANT NEOPLASM OF BODY STOMACH	614	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/32	好中球減少症/ NEUTROPENIA	29	[redacted]	[redacted]/52	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	4/Related
				240 mg/32	発熱/ FEVER	33	[redacted]	[redacted]/48	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Related
				240 mg/32	敗血症/ SEPSIS	37	[redacted]	[redacted]/44	Recovered/Resolved/ Not Applicable	4/Related
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/38	無力症/ GENERAL WEAKNESS	44	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Related
				240 mg/38	低ナトリウム血症/ WORSENING HYPONATREMIA	44	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	4/Related
				240 mg/38	食欲減退/ WORSENING OF ANOREXIA	44	[redacted]	[redacted]/96	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Related

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
		[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	靭帯捻挫/ CERVICAL SPRAIN	322	[redacted]	[redacted]/18	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	1/Unrelated
				240 mg/.	靭帯捻挫/ LUMBAR SPRAIN	322	[redacted]	[redacted]/18	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	1/Unrelated
				240 mg/.	筋力低下/ RIGHT ARM AND LEG ASTHENIA	322	[redacted]	[redacted]/18	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	1/Unrelated
				240 mg/.	交通事故/ MOTER VEHICLE ACCIDENT(DRIVER)	322	[redacted]	[redacted]/18	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	1/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/258	腰椎骨折/ FRACTURE OF LUMBAR VERTEBRA	250	[redacted]	[redacted]/20	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/681	前立腺腫瘤/ PRIMARY MASS LESION IN LEFT LOBE WITH LIFE EXTRACAPSULAR AND PERIRECTAL EXTENSION	683	[redacted]		Recovering/Resolving /Not Applicable	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M	240 mg/.	尿路感染/ URINARY TRAC INFECTION	953	[redacted]	[redacted]/11	Recovered/Resolved/ Unknown	3/Unrelated
		[redacted]	6[redacted]/M	240 mg/140	尿路感染/ URINARY INFECTION	129	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/140	血尿/ HAEMATURIA	129	[redacted]	[redacted]/375	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M	240 mg/55	静脈性血管瘤/ VENOUS POPLITEAL THROMBOSED ANEURYSM	40	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/581	胸椎骨折/ FRACTURE OF T12	581	[redacted]		Recovering/Resolving /Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/581	尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION	606	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Not Applicable	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M	240 mg/421	股関節部骨折/ HIP FRACTURE	395	[redacted]	[redacted]/27	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M	180 mg/892	脊柱平坦化/ L1FLATTETING	892	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M	240 mg/483	排尿困難/ DYSURIA	453	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/.	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ INCREASE ALT	788	[redacted]	[redacted]/12	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
				240 mg/.	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ INCREASE AST	788	[redacted]	[redacted]/12	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
				240 mg/.	高ビリルビン血症/ INCREASE BILIRUBIN	788	[redacted]	[redacted]/12	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
		[redacted]	8[redacted]/M	240 mg/175	レンサ球菌性蜂巣炎/ PURULENT CELLULITIS IN RIGHT SHOULDER CAUSED BY STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	160	[redacted]	[redacted]/24	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M	240 mg/100	急性心筋梗塞/ ACUTE MIOCARDIUM INFARCT	102	[redacted]		Fatal/Drug Withdrawn	5/Related
		[redacted]	8[redacted]/M	240 mg/417	血尿/ WONSENING OF HEMATURIA	404	[redacted]	[redacted]/34	Recovered/Resolved With Sequelae/Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M	180 mg/324	痛風性関節炎/ GOUTY ARTHRITIS	332	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				180 mg/324	尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION	332	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M	240 mg/783	尿管結石症/ URETROVESICAL LITIASIS	783	[redacted]	[redacted]/10	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M	240 mg/820	肺炎/ RIGHT BASE PNEUMONIA	835	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Not Applicable	3/Unrelated
		[redacted]	8[redacted]/M	240 mg/308	血尿/ HEMATURIA	309	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Not Applicable	2/Unrelated
		[redacted]	8[redacted]/M	240 mg/428	出血性卒中/ RIGHT LENTICULAR HAEMORRHAGIC BRAIN STROKE	428	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/558	失神/ VASOVAGAL SYNCOPE	551	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M	240 mg/141	網膜剥離/ RETINAL DETACHMENT	138	[redacted]	[redacted]/60	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/505	膀胱炎/ CYSTITIS	498	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M	240 mg/264	敗血症/ SEPSIS	264	[redacted]		Fatal/Drug Withdrawn	5/Unrelated
		[redacted]	6[redacted]/M	240 mg/138	寛骨臼骨折/ ACETABULAR FRATURE	116	[redacted]		Recovering/Resolving /Dose Not Changed	3/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
		[redacted]	8[redacted]/M	240 mg/17	慢性呼吸不全/ EXACERBATION OF CHRONIC RESPIRATORY FAILURE	17	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/17	代謝性アルカローシス/ METABOLIC ALKALOSIS	17	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M	240 mg/227	湿疹/ SEVERAL GENERALIZE ECZEMA	228	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Drug Withdrawn	3/Related
				240 mg/227	腎不全/ RENAL INSUFFICCENCY	228	[redacted]	[redacted]/21	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	3/Unrelated
				240 mg/227	ブドウ球菌皮膚感染/ STAFILOCOCUS AUREUS INFECTION OF THE CUTANEOUS LESIONS	228	[redacted]	[redacted]/21	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	3/Unrelated
				240 mg/227	急性腎障害/ ACUTE RENAL INSUFICIENCY	250	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Not Applicable	4/Unrelated
				240 mg/227	肺炎/ NOSOCOMIAL PNEUMONIA	250	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Not Applicable	4/Unrelated
				240 mg/227	肺炎/ NOSOCOMIAL PNEUMONIA	253	[redacted]		Fatal/Not Applicable	5/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M	240 mg/.	血尿/ HEMATURIA	365	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/.	血尿/ HEMATURIA	418	[redacted]	[redacted]/11	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/.	急性腎障害/ ACUTE OBSTRUCTIVE RENAL FAILURE	421	[redacted]	[redacted]/8	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M	240 mg/.	変形性関節症/ COXARTROSIS	226	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	2/Unrelated
		[redacted]	7[redacted]/M	240 mg/84	不安定狭心症/ UNSTABLE ANGINA	78	[redacted]	[redacted]/8	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/224	心不全/ HEART FAILURE	211	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	6[redacted]/M	180 mg/356	嵌頓臍ヘルニア/ INCARCERATED UMBILICAL HERNIA	357	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/1008	うっ血性心不全/ CONGESTIVE HEART FAILURE	901	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	120 mg/84	尿路性敗血症/ UROSEPSIS	72	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/113	頻尿/ WORSENING OF URINARY FREQUENCY	86	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/188	水腎症/ HYDRONEPHROSIS	187	[redacted]	[redacted]/14	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/225	肺炎/ PNEUMONIA	208	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/225	全身健康状態低下/ DETERIORATION OF GENERAL CONDITION	222	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/225	深部静脈血栓症/ DEEP VENOUS THROMBOSIS	224	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	180 mg/749	変形性関節症/ WORSENING COX ARTHOSIS	750	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/85	丹毒/ ERYSIPELAS	86	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/315	失神/ SYNCOPE	280	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	9[redacted]/M[redacted]	240 mg/140	開放隅角緑内障/ SUSPECT OPEN ANGEL GLAUCOMA	136	[redacted]	[redacted]/35	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/401	歯肉出血/ GUM BLEEDING	401	[redacted]	[redacted]/17	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/401	口腔内潰瘍形成/ ORAL ULCER	401	[redacted]	[redacted]/17	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	3/Unrelated
				240 mg/401	汎血球減少症/ PANCYTOPENIA	401	[redacted]	[redacted]/17	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/401	血小板減少症/ THROMBOCYTOPENIA	401	[redacted]	[redacted]/17	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	4/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/177	尿道狭窄/ URETHRAL STRICTURE	172	[redacted]	[redacted]/10	Recovered/Resolved With Sequelae/Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/30	歩行障害/ STUMBLES	2	[redacted]	[redacted]/162	Recovered/Resolved/ Unknown	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	冠動脈疾患/ CORONARY ARTERY DISEASE	329	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
				240 mg/701	蜂巣炎/ LEFT FOOT CELLULITIS	683*	[redacted]	[redacted]/51	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/891	水腎症/ WORSENING HYDRONEPHROSIS	894	[redacted]	[redacted]/15	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
				180 mg/920	急性腎障害/ ACUTE RENAL FAILURE	921	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/791	敗血症/ SEPSIS	766	[redacted]	[redacted]/30	Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/791	敗血症/ SEPSIS	796	[redacted]		Fatal/Drug Withdrawn	5/Unrelated
		[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/336	尿閉/ URINARY RETENTION	310	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	2/Unrelated
		[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/84	憩室炎/ DIVERTICULITIS	80	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/84	腹痛/ ABDOMINAL PAIN	80	[redacted]	[redacted]/34	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
		[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/392	血尿/ WORSENING HAEMATURIA	366*	[redacted]	[redacted]/36	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/419	尿閉/ URINARY RETENTION	399	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/419	血尿/ WORSENING HAEMATURIA	413	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/419	血尿/ WORSENING HAEMATURIA	420	[redacted]	[redacted]/10	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
				240 mg/419	尿閉/ URINARY RETENTION	420	[redacted]	[redacted]/10	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
				240 mg/534	急性腎障害/ ACUTE KIDNEY INJURY	533	[redacted]	[redacted]/54	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
		[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/290	メレナ/ MALAENA (ADMITTED FOR COLONOSCOPY)	291	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
				240 mg/290	体重減少/ WEIGHT LOSS (ADMITTED FOR COLONOSCOPY)	291	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
				240 mg/388	鼻出血/ NOSE BLEED	374	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/388	直腸出血/ RECTAL BLEED	446	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	1/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/69	高血糖/ HYPERGLYCAEMIA	69	[redacted]	[redacted]/16	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
		[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/253	悪心/ NAUSEA	234	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	1/Unrelated
				240 mg/253	嘔吐/ VOMITING	234	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	1/Unrelated
				240 mg/397	全身健康状態低下/ GENERAL PHYSICAL DETERIORATION	380	[redacted]	[redacted]/15	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/397	腎不全/ RENAL FAILURE	380	[redacted]	[redacted]/15	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/397	水腎症/ RIGHT HYDRONEPHROSIS	406	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved/ Not Applicable	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/84	徐脈/ INSERTION OF PACEMAKER2O CONGENITAL AV BLOCK AND WORSENING BRADYCARDIA	85	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/484	虫垂炎/ APPENDICITIS	485	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/484	絞扼性鼠径ヘルニア/ STRANGULATED INGUINAL HERNIA	485	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/753	胃食道逆流性疾患/ OESOPHAGEAL GASTRIC REFLUX	754	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/141	尿閉/ WORSENING CHRONIC URINARY RETENTION	132	[redacted]	[redacted]/49	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/225	水腎症/ HYDROPHRENOSIS	203	[redacted]	[redacted]/202	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/281	尿路感染/ URINARY TRACK INFECTION	272	[redacted]	[redacted]/10	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/92	心筋梗塞/ INFERIOR MI	59	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	4/Unrelated
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/337	脊椎骨折/ SPINAL FRACTURE (BROKEN BACK)	313	[redacted]	[redacted]/14	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/447	クロストリジウム・ディフィシレ感染/ CLOSTRIDIUM DIFFICILE	427	[redacted]	[redacted]/98	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/447	下痢/ LOOSE STOOLS	427	[redacted]	[redacted]/142	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
				240 mg/447	失神/ SYNCOPE	428	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/447	高血糖/ HYPERGLYCAEMIA	428	[redacted]	[redacted]/10	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/.	錯乱状態/ CONFUSION	581	[redacted]	[redacted]/16	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
		[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/141	股関節部骨折/ HIP FRACTURE	140	[redacted]	[redacted]/10	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/291	尿路性敗血症/ UROSEPSIS	291	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/.	発熱/ FEVER	488	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	1/Unrelated
				240 mg/.	尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION WITHOUT HEMATURIA	488	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/.	骨髄炎/ OSTEOMYELITIS	492	[redacted]	[redacted]/70	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/.	前立腺膿瘍/ PROSTATE ABSCESS	492	[redacted]	[redacted]/70	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				180 mg/762	骨髄炎/ OSTEOMYELITIS	762	[redacted]	[redacted]/10	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				180 mg/762	前立腺膿瘍/ PROSTATE ABCESS	762	[redacted]	[redacted]/10	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/244	下部消化管出血/ LOWER GI BLEED	245	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
		[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/334	末梢性浮腫/ RIGHT LOWER LEG EDEMA	334	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	2/Unrelated
		[redacted]	5[redacted]/M[redacted]	240 mg/168	心筋梗塞/ MYOCARDIAL INFARCTION	159	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/758	変形性関節症/ EXACERBATION OF OSTEROARTHRITIS OF THE RIGHT KNEE	740	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/212	発熱/ FEVER	212	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
				240 mg/212	腹痛/ ABDOMINAL PAIN	212	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
				240 mg/212	敗血症/ SEPSIS	212	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	4/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	180 mg/494	誤嚥性肺炎/ ASPIRATION PNEUMONIA	495	[redacted]	[redacted]/8	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				180 mg/524	急性呼吸不全/ ACUTE HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE	525	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/529	皮膚感染/ SKIN INFECTION	530	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	120 mg/344	脊椎骨折/ LUMBAR TRANSVERSE FRACTURE	364	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Not Applicable	3/Unrelated
				120 mg/344	呼吸不全/ HYPOXIA, RESPIRATORY FAILURE	364	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved/ Not Applicable	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/386	脳出血/ CEREBRAL HEMORRHAGE	387	[redacted]		Fatal/Drug Withdrawn	5/Unrelated
	[redacted]	[redacted]3	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/21	尿路閉塞/ URINARY OBSTRUCTION	22	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/413	甲状腺機能低下症/ HYPOTHYROIDISM	401	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/413	心房細動/ ATRIAL FIBRILATION	401	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/413	肺炎/ PNEMONIA	401	[redacted]	[redacted]/15	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/413	心房細動/ ATRIAL FIBRILATION	410	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/704	尿閉/ URINARY RENTENTION	706	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	4/Unrelated
				240 mg/724	男性外性器蜂巣炎/ CELLULITIS, SCROTUM, PENIS	725	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/775	医療機器閉塞/ CLOGGED SUPRAPUBIC CATHETER	776	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/775	尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION	776	[redacted]	[redacted]/11	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/888	関節腫脹/ SWOLLEN LEFT KNEE	889	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Drug Interrupted	2/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
				240 mg/888	下痢/ DIARRHEA	889	[redacted]	[redacted]/15	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
				240 mg/888	尿路性敗血症/ UROSEPSIS	889	[redacted]	[redacted]/15	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	4/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/840	クロストリジウム・ディフィシレ感染/ CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION	837	[redacted]	[redacted]/43	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/51	急性腎障害/ ACUTE KIDNEY FAILURE	57	[redacted]	[redacted]/10	Recovered/Resolved/ Not Applicable	3/Related
				240 mg/51	貧血/ ANEMIA	57	[redacted]	[redacted]/10	Recovered/Resolved/ Not Applicable	2/Related
				240 mg/51	腎周囲血腫/ PERI-NEPHRIC HEMATOMA	57	[redacted]	[redacted]/45	Recovered/Resolved/ Not Applicable	4/Related
				240 mg/51	細菌性尿路感染/ PROTEUS MIRABILIS UTI	58	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved/ Not Applicable	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]	240 mg/336	心房細動/ ATRIAL FIBRILLATION	327	[redacted]	[redacted]/39	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	3/Related
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/420	冠動脈疾患/ LEFT CORONARY DISEASE	407	[redacted]		Recovering/Resolving /Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	120 mg/36	水腎症/ LEFT HYDRONEPHROSIS	36	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				120 mg/36	尿管閉塞/ URETERIC OBSTRUCTION LEFT-SIDED	36	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved With Sequelae/Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/87	尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION	88	[redacted]	[redacted]/8	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/230	急性腎障害/ ACUTE RENAL FAILURE	255	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Not Applicable	3/Unrelated
				240 mg/230	敗血症/ SEPSIS	255	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Not Applicable	4/Unrelated
				240 mg/230	多臓器機能不全症候群/ MULTI ORGAN FAILURE	255	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved/ Not Applicable	4/Unrelated
				240 mg/230	多臓器機能不全症候群/ MULTIORGAN FAILURE	256	[redacted]		Fatal/Not Applicable	5/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/215	圧迫骨折/ COMPRESSION FRACTURE	208	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/215	心不全/ HEART FAILURE	224	[redacted]	[redacted]/26	Recovered/Resolved With Sequelae/Not Applicable	4/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/292	敗血症/ SEPSIS	292	[redacted]	[redacted]/13	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	4/Unrelated
				240 mg/292	胆嚢炎/ CHOLECYSTITIS	295	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Not Applicable	3/Unrelated
		[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/336	転倒/ FALL	354	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/336	痙攣発作/ SEIZURE	354	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	2/Unrelated
				240 mg/336	血腫/ SCALP HEMATOMA	354	[redacted]	[redacted]/12	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/82	蜂巣炎/ CELLILITIS LEFT LOWER EXTREMITY	412	[redacted]	[redacted]/94	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/633	腎細胞癌/ PARTIAL NEPHRECTOMY DUE TO RENAL CELL CANCER	637	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/1007	肋骨骨折/ MULTIPLE RIB FRACTURES LEFT CHEST	920	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Related
				240 mg/1007	筋骨格系胸痛/ RECURRENT SEVERE PAIN LEFT CHEST RIB FRACTURES	923	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/137	自殺念慮/ SUICIDE IDEATION	138	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Drug Interrupted	2/Unrelated
				240 mg/137	大うつ病/ MAJOR DEPRESSIVE DISORDER	138	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
		[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/139	大腿骨骨折/ FRACTURED LEFT FEMUR	130	[redacted]	[redacted]/68	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/749	胃腸出血/ GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE	749	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/507	脱水/ DEHYDRATION	506	[redacted]	[redacted]/12	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/507	小腸炎/ ENTERITIS	506	[redacted]	[redacted]/12	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
		[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	失語症/ EXPRESSIVE APHASIA	926	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	1/Unrelated
				240 mg/.	一過性脳虚血発作/ TIA, UNSPECIFIED	926	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	1/Unrelated
		[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/307	背部痛/ BACK PAIN	280	[redacted]	[redacted]/10	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/307	高血糖/ ELEVATED BLOOD SUGAR	282	[redacted]	[redacted]/8	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/603	心房細動/ ATRIAL FIBRILLATION	627	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Not Applicable	4/Unrelated
				240 mg/603	失神/ SYNCOPE	627	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Not Applicable	3/Unrelated
		[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	関節損傷/ LEFT KNEE INJURY	356	[redacted]	[redacted]/52	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/142	非心臓性胸痛/ NON-CARDIAC CHEST PAIN	134	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/902	大腿骨骨折/ DISPLACEMENT LESSOR TROCHANTERIC FRACTURE	893	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/183	心肺停止/ CARDIOPULMONARY ARREST	183	[redacted]		Fatal/Drug Withdrawn	5/Unrelated
		[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/273	気管支炎/ BRONCHITIS	275	[redacted]	[redacted]/25	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/564	処置による疼痛/ POST OPERATION PAIN	565	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/447	一過性脳虚血発作/ TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK	383	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	1/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M[redacted]	120 mg/84	転倒/ FALL	70	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Related
				120 mg/88	硬膜下血腫/ SUBDURAL HEMATOMA	88	[redacted]	[redacted]/109	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	3/Related
		[redacted]	[redacted]/M[redacted]	240 mg/227	大腿骨骨折/ BROKEN R FEMUR	227	[redacted]	[redacted]/20	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/478	体重減少/ WEIGHT LOSS	459	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/562	転倒/ FALL	548	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	180 mg/.	非心臓性胸痛/ NON CARDIAC CHEST PAIN	90	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	1/Unrelated
				180 mg/.	血尿/ GROSS HEMATURIA	142	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				120 mg/.	蜂巣炎/ ABDOMINAL WALL CELLULITIS	427	[redacted]	[redacted]/11	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				120 mg/.	深部静脈血栓症/ ACUTE DVT LLE	430	[redacted]		Recovering/Resolving /Dose Not Changed	2/Unrelated
				120 mg/.	蜂巣炎/ CELLULITUS LEFT LEG	430	[redacted]	[redacted]/8	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	1/Unrelated
				120 mg/.	うっ血性心不全/ ACUTE EXACERBATION OF CHF	440	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				120 mg/.	胸痛/ ACUTE CHEST PAIN	440	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				120 mg/618	上腕骨骨折/ FRACTURE OF SURGICAL NECK OF LEFT HUMERUS	602	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	2/Related
		[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/462	腹部ヘルニア/ VENTRAL HERNIA	461	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/462	小腸閉塞/ SMALL BOWEL OBSTRUCTION	461	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/.	虫垂炎/ ACUTE APPENDICITIS	146	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/176	筋骨格系胸痛/ CHEST PAIN-MUSCULOSKELETAL	176	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
				240 mg/204	筋骨格系胸痛/ CHEST PAIN - MUSCULOSKELETAL	205	[redacted]	[redacted]/8	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	3/Related
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/111	呼吸困難/ SHORTNESS OF BREATH	100	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/449	非心臓性胸痛/ NON CARDIAC CHEST PAIN	437	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Related
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/375	小腸閉塞/ SMALL BOWEL OBSTRUCTION	375	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/323	失語症/ DYSPHASIA	324	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
				240 mg/323	譫妄/ ACUTE DELIRIUM	324	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/323	呼吸困難/ DYSPNEA	324	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/223	脳血管発作/ CEREBROVASCULAR ACCIDENT	221	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved With Sequelae/Drug Interrupted	3/Unrelated
		[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/105	上室性頻脈/ SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA	105	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/310	狭心症/ CARDIAC CHEST PAIN	303	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/282	胆嚢炎/ CHOLECYSTITIS	282	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved With Sequelae/Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/28	平衡障害/ LOSS OF BALANCE	28	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/28	浮動性めまい/ DIZINESS	28	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/28	頭痛/ HEADACHE	28	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/376	排尿困難/ ACUTE DYSURIA	377	[redacted]	[redacted]/213	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
		[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/28	足骨折/ LEFT COMINUTIVE CALCANEUS FRACTURE	28	[redacted]	[redacted]/43	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/395	外傷性気胸/ TRAUMATIC PNEUMOTHORAX	391	[redacted]	[redacted]/10	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/560	多発ニューロパチー/ POLYNEUROPATHIA PROGRESION	501*	[redacted]	[redacted]/20	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/142	骨髄炎/ OSTEAMYELITIS HALLUCIS LATERI SINISTRI	122	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved With Sequelae/Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/53	血尿/ MACROSCOPIC HAEMATURIA	51	[redacted]	[redacted]/8	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/252	腎機能障害/ RENAL IMPAIRMENT	253	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/252	水腎症/ HYDRONEPHROSIS	253	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Unrelated

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/447	大腸ポリープ/ COLON POLYP	448	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
				240 mg/496	大腸ポリープ/ COLON POLYP	497	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/37	うっ血性心不全/ CONGESTIVE HEART FAILURE	38	[redacted]	[redacted]/16	Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn	2/Related
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/556	腰部脊柱管狭窄症/ LUMBAR SPINAL STENOSIS	438	[redacted]	[redacted]/24	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/556	腰椎骨折/ LUMBAR VERTEBRAL FRACTURE	438	[redacted]	[redacted]/24	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/313	腎盂の悪性新生物/ RENAL PELVIS CANCER	311	[redacted]	[redacted]/14	Recovered/Resolved/ Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	180 mg/161	胸水/ PLEURAL EFFUSION	176	[redacted]	[redacted]/44	Recovered/Resolved/ Not Applicable	3/Related
				180 mg/161	血小板減少症/ PLATELET COUNT DECREASED	189	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved/ Not Applicable	4/Unrelated
				180 mg/161	前立腺炎/ PROSTATITIS	189	[redacted]	[redacted]/31	Recovered/Resolved/ Not Applicable	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/4	血栓性脳梗塞/ ATHEROTHROMBOSIS CEREBRAL INFARCTION	21	[redacted]	[redacted]/58	Recovered/Resolved With Sequelae/Drug Withdrawn	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/125	出血性膀胱炎/ CYSTITIS HAEMORRHAGIC	125	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved/ Drug Interrupted	3/Related

Key: AE=adverse event, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, *=imputed date, day, or duration
[a] Day of last administration of study agent prior to AE onset.
[b] Day of last administration of study agent (prior to the AE) and Day of AE Onset are in reference to the start of study agent.
[c] Relationship to study agent is assessed by the investigator.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.
Note: Toxicity Grade is based on NCI common toxicity criteria, version 4.0.

表 2.7.4.6-付録-29 ARN-509-001 試験の重篤な有害事象の一覧［安全性解析対象集団］

Cohort	Site ID	Subject ID	Age (years) /Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[ab]	Preferred Term/Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
60MG	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	60 mg/91	Atrial fibrillation/Atrial fibrillation	91	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved / Drug Withdrawn	3/Unrelated
120MG	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	120 mg/130	Tumour pain/Tumor pain, r sacrum	131	[redacted]	[redacted]/1	Recovered/Resolved / Drug Interrupted	2/Unrelated
300MG	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	300 mg/21	Myoclonus/Myoclonus	15	[redacted]:12:08:00	[redacted]/8	Recovered/Resolved / Dose Reduced	2/Related
				300 mg/21	Abdominal pain/Abdominal pain	15	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved / Dose Reduced	3/Related
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/212	Pancreatitis acute/Acute pancreatitis	213	[redacted]:	[redacted]/5	Recovered/Resolved / Drug Interrupted	2/Unrelated
				240 mg/212	Urinary tract infection/Urinary tract infection	213	[redacted]14:44:00:	[redacted]/5	Recovered/Resolved / Drug Interrupted	2/Unrelated
390MG	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/307	Arthralgia/Pain -- left hip	307	[redacted]14:44:00	[redacted]/8	Recovered/Resolved / Drug Withdrawn	3/Unrelated
				240 mg/307	Musculoskeletal pain/Pain - left buttock	307	[redacted]	[redacted]/8	Recovered/Resolved / Drug Withdrawn	3/Unrelated
480MG	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/123	Cerebral infarction/Acute 4-5mm infarct (right cortical) ischemia cerebrovascular	123	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved / Drug Withdrawn	2/Unrelated
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	480 mg/91	Photosensitivity reaction/Photosensitive drug reaction	72	[redacted]:	[redacted]/77	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	1/Related
				240 mg/553	Cellulitis/Left lower leg cellulitis	382	[redacted]11:28:00	[redacted]/2	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	3/Unrelated
PHASE 2 NON-METASTATIC CRPC TREATMENT NAIVE	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/1758	Myocardial infarction/Myocardial infarction	1757	[redacted]	[redacted]/27	Recovered/Resolved With Sequelae / Drug Interrupted	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/784	Hypoglycaemia/Hypoglycemia	113	[redacted]:	[redacted]/29	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	1/Unrelated
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/100	Bladder outlet obstruction/Bladder outlet obstruction	26	[redacted]10:44:00	[redacted]/3	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/100	Urinary retention/Urinary retention (due to ileo-conduit surgery)	102	[redacted]	[redacted]/18	Recovered/Resolved / Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/981	Oesophageal carcinoma/Esophageal carcinoma	972	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved / Drug Withdrawn	1/Unrelated

Cohort	Site ID	Subject ID	Age (years) /Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[ab]	Preferred Term/Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/272	Colorectal adenocarcinoma/Colorectal adenocarcinoma	273	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved / Drug Withdrawn	3/Unrelated
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/1372	Malignant melanoma/Melanoma	928	[redacted] 09:40:00	[redacted]/14	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/420	Osteonecrosis/Avascular necrosis of the left hip. treatment: total hip replacement.	366	[redacted]	[redacted]/11	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/472	Abdominal adhesions/Intestinal adhesions	472	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved / Drug Withdrawn	4/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	180 mg/532	Upper gastrointestinal haemorrhage/Upper gi hemorrhage	536	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	3/Unrelated
				120 mg/896	Sternal fracture/Fracture (sternum)	786	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	2/Unrelated
				120 mg/1272	Lower gastrointestinal haemorrhage/Lower gi hemorrhage	1273	[redacted]	[redacted]/45	Recovered/Resolved / Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/942	Cerebrovascular accident/Cerebral vascular accident	909	[redacted] 00:00:00	[redacted]/3	Recovered/Resolved With Sequelae / Dose Not Changed	2/Unrelated
		[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/244	Nerve root compression/Nerve root compression of cervical vertebrae	250	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved / Drug Withdrawn	3/Unrelated
		[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/39	Anaemia/Anemia	40	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved / Drug Interrupted	4/Unrelated
				240 mg/39	Duodenal ulcer/Worsening duodenal ulcers	40	[redacted]	[redacted]/8	Recovered/Resolved / Drug Interrupted	4/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/476	Glioblastoma multiforme/Glioblastoma multiforme	461	[redacted]	[redacted]/9	Recovered/Resolved With Sequelae / Drug Withdrawn	4/Unrelated
		[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/828	Basal ganglia stroke/Left basal ganglia stroke	807	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/828	Cerebrovascular accident/Stroke	828	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/376	Pelvic fracture/Fractured pelvis related to fall	377	[redacted]	[redacted]/18	Recovered/Resolved With Sequelae / Drug Interrupted	2/Unrelated
				240 mg/376	Pulmonary embolism/Pulmonary embolism, bilateral	381	[redacted]	[redacted]/14	Recovered/Resolved / Drug Interrupted	3/Unrelated
		[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/846	Tachycardia/Tachycardia	560	[redacted]:0 0:00:00	[redacted]/2	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/799	Haematuria/Gross hematuria	812	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	2/Unrelated

Cohort	Site ID	Subject ID	Age (years) /Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[ab]	Preferred Term/Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
				240 mg/799	Urinary retention/Urinary retention	813	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/799	Haematuria/Recurrent gross hematuria	818	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/799	Urinary retention/Recurrent urinary retention	818	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	2/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/28	Atrial flutter/Atrial flutter	12	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/1832	Cardiac failure congestive/Congestive heart failure	1427	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	2/Unrelated
PHASE 2 METASTATIC CRPC TREATMENT NAIVE	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/631	Spinal cord compression/Spinal cord compression	634	[redacted]	[redacted]/13	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	3/Unrelated
		[redacted]	5[redacted]/M[redacted]	240 mg/759	Headache/Headache	632	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	1/Unrelated
		[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/1522	Gastroenteritis/Gastroenteritis	1523	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved / Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/1901	Hepatocellular carcinoma/Hepatocellular carcinoma	1898	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved / Drug Withdrawn	3/Unrelated
		[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/1075	Kaposi's sarcoma/Malignant neoplasm-kaposi sarcoma	561	[redacted]		Not Recovered/Not Resolved / Dose Not Changed	1/Unrelated
				240 mg/1075	Dyspnoea/Dyspnea	1076	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved / Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/1133	Dyspnoea/Dyspnea	1134	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved / Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/390	Hypovolaemia/Volume depletion (dehydration)	378	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/121	Constipation/Constipation	132	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved / Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/161	Large intestinal haemorrhage/Colonic hemorrhage	162	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved / Drug Withdrawn	3/Unrelated
				240 mg/161	Asthenia/Weakness	176	[redacted]	[redacted]/53	Recovered/Resolved With Sequelae / Dose Not Changed	4/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M[redacted]	240 mg/1540	Myocardial ischaemia/Inferior wall ischemia	1323	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	3/Unrelated

Cohort	Site ID	Subject ID	Age (years) /Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[ab]	Preferred Term/Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
				240 mg/1962	Cardiac failure congestive/Acute diastolic congestive heart failure	1747	[redacted]	[redacted]/6	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	3/Unrelated
				240 mg/1962	Peripheral ischaemia/Left lower extremity ischemia	1825	[redacted]	[redacted]/8	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/166	Dehydration/Dehydration	175	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved With Sequelae / Dose Not Changed	4/Unrelated
				240 mg/166	Confusional state/Confusion	175	[redacted] :16:58:00	[redacted]/8	Recovered/Resolved With Sequelae / Dose Not Changed	4/Unrelated
				240 mg/166	Confusional state/Confusion	182	[redacted]	[redacted]/1	Fatal / Dose Not Changed	5/Unrelated
				240 mg/166	Dehydration/Dehydration	182	[redacted]	[redacted]/1	Fatal / Dose Not Changed	5/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	9[redacted]/M[redacted]	240 mg/80	Gastric ulcer haemorrhage/Bleeding gastric ulcer	81	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved / Drug Withdrawn	3/Unrelated
		[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/698	Sepsis/Sepsis	677	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/698	Urinary tract infection/Urinary tract infection	677	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	2/Unrelated
PHASE 2 METASTATIC CRPC ABIRATERONE TREATED	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/29	Food poisoning/Food poisoning	30	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved / Drug Interrupted	2/Unrelated
				240 mg/71	Back pain/Back pain	72	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved / Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/83	Haematuria/Worsening hematuria	86	[redacted]	[redacted]/11	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/83	Urinary retention/Worsening urinary retention	86	[redacted]	[redacted]/11	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	2/Unrelated
		[redacted]	6[redacted]/M[redacted]	240 mg/243	Syncope/Syncope	243	[redacted]	[redacted]/4	Recovered/Resolved / Drug Interrupted	3/Unrelated
		[redacted]	8[redacted]/M[redacted]	240 mg/29	Spinal cord compression/Cord compression (t7)	29	[redacted]	[redacted]/3	Recovered/Resolved / Drug Interrupted	3/Unrelated
				240 mg/365	Constipation/Constipation	42	[redacted]	[redacted]/7	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	2/Unrelated
				240 mg/365	Back pain/Worsening back pain	44	[redacted]	[redacted]/5	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	3/Unrelated

Cohort	Site ID	Subject ID	Age (years) /Sex/Race	Onset Dose(mg)/Day of Last Dose[ab]	Preferred Term/Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M/[redacted]	240 mg/145	Hypocalcaemia/Hypocalcemia	30	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M/[redacted]	240 mg/34	Constipation/Constipation	40	[redacted] 15:50:00	[redacted]/11	Recovered/Resolved / Drug Interrupted	3/Unrelated
	[redacted]	[redacted]	[redacted]/M/[redacted]	240 mg/85	Anaemia/Anemia	67	[redacted]	[redacted]/2	Recovered/Resolved / Dose Not Changed	2/Unrelated

Key: AE=adverse event, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, *=imputed date, day, or duration
[a]Day of last administration of study agent prior to AE onset.
[b]Day of last administration of study agent (prior to the AE) and Day of AE Onset are in reference to the start of study agent.
[c]Relationship to study agent is assessed by the investigator.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[LSFAE02.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-001\DBR_CSRADDENDUM\RE_CSRADDENDUM\PROD\LSFAE02.SAS] 07JUL2017, 13:27

表 2.7.4.6-付録-30 PCR1019 試験の重篤な有害事象の一覧［安全性解析対象集団］

Subject	Start Date	Dosing Day of Start of AE[a]	End Date	Reported Term (MedDRA Preferred Term)	Toxicity Grade	Serious	Outcome	Drug	Causality	Action Taken
[redacted]	[redacted]	114	[redacted]	GENERAL HEALTH DETERIORATION (General Physical Health Deterioration)	4	Y	RECOVERED/ RESOLVED	Apalutamide	NOT RELATED	NOT APPLICABLE
[redacted]	[redacted]	42	[redacted]	MEDULLAR COMPRESSION T9 (Spinal Cord Compression)	3	Y	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	Apalutamide	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED
[redacted]	[redacted]	48	[redacted]	PROGRESSIVE PAIN IN BACK LOWER RIGHT PART (Back Pain)	3	Y	RECOVERED/ RESOLVED	Apalutamide	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
[redacted]	[redacted]	14	[redacted]	HYPERCALCEMIA (Hypercalcaemia)	1	Y	RECOVERED/ RESOLVED	Apalutamide	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
	[redacted]	28	[redacted]	CREATININE INCREASED SINGLE OBSERVATION (Blood Creatinine Increased)	1	Y	RECOVERED/ RESOLVED	Apalutamide	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
	[redacted]	31	[redacted]	JAW NECROSIS (Osteonecrosis Of Jaw)	3	Y	RECOVERED/ RESOLVED	Apalutamide	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
	[redacted]	64	[redacted]	NEUROLOGICAL DEFECTIT (Nervous System Disorder)	3	Y	RECOVERED/ RESOLVED	Apalutamide	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
	[redacted]	64	[redacted]	PAIN LEFT HIP (Arthralgia)	3	Y	RECOVERED/ RESOLVED	Apalutamide	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED
[redacted]	[redacted]	31	[redacted]	PAIN LOWER BACK (Back Pain)	3	Y	RECOVERED/ RESOLVED	Apalutamide	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
	[redacted]	34	[redacted]	DELIRIUM DUE TO INFECTION (Delirium)	2	Y	RECOVERED/ RESOLVED	Apalutamide	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED
	[redacted]	34	[redacted]	FEVER OF UNKNOWN ORIGIN (Pyrexia)	2	Y	RECOVERED/ RESOLVED	Apalutamide	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED
	[redacted]	45	[redacted]	HEART FAILURE (Cardiac Failure)	3	Y	RECOVERED/ RESOLVED	Apalutamide	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED

Subject	Start Date	Dosing Day of Start of AE[a]	End Date	Reported Term (MedDRA Preferred Term)	Toxicity Grade	Serious	Outcome	Drug	Causality	Action Taken

[a]Dosing day is relative to the date of first dose of study drug.
AE and SOC were coded using MedDRA version 19.0.

[LSFAE02.RTF] [/SAS/3945/56021927PCR1019/FILES/RE/CSR/PROGRAMS/LSFAE02.SAS] 24MAY2017, 02:46

表 2.7.4.6-付録-31 ARN-509-003 試験の日本人集団の重症度別（Grade 5 を除く）の重篤な有害事象［安全性解析対象集団］

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
Japanese Safety Population	21					34				
Subjects with 1 or more treatment-emergent SAEs	5 (23.8%)		0	5 (23.8%)	0	8 (23.5%)		2 (5.9%)	5 (14.7%)	1 (2.9%)
System organ class Preferred term										
腎および尿路障害	2 (9.5%)	0	0	2 (9.5%)	0	2 (5.9%)	0	0	2 (5.9%)	0
水腎症	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
尿路結石	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
大腸ポリープ	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
膵炎	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
リウマチ性多発筋痛	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
脳梗塞	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.9%)
血小板減少症	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.9%)
心臓障害	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
腎盂の悪性新生物	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
前立腺炎	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
胸水	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
肝胆道系障害	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0
急性胆管炎	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event; SAE=serious adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Table does not include Grade 5 events.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28days.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.
Note: Toxicity Grade is based on NCI common toxicity criteria, version 4.0.

表 2.7.4.6-付録-32 ARN-509-003 試験の日本人集団の投与期間で標準化した 100 人年あたりの重症度別（Grade 5 を除く）の重篤な有害事象の発現件数［安全性解析対象集団］

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
Japanese Safety Population	21					34				
Total subject-years of exposure	19.2					23.4				
Number of distinct treatment-emergent SAEs	6 (31.3)	0	0	6 (31.3)	0	13 (55.6)	0	3 (12.8)	9 (38.5)	1 (4.3)
System organ class Preferred term										
腎および尿路障害	2 (10.4)	0	0	2 (10.4)	0	3 (12.8)	0	0	3 (12.8)	0
出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
水腎症	1 (5.2)	0	0	1 (5.2)	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
尿路結石	1 (5.2)	0	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (5.2)	0	0	1 (5.2)	0	2 (8.5)	0	2 (8.5)	0	0
大腸ポリープ	0	0	0	0	0	2 (8.5)	0	2 (8.5)	0	0
膵炎	1 (5.2)	0	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
血小板減少症	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
心臓障害	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.2)	0	0	1 (5.2)	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
リウマチ性多発筋痛	1 (5.2)	0	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
腎盂の悪性新生物	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
神経系障害	1 (5.2)	0	0	1 (5.2)	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
脳梗塞	1 (5.2)	0	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
前立腺炎	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
胸水	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
肝胆道系障害	1 (5.2)	0	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0
急性胆管炎	1 (5.2)	0	0	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Number in parentheses is event rate per 100 subject-years of exposure, which is calculated as: 100 * number of distinct events with that preferred term / total subject-years of exposure (total days of exposure/365.25) for the treatment group.
Note: Table does not include Grade 5 events.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug+28 days.
Note: The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.
Note: Toxicity Grade is based on NCI common toxicity criteria, version 4.0.

表 2.7.4.6-付録-33 PCR1008 試験の重篤な有害事象の一覧［All Treated Population］

Dose Group	Subject ID	Sex/ Age	Race	Reported Term	Preferred Term[a]	TEAE	Onset Date/ (Study Day)	Outcome Date/ (Study Day)	Duration	Outcome	Toxicity Grade	Action Taken	Causality	Serious Event
ARN-509 240 mg	810103	M/ 70	ASIAN	SPINAL CORD COMPRESSION	Spinal cord compression	Y	2014-11-07/ (82)			RECOVERING/RESOLVING	3	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Y

[a] Adverse Events are coded using MedDRA 19.1.

[LSFAE05.RTF] [/SAS/3962/56021927PCR1008/FILES/RE/CSR/PROGRAMS/LSFAE05.SAS] 05JUL2017, 06:07

表 2.7.4.6-付録-34 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験で投与中止に至った有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Subjects with 1 or more TEAEs leading to discontinuation of study drug	28 (7.0%)	85 (10.6%)	16 (16.0%)	0	101 (10.7%)
System organ class Preferred term					
皮膚および皮下組織障害	0	26 (3.2%)	2 (2.0%)	0	28 (3.0%)
斑状丘疹状皮疹	0	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
全身性皮疹	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
発疹	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
薬疹	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
湿疹	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
多形紅斑	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
そう痒症	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
斑状皮疹	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
結節性紅斑	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
多汗症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
汗疹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
神経皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
類天疱瘡	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚潰瘍	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
胃腸障害	4 (1.0%)	10 (1.2%)	5 (5.0%)	0	15 (1.6%)
腹痛	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
悪心	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
嚥下障害	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
嘔吐	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
腹部癒着	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
腹部不快感	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腹部膨満	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
下痢	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
消化不良	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
出血性胃潰瘍	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
大腸出血	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
上腹部痛	1 (0.3%)	0	0	0	0
腸管腫瘤	1 (0.3%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3%)	9 (1.1%)	3 (3.0%)	0	12 (1.3%)
疲労	1 (0.3%)	8 (1.0%)	3 (3.0%)	0	11 (1.2%)
顔面浮腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
末梢性浮腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
神経系障害	5 (1.3%)	9 (1.1%)	2 (2.0%)	0	11 (1.2%)
健忘	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
痙攣発作	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
脳出血	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
注意力障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
浮動性めまい	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
頭痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
虚血性脳卒中	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
神経根圧迫	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
血栓性脳梗塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
中枢神経系病変	1 (0.3%)	0	0	0	0
頭蓋内出血	1 (0.3%)	0	0	0	0
記憶障害	1 (0.3%)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.5%)	6 (0.7%)	4 (4.0%)	0	10 (1.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
膀胱癌	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
慢性骨髄性白血病	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
結腸直腸腺癌	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
多形性神経膠芽細胞腫	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
肝細胞癌	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
食道癌	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
小細胞肺癌	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肺扁平上皮癌	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
移行上皮癌	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
結腸癌	1 (0.3%)	0	0	0	0
直腸癌	1 (0.3%)	0	0	0	0
心臓障害	3 (0.8%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
狭心症	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心房細動	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
うっ血性心不全	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心肺停止	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心筋梗塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
右室機能不全	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
急性冠動脈症候群	1 (0.3%)	0	0	0	0
ストレス心筋症	1 (0.3%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
敗血症	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
ウイルス性耳感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肺結核	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿路感染	1 (0.3%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (0.5%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
好中球減少症	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
血小板減少症	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
リンパ節症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
溶血性尿毒症症候群	1 (0.3%)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
食欲減退	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (2.0%)	0	4 (0.4%)
関節痛	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
筋萎縮	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
多発性関節炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
骨病変	1 (0.3%)	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.3%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
転倒	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肋骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
硬膜下血腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
臨床検査	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
体重減少	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
呼吸困難	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
労作性呼吸困難	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
免疫系障害	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
アレルギー性浮腫	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
薬物過敏症	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
過敏症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
精神障害	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
攻撃性	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
錯乱状態	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
幻覚	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
精神運動制止遅滞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
耳および迷路障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
回転性めまい	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
内分泌障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腎および尿路障害	6 (1.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腎不全	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
水腎症	2 (0.5%)	0	0	0	0
尿閉	2 (0.5%)	0	0	0	0
尿流量減少	1 (0.3%)	0	0	0	0
血管障害	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
高血圧	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE06.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE02.SAS] 11AUG2017, 13:48

表 2.7.4.6-付録-35 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験で治験薬の減量に至った有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Subjects with 1 or more TEAEs leading to dose reduction	7 (1.8%)	77 (9.6%)	7 (7.0%)	2 (4.4%)	86 (9.1%)
System organ class Preferred term					
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3%)	28 (3.5%)	1 (1.0%)	0	29 (3.1%)
発疹	0	9 (1.1%)	0	0	9 (0.9%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
全身性皮疹	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
そう痒症	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
斑状皮疹	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
剥脱性皮膚炎	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
湿疹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
多形紅斑	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
多汗症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
類天疱瘡	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
紅斑性皮疹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚感作	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
胃腸障害	6 (1.5%)	20 (2.5%)	4 (4.0%)	0	24 (2.5%)
下痢	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
悪心	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
腹痛	2 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (2.0%)	0	3 (0.3%)
消化不良	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
嘔吐	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
腹部不快感	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
腹部膨満	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
上腹部痛	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
嚥下障害	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
胃食道逆流性疾患	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
鼓腸	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
便秘	1 (0.3%)	0	0	0	0
胃炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	17 (2.1%)	3 (3.0%)	2 (4.4%)	22 (2.3%)
疲労	0	14 (1.7%)	3 (3.0%)	2 (4.4%)	19 (2.0%)
無力症	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
倦怠感	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
神経系障害	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
浮動性めまい	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
味覚異常	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
頭痛	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
知覚過敏	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
傾眠	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
記憶障害	1 (0.3%)	0	0	0	0
精神障害	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
不眠症	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
激越	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
不安	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
易刺激性	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
呼吸困難	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
息詰まり	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
労作性呼吸困難	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
代謝および栄養障害	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
食欲減退	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
高カリウム血症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血液およびリンパ系障害	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
リンパ球減少症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
好中球減少症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
挫傷	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
皮下血腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
臨床検査	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
体重減少	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血管障害	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
高血圧	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
内分泌障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
眼障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
霧視	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
関節炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腎および尿路障害	1 (0.3%)	0	0	0	0
尿閉	1 (0.3%)	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE07A.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE02.SAS] 11AUG2017, 13:48

表 2.7.4.6-付録-36 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験で治験薬の投与中断に至った有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Subjects with 1 or more TEAEs leading to dose interruption	71 (17.8%)	237 (29.5%)	30 (30.0%)	6 (13.3%)	273 (28.8%)
System organ class Preferred term					
胃腸障害	24 (6.0%)	58 (7.2%)	13 (13.0%)	1 (2.2%)	72 (7.6%)
下痢	5 (1.3%)	19 (2.4%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	24 (2.5%)
悪心	4 (1.0%)	12 (1.5%)	4 (4.0%)	0	16 (1.7%)
嘔吐	4 (1.0%)	9 (1.1%)	4 (4.0%)	0	13 (1.4%)
腹痛	3 (0.8%)	3 (0.4%)	1 (1.0%)	0	4 (0.4%)
胃食道逆流性疾患	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
腹部不快感	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
上腹部痛	4 (1.0%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
便秘	0	1 (0.1%)	2 (2.0%)	0	3 (0.3%)
消化不良	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
小腸炎	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
下部消化管出血	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
腹部膨満	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肛門失禁	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
十二指腸潰瘍	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
心窩部不快感	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
鼓腸	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
食中毒	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
胃障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
胃腸出血	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
消化器痛	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
裂孔ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
イレウス	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
絞扼性鼠径ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
大腸ポリープ	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
メレナ	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
食道アカラシア	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
食道不快感	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
食道炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
膵炎	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
吐き戻し	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
小腸閉塞	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
大腸炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (0.3%)	0	0	0	0
急性膵炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
小腸出血	1 (0.3%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (1.3%)	66 (8.2%)	4 (4.0%)	0	70 (7.4%)
発疹	2 (0.5%)	19 (2.4%)	0	0	19 (2.0%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3%)	16 (2.0%)	0	0	16 (1.7%)
全身性皮疹	0	9 (1.1%)	0	0	9 (0.9%)
そう痒症	0	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
斑状皮疹	0	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
そう痒性皮疹	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
蕁麻疹	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
脱毛症	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
貨幣状湿疹	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
紅斑	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
多形紅斑	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
多汗症	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
丘疹性皮疹	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
剥脱性皮膚炎	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
環状肉芽腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
類天疱瘡	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
全身性そう痒症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚感作	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
冷汗	1 (0.3%)	0	0	0	0
小水疱性皮疹	1 (0.3%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.0%)	32 (4.0%)	4 (4.0%)	1 (2.2%)	37 (3.9%)
疲労	2 (0.5%)	18 (2.2%)	3 (3.0%)	1 (2.2%)	22 (2.3%)
発熱	0	7 (0.9%)	1 (1.0%)	0	8 (0.8%)
無力症	0	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
歩行障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
高熱	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
非心臓性胸痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
末梢性浮腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
疼痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
不活発	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
早期満腹	1 (0.3%)	0	0	0	0
倦怠感	2 (0.5%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	15 (3.8%)	27 (3.4%)	5 (5.0%)	0	32 (3.4%)
尿路感染	5 (1.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
尿路性敗血症	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
胃腸炎	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
肺炎	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
蜂巣炎	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
帯状疱疹	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
気道感染	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
敗血症	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
肛門膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
虫垂炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
気管支炎	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
男性外性器蜂巣炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
レンサ球菌性蜂巣炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
憩室炎	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ウイルス性消化管感染	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
インフルエンザ	2 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
鼻咽頭炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
骨髄炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
前立腺膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
膿疱性皮疹	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
副鼻腔炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
虫垂膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0	0
膀胱炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
神経系障害	6 (1.5%)	22 (2.7%)	3 (3.0%)	1 (2.2%)	26 (2.7%)
浮動性めまい	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
頭痛	0	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
失神	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
一過性脳虚血発作	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
失語症	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
味覚異常	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
傾眠	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
脊髄圧迫	0	0	1 (1.0%)	1 (2.2%)	2 (0.2%)
脳血管発作	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
顔面部神経痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
出血性卒中	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
不全片麻痺	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
錯感覚	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
パーキンソン病	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
振戦	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
小脳梗塞	1 (0.3%)	0	0	0	0
脳梗塞	1 (0.3%)	0	0	0	0
認知障害	1 (0.3%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	13 (3.3%)	25 (3.1%)	1 (1.0%)	0	26 (2.7%)
血尿	2 (0.5%)	9 (1.1%)	0	0	9 (0.9%)
尿閉	4 (1.0%)	7 (0.9%)	1 (1.0%)	0	8 (0.8%)
水腎症	4 (1.0%)	5 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
急性腎障害	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
尿道狭窄	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
排尿困難	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
膀胱結石	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
出血性膀胱炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腎結石症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腎不全	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腎機能障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿管閉塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿路閉塞	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿異常	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿意切迫	1 (0.3%)	0	0	0	0
頻尿	1 (0.3%)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.3%)	20 (2.5%)	2 (2.0%)	0	22 (2.3%)
食欲減退	0	7 (0.9%)	1 (1.0%)	0	8 (0.8%)
高カリウム血症	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
低ナトリウム血症	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
脱水	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
高血糖	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
コントロール不良の糖尿病	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
痛風	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
高マグネシウム血症	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
高ナトリウム血症	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
低カルシウム血症	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
低カリウム血症	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
低マグネシウム血症	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
代謝性アルカローシス	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血管障害	9 (2.3%)	19 (2.4%)	3 (3.0%)	0	22 (2.3%)
高血圧	3 (0.8%)	10 (1.2%)	1 (1.0%)	0	11 (1.2%)
ほてり	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
低血圧	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
大動脈瘤	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
動脈硬化症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
深部静脈血栓症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
起立性高血圧	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
蒼白	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
大動脈狭窄	1 (0.3%)	0	0	0	0
動脈閉塞性疾患	1 (0.3%)	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	2 (0.5%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.3%)	13 (1.6%)	4 (4.0%)	0	17 (1.8%)
転倒	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
腰椎骨折	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
上肢骨折	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
吻合合併症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
圧迫骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
挫傷	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
頭蓋脳損傷	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
大腿骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腓骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
骨盤骨折	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
外傷性気胸	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
処置による疼痛	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
漿液腫	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
サンバーン	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
胸椎骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
大腿骨頚部骨折	1 (0.3%)	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	1 (0.3%)	0	0	0	0
肋骨骨折	2 (0.5%)	0	0	0	0
心臓障害	6 (1.5%)	14 (1.7%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	16 (1.7%)
心房細動	2 (0.5%)	6 (0.7%)	0	1 (2.2%)	7 (0.7%)
狭心症	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
心筋梗塞	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
心房粗動	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
徐脈	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心不全	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心拡大	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
冠動脈疾患	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
動悸	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
上室性頻脈	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
心室性頻脈	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
急性心筋梗塞	1 (0.3%)	0	0	0	0
急性心不全	1 (0.3%)	0	0	0	0
うっ血性心不全	1 (0.3%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.5%)	13 (1.6%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	15 (1.6%)
関節痛	0	2 (0.2%)	0	1 (2.2%)	3 (0.3%)
背部痛	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
変形性関節症	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
筋力低下	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
関節炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
側腹部痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
関節腫脹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
筋骨格痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
頚部痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
脊椎痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
リウマチ性多発筋痛	1 (0.3%)	0	0	0	0
臨床検査	2 (0.5%)	8 (1.0%)	2 (2.0%)	1 (2.2%)	11 (1.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	1 (2.2%)	3 (0.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.2%)	0	1 (2.2%)	3 (0.3%)
体重減少	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
心電図ＱＴ延長	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
体温上昇	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
尿検査異常	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3%)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.5%)	8 (1.0%)	1 (1.0%)	0	9 (0.9%)
移行上皮癌	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
結腸腺癌	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
乳癌	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
結腸癌第２期	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
胃癌	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肺の悪性新生物	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腎細胞癌	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
舌新生物	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
悪性黒色腫	1 (0.3%)	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.0%)	6 (0.7%)	3 (3.0%)	0	9 (0.9%)
呼吸困難	2 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
慢性呼吸不全	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
労作性呼吸困難	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肺障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
誤嚥性肺炎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肺塞栓症	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
上気道うっ血	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.5%)	0	0	0	0
低酸素症	1 (0.3%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	5 (0.6%)	1 (1.0%)	1 (2.2%)	7 (0.7%)
貧血	0	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
好中球減少症	0	2 (0.2%)	0	1 (2.2%)	3 (0.3%)
リンパ球減少症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
精神障害	3 (0.8%)	5 (0.6%)	0	1 (2.2%)	6 (0.6%)
不安	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
譫妄	0	1 (0.1%)	0	1 (2.2%)	2 (0.2%)
大うつ病	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
睡眠障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
自殺念慮	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
不眠症	2 (0.5%)	0	0	0	0
眼障害	0	4 (0.5%)	1 (1.0%)	0	5 (0.5%)
網膜剥離	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
白内障	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
眼痛	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
翼状片	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
視力障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肝胆道系障害	3 (0.8%)	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
胆嚢炎	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
胆石症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
高ビリルビン血症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
急性胆管炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (1.0%)	0	3 (0.3%)
回転性めまい	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
耳鳴	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
包茎	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
製品の問題	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
医療機器閉塞	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE07B.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE02.SAS] 11AUG2017, 13:48

表 2.7.4.6-付録-37 ARN-509-003 試験の日本人集団で投与中止に至った有害事象［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Japanese Safety Population	21	34
Subjects with 1 or more TEAEs leading to study agent discontinuation	2 (9.5%)	7 (20.6%)
System organ class		
Preferred term		
皮膚および皮下組織障害	0	5 (14.7%)
薬疹	0	1 (2.9%)
湿疹	0	1 (2.9%)
汗疹	0	1 (2.9%)
全身性皮疹	0	1 (2.9%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (2.9%)
心臓障害	1 (4.8%)	1 (2.9%)
うっ血性心不全	0	1 (2.9%)
心肺停止	1 (4.8%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.9%)
顔面浮腫	0	1 (2.9%)
末梢性浮腫	0	1 (2.9%)
代謝および栄養障害	0	1 (2.9%)
食欲減退	0	1 (2.9%)
神経系障害	0	1 (2.9%)
血栓性脳梗塞	0	1 (2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.9%)
呼吸困難	0	1 (2.9%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.8%)	0
リウマチ性多発筋痛	1 (4.8%)	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug plus 28 days. For each system organ class and preferred term, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

[TSFAE09_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE09_J.SAS] 11SEP2017, 17:36

表 2.7.4.6-付録-38 ARN-509-003 試験の日本人集団で重症度別（Grade 5 を除く）の投与中止に至った有害事象［安全性解析対象集団］

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
Japanese Safety Population	21					34				
Subjects with 1 or more TEAEs leading to study agent discontinuation	1 (4.8%)		1 (4.8%)	0		7 (20.6%)		3 (8.8%)	4 (11.8%)	
System organ class										
Preferred term										
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	5 (14.7%)	0	2 (5.9%)	3 (8.8%)	0
薬疹	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
湿疹	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
汗疹	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
全身性皮疹	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
心臓障害	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4

Note: Percent is based on the Safety population.
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Table does not include Grade 5 events.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28days.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.
Note: Toxicity Grade is based on NCI common toxicity criteria, version 4.0.

表 2.7.4.6-付録-39 ARN-509-003 試験の日本人集団で治験薬の減量に至った有害事象［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Japanese Safety Population	21	34
Subjects with 1 or more TEAEs leading to dose reduction	0	4 (11.8%)
System organ class		
Preferred term		
皮膚および皮下組織障害	0	4 (11.8%)
多形紅斑	0	1 (2.9%)
発疹	0	1 (2.9%)
全身性皮疹	0	1 (2.9%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (2.9%)

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug plus 28 days. For each system organ class and preferred term, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

[TSFAE10A_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE10A_J.SAS] 11SEP2017, 17:37

表 2.7.4.6-付録-40 ARN-509-003 試験の日本人集団で治験薬の投与中断に至った有害事象

［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Japanese Safety Population	21	34
Subjects with 1 or more TEAEs leading to dose interruption	3 (14.3%)	17 (50.0%)
System organ class Preferred term		
皮膚および皮下組織障害	0	11 (32.4%)
斑状丘疹状皮疹	0	5 (14.7%)
全身性皮疹	0	4 (11.8%)
脱毛症	0	1 (2.9%)
多形紅斑	0	1 (2.9%)
発疹	0	1 (2.9%)
斑状皮疹	0	1 (2.9%)
代謝および栄養障害	0	3 (8.8%)
食欲減退	0	2 (5.9%)
高カリウム血症	0	1 (2.9%)
神経系障害	1 (4.8%)	2 (5.9%)
浮動性めまい	0	1 (2.9%)
振戦	0	1 (2.9%)
脳梗塞	1 (4.8%)	0
腎および尿路障害	0	2 (5.9%)
出血性膀胱炎	0	1 (2.9%)
水腎症	0	1 (2.9%)
腎機能障害	0	1 (2.9%)
胃腸障害	1 (4.8%)	1 (2.9%)
大腸ポリープ	0	1 (2.9%)
膵炎	1 (4.8%)	0
血管障害	1 (4.8%)	1 (2.9%)
ほてり	0	1 (2.9%)
低血圧	1 (4.8%)	0
肝胆道系障害	1 (4.8%)	0
急性胆管炎	1 (4.8%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.8%)	0
リウマチ性多発筋痛	1 (4.8%)	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug plus 28 days. For each system organ class and preferred term, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

[TSFAE10B_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE10B_J.SAS] 11SEP2017, 17:37

表 2.7.4.6-付録-41 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の重症度別の注目すべき有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003											
	Placebo						Apalutamide					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Analysis set: Integrated safety	398						803					
Subjects with 1 or more TEAEs of special interest	72 (18.1%)	38 (9.5%)	29 (7.3%)	5 (1.3%)	0	0	338 (42.1%)	96 (12.0%)	171 (21.3%)	71 (8.8%)	0	0
Special interest Preferred term												
皮疹	22 (5.5%)	13 (3.3%)	8 (2.0%)	1 (0.3%)	0	0	191 (23.8%)	69 (8.6%)	80 (10.0%)	42 (5.2%)	0	0
発疹	13 (3.3%)	8 (2.0%)	4 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	87 (10.8%)	44 (5.5%)	33 (4.1%)	10 (1.2%)	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	0	43 (5.4%)	10 (1.2%)	18 (2.2%)	15 (1.9%)	0	0
全身性皮疹	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	19 (2.4%)	3 (0.4%)	9 (1.1%)	7 (0.9%)	0	0
蕁麻疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	16 (2.0%)	6 (0.7%)	8 (1.0%)	2 (0.2%)	0	0
斑状皮疹	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	10 (1.2%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	11 (1.4%)	4 (0.5%)	6 (0.7%)	1 (0.1%)	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	7 (0.9%)	1 (0.1%)	6 (0.7%)	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	4 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
薬疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
性器発疹	0	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
口内炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0	0	0
水疱	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
類天疱瘡	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
小水疱性皮疹	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-003											
	Placebo						Apalutamide					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
転倒	36 (9.0%)	18 (4.5%)	15 (3.8%)	3 (0.8%)	0	0	125 (15.6%)	45 (5.6%)	66 (8.2%)	14 (1.7%)	0	0
転倒	36 (9.0%)	18 (4.5%)	15 (3.8%)	3 (0.8%)	0	0	125 (15.6%)	45 (5.6%)	66 (8.2%)	14 (1.7%)	0	0
骨折	26 (6.5%)	12 (3.0%)	11 (2.8%)	3 (0.8%)	0	0	94 (11.7%)	22 (2.7%)	50 (6.2%)	22 (2.7%)	0	0
肋骨骨折	14 (3.5%)	8 (2.0%)	6 (1.5%)	0	0	0	29 (3.6%)	13 (1.6%)	14 (1.7%)	2 (0.2%)	0	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	0	9 (1.1%)	2 (0.2%)	6 (0.7%)	1 (0.1%)	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	8 (1.0%)	5 (0.6%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	5 (0.6%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0
脊椎骨折	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	6 (0.7%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	3 (0.4%)	0	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	0	5 (0.6%)	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0	5 (0.6%)	0	5 (0.6%)	0	0	0
胸椎骨折	0	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
上肢骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	4 (0.5%)	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
手骨折	0	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	3 (0.4%)	0	0	0
大腿骨骨折	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.4%)	0	0
仙骨骨折	0	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
恥骨骨折	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
手首関節骨折	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0	0
寛骨臼骨折	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0	0
肋軟骨骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0	0
顔面骨骨折	3 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
骨盤骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
胸骨骨折	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
剥離骨折	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
腓骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
尾骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0
ストレス骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0

	ARN-509-003											
	Placebo						Apalutamide					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
外傷性骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
頚椎骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
脛骨骨折	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	8 (2.0%)	5 (1.3%)	3 (0.8%)	0	0	0	65 (8.1%)	20 (2.5%)	45 (5.6%)	0	0	0
甲状腺機能低下症	5 (1.3%)	2 (0.5%)	3 (0.8%)	0	0	0	49 (6.1%)	11 (1.4%)	38 (4.7%)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	0	20 (2.5%)	12 (1.5%)	8 (1.0%)	0	0	0
サイロキシン減少	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	4 (0.5%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
遊離サイロキシン減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
トリヨードチロニン減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE19APART1OF3.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE19A.SAS] 28AUG2017, 07:03

	ARN-509-001						56021927PCR1019					
	Apalutamide						Apalutamide					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Analysis set: Integrated safety	100						45					
Subjects with 1 or more TEAEs of special interest	46 (46.0%)	18 (18.0%)	22 (22.0%)	6 (6.0%)	0	0	4 (8.9%)	3 (6.7%)	1 (2.2%)	0	0	0
Special interest Preferred term												
皮疹	25 (25.0%)	12 (12.0%)	9 (9.0%)	4 (4.0%)	0	0	3 (6.7%)	2 (4.4%)	1 (2.2%)	0	0	0
発疹	11 (11.0%)	5 (5.0%)	6 (6.0%)	0	0	0	2 (4.4%)	2 (4.4%)	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	3 (3.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性皮疹	7 (7.0%)	5 (5.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
蕁麻疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	3 (3.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬疹	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
性器発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水疱	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
類天疱瘡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小水疱性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001						56021927PCR1019					
	Apalutamide						Apalutamide					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
転倒	9 (9.0%)	4 (4.0%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0	0
転倒	9 (9.0%)	4 (4.0%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0	0	0
骨折	11 (11.0%)	4 (4.0%)	6 (6.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	3 (3.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腰椎骨折	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足骨折	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸椎骨折	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上肢骨折	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
圧迫骨折	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手骨折	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
仙骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
恥骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手首関節骨折	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
寛骨臼骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨盤骨折	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸骨骨折	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
剥離骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腓骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尾骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ストレス骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷性骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001						56021927PCR1019					
	Apalutamide						Apalutamide					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
大腿骨頚部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脛骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	22 (22.0%)	13 (13.0%)	9 (9.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	15 (15.0%)	7 (7.0%)	8 (8.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8 (8.0%)	7 (7.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
サイロキシン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
遊離サイロキシン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
トリヨードチロニン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE19APART2OF3.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE19A.SAS] 28AUG2017, 07:03

	Combined					
	Apalutamide					
		Toxicity Grade				
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Analysis set: Integrated safety	948					
Subjects with 1 or more TEAEs of special interest	388 (40.9%)	117 (12.3%)	194 (20.5%)	77 (8.1%)	0	0
Special interest Preferred term						
皮疹	219 (23.1%)	83 (8.8%)	90 (9.5%)	46 (4.9%)	0	0
発疹	100 (10.5%)	51 (5.4%)	39 (4.1%)	10 (1.1%)	0	0
斑状丘疹状皮疹	46 (4.9%)	12 (1.3%)	19 (2.0%)	15 (1.6%)	0	0
全身性皮疹	27 (2.8%)	8 (0.8%)	12 (1.3%)	7 (0.7%)	0	0
蕁麻疹	17 (1.8%)	7 (0.7%)	8 (0.8%)	2 (0.2%)	0	0
斑状皮疹	13 (1.4%)	2 (0.2%)	5 (0.5%)	6 (0.6%)	0	0
そう痒性皮疹	11 (1.2%)	4 (0.4%)	6 (0.6%)	1 (0.1%)	0	0
結膜炎	9 (0.9%)	3 (0.3%)	6 (0.6%)	0	0	0
丘疹性皮疹	5 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
皮膚剥脱	5 (0.5%)	5 (0.5%)	0	0	0	0
多形紅斑	4 (0.4%)	0	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0
紅斑性皮疹	4 (0.4%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
薬疹	3 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
性器発疹	3 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	3 (0.3%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	0
膿疱性皮疹	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
口内炎	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0	0	0
水疱	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0
丘疹	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
類天疱瘡	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚びらん	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
小水疱性皮疹	0	0	0	0	0	0
転倒	135 (14.2%)	50 (5.3%)	70 (7.4%)	15 (1.6%)	0	0
転倒	135 (14.2%)	50 (5.3%)	70 (7.4%)	15 (1.6%)	0	0

	Combined					
	Apalutamide					
		Toxicity Grade				
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
骨折	105 (11.1%)	26 (2.7%)	56 (5.9%)	23 (2.4%)	0	0
肋骨骨折	32 (3.4%)	15 (1.6%)	15 (1.6%)	2 (0.2%)	0	0
腰椎骨折	11 (1.2%)	3 (0.3%)	7 (0.7%)	1 (0.1%)	0	0
脊椎圧迫骨折	8 (0.8%)	5 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
足骨折	6 (0.6%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
脊椎骨折	6 (0.6%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)	0	0
股関節部骨折	5 (0.5%)	0	3 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
上腕骨骨折	5 (0.5%)	0	5 (0.5%)	0	0	0
胸椎骨折	5 (0.5%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
上肢骨折	5 (0.5%)	0	3 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
圧迫骨折	4 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
手骨折	4 (0.4%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)	0	0	0
大腿骨骨折	3 (0.3%)	0	0	3 (0.3%)	0	0
仙骨骨折	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
恥骨骨折	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
手首関節骨折	3 (0.3%)	0	3 (0.3%)	0	0	0
寛骨臼骨折	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0	0
足関節部骨折	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0	0
肋軟骨骨折	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0	0
顔面骨骨折	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0	0
下肢骨折	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
骨盤骨折	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0	0
胸骨骨折	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0	0
剥離骨折	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
腓骨骨折	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
尾骨骨折	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0
橈骨骨折	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0
ストレス骨折	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
外傷性骨折	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
頚椎骨折	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	0	0	0	0	0	0
脛骨骨折	0	0	0	0	0	0

	Combined					
	Apalutamide					
		Toxicity Grade				
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
甲状腺機能低下症	87 (9.2%)	33 (3.5%)	54 (5.7%)	0	0	0
甲状腺機能低下症	64 (6.8%)	18 (1.9%)	46 (4.9%)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	28 (3.0%)	19 (2.0%)	9 (0.9%)	0	0	0
サイロキシン減少	4 (0.4%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
遊離サイロキシン減少	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0
トリヨードチロニン減少	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
痙攣発作	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
痙攣発作	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE19APART3OF3.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE19A.SAS] 28AUG2017, 07:03

表 2.7.4.6-付録-42 ARN-509-003 試験の日本人集団の重症度別の注目すべき有害事象［安全性解析対象集団］

	Placebo						Apalutamide					
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
Japanese Safety Population	21						34					
Subjects with 1 or more TEAE of special interest	4 (19.0%)	3 (14.3%)	1 (4.8%)	0	0	0	21 (61.8%)	4 (11.8%)	11 (32.4%)	6 (17.6%)	0	0
皮疹	0	0	0	0	0	0	19 (55.9%)	4 (11.8%)	10 (29.4%)	5 (14.7%)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	8 (23.5%)	1 (2.9%)	5 (14.7%)	2 (5.9%)	0	0
全身性皮疹	0	0	0	0	0	0	6 (17.6%)	1 (2.9%)	4 (11.8%)	1 (2.9%)	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	4 (11.8%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0	0
骨折	3 (14.3%)	3 (14.3%)	0	0	0	0	2 (5.9%)	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0
圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0	0
肋骨骨折	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
肋軟骨骨折	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒	2 (9.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0	0
転倒	2 (9.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
サイロキシン減少	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug plus 28 days.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.
Note: Toxicity Grade is based on NCI common toxicity criteria, version 4.0.

表 2.7.4.6-付録-43 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の投与中止に至った注目すべき有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Subjects with 1 or more TEAEs of special interest leading to discontinuation of study drug	0	24 (3.0%)	2 (2.0%)	0	26 (2.7%)
Special interest Preferred term					
皮疹	0	19 (2.4%)	2 (2.0%)	0	21 (2.2%)
斑状丘疹状皮疹	0	6 (0.7%)	0	0	6 (0.6%)
全身性皮疹	0	4 (0.5%)	0	0	4 (0.4%)
発疹	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
薬疹	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
多形紅斑	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
斑状皮疹	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
類天疱瘡	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
痙攣発作	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
痙攣発作	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
転倒	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
転倒	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
肋骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE19B.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE19.SAS] 28AUG2017, 07:01

表 2.7.4.6-付録-44 ARN-509-003 試験の日本人集団の投与中止に至った注目すべき有害事象［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Japanese Safety Population	21	34
Subjects with 1 or more TEAE of special interest leading to study agent discontinuation	0	3 (8.8%)
皮疹	0	3 (8.8%)
薬疹	0	1 (2.9%)
全身性皮疹	0	1 (2.9%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (2.9%)

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug plus 28 days.
Note: For each preferred term, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that preferred term.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

[TSFAE27D_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE27D_J.SAS] 11SEP2017, 17:39

表 2.7.4.6-付録-45 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の治験薬の減量に至った注目すべき有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Subjects with 1 or more TEAEs of special interest leading to dose reduction of study drug	1 (0.3%)	23 (2.9%)	1 (1.0%)	0	24 (2.5%)
Special interest Preferred term					
皮疹	1 (0.3%)	22 (2.7%)	1 (1.0%)	0	23 (2.4%)
発疹	0	9 (1.1%)	0	0	9 (0.9%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	0	7 (0.7%)
全身性皮疹	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
斑状皮疹	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
剥脱性皮膚炎	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
多形紅斑	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
類天疱瘡	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
紅斑性皮疹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE19D.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE19.SAS] 28AUG2017, 07:01

表 2.7.4.6-付録-46 ARN-509-003 試験の日本人集団の治験薬の減量に至った注目すべき有害事象［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Japanese Safety Population	21	34
Subjects with 1 or more TEAE of special interest leading to dose reduction	0	4 (11.8%)
皮疹	0	4 (11.8%)
多形紅斑	0	1 (2.9%)
発疹	0	1 (2.9%)
全身性皮疹	0	1 (2.9%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (2.9%)

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug plus 28 days.
Note: For each preferred term, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that preferred term.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

[TSFAE27R_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE27R_J.SAS] 14SEP2017, 16:10

表 2.7.4.6-付録-47 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の治験薬の投与中断に至った注目すべき有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Subjects with 1 or more TEAEs of special interest leading to interruption of study drug	8 (2.0%)	63 (7.8%)	5 (5.0%)	0	68 (7.2%)
Special interest Preferred term					
皮疹	5 (1.3%)	55 (6.8%)	3 (3.0%)	0	58 (6.1%)
発疹	2 (0.5%)	19 (2.4%)	0	0	19 (2.0%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3%)	16 (2.0%)	0	0	16 (1.7%)
全身性皮疹	0	9 (1.1%)	0	0	9 (0.9%)
斑状皮疹	0	5 (0.6%)	1 (1.0%)	0	6 (0.6%)
そう痒性皮疹	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
蕁麻疹	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
多形紅斑	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
丘疹性皮疹	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
剥脱性皮膚炎	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
類天疱瘡	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
膿疱性皮疹	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
小水疱性皮疹	1 (0.3%)	0	0	0	0
骨折	3 (0.8%)	6 (0.7%)	2 (2.0%)	0	8 (0.8%)
腰椎骨折	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)
上肢骨折	0	1 (0.1%)	1 (1.0%)	0	2 (0.2%)
圧迫骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
大腿骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
腓骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
骨盤骨折	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.1%)
胸椎骨折	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)
大腿骨頚部骨折	1 (0.3%)	0	0	0	0
肋骨骨折	2 (0.5%)	0	0	0	0
転倒	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)
転倒	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.3%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE19E.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE19.SAS] 28AUG2017, 07:01

表 2.7.4.6-付録-48 ARN-509-003 試験の日本人集団の治験薬の投与中断に至った注目すべき有害事象［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Japanese Safety Population	21	34
Subjects with 1 or more TEAE of special interest leading to dose interruption	0	11 (32.4%)
皮疹	0	11 (32.4%)
斑状丘疹状皮疹	0	5 (14.7%)
全身性皮疹	0	4 (11.8%)
多形紅斑	0	1 (2.9%)
発疹	0	1 (2.9%)
斑状皮疹	0	1 (2.9%)

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug plus 28 days.
Note: For each preferred term, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that preferred term.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

[TSFAE27I_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE27I_J.SAS] 15SEP2017, 08:35

表 2.7.4.6-付録-49 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の重篤な注目すべき有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003											
	Placebo						Apalutamide					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Analysis set: Integrated safety	398						803					
Subjects with 1 or more serious TEAEs of special interest	4 (1.0%)	0	0	4 (1.0%)	0	0	36 (4.5%)	1 (0.1%)	10 (1.2%)	25 (3.1%)	0	0
Special interest Preferred term												
骨折	3 (0.8%)	0	0	3 (0.8%)	0	0	27 (3.4%)	0	8 (1.0%)	19 (2.4%)	0	0
大腿骨骨折	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.4%)	0	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
脊椎骨折	0	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.4%)	0	0
寛骨臼骨折	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0	0
恥骨骨折	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0
圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0
顔面骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
骨盤骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0
胸骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸椎骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0
上肢骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0
剥離骨折	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	6 (0.7%)	0	1 (0.1%)	5 (0.6%)	0	0
転倒	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	6 (0.7%)	0	1 (0.1%)	5 (0.6%)	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0

	ARN-509-003											
	Placebo						Apalutamide					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
皮疹	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE19CPART1OF3.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE19A.SAS] 28AUG2017, 07:03

	ARN-509-001						56021927PCR1019					
	Apalutamide						Apalutamide					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Analysis set: Integrated safety	100						45					
Subjects with 1 or more serious TEAEs of special interest	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Special interest Preferred term												
骨折	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
寛骨臼骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
恥骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨盤骨折	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸骨骨折	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上肢骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
剥離骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001						56021927PCR1019					
	Apalutamide						Apalutamide					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

	Combined					
	Apalutamide					
		Toxicity Grade				
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Analysis set: Integrated safety	948					
Subjects with 1 or more serious TEAEs of special interest	38 (4.0%)	1 (0.1%)	12 (1.3%)	25 (2.6%)	0	0
Special interest Preferred term						
骨折	29 (3.1%)	0	10 (1.1%)	19 (2.0%)	0	0
大腿骨骨折	3 (0.3%)	0	0	3 (0.3%)	0	0
腰椎骨折	3 (0.3%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
脊椎骨折	3 (0.3%)	0	0	3 (0.3%)	0	0
寛骨臼骨折	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0	0
足骨折	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0	0
股関節部骨折	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0	0
上腕骨骨折	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0	0
恥骨骨折	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
肋骨骨折	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
足関節部骨折	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0
圧迫骨折	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0
顔面骨骨折	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
下肢骨折	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
骨盤骨折	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
橈骨骨折	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0
胸骨骨折	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
胸椎骨折	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0
上肢骨折	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0
剥離骨折	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	0	0	0	0	0	0
転倒	6 (0.6%)	0	1 (0.1%)	5 (0.5%)	0	0
転倒	6 (0.6%)	0	1 (0.1%)	5 (0.5%)	0	0
痙攣発作	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0

	Combined					
	Apalutamide					
		Toxicity Grade				
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
痙攣発作	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
皮疹	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0	0
多形紅斑	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

表 2.7.4.6-付録-50 ARN-509-003 試験の日本人集団の重篤な注目すべき有害事象［安全性解析対象集団］

	Placebo						Apalutamide					
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
Japanese Safety Population	21						34					
Subjects with 1 or more treatment-emergent SAE of special interest	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0	0
骨折	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)	0	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event; SAE=serious adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug plus 28 days.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.
Note: Toxicity Grade is based on NCI common toxicity criteria, version 4.0.

[TSFAE27S_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE27S_J.SAS] 11SEP2017, 17:39

表 2.7.4.6-付録-51 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の投与期間で標準化した 100 人年あたりの注目すべき有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	398					803				
Total Subject-years of exposure	411.3					1160.3				
Number of distinct TEAEs of special interest	116 (28.2)	67 (16.3)	42 (10.2)	7 (1.7)	0	713 (61.4)	311 (26.8)	315 (27.1)	87 (7.5)	0
皮疹	34 (8.3)	23 (5.6)	10 (2.4)	1 (0.2)	0	343 (29.6)	167 (14.4)	127 (10.9)	49 (4.2)	0
発疹	19 (4.6)	13 (3.2)	5 (1.2)	1 (0.2)	0	139 (12.0)	82 (7.1)	47 (4.1)	10 (0.9)	0
斑状丘疹状皮疹	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0	0	65 (5.6)	24 (2.1)	26 (2.2)	15 (1.3)	0
全身性皮疹	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	28 (2.4)	9 (0.8)	11 (0.9)	8 (0.7)	0
斑状皮疹	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	19 (1.6)	8 (0.7)	6 (0.5)	5 (0.4)	0
蕁麻疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	20 (1.7)	9 (0.8)	9 (0.8)	2 (0.2)	0
そう痒性皮疹	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	14 (1.2)	7 (0.6)	6 (0.5)	1 (0.1)	0
結膜炎	0	0	0	0	0	9 (0.8)	1 (0.1)	8 (0.7)	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	11 (0.9)	2 (0.2)	7 (0.6)	2 (0.2)	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	5 (0.4)	4 (0.3)	1 (0.1)	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	5 (0.4)	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
性器発疹	0	0	0	0	0	5 (0.4)	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0
類天疱瘡	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	5 (0.4)	0	2 (0.2)	3 (0.3)	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	4 (0.3)	4 (0.3)	0	0	0
剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
薬疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
口内炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
水疱	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
小水疱性皮疹	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
転倒	41 (10.0)	23 (5.6)	15 (3.6)	3 (0.7)	0	158 (13.6)	69 (5.9)	75 (6.5)	14 (1.2)	0
転倒	41 (10.0)	23 (5.6)	15 (3.6)	3 (0.7)	0	158 (13.6)	69 (5.9)	75 (6.5)	14 (1.2)	0
骨折	32 (7.8)	15 (3.6)	14 (3.4)	3 (0.7)	0	122 (10.5)	38 (3.3)	60 (5.2)	24 (2.1)	0
肋骨骨折	16 (3.9)	9 (2.2)	7 (1.7)	0	0	33 (2.8)	17 (1.5)	14 (1.2)	2 (0.2)	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	13 (1.1)	6 (0.5)	6 (0.5)	1 (0.1)	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
脊椎圧迫骨折	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	8 (0.7)	5 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
足骨折	0	0	0	0	0	5 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	0
脊椎骨折	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	6 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)	0
圧迫骨折	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	5 (0.4)	0	3 (0.3)	2 (0.2)	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	5 (0.4)	0	5 (0.4)	0	0
胸椎骨折	0	0	0	0	0	4 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
上肢骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	4 (0.3)	0	3 (0.3)	1 (0.1)	0
手骨折	0	0	0	0	0	3 (0.3)	0	3 (0.3)	0	0
恥骨骨折	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	4 (0.3)	0	3 (0.3)	1 (0.1)	0
大腿骨骨折	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)	0
仙骨骨折	0	0	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
骨粗鬆症性骨折	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
手首関節骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
寛骨臼骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0
肋軟骨骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
顔面骨骨折	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
骨盤骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
胸骨骨折	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
剥離骨折	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
腓骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
尾骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
ストレス骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
外傷性骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
頚椎骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
脛骨骨折	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	9 (2.2)	6 (1.5)	3 (0.7)	0	0	88 (7.6)	36 (3.1)	52 (4.5)	0	0
甲状腺機能低下症	6 (1.5)	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0	58 (5.0)	20 (1.7)	38 (3.3)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	23 (2.0)	14 (1.2)	9 (0.8)	0	0
サイロキシン減少	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	4 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.3)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
遊離サイロキシン減少	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
トリヨードチロニン減少	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
痙攣発作	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Grade 5 events are not included.
Note: Number in parentheses is event rate per 100 subject-years of exposure. Denominator is total subject years of exposure (total days of exposure/365.25) for the treatment group. Numerator is number of distinct events with that preferred term.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	100					45				
Total Subject-years of exposure	196.5					18.4				
Number of distinct TEAEs of special interest	98 (49.9)	58 (29.5)	33 (16.8)	7 (3.6)	0	4 (21.7)	3 (16.3)	1 (5.4)	0	0
皮疹	47 (23.9)	30 (15.3)	12 (6.1)	5 (2.5)	0	3 (16.3)	2 (10.9)	1 (5.4)	0	0
発疹	17 (8.7)	11 (5.6)	6 (3.1)	0	0	2 (10.9)	2 (10.9)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	4 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
全身性皮疹	8 (4.1)	6 (3.1)	2 (1.0)	0	0	1 (5.4)	0	1 (5.4)	0	0
斑状皮疹	4 (2.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
性器発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
類天疱瘡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎	4 (2.0)	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
薬疹	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水疱	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小水疱性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒	13 (6.6)	8 (4.1)	4 (2.0)	1 (0.5)	0	1 (5.4)	1 (5.4)	0	0	0
転倒	13 (6.6)	8 (4.1)	4 (2.0)	1 (0.5)	0	1 (5.4)	1 (5.4)	0	0	0
骨折	14 (7.1)	5 (2.5)	8 (4.1)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
腰椎骨折	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足骨折	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001 Apalutamide					56021927PCR1019 Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
脊椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
圧迫骨折	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸椎骨折	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
上肢骨折	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
手骨折	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
恥骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
仙骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手首関節骨折	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
寛骨臼骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨盤骨折	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
胸骨骨折	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
剥離骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腓骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尾骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ストレス骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷性骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脛骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	24 (12.2)	15 (7.6)	9 (4.6)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	15 (7.6)	7 (3.6)	8 (4.1)	0	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	9 (4.6)	8 (4.1)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
サイロキシン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
遊離サイロキシン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
トリヨードチロニン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Toxicity Grade					Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Grade 5 events are not included.
Note: Number in parentheses is event rate per 100 subject-years of exposure. Denominator is total subject years of exposure (total days of exposure/365.25) for the treatment group. Numerator is number of distinct events with that preferred term.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE23PART2OF3.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE23.SAS] 28AUG2017, 07:06

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	948				
Total Subject-years of exposure	1375.2				
. Number of distinct TEAEs of special interest	815 (59.3)	372 (27.1)	349 (25.4)	94 (6.8)	0
皮疹	393 (28.6)	199 (14.5)	140 (10.2)	54 (3.9)	0
発疹	158 (11.5)	95 (6.9)	53 (3.9)	10 (0.7)	0
斑状丘疹状皮疹	69 (5.0)	27 (2.0)	27 (2.0)	15 (1.1)	0
全身性皮疹	37 (2.7)	15 (1.1)	14 (1.0)	8 (0.6)	0
斑状皮疹	23 (1.7)	10 (0.7)	7 (0.5)	6 (0.4)	0
蕁麻疹	21 (1.5)	10 (0.7)	9 (0.7)	2 (0.1)	0
そう痒性皮疹	14 (1.0)	7 (0.5)	6 (0.4)	1 (0.1)	0
結膜炎	11 (0.8)	3 (0.2)	8 (0.6)	0	0
多形紅斑	11 (0.8)	2 (0.1)	7 (0.5)	2 (0.1)	0
紅斑性皮疹	6 (0.4)	4 (0.3)	2 (0.1)	0	0
丘疹性皮疹	6 (0.4)	3 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)	0
性器発疹	5 (0.4)	3 (0.2)	2 (0.1)	0	0
類天疱瘡	5 (0.4)	0	2 (0.1)	3 (0.2)	0
皮膚剥脱	5 (0.4)	5 (0.4)	0	0	0
剥脱性皮膚炎	4 (0.3)	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0
口腔内潰瘍形成	4 (0.3)	3 (0.2)	0	1 (0.1)	0
膿疱性皮疹	4 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.1)	0	0
薬疹	3 (0.2)	0	1 (0.1)	2 (0.1)	0
口内炎	3 (0.2)	3 (0.2)	0	0	0
水疱	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0
丘疹	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
皮膚びらん	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
小水疱性皮疹	0	0	0	0	0
転倒	172 (12.5)	78 (5.7)	79 (5.7)	15 (1.1)	0
転倒	172 (12.5)	78 (5.7)	79 (5.7)	15 (1.1)	0
骨折	136 (9.9)	43 (3.1)	68 (4.9)	25 (1.8)	0
肋骨骨折	36 (2.6)	19 (1.4)	15 (1.1)	2 (0.1)	0
腰椎骨折	15 (1.1)	7 (0.5)	7 (0.5)	1 (0.1)	0
脊椎圧迫骨折	8 (0.6)	5 (0.4)	2 (0.1)	1 (0.1)	0
足骨折	6 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.1)	0
脊椎骨折	6 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.2)	0

	Combined Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
圧迫骨折	5 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.1)	0
股関節部骨折	5 (0.4)	0	3 (0.2)	2 (0.1)	0
上腕骨骨折	5 (0.4)	0	5 (0.4)	0	0
胸椎骨折	5 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.1)	0
上肢骨折	5 (0.4)	0	3 (0.2)	2 (0.1)	0
手骨折	4 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)	0	0
恥骨骨折	4 (0.3)	0	3 (0.2)	1 (0.1)	0
大腿骨骨折	3 (0.2)	0	0	3 (0.2)	0
仙骨骨折	3 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.1)	0	0
骨粗鬆症性骨折	3 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.1)	0	0
手首関節骨折	3 (0.2)	0	3 (0.2)	0	0
寛骨臼骨折	2 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
足関節部骨折	2 (0.1)	0	0	2 (0.1)	0
肋軟骨骨折	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0
顔面骨骨折	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0
下肢骨折	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
骨盤骨折	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0
胸骨骨折	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0
剥離骨折	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
腓骨骨折	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
尾骨骨折	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
橈骨骨折	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
ストレス骨折	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
外傷性骨折	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
頚椎骨折	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	0	0	0	0	0
脛骨骨折	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	112 (8.1)	51 (3.7)	61 (4.4)	0	0
甲状腺機能低下症	73 (5.3)	27 (2.0)	46 (3.3)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	32 (2.3)	22 (1.6)	10 (0.7)	0	0
サイロキシン減少	4 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
遊離サイロキシン減少	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
トリヨードチロニン減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
痙攣発作	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
痙攣発作	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0

	Combined				
	Apalutamide				
		Toxicity Grade			
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Grade 5 events are not included.
Note: Number in parentheses is event rate per 100 subject-years of exposure. Denominator is total subject years of exposure (total days of exposure/365.25) for the treatment group. Numerator is number of distinct events with that preferred term.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE23PART3OF3.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE23.SAS] 28AUG2017, 07:06

表 2.7.4.6-付録-52 ARN-509-003 試験の日本人集団の投与期間で標準化した 100 人年あたりの注目すべき有害事象［安全性解析対象集団］

	Placebo						Apalutamide					
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
Japanese Safety Population	21						34					
Total subject-years of exposure	19.2						23.4					
Number of distinct TEAEs of special interest	7 (36.5)	6 (31.3)	1 (5.2)	0	0	0	44 (188.0)	18 (76.9)	20 (85.5)	6 (25.6)	0	0
皮疹	0	0	0	0	0	0	40 (170.9)	17 (72.6)	18 (76.9)	5 (21.4)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	13 (55.6)	4 (17.1)	7 (29.9)	2 (8.5)	0	0
全身性皮疹	0	0	0	0	0	0	11 (47.0)	5 (21.4)	5 (21.4)	1 (4.3)	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	6 (25.6)	3 (12.8)	3 (12.8)	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	4 (17.1)	1 (4.3)	3 (12.8)	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	2 (8.5)	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0
骨折	3 (15.6)	3 (15.6)	0	0	0	0	3 (12.8)	0	2 (8.5)	1 (4.3)	0	0
圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0	0
肋骨骨折	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0	0
肋軟骨骨折	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒	3 (15.6)	2 (10.4)	1 (5.2)	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0
転倒	3 (15.6)	2 (10.4)	1 (5.2)	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
サイロキシン減少	1 (5.2)	1 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Number in parentheses is event rate per 100 Subject years of exposure, which is calculated as 100 * number of distinct events with that preferred term / total Subject years of exposure (total days of exposure/365.25) for the treatment group.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug+28 days.
Note: The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1
Note: Toxicity Grade is based on NCI common toxicity criteria, version 4.0.

[TSFAE27AE_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE27AE_J.SAS] 11SEP2017, 17:39

表 2.7.4.6-付録-53 ARN-509-003 試験の重症度別（Grade 5 を除く）の投与中止に至った有害事象［安全性解析対象集団］

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
Safety Population	398					803				
Subjects with 1 or more TEAEs leading to study agent discontinuation	27 (6.8%)	1 (0.3%)	11 (2.8%)	14 (3.5%)	1 (0.3%)	81 (10.1%)	5 (0.6%)	29 (3.6%)	42 (5.2%)	5 (0.6%)
System organ class										
Preferred term										
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	26 (3.2%)	1 (0.1%)	9 (1.1%)	16 (2.0%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	6 (0.7%)	0	1 (0.1%)	5 (0.6%)	0
全身性皮疹	0	0	0	0	0	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0
発疹	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
湿疹	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
そう痒症	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
薬疹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
結節性紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
多汗症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
汗疹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
神経皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
類天疱瘡	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
斑状皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
胃腸障害	4 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	10 (1.2%)	0	5 (0.6%)	5 (0.6%)	0
悪心	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	3 (0.4%)	0	0
腹痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
下痢	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
腹部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
消化不良	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
上腹部痛	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
腸管腫瘤	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	9 (1.1%)	1 (0.1%)	7 (0.9%)	1 (0.1%)	0
疲労	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	8 (1.0%)	1 (0.1%)	6 (0.7%)	1 (0.1%)	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
神経系障害	5 (1.3%)	0	3 (0.8%)	2 (0.5%)	0	8 (1.0%)	1 (0.1%)	5 (0.6%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
健忘	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
浮動性めまい	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
注意力障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
中枢神経系病変	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
記憶障害	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	2 (0.5%)	0	0	2 (0.5%)	0	6 (0.7%)	0	3 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
狭心症	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
心房細動	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
右室機能不全	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
急性冠動脈症候群	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
ストレス心筋症	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.5%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	1 (0.1%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)
膀胱癌	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
慢性骨髄性白血病	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
小細胞肺癌	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
肺扁平上皮癌	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
移行上皮癌	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
結腸癌	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
直腸癌	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
感染症および寄生虫症	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	5 (0.6%)	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)
敗血症	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
ウイルス性耳感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
肺結核	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
尿路感染	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
好中球減少症	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
リンパ節症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
溶血性尿毒症症候群	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
呼吸困難	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.4%)	0
転倒	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
臨床検査	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0
体重減少	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.2%)	0	0	2 (0.2%)	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
多発性関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
骨病変	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
リウマチ性多発筋痛	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0	0
攻撃性	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
幻覚	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
精神運動制止遅滞	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0
腎および尿路障害	6 (1.5%)	0	2 (0.5%)	4 (1.0%)	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
腎不全	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
水腎症	2 (0.5%)	0	0	2 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
尿閉	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
尿流量減少	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
高血圧	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0
過敏症	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0

Note: Percent is based on the Safety population.
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Table does not include Grade 5 events.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28days.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.
Note: Toxicity Grade is based on NCI common toxicity criteria, version 4.0.

[TSFAE11.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE11.SAS] 10AUG2017, 13:29

表 2.7.4.6-付録-54 ARN-509-003 試験の「皮疹」の概要［安全性解析対象集団］

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
Safety Population	398					803				
Subjects with worst grade skin rash	22	13	8	1	-	191	69	80	42	-
Subjects with first skin rash	22	16	6	-	-	191	91	69	31	-
Median time (days) to onset of first skin rash*	83.5	73.5	177.5	-	-	82.0	102.0	91.0	51.0	-
Resolved**	18 (81.8%)	12 (92.3%)	6 (75.0%)	0	-	154 (80.6%)	57 (82.6%)	63 (78.8%)	34 (81.0%)	-
Median time (days) to resolution	43.0	42.0	50.0	-	-	59.5	36.0	77.0	60.5	-
Received topical steroid	5 (22.7%)	2 (15.4%)	2 (25.0%)	1 (100.0%)	-	65 (34.0%)	15 (21.7%)	32 (40.0%)	18 (42.9%)	-
Received systemic steroid	4 (18.2%)	1 (7.7%)	2 (25.0%)	1 (100.0%)	-	33 (17.3%)	4 (5.8%)	12 (15.0%)	17 (40.5%)	-
Received antihistamine	4 (18.2%)	1 (7.7%)	2 (25.0%)	1 (100.0%)	-	67 (35.1%)	11 (15.9%)	28 (35.0%)	28 (66.7%)	-
Dose reduction	1 (4.5%)	1 (7.7%)	0	0	-	22 (11.5%)	0	11 (13.8%)	11 (26.2%)	-
Recurred after dose reduction	1 (4.5%)	1 (7.7%)	0	0	-	16 (8.4%)	0	7 (8.8%)	9 (21.4%)	-
Dose interruption	5 (22.7%)	3 (23.1%)	1 (12.5%)	1 (100.0%)	-	53 (27.7%)	4 (5.8%)	23 (28.8%)	26 (61.9%)	-
Recurred after dose interruption	0	0	0	0	-	29 (15.2%)	1 (1.4%)	14 (17.5%)	14 (33.3%)	-
Drug withdrawn	0	0	0	0	-	17 (8.9%)	0	3 (3.8%)	14 (33.3%)	-

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4

* regardless of grade of first skin rash. The starting time for median calculation is the date of the first dose of the study drug.
** meaning all skin rashes were reported as resolved (regardless of initial or worst grade). The starting time for median calculation is the start date of the first skin rash.
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the number of subjects in the 2 nd row, by worst grade.
Note: Table does not include Grade 5 events.
Note: Treatment-emergent skin rashes are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28 days.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all skin rashes with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column.
Note: Skin rashes are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.
Note: Toxicity Grade is based on NCI common toxicity criteria, version 4.0.

[TSFAE30.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE30.SAS] 08SEP2017, 15:38

表 2.7.4.6-付録-55 ARN-509-003 試験の日本人集団の「皮疹」の概要［安全性解析対象集団］

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
Japanese Safety Population	21					34				
Subjects with worst grade skin rash	-	-	-	-	-	19	4	10	5	-
Subjects with first skin rash	-	-	-	-	-	19	6	9	4	-
Median time (days) to onset of first skin rash*	-	-	-	-	-	66.0	93.0	66.0	36.5	-
Resolved**	-	-	-	-	-	14 (73.7%)	4 (100.0%)	5 (50.0%)	5 (100.0%)	-
Median time (days) to resolution	-	-	-	-	-	57.5	7.5	74.0	89.0	-
Received topical steroid	-	-	-	-	-	13 (68.4%)	2 (50.0%)	7 (70.0%)	4 (80.0%)	-
Received systemic steroid	-	-	-	-	-	0	0	0	0	-
Received antihistamine	-	-	-	-	-	11 (57.9%)	2 (50.0%)	5 (50.0%)	4 (80.0%)	-
Dose reduction	-	-	-	-	-	4 (21.1%)	0	3 (30.0%)	1 (20.0%)	-
Recurred after dose reduction	-	-	-	-	-	3 (15.8%)	0	2 (20.0%)	1 (20.0%)	-
Dose interruption	-	-	-	-	-	11 (57.9%)	0	8 (80.0%)	3 (60.0%)	-
Recurred after dose interruption	-	-	-	-	-	10 (52.6%)	0	7 (70.0%)	3 (60.0%)	-
Drug withdrawn	-	-	-	-	-	3 (15.8%)	0	1 (10.0%)	2 (40.0%)	-

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4

* regardless of grade of first skin rash. The starting time for median calculation is the date of the first dose of the study drug.
** meaning all skin rashes were reported as resolved (regardless of initial or worst grade). The starting time for median calculation is the start date of the first skin rash.
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the number of subjects in the 2 nd row, by worst grade.
Note: Table does not include Grade 5 events.
Note: Treatment-emergent skin rashes are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28 days.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all skin rashes with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column.
Note: Skin rashes are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.
Note: Toxicity Grade is based on NCI common toxicity criteria, version 4.0.

表 2.7.4.6-付録-56 ARN-509-003 試験における骨吸収抑制剤の使用有無別の「骨折」の概要［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Safety population	398	803
Subjects with TEAE of fracture	26 (6.5%)	94 (11.7%)
Subjects received bone sparing agent prior to study entry	39 (9.8%)	81 (10.1%)
Subjects with TEAE of fracture and received bone sparing agent prior to study entry	4 (1.0%)	12 (1.5%)
Subjects with TEAE of fracture but no bone sparing agent received prior to study entry	22 (5.5%)	82 (10.2%)
Subjects with no TEAE of fracture but received bone sparing agent prior to study entry	35 (8.8%)	69 (8.6%)
Subjects with no TEAE of fracture and no bone sparing agent received prior to study entry	337 (84.7%)	640 (79.7%)

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28 days. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

[TSFAE36.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE36.SAS] 31AUG2017, 16:44

表 2.7.4.6-付録-57 ARN-509-003 試験における「骨折」発現 0～7 日前の「転倒」の概要
［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Safety Population	398	803
Subjects who reported a fall	36 (9.0%)	125 (15.6%)
Subjects who reported a fracture	26 (6.5%)	94 (11.7%)
Subjects who reported a fall 0-7 days prior to fracture	13 (3.3%)	38 (4.7%)

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28 days. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

[TSFAE31.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE31.SAS] 31AUG2017, 16:43

表 2.7.4.6-付録-58 ARN-509-003 試験の日本人集団における骨吸収抑制剤の使用有無別の「骨折」の概要［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Japanese Safety Population	21	34
Subjects with TEAE of fracture	3 (14.3%)	2 (5.9%)
Subjects received bone sparing agent prior to study entry	3 (14.3%)	3 (8.8%)
Subjects with TEAE of fracture and received bone sparing agent prior to study entry	1 (4.8%)	0
Subjects with TEAE of fracture but no bone sparing agent received prior to study entry	2 (9.5%)	2 (5.9%)
Subjects with no TEAE of fracture but received bone sparing agent prior to study entry	2 (9.5%)	3 (8.8%)
Subjects with no TEAE of fracture and no bone sparing agent received prior to study entry	16 (76.2%)	29 (85.3%)

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28 days. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

[TSFAE36_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE36_J.SAS] 25SEP2017, 12:03

表 2.7.4.6-付録-59 ARN-509-003 試験の日本人集団における「骨折」発現 0～7 日前の「転倒」の概要［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Japanese Safety Population	21	34
Subjects who reported a fall	2 (9.5%)	1 (2.9%)
Subjects who reported a fracture	3 (14.3%)	2 (5.9%)
Subjects who reported a fall 0-7 days prior to fracture	1 (4.8%)	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28 days. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

[TSFAE31_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE31_J.SAS] 25SEP2017, 12:01

表 2.7.4.6-付録-60 ARN-509-003 試験の「甲状腺機能低下症」の概要［安全性解析対象集団］

	Placebo		Apalutamide	
	On thyroid replacement at treatment entry*	Not on thyroid replacement at treatment entry	On thyroid replacement at treatment entry*	Not on thyroid replacement at treatment entry
Safety Population	17	381	25	778
Reported AE associated with hypothyroidism	1 (5.9%)	7 (1.8%)	7 (28.0%)	58 (7.5%)
Started thyroid replacement on treatment	-	3 (0.8%)	-	44 (5.7%)
Increased dose of thyroid replacement on treatment	2 (11.8%)	0	14 (56.0%)	19 (2.4%)
Abnormally elevated TSH on treatment	2 (11.8%)	25 (6.6%)	20 (80.0%)	179 (23.0%)
Median time (days) to first abnormally elevated TSH	229.5	120.0	113.0	114.0
First abnormally elevated TSH on treatment occurs prior to or on Cycle 13 start	1 (5.9%)	21 (5.5%)	19 (76.0%)	154 (19.8%)
First abnormally elevated TSH on treatment occurs after Cycle 13 start	1 (5.9%)	4 (1.0%)	1 (4.0%)	25 (3.2%)

* On levothyroxine for previous indication
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on safety population by column.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28 days. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

[TSFAE32.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE32.SAS] 06SEP2017, 13:06

表 2.7.4.6-付録-61 ARN-509-003 試験の日本人集団における「甲状腺機能低下症」の概要［安全性解析対象集団］

	Placebo		Apalutamide	
	On thyroid replacement at treatment entry*	Not on thyroid replacement at treatment entry	On thyroid replacement at treatment entry*	Not on thyroid replacement at treatment entry
Japanese Safety Population	-	21	-	34
Reported AE associated with hypothyroidism	-	1 (4.8%)	-	0
Started thyroid replacement on treatment	-	0	-	0
Increased dose of thyroid replacement on treatment	-	0	-	0
Abnormally elevated TSH on treatment	-	2 (9.5%)	-	7 (20.6%)
Median time (days) to first abnormally elevated TSH	-	225.0	-	113.0
First abnormally elevated TSH on treatment occurs prior to or on Cycle 13 start	-	2 (9.5%)	-	7 (20.6%)
First abnormally elevated TSH on treatment occurs after Cycle 13 start	-	0	-	0

* On levothyroxine for previous indication
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on safety population by column.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28 days. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

[TSFAE32_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE32_J.SAS] 25SEP2017, 12:02

表 2.7.4.6-付録-62 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目のベースライン値

［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003											
	Placebo						Apalutamide					
		Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade						Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade				
	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	398						803					
Chemistry												
Alanine Aminotransferase Increased	394	365 (92.6%)	29 (7.4%)	0	0	0	798	734 (92.0%)	64 (8.0%)	0	0	0
Alkaline Phosphatase Increased	394	381 (96.7%)	13 (3.3%)	0	0	0	798	766 (96.0%)	31 (3.9%)	1 (0.1%)	0	0
Aspartate Aminotransferase Increased	394	369 (93.7%)	25 (6.3%)	0	0	0	798	733 (91.9%)	65 (8.1%)	0	0	0
Blood Bilirubin Increased	394	383 (97.2%)	11 (2.8%)	0	0	0	798	780 (97.7%)	17 (2.1%)	1 (0.1%)	0	0
Cholesterol High	383	236 (61.6%)	145 (37.9%)	2 (0.5%)	0	0	766	498 (65.0%)	260 (33.9%)	8 (1.0%)	0	0
Creatinine Increased	394	358 (90.9%)	35 (8.9%)	1 (0.3%)	0	0	798	730 (91.5%)	64 (8.0%)	4 (0.5%)	0	0
Hypercalcemia (Corrected)	280	280 (100.0%)	0	0	0	0	573	568 (99.1%)	4 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
Hyperglycemia	389	239 (61.4%)	136 (35.0%)	14 (3.6%)	0	0	791	449 (56.8%)	312 (39.4%)	24 (3.0%)	6 (0.8%)	0
Hyperkalemia	392	372 (94.9%)	18 (4.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	795	748 (94.1%)	40 (5.0%)	6 (0.8%)	1 (0.1%)	0
Hypermagnesemia	394	392 (99.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	798	794 (99.5%)	4 (0.5%)	0	0	0
Hypernatremia	394	382 (97.0%)	12 (3.0%)	0	0	0	798	765 (95.9%)	32 (4.0%)	1 (0.1%)	0	0
Hypertriglyceridemia	383	246 (64.2%)	117 (30.5%)	19 (5.0%)	1 (0.3%)	0	766	498 (65.0%)	239 (31.2%)	28 (3.7%)	1 (0.1%)	0
Hyperuricemia	60	58 (96.7%)	2 (3.3%)	0	0	0	109	100 (91.7%)	8 (7.3%)	0	0	1 (0.9%)
Hypoalbuminemia	394	394 (100.0%)	0	0	0	0	798	798 (100.0%)	0	0	0	0
Hypocalcemia (Corrected)	280	266 (95.0%)	14 (5.0%)	0	0	0	573	530 (92.5%)	38 (6.6%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)	0
Hypoglycemia	389	388 (99.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	791	789 (99.7%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Hypokalemia	392	389 (99.2%)	0	3 (0.8%)	0	0	795	794 (99.9%)	0	1 (0.1%)	0	0
Hypomagnesemia	394	389 (98.7%)	5 (1.3%)	0	0	0	798	783 (98.1%)	14 (1.8%)	1 (0.1%)	0	0

	ARN-509-003											
	Placebo						Apalutamide					
		Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade						Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade				
	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hyponatremia	394	388 (98.5%)	6 (1.5%)	0	0	0	798	786 (98.5%)	11 (1.4%)	0	1 (0.1%)	0
Hypophosphatemia	59	58 (98.3%)	0	1 (1.7%)	0	0	108	107 (99.1%)	0	1 (0.9%)	0	0
Hematology												
Anemia	394	244 (61.9%)	147 (37.3%)	3 (0.8%)	0	0	796	481 (60.4%)	310 (38.9%)	5 (0.6%)	0	0
Hemoglobin Increased	394	393 (99.7%)	1 (0.3%)	0	0	0	796	794 (99.7%)	2 (0.3%)	0	0	0
Leukocytosis	394	394 (100.0%)	0	0	0	0	796	796 (100.0%)	0	0	0	0
Lymphocyte Count Decreased	394	364 (92.4%)	20 (5.1%)	10 (2.5%)	0	0	795	733 (92.2%)	42 (5.3%)	20 (2.5%)	0	0
Lymphocyte Count Increased	394	393 (99.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	795	794 (99.9%)	0	1 (0.1%)	0	0
Neutrophil Count Decreased	394	385 (97.7%)	8 (2.0%)	1 (0.3%)	0	0	795	782 (98.4%)	7 (0.9%)	6 (0.8%)	0	0
Platelet Count Decreased	393	384 (97.7%)	9 (2.3%)	0	0	0	794	770 (97.0%)	23 (2.9%)	1 (0.1%)	0	0
White Blood Cell Decreased	394	355 (90.1%)	35 (8.9%)	4 (1.0%)	0	0	796	700 (87.9%)	96 (12.1%)	0	0	0

Key: NCI-CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
Note: N is the number of subjects with at least one postbaseline assessment for the specific lab test within the time period.

[TSFLAB01PART1OF3.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFLAB01.SAS] 11AUG2017, 14:08

	ARN-509-001						56021927PCR1019					
	Apalutamide						Apalutamide					
	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade						Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade					
	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	100						45					
Chemistry												
Alanine Aminotransferase Increased	98	91 (92.9%)	7 (7.1%)	0	0	0	45	43 (95.6%)	2 (4.4%)	0	0	0
Alkaline Phosphatase Increased	98	77 (78.6%)	15 (15.3%)	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0	45	23 (51.1%)	18 (40.0%)	2 (4.4%)	2 (4.4%)	0
Aspartate Aminotransferase Increased	98	91 (92.9%)	6 (6.1%)	1 (1.0%)	0	0	45	42 (93.3%)	3 (6.7%)	0	0	0
Blood Bilirubin Increased	98	94 (95.9%)	4 (4.1%)	0	0	0	45	44 (97.8%)	1 (2.2%)	0	0	0
Cholesterol High	88	64 (72.7%)	23 (26.1%)	1 (1.1%)	0	0	-	0	0	0	0	0
Creatinine Increased	98	82 (83.7%)	15 (15.3%)	1 (1.0%)	0	0	45	42 (93.3%)	3 (6.7%)	0	0	0
Hypercalcemia (Corrected)	-	0	0	0	0	0	45	45 (100.0%)	0	0	0	0
Hyperglycemia	98	98 (100.0%)	0	0	0	0	35	21 (60.0%)	9 (25.7%)	4 (11.4%)	1 (2.9%)	0
Hyperkalemia	98	97 (99.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	45	41 (91.1%)	3 (6.7%)	1 (2.2%)	0	0
Hypermagnesemia	91	89 (97.8%)	2 (2.2%)	0	0	0	45	39 (86.7%)	6 (13.3%)	0	0	0
Hypernatremia	98	95 (96.9%)	3 (3.1%)	0	0	0	45	43 (95.6%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0
Hypertriglyceridemia	87	62 (71.3%)	22 (25.3%)	3 (3.4%)	0	0	-	0	0	0	0	0
Hypoalbuminemia	98	97 (99.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	45	40 (88.9%)	5 (11.1%)	0	0	0
Hypocalcemia (Corrected)	-	0	0	0	0	0	45	36 (80.0%)	8 (17.8%)	0	1 (2.2%)	0
Hypoglycemia	98	97 (99.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	45	45 (100.0%)	0	0	0	0
Hypokalemia	98	96 (98.0%)	0	2 (2.0%)	0	0	45	44 (97.8%)	0	1 (2.2%)	0	0
Hypomagnesemia	91	90 (98.9%)	1 (1.1%)	0	0	0	45	45 (100.0%)	0	0	0	0
Hyponatremia	98	91 (92.9%)	7 (7.1%)	0	0	0	45	43 (95.6%)	2 (4.4%)	0	0	0
Hypophosphatemia	90	87 (96.7%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	0	0	45	45 (100.0%)	0	0	0	0

	ARN-509-001 Apalutamide						56021927PCR1019 Apalutamide					
		Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade						Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade				
	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hematology												
Activated Partial Thromboplastin Time Prolonged	87	80 (92.0%)	7 (8.0%)	0	0	0	-	0	0	0	0	0
Anemia	98	32 (32.7%)	63 (64.3%)	3 (3.1%)	0	0	45	8 (17.8%)	33 (73.3%)	4 (8.9%)	0	0
Hemoglobin Increased	98	98 (100.0%)	0	0	0	0	45	45 (100.0%)	0	0	0	0
INR Increased	86	78 (90.7%)	4 (4.7%)	4 (4.7%)	0	0	-	0	0	0	0	0
Leukocytosis	98	98 (100.0%)	0	0	0	0	45	45 (100.0%)	0	0	0	0
Lymphocyte Count Decreased	97	37 (38.1%)	42 (43.3%)	16 (16.5%)	2 (2.1%)	0	-	0	0	0	0	0
Lymphocyte Count Increased	97	97 (100.0%)	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
Neutrophil Count Decreased	97	85 (87.6%)	11 (11.3%)	1 (1.0%)	0	0	45	43 (95.6%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0	0
Platelet Count Decreased	97	87 (89.7%)	10 (10.3%)	0	0	0	45	40 (88.9%)	5 (11.1%)	0	0	0
White Blood Cell Decreased	98	74 (75.5%)	23 (23.5%)	1 (1.0%)	0	0	45	40 (88.9%)	4 (8.9%)	1 (2.2%)	0	0

Key: NCI-CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
Note: N is the number of subjects with at least one postbaseline assessment for the specific lab test within the time period.

	Combined					
	Apalutamide					
		Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade				
	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	948					
Chemistry						
Alanine Aminotransferase Increased	941	868 (92.2%)	73 (7.8%)	0	0	0
Alkaline Phosphatase Increased	941	866 (92.0%)	64 (6.8%)	6 (0.6%)	5 (0.5%)	0
Aspartate Aminotransferase Increased	941	866 (92.0%)	74 (7.9%)	1 (0.1%)	0	0
Blood Bilirubin Increased	941	918 (97.6%)	22 (2.3%)	1 (0.1%)	0	0
Cholesterol High	854	562 (65.8%)	283 (33.1%)	9 (1.1%)	0	0
Creatinine Increased	941	854 (90.8%)	82 (8.7%)	5 (0.5%)	0	0
Hypercalcemia (Corrected)	618	613 (99.2%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)	0	0
Hyperglycemia	924	568 (61.5%)	321 (34.7%)	28 (3.0%)	7 (0.8%)	0
Hyperkalemia	938	886 (94.5%)	44 (4.7%)	7 (0.7%)	1 (0.1%)	0
Hypermagnesemia	934	922 (98.7%)	12 (1.3%)	0	0	0
Hypernatremia	941	903 (96.0%)	36 (3.8%)	2 (0.2%)	0	0
Hypertriglyceridemia	853	560 (65.7%)	261 (30.6%)	31 (3.6%)	1 (0.1%)	0
Hyperuricemia	109	100 (91.7%)	8 (7.3%)	0	0	1 (0.9%)
Hypoalbuminemia	941	935 (99.4%)	5 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0
Hypocalcemia (Corrected)	618	566 (91.6%)	46 (7.4%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)	0
Hypoglycemia	934	931 (99.7%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
Hypokalemia	938	934 (99.6%)	0	4 (0.4%)	0	0
Hypomagnesemia	934	918 (98.3%)	15 (1.6%)	1 (0.1%)	0	0
Hyponatremia	941	920 (97.8%)	20 (2.1%)	0	1 (0.1%)	0
Hypophosphatemia	243	239 (98.4%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0
Hematology						
Activated Partial Thromboplastin Time Prolonged	87	80 (92.0%)	7 (8.0%)	0	0	0
Anemia	939	521 (55.5%)	406 (43.2%)	12 (1.3%)	0	0
Hemoglobin Increased	939	937 (99.8%)	2 (0.2%)	0	0	0
INR Increased	86	78 (90.7%)	4 (4.7%)	4 (4.7%)	0	0
Leukocytosis	939	939 (100.0%)	0	0	0	0
Lymphocyte Count Decreased	892	770 (86.3%)	84 (9.4%)	36 (4.0%)	2 (0.2%)	0
Lymphocyte Count Increased	892	891 (99.9%)	0	1 (0.1%)	0	0
Neutrophil Count Decreased	937	910 (97.1%)	19 (2.0%)	8 (0.9%)	0	0
Platelet Count Decreased	936	897 (95.8%)	38 (4.1%)	1 (0.1%)	0	0
White Blood Cell Decreased	939	814 (86.7%)	123 (13.1%)	2 (0.2%)	0	0

	Combined					
	Apalutamide					
	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade					
	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4

Key: NCI-CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
Note: N is the number of subjects with at least one postbaseline assessment for the specific lab test within the time period.

[TSFLAB01PART3OF3.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFLAB01.SAS] 11AUG2017, 14:08

表 2.7.4.6-付録-63 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目の投与中の最異常 Grade の概要［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003											
	Placebo						Apalutamide					
		Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade						Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade				
	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	398						803					
Chemistry												
Alanine Aminotransferase Increased	394	318 (80.7%)	71 (18.0%)	5 (1.3%)	0	0	798	723 (90.6%)	69 (8.6%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0
Alkaline Phosphatase Increased	394	339 (86.0%)	51 (12.9%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	798	711 (89.1%)	84 (10.5%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0
Aspartate Aminotransferase Increased	394	336 (85.3%)	54 (13.7%)	4 (1.0%)	0	0	798	663 (83.1%)	125 (15.7%)	7 (0.9%)	3 (0.4%)	0
Blood Bilirubin Increased	394	371 (94.2%)	20 (5.1%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	798	794 (99.5%)	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	0
Cholesterol High	383	206 (53.8%)	167 (43.6%)	10 (2.6%)	0	0	766	182 (23.8%)	511 (66.7%)	72 (9.4%)	1 (0.1%)	0
Creatinine Increased	394	285 (72.3%)	83 (21.1%)	22 (5.6%)	4 (1.0%)	0	798	568 (71.2%)	179 (22.4%)	47 (5.9%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)
Hypercalcemia (Corrected)	365	358 (98.1%)	7 (1.9%)	0	0	0	778	749 (96.3%)	28 (3.6%)	0	1 (0.1%)	0
Hyperglycemia	391	159 (40.7%)	201 (51.4%)	27 (6.9%)	4 (1.0%)	0	797	237 (29.7%)	482 (60.5%)	59 (7.4%)	19 (2.4%)	0
Hyperkalemia	394	306 (77.7%)	62 (15.7%)	24 (6.1%)	2 (0.5%)	0	797	544 (68.3%)	179 (22.5%)	59 (7.4%)	15 (1.9%)	0
Hypermagnesemia	394	376 (95.4%)	18 (4.6%)	0	0	0	798	757 (94.9%)	39 (4.9%)	0	2 (0.3%)	0
Hypernatremia	394	305 (77.4%)	88 (22.3%)	1 (0.3%)	0	0	798	614 (76.9%)	177 (22.2%)	5 (0.6%)	2 (0.3%)	0
Hypertriglyceridemia	383	197 (51.4%)	151 (39.4%)	32 (8.4%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	766	251 (32.8%)	418 (54.6%)	85 (11.1%)	12 (1.6%)	0
Hyperuricemia	69	67 (97.1%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	132	124 (93.9%)	8 (6.1%)	0	0	0
Hypoalbuminemia	394	389 (98.7%)	4 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	798	757 (94.9%)	37 (4.6%)	4 (0.5%)	0	0
Hypocalcemia (Corrected)	365	244 (66.8%)	110 (30.1%)	10 (2.7%)	1 (0.3%)	0	778	521 (67.0%)	228 (29.3%)	23 (3.0%)	6 (0.8%)	0
Hypoglycemia	391	382 (97.7%)	5 (1.3%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	797	774 (97.1%)	6 (0.8%)	13 (1.6%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)
Hypokalemia	394	376 (95.4%)	0	17 (4.3%)	1 (0.3%)	0	797	786 (98.6%)	0	11 (1.4%)	0	0
Hypomagnesemia	394	380 (96.4%)	13 (3.3%)	1 (0.3%)	0	0	798	772 (96.7%)	24 (3.0%)	2 (0.3%)	0	0

	ARN-509-003											
	Placebo						Apalutamide					
		Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade						Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade				
	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hyponatremia	394	359 (91.1%)	33 (8.4%)	0	2 (0.5%)	0	798	713 (89.3%)	76 (9.5%)	0	9 (1.1%)	0
Hypophosphatemia	67	67 (100.0%)	0	0	0	0	131	124 (94.7%)	1 (0.8%)	6 (4.6%)	0	0
Hematology												
Anemia	394	144 (36.5%)	231 (58.6%)	17 (4.3%)	2 (0.5%)	0	796	236 (29.6%)	512 (64.3%)	45 (5.7%)	3 (0.4%)	0
Hemoglobin Increased	394	389 (98.7%)	4 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	796	790 (99.2%)	5 (0.6%)	0	1 (0.1%)	0
Leukocytosis	394	394 (100.0%)	0	0	0	0	796	796 (100.0%)	0	0	0	0
Lymphocyte Count Decreased	394	313 (79.4%)	34 (8.6%)	40 (10.2%)	7 (1.8%)	0	795	466 (58.6%)	171 (21.5%)	145 (18.2%)	13 (1.6%)	0
Lymphocyte Count Increased	394	394 (100.0%)	0	0	0	0	795	792 (99.6%)	0	3 (0.4%)	0	0
Neutrophil Count Decreased	394	361 (91.6%)	23 (5.8%)	9 (2.3%)	1 (0.3%)	0	795	678 (85.3%)	70 (8.8%)	41 (5.2%)	5 (0.6%)	1 (0.1%)
Platelet Count Decreased	394	368 (93.4%)	24 (6.1%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	796	733 (92.1%)	61 (7.7%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
White Blood Cell Decreased	394	281 (71.3%)	105 (26.6%)	8 (2.0%)	0	0	796	424 (53.3%)	330 (41.5%)	40 (5.0%)	2 (0.3%)	0

Key: NCI-CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
Note: N is the number of subjects with at least one postbaseline assessment for the specific lab test within the time period.

[TSFLAB02PART1OF3.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFLAB01.SAS] 11AUG2017, 14:08

	ARN-509-001						56021927PCR1019					
	Apalutamide						Apalutamide					
	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade						Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade					
	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	100						45					
Chemistry												
Alanine Aminotransferase Increased	99	84 (84.8%)	13 (13.1%)	2 (2.0%)	0	0	45	40 (88.9%)	4 (8.9%)	0	1 (2.2%)	0
Alkaline Phosphatase Increased	99	73 (73.7%)	15 (15.2%)	7 (7.1%)	4 (4.0%)	0	45	22 (48.9%)	11 (24.4%)	8 (17.8%)	4 (8.9%)	0
Aspartate Aminotransferase Increased	99	82 (82.8%)	14 (14.1%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0	45	38 (84.4%)	6 (13.3%)	0	1 (2.2%)	0
Blood Bilirubin Increased	99	96 (97.0%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0	0	45	44 (97.8%)	1 (2.2%)	0	0	0
Cholesterol High	91	21 (23.1%)	63 (69.2%)	7 (7.7%)	0	0	-	0	0	0	0	0
Creatinine Increased	99	66 (66.7%)	27 (27.3%)	6 (6.1%)	0	0	45	33 (73.3%)	11 (24.4%)	1 (2.2%)	0	0
Hypercalcemia (Corrected)	-	0	0	0	0	0	45	39 (86.7%)	4 (8.9%)	2 (4.4%)	0	0
Hyperglycemia	99	99 (100.0%)	0	0	0	0	35	12 (34.3%)	20 (57.1%)	2 (5.7%)	1 (2.9%)	0
Hyperkalemia	99	76 (76.8%)	14 (14.1%)	7 (7.1%)	2 (2.0%)	0	45	31 (68.9%)	8 (17.8%)	5 (11.1%)	1 (2.2%)	0
Hypermagnesemia	98	84 (85.7%)	14 (14.3%)	0	0	0	45	34 (75.6%)	11 (24.4%)	0	0	0
Hypernatremia	99	84 (84.8%)	15 (15.2%)	0	0	0	45	37 (82.2%)	5 (11.1%)	3 (6.7%)	0	0
Hypertriglyceridemia	91	33 (36.3%)	48 (52.7%)	9 (9.9%)	1 (1.1%)	0	-	0	0	0	0	0
Hypoalbuminemia	99	75 (75.8%)	19 (19.2%)	3 (3.0%)	2 (2.0%)	0	45	34 (75.6%)	8 (17.8%)	3 (6.7%)	0	0
Hypocalcemia (Corrected)	-	0	0	0	0	0	45	27 (60.0%)	16 (35.6%)	2 (4.4%)	0	0
Hypoglycemia	99	91 (91.9%)	7 (7.1%)	1 (1.0%)	0	0	45	43 (95.6%)	2 (4.4%)	0	0	0
Hypokalemia	99	94 (94.9%)	0	5 (5.1%)	0	0	45	43 (95.6%)	0	2 (4.4%)	0	0
Hypomagnesemia	98	91 (92.9%)	7 (7.1%)	0	0	0	45	34 (75.6%)	11 (24.4%)	0	0	0
Hyponatremia	99	80 (80.8%)	16 (16.2%)	0	3 (3.0%)	0	45	41 (91.1%)	4 (8.9%)	0	0	0
Hypophosphatemia	98	83 (84.7%)	3 (3.1%)	10 (10.2%)	2 (2.0%)	0	45	42 (93.3%)	0	3 (6.7%)	0	0

	ARN-509-001 Apalutamide						56021927PCR1019 Apalutamide					
		Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade						Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade				
	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hematology												
Activated Partial Thromboplastin Time Prolonged	91	79 (86.8%)	12 (13.2%)	0	0	0	-	0	0	0	0	0
Anemia	99	10 (10.1%)	74 (74.7%)	11 (11.1%)	4 (4.0%)	0	45	3 (6.7%)	36 (80.0%)	3 (6.7%)	3 (6.7%)	0
Hemoglobin Increased	99	99 (100.0%)	0	0	0	0	45	45 (100.0%)	0	0	0	0
INR Increased	90	81 (90.0%)	4 (4.4%)	4 (4.4%)	1 (1.1%)	0	-	0	0	0	0	0
Leukocytosis	99	99 (100.0%)	0	0	0	0	45	45 (100.0%)	0	0	0	0
Lymphocyte Count Decreased	99	13 (13.1%)	50 (50.5%)	23 (23.2%)	11 (11.1%)	2 (2.0%)	-	0	0	0	0	0
Lymphocyte Count Increased	99	97 (98.0%)	0	2 (2.0%)	0	0	-	0	0	0	0	0
Neutrophil Count Decreased	99	43 (43.4%)	50 (50.5%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	45	36 (80.0%)	4 (8.9%)	3 (6.7%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)
Platelet Count Decreased	99	74 (74.7%)	23 (23.2%)	2 (2.0%)	0	0	45	39 (86.7%)	5 (11.1%)	0	0	1 (2.2%)
White Blood Cell Decreased	99	40 (40.4%)	50 (50.5%)	8 (8.1%)	0	1 (1.0%)	45	29 (64.4%)	11 (24.4%)	4 (8.9%)	1 (2.2%)	0

Key: NCI-CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
Note: N is the number of subjects with at least one postbaseline assessment for the specific lab test within the time period.

	Combined					
	Apalutamide					
		Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade				
	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety	948					
Chemistry						
Alanine Aminotransferase Increased	942	847 (89.9%)	86 (9.1%)	5 (0.5%)	4 (0.4%)	0
Alkaline Phosphatase Increased	942	806 (85.6%)	110 (11.7%)	17 (1.8%)	9 (1.0%)	0
Aspartate Aminotransferase Increased	942	783 (83.1%)	145 (15.4%)	8 (0.8%)	6 (0.6%)	0
Blood Bilirubin Increased	942	934 (99.2%)	5 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
Cholesterol High	857	203 (23.7%)	574 (67.0%)	79 (9.2%)	1 (0.1%)	0
Creatinine Increased	942	667 (70.8%)	217 (23.0%)	54 (5.7%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)
Hypercalcemia (Corrected)	823	788 (95.7%)	32 (3.9%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
Hyperglycemia	931	348 (37.4%)	502 (53.9%)	61 (6.6%)	20 (2.1%)	0
Hyperkalemia	941	651 (69.2%)	201 (21.4%)	71 (7.5%)	18 (1.9%)	0
Hypermagnesemia	941	875 (93.0%)	64 (6.8%)	0	2 (0.2%)	0
Hypernatremia	942	735 (78.0%)	197 (20.9%)	8 (0.8%)	2 (0.2%)	0
Hypertriglyceridemia	857	284 (33.1%)	466 (54.4%)	94 (11.0%)	13 (1.5%)	0
Hyperuricemia	132	124 (93.9%)	8 (6.1%)	0	0	0
Hypoalbuminemia	942	866 (91.9%)	64 (6.8%)	10 (1.1%)	2 (0.2%)	0
Hypocalcemia (Corrected)	823	548 (66.6%)	244 (29.6%)	25 (3.0%)	6 (0.7%)	0
Hypoglycemia	941	908 (96.5%)	15 (1.6%)	14 (1.5%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)
Hypokalemia	941	923 (98.1%)	0	18 (1.9%)	0	0
Hypomagnesemia	941	897 (95.3%)	42 (4.5%)	2 (0.2%)	0	0
Hyponatremia	942	834 (88.5%)	96 (10.2%)	0	12 (1.3%)	0
Hypophosphatemia	274	249 (90.9%)	4 (1.5%)	19 (6.9%)	2 (0.7%)	0
Hematology						
Activated Partial Thromboplastin Time Prolonged	91	79 (86.8%)	12 (13.2%)	0	0	0
Anemia	940	249 (26.5%)	622 (66.2%)	59 (6.3%)	10 (1.1%)	0
Hemoglobin Increased	940	934 (99.4%)	5 (0.5%)	0	1 (0.1%)	0
INR Increased	90	81 (90.0%)	4 (4.4%)	4 (4.4%)	1 (1.1%)	0
Leukocytosis	940	940 (100.0%)	0	0	0	0
Lymphocyte Count Decreased	894	479 (53.6%)	221 (24.7%)	168 (18.8%)	24 (2.7%)	2 (0.2%)
Lymphocyte Count Increased	894	889 (99.4%)	0	5 (0.6%)	0	0
Neutrophil Count Decreased	939	757 (80.6%)	124 (13.2%)	48 (5.1%)	7 (0.7%)	3 (0.3%)
Platelet Count Decreased	940	846 (90.0%)	89 (9.5%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
White Blood Cell Decreased	940	493 (52.4%)	391 (41.6%)	52 (5.5%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)

	Combined					
	Apalutamide					
	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade					
	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4

Key: NCI-CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
Note: N is the number of subjects with at least one postbaseline assessment for the specific lab test within the time period.

[TSFLAB02PART3OF3.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFLAB01.SAS] 11AUG2017, 14:08

表 2.7.4.6-付録-64 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の血液学的検査の各検査項目のベースラインの Grade から投与中の最異常 Grade とのシフトテーブル［安全性併合解析対象集団］

		Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety						
ARN-509-003 Placebo	398					
ARN-509-003 Apalutamide	803					
ARN-509-001 Apalutamide	100					
56021927PCR1019 Apalutamide	45					
Combined Apalutamide	948					
Activated Partial Thromboplastin Time Prolonged						
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	80	73 (91.3%)	7 (8.8%)	0	0	0
Grade 1	7	2 (28.6%)	5 (71.4%)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	80	73 (91.3%)	7 (8.8%)	0	0	0
Grade 1	7	2 (28.6%)	5 (71.4%)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Anemia						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	244	142 (58.2%)	99 (40.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
Grade 1	147	2 (1.4%)	132 (89.8%)	13 (8.8%)	0	0
Grade 2	3	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	481	226 (47.0%)	240 (49.9%)	14 (2.9%)	1 (0.2%)	0
Grade 1	310	10 (3.2%)	269 (86.8%)	30 (9.7%)	1 (0.3%)	0
Grade 2	5	0	3 (60.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	32	9 (28.1%)	23 (71.9%)	0	0	0
Grade 1	63	1 (1.6%)	51 (81.0%)	9 (14.3%)	2 (3.2%)	0
Grade 2	3	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	8	2 (25.0%)	6 (75.0%)	0	0	0
Grade 1	33	1 (3.0%)	29 (87.9%)	2 (6.1%)	1 (3.0%)	0
Grade 2	4	0	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	521	237 (45.5%)	269 (51.6%)	14 (2.7%)	1 (0.2%)	0
Grade 1	406	12 (3.0%)	349 (86.0%)	41 (10.1%)	4 (1.0%)	0
Grade 2	12	0	4 (33.3%)	4 (33.3%)	4 (33.3%)	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Hemoglobin Increased						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	393	389 (99.0%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	0

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 1	1	0	1 (100.0%)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	794	788 (99.2%)	5 (0.6%)	0	1 (0.1%)	0
Grade 1	2	2 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	98	98 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	45	45 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	937	931 (99.4%)	5 (0.5%)	0	1 (0.1%)	0
Grade 1	2	2 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
INR Increased						

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	78	75 (96.2%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
Grade 1	4	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0	0	0
Grade 2	4	0	1 (25.0%)	3 (75.0%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	78	75 (96.2%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
Grade 1	4	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0	0	0
Grade 2	4	0	1 (25.0%)	3 (75.0%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Leukocytosis						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	394	394 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	796	796 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	98	98 (100.0%)	0	0	0	0

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	45	45 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	939	939 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Lymphocyte Count Decreased						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	364	312 (85.7%)	29 (8.0%)	22 (6.0%)	1 (0.3%)	0
Grade 1	20	1 (5.0%)	2 (10.0%)	13 (65.0%)	4 (20.0%)	0
Grade 2	10	0	3 (30.0%)	5 (50.0%)	2 (20.0%)	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	733	461 (62.9%)	158 (21.6%)	110 (15.0%)	4 (0.5%)	0
Grade 1	42	5 (11.9%)	10 (23.8%)	23 (54.8%)	4 (9.5%)	0
Grade 2	20	0	3 (15.0%)	12 (60.0%)	5 (25.0%)	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	37	11 (29.7%)	23 (62.2%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)
Grade 1	42	2 (4.8%)	23 (54.8%)	14 (33.3%)	3 (7.1%)	0
Grade 2	16	0	1 (6.3%)	7 (43.8%)	7 (43.8%)	1 (6.3%)
Grade 3	2	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	770	472 (61.3%)	181 (23.5%)	111 (14.4%)	5 (0.6%)	1 (0.1%)
Grade 1	84	7 (8.3%)	33 (39.3%)	37 (44.0%)	7 (8.3%)	0
Grade 2	36	0	4 (11.1%)	19 (52.8%)	12 (33.3%)	1 (2.8%)
Grade 3	2	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Lymphocyte Count Increased						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	393	393 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	1	1 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	794	792 (99.7%)	0	2 (0.3%)	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	1	0	0	1 (100.0%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	97	95 (97.9%)	0	2 (2.1%)	0	0

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	891	887 (99.6%)	0	4 (0.4%)	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	1	0	0	1 (100.0%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Neutrophil Count Decreased						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	385	358 (93.0%)	21 (5.5%)	6 (1.6%)	0	0
Grade 1	8	3 (37.5%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0
Grade 2	1	0	0	1 (100.0%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	782	677 (86.6%)	68 (8.7%)	34 (4.3%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)
Grade 1	7	0	2 (28.6%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)	0
Grade 2	6	1 (16.7%)	0	4 (66.7%)	1 (16.7%)	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	85	40 (47.1%)	41 (48.2%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)
Grade 1	11	2 (18.2%)	7 (63.6%)	2 (18.2%)	0	0
Grade 2	1	0	1 (100.0%)	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	43	36 (83.7%)	4 (9.3%)	2 (4.7%)	0	1 (2.3%)
Grade 1	1	0	0	1 (100.0%)	0	0
Grade 2	1	0	0	0	1 (100.0%)	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	910	753 (82.7%)	113 (12.4%)	38 (4.2%)	3 (0.3%)	3 (0.3%)
Grade 1	19	2 (10.5%)	9 (47.4%)	6 (31.6%)	2 (10.5%)	0
Grade 2	8	1 (12.5%)	1 (12.5%)	4 (50.0%)	2 (25.0%)	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Platelet Count Decreased						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	384	366 (95.3%)	16 (4.2%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Grade 1	9	1 (11.1%)	8 (88.9%)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	770	726 (94.3%)	43 (5.6%)	0	1 (0.1%)	0
Grade 1	23	5 (21.7%)	18 (78.3%)	0	0	0
Grade 2	1	0	0	1 (100.0%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	87	72 (82.8%)	15 (17.2%)	0	0	0

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 1	10	1 (10.0%)	8 (80.0%)	1 (10.0%)	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	40	38 (95.0%)	2 (5.0%)	0	0	0
Grade 1	5	1 (20.0%)	3 (60.0%)	0	0	1 (20.0%)
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	897	836 (93.2%)	60 (6.7%)	0	1 (0.1%)	0
Grade 1	38	7 (18.4%)	29 (76.3%)	1 (2.6%)	0	1 (2.6%)
Grade 2	1	0	0	1 (100.0%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
White Blood Cell Decreased						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	355	275 (77.5%)	77 (21.7%)	3 (0.8%)	0	0
Grade 1	35	6 (17.1%)	26 (74.3%)	3 (8.6%)	0	0
Grade 2	4	0	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	700	421 (60.1%)	272 (38.9%)	7 (1.0%)	0	0
Grade 1	96	3 (3.1%)	58 (60.4%)	33 (34.4%)	2 (2.1%)	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	74	38 (51.4%)	34 (45.9%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
Grade 1	23	2 (8.7%)	14 (60.9%)	7 (30.4%)	0	0
Grade 2	1	0	1 (100.0%)	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	40	29 (72.5%)	9 (22.5%)	2 (5.0%)	0	0
Grade 1	4	0	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0	0
Grade 2	1	0	0	0	1 (100.0%)	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	814	488 (60.0%)	315 (38.7%)	10 (1.2%)	0	1 (0.1%)
Grade 1	123	5 (4.1%)	74 (60.2%)	42 (34.1%)	2 (1.6%)	0
Grade 2	2	0	1 (50.0%)	0	1 (50.0%)	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0

Key: NCI-CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
Note: N is the number of subjects with non-missing values for the specific lab test at baseline and at least one postbaseline visit.

[TSFLAB03.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFLAB03.SAS] 11AUG2017, 14:10

表 2.7.4.6-付録-65 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の血液生化学検査の各検査項目のベースラインの Grade から投与中の最異常 Grade とのシフトテーブル［安全性併合解析対象集団］

		Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Analysis set: Integrated safety						
ARN-509-003 Placebo	398					
ARN-509-003 Apalutamide	803					
ARN-509-001 Apalutamide	100					
56021927PCR1019 Apalutamide	45					
Combined Apalutamide	948					
Alanine Aminotransferase Increased						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	365	316 (86.6%)	47 (12.9%)	2 (0.5%)	0	0
Grade 1	29	2 (6.9%)	24 (82.8%)	3 (10.3%)	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	734	681 (92.8%)	50 (6.8%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0
Grade 1	64	42 (65.6%)	19 (29.7%)	2 (3.1%)	1 (1.6%)	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	91	82 (90.1%)	8 (8.8%)	1 (1.1%)	0	0
Grade 1	7	1 (14.3%)	5 (71.4%)	1 (14.3%)	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 0	43	39 (90.7%)	3 (7.0%)	0	1 (2.3%)	0
Grade 1	2	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	868	802 (92.4%)	61 (7.0%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)	0
Grade 1	73	44 (60.3%)	25 (34.2%)	3 (4.1%)	1 (1.4%)	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Alkaline Phosphatase Increased						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	381	338 (88.7%)	40 (10.5%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0
Grade 1	13	1 (7.7%)	11 (84.6%)	1 (7.7%)	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	766	703 (91.8%)	61 (8.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
Grade 1	31	8 (25.8%)	22 (71.0%)	1 (3.2%)	0	0
Grade 2	1	0	1 (100.0%)	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	77	69 (89.6%)	7 (9.1%)	0	1 (1.3%)	0
Grade 1	15	3 (20.0%)	8 (53.3%)	4 (26.7%)	0	0
Grade 2	3	0	0	3 (100.0%)	0	0
Grade 3	3	0	0	0	3 (100.0%)	0

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	23	20 (87.0%)	2 (8.7%)	1 (4.3%)	0	0
Grade 1	18	2 (11.1%)	9 (50.0%)	6 (33.3%)	1 (5.6%)	0
Grade 2	2	0	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0
Grade 3	2	0	0	0	2 (100.0%)	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	866	792 (91.5%)	70 (8.1%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0
Grade 1	64	13 (20.3%)	39 (60.9%)	11 (17.2%)	1 (1.6%)	0
Grade 2	6	0	1 (16.7%)	4 (66.7%)	1 (16.7%)	0
Grade 3	5	0	0	0	5 (100.0%)	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Aspartate Aminotransferase Increased						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	369	332 (90.0%)	35 (9.5%)	2 (0.5%)	0	0
Grade 1	25	4 (16.0%)	19 (76.0%)	2 (8.0%)	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	733	637 (86.9%)	88 (12.0%)	5 (0.7%)	3 (0.4%)	0
Grade 1	65	26 (40.0%)	37 (56.9%)	2 (3.1%)	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 0	91	79 (86.8%)	10 (11.0%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0
Grade 1	6	2 (33.3%)	3 (50.0%)	0	1 (16.7%)	0
Grade 2	1	0	1 (100.0%)	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	42	36 (85.7%)	5 (11.9%)	0	1 (2.4%)	0
Grade 1	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	866	752 (86.8%)	103 (11.9%)	6 (0.7%)	5 (0.6%)	0
Grade 1	74	30 (40.5%)	41 (55.4%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	0
Grade 2	1	0	1 (100.0%)	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Blood Bilirubin Increased						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	383	370 (96.6%)	12 (3.1%)	1 (0.3%)	0	0
Grade 1	11	1 (9.1%)	8 (72.7%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	780	777 (99.6%)	2 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
Grade 1	17	16 (94.1%)	1 (5.9%)	0	0	0
Grade 2	1	1 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	94	92 (97.9%)	0	2 (2.1%)	0	0
Grade 1	4	3 (75.0%)	1 (25.0%)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	44	43 (97.7%)	1 (2.3%)	0	0	0
Grade 1	1	1 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	918	912 (99.3%)	3 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0
Grade 1	22	20 (90.9%)	2 (9.1%)	0	0	0
Grade 2	1	1 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Cholesterol High						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	236	186 (78.8%)	49 (20.8%)	1 (0.4%)	0	0
Grade 1	145	20 (13.8%)	117 (80.7%)	8 (5.5%)	0	0
Grade 2	2	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 0	498	172 (34.5%)	321 (64.5%)	5 (1.0%)	0	0
Grade 1	260	10 (3.8%)	187 (71.9%)	62 (23.8%)	1 (0.4%)	0
Grade 2	8	0	3 (37.5%)	5 (62.5%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	64	21 (32.8%)	41 (64.1%)	2 (3.1%)	0	0
Grade 1	23	0	19 (82.6%)	4 (17.4%)	0	0
Grade 2	1	0	0	1 (100.0%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	562	193 (34.3%)	362 (64.4%)	7 (1.2%)	0	0
Grade 1	283	10 (3.5%)	206 (72.8%)	66 (23.3%)	1 (0.4%)	0
Grade 2	9	0	3 (33.3%)	6 (66.7%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Creatinine Increased						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	358	284 (79.3%)	55 (15.4%)	15 (4.2%)	4 (1.1%)	0
Grade 1	35	1 (2.9%)	28 (80.0%)	6 (17.1%)	0	0
Grade 2	1	0	0	1 (100.0%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	730	566 (77.5%)	128 (17.5%)	33 (4.5%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)
Grade 1	64	2 (3.1%)	51 (79.7%)	11 (17.2%)	0	0
Grade 2	4	0	0	3 (75.0%)	1 (25.0%)	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	82	66 (80.5%)	12 (14.6%)	4 (4.9%)	0	0
Grade 1	15	0	14 (93.3%)	1 (6.7%)	0	0
Grade 2	1	0	0	1 (100.0%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	42	33 (78.6%)	8 (19.0%)	1 (2.4%)	0	0
Grade 1	3	0	3 (100.0%)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	854	665 (77.9%)	148 (17.3%)	38 (4.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
Grade 1	82	2 (2.4%)	68 (82.9%)	12 (14.6%)	0	0
Grade 2	5	0	0	4 (80.0%)	1 (20.0%)	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Hypercalcemia (Corrected)						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	280	276 (98.6%)	4 (1.4%)	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 0	568	556 (97.9%)	12 (2.1%)	0	0	0
Grade 1	4	0	4 (100.0%)	0	0	0
Grade 2	1	0	0	0	1 (100.0%)	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	45	39 (86.7%)	4 (8.9%)	2 (4.4%)	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	613	595 (97.1%)	16 (2.6%)	2 (0.3%)	0	0
Grade 1	4	0	4 (100.0%)	0	0	0
Grade 2	1	0	0	0	1 (100.0%)	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Hyperglycemia						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	239	127 (53.1%)	100 (41.8%)	10 (4.2%)	2 (0.8%)	0
Grade 1	136	26 (19.1%)	97 (71.3%)	12 (8.8%)	1 (0.7%)	0
Grade 2	14	4 (28.6%)	4 (28.6%)	5 (35.7%)	1 (7.1%)	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	449	190 (42.3%)	229 (51.0%)	25 (5.6%)	5 (1.1%)	0
Grade 1	312	42 (13.5%)	241 (77.2%)	26 (8.3%)	3 (1.0%)	0
Grade 2	24	2 (8.3%)	9 (37.5%)	7 (29.2%)	6 (25.0%)	0
Grade 3	6	0	0	1 (16.7%)	5 (83.3%)	0

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	98	98 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	21	12 (57.1%)	9 (42.9%)	0	0	0
Grade 1	9	0	9 (100.0%)	0	0	0
Grade 2	4	0	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0	0
Grade 3	1	0	0	0	1 (100.0%)	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	568	300 (52.8%)	238 (41.9%)	25 (4.4%)	5 (0.9%)	0
Grade 1	321	42 (13.1%)	250 (77.9%)	26 (8.1%)	3 (0.9%)	0
Grade 2	28	2 (7.1%)	11 (39.3%)	9 (32.1%)	6 (21.4%)	0
Grade 3	7	0	0	1 (14.3%)	6 (85.7%)	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Hyperkalemia						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	372	297 (79.8%)	55 (14.8%)	19 (5.1%)	1 (0.3%)	0
Grade 1	18	7 (38.9%)	6 (33.3%)	4 (22.2%)	1 (5.6%)	0
Grade 2	1	0	1 (100.0%)	0	0	0
Grade 3	1	1 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 0	748	529 (70.7%)	160 (21.4%)	49 (6.6%)	10 (1.3%)	0
Grade 1	40	13 (32.5%)	18 (45.0%)	8 (20.0%)	1 (2.5%)	0
Grade 2	6	0	1 (16.7%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	0
Grade 3	1	0	0	0	1 (100.0%)	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	97	75 (77.3%)	13 (13.4%)	7 (7.2%)	2 (2.1%)	0
Grade 1	1	0	1 (100.0%)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	41	31 (75.6%)	6 (14.6%)	4 (9.8%)	0	0
Grade 1	3	0	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	0
Grade 2	1	0	0	1 (100.0%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	886	635 (71.7%)	179 (20.2%)	60 (6.8%)	12 (1.4%)	0
Grade 1	44	13 (29.5%)	21 (47.7%)	8 (18.2%)	2 (4.5%)	0
Grade 2	7	0	1 (14.3%)	3 (42.9%)	3 (42.9%)	0
Grade 3	1	0	0	0	1 (100.0%)	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Hypermagnesemia						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	392	375 (95.7%)	17 (4.3%)	0	0	0
Grade 1	2	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	794	755 (95.1%)	37 (4.7%)	0	2 (0.3%)	0
Grade 1	4	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	89	77 (86.5%)	12 (13.5%)	0	0	0
Grade 1	2	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	39	32 (82.1%)	7 (17.9%)	0	0	0
Grade 1	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	922	864 (93.7%)	56 (6.1%)	0	2 (0.2%)	0
Grade 1	12	5 (41.7%)	7 (58.3%)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Hypernatremia						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 0	382	299 (78.3%)	82 (21.5%)	1 (0.3%)	0	0
Grade 1	12	6 (50.0%)	6 (50.0%)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	765	604 (79.0%)	155 (20.3%)	4 (0.5%)	2 (0.3%)	0
Grade 1	32	10 (31.3%)	22 (68.8%)	0	0	0
Grade 2	1	0	0	1 (100.0%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	95	82 (86.3%)	13 (13.7%)	0	0	0
Grade 1	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	43	36 (83.7%)	4 (9.3%)	3 (7.0%)	0	0
Grade 1	1	0	1 (100.0%)	0	0	0
Grade 2	1	1 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	903	722 (80.0%)	172 (19.0%)	7 (0.8%)	2 (0.2%)	0
Grade 1	36	11 (30.6%)	25 (69.4%)	0	0	0
Grade 2	2	1 (50.0%)	0	1 (50.0%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hypertriglyceridemia						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	246	174 (70.7%)	69 (28.0%)	3 (1.2%)	0	0
Grade 1	117	22 (18.8%)	75 (64.1%)	19 (16.2%)	0	1 (0.9%)
Grade 2	19	1 (5.3%)	7 (36.8%)	9 (47.4%)	2 (10.5%)	0
Grade 3	1	0	0	1 (100.0%)	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	498	238 (47.8%)	242 (48.6%)	16 (3.2%)	2 (0.4%)	0
Grade 1	239	13 (5.4%)	168 (70.3%)	53 (22.2%)	5 (2.1%)	0
Grade 2	28	0	8 (28.6%)	15 (53.6%)	5 (17.9%)	0
Grade 3	1	0	0	1 (100.0%)	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	62	29 (46.8%)	29 (46.8%)	4 (6.5%)	0	0
Grade 1	22	1 (4.5%)	17 (77.3%)	4 (18.2%)	0	0
Grade 2	3	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	560	267 (47.7%)	271 (48.4%)	20 (3.6%)	2 (0.4%)	0
Grade 1	261	14 (5.4%)	185 (70.9%)	57 (21.8%)	5 (1.9%)	0
Grade 2	31	1 (3.2%)	8 (25.8%)	16 (51.6%)	6 (19.4%)	0
Grade 3	1	0	0	1 (100.0%)	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Hyperuricemia						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 0	58	56 (96.6%)	1 (1.7%)	0	0	1 (1.7%)
Grade 1	2	2 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	100	99 (99.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
Grade 1	8	3 (37.5%)	5 (62.5%)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	1	0	1 (100.0%)	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	100	99 (99.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
Grade 1	8	3 (37.5%)	5 (62.5%)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	1	0	1 (100.0%)	0	0	0
Hypoalbuminemia						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	394	389 (98.7%)	4 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	798	757 (94.9%)	37 (4.6%)	4 (0.5%)	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	97	73 (75.3%)	19 (19.6%)	3 (3.1%)	2 (2.1%)	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	1	1 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	40	32 (80.0%)	7 (17.5%)	1 (2.5%)	0	0
Grade 1	5	2 (40.0%)	1 (20.0%)	2 (40.0%)	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	935	862 (92.2%)	63 (6.7%)	8 (0.9%)	2 (0.2%)	0
Grade 1	5	2 (40.0%)	1 (20.0%)	2 (40.0%)	0	0
Grade 2	1	1 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Hypocalcemia (Corrected)						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	266	178 (66.9%)	79 (29.7%)	8 (3.0%)	1 (0.4%)	0
Grade 1	14	6 (42.9%)	8 (57.1%)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 0	530	377 (71.1%)	137 (25.8%)	12 (2.3%)	4 (0.8%)	0
Grade 1	38	15 (39.5%)	18 (47.4%)	4 (10.5%)	1 (2.6%)	0
Grade 2	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	0	0
Grade 3	2	0	1 (50.0%)	0	1 (50.0%)	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	36	25 (69.4%)	10 (27.8%)	1 (2.8%)	0	0
Grade 1	8	1 (12.5%)	6 (75.0%)	1 (12.5%)	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	1	1 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	566	402 (71.0%)	147 (26.0%)	13 (2.3%)	4 (0.7%)	0
Grade 1	46	16 (34.8%)	24 (52.2%)	5 (10.9%)	1 (2.2%)	0
Grade 2	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	0	0
Grade 3	3	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Hypoglycemia						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	388	379 (97.7%)	5 (1.3%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0
Grade 1	1	1 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	789	767 (97.2%)	6 (0.8%)	12 (1.5%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)
Grade 1	1	1 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 2	1	1 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	97	90 (92.8%)	6 (6.2%)	1 (1.0%)	0	0
Grade 1	1	0	1 (100.0%)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	45	43 (95.6%)	2 (4.4%)	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	931	900 (96.7%)	14 (1.5%)	13 (1.4%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)
Grade 1	2	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0	0	0
Grade 2	1	1 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Hypokalemia						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	389	374 (96.1%)	0	15 (3.9%)	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	3	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						

		Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 0	794	784 (98.7%)	0	10 (1.3%)	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	1	1 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	96	93 (96.9%)	0	3 (3.1%)	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	2	1 (50.0%)	0	1 (50.0%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	44	43 (97.7%)	0	1 (2.3%)	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	1	0	0	1 (100.0%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	934	920 (98.5%)	0	14 (1.5%)	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	4	2 (50.0%)	0	2 (50.0%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Hypomagnesemia						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	389	379 (97.4%)	10 (2.6%)	0	0	0
Grade 1	5	1 (20.0%)	3 (60.0%)	1 (20.0%)	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	783	769 (98.2%)	13 (1.7%)	1 (0.1%)	0	0
Grade 1	14	3 (21.4%)	10 (71.4%)	1 (7.1%)	0	0
Grade 2	1	0	1 (100.0%)	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	90	83 (92.2%)	7 (7.8%)	0	0	0
Grade 1	1	1 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	45	34 (75.6%)	11 (24.4%)	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	918	886 (96.5%)	31 (3.4%)	1 (0.1%)	0	0
Grade 1	15	4 (26.7%)	10 (66.7%)	1 (6.7%)	0	0
Grade 2	1	0	1 (100.0%)	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Hyponatremia						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 0	388	357 (92.0%)	30 (7.7%)	0	1 (0.3%)	0
Grade 1	6	2 (33.3%)	3 (50.0%)	0	1 (16.7%)	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	786	711 (90.5%)	71 (9.0%)	0	4 (0.5%)	0
Grade 1	11	2 (18.2%)	5 (45.5%)	0	4 (36.4%)	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	1	0	0	0	1 (100.0%)	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	91	78 (85.7%)	11 (12.1%)	0	2 (2.2%)	0
Grade 1	7	1 (14.3%)	5 (71.4%)	0	1 (14.3%)	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	43	40 (93.0%)	3 (7.0%)	0	0	0
Grade 1	2	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	920	829 (90.1%)	85 (9.2%)	0	6 (0.7%)	0
Grade 1	20	4 (20.0%)	11 (55.0%)	0	5 (25.0%)	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	1	0	0	0	1 (100.0%)	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hypophosphatemia						
ARN-509-003 Placebo						
Baseline						
Grade 0	58	58 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	1	1 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-003 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	107	102 (95.3%)	0	5 (4.7%)	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	1	0	0	1 (100.0%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
ARN-509-001 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	87	77 (88.5%)	3 (3.4%)	7 (8.0%)	0	0
Grade 1	2	0	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0
Grade 2	1	1 (100.0%)	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
56021927PCR1019 Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	45	42 (93.3%)	0	3 (6.7%)	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Combined Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	239	221 (92.5%)	3 (1.3%)	15 (6.3%)	0	0
Grade 1	2	0	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0

	Total	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 2	2	1 (50.0%)	0	1 (50.0%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0

Key: NCI-CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
Note: N is the number of subjects with non-missing values for the specific lab test at baseline and at least one postbaseline visit.

[TSFLAB04.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFLAB03.SAS] 11AUG2017, 14:10

表 2.7.4.6-付録-66 ARN-509-003 試験の日本人集団の血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目のベースライン値［安全性解析対象集団］

	Placebo						Apalutamide					
		NCI Toxicity Grade						NCI Toxicity Grade				
	Total N	0	1	2	3	4	Total N	0	1	2	3	4
Japanese Safety Population	21						34					
Chemistry												
Alkaline phosphatase increased	21	18 (85.7%)	3 (14.3%)	0	0	0	34	33 (97.1%)	1 (2.9%)	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	21	21 (100.0%)	0	0	0	0	34	34 (100.0%)	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	21	20 (95.2%)	1 (4.8%)	0	0	0	34	31 (91.2%)	3 (8.8%)	0	0	0
Blood bilirubin increased	21	21 (100.0%)	0	0	0	0	34	33 (97.1%)	1 (2.9%)	0	0	0
Hypocalcemia (corrected)	21	21 (100.0%)	0	0	0	0	34	33 (97.1%)	1 (2.9%)	0	0	0
Hypercalcemia (corrected)	21	21 (100.0%)	0	0	0	0	34	34 (100.0%)	0	0	0	0
Cholesterol high	21	7 (33.3%)	14 (66.7%)	0	0	0	30	16 (53.3%)	13 (43.3%)	1 (3.3%)	0	0
Creatinine increased	21	20 (95.2%)	1 (4.8%)	0	0	0	34	31 (91.2%)	3 (8.8%)	0	0	0
Hypokalemia	21	21 (100.0%)	0	0	0	0	34	34 (100.0%)	0	0	0	0
Hyperkalemia	21	21 (100.0%)	0	0	0	0	34	32 (94.1%)	2 (5.9%)	0	0	0
Hypomagnesemia	21	21 (100.0%)	0	0	0	0	34	32 (94.1%)	2 (5.9%)	0	0	0
Hypermagnesemia	21	21 (100.0%)	0	0	0	0	34	34 (100.0%)	0	0	0	0
Hypoalbuminemia	21	21 (100.0%)	0	0	0	0	34	34 (100.0%)	0	0	0	0
Hypoglycemia	21	21 (100.0%)	0	0	0	0	34	34 (100.0%)	0	0	0	0
Hyperglycemia	21	11 (52.4%)	9 (42.9%)	1 (4.8%)	0	0	34	19 (55.9%)	15 (44.1%)	0	0	0
Hyperuricemia	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-
Hyponatremia	21	20 (95.2%)	1 (4.8%)	0	0	0	34	34 (100.0%)	0	0	0	0
Hypernatremia	21	21 (100.0%)	0	0	0	0	34	33 (97.1%)	1 (2.9%)	0	0	0
Hypertriglyceridemia	21	16 (76.2%)	5 (23.8%)	0	0	0	30	23 (76.7%)	6 (20.0%)	1 (3.3%)	0	0
Hematology												
Anemia	21	13 (61.9%)	8 (38.1%)	0	0	0	33	17 (51.5%)	15 (45.5%)	1 (3.0%)	0	0
Hemoglobin increased	21	21 (100.0%)	0	0	0	0	33	33 (100.0%)	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	21	20 (95.2%)	0	1 (4.8%)	0	0	33	30 (90.9%)	3 (9.1%)	0	0	0
Lymphocyte count increased	21	21 (100.0%)	0	0	0	0	33	33 (100.0%)	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	21	20 (95.2%)	1 (4.8%)	0	0	0	33	31 (93.9%)	2 (6.1%)	0	0	0
Platelet count decreased	20	19 (95.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	33	30 (90.9%)	3 (9.1%)	0	0	0
White blood cell decreased	21	17 (81.0%)	3 (14.3%)	1 (4.8%)	0	0	33	25 (75.8%)	8 (24.2%)	0	0	0
Leukocytosis	21	21 (100.0%)	0	0	0	0	33	33 (100.0%)	0	0	0	0

	Placebo						Apalutamide					
	NCI Toxicity Grade						NCI Toxicity Grade					
	Total N	0	1	2	3	4	Total N	0	1	2	3	4

Note: NCI-CTCAE = National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events.

[TSFLAB04_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFLAB04_J.SAS] 11SEP2017, 17:43

表 2.7.4.6-付録-67 ARN-509-003 試験の日本人集団の血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目の投与中の最異常 Grade の概要［安全性解析対象集団］

	Placebo						Apalutamide					
		NCI Toxicity Grade						NCI Toxicity Grade				
	Total N	0	1	2	3	4	Total N	0	1	2	3	4
Japanese Safety Population	21						34					
Chemistry												
Alkaline phosphatase increased	21	18 (85.7%)	3 (14.3%)	0	0	0	34	31 (91.2%)	3 (8.8%)	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	21	18 (85.7%)	3 (14.3%)	0	0	0	34	32 (94.1%)	2 (5.9%)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	21	17 (81.0%)	4 (19.0%)	0	0	0	34	27 (79.4%)	7 (20.6%)	0	0	0
Blood bilirubin increased	21	18 (85.7%)	2 (9.5%)	1 (4.8%)	0	0	34	34 (100.0%)	0	0	0	0
Hypocalcemia (corrected)	21	17 (81.0%)	4 (19.0%)	0	0	0	34	31 (91.2%)	3 (8.8%)	0	0	0
Hypercalcemia (corrected)	21	20 (95.2%)	1 (4.8%)	0	0	0	34	34 (100.0%)	0	0	0	0
Cholesterol high	21	5 (23.8%)	15 (71.4%)	1 (4.8%)	0	0	30	8 (26.7%)	21 (70.0%)	1 (3.3%)	0	0
Creatinine increased	21	17 (81.0%)	3 (14.3%)	1 (4.8%)	0	0	34	27 (79.4%)	6 (17.6%)	0	1 (2.9%)	0
Hypokalemia	21	18 (85.7%)	0	3 (14.3%)	0	0	34	34 (100.0%)	0	0	0	0
Hyperkalemia	21	21 (100.0%)	0	0	0	0	34	29 (85.3%)	1 (2.9%)	3 (8.8%)	1 (2.9%)	0
Hypomagnesemia	21	21 (100.0%)	0	0	0	0	34	33 (97.1%)	1 (2.9%)	0	0	0
Hypermagnesemia	21	21 (100.0%)	0	0	0	0	34	33 (97.1%)	1 (2.9%)	0	0	0
Hypoalbuminemia	21	20 (95.2%)	1 (4.8%)	0	0	0	34	31 (91.2%)	3 (8.8%)	0	0	0
Hypoglycemia	21	21 (100.0%)	0	0	0	0	34	34 (100.0%)	0	0	0	0
Hyperglycemia	21	6 (28.6%)	13 (61.9%)	2 (9.5%)	0	0	34	13 (38.2%)	21 (61.8%)	0	0	0
Hyperuricemia	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-
Hyponatremia	21	21 (100.0%)	0	0	0	0	34	29 (85.3%)	5 (14.7%)	0	0	0
Hypernatremia	21	19 (90.5%)	2 (9.5%)	0	0	0	34	32 (94.1%)	2 (5.9%)	0	0	0
Hypertriglyceridemia	21	11 (52.4%)	10 (47.6%)	0	0	0	30	15 (50.0%)	14 (46.7%)	1 (3.3%)	0	0
Hematology												
Anemia	21	6 (28.6%)	15 (71.4%)	0	0	0	33	10 (30.3%)	20 (60.6%)	3 (9.1%)	0	0
Hemoglobin increased	21	20 (95.2%)	1 (4.8%)	0	0	0	33	33 (100.0%)	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	21	13 (61.9%)	3 (14.3%)	4 (19.0%)	1 (4.8%)	0	33	15 (45.5%)	8 (24.2%)	9 (27.3%)	1 (3.0%)	0
Lymphocyte count increased	21	21 (100.0%)	0	0	0	0	33	33 (100.0%)	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	21	15 (71.4%)	5 (23.8%)	1 (4.8%)	0	0	33	27 (81.8%)	3 (9.1%)	3 (9.1%)	0	0
Platelet count decreased	21	20 (95.2%)	1 (4.8%)	0	0	0	33	29 (87.9%)	4 (12.1%)	0	0	0
White blood cell decreased	21	9 (42.9%)	11 (52.4%)	1 (4.8%)	0	0	33	12 (36.4%)	19 (57.6%)	2 (6.1%)	0	0
Leukocytosis	21	21 (100.0%)	0	0	0	0	33	33 (100.0%)	0	0	0	0

	Placebo						Apalutamide					
	NCI Toxicity Grade						NCI Toxicity Grade					
	Total N	0	1	2	3	4	Total N	0	1	2	3	4

Note: NCI-CTCAE = National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events.

[TSFLAB05_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFLAB05_J.SAS] 11SEP2017, 17:43

表 2.7.4.6-付録-68 ARN-509-003 試験の日本人集団の血液学的検査の各検査項目のベースラインの Grade から投与中の最異常 Grade とのシフトテーブル［安全性解析対象集団］

		Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
	N	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Japanese Safety Population						
Placebo	21					
Apalutamide	34					
Anemia						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	13	6 (46.2%)	7 (53.8%)	-	-	-
Grade 1	8	0	8 (100.0%)	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-
Anemia						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	17	10 (58.8%)	6 (35.3%)	1 (5.9%)	-	-
Grade 1	15	0	13 (86.7%)	2 (13.3%)	-	-
Grade 2	1	0	1 (100.0%)	0	-	-
Grade 3	0	0	0	0	-	-
Grade 4	0	0	0	0	-	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hemoglobin increased						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	21	20 (95.2%)	1 (4.8%)	-	-	-
Grade 1	0	0	0	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-
Hemoglobin increased						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	33	33 (100.0%)	-	-	-	-
Grade 1	0	0	-	-	-	-
Grade 2	0	0	-	-	-	-
Grade 3	0	0	-	-	-	-
Grade 4	0	0	-	-	-	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Lymphocyte count decreased						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	20	13 (65.0%)	2 (10.0%)	4 (20.0%)	1 (5.0%)	-
Grade 1	0	0	0	0	0	-
Grade 2	1	0	1 (100.0%)	0	0	-
Grade 3	0	0	0	0	0	-
Grade 4	0	0	0	0	0	-
Lymphocyte count decreased						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	30	15 (50.0%)	7 (23.3%)	8 (26.7%)	0	-
Grade 1	3	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	-
Grade 2	0	0	0	0	0	-
Grade 3	0	0	0	0	0	-
Grade 4	0	0	0	0	0	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Lymphocyte count increased						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	21	21 (100.0%)	-	-	-	-
Grade 1	0	0	-	-	-	-
Grade 2	0	0	-	-	-	-
Grade 3	0	0	-	-	-	-
Grade 4	0	0	-	-	-	-
Lymphocyte count increased						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	33	33 (100.0%)	-	-	-	-
Grade 1	0	0	-	-	-	-
Grade 2	0	0	-	-	-	-
Grade 3	0	0	-	-	-	-
Grade 4	0	0	-	-	-	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neutrophil count decreased						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	20	15 (75.0%)	4 (20.0%)	1 (5.0%)	-	-
Grade 1	1	0	1 (100.0%)	0	-	-
Grade 2	0	0	0	0	-	-
Grade 3	0	0	0	0	-	-
Grade 4	0	0	0	0	-	-
Neutrophil count decreased						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	31	27 (87.1%)	3 (9.7%)	1 (3.2%)	-	-
Grade 1	2	0	0	2 (100.0%)	-	-
Grade 2	0	0	0	0	-	-
Grade 3	0	0	0	0	-	-
Grade 4	0	0	0	0	-	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Platelet count decreased						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	19	19 (100.0%)	0	-	-	-
Grade 1	1	0	1 (100.0%)	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-
Platelet count decreased						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	30	29 (96.7%)	1 (3.3%)	-	-	-
Grade 1	3	0	3 (100.0%)	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
White blood cell decreased						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	17	9 (52.9%)	7 (41.2%)	1 (5.9%)	-	-
Grade 1	3	0	3 (100.0%)	0	-	-
Grade 2	1	0	1 (100.0%)	0	-	-
Grade 3	0	0	0	0	-	-
Grade 4	0	0	0	0	-	-
White blood cell decreased						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	25	12 (48.0%)	13 (52.0%)	0	-	-
Grade 1	8	0	6 (75.0%)	2 (25.0%)	-	-
Grade 2	0	0	0	0	-	-
Grade 3	0	0	0	0	-	-
Grade 4	0	0	0	0	-	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Leukocytosis						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	21	21 (100.0%)	-	-	-	-
Grade 1	0	0	-	-	-	-
Grade 2	0	0	-	-	-	-
Grade 3	0	0	-	-	-	-
Grade 4	0	0	-	-	-	-
Leukocytosis						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	33	33 (100.0%)	-	-	-	-
Grade 1	0	0	-	-	-	-
Grade 2	0	0	-	-	-	-
Grade 3	0	0	-	-	-	-
Grade 4	0	0	-	-	-	-

Baseline is defined as the last laboratory value collected on or prior to the date of the first dose of study drug. Only data collected by the central laboratory will be summarized.
For each laboratory parameter, subjects are included only once in the worst toxicity grade of that laboratory parameter.
Percent calculation is based on the subjects in each treatment group with a non-missing baseline and at least one post-baseline parameter value. For each treatment group and parameter, the total number of subjects at each grade at baseline is used as the denominator.

表 2.7.4.6-付録-69 ARN-509-003 試験の日本人集団の血液生化学検査の各検査項目のベースラインの Grade から投与中の最異常 Grade とのシフトテーブル［安全性解析対象集団］

		Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
	N	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Japanese Safety Population						
Placebo	21					
Apalutamide	34					
Alkaline phosphatase increased						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	18	17 (94.4%)	1 (5.6%)	-	-	-
Grade 1	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-
Alkaline phosphatase increased						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	33	31 (93.9%)	2 (6.1%)	-	-	-
Grade 1	1	0	1 (100.0%)	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Alanine aminotransferase increased						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	21	18 (85.7%)	3 (14.3%)	-	-	-
Grade 1	0	0	0	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-
Alanine aminotransferase increased						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	34	32 (94.1%)	2 (5.9%)	-	-	-
Grade 1	0	0	0	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Aspartate aminotransferase increased						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	20	17 (85.0%)	3 (15.0%)	-	-	-
Grade 1	1	0	1 (100.0%)	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-
Aspartate aminotransferase increased						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	31	25 (80.6%)	6 (19.4%)	-	-	-
Grade 1	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Blood bilirubin increased						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	21	18 (85.7%)	2 (9.5%)	1 (4.8%)	-	-
Grade 1	0	0	0	0	-	-
Grade 2	0	0	0	0	-	-
Grade 3	0	0	0	0	-	-
Grade 4	0	0	0	0	-	-
Blood bilirubin increased						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	33	33 (100.0%)	-	-	-	-
Grade 1	1	1 (100.0%)	-	-	-	-
Grade 2	0	0	-	-	-	-
Grade 3	0	0	-	-	-	-
Grade 4	0	0	-	-	-	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hypocalcemia (corrected)						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	21	17 (81.0%)	4 (19.0%)	-	-	-
Grade 1	0	0	0	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-
Hypocalcemia (corrected)						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	33	30 (90.9%)	3 (9.1%)	-	-	-
Grade 1	1	1 (100.0%)	0	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hypercalcemia (corrected)						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	21	20 (95.2%)	1 (4.8%)	-	-	-
Grade 1	0	0	0	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-
Hypercalcemia (corrected)						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	34	34 (100.0%)	-	-	-	-
Grade 1	0	0	-	-	-	-
Grade 2	0	0	-	-	-	-
Grade 3	0	0	-	-	-	-
Grade 4	0	0	-	-	-	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Cholesterol high						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	7	4 (57.1%)	3 (42.9%)	0	-	-
Grade 1	14	1 (7.1%)	12 (85.7%)	1 (7.1%)	-	-
Grade 2	0	0	0	0	-	-
Grade 3	0	0	0	0	-	-
Grade 4	0	0	0	0	-	-
Cholesterol high						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	16	7 (43.8%)	9 (56.3%)	0	-	-
Grade 1	13	1 (7.7%)	11 (84.6%)	1 (7.7%)	-	-
Grade 2	1	0	1 (100.0%)	0	-	-
Grade 3	0	0	0	0	-	-
Grade 4	0	0	0	0	-	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Creatinine increased						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	20	17 (85.0%)	2 (10.0%)	1 (5.0%)	-	-
Grade 1	1	0	1 (100.0%)	0	-	-
Grade 2	0	0	0	0	-	-
Grade 3	0	0	0	0	-	-
Grade 4	0	0	0	0	-	-
Creatinine increased						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	31	27 (87.1%)	3 (9.7%)	-	1 (3.2%)	-
Grade 1	3	0	3 (100.0%)	-	0	-
Grade 2	0	0	0	-	0	-
Grade 3	0	0	0	-	0	-
Grade 4	0	0	0	-	0	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hypokalemia						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	21	18 (85.7%)	-	3 (14.3%)	-	-
Grade 1	0	0	-	0	-	-
Grade 2	0	0	-	0	-	-
Grade 3	0	0	-	0	-	-
Grade 4	0	0	-	0	-	-
Hypokalemia						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	34	34 (100.0%)	-	-	-	-
Grade 1	0	0	-	-	-	-
Grade 2	0	0	-	-	-	-
Grade 3	0	0	-	-	-	-
Grade 4	0	0	-	-	-	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hyperkalemia						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	21	21 (100.0%)	-	-	-	-
Grade 1	0	0	-	-	-	-
Grade 2	0	0	-	-	-	-
Grade 3	0	0	-	-	-	-
Grade 4	0	0	-	-	-	-
Hyperkalemia						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	32	29 (90.6%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	-
Grade 1	2	0	0	2 (100.0%)	0	-
Grade 2	0	0	0	0	0	-
Grade 3	0	0	0	0	0	-
Grade 4	0	0	0	0	0	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hypomagnesemia						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	21	21 (100.0%)	-	-	-	-
Grade 1	0	0	-	-	-	-
Grade 2	0	0	-	-	-	-
Grade 3	0	0	-	-	-	-
Grade 4	0	0	-	-	-	-
Hypomagnesemia						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	32	32 (100.0%)	0	-	-	-
Grade 1	2	1 (50.0%)	1 (50.0%)	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hypermagnesemia						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	21	21 (100.0%)	-	-	-	-
Grade 1	0	0	-	-	-	-
Grade 2	0	0	-	-	-	-
Grade 3	0	0	-	-	-	-
Grade 4	0	0	-	-	-	-
Hypermagnesemia						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	34	33 (97.1%)	1 (2.9%)	-	-	-
Grade 1	0	0	0	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hypoalbuminemia						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	21	20 (95.2%)	1 (4.8%)	-	-	-
Grade 1	0	0	0	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-
Hypoalbuminemia						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	34	31 (91.2%)	3 (8.8%)	-	-	-
Grade 1	0	0	0	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hypoglycemia						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	21	21 (100.0%)	-	-	-	-
Grade 1	0	0	-	-	-	-
Grade 2	0	0	-	-	-	-
Grade 3	0	0	-	-	-	-
Grade 4	0	0	-	-	-	-
Hypoglycemia						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	34	34 (100.0%)	-	-	-	-
Grade 1	0	0	-	-	-	-
Grade 2	0	0	-	-	-	-
Grade 3	0	0	-	-	-	-
Grade 4	0	0	-	-	-	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hyperglycemia						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	11	5 (45.5%)	5 (45.5%)	1 (9.1%)	-	-
Grade 1	9	1 (11.1%)	7 (77.8%)	1 (11.1%)	-	-
Grade 2	1	0	1 (100.0%)	0	-	-
Grade 3	0	0	0	0	-	-
Grade 4	0	0	0	0	-	-
Hyperglycemia						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	19	10 (52.6%)	9 (47.4%)	-	-	-
Grade 1	15	3 (20.0%)	12 (80.0%)	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hyponatremia						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	20	20 (100.0%)	-	-	-	-
Grade 1	1	1 (100.0%)	-	-	-	-
Grade 2	0	0	-	-	-	-
Grade 3	0	0	-	-	-	-
Grade 4	0	0	-	-	-	-
Hyponatremia						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	34	29 (85.3%)	5 (14.7%)	-	-	-
Grade 1	0	0	0	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hypernatremia						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	21	19 (90.5%)	2 (9.5%)	-	-	-
Grade 1	0	0	0	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-
Hypernatremia						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	33	31 (93.9%)	2 (6.1%)	-	-	-
Grade 1	1	1 (100.0%)	0	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-

	N	Worst NCI-CTCAE Toxicity Grade during Treatment				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hypertriglyceridemia						
Placebo						
Baseline						
Grade 0	16	11 (68.8%)	5 (31.3%)	-	-	-
Grade 1	5	0	5 (100.0%)	-	-	-
Grade 2	0	0	0	-	-	-
Grade 3	0	0	0	-	-	-
Grade 4	0	0	0	-	-	-
Hypertriglyceridemia						
Apalutamide						
Baseline						
Grade 0	23	15 (65.2%)	7 (30.4%)	1 (4.3%)	-	-
Grade 1	6	0	6 (100.0%)	0	-	-
Grade 2	1	0	1 (100.0%)	0	-	-
Grade 3	0	0	0	0	-	-
Grade 4	0	0	0	0	-	-

Baseline is defined as the last laboratory value collected on or prior to the date of the first dose of study drug. Only data collected by the central laboratory will be summarized.
For each laboratory parameter, subjects are included only once in the worst toxicity grade of that laboratory parameter.
Percent calculation is based on the subjects in each treatment group with a non-missing baseline and at least one post-baseline parameter value. For each treatment group and parameter, the total number of subjects at each grade at baseline is used as the denominator.

表 2.7.4.6-付録-70 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の甲状腺刺激ホルモンのベースラインからの変化量の概要［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
. Thyroid stimulating hormone (mIU/L)					
Baseline					
N	397	803	94	45	942
Mean (SD)	2.103 (1.6882)	2.044 (2.2571)	2.153 (1.2448)	1.703 (0.9342)	2.038 (2.1313)
Median	1.680	1.570	2.010	1.600	1.600
Range	(0.01; 13.95)	(0.01; 44.59)	(0.02; 5.37)	(0.01; 5.42)	(0.01; 44.59)
Postbaseline[a]					
N	383	767	90	45	902
Mean (SD)	2.907 (2.3064)	5.506 (9.8948)	7.172 (12.2634)	5.981 (12.4860)	5.696 (10.2936)
Median	2.280	3.690	5.085	3.550	3.770
Range	(0.01; 22.85)	(0.41; 150.00)	(0.83; 103.60)	(0.90; 82.88)	(0.41; 150.00)
Change from baseline					
N	382	767	84	45	896
Mean (SD)	0.793 (1.5068)	3.457 (9.4568)	5.246 (12.8728)	4.278 (12.7152)	3.666 (10.0073)
Median	0.600	1.970	2.585	1.880	2.025
Range	(-7.31; 14.68)	(-30.00; 143.71)	(-2.26; 103.24)	(-0.30; 82.40)	(-30.00; 143.71)

[a]Maximum value at postbaseline is used.

[TSFLAB05.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFLAB05.SAS] 11AUG2017, 14:10

表 2.7.4.6-付録-71 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の，評価期間中に Grade 3 又は 4 の ALT，AST 又はビリルビン異常値を認めた被験者の一覧［安全性併合解析対象集団］

Treatment Group	Unique Subject ID	Laboratory Test	Assessment Date	Study Day	Visit	Result (Unit)	Result/ ULN Ratio	Toxicity Grade	Lab Source
Placebo	ARN-509-003-	ALT		-24	SCREENING	20(U/L)	0.4	0	
				-10	SCREENING	20(U/L)	0.4	0	
				1	CYCLE 1	23(U/L)	0.5	0	
				29	CYCLE 2	19(U/L)	0.4	0	
				57	CYCLE 3	43(U/L)	0.9	0	
				117	CYCLE 5	73(U/L)	1.6	1	
				145	CYCLE 6	19(U/L)	0.4	0	
				167	CYCLE 7	13(U/L)	0.2	0	
				194	CYCLE 8	12(U/L)	0.2	0	
				223	CYCLE 9	84(U/L)	1.9	1	
				230	CYCLE 9	48(U/L)	1.0	1	
				260	CYCLE 10	85(U/L)	1.9	1	
				279	CYCLE 11	23(U/L)	0.5	0	
				307	CYCLE 12	21(U/L)	0.4	0	
				337	CYCLE 13	102(U/L)	2.3	1	
				365	CYCLE 14	23(U/L)	0.5	0	
				393	CYCLE 15	35(U/L)	0.7	0	
				400	CYCLE 15	55(U/L)	1.2	1	
					UNSCHEDULED 1				
		AST		-24	SCREENING	26(U/L)	0.6	0	
				-10	SCREENING	29(U/L)	0.7	0	
				1	CYCLE 1	33(U/L)	0.8	0	
				29	CYCLE 2	29(U/L)	0.7	0	
				57	CYCLE 3	53(U/L)	1.3	1	
				117	CYCLE 5	67(U/L)	1.7	1	
				145	CYCLE 6	20(U/L)	0.5	0	
				167	CYCLE 7	19(U/L)	0.4	0	
				194	CYCLE 8	18(U/L)	0.4	0	
				223	CYCLE 9	112(U/L)	2.8	1	
				230	CYCLE 9	59(U/L)	1.5	1	
				260	CYCLE 10	133(U/L)	3.4	2	
				279	CYCLE 11	27(U/L)	0.6	0	
				307	CYCLE 12	23(U/L)	0.5	0	
				337	CYCLE 13	77(U/L)	1.9	1	
				365	CYCLE 14	33(U/L)	0.8	0	
				393	CYCLE 15	51(U/L)	1.3	1	
				400	CYCLE 15	49(U/L)	1.2	1	
					UNSCHEDULED 1				
		BILI		-24	SCREENING	16.2(umol/L)	0.7	0	

Treatment Group	Unique Subject ID	Laboratory Test	Assessment Date	Study Day	Visit	Result (Unit)	Result/ ULN Ratio	Toxicity Grade	Lab Source
			[redacted]	-10	SCREENING	15.3(umol/L)	0.7	0	[redacted]
				1	CYCLE 1	20.8(umol/L)	1.0	1	
				29	CYCLE 2	18.8(umol/L)	0.9	0	
				57	CYCLE 3	15(umol/L)	0.7	0	
				117	CYCLE 5	16.6(umol/L)	0.8	0	
				145	CYCLE 6	11.9(umol/L)	0.5	0	
				167	CYCLE 7	9.4(umol/L)	0.4	0	
				194	CYCLE 8	9.1(umol/L)	0.4	0	
				223	CYCLE 9	17.6(umol/L)	0.8	0	
				230	CYCLE 9	10.2(umol/L)	0.4	0	
				260	CYCLE 10	13.2(umol/L)	0.6	0	
				279	CYCLE 11	11.7(umol/L)	0.5	0	
				307	CYCLE 12	21.1(umol/L)	1.0	1	
				337	CYCLE 13	10.6(umol/L)	0.5	0	
				365	CYCLE 14	7.5(umol/L)	0.3	0	
				393	CYCLE 15	110.5(umol/L)	5.3	3	
				400	CYCLE 15	7.5(umol/L)	0.3	0	
Apalutamide	56021927PCR1019-[redacted]	ALT	[redacted]	-20	UNSCHEDULED 1 SCREENING	18(U/L)	0.4	0	[redacted]
				-1	CYCLE 1, DAY -1	16(U/L)	0.4	0	
				30	CYCLE 2, DAY 1	18(U/L)	0.4	0	
				57	CYCLE 3, DAY 1	725(U/L)	18.5	3	
				61	CYCLE 3, DAY 1	652(U/L)	16.7	3	
				65	UNSCHEDULED 2 CYCLE 3, DAY 1	200(U/L)	5.1	3	
				67	UNSCHEDULED 4 CYCLE 3, DAY 1	98(U/L)	2.5	1	
				88	UNSCHEDULED 5 CYCLE 4, DAY 1	9(U/L)	0.2	0	
				108	END OF TREATMENT	8(U/L)	0.2	0	
		AST		-20	SCREENING	20(U/L)	0.5	0	
				-1	CYCLE 1, DAY -1	20(U/L)	0.5	0	
				30	CYCLE 2, DAY 1	21(U/L)	0.5	0	
				57	CYCLE 3, DAY 1	540(U/L)	13.8	3	
				61	CYCLE 3, DAY 1	279(U/L)	7.1	3	
				63	UNSCHEDULED 2 CYCLE 3, DAY 1	92(U/L)	2.3	1	
				65	UNSCHEDULED 3 CYCLE 3, DAY 1	30(U/L)	0.7	0	
				88	UNSCHEDULED 4 CYCLE 4, DAY 1	17(U/L)	0.4	0	

Treatment Group	Unique Subject ID	Laboratory Test	Assessment Date	Study Day	Visit	Result (Unit)	Result/ ULN Ratio	Toxicity Grade	Lab Source
			[redacted]	108	END OF TREATMENT	17(U/L)	0.4	0	[redacted]
		BILI	[redacted]	-20	SCREENING	7(umol/L)	0.3	0	[redacted]
				-1	CYCLE 1, DAY -1	5.1(umol/L)	0.2	0	
				30	CYCLE 2, DAY 1	4(umol/L)	0.1	0	
				57	CYCLE 3, DAY 1	27.3(umol/L)	1.1	1	
				61	CYCLE 3, DAY 1	14.6(umol/L)	0.6	0	
			[redacted]	65	UNSCHEDULED 2 CYCLE 3, DAY 1	9.5(umol/L)	0.4	0	[redacted]
			[redacted]	108	UNSCHEDULED 4 END OF TREATMENT	5.9(umol/L)	0.2	0	[redacted]
	ARN-509-001-[redacted]	ALT	[redacted]	-1	SCREENING	11(U/L)	0.2	0	[redacted]
				29	CYCLE 2	30(U/L)	0.5	0	
				57	CYCLE 3	11(U/L)	0.2	0	
				84	CYCLE 4 DAY 1	9(U/L)	0.1	0	
				113	CYCLE 5 DAY 1	10(U/L)	0.1	0	
				141	CYCLE 6 DAY 1	41(U/L)	0.7	0	
				176	CYCLE 7 DAY 1	170(U/L)	3.2	2	
		AST		-1	SCREENING	20(U/L)	0.4	0	
				29	CYCLE 2	28(U/L)	0.6	0	
				57	CYCLE 3	17(U/L)	0.4	0	
				84	CYCLE 4 DAY 1	15(U/L)	0.3	0	
				113	CYCLE 5 DAY 1	20(U/L)	0.4	0	
				141	CYCLE 6 DAY 1	35(U/L)	0.8	0	
				176	CYCLE 7 DAY 1	367(U/L)	8.9	3	
		BILI		-1	SCREENING	6.84(umol/L)	0.3	0	
				29	CYCLE 2	3.42(umol/L)	0.1	0	
				57	CYCLE 3	3.42(umol/L)	0.1	0	
				84	CYCLE 4 DAY 1	3.42(umol/L)	0.1	0	
				113	CYCLE 5 DAY 1	3.42(umol/L)	0.1	0	
				141	CYCLE 6 DAY 1	5.13(umol/L)	0.2	0	
				176	CYCLE 7 DAY 1	51.3(umol/L)	2.5	2	
	ARN-509-001-[redacted]	ALT		-27	SCREENING UNSCHEDULED VISIT 1	36(U/L)	0.5	0	[redacted]
			[redacted]	-13	SCREENING	36(U/L)	0.5	0	[redacted]
				-8	SCREENING	28(U/L)	0.4	0	
				-1	CYCLE 1, WEEK 1	27(U/L)	0.4	0	
				9	CYCLE 1, WEEK 1 UNSCHEDULED VISIT 2	36(U/L)	0.5	0	
			[redacted]	30	CYCLE 2	37(U/L)	0.5	0	[redacted]

Treatment Group	Unique Subject ID	Laboratory Test	Assessment Date	Study Day	Visit	Result (Unit)	Result/ ULN Ratio	Toxicity Grade	Lab Source
			[redacted]	58	CYCLE 3	34(U/L)	0.5	0	[redacted]
				86	CYCLE 4 DAY 1	34(U/L)	0.5	0	
				114	CYCLE 5 DAY 1	40(U/L)	0.6	0	
				140	CYCLE 6 DAY 1	32(U/L)	0.6	0	
				170	CYCLE 7 DAY 1	56(U/L)	1.1	1	
		AST		-27	SCREENING UNSCHEDULED VISIT 1	31(U/L)	0.8	0	
			[redacted]	-13	SCREENING	29(U/L)	0.7	0	[redacted]
				-8	SCREENING	18(U/L)	0.4	0	
				-1	CYCLE 1, WEEK 1	54(U/L)	1.4	1	
				9	CYCLE 1, WEEK 1 UNSCHEDULED VISIT 2	27(U/L)	0.7	0	
			[redacted]	30	CYCLE 2	30(U/L)	0.8	0	[redacted]
				58	CYCLE 3	28(U/L)	0.7	0	
				86	CYCLE 4 DAY 1	34(U/L)	0.9	0	
				114	CYCLE 5 DAY 1	42(U/L)	1.1	1	
				140	CYCLE 6 DAY 1	70(U/L)	2.0	1	
				170	CYCLE 7 DAY 1	195(U/L)	5.7	3	
		BILI		-27	SCREENING UNSCHEDULED VISIT 1	8.55(umol/L)	0.5	0	
			[redacted]	-13	SCREENING	3.42(umol/L)	0.2	0	[redacted]
				-8	SCREENING	3.42(umol/L)	0.2	0	
				-1	CYCLE 1, WEEK 1	5.13(umol/L)	0.3	0	
				9	CYCLE 1, WEEK 1 UNSCHEDULED VISIT 2	1.71(umol/L)	0.1	0	
			[redacted]	30	CYCLE 2	5.13(umol/L)	0.3	0	[redacted]
				58	CYCLE 3	3.42(umol/L)	0.2	0	
				86	CYCLE 4 DAY 1	3.42(umol/L)	0.2	0	
				114	CYCLE 5 DAY 1	3.42(umol/L)	0.2	0	
				140	CYCLE 6 DAY 1	5.13(umol/L)	0.2	0	
				170	CYCLE 7 DAY 1	10.26(umol/L)	0.5	0	
	ARN-509-003-[redacted]	ALT		-29	SCREENING	16(U/L)	0.3	0	[redacted]
				1	CYCLE 1	18(U/L)	0.4	0	
				29	CYCLE 2	22(U/L)	0.5	0	
				57	CYCLE 3	11(U/L)	0.2	0	
				85	CYCLE 4	14(U/L)	0.3	0	
				113	CYCLE 5	13(U/L)	0.2	0	
				141	CYCLE 6	13(U/L)	0.2	0	
				169	CYCLE 7	13(U/L)	0.2	0	

Treatment Group	Unique Subject ID	Laboratory Test	Assessment Date	Study Day	Visit	Result (Unit)	Result/ ULN Ratio	Toxicity Grade	Lab Source
				225	CYCLE 9	35(U/L)	0.7	0	
				281	CYCLE 11	47(U/L)	1.0	1	
				331	END OF TREATMENT	78(U/L)	1.7	1	
		AST		-29	SCREENING	20(U/L)	0.5	0	
				1	CYCLE 1	22(U/L)	0.5	0	
				29	CYCLE 2	20(U/L)	0.5	0	
				57	CYCLE 3	14(U/L)	0.3	0	
				85	CYCLE 4	15(U/L)	0.3	0	
				113	CYCLE 5	13(U/L)	0.3	0	
				141	CYCLE 6	14(U/L)	0.3	0	
				169	CYCLE 7	13(U/L)	0.3	0	
				225	CYCLE 9	29(U/L)	0.7	0	
				281	CYCLE 11	51(U/L)	1.3	1	
				331	END OF TREATMENT	230(U/L)	5.8	3	
		BILI		-29	SCREENING	9.4(umol/L)	0.4	0	
				1	CYCLE 1	9.7(umol/L)	0.4	0	
				29	CYCLE 2	7.1(umol/L)	0.3	0	
				57	CYCLE 3	5(umol/L)	0.2	0	
				85	CYCLE 4	6.1(umol/L)	0.2	0	
				113	CYCLE 5	7.7(umol/L)	0.3	0	
				141	CYCLE 6	7.6(umol/L)	0.3	0	
				169	CYCLE 7	7.9(umol/L)	0.3	0	
				225	CYCLE 9	9.7(umol/L)	0.4	0	
				281	CYCLE 11	14.2(umol/L)	0.6	0	
				331	END OF TREATMENT	19.5(umol/L)	0.9	0	
	ARN-509-003-	ALT		-32	SCREENING	24(U/L)	0.5	0	
				1	CYCLE 1	18(U/L)	0.4	0	
				29	CYCLE 2	15(U/L)	0.3	0	
				57	CYCLE 3	19(U/L)	0.4	0	
				85	CYCLE 4	11(U/L)	0.2	0	
				116	CYCLE 5	15(U/L)	0.3	0	
				144	CYCLE 6	13(U/L)	0.2	0	
				172	CYCLE 7	11(U/L)	0.2	0	
				200	CYCLE 8	11(U/L)	0.2	0	
				228	CYCLE 9	14(U/L)	0.3	0	
				256	CYCLE 10	11(U/L)	0.2	0	
				284	CYCLE 11	12(U/L)	0.2	0	
				312	CYCLE 12	15(U/L)	0.3	0	
				340	CYCLE 13	13(U/L)	0.2	0	
				369	CYCLE 14	24(U/L)	0.5	0	

Treatment Group	Unique Subject ID	Laboratory Test	Assessment Date	Study Day	Visit	Result (Unit)	Result/ ULN Ratio	Toxicity Grade	Lab Source
				396	CYCLE 15	12(U/L)	0.2	0	
				425	CYCLE 16	13(U/L)	0.2	0	
				453	CYCLE 17	13(U/L)	0.2	0	
				487	CYCLE 18	13(U/L)	0.2	0	
				508	CYCLE 19	14(U/L)	0.3	0	
				536	CYCLE 20	20(U/L)	0.4	0	
				564	CYCLE 21	12(U/L)	0.2	0	
				592	CYCLE 22	16(U/L)	0.3	0	
				620	CYCLE 23	13(U/L)	0.2	0	
				648	CYCLE 24	12(U/L)	0.2	0	
				676	CYCLE 25	11(U/L)	0.2	0	
				704	CYCLE 26	12(U/L)	0.2	0	
				732	CYCLE 27	11(U/L)	0.2	0	
				760	CYCLE 28	61(U/L)	1.3	1	
				788	CYCLE 29	719(U/L)	16.3	3	
		AST		-32	SCREENING	23(U/L)	0.5	0	
				1	CYCLE 1	22(U/L)	0.5	0	
				29	CYCLE 2	16(U/L)	0.4	0	
				57	CYCLE 3	18(U/L)	0.4	0	
				85	CYCLE 4	17(U/L)	0.4	0	
				116	CYCLE 5	14(U/L)	0.3	0	
				144	CYCLE 6	16(U/L)	0.4	0	
				172	CYCLE 7	15(U/L)	0.3	0	
				200	CYCLE 8	14(U/L)	0.3	0	
				228	CYCLE 9	14(U/L)	0.3	0	
				256	CYCLE 10	14(U/L)	0.3	0	
				284	CYCLE 11	15(U/L)	0.3	0	
				312	CYCLE 12	14(U/L)	0.3	0	
				340	CYCLE 13	15(U/L)	0.3	0	
				369	CYCLE 14	16(U/L)	0.4	0	
				396	CYCLE 15	14(U/L)	0.3	0	
				425	CYCLE 16	14(U/L)	0.3	0	
				453	CYCLE 17	15(U/L)	0.3	0	
				487	CYCLE 18	14(U/L)	0.3	0	
				508	CYCLE 19	16(U/L)	0.4	0	
				536	CYCLE 20	16(U/L)	0.4	0	
				564	CYCLE 21	22(U/L)	0.5	0	
				592	CYCLE 22	14(U/L)	0.3	0	
				620	CYCLE 23	15(U/L)	0.3	0	
				648	CYCLE 24	14(U/L)	0.3	0	
				676	CYCLE 25	15(U/L)	0.3	0	
				704	CYCLE 26	15(U/L)	0.3	0	
				732	CYCLE 27	15(U/L)	0.3	0	

Treatment Group	Unique Subject ID	Laboratory Test	Assessment Date	Study Day	Visit	Result (Unit)	Result/ ULN Ratio	Toxicity Grade	Lab Source
			[redacted]	760	CYCLE 28	35(U/L)	0.8	0	[redacted]
				788	CYCLE 29	276(U/L)	7.0	3	
		BILI		-32	SCREENING	11.5(umol/L)	0.5	0	
				1	CYCLE 1	9.6(umol/L)	0.4	0	
				29	CYCLE 2	5.7(umol/L)	0.2	0	
				57	CYCLE 3	3.7(umol/L)	0.1	0	
				85	CYCLE 4	8.8(umol/L)	0.4	0	
				116	CYCLE 5	8(umol/L)	0.3	0	
				144	CYCLE 6	7.5(umol/L)	0.3	0	
				172	CYCLE 7	5.3(umol/L)	0.2	0	
				200	CYCLE 8	5.4(umol/L)	0.2	0	
				228	CYCLE 9	5.8(umol/L)	0.2	0	
				256	CYCLE 10	5.9(umol/L)	0.2	0	
				284	CYCLE 11	7.3(umol/L)	0.3	0	
				312	CYCLE 12	6.3(umol/L)	0.3	0	
				340	CYCLE 13	8.3(umol/L)	0.4	0	
				369	CYCLE 14	4.2(umol/L)	0.2	0	
				396	CYCLE 15	7(umol/L)	0.3	0	
				425	CYCLE 16	6.5(umol/L)	0.3	0	
				453	CYCLE 17	6.6(umol/L)	0.3	0	
				487	CYCLE 18	7.5(umol/L)	0.3	0	
				508	CYCLE 19	8.6(umol/L)	0.4	0	
				536	CYCLE 20	6.5(umol/L)	0.3	0	
				564	CYCLE 21	6.8(umol/L)	0.3	0	
				592	CYCLE 22	3(umol/L)	0.1	0	
				620	CYCLE 23	5.3(umol/L)	0.2	0	
				648	CYCLE 24	5.9(umol/L)	0.2	0	
				676	CYCLE 25	6.1(umol/L)	0.2	0	
				704	CYCLE 26	7.6(umol/L)	0.3	0	
				732	CYCLE 27	8.3(umol/L)	0.4	0	
				760	CYCLE 28	7.3(umol/L)	0.3	0	
				788	CYCLE 29	74.1(umol/L)	3.6	3	
	ARN-509-003-[redacted]	ALT		-12	SCREENING	54(U/L)	1.2	1	
				1	CYCLE 1	51(U/L)	1.1	1	
				31	CYCLE 2	27(U/L)	0.6	0	
				58	CYCLE 3	374(U/L)	8.5	3	
				63	CYCLE 3	261(U/L)	5.9	3	
					UNSCHEDULED 1				
				80	CYCLE 4	88(U/L)	2	1	
				113	CYCLE 5	14(U/L)	0.3	0	
				143	CYCLE 6	40(U/L)	0.9	0	
				171	CYCLE 7	38(U/L)	0.8	0	
				199	CYCLE 8	35(U/L)	0.7	0	

Treatment Group	Unique Subject ID	Laboratory Test	Assessment Date	Study Day	Visit	Result (Unit)	Result/ ULN Ratio	Toxicity Grade	Lab Source
				225	CYCLE 9	37(U/L)	0.8	0	
				281	CYCLE 11	28(U/L)	0.6	0	
				337	CYCLE 13	24(U/L)	0.5	0	
		AST		-12	SCREENING	40(U/L)	1.0	1	
				1	CYCLE 1	32(U/L)	0.8	0	
				31	CYCLE 2	22(U/L)	0.5	0	
				58	CYCLE 3	245(U/L)	6.2	3	
				63	CYCLE 3	126(U/L)	3.2	2	
					UNSCHEDULED 1				
				80	CYCLE 4	54(U/L)	1.3	1	
				113	CYCLE 5	18(U/L)	0.4	0	
				143	CYCLE 6	29(U/L)	0.7	0	
				171	CYCLE 7	33(U/L)	0.8	0	
				199	CYCLE 8	28(U/L)	0.7	0	
				225	CYCLE 9	27(U/L)	0.6	0	
				281	CYCLE 11	26(U/L)	0.6	0	
				337	CYCLE 13	26(U/L)	0.6	0	
		BILI		-12	SCREENING	7.8(umol/L)	0.3	0	
				1	CYCLE 1	6.3(umol/L)	0.3	0	
				31	CYCLE 2	6.8(umol/L)	0.3	0	
				58	CYCLE 3	10.2(umol/L)	0.4	0	
				63	CYCLE 3	9.5(umol/L)	0.4	0	
					UNSCHEDULED 1				
				80	CYCLE 4	5.5(umol/L)	0.2	0	
				113	CYCLE 5	9.7(umol/L)	0.4	0	
				143	CYCLE 6	5.2(umol/L)	0.2	0	
				171	CYCLE 7	5.4(umol/L)	0.2	0	
				199	CYCLE 8	5.7(umol/L)	0.2	0	
				225	CYCLE 9	6.7(umol/L)	0.3	0	
				281	CYCLE 11	6.8(umol/L)	0.3	0	
				337	CYCLE 13	6.6(umol/L)	0.3	0	
	ARN-509-003-	ALT		-19	SCREENING	20(U/L)	0.4	0	
				1	CYCLE 1	27(U/L)	0.6	0	
				29	CYCLE 2	25(U/L)	0.5	0	
				57	CYCLE 3	248(U/L)	5.6	3	
				85	CYCLE 4	32(U/L)	0.7	0	
				113	CYCLE 5	20(U/L)	0.4	0	
				141	CYCLE 6	23(U/L)	0.5	0	
				169	CYCLE 7	19(U/L)	0.4	0	
				197	CYCLE 8	21(U/L)	0.4	0	
				232	CYCLE 9	21(U/L)	0.4	0	
				253	CYCLE 10	28(U/L)	0.6	0	
				281	CYCLE 11	23(U/L)	0.5	0	

Treatment Group	Unique Subject ID	Laboratory Test	Assessment Date	Study Day	Visit	Result (Unit)	Result/ ULN Ratio	Toxicity Grade	Lab Source
				309	CYCLE 12	24(U/L)	0.5	0	
				337	CYCLE 13	22(U/L)	0.5	0	
				365	CYCLE 14	23(U/L)	0.5	0	
				393	CYCLE 15	21(U/L)	0.4	0	
				421	CYCLE 16	22(U/L)	0.5	0	
				449	CYCLE 17	20(U/L)	0.4	0	
				477	CYCLE 18	25(U/L)	0.5	0	
				505	CYCLE 19	28(U/L)	0.6	0	
				533	CYCLE 20	20(U/L)	0.4	0	
				561	CYCLE 21	18(U/L)	0.4	0	
				673	CYCLE 25	27(U/L)	0.6	0	
		AST		-19	SCREENING	19(U/L)	0.4	0	
				1	CYCLE 1	27(U/L)	0.6	0	
				29	CYCLE 2	22(U/L)	0.5	0	
				57	CYCLE 3	155(U/L)	3.9	2	
				85	CYCLE 4	35(U/L)	0.8	0	
				113	CYCLE 5	28(U/L)	0.7	0	
				141	CYCLE 6	23(U/L)	0.5	0	
				169	CYCLE 7	20(U/L)	0.5	0	
				197	CYCLE 8	24(U/L)	0.6	0	
				232	CYCLE 9	26(U/L)	0.6	0	
				253	CYCLE 10	22(U/L)	0.5	0	
				281	CYCLE 11	21(U/L)	0.5	0	
				309	CYCLE 12	21(U/L)	0.5	0	
				337	CYCLE 13	23(U/L)	0.5	0	
				365	CYCLE 14	21(U/L)	0.5	0	
				393	CYCLE 15	22(U/L)	0.5	0	
				421	CYCLE 16	28(U/L)	0.7	0	
				449	CYCLE 17	21(U/L)	0.5	0	
				477	CYCLE 18	30(U/L)	0.7	0	
				505	CYCLE 19	36(U/L)	0.9	0	
				533	CYCLE 20	20(U/L)	0.5	0	
				561	CYCLE 21	20(U/L)	0.5	0	
				673	CYCLE 25	29(U/L)	0.7	0	
		BILI		-19	SCREENING	12(umol/L)	0.5	0	
				1	CYCLE 1	10.3(umol/L)	0.5	0	
				29	CYCLE 2	5.1(umol/L)	0.2	0	
				57	CYCLE 3	5.1(umol/L)	0.2	0	
				85	CYCLE 4	5.1(umol/L)	0.2	0	
				113	CYCLE 5	5.1(umol/L)	0.2	0	
				141	CYCLE 6	5.1(umol/L)	0.2	0	
				169	CYCLE 7	5.1(umol/L)	0.2	0	
				197	CYCLE 8	6.8(umol/L)	0.3	0	

Treatment Group	Unique Subject ID	Laboratory Test	Assessment Date	Study Day	Visit	Result (Unit)	Result/ ULN Ratio	Toxicity Grade	Lab Source
			[redacted]	232	CYCLE 9	6.8(umol/L)	0.3	0	[redacted]
				253	CYCLE 10	5.1(umol/L)	0.2	0	
				281	CYCLE 11	5.1(umol/L)	0.2	0	
				309	CYCLE 12	5.1(umol/L)	0.2	0	
				337	CYCLE 13	5.1(umol/L)	0.2	0	
				365	CYCLE 14	6.8(umol/L)	0.3	0	
				393	CYCLE 15	6.8(umol/L)	0.3	0	
				421	CYCLE 16	8.6(umol/L)	0.4	0	
				449	CYCLE 17	5.1(umol/L)	0.2	0	
				477	CYCLE 18	6.8(umol/L)	0.3	0	
				505	CYCLE 19	5.1(umol/L)	0.2	0	
				533	CYCLE 20	5.1(umol/L)	0.2	0	
				561	CYCLE 21	6.8(umol/L)	0.3	0	
				673	CYCLE 25	8.6(umol/L)	0.4	0	

Note: This analysis presents local and central laboratory values. However, laboratory data presented in other sections of this document include only central laboratory values.

表 2.7.4.6-付録-72 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の eDISH 基準に該当した被験者の一覧［安全性併合解析対象集団］

Treatment Group	Unique Subject ID	Laboratory Test	Assessment Date	Study Day	Visit	Result (Unit)	Result/ ULN Ratio	Toxicity Grade	Lab Source
Placebo	ARN-509-003-[redacted]	ALP	[redacted]	-24	SCREENING	109 (U/L)	0.8	0	[redacted]
				-10	SCREENING	90 (U/L)	0.7	0	
				1	CYCLE 1	93 (U/L)	0.7	0	
				29	CYCLE 2	82 (U/L)	0.6	0	
				57	CYCLE 3	131 (U/L)	1	1	
				117	CYCLE 5	137 (U/L)	1.1	1	
				145	CYCLE 6	122 (U/L)	0.9	0	
				167	CYCLE 7	146 (U/L)	1.1	1	
				194	CYCLE 8	133 (U/L)	1	1	
				223	CYCLE 9	157 (U/L)	1.2	1	
				230	CYCLE 9	119 (U/L)	0.9	0	
				260	CYCLE 10	205 (U/L)	1.6	1	
				279	CYCLE 11	130 (U/L)	1	1	
				307	CYCLE 12	142 (U/L)	1.1	1	
				337	CYCLE 13	122 (U/L)	0.9	0	
				365	CYCLE 14	105 (U/L)	0.8	0	
				393	CYCLE 15	124 (U/L)	1	0	
				400	CYCLE 15	130 (U/L)	1	1	
					UNSCHEDULED 1				
		ALT	[redacted]	-24	SCREENING	20 (U/L)	0.5	0	[redacted]
				-10	SCREENING	20 (U/L)	0.5	0	
				1	CYCLE 1	23 (U/L)	0.5	0	
				29	CYCLE 2	19 (U/L)	0.4	0	
				57	CYCLE 3	43 (U/L)	1	0	
				117	CYCLE 5	73 (U/L)	1.7	1	
				145	CYCLE 6	19 (U/L)	0.4	0	
				167	CYCLE 7	13 (U/L)	0.3	0	
				194	CYCLE 8	12 (U/L)	0.3	0	
				223	CYCLE 9	84 (U/L)	1.9	1	
				230	CYCLE 9	48 (U/L)	1.1	1	
				260	CYCLE 10	85 (U/L)	1.9	1	
				279	CYCLE 11	23 (U/L)	0.5	0	
				307	CYCLE 12	21 (U/L)	0.5	0	
				337	CYCLE 13	102 (U/L)	2.3	1	
				365	CYCLE 14	23 (U/L)	0.5	0	
				393	CYCLE 15	35 (U/L)	0.8	0	
				400	CYCLE 15	55 (U/L)	1.3	1	
					UNSCHEDULED 1				
		AST	[redacted]	-24	SCREENING	26 (U/L)	0.7	0	[redacted]
				-10	SCREENING	29 (U/L)	0.7	0	
				1	CYCLE 1	33 (U/L)	0.8	0	

Treatment Group	Unique Subject ID	Laboratory Test	Assessment Date	Study Day	Visit	Result (Unit)	Result/ ULN Ratio	Toxicity Grade	Lab Source
				29	CYCLE 2	29 (U/L)	0.7	0	
				57	CYCLE 3	53 (U/L)	1.4	1	
				117	CYCLE 5	67 (U/L)	1.7	1	
				145	CYCLE 6	20 (U/L)	0.5	0	
				167	CYCLE 7	19 (U/L)	0.5	0	
				194	CYCLE 8	18 (U/L)	0.5	0	
				223	CYCLE 9	112 (U/L)	2.9	1	
				230	CYCLE 9	59 (U/L)	1.5	1	
				260	CYCLE 10	133 (U/L)	3.4	2	
				279	CYCLE 11	27 (U/L)	0.7	0	
				307	CYCLE 12	23 (U/L)	0.6	0	
				337	CYCLE 13	77 (U/L)	2	1	
				365	CYCLE 14	33 (U/L)	0.8	0	
				393	CYCLE 15	51 (U/L)	1.3	1	
				400	CYCLE 15	49 (U/L)	1.3	1	
					UNSCHEDULED 1				
		BILI		-24	SCREENING	16.2 (umol/L)	0.8	0	
				-10	SCREENING	15.3 (umol/L)	0.7	0	
				1	CYCLE 1	20.8 (umol/L)	1	1	
				29	CYCLE 2	18.8 (umol/L)	0.9	0	
				57	CYCLE 3	15 (umol/L)	0.7	0	
				117	CYCLE 5	16.6 (umol/L)	0.8	0	
				145	CYCLE 6	11.9 (umol/L)	0.6	0	
				167	CYCLE 7	9.4 (umol/L)	0.5	0	
				194	CYCLE 8	9.1 (umol/L)	0.4	0	
				223	CYCLE 9	17.6 (umol/L)	0.9	0	
				230	CYCLE 9	10.2 (umol/L)	0.5	0	
				260	CYCLE 10	13.2 (umol/L)	0.6	0	
				279	CYCLE 11	11.7 (umol/L)	0.6	0	
				307	CYCLE 12	21.1 (umol/L)	1	1	
				337	CYCLE 13	10.6 (umol/L)	0.5	0	
				365	CYCLE 14	7.5 (umol/L)	0.4	0	
				393	CYCLE 15	110.5 (umol/L)	5.4	3	
				400	CYCLE 15	7.5 (umol/L)	0.4	0	
					UNSCHEDULED 1				
Apalutamide	ARN-509-001-	ALP		-1	SCREENING	107 (U/L)	0.8	0	
				29	CYCLE 2	239 (U/L)	1.8	1	
				57	CYCLE 3	150 (U/L)	1.1	1	
				84	CYCLE 4 DAY 1	126 (U/L)	1	0	
				113	CYCLE 5 DAY 1	149 (U/L)	1.1	1	
				141	CYCLE 6 DAY 1	242 (U/L)	1.9	1	
				176	CYCLE 7 DAY 1	941 (U/L)	7.4	3	
		ALT		-1	SCREENING	11 (U/L)	0.2	0	

Treatment Group	Unique Subject ID	Laboratory Test	Assessment Date	Study Day	Visit	Result (Unit)	Result/ ULN Ratio	Toxicity Grade	Lab Source
			[redacted]	29	CYCLE 2	30 (U/L)	0.5	0	[redacted]
				57	CYCLE 3	11 (U/L)	0.2	0	
				84	CYCLE 4 DAY 1	9 (U/L)	0.1	0	
				113	CYCLE 5 DAY 1	10 (U/L)	0.1	0	
				141	CYCLE 6 DAY 1	41 (U/L)	0.7	0	
				176	CYCLE 7 DAY 1	170 (U/L)	3.2	2	
		AST		-1	SCREENING	20 (U/L)	0.4	0	
				29	CYCLE 2	28 (U/L)	0.6	0	
				57	CYCLE 3	17 (U/L)	0.4	0	
				84	CYCLE 4 DAY 1	15 (U/L)	0.3	0	
				113	CYCLE 5 DAY 1	20 (U/L)	0.4	0	
				141	CYCLE 6 DAY 1	35 (U/L)	0.8	0	
				176	CYCLE 7 DAY 1	367 (U/L)	8.9	3	
		BILI		-1	SCREENING	6.84 (umol/L)	0.3	0	
				29	CYCLE 2	3.42 (umol/L)	0.1	0	
				57	CYCLE 3	3.42 (umol/L)	0.1	0	
				84	CYCLE 4 DAY 1	3.42 (umol/L)	0.1	0	
				113	CYCLE 5 DAY 1	3.42 (umol/L)	0.1	0	
				141	CYCLE 6 DAY 1	5.13 (umol/L)	0.2	0	
				176	CYCLE 7 DAY 1	51.3 (umol/L)	2.5	2	
	ARN-509-003-[redacted]	ALP		-32	SCREENING	66 (U/L)	0.5	0	[redacted]
				1	CYCLE 1	69 (U/L)	0.5	0	
				29	CYCLE 2	62 (U/L)	0.5	0	
				57	CYCLE 3	62 (U/L)	0.5	0	
				85	CYCLE 4	64 (U/L)	0.5	0	
				116	CYCLE 5	67 (U/L)	0.5	0	
				144	CYCLE 6	66 (U/L)	0.5	0	
				172	CYCLE 7	66 (U/L)	0.5	0	
				200	CYCLE 8	66 (U/L)	0.5	0	
				228	CYCLE 9	73 (U/L)	0.6	0	
				256	CYCLE 10	72 (U/L)	0.6	0	
				284	CYCLE 11	74 (U/L)	0.6	0	
				312	CYCLE 12	64 (U/L)	0.5	0	
				340	CYCLE 13	62 (U/L)	0.5	0	
				369	CYCLE 14	69 (U/L)	0.5	0	
				396	CYCLE 15	69 (U/L)	0.5	0	
				425	CYCLE 16	75 (U/L)	0.6	0	
				453	CYCLE 17	75 (U/L)	0.6	0	
				487	CYCLE 18	68 (U/L)	0.5	0	
				508	CYCLE 19	69 (U/L)	0.5	0	
				536	CYCLE 20	70 (U/L)	0.5	0	
				564	CYCLE 21	63 (U/L)	0.5	0	
				592	CYCLE 22	74 (U/L)	0.6	0	

Treatment Group	Unique Subject ID	Laboratory Test	Assessment Date	Study Day	Visit	Result (Unit)	Result/ ULN Ratio	Toxicity Grade	Lab Source
				620	CYCLE 23	76 (U/L)	0.6	0	
				648	CYCLE 24	85 (U/L)	0.7	0	
				676	CYCLE 25	76 (U/L)	0.6	0	
				704	CYCLE 26	71 (U/L)	0.6	0	
				732	CYCLE 27	70 (U/L)	0.5	0	
				760	CYCLE 28	99 (U/L)	0.8	0	
				788	CYCLE 29	416 (U/L)	3.2	2	
		ALT		-32	SCREENING	24 (U/L)	0.5	0	
				1	CYCLE 1	18 (U/L)	0.4	0	
				29	CYCLE 2	15 (U/L)	0.3	0	
				57	CYCLE 3	19 (U/L)	0.4	0	
				85	CYCLE 4	11 (U/L)	0.3	0	
				116	CYCLE 5	15 (U/L)	0.3	0	
				144	CYCLE 6	13 (U/L)	0.3	0	
				172	CYCLE 7	11 (U/L)	0.3	0	
				200	CYCLE 8	11 (U/L)	0.3	0	
				228	CYCLE 9	14 (U/L)	0.3	0	
				256	CYCLE 10	11 (U/L)	0.3	0	
				284	CYCLE 11	12 (U/L)	0.3	0	
				312	CYCLE 12	15 (U/L)	0.3	0	
				340	CYCLE 13	13 (U/L)	0.3	0	
				369	CYCLE 14	24 (U/L)	0.5	0	
				396	CYCLE 15	12 (U/L)	0.3	0	
				425	CYCLE 16	13 (U/L)	0.3	0	
				453	CYCLE 17	13 (U/L)	0.3	0	
				487	CYCLE 18	13 (U/L)	0.3	0	
				508	CYCLE 19	14 (U/L)	0.3	0	
				536	CYCLE 20	20 (U/L)	0.5	0	
				564	CYCLE 21	12 (U/L)	0.3	0	
				592	CYCLE 22	16 (U/L)	0.4	0	
				620	CYCLE 23	13 (U/L)	0.3	0	
				648	CYCLE 24	12 (U/L)	0.3	0	
				676	CYCLE 25	11 (U/L)	0.3	0	
				704	CYCLE 26	12 (U/L)	0.3	0	
				732	CYCLE 27	11 (U/L)	0.3	0	
				760	CYCLE 28	61 (U/L)	1.4	1	
				788	CYCLE 29	719 (U/L)	16.3	3	
		AST		-32	SCREENING	23 (U/L)	0.6	0	
				1	CYCLE 1	22 (U/L)	0.6	0	
				29	CYCLE 2	16 (U/L)	0.4	0	
				57	CYCLE 3	18 (U/L)	0.5	0	
				85	CYCLE 4	17 (U/L)	0.4	0	
				116	CYCLE 5	14 (U/L)	0.4	0	

Treatment Group	Unique Subject ID	Laboratory Test	Assessment Date	Study Day	Visit	Result (Unit)	Result/ ULN Ratio	Toxicity Grade	Lab Source
			[redacted]	144	CYCLE 6	16 (U/L)	0.4	0	[redacted]
				172	CYCLE 7	15 (U/L)	0.4	0	
				200	CYCLE 8	14 (U/L)	0.4	0	
				228	CYCLE 9	14 (U/L)	0.4	0	
				256	CYCLE 10	14 (U/L)	0.4	0	
				284	CYCLE 11	15 (U/L)	0.4	0	
				312	CYCLE 12	14 (U/L)	0.4	0	
				340	CYCLE 13	15 (U/L)	0.4	0	
				369	CYCLE 14	16 (U/L)	0.4	0	
				396	CYCLE 15	14 (U/L)	0.4	0	
				425	CYCLE 16	14 (U/L)	0.4	0	
				453	CYCLE 17	15 (U/L)	0.4	0	
				487	CYCLE 18	14 (U/L)	0.4	0	
				508	CYCLE 19	16 (U/L)	0.4	0	
				536	CYCLE 20	16 (U/L)	0.4	0	
				564	CYCLE 21	22 (U/L)	0.6	0	
				592	CYCLE 22	14 (U/L)	0.4	0	
				620	CYCLE 23	15 (U/L)	0.4	0	
				648	CYCLE 24	14 (U/L)	0.4	0	
				676	CYCLE 25	15 (U/L)	0.4	0	
				704	CYCLE 26	15 (U/L)	0.4	0	
				732	CYCLE 27	15 (U/L)	0.4	0	
				760	CYCLE 28	35 (U/L)	0.9	0	
				788	CYCLE 29	276 (U/L)	7.1	3	
		BILI		-32	SCREENING	11.5 (umol/L)	0.6	0	
				1	CYCLE 1	9.6 (umol/L)	0.5	0	
				29	CYCLE 2	5.7 (umol/L)	0.3	0	
				57	CYCLE 3	3.7 (umol/L)	0.2	0	
				85	CYCLE 4	8.8 (umol/L)	0.4	0	
				116	CYCLE 5	8 (umol/L)	0.4	0	
				144	CYCLE 6	7.5 (umol/L)	0.4	0	
				172	CYCLE 7	5.3 (umol/L)	0.3	0	
				200	CYCLE 8	5.4 (umol/L)	0.3	0	
				228	CYCLE 9	5.8 (umol/L)	0.3	0	
				256	CYCLE 10	5.9 (umol/L)	0.3	0	
				284	CYCLE 11	7.3 (umol/L)	0.4	0	
				312	CYCLE 12	6.3 (umol/L)	0.3	0	
				340	CYCLE 13	8.3 (umol/L)	0.4	0	
				369	CYCLE 14	4.2 (umol/L)	0.2	0	
				396	CYCLE 15	7 (umol/L)	0.3	0	
				425	CYCLE 16	6.5 (umol/L)	0.3	0	
				453	CYCLE 17	6.6 (umol/L)	0.3	0	
				487	CYCLE 18	7.5 (umol/L)	0.4	0	

Treatment Group	Unique Subject ID	Laboratory Test	Assessment Date	Study Day	Visit	Result (Unit)	Result/ ULN Ratio	Toxicity Grade	Lab Source
			[redacted]	508	CYCLE 19	8.6 (umol/L)	0.4	0	[redacted]
				536	CYCLE 20	6.5 (umol/L)	0.3	0	
				564	CYCLE 21	6.8 (umol/L)	0.3	0	
				592	CYCLE 22	3 (umol/L)	0.1	0	
				620	CYCLE 23	5.3 (umol/L)	0.3	0	
				648	CYCLE 24	5.9 (umol/L)	0.3	0	
				676	CYCLE 25	6.1 (umol/L)	0.3	0	
				704	CYCLE 26	7.6 (umol/L)	0.4	0	
				732	CYCLE 27	8.3 (umol/L)	0.4	0	
				760	CYCLE 28	7.3 (umol/L)	0.4	0	
				788	CYCLE 29	74.1 (umol/L)	3.6	3	

Note: eDISH criteria include the following: (1) AST/ULN ratio or ALT/ULN ratio >=3. (2) Bilirubin/ULN ratio >=2.
Note: This analysis presents local and central laboratory values. However, laboratory data presented in other sections of this document include only central laboratory values.

表 2.7.4.6-付録-73 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の Hy’s Law 基準に該当した被験者の一覧［安全性併合解析対象集団］

Treatment Group	Unique Subject ID	Visit	Study Day	AST/ULN Ratio	ALT/ULN Ratio	ALP/ULN Ratio	Billirubin/ULN Ratio
Placebo	ARN-509-003-[redacted]	SCREENING	-24	0.7	0.5	0.8	0.8
			-10	0.7	0.5	0.7	0.7
		CYCLE 1	1	0.8	0.5	0.7	1
		CYCLE 2	29	0.7	0.4	0.6	0.9
		CYCLE 3	57	1.4	1	1	0.7
		CYCLE 5	117	1.7	1.7	1.1	0.8
		CYCLE 6	145	0.5	0.4	0.9	0.6
		CYCLE 7	167	0.5	0.3	1.1	0.5
		CYCLE 8	194	0.5	0.3	1	0.4
		CYCLE 9	223	2.9	1.9	1.2	0.9
			230	1.5	1.1	0.9	0.5
		CYCLE 10	260	3.4	1.9	1.6	0.6
		CYCLE 11	279	0.7	0.5	1	0.6
		CYCLE 12	307	0.6	0.5	1.1	1
		CYCLE 13	337	2	2.3	0.9	0.5
		CYCLE 14	365	0.8	0.5	0.8	0.4
		CYCLE 15	393	1.3	0.8	1	5.4
		CYCLE 15 UNSCHEDULED 1	400	1.3	1.3	1	0.4

Note: The lab criteria for Hy’s law include the following: (1) AST/ULN ratio or ALT/ULN ratio >=3, and ALP/ULN < 2. (2) Bilirubin/ULN ratio >=2.

[LSFLAB03.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\LSFLAB03.SAS] 11AUG2017, 13:37

表 2.7.4.6-付録-74 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験のバイタルサインの異常［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003		ARN-509-001	56021927PCR 1019	Combined
	Placebo	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide	Apalutamide
Analysis set: Integrated safety	398	803	100	45	948
Systolic blood pressure (mmHg)					
N	396 (99.5%)	800 (99.6%)	99 (99.0%)	45 (100.0%)	944 (99.6%)
< 90 mmHg and decrease from baseline >20 mmHg	3 (0.8%)	6 (0.8%)	3 (3.0%)	0	9 (1.0%)
> 160 mmHg and increase from baseline >20 mmHg	59 (14.9%)	141 (17.6%)	19 (19.2%)	1 (2.2%)	161 (17.1%)
Diastolic blood pressure (mmHg)					
N	396 (99.5%)	800 (99.6%)	99 (99.0%)	45 (100.0%)	944 (99.6%)
< 50 mmHg and decrease from baseline >10 mmHg	4 (1.0%)	16 (2.0%)	9 (9.1%)	0	25 (2.6%)
> 100 mmHg and increase from baseline >10 mmHg	18 (4.5%)	40 (5.0%)	6 (6.1%)	0	46 (4.9%)
Weight (kg)[a]					
N	394 (99.0%)	794 (98.9%)	98 (98.0%)	45 (100.0%)	937 (98.8%)
5 to <10% weight loss from baseline	49 (12.4%)	218 (27.5%)	31 (31.6%)	14 (31.1%)	263 (28.1%)
10 to <20% weight loss from baseline	22 (5.6%)	96 (12.1%)	13 (13.3%)	3 (6.7%)	112 (12.0%)
>=20% weight loss from baseline	1 (0.3%)	11 (1.4%)	1 (1.0%)	0	12 (1.3%)

[a] Subject is included only once in weight loss at the maximum decrease level.
Note: N is the number of subjects with baseline and at least one postbaseline value for the specified vital sign parameter.
Note: Percentage calculation on N row is based on safety population of each treatment group as denominator. Percentage for abnormal row is calculated using the N row as denominator.

[TSFVS01.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFVS01.SAS] 08SEP2017, 16:09

表 2.7.4.6-付録-75 ARN-509-003 試験の日本人集団のバイタルサインの異常［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Japanese Safety Population	21	34
Pulse Rate (BEATS/MIN)		
N (no. subjects with baseline and any postbaseline measurement)	21 (100.0%)	34 (100.0%)
<60 bpm and with >20 bpm decrease from baseline	0	0
>100 bpm and with >30 bpm increase from baseline	1 (4.8%)	0
Systolic Blood Pressure (mmHg)		
N (no. subjects with baseline and any postbaseline measurement)	21 (100.0%)	34 (100.0%)
<90 mmHg and with >20 mmHg decrease from baseline	1 (4.8%)	0
>160 mmHg and with >20 mmHg increase from baseline	0	1 (2.9%)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)		
N (no. subjects with baseline and any postbaseline measurement)	21 (100.0%)	34 (100.0%)
<50 mmHg and with >10 mmHg decrease from baseline	0	0
>100 mmHg and with >10 mmHg increase from baseline	0	0
Weight (kg)[a]		
N (no. subjects with baseline and any postbaseline measurement)	21 (100.0%)	34 (100.0%)
5 - < 10% weight loss from baseline	3 (14.3%)	9 (26.5%)
10 - < 20% weight loss from baseline	2 (9.5%)	2 (5.9%)
>= 20% weight loss from baseline	0	1 (2.9%)

[a]Subject is included only once in weight loss at the maximum decrease level
Note: Percentage calculation on N row is based on safety population of each treatment group as denominator.
Note: Percent for abnormal rows is calculated based on using the N row as denominator.

[TSFVIT02_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFVIT02_J.SAS] 13SEP2017, 12:08

表 2.7.4.6-付録-76 ARN-509-003 試験の QTcF 及び QTcB のベースライン値の概要［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Safety population	398	803
QTcF (ms)		
N	392 (98.5%)	790 (98.4%)
>450	68 (17.1%)	148 (18.4%)
>480	20 (5.0%)	35 (4.4%)
>500	10 (2.5%)	14 (1.7%)
QTcB (ms)		
N	392 (98.5%)	790 (98.4%)
>450	100 (25.1%)	242 (30.1%)
>480	34 (8.5%)	55 (6.8%)
>500	16 (4.0%)	24 (3.0%)

Note: Percentages calculated with the number of subjects treated in each group as denominator.

[TSFECG01.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFECG01.SAS] 09AUG2017, 18:22

表 2.7.4.6-付録-77 ARN-509-003 試験の日本人集団の QTcF 及び QTcB のベースライン値の概要［安全性解析対象集団］

	Placebo	Apalutamide
Japanese Safety population	21	34
QTcF (ms)		
N	21 (100.0%)	34 (100.0%)
>450	2 (9.5%)	4 (11.8%)
>480	0	0
>500	0	0
QTcB (ms)		
N	21 (100.0%)	34 (100.0%)
>450	5 (23.8%)	8 (23.5%)
>480	1 (4.8%)	2 (5.9%)
>500	0	0

Note: Percentages calculated with the number of subjects treated in each group as denominator.

[TSFECG01_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFECG01_J.SAS] 11SEP2017, 17:40

表 2.7.4.6-付録-78 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の年齢別（65 歳未満，65～74 歳，75～84 歳，85 歳以上）の有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Age					Age			
	Total	<65	65-74	75-84	>=85	Total	<65	65-74	75-84	>=85
Analysis set: Integrated safety	398	43	168	150	37	803	106	306	328	63
Subjects with 1 or more:										
TEAEs	371 (93.2%)	39 (90.7%)	157 (93.5%)	141 (94.0%)	34 (91.9%)	775 (96.5%)	103 (97.2%)	290 (94.8%)	319 (97.3%)	63 (100.0%)
Related TEAEs[a]	216 (54.3%)	27 (62.8%)	89 (53.0%)	82 (54.7%)	18 (48.6%)	565 (70.4%)	76 (71.7%)	205 (67.0%)	233 (71.0%)	51 (81.0%)
Grade 3-4 TEAEs	136 (34.2%)	12 (27.9%)	54 (32.1%)	59 (39.3%)	11 (29.7%)	362 (45.1%)	39 (36.8%)	126 (41.2%)	166 (50.6%)	31 (49.2%)
Related TEAEs[a]	17 (4.3%)	1 (2.3%)	9 (5.4%)	6 (4.0%)	1 (2.7%)	113 (14.1%)	9 (8.5%)	26 (8.5%)	63 (19.2%)	15 (23.8%)
Serious TEAEs[b]	92 (23.1%)	8 (18.6%)	30 (17.9%)	42 (28.0%)	12 (32.4%)	199 (24.8%)	20 (18.9%)	69 (22.5%)	91 (27.7%)	19 (30.2%)
Related serious TEAEs[a]	6 (1.5%)	0	1 (0.6%)	5 (3.3%)	0	31 (3.9%)	0	8 (2.6%)	18 (5.5%)	5 (7.9%)
Grade 3-4 serious TEAEs	76 (19.1%)	6 (14.0%)	27 (16.1%)	34 (22.7%)	9 (24.3%)	150 (18.7%)	15 (14.2%)	49 (16.0%)	71 (21.6%)	15 (23.8%)
TEAEs leading to treatment discontinuation	28 (7.0%)	2 (4.7%)	8 (4.8%)	12 (8.0%)	6 (16.2%)	85 (10.6%)	3 (2.8%)	23 (7.5%)	44 (13.4%)	15 (23.8%)
Related TEAEs[a]	8 (2.0%)	1 (2.3%)	2 (1.2%)	4 (2.7%)	1 (2.7%)	58 (7.2%)	1 (0.9%)	18 (5.9%)	26 (7.9%)	13 (20.6%)
TEAEs leading to death	1 (0.3%)	0	0	0	1 (2.7%)	10 (1.2%)	0	0	8 (2.4%)	2 (3.2%)
Related TEAEs[a]	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	1 (1.6%)
All deaths on treatment[c]	1 (0.3%)	0	0	0	1 (2.7%)	10 (1.2%)	0	0	8 (2.4%)	2 (3.2%)
Adverse event	1 (0.3%)	0	0	0	1 (2.7%)	7 (0.9%)	0	0	5 (1.5%)	2 (3.2%)
Death due to prostate cancer	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	0	0	3 (0.9%)	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Age					Age			
	Total	<65	65-74	75-84	>=85	Total	<65	65-74	75-84	>=85

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.
[b]Grade 5 events are not included.
[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

[TSFAE01APART1OF3.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE01A.SAS] 30AUG2017, 21:11

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Age					Age			
	Total	<65	65-74	75-84	>=85	Total	<65	65-74	75-84	>=85
Analysis set: Integrated safety	100	23	43	24	10	45	16	23	5	1
Subjects with 1 or more:										
TEAEs	100 (100.0%)	23 (100.0%)	43 (100.0%)	24 (100.0%)	10 (100.0%)	37 (82.2%)	11 (68.8%)	20 (87.0%)	5 (100.0%)	1 (100.0%)
Related TEAEs[a]	88 (88.0%)	19 (82.6%)	38 (88.4%)	22 (91.7%)	9 (90.0%)	23 (51.1%)	5 (31.3%)	13 (56.5%)	4 (80.0%)	1 (100.0%)
Grade 3-4 TEAEs	47 (47.0%)	11 (47.8%)	17 (39.5%)	15 (62.5%)	4 (40.0%)	10 (22.2%)	3 (18.8%)	5 (21.7%)	1 (20.0%)	1 (100.0%)
Related TEAEs[a]	9 (9.0%)	1 (4.3%)	4 (9.3%)	4 (16.7%)	0	3 (6.7%)	0	2 (8.7%)	0	1 (100.0%)
Serious TEAEs[b]	32 (32.0%)	6 (26.1%)	11 (25.6%)	10 (41.7%)	5 (50.0%)	5 (11.1%)	2 (12.5%)	3 (13.0%)	0	0
Related serious TEAEs[a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade 3-4 serious TEAEs	25 (25.0%)	4 (17.4%)	10 (23.3%)	8 (33.3%)	3 (30.0%)	5 (11.1%)	2 (12.5%)	3 (13.0%)	0	0
TEAEs leading to treatment discontinuation	16 (16.0%)	4 (17.4%)	7 (16.3%)	4 (16.7%)	1 (10.0%)	0	0	0	0	0
Related TEAEs[a]	6 (6.0%)	1 (4.3%)	2 (4.7%)	3 (12.5%)	0	0	0	0	0	0
TEAEs leading to death	1 (1.0%)	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Related TEAEs[a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
All deaths on treatment[c]	1 (1.0%)	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Adverse event	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Death due to prostate cancer	1 (1.0%)	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event

[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.

[b]Grade 5 events are not included.

[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

	Combined				
	Apalutamide				
		Age			
	Total	<65	65-74	75-84	>=85
Analysis set: Integrated safety	948	145	372	357	74
Subjects with 1 or more:					
TEAEs	912 (96.2%)	137 (94.5%)	353 (94.9%)	348 (97.5%)	74 (100.0%)
Related TEAEs[a]	676 (71.3%)	100 (69.0%)	256 (68.8%)	259 (72.5%)	61 (82.4%)
Grade 3-4 TEAEs	419 (44.2%)	53 (36.6%)	148 (39.8%)	182 (51.0%)	36 (48.6%)
Related TEAEs[a]	125 (13.2%)	10 (6.9%)	32 (8.6%)	67 (18.8%)	16 (21.6%)
Serious TEAEs[b]	236 (24.9%)	28 (19.3%)	83 (22.3%)	101 (28.3%)	24 (32.4%)
Related serious TEAEs[a]	31 (3.3%)	0	8 (2.2%)	18 (5.0%)	5 (6.8%)
Grade 3-4 serious TEAEs	180 (19.0%)	21 (14.5%)	62 (16.7%)	79 (22.1%)	18 (24.3%)
TEAEs leading to treatment discontinuation	101 (10.7%)	7 (4.8%)	30 (8.1%)	48 (13.4%)	16 (21.6%)
Related TEAEs[a]	64 (6.8%)	2 (1.4%)	20 (5.4%)	29 (8.1%)	13 (17.6%)
TEAEs leading to death	11 (1.2%)	0	1 (0.3%)	8 (2.2%)	2 (2.7%)
Related TEAEs[a]	1 (0.1%)	0	0	0	1 (1.4%)
All deaths on treatment[c]	11 (1.2%)	0	1 (0.3%)	8 (2.2%)	2 (2.7%)
Adverse event	7 (0.7%)	0	0	5 (1.4%)	2 (2.7%)
Death due to prostate cancer	4 (0.4%)	0	1 (0.3%)	3 (0.8%)	0
Other	0	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event

[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.

[b]Grade 5 events are not included.

[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

表 2.7.4.6-付録-79 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の人種別（白人，黒人，アジア人，その他）の有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Race					Race			
	Total	White	Black	Asian	Other	Total	White	Black	Asian	Other
Analysis set: Integrated safety	341	273	20	47	1	668	522	48	92	6
Subjects with 1 or more:										
TEAEs	315 (92.4%)	254 (93.0%)	18 (90.0%)	42 (89.4%)	1 (100.0%)	643 (96.3%)	503 (96.4%)	47 (97.9%)	87 (94.6%)	6 (100.0%)
Related TEAEs[a]	185 (54.3%)	160 (58.6%)	10 (50.0%)	14 (29.8%)	1 (100.0%)	469 (70.2%)	376 (72.0%)	31 (64.6%)	58 (63.0%)	4 (66.7%)
Grade 3-4 TEAEs	115 (33.7%)	96 (35.2%)	6 (30.0%)	12 (25.5%)	1 (100.0%)	309 (46.3%)	246 (47.1%)	25 (52.1%)	35 (38.0%)	3 (50.0%)
Related TEAEs[a]	15 (4.4%)	12 (4.4%)	1 (5.0%)	1 (2.1%)	1 (100.0%)	95 (14.2%)	67 (12.8%)	10 (20.8%)	17 (18.5%)	1 (16.7%)
Serious TEAEs[b]	76 (22.3%)	63 (23.1%)	1 (5.0%)	11 (23.4%)	1 (100.0%)	169 (25.3%)	133 (25.5%)	13 (27.1%)	23 (25.0%)	0
Related serious TEAEs[a]	6 (1.8%)	5 (1.8%)	0	1 (2.1%)	0	28 (4.2%)	18 (3.4%)	5 (10.4%)	5 (5.4%)	0
Grade 3-4 serious TEAEs	62 (18.2%)	51 (18.7%)	1 (5.0%)	9 (19.1%)	1 (100.0%)	127 (19.0%)	102 (19.5%)	9 (18.8%)	16 (17.4%)	0
TEAEs leading to treatment discontinuation	25 (7.3%)	18 (6.6%)	2 (10.0%)	5 (10.6%)	0	71 (10.6%)	48 (9.2%)	11 (22.9%)	12 (13.0%)	0
Related TEAEs[a]	7 (2.1%)	5 (1.8%)	1 (5.0%)	1 (2.1%)	0	48 (7.2%)	31 (5.9%)	8 (16.7%)	9 (9.8%)	0
TEAEs leading to death	1 (0.3%)	0	0	1 (2.1%)	0	7 (1.0%)	6 (1.1%)	1 (2.1%)	0	0
Related TEAEs[a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
All deaths on treatment[c]	1 (0.3%)	0	0	1 (2.1%)	0	7 (1.0%)	6 (1.1%)	1 (2.1%)	0	0
Adverse event	1 (0.3%)	0	0	1 (2.1%)	0	4 (0.6%)	3 (0.6%)	1 (2.1%)	0	0
Death due to prostate cancer	0	0	0	0	0	3 (0.4%)	3 (0.6%)	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	ARN-509-003									
	Placebo					Apalutamide				
		Race					Race			
	Total	White	Black	Asian	Other	Total	White	Black	Asian	Other

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.
[b]Grade 5 events are not included.
[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

[TSFAE01BPART1OF3.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE01A.SAS] 30AUG2017, 21:11

	ARN-509-001					56021927PCR1019				
	Apalutamide					Apalutamide				
		Race					Race			
	Total	White	Black	Asian	Other	Total	White	Black	Asian	Other
Analysis set: Integrated safety	100	94	5	1	-	45	42	3	-	-
Subjects with 1 or more:										
TEAEs	100 (100.0%)	94 (100.0%)	5 (100.0%)	1 (100.0%)	-	37 (82.2%)	34 (81.0%)	3 (100.0%)	-	-
Related TEAEs[a]	88 (88.0%)	83 (88.3%)	4 (80.0%)	1 (100.0%)	-	23 (51.1%)	21 (50.0%)	2 (66.7%)	-	-
Grade 3-4 TEAEs	47 (47.0%)	46 (48.9%)	1 (20.0%)	0	-	10 (22.2%)	9 (21.4%)	1 (33.3%)	-	-
Related TEAEs[a]	9 (9.0%)	9 (9.6%)	0	0	-	3 (6.7%)	2 (4.8%)	1 (33.3%)	-	-
Serious TEAEs[b]	32 (32.0%)	32 (34.0%)	0	0	-	5 (11.1%)	4 (9.5%)	1 (33.3%)	-	-
Related serious TEAEs[a]	0	0	0	0	-	0	0	0	-	-
Grade 3-4 serious TEAEs	25 (25.0%)	25 (26.6%)	0	0	-	5 (11.1%)	4 (9.5%)	1 (33.3%)	-	-
TEAEs leading to treatment discontinuation	16 (16.0%)	16 (17.0%)	0	0	-	0	0	0	-	-
Related TEAEs[a]	6 (6.0%)	6 (6.4%)	0	0	-	0	0	0	-	-
TEAEs leading to death	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	0	-	0	0	0	-	-
Related TEAEs[a]	0	0	0	0	-	0	0	0	-	-
All deaths on treatment[c]	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	0	-	0	0	0	-	-
Adverse event	0	0	0	0	-	0	0	0	-	-
Death due to prostate cancer	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	0	-	0	0	0	-	-
Other	0	0	0	0	-	0	0	0	-	-

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event

[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.

[b]Grade 5 events are not included.

[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

	Combined				
	Apalutamide				
		Race			
	Total	White	Black	Asian	Other
Analysis set: Integrated safety	813	658	56	93	6
Subjects with 1 or more:					
TEAEs	780 (95.9%)	631 (95.9%)	55 (98.2%)	88 (94.6%)	6 (100.0%)
Related TEAEs[a]	580 (71.3%)	480 (72.9%)	37 (66.1%)	59 (63.4%)	4 (66.7%)
Grade 3-4 TEAEs	366 (45.0%)	301 (45.7%)	27 (48.2%)	35 (37.6%)	3 (50.0%)
Related TEAEs[a]	107 (13.2%)	78 (11.9%)	11 (19.6%)	17 (18.3%)	1 (16.7%)
Serious TEAEs[b]	206 (25.3%)	169 (25.7%)	14 (25.0%)	23 (24.7%)	0
Related serious TEAEs[a]	28 (3.4%)	18 (2.7%)	5 (8.9%)	5 (5.4%)	0
Grade 3-4 serious TEAEs	157 (19.3%)	131 (19.9%)	10 (17.9%)	16 (17.2%)	0
TEAEs leading to treatment discontinuation	87 (10.7%)	64 (9.7%)	11 (19.6%)	12 (12.9%)	0
Related TEAEs[a]	54 (6.6%)	37 (5.6%)	8 (14.3%)	9 (9.7%)	0
TEAEs leading to death	8 (1.0%)	7 (1.1%)	1 (1.8%)	0	0
Related TEAEs[a]	0	0	0	0	0
All deaths on treatment[c]	8 (1.0%)	7 (1.1%)	1 (1.8%)	0	0
Adverse event	4 (0.5%)	3 (0.5%)	1 (1.8%)	0	0
Death due to prostate cancer	4 (0.5%)	4 (0.6%)	0	0	0
Other	0	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event

[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.

[b]Grade 5 events are not included.

[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

表 2.7.4.6-付録-80 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験のベースラインの ECOG PS 別（0，1）の有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003					
	Placebo			Apalutamide		
		Baseline ECOG Performance Status			Baseline ECOG Performance Status	
	Total	0	1	Total	0	1
Analysis set: Integrated safety	398	310	88	803	621	182
Subjects with 1 or more:						
TEAEs	371 (93.2%)	287 (92.6%)	84 (95.5%)	775 (96.5%)	598 (96.3%)	177 (97.3%)
Related TEAEs[a]	216 (54.3%)	166 (53.5%)	50 (56.8%)	565 (70.4%)	431 (69.4%)	134 (73.6%)
Grade 3-4 TEAEs	136 (34.2%)	103 (33.2%)	33 (37.5%)	362 (45.1%)	268 (43.2%)	94 (51.6%)
Related TEAEs[a]	17 (4.3%)	11 (3.5%)	6 (6.8%)	113 (14.1%)	78 (12.6%)	35 (19.2%)
Serious TEAEs[b]	92 (23.1%)	68 (21.9%)	24 (27.3%)	199 (24.8%)	139 (22.4%)	60 (33.0%)
Related serious TEAEs[a]	6 (1.5%)	5 (1.6%)	1 (1.1%)	31 (3.9%)	18 (2.9%)	13 (7.1%)
Grade 3-4 serious TEAEs	76 (19.1%)	57 (18.4%)	19 (21.6%)	150 (18.7%)	102 (16.4%)	48 (26.4%)
TEAEs leading to treatment discontinuation	28 (7.0%)	18 (5.8%)	10 (11.4%)	85 (10.6%)	52 (8.4%)	33 (18.1%)
Related TEAEs[a]	8 (2.0%)	6 (1.9%)	2 (2.3%)	58 (7.2%)	37 (6.0%)	21 (11.5%)
TEAEs leading to death	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	10 (1.2%)	6 (1.0%)	4 (2.2%)
Related TEAEs[a]	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0
All deaths on treatment[c]	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	10 (1.2%)	6 (1.0%)	4 (2.2%)
Adverse event	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	7 (0.9%)	5 (0.8%)	2 (1.1%)
Death due to prostate cancer	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (1.1%)
Other	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event

[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.

[b]Grade 5 events are not included.

[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

[TSFAE01DPART1OF3.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE01A.SAS] 30AUG2017, 21:11

	ARN-509-001			56021927PCR1019		
	Apalutamide			Apalutamide		
		Baseline ECOG Performance Status			Baseline ECOG Performance Status	
	Total	0	1	Total	0	1
Analysis set: Integrated safety	100	73	27	45	27	18
Subjects with 1 or more:						
TEAEs	100 (100.0%)	73 (100.0%)	27 (100.0%)	37 (82.2%)	21 (77.8%)	16 (88.9%)
Related TEAEs[a]	88 (88.0%)	66 (90.4%)	22 (81.5%)	23 (51.1%)	11 (40.7%)	12 (66.7%)
Grade 3-4 TEAEs	47 (47.0%)	32 (43.8%)	15 (55.6%)	10 (22.2%)	4 (14.8%)	6 (33.3%)
Related TEAEs[a]	9 (9.0%)	7 (9.6%)	2 (7.4%)	3 (6.7%)	1 (3.7%)	2 (11.1%)
Serious TEAEs[b]	32 (32.0%)	21 (28.8%)	11 (40.7%)	5 (11.1%)	3 (11.1%)	2 (11.1%)
Related serious TEAEs[a]	0	0	0	0	0	0
Grade 3-4 serious TEAEs	25 (25.0%)	16 (21.9%)	9 (33.3%)	5 (11.1%)	3 (11.1%)	2 (11.1%)
TEAEs leading to treatment discontinuation	16 (16.0%)	12 (16.4%)	4 (14.8%)	0	0	0
Related TEAEs[a]	6 (6.0%)	5 (6.8%)	1 (3.7%)	0	0	0
TEAEs leading to death	1 (1.0%)	0	1 (3.7%)	0	0	0
Related TEAEs[a]	0	0	0	0	0	0
All deaths on treatment[c]	1 (1.0%)	0	1 (3.7%)	0	0	0
Adverse event	0	0	0	0	0	0
Death due to prostate cancer	1 (1.0%)	0	1 (3.7%)	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event

[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.

[b]Grade 5 events are not included.

[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

[TSFAE01DPART2OF3.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE01A.SAS] 30AUG2017, 21:11

	Combined		
	Apalutamide		
		Baseline ECOG Performance Status	
	Total	0	1
Analysis set: Integrated safety	948	721	227
Subjects with 1 or more:			
TEAEs	912 (96.2%)	692 (96.0%)	220 (96.9%)
Related TEAEs[a]	676 (71.3%)	508 (70.5%)	168 (74.0%)
Grade 3-4 TEAEs	419 (44.2%)	304 (42.2%)	115 (50.7%)
Related TEAEs[a]	125 (13.2%)	86 (11.9%)	39 (17.2%)
Serious TEAEs[b]	236 (24.9%)	163 (22.6%)	73 (32.2%)
Related serious TEAEs[a]	31 (3.3%)	18 (2.5%)	13 (5.7%)
Grade 3-4 serious TEAEs	180 (19.0%)	121 (16.8%)	59 (26.0%)
TEAEs leading to treatment discontinuation	101 (10.7%)	64 (8.9%)	37 (16.3%)
Related TEAEs[a]	64 (6.8%)	42 (5.8%)	22 (9.7%)
TEAEs leading to death	11 (1.2%)	6 (0.8%)	5 (2.2%)
Related TEAEs[a]	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
All deaths on treatment[c]	11 (1.2%)	6 (0.8%)	5 (2.2%)
Adverse event	7 (0.7%)	5 (0.7%)	2 (0.9%)
Death due to prostate cancer	4 (0.4%)	1 (0.1%)	3 (1.3%)
Other	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event

[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.

[b]Grade 5 events are not included.

[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

表 2.7.4.6-付録-81 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の前治療で使用されたホルモン療法数別（1，2 以上）の有害事象

［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003					
	Placebo			Apalutamide		
		Number of Prior Hormonal Therapies			Number of Prior Hormonal Therapies	
	Total	1	>=2	Total	1	>=2
Analysis set: Integrated safety	397	83	314	798	156	642
Subjects with 1 or more:						
TEAEs	370 (93.2%)	76 (91.6%)	294 (93.6%)	770 (96.5%)	148 (94.9%)	622 (96.9%)
Related TEAEs[a]	215 (54.2%)	47 (56.6%)	168 (53.5%)	562 (70.4%)	110 (70.5%)	452 (70.4%)
Grade 3-4 TEAEs	136 (34.3%)	28 (33.7%)	108 (34.4%)	359 (45.0%)	70 (44.9%)	289 (45.0%)
Related TEAEs[a]	17 (4.3%)	4 (4.8%)	13 (4.1%)	112 (14.0%)	25 (16.0%)	87 (13.6%)
Serious TEAEs[b]	92 (23.2%)	12 (14.5%)	80 (25.5%)	196 (24.6%)	35 (22.4%)	161 (25.1%)
Related serious TEAEs[a]	6 (1.5%)	0	6 (1.9%)	31 (3.9%)	8 (5.1%)	23 (3.6%)
Grade 3-4 serious TEAEs	76 (19.1%)	10 (12.0%)	66 (21.0%)	148 (18.5%)	28 (17.9%)	120 (18.7%)
TEAEs leading to treatment discontinuation	28 (7.1%)	5 (6.0%)	23 (7.3%)	85 (10.7%)	15 (9.6%)	70 (10.9%)
Related TEAEs[a]	8 (2.0%)	3 (3.6%)	5 (1.6%)	58 (7.3%)	11 (7.1%)	47 (7.3%)
TEAEs leading to death	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	10 (1.3%)	1 (0.6%)	9 (1.4%)
Related TEAEs[a]	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
All deaths on treatment[c]	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	10 (1.3%)	1 (0.6%)	9 (1.4%)
Adverse event	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	7 (0.9%)	1 (0.6%)	6 (0.9%)
Death due to prostate cancer	0	0	0	3 (0.4%)	0	3 (0.5%)
Other	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event

[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.

[b]Grade 5 events are not included.

[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

[TSFAE01FPART1OF3.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE01A.SAS] 30AUG2017, 21:11

	ARN-509-001			56021927PCR1019		
	Apalutamide			Apalutamide		
		Number of Prior Hormonal Therapies			Number of Prior Hormonal Therapies	
	Total	1	>=2	Total	1	>=2
Analysis set: Integrated safety	100	13	87	45	7	38
Subjects with 1 or more:						
TEAEs	100 (100.0%)	13 (100.0%)	87 (100.0%)	37 (82.2%)	4 (57.1%)	33 (86.8%)
Related TEAEs[a]	88 (88.0%)	10 (76.9%)	78 (89.7%)	23 (51.1%)	3 (42.9%)	20 (52.6%)
Grade 3-4 TEAEs	47 (47.0%)	8 (61.5%)	39 (44.8%)	10 (22.2%)	1 (14.3%)	9 (23.7%)
Related TEAEs[a]	9 (9.0%)	1 (7.7%)	8 (9.2%)	3 (6.7%)	1 (14.3%)	2 (5.3%)
Serious TEAEs[b]	32 (32.0%)	5 (38.5%)	27 (31.0%)	5 (11.1%)	0	5 (13.2%)
Related serious TEAEs[a]	0	0	0	0	0	0
Grade 3-4 serious TEAEs	25 (25.0%)	3 (23.1%)	22 (25.3%)	5 (11.1%)	0	5 (13.2%)
TEAEs leading to treatment discontinuation	16 (16.0%)	1 (7.7%)	15 (17.2%)	0	0	0
Related TEAEs[a]	6 (6.0%)	0	6 (6.9%)	0	0	0
TEAEs leading to death	1 (1.0%)	0	1 (1.1%)	0	0	0
Related TEAEs[a]	0	0	0	0	0	0
All deaths on treatment[c]	1 (1.0%)	0	1 (1.1%)	0	0	0
Adverse event	0	0	0	0	0	0
Death due to prostate cancer	1 (1.0%)	0	1 (1.1%)	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event

[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.

[b]Grade 5 events are not included.

[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

	Combined		
	Apalutamide		
		Number of Prior Hormonal Therapies	
	Total	1	>=2
Analysis set: Integrated safety	943	176	767
Subjects with 1 or more:			
TEAEs	907 (96.2%)	165 (93.8%)	742 (96.7%)
Related TEAEs[a]	673 (71.4%)	123 (69.9%)	550 (71.7%)
Grade 3-4 TEAEs	416 (44.1%)	79 (44.9%)	337 (43.9%)
Related TEAEs[a]	124 (13.1%)	27 (15.3%)	97 (12.6%)
Serious TEAEs[b]	233 (24.7%)	40 (22.7%)	193 (25.2%)
Related serious TEAEs[a]	31 (3.3%)	8 (4.5%)	23 (3.0%)
Grade 3-4 serious TEAEs	178 (18.9%)	31 (17.6%)	147 (19.2%)
TEAEs leading to treatment discontinuation	101 (10.7%)	16 (9.1%)	85 (11.1%)
Related TEAEs[a]	64 (6.8%)	11 (6.3%)	53 (6.9%)
TEAEs leading to death	11 (1.2%)	1 (0.6%)	10 (1.3%)
Related TEAEs[a]	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
All deaths on treatment[c]	11 (1.2%)	1 (0.6%)	10 (1.3%)
Adverse event	7 (0.7%)	1 (0.6%)	6 (0.8%)
Death due to prostate cancer	4 (0.4%)	0	4 (0.5%)
Other	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event

[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.

[b]Grade 5 events are not included.

[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

表 2.7.4.6-付録-82 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験のベースラインの PSADT 別（6 カ月以下，6 カ月超）の有害事象

［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003					
	Placebo			Apalutamide		
		PSADT			PSADT	
	Total	>6 months	<=6 months	Total	>6 months	<=6 months
Analysis set: Integrated safety	398	113	285	803	224	579
Subjects with 1 or more:						
TEAEs	371 (93.2%)	104 (92.0%)	267 (93.7%)	775 (96.5%)	217 (96.9%)	558 (96.4%)
Related TEAEs[a]	216 (54.3%)	67 (59.3%)	149 (52.3%)	565 (70.4%)	156 (69.6%)	409 (70.6%)
Grade 3-4 TEAEs	136 (34.2%)	42 (37.2%)	94 (33.0%)	362 (45.1%)	104 (46.4%)	258 (44.6%)
Related TEAEs[a]	17 (4.3%)	5 (4.4%)	12 (4.2%)	113 (14.1%)	34 (15.2%)	79 (13.6%)
Serious TEAEs[b]	92 (23.1%)	24 (21.2%)	68 (23.9%)	199 (24.8%)	55 (24.6%)	144 (24.9%)
Related serious TEAEs[a]	6 (1.5%)	2 (1.8%)	4 (1.4%)	31 (3.9%)	11 (4.9%)	20 (3.5%)
Grade 3-4 serious TEAEs	76 (19.1%)	21 (18.6%)	55 (19.3%)	150 (18.7%)	44 (19.6%)	106 (18.3%)
TEAEs leading to treatment discontinuation	28 (7.0%)	8 (7.1%)	20 (7.0%)	85 (10.6%)	22 (9.8%)	63 (10.9%)
Related TEAEs[a]	8 (2.0%)	4 (3.5%)	4 (1.4%)	58 (7.2%)	14 (6.3%)	44 (7.6%)
TEAEs leading to death	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	10 (1.2%)	1 (0.4%)	9 (1.6%)
Related TEAEs[a]	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
All deaths on treatment[c]	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	10 (1.2%)	1 (0.4%)	9 (1.6%)
Adverse event	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	7 (0.9%)	1 (0.4%)	6 (1.0%)
Death due to prostate cancer	0	0	0	3 (0.4%)	0	3 (0.5%)
Other	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event

[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.

[b]Grade 5 events are not included.

[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

For Study ARN-509-001 PSA doubling time for subjects in cohort 1 of the Phase 2 portion will be included.

[TSFAE01IPART1OF3.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\TSFAE01A.SAS] 30AUG2017, 21:11

	ARN-509-001			56021927PCR1019		
	Apalutamide			Apalutamide		
		PSADT			PSADT	
	Total	>6 months	<=6 months	Total	>6 months	<=6 months
Analysis set: Integrated safety	44	11	33	-	-	-
Subjects with 1 or more:						
TEAEs	44 (100.0%)	11 (100.0%)	33 (100.0%)	-	-	-
Related TEAEs[a]	42 (95.5%)	11 (100.0%)	31 (93.9%)	-	-	-
Grade 3-4 TEAEs	22 (50.0%)	6 (54.5%)	16 (48.5%)	-	-	-
Related TEAEs[a]	5 (11.4%)	3 (27.3%)	2 (6.1%)	-	-	-
Serious TEAEs[b]	13 (29.5%)	2 (18.2%)	11 (33.3%)	-	-	-
Related serious TEAEs[a]	0	0	0	-	-	-
Grade 3-4 serious TEAEs	10 (22.7%)	2 (18.2%)	8 (24.2%)	-	-	-
TEAEs leading to treatment discontinuation	9 (20.5%)	3 (27.3%)	6 (18.2%)	-	-	-
Related TEAEs[a]	4 (9.1%)	3 (27.3%)	1 (3.0%)	-	-	-
TEAEs leading to death	0	0	0	-	-	-
Related TEAEs[a]	0	0	0	-	-	-
All deaths on treatment[c]	0	0	0	-	-	-
Adverse event	0	0	0	-	-	-
Death due to prostate cancer	0	0	0	-	-	-
Other	0	0	0	-	-	-

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event

[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.

[b]Grade 5 events are not included.

[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

For Study ARN-509-001 PSA doubling time for subjects in cohort 1 of the Phase 2 portion will be included.

	Combined		
	Apalutamide		
		PSADT	
	Total	>6 months	<=6 months
Analysis set: Integrated safety	847	235	612
Subjects with 1 or more:			
TEAEs	819 (96.7%)	228 (97.0%)	591 (96.6%)
Related TEAEs[a]	607 (71.7%)	167 (71.1%)	440 (71.9%)
Grade 3-4 TEAEs	384 (45.3%)	110 (46.8%)	274 (44.8%)
Related TEAEs[a]	118 (13.9%)	37 (15.7%)	81 (13.2%)
Serious TEAEs[b]	212 (25.0%)	57 (24.3%)	155 (25.3%)
Related serious TEAEs[a]	31 (3.7%)	11 (4.7%)	20 (3.3%)
Grade 3-4 serious TEAEs	160 (18.9%)	46 (19.6%)	114 (18.6%)
TEAEs leading to treatment discontinuation	94 (11.1%)	25 (10.6%)	69 (11.3%)
Related TEAEs[a]	62 (7.3%)	17 (7.2%)	45 (7.4%)
TEAEs leading to death	10 (1.2%)	1 (0.4%)	9 (1.5%)
Related TEAEs[a]	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
All deaths on treatment[c]	10 (1.2%)	1 (0.4%)	9 (1.5%)
Adverse event	7 (0.8%)	1 (0.4%)	6 (1.0%)
Death due to prostate cancer	3 (0.4%)	0	3 (0.5%)
Other	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event

[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.

[b]Grade 5 events are not included.

[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

For Study ARN-509-001 PSA doubling time for subjects in cohort 1 of the Phase 2 portion will be included.

表 2.7.4.6-付録-83 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の試験開始前の骨吸収抑制剤の使用有無別の有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003					
	Placebo			Apalutamide		
		Bone-sparing Agent Used at Baseline			Bone-sparing Agent Used at Baseline	
	Total	Yes	No	Total	Yes	No
Analysis set: Integrated safety	398	39	359	803	76	727
Subjects with 1 or more:						
TEAEs	371 (93.2%)	38 (97.4%)	333 (92.8%)	775 (96.5%)	75 (98.7%)	700 (96.3%)
Related TEAEs[a]	216 (54.3%)	23 (59.0%)	193 (53.8%)	565 (70.4%)	59 (77.6%)	506 (69.6%)
Grade 3-4 TEAEs	136 (34.2%)	11 (28.2%)	125 (34.8%)	362 (45.1%)	37 (48.7%)	325 (44.7%)
Related TEAEs[a]	17 (4.3%)	2 (5.1%)	15 (4.2%)	113 (14.1%)	10 (13.2%)	103 (14.2%)
Serious TEAEs[b]	92 (23.1%)	7 (17.9%)	85 (23.7%)	199 (24.8%)	18 (23.7%)	181 (24.9%)
Related serious TEAEs[a]	6 (1.5%)	1 (2.6%)	5 (1.4%)	31 (3.9%)	2 (2.6%)	29 (4.0%)
Grade 3-4 serious TEAEs	76 (19.1%)	5 (12.8%)	71 (19.8%)	150 (18.7%)	16 (21.1%)	134 (18.4%)
TEAEs leading to treatment discontinuation	28 (7.0%)	3 (7.7%)	25 (7.0%)	85 (10.6%)	6 (7.9%)	79 (10.9%)
Related TEAEs[a]	8 (2.0%)	0	8 (2.2%)	58 (7.2%)	3 (3.9%)	55 (7.6%)
TEAEs leading to death	1 (0.3%)	1 (2.6%)	0	10 (1.2%)	1 (1.3%)	9 (1.2%)
Related TEAEs[a]	0	0	0	1 (0.1%)	1 (1.3%)	0
All deaths on treatment[c]	1 (0.3%)	1 (2.6%)	0	10 (1.2%)	1 (1.3%)	9 (1.2%)
Adverse event	1 (0.3%)	1 (2.6%)	0	7 (0.9%)	1 (1.3%)	6 (0.8%)
Death due to prostate cancer	0	0	0	3 (0.4%)	0	3 (0.4%)
Other	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event

[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.

[b]Grade 5 events are not included.

[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

	ARN-509-001			56021927PCR1019		
	Apalutamide			Apalutamide		
		Bone-sparing Agent Used at Baseline			Bone-sparing Agent Used at Baseline	
	Total	Yes	No	Total	Yes	No
Analysis set: Integrated safety	100	42	58	45	15	30
Subjects with 1 or more:						
TEAEs	100 (100.0%)	42 (100.0%)	58 (100.0%)	37 (82.2%)	15 (100.0%)	22 (73.3%)
Related TEAEs[a]	88 (88.0%)	37 (88.1%)	51 (87.9%)	23 (51.1%)	12 (80.0%)	11 (36.7%)
Grade 3-4 TEAEs	47 (47.0%)	20 (47.6%)	27 (46.6%)	10 (22.2%)	3 (20.0%)	7 (23.3%)
Related TEAEs[a]	9 (9.0%)	5 (11.9%)	4 (6.9%)	3 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (6.7%)
Serious TEAEs[b]	32 (32.0%)	14 (33.3%)	18 (31.0%)	5 (11.1%)	1 (6.7%)	4 (13.3%)
Related serious TEAEs[a]	0	0	0	0	0	0
Grade 3-4 serious TEAEs	25 (25.0%)	10 (23.8%)	15 (25.9%)	5 (11.1%)	1 (6.7%)	4 (13.3%)
TEAEs leading to treatment discontinuation	16 (16.0%)	8 (19.0%)	8 (13.8%)	0	0	0
Related TEAEs[a]	6 (6.0%)	3 (7.1%)	3 (5.2%)	0	0	0
TEAEs leading to death	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	0
Related TEAEs[a]	0	0	0	0	0	0
All deaths on treatment[c]	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	0
Adverse event	0	0	0	0	0	0
Death due to prostate cancer	1 (1.0%)	1 (2.4%)	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event

[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.

[b]Grade 5 events are not included.

[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

	Combined		
	Apalutamide		
		Bone-sparing Agent Used at Baseline	
	Total	Yes	No
Analysis set: Integrated safety	948	133	815
Subjects with 1 or more:			
TEAEs	912 (96.2%)	132 (99.2%)	780 (95.7%)
Related TEAEs[a]	676 (71.3%)	108 (81.2%)	568 (69.7%)
Grade 3-4 TEAEs	419 (44.2%)	60 (45.1%)	359 (44.0%)
Related TEAEs[a]	125 (13.2%)	16 (12.0%)	109 (13.4%)
Serious TEAEs[b]	236 (24.9%)	33 (24.8%)	203 (24.9%)
Related serious TEAEs[a]	31 (3.3%)	2 (1.5%)	29 (3.6%)
Grade 3-4 serious TEAEs	180 (19.0%)	27 (20.3%)	153 (18.8%)
TEAEs leading to treatment discontinuation	101 (10.7%)	14 (10.5%)	87 (10.7%)
Related TEAEs[a]	64 (6.8%)	6 (4.5%)	58 (7.1%)
TEAEs leading to death	11 (1.2%)	2 (1.5%)	9 (1.1%)
Related TEAEs[a]	1 (0.1%)	1 (0.8%)	0
All deaths on treatment[c]	11 (1.2%)	2 (1.5%)	9 (1.1%)
Adverse event	7 (0.7%)	1 (0.8%)	6 (0.7%)
Death due to prostate cancer	4 (0.4%)	1 (0.8%)	3 (0.4%)
Other	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event

[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.

[b]Grade 5 events are not included.

[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

表 2.7.4.6-付録-84 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の地域別（北米，欧州，その他）の有害事象［安全性併合解析対象集団］

	ARN-509-003							
	Placebo				Apalutamide			
		Geographic Region				Geographic Region		
	Total	North America	Europe	Rest of the World	Total	North America	Europe	Rest of the World
Analysis set: Integrated safety	398	133	203	62	803	283	395	125
Subjects with 1 or more:								
TEAEs	371 (93.2%)	126 (94.7%)	189 (93.1%)	56 (90.3%)	775 (96.5%)	280 (98.9%)	375 (94.9%)	120 (96.0%)
Related TEAEs[a]	216 (54.3%)	83 (62.4%)	108 (53.2%)	25 (40.3%)	565 (70.4%)	220 (77.7%)	255 (64.6%)	90 (72.0%)
Grade 3-4 TEAEs	136 (34.2%)	42 (31.6%)	72 (35.5%)	22 (35.5%)	362 (45.1%)	130 (45.9%)	175 (44.3%)	57 (45.6%)
Related TEAEs[a]	17 (4.3%)	7 (5.3%)	7 (3.4%)	3 (4.8%)	113 (14.1%)	43 (15.2%)	43 (10.9%)	27 (21.6%)
Serious TEAEs[b]	92 (23.1%)	24 (18.0%)	51 (25.1%)	17 (27.4%)	199 (24.8%)	65 (23.0%)	99 (25.1%)	35 (28.0%)
Related serious TEAEs[a]	6 (1.5%)	3 (2.3%)	1 (0.5%)	2 (3.2%)	31 (3.9%)	13 (4.6%)	9 (2.3%)	9 (7.2%)
Grade 3-4 serious TEAEs	76 (19.1%)	20 (15.0%)	42 (20.7%)	14 (22.6%)	150 (18.7%)	50 (17.7%)	72 (18.2%)	28 (22.4%)
TEAEs leading to treatment discontinuation	28 (7.0%)	9 (6.8%)	15 (7.4%)	4 (6.5%)	85 (10.6%)	35 (12.4%)	34 (8.6%)	16 (12.8%)
Related TEAEs[a]	8 (2.0%)	5 (3.8%)	3 (1.5%)	0	58 (7.2%)	25 (8.8%)	20 (5.1%)	13 (10.4%)
TEAEs leading to death	1 (0.3%)	0	0	1 (1.6%)	10 (1.2%)	3 (1.1%)	7 (1.8%)	0
Related TEAEs[a]	0	0	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.3%)	0
All deaths on treatment[c]	1 (0.3%)	0	0	1 (1.6%)	10 (1.2%)	3 (1.1%)	7 (1.8%)	0
Adverse event	1 (0.3%)	0	0	1 (1.6%)	7 (0.9%)	2 (0.7%)	5 (1.3%)	0
Death due to prostate cancer	0	0	0	0	3 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event

[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.

[b]Grade 5 events are not included.

[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

	ARN-509-001				56021927PCR1019			
	Apalutamide				Apalutamide			
		Geographic Region				Geographic Region		
	Total	North America	Europe	Rest of the World	Total	North America	Europe	Rest of the World
Analysis set: Integrated safety	100	100	-	-	45	15	30	-
Subjects with 1 or more:								
TEAEs	100 (100.0%)	100 (100.0%)	-	-	37 (82.2%)	15 (100.0%)	22 (73.3%)	-
Related TEAEs[a]	88 (88.0%)	88 (88.0%)	-	-	23 (51.1%)	11 (73.3%)	12 (40.0%)	-
Grade 3-4 TEAEs	47 (47.0%)	47 (47.0%)	-	-	10 (22.2%)	4 (26.7%)	6 (20.0%)	-
Related TEAEs[a]	9 (9.0%)	9 (9.0%)	-	-	3 (6.7%)	2 (13.3%)	1 (3.3%)	-
Serious TEAEs[b]	32 (32.0%)	32 (32.0%)	-	-	5 (11.1%)	2 (13.3%)	3 (10.0%)	-
Related serious TEAEs[a]	0	0	-	-	0	0	0	-
Grade 3-4 serious TEAEs	25 (25.0%)	25 (25.0%)	-	-	5 (11.1%)	2 (13.3%)	3 (10.0%)	-
TEAEs leading to treatment discontinuation	16 (16.0%)	16 (16.0%)	-	-	0	0	0	-
Related TEAEs[a]	6 (6.0%)	6 (6.0%)	-	-	0	0	0	-
TEAEs leading to death	1 (1.0%)	1 (1.0%)	-	-	0	0	0	-
Related TEAEs[a]	0	0	-	-	0	0	0	-
All deaths on treatment[c]	1 (1.0%)	1 (1.0%)	-	-	0	0	0	-
Adverse event	0	0	-	-	0	0	0	-
Death due to prostate cancer	1 (1.0%)	1 (1.0%)	-	-	0	0	0	-
Other	0	0	-	-	0	0	0	-

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event

[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.

[b]Grade 5 events are not included.

[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

	Combined			
	Apalutamide			
		Geographic Region		
	Total	North America	Europe	Rest of the World
Analysis set: Integrated safety	948	398	425	125
Subjects with 1 or more:				
TEAEs	912 (96.2%)	395 (99.2%)	397 (93.4%)	120 (96.0%)
Related TEAEs[a]	676 (71.3%)	319 (80.2%)	267 (62.8%)	90 (72.0%)
Grade 3-4 TEAEs	419 (44.2%)	181 (45.5%)	181 (42.6%)	57 (45.6%)
Related TEAEs[a]	125 (13.2%)	54 (13.6%)	44 (10.4%)	27 (21.6%)
Serious TEAEs[b]	236 (24.9%)	99 (24.9%)	102 (24.0%)	35 (28.0%)
Related serious TEAEs[a]	31 (3.3%)	13 (3.3%)	9 (2.1%)	9 (7.2%)
Grade 3-4 serious TEAEs	180 (19.0%)	77 (19.3%)	75 (17.6%)	28 (22.4%)
TEAEs leading to treatment discontinuation	101 (10.7%)	51 (12.8%)	34 (8.0%)	16 (12.8%)
Related TEAEs[a]	64 (6.8%)	31 (7.8%)	20 (4.7%)	13 (10.4%)
TEAEs leading to death	11 (1.2%)	4 (1.0%)	7 (1.6%)	0
Related TEAEs[a]	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
All deaths on treatment[c]	11 (1.2%)	4 (1.0%)	7 (1.6%)	0
Adverse event	7 (0.7%)	2 (0.5%)	5 (1.2%)	0
Death due to prostate cancer	4 (0.4%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0
Other	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event

[a]An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.

[b]Grade 5 events are not included.

[c]Deaths within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019 are considered as on treatment death.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug for studies ARN-509-003 and ARN-509-001, and within 30 days of last dose of study drug for study 56021927PCR1019. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.

表 2.7.4.6-付録-85 ARN-509-003 試験の製剤別の被験者の内訳［ランダム化された被験者］

	Placebo	Apalutamide	Total
All randomized	401	806	1207
ITT[a]	401	806	1207
Subjects treated (capsule only)	105 (26.2%)	100 (12.4%)	205 (17.0%)
Subjects treated (tablet only)	136 (33.9%)	292 (36.2%)	428 (35.5%)
Subjects treated (capsule +tablet)	157 (39.2%)	411 (51.0%)	568 (47.1%)
Subjects treated (greater tablet duration)	243 (60.6%)	634 (78.7%)	877 (72.7%)
Subjects treated (greater capsule duration)	155 (38.7%)	169 (21.0%)	324 (26.8%)
Subjects not treated	3 (0.7%)	3 (0.4%)	6 (0.5%)
Safety[b]	398	803	1201
Capsule only	105 (26.4%)	100 (12.5%)	205 (17.1%)
Tablet only	136 (34.2%)	292 (36.4%)	428 (35.6%)
Capsule +tablet	157 (39.4%)	411 (51.2%)	568 (47.3%)
Subjects treated (greater tablet duration)	243 (61.1%)	634 (79.0%)	877 (73.0%)
Subjects treated (greater capsule duration)	155 (38.9%)	169 (21.0%)	324 (27.0%)

[a] Based on planned treatment according to the randomization schedule.
[b] Based on actual treatment received.

[TSIDEM01F.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIDEM01F.SAS] 27JUL2017, 20:40

表 2.7.4.6-付録-86 ARN-509-003 試験の日本人集団の製剤別の被験者の内訳［ランダム化された被験者］

	Placebo	Apalutamide	Total
All Japanese randomized	21	34	55
ITT[a]	21	34	55
Subjects treated (capsule only)	0	0	0
Subjects treated (tablet only)	19 (90.5%)	32 (94.1%)	51 (92.7%)
Subjects treated (capsule +tablet)	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
Subjects treated (greater tablet duration)	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
Subjects treated (greater capsule duration)	0	0	0
Subjects not treated	0	0	0
Safety[b]	21	34	55
Capsule only	0	0	0
Tablet only	19 (90.5%)	32 (94.1%)	51 (92.7%)
Capsule +tablet	2 (9.5%)	2 (5.9%)	4 (7.3%)
Subjects treated (greater tablet duration)	21 (100.0%)	34 (100.0%)	55 (100.0%)
Subjects treated (greater capsule duration)	0	0	0

[a] Based on planned treatment according to the randomization schedule.
[b] Based on actual treatment received.

[TSIDEM01F_J.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIDEM01F_J.SAS] 11SEP2017, 17:44

表 2.7.4.6-付録-87 ARN-509-003 試験の製剤別の曝露状況［安全性解析対象集団］

	Placebo			Apalutamide		
	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet
Safety Population	105	136	157	100	292	411
Treatment Duration (months)[a]						
0 - <4 months	28 (26.7%)	20 (14.7%)	2 (1.3%)	46 (46.0%)	33 (11.3%)	6 (1.5%)
4 - <8 months	51 (48.6%)	26 (19.1%)	15 (9.6%)	26 (26.0%)	31 (10.6%)	10 (2.4%)
8 - <12 months	20 (19.0%)	34 (25.0%)	24 (15.3%)	13 (13.0%)	55 (18.8%)	20 (4.9%)
12 - <16 months	6 (5.7%)	34 (25.0%)	23 (14.6%)	10 (10.0%)	103 (35.3%)	22 (5.4%)
16 - <20 months	0	20 (14.7%)	26 (16.6%)	2 (2.0%)	63 (21.6%)	44 (10.7%)
20 - <24 months	0	2 (1.5%)	23 (14.6%)	3 (3.0%)	7 (2.4%)	103 (25.1%)
24 - <28 months	0	0	24 (15.3%)	0	0	81 (19.7%)
28 - <32 months	0	0	15 (9.6%)	0	0	79 (19.2%)
32 - <36 months	0	0	4 (2.5%)	0	0	25 (6.1%)
36 - <40 months	0	0	1 (0.6%)	0	0	17 (4.1%)
40 - <44 months	0	0	0	0	0	4 (1.0%)
Treatment Duration (months)[a]						
N	105	136	157	100	292	411
Mean (SD)	5.87 (3.392)	10.39 (5.248)	18.51 (7.938)	6.02 (5.277)	12.07 (5.184)	23.83 (7.537)
Median	4.63	11.06	18.43	4.34	12.76	24.02
Range	(0.1; 15.8)	(0.4; 21.0)	(3.4; 37.1)	(0.1; 21.2)	(0.1; 21.2)	(1.1; 42.0)
Total numbers of cycles						
≥1 cycle	105 (100.0%)	136 (100.0%)	157 (100.0%)	100 (100.0%)	292 (100.0%)	411 (100.0%)
≥2 cycles	101 (96.2%)	133 (97.8%)	157 (100.0%)	89 (89.0%)	289 (99.0%)	411 (100.0%)
≥3 cycles	96 (91.4%)	131 (96.3%)	157 (100.0%)	76 (76.0%)	284 (97.3%)	410 (99.8%)
≥4 cycles	91 (86.7%)	127 (93.4%)	157 (100.0%)	70 (70.0%)	273 (93.5%)	410 (99.8%)
≥5 cycles	81 (77.1%)	121 (89.0%)	156 (99.4%)	58 (58.0%)	260 (89.0%)	408 (99.3%)
≥6 cycles	52 (49.5%)	109 (80.1%)	151 (96.2%)	47 (47.0%)	250 (85.6%)	405 (98.5%)
≥7 cycles	41 (39.0%)	101 (74.3%)	148 (94.3%)	39 (39.0%)	243 (83.2%)	401 (97.6%)
≥8 cycles	36 (34.3%)	96 (70.6%)	146 (93.0%)	34 (34.0%)	235 (80.5%)	398 (96.8%)
≥9 cycles	31 (29.5%)	92 (67.6%)	145 (92.4%)	32 (32.0%)	233 (79.8%)	396 (96.4%)
≥10 cycles	22 (21.0%)	86 (63.2%)	139 (88.5%)	25 (25.0%)	225 (77.1%)	391 (95.1%)
≥11 cycles	16 (15.2%)	78 (57.4%)	132 (84.1%)	21 (21.0%)	221 (75.7%)	388 (94.4%)
≥12 cycles	15 (14.3%)	75 (55.1%)	128 (81.5%)	20 (20.0%)	216 (74.0%)	387 (94.2%)
≥13 cycles	13 (12.4%)	68 (50.0%)	125 (79.6%)	20 (20.0%)	202 (69.2%)	383 (93.2%)
≥14 cycles	6 (5.7%)	55 (40.4%)	116 (73.9%)	15 (15.0%)	174 (59.6%)	377 (91.7%)
≥15 cycles	5 (4.8%)	49 (36.0%)	113 (72.0%)	14 (14.0%)	145 (49.7%)	372 (90.5%)

	Placebo			Apalutamide		
	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet
≥16 cycles	3 (2.9%)	42 (30.9%)	112 (71.3%)	12 (12.0%)	124 (42.5%)	367 (89.3%)
≥17 cycles	2 (1.9%)	32 (23.5%)	109 (69.4%)	10 (10.0%)	100 (34.2%)	365 (88.8%)
≥18 cycles	0	22 (16.2%)	99 (63.1%)	6 (6.0%)	74 (25.3%)	360 (87.6%)
≥19 cycles	0	19 (14.0%)	92 (58.6%)	5 (5.0%)	58 (19.9%)	349 (84.9%)
≥20 cycles	0	15 (11.0%)	86 (54.8%)	5 (5.0%)	38 (13.0%)	345 (83.9%)
≥21 cycles	0	8 (5.9%)	81 (51.6%)	4 (4.0%)	26 (8.9%)	337 (82.0%)
≥22 cycles	0	2 (1.5%)	71 (45.2%)	3 (3.0%)	14 (4.8%)	318 (77.4%)
≥23 cycles	0	2 (1.5%)	66 (42.0%)	1 (1.0%)	6 (2.1%)	303 (73.7%)
≥24 cycles	0	0	59 (37.6%)	0	1 (0.3%)	282 (68.6%)
≥25 cycles	0	0	55 (35.0%)	0	0	266 (64.7%)
≥26 cycles	0	0	49 (31.2%)	0	0	235 (57.2%)
≥27 cycles	0	0	43 (27.4%)	0	0	206 (50.1%)
≥28 cycles	0	0	39 (24.8%)	0	0	185 (45.0%)
≥29 cycles	0	0	35 (22.3%)	0	0	173 (42.1%)
≥30 cycles	0	0	28 (17.8%)	0	0	154 (37.5%)
≥31 cycles	0	0	20 (12.7%)	0	0	132 (32.1%)
≥32 cycles	0	0	17 (10.8%)	0	0	114 (27.7%)
≥33 cycles	0	0	13 (8.3%)	0	0	93 (22.6%)
≥34 cycles	0	0	10 (6.4%)	0	0	72 (17.5%)
≥35 cycles	0	0	7 (4.5%)	0	0	54 (13.1%)
≥36 cycles	0	0	5 (3.2%)	0	0	41 (10.0%)
≥37 cycles	0	0	4 (2.5%)	0	0	35 (8.5%)
≥38 cycles	0	0	2 (1.3%)	0	0	28 (6.8%)
≥39 cycles	0	0	2 (1.3%)	0	0	23 (5.6%)
≥40 cycles	0	0	2 (1.3%)	0	0	20 (4.9%)
≥41 cycles	0	0	1 (0.6%)	0	0	14 (3.4%)
≥42 cycles	0	0	0	0	0	7 (1.7%)
≥43 cycles	0	0	0	0	0	5 (1.2%)
≥44 cycles	0	0	0	0	0	4 (1.0%)
≥45 cycles	0	0	0	0	0	4 (1.0%)
≥46 cycles	0	0	0	0	0	2 (0.5%)
Total numbers of cycles						
N	105	136	157	100	292	411
Mean (SD)	6.82 (3.713)	11.76 (5.714)	20.60 (8.617)	7.06 (5.658)	13.64 (5.586)	26.38 (8.156)
Median	5.00	12.50	21.00	5.00	14.00	27.00
Range	(1.0; 17.0)	(1.0; 23.0)	(4.0; 41.0)	(1.0; 23.0)	(1.0; 24.0)	(2.0; 46.0)

	Placebo			Apalutamide		
	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet
Average daily dose of study agent, (mg)[b]						
N	105	135	157	100	292	411
Mean (SD)	230.55 (20.429)	224.36 (25.920)	228.60 (16.634)	218.70 (30.859)	213.61 (28.961)	222.36 (21.641)
Median	238.31	235.47	235.33	231.11	219.84	227.78
Range	(129.1; 288.0)	(111.8; 337.7)	(125.9; 249.1)	(91.8; 270.0)	(37.3; 268.4)	(69.1; 254.2)

[a] Treatment duration is defined as the duration from the date of the first dose of study drug to the date of last dose of study drug+1 divided by 30.4375.
[b] The average daily dose in milligrams (mg) will be calculated as 30 or 60 mg multiplied by the number of capsules or tablets taken, and then divided by total number of exposure days.

表 2.7.4.6-付録-88 ARN-509-003 試験の製剤別の投与中断，減量等［安全性解析対象集団］

	Placebo			Apalutamide		
	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet	Capsule	Tablet	Capsule+Tablet
Safety Population	105	136	157	100	292	411
Number of dose level reduction[a]						
0	86 (81.9%)	127 (93.4%)	126 (80.3%)	73 (73.0%)	242 (82.9%)	320 (77.9%)
1	2 (1.9%)	4 (2.9%)	8 (5.1%)	10 (10.0%)	30 (10.3%)	26 (6.3%)
2	17 (16.2%)	5 (3.7%)	23 (14.6%)	17 (17.0%)	20 (6.8%)	65 (15.8%)
Reason for dose level reduction						
Adverse Event	3 (2.9%)	4 (2.9%)	6 (3.8%)	19 (19.0%)	37 (12.7%)	34 (8.3%)
Other	16 (15.2%)	5 (3.7%)	25 (15.9%)	8 (8.0%)	13 (4.5%)	57 (13.9%)
Number of dose level reduction due to AE						
0	102 (97.1%)	132 (97.1%)	151 (96.2%)	81 (81.0%)	255 (87.3%)	377 (91.7%)
1	0	2 (1.5%)	2 (1.3%)	10 (10.0%)	24 (8.2%)	11 (2.7%)
2	3 (2.9%)	2 (1.5%)	4 (2.5%)	9 (9.0%)	13 (4.5%)	23 (5.6%)
Reason for dose interruption						
Adverse Event	13 (12.4%)	29 (21.3%)	35 (22.3%)	47 (47.0%)	98 (33.6%)	125 (30.4%)
Other	49 (46.7%)	56 (41.2%)	83 (52.9%)	24 (24.0%)	114 (39.0%)	208 (50.6%)
Number of dose interruption due to AE						
0	92 (87.6%)	107 (78.7%)	122 (77.7%)	53 (53.0%)	194 (66.4%)	286 (69.6%)
1	9 (8.6%)	18 (13.2%)	23 (14.6%)	30 (30.0%)	68 (23.3%)	78 (19.0%)
2	2 (1.9%)	10 (7.4%)	9 (5.7%)	10 (10.0%)	17 (5.8%)	26 (6.3%)
3	1 (1.0%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	4 (4.0%)	11 (3.8%)	12 (2.9%)
4	0	0	0	2 (2.0%)	1 (0.3%)	5 (1.2%)
5	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)	0	0	3 (0.7%)
6	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
7	0	0	0	1 (1.0%)	0	0

[a] Dose level reduction is determined from the exposure page of the CRF.
Note: Percent is based on Safety population.
Note: For subject counts in "Reason for dose lovel reduction", if a subject had a dose reduction due to AE and due to other reason, the subject will be counted in “Dose level reduction due to AE” row. Similar approach is used for subject counts in "Reason for dose interruption".

[TSIEX02F.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSIEX02F.SAS] 08SEP2017, 09:26

表 2.7.4.6-付録-89 ARN-509-003 試験の軟カプセル剤のみ投与例に発現した有害事象［安全性解析対象集団］

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
Safety Population	105					100				
Subjects with 1 or more TEAEs	95 (90.5%)	26 (24.8%)	46 (43.8%)	19 (18.1%)	4 (3.8%)	98 (98.0%)	13 (13.0%)	38 (38.0%)	40 (40.0%)	7 (7.0%)
System organ class Preferred term										
胃腸障害	70 (66.7%)	43 (41.0%)	24 (22.9%)	3 (2.9%)	0	72 (72.0%)	34 (34.0%)	31 (31.0%)	6 (6.0%)	1 (1.0%)
悪心	19 (18.1%)	14 (13.3%)	5 (4.8%)	0	0	29 (29.0%)	15 (15.0%)	14 (14.0%)	0	0
下痢	12 (11.4%)	10 (9.5%)	2 (1.9%)	0	0	24 (24.0%)	15 (15.0%)	6 (6.0%)	3 (3.0%)	0
腹痛	19 (18.1%)	15 (14.3%)	4 (3.8%)	0	0	13 (13.0%)	6 (6.0%)	7 (7.0%)	0	0
便秘	9 (8.6%)	4 (3.8%)	5 (4.8%)	0	0	13 (13.0%)	10 (10.0%)	3 (3.0%)	0	0
消化不良	11 (10.5%)	8 (7.6%)	3 (2.9%)	0	0	11 (11.0%)	7 (7.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0
嘔吐	8 (7.6%)	7 (6.7%)	1 (1.0%)	0	0	9 (9.0%)	3 (3.0%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)	0
腹部不快感	7 (6.7%)	7 (6.7%)	0	0	0	9 (9.0%)	7 (7.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
上腹部痛	9 (8.6%)	3 (2.9%)	5 (4.8%)	1 (1.0%)	0	6 (6.0%)	1 (1.0%)	5 (5.0%)	0	0
鼓腸	7 (6.7%)	6 (5.7%)	1 (1.0%)	0	0	6 (6.0%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)	0	0
腹部膨満	4 (3.8%)	3 (2.9%)	1 (1.0%)	0	0	5 (5.0%)	3 (3.0%)	2 (2.0%)	0	0
胃食道逆流性疾患	4 (3.8%)	3 (2.9%)	1 (1.0%)	0	0	5 (5.0%)	1 (1.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	3 (3.0%)	0	3 (3.0%)	0	0
下腹部痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0
排便回数増加	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0
レッチング	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0	0
肛門失禁	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
腸憩室	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
軟便	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
便通不規則	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
憩室	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
おくび	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
胃障害	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
胃炎	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
胃腸出血	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
消化器痛	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
痔核	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
下部消化管出血	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
嚥下痛	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
食道不快感	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
食道運動低下	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
食道狭窄	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
食道炎	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
直腸出血	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
吐き戻し	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
唾液腺障害	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
便意切迫	2 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腸管腫瘤	2 (1.9%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
異常便	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門そう痒症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
齲歯	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
小腸出血	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
小腸閉塞	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
口内炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	35 (33.3%)	22 (21.0%)	12 (11.4%)	1 (1.0%)	0	55 (55.0%)	22 (22.0%)	26 (26.0%)	6 (6.0%)	1 (1.0%)
疲労	24 (22.9%)	15 (14.3%)	8 (7.6%)	1 (1.0%)	0	38 (38.0%)	21 (21.0%)	15 (15.0%)	2 (2.0%)	0
無力症	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	9 (9.0%)	3 (3.0%)	4 (4.0%)	2 (2.0%)	0
末梢性浮腫	7 (6.7%)	6 (5.7%)	1 (1.0%)	0	0	8 (8.0%)	3 (3.0%)	5 (5.0%)	0	0
発熱	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	5 (5.0%)	2 (2.0%)	3 (3.0%)	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	4 (4.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0
歩行障害	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	3 (3.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	3 (3.0%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0	0
非心臓性胸痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0
悪寒	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
冷感	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
高熱	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
先行疾患の改善	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
早期満腹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性浮腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腫瘤	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
恥骨上痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	28 (26.7%)	15 (14.3%)	9 (8.6%)	4 (3.8%)	0	39 (39.0%)	21 (21.0%)	16 (16.0%)	2 (2.0%)	0
背部痛	10 (9.5%)	6 (5.7%)	3 (2.9%)	1 (1.0%)	0	15 (15.0%)	7 (7.0%)	7 (7.0%)	1 (1.0%)	0
関節痛	5 (4.8%)	3 (2.9%)	2 (1.9%)	0	0	8 (8.0%)	5 (5.0%)	3 (3.0%)	0	0
四肢痛	5 (4.8%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (1.0%)	0	6 (6.0%)	4 (4.0%)	2 (2.0%)	0	0
筋力低下	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	5 (5.0%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	0	0
筋骨格系胸痛	2 (1.9%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	4 (4.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	0
筋肉痛	2 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0	0	0
筋骨格痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	3 (3.0%)	0	3 (3.0%)	0	0
側腹部痛	3 (2.9%)	2 (1.9%)	1 (1.0%)	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0
骨痛	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0	0
顎痛	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0
頚部痛	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
関節腫脹	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
筋萎縮	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
筋骨格不快感	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
変形性関節症	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
多発性関節炎	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
脊椎痛	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
鼡径部痛	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
病的骨折	2 (1.9%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
骨減少症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
斜頚	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	16 (15.2%)	11 (10.5%)	3 (2.9%)	2 (1.9%)	0	34 (34.0%)	22 (22.0%)	9 (9.0%)	3 (3.0%)	0
浮動性めまい	4 (3.8%)	3 (2.9%)	1 (1.0%)	0	0	14 (14.0%)	9 (9.0%)	2 (2.0%)	3 (3.0%)	0
味覚異常	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	9 (9.0%)	7 (7.0%)	2 (2.0%)	0	0
頭痛	3 (2.9%)	3 (2.9%)	0	0	0	8 (8.0%)	7 (7.0%)	1 (1.0%)	0	0
注意力障害	0	0	0	0	0	3 (3.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0
健忘	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0	0
認知障害	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0
嗜眠	3 (2.9%)	3 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
傾眠	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
平衡障害	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
馬尾症候群	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
大脳萎縮	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
脳血管障害	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
精神運動亢進	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
頭蓋内出血	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
頭部不快感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
記憶障害	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
神経痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
脊髄圧迫	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	33 (31.4%)	14 (13.3%)	11 (10.5%)	6 (5.7%)	2 (1.9%)	31 (31.0%)	11 (11.0%)	10 (10.0%)	9 (9.0%)	1 (1.0%)
血尿	10 (9.5%)	4 (3.8%)	3 (2.9%)	2 (1.9%)	1 (1.0%)	8 (8.0%)	3 (3.0%)	3 (3.0%)	2 (2.0%)	0
排尿困難	6 (5.7%)	3 (2.9%)	3 (2.9%)	0	0	8 (8.0%)	5 (5.0%)	3 (3.0%)	0	0
尿閉	5 (4.8%)	0	3 (2.9%)	2 (1.9%)	0	7 (7.0%)	1 (1.0%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)
頻尿	8 (7.6%)	5 (4.8%)	3 (2.9%)	0	0	5 (5.0%)	2 (2.0%)	3 (3.0%)	0	0
尿失禁	2 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	5 (5.0%)	3 (3.0%)	2 (2.0%)	0	0
夜間頻尿	5 (4.8%)	4 (3.8%)	1 (1.0%)	0	0	4 (4.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
水腎症	4 (3.8%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	0	4 (4.0%)	0	1 (1.0%)	3 (3.0%)	0
急性腎障害	3 (2.9%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	3 (3.0%)	0	0	3 (3.0%)	0
尿意切迫	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
腎仙痛	2 (1.9%)	0	2 (1.9%)	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
膀胱痙縮	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
慢性腎臓病	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
腎結石症	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
腎嚢胞	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
腎不全	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
腹圧性尿失禁	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
高窒素血症	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
膀胱腫瘤	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
膀胱結石	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
排尿異常	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
腎障害	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
尿管閉塞	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
尿管狭窄	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
尿道痛	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
尿道狭窄	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
尿路痛	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
尿異常	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
膀胱頚部硬化症	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
水尿管症	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱出血	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
排尿躊躇	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路閉塞	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (5.7%)	5 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	30 (30.0%)	12 (12.0%)	9 (9.0%)	9 (9.0%)	0
発疹	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	8 (8.0%)	2 (2.0%)	4 (4.0%)	2 (2.0%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	5 (5.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0
そう痒症	0	0	0	0	0	5 (5.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
全身性皮疹	0	0	0	0	0	5 (5.0%)	0	0	5 (5.0%)	0
皮膚乾燥	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	4 (4.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	0
多汗症	0	0	0	0	0	4 (4.0%)	4 (4.0%)	0	0	0
脱毛症	0	0	0	0	0	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
寝汗	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0
光線角化症	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
間擦疹	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
爪甲鉤弯症	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
点状出血	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
色素沈着障害	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
痂皮	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
貧毛症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	20 (19.0%)	18 (17.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	29 (29.0%)	14 (14.0%)	11 (11.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)
食欲減退	12 (11.4%)	12 (11.4%)	0	0	0	18 (18.0%)	8 (8.0%)	10 (10.0%)	0	0
高カリウム血症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	5 (5.0%)	3 (3.0%)	2 (2.0%)	0	0
高血糖	2 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	3 (3.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0
低ナトリウム血症	2 (1.9%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)
脱水	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
高カルシウム血症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
異常体重減少	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
成長障害	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
低カルシウム血症	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
２型糖尿病	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (11.4%)	7 (6.7%)	4 (3.8%)	0	1 (1.0%)	29 (29.0%)	14 (14.0%)	11 (11.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)
呼吸困難	5 (4.8%)	3 (2.9%)	2 (1.9%)	0	0	11 (11.0%)	5 (5.0%)	6 (6.0%)	0	0
咳嗽	5 (4.8%)	3 (2.9%)	2 (1.9%)	0	0	8 (8.0%)	7 (7.0%)	1 (1.0%)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	3 (3.0%)	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0
鼻出血	0	0	0	0	0	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
労作性呼吸困難	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0
胸水	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)
発声障害	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
喀血	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
肺障害	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
湿性咳嗽	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
肺線維症	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
肺塞栓症	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	29 (27.6%)	12 (11.4%)	17 (16.2%)	0	0	28 (28.0%)	5 (5.0%)	12 (12.0%)	9 (9.0%)	2 (2.0%)
尿路感染	5 (4.8%)	0	5 (4.8%)	0	0	8 (8.0%)	1 (1.0%)	5 (5.0%)	2 (2.0%)	0
上気道感染	5 (4.8%)	3 (2.9%)	2 (1.9%)	0	0	5 (5.0%)	3 (3.0%)	2 (2.0%)	0	0
肺炎	4 (3.8%)	1 (1.0%)	3 (2.9%)	0	0	3 (3.0%)	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0
鼻咽頭炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0
副鼻腔炎	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0	0
憩室炎	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	0	0	2 (2.0%)	0
敗血症	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	0	0	0	2 (2.0%)
尿路性敗血症	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
気管支炎	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
ウイルス性耳感染	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
ヘリコバクター感染	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
咬傷感染	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
腎感染	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
限局性感染	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
下気道感染	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
歯周炎	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
肺結核	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
真菌性性器感染	2 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膿瘍	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌尿	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	23 (21.9%)	7 (6.7%)	9 (8.6%)	7 (6.7%)	0	25 (25.0%)	7 (7.0%)	11 (11.0%)	7 (7.0%)	0
高血圧	11 (10.5%)	0	5 (4.8%)	6 (5.7%)	0	15 (15.0%)	1 (1.0%)	7 (7.0%)	7 (7.0%)	0
ほてり	10 (9.5%)	6 (5.7%)	4 (3.8%)	0	0	7 (7.0%)	5 (5.0%)	2 (2.0%)	0	0
低血圧	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	0	2 (2.0%)	0	0
大動脈拡張	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
静脈虚脱	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
大動脈狭窄	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
動脈硬化症	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
高血圧前症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	10 (9.5%)	7 (6.7%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	0	22 (22.0%)	10 (10.0%)	9 (9.0%)	3 (3.0%)	0
体重減少	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	15 (15.0%)	6 (6.0%)	9 (9.0%)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	4 (4.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
血中尿素増加	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
赤血球数減少	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
喀痰異常	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
尿検査異常	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
血中クレアチニン増加	3 (2.9%)	2 (1.9%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
体重増加	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	19 (18.1%)	12 (11.4%)	7 (6.7%)	0	0	18 (18.0%)	10 (10.0%)	6 (6.0%)	2 (2.0%)	0
不眠症	9 (8.6%)	6 (5.7%)	3 (2.9%)	0	0	6 (6.0%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)	0	0
不安	4 (3.8%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	6 (6.0%)	2 (2.0%)	4 (4.0%)	0	0
うつ病	3 (2.9%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	0	0	5 (5.0%)	3 (3.0%)	2 (2.0%)	0	0
激越	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0
易刺激性	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0
攻撃性	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
幻覚	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
幻視	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
大うつ病	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
精神状態変化	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
精神運動制止遅滞	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
睡眠障害	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
閉所恐怖症	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
譫妄	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
気分変化	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
気分動揺	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	12 (11.4%)	7 (6.7%)	4 (3.8%)	1 (1.0%)	0	16 (16.0%)	4 (4.0%)	6 (6.0%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)
転倒	9 (8.6%)	5 (4.8%)	3 (2.9%)	1 (1.0%)	0	9 (9.0%)	2 (2.0%)	6 (6.0%)	1 (1.0%)	0
挫傷	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	0	0	2 (2.0%)	0
脊椎骨折	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0
裂傷	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
胸部損傷	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
圧迫骨折	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
尾骨骨折	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
肉離れ	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
腎周囲血腫	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
処置後血尿	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
処置による疼痛	2 (1.9%)	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
頚椎骨折	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢損傷	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇損傷	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
サンバーン	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
上肢骨折	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	9 (8.6%)	2 (1.9%)	6 (5.7%)	1 (1.0%)	0	10 (10.0%)	3 (3.0%)	5 (5.0%)	2 (2.0%)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
貧血	4 (3.8%)	1 (1.0%)	3 (2.9%)	0	0	8 (8.0%)	1 (1.0%)	5 (5.0%)	2 (2.0%)	0
白血球増加症	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
好中球増加症	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
凝血異常	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
リンパ節痛	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	3 (2.9%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	10 (10.0%)	5 (5.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)
動悸	0	0	0	0	0	4 (4.0%)	4 (4.0%)	0	0	0
狭心症	0	0	0	0	0	3 (3.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0
心不全	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0
頻脈	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0
心房細動	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
右脚ブロック	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
慢性心不全	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
心筋症	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
心筋虚血	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
上室性頻脈	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (3.8%)	1 (1.0%)	3 (2.9%)	0	0	6 (6.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	4 (4.0%)	0
移行上皮癌	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	0	0	2 (2.0%)	0
胃癌	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
直腸新生物	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
小細胞肺癌	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
扁平上皮癌	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
基底細胞癌	2 (1.9%)	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性角化症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
生殖系および乳房障害	2 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	5 (5.0%)	3 (3.0%)	2 (2.0%)	0	0
女性化乳房	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
前立腺痛	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
直腸前立腺瘻	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
陰茎紅斑	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
陰茎痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣痛	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	9 (8.6%)	7 (6.7%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	4 (4.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	0
霧視	3 (2.9%)	3 (2.9%)	0	0	0	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0	0	0
眼乾燥	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
眼痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
白内障	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0
複視	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑変性	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	3 (3.0%)	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0
回転性めまい	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
耳垢分泌過多	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
聴力低下	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
耳痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	2 (1.9%)	0	2 (1.9%)	0	0	3 (3.0%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0	0
甲状腺機能低下症	2 (1.9%)	0	2 (1.9%)	0	0	3 (3.0%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0	0
肝胆道系障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	3 (3.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
胆嚢炎	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
肝病変	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
胆石症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	3 (3.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
薬物過敏症	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
過敏症	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
ヨウ素アレルギー	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
製品の問題	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
医療機器閉塞	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
医療機器位置異常	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0
包茎	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Table does not include Grade 5 events.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28 days.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.
Note: Toxicity Grade is based on NCI common toxicity criteria, version 4.0.

[TSFAE04C.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE04C.SAS] 10AUG2017, 13:27

表 2.7.4.6-付録-90 ARN-509-003 試験の軟カプセル剤＋錠剤投与例に発現した有害事象［安全性解析対象集団］

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
Safety Population	157					411				
Subjects with 1 or more TEAEs	150 (95.5%)	20 (12.7%)	60 (38.2%)	68 (43.3%)	2 (1.3%)	401 (97.6%)	36 (8.8%)	169 (41.1%)	184 (44.8%)	12 (2.9%)
System organ class Preferred term										
胃腸障害	101 (64.3%)	57 (36.3%)	38 (24.2%)	6 (3.8%)	0	271 (65.9%)	167 (40.6%)	84 (20.4%)	19 (4.6%)	1 (0.2%)
下痢	31 (19.7%)	23 (14.6%)	6 (3.8%)	2 (1.3%)	0	99 (24.1%)	74 (18.0%)	20 (4.9%)	5 (1.2%)	0
悪心	30 (19.1%)	27 (17.2%)	3 (1.9%)	0	0	80 (19.5%)	72 (17.5%)	8 (1.9%)	0	0
便秘	27 (17.2%)	19 (12.1%)	8 (5.1%)	0	0	48 (11.7%)	37 (9.0%)	10 (2.4%)	1 (0.2%)	0
腹痛	9 (5.7%)	6 (3.8%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	42 (10.2%)	31 (7.5%)	10 (2.4%)	1 (0.2%)	0
消化不良	10 (6.4%)	5 (3.2%)	5 (3.2%)	0	0	34 (8.3%)	26 (6.3%)	8 (1.9%)	0	0
上腹部痛	18 (11.5%)	13 (8.3%)	5 (3.2%)	0	0	32 (7.8%)	24 (5.8%)	7 (1.7%)	1 (0.2%)	0
腹部不快感	12 (7.6%)	9 (5.7%)	3 (1.9%)	0	0	23 (5.6%)	21 (5.1%)	2 (0.5%)	0	0
腹部膨満	4 (2.5%)	4 (2.5%)	0	0	0	23 (5.6%)	22 (5.4%)	1 (0.2%)	0	0
鼓腸	6 (3.8%)	6 (3.8%)	0	0	0	22 (5.4%)	19 (4.6%)	3 (0.7%)	0	0
嘔吐	7 (4.5%)	6 (3.8%)	1 (0.6%)	0	0	19 (4.6%)	14 (3.4%)	5 (1.2%)	0	0
胃食道逆流性疾患	4 (2.5%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	11 (2.7%)	5 (1.2%)	6 (1.5%)	0	0
歯痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	9 (2.2%)	6 (1.5%)	3 (0.7%)	0	0
痔核	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	8 (1.9%)	3 (0.7%)	5 (1.2%)	0	0
血便排泄	4 (2.5%)	4 (2.5%)	0	0	0	7 (1.7%)	6 (1.5%)	1 (0.2%)	0	0
口内乾燥	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	7 (1.7%)	7 (1.7%)	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	7 (1.7%)	4 (1.0%)	3 (0.7%)	0	0
嚥下障害	3 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	0	6 (1.5%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	0
直腸出血	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	6 (1.5%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0
裂孔ヘルニア	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	6 (1.5%)	6 (1.5%)	0	0	0
胃炎	3 (1.9%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	5 (1.2%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)	0	0
鼠径ヘルニア	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	5 (1.2%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)	0	0
腸憩室	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	5 (1.2%)	5 (1.2%)	0	0	0
レッチング	4 (2.5%)	4 (2.5%)	0	0	0	4 (1.0%)	4 (1.0%)	0	0	0
直腸ポリープ	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	4 (1.0%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
肛門失禁	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	0	0
齲歯	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0
大腸ポリープ	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0
腹部圧痛	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
裂肛	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
おくび	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0
便意切迫	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
心窩部不快感	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
軟便	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
慢性胃炎	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
胃腸出血	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
膵嚢胞	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
臍ヘルニア	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.5%)	0
歯周病	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
腹部ヘルニア	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
憩室	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
排便回数増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
消化器痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
イレウス	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
腸出血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
弛緩歯	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
下部消化管出血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
メレナ	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
肛門の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
肛門ポリープ	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
肛門潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
口唇炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
潰瘍性大腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
腹膜垂炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
びらん性十二指腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
糞塊	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
変色便	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
機能性胃腸障害	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
歯肉痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
絞扼性鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
腸閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
口唇腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
口腔腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
食道アカラシア	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
食道不快感	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
食道炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
口腔知覚不全	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
口腔粘膜変色	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
口腔内痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
膵炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
直腸しぶり	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
吐き戻し	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
小腸閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
脂肪便	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
歯の沈着物	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
上部消化管出血	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
胃腸障害	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
バレット食道	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
胃ポリープ	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
急性膵炎	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸分泌物	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
埋伏歯	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	73 (46.5%)	49 (31.2%)	24 (15.3%)	0	0	229 (55.7%)	147 (35.8%)	77 (18.7%)	5 (1.2%)	0
疲労	34 (21.7%)	21 (13.4%)	13 (8.3%)	0	0	137 (33.3%)	102 (24.8%)	32 (7.8%)	3 (0.7%)	0
無力症	20 (12.7%)	14 (8.9%)	6 (3.8%)	0	0	53 (12.9%)	43 (10.5%)	10 (2.4%)	0	0
末梢性浮腫	15 (9.6%)	13 (8.3%)	2 (1.3%)	0	0	39 (9.5%)	31 (7.5%)	8 (1.9%)	0	0
発熱	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	23 (5.6%)	8 (1.9%)	14 (3.4%)	1 (0.2%)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
インフルエンザ様疾患	3 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	0	22 (5.4%)	15 (3.6%)	7 (1.7%)	0	0
疼痛	3 (1.9%)	3 (1.9%)	0	0	0	7 (1.7%)	7 (1.7%)	0	0	0
悪寒	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	7 (1.7%)	7 (1.7%)	0	0	0
末梢腫脹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	7 (1.7%)	6 (1.5%)	1 (0.2%)	0	0
胸痛	4 (2.5%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	6 (1.5%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	0
低体温	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	5 (1.2%)	0	5 (1.2%)	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	5 (1.2%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
胸部不快感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	4 (1.0%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
歩行障害	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	4 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	0	4 (1.0%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0
冷感	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	0	0
乾燥症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
嚢胞	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
異常感	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
先行疾患の改善	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
倦怠感	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
薬物不耐性	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
炎症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
注射部位紅斑	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
注射部位硬結	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
注射部位反応	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
口渇	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
異栄養性石灰化	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
運動耐性低下	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
熱感	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
空腹	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
高熱	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
注入部位血管外漏出	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
注射部位内出血	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
注射部位過敏反応	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
限局性浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
ポリープ	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
恥骨上痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
温度変化不耐症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
医療機器関連合併症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
捻髪音	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
早期満腹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
治癒不良	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	84 (53.5%)	43 (27.4%)	34 (21.7%)	7 (4.5%)	0	221 (53.8%)	110 (26.8%)	100 (24.3%)	11 (2.7%)	0
関節痛	16 (10.2%)	11 (7.0%)	5 (3.2%)	0	0	80 (19.5%)	41 (10.0%)	39 (9.5%)	0	0
背部痛	34 (21.7%)	16 (10.2%)	13 (8.3%)	5 (3.2%)	0	58 (14.1%)	29 (7.1%)	25 (6.1%)	4 (1.0%)	0
四肢痛	7 (4.5%)	7 (4.5%)	0	0	0	49 (11.9%)	39 (9.5%)	10 (2.4%)	0	0
筋骨格痛	12 (7.6%)	7 (4.5%)	5 (3.2%)	0	0	27 (6.6%)	14 (3.4%)	13 (3.2%)	0	0
筋痙縮	4 (2.5%)	4 (2.5%)	0	0	0	22 (5.4%)	17 (4.1%)	5 (1.2%)	0	0
筋骨格系胸痛	9 (5.7%)	8 (5.1%)	1 (0.6%)	0	0	21 (5.1%)	14 (3.4%)	6 (1.5%)	1 (0.2%)	0
筋肉痛	7 (4.5%)	5 (3.2%)	2 (1.3%)	0	0	17 (4.1%)	12 (2.9%)	5 (1.2%)	0	0
筋力低下	4 (2.5%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	16 (3.9%)	14 (3.4%)	2 (0.5%)	0	0
変形性関節症	6 (3.8%)	2 (1.3%)	4 (2.5%)	0	0	14 (3.4%)	7 (1.7%)	5 (1.2%)	2 (0.5%)	0
凧径部痛	4 (2.5%)	4 (2.5%)	0	0	0	11 (2.7%)	9 (2.2%)	2 (0.5%)	0	0
頚部痛	3 (1.9%)	3 (1.9%)	0	0	0	11 (2.7%)	7 (1.7%)	4 (1.0%)	0	0
骨粗鬆症	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	10 (2.4%)	2 (0.5%)	8 (1.9%)	0	0
骨痛	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	7 (1.7%)	7 (1.7%)	0	0	0
関節腫脹	0	0	0	0	0	6 (1.5%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	6 (1.5%)	6 (1.5%)	0	0	0
関節炎	3 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	0	5 (1.2%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0
筋骨格不快感	0	0	0	0	0	5 (1.2%)	4 (1.0%)	1 (0.2%)	0	0
側腹部痛	5 (3.2%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	0	0	4 (1.0%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
骨減少症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	4 (1.0%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0
滑液包炎	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	0	3 (0.7%)	0	0
関節硬直	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
滑液嚢腫	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
関節滲出液	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
変形性脊椎症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
尾骨痛	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
四肢不快感	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
運動性低下	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
足底筋膜炎	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
側弯症	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
腱炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
弾発指	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
過剰仮骨	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
外骨腫	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
痛風性関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
半月板変性	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
筋緊張	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
筋骨格障害	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
骨炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
骨壊死	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
顎痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
骨膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
末梢関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
偽関節	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
恥骨痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
仙腸骨炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
軟部組織腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
脊柱平坦化	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
顎関節症候群	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
デュプイトラン拘縮	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
骨病変	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
骨腫脹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
骨硬化症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
脊椎痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎すべり症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腱鞘炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
感染症および寄生虫症	73 (46.5%)	14 (8.9%)	51 (32.5%)	8 (5.1%)	0	208 (50.6%)	46 (11.2%)	133 (32.4%)	26 (6.3%)	3 (0.7%)
鼻咽頭炎	10 (6.4%)	4 (2.5%)	6 (3.8%)	0	0	52 (12.7%)	33 (8.0%)	19 (4.6%)	0	0
尿路感染	25 (15.9%)	1 (0.6%)	20 (12.7%)	4 (2.5%)	0	44 (10.7%)	1 (0.2%)	37 (9.0%)	6 (1.5%)	0
上気道感染	11 (7.0%)	6 (3.8%)	5 (3.2%)	0	0	28 (6.8%)	11 (2.7%)	17 (4.1%)	0	0
気管支炎	6 (3.8%)	0	5 (3.2%)	1 (0.6%)	0	21 (5.1%)	4 (1.0%)	17 (4.1%)	0	0
インフルエンザ	7 (4.5%)	3 (1.9%)	4 (2.5%)	0	0	16 (3.9%)	8 (1.9%)	7 (1.7%)	1 (0.2%)	0
副鼻腔炎	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	0	0	15 (3.6%)	3 (0.7%)	12 (2.9%)	0	0
肺炎	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	0	0	14 (3.4%)	1 (0.2%)	7 (1.7%)	6 (1.5%)	0
歯感染	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	0	0	13 (3.2%)	1 (0.2%)	11 (2.7%)	1 (0.2%)	0
気道感染	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	12 (2.9%)	5 (1.2%)	7 (1.7%)	0	0
鼻炎	4 (2.5%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	9 (2.2%)	6 (1.5%)	3 (0.7%)	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	9 (2.2%)	0	7 (1.7%)	2 (0.5%)	0
帯状疱疹	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	7 (1.7%)	1 (0.2%)	6 (1.5%)	0	0
胃腸炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	7 (1.7%)	5 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0
下気道感染	7 (4.5%)	0	7 (4.5%)	0	0	6 (1.5%)	1 (0.2%)	5 (1.2%)	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	5 (1.2%)	1 (0.2%)	4 (1.0%)	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	5 (1.2%)	0	5 (1.2%)	0	0
膀胱炎	6 (3.8%)	0	6 (3.8%)	0	0	4 (1.0%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0
歯膿瘍	4 (2.5%)	0	4 (2.5%)	0	0	4 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	0	4 (1.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0
結膜炎	0	0	0	0	0	4 (1.0%)	0	4 (1.0%)	0	0
限局性感染	0	0	0	0	0	4 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	4 (1.0%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	4 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	0	0
敗血症	0	0	0	0	0	4 (1.0%)	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)
皮膚感染	0	0	0	0	0	4 (1.0%)	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0
憩室炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
尿路性敗血症	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	3 (0.7%)	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)
眼感染	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0
せつ	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0
足部白癬	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
ウイルス性胃腸炎	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
体部白癬	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
よう	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
丹毒	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
喉頭炎	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
歯周炎	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
感染	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
処置後感染	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
肛門膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
虫垂炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
異型肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
細菌尿	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
カンジダ性亀頭炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
男性外性器蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
レンサ球菌性蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
条虫感染	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
鼠径部膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
ヘリコバクター感染	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
蠕虫感染	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
爪感染	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
骨髄炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
外耳炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
爪囲炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
耳下腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
前立腺膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
慢性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
膿尿	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
重症熱性血小板減少症候群	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
全身性感染	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
白癬感染	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
気管炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
気管気管支炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
尿道炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
腎盂腎炎	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
虫垂膿瘍	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
真菌感染	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性消化管感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
性器カンジダ症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
クレブシエラ感染	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
肺感染	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
食道カンジダ症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
脊髄感染	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
結核	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	58 (36.9%)	18 (11.5%)	14 (8.9%)	25 (15.9%)	0	194 (47.2%)	54 (13.1%)	57 (13.9%)	82 (20.0%)	0
高血圧	43 (27.4%)	6 (3.8%)	12 (7.6%)	24 (15.3%)	0	119 (29.0%)	8 (1.9%)	34 (8.3%)	77 (18.7%)	0
ほてり	17 (10.8%)	13 (8.3%)	4 (2.5%)	0	0	67 (16.3%)	46 (11.2%)	21 (5.1%)	0	0
低血圧	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	10 (2.4%)	4 (1.0%)	4 (1.0%)	1 (0.2%)	0
血腫	0	0	0	0	0	7 (1.7%)	6 (1.5%)	0	1 (0.2%)	0
潮紅	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	4 (1.0%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
大動脈瘤	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
動脈硬化症	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	0	3 (0.7%)	0	0
リンパ浮腫	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0
起立性低血圧	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
高血圧クリーゼ	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
大動脈硬化症	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
蒼白	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
末梢血管障害	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
末梢静脈疾患	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
静脈炎	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
間欠性跛行	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
進行性高血圧	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
大動脈拡張	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
血圧変動	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
出血	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
末梢動脈瘤	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
末梢性虚血	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
末梢循環不良	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
静脈瘤	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
静脈性血管瘤	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
静脈血栓症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
大動脈狭窄	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	40 (25.5%)	26 (16.6%)	13 (8.3%)	1 (0.6%)	0	175 (42.6%)	90 (21.9%)	68 (16.5%)	17 (4.1%)	0
発疹	9 (5.7%)	5 (3.2%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	0	52 (12.7%)	29 (7.1%)	19 (4.6%)	4 (1.0%)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
そう痒症	5 (3.2%)	3 (1.9%)	2 (1.3%)	0	0	28 (6.8%)	18 (4.4%)	9 (2.2%)	1 (0.2%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	22 (5.4%)	6 (1.5%)	9 (2.2%)	7 (1.7%)	0
皮膚乾燥	7 (4.5%)	7 (4.5%)	0	0	0	19 (4.6%)	15 (3.6%)	4 (1.0%)	0	0
脱毛症	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	17 (4.1%)	17 (4.1%)	0	0	0
紅斑	3 (1.9%)	3 (1.9%)	0	0	0	16 (3.9%)	10 (2.4%)	6 (1.5%)	0	0
多汗症	4 (2.5%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	15 (3.6%)	14 (3.4%)	1 (0.2%)	0	0
湿疹	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	15 (3.6%)	8 (1.9%)	7 (1.7%)	0	0
光線角化症	0	0	0	0	0	11 (2.7%)	8 (1.9%)	3 (0.7%)	0	0
そう痒性皮疹	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	9 (2.2%)	3 (0.7%)	5 (1.2%)	1 (0.2%)	0
蕁麻疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	9 (2.2%)	5 (1.2%)	4 (1.0%)	0	0
皮膚病変	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	8 (1.9%)	6 (1.5%)	2 (0.5%)	0	0
皮膚炎	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	5 (1.2%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)	0	0
全身性そう痒症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	5 (1.2%)	5 (1.2%)	0	0	0
乾癬	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	5 (1.2%)	1 (0.2%)	4 (1.0%)	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	5 (1.2%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0
全身性皮疹	0	0	0	0	0	4 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)	0	0
接触皮膚炎	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
光線過敏性反応	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
斑状皮疹	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0
丘疹性皮疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
痂皮	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
褥瘡性潰瘍	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
皮膚嚢腫	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
寝汗	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
間擦疹	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
爪破損	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
多形日光疹	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
酒さ	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
皮膚変色	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
皮膚感作	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
顔面腫脹	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
過角化	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
水疱	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
冷汗	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
手皮膚炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
爪の障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
類天疱瘡	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
ざ瘡	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
血管浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
薬疹	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
異汗性湿疹	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
貨幣状湿疹	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
環状肉芽腫	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
毛髪成長異常	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
嵌入爪	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
瘢痕そう痒感	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
苔癬様角化症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
爪変色	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
爪肥厚	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
類乾癬	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
点状出血	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
前癌性皮膚病変	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
痒疹	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
瘢痕痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚色素減少	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
裂毛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
臍分泌物	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
尋常性白斑	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
硬化性苔癬	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
小水疱性皮疹	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚腫瘤	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	68 (43.3%)	20 (12.7%)	28 (17.8%)	20 (12.7%)	0	164 (39.9%)	72 (17.5%)	70 (17.0%)	20 (4.9%)	2 (0.5%)
血尿	20 (12.7%)	7 (4.5%)	9 (5.7%)	4 (2.5%)	0	43 (10.5%)	22 (5.4%)	12 (2.9%)	8 (1.9%)	1 (0.2%)
頻尿	20 (12.7%)	12 (7.6%)	8 (5.1%)	0	0	32 (7.8%)	21 (5.1%)	11 (2.7%)	0	0
夜間頻尿	16 (10.2%)	10 (6.4%)	6 (3.8%)	0	0	29 (7.1%)	16 (3.9%)	13 (3.2%)	0	0
尿失禁	10 (6.4%)	6 (3.8%)	4 (2.5%)	0	0	27 (6.6%)	14 (3.4%)	12 (2.9%)	1 (0.2%)	0
排尿困難	7 (4.5%)	4 (2.5%)	3 (1.9%)	0	0	25 (6.1%)	15 (3.6%)	9 (2.2%)	1 (0.2%)	0
尿閉	19 (12.1%)	1 (0.6%)	13 (8.3%)	5 (3.2%)	0	23 (5.6%)	2 (0.5%)	17 (4.1%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)
水腎症	10 (6.4%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	6 (3.8%)	0	10 (2.4%)	3 (0.7%)	4 (1.0%)	3 (0.7%)	0
尿意切迫	4 (2.5%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	10 (2.4%)	6 (1.5%)	4 (1.0%)	0	0
腎嚢胞	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	6 (1.5%)	6 (1.5%)	0	0	0
腎結石症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	5 (1.2%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)	0	0
切迫性尿失禁	0	0	0	0	0	5 (1.2%)	1 (0.2%)	4 (1.0%)	0	0
下部尿路症状	4 (2.5%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	4 (1.0%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
急性腎障害	3 (1.9%)	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	4 (1.0%)	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0
腎機能障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	4 (1.0%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
尿道狭窄	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	4 (1.0%)	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0
腹圧性尿失禁	0	0	0	0	0	4 (1.0%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
膀胱腫瘤	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	0	0
慢性腎臓病	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
膀胱結石	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
有痛性排尿困難	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)	0	0	1 (0.2%)
尿路閉塞	4 (2.5%)	0	1 (0.6%)	3 (1.9%)	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.5%)	0
尿流量減少	3 (1.9%)	0	3 (1.9%)	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
排尿異常	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
尿管結石症	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
尿臭異常	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
腎仙痛	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
非感染性尿道炎	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
尿路障害	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
膀胱痙縮	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
腎不全	2 (1.3%)	0	0	2 (1.3%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
膀胱出口部閉塞	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
膀胱痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
腎臓痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
尿道痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
膀胱壊死	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
尿道結石	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
尿路結石	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
非感染性膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
水尿管症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
緊張性膀胱	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
失禁	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
閉塞性尿路疾患	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
腎障害	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
尿管狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
尿道痙攣	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
排尿躊躇	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
尿路痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
尿貯留腫	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
膀胱尿管逆流	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
膀胱不快感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎うっ血	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
ミクロアルブミン尿	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
多尿	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
腎腫瘤	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿管閉塞	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
尿異常	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	46 (29.3%)	26 (16.6%)	12 (7.6%)	8 (5.1%)	0	160 (38.9%)	95 (23.1%)	46 (11.2%)	18 (4.4%)	1 (0.2%)
頭痛	14 (8.9%)	10 (6.4%)	4 (2.5%)	0	0	41 (10.0%)	32 (7.8%)	8 (1.9%)	1 (0.2%)	0
浮動性めまい	12 (7.6%)	8 (5.1%)	4 (2.5%)	0	0	40 (9.7%)	33 (8.0%)	6 (1.5%)	1 (0.2%)	0
味覚異常	3 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	0	30 (7.3%)	26 (6.3%)	4 (1.0%)	0	0
錯感覚	3 (1.9%)	3 (1.9%)	0	0	0	14 (3.4%)	11 (2.7%)	3 (0.7%)	0	0
失神	4 (2.5%)	0	0	4 (2.5%)	0	13 (3.2%)	0	0	13 (3.2%)	0
感覚鈍麻	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	10 (2.4%)	9 (2.2%)	1 (0.2%)	0	0
嗜眠	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	10 (2.4%)	8 (1.9%)	2 (0.5%)	0	0
記憶障害	3 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	0	8 (1.9%)	7 (1.7%)	1 (0.2%)	0	0
健忘	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	8 (1.9%)	7 (1.7%)	1 (0.2%)	0	0
坐骨神経痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	8 (1.9%)	1 (0.2%)	7 (1.7%)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
振戦	3 (1.9%)	3 (1.9%)	0	0	0	7 (1.7%)	6 (1.5%)	1 (0.2%)	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	7 (1.7%)	7 (1.7%)	0	0	0
失神寸前の状態	4 (2.5%)	1 (0.6%)	3 (1.9%)	0	0	5 (1.2%)	0	4 (1.0%)	1 (0.2%)	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	5 (1.2%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0
注意力障害	0	0	0	0	0	4 (1.0%)	4 (1.0%)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	0	4 (1.0%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	4 (1.0%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
平衡障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
認知障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
知覚過敏	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
味覚減退	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
脳血管発作	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
異常感覚	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
味覚消失	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
失語症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
頚動脈硬化症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
頚動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
手根管症候群	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
協調運動異常	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
認知症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
アルツハイマー型認知症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
脳症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
本態性振戦	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
出血性卒中	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
手腕振動症候群	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
過眠症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
嗅覚減退	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
ラクナ脳卒中	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
パーキンソン病	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
パーキンソニズム	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
腓骨神経麻痺	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
ワーラー変性	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
モートン神経痛	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
運動失調	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
中枢神経系病変	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
小脳梗塞	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
単麻痺	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
ミオクローヌス	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
不全対麻痺	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
神経根痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
会話障害	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	41 (26.1%)	26 (16.6%)	11 (7.0%)	4 (2.5%)	0	157 (38.2%)	82 (20.0%)	56 (13.6%)	19 (4.6%)	0
食欲減退	14 (8.9%)	12 (7.6%)	2 (1.3%)	0	0	47 (11.4%)	40 (9.7%)	7 (1.7%)	0	0
高コレステロール血症	5 (3.2%)	3 (1.9%)	2 (1.3%)	0	0	29 (7.1%)	20 (4.9%)	9 (2.2%)	0	0
高血糖	9 (5.7%)	6 (3.8%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	28 (6.8%)	16 (3.9%)	6 (1.5%)	6 (1.5%)	0
高カリウム血症	6 (3.8%)	5 (3.2%)	0	1 (0.6%)	0	21 (5.1%)	9 (2.2%)	5 (1.2%)	7 (1.7%)	0
高トリグリセリド血症	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	18 (4.4%)	7 (1.7%)	7 (1.7%)	4 (1.0%)	0
高脂血症	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	10 (2.4%)	6 (1.5%)	4 (1.0%)	0	0
低カルシウム血症	2 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	7 (1.7%)	4 (1.0%)	3 (0.7%)	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0	6 (1.5%)	2 (0.5%)	4 (1.0%)	0	0
低ナトリウム血症	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	4 (1.0%)	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0
脂質異常症	0	0	0	0	0	4 (1.0%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
脱水	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0
高ナトリウム血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
２型糖尿病	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0
痛風	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
低血糖	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0
低カリウム血症	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
低リン酸血症	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
鉄欠乏	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
電解質失調	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
葉酸欠乏	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
高アミラーゼ血症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
高クレアチニン血症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
低クロール血症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
代謝症候群	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
コントロール不良の糖尿病	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
高マグネシウム血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミン欠乏症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
栄養障害	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	37 (23.6%)	15 (9.6%)	17 (10.8%)	5 (3.2%)	0	146 (35.5%)	58 (14.1%)	70 (17.0%)	18 (4.4%)	0
転倒	16 (10.2%)	5 (3.2%)	9 (5.7%)	2 (1.3%)	0	83 (20.2%)	32 (7.8%)	42 (10.2%)	9 (2.2%)	0
肋骨骨折	8 (5.1%)	4 (2.5%)	4 (2.5%)	0	0	22 (5.4%)	10 (2.4%)	12 (2.9%)	0	0
挫傷	3 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	0	19 (4.6%)	15 (3.6%)	4 (1.0%)	0	0
四肢損傷	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	8 (1.9%)	6 (1.5%)	2 (0.5%)	0	0
肉離れ	0	0	0	0	0	7 (1.7%)	7 (1.7%)	0	0	0
処置による疼痛	3 (1.9%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0	6 (1.5%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0
胸部損傷	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	6 (1.5%)	2 (0.5%)	4 (1.0%)	0	0
裂傷	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	0	0	6 (1.5%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	6 (1.5%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0
骨挫傷	0	0	0	0	0	5 (1.2%)	5 (1.2%)	0	0	0
足骨折	0	0	0	0	0	5 (1.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
交通事故	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	4 (1.0%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	4 (1.0%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0
胸椎骨折	0	0	0	0	0	4 (1.0%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0
大腿骨骨折	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.7%)	0
仙骨骨折	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
手骨折	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	0	3 (0.7%)	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
上肢骨折	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0
節足動物咬傷	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
節足動物刺傷	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
顔面骨骨折	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
恥骨骨折	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
関節脱臼	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
外傷後疼痛	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
放射線性直腸炎	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
皮膚損傷	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
脊椎骨折	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
創傷	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
手首関節骨折	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
瘢痕	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
皮下血腫	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
剥離骨折	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
肋軟骨骨折	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
創合併症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
吻合合併症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
動脈バイパス閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
頭蓋脳損傷	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
焼痂	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
放射線胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
瘢痕ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
半月板損傷	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
筋損傷	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
筋骨格系損傷	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
骨盤骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
外傷性気胸	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
処置に対する不安	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
ストレス骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
くも膜下出血	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
サンバーン	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
各種物質毒性	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
外傷性関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
外傷性骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
外傷性血腫	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
外傷性肺損傷	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
創壊死	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
食道熱傷	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
角膜擦過傷	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
放射線性膀胱炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
眼挫傷	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
熱疲労	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
関節損傷	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
処置による悪心	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
引っかき傷	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
胸骨骨折	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
脛骨骨折	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	41 (26.1%)	22 (14.0%)	17 (10.8%)	2 (1.3%)	0	137 (33.3%)	88 (21.4%)	41 (10.0%)	7 (1.7%)	1 (0.2%)
咳嗽	16 (10.2%)	12 (7.6%)	4 (2.5%)	0	0	43 (10.5%)	28 (6.8%)	15 (3.6%)	0	0
呼吸困難	8 (5.1%)	4 (2.5%)	4 (2.5%)	0	0	41 (10.0%)	32 (7.8%)	8 (1.9%)	1 (0.2%)	0
口腔咽頭痛	4 (2.5%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	17 (4.1%)	14 (3.4%)	3 (0.7%)	0	0
鼻出血	3 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	0	12 (2.9%)	10 (2.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
鼻漏	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	10 (2.4%)	7 (1.7%)	3 (0.7%)	0	0
湿性咳嗽	3 (1.9%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0	6 (1.5%)	2 (0.5%)	4 (1.0%)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	4 (2.5%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	5 (1.2%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)	0	0
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	5 (1.2%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)	0	0
鼻閉	4 (2.5%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	4 (1.0%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
発声障害	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	0	0
労作性呼吸困難	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	0	0
カタル	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
副鼻腔分泌過多	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	0	0
肺腫瘤	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	0	0
喘息	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
肺塞栓症	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.5%)	0
喘鳴	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
無気肺	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
鼻乾燥	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
肺肉芽腫	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
肺高血圧症	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
慢性気管支炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
肺水腫	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
副鼻腔うっ血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
咽喉刺激感	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
喉頭蓋嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
喉頭不快感	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
肺障害	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
鼻潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
起坐呼吸	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
呼吸時疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
胸水	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
気胸	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
肺線維症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
肺気瘤	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
呼吸異常	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
いびき	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
気管痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
上気道うっ血	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
あくび	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
気管支痙攣	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺気腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
夜間呼吸困難	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	38 (24.2%)	23 (14.6%)	14 (8.9%)	1 (0.6%)	0	130 (31.6%)	68 (16.5%)	53 (12.9%)	9 (2.2%)	0
体重減少	19 (12.1%)	11 (7.0%)	8 (5.1%)	0	0	76 (18.5%)	41 (10.0%)	30 (7.3%)	5 (1.2%)	0
体重増加	5 (3.2%)	5 (3.2%)	0	0	0	17 (4.1%)	10 (2.4%)	7 (1.7%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	15 (3.6%)	9 (2.2%)	6 (1.5%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.5%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	7 (1.7%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0
血中クレアチニン増加	7 (4.5%)	3 (1.9%)	4 (2.5%)	0	0	6 (1.5%)	5 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.5%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	6 (1.5%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	0
血中尿素増加	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	5 (1.2%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
血中テストステロン増加	0	0	0	0	0	5 (1.2%)	4 (1.0%)	1 (0.2%)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
国際標準比減少	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0
サイロキシン減少	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.5%)	0
心雑音	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
国際標準比増加	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
細菌検査陽性	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
血中カルシウム増加	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
血中鉄減少	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン異常	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
体温上昇	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
糖鎖抗原１９－９増加	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
心拍数不整	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
リパーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
単球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
プロトロンビン時間短縮	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
赤血球数減少	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
血清フェリチン減少	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
遊離サイロキシン減少	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
トランスフェリン飽和度低下	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
尿沈渣陽性	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
ビタミンＢ１２減少	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
頚動脈雑音	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
心電図ＱＴ延長	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン増加	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿量減少	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	23 (14.6%)	12 (7.6%)	9 (5.7%)	2 (1.3%)	0	87 (21.2%)	57 (13.9%)	29 (7.1%)	1 (0.2%)	0
不眠症	9 (5.7%)	4 (2.5%)	4 (2.5%)	1 (0.6%)	0	38 (9.2%)	24 (5.8%)	14 (3.4%)	0	0
うつ病	4 (2.5%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	18 (4.4%)	13 (3.2%)	5 (1.2%)	0	0
不安	3 (1.9%)	2 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	17 (4.1%)	12 (2.9%)	5 (1.2%)	0	0
抑うつ気分	3 (1.9%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0	6 (1.5%)	6 (1.5%)	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	4 (1.0%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0
睡眠障害	3 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	0	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	0	0
激越	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
異常な夢	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
幻覚	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
気分変化	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
無感情	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
感情障害	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
歯ぎしり	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
神経性過食症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
閉所恐怖症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
抑うつ症状	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
易刺激性	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
大うつ病	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
中期不眠症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
気分動揺	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
悪夢	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
アルコール症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
譫妄	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
リビドー消失	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ストレス	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
心臓障害	15 (9.6%)	7 (4.5%)	4 (2.5%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	61 (14.8%)	18 (4.4%)	25 (6.1%)	16 (3.9%)	2 (0.5%)
心房細動	4 (2.5%)	0	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	14 (3.4%)	0	8 (1.9%)	5 (1.2%)	1 (0.2%)
動悸	0	0	0	0	0	8 (1.9%)	6 (1.5%)	2 (0.5%)	0	0
狭心症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	6 (1.5%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	0
頻脈	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	6 (1.5%)	4 (1.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
徐脈	3 (1.9%)	3 (1.9%)	0	0	0	5 (1.2%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	5 (1.2%)	0	4 (1.0%)	1 (0.2%)	0
冠動脈疾患	0	0	0	0	0	4 (1.0%)	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0
心不全	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0
心筋虚血	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
心房粗動	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.5%)	0
心筋梗塞	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
洞性徐脈	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
洞結節機能不全	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
不安定狭心症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
不整脈	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
心中隔肥大	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
心拡大	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
心筋症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
心血管障害	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
うっ血性心筋症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
期外収縮	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
心臓内血栓	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
左室肥大	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
右室機能不全	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
無症候性心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
洞性不整脈	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
右脚ブロック	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
急性心不全	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
冠静脈狭窄	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
ストレス心筋症	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性不整脈	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	19 (12.1%)	7 (4.5%)	8 (5.1%)	4 (2.5%)	0	53 (12.9%)	22 (5.4%)	21 (5.1%)	7 (1.7%)	3 (0.7%)
貧血	8 (5.1%)	2 (1.3%)	3 (1.9%)	3 (1.9%)	0	31 (7.5%)	12 (2.9%)	17 (4.1%)	2 (0.5%)	0
好中球減少症	3 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	0	11 (2.7%)	5 (1.2%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)
白血球減少症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	6 (1.5%)	4 (1.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
リンパ球減少症	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	0	0	5 (1.2%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)
血小板減少症	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	5 (1.2%)	4 (1.0%)	0	0	1 (0.2%)
白血球増加症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0
好酸球増加症	3 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
リンパ節症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
好中球増加症	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
正色素性正球性貧血	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
溶血性尿毒症症候群	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	15 (9.6%)	1 (0.6%)	10 (6.4%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	47 (11.4%)	19 (4.6%)	18 (4.4%)	8 (1.9%)	2 (0.5%)
基底細胞癌	4 (2.5%)	0	4 (2.5%)	0	0	13 (3.2%)	6 (1.5%)	7 (1.7%)	0	0
脂漏性角化症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	7 (1.7%)	5 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0
扁平上皮癌	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	6 (1.5%)	1 (0.2%)	5 (1.2%)	0	0
膀胱癌	2 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	3 (0.7%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0
メラノサイト性母斑	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
皮膚良性新生物	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
大腸腺腫	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	0	2 (0.5%)	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
肺扁平上皮癌	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
表皮内悪性黒色腫	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
結腸腺癌	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
副腎腺腫	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
血管筋脂肪腫	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
Ｂ細胞性リンパ腫	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
乳癌	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
結腸癌第２期	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)
内軟骨腫症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
胃癌	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
良性単クローン性高γグロブリン血症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
大腸の良性新生物	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
脂肪腫	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
肝転移	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
非小細胞肺癌	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
膵新生物	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
腎細胞癌	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
腎新生物	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
悪性黒色腫	4 (2.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
アクロコルドン	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
再発前立腺癌	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
直腸腺癌	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
直腸癌	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
眼障害	14 (8.9%)	8 (5.1%)	2 (1.3%)	4 (2.5%)	0	47 (11.4%)	21 (5.1%)	16 (3.9%)	10 (2.4%)	0
白内障	5 (3.2%)	3 (1.9%)	0	2 (1.3%)	0	11 (2.7%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	7 (1.7%)	0
霧視	0	0	0	0	0	6 (1.5%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	5 (1.2%)	4 (1.0%)	1 (0.2%)	0	0
結膜出血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0
眼痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	0	0
緑内障	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0
網膜剥離	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.7%)	0
眼刺激	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	0	0
流涙増加	3 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
視力障害	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
眼瞼下垂	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
眼精疲労	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
霰粒腫	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
眼瞼外反	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
眼そう痒症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
黄斑変性	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
光視症	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
翼状片	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
瞳孔障害	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
網膜静脈閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
硝子体剥離	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
脈絡膜出血	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
眼の障害	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
眼球浮腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼部不快感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	16 (10.2%)	10 (6.4%)	6 (3.8%)	0	0	43 (10.5%)	25 (6.1%)	14 (3.4%)	4 (1.0%)	0
女性化乳房	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	18 (4.4%)	15 (3.6%)	3 (0.7%)	0	0
骨盤痛	4 (2.5%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	8 (1.9%)	6 (1.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
精巣痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	6 (1.5%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	0	0
乳房圧痛	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	0	0
亀頭包皮炎	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
勃起不全	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
会陰痛	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
良性前立腺肥大症	3 (1.9%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
乳房痛	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
性器浮腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
乳房腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
生殖器萎縮	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
性器発疹	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
乳頭痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
骨盤底筋力低下	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
陰茎痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
形質細胞亀頭炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
前立腺腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
陰嚢痛	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
精索障害	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
精巣嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
精巣腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
内分泌障害	4 (2.5%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	0	0	35 (8.5%)	9 (2.2%)	26 (6.3%)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	31 (7.5%)	6 (1.5%)	25 (6.1%)	0	0
甲状腺腫瘤	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
甲状腺腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
副腎機能不全	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
副腎機能亢進症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	6 (3.8%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	29 (7.1%)	23 (5.6%)	6 (1.5%)	0	0
回転性めまい	3 (1.9%)	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	11 (2.7%)	10 (2.4%)	1 (0.2%)	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	5 (1.2%)	4 (1.0%)	1 (0.2%)	0	0
難聴	0	0	0	0	0	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	0	0
耳不快感	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
聴力低下	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
前庭障害	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0	0
耳鳴	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
耳介腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
感音性難聴	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
耳垢分泌過多	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
耳漏	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
鼓膜穿孔	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
耳垢栓塞	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
耳閉	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	4 (2.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	15 (3.6%)	11 (2.7%)	3 (0.7%)	0	1 (0.2%)
胆石症	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	8 (1.9%)	7 (1.7%)	1 (0.2%)	0	0
高ビリルビン血症	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
胆嚢炎	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
脂肪肝	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
胆管結石	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
肝腫大	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
免疫系障害	4 (2.5%)	1 (0.6%)	3 (1.9%)	0	0	10 (2.4%)	6 (1.5%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0
季節性アレルギー	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	7 (1.7%)	6 (1.5%)	1 (0.2%)	0	0
過敏症	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
造影剤アレルギー	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
薬物過敏症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	0	0	5 (1.2%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
包茎	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	0	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
陰嚢水瘤	0	0	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
製品の問題	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
医療機器閉塞	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0
嚥下困難な製品	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
社会環境	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
人間関係の問題	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Table does not include Grade 5 events.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28 days.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.
Note: Toxicity Grade is based on NCI common toxicity criteria, version 4.0.

[TSFAE04CT.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE04CT.SAS] 10AUG2017, 13:28

表 2.7.4.6-付録-91 ARN-509-003 試験の錠剤のみ投与例に発現した有害事象［安全性解析対象集団］

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
Safety Population	136					292				
Subjects with 1 or more TEAEs	126 (92.6%)	29 (21.3%)	54 (39.7%)	41 (30.1%)	2 (1.5%)	276 (94.5%)	37 (12.7%)	120 (41.1%)	115 (39.4%)	4 (1.4%)
System organ class Preferred term										
胃腸障害	61 (44.9%)	36 (26.5%)	19 (14.0%)	6 (4.4%)	0	125 (42.8%)	83 (28.4%)	38 (13.0%)	4 (1.4%)	0
下痢	17 (12.5%)	15 (11.0%)	2 (1.5%)	0	0	40 (13.7%)	29 (9.9%)	11 (3.8%)	0	0
悪心	14 (10.3%)	12 (8.8%)	2 (1.5%)	0	0	36 (12.3%)	27 (9.2%)	9 (3.1%)	0	0
便秘	16 (11.8%)	9 (6.6%)	7 (5.1%)	0	0	26 (8.9%)	17 (5.8%)	9 (3.1%)	0	0
嘔吐	9 (6.6%)	7 (5.1%)	2 (1.5%)	0	0	16 (5.5%)	13 (4.5%)	3 (1.0%)	0	0
消化不良	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	13 (4.5%)	9 (3.1%)	4 (1.4%)	0	0
腹痛	6 (4.4%)	4 (2.9%)	2 (1.5%)	0	0	10 (3.4%)	9 (3.1%)	1 (0.3%)	0	0
鼓腸	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	8 (2.7%)	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	0
上腹部痛	5 (3.7%)	4 (2.9%)	1 (0.7%)	0	0	6 (2.1%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	0
腹部不快感	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0	0	5 (1.7%)	5 (1.7%)	0	0	0
口内乾燥	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	5 (1.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0
胃食道逆流性疾患	3 (2.2%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0
腸憩室	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0
下腹部痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0
肛門周囲痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0
大腸ポリープ	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
直腸出血	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
腹部ヘルニア	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
肛門失禁	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0	0
齲歯	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	0
胃炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
血便排泄	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
歯痛	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
慢性胃炎	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
痔核	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
嚥下障害	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
消化器痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
下部消化管出血	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
空気嚥下	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
腹水	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
排便障害	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
おくび	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
軟便	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
消化管壁肥厚	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
歯肉障害	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
嵌頓臍ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
メレナ	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
口腔内痛	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
歯周病	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
流涎過多	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
小腸閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
舌苔	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
腹部膨満	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門そう痒症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0
便意切迫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
糞塊	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
胃粘膜肥厚	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
胃ポリープ	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0
歯肉肥厚	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
膵炎	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0
直腸しぶり	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	50 (36.8%)	37 (27.2%)	13 (9.6%)	0	0	117 (40.1%)	65 (22.3%)	46 (15.8%)	6 (2.1%)	0
疲労	26 (19.1%)	17 (12.5%)	9 (6.6%)	0	0	69 (23.6%)	44 (15.1%)	23 (7.9%)	2 (0.7%)	0
無力症	11 (8.1%)	8 (5.9%)	3 (2.2%)	0	0	27 (9.2%)	18 (6.2%)	7 (2.4%)	2 (0.7%)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
末梢性浮腫	7 (5.1%)	7 (5.1%)	0	0	0	22 (7.5%)	16 (5.5%)	6 (2.1%)	0	0
発熱	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	8 (2.7%)	6 (2.1%)	2 (0.7%)	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	6 (2.1%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0
歩行障害	0	0	0	0	0	6 (2.1%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0	0
倦怠感	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	5 (1.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0
末梢腫脹	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	5 (1.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0
胸痛	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	5 (1.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	4 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0
低体温	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	0	3 (1.0%)	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
疼痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
適用部位炎症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
腋窩痛	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
不快感	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
注射部位嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
限局性浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
異物感	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
不活発	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
軟部組織の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
乾燥症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
捻髪音	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
熱感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肉芽腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
恥骨上痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	18 (13.2%)	12 (8.8%)	6 (4.4%)	0	0	111 (38.0%)	48 (16.4%)	39 (13.4%)	24 (8.2%)	0
発疹	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0	0	27 (9.2%)	13 (4.5%)	10 (3.4%)	4 (1.4%)	0
そう痒症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	17 (5.8%)	14 (4.8%)	3 (1.0%)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	16 (5.5%)	2 (0.7%)	7 (2.4%)	7 (2.4%)	0
皮膚乾燥	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	14 (4.8%)	14 (4.8%)	0	0	0
全身性皮疹	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	10 (3.4%)	2 (0.7%)	6 (2.1%)	2 (0.7%)	0
脱毛症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	9 (3.1%)	8 (2.7%)	1 (0.3%)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	7 (2.4%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	0	0
多汗症	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	6 (2.1%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	6 (2.1%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0
湿疹	3 (2.2%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0
斑状皮疹	0	0	0	0	0	5 (1.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	4 (1.4%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0
皮膚病変	4 (2.9%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0
接触皮膚炎	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0
寝汗	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0
光線角化症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
爪破損	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
乾癬	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0	0
薬疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
ざ瘡	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
異汗性湿疹	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
斑状出血	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
結節性紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
皮下出血	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
網状皮斑	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
汗疹	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
神経皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
紫斑	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
老人性紫斑	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
痂皮	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
臭汗症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
冷汗	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	47 (34.6%)	27 (19.9%)	18 (13.2%)	2 (1.5%)	0	110 (37.7%)	61 (20.9%)	43 (14.7%)	6 (2.1%)	0
関節痛	9 (6.6%)	6 (4.4%)	3 (2.2%)	0	0	40 (13.7%)	23 (7.9%)	17 (5.8%)	0	0
背部痛	15 (11.0%)	11 (8.1%)	4 (2.9%)	0	0	28 (9.6%)	17 (5.8%)	10 (3.4%)	1 (0.3%)	0
四肢痛	8 (5.9%)	4 (2.9%)	4 (2.9%)	0	0	18 (6.2%)	14 (4.8%)	4 (1.4%)	0	0
筋骨格系胸痛	5 (3.7%)	3 (2.2%)	2 (1.5%)	0	0	11 (3.8%)	8 (2.7%)	3 (1.0%)	0	0
筋痙縮	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	10 (3.4%)	9 (3.1%)	1 (0.3%)	0	0
筋骨格痛	3 (2.2%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0	8 (2.7%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0	0
筋肉痛	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	8 (2.7%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0
凧径部痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	7 (2.4%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	0	0
筋力低下	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	6 (2.1%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	0	0
側腹部痛	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0	0	5 (1.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0
頚部痛	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	5 (1.7%)	5 (1.7%)	0	0	0
変形性関節症	4 (2.9%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	4 (1.4%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0
骨粗鬆症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0
四肢不快感	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0
脊椎痛	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0
骨痛	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
骨減少症	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
関節腫脹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
足底筋膜炎	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
痛風性関節炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
骨粗鬆症性骨折	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
変形性脊椎症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
関節滲出液	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
運動性低下	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
筋攣縮	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
筋骨格不快感	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
骨壊死	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
骨硬化症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
膝蓋大腿関節痛症候群	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
リウマチ性障害	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
関節リウマチ	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
脊椎すべり症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
恥骨結合開離症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
滑液包炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
中足骨痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0
側弯症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腱炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	44 (32.4%)	14 (10.3%)	26 (19.1%)	4 (2.9%)	0	106 (36.3%)	31 (10.6%)	63 (21.6%)	11 (3.8%)	1 (0.3%)
鼻咽頭炎	14 (10.3%)	8 (5.9%)	6 (4.4%)	0	0	24 (8.2%)	13 (4.5%)	11 (3.8%)	0	0
尿路感染	8 (5.9%)	2 (1.5%)	6 (4.4%)	0	0	11 (3.8%)	2 (0.7%)	7 (2.4%)	2 (0.7%)	0
上気道感染	5 (3.7%)	1 (0.7%)	4 (2.9%)	0	0	11 (3.8%)	4 (1.4%)	7 (2.4%)	0	0
肺炎	4 (2.9%)	0	1 (0.7%)	3 (2.2%)	0	8 (2.7%)	0	6 (2.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
気管支炎	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	8 (2.7%)	0	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0
インフルエンザ	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	8 (2.7%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	0	0
蜂巣炎	2 (1.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	7 (2.4%)	0	6 (2.1%)	1 (0.3%)	0
歯感染	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	4 (1.4%)	0	4 (1.4%)	0	0
気道感染	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	4 (1.4%)	0	4 (1.4%)	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	4 (1.4%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
下気道感染	0	0	0	0	0	4 (1.4%)	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0
副鼻腔炎	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	3 (1.0%)	0	3 (1.0%)	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0
皮膚感染	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	0	3 (1.0%)	0	0
体部白癬	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
限局性感染	3 (2.2%)	0	3 (2.2%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚真菌感染	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
眼感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
歯膿瘍	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
頚部膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
虫垂炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
細気管支炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
丹毒	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
真菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
せつ	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
性器カンジダ症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
細菌性性器感染	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
肺感染	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
口腔真菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
骨髄炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
中耳炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
肺敗血症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
膿尿	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
敗血症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
足部白癬	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
爪囲炎	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
消化管感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
咬傷感染	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	36 (26.5%)	6 (4.4%)	12 (8.8%)	18 (13.2%)	0	100 (34.2%)	31 (10.6%)	36 (12.3%)	33 (11.3%)	0
高血圧	25 (18.4%)	0	8 (5.9%)	17 (12.5%)	0	65 (22.3%)	6 (2.1%)	28 (9.6%)	31 (10.6%)	0
ほてり	7 (5.1%)	6 (4.4%)	1 (0.7%)	0	0	39 (13.4%)	31 (10.6%)	8 (2.7%)	0	0
低血圧	3 (2.2%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0	6 (2.1%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
大動脈瘤	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
血腫	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
大動脈硬化症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
大動脈拡張	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
末梢動脈閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
高血圧前症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
動脈閉塞性疾患	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0
起立性高血圧	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性虚血	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0
血栓後症候群	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	28 (20.6%)	17 (12.5%)	10 (7.4%)	1 (0.7%)	0	94 (32.2%)	60 (20.5%)	19 (6.5%)	15 (5.1%)	0
頭痛	8 (5.9%)	7 (5.1%)	1 (0.7%)	0	0	27 (9.2%)	20 (6.8%)	6 (2.1%)	1 (0.3%)	0
浮動性めまい	9 (6.6%)	8 (5.9%)	1 (0.7%)	0	0	21 (7.2%)	16 (5.5%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0
味覚異常	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	18 (6.2%)	17 (5.8%)	1 (0.3%)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
錯感覚	0	0	0	0	0	6 (2.1%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0	0
健忘	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	5 (1.7%)	5 (1.7%)	0	0	0
記憶障害	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	5 (1.7%)	5 (1.7%)	0	0	0
嗜眠	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	5 (1.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	4 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0
失神	0	0	0	0	0	4 (1.4%)	0	0	4 (1.4%)	0
振戦	0	0	0	0	0	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0	0	0
注意力障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0
失神寸前の状態	3 (2.2%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
感覚鈍麻	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
坐骨神経痛	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
平衡障害	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
脳血管発作	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	0
意識消失	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
脊髄圧迫	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	0
認知障害	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
神経痛	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
失語症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
味覚消失	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
運動失調	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
構語障害	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
顔面部神経痛	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
不全片麻痺	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
神経圧迫	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
視野欠損	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
脳梗塞	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
代謝および栄養障害	21 (15.4%)	8 (5.9%)	10 (7.4%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	86 (29.5%)	52 (17.8%)	25 (8.6%)	9 (3.1%)	0
食欲減退	9 (6.6%)	7 (5.1%)	2 (1.5%)	0	0	34 (11.6%)	27 (9.2%)	6 (2.1%)	1 (0.3%)	0
高コレステロール血症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	19 (6.5%)	13 (4.5%)	6 (2.1%)	0	0
高血糖	4 (2.9%)	0	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	15 (5.1%)	10 (3.4%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0
高トリグリセリド血症	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.7%)	10 (3.4%)	8 (2.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
高カリウム血症	0	0	0	0	0	8 (2.7%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0
脱水	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	4 (1.4%)	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0
高脂血症	0	0	0	0	0	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0	0	0
糖尿病	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
脂質異常症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0
低血糖	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
低カリウム血症	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
痛風	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
低カルシウム血症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
葉酸欠乏	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
食物嫌悪	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
高ナトリウム血症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
高尿酸血症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
低蛋白血症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
代謝性アルカローシス	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
ビタミンD欠乏	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	14 (10.3%)	10 (7.4%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	70 (24.0%)	37 (12.7%)	24 (8.2%)	9 (3.1%)	0
体重減少	5 (3.7%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	38 (13.0%)	22 (7.5%)	12 (4.1%)	4 (1.4%)	0
体重増加	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	8 (2.7%)	2 (0.7%)	6 (2.1%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	6 (2.1%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	6 (2.1%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	0	5 (1.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0	0	0
血中テストステロン増加	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
国際標準比減少	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
国際標準比増加	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
サイロキシン減少	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
腹部ブルイ	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
血中クレアチニン減少	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
血中尿素減少	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
血中尿素増加	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
ボレリア検査陽性	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
心拍数不整	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
トリヨードチロニン減少	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
尿量減少	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
ビタミンD減少	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン異常	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
骨スキャン異常	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
心雑音	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
凝固時間延長	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	21 (15.4%)	11 (8.1%)	10 (7.4%)	0	0	68 (23.3%)	26 (8.9%)	33 (11.3%)	9 (3.1%)	0
転倒	11 (8.1%)	8 (5.9%)	3 (2.2%)	0	0	33 (11.3%)	11 (3.8%)	18 (6.2%)	4 (1.4%)	0
肋骨骨折	6 (4.4%)	4 (2.9%)	2 (1.5%)	0	0	5 (1.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	5 (1.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0
胸部損傷	0	0	0	0	0	5 (1.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0
裂傷	0	0	0	0	0	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	4 (1.4%)	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0
挫傷	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	0	3 (1.0%)	0	0
関節損傷	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0
四肢損傷	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0	0
脊椎骨折	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
寛骨臼骨折	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	0
骨挫傷	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
肉離れ	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
靱帯捻挫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
創傷	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
背部損傷	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
圧迫骨折	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
肋軟骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
眼瞼損傷	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
腓骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
頭部損傷	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
眼窩周囲出血	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
外傷後疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
恥骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
放射線性直腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
瘢痕	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
漿液腫	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
皮膚創傷	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
胸骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
サンバーン	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
腱断裂	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
上肢骨折	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
創合併症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
事故	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
吻合部潰瘍	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
眼外傷	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
熱傷	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
歯牙破折	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (19.1%)	19 (14.0%)	4 (2.9%)	3 (2.2%)	0	56 (19.2%)	32 (11.0%)	18 (6.2%)	6 (2.1%)	0
呼吸困難	3 (2.2%)	2 (1.5%)	0	1 (0.7%)	0	13 (4.5%)	8 (2.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0
鼻出血	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0	0	8 (2.7%)	6 (2.1%)	2 (0.7%)	0	0
咳嗽	7 (5.1%)	5 (3.7%)	2 (1.5%)	0	0	7 (2.4%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	0	0
鼻漏	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0	0	5 (1.7%)	5 (1.7%)	0	0	0
鼻閉	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	5 (1.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0
口腔咽頭痛	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	5 (1.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	0
肺腫瘤	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	0	3 (1.0%)	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
鼻乾燥	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
胸水	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
発声障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
上気道うっ血	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
無気肺	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
気管支拡張症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
慢性呼吸不全	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
肺障害	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
鼻潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
咽頭出血	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
胸膜肥厚	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
肺水腫	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
喘鳴	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
低酸素症	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	41 (30.1%)	18 (13.2%)	12 (8.8%)	11 (8.1%)	0	50 (17.1%)	25 (8.6%)	19 (6.5%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)
血尿	10 (7.4%)	7 (5.1%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	14 (4.8%)	9 (3.1%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0
尿失禁	3 (2.2%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0	10 (3.4%)	4 (1.4%)	6 (2.1%)	0	0
排尿困難	9 (6.6%)	6 (4.4%)	3 (2.2%)	0	0	9 (3.1%)	7 (2.4%)	2 (0.7%)	0	0
頻尿	6 (4.4%)	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0	9 (3.1%)	6 (2.1%)	3 (1.0%)	0	0
夜間頻尿	8 (5.9%)	5 (3.7%)	3 (2.2%)	0	0	6 (2.1%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	0
尿閉	8 (5.9%)	1 (0.7%)	5 (3.7%)	2 (1.5%)	0	5 (1.7%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	4 (1.4%)	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0
尿意切迫	4 (2.9%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
急性腎障害	2 (1.5%)	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
膀胱痙縮	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
腎結石症	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
腎仙痛	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
腎嚢胞	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
尿臭異常	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
水腎症	6 (4.4%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
緊張性膀胱	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
尿路結石	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
腎不全	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
尿路閉塞	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
膀胱障害	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
膀胱頚部閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
水尿管症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
腎線維症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
乏尿	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
腎動脈瘤	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
腎萎縮	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
尿路痛	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
尿流量減少	3 (2.2%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
慢性腎臓病	2 (1.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0
急性腎前性腎不全	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
腎動脈狭窄症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腹圧性尿失禁	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿道狭窄	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0
精神障害	11 (8.1%)	8 (5.9%)	3 (2.2%)	0	0	40 (13.7%)	25 (8.6%)	14 (4.8%)	1 (0.3%)	0
不眠症	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0	0	11 (3.8%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	0	0
不安	4 (2.9%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	0	8 (2.7%)	3 (1.0%)	5 (1.7%)	0	0
うつ病	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	6 (2.1%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0
抑うつ気分	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0	0	0
激越	0	0	0	0	0	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0	0	0
無感情	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
気分変化	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
悪夢	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
感情不安定	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
譫妄	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
失見当識	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
易刺激性	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
神経過敏	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
情動障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
心臓障害	14 (10.3%)	4 (2.9%)	4 (2.9%)	6 (4.4%)	0	25 (8.6%)	6 (2.1%)	12 (4.1%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)
心房細動	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	6 (2.1%)	0	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0
狭心症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	4 (1.4%)	0	4 (1.4%)	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	0	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)
冠動脈疾患	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
冠動脈硬化症	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0	0
動悸	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
徐脈	3 (2.2%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
急性冠動脈症候群	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
うっ血性心不全	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
期外収縮	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
不安定狭心症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
心不全	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
心肥大	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
心筋症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
頻脈	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0
心房粗動	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	7 (5.1%)	3 (2.2%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	23 (7.9%)	16 (5.5%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	0
白内障	2 (1.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	5 (1.7%)	0	1 (0.3%)	4 (1.4%)	0
霧視	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	4 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0
結膜出血	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
眼そう痒症	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
眼乾燥	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
結膜充血	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
複視	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
乾性加齢黄斑変性	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
眼出血	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
眼痛	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
眼瞼そう痒症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
黄斑線維症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
新生血管加齢黄斑変性	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
開放隅角緑内障	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
網膜剥離	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
硝子体剥離	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
加齢黄斑変性	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
乱視	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
緑内障	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧性網膜症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体変性	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	5 (3.7%)	4 (2.9%)	0	1 (0.7%)	0	23 (7.9%)	11 (3.8%)	7 (2.4%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)
貧血	4 (2.9%)	3 (2.2%)	0	1 (0.7%)	0	13 (4.5%)	8 (2.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	5 (1.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
内出血発生の増加傾向	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
生殖系および乳房障害	15 (11.0%)	10 (7.4%)	5 (3.7%)	0	0	20 (6.8%)	14 (4.8%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0
女性化乳房	5 (3.7%)	4 (2.9%)	1 (0.7%)	0	0	8 (2.7%)	7 (2.4%)	1 (0.3%)	0	0
亀頭包皮炎	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	0	0
性器発疹	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
前立腺炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
陰部そう痒症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
乳房圧痛	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
性器不快感	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
生殖器痛	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
前立腺石灰化	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
精巣萎縮	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
精巣痛	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
精巣腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
骨盤痛	4 (2.9%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
会陰痛	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
勃起不全	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
乳頭痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (3.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	19 (6.5%)	12 (4.1%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0
大腸腺腫	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
アクロコルドン	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
副腎腺腫	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
基底細胞癌	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
慢性骨髄性白血病	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
異形成母斑	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
骨血管腫	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
肝臓血管腫	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
脂肪腫	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
腎盂の悪性新生物	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
扁平上皮癌	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
肺扁平上皮癌	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
腫瘍熱	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	2 (1.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0
膀胱の良性新生物	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0
結腸癌	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0
悪性黒色腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0

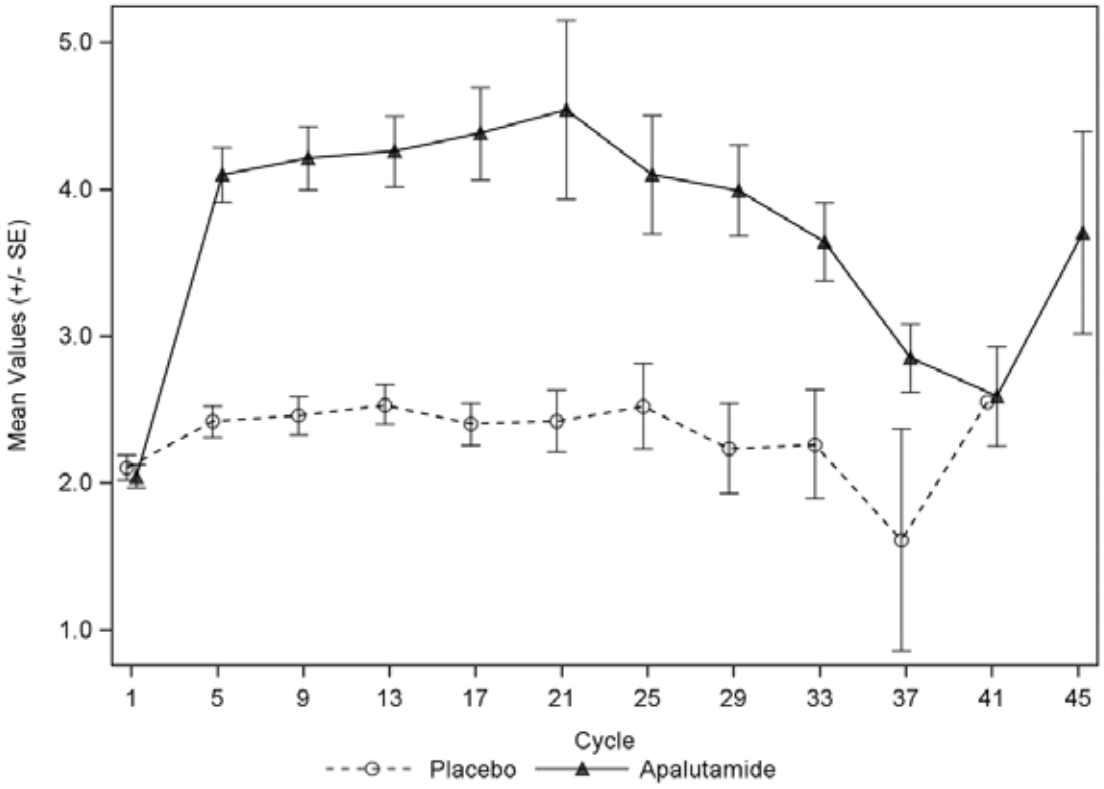
	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
内分泌障害	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	17 (5.8%)	6 (2.1%)	11 (3.8%)	0	0
甲状腺機能低下症	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	15 (5.1%)	4 (1.4%)	11 (3.8%)	0	0
甲状腺腫	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
甲状腺嚢腫	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
甲状腺腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
耳および迷路障害	3 (2.2%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0	14 (4.8%)	8 (2.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0
回転性めまい	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	7 (2.4%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0
耳鳴	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0
難聴	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
聴力低下	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
耳垢栓塞	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
耳不快感	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
乗物酔い	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	11 (3.8%)	10 (3.4%)	0	1 (0.3%)	0
胆石症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0	0	0
脂肪肝	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
肝腫大	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
急性胆管炎	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0
胆道気腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	4 (2.9%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	0	0	4 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0
季節性アレルギー	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
過敏症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
薬物過敏症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	0
脳血管動静脈奇形	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
皮様嚢腫	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0

	Placebo					Apalutamide				
	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4
汗孔角化症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
陰嚢水瘤	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
製品の問題	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
医療機器不具合	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0
医療機器のゆるみ	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Table does not include Grade 5 events.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28 days.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity grade is used. If a subject has all adverse events with missing toxicity grades, the subject is only counted in the total column.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.
Note: Toxicity Grade is based on NCI common toxicity criteria, version 4.0.

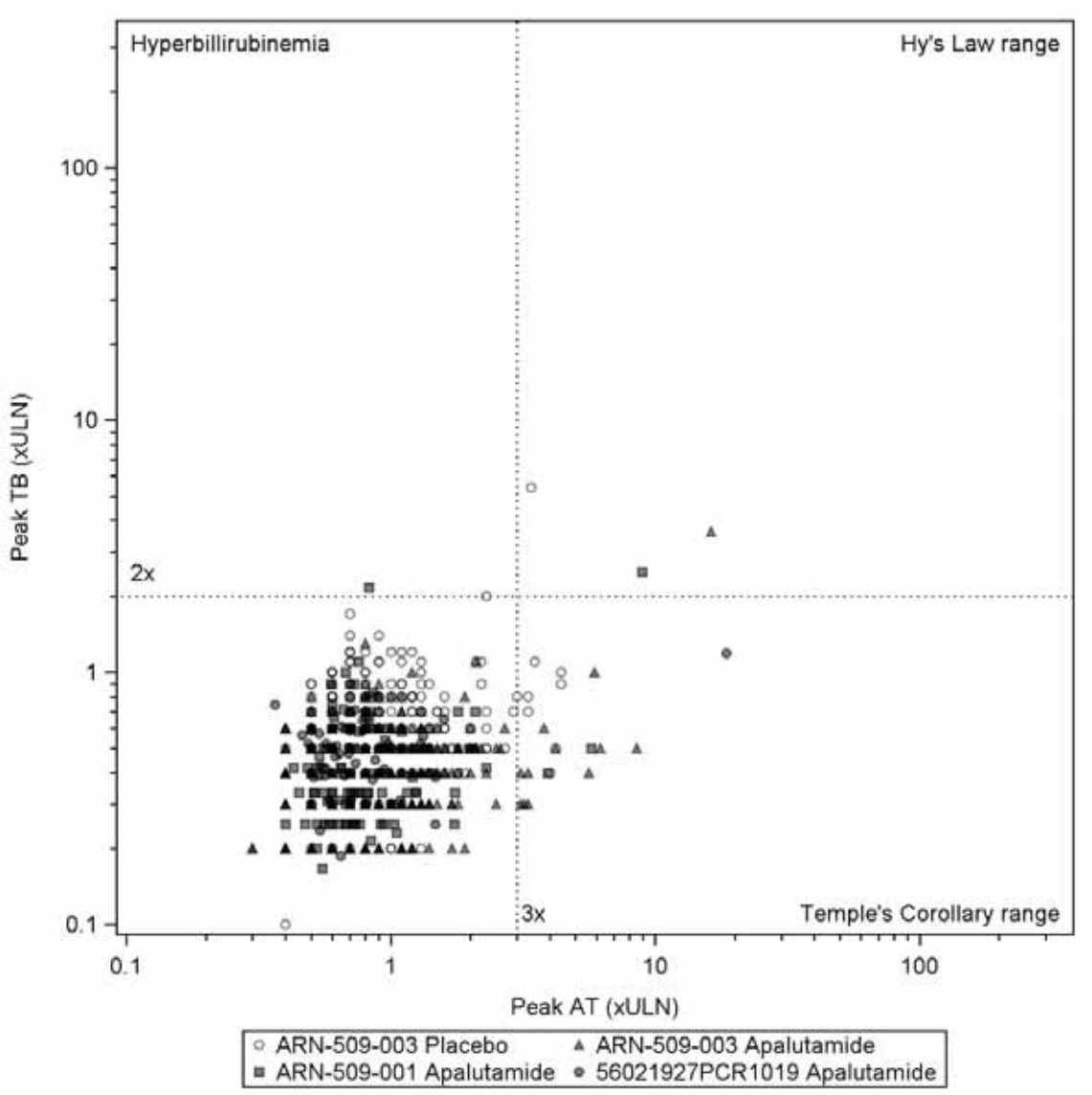
[TSFAE04T.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE04T.SAS] 10AUG2017, 13:28

図 2.7.4.6-付録-1 ARN-509-003 試験の甲状腺刺激ホルモン（平均値）の推移［安全性解析対象集団］



[GSFLAB01A.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\GSFLAB01A.SAS] 09AUG2017, 18:53

図 2.7.4.6-付録-2 ARN-509-003 試験，ARN-509-001 試験及び PCR1019 試験の eDISH 評価［安全性併合解析対象集団］



Peak TB=Peak Total Bilirubin; Peak AT=Maximum of (ALT, AST)

[GSFLAB01.RTF] [JNJ-56021927\Z_SCS\DBR_ARN509003SCS\RE_ARN509003SCS\PROD\GSFLAB01.SAS] 11AUG2017, 13:36

2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法：該当なし

2.7.2 臨床薬理試験：「参考文献」の項

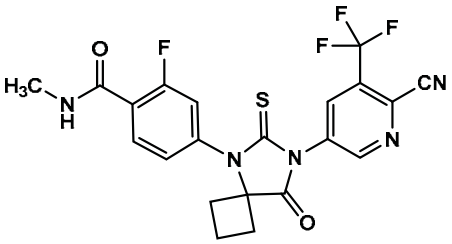
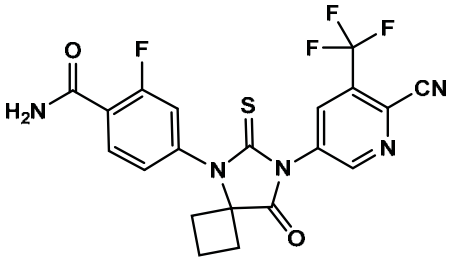
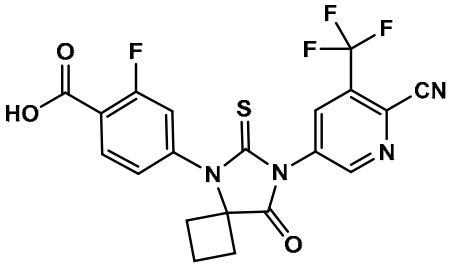
2.7.3 臨床的有効性：「参考文献」の項

2.7.4 臨床的安全性：「参考文献」の項

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 5
全臨床試験一覧表 5
2.7.6.1 海外臨床第 I 相試験（ARN-509-006 試験，参考資料：5.3.1.1.1） 12
2.7.6.2 海外臨床第 I 相試験（56021927PCR1007 試験，参考資料：5.3.1.2.1） 22
2.7.6.3 海外臨床第 I 相試験（56021927PCR1011 試験，参考資料：5.3.1.2.2） 29
2.7.6.4 海外臨床第 I 相試験（56021927PCR1015 試験，参考資料：5.3.1.2.3） 37
2.7.6.5 海外臨床第 I 相試験（56021927PCR1017 試験，参考資料：5.3.1.2.4） 43
2.7.6.6 国内臨床第 I 相試験（56021927PCR1021 試験，評価資料：5.3.3.1.1） 48
2.7.6.7 海外臨床第 I 相試験（56021927PCR1018 試験，参考資料：5.3.3.3.1） 57
2.7.6.8 海外臨床第 I 相試験（56021927PCR1012 試験，参考資料：5.3.3.4.1） 64
2.7.6.9 海外臨床第 I 相試験（56021927PCR1020 試験，参考資料：5.3.3.4.2） 70
2.7.6.10 海外臨床第 Ib 相試験（56021927PCR1010 試験，参考資料：5.3.3.4.3-1，5.3.3.4.3-2） 78
2.7.6.11 海外臨床第 Ib 相試験（56021927PCR1019 試験，参考資料：5.3.4.2.1） 90
2.7.6.12 国際共同第 III 相試験（ARN-509-003 試験，評価資料：5.3.5.1.1） 99
2.7.6.13 海外臨床第 I/II 相試験（ARN-509-001 試験，評価資料：5.3.5.2.1-1，5.3.5.2.1-2） 139
2.7.6.14 国内臨床第 I 相試験（56021927PCR1008 試験，評価資料：5.3.5.2.2） 167

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, ARN-509）	(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 （ARN000308）	N-desmethyl apalutamide （M3）		代謝物
JNJ-56142021 （ARN000066）	酸代謝物（M4）		代謝物

略号又は略称	名称及び内容
AAP	アビラテロン酢酸エステル + prednisone（abiraterone acetate plus prednisone）
ADT	アンドロゲン除去療法（androgen deprivation therapy）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
ANOVA	分散分析（analysis of variance）
AR	アンドロゲン受容体（androgen receptor）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
AUC_{0-24}	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC（area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time 24 hours after dosing）
AUC_{0-t}	投与後 0 時間から t 時間までの AUC（area under plasma concentration-time curve from time 0 to time x hours after dosing）
AUC_{∞}	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC（area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinite time）
$\%AUC_{\infty,ex}$	AUC_{∞}に対する外挿部分の割合（percentage of AUC_{∞} obtained by extrapolation）
AUC_{last}	投与後 0 時間から最終濃度定量可能時点までの AUC（area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration）
BA	バイオアベイラビリティ（bioavailability）
BCRP	乳癌耐性たん白質（breast cancer resistance protein）
BMI	体格指数（body mass index）
CI	信頼区間（confidence interval）
CL/F	みかけの全身クリアランス（total apparent clearance following administration）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum observed plasma concentration）

略号又は略称	名称及び内容
C_{min}	最低血漿中濃度（minimum observed plasma concentration）
CRPC	去勢抵抗性前立腺癌（castration-resistant prostate cancer）
CT	コンピュータ断層撮影（computed tomography）
CTC	末梢血循環腫瘍細胞（circulating tumor cells）
C_{trough}	投与直前のトラフにおける血漿中濃度（trough plasma concentration just prior to dose）
CV	変動係数（coefficient of variation）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
DDI	薬物相互作用（drug-drug interaction）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
DOC	デオキシコルチコステロン（deoxycorticosterone）
ECG	心電図（electrocardiogram）
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EOT	投与終了（end-of-treatment）
GMR	幾何平均比（geometric mean ratio）
[redacted]	[redacted]（[redacted]）
HPMC-AS	ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸エステルコハク酸エステル（hydroxypropyl methylcellulose-acetate succinate）
HR	ハザード比（hazard ratio）
HR（2.7.6.11 のみ）	心拍数（heart rate）
IDMC	独立データモニタリング委員会（Independent Data Monitoring Committee）
λ_z	終末相の一次反応速度定数（first-order rate constant associated with the terminal portion of the curve）
mCRPC	転移性去勢抵抗性前立腺癌（metastatic castration-resistant prostate cancer）
MedDRA	医薬品規制用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MFS	無転移生存期間（metastasis-free survival）
MPR	代謝物／親化合物比（metabolite-to-parent drug ratio）
MRI	核磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging）
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
NM-CRPC	非転移性去勢抵抗性前立腺癌（non-metastatic castration-resistant prostate cancer）
OS	全生存期間（overall survival）
PCWG2	前立腺癌臨床試験ワーキンググループ 2（Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2）
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（i.e., progression-free survival during first subsequent therapy）］
P-gp	P 糖たん白質（p-glycoprotein）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PSA	前立腺特異抗原（prostate-specific antigen）
PSD	粒子径分布（particle size distribution）
PT	基本語（preferred term）
QOL	生活の質（quality of life）
QTc	補正 QT 間隔（corrected QT interval）
QTcB	Bazett 法で補正した QT 間隔（QT interval corrected by Bazett formula）
QTcF	Fridericia 法で補正した QT 間隔（QT interval corrected by Fridericia formula）
QTcP	試験固有の補正係数を用いて補正した QT 間隔（QT interval using study-specific Power）
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SAE	重篤な有害事象（serious adverse event）
SD	標準偏差（standard deviation）
[redacted]	[redacted]（[redacted]）

略号又は略称	名称及び内容
SOC	器官別大分類（system organ class）
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
$t_{1/2,\lambda}$	終末相の消失半減期［elimination half-life associated with the terminal slope (λ_z) of the semi-logarithmic drug concentration-time curve］
t_{last}	最終定量可能時間（time to last quantifiable plasma concentration）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time to reach the maximum observed plasma concentration）
TSH	甲状腺刺激ホルモン（thyroid stimulating hormone）
TTM	転移までの期間（time to metastasis）

2.7.6　個々の試験のまとめ

全臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況，報告書の種類
薬物動態安全性（第I相）	ARN-509-006	5.3.1.1.1	主要目的 · アパルタミドの排泄率及び排泄経路，並びに尿，糞及び呼気中の物質収支（マスバランス）を決定する。 · 血漿及び全血液中の総放射性物質の薬物動態（PK）を評価する。 · 血漿中のアパルタミド及びその代謝物のPKを評価する。 · アパルタミドの絶対的経口バイオアベイラビリティを決定する。 副次目的 · 血漿，尿及び糞中のアパルタミド代謝物を同定し定量する。 · アパルタミド及び ^{14}C 標識アパルタミド（100 µg又は400 µg）の安全性及び忍容性を評価する。	非盲検試験	被験薬 治験薬1：アパルタミド（軟カプセル剤）240 mg単回投与 治験薬2：^{14}C 標識アパルタミド（注射剤）100 µg / 9.25 kBq（250 nCi）単回投与 治験薬3：^{14}C 標識アパルタミド（硬カプセル剤）400 µg / 37 kBq（1000 nCi）単回投与 パートA：治験薬1の経口投与から約2時間後に治験薬2を静脈内投与 パートB：治験薬1及び治験薬3を経口投与	全体：12例 パートA及びB：各6例	健康成人男性	1回	完了 完全な報告書

(1)

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況，報告書の種類
薬物動態安全性（第I相）	56021927 PCR1007	5.3.1.2.1	主要目的 アパルタミド錠剤（7種類）の PK，及びアパルタミド軟カプセル剤と比較したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する。 副次目的 アパルタミドの安全性及び忍容性を評価する。	ランダム化，非盲検，並行群間試験	被験薬 アパルタミド（錠剤 B～H）：240 mg 単回投与 対照薬 アパルタミド（軟カプセル剤 A）：240 mg 単回投与 被験者を軟カプセル剤 A 又は錠剤 B～H のいずれかの投与にランダム化（A 群～H 群）し，空腹時に経口投与した。 軟カプセル剤 A：30 mg 軟カプセル剤×8 錠剤 B：60 mg[redacted] 錠剤 C：120 mg[redacted] 錠剤 D：60 mg[redacted] 錠剤 E：120 mg[redacted] 錠剤 F：120 mg[redacted] 錠剤 G：60 mg[redacted] 錠剤 H：120 mg[redacted]	全体：120 例 A 群～H 群：各 15 例	健康成人男性	1 回	完了 完全な報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況，報告書の種類
薬物動態安全性（第I相）	56021927 PCR1011	5.3.1.2.2	主要目的 アパルタミド錠剤（3種類）のPK，及びアパルタミド軟カプセル剤と比較したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する。 副次目的 ・アパルタミド錠剤（3種類）のうち1剤を食後単回投与したときのPKを評価する。 ・アパルタミドの安全性及び忍容性を評価する。	ランダム化，非盲検，並行群間試験	被験薬 アパルタミド（錠剤B～D）：240 mg単回投与 対照薬 アパルタミド（軟カプセル剤A）：240 mg単回投与 被験者を軟カプセル剤A又は錠剤B～Dのいずれかの投与にランダム化（A群～D群）し，空腹時に経口投与した。E群では朝食（高脂肪食）の摂取から30分後に錠剤Bを経口投与した。いずれの投与群も投与後4時間まで絶食とした。 軟カプセル剤A：30 mg軟カプセル剤×8 錠剤B：60 mg[redacted]（[redacted]比[redacted]）錠×4 錠剤C：60 mg[redacted]（[redacted]比[redacted]）錠×4 錠剤D：60 mg[redacted]（[redacted]比[redacted]）錠×4	全体：75例 A群～E群：各15例	健康成人男性	1回	完了 完全な報告書
薬物動態安全性（第I相）	56021927 PCR1015	5.3.1.2.3	主要目的 異なるSDPバッチから製造されたアパルタミドを投与したときの，バイオアベイラビリティに対して粒子径分布が及ぼす影響を評価する。 副次目的 アパルタミドの安全性及び忍容性を評価する。	ランダム化，非盲検，2-wayクロスオーバー試験	被験薬 アパルタミド（錠剤B～E）：60 mg単回投与 対照薬 アパルタミド（錠剤A）：60 mg単回投与 粒子径の異なる錠剤A～Eのうち2種の投与のため，被験者を8つの投与順序（AB，BA，AC，CA，AD，DA，AE，EA）のいずれかにランダム化し，空腹時に経口投与した。	全体：56例 各群7例	健康成人男性	2回	完了 完全な報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況，報告書の種類
薬物動態安全性（第I相）	56021927 PCR1017	5.3.1.2.4	主要目的 製造施設が異なるアパルタミドを投与したときのバイオアベイラビリティを評価する。 副次目的 アパルタミドの安全性及び忍容性を評価する。	ランダム化，非盲検，2-wayクロスオーバー試験	被験薬 アパルタミド（錠剤 B 及び C）：60 mg 単回投与 対照薬 アパルタミド（錠剤 A）：60 mg 単回投与 製造施設の異なる錠剤 A～C のうち 2 種の投与のため，被験者を 4 つの投与順序（AB，BA，AC，CA）のいずれかにランダム化し，空腹時に経口投与した。	全体：48 例 各群 12 例	健康成人男性	2 回	完了 完全な報告書
薬物動態安全性（第I相）	56021927 PCR1021	5.3.3.1.1	主要目的 アパルタミド及びその代謝物の PK を評価する。 副次目的 アパルタミドの用量比例性，安全性及び忍容性を評価する。	ランダム化，非盲検，並行群間試験	被験薬 アパルタミド（錠剤）：60，120 又は 240 mg 単回投与 空腹時経口投与	全体：18 例 60，120 及び 240 mg 群：各 6 例	日本人健康成人男性	1 回	完了 完全な報告書
薬物動態安全性（第I相）	56021927 PCR1018	5.3.3.3.1	主要目的 軽度又は中等度肝機能障害患者を対象にアパルタミドの PK を肝機能正常被験者と比較検討する。 副次目的 アパルタミドの安全性を評価する。	多施設共同，非盲検試験	被験薬 アパルタミド（錠剤）：240 mg 単回投与 経口投与	全体：24 例 肝機能正常被験者：8 例 軽度又は中等度肝機能障害患者：各 8 例	肝機能正常成人男性，軽度又は中等度の肝機能障害を有する成人男性患者	1 回	完了 完全な報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況，報告書の種類
薬物動態安全性（第I相）	56021927 PCR1012	5.3.3.4.1	主要目的 アパルタミド及びその代謝物の PK に対する，強力なチトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤イトラコナゾール反復投与の影響を評価する。 副次目的 · アパルタミド及びその代謝物の PK に対する，強力な CYP2C8 阻害剤 gemfibrozil 反復投与の影響を評価する。 · アパルタミドの単独投与時，及びイトラコナゾール又は gemfibrozil との併用時の安全性を評価する。	ランダム化，非盲検，並行群間，薬物相互作用試験	被験薬 アパルタミド（軟カプセル剤）：240 mg 単回投与 対照薬 イトラコナゾール：200 mg Gemfibrozil：1200 mg 被験者を以下のいずれかの投与群にランダム化した。 A 群：Day 1 にアパルタミドを経口投与 B 群：Day 1～32 にイトラコナゾール 200 mg/日を 1 日 1 回経口投与し，Day 4 にアパルタミドを経口投与 C 群：Day 1～32 に gemfibrozil 1200 mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与し，Day 4 にアパルタミドを経口投与	全体：45 例 A 群～C 群：各 15 例	健康成人男性	1 回	完了 完全な報告書
薬物動態安全性（第I相）	56021927 PCR1020	5.3.3.4.2	主要目的 CYP 酵素群及びトランスポーターに対する基質を単回投与したときの，基質の PK に及ぼすアパルタミド反復投与の影響を評価する。 副次目的 CYP 酵素群及びトランスポーターに対する特異的な基質の存在下で，アパルタミドの定常状態の PK，及び安全性を評価する。	多施設共同，非盲検，薬物相互作用試験	被験薬 アパルタミド（錠剤）：240 mg カクテル薬：ミダゾラム 2 mg，ワルファリン 10 mg，オメプラゾール 40 mg 及びフェキソフェナジン 30 mg ピオグリタゾン：15 mg ロスバスタチン：10 mg 前投与期：アパルタミドを投与せず，Day 1 にカクテル薬，Day 8 にピオグリタゾン，Day 9 にロスバスタチンを単回経口投与 投与期：28 日間を 1 サイクルとし，サイクル 1 Day 1（Day 15）以降アパルタミドの 1 日 1 回経口投与を開始し，サイクル 2 Day 1（Day 43）にカクテル薬，サイクル 2 Day 8（Day 50）にピオグリタゾン，サイクル 2 Day 9（Day 51）にロスバスタチンを単回経口投与	23 例	去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）患者	疾患進行，許容できない有害事象の発現又は同意撤回等まで	実施中 中間報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況，報告書の種類
薬物動態 安全性 （第 Ib 相）	56021927 PCR1010	5.3.3.4.3-1 5.3.3.4.3-2	主要目的 アビラテロン酢酸エステル＋prednisone（AAP 療法）とアパルタミドを併用したときの，アビラテロン及び prednisone の定常状態の PK に及ぼすアパルタミド反復投与の影響を評価する。 副次目的 AAP 療法との併用時のアパルタミドの PK，安全性及び有効性を評価する。	多施設共同，非盲検，薬物相互作用試験	被験薬 アパルタミド（軟カプセル剤又は錠剤）：240 mg アビラテロン酢酸エステル：1000 mg Prednisone：10 mg 28 日間を 1 サイクルとし，サイクル 1 Day 1～7 に AAP 療法（アビラテロン酢酸エステル 1000 mg/日を 1 日 1 回経口投与＋prednisone 10 mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与）を実施し，サイクル 1 Day 8 以降は AAP 療法との併用下でアパルタミドを 1 日 1 回経口投与	全体：57 例 Cohort 1：29 例 Cohort 2：28 例	転移性 CRPC（mCRPC）患者	疾患進行，許容できない有害事象の発現又は同意撤回等まで	実施中 中間報告書
薬物動態 安全性 薬力学（心電図） （第 Ib 相）	56021927 PCR1019	5.3.4.2.1	主要目的 アパルタミド及びその代謝物の心室再分極［Fridericia 法で補正した QT 間隔（QTcF）］に対する作用を評価する。 副次目的 · QTcF 以外の心電図パラメータに対するアパルタミドの作用を評価する。 · アパルタミド及びその活性代謝物の血漿中濃度と QTcF との関連性を明らかにする。 · アパルタミド及びその活性代謝物の PK を評価する。 · アパルタミドの安全性を評価する。	多施設共同，非盲検，QT/QTc 評価試験	被験薬 アパルタミド（錠剤）：240 mg 28 日間を 1 サイクルとし，1 日 1 回経口投与	45 例	CRPC 患者	疾患進行，許容できない有害事象の発現又は同意撤回等まで	実施中 中間報告書
安全性 有効性 （第 III 相）	ARN-509-003	5.3.5.1.1	主要目的 無転移生存期間におけるアパルタミドのプラセボに対する優越性を検証する。 副次目的 転移までの期間，無増悪生存期間，臨床症状が悪化するまでの期間，全生存期間，細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間，安全性及び忍容性をアパルタミド群とプラセボ群で比較する。	多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験	被験薬 アパルタミド（軟カプセル剤又は錠剤）：240 mg 対照薬 プラセボ：軟カプセル剤又は錠剤 28 日間を 1 サイクルとし，アンドロゲン除去療法との併用下で，アパルタミド又はプラセボを 1 日 1 回経口投与	全体：1207 例 アパルタミド群：806 例 プラセボ群：401 例	非転移性 CRPC（NM-CRPC）患者（日本人を含む）	疾患進行，許容できない有害事象の発現又は同意撤回等まで	実施中 中間報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況，報告書の種類
薬物動態 安全性 有効性 （第 I/II 相）	ARN-509-001	5.3.5.2.1-1 5.3.5.2.1-2	＜第 I 相パート＞ 主要目的 · アパルタミドの投与量を漸増したときの安全性を評価する。 · 用量制限毒性が認められる最大耐量及び第 II 相推奨用量を決定する。 副次目的 · 単回投与及び反復投与後のアパルタミドの PK を評価する。 · 抗腫瘍効果を評価する。 · 内分泌ホルモン，並びに末梢血循環腫瘍細胞（CTC）数及びその分子種プロファイルの投与前後での変化を探索する。 ＜第 II 相パート＞ 主要目的 前立腺癌臨床試験ワーキンググループ 2 の規準に基づく 12 週時点の前立腺特異抗原（PSA）奏効率を評価する。 副次目的 · 抗腫瘍効果を評価する。 · CTC 数及びその分子種プロファイルの投与前後での変化を探索する。 · アパルタミドの吸収に対する食事の影響，及び心室再分極に対するアパルタミドの影響を評価する。 · 最大耐量及び第 II 相推奨用量でアパルタミドを投与したときの安全性を評価する。	多施設共同，非盲検，用量漸増，proof-of-concept 試験	＜第 I 相パート＞ 被験薬 アパルタミド（軟カプセル剤）：30，60，90，120，180，240，300，390 又は 480 mg PK Week：単回経口投与 連続投与期：28 日間を 1 サイクルとし，1 日 1 回（又は 2 回に分け）経口投与 ＜第 II 相パート＞ 被験薬 アパルタミド（軟カプセル剤又は錠剤）：240 mg 28 日間を 1 サイクルとし，1 日 1 回経口投与	＜第 I 相パート＞ 30 例 ＜第 II 相パート＞ 全体：97 例 Cohort 1：51 例 Cohort 2：25 例 Cohort 3：21 例	＜第 I 相パート＞ mCRPC 患者 ＜第 II 相パート＞ Cohort 1：NM-CRPC 患者 Cohort 2：化学療法歴がない mCRPC 患者 Cohort 3：アビラテロン酢酸エステルの治療歴を有する mCRPC 患者	疾患進行，許容できない有害事象の発現又は同意撤回等まで	実施中 中間報告書
薬物動態 安全性 有効性 （第 I 相）	56021927PCR1008	5.3.5.2.2	主要目的 日本人を対象にアパルタミドの安全性及び忍容性を評価する。 副次目的 単回投与及び反復投与後のアパルタミドの PK を評価する。	多施設共同，非盲検試験	被験薬 アパルタミド（軟カプセル剤又は錠剤）：240 mg PK Week：単回経口投与 連続投与期：28 日間を 1 サイクルとし，1 日 1 回経口投与	6 例	日本人 mCRPC 患者	疾患進行，許容できない有害事象の発現又は同意撤回等まで	実施中 中間報告書

2.7.6.1　海外臨床第 I 相試験（ARN-509-006 試験，参考資料：5.3.1.1.1）

2.7.6.1.1　概要

2.7.6.1.1.1　計画

(1) 治験の標題

健康成人を対象とした，ARN-509（アパルタミド，以下本薬）の絶対的バイオアベイラビリティを検討するマイクロドーズ試験，並びに吸収，代謝及び排泄を検討するマイクロトレーサー試験

(2) 治験実施医療機関

海外 1 施設

(3) 公表文献（引用文献）

なし

(4) 治験実施期間

2013 年 3 月 6 日（最初の被験者のスクリーニング日）～2013 年 5 月 30 日（最後の被験者の後観察日）

(5) 開発の相

第 I 相

(6) 目的

主要目的

- アパルタミドの排泄率及び排泄経路，並びに尿，糞及び呼気中の物質収支（マスバランス）を決定する。
- 血漿及び全血液中における，総放射性物質の薬物動態（PK）を決定する。
- 血漿中のアパルタミド及び代謝物の PK を決定する。
- 本薬（軟カプセル剤）の絶対的経口バイオアベイラビリティ（BA）を決定する。

副次目的

- 血漿，尿及び糞中において，アパルタミド代謝物を同定し定量する。
- 本薬 240 mg を経口投与後，^{14}C 標識アパルタミド［9.25 kBq（250 nCi）］100 μg を静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

・ ^{14}C 標識アパルタミド［37 kBq（1000 nCi）］及び本薬 240 mg を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

(7) 治験方法

デザイン

2 パートから成る非盲検・パラレルデザイン単回投与試験（各パート 6 例）

パート A の被験者には，本薬 240 mg（軟カプセル剤）の経口投与約 2 時間後［アパルタミドの平均最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）に相当］，^{14}C 標識アパルタミド［9.25 kBq（250 nCi）］100 μg を静脈内投与した。

パート B の被験者には，^{14}C 標識アパルタミド［37 kBq（1000 nCi）］及び本薬 240 mg（軟カプセル剤）を経口投与した。

投与群

パート A

Day 1 に，本薬 240 mg（軟カプセル剤）の経口投与約 2 時間後，^{14}C 標識アパルタミド［9.25 kBq（250 nCi）］100 μg を 15 分間かけて静脈内投与した。

パート B

Day 1 に ^{14}C 標識アパルタミド［37 kBq（1000 nCi）］及び本薬 240 mg（軟カプセル剤）を単回経口投与した。

手順及び評価

パート A

PK 用血液検体採取

血漿中のアパルタミド，並びに代謝物 M3（ARN000308：N-desmethyl 代謝物）及び M4（ARN000066：酸代謝物）測定用の検体は以下の時点で採取した：

Day 1 の経口投与前，及び経口投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，10，14，24（Day 2），48（Day 3），72（Day 4），96（Day 5），120（Day 6），144（Day 7），216（Day 10），312（Day 14），480（Day 21），648（Day 28），984（Day 42）及び 1320（Day 56）時間

血漿中の ^{14}C 標識アパルタミド（親化合物）測定用の検体は以下の時点で採取した：

Day 1 の静脈内投与開始前（経口投与 2 時間後），並びに静脈内投与開始後 5，15（静脈内投与終了前），20，30 分，及び 1，2，4，6，8，12，22（Day 2），46（Day 3），70（Day 4），94（Day 5），118（Day 6），142（Day 7），214（Day 10），310（Day 14），478（Day 21），646（Day 28），982（Day 42）及び 1318（Day 56）時間

安全性評価

治験期間中，有害事象を記録した。バイタルサイン，ECG 及び臨床検査は事前に規定した時点で評価した。治験薬と関連性がある有害事象は，治験薬との因果関係が「可能性小（possibly）」，「ほぼ確実（likely）」及び「関連あり（definitely）」と判断された事象とした。

パート B

PK 用血液検体採取

血漿中のアパルタミド，代謝物 M3 及び M4，並びに総放射性物質及び代謝プロファイリング用の検体は以下の時点で採取した：

投与前及び投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，24（Day 2），48（Day 3），72（Day 4），120（Day 6），168（Day 8），240（Day 11），336（Day 15），504（Day 22），672（Day 29），1008（Day 43），1344（Day 57）及び 1680（Day 71）時間。代謝プロファイリング用血漿，尿及び糞検体は総放射性物質の測定結果に基づき選択した。

全血液中における総放射性物質の PK 用の検体は以下の時点で採取した：

投与前及び投与後 1，4，8，12，24（Day 2），48（Day 3），72（Day 4），120（Day 6）及び 168（Day 8）時間

尿検体採取

総放射性物質及び代謝プロファイリング用の検体は以下の時点で採取した：

投与前，及び Day 1～10，14～15，21～22，28～29，42～43，56～57 及び 70～71 は 24 時間間隔

糞検体採取

総放射性物質及び代謝プロファイリング用の検体は以下の時点で採取した：

投与前，及び Day 1～10，14～15，21～22，28～29，42～43，56～57 及び 70～71 は 24 時間間隔。各入院（24 時間）の 24 時間前から自宅で糞を採取した。

呼気検体採取

総放射性物質用の検体は以下の時点で採取した：

投与前，及び投与後 1，4，8，12，24（Day 2），48（Day 3），72（Day 4），120（Day 6）及び 168（Day 8）時間

安全性評価

治験期間中，有害事象を記録した。バイタルサイン，ECG 及び臨床検査は事前に規定した時点で評価した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

	パート A		パート B	
	安全性	薬物動態	安全性	薬物動態
計画被験者数	6	6	6	6
組入れ被験者数	6	6	6	6
評価被験者数	6	6	6	6

(9) 診断及び主な組入れ基準

年齢：50～80 歳

体格指数（BMI）：18.5～30.0 kg/m^2

対象被験者：健康成人男性

(10) 被験薬，含量，剤型及びバッチ番号

治験薬 1（パート A 及び B）

有効成分：アパルタミド

含量：240 mg

剤型：30 mg 経口カプセル剤（軟カプセル剤）× 8

バッチ番号：[redacted]（no. [redacted]）

治験薬 2（パート A のみ）

有効成分：^{14}C 標識アパルタミド

含量：100 μg / 9.25 kBq（250 nCi）

剤型：20 mL 注射器に静注用注射液 10 mL

バッチ番号：[redacted]

治験薬 3（パート B のみ）

有効成分：^{14}C 標識アパルタミド

含量：400 μg / 37 kBq（1000 nCi）

剤型：経口カプセル剤（00 号の硬カプセル剤）× 1

バッチ番号：[redacted]（no. [redacted]）

(11) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

なし

(12) 投与期間

単回投与

(13) 評価基準

放射性物質動態

- パート A：血漿及び血液中の総放射能，並びに血漿中の放射能 PK パラメータ
- パート B：血漿，血液，尿，糞及び呼気中の総放射能，血漿中の放射能 PK パラメータ，並びに ^{14}C 回収率。排泄率 - 時間曲線下面積（無限長に外挿）から得られる，尿及び糞中の総排泄量

薬物動態

- パート A：アパルタミド，M3 及び M4 の濃度，^{14}C 標識アパルタミド（親化合物）の血漿中濃度及び PK パラメータ（絶対的 BA を含む）
- パート B：アパルタミド，M3 及び M4 の血漿中濃度，並びに PK パラメータ

安全性

有害事象，バイタルサイン，12 誘導 ECG，臨床検査及び身体所見

(14) 統計手法

放射性物質動態パラメータ：記述統計量

PK パラメータ：記述統計量

安全性パラメータ：記述統計量

2.7.6.1.1.2 結果

(1) 対象集団

本治験には被験者 12 例が参加した。すべての被験者は，治験実施計画書に従い本治験を終了した。パート A の被験者 1 例に，^{14}C 標識アパルタミド 100 µg の予定量 10 mL より 22%少ない量が投与された。この低用量投与は，当該被験者の BA 計算に影響を与えない軽微な逸脱と考えられたため，当該被験者は，血漿中濃度及び PK パラメータの要約統計量の解析に含めた。

(2) 薬物動態

パート A

本薬 240 mg（軟カプセル剤）経口投与後，アパルタミド並びに代謝物 M3 及び M4 の t_{max}（中央値）はそれぞれ 1.01，266，3.00 時間であった。軟カプセル剤投与 2 時間後の ^{14}C 標識アパルタミド 100 µg 静脈内投与（15 分間）開始時点からでは，^{14}C 標識アパルタミドの t_{max}（中央値）は約 0.23 時間（静脈内投与終了時点）であった。アパルタミド，M3 及び M4 の最高血漿中濃度（C_{max}）の幾何平均値はそれぞれ 3.25，0.302，0.0662 µg/mL であった。アパルタミド，M3 及び ^{14}C 標識アパルタミドの血漿中濃度半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値はそれぞれ 175，248，183 時間であった。アパルタミドと代謝物 M3 及び M4 の投与後 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間

曲線下面積（AUC_{0-t}）を比較すると，アパルタミド及び M3 の AUC_{0-t}（それぞれ 185 及び 183 μg*h/mL）はいずれも M4（8.83 μg*h/mL）の約 21 倍であった。

本薬 240 mg 経口投与後の 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_{∞}）の幾何平均値は 200 μg*h/mL であった。また，^{14}C 標識アパルタミド 100 μg 静脈内投与後の AUC_{∞}の幾何平均値は 0.0719 μg*h/mL であり（投与量を 240 mg に正規化すると 173 μg*h eq/mL），本薬の絶対的バイオアベイラビリティが高いことが示された（F = 1.11，範囲 1.08～1.13）。

パート B

^{14}C 標識アパルタミド［37 kBq（1000 nCi）］及び本薬 240 mg を単回経口投与後，血漿中の総 ^{14}C 標識放射能の t_{max}（中央値）（1.25 時間）はアパルタミド（1.50 時間）と同等であった。アパルタミド，M3 及び M4 の血漿中 C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 3.18，0.322，0.0717 μg/mL であった。血漿中 $t_{1/2}$（幾何平均値）は，総 ^{14}C 標識放射能（257 時間）が，アパルタミド（148 時間）及び M3（225 時間）よりも長かった。パート A と同様に，アパルタミド及び M3 の AUC_{0-t}（それぞれ 175 及び 169 μg*h/mL）は M4（11.1 μg*h/mL）の約 15 倍であった。

総 ^{14}C 標識放射能の C_{max}，AUC_{0-t}及び AUC_{∞}（幾何平均値）は，それぞれ 2.82 μg eq/mL，413 及び 418 μg*h eq/mL であった。総 ^{14}C 標識放射能の AUC_{0-t}及び AUC_{∞}はアパルタミド，M3 及び M4 の合計と同程度であり，血漿中には，その他の代謝物がほとんどないことが示された。総 ^{14}C 標識放射能に対するアパルタミド，M3 及び M4 の曝露量比を算出すると，アパルタミド及び M3 の AUC_{0-t}はいずれも，総 ^{14}C 標識放射能のそれぞれ約 40%であり，M4 はわずかに 3%であった。

Day 71 までの累積排泄量から，無限大時間までを推定した ^{14}C 標識放射性物質の累積回収率（算術平均値）は，^{14}C 標識放射性物質の投与量の 88.9%であり，その大部分は 42 日までに回収された。^{14}C 標識放射性物質の主な排泄経路は尿（算術平均値，64.6%）であった。残りは糞（算術平均値，24.3%）で，呼気にはみられなかった（すべての被験者で <0.06%）。

総 ^{14}C 標識放射能の血液‐血漿中濃度比（幾何平均値）は 0.91～0.98 であり，投与後 168 時間まで比較的一定であった。血液‐血漿中濃度比から，アパルタミドと代謝物が血漿及び血球に迅速かつ同程度に分布することが示唆された。

表 2.7.6.1-1 血漿中のアパルタミド，M3，M4 及び ^{14}C 標識アパルタミドの PK パラメータの要約統計量（パート A）

分析項目(N)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}** (h)	AUC_{0-t} (μg*h/mL)	AUC_{∞} (μg*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	F
アパルタミド (N=6)	3.25 (2.76-3.72)	1.01 (1.00-1.50)	185 (148-235)	200 (162-247)	175 (135-229)	1.11 (1.08-1.13)
代謝物 M3 (N=6)	0.302 (0.243-0.420)	265.84 (144.00-313.70)	183 (159-210)	199 (170-240)	248 (178-357)	
代謝物 M4 (N=6)*	0.0662 (0.0335-0.0913)	3.00 (2.00-6.00)	8.83 (3.52-18.0)			
^{14}C 標識アパルタミド (N=6)	0.00235 (0.00178-0.00347)	0.23 (0.08-0.42)	0.0699 (0.0538-0.0934)	0.0719 (0.0547-0.0949)	170 (115-220)	
DN ^{14}C 標識アパルタミド (N=6)	5.64 (4.27-8.33)		168 (129-224)	173 (131-228)		

DN = 240 mg に正規化された投与量（*2400）；F = 絶対的バイオアベイラビリティ；N = 被験者数
t_{max} 以外は幾何平均値（最小値－最大値），t_{max} は中央値（最小値－最大値）を示す。
* M4 の AUC_{∞} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値は算出できなかった。
** ^{14}C 標識アパルタミドの t_{max} は静脈内投与開始時に対する時間。

表 2.7.6.1-2 血漿中のアパルタミド，M3，M4 及び ^{14}C 標識放射性物質，並びに血液中の ^{14}C 標識放射性物質の PK パラメータの要約統計量（パート B）

分析項目(N)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (μg*h/mL)	AUC_{∞} (μg*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
アパルタミド (N=6)	3.18 (2.48-3.71)	1.50 (1.00-2.02)	175 (134-254)	185 (140-263)	148 (115-213)
代謝物 M3 (N=6)	0.322 (0.257-0.460)	204.00 (120.00-240.00)	169 (126-194)	186 (150-210)	225 (179-324)
代謝物 M4 (N=6)*	0.0717 (0.0612-0.0978)	3.00 (2.00-6.00)	11.1 (8.31-18.9)		
	C_{max} (μg eq/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (μg*h eq/mL)	AUC_{∞} (μg*h eq/mL)	$t_{1/2}$ (h)
^{14}C 標識放射性物質 (N=6)	2.82 (2.18-4.30)	1.25 (0.50-2.00)	413 (357-475)	418 (361-485)	257 (208-290)
^{14}C 標識放射性物質 (N=6)（血液中）**	2.34 (1.63-2.80)	1.00 (1.00-1.00)	133 (119-159)		

N = 被験者数
t_{max} 以外は幾何平均値（最小値－最大値），t_{max} は中央値（最小値－最大値）で示す。
* M4 の AUC_{∞} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値は算出できなかった。
** 血液中の ^{14}C 標識放射性物質の AUC_{0-t} は t = 168 時間まで算出した。

表 2.7.6.1-3 ^{14}C 標識総放射性物質に対する血漿中のアパルタミド，M3 及び M4 の曝露量比の PK パラメータの要約

分析項目(N)	AUC_{0-t}比	AUC_{∞}比
アパルタミド / ^{14}C 標識放射性物質 (N=6)	0.42 (0.36-0.53)	0.44 (0.38-0.54)
代謝物 M3 / ^{14}C 標識放射性物質 (N=6)	0.41 (0.33-0.46)	0.44 (0.39-0.49)
代謝物 M4 / ^{14}C 標識放射性物質 (N=6)	0.027 (0.018-0.049)	

表 2.7.6.1-4 Day 71 までの ^{14}C 標識放射性物質（尿中，糞中，呼気中及び総計）の累積回収率の要約（N=6）

排泄経路 (N)	A^{e}_{inf} (%)
尿 (N=6)	64.64
	59.45-71.21
糞 (N=6)	24.27
	18.06-31.97
呼気 (N=6)	<0.06*
	n.a.
総計 (N=6)	88.91
	83.80-92.73

A^{e}_{inf} = t_{last}時から無限長まで外挿したときの，排泄された累積放射性物質；N = 被験者数；n.a. = 該当なし
算術平均値（最小値－最大値）を示す。
* 呼気中の ^{14}C 回収率はすべての被験者で <0.06%であった。

(3) 安全性

すべての有害事象は一過性であり，後観察までに，後遺症なく回復した。パート A 及び B のいずれにおいても重篤な有害事象（SAE）は報告されず，有害事象による中止もみられなかった。治験期間中に臨床検査，バイタルサイン，ECG 又は身体所見に臨床的に意味のある所見はみられなかった。健康成人男性 12 例を対象とした本治験の結果から，^{14}C 標識アパルタミド（経口又は静脈内投与）及び本薬 240 mg（経口投与）の単回投与は安全であり，忍容性も良好であることが示された。

パート A では，6 例（100%）に有害事象 16 件が報告された。1 件以外のすべての有害事象は軽度であった。1 例に中等度の悪心 1 件がみられたが，同日に回復した。有害事象 16 件中 9 件（5 例，83%）は，治験担当医師により治験薬との因果関係は「可能性小」と判断された。治験薬と関連性がある有害事象はすべて 1 回のみ報告された。最もよく発現した（被験者の半数以上）有害事象の器官別大分類（SOC）は，「神経系障害」6 件（5 例，83%）及び「胃腸障害」4 件（3 例，50%）であった。最もよく発現した（2 例以上）有害事象の基本語（PT）は，頭痛［3 件，3 例（50%）］及び挫傷［2 件，2 例（33%）］であった。

パート B では，5 例（83%）に有害事象 21 件が報告された。すべての有害事象は軽度であった。有害事象 21 件中 7 件（3 例，50%）は，治験責任医師により治験薬との因果関係は「可能性小」と判断された。最もよく発現した（2 例以上）治験薬と関連性がある有害事象は，筋骨格硬直及び四肢痛であった［各 2 件，各 2 例（33%）］。最もよく発現した（被験者の半数以上）有害事象の SOC は，「感染症および寄生虫症」［6 件，4 例（67%）］及び「筋骨格系および結合組織障害」［5 件，3 例（50%）］であった。最もよく発現した（2 例以上）有害事象の PT は，上記の治験薬と関連性がある有害事象以外では，頭痛［3 件，2 例（33%）］及び感冒［鼻咽頭炎，4 件，2 例（33%）］であった。

2.7.6.1.1.3　結論

薬物動態

- 投与された ^{14}C 標識放射性物質の 88.9%が回収され，その大部分は 42 日までに回収された。総 ^{14}C 標識放射性物質の主な排泄経路は尿中（算術平均値，64.6%）であった。残りは糞中（算術平均値，24.3%）であり，呼気中にはみられなかった。
- 総 ^{14}C 標識放射能の血液‐血漿中濃度比（幾何平均値）は，投与 168 時間後まででは 0.91～0.98 であり，^{14}C 標識放射性物質が血漿及び血球に同程度に分布することが示された。
- ^{14}C 標識放射能の C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び AUC_{∞} の幾何平均値は，アパルタミド，M3 及び M4 の合計値と同程度であり，血漿中の放射能にはその他の代謝物はほとんど含まないことが示唆された。
- ^{14}C 標識アパルタミド［37 kBq（1000 nCi）］及び本薬 240 mg の単回経口投与後，総 ^{14}C 標識放射能の血漿中 t_{max} の中央値（1.25 時間）はアパルタミド（1.50 時間）と同等であった。
- 総 ^{14}C 標識放射能の血漿中 $t_{1/2}$ の幾何平均値（257 時間）は，アパルタミド（148 時間）及び M3（225 時間）より長かった。
- 本薬 240 mg の単回経口投与後，アパルタミド，代謝物 M3 及び M4 の血漿中 t_{max}（中央値）はそれぞれ 1.01，266，及び 3.00 時間であり（パート A），パート B の t_{max} も同様であった（それぞれ 1.50，204 及び 3.00 時間）。
- 本薬 240 mg の単回経口投与後，アパルタミド，M3 及び M4 の血漿中 C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 3.25，0.302，及び 0.0662 μg/mL（パート A）であり，パート B の C_{max} も同様であった（それぞれ 3.18，0.322，及び 0.0717 μg/mL）。
- パート A では，本薬 240 mg 単回経口投与後のアパルタミド及び M3 の $AUC_{0\text{-}t}$（それぞれ 185 及び 183 μg*h/mL）は M4（8.83 μg*h/mL）の約 21 倍であった。同様に，パート B では，アパルタミド及び M3 の $AUC_{0\text{-}t}$（それぞれ 175 及び 169 μg*h/mL）は M4（11.1 μg*h/mL）の 15 倍以上であった。
- 本薬 240 mg 単回経口投与後の絶対的経口バイオアベイラビリティは 1.11 であった。

安全性

- 健康成人男性に対する ^{14}C 標識アパルタミド（経口又は静脈内投与）及び本薬の単回経口投与の忍容性は良好であった。
- 治験期間中，臨床検査，バイタルサイン，ECG 又は身体所見に臨床的に意味のある所見はみられなかった。

2.7.6.2　海外臨床第 I 相試験（56021927PCR1007 試験，参考資料：5.3.1.2.1）

2.7.6.2.1　概要

2.7.6.2.1.1　計画

(1) 治験の標題

健康成人男性を対象とした JNJ-56021927（以下，本薬）の錠剤（7 種類）と軟カプセル剤の空腹時における相対的バイオアベイラビリティを評価する単回投与非盲検ランダム化並行群間試験

(2) 治験実施医療機関

海外 1 施設

(3) 公表文献（引用文献）

なし

(4) 治験実施期間

2014 年 1 月 6 日～2014 年 4 月 28 日

(5) 開発の相

第 I 相

(6) 目的

本治験の主要目的は，健康成人男性を対象に本薬 240 mg の錠剤（7 種類）を空腹時に単回投与したときの薬物動態（PK）及び軟カプセル剤と比較したときの相対的バイオアベイラビリティを評価することであった。

また，本薬の錠剤（7 種類）と軟カプセル剤の安全性及び忍容性を評価した。

(7) 治験方法

本治験は，健康成人男性を対象に本薬の錠剤（7 種類）の PK 及び軟カプセル剤と比較したときの相対的バイオアベイラビリティを評価するランダム化，非盲検，単施設，並行群間試験であった。120 例（8 群，各 15 例）を組み入れる計画とした。

本治験は，スクリーニング期，非盲検投与期，後観察期及び治験終了／早期中止期で構成した。被験者の参加期間は約 78 日間とした。スクリーニング期（Day −21～Day −2）に被験者の適格性を評価した。適格となった被験者は Day −1 に治験実施医療機関に入院した。夜間絶食（10 時間以上）の後，Day 1（午前 8～10 時）に無炭酸水 240 mL で本薬 240 mg（8 種類の剤型中 1 種類）を単回経口投与した。

JNJ-56021927 と活性代謝物 JNJ-56142060 の PK 解析のための血液検体は，投与前及び投与後 1344 時間にわたり採取した。安全性は，身体所見，有害事象のモニタリング，バイタルサイン，心電図（ECG）及び臨床検査（血液学的検査，血清生化学検査，尿検査）により，同意取得時から治験終了時まで評価した。被験者は Day 8 の PK 検体採取（168 時間時点）及び安全性評価の実施後に退院した。被験者はその後の PK 検体採取のため週 1 回来院した。

治験終了時の評価は Day 57 又は本治験を中止した場合は退院前に実施した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 120 例（8 群，各 15 例）を組み入れる計画とした。

解析時：治験実施計画書で定義したとおり，治験薬を投与した 120 例（8 群，各 15 例）を安全性解析対象集団とした。

(9) 診断及び主な組入れ基準

年齢 18～55 歳の健康な成人男性で，体格指数（BMI）18～30 kg/m^2，体重 50 kg 以上及び 12 誘導 ECG で評価した心機能が正常な被験者を適格とした。臨床的に意味のある疾患，肝又は腎機能異常，性機能不全，発作又は発作の前駆症状の既往歴又は現病歴あるいは過去 5 年以内に薬物又はアルコール乱用歴がある被験者は除外した。

(10)　被験薬，含量，剤型及びロット番号

被験薬（錠剤）240 mg を空腹時に単回経口投与した。

錠剤 B 投与群：本薬 60 mg[redacted]（[redacted]）（[redacted]比[redacted]）錠を 4 錠投与した。ロット番号：[redacted]

錠剤 C 投与群：本薬 120 mg[redacted]（[redacted]比[redacted]）錠を 2 錠投与した。ロット番号：[redacted]

錠剤 D 投与群：本薬 60 mg[redacted]［[redacted]（[redacted]）比[redacted]］錠を 4 錠投与した。ロット番号：[redacted]

錠剤 E 投与群：本薬 120 mg[redacted]（[redacted]比[redacted]）錠を 2 錠投与した。ロット番号：[redacted]

錠剤 F 投与群：本薬 120 mg[redacted]（[redacted]比[redacted]）錠を 2 錠投与した。ロット番号：[redacted]

錠剤 G 投与群：本薬 60 mg[redacted]（[redacted]）（[redacted]比[redacted]）錠を 4 錠投与した。ロット番号：[redacted]

錠剤 H 投与群：本薬 120 mg[redacted]（[redacted]比[redacted]）錠を 2 錠投与した。ロット番号：[redacted]

(11) 対照薬，含量，剤型及びロット番号

対照薬（軟カプセル剤）240 mg を空腹時に単回経口投与した。

軟カプセル剤 A 投与群：本薬 30 mg 軟カプセル剤を 8 個投与した。ロット番号：[redacted]

(12) 投与期間

いずれの投与群も Day 1 に治験薬を単回投与した。

(13) 評価基準

薬物動態

PK 評価用の血液検体は，治験スケジュールに従い，投与前及び投与後 1344 時間にわたり採取した。JNJ-56021927 と活性代謝物 JNJ-56142060 の血漿中濃度は，バリデートされた特異的かつ高感度の液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法で測定した。血漿 PK パラメータは，最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），投与後 0 時間から 72 時間までの血漿中濃度‐時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{0\text{-}72}$），投与後 0 時間から 168 時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}168}$），投与後 0 時間から最終濃度定量可能時点までの AUC（AUC_{last}），投与後 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{∞}），AUC_{∞}に対する外挿部分の割合（$\%AUC_{\infty,ex}$），終末相の消失半減期（$t_{1/2,\lambda}$），終末相の一次反応速度定数（λ_z），最終定量可能時間（t_{last}），相対的バイオアベイラビリティ（F_{rel}），並びに C_{max}，AUC_{last}及び AUC_{∞}の代謝物／親化合物比とした。適切と判断する場合には追加の PK パラメータを検討した。

安全性

安全性は治験期間中，有害事象，臨床検査，身体所見，バイタルサイン及び ECG により評価した。

(14) 統計手法

被験者数の決定

AUC_{last}及び AUC_{∞}の総変動係数（CV）を 19.5%とすると，被験薬と対照薬の AUC_{last}及び AUC_{∞}の幾何平均比の点推定値の 90%信頼区間（CI）が，真の値の 85%～117%以内に含まれるためには，PK 評価可能例数を各群 13 例とすることで十分であると考えられた。C_{max}の総 CV を 12.8%とすると，被験薬と対照薬の C_{max}の幾何平均比の点推定値の 90%CI が，真の値の 90%～111%以内に含まれるためには，PK 評価可能例数を各群 13 例とすることで十分であると考えられた。脱落率を 14%と仮定すると，各群で少なくとも PK 評価可能例 13 例が本治験を完了するためには，約 120 例（8 群，各 15 例）を必要とした。

薬物動態

ノンコンパートメント解析により PK パラメータを算出するために十分かつ解釈可能な PK データが得られたすべての被験者を PK 解析対象集団とした。JNJ-56021927 と活性代謝物

JNJ-56142060 の血漿中濃度の個別値は，投与群別に記述統計量を用いて要約した。血漿中濃度 - 時間推移の個別値と平均値を，投与群別に図示した。PK パラメータの個別値は，記述統計量を用いて要約した。

統計解析の対象とする PK パラメータは，JNJ-56021927 と活性代謝物 JNJ-56142060 の AUC_{0-72}，AUC_{0-168}，AUC_{last}，AUC_{∞}及び C_{max} とした。十分かつ解釈可能な PK パラメータが得られたすべての被験者を PK データの統計比較の対象とした。統計解析は，対数変換データに対して分散分析（ANOVA）モデルを用いて実施し，その結果を逆変換し元の尺度で示した。AUC_{0-72} と AUC_{0-168}，AUC_{last}，AUC_{∞}及び C_{max} について，以下の組合せの幾何平均比及びその 90%CI を算出した。

- 錠剤 B 投与群　対　軟カプセル剤 A 投与群
- 錠剤 C 投与群　対　軟カプセル剤 A 投与群
- 錠剤 D 投与群　対　軟カプセル剤 A 投与群
- 錠剤 E 投与群　対　軟カプセル剤 A 投与群
- 錠剤 F 投与群　対　軟カプセル剤 A 投与群
- 錠剤 G 投与群　対　軟カプセル剤 A 投与群
- 錠剤 H 投与群　対　軟カプセル剤 A 投与群

安全性

治験薬を投与したすべての被験者を安全性解析対象集団とした。安全性及び忍容性は治験期間中，有害事象，12 誘導 ECG，身体所見，バイタルサイン及び臨床検査（血液学的検査，血清生化学検査，尿検査）により評価した。有害事象は医薬品規制用語集（MedDRA）Version 16 を用いてコード化した。有害事象の重症度は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 を用いて評価した。臨床検査データは記述統計量を用いて要約した。すべての重篤な有害事象，有害事象による治験中止及び死亡を一覧にして示した。統計学的検定は実施しなかった。

2.7.6.2.1.2　結果

(1) 対象集団

年齢 18～55 歳の健康成人男性 120 例に単一医療機関で治験薬を投与した。年齢の中央値は 38 歳，及び BMI の中央値は 26.6 kg/m^2 であった。人口統計学的及びベースラインの特性は，治験実施計画書で規定した治験対象集団と一致した。スクリーニング期間中，ランダム化前に 2 例が有害事象を発現したため，本治験から除外された。

処方された剤型の本薬 240 mg を Day 1 に 120 例全例に投与した。112 例（93%）が本治験を完了した。早期中止例数は 8 例（7%）であった。主な中止理由は，追跡不能［5 例（4%）］及び同意撤回［2 例（2%）］であった。1 例（錠剤 C 投与群）は有害事象（インフルエンザ及び腹部圧痛）のため本治験を中止した。

(2) 薬物動態

濃度‐時間推移プロファイルはすべての剤型で同様であった。JNJ-56021927 の血漿中濃度は比較的速やかに最高値に到達し，軟カプセル剤 A 投与群及び錠剤 B 投与群では投与 2 時間後，その他の錠剤投与群では 4 時間後に t_{max}（中央値）に到達した。見かけの消失相プロファイルは 8 剤型で同程度であり，血漿中濃度は直線的に低下し，見かけの平均終末相半減期（$t_{1/2,\lambda}$）はすべての剤型で 156～189 時間であった。

JNJ-56021927 の曝露量パラメータの被験者間変動（CV%）は小さく，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の CV%の範囲はそれぞれ 17.1%～28.9%，16.8%～22.9%及び 15.7%～21.5%であった。軟カプセル剤 A 投与群の CV%は最も小さく，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の CV%はそれぞれ 13.9%，15.0%及び 14.9%であった。

すべての錠剤投与群の C_{max} の幾何平均比（GMR）の点推定値は軟カプセル剤 A 投与群より約 18%～37%低かった。すべての錠剤投与群の C_{max} の GMR の 90%CI は 80.00%～125.00%の範囲内ではなかった。一方，大部分の錠剤投与群の AUC_{last} 及び AUC_{∞} の GMR の点推定値は軟カプセル剤 A 投与群と同様であった。

パラメータ	投与群	例数	幾何平均	比：錠剤/軟カプセル剤（%）	90%信頼区間（%）
C_{max} (μg/mL)	A 群	15	2.71	-	-
	B 群	15	2.23	82.30	(72.04 - 94.03)
	C 群	15	2.01	74.34	(65.07 - 84.93)
	D 群	15	1.93	71.36	(62.47 - 81.53)
	E 群	15	1.97	72.70	(63.63 - 83.05)
	F 群	15	1.81	66.96	(58.61 - 76.50)
	G 群	15	1.71	63.26	(55.37 - 72.27)
	H 群	15	1.88	69.23	(60.60 - 79.09)
AUC_{last} (μg*h/mL)	A 群	15	189.75	-	-
	B 群	15	195.95	103.27	(91.69 - 116.30)
	C 群	14	169.16	89.15	(79.00 - 100.61)
	D 群	15	179.90	94.81	(84.18 - 106.77)
	E 群	14	171.92	90.61	(80.28 - 102.25)
	F 群	15	178.74	94.20	(83.64 - 106.08)
	G 群	14	187.85	99.00	(87.72 - 111.73)
	H 群	15	181.69	95.75	(85.02 - 107.84)
AUC_{∞} (μg*h/mL)	A 群	15	199.84	-	-
	B 群	14	198.16	99.16	(88.56 - 111.04)
	C 群	14	178.75	89.45	(79.88 - 100.16)
	D 群	15	189.29	94.72	(84.76 - 105.86)
	E 群	14	181.78	90.97	(81.24 - 101.86)
	F 群	15	189.30	94.73	(84.76 - 105.87)
	G 群	14	198.01	99.09	(88.49 - 110.95)
	H 群	15	191.65	95.91	(85.82 - 107.18)

(3) 安全性

有害事象を 1 件以上発現した 33 例（28%）では，投与群間で有害事象発現状況に明らかな違いはみられなかった。新たな安全性に関する懸念は認められなかった。National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events に従い分類した重症度はほとんど Grade 1 又は 2 であった。20 例（17%）に治験薬と関連性がある（因果関係が「可能性小」，「可能性大」又は「ほぼ確実」と判断された）有害事象が認められた。治験期間中，軟カプセル剤 A 投与群に Grade 3 の治験薬と関連性がある有害事象（血管迷走神経性失神）1 件，錠剤 B 投与群に Grade 3 の治験薬と関連性がない重篤な有害事象（虫垂炎）1 件が認められた。いずれの事象も回復し，両被験者とも本治験を完了した。錠剤 C 投与群の 1 例は有害事象（インフルエンザ菌感染）のため Day 8 に本治験を中止した。死亡した被験者はなかった。

いずれの投与群にも，血液学的検査値又は尿検査値異常の発現及び治験薬との関連性に明らかなパターンはみられなかった。すべての投与群において，予測されたとおり Day 8 にテストステ

ロン及び黄体形成ホルモンの平均値がベースラインより増加したが，いずれの投与群にも，その他の血清生化学検査値異常の発現及び治験薬との関連性に明らかなパターンはみられなかった。Grade 3 の臨床検査値異常は 2 件（錠剤 B 投与群に低リン酸血症，及び錠剤 H 投与群にクレアチンキナーゼ増加）認められた。臨床検査値異常は，基準値からの偶発的な逸脱あるいは治験薬投与前から存在していた異常が治験期間中も持続したものと考えられた。

バイタルサインの異常は，基準値からの偶発的な逸脱あるいは治験薬投与前から存在していた異常が治験期間中も持続したものであった。身体所見の異常は治験対象集団の既往歴と一致し，いずれの投与群にも特別な所見はみられなかった。主要な心血管パラメータの平均値及びベースラインからの平均変化量は許容範囲内であった。一部の ECG 検査結果は，治験担当医師に「臨床的に意味のない異常」と判断されたが，ほとんどは治験薬投与前にも認められた又は一過性の異常であった。これらの所見はいずれも，治験担当医師により臨床的に意味のあるものではないと判断された。

2.7.6.2.1.3　結論

- すべての錠剤投与群の本薬のバイオアベイラビリティは軟カプセル剤 A 投与群と同程度であることが示された。また，錠剤 7 種類中 6 種類は AUC_{∞}において生物学的同等性の基準を満たした。
- すべての錠剤投与群の JNJ-56021927 の C_{max} は軟カプセル剤 A 投与群より約 18%～37%低かった。
- 健康成人男性における，本薬の単回経口投与の忍容性はいずれの投与群でも良好であった。新たな安全性に関する懸念は認められなかった。本薬 240 mg の投与後にみられたテストステロン及び黄体形成ホルモンの一過性の増加は予測されたものであり，本用量での薬理学的活性が確認された。

2.7.6.3　海外臨床第 I 相試験（56021927PCR1011 試験，参考資料：5.3.1.2.2）

2.7.6.3.1　概要

2.7.6.3.1.1　計画

(1) 治験の標題

健康成人男性を対象とした JNJ-56021927（以下，本薬）の錠剤（3 種類）と軟カプセル剤の相対的バイオアベイラビリティを評価する単回投与非盲検ランダム化並行群間試験

(2) 治験実施医療機関

海外 1 施設

(3) 公表文献（引用文献）

なし

(4) 治験実施期間

2014 年 6 月 13 日～2014 年 11 月 6 日

(5) 開発の相

第 I 相

(6) 目的

本治験の主要目的は，健康成人男性を対象に，本薬錠剤（3 種類）を単回投与（用量 240 mg）したときの薬物動態（PK），及び軟カプセル剤と比較したときの相対的バイオアベイラビリティを評価することであった。

副次目的は， 3 種類の錠剤のうち 1 剤を食後に単回投与したときの PK，並びに本薬（錠剤及び軟カプセル剤）の安全性及び忍容性を評価することであった。

(7) 治験方法

本治験は，本薬錠剤（錠剤 B～D 投与群）の PK 及び軟カプセル剤（軟カプセル剤 A 投与群）と比較したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する非盲検，ランダム化，単施設，4 群並行群間単回投与試験であった。また，食事の影響を評価するための投与群（錠剤 E 投与群）は，非ランダム化，単群，単回投与試験であった。

軟カプセル剤 A 投与群及び錠剤 B～D 投与群（空腹群）に対して，Day 8 の治験終了時に主要 PK パラメータである最高血漿中濃度（C_{max}），投与後 0 時間から 72 時間までの血漿中濃度‐時

間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-72}）及び投与後 0 時間から 168 時間までの AUC（AUC_{0-168}）を算出した。この中間 PK データ解析結果から，錠剤 E 投与群（食後群）で使用する錠剤を選択した。

被験者は Day −1（治験薬投与開始の 10 時間以上前）から，Day 8 の 168 時間時点での PK 用血液検体採取終了まで治験実施医療機関に入院した。被験者はその後，評価のため Day 57 の治験終了来院まで週 1 回来院した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：各群で評価可能例 13 例以上が本治験を終了するように，成人男性を約 75 例（5 群，各 15 例）組み入れる計画とした。

解析時：治験薬を投与した 75 例（5 群，各 15 例）を安全性解析対象集団とした。

(9) 診断及び主な組入れ基準

本治験の目的及び手順を理解し，本治験に参加する意思があり，同意書に署名した 18〜55 歳の健康成人男性を組み入れるためにスクリーニングした。被験者は，体格指標（BMI）18〜30 kg/m^2 及び体重 50 kg 以上であり，直近 2 カ月間は禁煙し，スクリーニング時から 5 年以内のアルコール又は薬物の乱用歴がなく，治験担当医師が適切と判断する避妊法を使用することに同意した者とした。また，被験者は，収縮期血圧が 90〜140 mm Hg，拡張期血圧が 90 mm Hg 以下，12 誘導心電図（ECG）において心伝導及び機能が正常で，臨床的に意味のある疾患，性機能不全，発作，臨床的に意味のあるアレルギー又はビタミン E に対する過敏症の現病歴又は既往歴がなく，経口投与した薬物の吸収及び排泄に影響する可能性のある消化器の手術歴がない者とした。スクリーニング時において，血清テストステロン値が低い（<200 ng/dL）被験者，甲状腺刺激ホルモン（TSH）値が高い被験者，血液学的検査，血清生化学検査又は尿検査値に異常がある被験者，身体所見，バイタルサイン又は 12 誘導 ECG に異常がある被験者，あるいはヒト免疫不全ウイルス（HIV）1 及び 2 型抗体，B 型肝炎表面抗原（HBs 抗原）又は C 型肝炎抗体が陽性である被験者，のいずれかに該当する者は除外した。

(10) 被験薬，含量，剤型及びバッチ番号

被験薬（錠剤 B，C，D）240 mg 用量を空腹時に単回経口投与し，少なくとも錠剤投与 4 時間後まで絶食とした。錠剤 E 投与群の被験者には，投与 30 分前の朝食（高脂肪食）摂取後に錠剤 240 mg 用量を単回経口投与した。投与後 4 時間時点の血液検体採取後にすべての被験者に昼食を提供した。治験実施医療機関への入院中は，標準食と軽食を提供した。

錠剤 B 投与群：本薬 60 mg[redacted]（[redacted]）［[redacted]（[redacted]）比[redacted]］錠を 4 錠投与した。
バッチ番号：[redacted]

錠剤 C 投与群：本薬 60 mg[redacted]（[redacted]）（[redacted] 比[redacted]）錠を 4 錠投与した。
バッチ番号：[redacted]

錠剤 D 投与群：本薬 60 mg [redacted]（[redacted]比 [redacted]）錠を 4 錠投与した。
バッチ番号：[redacted]
錠剤 E 投与群：本薬 60 mg 錠（錠剤 B，C，D のうち試験結果から選択した 1 剤）を食後に 4 錠投与した。

(11) 対照薬，含量，剤型及びバッチ番号

対照薬（軟カプセル剤 A）240 mg 用量を空腹時に単回経口投与し，少なくとも投与 4 時間後まで絶食とした。

軟カプセル剤 A 投与群：本薬 30 mg 軟カプセル剤 を 8 カプセル投与した。
バッチ番号：[redacted]

(12) 投与期間

本治験は，スクリーニング期（治験薬初回投与前 21 日以内），非盲検投与期及び治験終了又は早期中止期で構成されていた。治験終了又は早期中止期では，Day 57 の投与後 1344 時間時点又は早期中止時に PK 検体を採取し評価した。被験者の参加期間は約 78 日であった。

(13) 評価基準

<u>薬物動態</u>

PK 評価用の血液検体は，治験スケジュールに従い，投与前及び投与後 1344 時間（Day 57）にわたり採取した。JNJ-56021927 と活性代謝物 JNJ-56142060 の血漿中濃度は，バリデートされた特異的かつ高感度の液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法で測定した。中間 PK 解析では，規定時間に基づいて，C_{max}，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），$AUC_{0\text{-}72}$ 及び $AUC_{0\text{-}168}$ を算出した。治験終了時は実時間に基づいて，C_{max}，t_{max}，$AUC_{0\text{-}72}$ 及び $AUC_{0\text{-}168}$，投与後 0 時間から最終濃度定量可能時点までの AUC（AUC_{last}），投与後 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{∞}），AUC_{∞}に対する外挿部分の割合（$\%AUC_{\infty,ex}$），終末相の消失半減期（$t_{1/2,\lambda}$），終末相の一次反応速度定数（λ_z），最終定量可能時間（t_{last}），相対的バイオアベイラビリティ（F_{rel}），並びに C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}の代謝物／親化合物比（MPR）を算出した。

<u>安全性</u>

安全性及び忍容性は治験期間中，有害事象，身体所見，バイタルサイン，ECG 及び臨床検査（血液学的検査，血清生化学検査及び尿検査）により評価した。

臨床検査及び PK 評価のため各被験者から血液約 121.5 mL を採取した。

(14) 統計手法

<u>被験者数の決定</u>

ARN-509-006 試験（ARN-509-006 治験総括報告書，2014 年）では，本薬 240 mg の単回投与後の総変動係数（CV）は，C_{max} 約 12.2%，AUC_{last} 約 16.2%，及び AUC_{∞} 約 14.5%であった。

AUC_{last}及びAUC_{∞}の総 CV を 16.2%とすると，被験薬と対照薬のAUC_{last}及びAUC_{∞}の幾何平均比の点推定値の 90%信頼区間（CI）が，真の値の 88%～114%の範囲内に含まれるためには，PK 評価可能例数を各群 13 例とすると十分であると考えられた。C_{max}の総 CV を 12.2%とすると，被験薬と対照薬のC_{max}の幾何平均比の点推定値の 90%CI が，真の値の 91%～110%の範囲内に含まれるためには，PK 評価可能例数を各群 13 例とすると十分であると考えられた。

脱落率を 14%と仮定すると，各群において PK 評価可能例 13 例以上を確保して，最初の 4 群並行投与を完了するためには約 60 例（4 群，各 15 例）を必要とした。5 番目の投与群で 13 例以上が治験を完了するためには，約 15 例を必要とした。本治験には 75 例が組み入れられた。

解析対象集団

ノンコンパートメント解析により，PK パラメータを 1 項目以上算出するために十分かつ評価可能な PK データが得られたすべての被験者を PK 解析対象集団とした。1 項目以上の主要 PK パラメータが得られたすべての被験者を主要 PK パラメータの解析対象集団とした。安全性解析対象集団は，本治験に組み入れられ，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。

薬物動態

JNJ-56021927 及び JNJ-56142060 の血漿中濃度の個別値は，投与群別に記述統計量を用いて要約した。JNJ-56021927 及び JNJ-56142060 の血漿中濃度‐時間推移の個別値と平均値を投与群別に図示した。JNJ-56021927 及び JNJ-56142060 の PK パラメータの個別値は記述統計量を用いて要約した。

主要 PK パラメータは，JNJ-56021927 及び JNJ-56142060 の$AUC_{0\text{-}72}$，$AUC_{0\text{-}168}$，AUC_{last}，AUC_{∞}及びC_{max}とした。統計解析の対象は主要 PK パラメータとした。統計解析は，対数変換データに対して分散分析（ANOVA）モデルを用いて実施し，その結果を逆変換し元の尺度で示した。$AUC_{0\text{-}72}$と$AUC_{0\text{-}168}$，AUC_{last}，AUC_{∞}及びC_{max}について，以下の組合せの幾何平均比及び 90%CI を算出した。

（1） 錠剤 B 投与群　対　軟カプセル剤 A 投与群
（2） 錠剤 C 投与群　対　軟カプセル剤 A 投与群
（3） 錠剤 D 投与群　対　軟カプセル剤 A 投与群

食事の影響を検討するため，錠剤 E 投与群（食後群）を追加した。軟カプセル剤 A 投与群及び錠剤 B～D 投与群（空腹時）のすべての被験者が Day 8 を完了した後，中間 PK 解析を実施し，食後群に投与する錠剤を選択した。錠剤 E 投与群には錠剤 B を投与することとなった。主要パラメータの統計解析は上記と同様の方法で実施した。$AUC_{0\text{-}72}$と$AUC_{0\text{-}168}$，AUC_{last}，AUC_{∞}及びC_{max}について，以下の組合せの幾何平均比及び 90%CI を算出した。

（4）錠剤 E 投与群　対　錠剤 B 投与群

安全性

臨床検査，12 誘導 ECG 及びバイタルサインのベースラインは，治験薬投与前に実施した最終評価のデータを用いた。安全性は，スクリーニング期から治験終了（治験終了来院を含む）までの有害事象の発現率及び種類，臨床検査値，身体所見，12 誘導 ECG 及びバイタルサインの変化で評価した。

2.7.6.3.1.2　結果

(1) 対象集団

2014 年 7 月 7 日から 2014 年 9 月 11 日まで，単一医療機関において健康成人男性 75 例に治験薬を投与し，74 例（98.7%）が治験を完了した。早期中止は 1 例（1.3%）であった。早期中止の理由は「複数回来院せず」であった。有害事象による治験中止はなかった。

年齢の中央値は 38 歳（範囲：18～53 歳），及び BMI の中央値は 26.22 kg/m^2 であった。被験者の大半は白人（60 例，80%）であった。人口統計学的及びベースライン特性は，治験実施計画書で規定した治験対象集団と一致した。予測不能又は医学的に重要な既往歴に関連する事象はみられなかった。

Day 1 の午前 8～10 時の間に，すべての被験者に割り付けられた剤型の本薬 240 mg 用量を無炭酸水 240 mL とともに投与した。

(2) 薬物動態

相対的バイオアベイラビリティ

軟カプセル剤 A 投与群と比較すると，錠剤投与群（B 投与群，C 投与群及び D 投与群）の AUC_{last} 及び AUC_{∞} の 90% CI は生物学的同等性の基準である 80%～125%以内であった。

表 2.7.6.3-1 JNJ-56021927 の相対的バイオアベイラビリティに対する剤型の影響

パラメータ	投与群[a]	例数	幾何平均	比：錠剤/軟カプセル剤（%）	90%信頼区間（%）	総変動係数（%）
C_{max} (μg/mL)	A	15	2.66	-	-	21.5%
	B	15	2.40	90.10	(79.15 - 102.56)	
	C	15	2.26	84.90	(74.59 - 96.65)	
	D	15	2.54	95.61	(83.99 - 108.83)	
AUC_{last} (μg*h/mL)	A	15	198.17	-	-	21.7%
	B	15	213.52	107.75	(94.51 - 122.84)	
	C	15	210.94	106.45	(93.37 - 121.36)	
	D	15	197.51	99.67	(87.43 - 113.63)	
AUC_{∞} (μg*h/mL)	A	15	207.99	-	-	21.0%
	B	15	222.98	107.20	(94.46 - 121.67)	
	C	15	221.48	106.49	(93.82 - 120.86)	
	D	15	207.40	99.72	(87.86 - 113.18)	

[a]すべての投与群に本薬 240 mg を投与した。
A 投与群：本薬 30 mg 軟カプセル剤を 8 カプセル投与した。
B 投与群：本薬 60 mg[redacted]（[redacted]比[redacted]）錠 を 4 錠投与した。
C 投与群：本薬 60 mg[redacted]（[redacted]比[redacted]）錠を 4 錠投与した。
D 投与群：本薬 60 mg[redacted]（[redacted]比[redacted]）錠を 4 錠投与した。
A 投与群は対照群とした。

食事の影響

錠剤 B 投与群（空腹群）と比較すると，錠剤 E 投与群（食後群）の AUC_{last} 及び AUC_{∞} の 90% CI は生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲内であった。

表 2.7.6.3-2 JNJ-56021927 の相対的バイオアベイラビリティに対する食事の影響

パラメータ	投与群[a]	例数	幾何平均	比：E 群/B 群（%）	90%信頼区間（%）	総変動係数（%）
C_{max} (μg/mL)	B	15	2.40	-	-	18.5%
	E	15	2.01	83.95	(74.90 - 94.11)	
AUC_{last} (μg*h/mL)	B	15	213.52	-	-	19.6%
	E	15	206.53	96.73	(85.76 - 109.10)	
AUC_{∞} (μg*h/mL)	B	15	222.98	-	-	18.5%
	E	14	209.78	94.08	(83.75 - 105.70)	

[a]すべての投与群に本薬 240 mg を投与した。
B 投与群：本薬 60 mg[redacted]（[redacted]比[redacted]）錠を空腹時に 4 錠投与した。
E 投与群：本薬 60 mg[redacted]（[redacted]比[redacted]）錠を食後に 4 錠投与した。
B 投与群は対照群とした。

(3) 安全性

18 例（24.0%）に 1 件以上の有害事象が発現した。Grade 2 の有害事象は 5 例（6.7%）に発現した。その他の事象はいずれも Grade 1 であった。重篤な有害事象（SAE）は報告されなかった。死亡例も報告されなかった。治験薬と関連性がある（因果関係が「可能性小」，「可能性大」又は「ほぼ確実」と判断された）有害事象は 13 例（17.3%）に発現した。2 例以上に発現した有害事象は，頭痛［3 例（4.0%）；錠剤 C 投与群 2 例，錠剤 D 投与群 1 例］，不眠症［2 例（2.7%）；錠剤 A 投与群 2 例］，及び頻尿［2 例（2.7%）；錠剤 A 投与群 2 例］であった。

有害事象は，下記の事象を除き，いずれも治験終了時には回復又は消失した：治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された Grade 1 の体重増加 1 件（錠剤 C 投与群），治験薬との因果関係を「多分なし」と判断された Grade 1 の体重増加 2 件（錠剤 E 投与群），治験薬との因果関係を「可能性小」と判断された Grade 1 の体重減少 1 件（錠剤 E 投与群）。

治験期間中，治験薬と関連性がある Grade 2 の臨床検査値異常 2 件（好中球減少症及び白血球減少症）が有害事象として報告された。血液学的検査，血清生化学検査又は尿検査に Grade 3 以上の異常はみられなかった。いずれの投与群においても，Day 8 にテストステロン及び黄体形成ホルモンの平均値がベースラインより増加したが，一過性の増加であり，治験終了時には基準値内又はベースライン値まで回復した。いずれの投与群にも，その他の血液学的検査値，血清生化学検査値又は尿検査値異常の発現に明らかなパターンはみられなかった。

バイタルサインの異常は，基準値内から基準値外への偶発的な変動あるいは治験薬投与前から存在していた異常が治験期間中も持続したものであった。身体所見の異常は治験対象集団の既往歴と一致し，いずれの投与群にも特別な所見はみられなかった。ECG 検査結果で，治験担当医師に「臨床的に意味のない異常」と判断された異常のほとんどは治験薬投与前に認められた又は一過性の異常であった。治験期間中，臨床検査，ECG 及びバイタルサインに臨床的に意味のある変動はみられなかった。

2.7.6.3.1.3 結論

- 3 つの錠剤投与（空腹時）での JNJ-56021927 の経口バイオアベイラビリティは，軟カプセル剤投与と同程度であることが示された。軟カプセル剤と比較したとき，すべての錠剤投与群の AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均比の推定 90% CI は 80%～125%の範囲内であった。
- 本薬[redacted]（[redacted]比[redacted]）錠の JNJ-56021927 の吸収率は，食後又は空腹時で同程度であった。空腹時と比較したとき，食後の AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均比の推定 90% CI は 80%～125%の範囲内であった。
- 健康成人男性における，本薬錠剤の単回経口投与の忍容性は，錠剤投与群 3 群のいずれも良好であった。また，軟カプセル剤の忍容性も良好であった。いずれの投与群でも新たな安全性に関する懸念は認められなかった。

・ 治験薬の薬理学的作用機序から予測されたとおり，本薬の単回投与後に黄体形成ホルモン及びテストステロンが一過性に増加した。

2.7.6.4 海外臨床第 I 相試験（56021927PCR1015 試験，参考資料：5.3.1.2.3）

2.7.6.4.1 概要

2.7.6.4.1.1 計画

(1) 治験の標題

健康成人男性を対象とした，粒子径分布（PSD）が異なる[redacted]（[redacted]）バッチから製造された JNJ-56021927（以下，本薬）錠のバイオアベイラビリティを評価する単回投与非盲検ランダム化クロスオーバー試験

(2) 治験実施医療機関

海外 1 施設

(3) 公表文献（引用文献）

なし

(4) 治験実施期間

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

(5) 開発の相

第 I 相

(6) 目的

本治験の主要目的は，健康成人男性を対象に，異なる [redacted] バッチから製造された本薬 60 mg 錠を空腹時に単回投与したときの，バイオアベイラビリティに対して PSD が及ぼす影響を評価することであった。

副次目的は，本薬を [redacted] 錠剤として投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。

(7) 治験方法

本治験は，健康成人男性 56 例を対象とした，ランダム化非盲検単施設単回投与 2-way クロスオーバー試験であった。被験者を 8 つの投与群のいずれかにランダム化し，被験薬 4 剤（錠剤 B，錠剤 C，錠剤 D 及び錠剤 E）と対照薬（錠剤 A）を比較した。すべての投与群で対照薬（錠剤 A）を投与した。

表 2.7.6.4-1 投与群の内訳

クロスオーバー治験期	投与群	被験者数	第 1 期	第 2 期
I	1	7	錠剤 A	錠剤 B
	2	7	錠剤 B	錠剤 A
II	3	7	錠剤 A	錠剤 C
	4	7	錠剤 C	錠剤 A
III	5	7	錠剤 A	錠剤 D
	6	7	錠剤 D	錠剤 A
IV	7	7	錠剤 A	錠剤 E
	8	7	錠剤 E	錠剤 A

第 1 期及び第 2 期ともに，夜間絶食（10 時間以上）の後，Day 1 の午前 8～10 時に実施医療機関において，被験者は無炭酸水 240 mL で治験薬を服薬した。被験者は第 1 期及び第 2 期の Day −1 から，Day 8 の投与後 168 時間時点の薬物動態（PK）用血液検体採取終了まで実施医療機関に入院した。その後，被験者は評価のため，第 1 期の Day 36 まで及び第 2 期の Day 36 の治験終了来院まで週 1 回来院した。ウオッシュアウトの期間を 8～9 週間とし，第 1 期の治験薬投与日から 8～9 週間後に第 2 期の治験薬投与を実施した。

治験スケジュールに従い，本薬投与後 840 時間までの各評価時点で PK 用血液検体を採取した。治験全体を通して，被験者の安全性を評価した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：

各クロスオーバー治験期を 12 例以上が完了するために，56 例（4 つのクロスオーバー治験期それぞれに約 14 例）を本治験に組み入れる計画とした。

解析時：

治験薬を投与した 56 例全例を安全性解析対象集団とした。

(9) 診断及び主な組入れ基準

18～55 歳の非喫煙者で，体格指数が 18～30 kg/m^2，体重 50 kg 以上の健康成人男性を本治験に組み入れた。スクリーニング時において，血液学的検査及び血清生化学検査で臨床的に意味のある異常値を示す被験者，血清テストステロン値が 200 ng/dL 未満である被験者，甲状腺刺激ホルモン値が基準値上限を上回る被験者は除外した。

(10) 被験薬，用量，投与方法，製造記号（Reference number）及びロット番号

被験薬（錠剤）60 mg を空腹時に 1 錠単回経口投与した。

- 錠剤 B：粒子径の中央値（D50）が [redacted] μm（PS-[redacted]）の本薬 [redacted] 60 mg 錠
  製造記号，ロット番号：[redacted]，[redacted]
- 錠剤 C：D50 が [redacted] μm（PS-[redacted]）の本薬 [redacted] 60 mg 錠
  製造記号，ロット番号：[redacted]，[redacted]

・ 錠剤 D：D50 が [redacted] μm（PS-[redacted]）の本薬[redacted] 60 mg 錠
製造記号，ロット番号：[redacted]，[redacted]

・ 錠剤 E：D50 が [redacted] μm（PS-[redacted]）の本薬[redacted] 60 mg 錠
製造記号，ロット番号：[redacted]，[redacted]

(11) 対照薬，用量，投与方法，製造記号及びロット番号

対照薬（錠剤）60 mg を空腹時に 1 錠単回経口投与した。

・ 錠剤 A：D50 が [redacted] μm（PS-[redacted]）の本薬[redacted] 60 mg 錠
製造記号，ロット番号：[redacted]，[redacted]

(12) 治験期間

本治験は，スクリーニング期（治験薬初回投与前 21 日以内）並びにそれぞれ 36 日間の第 1 期及び第 2 期から成るクロスオーバー治験期で構成された。ウオッシュアウトの期間を 8～9 週間とし，第 1 期の治験薬投与日から 8～9 週間後に第 2 期の治験薬投与を実施し，治験期間を最短 113 日間，最長 120 日間とした。

(13) 評価基準

薬物動態

JNJ-56021927 と活性代謝物 JNJ-56142060 の PK を評価するため，本薬投与前及び投与後 840 時間（Day 36）まで，規定の各評価時点で血液検体（約 2 mL/検体）を採取した。主な PK パラメータとして，最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-24}），投与後 0 時間から 168 時間までの AUC（AUC_{0-168}），投与後 0 時間から最終濃度定量可能時点までの AUC（AUC_{last}），投与後 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{∞}），終末相の消失半減期（$t_{1/2,\lambda}$）を算出した。適宜，追加の PK パラメータを検討することとした。

安全性

治験期間中，有害事象，身体所見，バイタルサイン，心電図（ECG）及び臨床検査（血液学的検査，血清生化学検査及び尿検査）により安全性及び忍容性を評価した。臨床検査及び PK 評価のため，各被験者から血液約 210 mL を採取した。

(14) 統計手法

被験者数の決定

AUC の変動係数（CV）を 10%とすると，AUC の幾何平均比（GMR）の点推定値の 90%信頼区間（CI）が真の値の 93%～108%の範囲内に含まれるためには，各クロスオーバー治験期での被験者数を 12 例とすると十分であると考えられた。また，C_{max} の CV を 16%とすると，C_{max} の

GMR の点推定値の 90%CI が真の値の 89%～112%の範囲内に含まれるためには，各クロスオーバー治験期での被験者数を 12 例とすると十分であると考えられた。

脱落率を 14%と仮定すると，クロスオーバー治験期を 12 例以上が完了するためには，各クロスオーバー治験期に約 14 例を必要とした。したがって，本治験には計 56 例がランダム化された。

薬物動態

ノンコンパートメント解析による PK パラメータを 1 項目以上算出するために十分かつ評価可能な PK データが得られたすべての被験者を PK 解析対象集団とした。

JNJ-56021927 と活性代謝物 JNJ-56142060 の血漿中濃度の個別値は記述統計量を用いて錠剤別に要約した。血漿中濃度－時間プロファイルの個別値と平均値は錠剤別に図示した。PK パラメータの個別値は記述統計量を用いて要約した。

統計解析の対象とする主要 PK パラメータは，JNJ-56021927 と活性代謝物 JNJ-56142060 の $AUC_{0\text{-}168}$，AUC_{last}，AUC_{∞}及び C_{max} とした。解析には対数変換した PK パラメータを用い，本治験を完了した被験者のデータのみを解析に含めた。

錠剤の種類，第 1 期又は第 2 期及び投与群を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて，各クロスオーバー治験期の最小二乗平均値及び個体内変動値を推定した。得られた推定最小二乗平均値及び個体内変動値を用いて， C_{max}，$AUC_{0\text{-}168}$，AUC_{last}及び AUC_{∞}について以下の組合せの GMR 及び 90%CI を算出した。GMR 及び 90% CI は，逆変換し元の尺度で示した。

相対的バイオアベイラビリティ評価の組合せ：

（1）錠剤 B 群　対　錠剤 A 群
（2）錠剤 C 群　対　錠剤 A 群
（3）錠剤 D 群　対　錠剤 A 群
（4）錠剤 E 群　対　錠剤 A 群

安全性

ランダム化され，治験薬が投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。治験薬投与開始から最終投与後 30 日までに発現した有害事象を治験下で発現した有害事象（以降，有害事象）と定義した。有害事象は医薬品規制用語集（MedDRA）Version 18.0 を用いてコード化し，重症度は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 を用いて評価した。有害事象は器官別大分類及び基本語別，並びに治験担当医師の判断による治験薬との関連性別及び重症度別に要約した。臨床検査データは記述統計量で要約し，重篤な有害事象（SAE），死亡及び治験中止に至った有害事象を被験者一覧表に示した。適宜，心電図，バイタルサイン及び身体所見も要約することとした。

2.7.6.4.1.2　結果

(1) 対象集団

健康成人男性 56 例をランダム化し，51 例（91.1%）が本治験を完了した。治験を中止した 5 例の内訳は，追跡調査不能が 1 例，治験実施計画書違反が 1 例（以下参照）及び同意撤回が 3 例であった。

投与群 6（錠剤 D から錠剤 A）に割り付けられた 1 例に，第 2 期の Day −1（Day 56）の入院時，治験実施計画書からの重大な逸脱となる[redacted]があった。当該被験者は第 2 期の治験薬投与前に本治験を中止した。

被験者の大半は白人（46 例，82.1%）で，民族はヒスパニック又はラテン系（39 例，69.6%）であった。年齢の中央値は 36.0 歳，体格指数の中央値は 26.465 kg/m^2 であった。

(2) 薬物動態

すべての被験薬投与群（錠剤 B〜E）で JNJ-56021927 とその代謝物 JNJ-56142060 の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均は対照薬投与群（錠剤 A）と同程度であり，JNJ-56021927 の GMR は 91.65%〜103.51%，代謝物 JNJ-56142060 の GMR は 97.65%〜104.87%であった。すべての錠剤群の PK パラメータの 90% CI は，生物学的同等性の基準である 80.00%〜125.00%の範囲内であった。$AUC_{0\text{-}168}$ に対しても同じ統計解析を実施した結果，他の AUC パラメータと同様の結果を示した。

(3) 安全性

- 治験薬を投与された 56 例中，有害事象を 1 件以上発現した被験者は 18 例（32.1%），治験薬と関連性がある（因果関係が「可能性小」，「可能性大」又は「ほぼ確実」と判断された）有害事象を 1 件以上発現した被験者は 7 例（12.5%）であった。治験の中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象又は死亡は認められなかった。
- 背部痛，頭痛，悪心及び体重増加が各 2 例（3.6%）に認められ，その他の有害事象は各 1 例に認められた。
- 有害事象の重症度は大半が Grade 1 であった。Grade 2 の有害事象は，末梢神経損傷（1 例，「関連なし」），好中球減少症／白血球減少症（1 例，「可能性小」），頭痛（1 例，「可能性小」），尿路感染（1 例，「多分なし」）であった（「」内は治験薬との因果関係）。Grade 3 以上の有害事象は，Grade 3 の好中球減少症（1 例，「可能性小」），Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 例，「可能性小」）であった。2 件（Grade 1 の体重増加と Grade 1 の脂肪腫）を除き，有害事象はすべて治験終了までに回復した。
- 有害事象として報告された臨床検査値異常は，Grade 2/3 の好中球減少症及び Grade 2 の白血球減少症（1 例，同一被験者で好中球減少症と白血球減少症を発現），Grade 4 の血中クレアチニンホスホキナーゼ増加（1 例）であった。当該事象はいずれも回復し，治験薬との因果関係は治験担当医師によりいずれも「可能性小」と判断された。
- 治験期間中，ECG 及びバイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.4.1.3 結論

- D50 が [redacted]～[redacted] μm の異なる [redacted] バッチから製造された本薬錠剤と，対照薬である D50 が [redacted] μm の本薬錠剤（いずれも空腹時に 60 mg を単回投与）のバイオアベイラビリティは同程度であり，C_{max} 及び AUC の 90% CI は生物学的同等性の基準である 80.00%～125.00%の範囲内であった。
- PSD が異なる [redacted] バッチから製造された本薬錠剤の忍容性は良好であり，健康成人男性を対象としてこれまでに実施した本薬の臨床試験における単回投与後の安全性プロファイルと一致していた。

2.7.6.5　海外臨床第 I 相試験（56021927PCR1017 試験，参考資料：5.3.1.2.4）

2.7.6.5.1　概要

2.7.6.5.1.1　計画

(1) 治験の標題

健康成人男性を対象とした，製造施設が異なる JNJ-56021927（以下，本薬）噴霧乾燥粉末（SDP）錠のバイオアベイラビリティを評価する単回投与非盲検ランダム化クロスオーバー試験

(2) 治験実施医療機関

海外 1 施設

(3) 公表文献（引用文献）

なし

(4) 治験実施期間

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

(5) 開発の相

第 I 相

(6) 目的

本治験の主要目的は，健康成人男性を対象に，製造施設が異なる本薬 [redacted] 60 mg 錠を空腹時に単回投与したときのバイオアベイラビリティを評価することであった。

副次目的は，本薬 [redacted] 錠剤を投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。

(7) 治験方法

本治験は，健康成人男性を対象として，製造施設が異なる本薬 [redacted] 錠の 2 種類の錠剤（錠剤 B 及び錠剤 C）と対照薬（錠剤 A）との相対的バイオアベイラビリティを評価するランダム化，非盲検，単施設，単回投与，4 投与群，2 期，2-way クロスオーバー試験であった。予定被験者数は 48 例（各クロスオーバー治験期に 24 例）であった。すべての投与群で第 1 期又は第 2 期に対照薬（錠剤 A）を投与した。

表 2.7.6.5-1 投与群の内訳

クロスオーバー治験期	投与群	被験者数	第 1 期	第 2 期
I	1	12	錠剤 A	錠剤 B
	2	12	錠剤 B	錠剤 A
II	3	12	錠剤 A	錠剤 C
	4	12	錠剤 C	錠剤 A

夜間絶食（10 時間以上）の後，第 1 期及び第 2 期 Day 1 の午前 8～10 時に治験実施医療機関において，被験者は無炭酸水 240 mL で治験薬を服薬した。被験者は，第 1 期及び第 2 期の Day −1（治験薬投与の 10 時間以上前）から Day 8 の治験薬投与後 168 時間時点の薬物動態（PK）用血液検体採取終了まで治験実施医療機関に入院した。その後，被験者は評価のため，第 1 期の Day 35 まで及び第 2 期の Day 35 の治験終了来院まで週 1 回来院した。ウオッシュアウトの期間を 8～9 週間とし，第 1 期の治験薬投与日から 8～9 週間後に第 2 期の治験薬投与を実施した。治験スケジュールに従い，いずれのクロスオーバー治験期でも治験薬投与後 816 時間までの各評価時点で PK 用血液検体を採取した。

同意取得から治験終了まで，身体所見，有害事象，バイタルサイン，心電図（ECG）及び臨床検査（血液学的検査及び血清生化学検査）により，本薬の安全性を評価した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：

被験者約 48 例（2 つのクロスオーバー治験期それぞれに約 24 例）を本治験に組み入れる計画とした。

解析時：

本治験に組み入れた 48 例全例を解析対象集団とした。

(9) 診断及び主な組入れ基準

18～55 歳の非喫煙者で，体格指数が 18～30 kg/m^2，体重 50 kg 以上の健康成人男性を本治験に組み入れた。スクリーニング時において，血液学的検査及び血清生化学検査で臨床的に意味のある異常値を示す被験者，血清テストステロン値が 200 ng/dL 未満である被験者，甲状腺刺激ホルモン値が基準値上限を上回る被験者は除外した。

(10)　被験薬，用量，投与方法及びロット番号

被験薬（錠剤 B 又は C）60 mg を空腹時に 1 錠単回経口投与した。

- 錠剤 B：[redacted]/[redacted][a] で製造された本薬[redacted] 60 mg 錠（G023）
  ロット番号：[redacted]
- 錠剤 C：[redacted]/[redacted][a] で製造された本薬[redacted] 60 mg 錠（G023）
  ロット番号：[redacted]

[a][redacted] 工程（[redacted]及び[redacted]）を行う製造施設／製造の下流工程（[redacted]，[redacted]，[redacted]及び[redacted]）を行う製造施設（以下同）

(11)　対照薬，用量，投与方法及びロット番号

対照薬（錠剤 A）60 mg を空腹時に 1 錠単回経口投与した。

・ 錠剤 A：[redacted][a] で製造された本薬[redacted] 60 mg 錠（G023）
ロット番号：[redacted]

(12) 治験期間

本治験は，スクリーニング期（治験薬投与開始前 21 日以内），非盲検投与期 2 期（第 1 期及び第 2 期）及び治験終了時評価（第 2 期の Day 35 に行う投与後 816 時間時点の PK 用血液検体採取終了時又は中止時に実施）で構成されていた。治験期間は最短 112 日間から最長 119 日間とした。

(13) 評価基準

薬物動態

JNJ-56021927 と活性代謝物 JNJ-56142060 の血漿中濃度を測定するため，本薬投与前及び投与後 816 時間（Day 35）まで，規定の各評価時点に血液検体（約 2 mL/検体）を採取した。JNJ-56021927 及び JNJ-56142060 の PK パラメータとして，最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-24}），投与後 0 時間から 168 時間までの AUC（AUC_{0-168}），投与後 0 時間から最終濃度定量可能時点までの AUC（AUC_{last}），投与後 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{∞}），AUC_{∞}に対する外挿部分の割合（$\%AUC_{\infty,ex}$），終末相の消失半減期（$t_{1/2,\lambda}$），終末相の一次反応速度定数（λ_z）及び最終定量可能時間（t_{last}）を算出した。適宜，追加の PK パラメータを検討することとした。

安全性

治験期間を通して，有害事象，臨床検査（血液学的検査及び血清生化学検査），ECG，バイタルサイン（血圧，脈拍，呼吸数及び鼓膜温度）及び身体所見により安全性及び忍容性を評価した。臨床検査及び PK 評価のため，各被験者から採取した総血液量は約 200 mL であった。

(14) 統計手法

被験者数の決定

C_{max} 及び AUC の個体内変動の係数を 16%とすると，各パラメータの幾何平均比（GMR）の点推定値の 90%信頼区間（CI）が真の値の 92%～109%の範囲内に含まれるためには，各クロスオーバー治験期での被験者数を 20 例とすると十分であると考えられた。クロスオーバー治験期を 20 例以上が完了するためには，各クロスオーバー治験期に約 24 例が必要と考えられた。したがって，本治験に計 48 例がランダム化された。

解析対象集団

ノンコンパートメント解析による PK パラメータを 1 項目以上算出するために十分かつ評価可能な PK データが得られたすべての被験者を PK 解析対象集団とした。ランダム化され，治験薬が投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。

薬物動態

JNJ-56021927 と活性代謝物 JNJ-56142060 の血漿中濃度の個別値は記述統計量を用いて錠剤別に要約した。血漿中濃度－時間プロファイルの個別値と平均値は錠剤別に図示した。PK パラメータの個別値は記述統計量を用いて要約した。

統計解析の対象とする主要 PK パラメータは，JNJ-56021927 の $AUC_{0\text{-}168}$，AUC_{last}，AUC_{∞}及び C_{max}，並びに活性代謝物 JNJ-56142060 の AUC_{last}，AUC_{∞}及び C_{max} とした。解析には，対数変換した PK パラメータを用い，本治験を完了した被験者のデータのみを解析に含めた。

錠剤の種類，投与期（第 1 期又は第 2 期）及び投与群を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて，各クロスオーバー治験期における PK パラメータの最小二乗平均及び個体内変動を推定した。得られた推定最小二乗平均及び個体内変動を用いて，C_{max}，$AUC_{0\text{-}168}$，AUC_{last}及び AUC_{∞}について以下の組合せの GMR 及び 90%CI を算出した。GMR 及び 90%CI は，逆変換し元の尺度で示した。

相対的バイオアベイラビリティ評価の組合せ：

（1）錠剤 B 群　対　錠剤 A 群

（2）錠剤 C 群　対　錠剤 A 群

安全性

すべての臨床検査，12 誘導 ECG 及びバイタルサインのベースライン値は，治験薬投与前の最終評価時の値とした。スクリーニング期から治験終了（治験終了来院を含む）まで，有害事象の発現割合及び種類，臨床検査，身体所見，12 誘導 ECG 及びバイタルサインの変化により，安全性及び忍容性を評価した。

2.7.6.5.1.2　結果

(1) 対象集団

健康成人男性 48 例をランダム化し，46 例（95.8%）が本治験を完了した。治験を中止した 2 例（4.2%）の内訳は，追跡不能及び同意撤回が各 1 例であった。年齢の中央値は 38.0 歳（範囲：22～55 歳），体格指数の中央値は 25.64 kg/m^2 であった。被験者の大半は白人（46 例，95.8%）であり，民族はヒスパニック又はラテン系（30 例，62.5%）であった。

(2) 薬物動態

錠剤 B 及び錠剤 C 群における JNJ-56021927 と代謝物 JNJ-56142060 の C_{max}，AUC_{last}及び AUC_{∞} の幾何平均は，対照薬の錠剤 A 群と同程度であり，GMR では JNJ-56021927 が 95.59%～99.65%，

代謝物 JNJ-56142060 が 96.93%～101.76%であった。錠剤 B 及び錠剤 C 群の双方において，PK パラメータの GMR の 90% CI は，生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲内であった。JNJ-56021927 の $AUC_{0\text{-}168}$ に対しても同じ統計解析を実施した結果，他の AUC パラメータと同様の結果を示した。

(3) 安全性

- 治験薬を投与された 48 例中，有害事象を 1 件以上発現した被験者は 15 例（31.3%）であり，治験の中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象又は死亡は認められなかった。
- 有害事象の内訳は，頭痛及び体重増加が各 4 例（8.3%），眼そう痒症及び上気道感染が各 2 例（4.2%）であり，その他の有害事象は各 1 例であった。
- 有害事象の重症度は大半が Grade 1 であった。Grade 2 の有害事象は，頭痛及び関節痛が各 1 例であった。また，Grade 3 の有害事象としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例に認められた。その他に Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。
- 臨床的に意味があると判断され，有害事象として報告された血液学的検査値異常は認められなかった。血清生化学検査では，1 例の検査値異常（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）が Grade 3 の有害事象として報告された。健康成人男性を対象とした本治験では，本薬 60 mg 錠を単回投与したときの血清テストステロン値及び黄体形成ホルモン値に，明らかな又は臨床的に重要な影響はみられなかった。
- 治験薬と関連性がある（因果関係が「可能性小」，「可能性大」又は「ほぼ確実」と判断された）有害事象は 7 例（15%）に認められた。Grade 別の内訳は，Grade 1 が頭痛（3 例），浮動性めまい，排尿困難，眼刺激又は眼そう痒症，熱感，放屁及び腹部不快感（各 1 例），Grade 2 が頭痛（1 例），Grade 3 が上記のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1 例）であった。
- 治験期間中，ECG 及びバイタルサインに臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.7.6.5.1.3 結論

- 異なる製造施設（[redacted] 及び [redacted]）で製造された本薬 [redacted] 錠剤と，対照薬である [redacted] で製造された本薬 [redacted] 錠剤（いずれも空腹時に 60 mg を単回投与）のバイオアベイラビリティは同程度であり，C_{max} 及び AUC の GMR の 90% CI は生物学的同等性の基準である 80.00%～125.00%の範囲内であった。
- 異なる製造施設で製造された本薬 [redacted] 錠剤の忍容性はいずれも良好であり，健康成人男性を対象としてこれまで実施した臨床試験における本薬の安全性プロファイルと一致していた。

2.7.6.6　国内臨床第 I 相試験（56021927PCR1021 試験，評価資料：5.3.3.1.1）

2.7.6.6.1　概要

2.7.6.6.1.1　計画

(1) 治験の標題

日本人健康成人男性を対象とした JNJ-56021927（アパルタミド）錠剤（以下本剤）の薬物動態（PK）を評価する単回投与非盲検ランダム化並行群間試験

(2) 治験実施医療機関

国内 1 施設

(3) 公表文献（引用文献）

なし

(4) 治験実施期間

2016 年 10 月 8 日～2016 年 12 月 28 日

(5) 開発の相

第 I 相

(6) 目的

本治験の主要目的は，日本人健康成人男性を対象に，本剤 60，120 及び 240 mg を単回投与したときのアパルタミド及びその活性代謝物 JNJ-56142060 の PK を評価することであった。

副次目的は，本剤 60，120 及び 240 mg を単回投与したときの用量比例性，並びに安全性及び忍容性を評価することであった。

(7) 治験方法

本治験は日本人健康成人男性を対象として，本剤 60，120 及び 240 mg を空腹時に単回投与したときの PK 及び安全性を評価する非盲検，ランダム化，単施設，3 群並行群間試験であった。18 例（3 群，各 6 例）を組み入れる計画とした。

本治験はスクリーニング期，非盲検投与期，後観察期及び治験終了来院（又は早期中止時評価）で構成された。被験者の治験参加期間は約 11 週間とした。スクリーニング期（Day −21～Day −2）に被験者の適格性を評価し，適格となった被験者は Day −1 に治験実施医療機関に入院した。Day 1 に，被験者は以下の投与群のいずれかにランダムに割り付けられた。

- 60 mg 群：本剤 60 mg を単回投与（60 mg 錠剤 × 1 錠）
- 120 mg 群：本剤 120 mg を単回投与（60 mg 錠剤 × 2 錠）

・ 240 mg 群：本剤 240 mg を単回投与（60 mg 錠剤 × 4 錠）

一晩絶食（10 時間以上）の後，Day 1（午前 8～10 時）に無炭酸水 240 mL で本剤 3 用量のうち割り付けられた 1 用量を被験者に単回経口投与した。

アパルタミドと活性代謝物 JNJ-56142060 の PK 評価のための血液検体は，投与前（Day 1）から投与後 1344 時間（Day 57）まで採取した。Day 1 から Day 8 までに十分かつ評価可能な濃度データが得られた被験者を PK completer とみなした。すべての群で PK completer が 4 例以上となるよう，PK completer が 4 例未満の群には追加の被験者を組み入れる計画とした。

被験者は Day 8 の評価実施後に退院し，その後は評価のため週 1 回来院した。治験終了来院時の評価は Day 57 又は本治験を中止した場合は早期中止時に実施した。

本剤の安全性及び忍容性を，同意取得時から治験終了来院時まで評価した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：18 例

解析時：18 例

(9) 診断及び主な組入れ基準

20～55 歳，体格指数（BMI）18.0～29.9 kg/m^2，体重 50 kg 以上の日本人健康成人男性を適格とした。臨床的に意味のある疾患，肝又は腎機能異常，性機能不全，痙攣発作又は痙攣発作の前駆症状の既往歴又は現病歴あるいは過去 5 年以内に薬物又はアルコール乱用歴がある被験者，スクリーニング時の血清テストステロン値が 200 ng/dL（2.00 ng/mL）未満又は前立腺特異抗原（PSA）値が 2 ng/mL を上回る被験者は除外した。

(10) 被験薬，用量，剤型，製造番号（Reference number）及びバッチ番号

本剤は含有量 60 mg の錠剤（バッチ番号：[redacted]，製造番号：[redacted]）で，3 用量［60 mg（60 mg 錠 1 錠），120 mg（60 mg 錠 2 錠）及び 240 mg（60 mg 錠 4 錠）］のうちの 1 用量を空腹時に単回経口投与した。

(11) 対照薬，用量，剤型，製造番号及びバッチ番号

なし

(12) 治験期間

入院下の非盲検投与期の Day 1 に本剤を単回投与した。被験者の治験参加期間は約 11 週間であり，スクリーニング期（最長約 3 週間），入院下の非盲検投与期（約 1 週間），外来下の後観察期（約 7 週間），Day 57 の治験終了来院（又は早期中止時評価）で構成された。

(13) 評価基準

薬物動態

アパルタミド及び活性代謝物 JNJ-56142060 の血漿中濃度を測定するため，Day 1（投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，8 及び 12 時間），Day 2（24 時間），Day 3（48 時間），Day 4（72 時間），Day 5（96 時間），Day 6（120 時間），Day 7（144 時間），Day 8（168 時間），Day 15（336 時間），Day 22（504 時間），Day 29（672 時間），Day 36（840 時間），Day 43（1008 時間），Day 50（1176 時間）及び Day 57（1344 時間）に血液検体（約 3 mL/検体）を採取した。アパルタミドと活性代謝物 JNJ-56142060 の PK パラメータとして，本剤を投与したすべての被験者の最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），最終定量可能時間（t_{last}），投与後 0 時間から x 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-x}），投与後 0 時間から最終濃度定量可能時点までの AUC（AUC_{last}），投与後 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{∞}），AUC_{∞}に対する外挿部分の割合（$\%AUC_{\infty,ex}$），終末相の一次反応速度定数（λ_z），終末相の消失半減期（$t_{1/2,\lambda}$），みかけの全身クリアランス（CL/F），終末相の分布容積（Vd/F），並びに C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}の代謝物／親化合物比（MPR）を算出した。

安全性

有害事象：

治験期間を通して，有害事象を収集した。

臨床検査：

血液学的検査及び血清生化学検査のための血液検体，並びに尿検査のための尿検体を，スクリーニング時，Day −1，Day 2（24 時間），Day 8（168 時間）及び治験終了来院時（又は早期中止時）に採取した。テストステロン値，黄体形成ホルモン（LH）値及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）値測定のための血液検体を，スクリーニング時，Day 1（投与前），Day 8 及び治験終了来院時（又は早期中止時）に採取した。スクリーニング時には，PSA 値の測定並びにヒト免疫不全ウイルス抗原／抗体，B 型肝炎表面抗原，C 型肝炎ウイルス抗体及び梅毒の検査を実施した。また，スクリーニング時及び Day −1 に，尿中薬物スクリーニング，尿中アルコールスクリーニング及び尿中コチニン検査を実施した。

バイタルサイン：

血圧（収縮期及び拡張期），体温及び脈拍数（5 分以上安静後に仰臥位で測定）をスクリーニング時，Day −1，Day 1（投与前），Day 2（24 時間），Day 8（168 時間）及び治験終了来院時（又は早期中止時）に測定した。

身体所見：

身長をスクリーニング時に測定した。また，体重をスクリーニング時，Day 1（投与前），Day 8 及び治験終了来院時（又は早期中止時）に測定した。

心電図：

12 誘導心電図（ECG）（各 3 回測定）をスクリーニング時，Day −1，Day 1（投与前），Day 2（24 時間），Day 8（168 時間）及び治験終了来院時（又は早期中止時）に測定した。Bazett 法及び Fridericia 法で補正した QT 間隔（それぞれ QTcB 及び QTcF）を収集した。

(14) 統計手法

被験者数の決定

本治験の被験者数は，統計学的手法による算出を行わず，PK を評価するために必要な症例数を経験的に選択し，各群 6 例とした。

解析対象集団

- 安全性解析対象集団：本治験にランダム化され，本剤を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。
- PK 解析対象集団：本治験にランダム化され，1 項目以上の PK パラメータが推定されたすべての被験者を PK 解析対象集団とした。Day 1 から Day 8 までに十分かつ評価可能な濃度データが得られた被験者のすべての血漿中濃度－時間推移データを使用して PK パラメータを算出した。

解析計画

薬物動態：

アパルタミド及び JNJ-56142060 の血漿中濃度は，投与群別に記述統計量［N，平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値及び変動係数（%CV）］を用いて要約した。血漿中濃度－時間推移の個別値と平均値（標準偏差）を投与群別に図示した。

PK パラメータ（C_{max}，t_{max}，$AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}168}$，AUC_{last}，AUC_{∞}，$\%AUC_{\infty,ex}$，$t_{1/2,\lambda}$，λ_z，t_{last}，CL/F 及び Vd/F）は，ノンコンパートメント解析により算出した。連続変数の個別値及び記述統計量（N，平均値，標準偏差，幾何平均値，中央値，最小値，最大値及び変動係数）は，要約表及び被験者一覧で示した。用量 240 mg に規格化したパラメータ（C_{max}，AUC_{last}及び AUC_{∞}）及び MPR（C_{max}，AUC_{last}及び AUC_{∞}）を算出した。

240 mg 用量に規格化した AUC_{last}，AUC_{∞}及び C_{max} を対数変換し，アパルタミド及び JNJ-56142060 の PK パラメータの用量比例性を検討した。記述統計量の算出から除外した PK パラメータは，用量比例性の検討からも除外した。

安全性：

安全性は，有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，臨床検査値，12 誘導 ECG 及びバイタルサインにより評価し，記述統計量及び発現割合を示した。

臨床検査値（血液学的検査，血清生化学検査及び尿検査）のベースライン及び各評価時点の記述統計量及びベースラインからの変化量を要約した。National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 を用いて Grade 別に要約し，治験期間中に被験

者に認められた最も高い Grade までのベースラインからの変化の推移を表に示した。臨床検査値が基準値範囲外又は Grade 3 以上であった被験者を一覧にして示した。

収縮期血圧（mm Hg），拡張期血圧（mm Hg），脈拍数（bpm）及び体温（°C）の実測値の記述統計量及びベースラインから各評価時点までの変化量を示した。ECG パラメータ（心拍数，PR，QRS，QT/QTc，QTcB 及び QTcF）の記述統計量及びベースラインからの変化量は評価時点別に要約した。バイタルサイン及び ECG パラメータを被験者ごとに一覧に示した。また，バイタルサイン異常，ECG 異常及び身体所見異常が認められた被験者を一覧にして示した。

2.7.6.6.1.2　結果

(1) 対象集団

本治験は，2016 年 10 月 8 日から 2016 年 12 月 28 日まで，国内の単一医療機関において実施された。日本人健康成人男性 18 例を組み入れ，本剤の 3 投与群（60，120 及び 240 mg 群）のうちのいずれか 1 群にランダム化して，各群 6 例に本剤を単回投与した。240 mg 群の 1 例が Day 32 に同意を撤回し早期中止したが，その 1 例を除くすべての被験者が予定どおり本治験を終了した。

年齢の中央値は 26.5 歳（範囲：21～49 歳），及び BMI の中央値は 22.85 kg/m^2（範囲：18.3～28.4 kg/m^2）であった。本治験組入れ時に選択／除外基準からの逸脱はみられなかった。

(2) 薬物動態

<u>アパルタミドの薬物動態</u>

本剤の単回経口投与後の各投与群におけるアパルタミドの t_{max} の中央値は 1.75～3.50 時間であった。アパルタミドの $t_{1/2,\lambda}$ の平均値は 130～169 時間であった。本剤 60 mg から 240 mg までの用量範囲において，用量増加に伴ってアパルタミドの C_{max} 及び AUC の増加が認められた。

表 2.7.6.6-1 アパルタミドの PK パラメータの要約

投与群	60 mg 群	120 mg 群	240 mg 群
N	6	6	6
C_{max} (μg/mL)			
平均 (SD)	0.870 (0.192)	1.73 (0.285)	3.12 (0.745)
CV (%)	22.1	16.5	23.9
t_{max} (h)			
中央値	2.50	1.75	3.50
範囲	(1.50; 4.00)	(1.00; 3.00)	(2.00; 5.00)
AUC_{last} (μg*h/mL)			
平均 (SD)	61.9 (12.9)	146 (36.5)	225 (27.3)[a]
CV (%)	20.7	25.1	12.1
AUC_{∞} (μg*h/mL)			
平均 (SD)	63.9 (13.1)	147 (36.7)	227 (26.6)[a]
CV (%)	20.4	24.9	11.7
$t_{1/2,\lambda}$ (h)			
平均 (SD)	138 (62.0)	169 (54.0)	130 (36.9)[a]
CV (%)	44.9	32.0	28.3

CV=変動係数，SD=標準偏差
[a] N=5

探索的な用量比例性の検討は，用量 240 mg に規格化した PK パラメータに対して線形混合効果モデルを用いて実施した。AUC_{last}，AUC_{∞}及び C_{max} と投与量の回帰直線の傾きの推定値［90% 信頼区間（CI）］は，それぞれ−0.0497（−0.2182；0.1189），−0.0678（−0.2334；0.0978），−0.0814（−0.2450；0.0822）であり，すべてのパラメータの 90% CI は 0 を含んでいた。

用量 240 mg に規格化し対数変換した C_{max}，AUC_{last}及び AUC_{∞}について，混合効果モデルを用いて，60 mg 群に対する 120 mg 群及び 240 mg 群の幾何平均比（GMR）及び 90% CI を算出した。60 mg 群に対する 120 mg 群及び 240 mg 群の PK パラメータの GMR（90% CI）は，それぞれ C_{max} が 100.64%（79.74；127.03）及び 89.33%（70.77；112.75），AUC_{last} が 116.72%（94.88；143.59）及び 92.18%（74.18；114.55），AUC_{∞}が 114.52%（93.34；140.49）及び 89.93%（72.58；111.44）であった。

JNJ-56142060（活性代謝物）の薬物動態

本剤の単回経口投与後の各投与群における JNJ-56142060 の t_{max} の中央値は 156～324 時間であった。JNJ-56142060 の $t_{1/2,\lambda}$ の平均値は 167～220 時間であった。本剤 60 mg から 240 mg までの用量範囲において，用量増加に伴って JNJ-56142060 の C_{max} 及び AUC の増加が認められた。

各投与群の C_{max} の MPR の平均値は 0.105～0.132，AUC_{last} の MPR の平均値は 0.739～0.903，AUC_{∞}の MPR の平均値は 0.754～0.906 であった。

表 2.7.6.6-2 JNJ-56142060 の PK パラメータの要約

投与群	60 mg 群	120 mg 群	240 mg 群
N	6	6	6
C_{max} (μg/mL)			
平均 (SD)	0.112 (0.0396)	0.175 (0.0481)	0.385 (0.102)
CV (%)	35.4	27.4	26.4
t_{max} (h)			
中央値	156	324	156
範囲	(120; 336)	(144; 504)	(120; 336)
AUC_{last} (μg*h/mL)			
平均 (SD)	50.6 (8.53)	102 (6.28)	204 (35.6)[a]
CV (%)	16.9	6.2	17.4
AUC_{∞} (μg*h/mL)			
平均 (SD)	52.3 (8.81)	105 (5.67)	206 (34.9) [a]
CV (%)	16.9	5.4	16.9
$t_{1/2,\lambda}$ (h)			
平均 (SD)	169 (70.2)	220 (77.3)	167 (32.4) [a]
CV (%)	41.6	35.1	19.3

CV=変動係数，SD=標準偏差
[a] N=5

探索的な用量比例性の検討は，用量 240 mg に規格化した PK パラメータに対して線形混合効果モデルを用いて実施した。AUC_{last}，AUC_{∞}及び C_{max} と投与量の回帰直線の傾きの推定値（90% CI）は，それぞれ 0.0074（−0.0987；0.1135），−0.0076（−0.1120；0.0968），−0.0935（−0.3141；0.1272）であり，すべてのパラメータの 90% CI は 0 を含んでいた。

用量 240 mg に規格化し対数変換した C_{max}，AUC_{last}及び AUC_{∞}について，混合効果モデルを用いて， 60 mg 群に対する 120 mg 群及び 240 mg 群の GMR 及び 90% CI を算出した。60 mg 群に対する 120 mg 群及び 240 mg 群の PK パラメータの GMR（90% CI）は，それぞれ C_{max} が 79.75%（58.74；108.27）及び 87.85%（64.70；19.27），AUC_{last} が 101.71%（87.90；117.68）及び 100.95%（86.62；117.64），AUC_{∞}が 101.99%（88.40；117.68）及び 98.78%（85.02；114.77）であった。

(3) 安全性

有害事象

本治験では死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。18 例中，有害事象を 1 件以上発現した被験者は 11 例（61.1%）であり，認められた事象はいずれも臨床検査値に関連していた。重症度はいずれも Grade 1 であり，処置を要することなく治験期間中に回復した。治験の中止に至った有害事象は認められなかった。本剤と関連性がある［因果関係が「可能性小（possible）」，「可能性大（probable）」又は「ほぼ確実（very likely）」と判断された］有害事象は 10/18 例（55.6%）に認められた。240 mg 群の 1 例に認められた血中クレアチンホスホキナーゼ増加を除き，本治験で認められた有害事象はいずれも本剤と関連性がある事象であった。

2 例以上で認められた有害事象は，血中テストステロン増加［9/18 例（50.0%），うち 60 mg 群 2/6 例（33.3%），120 mg 群 3/6 例（50.0%），240 mg 群 4/6 例（66.7%）］及び血中甲状腺刺激ホルモン増加［2/18 例（11.1%），うち 120 mg 群及び 240 mg 群各 1/6 例（16.7%）］であった。

臨床検査

一部の被験者で，ベースライン時に基準値範囲内であった臨床検査値が本剤投与後に高値又は低値に変化した。ベースライン後に認められた臨床検査値異常はいずれも Grade 1 であり，Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は認められなかった。

その他の安全性評価項目

治験期間中，18 例中 8 例（44.4%）で体温が基準値の 36°C を下回った。また，18 例中 9 例（50.0%）で拡張期血圧（仰臥位）が 60 mm Hg 未満，7 例（38.9%）で脈拍数（仰臥位）が 50 bpm 未満の低値を示した。QTc，QTcF 又は QTcB は，すべての被験者で 450 msec 以下であった。QTcB のベースラインからの変化量が 30 msec 超 60 msec 以下の被験者が 60 mg 群に 1 例認められた。また，QTcF のベースラインからの変化量が 30 msec 超 60 msec 以下の被験者が 240 mg 群に 1 例認められた。QTcB 又は QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者は認められなかった。ECG 所見で異常と報告された被験者はなく，本治験では有害事象として報告されたバイタルサイン異常又は ECG 異常はなかった。

2.7.6.6.1.3　結論

- 日本人健康成人男性に本剤を単回経口投与したときのアパルタミドとその活性代謝物 JNJ-56142060 の曝露量（C_{max} 及び AUC）は，用量の増加に伴い増加した。探索的な用量比例性の検討において，本剤 60 mg から 240 mg の用量範囲で，アパルタミドと JNJ-56142060 の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} に用量比例性の傾向が認められた。
- 日本人健康成人男性に本剤 3 用量（60，120 及び 240 mg）を単回経口投与したときの安全性に大きな問題はなく，忍容性はおおむね良好であった。

2.7.6.6.2　有害事象

PCR1021 試験で認められた，すべての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.6-3 に示す。

表 2.7.6.6-3 有害事象発現状況（PCR1021 試験，安全性解析対象集団）

	TEAEs				Related TEAEs			
	JNJ-56021927 60 mg	JNJ-56021927 120 mg	JNJ-56021927 240 mg	Total	JNJ-56021927 60 mg	JNJ-56021927 120 mg	JNJ-56021927 240 mg	Total
Analysis set: safety subjects	6	6	6	18	6	6	6	18
Total number of subjects with a treatment emergent adverse event	2 (33.3%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)	11 (61.1%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	10 (55.6%)
MedDRA system organ class/preferred term								
臨床検査	2 (33.3%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)	11 (61.1%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	10 (55.6%)
血中テストステロン増加	2 (33.3%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	9 (50.0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	9 (50.0%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (11.1%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (11.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (16.7%)	1 (5.6%)	0	0	0	0
血中黄体形成ホルモン増加	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one event, not the number of events.
Note: Adverse events whose causal relationships to the investigational medication were judged as either possible, probable, or very likely by the investigator.
Note: Adverse Events were coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE_J01.RTF] [/SAS/3962/56021927PCR1021/FILES/RE/ADHOC/PROGRAMS/TSFAE_J01.SAS] 12OCT2017, 05:14

2.7.6.7　海外臨床第 I 相試験（56021927PCR1018 試験，参考資料：5.3.3.3.1）

2.7.6.7.1　概要

2.7.6.7.1.1　計画

(1) 治験の標題

軽度又は中等度の肝機能障害患者を対象とした JNJ-56021927（アパルタミド，以下本薬）の薬物動態（PK）を肝機能正常被験者と比較する単回投与非盲検試験

(2) 治験実施医療機関

米国 2 施設

(3) 公表文献（引用文献）

なし

(4) 治験実施期間

2015 年 8 月 24 日～2017 年 2 月 9 日

(5) 開発の相

第 I 相

(6) 目的

本治験の主要目的は，軽度又は中等度肝機能障害患者を対象に，本薬を単回投与したときのアパルタミドの PK を肝機能正常被験者と比較検討することであった。

副次目的は，本薬の安全性を評価することであった。

(7) 治験方法

本治験は，軽度又は中等度の肝機能障害患者又は対照として肝機能正常被験者を対象とした，多施設共同，非盲検，単回投与，非ランダム化第 I 相試験であった。

同意取得後 21 日以内にスクリーニングした。スクリーニング期（Day -21～Day -2）中に，選択基準及び除外基準を評価した。適格性を満たす軽度又は中等度肝機能障害患者及び肝機能正常被験者に，Day 1 に本薬 240 mg を単回経口投与した。

本治験には 24 例（肝機能別に各 8 例）を組み入れた。肝機能障害の軽度（Grade A）及び中等度（Grade B）の判定は Child-Pugh Classification of Severity of Liver Disease に従った。軽度又は中等度の肝機能障害患者は同時期に組み入れた。肝機能正常被験者は，肝機能障害患者集団の評価が完了した後に，肝機能障害患者集団と年齢及び体格指数（BMI）をマッチさせた被験者を組み入れた。

アパルタミドと活性代謝物（JNJ-56142060）の血漿中濃度を測定するため，投与前から投与後1344 時間（Day 57）までのあらかじめ規定した時点に血液検体を採取した。

安全性の解析は，有害事象の発現割合，種類及び重症度，並びに身体所見，バイタルサイン及び臨床検査値の変化に基づき実施した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：

24 例を組み入れ，治験薬を投与する計画とした。

解析時：

24 例全例が本治験を終了し，安全性解析及び PK 解析の対象となった。

治験期間中に治験実施計画書からの重大な逸脱 1 件が報告された。1 例が Day 43 に[redacted]のため入院した。重篤な有害事象は 24 時間以内に報告することと規定していたが，Day 105 に治験依頼者に報告された。当該逸脱（重篤な有害事象報告の遅延）は本治験の結果に影響しないと判断された。

(9) 診断及び主な組入れ基準

18～80 歳の肝機能正常成人男性及び肝機能障害を有する成人男性で，BMI 18～35 kg/m^2 及び体重 50 kg 以上の被験者を適格とした。肝機能正常被験者は，軽度又は中等度の肝機能障害患者集団の年齢の平均値（± 10 歳）及び BMI の平均値（± 20%）にマッチさせた。

(10) 被験薬，用量，投与方法及びロット番号

本治験では，本薬 60 mg 錠（G023）を使用した。60 mg 錠は，[redacted]（[redacted]／[redacted]比：[redacted]）として，アパルタミドを 60 mg 含有する。使用した本薬は，製造番号[redacted]，ロット番号[redacted]であった。

本薬 240 mg を単回経口投与した。

(11) 対照薬，用量，投与方法及びロット番号

なし

(12) 治験期間

治験期間は約 78 日間（スクリーニング期を含む）とした。スクリーニング期（治験薬投与前 21 日以内）の後，投与期（Day 1～57）に移行した。被験者は Day -1 から Day 8（168 時間時点の PK 用血液検体採取）まで入院した。被験者は Day 10，12 及び 15 に，その後は評価のため Day 57 まで週 1 回来院した。治験終了時評価は Day 57 に実施した。

(13) 評価基準

薬物動態

アパルタミドと JNJ-56142060 の血漿中濃度を測定するため，投与前から投与後 1344 時間（Day 57）までのあらかじめ規定した時点に血液検体を採取した。

薬物動態解析は，実際の採血時刻を用い，個別の血漿中濃度－時間データに対して実施した。アパルタミド及び JNJ-56142060 の血漿 PK パラメータとして，最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），投与後 0 時間から最終濃度定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUC_{last}），みかけの全身クリアランス（CL/F）（親化合物のみ），投与後 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{∞}），AUC_{∞}に対する外挿部分の割合（$\%AUC_{\infty,ex}$），終末相の消失半減期（$t_{1/2,\lambda}$），終末相の一次反応速度定数（λ_z），最終定量可能時点（t_{last}），並びに C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}の代謝物／親化合物比（MPR）を算出した。血漿蛋白結合率（PPB）は投与前及び C_{max} 時点で採取した血漿検体を用いて測定した。

安全性

同意取得時点から本治験の終了時まで，有害事象，並びに身体所見，バイタルサイン，心電図（ECG）及び臨床検査値（血液学的検査，血清生化学検査，凝固検査及び尿検査）の変化により，安全性を評価した。

(14) 統計手法

被験者数の決定

2003 年 5 月に示された FDA ガイダンス「FDA Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function; Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling」を受け，臨床的な検討に基づき，24 例を組み入れた。内訳は，ベースライン時点の Child-Pugh 基準に基づく，軽度肝機能障害患者 8 例及び中等度肝機能障害患者 8 例，並びに肝機能正常被験者 8 例である。

健康成人を対象とした並行群間試験の結果（2.7.6.3 項，PCR1011 試験）に基づき，アパルタミドの AUC 及び C_{max} の個体間変動［変動係数（CV）］を＜23%としたとき，肝機能別の各例数を 8 例とすることで，AUC 及び C_{max} の幾何平均比の真値に対する 90%信頼区間（CI）は 77～130%以内になると推定された。

薬物動態

アパルタミド及び JNJ-56142060 の血漿中濃度は，肝機能別に，規定採血ポイント毎に記述統計量（算術平均，標準偏差，CV，中央値，最小値及び最大値）を用いて要約した。肝機能別に個別及び平均血漿中濃度－時間プロファイルを図示した。個別データの PK パラメータについても記述統計量を用いて要約した。また，PPB は非結合型分率として記述統計量を用いて要約した。

総濃度に基づく PK パラメータ及び非結合型濃度に基づく PK パラメータをそれぞれ対数変換し，分散分析を実施した。肝機能正常に対する軽度肝機能障害，及び肝機能正常に対する中等度肝機能障害の組合せに対して，AUC_{∞}，AUC_{last} 及び C_{max} の幾何平均比及び 90% CI を算出した。算出値を逆変換し，元の尺度で結果に示した。

特定の PK パラメータ及び肝機能評価項目［ビリルビン，アルブミン，プロトロンビン時間延長，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），Child-Pugh スコア及び Child-Pugh 分類］の関係を図示した。

さらに，アパルタミドの PK パラメータと肝機能（障害）の関連を評価するために探索的な解析を行った。解析には，対数変換した PK パラメータを独立変数，ビリルビン，アルブミン，プロトロンビン時間，ALT 及び AST のサブセットを固定効果とし，固定効果モデルを用いた。年齢，体重及び民族に対して共変量探索を行い，民族を共変量としてモデルに含めた。

安全性

すべての被験者を安全性解析対象集団とした。すべての臨床検査値，12 誘導 ECG 及びバイタルサインのベースライン評価は，治験薬投与前に実施した最終評価結果を用いた。安全性は，スクリーニング期から治験終了（投与期終了来院を含む）までの有害事象の種類及び重症度，並びに臨床検査値，身体所見，12 誘導 ECG 及びバイタルサインの変化について評価した。

有害事象は，ICH 医薬品規制用語集（MedDRA）の Version 19.1 を用いてコード化した。

2.7.6.7.1.2　結果

(1) 対象集団

本治験に組み入れられた 24 例（軽度肝機能障害患者 8 例，中等度肝機能障害患者 8 例及び肝機能正常被験者 8 例）は，全例が治験薬投与を受け，本治験を完了した。年齢の中央値は 54.0 歳（範囲：28～66 歳）及び BMI の中央値 は 27.69 kg/m^2（範囲：18.34～34.96 kg/m^2）であった。軽度の肝機能障害（Child-Pugh スコア 5～6 点）又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh スコア 7～9 点）の患者を 8 例ずつ同時期に組み入れた。肝機能障害患者集団の年齢（± 10 歳）及び BMI（± 20%）の平均値に対してマッチさせた肝機能正常被験者 8 例を組み入れた。人口統計学的データ及びベースライン特性はすべての肝機能別の集団で同様であった。

(2) 薬物動態

本薬単回経口投与後のアパルタミド及び JNJ-56142060 の PK パラメータを肝機能正常被験者（対照）と比較した結果を，軽度又は中等度肝機能障害患者別に，表 2.7.6.7-1 及び表 2.7.6.7-2 にそれぞれ示した。

表 2.7.6.7-1 軽度肝機能障害の影響

分析項目	PK パラメータ	n	幾何平均		幾何平均比（%）	90% CI（%）
			肝機能正常（対照）	軽度肝機能障害		
アパルタミド	C_{max} (μg/mL)	8	1.91	1.94	101.66	77.07 – 134.09
	AUC_{last} (μg*h/mL)	8	190	178	93.52	74.82 – 116.90
	AUC_{∞} (μg*h/mL)	8	200	189	94.59	76.06 – 117.64
JNJ-56142060	C_{max} (μg/mL)	8	0.271	0.267	98.85	72.90 – 134.03
	AUC_{last} (μg*h/mL)	8	165	156	94.74	80.74 – 111.18
	AUC_{∞} (μg*h/mL)	8	177	171	96.28	83.79 – 110.62

表 2.7.6.7-2 中等度肝機能障害の影響

分析項目	PK パラメータ	n	幾何平均		幾何平均比（%）	90% CI（%）
			肝機能正常（対照）	中等度肝機能障害		
アパルタミド	C_{max} (μg/mL)	8	1.91	1.99	104.21	74.01 – 146.71
	AUC_{last} (μg*h/mL)	8	190	206	108.72	78.87 – 149.89
	AUC_{∞} (μg*h/mL)	8	200	226	113.35	81.70 – 157.26
JNJ-56142060	C_{max} (μg/mL)	8	0.271	0.199	73.48	50.43 – 107.06
	AUC_{last} (μg*h/mL)	8	165	124	75.32	60.21 – 94.21
	AUC_{∞} (μg*h/mL)	7	177	144	81.15	65.00 – 101.32

(3) 安全性

有害事象の概要を表 2.7.6.7-3 に示した。全体では 7 例［29.2%：軽度肝機能障害患者 3 例（37.5%），中等度肝機能障害患者 4 例（50.0%）］に有害事象が認められた。肝機能正常被験者には有害事象は認められなかった。中等度肝機能障害患者 1 例に認められた Grade 1 の血中テストステロン減少（治験担当医師により治験薬との因果関係は「可能性小」と判断）を除き，すべての有害事象は本薬と関連性なし（因果関係が「関連なし」，「多分なし」）と判断された。

表 2.7.6.7-3 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	肝機能障害			
	正常	軽度	中等度	全体
安全性解析対象集団の被験者数	8	8	8	24
有害事象	0	3 (37.5%)	4 (50.0%)	7 (29.2%)
治験薬関連性あり [a]	0	0	1 (12.5%)	1 (4.2%)
Grade 1	0	2 (25.0%)	3 (37.5%)	5 (20.8%)
Grade 2	0	2 (25.0%)	1 (12.5%)	3 (12.5%)
Grade 3	0	0	2 (25.0%)	2 (8.3%)
重篤な有害事象	0	0	2 (25.0%)	2 (8.3%)
治験薬関連性あり [a]	0	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0
Grade 3	0	0	2 (25.0%)	2 (8.3%)

[a]治験薬との関連性がある有害事象は，治験薬との因果関係が「可能性小」，「可能性大」，又は「ほぼ確実」と判断された有害事象とした。発現割合は安全性解析対象集団の被験者数を分母として算出した。

軽度肝機能障害患者 2 例（25.0%）に Grade 2 の有害事象が 3 件認められた。内訳は，背部痛及び下痢（1 例，因果関係はいずれも「多分なし」），皮膚潰瘍（1 例，因果関係は「関連なし」）であった。

中等度肝機能障害患者 4 例（50.0%）に有害事象が認められ，うち 2 例に重篤な有害事象が認められた。1 例には Grade 2 の有害事象が 2 件（因果関係「関連なし」の脊椎圧迫骨折，因果関係「多分なし」の呼吸困難）及び Grade 3 の低酸素症（因果関係「多分なし」）が認められた。Grade 3 の低酸素症は重篤な有害事象として報告された。また，1 例には Grade 3 の重篤な有害事象として[redacted]が認められたが，治験担当医師は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

治験期間中，治験中止に至った有害事象は認められなかった。すべての有害事象は治験終了時までに回復した。

治験期間中，臨床的に意味のある ECG 又はバイタルサイン異常は認められなかった。中等度肝機能障害患者 1 例に認められた Grade 1 のテストステロン低値（Day 57 及びその後の 6 回の測定）を除き，臨床的に意味のある臨床検査値異常は認められなかった。当該事象は有害事象（血中テストステロン減少）として報告され，治験担当医師は治験薬との因果関係を「可能性小」と判断した。

2.7.6.7.1.3 結論

・ 本薬 240 mg を単回投与したときのアパルタミドの PK プロファイルは，軽度又は中等度肝機能障害患者と肝機能正常被験者で同程度であった。

- JNJ-56142060 の C_{max} 及び AUC は，軽度肝機能障害患者では肝機能正常被験者と同程度であった。一方，中等度肝機能障害患者では，JNJ-56142060 の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} は，肝機能正常被験者に対して，それぞれ 26.52%，24.68%及び 18.85%減少した。
- 本薬 240 mg 単回経口投与の忍容性は良好であり，有害事象プロファイルも，これまでに報告されているものとおおむね同様であった。いずれの肝機能別の集団でも安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

2.7.6.8　海外臨床第 I 相試験（56021927PCR1012 試験，参考資料：5.3.3.4.1）

2.7.6.8.1　概要

2.7.6.8.1.1　計画

(1) 治験の標題

健康成人男性を対象とした JNJ-56021927（以下本薬）単回投与後の薬物動態（PK）に対するイトラコナゾール又は gemfibrozil 反復投与の影響を評価する非盲検，ランダム化，並行群間，薬物相互作用試験

(2) 治験実施医療機関

海外 1 施設

(3) 公表文献（引用文献）

なし

(4) 治験実施期間

2014 年 9 月 9 日～2014 年 12 月 2 日

(5) 開発の相

第 I 相

(6) 目的

本治験の目的は，健康成人男性に本薬軟カプセル剤 240 mg 用量（30 mg 軟カプセル剤，8 カプセル）を単回投与したときの JNJ-56021927 及びその代謝物の PK に対する，強力なチトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤イトラコナゾールの反復投与（100 mg カプセル剤を 2 カプセル，1 日 1 回）の影響を評価することであった。

その他の目的は，健康成人男性に本薬軟カプセル剤 240 mg 用量（30 mg 軟カプセル剤，8 カプセル）を単回投与したときの JNJ-56021927 及びその代謝物の PK に対する，強力な CYP2C8 阻害剤 gemfibrozil の反復投与（600 mg 錠，1 日 2 回）の影響を評価することであった。

また，本薬軟カプセル剤の単独投与時とイトラコナゾール又は gemfibrozil との併用時の安全性も評価した。

(7) 治験方法

本治験は，健康成人男性を対象とした単回投与，単施設，非盲検，3 投与群，ランダム化，並行群間，薬物相互作用試験であった。本治験はスクリーニング期（21 日間）及び投与期で構成さ

れた。被験者は A 群，B 群，C 群のいずれかにランダムに割り付けられ，投与期間中，以下の各治験薬を投与された。

- A 群［以下，A 群（本薬単独）］：本薬 240 mg を Day 1 に単回投与
- B 群［以下，B 群（イトラコナゾール併用）］：イトラコナゾール 200 mg を Day 1～32 に投与し，本薬 240 mg を Day 4 に単回投与
- C 群［以下，C 群（gemfibrozil 併用）］：gemfibrozil 1200 mg を Day 1～32 に投与し，本薬 240 mg を Day 4 に単回投与

治験実施計画書の評価スケジュールに従い，PK 及び安全性を評価した。被験者の治験参加期間は，A 群（本薬単独）では約 78 日間，B 群（イトラコナゾール併用）及び C 群（gemfibrozil 併用）では約 81 日間であった。

被験者は Day −1（Day 1 の治験薬投与の 10 時間以上前）から，A 群（本薬単独）では本薬投与後 672 時間時点（Day 29）の PK 用血液検体採取終了まで，B 群（イトラコナゾール併用）及び C 群（gemfibrozil 併用）では Day 32 のイトラコナゾール又は gemfibrozil 最終投与まで治験実施医療機関に入院した。その後，評価のため治験終了来院まで週 1 回来院した。治験終了時評価は，本薬投与後 1344 時間時点の PK 用検体採取終了時［A 群（本薬単独）では Day 57，B 群（イトラコナゾール併用）及び C 群（gemfibrozil 併用）では Day 60］に，早期中止時評価は早期中止時に実施した。

安全性，PK 及びゲノム薬理学のための血液及び血漿検体は治験実施計画書に従い採取した。被験者の安全性を治験期間中を通して評価した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

治験実施計画書に従い，健康成人男性 45 例を本治験に組み入れた。45 例中 44 例が本治験を完了した。45 例全例を PK 及び安全性解析の対象とした。

(9) 診断及び主な組入れ基準

18～55 歳の健康な男性で，スクリーニング時の体格指数が 18～30 kg/ m^2，体重 50 kg 以上，収縮期血圧 90～140 mm Hg，12 誘導心電図（ECG）で心伝導及び心機能が正常，適切な避妊法を使用することに同意し，直近 2 カ月間は喫煙していない被験者を本治験に組み入れた。

(10)　被験薬，用量及び投与方法，バッチ番号

本薬は含有量 30 mg の長円形の軟カプセル剤で，8 カプセル，240 mg を単回経口投与した。バッチ番号は [redacted] であった。

(11)　併用薬，用量及び投与方法，バッチ番号

イトラコナゾールは市販の 100 mg カプセル剤で，2 カプセルを 1 日 1 回経口投与した。イトラコナゾールのバッチ番号は [redacted] であった。

Gemfibrozil は市販の 600 mg 錠で，600 mg 錠を 1 日 2 回経口投与した。Gemfibrozil のバッチ番号は [redacted] であった。

(12) 治験期間

約 3 カ月間

(13) 評価基準

薬物動態

PK 評価のため，JNJ-56021927 並びに代謝物 JNJ-56142060 及び JNJ-56142021 の血漿中濃度を測定した。本薬，イトラコナゾール及び gemfibrozil 経口投与後の主な PK パラメータは，最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），投与後 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）（AUC_{∞}），投与後 0 時間から最終濃度定量可能時点までの AUC（AUC_{last}），投与後 0 時間から 672 時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}672}$），終末相の一次反応速度定数（λ_z），終末相の消失半減期（$t_{1/2,\lambda}$），JNJ-56021927 の AUC_{∞}と代謝物 JNJ-56142060 の AUC_{∞}の 3 分の 1 を合計した算出値（$AUC_{\infty\ total}$），JNJ-56021927 の C_{max} と代謝物 JNJ-56142060 の C_{max} の 3 分の 1 を合計した算出値（$C_{max\ total}$）及び JNJ-56021927 の投与後 0 時間から 24 時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}24}$）と代謝物 JNJ-56142060 の $AUC_{0\text{-}672}$ の 3 分の 1 を合計した算出値（$AUC_{0\text{-}672\ total}$）とした。$C_{max}$ 及び AUC について，代謝物と JNJ-56021927 の比（MPR）も算出した。

ゲノム薬理

すべての被験者から採取した血液検体を用いて候補遺伝子を評価することとした。ただし，予測できない臨床結果が当該検査によって説明できる可能性がある場合にのみ，CYP2C8 などの薬剤代謝遺伝子及び／又は本薬に関連するその他の遺伝子多型を評価することとした。ゲノム薬理の評価結果は，別報告書にまとめた。

安全性

安全性は有害事象，重篤な有害事象，臨床検査値（血清学的検査，血液学的検査，尿検査，尿中薬物／アルコール／コチニンの検査，血清生化学検査，尿及び血清妊娠検査），ECG，バイタルサイン及び身体所見により評価した。

(14) 統計手法

AUC_{last} 及び AUC_{∞}の総変動係数（CV）を 16.2%，C_{max} の総 CV を 12.2%と仮定すると（ARN-509-006 試験での本薬 240 mg 投与時のデータ），各群 13 例以上の PK 評価可能例数を得るために，約 45 例（各群 15 例）が必要であった。本薬投与 672 時間後の PK 用検体を採取する前に被験者が中止した場合は，被験者を追加で組み入れ，中止した被験者と同じ投与群に追加被験者を割り当てた。

評価可能，かつノンコンパートメント解析による PK パラメータ（C_{max} 又は AUC_{last}）の算出に十分な PK データが得られた被験者を PK 解析対象集団とした。PK 解析対象集団のすべての被験

者を統計解析の対象とした。統計解析の主要 PK パラメータは，JNJ-56021927 及び JNJ-56142060 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}672}$ 及び AUC_{∞}，JNJ-56021927 と JNJ-56142060 から得られる $AUC_{0\text{-}672\ total}$ 及び $AUC_{\infty\ total}$ とした。参考として代謝物 JNJ-56142021 についても同様の解析を実施した。対数変換データに対して分散分析（ANOVA）を実施し，得られた結果を逆変換し元の尺度で示した。主要 PK パラメータについて，以下の組合わせの幾何平均比（GMR）及び 90%信頼区間（CI）を算出した。

・ B 群（イトラコナゾール併用）対 A 群（本薬単独）

・ C 群（gemfibrozil 併用）対 A 群（本薬単独）

各検体採取時における JNJ-56021927 並びに代謝物 JNJ-56142060 及び JNJ-56142021 の血漿中濃度及び PK パラメータは，投与群別に記述統計量を用いて要約した。gemfibrozil 及びイトラコナゾールの血漿中濃度は記述統計量を用いて要約した。JNJ-56021927 並びに代謝物 JNJ-56142060 及び JNJ-56142021 の主要 PK パラメータの個別値及び平均値を投与群別に図示した。

安全性解析対象集団は，投与群にランダム化され，治験薬（本薬，イトラコナゾール及び gemfibrozil）が 1 回以上投与された被験者とした。有害事象は医薬品規制用語集（MedDRA）version 17.0 を用いてコード化した。有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者，高度の有害事象又は重篤な有害事象が認められた被験者について，要約，一覧表，データセット又は叙述を示した。臨床検査データは記述統計量を用いて要約した。臨床検査値のベースラインからの変化量及びシフトを要約した。臨床検査値が基準範囲外であった被験者の一覧表も示した。重症度（Grade）のシフトテーブルは，ベースライン時点の Grade から治験期間中に最も悪化した際の Grade への変化を用いて示した。臨床的に意味のある変化を検出するため，心血管パラメータに対する影響を記述統計量，頻度及びベースライン値からの変化量を用いて評価した。体温，脈拍，呼吸数及び仰臥位血圧（収縮期及び拡張期）及びベースラインからの変化は，記述統計量を用いて各規定時点別及び投与群別に要約した。身体所見の結果も一覧表に示した。

2.7.6.8.1.2　結果

(1) 対象集団

45 例［A 群（本薬単独），B 群（イトラコナゾール併用）及び C 群（gemfibrozil 併用）：各 15 例］がランダム化され，治験薬を投与された。45 例中 C 群（gemfibrozil 併用）の 1 例は，治験薬投与開始後に有害事象［肝機能異常（Grade 2）］のために治験薬投与を Day 11 に中止した。被験者の大半は白人（89%）で，人種はヒスパニック又はラテン系（76%）であった。年齢の中央値は 37 歳，体格指数の中央値は 27 kg/m^2 であった。治験期間中に治験実施計画書からの重大な逸脱は認められなかった。

(2) 薬物動態

JNJ-56021927

GMR に基づくと，本薬とイトラコナゾール（1 日 1 回）の併用投与（B 群）では，本薬単独投与（A 群）と比べて JNJ-56021927 の C_{max} が約 22%低下した（GMR の 90% CI：70.87～86.48%）。

イトラコナゾール併用時と本薬単独投与時の AUC_{0-672} 及び AUC_{∞} は同様であった（AUC_{0-672}：GMR の 90% CI：90.34～109.23%，AUC_{∞}：GMR の 90% CI：90.19～113.56%）。

GMR に基づくと，本薬と gemfibrozil（1 日 2 回）の併用投与（C 群）では，本薬単独投与（A 群）と比べて JNJ-56021927 の C_{max} が約 21%低下した（GMR の 90% CI：71.60～87.37%）。本薬と gemfibrozil の併用投与では，本薬単独投与と比べて AUC_{0-672} は 53%増加し（GMR の 90% CI：139.17～168.84%），AUC_{∞} は 68%増加した（GMR の 90% CI：149.05～188.45%）。

JNJ-56142060

GMR に基づくと，本薬とイトラコナゾール（1 日 1 回）の併用投与（B 群）では，本薬単独投与（A 群）と比べて JNJ-56142060 の C_{max} が約 15%低下した（GMR の 90% CI：70.73～101.73%）。イトラコナゾール併用の有無にかかわらず AUC_{0-672} は同様であった（GMR の 90% CI：80.77～103.46%）。イトラコナゾール併用によって AUC_{∞} は 12%増加した（GMR の 90% CI：101.81～123.29%）。

GMR に基づくと，本薬と gemfibrozil（1 日 2 回）の併用投与（C 群）では，本薬単独投与（A 群）と比べて JNJ-56142060 の C_{max} が約 45%低下した（GMR の 90% CI：45.67～66.10%）。gemfibrozil 併用によって AUC_{0-672} は 43%低下し（GMR の 90% CI：50.64～65.15%），AUC_{∞} は 15%低下した（GMR の 90% CI：76.62～93.86%）。

JNJ-56142021

GMR に基づくと，本薬とイトラコナゾール（1 日 1 回）の併用投与（B 群）と本薬単独投与（A 群）の JNJ-56142021 の C_{max} は同様であった（GMR の 90% CI：84.25～107.10%）。イトラコナゾール併用によって AUC_{last} は 44%増加した（GMR の 90% CI：68.30～304.73%）。

GMR に基づくと，本薬と gemfibrozil（1 日 2 回）併用投与（C 群）では，本薬単独投与（A 群）と比べて JNJ-56142021 の C_{max} が約 45%増加した（GMR の 90% CI：127.90～163.27%）。gemfibrozil 併用によって AUC_{last} は 102%増加した（GMR の 90% CI：94.51～432.97%）。

(3) 安全性

45 例中 24 例（53%）に有害事象が認められた。A 群（本薬単独）では本薬と関連性がある（因果関係が「可能性小」，「可能性大」又は「ほぼ確実」と判断された）有害事象が 53%の被験者に認められた。B 群（イトラコナゾール併用）では本薬と関連性がある有害事象が 40%，イトラコナゾールと関連性がある有害事象が 27%の被験者に認められた。C 群（gemfibrozil 併用）では本薬と関連性がある有害事象が 47%，gemfibrozil と関連性がある有害事象が 47%の被験者に認められた。

全投与例で認められた有害事象は Grade 1 及び Grade 2 であり，Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。治験期間中に重篤な有害事象又は死亡は報告されなかった。発現割合が高かった（いずれかの投与群で 15%以上）有害事象の器官別大分類は，胃腸障害，感染症及び寄生虫症，皮膚及び皮下組織障害，一般・全身障害及び投与部位の状態，並びに呼吸器，胸郭及び縦隔障害であった。発現割合が高かった（いずれかの投与群で 10%以上）有害事象の基本語は，上気道感染，腹痛，紅斑，熱感，口腔咽頭痛及び鼻漏であった。本薬と関連性がある有害事象は全 45 例

中 21 例に認められた。本薬と関連性がある Grade 2 の有害事象は，上気道感染（5 例），頭痛，精巣腫脹，ウイルス疾患，神経過敏，便秘，背部痛及び全身性そう痒症（各 1 例）であった。治験期間中に発現した有害事象の大半は治験終了時までに回復した。治験終了時に軽快であった有害事象は，C 群（gemfibrozil 併用）の女性化乳房 1 件（Grade 1，本薬との因果関係は「ほぼ確実」）であった。治験終了時に未回復であった有害事象は，B 群（イトラコナゾール併用）の血便（本薬及びイトラコナゾールとの因果関係は「多分なし」），B 群（イトラコナゾール併用）の尿試験紙検査による血尿及び体重減少（いずれも本薬との因果関係は「多分なし」及びイトラコナゾールとの因果関係は「関連なし」），及び C 群（gemfibrozil 併用）の腰痛（本薬及び gemfibrozil との因果関係は「可能性小」）であった。

Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。臨床検査値異常の大半は Grade 1 及び 2 であった。Grade 3 の臨床検査値異常［クレアチニンキナーゼ増加，アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）及びアラニントランスアミナーゼ（ALT）増加］が C 群（gemfibrozil 併用）の各 1 例に認められ，治験期間中に回復した。Grade 3 のクレアチニンキナーゼ増加は，治験担当医師により Grade 1 の有害事象として報告された（無症候性であったため）。Grade 3 の AST 及び ALT 増加は治験担当医師により Grade 2 の有害事象（肝機能異常）として報告された。Grade 3 の AST 及び ALT 増加が認められた 1 例は治験薬の投与を中止して，本治験を中止した。治験担当医師は当該事象と gemfibrozil との因果関係を「ほぼ確実」，本薬との因果関係を「関連なし」と判断した。バイタルサイン及び ECG に有害事象として報告されるような臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.8.1.3　結論

- 強力な CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールは JNJ-56021927 及び JNJ-56142060 の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- 強力な CYP2C8 阻害剤である gemfibrozil を併用投与したところ，JNJ-56021927 の曝露量が 68%増加し，JNJ-56142060 の曝露量は 15%低下した。
- 健康成人男性では，イトラコナゾール又は gemfibrozil の併用の有無にかかわらず本薬の忍容性はおおむね良好であった。
- 健康成人を対象としたこれまでに実施した本薬の PK 試験と比較し，新たな安全性に関する懸念は認められなかった。

2.7.6.9　海外臨床第 I 相試験（56021927PCR1020 試験，参考資料：5.3.3.4.2）

2.7.6.9.1　概要

2.7.6.9.1.1　計画

(1) 治験の標題

去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）患者を対象としたチトクローム P450（CYP）酵素群及びトランスポーターに対する基質の薬物動態（PK）に及ぼす JNJ-56021927（アパルタミド，以下本薬）反復投与の影響を評価する薬物相互作用試験

(2) 治験実施医療機関

スペイン（2 施設）及びモルドバ（1 施設）

(3) 公表文献（引用文献）

なし

(4) 治験実施期間

2016 年 3 月 1 日～2016 年 11 月 7 日（データカットオフ日）

(5) 開発の相

第 I 相

(6) 目的

本治験の主要目的は，CRPC 患者を対象に，CYP 酵素群（CYP3A4，CYP2C9，CYP2C19，CYP2C8）及びトランスポーター［P 糖たん白質（P-gp），乳癌耐性たん白質（BCRP）］に対する基質を単回投与したときの，基質の PK に及ぼす本薬反復投与の影響を評価することであった。

本治験の副次目的は，CRPC 患者を対象に CYP 酵素及びトランスポーターに対する特異的な基質の存在下で，本薬を投与したときの定常状態におけるアパルタミドの PK，及び安全性を評価することであった。

(7) 治験方法

本治験は，非転移性 CRPC（NM-CRPC）又は転移性 CRPC（mCRPC）患者を対象に，CYP 酵素及びトランスポーターに対する基質の PK に及ぼす本薬反復投与の影響を評価する，多施設共同，非盲検，第 I 相試験であった。本治験は，被験者の適格性を評価するスクリーニング期，14 日間の前投与期，投与期及び後観察期で構成された。CYP 酵素の活性の指標となるプローブ薬物としてミダゾラム，ワルファリン，オメプラゾール及びピオグリタゾン，並びにトランスポーターの活性の指標となるプローブ薬物としてフェキソフェナジン及びロスバスタチンを用いた。

薬物相互作用の可能性について，前投与期（プローブ薬物単独）及び投与期のサイクル 2（プローブ薬物と本薬の併用）に収集したデータに基づき評価することとした。また，治験期間中の安全性を評価した。

プローブ薬物濃度は，14 日間の前投与期（すなわち，本薬の投与開始前）のベースライン時点に測定し，本薬 240 mg/日を 4 週間以上反復投与した後に再び測定した。したがって，アパルタミド及びプローブ薬物の PK への影響が既知の薬剤及び物質は，PK 検体の採取終了（サイクル 2 Day 11）まで使用禁止とした。CYP3A4，CYP2C9，CYP2C19 及び P-gp トランスポーターのプローブ薬物として，それぞれミダゾラム，ワルファリン，オメプラゾール及びフェキソフェナジンを用い，これらは 1 カクテル薬として同時に経口投与した。ビタミン K は，ワルファリンの抗凝固活性を抑制する目的で，カクテル薬と一緒に経口投与した。CYP2C8 及び BCRP トランスポーターのプローブ薬物として，それぞれピオグリタゾン及びロスバスタチンを経口投与した。ミダゾラムにより被験者に過度の鎮静がみられた場合は拮抗薬（フルマゼニルなど）を使用可能とした。

前投与期では，プローブ薬物を Day 1（ミダゾラム，ワルファリン，オメプラゾール及びフェキソフェナジン），Day 8（ピオグリタゾン）及び Day 9（ロスバスタチン）に本薬を併用せずに投与した。ウォッシュアウト期間（Day 10～14）の後，投与期では Day 15（サイクル 1 Day 1）以降，本薬 240 mg/日を 4 週間（28 日間）を 1 サイクルとして投与した。サイクル 2 にプローブ薬物を Day 43（サイクル 2 Day 1，ミダゾラム，ワルファリン，オメプラゾール及びフェキソフェナジン），Day 50（サイクル 2 Day 8，ピオグリタゾン）及び Day 51（サイクル 2 Day 9，ロスバスタチン）に本薬との併用で再投与した。本薬は自宅で服薬することとしたが，Day 15（サイクル 1 Day 1），Day 43～44（サイクル 2 Day 1～2）及び Day 50～51（サイクル 2 Day 8～9）は，治験実施医療機関で投与した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：

約 20 例の NM-CRPC 又は mCRPC 患者を組み入れることとした。

解析時：

治験薬を投与された 23 例を安全性解析対象集団とした。PK 解析対象集団は 23 例であった。

(9) 診断及び主な組入れ基準

18 歳以上の NM-CRPC 又は mCRPC を有する男性で，前立腺癌のため外科的又は内科的に去勢された患者（テストステロン値 50 ng/dL 未満）を適格とした。被験者は Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）スコアが 0，1 又は 2 で，前治療で発現した急性毒性（該当する場合）はすべて回復しており，適切な骨髄機能及び臓器機能を保持していることとした。CYP2C9（*2，*3）又は CYP2C19（*2，*3，*4，*8）の遺伝子型が低代謝型（poor metabolizer）の患者は除外した。治験期間中，薬物代謝酵素（CYP3A4，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2C8）又はトランスポーターたん白質（P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATPB3）を誘導又は阻害することが既知の薬剤は，特定の期間で使用不可とした。

(10) 被験薬，用量，剤型，製造番号（Reference number）及びロット番号

本薬 240 mg/日（4 × 60 mg 錠）を経口投与した。各投与サイクルは 28 日間とした。使用した治験薬のロット番号及び使用期限を以下に示す。

表 2.7.6.9-1 治験薬のロット番号及び使用期限

治験薬／用量	製造番号	ロット番号	使用期限
アパルタミド 60 mg			
アパルタミド 60 mg			
アパルタミド 60 mg			
アパルタミド 60 mg			
アパルタミド 60 mg			
ミダゾラム 2 mg			
ワルファリン 5 mg			
ビタミン K 20 mg			
ビタミン K 20 mg			
ビタミン K 20 mg			
ピオグリタゾン 15 mg			
ロスバスタチン 10 mg			
フルマゼニル 0.2 mg*			
フェキソフェナジン 30 mg			
オメプラゾール 40 mg			

*フルマゼニルは，重度の鎮静が発現した場合に使用する解毒薬として含めた。治験期間中，フルマゼニルの投与を必要とした被験者はいなかった。

(11) 対照薬，用量，剤型，製造番号及びロット番号

なし

(12) 投与期間

PK 評価のための投与期間は，サイクル 3 Day 1 までとした。本薬の投与は，疾患進行，許容できない有害事象，同意撤回，追跡調査不能，本薬投与の臨床的有用性がこれ以上得られないと治験担当医師が判断した時点，次の抗癌剤治療開始，又は治験依頼者による本治験の終了まで継続した。

(13) 評価基準

<u>安全性</u>

有害事象（発現割合，重症度，種類），臨床検査，身体所見，心電図（ECG），ECOG PS 及びバイタルサインにより安全性を評価した。最終投与時に持続していた臨床的に意味のある異常は，回復するまで，その評価項目が臨床的に安定するまで，又は治験終了まで治験担当医師が追跡調査することとした。

有害事象の報告期間は，署名と日付が記入された同意書を得た時点から本薬又はプローブ薬物の最終投与後 30 日（いずれか遅い時点）までとした。前立腺癌の進行は有害事象として報告せず，疾患進行に関連した臨床的診断を報告した。重篤な有害事象の定義を満たす事象はすべて重篤な有害事象として報告した。サイクル 3 Day 1 以降も本治験を継続した被験者のデータについ

ては，Grade 3 以上の有害事象，すべての重篤な有害事象及びこれらの事象に関連した併用薬に限定して収集した。

薬物動態

静脈血検体を採取し，アパルタミド及び活性代謝物 JNJ-56142060（M3），ミダゾラム及び 1-OH ミダゾラム，S-ワルファリン及び 7-OH-S ワルファリン，オメプラゾール及び 5-OH オメプラゾール，フェキソフェナジン，ピオグリタゾン及びピオグリタゾン M-IV，並びにロスバスタチン及び N-デスメチルロスバスタチンの血漿中濃度を測定した。各基質の主要な PK パラメータとして，最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），投与後 0 時間から最終濃度定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUC_{last}），投与後 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{∞}）及び消失半減期（$t_{1/2}$）を算出した。

ゲノム薬理学

各被験者の CYP2C9 及び CYP2C19 の遺伝子多型を評価するため，必須のゲノム薬理学検査用の血液検体をスクリーニング時に採取した。CYP2C9（*2，*3）又は CYP2C19（*2，*3，*4，*8）の遺伝子型が低代謝型（poor metabolizer）の被験者は本治験から除外した。

(14)　統計手法

すべての被験者がサイクル 3 Day 1 までの必要な治験手順を完了した時点で，計画していたデータカットオフを実施し，PK 及び短期的な安全性を評価した。このデータカットオフ日（2016 年 11 月 7 日）に基づき，治験総括報告書を作成した。本薬の投与はサイクル 3 Day 1 以降も継続し，本治験の終了はすべての被験者が本薬投与を完了した時点とした。本治験の終了時に追加の安全性データを含む治験総括報告書の補遺を作成する。

被験者数の決定

薬物相互作用の程度を妥当な精度で評価可能と考えられた被験者数を統計学的推定に基づき算出した。変動の大きい（highly variable）薬剤に関する規制ガイダンスを推定精度の参考にした。

公知の臨床データ，及び治験依頼者が実施した健康成人被験者対象の薬物相互作用試験の結果より，本治験で検討するプローブ薬物の C_{max} 及び AUC の被験者内変動（CV%）の範囲は 20%～54%であった。プローブ薬物の AUC 及び C_{max} の被験者内変動を 54%と仮定すると，被験者数を 17 例としたときに，AUC 及び C_{max} の幾何平均比［本薬の併用時（test）／非併用時（reference）］の点推定値の 90%信頼区間（CI）が真の値の 74%～135%の範囲内に含まれると考えられた。脱落率を 15%と仮定して約 20 例の被験者を組み入れることとした。前投与期及び投与期の両期間で PK 評価可能例数が 17 例未満であった場合，追加の被験者を組み入れることを可能とした。

薬物動態

アパルタミドと JNJ-56142060（M3），及びプローブ薬物とその代謝物の血漿中濃度は記述統計量を用いて要約した。プローブ薬物の以下の各基質の PK パラメータに対して，統計解析を行った。

・ カクテル薬：ミダゾラムとその代謝物 1-OH ミダゾラム，S-ワルファリンとその代謝物 7-OH-S ワルファリン，オメプラゾールとその代謝物 5-OH オメプラゾール，フェキソフェナジン

・ ピオグリタゾンとその代謝物 M-IV

・ ロスバスタチンとその代謝物 N-デスメチルロスバスタチン

本薬の併用時（test）／非併用時（reference）の定義は以下とした：

・ Day 43（サイクル 2 Day 1，定常状態のアパルタミド存在下でのカクテル薬）／Day 1（カクテル薬単独）

・ Day 50（サイクル 2 Day 8，定常状態のアパルタミド存在下でのピオグリタゾン）／Day 8（ピオグリタゾン単独）

・ Day 51（サイクル 2 Day 9，定常状態のアパルタミド存在下でのロスバスタチン）／Day 9（ロスバスタチン単独）

主要な PK パラメータは，カクテル薬，ピオグリタゾン及びロスバスタチンの親化合物の C_{max}，AUC_{last}及び AUC_{∞}とした。各基質に関して前投与期及び投与期の両期間で対象とする主要な PK パラメータが得られたすべての被験者を解析対象とした。AUC_{∞}について信頼性のある値が得られた被験者数が 12 例未満であった場合は，その治験薬の AUC_{∞}を主要なパラメータから除外することとした。

投与を固定効果，被験者をランダム効果として対数変換した PK パラメータに対して線形混合効果モデルを適用した。モデル解析から最小二乗平均値及び被験者内変動を算出した。その後，各基質の本薬非併用時に対する併用時の PK パラメータの幾何平均比及び 90% CI を逆変換してパラメータに基づき算出した。

安全性

治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。有害事象は最新の ICH 医薬品規制用語集（MedDRA）を用いてコード化した。安全性パラメータとして有害事象の発現割合，重症度及び種類，並びに身体所見，ECG，バイタルサイン及び臨床検査値の臨床的に意味のある変化を解析した。本薬及びプローブ薬物の投与状況及び治験薬の投与中止理由を表に示した。

2.7.6.9.1.2　結果

(1) 対象集団

CRPC 患者 23 例を組み入れ，治験薬（プローブ薬物及び本薬）を 1 回以上投与した。年齢の中央値は 65 歳（範囲：49～79 歳）であり，被験者の大半（21 例，91%）は白人であった。すべての被験者で ECOG PS スコアは 0 又は 1，スクリーニング時のテストステロン値は 50 ng/dL（1.7 mmol/L）未満であった。23 例中 22 例（96%）が mCRPC，1 例（4%）が NM-CRPC であった。

データカットオフ時点（2016 年 11 月 7 日）で，8 例（35%）が投与を中止し，うち 7 例（30%）が疾患進行，1 例（4%）が治験担当医師の判断による中止であった。15 例（65%）が本薬投与を継続していた。21 例（91%）が必要な治験手順を完了した（すなわち，サイクル 3 Day 1 までの PK 及び安全性の評価を完了した）。サイクル 3 Day 1 までの評価を完了しなかった 2 例（9%）は，疾患進行のため投与を中止した。

本薬投与期間の中央値は 4 カ月（範囲：1〜7 カ月）であった。被験者の多く（14 例，61%）は 3 カ月以上の投与を受けた。

(2) 薬物動態

本薬 240 mg 1 日 1 回投与におけるアパルタミド定常状態下では，検討した CYP 酵素及びトランスポーターに対する基質の曝露量は，本薬非併用下で当該基質を投与した場合と比べて低下した。

表 2.7.6.9-2 本薬（定常状態）の併用下及び非併用下におけるプローブ薬物の PK パラメータの要約

プローブ薬物	PK パラメータ	n	幾何平均値 プローブ薬物単独（reference）	幾何平均値 プローブ薬物＋本薬（test）	幾何平均比（%）	90% CI（%）
ミダゾラム (CYP3A4)	C_{max} (ng/mL)	21	7.25	1.68	23.16	17.88 - 29.98
	AUC_{last} (ng*h/mL)	21	37.8	3.14	8.30	6.06 - 11.37
	AUC_{∞} (ng*h/mL)	17	41.7	3.38	8.11	5.86 - 11.22
S-ワルファリン (CYP2C9)	C_{max} (ng/mL)	21	419	350	83.51	76.53 - 91.14
	AUC_{last} (ng*h/mL)	21	16272	8815	54.17	50.36 - 58.28
	AUC_{∞} (ng*h/mL)	12	17823	9169	51.45	46.76 - 56.61
オメプラゾール (CYP2C19)	C_{max}, ng/mL	20	782	257	32.89	24.37 - 44.39
	AUC_{last}, ng*h/mL	20	3312	513	15.49	10.86 - 22.09
	AUC_{∞} (ng*h/mL)	11	3931	631	16.04	9.50 - 27.07
フェキソフェナジン (P-gp)	C_{max} (ng/mL)	21	76.4	70.9	92.71	79.57 - 108.01
	AUC_{last} (ng*h/mL)	21	567	398	70.10	61.06 - 80.47
	AUC_{∞} (ng*h/mL)	19	639	435	68.08	58.58 - 79.12
ピオグリタゾン (CYP2C8)	C_{max} (ng/mL)	20	435	394	90.51	79.67 - 102.82
	AUC_{last} (ng*h/mL)	20	4641	3827	82.45	74.94 - 90.72
	AUC_{∞} (ng*h/mL)	20	4703	3862	82.11	74.71 - 90.24
ロスバスタチン (BCRP)	C_{max} (ng/mL)	20	3.56	3.53	99.09	82.68 - 118.74
	AUC_{last} (ng*h/mL)	20	43.6	25.6	58.85	50.12 - 69.10
	AUC_{∞} (ng*h/mL)	11	48.4	30.3	62.59	52.44 - 74.70

Day 43（サイクル 2 Day 1）のアパルタミドの C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値（標準偏差［SD］）は，それぞれ 6.01（1.95）μg/mL 及び 109（28.6）μg*h/mL であった。Day 43 の JNJ-56142060 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値（SD）は，それぞれ 5.90（1.05）μg/mL 及び 126（21.3）μg*h/mL であった。

(3) 安全性

本治験では，23 例中 14 例（61%）が 1 件以上の有害事象，10 例（44%）が治験薬と関連性がある（因果関係が「可能性小」，「可能性大」又は「ほぼ確実」と判断された）有害事象を発現した。有害事象の重症度は Grade 1 が 3 例（13%），Grade 2 が 7 例（30%），Grade 3 以上が 4 例（17%）であった。本薬又はプローブ薬物と関連性がある Grade 3 以上の有害事象はなかった。

発現割合が 10%以上であった有害事象は，無力症（4 例，17%），血中甲状腺刺激ホルモン（TSH）増加（4 例，17%）及び悪心（3 例，13%）であった。

発現割合が 10%以上であった本薬と関連性がある有害事象は，血中 TSH 増加であった（3 例，13%）。甲状腺機能低下症の既往歴を有する被験者，及び治験組入れ時に甲状腺ホルモン補充療法を受けていた被験者はいなかった。血中 TSH 増加は計 4 件報告され，うち 3 件は Grade 1 であり，本薬及びプローブ薬物との因果関係を「可能性小」と判断された。残り 1 件は Grade 2 であり，プローブ薬物とのみ因果関係を「可能性小」と判断された。治験薬投与期間中に基準値上限を上回る TSH 高値が認められた事例の多くで，甲状腺ホルモン値は基準値範囲内に維持されていた。治験組入れ時に TSH 高値が認められ，治験期間中に有害事象として Grade 2 の血中 TSH 増加を発現した 1 例は，治験薬投与期間中に甲状腺ホルモン補充療法を要した。

重篤な有害事象が 3 例に各 1 件発現したが（すべて Grade 3 以上），本薬又はプローブ薬物と関連性がある事象はなかった。Grade 3 の病的骨折を発現した 1 例は外科的処置後に回復した。代謝性脳症を発現した 1 例は致死性であり，脳血管発作が原因である可能性が大であると判断された。Grade 4 の全身健康状態低下を発現した 1 例は，その後疾患進行のため死亡した。

2.7.6.9.1.3　結論

- 本薬 240 mg 1 日 1 回投与におけるアパルタミド定常状態下では，検討した CYP 酵素及びトランスポーターに対する基質の曝露量は，本薬非併用下で当該基質を投与した場合と比べて低下した。
  - ミダゾラム（CYP3A4 のプローブ薬物）の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} は，それぞれ 77%，92%及び 92%低下した。
  - S-ワルファリン（CYP2C9 のプローブ薬物）の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} は，それぞれ 16%，46%及び 49%低下した。
  - オメプラゾール（CYP2C19 のプローブ薬物）の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} は，それぞれ 67%，85%及び 84%低下した。
  - フェキソフェナジン（P-gp のプローブ薬物）の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} は，それぞれ 7%，30%及び 32%低下した。
  - ピオグリタゾン（CYP2C8 のプローブ薬物）の曝露量の低下はわずかであり，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} は，それぞれ 9%，18%及び 18%低下した。
  - ロスバスタチン（BCRP のプローブ薬物）の AUC_{last} 及び AUC_{∞} は，それぞれ 41%及び 37%低下し，C_{max} は両条件で同程度であった。

- 本薬 240 mg を 1 日 1 回経口投与した時の Day 43（サイクル 2 Day 1）のアパルタミドの C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は，それぞれ 6.01 µg/mL 及び 109 µg*h/mL であった。
- 本薬の安全性プロファイルは，既知の安全性プロファイルとおおむね同様であった。

2.7.6.10　海外臨床第 Ib 相試験（56021927PCR1010 試験，参考資料：5.3.3.4.3-1，5.3.3.4.3-2）

2.7.6.10.1　概要

2.7.6.10.1.1　計画

(1) 治験の標題

転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした JNJ-56021927（ARN-509 又はアパルタミド，以下本薬）及びアビラテロン酢酸エステルの薬物相互作用，安全性及び有効性試験

(2) 治験実施医療機関

米国（2 施設），カナダ（2 施設），オランダ（1 施設）及び英国（1 施設）

(3) 公表文献（引用文献）

なし

(4) 治験実施期間

2014 年 7 月 10 日～2016 年 6 月 27 日

(5) 開発の相

第 Ib 相

(6) 目的

本治験の主要目的は，転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者に，アビラテロン酢酸エステル + prednisone（以下，AAP 療法）と本薬を併用したとき，本薬がアビラテロン及び prednisone の定常状態の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価することであった。

本治験の副次目的は以下のとおりであった：

- AAP 療法と本薬を併用したときの安全性を評価する。
- AAP 療法と本薬を併用したときの有効性を評価する。
- AAP 療法と本薬を併用したときの本薬の PK プロファイルを評価する。

本治験の探索的目的は以下のとおりであった：

- AAP 療法と本薬の併用療法の実施前及び実施中の 4β－ヒドロキシコレステロール［チトクローム P450 アイソザイム 3A4（CYP3A4）活性の in vivo マーカー］値を比較検討する。
- PSA 値とアパルタミドの PK との関連を探索する。

・ AAP 療法と本薬の併用療法の実施前及び実施中の鉱質コルチコイド過剰の指標となるマーカー［カリウム，レニン，デオキシコルチコステロン（DOC）］を探索する。

・ アパルタミドの軟カプセル剤と錠剤の定常状態の PK を比較検討する。

(7) 治験方法

本治験は，mCRPC 患者を対象とした第 Ib 相，非盲検，薬物相互作用（DDI），多施設共同試験である。治験実施計画書初版では，AAP 療法の単独投与又は本薬との併用投与時のアビラテロンの PK 評価を目的として被験者を組み入れた（Cohort 1）。治験実施計画書改訂 2 において，AAP 療法の単独投与又は本薬との併用投与時の prednisone の PK 評価が追加されたため，新たに被験者を組み入れた（Cohort 2）。したがって，Cohort 1 では，AAP 療法の単独投与又は本薬との併用投与時のアビラテロンの PK を評価し，Cohort 2 では，AAP 療法の単独投与又は本薬との併用投与時のアビラテロン及び prednisone の PK を評価した。

本治験はスクリーニング期，治療期及び後観察期で構成された。被験者からの同意取得後，28 日間のスクリーニング期間に適格性を評価した。治療期に PK 検体を採取し，また，治験実施スケジュールに従い安全性及び抗腫瘍効果を観察した。投与終了時来院後の後観察期を実施し，治験薬最終投与後 30 日まで有害事象情報を収集した。投与サイクルはそれぞれ 28 日間とした。

治療期の期間 1（サイクル 1 Day 1～サイクル 1 Day 7）では，Cohort 1 及び Cohort 2 に対して AAP 療法を 7 日間実施した。続く，期間 2（サイクル 1 Day 8 以降）では，Cohort 1 及び Cohort 2 に対して AAP 療法に本薬（1 日 1 回投与）を併用した。

アビラテロンの 24 時間 PK プロファイルは，Cohort 1 及び Cohort 2 において Day 7（サイクル 1 Day 7，AAP 療法のみ実施）及び Day 36（サイクル 2 Day 8，AAP 療法及び本薬投与実施）に収集した。本薬の 24 時間 PK プロファイルは，Cohort 1 及び Cohort 2 において Day 36（サイクル 2 Day 8，AAP 療法及び本薬投与実施）に収集した。prednisone／プレドニゾロンの 12 時間 PK プロファイルは，Cohort 2 において Day 7（サイクル 1 Day 7，AAP 療法のみ実施）及び Day 36（サイクル 2 Day 8，AAP 療法及び本薬投与実施）に収集した。トラフ PK 検体は，Cohort 1 においては各 PK プロファイル評価日（Day 7 及び Day 36）並びに Day 15（サイクル 1 Day 15），Day 29（サイクル 2 Day 1），Day 43（サイクル 2 Day 15）及び Day 57（サイクル 3 Day 1）の治験薬投与前に採取した。Cohort 2 においては，トラフ PK 検体は各 PK プロファイル評価日（Day 7 及び Day 36）並びに Day 15（サイクル 1 Day 15）及び Day 29（サイクル 2 Day 1）の治験薬投与前に採取した。DDI 評価投与サイクル（サイクル 1 Day 1～サイクル 3 Day 1 の治験薬投与前まで）を終了したすべての被験者は，疾患進行，同意撤回，追跡調査不能又は許容できない有害事象の発現まで本治験を継続した。

治験実施計画書改訂 3 で，サイクル 3 Day 1 以降は，アパルタミドを軟カプセル剤から錠剤に変更した。被験者が既にサイクル 3 Day 1 を修了している場合は，次回の来院からの変更とした。

本治験を継続中のすべての被験者に，軟カプセル剤と錠剤の定常状態の PK を比較する追加評価について説明し，参加を依頼した。追加の PK 検体は，錠剤投与開始前日（すなわち，剤型変更の前日）及び被験者に錠剤が 2 サイクル以上投与されることになる日（Day 57 以降）に採取した。

本治験では中間解析（データカットオフ日：2015 年 1 月 14 日）を実施した。当該 2.7.6 は，最終治験総括報告書（データカットオフ日：2016 年 6 月 27 日）に基づき作成した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：

mCRPC 患者 46 例（Cohort 1 に 26 例，Cohort 2 に 20 例）

解析時：

mCRPC 患者 57 例（Cohort 1 に 29 例，Cohort 2 に 28 例）

(9) 診断及び主な組入れ基準

本治験の対象は，選択基準をすべて満たし，除外基準に抵触しない mCRPC の男性患者とした。主な選択基準は以下のとおりであった：外科的又は内科的に去勢されており，組織学的又は細胞学的に確定した前立腺腺癌を有する 18 歳以上の男性。主な除外基準は，脳転移を有する又は前立腺小細胞癌の患者であった。

(10)　被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号

治験薬のバッチ番号を以下の表に示す。

表 2.7.6.10-1 治験薬バッチ番号別の被験者の内訳－Cohort 1 及び Cohort 2
（安全性解析対象集団）

	被験者数
安全性解析対象集団	57
アビラテロン	
[redacted]	33 (57.9%)
	35 (61.4%)
	19 (33.3%)
ARN-509[a]	
[redacted]	9 (15.8%)
	28 (49.1%)
	24 (42.1%)
	16 (28.1%)
	14 (24.6%)
	9 (15.8%)
	15 (26.3%)
	23 (40.4%)
	23 (40.4%)
	14 (24.6%)
	7 (12.3%)
	7 (12.3%)
	1 (1.8%)
Prednisone	
[redacted]	36 (63.2%)
	13 (22.8%)
	11 (19.3%)
	11 (19.3%)

[a]ARN-509＝本薬（JNJ-56021927）
注：被験者は 1 バッチ番号あたり，1 回のみ計算される。

Cohort 1 及び Cohort 2 の投与法を以下に示す。

- アビラテロン酢酸エステル：サイクル 1 Day 1 から 1000 mg（4 × 250 mg 錠）を 1 日 1 回経口投与。
- Prednisone：サイクル 1 Day 1 から 10 mg（2 × 5 mg 錠）を 1 日 2 回に分けて経口投与。
- 本薬：サイクル 1 Day 8 から 240 mg（8 × 30 mg 軟カプセル剤）を 1 日 1 回経口投与。治験実施計画書改訂 3 により，サイクル 3 Day 1 以降（既にサイクル 3 Day 1 を完了している場合，次回来院から），240 mg（4 × 60 mg 錠）を 1 日 1 回経口投与。

アビラテロン酢酸エステル及び本薬は午前中のほぼ同じ時刻（24 時間 ± 2 時間）に以下の順番で投与した。

PK 検体を集中的に採取する Day 7（サイクル 1 Day 7）及び Day 36（サイクル 2 Day 8）では，被験者は一晩の絶食（約 10 時間）後にアビラテロン酢酸エステルを服薬した。なお，当該 Day 7 及び Day 36 においては，Cohort 1 はアビラテロン酢酸エステル投与後 1 時間まで，及び Cohort 2 はアビラテロン酢酸エステル投与後 2 時間まで食事の摂取を禁止とした。サイクル 2 Day 8 では，

アビラテロン酢酸エステル投与の正確に 1 時間後に本薬を服薬した。Cohort 1 においては本薬投与約 30 分後に，及び Cohort 2 においては本薬投与約 1 時間後に朝食を提供し，午前の prednisone は食事とともに投与した。午後の prednisone は食事とともに投与することを推奨した。

アビラテロン酢酸エステルは，治験期間中，空腹時に投与した。したがって，アビラテロン酢酸エステルの投与 2 時間前から投与 1 時間後までの計 3 時間は，食事の摂取を禁止した。本薬は常にアビラテロン酢酸エステル投与の 1 時間以上後に投与した。prednisone は午前 1 回及び午後 1 回を食事とともに投与するよう推奨した。

投与サイクルはそれぞれ 28 日間とした。去勢手術を施行されていない被験者は，治験薬ではないが，処方された性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログを継続投与した。

(11) 対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号

なし。

(12) 治験期間

スクリーニング期は 28 日間とした。治療期は，疾患進行，同意撤回，追跡調査不能又は許容できない有害事象の発現まで継続した。DDI 評価のための期間はサイクル 1 Day 1 からサイクル 3 Day 1 までとした。後観察期は，治験薬最終投与後 30 日までとし有害事象情報を収集した。

(13) 評価基準

有効性

有効性は主に前立腺特異抗原（PSA）データを用いて評価した。治験実施スケジュールに規定されたその他の有効性評価は，胸部／腹部／骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）又は核磁気共鳴画像（MRI）スキャン，骨スキャン，身体所見，臨床検査及び必要に応じてその他の検査を用いて実施した。ベースライン時にすべての被験者から，骨スキャン及び／又は内臓又は結節性病変の CT/MRI 画像を収集した。治療期中，PSA 増悪の場合又は臨床的進行が疑われる場合は，治験実施医療機関のガイドラインに従い，治験担当医師の判断で骨スキャン及び CT/MRI の画像を収集した。治験担当医師は治験期間中，ベースライン時の疾患評価と同じ撮影法を用いて，画像評価を実施した。PSA 測定はスクリーニング時，サイクル 1～3 の Day 1，サイクル 4 Day 1 以降は 3 サイクル毎に実施した。

有効性の評価は，前立腺癌臨床試験ワーキンググループ 2（PCWG2）勧告及び modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor 1.1（mRECIST 1.1）を用いて治験担当医師が実施した。画像評価の詳細な結果は本治験の臨床データベースには収集しなかった。本治験に参加している被験者には PSA 増悪のみを理由に治療を中止しないことを推奨した。治療を中止する場合は，治験担当医師により，画像検査による進行又は臨床的な進行と評価される必要があった。

薬物動態

アビラテロン（Cohort 1 及び Cohort 2），prednisone 及びその代謝物プレドニゾロン（Cohort 2 のみ），アパルタミド及びその活性代謝物 JNJ-56142060（Cohort 1 及び Cohort 2）の血漿中濃度を測定するための血液検体は，治験実施計画書の治験実施スケジュールに従い採取した。主要な PK パラメータとして，最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-12}）（prednisone 及びプレドニゾロンのみ），投与後 0 時間から 24 時間までの AUC（AUC_{0-24}）（アビラテロン，アパルタミド及び代謝物 JNJ-56142060），見かけの全身クリアランス（CL/F），分子量で補正した代謝物比（MPR C_{max}），トラフ値及び定常状態最低血漿中濃度（C_{min}）を算出した。

安全性

治験期間を通して，有害事象の種類，発現割合及び重症度，並びに身体所見，心電図（ECG），バイタルサイン及び臨床検査値の臨床的に意味のある変化に基づいて安全性を評価した。治験薬の曝露量及び治験薬投与の中止理由を一覧にした。

署名と日付が記入された同意書を得た時点から治験薬最終投与後 30 日までに発現したすべての有害事象を報告した。前立腺癌の進行は有害事象としては報告せず，疾患進行に関連した臨床的診断を報告した。重篤な有害事象の定義を満たす事象はすべて重篤な有害事象として報告した。

(14)　統計手法

対象集団

ノンコンパートメント解析による PK パラメータを 1 項目以上算出するために十分かつ評価可能な PK データが得られたすべての被験者を PK 解析対象集団とした。

別途記載のない場合には，治験薬が投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とした。

被験者数の決定

薬物相互作用の程度を妥当な精度で評価可能と考えられた被験者数を統計学的推定に基づき算出した。

Cohort 1：

少なくとも被験者 22 例が本治験を終了し，評価可能な PK データが収集されるためには，脱落率を 15%と仮定して被験者約 26 例を必要とした。

Cohort 2：

Prednisone の PK 試験データから，C_{max} 及び AUC の被験者内変動（CV）は 22%～38%であることが示されていた。

C_{max}及び AUC の被験者内変動を最大 38%と仮定すると，本薬の併用の有無にかかわらず，prednisone の PK パラメータの幾何平均比（GMR）の点推定値の 90%信頼区間（CI）が真の値の 80%～125%の範囲内に含まれるためには，17 例の被験者が必要と考えられた。

少なくとも被験者 17 例がサイクル 2 Day 9 まで終了するためには，脱落率を 15%と仮定して被験者約 20 例を必要とした。

薬物動態

PK 解析は PK 解析対象集団に対して実施した。アビラテロン，prednisone，プレドニゾロン，アパルタミド及び JNJ-56142060 の個別及び平均血漿中濃度，並びに PK パラメータ推定値は記述統計量を用いて評価ポイント別に要約した。統計解析は，2 回の PK 検体採取日［Day 7（サイクル 1 Day 7）及び Day 36（サイクル 2 Day 8）］に PK パラメータが得られた被験者を対象とした。Day 7 及び Day 36 に，アビラテロン酢酸エステル又は本薬の減量，prednisone 投与量の変更，及び本薬の 1 日 2 回投与レジメンへの変更がなかった被験者を対象とした。主要 PK パラメータは，アビラテロンの AUC_{0-24}，C_{max}及び C_{min}（Cohort 1 及び Cohort 2），prednisone 及びプレドニゾロンの AUC_{0-12}及び C_{max}（Cohort 2 のみ）とした。アビラテロン，prednisone 及びプレドニゾロンの PK パラメータの GMR 及び 90% CI は，本薬の併用有無別に，対数変換した PK パラメータに対して混合効果モデルに基づき算出した最小二乗平均値及び被験者内変動を用いて算出した。

アビラテロンの主要 PK パラメータ（C_{max}及び AUC_{0-24}）に対しては，Cohort 1 及び Cohort 2 を統合したデータに基づき，同様の統計解析を実施した。

本薬製剤の比較 PK 評価

アパルタミドの個別及び平均血漿中濃度，並びに PK パラメータ推定値は，記述統計量を用いて剤型別に要約した。アパルタミドの個別及び平均血漿中濃度－時間プロファイルは，剤型別に図示した。

2 回の PK 検体採取日（剤型変更前の軟カプセル剤投与後，及び錠剤投与後）に PK パラメータが得られた被験者を対象とし，探索的な統計解析を実施した。対象とした被験者は，同じ用法・用量で軟カプセル剤と錠剤が投与された被験者とした（剤型変更後に本薬の用量が変更されず，また本薬の投与レジメンが 1 日 2 回に変更されていない）。主要 PK パラメータは，アパルタミドの C_{max}及び AUC_{0-24}とした。本薬の軟カプセル剤に対する錠剤の PK パラメータの GMR 及び 90% CI は，対数変換した PK パラメータに対して混合効果モデルに基づき算出した最小二乗平均値及び被験者内変動を用いて算出した。

安全性

有害事象は ICH 医薬品規制用語集（MedDRA）の Version 17.1 を用いてコード化した。有害事象の重症度は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 を用いて評価した。安全性パラメータとして有害事象の発現割合，重症度及び種類，並びに身体

所見，ECG，バイタルサイン及び臨床検査値の臨床的に意味のある変化を解析した。治験薬の曝露量，並びに治験薬投与の中断，投与量の用量調節及び治験中止の理由を表に示した。

有効性

PSA 測定値は有効性評価の主要パラメータであり，治験期間を通して収集され，解析された。ベースライン時点及びベースライン後 1 回以上有効性が評価されたすべての被験者について，本治験の終了時に PSA キネティクスを解析した。PSA の評価項目は，ベースラインから 12 週までの PSA の変化量，及び治験薬投与後の PSA の最大低下とし，ウォーターフォールプロットを用いて被験者別に示した。また，治験薬投与の期間，PSA 増悪の時点及びデータカットオフ時点の被験者の内訳を示す swim lane plots を作成した。有効性解析のため，AAP 療法又はエンザルタミドの治療歴のある被験者及び AAP 療法又はエンザルタミドの治療歴のない被験者の 2 種類の部分集団を定義した。

2.7.6.10.1.2　結果

(1) 対象集団

mCRPC 患者 57 例［Cohort 1（29 例），Cohort 2（28 例）］は，AAP 療法又は AAP 療法と本薬の併用療法を 1 回以上実施された。5 例が本薬剤型の比較 PK 評価に参加した。2014 年 8 月 7 日に最初の被験者に治験薬を投与した。年齢の中央値は 70 歳であった。被験者の大半は白人（52 例，91%）であった。2016 年 6 月 27 日のデータカットオフ時点で，47 例（83%）が投与を中止した。投与中止の最も多い理由は疾患進行（39 例，68%）であり，次いで同意撤回（4 例，7%），その他（PSA 増悪：2 例，4%）であった。

(2) 薬物動態

アビラテロンの PK 解析は，Cohort 1 と Cohort 2 を統合した結果を示した。

アビラテロンの PK パラメータ	治療	N	幾何平均	比：AAP 療法 + JNJ-56021927/AAP 療法(%)	90%信頼区間（%）
C_{max} (ng/mL)	AAP 療法+ JNJ-56021927	50	98.60	76.54	(65.72 - 89.14)
	AAP 療法	50	128.82		
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	AAP 療法+ JNJ-56021927	50	635.81	86.32	(76.06 - 97.97)
	AAP 療法	50	736.55		
C_{min} (ng/mL)	AAP 療法+ JNJ-56021927	51	7.43	94.97	(83.30 - 108.27)
	AAP 療法	51	7.82		

Prednisone の PK 解析は，Cohort 2 のみの結果を示した。

Prednisone の PK パラメータ	治療	N	幾何平均	比：AAP 療法 + JNJ-56021927/AAP 療法(%)	90%信頼区間（%）
C_{max} (ng/mL)	AAP 療法+ JNJ-56021927	23	7.51	49.49	(44.58 - 54.95)
	AAP 療法	23	15.17		
AUC_{0-12} (ng*h/mL)	AAP 療法+ JNJ-56021927	23	34.78	39.21	(35.29 - 43.56)
	AAP 療法	23	88.70		
プレドニゾロンの PK パラメータ	治療	N	幾何平均	比：AAP 療法 + JNJ-56021927/AAP 療法(%)	90%信頼区間（%）
C_{max} (ng/mL)	AAP 療法+ JNJ-56021927	23	117.02	73.60	(67.84 - 79.85)
	AAP 療法	23	158.99		
AUC_{0-12} (ng*h/mL)	AAP 療法+ JNJ-56021927	23	459.04	57.61	(53.76 - 61.74)
	AAP 療法	23	796.79		

サイクル 2 Day 8 のアパルタミド（Cohort 1 及び Cohort 2）の平均 C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 7.33 μg/mL 及び 108 μg*h/mL（49 例）であった。本薬剤型の比較 PK 評価では，軟カプセル剤に対する錠剤（4 例）の C_{max} の GMR（90% CI）は 92.05%（66.66；127.12），AUC_{0-24} の GMR（90% CI）は 94.30%（82.19；108.20）及び C_{min} の GMR（90% CI）は 95.14%（68.40；132.33）であった。

本薬投与前であるサイクル 1 Day 1 及びサイクル 1 Day 8 の血漿中 4β－ヒドロキシコレステロールの平均値は，それぞれ 83.09 nmol/L 及び 100.92 nmol/L であった。本薬の 1 日 1 回経口投与を

サイクル 1 Day 8 に開始後，4β－ヒドロキシコレステロールの平均値は漸増し，サイクル 3 Day 1 時点の平均値は 1293.20 nmol/L であった。

(3) 有効性

Cohort 1 及び Cohort 2 の 18 例（32%）では，ベースラインの PSA 値から 50%以上低下が認められた。6 例（11%）には，ベースラインの PSA 値から 90%以上低下が認められた。AAP 療法又はエンザルタミドの全身療法歴のない 18 例中 12 例（67%）に，ベースラインの PSA 値から 50%以上低下が認められた。そのうち 6 例（33%）はベースラインの PSA 値から 90%以上低下例であった。AAP 療法又はエンザルタミドの治療歴のある 39 例中 6 例（15%）では，ベースラインの PSA 値から 50%以上低下が認められた。その中に，ベースラインの PSA 値から 90%以上低下例はなかった。全般に，AAP 療法又はエンザルタミドの治療歴がない被験者では，治療歴がある被験者と比較して，ベースラインからの PSA 最大変化量の平均値の減少は大きかった。データカットオフ時点で，AAP 療法又はエンザルタミドの治療歴のない被験者の投与期間の中央値は 34 週（範囲：7～92 週）で，AAP 療法又はエンザルタミドの治療歴のある被験者の投与期間の中央値は 14 週（範囲：3～88 週）であった。投与が継続している被験者は，AAP 療法又はエンザルタミドの治療歴のない 18 例中 7 例（39%），及び AAP 療法又はエンザルタミドの治療歴のある 39 例中 3 例（8%）であった。

(4) 安全性

安全性解析は，Cohort 1 及び Cohort 2 に登録した被験者の，期間 1（AAP 療法単独，7 日間）及び期間 2（AAP 療法及び本薬併用，サイクル 1 Day 8 以降）に得られた安全性データを統合し実施した。有害事象を 1 件以上報告した被験者は全例（57 例）であった。

50%超で認められた有害事象の器官別大分類（SOC）は，「胃腸障害（84%）」，「筋骨格系および結合組織障害（72%）」，「一般・全身障害および投与部位の状態（68%）」及び「代謝および栄養障害（51%）」であった。

10%以上に認められた有害事象は，疲労（56%），悪心及び嘔吐（各 40%），背部痛（33%），食欲減退（32%），便秘（30%），関節痛（28%），下痢（26%），低カリウム血症（25%），味覚異常及び腹痛（各 16%），浮動性めまい及び頭痛（各 14%），転倒，ほてり，筋骨格痛，四肢痛，発熱及び発疹（各 12%），貧血，消化不良，筋骨格系胸痛，筋痙縮及び筋骨格硬直（各 11%）であった。

10%以上に認められた治験薬と関連性がある（因果関係が「可能性小」，「可能性大」又は「ほぼ確実」と判断された）有害事象は，疲労（42%），下痢及び嘔吐（各 21%），低カリウム血症及び悪心（各 19%），食欲減退（16%），ほてり及び腹痛（各 12%）及び味覚異常（11%）であった。2 例以上で認められた Grade 3 の有害事象は，疲労（8 例，9%），肺炎及び低カリウム血症（各 3 例，5%），背部痛，低ナトリウム血症及び高血圧（各 2 例，4%）であった。

Grade 4 の有害事象は 3 例（5%）に認められ，敗血症性ショック及び転倒（1 例），低カリウム血症（1 例）及び発熱（1 例）であった。

治験期間中，重篤な有害事象は 22 例（39%）に認められた。2 例以上で認められた重篤な有害事象は，肺炎（4 例），背部痛（3 例）並びに便秘，発熱及び転倒（各 2 例）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 57 例中 5 例（9%）に認められたが，治験薬と関連性がある事象はなかった。転帰が死亡であった治験薬投与中止に至った有害事象が 1 例（肺炎）認められたが，死亡の主な原因は疾患進行であった。

疾患進行により，治験薬の投与が中止された後の死亡が 6 例に認められた。死亡に至った有害事象は 3 例に認められた（転倒に関連した脳内出血，転移性前立腺癌及び肺炎）が，疾患進行に関連して発現したものであった。死亡 6 例中 4 例は治験薬最終投与後 30 日以内に認められた。

血液学的検査値異常の大半は Grade 1 であった。最も多く認められた血液学的検査値異常はヘモグロビン減少（Grade 1 又は 2）であった。Grade 3 のヘモグロビン減少は 4 例（7%）で認められた。当該事象のうち 1 件は有害事象として報告され，アビラテロン酢酸エステル及び本薬と関連性があると判断された。白血球減少症又は好中球減少症の大半は Grade 1 であった。血小板減少症はすべて Grade 1 であった。血清生化学パラメータはほとんどの被験者に変化が認められたが，大半が Grade 1 であった。Grade 3 のアルカリホスファターゼ増加は 11%の被験者に認められたが，骨転移を伴う mCRPC 患者集団では予測されたものであった。有害事象として報告された血清生化学検査値異常は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 例，5%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 例，4%），低アルブミン血症（1 例，2%），低カルシウム血症（1 例，2%），低血糖症（1 例，2%），低カリウム血症（14 例，25%），低ナトリウム血症（3 例，5%）及び低リン酸血症（1 例，2%）であった。当該事象のうち，治験薬と関連性がある血清生化学検査異常は，低カリウム血症（11 例，19% ; Grade 3 が 2 例，Grade 4 が 1 例），Grade 3 の低ナトリウム血症（2 例，4% ; うち 1 例は重篤な有害事象），低リン酸血症（1 例，2% ; Grade 2），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例，4% ; Grade 1 が 1 例，Grade 3 が 1 例）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1 例，2% ; Grade 1）であった。

治験薬投与期間中，被験者の大多数で甲状腺刺激ホルモン値がベースラインより増加した。甲状腺刺激ホルモンが顕著に増加した被験者は甲状腺機能低下症の既往歴のある被験者であり，その一部の被験者は治験期間中に甲状腺ホルモン補充療法を開始又は調節された。

収縮期血圧の平均値は投与期間中にベースラインより上昇したが，投与終了時来院時点ではベースラインと同程度であった。拡張期血圧の平均値はベースラインと比較し投与期間中でほとんど変化しなかった。身体所見の異常は治験対象集団の既往歴と一致していた。Grade 2 又は Grade 3 の高血圧が 4 例（7%）で認められ，治験担当医師は治験薬との因果関係を「可能性小」又は「可能性大」と判断した。全般に，本治験における高血圧，低カリウム血症及び末梢性浮腫

の発現割合は，mCRPC 患者に対し，prednisone 10 mg/日を投与した AAP 療法の第 III 相臨床試験における AAP 療法群で認められた結果と同程度であった。この結果により，本治験では prednisone／プレドニゾロン曝露量は低減したものの，アビラテロン酢酸エステル投与に伴う鉱質コルチコイド関連副作用は適切に予防できることが示唆された。

本治験では，Cohort 2 の探索的評価項目として鉱質コルチコイド活性のマーカー（カリウム，レニン及び DOC）を，1 週間 AAP 療法実施後と 4 週間 AAP 療法及び本薬併用後に測定した。4 週間 AAP 療法及び本薬併用後の平均 DOC 値は約 4 倍増加した。DOC 値が最も高く増加（>20 倍）した被験者の，サイクル 2 Day 8 とサイクル 1 Day 7 の安全性データを比較検討した結果，高血圧，低カリウム血症，体液貯留などの鉱質コルチコイド過剰関連の副作用リスクが上昇するような重大なエビデンスは認められなかった。

治験期間中に 1 例が心房細動と診断された。心房細動は Grade 3 の低ナトリウム血症を伴っており，治験薬と関連性がある重篤な有害事象として報告された。

2.7.6.10.1.3　結論

本治験により，mCRPC 患者の治療として AAP 療法と本薬の併用療法の安全性及び有効性を検討し，以下の結果を得た。

- AAP 療法としてアビラテロン酢酸エステルを本薬と併用すると，アビラテロンの C_{max}，AUC_{0-24} 及び C_{min} の幾何平均値がそれぞれ約 23.5%，13.7%及び 5.0%減少した。
- AAP 療法として prednisone を本薬と併用すると，C_{max} 及び AUC_{0-12} の幾何平均値はそれぞれ，prednisone で約 50.5%及び 60.8%，プレドニゾロンで約 26.4%及び 42.4%減少した。
- 本薬と AAP 療法を併用時のアパルタミドの PK プロファイルは，本薬の単剤療法時の PK プロファイルと一致していた。
- 本薬と AAP 療法の併用療法の安全性プロファイルは予期されたものあり，本薬又は AAP 療法のそれぞれで現在までに観察されている既知の副作用と同様であった。併用療法に対する新たな安全性に関する懸念は認められなかった。
- 治験薬投与期間及び PSA 奏効は，エンザルタミド又は AAP 療法の治療歴のある被験者より，治療歴のない被験者で良好であった。
- CYP3A4 活性の in vivo マーカーである 4β－ヒドロキシコレステロールは 1 日 1 回の本薬投与後に増加し，CYP3A4 に対する誘導作用が示唆された。
- 限られた被験者数での比較であったが，本薬反復投与時において軟カプセル剤と錠剤の PK パラメータはおおむね同様であった。

2.7.6.11　海外臨床第 Ib 相試験（56021927PCR1019 試験，参考資料：5.3.4.2.1）

2.7.6.11.1　概要

2.7.6.11.1.1　計画

(1) 治験の標題

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした JNJ-56021927（アパルタミド，以下本薬）の非盲検第 Ib 相 QT/QTc 評価試験

(2) 治験実施医療機関

英国 1 施設，オランダ 1 施設，カナダ 1 施設，米国 1 施設及びモルドバ 1 施設

(3) 公表文献（引用文献）

なし

(4) 治験実施期間

2016 年 1 月 14 日～2016 年 9 月 20 日（データカットオフ日）

(5) 開発の相

第 Ib 相

(6) 目的

本治験の主要目的は，ベースラインと治験薬投与後の time-matched electrocardiograms（ECG）測定に基づき，アパルタミド及び活性代謝物（JNJ-56142060）の心室再分極［Fridericia 法で補正した QT 間隔（QTcF）］に対する作用を評価することであった。

副次目的は，以下のとおりであった：

- QTcF 以外の ECG パラメータ［心拍数（HR），QT 間隔，Bazett 法で補正した QT 間隔（QTcB），試験固有の補正係数を用いて補正した QT 間隔（QTcP），RR 間隔，PR 間隔，QRS 間隔，T 波形態及び U 波形態］に対するアパルタミドの作用を評価する。
- アパルタミド及び JNJ-56142060 の薬物動態（PK）を評価する。
- アパルタミド及び JNJ-56142060 の血漿中濃度及び QTcF との関連性を明らかにする。
- 本薬の安全性を評価する。

(7) 仮説

本治験では，本薬 240 mg/日を投与した被験者において，ベースラインからの QTcF 間隔の最大変化量の平均値が 10 msec 未満であるという仮説を設定した。

(8) 治験方法

本治験は，本薬 240 mg/日投与における，心室再分極に対する作用を評価する，多施設共同，非盲検，第 Ib 相試験であった。本治験は，スクリーニング期，治験薬投与期及び後観察期で構成された。同意取得後，適格な被験者に非盲検下で治験薬を投与し，安全性（心臓に対する安全性を含む），PK 及び薬力学（ECG）を評価した。治験薬投与を中止した場合，被験者は治験薬最終投与後 30 日以内に投与終了（EOT）時検査のため来院した。また後観察期では，治験薬最終投与後 30 日まで有害事象情報を収集した。本治験の終了日は，最終被験者の治験薬最終投与後 30 日と定義した。

ホルター心電計を用いて，サイクル 1 Day -1，サイクル 1 Day 1 及びサイクル 3 Day 1 の午前 8 時から午後 3 時まで，12 誘導 ECG を連続的に収集した。サイクル 1 Day 1 及びサイクル 3 Day 1 の規定の ECG 選択／抽出時点から 5 分以内に，PK 検体を採取した。ホルター心電図記録は，ECG 選択／抽出，ECG 間隔測定及び ECG 解釈のため，第三者の中央 ECG 判定機関に盲検下で送付された。安全性情報及び服薬遵守状況の評価は，サイクル 1 Day 15（± 2 日），サイクル 2 Day 1（± 2 日）及びサイクル 2 Day 15（± 2 日）の来院時に実施した。28 日間を 1 サイクルとし，サイクル 3 Day 1 から EOT までは，各サイクルの Day 1（± 2 日）に来院した。

(9) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

本治験を完了する被験者が 38 例以上となるように，約 42 例を組み入れることとした。

解析時

45 例が組み入れられ，本薬を 1 回以上投与された。この 45 例を安全性解析対象集団とした。

(10) 診断及び主な組入れ基準

本治験の対象は，転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）又はハイリスク［前立腺特異抗原（PSA）倍加時間が 10 カ月以下と定義］の非転移性去勢抵抗性前立腺癌（NM-CRPC）の患者とした。

また，主な組入れ基準は以下のとおりとした：男性，18 歳以上，Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）スコアが 0 又は 1，外科的又は内科的に去勢されている（テストステロン値 50 ng/dL 未満），前治療の急性毒性から回復している，骨髄及び臓器機能が適切である，QTcF が 470 msec 以下（スクリーニング期に 3 回測定した ECG の平均値），並びにマルチゲート収集法（MUGA）又は心エコー検査法で測定したスクリーニング期の左室駆出率（LVEF）が 45%超である。

(11) 被験薬，用量，投与方法，製造番号及びロット番号

28 日間を 1 サイクルとし，1 日 240 mg（60 mg 錠を 4 錠）を経口投与した。投与期間中に用いた被験薬の製造番号，ロット番号及び使用期限を以下に示す。

表 2.7.6.11-1 被験薬の製造番号，ロット番号及び使用期限

被験薬	製造番号（Reference Number）	ロット番号	使用期限
アパルタミド 60 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
アパルタミド 60 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
アパルタミド 60 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
アパルタミド 60 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
アパルタミド 60 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
アパルタミド 60 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
アパルタミド 60 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
アパルタミド 60 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]

(12) 対照薬，用量，投与方法，製造番号及びロット番号

なし

(13) 投与期間

薬力学（ECG）及び PK の評価対象期間は，サイクル 1 Day -1 からサイクル 3 Day 1 までとした。サイクル 3 Day 1 以降も，疾患進行，同意撤回，追跡調査不能，許容できない有害事象の発現，又は本薬投与の臨床的有用性がこれ以上得られないと治験担当医師が判断した時点まで本治験を継続可能とした。

(14) 評価基準

PK 評価用検体は，できる限り規定した時刻に近い時間に採取した。総採血量は投与サイクルによって異なったが，いずれの来院時でも最大採血量は 30 mL までとした。安全上の理由又は検体採取時の技術的な問題があった場合には，再採血又は規定外の採血を可能とした。

<u>薬物動態</u>

投与前，並びにサイクル 1 Day 1，サイクル 1 Day 2 及びサイクル 3 Day 1 において，事前に規定した時間に PK 評価用の血液検体を採取した。血液検体の採取は，ECG 測定後 5 分以内に行った。アパルタミド及び JNJ-56142060 の血漿中濃度は，バリデート済みの液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法で測定した。アパルタミド及び JNJ-56142060 の PK パラメータとして，最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），投与後 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-24}）及び最低血漿中濃度（C_{min}）を，ノンコンパートメント法を用いて算出した。

<u>薬力学（ECG）</u>

サイクル 1 Day -1，サイクル 1 Day 1 及びサイクル 3 Day 1 の午前 8 時から午後 3 時まで連続してホルター心電計にてデータを収集した。ECG 解析及び解釈用に複数の規定時刻で 12 誘導 ECG を実施した。ECG 選択／抽出の各規定時刻の前 10 分以上と後 5 分以上は，被験者は気を散らす

もの（テレビ，携帯電話，スタッフの会話など）がない静かな環境で過ごした。また，この15 分間は仰臥位で安静にし，会話や体動を禁止した。

ホルター心電計で収集した連続 12 誘導 ECG 記録は，フラッシュメモリーカードに保存し，ECG 抽出と評価のため，治験実施医療機関から中央 ECG 判定機関に送付した。中央 ECG 判定機関は，10 秒のデジタル心電図トレースをホルター心電計から 3 回抽出した（triplicate ECG）。

HR，QT 間隔，RR 間隔，QRS 間隔及び PR 間隔は，規定時刻時点のホルター心電図連続記録から 3 回抽出した ECG（triplicate ECG）を用いて評価した。QT データは，Fridericia 法（QTcF），Bazett 法（QTcB）及び試験固有の補正係数を用いて補正した QT（QTcP）を用いて HR で補正した。ベースラインは，サイクル 1 Day 1 及びサイクル 3 Day 1 の時間と一致させた各時点のサイクル 1 Day -1 で 3 回測定した ECG の平均値と定義した。QTc 間隔の変化量（ΔQTc）を各時点で算出した。

安全性

安全性は，有害事象，臨床検査，ECG，MUGA スキャン又は心エコー図，ECOG PS，バイタルサイン及び身体所見により評価した。EOT 時点で持続していた臨床的に意味のある異常は，回復するまで，臨床的に安定したと評価されるまで，又は本治験の終了まで治験担当医師が追跡調査することとした。

有害事象の報告期間は，同意書に署名と日付を入手してから治験薬最終投与後 30 日までとした。前立腺癌の疾患進行は有害事象として報告しないこととしたが，代わりに疾患進行に関連した症状・兆候を報告することとした。重篤な有害事象の定義を満たす事象はすべて重篤な有害事象として報告した。サイクル 3 以降も本治験を継続した被験者の有害事象の収集は Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象に限定した。有害事象に関連した併用薬を記録した。

(15)　統計手法

統計解析は，治験依頼者が実施するか，治験依頼者の監督下で実施した。

被験者情報

患者背景及びベースライン疾患特性を記述統計量［平均値，標準偏差（SD），中央値，最小値，最大値］を用いて要約した。

被験者数の決定

QTcF のベースラインからの変化量の SD を 12 msec とすると，ベースラインからの真の QTcF 最大変化量が 5 msec の場合に，QTcF 最大変化量の平均値の両側 90%信頼区間（CI）の上限（又は片側 95% CI の上側）が 10 msec 未満となるための検出力として 80%を確保するために，被験者数 38 例を必要とした。QTcF のベースラインからの変化量の SD は，ARN-509-001 試験データに基づいて設定した。

解析対象集団

主要解析対象集団：

主要解析は，薬力学解析対象集団から，用量減量，サイクル 1 又はサイクル 2 で 7 日間を超える投与中断，サイクル 3 Day 1 前 7 日以内の投与中断，あるいはサイクル 3 Day 1 終了前の本治験中止の被験者を除外した集団を対象とした。

PK 解析対象集団：

サイクル 1 Day 1 を終了した被験者を，PK 解析対象集団とした。PK の正確な評価ができなかった被験者（不完全な投与，複数時点で PK 評価用採血がなされなかったため PK パラメータの算出に十分な濃度データがない，又は本治験の早期中止など）は，PK 解析から除外することとした。

薬力学解析対象集団：

治験薬を 1 回以上投与し，time-matched ECG 測定をベースラインで実施し，初回投与以降に少なくとも 1 回 ECG 測定を実施した被験者を薬力学解析対象集団とした。

PK／薬力学解析対象集団：

Time-matched ECG 測定をベースラインで実施し，初回投与以降に少なくとも 1 回 ECG 測定を実施した被験者を PK／薬力学解析対象集団とした。

安全性解析対象集団：

安全性解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与した被験者とした。

薬力学（ECG）解析

ECG パラメータに対する統計解析には，可能な限り，3 回測定の ECG の平均値を用いた。本治験の主要解析項目は，サイクル 3 Day 1 時点（すなわち定常状態）の QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）平均値の最大値であり，t_{max} 時点の ΔQTcF の平均値を用いて評価した。

QTcF 以外の ECG パラメータ（HR，QRS 間隔，RR 間隔，PR 間隔，QT 間隔，QTc 間隔，T 波形態）は，各時点の記述統計量（観察回数，平均値，中央値，最小値及び最大値）を用いて要約した。各時点のベースラインからの QTc 間隔の変化量を算出し，90% CI を求めた。ベースラインは，サイクル 1 Day 1 及びサイクル 3 Day 1 の時間と一致させた各時点のサイクル 1 Day - 1 で 3 回測定した ECG の平均値と定義した。ベースラインからの QTc 間隔の変化量の平均値（± SD）の経時的推移を図示した。

薬物動態解析

アパルタミド及び JNJ-56142060 の血漿中濃度の個別値は，各時点に，記述統計量（算術平均値，SD，変動係数，中央値，最小値及び最大値）を用いて要約した。個別及び平均血漿中濃度－時間推移を図示した。PK パラメータの個別値は，記述統計量（算術平均値，SD，変動係数，幾何平均値，中央値，最小値及び最大値）を用いて要約した。

薬物動態／薬力学解析

アパルタミド及び JNJ-56142060 の血漿中濃度に対する各時点の QTc の変化量を，それぞれプロットした。また，アパルタミド及び JNJ-56142060 の血漿中濃度と QTc 間隔のベースラインからの変化量の関係性を線形混合効果モデルにより評価した。

安全性解析

有害事象は ICH 医薬品規制用語集（MedDRA）を用いてコード化した。安全性は，有害事象の発現割合，重症度及び種類，並びに身体所見，ECG，バイタルサイン測定値，ECOG PS スコア及び臨床検査値の臨床的に意味のある変化を用いて評価した。治験薬投与状況及び治験薬投与の中止理由を要約した。

2.7.6.11.1.2　結果

(1) 対象集団

45 例が組み入れられ，本薬を投与された。mCRPC 患者は 44 例であり，ハイリスクの NM-CRPC 患者は 1 例であった。すべての被験者は外科的又は内科的に去勢されていた。43 例は，サイクル 3 Day 1 までの必要な ECG と PK の評価をすべて完了した。2 例（被験者 09970779* 及び 65306633* ）は，サイクル 2 で投与を中断し，サイクル 3 Day 1 の ECG と PK の評価を実施しなかった。当該 2 例は早期中止と判断され，主要解析対象集団から除外された。被験者 09970779* は本薬投与を継続したが，Day 104 に疾患進行のため治験を終了した。被験者 65306633* は，疾患進行のためサイクル 2（Day 55）に治験を終了した。その他 11 例が本薬投与を中止した［すなわち，本治験の投与中止例は 45 例中 13 例（29%）］。この 11 例中 10 例は疾患進行により，1 例は同意撤回により中止した（被験者 60422599* は Grade 3 の貧血を発現し，脱力感が強く本治験を継続できなかった）。データカットオフ日（2016 年 9 月 20 日）時点では，32 例（71%）が本薬投与を継続していた。

データカットオフ日時点において，投与期間の中央値は 5 カ月（範囲：2～8 カ月）で，被験者の大部分（82%）は本薬を 3 カ月以上投与していた。

(2) 薬力学

QT 間隔データは，3 種類の補正法（QTcF，QTcB 及び QTcP）を用いて心拍数で補正した。各 QTc 補正法について，ベースラインの QTc 間隔と RR 間隔の対数値をプロットし，関係性を評価した。その結果，本治験の治験実施計画書で規定した QTcF 法を主要補正法として使用することの妥当性が示された。本治験の治験総括報告書では QTcF の結果を中心に記載し，QTcB 及び QTcP の結果は添付資料として示した。

QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値及び 90% CI を以下の表に示す。

	N	最小二乗平均値	標準誤差	90% CI
QTcF (msec)				
サイクル 1 Day 1				
投与前	43	-0.7	1.59	(-3.4, 1.9)
1 時間	41	-0.4	1.62	(-3.1, 2.3)
2 時間	42	1.9	1.61	(-0.8, 4.5)
3 時間	42	-3.1	1.61	(-5.8, -0.4)
4 時間	42	-2.1	1.61	(-4.8, 0.6)
5 時間	41	-5.5	1.62	(-8.2, -2.8)
サイクル 3 Day 1				
投与前	42	12.0	2.14	(8.4, 15.5)
1 時間	41	12.3	2.16	(8.7, 15.9)
2 時間	42	12.4	2.15	(8.8, 16.0)
3 時間	41	10.9	2.15	(7.3, 14.5)
4 時間	41	8.2	2.15	(4.6, 11.8)
5 時間	40	8.0	2.16	(4.4, 11.6)

投与前及び投与後の QTcF が 450，480 及び 500 msec を上回った被験者数及び割合を以下の表に要約する。

	ベースライン	サイクル 1 Day 1	サイクル 3 Day 1	合計（C1D1 + C3D1）
主要解析対象集団				43
QTcF (msec)				
> 450 ～ ≤ 480	12 (27.9%)	6 (14.0%)	20 (46.5%)	20 (46.5%)
> 480 ～ ≤ 500	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)
> 500	0	0	0	0

C1D1：サイクル 1 Day 1，C3D1：サイクル 3 Day 1

ΔQTcF は，サイクル 1 Day 1 で 2 例が，またサイクル 3 Day 1 で 9 例が 30 msec を上回っていたが，60 msec 以下であった。サイクル 3 Day 1 の投与後 1 時間時点で，1 例に 60 msec を上回る ΔQTcF （60.4 msec）が認められた。

サイクル 3 Day 1 のすべての時点で HR にベースラインから若干の低下が認められた（RR は対応して上昇した）。しかし，HR の変化は限定的であり（HR 変化量の平均値の範囲：-0.4 ～-3.5 bpm），PR 間隔は系統的な変化を示さなかった。110 msec を上回る QRS 間隔がサイクル 3 Day 1 で 3 例に認められたが，QRS 間隔は常に 115 msec 以下であった。ベースラインからの QRS 間隔の最大変化量（増加）の平均値は，サイクル 3 Day 1 の投与前時点における 2.4 msec であった。

投与期間中，3 例に T 波異常が認められた。いずれも，投与前の ECG では見られていなかった。U 波はいずれの ECG でも認められなかった。

(3) 薬物動態

本薬 240 mg を 1 日 1 回投与したときのサイクル 1 Day 1 及びサイクル 3 Day 1 のアパルタミド及び JNJ-56142060 の PK パラメータを以下の表に要約する。

解析対象	PK パラメータ 平均値 ± SD, ［t_{max}：中央値（範囲）］	本薬 240 mg 1 日 1 回投与 サイクル 1 Day 1	本薬 240 mg 1 日 1 回投与 サイクル 3 Day 1
アパルタミド	N	45	43
	C_{max}, μg/mL	2.06 ± 0.582	5.95 ± 1.66
	t_{max}, h	2.12 (1.08 – 5.10)	2.10 (1.00 – 4.17)
	AUC_{0-24}, μg*h/mL	21.1 ± 4.93	100 ± 31.6
	C_{min}, μg/mL	-	3.72 ± 1.19
	PTR%	-	163 ± 24.7
	$AI_{(Cmax)}$	-	3.09 ± 1.26
	$AI_{(AUC0-24)}$	-	4.95 ± 1.69
JNJ-56142060	N	45	43
	C_{max}, μg/mL	0.0919 ± 0.0570	5.85 ± 1.04
	t_{max}, h	24.00 (4.10 – 24.58)	1.10 (0.00 – 4.17)
	AUC_{0-24}, μg*h/mL	1.41 ± 0.786	124 ± 23.0
	C_{min}, μg/mL	-	4.66 ± 0.897
	PTR%	-	127 ± 13.3
	$AI_{(Cmax)}$	-	82.1 ± 50.5
	$AI_{(AUC0-24)}$	-	122 ± 108
	MPR C_{max}, %	-	105 ± 20.8
	MPR AUC_{0-24}, %	-	133 ± 28.0

AI：累積係数，MPR：分子量で補正した代謝物／親化合物比，PTR%：定常状態でのピーク／トラフ比%

(4) 薬物動態／薬力学

ΔQTcF を従属変数，アパルタミド濃度を予測因子，被験者をランダム効果とし，線形混合効果モデルを用いて解析した。

解析結果より，ΔQTcF とアパルタミド濃度に有意な正の相関が示された［傾きの推定値は 2.89（90% CI：2.11～3.67）］。臨床用量の C_{max} における ΔQTcF は 13.81 msec（90% CI の上限値：17.85 msec）と予測された。

(5) 安全性

有害事象の発現割合は，82%（45 例中 37 例）であった。治験薬と関連性がある（因果関係が「可能性小」，「可能性大」又は「ほぼ確実」と判断された）有害事象は，37 例中 23 例に認められた。比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（> 20%）は，「一般・全身障害および投与部位の状態」44%，「胃腸障害」33%，「代謝および栄養障害」33%，及び「筋骨格系および結合組織障害」29%であった。比較的よく見られた有害事象（10%以上）は，疲労（40%），食欲減退（24%），背部痛（16%），下痢及び呼吸困難（各 13%），並びに便秘及び悪心（各 11%）であった。有害事象の多くは Grade 1（40.0%）又は 2（20.0%）であった。Grade 3 の治験薬と関連性がある有害事象は，下痢，疲労，アラニンアミノトランスフェラーゼ／アスパラギン

酸アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 1 例（2%）で認められた。Grade 4 の治験薬と関連性がある有害事象は認められなかった。治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 5 例で認められたが，治験薬と関連性がある事象はなかった。重篤な有害事象の重症度は 1 例を除き，Grade 1，2 又は 3 であった。1 例で Grade 4 の重篤な有害事象（全身健康状態低下）が認められた。本被験者は，疾患進行のため死亡した。データカットオフ日時点で報告された死亡例は本被験者のみであった。

投与期間中に，基準値上限値を上回る甲状腺刺激ホルモン増加が 29%で認められた。甲状腺ホルモン値は基準値範囲内に維持されることが多かった。甲状腺機能低下症の既往歴を有する 1 例で，投与期間中に甲状腺ホルモン補充療法の調整が必要であった。

2.7.6.11.1.3　結論

- サイクル 3 Day 1（定常状態）において，ベースライン補正した QTcF 間隔の最大値は 12.4 msec であった。その 90% CI の上限値は 16.0 msec であり，20 msec を超えなかった。
- 本薬 240 mg を 1 日 1 回投与したとき，ベースライン補正した QTc 間隔及び 90% CI の上限値は，すべての評価時点で 20 msec を下回った。
- いずれの評価時点においても，QTcF が 500 msec を超えた被験者はいなかった。サイクル 3 Day 1 において，1 例（2.3%）の QTcF が 480 msec を超えていたものの 500 msec 以下であった。サイクル 3 Day 1 において，1 例（2.3%）の ΔQTcF が 60 msec を上回った。ベースライン時点に認められなかった新たな T 波異常が 3 例（7%）で認められた。当該 3 例において 480 msec 以上の QTcF 延長は認められなかった。U 波はいずれの ECG でも認められなかった。
- ベースラインに対する定常状態での HR，RR 間隔，PR 間隔及び QRS 間隔に臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- サイクル 3 Day 1（定常状態）におけるアパルタミドの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の累積率はそれぞれ約 3 倍及び 5 倍であり，JNJ-56142060 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の累積率はそれぞれ約 82 倍及び 122 倍であった。
- PK/薬力学解析の結果，QTcF の濃度依存的な増加が示された。定常状態の C_{max} において 13.81 msec の QTcF 延長が予測されたが，その 90% CI の上限値は 17.85 msec であり，20 msec を超えなかった。
- 本薬の安全性プロファイルは，これまでに報告されているものと概ね同様であった。

2.7.6.12　国際共同第 III 相試験（ARN-509-003 試験，評価資料：5.3.5.1.1）

2.7.6.12.1　概要

2.7.6.12.1.1　計画

(1) 治験の標題

非転移性去勢抵抗性前立腺癌（NM-CRPC）患者を対象とした ARN-509（アパルタミド，以下本薬）の多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，第 III 相試験

(2) 治験実施医療機関

国名（施設数）：イスラエル（6），イタリア（10），英国（15），オーストラリア（15），オーストリア（2），オランダ（6），カナダ（27），韓国（11），スウェーデン（5），スペイン（27），スロバキア（3），台湾（6），チェコ共和国（7），デンマーク（4），ドイツ（19），日本（22），ニュージーランド（3），ノルウェー（1），ハンガリー（1），フィンランド（3），フランス（18），米国（96），ベルギー（3），ポーランド（10），ルーマニア（3），ロシア（9）

(3) 公表文献（引用文献）

Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med. 2018 Feb 8.

(4) 治験実施期間

2013 年 9 月 19 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 5 月 19 日（主要解析のデータカットオフ日）

(5) 開発の相

第 III 相

(6) 目的

主要目的

ハイリスク NM-CRPC 患者に本薬を投与したときの無転移生存期間（MFS）におけるプラセボに対する優越性を検証する。

副次目的

ハイリスク NM-CRPC 患者における以下について本薬とプラセボを比較する：

・ 転移までの期間（TTM）

・ 無増悪生存期間（PFS）

・ 臨床症状が悪化するまでの期間

・ 全生存期間（OS）

・ 細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間

・ 安全性及び忍容性

(7) 治験方法

本治験は，ハイリスク NM-CRPC 患者を対象としたランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。被験者は，アンドロゲン除去療法（ADT）との併用下で，本薬 240 mg の 1 日 1 回経口投与（本薬群）又はプラセボの 1 日 1 回経口投与（プラセボ群）を受けた。治験薬投与は，遠隔転移が確認されるまで又は他の投与中止基準に合致するまで継続することとした。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）が確認された被験者に対して，後治療としてアビラテロン酢酸エステル＋プレドニゾンを提供した。なお，日本ではローカル規制のためアビラテロン酢酸エステルを提供しなかった。治験期間中，痙攣発作を誘発する又はその可能性のある薬剤は併用禁止とした。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：

約 1200 例を組み入れることとした。

解析時：

1207 例をランダム化し，治験薬を投与された 1201 例を安全性解析対象集団とした。

(9) 診断及び主な組入れ基準

非転移性で，神経内分泌癌及び小細胞癌を除く前立腺癌であることが組織診又は細胞診で確定診断され，前立腺特異抗原倍加時間が 10 カ月以下の高い転移リスクを有する男性患者。

(10) 被験薬，剤型及びバッチ番号

本薬軟カプセル剤：

[redacted]

本薬錠剤：

[redacted]

[redacted]

(11) 対照薬，剤型及びバッチ番号

プラセボ軟カプセル剤：

[redacted]

プラセボ錠剤：

[redacted]

(12) 投与期間

独立中央評価に基づく画像上の疾患進行（遠隔転移），同意撤回又は許容できない有害事象の発現まで，治験薬を投与した。

(13) 評価基準

治験実施計画書初版から改訂 6 まで，治験薬を投与された被験者は，28 日（1 サイクル）ごと及び投与終了時に来院し，身体所見，バイタルサイン，有害事象，併用薬，血液学的検査，血液生化学検査，前立腺特異抗原（PSA）値，Eastern Cooperative Oncology Group performance status，患者報告アウトカム，及び医療資源利用（投与終了時を除く）を評価した。当初の薬物動態（PK）及びバイオマーカー用検体採取スケジュールは，PK 用がサイクル 1，2，3，6，12，18 及び 24 の Day 1，バイオマーカー用がサイクル 1，12，18，24 及び 36 の Day 1 並びに投与終了時であった。来院スケジュールを改訂した改訂 7 以降，被験者は最初の 6 サイクルまでは 1 サイクルごと，次の 6 サイクルは 2 サイクルごと，サイクル 13 以降は 4 サイクルごと及び投与終了時の来院とした。改訂 7 以降の検体採取スケジュールは，PK 用がサイクル 1，2，3，6，11，17 及び 25 の Day 1，バイオマーカー用がサイクル 1，11，17，25 及び 37 の Day 1 並びに投与終了時であった。

更に，画像検査は胸部，腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影又は核磁気共鳴画像検査，並びに骨スキャンをサイクル 1 の Day 1 から 16 週間隔及び投与終了時に実施し，治験期間中の遠隔転移の有無を確認した。テストステロン，空腹時脂質及び甲状腺刺激ホルモンの検査は，サイクル 1 の Day 1，以降は 16 週間隔及び投与終了時に実施した。

(14) 統計手法

有効性の主要解析は MFS イベントが約 372 件に達した時点で実施することとした。本治験は，プラセボ群に対する本薬群の転移リスクの 30%低下［ハザード比（HR）=0.70］を有意水準 0.05（両側），検出力 90%で検出できるようデザインされた。プラセボ群の MFS 中央値を 25 カ月と仮定すると，本薬投与による治療効果は，MFS 中央値を約 11 カ月延長（25 カ月から 36 カ月に延長）させることに相当する。被験者の組入れ期間を 24 カ月（被験者の 75%が 2 年目に登録）と仮定すると，約 1200 例の被験者の組入れが必要となる。

また，本治験デザインでは，プラセボ群の OS 中央値を 49 カ月と仮定すると，本薬群の死亡リスクの 25%低下（HR=0.75）に対する検出力は 85%であった。本薬投与による治療効果は，OS 中央値を約 16 カ月延長（49 カ月から 65 カ月に延長）させることに相当する。

有効性の主要評価項目である MFS が統計学的に有意であった場合，有効性の副次評価項目は，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，事前に規定した階層的検定を実施した。本解析は，TTM 及び PFS については最終解析としたが，その他の副次評価項目については中間解析であり，事前に規定した O’Brien-Fleming 型の α 消費関数に従い，全体の過誤確率（family-wise type I error rate）を 0.05（両側）に制御して検定を実施した。

2.7.6.12.1.2 結果

事前に計画した MFS の最終解析のため，2017 年 5 月 19 日にデータカットオフし，独立データモニタリング委員会（IDMC）がデータをレビューした。その結果，MFS に対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある治療効果が得られ，またベネフィット・リスク評価も良好であったことから，IDMC によって本治験の盲検解除が勧告された。更に，IDMC はプラセボ群の被験者が本薬の治療に切り替えられるよう勧告した。治験依頼者はすべての被験者の生存を追跡調査することとした。

(1) 対象集団

1207 例を組み入れた。治験薬の投与を中止した被験者の割合は，本薬群 39%及びプラセボ群 70%であった。中止理由は両群ともに疾患進行が最も多かった（本薬群 19%，プラセボ群 53%）。有害事象による中止は本薬群 11%及びプラセボ群 6.3%，同意撤回による中止は本薬群 6.7%及びプラセボ群 9.8%であった。治験実施計画書からの逸脱又は追跡不能による中止は両群とも 1%未満であった。

人口統計学的特性に両群間で偏りは認められなかった。全体では年齢の中央値は 74 歳であり，26%の被験者が 80 歳以上であった。白人が多く（66%），アジア人は 12%であった。

投与期間の中央値は本薬群 16.9 カ月及びプラセボ群 11.2 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%及びプラセボ群 45%，24 カ月以上の被験者の割合は本薬群 26%及びプラセボ群 11%であった。

(2) 有効性

主要評価項目：MFS

・ プラセボ群と比較して，本薬群において独立中央評価に基づく MFS の統計学的に有意な延長が認められ［層別 HR=0.280，95%信頼区間（CI）：0.227～0.346，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 40.5 カ月及びプラセボ群 16.2 カ月であった。治験担当医師の判定に基づく MFS，MFS の感度分析及び部分集団解析の結果も同様であった。

副次評価項目：

・ **TTM：**プラセボ群と比較して，本薬群において TTM の有意な延長が認められ（層別 HR=0.271，95% CI：0.219～0.335，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 40.5 カ月及びプラセボ群 16.6 カ月であった。

・ **PFS：**プラセボ群と比較して，本薬群において PFS の有意な延長が認められ（層別 HR=0.291，95% CI：0.238～0.356，p<0.0001），遠隔転移及び局所病変を含む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 40.5 カ月及びプラセボ群 14.7 カ月であった。

・ **臨床症状が悪化するまでの期間：**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，p<0.0001）であり，プラセボ群に対して本薬群において有意な延長が認められ，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。臨床症状が悪化するまでの期間の中央値は両群ともに未到達であったが，プラセボ群の 95% CI の下限値は 36.8 カ月であった。

・ **OS：**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，p=0.0742）であり，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 39.0 カ月であった。

・ **細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間：**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，p<0.0001（nominal）］。

その他の評価項目：

・ 前立腺癌臨床試験ワーキンググループ 2 の規準に基づく PSA 奏効が確定した被験者の割合は，本薬群 90%及びプラセボ群 2.2%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%の低下が示された（層別 HR=0.064，95% CI：0.052～0.080，p<0.0001）。PSA 無増悪期間の中央値は本薬群で未到達，プラセボ群で 3.7 カ月であった。

・ 二次無増悪生存期間（PFS2）は，ランダム化された日から，最初の後治療中に治験担当医師により疾患進行と判定された日又は死亡日（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た。プラセボ群と比較して，本薬群では PFS2 の延長が示された。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，p<0.0001）。両群ともに被験者の多くは最初の後治療としてアビラテロン酢酸エステル，エンザルタミド，ドセタキセルなどの転移性 CRPC に対する有効性が確認されている治療が施行された。

・ 患者報告アウトカムの結果より，ADT に本薬投与を追加した場合，全般的な健康関連の生活の質（QOL）は悪化しないことが示された。Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate のベースラインからの平均変化量又は悪化までの期間の中央値は両群で同程度であった。ほぼすべての評価時点で，EuroQoL-5 Dimension 指数又は Visual Analog Scale のベースラインからの変化量は両群で差が認められなかった。

(3) 薬物動態及び薬力学

母集団 PK 解析及び曝露-応答解析の結果は別の報告書に記載する。

(4) 安全性

発現割合が高かった有害事象（いずれかの群で 15%以上）は，疲労（本薬群 30%，プラセボ群 21%，以下同順），高血圧（25%，20%），「皮疹（グループ化した事象名）」（24%，5.5%），下痢（20%，15%），悪心（18%，16%），体重減少（16%，6.3%），関節痛（16%，7.5%）及び転倒（16%，9.0%）であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は本薬群 45%及びプラセボ群 34%であった。重篤な有害事象の発現割合は本薬群 25%及びプラセボ群 23%，死亡に至った有害事象の割合は本薬群 1.2%及びプラセボ群 0.3%であった。最も発現割合が高かった Grade 3 の有害事象は両群ともに高血圧であった（本薬群 14%，プラセボ群 12%）。Grade 3 の「皮疹」を発現した被験者の割合は，プラセボ群より本薬群で高かった（本薬群 5.2%，プラセボ群 0.3%）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群より本薬群で高く（本薬群 11%，プラセボ群 7.0%，以下同順），「皮疹」による投与中止が最も多かった（2.4%，0%）。その他の投与中止に至った有害事象の発現割合は，疲労（1.0%，0.3%）を除き，すべて 1%未満と低かった。

注目すべき有害事象は，「皮疹」（本薬群 24%，プラセボ群 5.5%，以下同順），「転倒」（16%，9.0%），「骨折（グループ化した事象名）」（12%，6.5%），「甲状腺機能低下症（グループ化した事象名）」（8.1%，2.0%）及び「痙攣発作」（0.2%，0%）であった。投与期間で標準化した 100 人年あたりの有害事象の発現件数は，「皮疹」，「転倒」，「骨折」及び「甲状腺機能低下症」がプラセボ群より本薬群で多かった。

・ 「皮疹」の多くは Grade 1 又は 2 であった。本薬群では Grade 3 の「皮疹」の発現割合は 5.2%であり，Grade 4 は認められなかった。重篤な「皮疹」は本薬群の 2 例に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち最も発現割合が高かった事象は「皮疹」であった（本薬群のみ 2.4%）。死亡に至った「皮疹」は認められなかった。

- 「骨折」及び「転倒」の多くは Grade 1 又は 2 であった。
- 治験実施計画書で規定された治験薬の投与中止に至った「痙攣発作」は，本薬群の 2 例のみに認められ（Grade 1 が 1 例，Grade 2 が 1 例），プラセボ群では認められなかった。
- 「甲状腺機能低下症」はすべて Grade 1 又は 2 であった。

投与期間で標準化した 100 人年あたりの発現件数がプラセボ群より本薬群で 5 件以上多かった有害事象は，疲労，関節痛，体重減少，「甲状腺機能低下症」及び「皮疹」であった。投与期間で標準化した 100 人年あたりの発現件数が本薬群よりプラセボ群で 5 件以上多かった有害事象は，背部痛，血尿，便秘，尿路感染，尿閉及び上腹部痛であった。

いずれかの群で 2%以上に認められた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は，高血糖のみであった（本薬群 2.4%，プラセボ群 1.0%）。

これらの結果より，NM-CRPC 患者に本薬と ADT を併用したときの安全性プロファイルは許容可能であることが示された。

2.7.6.12.1.3　結論

NM-CRPC 患者に本薬と ADT を併用したときの有効性は，ADT 単独と比べて優れていることが示された。本薬群では，MFS，TTM，PFS 及び臨床症状が悪化するまでの期間はプラセボ群と比較して有意に延長した。MFS 解析時に生存期間のデータは十分ではないものの，OS はプラセボ群と比較して本薬群で延長傾向が示された。また，細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間はプラセボ群と比較して本薬群で延長が示された。PSA 奏効が確定した被験者の割合，PSA 無増悪期間及び PFS2 においても本薬群で一貫して改善が示された。NM-CRPC 患者である本被験者集団では，ADT に本薬投与を追加した場合に QOL への悪影響又は症状悪化は認められなかった。投与期間で標準化した 100 人年あたりの有害事象に関して，「皮疹」，「転倒」，「骨折」及び「甲状腺機能低下症」の発現件数がプラセボ群と比較して本薬群で若干多かったことを除き，プラセボ群より本薬群で発現割合が高かった臨床的に意味のある有害事象はなかった。認められた有害事象の多くは Grade 1 又は 2 であり，用量制限はなかった。Grade 3 の有害事象は管理可能であり，主に両群で認められた高血圧及び本薬群で多く認められた「皮疹」と関連した事象であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は両群ともに低かった（本薬群 11%，プラセボ群 7.0%）。以上の結果より，転移リスクの高い NM-CRPC 患者に対する本薬と ADT の併用は，良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

2.7.6.12.2　有害事象

ARN-509-003 試験で認められた，すべての有害事象及び治験薬と関連性がある［因果関係が「関連する可能性がある（may be related）」，「おそらく関連する（likely related）」又は「明確に関連する（clearly related）」判断された］有害事象を表 2.7.6.12-1 に示す。

表 2.7.6.12-1 有害事象発現状況（ARN-509-003 試験，安全性解析対象集団）

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
Safety Population	398	803	398	803
Subjects with 1 or more TEAEs	371 (93.2%)	775 (96.5%)	216 (54.3%)	565 (70.4%)
System organ class/Preferred term				
胃腸障害	232 (58.3%)	468 (58.3%)	139 (34.9%)	279 (34.7%)
下痢	60 (15.1%)	163 (20.3%)	21 (5.3%)	88 (11.0%)
悪心	63 (15.8%)	145 (18.1%)	39 (9.8%)	96 (12.0%)
便秘	52 (13.1%)	87 (10.8%)	13 (3.3%)	19 (2.4%)
腹痛	34 (8.5%)	65 (8.1%)	21 (5.3%)	34 (4.2%)
消化不良	22 (5.5%)	58 (7.2%)	16 (4.0%)	38 (4.7%)
上腹部痛	32 (8.0%)	44 (5.5%)	20 (5.0%)	25 (3.1%)
嘔吐	24 (6.0%)	44 (5.5%)	12 (3.0%)	17 (2.1%)
腹部不快感	22 (5.5%)	37 (4.6%)	18 (4.5%)	28 (3.5%)
鼓腸	14 (3.5%)	36 (4.5%)	9 (2.3%)	20 (2.5%)
腹部膨満	9 (2.3%)	28 (3.5%)	4 (1.0%)	18 (2.2%)
胃食道逆流性疾患	11 (2.8%)	19 (2.4%)	2 (0.5%)	9 (1.1%)
下腹部痛	2 (0.5%)	12 (1.5%)	0	2 (0.2%)
口内乾燥	4 (1.0%)	12 (1.5%)	1 (0.3%)	7 (0.9%)
痔核	1 (0.3%)	11 (1.4%)	0	0
裂孔ヘルニア	1 (0.3%)	11 (1.4%)	0	1 (0.1%)
歯痛	2 (0.5%)	11 (1.4%)	0	0
嚥下障害	4 (1.0%)	10 (1.2%)	0	3 (0.4%)
腸憩室	4 (1.0%)	9 (1.1%)	0	0
血便排泄	5 (1.3%)	9 (1.1%)	0	0
直腸出血	4 (1.0%)	9 (1.1%)	0	0
胃炎	4 (1.0%)	8 (1.0%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
単径ヘルニア	2 (0.5%)	8 (1.0%)	0	0
肛門失禁	3 (0.8%)	6 (0.7%)	0	2 (0.2%)
レッチング	5 (1.3%)	6 (0.7%)	4 (1.0%)	6 (0.7%)
齲歯	3 (0.8%)	5 (0.6%)	0	0
おくび	0	5 (0.6%)	0	3 (0.4%)
大腸ポリープ	3 (0.8%)	5 (0.6%)	0	0
慢性胃炎	0	4 (0.5%)	0	0
軟便	2 (0.5%)	4 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
胃潰瘍	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0
肛門周囲痛	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0
直腸ポリープ	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0
腹部ヘルニア	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0
腹部圧痛	0	3 (0.4%)	0	0
裂肛	0	3 (0.4%)	0	0
心窩部不快感	2 (0.5%)	3 (0.4%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
排便回数増加	2 (0.5%)	3 (0.4%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
胃腸出血	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0
消化器痛	2 (0.5%)	3 (0.4%)	2 (0.5%)	2 (0.2%)
口唇乾燥	0	3 (0.4%)	0	0
下部消化管出血	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
口内炎	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
アフタ性潰瘍	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
便意切迫	5 (1.3%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
憩室	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
小腸炎	0	2 (0.2%)	0	0
メレナ	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
食道不快感	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
食道炎	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
口腔内痛	0	2 (0.2%)	0	0
膵嚢胞	0	2 (0.2%)	0	0
歯周病	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0
吐き戻し	0	2 (0.2%)	0	0
小腸閉塞	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
臍ヘルニア	0	2 (0.2%)	0	0
空気嚥下	0	1 (0.1%)	0	0
肛門の炎症	0	1 (0.1%)	0	0
肛門ポリープ	0	1 (0.1%)	0	0
肛門潰瘍	0	1 (0.1%)	0	0
腹水	0	1 (0.1%)	0	0
便通不規則	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
口唇炎	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.1%)	0	0
排便障害	0	1 (0.1%)	0	0

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
腸炎	0	1 (0.1%)	0	0
腹膜垂炎	0	1 (0.1%)	0	0
びらん性十二指腸炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
糞塊	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
変色便	0	1 (0.1%)	0	0
機能性胃腸障害	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
胃障害	0	1 (0.1%)	0	0
消化管壁肥厚	0	1 (0.1%)	0	0
歯肉出血	2 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.5%)	0
歯肉障害	0	1 (0.1%)	0	0
歯肉痛	0	1 (0.1%)	0	0
舌炎	0	1 (0.1%)	0	0
口の感覚鈍麻	0	1 (0.1%)	0	0
イレウス	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
嵌頓臍ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0
絞扼性鼠径ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0
腸出血	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
腸閉塞	0	1 (0.1%)	0	0
口唇腫脹	0	1 (0.1%)	0	0
弛緩歯	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.3%)	0
口腔腫脹	0	1 (0.1%)	0	0
嚥下痛	0	1 (0.1%)	0	0
食道アカラシア	0	1 (0.1%)	0	0
食道運動低下	0	1 (0.1%)	0	0
食道狭窄	0	1 (0.1%)	0	0
口腔知覚不全	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
口腔粘膜変色	0	1 (0.1%)	0	0
膵炎	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
直腸しぶり	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
唾液腺障害	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
流涎過多	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
脂肪便	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
舌苔	0	1 (0.1%)	0	0
歯の沈着物	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
上部消化管出血	0	1 (0.1%)	0	0
異常便	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
肛門そう痒症	2 (0.5%)	0	0	0
バレット食道	1 (0.3%)	0	0	0
大腸炎	1 (0.3%)	0	0	0
胃粘膜肥厚	1 (0.3%)	0	0	0
胃ポリープ	2 (0.5%)	0	0	0
胃腸障害	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0
歯肉肥厚	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
腸管腫瘤	2 (0.5%)	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.3%)	0	0	0
急性膵炎	1 (0.3%)	0	0	0
直腸分泌物	1 (0.3%)	0	0	0
小腸出血	1 (0.3%)	0	0	0
埋伏歯	1 (0.3%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	158 (39.7%)	401 (49.9%)	70 (17.6%)	236 (29.4%)
疲労	84 (21.1%)	244 (30.4%)	48 (12.1%)	181 (22.5%)
無力症	33 (8.3%)	89 (11.1%)	16 (4.0%)	48 (6.0%)
末梢性浮腫	29 (7.3%)	69 (8.6%)	8 (2.0%)	12 (1.5%)
発熱	4 (1.0%)	36 (4.5%)	0	2 (0.2%)
インフルエンザ様疾患	4 (1.0%)	26 (3.2%)	0	1 (0.1%)
胸痛	5 (1.3%)	14 (1.7%)	0	1 (0.1%)
歩行障害	2 (0.5%)	13 (1.6%)	0	2 (0.2%)
非心臓性胸痛	3 (0.8%)	13 (1.6%)	0	1 (0.1%)
疼痛	4 (1.0%)	12 (1.5%)	1 (0.3%)	4 (0.5%)
末梢腫脹	4 (1.0%)	12 (1.5%)	0	0
悪寒	2 (0.5%)	9 (1.1%)	1 (0.3%)	0
低体温	1 (0.3%)	8 (1.0%)	0	0
全身健康状態低下	0	7 (0.9%)	0	1 (0.1%)
倦怠感	5 (1.3%)	6 (0.7%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)
胸部不快感	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0
冷感	0	4 (0.5%)	0	2 (0.2%)
先行疾患の改善	0	3 (0.4%)	0	0
乾燥症	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
嚢胞	0	2 (0.2%)	0	0
顔面浮腫	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
異常感	0	2 (0.2%)	0	0
高熱	0	2 (0.2%)	0	0

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
注射部位疼痛	0	2 (0.2%)	0	0
限局性浮腫	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
適用部位炎症	0	1 (0.1%)	0	0
腋窩痛	0	1 (0.1%)	0	0
不快感	0	1 (0.1%)	0	0
薬物不耐性	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
異栄養性石灰化	0	1 (0.1%)	0	0
運動耐性低下	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
熱感	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0
空腹	0	1 (0.1%)	0	0
炎症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
注入部位血管外漏出	0	1 (0.1%)	0	0
注射部位内出血	0	1 (0.1%)	0	0
注射部位嚢胞	0	1 (0.1%)	0	0
注射部位紅斑	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
注射部位過敏反応	0	1 (0.1%)	0	0
注射部位硬結	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
注射部位反応	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.1%)	0	0
浮腫	0	1 (0.1%)	0	0
ポリープ	0	1 (0.1%)	0	0
異物感	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
不活発	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
軟部組織の炎症	0	1 (0.1%)	0	0
恥骨上痛	2 (0.5%)	1 (0.1%)	1 (0.3%)	0
温度変化不耐症	0	1 (0.1%)	0	0
口渇	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.3%)	0	0	0
医療機器関連合併症	1 (0.3%)	0	0	0
捻髪音	2 (0.5%)	0	0	0
早期満腹	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0
肉芽腫	1 (0.3%)	0	0	0
治癒不良	1 (0.3%)	0	0	0
腫瘤	1 (0.3%)	0	0	0
粘膜の炎症	1 (0.3%)	0	0	0

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
筋骨格系および結合組織障害	159 (39.9%)	370 (46.1%)	16 (4.0%)	52 (6.5%)
関節痛	30 (7.5%)	128 (15.9%)	2 (0.5%)	11 (1.4%)
背部痛	59 (14.8%)	101 (12.6%)	2 (0.5%)	5 (0.6%)
四肢痛	20 (5.0%)	73 (9.1%)	0	6 (0.7%)
筋骨格痛	16 (4.0%)	38 (4.7%)	1 (0.3%)	4 (0.5%)
筋骨格系胸痛	16 (4.0%)	36 (4.5%)	0	2 (0.2%)
筋痙縮	7 (1.8%)	32 (4.0%)	4 (1.0%)	8 (1.0%)
筋肉痛	11 (2.8%)	28 (3.5%)	1 (0.3%)	7 (0.9%)
筋力低下	6 (1.5%)	27 (3.4%)	1 (0.3%)	8 (1.0%)
変形性関節症	10 (2.5%)	19 (2.4%)	0	0
単径部痛	7 (1.8%)	18 (2.2%)	0	0
頚部痛	7 (1.8%)	17 (2.1%)	0	1 (0.1%)
骨粗鬆症	3 (0.8%)	14 (1.7%)	0	2 (0.2%)
骨痛	4 (1.0%)	11 (1.4%)	0	2 (0.2%)
側腹部痛	11 (2.8%)	11 (1.4%)	1 (0.3%)	0
関節腫脹	1 (0.3%)	9 (1.1%)	0	0
関節炎	3 (0.8%)	7 (0.9%)	0	3 (0.4%)
筋骨格不快感	0	7 (0.9%)	0	1 (0.1%)
筋骨格硬直	1 (0.3%)	6 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)
骨減少症	4 (1.0%)	6 (0.7%)	3 (0.8%)	3 (0.4%)
四肢不快感	0	5 (0.6%)	0	0
足底筋膜炎	0	4 (0.5%)	0	0
脊椎痛	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)
滑液包炎	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0
関節滲出液	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0
運動性低下	0	3 (0.4%)	0	0
顎痛	0	3 (0.4%)	0	0
脊柱管狭窄症	0	3 (0.4%)	0	0
変形性脊椎症	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0
尾骨痛	0	2 (0.2%)	0	0
痛風性関節炎	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
椎間板突出	0	2 (0.2%)	0	0
関節硬直	2 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.3%)	0
骨壊死	0	2 (0.2%)	0	0
骨粗鬆症性骨折	2 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
側弯症	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
滑液嚢腫	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0
過剰仮骨	0	1 (0.1%)	0	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	1 (0.1%)	0	0
肋軟骨炎	0	1 (0.1%)	0	0
外骨腫	0	1 (0.1%)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
半月板変性	0	1 (0.1%)	0	0
筋萎縮	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
筋緊張	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
筋攣縮	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
筋骨格障害	0	1 (0.1%)	0	0
骨炎	0	1 (0.1%)	0	0
骨硬化症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
膝蓋大腿関節痛症候群	0	1 (0.1%)	0	0
骨膜炎	0	1 (0.1%)	0	0
末梢関節炎	0	1 (0.1%)	0	0
多発性関節炎	0	1 (0.1%)	0	0
偽関節	0	1 (0.1%)	0	0
恥骨痛	0	1 (0.1%)	0	0
リウマチ性障害	0	1 (0.1%)	0	0
関節リウマチ	0	1 (0.1%)	0	0
仙腸骨炎	0	1 (0.1%)	0	0
軟部組織腫瘤	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
脊柱平坦化	0	1 (0.1%)	0	0
脊椎すべり症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
恥骨結合開離症	0	1 (0.1%)	0	0
顎関節症候群	0	1 (0.1%)	0	0
腱炎	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0
弾発指	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
骨病変	1 (0.3%)	0	0	0
骨腫脹	1 (0.3%)	0	0	0
デュプイトラン拘縮	2 (0.5%)	0	0	0
中足骨痛	1 (0.3%)	0	0	0
病的骨折	2 (0.5%)	0	0	0
関節周囲炎	1 (0.3%)	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.3%)	0	0	0

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
腱鞘炎	1 (0.3%)	0	0	0
斜頚	1 (0.3%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	146 (36.7%)	342 (42.6%)	3 (0.8%)	9 (1.1%)
鼻咽頭炎	25 (6.3%)	78 (9.7%)	0	0
尿路感染	38 (9.5%)	63 (7.8%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
上気道感染	21 (5.3%)	44 (5.5%)	0	0
気管支炎	8 (2.0%)	30 (3.7%)	0	0
肺炎	10 (2.5%)	25 (3.1%)	0	1 (0.1%)
インフルエンザ	10 (2.5%)	24 (3.0%)	0	0
副鼻腔炎	5 (1.3%)	20 (2.5%)	0	1 (0.1%)
歯感染	4 (1.0%)	17 (2.1%)	0	0
蜂巣炎	3 (0.8%)	16 (2.0%)	0	2 (0.2%)
気道感染	2 (0.5%)	16 (2.0%)	0	1 (0.1%)
下気道感染	7 (1.8%)	11 (1.4%)	0	0
帯状疱疹	3 (0.8%)	10 (1.2%)	1 (0.3%)	0
鼻炎	6 (1.5%)	10 (1.2%)	0	0
胃腸炎	2 (0.5%)	9 (1.1%)	0	0
膀胱炎	6 (1.5%)	8 (1.0%)	0	1 (0.1%)
敗血症	0	8 (1.0%)	0	1 (0.1%)
結膜炎	0	7 (0.9%)	0	0
皮膚感染	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	0
耳感染	0	6 (0.7%)	0	0
限局性感染	3 (0.8%)	6 (0.7%)	0	0
爪真菌症	0	6 (0.7%)	0	0
尿路性敗血症	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	5 (0.6%)	0	0
憩室炎	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0
咽頭炎	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0
歯膿瘍	6 (1.5%)	5 (0.6%)	0	0
体部白癬	0	4 (0.5%)	0	0
眼感染	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0
せつ	0	4 (0.5%)	0	0
ウイルス性胃腸炎	3 (0.8%)	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)
足部白癬	0	4 (0.5%)	0	0
ウイルス性上気道感染	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
急性副鼻腔炎	0	3 (0.4%)	0	0
丹毒	0	3 (0.4%)	0	0
皮膚真菌感染	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0
歯周炎	0	3 (0.4%)	0	0
虫垂炎	0	2 (0.2%)	0	0
ウイルス性気管支炎	0	2 (0.2%)	0	0
カンジダ感染	0	2 (0.2%)	0	0
よう	0	2 (0.2%)	0	0
毛包炎	0	2 (0.2%)	0	0
ヘリコバクター感染	0	2 (0.2%)	0	0
喉頭炎	0	2 (0.2%)	0	0
骨髄炎	0	2 (0.2%)	0	0
膿尿	0	2 (0.2%)	0	0
膿疱性皮疹	0	2 (0.2%)	0	0
ブドウ球菌感染	0	2 (0.2%)	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	2 (0.2%)	0	0
頚部膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0
ダニ皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	0
肛門膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0
異型肺炎	0	1 (0.1%)	0	0
細菌尿	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
カンジダ性亀頭炎	0	1 (0.1%)	0	0
細気管支炎	0	1 (0.1%)	0	0
男性外性器蜂巣炎	0	1 (0.1%)	0	0
レンサ球菌性蜂巣炎	0	1 (0.1%)	0	0
条虫感染	0	1 (0.1%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (0.1%)	0	0
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.1%)	0	0
医療機器関連感染	0	1 (0.1%)	0	0
ウイルス性耳感染	0	1 (0.1%)	0	0
真菌感染	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	1 (0.1%)	0	0
性器カンジダ症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
細菌性性器感染	0	1 (0.1%)	0	0
肛径部膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	1 (0.1%)	0	0

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.1%)	0	0
蠕虫感染	0	1 (0.1%)	0	0
咬傷感染	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.1%)	0	0
感染	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
腎感染	0	1 (0.1%)	0	0
肺感染	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
爪感染	0	1 (0.1%)	0	0
口腔真菌感染	0	1 (0.1%)	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.3%)	0
外耳炎	0	1 (0.1%)	0	0
中耳炎	0	1 (0.1%)	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (0.1%)	0	0
爪囲炎	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0
耳下腺炎	0	1 (0.1%)	0	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	1 (0.1%)	0	0
処置後感染	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
前立腺膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0
肺敗血症	0	1 (0.1%)	0	0
肺結核	0	1 (0.1%)	0	0
慢性腎盂腎炎	0	1 (0.1%)	0	0
ウイルス性気道感染	0	1 (0.1%)	0	0
重症熱性血小板減少症候群	0	1 (0.1%)	0	0
全身性感染	0	1 (0.1%)	0	0
白癬感染	0	1 (0.1%)	0	0
扁桃炎	0	1 (0.1%)	0	0
気管炎	0	1 (0.1%)	0	0
気管気管支炎	0	1 (0.1%)	0	0
尿道炎	0	1 (0.1%)	0	0
細菌性尿路感染	0	1 (0.1%)	0	0
腹部膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0
虫垂膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0
消化管感染	1 (0.3%)	0	0	0
ウイルス性消化管感染	1 (0.3%)	0	0	0
真菌性性器感染	2 (0.5%)	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.3%)	0	0	0

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
クレブシエラ感染	1 (0.3%)	0	0	0
壊死性筋膜炎	1 (0.3%)	0	0	0
食道カンジダ症	1 (0.3%)	0	0	0
腎盂腎炎	3 (0.8%)	0	0	0
脊髄感染	1 (0.3%)	0	0	0
結核	1 (0.3%)	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.3%)	0	0	0
血管障害	117 (29.4%)	319 (39.7%)	38 (9.5%)	119 (14.8%)
高血圧	79 (19.8%)	199 (24.8%)	10 (2.5%)	36 (4.5%)
ほてり	34 (8.5%)	113 (14.1%)	26 (6.5%)	79 (9.8%)
低血圧	6 (1.5%)	18 (2.2%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)
血腫	1 (0.3%)	8 (1.0%)	0	0
深部静脈血栓症	0	5 (0.6%)	0	0
起立性低血圧	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0
大動脈瘤	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)
潮紅	2 (0.5%)	4 (0.5%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)
大動脈硬化症	0	3 (0.4%)	0	0
大動脈拡張	0	3 (0.4%)	0	0
動脈硬化症	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0
リンパ浮腫	0	3 (0.4%)	0	0
高血圧クリーゼ	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
蒼白	0	2 (0.2%)	0	0
末梢冷感	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
末梢血管障害	0	2 (0.2%)	0	0
末梢静脈疾患	0	2 (0.2%)	0	0
静脈炎	0	2 (0.2%)	0	0
進行性高血圧	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
血圧変動	0	1 (0.1%)	0	0
出血	0	1 (0.1%)	0	0
間欠性跛行	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
末梢動脈瘤	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
末梢動脈閉塞	0	1 (0.1%)	0	0
末梢性虚血	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
末梢循環不良	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
高血圧前症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.1%)	0	0
静脈瘤	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
静脈虚脱	0	1 (0.1%)	0	0
静脈性血管瘤	0	1 (0.1%)	0	0
静脈血栓症	0	1 (0.1%)	0	0
大動脈狭窄	2 (0.5%)	0	0	0
動脈閉塞性疾患	1 (0.3%)	0	0	0
起立性高血圧	1 (0.3%)	0	0	0
血栓後症候群	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	64 (16.1%)	316 (39.4%)	23 (5.8%)	195 (24.3%)
発疹	13 (3.3%)	87 (10.8%)	6 (1.5%)	54 (6.7%)
そう痒症	6 (1.5%)	50 (6.2%)	0	33 (4.1%)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.5%)	43 (5.4%)	1 (0.3%)	35 (4.4%)
皮膚乾燥	10 (2.5%)	37 (4.6%)	4 (1.0%)	13 (1.6%)
脱毛症	3 (0.8%)	29 (3.6%)	0	22 (2.7%)
多汗症	6 (1.5%)	25 (3.1%)	3 (0.8%)	15 (1.9%)
湿疹	4 (1.0%)	20 (2.5%)	1 (0.3%)	7 (0.9%)
紅斑	3 (0.8%)	19 (2.4%)	1 (0.3%)	6 (0.7%)
全身性皮疹	1 (0.3%)	19 (2.4%)	1 (0.3%)	18 (2.2%)
蕁麻疹	1 (0.3%)	16 (2.0%)	0	6 (0.7%)
光線角化症	1 (0.3%)	14 (1.7%)	0	2 (0.2%)
全身性そう痒症	1 (0.3%)	14 (1.7%)	0	13 (1.6%)
そう痒性皮疹	2 (0.5%)	11 (1.4%)	1 (0.3%)	10 (1.2%)
皮膚病変	6 (1.5%)	11 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
斑状皮疹	1 (0.3%)	10 (1.2%)	0	9 (1.1%)
寝汗	3 (0.8%)	7 (0.9%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)
乾癬	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	1 (0.1%)
皮膚潰瘍	1 (0.3%)	7 (0.9%)	0	1 (0.1%)
接触皮膚炎	4 (1.0%)	6 (0.7%)	0	1 (0.1%)
皮膚炎	3 (0.8%)	5 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
痂皮	0	5 (0.6%)	0	2 (0.2%)
ざ瘡様皮膚炎	0	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)
多形紅斑	0	4 (0.5%)	0	4 (0.5%)
爪破損	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)
光線過敏性反応	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
丘疹性皮疹	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)
皮膚剥脱	0	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)
皮膚嚢腫	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	2 (0.2%)
間擦疹	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	3 (0.4%)	0	2 (0.2%)
紅斑性皮疹	0	3 (0.4%)	0	2 (0.2%)
ざ瘡	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
褥瘡性潰瘍	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0
薬疹	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
異汗性湿疹	0	2 (0.2%)	0	0
点状出血	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
多形日光疹	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
酒さ	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
皮膚変色	0	2 (0.2%)	0	0
皮膚色素過剰	0	2 (0.2%)	0	0
皮膚刺激	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
皮膚感作	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
顔面腫脹	0	2 (0.2%)	0	0
血管浮腫	0	1 (0.1%)	0	0
水疱	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
冷汗	2 (0.5%)	1 (0.1%)	1 (0.3%)	0
皮膚症	0	1 (0.1%)	0	0
斑状出血	0	1 (0.1%)	0	0
貨幣状湿疹	0	1 (0.1%)	0	0
結節性紅斑	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
環状肉芽腫	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮下出血	0	1 (0.1%)	0	0
毛髪成長異常	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
手皮膚炎	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
過角化	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0
嵌入爪	0	1 (0.1%)	0	0
瘢痕そう痒感	0	1 (0.1%)	0	0
苔癬様角化症	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
網状皮斑	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
睫毛眉毛脱落症	0	1 (0.1%)	0	0
汗疹	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
爪変色	0	1 (0.1%)	0	0
爪の障害	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
爪肥厚	0	1 (0.1%)	0	0
神経皮膚炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
爪甲鉤弯症	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚疼痛	0	1 (0.1%)	0	0
丘疹	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
類乾癬	0	1 (0.1%)	0	0
類天疱瘡	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
色素沈着障害	0	1 (0.1%)	0	0
前癌性皮膚病変	0	1 (0.1%)	0	0
痒疹	0	1 (0.1%)	0	0
紫斑	0	1 (0.1%)	0	0
老人性紫斑	0	1 (0.1%)	0	0
瘢痕痛	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚びらん	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚亀裂	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚色素減少	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚腫瘤	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
裂毛	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
臍分泌物	0	1 (0.1%)	0	0
尋常性白斑	0	1 (0.1%)	0	0
臭汗症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
貧毛症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
硬化性苔癬	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
小水疱性皮疹	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
神経系障害	90 (22.6%)	288 (35.9%)	31 (7.8%)	133 (16.6%)
頭痛	25 (6.3%)	76 (9.5%)	6 (1.5%)	24 (3.0%)
浮動性めまい	25 (6.3%)	75 (9.3%)	9 (2.3%)	27 (3.4%)
味覚異常	6 (1.5%)	57 (7.1%)	4 (1.0%)	46 (5.7%)
錯感覚	3 (0.8%)	22 (2.7%)	0	5 (0.6%)
失神	4 (1.0%)	17 (2.1%)	0	0
嗜眠	5 (1.3%)	16 (2.0%)	4 (1.0%)	9 (1.1%)
健忘	4 (1.0%)	15 (1.9%)	2 (0.5%)	7 (0.9%)

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
感覚鈍麻	3 (0.8%)	13 (1.6%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
記憶障害	6 (1.5%)	13 (1.6%)	3 (0.8%)	5 (0.6%)
傾眠	1 (0.3%)	12 (1.5%)	0	7 (0.9%)
振戦	3 (0.8%)	11 (1.4%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
注意力障害	1 (0.3%)	10 (1.2%)	0	6 (0.7%)
坐骨神経痛	4 (1.0%)	10 (1.2%)	0	1 (0.1%)
失神寸前の状態	7 (1.8%)	7 (0.9%)	2 (0.5%)	1 (0.1%)
一過性脳虚血発作	1 (0.3%)	7 (0.9%)	1 (0.3%)	0
平衡障害	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	1 (0.1%)
認知障害	3 (0.8%)	6 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.3%)	6 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
下肢静止不能症候群	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)
脳血管発作	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
味覚消失	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
失語症	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
体位性めまい	0	2 (0.2%)	0	0
知覚過敏	0	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
味覚減退	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
意識消失	0	2 (0.2%)	0	0
片頭痛	0	2 (0.2%)	0	0
嗅覚錯誤	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
末梢性運動ニューロパチー	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
痙攣発作	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
脊髄圧迫	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
運動失調	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
頚動脈硬化症	0	1 (0.1%)	0	0
頚動脈狭窄	0	1 (0.1%)	0	0
手根管症候群	0	1 (0.1%)	0	0
馬尾症候群	0	1 (0.1%)	0	0
大脳萎縮	0	1 (0.1%)	0	0
脳出血	0	1 (0.1%)	0	0
脳血管障害	0	1 (0.1%)	0	0
協調運動異常	0	1 (0.1%)	0	0
認知症	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
アルツハイマー型認知症	0	1 (0.1%)	0	0

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
異常感覚	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
構語障害	0	1 (0.1%)	0	0
脳症	0	1 (0.1%)	0	0
本態性振戦	0	1 (0.1%)	0	0
顔面部神経痛	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
出血性卒中	0	1 (0.1%)	0	0
手腕振動症候群	0	1 (0.1%)	0	0
不全片麻痺	0	1 (0.1%)	0	0
過眠症	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
嗅覚減退	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
虚血性脳卒中	0	1 (0.1%)	0	0
ラクナ脳卒中	0	1 (0.1%)	0	0
神経圧迫	0	1 (0.1%)	0	0
神経痛	3 (0.8%)	1 (0.1%)	0	0
パーキンソン病	0	1 (0.1%)	0	0
パーキンソニズム	0	1 (0.1%)	0	0
腓骨神経麻痺	0	1 (0.1%)	0	0
多発ニューロパチー	0	1 (0.1%)	0	0
精神運動亢進	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
血栓性脳梗塞	0	1 (0.1%)	0	0
視野欠損	0	1 (0.1%)	0	0
ワーラー変性	0	1 (0.1%)	0	0
中枢神経系病変	1 (0.3%)	0	0	0
小脳梗塞	1 (0.3%)	0	0	0
脳梗塞	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
頭蓋内出血	1 (0.3%)	0	0	0
頭部不快感	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
単麻痺	1 (0.3%)	0	0	0
モートン神経痛	2 (0.5%)	0	0	0
ミオクローヌス	1 (0.3%)	0	0	0
不全対麻痺	1 (0.3%)	0	0	0
神経根痛	1 (0.3%)	0	0	0
会話障害	1 (0.3%)	0	0	0
代謝および栄養障害	82 (20.6%)	272 (33.9%)	24 (6.0%)	108 (13.4%)
食欲減退	35 (8.8%)	99 (12.3%)	14 (3.5%)	56 (7.0%)

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
高コレステロール血症	6 (1.5%)	49 (6.1%)	2 (0.5%)	18 (2.2%)
高血糖	15 (3.8%)	46 (5.7%)	4 (1.0%)	11 (1.4%)
高カリウム血症	7 (1.8%)	34 (4.2%)	1 (0.3%)	14 (1.7%)
高トリグリセリド血症	3 (0.8%)	28 (3.5%)	0	8 (1.0%)
高脂血症	2 (0.5%)	14 (1.7%)	0	3 (0.4%)
糖尿病	2 (0.5%)	10 (1.2%)	0	1 (0.1%)
脱水	2 (0.5%)	9 (1.1%)	0	2 (0.2%)
低カルシウム血症	5 (1.3%)	8 (1.0%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
低ナトリウム血症	4 (1.0%)	8 (1.0%)	0	3 (0.4%)
脂質異常症	1 (0.3%)	7 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)
低血糖	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0
痛風	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0
高ナトリウム血症	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)
低アルブミン血症	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
低カリウム血症	6 (1.5%)	3 (0.4%)	0	0
２型糖尿病	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0
葉酸欠乏	0	2 (0.2%)	0	0
高カルシウム血症	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
低リン酸血症	0	2 (0.2%)	0	0
食欲亢進	0	2 (0.2%)	0	0
鉄欠乏	0	2 (0.2%)	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	2 (0.2%)	0	0
ビタミンＤ欠乏	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
異常体重減少	0	1 (0.1%)	0	0
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
電解質失調	0	1 (0.1%)	0	0
成長障害	0	1 (0.1%)	0	0
食物嫌悪	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
高アミラーゼ血症	0	1 (0.1%)	0	0
高クレアチニン血症	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
高尿酸血症	0	1 (0.1%)	0	0
低クロール血症	0	1 (0.1%)	0	0
低蛋白血症	0	1 (0.1%)	0	0
代謝性アルカローシス	0	1 (0.1%)	0	0
代謝症候群	0	1 (0.1%)	0	0
高マグネシウム血症	1 (0.3%)	0	0	0

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
低マグネシウム血症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
ビタミン欠乏症	1 (0.3%)	0	0	0
栄養障害	1 (0.3%)	0	0	0
腎および尿路障害	142 (35.7%)	245 (30.5%)	6 (1.5%)	14 (1.7%)
血尿	40 (10.1%)	65 (8.1%)	0	1 (0.1%)
頻尿	34 (8.5%)	46 (5.7%)	0	2 (0.2%)
排尿困難	22 (5.5%)	42 (5.2%)	0	2 (0.2%)
尿失禁	15 (3.8%)	42 (5.2%)	0	1 (0.1%)
夜間頻尿	29 (7.3%)	39 (4.9%)	2 (0.5%)	2 (0.2%)
尿閉	32 (8.0%)	35 (4.4%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)
水腎症	20 (5.0%)	15 (1.9%)	2 (0.5%)	0
尿意切迫	10 (2.5%)	13 (1.6%)	0	1 (0.1%)
急性腎障害	8 (2.0%)	9 (1.1%)	0	1 (0.1%)
腎嚢胞	2 (0.5%)	9 (1.1%)	0	0
腎結石症	2 (0.5%)	8 (1.0%)	0	0
腎機能障害	2 (0.5%)	8 (1.0%)	0	0
腎仙痛	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0
腹圧性尿失禁	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0
尿道狭窄	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0
切迫性尿失禁	0	5 (0.6%)	0	0
膀胱腫瘤	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0
膀胱痙縮	4 (1.0%)	4 (0.5%)	0	0
膀胱結石	0	4 (0.5%)	0	0
慢性腎臓病	4 (1.0%)	4 (0.5%)	0	0
下部尿路症状	4 (1.0%)	4 (0.5%)	0	0
尿臭異常	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
排尿異常	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0
腎不全	4 (1.0%)	3 (0.4%)	0	0
有痛性排尿困難	0	3 (0.4%)	0	0
尿路閉塞	6 (1.5%)	3 (0.4%)	0	0
尿路痛	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
尿路結石	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
水尿管症	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
緊張性膀胱	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0
腎障害	0	2 (0.2%)	0	0
尿管狭窄	0	2 (0.2%)	0	0

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
尿管結石症	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
尿道痛	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
非感染性尿道炎	0	2 (0.2%)	0	0
尿路障害	0	2 (0.2%)	0	0
尿流量減少	6 (1.5%)	2 (0.2%)	0	0
高窒素血症	0	1 (0.1%)	0	0
膀胱障害	0	1 (0.1%)	0	0
膀胱頚部閉塞	0	1 (0.1%)	0	0
膀胱壊死	0	1 (0.1%)	0	0
膀胱出口部閉塞	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
膀胱痛	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
尿道結石	0	1 (0.1%)	0	0
出血性膀胱炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
非感染性膀胱炎	0	1 (0.1%)	0	0
失禁	0	1 (0.1%)	0	0
腎線維症	0	1 (0.1%)	0	0
閉塞性尿路疾患	0	1 (0.1%)	0	0
乏尿	0	1 (0.1%)	0	0
腎動脈瘤	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腎萎縮	0	1 (0.1%)	0	0
腎臓痛	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
尿管閉塞	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
尿道瘙攣	0	1 (0.1%)	0	0
排尿躊躇	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
尿異常	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
尿貯留腫	0	1 (0.1%)	0	0
膀胱尿管逆流	0	1 (0.1%)	0	0
急性腎前性腎不全	1 (0.3%)	0	0	0
膀胱不快感	1 (0.3%)	0	0	0
膀胱頚部硬化症	1 (0.3%)	0	0	0
腎うっ血	1 (0.3%)	0	0	0
ミクロアルブミン尿	1 (0.3%)	0	0	0
多尿	1 (0.3%)	0	0	0
腎動脈狭窄症	1 (0.3%)	0	0	0
腎腫瘤	1 (0.3%)	0	0	0
膀胱出血	1 (0.3%)	0	0	0

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
傷害、中毒および処置合併症	70 (17.6%)	230 (28.6%)	3 (0.8%)	24 (3.0%)
転倒	36 (9.0%)	125 (15.6%)	0	10 (1.2%)
肋骨骨折	14 (3.5%)	29 (3.6%)	0	2 (0.2%)
挫傷	5 (1.3%)	24 (3.0%)	0	2 (0.2%)
胸部損傷	2 (0.5%)	12 (1.5%)	0	0
裂傷	4 (1.0%)	11 (1.4%)	0	1 (0.1%)
四肢損傷	4 (1.0%)	10 (1.2%)	0	0
肉離れ	0	10 (1.2%)	0	0
腰椎骨折	0	9 (1.1%)	0	1 (0.1%)
節足動物咬傷	1 (0.3%)	8 (1.0%)	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.3%)	8 (1.0%)	1 (0.3%)	0
骨挫傷	0	7 (0.9%)	0	1 (0.1%)
処置による疼痛	5 (1.3%)	7 (0.9%)	0	0
脊椎骨折	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	2 (0.2%)
足骨折	0	5 (0.6%)	0	0
股関節部骨折	0	5 (0.6%)	0	0
上腕骨骨折	0	5 (0.6%)	0	1 (0.1%)
皮膚擦過傷	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0
靭帯捻挫	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0
交通事故	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0
胸椎骨折	0	4 (0.5%)	0	0
上肢骨折	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)
大腿骨骨折	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0
仙骨骨折	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
手骨折	0	3 (0.4%)	0	0
関節損傷	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0
外傷後疼痛	0	3 (0.4%)	0	0
恥骨骨折	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0
放射線性直腸炎	0	3 (0.4%)	0	0
創傷	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0
寛骨臼骨折	0	2 (0.2%)	0	0
足関節部骨折	0	2 (0.2%)	0	0
節足動物刺傷	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
圧迫骨折	0	2 (0.2%)	0	0
肋軟骨骨折	1 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.3%)	0
顔面骨骨折	3 (0.8%)	2 (0.2%)	0	0

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
関節脱臼	0	2 (0.2%)	0	0
下肢骨折	0	2 (0.2%)	0	0
瘢痕	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0
皮膚損傷	0	2 (0.2%)	0	0
サンバーン	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
創合併症	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
手首関節骨折	0	2 (0.2%)	0	0
吻合合併症	0	1 (0.1%)	0	0
動脈バイパス閉塞	0	1 (0.1%)	0	0
剥離骨折	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
背部損傷	0	1 (0.1%)	0	0
頭蓋脳損傷	0	1 (0.1%)	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	1 (0.1%)	0	0
焼痂	0	1 (0.1%)	0	0
眼瞼損傷	0	1 (0.1%)	0	0
腓骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0
尾骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0
放射線胃腸炎	0	1 (0.1%)	0	0
頭部損傷	0	1 (0.1%)	0	0
瘢痕ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	0
半月板損傷	0	1 (0.1%)	0	0
筋損傷	0	1 (0.1%)	0	0
筋骨格系損傷	0	1 (0.1%)	0	0
骨盤骨折	0	1 (0.1%)	0	0
眼窩周囲出血	0	1 (0.1%)	0	0
腎周囲血腫	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
外傷性気胸	0	1 (0.1%)	0	0
処置後血尿	0	1 (0.1%)	0	0
処置に対する不安	0	1 (0.1%)	0	0
橈骨骨折	0	1 (0.1%)	0	0
漿液腫	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚創傷	0	1 (0.1%)	0	0
胸骨骨折	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
ストレス骨折	0	1 (0.1%)	0	0
くも膜下出血	0	1 (0.1%)	0	0
皮下血腫	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
硬膜下血腫	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腱断裂	0	1 (0.1%)	0	0
各種物質毒性	0	1 (0.1%)	0	0
外傷性関節炎	0	1 (0.1%)	0	0
外傷性骨折	0	1 (0.1%)	0	0
外傷性血腫	0	1 (0.1%)	0	0
外傷性肺損傷	0	1 (0.1%)	0	0
創壊死	0	1 (0.1%)	0	0
事故	1 (0.3%)	0	0	0
吻合部潰瘍	1 (0.3%)	0	0	0
食道熱傷	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
頚椎骨折	1 (0.3%)	0	0	0
角膜擦過傷	1 (0.3%)	0	0	0
放射線性膀胱炎	1 (0.3%)	0	0	0
眼挫傷	1 (0.3%)	0	0	0
眼外傷	1 (0.3%)	0	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.3%)	0	0	0
消化管ストーマ合併症	1 (0.3%)	0	0	0
熱疲労	1 (0.3%)	0	0	0
口唇損傷	1 (0.3%)	0	0	0
外傷後頚部症候群	1 (0.3%)	0	0	0
処置による悪心	1 (0.3%)	0	0	0
引っかき傷	1 (0.3%)	0	0	0
熱傷	1 (0.3%)	0	0	0
脛骨骨折	1 (0.3%)	0	0	0
歯牙破折	1 (0.3%)	0	0	0
臨床検査	62 (15.6%)	222 (27.6%)	16 (4.0%)	66 (8.2%)
体重減少	25 (6.3%)	129 (16.1%)	3 (0.8%)	27 (3.4%)
体重増加	9 (2.3%)	25 (3.1%)	1 (0.3%)	4 (0.5%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.5%)	20 (2.5%)	2 (0.5%)	11 (1.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.5%)	15 (1.9%)	4 (1.0%)	4 (0.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.8%)	14 (1.7%)	4 (1.0%)	5 (0.6%)
血中クレアチニン増加	10 (2.5%)	10 (1.2%)	3 (0.8%)	4 (0.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.5%)	8 (1.0%)	0	1 (0.1%)
血中テストステロン増加	0	8 (1.0%)	0	0
血中尿素増加	2 (0.5%)	7 (0.9%)	0	3 (0.4%)

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
国際標準比減少	0	5 (0.6%)	0	4 (0.5%)
国際標準比増加	0	4 (0.5%)	0	3 (0.4%)
低比重リポ蛋白増加	0	4 (0.5%)	0	2 (0.2%)
サイロキシン減少	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
血圧上昇	0	3 (0.4%)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	2 (0.2%)
心雑音	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
心拍数不整	0	2 (0.2%)	0	0
赤血球数減少	0	2 (0.2%)	0	0
腹部ブルイ	0	1 (0.1%)	0	0
アミラーゼ増加	0	1 (0.1%)	0	0
細菌検査陽性	0	1 (0.1%)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
血中カルシウム増加	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
血中クレアチニン減少	0	1 (0.1%)	0	0
血中鉄減少	0	1 (0.1%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン異常	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	1 (0.1%)	0	0
血中尿素減少	0	1 (0.1%)	0	0
体温上昇	0	1 (0.1%)	0	0
ボレリア検査陽性	0	1 (0.1%)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
糖鎖抗原１９－９増加	0	1 (0.1%)	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
心拍数増加	0	1 (0.1%)	0	0
リパーゼ増加	0	1 (0.1%)	0	0
単球数増加	0	1 (0.1%)	0	0
プロトロンビン時間短縮	0	1 (0.1%)	0	0
血清フェリチン減少	0	1 (0.1%)	0	0
喀痰異常	0	1 (0.1%)	0	0
遊離サイロキシン減少	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
トランスフェリン飽和度低下	0	1 (0.1%)	0	0
トリヨードチロニン減少	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
尿沈渣陽性	0	1 (0.1%)	0	0
尿検査異常	0	1 (0.1%)	0	0

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
尿量減少	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
ビタミンＢ１２減少	0	1 (0.1%)	0	0
ビタミンD減少	0	1 (0.1%)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (0.3%)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3%)	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.3%)	0	0	0
骨スキャン異常	1 (0.3%)	0	0	0
頚動脈雑音	1 (0.3%)	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	1 (0.3%)	0	0	0
凝固時間延長	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
ヘモグロビン増加	1 (0.3%)	0	0	0
好中球数増加	1 (0.3%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	79 (19.8%)	222 (27.6%)	2 (0.5%)	33 (4.1%)
呼吸困難	16 (4.0%)	65 (8.1%)	0	12 (1.5%)
咳嗽	28 (7.0%)	58 (7.2%)	0	3 (0.4%)
鼻出血	6 (1.5%)	23 (2.9%)	0	4 (0.5%)
口腔咽頭痛	6 (1.5%)	22 (2.7%)	0	2 (0.2%)
鼻漏	4 (1.0%)	16 (2.0%)	0	1 (0.1%)
慢性閉塞性肺疾患	6 (1.5%)	11 (1.4%)	0	0
鼻閉	6 (1.5%)	9 (1.1%)	0	2 (0.2%)
労作性呼吸困難	3 (0.8%)	8 (1.0%)	0	0
湿性咳嗽	3 (0.8%)	7 (0.9%)	0	0
肺腫瘤	2 (0.5%)	6 (0.7%)	1 (0.3%)	0
アレルギー性鼻炎	0	6 (0.7%)	0	0
上気道咳症候群	0	6 (0.7%)	0	0
発声障害	3 (0.8%)	5 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)
胸水	0	5 (0.6%)	0	1 (0.1%)
鼻乾燥	0	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)
睡眠時無呼吸症候群	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)
無気肺	0	3 (0.4%)	0	0
カタル	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
咽喉乾燥	0	3 (0.4%)	0	0
肺障害	0	3 (0.4%)	0	2 (0.2%)
副鼻腔分泌過多	0	3 (0.4%)	0	0
肺塞栓症	3 (0.8%)	3 (0.4%)	0	0
呼吸不全	0	3 (0.4%)	0	0

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
気道うっ血	0	3 (0.4%)	0	0
喘鳴	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0
急性呼吸不全	0	2 (0.2%)	0	0
喘息	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
鼻潰瘍	0	2 (0.2%)	0	0
誤嚥性肺炎	0	2 (0.2%)	0	0
肺線維症	0	2 (0.2%)	0	0
肺肉芽腫	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
肺高血圧症	0	2 (0.2%)	0	0
肺水腫	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
副鼻腔うっ血	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
上気道うっ血	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
気管支拡張症	0	1 (0.1%)	0	0
慢性気管支炎	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
慢性呼吸不全	0	1 (0.1%)	0	0
喉頭蓋嚢胞	0	1 (0.1%)	0	0
喀血	0	1 (0.1%)	0	0
低酸素症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
喉頭不快感	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
起坐呼吸	0	1 (0.1%)	0	0
呼吸時疼痛	0	1 (0.1%)	0	0
咽頭出血	0	1 (0.1%)	0	0
胸膜肥厚	0	1 (0.1%)	0	0
気胸	0	1 (0.1%)	0	0
肺気瘤	0	1 (0.1%)	0	0
呼吸異常	0	1 (0.1%)	0	0
くしゃみ	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
いびき	0	1 (0.1%)	0	0
咽喉刺激感	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
気管痛	0	1 (0.1%)	0	0
あくび	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
気管支痙攣	1 (0.3%)	0	0	0
肺気腫	1 (0.3%)	0	0	0
夜間呼吸困難	1 (0.3%)	0	0	0
精神障害	53 (13.3%)	145 (18.1%)	15 (3.8%)	39 (4.9%)
不眠症	21 (5.3%)	55 (6.8%)	7 (1.8%)	14 (1.7%)

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
不安	11 (2.8%)	31 (3.9%)	2 (0.5%)	5 (0.6%)
うつ病	8 (2.0%)	29 (3.6%)	0	5 (0.6%)
抑うつ気分	5 (1.3%)	10 (1.2%)	0	1 (0.1%)
激越	2 (0.5%)	8 (1.0%)	1 (0.3%)	5 (0.6%)
錯乱状態	0	6 (0.7%)	0	3 (0.4%)
易刺激性	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
気分変化	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
睡眠障害	3 (0.8%)	4 (0.5%)	1 (0.3%)	0
無感情	1 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
幻覚	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
悪夢	0	3 (0.4%)	0	2 (0.2%)
自殺念慮	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
異常な夢	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
大うつ病	0	2 (0.2%)	0	0
抑うつ気分を伴う適応障害	0	1 (0.1%)	0	0
感情不安定	0	1 (0.1%)	0	0
感情障害	0	1 (0.1%)	0	0
攻撃性	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
歯ぎしり	0	1 (0.1%)	0	0
神経性過食症	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
閉所恐怖症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
譫妄	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0
抑うつ症状	0	1 (0.1%)	0	0
失見当識	0	1 (0.1%)	0	0
幻視	0	1 (0.1%)	0	0
精神状態変化	0	1 (0.1%)	0	0
中期不眠症	0	1 (0.1%)	0	0
気分動揺	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.3%)	0
神経過敏	0	1 (0.1%)	0	0
精神運動制止遅滞	0	1 (0.1%)	0	0
落ち着きのなさ	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
アルコール症	1 (0.3%)	0	0	0
情動障害	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
リビドー消失	1 (0.3%)	0	0	0
ストレス	1 (0.3%)	0	0	0
心臓障害	33 (8.3%)	98 (12.2%)	4 (1.0%)	16 (2.0%)

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
心房細動	7 (1.8%)	21 (2.6%)	2 (0.5%)	2 (0.2%)
動悸	0	14 (1.7%)	0	3 (0.4%)
狭心症	2 (0.5%)	13 (1.6%)	0	2 (0.2%)
頻脈	1 (0.3%)	9 (1.1%)	0	2 (0.2%)
うっ血性心不全	1 (0.3%)	8 (1.0%)	0	1 (0.1%)
徐脈	6 (1.5%)	6 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
心不全	0	6 (0.7%)	0	2 (0.2%)
冠動脈疾患	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	0
心筋梗塞	0	6 (0.7%)	0	1 (0.1%)
心筋症	0	3 (0.4%)	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
不安定狭心症	0	2 (0.2%)	0	0
冠動脈硬化症	0	2 (0.2%)	0	0
心房粗動	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
期外収縮	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
心筋虚血	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0
洞性徐脈	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
洞結節機能不全	0	2 (0.2%)	0	0
洞性頻脈	0	2 (0.2%)	0	0
心室性頻脈	0	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
急性冠動脈症候群	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	1 (0.1%)	0	0
不整脈	0	1 (0.1%)	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
左脚ブロック	0	1 (0.1%)	0	0
右脚ブロック	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
慢性心不全	0	1 (0.1%)	0	0
心肥大	0	1 (0.1%)	0	0
心中隔肥大	0	1 (0.1%)	0	0
心肺停止	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
心拡大	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
心血管障害	0	1 (0.1%)	0	0
うっ血性心筋症	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
冠動脈閉塞	0	1 (0.1%)	0	0
心臓内血栓	0	1 (0.1%)	0	0
左室肥大	0	1 (0.1%)	0	0

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
右室機能不全	0	1 (0.1%)	0	0
無症候性心筋梗塞	0	1 (0.1%)	0	0
洞性不整脈	0	1 (0.1%)	0	0
上室性期外収縮	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0
上室性頻脈	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
急性心不全	1 (0.3%)	0	0	0
冠静脈狭窄	1 (0.3%)	0	0	0
ストレス心筋症	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
心室性不整脈	1 (0.3%)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.3%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	33 (8.3%)	86 (10.7%)	4 (1.0%)	16 (2.0%)
貧血	16 (4.0%)	52 (6.5%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
好中球減少症	4 (1.0%)	12 (1.5%)	1 (0.3%)	7 (0.9%)
リンパ球減少症	2 (0.5%)	10 (1.2%)	0	3 (0.4%)
血小板減少症	3 (0.8%)	8 (1.0%)	2 (0.5%)	1 (0.1%)
白血球減少症	1 (0.3%)	7 (0.9%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
白血球増加症	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0
好酸球増加症	3 (0.8%)	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
リンパ節症	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
好中球増加症	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
鉄欠乏性貧血	0	2 (0.2%)	0	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
正色素性正球性貧血	0	1 (0.1%)	0	0
汎血球減少症	0	1 (0.1%)	0	0
凝血異常	1 (0.3%)	0	0	0
溶血性尿毒症症候群	1 (0.3%)	0	0	0
リンパ節痛	1 (0.3%)	0	0	0
眼障害	30 (7.5%)	74 (9.2%)	2 (0.5%)	13 (1.6%)
白内障	8 (2.0%)	16 (2.0%)	0	0
霧視	4 (1.0%)	13 (1.6%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
眼乾燥	3 (0.8%)	7 (0.9%)	0	2 (0.2%)
結膜出血	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0
眼痛	2 (0.5%)	5 (0.6%)	0	0
眼刺激	0	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)
網膜剥離	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	0

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
眼そう痒症	0	3 (0.4%)	0	2 (0.2%)
緑内障	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0
流涙増加	4 (1.0%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
視力障害	0	2 (0.2%)	0	0
硝子体剥離	0	2 (0.2%)	0	0
眼精疲労	0	1 (0.1%)	0	0
眼瞼炎	0	1 (0.1%)	0	0
霰粒腫	0	1 (0.1%)	0	0
結膜充血	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
複視	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
乾性加齢黄斑変性	0	1 (0.1%)	0	0
眼瞼外反	0	1 (0.1%)	0	0
眼出血	0	1 (0.1%)	0	0
眼瞼下垂	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
眼瞼そう痒症	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
黄斑変性	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
黄斑線維症	0	1 (0.1%)	0	0
新生血管加齢黄斑変性	0	1 (0.1%)	0	0
開放隅角緑内障	0	1 (0.1%)	0	0
光視症	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
翼状片	0	1 (0.1%)	0	0
瞳孔障害	0	1 (0.1%)	0	0
網膜静脈閉塞	0	1 (0.1%)	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.3%)	0
加齢黄斑変性	1 (0.3%)	0	0	0
乱視	1 (0.3%)	0	0	0
脈絡膜出血	1 (0.3%)	0	0	0
眼の障害	1 (0.3%)	0	0	0
眼球浮腫	1 (0.3%)	0	0	0
眼部不快感	1 (0.3%)	0	0	0
高血圧性網膜症	1 (0.3%)	0	0	0
硝子体変性	1 (0.3%)	0	0	0
硝子体出血	1 (0.3%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	24 (6.0%)	74 (9.2%)	0	4 (0.5%)
基底細胞癌	6 (1.5%)	14 (1.7%)	0	1 (0.1%)
脂漏性角化症	2 (0.5%)	10 (1.2%)	0	2 (0.2%)

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
扁平上皮癌	1 (0.3%)	8 (1.0%)	0	0
大腸腺腫	0	4 (0.5%)	0	0
膀胱癌	2 (0.5%)	3 (0.4%)	0	0
メラノサイト性母斑	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	0
皮膚乳頭腫	0	3 (0.4%)	0	0
肺扁平上皮癌	0	3 (0.4%)	0	0
副腎腺腫	0	2 (0.2%)	0	0
皮膚良性新生物	0	2 (0.2%)	0	0
胃癌	0	2 (0.2%)	0	0
脂肪腫	0	2 (0.2%)	0	0
肺の悪性新生物	0	2 (0.2%)	0	0
前立腺癌	0	2 (0.2%)	0	0
移行上皮癌	0	2 (0.2%)	0	0
アクロコルドン	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
結腸腺癌	0	1 (0.1%)	0	0
血管筋脂肪腫	0	1 (0.1%)	0	0
Ｂ細胞性リンパ腫	0	1 (0.1%)	0	0
乳癌	0	1 (0.1%)	0	0
慢性骨髄性白血病	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
結腸癌第２期	0	1 (0.1%)	0	0
異形成母斑	0	1 (0.1%)	0	0
内軟骨腫症	0	1 (0.1%)	0	0
骨血管腫	0	1 (0.1%)	0	0
肝臓血管腫	0	1 (0.1%)	0	0
良性単クローン性高γグロブリン血症	0	1 (0.1%)	0	0
大腸の良性新生物	0	1 (0.1%)	0	0
表皮内悪性黒色腫	2 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0
腎盂の悪性新生物	0	1 (0.1%)	0	0
肝転移	0	1 (0.1%)	0	0
非小細胞肺癌	0	1 (0.1%)	0	0
膵新生物	0	1 (0.1%)	0	0
直腸新生物	0	1 (0.1%)	0	0
腎細胞癌	0	1 (0.1%)	0	0
腎新生物	0	1 (0.1%)	0	0
小細胞肺癌	0	1 (0.1%)	0	0
腫瘍熱	0	1 (0.1%)	0	0

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
膀胱の良性新生物	1 (0.3%)	0	0	0
結腸癌	1 (0.3%)	0	0	0
悪性黒色腫	5 (1.3%)	0	0	0
再発前立腺癌	1 (0.3%)	0	0	0
直腸腺癌	1 (0.3%)	0	0	0
直腸癌	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	5 (1.3%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	33 (8.3%)	68 (8.5%)	6 (1.5%)	23 (2.9%)
女性化乳房	8 (2.0%)	28 (3.5%)	4 (1.0%)	17 (2.1%)
骨盤痛	8 (2.0%)	8 (1.0%)	0	1 (0.1%)
精巣痛	2 (0.5%)	7 (0.9%)	0	1 (0.1%)
亀頭包皮炎	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0
良性前立腺肥大症	3 (0.8%)	4 (0.5%)	0	0
乳房圧痛	0	4 (0.5%)	0	3 (0.4%)
性器発疹	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
勃起不全	2 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
会陰痛	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0
乳房腫瘤	0	1 (0.1%)	0	0
乳房痛	2 (0.5%)	1 (0.1%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
生殖器萎縮	0	1 (0.1%)	0	0
性器不快感	0	1 (0.1%)	0	0
生殖器痛	0	1 (0.1%)	0	0
乳頭痛	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
性器浮腫	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
骨盤底筋力低下	0	1 (0.1%)	0	0
陰茎痛	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
形質細胞亀頭炎	0	1 (0.1%)	0	0
前立腺石灰化	0	1 (0.1%)	0	0
前立腺腫瘤	0	1 (0.1%)	0	0
前立腺痛	0	1 (0.1%)	0	0
前立腺炎	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
陰部そう痒症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
直腸前立腺瘻	0	1 (0.1%)	0	0
陰嚢痛	0	1 (0.1%)	0	0
精索障害	0	1 (0.1%)	0	0
精巣萎縮	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
精巣嚢胞	0	1 (0.1%)	0	0
精巣腫瘤	0	1 (0.1%)	0	0
精巣腫脹	0	1 (0.1%)	0	0
陰茎紅斑	1 (0.3%)	0	0	0
内分泌障害	8 (2.0%)	55 (6.8%)	0	30 (3.7%)
甲状腺機能低下症	5 (1.3%)	49 (6.1%)	0	29 (3.6%)
甲状腺腫瘤	0	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)
甲状腺腫	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
副腎機能不全	0	1 (0.1%)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	0	1 (0.1%)	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
甲状腺嚢腫	0	1 (0.1%)	0	0
副腎機能亢進症	1 (0.3%)	0	0	0
耳および迷路障害	11 (2.8%)	46 (5.7%)	1 (0.3%)	8 (1.0%)
回転性めまい	5 (1.3%)	19 (2.4%)	0	7 (0.9%)
耳痛	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	0
難聴	0	5 (0.6%)	0	0
聴力低下	0	5 (0.6%)	0	0
耳鳴	1 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
耳不快感	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)
耳垢分泌過多	0	2 (0.2%)	0	0
前庭障害	0	2 (0.2%)	0	0
耳介腫脹	0	1 (0.1%)	0	0
耳垢栓塞	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
感音性難聴	0	1 (0.1%)	0	0
耳漏	0	1 (0.1%)	0	0
鼓膜穿孔	0	1 (0.1%)	0	0
耳閉	1 (0.3%)	0	0	0
乗物酔い	1 (0.3%)	0	0	0
肝胆道系障害	7 (1.8%)	29 (3.6%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
胆石症	3 (0.8%)	12 (1.5%)	1 (0.3%)	0
脂肪肝	1 (0.3%)	6 (0.7%)	0	0
胆嚢炎	0	4 (0.5%)	0	0
肝腫大	0	2 (0.2%)	0	0
高ビリルビン血症	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0
胆管結石	0	1 (0.1%)	0	0

	AEs		Related AEs	
	Placebo	Apalutamide	Placebo	Apalutamide
薬物性肝障害	0	1 (0.1%)	0	0
肝機能異常	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肝病変	0	1 (0.1%)	0	0
急性胆管炎	1 (0.3%)	0	0	0
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (0.3%)	0	0	0
胆道気腫	1 (0.3%)	0	0	0
免疫系障害	9 (2.3%)	17 (2.1%)	0	2 (0.2%)
季節性アレルギー	3 (0.8%)	10 (1.2%)	0	1 (0.1%)
過敏症	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0	1 (0.1%)
薬物過敏症	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
造影剤アレルギー	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.3%)	0	0	0
アナフィラキシー反応	1 (0.3%)	0	0	0
ヨウ素アレルギー	1 (0.3%)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (0.8%)	9 (1.1%)	0	0
包茎	2 (0.5%)	4 (0.5%)	0	0
陰嚢水瘤	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
脳血管動静脈奇形	0	1 (0.1%)	0	0
皮様嚢腫	0	1 (0.1%)	0	0
汗孔角化症	0	1 (0.1%)	0	0
製品の問題	4 (1.0%)	4 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
医療機器閉塞	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0
医療機器不具合	0	1 (0.1%)	0	0
嚥下困難な製品	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
医療機器位置異常	1 (0.3%)	0	0	0
医療機器のゆるみ	1 (0.3%)	0	0	0
社会環境	0	1 (0.1%)	0	0
人間関係の問題	0	1 (0.1%)	0	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Table includes Grade 5 events.
Note: Percent is based on the Safety population.
Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug +28 days. For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in that category.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

[TSFAE_J01.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-003\DBR_IA\RE_IA\PROD\TSFAE_J01.SAS] 02OCT2017, 16:52

2.7.6.13　海外臨床第 I/II 相試験（ARN-509-001 試験，評価資料：5.3.5.2.1-1，5.3.5.2.1-2）

2.7.6.13.1　1 回目データカットオフ時（カットオフ日：2014 年 12 月 31 日）

2.7.6.13.1.1　概要

(1) 計画

1) 治験の標題

去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）患者を対象とした ARN-509（アパルタミド，以下本薬）の非盲検，第 I/II 相，安全性，薬物動態（PK）及び Proof-of-Concept 試験

2) 治験実施医療機関

米国［第 I 相パート 1 施設，第 II 相パート 17 施設（1 施設は治験薬投与なし）］

3) 公表文献（引用文献）

Rathkopf DE, Morris MJ, Fox JJ et al. Phase I study of ARN-509, a novel anti-androgen, in the treatment of castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2013;31:3525-3530.

4) 治験実施期間

2010 年 7 月 20 日～2014 年 12 月 31 日（1 回目のデータカットオフ日）

5) 開発の相

第 I/II 相

6) 目的

主要目的

第 I 相パートの主要目的は，転移性 CRPC（mCRPC）患者を対象に本薬の安全性を評価する，並びに最高 30%の被験者に用量制限毒性（DLT）が認められる最大耐量（MTD）及び第 II 相推奨用量を決定することであった。

第 II 相パートの主要目的は，ハイリスク（疾患進行のリスクが高い）の非転移性 CRPC（NM-CRPC）患者及び mCRPC 患者における，前立腺癌臨床試験ワーキンググループ 2（PCWG2）の規準に基づく 12 週時点の前立腺特異抗原（PSA）奏効率を評価することであった。

副次目的

第 I 相パートの副次目的は，以下のとおりであった。

・ 本薬を単回投与及び反復投与したときのアパルタミドの PK を評価する。

・ PSA 値の変化，測定可能病変（存在する場合），放射性核種骨スキャン及び投与期間により抗腫瘍効果を評価する。

・ 内分泌ホルモン，並びに末梢血循環腫瘍細胞（CTC）数及びその分子種プロファイルの投与前後での変化を探索する。

第 II 相パートの副次目的は，以下のとおりであった。

・ PSA 無増悪期間，測定可能病変（存在する場合），放射性核種骨スキャン及び投与期間により抗腫瘍効果を評価する。

・ CTC 数及びその分子種プロファイルの投与前後での変化を探索する。

・ 特定の治験実施医療機関の被験者部分集団において，アパルタミドの吸収に対する食事の影響，及び心室再分極に対する本薬の影響を評価する。

・ MTD 及び第 II 相推奨用量で本薬を投与したときの安全性を評価する。

7) 治験方法

本治験は，進行性 CRPC 患者を対象に本薬の Proof-of-Concept を確認する，多施設共同，用量漸増，第 I/II 相試験であった。第 I 相パート（用量漸増）では，標準的な 3 + 3 デザインに従い被験者 3～6 例ずつの用量群（30，60，90，120，180，240，300，390 及び 480 mg/日）とし，mCRPC 患者を逐次的に各用量に割り付けた。本薬の投与開始用量は 30 mg/日とし，その後最大 480 mg/日まで漸増した。最高 30%の被験者に DLT が認められた用量を MTD とし，最終的に第 II 相推奨用量を決定した。第 I 相パートを終了し，第 II 相推奨用量を 240 mg/日に決定した。第 I 相パートで投与継続中であった被験者は，用量を 240 mg/日に漸増又は漸減可能とした。

第 II 相パート（投与拡大）では，本薬を投与したときの追加の安全性情報及び抗腫瘍効果に関するデータを得るため，3 つの異なる患者集団（Cohort）を設定した。Cohort 1 では NM-CRPC 患者を約 50 例，Cohort 2 では未治療 mCRPC（転移性前立腺癌に対する化学療法歴又はアビラテロン酢酸エステルの治療歴がない）患者を約 20 例，Cohort 3 ではアビラテロン酢酸エステル治療歴を有する化学療法未治療 mCRPC 患者を 10～20 例組み入れた。また，アパルタミドの PK に対する食事の影響及び心室再分極に対する本薬の影響を，サブスタディとして特定の治験実施医療機関において評価した。当該サブスタディの結果は別途報告した。

治験依頼者は 2 回のクリニカルカットオフを設定し，それぞれデータベースロックした。1 回目のデータカットオフは，Cohort 1 の最後の被験者を組み入れてから約 2 年後とし，無転移生存期間（MFS）を解析するための十分な期間を確保した。最終解析を目的とした 2 回目のデータカットオフは，最後の被験者の最終追跡調査来院後，又は治験依頼者による治験の中止後に実施することとした。

8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：

最大 132 例を組み入れる計画とし，被験者の組入れ期間は 18～24 カ月と予想した。

解析時：

All Treated Population（本薬を 1 回以上投与された被験者）は，第 I 相パート 30 例及び第 II 相パート 97 例であった。

9) 診断及び主な組入れ基準

第 I 相パート，並びに第 II 相パートの Cohort 2 及び 3 では，PSA 増悪又は画像上の疾患進行を有する mCRPC 患者を対象とした。第 II 相パートの Cohort 1 では，組入れ前 3 カ月以内の PSA 値が 8 ng/mL 以上又は前立腺特異抗原倍加時間（PSADT）が 10 カ月以下と定義したハイリスク NM-CRPC 患者を対象とし，遠隔転移を有する患者は除外した（腸骨動脈分岐部の下方に位置する短径 3 cm 未満の骨盤内リンパ節への転移を有する被験者は適格とした）。第 I 相パートでは，アビラテロン酢酸エステル又はエンザルタミドの治療歴を有する患者は除外したが，mCRPC に対する 2 レジメンのタキサン系化学療法歴を有する患者の組入れは許可した。第 II 相パートの Cohort 1 及び 2 では，アビラテロン酢酸エステル，ケトコナゾール又はエンザルタミドの治療歴を有する患者を除外した。また，第 II 相パートの mCRPC 患者 Cohort（Cohort 2 及び 3）は転移性疾患に対する化学療法歴がない患者を対象とし，アビラテロン酢酸エステルの治療歴の有無で Cohort を分けた（Cohort 2：未治療，Cohort 3：治療歴を有する）。

10) 被験薬，用量及び投与方法，バッチ番号

本治験では，本薬 30 mg 軟カプセル剤を使用し，第 I 相パートでは 30～480 mg の用量で 1 日 1 回又は 2 回（必要に応じて）経口投与し，第 II 相パートでは 240 mg を 1 日 1 回経口投与した。

バッチ番号：[redacted]

11) 対照薬，用量及び投与方法，バッチ番号

なし

12) 投与期間

被験者は，次のいずれかの中止基準に該当するまで本薬の投与を継続した：治験実施計画書で規定した疾患進行，痙攣発作の発現，DLT の発現，臨床的に管理不能又は適切な減量によって管理できない有害事象の発現，28 日間を超える休薬，服薬不遵守，継続的な治療により健康状態の悪化が懸念される場合，本治験の中止（理由は問わない）。

13) 評価基準及び評価項目

疾患部位の転帰を PCWG2 規準に基づき評価した（第 II 相パートの Cohort 1 では PCWG2 規準を若干修正し，12 週間隔ではなく 16 週間隔で腫瘍評価を実施した）。評価項目は，投与開始から 12 週時点の PSA 奏効率，PSA 無増悪期間，MFS（第 II 相パートの Cohort 1 のみ）及び無増悪生存期間（PFS）（mCRPC 患者 Cohort）とした。最良の抗腫瘍効果（画像判定に基づく奏効

率）は，ベースライン時点で測定可能病変を有する被験者を対象に評価した。安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図及び身体所見とした。探索的評価項目は，内分泌ホルモン（第 I 相パートのみ），全血検体の CTC 分画及び CTC 数，並びに前立腺特異的遺伝子マーカーの異常とした（結果は別途報告）。

14) 統計手法

12 週時点の PSA 奏効率に加え，治験期間中の PSA 値のベースライン後の最大変化率を要約表及びウォーターフォールプロットに示した。PSA 値の変化を用量群及び Cohort（第 I 相パート及び第 II 相パート）別に要約した。規定された評価時点の途中で中止となった被験者は，使用可能な最終評価を解析に使用した。イベント発生までの期間に関する評価項目（PSA 無増悪期間，MFS 及び PFS）は，当該リスクを有する被験者数，疾患進行が認められた被験者数及び打切り例数を表示し，Kaplan-Meier 法を用いて中央値及び 95%信頼区間（CI）を推定した（第 II 相パートの各 Cohort）。また，25%四分位点，75%四分位点及びその CI も表示した。有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，併用薬及び心電図のデータを要約した。有害事象の重症度及び臨床検査値の毒性は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 を用いて評価した。有害事象は医薬品規制用語集（MedDRA）Version 18.0 を用いてコード化した。

(2) 結果

1) 対象集団

第 I 相パートでは，30 例が本薬を 1 回以上投与された。30 mg から 480 mg までの用量漸増では，各用量に 3 例が組み入れられたが，300 mg/日群のみ DLT が認められたため，追加で 3 例が組み入れられた。第 I 相パートの被験者は，すべて白人で，年齢の中央値は 68 歳（範囲：45～81 歳）であった。Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）スコアは 0 が 67%，1 が 33%であった。

第 II 相パートでは，97 例が本薬を 1 回以上投与された（Cohort 1：51 例，Cohort 2：25 例，Cohort 3：21 例）。第 II 相パート全体では，白人が 94%，黒人又はアフリカ系アメリカ人が 5%，アジア人が 1%であった。年齢の中央値は 69 歳（範囲：48～91 歳），ECOG PS スコアは 0 が 67%，1 が 33%であった。

第 II 相パートのベースラインの疾患特性に関して，Cohort 1 では 51 例全例がハイリスクと判断され，PSA 増悪が 43 例と最も多かった。ベースライン時に骨転移を有していた 4 例を有効性解析対象集団から除外した。Cohort 2 では，25 例全例が PSA 増悪，新規骨病変，新規軟部組織病変，又はこれらの組み合わせを有していた。Cohort 3 では，21 例中 20 例が PSA 増悪，新規骨病変，新規軟部組織病変，又はこれらの組み合わせを有していた。残り 1 例は進行性の転移性病変が認められなかった。当該被験者及びアビラテロン酢酸エステルの治療歴がなかった 2 例を含めた計 3 例を有効性解析対象集団から除外した。

1 回目のデータカットオフ時点（2014 年 12 月 31 日）では，第 II 相パートの 73%（71 例）が本薬の投与を中止し，27%（26 例）が投与継続中であった。投与中止理由は，疾患進行（29%，28 例），有害事象（13%，13 例），同意撤回（8%，8 例），追跡不能（2%，2 例）及びその他

（21%，20 例）であった。第 II 相パートの投与サイクル数（1 サイクル 28 日）の中央値は Cohort 1 が 29.3 サイクル（範囲：0～41.1 サイクル），Cohort 2 が 22.8 サイクル（範囲：2.9～40.8 サイクル），Cohort 3 が 5.3 サイクル（範囲：1.4～25.2 サイクル）であった。第 II 相パート全体の相対用量強度の中央値は 98%であった。

2) 有効性

第 II 相パートの有効性の概要を表 2.7.6.13-1 に示した。

表 2.7.6.13-1 有効性の概要（第 II 相パート）

評価項目	NM-CRPC（Cohort 1）N=47	未治療 mCRPC（Cohort 2）N=25	アビラテロン酢酸エステル治療後 mCRPC（Cohort 3）N=18
PSA 奏効率			
12 週時，n (%)[a]	42 (89)	22 (88)	4 (22)
24 週時，n (%)[a]	40 (85)	20 (80)	1 (6)
36 週時，n (%)[a]	22 (47)	17 (68)	0
PSA 値が最大 90%以上低下した被験者数，n (%)	28 (60)	17 (68)	1 (6)
PSA 無増悪期間の中央値（月）	24.0	18.2	3.7
イベントを認めた被験者数，n (%)	25 (53)	14 (56)	14 (78)
イベントを認めなかった被験者数，n (%)	22 (47)	11 (44)	4 (22)
MFS 中央値（月）[b]	未到達		
イベントを認めた被験者数，n (%)	12 (26)	NA	NA
イベントを認めなかった被験者数，n (%)	35 (74)		
PFS 中央値（月）[b]		未到達	未到達
イベントを認めた被験者数，n (%)	NA	7 (28)	1 (6)
イベントを認めなかった被験者数，n (%)		18 (72)	17 (94)

mCRPC = 転移性去勢抵抗性前立腺癌，NA = 該当なし，NM-CRPC = 非転移性去勢抵抗性前立腺癌，MFS = 無転移生存期間，PFS = 無増悪生存期間，PSA = 前立腺特異抗原
[a] PSA 奏効は，規定の時点における PSA 値のベースラインから 50%以上の低下と定義した。
[b] 追跡調査期間の中央値は，Cohort 1 が 28.0 カ月（範囲：1.0～39.8 カ月），Cohort 2 が 22.1 カ月（範囲：2.7～37.5 カ月），Cohort 3 が 5.6 カ月（範囲：1.9～24.3 カ月）であった。

3) 薬物動態

第 I 相パート及び第 II 相パートの PK 評価の結果は別途 PK 解析報告書に報告した。定常状態（Week 4）の PK パラメータの用量比例性について追加解析を実施した結果，アパルタミドの血漿中曝露量は，30～480 mg/日の用量範囲でおおむね用量比例性を示した。

4) 薬力学

第 I 相パートにおいて，本薬の投与前及び投与期間中のアンドロゲン受容体（AR）結合を 16β-[^{18}F]フルオロ-5α-ジヒドロテストステロン－陽電子放出断層撮影／コンピュータ断層撮影（FDHT-PET/CT）を用いて評価した。30～390 mg/日の範囲で本薬を投与された被験者 16 例が薬

力学評価試験に参加した。標準化した集積量の最大値を全病変で平均化した値（maximum standard uptake value, combined and averaged：$SUV_{max-avg}$）を用量別に算出した結果，定常状態（Week 4）のベースラインからの低下率は用量依存的に増加し，120 mg/日以上でプラトーに達した。Week 4 の $SUV_{max-avg}$ の低下率は，120 mg/日以上の用量では 90%超，90 mg/日以下の用量では 50%以下であった。

5) 安全性

第 I 相パートでは，300 mg/日群の 1 例に DLT（Grade 3 の腹痛）が認められたことから，300 mg/日群に 3 例を追加したが，その他の DLT は認められなかった。480 mg/日群では DLT は認められず，MTD には至らなかった。

第 II 相パートで発現割合が高かった本薬と関連性がある［因果関係が「関連あり（related）」と判断された］有害事象は，疲労（47%，46 例），下痢（28%，27 例），悪心（27%，26 例），腹痛（13%，13 例），並びにほてり，甲状腺機能低下症及び味覚異常（各 11%，11 例）であった。有害事象の多くは Grade 1 又は 2 であった。最も発現割合が高かった Grade 3 以上の有害事象は疲労及び貧血（各 3%，3 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は 31%（30 例）であったが，本薬と関連性がある事象はなかった。本薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 15%（15 例）であった。そのうち最も発現割合が高かった本薬の投与中止に至った有害事象は疲労（3%，3 例）であり，それ以外の事象はすべて 1%（1 例）で認められた。

第 I 相パートでは死亡した被験者はいなかった。第 II 相パートでは 2 例が疾患進行により死亡した。

第 II 相パートでは，本薬と関連性がある有害事象として，甲状腺機能低下症が 11%（11 例），血中甲状腺刺激ホルモン増加が 8%（8 例）に認められた。本薬と関連性がある器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は 20%（19 例）であり，そのうち発現割合が高かった有害事象はそう痒及び発疹（各 7%，7 例），並びに紅斑性皮疹，皮膚乾燥及び斑状皮疹（各 3%，3 例）であった。痙攣発作は認められなかった。転倒が認められた被験者の割合は 5%（5 例）であり，そのうち 1 例は本薬と関連性があると判断された。

臨床検査値（血液学的検査，血清生化学検査，空腹時脂質検査及び血液凝固検査）に関して，安全性が懸念される異常は認められなかった。

これらの結果より，進行性 CRPC 患者に本薬を投与したときの安全性プロファイルは許容可能であることが示唆された。

(3) 結論

- ハイリスク NM-CRPC 患者及び mCRPC 患者に対する本薬の投与は，安全かつ忍容性も良好であった。いずれの Cohort も痙攣発作は認められなかった。
- FDHT-PET/CT を用いた測定の結果，AR の結合阻害は 120 mg/日でプラトーに達し，非臨床の結果も含めて選択された第 II 相推奨用量 240 mg/日においても AR の結合阻害が最大レベルに達していることが示された。

- ハイリスク NM-CRPC 患者及び mCRPC（mCRPC に対する化学療法歴又はアビラテロン酢酸エステルの治療歴がない）患者に本薬 240 mg/日を投与したとき，PSA 値は持続的に減少した。アビラテロン酢酸エステルの治療歴を有する mCRPC 患者の結果から，アビラテロン酢酸エステル治療抵抗性の患者集団に対する本薬の有効性の予備的なエビデンスが示された。
- 本治験の安全性及び有効性のデータは，ハイリスク NM-CRPC 患者及び mCRPC 患者を対象とした今後の本薬開発の根拠となる。
- 定常状態のアパルタミドの血漿中曝露量は，30～480 mg/日の用量範囲でおおむね用量比例性を示した。

2.7.6.13.2　2回目データカットオフ時（カットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

安全性評価のため，2回目データカットオフを[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した。安全性更新情報の他に，更新された有効性データも解析した。

2.7.6.13.2.1　概要

(1) 計画

治験実施計画書改訂 11 で，本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された被験者は，次のサイクル開始の来院時に錠剤に変更した。本薬軟カプセル剤は含有量 30 mg，本薬錠剤は含有量 60 mg であった。

本薬軟カプセル剤のバッチ番号：[redacted]

本薬錠剤のバッチ番号：[redacted]，[redacted]

有害事象は MedDRA Version 19.1 を用いてコード化した。

上記以外の計画内容は，2.7.6.13.1.1(1)を参照のこと。

(2) 結果

1)　対象集団

2回目のデータカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，第 II 相パートの 88%（85 例）が本薬の投与を中止し，12%（12 例）が投与継続中であった。投与中止理由は，疾患進行（31%，30 例），有害事象（16%，15 例），同意撤回（9%，9 例），治験担当医師の判断及び治験担当医師判定に基づく後治療の開始（各 7%，7 例），追跡不能（2%，2 例）及びその他（16%，15 例）であった。投与サイクル数の中央値は Cohort 1 が 25.0 サイクル（範囲：1～63 サイクル），Cohort 2 が 21.0 サイクル（範囲：3～69 サイクル），Cohort 3 が 6.0 サイクル（範囲：2～20 サイクル）であった。

2)　有効性

本治験の主要評価項目である 12 週時点の PSA 奏効率は 2.7.6.13.1.1(2)2)を参照のこと。

治験期間中の PSA 奏効率は，Cohort 1 が 94%，Cohort 2 が 92%，Cohort 3 が 28%であった。

PSA 無増悪期間の中央値は，Cohort 1 が 24.0 カ月（95% CI：16.3～35.0 カ月），Cohort 2 が 16.5 カ月（95% CI：5.6～59.5 カ月），Cohort 3 が 3.0 カ月（95% CI：2.7～4.7 カ月）であった。

Cohort 1 の MFS を評価した。フォローアップ期間の中央値は 28.8 カ月（範囲：1.9～65.8 カ月）であり，1 回目データカットオフ以降に更に 3 例の MFS イベントが報告された。1 回目データカットオフ時では MFS の中央値は未到達であったが，2 回目のデータカットオフ時点では 21.6 カ月（95% CI：11.5～40.9 カ月）と推定された。

Cohort 2 及び 3 の PFS を評価した。Cohort 2 のフォローアップ期間の中央値は 22.9 カ月（範囲：3.0～65.8 カ月）であり，1 回目データカットオフ以降に更に 2 例の PFS イベントが報告され

た。1 回目データカットオフ時では Cohort 2 の PFS の中央値は未到達であったが，2 回目のデータカットオフ時点では 36.4 カ月（95% CI：16.7 カ月～推定不能）と推定された。Cohort 3 では，フォローアップ期間の中央値は 5.6 カ月（範囲：1.9～24.3 カ月）であった。PFS イベントは 1 回目データカットオフ時点と同じ 1 例のみであり，PFS の中央値は未到達であった。

3) 安全性

第 II 相パートで発現割合が高かった本薬と関連性がある有害事象は，疲労（Cohort 1 49%，Cohort 2 44%，Cohort 3 52%，以下同順），下痢（28%，32%，19%）及び悪心（24%，32%，24%）であった。有害事象の多くは Grade 1 又は 2 であった。2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，Cohort 1 が高血圧（8%，4 例），並びに貧血，低ナトリウム血症，悪性黒色腫及び疲労（各 4%，2 例），Cohort 2 が貧血（12%，3 例）及び呼吸困難（8%，2 例），Cohort 3 が背部痛（10%，2 例）であった。第 II 相パート全体では，重篤な有害事象の発現割合は 33%（32 例）であったが，本薬と関連性がある重篤な有害事象はなかった。最も発現割合が高かった本薬の投与中止に至った有害事象は疲労（3%，3 例）であった。

1 回目データカットオフ以降に死亡した被験者はいなかった。

第 II 相パートでは，甲状腺機能低下症及び血中甲状腺刺激ホルモン増加を発現した被験者の割合は，Cohort 1 でそれぞれ 22%（11 例）及び 6%（3 例），Cohort 2 でそれぞれ 12%（3 例）及び 12%（3 例），Cohort 3 でそれぞれ 5%（1 例）及び 10%（2 例）であった。発疹及びそう痒症を発現した被験者の重症度は Grade 1 又は 2 であり，いずれも重篤には至らなかった。痙攣発作は認められなかった。Cohort 1 でのみ転倒が 18%（9 例）に認められたが，いずれも重篤又は投与中止には至らなかった。

安全性が懸念される臨床検査値異常は認められなかった。

これらの結果より，ハイリスク NM-CRPC 患者及び mCRPC 患者に本薬を投与したときの安全性プロファイルは許容可能であることが示唆された。

(3) 結論

- ハイリスク NM-CRPC 患者及び mCRPC 患者に対する，本薬の投与の忍容性は良好であった。いずれの Cohort も痙攣発作は認められなかった。1 回目データカットオフ時点から約 2 年間の追跡調査の結果，新たな安全上の懸念はなかった。
- 有効性に関する更新情報は，打切りが多かったため 1 回目データカットオフ時点の結果と同様であった。

2.7.6.13.3 有害事象

ARN-509-001 試験開始後から 2 回目のデータカットオフまでの間に第 I 相パート及び第 II 相パートで発現した，すべての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象をそれぞれ表 2.7.6.13-2 及び表 2.7.6.13-3 に示す。

表 2.7.6.13-2 第 I 相パートで発現した有害事象発現状況（ARN-509-001 試験，安全性解析対象集団）

	TEAEs				Related TEAEs			
	<240mg	240mg	>240mg	Total	<240mg	240mg	>240mg	Total
Analysis set: safety population	15	3	12	30	15	3	12	30
Total number of subjects with a treatment emergent adverse event	15 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (91.7%)	29 (96.7%)	14 (93.3%)	3 (100.0%)	11 (91.7%)	28 (93.3%)
System organ class/Preferred term								
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (73.3%)	2 (66.7%)	9 (75.0%)	22 (73.3%)	10 (66.7%)	1 (33.3%)	5 (41.7%)	16 (53.3%)
疲労	10 (66.7%)	1 (33.3%)	5 (41.7%)	16 (53.3%)	10 (66.7%)	0	5 (41.7%)	15 (50.0%)
末梢性浮腫	5 (33.3%)	1 (33.3%)	0	6 (20.0%)	2 (13.3%)	1 (33.3%)	0	3 (10.0%)
疼痛	2 (13.3%)	1 (33.3%)	3 (25.0%)	6 (20.0%)	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)
胸痛	1 (6.7%)	0	1 (8.3%)	2 (6.7%)	0	0	0	0
発熱	2 (13.3%)	0	0	2 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)
無力症	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
悪寒	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
歩行障害	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
倦怠感	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
浮腫	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)
筋骨格系および結合組織障害	11 (73.3%)	2 (66.7%)	9 (75.0%)	22 (73.3%)	5 (33.3%)	0	2 (16.7%)	7 (23.3%)
背部痛	6 (40.0%)	1 (33.3%)	5 (41.7%)	12 (40.0%)	2 (13.3%)	0	1 (8.3%)	3 (10.0%)
関節痛	6 (40.0%)	0	4 (33.3%)	10 (33.3%)	3 (20.0%)	0	0	3 (10.0%)
筋骨格痛	3 (20.0%)	1 (33.3%)	3 (25.0%)	7 (23.3%)	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)
四肢痛	3 (20.0%)	0	2 (16.7%)	5 (16.7%)	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)
骨痛	0	1 (33.3%)	3 (25.0%)	4 (13.3%)	0	0	0	0
筋痙縮	2 (13.3%)	0	2 (16.7%)	4 (13.3%)	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)
頚部痛	2 (13.3%)	1 (33.3%)	1 (8.3%)	4 (13.3%)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	3 (20.0%)	0	0	3 (10.0%)	0	0	0	0
関節炎	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
骨病変	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
側腹部痛	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
鼡径部痛	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
筋力低下	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
顎痛	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
足底筋膜炎	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
多発性関節炎	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
胃腸障害	11 (73.3%)	1 (33.3%)	9 (75.0%)	21 (70.0%)	8 (53.3%)	1 (33.3%)	8 (66.7%)	17 (56.7%)

	TEAEs				Related TEAEs			
	<240mg	240mg	>240mg	Total	<240mg	240mg	>240mg	Total
便秘	7 (46.7%)	0	3 (25.0%)	10 (33.3%)	3 (20.0%)	0	0	3 (10.0%)
下痢	4 (26.7%)	0	5 (41.7%)	9 (30.0%)	2 (13.3%)	0	2 (16.7%)	4 (13.3%)
悪心	3 (20.0%)	1 (33.3%)	5 (41.7%)	9 (30.0%)	3 (20.0%)	1 (33.3%)	5 (41.7%)	9 (30.0%)
腹痛	3 (20.0%)	1 (33.3%)	4 (33.3%)	8 (26.7%)	3 (20.0%)	0	3 (25.0%)	6 (20.0%)
嘔吐	1 (6.7%)	0	1 (8.3%)	2 (6.7%)	1 (6.7%)	0	1 (8.3%)	2 (6.7%)
腹部不快感	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)
下腹部痛	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
肛門直腸不快感	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
呼気臭	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
歯不快感	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
口内乾燥	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)
消化不良	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
軟便	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)
胃食道逆流性疾患	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)
歯肉痛	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)
大腸ポリープ	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
急性膵炎	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
耳下腺腫大	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
直腸出血	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
歯痛	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
神経系障害	9 (60.0%)	1 (33.3%)	8 (66.7%)	18 (60.0%)	4 (26.7%)	1 (33.3%)	4 (33.3%)	9 (30.0%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (6.7%)	0	6 (50.0%)	7 (23.3%)	1 (6.7%)	0	2 (16.7%)	3 (10.0%)
頭痛	4 (26.7%)	0	2 (16.7%)	6 (20.0%)	1 (6.7%)	0	1 (8.3%)	2 (6.7%)
浮動性めまい	2 (13.3%)	0	1 (8.3%)	3 (10.0%)	2 (13.3%)	0	1 (8.3%)	3 (10.0%)
末梢性運動ニューロパチー	3 (20.0%)	0	0	3 (10.0%)	2 (13.3%)	0	0	2 (6.7%)
感覚鈍麻	2 (13.3%)	0	0	2 (6.7%)	0	0	0	0
灼熱感	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
手根管症候群	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
脳梗塞	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
味覚異常	0	1 (33.3%)	0	1 (3.3%)	0	1 (33.3%)	0	1 (3.3%)
知覚過敏	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
記憶障害	0	1 (33.3%)	0	1 (3.3%)	0	1 (33.3%)	0	1 (3.3%)
ミオクローヌス	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (33.3%)	2 (66.7%)	7 (58.3%)	14 (46.7%)	3 (20.0%)	0	6 (50.0%)	9 (30.0%)
咳嗽	3 (20.0%)	1 (33.3%)	3 (25.0%)	7 (23.3%)	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)

	TEAEs				Related TEAEs			
	<240mg	240mg	>240mg	Total	<240mg	240mg	>240mg	Total
呼吸困難	4 (26.7%)	0	3 (25.0%)	7 (23.3%)	3 (20.0%)	0	2 (16.7%)	5 (16.7%)
労作性呼吸困難	0	0	3 (25.0%)	3 (10.0%)	0	0	3 (25.0%)	3 (10.0%)
発声障害	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
鼻出血	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)
鼻閉	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)
口腔咽頭痛	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	1 (33.3%)	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
肺水腫	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
上気道うっ血	0	1 (33.3%)	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	5 (33.3%)	1 (33.3%)	4 (33.3%)	10 (33.3%)	0	0	0	0
排尿困難	2 (13.3%)	0	2 (16.7%)	4 (13.3%)	0	0	0	0
血尿	2 (13.3%)	0	2 (16.7%)	4 (13.3%)	0	0	0	0
尿路出血	2 (13.3%)	1 (33.3%)	0	3 (10.0%)	0	0	0	0
夜間頻尿	2 (13.3%)	0	1 (8.3%)	3 (10.0%)	0	0	0	0
尿道痛	2 (13.3%)	0	0	2 (6.7%)	0	0	0	0
尿閉	1 (6.7%)	0	1 (8.3%)	2 (6.7%)	0	0	0	0
膀胱痙縮	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
失禁	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
下部尿路症状	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
頻尿	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
尿臭異常	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	5 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (25.0%)	9 (30.0%)	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)
皮膚真菌感染	1 (6.7%)	1 (33.3%)	0	2 (6.7%)	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	2 (13.3%)	0	0	2 (6.7%)	0	0	0	0
上気道感染	2 (13.3%)	0	0	2 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)
蜂巣炎	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
膀胱炎	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
憩室炎	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
眼感染	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
胃腸炎	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
ウイルス性消化管感染	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
尿路感染	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (26.7%)	1 (33.3%)	4 (33.3%)	9 (30.0%)	1 (6.7%)	0	1 (8.3%)	2 (6.7%)

	TEAEs				Related TEAEs			
	<240mg	240mg	>240mg	Total	<240mg	240mg	>240mg	Total
発疹	1 (6.7%)	0	1 (8.3%)	2 (6.7%)	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)
皮膚腫瘤	0	1 (33.3%)	1 (8.3%)	2 (6.7%)	0	0	0	0
黒色表皮腫	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
皮膚炎	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
紅斑	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
爪床障害	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
寝汗	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)
光線過敏性反応	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)
皮膚色素過剰	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
皮膚病変	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
血管障害	6 (40.0%)	1 (33.3%)	1 (8.3%)	8 (26.7%)	3 (20.0%)	1 (33.3%)	1 (8.3%)	5 (16.7%)
ほてり	3 (20.0%)	1 (33.3%)	1 (8.3%)	5 (16.7%)	2 (13.3%)	1 (33.3%)	1 (8.3%)	4 (13.3%)
大動脈狭窄	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
高血圧	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)
頚静脈拡張	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (13.3%)	0	4 (33.3%)	6 (20.0%)	1 (6.7%)	0	2 (16.7%)	3 (10.0%)
高カリウム血症	0	0	3 (25.0%)	3 (10.0%)	0	0	0	0
食欲減退	1 (6.7%)	0	1 (8.3%)	2 (6.7%)	1 (6.7%)	0	1 (8.3%)	2 (6.7%)
アルコール不耐性	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (13.3%)	0	2 (16.7%)	4 (13.3%)	0	0	0	0
骨挫傷	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
転倒	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
関節損傷	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
四肢損傷	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
半月板損傷	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
処置による疼痛	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
精神障害	1 (6.7%)	0	3 (25.0%)	4 (13.3%)	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)
不眠症	0	0	2 (16.7%)	2 (6.7%)	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)
不安	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
うつ病	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (13.3%)	0	1 (8.3%)	3 (10.0%)	0	0	0	0
貧血	2 (13.3%)	0	1 (8.3%)	3 (10.0%)	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	3 (25.0%)	3 (10.0%)	0	0	2 (16.7%)	2 (6.7%)

	TEAEs				Related TEAEs			
	<240mg	240mg	>240mg	Total	<240mg	240mg	>240mg	Total
甲状腺機能低下症	0	0	3 (25.0%)	3 (10.0%)	0	0	2 (16.7%)	2 (6.7%)
眼障害	3 (20.0%)	0	0	3 (10.0%)	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)
視力低下	2 (13.3%)	0	0	2 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)
眼瞼炎	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
霧視	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
臨床検査	2 (13.3%)	0	1 (8.3%)	3 (10.0%)	0	0	0	0
体重増加	1 (6.7%)	0	1 (8.3%)	2 (6.7%)	0	0	0	0
リンパ節触知	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
体重減少	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (6.7%)	1 (33.3%)	1 (8.3%)	3 (10.0%)	0	0	0	0
生殖器病変	0	1 (33.3%)	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
女性化乳房	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
骨盤不快感	0	0	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
心臓障害	2 (13.3%)	0	0	2 (6.7%)	0	0	0	0
心房細動	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
僧帽弁疾患	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0
腫瘍疼痛	1 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	0

Note: Table includes Grade 5 events.
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A TEAE is categorized as related if assessed by the investigator as related to study agent.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE_J01_001P1.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-001\DBR_CSRADDENDUM\RE_ADHOC\PROD\TSFAE_J01_001P1.SAS] 06OCT2017, 15:29

表 2.7.6.13-3 第 II 相パートで発現した有害事象発現状況（ARN-509-001 試験，安全性解析対象集団）

	TEAEs				Related TEAEs			
	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total
Analysis set: safety population	51	25	21	97	51	25	21	97
Total number of subjects with a treatment-emergent adverse event	51 (100.0%)	25 (100.0%)	21 (100.0%)	97 (100.0%)	47 (92.2%)	21 (84.0%)	17 (81.0%)	85 (87.6%)
System organ class/Preferred term								
胃腸障害	44 (86.3%)	23 (92.0%)	14 (66.7%)	81 (83.5%)	36 (70.6%)	16 (64.0%)	10 (47.6%)	62 (63.9%)
下痢	22 (43.1%)	11 (44.0%)	8 (38.1%)	41 (42.3%)	14 (27.5%)	8 (32.0%)	4 (19.0%)	26 (26.8%)
悪心	20 (39.2%)	14 (56.0%)	7 (33.3%)	41 (42.3%)	12 (23.5%)	8 (32.0%)	5 (23.8%)	25 (25.8%)
腹痛	10 (19.6%)	12 (48.0%)	1 (4.8%)	23 (23.7%)	5 (9.8%)	8 (32.0%)	0	13 (13.4%)
便秘	9 (17.6%)	3 (12.0%)	5 (23.8%)	17 (17.5%)	3 (5.9%)	0	1 (4.8%)	4 (4.1%)
嘔吐	7 (13.7%)	4 (16.0%)	4 (19.0%)	15 (15.5%)	3 (5.9%)	1 (4.0%)	1 (4.8%)	5 (5.2%)
腹部不快感	5 (9.8%)	4 (16.0%)	2 (9.5%)	11 (11.3%)	5 (9.8%)	1 (4.0%)	1 (4.8%)	7 (7.2%)
上腹部痛	6 (11.8%)	2 (8.0%)	3 (14.3%)	11 (11.3%)	4 (7.8%)	2 (8.0%)	2 (9.5%)	8 (8.2%)
鼓腸	7 (13.7%)	4 (16.0%)	0	11 (11.3%)	6 (11.8%)	4 (16.0%)	0	10 (10.3%)
消化不良	7 (13.7%)	2 (8.0%)	1 (4.8%)	10 (10.3%)	5 (9.8%)	2 (8.0%)	1 (4.8%)	8 (8.2%)
腹部膨満	5 (9.8%)	2 (8.0%)	0	7 (7.2%)	4 (7.8%)	2 (8.0%)	0	6 (6.2%)
胃食道逆流性疾患	2 (3.9%)	1 (4.0%)	2 (9.5%)	5 (5.2%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
直腸出血	2 (3.9%)	2 (8.0%)	0	4 (4.1%)	0	0	0	0
心窩部不快感	3 (5.9%)	0	0	3 (3.1%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
腹部ヘルニア	0	1 (4.0%)	1 (4.8%)	2 (2.1%)	0	0	0	0
バレット食道	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
便意切迫	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
憩室	1 (2.0%)	0	1 (4.8%)	2 (2.1%)	0	0	0	0
腸憩室	0	1 (4.0%)	1 (4.8%)	2 (2.1%)	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
嚥下障害	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
変色便	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
消化器痛	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)
血便排泄	1 (2.0%)	0	1 (4.8%)	2 (2.1%)	0	0	0	0
痔核	0	1 (4.0%)	1 (4.8%)	2 (2.1%)	0	0	0	0
上部消化管出血	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
腹部癒着	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
下腹部痛	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0

	TEAEs				Related TEAEs			
	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total
肛門出血	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
呼気臭	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
口内乾燥	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
軟便	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
食中毒	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
出血性胃潰瘍	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
胃炎	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
歯肉痛	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
歯肉腫脹	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
舌痛	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
過敏性腸症候群	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
大腸出血	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
大腸ポリープ	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
下部消化管出血	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
嚥下痛	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
食道刺激症状	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
食道炎	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
口腔粘膜紅斑	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
膵嚢胞	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
流涎過多	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
舌潰瘍	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
歯の障害	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	42 (82.4%)	20 (80.0%)	15 (71.4%)	77 (79.4%)	27 (52.9%)	12 (48.0%)	11 (52.4%)	50 (51.5%)
疲労	34 (66.7%)	15 (60.0%)	11 (52.4%)	60 (61.9%)	25 (49.0%)	11 (44.0%)	11 (52.4%)	47 (48.5%)
末梢性浮腫	10 (19.6%)	4 (16.0%)	1 (4.8%)	15 (15.5%)	2 (3.9%)	1 (4.0%)	0	3 (3.1%)
無力症	6 (11.8%)	2 (8.0%)	1 (4.8%)	9 (9.3%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
疼痛	4 (7.8%)	3 (12.0%)	2 (9.5%)	9 (9.3%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
胸痛	2 (3.9%)	3 (12.0%)	2 (9.5%)	7 (7.2%)	0	0	0	0
発熱	3 (5.9%)	2 (8.0%)	2 (9.5%)	7 (7.2%)	0	0	0	0
浮腫	3 (5.9%)	2 (8.0%)	0	5 (5.2%)	0	0	0	0
歩行障害	3 (5.9%)	0	1 (4.8%)	4 (4.1%)	0	0	0	0
末梢腫脹	2 (3.9%)	1 (4.0%)	0	3 (3.1%)	0	0	0	0

	TEAEs				Related TEAEs			
	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total
悪寒	0	0	2 (9.5%)	2 (2.1%)	0	0	0	0
嚢胞	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
活力増進	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
異常感	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
限局性浮腫	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
倦怠感	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
粘膜変色	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
温度変化不耐症	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
評価不能の事象	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	36 (70.6%)	13 (52.0%)	14 (66.7%)	63 (64.9%)	8 (15.7%)	3 (12.0%)	2 (9.5%)	13 (13.4%)
関節痛	12 (23.5%)	7 (28.0%)	6 (28.6%)	25 (25.8%)	0	0	0	0
背部痛	14 (27.5%)	6 (24.0%)	4 (19.0%)	24 (24.7%)	0	0	0	0
四肢痛	10 (19.6%)	4 (16.0%)	3 (14.3%)	17 (17.5%)	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
筋骨格痛	5 (9.8%)	2 (8.0%)	6 (28.6%)	13 (13.4%)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	2 (3.9%)	7 (28.0%)	3 (14.3%)	12 (12.4%)	0	0	0	0
筋痙縮	6 (11.8%)	2 (8.0%)	2 (9.5%)	10 (10.3%)	2 (3.9%)	1 (4.0%)	0	3 (3.1%)
筋力低下	6 (11.8%)	1 (4.0%)	1 (4.8%)	8 (8.2%)	3 (5.9%)	0	0	3 (3.1%)
凧径部痛	2 (3.9%)	3 (12.0%)	1 (4.8%)	6 (6.2%)	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
骨減少症	3 (5.9%)	2 (8.0%)	0	5 (5.2%)	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)
骨痛	1 (2.0%)	1 (4.0%)	2 (9.5%)	4 (4.1%)	0	0	0	0
筋肉痛	1 (2.0%)	1 (4.0%)	2 (9.5%)	4 (4.1%)	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)
頚部痛	2 (3.9%)	1 (4.0%)	1 (4.8%)	4 (4.1%)	0	0	0	0
骨粗鬆症	2 (3.9%)	1 (4.0%)	0	3 (3.1%)	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)
顎痛	0	2 (8.0%)	1 (4.8%)	3 (3.1%)	0	0	0	0
滑液包炎	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
側腹部痛	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (2.0%)	0	1 (4.8%)	2 (2.1%)	0	0	0	0
脊椎痛	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
腱炎	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
関節炎	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
尾骨痛	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
外骨腫	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
関節硬直	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0

	TEAEs				Related TEAEs			
	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total
関節腫脹	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
四肢不快感	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
筋萎縮	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)
筋緊張	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
筋攣縮	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
筋骨格不快感	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
変形性関節症	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
骨壊死	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
足底筋膜炎	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
恥骨痛	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
筋肉減少症	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
滑液嚢腫	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
弾発指	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
神経系障害	29 (56.9%)	14 (56.0%)	13 (61.9%)	56 (57.7%)	10 (19.6%)	3 (12.0%)	3 (14.3%)	16 (16.5%)
味覚異常	11 (21.6%)	2 (8.0%)	2 (9.5%)	15 (15.5%)	7 (13.7%)	2 (8.0%)	2 (9.5%)	11 (11.3%)
頭痛	8 (15.7%)	3 (12.0%)	4 (19.0%)	15 (15.5%)	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
浮動性めまい	7 (13.7%)	4 (16.0%)	2 (9.5%)	13 (13.4%)	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)
錯感覚	4 (7.8%)	1 (4.0%)	1 (4.8%)	6 (6.2%)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (5.9%)	3 (12.0%)	0	6 (6.2%)	0	0	0	0
感覚鈍麻	3 (5.9%)	1 (4.0%)	1 (4.8%)	5 (5.2%)	0	0	0	0
記憶障害	2 (3.9%)	1 (4.0%)	1 (4.8%)	4 (4.1%)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	2 (3.9%)	1 (4.0%)	1 (4.8%)	4 (4.1%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
失神	1 (2.0%)	1 (4.0%)	1 (4.8%)	3 (3.1%)	0	0	0	0
灼熱感	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
脳血管発作	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
神経根圧迫	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (4.0%)	1 (4.8%)	2 (2.1%)	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)
傾眠	1 (2.0%)	0	1 (4.8%)	2 (2.1%)	0	0	0	0
脊髄圧迫	0	1 (4.0%)	1 (4.8%)	2 (2.1%)	0	0	0	0
味覚消失	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
健忘	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
失語症	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
平衡障害	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
大脳基底核卒中	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0

	TEAEs				Related TEAEs			
	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total
手根管症候群	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
注意力障害	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
体位性めまい	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
構語障害	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
頭部不快感	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
神経痛	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
梨状筋症候群	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
舌の麻痺	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	29 (56.9%)	12 (48.0%)	6 (28.6%)	47 (48.5%)	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)
鼻咽頭炎	10 (19.6%)	5 (20.0%)	1 (4.8%)	16 (16.5%)	0	0	0	0
上気道感染	8 (15.7%)	4 (16.0%)	1 (4.8%)	13 (13.4%)	0	0	0	0
尿路感染	8 (15.7%)	3 (12.0%)	2 (9.5%)	13 (13.4%)	0	0	0	0
副鼻腔炎	4 (7.8%)	2 (8.0%)	1 (4.8%)	7 (7.2%)	0	0	0	0
気管支炎	1 (2.0%)	1 (4.0%)	2 (9.5%)	4 (4.1%)	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)
インフルエンザ	2 (3.9%)	2 (8.0%)	0	4 (4.1%)	0	0	0	0
帯状疱疹	2 (3.9%)	1 (4.0%)	0	3 (3.1%)	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
結膜炎	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
眼感染	0	2 (8.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
麦粒腫	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
限局性感染	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
肺炎	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
膀胱炎	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
憩室炎	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
胃腸炎	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
ウイルス性消化管感染	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
真菌性性器感染	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
切開部位感染	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
咬傷感染	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0

	TEAEs				Related TEAEs			
	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total
喉頭炎	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
下気道感染	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
肺感染	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
術後創感染	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
前立腺感染	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
鼻炎	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
根管感染	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
敗血症	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
足部白癬	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
細菌性尿路感染	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (49.0%)	12 (48.0%)	9 (42.9%)	46 (47.4%)	3 (5.9%)	3 (12.0%)	2 (9.5%)	8 (8.2%)
咳嗽	10 (19.6%)	6 (24.0%)	2 (9.5%)	18 (18.6%)	0	0	0	0
呼吸困難	4 (7.8%)	7 (28.0%)	3 (14.3%)	14 (14.4%)	2 (3.9%)	2 (8.0%)	2 (9.5%)	6 (6.2%)
鼻閉	4 (7.8%)	3 (12.0%)	0	7 (7.2%)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	3 (5.9%)	2 (8.0%)	1 (4.8%)	6 (6.2%)	0	0	0	0
鼻出血	1 (2.0%)	3 (12.0%)	1 (4.8%)	5 (5.2%)	0	0	0	0
気道うっ血	1 (2.0%)	1 (4.0%)	3 (14.3%)	5 (5.2%)	0	0	0	0
鼻漏	4 (7.8%)	1 (4.0%)	0	5 (5.2%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
湿性咳嗽	1 (2.0%)	2 (8.0%)	0	3 (3.1%)	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	1 (2.0%)	2 (8.0%)	0	3 (3.1%)	0	0	0	0
咽喉刺激感	1 (2.0%)	2 (8.0%)	0	3 (3.1%)	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
しゃっくり	0	2 (8.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
息詰まり	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
鼻乾燥	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
肺高血圧症	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
くしゃみ	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
上気道咳症候群	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
あくび	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0

	TEAEs				Related TEAEs			
	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total
腎および尿路障害	28 (54.9%)	9 (36.0%)	5 (23.8%)	42 (43.3%)	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)
頻尿	9 (17.6%)	3 (12.0%)	2 (9.5%)	14 (14.4%)	0	0	0	0
血尿	8 (15.7%)	2 (8.0%)	2 (9.5%)	12 (12.4%)	0	0	0	0
夜間頻尿	4 (7.8%)	2 (8.0%)	0	6 (6.2%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
尿失禁	3 (5.9%)	3 (12.0%)	0	6 (6.2%)	0	0	0	0
尿閉	5 (9.8%)	0	1 (4.8%)	6 (6.2%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
排尿困難	3 (5.9%)	2 (8.0%)	0	5 (5.2%)	0	0	0	0
腎結石症	2 (3.9%)	1 (4.0%)	1 (4.8%)	4 (4.1%)	0	0	0	0
水腎症	3 (5.9%)	0	0	3 (3.1%)	0	0	0	0
腎機能障害	3 (5.9%)	0	0	3 (3.1%)	0	0	0	0
急性腎障害	1 (2.0%)	0	1 (4.8%)	2 (2.1%)	0	0	0	0
膀胱出口部閉塞	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
膀胱痙縮	1 (2.0%)	0	1 (4.8%)	2 (2.1%)	0	0	0	0
尿路出血	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
失禁	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
膀胱障害	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
膀胱腫瘤	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
水尿管症	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
白血球尿	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
尿意切迫	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
多尿	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
蛋白尿	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
腎嚢胞	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
腎不全	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
腎腫瘤	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
腹圧性尿失禁	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
尿管結石症	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
尿道痛	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
膀胱出血	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
排尿躊躇	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
尿路痛	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
尿流量減少	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	21 (41.2%)	13 (52.0%)	5 (23.8%)	39 (40.2%)	11 (21.6%)	8 (32.0%)	2 (9.5%)	21 (21.6%)
発疹	7 (13.7%)	4 (16.0%)	0	11 (11.3%)	4 (7.8%)	2 (8.0%)	0	6 (6.2%)
そう痒症	6 (11.8%)	3 (12.0%)	0	9 (9.3%)	5 (9.8%)	2 (8.0%)	0	7 (7.2%)

	TEAEs				Related TEAEs			
	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total
全身性皮疹	2 (3.9%)	5 (20.0%)	0	7 (7.2%)	0	2 (8.0%)	0	2 (2.1%)
脱毛症	4 (7.8%)	2 (8.0%)	0	6 (6.2%)	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)
皮膚乾燥	1 (2.0%)	3 (12.0%)	1 (4.8%)	5 (5.2%)	0	2 (8.0%)	1 (4.8%)	3 (3.1%)
斑状皮疹	2 (3.9%)	0	1 (4.8%)	3 (3.1%)	2 (3.9%)	0	1 (4.8%)	3 (3.1%)
斑状丘疹状皮疹	3 (5.9%)	0	0	3 (3.1%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
皮膚病変	2 (3.9%)	1 (4.0%)	0	3 (3.1%)	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
爪床障害	0	0	2 (9.5%)	2 (2.1%)	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)
寝汗	0	2 (8.0%)	0	2 (2.1%)	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
光線角化症	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
水疱	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
皮膚炎	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
接触皮膚炎	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
薬疹	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
斑状出血	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
湿疹	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
貨幣状湿疹	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
紅斑	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
毛髪成長異常	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
多汗症	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
貧毛症	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
嵌入爪	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
扁平苔癬	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
爪破損	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
皮膚疼痛	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
点状出血	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
全身性そう痒症	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
紫斑	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
丘疹性皮疹	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)
皮膚萎縮	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
皮膚剥脱	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
皮膚臭異常	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
一過性棘融解性皮膚症	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0

	TEAEs				Related TEAEs			
	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total
代謝および栄養障害	21 (41.2%)	8 (32.0%)	8 (38.1%)	37 (38.1%)	10 (19.6%)	1 (4.0%)	2 (9.5%)	13 (13.4%)
食欲減退	7 (13.7%)	4 (16.0%)	5 (23.8%)	16 (16.5%)	5 (9.8%)	1 (4.0%)	2 (9.5%)	8 (8.2%)
高コレステロール血症	5 (9.8%)	1 (4.0%)	2 (9.5%)	8 (8.2%)	4 (7.8%)	0	0	4 (4.1%)
高血糖	5 (9.8%)	1 (4.0%)	0	6 (6.2%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
高カリウム血症	3 (5.9%)	2 (8.0%)	0	5 (5.2%)	0	0	0	0
低カルシウム血症	2 (3.9%)	0	2 (9.5%)	4 (4.1%)	0	0	0	0
脱水	1 (2.0%)	2 (8.0%)	0	3 (3.1%)	0	0	0	0
低マグネシウム血症	3 (5.9%)	0	0	3 (3.1%)	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (2.0%)	0	1 (4.8%)	2 (2.1%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
低血糖	1 (2.0%)	0	1 (4.8%)	2 (2.1%)	0	0	0	0
低カリウム血症	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
低リン酸血症	1 (2.0%)	0	1 (4.8%)	2 (2.1%)	0	0	0	0
食欲障害	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
糖尿病	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
痛風	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
高マグネシウム血症	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
低アルブミン血症	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
血液量減少症	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
食欲亢進	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
栄養障害	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
臨床検査	22 (43.1%)	9 (36.0%)	5 (23.8%)	36 (37.1%)	11 (21.6%)	4 (16.0%)	2 (9.5%)	17 (17.5%)
体重減少	9 (17.6%)	2 (8.0%)	2 (9.5%)	13 (13.4%)	5 (9.8%)	0	0	5 (5.2%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3 (5.9%)	3 (12.0%)	2 (9.5%)	8 (8.2%)	3 (5.9%)	3 (12.0%)	2 (9.5%)	8 (8.2%)
体重増加	1 (2.0%)	3 (12.0%)	1 (4.8%)	5 (5.2%)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (3.9%)	0	1 (4.8%)	3 (3.1%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
血中クレアチニン増加	1 (2.0%)	1 (4.0%)	1 (4.8%)	3 (3.1%)	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	2 (3.9%)	1 (4.0%)	0	3 (3.1%)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)
血中ビリルビン増加	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0

	TEAEs				Related TEAEs			
	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total
呼吸音異常	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
心雑音	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
細胞診異常	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
心拍数増加	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
眼圧上昇	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
リンパ節触知	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
好中球数増加	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	21 (41.2%)	6 (24.0%)	2 (9.5%)	29 (29.9%)	3 (5.9%)	0	0	3 (3.1%)
転倒	9 (17.6%)	0	0	9 (9.3%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
挫傷	2 (3.9%)	1 (4.0%)	0	3 (3.1%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
肉離れ	1 (2.0%)	1 (4.0%)	1 (4.8%)	3 (3.1%)	0	0	0	0
肋骨骨折	2 (3.9%)	1 (4.0%)	0	3 (3.1%)	0	0	0	0
圧迫骨折	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
眼挫傷	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
靭帯捻挫	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
四肢損傷	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
腰椎骨折	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
処置による疼痛	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
皮膚擦過傷	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
歯牙破折	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
造影剤反応	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
足骨折	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
手骨折	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
関節損傷	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
裂傷	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
筋挫傷	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
骨盤骨折	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
交通事故	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
胸骨骨折	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
サンバーン	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
腱断裂	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
胸椎骨折	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
上肢骨折	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
ウロストミー合併症	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0

	TEAEs				Related TEAEs			
	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total
創合併症	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
創傷出血	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
手首関節骨折	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
精神障害	13 (25.5%)	8 (32.0%)	5 (23.8%)	26 (26.8%)	4 (7.8%)	3 (12.0%)	0	7 (7.2%)
不眠症	5 (9.8%)	4 (16.0%)	1 (4.8%)	10 (10.3%)	4 (7.8%)	2 (8.0%)	0	6 (6.2%)
不安	4 (7.8%)	2 (8.0%)	1 (4.8%)	7 (7.2%)	0	0	0	0
錯乱状態	2 (3.9%)	2 (8.0%)	1 (4.8%)	5 (5.2%)	0	0	0	0
感情不安定	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
うつ病	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
異常な夢	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
抑うつ気分	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
情動障害	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
幻覚	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
初期不眠症	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
易刺激性	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
リビドー減退	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
悪夢	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
睡眠障害	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
涙ぐむ	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
血管障害	17 (33.3%)	8 (32.0%)	1 (4.8%)	26 (26.8%)	7 (13.7%)	4 (16.0%)	0	11 (11.3%)
ほてり	10 (19.6%)	5 (20.0%)	0	15 (15.5%)	7 (13.7%)	4 (16.0%)	0	11 (11.3%)
高血圧	7 (13.7%)	1 (4.0%)	0	8 (8.2%)	0	0	0	0
低血圧	2 (3.9%)	1 (4.0%)	0	3 (3.1%)	0	0	0	0
大動脈瘤	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
動脈閉塞性疾患	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
動脈炎	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
血液量減少性ショック	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
起立性高血圧	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
末梢性虚血	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
末梢静脈疾患	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	11 (21.6%)	8 (32.0%)	6 (28.6%)	25 (25.8%)	4 (7.8%)	2 (8.0%)	0	6 (6.2%)
貧血	9 (17.6%)	5 (20.0%)	3 (14.3%)	17 (17.5%)	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)
白血球減少症	4 (7.8%)	1 (4.0%)	0	5 (5.2%)	2 (3.9%)	1 (4.0%)	0	3 (3.1%)

	TEAEs				Related TEAEs			
	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total
血小板減少症	1 (2.0%)	2 (8.0%)	0	3 (3.1%)	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
リンパ節症	0	1 (4.0%)	1 (4.8%)	2 (2.1%)	0	0	0	0
好中球減少症	1 (2.0%)	0	1 (4.8%)	2 (2.1%)	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
リンパ球減少症	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
眼障害	13 (25.5%)	7 (28.0%)	1 (4.8%)	21 (21.6%)	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
霧視	4 (7.8%)	2 (8.0%)	1 (4.8%)	7 (7.2%)	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
視力障害	3 (5.9%)	1 (4.0%)	0	4 (4.1%)	0	0	0	0
白内障	1 (2.0%)	2 (8.0%)	0	3 (3.1%)	0	0	0	0
眼痛	1 (2.0%)	2 (8.0%)	0	3 (3.1%)	0	0	0	0
流涙増加	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
眼瞼炎	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
結膜出血	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
眼出血	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
眼刺激	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
緑内障	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
光輪視	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
眼充血	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
高眼圧症	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
硝子体剥離	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
内分泌障害	11 (21.6%)	4 (16.0%)	1 (4.8%)	16 (16.5%)	8 (15.7%)	2 (8.0%)	1 (4.8%)	11 (11.3%)
甲状腺機能低下症	11 (21.6%)	3 (12.0%)	1 (4.8%)	15 (15.5%)	8 (15.7%)	2 (8.0%)	1 (4.8%)	11 (11.3%)
甲状腺腫	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11 (21.6%)	4 (16.0%)	1 (4.8%)	16 (16.5%)	0	0	0	0
扁平上皮癌	3 (5.9%)	1 (4.0%)	0	4 (4.1%)	0	0	0	0
基底細胞癌	3 (5.9%)	0	0	3 (3.1%)	0	0	0	0
悪性黒色腫	2 (3.9%)	1 (4.0%)	0	3 (3.1%)	0	0	0	0
甲状腺の良性新生物	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
癌疼痛	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
結腸直腸腺癌	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
多形性神経膠芽細胞腫	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
肝細胞癌	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
カポジ肉腫	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0

	TEAEs				Related TEAEs			
	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total
食道癌	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
舌新生物	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
尿道新生物	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
心臓障害	7 (13.7%)	4 (16.0%)	0	11 (11.3%)	0	0	0	0
頻脈	2 (3.9%)	2 (8.0%)	0	4 (4.1%)	0	0	0	0
狭心症	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
心房細動	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
うっ血性心不全	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
不整脈	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
心房粗動	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
心筋梗塞	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
心筋虚血	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	6 (11.8%)	1 (4.0%)	1 (4.8%)	8 (8.2%)	3 (5.9%)	1 (4.0%)	0	4 (4.1%)
女性化乳房	2 (3.9%)	1 (4.0%)	0	3 (3.1%)	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)
乳房圧痛	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)	2 (3.9%)	0	0	2 (2.1%)
亀頭包皮炎	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
陰茎浮腫	0	0	1 (4.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0
性機能不全	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
精巣痛	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
耳および迷路障害	3 (5.9%)	4 (16.0%)	0	7 (7.2%)	0	0	0	0
耳鳴	1 (2.0%)	2 (8.0%)	0	3 (3.1%)	0	0	0	0
耳痛	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
耳そう痒症	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
耳垢分泌過多	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
聴力低下	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
免疫系障害	3 (5.9%)	1 (4.0%)	0	4 (4.1%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
季節性アレルギー	1 (2.0%)	1 (4.0%)	0	2 (2.1%)	0	0	0	0
アレルギー性浮腫	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
薬物過敏症	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)
過敏症	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
肝胆道系障害	2 (3.9%)	1 (4.0%)	0	3 (3.1%)	0	0	0	0
胆石症	2 (3.9%)	1 (4.0%)	0	3 (3.1%)	0	0	0	0
脂肪肝	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0

	TEAEs				Related TEAEs			
	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total	Cohort 1 (Non-Metatstatic)	Cohort 2 (Metastatic/Tx-naive)	Cohort 3 (Metastatic/Post-abiraterone)	Total
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0
脊髄小脳失調症	1 (2.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0

Note: Table includes Grade 5 events.
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A TEAE is categorized as related if assessed by the investigator as related to study agent.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events occurring or worsened in severity, on or after the first dose and within 28 days of last dose of study drug. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE_J01_001P2.RTF] [JNJ-56021927\ARN-509-001\DBR_CSRADDENDUM\RE_ADHOC\PROD\TSFAE_J01_001P2.SAS] 06OCT2017, 15:29

2.7.6.14　国内臨床第 I 相試験（56021927PCR1008 試験，評価資料：5.3.5.2.2）

2.7.6.14.1　概要

2.7.6.14.1.1　計画

(1) 治験の標題

転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者を対象としたアンドロゲン受容体（AR）アンタゴニスト JNJ-56021927（アパルタミド，以下本薬）の第 I 相試験

(2) 治験実施医療機関

日本 4 施設

(3) 公表文献（引用文献）

なし

(4) 治験実施期間

2014 年 7 月 1 日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）

(5) 開発の相

第 I 相

(6) 目的

主要目的

本治験の主要目的は，日本人の mCRPC 患者を対象に，本薬の国際共同第 III 相試験での用量である 240 mg/日の安全性及び忍容性を評価することであった。

副次目的

本治験の副次目的は，単回投与後及び反復投与後のアパルタミドの薬物動態（PK）を評価することであった。

探索的目的

探索的目的は以下のとおりであった。

- 抗腫瘍効果の検討
- 本薬投与前後の内分泌ホルモン変化の検討
- チトクローム P450（CYP）3A4 活性の内因性マーカーである血漿中 4β－ヒドロキシコレステロール濃度の検討

(7) 治験方法

本治験は，日本人の mCRPC 患者を対象とした本薬の安全性，忍容性，PK 及び予備的な抗腫瘍効果を評価する多施設共同，非盲検，第 I 相試験であった。本治験には，6 例を組み入れることとした。

本治験は，スクリーニング期（初回投与前 28 日以内），投与期（PK Week 及び連続投与期）及び後観察期（最終投与後 30 日まで）の 3 期で構成された。

投与期間中，PK Week Day 1 に本薬 240 mg を単回経口投与し，1 週間観察し，安全性，忍容性及び PK（投与前及び投与後 96 時間）を評価した（PK Week）。サイクル 1 Day 1 に被験者を再評価し，PK Week の安全性プロファイルが許容範囲とみなされた場合，同一用量で 1 日 1 回反復経口投与を開始することとした（連続投与期）。投与サイクルは 28 日間とした。被験者をさらに 4 週間（サイクル 1）観察し，サイクル 1 の安全性，忍容性及び PK（サイクル 1 Day 22 の投与前及び投与後 24 時間）を評価した。用量制限毒性（DLT）評価期間は，PK Week（1 週間）及びサイクル 1（4 週間）の計 5 週間とした。PK Week Day 1 の初回投与から，サイクル 2 Day 1 までの規定されたすべての手順を終了するまでの間，被験者を入院させた。サイクル 2 以降は継続投与試験の位置づけとした。被験者は，疾患進行，許容できない有害事象又は投与中止まで，投与サイクルを継続した。サイクル 2 以降，被験者は入院しなかった。投与終了（EOT）来院は，本薬の最終投与後 28 日以内又は悪性腫瘍に対する他の新規の全身療法の開始前（いずれか早い日）とした。

本治験では，有効性，ホルモン濃度及び血漿中 4β－ヒドロキシコレステロール濃度も評価した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

6 例を組み入れる計画とした。

解析時

6 例を安全性，有効性及び PK の解析対象集団とした。

(9) 診断及び主な組入れ基準

本治験の対象は，20 歳以上の日本人の mCRPC を有する男性で，第 2 世代抗アンドロゲン薬又は CYP17 阻害薬の投与歴がなく，タキサン系化学療法歴が 2 レジメン以下の患者とした。

(10) 被験薬，含量，剤型及びバッチ番号

本治験で使用した本薬の剤型は，軟カプセル剤及び錠剤であった。当初，軟カプセル剤を使用していたが，治験実施計画書改訂 3 から錠剤に切り替えた。軟カプセル剤及び錠剤には，アパルタミドがそれぞれ 30 mg 及び 60 mg 含有されていた。治験薬のバッチ番号及び使用期限を以下の表に示す。

表 2.7.6.14-1 治験薬のバッチ番号及び使用期限

治験薬	バッチ番号	使用期限
アパルタミド 30 mg 軟カプセル剤	[redacted]	[redacted]
アパルタミド 30 mg 軟カプセル剤	[redacted]	[redacted]
アパルタミド 30 mg 軟カプセル剤	[redacted]	[redacted]
アパルタミド 30 mg 軟カプセル剤	[redacted]	[redacted]
アパルタミド 30 mg 軟カプセル剤	[redacted]	[redacted]
アパルタミド 30 mg 軟カプセル剤	[redacted]	[redacted]
アパルタミド 30 mg 軟カプセル剤	[redacted]	[redacted]
アパルタミド 30 mg 軟カプセル剤	[redacted]	[redacted]
アパルタミド 30 mg 軟カプセル剤	[redacted]	[redacted]
アパルタミド 30 mg 軟カプセル剤	[redacted]	[redacted]
アパルタミド 60 mg 錠剤	[redacted]	[redacted]
アパルタミド 60 mg 錠剤	[redacted]	[redacted]

(11) 対照薬，含量，剤型及びバッチ番号

なし

(12) 投与期間

組み入れた被験者に対し，本薬 240 mg を PK Week Day 1 の朝に単回経口投与した。1 週間後のサイクル 1 Day 1 に被験者の安全性を再評価し，安全性プロファイルが許容範囲であるとみなされた場合，同じ時間に同一用量で 1 日 1 回反復経口投与を開始した。サイクル 2 以降は，サイクル 1 と同一用量で 1 日 1 回経口投与した。本薬は疾患進行，許容できない有害事象，同意撤回又は死亡のいずれか早い時点まで継続投与した。

(13) 評価基準

<u>薬物動態</u>

アパルタミド及び活性代謝物 JNJ-56142060 の血漿中濃度測定のために，静脈血（約 3 mL/検体）を採取した。バリデートされた特異的かつ高感度な液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を用いて血漿試料を分析し，アパルタミド 及び JNJ-56142060 の血漿中濃度を測定した。アパルタミドの PK パラメータとして，最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），終末相の消失半減期（$t_{1/2,\lambda}$），及び投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{0\text{-}24}$）を検討した。投与後 0 時間から最終濃度定量可能時点までの AUC（AUC_{last}）及び投与後 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{∞}）は，単回経口投与後（PK Week）にのみ算出した。投与直前のトラフにおける血漿中濃度（C_{trough}），累積率，実効半減期（EHL）及びピークからトラフまでの変動率（PTF%）は，反復経口投与後（サイクル 1 以降）にのみ算出した。JNJ-56142060 の PK パラメータとして C_{max}，t_{max}，$AUC_{0\text{-}24}$，C_{trough}，及び累積率を検討した。また， C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の代謝物／親化合物比（MPR）を算出した。

有効性

本治験の抗腫瘍効果は，前立腺癌臨床試験ワーキンググループ 2 の規準及び Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）Version 1.1 を用いて評価した。

前立腺特異抗原（PSA）：

血清中 PSA 濃度は，スクリーニング時，PK Week Day 1，各サイクルの Day 1，及び EOT 時に中央検査機関で測定した。

軟部組織病変：

視認可能な腫瘍を RECIST Version 1.1 を用いて，スクリーニング時，3 サイクルごと（サイクル 4 Day 1，サイクル 7 Day 1，サイクル 10 Day 1，以後続く）及び EOT 時に評価した。病変は，測定可能病変（標的病変）又は測定不能病変（非標的病変）に分類した。

骨病変：

放射性核種骨スキャンをスクリーニング時，3 サイクルごと（サイクル 4 Day 1，サイクル 7 Day 1，サイクル 10 Day 1，以後続く）及び EOT 時に実施した。

疾患進行の基準：

PSA 増悪，X 線画像上の疾患進行及び臨床上の疾患進行

安全性

安全性は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図（ECG）及び身体所見により評価した。

忍容性

DLT 発現率に基づき，日本人被験者に対する本薬 240 mg/日の忍容性を評価した。DLT の発現割合が 33%未満であった場合，本薬 240 mg/日は忍容性があるとした。

ホルモンの評価

ホルモンの測定を PK Week Day 1，3 サイクルごと（サイクル 4 Day 1，サイクル 7 Day 1，サイクル 10 Day 1，以後続く）及び EOT 時に中央検査機関で実施した。ホルモン検査項目は，総テストステロン，遊離テストステロン，ジヒドロテストステロン，エストラジオール，デヒドロエピアンドロステロン硫酸エステル，アンドロステンジオン及び性ホルモン結合グロブリンとした。

血漿中 4β－ヒドロキシコレステロール濃度の評価

血漿中 4β－ヒドロキシコレステロール濃度（CYP3A4 活性の内因性マーカー）は，PK Week Day 1（投与前，ベースライン），サイクル 1 Day 1（投与前），サイクル 1 Day 15（投与前），及びサイクル 2 Day 1（投与前）に評価した。また，必要に応じて，サイクル 3 Day 1（投与前）及びそれ以降の血漿中 4β－ヒドロキシコレステロール濃度を評価した。

(14) 統計手法

被験者数の決定

本治験には本薬 240 mg/日の忍容性を評価するため 6 例を組み入れた。240 mg/日の投与で 2 例に DLT が認められた場合，更に 3～6 例を 240 mg/日の投与又は 240 mg/日未満（120 mg/日又は 180 mg/日）の投与に追加することとし，各用量で最大 12 例までの追加を可とした。被験者数は統計学的推測に基づくものではなかった。本治験の被験者数は，一般に初期の臨床開発試験で用いられており，安全性と忍容性の臨床的判断及び PK プロファイルの評価を可能にすると考えた。

解析対象集団

本治験の解析対象集団は以下のとおり定義した。

All Treated Population：

本薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者。特に断りのない場合，本集団を有効性及び安全性の解析に用いた。

PK 解析対象集団：

本薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者で，投与期間中に濃度測定用検体を少なくとも 1 回採取された被験者。

薬物動態

単回経口投与後（PK Week）及び反復経口投与後（サイクル 1 Day 22）のアパルタミド及び JNJ-56142060 の PK パラメータ及び MPR を Phoenix WinNonlin（Version 6.4）を用いてノンコンパートメント解析により算出した。個別データ及び／又は記述統計量に基づき，C_{trough} の時間推移をプロットして定常状態への到達を評価した。

アパルタミド及び JNJ-56142060 の各評価時点の血漿中濃度データは記述統計量を用いて要約した。アパルタミド及び JNJ-56142060 について，平均（± SD）及び個別の血漿中濃度の時間推移を図示した。また，アパルタミド及び JNJ-56142060 のトラフ濃度の平均値と個別データを評価時点ごとに示した。

有効性

PSA 評価については以下に示す：

- 12 週時点における，PSA 値のベースライン後の変化率を記述統計量を用いて要約し，ウォーターフォールプロットに示した。また，12 週時点の PSA 値のベースライン後の低下を度数分布表に要約した（少なくとも 30%，50%，75%及び 90% PSA 低下）。
- 投与期間中における，PSA 値のベースライン後の最大低下率を記述統計量を用いて要約し，ウォーターフォールプロットに示した。また，投与期間中の PSA 値のベースライン後の最大低下を度数分布表に要約した（少なくとも 30%，50%，75%及び 90% PSA 低下）。
- 来院別に，PSA 値及びベースライン後の変化率を記述統計量を用いて要約した。また，被験者別に，PSA 値及びベースライン後の変化率を図示した。

・ PSA 無増悪期間を記述統計量を用いて要約した。PSA 無増悪期間の中央値を Kaplan-Meier 法により推定した。イベント発現日は PSA 増悪の初回測定日と定義した。イベントが発現しなかった被験者は，無増悪 PSA の最終測定日を打ち切り日とした。PSA 評価及び PSA 無増悪期間を一覧表にした。

疾患進行を認めた被験者数を要約表に示した。腫瘍評価及び骨スキャン評価は被験者一覧に示した。

安全性

有害事象：

有害事象の概要として，DLT，すべての有害事象，治験薬と関連性がある［因果関係が「可能性小（possible）」，「可能性大（probable）」又は「ほぼ確実（very likely）」と判断された］有害事象，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び死亡に至った有害事象をそれぞれ度数分布表に要約した。具体的には，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別のすべての有害事象，SOC 及び PT 別の Grade 3 以上の有害事象，SOC 及び PT 別の投与中止／減量／投与中断に至った有害事象及び重篤な有害事象，SOC 及び PT 別の治験薬と関連性がある有害事象，SOC 及び PT 別の治験薬と関連性がある重篤な有害事象／投与中止／死亡，並びに SOC 及び PT 別の注目すべき有害事象を度数分布表に要約した。DLT，有害事象，死亡に至った有害事象，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を一覧表にした。「痙攣発作」，「皮疹」，「甲状腺機能低下症」，「転倒」及び「骨折」を注目すべき有害事象とし，詳細を別途記載した。

臨床検査：

治験期間中の有害事象の最悪グレード及びベースラインから最悪のグレードまでの変化を示した。また，臨床検査データを一覧表にした。臨床検査値異常が認められた被験者も一覧表にした。

バイタルサイン及び身体所見：

バイタルサイン及び身体所見データを一覧表にした。また，規定の各評価時点のバイタルサインデータを要約した。

ECG：

来院別に，ECG パラメータ［心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，Bazett 法で補正した QT 間隔（QTcB）及び Fridericia 法で補正した QT 間隔（QTcF）］を記述統計量を用いて要約した。また，ECG パラメータの測定値を一覧表にした。また，投与後の補正 QT 間隔（QTc）の異常値及びベースラインからの変化量を度数分布表に示した。

ホルモンの評価

来院別に，各ホルモン濃度（総テストステロン，遊離テストステロン，ジヒドロテストステロン，エストラジオール，デヒドロエピアンドロステロン硫酸エステル，アンドロステンジオン及び性ホルモン結合グロブリン）及びベースラインからの変化率を連続変数の記述統計量を用いて要約した。また，ホルモン濃度を一覧表にした。

血漿中 4β－ヒドロキシコレステロール濃度の評価

血漿中 4β－ヒドロキシコレステロール濃度を記述統計量を用いて評価時点ごとに要約した。また，個別血漿中 4β－ヒドロキシコレステロール濃度を一覧表にした。平均（± SD）及び個別値の血漿中 4β－ヒドロキシコレステロール濃度の時間推移を図示した。

2.7.6.14.1.2　結果

(1) 対象集団

6 例が本薬を投与された。データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，6 例中 5 例（83.3%）が治験薬投与を中止し，1 例（16.7%）が治験薬投与を継続していた。中止理由は，疾患進行［6 例中 3 例（50.0%）］，医師の判断及び同意撤回［それぞれ 6 例中 1 例（16.7%）］であった。

年齢の中央値は 78.0 歳（範囲：70～85 歳）であり，体格指数の中央値は 22.25 kg/m^2（範囲：20.5～23.0 kg/m^2）であった。

初回診断での Gleason スコアは，6 例中 4 例（66.7%）が 8 以上，1 例（16.7%）が 7，及び 1 例（16.7%）が 7 未満であった。ベースライン時において，6 例中 1 例（16.7%）は骨病変のみを有し，2 例（33.3%）は軟部組織病変のみを有し，3 例（50.0%）は骨病変と軟部組織病変の両方を有していた。6 例すべて（100%）においてベースラインの Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）スコアは 0 又は 1 であった。ベースラインでの PSA 値の中央値は 54.4 ng/mL（範囲：8.9～310.1 ng/mL）であった。

前立腺癌の治療歴は，手術（2/6 例）［両側精巣摘除術と根治的前立腺摘除術が各 1 例（16.7%）］，ホルモン療法（6 例すべて），放射線療法（1/6 例）［小線源療法が 1 例（16.7%）］，及びその他［2/6 例（33.3%）］であった。前立腺癌の前治療に化学療法歴のある被験者はいなかった。6 例すべてが前立腺癌の治療に 2 レジメン以上のホルモン療法を施行されていた。

PK Week を除いたサイクル 1 Day 1 以降の治験薬投与期間の中央値は 169.0 日（範囲：74～869 日）であった。データカットオフ時点では，6 例すべてが 3 サイクル以上，及び 6 例中 2 例（33.3%）が 30 サイクル以上治験薬を投与されていた。

6 例中 2 例（33.3%）が治験期間中に軟カプセル剤を錠剤に切り替えた。1 例はサイクル 18 で切り替え，もう 1 例はサイクル 21 で切り替えた。

(2) 薬物動態

PK 評価においては，すべての被験者及び評価時点に軟カプセル剤が投与されていた。本薬の単回投与後及び反復投与後のアパルタミドの t_{max} の中央値は，それぞれ 1.58 時間及び 1.44 時間であった。

反復投与後（サイクル 1 Day 22，4 週時），アパルタミド及び JNJ-56142060 の血漿中曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）に顕著な蓄積が認められ，$AUC_{0\text{-}24}$ の累積率の平均値はそれぞれ 3.55 及び 57.3 であった。4 週時のアパルタミドの EHL 及び PTF%の平均値はそれぞれ 50.2 時間及び 177%であった。トラフ濃度－時間推移より，サイクル 1 Day 22（4 週時）及びサイクル 2 Day 1（5 週

時）にはアパルタミド及び JNJ-56142060 がそれぞれ定常状態に到達していたことが示唆された。単回投与後及び反復投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24} の個体間変動はそれぞれ 21%以下であった。

単回投与後及び反復投与後の MPR の平均値は，C_{max} がそれぞれ 0.0987 及び 0.951，並びに AUC_{0-24} がそれぞれ 0.0814 及び 1.24 であった。

(3) 有効性

PSA

12 週時点の PSA 値のベースライン後の変化率の中央値は，-75.0%（範囲：-2.0%～-97.9%）であった。投与期間中の PSA 値のベースライン後の最大低下率の中央値は，-88.3%（範囲：-41.6%～-99.8%）であった。EOT 時の PSA 値のベースライン後の変化率の中央値は，-31.3%（範囲：47.2%～-86.6%）であった。

6 例中 4 例（66.7%）で PSA 奏効（ベースラインと比較して 12 週時点の PSA 値が 50%以上低下）が認められた。ベースラインと比較して 12 週時点の PSA 値が 75%以上低下した被験者は 3 例（50.0%），90%以上低下した被験者は 2 例（33.3%）であった。

疾患進行

データカットオフ時点で 6 例中 4 例（66.7%）に疾患進行が認められた。6 例中 2 例（33.3%）は PSA 増悪及び X 線画像上の疾患進行，1 例（16.7%）は臨床上の疾患進行，及び 1 例（16.7%）は治験担当医師により確定された疾患進行であった。この 1 例は治験実施計画書で規定された疾患進行の基準を満たしていなかったが，治験担当医師により疾患進行と評価された。

(4) 安全性

有害事象

6 例すべてに 1 件以上の有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象が認められた。本治験では死亡は認められなかった。2 例以上に認められた有害事象は，腹部不快感，鼻咽頭炎，味覚異常，発疹及びほてりであった［それぞれ 6 例中 2 例（33.3%）］。その他の有害事象はすべて各 1 例（16.7%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬と関連性がある有害事象は，腹部不快感，味覚異常及びほてりであった［それぞれ 6 例中 2 例（33.3%）］。その他の治験薬と関連性がある有害事象はすべて各 1 例（16.7%）に認められた。

データカットオフ時点までに，Grade 4 又は 5 の有害事象は認められなかった。6 例中 2 例（33.3%）に Grade 3 の有害事象が認められ，1 例は脊髄圧迫及び 1 例は腎障害であった。両事象は治験担当医師により治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。6 例中 1 例（16.7%）は，重篤な有害事象である Grade 3 の脊髄圧迫が Day 82 に認められ，治験薬投与を中止した。当該事象はデータカットオフ時点で軽快と報告された。治験担当医師は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

6 例中 2 例（33.3%）に治験薬の投与中断に至った有害事象が認められた。1 例は Grade 2 の全身性皮疹，及び 1 例は Grade 1 の中毒性皮疹であった。両事象について治験担当医師は治験薬との因果関係を「可能性大」と判断した。

注目すべき有害事象は 6 例中 3 例（50.0%）に認められた。1 例は Grade 1 の発疹及び Grade 2 の全身性皮疹（2 件），1 例は Grade 1 の発疹，並びに 1 例は Grade 1 の肋骨骨折であった。本治験において痙攣発作は認められなかった。

DLT は本治験では認められなかった。

臨床検査

血液学的検査値異常に関し，Grade 2 の白血球数減少［6 例中 2 例（33.3%）］，好中球数減少及び貧血［それぞれ 6 例中 1 例（16.7%）］が認められた。また，Grade 3 のリンパ球数減少及びリンパ球数増加［それぞれ 6 例中 1 例（16.7%）］が認められた。データカットオフ時点で認められたその他の血液学的検査値異常はすべて Grade 1 又は 0 であった。

血液生化学検査値異常に関し，Grade 2 のクレアチニン増加及び低カリウム血症［それぞれ 6 例中 1 例（16.7%）］が認められた。データカットオフ時点で認められたその他の血液生化学検査値異常はすべて Grade 1 又は 0 であった。

その他の安全性

治験期間中に ECG データの臨床的に意味のある変化は認められなかった。QTcF 又は QTcB が 500 msec を上回る被験者，ベースラインからの変化量が 60 msec を上回る被験者，又は臨床的に意味のある異常値を認めた被験者はいなかった。

(5) ホルモンの評価

サイクル 4 Day 1（2 例）でのテストステロン濃度のベースラインからの変化量の平均値は 0.10 nmol/L （SD：0.141 nmol/L）であった。EOT 時（1 例）のジヒドロテストステロン濃度のベースラインからの変化量の平均値は，-0.10 nmol/L であった。EOT 時のベースラインからの変化量の平均値は，デヒドロエピアンドロステロン硫酸エステル濃度が 0.405 µmol/L（SD：0.4422 µmol/L）（4 例），アンドロステンジオン濃度が 0.900 nmol/L（SD：1.1408 nmol/L）（4 例），及び性ホルモン結合グロブリン濃度が 29.25 nmol/L（SD：54.861 nmol/L）（4 例）であった。

(6) 血漿中 4β－ヒドロキシコレステロール濃度の評価

血漿中 4β－ヒドロキシコレステロール濃度は，本薬 240 mg/日の投与開始後に上昇し，サイクル 3 Day 1 にプラトーに達し，その後サイクル 6 Day 1 まで維持された。

血漿中 4β－ヒドロキシコレステロール濃度のベースラインからの変化量の平均値は，サイクル 1 Day 1（6 例）で 18.542 nmol/L（SD：22.6751 nmol/L），サイクル 3 Day 1（6 例）で 1698.917 nmol/L（SD：267.9640 nmol/L），及びサイクル 6 Day 1（3 例）で 1752.000 nmol/L（SD：125.5739 nmol/L）であった。

2.7.6.14.1.3　結論

- 本薬は日本人の mCRPC 患者において安全かつ忍容性も良好であった。本治験においてDLT は認められず，データカットオフ時点までに新たな安全性に関する懸念は認められなかった。
- 本薬 240 mg/日の反復投与後，アパルタミド及び JNJ-56142060 の血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）に顕著な蓄積が認められ， AUC_{0-24} の累積率の平均値はそれぞれ 3.55 及び 57.3 であった。反復投与後の MPR は，C_{max} が 0.951 及び AUC_{0-24} が 1.24 であった。
- 本薬 240 mg/日投与において，日本人の mCRPC 患者で PSA 値は低下した。

2.7.6.14.2　有害事象

PCR1008 試験で認められた，すべての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.14-2 に示す。

表 2.7.6.14-2 有害事象発現状況（PCR1008 試験，安全性解析対象集団）

	TEAEs	Related TEAEs
Analysis set: All-treated	6	6
Total number of subjects with a treatment emergent adverse event	6 (100.0%)	6 (100.0%)
MedDRA system organ class/preferred term		
胃腸障害	4 (66.7%)	3 (50.0%)
腹部不快感	2 (33.3%)	2 (33.3%)
下痢	1 (16.7%)	1 (16.7%)
嚥下障害	1 (16.7%)	0
悪心	1 (16.7%)	1 (16.7%)
口内炎	1 (16.7%)	0
嘔吐	1 (16.7%)	1 (16.7%)
皮膚および皮下組織障害	4 (66.7%)	4 (66.7%)
発疹	2 (33.3%)	1 (16.7%)
褥瘡性潰瘍	1 (16.7%)	0
紅斑	1 (16.7%)	0
皮下出血	1 (16.7%)	0
多汗症	1 (16.7%)	1 (16.7%)
そう痒症	1 (16.7%)	0
全身性皮疹	1 (16.7%)	1 (16.7%)
中毒性皮疹	1 (16.7%)	1 (16.7%)
感染症および寄生虫症	3 (50.0%)	1 (16.7%)
鼻咽頭炎	2 (33.3%)	0
膀胱炎	1 (16.7%)	1 (16.7%)
歯肉炎	1 (16.7%)	0
神経系障害	3 (50.0%)	3 (50.0%)
味覚異常	2 (33.3%)	2 (33.3%)
浮動性めまい	1 (16.7%)	1 (16.7%)
下肢静止不能症候群	1 (16.7%)	0
脊髄圧迫	1 (16.7%)	0
血管障害	3 (50.0%)	3 (50.0%)
ほてり	2 (33.3%)	2 (33.3%)
潮紅	1 (16.7%)	1 (16.7%)

	TEAEs	Related TEAEs
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3%)	1 (16.7%)
疲労	1 (16.7%)	0
注射部位紅斑	1 (16.7%)	0
注射部位疼痛	1 (16.7%)	0
注射部位腫脹	1 (16.7%)	0
倦怠感	1 (16.7%)	1 (16.7%)
発熱	1 (16.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3%)	0
関節痛	1 (16.7%)	0
筋骨格痛	1 (16.7%)	0
眼障害	1 (16.7%)	0
流涙増加	1 (16.7%)	0
肝胆道系障害	1 (16.7%)	0
肝機能異常	1 (16.7%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7%)	0
肋骨骨折	1 (16.7%)	0
代謝および栄養障害	1 (16.7%)	0
食欲減退	1 (16.7%)	0
腎および尿路障害	1 (16.7%)	0
腎障害	1 (16.7%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7%)	0
咳嗽	1 (16.7%)	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one event, not the number of events.
Note: Adverse events whose causal relationships to the investigational medication were judged as either possible, probable, or very likely by the investigator.
Note: Adverse events are coded using MedDRA 19.1.

[TSFAE_J01.RTF] [/SAS/3962/56021927PCR1008/FILES/RE/ADHOC/PROGRAMS/TSFAE_J01.SAS] 12OCT2017, 05:00