

SN  
\*\*2023年6月改訂(第3版)  
\*2023年1月改訂  
貯法: 室温保存  
\*有効期間: <ザイティガ錠250mg>24ヵ月、<ザイティガ錠500mg>36ヵ月

日本標準商品分類番号  
874291

## 前立腺癌治療剤 (CYP17阻害剤)

アピラテロン酢酸エステル錠

劇薬  
処方箋医薬品\*

# ザイティガ®錠250mg \*ザイティガ®錠500mg

### ZYTIGA® tablets

※注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	250mg	**、*500mg
承認番号	22600AMX00749000	30500AMX00013000
販売開始	2014年9月	2023年6月

## 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度の肝機能障害患者 (Child-PughスコアC) [9.3.1、16.6.1参照]

## \*3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	ザイティガ錠250mg	ザイティガ錠500mg
有効成分	(1錠中) アピラテロン酢酸エステル250mg	(1錠中) アピラテロン酢酸エステル500mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄	乳糖水和物、ケイ酸処理結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三二酸化鉄、黒酸化鉄

### 3.2 製剤の性状

販売名	ザイティガ錠250mg	ザイティガ錠500mg
色・剤形	ピンク色のフィルムコーティング錠	紫色のフィルムコーティング錠
外形	表面	AA250
	裏面	AA
	側面	
大きさ	長径(mm)	16.0
	短径(mm)	9.6
	厚さ(mm)	6.3
	重量(g)	0.736
識別コード	AA250	AA500

## 4. 効能又は効果

- 去勢抵抗性前立腺癌
- 内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌

## 5. 効能又は効果に関連する注意

ハイリスクの予後因子を有する患者の定義等について、「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。[17.1.1-17.1.5参照]

## 6. 用法及び用量

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

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は食事の影響によりC<sub>max</sub>及びAUCが上昇するため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.2参照]
- 7.2 プレドニゾンの投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。[17.1.1-17.1.5参照]
- 7.3 本剤投与中に肝機能検査値の上昇が認められた場合は、以下の基準を参考に、休薬、減量又は中止すること。[8.2、11.1.2参照]

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

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

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 血圧の上昇、低カリウム血症、体液貯留があらわれることがあるので、下記の点に留意すること。[9.1.1、9.1.2、10.2、11.1.3参照]
  - 8.1.1 本剤投与開始前に血清カリウム値等の血清電解質濃度を測定し、低カリウム血症が認められた場合には、血清カリウム値を補正した後に、本剤の投与を開始すること。定期的に血清カリウム値等の血清電解質濃度の測定を行うこと。
  - 8.1.2 本剤投与中は定期的に血圧測定、血液検査、体重の測定等を行い、患者の状態を十分に観察すること。必要に応じて降圧剤の投与、カリウムの補給を行うなど、適切な処置を行うこと。
- 8.2 劇症肝炎があらわれることがあり、また、肝機能障害があらわれ、肝不全に至ることがあるので、本剤投与中は定期的 (特に投与初期は頻回) に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.3、11.1.2参照]
- 8.3 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者

本剤の17 $\alpha$ -hydroxylase/C<sub>17,20</sub>-lyase(CYP17)阻害作用に伴う鉱質コルチコイド濃度の上昇により、高血圧、低カリウム血症及び体液貯留があらわれる可能性がある。[8.1参照]

#### 9.1.2 低カリウム血症の患者又は合併症等により低カリウム血症を起こすおそれのある患者

低カリウム血症が発現、又は増悪するおそれがある。[8.1、10.2参照]

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝機能障害患者 (Child-PughスコアC)

投与しないこと。[2.2、16.6.1参照]

#### 9.3.2 中等度の肝機能障害患者 (Child-PughスコアB)

血漿中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

### 9.8 高齢者

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

## 10. 相互作用

アビラテロンはCYP3A4の基質である。また、*in vitro*試験において、アビラテロン酢酸エステルはP-gpを阻害し、アビラテロンはCYP2C8、CYP2D6及びOATP1B1を阻害することが示されている。[16.7.4参照]

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6基質 デキストロメトルファン プロパフェノン フレカイニド ハロペリドール等 [16.7.1参照]	CYP2D6により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン リファブチン フェノバルビタール等 [16.7.2参照]	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があるため、CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
低カリウム血症を起こすおそれのある薬剤 [8.1、9.1.2参照]	低カリウム血症が発現、又は増悪するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤は、低カリウム血症をおこすおそれがある。
ピオグリタゾン レバグリニド [16.7.3参照]	ピオグリタゾン又はレバグリニドと併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、低血糖が発現するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察すること。	本剤のCYP2C8阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 心障害

心不全(0.5%)等の重篤な心障害があらわれることがある。

#### 11.1.2 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害

劇症肝炎(頻度不明)があらわれることがある。また、AST増加(7.1%)、ALT増加(7.4%)、ビリルビン上昇(1.4%)等を伴う肝機能障害があらわれ、肝不全に至ることがある。[7.3、8.2参照]

#### 11.1.3 低カリウム血症(14.0%)

痙攣、筋力低下等の症状を伴う低カリウム血症があらわれることがあり、QT延長、Torsades de Pointesを含む不整脈に至った例が報告されている。異常が認められた場合にはカリウムの補給や本剤の休業等、適切な処置を行うこと。[8.1参照]

#### 11.1.4 血小板減少(0.8%)

#### 11.1.5 横紋筋融解症(頻度不明)

筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 11.2 その他の副作用

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

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

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

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

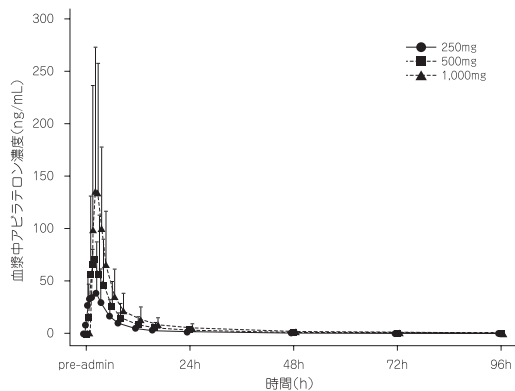
15.1.1 スピロラクトン併用時に、PSAの上昇が認められた症例が報告されている。スピロラクトンは、アンドロゲン受容体と結合しPSAを上昇させる可能性がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

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



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

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

薬物動態パラメータ	250mg	500mg	1,000mg
n	30	30	30
C <sub>max</sub> (ng/mL)	53.2(48.6)	90.5 (75.0)	172.1(150.4)
AUC <sub>∞</sub> (ng・h/mL)	294(290)	494 (434)	822(616)
t <sub>max</sub> (h)	2.0[1.0-4.0]	2.0[1.0-4.0]	1.5[1.0-4.0]
t <sub>1/2</sub> (h)	14.2(5.1)	15.1(6.1)	16.6(6.9)

t<sub>max</sub>: 中央値[範囲]

### 16.1.2 反復投与

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

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

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

t<sub>max</sub>: 中央値[範囲]

### 16.2 吸収

#### \* 16.2.1 生物学的同等性

アビラテロン酢酸エステル250mg<sup>(注)</sup>素錠とアビラテロン酢酸エステル250mg<sup>(注)</sup>及び500mg<sup>(注)</sup>フィルムコーティング(FC)錠は生物学的に同等であることが<sup>3)</sup>、健康成人102例を対象に実施した単回経口投与クロスオーバー試験により確認されている<sup>3)</sup>。(外国人データ)

健康成人にアビラテロン酢酸エステル250mg素錠4錠、250mgFC錠4錠又は500mgFC錠2錠(1,000mg)を空腹時単回経口投与したときの血漿中アビラテロンの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]及び生物学的同等性評価パラメータの幾何平均値の比(FC錠/素錠)

薬物動態パラメータ	アビラテロン酢酸エステル			250mgFC錠/250mg素錠(90%信頼区間)(%)	500mgFC錠/250mg素錠(90%信頼区間)(%)
	250mg素錠1,000mg	250mgFC錠1,000mg	500mgFC錠1,000mg		
n	100	100	101	99	99
C <sub>max</sub> (ng/mL)	107 (76.2)	99.4 (63.6)	112 (73.6)	92.96 (84.98-101.69)	102.77 (93.95-112.43)
AUC <sub>∞</sub> (ng・h/mL)	629 (468)	553 (323)	632 (415)	90.68 (84.42-97.40)	100.77 (93.82-108.24)
t <sub>max</sub> (h)	2.00 [1.00-6.02]	2.00 [1.00-6.03]	2.00 [1.00-12.00]	-	-
t <sub>1/2</sub> (h)	16.3 (4.3) <sup>*</sup>	16.6 (8.0) <sup>*</sup>	16.5 (4.3)	-	-

n: 解析対象例数

AUC<sub>∞</sub>: 最終定量可能時間までのAUC

t<sub>max</sub>: 中央値[範囲]

\*n=99

#### 16.2.2 食事の影響

健康成人に本剤1,000mg<sup>(注)</sup>を食後(低脂肪食又は高脂肪食)に単回経口投与したとき、絶食時投与と比較して、血漿中アビラテロンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>は、それぞれ7倍及び5倍(低脂肪食)、17倍及び10倍(高脂肪食)増加した<sup>4)</sup>。(外国人データ) [7.1参照]

日本人及び外国人健康成人に本剤1,000mgを、食事1時間前(投与方法B: 投与4時間後に食事摂取)及び食事の2時間後(投与方法C: 投与2時間後に食事摂取、投与方法D: 投与4時間後に食事摂取)に単回経口投与したとき、空腹時投与(投与方法A)と比較して、血漿中アビラテロンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>は、それぞれ2及び1.6倍、12及び7.5倍、10及び7倍増加した<sup>5)</sup>。[7.1参照]

#### 16.3 分布

アビラテロンの血漿蛋白結合率は99.8%であった(*in vitro*、平衡透析法)。みかけの分布容積は4,150Lであった。<sup>6)、7)</sup>

#### 16.4 代謝

健康成人に<sup>14</sup>C-アビラテロン酢酸エステルを単回経口投与<sup>(注)</sup>したとき、アビラテロン酢酸エステルは速やかにアビラテロンに加水分解された。アビラテロンは主として肝臓で代謝され、血漿中総放射能の92%はアビラテロンの代謝物であった。血漿中の主要な代謝物は、アビラテロン硫酸抱合体及びN-オキシドアビラテロン硫酸抱合体であり、それぞれ血漿中総放射能の43%を占めた。<sup>8)</sup> (外国人データ)

#### 16.5 排泄

健康成人に<sup>14</sup>C-アビラテロン酢酸エステルを単回経口投与<sup>(注)</sup>したとき、投与後264時間までに投与した放射能の88%が糞中に、5%が尿中に排泄された。糞中には、主にアビラテロン酢酸エステル及びアビラテロンとして排泄され、それぞれ投与量の55%及び22%を占めた。<sup>8)</sup> (外国人データ)

#### 16.6 特定の背景を有する患者

##### 16.6.1 肝機能障害患者

軽度(Child-Pugh スコア A)及び中等度(Child-Pugh スコア B)の肝機能障害患者に、本剤1,000mgを単回経口投与したとき、血漿中アビラテロンのAUCは、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ11%及び260%増加した<sup>9)</sup>。(外国人データ) [9.3.2参照]

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

薬物動態パラメータ	肝機能正常被験者	軽度肝機能障害患者	中等度肝機能障害患者
	n	8	8
t <sub>max</sub> (h)	1.75 [1.0-3.0]	2.0 [0.5-3.0]	1.5 [1.0-2.0]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	85.7 (46.6)	71.9 (40.2)	297 (258)
AUC <sub>∞</sub> (ng・h/mL)	321 (166)	355 (191)	1,530 (1,350)

t<sub>max</sub>: 中央値[範囲]

重度(Child-Pughスコア C)の肝機能障害患者に、アビラテロン酢酸エステル懸濁液125mg(錠剤62.5mgに相当)<sup>(注)</sup>を単回経口投与したとき、肝機能正常被験者[懸濁液2,000mg(錠剤1,000mgに相当)]<sup>(注)</sup>と比較して、用量で規格化した血漿中アビラテロンのAUC<sub>∞</sub>は597%増加した<sup>10)</sup>。(外国人データ) [2.2、9.3.1参照]

##### 16.6.2 腎機能障害患者

血液透析を受けている末期腎疾患を有する被験者に、本剤1,000mgを単回経口投与したとき、血漿中アビラテロンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>は腎機能正常被験者と比較して増加しなかった<sup>11)</sup>。(外国人データ)

#### 16.7 薬物相互作用

##### 16.7.1 デキストロメトर्फアン

転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)患者に本剤1,000mg(プレドニゾン併用)とCYP2D6の基質であるデキストロメトर्फアンを併用投与したとき、デキストロメトर्फアン単剤投与時と比較して、



デキストロメトルフアンのAUC<sub>last</sub>は200%増加した。また、デキストロメトルフアンの活性代謝物であるデキストルフアンのAUCは33%増加した<sup>12)</sup>。(外国人データ) [10.2参照]

#### 16.7.2 リファンピシン

健康成人にCYP3A4の誘導作用を有するリファンピシンを6日間反復投与後、本剤1,000mgを単回経口投与したとき、アピラテロンのAUC<sub>∞</sub>は55%減少した<sup>13)</sup>。(外国人データ) [10.2参照]

#### 16.7.3 その他の薬剤

##### (1) テオフィリン

mCRPC患者に本剤1,000mg(プレドニゾン併用)とCYP1A2の基質であるテオフィリンを併用投与したとき、テオフィリンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>はテオフィリン単剤投与時と同様であった<sup>12)</sup>。(外国人データ)

##### (2) ケトコナゾール

健康成人にCYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾールを本剤1,000mgと併用投与したとき、アピラテロンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>は本剤単剤投与時と同様であった<sup>14)</sup>。(外国人データ)

##### (3) ピオグリタゾン

健康成人にCYP2C8の基質であるピオグリタゾンに本剤1,000mgと併用投与したとき、ピオグリタゾンのAUCは46%増加し、その活性代謝物であるM-III、M-IVのAUCはそれぞれ10%減少した<sup>15)</sup>。(外国人データ) [10.2参照]

#### 16.7.4 In vitro

アピラテロン酢酸エステルはP-gpを阻害し、アピラテロン及びその主要代謝物は肝取り込みトランスポーターであるOATP1B1を阻害した<sup>16)、17)</sup>。 [10.参照]

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

### 17. 臨床成績

#### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

##### (去勢抵抗性前立腺癌)

##### 17.1.1 海外第Ⅲ相臨床試験(COU-AA-302試験)

無症候性又は軽度の症状<sup>注1)</sup>を伴う化学療法歴のない転移性去勢抵抗性前立腺癌患者<sup>注2)</sup>を対象に、プレドニゾン<sup>注3)</sup>5mgの1日2回経口投与との併用下で、プラセボを対照として、本剤1,000mgを1日1回食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に連日経口投与した(有効性解析対象例は1,088例)。主要評価項目は、画像判定(中央判定)による無増悪生存期間(radiographic progression free survival、rPFS)及び全生存期間(OS)と設定された。rPFSの中央値は、本剤群では推定不能、プラセボ群では8.3カ月であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された(ハザード比0.425、95%信頼区間:0.347-0.522、p値<0.0001、層別ログランク検定)。また、OSに関する中間解析(目標イベント数である773イベントの43%のイベントが発生した時点)の結果、中央値は、本剤群では推定不能、プラセボ群では27.2カ月であった(ハザード比0.752、95%信頼区間:0.606-0.934、p値=0.0097、層別ログランク検定)。<sup>18)</sup>

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

注2) 肝臓等の実質臓器への転移を有する患者は除外された。

注3) 国内未承認

安全性評価対象例542例中402例(74.2%)に副作用が認められた。主なものは、疲労124例(22.9%)、ほてり92例(17.0%)、低カリウム血症78例(14.4%)、高血圧69例(12.7%)、末梢性浮腫66例(12.2%)であった。 [5.、7.2参照]

##### 17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験(COU-AA-301試験)

2レジメン以内で、かつ少なくとも一つはドセタキセル水和物による化学療法歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、プレドニゾン<sup>注1)</sup>5mgの1日2回経口投与との併用下で、プラセボを対照として、本剤1,000mgを1日1回食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に連日経口投与した(有効性解析対象例は1,195例)。主要評価項目であるOSの中間解析(目標イベント数である797イベントの69%のイベントが発生した時点)の結果、中央値は、本剤群で14.8カ月、プラセボ群で10.9カ月であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された(ハザード比0.646、95%信頼区間:0.543-0.768、p値<0.0001、層別ログランク検定)。<sup>19)</sup>

注) 国内未承認

安全性評価対象例791例中589例(74.5%)に副作用が認められた。主なものは、疲労204例(25.8%)、悪心129例(16.3%)、低カリウム血症110例(13.9%)、ほてり110例(13.9%)、末梢性浮腫94例(11.9%)であった。 [5.、7.2参照]

##### 17.1.3 国内第Ⅱ相臨床試験(JPN-201試験)

化学療法歴のない転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、プレドニゾン5mgの1日2回経口投与との併用下で、本剤1,000mgを1日1回、食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に連日経口投与した。治療開始12週時点までのPSA奏効率(PSA値がベースラインから50%以上低下し、その時点から4週間以降の測定においてもPSA値の50%以上低下が確認された患者の割合)(12週時のPSA奏効率)は60.4%(29/48例、90%信頼区間:47.5%-72.3%)であった。<sup>20)</sup>

安全性評価対象例48例中37例(77.1%)に副作用が認められた。主なものは、糖尿病11例(22.9%)、ALT増加9例(18.8%)、AST増加9例(18.8%)、低カリウム血症8例(16.7%)、高脂血症6例(12.5%)、高血圧5例(10.4%)であった。 [5.、7.2参照]

#### 17.1.4 国内第Ⅱ相臨床試験(JPN-202試験)

ドセタキセル水和物による化学療法歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、プレドニゾン5mgの1日2回経口投与との併用下で、本剤1,000mgを1日1回、食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に連日経口投与した。12週時のPSA奏効率は28.3%(13/46例、90%信頼区間:17.6%-41.1%)であり、90%信頼区間の下限値は閾値奏効率(20%)を下回った。<sup>21)</sup>

安全性評価対象例47例中28例(59.6%)に副作用が認められた。主なものは、糖尿病6例(12.8%)、低カリウム血症5例(10.6%)、高脂血症5例(10.6%)、AST増加5例(10.6%)、高血圧4例(8.5%)であった。 [5.、7.2参照]

#### (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)

##### 17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験(PCR3011試験)

内分泌療法未治療<sup>注1)</sup>のハイリスクの予後因子を有する<sup>注2)</sup>前立腺癌患者を対象に、本剤及びプレドニゾン<sup>注3)</sup>の併用投与(本剤群)とプラセボ<sup>注4)</sup>(プラセボ群)を比較する二重盲検ランダム化試験を実施した(有効性解析対象例1,199例、日本人70例を含む)。本剤群では、本剤1,000mgを1日1回食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に連日経口投与し、プレドニゾン5mgを1日1回連日経口投与<sup>注5)</sup>した。主要評価項目は、OS及びrPFSと設定された。OSの中間解析(目標イベント数である852イベントの48%のイベントが発生した時点)の結果、中央値は、本剤群では推定不能、プラセボ群では34.73カ月であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された(ハザード比0.621、95%信頼区間:0.509-0.756、p値<0.0001、層別ログランク検定)。また、rPFSの解析の結果、中央値は、本剤群では33.02カ月、プラセボ群では14.78カ月であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された(ハザード比0.466、95%信頼区間:0.394-0.550、p値<0.0001、層別ログランク検定)。<sup>22)</sup>

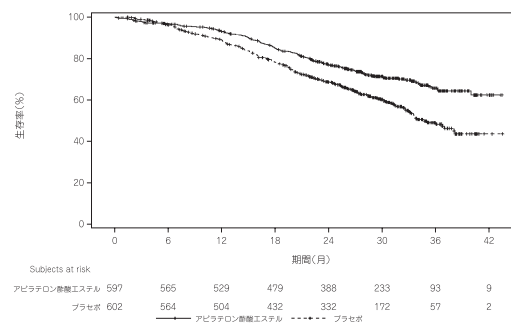
注1) 治験薬投与開始前3カ月以内のアンドロゲン除去療法の施行は許容された。

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

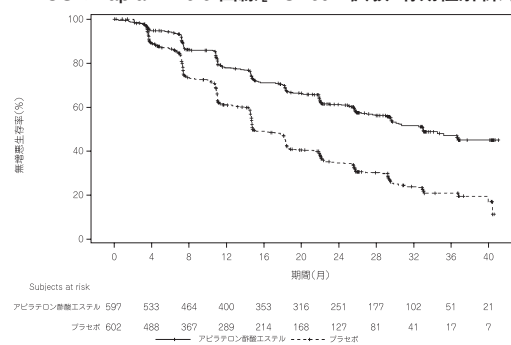
注3) 国内未承認

注4) 本剤のプラセボ及びプレドニゾンのプラセボを投与した。

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



##### OSのKaplan-Meier曲線(PCR3011試験 有効性解析対象例)



##### rPFSのKaplan-Meier曲線(PCR3011試験 有効性解析対象例)

安全性評価対象例597例(日本人35例を含む)中336例(56.3%)に副作用が認められた。主なものは、高血圧110例(18.4%)、低カリウム血症83例(13.9%)、ALT増加70例(11.7%)、AST増加60例(10.1%)、ほてり41例(6.9%)、末梢性浮腫25例(4.2%)であった。 [5.、7.2参照]

### 18. 薬効薬理

#### 18.1 作用機序

アピラテロン酢酸エステルは生体内で速やかにアピラテロンへ加水分解され、アンドロゲン合成酵素である17 $\alpha$ -hydroxylase/C17 $\alpha$ -lyase(CYP17)活性を阻害する。

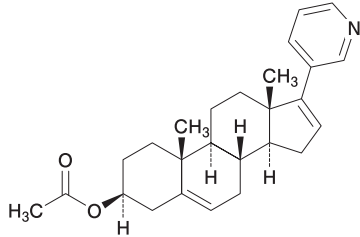
In vitroにおいて、アピラテロンはヒト副腎皮質由来腫瘍細胞株(NCI-H295R)におけるテストステロンの合成を阻害した。マウス及びラットにおいてアピラテロン酢酸エステル(反復腹腔内又は経口投与)は血漿中テストステロン濃度を低下させた。<sup>23)-27)</sup>

## 18.2 抗腫瘍効果

ヒト去勢抵抗性前立腺癌患者由来の腫瘍組織片(LuCaP23CR及びLuCaP35CR)を移植した去勢マウスにおいて、アピラテロン酢酸エステル<sup>28)</sup>の反復腹腔内投与は腫瘍内のテストステロン及びジヒドロテストステロン含量を低下させ、腫瘍の増殖を抑制し、無増悪生存期間を延長した。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アピラテロン酢酸エステル(Abiraterone Acetate)  
化学名：17-(Pyridin-3-yl)androsta-5,16-dien-3 $\beta$ -yl acetate  
分子式：C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
分子量：391.55  
性状：白色の粉末  
化学構造式：



融点：147~148℃

分配係数：LogP=5.12(1-オクタノール/水)

溶解性(20℃)：ジクロロメタン >300mg/mL

酢酸エチル 98mg/mL

エタノール 52mg/mL

水 <0.01mg/mL

## 21. 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。

## \* 22. 包装

〈ザイティガ錠250mg〉

56錠[8錠(PTP)×7]

〈ザイティガ錠500mg〉

28錠[4錠(PTP)×7]

## 23. 主要文献

- 社内資料：健康成人におけるアピラテロンの薬物動態の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.2.1)
- 社内資料：患者におけるアピラテロンの薬物動態の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.3.1.1)
- 社内資料：フィルムコーティング錠と素錠の生物学的同等性試験
- 社内資料：アピラテロンの薬物動態に対する食事の影響の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.3.1.1)
- 社内資料：アピラテロンの薬物動態に対する食事のタイミングの影響の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.3.1.1)
- 社内資料：アピラテロンの血漿蛋白結合の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.3.1.2)
- 社内資料：アピラテロンの母集団薬物動態解析による検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.3.5.1)
- 社内資料：アピラテロンのマスバランスの検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.3.1.3)
- 社内資料：軽度及び中等度肝機能障害患者におけるアピラテロンの薬物動態の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.2.3)
- 社内資料：重度肝機能障害患者におけるアピラテロンの薬物動態の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.2.3)
- 社内資料：腎機能障害患者におけるアピラテロンの薬物動態の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.2.3)
- 社内資料：テオフィリン又はデキストロメトルフアンとアピラテロンの相互作用の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.2.4)
- 社内資料：リファンピシンとアピラテロンの相互作用の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.2.4)
- 社内資料：ケトコナゾールとアピラテロンの相互作用の検討(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.2.4)
- 社内資料：ピオグリタゾンとアピラテロンの相互作用の検討
- 社内資料：アピラテロンの排出トランスポーターを介した相互作用の検討(2014年7月4日承認、CTD2.6.4.7.1)
- 社内資料：アピラテロンのOATP1B1阻害に関する検討
- Ryan CJ, et al. : N Engl J Med. 2013 ; 368 : 138-148
- de Bono JS, et al. : N Engl J Med. 2011 ; 364 : 1995-2005
- 社内資料：化学療法未治療患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験成績(2014年7月4日承認、CTD2.7.3.2.1.2)
- 社内資料：ドセタキセルを含む化学療法既治療患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験成績(2014年7月4日承認、CTD2.7.3.2.2.1)
- 社内資料：内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験成績
- Potter GA, et al. : J Med Chem. 1995 ; 38 : 2463-2471
- Haidar S, et al. : J Steroid Biochem Mol Biol. 2003 ; 84 : 555-562

25) 社内資料：細胞内ステロイド合成阻害作用(2014年7月4日承認、CTD2.6.2.1.1.1)

26) Barrie SE, et al. : J Steroid Biochem Mol Biol. 1994 ; 50 : 267-273

27) Duc I, et al. : J Steroid Biochem Mol Biol. 2003 ; 84 : 537-542

28) Mostaghel EA, et al. : Clin Cancer Res. 2011 ; 17 : 5913-5925

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2  
フリーダイヤル 0120-183-275  
<https://www.janssenpro.jp>

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

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

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

janssen