

審査報告書

令和2年4月13日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] イクスタンジ錠 40 mg、同錠 80 mg
[一般名] エンザルタミド
[申請者] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年7月30日
[剤形・含量] 1錠中にエンザルタミド 40 mg 又は 80 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

去勢抵抗性前立腺癌

遠隔転移を有する前立腺癌

(下線部追加)

[用法及び用量]

通常、成人にはエンザルタミドとして 160 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(変更なし)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和2年3月3日

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

申請品目

| | |
|-------------|------------------------------------|
| [販売名] | イクスタンジ錠 40 mg、同錠 80 mg |
| [一般名] | エンザルタミド |
| [申請者] | アステラス製薬株式会社 |
| [申請年月日] | 令和元年7月30日 |
| [剤形・含量] | 1錠中にエンザルタミド 40 mg 又は 80 mg を含有する錠剤 |
| [申請時の効能・効果] | 去勢抵抗性前立腺癌 <u>転移性前立腺癌</u> |

(下線部追加)

| | |
|-------------|---|
| [申請時の用法・用量] | 通常、成人にはエンザルタミドとして 160 mg を 1 日 1 回経口投与する。 (変更なし) |
|-------------|---|

[目次]

| | |
|--|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 | 2 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 2 |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 2 |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 2 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 | 6 |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 | 6 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 | 21 |
| 9. 審査報告(1)作成時における総合評価 | 29 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校により創製された、AR を介したシグナル伝達を阻害する低分子化合物である。本薬は、アンドロゲンの AR への結合を競合的に阻害し、転写因子である AR の核内移行及び DNA 上の転写因子結合領域との結合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、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、本薬は、「去勢抵抗性前立腺癌」を効能・効果として 2014 年 3 月に承認されている。

1.2 開発の経緯等

遠隔転移を有する前立腺癌に対する本薬の臨床開発として、申請者及び米国 Medivation 社により、遠隔転移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（ARCHES 試験）が 2016 年 3 月から実施された。また、Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group 及び豪州シドニー大学により、医師主導治験として、転移を有する前立腺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ENZAMET 試験）が 2014 年 3 月から実施された。

米国及び EU では、ARCHES 試験及び ENZAMET 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2019 年 6 月及び 2019 年 7 月に承認申請が行われ、米国では「XTANDI is indicated for the treatment of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC).」を効能・効果として 2019 年 12 月に承認され、EU では現在審査中である。

なお、2020 年 1 月時点において、本薬は遠隔転移を有する前立腺癌に係る効能・効果にて、米国のみで承認されている。

本邦においては、ARCHES 試験への患者の組入れが 2016 年 4 月から開始された。

今般、ARCHES 試験及び ENZAMET 試験が提出されたが、ENZAMET 試験は医師主導治験であり、申請者が入手可能な情報は限定的であることから、ARCHES 試験を主要な試験成績として、遠隔転移を有する前立腺癌に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであり、新たな資料として、本薬の血漿タンパク結合に関する検討を目的とした試験成績のみが提出された。機構は、申請者の説明内容について初回承認時に評価済みの内容と相違ないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるが、新たな資料として、反復投与毒性試験、がん原性試験、胚・胎児発生試験、並びに代謝物及び不純物の毒性試験の成績が提出された。なお、特に記載しない限り、溶媒としてCCPGが用いられた。

5.1 反復投与毒性試験

イヌを用いた39週間反復経口投与毒性試験が実施された(表1)。本薬の薬理作用である抗アンドロゲン作用に起因すると考えられる所見が多く認められた。なお、当該試験における雄及び雌での無毒性量は、それぞれ5 mg/kg/日未満及び15 mg/kg/日であった。①5 mg/kg/日及び②15 mg/kg/日における本薬の曝露量(C_{max} 及び AUC_{24h}) (それぞれ①8.97 $\mu\text{g/mL}$ 及び 132 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 並びに②17.4 $\mu\text{g/mL}$ 及び 266 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は、臨床曝露量¹⁾と比較して、それぞれ①0.5及び0.4並びに②1.0及び0.8倍であったことから、安全域は存在しないことが示唆された。

表1 反復投与毒性試験

| 試験系 | 投与経路 | 投与期間 | 用量 (mg/kg/日) | 主な所見 | 無毒性量 (mg/kg/日) | 添付資料 CTD |
|--------------------|------|-------------------------|--------------|--|----------------|-----------|
| 雌雄 イヌ (ビーグル) | 経口 | 39週間 + 回復 13週間 | 0、5、15、45 | 45: 痙攣(雄)、赤血球系パラメータの低値(雄) 15: テストステロン高値(雄) ≥15: 精巣上体上皮空胞化 ≥5: 前立腺重量低値、精巣重量高値、前立腺萎縮、精巣上体萎縮、ライディッチ細胞肥大・過形成、精細管萎縮、精細管空胞化 ≥0: 便異常*1、嘔吐*1、流涎*1、アルブミン低値*1 回復性: あり*2 | 雄: <5 雌: 15 | 4.2.3.2-1 |

*1: 溶媒投与に起因するものと判断された、*2: 精細管萎縮及び精細管空胞化は残存した

5.2 がん原性試験

ラットを用いた104週間経口投与がん原性試験及びTg rasH2マウスを用いた26週間経口投与がん原性試験が実施された(表2)。

ラットでは、雄で下垂体前葉腺腫、胸腺の良性胸腺腫、精巣の良性ライディッチ細胞腫、乳腺の線維腺腫、膀胱の尿路上皮乳頭腫及び尿路上皮癌、雌で下垂体前葉腺腫、卵巣の良性顆粒膜細胞腫の発現率の増加が認められた。ラットの雄では、検討された本薬の最低用量(10 mg/kg/日)から腫瘍(胸腺腫及びライディッチ細胞腫)の増加が認められ、当該用量における本薬の曝露量(C_{max} 及び AUC_{24h})は、①雄及び②雌でそれぞれ①4.91 $\mu\text{g/mL}$ 及び 91.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 並びに②6.24 $\mu\text{g/mL}$ 及び 111 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、臨床曝露量¹⁾と比較して、それぞれ①0.3及び0.3倍並びに②0.4及び0.3倍であった。

マウスでは、本薬投与に起因する腫瘍形成は認められなかった。非発がん量(20 mg/kg/日)における本薬の曝露量(C_{max} 及び AUC_{24h})は、①雄及び②雌でそれぞれ①15.7 $\mu\text{g/mL}$ 及び 286 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 並びに②18.0 $\mu\text{g/mL}$ 及び 348 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、臨床曝露量¹⁾と比較して、それぞれ①0.9及び0.9倍並びに②1.1及び1.1倍であった。

申請者は、上記のがん原性試験の結果については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する旨を説明している。

¹⁾ CRPC患者を対象とした海外第I相試験(9785-CL-0007試験)において、本薬160 mgをQD経口投与した際の本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は、それぞれ16.6 $\mu\text{g/mL}$ 及び 322 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

表2 がん原性試験

| 試験系 | 投与経路 | 投与期間 | 主な病変 | 性 | 用量 (mg/kg/日) | | | | | 非発がん量 (mg/kg/日) | 添付資料 CTD | |
|--------------------|------|---|----------------|----|-----------------|----|---|----|-----|-----------------|-------------|----|
| | | | | | 0*1 | 0 | 10 | 30 | 100 | | | |
| 雌雄ラット (Wistar Han) | 経口 | 104週間 | 胸腺：良性胸腺腫 | 匹 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 雄：<10 雌：10 | 4.2.3.4.1-4 | |
| | | | | 雄 | 3 | 4 | 10 | 16 | 12 | | | |
| | | | 胸腺：悪性胸腺腫 | 雌 | 11 | 8 | 12 | 9 | 15 | | | |
| | | | | 雄 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | | | |
| | | | 膀胱：尿路上皮乳頭腫 | 雌 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | | | |
| | | | | 雄 | 0 | 0 | 0 | 0 | 16 | | | |
| | | | 膀胱：尿路上皮癌 | 雌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| | | | | 雄 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | | | |
| | | | 下垂体前葉：腺腫 | 雌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| | | | | 雄 | 20 | 12 | 17 | 24 | 25 | | | |
| | | | 下垂体前葉：腺癌 | 雌 | 41 | 29 | 38 | 48 | 46 | | | |
| | | | | 雄 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| | | | 乳腺：線維腺腫 | 雌 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | | | |
| | | | | 雄 | 0 | 0 | 1 | 1 | 4 | | | |
| | | | 卵巣：良性顆粒膜細胞腫 | 雌 | 17 | 11 | 19 | 16 | 16 | | | |
| | | | | 雄 | — | — | — | — | — | | | |
| | | | 卵巣：悪性顆粒膜細胞腫 | 雌 | 3 | 1 | 3 | 2 | 8 | | | |
| | | | | 雄 | — | — | — | — | — | | | |
| | | | 精巣：良性ライディッヒ細胞腫 | 雌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | | | |
| | | | | 雄 | 2 | 1 | 21 | 47 | 57 | | | |
| 非腫瘍性病変 | 雌 | — | — | — | — | — | 下垂体前葉過形成 (雄)、卵巣顆粒膜細胞過形成、精巣ライディッヒ細胞過形成、尿路上皮過形成、肝臓卵円形細胞過形成、腎臓の乳頭部集合管の壊死及び再生・尿路上皮過形成・間質の炎症・尿管拡張・尿管過形成・慢性進行性腎症、膀胱結石及び内腔の拡張 (雄)、精巣の小型化・精細管変性及び萎縮・精子性肉芽腫、精巣上体の小型化・管内精子減少・管腔拡張・精子性肉芽腫・炎症、前立腺の小型化・萎縮・粘液化生、精囊の小型化・萎縮 | | | | | |
| | 雄 | | | | | | | | | | | |
| 雌雄マウス (TgrasH2) | 経口 | 26週間 | 主な病変 | 性 | 用量 (mg/kg/日) *2 | | | | | 20 | 4.2.3.4.2-3 | |
| | | | | 匹 | 0*1 | 0 | | 2 | 6 | | | 20 |
| 特記すべき腫瘍性病変なし | 雄 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | | — | | | | |
| | 雌 | — | — | — | — | — | | | | | | |
| 非腫瘍性病変 | 雄 | 胆嚢上皮のヒアリン沈着、精巣ライディッヒ細胞の空胞減少、精囊萎縮、副腎束状帯の好酸性化 | | | | | | — | | | | |
| | 雌 | | | | | | | | | | | |

*1：注射用水のみが投与された、*2：陽性対照としてN-メチル-Nニトロソウレア 75 mg/kgの単回腹腔内投与群（雌雄各16例）も設定された

5.3 生殖発生毒性試験

ウサギを用いた胚・胎児発生試験が実施された（表3）。母動物及び胚・胎児に本薬投与による影響と考えられる所見は認められず、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。当該用量における本薬の曝露量（C_{max}及びAUC_{24h}）は 5.89 µg/mL 及び 116 µg・h/mL であり、臨床曝露量¹⁾と比較して、それぞれ 0.4 及び 0.4 倍であった。

表 3 生殖発生毒性試験

| 試験の種類 | 試験系 | 投与経路 | 投与期間 | 用量 (mg/kg/日) | 主な所見 | 無毒性量 (mg/kg/日) | 添付資料 CTD |
|----------|------------|------|-------------|--------------|-------------------|---------------------|-------------|
| 胚・胎児発生試験 | 雌ウサギ (NZW) | 経口 | 妊娠 6 日～18 日 | 0、0.3、3、10 | 母動物及び胎児に特記すべき所見なし | 母動物：10 胚・胎児発生：10 | 4.2.3.5.2-2 |

5.4 その他の毒性試験

5.4.1 代謝物の遺伝毒性試験

ヒトにおける本薬の主要な代謝物である M1 及び M2 の遺伝毒性について、マウスリンフォーマ tk 試験において検討された (表 4)。その結果、M1 については、非代謝活性化系 (24 時間処理) における最高濃度 (50 µg/mL) で突然変異誘発能が示され、M2 については、遺伝毒性を示唆する結果は得られなかった。

申請者は、突然変異誘発能が示された M1 の濃度は本薬を申請用法・用量で投与した際の M1 の C_{max} (8.87 µg/mL²⁾) の 5.6 倍であること等から、遺伝毒性の懸念は低いと考える旨を説明している。

表 4 代謝物の遺伝毒性試験

| 試験の種類 | | 試験系 | 代謝活性化 (処置) | 濃度 (µg/mL) | 試験成績 | 添付資料 CTD |
|----------|---------------------|--------------------------------------|-------------|--|------|-------------|
| in vitro | M1 のマウスリンフォーマ tk 試験 | マウスリンパ腫 L5178Y/tk ^{+/-} 細胞株 | S9- (4 時間) | 0* ¹ 、100、200、300、400、455 | 陰性 | 4.2.3.7.5-2 |
| | | | S9+ (4 時間) | 0* ¹ 、150、200、300、350、400 | 陰性 | |
| | | | S9- (24 時間) | 0* ¹ 、1、5、10、25、50 | 陽性 | |
| | M2 のマウスリンフォーマ tk 試験 | マウスリンパ腫 L5178Y/tk ^{+/-} 細胞株 | S9- (4 時間) | 0* ¹ 、10、25、50、100、150 | 陰性 | 4.2.3.7.5-3 |
| | | | S9+ (4 時間) | 0* ¹ 、5、10、25、50、75 | 陰性 | |
| | | | S9- (24 時間) | 0* ¹ 、10、25、50、100、150、200 | 陰性 | |
| | | | S9- (24 時間) | 0* ¹ 、2.5、10、25、100、200、250 | 陰性 | |

*1: DMSO のみが投与された

5.4.2 代謝物のがん原性予備試験

ヒトにおける本薬の主要な代謝物である M2 について、マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験が実施された (表 5)。検討された M2 の最低用量 (50 mg/kg/日) において、主試験群 (雌雄各 10 例) では死亡は認められなかったものの、TK 群 (雌雄各 40 例) で雌 2/40 例の死亡が認められたため、MTD は決定されなかった。

²⁾ CRPC 患者を対象とした海外第 I 相試験 (9785-CL-0007 試験) において、本薬 160 mg を QD 経口投与した際の M1 の C_{max} の値。

表 5 代謝物のがん原性予備試験

| 試験系 | 投与経路 | 投与期間 | 用量 (mg/kg/日) | 主な所見 | 最大耐量 (mg/kg/日) | 添付資料 CTD |
|----------------------|------|------|--------------|---|----------------|-------------|
| 雌雄マウス (non-Tg rasH2) | 経口 | 4週間 | 0、50、100、200 | 死亡：200 (雄 10/10 例、雌 8/10 例)、100 (雄 7/10 例、雌 8/10 例) ≥100：AST の高値 (雌)、心筋の鈣質沈着 (雄)、精巢のライディッヒ細胞肥大 (雄) ≥50：血小板数の高値、ALT の高値 (雌)、ALP の高値、総コレステロールの低値 (雄)、胸腺重量の高値 (雄)、肝臓重量の高値、前立腺重量の低値 (雄)、精嚢重量の低値 (雄)、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大 | < 50 | 4.2.3.7.5-5 |

5.4.3 不純物 1* の復帰突然変異試験

細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された結果 (表 6)、不純物 1* について、遺伝子突然変異誘発能は認められなかった。

表 6 不純物 1* の復帰突然変異試験

| 試験の種類 | | 試験系 | 代謝活性化 (処置) | 濃度 (µg/plate) | 試験成績 | 添付資料 CTD |
|----------|--------------------------|---|------------|----------------------------|------|-------------|
| in vitro | 細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) | ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i> | S9- | 0*1、50、150、500、1,500、5,000 | 陰性 | 4.2.3.7.6-1 |
| | | | S9+ | 0*1、50、150、500、1,500、5,000 | | |

*1：DMSO のみが投与された

5.R 機構における審査の概略

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

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

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 7 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験及び海外第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

表 7 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名 | 相 | 対象患者 | 登録例数 | 用法・用量の概略 | 主な評価項目 |
|------|------|------------|-----|----------------|-----------------------|--|------------|
| 評価 | 国際共同 | ARCHES 試験 | III | 遠隔転移を有する前立腺癌患者 | 1,150 ①574 ②576 | ADT との併用で、 ①本薬 160 mg を QD 経口投与 ②プラセボを QD 経口投与 | 有効性 安全性 |
| | 海外 | ENZAMET 試験 | III | 転移を有する前立腺癌患者 | 1,125 ①563 ②562 | ADT との併用で、 ①本薬 160 mg を QD 経口投与 ②以下の NSAA から、治験担当医師により選択された治療 • ビカルタミド 50 mg を QD 経口投与 • nilutamide (本邦未承認) 150 mg を QD 経口投与 • フルタミド 250 mg を 1 日 3 回経口投与 | 有効性 安全性 |

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : ARCHES 試験<2016年3月～実施中 [データカットオフ日 : 2018年10月14日] >)

遠隔転移³⁾を有する前立腺癌患者⁴⁾(目標症例数 : 1,100 例)を対象に、ADT 併用下で、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 24 カ国、202 施設で実施された。

用法・用量は、ADT 併用下で、本薬 160 mg 又はプラセボを QD で経口投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 1,150 例(本薬群 574 例、プラセボ群 576 例)全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた(うち、日本人患者は本薬群 36 例、プラセボ群 56 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 4 例(本薬群 2 例、プラセボ群 2 例)を除く 1,146 例(本薬群 572 例、プラセボ群 574 例)が安全性の解析対象とされた(うち、日本人患者は本薬群 36 例、プラセボ群 56 例)。

³⁾ ①骨シンチグラフィにより骨病変が確認された患者及び②CT 又は MRI により軟部組織に転移病変が確認された患者が対象とされた。なお、転移病変が所属リンパ節に局限している患者は除外された。

⁴⁾ 遠隔転移を有する前立腺癌に対する治療歴(薬物療法、放射線療法又は手術)のない患者が対象とされた。ただし、以下の前治療は許容された。

- ① 無作為化前の 3 カ月以内に開始された ADT 又は外科的去勢術(ただし、無作為化前に画像上の疾患進行及び血清 PSA 値の増加が認められない場合)
- ② 無作為化の 4 週間までに実施された 1 コースの緩和的な放射線療法又は手術
- ③ 無作為化前の 2 カ月以内に最終投与が完了した 6 サイクル以内のドセタキセル投与(ただし、ドセタキセル投与中及び投与後に疾患進行が認められない場合)
- ④ 上記③の患者における、無作為化前の 6 カ月以内に開始された ADT 又は外科的去勢術(ただし、無作為化前に画像上の疾患進行及び血清 PSA 値の増加が認められない場合)
- ⑤ 無作為化の 9 カ月前までに実施された、実施期間が 39 カ月間未満の術前・術後補助療法としての ADT

本試験の主要評価項目は中央判定による rPFS⁵⁾ とされ、試験開始時には、rPFS に関する 510 件のイベントが観察された時点で主要解析を実施することとされていた。しかしながら、その後、LATITUDE 試験⁶⁾ 等の結果から、本薬投与による rPFS の延長効果が試験開始時の想定より大きい可能性が示唆されたため、主要解析の実施時期が rPFS に関する 262 件のイベントが観察された時点に変更された（治験実施計画書第 3 版（2017 年 12 月 14 日付け））。

有効性について、rPFS の主要解析（2018 年 10 月 14 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 1 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 8 rPFS の主要解析結果（中央判定、ITT 集団、2018 年 10 月 14 日データカットオフ）

| | 本薬群 | プラセボ群 |
|------------------|-------------------|---------------------|
| 例数 | 574 | 576 |
| イベント数 (%) | 91 (15.9) | 201 (34.9) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | NE [NE, NE] | 19.0 [16.59, 22.24] |
| ハザード比 [95%CI] *1 | 0.39 [0.30, 0.50] | |
| p 値 (両側) *2 | <0.0001*3 | |

*1：内臓転移又は 4 個以上の骨転移（あり、なし）及びドセタキセルによる前治療（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：内臓転移又は 4 個以上の骨転移（あり、なし）及びドセタキセルによる前治療（あり、なし）を層別因子とした層別 log-rank 検定、*3：有意水準（両側）0.05

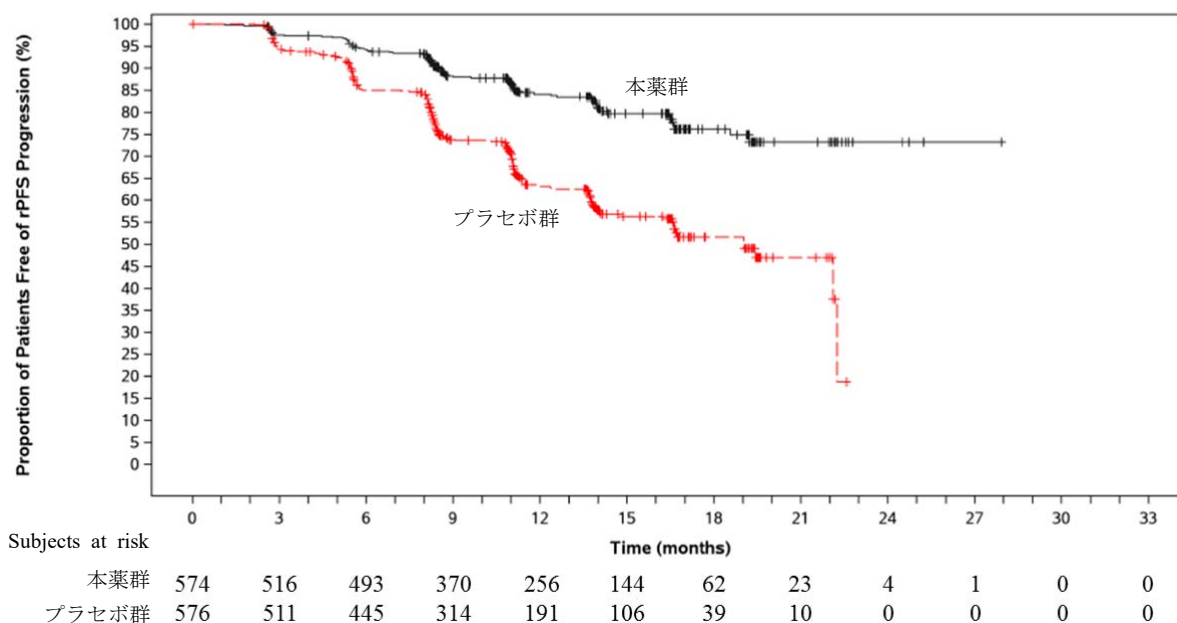


図 1 rPFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線（中央判定、ITT 集団、2018 年 10 月 14 日データカットオフ）

⁵⁾ 無作為化された日から、以下①～③のいずれかのイベントが最初に認められた日までの期間と定義された。

① 骨シンチグラフィーにより確認された骨病変の増悪（下記 (i) 又は (ii) のいずれかの場合）

(i) 無作為化の 13 週後の骨シンチグラフィーで、ベースラインと比較して 2 カ所以上の新規病変が認められ、その 6 週後以降又は無作為化の 25 週後の骨シンチグラフィーで、無作為化の 13 週後と比較してさらに 2 カ所以上の新規病変が認められた場合

(ii) 無作為化の 25 週後以降の骨シンチグラフィーで、最良効果が認められた際の骨シンチグラフィーと比較して、2 カ所以上の新規病変が認められた場合

② CT 又は MRI により確認された RECIST ver.1.1 に基づく軟部組織病変の増悪

③ 死亡（治験薬の投与中止後 24 週間以内のすべての死亡）

⁶⁾ 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に、ADT 併用下で、アビラテロンとステロイド剤との併用投与とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第 III 相試験。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 14/572 例 (2.4%)、プラセボ群 10/574 例 (1.7%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は認められなかった)。疾患進行 (本薬群 4 例、プラセボ群 2 例) を除く患者の死因は、本薬群では肺塞栓症、心肺停止、安楽死、全身健康状態低下、死亡、敗血症、敗血症性ショック、自殺既遂、心筋梗塞/肺塞栓症及び心肺不全/穿孔性十二指腸潰瘍/びらん性胃炎/気腹各 1 例、プラセボ群では突然死 2 例、安楽死、全身健康状態低下、心突然死、交通事故、脳血管発作及び心肺停止/敗血症各 1 例であった。このうち、プラセボ群の全身健康状態低下 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2 海外試験

7.1.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : ENZAMET 試験<2014 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 2019 年 2 月 28 日] >)

転移⁷⁾を有する前立腺癌患者⁸⁾ (目標症例数 : 1,100 例) を対象に、ADT 併用下で、本薬と NSAA の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 83 施設で実施された。

用法・用量は、ADT 併用下⁹⁾ で、本薬 160 mg を QD で経口投与、又は NSAA (ピカルタミド 50 mg を QD、nilutamide (本邦未承認) 150 mg を QD、若しくはフルタミド 250 mg を 1 日 3 回) を経口投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 1,125 例 (本薬群 563 例、NSAA 群 562 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった NSAA 群の 4 例を除く 1,121 例 (本薬群 563 例、NSAA 群 558 例) が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は OS とされ、OS に関する 470 件のイベントが観察された時点で主要解析を実施することとされた。また、試験開始時には、OS に関する約 315 件のイベントが観察された時点で、有効性評価を目的とした中間解析を実施することとされていたが、LATITUDE 試験⁶⁾等の結果から、本薬投与による OS の延長効果が試験開始時の想定より大きい可能性が示唆されたため、2 回の中間解析を追加で実施することとされた。計 3 回の中間解析の実施時期は、それぞれ主要解析に必要なイベント数 (470 件) の 50、67 及び 80%が観察された時点とされた (治験実施計画書第 3 版 (2018 年 3 月 1 日付け))。

なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、OS の 1 回目の中間解析 (2019 年 2 月 28 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 9 及び図 2 のとおりであり、NSAA 群に対する本薬群の優越性が検証された。

⁷⁾ 骨、骨盤リンパ節又は大動脈周囲リンパ節転移を有し、血清 PSA 値が 20 ng/mL 超の患者が対象とされた。

⁸⁾ 前立腺癌に対する薬物療法歴のない患者が対象とされた。ただし、以下の前治療は許容された。

① 無作為化前の 12 週以内に開始された ADT 又は外科的去勢術 (ただし、無作為化前に血清 PSA 値の増加が認められない場合)

② 無作為化の 12 カ月前までに実施された、実施期間が 24 カ月間以内の術後補助療法としての ADT

③ 無作為化前に完了した 2 サイクル以内のドセタキセル投与

⁹⁾ 無作為化の 4~6 週後の間に開始された、6 サイクル以内のドセタキセル投与は許容された。

表9 OSの1回目の中間解析結果 (ITT 集団、2019年2月28日データカットオフ)

| | 本薬群 | NSAA 群 |
|------------------|----------------------|-------------|
| 例数 | 563 | 562 |
| イベント数 (%) | 102 (18.1) | 143 (25.4) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | NE [NE, NE] | NE [NE, NE] |
| ハザード比 [95%CI] *1 | 0.669 [0.518, 0.862] | |
| p 値 (両側) *2 | 0.0018*3 | |

*1: 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 非層別 log-rank 検定、*3: 有意水準 (両側) 0.00381

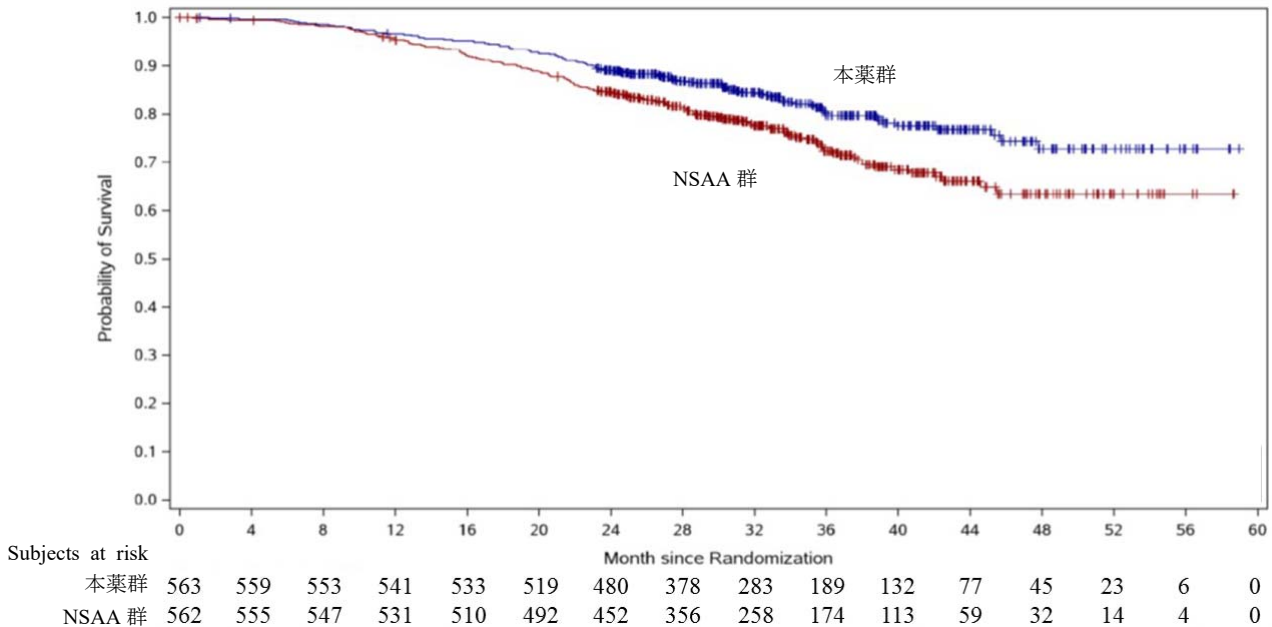


図2 OSの1回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2019年2月28日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬群 8/563 例 (1.4%)、NSAA 群 13/558 例 (2.3%) に認められた。疾患進行 (NSAA 群 1 例) を除く患者の死因は、本薬群では心筋梗塞、疼痛、突然死、死亡、アシドーシス、脳血管発作、対麻痺及び誤嚥性肺炎各 1 例、NSAA 群では敗血症及び錐体路症候群各 2 例、心停止、胃出血、疼痛、突然死、尿路感染、転倒、背部痛及び神経内分泌腫瘍各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

本一変申請においては、遠隔転移を有する前立腺癌に対する ADT 併用下での本薬の有効性及び安全性を評価する上で主要な臨床試験として、国際共同第Ⅲ相試験 (ARCHES 試験) が提出された。一方、海外第Ⅲ相試験 (ENZAMET 試験) については、申請者が入手可能な情報は限定的であるものの (1.2 参照)、ARCHES 試験と同様の患者を対象に ADT 併用下での本薬の延命効果が検討された試験であること等を考慮して提出された。

機構は、提出された評価資料のうち、遠隔転移を有する前立腺癌に対する ADT 併用下での本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は ARCHES 試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方

(参考事例)」について」(平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号)等に基づき、ARCHES 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、遠隔転移を有する前立腺癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、ADT 併用下での本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした ARCHES 試験において、対照群としてプラセボを設定した理由について、以下のように説明している。

ARCHES 試験の計画時点では、(i) NCCN ガイドライン (v.1.2015) 等において、当該試験の対象患者に対する標準的治療は ADT とされていたこと、(ii) 国内診療ガイドライン (2012 年版) において、当該試験の対象患者に対して ADT と NSAA を併用する CAB 療法も推奨されていたものの、骨転移を有する患者では ADT 単独に対する CAB 療法の優位性は必ずしも示されていないとされていたこと等を考慮し、対照群としてプラセボを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

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

ARCHES 試験の対象患者において rPFS が延長することは、骨転移に伴う骨関連事象 (Nat Rev Clin Oncol 2014; 11: 335-45) の抑制、骨盤内組織への転移に伴う尿管閉塞の抑制等により、患者の身体機能及び QOL の維持につながり、臨床的な意義があると考えことから、主要評価項目として rPFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

遠隔転移を有する前立腺癌患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、ARCHES 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切であった。しかしながら、ARCHES 試験の対象患者における rPFS の延長については一定の臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能であることから、ARCHES 試験における OS の結果等を確認した上で、主要評価項目とされた rPFS の結果に基づいて本薬の有効性評価を行うことは可能と判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

ARCHES 試験において、主要評価項目とされた中央判定による rPFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。

また、ARCHES 試験では、rPFS の主要解析において統計学的な有意差が認められた場合には、副次評価項目について仮説検定を実施することとされた。副次評価項目間の多重性の調整方法については、OS 及び OS 以外の 5 つの副次評価項目の解析における有意水準 (両側) をそれぞれ 4 及び 1% と割り当てた

上で、OS 以外の副次評価項目に関しては、①血清 PSA 値の増加が認められるまでの時間、②抗悪性腫瘍剤による後治療開始までの時間、③血清 PSA 値が検出限界 (0.2 ng/mL) 未満の患者の割合、④奏効率及び⑤排尿症状の悪化が認められるまでの時間、の順で階層的に仮説検定を実施することとされた。また、上記①～⑤について統計学的な有意差が認められた場合には、有意水準を再利用し、OS の解析における有意水準 (両側) を 5% に変更することとされた。OS については、有効性の評価を目的とした中間解析を rPFS の主要解析時点で実施することとされ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

上記①から⑤の副次評価項目について、④の解析までは統計学的な有意差が認められたものの、⑤の解析では統計学的な有意差が認められなかった。OS の中間解析 (2018 年 10 月 14 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 10 及び図 3 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の統計学的な有意差は認められなかったものの、ARCHES 試験と同様の患者を対象に実施された海外第 III 相試験 (ENZAMET 試験) において、主要評価項目とされた OS について、NSAA 群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.2.1 参照)。

表 10 OS の中間解析結果 (ITT 集団、2018 年 10 月 14 日データカットオフ)

| | 本薬群 | プラセボ群 |
|------------------|-------------------|-------------|
| 例数 | 574 | 576 |
| イベント数 (%) | 39 (6.79) | 45 (7.81) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | NE [NE, NE] | NE [NE, NE] |
| ハザード比 [95%CI] *1 | 0.81 [0.53, 1.25] | |
| p 値 (両側) *2 | 0.3361*3 | |

*1: 内臓転移又は 4 個以上の骨転移 (あり、なし) 及びドセタキセルによる前治療 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 内臓転移又は 4 個以上の骨転移 (あり、なし) 及びドセタキセルによる前治療 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定、*3: 有意水準 (両側) 0.0000054

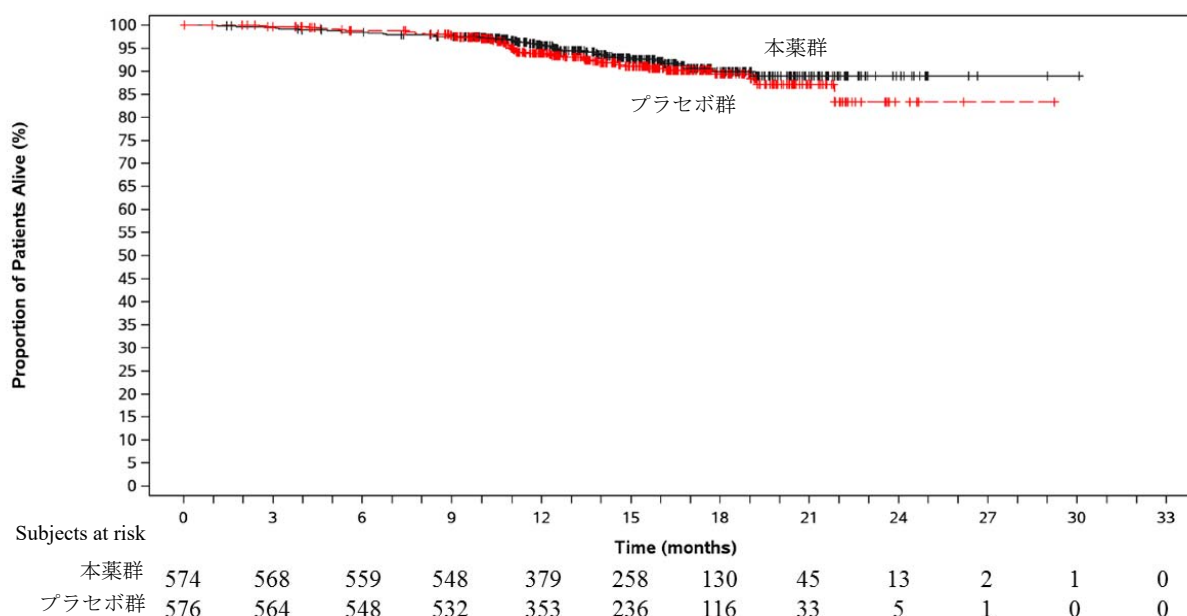


図 3 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2018 年 10 月 14 日データカットオフ)

加えて、ARCHES 試験の日本人集団における rPFS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 11 及び図 4 のとおりであった。

表 11 日本人集団における rPFS の解析結果 (中央判定、ITT 集団、2018 年 10 月 14 日データカットオフ)

| | 本薬群 | プラセボ群 |
|------------------|-------------------|------------------|
| 例数 | 36 | 56 |
| イベント数 (%) | 4 (11.11) | 14 (25.00) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | NE [16.49, NE] | 16.8 [14.06, NE] |
| ハザード比 [95%CI] *1 | 0.39 [0.13, 1.18] | |
| p 値 (両側) *2 | 0.0840 | |

*1: 内臓転移又は 4 個以上の骨転移 (あり、なし) 及びドセタキセルによる前治療 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 内臓転移又は 4 個以上の骨転移 (あり、なし) 及びドセタキセルによる前治療 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定

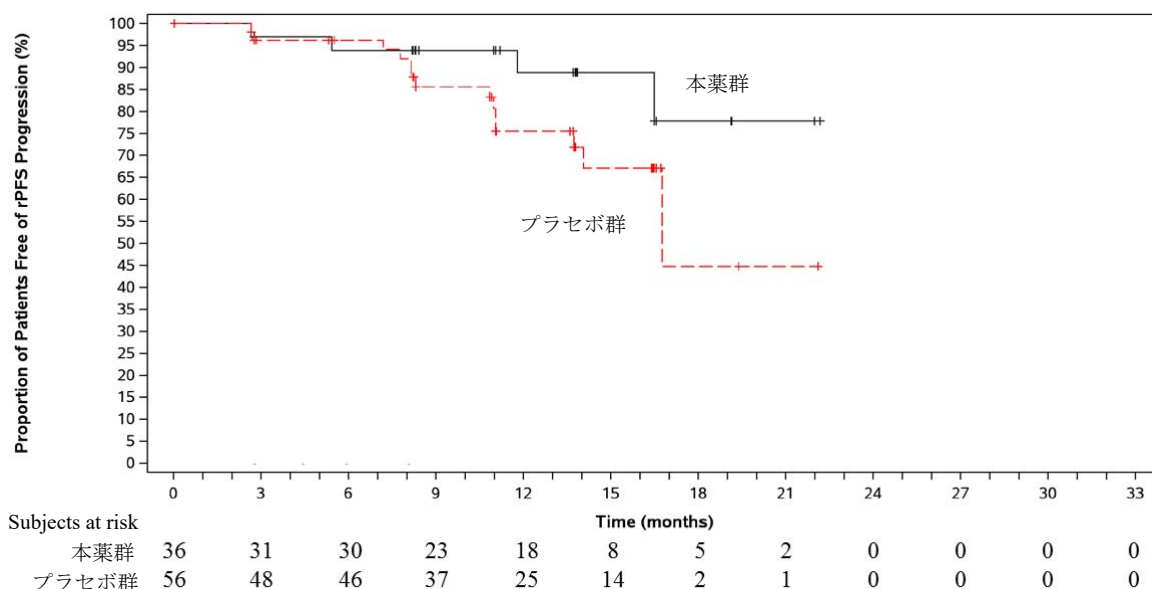


図 4 日本人集団における rPFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (中央判定、ITT 集団、2018 年 10 月 14 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、遠隔転移を有する前立腺癌患者に対して、ADT 併用下での本薬の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされた中央判定による rPFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ臨床的意義のある効果の大きさが認められたこと。
- プラセボ群と比較して本薬群で OS が短縮する傾向は認められなかったこと。
- 日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人集団の rPFS の結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があると考えられるものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と同様の傾向が認められたこと。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、遠隔転移を有する前立腺癌患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象 (痙攣発作、高血圧、心電図 QT 延長、血小板減少及び間質性肺疾患) (「平成 26 年 1 月 15 日付け審査報告書 イクス

タンジカプセル 40 mg」等参照) であり、本薬の使用にあたってはこれらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、遠隔転移を有する前立腺癌患者においても本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

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

ARCHES 試験における安全性の概要は、表 12 のとおりであった。

| | 例数 (%) | |
|-----------------|--------------|----------------|
| | 本薬群 572 例 | プラセボ群 574 例 |
| 全有害事象 | 487 (85.1) | 493 (85.9) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 139 (24.3) | 147 (25.6) |
| 死亡に至った有害事象 | 14 (2.4) | 10 (1.7) |
| 重篤な有害事象 | 104 (18.2) | 112 (19.5) |
| 投与中止に至った有害事象 | 41 (7.2) | 30 (5.2) |
| 休薬に至った有害事象 | 42 (7.3) | 36 (6.3) |
| 減量に至った有害事象 | 25 (4.4) | 11 (1.9) |

ARCHES 試験において、いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象のうち、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった全 Grade の有害事象は、ほてり (本薬群 : 155 例 (27.1%)、プラセボ群 : 128 例 (22.3%)、以下、同順)、疲労 (112 例 (19.6%)、88 例 (15.3%))、高血圧 (46 例 (8.0%)、32 例 (5.6%)) 及び筋骨格痛 (36 例 (6.3%)、23 例 (4.0%)) であった。同様に、本薬群で発現率が 1%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧 (19 例 (3.3%)、10 例 (1.7%)) であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。なお、ARCHES 試験と同様の患者を対象に実施された ENZAMET 試験において、NSAA 群と比較して本薬群で発現率の高い有害事象が認められたものの、未知の有害事象の発現は認められず、NSAA 群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった死亡に至った有害事象も認められなかった。

また、申請者は、遠隔転移を有する前立腺癌 (ARCHES 試験) と、既承認の効能・効果である CRPC (海外第Ⅲ相試験 (CRPC2 試験)) との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

ARCHES 試験及び CRPC2 試験の本薬群における安全性の概要は、表 13 のとおりであった。

表 13 遠隔転移を有する前立腺癌患者及び CRPC 患者の安全性の概要

| | 例数 (%) | |
|-----------------|--------------|--------------|
| | ARCHES 試験 | CRPC2 試験 |
| | 本薬群 572 例 | 本薬群 800 例 |
| 全有害事象 | 487 (85.1) | 788 (98.5) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 139 (24.3) | 394 (49.3) |
| 死亡に至った有害事象 | 14 (2.4) | 29 (3.6) |
| 重篤な有害事象 | 104 (18.2) | 297 (37.1) |
| 投与中止に至った有害事象 | 41 (7.2) | 138 (17.3) |
| 休薬に至った有害事象 | 42 (7.3) | 109 (13.6) |
| 減量に至った有害事象 | 25 (4.4) | 18 (2.3) |

CRPC 患者と比較して遠隔転移を有する前立腺癌患者で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、ほてり（ARCHES 試験：155 例（27.1%）、CRPC2 試験：163 例（20.4%）、以下、同順）及び体重増加（35 例（6.1%）、4 例（0.5%））であった。CRPC 患者と比較して遠隔転移を有する前立腺癌患者で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。なお、CRPC 患者と比較して、ENZAMET 試験の本薬群において発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象として、発熱性好中球減少症（ENZAMET 試験：35 例（6.2%）¹⁰、CRPC2 試験：0 例）が認められたが、本薬との因果関係は否定された。

なお、日本人の CRPC 患者を対象として実施した製造販売後調査においても、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①ARCHES 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高い有害事象、並びに②CRPC 患者と比較して遠隔転移を有する前立腺癌患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬又は併用投与された ADT において既知の有害事象であった。

以上より、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、遠隔転移を有する前立腺癌患者においても、ADT 併用下での本薬投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、ARCHES 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

ARCHES 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 14 のとおりであった。

¹⁰ うち、34 例でドセタキセルが併用投与された。

表 14 安全性の概要 (ARCHES 試験、本薬群)

| | 例数 (%) | |
|-----------------|---------------|----------------|
| | 日本人患者 36 例 | 外国人患者 536 例 |
| 全有害事象 | 32 (88.9) | 455 (84.9) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 17 (47.2) | 122 (22.8) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 | 14 (2.6) |
| 重篤な有害事象 | 11 (30.6) | 93 (17.4) |
| 投与中止に至った有害事象 | 4 (11.1) | 37 (6.9) |
| 休薬に至った有害事象 | 6 (16.7) | 36 (6.7) |
| 減量に至った有害事象 | 1 (2.8) | 24 (4.5) |

ARCHES 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、上咽頭炎（日本人患者：9 例 (25.0%)、外国人患者：14 例 (2.6%)、以下、同順）、高血圧（7 例 (19.4%)、39 例 (7.3%)）、肝機能異常（5 例 (13.9%)、0 例）、ALT 増加（3 例 (8.3%)、10 例 (1.9%)）、発疹（3 例 (8.3%)、8 例 (1.5%)）、発熱（3 例 (8.3%)、7 例 (1.3%)）、注射部位反応（3 例 (8.3%)、1 例 (0.2%)）、狭心症（2 例 (5.6%)、2 例 (0.4%)）、歯周病（2 例 (5.6%)、0 例）、口内炎（2 例 (5.6%)、0 例）、結膜炎（2 例 (5.6%)、1 例 (0.2%)）、骨折（2 例 (5.6%)、1 例 (0.2%)）及び接触皮膚炎（2 例 (5.6%)、0 例）であった。同様に、日本人患者で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧（5 例 (13.9%)、14 例 (2.6%)）及び肝機能異常（2 例 (5.6%)、0 例）であった。外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人の遠隔転移を有する前立腺癌の患者数は限られており、本薬の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、いずれも本薬又は併用投与された ADT において既知の有害事象であったこと等を考慮すると、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応により、日本人患者においても本薬投与は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「転移性前立腺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では、既承認と同一の内容が設定されていた。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項については申請どおり以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「遠隔転移を有する前立腺癌」と整備して設定することが適切であると判断した。

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

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、遠隔転移を有する前立腺癌に対する本薬の記載内容は、以下のとおりであった。

- NCCN ガイドライン (v.4.2019) :

遠隔転移を有する「castration-naïve」の前立腺癌患者に対する治療として本薬の投与が推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

遠隔転移を有する前立腺癌患者を対象とした ARCHES 試験の結果、当該患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、ADT 併用下での本薬投与は遠隔転移を有する前立腺癌患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。なお、ARCHES 試験の対象患者は castration-naïve の前立腺癌患者であるとするものの、当該用語については、国内外の診療ガイドライン等における記載の有無又は定義に差異が認められることを踏まえ、効能・効果には明記せず、ARCHES 試験の対象患者に関する詳細については、添付文書の臨床成績の項において情報提供することが適切と考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、効能・効果を「転移性前立腺癌」と設定した。

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

なお、国内外の診療ガイドラインにおいて、遠隔転移を有する前立腺癌に対して、本薬に加えてアピラテロン、ドセタキセル、アパルタミド等も推奨されているが、本薬と当該薬剤との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかについて不明であり、それぞれの治療の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、遠隔転移を有する患者を対象として実施された ARCHES 試験において本薬の臨床的有用性が示されたことを踏まえると、当該内容を効能・効果で明確にする必要があると判断した。

以上より、ARCHES 試験の対象とされた患者の前治療歴等について添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「遠隔転移を有する前立腺癌」と整備して設定することが適切であると判断した。

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

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、既承認と同一の「通常、成人にはエンザルタミドとして 160 mg を 1 日 1 回経口投与する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では、以下の旨が設定されていた。

- 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。
- Grade 3 以上若しくは忍容できない副作用発現時は、休薬 (1 週間あるいは Grade 2 以下になるまで) 又は減量 (120 mg あるいは 80 mg を 1 日 1 回経口投与) を考慮すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはエンザルタミドとして 160 mg を 1 日 1 回経口投与する。」と設定することが適切であると判断した。

- 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。
- Grade 3 以上若しくは忍容できない副作用発現時は、休薬 (1 週間あるいは Grade 2 以下になるまで) 又は減量 (120 mg あるいは 80 mg を 1 日 1 回経口投与) を考慮すること。なお、再開時には減量を考慮すること。

7.R.5.1 本薬の用法・用量等について

申請者は、遠隔転移を有する前立腺癌患者に対する本薬の申請用法・用量等の設定根拠について、以下のように説明している。

ARCHES 試験における本薬の用法・用量は、CRPC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CRPC2 試験) の結果等 (「平成 26 年 1 月 15 日付け審査報告書 イクスタンジカプセル 40 mg」参照) を基に、ADT 併用下で本薬 160 mg を QD で経口投与と設定した。その結果、遠隔転移を有する前立腺癌患者に対する ADT 併用下での本薬の臨床的有用性が示されたことから、ARCHES 試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

また、現時点において、外科的又は内科的去勢術と併用せずに本薬を投与した際の有効性及び安全性に関する成績は得られていないことから、引き続き、用法・用量に関連する注意の項において当該内容を注意喚起する。加えて、ARCHES 試験では、本薬の休薬・減量基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該基準を基に、下記の用量調節の目安を本薬の用法・用量に関連する注意の項に設定する予定である。

- 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。
- Grade 3 以上若しくは忍容できない副作用発現時は、休薬 (1 週間あるいは Grade 2 以下になるまで) 又は減量 (120 mg あるいは 80 mg を 1 日 1 回経口投与) を考慮すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、用法・用量に関連する注意の項については、ARCHES 試験で設定されていた再開時の用量に関する情報を踏まえ、下記のように設定することが適切であると判断した。

- 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。
- Grade 3 以上若しくは忍容できない副作用発現時は、休薬 (1 週間あるいは Grade 2 以下になるまで) 又は減量 (120 mg あるいは 80 mg を 1 日 1 回経口投与) を考慮すること。なお、再開時には減量を考慮すること。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本申請において新たに特定された安全性上の懸念はなく、現時点では、遠隔転移を有する前立腺癌患者を対象とした新たな製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- ARCHES 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬又は併用投与された ADT において既知の有害事象であり、ARCHES 試験における本薬の安全性プロファイルと既承認の効能・効果における安全性プロファイルとの間に明確な差異は認められなかったこと (7.R.3 参照)。
- 既承認の効能・効果である CRPC 患者を対象とした製造販売後調査 (目標症例数: 900 例) が終了しており、日本人患者 1,006 例での安全性情報からは、新たな安全性上の懸念は認められていないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (ARCHES 試験)

有害事象は本薬群で 487/572 例 (85.1%)、プラセボ群で 493/574 例 (85.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 303/572 例 (53.0%)、プラセボ群で 268/574 例 (46.7%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象は表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象

| SOC PT (MedDRA ver.21.0) | 例数 (%) | | | |
|--------------------------------|--------------|------------|----------------|------------|
| | 本薬群 572 例 | | プラセボ群 574 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 487 (85.1) | 139 (24.3) | 493 (85.9) | 147 (25.6) |
| 胃腸障害 | | | | |
| 下痢 | 34 (5.9) | 0 | 33 (5.7) | 1 (0.2) |
| 悪心 | 37 (6.5) | 1 (0.2) | 29 (5.1) | 0 |
| 便秘 | 28 (4.9) | 0 | 31 (5.4) | 0 |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | | |
| 疲労 | 112 (19.6) | 5 (0.9) | 88 (15.3) | 6 (1.0) |
| 末梢性浮腫 | 29 (5.1) | 1 (0.2) | 38 (6.6) | 1 (0.2) |
| 無力症 | 31 (5.4) | 6 (1.0) | 28 (4.9) | 3 (0.5) |
| 臨床検査 | | | | |
| 体重増加 | 35 (6.1) | 2 (0.3) | 44 (7.7) | 1 (0.2) |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | | | |
| 関節痛 | 70 (12.2) | 2 (0.3) | 61 (10.6) | 4 (0.7) |
| 背部痛 | 43 (7.5) | 5 (0.9) | 62 (10.8) | 3 (0.5) |
| 筋骨格痛 | 36 (6.3) | 1 (0.2) | 23 (4.0) | 1 (0.2) |
| 神経系障害 | | | | |
| 浮動性めまい | 29 (5.1) | 0 | 20 (3.5) | 0 |
| 血管障害 | | | | |
| ほてり | 155 (27.1) | 2 (0.3) | 128 (22.3) | 0 |
| 高血圧 | 46 (8.0) | 19 (3.3) | 32 (5.6) | 10 (1.7) |

重篤な有害事象は本薬群で 104/572 例 (18.2%)、プラセボ群で 112/574 例 (19.5%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で悪性新生物進行 6 例 (1.0%)、貧血、基底細胞癌、水腎症及び血尿各 4 例 (0.7%)、敗血症、転倒、脊髄圧迫、失神、尿閉及び肺塞栓症各 3 例 (0.5%)、

プラセボ群で脊髄圧迫 6 例 (1.0%)、心房細動、基底細胞癌及び尿閉各 4 例 (0.7%)、貧血、敗血症、悪性新生物進行、水腎症及び肺塞栓症各 3 例 (0.5%) であった。このうち、本薬群の脊髄圧迫及び失神各 2 例、転倒及び肺塞栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 41/572 例 (7.2%)、プラセボ群で 30/574 例 (5.2%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で疲労、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、背部痛、骨痛、悪性新生物進行、痙攣発作及び肺塞栓症各 2 例 (0.3%)、プラセボ群で疲労、突然死、関節痛及び痙攣発作各 2 例 (0.3%) であった。このうち、本薬群の疲労、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び痙攣発作各 2 例、プラセボ群の疲労 2 例、関節痛及び痙攣発作各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (ENZAMET 試験)

有害事象は本薬群で 563/563 例 (100%)、NSAA 群で 548/558 例 (98.2%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

| SOC PT (MedDRA ver.21.0) | 例数 (%) | | | |
|--------------------------------|--------------|------------|-----------------|------------|
| | 本薬群 563 例 | | NSAA 群 558 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 563 (100) | 321 (57.0) | 548 (98.2) | 241 (43.2) |
| 胃腸障害 | | | | |
| 便秘 | 129 (22.9) | 0 | 108 (19.4) | 3 (0.5) |
| 悪心 | 137 (24.3) | 2 (0.4) | 83 (14.9) | 0 |
| 下痢 | 113 (20.1) | 3 (0.5) | 103 (18.5) | 5 (0.9) |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | | |
| 疲労 | 465 (82.6) | 31 (5.5) | 363 (65.1) | 4 (0.7) |
| 疼痛 | 141 (25.0) | 10 (1.8) | 111 (19.9) | 5 (0.9) |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | | | |
| 背部痛 | 176 (31.3) | 11 (2.0) | 154 (27.6) | 10 (1.8) |
| 関節痛 | 157 (27.9) | 3 (0.5) | 134 (24.0) | 3 (0.5) |
| 神経系障害 | | | | |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 157 (27.9) | 4 (0.7) | 116 (20.8) | 1 (0.2) |
| 精神障害 | | | | |
| 不眠症 | 120 (21.3) | 4 (0.7) | 89 (15.9) | 1 (0.2) |
| 腎及び尿路障害 | | | | |
| 頻尿 | 120 (21.3) | 0 | 102 (18.3) | 0 |
| 血管障害 | | | | |
| ほてり | 404 (71.8) | 4 (0.7) | 361 (64.7) | 1 (0.2) |
| 高血圧 | 124 (22.0) | 43 (7.6) | 72 (12.9) | 25 (4.5) |

重篤な有害事象は本薬群で 235/563 例 (41.7%)、NSAA 群で 189/558 例 (33.9%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で発熱性好中球減少症 35 例 (6.2%)、肺感染及び骨折各 10 例 (1.8%)、血尿 9 例 (1.6%)、尿路閉塞 8 例 (1.4%)、疼痛、尿路感染及び脊椎骨折各 7 例 (1.2%)、発熱、皮膚感染、転倒、関節炎、失神、痙攣発作及び急性腎障害各 6 例 (1.1%)、心不全、心筋梗塞、背部痛、脳血管発作及び尿閉各 5 例 (0.9%)、NSAA 群で発熱性好中球減少症 31 例 (5.6%)、関節炎 11 例 (2.0%)、肺感染及び敗血症各 10 例 (1.8%)、皮膚感染 8 例 (1.4%)、背部痛 7 例 (1.3%)、尿路感染、

血尿及び尿閉各 6 例 (1.1%)、骨折及び錐体路症候群各 5 例 (0.9%) であった。このうち、本薬群の痙攣発作 5 例、脊椎骨折及び失神各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は本薬群で 61/563 例(10.8%)、NSAA 群で 50/558 例(9.0%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、本薬群で痙攣発作 5 例 (0.9%)、心不全、疲労、錐体路症候群及び脊髄圧迫各 3 例 (0.5%)、NSAA 群で発熱性好中球減少症、疼痛及び敗血症各 3 例 (0.5%) であった。このうち、本薬群の痙攣発作 5 例、疲労 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び治験依頼者に改善すべき事項として各々通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験審査委員会において治験協力者が当該治験に係る審議及び採決に参加していた。

治験依頼者

- 重篤で予測できない副作用等の情報の一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切な時期に通知されていなかった。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、遠隔転移を有する前立腺癌に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、遠隔転移を有する前立腺癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、効能・効果等については、専門協議においてさらに議論したい。

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

以上

審査報告 (2)

令和2年4月8日

申請品目

[販売名] イクスタンジ錠 40 mg、同錠 80 mg
[一般名] エンザルタミド
[申請者] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年7月30日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、遠隔転移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(ARCHES試験)において、主要評価項目とされた中央判定によるrPFSについて、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、遠隔転移を有する前立腺癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象(痙攣発作、高血圧、心電図QT延長、血小板減少及び間質性肺疾患)であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、遠隔転移を有する前立腺癌患者においても本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、

ARCHES 試験の対象とされた患者の前治療歴等について添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「遠隔転移を有する前立腺癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはエンザルタミドとして160 mgを1日1回経口投与する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 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。
- Grade 3以上若しくは忍容できない副作用発現時は、休薬(1週間あるいはGrade 2以下になるまで)又は減量(120 mgあるいは80 mgを1日1回経口投与)を考慮すること。なお、再開時には減量を考慮すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、遠隔転移を有する前立腺癌患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画(案)について、表17に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表18に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項 | | |
|--|--|---------|
| 重要な特定されたリスク | 重要な潜在的リスク | 重要な不足情報 |
| <ul style="list-style-type: none"> 痙攣発作 血小板減少 CYP2C8 阻害剤との相互作用 間質性肺疾患 | <ul style="list-style-type: none"> 精神神経障害 虚血性心疾患 | 該当なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における長期投与時の有効性 ピカルタミドによる CAB 療法中に再燃した CRPC 患者における本薬の有効性 | | |

今般の一変申請において変更なし、波線：今般の一変申請後に、安全性検討事項に追加

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 有効性に関する調査・試験 | 追加のリスク最小化活動 |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> CRPC 患者を対象とした製造販売後臨床試験（9785-MA-3051 試験） <u>遠隔転移を有する前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（ARCHES 試験）</u> | <ul style="list-style-type: none"> CRPC 患者を対象とした製造販売後臨床試験（9785-MA-3051 試験） | <ul style="list-style-type: none"> <u>医療従事者向け資材の作成及び提供（痙攣発作、間質性肺疾患）</u> <u>患者向け資材の作成及び提供（痙攣発作、間質性肺疾患）</u> |

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 4 年 3 月 23 日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加）

去勢抵抗性前立腺癌

遠隔転移を有する前立腺癌

[用法・用量]（変更なし）

通常、成人にはエンザルタミドとして 160 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（変更なし）

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

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加)

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。
2. グレード^{注)} 3 以上若しくは忍容できない副作用発現時は、休薬 (1 週間あるいはグレード 2 以下になるまで) 又は減量 (120 mg あるいは 80 mg を 1 日 1 回経口投与) を考慮すること。なお、再開時には減量を考慮すること。

注) グレードは NCI-CTCAE に準じる。

以上

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|-------------|---|------------------------|
| ADT | androgen deprivation therapy | アンドロゲン除去療法 |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| ALP | alkaline phosphatase | アルカリフォスファターゼ |
| AR | androgen receptor | アンドロゲン受容体 |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| CAB | combined androgen blockade | 複合アンドロゲン遮断 |
| CCPG | caprylocaproyl polyoxylglycerides | カプリロカプロイルポリオキシルグリセリド |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CRPC | castration resistant prostate cancer | 去勢抵抗性前立腺癌 |
| CT | computed tomography | コンピューター断層撮影 |
| CYP | cytochrome P450 | シトクロム P450 |
| DMSO | dimethyl sulfoxide | ジメチルスルホキシド |
| DNA | deoxyribonucleic acid | デオキシリボ核酸 |
| ITT | intent-to-treat | |
| MRI | magnetic resonance imaging | 磁気共鳴画像法 |
| MTD | maximum tolerated dose | 最大耐量 |
| NCCN ガイドライン | National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer | |
| NE | not estimated | 推定不可 |
| NSAA | nonsteroidal antiandrogen | 非ステロイド性抗アンドロゲン剤 |
| OS | overall survival | 全生存期間 |
| PSA | prostate-specific antigen | 前立腺特異抗原 |
| QD | quaque die | 1日1回 |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors | 固形癌の治療効果判定 |
| rPFS | radiographic progression free survival | 画像判定に基づく無増悪生存期間 |
| TK | toxicokinetics | トキシコキネティクス |
| アビラテロン | | アビラテロン酢酸エステル |
| 一変申請 | | 製造販売承認事項一部変更承認申請 |
| 機構 | | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| 国内診療ガイドライン | | 前立腺癌診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編 |
| ARCHES 試験 | | CL-0335 試験 |
| ENZAMET 試験 | | ANZUP 1304 試験 |
| LATITUDE 試験 | | PCR3011 試験 |
| ドセタキセル | | ドセタキセル水和物 |
| 本薬 | | エンザルタミド |