

日本標準商品分類番号

874291

2020年6月改訂(第6版)

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成

前立腺癌治療剤

エンザルタミド錠

イクスタンジ錠[®]40mg**イクスタンジ錠[®]80mg****Xtandi[®] Tablets 40mg・80mg**

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	イクスタンジ錠 40mg : 1錠中にエンザルタミド 40mg を含有する。 イクスタンジ錠 80mg : 1錠中にエンザルタミド 80mg を含有する。
一般名	和名 : エンザルタミド (JAN) 洋名 : Enzalutamide (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日 : 2018年2月23日 薬価基準収載年月日 : 2018年5月30日 販売開始年月日 : 2018年6月11日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売 : アステラス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/

本 IF は 2020 年 5 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認して下さい。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	43
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	43
2. 製品の治療学的特性	2	2. 薬理作用	43
3. 製品の製剤学的特性	3	VII. 薬物動態に関する項目	49
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	1. 血中濃度の推移	49
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	2. 薬物速度論的パラメータ	52
6. RMPの概要	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析	53
II. 名称に関する項目	4	4. 吸収	53
1. 販売名	4	5. 分布	53
2. 一般名	4	6. 代謝	55
3. 構造式又は示性式	4	7. 排泄	56
4. 分子式及び分子量	4	8. トランスポーターに関する情報	56
5. 化学名（命名法）又は本質	4	9. 透析等による除去率	56
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	10. 特定の背景を有する患者	56
III. 有効成分に関する項目	5	11. その他	57
1. 物理化学的性質	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	58
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	1. 警告内容とその理由	58
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	2. 禁忌内容とその理由	58
IV. 製剤に関する項目	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	58
1. 剤形	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	58
2. 製剤の組成	7	5. 重要な基本的注意とその理由	58
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	58
4. 力価	8	7. 相互作用	60
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	8. 副作用	63
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	70
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	10. 過量投与	71
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	11. 適用上の注意	71
9. 溶出性	9	12. その他の注意	71
10. 容器・包装	9	IX. 非臨床試験に関する項目	72
11. 別途提供される資材類	10	1. 薬理試験	72
12. その他	10	2. 毒性試験	72
V. 治療に関する項目	11	X. 管理的事項に関する項目	77
1. 効能又は効果	11	1. 規制区分	77
2. 効能又は効果に関連する注意	11	2. 有効期間	77
3. 用法及び用量	11	3. 包装状態での貯法	77
4. 用法及び用量に関連する注意	12	4. 取扱い上の注意	77
5. 臨床成績	12	5. 患者向け資材	77
		6. 同一成分・同効薬	77
		7. 国際誕生年月日	77

目次

8.	製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	77
9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	77
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	78
11.	再審査期間	78
12.	投薬期間制限に関する情報	78
13.	各種コード	78
14.	保険給付上の注意	78
X I .	文献	79
1.	引用文献	79
2.	その他の参考文献	81
X II .	参考資料	82
1.	主な外国での発売状況	82
2.	海外における臨床支援情報	83
X III .	備考	86
	その他の関連資料	86

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アンドロゲン除去療法(androgen deprivation therapy : ADT)下で病勢進行が認められる去勢抵抗性前立腺癌(castration resistant prostate cancer : CRPC)は、テストステロン値が去勢レベルであるにもかかわらず前立腺特異抗原(prostate-specific antigen : PSA)値の上昇及び画像診断上の病勢進行を示す。このような状況下でも、癌のアンドロゲン受容体(androgen receptor : AR)依存性は維持されており、AR をターゲットとした治療への反応性が示されていることから、抗アンドロゲン剤の交替療法(抗アンドロゲン剤除去症候群の確認を含む)、エストロゲン剤、副腎皮質ステロイド等の治療法が選択される。また、CRPC 患者でAR の発現が亢進しており^{1,2)}、AR 発現亢進下では、既存の抗アンドロゲン剤はAR に対してアゴニストとして作用し、AR シグナル伝達を刺激することで、去勢抵抗性の腫瘍の増殖を促進することが知られている^{2~4)}。

エンザルタミドは、アステラス製薬と Medivation 社(現 Pfizer 社)が共同開発した経口 AR シグナル伝達阻害薬である。エンザルタミドは、AR へのアンドロゲンの結合(AR の活性化)を競合的に阻害することにより、AR の核内移行を阻止し、AR と DNA との結合を阻害する。また、エンザルタミドでは既存の抗アンドロゲン剤で認められる AR へのアゴニスト作用は認められていない⁴⁾。非臨床試験及び臨床試験にてエンザルタミドの有効性及び安全性が確認され、2012 年 5 月に米国にて承認申請し、2012 年 8 月に優先審査により承認された。

本邦では 2014 年 3 月に「去勢抵抗性前立腺癌」を効能又は効果としてイクスタンジカプセル 40mg の製造販売承認を取得した。また、化学療法未施行の転移性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 [CL-0231] において、有効性及び安全性が確認されたことから 2014 年 10 月に「効能・効果に関連する使用上の注意」を改訂し、「本剤の化学療法未治療の前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない。」との文言を削除した。

イクスタンジカプセル 40mg は、エンザルタミド 40mg を含有する長径約 21mm、短径約 10mm の比較的大きな軟カプセル剤である。承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエンザルタミドとして 160mg を 1 日 1 回経口投与する。」であり、患者は、1 回あたり 4 カプセルを服用する必要がある。前立腺癌は、比較的高齢の男性で発症することが多く、高齢者は嚥下機能が低下していることも多いため、製剤の大きさは、服薬アドヒアランスに影響する可能性がある。そこで、製剤の大きさに起因する服用時の負担軽減を目的に、服用が容易な小型化製剤の開発に着手し、直径約 10mm の円形錠であるエンザルタミド錠 40mg 及び長径約 17mm、短径約 9mm の楕円形錠であるエンザルタミド錠 80mg の開発に至った。

80mg 錠と 40mg カプセルの生物学的同等性試験 [CL-0014]、CL-0014 試験データに基づき推定した定常状態の薬物動態パラメータによる生物学的同等性の検討及び曝露量-反応解析の結果から、80mg 錠を 40mg カプセルと同様に使用することが可能であると考えられた。また、溶出試験の結果、40mg 錠と 80mg 錠の生物学的同等性も確認され、2018 年 2 月、イクスタンジ錠 40mg 及びイクスタンジ錠 80mg として製造販売承認を取得した。

また、エンザルタミドは非臨床試験及び CRPC 患者対象の臨床試験結果より、より早期ステージの前立腺癌に対しても有効性が期待されたことから、ホルモン感受性前立腺癌(hormone sensitive prostate cancer : HSPC)患者を対象とした臨床試験が計画・実施された。一次治療後に再発、進行若しくは転移が認められた前立腺癌患者には、通常 ADT が実施され、開始後は多くが去勢に感受性を持つ HSPC であるが、最終的には CRPC へと進行する。転移性ホルモン感受性前立腺癌(metastatic hormone sensitive prostate cancer : mHSPC)の予後は一般的に不良であり、mHSPC 患者の標準治療での 5 年生存率(全生存率)は約 40%とされ^{5,6)}、転移性 CRPC に進行した患者は全身状態、疼痛等諸症状の悪化をきたし、多くが 24~48 ヶ月以内に死亡に至ると報告されている^{7~11)}。したがって、前立腺癌の疾患管理においては、転移の発生、去勢抵抗性の獲得及び疾患由来の合併症の発症を防ぐことによって、生活の質を伴う生存期間の延長を目指すことが重要である。現在、mHSPC の初期治療には、ADT+非ステロイド性アンドロゲン剤(nonsteroidal antiandrogen : NSAA)併用療法が広く用いられており、ADT+ドセタキセル併用療法又は ADT+アピラテロン+ステロイド併用療法が選択可能となっている国もある*。しかし、これらの治療法では十分な効果が得られない患者も多く存在し^{12,13)}、年齢や合併症、安全性の問題からドセタキセルやアピラテロンの使用、ステロイドの長期使用が制限される場合もあることから、mHSPC の新たな治療選択肢が望まれている。mHSPC 患者を対象とした、エンザルタミド+ADT とプラセボ+ADT との比較試験及びエンザルタミド+ADT と NSAA+ADT との比較試験において、エンザルタミドの有効性及び安全性が認められたことから、本邦では、承認されている効能又は効果である「去勢抵抗性前立腺癌」に「遠隔転移を有する前立腺癌」を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2020 年 5 月、承認された。

* 本邦では ADT+アピラテロン+ステロイド併用療法が「内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌」への適応で承認されている(2020 年 6 月現在)。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1)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。
(「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

<去勢抵抗性前立腺癌>

- (2)イクスタンジカプセルの海外第Ⅲ相試験において、ドセタキセルを含む化学療法後に病勢進行が認められた去勢抵抗性前立腺癌患者の全生存期間を延長した。

(「V. 5. (4)1有効性検証試験」の項参照)

- (3)イクスタンジカプセルの海外第Ⅲ相試験において、PSA 倍加時間が10ヵ月以下の化学療法歴のない非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者の無転移生存期間を延長した。

(「V. 5. (4)1有効性検証試験」の項参照)

- (4)イクスタンジカプセルの国際共同第Ⅲ相試験において、化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者の全生存期間及び画像診断上の無増悪生存期間を延長した。

(「V. 5. (4)1有効性検証試験」の項参照)

- (5)イクスタンジカプセルの国際共同第Ⅲ相試験において、化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者の化学療法開始までの期間を延長した。

(「V. 5. (4)1有効性検証試験」の項参照)

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

(「V. 5. (3)用量反応探索試験」の項参照)

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

(「V. 5. (4)1有効性検証試験」の項参照)

PSA 倍加時間が10ヵ月以下の化学療法歴のない非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験で本剤を投与された930例中581例(62.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、疲労(28.2%)及びほてり(10.4%)等であった。

(「V. 5. (4)1有効性検証試験」の項参照)

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。

(「V. 5. (4)1有効性検証試験」の項参照)

<遠隔転移を有する前立腺癌>

- (7)国際共同第Ⅲ相試験において、本剤はプラセボ群と比較して、遠隔転移を有する前立腺癌患者の画像診断上の無増悪生存期間を延長した。

(「V. 5. (4)1有効性検証試験」の項参照)

- (8)海外第Ⅲ相試験において、本剤は非ステロイド性アンドロゲン剤(NSAA)と比較して、転移を有する前立腺癌患者の全生存期間を延長した(中間解析)。

(「V. 5. (4)1有効性検証試験」の項参照)

- (9)遠隔転移を有する前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された572例(日本人36例を含む)中、303例(53.0%)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は、ほてり(20.5%)及び疲労(14.9%)であった。

(「V. 5. (4)1有効性検証試験」の項参照)

転移を有する前立腺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤が投与された563例中、重篤な副作用は17例(3.0%)に認められた。2例以上に認められた重篤な副作用は、痙攣発作(0.9%)、高血圧(0.5%)及び疲労(0.4%)であった。

(「V. 5. (4)1有効性検証試験」の項参照)

- (10)重大な副作用として痙攣発作、血小板減少、間質性肺疾患が報告されている。

(「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	「6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・痙攣発作(医療従事者向け資料、患者向け資料) ・間質性肺疾患(医療従事者向け資料、患者向け資料) (「XⅢ. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。(「6. RMP の概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項												
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】										
<ul style="list-style-type: none"> ・痙攣発作 ・血小板減少 ・CYP2C8 阻害剤との相互作用 ・間質性肺疾患 	<ul style="list-style-type: none"> ・精神神経障害 ・虚血性心疾患 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 										
有効性に関する検討事項												
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における長期投与時の有効性 ・ピカルタミドによる CAB 療法中に再燃した去勢抵抗性前立腺癌患者における本剤の有効性 												
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動										
<table border="1"> <tr> <td>医薬品安全性監視計画の概要</td> </tr> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・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] ・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] </td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画の概要</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・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] </td> </tr> </table>		医薬品安全性監視計画の概要	通常の医薬品安全性監視活動	追加の医薬品安全性監視活動	<ul style="list-style-type: none"> ・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] ・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] 	有効性に関する調査・試験の計画の概要	<ul style="list-style-type: none"> ・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] 	<table border="1"> <tr> <td>リスク最小化計画の概要</td> </tr> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・患者向け資料の作成と提供 ・医療従事者向け資料の作成と提供 </td> </tr> </table>	リスク最小化計画の概要	通常のリスク最小化活動	追加のリスク最小化活動	<ul style="list-style-type: none"> ・患者向け資料の作成と提供 ・医療従事者向け資料の作成と提供
医薬品安全性監視計画の概要												
通常の医薬品安全性監視活動												
追加の医薬品安全性監視活動												
<ul style="list-style-type: none"> ・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] ・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] 												
有効性に関する調査・試験の計画の概要												
<ul style="list-style-type: none"> ・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] 												
リスク最小化計画の概要												
通常のリスク最小化活動												
追加のリスク最小化活動												
<ul style="list-style-type: none"> ・患者向け資料の作成と提供 ・医療従事者向け資料の作成と提供 												

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

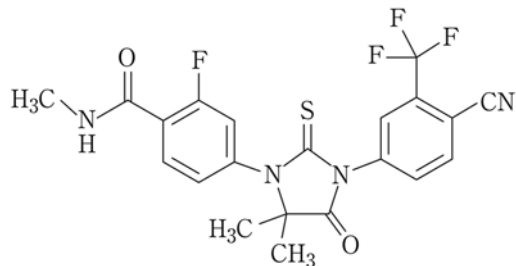
1. 販売名

- (1) 和名
イクスタンジ錠 40mg、イクスタンジ錠 80mg
- (2) 洋名
Xtandi Tablets 40mg、Xtandi Tablets 80mg
- (3) 名称の由来
「Extend Life, Anti-Androgen」に由来

2. 一般名

- (1) 和名（命名法）
エンザルタミド (JAN)
- (2) 洋名（命名法）
Enzalutamide (JAN)
enzalutamide (INN)
- (3) ステム (stem)
非ステロイド性抗アンドロゲン剤：-lutamide

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₁H₁₆F₄N₄O₂S
分子量：464.44

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：MDV3100、ASP9785 及び AS2619785-00

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は粉末である。

(2) 溶解性

(測定温度：20±5℃)

溶媒	溶解度(mg/mL)	日本薬局方の溶解性の表現
1-メチル-2-ピロリジノン	5.3×10^2	溶けやすい
アセトニトリル	3.4×10^2	溶けやすい
メタノール	49	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	12	やや溶けにくい
水	2.0×10^{-3}	ほとんど溶けない

(測定温度：20±5℃)

水溶液	溶解度(mg/mL)	日本薬局方の溶解性の表現
pH1 ^a	2.0×10^{-3}	ほとんど溶けない
pH3 ^b	2.0×10^{-3}	ほとんど溶けない
pH5 ^b	2.0×10^{-3}	ほとんど溶けない
pH7 ^b	2.0×10^{-3}	ほとんど溶けない
pH9 ^b	1.0×10^{-3}	ほとんど溶けない
pH11 ^b	3.0×10^{-3}	ほとんど溶けない

a：0.1mol/L 塩酸を使用した

b：Carmody 緩衝液(0.2mol/L ホウ酸溶液、0.05mol/L クエン酸溶液及び0.1mol/L リン酸三ナトリウム溶液の混液)を使用した

(3) 吸湿性

なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 201℃で融解する。

(5) 酸塩基解離定数

pKa：pH3～11 の範囲に pKa は認められなかった。

(6) 分配係数

clog P：2.98

[ACD/Labs version 12.01 ソフトウェア(Advanced Chemistry Development, Inc.)による計算値]

(7) その他の主な示性値

比吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (235nm)：669.82

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	ポリエチレン2重袋＋ スチールドラム*	36 箇月	規格内
		ポリエチレン2重袋＋ 高密度ポリエチレンドラム	36 箇月	規格内
加速試験	40℃、75%RH	ポリエチレン2重袋＋ スチールドラム	6 箇月	規格内
		ポリエチレン2重袋＋ 高密度ポリエチレンドラム		
苛酷試験	50℃	開放	3 箇月	規格内
	60℃			
	40℃、75%RH			
	光照射 ^a	石英セル	—	規格内

測定項目：性状、含量、類縁物質、水分、粉末 X 線回折、微生物限度(*のみ)

a：総照度として 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m²以上の光に暴露した。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1)紫外可視吸光度測定法

(2)赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー





IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

イクスタンジ錠 40mg、イクスタンジ錠 80mg：フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

エンザルタミドの酸化分解物。なお、原薬由来の類縁物質は製剤中では増加しない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

<イクスタンジ錠 40mg>

試験項目		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C、60%RH (暗所)	PTP+アルミ包装	48 箇月	類縁物質が増加傾向であったが、すべての項目で規格内であった。
苛酷試験	温度	50°C (暗所)	ボトル開放	3 箇月	類縁物質が増加傾向であったが、すべての項目で規格内であった。
	光	白色蛍光ランプ 13,950lx 及び 近紫外蛍光ランプ	シャーレ	5 日	すべての項目で規格内であった。
無包装試験	温度	40°C、75%RH (暗所)	PTP+アルミ包装	3 箇月	類縁物質が増加傾向であったが、すべての項目で規格内であった。
	温湿度	25°C、75%RH (暗所)	ボトル開放	6 箇月	類縁物質が増加傾向であったが、すべての項目で規格内であった。
		40°C、75%RH (暗所)		6 箇月	類縁物質が増加傾向であったが、すべての項目で規格内であった。また、使用上問題とならない程度の硬度の低下が認められた。

測定項目

長期保存試験、苛酷試験、無包装試験：

性状(外観)、純度試験 類縁物質、溶出性、含量

(長期保存条件のみ)微生物限度試験

(無包装試験のみ)硬度

IV. 製剤に関する項目

<イクスタンジ錠 80mg>

試験項目		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃、60%RH (暗所)	PTP+アルミ包装	48 箇月	類縁物質が増加傾向であったが、すべての項目で規格内であった。
苛酷試験	温度	50℃ (暗所)	ボトル開放	3 箇月	類縁物質が増加傾向であったが、すべての項目で規格内であった。
	光	白色蛍光ランプ 13,950lx 及び 近紫外蛍光ランプ	シャーレ	5 日	すべての項目で規格内であった。
無包装試験	温度	40℃、75%RH (暗所)	PTP+アルミ包装	3 箇月	類縁物質が増加傾向であったが、すべての項目で規格内であった。
	温湿度	25℃、75%RH (暗所)	ボトル開放	6 箇月	類縁物質が増加傾向であったが、すべての項目で規格内であった。
		40℃、75%RH (暗所)		6 箇月	類縁物質が増加傾向であったが、すべての項目で規格内であった。また、使用上問題とならない程度の硬度の低下が認められた。

測定項目

長期保存試験、苛酷試験、無包装試験：
性状(外観)、純度試験 類縁物質、溶出性、含量
(長期保存条件のみ)微生物限度試験
(無包装試験のみ)硬度

本製剤は、48 箇月の長期保存試験で安定性に問題ないことが確認されていることから、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日医薬審発第 0603004 号)に基づき、有効期間を 48 箇月と設定している。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

日局一般試験法(パドル法)により試験を行うとき、これに適合する。
条件：試験液 pH7.5 リン酸緩衝液

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

<イクスタンジ錠 40mg>

56 錠(14 錠×4)

<イクスタンジ錠 80mg>

28 錠(14 錠×2)

(3) 予備容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4) 容器の材質

〔PTP 包装〕

PTP：表－ポリ塩化ビニル 裏－アルミニウム

ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

(解説)

リスク・ベネフィットを十分に勘案した上で本剤の適切な使用を促すため設定した。「5.臨床成績」の項の内容を熟知し本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適切に本剤の適応患者を選択すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはエンザルタミドとして160mgを1日1回経口投与する。

(解説)

去勢抵抗性前立腺癌に対して、海外第Ⅲ相比較試験〔CRPC2試験〕と国内第Ⅰ/Ⅱ相試験〔CL-0111試験〕結果より160mg1日1回とした。遠隔転移を有する前立腺癌に対しても国際共同第Ⅲ相試験〔CL-0335〕と海外第Ⅲ相試験〔ANZUP1304〕から同じ用法及び用量が最適であると判断した。ただし、グレード3以上若しくは忍容できない副作用発現時は休薬又は減量を考慮する。再開時には減量を考慮する。(「4.用法及び用量に関連する注意」の項参照)

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外第Ⅰ相用量漸増試験〔S-3100-1-01試験〕において、30mg/日～600mg/日の用量で本剤の安全性及び忍容性を検討した結果、最大耐量は、用量制限毒性の発現及び減量に至った有害事象の用量依存性を考慮し、240mg/日と判断された。最大耐量の決定後、リスク・ベネフィットの検討及び製剤の変更(30mgから40mgへのカプセルの変更)によって至適用量を160mg/日とし、以降の安全性及び有効性の評価は160mg/日で行うこととした。そのため、海外第Ⅲ相比較試験〔CRPC2試験〕における用法及び用量として160mg1日1回経口投与が選択された。

エンザルタミド160mg/日の臨床的有用性は、CRPC2試験で示され、更に、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験〔CL-0111試験〕において日本人に特異的な有害事象は認められなかったことから、本剤160mg、1日1回経口投与は日本人においても忍容可能であると考えられた。

また、国際共同第Ⅲ相試験〔CL-0335〕及び海外第Ⅲ相試験〔ANZUP1304〕において、既に承認されている去勢抵抗性前立腺癌に対する用法及び用量である、エンザルタミド160mg1日1回経口投与によって、良好な有効性が確認された。このことから、遠隔転移を有する前立腺癌に対する本剤の用法及び用量についても、160mg1日1回投与が最適であると判断した。

注)イクスタンジの承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエンザルタミドとして160mgを1日1回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.2 グレード^{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。

(解説)

7.1 これまでに実施した臨床試験では、外科的又は内科的去勢術を併用している患者を対象としており、外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の本剤の有効性及び安全性は確立していないことから設定した(「5. (4) 検証的試験」の項参照)。

7.2 これまでに実施した臨床試験で設定した休薬・減量基準に基づき設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<イクスタンジ錠承認時>

海外で実施した生物学的同等性試験(評価資料)

試験名 [試験番号]	投与量・投与方法	対象：例数	投与期間
生物学的同等性試験 [CL-0014]	軟カプセル群：エンザルタミド 160mg(40mg カプセル×4) 錠剤群：エンザルタミド 160mg(80mg 錠×2) 空腹時又は食後、単回経口投与	健康成人男性： 59例	単回投与× 2期

イクスタンジ錠の承認時における評価資料は、上記の 80mg 錠と 40mg カプセルの生物学的同等性試験 [CL-0014] 及び下記の解析結果である。

- 1)生物学的同等性試験 [CL-0014] データに基づき推定した定常状態の薬物動態パラメータ(AUC_{tau}及びC_{max})による生物学的同等性の検討
- 2)定常状態におけるC_{max}の変動と本剤の有効性との関連についての曝露量－反応解析

V. 治療に関する項目

1) 去勢抵抗性前立腺癌

<参考：イクスタンジカプセル>

国内外で実施した有効性及び安全性の根拠となる臨床試験(評価資料)

試験名 [試験番号]	投与量・投与方法	対象：例数	投与期間
海外第Ⅰ相試験 [S-3100-1-01]	30、60、150/160、240、 360mg/日、1日1回経 口投与又は 480mg、600mg/日、 1日2回経口投与	去勢抵抗性前立腺癌患者：140 例	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)
海外第Ⅱ相試験 [CRPC-MDA-1]	160mg/日、1日1回経 口投与	骨転移を有する去勢抵抗性前立 腺癌患者：60例	投与中止基準に該当するまで投与可
海外第Ⅲ相試験 [CRPC2]	160mg/日又は プラセボ、 1日1回経口投与	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：1,199例	投与中止基準に該当するまで投与可
国内 第Ⅰ/Ⅱ相試験 [CL-0111]	用量漸増コホート (PhaseⅠパート)： 80、160、240mg、単 回経口投与+80、 160mg/日、1日1回経 口投与 症例追加コホート (PhaseⅡパート)： 160mg/日、1日1回経 口投与	PhaseⅠパート 去勢抵抗性前立腺癌患者：9例 PhaseⅡパート RECISTによる測定可能な転移 病変を有し、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：38例 合計：47例	PhaseⅠパート 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) PhaseⅡパート 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)

注)イクスタンジの承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエンザルタミドとして160mgを1日1回経口投与する。」である。

海外で実施した健康成人及び特別な患者集団を対象とした臨床薬理試験(評価資料)

試験名 [試験番号]	投与量・投与方法	対象：例数	投与期間
製剤比較及び 食事の影響試験 [MDV3100-05]	160mg (40mg軟カプセル×4) 空腹時又は食後に単回経口投与	健康成人男性： 60例	単回投与×2期
マスバランス 試験 [CL-0001]	160mg+ ¹⁴ C-エンザルタミド0.8mg 空腹時単回経口投与	健康成人男性： 6例	単回投与
肝機能障害者 試験 [CL-0009]	160mg 空腹時単回経口投与	軽度及び中等度の 肝機能障害者、肝 機能正常者：33例	単回投与
薬物相互作用 試験 [CL-0006]	・第1群：160mg、空腹時単回経口投与 ・第2群：gemfibrozil ^(注) 600mg/日、1日2回空腹時反 復経口投与(1~21日目)+160mg、空腹時単回経口 投与(4日目) ・第3群：イトラコナゾール200mg/日、1日1回食後 反復経口投与(1~21日目)+160mg、空腹時単回経 口投与(4日目)	健康成人男性： 41例	単回投与
薬物相互作用 試験 [CL-0007]	160mg/日、1日1回反復経口投与(13~96日目) プラセボ、単回経口投与(1、5日目) ピオグリタゾン30mg、単回経口投与(1、55日目) ワルファリン10mg、オメプラゾール20mg及びミダ ゾラム2mg、単回経口投与(5、62日目)	去勢抵抗性前立腺 癌患者： 14例	85日間 (本試験終了後 に長期投与試験 に移行可)

注)国内未承認

V. 治療に関する項目

国内外で実施した有効性及び安全性の根拠となる臨床試験

試験名 [試験番号]	投与量・投与方法	対象：例数	投与期間
海外第Ⅲ相試験 [MDV3100-14]	160mg/日又はプラセボ、 1日1回経口投与	非転移性去勢抵抗性前立 腺癌患者：1,401例	投与中止基準に該当するま で投与可
国際共同 第Ⅲ相試験 [CL-0231]	160mg/日又はプラセボ、 1日1回経口投与	化学療法歴のない進行性転 移性去勢抵抗性前立腺癌患 者：1,717例(投与例数1,715 例、日本人61例含む)	投与中止基準に該当するま で投与可

2) 遠隔転移を有する前立腺癌

<イクスタンジ錠若しくはイクスタンジカプセル>

国内外で実施した有効性及び安全性の根拠となる臨床試験(評価資料)

試験名 [試験番号]	投与量・投与方法	対象：例数	投与期間	試験デザイン
国際共同第Ⅲ相 試験 [CL-0335]	160mg/日又は プラセボ、 1日1回経口投与	転移性ホルモン感受性 前立腺癌患者：1,150例 (日本人92例含む)	投与中止基準に該当す るまで投与可	多施設共同、 二重盲検、無作為化

<参考：イクスタンジカプセル>

海外で実施した有効性及び安全性の根拠となる臨床試験(評価資料)

試験名 [試験番号]	投与量・投与方法	対象：例数	投与期間	試験デザイン
海外第Ⅲ相試験 [ANZUP1304]	160mg/日又は NSAA 経口投与	一次治療としてADTを 開始した転移性前立腺 癌患者：1,125例	投与中止基準に該当す るまで投与可	多施設共同、非盲検、 無作為化

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

該当資料なし

<参考>

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 [CL-0111]¹⁴⁾

去勢抵抗性前立腺癌患者9例にイクスタンジカプセル(エンザルタミド)80、160又は240mgのいずれかを単回経口投与(各3例)したときの忍容性は良好であった。

また、RECISTによる測定可能な転移病変を有し、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38例にエンザルタミド160mgを1日1回12週間以上反復経口投与したときの忍容性は良好であった。

海外第Ⅰ相試験 [S-3100-1-01]¹⁵⁾

去勢抵抗性前立腺癌患者にイクスタンジカプセル30、60、150、240又は360mgを1回又は1回240又は300mgを約12時間間隔で2回単回投与(単回投与期)した後、60～480mg投与群に症例を追加し、84日間反復経口投与した(反復投与期)。用量制限毒性(DLT；痙攣発作、発疹及び錯乱状態：360mg/日以上で発現)の発現状況及び減量が必要であった疲労の発現率から、最大耐量(MTD)は240mgと決定された。注)イクスタンジの承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエンザルタミドとして160mgを1日1回経口投与する。」である。

2) 薬力学的試験及びQT/QTc評価試験

該当資料なし

<参考>イクスタンジカプセルの国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験より、去勢抵抗性前立腺癌患者における血漿中薬物濃度と $\Delta QTcF$ ($QTcF$ 間隔のベースラインからの変化量)との関係を検討した結果、日本人患者及び外国人患者ともにイクスタンジカプセルの申請用法及び用量における曝露量において、臨床的に問題となるようなQT延長リスクは低いと考えられた。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

<参考>

用量反応探索試験：海外第 I 相試験 [S-3100-1-01]¹⁵⁾

本試験は、去勢抵抗性前立腺癌患者にイクスタンジカプセル(エンザルタミド)を経口投与したときの用量制限毒性(DLT)及び最大耐量(MTD)の決定を含む安全性及び忍容性の検討を主要目的とした。

エンザルタミド 150mg/日投与までは用量依存的に有効性が上昇する傾向が認められたが、150mg/日以上
の用量で有効性が顕著に高くなる傾向は認められず、用量依存的に重度の疲労が増える傾向が認められた
ことから、150mg/日前後がベネフィットとリスクのバランスの観点から推奨用量とされた。また、エン
ザルタミドの忍容性は全体的に良好であり、MTD は DLT の発現及び減量に至った有害事象の用量依存性
を考慮し、240mg/日に決定された。

なお、本試験では 30mg 硬カプセル剤を用いたが、カプセルの破損改善及び服用個数減少のために 40mg
軟カプセル剤が開発されたことに加え、安全性、忍容性、有効性結果を総合的に検討し、第 III 相試験の至
適用量を 160mg/日に決定した。

試験デザイン	多施設、非盲検、非対照、用量漸増試験
対象	去勢抵抗性前立腺癌患者 140 例(化学療法施行歴あり：75 例、なし：65 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ GnRH アゴニスト/アンタゴニスト又は外科的去勢(両側除睾術)によるアンドロゲン除去療法(内科的又は外科的去勢)が行われている患者 ・ 外科的去勢(両側除睾術)を受けていない患者の場合は、試験中を通じて GnRH アゴニスト/アンタゴニストの投与が予定されている患者 ・ スクリーニング時の血清テストステロン値が 50ng/dL 未満の患者 ・ ビスホスホネートの投与を受けている場合は、4 週以上用量の変更がない患者 ・ 内科的又は外科的去勢後の病勢進行(下記の 3 つのうち 1 つ以上に当てはまる)があった患者(アンドロゲン除去療法の治験参加の有無は問わない) <ul style="list-style-type: none"> ・ RECIST(ver.1.1)で定義される病勢進行 ・ 1 週間以上の間隔で測定された 3 回以上の PSA 値上昇が認められ、スクリーニング時の PSA 値が 2ng/mL 以上であり、治験責任医師が前立腺癌の進行に相当すると判断した ・ 骨シンチグラフィで 2 つ以上の新規骨病変が出現 ・ ECOG PS(Eastern Cooperative Oncology Group の performance status)が 0~1(骨痛が原因の場合は 2 も可能)の患者 ・ 転移病変が確認されており、化学療法の予定がない患者で化学療法に不適応又は不耐容であるか、化学療法を拒否した患者又は化学療法施行後の病勢進行があった患者。化学療法の前治療歴がある患者については、2 レジメン以内かつ少なくとも 1 つはドセタキセルを含む化学療法が行われている患者 など
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脳転移又は活動性の硬膜外疾患を有する患者 ・ スクリーニング時の顆粒球数が 1,500/μL 未満の患者 ・ スクリーニング時の血小板数が 100,000/μL 未満の患者 ・ スクリーニング時のヘモグロビンが 9g/dL 未満の患者 ・ スクリーニング時の総ビリルビン、ALT 又は AST が基準値上限の 2 倍を超える患者 ・ スクリーニング時のクレアチニンが 2mg/dL を超えるかクレアチニンクリアランス(Cockcroft-Gault 式で算出)が 50mL/min 未満の患者 ・ 過去 5 年以内に前立腺癌以外の他の悪性腫瘍(完治した非黒色腫性皮膚癌を除く)の既往を有する患者 ・ 抗アンドロゲン剤(ビカルタミド、フルタミド、nilutamide^{註)}、5α還元酵素阻害薬(フィナステリド、aminoglutethimide^{註)})又はケトコナゾールを治験薬投与開始前からその薬剤の半減期の 6 倍の期間以内に使用した患者 など
試験方法	エンザルタミド 30、60、150、240 又は 360mg を 1 回又は 1 回 240 又は 300mg を約 12 時間間隔で経口投与した単回投与(単回投与期)後、60~480mg 投与群に症例を追加し、84 日間反復経口投与した(反復投与期) [※] 。単回投与期は最低用量を 30mg/日とし、忍容性を評価しながら 600mg/日まで用量を漸増した(n=各 3~6)。その後、投与中止基準(DLT 又は治験薬投与中止が必要な病勢進行が認められる)に該当するまで投与を継続した(長期投与期)。 ※外科的去勢(両側除睾術)を実施していない患者には、GnRH アゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。
有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ PSA 奏効割合 ・ PSA 再燃までの期間 など
安全性評価項目	DLT、MTD など
薬物動態評価項目	血漿中エンザルタミド薬物動態パラメータ

注)国内未承認

V. 治療に関する項目

[結果]

有効性

化学療法施行歴の有無を問わず、すべての用量で 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、30mg/日で 33.3%、60mg/日で 59.3%、150mg/日で 66.7%、240mg/日で 58.6%、360mg/日で 67.9%、480mg/日で 28.6%、600mg/日で 66.7%と、150mg/日までには用量依存的に増加したが、150mg/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 再燃までの期間は、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 ヶ月)であった。更に、画像診断上の効果、循環腫瘍細胞(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。

海外第 I 相試験 [S-3100-1-01] における PSA 奏効割合(最大低下時)

	化学療法施行歴なし (n=65)	化学療法施行歴あり (n=75)	合計 (n=140)
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	n=64	n=74	n=138
ベースラインから低下	63(98.4%)	67(90.5%)	130(94.2%)
ベースラインから 30%以上低下	47(73.4%)	48(64.9%)	95(68.8%)
ベースラインから 50%以上低下	40(62.5%)	39(52.7%)	79(57.2%)
ベースラインから 90%以上低下	22(34.4%)	9(12.2%)	31(22.5%)

海外第 I 相試験 [S-3100-1-01] における PSA 再燃までの期間

	化学療法施行歴なし (n=65)	化学療法施行歴あり (n=75)	合計 (n=140)
PSA 再燃、n(%)			
あり	16(24.6%)	26(34.7%)	42(30.0%)
なし	49(75.4%)	49(65.3%)	98(70.0%)
PSA 再燃までの期間の中央値(日)	到達せず	316.0(10.4 ヶ月)	743.0(24.4 ヶ月)
95%信頼区間	743.0-NA	232.0-595.0	571.0-NA

NA：該当せず

PSA 再燃：PSA 値がベースラインから 25%以上かつ 5ng/mL 以上増加し、増加した日から 30 日以内の再測定結果も同様であった場合

安全性

本試験で認められたエンザルタミドの DLT は、痙攣発作、発疹及び錯乱状態で、いずれも 360mg/日以上を投与した患者に発現した。なかでも痙攣発作が最も多く、360mg/日群、480mg/日群及び 600mg/日群の各 1 例の合計 3 例にみられた。重篤な有害事象は 36 例(25.7%)60 件に認められ、痙攣発作は 360~600mg/日のみで発現したが、他の重篤な有害事象の発現率に用量依存性は認められなかった。また、重篤な副作用として無力症、疲労、痙攣発作、錯乱状態が認められた。

以上の結果から本試験における MTD は、DLT の発現状況及び減量を行った疲労の発現率を考慮して 240mg/日と判断された。更に、MTD の決定後、リスクとベネフィットを総合的に検討した結果、エンザルタミドの第Ⅲ相試験の至適用量は 160mg/日に決定された。

注)イクスタンジの承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエンザルタミドとして 160mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

国内第 I / II 相試験 [CL-0111] ^{14,16)}

本試験は国内で実施された非盲検非対照用量漸増試験で、イクスタンジカプセル(エンザルタミド)の忍容性、安全性、薬物動態及び有効性の検討を目的とした。

用量漸増コホート(Phase I パート)では、去勢抵抗性前立腺癌患者において、80mg/日、160mg/日、240mg/日の忍容性が確認された。また、症例追加コホート(Phase II パート)では、RECIST による測定可能な転移病変を有し、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を対象に、海外推奨用量であるエンザルタミド 160mg/日、1 日 1 回経口投与により、画像診断上の奏効及び PSA 奏効において抗腫瘍効果が認められ、安全性及び忍容性は良好であった。

試験デザイン	多施設、非盲検、非対照、用量漸増、用量反応試験
対象	去勢抵抗性前立腺癌患者 1)用量漸増コホート(Phase I パート)：化学療法施行歴のない患者及び化学療法施行歴のある患者 9 例 2)症例追加コホート(Phase II パート)：RECIST による測定可能な転移病変を有し、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患者 38 例
主な選択基準	仮登録時 <ul style="list-style-type: none"> ・ GnRH アゴニスト/アンタゴニスト又は外科的去勢(両側除睾術)によるアンドロゲン除去療法が実施された 20 歳以上の前立腺癌患者(神経内分泌癌、小細胞癌を除く) ・ 外科的去勢(両側除睾術)を受けていない患者は、治験中を通じて GnRH アゴニスト/アンタゴニストの投与が予定されている患者 ・ 直近の GnRH アゴニスト/アンタゴニスト又は外科的去勢(両側除睾術)によるアンドロゲン除去療法後の病勢進行(下記の 3 つのうち 1 つ以上に当てはまる)があった患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ RECIST(ver.1.1)で定義される病勢進行 ・ 1 週間以上の間隔で測定された連続した 3 回の PSA 値上昇 ・ 骨シンチグラフィで 2 つ以上の新規骨病変が出現 など 本登録時：仮登録時の選択基準及び以下の基準を満たす場合、本登録の対象とした。 <ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング期の血清テストステロン値が 50ng/dL 未満の患者 ・ スクリーニング期の血清 PSA 値が 2ng/mL 以上の患者 など
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脳転移又は活動性の硬膜外疾患を有する患者 ・ 過去 5 年以内に前立腺癌以外の他の悪性腫瘍の既往を有する患者 ・ ビカルタミドを治験薬投与前 6 週以内に使用した、又はビカルタミド以外の抗アンドロゲン剤、5α還元酵素阻害剤(フィナステリド、デュタステリド)を、治験薬投与前 4 週以内に使用した患者 ・ エストロゲン剤を治験薬投与前 3 週以内に使用した患者 ・ PSA 値低下作用のあるサプリメント又はハーブ製剤(ノコギリヤシ等)を治験薬投与前 4 週以内に使用した患者 ・ プレドニゾロン換算で 10mg/日を越える副腎皮質ステロイドを治験薬投与前 4 週以内に使用した患者 ・ これまでにアンドロゲン合成を阻害する治験薬やアンドロゲン受容体を阻害する治験薬を使用又は臨床試験に参加したことがある患者又は治験薬投与前 4 週以内に他の治験に参加した患者 ・ 放射線療法を治験薬投与前 12 週以内に実施した患者 ・ 去勢抵抗性前立腺癌の他に、重篤又はコントロール不良な全身性疾患を合併している患者 ・ 重篤な薬物過敏症を有する患者 ・ 発作(熱性痙攣を含む)、意識消失、治験薬投与前 12 ヶ月以内の一過性脳虚血発作の既往及び痙攣発作の前症状となる状態(例：脳卒中の前症状、脳動静脈奇形、入院が必要な意識消失を伴う頭部外傷)があった患者 ・ 治験薬投与前 28 日以内に痙攣発作の副作用を起こしやすいことが知られている、あるいは QT 間隔を延長することが知られている薬剤を使用した患者 ・ 注射化学療法をスクリーニング前 4 週以内に使用した患者 など

V. 治療に関する項目

試験方法	1)用量漸増コホート(Phase I パート) エンザルタミド 80、160 又は 240mg のいずれかを単回経口投与後(各 3 例)、6 日間の観察を経て(単回投与期)、80 又は 160mg/日を 1 日 1 回、84 日(12 週)間経口投与した(反復投与期)*。その後、投与中止基準に該当するまで投与を継続した(長期投与期)。 2)症例追加コホート(Phase II パート) エンザルタミド 160mg/日を 1 日 1 回、84 日(12 週)間経口投与した(反復投与期)*。その後、投与中止基準に該当するまで投与を継続した(長期投与期)。 ※外科的去勢(両側除睾術)を実施していない患者には GnRH アゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。
主要評価項目	85 日目までの画像診断上の奏効割合 (画像評価においては、治験担当医師が完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)と判断した症例のみ、RECIST 判定委員会が確認のための画像評価を行った。)
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・画像診断上の病勢進行までの期間 ・PSA 奏効割合(最大低下時) ・PSA 再燃までの期間 ・循環腫瘍細胞数(CTC)の変化量 ・全生存期間 など
薬物動態評価項目	エンザルタミド及び代謝物(カルボン酸体、N-脱メチル体)の血漿中薬物動態パラメータ など
安全性評価項目	有害事象、臨床検査

[結果]

有効性

<主要評価項目>

85 日目までの画像診断上の奏効割合

RECIST 判定委員会並びに治験担当医師による評価では、85 日目までの奏効割合(CR 又は PR)は 5.3% (2/38 例、90%信頼区間：0.9~15.7%)であり、90%信頼区間の下限値は閾値奏効割合(5%)を下回っていた。

国内第 I / II 相試験 [CL-0111] における 85 日目までの画像診断上の奏効割合

	RECIST 判定委員会及び治験担当医師による評価† (n=38)	治験担当医師による評価(n=38)
完全奏効(CR)	0	1(2.6%)
部分奏効(PR)	2(5.3%)	2(5.3%)
安定(SD)	16(42.1%)	16(42.1%)
進行(PD)	16(42.1%)	15(39.5%)
評価不能(NE)	4(10.5%)	4(10.5%)
奏効割合(CR 又は PR)	2(5.3%)	3(7.9%)
90%信頼区間‡	0.9~15.7%	2.2~19.2%
95%信頼区間‡	0.6~17.7%	1.7~21.4%
病勢コントロール割合(CR、PR 又は SD)	18(47.4%)	19(50.0%)
90%信頼区間‡	33.3~61.8%	35.7~64.3%
95%信頼区間‡	31.0~64.2%	33.4~66.6%

85 日目までの RECIST による評価が CR 又は PR である患者を奏効とし、4 週間以上後での確定撮像を必要とした。

† RECIST 判定委員会と治験担当医師による評価が両方ある場合、RECIST 判定委員会による評価を採用した。

‡ Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間

V. 治療に関する項目

<副次評価項目>

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、全生存期間の中央値はそれぞれ 122.0 日、163.0 日、319.0 日であった。また、循環腫瘍細胞(CTC)数の改善がみられた。

国内第 I / II 相試験 [CL-0111] における主な副次評価項目結果

評価項目	エンザルタミド 160mg/日(n=38)
最大低下時の PSA 奏効割合(90%信頼区間)	28.9%(17.2~43.3%)
PSA 再燃までの期間の中央値(95%信頼区間)	122.0 日(86.0~198.0 日)
画像診断上の病勢進行までの期間の中央値(95%信頼区間)	163.0 日(85.0~339.0 日)
全生存期間の中央値(95%信頼区間)	319.0 日(207.0~到達せず)
循環腫瘍細胞(CTC)数	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。

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

PSA 再燃：PSA 値がベースラインから 25%以上かつ 5ng/mL 以上上昇し、上昇した日から 30 日以内の再測定結果も同様であった場合

画像診断上の病勢進行：RECIST(ver.1.1)に基づく軟部組織病変の進行又は PCWG2 基準に基づく骨シンチグラフィー上で 2 つ以上の新規骨病変の出現がみられた場合

安全性

副作用は 47 例(Phase 1 パート 9 例、Phase 2 パート 38 例)中 31 例(66.0%)に認められた。主な副作用(10%以上)は、高血圧(14.9%)、便秘(14.9%)、疲労(12.8%)、食欲減退(12.8%)、体重減少(10.6%)及び心電図 QT 延長(10.6%)であった。重篤な副作用は、症例追加コホートにおいて 4 例(10.5%)14 件に認められ、転倒、歩行障害、脱水、低血圧、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫、貧血、播種性血管内凝固、急性腎不全、蜂巣炎、腫瘍疼痛、血尿、尿閉、膀胱タンポナーデであった。

注)イクスタンジの承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエンザルタミドとして 160mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 去勢抵抗性前立腺癌

該当資料なし

<参考>

海外第 III 相試験 [CRPC2] ^{17,18)}

本試験は海外で実施された大規模二重盲検比較試験で、全生存期間に対するイクスタンジカプセル(エンザルタミド)の効果をプラセボと比較検討することを目的とした。

中間解析の結果、全生存期間についてエンザルタミド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、プラセボをエンザルタミドに切り換えることを推奨した。以下に、試験の概要及び中間解析結果を示した。

V. 治療に関する項目

試験デザイン	多施設共同(欧州、北米など 15 ヶ国 156 施設)、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験
対象	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 1,199 例 エンザルタミド群 800 例、プラセボ群 399 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ GnRH アゴニスト/アンタゴニスト又は外科的去勢(両側除睾術)によるアンドロゲン除去療法(内科的又は外科的去勢)が行われている患者 ・ 外科的去勢(両側除睾術)を受けていない患者の場合は、治験中を通じて、GnRH アゴニスト/アンタゴニストの投与が予定されている患者 ・ スクリーニング時の血清テストステロン値が 50ng/dL 未満の患者 ・ ビスホスホネートの投与を受けている場合は、4 週以上用量の変更がない患者 ・ 内科的又は外科的去勢を受け、ドセタキセルを含む化学療法を行った後の病勢進行(下記の 3 つのうち 1 つ以上に当てはまる)があった患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 1 週間以上の間隔で測定された 3 回以上の PSA 値上昇が認められ、スクリーニング時の PSA 値が 2μg/L(2ng/mL)以上 ・ RECIST(ver.1.1)で定義される軟部組織病変の病勢進行 ・ 骨シンチグラフィーで 2 つ以上の新規骨病変が出現 ・ 化学療法の前治療歴が 2 レジメン以内かつ少なくとも 1 つはドセタキセルを含む化学療法が行われている患者 ・ ECOG PS が 0~2 の患者 ・ 6 ヶ月以上の生存が期待できる患者 など
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脳転移又は活動性の硬膜外疾患を有する患者 ・ スクリーニング時の好中球数が 1,500/μL 未満、血小板数が 100,000/μL 未満及びヘモグロビンが 9g/dL 未満の患者 ・ スクリーニング時の総ビリルビン、ALT 又は AST が基準値上限の 2 倍を超える患者 ・ スクリーニング時のクレアチニンが 2mg/dL を超える患者 ・ スクリーニング時のアルブミンが 3.0g/dL 未満の患者 ・ 過去 5 年以内に前立腺癌以外の他の悪性腫瘍(完治した非黒色腫性皮膚癌を除く)の既往を有する患者 ・ 抗アンドロゲン剤(ビカルタミド、フルタミド、nilutamid^註)、5α還元酵素阻害薬(フィナステリド、デュタステリド)、エストロゲン剤又は化学療法を、治験参加(Day1)前 4 週以内に使用したか、治験中に使用を予定している患者 ・ 前立腺癌の免疫療法(Provenge^{®註}等)を受けたことがあるか、治験中に受ける予定がある患者 ・ PSA 値低下作用のあるハーブ製剤(ノコギリヤシ等)又は prednisone^註/プレドニゾン換算で 10mg/日を超える副腎皮質ステロイドの全身投与を治験参加(Day1)前 4 週以内に使用したか、治験中に使用を予定している患者 ・ ケトコナゾール使用時の前立腺癌の進行の既往があるか、治験中にケトコナゾールの使用を予定している患者 ・ 治験参加(Day1)前 3 週以内(単回照射の場合は 2 週以内)に放射線療法を受けたか、治験参加(Day1)前 8 週以内に放射性核種療法を受けた患者 ・ 骨痛緩和のための対症療法として放射線療法又は手術等を予定している患者 ・ 病的骨折を示唆する構造的に不安定な骨病変を有する患者 ・ 痙攣発作(熱性痙攣を含む)、意識消失、治験参加(Day1)前 12 ヶ月以内の一過性脳虚血発作の既往又は痙攣発作の前症状となる状態(例:脳卒中の前症状、脳動静脈奇形、入院が必要な意識消失を伴う頭部外傷等)があった患者 ・ 臨床的に重要な心血管疾患を有する患者 ・ 痙攣発作の副作用を起こしやすいことが知られている、又は QT 間隔を延長することが知られている薬剤を、治験参加(Day1)前 30 日以内に使用したか、治験中に使用を予定している患者 ・ これまでにアンドロゲン合成を阻害する治験薬やアンドロゲン受容体を阻害する治験薬の臨床試験に参加したことがある患者(当該試験のベースラインから投与 12 週間までに PSA 値の増加が認められた患者は除く) など
試験方法	エンザルタミド(160mg/日)群とプラセボ群に 2 対 1 で無作為に割り付け、いずれかを 1 日 1 回、投与中止基準(許容できない毒性の発現、病勢進行による新たな全身抗腫瘍療法の開始、死亡又は患者が同意を撤回する)に該当するまで経口投与した [※] 。 ※外科的去勢(両側除睾術)を実施していない患者には GnRH アゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。
主要評価項目	全生存期間

V. 治療に関する項目

副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 副次評価項目 PSA 再燃までの期間、画像診断上の無増悪生存期間、最初の骨関連事象発現までの期間、QOL(FACT-P)、PSA 奏効割合、疼痛緩和 など 探索的評価項目 画像診断上の奏効割合、疼痛増悪率、疼痛増悪までの期間 など
薬物動態評価項目	エンザルタミド及びその代謝物(カルボン酸体、N-脱メチル体)のトラフ血漿中濃度
安全性評価項目	有害事象、臨床検査 など

注)国内未承認

[結果]

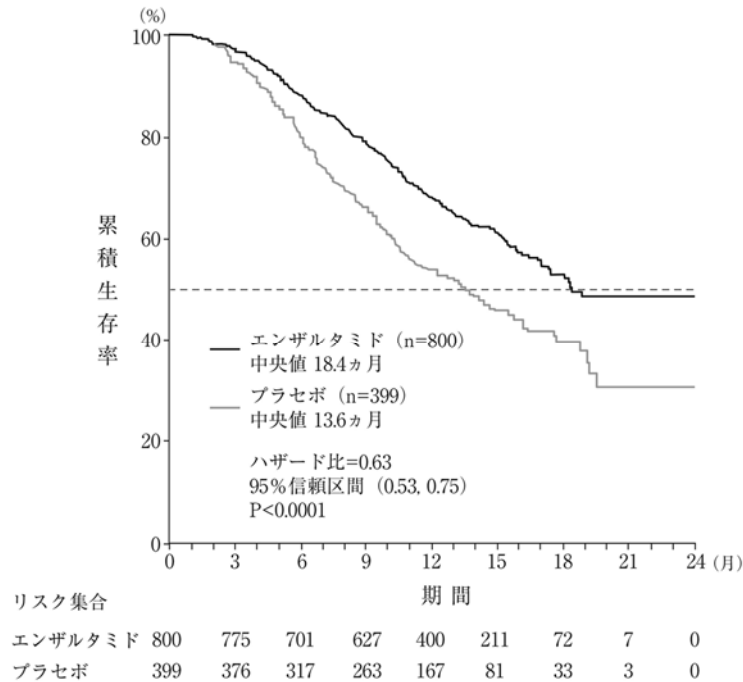
有効性

<主要評価項目>全生存期間

エンザルタミド群はプラセボ群と比較して有意な全生存期間の延長が認められた。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、全生存期間の中央値は、エンザルタミド群が 18.4 ヶ月、プラセボ群が 13.6 ヶ月であり、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：0.529~0.752、 p 値<0.0001、層別ログランク検定)。

エンザルタミド並びに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、エンザルタミド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、エンザルタミド投与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、エンザルタミド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。

海外第Ⅲ相試験[CRPC2]における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



V. 治療に関する項目

<その他の評価項目>

主な副次評価項目である、エンザルタミド群の PSA 再燃までの期間のハザード比は 0.248(95%信頼区間：0.204~0.303)、画像診断上の無増悪生存期間のハザード比は 0.404(95%信頼区間：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%信頼区間：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 値<0.0001、p 値<0.0001、p 値=0.0001)。

その他の副次評価項目である 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エンザルタミド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、エンザルタミド群で 6.1%(49/800 例)、プラセボ群で 3.8%(15/399 例)と少なかった。

有効性の探索的評価項目である画像診断上の奏効割合、第 13 週の疼痛増悪率及び FACT-P に基づく疼痛増悪までの期間においても、プラセボ群に比べてエンザルタミド群で有意な差が認められた。

海外第Ⅲ相試験[CRPC2]における主な副次評価項目及び探索的評価項目結果

評価項目	エンザルタミド群 160mg/日	プラセボ群	ハザード比	p 値
副次評価項目				
PSA 再燃までの期間(中央値)	8.3 ヶ月	3.0 ヶ月	0.248	<0.0001 ^a
画像診断上の無増悪生存期間(中央値)	8.3 ヶ月	2.9 ヶ月	0.404	<0.0001 ^a
最初の骨関連事象発現までの期間(中央値)	16.7 ヶ月	13.3 ヶ月	0.688	0.0001 ^a
QOL(FACT-P)奏効割合	43.2%	18.3%	NA	<0.0001 ^b
PSA 奏効割合				
ベースラインから 50%以上低下	54.0%	1.5%	NA	<0.0001 ^b
ベースラインから 90%以上低下	24.8%	0.9%	NA	<0.0001 ^b
第 13 週の疼痛緩和率	44.9%	6.7%	NA	0.0079 ^b
探索的評価項目				
画像診断上の奏効割合(CR 又は PR)	28.9%	3.8%	NA	<0.0001 ^b
第 13 週の疼痛増悪率(BPI-SF)	27.8%	39.0%	NA	0.0018 ^b
疼痛増悪までの期間(中央値)(FACT-P)	NM	13.8 ヶ月	0.564	0.0004 ^a

NA：該当なし、NM：到達せず

a：層別ログランク検定、b：Cochran-Mantel-Haenszel 検定

PSA 再燃：PCWG2 基準を参考に、13 週以降に判定された PSA 値において、PSA 値低下例では最大低下時から、非低下例ではベースラインから、25%以上かつ 2ng/mL 以上上昇し、上昇が認められた日から 3 週間以上経過した時点の再測定結果も同様であった場合

画像診断上の病勢進行：RECIST(ver.1.1)に基づき、13 週以降に判定された軟部組織病変の進行又は PCWG2 基準に基づく骨シンチグラフィ上で 2 つ以上の新規骨病変の出現がみられた場合、6 週間以上経過後の再測定で確定。

骨関連事象：骨の放射線療法又は外科手術、病的骨折、脊髄圧迫又は骨痛治療を目的とした抗腫瘍療法の変更

QOL(FACT-P)奏効割合：3 週間以上の間隔をおいた連続 2 回の測定で FACT-P 全体スコアがベースラインから 10 ポイント以上改善した患者の割合

PSA 奏効割合：最大低下時に PSA 値がベースラインから 50 又は 90%以上低下した患者の割合

疼痛緩和：第 13 週の平均疼痛スコアがベースラインから 30%以上低下し、同時に鎮痛薬使用量の増加が 30%未満であった場合

疼痛増悪(BPI-SF)：Brief Pain Inventory-Short Form の質問 3 の平均疼痛スコアのベースラインから第 13 週までの程度を問わない上昇

疼痛増悪(FACT-P)：FACT-P 疼痛評価がベースラインから上昇し、3 週間以上の間隔をあけて実施した次の評価も同様であった場合

安全性

副作用は、エンザルタミド群で 554/800 例(69.3%)、プラセボ群で 266/399 例(66.7%)にみられた。エンザルタミド群における主な副作用(10%以上)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。

重篤な有害事象は、エンザルタミド群で 268 例(33.5%)、プラセボ群で 154 例(38.6%)にみられた。エンザルタミド群における主な重篤な有害事象は、脊髄圧迫(6.0%)、貧血(2.6%)、全身健康状態低下(2.1%)などであった。痙攣発作関連の重篤な有害事象はエンザルタミド群で 6 例(痙攣発作 2 例、部分発作 2 例、てんかん重積状態 1 例、失神 1 例)認められたが、プラセボ群では認められなかった。

V. 治療に関する項目

海外第Ⅲ相試験 [MDV3100-14] ^{19,20)}

試験デザイン	多施設共同(32カ国 254施設)、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験
対象	非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者 1,401 例 エンザルタミド群 933 例、プラセボ群 468 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 組織学的又は細胞学的に前立腺癌であることが確認されており、神経内分泌癌、印環細胞癌や小細胞癌の形態を伴わない患者 GnRH アゴニスト/アンタゴニスト又は過去の両側除睾術によるアンドロゲン除去療法が行われている患者(薬物又は手術による去勢術) 軟部組織病変については CT/MRI、骨病変については全身放射性核種骨シンチグラフィで過去及び現在の転移を示す所見がない患者。スクリーニング時の骨シンチグラフィで転移が疑われる病変が認められた場合は、異なる撮像手法(単純 X 線、CT 又は MRI)で骨転移が認められなかった場合のみ適格とした。画像診断の結果が不確かな患者や転移に一致する患者は組入れ不適格とした。軟部組織の骨盤病変を有する患者は、病変が標的病変の条件を満たしていなければ適格としてよいこととした(例:大動脈分岐部より下のリンパ節は、最大リンパ節の短軸が 15 mm 未満であれば許容) 治験依頼者が所定の方法で算出した PSA 倍加時間が 10 ヶ月以下の患者 スクリーニング時のテストステロン値が 50 ng/dL(1.73 nmol/L)以下の患者 ビスホスホネート又はデノスマブを投与中の患者の場合は、無作為化前の少なくとも 4 週間は用量の変更がないこと 組入れ時にアンドロゲン除去療法施行中の病勢進行が認められた患者。治験実施施設が測定した PSA 値(施設 PSA 値)で、それぞれ 1 週間以上の間隔で 3 回以上 PSA 値が上昇(PSA 値 1 < PSA 値 2 < PSA 値 3)した場合を病勢進行とする 直近の施設 PSA 値及びスクリーニング時に中央検査機関が測定した PSA 値(中央 PSA 値)が 2µg/L(2ng/mL)以上の患者。過去にアンドロゲン受容体阻害薬を使用した患者については、アンドロゲン受容体阻害薬の最終投与から 4 週間後以降に測定した直近の施設 PSA 値及びスクリーニング時の中央 PSA 値で判定することとした。 無症候性前立腺癌の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 前立腺癌の治療のための細胞障害性化学療法、aminoglutethimide ²¹⁾、ケトコナゾール、酢酸アピラテロンあるいはエンザルタミドの治療を受けたことのある患者、又はアンドロゲン受容体又はアンドロゲン合成を阻害する治験薬による臨床試験に参加した患者(プラセボ投与の場合を除く) 登録(Day1)の 4 週間以内に、ホルモン療法による前立腺癌の治療(アンドロゲン受容体阻害薬、エストロゲン、5α還元酵素阻害薬)、又は生物学的療法を受けた患者(骨を標的とする薬剤と GnRH アゴニスト/アンタゴニスト療法を除く) 登録(Day1)の 4 週間以内に治験薬の使用をした患者 脳転移又は活動性の硬膜外疾患を有する患者あるいは疑われる患者 登録(Day1)の 3 年以内に前立腺癌以外の浸潤癌の既往を有する患者(メディカルモニターと治験責任医師双方が再発の確率は極めて低く完治と判断した場合を除く) スクリーニング時、好中球数が 1,000/µL 未満、血小板数が 100,000/µL 未満及びヘモグロビンが 10g/dL(6.2mmol/L)未満の患者(注:スクリーニング時の血液学的検査前 7 日以内の成長因子の投与又は輸血を受けていないこと) スクリーニング時、総ビリルビン値が正常上限(ULN)の 1.5 倍以上(ジルベール病患者を除く)、ALT 及び AST が ULN の 2.5 倍以上の患者 スクリーニング時、クレアチニン値が 2mg/dL(177µmol/L)を超える患者 スクリーニング時、アルブミンが 3.0g/dL(30g/L)未満の患者 痙攣発作、又は痙攣発作の前症状となる状態の既往を有する患者(例:脳卒中又は重度の頭部外傷の既往)、登録(Day1)の 12 ヶ月以内に意識消失の既往がある、あるいは一過性脳虚血発作を発症した患者 臨床的に重大な心血管疾患を有する患者(以下を含む) <ul style="list-style-type: none"> スクリーニングの 6 ヶ月以内の心筋梗塞 スクリーニングの 3 ヶ月以内のコントロール不良な狭心症 過去 3 ヶ月以内に実施されたスクリーニングの心エコーまた心臓スキャンマルチゲート収集法(MUGA)で左室駆出率が 50%未満の場合、ニューヨーク心臓協会(NYHA)心機能分類 3 又は 4 のうっ血性心不全の合併又は既往 臨床的に重大な心室性不整脈の既往(持続性心室頻拍、心室細動、トルサード・ド・ポアントなど) 永久心臓ペースメーカーの埋め込み術を実施していない、第 2 度房室ブロック(Mobitz II 型)又は第 3 度房室ブロックの既往 スクリーニング時の収縮期血圧が 86mmHg 未満の低血圧 スクリーニング時の心電図(ECG)及び身体検査で心拍数が 45bpm 未満の徐脈

V. 治療に関する項目

	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時の収縮期血圧が 170mmHg を超える又は拡張期血圧が 105mmHg を超えるコントロール不良の高血圧 ・吸収に影響する消化器疾患を有する患者(例：胃切除術、登録(Day1)前3ヵ月以内の活動性消化性潰瘍など) ・登録(Day1)の4週間以内に大手術をした患者など
試験方法	<p>エンザルタミド(160mg/日)群とプラセボ群に2:1で無作為に割り付け※、いずれかを1日1回、投与中止基準(許容できない毒性の発現、病勢進行による新たな全身抗腫瘍薬療法の開始、死亡又は患者が同意を撤回する)に該当するまで経口投与した**。</p> <p>※中央でエンザルタミド投与又はプラセボ投与に無作為化するにあたり(2:1)、以下の因子で層別化した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・PSA 倍加時間(6ヵ月未満対6ヵ月以上) ・ベースラインでの骨を標的とする薬剤(BTA)の使用状況(あり対なし) <p>※※外科的去勢(両側除辜術)を実施していない患者には GnRH アゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。</p>
主要評価項目	<p>無転移生存期間(MFS*)</p> <p>*MFS は、無作為化から時期を問わない画像診断上の増悪(BICR 判定)が最初に認められた日又は画像診断上の増悪のエビデンスがない場合は投与中止から 112 日以内の死亡の、いずれか早い時点までの期間とした。</p>
副次評価項目	<p>以下を評価することにより、エンザルタミドの有用性をプラセボと比較する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・全生存期間(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 <p>安全性の評価</p>
安全性評価項目	有害事象、臨床検査 など

注)国内未承認

[結果]

2013年11月26日～2017年6月28日の期間に、1,401例の被験者を2:1の比率でエンザルタミド(933例)又はプラセボ(468例)に無作為に割り付け、このうち1,395例がエンザルタミド(930例)又はプラセボ(465例)の投与を受けた。全体で、エンザルタミド群の634例(68.0%)及びプラセボ群の176例(37.6%)がデータカットオフ日(2017年6月28日)の時点で治験薬投与を継続していた。

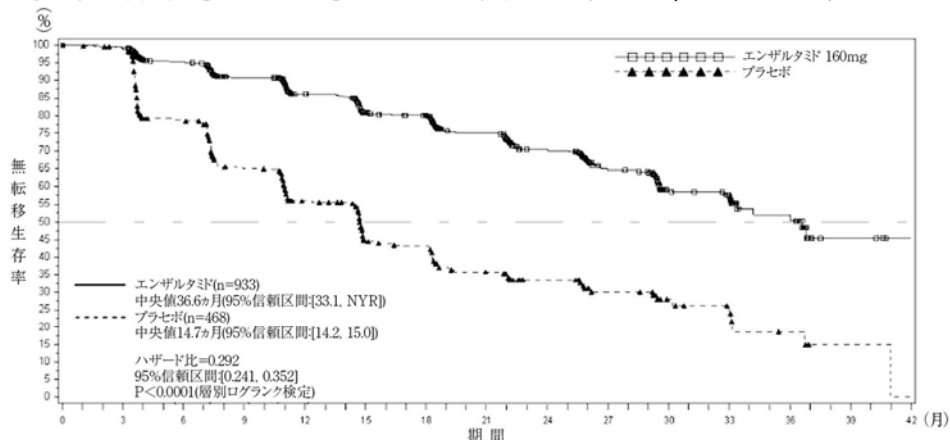
有効性

<主要評価項目>無転移生存期間 MFS

最終解析(解析イベント数447イベント)の結果、エンザルタミド群はプラセボ群と比較して、MFS イベント発生リスクを有意に低下させた。ハザード比は0.29であった(95%信頼区間:0.24~0.35、p値<0.0001、層別ログランク検定)。MFSの中央値(95%信頼区間)はエンザルタミド群が36.6ヵ月(95%信頼区間:33.1~未到達)、プラセボ群が14.7ヵ月(95%信頼区間:14.2~15.0)であった。

V. 治療に関する項目

海外第Ⅲ相試験 [MDV3100-14] における無転移生存期間のKaplan-Meier 曲線



リスク集合	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42 (月)
エンザルタミド160mg	933	865	759	637	528	431	418	328	237	159	87	77	31	4	0
プラセボ	468	420	296	212	157	105	98	64	49	31	16	11	5	1	0

注：P 値は、IXRS により PSA 倍加時間（6 カ月未満、6 カ月以上）及び過去又は現在の骨を標的とした薬剤の使用（あり、なし）で層別化したログランク検定による。ハザード比は、上述の因子で層別化したCox回帰モデル（投与群のみを共変量とする）で算出し、プラセボに比べてエンザルタミドの効果が上回る場合にハザード比は1より小さいものとする。

IXRS：音声/ウェブ自動応答システム、NR：未到達、PSA：前立腺特異抗原

海外第Ⅲ相試験[MDV3100-14]における独立中央判定機関による画像診断上の無増悪生存期間(intent-to-treat 集団)

	エンザルタミド群 (n=933)	プラセボ群 (n=468)	エンザルタミド群 vs プラセボ群
MFS の追跡状況			
イベント ^a			
BICR 判定による病勢進行	219(23.5%)	228(48.7%)	
骨病変が病勢進行	71(7.6%)	79(16.9%)	
軟部組織病変が病勢進行	109(11.7%)	132(28.2%)	
骨病変及び軟部組織病変が同時に病勢進行	7(0.8%)	13(2.8%)	
画像診断上の増悪が確認されず死亡	32(3.4%)	4(0.9%)	
打ち切り ^b	714(76.5%)	240(51.3%)	
MFS(月数)			
n	933	468	
第一四分位数	21.6	7.2	
中央値(95%信頼区間)	36.6(33.1, NYR)	14.7(14.2, 15.0)	
第三四分位数	NYR	33.0	
各時点での無イベント率 ^c			
1年時(95%信頼区間)	0.86(0.83, 0.88)	0.56(0.51, 0.61)	
2年時(95%信頼区間)	0.70(0.66, 0.74)	0.34(0.28, 0.39)	
3年時(95%信頼区間)	0.52(0.45, 0.59)	0.19(0.11, 0.28)	
p 値(ログランク検定) ^d			<0.0001
ハザード比(95%信頼区間) ^d			0.292 (0.241, 0.352)
Reverse Kaplan-Meier 法により推定した追跡調査期間の中央値(月)	18.5	15.1	

n：データのある患者の数、NYR：到達せず

a：最初に発生したイベント(画像診断上の増悪、又は投与中止後 112 日以内のすべての原因による死亡)に基づく。

b：解析データカットオフ時点で MFS イベントが確認されていない患者については、細胞障害性化学療法、アピラテロン酢酸エステル、非放射性的骨を標的とした薬剤若しくは前立腺癌に対する放射線療法の開始、骨関連事象又は 2 回以上連続で腫瘍評価を実施せずとなる前の、画像診断上の病勢進行の客観的エビデンスがない直近の評価日の時点で打ち切りとした。無作為化したが後になって無作為化前に転移があったことが確認された患者は無作為化日で打ち切りとした。

c：Kaplan-Meier 推定による。

d：p 値は、音声/ウェブ自動応答システムにより PSA 倍加時間(6 カ月未満、6 カ月以上)及び過去又は現在の骨を標的とした薬剤の使用(あり、なし)で層別化したログランク検定による。ハザード比は、上述の因子で層別化した Cox 回帰モデル(投与群のみを共変量とする)で算出し、プラセボに比べてエンザルタミドの効果が上回る場合にハザード比は 1 より小さいものとする。

V. 治療に関する項目

<副次評価項目>

エンザルタミド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%信頼区間：0.05~0.08、p 値<0.001、層別ログランク検定)。PSA 再燃までの期間の中央値はエンザルタミド群が 37.2 ヶ月、プラセボ群が 3.9 ヶ月であった。

エンザルタミドはプラセボ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%信頼区間：0.17~0.26、p 値<0.001、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、エンザルタミド群が 39.6 ヶ月、プラセボ群が 17.7 ヶ月であった。データカットオフまでに、エンザルタミド群の 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、エンザルタミド群 103 例(11%)、プラセボ群 62 例(13%)に死亡が認められた。いずれの群も全生存期間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エンザルタミド群で計 712 例(76%)、プラセボ群で計 11 例(2%)であり、エンザルタミドの方が高かった。

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エンザルタミド群、プラセボ群ともに 11.1 ヶ月と差はなかった。

海外第Ⅲ相試験 [MDV3100-14]における主な副次評価項目の結果

評価項目	エンザルタミド群 (n=933)	プラセボ群 (n=468)	ハザード比(95%信頼区間)	p 値
PSA 再燃、イベント数/n	208/933 (22%)	324/468 (69%)	0.07 (0.05, 0.08)	<0.001
新たな抗腫瘍治療開始までの期間、イベント数/n	142/933 (15%)	226/468 (48%)	0.21 (0.17, 0.26)	<0.001
OS、イベント数/n	103/933 (11%)	62/468 (13%)	0.80 (0.58, 1.09)	0.15
PSA 奏効割合(50%以上の低下)、例数/n(%)	712/933 (76%)	11/468 (2%)	—	—
FACT-P スコア低下 ^a 、イベント数/n	506/933 (54%)	239/468 (51%)	0.92 (0.79, 1.08)	—

a：がん治療-前立腺(FACT-P)スケールの機能的評価のスコアは 0~156 であり、スコアが高いほど健康関連の QOL が良好であることを示す。FACT-P スコアの低下は、各患者のグローバルスコアのベースラインから少なくとも 10 ポイントの低下として定義された。

安全性

副作用はエンザルタミド群で 930 例中 581 例(62.5%)に認められた。主な副作用(10%以上)は、疲労(28.2%)及びほてり(10.4%)であった。

grade3 以上の有害事象の発現率はエンザルタミド群で 31%、プラセボ群で 23%であった。エンザルタミド群で発現率が 2%以上の grade3 以上の有害事象は、高血圧(5%)、疲労(3%)、血尿(2%)であった。特に注目すべき有害事象としては、痙攣がエンザルタミド群の 3 例に発現し、そのうち 2 例は grade3 以上であった。

V. 治療に関する項目

国際共同第Ⅲ相試験 [CL-0231] ^{21,22)}

本試験は国際共同無作為化二重盲検比較試験で、全生存期間及び画像診断上の無増悪生存期間に対するイクスタンジカプセル(エンザルタミド)の効果をプラセボと比較検討することを目的とした。

本試験において、化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌における、エンザルタミドのプラセボに対する優越性が認められ、安全性についても問題は認められなかった。以下に試験の概要を示した。

試験デザイン	国際共同(欧州、北米など 22 カ国 207 施設)、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験
対象	無症候性又は軽度の症状 [*] を伴う化学療法歴のない進行性転移性去勢抵抗性前立腺癌患者 1,717 例(投与例数 1,715 例、日本人 61 例含む) エンザルタミド群 872 例(投与例数 871 例、日本人 28 例含む)、 プラセボ群 845 例(投与例数 844 例、日本人 33 例含む) ※Brief Pain Inventory-Short Form(BPI-SF)の項目 3(24 時間以内に感じた最も強い痛み [*] の程度)のスコアが 0~1(無症候性)又は 2~3(軽度の症状)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・組織学的又は細胞学的に前立腺癌であることが確認されている患者(神経内分泌癌、小細胞癌を除く) ・GnRH アゴニスト/アンタゴニスト又は外科的去勢(両側除睾術)による継続的なアンドロゲン除去療法(内科的又は外科的去勢)が行われている患者 ・治療登録時、下記基準に記載されたアンドロゲン除去療法の施行中に、病勢進行(下記 3 つのうち 1 つ以上に当てはまる)が認められた患者 <ul style="list-style-type: none"> ・1 週間以上の間隔で測定された 3 回以上の PSA 値上昇。抗アンドロゲン剤の投与を受けていた患者は投与中止後の PSA 値上昇(フルタミドの最終投与から 4 週間以上、又はビカルタミド若しくは nilutamide ^{注)}の最終投与から 6 週間以上)。スクリーニング時の PSA 値が 2μg/L(2ng/mL)以上 ・RECIST(ver.1.1)で定義される軟部組織病変の病勢進行 ・PCWG2 で定義される骨シンチグラフィーで 2 つ以上の新規骨病変の出現 ・骨シンチグラフィーによる骨病変又は CT/MRI による測定可能な軟部組織病変によって確認された転移性癌患者。癌の転移が骨盤リンパ節内に限局している患者は適格としない。 ・前立腺癌に対して化学療法の施行歴のない患者 ・前立腺癌の症状が無症候性又は軽度である患者(BPI-SF 質問 3 のスコアが 4 未満) ・ECOG PS が 0~1 の患者 ・6 ヶ月以上の生存が期待できる患者 ・治療薬の嚥下が可能で、本試験で要求される手順を遵守することができる患者 など
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・治療責任医師/試験分担医師が試験参加に不適格と判断した重度の並存疾患、感染症、合併症を有する患者 ・脳転移又は活動性の軟膜・髄膜転移を有する又は疑われる患者 ・過去 5 年以内に前立腺癌以外の悪性腫瘍(完治した非黒色腫性皮膚癌を除く)の既往を有する患者 ・痙攣発作、又は痙攣発作の前症状となる状態の既往を有する患者。意識消失の既往がある、又は登録(Day1)の 12 ヶ月以内に一過性脳虚血発作を発症した患者 ・臨床的に重大な心血管疾患を有する患者(以下を含む) <ul style="list-style-type: none"> ・6 ヶ月以内の心筋梗塞 ・3 ヶ月以内のコントロール不良な狭心症 ・3 ヶ月以内に実施されたスクリーニングの心エコーまた心臓スキャンマルチゲート収集法(MUGA)で左室駆出率が 45%以上でない場合、ニューヨーク心臓協会(NYHA)心機能分類 3 又は 4 のうっ血性心不全の合併又は既往 ・臨床的に重大な心室性不整脈の既往(心室頻拍、心室細動、トルサード・ド・ポアントなど) ・永久心臓ペースメーカーの埋め込み術を実施していない、第 2 度房室ブロック(Mobitz II 型)又は第 3 度房室ブロックの既往 ・スクリーニング期に収縮期血圧が 86mmHg 未満の低血圧 ・スクリーニング期の心電図で心拍数が 50bpm 未満の徐脈 ・スクリーニング期の収縮期血圧が 170mmHg 又は拡張期血圧が 105mmHg を超えるコントロール不良の高血圧

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準 (つづき)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・吸収に影響する消化器疾患を有する患者(胃切除、過去3ヵ月以内の活動性消化性潰瘍など) ・登録(Day1)の4週間以内に前立腺癌による疼痛に対してオピオイド鎮痛薬を使用した患者 ・登録(Day1)の3週間以内に原発腫瘍に対して放射線療法を実施した患者 ・転移に対して放射線療法又は放射性核種治療を実施した患者 ・登録(Day1)の4週間以内にフルタミドによる治療を受けた患者 ・登録(Day1)の6週間以内にビカルタミド又は nilutamide^{註)}による治療を受けた患者 ・登録(Day1)の4週間以内に5α還元酵素阻害剤(フィナステリド、デュタステリド)、エストロゲン、cyproterone^{註)}による治療を受けた患者 ・登録(Day1)の4週間以内に前立腺癌に対する全身性の生物学的療法(骨を標的とする既承認薬又は GnRH アゴニスト/アンタゴニストによる治療を除く)又はその他の抗腫瘍効果を有する薬剤による治療を受けた患者 ・ケトコナゾール投与中に前立腺癌の進行が認められたことのある患者 ・以前にアンドロゲン合成を阻害する治験薬(酢酸アピラテロン、TAK-700、TAK-683、TAK-448 など)又はアンドロゲン受容体を阻害する治験薬(BMS 641988 など)の投与を受けたことがある患者、又はこれらの治験薬の臨床試験に参加したことがある患者 ・MDV3100の臨床試験に以前参加したことがある患者 ・登録(Day1)の4週間以内にホルモン性の抗前立腺癌効果を示す可能性のある生薬及び/又は血清 PSA 値低下作用のある生薬(ノギリヤシを含む)を使用した患者、predonisone^{註)}/プレドニゾン換算で10mg/日を超える全身性ステロイド剤を使用した患者 など
<p>試験方法</p>	<p>エンザルタミド(160mg/日)群とプラセボ群に1:1の割合で無作為に割り付けた。エンザルタミドの投与は、投与中止基準に該当するまで経口投与した*。</p> <p>投与中止基準: 忍容できない毒性が発現、又は病勢進行(画像診断上の病勢進行、臨床的病勢進行又は骨関連事象)が確認され、かつ細胞障害性化学療法又は前立腺癌の治療を目的とするエンザルタミド以外の治験段階の薬剤を投与開始する。</p> <p>投与期間中は Week 49 までは4週間毎に、それ以降は12週間毎に患者の評価を行った。</p> <p>*なお、外科的去勢(両側除睾術)を実施していない患者には、GnRH アゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。</p>
<p>主要評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・全生存期間(OS) ・画像診断上の無増悪生存期間(rPFS)
<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・PSA 奏効割合(50%以上の低下)
<p>薬物動態評価項目</p>	<p>エンザルタミド及びその活性代謝物 M2(N-脱メチル体)のトラフ血漿中濃度</p>
<p>安全性評価項目</p>	<p>有害事象、臨床検査 など</p>

注)国内未承認

V. 治療に関する項目

[結果]

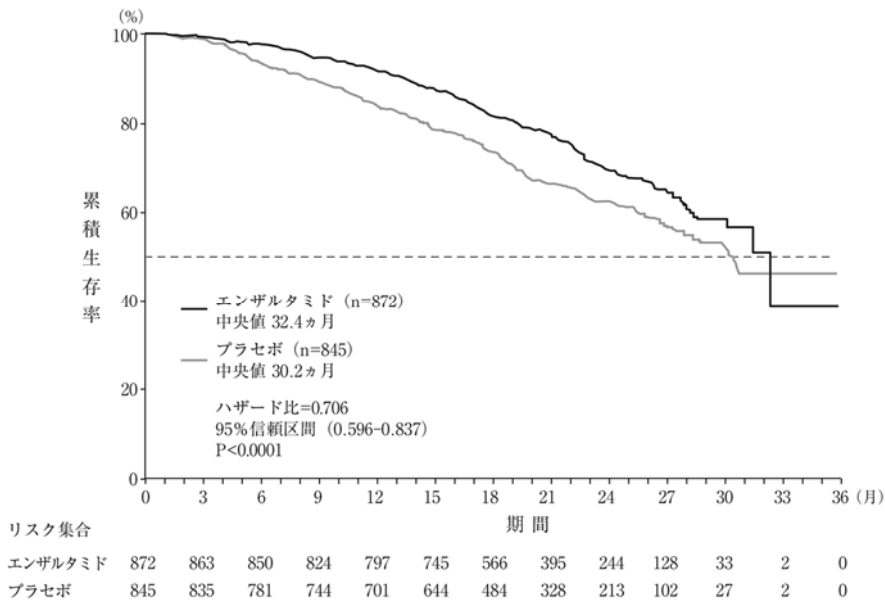
有効性

<主要評価項目>全生存期間(OS)

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、エンザルタミド群の241例(27.6%)、プラセボ群の299例(35.4%)に死亡が認められた。

エンザルタミド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%信頼区間:0.596~0.837、 p 値<0.0001、非層別ログランク検定)。OSの中央値は、エンザルタミド群で32.4ヵ月、プラセボ群で30.2ヵ月であった。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(エンザルタミド群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(エンザルタミド群22.2ヵ月、プラセボ群22.4ヵ月)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ヵ月後から認められ、長期間維持されていた。

国際共同第Ⅲ相試験[CL-0231]における全生存期間のKaplan-Meier曲線

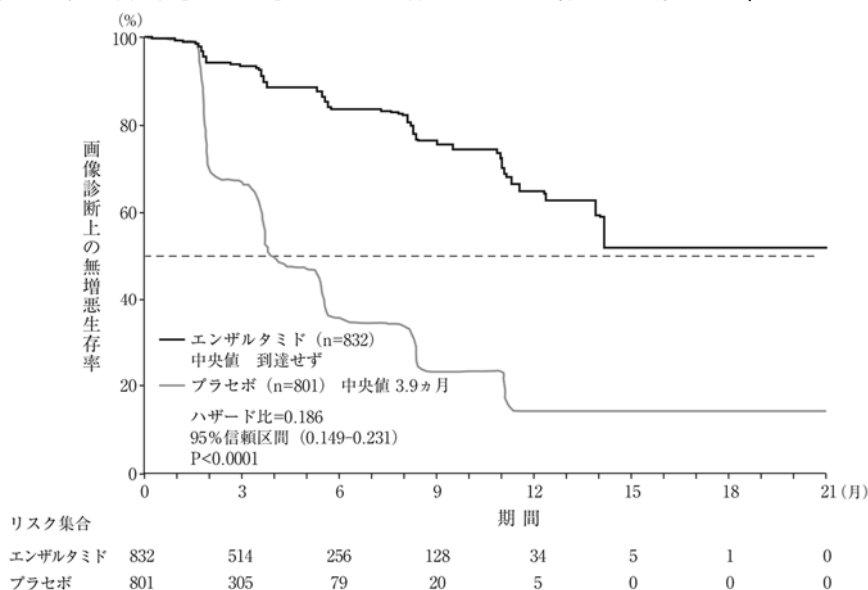


<主要評価項目>画像診断上の無増悪生存期間(rPFS)

画像診断上の無増悪生存期間は、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1,633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)はエンザルタミド群が118件(14.2%)、プラセボ群が321件(40.1%)の計439件であった。エンザルタミド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%信頼区間:0.149~0.231、 p 値<0.0001、非層別ログランク検定)。rPFSの期間の中央値は、エンザルタミド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ヵ月であった。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。

V. 治療に関する項目

国際共同第Ⅲ相試験[CL-0231]における画像診断上の無増悪生存期間のKaplan-Meier 曲線



国際共同第Ⅲ相試験[CL-0231]における独立中央判定機関による画像診断上の無増悪生存期間 (intent-to-treat 集団)

	エンザルタミド群 (n=832)	プラセボ群 (n=801)	エンザルタミド群 vs プラセボ群
rPFS の状況			
イベント ^a	118(14.2%)	321(40.1%)	
画像診断上の病勢進行	105(12.6%)	295(36.8%)	
骨の病勢進行が最初	36(4.3%)	111(13.9%)	
軟部組織の病勢進行が最初	66(7.9%)	168(21.0%)	
骨と軟部組織の病勢進行が同時	3(0.4%)	16(2.0%)	
画像診断上の病勢進行無の死亡	13(1.6%)	26(3.2%)	
観察打ち切り ^b	714(85.8%)	480(59.9%)	
rPFS の期間(月)^{b,c}			
観察打ち切り	714(85.8%)	480(59.9%)	
第一四分位数	9.5	1.9	
中央値(95%信頼区間)	NYR(13.8, NYR)	3.9(3.7, 5.4)	
第三四分位数	NYR	8.3	
p 値(非層別ログランク検定)			<0.0001
ハザード比(95%信頼区間) ^d			0.186 (0.149, 0.231)
Reverse Kaplan-Meier 法により推定した追跡調査期間の中央値(月)	5.4	3.6	

NYR : 到達せず

a: 画像診断上の病勢進行、又は治験薬投与中止後 168 日以内の原因を問わない死亡のどちらか早い方のイベントを基に集計した。

b: データカットオフ時点で rPFS イベントが発生しなかった患者については、撮像機器の変更、新規の抗腫瘍治療の開始、前立腺癌に対する放射線療法開始、骨関連事象の発現、治験薬投与の中止、及び 2 回以上連続した腫瘍評価の欠測が起きる前の画像診断上の病勢進行が認められなかった最後の評価日時点で打ち切りとした。

c: Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

d: ハザード比は投与群のみを共変量とする非層別 Cox 回帰モデルを用いて推定した。ハザード比が 1 より小さい場合に、エンザルタミド群の治療効果はプラセボ群よりも良好であることを示している。

V. 治療に関する項目

<副次評価項目>

エンザルタミド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%信頼区間: 0.303~0.403、p 値<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エンザルタミド群で 28.0 ヶ月、プラセボ群で 10.8 ヶ月であった。

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エンザルタミド群の計 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。エンザルタミド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%信頼区間: 0.610~0.844、p 値<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 ヶ月であった。

画像診断上の奏効割合ではエンザルタミド群の患者(58.8%)はプラセボ群(5.0%)と比較して高い奏効割合〔完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)〕を示した。CR を認めたのはエンザルタミド群が 19.7%に対しプラセボ群は 1.0%であり、PR を認めたのはエンザルタミド群が 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には有意な差があった(53.85%、95%信頼区間: 48.53~59.17%、p 値<0.0001、非層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

PSA 再燃までの期間では、エンザルタミドは PSA 再燃のリスクを有意に低下させた(ハザード比 0.169、95%信頼区間: 0.147~0.195、p 値<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エンザルタミド群が 11.2 ヶ月、プラセボ群が 2.8 ヶ月であった。

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エンザルタミド群で計 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 奏効割合には有意な差があった(74.51%、95%信頼区間: 71.45~77.57%、p 値<0.0001、非層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

国際共同第Ⅲ相試験[CL-0231]における主な副次評価項目の結果

評価項目	エンザルタミド群 (n=872)	プラセボ群 (n=845)	ハザード比(95%信頼区間) 又は奏効割合の差 (95%信頼区間)	p 値
最初の細胞障害性化学療法 開始、イベント数/n	308/872	515/845	0.349 (0.303, 0.403)	<0.0001
最初の骨関連事象、 イベント数/n	278/872	309/845	0.718 (0.610, 0.844)	<0.0001
画像診断上の奏効割合、 例数/n(%) ^a	233/396 (58.8%)	19/381 (5.0%)	53.85% (48.53, 59.17)	<0.0001
PSA 再燃、イベント数/n	532/872	548/845	0.169 (0.147, 0.195)	<0.0001
PSA 奏効割合(50%以上の低 下)、例数/n(%) ^b	666/854 (78.0%)	27/777 (3.5%)	74.51% (71.45, 77.57)	<0.0001

a : 治験担当医による標的、非標的及び新規病変の評価を基にした。

b : 3 週間以上間隔をあけて連続して測定し確定した。

薬物動態

定常状態(第 13 週)におけるエンザルタミド、活性代謝物 M2(N-脱メチル体)及びエンザルタミドと M2 の合計の最低血漿中濃度(C_{min})は、12.8±3.20µg/mL、13.0±3.58µg/mL 及び 25.7±5.30µg/mL であった。日本人患者と外国人患者を比較した結果、日本人患者では外国人患者と比べてわずかに高値を示したが、外国人患者の体重(平均±標準偏差: 86±16kg)は日本人患者(平均±標準偏差: 65±10kg)と比較して約 1.3 倍高値であったことを踏まえると、C_{min} の幾何平均比で認められたわずかな民族差は主に体重に起因するものと考えられた。日本人患者と外国人患者の薬物曝露量において、体重差に基づくと考えられる民族差が認められたものの、その差は小さく、臨床的な影響はないと考えられた。

V. 治療に関する項目

安全性

エンザルタミド群では、副作用は 871 例(日本人 28 例を含む)中 566 例(65.0%)に認められた。発現率が 10%以上の副作用は、疲労(25.3%)、ほてり(13.4%)及び悪心(13.3%)であった。

また、副作用の発現率は、日本人患者では、エンザルタミド群で 46.4%、プラセボ群で 33.3%であり、日本人以外の患者では、エンザルタミド群で 65.6%、プラセボ群で 50.6%であった。

重篤な有害事象の発現率はエンザルタミド群で 32.0%(279/871 例)、プラセボ群で 26.8%(226/844 例)であった。エンザルタミド群で 1%以上に認められた重篤な有害事象は、貧血(1.6%)、全身健康状態低下(1.6%)、肺炎(1.1%)、病的骨折(1.1%)、転移部痛(2.0%)、脊髄圧迫(3.2%)、尿閉(1.1%)であった。

エンザルタミドで認められている臨床的に最も重要な有害事象は痙攣発作であるが、本試験のエンザルタミド群においては、データカットオフ後に 1 例(0.1%)で痙攣発作が認められたのみであった。なお、プラセボ群ではデータカットオフまでに 1 例(0.1%)に痙攣発作が認められた。

② 遠隔転移を有する前立腺癌

国際共同第Ⅲ相試験 [CL-0335] ^{23,24)}

本試験は国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、遠隔転移を有する前立腺癌患者を対象に、画像診断上の無増悪生存期間(rPFS)に対するエンザルタミドの効果をプラセボと比較検討することを目的とした。

本試験において、遠隔転移を有する前立腺癌に対する、エンザルタミドの有効性が認められ、安全性についても新たな懸念は認められなかった。以下に試験の概要を示した。

試験デザイン	国際共同(日本を含むアジア、オセアニア、北米、南米、欧州及びイスラエルの 202 施設)、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験
対象	遠隔転移を有する前立腺癌患者 ^{注 1)} 1,150 例(投与例数 1,146 例、日本人 92 例含む) エンザルタミド群 574 例(投与例数 572 例、日本人 36 例含む)、 プラセボ群 576 例(投与例数 574 例、日本人 56 例含む) 注 1)遠隔転移を有する前立腺癌に対する治療歴(薬物療法、放射線療法又は手術)のない患者が対象とされた。ただし、下記の前治療は許容された。 (i)無作為化前の 3 ヶ月以内に開始されたアンドロゲン除去療法又は外科的去勢術(ただし、無作為化前に画像上の疾患進行及び血清 PSA 値の増加が認められない場合) (ii)無作為化の 4 週間までに実施された 1 コースの緩和的な放射線療法又は手術 (iii)無作為化前の 2 ヶ月以内に最終投与が完了した 6 サイクル以内のドセタキセル投与(ただし、ドセタキセル投与中及び投与後に疾患進行が認められない場合) (iv)上記(iii)の患者における、無作為化前の 6 ヶ月以内に開始されたアンドロゲン除去療法又は外科的去勢術(ただし、無作為化前に画像上の疾患進行及び血清 PSA 値の増加が認められない場合) (v)無作為化の 9 ヶ月前までに実施された、実施期間が 39 ヶ月間未満の術前・術後補助療法としてのアンドロゲン除去療法
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 組織学的又は細胞学的に adenocarcinoma(腺癌)であることが確認されており、神経内分泌分化や小細胞癌、印環細胞癌の形態を伴わない前立腺癌患者。フランス国内の参加患者に限り、組織学的診断を要件とした。 骨シンチグラフィ(骨病変の場合)により転移性前立腺癌であることが確認されている、若しくはコンピュータ断層撮影(CT)又は磁気共鳴画像法(MRI)(軟部組織病変の場合)により転移性病変が確認された患者。癌が所属骨盤リンパ節に局限している患者は適格としないこととした。 Day1 の無作為化以降、試験薬投与期間中に GnRH アゴニスト/アンタゴニストによるアンドロゲン除去療法(内科的去勢)を継続することができる、若しくは外科的去勢(両側除睾術)を受けている患者 ECOG PS がスクリーニング時に 0~1 の患者 試験担当医師の評価により、12 ヶ月以上の生存が期待できる患者 試験薬の嚥下が可能で、本試験で要求される手順を遵守することができる患者 など

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・転移性前立腺癌に対する薬物療法、放射線療法又は手術の既往がある患者 ・無作為化(Day1)の4週間以内に大手術を実施した患者 ・無作為化(Day1)の4週間以内に5α還元酵素阻害剤(フィナステリド、デュタステリド)を投与された患者 ・無作為化(Day1)の4週間以内にエストロゲン製剤、cyproterone^{注2)}又はアンドロゲン製剤を投与された患者 ・前立腺癌治療を目的として、無作為化(Day1)の4週間以内にプレドニゾロン換算で10mg/日を超える全身性ステロイド剤を投与された患者 ・無作為化(Day1)の4週間以内に、ホルモン性の抗前立腺癌効果を有する、かつ/又は血清PSA値の低下作用が認められる生薬を投与された患者 ・前立腺癌の治療のために、aminoglutethimide^{注2)}、ケトコナゾール、アピラテロン酢酸エステル又はエンザルタミドを過去に投与された患者、又はアンドロゲン受容体若しくはアンドロゲン合成を阻害する治験薬の臨床試験に参加した患者 ・無作為化(Day1)の4週間以内に治験薬を投与された患者 ・脳転移又は活動性の軟膜転移が確認されている、又は疑われる患者 ・治験担当医師が再発の可能性がほとんどないと判断した悪性腫瘍を除き、スクリーニングの3年以内に前立腺癌以外の浸潤癌の既往がある患者 ・スクリーニング期の臨床検査値において、好中球数が1,500/μL未満、血小板数が100,000/μL、又はヘモグロビンが10g/dL(6.2mmol/L)未満の患者(患者はスクリーニング期の血液学的検査の7日以内に成長因子の投与、又は28日以内に輸血を実施していないこと) ・スクリーニング期の臨床検査値において、総ビリルビンが基準上限値の1.5倍以上であり(ジルベール病患者を除く)、ALT又はASTが基準上限値の2.5倍以上である患者 ・スクリーニング期の臨床検査値において、血清クレアチニンが2mg/dL(177μmol/L)を超える患者 ・スクリーニング期の臨床検査値において、アルブミンが3.0g/dL(30g/L)未満である患者 ・痙攣発作、又は痙攣発作の前症状となる状態の既往を有する患者(皮質性脳卒中又は重大な脳損傷の既往、脳動静脈奇形等) ・無作為化(Day1)の12ヵ月以内に意識消失又は一過性脳虚血発作の既往がある患者 ・以下を含む、臨床的に重大な心血管疾患を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニングの6ヵ月以内の心筋梗塞 ・スクリーニングの3ヵ月以内の不安定狭心症 ・無作為化の3ヵ月以内に実施されたスクリーニングの心エコー法又は心臓スキャンマルチゲート収集法で左室駆出率が45%以上でない場合、ニューヨーク心臓協会(NYHA)心機能分類III又はIVのうっ血性心不全の合併又は既往 ・臨床的に重大な心室性不整脈の既往(持続性心室頻拍、心室細動、トルサード・ド・ポアント等) ・永久心臓ペースメーカーの埋め込み術を実施していない、第2度房室ブロック(Mobitz II型)又は第3度房室ブロックの既往 <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング期の収縮期血圧が86mmHg未満の低血圧 ・スクリーニング期の心電図が心拍数45bpm以下の徐脈 ・2回以上の血圧連続測定において、スクリーニング期の収縮期血圧が170mmHgを超える又は、拡張期血圧が105mmHgを超えるコントロール不良の高血圧 ・治験薬の吸収に影響する消化器疾患を有する患者 <p style="text-align: right;">など</p>
---------------	--

V. 治療に関する項目

試験方法	遠隔転移を有する前立腺癌患者を対象とし、1:1の割合でエンザルタミド群又はプラセボ群に無作為化した。 エンザルタミド 160mg(40mg カプセル 4 カプセル若しくは 40mg 錠 4 錠)又はプラセボを1日1回経口投与した。治験薬は、病勢進行、忍容できない毒性又はその他いずれかの中止基準に該当するまで服用した。 ※外科的去勢(両側除睾術)を実施していない患者には、GnRH アゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。
主要評価項目	・画像診断上の無増悪生存期間(rPFS)
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・全生存期間(OS) ・最初の症候性骨関連事象(SSE)が発現するまでの期間 ・去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)に至るまでの時間 ・QOL の低下が認められるまでの時間 ・排尿症状の悪化が認められるまでの時間 ・新規の抗腫瘍療法開始までの時間 ・血清 PSA 値の増加を認めるまでの時間 ・血清 PSA 値が検出限界未満の患者の割合 ・客観的奏効率(ORR) ・疼痛増悪までの時間
安全性評価項目	有害事象、臨床検査 など

注 2)国内未承認

[結果]

有効性

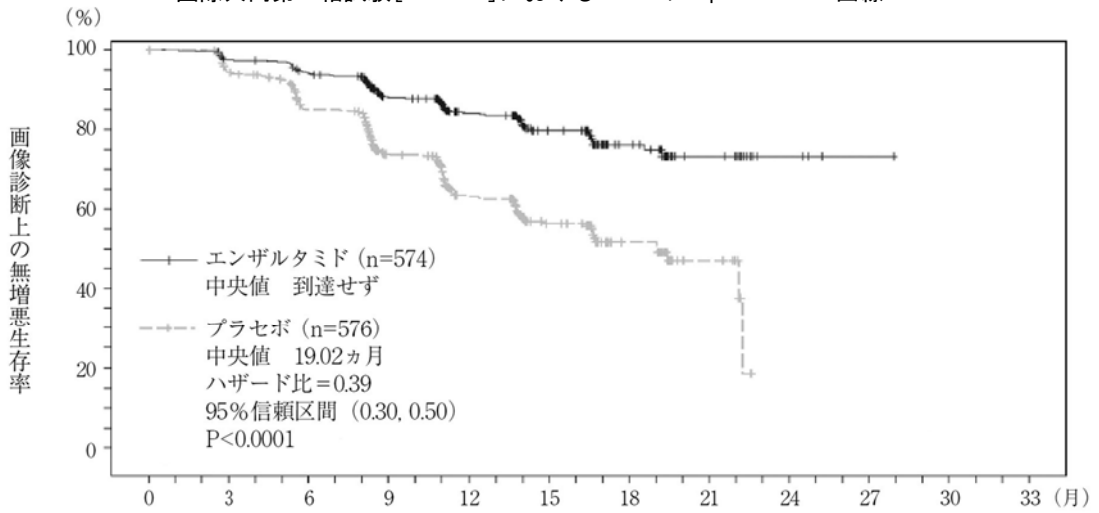
<主要評価項目>rPFS

rPFS は、無作為化から、独立中央判定機関(ICR)による画像診断上の病勢進行若しくは死亡(治験薬の投与中止後 24 週間以内の全ての死因による死亡)のうち、いずれか早く生じた方までの時間と定義し、最終解析は少なくとも 262 件の病勢進行のイベントが発現した時点で実施を計画した。

最終解析(解析イベント数 292 件)の結果、中央値はエンザルタミド群で到達せず、プラセボ群で 19.0 カ月であり、エンザルタミド群の rPFS はプラセボ群と比較して有意に延長した(ハザード比 0.39、95%信頼区間：0.30～0.50、p 値<0.0001、層別ログランク検定)。

V. 治療に関する項目

国際共同第Ⅲ相試験[CL-0335]における rPFS の Kaplan-Meier 曲線



リスク集合	期間											
エンザルタミド	574	516	493	370	256	144	62	23	4	1	0	0
プラセボ	576	511	445	314	191	106	39	10	0	0	0	0

国際共同第Ⅲ相試験[CL-0335]における rPFS (intent-to-treat 集団)

	エンザルタミド群 (n=574)	プラセボ群 (n=576)
イベント、例数(%) ^a	91(15.85)	201(34.90)
Kaplan-Meier 法による推定(月)		
第一四分位数	18.6	8.5
中央値(95%信頼区間) ^b	NR	19.0(16.59 22.24)
第三四分位数	NR	22.2
12ヵ月における無イベント率	0.8416	0.6318
治療法による比較(エンザルタミド群 vs プラセボ群)		
p 値(層別ログランク検定) ^c	<0.0001	
ハザード比(95%信頼区間) ^d	0.39(0.30, 0.50)	
rPFS イベントの内訳 ^e		
画像診断上の病勢進行	79(13.76)	188(32.64)
試験薬投与中止後 24 週間以内の死亡	12(2.09)	13(2.26)
観察打ち切り ^a	483(84.15)	375(65.10)

データカットオフ日: 2018年10月14日

NR: 到達せず

a: ICRにより判定された画像診断上の病勢進行、又は試験薬投与中止後24週間以内の原因を問わない死亡のどちらか早い方のイベントを基に集計した。イベント発生までの日数は、無作為化の日から最初の進行イベント発生の日までとした。データカットオフ時点で rPFS イベントが発生しなかった患者については、カットオフ日前の、画像診断上の病勢進行が認められなかった最後の評価日時点で打ち切りとした。

b: Brookmeyer and Crowley 法により算出した。

c: 層別因子は、疾患の程度(low volume、high volume)及び前立腺癌に対するドセタキセルによる過去の治療有無とした。

d: ハザード比と95%信頼区間は、ドセタキセルによる過去の治療歴と疾患の程度によって層別化されたCox回帰モデルに基づく。

e: 無作為化された患者の総数に対する割合を算出した。

V. 治療に関する項目

<主な副次評価項目>

・血清 PSA 値の増加

血清 PSA 値の増加が認められた患者は、エンザルタミド群で 45 例(7.84%)、プラセボ群で 189 例(32.81%)であった。エンザルタミド群の血清 PSA 値増加のリスクは、プラセボ群に対し有意に低かった(ハザード比：0.19、95%信頼区間：0.13~0.26、 p 値<0.0001、層別ログランク検定)。

・新規の抗腫瘍療法開始までの時間

新規の抗腫瘍療法が開始された患者は、エンザルタミド群で 46 例(8.01%)、プラセボ群で 133 例(23.09%)であった。エンザルタミド群の新規の抗腫瘍療法を開始するリスクは、プラセボ群に対し有意に低かった(ハザード比：0.28、95%信頼区間：0.20~0.40、 p 値<0.0001、層別ログランク検定)。

・血清 PSA 値が検出限界未満の患者の割合

ベースライン時に血清 PSA 値が検出可能であった患者のうち、治験薬投与期間中の血清 PSA 値が検出限界未満(<0.2ng/mL)であった患者は、エンザルタミド群で 348 例(68.1%)、プラセボ群で 89 例(17.6%)であった。エンザルタミド群の血清 PSA 値が検出限界未満の患者の割合は、プラセボ群に対し有意に高く、投与群間の差は 50.5%であった(95%信頼区間：45.3%~55.7%、 p 値<0.0001、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

・客観的奏効率(ORR)

ICR 判定でベースライン時に測定可能な病変を有していた患者は、エンザルタミド群で 177 例、プラセボ群で 182 例であった。ICR 判定での ORR は、エンザルタミド群で 147 例(83.1%)、プラセボ群で 116 例(63.7%)であり、投与群間の差は 19.3%(95%信頼区間：10.4%~28.2%)であった。エンザルタミド群の ORR は、プラセボ群に対し有意に高かった(p 値<0.0001、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

・排尿症状悪化が認められるまでの時間

排尿症状の悪化が認められた患者は、エンザルタミド群で 184 例(32.06%)、プラセボ群で 201 例(34.90%)であった。エンザルタミド群の排尿症状の悪化が認められるまでの時間は、プラセボ群に対し有意差は認められなかった(ハザード比：0.88、95%信頼区間：0.72~1.08、 p 値=0.2162、層別ログランク検定)。

・OS

OS の中間解析時の死亡イベント数は、合計 84 例であり、最終解析に必要とされる死亡イベント数 342 件の 24.6%であり、エンザルタミド群で 39 例(6.79%)、プラセボ群で 45 例(7.81%)であった。プラセボ群に対するエンザルタミド群の死亡イベントのハザード比は 0.81(95%信頼区間：0.53~1.25)であり、有意差は認められなかった(p 値=0.3361、層別ログランク検定)。

V. 治療に関する項目

国際共同第Ⅲ相試験[CL-0335]における主な副次評価項目の結果

評価項目	エンザルタミド群 (n=574)	プラセボ群 (n=576)	ハザード比(95%信頼区間)又は奏効割合の差 (95%信頼区間) ^a	p 値 ^a
血清 PSA 値の増加を認めるまでの時間 ^b イベント数(%)	45(7.84)	189(32.81)	0.19 (0.13, 0.26)	<0.0001
新規の抗腫瘍療法開始までの時間 ^c イベント数(%)	46(8.01)	133(23.09)	0.28 (0.20, 0.40)	<0.0001
血清 PSA 値の検出限界未満の割合(<0.2ng/mL) イベント数/ベースラインの例数(%)	348/511 (68.1)	89/506 (17.6)	50.5% (45.3, 55.7)	<0.0001 ^d
ORR ^e 例数/ベースラインで病変測定した例数(%)	147/177 (83.1)	116/182 (63.7)	19.3% (10.4, 28.2)	<0.0001 ^d
排尿症状の悪化が認められるまでの時間 イベント数(%)	184 (32.06)	201 (34.90)	0.88 (0.72, 1.08)	0.2162
OS ^f イベント数(%)	39 (6.79)	45 (7.81)	0.81 (0.53, 1.25)	0.3361

データカットオフ日：2018年10月14日

- a：ハザード比と95%信頼区間は、ドセタキセルによる過去の治療歴と疾患の程度によって層別化されたCox回帰モデルに基づく。血清PSA値の検出限界未満の割合及びORRの95%信頼区間は正確な二項分布に基づいたClopper-Pearson法で算出した。その他のp値は層別ログランク検定(両側)に基づく。層別ログランク検定における層別因子は、疾患の程度(low volume, high volume)及び前立腺癌に対するドセタキセルによる過去の治療有無とした。
- b：PSA値がnadir値(ベースライン以降に認められたPSA値の最低値又はベースライン値)から25%以上増加し、かつ絶対値として2ng/mL以上に増加したときを血清PSA値の増加と定義し、無作為化から血清PSA値の増加を認めるまでの時間として評価した。なお、PSA値の増加は、少なくとも3週間以上の間隔で実施した連続する2回の測定値によって確認した。
- c：無作為化以降、前立腺癌に対する抗腫瘍療法が最初に施行された日に基づく。
- d：ドセタキセルによる過去の治療歴と疾患の程度により層別化されたCochran-Mantel-Haenszel検定による。
- e：ベースライン時に測定可能な軟部組織病変を有する患者のみを対象とし、RECIST(ver.1.1)の基準により軟部組織病変においてCR(完全奏効)又はPR(部分奏効)が認められた患者の割合をORRとして評価した。
- f：データカットオフ時点で、死亡が判明している患者の数。解析は有意水準0.0000054で行った。

安全性

副作用はエンザルタミド群で572例(日本人36例を含む)中303例(53.0%)に認められた。主な副作用(10%以上)は、ほてり(20.5%)及び疲労(14.9%)であった。

重篤な有害事象の発現率は、エンザルタミド群で18.2%(104/572例)、プラセボ群で19.5%(112/574例)であった。エンザルタミド群で0.5%以上に発現し、かつプラセボ群に比べ発現割合が2倍以上高かった事象は、悪性新生物進行(エンザルタミド群1.0%、プラセボ群0.5%)、血尿(エンザルタミド群0.7%、プラセボ群0.3%)及び失神(エンザルタミド群0.5%、プラセボ群0%)であった。

V. 治療に関する項目

<参考>

海外第Ⅲ相試験(医師主導試験) [ANZUP 1304] ^{25,26)}

本試験は海外第Ⅲ相無作為化非盲検実薬対照試験で、転移を有する前立腺癌の男性患者^{注)}を対象に、一次治療のアンドロゲン除去療法 [GnRH アゴニスト/アンタゴニスト又は外科的去勢(両側除睾術)] と併用したときのエンザルタミドの有効性を、OS(全生存期間)において、従来の非ステロイド性抗アンドロゲン剤(NSAA)と比較検討することを目的とした。

本試験において、転移を有する前立腺癌に対するエンザルタミドの有効性が認められ、安全性についても新たな懸念は認められなかった。以下に試験の概要を示した。

注)承認された効能又は効果とは異なる。

試験デザイン	オーストラリア、ニュージーランド、カナダ、アイルランド、英国及び米国の 83 施設、無作為化、多施設共同、非盲検、群間比較試験
対象	<p>転移を有する前立腺癌患者^{注 1,2)}1,125 例(投与例数 1,121 例) エンザルタミド群 563 例(投与例数 563 例)、 NSAA 群 562 例(投与例数 558 例)</p> <p>注 1)前立腺癌に対する薬物療法歴のない患者が対象とされた。ただし、下記の前治療は許容された。</p> <p>(i)無作為化前の 12 週以内に開始されたアンドロゲン除去療法又は外科的去勢術(ただし、無作為化前に血清 PSA 値の増加が認められない場合)</p> <p>(ii)無作為化の 12 ヶ月前までに実施された、実施期間が 24 ヶ月間以内の術後補助療法としてのアンドロゲン除去療法</p> <p>(iii)無作為化前に完了した 2 サイクル以内のドセタキセル投与</p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・以下のいずれかの条件を満たす 18 歳以上の転移性前立腺の adenocarcinoma(腺癌)の男性患者 ・転移部位の生検で、組織病理学的又は細胞病理学的に前立腺の腺癌であることが確認されている患者 ・経直腸的超音波ガイド下生検、根治的前立腺摘除術又は経尿道的前立腺切除術で前立腺の腺癌であることが組織病理学的に確認されており、転移病変が前立腺癌と一致する患者 ・前立腺癌の特徴的な転移病変(骨、骨盤リンパ節又は大動脈周囲リンパ節)があり、血清 PSA 値が 20ng/mL 超の患者 ・RECIST(ver.1.1)で規定された標的病変又は非標的病変がある患者 ・十分な骨髄機能がある患者：ヘモグロビンが 10g/dL(100g/L)以上、白血球数が 4,000/μL ($4.0 \times 10^9/L$)以上及び血小板数が 100,000/μL ($100 \times 10^9/L$)以上 ・十分な肝機能がある患者：ALT が基準上限値の 2 倍未満、ビリルビンが基準上限値の 1.5 倍未満(ビリルビンが基準上限値の 1.5~2 倍の場合、抱合型ビリルビンの測定を必要とした)。肝転移がある患者は ALT が基準上限値の 5 倍未満とした。 ・十分な腎機能がある患者：クレアチニンクリアランス(Cockcroft-Gault 式で算出)が 30mL/min 超 ・ECOG PS が 0~2 の患者。PS が 2 の患者は、その悪化が転移性前立腺癌によるものであった場合、参加可能とした。 ・無作為化後 7 日以内に治験薬投与が計画されており、実際にできる患者 <p style="text-align: right;">など</p>

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重大な肉腫、紡錘細胞又は神経内分泌小細胞を伴う前立腺癌の患者 ・ 以下の既往歴がある患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 痙攣発作又は痙攣発作の前症状となる状態(例：前皮質性脳卒中又は重大な脳損傷) ・ 無作為化前の12ヵ月以内に発現した意識消失又は一過性脳虚血発作 ・ 3ヵ月前以内に発現した以下の重大な心血管疾患 心筋梗塞、不安定狭心症、うっ血性心不全(ニューヨーク心臓協会心機能分類II以上)、不整脈(NCI-CTCAE Grade 2 超)又は血栓塞栓性イベント(深部静脈血栓症、肺塞栓症)。安定した抗凝固療法に対して安定した慢性心房細動は許容された。 ・ 余命が12ヵ月未満の患者 ・ 無作為化前の5年以内に、別の悪性腫瘍の既往歴がある患者(非黒色腫性の皮膚癌、十分に治療された筋層非浸潤性の膀胱尿路上皮癌([Tis、Ta及びlow grade T1の癌]を除く) ・ 治験実施計画書に記載された手順を、合理的な安全性をもって実行できなくなるような重度の感染症を含む合併症がある患者 HIV感染患者は、エンザルタミドとの併用に影響がない抗レトロウイルス薬によってコントロールされている場合、除外しなかった。 ・ 以下の場合を除く、前立腺癌に対するアンドロゲン除去療法(両側除睾術を含む)の治療歴がある患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 無作為化前12週間以内に開始され、血清PSA値が安定又は減少している場合。12週間の起点は抗アンドロゲン剤の初回経口投与、GnRHアゴニスト/アンタゴニストの初回投与又は外科的去勢のいずれかの最も早い時期とした。 ・ 補助療法について、無作為化前の12ヵ月より前に完了し、ホルモン療法の総期間が24ヵ月を超えない場合。デポ製剤に関して、ホルモン療法は初回投与時に治療開始と判断され、次の投与が必要となったときに完了と判断された(例：ゴセレリン酢酸塩デポ10.8mgの最終投与から12週間後)。 ・ 前立腺癌に対して細胞毒性のある化学療法の治療歴がある患者。ただし、転移病変に対する2サイクルまでのドセタキセルによる化学療法は許容した。 ・ 前立腺癌又は他の疾患の治療のために、他の臨床試験に参加し治験薬が投与された患者 <p style="text-align: right;">など</p>
<p>試験方法</p>	<p>エンザルタミド群又は従来のNSAAを投与する群のいずれかに患者を無作為に割り付け、エンザルタミド160mg(40mgカプセル4カプセル)を1日1回、又は従来のNSAA(ピカルタミド50mgを1日1回、nilutamide^{注2)}150mgを1日1回、又はフルタミド250mgを1日3回)を経口投与した。治験薬は、病勢進行又は投与中止に至る毒性が認められるまで投与を継続した。</p> <p>※外科的去勢(両側除睾術)を実施していない患者には、GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。</p>
<p>主要評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ OS
<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ PSA値無増悪生存期間(PCWG2に基づく) ・ 臨床的無増悪生存期間(画像診断、症状、徴候) ・ 健康関連の生活の質(QLQ-C30、QLQ-PR25及びEQ-5D-5L) ・ 健康アウトカムと費用の関係(増分費用効果比)
<p>安全性評価項目</p>	<p>有害事象</p>

注2)国内未承認

V. 治療に関する項目

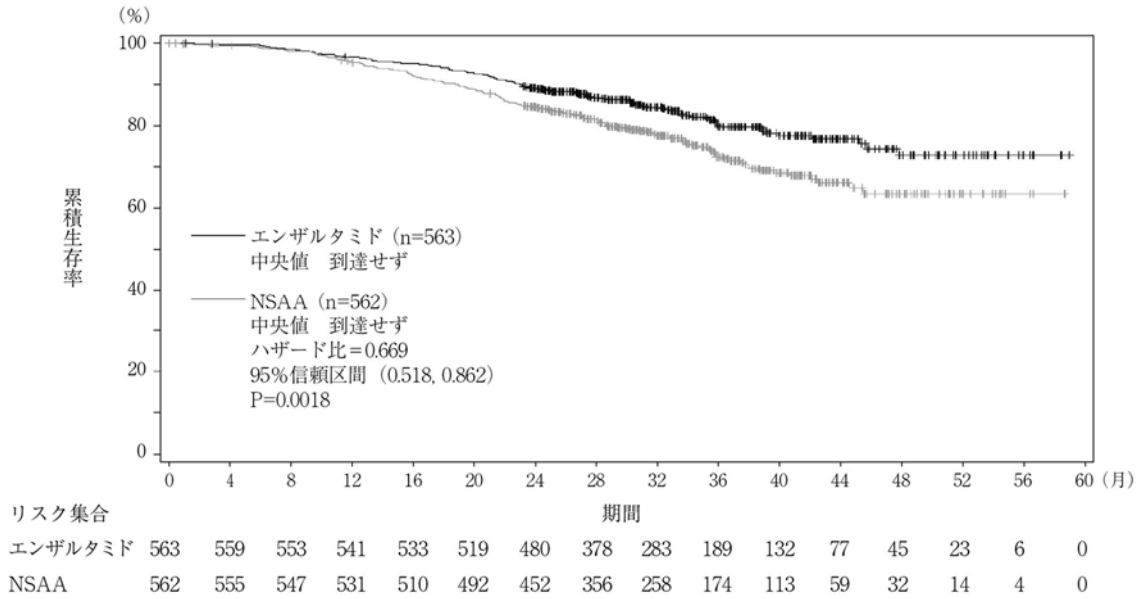
[結果]

有効性

<主要評価項目>OS

OS の中間解析(目標イベント数である 470 イベントのうち、245 イベントが発生した時点)の結果、中央値(累積生存率が 50%になる時の期間)には両群ともに到達しなかったが、エンザルタミド群では、NSAA 群と比べて約 33%死亡リスクが減少し、有意差が認められた(ハザード比 0.669、95%信頼区間：0.518 ~0.862、p 値=0.0018、非層別ログランク検定)。36 ヶ月時点の生存割合は、エンザルタミド群で 79.7%、NSAA 群で 72.4%であった。両群の Kaplan-Meier 曲線の乖離は、無作為化後約 12 ヶ月からみられ、維持された。

海外第Ⅲ相試験[ANZUP1304]における OS の Kaplan-Meier 曲線



V. 治療に関する項目

海外第Ⅲ相試験 [ANZUP1304]における全生存期間(中間解析)(intent-to-treat 集団)

	エンザルタミド群 (n=563)	NSAA 群 (n=562)
死亡、例数(%)	102(18.1)	143(25.4)
データカットオフ日までの観察打ち切り、 例数(%)	461(81.9)	419(74.6)
全生存期間の Kaplan-Meier 法による推定(月)		
第一四分位数(95%信頼区間)	45.73(38.83, NE)	34.79(30.82, 37.62)
中央値(95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
第三四分位数(95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
治療法による比較(エンザルタミド群 vsNSAA 群)		
非層別解析		
ハザード比(95%信頼区間) ^a	0.669(0.518 0.862)	
p 値(両側、ログランク検定)	0.0018	
層別解析 ^b		
ハザード比(95%信頼区間) ^c	0.675(0.522 0.870)	
p 値(両側、ログランク検定)	0.0008	
全生存割合、%(95%信頼区間) ^d		
12 カ月	96.6(94.7, 97.8)	95.7(93.6, 97.1)
24 カ月	89.1(86.2, 91.4)	84.7(81.4, 87.4)
36 カ月	79.7(75.4, 83.3)	72.4(67.8, 76.4)
追跡期間の中央値(月)	33.68	33.84
全群を統合した追跡期間の中央値(月)	33.84	

データカットオフ日：2019年2月28日

NE：到達せず

a：Cox 回帰モデルに基づく。ハザード比が1より小さい場合、エンザルタミド群の効果が上回るとした。

b：層別因子は、疾患の程度(高、低)、計画された早期ドセタキセルの使用(はい、いいえ)、再吸収抑制療法の使用(はい、いいえ)、成人併存疾患評価スコア(0 から 1、2 から 3)及び地域(ヨーロッパ、オーストラリア/ニュージーランド、北米)。患者が無作為化時に誤って層別化された場合、施設で修正された電子症例報告書のデータを解析に使用した。

c：層別化因子を共変量として含む、調整された Cox モデルに基づく。ハザード比が1より小さい場合、エンザルタミド群の効果が上回るとした。

d：生存率と95%信頼区間は、Kaplan-Meier 法及び Greenwood の公式により推定した。

安全性

有害事象は、エンザルタミド群で 563/563 例(100%)、NSAA 群で 548/558 例(98.2%)に認められた。いずれかの投与群で20%以上の患者にみられた有害事象は、疲労(エンザルタミド群及びNSAA 群でそれぞれ82.6%及び65.1%)、ほてり(71.8%及び64.7%)、背部痛(31.3%及び27.6%)、関節痛(27.9%及び24.0%)、末梢性感覚ニューロパチー(27.9%及び20.8%)、疼痛(25.0%及び19.9%)、悪心(24.3%及び14.9%)、便秘(22.9%及び19.4%)、高血圧(22.0%及び12.9%)、不眠症(21.3%及び15.9%)、頻尿(21.3%及び18.3%)、下痢(20.1%及び18.5%)であった。重篤な副作用はエンザルタミド群563例中17例(3.0%)に認められた。2例以上に認められた重篤な副作用は、痙攣発作(0.9%)、高血圧(0.5%)及び疲労(0.4%)であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

イクスタンジカプセル市販直後調査

調査実施期間：2014年5月23日～11月22日

調査対象医療機関数：病院 1,357 施設、診療所 403 施設

副作用の収集状況：市販直後調査実施期間中に収集された副作用は 749 例(1,172 件)であり、副作用の器官別大分類別収集状況は、「一般・全身障害および投与部位の状態」251 例(272 件)が最も多く、次いで「胃腸障害」209 例(251 件)、「代謝および栄養障害」170 例(171 件)であった。主な副作用は、食欲減退 163 件、悪心 130 件、倦怠感 124 件、疲労 64 件、嘔吐 47 件等。また、重篤な副作用は 279 例(416 件)であり、器官別大分類別の内訳は、「一般・全身障害および投与部位の状態」70 例(79 件)、「胃腸障害」51 例(70 件)、「代謝および栄養障害」64 例(65 件)等であった。

イクスタンジ長期特定使用成績調査 [XTA001] (終了)²⁷⁾

試験の目的	本剤長期使用時の安全性及び有効性について確認するとともに、重点調査項目として痙攣発作について検討した。
調査方式	中央登録方式
症例数	287施設、1,012症例(調査予定症例数：900症例)
調査期間	2014年12月～2018年11月
調査項目	患者背景、本剤の投与状況 安全性：副作用(報告医師の判定によって本剤との因果関係が否定されなかった有害事象)、重要な特定されたリスク(痙攣発作) 有効性：投与開始時からのPSA変化率、並びにPSA奏効割合(投与開始時から30、50及び90%以上のPSA値低下を達成した症例の割合)、投与2年時点までの累積PSA無増悪率及び累積生存率
主な調査結果	安全性： 安全性解析対象症例1,006例中361例(35.9%)に528件の副作用が認められた。主な副作用(2%以上)を事象別にみると、倦怠感124件(12.3%)、食欲減退89件(8.9%)、悪心24件(2.4%)及び疲労23件(2.3%)であった。重篤な副作用は70例(7.0%)に99件が認められ、最も多く認められた重篤な副作用は食欲減退(16件)であった。また痙攣発作の副作用は2例(0.2%)に認められた。 痙攣発作を発現した症例数は2例であり、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。 有効性： PSA奏効解析対象症例870例におけるPSA30%奏効割合(投与開始時から30%以上のPSA値低下)は66.0%であり、PSA50%奏効割合(投与開始時から50%以上のPSA値低下)は54.9%であり、PSA90%奏効割合(投与開始時から90%以上のPSA値低下)は25.6%であった。また投与開始時点で転移を有していた症例591例でのPSA無増悪期間の中央値(Kaplan-Meier法による推定値)は、全例で129日であった。全生存期間解析対象症例1,006例における投与2年時点の累積生存率は59.6%であった。

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] (実施中)

ビカルタミドとアンドロゲン除去療法による 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+ADT の併用療法とフルタミド+ADT の併用療法の有効性と安全性を比較検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビカルタミド、フルタミド、クロルマジノン酢酸エステル

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

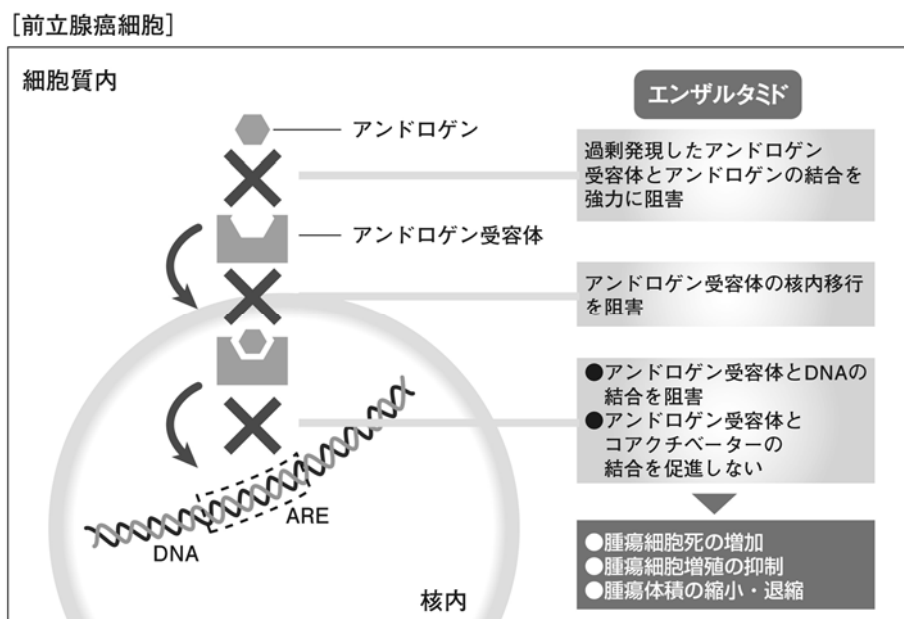
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{28~30)}

エンザルタミド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、エンザルタミドは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。更に核内では、ARと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、エンザルタミドは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。

エンザルタミドの作用機序⁴⁾



(2) 薬効を裏付ける試験成績

エンザルタミドによるARのシグナル伝達阻害作用の検討は、アンドロゲン感受性ヒト前立腺癌細胞(LNCaP)及び去勢抵抗性前立腺癌細胞(LNCaP/AR、W741C-LNCaP、VCaP)を用いて実施した。また、AR依存性遺伝子転写の検討には、ARが細胞質から核に移行する際にアンドロゲン刺激を必要としないが、遺伝子転写の際にはアンドロゲンが必須となるVP16-AR、Cos-7細胞を用いた。更に、アンドロゲンとして主にジヒドロテストステロン(DHT)、R1881(合成アンドロゲン)を用いた。

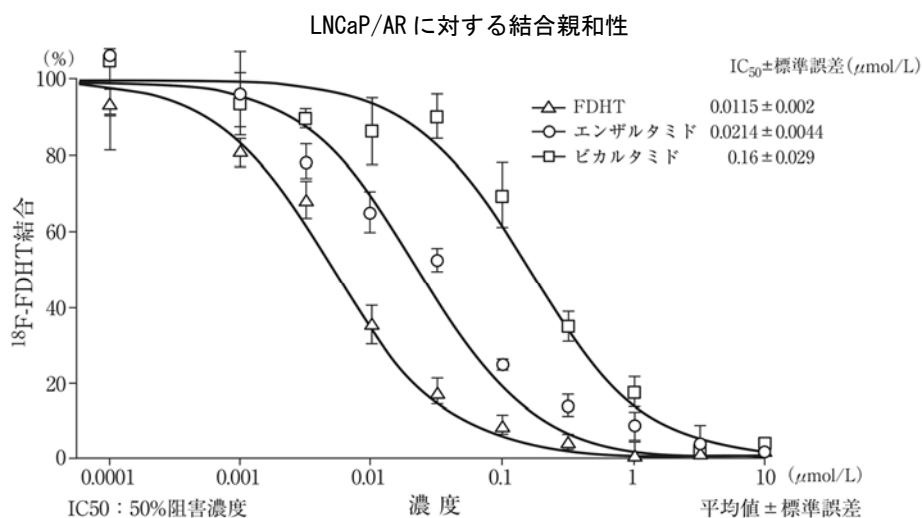
1) ARシグナル伝達阻害作用

① ARへのアンドロゲン結合阻害作用 (*in vitro*)⁴⁾

ヒト野生型ARを過剰発現させたLNCaP/AR細胞を用いて、 16β -[^{18}F]-フルオロ-5 α -ジヒドロテストステロン(^{18}F -FDHT)との結合置換実験により、エンザルタミドのARに対する結合親和性を検討した。

エンザルタミドはARへのアンドロゲンの結合を抑制し、 IC_{50} 値は $0.0214\mu\text{mol/L}$ であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

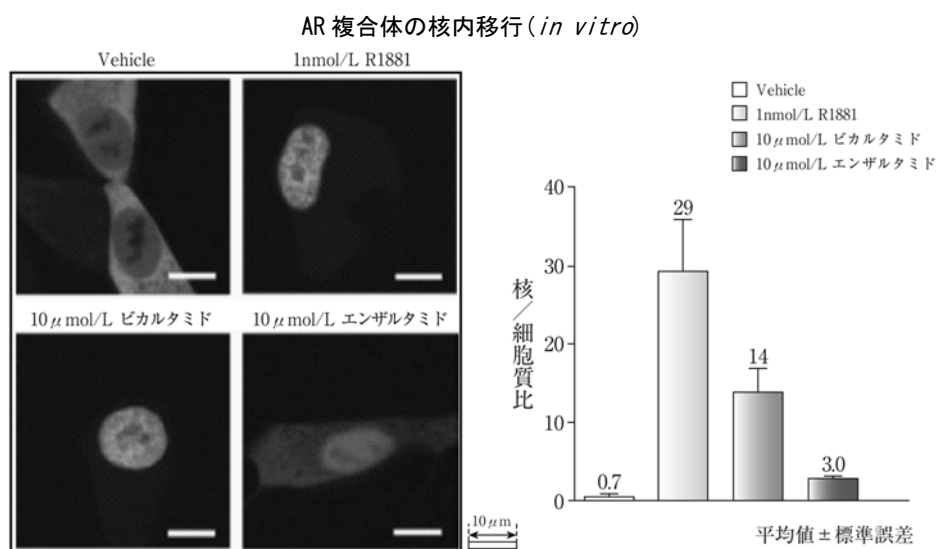


② AR 核内移行阻害作用 (*in vitro*)⁴⁾

AR と黄色蛍光蛋白質の複合体(AR-EYFP)を導入した LNCaP 細胞(内因性に T877A 変異 AR を有する前立腺癌細胞)を用いて、AR の存在部位を共焦点顕微鏡によって画像解析することにより、AR 核内移行に対するエンザルタミドの阻害作用を検討した。

アンドロゲン非存在下(Vehicle)では、AR は核内よりも細胞質に多く存在しているが(核内の濃度 : 細胞質の 0.7 倍)、合成アンドロゲン(R1881)が結合して活性型 AR となることで核内に移行することが確認された(細胞質の 29 倍)。

エンザルタミドは AR に結合し、AR が活性型になることを阻害することにより、AR の核内移行を阻害することが明らかとなった。



③ AR と DNA の結合阻害作用

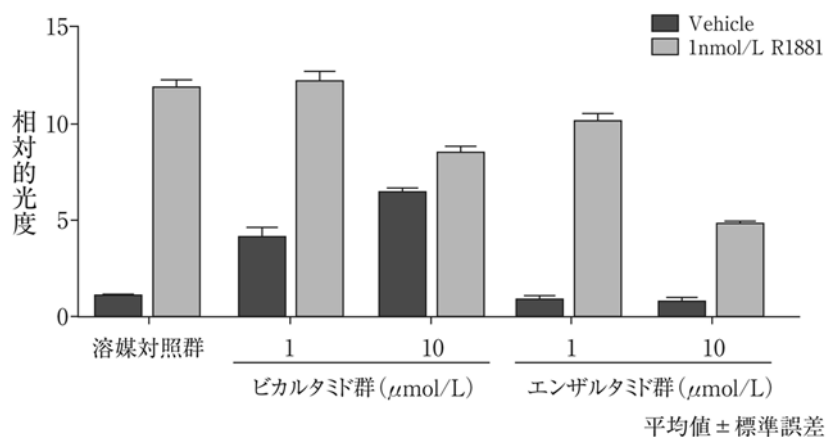
• AR 依存性遺伝子発現誘導(*in vitro*)⁴⁾

VP16-AR^{*}を導入した 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 の結合に対するエンザルタミドの阻害作用を検討した。

合成アンドロゲンである R1881 は、ルシフェラーゼ発光を亢進させたが、エンザルタミドは R1881 による発光亢進を抑制した。このことから、エンザルタミドは AR と DNA の結合を阻害すると考えられた。また、アンドロゲン非存在下でルシフェラーゼ発光を誘導しなかったことから、エンザルタミドは AR に対しアゴニスト活性を持たないことが示された。

VI. 薬効薬理に関する項目

AR 依存性ルシフェラーゼ発光誘導



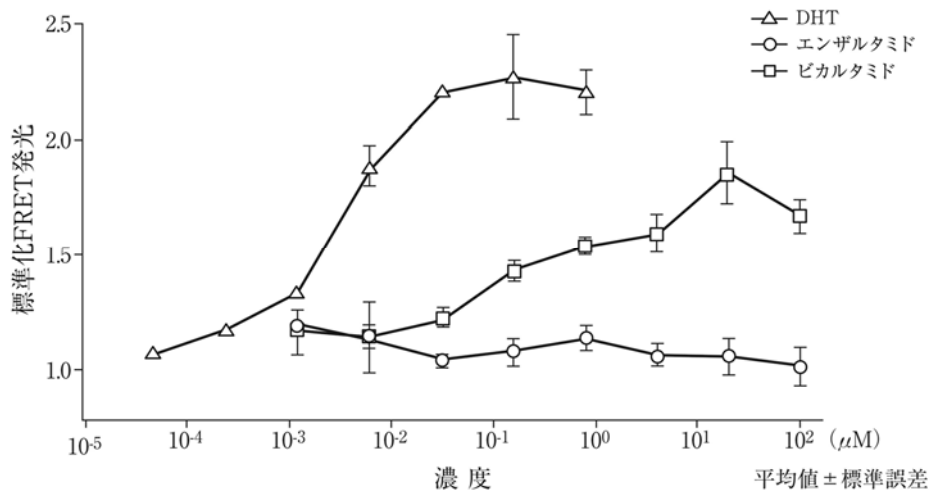
※VP16-AR：アンドロゲン非存在下でも AR の核内移行が起こり、更に核内移行した AR と DNA が結合した際、ルシフェラーゼ発光を誘導する。

・ AR とコアクチベーターとの結合(*in vitro*)⁴⁾

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)との結合に対するエンザルタミドの作用を、蛍光共鳴エネルギー転移(FRET)アッセイを用いて検討した。

エンザルタミドは 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明らかとなった。

AR とコアクチベーターとの結合

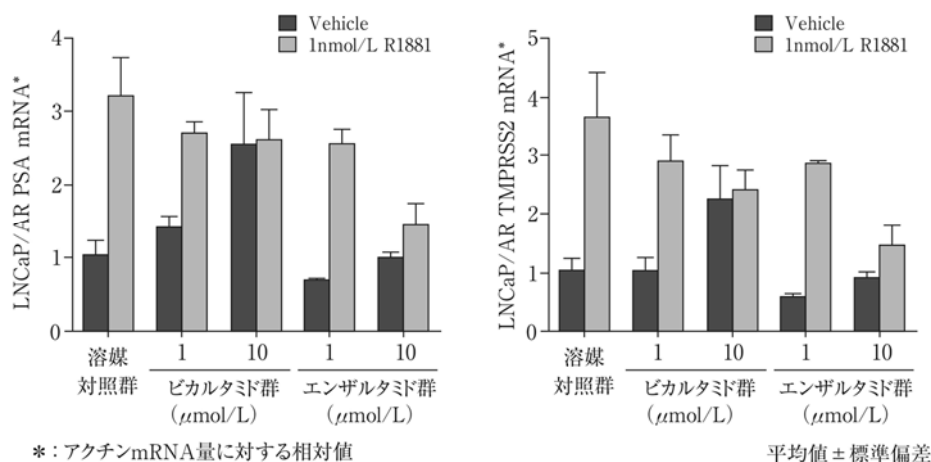


・ AR 標的遺伝子の発現量(*in vitro*)⁴⁾

ヒト野生型 AR を過剰発現させた LNCaP/AR 細胞を用いて、AR の標的遺伝子である PSA と TMPRSS2 の mRNA 発現量を測定し、AR 標的遺伝子の転写活性に対するエンザルタミドの阻害作用を検討した。合成アンドロゲンである R1881 は、AR 標的遺伝子の発現を増加させたが、エンザルタミド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、エンザルタミドは AR アゴニスト活性を持たないことが示された。

VI. 薬効薬理に関する項目

AR 標的遺伝子の遺伝子発現量



*: アクチンmRNA量に対する相対値

平均値±標準偏差

※TMPRSS2: 膜貫通プロテアーゼ、セリン2型

2) 前立腺癌細胞増殖抑制作用

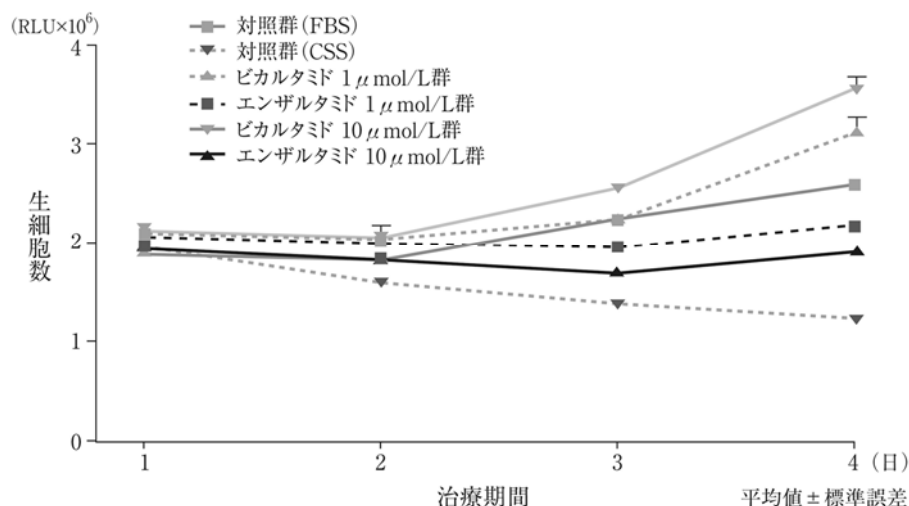
① 前立腺癌細胞増殖抑制作用

・ FBS 存在下での前立腺癌細胞増殖に対する作用(*in vitro*)⁴⁾

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エンザルタミドの抑制作用を検討した。

エンザルタミド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。

FBS 存在下での前立腺癌細胞増殖に対する作用



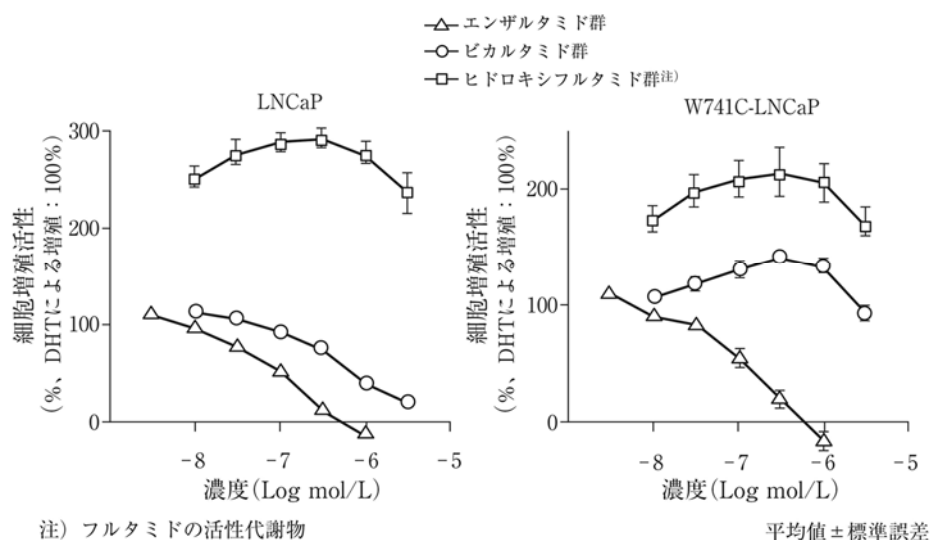
・ DHT 存在下での前立腺癌細胞増殖に対する作用(*in vitro*)³¹⁾

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、DHT 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エンザルタミドの抑制作用を検討した。

エンザルタミドは 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。

VI. 薬効薬理に関する項目

DHT 存在下での前立腺癌細胞増殖に対する作用

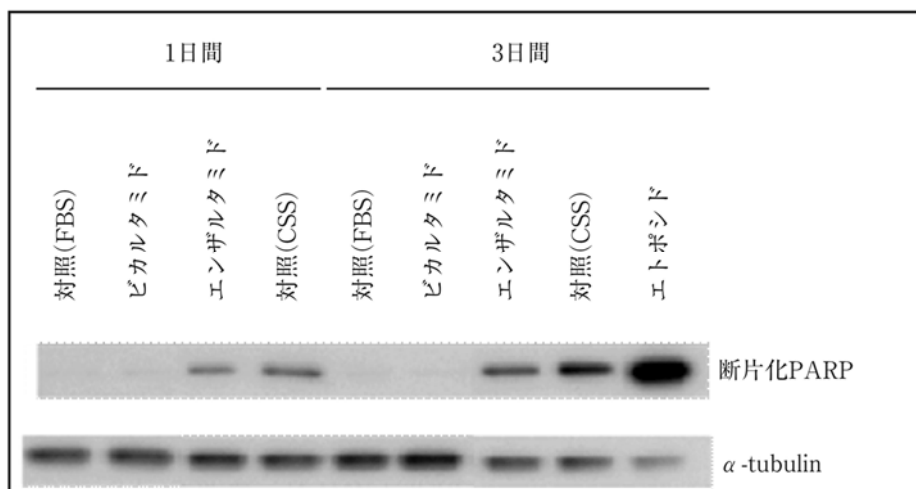


② アポトーシス誘導作用 (*in vitro*)^{4, 32)}

VCaP 細胞を用いて、アポトーシスの指標となる断片化 PARP(ポリアデノシン二リン酸リボースポリメラーゼ)を測定し、エンザルタミドのアポトーシス誘導作用を検討した。

エンザルタミドは、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、エンザルタミドによる 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。

PARP 断片化に対する作用



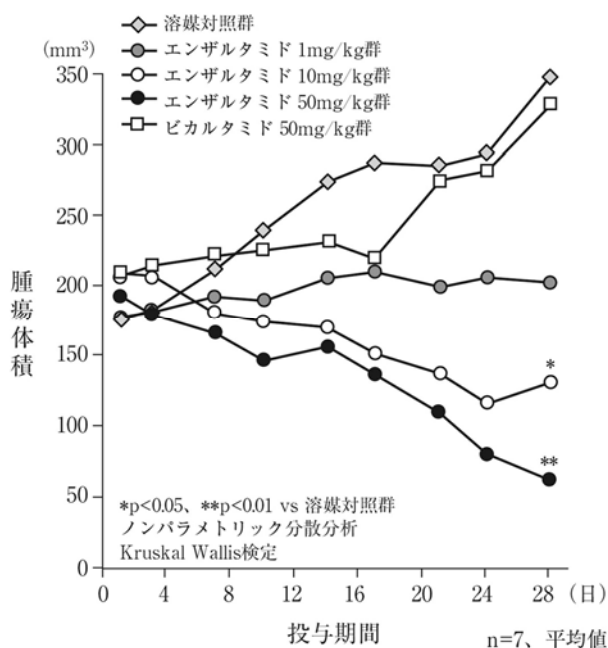
③ 腫瘍退縮作用 (マウス)³³⁾

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、エンザルタミドの腫瘍増殖抑制作用を検討した。

投与 28 日後のエンザルタミドの腫瘍体積は、10 及び 50mg/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%縮小しており、エンザルタミド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示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

腫瘍体積の変化



投与群	対象数 (完全退縮/合計)	0日目	28日目	
		腫瘍体積(mm ³) (平均値±標準偏差)	腫瘍体積(mm ³) (平均値±標準偏差)	腫瘍増殖 抑制率 ^a (%)
溶媒対照群	0/7	176±65	348±192	NA
エンザルタミド 1mg/kg群	1/7	170±41	202±98	42
エンザルタミド 10mg/kg群	0/7	212±91	133±93	62
エンザルタミド 50mg/kg群	3/7	192±85	62±65	82
ビカルタミド 50mg/kg群	0/7	206±67	330±198	5

a : 腫瘍増殖抑制率(%)=(1-[薬剤投与群の腫瘍体積]/[溶媒投与群の腫瘍体積])×100

NA : 該当せず

3) 代謝物の効力を裏付ける試験 (*in vitro*)³⁴⁾

非臨床試験において、16種の代謝物(M1～M7、M9～M17)が同定されている。これらの代謝物の中で、カルボン酸体(M1)とN-脱メチル体(M2)がヒト血漿中で主要代謝物として検出されていることから、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た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。

N-脱メチル体は、ARに対してエンザルタミド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、エンザルタミドと同様にアゴニスト活性を示さなかった。これらのことから、N-脱メチル体はエンザルタミドと同等のARシグナル伝達阻害作用を有することが明らかとなった。一方、カルボン酸体にはこれらの作用は認められなかった。

ARに対する結合親和性及びAR核内移行阻害作用

試験薬	AR結合親和性		ノルゲステロール誘発 核内移行阻害作用
	IC ₅₀ (μmol/L)	K _i (μmol/L)	IC ₅₀ (μmol/L)
カルボン酸体	>10	ND	≥60
N-脱メチル体	0.12～0.176	0.051～0.074	3.2

IC₅₀ : 50%阻害濃度、K_i : 阻害定数、ND : 実施せず

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性(外国人データ)³⁵⁾

健康成人男性を対象に本剤 160mg を単回投与した生物学的同等性試験 [CL-0014] 及びその結果に基づく定常状態の推定血漿中濃度を用いて、イクスタンジ錠とイクスタンジカプセルの薬物動態を比較した。単回投与した時、 AUC_{inf} (血漿中濃度時間曲線下面積)は生物学的同等性の基準を満たしたものの、 C_{max} (最高血漿中濃度)は基準を満たさなかった。40mg カプセルに対する 80mg 錠の幾何平均比及びその 90%信頼区間についても、 AUC_{inf} は生物学的同等性の基準を満たしたが、 C_{max} はカプセルと比較して錠剤で低値を示し、生物学的同等性の基準を満たさなかった。

生物学的同等性試験で得られたエンザルタミド血漿中濃度データを元に、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、薬物動態パラメータ (AUC_{24h} 及び C_{max})を算出して、定常状態における 80mg 錠と 40mg カプセルの生物学的同等性の検討を行った。空腹時及び食後投与のいずれの条件下でも、1 日 1 回 160mg 投与時の定常状態における AUC_{24h} 及び C_{max} の推定値は、いずれも生物学的同等性の基準を満たした。定常状態における 40mg カプセルに対する 80mg 錠の幾何平均比及びその 90%信頼区間の推定値についても、 AUC_{24h} 及び C_{max} はともに生物学的同等性の基準を満たした。

単回投与及び定常状態の未変化体の薬物動態パラメータ

	空腹時投与			食後投与		
	n	$AUC^a)$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	n	$AUC^a)$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)
単回投与						
イクスタンジ錠	29	246±80	3.5±0.8	28	269±72	2.9±1.0
イクスタンジカプセル	27	234±61	4.8±0.9	28	285±73	3.1±0.9
定常状態(推定値)						
イクスタンジ錠	29	247±81	12.6±3.6	28	269±72	12.9±3.5
イクスタンジカプセル	27	234±63	13.3±2.9	28	285±73	13.8±3.2

a)単回投与時は AUC_{inf} 、定常状態は AUC_{24h}

(平均値±標準偏差)

80mg 錠及び 40mg カプセルの生物学的同等性の検討(空腹時)

	幾何平均比 (80mg 錠×1 / 40mg カプセル×2)	幾何平均比の 90%信頼区間
単回投与		
AUC_{last} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	1.01	0.96, 1.06
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.72	0.67, 0.77
定常状態(推定値)		
AUC_{24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	1.01	0.97, 1.06
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.91	0.87, 0.95

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イクスタンジカプセルの第Ⅲ相二重盲検試験 [CRPC2]^{17,18)}データを元に、定常状態における C_{max} の変動が本剤の有効性に及ぼす影響を検討した結果、エンザルタミド 160mg/日投与時、 C_{max} の変動は有効性に影響を及ぼさないと考えられた。

以上の結果から、80mg 錠は 40mg カプセルと同様に使用することが可能であると考えられた。

VII. 薬物動態に関する項目

<参考：イクスタンジカプセルの成績>

1) 単回投与³⁶⁾

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

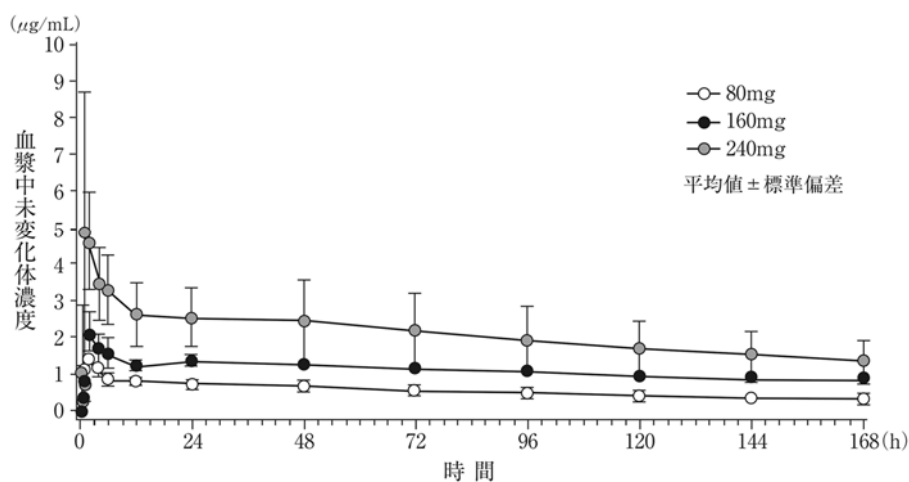
単回投与時の未変化体及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)の薬物動態パラメータ

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

a)未変化体は AUC_{inf} 、*N*-脱メチル体は AUC_{7d}

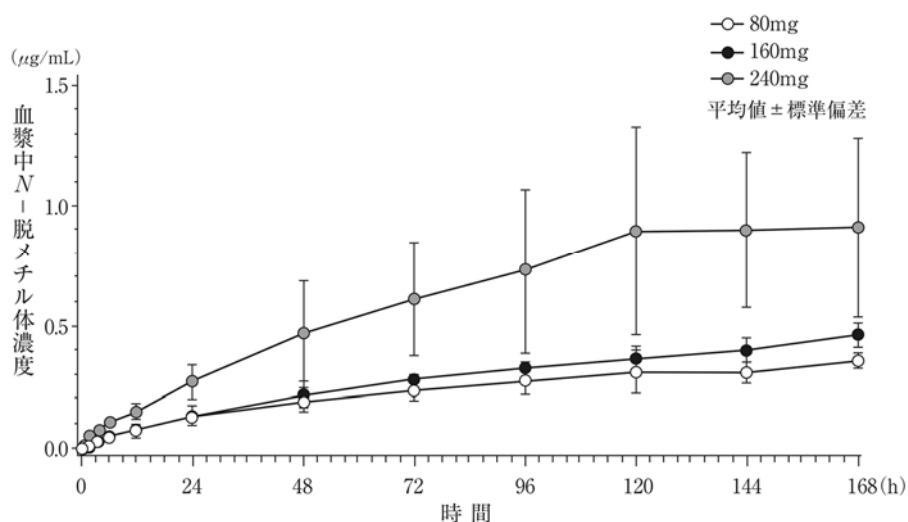
平均値±標準偏差、 T_{max} は中央値(範囲)

単回投与後の平均血漿中未変化体濃度推移



VII. 薬物動態に関する項目

単回投与後の平均血漿中活性代謝物(*N*-脱メチル体)濃度推移



注)イクスタンジの承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエンザルタミドとして160mgを1日1回経口投与する。」である。

2) 反復投与³⁶⁾

日本人去勢抵抗性前立腺癌患者(RECISTによる測定可能な転移病変を有し、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患者)に、イクスタンジカプセルを160mg1日1回反復経口投与したときの未変化体及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)の血漿中濃度は、それぞれ約1ヵ月及び約2ヵ月で定常状態に達した。定常状態において、活性代謝物(*N*-脱メチル体)のトラフ濃度は未変化体と同程度であった。未変化体及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)のピーク/トラフ比(PTR)は、それぞれ1.26及び1.07であり、血漿中濃度の日内変動は小さかった。

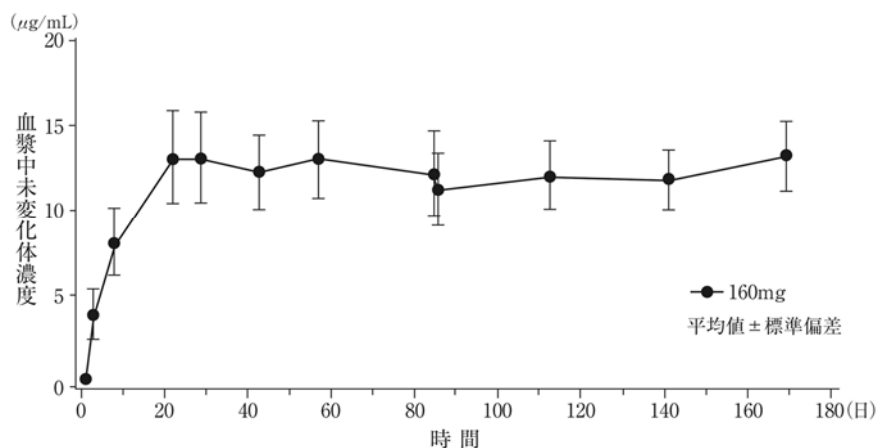
反復投与時の未変化体及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)の薬物動態パラメータ (85日目)

	例数	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC _{24h} (µg · h/mL)	C _{24h} ^{a)} (µg/mL)	PTR ^{a)}
未変化体	25	14.5 ± 2.9	1.00 (0.00 ~ 22.92)	296 ± 55	11.2 ± 2.1	1.26 ± 0.17
<i>N</i> -脱メチル体	25	13.9 ± 2.6	0.00 (0.00 ~ 22.92)	293 ± 48	12.9 ± 2.3	1.07 ± 0.07

a) n=21

平均値 ± 標準偏差、T_{max} は中央値(範囲)

反復経口投与時の血漿中未変化体トラフ濃度推移



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ)³⁵⁾

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

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

	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (h)	AUC _{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	t _{1/2} (h)
未変化体				
空腹時投与	3.47 \pm 0.80	2.00 (0.50~6.02)	246 \pm 80	93 \pm 56
食後投与	2.86 \pm 0.99	3.00 (0.50~8.03)	269 \pm 72	100 \pm 35
N-脱メチル体				
空腹時投与	0.758 \pm 0.153	168 (71.9~263)	342 \pm 43	193 \pm 68
食後投与	0.698 \pm 0.152	168 (95.9~264)	354 \pm 81	191 \pm 34

(平均値 \pm 標準偏差、T_{max}は中央値(範囲))

2) 併用薬の影響

「Ⅶ. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

イクスタンジ錠及びイクスタンジカプセルの薬物動態は、モデルによらない解析によりパラメータを算出した。

(外国人データ)³⁵⁾

イクスタンジ錠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。

<参考>

(外国人データ)³⁷⁾

母集団薬物動態解析は 1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルを用いて行った。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

<参考>(外国人データ)³⁷⁾

母集団薬物動態解析の結果、吸収速度定数の母集団平均値は 0.872h⁻¹であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

<参考>

日本人去勢抵抗性前立腺癌患者に、イクスタンジカプセルを 80、160、240mg 単回経口投与したときの未変化体のみかけの経口クリアランス(CL/F)の平均値は 0.58、0.38、0.43L/h であり、用量によらず一定であった。また、イクスタンジカプセル 160mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの CL/F は 0.56L/h であった¹⁴⁾。

注)イクスタンジの承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエンザルタミドとして 160mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積

該当資料なし

＜参考＞

日本人去勢抵抗性前立腺癌患者に、イクスタンジカプセルを 80、160、240mg 単回経口投与したときのみかけの分布容積(V/F)の平均値は 94.4、109.9、88.8L と、用量によらず一定であった¹⁴⁾。

(外国人データ)^{15,38)}

イクスタンジカプセルを投与したとき、去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第 I 相試験における未変化体のみかけの分布容積(V/F)の平均値は 110L であった。

注)イクスタンジの承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエンザルタミドとして 160mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

＜参考＞(外国人データ)³⁷⁾

母集団薬物動態解析は 1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルを用いて行った。

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

＜参考＞(外国人データ)³⁷⁾

イクスタンジカプセルの製剤比較及び食事の影響試験、海外第 I 相試験及び海外第 III 相試験の 3 試験を基にした母集団薬物動態解析を行った。標準的な患者(体重 70kg、年齢 69 歳、血清クレアチニン 0.90mg/dL)と比較して、体重が 60kg 及び 120kg の場合の CL/F 推定値はそれぞれ 5%低値及び 21%高値であり、個体間変動値(20.2%)と同程度であった。また、41 歳及び 92 歳(海外第 III 相試験における最小値及び最大値)の場合の CL/F 推定値はそれぞれ 4%高値及び 2%低値であり、血清クレアチニン 0.47mg/dL 及び 2.53mg/dL(海外第 III 相試験における最小値及び最大値)における CL/F 推定値はそれぞれ 8%高値及び 12%低値であった。したがって、体重、年齢及び血清クレアチニンが CL/F に及ぼす影響は小さいことが示唆された。

4. 吸収

該当資料なし

＜参考＞(外国人データ)³⁹⁾

健康成人男性 6 例に ¹⁴C-エンザルタミド 0.8mg(100 μ Ci)をイクスタンジカプセル 160mg とともに単回投与したとき、用量の少なくとも 84.2%が吸収されると考えられた。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞マウス、ラット⁴⁰⁾

雄性 ICR マウスにエンザルタミド 400mg/kg を単回経口投与、若しくは 60 又は 200mg/kg/日を反復経口投与したときの脳及び血漿中薬物濃度を測定したところ、エンザルタミド未変化体、カルボン酸体及び N-脱メチル体は脳に移行することが確認された。未変化体及び N-脱メチル体の脳/血漿中濃度比(平均値±標準偏差)はそれぞれ 0.72±0.47 及び 1.4±0.82 であり、これらは血液脳関門を容易に通過できると考えられた。一方、カルボン酸体の脳/血漿中濃度比は極めて低く(0.048±0.025)、カルボン酸体は血液脳関門の透過性が低いと考えられた。

雄性 SD ラットに ¹⁴C-エンザルタミド 100mg/kg/日(250 μ Ci/kg/日)を 7 日間反復経口投与したときの血漿、脳及び脳脊髄液における代謝物プロファイルを検討したところ、未変化体、カルボン酸体及び N-脱メチル体が脳において検出され、これらがラットにおいても血液脳関門を通過することが確認された。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>ラット⁴⁰⁾

雄性 SD ラットに ¹⁴C-エンザルタミド 100mg/kg/日(250 μ Ci/kg/日)を 7 日間反復経口投与したときの定常状態における血漿中濃度の T_{max} と考えられる最終投与後 4 時間の脳脊髄液中の全放射能ピーク面積に占める未変化体由来ピークの割合は 59.6%、カルボン酸体は 5.37%、*N*-脱メチル体は 5.54%であった。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>血球移行(外国人データ)³⁹⁾

健康成人男性に ¹⁴C-エンザルタミド 0.8mg(100 μ Ci)をイクスタンジカプセル 160mg とともに単回経口投与したとき、AUC をもとにした放射能濃度の全血/血漿比(C_b/C_p 比)は 0.55 であり、血球移行性は極めて低いことが示唆された。

<参考>ラット

1)単回投与における組織分布⁴¹⁾

雄性 SD ラットに ¹⁴C-エンザルタミド 30mg/kg(108 μ Ci/kg)を単回経口投与し、投与後 168 時間まで経時的に組織内放射能濃度測定及び定量的全身オートラジオグラフ法(QWBA)を行った結果、組織内放射能濃度測定では採取したすべての組織において、投与後 1 時間に ¹⁴C-エンザルタミド由来の放射能が検出され、組織への分布が速やかであることが示された。投与後 4 時間において、放射能濃度は消化管を除くと肝臓で最も高く、次いで脂肪、副腎、ハーダー腺及び腎臓で高かった。放射能はすべての組織において投与後 48 時間まで検出可能であったが、その後緩やかに減少し、投与後 168 時間までに C_{max} の 0.89%未満若しくは検出限界未満となった。QWBA でも組織内放射能濃度測定の結果と同様の結果が得られた。

2)反復投与における組織分布⁴²⁾

雄性 SD ラットに ¹⁴C-エンザルタミド 30mg/kg(67.6 μ Ci/kg)を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの放射能の組織内分布パターンは単回投与時と類似していた。

(6) 血漿蛋白結合率

In vitro 試験⁴³⁾

エンザルタミドの血漿蛋白結合率は 97%～98%であり、主要な結合蛋白はアルブミンであった。

エンザルタミドの代謝物であるカルボン酸体及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)の血漿蛋白結合率は、それぞれ 98%及び 95%であった。

<参考>(外国人データ)⁴⁴⁾

イクスタンジカプセルの肝機能障害者試験におけるエンザルタミド、カルボン酸体及び *N*-脱メチル体の蛋白非結合率はそれぞれ 1.49%～2.39%、1.43%～2.28%及び 2.62%～3.63%であり、肝機能によらず概ね一定であった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

エンザルタミドは脱メチル化、酸化及び加水分解反応を介して代謝され、ヒト血漿中の主代謝物は、カルボン酸体及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)であった。

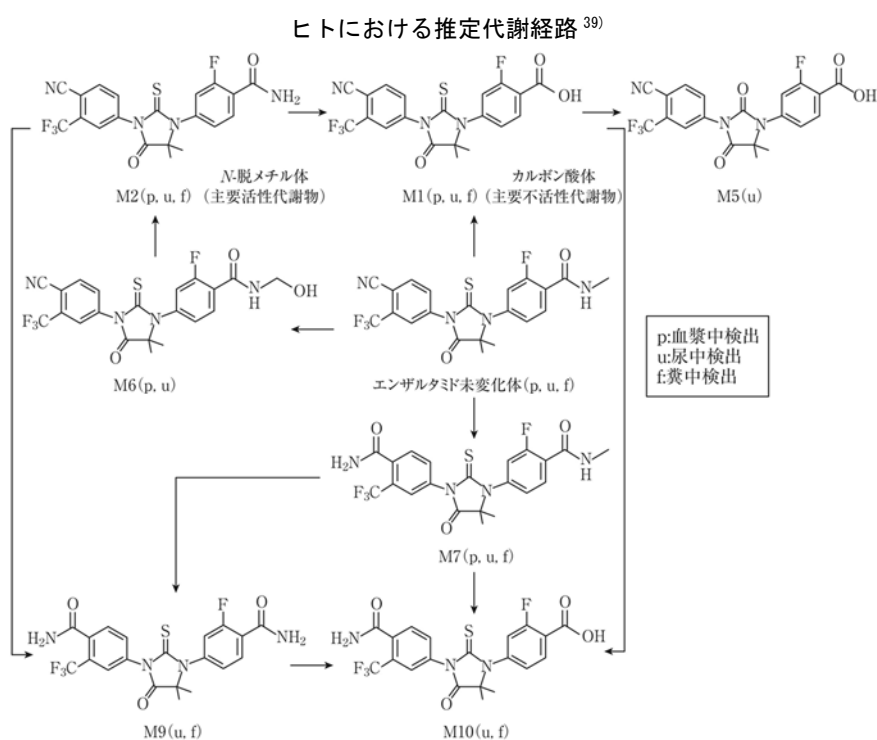
<参考>

(外国人データ)⁴⁵⁾

健康成人男性にイクスタンジカプセルを 160mg 単回経口投与したとき、カルボン酸体は投与後 3~7 日、*N*-脱メチル体は投与後 5~9 日で最高血漿中濃度に達し、これらの代謝物の生成は緩徐であった。

In vitro 試験⁴⁶⁾

In vitro 試験において、活性代謝物(*N*-脱メチル体)はカルボキシエステラーゼ 1 によりカルボン酸体へ代謝されることが示された。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

(外国人データ)^{47,48)}

エンザルタミドの代謝は主に CYP2C8 が、また一部 CYP3A4/5 が関与し、ともに活性代謝物(*N*-脱メチル体)を生成することが示された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

(外国人データ)¹⁸⁾

定常状態において、活性代謝物(*N*-脱メチル体)の血漿中濃度はエンザルタミドとほぼ同程度であったが、不活性代謝物(カルボン酸体)の血漿中濃度はエンザルタミドより約25%低かった。

In vitro 試験³⁴⁾

In vitro 試験の結果では、活性代謝物(*N*-脱メチル体)はアンドロゲン受容体(AR)に対してエンザルタミドと同等の親和性を示し、AR核内移行に対しても同等の阻害作用を示したが、カルボン酸体は薬理活性をほとんど示さなかった。(「Ⅵ. 2. (2)3)代謝物の効力を裏付ける試験」の項参照)

7. 排泄

該当資料なし

<参考>(外国人データ)³⁹⁾

健康成人男性6例に¹⁴C-エンザルタミド0.8mg(100 μ Ci)をイクスタンジカプセル160mgとともに単回経口投与したところ、投与後77日までに投与した放射能の71.0%が尿中に排泄された。尿中の放射能成分には主にカルボン酸体が含まれ、未変化体及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)の尿中排泄率は0.42%以下であった。糞中には投与した放射能の13.6%が排泄され、未変化体及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)の糞中排泄率は投与した放射能のそれぞれ0.39%及び0.98%であった。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験の結果、エンザルタミドはP-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3及びOCT1の基質ではなく、カルボン酸体はP-gp及びOAT1の基質ではなく、*N*-脱メチル体はP-gp及びBCRPの基質ではないと考えられた。また、カルボン酸体がOAT3の基質であることが示された⁴⁹⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

該当資料なし

<参考>(外国人データ、母集団薬物動態解析)³⁷⁾

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

(2) 肝機能障害者

該当資料なし

<参考>(外国人データ)^{44,50)}

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

VII. 薬物動態に関する項目

肝機能障害者及び対照の健康成人男性の薬物動態パラメータ

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

(平均値 ± 標準偏差)

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

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

一般的な注意事項として記載している。

一般に、ある薬剤の成分が原因で過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがあることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

8.2 痙攣発作があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。[11.1.1 参照]

8.3 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。[9.1.3、11.1.3 参照]

（解説）

8.1 本剤は悪性腫瘍に対して使用する内分泌療法剤であり、一般的な抗悪性腫瘍剤にならって設定した。

8.2 痙攣発作があらわれるおそれがあることから、自動車の運転等、危険を伴う機械を操作する際には注意するよう、患者に説明する必要があると考え設定した。なお、自動車運転及び機械操作に対する本剤の影響を検討した臨床試験は行われていない。

8.3 製造販売後において「間質性肺疾患」の症例が集積されたことから、間質性肺疾患の早期発見、早期治療のために、患者の状態を十分に観察し患者へ説明する旨を「重要な基本的注意」の項に追記して注意喚起することとした。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣発作を起こすおそれがある。[11.1.1 参照]

9.1.2 痙攣発作を起こしやすい患者(脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者等)

痙攣発作を誘発するおそれがある。[11.1.1 参照]

9.1.3 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。[8.3、11.1.3 参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(解説)

9.1.1 イクスタンジカプセルの海外臨床試験において痙攣発作が認められている。また、非臨床試験においてエンザルタミド及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)の痙攣誘発性が認められている。一般に痙攣性疾患又は痙攣発作の既往歴のある患者は痙攣発作を生じるリスクが高いと考えられることから、設定した。
(「9.1.2 痙攣発作を起こしやすい患者(脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者等)」及び「8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

9.1.2 イクスタンジカプセルの海外臨床試験において痙攣発作が認められている。また、非臨床試験においてエンザルタミド及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)の痙攣誘発性が認められている。一般に、脳損傷、脳卒中を合併している患者やこれらの既往のある患者、痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を投与中の患者は、痙攣発作を誘発するおそれがあることから、設定した。

なお、海外臨床試験の痙攣発作の報告例において、前立腺癌の脳転移が認められた症例や痙攣発作の閾値を低下させることが知られている薬剤(プロクロルペラジン等)を併用している症例が含まれていた。
(「9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者」、「7. (2) 併用注意とその理由」及び「8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

9.1.3 製造販売後において「間質性肺疾患」の症例が集積されたことから、注意喚起することとした。

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦
設定されていない

(6) 授乳婦
設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤の小児等に対する使用経験がなく、安全性は確立していないため設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

(解説)

一般的な留意事項として設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

10. 相互作用

エンザルタミドは、主として薬物代謝酵素 CYP2C8 で代謝される。また、エンザルタミドは CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6^{*}、UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)^{*}及び P 糖蛋白(P-gp)^{*}に対して誘導作用を示し、P-gp^{*}、乳癌耐性蛋白(BCRP)^{*}、有機カチオントランスポーター1(OCT1)^{*}及び有機アニオントランスポーター3(OAT3)^{*}に対して阻害作用を示した(※：*in vitro* データ)。エンザルタミドの消失半減期は長いため(4.7～8.4 日)、投与終了後も代謝酵素及びトランスポーターの誘導あるいは阻害が持続する可能性がある^{36,48,51～53})。[16.4 参照]

(解説)

エンザルタミドの代謝には、主として薬物代謝酵素 CYP2C8 が、また一部 CYP3A4/5 が関与している⁴⁸)。そのため、これらの代謝酵素に影響を与える薬剤と併用した場合、本剤の作用に影響する可能性がある。また、CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19 に対する誘導作用が *in vitro* 試験において認められ、患者を対象とした薬物相互作用試験でも確認されている⁵¹)。なお、CYP2B6、UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)及び P 糖蛋白(P-gp)に対する誘導作用が *in vitro* 試験において認められている^{52,53})。この他、P-gp、乳癌耐性蛋白(BCRP)、有機カチオントランスポーター1(OCT1)及び有機アニオントランスポーター3(OAT3)に対する阻害作用が *in vitro* 試験において認められている^{52,53})。

したがって、これらの代謝酵素あるいはトランスポーターの基質となる薬剤と併用する場合は、本剤あるいはこれらの薬剤に影響を与える可能性がある。(「(2)併用注意とその理由」の項参照)

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 フェノチアジン系抗精神病薬 三環系及び四環系抗うつ薬 ニューキノロン系抗菌薬 等	痙攣発作を誘発するおそれがある。	エンザルタミド及びこれらの薬剤はいずれも痙攣発作の閾値を低下させる。
CYP2C8 阻害剤 ゲムフィブロジル (国内未承認) [16.7.1 参照] 等	エンザルタミドの作用が増強するおそれがあるので、強力な CYP2C8 阻害剤との併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず、強力な CYP2C8 阻害剤と併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	これらの薬剤は CYP2C8 を阻害するため、併用によりエンザルタミドの代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C8 誘導剤 リファンピシン [16.7.2 参照] 等	エンザルタミドの作用が减弱するおそれがあるので、慎重に投与すること。	これらの薬剤は CYP2C8 を誘導するため、併用によりエンザルタミドの血漿中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4 の基質となる薬剤 ミダゾラム [16.7.3 参照] 等	エンザルタミドの併用により、これらの薬剤の作用を减弱させるおそれがある。	エンザルタミドの CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン [16.7.4 参照] 等	エンザルタミドの併用により、これらの薬剤の作用を减弱させるおそれがある。	エンザルタミドの CYP2C9 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール [16.7.5 参照] 等	エンザルタミドの併用により、これらの薬剤の作用を减弱させるおそれがある。	エンザルタミドの CYP2C19 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。

(解説)

【痙攣発作の閾値を低下させる薬剤】

エンザルタミド及び活性代謝物(N-脱メチル体)は非臨床試験において痙攣誘発性が認められている⁵⁴⁾。「痙攣発作の閾値を低下させる薬剤」との併用により、作用が増強し、痙攣発作を引き起こすおそれがあるため設定した。なお、海外臨床試験において痙攣発作が認められており、痙攣発作の閾値を低下させることが知られている薬剤(フェノチアジン系抗精神病薬のプロクロルペラジン等)を併用している症例が多く含まれていた。痙攣発作の閾値を低下させる薬剤との併用には注意すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

【併用薬による本剤への影響】

<CYP2C8 阻害剤>

エンザルタミドの代謝には主として薬物代謝酵素 CYP2C8 が関与し、活性代謝物(*N*-脱メチル体)を生成する。強力な CYP2C8 阻害剤であるゲムフィブロジル(国内未承認薬)とイクスタンジカプセルを併用した試験において、以下に示すようにエンザルタミド及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)の血漿中濃度が上昇することが示されていることから、強力な CYP2C8 阻害剤との併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず、強力な CYP2C8 阻害剤と併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。

ゲムフィブロジルとの薬物相互作用試験

ゲムフィブロジル(600mg を 1 日 2 回反復経口投与、国内未承認薬)を健康成人男性(14 例)を対象にイクスタンジカプセル(160mg を単回経口投与)と併用したとき、エンザルタミドの未変化体と *N*-脱メチル体の合計の C_{max} は 0.84 倍に低下したものの、 AUC_{inf} は単独投与時(13 例)と比べ 2.17 倍に上昇した(外国人データ⁴⁸⁾。

<CYP2C8 誘導剤>

本剤の代謝には主として CYP2C8 が関与しているため、CYP2C8 誘導剤(リファンピシン等)と併用した場合、本剤の血漿中濃度が低下することが示されていることから設定した。

リファンピシンとの薬物相互作用試験

健康成人男性(14 例)を対象に CYP2C8 誘導剤であるリファンピシン(600mg を 1 日 1 回反復経口投与)とイクスタンジカプセル(160mg を単回経口投与)を併用した薬物相互作用試験において、エンザルタミドの未変化体と *N*-脱メチル体の合計の AUC_{inf} は単独投与時(14 例)と比べ 0.63 倍に低下した(外国人データ⁵⁵⁾。

【本剤による併用薬への影響】

<CYP3A4 の基質となる薬剤>

前立腺癌患者にイクスタンジカプセルと典型的な CYP 基質を併用投与した試験において、CYP3A4 に対するエンザルタミドの誘導作用が認められたため設定した。

ミダゾラムとの薬物相互作用試験

去勢抵抗性前立腺癌患者 14 例を対象にエンザルタミドの定常状態(イクスタンジカプセル 160mg を 1 日 1 回反復経口投与)で典型的な CYP3A4 基質であるミダゾラム 2mg を単回経口投与^{注)}したとき、ミダゾラムの AUC_{inf} と C_{max} は単独投与時(14 例)と比べそれぞれ 0.14 倍及び 0.23 倍に低下した(外国人データ⁵¹⁾。

注)ミダゾラムの経口剤は国内未承認。

<CYP2C9 の基質となる薬剤>

前立腺癌患者にイクスタンジカプセルと典型的な CYP 基質を併用投与した試験において、CYP2C9 に対するエンザルタミドの誘導作用が認められたため設定した。

ワルファリンとの薬物相互作用試験

去勢抵抗性前立腺癌患者 14 例を対象にエンザルタミドの定常状態(イクスタンジカプセル 160mg を 1 日 1 回反復経口投与)で典型的な CYP2C9 基質であるワルファリン 10mg を単回経口投与したとき、*S*-ワルファリンの AUC_{inf} と C_{max} はワルファリン単独投与時(14 例)と比べそれぞれ 0.44 倍及び 0.93 倍に低下した(外国人データ⁵¹⁾。

<CYP2C19 の基質となる薬剤>

前立腺癌患者にイクスタンジカプセルと典型的な CYP 基質を併用投与した試験において、CYP2C19 に対するエンザルタミドの誘導作用が認められたため設定した。

オメプラゾールとの薬物相互作用試験

去勢抵抗性前立腺癌患者 14 例を対象にエンザルタミドの定常状態(イクスタンジカプセル 160mg を 1 日 1 回反復経口投与)で典型的な CYP2C19 基質であるオメプラゾール 20mg を単回経口投与したとき、オメプラゾールの AUC_{inf} と C_{max} は単独投与時(14 例)と比べそれぞれ 0.30 倍及び 0.38 倍に低下した(外国人データ⁵¹⁾。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 痙攣発作(0.2%)

痙攣、てんかん重積状態等の痙攣発作があらわれることがある。 [8.2、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.2 血小板減少(0.2%)

11.1.3 間質性肺疾患(0.1%)

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。 [8.3、9.1.3 参照]

(解説)

11.1.1 痙攣発作

エンザルタミド及び活性代謝物(*N*-脱メチル体)は非臨床試験において痙攣誘発性が認められている⁵⁴⁾。エンザルタミドが痙攣発作の閾値を低下させる作用機序は明らかになっていないが、非臨床試験において、エンザルタミド及び*N*-脱メチル体が GABA 開口性クロライドチャンネルに結合し、活性化を抑制することが示されており、この作用が関係している可能性がある。また、非臨床試験及び海外第 I 相試験において、痙攣の発現が用量に依存して認められている。イクスタンジカプセル国内臨床試験において、痙攣発作は認められなかったが、海外第 III 相試験において、イクスタンジカプセルとの関連性が否定できない痙攣発作(痙攣及びてんかん重積状態)が報告されている(国内第 I / II 相試験、海外第 III 相試験及び国際共同第 III 相試験の発現頻度：3/1,768 例、0.2%)。

本剤投与中に痙攣発作が出現した場合は本剤の投与を中止し、痙攣発作に対する適切な処置を行うこと。前立腺癌の病勢進行に伴う脳転移など本剤以外の原因も考えられるので、痙攣発作の原因探索を行い、原因が特定された場合は適切な処置を行うこと。

11.1.2 血小板減少

製造販売後、重篤な血小板減少例が集積されている。

マウス及びラットを用いた非臨床試験においては血小板増加が認められており、エンザルタミドの投与により血小板減少が発現する機序は不明である。

イクスタンジカプセル(エンザルタミド)の国際共同第 III 相試験の発現頻度：エンザルタミド群 10/871 例(1.1%)、プラセボ群 11/844 例(1.3%)、海外第 III 相二重盲検試験の二重盲検期間の発現頻度：エンザルタミド群 19/800 例(2.4%)、プラセボ群 8/399 例(2.0%)。また、国内第 I / II 相試験 [CL-0111] では、血小板減少は 1/47 例(2.1%)に認められた。

本剤投与中に血小板減少が出現した場合は本剤の投与を中止し、血小板減少に対する適切な処置を行うこと。

11.1.3 間質性肺疾患

製造販売後において「間質性肺疾患」の症例が集積されたことから、「重大な副作用」の項に追記して注意喚起することとした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

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

上記の副作用の頻度は、以下の臨床試験の集計に基づくデータである。

- ・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
- ・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
- ・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)
- ・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)
- ・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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆副作用頻度一覧表等

副作用発現状況一覧

	合計
安全性解析対象例数	3,270
副作用等の発現例数(%)	2,069(63.3)

副作用等の種類	例数(%)	副作用等の種類	例数(%)
一般・全身障害および投与部位の状態		胃食道逆流性疾患	14(0.4)
疲労	762(23.3)	腹部不快感	13(0.4)
無力症	237(7.2)	胃炎	10(0.3)
末梢性浮腫	92(2.8)	嚥下障害	8(0.2)
倦怠感	20(0.6)	おくび	8(0.2)
歩行障害	11(0.3)	口内炎	8(0.2)
疼痛	10(0.3)	心窩部不快感	6(0.2)
胸部不快感	7(0.2)	下腹部痛	4(0.1)
末梢腫脹	7(0.2)	胃腸障害	4(0.1)
発熱	7(0.2)	軟便	3(0.1)
悪寒	6(0.2)	排便回数増加	3(0.1)
浮腫	6(0.2)	口の錯感覚	3(0.1)
胸痛	5(0.2)	流涎過多	3(0.1)
全身健康状態低下	4(0.1)	肛門失禁	2(0.1)
インフルエンザ様疾患	4(0.1)	肛門直腸不快感	2(0.1)
乾燥症	3(0.1)	便通不規則	2(0.1)
早期満腹	2(0.1)	消化管運動障害	2(0.1)
顔面浮腫	2(0.1)	胃腸音異常	2(0.1)
冷感	2(0.1)	痔核	2(0.1)
粘膜の炎症	2(0.1)	口の感覚鈍麻	2(0.1)
泣き	1(0.0)	口唇腫脹	2(0.1)
不快感	1(0.0)	口腔内痛	2(0.1)
脂肪組織増加	1(0.0)	レッチング	2(0.1)
異常感	1(0.0)	歯痛	2(0.1)
酩酊感	1(0.0)	腹部圧痛	1(0.0)
全身性浮腫	1(0.0)	異常便	1(0.0)
空腹	1(0.0)	アフタ性潰瘍	1(0.0)
炎症	1(0.0)	腹水	1(0.0)
限局性浮腫	1(0.0)	便習慣変化	1(0.0)
非心臓性胸痛	1(0.0)	慢性胃炎	1(0.0)
異物感	1(0.0)	便意切迫	1(0.0)
圧痛	1(0.0)	齲歯	1(0.0)
口渇	1(0.0)	十二指腸潰瘍	1(0.0)
評価不能の事象	1(0.0)	出血性十二指腸潰瘍	1(0.0)
胃腸障害		胃障害	1(0.0)
悪心	392(12.0)	胃出血	1(0.0)
下痢	187(5.7)	胃腸出血	1(0.0)
便秘	143(4.4)	消化管運動低下	1(0.0)
嘔吐	81(2.5)	消化器痛	1(0.0)
消化不良	43(1.3)	歯肉出血	1(0.0)
腹部膨満	37(1.1)	歯肉腫脹	1(0.0)
鼓腸	33(1.0)	痔出血	1(0.0)
上腹部痛	31(0.9)	胃酸過多	1(0.0)
腹痛	28(0.9)	腸管粘膜肥厚	1(0.0)
口内乾燥	18(0.6)	口唇水疱	1(0.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	例数(%)	副作用等の種類	例数(%)
口唇乾燥	1(0.0)	認知症	3(0.1)
食道炎	1(0.0)	体位性めまい	3(0.1)
口腔知覚不全	1(0.0)	構語障害	3(0.1)
口腔粘膜紅斑	1(0.0)	味覚減退	3(0.1)
口腔そう痒症	1(0.0)	片頭痛	3(0.1)
急性膵炎	1(0.0)	神経痛	3(0.1)
歯周病	1(0.0)	多発ニューロパチー	3(0.1)
直腸出血	1(0.0)	失神寸前の状態	3(0.1)
逆流性胃炎	1(0.0)	感覚障害	3(0.1)
後腹膜線維症	1(0.0)	アカシジア	2(0.1)
歯の知覚過敏	1(0.0)	失語症	2(0.1)
小腸出血	1(0.0)	灼熱感	2(0.1)
舌腫脹	1(0.0)	脳血管発作	2(0.1)
血管障害		意識消失	2(0.1)
ほてり	456(13.9)	嗅覚錯誤	2(0.1)
高血圧	154(4.7)	脊髄圧迫	2(0.1)
潮紅	28(0.9)	協調運動異常	1(0.0)
深部静脈血栓症	5(0.2)	意識レベルの低下	1(0.0)
起立性低血圧	5(0.2)	よだれ	1(0.0)
低血圧	3(0.1)	ジスキネジア	1(0.0)
リンパ浮腫	3(0.1)	脳症	1(0.0)
末梢冷感	2(0.1)	認知障害発作	1(0.0)
大動脈瘤	1(0.0)	全身性強直性間代性発作	1(0.0)
血腫	1(0.0)	頭蓋内出血	1(0.0)
血液量減少性ショック	1(0.0)	出血性卒中	1(0.0)
収縮期高血圧	1(0.0)	頭部不快感	1(0.0)
血栓症	1(0.0)	片麻痺	1(0.0)
静脈瘤	1(0.0)	過眠症	1(0.0)
神経系障害		舌下神経麻痺	1(0.0)
頭痛	133(4.1)	運動低下	1(0.0)
浮動性めまい	131(4.0)	嗅覚減退	1(0.0)
味覚異常	96(2.9)	筋緊張低下	1(0.0)
嗜眠	34(1.0)	企図振戦	1(0.0)
下肢静止不能症候群	34(1.0)	虚血性脳卒中	1(0.0)
記憶障害	33(1.0)	ラクナ梗塞	1(0.0)
錯感覚	33(1.0)	運動機能障害	1(0.0)
注意力障害	25(0.8)	不随意性筋収縮	1(0.0)
傾眠	24(0.7)	ミオクローヌス	1(0.0)
感覚鈍麻	21(0.6)	神経学的代償不全	1(0.0)
認知障害	13(0.4)	末梢性運動ニューロパチー	1(0.0)
健忘	12(0.4)	感覚消失	1(0.0)
平衡障害	9(0.3)	会話障害	1(0.0)
末梢性ニューロパチー	9(0.3)	てんかん重積状態	1(0.0)
味覚消失	8(0.2)	緊張性頭痛	1(0.0)
失神	8(0.2)	一過性全健忘	1(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	7(0.2)	三叉神経痛	1(0.0)
振戦	7(0.2)	視野欠損	1(0.0)
痙攣発作	6(0.2)	代謝および栄養障害	
異常感覚	5(0.2)	食欲減退	262(8.0)
一過性脳虚血発作	4(0.1)	低カリウム血症	11(0.3)
運動失調	3(0.1)	低ナトリウム血症	7(0.2)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	例数(%)	副作用等の種類	例数(%)
脱水	5(0.2)	骨減少症	1(0.0)
高カルシウム血症	4(0.1)	軟部組織障害	1(0.0)
高血糖	4(0.1)	腱炎	1(0.0)
食欲亢進	3(0.1)	皮膚および皮下組織障害	
脂質異常症	2(0.1)	皮膚乾燥	41(1.3)
高カリウム血症	2(0.1)	多汗症	36(1.1)
高脂血症	2(0.1)	発疹	35(1.1)
低マグネシウム血症	2(0.1)	そう痒症	31(0.9)
過小食	2(0.1)	脱毛症	24(0.7)
2型糖尿病	2(0.1)	寝汗	12(0.4)
アルコール不耐性	1(0.0)	紅斑	9(0.3)
中心性肥満	1(0.0)	毛髪成長異常	8(0.2)
糖尿病	1(0.0)	斑状丘疹状皮疹	8(0.2)
コントロール不良の糖尿病	1(0.0)	湿疹	5(0.2)
高クレアチニン血症	1(0.0)	爪の障害	5(0.2)
高ナトリウム血症	1(0.0)	乾癬	4(0.1)
高トリグリセリド血症	1(0.0)	紅斑性皮疹	4(0.1)
低アルブミン血症	1(0.0)	そう痒性皮疹	3(0.1)
低カルシウム血症	1(0.0)	皮膚炎	2(0.1)
低リン酸血症	1(0.0)	薬疹	2(0.1)
鉄欠乏	1(0.0)	全身紅斑	2(0.1)
体重減少不良	1(0.0)	皮膚疼痛	2(0.1)
筋骨格系および結合組織障害		丘疹性皮疹	2(0.1)
関節痛	96(2.9)	皮膚刺激	2(0.1)
筋肉痛	56(1.7)	皮膚のつっぱり感	2(0.1)
筋力低下	36(1.1)	皮膚潰瘍	2(0.1)
背部痛	33(1.0)	顔面腫脹	2(0.1)
四肢痛	28(0.9)	中毒性皮疹	2(0.1)
筋骨格痛	27(0.8)	蕁麻疹	2(0.1)
筋痙縮	26(0.8)	乾皮症	2(0.1)
筋骨格硬直	10(0.3)	水疱	1(0.0)
骨粗鬆症	6(0.2)	ざ瘡様皮膚炎	1(0.0)
骨痛	5(0.2)	アレルギー性皮膚炎	1(0.0)
筋肉疲労	5(0.2)	アトピー性皮膚炎	1(0.0)
筋骨格系胸痛	5(0.2)	接触皮膚炎	1(0.0)
側腹部痛	3(0.1)	剥脱性皮膚炎	1(0.0)
腓径部痛	3(0.1)	環状肉芽腫	1(0.0)
四肢不快感	3(0.1)	毛髪変色	1(0.0)
頸部痛	3(0.1)	毛質異常	1(0.0)
関節硬直	2(0.1)	間擦疹	1(0.0)
筋攣縮	2(0.1)	斑	1(0.0)
病的骨折	2(0.1)	汗疹	1(0.0)
関節周囲炎	2(0.1)	爪破損	1(0.0)
弾発指	2(0.1)	点状出血	1(0.0)
関節炎	1(0.0)	炎症後色素沈着変化	1(0.0)
関節強直	1(0.0)	全身性そう痒症	1(0.0)
関節可動域低下	1(0.0)	紫斑	1(0.0)
脛骨内側過労性症候群	1(0.0)	全身性皮疹	1(0.0)
筋萎縮	1(0.0)	酒さ	1(0.0)
筋拘縮	1(0.0)	皮膚萎縮	1(0.0)
筋骨格不快感	1(0.0)	皮膚剥脱	1(0.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	例数(%)	副作用等の種類	例数(%)
皮膚脆弱性	1(0.0)	抑うつ気分	5(0.2)
皮膚肥厚	1(0.0)	気分動揺	5(0.2)
皮膚病変	1(0.0)	落ち着きのなさ	4(0.1)
皮膚臭異常	1(0.0)	感情障害	3(0.1)
皮膚熱感	1(0.0)	激越	3(0.1)
うつ滞性皮膚炎	1(0.0)	初期不眠症	3(0.1)
毛細血管拡張症	1(0.0)	気分変化	3(0.1)
臨床検査		無感情	2(0.1)
体重減少	93(2.8)	幻覚	2(0.1)
体重増加	38(1.2)	幻視	2(0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18(0.6)	リビドー減退	2(0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16(0.5)	リビドー消失	2(0.1)
心電図QT延長	12(0.4)	神経過敏	2(0.1)
血圧上昇	9(0.3)	悪夢	2(0.1)
好中球数減少	8(0.2)	抑うつ気分を伴う適応障害	1(0.0)
ヘモグロビン減少	7(0.2)	感情不安定	1(0.0)
白血球数減少	7(0.2)	双極性障害	1(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	6(0.2)	精神緩慢	1(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(0.1)	失見当識	1(0.0)
血中クレアチニン増加	4(0.1)	不快気分	1(0.0)
肝機能検査異常	3(0.1)	情動障害	1(0.0)
アミラーゼ増加	2(0.1)	感情的苦悩	1(0.0)
血中ブドウ糖増加	2(0.1)	感情の平板化	1(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2(0.1)	躁病	1(0.0)
血中リン減少	2(0.1)	中期不眠症	1(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2(0.1)	消極的思考	1(0.0)
心拍数不整	2(0.1)	神経症	1(0.0)
血小板数減少	2(0.1)	睡眠時随伴症	1(0.0)
抗凝固薬濃度治療量以上	1(0.0)	精神運動制止遅滞	1(0.0)
血中ビリルビン増加	1(0.0)	精神病性障害	1(0.0)
血中カリウム減少	1(0.0)	夢遊症	1(0.0)
血圧低下	1(0.0)	ストレス	1(0.0)
拡張期血圧低下	1(0.0)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	
血中テストステロン増加	1(0.0)	呼吸困難	41(1.3)
血中トリグリセリド増加	1(0.0)	咳嗽	16(0.5)
心電図異常	1(0.0)	労作性呼吸困難	9(0.3)
心電図異常T波	1(0.0)	発声障害	8(0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.0)	咽喉乾燥	6(0.2)
肝酵素上昇	1(0.0)	鼻出血	6(0.2)
国際標準比増加	1(0.0)	鼻閉	5(0.2)
リンパ球数増加	1(0.0)	湿性咳嗽	5(0.2)
尿中蛋白陽性	1(0.0)	鼻漏	5(0.2)
トランスアミンナーゼ上昇	1(0.0)	鼻乾燥	4(0.1)
精神障害		胸水	4(0.1)
不眠症	62(1.9)	口腔咽頭痛	3(0.1)
不安	29(0.9)	肺塞栓症	3(0.1)
うつ病	25(0.8)	息詰まり	2(0.1)
異常な夢	10(0.3)	過換気	2(0.1)
錯乱状態	9(0.3)	急性呼吸窮迫症候群	1(0.0)
睡眠障害	7(0.2)	喘息	1(0.0)
易刺激性	6(0.2)	気管支痙攣	1(0.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	例数(%)	副作用等の種類	例数(%)
慢性閉塞性肺疾患	1(0.0)	尿流量減少	4(0.1)
咯血	1(0.0)	排尿困難	3(0.1)
しゃっくり	1(0.0)	尿閉	3(0.1)
間質性肺疾患	1(0.0)	腎不全	2(0.1)
器質性肺炎	1(0.0)	膀胱障害	1(0.0)
咽頭障害	1(0.0)	膀胱出口部閉塞	1(0.0)
胸膜炎	1(0.0)	膀胱痙縮	1(0.0)
肺動脈血栓症	1(0.0)	着色尿	1(0.0)
肺線維症	1(0.0)	慢性腎臓病	1(0.0)
肺水腫	1(0.0)	糖尿	1(0.0)
ラ音	1(0.0)	尿路出血	1(0.0)
副鼻腔うっ血	1(0.0)	失禁	1(0.0)
副鼻腔障害	1(0.0)	下部尿路症状	1(0.0)
咽喉絞扼感	1(0.0)	腎結石症	1(0.0)
あくび	1(0.0)	多尿	1(0.0)
生殖系および乳房障害		蛋白尿	1(0.0)
女性化乳房	63(1.9)	腎機能障害	1(0.0)
乳房痛	7(0.2)	腎臓痛	1(0.0)
勃起不全	5(0.2)	切迫性尿失禁	1(0.0)
精巣痛	5(0.2)	膀胱出血	1(0.0)
乳房腫大	4(0.1)	尿路痛	1(0.0)
乳房圧痛	4(0.1)	心臓障害	
乳頭痛	3(0.1)	心不全	7(0.2)
精巣萎縮	3(0.1)	不整脈	4(0.1)
亀頭包皮炎	2(0.1)	心房細動	4(0.1)
骨盤痛	2(0.1)	第一度房室ブロック	3(0.1)
性器感覚鈍麻	1(0.0)	動悸	3(0.1)
陰茎浮腫	1(0.0)	上室性期外収縮	3(0.1)
陰茎痛	1(0.0)	急性心筋梗塞	2(0.1)
陰茎障害	1(0.0)	狭心症	2(0.1)
血液およびリンパ系障害		頻脈	2(0.1)
貧血	51(1.6)	心室性期外収縮	2(0.1)
好中球減少症	12(0.4)	急性冠動脈症候群	1(0.0)
白血球減少症	7(0.2)	不安定狭心症	1(0.0)
血小板減少症	5(0.2)	上室性不整脈	1(0.0)
リンパ球減少症	2(0.1)	房室ブロック	1(0.0)
播種性血管内凝固	1(0.0)	第二度房室ブロック	1(0.0)
好酸球増加症	1(0.0)	徐脈	1(0.0)
顆粒球減少症	1(0.0)	右脚ブロック	1(0.0)
溶血性貧血	1(0.0)	心障害	1(0.0)
免疫性血小板減少性紫斑病	1(0.0)	うっ血性心不全	1(0.0)
内出血発生の増加傾向	1(0.0)	心室障害	1(0.0)
白血球増加症	1(0.0)	心血管障害	1(0.0)
特発性血腫	1(0.0)	うっ血性心筋症	1(0.0)
腎および尿路障害		冠動脈不全	1(0.0)
血尿	16(0.5)	心室内伝導障害	1(0.0)
頻尿	11(0.3)	虚血性心筋症	1(0.0)
急性腎障害	6(0.2)	心嚢液貯留	1(0.0)
尿意切迫	5(0.2)	洞性徐脈	1(0.0)
夜間頻尿	5(0.2)	三束ブロック	1(0.0)
尿失禁	4(0.1)	心室性不整脈	1(0.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	例数(%)
傷害、中毒および処置合併症	
転倒	33(1.0)
脊椎圧迫骨折	4(0.1)
挫傷	3(0.1)
肋骨骨折	3(0.1)
歯牙破折	2(0.1)
足関節部骨折	1(0.0)
食道熱傷	1(0.0)
硬膜外血腫	1(0.0)
熱疲労	1(0.0)
熱射病	1(0.0)
皮膚擦過傷	1(0.0)
硬膜下血腫	1(0.0)
胸椎骨折	1(0.0)
感染症および寄生虫症	
帯状疱疹	3(0.1)
上咽頭炎	3(0.1)
鼻炎	3(0.1)
上気道感染	3(0.1)
尿路感染	3(0.1)
カンジダ感染	2(0.1)
蜂巣炎	2(0.1)
憩室炎	2(0.1)
口腔カンジダ症	2(0.1)
肺炎	2(0.1)
歯膿瘍	2(0.1)
気管支炎	1(0.0)
結膜炎	1(0.0)
毛包炎	1(0.0)
真菌感染	1(0.0)
皮膚真菌感染	1(0.0)
胃腸炎	1(0.0)
ヘリコバクター性胃炎	1(0.0)
インフルエンザ	1(0.0)
迷路炎	1(0.0)
下気道感染	1(0.0)
肺感染	1(0.0)
粘膜感染	1(0.0)
口腔真菌感染	1(0.0)
歯周炎	1(0.0)

副作用等の種類	例数(%)
歯髄炎	1(0.0)
膿疱性皮疹	1(0.0)
唾液腺炎	1(0.0)
副鼻腔炎	1(0.0)
皮膚感染	1(0.0)
尿路性敗血症	1(0.0)
眼障害	
霧視	9(0.3)
眼乾燥	8(0.2)
流涙増加	7(0.2)
眼窩周囲浮腫	4(0.1)
眼瞼浮腫	2(0.1)
視力障害	2(0.1)
複視	1(0.0)
眼痛	1(0.0)
眼瞼下垂	1(0.0)
緑内障	1(0.0)
眼充血	1(0.0)
潰瘍性角膜炎	1(0.0)
耳および迷路障害	
回転性めまい	19(0.6)
耳鳴	8(0.2)
聴力低下	4(0.1)
耳そう痒症	1(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	
癌疼痛	2(0.1)
慢性リンパ性白血病	1(0.0)
血管腫	1(0.0)
神経内分泌癌	1(0.0)
骨肉腫	1(0.0)
腫瘍疼痛	1(0.0)
肝胆道系障害	
肝機能異常	5(0.2)
胆石症	1(0.0)
内分泌障害	
甲状腺機能低下症	3(0.1)
自己免疫性甲状腺炎	1(0.0)
甲状腺腫	1(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	
包茎	1(0.0)

(注)MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)Ver.21.0 で作成。各副作用名は PT(基本語)で示した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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

(解説)

イクスタンジカプセルの海外第Ⅰ相試験において、最大耐量 240mg/日を超える用量で痙攣発作(360mg/日、480mg/日、600mg/日で各 1 件)、発疹(600mg/日で 1 件)、錯乱状態(600mg/日で 1 件)が報告されている。また、同試験では、疲労のためイクスタンジカプセルの減量を要した症例が認められており、240mg 以降用量に依存してその発現率が高くなる傾向が認められている。海外第Ⅲ相試験において、誤服用により 640mg/日を 8 日間投与した症例があり、イクスタンジカプセルとの因果関係が否定できない有害事象として疲労と無力症が報告されている。

本剤の過量投与に対する特異的な解毒剤はない。また、本剤は分布容積が大きく、蛋白結合率が高いため、間欠的血液透析及び持続的携帯型腹膜透析は本剤を体外に除去する手段として効果的な手段ではないと考えられる。過量投与が疑われた場合は投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

注)イクスタンジの承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエンザルタミドとして 160mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

(解説)

一般的な留意事項として記載している。

本剤は PTP(Press Through Package)包装の仕様となっているので、日薬連第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

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、精巢の 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⁵⁶⁾。

(解説)

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で認められた所見のうち、精巢の Leydig 細胞腫は市販済みの抗アンドロゲン剤及び種々の作用の薬剤のラットがん原性試験で認められているが、一般的にヒトには外挿性のない腫瘍と考えられている⁵⁷⁾。ラットは膀胱粘膜の持続的な刺激に対して感受性が高く、尿中の結晶又は結石に伴って膀胱腫瘍がしばしば認められることが知られている^{58,59)}。また、これらの増殖性病変は臨床試験で報告されておらず、ヒトでの懸念は小さいと考えられる。しかし、これらはエンザルタミドの薬理作用に関連するものであり、ヒトへの影響を完全には否定できないため、以上の非臨床試験結果を記載した。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響⁶⁰⁾

エンザルタミドはマウス、ラット及びイヌに対して痙攣を誘発した。痙攣のみられた投与量はマウスで200mg/kg/日以上、ラットで100mg/kg/日及びイヌで45mg/kg/日以上であった。

2) 呼吸系に及ぼす影響⁶¹⁾

エンザルタミドは、200mg/kg まで雄性ラットにおいて呼吸パラメータ及び一般症状に影響を及ぼさなかった。

3) 心血管系に及ぼす影響⁶²⁾

エンザルタミド及び *N*-脱メチル体は hERG 電流を抑制し、IC₅₀ はそれぞれ 15.7μmol/L(7.29μg/mL)及び18.6μmol/L(8.38μg/mL)であった。また、エンザルタミド投与により、無麻酔イヌの血圧、心拍数及び心電図データに影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

In vitro 試験^{63,64)}

エンザルタミド及びヒト主要代謝物であるカルボン酸体及び *N*-脱メチル体の副次的薬理試験として89種(代謝物は86種)の受容体、チャネル、トランスポーター及び酵素に対する *in vitro* の結合親和性を評価し、親和性が認められた標的には機能に対する作用も評価した。エンザルタミドと *N*-脱メチル体はいずれも GABA 開口性クロライドチャネルとプロゲステロン受容体に結合し、阻害作用を示した。

また、200種以上のヒトキナーゼ(一般的なキナーゼ、受容体キナーゼ、代謝キナーゼを含む)に対するエンザルタミド、カルボン酸体及び *N*-脱メチル体の作用を *in vitro* にて検討したところ、エンザルタミド及び代謝物は評価した全てのキナーゼに対して作用を示さなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

試験の種類	動物種	投与期間及び投与方法	投与量(mg/kg/日)	概略の致死量
単回投与毒性 ^{65,66)} [TK(毒物動態)試験]	マウス	1日 (溶媒に溶解し、 経口投与)	50、100、200、400、800、1,600	雌雄： 200~400mg/kg
	カニクイザル		30、60 ^{a)} 、100	100mg/kg まで 死亡なし

a) 60mg/kg/日群は30mg/kgを4時間間隔で1日2回投与

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

試験の種類	動物種	投与期間及び投与方法	投与量 (mg/kg/日)	MTD 又は NOAEL (mg/kg/日)	主な所見
反復投与毒性試験 67-72)	マウス	4週＋ 休薬4週 (経口投与)	0、10、 30、60	NOAEL : 10	≥10mg/kg/日 : 副腎束状帯細胞質内空胞減少 ≥30mg/kg/日 : 肝重量増加、腎重量減少(雄)、胸腺重量増加(雄)、 精囊重量減少、精巣上体重量減少、肝細胞小葉中心性肥大 60mg/kg/日 : 死亡・瀕死、自発運動低下、呼吸深大、精囊・精 巣上体小型化、前胃潰瘍・限局性過形成
	ラット	4週＋ 休薬4週 (経口投与)	0、10、 30、100	NOAEL : 100	≥10mg/kg/日 : 前立腺・精囊・精巣上体重量減少 ≥30mg/kg/日 : Chol 増加、TP 増加(雄)、ALB 増加(雄)、肝重量 増加、肝細胞びまん性肥大(雌) 100mg/kg/日 : RBC 減少、HGB 減少、HCT 減少、TP 増加(雄)、 副腎重量増加、腎重量増加(雌)、肝細胞びまん性 肥大(雄)
		26週＋ 休薬8週 (経口投与)	0、10、30、 100、200 ^a	MTD : 100	≥10mg/kg/日 : 体重増加(雌)、精囊小型化、下垂体大型化(雌)、 前立腺・精囊・精巣上体重量減少、肝重量増加 (雌)、小葉中心性肝細胞肥大(雌)、精囊・前立腺 分泌物減少、精囊萎縮、乳腺萎縮(雄)、乳腺腺腔 拡張(雌)、子宮腺/腺腔拡張、下垂体肥大又は過形 成(雄)、甲状腺濾胞細胞肥大又は過形成(雌)、副 腎皮質肥大過形成(雌)、慢性進行性腎症(雌) ≥30mg/kg/日 : 体重増加抑制(雄)、TP 増加、ALB 増加、GLB 増 加、Ca 増加(雌)、CI 減少(雌)、尿沈渣、前立腺小 型化、小葉中心性肝細胞肥大(雄)、前立腺萎縮、 乳腺小葉過形成(雌)、慢性進行性腎症(雄) 100mg/kg/日 : 子宮大型化
	イヌ	4週＋ 休薬4週 (ゼラチンカプ セル充填)	0、10、30、 100/60 ^b	NOAEL : 10	≥10mg/kg/日 : Glu 増加、前立腺萎縮、精細管変性、精巣上体管 内精子減少・管内細胞残渣、上皮細胞の空胞化 ≥30mg/kg/日 : テストステロン減少 100/60mg/kg/日 : 死亡・瀕死、一般状態異常(運動失調、反応性 の低下、うつぶせ状態、痙攣、横臥位、散瞳、 網膜の赤色化)、体重減少、摂餌量減少、Chol 増加
		13週＋ 休薬8週 (胃内カテーテル)	0、4、 20、45 ^c	報告なし	≥4mg/kg/日 : 前立腺小型化、前立腺・精巣上体重量減少、前立 腺萎縮、精巣上体萎縮、精巣精子形成減少 ≥20mg/kg/日 : 精子減少・細胞残渣
		39週＋ 休薬13週 (ゼラチンカプ セル充填)	0、5、 15、45	NOAEL 雄 : 5 未満 雌 : 15	≥5mg/kg/日 : 前立腺・精細管・精巣上体の萎縮、Leydig 細胞の 肥大/過形成 15mg/kg/日 : 血漿中テストステロン濃度高値(雄) 45mg/kg/日 : 間代性及び強直性の痙攣、接触に対する反応性の 消失、刺激に対する反応性低下、側臥、歩行不能、 流涎、縮瞳(雄1例、投与13日) RBC 減少(雄)、HGB 減少(雄)、HCT 減少(雄)

a 200mg/kg/日群は5週間投与、21週休薬

b 100mg/kg/日群は状態悪化のため、投与5日から3日間休薬し、投与8日から60mg/kg/日に減量

c 45mg/kg/日群は10週間投与、8週休薬

RBC : 赤血球数、HGB : ヘモグロビン量、HCT : ヘマトクリット値、Chol : コレステロール量、TP : 総蛋白量、ALB : アルブミン量、
Glu : グルコース量、MTD : 最大耐量、NOAEL : 無毒性量、TK : トキシコキネティクス

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験^{73~75)}

試験の種類及び投与期間	動物種他	投与期間及び投与方法	投与量	試験結果
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> 及び <i>E. coli</i>	in vitro	5,000µg/plate まで	陰性
マウスリンフォーマ試験	Mouse Lymphoma L5178Y TK ^{+/-} cells		200µg/mL まで	陰性
マウス小核試験	マウス	1回2日間 経口投与	0、7.5、15、30mg/kg	陰性

(4) がん原性試験

動物種	投与期間及び投与方法	投与量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	4週用量設定試験 ⁷⁶⁾ (経口投与)	0、10、 30、60	30mg/kg/日群雄1例、60mg/kg/日群雄4例及び雌2例が自発運動低下、不規則呼吸、緩徐呼吸、低体温、腹臥/側臥を呈して死亡・瀕死解剖 ≥10mg/kg/日：T-Chol 低値(雄)、前立腺・精囊及び精巣上体重量の減少、精巣 Leydig 細胞肥大 ≥30mg/kg/日：ALP 高値、前立腺及び精囊小型化、肝臓重量増加、胸腺重量増加(雄)、精囊萎縮、小葉中心性肝細胞肥大 60mg/kg/日：自発運動低下(雄)、ALT 高値、T-Chol 低値(雌)
	26週 ⁷⁷⁾ (経口投与)	0、2、6、20	20mg/kg/日まで：発がん性を認めず
ラット	13週用量設定試験 ⁷⁸⁾ (経口投与)	0、50、 100、200	≥50mg/kg/日：RBC・HGB 及び HCT 低値、リンパ球百分率・リンパ球数及び血小板数増加(雄)、T-Chol・Ca 及び TP 増加、K 減少、GLB 増加(雌)、尿中針状結晶、肝臓暗色化、前立腺及び精囊小型化、下垂体、肝臓及び副腎重量増加、精巣重量増加、精囊・前立腺及び精巣上体重量減少、心臓及び腎臓重量増加(雌)、小葉中心性肝細胞肥大、遠位尿細管及び集合管拡張、膀胱尿路上皮過形成、下垂体好塩基性細胞空胞増加、Leydig 細胞過形成、前立腺及び精囊萎縮、乳腺小葉萎縮(雄)、脾臓の髓外造血(雌) ≥100mg/kg/日：WBC 増加、大型非染色細胞数増加、大型非染色細胞百分率増加(雄)、リンパ球数増加(雌)、ALP 増加(雄)、BUN 増加(雄)、CRNN 増加(雄)、ALB 増加(雄)、Glu 増加(雌)、ALB/GLB 比減少(雌)、尿 pH 低下、尿黄濁化、尿量増加及び浸透圧低下、K 及び Cl 排泄量増加(雌)、膀胱結石(雄)、脾臓重量増加、腎臓重量増加(雄)、卵巣重量増加、腎臓乳頭部集合管再生、腎臓尿路上皮過形成(雄)、膀胱の結晶(雄)、大腿骨髄の造血亢進(雌) 100mg/kg/日：脾臓の髓外造血(雄)、腎臓乳頭部間質の炎症(雄)、尿路上皮過形成(雌) 200 mg/kg/日：網状赤血球率増加(雌)、TG 低値(雄)、ALB 増加(雌)、大腿骨髄の造血亢進(雄)、腎盂の結晶及び膀胱粘膜の炎症(雄)

IX. 非臨床試験に関する項目

動物種	投与期間及び投与方法	投与量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	104 週 ⁵⁶⁾ (経口投与)	0、10、30、 100	胸腺：良性胸腺腫の発生例数増加(≥10mg/kg/日、雄) 下垂体：前葉腺腫の発生例数増加(≥30mg/kg/日、雌及び100mg/kg/日、雄) 乳腺：線維腺腫の発生例数増加(100mg/kg/日、雄) 卵巢：良性顆粒膜細胞腫の発生例数増加(100mg/kg/日) 精巣：良性Leydig細胞腫の発生例数増加(≥10mg/kg/日) 膀胱：尿路上皮乳頭腫又は尿路上皮癌(100mg/kg/日、雄)

RBC：赤血球数、WBC：白血球数、HGB：ヘモグロビン量、HCT：ヘマトクリット値、Chol：コレステロール量、TP：総蛋白量、ALB：アルブミン量、Glu：グルコース量、GLB：グロブリン量、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ活性、ALP：アルカリフォスファターゼ活性、BUN：血中尿素窒素、CRNN：クレアチニン、T-Chol：総コレステロール量、TG：中性脂肪

(5) 生殖発生毒性試験

試験の種類	動物種	投与期間及び投与方法	投与量 (mg/kg/日)	MTD 又は NOAEL (mg/kg/日)	主な所見
胚・胎児発生に関する試験 ⁷⁹⁾	マウス	妊娠 6～15 日 (溶媒に溶解し、経口投与)	0、1、10、30	母動物に対する NOAEL：10 胚・胎児発生に対する NOAEL：1	≥10mg/kg/日：胎児；着床後死亡率増加、肛門生殖突起間距離短縮 30mg/kg/日：胎児；口蓋裂(口蓋骨欠損を伴う)、母動物；流産
胚・胎児発生に関する試験 ⁸⁰⁾	ウサギ	妊娠 6～18 日 (溶媒に溶解し、経口投与)	0、0.3、3、 10	母動物及び胚・胎児発生に対する NOAEL：10	10mg/kg/日まで：エンザルタミド投与の影響を認めず

MTD：最大耐量、NOAEL：無毒性量

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性

試験の種類及び 投与期間	動物種他	投与期間 及び 投与方法	投与量	試験結果
光毒性試験 ⁸¹⁾	Balb/c 3T3 cells	<i>in vitro</i>	60 μ g/mL まで	陰性
イヌ雄性生殖器への 影響の回復性試験 ⁸²⁾	イヌ	3 日間投与＋ 休薬 11 週 (経口投与)	0、30mg/kg/日	30mg/kg/日を 3 日間投与して認めら れた雄生殖器への影響は、11 週間の 休薬期間により完全に回復した。
復帰突然変異試験 (代謝物) ⁸³⁾	ネズミチフス菌 及び大腸菌	<i>in vitro</i>	カルボン酸体 5,000 μ g/plate まで	陰性
			N-脱メチル体 5,000 μ g/plate まで	陰性
			水酸化体 5,000 μ g/plate まで	陰性
2 週間反復投与ブリッ ジング試験(不純物) ⁸⁴⁾	ラット	2 週間 (経口投与)	0、10、30、 100mg/kg/日	不純物に起因する所見なし。
復帰突然変異試験 (不純物) ⁸⁵⁾	ネズミチフス菌 及び大腸菌	<i>in vitro</i>	MDV3136 5,000 μ g/plate まで	陰性
			不純物 1 ^{注)} 5,000 μ g/plate まで	陰性
			MDV3135 50 μ g/plate まで	陰性
復帰突然変異試験 (不純物 1 ^{注)}) ⁸⁶⁾	ネズミチフス菌 及び大腸菌	<i>in vitro</i>	不純物 1 ^{注)} 5,000 μ g/plate まで	陰性
マウスリンフォーマ 試験(代謝物) ⁸⁷⁾	マウスリンパ腫 L5178Y/TK ^{+/+} 細胞株	<i>in vitro</i>	カルボン酸体 455 μ g/mL まで N-脱メチル体 250 μ g/mL まで	カルボン酸体：24 時間処理群非代 謝活性化系の最高評価濃度 (50 μ g/mL)*で陽性 N-脱メチル体：陰性
マウスがん原性 (代謝物) ⁸⁸⁾	マウス	4 週間 用量設定 試験 (経口投与)	N-脱メチル体 0、50、100、 200mg/kg/日	100mg/kg/日の雄 7 例及び雌 8 例、 200mg/kg/日の雄 10 例及び雌 8 例が 投与 6 日までに自発運動の低下、 不規則呼吸、振戦、緩徐呼吸、間 代性痙攣、低体温、腹臥/側臥を 呈して、死亡・瀕死解剖 TK 群の 50mg/kg/日の雌 2 例が投与 3 日までに死亡 ≥50mg/kg/日：血小板数の増加、ALP 高値、肝臓重量増加、小葉中心性 肝細胞肥大(雌雄)、T-Chol 低値、胸 腺重量の増加(雄)、ALT 高値(雌) ≤100mg/kg/日：前立腺及び精嚢重量 減少 100mg/kg/日：肝臓大型化、心筋鉍 質沈着、Leydig 細胞肥大(雄) ≥100mg/kg/日：AST 高値(雌) 200mg/kg/日：肝臓大型化(雌)

注)不純物 1 は同一ではない。

*：ヒトの臨床推奨用量(160mg/日)投与時のカルボン酸体の C_{max} の 5.6 倍の濃度に相当。

T-Chol：総コレステロール量、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ活性、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性、ALP：アルカリフォスファターゼ活性、TK：トキシコキネティクス

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：イクスタンジ錠 40mg、イクスタンジ錠 80mg
劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注)注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：エンザルタミド
劇薬

2. 有効期間

有効期間：4年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他患者向け資材
イクスタンジを服用される患者さんへ
イクスタンジを服用される患者さんへ(痙攣発作)、イクスタンジを服用される患者さんへ(間質性肺疾患)
(RMP のリスク最小化活動の為に作成された資材)
「I. 概要に関する項目」及び「XⅢ. 備考」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同 効 薬：カソデックス錠 80mg、カソデックス OD 錠 80mg、オダイン錠 125mg、ルトラール錠 2mg、
プロスタール L 錠 50mg、プロスタール錠 25、ザイティガ錠 250mg、アーリーダ錠 60mg

7. 国際誕生年月日

2012年8月31日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
イクスタンジ錠 40mg	2018年2月23日	23000AMX00436	2018年5月30日	2018年6月11日
イクスタンジ錠 80mg	2018年2月23日	23000AMX00437	2018年5月30日	2018年6月11日

製造販売承認事項一部変更承認年月日：2020年5月29日(効能又は効果の追加による)

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2020年5月29日
効能又は効果追加
遠隔転移を有する前立腺癌

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

去勢抵抗性前立腺癌：2018年2月23日～2022年3月23日

遠隔転移を有する前立腺癌：2020年5月29日～2022年3月23日

12. 投薬期間制限に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付)と其の一部改正(厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
イクスタンジ錠 40mg	4291031F1025	4291031F1025	126230801	622623001
イクスタンジ錠 80mg	4291031F2021	4291031F2021	126231501	622623101

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Pienta, K.J. et al. : Clin Cancer Res 2006 ; 12(6) : 1665-1671 (PMID : 16551847) (R-06412)
- 2) Chen, C.D. et al. : Nat Med 2004 ; 10(1) : 33-39 (PMID : 14702632) (R-06411)
- 3) Paul, R. et al. : Drug Saf 2000 ; 23(5) : 381-390 (PMID : 11085345) (R-07429)
- 4) Tran, C. et al. : Science 2009 ; 324(5928) : 787-790 (PMID : 19359544) (XTA-00059)
- 5) Noone, A.M. et al. (eds). : SEER Cancer Statistics Review, CSR Sections 23. Prostate, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/results_merged/sect_23_prostate.pdf, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.
- 6) James, N.D. et al. : Lancet 2016 ; 387(10024) : 1163-1177 (PMID : 26719232) (R-08314)
- 7) Beer, T.M. et al. : Eur J Cancer 2017 ; 87 : 21-29 (PMID : 29096157) (XTA-00886)
- 8) Devlin, N. et al. : Health Qual Life Outcomes 2017 ; 15(1) : 130 (PMID : 28645287) (XTA-00677)
- 9) Basch, E. et al. : Lancet Oncol 2013 ; 14(12) : 1193-1199 (PMID : 24075621) (R-08315)
- 10) Logothetis, C.J. et al. : Lancet Oncol 2012 ; 13(12) : 1210-1217 (PMID : 23142059) (R-06664)
- 11) Scher, H.I. et al. : N Engl J Med 2012 ; 367(13) : 1187-1197 (PMID : 22894553) (XTA-00035)
- 12) Kyriakopoulos, C.E. et al. : J Clin Oncol 2018 ; 36(11) : 1080-1087 (PMID : 29384722) (R-08316)
- 13) Fizazi, K. et al. : Lancet Oncol 2019 ; 20(5) : 686-700 (PMID : 30987939) (R-08317)
- 14) 社内報告書：前立腺癌患者・国内第 I / II 相試験(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD 2.7.6.9) (DIR140030)
- 15) 社内報告書：海外第 I 相用量漸増試験(DIR140072)
- 16) 社内報告書：前立腺癌患者・国内第 I / II 相試験(DIR140071)
- 17) 社内報告書：前立腺癌患者・第 III 相二重盲検試験(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD 2.7.6.6) (DIR140031)
- 18) 社内報告書：前立腺癌患者・第 III 相二重盲検試験(DIR140073)
- 19) 社内報告書：前立腺癌患者・海外第 III 相試験(DIR180517)
- 20) Hussain, M. et al. : N Engl J Med 2018 ; 378(26) : 2465-2474 (PMID : 29949494) (XTA-01036)
- 21) 社内報告書：前立腺癌患者・国際共同第 III 相試験(DIR140152)
- 22) 社内報告書：前立腺癌患者・国際共同第 III 相試験(DIR140153)
- 23) 社内報告書：前立腺癌患者・国際共同第 III 相試験(DIR190274)
- 24) Armstrong, A.J. et al. : J Clin Oncol 2019 ; 37(32) : 2974-2986 (PMID : 31329516) (XTA-01598)
- 25) 社内報告書：前立腺癌患者・海外第 III 相試験(DIR190275)
- 26) Davis, I.D. et al. : N Engl J Med 2019 ; 381(2) : 121-131 (PMID : 31157964) (XTA-01406)
- 27) 飯野 裕子：泌尿器外科 2020 ; 33(4) : 417-433 (XTA-01726)
- 28) 社内報告書：ヒトアンドロゲン受容体・薬理試験(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD 2.6.2.2.1) (DIR140032)
- 29) 社内報告書：ヒト前立腺癌細胞・薬理試験(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD 2.6.2.2.2) (DIR140033)
- 30) 社内報告書：ヒト前立腺癌細胞・薬理試験(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD 2.6.2.2.3) (DIR140034)
- 31) 社内報告書：ヒト前立腺癌細胞・薬理試験(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD 2.6.2.2.4.2) (DIR140036)
- 32) 社内報告書：ヒト前立腺癌細胞・薬理試験(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD 2.6.2.2.4.2) (DIR140037)
- 33) 社内報告書：マウス及びヒト前立腺癌細胞・薬理試験(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD 2.6.2.2.4.3) (DIR140038)
- 34) 社内報告書：代謝物の効力を裏付ける薬理作用(DIR140074)
- 35) 社内報告書：海外健康成人・生物学的同等性試験(DIR170028)
- 36) 社内報告書：前立腺癌患者・国内第 I / II 相試験(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD 2.7.2.2.2.7) (DIR140021)
- 37) 社内報告書：海外健康成人及び前立腺癌患者・薬物動態(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD 2.7.2.3.2.2.1) (DIR140023)
- 38) 社内報告書：前立腺癌患者・海外第 I 相試験(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD 2.5.3.3.2) (DIR140026)

X I. 文献

- 39) 社内報告書：海外健康成人・マスバランス試験(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD 2.7.2.2.2.1) (DIR140025)
- 40) 社内報告書：血液脳関門通過性/髄液への移行性(DIR140075)
- 41) 社内報告書：ラット単回投与時の組織分布(DIR140076)
- 42) 社内報告書：ラット反復投与時の組織分布(DIR140077)
- 43) 社内報告書：ヒト血漿・蛋白結合試験(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD 2.7.2.2.1.2) (DIR140027)
- 44) 社内報告書：海外健康成人及び肝機能障害者・薬物動態試験(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD 2.7.2.2.2.5) (DIR140022)
- 45) 社内報告書：海外健康成人・薬物動態(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD 2.5.3.3.3) (DIR140028)
- 46) 社内報告書：ヒト肝細胞分画・薬物動態試験(DIR160187)
- 47) 社内報告書：ヒトCYP 分子種発現系ミクロソーム・薬物動態試験(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD 2.7.2.2.1.3) (DIR140029)
- 48) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD 2.7.2.2.2.3) (DIR140017)
- 49) 社内報告書：ヒトトランスポーター発現細胞・基質性(DIR140078)
- 50) 社内報告書：海外健康成人及び肝機能障害者・薬物動態試験(DIR150069)
- 51) 社内報告書：前立腺癌患者・薬物相互作用試験(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD 2.7.2.2.2.4) (DIR140018)
- 52) 社内報告書：ヒト初代培養肝細胞・酵素誘導試験(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD 2.7.2.2.1.4) (DIR140019)
- 53) 社内報告書：ヒトトランスポーター発現細胞・薬物動態試験(イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD 2.7.2.2.1.7) (DIR140020)
- 54) Foster, W.R. et al. : Prostate 2011 ; 71(5) : 480-488 (PMID : 20878947) (XTA-00060)
- 55) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験(DIR150068)
- 56) 社内報告書：がん原性試験・ラット104週間 (DIR190073)
- 57) Cook, J.C. et al. : Crit Rev Toxicol 1999 ; 29(2) : 169-261 (PMID : 10213111) (R-08305)
- 58) Greaves, P. : Histopathology of preclinical toxicity studies. Interpretation and relevance in drug safety studies (4th ed.) 2012 ; 537-614 (R-08306)
- 59) Gopinath, C. et al. : Atlas of toxicological pathology 2014 ; 109-129 (R-08307)
- 60) 社内報告書：安全性薬理試験：中枢神経系(DIR140082)
- 61) 社内報告書：安全性薬理試験：呼吸系(DIR140083)
- 62) 社内報告書：安全性薬理試験：心血管系(DIR140084)
- 63) 社内報告書：MDV3100の副次的薬理作用(DIR140080)
- 64) 社内報告書：代謝物の副次的薬理作用(DIR140081)
- 65) 社内報告書：単回投与毒性試験：マウス(DIR140101)
- 66) 社内報告書：単回投与毒性試験：カニクイザル(DIR140102)
- 67) 社内報告書：反復投与毒性試験：マウス4週間(DIR140085)
- 68) 社内報告書：反復投与毒性試験：ラット4週間(DIR140086)
- 69) 社内報告書：反復投与毒性試験：ラット26週間(DIR140087)
- 70) 社内報告書：反復投与毒性試験：イヌ4週間(DIR140088)
- 71) 社内報告書：反復投与毒性試験：イヌ13週間(DIR140090)
- 72) 社内報告書：反復投与毒性試験・イヌ39週間(DIR200057)
- 73) 社内報告書：遺伝毒性試験：復帰突然変異試験(DIR140092)
- 74) 社内報告書：遺伝毒性試験：マウスリンフォーマ試験(DIR140093)
- 75) 社内報告書：遺伝毒性試験：マウス小核試験(DIR140094)
- 76) 社内報告書：がん原性試験・マウス4週間用量設定試験(DIR200059)
- 77) 社内報告書：がん原性試験・Tg rasH2マウス26週間(DIR200060)

X I. 文献

- 78) 社内報告書：がん原性試験・ラット13週間用量設定試験(DIR200061)
- 79) 社内報告書：生殖発生毒性試験：マウス胚・胎児発生に関する試験(DIR140091)
- 80) 社内報告書：生殖発生毒性試験・ウサギ胚・胎児発生に関する試験(DIR200058)
- 81) 社内報告書：その他の毒性試験：光毒性試験(DIR140095)
- 82) 社内報告書：その他の毒性試験：イヌ雄性生殖器への影響の回復性試験(DIR140096)
- 83) 社内報告書：その他の毒性試験：代謝物に関する復帰突然変異試験(DIR140097)
- 84) 社内報告書：その他の毒性試験：不純物に関する2週間反復投与ブリッジング試験(DIR140098)
- 85) 社内報告書：その他の毒性試験：不純物に関する復帰突然変異試験(DIR140099)
- 86) 社内報告書：その他の毒性試験・不純物1に関する復帰突然変異試験(DIR200062)
- 87) 社内報告書：その他の毒性試験・代謝物M1及びM2のマウスリンフォーマik試験(DIR200055)
- 88) 社内報告書：その他の毒性試験・代謝物M2のがん原性試験・マウス4週間用量設定試験(DIR200056)

2. その他の参考文献

該当資料なし

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2017年9月に欧州で承認を受け、2018年7月よりドイツで販売開始された。
2020年1月末時点、エンザルタミドは100カ国以上で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 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

6. 用法及び用量

通常、成人にはエンザルタミドとして160mgを1日1回経口投与する。

<参考：米国におけるエンザルタミドカプセル製剤の承認状況>

国名	米国
会社名	Astellas Pharma US, Inc., Medivation, Inc.
販売名	XTANDI® (enzalutamide) capsules
剤形・規格	40mg カプセル
承認年月	2012年8月
効能又は効果	XTANDI® is indicated for the treatment of patients with: <ul style="list-style-type: none"> ・castration-resistant prostate cancer (CRPC) ・metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC).
用法及び用量	<p>The recommended dose of XTANDI is 160mg (four 40mg capsules) administered orally once daily. XTANDI can be taken with or without food. Swallow capsules whole. Do not chew, dissolve, or open the capsules.</p> <p>If a patient experiences a \geq Grade 3 toxicity or an intolerable side effect, withhold dosing for one week or until symptoms improve to \leq Grade 2, then resume at the same or a reduced dose (120mg or 80mg), if warranted.</p> <p><u>Concomitant Strong CYP2C8 Inhibitors</u> The concomitant use of strong CYP2C8 inhibitors should be avoided if possible. If patients must be co-administered a strong CYP2C8 inhibitor, reduce the XTANDI dose to 80mg once daily. If co-administration of the strong inhibitor is discontinued, the XTANDI dose should be returned to the dose used prior to initiation of the strong CYP2C8 inhibitor.</p> <p><u>Concomitant Strong CYP3A4 Inducers</u> The concomitant use of strong CYP3A4 inducers should be avoided if possible. If patients must be co-administered a strong CYP3A4 inducer, increase the XTANDI dose from 160mg to 240mg once daily. If co-administration of the strong CYP3A4 inducer is discontinued, the XTANDI dose should be returned to the dose used prior to initiation of the strong CYP3A4 inducer.</p>

Xtandi prescribing information (2019年12月改訂版)

X II. 参考資料

<英国におけるエンザルタミド錠の承認状況>

国名	英国
会社名	Astellas Pharma Europe B.V.
販売名	Xtandi - 40 mg film-coated tablets、Xtandi - 80 mg film-coated tablets
剤形・規格	40mg フィルムコーティング錠、80mg フィルムコーティング錠
承認年月	2013年6月
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> the treatment of adult men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC). the treatment of adult men with metastatic CRPC who are asymptomatic or mildly symptomatic after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated. the treatment of adult men with metastatic CRPC whose disease has progressed on or after docetaxel therapy.
用法及び用量	<p>Xtandi is for oral use. The film-coated tablets should not be cut, crushed or chewed but should be swallowed whole with water, and can be taken with or without food.</p> <p>The recommended dose is 160 mg enzalutamide (four 40 mg film-coated tablets or two 80 mg film-coated tablets) as a single oral daily dose.</p>

Xtandi SmPC(2018年10月改訂版)

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書に「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載はなく、オーストラリアの分類、英国のSPCとは異なる。

出典	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	enzalutamide : X(2019年11月)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

X : Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

出典	記載内容
英国の添付文書 (2018年10月)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Women of childbearing potential</u> There are no human data on the use of Xtandi in pregnancy and this medicinal product is not for use in women of childbearing potential. This medicine may cause harm to the unborn child or potential loss of pregnancy if taken by women who are pregnant.</p> <p><u>Contraception in males and females</u> It is not known whether enzalutamide or its metabolites are present in semen. A condom is required during and for 3 months after treatment with enzalutamide if the patient is engaged in sexual activity with a pregnant woman. If the patient engages in sexual intercourse with a woman of childbearing potential, a condom and another form of birth control must be used during and for 3 months after treatment. Studies in animals have shown reproductive toxicity.</p> <p><u>Pregnancy</u> Enzalutamide is not for use in women. Enzalutamide is contraindicated in women who are or may become pregnant.</p> <p><u>Breast-feeding</u> Enzalutamide is not for use in women. It is not known if enzalutamide is present in human milk. Enzalutamide and/or its metabolites are secreted in rat milk.</p> <p><u>Fertility</u> Animal studies showed that enzalutamide affected the reproductive system in male rats and dogs.</p>

X II. 参考資料

<参考>

米国におけるエンザルタミドカプセル製剤の添付文書における記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年12月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> The safety and efficacy of XTANDI have not been established in females. Based on animal reproductive studies and mechanism of action, XTANDI can cause fetal harm and loss of pregnancy. There are no human data on the use of XTANDI in pregnant females. In animal reproduction studies, oral administration of enzalutamide in pregnant mice during organogenesis caused adverse developmental effects at doses lower than the maximum recommended human dose.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> In an embryo-fetal developmental toxicity study in mice, enzalutamide caused developmental toxicity when administered at oral doses of 10 or 30mg/kg/day throughout the period of organogenesis (gestational days 6-15). Findings included embryo-fetal lethality (increased post-implantation loss and resorptions) and decreased anogenital distance at ≥ 10mg/kg/day, and cleft palate and absent palatine bone at 30mg/kg/day. Doses of 30mg/kg/day caused maternal toxicity. The doses tested in mice (1, 10 and 30mg/kg/day) resulted in systemic exposures (AUC) approximately 0.04, 0.4 and 1.1 times, respectively, the exposures in patients. Enzalutamide did not cause developmental toxicity in rabbits when administered throughout the period of organogenesis (gestational days 6-18) at dose levels up to 10mg/kg/day (approximately 0.4 times the exposures in patients based on AUC). In a pharmacokinetic study in pregnant rats with a single oral 30mg/kg enzalutamide administration on gestation day 14, enzalutamide and/or its metabolites were present in the fetus at a C_{max} that was approximately 0.3 times the concentration found in maternal plasma and occurred 4 hours after administration.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> The safety and efficacy of XTANDI have not been established in females. There is no information available on the presence of XTANDI in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Enzalutamide and/or its metabolites were present in milk of lactating rats.</p> <p><u>Data</u> Following a single oral administration in lactating rats on postnatal day 14, enzalutamide and/or its metabolites were present in milk at a C_{max} that was 4 times higher than concentrations in the plasma and occurred 4 hours after administration.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Contraception</u> <i>Males</i> Based on findings in animal reproduction studies, advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 3 months after the last dose of XTANDI.</p> <p><u>Infertility</u> <i>Males</i> Based on animal studies, XTANDI may impair fertility in males of reproductive potential.</p>

X II. 参考資料

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、英国の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
英国の添付文書 (2018年10月)	4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> <i>Paediatric population</i> There is no relevant use of enzalutamide in the paediatric population in the indication of treatment of adult men with CRPC.

<参考>

米国におけるエンザルタミドカプセル製剤の添付文書における記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年12月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of XTANDI in pediatric patients have not been established.

XIII. 備考

その他の関連資料

医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net)
<https://amn.astellas.jp/>

製造販売

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号