

イクスタンジ錠 40mg イクスタンジ錠 80mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任はアステラス製薬株式会社に帰属するものである。

アステラス製薬株式会社

目次

1	資料概要	7
1.1	再審査申請品目の概要	7
1.2	承認時の状況	7
1.2.1	作用機序及び薬効薬理	7
1.2.2	薬物動態	8
1.2.2.1	吸収	9
1.2.2.2	分布	10
1.2.2.3	代謝	10
1.2.2.4	排泄	10
1.2.3	臨床試験成績の概要	11
1.2.3.1	安全性	14
1.2.3.1.1	去勢抵抗性前立腺癌患者	14
1.2.3.1.1.1	海外第 III 相二重盲検試験（AFFIRM 試験）[CRPC2]	14
1.2.3.1.1.2	海外第 I 相試験 [S-3100-1-01]	17
1.2.3.1.1.3	海外第 II 相試験 [CRPC-MDA-1]	18
1.2.3.1.1.4	国内第 I/II 相試験 [CL-0111]	19
1.2.3.1.1.5	国際共同第 III 相試験（PREVAIL 試験）[CL-0231]	20
1.2.3.1.1.6	海外第 II 相試験（TERRAIN 試験）[CL-0222]	22
1.2.3.1.1.7	海外第 III 相試験（PROSPER 試験）[CL-0331]	23
1.2.3.1.2	遠隔転移を有する前立腺癌患者	23
1.2.3.1.2.1	国際共同第 III 相試験（ARCHES 試験）[CL-0335]	23
1.2.3.1.2.2	海外第 III 相試験（ENZAMET 試験）[ANZUP1304]	26
1.2.3.2	有効性	28
1.2.3.2.1	去勢抵抗性前立腺癌患者	28
1.2.3.2.1.1	海外第 III 相二重盲検試験（AFFIRM 試験）[CRPC2]	28
1.2.3.2.1.2	海外第 I 相試験 [S-3100-1-01]	29
1.2.3.2.1.3	海外第 II 相試験 [CRPC-MDA-1]	30
1.2.3.2.1.4	国内第 I/II 相試験 [CL-0111]	30
1.2.3.2.1.5	国際共同第 III 相試験（PREVAIL 試験）[CL-0231]	31

1.2.3.2.1.6	海外第Ⅱ相試験（TERRAIN 試験）[CL-0222]	32
1.2.3.2.1.7	海外第Ⅲ相試験（PROSPER 試験）[CL-0331]	33
1.2.3.2.2	遠隔転移を有する前立腺癌患者	34
1.2.3.2.2.1	国際共同第Ⅲ相試験（ARCHES 試験）[CL-0335]	34
1.2.3.2.2.2	海外第Ⅲ相試験（ENZAMET 試験）[ANZUP1304]	35
1.2.3.3	生物学的同等性試験	35
1.2.3.3.1	生物学的同等性試験 [CL-0014]	35
1.2.3.3.2	製剤比較試験 [MDV3100-05]	36
1.2.3.3.3	製剤比較試験 [CL-0003]	37
1.2.3.3.4	製剤比較試験 [CL-0010]	37
1.2.3.3.5	製剤比較試験 [MDV3100-19]	37
1.2.4	承認条件	38
1.3	承認から再審査申請に至るまでの経緯	38
1.3.1	承認事項の一部変更，剤形追加の経緯	38
1.3.1.1	承認事項の一部変更，剤形追加	38
1.3.1.2	再審査期間の延長	38
1.3.2	使用上の注意の改訂の経緯	38
1.3.3	医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯	38
1.3.3.1	追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画 の概要	42
1.3.3.2	追加のリスク最小化計画の概要	42
1.3.4	国内における使用状況	42
1.3.4.1	出荷数量の推移	42
1.3.4.2	推定使用患者数	43
1.3.5	外国における承認，販売状況	43
1.4	安全性に関する検討	44
1.4.1	副作用・感染症発現状況	44
1.4.1.1	重要な特定されたリスク	44
1.4.1.1.1	痙攣発作	44
1.4.1.1.2	血小板減少	45
1.4.1.1.3	CYP2C8 阻害剤との相互作用	45

1.4.1.1.4	間質性肺疾患.....	45
1.4.1.2	重要な潜在的リスク.....	45
1.4.1.2.1	精神神経障害.....	45
1.4.1.2.2	虚血性心疾患.....	45
1.4.1.3	重要な不足情報.....	46
1.4.1.4	注目すべき事象.....	46
1.4.1.4.1	肝機能障害	46
1.4.1.4.2	心不全.....	46
1.4.1.4.3	重症皮膚副作用	46
1.4.2	追加の医薬品安全性監視計画の実施結果	46
1.4.2.1	長期特定使用成績調査 [XTA001]	46
1.4.2.2	製造販売後臨床試験 [CL-0111]	49
1.4.2.3	製造販売後臨床試験 [CL-0231]	49
1.4.2.4	製造販売後臨床試験 [MA-3051]	51
1.4.3	安全性に関する措置.....	52
1.4.3.1	国内	52
1.4.3.2	国外	53
1.4.4	安全性に関する研究報告.....	62
1.4.5	特定の背景を有する患者への投与に関する情報	64
1.4.5.1	通常の医薬品安全性監視活動により収集した情報	64
1.4.5.1.1	小児	64
1.4.5.1.2	高齢者.....	64
1.4.5.1.3	妊婦	64
1.4.5.1.4	腎機能障害を有する患者	64
1.4.5.1.5	肝機能障害を有する患者	65
1.4.5.2	追加の医薬品安全性監視活動により収集した情報	65
1.4.5.2.1	小児	65
1.4.5.2.2	高齢者.....	65
1.4.5.2.3	妊産婦.....	66
1.4.5.2.4	肝機能障害を有する患者	66
1.4.5.2.5	腎機能障害を有する患者	67

1.4.6	追加のリスク最小化計画の実施結果	67
1.4.7	その他の安全性に関する事項	68
1.4.8	安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察.....	69
1.4.8.1	安全性検討事項.....	69
1.4.8.1.1	重要な特定されたリスク	69
1.4.8.1.1.1	痙攣発作	69
1.4.8.1.1.2	血小板減少	69
1.4.8.1.1.3	CYP2C8 阻害剤との相互作用.....	70
1.4.8.1.1.4	間質性肺疾患.....	70
1.4.8.1.2	重要な潜在的リスク	70
1.4.8.1.2.1	精神神経障害.....	70
1.4.8.1.2.2	虚血性心疾患.....	71
1.4.8.1.3	重要な不足情報	71
1.4.8.2	安全性検討事項以外に考察が必要と考えられる安全性に関する事項.....	71
1.4.8.2.1	肝機能障害	71
1.4.8.2.2	心不全.....	71
1.4.8.2.3	重症皮膚副作用	72
1.4.8.2.4	その他の検討事項	72
1.4.8.3	追加のリスク最小化活動について.....	72
1.4.8.4	まとめ	73
1.5	有効性に関する検討	73
1.5.1	有効性に関する調査・試験の実施結果.....	73
1.5.1.1	長期特定使用成績調査 [XTA001]	73
1.5.1.2	製造販売後臨床試験 [CL-0111]	76
1.5.1.3	製造販売後臨床試験 [CL-0231]	76
1.5.1.4	製造販売後臨床試験 [MA-3051]	76
1.5.2	有効性に関する措置	77
1.5.3	有効性に関する研究報告.....	77
1.5.4	その他の有効性に関する事項	77
1.5.5	有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察.....	77

1.6	総合評価.....	77
1.6.1	用法及び用量、効能又は効果の変更の要否.....	77
1.6.2	承認条件の見直しの要否.....	78
1.6.3	添付文書等記載事項の改訂の要否.....	78
1.6.4	医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否.....	78
1.7	引用文献の一覧.....	79

表一覧

表 1	去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした臨床試験一覧	12
表 2	遠隔転移を有する前立腺癌患者を対象とした臨床試験一覧	13
表 3	剤形追加を目的として実施した臨床試験一覧	13
表 4	医薬品リスク管理計画の変更の経緯.....	39
表 5	出荷数量の推移.....	42
表 6	推定使用患者数.....	43
表 7	主な承認国と承認内容（2022 年 4 月現在）	43
表 8	重要な特定されたリスク及び重要な潜在的なリスクの定義	48
表 9	追加のリスク最小化計画の実施結果.....	68
表 10	有効性解析対象集団の定義	73
表 11	PSA 奏効率の算出方法.....	74
表 12	PSA 増悪の定義及び増悪までの期間の算出方法.....	75
表 13	医薬品リスク管理計画の改訂（案）	79

1 資料概要

1.1 再審査申請品目の概要

再審査申請品目の概要は別紙様式 1 のとおりである。

1.2 承認時の状況

1.2.1 作用機序及び薬効薬理

エンザルタミド（本薬）は、アンドロゲン受容体（AR）のシグナル伝達阻害作用を有する新規抗アンドロゲン剤である。去勢抵抗性前立腺癌細胞において、本薬は AR のシグナル伝達を複数の段階で阻害することが確認されている。まず、細胞質内において AR と結合しアンドロゲンの結合を阻害する。また、AR と結合することにより、AR の核内移行を阻害する。さらに核内では、AR とデオキシリボ核酸（DNA）の結合を阻害することから、AR 標的遺伝子の転写を抑制すると考えられている。加えて、本薬は AR とコアクチベーターとの結合を促進しないことが確認されている。AR と DNA との結合阻害並びにコアクチベーターとの結合を促進しない作用から、転写が抑制されていると考えられる。AR のシグナル伝達を阻害された去勢抵抗性前立腺癌細胞は増殖することができず、腫瘍は縮小・退縮していく。

本薬の AR シグナル伝達阻害作用については以下のとおりである。ヒト野生型 AR を過剰発現させた、ヒト前立腺癌の転移巣から樹立されたヒト前立腺癌細胞株（LNCaP）/AR 細胞を用いて、AR に対する結合親和性を検討した結果、本薬は AR へのアンドロゲンの結合を抑制し、50%阻害濃度（IC₅₀）値は 0.0214 μmol/L であった。AR と黄色蛍光蛋白質の複合体（AR-EYFP）を導入した LNCaP 細胞を用いて、AR 核内移行に対する阻害作用を検討した結果、本薬は AR に結合し AR が活性型になることを阻害し、その結果 AR の核内移行を阻害した。Cos-7 細胞を用いて AR 依存性レポーター遺伝子の発現誘導をルシフェラーゼアッセイにて評価し、AR と DNA の結合に対する阻害作用を検討した結果、合成アンドロゲン R1881 による発光亢進を抑制したことから、本薬は AR と DNA の結合を阻害すること、また、アンドロゲン非存在下でルシフェラーゼ発光誘導を示さなかったことから、AR に対するアゴニスト活性を持たないことが示された。蛍光共鳴エネルギー転移（FRET）アッセイを用いて、AR リガンド結合ドメイン（AR-LBD）とコアクチベーター蛋白（FxxLF）との結合に対する作用を検討した結果、本薬は FRET 発光を促進せず、AR-LBD とコアクチベーターとの結合を促進しないことが示された。ヒト野生型 AR を過剰発現させた LNCaP/AR 細胞を用いて、AR 標的遺伝子の転写活性に対する阻害作用を検討した結果、R1881 は AR 標的遺伝子の発現を増加させたが、本薬はこの発現増加を抑制しており、AR 標的遺伝子の転写活性に対する阻害作用を示した。また、AR アゴニスト非存在下（Vehicle）において、AR 標的遺伝子の発現を増加させなかったことから、本薬は AR アゴニスト活性を持たないことが示された。

本薬の前立腺癌細胞増殖抑制作用については以下のとおりである。野生型アンドロゲン受容体を過剰発現するヒト前立腺癌細胞株（VCaP）細胞を用いて、ウシ胎仔血清（FBS）存在下での生細胞数を測定し、前立腺癌細胞増殖に対する抑制作用を検討した結果、本薬は生細胞数を減少させ、FBS 存在下での前立腺癌細胞増殖に対して抑制作用を持つことが示された。LNCaP 細胞（ビカルタミド感受性・フルタミド抵抗性）及び W741C 変異 AR を発現させた W741C-LNCaP 細胞（ビカルタミド・フルタミド抵抗性）を用いて、前立腺癌細胞増殖に対する抑制作用を検討した結果、ジヒドロテストステロン（DHT）刺激による前立腺癌細胞増殖に対して抑制作用を持つことが示された。VCaP 細胞を用いて、アポトーシスの指標となる断片化ポリアデノシン二リン酸リボースポリメラーゼ（PARP）を測定しアポトーシス誘導作用を検討した結果、前立腺癌細胞で PARP の断片化を生じさせ、アポトーシス誘導作用を有することが示された。また、PARP 断片化の強度は、チャコール処理によりアンドロゲンを除去した血清で培養した細胞（CSS）と同程度であった。去勢した雄性 CB17 SCID（複合免疫不全）マウスの背部皮下に、ヒト野生型 AR を過剰発現させた LNCaP/AR 細胞を移植して作製した去勢抵抗性前立腺癌担癌マウスを用いて、腫瘍体積を測定し腫瘍増殖抑制作用を検討した結果、投与 28 日後の腫瘍体積は、10 及び 50 mg/kg 投与群で溶媒投与群より 62%及び 82%小さく、投与開始時と比較して 37%及び 68%縮小したことから、本薬は、去勢抵抗性前立腺癌担癌マウスにおける腫瘍退縮作用を持つことが示された。

本薬の主要代謝物として同定されたカルボン酸体（M1）及び N-脱メチル体（M2）について、LNCaP 細胞を用いた AR に対する結合親和性及び β -gal 酵素断片コンプリメンテーションアッセイを用いて、ノルゲステロール誘発 AR 核内移行に対する阻害作用を検討した結果、M2 は、AR に対して未変化体と同等の親和性を有し、AR 核内移行に対しても同等の阻害作用を示した。また、ノルゲステロール非存在下において、未変化体と同様にアゴニスト活性を示さなかった。以上から、M2 は未変化体と同等の AR シグナル伝達阻害作用を有することが示されたが、M1 は、これらの作用を示さなかった。

1.2.2 薬物動態

現在市販されているイクスタンジ錠（現製剤）40 mg、同錠 80 mg は、製剤改良を目的として 2018 年 2 月に製造販売承認を取得した。現製剤 80 mg とそれ以前の製剤であるイクスタンジカプセル（旧製剤）40 mg との生物学的同等性について、以下のとおり説明し（生物学的同等性試験 [CL-0014] ほか 4 試験 [剤形追加に係る製造販売承認申請時 CTD2.7.1.2.1 及び 2.7.1.2.2]）、現製剤 80 mg は旧製剤 40 mg と同様に使用することが可能であると考えられた。また、現製剤 80 mg 及び 40 mg の溶出挙動は同等であり（溶出試験 [剤形追加に係る製造販売承認申請時 CTD2.7.1.2.3]）、これらの製剤は同じ用量で投与したときに生物学的に同等であると判断された。したがって、本文書中においては、特に断りのない限り、現製剤及び旧製剤を本剤と表記する。

外国人健康成人男性 59 例を対象に、2 群 2 期クロスオーバーデザインの生物学的同等性試験 [CL-0014] を実施した。現製剤 80 mg を 2 錠又は旧製剤 40 mg を 4 カプセル空腹時若しくは食後に単回投与し、本薬の AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} を評価した。その結果、空腹時及び食後投与のい

ずれの条件下でも、 AUC_{last} 並びに AUC_{inf} は生物学的同等性の基準を満たしたが、 C_{max} は旧製剤 40 mg と比較して現製剤 80 mg で低値を示し、生物学的同等性の基準を満たさなかった。そこで、[CL-0014] で得られた本薬血漿中濃度データを基に、各被験者の定常状態における 24 時間の血漿中濃度推移をノンパラメトリックな重ね合わせ法により推定した上で薬物動態パラメータ

(AUC_{tau} 及び C_{max}) を算出し、定常状態における現製剤 80 mg と旧製剤 40 mg の生物学的同等性の検討を行った結果、空腹時及び食後投与のいずれの条件下でも、 AUC_{tau} 及び C_{max} の推定値は生物学的同等性の基準を満たした。また、化学療法施行後の去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] データを基に、定常状態における C_{max} の変動が本薬の有効性に及ぼす影響を検討した結果、本薬を 1 日 160 mg 投与したときの C_{max} の変動は、有効性に影響を及ぼさないと考えられた。以上から、現製剤 80 mg は旧製剤 40 mg と同様に使用することが可能であると考えられた。

1.2.2.1 吸収

単回投与と反復投与のいずれにおいても、用量に依らず本剤の経口吸収は速やかであった。患者と健康男性被験者のいずれにおいても投与後 1～2 時間に最高血漿中濃度に到達した。マスバレンス試験 [CL-0001] では本薬の経口吸収率は 84.2%以上と良好であった。

本薬及び本薬の代謝物 (M1 及び M2) の $t_{1/2}$ は長く、1 日 1 回反復投与により、血漿中の未変化体、M1 及び M2 濃度はそれぞれ約 1 カ月、約 2 カ月及び約 2 カ月で定常状態に達し、その蓄積係数 (単回投与時に対する定常状態の AUC_{24h} の比) の平均値はそれぞれ 8～11、69～82 及び 103～187 であった (海外第 I 相試験 [S-3100-1-01]、海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2]、国内第 I/II 相試験 [CL-0111])。定常状態における未変化体、M1 及び M2 の C_{max} の平均値は、それぞれ 16.6 $\mu\text{g/mL}$ (23%変動係数 [%CV])、8.87 $\mu\text{g/mL}$ (74%CV) 及び 12.7 $\mu\text{g/mL}$ (30%CV) であった (薬物相互作用試験 [CL-0007])。未変化体のピーク／トラフ比の平均値は 1.25 であり、血漿中濃度の日内変動は小さかった (海外第 I 相試験 [S-3100-1-01])。各患者で定常状態における未変化体の最低 (投与前トラフ) 血漿中濃度 (C_{min}) は 1 年以上の長期投与の期間中ほぼ一定に推移した (海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2])。30～360 mg の用量では、未変化体の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、ほぼ用量比例性を示した (海外第 I 相試験 [S-3100-1-01])。

患者における未変化体の薬物動態パラメータ (定常状態における投与間隔 [24 時間] の血漿中濃度－時間曲線下面積 [AUC_{tau}]、 C_{min} 及び C_{max}) の個体間変動 (%CV) は 23%～29%と小さかった。M2 についても薬物動態パラメータ (AUC_{tau} 、 C_{min} 及び C_{max}) の個体間変動 (%CV) は 30%～31%と小さかった (薬物相互作用試験 [CL-0007])。国内第 I/II 相試験 [CL-0111] 及び海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の併合解析から得られた未変化体、M2 及び未変化体と M2 の合計の定常状態の C_{min} の個体間変動 (%CV) 及び残差変動 (%CV) は、それぞれ 24%～27%及び 18%～19%であった。

1.2.2.2 分布

患者及び健康男性被験者における本薬のみかけの分布容積 (V/F) の平均値は、それぞれ 110 L 及び 62.7~117 L であった。

In vitro における未変化体の血漿蛋白結合率は 97%~98%であり、主にアルブミンと結合した。M1 及び M2 の血漿蛋白結合率は、それぞれ 98%及び 95%であった。肝機能障害者試験 [CL-0009] において未変化体、M1 及び M2 の血漿蛋白結合率は肝機能の影響を受けず、それぞれ 98%、98% 及び 97%であった。

マスバランス試験 [CL-0001] で得られた血液中及び血漿中放射能濃度の AUC を基にした全血／血漿比は 0.55 であり、血球移行率が極めて低いことが示唆された。

マウス及びラットでは、未変化体、M1 及び M2 は血液脳関門を通過することが示唆された。また、マウスでは未変化体及び M2 は血液脳関門を容易に透過できる一方、M1 は血液脳関門の透過性が低いことが示唆された。

1.2.2.3 代謝

健康男性被験者に ^{14}C をラベルした本薬 0.8 mg (100 μCi) を本剤 160 mg とともに単回経口投与し (マスバランス試験 [CL-0001])、血漿、尿中及び糞中の代謝物の同定並びに構造推定を行ったところ、合計 7 つの代謝物が同定された。これらの代謝物は、脱メチル化、酸化及び加水分解反応を介して生成する第 I 相代謝物と考えられ、第 II 相代謝物 (抱合体) は認められなかった。M1 及び M2 は血漿中放射能の AUC のそれぞれ 10%及び 49%を占めた。これらの結果から、M1 及び M2 はヒトにおける主要代謝物であると考えられた。In vitro 試験の結果から、M1 は薬理活性をほとんど示さず、M2 は未変化体と同程度の薬理活性を示すことが明らかとなっている。健康男性被験者に本剤を 160 mg 単回投与したとき、M1 は投与後 3~7 日、M2 は投与後 5~9 日で最高血漿中濃度に達したことから、M1 及び M2 の生成は緩徐であることが示唆された。定常状態では、活性代謝物 M2 の $C_{\min}$ は未変化体と同程度であったが、不活性代謝物 M1 の $C_{\min}$ は未変化体より約 25%低かった。

薬物相互作用試験 [CL-0006] の結果、cytochrome P450 (CYP)2C8 は本薬の代謝及び M2 の生成に重要な役割を果たす一方、CYP3A4 の寄与は小さいと考えられた。In vitro 試験の結果から、M2 は本薬から M6 (水酸化体) を経由して生成すること、本薬から M6 の生成にはヒト肝ミクロソーム中の代謝酵素が寄与し、M6 から M2 の生成には非酵素的な分解が関与していることが示唆された。M1 は肝臓において本薬から直接あるいは M2 を経由して生成すると考えられた。

1.2.2.4 排泄

健康男性被験者に ^{14}C をラベルした本薬を経口投与した後、投与後 77 日までに投与した放射能の 84.6%が尿中及び糞中に排泄された。71.0%は尿中に排泄され (主に M1 が含まれ、未変化体はごく微量であり、M2 は定量限界未満であった)、13.6%は糞中に排泄された (投与した放射能の

0.39%が未変化体として含まれた；マスバランス試験 [CL-0001])。以上の結果から、未変化体及び M2 の消失において尿中への直接排泄の寄与は小さいと考えられた。

本薬のみかけの経口クリアランス (CL/F) の平均値は、患者で 0.378～0.580 L/h、健康男性被験者で 0.596～0.753 L/h であった。本薬の $t_{1/2}$ は用量に依らず、患者における平均値は 4.2～8.4 日であったが、健康男性被験者ではこれより短く、平均 2.9～4.8 日であった。患者における M1 及び M2 の $t_{1/2}$ に関する情報は得られていないが、健康男性被験者における M1 の平均 $t_{1/2}$ は 7.8～9.3 日、M2 は 7.5～8.8 日であった。

1.2.3 臨床試験成績の概要

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした臨床試験一覧を表 1 に、遠隔転移を有する前立腺癌患者を対象とした臨床試験一覧を表 2 に、剤形追加を目的として実施した臨床試験一覧を表 3 に示した。

表 1 去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした臨床試験一覧

試験名 〔試験番号〕 (データカットオフ 日)	デザイン	用法・用量 (剤形)	投与期間	患者数
海外第 III 相二重盲検 試験 AFFIRM 試験 〔CRPC2〕 (2011 年 9 月 25 日)	無作為化, 二 重盲検, プラ セボ対照, 群 間比較	本剤 160 mg/日又は プラセボ, 1 日 1 回 経口投与 (カプセル)	投与中止基準に該 当するまで投与可	1199
海外第 I 相試験 〔S-3100-1-01〕 (2010 年 9 月 1 日)	非盲検, 非対 照, 用量漸増	本剤 30, 60, 150/160, 240, 360, 480, 600 mg/日, 1 日 1 回又は 1 日 2 回 経口投与 (カプセル)	単回投与 (6 日間経 過観察) + 反復投与 (84 日) + 長期投与 (投与中止基準に 該当するまで投与 可)	140
海外第 II 相試験 〔CRPC-MDA-1〕 (2011 年 8 月 26 日)	非盲検, 非対 照	本剤 160 mg/日, 1 日 1 回経口投与 (カプセル)	投与中止基準に該 当するまで投与可	60
国内第 I/II 相試験 〔CL-0111〕 (2012 年 7 月 12 日)	非盲検, 非対 照	用量漸増コホート : 80, 160, 240 mg, 単回経口投与 + 80, 160 mg/日, 1 日 1 回 経口投与 症例追加コホート : 160 mg/日, 1 日 1 回 経口投与 (カプセル)	用量漸増コホート : 単回投与 (6 日間経 過観察) + 反復 投与 (84 日) + 長期 投与 (投与中止基準 に該当するまで投 与可) 症例追加コホート : 反復投与 (84 日) + 長期投与 (投与 中止基準に該当す るまで投与可)	用量漸増コ ホート : 9 症例追加コ ホート : 38
国際共同第 III 相試験 PREVAIL 試験 〔CL-0231〕 (2013 年 9 月 16 日 [†])	プラセボ対 照, 無作為 化, 二重盲検	本剤 160 mg/日又は プラセボ, 1 日 1 回 経口投与 (カプセル)	投与中止基準に該 当するまで投与可	1717 (日本人 : 61)
海外第 II 相試験 TERRAIN 試験 〔CL-0222〕 (2014 年 10 月 19 日)	実薬対照, 無 作為化, 二重 盲検	本剤 (カプセル) 160 mg/日又はビカ ルタミド 50 mg/日	投与中止基準に該 当するまで投与可	375
海外第 III 相試験 PROSPER 試験 〔CL-0331〕 (2017 年 6 月 28 日)	プラセボ対 照, 無作為 化, 二重盲検	本剤 160 mg/日又は プラセボ (カプセル)	投与中止基準に該 当するまで投与可	1401

†: 主要評価項目である画像診断上の無増悪生存期間 (rPFS) は 2012 年 5 月 6 日

表 2 遠隔転移を有する前立腺癌患者を対象とした臨床試験一覧

試験名 〔試験番号〕 (データカットオフ 日)	デザイン	用法・用量 (剤形)	投与期間	患者数
国際共同第Ⅲ相試験 ARCHES 試験 〔CL-0335〕 (2018 年 10 月 14 日)	プラセボ対照，無 作為化，二重盲検	本剤 160 mg/日 又 はプラセボ，1 日 1 回経口投与 (カプセル，一部 40 mg 錠)	投与中止基準に 該当するまで投 与可	1150 (日本人：92)
海外第Ⅲ相試験 ENZAMET 試験 〔ANZUP1304〕 (2019 年 2 月 28 日)	実薬対照，無作為 化，非盲検	本剤 160 mg/日 又 は NSAA [†] 経口投 与 (カプセル)	投与中止基準に 該当するまで投 与可	1125

†：非ステロイド性抗アンドロゲン剤（ビカルタミド 50 mg を 1 日 1 回，nilutamide 150 mg を 1 日 1 回，又はフル
タミド 250 mg を 1 日 3 回）

NSAA：非ステロイド性抗アンドロゲン剤

表 3 剤形追加を目的として実施した臨床試験一覧

試験名 〔試験番号〕 (試験終了年月)	デザイン	用法・用量 (剤形)	投与期間	症例数
生物学的同等性試験 〔CL-0014〕 (2015 年 5 月)	無作為化，非盲 検，2 期クロス オーバー	カプセル 40 mg を 4 カプセル及び 錠剤 80 mg を 2 錠，空腹時又は食 後に経口投与 (カプセル／錠剤 [†])	単回投与 2 期	健康成人 男性： 59
製剤比較試験 〔MDV3100-05〕 (20██年██月)	無作為化，非盲 検，2 期クロス オーバー	カプセル 40 mg を 4 カプセル及び Tablet A 160 mg を 1 錠，空腹時又 は食後に経口投与 (カプセル／Tablet A)	単回投与 2 期	健康成人 男性： 60
製剤比較試験 〔CL-0003〕 (2013 年 10 月)	無作為化，非盲 検，群間比較	カプセル 40 mg を 4 カプセル又は Tablet A 160 mg を 1 錠，空腹時又 は食後に 1 日 1 回経口投与 (カプセル／Tablet A)	57 日間	去勢抵抗 性前立腺 癌患者： 27
製剤比較試験 〔CL-0010〕 (2013 年 3 月)	無作為化，非盲 検，群間比較	カプセル 40 mg を 4 カプセル， Tablet B 80 mg を 2 錠又は Tablet C 80 mg を 2 錠，空腹時に経口投与 (カプセル／Tablet B／Tablet C)	単回投与	健康成人 男性： 55
製剤比較試験 〔MDV3100-19〕 (20██年██月)	無作為化，非盲 検，群間比較	カプセル 40 mg を 4 カプセル， Tablet E 80 mg を 2 錠又は Tablet F 80 mg を 2 錠，空腹時に経口投与 (カプセル／Tablet E／Tablet F)	単回投与	健康成人 男性： 45

Tablet A，B，C，E 及び F は開発製剤であり，Tablet E を申請処方とした

†：Tablet E と同処方で生産スケールを上げた製剤

1.2.3.1 安全性

1.2.3.1.1 去勢抵抗性前立腺癌患者

本剤の去勢抵抗性前立腺癌患者に対する安全性は、海外で実施した 3 試験（海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2]、海外第 I 相試験 [S-3100-1-01] 及び海外第 II 相試験 [CRPC-MDA-1]）、国内で実施した 1 試験（国内第 I/II 相試験 [CL-0111]）、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項の改訂根拠として用いた 1 試験（国際共同第 III 相試験 [CL-0231]）、及び添付文書の「臨床成績」の項、並びに「用法・用量に関連する使用上の注意」の項の改訂根拠として用いた 2 試験（海外第 II 相試験 [CL-0222] 及び海外第 III 相試験 [CL-0331]）の成績に基づき評価した。

1.2.3.1.1.1 海外第 III 相二重盲検試験（AFFIRM 試験）[CRPC2]

有害事象の発現割合（発現例数）は、本剤群で 98.1%（785/800 例）、プラセボ群で 97.7%（390/399 例）であり、両群ともほぼ全例に 1 件以上の有害事象が認められた。本剤群はプラセボ群より曝露期間が大幅に長かったため、有害事象の報告対象期間も長かったが、グレード 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、投与中断に至った有害事象及び減量を行った有害事象の発現割合は、本剤群でそれぞれ 45.3%（362/800 例）、2.9%

（23/800 例）、33.5%（268/800 例）、16.0%（128/800 例）、12.8%（102/800 例）、2.1%（17/800 例）、プラセボ群で 53.1%（212/399 例）、3.5%（14/399 例）、38.6%（154/399 例）、18.3%（73/399 例）、15.3%（61/399 例）、2.8%（11/399 例）であり、いずれも本剤群はプラセボ群と同程度かそれ以下であった。治験薬との関連性が否定できない有害事象は、本剤群で 69.3%（554/800 例）、プラセボ群で 66.7%（266/399 例）であり、本剤群がやや高かった。

本剤を投与した患者の 20%以上に認められた有害事象は、疲労（33.6%）、悪心（33.1%）、食欲減退（28.1%）、背部痛（24.6%）、便秘（23.5%）、下痢（21.4%）及びほてり（20.3%）であった。悪心、食欲減退、背部痛、便秘の発現割合は、プラセボ群と同程度かそれ以下であった。本剤群で発現割合が 10%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象は、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%）であった。悪心、食欲減退及び無力症の発現割合は、プラセボ群と同程度かそれ以下であった。

病勢進行により死亡した患者の割合は、本剤群、プラセボ群でそれぞれ 34.3%（274/800 例）、48.1%（192/399 例）であり、プラセボ群の方が高かった。初回投与から 30 日以内に死亡した患者の割合（本剤群：0.3%、プラセボ群：0.3%）、初回投与から最終投与後 30 日以内に死亡した患者の割合（本剤群：8.0%、プラセボ群：6.3%）は、本剤群とプラセボ群で同程度であった。死亡に至った有害事象は、本剤群で 2.9%（23/800 例）、プラセボ群で 3.5%（14/399 例）に認められた。両群で最も発現割合の高かった死亡に至った有害事象は全身健康状態低下（本剤群：0.8%、プラセボ群：1.3%）であり、病勢進行によるものが多かった。本剤群で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は、肺炎及び敗血症（各 0.3%、2/800 例）であり、本剤群で特に発現割合の高い死亡に至った有害事象はなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、本剤群、プラセボ群でそれぞれ 33.5% (268/800 例), 38.6% (154/399 例) であり、本剤群の方が低かった。いずれかの投与群で 1% 以上に認められたその他の重篤な有害事象のうち、プラセボ群と比べて本剤群で発現割合が 0.5% 以上高かった重篤な有害事象は、脊髄圧迫 (本剤群 : 6.0%, プラセボ群 : 3.8%), 転移部痛 (本剤群 : 1.5%, プラセボ群 : 0.8%), 及び病的骨折 (本剤群 : 1.5%, プラセボ群 : 0.5%) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群で 16.0% (128/800 例), プラセボ群で 18.3% (73/399 例) であり、本剤群がプラセボ群よりやや低かった。本剤群で 1.0% 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脊髄圧迫が 2.0% (16/800 例), 疲労, 全身健康状態低下が 1.1% (9/800 例) であった。プラセボ群での発現割合は、脊髄圧迫が 1.0% (4/399 例), 疲労が 1.3% (5/399 例), 全身健康状態低下が 0.8% (3/399 例) であった。

痙攣発作の発現割合は本剤群 0.6% (5/800 例) であり、いずれもグレード 3 以上の有害事象であった。また、本剤群の 1 例 (ICH 国際医薬用語集 [MedDRA] 基本語 [PT] : 失神) に痙攣発作を示唆する複数の特徴がみられた。プラセボ群では痙攣発作はみられなかった。痙攣発作の発現割合は高くはなかったが、本剤群のみでみられており、本剤投与との関連性は否定できないと考えられた。

疲労は最も多く報告された有害事象であり、本剤群及びプラセボ群での疲労の発現割合は、それぞれ 33.6% (269/800 例), 29.1% (116/399 例) であり、本剤群でやや高かった。重症度はグレード 1 又はグレード 2 がほとんどであり、グレード 1 が本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 14.1% (113/800 例) 及び 9.5% (38/399 例), グレード 2 がそれぞれ 13.3% (106/800 例) 及び 12.3% (49/399 例), グレード 3 がそれぞれ 6.3% (50/800 例) 及び 7.3% (29/399 例) であった。いずれの群でも、グレード 4 以上の疲労は認められなかった。用量の減量や投与の中止が必要となることはまれであり、治験薬の投与を中止した患者は本剤群及びプラセボ群で、それぞれ 9 例 (1.1%) 及び 5 例 (1.3%), 治験薬の減量を行った患者はそれぞれ 4 例 (0.5%) 及び 1 例 (0.3%) であった。

ほてりの発現割合は、本剤群が 20.3% (162/800 例), プラセボ群が 10.3% (41/399 例) であり、本剤群はプラセボ群のほぼ 2 倍であった。本事象はグレード 1 又はグレード 2 であり、休薬に至った患者及び減量に至った患者は、本剤群でそれぞれ 1 例であった。治験薬投与開始から 60 日以内に発現したほてりは、本剤群で 16.5% (132/800 例), プラセボ群で 9.8% (39/399 例) であり、本剤群がプラセボ群より高かった。

頭痛の発現割合は、本剤群で 11.6% (93/800 例), プラセボ群で 5.5% (22/399 例) であり、本剤群の発現割合がプラセボ群のほぼ 2 倍であった。本事象は主にグレード 1 又はグレード 2 であり、グレード 1 が本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 9.4% (75/800 例) 及び 4.0% (16/399 例), グレード 2 がそれぞれ 1.5% (12/800 例) 及び 1.5% (6/399 例), グレード 3 がそれぞれ 0.8% (6/800 例) 及び 0 例であった。グレード 4 以上の頭痛は認められなかった。頭痛により治験薬の投与を中止した患者及び減量した患者は、本剤群ではなく、プラセボ群ではそれぞれ 1 例であった。治験薬投与開始から 60 日以内に発現した頭痛は、本剤群で 7.3% (58/800 例), プラセボ群で 3.8% (15/399 例) であり、本剤群がプラセボ群よりやや高かった。

有害事象として高血圧、血圧上昇が報告された患者は、本剤群ではそれぞれ 6.1% (49/800 例) 及び 0.5% (4/800 例)、プラセボ群ではそれぞれ 2.8% (11/399 例) 及び 0.5% (2/399 例) であり、高血圧／血圧上昇の発現割合は、本剤群がプラセボ群より高かった。プラセボ群では 0.3% (1/399 例) に高血圧クリーゼが認められた。グレード 3 以上の高血圧は、本剤群では 2.0% (16/800 例)、プラセボ群で 1.3% (5/399 例) であった。グレード 3 以上の血圧上昇はプラセボ群で認められた 0.3% (1/399 例) のみであった。高血圧により投与中止された患者は本剤群の 1 例のみであった。治験薬投与開始から 60 日以内に発現した高血圧は、本剤群で 3.9% (31/800 例)、プラセボ群で 1.0% (4/399 例) であり、本剤群がプラセボ群より高かった。

認知障害／記憶障害の発現割合は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 4.1% (33/800 例) 及び 1.8% (7/399 例) であり、本剤群の方が高かった。グレード 3 以上の症状は、本剤群の 2 例に認知障害がみられたのみであり、ほとんどの症状はグレード 1 又はグレード 2 であった。不安の発現割合は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 6.4% (51/800 例) 及び 4.0% (16/399 例) であり、本剤群の発現割合がやや高かった。グレード 3 以上の症状は、本剤群の 2 例のみであり、ほとんどの症状はグレード 1 又はグレード 2 であった。幻覚の発現割合は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 1.6% (13/800 例) 及び 0.3% (1/399 例) であった。幻覚の大部分は幻視であり、本剤群で 1.3% (10/800 例) に認められたが、プラセボ群では発現例はなかった。グレード 3 以上の幻覚は、本剤群の 1 例のみであり、ほとんどの症状はグレード 1 又はグレード 2 であった。

転倒の発現割合は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 4.0% (32/800 例) 及び 1.3% (5/399 例) であり、本剤群の方が高かった。転倒の大部分はグレード 1 又はグレード 2 であったが、本剤群の 2 例にグレード 3 の転倒が認められた。プラセボ群ではグレード 3 の転倒は認められなかった。

そう痒症／皮膚乾燥の発現割合は、プラセボ群と比べて本剤群で高かった（そう痒症：本剤群 3.6%，プラセボ群 1.3%，皮膚乾燥：本剤群 3.5%，プラセボ群 1.3%）。いずれの事象も重症度はグレード 1 又はグレード 2 のみであった。

骨折（病的骨折を除く）の発現割合は、本剤群で 3.5% (28/800 例) 及びプラセボ群で 0.8% (3/399 例) であり、本剤群の方が高かった。いずれの骨折（病的骨折を除く）も死亡に至った有害事象には該当しなかった。好中球数減少、好中球減少症、白血球数減少及び白血球減少症は、本剤群でそれぞれ 0.3% (2/800 例)、1.0% (8/800 例)、0.3% (2/800 例) 及び 0.6% (5/800 例)、プラセボ群でそれぞれ 0.3% (1/399 例)、0.5% (2/399 例)、0.3% (1/399 例) 及び 0.3% (1/399 例) に認められた。好中球減少／白血球減少の発現割合は本剤群がやや高かったが、両群ともに発現割合は低かった。重篤な有害事象として報告された好中球減少／白血球減少は認められなかった。また、好中球減少／白血球減少に起因する有害事象として、器官別大分類（SOC）が「感染症および寄生虫症」のグレード 3 以上の有害事象又は重篤な有害事象の発現割合は、本剤群とプラセボ群で同程度であった（グレード 3 以上の有害事象の発現割合：それぞれ 5.6%，5.0%，重篤な有害事象の発現割合：それぞれ 5.3%，5.8%）。「生殖系および乳房障害」の有害事象の発現割合は、本剤群 8.5% (68/800 例)、プラセボ群 10.0% (40/399 例) であり、投与群間に差は認められなかった。本剤群での発現割合がプラセボ群より 1%以上高かった有害事象は、女性化乳房のみであった。女性

化乳房の発現割合は、本剤群 2.4% (19/800 例)、プラセボ群 1.0% (4/399 例) であり、本剤群の方が高かった。本剤群でみられた女性化乳房は、1 例を除きグレード 1 又はグレード 2 であった。下痢の発現割合は、本剤群が 21.4%、プラセボ群が 17.5% であり、本剤群の方がやや高かったが、治験薬投与開始から 60 日以内に発現した下痢の発現割合は、本剤群とプラセボ群で同程度であり、本剤群とプラセボ群の下痢の発現割合の差は、安全性評価期間の差に起因する可能性があると考えられた。悪心の発現割合は、本剤群で 33.1% (265/800 例)、プラセボ群で 41.9% (167/399 例) であり、プラセボ群の方が高かった。発疹の発現割合は、本剤群で 2.9% (23/800 例)、プラセボ群で 2.8% (11/399 例) であり、同程度であった。肝機能障害の発現割合は、本剤群が 3.9% (31/800 例)、プラセボ群が 5.3% (21/399 例) であり、同程度であった。症状別にも本剤群の発現割合がプラセボ群より明らかに高い有害事象は認められなかった。

1.2.3.1.1.2 海外第 I 相試験 [S-3100-1-01]

有害事象は 140 例中 138 例 (98.6%) に認められた。治験薬との関連性が否定できない有害事象は 140 例中 121 例 (86.4%) に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 25.7% (36/140 例) に認められた。投与中止に至った有害事象は 22 例、減量に至った有害事象は 16 例に認められた。用量制限毒性は 4 例に 5 件認められ、いずれも 360 mg/日以上で発現した。

発現割合が高かった SOC は、「全身障害および投与局所様態」(82.1%)、「胃腸障害」(80.7%)、「筋骨格系および結合組織障害」(73.6%)、「神経系障害」(67.9%)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(45.7%)、「代謝および栄養障害」(40.0%) であった。「全身障害および投与局所様態」のうち、発現割合が高かった有害事象は疲労 (70.0%) であった。「胃腸障害」のうち、発現割合が高かった有害事象は、悪心 (40.0%)、便秘 (32.1%)、下痢 (24.3%) であった。「筋骨格系および結合組織障害」のうち、発現割合が高かった有害事象は、背部痛 (30.0%)、関節痛 (29.3%)、四肢痛 (23.6%) であった。「神経系障害」のうち、発現割合が高かった有害事象は、浮動性めまい (21.4%)、頭痛 (17.9%)、味覚異常 (14.3%) であった。

発現割合が高かった有害事象のうち、悪心の発現割合には用量依存的な上昇傾向が認められた。悪心の発現割合は、用量 60 mg/日で 14.3%、150/160 mg/日で 19.6%、240 mg/日で 21.7%、360 mg/日で 45.3%、480 mg/日で 36.0%、600 mg/日で 33.3% であった。発現割合が高かった有害事象のうち、末梢性浮腫、発熱、胸痛、背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格痛、頭痛、呼吸困難、咳嗽、食欲不振、食欲減退、上気道感染の発現割合には用量依存的な低下傾向が認められた。発現割合が高かった治験薬との関連性が否定できない有害事象は、疲労 (58.6%)、悪心 (32.9%)、食欲不振 (15.0%)、浮動性めまい (13.6%)、味覚異常 (13.6%)、ほてり (13.6%) であった。グレード 1 又は 2 の有害事象は 140 例中 68 例 (48.6%)、グレード 3 の有害事象は 66 例 (47.1%)、グレード 4 の有害事象は 4 例 (2.9%) に認められた。

死亡例は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は 22 例に認められた。このうち 16 例は重篤な有害事象であった。2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象のうち、痙攣及び発疹は本剤の高用量でのみ認められ、本剤に関連する可能性が示唆された。

グレード 3 又は 4 の血液学的検査値及び凝固検査値異常は、リンパ球数減少が 20 例 (14.3%)、ヘモグロビン減少が 9 例 (6.4%)、国際標準比 (INR) 増加が 6 例 (4.3%)、好中球数減少が 3 例 (2.1%)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 増加が 3 例 (2.1%)、血小板数減少が 2 例 (1.4%) であった。グレード 3 又は 4 の血液生化学検査値異常は、アルカリホスファターゼ (ALP) 増加が 8 例 (5.7%)、グルコース増加が 4 例 (2.9%)、カリウム減少が 2 例 (1.4%)、ナトリウム減少、リン酸塩減少、マグネシウム増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加が各 1 例 (0.7%) であった。グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現割合に用量依存性は認められなかった。

360, 480 及び 600 mg の投与量で各 1 例、合計 3 例に痙攣発作が認められた。240 mg 以下の投与群では痙攣発作は認められなかった。

疲労は、用量依存的な有害事象として報告された。下痢に用量依存性は確認されなかった。

発疹が 600 mg 投与群において用量制限毒性として報告された。

1.2.3.1.1.3 海外第 II 相試験 [CRPC-MDA-1]

有害事象は 60 例中 59 例 (98.3%) に認められた。治験薬との関連性が否定できない有害事象は 60 例中 45 例 (75.0%) に認められた。

発現割合が高かった有害事象は、疲労 (71.7%)、食欲不振 (28.3%)、便秘 (28.3%)、関節痛 (26.7%)、背部痛 (23.3%)、末梢性浮腫 (23.3%)、悪心 (18.3%)、呼吸困難 (16.7%)、ほてり (15.0%) であった。発現割合が高かった治験薬との関連性が否定できない有害事象は、疲労 (40.0%)、便秘 (15.0%)、食欲不振 (15.0%)、ほてり (15.0%) であった。グレード 3 又は 4 の有害事象は 29 例 (48.3%) に認められ、このうちグレード 3 は 83 件、グレード 4 は 4 件 (貧血、リンパ球百分率減少、好中球減少症、高尿酸血症) であった。

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は 13 例に 23 件認められた。このうち 2 件 (一過性脳虚血発作、眼窩周囲蜂巣炎) は治験薬との関連性が否定されなかった。2 例以上に発現した有害事象は、尿路感染及び尿路性敗血症 (各 2 例) であった。

投与中止に至った有害事象は 7 例に 13 件認められた。

グレード 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、リンパ球数減少が 4 例 (6.7%)、ヘモグロビン減少が 3 例 (5.0%)、好中球数減少が 2 例 (3.3%)、白血球数減少が 1 例 (1.7%) であった。本試験の対象集団が骨転移患者であり、骨髄毒性を有する前治療を受けていることを考慮すると、グレード 3 又は 4 の血液学的検査値異常の発現割合は低かった。グレード 3 又は 4 の血液生化学検査値異常は、ALP 増加が 9 例 (15.0%)、グルコース増加が 2 例 (3.3%)、リン酸塩減少が 1 例 (1.7%) であった。

収縮期血圧が 140 mmHg 以上かつベースラインからの変化量が 20 mmHg 以上であった患者の割合は 36.7%であった。グレード 3 以上の有害事象として報告された高血圧及び投与中止に至った高血圧は認められなかった。

痙攣発作を示唆する症状（PT：一過性脳虚血発作）が 60 例中 1 例にみられた。

1.2.3.1.1.4 国内第 I/II 相試験 [CL-0111]

安全性解析対象集団（SAF）は、用量漸増コホート 9 例及び症例追加コホート 38 例の計 47 例であった。

有害事象の発現割合（発現例数）は、95.7%（45/47 例）であり、海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] と同様、ほぼ全例に 1 件以上の有害事象が認められた。また、治験薬との関連性が否定できない有害事象、グレード 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、投与中断に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 66.0%（31/47 例）、63.8%（30/47 例）、0%（0/47 例）、31.9%（15/47 例）、17.0%（8/47 例）、12.8%（6/47 例）であった。

用量漸増コホート及び症例追加コホートの合計で 20%以上に認められた有害事象は、体重減少（36.2%）、食欲減退（27.7%）、便秘（25.5%）であった。発現割合が 10%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象は、高血圧、便秘（各 14.9%）、疲労、食欲減退（各 12.8%）、体重減少、心電図 QT 延長（各 10.6%）であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象の発現割合は 31.9%（15/47 例）であり、海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の本剤群と同程度であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、癌疼痛 6.4%（3/47 例）、腫瘍疼痛、貧血、播種性血管内凝固、全身健康状態低下、蜂巣炎、膀胱タンポナーデ各 4.3%（2/47 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、17.0%（8/47 例）であった。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は全身健康状態低下で発現割合は 4.3%（2/47 例）であった。

痙攣発作は報告されなかった。疲労の発現割合は 12.8%（6/47 例）であり、海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の本剤群の発現割合よりも低かった。ほてりの発現割合は 4.3%（2/47 例）であり、海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の本剤群の発現割合よりも低かった。頭痛の発現割合は 4.3%（2/47 例）であり、海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の本剤群の発現割合よりも低かった。高血圧／血圧上昇の発現割合はそれぞれ 19.1%（9/47 例）及び 4.3%（2/47 例）、グレード 3 以上の高血圧／血圧上昇の発現割合はそれぞれ 17.0%（8/47 例）及び 4.3%（2/47 例）であり、海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の本剤群の発現割合よりも高かった。認知障害／記憶障害、不安は認められなかった。幻覚の発現割合は 2.1%（1/47 例）であり、海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の本剤群と同程度であった。転倒の発現割合は 4.3%（2/47 例）であり、海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の本剤群と同程度であった。2 例のうち 1 例で発現した転倒はグレード 4 であり、重篤な有害事象と判断され、治験薬の投与が中止された。

そう痒症は報告されなかった。皮膚乾燥の発現割合は 2.1%（1/47 例）であり、海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の本剤群の発現割合よりやや低かった。骨折（病的骨折を除く）の発現割

合は 2.1% (1/47 例) であり、海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の本剤群の発現割合よりもやや低かった。好中球数減少が 2.1% (1/47 例)、白血球数減少が 4.3% (2/47 例)、白血球減少症が 2.1% (1/47 例) であった。重篤な有害事象として報告された好中球数減少、白血球数減少、白血球減少症は各 2.1% (1/47 例) であった。中止に至った有害事象として報告された好中球減少／白血球減少はなかった。本試験で報告された好中球減少／白血球減少は、いずれも本剤との関連性は否定された。「生殖系および乳房障害」の有害事象の発現割合は 6.4% (3/47 例) であり、海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の本剤群と同程度かそれ以下であった。

下痢の発現割合は 8.5% (4/47 例) であり、海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の本剤群の発現割合よりも低かった。悪心の発現割合は 19.1% (9/47 例) であり、海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の本剤群の発現割合よりも低かった。発疹の発現割合が 10.6% (5/47 例) であり、海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の本剤群の発現割合より高かった。肝機能障害の発現割合は 4.3% (2/47 例) であり、海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の本剤群の発現割合と同程度であった。

1.2.3.1.1.5 国際共同第 III 相試験 (PREVAIL 試験) [CL-0231]

有害事象の発現割合 (発現例数) は、本剤群で 96.9% (844/871 例)、プラセボ群で 93.2% (787/844 例) であった。グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、本剤群で 42.9% (374/871 例)、プラセボ群で 37.1% (313/844 例)、死亡に至った有害事象の発現割合は、本剤群で 4.2% (37/871 例)、プラセボ群で 3.8% (32/844 例)、重篤な有害事象の発現割合は、本剤群で 32.0% (279/871 例)、プラセボ群で 26.8% (226/844 例)、投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群で 17.0% (148/871 例)、プラセボ群で 25.6% (216/844 例)、投与中断に至った有害事象の発現割合は、本剤群で 11.3% (98/871 例)、プラセボ群で 10.4% (88/844 例)、減量に至った有害事象の発現割合は、本剤群で 2.1% (18/871 例)、プラセボ群で 0.9% (8/844 例) であった。

患者の 20%以上に認められた有害事象は、疲労 (本剤群 35.6%, プラセボ群 25.8%), 背部痛 (27.0%, 22.2%), 悪心 (23.1%, 22.5%), 便秘 (22.2%, 17.2%), 関節痛 (20.3%, 16.0%) であり、いずれもプラセボ群と比較してやや高かった。治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は本剤群で 65.0%, プラセボ群で 49.9% であり、本剤群の方が高かった。本剤群で発現割合が 10% 以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象は、悪心 (本剤群 13.3%, プラセボ群 13.0%), 疲労 (25.3%, 16.9%), ほてり (13.4%, 5.7%) であった。

いずれかの投与群で発現割合が 1%以上の有害事象のうち、本剤群での発現割合がプラセボ群より 1%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は、高血圧 (本剤群 6.8%, プラセボ群 2.3%), 白内障 (1.3%, 0.1%), 脊髄圧迫 (3.8%, 2.8%) であった。

死亡に至った有害事象は、本剤群で 4.2% (37/871 例)、プラセボ群で 3.8% (32/844 例) に認められた。両群で最も発現割合の高かった死亡に至った有害事象は全身健康状態低下 (本剤群: 1.0%, 9/871 例, プラセボ群: 0.5%, 4/844 例) であった。本剤群で 2 例以上に認められた死亡に至ったその他の有害事象は、死亡 (0.5%, 4/871 例)、疾患進行 (0.3%, 3/871 例)、心停止 (0.2%, 2/871 例)、心不全 (0.2%, 2/871 例)、脳血管発作 (0.2%, 2/871 例) であった。

重篤な有害事象は、本剤群で 32.0% (279/871 例)、プラセボ群で 26.8% (226/844 例) に認められた。本剤群で 1%以上に認められた重篤な有害事象は、貧血 (本剤群 1.6%, プラセボ群 0.9%), 全身健康状態低下 (1.6%, 1.2%), 肺炎 (1.1%, 0.7%), 病的骨折 (1.1%, 0.6%), 転移部痛 (2.0%, 2.0%), 脊髄圧迫 (3.2%, 2.8%), 尿閉 (1.1%, 1.5%) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群で 17.0% (148/871 例)、プラセボ群で 25.6% (216/844 例) であり、本剤群がプラセボ群より低かった。本剤群での発現割合がプラセボ群より 1%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

転倒の発現割合は、本剤群で 11.6% (101/871 例)、プラセボ群で 5.3% (45/844 例) であり、本剤群の方が高かった。転倒の大部分はグレード 1 又はグレード 2 であったが、本剤群の 1.4% (12/871 例)、プラセボ群の 0.7% (6/844 例) にグレード 3 の転倒が認められた。グレード 4 及びグレード 5 の転倒は認められなかった。重篤な有害事象と判断された転倒の発現割合はいずれの投与群でも 1%以下であった。治験薬の投与中止に至った転倒はいずれの投与群でも認められなかった。既往歴、転倒と同時期に発現したその他の有害事象 (脱力、浮動性めまい、歩行異常、脊髄圧迫等)、特定の併用薬 (鎮静薬、オピオイド等) と転倒の因果関係は特定できなかった。いずれの投与群でも転倒の発現は高齢者で多く認められた。

骨折 (病的骨折を除く) の発現割合は、本剤群で 7.8% (68/871 例)、プラセボ群で 3.0% (25/844 例) であり、本剤群の方が高かった。本剤群で治験薬の投与中止に至った骨折 (病的骨折を除く) は認められなかった。重篤な有害事象と判断された骨折 (病的骨折を除く) は本剤群で 2.0% (17/871 例)、プラセボ群で 1.2% (10/844 例) であり、本剤群の方が高かった。転倒及び骨折 (病的骨折を除く) の発現割合が、いずれも本剤群で高かったことから、両事象の関連性について更に検討を行った。本剤群で骨折 (病的骨折を除く) が認められた 68 例のうち、37 例 (54.4%) において骨折 (病的骨折を除く) の発現前 14 日以内に転倒が認められており、反対に転倒が認められた 101 例のうち、37 例 (36.6%) において転倒の発現後 14 日以内に骨折 (病的骨折を除く) が認められた。一方プラセボ群では、骨折 (病的骨折を除く) が認められた 25 例のうち、11 例 (44.0%) が骨折の発現前 14 日以内に転倒が認められており、反対に転倒が認められた 45 例のうち、11 例 (24.4%) において転倒の発現後 14 日以内に骨折 (病的骨折を除く) が認められた。

幻覚はそれぞれの投与群で 0.1% (各群 1 例) 認められたが、初回申請時から発現状況の著しい変化は認められなかった。

高血圧の発現割合は、本剤群では 13.4% (117/871 例)、プラセボ群で 4.1% (35/844 例) であり、発現割合は本剤群がプラセボ群より高かった。合併症として高血圧を有していた患者は本剤群で 62.6% (545/871 例)、プラセボ群で 60.4% (510/844 例) であり、そのうち本剤群では 86 例 (15.8%), プラセボ群では 27 例 (5.3%) に有害事象として高血圧が認められた。グレード 3 の高血圧は、本剤群では 6.8%, プラセボ群で 2.3% であった。グレード 4 以上の高血圧はいずれの投与群においても認められなかった。重篤な有害事象と判断された高血圧は、本剤群では 0.6% (5/871 例)、プラセボ群では認められなかった。

精神的機能障害の発現割合は、本剤群、プラセボ群でそれぞれ 5.7% (50/871 例), 1.5% (13/844 例) であり、本剤群の方が高かった。本剤群では全ての有害事象はグレード 1 又はグレード 2 であった。プラセボ群では 0.2% (2/844 例) にグレード 3 の有害事象が認められ、いずれも重篤な有害事象と判断された。

好中球減少又は白血球減少の発現割合は、本剤群、プラセボ群でそれぞれ 1.5% (13/871 例), 0.6% (5/844 例) であった。好中球減少症に関連した事象のほとんどはグレード 1 又はグレード 2 であり、グレード 3 以上の有害事象は本剤群で 0.6% (5/871 例), プラセボ群で 0.4% (3/844 例) と両群ともに発現割合は低かった。本剤群の 1 例において、グレード 3 の好中球減少症の発現により治験薬の休薬に至り、その後グレード 4 の重篤な有害事象と判断されて治験薬の投与中止となった患者が認められた。プラセボ群の 2 例において、好中球減少症により治験薬の休薬に至った患者が認められた。

本剤群では痙攣発作の発現は認められなかった。データカットオフまでに、プラセボ群の 0.1% (1/871 例) において痙攣発作（グレード 2 の複雑部分発作）が認められた。また、データカットオフ後に、本剤群の 0.1% (1/871 例) において痙攣発作（グレード 3 の非痙攣性てんかん重積状態）に続き、グレード 3 の二次性の痙攣発作が認められた。

1.2.3.1.1.6 海外第 II 相試験 (TERRAIN 試験) [CL-0222]

有害事象の発現割合（発現例数）は、本剤群で 94.5% (173/183 例), ビカルタミド群で 94.2% (178/189 例) であった。本剤群でビカルタミド群よりも発現割合が 2%以上多く認められた有害事象（いずれかの治療群で発現割合が 5%以上）は、貧血, 下痢, 倦怠感, 鼻咽頭炎, 転倒, 体重減少, 食欲減退, 四肢疼痛, 頭痛, ほてり, 高血圧であった。ビカルタミド群で本剤群よりも発現割合が 2%以上多く認められた有害事象は、悪心, 嘔吐, 疼痛, 関節痛, 筋骨格痛であった。

グレード 3 の有害事象は、本剤群で 58 例 (31.7%), ビカルタミド群で 68 例 (36.0%) に認められた。グレード 4 の有害事象は、本剤群で 6 例 (3.3%), ビカルタミド群で 1 例 (0.5%) に認められ、グレード 4 の有害事象のうち、本剤群の 1 例に発現した急性呼吸不全が治験薬と関連ありと判断された。また、グレード 5 の有害事象は本剤群で 9 例 (4.9%), ビカルタミド群で 3 例 (1.6%) に認められ、グレード 5 の有害事象のうち、本剤群の 1 例に発現した全身性炎症反応症候群が治験薬と関連ありと判断された。

重篤な有害事象の発現割合は、本剤群で 31.1%, ビカルタミド群で 23.3%であった。本剤群でビカルタミド群よりも発現割合が 0.5%以上多く認められた重篤な有害事象は、貧血（本剤群 2.2%, ビカルタミド群 0%）、うっ血性心不全（2.2%, 1.1%）、心筋梗塞（2.2%, 0%）、心房細動（1.1%, 0%）、腹痛（1.6%, 1.1%）、肺炎（1.1%, 0.5%）、肋骨骨折（1.1%, 0%）、脱水（1.1%, 0.5%）、病的骨折（2.7%, 1.1%）、皮膚扁平上皮癌（1.1%, 0%）、一過性虚血性発作（1.1%, 0%）、血尿（1.1%, 0.5%）、急性腎不全（1.1%, 0%）、呼吸困難（1.6%, 0%）及び誤嚥性肺炎（1.1%, 0.5%）であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の割合は、本剤群で 6.6% (12/183 例), ビカルタミド群で 3.2% (6/189 例) であった。

死亡に至った有害事象は本剤群で9例、ビカルタミド群で3例に認められた。12例のうち、本剤群の1例が全身性炎症反応症候群及び誤嚥性肺炎吸引により死亡し、治験薬と関連ありと判断された。残りの11例の死亡はいずれも治験薬との関連性は否定され、そのうち本剤群4例及びビカルタミド群1例の死亡に至った有害事象は悪性新生物進行及びその合併症であった。

1.2.3.1.1.7 海外第III相試験（PROSPER試験）[CL-0331]

有害事象の発現割合（発現例数）は、本剤群で86.9%（808/930例）、プラセボ群で77.4%（360/465例）であった。本剤群での発現割合が10%を超えプラセボ群と比較して本剤群で2%以上高い有害事象は、倦怠感（本剤群32.6%、プラセボ群13.8%）、転倒（11.4%、4.1%）、高血圧（11.9%、5.2%）、ほてり（13.0%、7.7%）、及び悪心（11.4%、8.6%）であった。本剤群と比較してプラセボ群で発現割合が2%以上高い有害事象は、尿閉（本剤群2.2%、プラセボ群6.0%）及び尿路感染症（4.1%、6.5%）であった。プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が2%以上高く治験薬と関連性ありと判断された有害事象は、疲労（本剤群28.2%、プラセボ群11.6%）、食欲減退（8.0%、1.5%）、ほてり（10.4%、6.0%）、高血圧（6.6%、3.0%）、体重減少（3.7%、0.4%）、めまい（5.8%、2.8%）、頭痛（5.8%、3.0%）、嘔気（8.0%、5.4%）、及び無力症（6.7%、4.1%）であった。

グレード3以上の有害事象の発現割合は、本剤群で31.4%（292/930例）、プラセボ群で23.4%（109/465例）であった。プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が1%以上高いグレード3以上の有害事象は、疲労（本剤群2.9%、プラセボ群0.6%）、無力症（1.2%、0.2%）、及び高血圧（4.6%、2.2%）であった。

死亡に至った有害事象は本剤群で32例（3.4%）、プラセボ群で3例（0.6%）に認められた。本剤群の2例がそれぞれ全身健康状態悪化、出血性十二指腸潰瘍により死亡し、治験薬と関連ありと判断された。

1.2.3.1.2 遠隔転移を有する前立腺癌患者

本剤の転移性ホルモン感受性前立腺癌患者に対する安全性は、国際共同第III相試験（ARCHES試験[CL-0335]）及び海外第III相試験（ENZAMET試験[ANZUP1304]）で評価した。

1.2.3.1.2.1 国際共同第III相試験（ARCHES試験）[CL-0335]

有害事象の発現割合は、本剤+アンドロゲン除去療法（ADT）群85.1%、プラセボ+ADT群85.9%であり、同程度であった。また、グレード3以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合も投与群間で類似していた。一方で、副作用の発現割合は、プラセボ+ADT群（46.7%）と比較して、本剤+ADT群（53.0%）で5%以上高かった。

最もよくみられた有害事象（10%以上に発現）は、ほてり、疲労及び関節痛であった。本剤+ADT群で5%以上に発現し、発現割合がプラセボ+ADT群よりも2%以上高かった有害事象は、ほてり（本剤+ADT群27.1%、プラセボ+ADT群22.3%）、疲労（19.6%、15.3%）、高血圧（8.0%、5.6%）及び筋骨格痛（6.3%、4.0%）であった。

本剤+ADT 群で 1%以上に発現し、発現割合がプラセボ+ADT 群よりも高かったグレード 3 以上の有害事象は、高血圧（本剤+ADT 群 3.3%、プラセボ+ADT 群 1.7%）、無力症（1.0%、0.5%）、悪性新生物進行（1.0%、0.5%）及び失神（1.0%、0.2%）であった。

本剤+ADT 群で 2%以上に発現し、発現割合がプラセボ+ADT 群よりも高かった副作用は、ほてり（本剤+ADT 群 20.5%、プラセボ+ADT 群 18.1%）、疲労（14.9%、11.0%）、関節痛（5.1%、3.1%）、悪心（4.9%、2.6%）、高血圧（4.7%、3.3%）、体重増加（4.7%、4.2%）、無力症（3.7%、3.1%）、浮動性めまい（3.3%、1.2%）、女性化乳房（3.0%、1.2%）、食欲減衰（2.8%、1.4%）、便秘（2.1%、1.4%）及び記憶障害（2.1%、0.7%）であった。

両投与群ともに、死亡に至った有害事象は限られており、本剤+ADT 群 14/572 例（2.4%）、プラセボ+ADT 群 10/574 例（1.7%）に報告された。いずれかの群で 2 例以上にみられた事象は、悪性新生物進行（本剤+ADT 群 0.7%、プラセボ+ADT 群 0.3%）、肺塞栓症（0.3%、0%）及び突然死（0%、0.3%）であった。死亡に至った副作用は、本剤+ADT 群ではみられず、プラセボ+ADT 群の 1 例に報告された（全身健康状態低下）。

いずれかの投与群で 1%以上にみられた重篤な有害事象は、悪性新生物進行（本剤+ADT 群 1.0%、プラセボ+ADT 群 0.5%）及び脊髄圧迫（0.5%、1.0%）であった。本剤+ADT 群で 3 例以上に発現し、かつプラセボ+ADT 群よりも発現割合が 2 倍以上高かった事象は、悪性新生物進行（1.0%、0.5%）、血尿（0.7%、0.3%）及び失神（0.5%、0%）であった。

いずれの投与群においても、3 例以上にみられた投与中止に至った有害事象はなかった。プラセボ+ADT 群よりも、本剤+ADT 群で発現割合が高かった事象は、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、悪性新生物進行及び肺塞栓症（いずれも、本剤+ADT 群 0.3%、プラセボ+ADT 群 0%）であった。

本剤+ADT 群で最もよくみられた減量に至った有害事象（3 例以上に発現）は、疲労（本剤+ADT 群 1.4%、プラセボ+ADT 群 0.5%）、無力症（0.7%、0.2%）及び悪心（0.5%、0%）であった。これらの事象の発現割合はいずれも、プラセボ+ADT 群よりも、本剤+ADT 群で高かった。

本剤+ADT 群で最もよくみられた休薬に至った有害事象（3 例以上に発現）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（本剤+ADT 群 0.7%、プラセボ+ADT 群 0.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.5%、0.5%）、疲労（0.5%、0.2%）及び高血圧（0.5%、0.2%）であった。これらの事象の発現割合は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を除き、プラセボ+ADT 群よりも、本剤+ADT 群で高かった。

本剤+ADT 群で最もよくみられた注目すべき有害事象（10%以上に発現）は、筋骨格関連事象（本剤+ADT 群 26.4%、プラセボ+ADT 群 27.7%）及び疲労関連事象（24.1%、19.5%）であった。投与群間で発現割合に 2%以上の差がみられた事象は、疲労関連事象（24.1%、19.5%）、認知・記憶障害関連事象（4.5%、2.1%）、高血圧関連事象（8.6%、6.3%）及び骨折関連事象（6.5%、4.2%）であった。

血液学的検査値及び生化学的検査値に、投与群間で臨床的に意義のある変化や傾向はみられなかった。血液学的検査において、本剤+ADT 群でベースライン後にグレード 3 又は 4 の異常値が

認められた患者は限られており、いずれの検査値も発現割合は1%未満であった。生化学的検査において、本剤+ADT群で最も発現割合が高かったグレード3又は4の異常値は「ALP 高値」であり、次いで「グルコース高値」であった。「ALP 高値」及び「グルコース高値」の発現割合は、プラセボ+ADT群よりも、本剤+ADT群で低かった。その他のグレード3又は4の異常値の発現割合は、両投与群ともに2%未満であった。基準値上限（ULN）の8倍を超えるALT値又はAST値が認められた患者の割合は、本剤+ADT群0.7%（4/569例）、プラセボ+ADT群0.3%（2/572例）であった。プラセボ+ADT群の1例で、ULNの3倍を超えるALT値又はAST値かつULNの2倍を超える総ビリルビン値が認められた。本剤+ADT群では、potential Hy's Law caseの基準に合致する異常値が認められた患者はいなかった。

両投与群ともに、血圧に臨床的に重要な変化が認められたものの、プラセボ+ADT群よりも、本剤+ADT群でその発現割合が高い傾向がみられた。その他のバイタルサイン（脈拍及び体温）に、臨床的に意義のある変化又は傾向はみられなかった。

日本人集団（92例）及び外国人集団（1054例）の安全性を比較した結果を以下に示す。

本剤+ADT群の投与期間（中央値）は、日本人集団と外国人集団で同様であった（日本人13.7カ月、外国人12.8カ月）。治験薬を3カ月以上又は6カ月以上投与された患者の割合は、外国人集団よりも日本人集団で低い傾向がみられたが、これはプラセボ+ADT群でも同様であった。

人口統計学的な患者背景は、体重を除き、日本人集団と外国人集団でおおむね類似していた。

対象疾患のベースラインの状態については、前立腺癌の罹病期間及び転移発症からの期間は外国人集団よりも日本人集団で短く、ベースライン時の前立腺特異抗原（PSA）値及び初回診断時のTotal Gleason Scoreが8以上の患者の割合は、外国人集団よりも日本人集団で高い傾向がみられた。その他の因子は、日本人集団と外国人集団でおおむね類似していた。

有害事象の発現割合は、日本人集団と外国人集団で同程度であった（日本人集団88.9%、外国人集団84.9%）。一方で、本剤+ADT群の副作用、グレード3以上の有害事象、重篤な有害事象、重篤な副作用及び休薬に至った有害事象の発現割合は、外国人集団よりも日本人集団で10%以上高かった。

本剤+ADT群において、外国人集団よりも日本人集団で発現割合が10%以上高かった有害事象は、上咽頭炎（日本人集団25.0%、外国人集団2.6%）、高血圧（19.4%、7.3%）及び肝機能異常（13.9%、0%）であった。このうち、高血圧と肝機能異常は、グレード3以上の事象の発現割合においても5%以上の差がみられた（高血圧：日本人集団13.9%、外国人集団2.6%、肝機能異常：5.6%、0%）。

日本人集団では、死亡に至った有害事象は報告されなかった。本剤+ADT群の重篤な有害事象の発現割合は、外国人集団よりも日本人集団で10%以上高かったものの、日本人集団で2例以上に発現した事象はなかった。日本人集団において、投与中止、減量又は休薬に至った有害事象がみられた患者は限られており、2例以上に発現した事象はなかった。

注目すべき有害事象について、本剤+ADT群で、外国人集団よりも日本人集団で10%以上発現割合が高かった事象は、肝障害関連事象（日本人集団25.0%、外国人集団3.5%）及び高血圧関連

事象 (19.4%, 7.8%) であった。日本人集団において、肝障害関連事象及び高血圧関連事象のうち、重篤な事象や治験薬の処置 (投与中止, 減量又は休薬) を必要とした事象は限られていた。

有害事象の解析でみられた所見と一致して、肝機能検査値異常及び血圧に臨床的に重要な異常が認められた患者の割合は、全体的に外国人集団よりも日本人集団で高い傾向がみられた。

1.2.3.1.2.2 海外第 III 相試験 (ENZAMET 試験) [ANZUP1304]

グレード 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、本剤+ADT 群で 56.8%, 非ステロイド性抗アンドロゲン剤 (NSAA) +ADT 群で 42.5% であった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤+ADT 群で 41.7%, NSAA+ADT 群で 33.9% であった。投与中止に至った重篤な有害事象の発現割合は、本剤+ADT 群で 10.8%, NSAA+ADT 群で 9.0% であった。死亡に至った有害事象の発現割合は、本剤+ADT 群で 1.4%, NSAA+ADT 群で 2.3% であり、いずれの投与群においても、治験担当医師によって治験薬と関連ありと判定された事象はなかった。

有害事象は、本剤+ADT 群で 563/563 例 (100%), NSAA+ADT 群で 548/558 例 (98.2%) に認められた。いずれかの投与群で 20% 以上の患者にみられた有害事象は、疲労 (本剤+ADT 群 82.6%, NSAA+ADT 群 65.1%), ほてり (71.8%, 64.7%), 背部痛 (31.3%, 27.6%), 関節痛 (27.9%, 24.0%), 末梢性感覚ニューロパチー (27.9%, 20.8%), 疼痛 (25.0%, 19.9%), 悪心 (24.3%, 14.9%), 便秘 (22.9%, 19.4%), 高血圧 (22.0%, 12.9%), 不眠症 (21.3%, 15.9%), 頻尿 (21.3%, 18.3%), 下痢 (20.1%, 18.5%) であった。

本剤+ADT 群で 1% 以上に発現したグレード 3 又は 4 の有害事象のうち、NSAA+ADT 群よりも 0.5% 以上発現割合が高かった事象は、高血圧 (本剤+ADT 群 7.6%, NSAA+ADT 群 4.5%), 発熱性好中球減少症 (6.4%, 5.7%), 好中球数減少 (5.5%, 2.9%), 疲労 (5.5%, 0.7%), 失神 (3.7%, 1.1%), 疼痛 (1.8%, 0.9%), 骨折 (1.6%, 0.5%), 尿路閉塞 (1.4%, 0.9%) 及び転倒 (1.1%, 0.4%) であった。NSAA+ADT 群で 1% 以上に発現したグレード 3 又は 4 の有害事象のうち、本剤+ADT 群よりも 0.5% 以上発現割合が高かった事象は、敗血症 (0.9%, 1.4%) 及び錐体路症候群 (0.5%, 1.1%) であった。ドセタキセル併用投与の有無別の解析では、両投与群ともに、ドセタキセル併用投与ありの患者の方がグレード 3 又は 4 の有害事象の発現割合が高い傾向がみられた。発現割合の差は、本剤+ADT 群では 5% (ドセタキセル併用投与あり 59.7%, ドセタキセル併用投与なし 54.7%), NSAA+ADT 群では 17% であった (ドセタキセル併用投与あり 52.3%, ドセタキセル併用投与なし 35.3%)。ドセタキセル併用投与ありの患者において、両投与群ともに、最も発現割合の高かったグレード 3 又は 4 の有害事象は発熱性好中球減少症 (本剤+ADT 群 14.0%, NSAA+ADT 群 13.6%) であり、次いで好中球数減少 (本剤+ADT 群 12.3%, NSAA+ADT 群 6.4%) であった。

両投与群ともに、死亡に至った有害事象は限られており、本剤+ADT 群で 8/563 例 (1.4%), NSAA+ADT 群で 13/558 例 (2.3%) に報告された。2 例以上でみられた死亡に至った有害事象は、NSAA+ADT 群で発現した敗血症 (2 例) 及び錐体路症候群 (2 例) であった。治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された死亡に至った有害事象はなかった。

本剤+ADT 群で 1%以上に発現した重篤な有害事象のうち、NSAA+ADT 群よりも 0.5%以上発現割合が高かった事象は、発熱性好中球減少症（本剤+ADT 群 6.2%, NSAA+ADT 群 5.6%）、骨折（1.8%, 0.9%）、血尿（1.6%, 1.1%）、尿路閉塞（1.4%, 0.7%）、疼痛（1.2%, 0.7%）、脊椎骨折（1.2%, 0%）、失神（1.1%, 0.5%）、転倒（1.1%, 0.4%）、急性腎障害（1.1%, 0.2%）及び痙攣発作（1.1%, 0%）であった。NSAA+ADT 群で 1%以上に発現した重篤な有害事象のうち、本剤+ADT 群よりも 0.5%以上発現割合が高かった事象は、関節炎（1.1%, 2.0%）及び敗血症（0.7%, 1.8%）であった。

ドセタキセル併用投与の有無別の解析では、両投与群ともに、ドセタキセル併用投与ありの患者の方が重篤な有害事象の発現割合が 5%以上高かった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤+ADT 群では、併用投与あり 45.7%, 併用投与なし 38.8%, NSAA+ADT 群では、併用投与あり 40.4%, 併用投与なし 29.1%であった。ドセタキセル併用投与ありの患者において、両投与群ともに、最も発現割合の高かった重篤な有害事象は発熱性好中球減少症（本剤+ADT 群 14.0%, NSAA+ADT 群 13.2%）であった。

本剤+ADT 群で 3 例以上にみられた投与中止に至った重篤な有害事象は、痙攣発作（0.9%）、錐体路症候群、脊髄圧迫、心不全及び疲労（いずれも 0.5%）であった。NSAA+ADT 群で 3 例以上にみられた投与中止に至った重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症、敗血症及び疼痛（いずれも 0.5%）であった。

両投与群ともに、2 例以上にみられた減量に至った重篤な有害事象は発熱性好中球減少症（いずれも 1.4%）であった。

本剤+ADT 群で 3 例以上にみられた休薬に至った重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（1.1%）及び好中球数減少（0.5%）であった。NSAA+ADT 群で 3 例以上にみられた休薬に至った重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（0.5%）であった。

本剤+ADT 群で発現割合の高かった注目すべき有害事象（グレード 3 又は 4 及び重篤な有害事象）は、好中球減少症関連事象（11.7%）、高血圧関連事象（7.8%）、疲労関連事象（5.5%）及び意識消失関連事象（4.4%）であった。NSAA+ADT 群において発現割合が高かった注目すべき有害事象（グレード 3 又は 4 及び重篤な有害事象）は、好中球減少症関連事象（8.2%）、高血圧関連事象（4.5%）、筋骨格関連事象（3.0%）及び意識消失関連事象（2.0%）であった。両投与群ともに、好中球減少症関連事象の多くはドセタキセルを併用投与された患者で報告されており、投与後 24 週間以内にみられた。本剤+ADT 群において、NSAA+ADT 群よりも 2%以上発現割合が高かった事象は、疲労関連事象（本剤+ADT 群 5.5%, NSAA+ADT 群 0.7%）、好中球減少症関連事象（11.7%, 8.2%）、高血圧関連事象（7.8%, 4.5%）、意識消失関連事象（4.4%, 2.0%）及び骨折関連事象（3.6%, 1.4%）であった。

1.2.3.2 有効性

1.2.3.2.1 去勢抵抗性前立腺癌患者

本剤の去勢抵抗性前立腺癌患者に対する有効性は、海外で実施した 3 試験（海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2]、海外第 I 相試験 [S-3100-1-01] 及び海外第 II 相試験 [CRPC-MDA-1]）、国内で実施した 1 試験（国内第 I/II 相試験 [CL-0111]）、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項の改訂根拠として用いた 1 試験（国際共同第 III 相試験 [CL-0231]）、及び添付文書の「臨床成績」の項、並びに「用法・用量に関連する使用上の注意」の項の改訂根拠として用いた 2 試験（海外第 II 相試験 [CL-0222] 及び海外第 III 相試験 [CL-0331]）の成績に基づき評価した。

1.2.3.2.1.1 海外第 III 相二重盲検試験（AFFIRM 試験）[CRPC2]

海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] は、ドセタキセルを含む 1 又は 2 レジメンの化学療法施行後に病勢進行した去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした、無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験である。

本試験の用法・用量は、本剤 160 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与とした。治験薬の投与は、投与中止基準に該当するまで割り当てられた治療法を継続することとした。本試験の主目的は、プラセボを対照として本剤の全生存期間（OS）に対する効果を検証することとした。主な副次目的は、PSA 増悪までの期間、画像診断上の無増悪生存期間（rPFS）、最初の骨関連事象発現までの期間、Quality of Life（QOL）及び心電図に及ぼす本剤の影響についてプラセボを対照に検討すること、本剤の薬物動態の共変量を探索すること、並びに本剤の曝露量と有効性及び安全性の関係を検討することとした。

有効性の主要評価項目は、OS とした。有効性の主な副次評価項目は、PSA 増悪までの期間、rPFS、最初の骨関連事象発現までの期間、QOL、PSA 奏効割合、疼痛緩和及び循環腫瘍細胞（CTC）数の改善率とした。有効性の解析は、無作為割り付けした全ての患者の集団と定義した Intent-to-treat（ITT）集団を主たる解析対象集団とした。

治験実施計画書改訂 3 に基づき、約 520 件のイベントが発生した時点で OS の中間解析を実施することとした。中間解析及びその評価は、独立統計専門家及び独立データモニタリング委員会を実施した。中間解析の結果、OS について本剤のプラセボに対する優越性が示され、安全性上の問題も認められなかったことから、独立データモニタリング委員会は本試験を中止し、プラセボを本剤に切り換えることを推奨した。以下に中間解析結果を示す。

本試験では、ドセタキセルを含む化学療法施行後に病勢進行が認められた去勢抵抗性前立腺癌患者 1199 例（本剤群 800 例、プラセボ群 399 例）を ITT 集団とした。

主要評価項目である OS は、本剤群ではプラセボ群と比較して有意に延長した。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、OS の中央値は、本剤群が 18.4 カ月、プラセボ群が 13.6 カ月であり、死亡のリスクはプラセボ群と比較し 37%低下した（ハザード比 0.631, 95%信頼区間（CI）[0.529, 0.752], $P < 0.0001$, 層別ログランク検定）。本剤及びプラセボの投与中止後に前立腺癌に対する後治療を受けた患者の割合は、本剤群と比較

してプラセボ群で高かった。生存期間を延長することが確認されている後治療の使用がプラセボ群で多かったにもかかわらず、本剤群で生存期間が有意に延長したことは、本試験結果の解釈上、生存期間の延長に後治療が寄与した可能性は少なく、本剤による生存期間延長と考えることが妥当であると考えられた。

主な副次評価項目である、本剤群の PSA 再燃までの期間のハザード比は 0.248 (95%CI [0.204, 0.303], rPFS のハザード比は 0.404 (95%CI [0.350, 0.466], 最初の骨関連事象発現までの期間のハザード比は 0.688 (95%CI [0.566, 0.835] であり、プラセボ群に比べいずれも有意な差が認められた ($P < 0.0001$, $P < 0.0001$, $P = 0.0001$)。その他の副次評価項目である Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate (FACT-P) に基づく QOL の奏効割合、PSA 奏効割合及び疼痛緩和においても、プラセボ群に比べて本剤群で有意な差が認められた。ただし、疼痛緩和の解析対象例の割合は、本剤群で 6.1% (49/800 例)、プラセボ群で 3.8% (15/399 例) と少なかった。

1.2.3.2.1.2 海外第 I 相試験 [S-3100-1-01]

海外第 I 相試験 [S-3100-1-01] は、本剤の最初の臨床試験であり、去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした、非盲検非対照用量漸増第 I 相試験である。

本試験は、用量漸増コホート及び症例追加コホートから構成された。用量漸増コホートの用量は、30, 60, 150/160, 240, 360, 480 又は 600 mg/日、用法は、単回投与を行った後に 6 日間の経過観察を経て (単回投与期) 1 日 1 回 84 日 (12 週) 間経口投与 (反復投与期) とし、480 mg/日以上以上の用量では単回投与期及び反復投与期のいずれも 1 日 2 回投与とした。用量漸増コホートの次用量への移行判断は、ある用量の忍容性が確認された後に行い、次用量で反復投与時の安全性が確認された後に、直前の用量に例数を追加して症例追加コホートとした。症例追加コホートは、60 mg 以上の用量で設定し、単回投与を行わず反復投与期から開始した。反復投与期を完了した患者は、いずれのコホートも治験を完了したとみなされた。治験薬の投与は、投与中止基準に該当するまで長期投与期として継続した。長期投与期の患者の用量は、最大耐用量が決定された後に治験実施計画書改訂 7 に基づき 360 mg/日以上以上の用量群で 240 mg/日に変更され、更に海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の検討用量が決定され、製剤規格が 40 mg に変更となった後に治験実施計画書改訂 8 に基づき 160 mg/日に変更された。

本試験の主目的は、本剤の安全性及び忍容性を検討すること、並びに去勢抵抗性前立腺癌患者に経口投与したときの用量制限毒性の評価及び最大耐用量を決定することとした。副次目的は、以降の試験で用いる検討用量を決定すること、並びに薬物動態及び有効性を検討することとした。

有効性の評価項目は、PSA 奏効割合、PSA 増悪までの期間、画像診断上の病勢進行、CTC 数及び骨代謝マーカー (血清骨型アルカリホスファターゼ [B-ALP] 及び尿中 N-テロペプチド [NTx]) とした。有効性の解析は、SAF のうち、各有効性評価項目のベースライン及び 1 時点以上のベースライン後評価を有する患者をそれぞれ評価可能例とした。

化学療法施行歴の有無を問わず、全ての用量で PSA 値の低下が認められ、PSA 奏効割合 (最大低下時に PSA 値がベースラインから 50%以上減少した患者割合) は、化学療法施行歴のない患者では 62.5%、化学療法施行歴のある患者では 52.7%であった。また、各用量コホートの PSA 奏効

割合は、30 mg/日で 33.3%，60 mg/日で 59.3%，150 mg/日で 66.7%，240 mg/日で 58.6%，360 mg/日で 67.9%，480 mg/日で 28.6%，600 mg/日で 66.7%と、150 mg/日まででは用量依存的に増加したが、150 mg/日を超える増量を行っても明らかな増量の効果は認められなかった。PSA 増悪までの期間は、化学療法施行歴のない患者では中央値に到達せず、化学療法施行歴のある患者では 316.0 日（10.4 カ月）であった。さらに、画像診断上の効果、CTC 数の維持又は改善、骨代謝マーカーの減少が認められた。

1.2.3.2.1.3 海外第 II 相試験 [CRPC-MDA-1]

海外第 II 相試験 [CRPC-MDA-1] は、骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした、非盲検非対照試験である。

本試験の用法・用量は、本剤 160 mg/日を 1 日 1 回経口投与とした。9 週間の投与を完了した患者は、治験を完了したとみなされた。治験薬の投与は、投与中止基準に該当するまで継続した。

本試験の主目的は、本剤の薬力学を検討することとした。副次目的は、有効性、安全性及び忍容性を検討することとした。

有効性評価項目は、PSA 値、投与中止までの期間及び骨代謝マーカー（血清 B-ALP 及び尿中 NTx）とした。有効性の解析は、SAF のうち、各有効性評価項目のベースライン及び 1 時点以上のベースライン後評価を有する患者をそれぞれ評価可能例とした。

本試験では、ベースライン値及びベースライン後の PSA 値を有する評価可能症例は 58 例であった。PSA 値がベースラインから低下した症例、50%以上低下した症例、そして 90%以上低下した症例は、それぞれ PSA 評価可能症例 58 例中 43 例（74.1%）、27 例（46.6%）、13 例（22.4%）であった。ドセタキセル投与歴のある患者 42 例中 20 例（47.6%）は、PSA 値がベースラインから 50%以上低下し、8 例（19.0%）は 90%以上低下した。また、ドセタキセル投与歴のない患者 16 例中 7 例（43.8%）は、PSA 値がベースラインから 50%以上低下し、5 例（31.3%）は 90%以上低下した。本剤投与中止までの期間の中央値は 5.0 カ月（95%CI [3.6, 6.0]）であった。また、投与期間中に尿中 NTx の変化は認められなかった。Week 33～57 に血清 B-ALP の減少が認められたが、統計的に有意な減少ではなかった。

1.2.3.2.1.4 国内第 I/II 相試験 [CL-0111]

国内第 I/II 相試験 [CL-0111] は、日本人去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした、非盲検非対照用量漸増試験である。

本試験は、用量漸増コホート及び症例追加コホートから構成された。用量漸増コホートでは化学療法歴の有無は問わず、症例追加コホートではドセタキセルを含む 1 又は 2 レジメンの化学療法施行後に病勢進行し、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）v1.1 に基づく測定可能な転移病変を有する患者をそれぞれ対象とした。用量漸増コホートの用法・用量は、本剤 80，160 又は 240 mg/日を単回経口投与後 6 日間の経過観察を経て（単回投与期）80 又は 160 mg/日の 1 日 1 回 84 日（12 週）間投与（連続投与期）、症例追加コホートの用法・用量は、160 mg/日を 1 日 1 回経口投与とした。用量漸増コホートの次用量への移行判断は、ある用量の忍

容性が確認された後に行い、160 mg 群の忍容性が確認された後に症例追加コホートを開始した。連続投与期を完了した患者は、用量漸増コホート及び症例追加コホートのいずれも治験を完了したとみなされた。治験薬の投与は、投与中止基準に該当するまで継続投与期として継続することとした。

本試験の目的は、用量漸増コホートでは本剤の安全性、忍容性及び薬物動態を検討すること、症例追加コホートでは有効性、安全性及び薬物動態を検討することとした。

有効性の主要評価項目は、RECIST v1.1 に基づく Day 85 までの画像診断上の腫瘍縮小効果とした。副次評価項目は、PSA 奏効割合、CTC 数、骨代謝マーカー（血清 B-ALP 及び尿中 NTx）、血清テストステロン及び性ホルモン結合グロブリン値、並びに病勢進行の頻度及び時期（画像診断上及び PSA 上の病勢進行、並びに OS）とした。有効性の解析は、治験薬を 1 回以上投与された患者のうち、治験薬服薬後の有効性評価項目が 1 項目でも測定されている患者 38 例（Full analysis set, FAS）を主たる解析対象集団とした。

主要評価項目である Day 85 までの画像診断上の奏効割合については、RECIST 判定委員会並びに治験責任医師の評価による、Day 85 までの奏効割合（完全奏効 [CR] 又は部分奏効 [PR]）は 5.3%（2/38 例、90%CI [0.9, 15.7]）であり、90%CI の下限値は閾値奏効割合（5%）を下回っていた。

副次評価項目である、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）、PSA 再燃までの期間、画像診断上の病勢進行までの期間及び OS の中央値はそれぞれ、122.0 日、163.0 日及び 319.0 日であった。また、CTC 数については、ベースライン時に予後不良群であった評価可能例の 9 例中 5 例が、85 日目に予後良好群に改善した。

1.2.3.2.1.5 国際共同第 III 相試験（PREVAIL 試験）[CL-0231]

国際共同第 III 相試験 [CL-0231] は、化学療法未施行の進行性転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験であり、本剤 160 mg を経口投与した際の有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目は、OS 及び rPFS とし、本剤群の有用性をプラセボ群と比較した。副次評価項目は、化学療法の開始までの期間、最初の骨関連事象が発現するまでの期間、画像診断上の奏効割合、PSA 再燃までの期間、及び PSA 奏効割合（50%以上の低下）についてプラセボ群と比較した。登録された患者は、本剤群とプラセボ群に 1:1 の割合で無作為に割り付けた。無作為化は中央で行い、治験実施施設で層別化した。有効性解析対象集団は ITT とし、本剤群 872 例（うち日本人 28 例）及びプラセボ群 845 例（うち日本人 33 例）の計 1717 例であった。

主要評価項目について以下に示す。OS については、データカットオフ時点（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）で、本剤群の 241 例（27.6%）、プラセボ群の 299 例（35.4%）に死亡が認められた。本剤群はプラセボ群と比較して死亡リスクを有意に 29%低下させた（ハザード比 0.706, 95%CI [0.596, 0.837], $P < 0.0001$, 非層別ログランク検定）。OS の中央値は、本剤群で 32.4 カ月、プラセボ群で 30.2 カ月であった。推定された OS 中央値は、

中央値付近でのリスク集合の患者数が少ないこと（本剤群 4 例、プラセボ群 24 例）、及び OS の中央値より追跡調査期間の中央値が小さいこと（本剤群 22.2 カ月、プラセボ群 22.4 カ月）から、推定された中央値付近ではばらつきが大きく、推定精度は高くないと考えられる。両群の Kaplan-Meier 曲線の乖離は、無作為化の 4 カ月後から認められ、長期間維持されていた。rPFS は、無作為化から最初の画像診断上の病勢進行のエビデンスが認められるまで、又は治験薬投与中止後 168 日以内に発生した原因を問わない死亡までのいずれか早い方の期間とした。画像による病勢進行の判定には独立した中央判定機関の判定を用いた。カットオフ日までに登録された 1633 例の中で、データカットオフ時点で中央判定機関において判定された rPFS イベント（最終解析）は本剤群が 118 件（14.2%）、プラセボ群が 321 件（40.1%）の計 439 件であった。本剤群はプラセボ群と比較して有意に rPFS 又は死亡のリスクを低下させた（ハザード比 0.186, 95%CI [0.149, 0.231], $P < 0.0001$, 非層別ログランク検定）。rPFS の期間の中央値は、本剤群では中央値を推定できるイベント数に到達しなかったのに対し、プラセボ群では 3.9 カ月であった。Kaplan-Meier 曲線の乖離は、最初の画像評価時点である無作為化の約 9 週間後から認められた。

副次評価項目について以下に示す。本剤群はプラセボ群と比較して、細胞障害性化学療法開始までの期間を有意に延長させた（ハザード比 0.349, 95%CI [0.303, 0.403], $P < 0.0001$, ログランク検定）。細胞障害性化学療法開始までの期間の中央値は、本剤群で 28.0 カ月、プラセボ群で 10.8 カ月であった。最初の骨関連事象が発現するまでの期間では、データカットオフ時点で本剤群の計 278 例（31.9%）、プラセボ群の計 309 例（36.6%）に骨関連事象が認められた。本剤群はプラセボ群と比較して最初の骨関連事象発現のリスクを有意に 28%低下させた（ハザード比 0.718, 95%CI [0.610, 0.844], $P < 0.0001$, 非層別ログランク検定）。最初の骨関連事象までの期間の中央値は両群ともに約 31 カ月であった。画像診断上の奏効割合では、本剤群の患者（58.8%）はプラセボ群（5.0%）と比較して高い奏効割合（CR 又は PR）を示した。CR を認めたのは本剤群が 19.7%に対しプラセボ群は 1.0%であり、PR を認めたのは本剤群が 39.1%に対しプラセボ群は 3.9%であった。治療群間での画像診断上の奏効割合（53.85%）には有意な差があった（95%CI [48.53, 59.17], $P < 0.0001$, 非層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。PSA 再燃までの期間では、本剤は PSA 再燃のリスクを有意に低下させた（ハザード比 0.169, 95%CI [0.147, 0.195], $P < 0.0001$, 非層別ログランク検定）。PSA 再燃までの期間の中央値は本剤群が 11.2 カ月、プラセボ群が 2.8 カ月であった。PSA 奏効割合（50%以上の低下）では、ベースラインから 3 週間以上経過後に測定した PSA 値が 50%以上低下していた患者は本剤群で計 666 例（78.0%）、プラセボ群で計 27 例（3.5%）であった。治療群間での PSA 奏効割合（74.51%）には有意な差があった（95%CI [71.45, 77.57], $P < 0.0001$, 非層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

1.2.3.2.1.6 海外第 II 相試験（TERRAIN 試験）[CL-0222]

海外第 II 相試験 [CL-0222] は、転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした、有効性及び安全性をビカルタミドと比較する無作為化二重盲検第 II 相試験である。

本試験の用法・用量は、本剤 160 mg 又はビカルタミド 50 mg を 1 日 1 回経口投与とした。治験薬の投与は、投与中止基準に該当するまで継続することとした。

有効性の主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）、副次評価項目は、血清 PSA 値の低下、及び PSA 増悪までの期間とし、本剤群とビカルタミド群を比較した。有効性の解析対象集団は FAS とし、本剤群 184 例及びビカルタミド群 191 例の計 375 例であった。

主要評価項目である PFS について以下に示す。本剤群の 99 例（53.8%）及びビカルタミド群の 141 例（73.8%）に PFS イベントが認められた。本剤群はビカルタミド群と比較して独立中央判定機関判定による増悪イベントのリスクが 56%低下した（ハザード比 0.44, 95%CI [0.34, 0.57], $P < 0.0001$, 非層別 log rank 検定）。PFS の中央値（95%CI）は、本剤群 15.7 カ月（11.5, 19.4）、ビカルタミド群 5.8 カ月（4.8, 8.1）であった。

副次評価項目について以下に示す。Week 13 までの血清 PSA 値の低下の中央値は、本剤群（171 例）では 89%低下したのに対し、ビカルタミド群（163 例）では 0.36%上昇した（名目 $P < 0.0001$, 非層別 Wilcoxon 順位和検定）。ベースラインから投与開始後のいずれかの時点までに認められた PSA 値の最大の低下の中央値は、本剤群（174 例）では 93%低下したのに対し、ビカルタミド群（168 例）では 0.18%上昇した（名目 $P < 0.0001$, 非層別 Wilcoxon 順位和検定）。本剤群の 65 例（35.3%）及びビカルタミド群の 98 例（51.3%）に PSA 増悪が認められた（ハザード比 0.28, 95%CI [0.20, 0.39], $P < 0.0001$, 非層別 log rank 検定）。PSA 増悪までの期間の中央値（95%CI）は、本剤群 19.4 カ月（16.6, 未到達）、ビカルタミド群 5.8 カ月（5.6, 8.3）であった。

1.2.3.2.1.7 海外第 III 相試験（PROSPER 試験）[CL-0331]

海外第 III 相試験 [CL-0331] は、非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした、無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験である。

本試験の用法・用量は、本剤 160 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与とした。治験薬の投与は、投与中止基準に該当するまで継続することとした。

有効性の主要評価項目は無転移生存期間（MFS）、副次評価項目は PSA 値増悪までの期間、新たな抗腫瘍治療の開始までの期間、OS、疼痛増悪までの期間、細胞障害性化学療法開始までの期間、無化学療法疾患特異的生存期間、無化学療法生存期間、PSA 奏効割合、FACT-P 質問票、European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels（EQ-5D-5L）健康質問票、及び Quality of Life Questionnaire-Prostate25（QLQ-PR25）モジュールによる生活の質とし、本剤群とプラセボ群を比較した。有効性の解析対象集団は ITT とし、本剤群 933 例及びプラセボ群 468 例の計 1401 例であった。

主要評価項目である MFS について、最終解析（解析イベント数 447 イベント）の結果、本剤群はプラセボ群と比較して、MFS イベント発生のリスクを有意に低下させた（ハザード比 0.29, 95%CI [0.24, 0.35], $P < 0.0001$, 層別ログランク検定）。MFS の中央値（95%CI）は本剤群が 36.6 カ月（33.1, 未到達）、プラセボ群が 14.7 カ月（14.2, 15.0）であった。

副次評価項目について以下に示す。本剤群はプラセボ群と比較して、PSA 再燃のリスクを有意に低下させた（ハザード比 0.07, 95%CI [0.05, 0.08], $P < 0.0001$, 層別ログランク検定）。PSA 再燃までの期間の中央値は本剤群が 37.2 カ月、プラセボ群が 3.9 カ月であった。本剤群はプラセボ群と比較して、新たな抗腫瘍治療開始までの期間を有意に延長させた（ハザード比 0.21, 95%CI

[0.17, 0.26], $P < 0.0001$, 層別ログランク検定)。新たな抗腫瘍治療開始までの期間の中央値は、本剤群が 39.6 カ月、プラセボ群が 17.7 カ月であった。データカットオフまでに、本剤群の 138 例 (15%) 及びプラセボ群の 222 例 (47%) が治験薬を中止し、新たな抗腫瘍薬を開始した。OS については、データカットオフ時点で、本剤群 103 例 (11%), プラセボ群 62 例 (13%) に死亡が認められた。いずれの群も OS の中央値を推定できるイベント数に到達しなかった。PSA 奏効割合 (50%以上の低下) については、ベースラインから 3 週間以上経過後に測定した PSA 値が 50%以上低下していた患者は本剤群で計 712 例 (76%), プラセボ群で計 11 例 (2%) であった。FACT-P 質問票による生活の質について、スコア低下までの期間の中央値は本剤群、プラセボ群ともに 11.1 カ月と差はなかった。

1.2.3.2.2 遠隔転移を有する前立腺癌患者

本剤の転移性ホルモン感受性前立腺癌患者に対する有効性は、国際共同第 III 相試験 (ARCHES 試験 [CL-0335]) 及び海外第 III 相試験 (ENZAMET 試験 [ANZUP1304]) で評価した。

1.2.3.2.2.1 国際共同第 III 相試験 (ARCHES 試験) [CL-0335]

ARCHES 試験 [CL-0335] は、転移性ホルモン感受性前立腺癌患者を対象にプラセボ+ADT に対する本剤+ADT の有効性及び安全性を検討することを目的に、国際共同第 III 相無作為化プラセボ対照二重盲検群間比較試験として実施した。対象患者をプラセボ+ADT 群又は本剤+ADT 群に 1:1 の比率で無作為化し、ADT とともに二重盲検下で本剤 160 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した。

有効性の主要評価項目は rPFS とした。主要な副次評価項目は、OS、血清 PSA 値の増加を認めるまでの時間 (TTP), 新規の抗腫瘍療法開始までの時間 (TTN_{Anti})、血清 PSA 値が検出限界未満の患者の割合 (PSADecR)、客観的奏効率 (ORR) 及び排尿症状の悪化が認められるまでの時間 (TTU_{ri}) とした。

本試験には合計 1150 例が登録され、全例が無作為化された (本剤+ADT 群 574 例、プラセボ+ADT 群 576 例)。無作為化された全ての患者を有効性の解析対象集団とした。無作為化された患者のうち 4 例 (本剤+ADT 群 2 例、プラセボ+ADT 群 2 例) は、治験薬を投与されなかった。

主要評価項目である rPFS について以下に示す。2018 年 10 月 14 日に実施したデータカットオフまでに、292 件の rPFS イベントが認められた。rPFS の中央値は、本剤+ADT 群では未到達、プラセボ+ADT 群では 19.0 カ月、イベント発生ハザード比は 0.39 (95%CI [0.30, 0.50]) であり、本剤+ADT 群の rPFS は、プラセボ+ADT 群に対し統計学的に有意な延長が認められた ($P < 0.0001$, 層別ログランク検定)。

主要な副次評価項目について以下に示す。TTP, TTN_{Anti}, PSADecR, ORR では、本剤+ADT 群とプラセボ+ADT 群の間に統計学的な有意差 (有意水準 0.01) が認められ、本剤の有効性が示された。一方、TTU_{ri} に統計学的に有意な差は認められなかった。また、OS の中間解析では投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。中間解析時の死亡イベント数は 84 件であり、OS の最終解析に必要な 342 件のイベントに達するまで OS の追跡調査を継続することとした。

1.2.3.2.2 海外第 III 相試験 (ENZAMET 試験) [ANZUP1304]

ENZAMET 試験 [ANZUP1304] は、転移性前立腺癌患者を対象に NSAA+ADT に対する本剤+ADT の有効性及び安全性を検討することを目的に、海外第 III 相無作為化 NSAA 対照非盲検群間比較試験として実施した。対象患者を NSAA+ADT 群又は本剤+ADT 群に 1:1 の比率で無作為化し、ADT とともに本剤 160 mg 又は NSAA (ピカルタミド, nilutamide 又はフルタミド) を経口投与した。

有効性の主要評価項目は OS とした。副次評価項目は、PSA 無増悪生存期間、臨床的無増悪生存期間、健康関連の生活の質 (QLQ C-30, QLQ-PR25 及び EQ-5D-5L), 及び健康アウトカムと費用の関係 (増分費用効果比) とした。

本試験では合計 1125 例が無作為化された (本剤+ADT 群 563 例, NSAA+ADT 群 562 例)。無作為化された全ての患者を有効性の解析対象集団とした。無作為化された患者のうち 4 例 (NSAA+ADT 群 4 例) は、治験薬を投与されなかった。

主要評価項目について以下に示す。2019 年 2 月 28 日に実施したデータカットオフまでに 245 件の OS イベントが認められた。OS の中央値は、いずれの投与群でも未到達、イベント発生のみハザード比は 0.669 (95%CI [0.518, 0.862]) であり、本剤+ADT 群の OS は、NSAA+ADT 群に対し統計学的に有意な延長が認められた ($P = 0.0018$, 非層別ログランク検定)。

1.2.3.3 生物学的同等性試験

1.2.3.3.1 生物学的同等性試験 [CL-0014]

生物学的同等性試験 [CL-0014] は、健康成人男性 59 例を対象に 80 mg 錠と 40 mg カプセルの生物学的同等性及び食事の影響を検討した、非盲検無作為化 2 期クロスオーバー試験である。被験者を 4 コホート (第 1 期: 80 mg 錠/第 2 期: 40 mg カプセルを空腹時投与, 第 1 期: 40 mg カプセル/第 2 期: 80 mg 錠を空腹時投与, 第 1 期: 80 mg 錠/第 2 期: 40 mg カプセルを食後投与, 及び第 1 期: 40 mg カプセル/第 2 期: 80 mg 錠を食後投与) に 1:1:1:1 の割合で無作為に割り付け、本薬 160 mg を空腹時又は食後に単回投与した。第 1 期及び第 2 期の間には 8 週以上の休薬期間を設けた。59 例中 55 例が試験を完了した。

生物学的同等性の検討について、主要評価項目は本薬の AUC_{last} , AUC_{inf} 及び C_{max} とし、投与条件 (空腹時又は食後) ごとに 40 mg カプセルに対する 80 mg 錠の各薬物動態パラメータの幾何平均比及びその 90%CI を算出した。90%CI が 0.80 から 1.25 の範囲内の場合、両製剤は生物学的に同等と判断することとした。食事の影響の検討について、主要評価項目は本薬の AUC_{last} , AUC_{inf} 及び C_{max} とし、製剤ごとに空腹時に対する食後の各薬物動態パラメータの幾何平均比及びその 90%CI を算出した。

本薬の AUC_{last} , AUC_{inf} 及び C_{max} について、投与条件ごとに 40 mg カプセルに対する 80 mg 錠の各薬物動態パラメータの幾何平均比及びその 90%CI を算出したところ、空腹時及び食後投与のいずれの条件下においても AUC_{last} 並びに AUC_{inf} は生物学的同等性の基準を満たしたが、 C_{max} は 40 mg カプセル剤と比較して 80 mg 錠で低値を示し、生物学的同等性の基準を満たさなかった (空

空腹時 AUC_{last} : 1.0094 [0.9626, 1.0584], 空腹時 AUC_{inf} : 1.0117 [0.9677, 1.0577], 空腹時 C_{max} : 0.7182 [0.6675, 0.7728], 食後 AUC_{last} : 0.9356 [0.8434, 1.0378], 食後 AUC_{inf} : 0.9375 [0.8525, 1.0311], 食後 C_{max} : 0.9001 [0.7994, 1.0136], 以上, 幾何平均比 [90%CI]。

80 mg 錠において, 空腹時投与に対する食後投与の本薬の AUC_{last} , AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均比 (90%CI) はそれぞれ, 1.1101 (0.9678, 1.2733), 1.1064 (0.9659, 1.2674) 及び 0.7918 (0.6858, 0.9143) であった。一方, 40 mg カプセルではそれぞれ 1.2144 (1.0815, 1.3636), 1.2208 (1.0835, 1.3754) 及び 0.6334 (0.5676, 0.7069) であった。

単回投与における 40 mg カプセルに対する 80 mg 錠の生物学的同等性が確認できなかったことから, 本薬 160 mg を空腹時又は食後に 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における, 80 mg 錠と 40 mg カプセルの生物学的同等性を検討することを目的として, 以下の解析を行った。

生物学的同等性試験 [CL-0014] の本薬血漿中濃度データを基に, 空腹時投与及び食後投与のそれぞれの条件について, 各被験者の定常状態における 24 時間の血漿中濃度推移を PhoenixTM WinNonlin[®]を用いたノンパラメトリックな重ね合わせ法により推定し, 定常状態における本薬の AUC_{tau} 及び C_{max} を算出した。得られた AUC_{tau} 及び C_{max} について, 40 mg カプセルに対する 80 mg 錠の幾何平均比及びその 90%CI を算出し, 定常状態における両製剤の生物学的同等性を検討した。その結果, 空腹時及び食後投与のいずれの条件下においても, AUC_{tau} 及び C_{max} とともに生物学的同等性の基準を満たした (空腹時 AUC_{tau} : 1.0119 [0.9675, 1.0583], 空腹時 C_{max} : 0.9094 [0.8706, 0.9500], 食後 AUC_{tau} : 0.9370 [0.8513, 1.0312], 食後 C_{max} : 0.9230 [0.8392, 1.0151], 以上, 幾何平均比 [90%CI])。

1.2.3.3.2 製剤比較試験 [MDV3100-05]

製剤比較試験 [MDV3100-05] は, 健康成人男性 60 例を対象に 160 mg 錠 (Tablet A) と 40 mg カプセルの製剤比較を行った, 非盲検無作為化 2 期クロスオーバー試験である。被験者を 4 コホート (第 1 期: Tablet A / 第 2 期: 40 mg カプセルを空腹時投与, 第 1 期: 40 mg カプセル / 第 2 期: Tablet A を空腹時投与, 第 1 期: Tablet A / 第 2 期: 40 mg カプセルを食後投与, 及び第 1 期: 40 mg カプセル / 第 2 期: Tablet A を食後投与) に 1:1:1:1 の割合で無作為に割り付け, 本薬 160 mg を空腹時又は食後に単回投与した。第 1 期及び第 2 期の間には 6 週以上の休薬期間を設けた。60 例中 50 例が試験を完了した。

主要評価項目は本薬の AUC_{last} , AUC_{inf} 及び C_{max} とし, 投与条件 (空腹時又は食後) ごとに 40 mg カプセルに対する Tablet A の各薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均比及びその 90%CI を算出した。その結果, 空腹時及び食後投与のいずれの条件下においても, AUC_{last} 並びに AUC_{inf} は生物学的同等性の基準を満たしたが, C_{max} は 40 mg カプセルと比較して Tablet A で低値を示した (空腹時 AUC_{last} : 0.9457 [0.9192, 0.9730], 空腹時 AUC_{inf} : 0.9365 [0.9118, 0.9619], 空腹時 C_{max} : 0.5723 [0.5329, 0.6146], 食後 AUC_{last} : 0.9872 [0.9599, 1.0152], 食後 AUC_{inf} : 0.9826 [0.9569, 1.0090], 食後 C_{max} : 0.7820 [0.7148, 0.8556], 以上, 最小二乗幾何平均比 [90%CI])。

1.2.3.3.3 製剤比較試験 [CL-0003]

製剤比較試験 [CL-0003] は、去勢抵抗性前立腺癌患者 27 例を対象に 160 mg 錠 (Tablet A) と 40 mg カプセルの製剤比較を行った、非盲検無作為化群間比較試験である。患者を Tablet A 群又は 40 mg カプセル群に 1:1 の割合で無作為に割り付け、本薬 160 mg/日を 57 日間反復投与した。なお、投与 1 日目及び 56 日目は空腹時投与、57 日目は食後投与とし、その他の日は投与条件を問わないこととした。27 例中 26 例が試験を完了した。

主要評価項目は、本薬の AUC_{tau} 及び C_{max} とし、40 mg カプセルに対する Tablet A の各薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均比及びその 90%CI を算出した。その結果、空腹時及び食後投与のいずれの条件下においても、 AUC_{tau} は生物学的同等性の基準を満たしたが、 C_{max} は 40 mg カプセル剤と比較して Tablet A で低値を示した (空腹時 [Day 56] AUC_{tau} : 0.9119 [0.8263, 1.0063], 空腹時 [Day 56] C_{max} : 0.8248 [0.7428, 0.9160], 食後 [Day 57] AUC_{tau} : 0.9113 [0.8061, 1.0301], 食後 [Day 57] C_{max} : 0.8922 [0.7874, 1.0110], 以上、最小二乗幾何平均比 [90%CI])。

1.2.3.3.4 製剤比較試験 [CL-0010]

製剤比較試験 [CL-0010] は、健康成人男性 55 例を対象に 80 mg 錠 (Tablet B 及び Tablet C) と 40 mg カプセルの製剤比較を行った、非盲検無作為化群間比較試験である。被験者を Tablet B 群、Tablet C 群又は 40 mg カプセル群に 1:1:1 の割合で無作為に割り付け、本薬 160 mg を空腹時に単回投与した。55 例中 54 例が試験を完了した。

主要評価項目は、本薬の AUC_{last} 、 AUC_{inf} 及び C_{max} とし、40 mg カプセルに対する Tablet B 又は Tablet C の各薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均比及びその 90%CI を算出した。その結果、Tablet B と 40 mg カプセルの比較において、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} は生物学的同等性の基準を満たしたが、 C_{max} は 40 mg カプセルよりも Tablet B で低値を示した。Tablet C と 40 mg カプセルの比較において、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} は生物学的同等性の基準の上限をわずかに超えたが、ほぼ同等と考えられた。一方、 C_{max} は 40 mg カプセルよりも Tablet C で低値を示した (Tablet B AUC_{last} : 0.9796 [0.8708, 1.1020], Tablet B AUC_{inf} : 0.9843 [0.8743, 1.1082], Tablet B C_{max} : 0.5360 [0.4849, 0.5924], Tablet C AUC_{last} : 1.0973 [0.9608, 1.2532], Tablet C AUC_{inf} : 1.1012 [0.9644, 1.2573], Tablet C C_{max} : 0.8155 [0.7291, 0.9123], 以上、最小二乗幾何平均比 [90%CI])。

1.2.3.3.5 製剤比較試験 [MDV3100-19]

製剤比較試験 [MDV3100-19] は、健康成人男性 45 例を対象に 80 mg 錠 (Tablet E 及び Tablet F) と 40 mg カプセルの製剤比較を行った、非盲検無作為化群間比較試験である。被験者を Tablet E 群、Tablet F 群又は 40 mg カプセル群に 1:1:1 の割合で無作為に割り付け、本薬 160 mg を空腹時に単回投与した。45 例中 42 例が試験を完了した。

主要評価項目は、本薬の AUC_{last} 、 AUC_{inf} 及び C_{max} とし、40 mg カプセルに対する Tablet E 又は Tablet F の各薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均比及びその 90%CI を算出した。その結果、Tablet E 及び Tablet F とともに、40 mg カプセルの比較において、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} は生物学的同等

性の基準を満たしたが、 $C_{\max}$ は 40 mg カプセルよりも低値を示した (Tablet E AUC_{last} :0.9190[0.8030, 1.0516], Tablet E AUC_{inf} : 0.9244 [0.8085, 1.0569], Tablet E $C_{\max}$: 0.8134 [0.7329, 0.9027], Tablet F AUC_{last} : 0.9764 [0.8427, 1.1312], Tablet F AUC_{inf} : 0.9866 [0.8540, 1.1399], Tablet F $C_{\max}$: 0.8319 [0.7239, 0.9560], 以上, 最小二乗幾何平均比 [90%CI])。

1.2.4 承認条件

2014 年 3 月 24 日付けで承認された「去勢抵抗性前立腺癌」の効能・効果に関する承認には承認条件は付されなかった。また、2020 年 5 月 29 日付けで承認された「遠隔転移を有する前立腺癌」の効能・効果に関する承認には、次の承認条件が付された。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1 承認事項の一部変更，剤形追加の経緯

1.3.1.1 承認事項の一部変更，剤形追加

2014 年 3 月 24 日にイクスタンジカプセル 40 mg として去勢抵抗性前立腺癌の効能・効果で製造販売承認を取得した。2014 年 10 月に去勢抵抗性前立腺癌の効能・効果に関連する使用上の注意を改訂し、2018 年 2 月 23 日にイクスタンジ錠 40 mg, 同錠 80 mg について剤形追加の承認を取得した。また、2019 年 11 月に臨床成績の項を改訂し、さらに 2020 年 5 月 29 日には、遠隔転移を有する前立腺癌の効能・効果でイクスタンジ錠 40 mg, 同錠 80 mg について、製造販売承認事項一部変更承認を取得した。なお、イクスタンジカプセル 40 mg は 2020 年 4 月 3 日に承認整理を実施した。

1.3.1.2 再審査期間の延長

該当なし。

1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯

本剤の発売以後に収集された安全性情報（自発報告，製造販売後調査等，文献・学会報告及び国外からの安全性情報等）を基に，別紙様式 3 に示すとおり副作用情報の提供及び使用上の注意の改訂を行い，安全対策に努めた。

1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況を別紙様式 4 に示す。また，2023 年 3 月までの医薬品リスク管理計画の変更の経緯は表 4 のとおりである。

表 4 医薬品リスク管理計画の変更の経緯

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2014 年 4 月	—	—	初版作成
2014 年 10 月	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	血小板減少の追加
		・重要な特定されたリスク（CYP2C8 阻害剤との相互作用を除く） ・重要な潜在的リスク ・重要な不足情報	・設定理由に国際共同第 III 相試験 [CL-0231] 又は海外第 III 相試験 [CRPC2] の結果を追記 ・通常のリスク最小化活動の内容に「患者向医薬品ガイド」を追加
		・重要な特定されたリスク（血小板減少を除く） ・重要な潜在的リスク ・重要な不足情報	リスク最小化活動の選択理由を変更
	追加の医薬品安全性監視活動	長期特定使用成績調査	・特定使用成績調査を長期特定使用成績調査に変更 ・計画内容を変更
		去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0111]	・試験名に「[CL-0111]」を追記 ・「実施状況」を「実施中」に変更
		去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0231]	去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0231] の追加
	有効性に関する調査・試験	長期特定使用成績調査	・特定使用成績調査を長期特定使用成績調査に変更 ・計画内容を変更
2015 年 2 月	追加のリスク最小化活動	・市販直後調査 ・患者向け資材の作成と提供 ・医療従事者向け資材の作成と提供	「実施状況」を「実施中」に変更
	追加の医薬品安全性監視活動	市販直後調査	市販直後調査の終了
		長期特定使用成績調査	「実施状況」を「実施中」に変更
		去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0111]	計画内容を変更
	有効性に関する調査・試験	長期特定使用成績調査	「実施状況」を「実施中」に変更
	追加のリスク最小化活動	市販直後調査	市販直後調査の終了
	追加の医薬品安全性監視活動	去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0111]	去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0111] の終了
2015 年 9 月	安全性検討事項	重要な不足情報	肝機能障害患者への投与の削除
	追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験	長期特定使用成績調査	計画内容を変更
2016 年 8 月	有効性に関する検討事項	ビカルタミドによる CAB 療法中に再燃した去勢抵抗性前立腺癌患者における本剤の有効性	ビカルタミドによる CAB 療法中に再燃した去勢抵抗性前立腺癌患者における本剤の有効性の追加
	追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験	去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [9785-MA-3051]	去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [9785-MA-3051] の追加

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2018 年 3 月	品目の概要	・販売名 ・含量及び剤型 ・備考	イクスタンジ錠 40 mg, 80 mg に関する内容を追記
	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	痙攣発作の設定理由に海外製造販売後試験 [CL-0403] の結果を追記
	追加の医薬品安全性監視活動	去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0231]	計画内容を変更
	追加のリスク最小化活動	患者向け資材（イクスタンジを服用される患者さんへ）の作成と提供 医療従事者向け資材（痙攣発作の発現について）の作成と提供	資材名に「(イクスタンジを服用される患者さんへ)」を追記 資材名に「(痙攣発作の発現について)」を追記
2019 年 2 月	品目の概要	・承認年月日 ・再審査期間 ・承認番号	イクスタンジ錠 40 mg, 80 mg に関する記載を追記
	安全性検討事項	重要な潜在的リスク	・精神神経障害のリスク最小化活動の内容から「患者向医薬品ガイド」を削除 ・精神神経障害のリスク最小化活動の選択理由を変更
	追加のリスク最小化活動	・患者向け資材の作成と提供 ・医療従事者向け資材の作成と提供	計画内容を変更
2020 年 4 月	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	間質性肺疾患の追加
		重要な潜在的リスク	虚血性心疾患の追加
	追加の医薬品安全性監視活動	長期特定使用成績調査	長期特定使用成績調査の終了
		去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0231]	去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0231] の終了
	有効性に関する調査・試験	長期特定使用成績調査	長期特定使用成績調査の終了
	追加のリスク最小化活動	患者向け資材（イクスタンジを服用される患者さんへ）の作成と提供	・痙攣発作に関する資材の計画内容を変更 ・間質性肺疾患に関する資材の追加
		医療従事者向け資材（痙攣発作の発現について）の作成と提供	計画内容を変更
		医療従事者向け資材（間質性肺疾患の発現について）の作成と提供	医療従事者向け資材（間質性肺疾患の発現について）の作成と提供の追加
2020 年 6 月	品目の概要	・効能又は効果 ・承認条件 ・備考	「遠隔転移を有する前立腺癌」の追加
		備考	イクスタンジカプセル 40 mg が承認整理された旨を追加
	安全性検討事項	・重要な特定されたリスク（CYP2C8 阻害剤との相互作用を除く） ・重要な潜在的リスク	設定理由に臨床試験の結果を追記
		・重要な特定されたリスク ・重要な潜在的リスク（虚血性心疾患を除く）	新記載要領に基づく添付文書改訂に伴う記載整備
	追加の医薬品安全性監視活動	転移性ホルモン感受性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0335]	転移性ホルモン感受性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0335] の追加

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
		・市販直後調査（去勢抵抗性前立腺癌） ・長期特定使用成績調査（去勢抵抗性前立腺癌）	調査名に「（去勢抵抗性前立腺癌）」を追記
	有効性に関する調査・試験	長期特定使用成績調査（去勢抵抗性前立腺癌）	調査名に「（去勢抵抗性前立腺癌）」を追記
	追加のリスク最小化活動	市販直後調査（去勢抵抗性前立腺癌）	調査名に「（去勢抵抗性前立腺癌）」を追記
		患者向け資材（イクスタンジを服用される患者さんへ）の作成と提供	・患者向け資材を痙攣発作に関する資材と間質性肺疾患に関する資材に分けて記載 ・痙攣発作に関する資材の資材コードを変更
		医療従事者向け資材（痙攣発作の発現について、間質性肺疾患の発現について）の作成と提供	効能又は効果に関する承認事項一部変更承認取得に伴う資材の変更
2020 年 7 月	追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験	去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [9785-MA-3051]	計画内容を変更
	追加のリスク最小化活動	患者向け資材（イクスタンジを服用される患者さんへ）の作成と提供（痙攣発作）	資材の監修医の所属を変更
2021 年 1 月	追加の医薬品安全性監視活動	転移性ホルモン感受性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0335]	計画内容を変更
2021 年 3 月	品目の概要	・承認年月日 ・再審査期間 ・承認番号 ・販売名 ・含量及び剤型 ・効能又は効果 ・承認条件	イクスタンジカプセル 40 mg に関する記載の削除
		備考	イクスタンジカプセル 40 mg の承認時期を追記
	追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験	去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [9785-MA-3051]	去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [9785-MA-3051] の終了
2022 年 2 月	通常のリスク最小化活動	電子化された添付文書による情報提供	「添付文書」の文言を「電子化された添付文書」に変更
	追加の医薬品安全性監視活動	エンザルタミドの臨床試験に参加した前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0123]	エンザルタミドの臨床試験に参加した前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0123] の追加
2022 年 6 月	追加の医薬品安全性監視活動	転移性ホルモン感受性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0335]	計画内容を変更
2022 年 12 月	追加の医薬品安全性監視活動	エンザルタミドの臨床試験に参加した前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0123]	エンザルタミドの臨床試験に参加した前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0123] の削除
2023 年 3 月	追加の医薬品安全性監視活動	転移性ホルモン感受性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0335]	転移性ホルモン感受性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0335] の削除

1.3.3.1 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要について、特定使用成績調査を別紙様式 5 に、製造販売後臨床試験を別紙様式 7 に示す。なお、製造販売後データベース調査は実施しておらず、別紙様式 6 については該当なし。

1.3.3.2 追加のリスク最小化計画の概要

追加のリスク最小化計画の概要は別紙様式 8 のとおりである。

1.3.4 国内における使用状況

1.3.4.1 出荷数量の推移

再審査期間中における安全性定期報告書の調査単位期間ごとにみたイクスタンジ錠 40 mg、同錠 80 mg 及びイクスタンジカプセル 40 mg の出荷数量の推移は表 5 のとおりであった。

表 5 出荷数量の推移

調査単位期間	出荷数量		
	イクスタンジ錠 40 mg ¹⁾ (錠)	イクスタンジ錠 80 mg ¹⁾ (錠)	イクスタンジカプセル 40 mg ¹⁾ (カプセル)
第 1 回 (2014 年 3 月 24 日～2014 年 8 月 30 日)	■	■	■■■■■
第 2 回 (2014 年 8 月 31 日～2015 年 2 月 27 日)	■	■	■■■■■
第 3 回 (2015 年 2 月 28 日～2015 年 8 月 30 日)	■	■	■■■■■
第 4 回 (2015 年 8 月 31 日～2016 年 2 月 27 日)	■	■	■■■■■
第 5 回 (2016 年 2 月 28 日～2016 年 8 月 30 日)	■	■	■■■■■
第 6 回 (2016 年 8 月 31 日～2017 年 8 月 30 日)	■	■	■■■■■
第 7 回 (2017 年 8 月 31 日～2018 年 8 月 30 日)	■■■■■	■■■■■	■■■■■
第 8 回 (2018 年 8 月 31 日～2019 年 8 月 30 日)	■■■■■	■■■■■	■■■■■
第 9 回 (2019 年 8 月 31 日～2020 年 8 月 30 日)	■■■■■	■■■■■	■■■■■
第 10 回 (2020 年 8 月 31 日～2021 年 8 月 30 日)	■■■■■	■■■■■	■
2021 年 8 月 31 日～2022 年 3 月 23 日 ²⁾	■■■■■	■■■■■	■
計	■■■■■	■■■■■	■■■■■

1) : イクスタンジ錠 40 mg、同錠 80 mg は 2018 年 6 月 11 日発売。イクスタンジカプセル 40 mg は 2014 年 5 月 23 日発売、2020 年 4 月 3 日承認整理。

2) : 再審査期間は 2022 年 3 月 23 日までであるが、販売実績出力システム上 1 カ月単位の出力となるため、再審査期間を含む 2022 年 3 月 31 日までのデータとした。

1.3.4.2 推定使用患者数

再審査期間中におけるイクスタンジ錠 40 mg, 同錠 80 mg 及びイクスタンジカプセル 40 mg の推定使用患者数は表 6 のとおりであった。

表 6 推定使用患者数

	イクスタンジ錠 40 mg, 同錠 80 mg 及びイクスタンジカプセル 40 mg	備考
①		
②		
③ 推定使用患者数		

1.3.5 外国における承認、販売状況

2022 年 4 月現在, 去勢抵抗性前立腺癌等を効能・効果として, 本邦以外ではイクスタンジカプセルは米国, ドイツ等世界 106 カ国で承認, 75 カ国で販売され, イクスタンジ錠は世界 36 カ国で承認, 32 カ国で販売されている。

主な承認国における販売状況及び承認用法・用量を表 7 に示す。

表 7 主な承認国と承認内容 (2022 年 4 月現在)

承認国	効能・効果 ¹⁾	用法・用量	承認年月日 ²⁾	発売年月日 ²⁾	販売状況
米国*	MCRPC mCSPC M0CRPC Post-Chemo mCRPC	160 mg を 1 日 1 回経口投与	2012 年 8 月 31 日*	2012 年 9 月 12 日	特記事項なし
			2020 年 8 月 4 日	2021 年 3 月 1 日	
ドイツ	MCRPC mHSPC M0CRPC Post-Chemo mCRPC	160 mg を 1 日 1 回経口投与	2013 年 6 月 21 日	2013 年 9 月 1 日	販売中止 (2018 年 8 月 31 日)
			2017 年 9 月 21 日	2018 年 7 月 15 日	特記事項なし
フランス	MCRPC mHSPC M0CRPC Post-Chemo mCRPC	160 mg を 1 日 1 回経口投与	2013 年 6 月 21 日	2013 年 11 月 1 日	販売中止 (2019 年 6 月 4 日)
			2017 年 9 月 21 日	2019 年 4 月 24 日	特記事項なし
英国	MCRPC mHSPC M0CRPC Post-Chemo mCRPC	160 mg を 1 日 1 回経口投与	2013 年 6 月 21 日 (欧州中央審査方式)	2013 年 6 月 27 日	販売中止 (2019 年 10 月 7 日)
			2017 年 9 月 21 日 (欧州中央審査方式)	2019 年 9 月 30 日	特記事項なし
オーストラリア	MCRPC mHSPC M0CRPC Post-Chemo mCRPC	160 mg を 1 日 1 回経口投与	2014 年 6 月 26 日	2014 年 11 月 24 日	特記事項なし
			-	-	

*: 国際誕生日

1) MCRPC : Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, mCSPC : Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer, M0CRPC : Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Post-Chemo mCRPC : Post-Chemotherapy Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, mHSPC : Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer

2) 上段 : カプセル剤, 下段 : 錠剤

1.4 安全性に関する検討

1.4.1 から 1.4.8 においては、イクスタンジ錠 40 mg, 同錠 80 mg に加え、2020 年 4 月に承認整理されたイクスタンジカプセル 40 mg を使用した全ての副作用・感染症症例を対象に集計・検討した。

1.4.1 副作用・感染症発現状況

再審査期間中の「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況を別紙様式 9 に、副作用・感染症症例報告における発現状況を別紙様式 10 にまとめた。

再審査期間の副作用・感染症症例報告は電子的に行っているため、別紙様式 11 は添付していない。

再審査期間中に収集された副作用は 9,595 例 13,974 件であり、そのうち重篤な副作用は 1,837 例 2,565 件、非重篤な副作用は 8,157 例 11,409 件であった。使用上の注意から予測できない副作用は 2,789 例 3,820 件であり、そのうち重篤な副作用は 1,636 例 2,310 件、非重篤な副作用は 1,266 例 1,510 件であった（別紙様式 9）。使用上の注意から予測できる副作用は 7,538 例 10,154 件であり、そのうち重篤な副作用は 248 例 255 件であった。また、PMDA へ報告した副作用症例は 1,837 例 2,565 件であった（別紙様式 10）。当該調査単位期間中に感染症症例報告はなかった。

主な副作用は、SOC 別では、「一般・全身障害および投与部位の状態」4,129 件、「胃腸障害」2,013 件、「代謝および栄養障害」1,803 件、「神経系障害」1,212 件、「臨床検査」1,123 件であった。基本語（PT）別では、倦怠感 2,278 件、食欲減退 1,651 件、疲労 1,108 件、悪心 842 件、高血圧 322 件であった。

医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用の集積状況は 1.4.1.1～1.4.1.3 に記載する。

1.4.1.1 重要な特定されたリスク

1.4.1.1.1 痙攣発作

痙攣発作に関連する副作用について 143 件を入手した。事象の抽出条件は、MedDRA 標準検索式（SMQ）：「痙攣（狭域）」に含まれる事象とした。

副作用の内訳は、痙攣発作 125 件、てんかん 15 件、全身性強直性間代性発作、強直性痙攣、局在性痙攣各 1 件であった。死亡に至った副作用は痙攣発作 3 件であった。

1.4.1.1.2 血小板減少

血小板減少に関連する副作用について 418 件を入手した。事象の抽出条件は、高位語（HLT）：「血小板減少症」、SMQ：「造血障害による血小板減少症（狭域）」、「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」に含まれる事象とした。

主な副作用は、血小板数減少 216 件、鼻出血 31 件、血小板減少症 30 件、血尿 29 件、胃腸出血 10 件であった。死亡に至った副作用は 18 件（血小板数減少 6 件、播種性血管内凝固 3 件、脳出血、硬膜下血腫各 2 件、肺出血、被殻出血、くも膜下出血、血小板減少症、出血性胃潰瘍各 1 件）であった。

1.4.1.1.3 CYP2C8 阻害剤との相互作用

薬物相互作用に関連する副作用について 31 件を入手した。事象の抽出条件は、PT：薬物相互作用、ラベル表示された薬物－薬物相互作用による投薬過誤、抑制的薬物相互作用、増強的薬物相互作用、ラベル表示された薬物－薬物相互作用の問題とした。

副作用の内訳は、薬物相互作用 29 件、抑制的薬物相互作用、ラベル表示された薬物－薬物相互作用の問題各 1 件であった。このうち、CYP2C8 阻害剤との相互作用の症例はなかった。

1.4.1.1.4 間質性肺疾患

間質性肺疾患に関連する副作用について 55 件を入手した。事象の抽出条件は、SMQ：「間質性肺疾患（狭域）」に含まれる事象とした。

副作用の内訳は、間質性肺疾患 52 件、肺胞蛋白症、びまん性肺胞障害、肺臓炎各 1 件であった。死亡に至った副作用は 7 件（間質性肺疾患 5 件、びまん性肺胞障害、肺臓炎各 1 件）であった。

1.4.1.2 重要な潜在的リスク

1.4.1.2.1 精神神経障害

精神神経障害に関連する副作用について 77 件を入手した。事象の抽出条件は、高位グループ用語（HLGT）：「精神的機能障害」に含まれる事象、PT：幻覚、触覚性幻覚、幻視、混合性幻覚、幻嗅、体感幻覚、共感覚性幻覚、幻聴、幻味とした。

主な副作用は、認知障害 25 件、認知症、幻覚各 14 件、記憶障害 10 件、健忘 5 件であった。死亡に至った副作用はなかった。

1.4.1.2.2 虚血性心疾患

虚血性心疾患に関連する副作用について 20 件を入手した。事象の抽出条件は、SMQ：「心筋梗塞（狭域）」、「その他の虚血性心疾患（狭域）」に含まれる事象とした。

副作用の内訳は、心筋梗塞、狭心症各 7 件、急性心筋梗塞、心筋虚血各 2 件、プリンツメタル狭心症、不安定狭心症各 1 件であった。死亡に至った副作用は 6 件（心筋梗塞 4 件、狭心症、急性心筋梗塞各 1 件）であった。

1.4.1.3 重要な不足情報

該当なし。

1.4.1.4 注目すべき事象

使用上の注意から予測できない副作用のうち、本剤において特に注目している肝機能障害、心不全、重症皮膚副作用の集積状況を 1.4.1.4.1～1.4.1.4.3 に記載する。

1.4.1.4.1 肝機能障害

肝機能障害に関連する副作用について 425 件を入手した。事象の抽出条件は、SMQ:「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸(狭域)」,「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害(狭域)」,「非感染性肝炎(狭域)」,「肝臓関連臨床検査、徴候および症状(狭域)」に含まれる事象(ただし、PT:腹水、固定姿勢保持困難、非経口栄養関連肝障害、放射線肝炎は除外)とした。

主な副作用は、肝機能異常 260 件、肝障害 53 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 25 件、肝機能検査値上昇 20 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 19 件であった。死亡に至った副作用は 6 件(肝機能異常 2 件、肝不全、急性肝不全、劇症肝炎、急性肝炎各 1 件)であった。

1.4.1.4.2 心不全

心不全に関連する副作用について 51 件を入手した。事象の抽出条件は、SMQ:「心不全(狭域)」に含まれる事象とした。

副作用の内訳は、心不全 34 件、急性心不全 6 件、うっ血性心不全 5 件、肺水腫 3 件、慢性心不全、駆出率減少、左室不全各 1 件であった。死亡に至った副作用は 10 件(心不全 8 件、うっ血性心不全、急性心不全各 1 件)であった。

1.4.1.4.3 重症皮膚副作用

重症皮膚副作用について 28 件を入手した。事象の抽出条件は、SMQ:「重症皮膚副作用(狭域)」に含まれる事象とした。

副作用の内訳は、スティーヴンス・ジョンソン症候群 11 件、多形紅斑 10 件、中毒性皮疹、全身性剥脱性皮膚炎各 2 件、中毒性表皮壊死融解症、水疱性皮膚炎、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応各 1 件であった。死亡に至った副作用は 3 件(スティーヴンス・ジョンソン症候群 2 件、全身性剥脱性皮膚炎 1 件)であった。

1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

1.4.2.1 長期特定使用成績調査 [XTA001]

安全性解析対象症例 1006 例中 361 例に 528 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 35.88% であった。SOC 別の主な副作用(3%以上)は、「一般・全身障害および投与部位の状態」15.31% (154 例),「代謝および栄養障害」9.84% (99 例),「胃腸障害」5.86% (59 例),「神経系障害」3.38%

(34 例) であった。PT 別の主な副作用 (1%以上) は、倦怠感 12.33% (124 件)、食欲減退 8.85% (89 件)、悪心 2.39% (24 件)、疲労 2.29% (23 件)、肝機能異常 1.39% (14 件)、浮動性めまい及び高血圧が各 1.09% (11 件) であった (別紙様式 15)。

有害事象共通用語規準 (CTCAE) グレード別の副作用発現状況では、グレード 3 以上の主な副作用 (5 件以上) は、食欲減退 16 件、前立腺癌及び倦怠感各 8 件、貧血 7 件、高血圧 6 件であった。

副作用の発現時期別での副作用発現割合は 4 週以下の区分で 2.39%~5.37%、4 週超 8 週以下では 1.61%~3.52%、8 週超 12 週以下では 0.13%~1.62%、12 週超 24 週以下では 1.66%~4.56%、24 週超では 13.05% であった。24 週を超えた時期にのみ発現が認められた重篤な副作用は脳梗塞、狭心症が各 2 例、敗血症、細菌性関節炎、癌疼痛、糖尿病、血栓性脳梗塞、大動脈解離、ショックが各 1 例であった。

副作用発現に影響を及ぼす要因について患者背景別に検討したところ、「年齢区分 1 (55 歳未満, 55 歳以上 65 歳未満, 65 歳以上 75 歳未満, 75 歳以上 85 歳未満及び 85 歳以上の 5 区分)」

(Cochran-Armitage 検定 : $P = 0.026$) , 「年齢区分 2 (65 歳未満及び 65 歳以上の 2 区分)」 (Fisher : $P = 0.013$) , 「体重 (40 kg 未満, 40 kg 以上 50 kg 未満, 50 kg 以上 60 kg 未満, 60 kg 以上 70 kg 未満及び 70 kg 以上の 5 区分)」 (カイ二乗検定 : $P = 0.009$, Cochran-Armitage 検定 : $P = 0.004$) , 「体格指数 (BMI) (18.5 kg/m² 未満, 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満, 25.0 kg/m² 以上 30.0 kg/m² 未満及び 30.0 kg/m² 以上の 4 区分)」 (カイ二乗検定 : $P = 0.043$, Cochran-Armitage 検定 : $P = 0.007$) , 「合併症の有無」 (Fisher : $P < 0.001$) , 「既往歴の有無」 (Fisher : $P = 0.007$) , 「本剤投与開始時の心機能障害の有無」 (Fisher : $P = 0.035$) で有意であった。「年齢区分 1」「年齢区分 2」とともに「年齢区分 1」の「55 歳未満」を除き、年齢が高い区分ほど副作用発現割合が高かった。「体重」の各区分では「40 kg 未満」, 「70 kg 以上」が他の区分と比べ副作用発現割合が低かった。

「BMI」の各区分では BMI の数値が低い区分ほど副作用発現割合が高かった。「合併症の有無」別では「合併症あり」が、また、「既往歴の有無」別では「既往歴あり」の各区分の副作用発現割合が高かった。

発現割合が高く、特定事象として設定した「倦怠感」, 「食欲減退」, 「悪心」, 「疲労」について検討した。各特定事象の CTCAE グレード 3 以上の発現割合は「倦怠感」6.45% , 「食欲減退」17.98% , 「疲労」4.35% , 「悪心」8.33% であり、各特定事象ともグレード 3 以上の割合はグレード 2 以下の割合よりも高くなかった。これらは化学療法歴の有無別においても同様であった。各特定事象の時期別発現状況では半数近くは本剤投与開始 4 週以内に発現していた。各特定事象の転帰の多くは回復又は軽快であった。

「重要な特定されたリスク」として定められた「痙攣発作」, 「血小板減少」, 「CYP2C8 阻害剤との相互作用」, 並びに「重要な潜在的なリスク」として定められた「精神神経障害」の定義を表 8 に示す。

表 8 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的なリスクの定義

安全性検討事項	定義 (MedDRA/J 検索方法)
重要な特定されたリスク	
痙攣発作	痙攣 (SMQ 狭域)
血小板減少	血小板減少症 (HLT), 造血障害による血小板減少症 (SMQ 狭域), 出血関連用語 (臨床検査用語を除く) (SMQ 狭域)
CYP2C8 阻害剤との相互作用†	定義せず
重要な潜在的リスク	
精神神経障害‡	精神的機能障害 (HLT), 幻覚 (PT), 触覚性幻覚 (PT), 幻視 (PT), 幻嗅 (PT), 体感幻覚 (PT), 共感覚性幻覚 (PT), 幻聴 (PT), 幻味 (PT)

†: 収集した副作用のうち「薬物相互作用」を含む PT に該当する事象はなかった。

‡: 収集した事象のうち PT「混合性幻覚」に該当する事象はなかった。

「重要な特定されたリスク」及び「重要な潜在的なリスク」の定義に該当した事象の副作用発現割合は血小板減少 0.90% (9 例: 重篤 3 例, 非重篤 6 例) が最も高く, 次いで痙攣発作 0.20% (2 例: すべて非重篤), 精神神経障害 0.10% (1 例: 非重篤) であり, CYP2C8 阻害剤との相互作用の発現はなかった (別紙様式 12)。

痙攣発作の素因を有する患者及び痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を使用している患者を以下のように定義し, 定義に該当する痙攣発作の発現状況を確認した。

- 痙攣発作の素因を有する患者
 - 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
 - 脳損傷, 脳卒中等の合併若しくはこれらの既往歴のある患者又は痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を投与中の患者等の痙攣発作を起こしやすい患者
- 痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を使用している患者
 - イクスタンジ長期特定使用成績調査 [XTA001] 実施要綱第 4 版 Appendix I: 痙攣発作の閾値を低下させる主な薬剤を使用している患者

痙攣発作の素因を有する患者 173 例での痙攣発作の発現割合は 0.58% (1/173 例) であり, 痙攣発作発生の素因を有する患者を対象に痙攣発現割合を評価するために実施した海外製造販売後試験 [CL-0403] での痙攣発作の発現割合 2.2% (8/366 例) よりも発現割合は低かった。痙攣発作の素因を有する患者 173 例のうち, 減量, 休薬, 中止を要した症例割合は 82.08% (142/173 例) であった。

痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を使用している患者 228 例での痙攣発作の発現割合は 0.44% (1/228 例) であった。痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を使用している患者のうち, 減量, 休薬, 中止を要した症例割合は 78.95% (180/228 例) であった。

痙攣発作を発現した症例数は 2 例と少なく, 痙攣発作の素因を有する患者, 痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を併用している患者においても, 発現割合が高くないことを確認した。

1.4.2.2 製造販売後臨床試験 [CL-0111]

製造販売後臨床試験 [CL-0111] は、日本人去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした、非盲検非対照用量漸増試験であり、2012 年 7 月 12 日データカットオフで得られたデータに基づき初回承認申請を実施した。初回承認取得に伴い製造販売後臨床試験へ移行した。

本試験は、用量漸増コホート及び症例追加コホートから構成された。用量漸増コホートの用法・用量は、本剤 80, 160 又は 240 mg/日を単回経口投与後 6 日間の経過観察を経て（単回投与期）80 又は 160 mg/日の 1 日 1 回 84 日（12 週）間投与（連続投与期）とし、症例追加コホートの用法・用量は、160 mg/日を 1 日 1 回経口投与とした（反復投与期）。用量漸増コホートの次用量への移行判断は、ある用量の忍容性が確認された後に行い、160 mg 群の忍容性が確認された後に症例追加コホートを開始した。

本試験の結果は、初回承認申請に用いられた 2012 年 7 月 12 日データカットオフ以降、2013 年 7 月 1 日データカットオフ及び試験終了日である 2014 年 7 月 2 日の 2 回においてアップデートされている。

2012 年 7 月 12 日データカットオフから、2013 年 7 月 1 日データカットオフの結果を以下に示す。症例追加コホートにおいて、死亡に至った有害事象が 1 例認められ、これは播種性血管内凝固（DIC）によるもので治験薬投与との関連はないと判断された。重篤な有害事象が 4 例に 5 件認められ、1 例は DIC による死亡例、他の 3 例はそれぞれ、癌疼痛による治験薬投与中止、単麻痺、並びに食欲減退及び DIC であった。

2013 年 7 月 1 日データカットオフから試験終了日までの結果を以下に示す。用量漸増コホートにおいて、死亡に至った有害事象として、原因不明の死亡が 1 例認められたが、治験薬投与との関連はないと判断された。なお、原因不明の死亡以外に重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

本試験に関する最終的な安全性（2014 年 7 月 2 日）は、2012 年 7 月 12 日データカットオフ及び 2013 年 7 月 1 日データカットオフと同様であり、特に本剤長期投与に伴う、新たな安全性上の徴候は認められなかった。

製造販売後臨床試験に移行した 2 例について、移行後に副作用の発現は認められなかった（別紙様式 15）。

1.4.2.3 製造販売後臨床試験 [CL-0231]

製造販売後臨床試験 [CL-0231] は、化学療法未施行の進行性転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象として、本剤 160 mg を経口投与した際の有効性及び安全性を検討した国際共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。2013 年 9 月 16 日データカットオフで得られたデータに基づき「効能・効果に関連する使用上の注意」等に関する添付文書改訂希望書を提出した。改訂の了承とともない、製造販売後臨床試験へ移行している。また、2013 年 9 月 16 日データカットオフで得られた主要評価項目（OS 及び rPFS）結果について、本剤にプラセボを上回る臨床的有用性が認められたことから、独立データモニタリング委員会は二重盲検期中止を勧告した。これを受けて、

本剤を投与されている全患者及びプラセボの投与を受けている又は受けていた全患者に対し、非盲検下で本剤の投与を受けて本試験を継続する機会を提供した。

本試験の最終的な安全性として、2019年2月14日（試験終了日）までの結果を以下に示す。

2013年9月16日データカットオフ（「効能・効果に関連する使用上の注意」改訂時に使用）では、本剤群及びプラセボ群の2群を比較した。一方、製造販売後臨床試験移行後の2019年2月14日までの時点では、上記2群に加え、プラセボクロスオーバー（二重盲検期にプラセボの投与を受け、同意取得ののち非盲検期に本剤を投与された患者）群を含む3群を比較している。なお、安全性解析対象集団は、本剤群、プラセボ群及びプラセボクロスオーバー群でそれぞれ、871例、844例及び234例であった。

有害事象の発現割合は、本剤群、プラセボ群及びプラセボクロスオーバー群でそれぞれ、98.4%（857/871例）、93.7%（791/844例）及び90.6%（212/234例）であった。有害事象のうち、高い割合でみられたPTは、疲労（本剤群：38.3% [334/871例]、プラセボ群：26.1% [220/844例]、プラセボクロスオーバー群：26.9% [63/234例]、以下同順）、背部痛（32.5% [283/871例]、22.4% [189/844例]、13.7% [32/234例]）、悪心（24.3% [212/871例]、22.7% [192/844例]、15.4% [36/234例]）及び便秘（25.5% [222/871例]、17.4% [147/844例]、17.1% [40/234例]）であった。

グレード3以上の有害事象の発現割合は、本剤群及びプラセボクロスオーバー群でそれぞれ、53.4%（465/871例）及び55.1%（129/234例）とほぼ同様であったのに対し、プラセボ群では37.7%（318/844例）であった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤群及びプラセボクロスオーバー群でそれぞれ、44.1%（384/871例）及び44.4%（104/234例）とほぼ同様であったのに対し、プラセボ群では27.1%（229/844例）であった。死亡に至った有害事象の発現割合は、本剤群、プラセボ群及びプラセボクロスオーバー群でそれぞれ、6.9%（60/871例）、3.8%（32/844例）及び13.7%（32/234例）であった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群、プラセボ群及びプラセボクロスオーバー群でそれぞれ、24.3%（212/871例）、25.8%（218/844例）及び31.2%（73/234例）であった。治験薬投与に関連する有害事象の発現割合は、本剤群、プラセボ群及びプラセボクロスオーバー群でそれぞれ、66.5%（579/871例）、50.1%（423/844例）及び50.9%（119/234例）であった。

なお、ITT集団（本剤群：872例、プラセボ群：845例、プラセボクロスオーバー群：234例）における死亡患者総数は、本剤群、プラセボ群及びプラセボクロスオーバー群でそれぞれ、699/872例（80.2%）、550/845例（65.1%）及び166/234例（70.9%）であった。最も多かった死亡理由は病状進行によるものであり、本剤群、プラセボ群及びプラセボクロスオーバー群でそれぞれ、591/872例（67.8%）、472/845例（55.9%）及び144/234例（61.5%）であった。

本剤の投与は、良好な忍容性及び安全であることが示され、これは「効能・効果に関連する使用上の注意」の改訂時に示した結果と同様であった。また、新たな安全性上の徴候も認められなかった。

製造販売後臨床試験に移行した日本人33例について、移行後は4例に副作用が認められ、副作用発現割合は12.12%であった（別紙様式15）。

1.4.2.4 製造販売後臨床試験 [MA-3051]

製造販売後臨床試験 [MA-3051] は、ビカルタミドと ADT による複合アンドロゲン遮断 (CAB) 療法中に再燃した去勢抵抗性前立腺癌患者を対象として、本剤 40 mg を 1 日 1 回 4 カプセル又はフルタミド錠 125 mg を 1 日 3 回毎食後に 1 錠経口投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同無作為化非盲検実薬対照試験である。本剤又はフルタミドを無作為に割り付け、これを 1st line 抗アンドロゲン交替療法 (AAT) とし、PSA 再燃、PSA 再燃以外による病勢進行、又は有害事象による投与中止等、試験実施計画書で規定された基準に合致した場合、1st line AAT から 2nd line AAT (1st line AAT で投与した治験薬とは別の治験薬) へ移行できることとした。

本剤を 1st line AAT として投与された患者における安全性の結果を以下に示す。

有害事象の発現割合は 92.2% (94/102 例)、治験薬投与に関連する有害事象の発現割合は 65.7% (67/102 例) であった。発現割合が 10%以上の有害事象は、上咽頭炎 22.5% (23/102 例)、転倒 17.6% (18/102 例)、背部痛 14.7% (15/102 例)、倦怠感 14.7% (15/102 例)、疲労 14.7% (15/102 例)、便秘 13.7% (14/102 例)、高血圧 12.7% (13/102 例) 及び食欲減退 10.8% (11/102 例) であった。死亡に至る有害事象として前立腺癌が 1 例報告されたが、治験薬投与との関連はないと判断された。重篤な有害事象の発現割合は 28.4% (29/102 例) であり、2 例以上報告された重篤な有害事象は、脳梗塞 2.9% (3/102 例) 及び脊椎圧迫骨折 2.0% (2/102 例) であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は 18.6% (19/102 例) であり、2 例以上報告された投与中止に至った有害事象は脳梗塞 2.0% (2/102 例) であった。投与中止に至った重篤な有害事象の発現割合は 13.7% (14/102 例) であり、2 例以上報告された投与中止に至った重篤な有害事象は脳梗塞 2.0% (2/102 例) であった。2 例以上に認められたグレード 3 又は 4 に該当する臨床検査値は、白血球数、ヘモグロビン、AST 及び ALT (いずれもグレード 3 で発現割合 2.0% [2/102 例]) であった。肝機能検査において臨床的に意味のある臨床検査値の発現割合は、ALT> 3 x ULN 及び> 5 x ULN がそれぞれ 2.9% (3/102 例) 及び 2.0% (2/102 例)、AST> 3 x ULN 及び> 5 x ULN がそれぞれ 2.9% (3/102 例) 及び 2.0% (2/102 例)、並びに ALP> 1.5 x ULN が 7.8% (8/102 例) であった。

本剤を 2nd line AAT として投与された患者における安全性の結果を以下に示す。

有害事象の発現割合は 87.1% (74/85 例)、治験薬投与に関連する有害事象の発現割合は 58.8% (50/85 例) であった。発現割合が 10%以上の有害事象は、倦怠感 20.0% (17/85 例)、上咽頭炎 14.1% (12/85 例) 及び転倒 11.8% (10/85 例) であった。死亡に至る有害事象として小脳出血が 1 例報告されたが、治験薬投与との関連はないと判断された。重篤な有害事象の発現割合は 21.2% (18/85 例) であり、2 例以上報告された重篤な有害事象は、癌疼痛、肺の悪性腫瘍、大腸ポリープ、及び肝機能異常 (いずれも 2.4% [2/85 例]) であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は 8.2% (7/85 例) であり、2 例以上報告された事象はなかった。投与中止に至った重篤な有害事象の発現割合は 3.5% (3/85 例) であり、2 例以上報告された事象はなかった。2 例以上に認められたグレード 3 又は 4 に該当する臨床検査値は、ヘモグロビン及び ALP (いずれもグレード 3 で発現割合 2.4% [2/85 例]) であった。肝機能検査において臨床的に意味のある臨床検査値の発

現割合は、ALT> 3 x ULN が 4.7% (4/85 例)、AST> 3 x ULN 及び> 5 x ULN がそれぞれ 3.5% (3/85 例) 及び 1.2% (1/85 例)、並びに ALP> 1.5 x ULN が 11.8% (10/85 例) であった。

フルタミドを 1st line AAT として投与された患者における安全性の結果を以下に示す。

有害事象の発現割合は 76.0% (79/104 例)、治験薬投与に関連する有害事象の発現割合は 44.2% (46/104 例) であった。発現割合が 10%以上の有害事象は、上咽頭炎 16.3% (17/104 例) 及び下痢 11.5% (12/104 例) であった。死亡に至る有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は 14.4% (15/104 例) であり、2 例以上報告された重篤な有害事象は肺炎 1.9% (2/104 例) であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は 13.5% (14/104 例) であり、2 例以上報告された投与中止に至った有害事象は、ALT 増加及び肝機能異常 (いずれも 2.9% [3/104 例])、腹部不快感、AST 増加及び食欲減退 (いずれも 1.9% [2/104 例]) であった。投与中止に至った重篤な有害事象の発現割合は 2.9% (3/104 例) であり、2 例以上報告された事象はなかった。2 例以上に認められたグレード 3 又は 4 に該当する臨床検査値は、ALP (グレード 3 で発現割合 2.9% [3/104 例]) であった。肝機能検査において臨床的に意味のある臨床検査値の発現割合は、ALT> 3 x ULN が 2.9% (3/104 例)、AST> 3 x ULN が 1.9% (2/104 例) 及び ALP> 1.5 x ULN が 10.6% (11/104 例) であった。

フルタミドを 2nd line AAT として投与された患者における安全性の結果を以下に示す。

有害事象の発現割合は 70.8% (34/48 例)、治験薬投与に関連する有害事象の発現割合は 25.0% (12/48 例) であった。発現割合が 10%以上の有害事象は、下痢 12.5% (6/48 例) であった。死亡に至る有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は 8.3% (4/48 例) であり、2 例以上報告された事象はなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は 6.3% (3/48 例) であり、2 例以上報告された事象はなかった。投与中止に至った重篤な有害事象の発現割合は 2.1% (1/48 例) であった。2 例以上に認められたグレード 3 又は 4 に該当する臨床検査値は、クレアチニン (グレード 3 で発現割合 4.2% [2/48 例]) であった。肝機能検査において臨床的に意味のある臨床検査値の発現割合は、AST> 3 x ULN が 2.1% (1/48 例) 及び ALP> 1.5 x ULN が 12.5% (6/48 例) であった。

本剤+ADT 及びフルタミド+ADT は良好な忍容性が認められ、本試験での本剤の全体的な安全性プロファイルは、去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした他臨床試験とおおむね一致しており、新たな安全性上の兆候も認められなかった。

なお、本試験における副作用・感染症の発現状況を別紙様式 15 に示した。

1.4.3 安全性に関する措置

1.4.3.1 国内

再審査期間中に国内における緊急安全性情報、安全性速報、安全性に起因する回収及び出荷停止等の措置は取られなかった。

1.4.3.2 国外

再審査期間中に PMDA に報告した措置報告の一覧を別紙様式 13 に示した。そのうち安全性に関するものは 40 件 40 報であった。

1) 識別番号：G-14000965

欧州連合にて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。

- 「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に「殺細胞性化学療法との相互作用の安全性及び有効性は確立していない。臨床試験においてドセタキセル静注の薬物動態に対して本剤による臨床的に意味のある変化は認められなかったものの、ドセタキセルによる好中球減少の頻度が上昇する可能性は否定できない。」を追記。
- 「4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction」の項に「臨床試験においてドセタキセル静注の薬物動態に対して臨床的に意味のある変化は認められなかった。」を追記。

本改訂は、本剤との併用におけるドセタキセルによる好中球減少の頻度上昇に関する注意喚起であるが、臨床試験における好中球減少の発現頻度は国内のドセタキセル添付文書での好中球減少の発現頻度と乖離はなく、ドセタキセルの薬物動態への影響も臨床的な意味があるものではなかったことから、新たな安全対策を講じる必要はないと判断した。

2) 識別番号：G-14001005

欧州連合にて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。

- 「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に「Androgen deprivation therapy may prolong the QT interval: In patients with a history of or risk factors for QT prolongation and in patients receiving concomitant medicinal products that might prolong the QT interval (see section 4.5) physicians should assess the benefit risk ratio including the potential for Torsade de pointes prior to initiating Xtandi.」を追記。

本改訂は、欧州医薬品庁（EMA: European Medicines Agency）がアンドロゲン除去療法に用いられる全ての薬剤に対して追記を推奨したものであった。

国内市販後において本報告時点までに収集された QT 延長に関連する副作用は、心電図 QT 延長（非重篤）及び心停止各 1 例であった。心停止の 1 例は心電図等の情報が不足しており QT 延長の発現の有無は確認できなかった。国内では既に使用上の注意の「その他の副作用」の項に「心電図 QT 延長」を記載して注意喚起を行っていたことから、新たな安全対策を講じる必要はないと判断した。

3) 識別番号：G-15000042

欧州連合にて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。

- 「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に「Posterior reversible encephalopathy syndrome: There have been rare reports of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in patients receiving Xtandi (see section 4.8). PRES is a rare, reversible, neurological disorder which can present with rapidly evolving symptoms including seizure, headache, confusion, blindness, and other

visual and neurological disturbances, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES requires confirmation by brain imaging, preferably magnetic resonance imaging (MRI).

Discontinuation of Xtandi in patients who develop PRES is recommended.」を追記。

本改訂は、企業中核データシート（CCDS: Company Core Data Sheet） version 1.2 を反映したものであった。

国内では使用上の注意の「重大な副作用」の項に「可逆性後白質脳症症候群（PRES）」を記載して注意喚起することを PMDA へ相談したが、改訂不要となった。なお、相談後、本報告時点までに PRES の国内症例の集積はなかった。

4) 識別番号：G-15000282

欧州連合にて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。

- 「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に「Hypersensitivity reactions: Hypersensitivity reactions manifested by symptoms including, but not limited to, tongue oedema, lip oedema and pharyngeal oedema have been observed with enzalutamide (see section 4.8).」を追記。

本改訂は、Periodic Safety Update Report (PSUR, 21 December 2013 - 30 August 2014) を EMA が評価し、添付文書への追記を推奨したものであった。

本報告時点までに本剤との因果関係が否定できない過敏症反応として、発疹等の皮膚関連事象が多く集積されたほか、舌浮腫、口唇浮腫、咽頭浮腫の集積があった。なお、アナフィラキシーの根拠となる症例の集積はなかった。国内では既に使用上の注意の「その他の副作用」の項に過敏症反応のうち皮膚関連事象である「発疹」、「紅斑」、「斑状丘疹状皮疹」を記載して注意喚起を行っていることから、新たな安全対策を講じる必要はないと判断した。

5) 識別番号：G-15000503

米国にて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。

- 「5 WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項に「Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): There have been reports of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in patients receiving XTANDI [see Adverse Reactions (6.2)]. PRES is a neurological disorder which can present with rapidly evolving symptoms including seizure, headache, lethargy, confusion, blindness, and other visual and neurological disturbances, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES requires confirmation by brain imaging, preferably magnetic resonance imaging (MRI). Discontinue XTANDI in patients who develop PRES.」を追記。

本改訂は、識別番号：G-15000042 に関連した内容であった。

6) 識別番号：G-15000818

オーストラリアにて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容のうち QT 延長, PRES, 過敏症反応については「PRECAUTIONS」の項にそれぞれ識別番号：G-14001005, G-15000042, G-15000282 と同一の内容が追記された。その他の改訂内容は以下のとおりであった。

- 「PRECAUTIONS」の項に「Hypertension: In the two randomized trials, hypertension was reported in 11% of patients receiving XTANDI and 4% of patients receiving placebo. The difference in frequency

of hypertensive events between the enzalutamide and placebo-treated groups was larger in the PREVAIL trial (13.9% enzalutamide; 4.7% placebo) than in the AFFIRM trial (7% enzalutamide; 3.2% placebo). No patients experienced hypertensive crisis. Medical history of hypertension was balanced between arms. Hypertension led to study discontinuation in < 1% of patients in each arm.」を追記。

- 「PRECAUTIONS」の項に「Risk of second malignancy: In the PREVAIL study, the event rate of second malignancy was higher in the enzalutamide arm (1.9 events per 100 patient-years; median follow-up time was 17.1 months) than the placebo arm (0.7 events per 100 patient-years; median follow-up time was 5.4 months). Median time to onset of second malignancy, excluding nonmelanoma skin cancer, was 267 days (range 8 to 856 days) in the enzalutamide group and 229 days (range 15 to 454 days) in the placebo group.」を追記。
- 「ADVERSE EFFECTS」の項から「PRECAUTIONS」の項へ「Falls and fall-related injuries」に関する注意喚起を移動。
- 「ADVERSE EFFECTS」の「Clinical trial experience」の項に「asthenia/fatigue」, 「anxiety」, 「restless legs syndrome」, 「amnesia」, 「gynaecomastia」を追記。
- 「ADVERSE EFFECTS」の「Post Marketing Experience」の項に「myalgia」, 「muscle spasms」, 「muscular weakness」, 「back pain」, 「Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome」を追記。

本改訂は、化学療法未施行去勢抵抗性前立腺癌の追加適応承認に伴う添付文書の改訂であった。高血圧及びQT延長については、国内において、臨床的に重要なものではなく、発現割合に大きな変化はなかった。国内では既に使用上の注意の「その他の副作用」の項に「高血圧」, 「心電図QT延長」を記載して注意喚起を行っている。第2原発性悪性疾患については、PMDAからの照会に対し、臨床試験の結果から本剤と第2原発性悪性疾患に明らかな関連性はないと回答した。なお、本報告時点までに根拠となる国内症例の集積はなかった。以上のことから、新たな安全対策を講じる必要はないと判断した。

7) 識別番号 : G-15000819

韓国にて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。

- 「1. Warning」の項に「Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): There have been rare reports of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in patients receiving enzalutamide. Discontinuation of enzalutamide in patients who develop PRES is recommended.」を追記。
- 「4. Adverse Reactions」の項に「There have been rare reports of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in patients receiving enzalutamide. Discontinuation of enzalutamide in patients who develop PRES is recommended.」を追記。
- 「5. General Precautions」の項において、重度肝機能障害患者における注意を修正し、用量調整が不要な肝障害程度に“moderate”, “severe”, “Child-Pugh Class C”を追加。
- 「6. Drug interaction」の項にリファンピシンとの薬物相互作用試験の結果, CYP1A2 若しくは CYP2C8 substrates との薬物相互作用について臨床的意義がない旨を追記。

本改訂は、CCDS version 1.2 を反映したものであった。

本改訂のうち PRES に関する改訂は、識別番号：G-15000042 に関連した内容であった。

肝機能障害患者に対する注意については、国内では PMDA に相談の結果、使用上の注意の「慎重投与」の項より「重度の肝機能障害のある患者〔本剤は肝臓で代謝を受けるため、血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕」の記載を削除するとともに「薬物動態」の項の改訂を行った。

リファンピシン及び CYP2C8 誘導体との相互作用については、国内では PMDA に相談の結果、使用上の注意の「相互作用」の「併用注意」の項の CYP2C8 誘導剤の「臨床症状・措置方法」について「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 AUC_{inf} は単独投与時と比べ 0.63 倍に低下した。」を追記する改訂を行った。また、本剤と CYP1A2 誘導体との相互作用については、本報告時点までに国内症例の集積はなかった。以上のことから、新たな安全対策を講じる必要はないと判断した。

8) 識別番号：G-15000918

香港にて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号：G-14001005、G-15000042、G-15000282 と同一の内容であった。

9) 識別番号：G-16000051

フィリピンにて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号：G-15000042 と同一の内容であった。

10) 識別番号：G-17000121

シンガポールにて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。

- 「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に既に注意喚起済みの痙攣発作について、「イクスタンジ服用中に痙攣発作が発現した場合には投与を中止する。」を追記。
- 「4.6 Fertility, pregnancy and lactation」の項に既に注意喚起済みの妊娠について、「妊娠中の女性がイクスタンジを服用することによって胎児に有害な影響が生じる、あるいは妊娠の継続が不可能になるおそれがある。」、授乳について、「エンザルタミドのヒト乳汁中への移行について知見はないが、ラット乳汁中にエンザルタミド又はその代謝産物が認められた。」を追記。
- 「5.3 Preclinical safety data」の項にラットにおける胎仔及び乳汁中への移行に関するデータを追記。

本改訂は、CCDS version 1.3 を反映したものであった。

国内では痙攣発作については使用上の注意の「慎重投与」、「臨床成績」の項へ記載、「重大な副作用」の項で既に注意喚起済みの痙攣発作について「また、痙攣発作があらわれた患者では本剤を再投与しないこと。」を追記、妊娠・授乳については使用上の注意の「禁忌」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項へ記載して注意喚起をすることを PMDA へ相談したが、改訂不要となった。

11) 識別番号：G-17000210

インドにて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号：G-15000042 と同一の内容であった。

12) 識別番号：G-17000423

欧州連合にて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容のうち妊娠・授乳及びラットにおける胎仔及び乳汁中への移行に関するデータについては識別番号：G-17000121 と同一の内容であった。その他の改訂内容は以下のとおりであった。

- 「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に既に注意喚起済みの痙攣発作について、「痙攣発作が発現した場合、イクスタンジの投与継続については患者ごとに検討を行う。」を追記。
- 「4.8 Undesirable effects」の項に既に注意喚起済みの痙攣発作について、AFFIRM 試験では化学療法施行患者 800 例中 7 例 (0.9%) に痙攣発作が発現した旨、単群試験 (UPWARD 試験) では 366 例中 8 例 (2.2%) に痙攣発作が発現した (投与期間中央値：9.3 カ月) 旨を追記。

本改訂は、識別番号：G-17000121 に関連した内容であった。

13) 識別番号：G-17000446

米国にて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。

- 「5 WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項に既に注意喚起済みの痙攣発作について、「イクスタンジ投与患者 366 例中 8 例 (2.2%) に痙攣発作が発現し、8 例中 3 例はイクスタンジ継続投与により痙攣発作を再発した。抗てんかん薬がイクスタンジによる発作を予防するかどうかは不明である。当該試験の患者 366 例は痙攣発作の素因 (痙攣発作の閾値を低下させる薬剤の使用 [~54%], 外傷性脳/頭部損傷の既往 [~28%], 脳血管発作又は一過性脳虚血発作の既往 [~24%], アルツハイマー病, 前立腺癌による髄膜腫又は軟髄膜疾患, 過去 12 カ月以内の原因不明の意識消失, 痙攣発作の既往, 脳占拠性病変, 動静脈奇形, 脳感染の既往 [全て 5%未満]) を 1 つ以上有しており、2 つ以上有していた患者は約 17%であった。」を追記。

本改訂は、識別番号：G-17000121 に関連した内容であった。

14) 識別番号：G-17000754

韓国にて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。

- 「1. Warning」の項に既に注意喚起済みの痙攣発作について、「イクスタンジ服用中に痙攣発作が発現した場合には投与を中止する。」を追記。
- 「4. Adverse Reactions」の項に既に注意喚起済みの痙攣発作について、「痙攣発作の素因を有する患者の痙攣発作の発現頻度を検討した単群試験 (UPWARD 試験) においてエンザルタミド投与患者 366 例中 8 例 (2.2%) に痙攣発作が発現した。」を追記。
- 「7. Use during pregnancy or lactation」の項に既に注意喚起済みの妊婦について、妊娠中の女性がイクスタンジを服用することによって胎児に有害な影響が生じる、あるいは妊娠の継続が不可能になるおそれがある旨、授乳について、エンザルタミドのヒト乳汁中への移行について知見はないが、ラット乳汁中にエンザルタミド又はその代謝物が認められた旨を追記。

本改訂は、識別番号：G-17000121 に関連した内容であった。

15) 識別番号：G-18000305

米国にて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。

- 「5 WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項に「過敏症：無作為化臨床試験 4 試験において、エンザルタミドの投与により、顔面浮腫（0.5%）、舌浮腫（0.1%）、口唇浮腫（0.1%）等の過敏症反応が認められている。市販後の症例で、咽頭浮腫が報告されている。過敏症の症状が発現した場合には、イクスタンジを一時的に中止し、速やかに医師の診察を受けるように指導する。重篤な過敏症反応が発現した場合は、イクスタンジを永久に中止する。」を追記。
- 「5 WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項に「虚血性心疾患：無作為化プラセボ対照臨床試験 3 試験の併合データにおいて、虚血性心疾患の発現割合はイクスタンジ群の患者でプラセボ群の患者よりも高かった（2.7%対 1.2%）。グレード 3-4 の虚血性事象はイクスタンジ群の患者の 1.2%で発現し、これに対してプラセボ群では 0.5%であった。死亡に至った虚血性事象は、イクスタンジ群の患者の 0.4%で報告され、これに対してプラセボ群では 0.1%であった。虚血性心疾患の兆候及び症状をモニターし、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの心血管リスク要因を適切に管理する。グレード 3-4 の虚血性心疾患が発現した場合はイクスタンジを中止する。」を追記。
- 「5 WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項に「転倒及び骨折：イクスタンジを投与された患者において転倒や骨折が発現した。転倒と骨折のリスクについて患者を評価する。確立された治療ガイドラインに従って骨折リスクのある患者を監視及び管理し、骨を標的とした薬物の使用を検討する。無作為化プラセボ対照臨床試験 3 試験の併合データにおいて、転倒はイクスタンジ群の患者の 10%、プラセボ群の患者の 4%で発現した。転倒は意識消失や痙攣発作には関連していなかった。骨折はイクスタンジ群の患者の 8%、プラセボ群の患者の 3%で発現した。グレード 3-4 の骨折はイクスタンジ群の患者の 2%、プラセボ群の患者の 1%未満で発現した。イクスタンジ群の患者における、骨折発症までの中央値は 337 日（範囲：2～996 日）であった。定期的な骨密度評価及び骨を標的とした薬物による骨粗鬆症の治療は、この試験では行われていない。」を追記。
- 「5 WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項に「胚－胎児毒性：女性に対するイクスタンジの安全性及び有効性は確立されていない。動物を用いた生殖発生毒性試験及び作用機序から、イクスタンジを妊婦に投与した場合、胎児に害を及ぼし、流産を引き起こすおそれがある。生殖能力のある女性パートナーを有する男性患者には、エンザルタミドの投与中及び投与終了後 3 カ月間にわたり、有効な避妊法を実行するように指導する。妊娠中又は妊娠する可能性のある女性を取り扱うべきではない。」を追記。
- 「6 ADVERSE REACTIONS」の項に「過敏症」、「虚血性心疾患」、「転倒及び骨折」を追記。
本改訂は、CCDS version 1.3, 2.0, 3.0 等を反映したものであった。

国内では使用上の注意の「重大な副作用」の項に「過敏症」を記載、「その他の副作用」の項に「虚血性心疾患」を記載、「その他の副作用」の項において「脊椎圧迫骨折、骨折（病的骨折を除く）」を「骨折」に変更して注意喚起することを PMDA へ相談した結果、「その他の副作用」の項

において過敏症の症状の1つである「顔面浮腫」を追記、「骨折（病的骨折を除く）」を「骨折」に変更する改訂を行った。その他の相談内容については改訂不要となった。

16) 識別番号：G-18000564

欧州連合にて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。

- 「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に既に注意喚起済みの痙攣発作について、「痙攣発作の既往歴のある患者、又は基礎疾患に脳損傷、脳卒中、原発性脳腫瘍又は脳転移、アルコール中毒などの素因がある患者にイクスタンジを投与する際は注意すること。さらに、痙攣発作の閾値を低下させる併用薬剤を投与中の患者において、痙攣発作のリスクが増加するおそれがある。」を「エンザルタミドの使用は痙攣発作と関連している。」に変更。
- 「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に既に注意喚起済みの過敏症反応の症状である「発疹」、「顔面浮腫」を追記。
- 「4.7 Effects on ability to drive and use machines」の項において、「運転又は機械操作の危険性について、痙攣発作の既往歴又はその他の素因を有する患者に知らせること。」を「運転中又は機械操作中に精神医学的事象又は神経学的事象が発現する危険性について患者に知らせること。」に変更。
- 「4.8 Undesirable effects」の項に「顔面浮腫」、「虚血性心疾患」を追記。

本改訂のうち、「過敏症反応」、「虚血性心疾患」については識別番号：G-18000305に関連した内容であった。

国内では痙攣発作については既に使用上の注意の「重大な副作用」の項に注意喚起を行っている。運転又は機械操作に関する内容については既に注意喚起済みの使用上の注意の「重要な基本的注意」において運転及び機械操作に影響を及ぼし得る事象として「健忘、疲労、記憶障害、認知障害、注意力障害等」を追記して注意喚起することをPMDAへ相談したが、改訂不要となった。

17) 識別番号：AG-20000950

米国にて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。

- 「6 ADVERSE REACTIONS」の「6.2 Post-Marketing Experience」の項に「重症皮膚副作用（ステイーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）、多形紅斑、中毒性表皮壊死融解症（TEN）、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）、急性汎発性発疹性膿疱症（AGEP）を含む）」を追記。

本改訂は、CCDS version 6.0を反映したものであった。

国内では使用上の注意の「その他の副作用」の項に「重症皮膚副作用」を記載して注意喚起することをPMDAへ相談したが、改訂不要となった。

18) 識別番号：AG-20001027

タイにて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。

- 「4.8 Undesirable effects」の項に「重症皮膚副作用」及びその注釈「狭域 SMQ : Severe Cutaneous Adverse Reactions（重症皮膚副作用）」で評価される。急性汎発性発疹性膿疱症、水疱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、多形紅斑、剥脱性発疹、

スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）、中毒性皮疹が市販後に報告されている。」を追記。

本改訂は、識別番号：AG-20000950に関連した内容であった。

19) 識別番号：AG-20001405

欧州連合にて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。

- 「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に「第2原発性悪性疾患：臨床試験においてエンザルタミドによる治療を受けた患者で第2原発性悪性疾患が報告された。第III相試験においてエンザルタミドで治療された患者において最も頻度が高く報告され、プラセボと比較して多く発現した事象は膀胱癌（0.3%）、結腸腺癌（0.2%）、移行上皮癌（0.2%）、膀胱移行上皮癌（0.1%）であった。エンザルタミドによる治療中に消化管出血や肉眼的血尿などの兆候や排尿障害、尿意切迫などの症状がみられた場合、患者は速やかに主治医の診察を受けるよう勧告する。」を追記。

本改訂は、PROSPER試験の結果をEMAが評価し、添付文書への追記を推奨したものであった。

国内では第2原発性悪性疾患に関する有害事象は、本報告時点までに40件が集積された。主な事象は肺癌9件、胃癌6件、結腸癌5件であった。事象発現と本剤投与との関連性は明確ではなかった。また、前立腺癌に関する本剤以外の様々な治療（例えば、放射線療法）で第2原発性悪性疾患のリスクが高くなる可能性があることが明らかとなっているが、本剤の治療を受けた患者群で第2原発性悪性疾患の発症率が増加したとの明らかなエビデンスを示唆するものはなかったことから、新たな安全対策を講じる必要はないと判断した。

20) 識別番号：AG-20001519

韓国にて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号：AG-20001027と同一の内容であった。

21) 識別番号：AG-20001575

欧州連合にて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。

- 「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に既に注意喚起済みの過敏症反応について、「エンザルタミドによる重症皮膚副作用（SCAR）が報告されている。処方時に患者にその徴候と症状について忠告し、皮膚反応について注意深く監視するべきである。」を追記。

本改訂は、識別番号：AG-20000950に関連した内容であった。

22) 識別番号：AG-21000281

英国にて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号：AG-20001405、AG-20001575と同一の内容であった。

23) 識別番号：AG-21000526

中国にて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号：AG-20000950と同一の内容であった。

24) 識別番号 : AG-21000540

スイスにて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号 : AG-20001027 と同一の内容であった。

25) 識別番号 : AG-21000765

マレーシアにて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号 : AG-20001405, AG-20001575 と同一の内容であった。

26) 識別番号 : AG-21000993

パラグアイにて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号 : AG-20001027 と同一の内容であった。

27) 識別番号 : AG-21001066

シンガポールにて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号 : AG-20001027 と同一の内容であった。

28) 識別番号 : AG-21001160

インドにて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号 : AG-20001027 と同一の内容であった。

29) 識別番号 : AG-21001353

オマーンにて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号 : AG-20001575 と同一の内容であった。

30) 識別番号 : AG-21001383

ベラルーシにて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号 : AG-20001405, AG-20001575 と同一の内容であった。

31) 識別番号 : AG-21001384

エクアドルにて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号 : AG-20001027 と同一の内容であった。

32) 識別番号 : AG-21001414

チリにて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号 : AG-20001027 と同一の内容であった。

33) 識別番号 : AG-21001469

クウェートにて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号 : AG-20001405, AG-20001575 と同一の内容であった。

34) 識別番号 : AG-21001493

トルコにて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号 : AG-20001405, AG-20001575 と同一の内容であった。

35) 識別番号 : AG-21001514

台湾にて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号 : AG-20001405, AG-20001575 と同一の内容であった。

36) 識別番号：AG-21001562

カザフスタンにて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号：AG-20001405, AG-20001575 と同一の内容であった。

37) 識別番号：AG-21001671

インドネシアにて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号：AG-20001027 と同一の内容であった。

38) 識別番号：AG-21001681

香港にて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号：AG-20001405, AG-20001575 と同一の内容であった。

39) 識別番号：AG-21001736

バハレーンにて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号：AG-20001405, AG-20001575 と同一の内容であった。

40) 識別番号：AG-21001737

韓国にて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は識別番号：AG-20001405 と同一の内容であった。

1.4.4 安全性に関する研究報告

再審査期間中に PMDA に報告した研究報告の一覧を別紙様式 14 に示した。そのうち安全性に関するものは 2 報であった。

1) 識別番号：F-18000098

ラットにおける 104 週間経口投与がん原性試験において、発がん性を示唆する所見が認められたとの情報を入手した。内容は以下のとおりであった。

エンザルタミドのがん原性を調べる目的で Tg rasH2 マウス (0 [water], 0 [vehicle], 2, 6, 20 mg/kg/day) の 26 週間経口投与がん原性試験, Wistar Hannover ラット (0 [water], 0 [vehicle], 10, 30, 100 mg/kg/day) の 104 週間経口投与がん原性試験を実施した。その結果, Tg rasH2 マウスでは投与に起因した増殖性病変は認められなかったものの, Wistar Hannover ラットでは良性胸腺腫 (雄, ≥ 10 mg/kg/day), 膀胱の良性尿路上皮乳頭腫又は尿路上皮癌 (雄, 100 mg/kg/day), 下垂体の前葉腺腫 (雄, 100 mg/kg/day, 雌, ≥ 30 mg/kg/day), 乳腺の線維腺腫 (雄, 100 mg/kg/day), 卵巣の顆粒膜細胞腫 (雌, 100 mg/kg/day), 良性 Leydig 細胞腫 (雄, ≥ 10 mg/kg/day) の発生頻度の増加が認められた。

本報告時点において, 本剤の第 II 相及び第 III 相臨床試験で認められた第 2 原発性悪性疾患発生例数は 10/3179 例 (1~90 日間投与), 17/2987 例 (91~180 日間投与), 20/2538 例 (181~365 日間投与), 19/1812 例 (366~730 日間投与), 13/588 例 (731 日間以上投与) であったが, プラセボ群に対して有意な増加は認められておらず, また, 本剤を投与された被験者の胸腺, 下垂体, 乳腺, 精巣において腫瘍は認められなかった。

一方、投与量設定のためのラット 13 週間がん原性予備試験 (0 [water], 0 [vehicle], 50, 100, 200 mg/kg/day) において全てのエンザルタミド投与群の雌雄で尿中に結晶が認められ、104 週間がん原性試験においても投与 36 週以降に死亡した個体で膀胱の拡張、膀胱内結石が散見されたことから、膀胱の良性尿路上皮乳頭腫又は尿路上皮癌は、エンザルタミド投与により膀胱内で形成された結晶又は結石の膀胱粘膜に対する持続的な刺激により発生したものと考えられた。本剤を投与された被験者の尿中に結晶又は結石が認められたという報告は本報告時点までになかったことから、本剤投与による膀胱内腫瘍発生リスクは低いと考えられた。

エンザルタミドのラットへの 104 週間投与により、薬理作用から予想される腫瘍の発生頻度の増加が認められているものの、臨床試験において同様の機序による腫瘍の発生の報告はなかった。またヒトでは尿中の結晶が認められていないことから膀胱の腫瘍はリスクが低いと考えられた。以上のことから、ラット 104 週間がん原性試験の結果は、本剤のベネフィットリスクバランスに影響を与えるものではないと考えられた。

なお、国内では使用上の注意の「その他の注意」の「非臨床試験に基づく情報」の項にラット 104 週間がん原性試験の結果を記載した。

2) 識別番号 : AF-19100407

国際医薬品安全性監視データベース VigiBase を用いた疫学調査において、QT 延長及びトルサード・ド・ポアント (TdP) はエンザルタミドを含むアンドロゲン遮断療法 (ADT) 薬の治療を受ける男性におけるリスクであることが示されたとの情報を入手した。内容は以下のとおりであった。

VigiBase を用いて、1967 年 10 月 1 日～2018 年 8 月 9 日に報告された ADT 薬に関連する後天性 QT 延長症候群 (aLQTS), TdP 又は突然死を呈する男性症例を抽出した。個別症例安全性報告 (ICSR) の総数は 130 カ国以上、6,560,565 件 (aLQTS 7288 件, TdP 2769 件, 突然死 4880 件) であった。不均衡分析を行った結果、ADT 薬 10 剤のうち 7 剤で、実薬対照薬のソタロールと比較して aLQTS, TdP 又は突然死との関連性 (報告のオッズ比 : 1.4～4.7, $P < 0.05$) を示したが、エンザルタミドにおいては有意差が認められなかった。一方、薬剤毎にあらゆる転帰死亡の ICSR 数を ICSR の総数で割った値が、エンザルタミドは前立腺癌に使用された他の ADT 薬よりも高かった

(5,430/31,896, 17%, $P < 0.0001$)。iPS 細胞から分化した心筋細胞を用いた電気生理学的効果を確認した結果、急性曝露及び慢性曝露のいずれにおいても、エンザルタミド (25 $\mu\text{mol/L}$) 添加群ではジヒドロテストステロン (30 nmol/L) 添加群と比較して活動電位持続時間の有意な延長等が確認された。

本調査には多くの限界があった。VigiBase 自発報告データを仮説の検証に利用することは適切ではなく、本剤投与中の患者における aLQTS, TdP 又は突然死との関連性の上昇や ADT のより広いカテゴリーにおける因果関係を示唆するエビデンスは示されていなかった。また、報告バイアス、併用薬、患者及び疾患の特性などによる交絡について述べられておらず、データの制限を完全に開示してはいないため、結果の解釈を検証できなかった。さらに、iPS 細胞由来の心筋細胞は

イオンチャネル及び筋収縮に関係するタンパク質の発現レベルが本来のヒト心筋細胞と同じではなく、本報告時点では事象を説明するに十分でなかった。

一方で、定常状態での本剤 160 mg/日投与が QTc 間隔に及ぼす影響については、AFFIRM 試験において評価されており、本剤投与群とプラセボ投与群間で QT 間隔のベースライン時からの変化量に 20 ms を超える大きな差は認められなかった。さらに、本剤による治療に関連した QT 延長の安全性シグナル評価を実施した AFFIRM 試験及び PREVAIL 試験において、本剤投与群の QT 延長の有害事象の発現頻度は、プラセボ投与群と同程度であった。また、本報告時点において、集積された症例を確認した結果、本剤との因果関係が明確な症例は確認されず、本剤と QT 延長との関連は示唆されなかったことから、現時点では新たな安全対策を講じる必要はないと判断した。

1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

1.4.5.1 通常の医薬品安全性監視活動により収集した情報

品目特性を考慮し検討が必要な特定の背景を有する患者として、高齢者、腎機能障害・肝機能障害を有する患者を特定した。通常の医薬品安全性監視活動により再審査期間中に収集された情報の概要は以下のとおりである。なお、本剤については小児、妊婦への投与は想定されておらず、小児、妊婦への投与はなかった。

1.4.5.1.1 小児

該当なし。

1.4.5.1.2 高齢者

高齢者への投与については、使用上の注意の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に「高齢者」を記載し、注意喚起を行っている。

高齢者（65 歳以上）において発現した副作用を 6636 例 9899 件入手した。再審査期間中に収集された副作用の 3 分の 2 以上が高齢者において発現していた。主な副作用は、倦怠感 1591 件、食欲減退 1233 件、疲労 710 件、悪心 583 件、高血圧 217 件であった。このうち、主な重篤な副作用は、食欲減退 177 件、倦怠感 107 件、痙攣発作 80 件、悪心 64 件であり、多くの症例の転帰は回復又は軽快であった。

高齢者で発現した主な副作用は、非高齢者で発現した主な副作用と同様の傾向であった。

1.4.5.1.3 妊婦

該当なし。

1.4.5.1.4 腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する患者については、特別な項目を設定して注意喚起は行っていない。患者の抽出条件は、SMQ：「急性腎不全（狭域）」、「慢性腎臓病（狭域）」に含まれる事象、PT：血中ク

レアチニン異常，血中クレアチニン増加，腎クレアチニン・クリアランス異常，腎クレアチニン・クリアランス減少，糸球体濾過率異常，糸球体濾過率減少，高クレアチニン血症，腎機能検査異常，腎移植，透析アミロイドーシス，透析不均衡症候群，透析関連合併症，血液透析合併症，腹膜透析合併症が，使用理由，原疾患，合併症若しくは併用療法・治療歴にて報告された患者とした。

腎機能障害を有する患者において発現した副作用を 209 例 388 件入手した。主な副作用は，倦怠感 54 件，食欲減退 43 件，悪心 21 件，疲労 14 件，嘔吐 12 件であった。このうち，主な重篤な副作用は，食欲減退 16 件，倦怠感，悪心各 9 件，嘔吐 8 件であり，多くの症例の転帰は回復又は軽快であった。

腎機能障害を有する患者で発現した主な副作用は，非腎機能障害患者で発現した主な副作用と同様の傾向であった。

1.4.5.1.5 肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する患者については，特別な項目を設定して注意喚起は行っていない。患者の抽出条件は，SMQ：「肝障害（狭域）」に含まれる事象が，使用理由，原疾患，合併症若しくは併用療法・治療歴にて報告された患者とした。

肝機能障害を有する患者において発現した副作用を 209 例 396 件入手した。主な副作用は，倦怠感 42 件，食欲減退 38 件，肝機能異常 21 件，悪心 18 件，血小板数減少，疲労各 13 件であった。このうち，主な重篤な副作用は，食欲減退 18 件，嘔吐，肝機能異常，倦怠感各 8 件，血小板数減少，悪心各 7 件であり，多くの症例の転帰は回復又は軽快であった。

肝機能障害を有する患者で発現した主な副作用は，非肝機能障害患者で発現した主な副作用と同様の傾向であった。

1.4.5.2 追加の医薬品安全性監視活動により収集した情報

長期特定使用成績調査 [XTA001]，製造販売後臨床試験 3 試験 [CL-0111，CL-0231，MA-3051] における，高齢者，肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者での安全性に関する結果は以下のとおりである。なお，小児，妊婦への投与はなかった。

1.4.5.2.1 小児

該当なし。

1.4.5.2.2 高齢者

長期特定使用成績調査 [XTA001] では，75 歳未満は 46.4% (467/1006 例)，75 歳以上は 53.6% (539/1006 例) であった。副作用発現割合は，75 歳未満が 33.62% (157/467 例)，75 歳以上が 37.85% (204/539 例) であり有意ではなかった (Fisher : $P = 0.167$)。化学療法歴のない症例の 75 歳未満での副作用発現割合は 29.53% (57/193 例)，75 歳以上での副作用発現割合は 36.14% (120/332 例) であった。75 歳以上で認められた主な副作用 (発現割合上位 3 事象) は倦怠感 9.94% (33/332 例)，

食欲減退 8.13% (27/332 例), 疲労 3.01% (10/332 例) であり, これらの事象は 75 歳未満の症例においても認められた主な副作用と同様であった。化学療法歴を有する症例の 75 歳未満での副作用発現割合は 36.50% (100/274 例), 75 歳以上での副作用発現割合は 40.58% (84/207 例) であった。75 歳以上で認められた主な副作用 (発現割合上位 3 事象) は倦怠感 14.49% (30/207 例), 食欲減退 12.56% (26/207 例), 悪心 2.90% (6/207 例) であり, これらの事象は 75 歳未満の症例においても認められた主な副作用と同様であった。

製造販売後臨床試験 [CL-0111] の症例追加コホートでは有害事象発現割合は, 75 歳未満では 96.3% (26/27 例), 75 歳以上は 90.9% (10/11 例) であった。

製造販売後臨床試験 [MA-3051] では, 本剤 1st line AAT 群での有害事象発現割合は, 75 歳未満では 95.6% (43/45 例), 75 歳以上では 96.5% (55/57 例) であり, 本剤 1st line AAT 群での副作用発現割合は, 75 歳未満では 57.8% (26/45 例), 75 歳以上では 80.7% (46/57 例) であった。また, 重篤な有害事象の発現割合は, 75 歳未満では 24.4% (11/45 例), 75 歳以上では 36.8% (21/57 例) に, 死亡に至った有害事象は 75 歳未満では認められず, 75 歳以上では 1.8% (1/57 例) に認められた。

製造販売後臨床試験 [CL-0231] では高齢者の安全性データに対してサブグループ解析を実施していない。

1.4.5.2.3 妊産婦

該当なし。

1.4.5.2.4 肝機能障害を有する患者

長期特定使用成績調査 [XTA001] では, 肝機能障害なしは 93.8% (944/1006 例), 肝機能障害ありは 5.7% (57/1006 例) であった。副作用発現割合は肝機能障害なしが 35.70% (337/944 例), 肝機能障害ありが 38.60% (22/57 例) であり有意ではなかった (Fisher : $P = 0.671$)。化学療法歴のない症例の肝機能障害なしでの副作用発現割合は 34.00% (169/497 例), 肝機能障害ありでの副作用発現割合は 25.00% (6/24 例) であった。肝機能障害ありで認められた主な副作用 (2 件以上) は倦怠感 8.33% (2/24 例), その他の事象は 1 例ずつの発現 (4.17%) であり, 血小板減少症及び高尿酸血症を除き肝機能障害なしの症例においても認められた副作用であった。化学療法歴を有する症例の肝機能障害なしでの副作用発現割合は 37.58% (168/447 例), 肝機能障害ありでの副作用発現割合は 48.48% (16/33 例) であった。肝機能障害ありで認められた主な副作用 (2 件以上) は食欲減退 15.15% (5/33 例), 倦怠感 9.09% (3/33 例), 悪心及び肝障害が各 6.06% (2/33 例) であり, これらの事象は肝機能障害なしの症例においても認められた副作用と同様であった。

製造販売後臨床試験 3 試験 [CL-0111, CL-0231, MA-3051] では, 肝機能障害を有する患者の安全性データは得られていない。

1.4.5.2.5 腎機能障害を有する患者

長期特定使用成績調査〔XTA001〕では、腎機能障害なしは 90.2% (907/1006 例)、腎機能障害ありは 9.3% (94/1006 例) であった。副作用発現割合は腎機能障害なしが 35.06% (318/907 例)、腎機能障害ありが 43.62% (41/94 例) であり有意ではなかった (Fisher : P = 0.114)。化学療法歴のない症例の腎機能障害なしでの副作用発現割合は 33.76% (158/468 例)、腎機能障害ありでの副作用発現割合は 32.69% (17/52 例) であった。腎機能障害ありで認められた主な副作用 (2 件以上) は倦怠感 13.46% (7/52 例)、食欲減退 11.54% (6/52 例)、浮動性めまい及び疲労が各 3.85% (2/52 例) であり、腎機能障害なしの症例においても認められた副作用であった。化学療法歴を有する症例の腎機能障害なしでの副作用発現割合は 36.45% (160/439 例)、腎機能障害ありでの副作用発現割合は 57.14% (24/42 例) であった。腎機能障害ありで認められた主な副作用 (2 件以上) は倦怠感 23.81% (10/42 例)、食欲減退 14.29% (6/42 例)、便秘及び悪心が各 4.76% (2/42 例) であり、これらの事象は腎機能障害なしの症例においても認められた副作用と同様であった。

製造販売後臨床試験 3 試験〔CL-0111, CL-0231, MA-3051〕では、腎機能障害を有する患者の安全性データは得られていない。

1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果

追加のリスク最小化計画の実施結果は表 9 のとおりである。

表 9 追加のリスク最小化計画の実施結果

追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となった時期	実施結果
患者向け資材（イクスタンジを服用される患者さんへ）の作成と提供（痙攣発作）	安全性定期報告時	安全性検討事項に設定されている痙攣発作について、患者の確実な理解を促す目的で、承認日以降、患者向け資材（イクスタンジを服用される患者さんへ）の作成と提供（痙攣発作）を実施した。 資材配布状況及び痙攣発作に関連する有害事象の発現件数と販売量の推移を確認し、リスク最小化策の更なる強化について検討を行った結果、治験時に得られていた本剤の安全性プロファイルを大きく逸脱すると考えられる新たな傾向は認められず、内容の改訂は行われなかった。
患者向け資材（イクスタンジを服用される患者さんへ）の作成と提供（間質性肺疾患）	安全性定期報告時	安全性検討事項に設定されている間質性肺疾患について、患者の確実な理解を促す目的で、2020年4月3日以降、患者向け資材（イクスタンジを服用される患者さんへ）の作成と提供（間質性肺疾患）を実施した。 資材配布状況及び間質性肺疾患に関連する有害事象の発現件数と販売量の推移を確認し、リスク最小化策の更なる強化について検討を行った結果、間質性肺疾患に関する注意喚起を開始した時点で得られていた本剤の安全性プロファイルを大きく逸脱すると考えられる新たな傾向は認められず、改訂は行われなかった。
医療従事者向け資材（痙攣発作の発現について）の作成と提供	安全性定期報告時	安全性検討事項に設定されている痙攣発作について、患者への適切な指導を促す目的で、承認日以降、医療従事者向け資材（痙攣発作の発現について）の作成と提供を実施した。 資材配布状況及び痙攣発作に関連する有害事象の発現件数と販売量の推移を確認し、リスク最小化策の更なる強化について検討を行った結果、治験時に得られていた本剤の安全性プロファイルを大きく逸脱すると考えられる新たな傾向は認められず、臨床試験から得られた最新のデータを反映するほか、内容の改訂は行われなかった。
医療従事者向け資材（間質性肺疾患の発現について）の作成と提供	安全性定期報告時	安全性検討事項に設定されている間質性肺疾患について、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する目的で、2020年4月3日以降、医療従事者向け資材（間質性肺疾患の発現について）の作成と提供を実施した。 資材配布状況及び間質性肺疾患に関連する有害事象の発現件数と販売量の推移を確認し、リスク最小化策の更なる強化について検討を行った結果、間質性肺疾患に関する注意喚起を開始した時点で得られていた本剤の安全性プロファイルを大きく逸脱すると考えられる新たな傾向は認められず、臨床試験から得られた最新のデータを反映するほか、内容の改訂は行われなかった。

1.4.7 その他の安全性に関する事項

1.4.1 から 1.4.6 の項目以外で、特記すべき安全性に関する情報はなかった。

1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

1.4.1 及び 1.4.5 に記載した症例に加え、その他全ての入手情報を含めて安全対策の要否を検討した。

1.4.8.1 安全性検討事項

医薬品リスク管理計画書に記載している安全性検討事項に対する安全対策の要否について検討した結果を以下に述べる。

1.4.8.1.1 重要な特定されたリスク

1.4.8.1.1.1 痙攣発作

1.4.1 に記載したとおり、再審査期間中に 143 件を入手した。死亡に至った副作用は痙攣発作 3 件であった。

死亡に至った副作用について検討した結果、本剤投与後の発現のため関連性は否定できないものの本剤以外の要因（併用薬や併発疾患）による影響が考えられる症例、詳細な情報が不足しており本剤との関連性を評価することが困難な症例であり、本剤との関連性が明確な症例はなかった。

以上のように、致命的な転帰をたどった痙攣発作については、本剤との因果関係が明確ではなく、痙攣発作については、使用上の注意の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に記載するとともに、「特定の背景を有する患者に関する注意」の「合併症・既往歴等のある患者」の項に「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等）」を記載し、注意喚起を実施していることから、現時点で追加の安全対策は不要と判断した。今後も情報の収集に努め、副作用の発現状況に留意する。追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材、患者向け資材を用いた注意喚起を行っているが、治験時に得られていた本剤の安全性プロファイルを大きく逸脱すると考えられる新たな傾向は認められず、追加のリスク最小化活動としての医療従事者向け資材、患者向け資材を用いた注意喚起は終了することが適当と判断した。

1.4.8.1.1.2 血小板減少

1.4.1 に記載したとおり、再審査期間中に 418 件を入手した。死亡に至った副作用は 18 件（血小板数減少 6 件、播種性血管内凝固 3 件、脳出血、硬膜下血腫各 2 件、肺出血、被殻出血、くも膜下出血、血小板減少症、出血性胃潰瘍各 1 件）であった。

死亡に至った副作用について検討した結果、本剤投与後の発現のため関連性は否定できないものの本剤以外の要因（原疾患の病勢進行や合併症、併用薬、放射線療法）による影響が考えられる症例、詳細な情報が不足しており本剤との関連性を評価することが困難な症例であり、本剤との関連性が明確な症例はなかった。

以上のように、致命的な転帰をたどった血小板減少については、本剤との因果関係が明確ではなく、血小板減少については、使用上の注意の「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起を実施

していることから、現時点で追加の安全対策は不要と判断した。今後も情報の収集に努め、副作用の発現状況に留意する。

1.4.8.1.1.3 CYP2C8 阻害剤との相互作用

1.4.1 に記載したとおり、再審査期間中に薬物相互作用に関連する副作用について 31 件を入手したが、このうち CYP2C8 阻害剤との相互作用の症例はなかった。

使用上の注意の「相互作用」の項に記載し、注意喚起を実施していることから、現時点で追加の安全対策は不要と判断した。今後も情報の収集に努め、副作用の発現状況に留意する。

1.4.8.1.1.4 間質性肺疾患

1.4.1 に記載したとおり、再審査期間中に 55 件を入手した。死亡に至った副作用は 7 件（間質性肺疾患 5 件、びまん性肺胞障害、肺臓炎各 1 件）であった。

死亡に至った副作用について検討した結果、いずれも本剤投与後の発現のため関連性は否定できないものの本剤以外の要因（原疾患の病勢進行や合併症、併用薬）による影響が考えられる症例であり、本剤との関連性が明確な症例はなかった。

以上のように、致命的な転帰をたどった間質性肺疾患については、本剤との因果関係が明確ではなく、間質性肺疾患については、使用上の注意の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に記載するとともに、「特定の背景を有する患者に関する注意」の「合併症・既往歴等のある患者」の項に「間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者」を記載し、注意喚起を実施していることから、現時点で追加の安全対策は不要と判断した。今後も情報の収集に努め、副作用の発現状況に留意する。追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材、患者向け資材を用いた注意喚起を行っているが、注意喚起を開始した時点で得られていた本剤の安全性プロファイルが大きく逸脱すると考えられる新たな傾向は認められず、追加のリスク最小化活動としての医療従事者向け資材、患者向け資材を用いた注意喚起は終了することが適当と判断した。

1.4.8.1.2 重要な潜在的リスク

1.4.8.1.2.1 精神神経障害

1.4.1 に記載したとおり、再審査期間中に 77 件を入手した。死亡に至った副作用はなかった。

精神神経障害に関連する副作用 77 件について確認した結果、本剤との関連性が明確な症例はなかった。

以上のように、精神神経障害については、本剤との因果関係が明確ではなく、使用上の注意の「その他の副作用」の項に「記憶障害、認知障害、注意力障害、健忘、幻覚」を記載し、注意喚起を実施していることから、現時点で追加の安全対策は不要と判断した。今後も情報の収集に努め、副作用の発現状況に留意する。

1.4.8.1.2.2 虚血性心疾患

1.4.1 に記載したとおり、再審査期間中に 20 件を入手した。死亡に至った副作用は 6 件（心筋梗塞 4 件、狭心症、急性心筋梗塞各 1 件）であった。

死亡に至った副作用について検討した結果、本剤投与後の発現のため関連性は否定できないものの本剤以外の要因（合併症や併用薬）による影響が考えられる症例、詳細な情報が不足しており本剤との関連性を評価することが困難な症例であった。死亡に至らなかった副作用も含め、本剤との関連性が明確な症例はなかった。

以上のように、虚血性心疾患については、本剤との因果関係が明確ではないことから、現時点で追加の安全対策は不要と判断した。今後も情報の収集に努め、副作用の発現状況に留意する。

1.4.8.1.3 重要な不足情報

該当なし。

1.4.8.2 安全性検討事項以外に考察が必要と考えられる安全性に関する事項

1.4.1 から 1.4.7 で得られた情報に基づき、安全性検討事項以外に考察が必要と考えられる安全性に関する事項として、肝機能障害、心不全、重症皮膚副作用を中心に、考察を述べる。

1.4.8.2.1 肝機能障害

1.4.1 に記載したとおり、再審査期間中に 425 件を入手した。死亡に至った副作用は 6 件（肝機能異常 2 件、肝不全、急性肝不全、劇症肝炎、急性肝炎各 1 件）であった。

死亡に至った副作用について検討した結果、本剤投与後の発現のため関連性は否定できないものの本剤以外の要因（合併症や患者素因、併用薬）による影響が考えられる症例、詳細な情報が不足しており本剤との関連性を評価することが困難な症例であった。死亡に至らなかった重篤な副作用も含め、本剤との関連性が明確な症例はなかった。

以上のように、重篤な肝機能障害については、本剤との関連性が明確ではなく、使用上の注意の「その他の副作用」の項に「肝機能異常」を記載し、注意喚起を実施していることから、現時点で追加の安全対策は不要と判断した。今後も情報の収集に努め、副作用の発現状況に留意する。

1.4.8.2.2 心不全

1.4.1 に記載したとおり、再審査期間中に 51 件を入手した。死亡に至った副作用は 10 件（心不全 8 件、うっ血性心不全、急性心不全各 1 件）であった。

死亡に至った副作用について検討した結果、本剤投与後の発現のため関連性は否定できないものの本剤以外の要因（合併症や患者素因、併用薬）による影響が考えられる症例、詳細な情報が不足しており本剤との関連性を評価することが困難な症例であった。死亡に至らなかった副作用も含め、本剤との関連性が明確な症例はなかった。

以上のように、心不全については、本剤との関連性が明確ではないことから、現時点で追加の安全対策は不要と判断した。今後も情報の収集に努め、副作用の発現状況に留意する。

1.4.8.2.3 重症皮膚副作用

1.4.1 に記載したとおり、再審査期間中に 28 件を入手した。死亡に至った副作用は 3 件（スティーヴンス・ジョンソン症候群 2 件，全身性剥脱性皮膚炎 1 件）であった。

死亡に至った副作用について検討した結果，いずれも本剤投与後の発現のため関連性は否定できないものの本剤以外の要因（併用薬）による影響が考えられる症例であった。使用上の注意から予測できない死亡に至らなかった副作用も含め，本剤との関連性が明確な症例はなかった。

以上のように，重症皮膚副作用については，本剤との関連性が明確な症例はなかったものの，本剤による影響が考えられる症例が集積されていたことから，使用上の注意の「その他の副作用」の項に追記することを PMDA へ相談したが，改訂不要となった。その後，集積された副作用は本剤との関連性が明確ではない症例であり，現時点で追加の安全対策は不要と判断した。今後も情報の収集に努め，副作用の発現状況に留意する。

1.4.8.2.4 その他の検討事項

その他，再審査期間中に集積された使用上の注意から予測できない副作用についても承認時から収集した非重篤な副作用等も含めて検討した結果，本剤との関連性は明確ではない，若しくは収集件数が少ないことから，現時点では使用上の注意の改訂，追加の医薬品安全性監視活動やリスク最小化策を含む医薬品リスク管理計画の改訂は不要と判断した。

また，再審査期間中に集積された使用上の注意から予測できる副作用等についても検討した結果，特段の発現傾向の変化を認めないことから，現時点では使用上の注意の改訂，追加の医薬品安全性監視活動やリスク最小化策を含む医薬品リスク管理計画の改訂は不要と判断した。

1.4.5 に記載した特定の背景を有する患者への投与に関する情報のうち，高齢者，腎機能障害を有する患者，肝機能障害を有する患者の情報を入手したが，使用上の注意から予測できない副作用等について特段の傾向は認められず，現時点では使用上の注意の改訂，追加の医薬品安全性監視活動やリスク最小化策を含む医薬品リスク管理計画の改訂は不要と判断した。

1.4.1 から 1.4.7 に記載したとおり，その他に検討を要する事項はなかった。今後とも情報の収集に努め，副作用等の報告状況に留意する。

1.4.8.3 追加のリスク最小化活動について

最新の医薬品リスク管理計画において，追加のリスク最小化活動に該当する活動として，医療従事者向け資材（痙攣発作の発現について，間質性肺疾患の発現について）の作成と提供，患者向け資材（イクスタンジを服用される患者さんへ）の作成と提供（痙攣発作，間質性肺疾患）を実施している。1.4.8.1.1 に記載したとおり，「痙攣発作」及び「間質性肺疾患」については，治験時又は注意喚起を開始した時点で得られていた本剤の安全性プロファイルを大きく逸脱すると考えられる新たな傾向は認められず，追加のリスク最小化活動としての注意喚起は終了することが適当と判断した。

また、1.4.8.1 及び 1.4.8.2 に記載したとおり、再審査期間中に得られた情報から新たな追加のリスク最小化活動も不要と判断した。

1.4.8.4 まとめ

以上の調査結果により、去勢抵抗性前立腺癌及び遠隔転移を有する前立腺癌に罹患する患者に対する本剤のベネフィットリスクプロファイルへの影響を及ぼすような新たな検討事項はなく、現時点においては使用上の注意の改訂は不要と判断した。また、追加の医薬品安全性監視活動、追加のリスク最小化策は終了することが適当と判断した。引き続き、本剤の適正使用の推進と安全確保に努めていきたい。

1.5 有効性に関する検討

1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果

1.5.1.1 長期特定使用成績調査 [XTA001]

有効性解析対象症例については、目的とする有効性評価に応じて、有効性解析対象症例 A（累積生存期間評価が可能な集団）、有効性解析対象症例 B（PSA 値評価が可能な集団）とした（表 10）。

表 10 有効性解析対象集団の定義

有効性解析対象症例 A (累積生存期間評価可能な集団)	安全性解析対象症例から「初回投与以降来院がない症例（有害事象あり）」「有効性評価が不明確な症例」「禁忌に抵触する症例」のいずれかに該当（有効性解析除外症例 A）を除いた群。
有効性解析対象症例 B (PSA 値評価可能な集団)	有効性解析対象症例 A から、「本剤投与開始日 PSA の欠損」若しくは「投与開始後 PSA のすべてが欠損」のいずれか、若しくは両方に該当する症例を除いた群。 ただし、初回投与量から減量、中止、休薬等する場合、「本剤投与開始日 PSA 値」の他に、「減量、中止、休薬時点までの投与開始後 PSA 値」を有する症例を対象とする。 「減量、中止、休薬時点以降の投与開始後 PSA 値」は集計対象外とする。

PSA：前立腺特異抗原

有効性解析対象症例 A は、安全性解析対象症例と同じ 1006 例であった。有効性解析対象症例 A から有効性評価が不明確な症例（解析で使用する PSA 測定値を持たない症例）136 例を除いた 870 例（化学療法歴のない症例 461 例、化学療法歴を有する症例 409 例）を有効性解析対象症例 B とした。

有効性解析対象症例 B 870 例における PSA 奏効率について検討した結果、有効性解析対象症例 B 870 例における PSA 奏効率 30%以上の症例割合は 66.0% (574/870 例)、50%以上 54.9% (478/870 例)、90%以上 25.6% (223/870 例) であった。それぞれの PSA 奏効率について、初回 1 日投与量（40 mg、80 mg、120 mg 及び 160 mg）別で大きな違いはなかった。なお、PSA 奏効率の算出方法は表 11 のとおり本剤投与開始時からの PSA 値の低下率を表し、値が大きい方がより PSA 値が低下していることを示す。

表 11 PSA 奏効率の算出方法

PSA 奏効率	投与開始時の PSA 値及び投与開始日の翌日以降に少なくとも 1 回は PSA 値を測定した症例を対象に算出する。PSA 奏効率は「投与開始時の PSA 値」と「投与開始時翌日以降の PSA 値の最小値」を比較し、以下の 2 とおりのいずれかで算出する。 ・「投与開始時の PSA 値」 > 「投与開始時翌日以降の PSA 値の最小値」の場合 $\left(\text{「投与開始時の PSA 値」} - \text{「投与開始時翌日以降の PSA 値の最小値」} \right) / \text{「投与開始時の PSA 値」} \times 100$ ・「投与開始時の PSA 値」 ≤ 「投与開始時翌日以降の PSA 値の最小値」の場合 $\left(\text{「投与開始時の PSA 値」} - \text{「投与開始時翌日以降の PSA 値の最大値」} \right) / \text{「投与開始時の PSA 値」} \times 100$
---------	--

PSA：前立腺特異抗原

有効性解析対象症例 B における最初の PSA 奏効率 30%到達、50%到達、90%到達をイベントとした PSA 奏効率 30%、50%、90%の累積到達率を全例、化学療法歴の有無別に検討した結果、本調査の観察期間である 2 年時点における PSA 奏効率 30%の累積到達率は、有効性解析対象症例 B 全例で 83.6%（化学療法歴のない症例 89.6%，化学療法歴を有する症例 76.6%），50%の累積到達率は、有効性解析対象症例 B 全例で 69.0%（化学療法歴のない症例 78.3%，化学療法歴を有する症例 57.2%），90%の累積到達率は、有効性解析対象症例 B 全例で 38.5%（化学療法歴のない症例 47.2%，化学療法歴を有する症例 26.9%）であった。観察日数 2 年時点の PSA 奏効率 30%、50%及び 90%の累積到達率は、化学療法歴のない症例の方が化学療法歴を有する症例よりも高かった。化学療法歴のない症例に比べて化学療法歴を有する症例の本剤投与開始時の Gleason スコアは「9～10」の症例割合が若干高く、他の化学療法剤に無効又は不耐容のため重症度が高い可能性が考えられた。

PSA 奏効率 50%以上の症例割合について、化学療法歴の有無別に本調査と承認時までの試験等を比較した結果、化学療法歴のない症例において、本調査では 63.6%（293/461 例）、国際共同第 III 相試験 [CL-0231] では 78.0%（666/854 例）であり、化学療法歴を有する症例において、本調査では 45.2%（185/409 例）、海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] では 54.0%（395/731 例）、国内第 I/II 相試験 [CL-0111] では 28.9%（11/38 例）であった。患者背景、PSA 値の測定時期等が異なるため比較には限界があるものの、本調査の化学療法歴の有無別の結果は、国際共同第 III 相試験 [CL-0231]（化学療法歴のない症例）及び海外第 III 相二重盲検試験 [CRPC2]（化学療法歴を有する症例）と比較して大きな差異はなく、国内第 I/II 相試験 [CL-0111]（化学療法歴を有する症例）と比較して高かった。

有効性解析対象症例 B について、PSA 増悪の定義及び増悪までの期間の算出方法を表 12 に示す。

表 12 PSA 増悪の定義及び増悪までの期間の算出方法

PSA 増悪	● PSA 増悪は、投与開始時及び本剤投与期間中に少なくとも 12 週に 1 回の頻度（PSA 測定日の各間隔がすべて 84 日以内、すなわち直近の PSA 測定日の翌日を 1 日とし 83 日以内に次の PSA が測定されている）で PSA 値が測定された症例を集計対象とする。 ● 投与開始日翌日から投与開始日+83 日以内に PSA 値の低下を認めなかった場合、投与開始時の値よりも同値が $\geq 25\%$ 増加し、増加の絶対値が $\geq 2 \mu\text{g/L}$ (2 ng/mL) となることを PSA 増悪と定義する。 ● 投与開始日翌日から投与開始日+83 日以内に PSA 値の低下を認めた場合、PSA 値が nadir 値よりも $\geq 25\%$ 増加し、増加の絶対値が $\geq 2 \mu\text{g/L}$ (2 ng/mL) となることを PSA 増悪と定義する。
PSA 増悪までの期間	PSA 増悪が有と判定された症例のうち、PSA 増悪に該当する 1 回目の PSA 値の測定日－投与開始日+1

PSA：前立腺特異抗原

有効性解析対象症例 B における PSA 増悪について検討した結果、投与開始時、投与開始日翌日から投与開始日+83 日及びそれ以降も本剤投与期間中に少なくとも 12 週に 1 回の頻度で PSA 値が測定された症例 698 例において PSA 増悪があった症例は 428 例（61.3%）であった。また、最初の PSA 増悪をイベントとして、PSA 増悪ありの累積増悪率について初回 1 日投与量別に検討した結果、2 年時点での累積増悪率は、初回 1 日投与量 40 mg が 66.7%，80 mg が 73.1%，120 mg が 80.9%，160 mg が 74.9%であった。最初の PSA 増悪をイベントとした、PSA 増悪なしの累積症例率を全例、化学療法歴の有無別及び本剤投与開始時点の転移の有無別に検討した結果については、2 年時点の PSA 増悪なしの累積症例率は有効性解析対象症例 B 全例で 25.0%，化学療法歴のない症例は 33.6%，化学療法歴を有する症例は 16.0%であり、2 年時点の累積症例率は、本剤投与開始時点で転移のない症例では全例で 49.7%，化学療法歴のない症例は 58.4%，化学療法歴を有する症例は 16.4%，転移あり症例では全例で 21.8%，化学療法歴のない症例は 28.4%，化学療法歴を有する症例は 16.1%であり、化学療法歴のない症例の方が化学療法歴を有する症例に比べて PSA 増悪なしの累積症例率が高く、また、本剤投与開始時点で転移のない症例の方が転移を有する症例に比べて、PSA 増悪なしの累積症例率が高かった。

有効性解析対象症例 B について、有効性（PSA 奏効率 50%以上の症例割合）に影響を及ぼす要因の検討を行った結果、化学療法歴のない症例では有意であった要因項目は年齢区分 2（Fisher：P = 0.043），Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）-2（Cochran-Armitage 検定：P = 0.015），Gleason スコア（ χ^2 検定：P = 0.040，Cochran-Armitage 検定：P = 0.004），TNM 分類原発腫瘍（Cochran-Armitage 検定：P = 0.027），TNM 分類遠隔転移（Fisher：P = 0.002）であった。年齢区分 2 では 65 歳以上に比べ 65 歳未満の PSA 奏効率 50%以上の症例割合が低かったが、年齢区分 3（75 歳未満，75 歳以上）では有意ではなかった。ECOG PS については、日常生活及び全身状態が良好な区分の PSA 奏効率 50%以上の症例割合が高かった。Gleason スコア，TNM 分類原発腫瘍，TNM 分類遠隔転移については、原発腫瘍の重症度，悪性度が高い区分及び遠隔転移あ

りの区分の PSA 奏効率 50%以上の症例割合が低かった。化学療法歴を有する症例で有意であった要因項目はなかった。

1.5.1.2 製造販売後臨床試験 [CL-0111]

有効性解析対象集団は、症例追加コホート 38 例であった。

製造販売後臨床試験としての最終的な結果（試験完了日：2014 年 7 月 2 日）については、有効性に関し、初回申請時の 2012 年 7 月 12 日データカットオフと同様であった。主要評価項目に関する結果に変更はなく、RECIST 判定委員会並びに治験責任医師の評価による、Day 85 までの奏効割合（CR 又は PR）5.3%（2/38 例，90%CI [0.9, 15.7]）の 90%CI 下限値は閾値奏効割合（5%）未満であった。なお、本剤の 1 日 1 回 160 mg を経口投与したとき、既報告と同様に、化学療法後の去勢抵抗性前立腺癌患者において抗腫瘍活性が認められている。

1.5.1.3 製造販売後臨床試験 [CL-0231]

有効性解析対象集団は、2017 年 9 月 30 日データカットオフ時点で本剤群が 872 例及びプラセボ群が 845 例の計 1717 例であった。

OS については、本剤群はプラセボ群に比べ、死亡リスクを有意に低下させた（ハザード比 0.835, 95%CI [0.751, 0.928], $P = 0.0008$, 非層別ログランク検定）。OS の中央値は、本剤群で 35.5 カ月、プラセボ群で 31.4 カ月であった。5 年生存率は、本剤群が 26%及びプラセボ群が 21%であった。これは、二重盲検後の非盲検長期投与期間に、二重盲検期のプラセボ投与患者の 28%が、本剤投与に移行したことで、後続抗腫瘍治療として、前立腺癌に対する高い効果を示したものと考えられた。

「効能・効果に関連する使用上の注意」の改訂の際（データカットオフ日：2013 年 9 月 16 日）、OS のハザード比は 0.706（95%CI [0.596, 0.837], $P < 0.0001$ ）であったのに対し、2017 年 9 月 30 日データカットオフにおけるハザード比（0.835）は増加しており、これはプラセボ投与患者の本剤への移行によるものと考えられた。

前立腺癌に対する後続抗腫瘍治療を少なくとも 1 回受けた患者数は、本剤群が 610 例（70.0%）であり、プラセボ群の 678 例（80.2%）に比べ低かった。これは、本剤群に比べプラセボ群における病勢進行の度合いが高いことを示唆している。

1.5.1.4 製造販売後臨床試験 [MA-3051]

有効性解析対象集団は 206 例（本剤 1st line AAT：102 例，フルタミド 1st line AAT：104 例）であった。

無作為化から 1st line AAT における PSA 再燃までの期間（中央値）は、フルタミド 1st line AAT 群（5.78 カ月）に比べ、本剤 1st line AAT 群（21.39 カ月）では有意に延長した（ハザード比：0.42, 95%CI：[0.29, 0.61], $P < 0.001$, 層別ログランク検定）。副次的評価項目は、rPFS を除き、本剤 1st line AAT 群で有意に良好な結果となった。1st line AAT 及び 2nd line AAT における PSA 再燃ま

での期間の合計及び無作為化から 2nd line AAT 中止までの期間は、フルタミド 1st line AAT 群に比べ、本剤 1st line AAT 群では数値的に延長した（仮説検定は計画されていない）。

1.5.2 有効性に関する措置

再審査期間中に PMDA に報告した措置報告の一覧を別紙様式 13 に示した。そのうち有効性に関するものはなかった。

1.5.3 有効性に関する研究報告

再審査期間中に PMDA に報告した研究報告の一覧を別紙様式 14 に示した。そのうち有効性に関するものはなかった。

1.5.4 その他の有効性に関する事項

該当なし。

1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

1.5.1 から 1.5.4 に記載したとおり、長期特定使用成績調査 [XTA001] から、PSA 値評価可能な集団における PSA 奏効率 30%以上の症例割合は 66.0% (574/870 例), 50%以上 54.9% (478/870 例), 90%以上 25.6% (223/870 例) であり、投与開始時、投与開始日翌日から投与開始日+83 日及びそれ以降も本剤投与期間中に少なくとも 12 週に 1 回の頻度で PSA 値が測定された症例 698 例において PSA 増悪があった症例は 428 例 (61.3%) であった。また、有効性解析対象症例 B において、最初の PSA 増悪をイベントとして、PSA 増悪ありの累積増悪率について初回 1 日投与量別に検討した結果、2 年時点での累積増悪率は、初回 1 日投与量 40 mg が 66.7%, 80 mg が 73.1%, 120 mg が 80.9%, 160 mg が 74.9% であった。さらに、製造販売後臨床試験 [CL-0111] の主要評価項目に関する結果に初回申請時からの変更はなく、RECIST 判定委員会並びに治験責任医師の評価による、Day 85 までの奏効割合 (CR 又は PR) 5.3% (2/38 例, 90%CI [0.9, 15.7]) の 90%CI 下限値は閾値奏効割合 (5%) 未満であったこと、製造販売後臨床試験 [CL-0231] の主要評価項目である OS については、本剤群はプラセボ群に比べ、死亡リスクを有意に低下させた (ハザード比 0.835, 95%CI [0.751, 0.928], $P = 0.0008$, 非層別ログランク検定) こと、及び製造販売後臨床試験 [MA-3051] の主要評価項目である 1st line AAT における PSA 再燃までの期間は、フルタミド 1st line AAT 群に比べ、本剤 1st line AAT 群では有意に延長した (ハザード比 : 0.42, 95%CI : [0.29, 0.61], $P < 0.001$, 層別ログランク検定) ことが示された。

これらより、有効性において新たな問題となる事項は認められないと判断した。

1.6 総合評価

1.6.1 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

製造販売後臨床試験、長期特定使用成績調査、副作用自発報告、外国における措置、研究報告等の調査結果を踏まえ総合的に検討した結果、本剤の安全性及び有効性に関して、現時点におい

て問題となるような事項は認められなかった。したがって、「効能・効果」及び「用法・用量」については、現行どおりで変更する必要はないと判断した。

1.6.2 承認条件の見直しの要否

1.4.8 及び 1.5.5 に記載したとおり、安全性及び有効性に関する検討の結果、医薬品リスク管理計画は終了することが適当と判断した（詳細は、後述 1.6.4 参照）。

1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否

1.4.8 及び 1.5.5 に記載したとおり、安全性及び有効性に関する検討の結果、電子化された添付文書の改訂は不要と判断した。

なお、2020 年 1 月に MSD 株式会社が製造販売承認を取得したピフェルトロ錠 100 mg（一般名：ドラビリン）の電子化された添付文書において、強力な CYP3A4 誘導作用を有するエンザルタミドを含む複数の薬剤及び食品が「禁忌」、「併用禁忌」の項に記載された。記載された根拠は、強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬剤及び食品との併用によるドラビリンの治療効果減弱への懸念であった。また、エンザルタミドが選択された理由は、リファンピシンと同様の強力な CYP3A4 誘導作用を有する代表的な薬剤であることであったが、選択基準が明らかではなかった。なお、本剤の電子化された添付文書では、「併用注意」の項において CYP3A4 の基質となる薬剤について「エンザルタミドの併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。」と記載している。

1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

1.4.8 及び 1.5.5 に記載したとおり、安全性及び有効性に関する検討の結果、医薬品リスク管理計画の追加の医薬品安全性監視活動、追加のリスク最小化活動は終了することが適当と判断した。

終了部分と根拠となった理由を表 13 の新旧対応表に示す。

表 13 医薬品リスク管理計画の改訂（案）

現行	改訂案（下線部改訂）	根拠となった理由
【1.1 安全性検討事項】 痙攣発作 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （ 省略 ） ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成，配布 2. 患者向け資材の作成，配布	【1.1 安全性検討事項】 痙攣発作 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （ 省略 ） ・ <u>追加のリスク最小化活動はなし。</u>	治験時に得られていた本剤の安全性プロファイルを大きく逸脱すると考えられる新たな傾向は認められず，追加のリスク最小化活動としての医療従事者向け資材及び患者向け資材の作成，配布の継続は不要と判断したため
【1.1 安全性検討事項】 間質性肺疾患 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （ 省略 ） ・追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成，配布 2. 患者向け資材の作成，配布	【1.1 安全性検討事項】 間質性肺疾患 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （ 省略 ） ・ <u>追加のリスク最小化活動はなし。</u>	注意喚起を開始した時点で得られていた本剤の安全性プロファイルを大きく逸脱すると考えられる新たな傾向は認められず，追加のリスク最小化活動としての医療従事者向け資材及び患者向け資材の作成，配布の継続は不要と判断したため
【4 リスク最小化計画の概要】 「追加のリスク最小化活動」 患者向け資材（イクスタンジを服用される患者さんへ）の作成と提供（痙攣発作） 患者向け資材（イクスタンジを服用される患者さんへ）の作成と提供（間質性肺疾患） 医療従事者向け資材（痙攣発作の発現について）の作成と提供 医療従事者向け資材（間質性肺疾患の発現について）の作成と提供	【4 リスク最小化計画の概要】 「追加のリスク最小化活動」 <u>該当なし</u>	治験時又は注意喚起を開始した時点で得られていた本剤の安全性プロファイルを大きく逸脱すると考えられる新たな傾向は認められず，追加のリスク最小化活動としての医療従事者向け資材及び患者向け資材の作成，配布の継続は不要と判断したため
【5.3 リスク最小化計画の一覧】 「追加のリスク最小化活動」 患者向け資材（イクスタンジを服用される患者さんへ）の作成と提供（痙攣発作） 患者向け資材（イクスタンジを服用される患者さんへ）の作成と提供（間質性肺疾患） 医療従事者向け資材（痙攣発作の発現について）の作成と提供 医療従事者向け資材（間質性肺疾患の発現について）の作成と提供 実施状況：実施中	【5.3 リスク最小化計画の一覧】 「追加のリスク最小化活動」 患者向け資材（イクスタンジを服用される患者さんへ）の作成と提供（痙攣発作） 患者向け資材（イクスタンジを服用される患者さんへ）の作成と提供（間質性肺疾患） 医療従事者向け資材（痙攣発作の発現について）の作成と提供 医療従事者向け資材（間質性肺疾患の発現について）の作成と提供 実施状況： <u>終了</u>	治験時又は注意喚起を開始した時点で得られていた本剤の安全性プロファイルを大きく逸脱すると考えられる新たな傾向は認められず，追加のリスク最小化活動としての医療従事者向け資材及び患者向け資材の作成，配布の継続は不要と判断したため

1.7 引用文献の一覧

該当なし。

別紙様式 1

再審査申請品目の概要

承認番号： (1) 23000AMX00436
(2) 23000AMX00437

承認年月日： 2018 年 2 月 23 日

薬効分類： 874291

再審査期間： 8 年（2014 年 3 月 24 日～2022 年 3 月 23 日）

販売名： (1) イクスタンジ錠 40 mg
(2) イクスタンジ錠 80 mg

有効成分名： エンザルタミド

申請者名： アステラス製薬株式会社

含量及び剤形： (1) 1 錠中にエンザルタミド 40 mg を含有するフィルムコーティング錠
(2) 1 錠中にエンザルタミド 80 mg を含有するフィルムコーティング錠

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。

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

薬価収載年月日： 2018 年 5 月 30 日

発売年月日： 2018 年 6 月 11 日

承認事項の一部変更承認年月日及びその事項：

2020 年 5 月 29 日 効能又は効果（遠隔転移を有する前立腺癌）の追加

備考：

- 2014 年 3 月 24 日にイクスタンジカプセル 40 mg として去勢抵抗性前立腺癌の効能又は効果で製造販売承認を取得し（再審査期間：8 年，2014 年 3 月 24 日～2022 年 3 月 23 日），2020 年 4 月 3 日にイクスタンジカプセル 40 mg の承認整理を実施した。
- 2018 年 2 月 23 日の剤形追加に係る製造販売承認時，及び 2020 年 5 月 29 日の承認事項の一部変更承認時に再審査期間として残余期間が指定された。
- 2020 年 5 月 29 日の承認事項の一部変更承認時に，新たに医薬品リスク管理計画書の策定及び実施が承認条件に付された品目である。

担当者： 所属：薬事部

氏名： XXXXXXXXXX

連絡先電話番号： XXXXXXXXXX

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：国内第I/II相試験 [CL-0111]
 海外第III相試験 [AFFIRM試験]
 国際共同第III相試験

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	75	
副作用等の発現症例数	45	
副作用等の発現割合	60.00%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
感染症および寄生虫症	4	(5.33%)
蜂巣炎	1	(1.33%)
結膜炎	1	(1.33%)
歯周炎	1	(1.33%)
肺感染	1	(1.33%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(2.67%)
腫瘍疼痛	1	(1.33%)
癌疼痛	1	(1.33%)
血液およびリンパ系障害	3	(4.00%)
貧血	3	(4.00%)
播種性血管内凝固	1	(1.33%)
代謝および栄養障害	10	(13.33%)
脱水	1	(1.33%)
高血糖	1	(1.33%)
食欲減退	8	(10.67%)
神経系障害	16	(21.33%)
注意力障害	1	(1.33%)
浮動性めまい	3	(4.00%)
味覚異常	6	(8.00%)
頭痛	2	(2.67%)
感覚鈍麻	4	(5.33%)
企図振戦	1	(1.33%)
傾眠	2	(2.67%)
眼障害	1	(1.33%)
緑内障	1	(1.33%)
耳および迷路障害	1	(1.33%)
耳鳴	1	(1.33%)
心臓障害	3	(4.00%)
上室性不整脈	1	(1.33%)
心房細動	1	(1.33%)
心室性期外収縮	1	(1.33%)
血管障害	11	(14.67%)
高血圧	9	(12.00%)
低血圧	1	(1.33%)
ほてり	2	(2.67%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(5.33%)
急性呼吸窮迫症候群	1	(1.33%)
発声障害	1	(1.33%)
鼻乾燥	1	(1.33%)
胸水	1	(1.33%)
肺水腫	1	(1.33%)

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：国内第I/II相試験 [CL-0111]
 海外第III相試験 [AFFIRM試験]
 国際共同第III相試験

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	75	
副作用等の発現症例数	45	
副作用等の発現割合	60.00%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
胃腸障害	23	(30.67%)
腹部不快感	2	(2.67%)
腹部膨満	1	(1.33%)
上腹部痛	1	(1.33%)
慢性胃炎	1	(1.33%)
便秘	7	(9.33%)
齲歯	1	(1.33%)
下痢	4	(5.33%)
口内乾燥	1	(1.33%)
胃炎	2	(2.67%)
痔核	1	(1.33%)
悪心	3	(4.00%)
歯周病	1	(1.33%)
流涎過多	1	(1.33%)
口内炎	1	(1.33%)
嘔吐	2	(2.67%)
心窩部不快感	1	(1.33%)
肛門失禁	1	(1.33%)
皮膚および皮下組織障害	4	(5.33%)
皮膚乾燥	2	(2.67%)
そう痒症	1	(1.33%)
発疹	1	(1.33%)
皮膚潰瘍	1	(1.33%)
筋骨格系および結合組織障害	4	(5.33%)
関節痛	1	(1.33%)
背部痛	1	(1.33%)
筋力低下	1	(1.33%)
筋骨格痛	1	(1.33%)
関節周囲炎	1	(1.33%)
筋骨格硬直	1	(1.33%)
四肢不快感	1	(1.33%)
腎および尿路障害	5	(6.67%)
糖尿	1	(1.33%)
血尿	1	(1.33%)
尿意切迫	1	(1.33%)
頻尿	1	(1.33%)
蛋白尿	1	(1.33%)
尿閉	1	(1.33%)
急性腎障害	1	(1.33%)
生殖系および乳房障害	1	(1.33%)
乳房腫大	1	(1.33%)
一般・全身障害および投与部位の状態	15	(20.00%)
胸痛	1	(1.33%)
疲労	9	(12.00%)
歩行障害	2	(2.67%)
倦怠感	2	(2.67%)
浮腫	1	(1.33%)
末梢性浮腫	1	(1.33%)
発熱	1	(1.33%)

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：国内第I/II相試験 [CL-0111]
 海外第III相試験 [AFFIRM試験]
 国際共同第III相試験

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	75	
副作用等の発現症例数	45	
副作用等の発現割合	60.00%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
臨床検査	18	(24.00%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.33%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.33%)
血中クレアチニン増加	1	(1.33%)
血中カリウム減少	1	(1.33%)
血圧上昇	2	(2.67%)
血中トリグリセリド増加	1	(1.33%)
心電図Q T延長	6	(8.00%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.33%)
好中球数減少	1	(1.33%)
体重減少	7	(9.33%)
体重増加	1	(1.33%)
白血球数減少	2	(2.67%)
血中リン減少	2	(2.67%)
尿中蛋白陽性	1	(1.33%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(1.33%)
傷害、中毒および処置合併症	4	(5.33%)
転倒	3	(4.00%)
歯牙破折	1	(1.33%)

MedDRA/J Version (22.0)

別紙様式 3

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2014 年 10 月	以下のとおり「使用上の注意」を改訂。 1.<効能・効果に関連する使用上の注意>の項の「化学療法未治療の前立腺癌」に関する注意事項を削除。 2.「副作用」の項を改訂。 (1)「副作用発生状況の概要」に国際共同臨床試験の結果を以下のとおり追記。(下線部追記) <u><国際共同臨床試験></u> <u>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。</u> <u>(効能・効果に関連する使用上の注意改訂時：2014 年 10 月)</u> 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。 (2)「重大な副作用」の項に「血小板減少」を以下のとおり追記。 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。 (3)副作用頻度の見直しを行い、「その他の副作用」の項の頻度区分を変更した。「その他の副作用」の項に「胃食道逆流性疾患」「体重増加」を追記。また、「その他の副作用」の項の末尾に以下のとおり追記。 <u><頻度区分変更></u> 嘔吐(5%以上→1～5%未満) 口内乾燥(1～5%未満→1%未満) 腹痛(1～5%未満→1%未満) 四肢痛(1%未満→1～5%未満) 筋骨格痛(1～5%未満→1%未満) 嗜眠(1%未満→1～5%未満) 女性化乳房(1%未満→1～5%未満) 咳嗽(1～5%未満→1%未満) そう痒症(1～5%未満→1%未満) 寝汗(1～5%未満→1%未満) 潮紅(1%未満→1～5%未満) <u><事象追記></u>	自主改訂 自主改訂 2014 年 10 月 21 日付薬食安発 1021 第 2 号 自主改訂

改訂年月	改訂内容	改訂理由
	胃食道逆流性疾患（1%未満） 体重増加（1%未満） <追記> 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。	
2015 年 3 月	以下のとおり「使用上の注意」を改訂。	
	1.「その他の副作用」の項の「肝臓」に「肝機能異常」を追記。	自主改訂
2015 年 11 月	以下のとおり「使用上の注意」を改訂。	
	1.「慎重投与」の項の「重度の肝機能障害のある患者」を削除。	自主改訂
	2.「相互作用（併用注意）」の項の「CYP2C8 誘導剤」にリファンピシンとの薬物相互作用試験結果を追記。（下線部追記）	自主改訂
	臨床症状・措置方法 <u>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 AUC_{inf} は単独投与時と比べ 0.63 倍に低下した。</u> 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。	
2019 年 11 月	以下のとおり「使用上の注意」を改訂。	
	1.「慎重投与」の項に「間質性肺疾患」に関する注意を以下のとおり追記。	2019年11月15日付薬生安発1115第1号
	間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。 （「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）〕	
	2.「重要な基本的注意」の項に「間質性肺疾患」に関する注意を以下のとおり追記。	2019年11月15日付薬生安発1115第1号
	間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）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、患者に副作用について説明するとともに、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説明すること。（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）	
	3.「重大な副作用」の項に「間質性肺疾患」を以下のとおり追記。	2019年11月15日付薬生安発1115第1号
	間質性肺疾患（頻度不明）：間質性肺疾患があらわれる	

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2020 年 5 月	ことがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照） 4.「その他の副作用」の項の「全身及び投与局所」に「顔面浮腫」を追記。 「遠隔転移を有する前立腺癌」の効能又は効果の追加に伴い、以下のとおり「使用上の注意」を改訂。 1.「用法及び用量に関連する注意」の項に以下のとおり追記。 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（120mg あるいは 80mg 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。 2.副作用頻度の見直しを行い、以下のとおり変更するとともに、「その他の副作用」に「血尿」を追記し、「骨折」の事象名を変更。 <頻度変更> 「重大な副作用」 血小板減少（頻度不明→0.2%） 間質性肺疾患（頻度不明→0.1%） 「その他の副作用」 便秘（5%以上→1～5%未満） 上腹部痛（1～5%未満→1%未満） 体重増加（1%未満→1～5%未満） 顔面浮腫（頻度不明→1%未満） 肝機能異常（頻度不明→1%未満） 四肢痛（1～5%未満→1%未満） 記憶障害（1%未満→1～5%未満） 下肢静止不能症候群（1%未満→1～5%未満） 潮紅（1～5%未満→1%未満） 転倒（1%未満→1～5%未満） <事象追記> 血尿（1%未満） <事象名変更> 骨折（病的骨折を除く）→骨折	自主改訂 2020 年 5 月 29 日 効能又は効果として「遠隔転移を有する前立腺癌」が承認 自主改訂 自主改訂

改訂年月	改訂内容	改訂理由
	3.副作用頻度についての説明を以下のとおり変更。(下線部改訂) 上記の副作用の頻度は、<u>以下の臨床試験の集計に基づくデータである。</u> ・<u>国内第 I/II 相試験(去勢抵抗性前立腺癌患者 47 例)の更新データ</u> ・<u>海外第 III 相試験(ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者 850 例)の更新データ</u> ・<u>海外第 III 相試験(化学療法歴のない非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者 930 例)</u> ・<u>国際共同第 III 相試験(化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者 871 例)</u> ・<u>国際共同第 III 相試験(遠隔転移を有する前立腺癌患者 572 例)</u>	自主改訂
	4.「その他の注意」の項を新設し、以下のとおり追記。 15.2 非臨床試験に基づく情報 雌雄ラットにエンザルタミドを 104 週間投与したがん原性試験において、精巣の Leydig 細胞腫(雄)、乳腺の線維腺腫(雄)、胸腺腫(雄)、膀胱の良性尿路上皮乳頭腫(雄)、尿路上皮癌(雄)、卵巣の顆粒膜細胞腫(雌)、下垂体前葉の腺腫(雌雄)が増加した。腫瘍の増加が認められた最低用量(10mg/kg/日)における曝露量は、AUC に基づくヒト曝露量の 0.3 倍であった。	自主改訂

別紙様式 4

医薬品リスク管理計画の実施状況

再審査申請時の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
・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	・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		
・使用実態下における長期投与時の有効性 ・ビカルタミドによる CAB 療法中に再燃した去勢抵抗性前立腺癌患者における本剤の有効性		

再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

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
・市販直後調査(去勢抵抗性前立腺癌) ・長期特定使用成績調査(去勢抵抗性前立腺癌) ・去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0111] ・去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-0231] ・去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [9785-MA-3051]	・長期特定使用成績調査(去勢抵抗性前立腺癌) ・去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 [9785-MA-3051]	・市販直後調査(去勢抵抗性前立腺癌) ・患者向け資材(イクスタンジを服用される患者さんへ)の作成と提供(痙攣発作) ・患者向け資材(イクスタンジを服用される患者さんへ)の作成と提供(間質性肺疾患) ・医療従事者向け資材(痙攣発作の発現について)の作成と提供 ・医療従事者向け資材(間質性肺疾患の発現について)の作成と提供

別紙様式 5

使用成績調査の概要

調査の名称：イクスタンジ®長期特定使用成績調査 [XTA001]	
目的	日常診療における本剤の使用実態下の情報を2年間収集し、安全性及び有効性について確認するとともに、長期投与時の未知の副作用、副作用の発生状況、安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因を検討する。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：痙攣発作，血小板減少，CYP2C8 阻害剤との相互作用 重要な潜在的リスク：精神神経障害 重要な不足情報：該当なし
有効性に関する検討事項	使用実態下における長期投与時の有効性
調査方法	中央登録方式 医薬品市販後調査データ収集システム XXXXXXXXXX を用いインターネットを利用した症例登録及びデータ収集を実施。
対象患者	去勢抵抗性前立腺癌患者—ただし、過去に本剤の使用経験がない患者
実施期間	4 年（2014 年 12 月 1 日～2018 年 11 月 30 日）
目標症例数	900 症例
観察期間	2 年間
実施施設数	287 施設
収集症例数	1012 症例
安全性解析対象症例数	1006 症例
有効性解析対象症例数	1006 症例
備考	調査の詳細な報告書：添付資料 2.5.1 実施計画書の変更： 2014 年 4 月 15 日 初版 2014 年 10 月 21 日 第 2 版 ● 調査名を「長期特定使用成績調査」に変更，及び症例観察期間を1年間から2年間に変更。 ● 安全性検討事項，調査の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準，調査の実施状況及び得られた結果の評価，又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及びその根拠を追記。 ● 調査の方法に XXXXXXXXXX を使用する旨の記載を追記。 ● 調査を予定する症例数を 900 例に変更。 ● 調査の登録期間を 2014 年 12 月 1 日～2015 年 11 月 30 日（1 年），調査期間を 2014 年 12 月 1 日～2017 年 11 月 30 日（3 年），症例観察期間を 2 年間に変更。 ● 調査を行う事項等に「生存の有無」を追加設定。 ● 当該業務を受託した者の氏名，住所及び当該委託した業務の範囲の記載を追記，並びにその他記載整備。

	2015 年 9 月 2 日 第 3 版 ● 安全性検討事項から肝機能障害患者への投与を削除。 ● 調査の登録期間を 2014 年 12 月 1 日～2016 年 11 月 30 日（2 年），調査期間を 2014 年 12 月 1 日～2018 年 11 月 30 日（4 年）に変更。 2018 年 2 月 28 日 第 4 版 ● 実施計画書のタイトルを「イクスタンジ®長期特定使用成績調査実施計画書」へ変更。 ● 当該業務を受託した者の氏名，住所等を変更。
--	--

別紙様式 6

製造販売後データベース調査の概要

製造販売後データベース調査は実施しておらず，別紙様式 6 は作成していない。

別紙様式 7

製造販売後臨床試験の概要

試験の名称：去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした MDV3100 の第 IV 相製造販売後臨床試験 [CL-0111]	
目的	用量漸増コホート： 去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）患者に MDV3100 を経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態（PK）を検討する。 症例追加コホート： ドセタキセルを含む化学療法施行歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者（post-chemo CRPC 患者）に MDV3100 を経口投与したときの有効性、安全性及び PK を検討する。症例追加コホートにおける有効性を評価するために、以下を検討する。 ● MDV3100 を投与したときの前立腺癌の腫瘍縮小効果を Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) ガイドライン (version 1.1) により評価する。 ● 血清前立腺特異抗原 (PSA) 値、血清 PSA 奏効割合 (血清 PSA がベースラインから 50%以上低下した被験者の割合)、血清 PSA 奏効期間 (血清 PSA がベースラインから 50%以上低下した期間) における MDV3100 の効果を検討する。 ● 循環腫瘍細胞数 (CTC) における MDV3100 の効果を検討する。 ● 血清骨型アルカリホスファターゼ (B-ALP) 及び尿中 N-テロペプチド (NTx) における MDV3100 の効果を検討する。 ● 血清テストステロン値及び血清性ホルモン結合グロブリン (SHBG) 値における MDV3100 の影響を検討する。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	該当なし
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増
対象患者	CRPC 患者
実施期間	2010 年 11 月 2 日～2014 年 7 月 2 日 なお本試験は、2012 年 7 月 12 日データカットオフで得られたデータに基づき初回承認申請を実施し、初回承認取得に伴い製造販売後臨床試験に移行した。
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	被験者は、各コホートにおいて、1 日 1 回朝食後に各用量群の治験薬を経口投与する。用量群は 80 mg、160 mg 及び 240 mg の 3 群である。 単回投与期：Day S1 に、各用量群で規定された量の治験薬を投与し、7 日間（服薬日を含む）観察する。 連続投与期：用量漸増コホートでは、各用量群の単回投与期を終了後、84 日間の連続投与期に移行する。ただし、240 mg 群の被験者は、単回投与期終了後、160 mg に減量し、連続投与期以降を継続する。症例追加コホートでは、連続投与期から治験薬の投与を開始する。 継続投与期：各用量群の連続投与期を終了後、全ての被験者は、同投与量で継続投与期に移行する。ただし、80 mg 群の被験者には、160 mg の症例追加コホートが開始されてから、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、160 mg への増量を可とする。

観察期間	単回投与期：7日間 連続投与期：84日間 継続投与期：継続投与期に移行後、中止基準に該当するまで
予定症例数	用量漸増コホート：9例（CRPC患者） 症例追加コホート：37例（post-chemo CRPC患者のみ）
評価項目	主要評価項目（有効性）：Day 85 の RECIST による腫瘍縮小効果 副次評価項目（有効性）：Day 85 及び継続投与期終了時（継続投与期移行症例の場合）の以下の項目について検討する。 ● 血清 PSA 奏効割合（血清 PSA がベースラインから 50%以上低下した被験者の割合） ● 血清 PSA 奏効期間（血清 PSA がベースラインから 50%以上低下した期間） ● 最大反応時の PSA 奏効割合 ● 血清 PSA 値変化 ● CTC 変化 ● 血清 B-ALP 及び尿中 NTx 変化 ● 血清テストステロン値及び血清 SHBG 値変化 ● 病勢進行の頻度及び時期（画像診断上及び血清 PSA の病勢進行） 評価項目（安全性）：バイタルサイン、有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図（QT 評価も含む）及び体重 評価項目（薬物動態）：血漿中未変化体（MDV3100）、血漿中代謝物（MDPC0001 及び MDPC0002）濃度及び尿中未変化体濃度
投与症例数	用量漸増コホート：9例 症例追加コホート：38例（製造販売後臨床試験に移行した症例：2例）
安全性解析対象症例数	用量漸増コホート：9例 症例追加コホート：38例（製造販売後臨床試験に移行した症例：2例）
有効性解析対象症例数	用量漸増コホート：9例 症例追加コホート：38例（製造販売後臨床試験に移行した症例：2例）
備考	調査の詳細な報告書：添付資料 2.5.2 実施計画書の変更： 2010 年 9 月 10 日 第 1.0 版 2010 年 10 月 6 日 第 2.0 版 用量漸増コホートにおける次ステップへの移行に関する基準の追加，治験薬の休薬に関する基準の追加，併用治療に関する注意事項の追加，被験者のパートナーの妊娠に関する中止基準の追加，用量漸増コホートにおける再同意に関する規定の追加，避妊に関する選択基準の追加，単回投与期中の入院に関する規定の追加，及びその他記載整備。 2010 年 12 月 13 日 第 3.0 版 試験の実運用に合わせた記載の整備，及びその他記載整備。 2011 年 4 月 5 日 第 4.0 版 試験の実運用に合わせた記載の整備，及びその他記載整備。

	2011 年 7 月 14 日	第 5.0 版 治験薬投与前に注射化学療法を実施した場合の除外基準の追加，休薬後の中止に関する来院許容範囲の追加，及びその他記載整備。
	2012 年 10 月 23 日	第 6.0 版 予定実施期間の変更。
	2013 年 11 月 22 日	第 7.0 版 予定実施期間の変更，及びその他記載整備。
	2014 年 1 月 27 日	第 8.0 版 治験から製造販売後臨床試験として試験を継続するための変更，及び治験薬から上市品に切り替えるための変更。

別紙様式 7

製造販売後臨床試験の概要

試験の名称：化学療法未施行の進行性転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした MDV3100 の有効性及び安全性を評価する無作為化, 二重盲検, プラセボ対照国際共同第 IV 相製造販売後臨床試験[CL-0231]	
目的	化学療法未施行の進行性転移性去勢抵抗性前立腺癌患者に MDV3100 を経口投与したときの有効性及び安全性を検討する。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	該当なし
試験デザイン	国際共同, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照 (二重盲検投与期終了後は非盲検, 非対照)
対象患者	化学療法未施行の進行性転移性去勢抵抗性前立腺癌患者
実施期間	2010 年 9 月 28 日～2019 年 2 月 14 日 なお本試験は, 2013 年 9 月 16 日データカットオフで得られたデータに基づき添付文書改訂希望書を提出し, 添付文書改訂の了承後に製造販売後臨床試験に移行した。
用法・用量 (対照群がある場合は対照群含む)	MDV3100 160 mg/日又はプラセボ, 1 日 1 回経口投与
観察期間	スクリーニング期間: 28 日以内 二重盲検期投与期間: 49 週までは 4 週間ごと, 49 週以降は 12 週間ごとに二重盲検期の投与終了まで 安全性追跡期間: 最終投与後 28 日又は前立腺癌に対する新規療法の開始前のいずれか早い方まで 長期追跡期間: 12 週間ごと最後の患者の無作為化から 5 年以上経過するか, 又は無作為化からの生存期間の平均追跡期間が 5 年に達するかいずれか早い時点まで 非盲検期投与期間: 12 週間ごとに投与終了まで
予定症例数	1680 例 (MDV3100: 840 例, プラセボ: 840 例)
評価項目	<u>有効性評価項目</u> 主要評価項目: 全生存期間, 画像診断上の無増悪生存期間 (rPFS) 副次評価項目: 細胞障害性化学療法の開始までの期間, 最初の骨関連事象が発現するまでの期間, 軟部組織病変における最良総合効果, 前立腺特異抗原 (PSA) 奏効割合 (50%以上の低下), PSA 増悪までの期間 <u>安全性評価項目</u> 有害事象, 身体所見, 臨床検査, バイタルサイン, 心電図 <u>薬物動態評価項目</u> MDV3100 並びに MDV3100 の代謝物の 5, 13 及び 25 週における C _{min}
投与症例数	1715 例 (うち日本人: 61 例) (製造販売後臨床試験に移行した日本人: 33 例)

安全性解析対象症例数	1715 例（MDV3100：871 例，プラセボ：844 例 [うち MDV3100 移行：234 例]） （製造販売後臨床試験に移行した日本人：33 例）
有効性解析対象症例数	1717 例（MDV3100：872 例，プラセボ：845 例 [うち MDV3100 移行：234 例]） （製造販売後臨床試験に移行した日本人：33 例）
備考	調査の詳細な報告書：添付資料 2.5.3 実施計画書の変更： 2011 年 5 月 31 日 第 1.0 版（グローバル試験 Version 3.0 に対応） 2012 年 8 月 29 日 第 2.0 版（グローバル試験 Version 4.0 に対応） 中間解析実施時期の変更 代謝及び薬物間相互作用の情報更新 試験の実運用に合わせた記載の整備，及びその他記載整備 2013 年 3 月 27 日 第 3.0 版（グローバル試験 Version 5.0 に対応） 副次評価項目の追加 探索的評価項目の追加 統計解析計画書の変更に伴う更新 試験の実運用に合わせた記載の整備，及びその他記載整備 2013 年 11 月 19 日 第 4.0 版（グローバル試験 Version 6.0 に対応） 非盲検期追加の根拠を追記 試験の実運用に合わせた記載の整備，誤記修正及びその他記載整備 2014 年 5 月 20 日 第 5.0 版（グローバル試験 Version 7.0 に対応） 本治験期間中に製造販売承認された場合の製造販売後臨床試験への移行について追記 試験の実運用に合わせた記載の整備，及びその他記載整備

別紙様式 7

製造販売後臨床試験の概要

試験の名称：エンザルタミド製造販売後臨床試験－ビカルタミドによる CAB 療法中に再燃した去勢抵抗性前立腺癌患者におけるエンザルタミドとフルタミドの無作為化比較試験－ [MA-3051]	
目的	ビカルタミドとアンドロゲン除去療法 (ADT) による複合アンドロゲン遮断 (CAB) 療法中に再燃した去勢抵抗性前立腺癌患者におけるエンザルタミド+ADT の併用療法のフルタミド+ADT の併用療法に対する有効性と安全性を評価する。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	該当なし
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照
対象患者	ビカルタミドと ADT による CAB 療法中に再燃した去勢抵抗性前立腺癌患者
実施期間	2016 年 11 月 2 日～2020 年 3 月 27 日
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	エンザルタミドカプセル 40 mg を 1 日 1 回毎日同じ時刻に 4 カプセル又はフルタミド錠 125 mg を 1 日 3 回毎食後に 1 錠経口投与する。これを 1st line 抗アンドロゲン交替療法 (AAT) とし、前立腺特異抗原 (PSA) 再燃又は PSA 再燃以外による病勢進行や有害事象による投与中止等、試験実施計画書で規定された基準に合致した場合、1st line AAT から 2nd line AAT (1st line AAT で投与した治験薬とは別の治験薬) へシフトできる。
観察期間	スクリーニング期：4 週間 1st line AAT 期：2nd line AAT への移行基準又は中止基準に該当するまで、あるいは最終被験者の組み入れから 2 年間 2nd line AAT 期：PSA 再燃又は中止基準に該当するまで、あるいは最終被験者の組み入れから 2 年間 安全性追跡期：試験薬の最終投与の 28 日後、又は他の治験薬投与前、若しくは他の前立腺癌に対する治療開始前のいずれか早い時期
予定症例数	200 例 (エンザルタミド 1st line AAT：100 例、フルタミド 1st line AAT：100 例)
評価項目	<u>有効性評価項目</u> 主要評価項目：1st line AAT における PSA 再燃までの期間 副次評価項目：1st line AAT 及び 2nd line AAT における PSA 再燃までの期間、1st line AAT における PSA 奏効割合 (ベースラインから 50%以上又は 90%以上低下)、1st line AAT の Week 13 における PSA 奏効割合 (13 週時点で PSA 値がベースラインから 50%あるいは 90%低下した被験者の割合)、1st line AAT の PSA 奏効期間 (PSA 値がベースラインから 50%低下するまでの期間)、1st line AAT 中止までの期間、2nd line AAT 中止までの期間、画像診断上の無増悪生存期間 <u>安全性評価項目</u> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status
投与症例数	206 例 (エンザルタミド 1st line AAT：102 例、フルタミド 1st line AAT：104 例)
安全性解析対象症例数	206 例 (エンザルタミド 1st line AAT：102 例、フルタミド 1st line AAT：104 例)

有効性解析対象症例数	206 例（エンザルタミド 1st line AAT：102 例，フルタミド 1st line AAT：104 例）
備考	調査の詳細な報告書：添付資料 2.5.4 実施計画書の変更： 2016 年 7 月 22 日 第 1.0 版 2016 年 8 月 3 日 第 2.0 版 除外基準 8 及び 12 の改訂

別紙様式 8

追加のリスク最小化活動の概要

活動の名称：市販直後調査（去勢抵抗性前立腺癌）	
目的	イクスタンジカプセル 40mg の販売を開始した後の 6 カ月間、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行い、適正使用に関する理解を促すとともに、重篤な副作用及び感染症の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して、副作用等の被害を最小限にすることを主な目的とする。
安全性検討事項	—
具体的な方法	医薬情報担当者（MR）は承認後納入前に訪問し、医療機関に対して説明及び協力依頼を行った。なお、事前の説明、協力依頼を実施できない医療機関には、納入前に説明及び協力依頼の内容を文書で連絡の上、初回納入時から 2 週間以内を目安に MR が訪問し、説明及び協力依頼を行った。また、納入されていることが納入後に判明した場合も、納入後 2 週間以内を目安に MR が訪問し、説明及び協力依頼を行った。 初回納入後は、初回納入時を起点として、2 カ月目まではおおむね 2 週間に 1 回、その後はおおむね 1 カ月間に 1 回訪問し、説明及び協力依頼を行った。
実施期間	本剤の販売開始日（2014 年 5 月 23 日）から 6 カ月間
備考	—

活動の名称：患者向け資材（イクスタンジを服用される患者さんへ）の作成と提供（痙攣発作）	
目的	本剤による副作用について、患者の確実な理解を促すため。
安全性検討事項	痙攣発作
具体的な方法	納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼した。また、PMDA ホームページに掲載した。
実施期間	承認日（2014 年 3 月 24 日）より継続
備考	添付資料 2.4.2 「イクスタンジを服用される患者さんへ」（痙攣発作）

活動の名称：患者向け資材（イクスタンジを服用される患者さんへ）の作成と提供（間質性肺疾患）	
目的	本剤による副作用について、患者の確実な理解を促すため。
安全性検討事項	間質性肺疾患
具体的な方法	納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼した。また、PMDA ホームページに掲載した。
実施期間	2020 年 4 月 3 日より継続
備考	添付資料 2.4.2 「イクスタンジを服用される患者さんへ」（間質性肺疾患）

活動の名称：医療従事者向け資材（痙攣発作の発現について）の作成と提供	
目的	本剤による副作用について、患者への適切な指導を促すため。
安全性検討事項	痙攣発作
具体的な方法	納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼した。また、PMDA ホームページに掲載した。
実施期間	承認日（2014 年 3 月 24 日）より継続
備考	添付資料 2.4.2 「痙攣発作の発現について」

活動の名称：医療従事者向け資材（間質性肺疾患の発現について）の作成と提供	
目的	早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供するため。
安全性検討事項	間質性肺疾患
具体的な方法	納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼した。また、PMDA ホームページに掲載した。
実施期間	2020 年 4 月 3 日より継続
備考	添付資料 2.4.2 「間質性肺疾患の発現について」

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}
合計	2789	3820	1636	2310	1266	1510
感染症および寄生虫症	142	150	97	102	47	48
上咽頭炎	17	18	1	1	16	17
腎盂腎炎	1	1	1	1	0	0
肺炎	40	40	40	40	0	0
蜂巣炎	5	5	4	4	1	1
带状疱疹	13	13	3	3	10	10
手白癬	1	1	0	0	1	1
誤嚥性肺炎	15	15	15	15	0	0
舌膿瘍	1	1	1	1	0	0
肝膿瘍	2	3	2	3	0	0
眼内炎	1	1	1	1	0	0
壊死性筋膜炎	2	2	2	2	0	0
肺結核	2	2	2	2	0	0
脳炎	1	1	1	1	0	0
感染	6	6	2	2	4	4
急性腎盂腎炎	1	1	1	1	0	0
腸球菌性敗血症	1	1	1	1	0	0
膀胱炎	2	2	0	0	2	2
胆道感染	2	2	2	2	0	0
尿路感染	8	8	4	4	4	4
細菌性尿路感染	1	1	1	1	0	0
歯周炎	1	1	0	0	1	1
中耳炎	2	2	1	1	1	1
ヘルペスウイルス感染	1	1	0	0	1	1
膿瘍	2	2	2	2	0	0
口腔カンジダ症	1	1	0	0	1	1
骨髓炎	4	4	3	3	1	1
細菌性関節炎	1	1	1	1	0	0
敗血症	2	2	2	2	0	0
毛包炎	1	1	0	0	1	1
細菌性髄膜炎	1	1	1	1	0	0
皮膚真菌感染	1	1	0	0	1	1
結膜炎	2	2	1	1	1	1
白癬感染	1	1	0	0	1	1
細菌性肺炎	2	2	2	2	0	0
胃腸炎	1	1	1	1	0	0
憩室炎	1	1	1	1	0	0
限局性感染	1	1	1	1	0	0
コロナウイルス性肺炎	1	1	1	1	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびボリープを含む）	169	195	166	192	3	3
リンパ腫	1	1	1	1	0	0
前立腺癌	62	63	62	63	0	0
脊椎転移	2	2	2	2	0	0
骨髓異形成症候群	3	3	3	3	0	0
転移	6	6	6	6	0	0
リンパ節転移	2	2	2	2	0	0
直腸癌	3	3	3	3	0	0
肝転移	6	6	6	6	0	0
遠隔転移を伴う前立腺癌	3	3	3	3	0	0
骨転移	17	19	17	19	0	0
髄膜腫	1	1	1	1	0	0
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	1	1	1	1	0	0
ホルモン不応性前立腺癌	5	5	5	5	0	0
癌疼痛	6	6	6	6	0	0
食道癌	1	1	1	1	0	0
結腸癌	3	3	3	3	0	0
胃癌	3	3	3	3	0	0
胆管癌	1	1	1	1	0	0
小細胞肺癌	2	2	2	2	0	0
肺の悪性新生物	6	6	6	6	0	0
脳新生物	2	2	2	2	0	0
脂肪腫	1	1	0	0	1	1
腎細胞癌	1	1	1	1	0	0
咽頭癌	1	1	1	1	0	0
十二指腸の良性新生物	1	1	1	1	0	0
副鼻腔癌	1	1	1	1	0	0
悪性新生物進行	18	18	18	18	0	0
胃癌第4期	1	1	1	1	0	0

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}
脂漏性角化症	1	1	0	0	1	1
膀胱癌	2	2	2	2	0	0
肺転移	3	3	3	3	0	0
胆嚢癌	1	1	1	1	0	0
神経内分泌癌	2	2	2	2	0	0
癌疲労	1	1	0	0	1	1
形質細胞性骨髄腫	1	1	1	1	0	0
扁平上皮癌	1	1	1	1	0	0
腎癌	1	1	1	1	0	0
皮膚有棘細胞癌	1	1	1	1	0	0
遠隔転移を伴う新生物	1	1	1	1	0	0
骨盤転移	3	3	3	3	0	0
悪性新生物	2	2	2	2	0	0
膀胱癌	2	2	2	2	0	0
再発前立腺癌	1	1	1	1	0	0
濾胞性リンパ腫	1	1	1	1	0	0
鼻腔癌	1	1	1	1	0	0
前立腺神経内分泌癌	2	2	2	2	0	0
甲状腺癌	1	1	1	1	0	0
再発上咽頭癌	1	1	1	1	0	0
神経内分泌腫瘍	1	1	1	1	0	0
白血病	2	2	2	2	0	0
血液およびリンパ系障害	128	135	117	122	11	13
骨髄抑制	9	9	9	9	0	0
好中球減少症	15	15	15	15	0	0
貧血	52	52	52	52	0	0
汎血球減少症	11	11	11	11	0	0
鉄欠乏性貧血	2	2	1	1	1	1
小球性貧血	1	1	1	1	0	0
無顆粒球症	1	1	1	1	0	0
血小板減少症	5	5	5	5	0	0
リンパ節症	1	1	0	0	1	1
白血球減少症	4	4	4	4	0	0
播種性血管内凝固	8	8	8	8	0	0
発熱性好中球減少症	3	3	3	3	0	0
凝血異常	1	1	0	0	1	1
出血性素因	5	5	4	4	1	1
脾静脈血栓症	1	1	0	0	1	1
免疫性血小板減少症	2	2	2	2	0	0
巨赤芽球性貧血	1	1	1	1	0	0
内出血発生の増加傾向	1	1	0	0	1	1
血球減少症	2	2	1	1	1	1
悪性貧血	1	1	0	0	1	1
血小板減少性紫斑病	1	1	1	1	0	0
骨髄機能不全	2	2	2	2	0	0
凝固亢進	2	2	1	1	1	1
大球性貧血	1	1	0	0	1	1
腎性貧血	1	3	0	0	1	3
免疫系障害	3	3	3	3	0	0
アナフィラキシー反応	2	2	2	2	0	0
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	1	1	1	1	0	0
内分泌障害	14	14	9	9	5	5
クッシング様症状	1	1	0	0	1	1
抗利尿ホルモン不適合分泌	4	4	4	4	0	0
遅発性性腺機能低下症候群	3	3	0	0	3	3
異所性A C T H症候群	1	1	1	1	0	0
甲状腺機能亢進症	1	1	0	0	1	1
副腎機能不全	2	2	2	2	0	0
甲状腺機能低下症	2	2	2	2	0	0
代謝および栄養障害	316	340	269	290	48	50
食欲減退	204	204	204	204	0	0
低アルブミン血症	1	1	1	1	0	0
脱水	21	21	21	21	0	0
低ナトリウム血症	21	21	12	12	9	9
低カルシウム血症	4	4	1	1	3	3
低血糖	5	5	1	1	4	4
高カリウム血症	14	14	5	5	9	9
低カリウム血症	20	20	20	20	0	0
高マグネシウム血症	1	1	0	0	1	1
高ナトリウム血症	2	2	1	1	1	1
栄養障害	1	1	1	1	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1	1	1	1	0	0

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}
栄養補給障害	3	3	2	2	1	1
高血糖	12	12	4	4	8	8
悪液質	2	2	2	2	0	0
肥満	1	1	0	0	1	1
高コレステロール血症	1	1	0	0	1	1
食欲亢進	2	2	0	0	2	2
高カルシウム血症	3	3	2	2	1	1
糖尿病	7	7	7	7	0	0
高脂血症	1	1	0	0	1	1
高尿酸血症	1	1	0	0	1	1
コントロール不良の糖尿病	3	3	2	2	1	1
電解質失調	1	1	0	0	1	1
低亜鉛血症	1	1	0	0	1	1
脂質異常症	1	1	0	0	1	1
高トリグリセリド血症	1	1	0	0	1	1
ステロイド糖尿病	1	1	1	1	0	0
体液貯留	1	1	1	1	0	0
マラスムス	1	1	1	1	0	0
血流量増加症	1	1	0	0	1	1
アルコール不耐性	1	1	0	0	1	1
精神障害	50	61	22	27	30	34
うつ病	1	1	1	1	0	0
自殺企図	1	1	1	1	0	0
不眠症	1	1	1	1	0	0
落ち着きのなさ	2	2	2	2	0	0
摂食障害	4	4	1	1	3	3
激越	3	3	0	0	3	3
譫妄	6	6	5	5	1	1
幻視	1	1	0	0	1	1
悪夢	2	2	0	0	2	2
無為	5	5	0	0	5	5
無感情	1	1	1	1	0	0
幻聴	3	3	2	2	1	1
神経過敏	1	1	1	1	0	0
抑うつ症状	1	1	1	1	0	0
妄想症	1	1	1	1	0	0
幻覚	7	7	7	7	0	0
双極1型障害	2	2	1	1	1	1
異常行動	2	2	0	0	2	2
不快気分	1	1	0	0	1	1
妄想	3	3	0	0	3	3
睡眠関連異常事象	1	1	0	0	1	1
易刺激性	5	5	0	0	5	5
異常な夢	1	1	0	0	1	1
精神緩慢	1	1	1	1	0	0
ねごと	1	1	0	0	1	1
睡眠時随伴症	1	1	0	0	1	1
怒り	1	1	0	0	1	1
夢遊症	1	1	0	0	1	1
錯乱状態	1	1	1	1	0	0
神経系障害	260	277	190	205	71	72
意識レベルの低下	8	8	7	7	1	1
意識消失	32	32	32	32	0	0
感覚鈍麻	9	9	9	9	0	0
体位性めまい	4	4	0	0	4	4
脳梗塞	37	37	37	37	0	0
脳出血	4	4	4	4	0	0
浮動性めまい	13	14	13	14	0	0
味覚減退	1	1	1	1	0	0
痙攣発作	5	5	5	5	0	0
振戦	32	33	5	6	27	27
不規則睡眠覚醒リズム障害	1	1	1	1	0	0
ジスキネジア	6	6	3	3	3	3
両麻痺	3	3	3	3	0	0
一過性脳虚血発作	3	3	3	3	0	0
味覚不全	4	4	4	4	0	0
失神	4	4	4	4	0	0
出血性脳梗塞	1	1	1	1	0	0
会話障害	1	1	0	0	1	1
視神経炎	1	1	1	1	0	0
顔面麻痺	4	4	3	3	1	1
脳血管発作	3	3	3	3	0	0

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}
認知障害	2	2	2	2	0	0
味覚障害	4	4	4	4	0	0
頭部不快感	7	7	0	0	7	7
被殻出血	1	1	1	1	0	0
ラクナ梗塞	1	1	1	1	0	0
アカシジア	1	1	0	0	1	1
感覚消失	1	2	1	2	0	0
傾眠	2	2	2	2	0	0
悪性症候群	1	1	1	1	0	0
嗅覚錯誤	5	5	1	1	4	4
認知症	8	8	8	8	0	0
意識変容状態	10	10	10	10	0	0
運動障害	1	1	0	0	1	1
頭痛	1	1	1	1	0	0
塞栓性脳卒中	2	2	2	2	0	0
感覚障害	3	3	1	1	2	2
中枢神経系病変	1	1	1	1	0	0
麻痺	2	2	2	2	0	0
脳血栓症	1	1	1	1	0	0
末梢性ニューロパチー	3	3	3	3	0	0
単麻痺	2	2	2	2	0	0
血栓性脳梗塞	2	2	2	2	0	0
パーキンソニズム	3	3	0	0	3	3
くも膜下出血	4	4	4	4	0	0
起立障害	2	2	0	0	2	2
頸動脈狭窄	2	2	2	2	0	0
視床出血	1	1	1	1	0	0
ミオクローヌス	1	1	0	0	1	1
肋間神経痛	1	1	0	0	1	1
三叉神経痛	1	1	0	0	1	1
神経痛	1	1	0	0	1	1
ベル麻痺	1	1	0	0	1	1
神経系障害	3	3	0	0	3	3
嗅覚減退	1	1	0	0	1	1
顔面神経障害	1	1	0	0	1	1
表情減少	1	1	0	0	1	1
小脳出血	1	1	1	1	0	0
水頭症	1	1	1	1	0	0
判断力低下	1	1	0	0	1	1
脳幹梗塞	1	1	1	1	0	0
脳虚血	1	1	1	1	0	0
同名性半盲	1	1	1	1	0	0
構語障害	1	1	1	1	0	0
書字障害	1	1	0	0	1	1
多発ニューロパチー	1	1	1	1	0	0
血管性パーキンソニズム	1	1	1	1	0	0
よだれ	1	1	0	0	1	1
パーキンソン病	1	1	1	1	0	0
脳症	1	1	1	1	0	0
運動機能障害	1	1	0	0	1	1
眼障害	53	59	9	10	45	49
眼の異常感	2	2	0	0	2	2
眼痛	2	2	0	0	2	2
眼部不快感	3	3	0	0	3	3
光視症	2	2	0	0	2	2
視力障害	1	1	0	0	1	1
霧視	16	18	1	1	15	17
網膜動脈閉塞	1	1	1	1	0	0
眼瞼浮腫	3	3	0	0	3	3
複視	3	3	1	1	2	2
眼部腫脹	1	1	1	1	0	0
異常3色覚	1	1	0	0	1	1
羞明	1	1	0	0	1	1
眼脂	2	2	0	0	2	2
後天性涙道狭窄	1	1	0	0	1	1
結膜出血	2	2	1	1	1	1
眼瞼下垂	2	2	0	0	2	2
縮瞳	1	1	0	0	1	1
眼精疲労	2	2	0	0	2	2
眼充血	1	1	0	0	1	1
硝子体浮遊物	1	1	0	0	1	1
白内障	2	2	2	2	0	0

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}
網膜上膜	1	1	1	1	0	0
後天性涙腺炎	1	1	0	0	1	1
視野欠損	2	2	0	0	2	2
涙器障害	1	1	0	0	1	1
網膜変性	1	1	1	1	0	0
眼窩周囲腫脹	1	1	1	1	0	0
耳および迷路障害	29	30	3	3	26	27
回転性めまい	2	2	2	2	0	0
耳鳴	19	19	0	0	19	19
聴力低下	4	4	0	0	4	4
突発性難聴	1	1	1	1	0	0
耳不快感	2	2	0	0	2	2
耳痛	2	2	0	0	2	2
心臓障害	132	149	91	105	42	44
不整脈	12	12	7	7	5	5
心不全	34	34	34	34	0	0
動悸	21	21	0	0	21	21
心停止	2	2	2	2	0	0
うっ血性心不全	5	5	5	5	0	0
心嚢液貯留	1	1	1	1	0	0
頻脈	8	8	1	1	7	7
Q-T延長症候群	2	2	2	2	0	0
心房細動	7	7	6	6	1	1
慢性心不全	1	1	1	1	0	0
心筋虚血	2	2	2	2	0	0
心房血栓症	1	1	1	1	0	0
心室細動	2	2	2	2	0	0
心室性頻脈	2	2	2	2	0	0
心筋症	1	1	1	1	0	0
急性心不全	5	6	5	6	0	0
洞性頻脈	1	1	0	0	1	1
心筋梗塞	7	7	7	7	0	0
期外収縮	1	1	0	0	1	1
狭心症	7	7	5	5	2	2
心血管障害	1	1	1	1	0	0
心筋炎	1	1	1	1	0	0
心嚢内出血	2	2	2	2	0	0
心臓弁膜疾患	1	1	1	1	0	0
心機能障害	2	2	2	2	0	0
第二度房室ブロック	1	1	1	1	0	0
心室性不整脈	1	1	1	1	0	0
不安定狭心症	1	1	1	1	0	0
心拡大	1	1	0	0	1	1
心室性期外収縮	2	2	0	0	2	2
収縮性心膜炎	1	1	1	1	0	0
急性心筋梗塞	2	2	2	2	0	0
徐脈	1	1	1	1	0	0
プリンツメタル狭心症	1	1	1	1	0	0
心障害	2	2	0	0	2	2
上室性頻脈	1	1	0	0	1	1
房室ブロック	1	1	1	1	0	0
左室不全	1	1	1	1	0	0
トルサード・ド・ポアント	1	1	1	1	0	0
頻脈性不整脈	1	1	1	1	0	0
心肺停止	1	1	1	1	0	0
血管障害	97	100	79	82	18	18
ほてり	2	2	2	2	0	0
高血圧	58	60	58	60	0	0
低血圧	4	4	1	1	3	3
大動脈解離	7	7	7	7	0	0
末梢静脈疾患	1	1	0	0	1	1
起立性低血圧	2	2	1	1	1	1
出血	3	3	2	2	1	1
末梢冷感	4	4	0	0	4	4
遊走性血栓静脈炎	2	2	2	2	0	0
静脈穿刺不良	1	1	0	0	1	1
血管拡張	1	1	0	0	1	1
末梢動脈閉塞性疾患	2	2	1	1	1	1
血栓症	3	3	1	1	2	2
動脈閉塞性疾患	1	1	1	1	0	0
大動脈瘤破裂	1	1	1	1	0	0
ショック	1	1	1	1	0	0

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}
蒼白	2	2	0	0	2	2
深部静脈血栓症	2	2	2	2	0	0
不安定血圧	1	1	0	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	121	138	58	62	64	76
咳嗽	2	2	2	2	0	0
呼吸困難	11	11	11	11	0	0
喉頭不快感	4	4	0	0	4	4
咽喉刺激感	11	11	0	0	11	11
びまん性肺胞障害	1	1	1	1	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1	1	1	1	0	0
喉頭の炎症	1	1	0	0	1	1
発声障害	17	18	2	2	15	16
喉頭痛	2	2	0	0	2	2
胸水	15	15	9	9	6	6
口腔咽頭痛	6	6	0	0	6	6
肺出血	1	1	1	1	0	0
労作性呼吸困難	1	1	1	1	0	0
痰貯留	3	3	0	0	3	3
口腔咽頭不快感	4	4	0	0	4	4
間質性肺炎患	8	8	8	8	0	0
睡眠時無呼吸症候群	2	2	1	1	1	1
咽頭出血	1	1	1	1	0	0
しゃっくり	2	2	0	0	2	2
鼻乾燥	1	1	1	1	0	0
高炭酸ガス血症	1	1	1	1	0	0
鼻漏	4	4	0	0	4	4
上気道の炎症	1	1	0	0	1	1
変色痰	1	1	0	0	1	1
くしゃみ	1	1	0	0	1	1
喀痰増加	1	1	0	0	1	1
鼻出血	3	3	3	3	0	0
息詰まり	2	2	2	2	0	0
誤嚥	3	3	3	3	0	0
気胸	1	1	1	1	0	0
湿性咳嗽	1	1	0	0	1	1
咽頭障害	1	1	0	0	1	1
肺臓炎	1	1	1	1	0	0
咽頭狭窄	1	1	0	0	1	1
急性呼吸不全	1	1	1	1	0	0
鼻腔内感覚鈍麻	1	1	0	0	1	1
窒息	1	1	0	0	1	1
呼吸障害	2	2	0	0	2	2
後天性横隔膜性内臓転位	1	1	1	1	0	0
肺胞蛋白症	1	1	1	1	0	0
肺水腫	3	3	3	3	0	0
肺梗塞	1	1	1	1	0	0
器質性肺炎	1	1	1	1	0	0
喘息	1	1	0	0	1	1
呼吸異常	1	1	0	0	1	1
喀血	2	2	1	1	1	1
肺塞栓症	1	1	1	1	0	0
咽喉乾燥	1	1	0	0	1	1
慢性気管支炎	1	1	0	0	1	1
喉頭出血	2	2	2	2	0	0
胃腸障害	429	484	187	232	243	252
イレウス	5	5	5	5	0	0
異常便	1	1	0	0	1	1
胃酸過多	1	2	0	0	1	2
下痢	19	19	19	19	0	0
血便排泄	4	4	2	2	2	2
歯痛	3	3	0	0	3	3
歯肉痛	1	1	0	0	1	1
消化管運動障害	1	1	0	0	1	1
消化不良	2	2	2	2	0	0
舌変色	1	1	0	0	1	1
腸閉塞	1	1	1	1	0	0
白色便	4	4	1	1	3	3
腹部不快感	5	5	5	5	0	0
変色便	4	4	0	0	4	4
嘔吐	42	42	42	42	0	0
肛門失禁	1	1	1	1	0	0
肛門出血	2	2	0	0	2	2

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}
嚥下障害	188	189	14	14	174	175
悪心	73	75	73	75	0	0
出血性腸憩室	1	1	1	1	0	0
メレナ	4	4	3	3	1	1
おくび	1	1	0	0	1	1
吐血	5	5	4	4	1	1
血性下痢	1	1	1	1	0	0
口腔内不快感	5	5	1	1	4	4
流涎過多	4	4	1	1	3	3
胃腸粘膜障害	1	1	1	1	0	0
胃腸出血	10	10	10	10	0	0
急性膵炎	1	1	1	1	0	0
十二指腸潰瘍	4	4	4	4	0	0
舌あれ	2	2	0	0	2	2
胃腸障害	13	13	1	1	12	12
口唇障害	1	1	0	0	1	1
腹痛	1	1	1	1	0	0
胃潰瘍	8	8	5	5	3	3
歯肉腫脹	4	4	0	0	4	4
口内乾燥	1	1	1	1	0	0
便秘	2	2	2	2	0	0
出血性胃潰瘍	1	1	1	1	0	0
胃炎	2	2	2	2	0	0
胃食道逆流性疾患	1	1	1	1	0	0
腸炎	1	1	1	1	0	0
歯の障害	2	2	1	1	1	1
好酸球性胃腸炎	1	1	1	1	0	0
機械的イレウス	1	1	1	1	0	0
嚥下痛	1	1	0	0	1	1
胃痙	3	3	3	3	0	0
下腹部痛	2	2	2	2	0	0
唾液欠乏	1	1	0	0	1	1
膵炎	2	2	1	1	1	1
口唇炎	1	1	1	1	0	0
唾液変性	1	1	0	0	1	1
消化管穿孔	1	1	1	1	0	0
十二指腸ポリープ	1	1	0	0	1	1
痔瘻	1	1	0	0	1	1
歯周病	1	1	0	0	1	1
歯肉障害	2	2	0	0	2	2
食道痛	1	1	0	0	1	1
大腸ポリープ	1	1	1	1	0	0
消化管びらん	1	1	0	0	1	1
ダグラス窩腫瘍	1	1	0	0	1	1
十二指腸炎	2	2	2	2	0	0
腸管虚血	1	1	1	1	0	0
弛緩歯	1	1	0	0	1	1
唾液変色	2	2	0	0	2	2
腹部膨満	1	1	1	1	0	0
腸膀胱瘻	1	1	1	1	0	0
大腸出血	1	1	1	1	0	0
腸の軸捻転	1	1	1	1	0	0
口唇水疱	1	1	0	0	1	1
口唇びらん	1	1	0	0	1	1
口唇上皮剥脱	1	1	0	0	1	1
舌紅斑	1	1	0	0	1	1
小腸出血	1	1	1	1	0	0
膵臓障害	1	1	1	1	0	0
口唇腫脹	1	1	0	0	1	1
十二指腸穿孔	1	1	1	1	0	0
消化管運動低下	1	1	0	0	1	1
歯肉腫	1	1	0	0	1	1
痔出血	1	1	0	0	1	1
歯周の炎症	1	1	0	0	1	1
出血性十二指腸潰瘍	1	1	1	1	0	0
肝胆道系障害	80	83	75	77	5	6
肝障害	9	9	9	9	0	0
肝機能異常	49	49	49	49	0	0
薬物性肝障害	8	8	7	7	1	1
脂肪肝	2	2	1	1	1	1
劇症肝炎	3	3	3	3	0	0
急性肝炎	1	1	1	1	0	0

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}
胆嚢閉塞	1	1	0	0	1	1
黄疸	4	5	2	2	2	3
胆汁うっ滞性黄疸	1	1	1	1	0	0
肝不全	2	2	2	2	0	0
急性肝不全	2	2	2	2	0	0
皮膚および皮下組織障害	153	161	88	93	65	68
そう痒症	3	3	3	3	0	0
爪変色	4	4	0	0	4	4
皮下出血	9	9	5	5	4	4
皮膚剥脱	9	9	1	1	8	8
蕁麻疹	19	19	19	19	0	0
皮膚乾燥	1	1	1	1	0	0
中毒性表皮壊死融解症	1	1	1	1	0	0
蕁麻疹	5	5	5	5	0	0
発疹	20	20	20	20	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	2	2	2	2	0	0
紅斑	7	7	7	7	0	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	11	11	11	11	0	0
乾癬	2	2	0	0	2	2
紫斑	5	5	2	2	3	3
多形紅斑	10	10	5	5	5	5
爪の障害	7	7	1	1	6	6
皮膚潰瘍	2	2	1	1	1	1
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	1	0	0	1	1
爪床出血	1	1	1	1	0	0
斑状丘疹状皮疹	2	2	2	2	0	0
中毒性皮疹	1	1	1	1	0	0
皮膚炎	3	3	0	0	3	3
湿疹	1	1	1	1	0	0
爪破損	2	2	0	0	2	2
爪成長異常	2	2	0	0	2	2
接触皮膚炎	2	2	0	0	2	2
そう痒性皮疹	1	1	1	1	0	0
水疱	2	2	0	0	2	2
光線過敏性反応	3	3	0	0	3	3
皮膚障害	7	7	0	0	7	7
アレルギー性皮膚炎	2	2	0	0	2	2
血管浮腫	1	1	1	1	0	0
皮膚臭異常	3	3	0	0	3	3
毛髪成長異常	1	1	0	0	1	1
手皮膚炎	1	1	0	0	1	1
多毛症	2	2	0	0	2	2
爪線状隆起	1	1	0	0	1	1
脂漏性皮膚炎	1	1	0	0	1	1
乾癬性紅皮症	1	1	1	1	0	0
毛髪変色	1	1	0	0	1	1
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1	1	1	1	0	0
日光皮膚炎	1	1	0	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害	53	56	33	34	20	22
関節痛	1	1	1	1	0	0
顎関節症候群	1	1	1	1	0	0
開口障害	1	1	1	1	0	0
背部痛	6	6	6	6	0	0
多発性関節炎	1	1	1	1	0	0
筋肉痛	3	3	3	3	0	0
筋肉疲労	2	2	0	0	2	2
関節リウマチ	1	1	1	1	0	0
筋力低下	4	4	4	4	0	0
横紋筋融解症	5	5	5	5	0	0
顎骨壊死	6	6	5	5	1	1
肩回旋筋腱板症候群	1	1	0	0	1	1
脊椎痛	1	1	1	1	0	0
骨粗鬆症	3	3	0	0	3	3
脊柱管狭窄症	1	1	0	0	1	1
筋骨格障害	2	2	1	1	1	1
関節周囲炎	2	2	0	0	2	2
滑液包炎	1	1	0	0	1	1
変形性脊椎症	1	1	0	0	1	1
多発性軟骨炎	1	1	0	0	1	1
骨痛	3	3	3	3	0	0
全身性エリデマトーデス	1	1	0	0	1	1
筋肉内血腫	1	1	1	1	0	0

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}
関節炎	1	1	0	0	1	1
筋肉縮	1	1	0	0	1	1
筋拘縮	1	1	0	0	1	1
筋緊張	1	1	0	0	1	1
関節腫脹	1	1	0	0	1	1
不動症候群	1	1	0	0	1	1
足変形	1	1	0	0	1	1
腎および尿路障害	99	108	47	54	52	54
血尿	4	4	4	4	0	0
失禁	2	2	0	0	2	2
多尿	1	1	0	0	1	1
着色尿	6	6	0	0	6	6
尿失禁	8	8	1	1	7	7
排尿困難	11	12	2	2	9	10
腎機能障害	26	27	16	17	10	10
尿閉	10	10	8	8	2	2
腎障害	4	4	1	1	3	3
蛋白尿	1	1	0	0	1	1
腎後性腎不全	1	1	1	1	0	0
排尿異常	2	2	0	0	2	2
ネフローゼ症候群	5	5	4	4	1	1
腎不全	1	1	1	1	0	0
出血性膀胱炎	1	1	0	0	1	1
緊張性膀胱	1	1	0	0	1	1
尿道狭窄	1	1	1	1	0	0
尿臭異常	2	2	0	0	2	2
腎尿細管障害	1	1	0	0	1	1
神経因性膀胱	1	1	0	0	1	1
尿路結石	1	1	0	0	1	1
膀胱出血	3	4	3	4	0	0
膀胱結石	1	1	0	0	1	1
急性腎障害	3	3	3	3	0	0
膀胱腫瘍	1	1	1	1	0	0
尿管結石症	1	1	0	0	1	1
膀胱タンポナーデ	1	1	1	1	0	0
慢性腎臓病	2	2	2	2	0	0
尿路閉塞	1	1	1	1	0	0
腎症	1	1	1	1	0	0
ビリルビン尿	1	1	1	1	0	0
生殖系および乳房障害	11	13	1	1	10	12
女性化乳房	1	1	1	1	0	0
陰囊痛	1	1	0	0	1	1
勃起増強	1	1	0	0	1	1
乳房痛	1	1	0	0	1	1
閉経期症状	1	1	0	0	1	1
乳房腫脹	1	1	0	0	1	1
性器不快感	1	1	0	0	1	1
性器紅斑	1	1	0	0	1	1
陰茎痛	1	1	0	0	1	1
ペイロニー病	1	1	0	0	1	1
精巣萎縮	1	1	0	0	1	1
精巣痛	1	1	0	0	1	1
精巣不快感	1	1	0	0	1	1
先天性、家族性および遺伝性障害	2	2	0	0	2	2
ラトケ嚢胞	1	1	0	0	1	1
あざ	1	1	0	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	511	562	326	351	189	211
異常感	2	2	2	2	0	0
倦怠感	130	130	130	130	0	0
体調不良	42	43	3	3	39	40
疲労	38	38	38	38	0	0
不快感	6	6	0	0	6	6
浮腫	3	3	3	3	0	0
歩行障害	17	17	3	3	14	14
末梢性浮腫	9	9	9	9	0	0
無力症	8	8	8	8	0	0
薬物相互作用	5	5	0	0	5	5
疼痛	1	1	1	1	0	0
発熱	90	92	31	32	60	60
顔面浮腫	2	2	2	2	0	0
顔面腫脹	2	2	2	2	0	0
死亡	73	73	73	73	0	0

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}
多臓器機能不全症候群	4	4	4	4	0	0
異物感	13	13	0	0	13	13
胸痛	7	9	1	1	7	8
末梢腫脹	7	7	0	0	7	7
低体温	2	2	1	1	1	1
状態悪化	13	13	7	7	6	6
全身健康状態悪化	8	8	5	5	3	3
空腹	2	2	0	0	2	2
全身性浮腫	6	6	3	3	3	3
活動性低下	2	2	2	2	0	0
有害事象	7	7	4	4	3	3
口渇	9	9	0	0	9	9
腋窩痛	1	1	0	0	1	1
突然死	4	4	4	4	0	0
活動状態低下	4	4	3	3	1	1
高体温症	1	1	0	0	1	1
苦悶感	1	1	0	0	1	1
注射部位紅斑	3	3	0	0	3	3
歩行不能	2	2	0	0	2	2
胸部不快感	1	1	1	1	0	0
注射部位硬結	5	5	0	0	5	5
分泌物分泌	1	1	0	0	1	1
硬結	1	1	0	0	1	1
注射部位そう痒感	1	1	0	0	1	1
抗アンドロゲン除去症候群	1	1	0	0	1	1
治癒不良	1	1	1	1	0	0
溺死	3	3	3	3	0	0
注射部位疼痛	1	1	0	0	1	1
副作用	2	2	0	0	2	2
注射部位腫脹	2	2	0	0	2	2
疾患進行	4	4	3	3	1	1
薬物不耐性	2	2	0	0	2	2
炎症	2	2	1	1	1	1
粘膜の炎症	1	1	1	1	0	0
足のもつれ	1	1	1	1	0	0
注射部位熱感	1	1	0	0	1	1
限局性浮腫	1	1	0	0	1	1
腫脹	1	1	0	0	1	1
製品不耐性	1	1	0	0	1	1
臨床検査	504	553	117	127	392	426
アミラーゼ増加	3	3	1	1	2	2
眼圧上昇	1	1	0	0	1	1
血圧上昇	14	14	14	14	0	0
血圧低下	15	15	4	4	11	11
体重減少	8	8	8	8	0	0
白血球数増加	4	4	2	2	2	2
Cー反応性蛋白増加	7	7	3	3	4	4
心拍数増加	3	3	0	0	3	3
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	1	1	1	0	0
プロトロンビン時間延長	2	2	1	1	1	1
前立腺特異性抗原増加	263	264	8	8	255	256
血中アルカリホスファターゼ増加	18	18	4	4	14	14
白血球数減少	16	16	16	16	0	0
血中リン減少	1	1	1	1	0	0
血中カリウム減少	2	2	2	2	0	0
残留製品存在	5	5	0	0	5	5
血中ブドウ糖増加	16	16	4	4	12	12
血小板数減少	10	10	10	10	0	0
ヘモグロビン減少	3	3	3	3	0	0
心拍数減少	2	2	0	0	2	2
強心剤濃度増加	3	3	1	1	2	2
トランスアミナーゼ上昇	1	1	1	1	0	0
好酸球数増加	3	3	0	0	3	3
後骨髄球数増加	1	1	1	1	0	0
骨髄球数増加	1	1	1	1	0	0
血中コレステロール増加	3	3	0	0	3	3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11	11	3	3	8	8
肝機能検査値上昇	1	1	1	1	0	0
肝酵素上昇	2	2	2	2	0	0
国際標準比増加	4	4	1	1	3	3
低比重リポ蛋白増加	1	1	0	0	1	1
血中トリグリセリド増加	6	6	0	0	6	6

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}
心電図S T 部分上昇	1	1	0	0	1	1
出血時間延長	1	1	0	0	1	1
骨スキャン	1	1	0	0	1	1
グリコヘモグロビン増加	4	4	2	2	2	2
血中カリウム増加	2	2	0	0	2	2
血中尿素増加	3	3	0	0	3	3
脈拍異常	1	1	0	0	1	1
血液検査異常	3	4	0	0	3	4
臨床検査異常	7	7	1	1	6	6
好中球数減少	5	5	5	5	0	0
エプスタイン・バーウイルス検査陽性	1	1	1	1	0	0
心電図異常T波	1	1	0	0	1	1
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	1	0	0	1	1
前立腺特異性抗原異常	5	5	0	0	5	5
国際標準比異常	2	3	1	1	1	2
体重増加	1	1	1	1	0	0
心カテーテル検査	1	1	1	1	0	0
C S F 細胞数増加	1	1	1	1	0	0
C S F 蛋白増加	1	1	1	1	0	0
血中クレアチニン増加	3	3	1	1	2	2
駆出率減少	1	1	0	0	1	1
前立腺特異性抗原減少	1	1	0	0	1	1
γ-グ lut ミ ト ラ ン ス フ ェ ラ ー ゼ 増加	2	2	2	2	0	0
薬物濃度減少	2	2	0	0	2	2
国際標準比減少	4	4	0	0	4	4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	1	1	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	1	1	0	0
尿量減少	2	2	1	1	1	1
血中テストステロン増加	1	1	0	0	1	1
心電図Q T 延長	8	8	8	8	0	0
リンパ球数減少	1	1	0	0	1	1
血中ビリルビン増加	4	5	0	0	4	5
赤血球数減少	2	2	2	2	0	0
全身健康状態異常	1	1	1	1	0	0
癌胎児性抗原増加	1	1	0	0	1	1
血中カルシウム増加	1	1	1	1	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	5	6	0	0	5	6
血中ナトリウム増加	1	1	0	0	1	1
血中クロール増加	1	1	0	0	1	1
血中コリンエステラーゼ増加	2	2	0	0	2	2
血中アルカリホスファターゼ減少	2	2	0	0	2	2
血中アルブミン減少	1	1	0	0	1	1
フィブリンDダイマー増加	1	1	0	0	1	1
血圧異常	1	1	0	0	1	1
血小板数増加	2	2	0	0	2	2
胸部X線異常	1	1	0	0	1	1
薬物濃度増加	1	1	0	0	1	1
尿量増加	2	2	0	0	2	2
体温低下	1	1	0	0	1	1
体温上昇	1	1	0	0	1	1
血中ナトリウム減少	2	2	0	0	2	2
便潜血陽性	2	2	0	0	2	2
酸素飽和度低下	2	3	1	1	2	2
腫瘍マーカー上昇	1	1	0	0	1	1
血中アルドステロン増加	1	1	0	0	1	1
血中コルチコトロピン増加	1	1	0	0	1	1
検査異常	1	1	0	0	1	1
単球数増加	1	1	0	0	1	1
心電図T波逆転	1	1	1	1	0	0
尿中N-テロペプチド増加	1	1	0	0	1	1
血清フェリチン増加	1	1	0	0	1	1
脂質異常	1	1	0	0	1	1
腫瘍マーカー異常	1	1	0	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症	101	122	89	107	12	15
交通事故	2	2	2	2	0	0
骨折	28	28	28	28	0	0
挫傷	7	7	1	1	6	6
転倒	19	20	19	20	0	0
皮膚擦過傷	2	2	0	0	2	2
外傷性頭蓋内出血	1	1	1	1	0	0
硬膜下血腫	7	7	7	7	0	0
各種物質毒性	1	1	1	1	0	0

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}	症例数 ^{注1)}	件数 ^{注2)}
頸椎部脊髄損傷	1	1	1	1	0	0
肋骨骨折	1	1	1	1	0	0
大腿骨骨折	8	8	8	8	0	0
大腿骨頸部骨折	4	4	4	4	0	0
脊椎圧迫骨折	8	8	8	8	0	0
創傷	1	1	0	0	1	1
足関節部骨折	1	1	1	1	0	0
腰椎骨折	2	2	2	2	0	0
圧迫骨折	9	9	9	9	0	0
脊椎骨折	3	3	3	3	0	0
脊髄損傷	1	1	1	1	0	0
手骨折	1	1	1	1	0	0
四肢損傷	2	2	1	1	1	1
熱中症	3	3	1	1	2	2
歯牙損傷	1	1	0	0	1	1
放射線皮膚損傷	1	1	0	0	1	1
関節脱臼	1	1	1	1	0	0
開放骨折	1	1	1	1	0	0
足骨折	1	2	1	2	0	0
ラベル表示された薬物－薬物相互作用の問題	1	1	0	0	1	1
寛骨臼骨折	1	1	1	1	0	0
熱傷	1	1	1	1	0	0
外科および内科処置	18	18	16	16	2	2
入院	11	11	10	10	1	1
歯科手術	1	1	1	1	0	0
腹腔鏡下手術	1	1	1	1	0	0
胃手術	1	1	1	1	0	0
デンタルケア	1	1	0	0	1	1
外科手術	1	1	1	1	0	0
腫瘍切除	1	1	1	1	0	0
胃切除	1	1	1	1	0	0
社会環境	6	6	5	5	1	1
寝たきり	3	3	3	3	0	0
日常活動における個人の自立の喪失	1	1	0	0	1	1
運動不能	2	2	2	2	0	0
製品の問題	1	1	1	1	0	0
医療機器閉塞	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version (24.1)

注1) 各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、別々に集計した。

注2) 同一症例において、基本語（PT）が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて集計した。
また、「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

副作用・感染症症例報告における発現状況

[illegible]

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2014年 3月24日 ～ 2014年 8月30日	2014年 8月31日 ～ 2015年 2月27日	2015年 2月28日 ～ 2015年 8月30日	2015年 8月31日 ～ 2016年 2月27日	2016年 2月28日 ～ 2016年 8月30日	2016年 8月31日 ～ 2017年 8月30日	2017年 8月31日 ～ 2018年 8月30日	2018年 8月31日 ～ 2019年 8月30日	2019年 8月31日 ～ 2020年 8月30日	2020年 8月31日 ～ 2021年 8月30日	2021年 8月31日 ～ 2022年 3月23日	再審査期間中 の 合計
悪性新生物進行	0	0	0	0	0	0	0	2	3	2	11	18
胃癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	3
胃癌第4期	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
咽頭癌	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
遠隔転移を伴う新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
遠隔転移を伴う前立腺癌	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	3
肝転移	0	0	1	0	0	0	0	1	0	3	1	6
癌疼痛	0	0	0	0	0	0	2	0	1	3	0	6
形質細胞性骨髄腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
結腸癌	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	3
甲状腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
骨髄異形成症候群	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	3
骨転移	0	0	0	1	0	1	0	5	3	4	5	19
骨盤転移	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	3
再発上咽頭癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
再発前立腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
十二指腸の良性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
小細胞肺癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2
食道癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
神経内分泌癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2
神経内分泌腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
腎癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
腎細胞癌	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
髄膜腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
脊椎転移	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
前立腺癌	2	1	2	4	4	9	5	1	7	22	6	63
前立腺神経内分泌癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
胆管癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
胆嚢癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
直腸癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	3
転移	0	1	0	0	0	1	1	0	1	2	0	6
脳新生物	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	1	6
肺転移	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	3
白血病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
鼻腔癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
副鼻腔癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
濾胞性リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
膀胱癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
膀胱癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2014年 3月24日 ～ 2014年 8月30日	2014年 8月31日 ～ 2015年 2月27日	2015年 2月28日 ～ 2015年 8月30日	2015年 8月31日 ～ 2016年 2月27日	2016年 2月28日 ～ 2016年 8月30日	2016年 8月31日 ～ 2017年 8月30日	2017年 8月31日 ～ 2018年 8月30日	2018年 8月31日 ～ 2019年 8月30日	2019年 8月31日 ～ 2020年 8月30日	2020年 8月31日 ～ 2021年 8月30日	2021年 8月31日 ～ 2022年 3月23日	再審査期間中 の 合計
血液およびリンパ系障害	3	14	6	7	22	22	17	8	8	11	15	133
巨赤芽球性貧血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
凝固亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
血球減少症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
血小板減少症	0	6	0	3	6	2	3	0	0	1	1	22
血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
好中球減少症	0	0	0	0	3	2	4	0	2	1	3	15
骨髄機能不全	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2
骨髄抑制	1	0	2	0	1	0	1	1	0	1	2	9
出血性素因	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	4
小球性貧血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
鉄欠乏性貧血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
播種性血管内凝固	0	0	0	1	1	1	1	1	2	1	0	8
白血球減少症	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	1	4
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	3
汎血球減少症	0	1	2	0	0	1	3	0	2	0	2	11
貧血	2	5	2	3	8	15	5	2	2	5	3	52
無顆粒球症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
免疫性血小板減少症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2
免疫系障害	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0	3
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
内分泌障害	0	1	1	0	1	1	0	0	1	3	1	9
異所性ＡＣＴＨ症候群	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	4
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
副腎機能不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
代謝および栄養障害	15	46	20	22	22	47	33	11	16	23	14	269
コントロール不良の糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
ステロイド糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
マラスムス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
悪液質	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2
栄養障害	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
栄養補給障害	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2
高カリウム血症	0	1	0	0	0	2	0	0	2	0	0	5
高カルシウム血症	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2
高ナトリウム血症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
高血糖	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	4
食欲減退	13	42	13	17	16	40	26	8	8	15	6	204
体液貯留	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
脱水	1	0	2	4	3	1	3	1	1	3	2	21
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2014年 3月24日 ～ 2014年 8月30日	2014年 8月31日 ～ 2015年 2月27日	2015年 2月28日 ～ 2015年 8月30日	2015年 8月31日 ～ 2016年 2月27日	2016年 2月28日 ～ 2016年 8月30日	2016年 8月31日 ～ 2017年 8月30日	2017年 8月31日 ～ 2018年 8月30日	2018年 8月31日 ～ 2019年 8月30日	2019年 8月31日 ～ 2020年 8月30日	2020年 8月31日 ～ 2021年 8月30日	2021年 8月31日 ～ 2022年 3月23日	再審査期間中 の 合計
血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2
構語障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
塞栓性脳卒中	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2
視床出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
視神経炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
失神	0	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	4
出血性脳梗塞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
小脳出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
振戦	2	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	6
水頭症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
全身性強直性間代性発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
単麻痺	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
中枢神経系病変	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
頭痛	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
同名性半盲	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
認知症	0	0	0	1	0	0	2	3	1	1	0	8
認知障害	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
脳幹梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
脳虚血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
脳血管発作	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	3
脳血栓症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
脳梗塞	1	4	3	2	0	7	7	3	3	6	1	37
脳出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	4
脳症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
被殻出血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
不規則睡眠覚醒リズム障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
浮動性めまい	0	1	0	1	2	3	0	2	1	1	3	14
麻痺	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	3
味覚減退	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
味覚障害	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4
味覚不全	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	4
両麻痺	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3
嗅覚錯誤	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
痙攣発作	1	6	7	5	6	19	18	4	9	21	20	116
眼障害	0	0	1	0	1	2	0	1	2	2	0	9
眼部腫脹	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
眼窩周囲腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
結膜出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
白内障	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
複視	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2014年 3月24日 ～ 2014年 8月30日	2014年 8月31日 ～ 2015年 2月27日	2015年 2月28日 ～ 2015年 8月30日	2015年 8月31日 ～ 2016年 2月27日	2016年 2月28日 ～ 2016年 8月30日	2016年 8月31日 ～ 2017年 8月30日	2017年 8月31日 ～ 2018年 8月30日	2018年 8月31日 ～ 2019年 8月30日	2019年 8月31日 ～ 2020年 8月30日	2020年 8月31日 ～ 2021年 8月30日	2021年 8月31日 ～ 2022年 3月23日	再審査期間中 の 合計
霧視	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
網膜上膜	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
網膜動脈閉塞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
網膜変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
耳および迷路障害	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	3
回転性めまい	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
突発性難聴	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
心臓障害	1	3	3	4	11	16	9	8	8	16	12	91
QT延長症候群	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2
うっ血性心不全	0	0	1	0	0	3	0	0	0	1	0	5
トルサード ド ポアント	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
プリンツメタル狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
急性心不全	0	0	0	0	0	2	0	2	0	2	0	6
狭心症	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	2	5
左室不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
収縮性心膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
心機能障害	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2
心筋炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
心筋虚血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2
心筋梗塞	0	0	0	0	1	1	1	1	2	0	1	7
心筋症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
心血管障害	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
心室細動	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2
心室性頻脈	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2
心室性不整脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
心臓弁膜疾患	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
心停止	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
心嚢液貯留	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
心嚢内出血	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2
心肺停止	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
心不全	0	3	1	2	7	4	3	2	3	5	4	34
心房血栓症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
心房細動	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	2	6
第二度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
頻脈	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
頻脈性不整脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
不安定狭心症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
不整脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	7
房室ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
慢性心不全	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2014年 3月24日 ～ 2014年 8月30日	2014年 8月31日 ～ 2015年 2月27日	2015年 2月28日 ～ 2015年 8月30日	2015年 8月31日 ～ 2016年 2月27日	2016年 2月28日 ～ 2016年 8月30日	2016年 8月31日 ～ 2017年 8月30日	2017年 8月31日 ～ 2018年 8月30日	2018年 8月31日 ～ 2019年 8月30日	2019年 8月31日 ～ 2020年 8月30日	2020年 8月31日 ～ 2021年 8月30日	2021年 8月31日 ～ 2022年 3月23日	再審査期間中 の 合計
胃腸障害	17	39	12	11	13	27	19	11	14	16	8	187
イレウス	0	0	0	1	0	2	0	1	0	1	0	5
メレナ	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3
悪心	12	21	8	3	8	7	7	4	3	2	0	75
胃炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
胃腸出血	1	1	0	0	1	2	0	0	2	3	0	10
胃腸障害	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
胃腸粘膜障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
胃潰瘍	0	0	0	1	0	1	0	0	1	2	0	5
胃痙	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	3
下腹部痛	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
下痢	1	4	0	2	1	4	4	1	0	0	2	19
機械的イレウス	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
急性膵炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
血性下痢	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
血便排泄	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2
口腔内不快感	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
口唇炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
口内乾燥	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
好酸球性胃腸炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
歯の障害	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
十二指腸炎	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
十二指腸穿孔	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
十二指腸潰瘍	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	4
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
出血性十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
出血性腸憩室	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
小腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
消化管穿孔	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
消化不良	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2
大腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
大腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
腸の軸捻転	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
腸炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
腸管虚血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
腸閉塞	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
腸膀胱瘻	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
吐血	0	2	0	0	1	0	0	0	1	0	0	4
白色便	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腹痛	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腹部不快感	1	2	0	0	0	0	1	0	0	1	0	5

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2014年 3月24日 ～ 2014年 8月30日	2014年 8月31日 ～ 2015年 2月27日	2015年 2月28日 ～ 2015年 8月30日	2015年 8月31日 ～ 2016年 2月27日	2016年 2月28日 ～ 2016年 8月30日	2016年 8月31日 ～ 2017年 8月30日	2017年 8月31日 ～ 2018年 8月30日	2018年 8月31日 ～ 2019年 8月30日	2019年 8月31日 ～ 2020年 8月30日	2020年 8月31日 ～ 2021年 8月30日	2021年 8月31日 ～ 2022年 3月23日	再審査期間中 の 合計
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
便秘	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2
流涎過多	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
嘔吐	7	17	2	1	6	4	2	0	2	0	1	42
嚥下障害	1	1	3	2	0	1	3	1	0	1	1	14
肛門失禁	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
肺炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
脾臓障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
肝胆道系障害	1	11	6	9	5	6	9	2	4	11	11	75
黄疸	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2
肝機能異常	1	8	5	7	4	4	5	0	3	5	7	49
肝障害	0	2	1	1	0	1	1	0	1	2	0	9
肝不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
急性肝炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
急性肝不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
劇症肝炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	3
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
薬物性肝障害	0	1	0	0	1	0	1	1	0	2	1	7
皮膚および皮下組織障害	8	10	12	5	7	7	7	4	5	13	10	88
ステイーヴンス・ジョンソン症候群	0	1	2	0	0	2	0	0	1	3	2	11
そう痒症	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3
そう痒性皮疹	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
乾癬性紅皮症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
血管浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
紅斑	1	1	1	0	1	1	2	0	0	0	0	7
紫斑	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2
湿疹	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
全身性剥脱性皮膚炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
多形紅斑	0	0	1	0	2	0	1	0	0	0	1	5
中毒性皮疹	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
中毒性表皮壊死融解症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
爪の障害	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
爪床出血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
発疹	1	2	3	0	3	0	2	1	2	4	2	20
斑状丘疹状皮疹	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
皮下出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	1	5
皮膚乾燥	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
皮膚剥脱	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
薬疹	3	2	2	3	1	1	2	1	1	1	2	19

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2014年 3月24日 ～ 2014年 8月30日	2014年 8月31日 ～ 2015年 2月27日	2015年 2月28日 ～ 2015年 8月30日	2015年 8月31日 ～ 2016年 2月27日	2016年 2月28日 ～ 2016年 8月30日	2016年 8月31日 ～ 2017年 8月30日	2017年 8月31日 ～ 2018年 8月30日	2018年 8月31日 ～ 2019年 8月30日	2019年 8月31日 ～ 2020年 8月30日	2020年 8月31日 ～ 2021年 8月30日	2021年 8月31日 ～ 2022年 3月23日	再審査期間中 の 合計
肝酵素上昇	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2
強心剤濃度増加	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
血圧上昇	0	0	5	2	3	3	0	1	0	0	0	14
血圧低下	0	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0	4
血小板数減少	2	18	8	6	11	5	6	6	7	3	3	75
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2	0	4
血中カリウム減少	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
血中カルシウム増加	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	3
血中ブドウ糖増加	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	4
血中リン減少	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
後骨髄球数増加	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
好中球数減少	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	2	5
国際標準比異常	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
国際標準比増加	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
骨髄球数増加	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
酸素飽和度低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
心カテテル検査	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
心電図QT延長	0	0	0	0	0	0	1	0	3	2	2	8
心電図T波逆転	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
赤血球数減少	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2
前立腺特異性抗原増加	0	2	0	0	0	0	0	0	2	3	1	8
全身健康状態異常	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
体重減少	0	2	0	2	0	3	1	0	0	0	0	8
体重増加	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
尿量減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
白血球数減少	1	2	1	1	3	4	2	0	0	1	1	16
白血球数増加	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
臨床検査異常	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
傷害、中毒および処置合併症	1	2	1	8	4	8	11	10	8	21	15	89
圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	3	2	1	1	2	9
開放骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
外傷性頭蓋内出血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
各種物質毒性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
寛骨臼骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
関節脱臼	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
頸椎部脊髄損傷	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
交通事故	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
硬膜下血腫	0	1	0	2	0	2	1	0	1	0	0	7
腰椎骨折	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
骨折	0	0	1	2	3	2	3	3	1	6	7	28

副作用等の種類		副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
		2014年 3月24日 ～ 2014年 8月30日	2014年 8月31日 ～ 2015年 2月27日	2015年 2月28日 ～ 2015年 8月30日	2015年 8月31日 ～ 2016年 2月27日	2016年 2月28日 ～ 2016年 8月30日	2016年 8月31日 ～ 2017年 8月30日	2017年 8月31日 ～ 2018年 8月30日	2018年 8月31日 ～ 2019年 8月30日	2019年 8月31日 ～ 2020年 8月30日	2020年 8月31日 ～ 2021年 8月30日	2021年 8月31日 ～ 2022年 3月23日	再審査期間中 の 合計
挫傷		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
四肢損傷		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
手骨折		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
脊髄損傷		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
脊椎圧迫骨折		0	0	0	0	0	1	0	0	1	4	2	8
脊椎骨折		0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	3
足関節部骨折		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
足骨折		0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
大腿骨頸部骨折		0	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	4
大腿骨骨折		0	0	0	1	0	1	0	1	2	3	0	8
転倒		0	0	0	3	1	1	2	1	5	2	5	20
熱傷		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
熱中症		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
肋骨骨折		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
外科および内科処置		0	0	3	5	3	2	1	0	1	1	0	16
胃手術		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
胃切除		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
外科手術		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
歯科手術		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腫瘍切除		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
入院		0	0	2	5	3	0	0	0	0	0	0	10
腹腔鏡下手術		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
社会環境		0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	5
運動不能		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
寝たきり		0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	3
製品の問題		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
医療機器閉塞		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
出荷 数量	イクスタンジ錠40mg（錠）	■	■	■	■	■	■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	／
	イクスタンジ錠80mg（錠）	■	■	■	■	■	■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	
	イクスタンジカプセル40mg（カプセル）	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■	■	■	

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査・試験名：イクスタンジ®長期特定使用成績調査 [XTA001]

安全性解析対象症例数	1006	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク	-	-
痙攣発作 ※1	0	2 (0.20%)
血小板減少 ※2	3 (0.30%)	6 (0.60%)
CYP2C8阻害剤との相互作用 ※3	0	0
重要な潜在的リスク	-	-
精神神経障害 ※4	0	1 (0.10%)

MedDRA/J Version (22.0)

※1:痙攣(標準検索式[SMQ]狭義)

※2:血小板減少症(高位語[HLT]),造血障害による血小板減少症(SMQ狭義),出血関連用語(臨床検査用語を除く)(SMQ狭義)

※3:定義せず。なお、収集した副作用のうち「薬物相互作用」を含む基本語(PT)に該当する事象はなかったことから0例と表示した。

※4:精神的機能障害(HLT),幻覚(PT),触覚性幻覚(PT),幻視(PT),幻嗅(PT),体感幻覚(PT),共感覚性幻覚(PT),幻聴(PT),幻味(PT)。
 なお、収集した事象のうちPT「混合性幻覚」に該当する事象はなかった。

別紙様式 13

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	種類
欧州連合にて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。 「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に「殺細胞性化学療法との相互作用の安全性及び有効性は確立していない。臨床試験においてドセタキセル静注の薬物動態に対して本剤による臨床的に意味のある変化は認められなかったものの、ドセタキセルによる好中球減少の頻度が上昇する可能性は否定できない。」を追記。 「4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction」の項に「臨床試験においてドセタキセル静注の薬物動態に対して臨床的に意味のある変化は認められなかった。」を追記。	オランダ	欧州添付文書	G-14000965	安全性
欧州連合にて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。 「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に「Androgen deprivation therapy may prolong the QT interval: In patients with a history of or risk factors for QT prolongation and in patients receiving concomitant medicinal products that might prolong the QT interval (see section 4.5) physicians should assess the benefit risk ratio including the potential for Torsade de pointes prior to initiating Xtandi.」を追記。	英国	欧州添付文書	G-14001005	安全性
1. 欧州連合にて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。 「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に「Posterior reversible encephalopathy syndrome: There have been rare reports of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in patients receiving Xtandi (see section 4.8). PRES is a rare, reversible, neurological disorder which can present with rapidly evolving symptoms including seizure, headache, confusion, blindness, and other visual and neurological disturbances, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES requires confirmation by brain imaging, preferably magnetic resonance imaging (MRI). Discontinuation of Xtandi in patients who	1. オランダ 2. フィリピン 3. インド	1. 欧州添付文書 2. フィリピン添付文書 3. インド添付文書	1.G-15000042 2.G-16000051 3.G-17000210	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における 措置の公表状況	PMDA 識別番号	種 類
develop PRES is recommended.」を追記。 2.フィリピンにて同一の情報を入手した。 3.インドにて同一の情報を入手した。				
欧州連合にて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。 ・「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に「Hypersensitivity reactions: Hypersensitivity reactions manifested by symptoms including, but not limited to, tongue oedema, lip oedema and pharyngeal oedema have been observed with enzalutamide (see section 4.8).」を追記。	英国	欧州添付文書	G-15000282	安 全 性
米国にて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。 ・「5 WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項に「Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): There have been reports of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in patients receiving XTANDI [see Adverse Reactions (6.2)]. PRES is a neurological disorder which can present with rapidly evolving symptoms including seizure, headache, lethargy, confusion, blindness, and other visual and neurological disturbances, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES requires confirmation by brain imaging, preferably magnetic resonance imaging (MRI). Discontinue XTANDI in patients who develop PRES.」を追記。	米国	米国添付文書	G-15000503	安 全 性
オーストラリアにて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。 ・「PRECAUTIONS」の項に「Androgen deprivation therapy may prolong the QT interval: In patients with a history of or risk factors for QT prolongation and in patients receiving concomitant medicinal products that might prolong the QT interval, physicians should assess the benefit risk ratio including the potential for Torsade de pointes prior to initiating XTANDI.」を追記。 ・「PRECAUTIONS」の項に「Posterior reversible encephalopathy syndrome: There have been rare reports of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in patients receiving XTANDI. PRES is a rare, reversible, neurological disorder which can present with rapidly evolving symptoms including seizure, headache, confusion, blindness, and other visual and neurological disturbances, with or without	オーストラ リア	オーストラリア添 付文書	G-15000818	安 全 性

外国措置報告の概要	公表国	外国における 措置の公表状況	PMDA 識別番号	種 類
associated hypertension. A diagnosis of PRES requires confirmation by brain imaging, preferably magnetic resonance imaging. Discontinuation of XTANDI in patients who develop PRES is recommended.」を追記。 ・「PRECAUTIONS」の項に「Hypersensitivity reactions: Hypersensitivity reactions manifested by symptoms including, but not limited to, tongue oedema, lip oedema and pharyngeal oedema have been observed with enzalutamide (see Contraindications).」を追記。 ・「PRECAUTIONS」の項に「Hypertension: In the two randomized trials, hypertension was reported in 11% of patients receiving XTANDI and 4% of patients receiving placebo. The difference in frequency of hypertensive events between the enzalutamide and placebo-treated groups was larger in the PREVAIL trial (13.9% enzalutamide; 4.7% placebo) than in the AFFIRM trial (7% enzalutamide; 3.2% placebo). No patients experienced hypertensive crisis. Medical history of hypertension was balanced between arms. Hypertension led to study discontinuation in < 1% of patients in each arm.」を追記。 ・「PRECAUTIONS」の項に「Risk of second malignancy: In the PREVAIL study, the event rate of second malignancy was higher in the enzalutamide arm (1.9 events per 100 patient-years; median follow-up time was 17.1 months) than the placebo arm (0.7 events per 100 patient-years; median follow-up time was 5.4 months). Median time to onset of second malignancy, excluding nonmelanoma skin cancer, was 267 days (range 8 to 856 days) in the enzalutamide group and 229 days (range 15 to 454 days) in the placebo group.」を追記。 ・「ADVERSE EFFECTS」の項から「PRECAUTIONS」の項へ「Falls and fall-related injuries」に関する注意喚起を移動。 ・「ADVERSE EFFECTS」の「Clinical trial experience」の項に「asthenia/fatigue」, 「anxiety」, 「restless legs syndrome」, 「amnesia」, 「gynaecomastia」を追記。 ・「ADVERSE EFFECTS」の「Post Marketing Experience」の項に「myalgia」, 「muscle spasms」, 「muscular weakness」, 「back pain」, 「Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome」を追記。				
韓国にて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。 ・「1. Warning」の項に「Posterior Reversible	韓国	韓国添付文書	G-15000819	安全

外国措置報告の概要	公表国	外国における 措置の公表状況	PMDA 識別番号	種 類
Encephalopathy Syndrome (PRES): There have been rare reports of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in patients receiving enzalutamide. Discontinuation of enzalutamide in patients who develop PRES is recommended.」を追記。 ・「4. Adverse Reactions」の項に「There have been rare reports of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in patients receiving enzalutamide. Discontinuation of enzalutamide in patients who develop PRES is recommended.」を追記。 ・「5. General Precautions」の項において、重度肝機能障害患者における注意を修正し、用量調整が不要な肝障害程度に "moderate", "severe", "Child-Pugh Class C"を追加。 ・「6. Drug interaction」の項にリファンピシンとの薬物相互作用試験の結果、CYP1A2若しくはCYP2C8 substratesとの薬物相互作用について臨床的意義がない旨を追記。				性
香港にて添付文書が改訂されたとの情報入手した。改訂内容は以下のとおりであった。 ・「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に「Androgen deprivation therapy may prolong the QT interval: In patients with a history of or risk factors for QT prolongation and in patients receiving concomitant medicinal products that might prolong the QT interval (see section 4.5) physicians should assess the benefit risk ratio including the potential for Torsade de pointes prior to initiating Xtandi.」を追記。 ・「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に「Posterior reversible encephalopathy syndrome: There have been rare reports of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in patients receiving Xtandi (see section 4.8). PRES is a rare, reversible, neurological disorder which can present with rapidly evolving symptoms including seizure, headache, confusion, blindness, and other visual and neurological disturbances, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES requires confirmation by brain imaging, preferably magnetic resonance imaging (MRI). Discontinuation of Xtandi in patients who develop PRES is recommended.」を追記。 ・「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に「Hypersensitivity reactions: Hypersensitivity reactions manifested by symptoms including, but not limited to, tongue oedema, lip oedema and pharyngeal oedema have	香港	香港添付文書	G-15000918	安 全 性

外国措置報告の概要	公表国	外国における 措置の公表状況	PMDA 識別番号	種 類
been observed with enzalutamide (see section 4.8).」を追記。				
シンガポールにて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。 「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に既に注意喚起済みの痙攣発作について、「イクスタンジ服用中に痙攣発作が発現した場合には投与を中止する。」を追記。 「4.6 Fertility, pregnancy and lactation」の項に既に注意喚起済みの妊娠について、「妊娠中の女性がイクスタンジを服用することによって胎児に有害な影響が生じる、あるいは妊娠の継続が不可能になるおそれがある。」、授乳について、「エンザルタミドのヒト乳汁中への移行について知見はないが、ラット乳汁中にエンザルタミド又はその代謝産物が認められた。」を追記。 「5.3 Preclinical safety data」の項にラットにおける胎仔及び乳汁中への移行に関するデータを追記。	シンガポール	シンガポール添付文書	G-17000121	安全性
欧州連合にて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。 「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に既に注意喚起済みの痙攣発作について、「痙攣発作が発現した場合、イクスタンジの投与継続については患者ごとに検討を行う。」を追記。 「4.6 Fertility, pregnancy and lactation」の項に既に注意喚起済みの妊娠について、「妊娠中の女性がイクスタンジを服用することによって胎児に有害な影響が生じる、あるいは妊娠の継続が不可能になるおそれがある。」、授乳について「エンザルタミドのヒト乳汁中への移行について知見はないが、ラット乳汁中にエンザルタミド又はその代謝産物が認められた。」を追記。 「4.8 Undesirable effects」の項に既に注意喚起済みの痙攣発作について、AFFIRM試験では化学療法施行患者800例中7例（0.9%）に痙攣発作が発現した旨、単群試験（UPWARD試験）では366例中8例（2.2%）に痙攣発作が発現した（投与期間中央値：9.3カ月）旨を追記。 「5.3 Preclinical safety data」の項にラットにおける胎仔及び乳汁中への移行に関するデータを追記。	英国	欧州添付文書	G-17000423	安全性
米国にて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。 「5 WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項に	米国	米国添付文書	G-17000446	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における 措置の公表状況	PMDA 識別番号	種 類
既に注意喚起済みの痙攣発作について、「イクスタンジ投与患者366例中8例（2.2%）に痙攣発作が発現し、8例中3例はイクスタンジ継続投与により痙攣発作を再発した。抗てんかん薬がイクスタンジによる発作を予防するかどうかは不明である。当該試験の患者366例は痙攣発作の素因（痙攣発作の閾値を低下させる薬剤の使用 [～54%]、外傷性脳／頭部損傷の既往 [～28%]、脳血管発作又は一過性脳虚血発作の既往 [～24%]、アルツハイマー病、前立腺癌による髄膜腫又は軟髄膜疾患、過去12カ月以内の原因不明の意識消失、痙攣発作の既往、脳占拠性病変、動静脈奇形、脳感染の既往 [全て5%未満]）を1つ以上有しており、2つ以上有していた患者は約17%であった。」を追記。				
韓国にて添付文書の改訂が承認されたとの情報入手した。改訂内容は以下のとおりであった。 ・「1. Warning」の項に既に注意喚起済みの痙攣発作について、「イクスタンジ服用中に痙攣発作が発現した場合には投与を中止する。」を追記。 ・「4. Adverse Reactions」の項に既に注意喚起済みの痙攣発作について、「痙攣発作の素因を有する患者の痙攣発作の発現頻度を検討した単群試験（UPWARD試験）においてエンザルタミド投与患者366例中8例（2.2%）に痙攣発作が発現した。」を追記。 ・「7. Use during pregnancy or lactation」の項に既に注意喚起済みの妊婦について、妊娠中の女性がイクスタンジを服用することによって胎児に有害な影響が生じる、あるいは妊娠の継続が不可能になるおそれがある旨、授乳について、エンザルタミドのヒト乳汁中への移行について知見はないが、ラット乳汁中にエンザルタミド又はその代謝物が認められた旨を追記。	韓国	韓国添付文書	G-17000754	安 全 性
米国にて添付文書が改訂されたとの情報入手した。改訂内容は以下のとおりであった。 ・「5 WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項に「過敏症：無作為化臨床試験4試験において、エンザルタミドの投与により、顔面浮腫（0.5%）、舌浮腫（0.1%）、口唇浮腫（0.1%）等の過敏症反応が認められている。市販後の症例で、咽頭浮腫が報告されている。過敏症の症状が発現した場合には、イクスタンジを一時的に中止し、速やかに医師の診察を受けるように指導する。重篤な過敏症反応が発現した場合は、イクスタンジを永久に中止する。」を追記。	米国	米国添付文書	G-18000305	安 全 性

外国措置報告の概要	公表国	外国における 措置の公表状況	PMDA 識別番号	種 類
・「5 WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項に「虚血性心疾患：無作為化プラセボ対照臨床試験3試験の併合データにおいて、虚血性心疾患の発現率はイクスタンジ群の患者でプラセボ群の患者よりも高かった（2.7%対1.2%）。グレード3-4の虚血性事象はイクスタンジ群の患者の1.2%で発現し、これに対してプラセボ群では0.5%であった。死亡に至った虚血性事象は、イクスタンジ群の患者の0.4%で報告され、これに対してプラセボ群では0.1%であった。虚血性心疾患の兆候及び症状をモニターし、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの心血管リスク要因を適切に管理する。グレード3-4の虚血性心疾患が発現した場合はイクスタンジを中止する。」を追記。 ・「5 WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項に「転倒及び骨折：イクスタンジを投与された患者において転倒や骨折が発現した。転倒と骨折のリスクについて患者を評価する。確立された治療ガイドラインに従って骨折リスクのある患者を監視及び管理し、骨を標的とした薬物の使用を検討する。無作為化プラセボ対照臨床試験3試験の併合データにおいて、転倒はイクスタンジ群の患者の10%、プラセボ群の患者の4%で発現した。転倒は意識消失や痙攣発作には関連していなかった。骨折はイクスタンジ群の患者の8%、プラセボ群の患者の3%で発現した。グレード3-4の骨折はイクスタンジ群の患者の2%、プラセボ群の患者の1%未満で発現した。イクスタンジ群の患者における、骨折発症までの中央値は337日（範囲：2-996日）であった。定期的な骨密度評価及び骨を標的とした薬物による骨粗鬆症の治療は、この試験では行われていない。」を追記。 ・「5 WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項に「胚-胎児毒性：女性に対するイクスタンジの安全性及び有効性は確立されていない。動物を用いた生殖発生毒性試験及び作用機序から、イクスタンジを妊婦に投与した場合、胎児に害を及ぼし、流産を引き起こす恐れがある。生殖能力のある女性パートナーを有する男性患者には、エンザルタミドの投与中及び投与終了後3カ月間にわたり、有効な避妊法を実行するように指導する。妊娠中又は妊娠する可能性のある女性が取扱うべきではない。」を追記。 ・「6 ADVERSE REACTIONS」の項に「過敏症」、「虚血性心疾患」、「転倒及び骨折」を追記。				
欧州連合にて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであっ	英国	欧州添付文書	G-18000564	安

外国措置報告の概要	公表国	外国における 措置の公表状況	PMDA 識別番号	種 類
た。 ・「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に既に注意喚起済みの痙攣発作について、「痙攣発作の既往歴のある患者、又は基礎疾患に脳損傷、脳卒中、原発性脳腫瘍又は脳転移、アルコール中毒などの素因がある患者にイクスタンジを投与する際は注意すること。さらに、痙攣発作の閾値を低下させる併用薬剤を投与中の患者において、痙攣発作のリスクが増加するおそれがある。」を「エンザルタミドの使用は痙攣発作と関連している。」に変更。 ・「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に既に注意喚起済みの過敏症反応の症状である「発疹」、「顔面浮腫」を追記。 ・「4.7 Effects on ability to drive and use machines」の項において、「運転又は機械操作の危険性について、痙攣発作の既往歴又はその他の素因を有する患者に知らせること。」を「運転中又は機械操作中に精神医学的事象又は神経学的事象が発現する危険性について患者に知らせること。」に変更。 ・「4.8 Undesirable effects」の項に「顔面浮腫」、「虚血性心疾患」を追記。				全 性
1.米国にて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。 ・「6 ADVERSE REACTIONS」の「6.2 Post-Marketing Experience」の項に「重症皮膚副作用（スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）、多形紅斑、中毒性表皮壊死融解症（TEN）、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）、急性汎発性発疹性膿疱症（AGEP）を含む）」を追記。 2.中国にて同一の情報を入手した。	1.米国 2.中国	1.米国添付文書 2.中国添付文書	1.AG-20000950 2.AG-21000526	安 全 性
1.タイにて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。 ・「4.8 Undesirable effects」の項に「重症皮膚副作用」及びその注釈「狭域SMQ「Severe Cutaneous Adverse Reactions（重症皮膚副作用）」で評価される。急性汎発性発疹性膿疱症、水疱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、多形紅斑、剥脱性発疹、スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）、中毒性皮膚が市販後に報告されている。」を追記。 2.韓国にて同一の情報を入手した。 3.スイスにて同一の情報を入手した。 4.パラグアイにて同一の情報を入手した。	1.タイ 2.韓国 3.スイス 4.パラグアイ 5.シンガポール 6.インド 7.エクアドル 8.チリ	1.タイ添付文書 2.韓国添付文書 3.スイス添付文書 4.パラグアイ添付文書 5.シンガポール添付文書 6.インド添付文書 7..エクアドル添付文書 8.チリ添付文書	1.AG-20001027 2.AG-20001519 3.AG-21000540 4.AG-21000993 5.AG-21001066 6.AG-	安 全 性

外国措置報告の概要	公表国	外国における 措置の公表状況	PMDA 識別番号	種 類
5.シンガポールにて同一の情報を入手した。 6.インドにて同一の情報を入手した。 7.エクアドルにて同一の情報を入手した。 8.チリにて同一の情報を入手した。 9.インドネシアにて同一の情報を入手した。	9. インドネシア	9.インドネシア添付文書	21001160 7.AG- 21001384 8.AG- 21001414 9.AG- 21001671	
1.欧州連合にて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は以下のとおりであった。 ・「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に「第2原発性悪性疾患：臨床試験においてエンザルタミドによる治療を受けた患者で第2原発性悪性疾患が報告された。第Ⅲ相試験においてエンザルタミドで治療された患者において最も頻度が高く報告され、プラセボと比較して多く発現した事象は膀胱癌（0.3%）、結腸腺癌（0.2%）、移行上皮癌（0.2%）、膀胱移行上皮癌（0.1%）であった。エンザルタミドによる治療中に消化管出血や肉眼的血尿などの兆候や排尿障害、尿意切迫などの症状がみられた場合、患者は速やかに主治医の診察を受けるよう勧告する。」を追記。 2.韓国にて同一の情報を入手した。	1.欧州連合 2.韓国	1.欧州添付文書 2.韓国添付文書	1.AG- 20001405 2.AG- 21001737	安全性
1.欧州連合にて添付文書の改訂が承認されたとの情報を入手した。改訂内容は、以下のとおりであった。 ・「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に既に注意喚起済みの過敏症反応について、「エンザルタミドによる重症皮膚副作用（SCAR）が報告されている。処方時に患者にその徴候と症状について忠告し、皮膚反応について注意深く監視するべきである。」を追記。 2.オマーンにて同一の情報を入手した。	1.欧州連合 2.オマーン	1.欧州添付文書 2.オマーン添付文書	1.AG- 20001575 2.AG- 21001353	安全性
1.英国にて添付文書が改訂されたとの情報を入手した。改訂内容は、以下のとおりであった。 ・「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に「第2原発性悪性疾患：臨床試験においてエンザルタミドによる治療を受けた患者で第2原発性悪性疾患が報告された。第Ⅲ相試験においてエンザルタミドで治療された患者において最も頻度が高く報告され、プラセボと比較して多く発現した事象は膀胱癌（0.3%）、結腸腺癌（0.2%）、移行上皮癌（0.2%）、膀胱移行上皮癌（0.1%）であった。エンザルタミドによる治療中に	1.英国 2.マレーシア 3.ベラルーシ 4.クウェート 5.トルコ	1.英国添付文書 2.マレーシア添付文書 3.ベラルーシ添付文書 4.クウェート添付文書 5.トルコ添付文書	1.AG- 21000281 2.AG- 21000765 3.AG- 21001383 4.AG- 21001469	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における 措置の公表状況	PMDA 識別番号	種 類
消化管出血や肉眼的血尿などの兆候や排尿障害、尿意切迫などの症状がみられた場合、患者は速やかに主治医の診察を受けるよう勧告する。」を追記。 ・「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に既に注意喚起済みの過敏症反応について、「エンザルタミドによる重症皮膚副作用（SCAR）が報告されている。処方時に患者にその徴候と症状について忠告し、皮膚反応について注意深く監視するべきである。」を追記。 2.マレーシアにて同一の情報を入手した。 3.ベラルーシにて同一の情報を入手した。 4.クウェートにて同一の情報を入手した。 5.トルコにて同一の情報を入手した。 6.台湾にて同一の情報を入手した。 7.カザフスタンにて同一の情報を入手した。 8.香港にて同一の情報を入手した。 9.バハレーンにて同一の情報を入手した。	6.台湾 7.カザフスタン 8.香港 9.バハレーン	6.台湾添付文書 7.カザフスタン添付文書 8.香港添付文書 9.バハレーン添付文書	5.AG-21001493 6.AG-21001514 7.AG-21001562 8.AG-21001681 9.AG-21001736	

別紙様式 14

研究報告の状況

研究報告の概要	研究報告の 公表状況	PMDA 識別番号	種類
エンザルタミドのがん原性を調べる目的で Tg rasH2 マウス (0 [water], 0 [vehicle], 2, 6, 20 mg/kg/day) の 26 週間経口投与がん原性試験, Wistar Hannover ラット (0 [water], 0 [vehicle], 10, 30, 100 mg/kg/day) の 104 週間経口投与がん原性試験を実施した。その結果, Tg rasH2 マウスでは投与に起因した増殖性病変は認められなかったものの, Wistar Hannover ラットでは良性胸腺腫 (雄, ≥ 10 mg/kg/day), 膀胱の良性尿路上皮乳頭腫又は尿路上皮癌 (雄, 100 mg/kg/day), 下垂体の前葉腺腫 (雄, 100 mg/kg/day, 雌, ≥ 30 mg/kg/day), 乳腺の線維腺腫 (雄, 100 mg/kg/day), 卵巣の顆粒膜細胞腫 (雌, 100 mg/kg/day), 良性 Leydig 細胞腫 (雄, ≥ 10 mg/kg/day) の発生頻度の増加が認められた。	Okazaki K. A 2-year Oral Gavage Carcinogenicity Study of Enzalutamide (MDV3100) in Wistar Han Rats. (未公表) . 2018; 1-2630	F-18000098	安全性
国際医薬品安全性監視データベース VigiBase を用いて, 1967 年 10 月 1 日～2018 年 8 月 9 日に報告されたアンドロゲン遮断療法 (ADT) 薬に関連する後天性 QT 延長症候群 (aLQTS), トルサード・ド・ポアント (TdP) 又は突然死を呈する男性症例を抽出した。個別症例安全性報告 (ICSR) の総数は 130 カ国以上, 6,560,565 件 (aLQTS 7,288 件, TdP 2,769 件, 突然死 4,880 件) であった。不均衡分析を行った結果, ADT 薬 10 剤のうち 7 剤で, 実薬対照薬のソタロールと比較して aLQTS, TdP 又は突然死との関連性 (報告のオッズ比: 1.4～4.7, $P<0.05$) を示したが, エンザルタミドにおいては有意差が認められなかった。一方, 薬剤毎にあらゆる転帰死	Salem JE, Yang T, Moslehi JJ, Waintraub X, Gandjbakhch E, Bachelot A, et al. Androgenic Effects on Ventricular Repolarization: A Translational Study From the International Pharmacovigilance Database to IPSC-Cardiomyocytes. Circulation. 2019; 140(13): 1070-1080.	AF-19100407	安全性

研究報告の概要	研究報告の 公表状況	PMDA 識別番号	種類
亡の ICSR 数を ICSR の総数で割った値が、エンザルタミドは前立腺癌に使用された他の ADT 薬よりも高かった (5,430/31,896, 17%, $p<0.0001$)。iPS 細胞から分化した心筋細胞を用いた電気生理学的効果を確認した結果、急性曝露及び慢性曝露のいずれにおいても、エンザルタミド (25 $\mu\text{mol/L}$) 添加群ではジヒドロテストステロン (30 nmol/L) 添加群と比較して活動電位持続時間の有意な延長等が確認された。			

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名 イクスタンジ®長期特定使用成績調査 [XTA001]

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	1006	
副作用等の発現症例数	361	
副作用等の発現割合	35.88%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
感染症および寄生虫症	6	(0.60%)
蜂巣炎	1	(0.10%)
骨髄炎	1	(0.10%)
肺炎	3	(0.30%)
敗血症	1	(0.10%)
細菌性関節炎	1	(0.10%)
腸球菌性敗血症	1	(0.10%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11	(1.09%)
食道癌	1	(0.10%)
癌疼痛	1	(0.10%)
前立腺癌	8	(0.80%)
ホルモン不応性前立腺癌	1	(0.10%)
血液およびリンパ系障害	14	(1.39%)
貧血	9	(0.89%)
播種性血管内凝固	1	(0.10%)
好中球減少症	3	(0.30%)
脾静脈血栓症	1	(0.10%)
血小板減少症	1	(0.10%)
代謝および栄養障害	99	(9.84%)
脱水	1	(0.10%)
糖尿病	1	(0.10%)
高カリウム血症	5	(0.50%)
高トリグリセリド血症	1	(0.10%)
高尿酸血症	1	(0.10%)
低カリウム血症	1	(0.10%)
低ナトリウム血症	1	(0.10%)
低亜鉛血症	1	(0.10%)
食欲減退	89	(8.85%)
高脂血症	1	(0.10%)
精神障害	1	(0.10%)
譫妄	1	(0.10%)
神経系障害	34	(3.38%)
健忘	1	(0.10%)
脳梗塞	2	(0.20%)
浮動性めまい	11	(1.09%)
味覚異常	2	(0.20%)
顔面麻痺	1	(0.10%)
頭痛	2	(0.20%)
感覚鈍麻	2	(0.20%)
味覚減退	1	(0.10%)
意識消失	2	(0.20%)
痙攣発作	2	(0.20%)
傾眠	3	(0.30%)
下肢静止不能症候群	1	(0.10%)
顔面痙攣	1	(0.10%)
血栓性脳梗塞	1	(0.10%)
味覚障害	3	(0.30%)
眼障害	3	(0.30%)
流涙増加	1	(0.10%)
羞明	1	(0.10%)
霧視	1	(0.10%)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名 イクスタンジ®長期特定使用成績調査 [XTA001]

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	1006	
副作用等の発現症例数	361	
副作用等の発現割合	35.88%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
耳および迷路障害	2	(0.20%)
回転性めまい	1	(0.10%)
突発性難聴	1	(0.10%)
心臓障害	9	(0.89%)
狭心症	2	(0.20%)
心房細動	1	(0.10%)
心不全	2	(0.20%)
急性心不全	1	(0.10%)
慢性心不全	1	(0.10%)
動悸	1	(0.10%)
洞性頻脈	1	(0.10%)
血管障害	17	(1.69%)
大動脈瘤破裂	1	(0.10%)
大動脈解離	1	(0.10%)
高血圧	11	(1.09%)
末梢冷感	1	(0.10%)
ショック	1	(0.10%)
ほてり	2	(0.20%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(0.60%)
発声障害	1	(0.10%)
呼吸困難	1	(0.10%)
鼻出血	1	(0.10%)
胸水	3	(0.30%)
胃腸障害	59	(5.86%)
腹部不快感	3	(0.30%)
腹部膨満	3	(0.30%)
腹痛	1	(0.10%)
下腹部痛	1	(0.10%)
上腹部痛	1	(0.10%)
便秘	7	(0.70%)
下痢	7	(0.70%)
消化不良	2	(0.20%)
嚥下障害	2	(0.20%)
胃潰瘍	1	(0.10%)
胃炎	1	(0.10%)
胃食道逆流性疾患	1	(0.10%)
悪心	24	(2.39%)
膵炎	1	(0.10%)
嘔吐	4	(0.40%)
大腸出血	1	(0.10%)
軟便	1	(0.10%)
肝胆道系障害	19	(1.89%)
胆嚢閉塞	1	(0.10%)
肝機能異常	14	(1.39%)
肝障害	4	(0.40%)
皮膚および皮下組織障害	24	(2.39%)
薬疹	9	(0.89%)
湿疹	3	(0.30%)
多形紅斑	1	(0.10%)
そう痒症	3	(0.30%)
発疹	1	(0.10%)
全身性皮疹	1	(0.10%)
斑状丘疹状皮疹	1	(0.10%)
蕁麻疹	4	(0.40%)
全身紅斑	1	(0.10%)
全身性そう痒症	1	(0.10%)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名 イクスタンジ®長期特定使用成績調査 [XTA001]

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	1006	
副作用等の発現症例数	361	
副作用等の発現割合	35.88%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
筋骨格系および結合組織障害	14	(1.39%)
関節痛	3	(0.30%)
背部痛	1	(0.10%)
筋痙縮	1	(0.10%)
筋力低下	2	(0.20%)
筋肉痛	2	(0.20%)
関節周囲炎	1	(0.10%)
筋骨格硬直	4	(0.40%)
顎骨壊死	2	(0.20%)
腎および尿路障害	9	(0.89%)
尿路結石	1	(0.10%)
排尿困難	1	(0.10%)
血尿	1	(0.10%)
夜間頻尿	1	(0.10%)
頻尿	1	(0.10%)
尿閉	2	(0.20%)
腎機能障害	3	(0.30%)
一般・全身障害および投与部位の状態	154	(15.31%)
無力症	1	(0.10%)
胸部不快感	1	(0.10%)
死亡	2	(0.20%)
疲労	23	(2.29%)
異常感	2	(0.20%)
全身性浮腫	1	(0.10%)
倦怠感	124	(12.33%)
末梢性浮腫	5	(0.50%)
疼痛	1	(0.10%)
口渇	1	(0.10%)
体調不良	1	(0.10%)
臨床検査	20	(1.99%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.20%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.20%)
血圧低下	2	(0.20%)
血圧上昇	3	(0.30%)
心電図QT延長	1	(0.10%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.10%)
血小板数減少	3	(0.30%)
前立腺特異性抗原増加	1	(0.10%)
体重減少	2	(0.20%)
白血球数減少	4	(0.40%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(0.10%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.10%)
肝機能検査値上昇	2	(0.20%)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.10%)
大腿骨骨折	1	(0.10%)

MedDRA/J Version (22.0)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：去勢抵抗性前立腺癌患者を対象としたMDV3100の第IV相製造販売後臨床試験〔CL-0111〕

	製造販売後調査等の状況
対象症例数	2
副作用等の発現症例数	0
副作用等の発現割合(%)	0

MedDRA/J version (14.1)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：化学療法未施行の進行性転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象としたMDV3100の有効性及び安全性を評価する
無作為化，二重盲検，プラセボ対照国際共同第IV相製造販売後臨床試験 [CL-0231]

	製造販売後調査等の状況
対象症例数	33
副作用等の発現症例数	4
副作用等の発現割合(%)	12.12
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合(%))
神経系障害	1 (3.03)
失神寸前の状態	1 (3.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.03)
鼻出血	1 (3.03)
腎および尿路障害	1 (3.03)
ネフローゼ症候群	1 (3.03)
蛋白尿	1 (3.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.03)
末梢性浮腫	1 (3.03)
臨床検査	2 (6.06)
血中コレステロール増加	1 (3.03)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.03)
血小板数減少	1 (3.03)

MedDRA/J version (16.1)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：エンザルタミド製造販売後臨床試験－ビカルタミドによるCAB療法中に再燃した去勢抵抗性前立腺癌患者における
エンザルタミドとフルタミドの無作為化比較試験－ [MA-3051]

	製造販売後調査等の状況			
	エンザルタミド(イクスタンジ®カプセル)		フルタミド	
安全性解析対象症例数	187		152	
副作用等の発現症例数	117		58	
副作用等の発現割合	62.57%		38.16%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)			
感染症および寄生虫症	4	(2.14%)	2	(1.32%)
蜂巣炎	1	(0.53%)	0	(0.00%)
带状疱疹	1	(0.53%)	0	(0.00%)
上咽頭炎	1	(0.53%)	0	(0.00%)
骨髓炎	1	(0.53%)	0	(0.00%)
肺炎	0	(0.00%)	1	(0.66%)
ヘリコバクター感染	0	(0.00%)	1	(0.66%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.53%)	0	(0.00%)
十二指腸の良性新生物	1	(0.53%)	0	(0.00%)
血液およびリンパ系障害	7	(3.74%)	3	(1.97%)
貧血	5	(2.67%)	2	(1.32%)
好酸球増加症	0	(0.00%)	1	(0.66%)
鉄欠乏性貧血	1	(0.53%)	0	(0.00%)
汎血球減少症	1	(0.53%)	0	(0.00%)
悪性貧血	1	(0.53%)	0	(0.00%)
腎性貧血	1	(0.53%)	0	(0.00%)
代謝および栄養障害	21	(11.23%)	3	(1.97%)
糖尿病	1	(0.53%)	0	(0.00%)
高カリウム血症	1	(0.53%)	0	(0.00%)
高ナトリウム血症	1	(0.53%)	0	(0.00%)
低カリウム血症	2	(1.07%)	0	(0.00%)
脂質異常症	1	(0.53%)	0	(0.00%)
食欲減退	17	(9.09%)	3	(1.97%)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：エンザルタミド製造販売後臨床試験－ビカルタミドによるCAB療法中に再燃した去勢抵抗性前立腺癌患者における
エンザルタミドとフルタミドの無作為化比較試験－ [MA-3051]

	製造販売後調査等の状況			
	エンザルタミド(イクスタンジ®カプセル)		フルタミド	
安全性解析対象症例数	187		152	
副作用等の発現症例数	117		58	
副作用等の発現割合	62.57%		38.16%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)			
精神障害	4	(2.14%)	1	(0.66%)
不安	1	(0.53%)	0	(0.00%)
錯乱状態	1	(0.53%)	0	(0.00%)
うつ病	0	(0.00%)	1	(0.66%)
不眠症	2	(1.07%)	0	(0.00%)
神経系障害	24	(12.83%)	5	(3.29%)
頸動脈狭窄	2	(1.07%)	0	(0.00%)
脳梗塞	0	(0.00%)	1	(0.66%)
注意力障害	1	(0.53%)	0	(0.00%)
浮動性めまい	9	(4.81%)	1	(0.66%)
体位性めまい	0	(0.00%)	1	(0.66%)
味覚不全	5	(2.67%)	0	(0.00%)
塞栓性脳卒中	0	(0.00%)	1	(0.66%)
頭痛	2	(1.07%)	1	(0.66%)
感覚鈍麻	1	(0.53%)	0	(0.00%)
意識消失	1	(0.53%)	1	(0.66%)
末梢性運動ニューロパチー	1	(0.53%)	0	(0.00%)
傾眠	2	(1.07%)	0	(0.00%)
くも膜下出血	0	(0.00%)	1	(0.66%)
味覚障害	3	(1.60%)	0	(0.00%)
眼障害	1	(0.53%)	0	(0.00%)
白内障	1	(0.53%)	0	(0.00%)
黄斑線維症	1	(0.53%)	0	(0.00%)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：エンザルタミド製造販売後臨床試験－ビカルタミドによるCAB療法中に再燃した去勢抵抗性前立腺癌患者における
エンザルタミドとフルタミドの無作為化比較試験－ [MA-3051]

	製造販売後調査等の状況	
	エンザルタミド(イクスタンジ®カプセル)	フルタミド
安全性解析対象症例数	187	152
副作用等の発現症例数	117	58
副作用等の発現割合	62.57%	38.16%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
耳および迷路障害	3 (1.60%)	1 (0.66%)
回転性めまい	2 (1.07%)	1 (0.66%)
聴力低下	1 (0.53%)	0 (0.00%)
心臓障害	1 (0.53%)	0 (0.00%)
動悸	1 (0.53%)	0 (0.00%)
血管障害	17 (9.09%)	7 (4.61%)
大動脈解離	1 (0.53%)	0 (0.00%)
高血圧	13 (6.95%)	1 (0.66%)
ほてり	4 (2.14%)	6 (3.95%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.60%)	0 (0.00%)
発声障害	2 (1.07%)	0 (0.00%)
胸水	1 (0.53%)	0 (0.00%)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：エンザルタミド製造販売後臨床試験－ビカルタミドによるCAB療法中に再燃した去勢抵抗性前立腺癌患者における
エンザルタミドとフルタミドの無作為化比較試験－ [MA-3051]

	製造販売後調査等の状況	
	エンザルタミド(イクスタンジ®カプセル)	フルタミド
安全性解析対象症例数	187	152
副作用等の発現症例数	117	58
副作用等の発現割合	62.57%	38.16%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
胃腸障害	37 (19.79%)	24 (15.79%)
腹部不快感	6 (3.21%)	1 (0.66%)
腹部膨満	3 (1.60%)	0 (0.00%)
腹痛	0 (0.00%)	1 (0.66%)
下腹部痛	1 (0.53%)	0 (0.00%)
上腹部痛	2 (1.07%)	0 (0.00%)
痔瘻	1 (0.53%)	1 (0.66%)
便秘	7 (3.74%)	1 (0.66%)
下痢	6 (3.21%)	9 (5.92%)
十二指腸ポリープ	1 (0.53%)	0 (0.00%)
胃ポリープ	0 (0.00%)	1 (0.66%)
胃潰瘍	1 (0.53%)	1 (0.66%)
胃炎	2 (1.07%)	0 (0.00%)
びらん性胃炎	0 (0.00%)	1 (0.66%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.53%)	2 (1.32%)
胃腸障害	0 (0.00%)	1 (0.66%)
歯肉痛	1 (0.53%)	0 (0.00%)
血便排泄	0 (0.00%)	1 (0.66%)
裂孔ヘルニア	0 (0.00%)	1 (0.66%)
胃酸過多	1 (0.53%)	0 (0.00%)
悪心	11 (5.88%)	4 (2.63%)
口内炎	1 (0.53%)	1 (0.66%)
嘔吐	1 (0.53%)	3 (1.97%)
肛門出血	1 (0.53%)	0 (0.00%)
大腸ポリープ	1 (0.53%)	1 (0.66%)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：エンザルタミド製造販売後臨床試験－ビカルタミドによるCAB療法中に再燃した去勢抵抗性前立腺癌患者における
エンザルタミドとフルタミドの無作為化比較試験－ [MA-3051]

	製造販売後調査等の状況	
	エンザルタミド(イクスタンジ®カプセル)	フルタミド [REDACTED]
安全性解析対象症例数	187	152
副作用等の発現症例数	117	58
副作用等の発現割合	62.57%	38.16%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
軟便	0 (0.00%)	1 (0.66%)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：エンザルタミド製造販売後臨床試験－ビカルタミドによるCAB療法中に再燃した去勢抵抗性前立腺癌患者における
エンザルタミドとフルタミドの無作為化比較試験－ [MA-3051]

	製造販売後調査等の状況			
	エンザルタミド(イクスタンジ®カプセル)		フルタミド	
安全性解析対象症例数	187		152	
副作用等の発現症例数	117		58	
副作用等の発現割合	62.57%		38.16%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)			
肝胆道系障害	9	(4.81%)	11	(7.24%)
肝機能異常	7	(3.74%)	10	(6.58%)
脂肪肝	0	(0.00%)	1	(0.66%)
肝障害	1	(0.53%)	1	(0.66%)
薬物性肝障害	1	(0.53%)	0	(0.00%)
皮膚および皮下組織障害	11	(5.88%)	5	(3.29%)
血管浮腫	1	(0.53%)	0	(0.00%)
皮膚炎	1	(0.53%)	0	(0.00%)
接触皮膚炎	1	(0.53%)	0	(0.00%)
湿疹	1	(0.53%)	0	(0.00%)
爪の障害	1	(0.53%)	0	(0.00%)
光線過敏性反応	0	(0.00%)	2	(1.32%)
そう痒症	2	(1.07%)	1	(0.66%)
発疹	3	(1.60%)	2	(1.32%)
蕁麻疹	1	(0.53%)	0	(0.00%)
手皮膚炎	1	(0.53%)	0	(0.00%)
爪線状隆起	1	(0.53%)	0	(0.00%)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：エンザルタミド製造販売後臨床試験－ビカルタミドによるCAB療法中に再燃した去勢抵抗性前立腺癌患者における
エンザルタミドとフルタミドの無作為化比較試験－ [MA-3051]

	製造販売後調査等の状況			
	エンザルタミド(イクスタンジ®カプセル)		フルタミド	
安全性解析対象症例数	187		152	
副作用等の発現症例数	117		58	
副作用等の発現割合	62.57%		38.16%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)			
筋骨格系および結合組織障害	14	(7.49%)	1	(0.66%)
関節痛	1	(0.53%)	0	(0.00%)
背部痛	5	(2.67%)	0	(0.00%)
滑液包炎	1	(0.53%)	0	(0.00%)
筋痙縮	1	(0.53%)	0	(0.00%)
筋力低下	2	(1.07%)	0	(0.00%)
筋骨格痛	0	(0.00%)	1	(0.66%)
筋肉痛	4	(2.14%)	0	(0.00%)
骨粗鬆症	1	(0.53%)	0	(0.00%)
変形性脊椎症	1	(0.53%)	0	(0.00%)
筋骨格硬直	1	(0.53%)	0	(0.00%)
腎および尿路障害	5	(2.67%)	0	(0.00%)
血尿	2	(1.07%)	0	(0.00%)
頻尿	1	(0.53%)	0	(0.00%)
膀胱出血	1	(0.53%)	0	(0.00%)
腎機能障害	1	(0.53%)	0	(0.00%)
慢性腎臓病	1	(0.53%)	0	(0.00%)
生殖系および乳房障害	2	(1.07%)	1	(0.66%)
女性化乳房	1	(0.53%)	1	(0.66%)
閉経期症状	1	(0.53%)	0	(0.00%)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：エンザルタミド製造販売後臨床試験－ビカルタミドによるCAB療法中に再燃した去勢抵抗性前立腺癌患者における
エンザルタミドとフルタミドの無作為化比較試験－ [MA-3051]

	製造販売後調査等の状況			
	エンザルタミド(イクスタンジ®カプセル)		フルタミド	
安全性解析対象症例数	187		152	
副作用等の発現症例数	117		58	
副作用等の発現割合	62.57%		38.16%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)			
一般・全身障害および投与部位の状態	53	(28.34%)	10	(6.58%)
胸痛	0	(0.00%)	1	(0.66%)
疲労	23	(12.30%)	2	(1.32%)
倦怠感	30	(16.04%)	5	(3.29%)
末梢性浮腫	1	(0.53%)	1	(0.66%)
発熱	1	(0.53%)	0	(0.00%)
口渇	0	(0.00%)	1	(0.66%)
臨床検査	15	(8.02%)	12	(7.89%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.07%)	8	(5.26%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.07%)	8	(5.26%)
血中ビリルビン増加	1	(0.53%)	0	(0.00%)
血中コレステロール増加	1	(0.53%)	0	(0.00%)
リンパ球数減少	1	(0.53%)	0	(0.00%)
血小板数減少	3	(1.60%)	0	(0.00%)
体重減少	6	(3.21%)	1	(0.66%)
白血球数減少	2	(1.07%)	0	(0.00%)
肝酵素上昇	1	(0.53%)	1	(0.66%)
肝機能検査値上昇	3	(1.60%)	1	(0.66%)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：エンザルタミド製造販売後臨床試験－ビカルタミドによるCAB療法中に再燃した去勢抵抗性前立腺癌患者における
エンザルタミドとフルタミドの無作為化比較試験－ [MA-3051]

	製造販売後調査等の状況			
	エンザルタミド(イクスタンジ®カプセル)		フルタミド	
安全性解析対象症例数	187		152	
副作用等の発現症例数	117		58	
副作用等の発現割合	62.57%		38.16%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)			
傷害、中毒および処置合併症	9	(4.81%)	0	(0.00%)
圧迫骨折	1	(0.53%)	0	(0.00%)
転倒	6	(3.21%)	0	(0.00%)
大腿骨骨折	1	(0.53%)	0	(0.00%)
肋骨骨折	1	(0.53%)	0	(0.00%)
脊椎圧迫骨折	1	(0.53%)	0	(0.00%)

MedDRA/J Version (23.0)

各試験薬との因果関係がpossibleあるいはprobableのものを副作用と定義した