ニュベクオ錠300mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイエル薬品株式会社にあります．当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません．

バイエル薬品株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5.1　起原又は発見の経緯 2
1.5.2　去勢抵抗性前立腺癌について 2
1.5.3　開発の経緯 3
1.5.3.1　品質の概要 3
1.5.3.2　非臨床試験の概要 4
1.5.3.3　臨床試験の概要 5
1.5.3.3.1　国外第Ⅰ／Ⅱ相試験 5
1.5.3.3.2　国内第Ⅰ相試験 5
1.5.3.3.3　国際共同第Ⅲ相試験（試験 17712） 6
1.5.4　本剤の特徴及び有用性 7
1.5.5　医薬品製造販売申請 7
1.5.5.1　その他の効能・効果に関する臨床開発状況 7
1.5.6　参考文献 9

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ダロルタミド（INN：darolutamide、JAN：ダロルタミド）は、Orion Corporation Orion Pharma（以下、Orion 社）が開発した新規の経口投与可能な非ステロイド系アンドロゲン受容体（AR）シグナル伝達阻害薬（図 1.5-1）である。

ダロルタミドは、薬理活性を有する 2 種類のジアステレオマーである(*S,R*)-ダロルタミド（以下、SR 体）及び(*S,S*)-ダロルタミド（以下、SS 体）の等量混合物である。これらのジアステレオマーの薬理学的活性に大きな違いはない。

ダロルタミドは、AR に高い親和性で選択的に結合し、ヒトアンドロゲン受容体（hAR）に対して強力で優れた拮抗作用を示すことから、前立腺癌を適応とした研究開発が開始された。

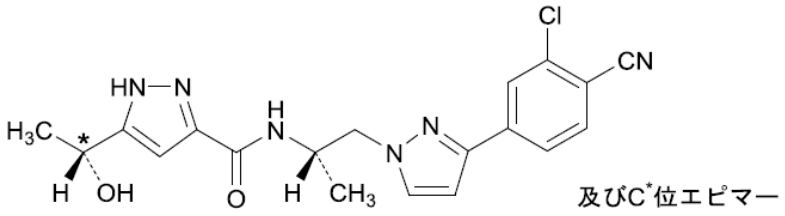


図 1.5-1　ダロルタミドの構造式

1.5.2 去勢抵抗性前立腺癌について

参照項目：2.5.1.2、2.5.6

疾患の背景

前立腺癌は、罹患率が全世界で第 4 位、男性がんの中では第 2 位であり男性人口の 15%を占める[1),2)]。男性におけるがん死の原因としては、ヨーロッパでは第 3 位、米国では第 2 位及び本邦では第 6 位であり、本邦での 2017 年の前立腺癌関連死は 12,013 例と推定される[3)]。前立腺癌患者における合併症及び死亡の主な原因は転移であり、転移部位のほとんどはリンパ節、骨、又は肺及び肝臓などの内臓である[4)]。また、骨転移の合併症としては、疼痛、病的骨折、脊髄圧迫などがあり[5)]、骨及びその他の部位への転移を防ぎ、患者の生活の質（QOL）に好ましい効果を及ぼすことが重要な治療目標である。

欧米及び本邦のほとんどの前立腺癌患者において、初診時の病変は限局性（非転移性）で、非転移性と診断された患者の大半は、診療パターン及び病変の広がりに応じて、局所療法単独（例：手術又は放射線療法）又は局所療法とアンドロゲン遮断療法（ADT）の併用のいずれかの治療を受ける。ADT は 80～90%の患者で初期奏効するものの、ほぼすべての患者が進行性の去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に移行する[6)]。

CRPC は、テストステロン値が去勢レベルに抑制されている男性において、前立腺特異抗原（PSA）値の上昇が認められる病態と定義される。CRPC のうち、画像診断による転移又は臨床的に転移が認められない早期の CRPC、すなわち nmCRPC 患者では、PSA 倍加時間（PSADT）が短いと

転移出現及び死亡までの期間も短くなることが認められている[7),8),9)]。nmCRPC 患者の約 30%が 2 年以内に転移を来して mCRPC となり、全生存期間（OS）の中央値は約 4 年である[10)]。

前立腺癌は去勢抵抗性となっても、その増殖は AR シグナル伝達に依存しており、通常、AR 遺伝子の発現レベルの増加を伴う[11),12)]。したがって、nmCRPC 患者の治療においては、AR シグナル伝達の阻害により転移及びそれに関連する致死的な合併症の発現を可能な限り遅らせることが期待されている。

治療の現状

nmCRPC に対する治療法としては、米国では National Comprehensive Cancer Network（NCCN）による前立腺癌診療ガイドライン[13)]において、PSADT が 10 ヵ月以上の場合は経過観察、PSADT が 10 ヵ月未満の場合は二次ホルモン療法が推奨されている。ヨーロッパでは European Association of Urology（欧州泌尿器科学会）による前立腺癌診療ガイドライン[14)]において、ADT 実施下での経過観察が推奨されている。また、新規 AR シグナル伝達阻害に関して、2018 年にエンザルタミド及びアパルタミドが、米国では nmCRPC を適応として、EU では転移に関してハイリスクの nmCRPC を適応として承認されている。

本邦では日本泌尿器科学会による前立腺癌診療ガイドライン[15)]において、CRPC に対する治療法として、化学療法薬、新規 AR シグナル阻害薬、CYP17A 阻害薬及び塩化ラジウム-223 が挙げられているが、それらの投与開始のタイミングや順番については明確なエビデンスがないとされており、転移の有無による治療選択肢の違いや、nmCRPC に特化した治療指針は示されていない。新規 AR シグナル阻害薬に関して、本邦ではエンザルタミドが CRPC を適応として 2013 年に承認されており、アパルタミドが 2018 年 3 月に承認申請されている。新規薬剤の承認申請状況を踏まえると、本邦における nmCRPC を含む CRPC の治療選択肢は、欧米と同様になりつつあるといえる。

アンメットニーズについて

CRPC は根治的治癒が困難な疾患であり、CRPC の早期、すなわち nmCRPC に対する治療においては、転移を防ぎ、患者の QOL に好ましい効果を及ぼすことが重要な目標である。新規 AR シグナル伝達阻害薬であるエンザルタミド及びアパルタミドは、両剤ともに ADT 併用において毒性の増強が認められている。CRPC 患者の大半は 60 歳を超えており、複数の合併症に対する複数の薬物療法を受けていることが多く、多剤併用が一般的である。多くの場合、薬物相互作用に起因した副作用が認められるが、そのリスクは薬剤数及び投薬期間の延長により増加する。薬物相互作用に起因する副作用に対し、用量調整、追加的な経過観察又は薬物療法が必要となり、結果的に新規抗アンドロゲン薬の臨床的有用性が損なわれる可能性がある。したがって、nmCRPC 患者において、その併用による毒性の増強のない安全性プロファイルを有する有効な治療選択肢が求められている。

1.5.3 開発の経緯

ダロルタミドの臨床開発は Orion 社により 2011 年より開始された。[redacted] 年より、Bayer 社と Orion 社共同で開発を行っている。ダロルタミドの開発の経緯を、図 1.5-2 に示す。

1.5.3.1 品質の概要

参考項目：2.3.S.7、2.3.P.8

原薬に関して、化学構造の確認及び物理化学的性質の評価を行い、製造方法、規格及び試験方法、安定性等の検討を行った。製剤に関して、製剤設計、製造工程、規格及び試験方法、安定性

等の検討を行った。原薬に関する検討は主に [redacted]にて、また製剤に関する検討は主に[redacted]にて実施した。

原薬の安定性について、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を実施した。長期保存試験及び加速試験結果を考慮し、貯蔵方法及びリテスト期間を「密閉容器、[redacted]ヵ月」と設定した。

市販予定製剤は、一錠中にダロルタミドとして 300mg を含有する白色楕円形のフィルムコーティング錠である。製剤の安定性について、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を実施した。安定性試験の結果より、貯蔵方法及び有効期間を「気密容器、36 ヵ月」と設定した。

1.5.3.2 非臨床試験の概要

参考項目：2.4.2、2.4.3、2.4.4

ダロルタミドの薬理学的、薬物動態学的及び毒性学的特性を明らかにするために、非臨床試験を実施し、抗悪性腫瘍薬としての臨床開発及び製造販売承認のための情報を得た。

ダロルタミドの薬理学的特性を、*in vitro* 及び *in vivo* 試験で評価した。効力を裏付ける試験に関して、*in vitro* 試験では、ダロルタミドの AR に対する高親和性で選択的な結合、及びヒト AR に対する拮抗作用が確認された。*In vivo* 試験では、抗アンドロゲン作用及び抗腫瘍効果が確認された。ヒトに推奨用法・用量で投与した際の AUC と、マウスにおいて PSA の抑制が認められた際の AUC はほぼ同じであった。

副次的薬理試験に関して、*in vitro* 試験の結果より、推奨用法・用量においてオフターゲット作用が発現する可能性は低いと考えられた。

安全性薬理試験に関して、生命維持に重要な器官系〔心血管系（心電図を含む）、呼吸器系及び中枢神経系〕及び胃腸管系に及ぼす影響について、*in vitro* 及び *in vivo* 試験で評価した。呼吸器系及び中枢神経系に生理学的に問題となる急性の影響は認められなかった。また心電図 QT/補正 QT（QTc）の延長及び QT/QTc に関連した不整脈は認められなかった。

非臨床薬物動態に関して、一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験より、ダロルタミドの SR 体と SS 体の存在比の差を除いて、顕著な種差は認められず、すべての動物で血漿中の唯一の主要な代謝物は M-1 であった。また、排泄トランスポーターBCRP に対する阻害作用、強い CYP3A4 誘導薬及び P-gp 誘導薬によって影響を受けることを除くと、ダロルタミドが臨床的に問題のある薬物相互作用を引き起こす可能性は概して低いと考えられた。

毒性学的及びトキシコキネティクスプロファイルに関して *in vitro* 及び *in vivo* 試験で評価した。反復投与毒性の結果より、主要な所見は、期待された薬理作用に関連した雄性生殖器の委縮性変化に関連したものであった。これらの毒性試験では肝毒性や腎毒性を示す所見は特に認められず、このクラスの他の抗アンドロゲン薬とは異なり痙攣も認められなかった。遺伝毒性試験の結果より、問題となる遺伝毒性は認められなかった。また、ダロルタミドは 290～320nm の光を吸収するため、*in vitro* 光毒性試験を実施したが、光毒性を示す所見は認められなかった。これらの結果より、ダロルタミドの臨床使用を妨げるような非臨床安全性上の問題はないと判断した。

1.5.3.3 臨床試験の概要

参考項目：2.5.1.3、2.5.4.2、2.7.1.3、2.7.2.2、2.7.3.2、2.7.4.2、2.7.6.9

ダロルタミドの前立腺癌を適応とした臨床開発は 2011 年より開始した。なお、試験 [redacted]、試験 [redacted]、試験 [redacted] 並びに参考資料である試験 [redacted] については、Orion 社が実施した。試験 [redacted] は Orion 社が開始した後、Bayer 社が実施している。それ以外の臨床試験については、Bayer 社が実施している。

1.5.3.3.1 国外第Ⅰ相・第Ⅱ相試験

進行性転移性 CRPC（mCRPC）の男性を対象とした国外第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 17829）を 2011 年 3 月から開始した。第Ⅰ相パートでは、100mg、200mg、300mg、500mg、700mg、900mg の 6 つの用量を用いた用量漸増投与を行い、ダロルタミドの安全性及び忍容性を評価した。第Ⅰ相パートにおいて、いずれの用量でも DLT は見られず、mCRPC 患者における忍容性は良好であることが確認された。第Ⅱ相パートでは、第Ⅰ相パートで検討した用量のうち 100mg、200mg、700mg の 3 つの用量を用いて有効性及び安全性を評価した。第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートから、700mg の 1 日 2 回投与が、100 及び 200mg の 1 日 2 回投与と同様に安全で忍容性を有することが示された。

また、試験 17829 の長期継続試験として、国外第Ⅱ相試験（試験 18035）を 2011 年 6 月より実施した。試験 18035 においても、ダロルタミドは mCRPC 患者において安全かつ有効な治療法であることが示され、長期的な有用性が示唆された。

その後 2013 年 3 月より実施された、mCRPC 患者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験（試験 17830）において、ダロルタミド 600mg1 日 2 回投与の忍容性は良好であり、700mg 投与 1 日 2 回投与と比較して、PSA 奏効割合が同程度であった。食事の影響について、高カロリー・高脂肪標準食摂取後に単回投与したときの AUC(0-48)及び C_{max} は、空腹時投与に比べ 2～2.5 倍に増加した。これらの結果より、以後の試験の検討用量を 600mg の 1 日 2 回投与と設定した。また、ダロルタミドは食後に投与されることが推奨された。

薬物相互作用について、健康男女被験者を対象とした試験 17723 において、ロスバスタチンの薬物動態に及ぼすダロルタミドの影響を評価した。ダロルタミド反復投与後の定常状態においてロスバスタチンを併用投与したところ、ロスバスタチンの AUC(0-24)及び C_{max} はロスバスタチン単剤投与時に比べ約 5 倍に増加した。これは、主に腸管及び肝臓の BCRP の阻害に起因するものと考えられた。また、健康被験者を対象とした試験 17726 において、ダロルタミドの薬物動態に対する CYP3A4 阻害薬（イトラコナゾール）及び誘導薬（リファンピシン）の影響を検討した。ダロルタミドをリファンピシンと併用投与したところ、ダロルタミドの C_{max} 及び AUC(0-72)はそれぞれ 52%及び 72%減少した。

1.5.3.3.2 国内第Ⅰ相試験

本邦での臨床開発は、2014 年 11 月より開始した。日本人 mCRPC 患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（試験 17719）では、ダロルタミドの安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。日本人 mCRPC 患者 9 例で得られたダロルタミドの薬物動態及び薬力学的作用は、白人 mCRPC 患者での薬物動態及び薬力学と同様であり、民族的要因に基づくダロルタミドの用量調節は必要ないことが示唆された。また、日本人 mCRPC 患者の忍容性は良好であり、ダロルタミドの既知の安全性プロファイルと大きく異ならない結果であった。また、日本人 mCRPC 患者においても、ダロルタミドの AUC 及び C_{max} は食後投与により約 2.5 倍に増加した。以上の成績より、ダロルタミド 600mg1 日 2 回投与は、日本人患者においても臨床試験の用法・用量として妥当であり、その後の国際共同治験に参加することは可能であると判断した。

1.5.3.3.3 国際共同第Ⅲ相試験（試験 17712）

先に述べたように、CRPC 患者では、転移とそれに伴う合併症により QOL が損なわれる。また、CRPC の早期である nmCRPC 患者の約 30%が 2 年以内に mCRPC になることを踏まえると、nmCRPC 患者において、転移の出現を抑制する意義は高い。しかし、nmCRPC 患者に対する標準療法は一次治療としての ADT のみであることから、新しい治療選択肢の開発が望まれている。このことから nmCRPC を対象にした国際共同第Ⅲ相試験（試験 17712）を 2014 年 9 月より開始した。

本試験は転移のリスクが高い（ハイリスクの）nmCRPC を有する男性を対象としたダロルタミドの有効性及び安全性を検討する国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験である。ハイリスクの定義は PSADT が 10 ヵ月間以下かつスクリーニング時の PSA が 2ng/mL 以上の患者とした。第 2 世代 AR シグナル伝達阻害薬、CYP17 酵素阻害薬及び 28 日間を超えるケトコナゾール経口投与の前治療歴がない患者を対象とし、外科的又は内科的去勢術を併用することとした。本試験の主要評価項目は無転移生存期間（MFS）であり、副次評価項目は OS、疼痛増悪までの期間、細胞傷害性薬剤による化学療法の初回開始までの期間、及び症候性骨関連事象の初回発現までの期間である。

本試験には 1,509 例の被験者が組入れられ、PSADT（6 ヵ月以下又は 6 ヵ月超）と無作為割付時点の破骨細胞標的薬の使用（有又は無）を層別因子として無作為割付を行った。組入れられた患者のうち、1,508 例（ダロルタミド群：954 例、プラセボ群：554 例）が治験薬の投与を受けた。被験者は転移が確認されるまで又は死亡が確認されるまで、ダロルタミド 600mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与した。なお、日本人被験者は 121 例が組入れられ、うち 95 例（ダロルタミド群：62 例、プラセボ群 33 例）が治験薬の投与を受けた。2018 年 9 月 3 日にデータカットオフを行い、有効性と安全性を評価した。

主要評価項目である MFS は、プラセボ群と比較してダロルタミド群で有意に延長した〔ハザード比 0.413（95%CI：0.341～0.500、p＜0.000001）、中央値：ダロルタミド群 40.37 ヵ月（95%CI：34.33 ヵ月～推定不能）vs.プラセボ群 18.43 ヵ月（15.51～22.34 ヵ月）〕。副次評価項目の 1 つである OS についても、ダロルタミド群において OS の改善傾向が示唆された〔ハザード比 0.706（95%CI：0.501～0.994、p＝0.045210）〕。

ダロルタミドと関連のある主な治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）のうち、グレード 3 の TEAE の発現割合は、高血圧（0.4%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び好中球数減少（各 0.3%）、疲労、好中球数減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び低ナトリウム血症（各 0.2%）であった。その他の事象はいずれかの投与群で 1 例のみに発現した。グレード 4 の TEAE の発現割合は、肝機能異常、虚血性脳卒中及び肺塞栓症が各 1 例（0.1%）であった。重篤な TEAE の発現割合及びグレード 5 の TEAE の発現割合は低く、プラセボ群と特に差はなかった。ほとんどの TEAE は用量調節によって管理可能で、投与中止には至らなかった。以上の結果から、ダロルタミドの安全性プロファイルは良好で、有害事象は管理可能であった。

日本人集団における有効性について、主要評価項目の MFS はダロルタミド群で推定不能、プラセボ群で 18.20 ヵ月（95%CI：14.52 ヵ月～推定不能）であり、ハザード比の推定値（ダロルタミド群／プラセボ群）は 0.278（95%CI：0.110～0.698、p＝0.003469）であった。副次評価項目に関しては全体集団と同様に、ダロルタミド群はプラセボ群と比較して良好な結果を示した。また、日本人集団における安全性プロファイルは全体集団と同様であった。

以上より、ハイリスクの nmCRPC 患者において、ダロルタミドの有用性が示された。

1.5.4 本剤の特徴及び有用性

ダロルタミドは、新規非ステロイド系 AR シグナル伝達阻害薬である。臨床試験の結果より、以下の特徴が確認された。

- 食事投与によりダロルタミドのバイオアベイラビリティが 2～2.5 倍に増加し、曝露量の変動が減少した。
- CYP3A4 誘導薬とダロルタミドを併用した場合、ダロルタミドの曝露量が減少した。また、BCRP 基質薬と併用した場合、BCRP 基質薬の曝露量が増加した。
- ハイリスク nmCRPC 患者を対象とした試験 17712 において、主要評価項目である MFS が、ダロルタミド群においてプラセボ群と比較して有意に延長された。また、副次評価項目である OS についても、ダロルタミド群において改善傾向が認められた。
- ダロルタミドの安全性プロファイルは良好であり、高い忍容性が示された。
- 日本人集団と全体集団の有効性及び安全性は同様の傾向を示した。

以上より、ダロルタミドは CRPC の早期である nmCRPC に対する治療薬として有用であることから、CRPC 患者に対して新たな治療の選択肢を提供できるものと考える。

1.5.5 医薬品製造販売申請

以上より、ダロルダミドは CRPC 患者に対する医療上のニーズに応え、新たな治療の選択肢を提供できるものと考えられることから、表 1.5-1 に示す申請区分、販売名、一般名、効能・効果及び用法・用量にて製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5-1　製造販売承認申請の概略

申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
販売名	ニュベクオ錠 300mg
一般名	ダロルタミド
効能・効果	去勢抵抗性前立腺癌
用法・用量	通常、成人にはダロルタミドとして 1 回 600mg を 1 日 2 回、食後に経口投与する。

1.5.5.1 その他の効能・効果に関する臨床開発状況

ホルモン感受性前立腺癌を含む他の癌腫に対する臨床開発が進められている。

試験		
	項目	実施
品質	物理化学的性質	国外
	規格及び試験方法	国外
安定性	原　薬	国外
	製　剤	国外
薬理	効力薬理	国外
	副次的薬理	国外
	安全性薬理	国外
薬物動態	分析方法	国外
	吸収・排泄	国外
	分布	国外
	代謝	国外
	その他	国外
毒性	反復投与毒性	国外
	遺伝毒性	国外
	その他	国外
臨床試験	生物薬剤学に関連する試験	国外
	第Ⅰ相	国内
		国外
	第Ⅰ/Ⅱ相	国外
	第Ⅱ相	国外
	第Ⅲ相	国際共同
	申請効能以外の試験	国際共同

[redacted]

図 1.5-2　開発の経緯

1.5.6 参考文献

1) International Agency for Research on Cancer (IARC), All cancers, Globocan 2018 <https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018> (Accessed 2019 Feb 18) (5.4.1)

2) Ferlay J et al., Int J Cancer. 2015:136(5):E359-E386 (5.4.2)

3) 厚生労働省、‘平成 29 年（2017）人口動態統計（確定数）の概況：統計表　第 7 表死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率（人口 10 万対）’ <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei17/dl/11_h7.pdf> (Accessed 2019 Jan 23) (5.4.5)

4) Scher HI et al., PLoS One 2015:10:e0139440 (5.4.9)

5) Gartrell BA et al., Nat Rev Clin Oncol 2014:11:335-345 (5.4.10)

6) Dai C et al., Cold Spring Harb Perspect Med 2017:7 (5.4.8)

7) Smith MR et al., J Clin Oncol 2005:23:2918-2925 (5.4.11)

8) Smith MR et al., J Clin Oncol 2013:31:3800-3806 (5.4.12)

9) Smith MR et al., Cancer 2011:117:2077-2085 (5.4.13)

10) Tombal B. Ann Oncol 2012:23 Suppl 10:x251-8 (5.4.14)

11) Linja MJ et al., Cancer Res 2001:61:3550-3555 (5.4.21)

12) Robinson D et al., Cell 2015:161:1215-1228 (5.4.22)

13) National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Oncology 2018 V4:Prostate Cancer (5.4.17)

14) European Association of Urology (EAU), Guidelines on Prostate Cancer 2018 (5.4.19)

15) 前立腺癌診療ガイドライン 2016 年版 <http://www.urol.or.jp/info/guideline/data/23_prostatic_cancer_2016.pdf> (Accessed 2019 Feb 18) (5.4.20)

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

本剤は、非転移性去勢抵抗性前立腺癌を予定される適応症として、米国で 2019 年 2 月 26 日に承認申請を行ったのを始めとして、合計 36 の国及び地域で承認申請を行い、2019 年 7 月 30 日に米国で最初の承認を取得している（販売名：NUBEQA）。その他の国及び地域では、いずれも審査継続中である（表 1.6.1-1）。

表 1.6.1-1　本剤の承認申請国（2019 年 9 月末日時点）

国・地域名	承認許可申請日	承認日
米国	2019 年 2 月 26 日	2019 年 7 月 30 日
日本	2019 年 3 月 5 日	審査中
欧州連合（28 ヵ国）*	2019 年 3 月 7 日	同上
[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	同上
[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	同上
[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	同上
[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	同上
[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	同上
[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	同上

*：中央認可方式による承認申請

1.6.2 主たる使用国での添付文書

米国の添付文書の原文及び翻訳、並びに企業中核データシート（CCDS）原文を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use NUBEQA safely and effectively. See full prescribing information for NUBEQA.

NUBEQA (darolutamide) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2019

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------
NUBEQA is an androgen receptor inhibitor indicated for the treatment of patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. (1)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------
NUBEQA 600 mg, (two 300 mg tablets) administered orally twice daily. Swallow tablets whole. Take NUBEQA with food. (2.1)

Patients should also receive a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog concurrently or should have had bilateral orchiectomy. (2.3)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------
Tablets: 300 mg (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------
None. (**4**)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------
- Embryo-Fetal Toxicity: NUBEQA can cause fetal harm and loss of pregnancy. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception. (5.1, 8.1, 8.3)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
The most common adverse reactions (≥2%) are fatigue, pain in extremity, and rash. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bayer at 1-888-842-2937 or FDA at 1-800-FDA-1088 or WWW.FDA.GOV/MEDWATCH.

---------- DRUG INTERACTIONS ----------
- Combined P-gp and Strong or Moderate CYP3A Inducers: Avoid concomitant use. (7.1)
- Combined P-gp and Strong CYP3A Inhibitors: Monitor patients more frequently for NUBEQA adverse reactions. (7.1)
- BCRP Substrates: Avoid concomitant use with drugs that are BCRP substrates where possible. If used together, monitor patients more frequently for adverse reactions and consider dose reduction of the BCRP substrate drug. (7.2)

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------
- Severe Renal Impairment (not on hemodialysis): Recommended dose is 300 mg twice daily. (8.6)
- Moderate Hepatic Impairment: Recommended dose is 300 mg twice daily. (8.7)

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

Revised: 7/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Dosage Modification
2.3 Recommended Dosage in Patients with Severe Renal Impairment
2.4 Recommended Dosage in Patients with Moderate Hepatic Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effects of Other Drugs on NUBEQA
7.2 Effects of NUBEQA on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

NUBEQA is indicated for the treatment of patients with non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dose of NUBEQA is 600 mg (two 300 mg film-coated tablets) taken orally, twice daily, equivalent to a total daily dose of 1200 mg. Swallow tablets whole with food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Patients receiving NUBEQA should also receive a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog concurrently or should have had a bilateral orchiectomy.

Advise patients to take any missed dose as soon as they remember prior to the next scheduled dose, and not to take two doses together to make up for a missed dose.

2.2 Dosage Modification

If a patient experiences a greater than or equal to Grade 3 toxicity or an intolerable adverse reaction, withhold dosing or reduce to 300 mg twice daily until symptoms improve. Then the treatment may be resumed at a dose of 600 mg twice daily.

Dose reduction below 300 mg twice daily is not recommended.

2.3 Recommended Dosage in Patients with Severe Renal Impairment

For patients with severe renal impairment (eGFR 15–29 mL/min/1.73 m^2) not receiving hemodialysis, the recommended dose of NUBEQA is 300 mg twice daily *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.4 Recommended Dosage in Patients with Moderate Hepatic Impairment

For patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B), the recommended dose of NUBEQA is 300 mg twice daily *[see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets (300 mg): white to off-white oval film-coated tablets marked with “300” on one side and “Bayer” on the other.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Embryo-Fetal Toxicity

The safety and efficacy of NUBEQA have not been established in females. Based on its mechanism of action, NUBEQA can cause fetal harm and loss of pregnancy when administered to a pregnant female *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*.

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 1 week after the last dose of NUBEQA *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

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

ARAMIS, a randomized (2:1), double-blind, placebo-controlled, multi-center clinical study, enrolled patients who had non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). In this study, patients received either NUBEQA at a dose of 600 mg, or a placebo, twice a day. All patients in the ARAMIS study received a concomitant gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog or had a bilateral orchiectomy. The median duration of exposure was 14.8 months (range: 0 to 44.3 months) in patients who received NUBEQA.

Overall, serious adverse reactions occurred in 25% of patients receiving NUBEQA and in 20% of patients receiving placebo. Serious adverse reactions in ≥ 1 % of patients who received NUBEQA included urinary retention, pneumonia and hematuria. Overall 3.9% of patients receiving NUBEQA and 3.2% of patients receiving placebo died from adverse reactions, which included death (0.4%), cardiac failure (0.3%), cardiac arrest (0.2%), general physical health deterioration (0.2%), and pulmonary embolism (0.2%) for NUBEQA.

Permanent discontinuation due to adverse reactions occurred in 9% of patients receiving NUBEQA or placebo. The most frequent adverse reactions requiring permanent discontinuation in patients who received NUBEQA included cardiac failure (0.4%), and death (0.4%).

Dosage interruptions due to adverse reactions occurred in 13% of patients treated with NUBEQA. The most frequent adverse reactions requiring dosage interruption in patients who received NUBEQA included hypertension (0.6%), diarrhea (0.5%), and pneumonia (0.5%).

Dosage reductions due to adverse reactions occurred in 6% of patients treated with NUBEQA. The most frequent adverse reactions requiring dosage reduction in patients treated with NUBEQA included fatigue (0.7%), hypertension (0.3%), and nausea (0.3%).

Table 1 shows adverse reactions in ARAMIS reported in the NUBEQA arm with a ≥2% absolute increase in frequency compared to placebo. Table 2 shows laboratory test abnormalities related to NUBEQA treatment and reported more frequently in NUBEQA-treated patients compared to placebo-treated patients in the ARAMIS study.

Table 1: Adverse Reactions in ARAMIS

Adverse Reaction[2]	NUBEQA (n=954)		Placebo (n=554)	
	All Grades %	Grades ≥ 3 %	All Grades %	Grade ≥ 3 %
Fatigue[1]	16	0.6	11	1.1
Pain in extremity	6	0	3	0.2
Rash	3	0.1	1	0

[1] Includes fatigue and asthenia
[2] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03.

Additionally, clinically significant adverse reactions occurring in 2% or more of patients treated with NUBEQA included ischemic heart disease (4.0% versus 3.4% on placebo) and heart failure (2.1% versus 0.9% on placebo).

Table 2: Laboratory Test Abnormalities in ARAMIS

Laboratory Abnormality	NUBEQA (N=954)[1]		Placebo (N=554)[1]	
	All Grades[2] %	Grade 3-4[2] %	All Grades[2] %	Grade 3-4[2] %
Neutrophil count decreased	20	4	9	0.6
AST increased	23	0.5	14	0.2
Bilirubin increased	16	0.1	7	0

[1] The denominator used to calculate the rate varied based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.
[2] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on NUBEQA

Combined P-gp and Strong or Moderate CYP3A4 Inducer

Concomitant use of NUBEQA with a combined P-gp and strong or moderate CYP3A4 inducer decreases darolutamide exposure which may decrease NUBEQA activity *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Avoid concomitant use of NUBEQA with combined P-gp and strong or moderate CYP3A4 inducers.

Combined P-gp and Strong CYP3A4 Inhibitors

Concomitant use of NUBEQA with a combined P-gp and strong CYP3A4 inhibitor increases darolutamide exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]* which may increase the risk of NUBEQA adverse reactions. Monitor patients more frequently for NUBEQA adverse reactions and modify NUBEQA dosage as needed *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

7.2 Effects of NUBEQA on Other Drugs

Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) Substrates

NUBEQA is an inhibitor of BCRP transporter. Concomitant use of NUBEQA increases the AUC and C_{max} of BCRP substrates *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of BCRP substrate-related toxicities.

Avoid concomitant use with drugs that are BCRP substrates where possible. If used together, monitor patients more frequently for adverse reactions, and consider dose reduction of the BCRP substrate drug. Consult the approved product labeling of the BCRP substrate when used concomitantly with NUBEQA.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

The safety and efficacy of NUBEQA have not been established in females. Based on its mechanism of action, NUBEQA can cause fetal harm and loss of pregnancy *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. Animal embryo-fetal developmental toxicology studies were not conducted with darolutamide. There are no human data on the use of NUBEQA in pregnant females.

8.2 Lactation

Risk Summary

The safety and efficacy of NUBEQA have not been established in females. There are no data on the presence of darolutamide or its metabolites in human milk, the effect on the breastfed child, or the effect on milk production.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Males

Based on the mechanism of action, advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 1 week after the last dose of NUBEQA *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Infertility

Males

Based on animal studies, NUBEQA may impair fertility in males of reproductive potential *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

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

8.5 Geriatric Use

Of the 954 patients who received NUBEQA in ARAMIS, 88% of patients were 65 years and over, and 49% were 75 years and over. No overall differences in safety or efficacy were observed between these patients and younger patients.

8.6 Renal Impairment

Patients with severe renal impairment (eGFR 15–29 mL/min/1.73 m^2) who are not receiving hemodialysis have a higher exposure to NUBEQA and reduction of the dose is recommended *[see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. No dose reduction is needed for patients with mild or moderate renal impairment (eGFR 30-89 mL/min/1.73 m^2). The effect of end stage renal disease (eGFR ≤15 mL/min/1.73 m^2) on darolutamide pharmacokinetics is unknown.

8.7 Hepatic Impairment

Patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) have a higher exposure to NUBEQA and reduction of the dose is recommended *[see Dosage and Administration (2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. No dose reduction is needed for patients with mild hepatic impairment. The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh C) on darolutamide pharmacokinetics is unknown.

10 OVERDOSAGE

There is no known specific antidote for darolutamide overdose. The highest dose of NUBEQA studied clinically was 900 mg twice daily, equivalent to a total daily dose of 1800 mg. No dose limiting toxicities were observed with this dose.

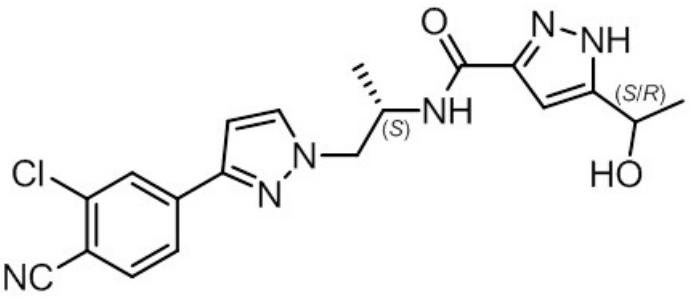
Considering the saturable absorption and the absence of evidence for acute toxicity, an intake of a higher than recommended dose of darolutamide is not expected to lead to systemic toxicity in patients with intact hepatic and renal function *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

In the event of intake of a higher than recommended dose in patients with severe renal impairment or moderate hepatic impairment, if there is suspicion of toxicity, interrupt NUBEQA treatment and undertake general supportive measures until clinical toxicity has been diminished or resolved. If there is no suspicion of toxicity, NUBEQA treatment can be continued with the next dose as scheduled.

11 DESCRIPTION

NUBEQA is an androgen receptor inhibitor. The chemical name is N-{(2S)-1-[3-(3-chloro-4-cyanophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-5-(1-hydroxyethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide.

The molecular weight is 398.85 and the molecular formula is $C_{19}H_{19}Cl\ N_6O_2$. The structural formula is:



Darolutamide is an optically active with a specific rotation value $[\alpha]^{20}_D$= 72.2 °*mL/(dm*g), white to greyish- or yellowish white crystalline powder, that is soluble in tetrahydrofuran, but practically insoluble in aqueous medium. Darolutamide has a pKa of 11.75.

NUBEQA (darolutamide) is supplied as film-coated tablets containing 300 mg of darolutamide for oral use. The inactive ingredients of the tablet are: calcium hydrogen phosphate, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, povidone K 30, hypromellose 15 cP, macrogol 3350, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Darolutamide is an androgen receptor (AR) inhibitor. Darolutamide competitively inhibits androgen binding, AR nuclear translocation, and AR-mediated transcription. A major metabolite, keto-darolutamide, exhibited similar *in vitro* activity to darolutamide. In addition, darolutamide functioned as a progesterone receptor (PR) antagonist *in vitro* (approximately 1% activity compared to AR). Darolutamide decreased prostate cancer cell proliferation *in vitro* and tumor volume in mouse xenograft models of prostate cancer.

12.2 Pharmacodynamics

Darolutamide exposure at 600 mg twice daily results in PSA mean reduction of more than 90% from baseline.

Cardiac Electrophysiology

The effect of darolutamide (600 mg twice daily) on the QTc interval was evaluated in a subgroup of 500 patients in the ARAMIS study. No large mean increase in QTc (i.e., > 20 ms) was detected.

12.3 Pharmacokinetics

Following administration of 600 mg twice daily, darolutamide mean (%CV) steady-state peak plasma concentration (C_{max}) is 4.79 mg/L (30.9%) and area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours (AUC_{12h}) is 52.82 h•µg/mL (33.9%). Steady-state is reached 2–5 days after repeated dosing with food, with an approximate 2-fold accumulation.

The exposure (C_{max} and AUC_{12}) of the darolutamide and the active metabolite keto-darolutamide increase in a nearly dose-proportional manner in the dose range of 100 to 700 mg (0.17 to 1.17 times the approved recommended dosage). No further increase in darolutamide exposure was observed at 900 mg twice daily (1.5 times the approved recommended dosage).

Absorption

Darolutamide C_{max} is reached approximately 4 hours after administration of a single 600 mg oral dose.

The absolute bioavailability is approximately 30% following oral administration of a NUBEQA tablet containing 300 mg darolutamide under fasted conditions.

Food Effect

Bioavailability of darolutamide increased by 2.0 to 2.5-fold when administered with food. A similar increase of exposure was observed for the active metabolite keto-darolutamide.

Distribution

The apparent volume of distribution of darolutamide after intravenous administration is 119 L.

Protein binding is 92% for darolutamide and 99.8% for the active metabolite, keto-darolutamide. Serum albumin is the main binding protein for darolutamide and keto-darolutamide.

Elimination

The effective half-life of darolutamide and keto-darolutamide is approximately 20 hours in patients. The clearance (%CV) of darolutamide following intravenous administration is 116 mL/min (39.7%).

Metabolism

Darolutamide is primarily metabolized by CYP3A4, as well as by UGT1A9 and UGT1A1. Keto-darolutamide total exposure in plasma is 1.7-fold higher compared to darolutamide.

Excretion

After a single radiolabeled dose as an oral solution, a total of 63.4% of darolutamide-related material is excreted in the urine (approximately 7% unchanged) and 32.4% (approximately 30% unchanged) in the feces. More than 95% of the dose was recovered within 7 days after administration.

Specific Populations

In nmCRPC patients, no clinically significant differences in the pharmacokinetics of darolutamide were observed based on age (48-95 years), race (White, Japanese, non-Japanese Asian, Black or African American), mild to moderate renal impairment (eGFR 30–89 mL/min/1.73m^2), or mild hepatic impairment.

In non-cancer subjects with severe renal impairment (eGFR 15–29 mL/min/1.73 m^2) not receiving dialysis or with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B), NUBEQA exposure increased by about 2.5- and 1.9-fold, respectively, compared to healthy subjects.

The effect of end-stage renal disease (eGFR <15 mL/min/1.73 m^2) or severe hepatic impairment (Child-Pugh C) on darolutamide pharmacokinetics has not been studied.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

Combined P-gp and Strong CYP3A4 Inducers

Concomitant use of rifampicin (a combined P-gp and strong CYP3A4 inducer) decreased mean darolutamide AUC_{0-72} by 72% and C_{max} *by 52%.* The decrease of darolutamide exposure by moderate CYP3A4 inducers is expected to be in the range of 36% – 58 %.

Combined P-gp and Strong CYP3A4 Inhibitors

Itraconazole (a strong combined CYP3A4 and P-gp inhibitor) increased mean darolutamide AUC_{0-72} by 1.7- and C_{max} by 1.4-fold.

CYP3A4 substrates

Concomitant use of darolutamide decreased the mean AUC and C_{max} of midazolam (CYP3A4 substrate) by 29% and 32%, respectively. No clinically significant differences in the pharmacokinetics of midazolam were observed when used concomitantly with darolutamide.

BCRP Substrates

Concomitant use of darolutamide increased the mean AUC and C_{max} of rosuvastatin (BCRP substrate) by approximately 5-fold.

P-gp Substrates

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of dabigatran (P-gp substrate) were observed when used concomitantly with darolutamide.

In Vitro Studies

In vitro, darolutamide inhibits OATP1B1 and OATP1B3. Darolutamide did not inhibit the major CYP enzymes (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, and 3A4) or transporters (MRP2, BSEP, OATs, OCTs, MATEs, OATP2B1, and NTCP) at clinically relevant concentrations.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term animal studies to evaluate the carcinogenic potential of darolutamide have not been conducted.

Darolutamide was clastogenic in an *in vitro* chromosome aberration assay in human peripheral blood lymphocytes. Darolutamide did not induce mutations in the bacterial reverse mutation (Ames) assay and was not genotoxic in the *in vivo* combined bone marrow micronucleus assay and the Comet assay in the liver and duodenum of the rat.

Fertility studies in animals have not been conducted with darolutamide. In repeat-dose toxicity studies in male rats (up to 26 weeks) and dogs (up to 39 weeks), tubular dilatation of testes, hypospermia, and atrophy of seminal vesicles, testes, prostate gland and epididymides were observed at doses ≥ 100 mg/kg/day in rats (0.6 times the human exposure based on AUC) and ≥ 50 mg/kg/day in dogs (approximately 1 times the human exposure based on AUC).

14 CLINICAL STUDIES

ARAMIS (NCT02200614) was a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical trial in 1509 patients with non-metastatic castration resistant prostate cancer with a prostate-specific antigen doubling time (PSADT) of ≤ 10 months. Randomization was stratified by PSADT and use of bone-targeted therapy at study entry. Patients with pelvic lymph nodes less than 2 cm in short axis below the aortic bifurcation were allowed to enter the study. Patients with a history of seizures were not excluded. Absence or presence of metastasis was assessed by blinded independent central review (BICR). PSA results were not blinded and were not used for treatment discontinuation.

Patients were randomized 2:1 to receive either 600 mg darolutamide orally twice daily (n=955) or matching placebo (n=554). Treatment continued until radiographic disease progression as assessed by CT, MRI, ^{99m}Tc bone scan by BICR, unacceptable toxicity or withdrawal. All patients received a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog concurrently or had a bilateral orchiectomy.

The following patient demographics and disease characteristics were balanced between treatment arms. The median age was 74 years (range 48–95) and 9% of patients were 85 years of age or older. The racial distribution was 79% White, 13% Asian, and 3% Black. A majority of patients (73%) had a Gleason score of 7 or higher at diagnosis. The median PSADT was 4.5 months. Forty-two percent of patients in both treatment arms had prior surgery or radiotherapy to the prostate. Eleven percent of patients had enlarged pelvic lymph nodes less than 2 cm at study entry. Six percent of patients were retrospectively identified by BICR as having metastases at baseline. Seventy-three percent of patients received prior treatment with an anti-androgen (bicalutamide or flutamide). All patients had an Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) score of 0 or 1 at study entry. There were 12 patients enrolled on the NUBEQA arm with

a history of seizure. At baseline, 47% of patients reported no pain on the Brief Pain Inventory-Short Form (a 7-day diary average of the daily worst pain item).

The major efficacy endpoint was metastasis free survival (MFS), defined as the time from randomization to the time of first evidence of BICR-confirmed distant metastasis or death from any cause within 33 weeks after the last evaluable scan, whichever occurred first. Distant metastasis was defined as new bone or soft tissue lesions or enlarged lymph nodes above the aortic bifurcation. Overall survival (OS) and time to pain progression were additional efficacy endpoints.

The efficacy results for MFS from ARAMIS are summarized in Table 3 and Figure 1. Treatment with NUBEQA resulted in a statistically significant improvement in MFS compared to placebo. MFS results were consistent across patient subgroups for PSADT (≤ 6 months or > 6 months) or prior use of bone-targeting agents (yes or no). OS data were not mature at the time of final MFS analysis (57% of the required number of events). Locoregional-only progression occurred in 6% of patients overall.

Table 3: Efficacy Results from the ARAMIS Study

	NUBEQA (N=955)	**Placebo (N=554)**
Metastasis-free survival		
Number of Events (%)	221 (23)	216 (39)
Median, months (95% CI)[1]	40.4 (34.3, NR)	18.4 (15.5, 22.3)
Hazard Ratio (95% CI)[2]	0.41 (0.34, 0.50)	
P-value[3]	<0.0001	

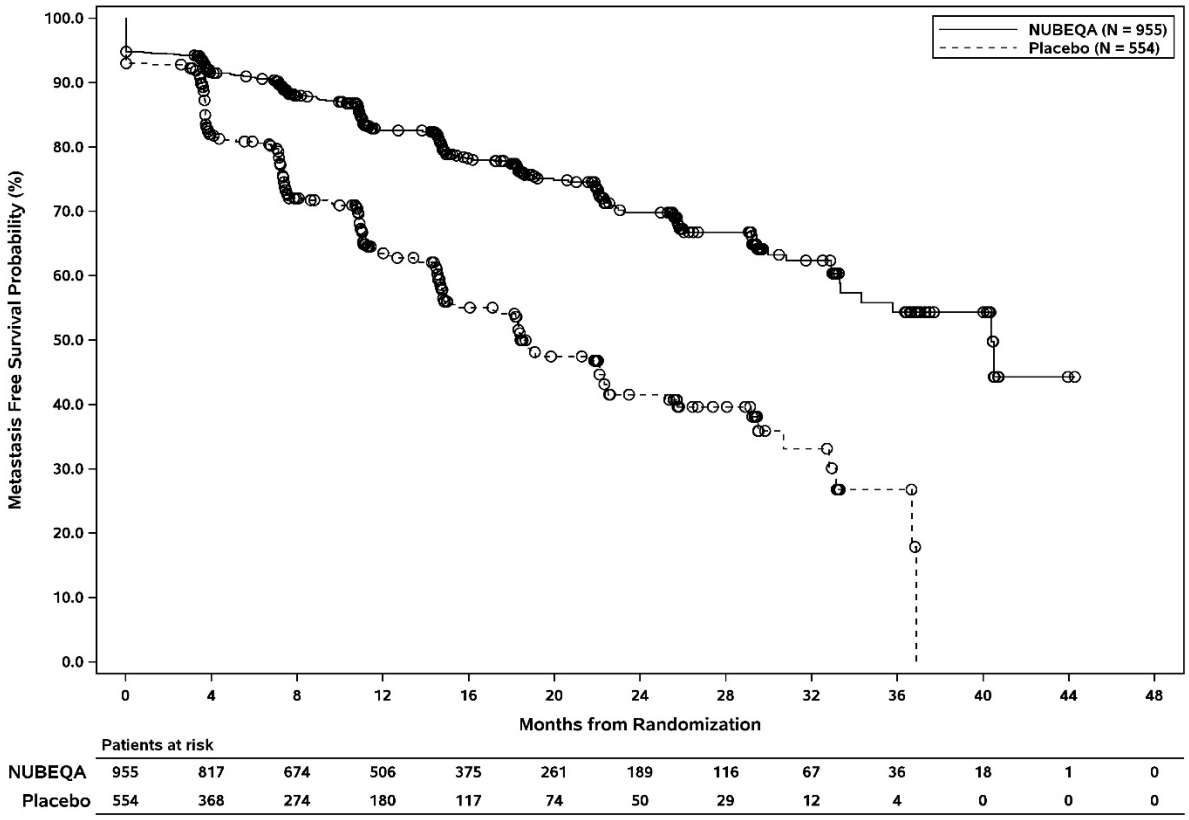
NR: not reached

[1] Based on Kaplan-Meier estimates

[2] Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by PSADT (≤ 6 months vs. > 6 months) and use of osteoclast-targeted therapy (yes vs. no). Hazard ratio < 1 favors NUBEQA.

[3] P-value is based on a stratified log-rank test by PSADT (≤ 6 months vs. > 6 months) and use of osteoclast-targeted therapy (yes vs. no)

Figure 1: Kaplan-Meier Curve Metastasis Free Survival



The MFS result was supported by a delay in time to pain progression, defined as at least a 2-point worsening from baseline of the pain score on Brief Pain Inventory-Short Form or initiation of opioids, in patients treated with NUBEQA as compared to placebo. Pain progression was reported in 28% of all patients on study.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

NUBEQA (darolutamide) 300 mg film-coated tablets are white to off-white, oval shaped tablets, marked with “300” on one side, and “BAYER” on the other side. NUBEQA 300 mg tablets are available in bottles of 120 tablets.

NDC 50419-395-01

16.2 Storage and Handling

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Keep the bottle tightly closed after first opening.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Dosage and Administration

Inform patients receiving concomitant gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog therapy that they need to maintain this treatment during the course of treatment with NUBEQA.

Instruct patients to take their dose of two tablets (twice daily). NUBEQA should be taken with food. Each tablet should be swallowed whole.

Inform patients that in the event of a missed daily dose of NUBEQA, to take any missed dose, as soon as they remember prior to the next scheduled dose, and not to take two doses together to make up for a missed dose *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Inform patients that NUBEQA can be harmful to a developing fetus and can cause loss of pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 1 week after the last dose of NUBEQA *[see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Infertility

Advise male patients that NUBEQA may impair fertility *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Manufactured by: Orion Corporation, Orion Pharma, FI-02101 Espoo, Finland
Manufactured for: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., Whippany, NJ 07981 USA

© 2019 Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.

For more information, call Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. at Bayer at 1-888-842-2937 or go to www.NUBEQA-us.com

1. 効能又は効果

非転移性前立腺癌（nmCRPC）

2. 用法及び用量

2.1 推奨用量

通常、成人にはダロルタミドとして１回 600 mg（300 mg錠を 2 錠）を 1 日 2 回、食後に経口投与する。1 日当たり 1200 mg相当。噛まずに飲み込むこと。［参照：臨床薬理（12.3）］

本剤を投与する患者は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アナログと併用するか、又は両側精巣摘除術施行例であること。

飲み忘れた場合には、次の服用前であれば気付いた時点で服用するが、2 回分を同時に服用しないよう指導する。

2.2 用量調節

グレード３以上又は忍容できない副作用があらわれた場合は、症状が回復するまで休薬又は投与量を１回 300 mg 1 日 2 回に減量すること（これを下限とすること）。回復後は、通常用量に増量することができる。

2.3 重度の腎機能障害患者に対する推奨用量

透析を要しない重度の腎機能障害患者（eGFR 15～29mL/min/1.73m^2）の推奨用量は 300 mg 1 日 2 回とする。［参照：特定の背景を有する患者への投与（8.6）及び臨床薬理（12.3）］

2.4 中等度の肝機能障害患者

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）の推奨用量は 300 mgを 1 日 2 回とする。［参照：特定の背景を有する患者への投与（8.7）及び 臨床薬理（12.3）］

3. 剤形・含量

錠剤（300 mg）：白～オフホワイトの楕円形フィルムコーティング錠の片面に 300、その裏面に Bayer の刻印がある。

4. 禁忌

該当なし。

5. 警告・使用上の注意

5.1 胚・胎児毒性

女性に対する安全性及び有効性は確立していない。作用機序に基づき、妊娠中の女性に投与した場合、胎児への障害及び流産の可能性が考えられる。［参照：臨床薬理（12.1）］

妊婦又は妊娠している可能性のある女性をパートナーに持つ患者に対しては、本剤投与中及び投与終了後１週間は適切な避妊を行うよう指導すること。［参照：特定の背景を有する患者への投与（8.1、8.3）］

6. 副作用

臨床試験は多種多様な条件の下で実施される。したがって、本剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできない。また、実際の医療環境下における発現率とは異なる可能性がある。

ARAMIS 試験は、無作為化（2：1）、二重盲検、プラセボ対照、多施設、第Ⅲ相試験であり、非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象として行われた。本試験では、本剤 600 mg又はプラセボを１日２回投与した。全患者がアンドロゲン遮断療法（両側精巣摘除術又は性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログ）を併用した。本剤投与患者の投与期間の中央値は 14.8 ヵ月（範囲：0～44.3 ヵ月）だった。

本剤群の 25%、プラセボ群では 20%の患者に重篤な副作用を認めた。本剤群で 1%以上の患者で報告された副作用は、尿閉、肺炎及び血尿だった。副作用による死亡例発現率は本剤群 3.9%、プラセボ群 3.2%で、本剤群の内訳は死亡（0.4%）、心不全（0.3%）、心停止（0.2%）全身健康状態低下（0.2%）、及び肺塞栓症（0.2%）などであった。

副作用による投与中止発現率は本剤群又はプラセボ群で 9%であった。本剤群で完全な中止に至った副作用は、心不全（0.4%）及び死亡（0.4%）であった。

本剤の休薬に至った副作用の発現率は 13%であった。最も多くみられた本剤の休薬に至った副作用は高血圧（0.6%）、下痢（0.5%）及び肺炎（0.5%）であった。

本剤の減量に至った副作用の発現率は 6%であった。最も多くみられた減量に至った副作用は、疲労（0.7%）、高血圧（0.3%）及び悪心（0.3%）であった。

表１に ARAMIS 試験において、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が 2%以上高かった副作用を示す。表 2 に ARAMIS 試験においてプラセボ群と比較して本剤群で多く報告され本剤と関連する臨床検査値異常を示す。

表１：ARAMIS 試験における副作用

副作用 [2]	本剤群 (n=954)		プラセボ群 (n=554)	
	全グレード %	≧ 3 %	全グレード %	≧ 3 %
疲労 [1]	16	0.6	11	1.1
四肢痛	6	0	3	0.2
発疹	3	0.1	1	0

1 疲労及び無力症を含む
2 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03.

また、本剤群の 2%以上に発現した臨床的に重大な副作用は、虚血性心疾患（本剤群 4.0%、プラセボ群 3.4%）及び心不全（本剤群 2.1%、プラセボ群 0.9%）であった。

表 2: ARAMIS 試験における臨床検査値異常

臨床検査値異常	本剤群 (n=954) [1]		プラセボ群 (n=554) [1]	
	全グレード [2] %	グレード 3-4 [2] %	全グレード [2] %	グレード 3-4 [2] %
好中球数減少	20	4	9	0.6
AST減少	23	0.5	14	0.2
ビリルビン上昇	16	0.1	7	0

1 計算に用いられた分母は、ベースライン時の値があり投与後の値が一つ以上ある患者数であり、項目によって異なる。
2 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03.

7. 薬物相互作用

7.1 他の薬剤の影響

P-糖タンパク (P-gp) 及び強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤との併用

P-gp 及び強力又は中程度の CYP3A4 誘導剤と本剤の併用により、本剤の曝露量の低下及び作用の減弱が起こる可能性がある。［参照：臨床薬理 (12.3) ］P-gp 及び強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤と本剤との併用は避けること。

P-糖タンパク (P-gp) 及び強い CYP3A4 阻害剤との併用

P-gp 及び強い CYP3A4 阻害剤と本剤の併用により、本剤の曝露量が増加し［参照：臨床薬理 (12.3) ］、本剤の副作用のリスクが上昇する可能性がある。患者の状態を慎重に観察すること。必要に応じて本剤の用量を調節すること。［参照：用法・用量 (2.2) ］

7.2 他の薬剤に対する影響

乳癌耐性タンパク (BCRP) の基質となる薬剤

本剤は BCRP トランスポーターの阻害剤である。本剤と BCRP の基質となる薬剤との併用により、これらの薬剤の AUC 及び C_{max} が上昇する可能性がある。［参照：臨床薬理 (12.3) ］これにより、BCRP 基質関連毒性のリスクが上昇する可能性がある。

BCRP 基質である薬剤との併用は可能な限り避けること。併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。BCRP の基質である薬剤の用量を減らすことを検討すること。本剤と併用する場合は BCRP 基質である薬剤の正式な添付文書を確認すること。

8. 特定の背景を有する患者に関する注意

8.1 妊娠

リスクの概要

女性における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。本剤の作用機序に基づき、胎児への障害及び流産の可能性が考えられる。［参照：臨床薬理（12.1）］本剤の動物での生殖発生毒性試験は行われていない。ヒトでの妊娠中の使用に関するデータは得られていない。

8.2 授乳

リスクの概要

女性における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。母乳中の本剤またはその代謝物の存在、母乳で育てられた子供への影響、または母乳分泌への影響に関するデータは得られていない。

8.3 生殖能を有する者

避妊

男性

作用機序に基づき、生殖能を有する女性パートナーを持つ男性患者には、本剤投与中及び投与終了後 1 週間は適切な避妊を行うよう指導すること。[参照：特定の背景を有する患者に関する注意（8.1）]

不妊

男性

動物実験の結果より、本剤は生殖能を有する男性の妊孕性を損なう可能性がある。［参照：非臨床毒性（13.1）］

8.4 小児等

小児に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

8.5 高齢者

ARAMIS 試験において本剤を投与された 954 例の患者のうち、88%が 65 歳以上であった。また、49%は 75 歳以上であった。これらの患者群と若年患者群間で、安全性及び有効性の差は認められなかった。

8.6 腎機能障害患者

重度の腎機能障害を有する患者（eGFR 15～29mL/min/1.73m^2） で透析を必要としていない者は、本剤への曝露が増加するため、減量が推奨される［参照：用法及び用量（2.3）及び 臨床薬理（12.3）］ 軽度又は中等度の腎機能障害患者（eGFR 30～89 mL/min/1.73 m^2）での減量は必要でない。末期腎不全患者（eGFR ≦15mL/min/1.73m^2）における本剤の薬物動態に対する影響については不明である。

8.7　　肝機能障害患者

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）は本剤への曝露が亢進するため減量が推奨される。［参照：用法及び用量（2.4）及び臨床薬理（12.3）］軽度の肝機能障害患者での減量は必要でない。重度の腎機能障害（Child-Pugh 分類 C）の本剤の薬物動態への影響は不明である。

10.　過量投与

本剤の過量投与に対する特定の解毒剤はない。臨床的に検討された本剤の最高用量は 900 mg、1 日 2 回であり、1 日の合計用量は 1800 mgである。同用量における用量制限毒性は認められなかった。

吸収飽和及び急性毒性を示す証拠がないことからは、推奨用量を超えて摂取した場合も、患者の腎機能及び肝機能が正常な患者に全身毒性をもたらすことはないと考えられる。［参照：臨床薬理（12.3）］

重度の腎機能障害または中等度の肝機能障害を有する患者で推奨用量を超えて摂取し、毒性の疑いがある場合は、本剤を中断し、臨床毒性が軽減または解消されるまで一般的な対症療法を行うこと。毒性の疑いがない場合、予定どおり次の投与を継続できる。

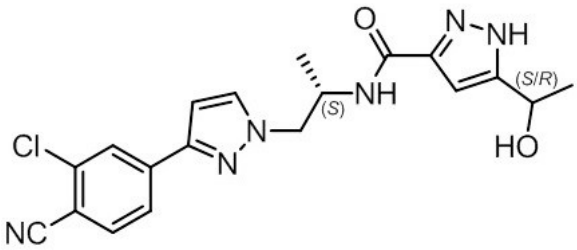
11.　性状

本剤はアンドロゲン受容体阻害剤である。

化学名：　N-{(2S)-1-[3-(3-chloro-4-cyanophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-5-(1-hydroxyethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide.

分子量：　398.85 であり、分子式：$C_{19}H_{19}ClN_6O_2$ である。

構造式：



本剤は、特定の回転値[α]20D=72.2°*mL/(dm*g) を持つ光学活性物質であり、白色から帯灰白色又は黄白色の粉末であり、テトラヒドロフランに可溶であるが、水性媒体にはほとんど溶けない。ダロルタミドの pKa は 11.75 である。

本剤は、経口用に 300mg のダロルタミドを含むフィルムコーティング錠として供給される。本錠剤の不活性成分は、リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、乳糖一水和物、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン K30、ヒプロメロース 15cP、マクロゴール 3350、及び二酸化チタンである。

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

ダロルタミドはアンドロゲン受容体（AR）シグナル伝達阻害剤である。アンドロゲンの結合を競合的に阻害し、AR の核内移行と転写活性を抑制する。主要代謝物であるケト-ダロルタミドは、*in vitro* でダロルタミドと同様の活性を示した。さらに、ダロルタミドは *in vitro* でプロゲステロン受容体（PR）拮抗剤として機能した（AR と比較して 1%の活性）。ダロルタミドは *in vitro* で前立腺癌細胞の増殖を抑制し、前立腺癌異種移植マウスモデルにおいて腫瘍増殖を抑制した。

12.2 薬力学

600 mg 1 日 2 回投与において、PSA がベースラインから平均 90%以上低下した。

心電図

ARAMIS 試験において本剤（600 mgを 1 日 2 回）の QTc 間隔への影響を 500 例の患者サブグループにおいて評価した。平均 QTc 間隔に大きな増加（＞20msec）は認められなかった。

12.3 薬物動態

600 mgを 1 日 2 回投与した時の本剤の定常状態における最高血漿中濃度（C_{max}）の平均値（%CV）は、4.79mg/L（30.9%）で、投与後 0 時間から 12 時間後の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{12h}）は 52.82h・μg/mL（33.9%）である。食後に反復投与することによって投与 2～5 日後に定常状態に達し、約 2 倍が蓄積された。

ダロルタミド及び主代謝物であるケト-ダロルタミドの曝露（C_{max} 及び AUC_{12h}）は、100～700 mg（承認推奨用量の 0.17 から 1.17 倍）の用量範囲でほぼ用量に比例して増加する。900 mgの 1 日 2 回（承認推奨用量の 1.5 倍）投与による曝露の増加は認められなかった。

吸収

血漿中ダロルタミドは、600 mg単回投与後約 4 時間で最高血漿中濃度（C_{max}）に達した。本剤 300 mgを空腹時に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 30%であった。

食事の影響

食後投与時におけるダロルタミドの曝露量は空腹時投与時に比べ 2.0～2.5 倍高かった。ケト-ダロルタミドの曝露量は同様に食後投与時に増加する傾向がみられた。

分布

静脈内投与したときの分布容積は 119L であった。ヒト血漿タンパク結合率は 92%である。また、ケト - ダロルタミドのヒト血漿タンパク結合率は 99.8%であった。ダロルタミド及びケト-ダロルタミドの主要な結合タンパク質は血清アルブミンである。

排泄

ダロルタミド及びケト-ダロルタミドの有効半減期は約 20 時間である。静脈内投与したとき、クリアランス（%CV）は 116mL/min であった。

代謝

ダロルタミドは主として CYP3A4 によって、また UGT1A9 及び UGT1A1 によって代謝される。血漿中ケト-ダロルタミドの総曝露量はダロルタミドに比べ 1.7 倍高かった。

排泄

放射能標識したダロルタミドの溶液を経口投与したき、63.4%（未変化体として約 7%）が尿中に排泄され、32.4%（未変化体として 30%）が糞中に排泄された。投与後 1 週間以内に約 95%が排泄された。

特定の背景を有する患者

年齢（48～95 歳）、人種（白人、日本人、非日本人アジア人、黒人又はアフリカ系アメリカ人）、軽度から中等度の腎障害患者（eGFR 30～89mL/min/1.73m^2）又は軽度の肝機能障害による、本剤の薬物動態への臨床的に重要な影響は認められない。

癌を有しない重度の腎機能障害（eGFR 15～29mL/min/1.73m^2）で透析を受けていない患者又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）の曝露量は、健康被験者と比較してそれぞれ 2.5 倍及び 1.9 倍高かった。

末期腎不全患者（eGFR ＜15mL/min/1.73m^2）及び重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）における薬物動態は検討していない。

薬物相互作用

臨床試験

P-gp 及び強い CYP3A4 誘導薬の併用

リファンピシン（CYP3A4 に対する強い誘導薬及び P-gp 誘導薬）との併用により、ダロルタミドの AUC(0-72)及び C_{max} はそれぞれ 72%及び 52%減少した。中等度の CYP3A4 に対する誘導薬への曝露によるダロルタミドの曝露量の低下は 36～58%と考えられる。

P-gp 及び強力な CYP3A4 阻害薬の併用

イトラコナゾール（CYP3A4 及び P-gp の強力な阻害薬）によってダロルタミドの AUC(0-72)及び C_{max} はそれぞれ 1.7 倍及び 1.4 倍に増加した。

CYP3A4 の基質

ダロルタミドの併用により、ミダゾラム（CYP3A4 の基質）の AUC 及び C_{max} はそれぞれ 29%及び 32%減少した。ミダゾラムの薬物動態の臨床的に重大な変化はみられなかった。

BCRP の基質

ダロルタミドの併用により、ロスバスタチン（BCRP の基質）の AUC 及び C_{max} は約 5 倍に増加した。

P-gp の基質

ダロルタミドの併用により、ダビガトラン（P-gp の基質）の AUC 及び C_{max} に臨床的に重大な変化はみられなかった。

In vitro 試験

ダロルタミドは *in vitro* で、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する。臨床的に有意な濃度において主要な CYP 酵素（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、および 3A4）またはトランスポーター（MRP2、BSEP、OAT 群、OCT 群、MATE 群、OATP2B1、および NTCP）を阻害しなかった。

13. 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、生殖能の低下

本剤のがん原性を評価するための長期動物試験は実施していない。

ヒト末梢血リンパ球による *in vitro* での染色体異常試験で、染色体異常誘発作用が示された。細菌の復帰突然変異（Ames）アッセイで突然変異を誘発せず、*in vivo* 小核試験（骨髄）とラットの肝臓及び十二指腸のコメットアッセイにおいて遺伝毒性は示されなかった。

ダロルタミドの生殖能に及ぼす影響を検討する動物実験は実施していない。雄のラット（最長 26 週間）および犬（最長 39 週間）への反復投与毒性試験では、ラットで 100mg/kg/day（AUC に基づくヒトへの曝露量の 0.6 倍）イヌで 50mg/kg/day（AUC に基づくヒトへの曝露量の約 1 倍）以上の投与量で精細管拡張、精液減少、精嚢、精巣、前立腺および精巣上体の萎縮が観察された。

14. 臨床試験

ARAMIS（NCT02200614）試験は、前立腺特異抗原倍加時間（PSADT）が 10 ヵ月以下の非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者 1509 人による、非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象としたダロルタミドの有効性及び安全性を検討する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験である。無作為化では、PSADT および登録時の破骨細胞標的薬投与を割付け時の層別因子とした。大動脈分岐部下の短径 2 ㎝未満の骨盤リンパ節の存在は可とした。痙攣発作の病歴がある患者についても組み入れ可能であった。転移の有無は盲検下の中央判定（BCRI）による読影により確認した。PSA 検査結果は盲検化されず、投与の終了の判断には用いられなかった。

適格基準を満たした被験者を、二重盲検下にて 2：1 の割合で、ダロルタミド群（ダロルタミドを 600mg 1 日 2 回投与）又はプラセボ群に無作為に割付けた（ダロルタミド群 955 例、プラセボ群 554 例）。コンピュータ断層撮影法（CT）／磁気共鳴画像診断法（MRI）及び骨シンチグラフィにより中央判定で疾患進行を認められた時点、忍容できない有害事象または離脱により投与を中止することとした。両側精巣摘除術を受けていない患者は、試験期間中、GnRH アゴニスト療法を継続した。

以下の患者の人口統計学的特性および疾患の特徴は、投与群間でバランスが取れていた。年齢の中央値は 74 歳（範囲：48～95 歳）で、患者の 9%は 85 歳以上だった。人種分布は白人 79%、アジア人 13%、黒人 3%だった。大多数の患者（73%）は、診断時にグリーソンスコアが 7 以上だった。PSADT の中央値は 4.5 か月だった。両投与群の患者の 42%が、前立腺に対する手術又は放射線療法の前治療を受けていた。

患者の 11%に、試験開始時に骨盤リンパ節の 2cm 未満の拡大があった。患者の 6%が、ベースライン時で既に転移があったと中央判定によって遡及的に特定された。患者の 73%は、抗アンドロゲン（ビカルタミドまたはフルタミド）による前治療を受けていた。すべての患者が登録時の米国東部腫瘍臨床試験グループのパフォーマンスステータス（ECOG-PS）が 0～1 であった。ダロルタミド群の 12 例は、痙攣発作の病歴があった。簡易疼痛調査用紙縮小版（最悪の疼痛の 7 日間平均）による調査でベースライン時無疼痛だったのは 47%であった。

主要評価項目は無転移生存期間（MFS）であり、無作為割付け時点から、転移が確認された日又は最後の評価可能な画像検査後 33 週以内のあらゆる原因による死亡のいずれか早い方が認められるまでの期間と定義した。遠隔転移とは新たな骨又は軟組織転移、あるいは大動脈分岐部より上部のリンパ節腫脹と定義した。副次評価項目は OS 及び疼痛増悪までの期間などであった。

表 3 及び図 1 に ARAMIS 試験の有効性評価結果を示す。本剤の投与により、プラセボと比較して MFS の統計的に有意な改善が認められた。MFS の延長は PSADT（6 ヵ月以内又は 6 ヵ月超）及び破骨細胞標的薬による前治療（有又は無）の各患者サブグループを通して一致していた。OS は MFS 解析時点では確定されていなかった（必要なイベント数の 57%）。局所限局性進行は全体の 6%に認められた。

表 3: ARAMIS 試験の有効性評価結果

	本剤群 (N=955)	プラセボ (N=554)
MFS		
イベント数（%）	221（23）	216（39）
中央値（月）（95% CI）[1]	40.4（34.3, NR）	18.4（15.5, 22.3）
HR（95% CI）[2]	0.41（0.34, 0.50）	
P値[3]	<0.0001	

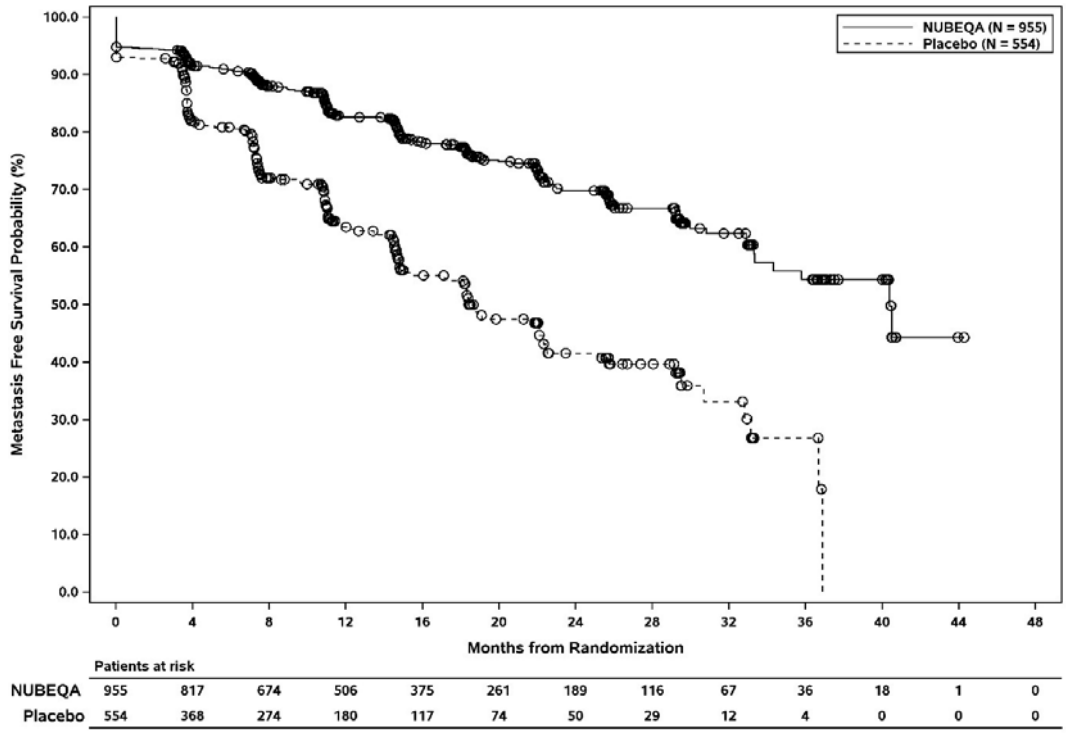
NR: 未達

1 Kaplan-Meier による推定

2 ハザード比は、PSADT（6か月以下対6か月以上）及び破骨細胞標的療法の使用（有無）によって層化されたCox回帰モデル（唯一の共変量が治療）に基づく。ハザード比<1はNUBEQAを支持する

3 P値は、PSADTによる層別ログランク検定（6か月以下対6か月以上）および破骨細胞標的療法の使用（有無）に基づく。

図 1: MFS の Kaplan-Meier 曲線



MFS の解析結果は、プラセボ群に対して本剤群における疼痛増悪までの時間の延長によっても裏付けられた。疼痛の増悪は簡易疼痛調査縮小版による調査によってベースラインから少なくとも 2 ポイントの増悪時とオピオイド使用開始時によって診断された。疼痛増悪は全患者の 28%で報告された。

16. 包装/貯法、取り扱い上の注意

16.1 包装

ニュベクオ錠 300 mgは白色～オフホワイトの楕円形フィルムコーティング錠であり、片面に300、その裏面に Bayer の刻印がある。120 錠入りのボトルにて供される。NDC 50419-395-01

16.2 貯法及び取り扱い上の注意

20℃から 25℃で保存すること。輸送は 15℃から 30℃までの範囲で行うこと。［参照：USP の室温管理の項］

ボトル開栓後は蓋をしっかり閉めること。

17. 患者向け情報

用法及び用量

性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アナログ併用療法の患者に対しては、本剤使用中も継続するよう指導すること。

2 錠を服用（1 日 2 回）するよう指導すること。食後に服用すること。噛まずに飲み込むこと。

飲み忘れた場合には、次の服用前であれば気付いた時点で服用するが、2 回分を同時には服用しないこと。［参照：用法及び用量（2.1）］

胚・胎児毒性

本剤は胎児の発育に影響を及ぼし、流産の可能性がある旨を患者に知らせること。［参照：特定の背景を有する患者に関する注意（8.1）］

妊婦又は妊娠している可能性のある女性をパートナーに持つ患者に対しては、本剤投与中及び投与終了後 1 週間は適切な避妊を行うよう指導すること。［参照：警告・使用上の注意（5.1）、特定の背景を有する患者への投与 （8.1、8.3）］

不妊

男性患者に対し、本剤は生殖能を損なう可能性があることを知らせること。

製造者：Orion Corporation, Orion Pharma, FI-02101 Espoo, Finland
製造販売業者：Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., Whippany, NJ 07981 USA
© 2019 Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.

問い合わせ先, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. at Bayer at 1-888-842-2937 又は www.NUBEQA-us.com

Company Core Data Sheet
NUBEQA

Darolutamide

300 mg Film-coated tablets

Version [redacted]

Based on GLC decision dated: [redacted]

For information only

< Italic text in brackets is explanatory only >
< Section numbering is optional >
< If a statement is valid for one indication only, this indication is indicated prior to the respective section header. If no indication is mentioned, the chapter is relevant for all indications >

* examples for national product trade names (PTN): NUBEQA

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品としては、「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」の効能・効果で承認されている「アーリーダ錠」、「去勢抵抗性前立腺癌」の効能・効果で承認されている「イクスタンジカプセル・イクスタンジ錠」及び「ザイティガ錠」を選択した。これらの添付文書の原文を添付する。

表 1.7- 1　同種同効品一覧

販売名	ニュベクオ錠 300mg	アーリーダ®錠 60mg
一般名	ダロルタミド (Darolutamide)	アパルタミド (Apalutamide)
会社名	バイエル薬品株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
効能又は効果	遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌	遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌
添付文書 改訂日	―	2019 年 5 月

表 1.7- 1　同種同効品一覧（続き）

販売名	イクスタンジ®カプセル 40mg イクスタンジ®錠 40mg イクスタンジ®錠 80mg	ザイティガ®錠 250mg
一般名	エンザルタミド (Enzalutamide)	アビラテロン酢酸エステル (Abiraterone Acetate)
会社名	アステラス製薬株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
効能又は効果	去勢抵抗性前立腺癌	去勢抵抗性前立腺癌 内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌
添付文書 改訂日	イクスタンジカプセル 40mg：2018 年 1 月 イクスタンジ錠 40mg、同錠 80mg：2018 年 10 月	2018 年 2 月

CN
2019年5月作成(第1版)

貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
874291

前立腺癌治療剤

劇薬
処方箋医薬品*

アーリーダ®錠60mg

ERLEADA® Tablets
アパルタミド錠

＊注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	23100AMX00311000
薬価収載	2019年5月
販売開始	2019年5月
国際誕生	2018年2月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組 成・性 状】

販売名	アーリーダ錠60mg			
成分・含量(1錠中)	アパルタミド60mg含有			
添加物	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ケイ酸処理結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄			
色・剤形	淡黄緑色～灰緑色のフィルムコーティング錠			
外形	表面	裏面	側面	
	AR 60			
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)
	16.8	8.7	6.0	0.721
識別番号	AR60			

【効 能・効 果】

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

《効能・効果に関連する使用上の注意》
「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用 法・用 量】

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

《用法・用量に関連する使用上の注意》
1) 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

減量して投与を継続する場合の投与量

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

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度注)	処置
痙攣発作	—	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade3又は4の場合	本剤の投与をGrade1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。なお、再開する場合には、以下の基準を参考に、本剤の減量等を考慮すること。 ・初回発現後に回復し再開する場合、減量せずに投与する。 ・再発後に回復し再開する場合、1段階減量し投与する。

注) GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

1) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[痙攣発作を起こすおそれがある。]
2) 痙攣発作を起こしやすい患者(脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者、痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を投与中の患者等)[痙攣発作を誘発するおそれがある。]
3) 重度の肝機能障害のある患者[本剤は主として肝臓で代謝される。また、重度の肝機能障害患者での使用経験はなく安全性は確立していない。]

2. 重要な基本的注意

1) 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
2) 痙攣発作があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
3) 心房細動、心不全、心筋梗塞等の心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査(心電図、心エコー等)を行うなど、患者の状態を十分に確認すること。(「重大な副作用」の項参照)

3. 相互作用

本剤は主にCYP2C8、CYP3A及びカルボキシエステラーゼにより代謝される。また、本剤は、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A、P糖蛋白(P-gp)、Breast Cancer Resistance Protein(BCRP)及び有機アニオン輸送ポリペプチド1B1(OATP1B1)を誘導する。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8阻害剤 クロピドグレル等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、CYP2C8阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ずCYP2C8阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤のCYP2C8阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ずCYP3A阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、ダルナビル、フェロジピン、シンバスタチン等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)	本剤のCYP3A誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C19の基質となる薬剤 オメプラゾール、ジアゼパム、ランソプラゾール等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)	本剤のCYP2C19誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン、フェニトイン、セレコキシブ等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)	本剤のCYP2C9誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 フェキソフェナジン、ダビガトラン、ジゴキシン等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)	本剤がP-gpを誘導してこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
BCRP及びOATP1B1の基質となる薬剤 ロスバスタチン、アトルバスタチン等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)	本剤がBCRP及びOATP1B1を誘導してこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。

4. 副作用

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された安全性評価対象例803例(日本人34例を含む)中565例(70.4%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労181例(22.5%)、皮疹123例(15.3%)、甲状腺機能低下症38例(4.7%)、そう痒症33例(4.1%)、体重減少27例(3.4%)であった。(承認時)

1) 重大な副作用

(1) 痙攣発作(0.1%)：痙攣発作があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 心臓障害：心房細動(0.2%)、心不全(0.4%)、心筋梗塞(0.2%)等の心臓障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(3) 重度の皮膚障害：多形紅斑(0.2%)等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	5%以上	5%未満
内分泌障害		甲状腺機能低下症
代謝および栄養障害	食欲減退	高コレステロール血症、高トリグリセリド血症
皮膚および皮下組織障害	皮疹(15.3%)	そう痒症、脱毛症
神経系障害	味覚異常	
血管障害	ほてり	高血圧
胃腸障害	悪心、下痢	
筋骨格系および結合組織障害		関節痛
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労(22.5%)、無力症	体重減少
傷害、中毒および処置合併症		転倒、骨折

5. 高齢者への投与

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

6. 小児等への投与

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

7. 適用上の注意

薬剤交付時

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

8. その他の注意

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、生殖器の萎縮、変性、無精子又は精子減少が認められている。また、ラットを用いた受胎能試験において、副生殖器(凝固腺、精嚢、前立腺)の小型化、精巣上体の重量減少、精子数の減少、精子運動性の低下、交尾率及び受胎率の低下が認められている。

【薬 物 動 態】

1. 吸収・血漿中濃度

1) 単回投与

健康成人に本剤60[注)]～240mgを単回経口投与したとき、アパルタミド及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)のC_{max}及びAUC_{inf}は、概ね用量に比例して増加した[1)]。

健康成人に本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

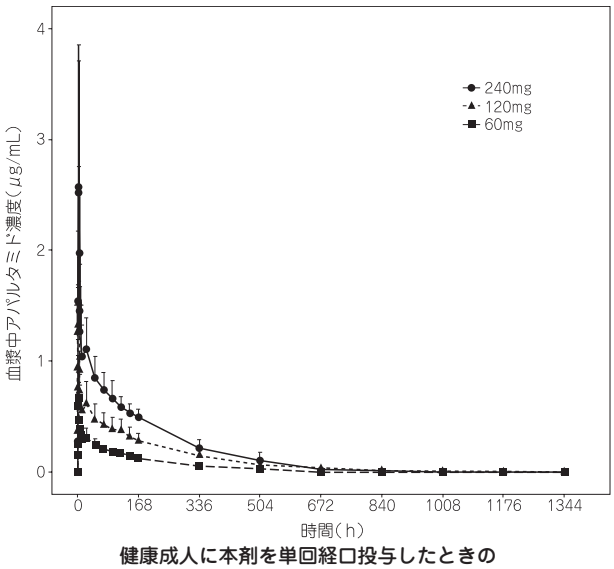
用量(mg)	例数	T_{max}[*1](h)	C_{max}(μg/mL)	AUC_{inf}(μg・h/mL)	$T_{1/2}$(h)
60[注)]	6	2.50 (1.50, 4.00)	0.870±0.192	63.9±13.1	138±62.0
120[注)]	6	1.75 (1.00, 3.00)	1.73±0.285	147±36.7	169±54.0
240	6	3.50 (2.00, 5.00)	3.12±0.745	227[*2]±26.6	130[*2]±36.9

算術平均±標準偏差、*1：中央値(範囲)、*2：n=5

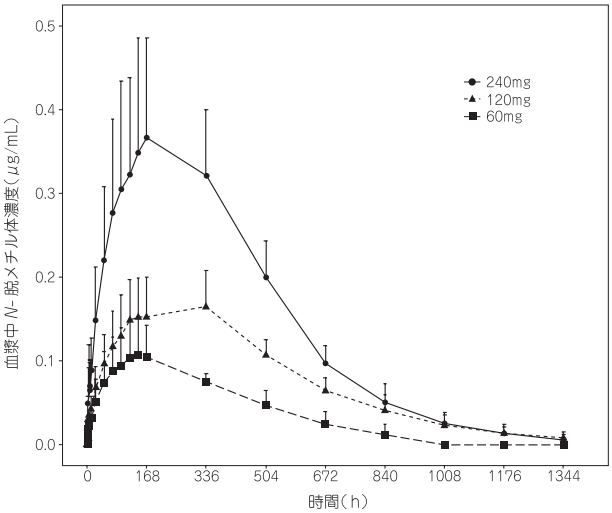
健康成人に本剤を単回経口投与したときの*N*-脱メチル体の薬物動態パラメータ

用量(mg)	例数	T_{max}[*1](h)	C_{max}(μg/mL)	AUC_{inf}(μg・h/mL)	$T_{1/2}$(h)
60[注)]	6	156 (120, 336)	0.112±0.0396	52.3±8.81	169±70.2
120[注)]	6	324 (144, 504)	0.175±0.0481	105±5.67	220±77.3
240	6	156 (120, 336)	0.385±0.102	206[*2]±34.9	167[*2]±32.4

算術平均±標準偏差、*1：中央値(範囲)、*2：n=5



健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中アパルタミド濃度推移(平均値+標準偏差)



健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中*N*-脱メチル体濃度推移（平均値+標準偏差）

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

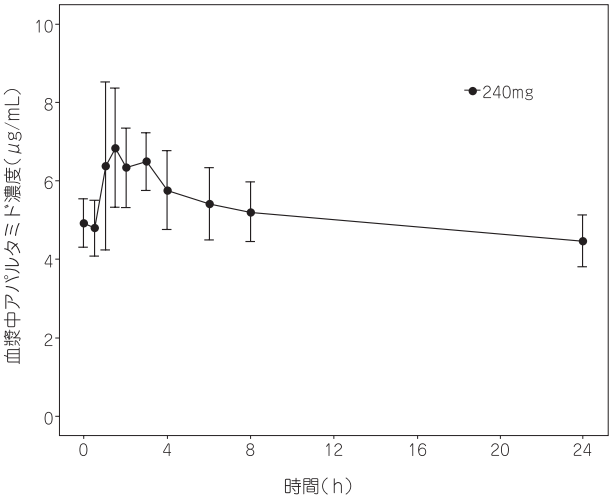
2）反復投与

遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者にアパルタミド240mg/日を反復経口投与したとき、血漿中アパルタミド濃度はおよそ4週間で定常状態に到達し、AUCに基づく平均累積率は3.55倍であった。定常状態におけるアパルタミドの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す[2]。

遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤240mg/日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（Cycle1 Day22）

用量（mg）	例数	T_{max}*1（h）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$（μg・h/mL）
240	6	1.44（0.950，4.00）	7.57±1.19	122±17.5

算術平均±標準偏差、*1：中央値（範囲）



遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤240mg/日を反復経口投与したときの血漿中アパルタミド濃度推移（Cycle1 Day22）（平均値±標準偏差）

3）絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人6例にアパルタミド240mgを単回経口投与したときの吸収率は高く、絶対的バイオアベイラビリティは約100%であった[3]。（外国人成績）

4）食事の影響

健康成人を対象とした試験において（解析対象集団：食後投与群15例+絶食時投与群15例）本剤240mgを食後（高脂肪食）に単回経口投与したとき、絶食時と比較して、アパルタミドのT_{max}は約2時間延長し、C_{max}は16%減少した[4]。アパルタミドのAUCに意義のある影響は認められなかった。（外国人成績）

2. 分布

アパルタミドは主に血清アルブミンに結合する。ヒトにおける血漿中蛋白結合率は96%であり、濃度依存性は認められなかった[5]。

3. 代謝

アパルタミドは主にCYP2C8、CYP3A及びカルボキシエステラーゼにより代謝される。なお、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、アパルタミドの代謝におけるCYP2C8及びCYP3Aの寄与率はそれぞれ、58%及び13%（単回投与）並びに40%及び37%（定常状態）と推定された[6]。

健康成人6例に^{14}C-標識体を含むアパルタミド240mgを単回経口投与したとき、投与71日後までの血漿中において、主に未変化体及び*N*-脱メチル体が検出された（血漿中の総放射能AUCのそれぞれ42%及び41%）[3]。（外国人成績）

4. 排泄

健康成人6例に^{14}C-標識体を含むアパルタミド240mgを単回経口投与したとき、投与71日後までの尿中及び糞中に、投与量のそれぞれ65%及び24%が排泄された[3]。また、未変化体の尿中排泄率は1.2%であった[3]。（外国人成績）

5. 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh分類A）又は中等度肝機能障害（Child-Pugh分類B）患者各8例に本剤240mgを単回経口投与したときのアパルタミド及び*N*-脱メチル体の血漿中曝露量は、肝機能正常被験者（8例）と同様であった[7]。（外国人成績）

6. 薬物相互作用

1）*In vitro*試験成績

アパルタミド及び*N*-脱メチル体は*in vitro*でP糖蛋白（P-gp）の基質である[8]。

アパルタミド及び*N*-脱メチル体はCYP2B6及びCYP3Aを誘導し、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3Aを阻害することが示されている[9)~11)]。また、P-gp、BCRP、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3（OAT3）及び多剤・毒性化合物排出蛋白（MATE）を阻害する[8),12)]。

2）臨床成績

（1）ゲムフィブロジル（CYP2C8阻害剤）

健康成人を対象とした試験において（解析対象集団：併用群15例+非併用群15例）、アパルタミド（240mg単回投与）とゲムフィブロジル[注1)]（600mg1日2回投与）との併用により、アパルタミドのC_{max}は21%減少し、AUCは68%増加した[13]。（外国人成績）

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、アパルタミド（240mg1日1回投与）とゲムフィブロジル[注1)]（600mg1日2回投与）との併用により、アパルタミドの定常状態におけるC_{max}及びAUCはそれぞれ32%及び44%増加すると推定された[6]。

注1）国内未承認

（2）イトラコナゾール、ケトコナゾール（CYP3A阻害剤）

健康成人を対象とした試験において（解析対象集団：併用群15例+非併用群15例）、アパルタミド（240mg単回投与）とイトラコナゾール（200mg1日1回投与）との併用により、アパルタミドのC_{max}は22%減少した。AUCには影響は認められなかった[13]。（外国人成績）

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、アパルタミド（240mg1日1回投与）とケトコナゾール[注2)]（400mg1日1回投与）との併用により、アパルタミドの定常状態におけるC_{max}及びAUCはそれぞれ38%及び51%増加すると推定された[6]。

注2）経口薬は国内未承認

（3）リファンピシン（CYP3A及びCYP2C8誘導剤）

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、アパルタミド（240mg1日1回投与）とリファンピシン（600mg1日1回投与）との併用により、アパルタミドの定常状態におけるC_{max}及びAUCは、それぞれ25%及び34%減少すると推定された[6]。

（4）ミダゾラム（CYP3Aの基質）

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において（解析対象集団21例）、本剤（240mg1日1回投与、定常状態）とミダゾラム（2mg単回投与）との併用により、ミダゾラムのC_{max}及びAUCはそれぞれ77%及び92%減少した[14]。（外国人成績）

（5）オメプラゾール（CYP2C19の基質）

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において（解析対象集団20例）、本剤（240mg1日1回投与、定常状態）とオメプラゾール（40mg単回投与）との併用により、オメプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ67%及び85%減少した[14]。（外国人成績）

（6）ワルファリン（CYP2C9の基質）

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において（解析対象集団21例）、本剤（240mg1日1回投与、定常状態）とワルファリン（10mg単回投与）との併用により、S-ワルファリンのC_{max}及びAUCはそれぞれ16%及び46%減少した[14]。（外国人成績）

（7）ピオグリタゾン（CYP2C8の基質）

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において（解析対象集団20例）、本剤（240mg1日1回投与、定常状態）の併用は、ピオグリタゾン（15mg単回投与）のC_{max}及びAUCに臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった[14]。（外国人成績）

（8）フェキソフェナジン（P-gpの基質）

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において（解析対象集団21例）、本剤（240mg1日1回投与、定常状態）とフェキソフェナジン（30mg単回投与）との併用により、フェキソフェナジンのAUCが30%減少した。C_{max}に臨床的意義のある影響は認められなかった[14]。（外国人成績）

（9）ロスバスタチン（BCRP/OATP1B1の基質）

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において（解析対象集団20例）、本剤（240mg1日1回投与、定常状態）とロスバスタチン（10mg単回投与）との併用により、ロスバスタチンのAUCが41%減少した。C_{max}に臨床的意義のある影響は認められなかった[14]。（外国人成績）

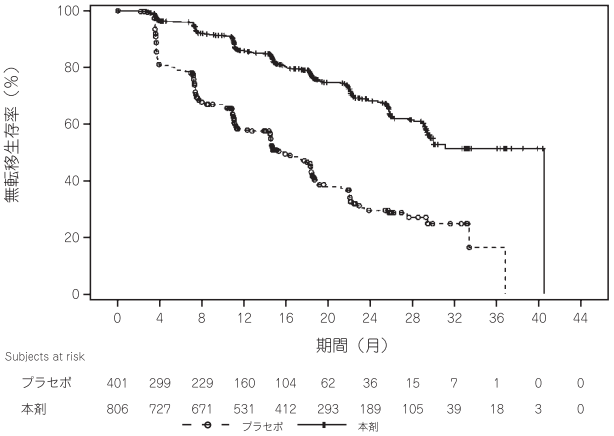
【臨 床 成 績】

国際共同第Ⅲ相試験(ARN-509-003試験)

前立腺特異抗原(PSA)倍加時間が10ヵ月以下[注1)]の遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌[注2)]患者を対象に、アンドロゲン除去療法(ADT)の併用下で、本剤とプラセボを比較することを目的とした二重盲検ランダム化試験が実施された(有効性解析対象例1207例、日本人55例)。本剤群では本剤240mgを1日1回連日経口投与した。主要評価項目は無転移生存期間(MFS)と設定された。MFSの最終解析(解析イベント数419)の結果、中央値は、本剤群40.51ヵ月、プラセボ群15.70ヵ月で、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比:0.297、95%信頼区間:0.244～0.362、層別log-rank検定:p<0.0001)。[15)]

注1)ADTが行われている間にPSA値を少なくとも3回測定することとされ、PSA値の倍加時間が10ヵ月以下と算出された患者が組み入れられた。

注2)①血清テストステロン値が50ng/dL未満、②PSA値が2.0ng/mL超、及び③1週間以上の測定間隔でPSA値の上昇が3回認められた去勢抵抗性前立腺癌患者が組み入れられた。なお、腸骨分岐部下の2cm未満の骨盤内リンパ節転移を有する患者は組入れ可能とされた。



MFSのKaplan-Meier曲線[ARN-509-003試験 有効性解析対象例]

【薬 効 薬 理】

1. 作用機序

アパルタミドは、アンドロゲンのアンドロゲン受容体(AR)のリガンド結合部位への結合を競合的に阻害するとともに、ARの核内移行を阻害し、ARの転写因子結合領域への結合及び標的遺伝子の転写を阻害することにより、ARを介したシグナル伝達を阻害し、アンドロゲン依存性腫瘍の増殖を抑制すると考えられる[16)]。

2. 抗腫瘍効果

アパルタミドは、*in vitro*試験において、ヒト前立腺癌由来VCaP細胞株の増殖を抑制した。また、*in vivo*試験において、ARを発現させたヒト前立腺癌由来LNCaP細胞株を皮下移植した去勢重症複合型免疫不全(SCID)マウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した[16)～19)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

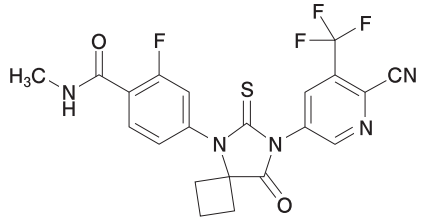
一般名:アパルタミド(JAN)、Apalutamide(JAN)

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

分子式:$C_{21}H_{15}F_4N_5O_2S$

分子量:477.43

化学構造式:



性　状:白色～淡黄色の粉末

溶解性:アセトニトリルに溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない

融　点:約194～196℃

分配係数:LogP=2.89(1-オクタノール/pH 7.0リン酸塩緩衝液)

【取扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。

服用直前までPTPシートから取り出さないこと。

【承 認 条 件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

56錠(28錠×2)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) アパルタミドの健康成人に対する臨床成績(社内資料PCR1021)
2) アパルタミドの遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者に対する臨床成績(社内資料PCR1008)
3) アパルタミドの健康成人に対する臨床成績(社内資料ARN-509-006)
4) アパルタミドの健康成人に対する臨床成績(社内資料PCR1011)
5) アパルタミドの血漿蛋白結合率に関する検討(社内資料FK10658)
6) アパルタミドの生理学的薬物動態モデルシミュレーション(社内資料FK10644)
7) アパルタミドの肝機能障害患者に対する臨床成績(社内資料PCR1018)
8) アパルタミドの*in vitro*薬物相互作用試験(社内資料FK10661)
9) アパルタミドの*in vitro*薬物相互作用試験(社内資料FK10651)
10) アパルタミドの*in vitro*薬物相互作用試験(社内資料FK10660)
11) アパルタミドの*in vitro*薬物相互作用試験(社内資料301091248)
12) アパルタミドの*in vitro*薬物相互作用試験(社内資料FK11028)
13) アパルタミドの健康成人を対象とした薬物相互作用試験(社内資料PCR1012)
14) アパルタミドの去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした薬物相互作用試験(社内資料PCR1020)
15) Smith MR, et al. : N Engl J Med. 2018 ; 378 : 1408-1418
16) Clegg NJ, et al. : Cancer Res. 2012 ; 72 : 1494-1503
17) アパルタミドの抗腫瘍効果(社内資料DR-10-001-PHARM)
18) アパルタミドの抗腫瘍効果(社内資料DR-10-002-PHARM)
19) アパルタミドの抗腫瘍効果(社内資料DR-11-004-PHARM)

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社　ヤンセンコールセンター

〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
FAX 0120-275-831
受付時間 9:00～17:40(土・日・祝日および会社休日を除く)

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

プロモーション提携
日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

JP503090CN

astellas

＊＊2018年1月改訂（第7版）
＊2015年11月改訂

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

前立腺癌治療剤

イクスタンジ®カプセル40mg

エンザルタミドカプセル

Xtandi® Capsules 40mg

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	22600AMX00532
薬価収載	2014年5月
販売開始	2014年5月
国際誕生	2012年8月

貯　　法：室温保存
〔開封後は多湿を避けて保存すること。〕
使用期限：ケース等に表示（製造後3年）
〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕
注　　意：【取扱い上の注意】の項参照

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

有効成分（1カプセル中）	添加物
エンザルタミド　40mg	カプリロカプロイルポリオキシルグリセリド、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、ゼラチン、コハク化ゼラチン、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、濃グリセリン、酸化チタン

2. 製剤の性状

剤形	色	外形・大きさ・重量		
軟カプセル剤	白色～微帯黄白色	イクスタンジ 40		
		長径	短径	重量
		約21mm	約10mm	約1.4g

【効能・効果】

去勢抵抗性前立腺癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

通常、成人にはエンザルタミドとして160mgを1日1回経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

【使用上の注意】

＊1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者［痙攣発作を起こすおそれがある。］

(2)痙攣発作を起こしやすい患者（脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者、痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を投与中の患者等）［痙攣発作を誘発するおそれがある。（「相互作用」の項参照）］

2. 重要な基本的注意

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

(2)痙攣発作があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用[1)～5)]

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

併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 フェノチアジン系抗精神病薬 三環系及び四環系抗うつ薬 ニューキノロン系抗菌薬 等	痙攣発作を誘発するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも痙攣発作の閾値を低下させる。
	CYP2C8阻害剤 ゲムフィブロジル（国内未承認） 等	ゲムフィブロジルと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物（*N*-脱メチル体）の合計のAUCinfは単独投与時と比べ2.17倍に上昇した。本剤の作用が増強するおそれがあるので、強力なCYP2C8阻害剤との併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず、強力なCYP2C8阻害剤と併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	これらの薬剤はCYP2C8を阻害するため、併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。
＊	CYP2C8誘導剤 リファンピシン 等	リファンピシンと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物（*N*-脱メチル体）の合計のAUCinfは単独投与時と比べ0.63倍に低下した[6)]。本剤の作用が減弱するおそれがあるので、慎重に投与すること。	これらの薬剤はCYP2C8を誘導するため、併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4の基質となる薬剤 ミダゾラム 等	本剤の定常状態でミダゾラムを投与したとき、ミダゾラムのAUCinf及びCmaxは単独投与と比べそれぞれ0.14倍及び0.23倍に低下した。 本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン 等	本剤の定常状態でワルファリンを投与したとき、CYP2C9の基質であるS-ワルファリンのAUCinf及びCmaxはワルファリン単独投与時と比べそれぞれ0.44倍及び0.93倍に低下した。 本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤のCYP2C9誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C19の基質となる薬剤 オメプラゾール 等	本剤の定常状態でオメプラゾールを投与したとき、オメプラゾールのAUCinf及びCmaxはオメプラゾール単独投与時と比べそれぞれ0.30倍及び0.38倍に低下した。 本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤のCYP2C19誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。

4. 副作用

＜国内臨床試験＞

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

（承認時：2014年3月）

＜海外臨床試験＞

ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験で本剤を投与された800例中554例（69.3%）に副作用が認められた。主な副作用は疲労（21.5%）、悪心（20.1%）、ほてり（15.0%）、食欲減退（12.6%）及び無力症（10.0%）等であった。　（承認時：2014年3月）

＜国際共同臨床試験＞

化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験で本剤を投与された871例（日本人28例を含む）中566例（65.0%）に副作用が認められた。主な副作用は疲労（25.3%）、ほてり（13.4%）及び悪心（13.3%）等であった。

（効能・効果に関連する使用上の注意改訂時：2014年10月）

以下の副作用の頻度は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験において本剤が投与された患者の集計に基づき記載した。

⑴重大な副作用

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

2）**血小板減少**（頻度不明）：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

⑵その他の副作用

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

上記の副作用の頻度は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験の更新データ（各47例、850例）及び国際共同第Ⅲ相試験（871例）の集計に基づいている。

5. 高齢者への投与

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

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

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

処置：本剤を体外に除去する方法は知られていない。

8. 適用上の注意

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

【薬 物 動 態】

1. 血漿中濃度

(1)去勢抵抗性前立腺癌患者[5)]

1)単回投与

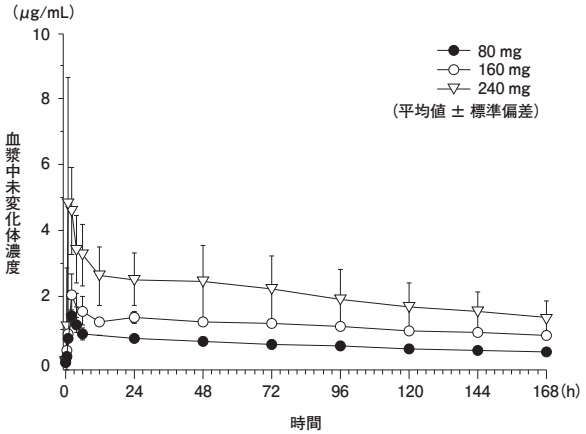
去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤80mg、160mg、240mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は投与後1～2時間で最大値を示し、$t_{1/2}$は113～202時間であった。未変化体のCmax及びAUCinfは用量の増加に伴って上昇した。活性代謝物（*N*-脱メチル体）濃度は緩やかに上昇し本剤投与後144～168時間で最大値を示した。活性代謝物（*N*-脱メチル体）のCmax及びAUC_{7d}は用量の増加に伴って上昇した。

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

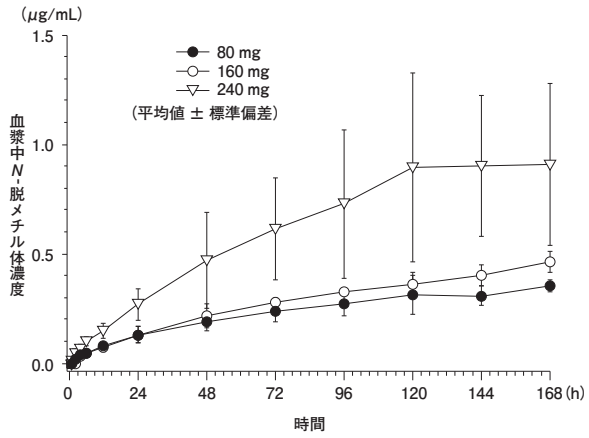
用量(mg)	例数	Cmax(μg/mL)	Tmax(h)	AUC[a)](μg·h/mL)	$t_{1/2}$(h)
未変化体					
80	3	1.42 ± 0.17	2.10 (1.95～3.95)	141 ± 26	113 ± 11
160	3	2.17 ± 0.55	2.00 (1.83～3.97)	425 ± 27	202 ± 25
240	3	5.72 ± 2.30	1.08 (0.92～2.00)	653 ± 268	151 ± 35
N-脱メチル体					
80	3	0.358 ± 0.030	167.55 (120.10～167.92)	31.3 ± 6.7	－
160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

(平均値±標準偏差、Tmaxは中央値（範囲）)

a)未変化体はAUCinf、*N*-脱メチル体はAUC_{7d}



単回投与後の平均血漿中未変化体濃度推移



単回投与後の平均血漿中活性代謝物(*N*-脱メチル体)濃度推移

(注)本剤の承認された用法・用量は、160mgを1日1回投与である。

2)反復投与

去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤160mgを1日1回反復経口投与したときの未変化体及び活性代謝物（*N*-脱メチル体）の血漿中濃度は、それぞれ約1カ月及び約2カ月で定常状態に達した。反復投与85日目の薬物動態パラメータは以下のとおりである。定常状態において、活性代謝物（*N*-脱メチル体）のトラフ濃度は未変化体と同程度であった。未変化体及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)のピーク／トラフ比（PTR）は、それぞれ1.26及び1.07であり、血漿中濃度の日内変動は小さかった。

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

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

a)n=21　(平均値±標準偏差、Tmaxは中央値（範囲）)

＊(2)肝機能障害者[7)8)]（外国人データ）

本剤160mgを単回経口投与したとき、軽度肝機能障害者（Child-Pugh A、6例）では健康成人男性(6例)と比較して、未変化体と活性代謝物（*N*-脱メチル体）の合計のAUCinfは13%高く、Cmaxは23%高かった。中等度肝機能障害者（Child-Pugh B、8例）では健康成人男性（8例）と比較して、未変化体と活性代謝物（*N*-脱メチル体）の合計のAUCinfは18%高く、Cmaxは11%低かった。重度肝機能障害者（Child-Pugh C、8例）では健康成人男性（8例）と比較して、未変化体と活性代謝物（*N*-脱メチル体）の合計のAUCinfは4%高く、Cmaxは42%低かった。また、未変化体及び活性代謝物（*N*-脱メチル体）の$t_{1/2}$は、健康成人男性と比較し、軽度肝機能障害者ではともに同程度であったが、中等度肝機能障害者では1.8倍及び1.5倍、重度肝機能障害者ではともに2.2倍であった。

肝機能障害者及び対照の健康成人男性の薬物動態パラメータ

	未変化体と*N*-脱メチル体の合計		未変化体	*N*-脱メチル体
	AUCinf(μg·h/mL)	Cmax(μg/mL)	$t_{1/2}$(h)	$t_{1/2}$(h)
軽度肝機能障害者（n=6）及び対照の健康成人男性（n=6）				
健康成人男性[a)]	568 ± 126	3.81 ± 1.34	115 ± 43	210 ± 61
軽度肝機能障害者	640 ± 131	4.47 ± 0.76	84.3 ± 25	200 ± 45
中等度肝機能障害者（n=8）及び対照の健康成人男性（n=8）				
健康成人男性[a)]	528 ± 109	3.86 ± 0.83	108 ± 53	194 ± 55
中等度肝機能障害者	627 ± 154	3.70 ± 2.10	196 ± 185	284 ± 137
重度肝機能障害者（n=8）及び対照の健康成人男性（n=8）				
健康成人男性[a)]	733 ± 129	4.64 ± 1.67	112 ± 34	222 ± 54
重度肝機能障害者	763 ± 158	2.60 ± 0.75	249 ± 155	488 ± 236

(平均値±標準偏差)

a)各肝機能障害者と年齢（±5歳）及びBMI（±15%）が一致するように組み入れた肝機能が正常な健康成人男性

(3)腎機能障害患者[9](外国人データ)

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

(4)食事の影響[10](外国人データ)

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

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

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

(平均値±標準偏差、Tmaxは中央値(範囲))

2. 吸収[11](外国人データ)

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

3. 分布[12)13)]

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

＊＊4. 代謝[1)7)10)11)14)～16)]

ヒト血漿中の主代謝物は、カルボン酸体及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)であった。活性代謝物(*N*-脱メチル体)は、*in vitro*試験において未変化体と同程度の薬理作用を有することが示された。健康成人男性に本剤160mgを単回経口投与したとき、カルボン酸体は投与後3～7日、活性代謝物(*N*-脱メチル体)は投与後5～9日で最高血漿中濃度に達し、これらの代謝物の生成は緩徐であった。本剤の代謝は主にCYP2C8が、また一部CYP3A4/5が関与し、ともに活性代謝物(*N*-脱メチル体)を生成することが示された。*In vitro*試験において、活性代謝物(*N*-脱メチル体)はカルボキシエステラーゼ1によりカルボン酸体へ代謝されることが示された。

5. 排泄[11](外国人データ)

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

【臨床成績】

1. 国内臨床成績[17)]

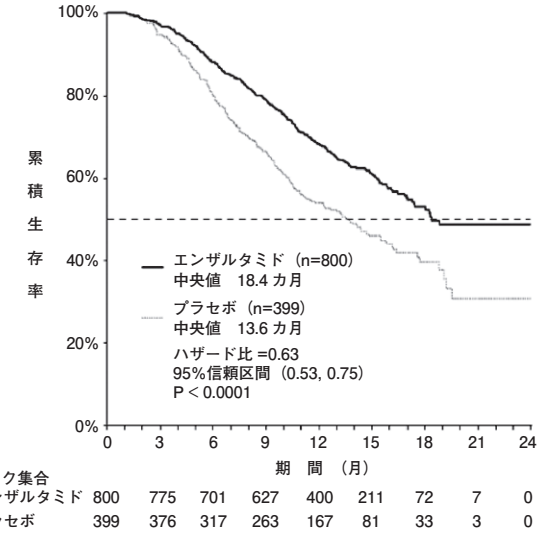
国内第Ⅰ/Ⅱ相試験のPhase 2パートにおいて、ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、本剤160mg/日を38例に連日投与した。主要評価項目であるDay85までの画像診断上の奏効割合は5.3%(2/38例、90%信頼区間:0.9～15.7%)であり、90%信頼区間の下限値は閾値奏効割合(5%)を下回っていた。PSA奏効割合(最大低下時にPSA値がベースラインから50%以上低下した患者の割合)は28.9%(11/38例、90%信頼区間:17.2～43.3%)であった。

2. 海外臨床成績[18)]

海外第Ⅲ相試験において、ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者[注)]を対象に、プラセボ投与を対照群として、本剤160mg/日を800例に連日投与した。なお、両側除睾術を実施していない患者には、GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。

主要評価項目である全生存期間(OS)の中間解析(目標イベント数である650イベントのうち、520イベントが発生した時点)の結果、中央値は、本剤群で18.4カ月、プラセボ群で13.6カ月であり、本剤群のOSはプラセボ群と比較して有意に延長した(ハザード比0.631、95%信頼区間:0.529～0.752、p値<0.0001、層別ログランク検定)。

注)外科的又は内科的去勢を受け、ドセタキセルを含む化学療法を行った後の病勢進行(下記の3つのうち1つ以上に当てはまる)があった患者
- 1週間以上の間隔で測定された3回以上のPSA上昇が認められ、スクリーニング時のPSAが2μg/L(2ng/mL)以上
- RECIST(ver. 1.1)で定義される軟部組織病変の病勢進行
- 骨シンチグラフィーで2つ以上の新規骨病変が出現



海外第III相試験における全生存期間のKaplan-Meier曲線

3. 国際共同臨床成績[19)]

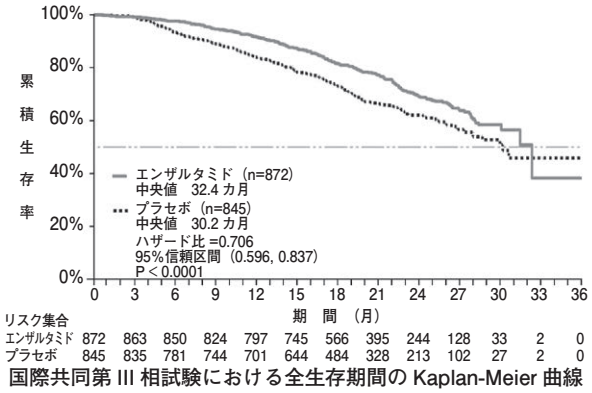
国際共同第Ⅲ相試験において、無症候性又は軽度の症状[注1)]を伴う化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者[注2)]を対象に、プラセボ投与を対照群として、本剤160mg/日を871例(無作為化例数872例、日本人28例を含む)に連日投与した。なお、両側除睾術を実施していない患者には、GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。

2つの主要評価項目のうち、全生存期間(OS)の中間解析(目標イベント数である765イベントのうち、540イベントが発生した時点)の結果、中央値は、本剤群で32.4カ月、プラセボ群で30.2カ月であり、本剤群のOSはプラセボ群と比較して有意に延長した(ハザード比0.706、95%信頼区間:0.596～0.837、p値<0.0001、非層別ログランク検定)。

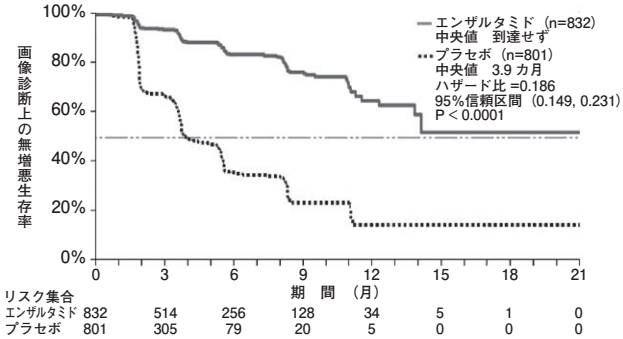
他の主要評価項目である画像診断上の無増悪生存期間（rPFS）の最終解析（解析イベント数439イベント）の結果、中央値は、本剤群で到達せず、プラセボ群で3.9カ月であり、本剤群のrPFSはプラセボ群と比較して有意に延長した（ハザード比0.186、95%信頼区間：0.149～0.231、p値＜0.0001、非層別ログランク検定）。

注1）Brief Pain Inventory-Short Form（BPI-SF）の項目3（24時間以内に感じた最も強い痛みの程度）のスコアが0～1（無症候性）又は2～3（軽度の症状）

注2）外科的又は内科的去勢を受けた後の病勢進行（下記の3つのうち1つ以上に当てはまる）があった患者
- 1週間以上の間隔で測定された3回以上のPSA上昇が認められ、スクリーニング時のPSAが2μg/L（2ng/mL）以上
- RECIST（ver. 1.1）で定義される軟部組織病変の病勢進行
- 骨シンチグラフィーで2つ以上の新規骨病変が出現



国際共同第III相試験における全生存期間のKaplan-Meier曲線



国際共同第III相試験における画像診断上の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

【薬効薬理】

1. 作用機序[20)～22)]

本剤は、アンドロゲン受容体（AR）シグナル伝達阻害薬である。ARへのアンドロゲンの結合を競合的に阻害し、また、ARの核内移行及びARとDNA上の転写因子結合領域との結合を阻害する。

2. 抗腫瘍作用[23)～26)]

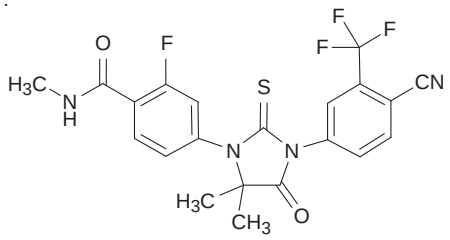
本剤は、*in vitro*において、ヒト前立腺癌細胞株に対し、AR依存性の遺伝子発現を阻害し、細胞の増殖を抑制するとともに、細胞死を誘導した。また、ヒト前立腺癌由来LNCaP細胞株にARを高発現させたLNCaP/AR細胞株を皮下に移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エンザルタミド（Enzalutamide）

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

構造式：



分子式：$C_{21}H_{16}F_4N_4O_2S$

分子量：464.44

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

【取扱い上の注意】

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

【包　　装】

56カプセル（14カプセル×4）

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1）社内報告書（海外健康成人・薬物相互作用試験）（DIR140017）
2）社内報告書（前立腺癌患者・薬物相互作用試験）（DIR140018）
3）社内報告書（ヒト初代培養肝細胞・酵素誘導試験）（DIR140019）
4）社内報告書（ヒトトランスポーター発現細胞・薬物動態試験）（DIR140020）
5）社内報告書（前立腺癌患者・国内第Ⅰ/Ⅱ相試験）（DIR140021）
＊6）社内報告書（海外健康成人・薬物相互作用試験）（DIR150068）
7）社内報告書（海外健康成人及び肝機能障害者・薬物動態試験）（DIR140022）
＊8）社内報告書（海外健康成人及び肝機能障害者・薬物動態試験）（DIR150069）
9）社内報告書（海外健康成人及び前立腺癌患者・薬物動態）（DIR140023）
10）社内報告書（海外健康成人・食事の影響試験）（DIR140024）
11）社内報告書（海外健康成人・マスバランス試験）（DIR140025）
12）社内報告書（前立腺癌患者・海外第Ⅰ相試験）（DIR140026）
13）社内報告書（ヒト血漿・蛋白結合試験）（DIR140027）
14）社内報告書（海外健康成人・薬物動態）（DIR140028）
15）社内報告書（ヒトCYP分子種発現系ミクロソーム・薬物動態試験）（DIR140029）
＊＊16）社内報告書（ヒト肝細胞分画・薬物動態試験）（DIR160187）
17）社内報告書（前立腺癌患者・国内第Ⅰ/Ⅱ相試験）（DIR140030）
18）社内報告書（前立腺癌患者・第Ⅲ相二重盲検試験）（DIR140031）
19）社内報告書（前立腺癌患者・国際共同第Ⅲ相試験）（DIR140152）

20）社内報告書（ヒトアンドロゲン受容体・薬理試験）
（DIR140032）
21）社内報告書（ヒト前立腺癌細胞・薬理試験）
（DIR140033）
22）社内報告書（ヒト前立腺癌細胞・薬理試験）
（DIR140034）
23）Tran, C. et al. : Science **324**（5928）：787, 2009
［XTA-00059］
24）社内報告書（ヒト前立腺癌細胞・薬理試験）
（DIR140036）
25）社内報告書（ヒト前立腺癌細胞・薬理試験）
（DIR140037）
26）社内報告書（マウス及びヒト前立腺癌細胞・薬理試験）
（DIR140038）

＊2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
0120-189-371

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

38978SiH
XTA31107Z01

481S1E

astellas

＊＊2018年10月改訂（第3版）
＊2018年5月改訂

日本標準商品分類番号
874291

前立腺癌治療剤

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

イクスタンジ®錠40mg

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

イクスタンジ®錠80mg

エンザルタミド錠

Xtandi® Tablets 40mg・80mg

	錠40mg	錠80mg
承認番号	23000AMX00436	23000AMX00437
＊薬価収載	2018年5月	
＊**販売開始**	**2018年6月**	
国際誕生	2012年8月	

貯　　法：室温保存
＊＊**使用期限**：ケース等に表示（製造後4年）

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分(1錠中)	添加物
イクスタンジ錠40mg	エンザルタミド40mg	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、マクロゴール、酸化チタン、黄色三二酸化鉄
イクスタンジ錠80mg	エンザルタミド80mg	

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量		
イクスタンジ錠40mg	フィルムコーティング錠	黄色	表・裏		側面
					
			直径	厚さ	重量
			約10.1mm	約4.6mm	約0.335g
イクスタンジ錠80mg	フィルムコーティング錠	黄色	表・裏		側面
					
			直径	厚さ	重量
			長径：約17.2mm 短径：約9.1mm	約5.9mm	約0.670g

【効能・効果】

去勢抵抗性前立腺癌

〈**効能・効果に関連する使用上の注意**〉
「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

通常、成人にはエンザルタミドとして160mgを1日1回経口投与する。

〈**用法・用量に関連する使用上の注意**〉
外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者［痙攣発作を起こすおそれがある。］
(2)痙攣発作を起こしやすい患者（脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者、痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を投与中の患者等）［痙攣発作を誘発するおそれがある。（「相互作用」の項参照）］

2. 重要な基本的注意

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

3. 相互作用[1)～5)]

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

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 フェノチアジン系抗精神病薬 三環系及び四環系抗うつ薬 ニューキノロン系抗菌薬 等	痙攣発作を誘発するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも痙攣発作の閾値を低下させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8 阻害剤 ゲムフィブロジル（国内未承認） 等	ゲムフィブロジルと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物（*N*-脱メチル体）の合計の AUCinf は単独投与時と比べ 2.17 倍に上昇した。※※ 本剤の作用が増強するおそれがあるので、強力な CYP2C8 阻害剤との併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず、強力な CYP2C8 阻害剤と併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	これらの薬剤は CYP2C8 を阻害するため、併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C8 誘導剤 リファンピシン 等	リファンピシンと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物（*N*-脱メチル体）の合計の AUCinf は単独投与時と比べ 0.63 倍に低下した[6]。※※ 本剤の作用が減弱するおそれがあるので、慎重に投与すること。	これらの薬剤は CYP2C8 を誘導するため、併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4 の基質となる薬剤 ミダゾラム 等	本剤の定常状態でミダゾラムを投与したとき、ミダゾラムの AUCinf 及び Cmax は単独投与と比べそれぞれ 0.14 倍及び 0.23 倍に低下した。※※ 本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン 等	本剤の定常状態でワルファリンを投与したとき、CYP2C9 の基質である *S*-ワルファリンの AUCinf 及び Cmax はワルファリン単独投与時と比べそれぞれ 0.44 倍及び 0.93 倍に低下した。※※ 本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP2C9 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール 等	本剤の定常状態でオメプラゾールを投与したとき、オメプラゾールの AUCinf 及び Cmax はオメプラゾール単独投与時と比べそれぞれ 0.30 倍及び 0.38 倍に低下した。※※ 本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP2C19 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。

※※イクスタンジカプセルにおけるデータ

4. 副作用

＜国内臨床試験＞

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

（イクスタンジカプセル承認時：2014 年 3 月）

＜海外臨床試験＞

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

（イクスタンジカプセル承認時：2014 年 3 月）

＜国際共同臨床試験＞

化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験でイクスタンジカプセルを投与された 871 例（日本人 28 例を含む）中 566 例（65.0%）に副作用が認められた。主な副作用は疲労（25.3%）、ほてり（13.4%）及び悪心（13.3%）等であった。

（イクスタンジカプセル効能・効果に関連する使用上の注意改訂時：2014 年 10 月）

以下の副作用の頻度は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験においてイクスタンジカプセルが投与された患者の集計に基づき記載した。

⑴重大な副作用

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

2）**血小板減少**（頻度不明）：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

⑵その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液		貧血	ヘモグロビン減少、白血球減少症、好中球減少症	
心臓			心電図QT延長	
腎臓			頻尿	
耳			回転性めまい	
眼			流涙増加	
消化器	悪心、下痢、便秘	嘔吐、腹部膨満、上腹部痛、消化不良、鼓腸	口内乾燥、腹痛、胃炎、口内炎、腹部不快感、胃食道逆流性疾患	
全身及び投与局所	疲労、無力症	末梢性浮腫、体重減少	疼痛、悪寒、倦怠感、体重増加	
肝臓				肝機能異常
代謝	食欲減退		低カリウム血症、脱水	
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、筋力低下、四肢痛	筋骨格痛、筋痙縮、筋骨格硬直	
神経系		頭痛、浮動性めまい、味覚異常、錯感覚、嗜眠	感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、下肢静止不能症候群、末梢性ニューロパチー、認知障害、注意力障害、失神、健忘	
精神系		不眠症	不安、うつ病、錯乱状態、幻覚	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
生殖系及び乳房		女性化乳房		
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、鼻出血	
皮膚		皮膚乾燥、発疹、多汗症	そう痒症、寝汗、脱毛症、紅斑、斑状丘疹状皮疹	
血管	ほてり	高血圧、潮紅		
その他			転倒、脊椎圧迫骨折、骨折（病的骨折を除く）	

上記の副作用の頻度は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験の更新データ（各47例、850例）及び国際共同第Ⅲ相試験（871例）の集計に基づく、イクスタンジカプセルにおけるデータである。

5. 高齢者への投与

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

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

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

処置：本剤を体外に除去する方法は知られていない。

8. 適用上の注意

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

【薬 物 動 態】

1. 血漿中濃度

(1)去勢抵抗性前立腺癌患者[5)]

1)単回投与

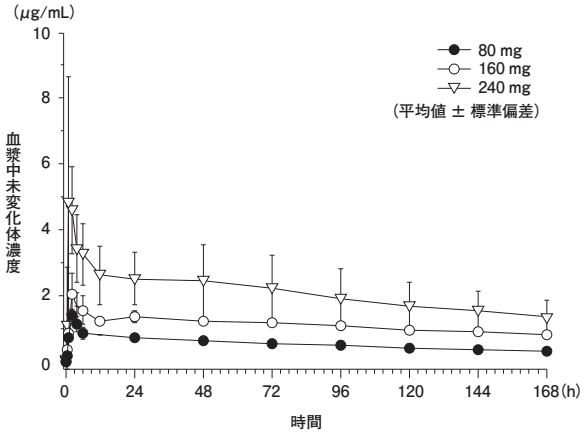
去勢抵抗性前立腺癌患者にイクスタンジカプセルを80mg、160mg、240mg単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は投与後1～2時間で最大値を示し、$t_{1/2}$は113～202時間であった。未変化体のCmax及びAUCinfは用量の増加に伴って上昇した。活性代謝物（*N*-脱メチル体）濃度は緩やかに上昇し本剤投与後144～168時間で最大値を示した。活性代謝物（*N*-脱メチル体）のCmax及びAUC_{7d}は用量の増加に伴って上昇した。

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

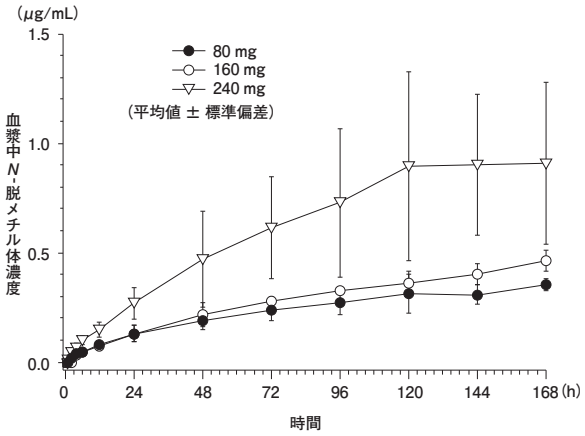
用量（mg）	例数	Cmax（μg/mL）	Tmax（h）	AUC[a)]（μg·h/mL）	$t_{1/2}$（h）
未変化体					
80	3	1.42 ± 0.17	2.10（1.95～3.95）	141 ± 26	113 ± 11
160	3	2.17 ± 0.55	2.00（1.83～3.97）	425 ± 27	202 ± 25
240	3	5.72 ± 2.30	1.08（0.92～2.00）	653 ± 268	151 ± 35
N-脱メチル体					
80	3	0.358 ± 0.030	167.55（120.10～167.92）	31.3 ± 6.7	–
160	3	0.463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

（平均値±標準偏差、Tmaxは中央値（範囲））

a)未変化体はAUCinf、*N*-脱メチル体はAUC_{7d}



単回投与後の平均血漿中未変化体濃度推移



単回投与後の平均血漿中活性代謝物（*N*-脱メチル体）濃度推移

（注）本剤の承認された用法・用量は、160mgを1日1回投与である。

2)反復投与

去勢抵抗性前立腺癌患者にイクスタンジカプセルを160mg1日1回反復経口投与したときの未変化体及び活性代謝物（*N*-脱メチル体）の血漿中濃度は、それぞれ約1カ月及び約2カ月で定常状態に達した。反復投与85日目の薬物動態パラメータは以下のとおりである。定常状態において、活性代謝物（*N*-脱メチル体）のトラフ濃度は未変化体と同程度であった。未変化体及び活性代謝物（*N*-脱メチル体）のピーク／トラフ比（PTR）は、それぞれ1.26及び1.07であり、血漿中濃度の日内変動は小さかった。

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

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

a) n=21　（平均値±標準偏差、Tmaxは中央値（範囲））

(2)肝機能障害者[7)8)]（外国人データ）

イクスタンジカプセルを160mg単回経口投与したとき、軽度肝機能障害者（Child-Pugh A、6例）では健康成人男性（6例）と比較して、未変化体と活性代謝物（*N*-脱メチル体）の合計のAUCinfは13%高く、Cmaxは23%高かった。中等度肝機能障害者（Child-Pugh B、8例）では健康成人男性（8例）と比較して、未変化体と活性代謝物（*N*-脱メチル体）の合計のAUCinfは18%高く、Cmaxは11%低かった。重度肝機能障害者（Child-Pugh C、8例）では健康成人男性（8例）と比較して、未変化体と活性代謝物（*N*-脱メチル体）の合計のAUCinfは4%高く、Cmaxは42%低かった。また、未変化体及び活性代謝物（*N*-脱メチル体）の$t_{1/2}$は、健康成人男性と比較し、軽度肝機能障害者ではともに同程度であったが、中等度肝機能障害者では1.8倍及び1.5倍、重度肝機能障害者ではともに2.2倍であった。

肝機能障害者及び対照の健康成人男性の薬物動態パラメータ

	未変化体と*N*-脱メチル体の合計		未変化体	*N*-脱メチル体
	AUCinf（μg·h/mL）	Cmax（μg/mL）	$t_{1/2}$（h）	$t_{1/2}$（h）
軽度肝機能障害者（n=6）及び対照の健康成人男性（n=6）				
健康成人男性[a)] 軽度肝機能障害者	568 ± 126 640 ± 131	3.81 ± 1.34 4.47 ± 0.76	115 ± 43 84.3 ± 25	210 ± 61 200 ± 45
中等度肝機能障害者（n=8）及び対照の健康成人男性（n=8）				
健康成人男性[a)] 中等度肝機能障害者	528 ± 109 627 ± 154	3.86 ± 0.83 3.70 ± 2.10	108 ± 53 196 ± 185	194 ± 55 284 ± 137
重度肝機能障害者（n=8）及び対照の健康成人男性（n=8）				
健康成人男性[a)] 重度肝機能障害者	733 ± 129 763 ± 158	4.64 ± 1.67 2.60 ± 0.75	112 ± 34 249 ± 155	222 ± 54 488 ± 236

（平均値±標準偏差）

a）各肝機能障害者と年齢（±5歳）及びBMI（±15%）が一致するように組み入れた肝機能が正常な健康成人男性

(3)腎機能障害患者[9)]（外国人データ）

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

(4)食事の影響[10)]（外国人データ）

健康成人男性にイクスタンジ錠を160mg単回経口投与したとき、空腹時投与（29例）に比べ食後投与（高脂肪食、28例）では、未変化体のAUCinfは同程度であったが、Cmaxは0.79倍であり、Tmaxの中央値は約1時間遅かった。活性代謝物（*N*-脱メチル体）のAUCinf、Cmax及びTmaxは空腹時又は食後投与にかかわらず同程度の値であった。

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

	Cmax（μg/mL）	Tmax（h）	AUCinf（μg·h/mL）	$t_{1/2}$（h）
未変化体				
空腹時投与	3.47 ± 0.80	2.00 (0.50～6.02)	246 ± 80	93 ± 56
食後投与	2.86 ± 0.99	3.00 (0.50～8.03)	269 ± 72	100 ± 35
N-脱メチル体				
空腹時投与	0.758 ± 0.153	168 (71.9～263)	342 ± 43	193 ± 68
食後投与	0.698 ± 0.152	168 (95.9～264)	354 ± 81	191 ± 34

（平均値±標準偏差、Tmaxは中央値（範囲））

2. 吸収[11)]（外国人データ）

健康成人男性6例に^{14}Cで標識したイクスタンジカプセルを単回投与したとき、用量の少なくとも84.2%が吸収されると考えられた。

3. 分布[12)13)]

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

4. 代謝[1)7)10)11)14)~16)]

ヒト血漿中の主代謝物は、カルボン酸体及び活性代謝物（*N*-脱メチル体）であった。活性代謝物（*N*-脱メチル体）は、*in vitro*試験において未変化体と同程度の薬理作用を有することが示された。健康成人男性にイクスタンジカプセルを160mg単回経口投与したとき、カルボン酸体は投与後3～7日、活性代謝物（*N*-脱メチル体）は投与後5～9日で最高血漿中濃度に達し、これらの代謝物の生成は緩徐であった。本剤の代謝は主にCYP2C8が、また一部CYP3A4/5が関与し、ともに活性代謝物（*N*-脱メチル体）を生成することが示された。*In vitro*試験において、活性代謝物（*N*-脱メチル体）はカルボキシエステラーゼ1によりカルボン酸体へ代謝されることが示された。

5. 排泄[11)]（外国人データ）

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

6. 生物学的同等性[10)]（外国人データ）

健康成人男性29例を対象に、本剤160mgを空腹時に単回投与した生物学的同等性試験及びその結果に基づく定常状態の推定血漿中濃度を用いて、イクスタンジ錠とイクスタンジカプセルの薬物動態を比較した。

80mg錠及び40mgカプセルの生物学的同等性の検討

	幾何平均比（80mg錠×1／40mgカプセル×2）	幾何平均比の90%信頼区間
単回投与		
AUClast（μg·h/mL）	1.01	0.96，1.06
Cmax（μg/mL）	0.72	0.67，0.77
定常状態（推定値）		
AUC_{24h}（μg·h/mL）	1.01	0.97，1.06
Cmax（μg/mL）	0.91	0.87，0.95

【臨床成績】

1. 国内臨床成績[17)]

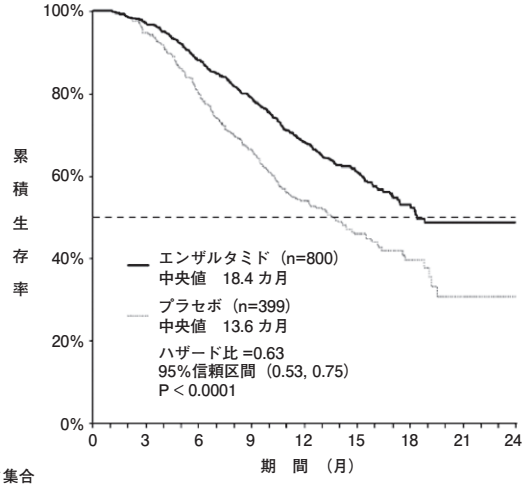
国内第Ⅰ/Ⅱ相試験のPhase 2パートにおいて、ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、イクスタンジカプセルを160mg/日、38例に連日投与した。主要評価項目であるDay85までの画像診断上の奏効割合は5.3%（2/38例、90%信頼区間：0.9～15.7%）であり、90%信頼区間の下限値は閾値奏効割合（5%）を下回っていた。PSA奏効割合（最大低下時にPSA値がベースラインから50%以上低下した患者の割合）は28.9%（11/38例、90%信頼区間：17.2～43.3%）であった。

2. 海外臨床成績[18)]

海外第Ⅲ相試験において、ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者[注)]を対象に、プラセボ投与を対照群として、イクスタンジカプセルを160mg/日、800例に連日投与した。なお、両側除睾術を実施していない患者には、GnRHアゴニスト／アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。

主要評価項目である全生存期間（OS）の中間解析（目標イベント数である650イベントのうち、520イベントが発生した時点）の結果、中央値は、本剤群で18.4カ月、プラセボ群で13.6カ月であり、本剤群のOSはプラセボ群と比較して有意に延長した（ハザード比0.631、95%信頼区間：0.529～0.752、p値<0.0001、層別ログランク検定）。

注）外科的又は内科的去勢を受け、ドセタキセルを含む化学療法を行った後の病勢進行（下記の3つのうち1つ以上に当てはまる）があった患者
- 1週間以上の間隔で測定された3回以上のPSA上昇が認められ、スクリーニング時のPSAが2μg/L（2ng/mL）以上
- RECIST（ver. 1.1）で定義される軟部組織病変の病勢進行
- 骨シンチグラフィーで2つ以上の新規骨病変が出現



リスク集合

エンザルタミド	800	775	701	627	400	211	72	7	0
プラセボ	399	376	317	263	167	81	33	3	0

海外第 III 相試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

3. 国際共同臨床成績[19)]

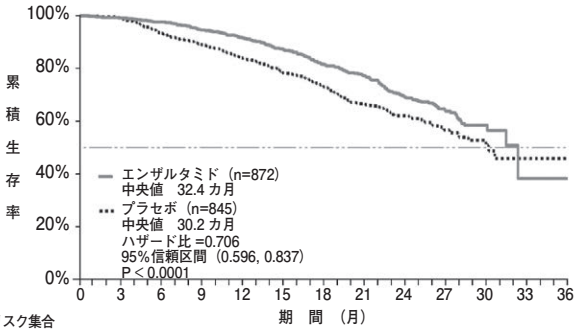
国際共同第Ⅲ相試験において、無症候性又は軽度の症状[注1)]を伴う化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者[注2)]を対象に、プラセボ投与を対照群として、イクスタンジカプセルを 160mg/日、871 例（無作為化例数 872 例、日本人 28 例を含む）に連日投与した。なお、両側除睾術を実施していない患者には、GnRH アゴニスト／アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。

2 つの主要評価項目のうち、全生存期間（OS）の中間解析（目標イベント数である 765 イベントのうち、540 イベントが発生した時点）の結果、中央値は、本剤群で 32.4 カ月、プラセボ群で 30.2 カ月であり、本剤群の OS はプラセボ群と比較して有意に延長した（ハザード比 0.706、95% 信頼区間：0.596 ～ 0.837、p値＜0.0001、非層別ログランク検定）。

他の主要評価項目である画像診断上の無増悪生存期間（rPFS）の最終解析（解析イベント数 439 イベント）の結果、中央値は、本剤群で到達せず、プラセボ群で 3.9 カ月であり、本剤群の rPFS はプラセボ群と比較して有意に延長した（ハザード比 0.186、95% 信頼区間：0.149 ～ 0.231、p値＜0.0001、非層別ログランク検定）。

注1）Brief Pain Inventory-Short Form（BPI-SF）の項目 3（24 時間以内に感じた最も強い痛みの程度）のスコアが 0 ～ 1（無症候性）又は 2 ～ 3（軽度の症状）

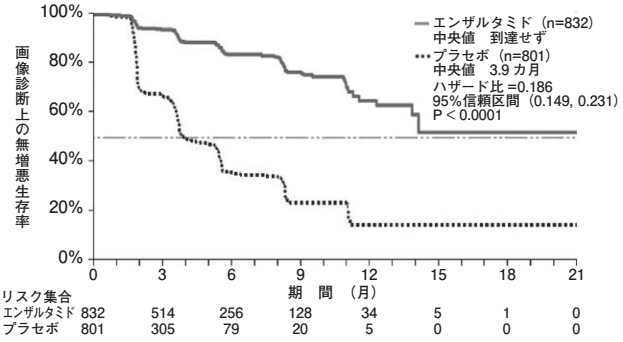
注2）外科的又は内科的去勢を受けた後の病勢進行（下記の 3 つのうち 1 つ以上に当てはまる）があった患者
- 1 週間以上の間隔で測定された 3 回以上の PSA 上昇が認められ、スクリーニング時の PSA が 2μg/L（2ng/mL）以上
- RECIST（ver. 1.1）で定義される軟部組織病変の病勢進行
- 骨シンチグラフィーで 2 つ以上の新規骨病変が出現



リスク集合

エンザルタミド	872	863	850	824	797	745	566	395	244	128	33	2	0
プラセボ	845	835	781	744	701	644	484	328	213	102	27	2	0

国際共同第 III 相試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



リスク集合

エンザルタミド	832	514	256	128	34	5	1	0
プラセボ	801	305	79	20	5	0	0	0

国際共同第 III 相試験における画像診断上の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

【薬 効 薬 理】

1. 作用機序[20)～22)]

本剤は、アンドロゲン受容体（AR）シグナル伝達阻害薬である。AR へのアンドロゲンの結合を競合的に阻害し、また、AR の核内移行及び AR と DNA 上の転写因子結合領域との結合を阻害する。

2. 抗腫瘍作用[23)～26)]

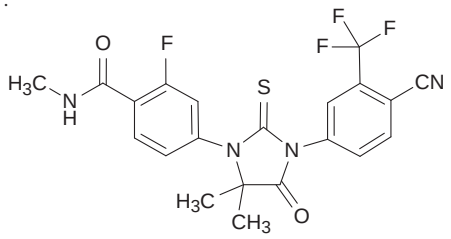
本剤は、*in vitro* において、ヒト前立腺癌細胞株に対し、AR 依存性の遺伝子発現を阻害し、細胞の増殖を抑制するとともに、細胞死を誘導した。また、ヒト前立腺癌由来 LNCaP 細胞株に AR を高発現させた LNCaP/AR 細胞株を皮下に移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エンザルタミド（Enzalutamide）

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

構造式：



分子式：$C_{21}H_{16}F_4N_4O_2S$

分子量：464.44

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

【包　　装】

錠 40mg：56 錠（14 錠× 4）

錠 80mg：28 錠（14 錠× 2）

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1）社内報告書（海外健康成人・薬物相互作用試験）（DIR140017）

2）社内報告書（前立腺癌患者・薬物相互作用試験）（DIR140018）

3）社内報告書（ヒト初代培養肝細胞・酵素誘導試験）
（DIR140019）
4）社内報告書（ヒトトランスポーター発現細胞・
薬物動態試験）（DIR140020）
5）社内報告書（前立腺癌患者・国内第Ⅰ/Ⅱ相試験）
（DIR140021）
6）社内報告書（海外健康成人・薬物相互作用試験）
（DIR150068）
7）社内報告書（海外健康成人及び肝機能障害者・
薬物動態試験）（DIR140022）
8）社内報告書（海外健康成人及び肝機能障害者・
薬物動態試験）（DIR150069）
9）社内報告書（海外健康成人及び前立腺癌患者・
薬物動態）（DIR140023）
10）社内報告書（海外健康成人・生物学的同等性試験）
（DIR170028）
11）社内報告書（海外健康成人・マスバランス試験）
（DIR140025）
12）社内報告書（前立腺癌患者・海外第Ⅰ相試験）
（DIR140026）
13）社内報告書（ヒト血漿・蛋白結合試験）
（DIR140027）
14）社内報告書（海外健康成人・薬物動態）
（DIR140028）
15）社内報告書（ヒトCYP分子種発現系ミクロソーム・
薬物動態試験）（DIR140029）
16）社内報告書（ヒト肝細胞分画・薬物動態試験）
（DIR160187）
17）社内報告書（前立腺癌患者・国内第Ⅰ/Ⅱ相試験）
（DIR140030）
18）社内報告書（前立腺癌患者・第Ⅲ相二重盲検試験）
（DIR140031）
19）社内報告書（前立腺癌患者・国際共同第Ⅲ相試験）
（DIR140152）
20）社内報告書（ヒトアンドロゲン受容体・薬理試験）
（DIR140032）
21）社内報告書（ヒト前立腺癌細胞・薬理試験）
（DIR140033）
22）社内報告書（ヒト前立腺癌細胞・薬理試験）
（DIR140034）
23）Tran, C. et al. : Science **324**（5928）：787, 2009
［XTA-00059］
24）社内報告書（ヒト前立腺癌細胞・薬理試験）
（DIR140036）
25）社内報告書（ヒト前立腺癌細胞・薬理試験）
（DIR140037）
26）社内報告書（マウス及びヒト前立腺癌細胞・薬理試験）
（DIR140038）

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
☎0120-189-371

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

39481SiE
XTA31203Z01

LN/PI570ヌ
※※2018年 2月改訂（下線部分）（第7版）
※2017年 7月改訂
貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
874291

前立腺癌治療剤（CYP17阻害剤）

劇薬
処方箋医薬品*

ザイティガ®錠250mg

ZYTIGA tablets
アビラテロン酢酸エステル錠

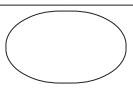
*注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX00749000
薬価収載	2014年 9月
販売開始	2014年 9月
国際誕生	2011年 4月
※※ 効能追加	2018年 2月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2）重度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア C）［「薬物動態」の項参照］

【組 成・性 状】

販売名	ザイティガ錠250mg			
成分・含量（1錠中）	アビラテロン酢酸エステル250mg含有			
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄			
色・剤形	ピンク色のフィルムコーティング錠			
外形	表面	裏面	側面	
				
大きさ	長径（mm）	短径（mm）	厚さ（mm）	重量（g）
	16.0	9.6	6.3	0.736
識別記号	AA250			

※※【効 能・効 果】

去勢抵抗性前立腺癌
内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌

※※《効能・効果に関連する使用上の注意》
ハイリスクの予後因子を有する患者の定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

【用 法・用 量】

プレドニゾロンとの併用において、通常、成人にはアビラテロン酢酸エステルとして1日1回1,000mgを空腹時に経口投与する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》
（1）本剤は食事の影響によりC_{max}及びAUCが上昇するため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。［「薬物動態」の項参照］
（2）プレドニゾロンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
（3）本剤投与中に肝機能検査値の上昇が認められた場合は、以下の基準を参考に、休薬、減量又は中止すること。

検査項目	用法・用量変更の目安
ALT（GPT）、AST（GOT）値>施設正常値上限の5倍 又は ビリルビン値>施設正常値上限の3倍	検査値が投与前値若しくはALT（GPT）、AST（GOT）値が施設正常値上限の2.5倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は750mgに減量して投与を再開する。 肝機能検査値異常が再発した場合、検査値が投与前値若しくはALT（GPT）、AST（GOT）値が施設正常値上限の2.5倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は500mgに減量して投与を再開する。検査値が再度悪化した場合は投与を中止する。
ALT（GPT）、AST（GOT）値>施設正常値上限の20倍 又は ビリルビン値>施設正常値上限の10倍	投与を中止する。

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
1）心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者［本剤の17α-hydroxylase/$C_{17,20}$-lyase（CYP17）阻害作用に伴う鉱質コルチコイド濃度の上昇により、高血圧、低カリウム血症及び体液貯留があらわれる可能性がある（「重要な基本的注意」の項参照）。］
2）低カリウム血症の患者又は合併症や併用薬等により低カリウム血症を起こすおそれのある患者［低カリウム血症が発現、又は増悪するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。］
3）中等度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア B）［血漿中濃度が上昇するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。］

2. 重要な基本的注意
1）血圧の上昇、低カリウム血症、体液貯留があらわれることがあるので、下記の点に留意すること。
（1）本剤投与開始前に血清カリウム値等の血清電解質濃度を測定し、低カリウム血症が認められた場合には、血清カリウム値を補正した後に、本剤の投与を開始すること。
（2）本剤投与中は定期的に血圧測定、血液検査、体重の測定等を行い、患者の状態を十分に観察すること。必要に応じて降圧剤の投与、カリウムの補給を行うなど、適切な処置を行うこと。
2）劇症肝炎があらわれることがあり、また、ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれ、肝不全に至ることがあるので、本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［「重大な副作用」の項参照］

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

3. 相互作用

アビラテロンはCYP3A4の基質である。また、*in vitro*試験において、アビラテロン酢酸エステルはP-gpを阻害し、アビラテロンはCYP2C8、CYP2D6及びOATP1B1を阻害することが示されている。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6基質 デキストロメトルファン プロパフェノン フレカイニド ハロペリドール 等	CYP2D6により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン リファブチン フェノバルビタール等	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があるので、CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

※※4. 副作用

<去勢抵抗性前立腺癌>

承認時までの国内第Ⅱ相臨床試験における安全性評価対象症例95例中46例(48.4%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、AST(GOT)増加13例(13.7%)、ALT(GPT)増加12例(12.6%)、低カリウム血症8例(8.4%)、高脂血症7例(7.4%)、高血圧4例(4.2%)であった。

海外第Ⅲ相臨床試験における安全性評価対象症例1,333例中991例(74.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、疲労328例(24.6%)、ほてり202例(15.2%)、低カリウム血症188例(14.1%)、悪心179例(13.4%)、末梢性浮腫160例(12.0%)、高血圧125例(9.4%)、便秘108例(8.1%)、下痢101例(7.6%)、嘔吐92例(6.9%)、浮動性めまい81例(6.1%)、AST(GOT)増加69例(5.2%)、ALT(GPT)増加68例(5.1%)であった。(承認時)

<内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌>

国際共同第Ⅲ相試験における安全性評価対象例597例(日本人35例を含む)中336例(56.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、高血圧110例(18.4%)、低カリウム血症83例(13.9%)、ALT(GPT)増加70例(11.7%)、AST(GOT)増加60例(10.1%)、ほてり41例(6.9%)、末梢性浮腫25例(4.2%)であった。(効能追加承認時)

1) 重大な副作用

(1) 心障害：心不全(0.1%)等の重篤な心障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害：劇症肝炎(頻度不明)[注]があらわれることがある。また、AST(GOT)増加(10.7%)、ALT(GPT)増加(11.8%)、ビリルビン上昇(1.4%)等を伴う肝機能障害があらわれ、肝不全に至ることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(3) 低カリウム血症(13.9%)：痙攣、筋力低下等の症状を伴う低カリウム血症があらわれることがあり、不整脈に至った例が報告されている。定期的に血清カリウム値等の血清電解質濃度の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合にはカリウムの補給や本剤の休薬等、適切な処置を行うこと。

(4) 血小板減少(頻度不明)[注]：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(5) 横紋筋融解症(頻度不明)[注]：横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※※2) その他の副作用

	5%以上	5%未満 1%以上	1%未満	頻度不明[注]
感染症			尿路感染	
血液			リンパ球減少症、白血球減少	発熱性好中球減少症
内分泌				副腎不全
代謝・栄養	糖尿病	高脂血症	高アミラーゼ血症、脱水、低アルブミン血症	
電解質			高カリウム血症、高マグネシウム血症	
精神神経系		頭痛	浮動性めまい、味覚異常	
眼			眼精疲労、羞明	
循環器	高血圧		心房細動、頻脈、狭心症、徐脈、右脚ブロック、心室性頻脈	不整脈
呼吸器			胸膜炎	アレルギー性胞隔炎
消化器		便秘、消化不良、悪心	嘔吐、下痢、胃潰瘍、膵炎	
肝臓		LDH増加	AI-P増加	
筋骨格			骨折、骨粗鬆症	
腎臓・泌尿器			血尿	
生殖器			精巣上体炎	
全身	疲労	末梢性浮腫	浮腫、顔面浮腫、倦怠感	
その他	ほてり	体重増加	血中尿酸減少、高比重リポ蛋白増加、膵管内乳頭粘液性腫瘍	

注)頻度は国内第Ⅱ相臨床試験及び国際共同第Ⅲ相試験の集計結果による。国内第Ⅱ相臨床試験及び国際共同第Ⅲ相試験で認められておらず、国内市販後あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

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

6. 過量投与

過量投与により、低カリウム血症及びそれに伴う無力症、悪心、嘔吐等の症状が発現することがある。

本剤の特異的な解毒剤はない。過量投与の場合は、本剤を休薬し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

7. 適用上の注意

薬剤交付時

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

8. その他の注意

スピロノラクトン併用時に、PSAの上昇が認められた症例が報告されている。スピロノラクトンは、アンドロゲン受容体と結合しPSAを上昇させる可能性がある。

【薬 物 動 態】

1. 吸収・血漿中濃度[1),2)]

健康成人に本剤250mg、500mg及び1,000mg[注)]を絶食下で単回経口投与したとき、アビラテロンの血漿中濃度は投与後1.5～2.0時間(中央値)に最高濃度に達し、14.2～16.6時間(平均値)の消失半減期で消失した(図1)。血漿中アビラテロンのC_{max}及びAUC_{∞}は、用量比を若干下回る増加を示した。

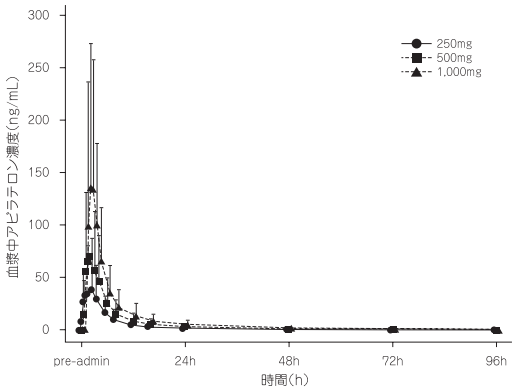


図1　健康成人に本剤250mg～1,000mgを単回経口投与したときの血漿中アビラテロン濃度-時間推移(平均値＋標準偏差、n＝30)

健康成人に本剤250mg～1,000mgを単回経口投与したときの血漿中アビラテロンの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

薬物動態パラメータ	250mg	500mg	1,000mg
n	30	30	30
C_{max} (ng/mL)	53.2(48.6)	90.5(75.0)	172.1(150.4)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	294(290)	494(434)	822(616)
t_{max} (h)	2.0[1.0-4.0]	2.0[1.0-4.0]	1.5[1.0-4.0]
$t_{1/2}$ (h)	14.2(5.1)	15.1(6.1)	16.6(6.9)

t_{max}：中央値[範囲]

前立腺癌患者に、本剤250mg、500mg及び1,000mg[注)]を食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に反復経口投与したとき、血漿中アビラテロン濃度は用量によらず、投与後7日目までに定常状態に達した。反復経口投与による累積率は用量によらず1.3～1.7であった。また、プレドニゾロン併用投与時の血漿中アビラテロンのC_{max}及びAUC_{24}は、用量によらず、本剤単剤投与時と大きく異ならなかった。

前立腺癌患者に本剤250mg～1,000mgを反復経口投与したときの血漿中アビラテロンの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

投与量(mg)		250	500	1,000	1,000
投与時期		食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後		食事の1時間以上前	食事の2時間以上後
n		9	6	6	6
C_{max} (ng/mL)	1日目(本剤単独)	121.3 (37.9)	385.7 (181.5)	185.7 (104.4)	788.8 (343.2)
	7日目(本剤単独)	183.6 (69.8)	625.5 (253.2)	205.4 (97.2)	949.5 (338.1)
	15日目(プレドニゾロン併用)	168.8 (83.0)	542.2 (231.4)	166.4 (70.9)	999.7 (386.2)
t_{max} (h)	1日目(本剤単独)	3.00 [1.97-5.92]	2.95 [2.00-3.95]	2.00 [0.57-2.95]	2.50 [0.98-3.97]
	7日目(本剤単独)	2.97 [1.77-3.05]	1.99 [1.98-5.98]	2.00 [1.03-4.05]	2.46 [1.98-3.25]
	15日目(プレドニゾロン併用)	2.08 [0.97-10.30]	2.46 [1.97-3.22]	1.98 [0.95-2.95]	2.97 [1.95-4.02]
AUC_{24} (ng·h/mL)	1日目(本剤単独)	516.0 (114.4)	1,698.0 (830.1)	869.7 (523.9)	2,724.7 (1109.8)
	7日目(本剤単独)	708.8 (164.7)	2,348.8 (774.8)	1,137.6 (524.4)	3,924.6 (1137.2)
	15日目(プレドニゾロン併用)	673.2 (131.7)	2,235.8 (1100.2)	964.8 (375.1)	3,955.7 (1260.0)

t_{max}：中央値[範囲]

生物学的同等性[3),注)]

アビラテロン酢酸エステル250mg素錠とアビラテロン酢酸エステル250mgフィルムコーティング(FC)錠は生物学的に同等であることが、外国人健康成人102例を対象に実施した単回経口投与クロスオーバー試験により確認されている。

外国人健康成人にアビラテロン酢酸エステル250mg素錠と250mgFC錠各4錠(1,000mg)を空腹時単回経口投与したときの血漿中アビラテロンの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]及び生物学的同等性評価パラメータの幾何平均値の比(FC錠/素錠)

薬物動態パラメータ	アビラテロン酢酸エステル		FC錠/素錠 (90%信頼区間) (%)
	素錠1,000mg	FC錠1,000mg	
n	100	100	99
C_{max} (ng/mL)	107 (76.2)	99.4 (63.6)	92.96 (84.98-101.69)
AUC_{last} (ng·h/mL)	629 (468)	553 (323)	90.68 (84.42-97.40)
t_{max} (h)	2.00 [1.00-6.02]	2.00 [1.00-6.03]	–
$t_{1/2}$ (h)	16.3 (4.3)*	16.6 (8.0)*	–

n：解析対象例数
AUC_{last}：最終定量可能時間までのAUC
t_{max}：中央値[範囲]
＊n=99

食事の影響[4),5)]

外国人健康成人に本剤1,000mg[注)]を食後(低脂肪食又は高脂肪食)に単回経口投与したとき、絶食時投与と比較して、血漿中アビラテロンのC_{max}及びAUC_{∞}は、それぞれ7倍及び5倍(低脂肪食)、17倍及び10倍(高脂肪食)増加した。

日本人及び外国人健康成人に本剤1,000mgを、食事1時間前(投与法B：投与4時間後に食事摂取)及び食事の2時間後(投与法C：投与2時間後に食事摂取、投与法D：投与4時間後に食事摂取)に単回経口投与したとき、空腹時投与(投与法A)と比較して、血漿中アビラテロンのC_{max}及びAUC_{∞}は、それぞれ2及び1.6倍、12及び7.5倍、10及び7倍増加した。

2. 分布[6),7)]

アビラテロンの血漿蛋白結合率は99.8%であった(*in vitro*、平衡透析法)。みかけの分布容積は4,150Lであった。

3. 代謝(外国人成績)[8)]

健康成人に^{14}C-アビラテロン酢酸エステルを単回経口投与[注)]したとき、アビラテロン酢酸エステルは速やかにアビラテロンに加水分解された。アビラテロンは主として肝臓で代謝され、血漿中総放射能の92%はアビラテロンの代謝物であった。血漿中の主要な代謝物は、アビラテロン硫酸抱合体及びN-オキシドアビラテロン硫酸抱合体であり、それぞれ血漿中総放射能の43%を占めた。

4. 排泄(外国人成績)[8)]

健康成人に^{14}C-アビラテロン酢酸エステルを単回経口投与[注)]したとき、投与後264時間までに投与した放射能の88%が糞中に、5%が尿中に排泄された。糞中には、主にアビラテロン酢酸エステル及びアビラテロンとして排泄され、それぞれ投与量の55%及び22%を占めた。

5. 肝機能障害患者(外国人成績)[9),10)]

軽度(Child-PughスコアA)及び中等度(Child-PughスコアB)の肝機能障害患者に、本剤1,000mgを単回経口投与したとき、血漿中アビラテロンのAUCは、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ11%及び260%増加した。

肝機能正常被験者並びに軽度及び中等度肝機能障害患者に本剤1,000mgを単回経口投与したときの血漿中アビラテロンの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

薬物動態パラメータ	肝機能正常被験者	軽度肝機能障害患者	中等度肝機能障害患者
n	8	8	8
t_{max} (h)	1.75[1.0-3.0]	2.0[0.5-3.0]	1.5[1.0-2.0]
C_{max} (ng/mL)	85.7(46.6)	71.9(40.2)	297(258)
AUC_{last} (ng·h/mL)	321(166)	355(191)	1,530(1,350)

t_{max}：中央値[範囲]

重度(Child-PughスコアC)の肝機能障害患者に、アビラテロン酢酸エステル懸濁液125mg(錠剤62.5mgに相当)[注)]を単回経口投与したとき、肝機能正常被験者[懸濁液2,000mg(錠剤1,000mgに相当)][注)]と比較して、用量で規格化した血漿中アビラテロンのAUC∞は597%増加した。

6. 腎機能障害患者(外国人成績)[11)]

血液透析を受けている末期腎疾患を有する被験者に、本剤1,000mgを単回経口投与したとき、血漿中アビラテロンのC_{max}及びAUC_{last}は腎機能正常被験者と比較して増加しなかった。

7. 薬物相互作用(*in vitro*及び外国人成績)

*In vitro*において、アビラテロン酢酸エステルはP-gpを阻害し[12]、アビラテロン及びその主要代謝物は肝取り込みトランスポーターであるOATP1B1を阻害した[13]。

<テオフィリン>[14]

転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)患者に本剤1,000mg(プレドニゾン併用)とCYP1A2の基質であるテオフィリンを併用投与したとき、テオフィリンのC_{max}及びAUC_{last}はテオフィリン単剤投与時と同様であった。

<デキストロメトルファン>[14]

mCRPC患者に本剤1,000mg(プレドニゾン併用)とCYP2D6の基質であるデキストロメトルファンを併用投与したとき、デキストロメトルファン単剤投与時と比較して、デキストロメトルファンのAUC_{last}は200%増加した。また、デキストロメトルファンの活性代謝物であるデキストルファンのAUCは33%増加した。

<リファンピシン>[15]

健康成人にCYP3A4の誘導作用を有するリファンピシンを6日間反復投与後、本剤1,000mgを単回経口投与したとき、アビラテロンのAUC_{∞}は55%減少した。

<ケトコナゾール>[16]

健康成人にCYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾールを本剤1,000mgと併用投与したとき、アビラテロンのC_{max}及びAUC_{last}は本剤単剤投与時と同様であった。

<ピオグリタゾン>[17]

健康成人にCYP2C8の基質であるピオグリタゾンを本剤1,000mgと併用投与したとき、ピオグリタゾンのAUCは46%増加し、その活性代謝物であるM-Ⅲ、M-ⅣのAUCはそれぞれ10%減少した。

注)承認用法・用量はプレドニゾロンとの併用において、本剤1,000mgを空腹時に1日1回経口投与

【臨 床 成 績】

1. 海外臨床試験(第Ⅲ相試験:COU-AA-302試験)[18]

無症候性又は軽度の症状[注1)]を伴う化学療法歴のない転移性去勢抵抗性前立腺癌患者[注2)]を対象に、プレドニゾン[注3)]5mgの1日2回経口投与との併用下で、プラセボを対照として、本剤1,000mgを1日1回食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に連日経口投与した(有効性解析対象例は1,088例)。主要評価項目は、画像判定(中央判定)による無増悪生存期間(radiographic progression free survival、rPFS)及び全生存期間(OS)と設定された。rPFSの中央値は、本剤群では推定不能、プラセボ群では8.3カ月であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された(ハザード比0.425、95%信頼区間:0.347-0.522、p値<0.0001、層別ログランク検定)。また、OSに関する中間解析(目標イベント数である773イベントの43%のイベントが発生した時点)の結果、中央値は、本剤群では推定不能、プラセボ群では27.2カ月であった(ハザード比0.752、95%信頼区間:0.606-0.934、p値=0.0097、層別ログランク検定)。

注1)Brief Pain Inventory-Short Form(BPI-SF)の項目3のスコアが0~1(無症候性)又は2~3(軽度の症状)

注2)肝臓等の実質臓器への転移を有する患者は除外された。

注3)国内未承認

2. 海外臨床試験(第Ⅲ相試験:COU-AA-301試験)[19]

2レジメン以内で、かつ少なくとも一つはドセタキセル水和物による化学療法歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、プレドニゾン[注]5mgの1日2回経口投与との併用下で、プラセボを対照として、本剤1,000mgを1日1回食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に連日経口投与した(有効性解析対象例は1,195例)。主要評価項目であるOSの中間解析(目標イベント数である797イベントの69%のイベントが発生した時点)の結果、中央値は、本剤群で14.8カ月、プラセボ群で10.9カ月であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された(ハザード比0.646、95%信頼区間:0.543-0.768、p値<0.0001、層別ログランク検定)。

注)国内未承認

3. 国内臨床試験(第Ⅱ相試験:JPN-201試験)[20]

化学療法歴のない転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、プレドニゾロン5mgの1日2回経口投与との併用下で、本剤1,000mgを1日1回、食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に連日経口投与した。治療開始12週時点までのPSA奏効率(PSA値がベースラインから50%以上低下し、その時点から4週間以降の測定においてもPSA値の50%以上低下が確認された患者の割合)(12週時のPSA奏効率)は60.4% (29/48例、90%信頼区間:47.5%-72.3%)であった。

4. 国内臨床試験(第Ⅱ相試験:JPN-202試験)[21]

ドセタキセル水和物による化学療法歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、プレドニゾロン5mgの1日2回経口投与との併用下で、本剤1,000mgを1日1回、食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に連日経口投与した。12週時のPSA奏効率は28.3% (13/46例、90%信頼区間:17.6%-41.1%)であり、90%信頼区間の下限値は閾値奏効率(20%)を下回った。

※※5. 国際共同試験(第Ⅲ相試験:PCR3011試験)[22]

内分泌療法未治療[注1)]のハイリスクの予後因子を有する[注2)]前立腺癌患者を対象に、本剤及びプレドニゾン[注3)]の併用投与(本剤群)とプラセボ[注4)](プラセボ群)を比較する二重盲検ランダム化試験を実施した(有効性解析対象例1,199例、日本人70例を含む)。本剤群では、本剤1,000mgを1日1回食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に連日経口投与し、プレドニゾン5mgを1日1回連日経口投与[注5)]した。主要評価項目は、OS及びrPFSと設定された。OSの中間解析(目標イベント数である852イベントの48%のイベントが発生した時点)の結果、中央値は、本剤群では推定不能、プラセボ群では34.73カ月であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された(ハザード比0.621、95%信頼区間:0.509-0.756、p値<0.0001、層別ログランク検定)。また、rPFSの解析の結果、中央値は、本剤群では33.02カ月、プラセボ群では14.78カ月であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された(ハザード比0.466、95%信頼区間:0.394-0.550、p値<0.0001、層別ログランク検定)。

注1)治験薬投与開始前3カ月以内のアンドロゲン除去療法の施行は許容された。

注2)3つの予後因子((1)Gleasonスコアが8以上、(2)骨スキャンで3カ所以上の骨病変あり、(3)内臓転移あり(リンパ節転移を除く))のうち、2つ以上を有する。

注3)国内未承認

注4)本剤のプラセボ及びプレドニゾンのプラセボを投与した。

注5)鉱質コルチコイド過剰による有害事象が発現した際には、5mg/日ずつ増量可能とされた。

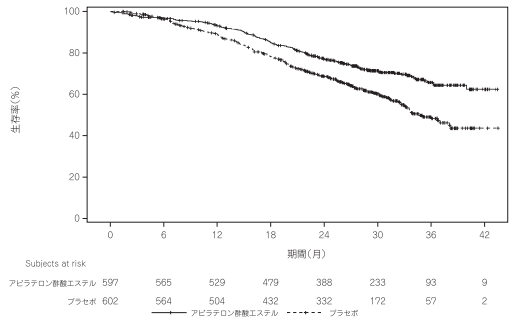


図2 OSのKaplan-Meier曲線[PCR3011試験 有効性解析対象例]

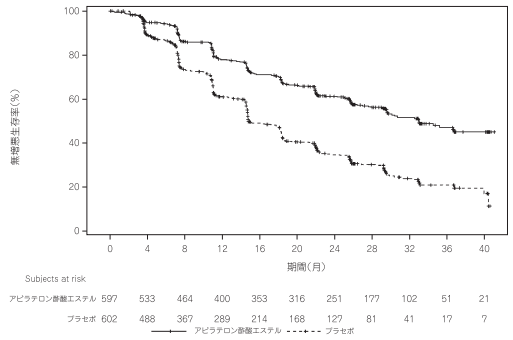


図3 rPFSのKaplan-Meier曲線[PCR3011試験 有効性解析対象例]

【薬 効 薬 理】

1. 作用機序[23),24),25),26),27)]

アビラテロン酢酸エステルは生体内で速やかにアビラテロンへ加水分解され、アンドロゲン合成酵素である17α-hydroxylase/$C_{17,20}$-lyase(CYP17)活性を阻害する。

*In vitro*において、アビラテロンはヒト副腎皮質由来腫瘍細胞株(NCI-H295R)におけるテストステロンの合成を阻害した。マウス及びラットにおいてアビラテロン酢酸エステル(反復腹腔内又は経口投与)は血漿中テストステロン濃度を低下させた。

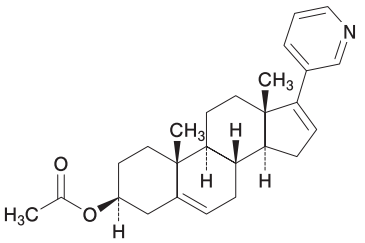
2. 抗腫瘍効果[28)]

ヒト去勢抵抗性前立腺癌患者由来の腫瘍組織片(LuCaP23CR及びLuCaP35CR)を移植した去勢マウスにおいて、アビラテロン酢酸エステルの反復腹腔内投与は腫瘍内のテストステロン及びジヒドロテストステロン含量を低下させ、腫瘍の増殖を抑制し、無増悪生存期間を延長した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:アビラテロン酢酸エステル(JAN)
Abiraterone Acetate(JAN)
化学名:17-(Pyridin-3-yl)androsta-5,16-dien-3β-yl acetate
分子式:$C_{26}H_{33}NO_2$
分子量:391.55

化学構造式：



性　状：白色の粉末
溶解性(20℃)：ジクロロメタン　>300mg/mL
　　酢酸エチル　98mg/mL
　　エタノール　52mg/mL
　　水　<0.01mg/mL
融　点：147～148℃
分配係数：Log P=5.12(1-オクタノール/水)

※※【承　認　条　件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

56錠(8錠×7)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1）健康成人におけるアビラテロンの薬物動態の検討(社内資料)
2）患者におけるアビラテロンの薬物動態の検討(社内資料)
3）フィルムコーティング錠と素錠の生物学的同等性試験(社内資料)
4）アビラテロンの薬物動態に対する食事の影響の検討(社内資料)
5）アビラテロンの薬物動態に対する食事のタイミングの影響の検討(社内資料)
6）アビラテロンの血漿蛋白結合の検討(社内資料)
7）アビラテロンの母集団薬物動態解析による検討(社内資料)
8）アビラテロンのマスバランスの検討(社内資料)
9）軽度及び中等度肝機能障害患者におけるアビラテロンの薬物動態の検討(社内資料)
10）重度肝機能障害患者におけるアビラテロンの薬物動態の検討(社内資料)
11）腎機能障害患者におけるアビラテロンの薬物動態の検討(社内資料)
12）アビラテロンの排出トランスポーターを介した相互作用の検討(社内資料)
13）アビラテロンのOATP1B1阻害に関する検討(社内資料)
14）テオフィリン又はデキストロメトルファンとアビラテロンの相互作用の検討(社内資料)
15）リファンピシンとアビラテロンの相互作用の検討(社内資料)
16）ケトコナゾールとアビラテロンの相互作用の検討(社内資料)
17）ピオグリタゾンとアビラテロンの相互作用の検討(社内資料)
18）Ryan CJ., et al.：N Engl J Med., **368**(2), 138, 2013
19）de Bono JS., et al.：N Engl J Med., **364**(21), 1995, 2011
20）化学療法未治療患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験成績(社内資料)
21）ドセタキセルを含む化学療法既治療患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験成績(社内資料)
※※22）内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験成績(社内資料)
23）Potter GA., et al.：J Med Chem., **38**, 2463, 1995
24）Haidar S., et al.：J Steroid Biochem Mol Biol., **84**, 555, 2003
25）細胞内ステロイド合成阻害作用(社内資料)
26）Barrie SE., et al.：J Steroid Biochem Mol Biol., **50**, 267, 1994
27）Duc I. et al.：J Steroid Biochem Mol Biol., **84**, 537, 2003
28）Mostaghel EA. et al.：Clin Cancer Res., **17**, 5913, 2011

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社　ヤンセンコールセンター

〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
FAX 0120-275-831
受付時間 9:00～17:40(土・日・祝日および会社休日を除く)

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

プロモーション提携
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

JP503070LN/PI570ヌ

最新の添付文書を参照する。

20〇〇年〇月作成（第1版）

貯法： 室温保存
有効期間： 36ヵ月

前立腺癌治療剤
ダロルタミド錠
処方箋医薬品[注)]

ニュベクオ錠300mg

NUBEQA tablets 300mg

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	
販売開始	—

（案）

DO

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

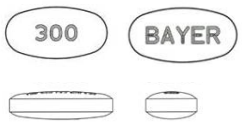
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ニュベクオ錠300mg
有効成分	1錠中ダロルタミド300mg含有
添加剤	乳糖水和物、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール4000、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	ニュベクオ錠300mg
剤形	フィルムコーティング錠
色調	白色
外形	
長径	16mm
短径	8mm
厚さ	5mm
質量	618.0mg
識別コード	300 BAYER

4. 効能又は効果

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.2 グレード3以上又は忍容できない副作用があらわれた場合は、回復するまで休薬するとともに、回復後は1回300mg1日2回に減量した用量での再開を考慮すること。ただし、患者の状態により通常用量に増量することができる。

8. 重要な基本的注意

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

8.2 不整脈等の心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査（心電図等）を行うなど、患者の状態を十分に確認すること。［11.1.1参照］

8.3 本剤との関連性は明らかではないが、間質性肺疾患が報告されているので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、発熱、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者に説明すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害患者

本剤は主に肝臓で代謝されて排泄されるため、重度の肝機能障害は本剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2参照］

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3A4によって代謝される。また、本剤は乳癌耐性タンパク（BCRP）、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1及びOATP1B3の阻害作用を示す。［16.4参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A誘導薬 リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等 ［16.7.1参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤又は中程度以下のCYP3A誘導薬への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質となる薬剤 ロスバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がBCRP、OATP1B1及びOATP1B3を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が増加する可能性が

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
［16.7.2 参照］		ある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 心臓障害（1.0%）

不整脈等の心臓障害があらわれることがある。［8.2 参照］

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
血液およびリンパ系障害	貧血、好中球減少	
代謝および栄養障害	食欲減退	
神経系障害	頭痛、浮動性めまい	
血管障害	ほてり、高血圧	
胃腸障害	悪心、下痢、便秘	
肝胆道系障害	AST 増加、ビリルビン増加	
皮膚および皮下組織障害		発疹
筋骨格系および結合組織障害		四肢痛
生殖系および乳房障害	女性化乳房	
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

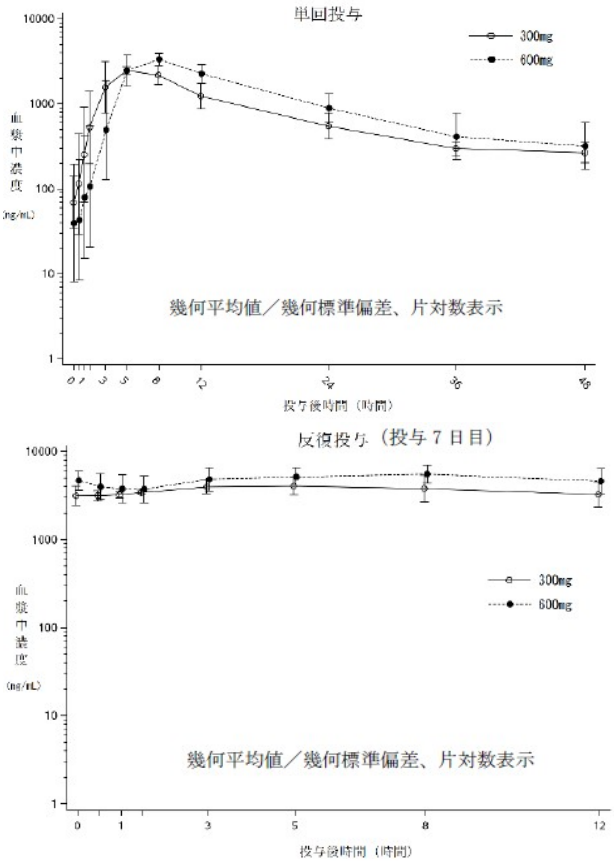
反復投与毒性試験（ラット及びイヌ）において、AUC 比較で臨床曝露量に相当する用量から雄性生殖器の変化（前立腺及び精巣上体の萎縮等）が認められている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与及び反復投与

日本人の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤 300 注) 又は 600mg を食後に単回及び 1 日 2 回反復経口投与したときのダロルタミドの PK パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。また、本剤 600mg を食後に 1 日 2 回反復経口投与した際の投与 7 日目におけるダロルタミドの蓄積率は 2.34 であった。



パラメータ	投与量 (mg)	n	単回投与	反復投与（投与 7 日目）
AUC_{inf} (ng·h/mL)	300	2	38586、53686	－
	600	4	63506 (28.9)	－
AUC_{12h} (ng·h/mL)	300	3	20390 (15.3)	44436 (18.2)
	600	6	25064 (15.3)	58671 (26.9)
Cmax (ng/mL)	300	3	2585 (7.57)	4597 (10.3)
	600	6	3498 (12.1)	5799 (22.0)
$t_{1/2}$ (h)	300	2	13.2、16.6	－
	600	4	14.1 (36.7)	－
tmax※ (h)	300	3	4.92 (2.98-8.00)	4.98 (3.00-8.10)
	600	6	6.29 (4.93-7.90)	5.48 (2.87-10.9)

幾何平均値（幾何 CV%）　※：中央値（範囲）
－：算出せず

去勢抵抗性前立腺癌患者にダロルタミドのカプセル剤 100～900mg 注)を食後に単回及び 1 日 2 回反復経口投与したとき、2 種類のジアステレオマー（SR 体及び SS 体）、及び主代謝物であるケト-ダロルタミドの曝露量は 100～700mg の用量範囲で用量に応じた増加を示した。ただし、900mg に増量しても曝露量に更なる増加はみられなかった（外国人データ）。

去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤 600mg を食後に 1 日 2 回反復経口投与したとき、血漿中ダロルタミド濃度は投与 2～5 日後に定常状態に達した（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人6例に本剤300mg[注)]を空腹時に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30%であった（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者6 例に本剤600mgを食後に単回経口投与したとき、ダロルタミドのAUC_{last}及びCmaxは、空腹時投与と比較して、それぞれ2.5及び2.8倍に増加した。

16.3 分布

*In vitro*試験において、ダロルタミドのヒト血漿タンパク結合率は92%であった。また、ケト-ダロルタミドのヒト血漿タンパク結合率は99.8%であった。

健康成人6例にダロルタミド300mgを単回経口投与し、約3時間後に[^{14}C]ダロルタミド100μg[注)]を単回静脈内投与したとき、分布容積は119Lであった（外国人データ）。

16.4 代謝

*In vitro*試験において、ダロルタミドは主にCYP3A4によって酸化的に代謝され、主にケト-ダロルタミドが産生された。また、主にUGT1A9及びUGT1A1によってグルクロン酸抱合体に代謝された。[10.参照]

健康成人6例に[^{14}C]ダロルタミド300mg[注)]を単回経口投与したとき、投与1～24時間後までの血漿中に主にダロルタミド及びケト-ダロルタミドが検出された（血漿中総放射能のAUC_{inf}に対する割合は、それぞれ28.6及び58.8%）（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人6例に[^{14}C]ダロルタミド300mg[注)]を単回経口投与したとき、投与1週間後までの尿及び糞中において、それぞれ投与放射能の63.4%（未変化体として7%）及び32.4%が排泄された（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度（eGFR15～29mL/min/1.73m^2）の腎機能障害を有する被験者10例に本剤600mgを食後に単回経口投与したとき、ダロルタミドのAUC_{48h}及びCmaxは、健康成人と比較してそれぞれ2.5及び1.6倍に増加した（外国人データ）。

透析を受けている末期腎不全患者（eGFR15mL/min/1.73m^{2}未満）における薬物動態は検討していない。

16.6.2 肝機能障害患者

中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害を有する被験者9例に本剤600mgを食後に単回経口投与したとき、ダロルタミドのAUC_{48h}及びCmaxは、健康成人と比較してそれぞれ1.9及び1.5倍に増加した（外国人データ）。［9.3.1参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

健康成人15例に、リファンピシン（強いCYP3A誘導薬）600mgを空腹時に反復経口投与した後、本剤600mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ダロルタミドのAUC_{72h}及びCmaxは、それぞれ72及び52%減少した（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 ロスバスタチン

健康成人29例に、本剤600mgを食後に1日2回反復経口投与した後、ロスバスタチン（BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質）5mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ロスバスタチンのAUC_{24h}及びCmaxは、いずれも5倍に増加した（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 その他

健康成人15例に、イトラコナゾール（強いCYP3A阻害薬）200mgを食後に反復経口投与した後、本剤600mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ダロルタミドのAUC_{72h}及びCmaxは、それぞれ1.7及び1.4倍に増加した（外国人データ）。

健康成人13例に、本剤600mgを食後に1日2回反復経口投与した後、ミダゾラム（CYP3Aの基質）1mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ミダゾラムのAUC_{inf}及びCmaxは、それぞれ29及び32%減少した（外国人データ）。

健康成人13例に、本剤600mgを食後に1日2回反復経口投与した後、ダビガトランエテキシラート（P-gpの基質）75mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ダビガトランエテキシラートのAUC_{inf}及びCmaxは、それぞれ12及び17%低下した（外国人データ）。

ダロルタミドはBCRPの基質であり、MATE1、MATE2-K及びOAT3を阻害した。また、ケト-ダロルタミドはBCRPの基質である（*in vitro*）。

注）本剤の承認用法・用量は「ダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

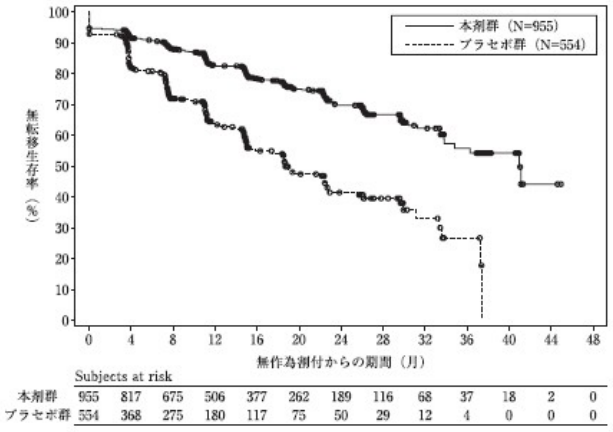
化学療法歴のない前立腺特異抗原（PSA）倍加時間が10ヵ月以下[注1)]の遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者[注2)]を対象に、アンドロゲン除去療法（ADT）[注3)]併用下で本剤（本剤群）とプラセボ（プラセボ群）を比較することを目的とした無作為化二重盲検試験が実施された（有効性解析対象例：1509例[注4)]、日本人95例を含む）。本剤群では、本剤600mgを1日2回食後に連日経口投与した。主要評価項目である無転移生存期間（MFS）の中央値は、本剤群で40.37ヵ月、プラセボ群で18.43ヵ月であり、本剤群のMFSはプラセボ群と比較して有意に延長した（ハザード比0.413、95%信頼区間:0.341～0.500、p値＜0.000001、層別ログランク検定）。

注1）ADTが行われている間にPSA値を少なくとも3回測定することとされ、PSA値の倍加時間が10ヵ月以下と算出された患者が組み入れられた。

注2）①血清テストステロン値が50ng/dL未満、②PSA値が2.0ng/mL以上、及び③1週間以上の測定間隔でPSA値の上昇が3回認められた去勢抵抗性前立腺癌患者が組み入れられた。

注3）両側精巣摘除術を受けていない患者は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト又はアンタゴニスト療法を継続した。

注4）中央判定による画像再評価においてベースライン時の遠隔転移が判明した89例については、無作為化割付時点でのイベントとした。



副作用（臨床検査値異常を含む）は 954 例中（日本人 62 例を含む）258 例（27.0%）に認められた。主な副作用は、疲労 68 例（7.1%）、ほてり 36 例（3.8%）、悪心 24 例（2.5%）、下痢 15 例（1.6%）、女性化乳房 15 例（1.6%）、食欲減退 14 例（1.5%）、頭痛 13 例（1.4%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ダロルタミドは、アンドロゲン受容体（AR）のリガンド結合部位へのアンドロゲンの結合を競合的に阻害するとともに、転写因子である AR の核内移行を阻害し、標的遺伝子の転写を阻害することにより、AR を介したシグナル伝達を阻害し、アンドロゲン依存性腫瘍の増殖を抑制する。

18.2 抗腫瘍効果

ダロルタミドは、ヒト前立腺癌由来 VCaP 細胞株の皮下移植後に去勢したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ダロルタミド（Darolutamide）

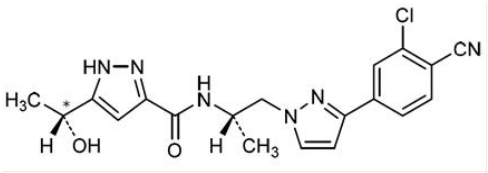
化学名：*N*-{(2*S*)-1-[3-(3-Chloro-4-cyanophenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-5-[(1*RS*)-1-hydroxyethyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide

分子式：$C_{19}H_{19}ClN_6O_2$

分子量：398.85

性状：本品は白色～帯灰白色又は帯黄白色の粉末である。

化学構造式：



及び C*位エピマー

22. 包装

56 錠［8 錠（PTP）×7］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

電話 0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

1.8.1　添付文書（案）の設定根拠の目次

1.8.1.1　「効能又は効果」及びその設定根拠..... 2
1.8.1.2　「用法及び用量」及びその設定根拠..... 3
1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 5

1.8.1.1　「効能又は効果」及びその設定根拠

参照項目：2.5.4.2、2.5.5.14、2.7.3.2.1、2.7.3.3.2、2.7.3.3.3

1.8.1.1.1　効能又は効果

4.効能又は効果（案）：申請時	去勢抵抗性前立腺癌
4.効能又は効果（案）：審査過程での変更	遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

1.8.1.1.2　設定根拠

転移のリスクが高い（ハイリスクの）非転移性去勢抵抗性前立腺（nmCRPC）患者 1,509 例を対象とした、ダロルタミドの有効性および安全性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相臨床試験（試験 17712）において、ダロルタミド群でプラセボ群と比較して、統計学的に有意な無転移生存期間（MFS）の延長が認められた。さらに、層別因子、並びにいくつかの人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性に基づき MFS の部分集団解析を行った結果、PSADT（6 ヵ月以上、6 ヵ月未満）、破骨細胞標的治療歴（有、無）、血清 PSA 値（ng/mL）（10 以下、10 超 20 以下、20 超）、血清 PSA 値（ng/mL）〔中央値以下、中央値超（全被験者の中央値）〕、診断時の Gleason スコア（7 以上、7 未満）、年齢（歳）（65 歳未満、65～74 歳、75～84 歳、85 歳以上）、地域（北米、アジア太平洋、その他）所属リンパ節転移（有、無）、ECOG-PS（0、1）、人種〔白人、アジア人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、その他（民族性「ヒスパニック系又はラテンアメリカ系」）〕、過去のホルモン治療回数（1 回、2 回以上）に関わらず、ほとんどの部分集団において、ハザード比は 1 未満であった。被験者数及び事象数が少ないいくつかの部分集団では、ハザード比が 1 に近く、これらの部分集団では結果の解釈に注意が必要であるものの、MFS の延長効果はいずれの部分集団においても期待できると考えられる。また、有効性副次的評価項目である全生存期間（OS）については、primary completion 時に OS を評価できるイベント数に達しておらず、あらかじめ指定された有意水準（p＜0.0005）に達しなかったが、ダロルタミド群における OS の改善傾向が示唆された。治験薬投与下で発現した有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、ダロルタミド群とプラセボ群でほぼ同様であり、本剤の忍容性及び安全性プロファイルは良好であることが示された。

さらに、試験 17712 に参加した 95 例の日本人を対象とした部分集団解析の結果、日本人集団においても全体集団と同様、ダロルタミドの有効性が期待できると考えられた。安全性に関しても、ダロルタミドによる有害事象及び重篤な有害事象は、日本人集団においても全体集団と同様の忍容性及び安全性プロファイルが示され、管理可能であった。これらより、日本人においても、全体集団と同様のベネフィット・リスクバランスが期待できると判断した。

以上より、ダロルタミドは CRPC の早期である nmCRPC 患者に対して有用であることが確認され、CRPC 患者の予後の改善につながると考えられることから、申請時の「効能又は効果」（案）として、“去勢抵抗性前立腺癌”を設定した。

なお、医薬品医療機器総合機構（PMDA）による審査の結果及び、試験 17712 が MFS を主要評価項目とした上で、遠隔転移を有しない CRPC 患者を対象とした試験であったことを考慮し、効能又は効果を“遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌”とすることとした。

1.8.1.1.3　効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意（案）	設定根拠
「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。	本剤の有効性及び安全性を確認した試験 17712 での対象患者を記載した「臨床成績」の項を参照し、得られた臨床エビデンスに基づいて適応患者を適切に選択できるよう、“「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこととした。

1.8.1.2　「用法及び用量」及びその設定根拠

参照項目：2.5.3.7、2.5.6.4、2.7.1.3.4、2.7.2.2.2、2.7.2.3.5、2.7.6.9.1

1.8.1.2.1　用法及び用量

6.用法及び用量（案）：申請時	通常、成人にはダロルタミドとして 1 回 600mg を 1 日 2 回、食後に経口投与する。
6.用法及び用量（案）：審査過程での変更	通常、成人にはダロルタミドとして 1 回 600mg を 1 日 2 回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

1.8.1.2.2　設定根拠

進行性転移性 CRPC（mCRPC）の男性を対象とした国外第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 17829）において、第Ⅰ相パートでは、100mg、200mg、300mg、500mg、700mg、900mg の 6 つの用量を用いた用量漸増投与を行い、ダロルタミドの安全性及び忍容性を評価した。第Ⅱ相パートでは、第Ⅰ相パートで検討した用量のうち 100mg、200mg、700mg の 3 つの用量を用いて有効性及び安全性を評価した。第Ⅰ相パートにおいて、いずれの用量でも用量制限毒性（DLT）は見られず、mCRPC 患者における忍容性は良好であることが確認された。第Ⅱ相パートから、700mg の 1 日 2 回投与が、100 及び 200mg の 1 日 2 回投与と同様に安全で忍容性が良好であることが示された。また、PSA の低下は、100 及び 200mg 1 日 2 回投与の低用量と比較して、700mg 1 日 2 回投与でより大きく、高用量の方が抑制効果に優れることが示唆された。

その後、mCRPC 患者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（試験 17830）が、ダロルタミド 600mg 1 日 2 回投与の用法及び用量を用いて実施された。試験 17830 の結果より、ダロルタミド 600mg 1 日 2 回投与の忍容性が良好であることが確認され、抗腫瘍活性が示された。また、700mg 1 日 2 回投与と比較して、PSA の減少程度及び奏効期間において差はなかった。これらの結果より、以後の試験の検討用量を 600mg 1 日 2 回投与と設定した。

国内では、日本人 mCRPC 患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（試験 17719）を実施し、ダロルタミドの安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。日本人 mCRPC 患者 9 例で得られたダロルタミドの薬物動態及び薬力学的作用は、白人 mCRPC 患者での薬物動態及び薬力学と同様であり、民族的要因に基づくダロルタミドの用量調節は必要ないことが示唆された。また、日本人 mCRPC 患者の忍容性は良好であり、ダロルタミドの既知の安全性プロファイルと大きく異ならない結果であっ

た。以上の成績より、ダロルタミド 600mg 1 日 2 回投与は、日本人患者においても臨床試験の用法及び用量として妥当であると判断した。

また、1.8.1.1.2 に記載の通り、試験 17712 においても、ダロルタミド 600mg 1 日 2 回投与の良好なベネフィット・リスクバランスが示されたことから、“1 回 600mg を 1 日 2 回”を設定した。また、試験 17830 及び試験 17719 において、錠剤を食後投与した場合の曝露量は、空腹時投与に比べ約 2.5 倍高かったことから、“食後に”を設定した。

なお、PMDA による審査の結果を踏まえ、“なお、患者の状態により適宜減量する。”を追加した。

1.8.1.2.3　用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意（案）	設定根拠
7.1 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。 7.2 グレード 3 以上又は忍容できない副作用があらわれた場合は、回復するまで休薬するとともに、回復後は 1 回 300mg1 日 2 回に減量した用量での再開を考慮すること。ただし、患者の状態により通常用量に増量することができる。	試験 17712 で用いた併用薬／併用治療、並びに臨床試験で用いた用量調節及び投与の中止基準を踏まえ、「用法及び用量に関連する使用上の注意」を左記のように設定した。

1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.1.3.1　禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）（案）	設定根拠
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	安全性に関する一般的な注意事項として設定した。

1.8.1.3.2　重要な基本的注意

8.重要な基本的注意（案）	設定根拠
8.1 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。	本剤は前立腺癌に対する内分泌療法剤であるため、一般的な注意事項として類薬の記載を参考に設定した。
8.2 不整脈等の心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査（心電図等）を行うなど、患者の状態を十分に確認すること。 ［11.1.1 参照］	試験 17712 において心臓障害が報告されている。アンドロゲン遮断療法による可能性もあるが、本薬群でプラセボ群より高い発現割合であったこと、本薬との因果関係が否定できない重篤例が認められたことから設定した。
8.3 本剤との関連性は明らかではないが、間質性肺疾患が報告されているので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、発熱、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者に説明すること。	本剤との因果関係は否定されているが、試験 17712 において間質性肺疾患に関連する事象として肺臓炎及び肺線維症が報告されている。類薬で薬剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患による死亡例が認められ、製造販売業者による注意喚起がなされていること、PMDA ホームページで類薬での間質性肺疾患が使用上の注意の改訂等に繋がりうる注目しているリスク情報として掲載されていることを考慮し、設定した。

1.8.1.3.3　特定の背景を有する患者に関する注意

9.特定の背景を有する患者に関する注意（案）	設定根拠
9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者 本剤は主に肝臓で代謝されて排泄されるため、重度の肝機能障害は本剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。 ［16.6.2 参照］	重度の肝機能障害患者での使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定した。

9.特定の背景を有する患者に関する注意（案）	設定根拠
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	小児等に対する使用経験はないため設定した。

1.8.1.3.4　相互作用

<table>
<tr><th>10.相互作用（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>本剤は、主にCYP3A4によって代謝される。また、本剤は乳癌耐性タンパク（BCRP）、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1及びOATP1B3の阻害作用を示す。［16.4参照］
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>強いCYP3A誘導薬
リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等
［16.7.1参照］</td><td>本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤又は中程度以下のCYP3A誘導薬への代替を考慮すること。</td><td>これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質となる薬剤
ロスバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン等
［16.7.2参照］</td><td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>本剤がBCRP、OATP1B1及びOATP1B3を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が増加する可能性がある。</td></tr>
</table>
</td><td>CCDS及び臨床薬理試験成績等に基づき設定した。</td></tr>
</table>

1.8.1.3.5　副作用

<table>
<tr><th>11.副作用（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 心臓障害（1.0%）
不整脈等の心臓障害があらわれることがある。［8.2参照］</td><td>試験 17712 において、不整脈等の心臓障害が報告されていることから設定した。心臓障害の発現頻度については、試験 17712 で MedDRA SOC「心臓障害（Cardiac disorders）」に含まれる事象の合計の頻度 1.0%（10/954 例）を用いた。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>1%以上</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td>貧血、好中球減少</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td>食欲減退</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛、浮動性めまい</td><td></td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td>ほてり、高血圧</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>悪心、下痢、便秘</td><td></td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td>AST 増加、ビリルビン増加</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td></td><td>発疹</td></tr>
<tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td></td><td>四肢痛</td></tr>
<tr><td>生殖系および乳房障害</td><td>女性化乳房</td><td></td></tr>
<tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>疲労</td><td></td></tr>
</table></td><td>試験17712において治験担当医師により本剤と関連があると判断された有害事象*（副作用）のうち、発現頻度が1.0%以上（10例以上）の事象及びCCDSに記載されている事象を記載した。
*治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

なお、以下の副作用については同類事象も統合した発現頻度を用いた。
・貧血：貧血、ヘモグロビン減少
・好中球減少：好中球減少症、好中球数減少
・下痢：下痢、排便回数増加
・ビリルビン増加：血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症
・発疹：発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹</td></tr>
</table>

1.8.1.3.6　適用上の注意

14.適用上の注意（案）	設定根拠
14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	一般の PTP 包装製剤と同様の注意喚起を記載した。

1.8.1.3.7　その他の注意

15.その他の注意（案）	設定根拠
15.2 非臨床試験に基づく情報 反復投与毒性試験（ラット及びイヌ）において、AUC 比較で臨床曝露量に相当する用量から雄性生殖器の変化（前立腺及び精巣上体の萎縮等）が認められている。	反復投与毒性試験において、臨床曝露量に相当する用量で雄性生殖器への影響が認められていることから設定した。

表 1.8.1- 1　国際共同第Ⅲ相試験（試験 17712）において報告された副作用

大分類（SOC）	基本語（PT） MedDRA Version 21.0	Total N=954（100%）
全体（何らかの副作用の総発現例数）		258（ 27.0%）
血液およびリンパ系障害		17（ 1.8%）
	貧血	9（ 0.9%）
	白血球減少症	2（ 0.2%）
	リンパ球減少症	2（ 0.2%）
	好中球減少症	6（ 0.6%）
心臓障害		10（ 1.0%）
	不整脈	3（ 0.3%）
	上室性不整脈	1（ 0.1%）
	完全房室ブロック	1（ 0.1%）
	徐脈	2（ 0.2%）
	伝導障害	1（ 0.1%）
	動悸	1（ 0.1%）
	上室性期外収縮	1（ 0.1%）
耳および迷路障害		1（ 0.1%）
	耳鳴	1（ 0.1%）
眼障害		1（ 0.1%）
	眼瞼炎	1（ 0.1%）
胃腸障害		61（ 6.4%）
	腹部不快感	1（ 0.1%）
	腹部膨満	4（ 0.4%）
	腹痛	4（ 0.4%）
	上腹部痛	3（ 0.3%）
	肛門出血	1（ 0.1%）
	便秘	10（ 1.0%）
	下痢	15（ 1.6%）
	口内乾燥	9（ 0.9%）
	十二指腸潰瘍	1（ 0.1%）
	消化不良	3（ 0.3%）
	鼓腸	1（ 0.1%）
	排便回数増加	1（ 0.1%）
	びらん性胃炎	1（ 0.1%）
	胃腸粘膜充血	1（ 0.1%）
	胃食道逆流性疾患	1（ 0.1%）
	悪心	24（ 2.5%）
	ひだ舌	1（ 0.1%）
	直腸出血	1（ 0.1%）
	小腸穿孔	1（ 0.1%）
	嘔吐	3（ 0.3%）
一般・全身障害および投与部位の状態		86（ 9.0%）
	無力症	9（ 0.9%）
	胸痛	1（ 0.1%）
	悪寒	2（ 0.2%）
	不快感	1（ 0.1%）
	顔面浮腫	1（ 0.1%）
	疲労	68（ 7.1%）
	歩行障害	2（ 0.2%）
	倦怠感	1（ 0.1%）
	末梢性浮腫	5（ 0.5%）
	末梢腫脹	1（ 0.1%）
	発熱	1（ 0.1%）
	口渇	1（ 0.1%）
肝胆道系障害		6（ 0.6%）
	肝機能異常	2（ 0.2%）
	高ビリルビン血症	4（ 0.4%）
感染症および寄生虫症		2（ 0.2%）

大分類（SOC）	基本語（PT） MedDRA Version 21.0	Total N=954（100%）
	口腔カンジダ症	1（ 0.1%）
	膿疱性皮疹	1（ 0.1%）
傷害、中毒および処置合併症		3（ 0.3%）
	挫傷	1（ 0.1%）
	放射線性膀胱炎	1（ 0.1%）
	脊椎圧迫骨折	1（ 0.1%）
臨床検査		32（ 3.4%）
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4（ 0.4%）
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10（ 1.0%）
	血中アルカリホスファターゼ増加	1（ 0.1%）
	血中ビリルビン増加	6（ 0.6%）
	血中クレアチニン増加	7（ 0.7%）
	血中乳酸脱水素酵素増加	2（ 0.2%）
	血中尿素増加	2（ 0.2%）
	心電図ＱＴ延長	1（ 0.1%）
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（ 0.1%）
	ヘモグロビン減少	1（ 0.1%）
	国際標準比増加	1（ 0.1%）
	リンパ球数減少	4（ 0.4%）
	好中球数減少	4（ 0.4%）
	血小板数減少	2（ 0.2%）
	総蛋白減少	1（ 0.1%）
	トランスアミナーゼ上昇	1（ 0.1%）
	体重減少	5（ 0.5%）
	体重増加	1（ 0.1%）
	白血球数減少	3（ 0.3%）
代謝および栄養障害		22（ 2.3%）
	食欲減退	14（ 1.5%）
	脱水	1（ 0.1%）
	脂質異常症	1（ 0.1%）
	痛風	1（ 0.1%）
	高血糖	1（ 0.1%）
	高カリウム血症	4（ 0.4%）
	高尿酸血症	1（ 0.1%）
	低カリウム血症	1（ 0.1%）
	低ナトリウム血症	2（ 0.2%）
筋骨格系および結合組織障害		27（ 2.8%）
	関節痛	5（ 0.5%）
	背部痛	7（ 0.7%）
	筋痙縮	4（ 0.4%）
	筋力低下	4（ 0.4%）
	筋骨格痛	2（ 0.2%）
	筋肉痛	6（ 0.6%）
	変形性関節症	1（ 0.1%）
	骨粗鬆症	1（ 0.1%）
	四肢痛	5（ 0.5%）
神経系障害		31（ 3.2%）
	平衡障害	1（ 0.1%）
	認知障害	1（ 0.1%）
	浮動性めまい	11（ 1.2%）
	味覚異常	1（ 0.1%）
	頭痛	13（ 1.4%）
	感覚鈍麻	1（ 0.1%）
	嗅覚減退	1（ 0.1%）
	虚血性脳卒中	1（ 0.1%）
	記憶障害	1（ 0.1%）
	錯感覚	1（ 0.1%）
	傾眠	4（ 0.4%）

大分類 (SOC)	基本語 (PT) MedDRA Version 21.0	Total N=954 (100%)
	振戦	1 (0.1%)
精神障害		5 (0.5%)
	不眠症	2 (0.2%)
	易刺激性	2 (0.2%)
	悪夢	1 (0.1%)
腎および尿路障害		11 (1.2%)
	膀胱壁肥厚	1 (0.1%)
	糖尿	1 (0.1%)
	血尿	1 (0.1%)
	夜間頻尿	1 (0.1%)
	頻尿	3 (0.3%)
	多尿	1 (0.1%)
	腎不全	1 (0.1%)
	腎機能障害	1 (0.1%)
	尿閉	1 (0.1%)
生殖系および乳房障害		16 (1.7%)
	良性前立腺肥大症	1 (0.1%)
	乳房硬結	1 (0.1%)
	女性化乳房	15 (1.6%)
	乳頭痛	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		10 (1.0%)
	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.1%)
	咳嗽	1 (0.1%)
	呼吸困難	4 (0.4%)
	労作性呼吸困難	2 (0.2%)
	鼻閉	1 (0.1%)
	肺塞栓症	2 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害		34 (3.6%)
	脱毛症	1 (0.1%)
	アレルギー性皮膚炎	1 (0.1%)
	皮膚乾燥	3 (0.3%)
	湿疹	2 (0.2%)
	貨幣状湿疹	1 (0.1%)
	多汗症	6 (0.6%)
	貧毛症	1 (0.1%)
	寝汗	1 (0.1%)
	そう痒症	7 (0.7%)
	アレルギー性そう痒症	2 (0.2%)
	発疹	5 (0.5%)
	斑状皮疹	1 (0.1%)
	斑状丘疹状皮疹	1 (0.1%)
	蕁麻疹	4 (0.4%)
血管障害		59 (6.2%)
	深部静脈血栓症	2 (0.2%)
	潮紅	3 (0.3%)
	ほてり	36 (3.8%)
	高血圧	11 (1.2%)
	低血圧	3 (0.3%)
	起立性低血圧	1 (0.1%)
	末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.1%)
	末梢動脈血栓症	1 (0.1%)
	末梢性虚血	1 (0.1%)

1.9　一般的名称に係る文書

(1) 一般的名称（JAN）

平成 ■ 年 ■ 月 ■ 日開催の医薬品名称専門協議において表 1.9- 1のとおりに決定され、平成 29 年 12 月 7 日付薬生薬審発 1207 第 1 号により通知された。

表 1.9- 1　JAN 及び化学名

JAN	［日本名］ダロルタミド ［英　名］Darolutamide
化学名	［日本名］ *N*-{(2*S*)-1-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1*H*-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-5-[(1*RS*)-1-ヒドロキシエチル]-1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド ［英　名］ *N*-{(2*S*)-1-[3-(3-Chloro-4-cyanophenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-5-[(1*RS*)-1-hydroxyethyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide

(2) 国際一般名称（INN）

INN を表 1.9- 2に示した。
(Recommended INN: List 77, WHO Drug Information 2017:31(1))

表 1.9- 2　INN 及び化学名

INN	darolutamide
化学名	*N*-{(2*S*)-1-[3-(3-chloro-4-cyanophenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-5-[(1*RS*)-1-hydroxyethyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide

添付資料

1)　医薬品の一般的名称について、薬生薬審発 1207 第 1 号（平成 29 年 12 月 7 日）
2)　Recommended INN: List 77, WHO Drug Information 2017:31(1)

薬生薬審発 1207 第 1 号
平 成 29 年 12 月 7 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

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

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

別添

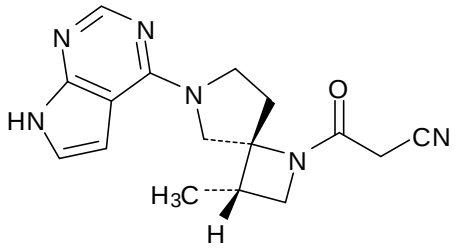
（別表１）INN との整合性が図られる可能性のあるもの

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

登録番号　29-3-A2

JAN（日本名）：デルゴシチニブ

JAN（英　名）：Delgocitinib



$C_{16}H_{18}N_6O$

3-[(3*S*,4*R*)-3-メチル-6-(7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-1-イル]-3-オキソプロパンニトリル

3-[(3*S*,4*R*)-3-Methyl-6-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-yl]-3-oxopropanenitrile

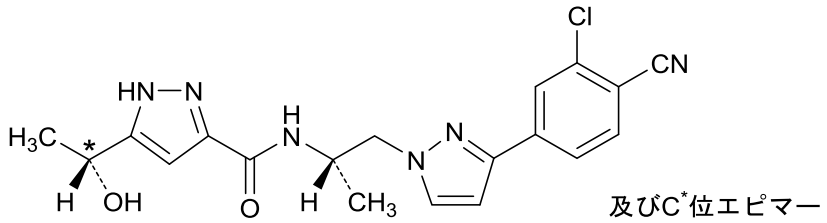
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

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

登録番号　29-2-B1

JAN（日本名）：ダロルタミド

JAN（英　名）：Darolutamide



及びC*位エピマー

$C_{19}H_{19}ClN_6O_2$

N-{(2*S*)-1-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1*H*-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-5-[(1*RS*)-1-ヒドロキシエチル]-1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド

N-{(2*S*)-1-[3-(3-Chloro-4-cyanophenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-5-[(1*RS*)-1-hydroxyethyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 77

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–113) and Recommended (1–74) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 16, 2015* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 77

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–113) et recommandées (1–74) dans la *Liste récapitulative No. 16, 2015* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 77

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–113) y Recomendadas (1–74) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 16, 2015* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: *Recommended INN*	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*
DCI Recommandée	*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*
DCI Recomendada	*Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada*

adegramotidum

adegramotide — human Wilms tumor protein (WT33)-(34-51)-peptide

adégramotide — protéine tumorale de Wilms humaine (WT33)-(34-51)-peptide

adegramotida — proteína tumoral de Wilms humana (WT33)-(34-51)-péptido

$C_{87}H_{123}N_{19}O_{24}$

H–Trp–Ala–Pro–Val–Leu–Asp–Phe–Ala–Pro–
–Pro–Gly–Ala–Ser–Ala–Tyr–Gly–Ser–Leu–OH
10 18

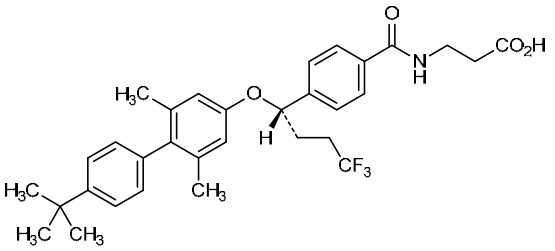
adomeglivantum

adomeglivant — 3-(4-{(1*S*)-1-[(4'-*tert*-butyl-2,6-dimethyl[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]-4,4,4-trifluorobutyl}benzamido)propanoic acid

adoméglivant — acide 3-(4-{(1*S*)-1-[(4'-*tert*-butyl-2,6-diméthyl[1,1'-biphényl]-4-yl)oxy]-4,4,4-trifluorobutyl}benzamido)propanoïque

adomeglivant — ácido 3-(4-{(1*S*)-1-[(4'-*terc*-butil-2,6-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il)oxi]-4,4,4-trifluorobutil}benzamido)propanoico

$C_{32}H_{36}F_3NO_4$



afabicinum

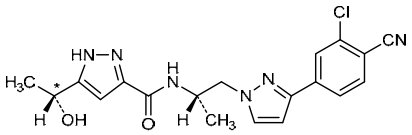
afabicin — {6-[(1*E*)-3-{methyl[(3-methyl-1-benzofuran-2-yl)methyl]amino}-3-oxoprop-1-en-1-yl]-2-oxo-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2*H*)-yl}methyl dihydrogen phosphate

afabicine — dihydrogénophosphate de {6-[(1*E*)-3-{méthyl[(3-méthyl-1-benzofuran-2-yl)méthyl]amino}-3-oxoprop-1-én-1-yl]-2-oxo-3,4-dihydro-1,8-naphtyridin-1(2*H*)-yl}méthyle

darolutamidum

darolutamide	*N*-{(2*S*)-1-[3-(3-chloro-4-cyanophenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-5-[(1*RS*)-1-hydroxyethyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide
darolutamide	*N*-{(2*S*)-1-[3-(3-chloro-4-cyanophényl)-1*H*-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-5-[(1*RS*)-1-hydroxyéthyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide
darolutamida	*N*-{(2*S*)-1-[3-(4-ciano-3-clorofenil)-1*H*-pirazol-1-il]propan-2-il}-5-[(1*RS*)-1-hidroxietil]-1*H*-pirazol-3-carboxamida

$C_{19}H_{19}ClN_6O_2$



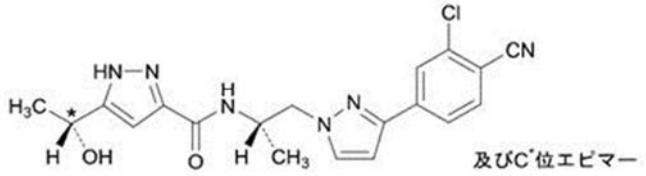
and epimer at C*
et l'épimère en C*
y el epímero al C*

depatuxizumabum #

depatuxizumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFR (epidermal growth factor receptor, receptor tyrosine-protein kinase erbB-1, ERBB1, HER1, HER-1, ERBB)], humanized and chimeric monoclonal antibody; gamma1 heavy chain humanized (1-446) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV4-30-4*01 (84.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [9.7.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (117-214), hinge (215-229),CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-214')-disulfide with kappa light chain chimeric (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV14-100*01 -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimer (225-225":228-228")-bisdisulfide
dépatuxizumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFR (Récepteur du facteur de croissance épidermique, récepteur tyrosine-protéine kinase erb-1, ERBB1, HER1, HER-1, ERBB)], anticorps monoclonal humanisé et chimérique; chaîne lourde gamma1 humanisée (1-446) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV4-30-4*01 (84.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [9.7.9] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (117-214), charnière (215-229),CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa chimérique (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV14-100*01 -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dimère (225-225":228-228")-bisdisulfure
depatuxizumab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFR (Receptor del factor de crecimiento epidérmico, receptor tirosina-proteína kinasa erb-1, ERBB1, HER1, HER-1, ERBB)], anticuerpo monoclonal humanizado y quimérico;

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10- 1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	*N*-{(2S)-1-[3-(3-chloro-4-cyanophenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-5-(1-hydroxyethyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxamide・ダロルタミド（JAN）
構造式	
効能・効果	去勢抵抗性前立腺癌
用法・用量	通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	ニュベクオ錠300mg
毒性	急　性：

概略の致死量（mg/kg）	経口
ラット♂	>2000
イヌ♂	>1000
♀	>1000

亜急性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量	主な所見
ラット♂♀	4週間	経口	100, 300, 1000	1000	100-1000（毒性所見なし） ♂100-：摂餌量減少傾向・体重増加量減少、前立腺（分泌減少）及び精巣上体（小型化）重量減少・胸腺重量増加（退縮遅延）・精嚢分泌減少 300-:運動性軽度低下 1000：流涎過多
イヌ♂	4週間	経口	50, 200, 800	800	50-800（毒性所見なし） 50-：体重及び体重増加量軽度減少、前立腺（びまん性萎縮）及び精巣上体（上皮空胞化・精子減少症）重量減少

慢　性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量	主な所見
ラット♂♀	26週間	経口	100, 300, 1000	1000 (500x2)	100-1000（毒性所見なし） ♂100-：摂餌量減少傾向・体重増加量減少、前立腺（委縮）・精巣上体（管径縮小）及び精巣重量減少・精嚢萎縮・乳腺萎縮・下垂体前葉空胞形成細胞増加
イヌ♂♀	13週間	経口	50, 150, 400	400 (200x2)	50-400（毒性所見なし） ♀400：軽度体重増加減少、 ♂50-：前立腺（萎縮）及び精巣上体（管径縮小・上皮委縮）重量減少

毒性（続き）

慢　性（続き）：

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量	主な所見
イヌ ♂♀	39 週間	経口	50, 150, 400	400 (200x2)	50-400:（毒性所見なし） ♂50-：体重増加量軽度減少、前立腺（委縮）・精巣上体（精子減少・管径縮小・輸出管拡張・上皮萎縮）重量減少、精巣-精細管管腔拡張 ♂150- ： 精巣（精細管内精子貯留・間細胞肥大）重量増加 ♂400：赤血球パラメータ軽微減少、精巣-精細管変性／萎縮・肉芽腫性炎

副作用

副作用（臨床検査値異常を含む）は 954 例中（日本人 62 例を含む）258 例（27.0%）に認められた。

副作用発現割合（臨床検査値異常を含む）　258/954＝27.0%

副作用の種類	例数	（発現割合）
疲労	68	(7.1%)
ほてり	36	(3.8%)
悪心	24	(2.5%)
下痢	15	(1.6%)
女性化乳房	15	(1.6%)
食欲減退	14	(1.5%)
頭痛	13	(1.4%)
		等

(MeDRA Version 21.0の基本語)

会社

バイエル薬品株式会社

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.1.1.1	改訂なし	General Information - Nomenclature / Darolutamide milled drug substance	S.1.1.01#017845138_01	[redacted]	[redacted]	Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.2.1	改訂なし	General Information - Structure / Darolutamide milled drug substance	S.1.2.01#017845390_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.1	削除	General Information - General Properties / Darolutamide milled drug substance	S.1.3.01#017845392_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.1	新規追加	General Information - General Properties / Darolutamide milled drug substance	S.1.3.01#019880476_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.2	新規追加	Information on Polymorphism / Darolutamide milled drug substance	S.3.1.04#019881000_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.1.1	改訂なし	Manufacturer(s) / Darolutamide milled drug substance	S.2.1.01#017845395_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.1	改訂なし	Manufacturing Process - Flow Diagram / Darolutamide milled drug substance	S.2.2.01#017846050_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.2	改訂	Manufacturing Process - Description / Darolutamide drug substance	S.2.2.02#018025628_03			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.1	改訂なし	Justification of the Starting Materials / Darolutamide milled drug substance	S.2.3.03#017863149_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.2	改訂なし	Control of Materials - Starting Materials - Specification / [redacted]	S.2.3.08#017871201_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.3	改訂なし	Control of Materials - Starting Materials - Specification / [redacted]	S.2.3.08#017871197_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.4	改訂なし	Control of Materials - Starting Materials - Specification / [redacted]	S.2.3.08#017871199_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.5	改訂なし	Raw Materials / Darolutamide milled drug substance	S.2.3.01#017854122_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.2.3.6	改訂なし	Raw Material - Specification / [redacted]	S.2.3.02#017862020_01	[redacted]	[redacted]	Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.7	改訂なし	Raw Material - Specification / [redacted]	S.2.3.02#017862028_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.8	改訂なし	Raw Material - Specification / [redacted]	S.2.3.02#017862399_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.9	改訂なし	Raw Material - Specification / [redacted]	S.2.3.02#017859659_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.10	改訂なし	Raw Material - Specification / [redacted]	S.2.3.02#017862023_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.11	改訂なし	Raw Material - Specification / [redacted]	S.2.3.02#017862026_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.12	改訂なし	Raw Material - Specification / [redacted]	S.2.3.02#017859662_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.13	改訂なし	Raw Material - Specification / [redacted]	S.2.3.02#017862024_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.14	改訂なし	Raw Material - Specification / [redacted]	S.2.3.02#017862403_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.15	改訂なし	Raw Material - Specification / [redacted]	S.2.3.02#017859660_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.16	改訂なし	Raw Material - Specification / [redacted] %	S.2.3.02#017862022_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.17	改訂なし	Raw Material - Specification / [redacted] %	S.2.3.02#017854409_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.18	改訂なし	Raw Material - Specification / [redacted] %	S.2.3.02#017862402_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.19	改訂なし	Raw Material - Specification / [redacted]	S.2.3.02#017855601_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.20	改訂なし	Raw Material - Specification / [redacted]	S.2.3.02#017854405_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.21	改訂なし	Raw Material - Specification / [redacted]	S.2.3.02#017859661_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.2.3.22	改訂なし	Raw Material - Specification / [redacted]	S.2.3.02#017862398_01	[redacted]	[redacted]	Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.23	改訂なし	Raw Material - Specification / [redacted]	S.2.3.02#017862401_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.24	新規追加	Raw Material - Specification / [redacted]	S.2.3.02#020095745_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.25	新規追加	Flow Chart of the Starting Material / [redacted]	S.2.3.04#017870651_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.26	新規追加	Flow Chart of the Starting Material / [redacted]	S.2.3.04#017870649_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.27	新規追加	Flow Chart of the Starting Material / [redacted]	S.2.3.04#017870650_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.1	改訂なし	Discussion and Control of Critical Steps / Darolutamide milled drug substance	S.2.4.01#017957714_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.2	改訂なし	List of Intermediates / Darolutamide milled drug substance	S.2.4.02#017853376_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.3	改訂なし	Control of Intermediates / [redacted] intermediate [redacted]	S.2.4.03#017853381_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.4	改訂なし	Control of Intermediates / [redacted] [redacted] intermediate [redacted]	S.2.4.03#017853384_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.5	改訂なし	Control of Intermediates / [redacted] intermediate [redacted]	S.2.4.03#017854402_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.6	改訂なし	Manufacturing Process - Process Controls / Darolutamide crude drug substance	S.2.2.03#017853810_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.7	新規追加	Information on Polymorphism / Darolutamide milled drug substance	S.3.1.04#019881000_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6.1	改訂	Manufacturing Process Development / Darolutamide milled drug substance	S.2.6.01#017816820_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.2.6.2	新規追加	Manufacturing Process Development - Additional Information / Darolutamide milled drug substance ([redacted])	S.2.6.11#019907501_02	[redacted]	[redacted]	Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6.3	新規追加	Manufacturing Process Development - Additional Information / Darolutamide milled drug substance	S.2.6.11#019907502_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.1	改訂	Manufacturing Process Development / Darolutamide milled drug substance	S.2.6.01#017816820_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.2	改訂	Structure Elucidation / Darolutamide milled drug substance	S.3.1.01#017862021_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.3	改訂なし	Discussion of the Synthesis as Evidence of Structure and Stereochemistry / Darolutamide milled drug substance	S.3.1.03#017863154_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.4	改訂	Information on Polymorphism / Darolutamide milled drug substance	S.3.1.04#019881000_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.5	新規追加	Control of Materials - Starting Materials - Test Procedure / [redacted]	S.2.3.05#020094297_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.1	改訂	Impurities / Darolutamide milled drug substance	S.3.2.01#017871202_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.2	改訂なし	Stability Data - Stress Tests / Darolutamide milled drug substance	S.7.3.04#017923553_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.3	改訂なし	Impurities - Residual Solvents / Darolutamide milled drug substance	S.3.2.03#017871861_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.1.1	削除	Specification / Darolutamide milled drug substance	S.4.1.01#017872227_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.1.1	新規追加	Specification / Darolutamide milled drug substance	S.4.1.01#020095746_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.1	改訂	Test Procedure / Darolutamide milled drug substance	S.4.2.01#017872233_03			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.2	改訂なし	Reference Standards - Impurities / Darolutamide milled drug substance	S.5.03#017915552_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.3	新規追加	Validation of Test for Assay and Impurities / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g ([redacted])	P.5.3.01#020242693_03			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.4.3.1	改訂	Structure Elucidation / Darolutamide milled drug substance	S.3.1.01#017862021_02	[redacted]	[redacted]	Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.2	改訂	Validation of Test for Assay and Impurities / Darolutamide milled drug substance	S.4.3.01#017957182_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.3	改訂なし	Validation of Test Methods - Other Methods / Darolutamide milled drug substance ([redacted])	S.4.3.08#017943937_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.4	改訂なし	Validation of Test Methods - Other Methods / Darolutamide milled drug substance ([redacted])	S.4.3.08#017931476_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.5	改訂	Validation of Test Methods - Residual Solvents / Darolutamide milled drug substance	S.4.3.03#017948934_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.6	改訂	Validation of Test Methods - Other Methods / Darolutamide milled drug substance (GC chloroethane)	S.4.3.08#017932031_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.7	改訂なし	Validation of Test for Particle Size Determination / Darolutamide milled drug substance	S.4.3.02#017949228_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.8	改訂	Validation of Test Methods - Other Methods / Darolutamide milled drug substance ([redacted])	S.4.3.08#017942517_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.9	改訂なし	Validation of Test for Microbial Purity / Darolutamide milled drug substance	S.4.3.06#017949484_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.10	改訂なし	Method Development / Darolutamide milled drug substance (HPLC)	S.4.3.20#017930404_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.11	改訂なし	Method Development / Darolutamide milled drug substance ([redacted])	S.4.3.20#017930406_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.1	改訂なし	Batch Analyses / Darolutamide milled drug substance	S.4.4.01#017949486_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.2	改訂なし	Batch Analyses - Development / Darolutamide milled drug substance	S.4.4.02#017929766_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5.1	改訂	Justification of Specification / Darolutamide milled drug substance	S.4.5.01#018362253_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.5.1	改訂なし	Reference Standard / Darolutamide milled drug substance	S.5.01#017872950_01	[redacted]	[redacted]	Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.5.2	改訂	Specification and Testing of Reference Standard / Darolutamide milled drug substance	S.5.06#017915553_03			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.1	改訂なし	Packaging Materials / Darolutamide milled drug substance	S.6.01#017917376_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.2	改訂なし	Description of Primary Packaging Material / Foil [redacted] µm PE colorless transparent [redacted] packaging	S.6.02#017917378_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.3	改訂なし	Description of Primary Packaging Material / Foil bag [redacted] µm PE colorless transparent [redacted] packaging	S.6.02#017917382_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.1	改訂	Stability Summary / Darolutamide milled drug substance	S.7.1.01#018715109_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.2	改訂	Retest Period / Darolutamide milled drug substance	S.7.1.02#018253154_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.2.1	改訂なし	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Darolutamide milled drug substance	S.7.2.01#018253150_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.1	改訂	Stability Data / Darolutamide milled drug substance	S.7.3.01#018253153_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.2	改訂なし	Stability Data - Stress Tests / Darolutamide milled drug substance	S.7.3.04#017923553_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.3	改訂なし	Stability Data - Photostability / Darolutamide milled drug substance	S.7.3.05#017923556_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.1	改訂なし	Description of the Drug Product / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.1.01#017725280_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.2	改訂なし	Composition of the Drug Product / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.1.02#017725552_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.1.1	改訂なし	Pharmaceutical Development - Components / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.2.1.01#017725847_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.2.1	改訂なし	Pharmaceutical Development - Components / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.2.1.01#017725847_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.2.2.1.1	改訂なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.2.2.01#017825928_02	[redacted]	[redacted]	Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.2	改訂なし	Pharmaceutical Development - Dissolution Profiles / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.2.2.02#017825934_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.3.1	改訂なし	Physicochemical and Biological Properties of the Drug Product / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.2.2.04#017726549_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3.1	改訂なし	Pharmaceutical Development - Manufacturing Process / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.2.3.01#017845137_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.1	改訂なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.2.4.01#017736892_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.5.1	改訂なし	Pharmaceutical Development - Microbiological Attributes / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.2.5.01#017737141_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.1.1	改訂なし	Manufacturing Sites / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.3.1.01#017737148_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2.1	改訂なし	Batch Formula / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.3.2.01#017737863_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.1	改訂	Manufacturing Process / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.3.3.01#017737908_03			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.2	改訂なし	Packaging Process / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.3.3.04#017737610_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4.1	改訂なし	Control of Critical Steps / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.3.4.01#017737909_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.1	改訂なし	Process Validation and/or Evaluation / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g (process validation scheme)	P.3.5.01#017756021_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.1	改訂なし	Quality Reference / Lactose monohydrate excipient	P.4.1.01#017884045_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.2	改訂なし	Quality Reference / Calcium hydrogen phosphate excipient	P.4.1.01#017884046_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.3	改訂なし	Quality Reference / Croscarmellose sodium excipient	P.4.1.01#017884043_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.4.1.4	改訂なし	Quality Reference / Povidone [redacted] excipient	P.4.1.01#017884042_01	[redacted]	[redacted]	Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.5	改訂なし	Quality Reference / Magnesium stearate excipient	P.4.1.01#017884044_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.6	改訂なし	Quality Reference / [redacted] excipient	P.4.1.01#017884050_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.7	改訂なし	Excipients - Specification / [redacted] excipient	P.4.1.02#017884706_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.2.1	改訂なし	Excipients - Test Procedure / [redacted] excipient	P.4.2.01#017884708_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.4.1	改訂なし	Excipients - Justification of Specification / [redacted] excipient	P.4.4.01#017884709_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.5.1	改訂なし	TSE Assessment / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	A.2.01#017723468_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1.1	削除	Shelf Life Specification / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.5.1.02#017747220_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1.1	新規追加	Shelf Life Specification / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.5.1.02#019884256_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.1	改訂	Test Procedure / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.5.2.01#017747629_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.2	改訂	Test Procedure - Dissolution / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.5.2.02#017747777_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.3	新規追加	Validation of Test for Assay and Impurities / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g ([redacted])	P.5.3.01#020242693_03			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.1	改訂なし	Validation of Test for Identity / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.5.3.04#017846362_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.2	改訂なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.5.3.01#017846356_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.3	改訂なし	Method Development - Assay and Impurities / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.5.3.20#017749014_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.3.4	改訂なし	Validation of Test for Dissolution / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.5.3.02#017846360_01	[redacted]	[redacted]	Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.5	改訂なし	Method Development - Dissolution / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.5.3.21#017764208_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.6	改訂なし	Validation of Test for Microbial Purity / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.5.3.06#017748204_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.1	改訂なし	Batch Analyses / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.5.4.01#017755274_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.2	改訂なし	Batch Analyses - Development / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.5.4.02#018004116_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5.1	改訂なし	Impurities in the Drug Product / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.5.5.01#017756022_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5.2	改訂なし	Impurities - Residual Solvents / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.5.5.02#017756023_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5.3	改訂なし	Risk Assessment of Elemental Impurities / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.5.5.05#017762138_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6.1	改訂	Justification of Specification / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.5.6.01#018361608_03			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6.2	新規追加	Additional Batch-Related Information / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g ([redacted]	P.5.4.11#019585510_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.6.1	改訂なし	Reference Standard / Darolutamide milled drug substance	S.5.01#017872950_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.6.2	改訂	Specification and Testing of Reference Standard / Darolutamide milled drug substance	S.5.06#017915553_03			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.1	改訂なし	Packaging Materials / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.7.01#017762142_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.2	改訂なし	Description of Packaging Material / Foil [redacted] µm PVC colorless transparent [redacted] packaging	P.7.02#017763639_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.7.3	改訂なし	Packaging - Specification and Test Procedure / Foil [redacted]µm PVC colorless transparent [redacted]packaging	P.7.03#017764205_01	[redacted]	[redacted]	Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.4	改訂なし	Description of Packaging Material / Foil [redacted]µm Al sealable to [redacted]/[redacted]packaging	P.7.02#017763647_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.5	改訂なし	Packaging - Specification and Test Procedure / Foil [redacted]µm Al sealable to [redacted]/[redacted]packaging	P.7.03#017764204_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.1	改訂	Stability Summary / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.8.1.01#017797785_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.2	削除	Shelf Life / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.8.1.02#017743410_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.2	新規追加	Shelf Life / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.8.1.02#017743411_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.2.1	改訂なし	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.8.2.01#017746438_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.1	改訂	Stability Data / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.8.3.01#017798456_02			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.2	改訂なし	Stability Data - Stress Tests / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.8.3.04#017746815_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.3	改訂なし	Stability Data - Photostability / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.8.3.05#017764201_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.4	改訂なし	Stability Data - Bulk Stability / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	P.8.3.08#017739080_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.1	改訂なし	TSE Assessment / Darolutamide film-coated tablet 0.3 g	A.2.01#017723468_01			Bayer社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.1	Binding affinity of ORM-15674 to rat androgen receptor	R-9750	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2	FUNCTIONAL ACTIVITY OF ORM-15674 TO ANDROGEN RECEPTOR	R-9751	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.3	INHIBITION OF ANDROGEN RECEPTOR NUCLEAR TRANSLOCATION BY ORM-15674	R-9752	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.4	TRANSACTIVATION OF MUTANT ANDROGEN RECEPTORS BY ORM-15674	R-9753	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.5	TRANSACTIVATION OF THE MUTANT ANDROGEN RECEPTOR hAR(F876L) BY ODM-201	R-9754	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.6	INHIBITION OF VCAP CELL PROLIFERATION WITH ORM-15674	R-9755	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.7	THE STUDY OF ANTAGONISM OF ORM-15674 AND ORM-15341 (P.O.) AGAINST ANDROGEN RECEPTOR (AR) STIMULATION WITH TESTOSTERONE PROPIONATE (S.C.) IN IMMATURE MALE RATS	R-9756	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.8	THE EFFECTS OF ORM-15674 ON THE GROWTH OF ORTHOTOPIC VCAP TUMORS IN NUDE MICE, COMPARISON WITH REFERENCE COMPOUND ORM-16678	R-9760	[redacted]	[redacted]- [redacted]	[redacted], Finland	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.1.9	EFFECTS OF ORM-15674 ON THE GROWTH OF ORTHOTOPIC, CASTRATIONRESISTANT VCAP TUMORS IN NUDE MICE	R-9761	[redacted]	[redacted]- [redacted]	[redacted], Finland	海外	社内報告書	参考資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.10	THE EFFECTS OF ORM-15674 ON THE GROWTH OF S.C. XENOGRAFTED VCAP TUMORS IN NUDE MICE, COMPARISON WITH REFERENCE COMPOUND ORM-16678	R-9762	[redacted]	[redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.11	Discovery of ODM-201, a new generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate	Moilanen AM et al. Scientific Reports 2015:5:12007	Moilanen AM	-	[redacted], Finland	海外	Scientific Reports 2015:5:12007	参考資料
4.2.1.2.1	In Vitro Pharmacology: 5-HT Uptake Assay Study of ORM-16888 and ORM-15674	R-9871	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.2	In Vitro Pharmacology: Orion Expanded Diversity Profile - Study of ORM-15674	R-9872	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.3	In Vitro Pharmacology: Orion Expanded Diversity Profile - Study of ORM-15341	R-9873	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.4	In Vitro Pharmacology Study of ORM-16497 and ORM-16555	R-9874	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.5	The effect of ORM-15674, its metabolite ORM-15341, and ORM-16888 on the GABA-evoked current of rat striatal neurones	R-9875	[redacted]	[redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.6	Transcriptional Activation of Human Progesterone Receptor by ORM-15674	R-9876	[redacted]	[redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.1	The acute effect of ORM-15674 and its metabolite ORM-15341 on hERG current	R-9683	[redacted]	[redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.2	The Effect of ODM-201 and ORM-19022 on Intestinal Transit in the Rat	R-9686	[redacted]	[redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	参考資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.3.3	ORM-15674: Single Dose Oral (Gavage) Respiratory Safety Pharmacology Study in Rats	R-9687	[redacted]	[redacted]- [redacted]	[redacted], U.K.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.4	The Effect of ODM-201 and ORM-16678 on Intestinal Transit in the Rat	R-9688	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.5	The effect of ORM-15674, its diastereomers (ORM-16497 and ORM-16555) and metabolite ORM-15341 as well as ORM-16888 on the L-type calcium channel in IMR-32 cells	R-9689	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.6	ORM-16555 Evaluation of the haemodynamic effects following intravenous dosing in the anaesthetised dog	R-9690 / R-12430	[redacted]	[redacted]- [redacted]	[redacted], France	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.7	ODM-201 Evaluation of the haemodynamic effects following intravenous dosing in the anaesthetised dog	R-9691 / R-12429	[redacted]	[redacted]- [redacted]	[redacted], France	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.1	Study report of synthesis synthesis of ^{14}C-ODM-201, batch 5	R-11019	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.2	Study report of synthesis synthesis of stabile isotope of ODM-201: ORM-18141, ORM-18142	R-11020	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.3	BAY 1841788: Radiosynthesis of [^{14}C]BAY 1841788	PH-39708	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.4	Additional validation relating to the analytical methods for the determination of ORM-16497, ORM-16555 (diastereomers of ORM-15674) and the metabolite ORM-15341 in rat and dog plasma by LC-MS/MS	R-9746	[redacted]	[redacted]- [redacted]	[redacted], U.K.	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.1.5	Validation of an analytical method for the determination of ORM-16497, ORM-16555 (diastereomers of ORM-15674) and the metabolite, ORM-15341 in rat and dog plasma by LC-MS/MS	R-9912	[redacted]	[redacted]- [redacted]	[redacted], U.K.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.6	Partial validation of an analytical method for the determination of ORM-15674 and metabolite, ORM-15341 in rat, dog, mouse and human plasma and blood, human serum albumin, alpha-1-acid glycoprotein and phosphate buffered saline solution by LC-MS/MS	R-9977	[redacted]	[redacted]- [redacted]	[redacted], U.K.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.7	Study 10000208: Metabolism of ORM-15674, ORM-16497, ORM-16555 and ORM-15341 in male human and animal cryopreserved hepatocytes	R-11021	[redacted]	[redacted]	[redacted], U.K.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.8	Study report of physicochemical properties of darolutamide, ORM-16497 and ORM-16555	R-12534	[redacted]	[redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	参考資料
4.2.2.2.1	Plasma pharmacokinetics of darolutamide, its diastereoisomers (S,R)-darolutamide and (S,S)-darolutamide as well as keto-darolutamide (M-1) in male Wistar rats after single intravenous administration of darolutamide	PH-40003	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.2	Concentration of ORM-15674 in dog plasma after oral and intravenous dosing of micronized test item in methocel-Tween 80 and MPG formulations	R-9661	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.3	ODM-201, ORM-16497 and ORM-16555: single dose pharmacokinetics after oral and intravenous administration in the male beagle dog	R-9733	[redacted]	[redacted]- [redacted]	[redacted], Netherlands	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.4	10000026: Pharmacokinetics of ORM-15674 after 7-day oral administration and 14-day subcutaneous administration to male nude mice	R-9723	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.2.5	Pharmacokinetics of ORM-15674 after 7-day oral administration to male nude mice	R-9919	[redacted]	[redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.6	ODM-201, ORM-16497 and ORM-16555: single and repeated dose pharmacokinetics after oral administration in the male Wistar rats	R-9881	[redacted]	[redacted]	[redacted], Netherlands	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.7	Exposure to ORM-15674 in immature rat plasma and heart after 6-day oral dosing (100 mg/kg/d)	R-9976	[redacted]	[redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.1	The in vitro plasma protein binding and blood cell partitioning of [^{14}C]-ORM-15674 in mouse, rat, dog, human and binding to specific plasma proteins	R-9664	[redacted]	[redacted]	[redacted], U.K.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.2	The in vitro plasma protein binding of ORM-16497 and ORM-15555 in rat, dog, monkey and human	R-9729	[redacted]	[redacted]	[redacted], U.K.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.3	The in vitro plasma protein binding of ORM-15674 and ORM-15341 and blood cell partitioning of ORM-15341 in mouse, rat, dog, human and binding to specific plasma proteins	R-9883	[redacted]	[redacted]	[redacted], U.K.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.4	BAY 1841788: Supplementary in vitro investigations on binding to plasma proteins in different species and to in vitro assay media of BAY 1841788 and its metabolite BAY 1896953 (M-1)	PH-39986	[redacted]	[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.5	[^{14}C]-ODM-201: A study of distribution following oral administration to the albino and partially pigmented rat	R-9747	[redacted]	[redacted]	[redacted], U.K.	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.4.1	Metabolism of ORM-15674, ORM-16497, ORM-16555 and ORM-15341 in male human and animal cryopreserved hepatocytes	R-11056	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.2	Metabolic stability of ORM-15674, ORM-16497 and ORM-16555 in rat and human plated hepatocytes and HepaRG cells	R-9988	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.3	Metabolism of 14C-ODM-201 in male human and animal cryopreserved hepatocytes	R-9989	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Orion Corporation Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.4	Structure elucidation summary of darolutamide (BAY 1841788) metabolites from in vitro and in vivo	PH-39883	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.5	Darolutamide: Identification of enzymes involved in the in vitro metabolism of BAY 1841788, BAY 1896951, BAY 1896952, BAY 1896953	PH-40290	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.6	Darolutamide: Identification of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) isoforms in the biotransformation of darolutamide in vitro	PH-40077	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.7	ORM-16497, ORM-16555 and ORM-15341: determination of metabolism in recombinant aldo-keto reductase (AKR) isoforms, recombinant alcohol dehydrogenase (ADH) isoforms, human liver cytosol and human liver microsomes	R-9722	[redacted]	[redacted]	[redacted], U.K.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.8	In vitro determination of the inhibitory properties of ODM-201 for the human cytochrome P450 isoenzymes 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4 using human liver microsomes	R-9943	[redacted]	[redacted]- [redacted]	[redacted], Netherlands	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.4.9	In vitro determination of the inhibitory properties of ORM-15341 for the human cytochrome P450 isoenzymes 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4 using human liver microsomes	R-9948	[redacted]	[redacted]	[redacted], Netherlands	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.10	Darolutamide: Determination of the inhibitory potency of BAY 1841788 towards human CYP isoforms in vitro	PH-39981	[redacted]	[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.11	Darolutamide: Determination of the inhibitory potency of BAY 1896953 towards human CYP isoforms in vitro	PH-39983	[redacted]	[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.12	Darolutamide: Determination of the inhibitory potency of drug diastereoisomers BAY 1896951 and BAY 1896952 towards human CYP isoforms in vitro	PH-39984	[redacted]	[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.13	BAY 1841788: Determination of the inhibitory potential of BAY 1896951, BAY 1896952 and BAY 1896953 towards human UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) in vitro	R-11222	[redacted]	[redacted]	[redacted], U.K.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.14	Darolutamide: Inhibitory potency of (S,R)-darolutamide, (S,S)-darolutamide and their metabolite keto-darolutamide towards human dihydropyrimidine dehydrogenase in vitro	PH-40239	[redacted]	[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.15	Darolutamide: In vitro evaluation of darolutamide (BAY 1841788), its diastereomers (BAY 1896951, BAY 1896952) and major metabolite M-1 (BAY 1896953) as inducers of cytochrome P450 expression	PH-40105	[redacted]	[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.16	Metabolite profile in rat plasma and excreta following single oral or intravenous dose of 14C-ODM-201	R-9727	[redacted]	[redacted]	[redacted], U.K.	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.4.17	Darolutamide: Mass balance and biotransformation of BAY 1841788 in bile duct-cannulated rat	PH-39959	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.18	Darolutamide: Biotransformation in man	PH-40075	[redacted]	[redacted]- [redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.1	The mass balance of [^{14}C]-ORM-15674 in the rat following oral and intravenous administration	R-9663	[redacted]	[redacted]- [redacted]	[redacted], U.K.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.1	Bidirectional permeability through Caco-2 monolayers	R-12272	[redacted]	[redacted]	[redacted], USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.2	Bidirectional permeability through Caco-2 monolayers	R-12277	[redacted]	[redacted]	[redacted], USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.3	BAY 1841788: Evaluation of specific properties of BAY 1841788 and classification of the permeability according to the biopharmaceutics classification system under non-GLP conditions	R-12064	[redacted]	[redacted]- [redacted]	[redacted], USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.4	P-gp and BCRP substrate and inhibitor assessment for customer's test compound, ODM-201, in cell monolayer systems	R-9662	[redacted]	[redacted]	[redacted], USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.5	BAY 1841788: Determination of substrate and inhibitor potential of BAY 1896953 (metabolite M-1 of BAY 1841788) for efflux transporter P-gp	R-11874	[redacted]	[redacted]- [redacted]	[redacted], USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.6	BAY 1841788: Determination of substrate characteristics of BAY 1896953 (metabolite M-1 of BAY 1841788) and the inhibitory potential of BAY 1841788 and BAY 1896953 for efflux transporter BCRP	R-11872	[redacted]	[redacted]- [redacted]	[redacted], USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.7	Nonclinical pharmacokinetic drug interactions in vitro: Evaluation of ODM-201 IC_{50} and substrate potential for uptake transporters	R-9730	[redacted]	[redacted]	[redacted], [redacted], USA	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.7.8	BAY 1841788: Determination of substrate characteristics and inhibitory potential of BAY 1896953 (metabolite M-1 of BAY 1841788) for hepatic transporters in OATP1B1- and OATP1B3-transfected HEK293 cells	R-11866	[redacted]	[redacted]	[redacted], USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.9	BAY 1841788: In vitro studies to determine the substrate characteristics of BAY 1841788 and BAY 1896953 towards human uptake transporter hOCT1	R-12199	[redacted]	[redacted]	[redacted], Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.10	BAY 1841788: Determining if BAY 1841788 and its metabolite BAY 1896953 (M-1) are potential inhibitors of uptake transporter OCT2 in transfected HEK293 cells	R-11870	[redacted]	[redacted]	[redacted], USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.11	BAY 1841788: Determining if BAY 1841788 and its metabolite M-1 (BAY 1896953) are potential inhibitors of uptake transporter MATE1 in transfected HEK293 cells	R-12009	[redacted]	[redacted]	[redacted], USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.12	BAY 1841788: Determining if BAY 1841788 and its metabolite BAY 1896953 (M-1) are potential inhibitors of MATE2K in transfected HEK293 cells	R-11871	[redacted]	[redacted]	[redacted], USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.13	BAY 1841788: Determining if BAY 1841788 and its metabolite BAY 1896953 (M-1) are potential inhibitors of uptake transporters OAT1 and OAT3 in transfected HEK293 cells	R-11868	[redacted]	[redacted]	[redacted], USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.14	BAY 1841788: Evaluation of BAY 1841788 and BAY 1896953 inhibition potential of taurocholate biliary clearance in sandwich-cultured transporter certified™ human hepatocytes utilizing B-CLEAR® technology	R-11099	[redacted]	[redacted]	[redacted], [redacted], USA	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.7.15	BAY 1841788: In vitro studies to determine the inhibitory potential of BAY 1841788 and BAY 1896953 towards the human uptake transporter hNTCP	R-11918	[redacted]	[redacted]	[redacted], Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.16	BAY 1841788: In vitro studies to determine the inhibitory potential of BAY 1841788 and BAY 1896953 towards the human uptake transporter hOATP2B1	R-11919	[redacted]	[redacted]	[redacted], Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.17	BAY 1841788: In vitro studies to determine the inhibitory potential of BAY 1841788 and BAY 1896953 towards the human efflux transporter hMRP2	R-11920	[redacted]	[redacted]	[redacted], Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.18	BAY 1841788: In vitro studies to determine the inhibitory potential of BAY 1841788 and BAY 1896953 towards human uptake transporter hOCT1	R-11921	[redacted]	[redacted]	[redacted], Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.1	ORM-15674: PILOT TOXICITY TRIAL IN THE RAT	R-9726	[redacted]	[redacted]	Orion Corporation, Orion Pharma, Finland	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.2	ODM-201- 7-Day oral gavage tolerability and toxicokinetic study in the Wistar rat	R-9675	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.3	ORM-15674: 14 Day Oral (Gavage) Dose Range Finding Study in Rats	R-9669	[redacted]	[redacted]	[redacted], U. K.	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.4	ORM-15674: 28 Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats (inc. Amendment I)	R-9668	[redacted]	[redacted]	[redacted], U. K.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.5	ODM-201 - 26-week oral (gavage) toxicity study in the Wistar rat followed by a 4-week treatment-free period	R-9678	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.2.6	ORM-15674: Oral (Gavage) Maximum Tolerated Dose Study in Dogs	R-9670	[redacted]	[redacted]	[redacted], U. K.	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.7	ODM-201 - Oral (gavage) Dose Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study in Beagle Dogs	R-11057	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.8	ORM-15674: 28 Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Dogs (inc. Report Amendment 1)	R-9667	[redacted]	[redacted]	[redacted], U. K.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.9	ODM-201 - 13-week oral (gavage) toxicity study in the beagle dog followed by a 4-week treatment-free period	R-9672	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.10	ODM-201 - 39-week oral (gavage) toxicity study in the Beagle dog followed by an 8-week treatment-free period (Amendment no.1)	R-9679	[redacted]	[redacted]	[redacted], France	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.1	ORM-15674: SALMONELLA TYPHIMURIUM REVERSE MUTATION ASSAY	R-9724	[redacted]	[redacted]	[redacted], Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.2	ODM-201: CHROMOSOME ABERRATION TEST IN HUMAN LYMPHOCYTES *IN VITRO*	R-9725	[redacted]	[redacted]	[redacted], Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.2.1	ODM-201: Combined bone marrow micronucleus test and Comet assay in the liver and duodenum in treated male Han Wistar rats	R-9674	[redacted]	[redacted]	[redacted], U. K.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.1	ODM-201: Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay in Balb/c 3T3 Mouse Fibroblasts	R-9671	[redacted]	[redacted]	[redacted], U. S.	海外	社内報告書	評価資料
4.3.1	Anesthesiology	Grand Rounds Presentation, UTMB, Dept. of Otolaryngology 2004:1-19	Porter GT	-	-	-	Grand Rounds Presentation, UTMB, Dept. of Otolaryngology 2004:1-19	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.2	Drug safety is a barrier to the discovery and development of new androgen receptor antagonists	Foster WR et al., Prostate 2011:71(5):480-488	Foster WR	-	-	-	Prostate 2011:71(5):480-488	-
4.3.3	Conscious state comparisons of the effects of the inhalation anesthetics and diltiazem, nifedipine, or verapamil on specialized atrioventricular conduction times in spontaneously beating dog hearts	Atlee JL 3rd et al., Anesthesiology 1988:68(4):519-528	Atlee JL 3rd	-	-	-	Anesthesiology 1988:68(4):519-528	-
4.3.4	The effects of halothane on voltage-dependent calcium channels in isolated Langendorff-perfused rat heart	Lee DL et al., Anesthesiology 1994:81(5):1212-1219	Lee DL	-	-	-	Anesthesiology 1994:81(5):1212-1219	-
4.3.5	Effects of inhalational anesthetics on L-type Ca2+ currents in human atrial cardiomyocytes during beta-adrenergic stimulation	Fassl J et al., Anesthesiology 2003:99(1):90-96	Fassl J	-	-	-	Anesthesiology 2003:99(1):90-96	-
4.3.6	Prevalence of perioperative arrhythmias in 50 young, healthy dogs	Duerr FM et al., Can Vet J 2007:48(2):169-177	Duerr FM	-	-	-	Can Vet J 2007:48(2):169-177	-
4.3.7	Arrhythmia prevalence during ambulatory electrocardiographic monitoring of Beagles	Ulloa HM et al., Am J Vet Res 1995:56(3):275-281	Ulloa HM	-	-	-	Am J Vet Res 1995:56(3):275-281	-
4.3.8	Evaluation of ketoconazole and its alternative clinical CYP3A4/5 inhibitors as inhibitors of drug transporters: The in vitro effects of ketoconazole, ritonavir, clarithromycin, and itraconazole on 13 clinically-relevant drug transporters	Vermeer LM et al., Drug Metab Dispos 2016:44(3):453-459	Vermeer LM	-	-	-	Drug Metab Dispos 2016:44(3):453-459	-
4.3.9	Food effect on rosuvastatin disposition and low-density lipoprotein cholesterol	McLean CC et al., Clin Pharmacol Ther 2018:104(3):525-533	McLean CC	-	-	-	Clin Pharmacol Ther 2018:104(3):525-533	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.10	Mechanistic in vitro studies confirm that inhibition of the renal apical efflux transporter multidrug and toxin extrusion (MATE) 1, and not altered absorption, underlies the increased metformin exposure observed in clinical interactions with cimetidine, trimethoprim or pyrimethamine	Elsby R et al., Pharmacol Res Perspect 2017:5(5):1-13	Elsby R	-	-	-	Pharmacol Res Perspect 2017:5(5):1-13	-
4.3.11	Non-linear elimination and protein binding of probenecid	Emanuelsson BM et al., Eur J Clin Pharmacol 1987:32(4):395-401	Emanuelsson BM	-	-	-	Eur J Clin Pharmacol 1987:32(4):395-401	-
4.3.12	Inhibitory effects of p-aminohippurate and probenecid on the renal clearance of adefovir and benzylpenicillin as probe drugs for organic anion transporter (OAT) 1 and OAT3 in humans	Maeda K et al., Eur J Pharm Sci 2014:59:94-103	Maeda K	-	-	-	Eur J Pharm Sci 2014:59:94-103	-
4.3.13	Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between allopurinol and probenecid in healthy subjects	Stocker SL et al., Clin Pharmacokinet 2008:47(2):111-118	Stocker SL	-	-	-	Clin Pharmacokinet 2008:47(2):111-118	-
4.3.14	Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse male reproductive system	Creasy D et al., Toxicol Pathol 2012:40,6S:40S-121S	Creasy D	-	-	-	Toxicol Pathol 2012:40,S6:40S-121S	-
4.3.15	Assessment Report for Zytiga (abiraterone)	Assessment Report for Zytiga (abiraterone) , EMA, Committee for Human Medicinal Products (CHMP) 2011	EMA	-	-	-	EMA, Committee for Human Medicinal Products (CHMP) 2011	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.16	Moving Towards Precision Urologic Oncology: Targeting Enzalutamide-resistant Prostate Cancer and Mutated Forms of the Androgen Receptor Using the Novel Inhibitor Darolutamide (ODM-201)	Borgmann H et al., Eur Urol 2018:73:4-8	Borgmann H	-	-	-	Eur Urol 2018:73:4-8	-
4.3.17	HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION for Casodex	HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION for Casodex: AstraZeneca Pharmaceuticals LP: 2017	AstraZeneca Pharmaceuticals LP	-	-	-	AstraZeneca Pharmaceuticals LP: 2017	-
4.3.18	AN OVERVIEW OF ANIMAL TOXICOLOGY STUDIES WITH BICALUTAMIDE (ICI 176,334)	Iswaran TJ et al., J Toxicol Sci 1997:22:75-88	Iswaran TJ	-	-	-	J Toxicol Sci 1997:22:75-88	-
4.3.19	HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION for ERLEADA	HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION for ERLEADA: Janssen Pharmaceutical Companies: 2018	Janssen Pharmaceutical Companies	-	-	-	Janssen Pharmaceutical Companies: 2018	-
4.3.20	CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 210951Orig1s000, MULTI-DISCIPLINE REVIEW_for ERLEADA	CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 210951Orig1s000, MULTI-DISCIPLINE REVIEW_for ERLEADA (FDA approved evaluation summary) 2018	FDA	-	-	-	CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 210951Orig1s000, MULTI-DISCIPLINE REVIEW_for ERLEADA (FDA approved evaluation summary) 2018	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.21	HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION for XTANDI	HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION for XTANDI: Astellas Pharma US, Inc. : 2018	Astellas Pharma US, Inc.	-	-	-	Astellas Pharma US, Inc. : 2018	-
4.3.22	Abiraterone acetate (Zytiga) Pharmacology/Toxicology NDA review and evaluation	Abiraterone acetate (Zytiga) Pharmacology/Toxicology NDA review and evaluation, FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2011	FDA	-	-	-	FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2011	-
4.3.23	Absolute oral bioavailability of rosuvastatin in healthy white adult male volunteers	Martin PD et al., Clin Ther 2003:25(10):2553-2563	Martin PD	-	-	-	Clin Ther 2003:25(10):2553-2563	-
4.3.24	The contribution of organic anion transporters OAT1 and OAT3 to the renal uptake of rosuvastatin	Windass AS et al., J Pharmacol Exp Ther 2007:322(3):1221-1227	Windass AS	-	-	-	J Pharmacol Exp Ther 2007:322(3):1221-1227	-
4.3.25	Understanding the critical disposition pathways of statins to assess drug-drug interaction risk during drug development: it's not just about OATP1B1.	Elsby R et al., Clin Pharmacol Ther 2012:92(5):584-598	Elsby R	-	-	-	Clin Pharmacol Ther 2012:92(5):584-598	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.1.1	A bioavailability study of ODM-201 formulations with a safety and tolerability extension component in subjects with metastatic chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer	R-9789	[redacted]	2013.03 - 2017.04	Orion Corporation Orion Pharma	海外	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.1.1.2	A Two-Part Open-Label, Single-Centre Mass Balance, Pharmacokinetics, Biotransformation and Absolute Bioavailability Study of ODM 201 in Healthy Male Subjects	R-11003	[redacted]	2015.03 - 2015.05	Orion Corporation Orion Pharma	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.1.4.1	Validation of a method for the determination of ORM-16497, ORM-16555 and ORM-15341 in human plasma samples	R-9969	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内報告書	参考資料	—
5.3.1.4.2	Validation of a method for the determination of ORM-16497, ORM-16555 and ORM-15341 in human plasma samples Long term stability	R-11028	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内報告書	参考資料	—
5.3.1.4.3	Qualification of a method for the determination of ORM-16497 and ORM-16555 in human urine samples	R-9865	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内報告書	参考資料	—
5.3.1.4.4	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of two diastereomers (BAY 1896951, BAY 1896952) and the metabolite BAY 1896953 in human plasma (K2EDTA)	R-11257	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内報告書	参考資料	—
5.3.3.2.1	Safety and pharmacokikinetics of ODM-201 in patients with castrate resistant prostate cancer: open, non-randomised, uncontrolled, multicentre, multiple dose escalation study with a randomised phase II expansion component	R-9584	[redacted]	2011.03- 2013.07	Orion Corporation Orion Pharma	海外	社内報告書	評価資料	提出あり

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.2.2	An open label Phase I study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of BAY 1841788 in Japanese subjects with metastatic castration-resistant prostate cancer	PH-39192	[redacted]	2015.02 - 2016.05	Bayer AG	国内	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.3.2.3	An open label Phase I study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of BAY 1841788 in Japanese subjects with metastatic castration-resistant prostate cancer	PH-40296	[redacted]	2015.02 - 2017.12	Bayer AG	国内	社内報告書	参考資料	提出あり
5.3.3.3.1	A Phase I, non-randomized, open-label, single-dose study to investigate the pharmacokinetics, safety and tolerability of darolutamide (ODM-201/BAY 1841788) in male subjects with hepatic impairment, renal impairment and normal hepatic and renal function Effect of hepatic and renal function impairment on BAY 1841788 pharmacokinetics	PH-39976	[redacted]	2016.09 - 2017.04	Bayer AG	海外	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.3.4.1	A Phase 1, open label, fixed-sequence study to evaluate the effect of BAY 1841788 (ODM-201) on drug transporters using rosuvastatin as probe substrate and to assess PK and safety of BAY 1841788 in female and male volunteers	PH-39412	[redacted]	2016.02 - 2016.05	Bayer AG	海外	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.3.4.2	A Phase I, non-randomized, open-label, fixed-sequence study to investigate the effect of a probe CYP3A4 inhibitor and inducer on the pharmacokinetics of darolutamide (ODM-201/BAY 1841788) in healthy male volunteers	PH-40010	[redacted]	2017.02 - 2017.05	Bayer AG	海外	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.3.4.3	A Phase I, non-randomized, open-label, fixed-sequence study to investigate the effect of darolutamide (ODM-201/BAY 1841788) on the pharmacokinetics of a probe substrate of CYP3A4 and P-gp in healthy male volunteers	PH-40257	[redacted]	2017.08 - 2017.10	Bayer AG	海外	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.3.5.1	Exploratory population pharmacokinetic analysis of darolutamide, (S,R)-darolutamide, (S,S)-darolutamide, and keto-darolutamide in patients with castration resistant prostate cancer of studies 17712, 17829, and 17830	R-12789	[redacted]	—	—	海外	社内報告書	評価資料	提出あり

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.5.2	Population pharmacokinetic analysis to assess the absorption rate constant of ODM-201 in patients with castrate resistant prostate cancer from the ARADES and ARAFOR studies	PH-38472	[redacted]	—	—	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.4.2.1	Exploratory exposure-response analysis of metastatic free survival (MFS) and darolutamide exposure and of MFS and change in prostate specific antigen under treatment with darolutamide in study 17712	R-12790	[redacted]	—	—	海外	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.4.2.2	Exploratory analysis of the darolutamide concentration-QTc relationship to estimate the risk of QTc prolongation based on paired concentration-QTc measurements in the PK subset of study 17712	PH-40669	[redacted]	—	—	海外	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.4.2.3	Cardiac Safety Expert Report: ECG/PK Substudy	R-12824	[redacted]	—	—	海外	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.4.2.4	Exploratory population pharmacodynamic analysis of change in prostate specific antigen over time in studies 17712, 17829 and 17830	R-12788	[redacted]	—	—	海外	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.5.1.1	A multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer	PH-39723	[redacted]	2014.09 - 2018.09	Bayer AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.5.1.2	17712_JP_SAP	17712_JP_SAP	—	—	Bayer AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料	提出なし
5.3.5.1.3	17712_JP	17712_JP	—	—	Bayer AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料	提出なし
5.3.5.2.1	Safety and tolerability of ODM-201 in patients with castrate resistant prostate cancer: open, non-randomised, uncontrolled, multicentre, extension study to study 3104001	R-11102	[redacted]	2011.06-2015.10	Orion Corporation Orion Pharma	海外	社内報告書	評価資料	提出あり
5.3.5.3.1	Statistical analysis plan for the integrated analysis of safety for darolutamide (BAY 1841788) - healthy volunteers and non-cancer subjects	IA_HV_SAP	—	—	Bayer AG	海外	社内報告書	評価資料	提出なし

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.3.2	Integrated analysis of non-cancer subjects adverse events for darolutamide	IA_HV	—	—	Bayer AG	海外	社内報告書	評価資料	提出なし
5.3.5.3.3	Statistical analysis plan for the integrated analysis of safety for darolutamide (BAY 1841788)	IA_mCRPC_SAP	—	—	Bayer AG	海外	社内報告書	評価資料	提出なし
5.3.5.3.4	Integrated Analysis of Safety for Darolutamide	IA_mCRPC	—	—	Bayer AG	海外	社内報告書	評価資料	提出なし
5.3.5.4.1	A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study of darolutamide (ODM-201) versus placebo in addition to standard androgen deprivation therapy and docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer	17777_Protocol	—	—	Bayer AG	国内及び海外	—	参考資料	提出なし
5.3.5.4.2	Narratives for Study 17777	17777_Narratives	—	—	Bayer AG	国内及び海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.5.4.3	CIOMS II line listings for Study 17777	17777_CIOMS line listings	—	—	Bayer AG	国内及び海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.7.2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	有害事象症例一覧	—	—	—	国内及び海外	社内報告書	評価資料、参考資料	—
5.3.7.3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	重篤有害事象一覧	—	—	—	国内及び海外	社内報告書	評価資料、参考資料	—
5.3.7.4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	臨検値異常症例一覧	—	—	—	国内及び海外	社内報告書	評価資料、参考資料	—
5.3.7.5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	臨検値変動図	—	—	—	海外	社内報告書	参考資料	—
5.4.1	All cancers, Globocan 2018	International Agency for Research on Cancer (IARC), All cancers, Globocan 2018	International Agency for Research on Cancer (IARC)	—	—	海外	https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018 (Accessed 2019 Feb 18)	参考資料	—
5.4.2	Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.	Ferlay J et al., Int J Cancer 2015:136:E359-E386	Ferlay J et al.	—	—	海外	Int J Cancer 2015:136:E359-E386	参考資料	—

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.3	Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018.	Ferlay J et al., Eur J Cancer 2018:103:356-387	Ferlay J et al.	—	—	海外	Eur J Cancer 2018:103:356-387	参考資料	—
5.4.4	Cancer Facts & Figures	American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2018	American Cancer Society	—	—	海外	https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf (Accessed 2019 Feb 18)	参考資料	—
5.4.5	平成29年（2017）人口動態統計（確定数）の概況：統計表　第7表死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率（人口10万対）	厚生労働省、‘平成29年（2017）人口動態統計（確定数）の概況：統計表　第7表死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率（人口10万対）’	厚生労働省	—	—	国内	https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei17/dl/11_h7.pdf (Accessed 2019 Feb 18)	参考資料	—
5.4.6	Prostate cancer incidence statistics.	Cancer Research UK, Prostate cancer incidence statistics.	Cancer Research UK	—	—	海外	https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/prostate-cancer/incidence#heading-Three (Accessed 2019 Feb 18)	参考資料	—
5.4.7	Cancer stat facts: prostate cancer.	National Cancer Institute (NCI), Cancer stat facts: prostate cancer.	National Cancer Institute (NCI)	—	—	海外	https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html (Accessed 2019 Feb 18)	参考資料	—
5.4.8	Androgen Signaling in Prostate Cancer.	Dai C et al., Cold Spring Harb Perspect Med 2017:7:a030452	Dai C et al.	—	—	海外	Cold Spring Harb Perspect Med 2017:7:a030452	参考資料	—

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.9	Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model.	Scher HI et al., PLoS One 2015:10:e0139440	Scher HI et al.	—	—	海外	PLoS One 2015:10:e0139440	参考資料	—
5.4.10	Managing bone metastases and reducing skeletal related events in prostate cancer.	Gartrell BA et al., Nat Rev Clin Oncol 2014:11:335-345	Gartrell BA et al.	—	—	海外	Nat Rev Clin Oncol 2014:11:335-345	参考資料	—
5.4.11	Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer.	Smith MR et al., J Clin Oncol 2005:23:2918-2925	Smith MR et al.	—	—	海外	J Clin Oncol 2005:23:2918-2925	参考資料	—
5.4.12	Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time.	Smith MR et al., J Clin Oncol 2013:31:3800-3806	Smith MR et al.	—	—	海外	J Clin Oncol 2013:31:3800-3806	参考資料	—
5.4.13	Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer.	Smith MR et al., Cancer 2011:117:2077-2085	Smith MR et al.	—	—	海外	Cancer 2011:117:2077-2085	参考資料	—
5.4.14	Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient?	Tombal B. Ann Oncol 2012:23:x251-x258	Tombal B	—	—	海外	Ann Oncol 2012:23:x251-x258	参考資料	—
5.4.15	Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study.	Fizazi K et al., Lancet 2011:377:813-822	Fizazi K et al.	—	—	海外	Lancet 2011:377:813-822	参考資料	—
5.4.16	Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial.	Smith MR et al., Lancet 2012:379:39-46	Smith MR et al.	—	—	海外	Lancet 2012:379:39-46	参考資料	—

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.17	Clinical Practice Guidelines in Oncology 2018 V4:Prostate Cancer	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Oncology 2018 V4:Prostate Cancer	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	—	—	海外	Clinical Practice Guidelines in Oncology 2018 V4:Prostate Cancer	参考資料	—
5.4.18	Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group.	Scher HI et al., J Clin Oncol 2008:26:1148-1159	Scher HI et al.	—	—	海外	J Clin Oncol 2008:26:1148-1159	参考資料	—
5.4.19	Guidelines on Prostate Cancer 2018	European Association of Urology (EAU), Guidelines on Prostate Cancer 2018	European Association of Urology (EAU)	—	—	海外	Guidelines on Prostate Cancer 2018	参考資料	—
5.4.20	前立腺癌診療ガイドライン2016年版	前立腺癌診療ガイドライン2016年版	日本泌尿器科学会	—	—	国内	http://www.urol.or.jp/info/guideline/data/23_prostatic_cancer_2016.pdf (Accessed 2019 Feb 18)	参考資料	—
5.4.21	Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer.	Linja MJ et al., Cancer Res 2001:61:3550-3555	Linja MJ et al.	—	—	海外	Cancer Res 2001:61:3550-3555	参考資料	—
5.4.22	Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer.	Robinson D et al., Cell 2015:161:1215-1228	Robinson D et al.	—	—	海外	Cell 2015:161:1215-1228	参考資料	—
5.4.23	Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer.	Smith MR et al., N Engl J Med 2018:378:1408-1418	Smith MR et al.	—	—	海外	N Engl J Med 2018:378:1408-1418	参考資料	—

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.24	Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer.	Hussain M et al, N Engl J Med 2018:378:2465-2474	Hussain M et al.	—	—	海外	N Engl J Med 2018:378:2465-2474	参考資料	—
5.4.25	Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy	Ryan CJ et al., N Engl J Med 2013:368:138-148	Ryan CJ et al.	—	—	海外	N Engl J Med 2013:368:138-148	参考資料	—
5.4.26	A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma.	Crawford ED et al., N Engl J Med 1989:321:419-424	Crawford ED et al.	—	—	海外	N Engl J Med 1989:321:419-424	参考資料	—
5.4.27	Androgen Receptor Targeted Treatments of Prostate Cancer: 35 Years of Progress with Antiandrogens.	Crawford ED et al., J Urol 2018:200:956-966	Crawford ED et al.	—	—	海外	J Urol 2018:200:956-966	参考資料	—
5.4.28	Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years.	Iversen P et al., BJU Int 2010:105:1074-1081	Iversen P et al.	—	—	海外	BJU Int 2010:105:1074-1081	参考資料	—
5.4.29	Drug-drug interactions in older patients with cancer: a report from the 15th Conference of the International Society of Geriatric Oncology, Prague, Czech Republic, November 2015.	Stepney R et al., Ecancermedicalscience 2016:10:611	Stepney R et al.	—	—	海外	Ecancermedicalscience 2016:10:611	参考資料	—
5.4.30	A clinically relevant androgen receptor mutation confers resistance to second-generation antiandrogens enzalutamide and ARN-509.	Joseph JD et al., Cancer Discov 2013:3:1020-1029	Joseph JD et al.	—	—	海外	Cancer Discov 2013:3:1020-1029	参考資料	—
5.4.31	Plasma AR and abiraterone-resistant prostate cancer.	Romanel A et al., Sci Transl Med 2015:7:312re10	Romanel A et al.	—	—	海外	Sci Transl Med 2015:7:312re10	参考資料	—
5.4.32	Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies.	Moilanen AM et al., Sci Rep 2015:5:12007	Moilanen AM et al.	—	—	海外	Sci Rep 2015:5:12007	参考資料	—

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.33	A detailed comparison between second-generation AR antagonists reveals differences in the overall impact on gene regulation patterns in prostate cancer cells.	Baumgart SJ et al., Cancer Res 2018:78:1798	Baumgart SJ et al.	—	—	海外	Cancer Res 2018:78:1798	参考資料	—
5.4.34	Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of the Androgen Receptor Inhibitor Enzalutamide in Rats and Dogs.	Ohtsu Y et al., Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2017:42:611-626	Ohtsu Y et al.	—	—	海外	Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2017:42:611-626	参考資料	—
5.4.35	Darolutamide (ODM-201) for the treatment of prostate cancer.	Shore ND. Expert Opin Pharmacother 2017:18:945-952	Shore ND	—	—	海外	Expert Opin Pharmacother 2017:18:945-952	参考資料	—
5.4.36	Prostate specific antigen gene regulation by androgen receptor.	Kim J et al., J Cell Biochem 2004:93:233-241	Kim J et al.	—	—	海外	J Cell Biochem 2004:93:233-241	参考資料	—
5.4.37	Breakfast in Japan: Findings from the 2012 National Health and Nutrition Survey	Murakami K et al., Nutrients 2018:10:1-17	Murakami K et al.	—	—	海外	Nutrients 2018:10:1-17	参考資料	—
5.4.38	Absolute oral bioavailability of rosuvastatin in healthy white adult male volunteers.	Martin PD et al., Clin Ther 2003:25:2553-2563	Martin PD et al.	—	—	海外	Clin Ther 2003:25:2553-2563	参考資料	—
5.4.39	Food Effect on Rosuvastatin Disposition and Low-Density Lipoprotein Cholesterol.	McLean CC et al., Clin Pharmacol Ther 2018:104:525-533	McLean CC et al.	—	—	海外	Clin Pharmacol Ther 2018:104:525-533	参考資料	—
5.4.40	Changes in PSA kinetics predict metastasis- free survival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with nonhormonal agents: combined analysis of 4 phase II trials.	Antonarakis ES et al., Cancer 2012:118:1533-1542	Antonarakis ES et al.	—	—	海外	Cancer 2012:118:1533-1542	参考資料	—

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.41	PD10-04 A Population-based study of the association of prostate-specific antigen doubling time (PSADT) with metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC) patients (PTS).	Saad F et al., J Urol 2018:199:e229	Saad F et al.	—	—	海外	J Urol 2018:199:e229	参考資料	—
5.4.42	Metastasis-free Survival - A New End Point in Prostate Cancer Trials.	Beaver JA, et al., N Engl J Med 2018:378:2458-2460	Beaver JA, et al.	—	—	海外	N Engl J Med 2018:378:2458-2460	参考資料	—
5.4.43	Management of complications of prostate cancer treatment.	Michaelson MD et al., CA Cancer J Clin 2008:58:196-213	Michaelson MD et al.	—	—	海外	CA Cancer J Clin 2008:58:196-213	参考資料	—
5.4.44	Adverse effects of androgen-deprivation therapy in prostate cancer and their management.	Rhee H et al., BJU Int 2015:115 Suppl 5:3-13	Rhee H et al.	—	—	海外	BJU Int 2015:115 Suppl 5:3-13	参考資料	—
5.4.45	Androgen deprivation therapy for prostate cancer.	Sharifi N et al., JAMA 2005:294:238-244	Sharifi N et al.	—	—	海外	JAMA 2005:294:238-244	参考資料	—
5.4.46	Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer.	Keating NL et al., J Clin Oncol 2006:24:4448-4456	Keating NL et al.	—	—	海外	J Clin Oncol 2006:24:4448-4456	参考資料	—
5.4.47	Luteinizing hormone--releasing hormone agonists: a quick reference for prevalence rates of potential adverse effects.	Walker LM et al., Clin Genitourin Cancer 2013:11:375-384	Walker LM et al.	—	—	海外	Clin Genitourin Cancer 2013:11:375-384	参考資料	—
5.4.48	Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values.	Wadhwa VK et al., BJU Int 2009:104:800-805	Wadhwa VK et al.	—	—	海外	BJU Int 2009:104:800-805	参考資料	—

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.49	Structural decay of bone microarchitecture in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy.	Hamilton EJ et al., J Clin Endocrinol Metab 2010:95:E456-463	Hamilton EJ et al.	—	—	海外	J Clin Endocrinol Metab 2010:95:E456-463	参考資料	—
5.4.50	Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer.	Morote J et al., Urology 2007:69:500-504	Morote J et al.	—	—	海外	Urology 2007:69:500-504	参考資料	—
5.4.51	Adverse effects of androgen deprivation therapy in men with prostate cancer: a focus on metabolic and cardiovascular complications.	Collins L et al., Asian J Androl 2012:14:222-225	Collins L et al.	—	—	海外	Asian J Androl 2012:14:222-225	参考資料	—
5.4.52	Fatigue in patients with prostate cancer receiving hormone therapy.	Stone P et al., Eur J Cancer 2000:36:1134-1141	Stone P et al.	—	—	海外	Eur J Cancer 2000:36:1134-1141	参考資料	—
5.4.53	Clinically relevant fatigue in men with hormone-sensitive prostate cancer on long-term androgen deprivation therapy.	Storey DJ et al., Ann Oncol 2012:23:1542-1549	Storey DJ et al.	—	—	海外	Ann Oncol 2012:23:1542-1549	参考資料	—
5.4.54	Cancer-related fatigue.	Stone PC et al., Eur J Cancer 2008:44:1097-1104	Stone PC et al.	—	—	海外	Eur J Cancer 2008:44:1097-1104	参考資料	—
5.4.55	Risk of the ″androgen deprivation syndrome″ in men receiving androgen deprivation for prostate cancer.	Shahinian VB et al., Arch Intern Med 2006:166:465-471	Shahinian VB et al.	—	—	海外	Arch Intern Med 2006:166:465-471	参考資料	—