

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(2019年更新版)に準拠して作成

前立腺癌治療剤

ア-リーダ[®]錠 60mgErleada[®] tablets 60 mg

剤形	淡黄緑色～灰緑色の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	1錠中にアパルタミド60mg含有
一般名	和名：アパルタミド(JAN) 洋名：Apalutamide(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：2019年3月26日 薬価基準収載年月日：2019年5月22日 販売開始年月日：2019年5月30日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元(輸入)：ヤンセンファーマ株式会社 販売元：日本新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 当社製品について：0120-183-275 担当MRへの連絡・資材請求：0120-118-512 (土・日・祝日および会社休日を除く) 医療関係者向けサイト： https://www.janssenpro.jp

本IFは2025年8月改訂(第6版)の電子添文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ください。
最新の「使用上の注意」の改訂のお知らせは2次元コードよりご覧ください。



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—

(2020年4月改訂)

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)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)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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)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)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名(命名法)又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	14
VI. 薬効薬理に関する項目	37
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	37
2. 薬理作用	37
VII. 薬物動態に関する項目	43
1. 血中濃度の推移	43
2. 薬物速度論的パラメータ	47
3. 母集団(ポピュレーション)解析	48
4. 吸収	48
5. 分布	48
6. 代謝	50

7. 排泄	51
8. トランスポーターに関する情報	51
9. 透析等による除去率	51
10. 特定の背景を有する患者	51
11. その他	52
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	53
1. 警告内容とその理由	53
2. 禁忌内容とその理由	53
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	53
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	53
5. 重要な基本的注意とその理由	53
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	60
7. 相互作用	61
8. 副作用	65
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	83
10. 過量投与	83
11. 適用上の注意	83
12. その他の注意	83
IX. 非臨床試験に関する項目	84
1. 薬理試験	84
2. 毒性試験	85
X. 管理的事項に関する項目	90
1. 規制区分	90
2. 有効期間	90
3. 包装状態での貯法	90
4. 取扱い上の注意	90
5. 患者向け資材	90
6. 同一成分・同効薬	90
7. 国際誕生年月日	90
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	90
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	91
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	91
11. 再審査期間	91
12. 投薬期間制限に関する情報	91
13. 各種コード	91
14. 保険給付上の注意	91
XI. 文献	92
1. 引用文献	92
2. その他の参考文献	93
XII. 参考資料	94
1. 主な外国での発売状況	94
2. 海外における臨床支援情報	96
XIII. 備考	98
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	98
2. その他の関連資料	100

略語表

略語	略語内容
ADT	アンドロゲン除去療法 (androgen deprivation therapy)
AR	アンドロゲン受容体 (androgen receptor)
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
CI	信頼区間 (confidence interval)
CRPC	去勢抵抗性前立腺癌 (castration resistant prostate cancer)
CT	コンピューター断層撮影法 (computed tomography)
DLT	用量制限毒性 (dose-limiting toxicity)
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ER α	エストロゲン受容体 α (estrogen receptor- α)
FDHT-PET	16 β -[¹⁸ F]フルオロ-5 α ジヒドロテストステロンポジロン放出断層撮影法
FDHT-PET/CT	16 β -[¹⁸ F]フルオロ-5 α ジヒドロテストステロンポジロン放出断層撮影法/コンピューター断層撮影法 (16 β -[¹⁸ F] fluoro-5 α -dihydrotestosterone-positron emission tomography/computed tomography)
HR	ハザード比 (hazard ratio)
ITT	intent-to-treat
LNCaP	リンパ節由来前立腺癌 (lymph node-derived carcinoma of the prostate)
LNCaP/AR	ARを遺伝子導入したLNCaP細胞 (LNCaP cells transfected with androgen receptor)
LNCaP/AR(cs)	AR(コドンスイッチ置換)を遺伝子導入したLNCaP細胞 [LNCaP cells transfected with androgen receptor (codon switch)]
LNCaP/AR-Luc	ルシフェラーゼ遺伝子を導入したLNCaP/AR細胞 (LNCaP/AR cells with integrated androgen receptor-driven luciferase reporter construct)
mCRPC	転移性去勢抵抗性前立腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer)
mCSPC	転移性去勢感受性前立腺癌 (metastatic castration-sensitive prostate cancer)
MedDRA	ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MFS	無転移生存期間 (metastasis-free survival)
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NE	not estimable
nmCRPC	遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌 (non-metastatic castration-resistant prostate cancer)
OBF	O'Brien Fleming
OS	全生存期間 (overall survival)
PCWG2	Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2
PFS	無増悪生存期間 (progression-free survival)
PFS2	二次無増悪生存期間 [second progression-free survival (ie, progression-free survival during first subsequent therapy)]
PR	プロゲステロン受容体 (progesterone receptor)
PSA	前立腺特異抗原 (prostate-specific antigen)
PSADT	前立腺特異抗原倍加時間 (prostate-specific antigen doubling time)
rPFS	画像判定に基づく無増悪生存期間 (radiographic progression-free survival)
TTM	転移までの期間 (time to metastasis)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アパルタミドは、米カリフォルニア大学ロサンゼルス校より創製された、アンドロゲン受容体 (androgen receptor ; AR) を介したシグナル伝達を阻害する低分子化合物である。アーリーダ® (一般名 アパルタミド: 以下、本剤) は、非ステロイド性抗アンドロゲン剤であり、ARのリガンド結合部位に結合することにより作用を発揮する。ARの核内移行及びARと転写因子結合領域との結合を阻害することにより、ARを介した転写を抑制するとともに、ARに対するアゴニスト作用を示さないことが確認された。さらに、ARを過剰発現させたヒト前立腺癌細胞株を移植した去勢マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

海外で実施された去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第I/II相試験 (ARN-509-001試験) において、遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者におけるアパルタミドの忍容性が検討され (第I相パート)、遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者において本剤により前立腺特異抗原 (PSA) 奏効率が得られることが示された (第II相パート)。この結果を受け、遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第III相試験 (ARN-509-003試験) が実施され、本剤の有効性と安全性が確認されたため、2018年2月に米国で、2019年1月に欧州で承認を取得し、米国及び欧州を含む90の国又は地域で承認された (2024年2月時点)。さらに、骨転移を有し、アンドロゲン除去療法 (ADT) 開始後6カ月以内の転移性去勢感受性前立腺癌患者を対象とした国際共同第III相試験 (PCR3002試験) が実施され、本剤の有効性と安全性が確認されたため、米国では2019年9月に「転移性去勢感受性前立腺癌」、欧州では2020年1月に「転移性ホルモン感受性前立腺癌」の効能又は効果にて承認された。

本邦では、遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第I相試験 (PCR1008試験) にて本剤の忍容性及び安全性を検討した後に、上述の国際共同第III相試験 (ARN-509-003試験) に参加した。本試験の日本人集団の有効性及び安全性の結果より、日本人において全体集団と明確に異なる傾向は認められなかった。以上より、2019年3月に「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」の効能又は効果にて承認された。また、上述の国際共同第III相試験 (PCR3002試験) の日本人集団の有効性及び安全性の結果より、日本人でも全体集団と明確に異なる傾向は認められなかったことから、2020年5月に「遠隔転移を有する前立腺癌」に関する効能又は効果が追加承認された。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌及び遠隔転移を有する前立腺癌であり、「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。特に、遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について確認すること。

2. 製品の治療学的特性

1. アンドロゲン受容体(AR)に選択的に結合し、ARのシグナル伝達阻害作用を有する、抗アンドロゲン剤である。(p.35)
2. ARを過剰発現させたヒト前立腺癌細胞株(LNCaP/AR)を移植した去勢マウスにおいて、腫瘍退縮効果を示した。(p.39～40)
3. 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者において、無転移生存期間(metastasis-free survival; MFS)について、本剤群(本剤+アンドロゲン除去療法)のプラセボ群(プラセボ+アンドロゲン除去療法)に対する優越性が検証され、遠隔転移又は死亡のリスクにおいて70.3%の低下が認められた。(p.21)
 - ・国際共同第Ⅲ相試験(ARN-509-003試験)において、MFSの中央値は本剤群で40.51カ月、プラセボ群で15.70カ月であった[本剤群のハザード比:0.297(95%信頼区間:0.244～0.362、層別log-rank検定:p<0.0001)](主要評価項目、検証的解析結果)。

層別因子:PSADT(6カ月以下/6カ月超)、骨吸収抑制剤の使用(あり/なし)及び局所領域疾患の有無(N0/N1)
4. 骨転移を有し、アンドロゲン除去療法(ADT)開始後6カ月以内の転移性去勢感受性前立腺癌患者において、全生存期間(OS)及び画像判定に基づく無増悪生存期間(radiographic progression-free survival; rPFS)について、本剤群(本剤+アンドロゲン除去療法)のプラセボ群(プラセボ+アンドロゲン除去療法)に対する優越性が検証された。本剤群ではプラセボ群に比べて、死亡のリスクにおいて32.9%、画像上の疾患進行又は死亡のリスクにおいて51.6%の低下が認められた。(p.29～30)
 - ・国際共同第Ⅲ相試験(PCR3002試験)において、OSの中間解析(解析イベント数200)の結果、両群ともに中央値は未到達(95%信頼区間:推定不可～推定不可)であった(ハザード比:0.671、95%信頼区間:0.507～0.890、層別log-rank検定:p=0.0053、有意水準:0.0101)(主要評価項目、検証的解析結果)。また、rPFSの中央値は本剤群未到達、プラセボ群22.08カ月であった[ハザード比:0.484、95%信頼区間:0.391～0.600、層別log-rank検定:p<0.0001、有意水準(両側):0.005](主要評価項目、検証的解析結果)。

層別因子: Gleasonスコア(7以下/7超)、地域(北米及び欧州/その他)、ドセタキセルによる前治療(あり/なし)
5. 安全性(p.65～83)

重大な副作用として痙攣発作、心臓障害、重度の皮膚障害、薬剤性過敏症症候群、間質性肺疾患が報告されている。主な副作用(5%以上)は、食欲減退、皮疹、そう痒症、ほてり、悪心、下痢、疲労であった。

電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照してください。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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	(「I.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	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資料:痙攣発作 安全の手引き ・医療従事者向け資料:アーリーダ錠60mg 適正使用に関するお願い-間質性肺疾患のリスクについて- ・患者向け資料:アーリーダ錠を服用される患者さんとご家族の皆様へ-アーリーダ錠を服用するときの注意事項- (「XIII.備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	無
保険適用上の留意事項通知	無	該当しない (「X.14.保険給付上の注意」の項参照)

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。(「I.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

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 ・重度の皮膚障害 ・虚血性心疾患 ・間質性肺疾患 	<ul style="list-style-type: none"> ・心臓障害(虚血性心疾患を除く) ・骨折 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

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"> ・特定使用成績調査(長期使用)(nmCRPC) ・製造販売後データベース調査(虚血性心疾患) ・製造販売後データベース調査(骨折)
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

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"> ・医療従事者向け資材(痙攣発作 安全の手引き)の作成と提供 ・医療従事者向け資材(アーリーダ錠60mg 適正使用に関するお願い-間質性肺疾患のリスクについて-)の作成、提供 ・患者向け資材(アーリーダ錠を服用される患者さんにご家族の皆様へ-アーリーダ錠を服用するときの注意事項-)の作成、提供

(令和5年10月12日時点)

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。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291059>(2024年10月アクセス)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

アーリーダ®錠60mg

(2)洋名

ERLEADA® Tablets

(3)名称の由来

特になし

2. 一般名

(1)和名(命名法)

アパルタミド(JAN)

(2)洋名(命名法)

Apalutamide(JAN)

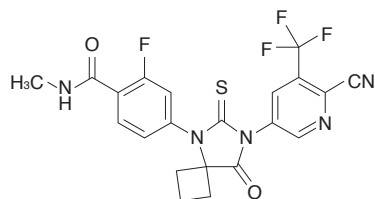
apalutamide(INN)

(3)ステム

-lutamide(INN) : non-steroid antiandrogens

非ステロイド性抗アンドロゲン薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₁H₁₅F₄N₅O₂S

分子量 : 477.43

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

会社又は研究所コード : JNJ-56021927-AAA、R601592、ARN-509

略号又は略称 : JNJ-56021927、ARN-509

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～淡黄色の粉末

(2) 溶解性

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

溶媒	溶解度(g/100mL)
アセトニトリル	35
エタノール	1.3
水	<0.001

(3) 吸湿性

非吸湿性

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約194～196℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：9.7

(6) 分配係数

Log P=2.89(1-オクタノール/リン酸塩緩衝液, pH7.0)

Log D=2.86(1-オクタノール/グリシン・塩化ナトリウム・塩酸緩衝液, pH1.0)

Log D=2.80(1-オクタノール/クエン酸・水酸化ナトリウム・塩酸緩衝液, pH4.0)

Log D=2.89(1-オクタノール/リン酸塩緩衝液, pH7.0)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	二重の低密度ポリエチレン袋+ファイバードラム	18カ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6カ月	規格内
苛酷試験(温度)	50℃		3カ月	規格内
苛酷試験(光)	曝光 (総照度として120万lux・hr以上及び総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m ² 以上)	無包装	8時間	規格内

試験項目：性状、類縁物質、水分、含量、微生物限度(長期保存試験のみ)等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

定量法

液体クロマトグラフィー法



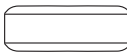
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

色・剤形	淡黄緑色～灰緑色のフィルムコーティング錠			
外形	表面	裏面	側面	
				
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)
	16.8	8.7	6.0	0.721

<http://www.janssenpro.jp/med/products/eld/index.html>

(3) 識別コード

AR60

(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

販売名	アーリーダ錠60mg
有効成分	(1錠中)アパルタミド60mg
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ケイ酸処理結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

原薬由来分解生成物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP包装(ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム/アルミニウム箔)	24カ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH		6カ月	規格内
苛酷試験(温度)	50°C		3カ月	規格内
苛酷試験(光)	曝光 (総照度として120万lux・hr以上及び総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m ² 以上)	無包装	8時間	規格内

試験項目：性状、分解生成物、溶出性、水分、含量、微生物限度(長期保存試験のみ)等

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)

該当資料なし

9. 溶出性

(方法)パドル法(毎分75回転)

(規格)Q値：80%(30分間)

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

56錠[8錠(PTP)×7]

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTPシート：ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム、アルミニウム箔

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

4. 効能又は効果

- 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌
- 遠隔転移を有する前立腺癌

(解説)

○遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌(nmCRPC)患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験であるARN-509-003試験の結果に基づき設定した。臨床試験の概要を以下に示す。

<国際共同第Ⅲ相試験(ARN-509-003試験)>¹⁾

「V.5.臨床成績(4)検証的試験」の項参照。

ARN-509-003試験における盲検下での独立中央評価に基づくMFS(ex-US censoring rule)層別解析の要約
(ITT解析対象集団)(主要評価項目、検証的解析結果)

	本剤群 N=806	プラセボ群 N=401
MFSイベント(遠隔転移又は死亡)		
遠隔転移(%)	188(23.3)	204(50.9)
死亡 ^{注1)} (%)	21(2.6)	6(1.5)
中央値(月)(95%信頼区間)	40.51(29.70, 40.51)	15.70(14.55, 18.40)
ハザード比(95%信頼区間)	0.297(0.244, 0.362)	
p値 ^{注2)}	<0.0001	
Event free		
12カ月event-free rate(%) (95%信頼区間)	0.861(0.833, 0.884)	0.579(0.525, 0.629)
24カ月event-free rate(%) (95%信頼区間)	0.682(0.638, 0.722)	0.296(0.235, 0.360)
36カ月event-free rate(%) (95%信頼区間)	0.514(0.443, 0.581)	0.165(0.055, 0.327)

注1)遠隔転移のエビデンスなし

注2)ランダム化の層別因子により調整したlog-rank検定でのp値[PSADT(6カ月以下/6カ月超)、骨吸収抑制剤の使用(あり/なし)及び局所領域疾患の有無(N0/N1)]

○遠隔転移を有する前立腺癌

遠隔転移を有する前立腺癌(去勢抵抗性を除く)患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相臨床試験(PCR3002試験)の結果に基づき設定した。臨床試験の概要を以下に示す。

<国際共同第Ⅲ相試験(PCR3002試験)>²⁾

「V.5.臨床成績(4)検証的試験」の項参照。

PCR3002試験におけるOS層別解析の要約(ITT解析対象集団)(主要評価項目、検証的解析結果)

	本剤群 N=525	プラセボ群 N=527
OSイベント 打切り	83(15.8%) 442(84.2%)	117(22.2%) 410(77.8%)
イベント発生までの時間(月) 25パーセンタイル(95%信頼区間) 中央値(95%信頼区間) 75パーセンタイル(95%信頼区間) 範囲 ハザード比(95%信頼区間) ^{注1)} p値 ^{注2)}	NE(26.32, NE) NE(NE, NE) NE(NE, NE) (0.2+, 34.2+) 0.671(0.507, 0.890) 0.0053	23.36(21.78, 30.06) NE(NE, NE) NE(NE, NE) (0.4, 34.1+)
Event free 6か月event-free rate(%) (95%信頼区間) 12か月event-free rate(%) (95%信頼区間) 24か月event-free rate(%) (95%信頼区間) 36か月event-free rate(%) (95%信頼区間)	0.987(0.972, 0.994) 0.948(0.925, 0.964) 0.824(0.784, 0.858) NE(NE, NE)	0.973(0.955, 0.984) 0.912(0.884, 0.933) 0.735(0.687, 0.778) NE(NE, NE)

注1) 初回診断時のGleasonスコア(7以上/7未満)、地域(北米及び欧州/その他)、ドセタキセルによる前治療(あり/なし)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

注2) 層別因子より調整したlog-rank検定でのp値[Gleasonスコア(7以下/7超)、地域(北米及び欧州/その他)、ドセタキセルによる前治療(あり/なし)]

+ : censored observation、NE : 推定不可

PCR3002試験におけるrPFS層別解析の要約(ITT解析対象集団)(主要評価項目、検証的解析結果)

	本剤群 N=525	プラセボ群 N=527
rPFSイベント 打切り	134(25.5%) 391(74.5%)	231(43.8%) 296(56.2%)
イベント発生までの時間(月) 25パーセンタイル(95%信頼区間) 中央値(95%信頼区間) 75パーセンタイル(95%信頼区間) 範囲 ハザード比(95%信頼区間) ^{注1)} p値 ^{注2)}	18.43(17.38, 22.11) NE(NE, NE) NE(NE, NE) (0.0+, 33.3+) 0.484(0.391, 0.600) <0.0001	10.91(8.71, 11.10) 22.08(18.46, 32.92) 32.92(30.49, NE) (0.0+, 33.1+)
Event free 6か月event-free rate(%) (95%信頼区間) 12か月event-free rate(%) (95%信頼区間) 24か月event-free rate(%) (95%信頼区間) 36か月event-free rate(%) (95%信頼区間)	0.955(0.932, 0.970) 0.843(0.807, 0.873) 0.682(0.629, 0.729) NE(NE, NE)	0.870(0.838, 0.896) 0.703(0.660, 0.741) 0.475(0.421, 0.528) NE(NE, NE)

注1) 初回診断時のGleasonスコア(7以上/7未満)、地域(北米及び欧州/その他)、ドセタキセルによる前治療(あり/なし)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

注2) 層別因子より調整したlog-rank検定でのp値[Gleasonスコア(7以下/7超)、地域(北米及び欧州/その他)、ドセタキセルによる前治療(あり/なし)]

+ : censored observation、NE : 推定不可

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。特に、遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について確認すること。

(解説)

適応患者の選択にあたっては、添付文書の「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行うこと。特に、遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について「17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(PCR3002試験)」を確認すること。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験であるARN-509-001試験及び、「効能又は効果」の設定根拠となったARN-509-003試験(「4.効能又は効果」の項(p.8)参照)の結果に基づき設定した。

ARN-509-001試験は、CRPC患者を対象とした非ランダム化、非盲検第Ⅰ/Ⅱ相試験である。第Ⅰ相パートでは本剤30～480mg/日を、第Ⅱ相パートでは本剤240mg/日を経口投与した。いずれの患者もアンドロゲン除去療法(外科的又は内科的去勢)が併用された。

第Ⅰ相パートでは遠隔転移を有するCRPC(mCRPC)患者を対象に本剤30～480mg/日の反復経口投与における良好な忍容性が確認された。さらに、 16β - ^{18}F フルオロ- 5α ジヒドロテストステロンポジットロン放出断層撮影法/コンピュータ断層撮影法(FDHT-PET/CT)を用いたアンドロゲン受容体(AR)結合評価の結果から、本剤120mg/日でAR結合はプラトーに達したが、血漿中アパルタミドの平均トラフ濃度はCRPCマウス異種移植モデルにおける至適生物学的用量(腫瘍退縮効果が最大となる用量)で観測された濃度範囲の下限に位置していた。一方、本剤240mg/日の血漿中アパルタミドの平均トラフ濃度は、CRPCマウス異種移植モデルにおける至適生物学的用量で観測された濃度の範囲内であった。

これらの結果から、第Ⅱ相パートのCohort 1では未治療のnmCRPC患者を対象とし、本剤240mg/日を経口投与したところ、12週時のPSA奏効率は89%(42/47例)であった。

以上の結果を踏まえ、ARN-509-003試験では、本剤群で本剤240mg/日を、プラセボ群で本剤のプラセボを経口投与し、いずれの群でもアンドロゲン除去療法(ADT)を併用した。

主要評価項目の無転移生存期間(MFS)において、プラセボ群に比べて本剤群で統計学的に有意な延長が認められ、すべての副次評価項目[転移までの期間(TTM)、無増悪生存期間(PFS)、臨床症状が悪化するまでの期間、全生存期間(OS)及び細胞毒性を有する化学療法の開始までの期間]でプラセボ群に比べて本剤群で良好な結果が得られた。日本人集団でも、主要評価項目及びすべての副次評価項目において、全体集団と同様の結果が得られた。また、全体集団及び日本人集団において、本剤の忍容性及び安全性に大きな問題は認められず、本剤の忍容可能な安全性プロファイルが示された。

また、母集団薬物動態解析において、民族が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価した結果、明らかな影響は認められなかった。日本人におけるアパルタミド及び活性代謝物N-脱メチル体の曝露量パラメータは外国人に比較して高値を示す傾向が認められたが、その程度は小さく、意義のある差異ではないと考えられた。

以上より、本剤の用法及び用量を「通常、成人にはアパルタミドとして1日1回240mgを経口投与する。」とした。

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 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

減量して投与を継続する場合の投与量

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

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
痙攣発作	—	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3又は4の場合	本剤の投与をGrade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 なお、再開する場合には、以下の基準を参考に、本剤の減量等を考慮すること。 ・初回発現後に回復し再開する場合、減量せずに投与する。 ・再発後に回復し再開する場合、1段階減量し投与する。

注) GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

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

(解説)

7.1 本剤の休薬及び再投与の基準は、臨床試験で用いた投与延期及び中止基準を踏まえて設定した。

ARN-509-003試験において有害事象により治験薬を減量した割合は、本剤群11.3% (91/803*例)及びプラセボ群3.3% (13/398例)であった。そのうち減量(1回、2回)した割合と減量理由は以下のとおりである。

また、投与を中止した割合は、本剤群43.1% (346/803例)及びプラセボ群76.4% (304/398例)であった。中止理由のうち最も多かったのは疾患進行(本剤群22.3%、プラセボ群57.5%)であった。(カットオフ日: 2017年9月19日)

PCR3002試験において有害事象により治験薬を減量した割合は、本剤群7.3% (38/524*例)及びプラセボ群2.1% (11/527例)であった。そのうち減量(1回、2回)した割合と減量理由は以下のとおりである。

また、投与を中止した割合は、本剤群33.8% (177/524例)及びプラセボ群53.9% (284/527例)であった。中止理由のうち最も多かったのは疾患進行(本剤群18.9%、プラセボ群43.1%)であった。(カットオフ日: 2018年11月23日)

本剤の臨床試験では、痙攣発作の既往又は素因のある患者は除外し、痙攣発作が発現した患者に本剤を再投与した経験はない。

*安全性解析対象集団

ARN-509-003試験及びPCR3002試験における治験薬の投与調節(安全性解析対象集団)

	例数(%)			
	ARN-509-003試験		PCR3002試験	
	本剤群 N=803	プラセボ群 N=398	本剤群 N=524	プラセボ群 N=527
有害事象により減量した患者				
減量なし	712(88.7)	385(96.7)	486(92.7)	516(97.9)
減量1回	46(5.7)	4(1.0)	24(4.6)	7(1.3)
減量2回	45(5.6)	9(2.3)	14(2.7)	4(0.8)
減量理由				
有害事象	91(11.3)	13(3.3)	38(7.3)	11(2.1)
その他	82(10.2)	50(12.6)	17(3.2)	12(2.3)

	例数(%)			
	ARN-509-003試験		PCR3002試験	
	本剤群 N=803	プラセボ群 N=398	本剤群 N=524	プラセボ群 N=527
中止した患者	346(43.1)	304(76.4)	177(33.8)	284(53.9)
中止理由				
疾患進行	179(22.3)	229(57.5)	99(18.9)	227(43.1)
有害事象	91(11.3)	26(6.5)	39(7.4)	17(3.2)
患者による中止	56(7.0)	41(10.3)	22(4.2)	23(4.4)
その他	11(1.4)	4(1.0)	1(0.2)	0
死亡	0	0	8(1.5)	13(2.5)
試験手順の不遵守	6(0.7)	0	0	0
医師の判断	0	0	6(1.1)	3(0.6)
治験実施計画書からの逸脱	3(0.4)	3(0.8)	2(0.4)	1(0.2)
追跡不能	0	1(0.3)	0	0

【参考】

ARN-509-003試験のプロトコールでの減量基準

- Gradeを問わず治療に関連する痙攣発作が発生した患者は、以降の治験薬投与を完全に中止する。
- Grade 1～2の治療関連有害事象を認めた患者については、毒性の重症度がGrade 1以下又はベースラインに回復するまで、治験責任医師の判断で短期間休薬することができる。毒性が再発した場合は、治験責任医師の判断で用量レベルを1段階減量することができる。
- 痙攣発作を除くGrade 3以上の治療関連有害事象を認めた患者については、毒性の重症度がGrade 1以下又はベースラインに回復するまで治験薬を休薬する。Grade 3以上で毒性が再発した場合は、本剤の用量レベルを1段階減量する。最大で2段階用量レベルを下げるができる。(下表)

用量レベル	1日の用量	60mg錠の数(1日1回)
0	240mg	4
-1	180mg	3
-2	120mg	2

PCR3002試験のプロトコールでの減量基準

本剤/プラセボの用量調節

重症度	本剤/プラセボの錠数
Grade 1又は2	変更なし、又はベースライン値に戻るまで投与を中断する。
Grade 3以上	Grade 1又はベースライン値に復するまで投与を中断する。 投与再開時は中断前の用量全量とする。
Grade 3以上の再発	Grade 1又はベースライン値に復するまで投与を中断する。 治験薬投与に関連する毒性の再発に対して、減量は2回まで許容される[180mg(3錠)及び120mg(2錠)]。 2回の減量後も毒性が持続する場合、投与を中止する。
初回の痙攣発作(Gradeを問わない)又はGrade 4の神経毒性	投与を中止する。

注：有害事象のGrade評価はNCI-CTCAE Version 4.03に従うこと。

- ・皮疹が落屑、粘膜病変、又は膿疱を伴う場合には、本剤／プラセボの投与を中止し、皮膚科への紹介及び皮膚生検が推奨される。(その他の管理については以下に記述した。)
- ・皮疹がGrade 3以上の場合、皮膚患部の写真による記録、さらに皮膚科医による更なる評価に対して患者の同意を得ることを考慮する。

皮疹に対する用量調節

重症度	管理
Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤／プラセボを用量変更せずに継続する。 ・皮膚治療^aを開始する。 <ul style="list-style-type: none"> ○局所ステロイド製剤 及び ○経口抗ヒスタミン薬 ・重症度^aの変化をモニターする。
Grade 2 (又は症候性Grade 1) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ・治験責任医師等の判断で、本剤／プラセボを最長28日間、中断する。 ・皮膚治療^aを開始する。 <ul style="list-style-type: none"> ○局所ステロイド製剤 及び ○経口抗ヒスタミン薬 ・重症度^aの変化をモニターする。 <ul style="list-style-type: none"> ○皮疹や皮疹に関連する症状が改善した場合、皮疹のGradeが1以下であれば本剤／プラセボを再開する。1段階の減量を考慮する。
Grade 3以上 ^d	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤／プラセボを最長28日間、中断する。 ・皮膚治療^aを開始する。 <ul style="list-style-type: none"> ○局所ステロイド製剤 及び ○経口抗ヒスタミン薬 及び ○短期間の経ロステロイド製剤を考慮する。 ・2週間後に再評価(実施医療機関スタッフにより)を実施し、皮疹が同程度もしくは悪化した場合には、経ロステロイド製剤を開始(まだ投与されていない場合)し、皮膚科医に診察を依頼する。 <ul style="list-style-type: none"> ○皮疹のGradeが1以下の場合、本剤／プラセボを1段階減量^cして再開する。 ○減量により用量が120mg未満となる場合、治験薬投与を中止する(治療中止)。 ・もし28日後に皮疹がGrade 1以下とならなかった場合、治験依頼者に連絡し、更なる皮疹管理と治験薬中止の可能性について協議する。

注：皮疹はその病型や随伴症状により様々にGrade化されることがある。例えば、斑状丘疹性皮疹は皮疹の重症度ではなく、体表の病変部位の占める割合でGrade化される。

他のタイプの皮疹に対する具体的な重症度基準はNCI-CTCAE Version4.03を参考のこと。

- 感染が疑われる場合、細菌/ウイルス培養結果を入手する。
- そう痒症、刺痛感、灼熱感などの皮疹に関連した他の症状を有する患者。
- 本剤／プラセボ投与を減量のうえ再開した患者で、経ロステロイド製剤を開始済みの患者は、再開後少なくとも1週間は経ロステロイド製剤を継続する。もし経ロステロイド製剤の投与が28日を超える場合、治験依頼者に連絡する。
- もし水疱形成又は粘膜病変が確認された場合、本剤／プラセボの投与を直ちに中止し、治験依頼者に連絡する。

7.2 本剤は、外科的又は内科的去勢術を行い、進行又は再発が確認された患者を対象としていることから、設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

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)

＜遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌の承認時＞

試験名	phase	対象	有効性	安全性 忍容性	薬物 動態	概要
PCR1021試験 ³⁾	第I相	健康成人18例	—	◎	◎	＜国内＞ 非盲検無作為化試験 ＜用法・用量＞ 本剤[フィルムコーティング(FC)錠] 60、120又は240mgを単回投与
PCR1008試験 ⁴⁾	第I相	遠隔転移を有する 去勢抵抗性 前立腺癌患者6例	—	◎	◎	＜国内＞ 非盲検非無作為化試験 ＜用法・用量＞ ADTとの併用で本剤(軟カプセル 剤*又はFC錠)240mgを1日1回経 口投与
PCR1019試験 ^{5,6)}	第Ib相	去勢抵抗性前立腺 癌患者45例	—	○	○	＜海外＞ 非盲検非無作為化試験 ＜用法・用量＞ 本剤(FC錠)240mgを1日1回経口 投与
ARN-509-001試験 ^{7,8)}	第I/II相	第I相パート: 遠隔転移を有する 去勢抵抗性 前立腺癌患者30例 第II相パート: 遠隔転移を有しない 去勢抵抗性 前立腺癌患者、 遠隔転移を有する 去勢抵抗性 前立腺癌患者97例	◎ (第II相 パート)	◎	◎	＜海外＞ 非盲検非無作為化用量漸増試験 ＜用法・用量＞ 第I相パート ADTとの併用で本剤(軟カプセル 剤*又はFC錠)30、60、90、120、 180、240mgを1日1回又は300、 390、480を1日2回経口投与 第II相パート ADTとの併用で本剤(軟カプセル 剤*又はFC錠)240mgを1日1回経 口投与
ARN-509-003試験 ^{1,9)}	第III相	遠隔転移を有しない 去勢抵抗性 前立腺癌患者 1,207例 ※日本人55例	◎	◎	◎	＜日本を含む国際共同＞ 二重盲検無作為化プラセボ対照 比較検証試験 ＜用法・用量＞ ADTとの併用で本剤(軟カプセル 剤*又はFC錠)240mgを1日1回経 口投与

◎: 評価資料 ○: 参考資料 —: 非検討もしくは評価の対象とせず

*: 試験実施中に製剤保管の利便性等を考慮し剤形が軟カプセルからフィルムコーティング(FC)錠に変更された。剤形の変更による本剤の有効性及び安全性の評価に明確な差異は認められず、評価対象として両製剤のデータが採用された。なお、市販製剤はFC錠であり、軟カプセルは国内外未承認である。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌及び遠隔転移を有する前立腺癌であり、「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。特に、遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について確認すること。また、用法及び用量は、1日1回240mgであり、患者の状態により適宜減量する。

＜遠隔転移を有する前立腺癌の承認時＞

試験名	phase	対象	有効性	安全性 忍容性	薬物 動態	概要
PCR3002試験 ^{2,10)}	第Ⅲ相	骨転移を有し、 ADT開始後 6カ月以内の 転移性去勢感受性 前立腺癌患者 1,052例 ※日本人51例	◎	◎	◎	＜日本を含む国際共同＞ 二重盲検無作為化プラセボ対照 比較検証試験 ＜用法・用量＞ ADTとの併用で本剤240mgを1日1 回経口投与

◎：評価資料

(2)臨床薬理試験

1) 忍容性試験[単回・反復投与試験(国内第Ⅰ相試験：PCR1008試験)]⁴⁾

日本人の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者6例を対象に、スクリーニング期(初回投与前28日以内)、投与期[PK Week(単回投与後1週間観察)及び連続投与期(1日1回投与、1サイクル4週間で継続投与)]及び後観察期(最終投与後30日まで)の3期で構成された。PK Week Day1に本剤(軟カプセル剤*又はFC錠)240mgを単回経口投与し、1週間観察し、安全性、忍容性及びPK(投与前から投与後168時間)を評価した(PK Week)。患者を再評価し、PK Weekの安全性プロファイルが許容範囲とみなされた場合、同一用量で1日1回反復経口投与を開始することとした(連続投与期)。患者を4週間(1サイクル)観察し、サイクル1の忍容性及びPK(サイクル1 Day22の投与前から投与後24時間)を評価した。サイクル2以降は継続投与試験の位置づけとした。疾患進行、許容できない有害事象又は投与中止まで、投与を継続した。

用量制限毒性(dose-limiting toxicity ; DLT)は認められず、忍容性は良好であった。

6例すべてに本剤と関連性がある有害事象が認められた。主な本剤と関連性がある有害事象は、腹部不快感、味覚異常及びほてりであり、それぞれ6例中2例に認められた。本剤と関連性がある重篤な有害事象並びに本剤と関連性がある死亡又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。PKについては「Ⅶ.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

*：国内外未承認

注)本剤の承認されている効能又は効果は遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌及び遠隔転移を有する前立腺癌であり、「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。特に、遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について確認すること。また、用法及び用量は、1日1回240mgであり、患者の状態により適宜減量する。

2) 忍容性試験[反復投与試験(外国人データ、海外第I/II相試験: ARN-509-001試験、第I相パート)]^{7,8)}

遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者30例を各用量群(30、60、90、120、180、240、300、390及び480mg/日)に逐次的に3~6例ずつ割り付け、本剤(軟カプセル剤*)の投与開始用量は30mg/日とし、その後最大480mg/日まで漸増した。患者は、治験実施計画書で規定した疾患進行、痙攣発作の発現、DLTの発現、臨床的に管理不能又は適切な減量によって管理できない有害事象の発現、28日間を超える休薬、服薬不遵守、継続的な治療により健康状態の悪化が懸念される場合、本試験の中止(理由は問わない)のいずれかが認められるまで本剤の投与を継続することとし、最高30%の患者にDLTが認められた用量を最大耐量(maximum tolerated dose; MTD)とした。

30例が本剤を1回以上投与された。忍容性は良好であった。300mg/日群の1例にDLT(Grade 3の腹痛)が認められたことから、300mg/日群に3例を追加したが、その他のDLTは認められなかった。480mg/日群でDLTは認められず、MTDには至らなかった。本剤30~480mg/日の忍容性が確認され、第II相パートの推奨用量が240mg/日に決定された。安全性については「V.5.(3)用量反応探索試験」の項参照。

*: 国内外未承認

注)本剤の承認されている効能又は効果は遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌及び遠隔転移を有する前立腺癌であり、「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。特に、遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について確認すること。また、用法及び用量は、1日1回240mgであり、患者の状態により適宜減量する。

3) QT/QTc評価試験[外国人データ、海外第Ib相試験: PCR1019試験]^{5,6)}

去勢抵抗性前立腺癌患者45例(遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者: 44例、ハイリスクの遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者: 1例)を対象に、本剤(FC錠)240mg/日を28日間を1サイクルとし経口投与した。薬力学(ECG)及びPKの評価対象期間は、サイクル1 Day1からサイクル3 Day1までとした。サイクル3 Day1以降も、疾患進行、同意撤回、追跡調査不能、許容できない有害事象の発現、又は本剤投与の臨床的有用性がこれ以上得られないと治験担当医師が判断した時点まで本試験を継続可能とした。

定常状態(サイクル3 Day1)において、QTcF間隔のベースラインからの変化量(Δ QTcF)の最大値は12.4msecで、その90%CIの上限値は16.0msecであり、20msecを超えなかった。また、いずれの評価時点においても、QTcFが500msecを超えた患者はなく、ベースラインに対する定常状態での心拍数、RR間隔、PR間隔及びQRS間隔に臨床的に意味のある変化は認められなかった。なお、血漿中アパルタミド及びN-脱メチル体濃度と Δ QTcFとの間に有意な正の相関が認められ、臨床用量の C_{max} における Δ QTcFの推定値(90%CI上限)は13.81(17.85)msecであった。

本剤と関連性がある有害事象は、45例中23例(51.1%)に認められた。本剤と関連性がある主な有害事象は、疲労15例(33.3%)、食欲減退8例(17.8%)、下痢4例(8.9%)であった。本剤と関連性がある重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

注)本剤の承認されている効能又は効果は遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌及び遠隔転移を有する前立腺癌であり、「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。特に、遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について確認すること。

(3)用量反応探索試験

[外国人データ、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験：ARN-509-001試験、第Ⅱ相パート]^{7,8)}

目的	遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者(コホート1)に対し、第Ⅰ相パートで決定された推奨用量である本剤240mg1日1回経口投与の有効性及び安全性の検討。
試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検試験
対象	以下の3つのコホートを設定した コホート1：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者51例 コホート2：未治療の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者25例 コホート3：アビラテロン酢酸エステル治療歴を有する化学療法未治療の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者21例
主な登録基準	コホート1： ・ 組入れ前3カ月以内のPSA値が8ng/mL以上又はPSADTが10カ月以下の遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者 コホート2： ・ PSA増悪又は画像上の疾患進行を認め遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者 ・ 転移性疾患に対する化学療法歴なし ・ アビラテロン酢酸エステルの治療歴なし コホート3： ・ PSA増悪又は画像上の疾患進行を認め遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者 ・ 転移性疾患に対する化学療法歴なし ・ アビラテロン酢酸エステルの治療歴あり
主な除外基準	コホート1： ・ 遠隔転移あり(腸骨動脈分岐部の下方に位置する短径3cm未満の骨盤内リンパ節への転移を有する患者は適格とした) ・ アビラテロン酢酸エステル、ケトコナゾール又はエンザルタミドの治療歴あり コホート2： ・ アビラテロン酢酸エステル、ケトコナゾール又はエンザルタミドの治療歴あり
投与方法	本剤240mgを1日1回経口投与し、以下のいずれかの中止基準に該当するまで投与を継続した。いずれのコホートもアンドロゲン除去療法(ADT)を併用することとした。 中止基準：治験実施計画書で規定した疾患進行、痙攣発作の発現、DLTの発現、臨床的に管理不能又は適切な減量によって管理できない有害事象の発現、28日間を超える休薬、服薬不遵守、継続的な治療により健康状態の悪化が懸念される場合、本治験の中止(理由は問わない)
主要評価項目	・ 前立腺癌臨床試験ワーキンググループ2(Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2; PCWG2)の規準 ¹¹⁾ に基づく12週時点のPSA奏効率(ベースラインと比較して12週時点のPSA値が50%以上低下した場合をPSA奏効とする。) データカットオフ日：2014年12月31日
副次評価項目	・ PSA奏効率(試験期間中) ・ PSA無増悪期間 ・ MFS 等 データカットオフ日：2017年3月31日
有効性評価	コホート1(ベースラインで骨転移を有していた4例を除いた遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者47例)を有効性の評価対象とした。 <主要評価項目> ・ 12週時点のPSA奏効率 12週時のPSA奏効率は89%(42/47例)であった。 <副次評価項目> ・ PSA奏効率(試験期間中) PSA奏効率は93.6%(44/47例)であった。 ・ PSA無増悪期間 中央値は23.95カ月(95%CI：16.30～34.99カ月)であった。 ・ MFS MFSの中央値は21.62カ月(95%CI：11.47～40.94カ月)であった。

安全性評価	<p>第Ⅱ相パートに登録された97例に加え、第Ⅰ相パートで本剤240mg/日を投与した3例の合計100例を安全性評価の対象とした。 データカットオフ日：2017年3月31日</p> <ul style="list-style-type: none"> ・関連性がある有害事象 100例中88例(88.0%)に発現し、主な事象は疲労47例(47.0%)、悪心26例(26.0%)、下痢26例(26.0%)等であった。 ・関連性がある重篤な有害事象 本剤と関連性がある重篤な有害事象は認められなかった。 ・死亡に至った有害事象は1例(1.0%)に発現し、急性腎不全の症状として同一患者に脱水及び錯乱状態が認められた。
-------	---

注)本剤の承認されている効能又は効果は遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌及び遠隔転移を有する前立腺癌であり、「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。特に、遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について確認すること。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相試験：ARN-509-003試験(海外データ、日本人を含む)^{1,9)}

目的	遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者にアパルタミドを投与したときの無転移生存期間(MFS)におけるプラセボに対する優越性の検証及び安全性の検討。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較検証試験
対象	前立腺特異抗原倍加時間(prostate-specific antigen doubling time; PSADT)が10カ月以下の遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者1,207例(日本人55例を含む)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上 ・組織診又は細胞診で去勢抵抗性前立腺癌と確定診断 ・組織診又は細胞診で遠隔転移を有しない、神経内分泌癌及び小細胞癌を除く前立腺癌と確定診断 ・アンドロゲン除去療法(ADT)継続中、PSADTが10カ月以下
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・遠隔転移あり(腸骨動脈分岐部の下方に位置する短径2cm未満の骨盤内リンパ節への転移を有する患者は適格とした)
投与方法	<p>アンドロゲン除去療法(ADT)との併用下で、本剤[軟カプセル剤^{*1}又はフィルムコーティング(FC)錠]240mg/日又はプラセボを1日1回経口投与した。本剤又はプラセボの投与は、盲検下での独立中央評価に基づく画像上の疾患進行(遠隔転移の発現)、許容できない有害事象の発現、同意撤回等が認められるまで継続した。なお、本剤又はプラセボの投与終了28日間まで安全性追跡調査を行った。</p> <p>本剤又はプラセボの投与終了後、医師判断による前立腺癌の後治療^{*2}及び二次無増悪生存期間(PFS2)の追跡調査を行った。</p> <p>^{*1}: 試験実施中に製剤保管の利便性等を考慮し剤形が軟カプセルからフィルムコーティング(FC)錠に変更された。剤形の変更による本剤の有効性及び安全性の評価に明確な差異は認められず、評価対象として両製剤のデータが採用された。なお、市販製剤はFC錠であり、軟カプセルは国内外未承認である。</p> <p>^{*2}: 本試験において、アーリーダ[®]の後治療薬としてはアピラテロン酢酸エステルがJanssen Research and Developmentより無償提供された。</p> <p style="text-align: center;">試験デザイン</p> <p>試験デザイン</p> <p>遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者 n=1,207 (ITT集団)</p> <p>層別因子</p> <ul style="list-style-type: none"> ・PSADT (6カ月以下/6カ月超) ・骨吸収抑制剤の使用の有無 ・局所領域疾患の有無 <p>2対1</p> <p>本剤240mg/日+ADT n=806(日本人34例を含む) [うち803例(日本人34例)に本剤投与]</p> <p>プラセボ+ADT n=401(日本人21例を含む) [うち398例(日本人21例)にプラセボ投与]</p> <p>投与期間(28日間サイクル)</p> <p>無転移生存期間(MFS)</p> <p>前立腺癌の後治療</p> <p>二次無増悪生存期間(PFS2)</p> <p>去勢手術を受けていない患者はGnRHaによる治療の継続を必須とした。</p> <p>1日目 2日目</p> <p>PFS2</p>
主要評価項目 [検証的な解析項目]	<p>無転移生存期間(MFS)</p> <p>無作為化された日から、盲検下での独立中央評価に基づく画像上の骨又は軟部組織への遠隔転移[*]が最初に認められた日又は死亡日(死因は問わない)のいずれか早い時点までの期間</p> <p>データカットオフ日：2017年5月19日</p> <p>[*]: 胸部、腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影又は核磁気共鳴画像検査、並びに骨スキャンを実施し、試験期間中の遠隔転移の有無を確認した</p>

副次評価項目	<p>転移までの期間(TTM)及び無増悪生存期間(PFS)については最終解析としたが、その他の副次評価項目については中間解析である。</p> <p>TTM 無作為化された日から、盲検下での独立中央評価に基づく画像上の骨又は軟部組織への遠隔転移が最初に認められた日までの期間 データカットオフ日：2017年5月19日</p> <p>PFS 無作為化された日から、盲検下での独立中央評価に基づく画像上の疾患進行が最初に認められた日又は死亡日(死因は問わない)のいずれか早い時点までの期間 データカットオフ日：2017年5月19日</p> <p>臨床症状が悪化するまでの期間 無作為化された日から、以下のいずれかが発生するまでの期間 ・骨関連イベントの発現：病的骨折、脊髄圧迫又は骨に対する外科的処置あるいは放射線治療 ・疼痛の増悪又は新たな全身療法(抗がん剤治療)の開始を必要とする原疾患関連症状の悪化 ・外科的処置や放射線治療を要する局所領域腫瘍の疾患進行による臨床上に意味のある症状の発現 データカットオフ日：2017年5月19日</p> <p>全生存期間(OS) 無作為化された日から死亡日(死因は問わない)までの期間 データカットオフ日：2017年5月19日[中間解析(1回目)]</p> <p>化学療法の開始までの期間 無作為化された日から新たな化学療法が実施された日までの期間 データカットオフ日：2017年5月19日[中間解析(1回目)]</p>
その他の評価項目	<p>PSA奏効率 前立腺癌臨床試験ワーキンググループ2(Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2; PCWG2)の規準¹¹⁾に基づくPSA奏効が確定された患者の割合 データカットオフ日：2017年5月19日</p> <p>PSA無増悪期間 無作為化された日からPCWG2規準¹¹⁾に基づくPSA増悪が認められた日までの期間 データカットオフ日：2017年5月19日</p> <p>二次無増悪生存期間(PFS2) 無作為化された日から、最初の後治療中に治験担当医師により疾患進行と判定された日又は死亡日(死因は問わない)のいずれか早い時点までの期間 データカットオフ日：2017年5月19日</p>
解析計画	<p><主要評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・プラセボ群に対する本剤群の転移リスクの30%低下[ハザード比(hazard ratio; HR)=0.70]を有意水準0.05(両側)、検出力90%で検出できるようデザインし、MFSの優越性を検証した。 ・MFSイベント(遠隔転移又は死亡)が約372件に達した時点で最終解析を予定した。 ・各投与群の中央値及び95%信頼区間(confidence interval; CI)の推定にはKaplan-Meier法を用いた。 ・予め事前に規定した日本人集団について、サブグループ解析を実施した。 <p><副次評価項目*></p> <ul style="list-style-type: none"> ・MFSが統計学的に有意であった場合、副次評価項目は、TTM、PFS、臨床症状が悪化するまでの期間、OS、化学療法の開始までの期間の順序で、いずれについても有意水準0.05(両側)で階層的検定を実施した。 ・臨床症状が悪化するまでの期間の解析は1回、OS及び化学療法の開始までの期間の解析は最多2回の中間解析を計画した。 ・臨床症状が悪化するまでの期間、OS及び化学療法の開始までの期間については、中間解析においてO'Brien Fleming(OBF)型のα消費関数を用いた検定を群逐次法で実施した。 ・投与群間の比較には、層別log-rank検定を用いた。 ・HRとその95%CIの推定には層別Cox比例ハザードモデルを用いた。 ・各投与群の中央値及び95%CIの推定にはKaplan-Meier法を用いた。 ・予め事前に規定した日本人集団についてサブグループ解析を実施した。 <p>*：TTM及びPFSについては最終解析としたが、その他の副次評価項目については中間解析である。</p>

解析計画

<その他の評価項目>

PSA奏効率

- ・投与群間の比較には、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いた。本剤群のプラセボ群に対する相対リスクを両側95%CIとともに算出した。
- ・PSA奏効は、ベースラインと比較したPSA値の50%以上の低下と定義した。

PSA無増悪期間

- ・投与群間の比較には、層別log-rank検定を用いた。中央値及び95%CIの推定にはKaplan-Meier法を用いた。

二次無増悪生存期間(PFS2)

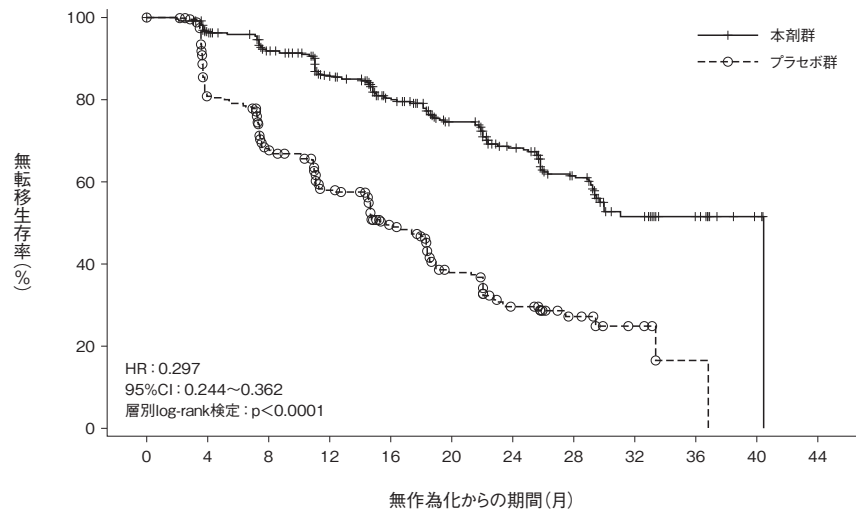
- ・投与群間の比較には非層別log-rank検定を用いた。Kaplan-Meier法を用いて中央値及び95%CIを推定し、非層別比例ハザードモデルを用いてHR及び95%CIを算出した。

有効性評価

<主要評価項目>

●無転移生存期間(MFS)[盲検下での独立中央評価に基づく]<全体集団(ITT)>[検証的解析結果]
MFSの最終解析(解析イベント数419)の結果、中央値は、本剤群40.51カ月(95%CI: 29.70~40.51カ月)、プラセボ群15.70カ月(95%CI: 14.55~18.40カ月)で、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(HR: 0.297、95%CI: 0.244~0.362、層別log-rank検定: p<0.0001)。

MFSのKaplan-Meier曲線<全体集団(ITT)>[検証的解析結果](ex-US censoring rule*)



at risk数	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44
プラセボ群	401	299	229	160	104	62	36	15	7	1	0	0
本剤群	806	727	671	531	412	293	189	105	39	18	3	0

*: [ex-US censoring ruleを用いた打ち切りに関するルール]追跡調査不能な患者及び2回以上連続して欠測又は評価不能な腫瘍評価の後に疾患進行(転移)が発生又は死亡した患者における疾患進行までの期間は、欠測又は評価不能な腫瘍評価の有無にかかわらず、疾患進行又は死亡(いずれか早い方)が最初に記録された日付を用いて算出した。疾患進行(転移)又は死亡の前に新たな全身療法(抗がん剤治療)を受けた患者における疾患進行までの期間は、治療法の変更の有無にかかわらず、疾患進行又は死亡(いずれか早い方)が最初に記録された日付を用いて算出した。
層別因子: PSADT(6カ月以下/6カ月超)、骨吸収抑制剤の使用(あり/なし)及び局所領域疾患の有無(N0/N1)

●無転移生存期間(MFS)[盲検下での独立中央評価に基づく]<日本人集団(サブグループ解析、ITT)>
日本人(55例)のサブグループ解析におけるMFSの中央値は、本剤群で未到達(95%CI: 10.97カ月~推定不可)、プラセボ群で18.23カ月(95%CI: 11.04~18.50カ月)であった(HR: 0.565、95%CI: 0.181~1.766)。

<副次評価項目>

●副次評価項目(まとめ)<全体集団(ITT)>

	イベント数 (本剤群 vs プラセボ群)	本剤群 n=806 中央値、月	プラセボ群 n=401 中央値、月	HR (95%CI)	p値*1
TTM*2	392 (188 vs 204)	40.51	15.70	0.279 (0.227~0.342)	<0.0001
PFS*2	439 (220 vs 219)	40.51	14.65	0.300 (0.247~0.364)	<0.0001
臨床症状が悪化する までの期間	127 (64 vs 63)	NE	NE	0.447 (0.315~0.634)	<0.0001*3
OS	104 (62 vs 42)	NE	39.03	0.700 (0.472~1.038)	0.0742*4
化学療法の開始まで の期間	90 (46 vs 44)	NE	NE	0.435 (0.286~0.661)	—

NE(not estimable)=推定不可

*1: 層別log-rank検定

*2: ex-US censoring rule

*3: 副次評価項目の検定は階層的手順で実施し、臨床症状が悪化するまでの期間に関してp値は0.00000356であり、中間解析におけるOBF型の α 消費関数による有意水準0.00008(両側)を下回った。

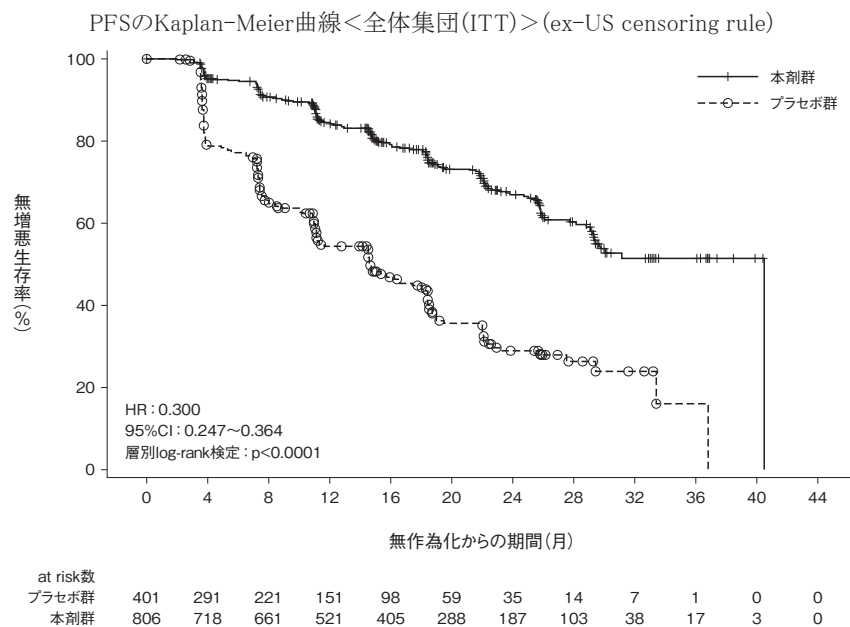
*4: 副次評価項目の検定は階層的手順で実施し、OSに関してp値は0.0742であり、中間解析におけるOBF型の α 消費関数による有意水準0.000012(両側)を上回った。

層別因子: PSADT(6カ月以下/6カ月上)、骨吸収抑制剤の使用(あり/なし)及び局所領域疾患の有無(N0/N1)

●無増悪生存期間(PFS)[盲検下での独立中央評価に基づく]<全体集団(ITT)>

PFSのプラセボ群に対する本剤群のHRは0.300(95%CI: 0.247~0.364、層別log-rank検定: $p < 0.0001$)であり、有意な延長を示した。PFSの中央値は、本剤群で40.51カ月(95%CI: 29.40~40.51カ月)、プラセボ群で14.65カ月(95%CI: 11.27~17.97カ月)であった。

有効性評価



層別因子: PSADT(6カ月以下/6カ月上)、骨吸収抑制剤の使用(あり/なし)及び局所領域疾患の有無(N0/N1)

●無増悪生存期間(PFS)[盲検下での独立中央評価に基づく]*<日本人集団(サブグループ解析、ITT)>

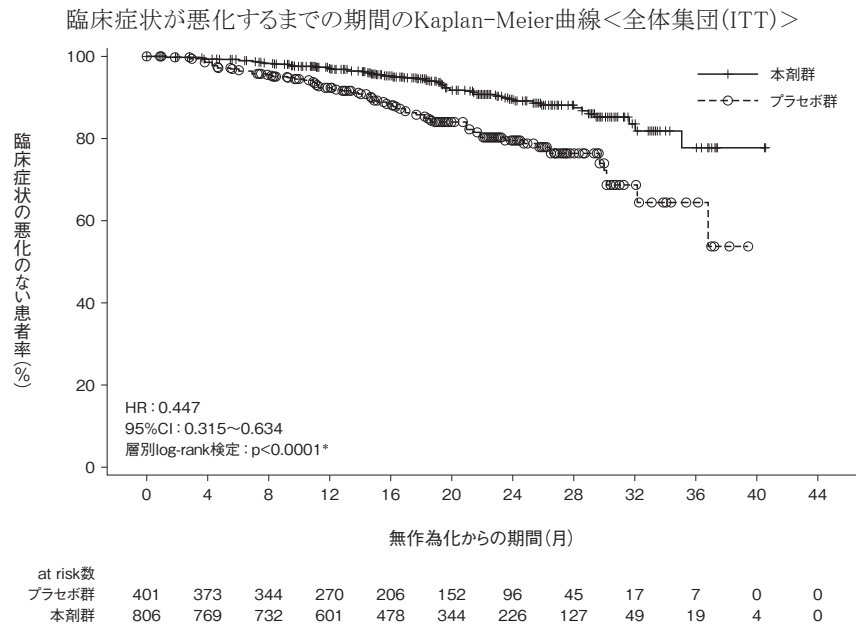
PFSのプラセボ群に対する本剤群のHRは0.529(95%CI: 0.184~1.523)であり、PFSの中央値は、本剤群で未到達(95%CI: 10.97カ月~推定不可)、プラセボ群で18.23カ月(95%CI: 11.04~18.50カ月)であった。

*: ex-US censoring rule

●臨床症状が悪化するまでの期間<全体集団(ITT)>

臨床症状が悪化するまでの期間のプラセボ群に対する本剤群のHRは0.447(95%CI: 0.315~0.634、層別log-rank検定: $p < 0.0001^*$)であり、有意な延長を示した。臨床症状が悪化するまでの期間の中央値は、本剤群で未到達(95%CI: 推定不可~推定不可)、プラセボ群で未到達(95%CI: 36.83カ月~推定不可)であった。

*: 副次評価項目の検定は階層的手順で実施し、臨床症状が悪化するまでの期間に関してp値は0.00000356であり、中間解析におけるOBF型の α 消費関数による有意水準0.00008(両側)を下回った。



層別因子: PSADT(6カ月以下/6カ月超)、骨吸収抑制剤の使用(あり/なし)及び局所領域疾患の有無(N0/N1)

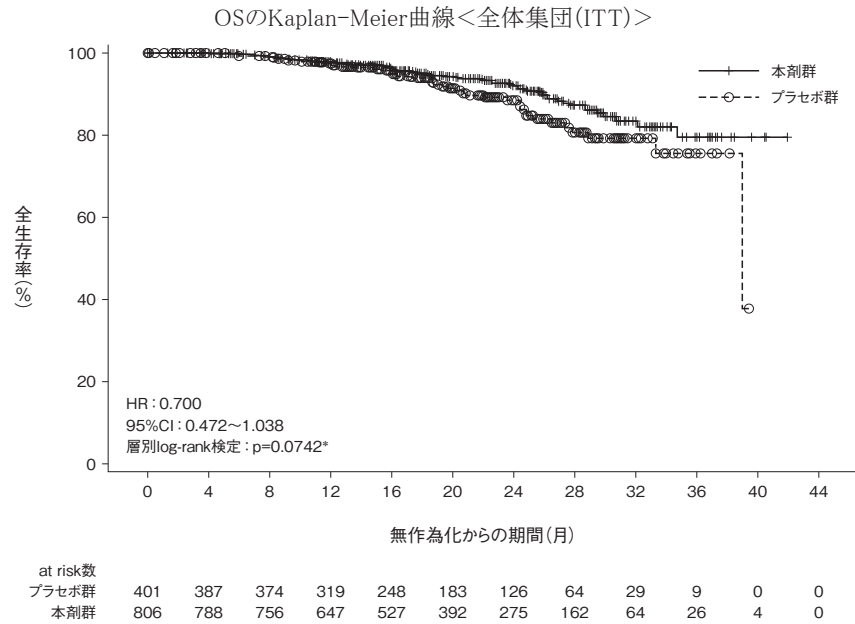
●臨床症状が悪化するまでの期間<日本人集団(サブグループ解析, ITT)>

臨床症状が悪化するまでの期間のプラセボ群に対する本剤群のHRは0.382(95%CI: 0.035~4.217)であり、臨床症状が悪化するまでの期間の中央値は、本剤群で未到達(95%CI: 推定不可~推定不可)、プラセボ群で未到達(95%CI: 推定不可~推定不可)であった。

●全生存期間(OS)＜全体集団(ITT)＞

OSのプラセボ群に対する本剤群のHRは0.700(95%CI: 0.472~1.038、層別log-rank検定: p=0.0742*)であり有意差は認められなかった。OSの中央値は、本剤群で未到達(95%CI: 推定不可~推定不可)、プラセボ群で39.03カ月(95%CI: 39.03カ月~推定不可)であった。

*: 副次評価項目の検定は階層的手順で実施し、OSに関してp値は0.0742であり、中間解析におけるOBF型の α 消費関数による有意水準0.000012(両側)を上回った。



層別因子: PSADT(6カ月以下/6カ月超)、骨吸収抑制剤の使用(あり/なし)及び局所領域疾患の有無(N0/N1)

●全生存期間(OS)＜日本人集団(サブグループ解析, ITT)＞

OSのプラセボ群に対する本剤群のHRは0.358(95%CI: 0.032~4.025)であり、OSの中央値は、本剤群で未到達(95%CI: 推定不可~推定不可)、プラセボ群で未到達(95%CI: 16.03カ月~推定不可)であった。

<その他の評価項目>

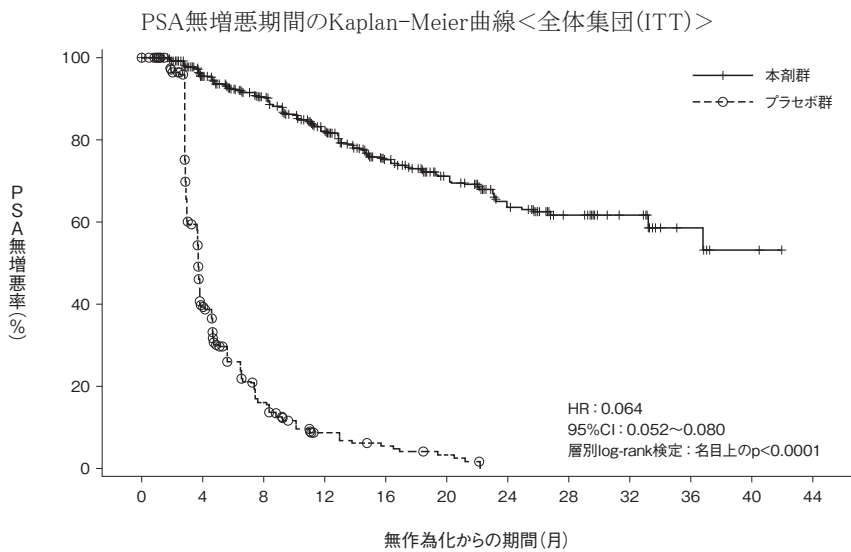
●PSA奏効率＜全体集団(ITT)＞

PCWG2規準¹¹⁾に基づくPSA奏効率のプラセボ群に対する本剤群の相対リスクは40.090(95%CI: 20.987~76.582、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定: 名目上のp<0.0001)であった。PSA奏効率は、本剤群89.7%(723/806例)、プラセボ群2.2%(9/401例)であった。

層別因子: PSADT(6カ月以下/6カ月超)、骨吸収抑制剤の使用(あり/なし)及び局所領域疾患の有無(N0/N1)

●PSA無増悪期間<全体集団(ITT)>

PSA無増悪期間のプラセボ群に対する本剤群のHRは0.064(95%CI:0.052~0.080、層別log-rank検定:名目上のp<0.0001)であった。PSA無増悪期間の中央値は、本剤群で未到達(95%CI:36.80カ月~推定不可)、プラセボ群で3.71カ月(95%CI:3.68~3.78カ月)であった。



at risk数											
プラセボ群	401	139	50	14	8	4	0	0	0	0	0
本剤群	806	695	597	435	306	215	128	69	29	11	2

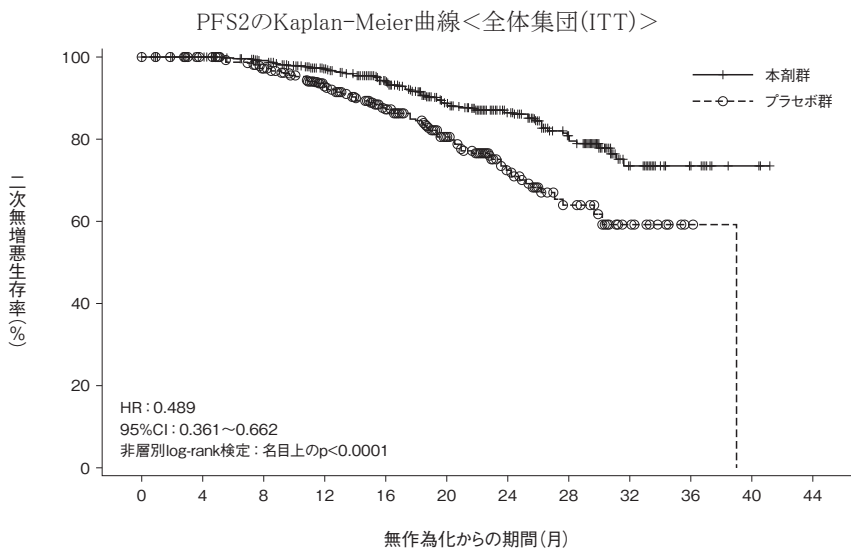
層別因子: PSADT(6カ月以下/6カ月超)、骨吸収抑制剤の使用(あり/なし)及び局所領域疾患の有無(N0/N1)

有効性評価

【参考情報】

●二次無増悪生存期間(PFS2)<全体集団(ITT)>

治験担当医師の判定に基づく後治療中の疾患進行又は死亡のプラセボ群に対する本剤群のHRは0.489(95%CI:0.361~0.662、非層別log-rank検定:名目上のp<0.0001)であった。



at risk数											
プラセボ群	401	386	357	279	206	150	87	39	14	2	0
本剤群	806	778	746	619	492	346	237	129	46	19	4

前立腺癌に対する治験薬投与中止後の最初の後治療の概要

有効性評価

	本剤群 n=806 例数(%)	プラセボ群 n=401 例数(%)
本剤又はプラセボの投与中止後に後治療を受けた患者	175(21.7)	222(55.4)
ホルモン療法	154(88.0)	193(86.9)
アピラテロン酢酸エステル ^{*1,2}	125(71.4)	161(72.5)
エンザルタミド ^{*3}	20(11.4)	28(12.6)
ビカルタミド	8(4.6)	3(1.4)
フルタミド	1(0.6)	1(0.5)
化学療法	15(8.6)	19(8.6)
ドセタキセル	15(8.6)	18(8.1)
カバジタキセル	0	1(0.5)
その他	6(3.4)	10(4.5)

*1: 本試験において、アーリーダ[®]の後治療薬としてはアピラテロン酢酸エステルがJanssen Research and Developmentより無償提供された。

*2: アピラテロン酢酸エステルの国内で承認された効能又は効果は、去勢抵抗性前立腺癌及び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。

*3: エンザルタミドの国内で承認された効能又は効果は、去勢抵抗性前立腺癌。

安全性評価

<全体集団(安全性解析対象集団)>

	本剤群 n=803 [*] 発現例数(%)	プラセボ群 n=398 [*] 発現例数(%)
関連性がある有害事象	565(70.4)	216(54.3)
主な関連性がある有害事象	疲労 181(22.5) 悪心 96(12.0) 下痢 88(11.0)	疲労 48(12.1) 悪心 39(9.8) ほてり 26(6.5)
関連性がある重篤な有害事象	32(4.0)	6(1.5)
主な関連性がある重篤な有害事象	下痢 3(0.4) 心房細動 2(0.2) 肺障害 2(0.2)	心房細動 1(0.3) ストレス心筋症 1(0.3) 貧血 1(0.3) 血小板減少症 1(0.3) 脳梗塞 1(0.3) 水腎症 1(0.3)
投与中止に至った有害事象	85(10.6)	28(7.0)
主な投与中止に至った有害事象	疲労 8(1.0) 斑状丘疹状皮疹 6(0.7) 全身性皮疹 4(0.5) 敗血症 4(0.5)	浮動性めまい 2(0.5) 水腎症 2(0.5) 尿閉 2(0.5)
死亡に至った有害事象	10(1.2)	1(0.3)
	敗血症 2(0.2) 前立腺癌 2(0.2) 心肺停止 1(0.1) 急性心筋梗塞 1(0.1) 心筋梗塞 1(0.1) 肺炎 1(0.1) 多臓器機能不全症候群 1(0.1) 脳出血 1(0.1)	心肺停止 1(0.3)

*: 本剤240mg/日又はプラセボを1回以上経口投与された患者。

MedDRA V19.1

安全性評価

<日本人集団(安全性解析対象集団)>

	本剤群 n=34* 発現例数(%)	プラセボ群 n=21* 発現例数(%)
関連性がある有害事象	29(85.3)	9(42.9)
主な関連性がある有害事象	全身性皮疹 6(17.6) 斑状丘疹状皮疹 6(17.6) 味覚異常 6(17.6) 食欲減退 6(17.6) ほてり 5(14.7) 発疹 4(11.8)	ほてり 2(9.6)
関連性がある重篤な有害事象	3(8.8)	1(4.8)
	うっ血性心不全 1(2.9) 胸水 1(2.9) 出血性膀胱炎 1(2.9)	脳梗塞 1(4.8)
投与中止に至った有害事象	7(20.6)	2(9.5)
	薬疹 1(2.9) 湿疹 1(2.9) 汗疹 1(2.9) 全身性皮疹 1(2.9) 斑状丘疹状皮疹 1(2.9) うっ血性心不全 1(2.9) 顔面浮腫 1(2.9) 末梢性浮腫 1(2.9) 食欲減退 1(2.9) 血栓性脳梗塞 1(2.9) 呼吸困難 1(2.9)	心肺停止 1(4.8) リウマチ性多発筋痛 1(4.8)
死亡に至った有害事象	0	1(4.8)
	—	心肺停止 1(4.8)

*: 本剤240mg/日又はプラセボを1回以上経口投与された患者。

MedDRA V19.1

国際共同第Ⅲ相試験：PCR3002試験(海外データ、日本人を含む)^{2,10)}

目的	骨転移を有し、アンドロゲン除去療法(ADT)開始後6カ月以内の転移性去勢感受性前立腺癌患者にアパルタミドを投与したときの全生存期間(OS)及び画像判定に基づく無増悪生存期間(rPFS)におけるプラセボに対する優越性の検証及び安全性の検討。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較検証試験
対象	転移性去勢感受性前立腺癌患者1,052例(日本人51例を含む)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上 ・骨スキャンで骨病変1つ以上確認 ・転移性前立腺癌に対するアンドロゲン除去療法(ADT)を無作為化の14日以上前から開始し、その期間が6カ月以内
主な除外基準	転移部位がリンパ節のみ又は内臓のみ
投与方法	<p>アンドロゲン除去療法(ADT)との併用下で、本剤240mg/日又はプラセボを1日1回経口投与した。本剤又はプラセボの投与は、疾患進行^{*1}、許容できない有害事象の発現、治験薬と関連性のあるGrade 3以上の有害事象による2段階を超える減量、同意撤回又は治験依頼者による試験中止まで継続した。本剤又はプラセボの投与終了後、患者の死亡、同意撤回、追跡不能又は治験依頼者が治験中止を決定するまでのいずれかまで継続し、4カ月ごとに評価項目や後治療のデータを収集した。</p> <p style="text-align: center;">試験デザイン</p> <p>転移性去勢感受性前立腺癌患者 n=1,052 (ITT集団) 層別因子 ・ Gleasonスコア (≤7 / >7) ・ 地域(北米及び欧州/その他の国) ・ ドセタキセル前治療の有無</p> <p>1対1</p> <p>本剤240mg/日+ADT n=525(日本人28例を含む) [うち524例(日本人28例)に本剤投与]</p> <p>プラセボ+ADT^{*3} n=527(日本人23例を含む) [うち527例(日本人23例)にプラセボ投与]</p> <p>投与期間(28日間サイクル)</p> <p>臨床上の疾患進行</p> <p>前立腺癌の後治療</p> <p>二次無増悪生存期間(PFS2)</p> <p>去勢手術を受けていない患者はGnRHαによる治療の継続を必須とした。</p> <p>1剤目 2剤目</p> <p>PFS2</p> <p>^{*1}: 画像上の疾患進行は認められるが臨床上の疾患進行が認められず、かつ後治療を開始していない場合、治験責任医師等の判断に従って治験薬投与を継続できた。臨床上の疾患進行が認められた場合は治験薬投与を中止することとした。臨床上の疾患進行は、ECOG PSが3以上に悪化した場合又は次のうちいずれが必要の場合と定義した:転移性前立腺癌に対する後治療/転移性前立腺癌の病変に対する放射線療法/疾患進行に起因する併発症に対する外科的介入/オピオイドの長期使用。 ^{*2}: 1回目のデータカットオフ時の有効性及び安全性データに基づき盲検解除、非盲検継続投与期へ移行後はいずれの投与群もADT及び本剤の投与を可能とした。 ^{*3}: 非盲検継続投与期移行後 本剤240mg/日+ADT</p>
主要評価項目 [検証的な解析項目]	<p>全生存期間(OS) 無作為化された日から死亡日(死因は問わない)までの期間(治験担当医師判定) なお、データカットオフ時点で生存している患者は、最後の生存確認日で打ち切りとした データカットオフ日: 2018年11月23日[中間解析(1回目)]</p> <p>画像判定に基づく無増悪生存期間(rPFS) 無作為化された日から画像上の疾患進行が最初に認められた日又は死亡日(死因は問わない)のいずれか早い時点までの期間(治験担当医師判定) なお、データカットオフ日までにrPFSイベント(画像上の疾患進行又は死因を問わない死亡)が認められなかった患者は、画像上の疾患進行が認められなかった最後の評価日で打ち切りとした データカットオフ日: 2018年11月23日</p>

副次評価項目	<p>化学療法開始までの期間 無作為化された日から化学療法を開始した日までの期間 なお、データカットオフ日までに化学療法を開始しなかった患者は、化学療法を開始していないことが最後に確認された日で打ち切りとした データカットオフ日：2018年11月23日</p> <p>疼痛の無増悪期間 無作為化された日から疼痛の増悪^{*1}が最初に確認された日までの期間 なお、データカットオフ日までに疼痛の増悪が認められなかった患者は、疼痛の無増悪が最後に確認された日で打ち切りとした データカットオフ日：2018年11月23日 *1：疼痛の増悪は、オピオイドを減量せずに3週間以上の間隔をあけて実施されたBrief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)の最大の痛みの評価がベースラインから平均2ポイント以上上昇し、かつベースラインと比較して4ポイントを超えた最初の日又はオピオイドの長期使用を開始した日のいずれか早い時点までの期間と定義した</p> <p>オピオイドの長期使用開始までの期間 無作為化された日からオピオイドの長期使用^{*2}を開始した最初の日までの期間 なお、データカットオフ日までにオピオイドの長期使用の定義に該当しなかった患者は、オピオイドの長期使用を開始していないことが最後に確認された日で打ち切りとした データカットオフ日：2018年11月23日 *2：オピオイドの長期使用は以下のとおり定義した ・組入れ時にオピオイドを使用していない患者：経口投与で3週間以上、非経口投与で7日間以上継続投与した場合 ・組入れ時にオピオイドを使用していた患者：1日総投与量の30%以上の増加が経口投与で3週間以上、非経口投与で7日間以上継続した場合</p> <p>骨関連事象発現までの期間 無作為化された日から以下のいずれかが最初に観察された日までの期間 ・症候性の病的骨折 ・脊髄圧迫 ・骨に対する放射線療法 ・骨に対する外科手術 なお、データカットオフ日までに骨関連事象が認められなかった患者は、骨関連事象が認められないことが最後に確認された日で打ち切りとした データカットオフ日：2018年11月23日</p>
その他の評価項目	<p>PSA無増悪期間 無作為化された日からPCWG2規準¹¹⁾に基づくPSA増悪が最初に確認された日までの期間 なお、データカットオフ日までにPSA増悪が認められなかった患者は、PSA無増悪が最後に確認された日で打ち切りとした データカットオフ日：2018年11月23日</p> <p>二次無増悪生存期間(PFS2) 無作為化された日から最初の後治療中に疾患進行が最初に確認された日又は死亡日(死因は問わない)のいずれか早い時点までの期間 なお、データカットオフ日までに後治療を受けていない患者及び最初の後治療で疾患進行が認められなかった患者は、疾患進行がないことが最後に確認された日で打ち切りとした データカットオフ日：2018年11月23日</p>
解析計画	<p><主要評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目を2つ設定したことにおける多重性を調整するために、有意水準(両側)をrPFSに0.005、OSに0.045に分割した上で、Fallback法を用いて、rPFSの主要解析において統計学的有意差が認められた場合には、OSに対する有意水準(両側)を0.05にすることとされた。 ・OSの中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整にはWang-Tsiatisの方法(形状パラメータ0.2)が用いられ、各解析時点における有意水準(両側)を算出した。群逐次デザインを用い、OSは中間解析で統計学的有意差が認められた場合、以降の解析時点では仮説検定は行わないこととした。 ・OSについて、最終解析で必要なイベント数(410件)の約50%(205件)のイベントが発生した段階で1回目の中間解析を、約70%(287件)のイベントが発生した段階で2回目の中間解析を実施することとした。rPFSについての中間解析は計画せず、OSの1回目の中間解析時にrPFSの最終解析を実施した。 ・OS及びrPFSの投与群間の比較には、層別log-rank検定を用いた。 ・Kaplan-Meier法を用いてイベント発生までの期間及びその95%信頼区間(confidence interval; CI)を推定し、Cox比例ハザードモデルを用いてハザード比(hazard ratio; HR)とその95%CIを推定した。 ・予め事前に規定した日本人集団について、サブグループ解析を実施した。

解析計画

<副次評価項目>

- 化学療法開始までの期間、疼痛の無増悪期間、オピオイドの長期使用開始までの期間、骨関連事象発現までの期間の順序で、各検定の有意水準を0.05(両側)として固定順序法を用いた。
- 投与群間の比較には、層別log-rank検定を用いてイベント発生までの期間に対する治療効果を検定した。
- Kaplan-Meier法を用いてイベント発生までの期間を推定し、Cox比例ハザードモデルを用いてHRとその95%CIを求めた。
- 予め事前に規定した日本人集団について、サブグループ解析を実施した。

<その他の評価項目>

- Cox比例ハザードモデルを用いてHRとその95%CIを求め、必要に応じてKaplan-Meier法を用いてイベント発生までの期間とその95%CIを推定した。
- 層別log-rank検定を用いてイベント発生までの期間に対する治療効果を検定した。

有効性評価

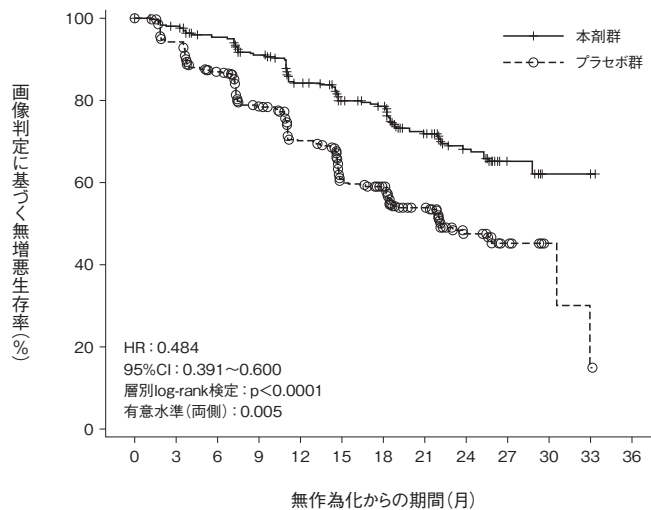
<主要評価項目>

●画像判定に基づく無増悪生存期間(rPFS)<全体集団(ITT)>[検証的解析結果]

rPFSの観察期間の中央値は21.45カ月(範囲:0.0~33.3カ月)であった。

本剤群のプラセボ群に対するHRは0.484[95%CI:0.391~0.600、層別log-rank検定:p<0.0001、有意水準(両側):0.005]であり、本剤群の優越性が検証された。画像上の疾患進行又は死亡のリスクは、プラセボ群に比べて本剤群で51.6%低下した。rPFSの中央値は、本剤群で未到達(95%CI:推定不可~推定不可)、プラセボ群で22.08カ月(95%CI:18.46~32.92カ月)であった。

rPFSのKaplan-Meier曲線<全体集団(ITT)>[検証的解析結果]



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
プラセボ群	527	488	437	381	325	240	229	140	57	14	3	1	0
本剤群	525	498	469	434	389	326	315	194	89	21	2	1	0

層別因子: Gleasonスコア(7以下/7超)、地域(北米及び欧州/その他)、ドセタキセルによる前治療(あり/なし)

●画像判定に基づく無増悪生存期間(rPFS)<日本人集団(サブグループ解析、ITT)>

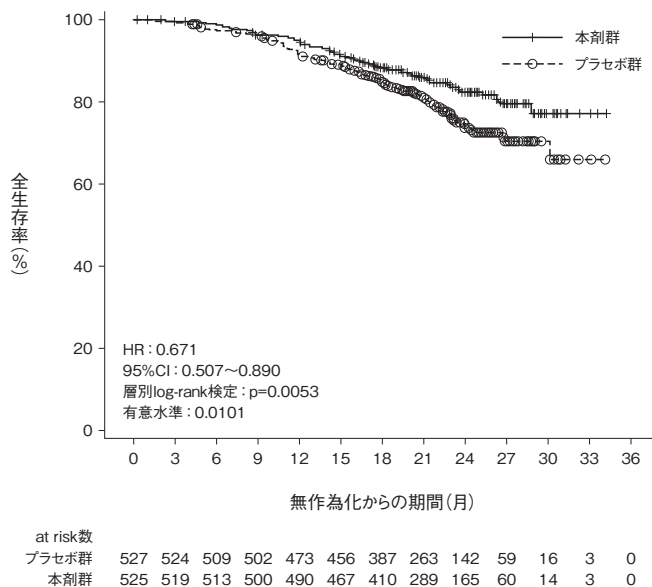
rPFSの観察期間の中央値は22.05カ月[範囲:1.1(打ち切り例)~29.3カ月]であった。

rPFSのプラセボ群に対する本剤群のHRは0.712(95%CI:0.205~2.466)であり、rPFSの中央値は、本剤群で未到達(95%CI:推定不可~推定不可)、プラセボ群で未到達(95%CI:18.23カ月~推定不可)であった。

●全生存期間(OS)＜全体集団(ITT)＞[検証的解析結果]

OSの観察期間の中央値は22.67カ月(範囲:0.2~34.2カ月)であった。また、rPFSが有意であったことから、1回目の中間解析時のOSイベント数(200件)に基づくOSの有意水準は0.0101となった。本剤群のプラセボ群に対するHRは0.671(95%CI:0.507~0.890、層別log-rank検定:p=0.0053、有意水準:0.0101)であり、本剤群の優越性が検証された。死亡のリスクはプラセボ群に比べて本剤群で32.9%低下した。OSの中央値は、両群ともに未到達(95%CI:推定不可~推定不可)であった。

OSのKaplan-Meier曲線＜全体集団(ITT)＞[検証的解析結果]



層別因子: Gleasonスコア(7以下/7超)、地域(北米及び欧州/その他)、ドセタキセルによる前治療(あり/なし)

有効性評価

●全生存期間(OS)＜日本人集団(サブグループ解析、ITT)＞

OSの観察期間の中央値は25.72カ月[範囲:5.8(打ち切り例)~31.4カ月]であった。OSのプラセボ群に対する本剤群のHRは0.840(95%CI:0.210~3.361)であり、OSの中央値は、両群ともに未到達(95%CI:推定不可~推定不可)であった。

<副次評価項目>

●副次評価項目(まとめ)＜全体集団(ITT)＞

	イベント数 (本剤群 vs プラセボ群)	本剤群 n=525 中央値、月	プラセボ群 n=527 中央値、月	HR(95%CI)	p値*1
【参考情報】 化学療法開始 までの期間	144 (44 vs 100)	NE	NE	0.391 (0.274~0.558)	<0.0001
【参考情報】 疼痛の無増悪期間	276 (128 vs 148)	NE	NE	0.828 (0.653~1.049)	0.1173*2
【参考情報】 オピオイドの長期使用 開始までの期間	117 (52 vs 65)	NE	NE	0.772 (0.536~1.112)	—
【参考情報】 骨関連事象発現 までの期間	117 (53 vs 64)	NE	NE	0.798 (0.555~1.149)	—

NE(not estimable)=推定不可

*1:層別log-rank検定

*2:統計的な有意差が示されず検定手順を終了した。

層別因子: Gleasonスコア(7以下/7超)、地域(北米及び欧州/その他)、ドセタキセルによる前治療(あり/なし)

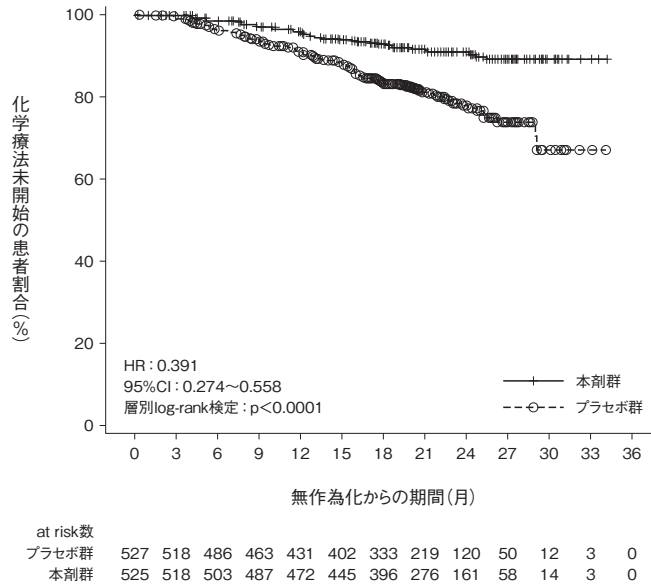
有効性評価

【参考情報】

●化学療法開始までの期間<全体集団(ITT)>

化学療法開始までの期間のプラセボ群に対する本剤群のHRは0.391(95%CI:0.274~0.558、層別log-rank検定:p<0.0001)であった。化学療法を開始するリスクは、プラセボ群に比べて本剤群で60.9%低下した。化学療法開始までの期間の中央値は、両群ともに未到達(95%CI:推定不可~推定不可)であった。

化学療法開始までの期間のKaplan-Meier曲線<全体集団(ITT)>



層別因子: Gleasonスコア(7以下/7超)、地域(北米及び欧州/その他)、ドセタキセルによる前治療(あり/なし)

●化学療法開始までの期間<日本人集団(サブグループ解析、ITT)>

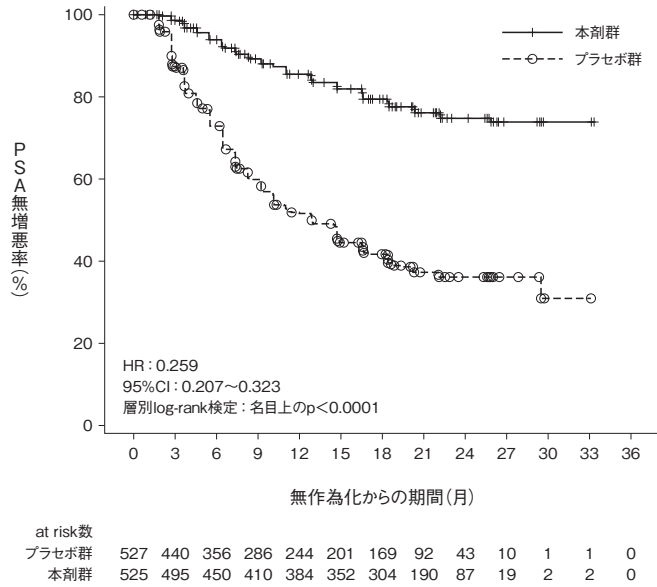
化学療法開始までの期間のプラセボ群に対する本剤群のHRは0.303(95%CI:0.078~1.178)であった。化学療法開始までの期間の中央値は本剤群で未到達(95%CI:推定不可~推定不可)、プラセボ群で未到達(95%CI:21.88カ月~推定不可)であった。

<その他の評価項目>

●PSA無増悪期間<全体集団(ITT)>

PSA無増悪期間のプラセボ群に対する本剤群のHRは0.259(95%CI:0.207~0.323、層別log-rank検定:名目上の $p<0.0001$)であった。PSA無増悪期間の中央値は、本剤群で未到達(95%CI:推定不可~推定不可)、プラセボ群で12.91カ月(95%CI:10.18~14.75カ月)であった。

PSA無増悪期間のKaplan-Meier曲線<全体集団(ITT)>



層別因子: Gleasonスコア(7以下/7超)、地域(北米及び欧州/その他)、ドセタキセルによる前治療(あり/なし)

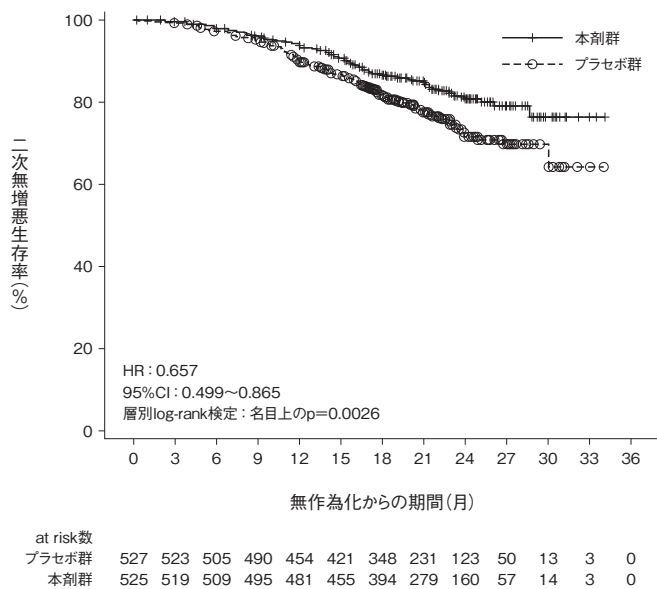
有効性評価

【参考情報】

●二次無増悪生存期間(PFS2)<全体集団(ITT)>

PFS2のプラセボ群に対する本剤群のHRは0.657(95%CI:0.499~0.865、層別log-rank検定:名目上の $p=0.0026$)であった。PFS2の中央値は、両群ともに未到達(95%CI:推定不可~推定不可)であった。

PFS2のKaplan-Meier曲線<全体集団(ITT)>



層別因子: Gleasonスコア(7以下/7超)、地域(北米及び欧州/その他)、ドセタキセルによる前治療(あり/なし)

前立腺癌に対する治験薬投与中止後の最初の後治療の概要

	本剤群 n=525 例数(%)	プラセボ群 n=527 例数(%)
本剤又はプラセボの投与中止時に生存していた患者	170	271
本剤又はプラセボの投与中止後に後治療を受けた患者	87(51.2)	190(70.1)
ホルモン療法	44(25.9)	98(36.2)
アビラテロン酢酸エステル*1	21(12.4)	45(16.6)
ビカルタミド	16(9.4)	31(11.4)
エンザルタミド	3(1.8)	17(6.3)
ジエチルスチルベストロール*2	2(1.2)	0
フルタミド	2(1.2)	3(1.1)
シプロテロン*3	0	2(0.7)
化学療法	35(20.6)	73(26.9)
ドセタキセル	29(17.1)	67(24.7)
エトポシド*4	2(1.2)	0
パクリタキセル*5	2(1.2)	1(0.4)
カバジタキセル	1(0.6)	2(0.7)
エストラムスチン	1(0.6)	0
カルボプラチン*6	0	1(0.4)
シスプラチン	0	2(0.7)
その他	8(4.7)	19(7.0)

有効性評価

*1:アビラテロン酢酸エステルの国内で承認された効能又は効果は、去勢抵抗性前立腺癌及び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。

*2:販売中止

*3:国内未承認

*4:エトポシドの国内で承認された効能又は効果は、肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患、胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)。

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法:小児悪性固形腫瘍(ユウイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等)腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

*5:パクリタキセルの国内で承認された効能又は効果は、卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌、再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)。

*6:カルボプラチンの国内で承認された効能又は効果は、頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌。

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法:小児悪性固形腫瘍(神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユウイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)

安全性評価

<全体集団(安全性解析対象集団)>

	本剤群 n=524* 発現例数(%)		プラセボ群 n=527* 発現例数(%)	
関連性がある有害事象	315(60.1)		219(41.6)	
主な関連性がある有害事象	発疹	73(13.9)	ほてり	51(9.7)
	疲労	68(13.0)	疲労	45(8.5)
	ほてり	66(12.6)		
関連性がある重篤な有害事象	10(1.9)		4(0.8)	
	肺炎	1(0.2)	副鼻腔炎	1(0.2)
	尿路性敗血症	1(0.2)	心アミロイドーシス	1(0.2)
	心筋梗塞	1(0.2)	呼吸困難	1(0.2)
	血尿	1(0.2)	疲労	1(0.2)
	痙攣発作	1(0.2)	末梢性浮腫	1(0.2)
	下腹部痛	1(0.2)	低ナトリウム血症	1(0.2)
	筋肉痛	1(0.2)		
	全身健康状態低下	1(0.2)		
	糖尿病	1(0.2)		
	深部静脈血栓症	1(0.2)		
	薬疹	1(0.2)		
	全身性皮疹	1(0.2)		
	発熱性好中球減少症	1(0.2)		
投与中止に至った有害事象	42(8.0)		28(5.3)	
主な投与中止に至った有害事象	全身性皮疹	4(0.8)	突然死	2(0.4)
	疲労	4(0.8)	胃腺癌	2(0.4)
			肺塞栓症	2(0.4)
死亡に至った有害事象	10(1.9)		16(3.0)	
	急性腎障害	2(0.4)	突然死	2(0.4)
	急性心筋梗塞	1(0.2)	呼吸不全	2(0.4)
	心肺停止	1(0.2)	急性心筋梗塞	1(0.2)
	心筋梗塞	1(0.2)	急性冠動脈症候群	1(0.2)
	心原性ショック	1(0.2)	心不全	1(0.2)
	脳血管発作	1(0.2)	敗血症	1(0.2)
	心突然死	1(0.2)	尿路性敗血症	1(0.2)
	穿孔性大腸潰瘍	1(0.2)	頭蓋内出血	1(0.2)
	呼吸不全	1(0.2)	死亡	1(0.2)
			低体温	1(0.2)
			肺塞栓症	1(0.2)
			硬膜下出血	1(0.2)
			自殺既遂	1(0.2)
			血管破裂	1(0.2)

*: 本剤240mg/日又はプラセボを1回以上経口投与された患者。

MedDRA V20.0

＜日本人集団(安全性解析対象集団)＞				
		本剤群 n=28* 発現例数(%)	プラセボ群 n=23* 発現例数(%)	
安全性評価	関連性がある有害事象	21(75.0)	17(73.9)	
	主な関連性がある有害事象	発疹 7(25.0) ほてり 7(25.0) そう痒症 4(14.3) 高血圧 4(14.3) 全身性皮疹 3(10.7) 斑状丘疹状皮疹 3(10.7) 体重増加 3(10.7) 疲労 3(10.7)	ほてり 6(26.1) 体重増加 4(17.4)	
	関連性がある重篤な有害事象	1(3.6)	2(8.7)	
		肺炎 1(3.6)	副鼻腔炎 1(4.3) 心アミロイドーシス 1(4.3)	
	投与中止に至った有害事象	2(7.1)	1(4.3)	
		全身性皮疹 1(3.6) 斑状丘疹状皮疹 1(3.6)	非小細胞肺癌 1(4.3)	
	死亡に至った有害事象	0	0	
	*: 本剤240mg/日又はプラセボを1回以上経口投与された患者。		MedDRA V20.0	

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

(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

a) 特定使用成績調査(長期使用)(終了)

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌の患者を対象に、本薬の長期使用実態下における痙攣発作、重度の皮膚障害の発現状況を検討する。

b) 非転移性去勢抵抗性前立腺癌を対象とした製造販売後臨床試験(ARN-509-003試験)(終了)

国際共同第Ⅲ相試験(ARN-509-003試験)を製造販売承認日の時点で製造販売後臨床試験と読み替え、非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした本薬長期投与における安全性、有効性の検討を行う。

c) 製造販売後データベース調査(虚血性心疾患)(実施予定)

本薬処方患者の虚血性心疾患の発現状況を対照群と比較し、本薬による虚血性心疾患のリスク因子を確認する。

d) 製造販売後データベース調査(骨折)(実施予定)

本薬処方患者の骨折の発現状況を対照群と比較し、本薬と骨折の因果関係、リスク因子を確認する。

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

「I.5.(1)承認条件」の項を参照すること。

(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

非ステロイド性抗アンドロゲン薬

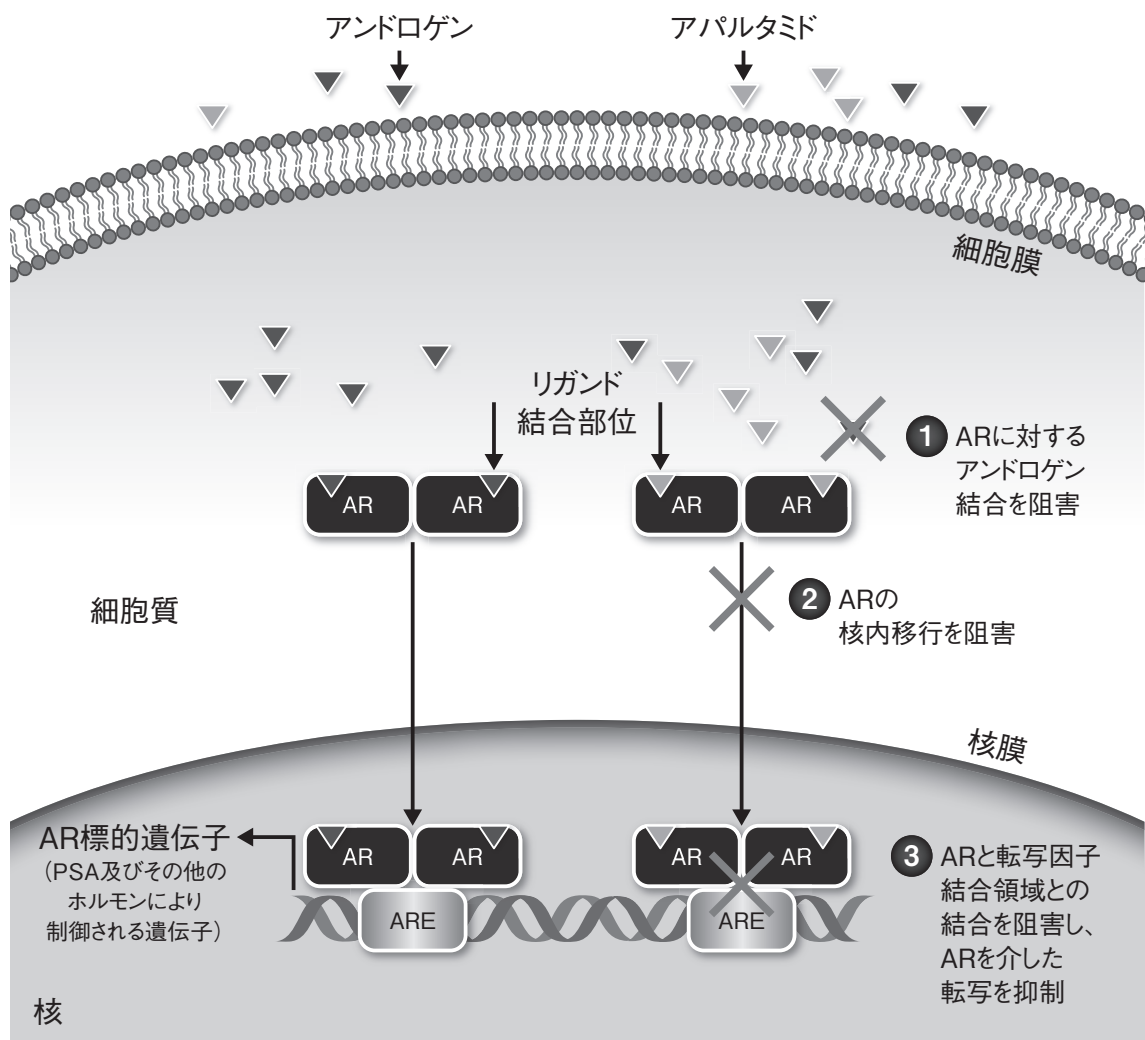
エンザルタミド、ビカルタミド、フルタミド、クロルマジノン酢酸エステル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹²⁾

アパルタミドは、アンドロゲン受容体(AR)のリガンド結合部位に結合する選択的AR阻害薬である。ARの核内移行及びARと転写因子結合領域との結合を阻害することにより、ARを介した転写を抑制する。また、ARに対するアゴニスト作用を示さず、前立腺癌モデルにおいて癌細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導することにより抗腫瘍効果を示す。

アパルタミドの作用機序



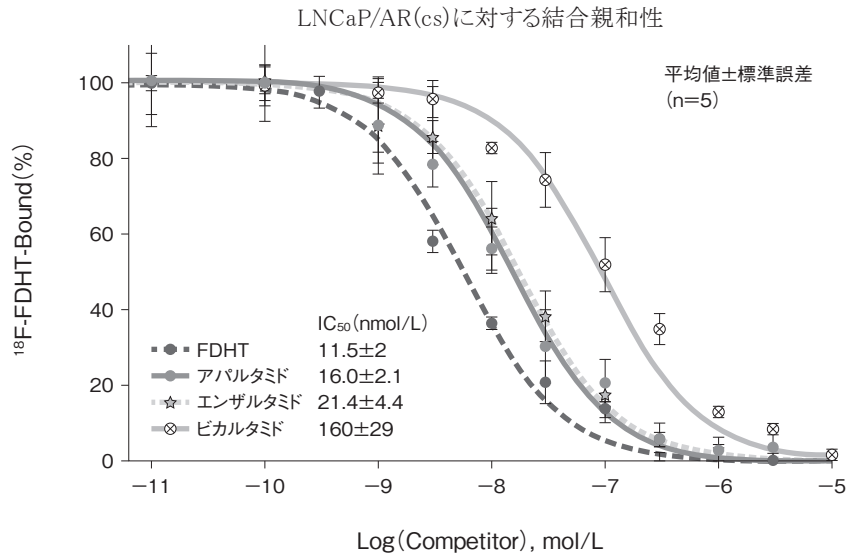
(2)薬効を裏付ける試験成績

1) ARに対する結合特性(*in vitro*)¹²⁾

AR(コドンスイッチ置換*)を遺伝子導入したリンパ節由来前立腺癌[LNCaP/AR(cs)]細胞を用いた 16β -[^{18}F]-フルオロ- 5α -ジヒドロテストステロン(^{18}F -FDHT)との競合的結合試験において、アパルタミドのARに対する結合親和性を検討した。

アパルタミドはARのリガンド結合部位と同じ部位に競合的に結合し、50%阻害濃度(half-maximal inhibitory concentration ; IC_{50})値は $16.0 \pm 2.1 \text{ nmol/L}$ (平均値 \pm 標準誤差)であった。

* : 内因性T877A変異ARを発現するLNCaP細胞に、野生型ARを外因性に発現させる。



2) ARに対する結合選択性(*in vitro*)¹²⁾

AR及び他の核内ホルモン受容体(PR, $\text{ER}\alpha$, GR)に対する結合を測定し、アパルタミドのARに対する結合選択性を検討した。各陽性対照リガンドの結合親和性を100%としたとき、アパルタミドはARに選択的に結合し、他の核内ホルモン受容体に対する結合親和性の相対値は、 <0.0005 及び $<0.0002\%$ であった。

ARに対する結合選択性(陽性対照リガンドの結合親和性を100%としたときの相対値)

	AR	PR	$\text{ER}\alpha$	GR
アパルタミド	1.2	<0.0005	<0.0005	<0.0002
RU59063	100	1.2	<0.0005	<0.0002
プロゲステロン	—	100	—	—
エストラジオール	—	—	100	—
デキサメタゾン	—	—	—	100

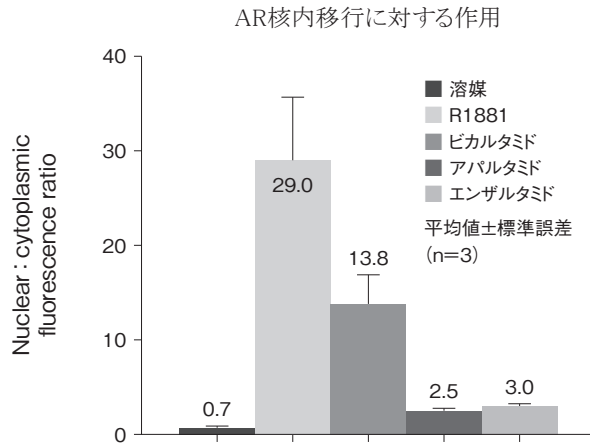
PR:プロゲステロン受容体, $\text{ER}\alpha$:エストロゲン受容体 α , GR:グルココルチコイド受容体

AR, PR, $\text{ER}\alpha$ 及びGRの陽性対照リガンドとして、それぞれRU59063、プロゲステロン、エストラジオール、デキサメタゾンを用いた。

—:リガンドの結合がテストされなかったことを示す。

3) AR核内移行への作用(*in vitro*)¹²⁾

強化黄色蛍光タンパク質で標識したAR(AR-EYFP)を発現するLNCaP細胞を用いて、アパルタミド、溶媒[ジメチルスルホキシド(DMSO)]、合成アンドロゲン(R1881)、ピカルタミド又はエンザルタミドで処理後の細胞質及び核領域における蛍光強度を定量し、核:細胞質比を算出してAR核内移行に対するアパルタミドの作用を検討した。アパルタミド処理細胞における核:細胞質比は2.5であり、大半のAR-EYFPが細胞質内に留まっていた。



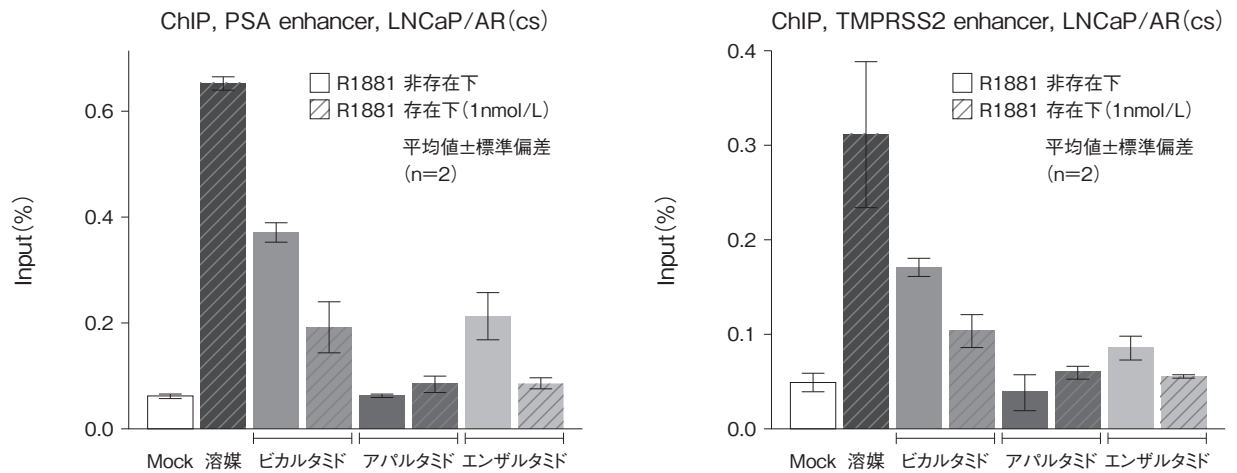
4) ARの標的DNAへの結合に対する作用(*in vitro*)¹²⁾

LNCaP/AR(cs)細胞をアパルタミド、ピカルタミド及びエンザルタミドで処理した後、クロマチン免疫沈降(ChIP)を実施し、ARとDNAの結合に対するアパルタミドの作用を検討した。

R1881非存在下、ARは標的遺伝子であるPSA及びTMPRSS2のエンハンサー領域に結合せず、アパルタミドはアゴニスト作用を示さなかった。

また、R1881存在下において、アパルタミドはR1881と競合してプロモーター領域へのARの結合を阻害した。

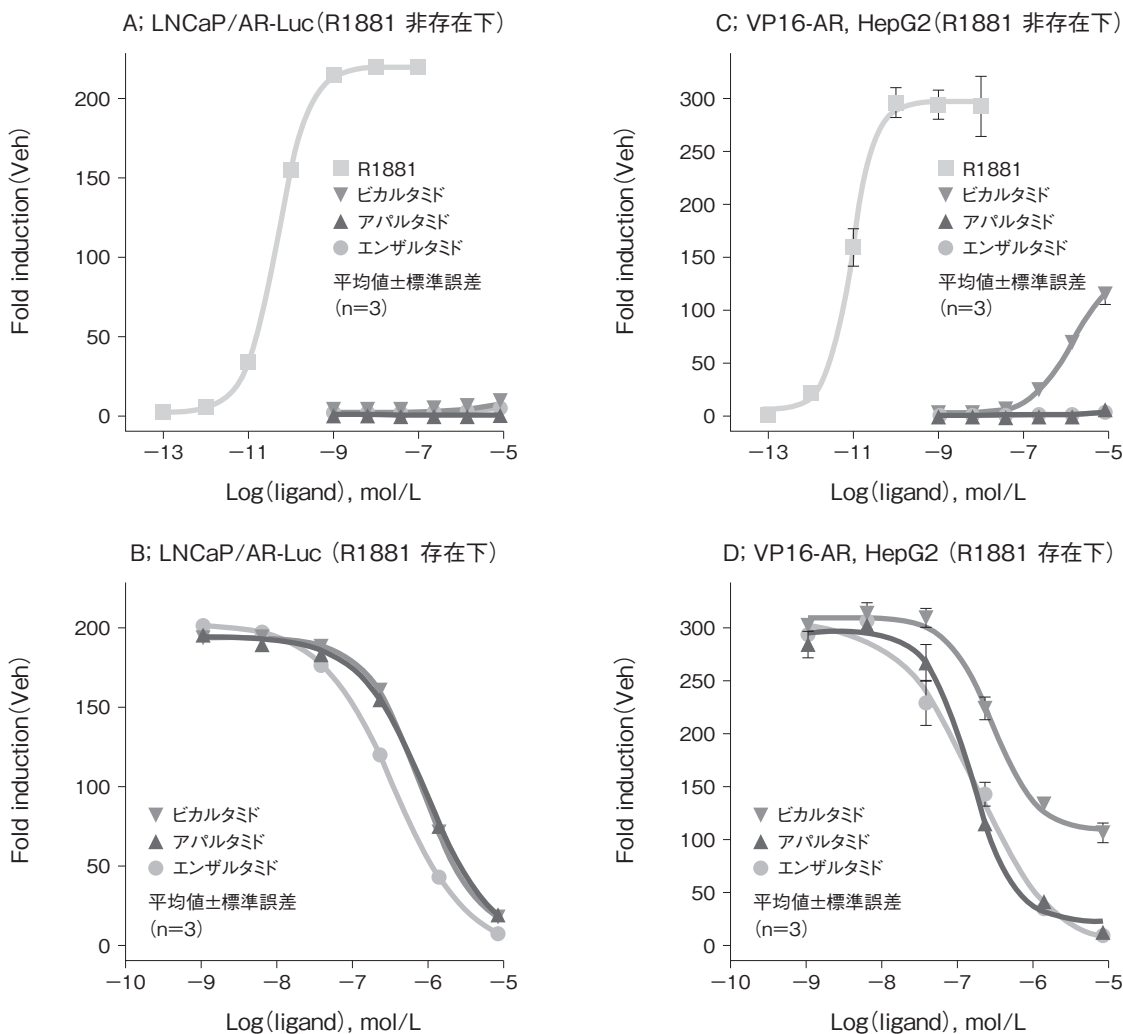
PSA及びTMPRSS2遺伝子エンハンサー領域へのAR結合の阻害



5) AR依存性遺伝子転写に対する作用(*in vitro*)¹²⁾

標的DNAへのARの結合に対する作用において変動要因となるコファクターの結合の影響を除去するため、ピリオンタンパク質16(VP16)-AR融合タンパク質及びアンドロゲン応答配列(androgen response element; ARE)応答性ルシフェラーゼを発現するHeP-G2細胞を用い、ARとDNAの結合に対するアパルタミドの作用を検討した。アパルタミドは10 μ mol/LまでHeP-G2細胞におけるVP16-ARを介する転写を誘発しなかったことから、ARのDNA結合に対する誘導能をもたないことが示唆された。また、アパルタミドは、R1881存在下でのVP16-ARを介する転写を阻害し、IC₅₀値は0.2 μ mol/Lであった。

コファクターの結合を必要としないAR依存性遺伝子発現抑制作用



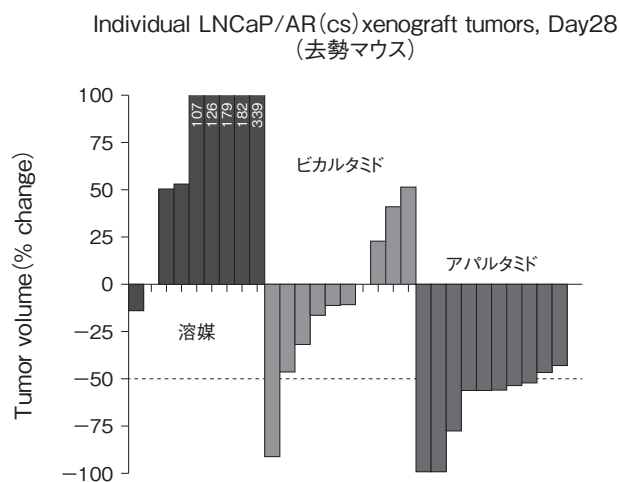
6) 抗腫瘍効果(マウス)

①去勢マウスにLNCaP/AR(cs)細胞を異種移植したモデルにおけるアパルタミド(10mg/kg/日、28日間連日経口投与)の抗腫瘍効果の検討¹²⁾

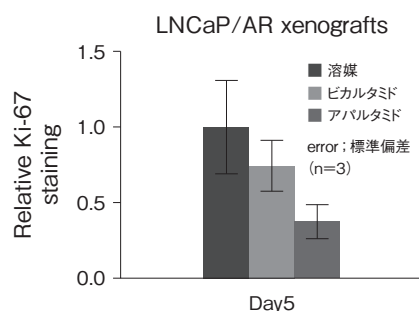
投与28日目において、アパルタミド投与群で10例中8例で50%以上の腫瘍退縮がみられ、うち2例は触知不能な大きさまで退縮していた(図A)。Ki-67染色を指標とした増殖は溶媒投与群に比べて約60%低下し(図B)、TUNEL(terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling)を指標としたアポトーシス率は溶媒投与群に比べて高かった(図C)。

マウス異種移植前立腺癌モデルにおける抗腫瘍効果

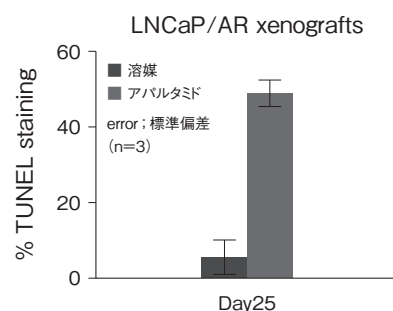
図A 腫瘍体積の変化率



図B Ki-67染色を指標とした腫瘍の増殖

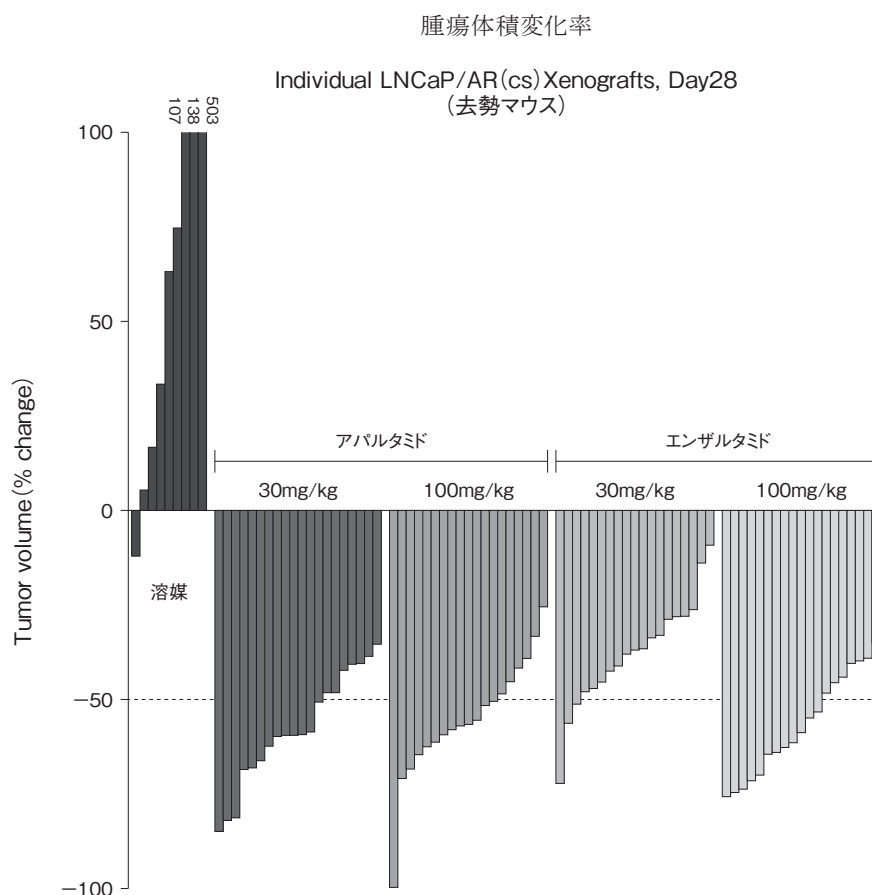


図C TUNELを指標としたアポトーシス率



②去勢マウスにLNCaP/AR(cs)細胞を異種移植したモデルにおけるアパルタミド(30及び100mg/kg/日、28日間連日経口投与)の抗腫瘍効果の検討²⁾

投与28日目において50%を超える腫瘍退縮がみられたマウスは、アパルタミド30mg/kg/日投与群で20例中13例、アパルタミド100mg/kg/日投与群では19例中13例であった。



7) 代謝物における効力を裏付ける試験(*in vitro*)¹³⁾

動物で同定されている4種類のアパルタミド代謝物(代謝物M1、M2、M3及びM4)のARに対する作用を、LNCaP/AR-Luc細胞及びVP16-AR発現HepG2細胞を用いたAR依存性転写を指標に検討した。

代謝物M1、M2及びM4のARに対する作用はアパルタミドの約1/30以下であった。4種類のアパルタミド代謝物のうち代謝物M3のARに対する阻害作用が最も強かったが、その阻害作用はアパルタミドの約1/3であった。

ARに対する結合親和性

	IC ₅₀ (μmol/L)	
	LNCaP/AR-Luc細胞	VP16-AR発現HepG2細胞
アパルタミド	1.07±0.09	0.11±0.005
M3	4.0±2.4	0.3±0.13

n=2、平均値±標準誤差

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

1) 単回投与(日本人、健康成人): PCR1021試験³⁾

日本人健康成人に本剤(FC錠)60~240mgを単回経口投与(空腹時)したとき、血漿中アパルタミド濃度は投与後1.75~3.50時間(中央値)で最高血漿中濃度(C_{max})に達し、130~169時間(平均値)の消失半減期($T_{1/2}$)で消失した。

アパルタミドの血漿中曝露量は本剤の用量の増加に伴って増大した。

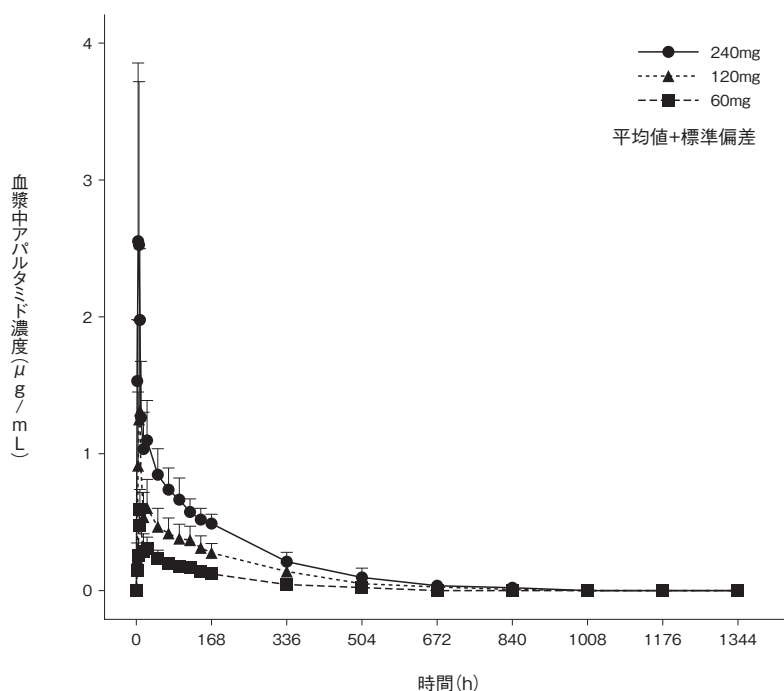
単回投与時のアパルタミドの薬物動態パラメータ(日本人健康成人)

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

*1: 中央値(範囲)、*2: n=5

平均値±標準偏差

単回投与時の血漿中アパルタミド濃度推移(日本人健康成人)



注) 本剤の承認されている効能又は効果は遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌及び遠隔転移を有する前立腺癌であり、「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。特に、遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について確認すること。また、用法及び用量は、1日1回240mgであり、患者の状態により適宜減量する。

日本人健康成人に本剤を単回経口投与したときの活性代謝物であるN-脱メチル体の薬物動態パラメータを示す。

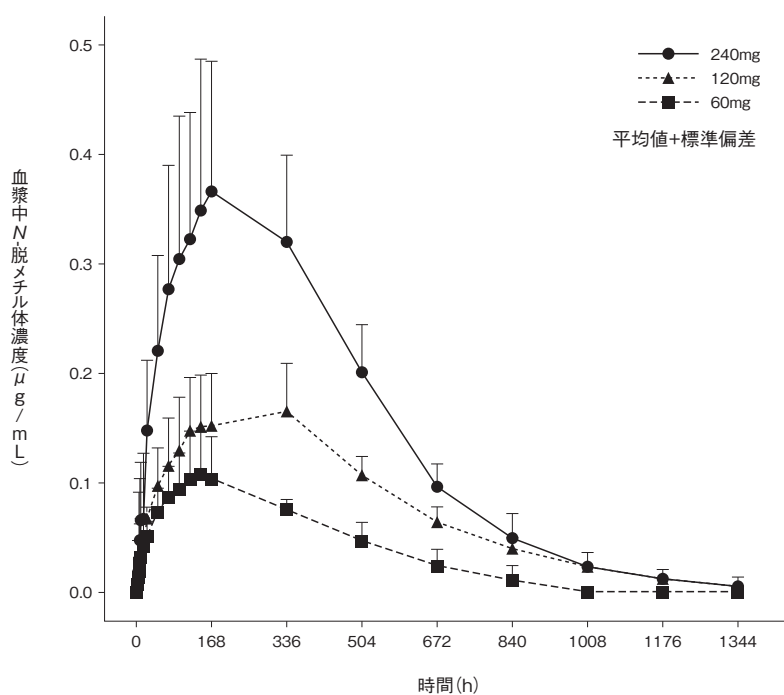
単回投与時のN-脱メチル体の薬物動態パラメータ(日本人健康成人)

用量 (mg)	例数	T_{max}^{*1} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$T_{1/2}$ (h)
60	6	156 (120~336)	0.112 ± 0.0396	52.3 ± 8.81	169 ± 70.2
120	6	324 (144~504)	0.175 ± 0.0481	105 ± 5.67	220 ± 77.3
240	6	156 (120~336)	0.385 ± 0.102	$206\pm 34.9^{*2}$	$167\pm 32.4^{*2}$

*1:中央値(範囲)、*2:n=5

平均値±標準偏差

単回投与時の血漿中N-脱メチル体濃度推移(日本人健康成人)



注)本剤の承認されている効能又は効果は遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌及び遠隔転移を有する前立腺癌であり、「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。特に、遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について確認すること。また、用法及び用量は、1日1回240mgであり、患者の状態により適宜減量する。

2) 反復投与(日本人、遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者): PCR1008試験⁴⁾

日本人の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤(軟カプセル剤^{*1)}240mg/日を反復経口投与したとき、血漿中アパルタミド濃度はおよそ4週間で定常状態に到達し、AUCに基づく平均累積率は3.55倍であった。定常状態において、アパルタミドの C_{max} 、 AUC_{0-24h} 及び C_{max} /最低血漿中濃度(C_{min})比(平均値)はそれぞれ7.57 μ g/mL、122 μ g \cdot h/mL及び1.77であった。 AUC_{0-24h} に基づく代謝物(N-脱メチル体)/親化合物比は1.24であった。

*1: 試験実施中に製剤保管の利便性等を考慮し剤形が軟カプセルからフィルムコーティング(FC)錠に変更された。剤形の変更による本剤の有効性及び安全性の評価に明確な差異は認められず、評価対象として両製剤のデータが採用された。なお、市販製剤はFC錠であり、軟カプセルは国内外未承認である。

反復投与時のアパルタミドの薬物動態パラメータ(Cycle1 Day22)(日本人の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者)

用量 (mg)	例数	T_{max} ^{*2} (h)	C_{max} (μ g/mL)	AUC_{0-24} (μ g \cdot h/mL)	EHL (h)	R_{ac} (AUC)
240	6	1.44 (0.950~4.00)	7.57 \pm 1.19	122 \pm 17.5	50.2 \pm 2.34 ^{*3}	3.55 \pm 0.139 ^{*3}

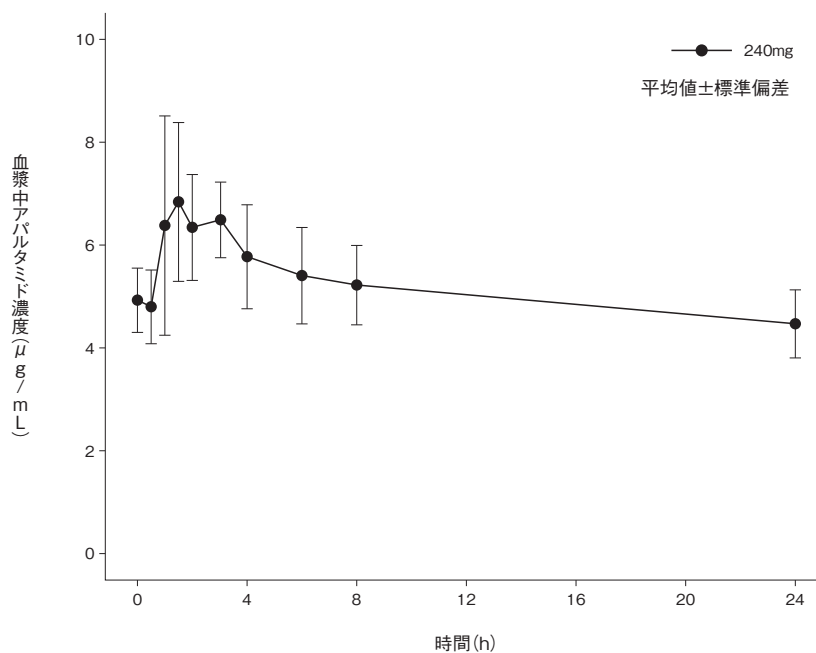
*2: 中央値(範囲)、*3: n=5

平均値 \pm 標準偏差

EHL(effective half-life): 実効半減期

R_{ac} (accumulation ratio based on AUC_{0-24}): AUC_{0-24} に基づく累積率

反復投与時の血漿中アパルタミド濃度推移(Cycle1 Day22)(日本人の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者)



注) 本剤の承認されている効能又は効果は遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌及び遠隔転移を有する前立腺癌であり、「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。特に、遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について確認すること。

日本人の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤240mgを反復経口投与したときの活性代謝物であるN-脱メチル体の薬物動態パラメータを示す。

反復投与時のN-脱メチル体の薬物動態パラメータ(Cycle1 Day22)(日本人の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者)

用量 (mg)	例数	T _{max} ^{*1} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg・h/mL)	EHL (h)	R _{ac} (AUC)	MPR
240	6	3.68 (0.00~23.8)	7.11±0.551	150±15.6	N.C.	57.3±6.41 ^{*2}	1.24±0.159

*1:中央値(範囲)、*2:n=5

平均値±標準偏差

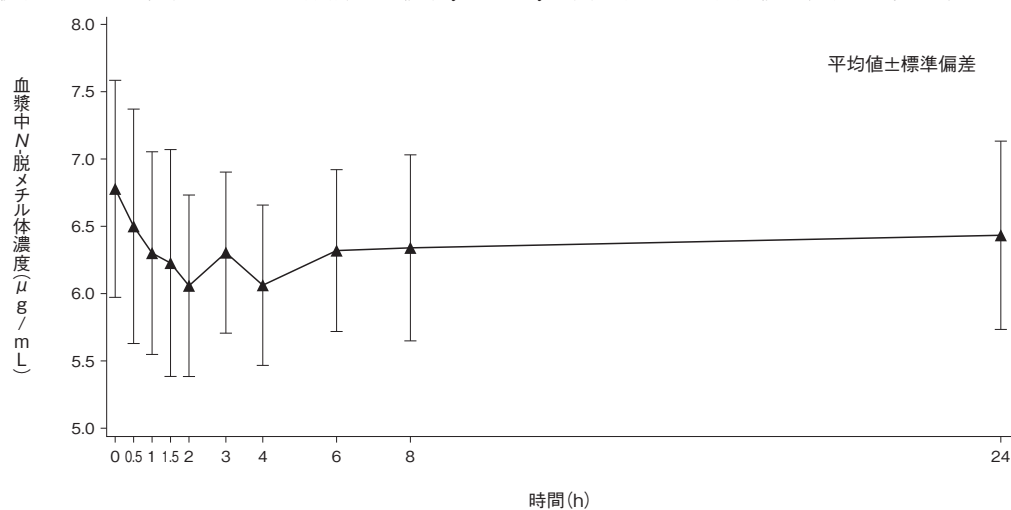
EHL(effective half-life):実効半減期

R_{ac}(accumulation ratio based on AUC₀₋₂₄):AUC₀₋₂₄に基づく累積率

N.C.:not calculated

MPR:metabolite-to-parent ratio

反復投与時の血漿中N-脱メチル体濃度推移(Cycle1 Day22)(日本人の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者)



注)本剤の承認されている効能又は効果は遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌及び遠隔転移を有する前立腺癌であり、「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。特に、遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について確認すること。

(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、健康成人):PCR1011試験¹⁴⁾

健康成人30例に本剤(FC錠)240mgを単回経口投与したとき、絶食下投与(15例)に比べ食後投与(高脂肪食)(15例)では、アパルタミドのT_{max}が約2時間延長し、C_{max}は16%低下した[幾何平均比(90%CI):83.95%(74.90~94.11)]。一方、AUCの幾何平均比の90%CIは80~125%の範囲内であり、食事の影響は認められなかった。

2) 併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」の項参照。

<参考>

「VIII.7.相互作用」の項に記載されていない薬剤に関する情報

薬剤名等	アパルタミドと併用した際の影響
リファンピシン	生理学的薬物動態モデルシミュレーションにおいて、アパルタミド240mg/日を反復投与とCYP3Aかつ中程度のCYP2C8誘導薬であるリファンピシン600mg/日との併用は、アパルタミドの定常状態における C_{max} 及びAUCが最大で25%及び34%低下する可能性があるとして予測された ¹⁵⁾ 。
ピオグリタゾン	アパルタミド240mg/日を反復投与とCYP2C8基質であるピオグリタゾン15mg/日(単回投与)との併用により、ピオグリタゾンの C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{∞} はそれぞれ9%、18%及び18%低下したが、臨床的には意味のある影響を及ぼさなかった ¹⁶⁾ 。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

(日本人、外国人データ)¹⁷⁾

ノンコンパートメント解析及び母集団薬物動態モデル解析を用いて行った。

(2) 吸収速度定数

(日本人、外国人データ)¹⁷⁾

健康成人(117例)及び去勢抵抗性前立腺癌患者(975例)を対象とした母集団薬物動態解析[1,092例(日本人58例を含む)]の結果、吸収速度定数の母集団平均値は $0.216h^{-1}$ であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(日本人、外国人データ)¹⁷⁾

健康成人(117例)及び去勢抵抗性前立腺癌患者(975例)を対象とした母集団薬物動態解析[1,092例(日本人58例を含む)]の結果、アパルタミド単回投与後の見かけのクリアランスは $1.31L/h$ 、定常状態における見かけのクリアランスは $2.04L/h$ と推定された。

(5) 分布容積

(日本人、外国人データ)¹⁷⁾

健康成人(117例)及び去勢抵抗性前立腺癌患者(975例)を対象とした母集団薬物動態解析[1,092例(日本人58例を含む)]の結果、アパルタミドの定常状態における見かけの分布容積は $276L$ と推定された。見かけの分布容積は体重に依存し、体重 $120kg$ (解析対象集団の95パーセンタイル値)では $60kg$ (5パーセンタイル値)に比較して見かけの分布容積が84%大きいと推定された。

(6) その他

該当しない

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1)解析方法

ラグタイム付き1次吸収項を含む2コンパートメントモデル

(2)パラメータ変動要因¹⁷⁾

(日本人、外国人データ)

健康成人(117例)及び去勢抵抗性前立腺癌患者(975例)を対象とした母集団薬物動態解析[1,092例(日本人58例を含む)]の結果、体重、アルブミン値、健康状態(癌患者 vs. 健康成人)がアパルタミドの曝露量に影響を及ぼす共変量として特定された。体重120kgでは、60kgに比較してアパルタミドのAUC_{0-24,ss}は30%低値に、アルブミン値48g/Lでは、38g/Lに比較してアパルタミドのAUC_{0-24,ss}は14%高値になると推定された。

以上より、体重、アルブミン値、健康状態(癌患者 vs. 健康成人)はアパルタミドの曝露量の変動要因であることが示されたが、体重及びアルブミン値の影響は限定的であった。

なお、健康成人では、去勢抵抗性前立腺癌患者に比較して、アパルタミドの曝露量が27%高値になると推定された。

4. 吸収

(外国人データ、健康成人)：ARN-509-006試験¹⁸⁾

外国人健康成人6例に本剤(軟カプセル剤*)240mgを単回経口投与したとき、AUC_∞に基づく絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値(範囲)は1.11(1.08~1.13)であり、本剤は経口投与後ほぼ完全に吸収されることが示された。

*：国内外未承認

5. 分布

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

①イヌ¹⁹⁾

雄ビーグル犬にアパルタミド2.5、5又は10mg/kg/日を13週間反復経口投与し、91日目における脳、血漿及び脳脊髄液中のアパルタミド、代謝物(*N*-脱メチル体及び不活性代謝物JNJ-56142021)の定常状態濃度を測定した。

脳脊髄液/脳内濃度比は比較的一定であり(アパルタミド：6.20~7.87%、*N*-脱メチル体：4.60~5.24%、JNJ-56142021：4.60~4.89%)、脳脊髄液/血漿中濃度比も比較的一定であった(アパルタミド：3.85~5.38%、*N*-脱メチル体：4.41~4.95%、JNJ-56142021：2.14~2.94%)。

②マウス¹²⁾

雄去勢マウスにアパルタミド10mg/kg/日を28日間連日経口投与し、血漿中及び脳内のアパルタミド濃度を測定したところ、血漿中のアパルタミドのC_{24h}の平均値±標準偏差は1.64±0.30μg/mL、脳内のアパルタミドのC_{24h}の平均値±標準偏差は0.479±0.132μg/gであり、脳内/血漿中濃度比は29.3±6.3%であった。

(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>

「VII.5.(1)血液-脳関門通過性」の項参照。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>ラット²⁰⁾

定量的全身オートラジオグラフィーにより、雄の白色Sprague-Dawley及び有色Lister Hoodedラットに¹⁴C-アパルタミド50mg/kgを単回経口投与し、組織分布を評価した。

放射能は広範な組織に分布し、ほとんどの組織において投与4~12時間後に最高濃度に達することが示された。放射能濃度は、腹部及び褐色脂肪、肝臓、腎皮質及び髄質、副腎皮質、膵臓並びにハーダー腺において高く、水晶体、脳及び骨表面において低かった。

(6) 血漿蛋白結合率²¹⁾

(*in vitro*)

アパルタミド及びN-脱メチル体の血漿蛋白結合率は、それぞれ95.8%及び94.9%であり、主要な結合蛋白は血清アルブミンであった。血漿蛋白結合率に濃度依存性は認められなかった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

アパルタミドは主にCYP2C8、CYP3A及びカルボキシエステラーゼにより代謝される。

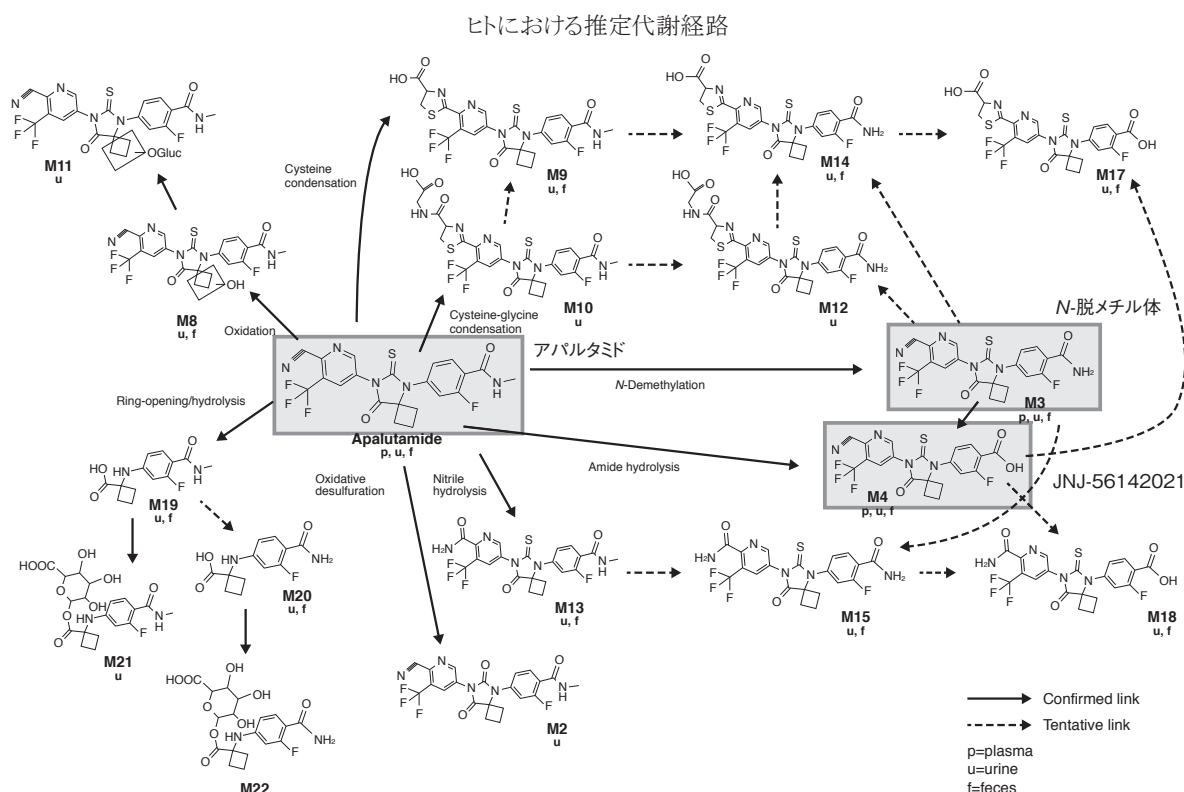
[外国人データ(*in vivo*)]¹⁸⁾

外国人健康成人6例に¹⁴C-標識アパルタミド400 μ g及び本剤(軟カプセル剤^{*})240mgを単回経口投与したとき、血漿中放射能に占める内訳は、アパルタミドが42%、*N*-脱メチル体が41%、JNJ-56142021が3%であった。

*：国内外未承認

[外国人データ(*in vivo*)]¹⁸⁾

アパルタミドは5つの代謝経路を経て、広範に代謝されると推定された。最も主要な経路は、アパルタミドの*N*-脱メチル体(M3)の生成、続くアミドのカルボン酸への加水分解によるJNJ-56142021(M4)の生成、又はアパルタミドの*N*-メチルベンズアミド基のカルボン酸への加水分解によるJNJ-56142021の生成である。



(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

<*in vitro*における検討>¹⁵⁾

アパルタミドから*N*-脱メチル体(ヒトにおける主要な代謝物であり、アパルタミドの1/3の薬理活性を有する)の変換には、主にCYP2C8が、次いでCYP3Aが寄与する。*N*-脱メチル体は、カルボキシエステラーゼによりJNJ-56142021へ変換される。

<生理学的薬物動態モデルシミュレーション(*in vivo*)>¹⁵⁾

本剤単回投与時のアパルタミドの代謝へのCYP2C8及びCYP3Aの寄与率はそれぞれ58%及び13%と推定された。一方、定常状態においては、CYP2C8の寄与率は40%に低下し、CYP3Aの寄与率は37%に上昇すると推定された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率²²⁾

代謝物の活性の有無：

血漿中曝露量、薬理活性、タンパク結合率等を考慮したとき、ヒトにおける主要な代謝物であるN-脱メチル体は本剤の薬理作用に28～32%程度の寄与を持つと推察された。

代謝物の比率：「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」の項参照。

7. 排泄

排泄部位及び経路

(外国人データ)¹⁸⁾

尿中、糞中

排泄率

(外国人データ)：ARN-509-006試験¹⁸⁾

健康成人6例に¹⁴C-標識アパルタミド400 μ g及び本剤(軟カプセル剤*)240mgを単回経口投与したとき、投与71日後までに放射能の65%が尿中に、24%が糞中に排泄された。投与量の1.2%がアパルタミド、2.7%がN-脱メチル体、31%がJNJ-56142021として尿中に排泄された。また、投与量の1.5%がアパルタミド、2.0%がN-脱メチル体、2.4%がJNJ-56142021として糞中に排泄された。

*：国内外未承認

8. トランスポーターに関する情報^{15, 23-27)}

*In vitro*試験の結果、アパルタミドはP-gpの基質であるが、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質ではないことが示された。

また、OCT2、OAT3及びMATEを阻害するが、OAT1を阻害しなかった。なお、生理学的薬物動態モデルシミュレーションにおいて、本剤がメホルミン(OCT2及びMATEの基質)及びベンジルペニシリン(OAT3の基質)の曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された。

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

肝機能障害患者(外国人データ)：PCR1018試験²⁸⁾

軽度(Child-Pugh分類A)又は中等度肝機能障害(Child-Pugh分類B)患者及び肝機能正常被験者(健康成人)に本剤(FC錠)240mgを単回経口投与したときのアパルタミド及びN-脱メチル体の薬物動態パラメータと幾何平均値の比を以下に示す。

なお、重度肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者への投与経験はなく、影響は不明である。

外国人肝機能障害患者及び健康成人におけるアパルタミドの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	軽度肝機能障害患者 n=8	健康成人 n=8	幾何平均値の比[90%CI]
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.94	1.91	101.66[77.07~134.09]
AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	178	190	93.52[74.82~116.90]
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	189	200	94.59[76.06~117.64]
薬物動態パラメータ	中等度肝機能障害患者 n=8	健康成人 n=8	幾何平均値の比[90%CI]
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.99	1.91	104.21[74.01~146.71]
AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	206	190	108.72[78.87~149.89]
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	226	200	113.35[81.70~157.26]

外国人肝機能障害患者及び健康成人におけるN-脱メチル体の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	軽度肝機能障害患者 n=8	健康成人 n=8	幾何平均値の比[90%CI]
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.267	0.271	98.85[72.90~134.03]
AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	156	165	94.74[80.74~111.18]
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	171	177	96.28[83.79~110.62]
薬物動態パラメータ	中等度肝機能障害患者 n=8	健康成人 n=8	幾何平均値の比[90%CI]
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.199	0.271	73.48[50.43~107.06]
AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	124	165	75.32[60.21~94.21]
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	144	177	81.15[65.00~101.32]

注)重度の肝機能障害のある患者には慎重に投与すること(本剤は主として肝臓で代謝される。また、重度の肝機能障害患者に対する臨床試験は実施していない。)

腎機能障害患者

①外国人健康成人を対象とした試験での検討(外国人データ): ARN-509-006試験¹⁸⁾

外国人健康成人6例に本剤(軟カプセル剤*)240mgを単回経口投与したときのアパルタミド(未変化体)及びN-脱メチル体の尿中排泄率は、合わせて投与量の4%未満と低かった。このことから、本剤の消失における尿中排泄の寄与は小さく、腎機能障害がアパルタミド及びN-脱メチル体の曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

*: 国内外未承認

②母集団薬物動態解析¹⁷⁾

健康成人(117例)及び去勢抵抗性前立腺癌患者(975例)を対象とした母集団薬物動態解析[1,092例(日本人58例を含む)]の結果、軽度~中等度腎機能障害($eGFR 30\sim 89\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)患者の血漿中曝露量は、腎機能正常($eGFR > 90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)被験者と同程度であり、軽度及び中等度の腎機能障害はアパルタミド及びN-脱メチル体の曝露量に明らかな影響を及ぼさなかった。重度腎機能障害($eGFR \leq 29\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)患者への投与経験は限られており、影響は不明である。

腎機能障害前立腺癌患者を対象とした臨床試験は実施していない。

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)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 ニルマトレルビル・リトナビル、エンシトレルビル フマル酸、レナカパビルナトリウムを投与中の患者[10.1参照]

(解説)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の投与により過敏症を起こす可能性があるため、投与しないこと。

2.2 「Ⅷ.7.相互作用」の項を参照のこと。

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 心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査(心電図、心エコー等)を行うなど、患者の状態を十分に確認すること。[11.1.2参照]

8.4 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、11.1.5参照]

8.5 重度の皮膚障害及び薬剤性過敏症候群があらわれることがあるので、皮疹発現時には早期に皮膚科医に相談し、本剤の休薬又は投与中止を考慮すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう、患者に指導すること。[11.1.3、11.1.4参照]

(解説)

8.1 本剤は前立腺癌に対し使用される内分泌療法剤である。がんの薬物療法に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤が使用されることが適切と判断された患者についてのみ使用されるよう注意すること。

8.2 本剤の臨床試験において、痙攣発作が認められている。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するよう指導すること。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実施していない。

8.3 本剤の臨床試験において、狭心症、心筋梗塞、心房細動、心不全等の心臓障害が認められている。本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査(心電図、心エコー等)を行うなど、患者の状態を十分に確認すること。

8.4 2019年5月30日の発売開始以降、市販直後調査終了の2019年11月末までに、本剤投与中の患者において重篤な間質性肺疾患の症例が4例報告され、うち1例は死亡に至った症例として報告されている。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。
代表的な症例の概略を以下に示す。

【国内市販後で報告された「間質性肺疾患」症例概要】

<症例1：死亡症例>

患者背景	副作用の発現状況、症状等の経過
男・80歳代 原疾患：前立腺癌合併症：心房細動、良性前立腺肥大症 既往歴：不整脈 アレルギー歴：無 アルコール歴：不明 喫煙歴：無 アパルタミド 1日投与量：240mg (1日1回)	前治療歴： 投与約12年前：放射線療法実施(部位：前立腺、線量：70Gy/35Fr)。 投与約12年前：リュープロレリン酢酸塩投与(投与期間不明)。 投与約6年2カ月前：リュープロレリン酢酸塩(投与期間不明)、ビカルタミド(約3年7カ月)投与。 投与約2年10カ月前：ゴセリン酢酸塩投与(約2年3カ月)。 投与約2年7カ月前：フルタミド投与(約3カ月)。 投与約2年4カ月前：エンザルタミド投与(約1年1カ月)。 投与約1年3カ月前：アピラテロン酢酸エステル投与(約1年3カ月)。 投与開始約12年前 前立腺生検、Gleason score 3+3、PSA：4.5ng/mL、cT1N0M0。 投与開始約5年前 肺炎で入院歴あり。 投与開始約3カ月前 CT検査実施。転移なしを確認。 投与開始1日前 胸部X線検査実施。異常所見：無。 本剤投与開始日 本剤投与開始直前のECOG PS：0。本剤(240mg/日)投与開始。 投与18日目 体が疲れやすく、体のはれぼったいとの訴えあり。全身状態の悪化を認める。 投与約3週間後 下肢筋力低下、食欲低下、倦怠感出現。 投与23日目 再診。少し食欲低下、倦怠感あり。デガレリクス酢酸塩、本剤を2週間処方。CRP：9.35mg/dL。 投与32日目 倦怠感により食欲減退発現。前立腺癌治療のため、本剤は投与継続。 投与37日目(発現日) 間質性肺炎発現。発現時の臨床症状として、呼吸困難、発熱、食欲低下あり。即日入院し、酢酸維持液(点滴静脈注射)500mL×2を投与開始。胸部X線検査実施。異常所見：有(分布：びまん性、陰影：すりガラス影)。体重減少、運動耐久力低下、倦怠感あり。本剤を120mg/日に減量。 発現3日後(投与中止日) 呼吸状態悪化。胸部CT及び胸部X-P上、間質性肺炎を疑う所見だった。AM9：30、体温：38.0℃、喘鳴(+)、SpO2：84%、CRP：15.60mg/dL。酸素3L投与。タゾバクタム・ピペラシリン水和物4.5gを投与開始。夕方、本剤投与中止。SpO2：94%。 発現4日後 胸部X-P、胸部CT検査実施。異常所見：有(分布：びまん性、陰影：すりガラス影)。両肺野の間質濃度の増強あり。感染症検査実施。血液培養：陰性、尿培養：陰性。CRP：15.10mg/dL、KL-6：270IU/mL、SpO2：88%。AM12:00、間質性肺炎、呼吸状態悪く、他院へ転院。SpO2：88%まで減少、酸素4Lに増量。SpO2：95%。間質性肺炎の治療として3日間メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1g/日の投与を実施するも、状態改善せず。抗菌薬、酸素5L投与。SpO2：92%、徐々に状態は悪くなっていった。 発現5日後 ドリペネム水和物開始。 発現7日後 酸素4L投与、SpO2：98%。プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム60mg/日開始。 発現11日後 酸素5L投与、SpO2：96%。胸部X-Pは変わりなし。 発現20日後 CRP：7.93mg/dL、KL-6：4998U/mL。イトラコナゾール投与開始。 発現21日後 タゾバクタム・ピペラシリン水和物開始。 発現23日後 酸素15L投与、SpO2：90%台前半。体温：38.5℃。sBP/DBP：118/74mmHg。 発現24日後 AM4：00より心拍低下あり。 AM5：13に間質性肺炎による呼吸不全により死亡確認。剖検：無。

併用薬：リバーロキサパン、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、ジゴキシン、デガレリクス酢酸塩、ポノプラザンフマル酸塩、デキサメタゾン、レバミピド、シロドシン

臨床検査値：

検査項目	単位	基準値	投与開始約6カ月前	投与18日目	投与23日目	投与37日目(発現日)	発現3日後(投与中止日)	発現4日後	発現20日後
KL-6	U/mL	500未満	-	-	-	-	-	2701	4998
SP-A	ng/mL	43.8未満	-	-	-	-	-	133	135
SP-D	ng/mL	110未満	-	-	-	-	-	228	143
CRP	mg/dL	0.14以下	0.03	3.55	9.35	16.15	15.60	15.10	7.93
LDH	IU/L	124-222	349	363	376	322	-	376	426
WBC	/uL	3300-8600	7100	5840	8540	9150	-	9400	6800

<症例2：回復症例>

患者背景	副作用の発現状況、症状等の経過
<p>男・80歳代</p> <p>原疾患：前立腺癌 合併症：良性前立腺肥大症、高血圧</p> <p>既往歴：無 喫煙歴：有（30歳代から40歳代まで）</p> <p>アパルタミド 1日投与量：240mg（1日1回）</p>	<p>前治療歴： 投与約4年3カ月前：ピカルタミド投与（約3年2カ月）。 投与約1年1カ月前：アピラテロン酢酸エステル、プレドニゾロン投与（約1カ月）。 投与約1年前：ピカルタミド投与（約1年、本剤投与開始前日まで）。</p> <hr/> <p>投与開始3日前 前立腺癌検査のため、MRI検査実施。所見：前立腺癌の転移なし。</p> <p>投与1日目 本剤投与開始前のECOG PS：0。Aクリニックにて本剤（240mg/日）投与開始。</p> <p>投与24日目 脈の不整を主訴にB病院循環器科受診。脈の不整の検査を目的として、胸部X線検査実施。異常所見：無。脈の不整の治療のため、ベラパミル塩酸塩頓用。</p> <p>日付不明 高血圧の治療のため、B病院にてカンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル塩酸塩配合錠投与。</p> <p>投与74日目 脈の不整の治療のため、ビソプロロールフマル酸塩投与開始。</p> <p>投与80日目 (発現日) 検診のため、B病院にて胸部X線検査実施。異常所見：有（分布：片側性、心臓・肺、陰影：左下肺野浸潤影）。投与24日目の胸部X線検査結果と比較し、肺野が白くなっていた。間質性肺炎発現。症状はなし。</p> <p>発現5日後 Aクリニックにて本剤を2週間分継続処方。CRP：4.46mg/dL。</p> <p>発現約8日後 息切れ、息苦しさの症状発現。咳嗽、発熱はなし。</p> <p>発現15日後 息苦しさを主訴に再度B病院受診。血液、心電図に変化なし。</p> <p>発現16日後 (投与中止日) B病院にて胸部CT検査実施。異常所見：有（両側肺野の胸膜下主体に網状影、すりガラス影）。間質性肺炎と考えられた。明らかな腫瘍及び有意な大きさの胸部腫大リンパ節はなし。左側に少量の胸水あり。女性化乳房、動脈硬化性の石灰化あり。 本剤の投与中止。自覚症状は乏しく、酸素濃度は正常。KL-6：539U/mL。 自己免疫関連検査実施。MPO-ANCA：陰性、C-ANCA：陰性、抗SS-A抗体：陰性、抗SS-B抗体：陰性、抗DNA抗体：<2IU/mL。</p> <p>発現22日後 間質性肺炎が疑われたため、C病院呼吸器科に紹介受診。 自己免疫関連検査実施。MPO-ANCA：陰性、PR-3-ANCA：陰性、抗Jo-1抗体：陰性、抗SCL70抗体：陰性、核酸抗体：<20倍。 CRP：0.29mg/dL。</p> <p>発現28日後 C病院呼吸器内科に入院。リンパ球幼若化検査：陰性。</p> <p>発現29日後 KL-6：606U/mL、SP-A：47.4ng/mL、SP-D：147.0ng/mL、抗トリコスポロン・アサヒ抗体：陰性、IgG4：17mg/dL。 心エコー検査実施。所見：三尖弁閉鎖不全症（軽度）であるが、左室収縮能良好であり、肺高血圧症を疑う所見は認められず、異常はない。</p> <p>発現30日後 病理組織検査実施。気管支鏡検査実施。常在菌は検出されたが、結核菌の検出はなし。 気管支洗浄液細胞分画結果：好中球1.0%、リンパ球46.0%、マクロファージ53.0%、好酸球0.0%。</p> <p>発現33日後 病理組織診断の報告書を入手し、結果を基に間質性肺炎と確定。 病理組織診断：間質性肺炎。病理組織検査所見：間質の線維化、肺胞壁の線維性肥厚。</p> <p>日付不明 間質性肺炎に対する治療としてプレドニゾロン30mg/日、ファモチジン（胃潰瘍予防）を経口投与開始。ステロイドパルス療法、抗生剤治療の実施はなし。</p> <p>発現35日後 (回復日) 間質性肺炎の転帰回復。退院。</p> <p>回復35日後 画像検査実施し、画像上にて間質性肺炎の回復を確認できたため、プレドニゾロン投与量を30mg/日から5mg/日に減量。</p>

併用薬：タムスロシン塩酸塩、ジアゼパム、カンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル塩酸塩配合剤、ビソプロロールフマル酸塩

臨床検査値：

検査項目	単位	基準値	投与85日目	中止6日後	中止13日後
KL-6	U/mL	500未満	-	-	606.0
SP-A	ng/mL	43.8未満	-	-	47.4
SP-D	ng/mL	110未満	-	-	147.0
CRP	mg/dL	0.30以下	4.46	0.29	0.83
LDH	IU/L	115-245	-	224	209
WBC	/uL	3900-9700	-	7100	7000
Neu	%	48.0-61.0	-	71.4	69.8

8.5 市販後の国内で、本剤投与中の患者において中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)の症例が2例報告され、1例の転帰が死亡として報告されている(2020年3月末時点)。また、薬剤性過敏症候群が4例報告され、1例の転帰が死亡として報告されている(2023年2月末時点)。皮疹発現時には早期に皮膚科医に相談し、本剤の休薬又は投与中止を考慮すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう、指導すること。

代表的な症例の概略を以下に示す。

【国内市販後で報告された「重篤な皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症)」症例概要】

<症例1: 死亡症例>

患者背景	副作用の発現状況、症状等の経過
<p>男・70代</p> <p>原疾患：前立腺癌</p> <p>合併症：リンパ節転移(左外腸骨)、高脂血症、糖尿病</p> <p>既往歴：脱水、錐体外路障害、意識障害、低ナトリウム血症、深部静脈血栓症(左外腸骨静脈血栓)、緑内障、高尿酸血症</p> <p>アレルギー歴(薬剤、食品等)：なし</p> <p>アパルタミド 1日投与量：240mg (1日1回)</p>	<p>投与約1年半前 前立腺癌と診断。左外腸骨リンパ節転移あり。診断時PSA：48.16ng/mL、グリーソンスコア：5+5。</p> <p>投与約5カ月前 デガレリクス酢酸塩によるCAB療法開始。</p> <p>投与約3カ月前 泌尿器科にてアピラテロン酢酸エステル(本剤投与開始前日まで)、プレドニゾン、ランソプラゾール(本剤投与開始2日前まで)投与開始。</p> <p>投与約1カ月前 前立腺癌リンパ節転移による左外腸骨静脈血栓を認めた。デガレリクス酢酸塩休薬。</p> <p>日付不明 画像検査実施。直腸浸潤を認めた。</p> <p>投与1日目 本剤(240mg/日)投与開始(夜に服用)。</p> <p>日付不明 前立腺癌の進展により、水腎症発現。</p> <p>投与20日目 外来受診時に患者より、投与16日目頃から、夜に発現し、翌朝に消失を繰り返す発疹(両上肢、大腿内側)について相談があり、ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン軟膏を処方。発疹は軽度であったため、本剤240mg/日にて投与継続。併用薬プレドニゾン5mg/日投与継続。</p> <p>日付不明 発疹(両上肢、大腿内側)の転帰回復。</p> <p>投与27日目(発現日) 全身紅斑、発熱(39.5℃)、発熱による振戦が発現。</p> <p>日付不明 本剤及び併用薬の投与中止。</p> <p>発現2日後 救急外来受診。中毒性表皮壊死融解症(TEN)と診断。CK上昇、Cr上昇を認める。 【転院前臨床所見】 体表面積に対し95%に表皮剥離、顔以外の全身に紅斑、左足びらん、口腔内びらんを認める。眼球結膜充血あり。39℃台の発熱あり。ニコルスキー現象：陽性。感染症検査(血液培養)：陰性。</p> <p>肝機能及び腎機能が低下し、多臓器不全の状態、直ちに他院へ転院。転院後、皮膚生検実施。 ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1g/日)3日間施行。 【転院後臨床所見】 体表面積に対し100%に表皮びらんを認め、口腔内、肛門、生殖器の粘膜びらんを認める。眼球結膜充血あり、ドライアイ著明。40℃の発熱あり。咽頭痛あり。</p> <p>日付不明 抗SS-A抗体上昇及び著明なドライアイより、シェーグレン症候群の疑いと判断。</p> <p>発現5日後 大量免疫グロブリン療法5日間施行。</p> <p>発現6日後 感染症検査(動脈ライン)：Staphylococcus capitis陽性。ウイルス検査：陰性。抗SS-A抗体：1810。</p> <p>発現9日後 発現2日後に検体採取した皮膚生検結果を入手。病理にてTENと最終診断。 ベタメタゾン8mg/日投与開始。</p> <p>発現10日後 感染症検査(気管痰)：陰性。</p> <p>発現14日後 血漿交換療法2回施行。感染症検査(尿)：陰性。</p> <p>発現16日後 TEN発現時以降、38℃以上の発熱が継続。ICUでの管理を要する状態。血漿交換療法施行。</p> <p>発現18日後 ベタメタゾン6mg/日に減量。</p> <p>発現約20日後 大量免疫グロブリン療法1回施行。</p> <p>発現25日後 セミパルス療法(プレドニゾン40mg/日)5日間施行。</p> <p>日付不明 眼局所ステロイド投与。</p> <p>発現27日後 DLST実施。本剤：弱陽性。</p> <p>発現28日後 血漿交換療法2回施行。</p> <p>日付不明 口腔内、生殖器のびらん回復。敗血症、真菌感染あり。CMV抗原：陽性。</p> <p>発現30日後 プレドニゾン40mg/日投与(～発現45日後まで)。CT所見：肺、副腎に前立腺癌転移。</p> <p>発現33日後 大量免疫グロブリン療法5日間施行。</p> <p>発現39日後 コリネバクテリウムによる菌血症がみられ、ダプトマイシン投与開始。</p> <p>発現約41日後 皮膚が赤みがかり、角膜・結膜の上皮障害が発現。</p> <p>発現44日後 眼科医により、角膜びらんの新生が確認された。</p> <p>発現45日後 体表面積に対し60%に表皮びらん(赤みが増している)、結膜充血、角膜・結膜上皮障害を認める。38℃以上の発熱あり(上下変動あり)。</p> <p>発現47日後 感染症検査(動脈ライン)：Staphylococcus epidermidis(MRSE)陽性。 循環が不安定なため、心エコー施行。異常所見なし。</p> <p>発現54日後 鎮静薬投与により鎮静状態にあったため、血圧低下をきたし、循環不全に至った。 TENによる循環不全、多臓器不全、敗血症により死亡。TENの転帰死亡。</p>
<p>併用薬(部：被疑薬)：ボソプラザンフマル酸塩、プレドニゾン、デガレリクス酢酸塩、酸化マグネシウム、ルビプロストン、アピキサバン、イルベサルタン、リナグリプチン、オメガ-3脂肪酸エチル</p>	

<症例2：軽快症例>

患者背景	副作用の発現状況、症状等の経過
<p>男・80代</p> <p>原疾患：前立腺癌</p> <p>合併症：リンパ節転移、腹膜転移、骨髄異形成症候群、骨盤転移、肺転移（疑い）、骨転移（胸椎辺縁、左第8肋骨、右仙腸関節）、肺癌（疑い）、心不全</p> <p>既往歴：慢性閉塞性肺疾患、直腸癌、血小板減少症</p> <p>アレルギー歴：なし</p> <p>前治療歴： ・ピカルタミド ・エストラムスチンリン酸ナトリウム ・ドセタキセル ・エチニルエストラジオール ・エンザルタミド ・アピラテロン酢酸エステル ・放射線療法（部位：前立腺、総線量：56Gy/28分割）</p> <p>アパルタミド 1日投与量：240mg（1日1回）→180mg（1日1回）</p>	<p>投与約8年半前 前立腺癌cT4N1M1b、Stage D2と診断。</p> <p>投与約7カ月前 ランソプラゾール15mg/日の投与開始。</p> <p>投与1日目 本剤（240mg/日）投与開始。</p> <p>投与43日目 下肢のむくみのため、フロセミド20mg/日の投与開始。下肢から体幹部に小さな発赤疹が発現、腹部まで進展。他院よりベポタスチンベシル酸塩を処方中。本剤を180mg/日に減量し投与継続。</p> <p>（発現日）</p> <p>日付不明 肺炎発現。</p> <p>発現6日後 肺炎に伴い、呼吸不全悪化。</p> <p>発現8日後 皮疹悪化のため、救急外来受診。意識清明、体温37.2℃。頭部、顔面、体幹、四肢に多数の発赤疹あり。オロパタジン塩酸塩5mg内服を処方。</p> <p>発現10日後 朝に本剤を投与（最終投与）。泌尿器科外来受診。口蓋に口内炎散在。四肢体幹に暗赤色の癒合傾向のある皮疹あり、やや膨隆。顔面発赤疹・浮腫、眼球結膜充血が認められ、40.1℃の発熱あり。ステューヴンス・ジョンソン症候群を疑い、緊急入院。すべての併用薬の投与を中止。皮膚科医へコンサルト。プレドニゾン30mg/日内服（内服時むせ込みがあり、アンピシリン・スルバクタム併用）、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩点滴、ファモチジン点滴投与開始。L-乳酸ナトリウムリンゲル液投与（4日間）。DLST実施。本剤：陽性、ランソプラゾール：陰性、フロセミド：陰性。</p> <p>発現11日後 38.1℃の発熱、顔面のむくみ、体幹部発赤疹。口腔内がただれ、水分のむせ込みがあり内服困難のため、プレドニゾン同量で内服から点滴へ変更。</p> <p>発現12日後 臀部や背部の表皮剥離が出現。眼球粘膜の発赤あり。発熱持続。皮膚科医と相談の上、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン1g/日）3日間施行、大量免疫グロブリン療法（グロブリン製剤25g/日）5日間施行。歯科口腔外科医へコンサルト。口腔粘膜の広範囲にびらん形成を認めた。びらんへの感染予防のため口腔ケアを継続し、口唇にジメチルイソプロピルアズレン軟膏、口腔内に保湿剤を塗布。</p> <p>発現13日後 びらん、紅斑が拡大。顔面、背部、臀部中心に表皮剥離を認めた。38.6℃の発熱。CVカテーテル挿入。プレドニゾン80mg/日に処方変更。眼科医へコンサルト。粘膜疹あり。ガチフロキサシン点眼、ベタメタゾン点眼処方。感染症検査（喀痰、カテーテル、皮膚）：レンサ球菌、コリネバクテリウム陽性。</p> <p>発現14日後 他院皮膚科に転院。転院時、肺炎（画像所見から間質性肺疾患は除外）を認めた。喀痰あり。 【臨床所見】 体表面積に対し50-60%に紅斑、水疱、びらんの皮膚病変を認め（びらんの範囲：15%）、体表面積に対し10-30%に表皮剥離、口腔内、生殖器の粘膜症状を認める。背部、臀部に真皮まで至る皮膚潰瘍あり。結膜炎（ステロイド点眼で軽快）、結膜充血、めやに（眼分泌物）、眼瞼の発赤腫脹あり。38.0℃以上の発熱あり。咽頭痛、呼吸苦、顔面浮腫あり。ニコルスキー現象：陽性。皮膚（表皮から皮下脂肪組織まで採取）病理所見より、TENとして矛盾しないと判断。感染症検査（喀痰培養、咽頭培養）：Candida albicans陽性（少量）。</p> <p>発現16日後 肺炎の転帰回復。</p> <p>発現17日後 ベタメタゾン8mg/日静注投与。</p> <p>発現18日後 ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン1g/日）施行。</p> <p>発現20日後 血漿交換療法施行。</p> <p>発現21日後 ベタメタゾン12mg/日投与開始、血漿交換療法施行。改善傾向となった。</p> <p>発現23日後 血漿交換療法施行。</p> <p>発現24日後 誤嚥性肺炎発現。喀痰（少量）あり。胸部X線検査：左肺透過性低下。尿カテーテル感染あり。</p> <p>発現25日後 ベタメタゾン10mg/日に減量、血漿交換療法施行。肺炎による38.3℃の発熱あり。</p> <p>発現27日後 ベタメタゾン8mg/日に減量。</p> <p>発現30日後 ベタメタゾン6mg/日に減量。</p> <p>発現31日後 炎症は収まり、病変の面積は50-60%程度から10-20%程度となった。潰瘍は残存し、感染がみられている。経口で食事をとれず経管栄養の状態。</p> <p>発現33日後 両大腿部と両肩に淡い環状の紅斑が残存。ベタメタゾン4mg/日に減量（～発現50日後まで）。</p> <p>発現35日後 両大腿部の紅斑が再燃。誤嚥性肺炎の症状悪化。ADL低下。感染症検査：ブドウ球菌陽性。</p> <p>発現36日後 再燃した紅斑に対し、血漿交換療法2日間施行。</p> <p>発現38日後 再燃した紅斑に対し、大量免疫グロブリン療法（25g/日）5日間施行。誤嚥性肺炎の症状悪化。</p> <p>日付不明 治療により会話ができる程度まで回復したが、その後状態悪化。感染症による血尿、下血が発現したため、輸血、アルブミン製剤投与。心不全（合併症）が悪化したため、カルペリチド投与。</p> <p>発現45日後 サイトメガロウイルス再活性化が発現。</p> <p>発現50日後 右臀部の潰瘍は残存。その他の部位は上皮化がみられた。TENの転帰軽快。ベタメタゾン3.5mg/日に減量。</p> <p>発現51日後 誤嚥性肺炎による呼吸不全のため死亡。剖検なし。</p>
<p>併用薬（<u> </u>部：被疑薬）：ランソプラゾール、フロセミド、ガランタミン臭化水素酸塩、芍薬甘草湯、アムロジピンベシル酸塩、トラセミド、アンプロキシオール塩酸塩、プレドニゾン、ベポタスチンベシル酸塩</p>	

注）本剤の承認されている効能又は効果は遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌及び遠隔転移を有する前立腺癌である。

【国内市販後で報告された「薬剤性過敏症症候群」症例概要】

<症例1：死亡症例>

患者背景	副作用の発現状況、症状等の経過	
<p>男・70代</p> <p>原疾患：去勢抵抗性前立腺癌</p> <p>合併症：なし</p> <p>既往歴：前立腺癌、肺癌、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎障害、下肢閉塞性動脈硬化症、痛風</p> <p>アバルタミド 1日投与量：240mg（1日1回）→120mg（1日1回）</p>	<p>投与1日目 （皮膚科初診約7カ月前）</p> <p>投与140日目（発現日） （皮膚科初診約2カ月前）</p> <p>発現約2週間後 （皮膚科初診約1カ月前）</p> <p>発現約1カ月後 （皮膚科初診約1カ月前）</p> <p>日付不明</p> <p>発現約1～2カ月後 （皮膚科初診5日前）</p> <p>発現約2カ月後 （皮膚科初診日）</p> <p>皮膚科初診1日後</p> <p>皮膚科初診10日後</p> <p>皮膚科初診12日後</p> <p>皮膚科初診22日後</p> <p>皮膚科初診23日後</p> <p>皮膚科初診27日後</p> <p>皮膚科初診28日後</p> <p>皮膚科初診31日後</p> <p>皮膚科初診32日後</p> <p>皮膚科初診34日後</p> <p>皮膚科初診38日後</p> <p>皮膚科初診41日後</p> <p>皮膚科初診49日後頃</p> <p>皮膚科初診52日後</p> <p>皮膚科初診58日後</p> <p>皮膚科初診63日後</p> <p>日付不明</p>	<p>去勢抵抗性前立腺癌に対し、本剤（240mg/日）投与開始。</p> <p>上肢や腹部に小豆大の浮腫性紅斑が出現。薬剤性過敏症症候群発現。本剤の投与中止。</p> <p>本剤休薬により皮疹は褪色したため、本剤を120mg/日に減量し投与再開。</p> <p>皮疹が再燃したため、本剤投与中止。エンザルタミド120mg/日に変更。</p> <p>プレドニゾロン10mg/日の投与を開始されたが、皮疹の改善なし。</p> <p>皮疹が増悪し、全身に拡大。</p> <p>救急外来を受診し、同日皮膚科へ紹介された。 略全身に著明な落屑を伴うびまん性の潮紅がみられた。38.6℃の発熱を伴った。眼球結膜充血や口腔内びらんはみられなかった。触診で明らかなリンパ節腫脹はなかった。 血圧130/82mmHg、心拍数111/min、SpO2 98%、意識清明。 白血球数：11,100/μL（好酸球：4.3%、異型リンパ球なし）、AST：26U/L、ALT：25U/L、ALP：218U/L、LDH：299U/L、BUN：23.8mg/dL、Cre：1.79mg/dL（皮疹出現前Cre：1.49mg/dL）、CRP：8.57mg/dL。</p> <p>左上腕皮膚生検の病理組織学的所見：表皮の肥厚や表皮突起の不規則な延長、真皮上層の炎症細胞浸潤がみられた。表皮内にリンパ球が浸潤し、表皮細胞間浮腫やケラチノサイトの個細胞壊死がみられた。浸潤するリンパ球の大部分はCD4陰性、CD8陽性であった。診断：本剤による紅皮症型薬疹。 入院後、プレドニゾロン30mg/日内服による治療を開始。その後速やかに解熱。</p> <p>皮疹は褪色傾向であったため、プレドニゾロン20mg/日に減量。</p> <p>再燃はなく、退院。</p> <p>発熱と潮紅の再燃がみられ、再入院の上、プレドニゾロン40mg/日に増量。</p> <p>解熱。</p> <p>再度発熱があり、呼吸状態が増悪した。呼吸器内科へコンサルテーションを実施。胸部CTで右肺優位の両肺すりガラス陰影がみられ、本剤による薬剤性間質性肺炎の可能性が考慮された。</p> <p>メチルプレドニゾロン1g/日を3日間投与。</p> <p>プレドニゾロン40mg/日に減量。</p> <p>発熱と呼吸状態の急激な増悪がみられ、高流量の酸素投与でも酸素化保持が困難な状態であった。β-Dグルカンが上昇しており、ニューモシスチス肺炎の合併が疑われ、アトバコンの投与開始。皮疹は、改善が乏しくびまん性の潮紅が遷延していた。</p> <p>CMV抗原：陽性。同時期に測定したHHV6-DNA、HHV7-TgG、HIV1/2-IgG：陰性。 特異ウイルスの再活性化があり、DIHSと診断（RegiSCARによるDRESSスコア：5点）。プレドニゾロンは緩徐に漸減する方針とした。</p> <p>プレドニゾロン35mg/日に減量。サイトメガロウイルス肺炎の合併も疑われ、バルガンシクロピルの投与開始。その後、呼吸状態は徐々に改善。</p> <p>EBV-DNA：陽性。</p> <p>呼吸状態が定常化し、正常皮膚部分が拡大した。</p> <p>プレドニゾロン32.5mg/日に減量。 β-Dグルカンの低下、CMV抗原の陰性化がみられ、アトバコンの投与を終了。</p> <p>バルガンシクロピルの投与を終了。</p> <p>肺病変の器質化のため安静時酸素投与が必要であり、労作時に酸素化の著明な低下がみられることから自宅退院は困難と考えられ、転院となった。（皮疹は回復には至っていない）</p> <p>転院先で永眠された。薬剤性過敏症症候群、薬剤性間質性肺炎の可能性の転帰は死亡。</p>
<p>併用薬：プレドニゾロン、レボセチリジン塩酸塩、ミラベグロン、ウルソデオキシコール酸、ラベプラゾールナトリウム、L-カルボシステイン、チオトロピウム臭化物水和物・オロダテロール塩酸塩、サルボグレラート塩酸塩、アロプリノール、酸化マグネシウム、センシシド</p>		

<症例2:回復症例>

患者背景	副作用の発現状況、症状等の経過	
<p>男・80代</p> <p>原疾患：遠隔転移を伴う前立腺癌（転移性去勢感受性前立腺癌）</p> <p>合併症：なし</p> <p>既往歴：高血圧、脂質異常症、糖尿病、前立腺癌、膀胱癌</p> <p>アレルギー歴：なし</p> <p>アバルタミド 1日投与量：240mg（1日1回）→180mg（1日1回）</p>	<p>日付不明</p> <p>投与1日目</p> <p>投与38日目（発現日）</p> <p>投与43日目（発現5日後）</p> <p>発現6日後</p> <p>日付不明</p> <p>発現11日後</p> <p>発現12日後</p> <p>発現13日後</p> <p>発現14日後</p> <p>発現16日後</p> <p>発現17日後</p> <p>発現19日後</p> <p>発現21日後</p> <p>発現24日後</p> <p>発現25日後</p> <p>発現26日後</p> <p>発現27日後</p> <p>発現31日後</p> <p>発現33日後</p> <p>発現34日後</p> <p>発現36日後</p> <p>発現37日後</p> <p>発現41日後頃</p> <p>発現45日後</p> <p>発現47日後</p> <p>日付不明</p> <p>発現48日後</p> <p>発現51日後</p> <p>発現52日後</p> <p>発現53日後</p> <p>発現60日後</p> <p>発現65日後</p> <p>発現66日後</p>	<p>皮疹出現の1年以上前からゴセレリン酢酸塩（投与量不明）、シロドシン（投与量不明）の投与開始。</p> <p>転移性去勢感受性前立腺癌のため、本剤（240mg/日）投与開始。</p> <p>薬剤性過敏症候群（DIHS）、咽頭痛発現。全身に紅斑、皮疹が発現。喉の痛みがありCOVID感染を疑い、かかりつけ医を受診。コロナは恐らく陰性。セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物が処方され、投与43日目までそれを服用していた。主治医へ連絡せず放置。</p> <p>倦怠感、胆管消失症候群発現。発熱もあり、食事をとることも困難となった。救急外来を受診し、そのまま緊急入院。救急外来対応時に主治医に確認し、本剤の投与を中止。セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物（投与量不明）の投与中止。</p> <p>体温：38.3℃。顔面全体は赤く腫脹しており、体幹には淡い紅斑、両下肢全体には融合した紅斑を認めた（体表面積に対し90%の範囲）。粘膜疹は認めず、左右の頸部、腋窩部、鼠径部にリンパ節腫脹を触知した。紅斑が治った色素沈着部にまた新たな紅斑が入り混じっている状態。</p> <p>皮膚生検所見（右大腿紅斑部）：表皮基底層に液状変性、リンパ球を主体とした炎症細胞浸潤、表皮内の個細胞壊死を認めた。真皮浅層の血管周囲には好酸球、リンパ球、組織球の浸潤を認めた。</p> <p>診断結果：Interface dermatitis。</p> <p>CT（頸部胸腹部単純）：頸部、鎖骨上窩、腋窩、縦隔リンパ節腫大あり。軽度肝脾腫あり。</p> <p>微生物学的検査：HBsAg（-）、HBsAb（-）、HbCAb（-）、HCVAb（-）。</p> <p>TARC（Th2ケモカイン）：29700pg/mLと著明高値。</p> <p>プレドニゾロン70mg/日（静注）投与開始。</p> <p>本剤投与中止後も回復せず、ゴセレリン酢酸塩、シロドシンの投与中止。</p> <p>好酸球数は上昇傾向でかなり重篤な状態。</p> <p>ウイルス検査実施。HSV：陰性、EBV：陰性、HHV6-DNA：陰性。CMV：活動疑い（CMV IGG：121、CMV IGM：0.04、CMVアンチゲネミア：陰性）。</p> <p>皮疹は増悪し、発現5日後と比較して、より濃い色調の紅斑を認めた。発熱も遷延し、好酸球数も上昇し49%（1162個/μL）となった。</p> <p>皮膚生検所見（左手背紅斑部）：初回生検時と比較して、表皮基底層の液状変性、リンパ球を主体とした炎症細胞浸潤などの所見は強くなり、個細胞壊死も増加していた。</p> <p>診断結果：Interface dermatitis。</p> <p>プレドニゾロン70mg1日3回（経口）投与開始。</p> <p>メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1000mg/日（静注）のバルス投与開始（～発現18日後）。DLST（本剤）：陰性。</p> <p>血漿交換療法1回目実施。</p> <p>血漿交換療法2回目実施。プレドニゾロン70mg/日を投与（～発現20日後）。</p> <p>プレドニゾロン60mg/日を投与（～発現26日後）。</p> <p>血漿交換療法3回目実施。</p> <p>体温：38.9℃。以降は体温が下がり、その後は発熱していない様子。血漿交換療法を合計3回施行したところ、皮疹は改善し、解熱が得られ、好酸球数も低下した。</p> <p>大量ガンマグロブリン療法を5日間実施。</p> <p>プレドニゾロン50mg/日を投与（～発現36日後）。</p> <p>ALP高値が遷延し、肝生検を施行したところ、類洞への好中球・リンパ球の高度な浸潤および、肝内胆管の消失を認めた。胆管消失症候群と診断。</p> <p>発現33日後より、最大1日10回の水様便を認めた。</p> <p>HHV6-DNA：陰性。</p> <p>サイトメガロウイルス腸炎発現。</p> <p>プレドニゾロン40mg/日を投与（～発現44日後）。</p> <p>CMVアンチゲネミア：陽性。サイトメガロウイルス腸炎と診断。ガンシクロビル、バルガンシクロビルで治療し腸炎症状は軽快。</p> <p>プレドニゾロン35mg/日を投与（～発現51日後）。</p> <p>HHV6-DNA：陰性。</p> <p>皮膚症状については、経過中HHV6の再活性化を認めなかった点を除いて、DIHS/DRESSの特徴に合致し、DIHS/DRESSと診断（RegiSCARスコア：9点）。</p> <p>大腸生検実施。診断結果：サイトメガロウイルス腸炎。</p> <p>CMV IGG>250、CMV IGM：0.08。</p> <p>プレドニゾロン30mg/日を投与（～発現64日後）。</p> <p>CMV：活動疑い、HSV：陰性、EBV：陰性。</p> <p>DLST（本剤）：陰性。</p> <p>プレドニゾロン（投与量不明、<30mg/日）を投与（～発現67日後）。</p> <p>サイトメガロウイルス腸炎：回復。胆管消失症候群：回復。</p>

患者背景	副作用の発現状況、症状等の経過
発現67日後 発現82日後 (回復15日後) 日付不明	薬剤性過敏症候群：回復。自宅退院。プレドニゾン内服終了後のパッチテスト：陰性。 退院後も皮疹の再発は認めず、胆道系酵素が正常値となり、プレドニゾンを20mg/日まで減量。 プレドニゾンは15mgまでは2週おきに5mgずつ、以降は2週おきに2.5mgずつ減量し、治療開始から約6カ月後に中止した。 プレドニゾン中止後、皮疹の再燃は認めなかったが、皮膚痒痒が再燃し、ALP値の再上昇を認めた。 肝生検での胆管消失と併せ、胆管消失症候群の合併と判断。 倦怠感、咽頭痛の転帰不明。

併用薬（ 部：被疑薬）：ゴセレリン酢酸塩、シロドシン、セフカペン ビボキシル塩酸塩水和物

臨床検査値 (単位)	投与 1日目	投与43日目 (発現5日後)	発現 6日後	発現 9日後	発現 13日後	発現 17日後	発現 21日後	発現 27日後	発現 31日後	発現 37日後	発現 67日後
白血球数 (/μL)	6,200	11,200	12,300	14,800	24,000	10,300	9,200	8,500	8,000	5,100	-
好酸球数 (%)	3.2	24.5	23.0	32.5	9.0	24.0	2.0	0.5	0	0	-
異形リンパ球 (%)	-	0	-	0	0	0.5	0	1.5	2.0	0	-
ALP (U/L)	-	2,298	2,562	2,337	1,491	690	1,139	1,105	772	537	298
AST (IU/L)	20	119	102	-	44	-	-	-	-	-	-
ALT (IU/L)	18	85	83	-	46	-	-	-	-	-	-
T-Bil (mg/dL)	0.7	3.3	3.3	-	1.2	-	-	-	-	-	-
CRP (mg/dL)	-	4.77	4.64	-	0.67	-	-	-	-	-	-

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。[8.4、11.1.5参照]

(解説)

- 9.1.1 本剤の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も本剤による痙攣が認められている。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慎重に投与すること。
- 9.1.2 本剤の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も本剤による痙攣が認められている。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は、痙攣発作を誘発するおそれがあることから慎重に投与すること。
- 9.1.3 本剤の市販後において間質性肺疾患が認められている。一般に間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者は、間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがあることから慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

本剤は主として肝臓で代謝される。また、重度の肝機能障害患者に対する臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤は主として肝臓で代謝される。また、重度肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者への投与経験はないことから慎重に投与すること。

(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。

(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。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

(解説)

高齢者においては、一般的に生理機能が低下している可能性があるため、患者の状態を観察しながら本剤を投与すること。

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者を対象としたARN-509-003試験において、本剤を投与した803例中87%は65歳以上であり、26%は80歳以上であった。65歳以上と65歳未満の患者における全体的な安全性又は有効性の差異は認められなかった。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主にCYP2C8、CYP3A及びカルボキシエステラーゼにより代謝される。また、本剤は、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A、P糖蛋白(P-gp)、Breast Cancer Resistance Protein(BCRP)及び有機アニオン輸送ポリペプチド1B1(OATP1B1)を誘導する。[16.4、16.7.7参照]

(解説)

本剤の代謝には、主として薬物代謝酵素CYP2C8及びCYP3Aが関与している。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、本剤のCYP2C9、CYP2C19、CYP3A、P-gp、BCRPに対する誘導作用が示されている。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。

副作用の発現や効果減弱の危険性を回避するため、服用している薬剤について、すべて担当医に伝えるよう指導すること。また、本剤服用中に新たに服用する薬剤について、事前に担当医に相談するよう指導すること。

(1)併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニルマトレルビル・リトナビル パキロビッドパック [2.2参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強するおそれがある。 ニルマトレルビル・リトナビルからCYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。 また、ニルマトレルビル・リトナビルの血中濃度が低下することで、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。 やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現やニルマトレルビル・リトナビルの作用の減弱に十分注意すること。	ニルマトレルビル・リトナビルがCYP3Aによる本剤の代謝を競合的に阻害する。 また、本剤がCYP3Aを誘導する。
エンシトレルビル フマル酸 ゾコーバ [2.2参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。 また、エンシトレルビルの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	エンシトレルビルのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝を阻害する。 また、本剤のCYP3A誘導作用により、エンシトレルビルの代謝が促進される。
レナカパビルナトリウム シュンレンカ [2.2参照]	レナカパビルの血中濃度が低下するため、作用が減弱し、レナカパビルに対する耐性出現のおそれがある。	本剤がCYP3A及びP-gpを誘導する。

(解説)

<ニルマトレルビル・リトナビル>

本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強するおそれがあるため、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。また、ニルマトレルビル・リトナビルの血中濃度が低下することで、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがあるため十分注意すること。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現やニルマトレルビル・リトナビルの作用の減弱に十分注意すること。

<エンシトレルビル フマル酸>

本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。また、エンシトレルビルの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがあるため十分注意すること。

<レナカパビルナトリウム>

レナカパビルの血中濃度が低下するため、作用が減弱し、レナカパビルに対する耐性出現のおそれがあるため十分注意すること。

(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
CYP2C8阻害剤 クロピドグレル等 [16.7.7参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、CYP2C8阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ずCYP2C8阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤のCYP2C8阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ずCYP3A阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、ダルナビル、フェロジピン、シンバスタチン等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤のCYP3A誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C19の基質となる薬剤 オメプラゾール、ジアゼパム、ランソプラゾール等 [16.7.3参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤のCYP2C19誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン、フェニトイン、セレコキシブ等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤のCYP2C9誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 フェキシフェナジン、ダビガトラン、ジゴキシン等 [16.7.5参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤がP-gpを誘導してこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
BCRP及びOATP1B1の基質となる薬剤 ロスバスタチン、アトルバスタチン等 [16.7.6参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤がBCRP及びOATP1B1を誘導してこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 [11.1.1参照]	痙攣発作を誘発するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤は、痙攣発作の閾値を低下させる。

(解説)

<CYP2C8阻害剤>

本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、CYP2C8阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ずCYP2C8阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。

健康成人を対象とした試験において(解析対象集団：併用群15例＋非併用群15例)、アパルタミド(240mg単回投与)とゲムフィブロジル^{注1)}(600mg1日2回投与)の併用により、アパルタミドのC_{max}は21%減少し、AUCは68%増加した²⁹⁾。

(外国人データ)

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、アパルタミド(240mg1日1回投与)とゲムフィブロジル^{注1)}(600mg1日2回投与)との併用により、アパルタミドの定常状態におけるC_{max}及びAUCはそれぞれ32%及び44%増加すると推定された¹⁵⁾。

注1)国内未承認

<CYP3A阻害剤>

本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ずCYP3A阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。

健康成人を対象とした試験において(解析対象集団：併用群15例＋非併用群15例)、アパルタミド(240mg単回投与)とイトラコナゾール(200mg1日1回投与)との併用により、アパルタミドの C_{max} は22%減少した。AUCには影響は認められなかった²⁹⁾。(外国人データ)

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、アパルタミド(240mg1日1回投与)とケトコナゾール^{注2)}(400mg1日1回投与)との併用により、アパルタミドの定常状態における C_{max} 及びAUCはそれぞれ38%及び51%増加すると推定された¹⁵⁾。

注2)経口薬は国内未承認

<CYP3A、CYP2C19又はCYP2C9の基質となる薬剤>

これらの基質となる薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがあるので十分に注意すること。なお、ワルファリンと併用する場合は、本剤投与時のPT-INRをモニタリングすること。

CYP3Aの基質となる薬剤

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において(解析対象集団21例)、本剤(240mg1日1回投与、定常状態)とミダゾラム(2mg単回投与)との併用により、ミダゾラムの C_{max} 及びAUCはそれぞれ77%及び92%減少した¹⁶⁾。(外国人データ)

CYP2C19の基質となる薬剤

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において(解析対象集団20例)、本剤(240mg1日1回投与、定常状態)とオメプラゾール(40mg単回投与)との併用により、オメプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ67%及び85%減少した¹⁶⁾。(外国人データ)

CYP2C9の基質となる薬剤

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

<P-gp、BCRP、及びOATP1B1の基質となる薬剤>

P-gp、BCRP、及びOATP1B1の基質となる薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがあるため、十分注意すること。

P-gpの基質

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において(解析対象集団21例)、本剤(240mg1日1回投与、定常状態)とフェキソフェナジン(30mg単回投与)との併用により、フェキソフェナジンのAUCが30%減少した。 C_{max} に臨床的意義のある影響は認められなかった¹⁶⁾。(外国人データ)

BCRP/OATP1B1の基質

去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした試験において(解析対象集団20例)、本剤(240mg1日1回投与、定常状態)とロスバスタチン(10mg単回投与)との併用により、ロスバスタチンのAUCが41%減少した。 C_{max} に臨床的意義のある影響は認められなかった¹⁶⁾。(外国人データ)

<その他の薬剤>

「VII.1.(4)2)併用薬の影響」の項参照。

<痙攣発作の閾値を低下させる薬剤>

本剤の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も本剤による痙攣が認められている。痙攣発作の閾値を低下させる薬剤との併用により痙攣発作を誘発するおそれがあるため、十分注意すること。

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%) [8.2、9.1.1、9.1.2、10.2参照]

11.1.2 心臓障害

狭心症(0.2%)、心筋梗塞(0.2%)、心房細動(0.2%)、心不全(0.3%)等の心臓障害があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.3 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)、多形紅斑(0.3%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.4 薬剤性過敏症候群(頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。[8.5参照]

11.1.5 間質性肺疾患(頻度不明)

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。[8.4、9.1.3参照]

(解説)

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ARN-509-003試験)及び遠隔転移を有する前立腺癌(去勢抵抗性を除く)患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(PCR3002試験)の結果に基づき設定した。

11.1.1 痙攣発作

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

ARN-509-003試験(カットオフ日:2017年5月19日)において痙攣発作が認められた割合は、本剤群0.2%、プラセボ群0%であった。重症度別では、Grade 1及び2が各0.1%(1/803例)であり、Grade 3及び4は認められなかった。これらの痙攣発作はいずれも重篤な有害事象として報告されており、死亡に至った症例はない。なお、ARN-509-003試験では、痙攣発作が認められた場合はGradeを問わず投与を中止することとしており、これら2例は投与を中止した。

ARN-509-003試験の日本人集団で痙攣発作は認められなかった。

PCR3002試験(カットオフ日:2018年11月23日)において痙攣発作が認められた割合は、本剤群0.6%、プラセボ群0.4%であった。

重症度別では、Grade 1がプラセボ群でのみ0.2%(1/527例)、Grade 2が本剤群0.4%(2/524例)、プラセボ群0.2%(1/527例)、Grade 3が本剤群でのみ0.2%(1/524例)に認められた。重篤な痙攣発作は本剤群0.2%(1/524例)、プラセボ群0.2%(1/527例)に認められ、投与中止に至った痙攣発作は本剤群0.4%(2/524例)、プラセボ群0.2%(1/527例)に認められた。

投与中断に至った痙攣発作は本剤群でのみ0.2%(1/524例)に認められた。死亡及び減量に至った症例は認められなかった。

また、アパルタミド及び代謝物N-脱メチル体は、 γ -アミノ酪酸(GABA)開口性クロライドチャネルの阻害物質であることが示されている。アパルタミドの評価に用いた結合試験の放射性標的リガンドは、“ピクロキシン結合部位”に特異的であり(ピクロキシンはGABA_A受容体のアンタゴニストであり痙攣誘発剤)、GABA開口性クロライドチャネルのこの部位を阻害する化合物は、動物及びヒトに痙攣を引き起こすことが報告されている。痙攣はマウス及びイヌの反復投与毒性試験におけるアパルタミドの高用量群でみられており、GABA_A受容体に対する阻害作用を介するものと考えられる。

11.1.2 心臓障害

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

ARN-509-003試験及びPCR3002試験において認められた全Gradeの心臓障害(副作用)は以下のとおりであった。

ARN-509-003試験及びPCR3002試験における全Gradeの心臓障害副作用発現率(安全性解析対象集団)

副作用の種類	副作用発現症例数(%)			
	ARN-509-003試験* ¹		PCR3002試験* ²	
	本剤群 N=803	プラセボ群 N=398	本剤群 N=524	プラセボ群 N=527
心臓障害	16(2.0%)	4(1.0%)	6(1.1%)	7(1.3%)
狭心症	2(0.2%)	0	1(0.2%)	0
心房細動	2(0.2%)	2(0.5%)	1(0.2%)	2(0.4%)
心不全	2(0.2%)	0	1(0.2%)	2(0.4%)
動悸	3(0.4%)	0	0	0
頻脈	2(0.2%)	0	1(0.2%)	0
徐脈	1(0.1%)	1(0.3%)	1(0.2%)	0
心筋梗塞	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
急性心筋梗塞	1(0.1%)	0	0	0
心房粗動	1(0.1%)	0	0	0
うっ血性心不全	1(0.1%)	0	0	0
心拡大	1(0.1%)	0	0	0
うっ血性心筋症	1(0.1%)	0	0	0
期外収縮	1(0.1%)	0	0	0
洞性徐脈	1(0.1%)	0	0	0
心室性頻脈	1(0.1%)	0	0	0
心アミロイドーシス	0	0	0	1(0.2%)
心筋症	0	0	0	1(0.2%)
左室不全	0	0	0	1(0.2%)
ストレス心筋症	0	1(0.3%)	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	1(0.2%)

*1 カットオフ日: 2017年9月19日

*2 カットオフ日: 2018年11月23日

11.1.3 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、多形紅斑等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

ARN-509-003試験及びPCR3002試験において認められた全Grade/Grade 3以上の皮膚障害(副作用)は以下のとおりであった。

ARN-509-003試験及びPCR3002試験における全Grade/Grade 3以上の皮膚障害副作用発現率(安全性解析対象集団)

副作用の種類	ARN-509-003試験*1				PCR3002試験*2			
	本剤群 N=803		プラセボ群 N=398		本剤群 N=524		プラセボ群 N=527	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
皮疹	125(15.6%)	39(4.9%)	10(2.5%)	0	114(21.8%)	32(6.1%)	20(3.8%)	3(0.6%)
発疹	55(6.8%)	9(1.1%)	6(1.5%)	0	73(13.9%)	6(1.1%)	8(1.5%)	1(0.2%)
斑状丘疹状皮疹	35(4.4%)	14(1.7%)	1(0.3%)	0	16(3.1%)	8(1.5%)	3(0.6%)	0
全身性皮疹	18(2.2%)	7(0.9%)	1(0.3%)	0	30(5.7%)	13(2.5%)	4(0.8%)	2(0.4%)
そう痒性皮疹	10(1.2%)	1(0.1%)	1(0.3%)	0	5(1.0%)	1(0.2%)	1(0.2%)	0
斑状皮疹	9(1.1%)	5(0.6%)	0	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0	0
蕁麻疹	7(0.9%)	2(0.2%)	0	0	3(0.6%)	0	1(0.2%)	0
多形紅斑	4(0.5%)	2(0.2%)	0	0	2(0.4%)	2(0.4%)	0	0
薬疹	2(0.2%)	1(0.1%)	0	0	2(0.4%)	2(0.4%)	0	0
紅斑性皮疹	3(0.4%)	0	0	0	1(0.2%)	0	0	0
皮膚剥脱	1(0.1%)	0	0	0	3(0.6%)	0	1(0.2%)	0
口内炎	1(0.1%)	0	1(0.3%)	0	2(0.4%)	0	0	0
剥脱性発疹	0	0	0	0	2(0.4%)	1(0.2%)	0	0
丘疹	1(0.1%)	0	0	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	2(0.4%)	0	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	2(0.4%)	0	0	0
蝶形皮疹	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)	0
剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0	0
性器発疹	1(0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0	0
類天疱瘡	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	0	0	0	0
毛孔性皮疹	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0
小水疱性皮疹	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0	0
皮膚反応	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0

*1 カットオフ日: 2017年9月19日

*2 カットオフ日: 2018年11月23日

11.1.4 薬剤性過敏症症候群

薬剤性過敏症症候群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。ARN-509-003試験及びPCR-3002試験において、薬剤性過敏症症候群の発現は認められていない。

11.1.5 間質性肺疾患

間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、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。

ARN-509-003試験においては、間質性肺疾患の発現は認められていない。なお、呼吸器、胸郭および縦隔障害として、「呼吸困難1.5%(12/803例)」「肺障害0.2%(2/803例)」が認められている。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
内分泌障害		甲状腺機能低下症	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高コレステロール血症、 高トリグリセリド血症	
皮膚及び皮下組織障害	皮疹(18.2%)、そう痒症	脱毛症	
神経系障害		味覚異常	下肢静止不能症候群
血管障害	ほてり	高血圧	
胃腸障害	悪心、下痢		
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋痙縮	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労(18.8%)	無力症、体重減少	
傷害、中毒及び処置合併症		転倒、骨折	

(解説)

本剤の臨床試験において、「皮疹」、「転倒」、「骨折」及び「甲状腺機能低下症」を注目すべき有害事象として設定したことから、これらの有害事象の概要を示す。

<皮疹>

皮疹関連の有害事象は、臨床試験において高頻度に認められた。皮疹が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

ARN-509-003試験及びPCR3002試験において認められた皮疹関連有害事象は以下のとおりであった。

「皮疹」に対する処置として、抗ヒスタミン薬、局所性ステロイド及び全身性ステロイドが使用された。

ARN-509-003試験(カットオフ日:2017年5月19日)の日本人集団で「皮疹」が認められた割合は、本剤群55.9%(19/34例)であり、認められた事象は、斑状丘疹状皮疹[23.5%(8/34例)]、全身性皮疹[17.6%(6/34例)]、発疹[11.8%(4/34例)]、薬疹、多形紅斑、斑状皮疹、皮膚びらん、皮膚剥脱及び蕁麻疹[各2.9%(1/34例)]であった。プラセボ群では「皮疹」は認められなかった。

PCR3002試験(カットオフ日:2018年11月23日)の日本人集団で「皮疹」が認められた割合は、本剤群50.0%(14/28例)、プラセボ群8.7%(2/23例)であった。このうち、いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は、発疹[本剤群25.0%(7/28例)、プラセボ群0%(0/23例)、以下同順]、全身性皮疹[14.3%(4/28例)、0%(0/23例)]、口内炎[10.7%(3/28例)、8.7%(2/23例)]、斑状丘疹状皮疹[10.7%(3/28例)、0%(0/23例)]及び多形紅斑[7.1%(2/28例)、0%(0/23例)]であった。

ARN-509-003試験及びPCR3002試験で認められた皮疹関連有害事象の概要(安全性解析対象集団)

	ARN-509-003試験*1		PCR3002試験*2	
	本剤群 N=803	プラセボ群 N=398	本剤群 N=524	プラセボ群 N=527
「皮疹」の発現症例数(%)	191(23.8)	22(5.5)	142(27.1)	45(8.5)
「皮疹」が回復した症例数(%)	154/191(80.6)	18/22(81.8)	107/142(75.4)	37/45(82.2)
投与開始から初回発現までの期間(中央値)	82.0日	83.5日	80.5日	141.0日
初回発現から回復までの期間(中央値)	59.5日	43.0日	100.0日	29.0日
Grade 1	36.0日	42.0日	80日	28.0日
Grade 2	77.0日	50.0日	113.0日	35.0日
Grade 3	60.5日	—	159.0日	95.0日

	ARN-509-003試験*1		PCR3002試験*2	
	本剤群 N=803	プラセボ群 N=398	本剤群 N=524	プラセボ群 N=527
「皮疹」により投与中断した症例数(%)	53/191(27.7)	5/22(22.7)	39/142(27.5)	4/45(8.9)
投与再開後に「皮疹」を再発した症例数(%)	29/191(15.2)	0	24/142(16.9)	2/45(4.4)
「皮疹」により減量した症例数(%)	22/191(11.5)	1/22(4.5)	25/142(17.6)	3/45(6.7)
減量後に「皮疹」を再発した症例数(%)	16/191(8.4)	1/22(4.5)	11/142(7.7)	1/45(2.2)
「皮疹」に対する処置				
局所性ステロイド例数(%)	65/191(34.0)	5/22(22.7)	61/142(43.0)	10/45(22.2)
全身性ステロイド例数(%)	33/191(17.3)	4/22(18.2)	29/142(20.4)	7/45(15.6)
抗ヒスタミン薬例数(%)	67/191(35.1)	4/22(18.2)	54/142(38.0)	6/45(13.3)

*1 カットオフ日：2017年5月19日 *2 カットオフ日：2018年11月23日

ARN-509-003試験及びPCR3002試験における皮疹の有害事象発現率

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)			
	ARN-509-003試験*1		PCR3002試験*2	
	本剤群 N=803	プラセボ群 N=398	本剤群 N=524	プラセボ群 N=527
皮疹	195(24.3%)	22(5.5%)	142(27.1%)	45(8.5%)
発疹	89(11.1%)	13(3.3%)	80(15.3%)	19(3.6%)
斑状丘疹状皮疹	43(5.4%)	2(0.5%)	17(3.2%)	5(0.9%)
全身性皮疹	19(2.4%)	1(0.3%)	34(6.5%)	5(0.9%)
蕁麻疹	17(2.1%)	1(0.3%)	4(0.8%)	4(0.8%)
結膜炎	7(0.9%)	0	10(1.9%)	5(0.9%)
そう痒性皮疹	11(1.4%)	2(0.5%)	6(1.1%)	3(0.6%)
斑状皮疹	10(1.2%)	1(0.3%)	1(0.2%)	0
口内炎	3(0.4%)	1(0.3%)	7(1.3%)	4(0.8%)
丘疹性皮疹	5(0.6%)	1(0.3%)	4(0.8%)	1(0.2%)
皮膚剥脱	4(0.5%)	0	5(1.0%)	1(0.2%)
多形紅斑	4(0.5%)	0	2(0.4%)	0
口腔内潰瘍形成	2(0.2%)	1(0.3%)	3(0.6%)	0
紅斑性皮疹	4(0.5%)	0	1(0.2%)	0
水疱	1(0.1%)	1(0.3%)	3(0.6%)	0
薬疹	2(0.2%)	1(0.3%)	2(0.4%)	0
性器発疹	3(0.4%)	0	1(0.2%)	0
膿疱性皮疹	2(0.2%)	0	1(0.2%)	0
剥脱性発疹	0	0	2(0.4%)	0
丘疹	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)
中毒性皮疹	0	0	2(0.4%)	0
蝶形皮疹	0	0	1(0.2%)	0
全身性エリテマトーデス皮疹	0	0	1(0.2%)	0
毛孔性皮疹	0	0	0	1(0.2%)
小水疱性皮疹	0	1(0.3%)	0	0

*1 カットオフ日：2017年9月19日 *2 カットオフ日：2018年11月23日

<骨折>

アンドロゲン除去療法(ADT)の長期施行により骨減少症/骨粗鬆症があらわれることがある。

ARN-509-003試験(カットオフ日:2017年5月19日)において、「骨折」が認められた割合は、本剤群11.7%、プラセボ群6.5%であった。

日本人集団で「骨折」が認められた割合は、本剤群5.9%(2/34例)、プラセボ群14.3%(3/21例)であった。その内訳は、肋骨骨折が本剤群2.9%(1/34例)、プラセボ群4.8%(1/21例)、圧迫骨折及び腰椎骨折は本剤群のみの発現で各2.9%(1/34例)、肋軟骨骨折及び骨粗鬆症性骨折はプラセボ群のみの発現で各4.8%(1/21例)であった。

PCR3002試験(カットオフ日:2018年11月23日)において、「骨折」が認められた割合は、本剤群6.3%(33/524例)、プラセボ群4.6%(24/527例)であった。投与中断に至った「骨折」は本剤群でのみ0.2%(1/524例)に認められた。死亡並びに投与中止及び減量に至った「骨折」は認められなかった。

なお「骨折」が認められたうち、本剤群17例及びプラセボ群10例は、「骨折」発現の0～7日前に「転倒」が認められた。

日本人集団で「骨折」が認められた割合は、本剤群14.3%(4/28例)、プラセボ群13.0%(3/23例)であった。死亡並びに投与中止、減量及び投与中断に至った「骨折」は認められなかった。

なお「骨折」が認められたうち、本剤群3例及びプラセボ群1例は、「骨折」発現の0～7日前に「転倒」が認められた。

ARN-509-003試験及びPCR3002試験における骨折の有害事象発現率

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)			
	ARN-509-003試験*1		PCR3002試験*2	
	本剤群 N=803	プラセボ群 N=398	本剤群 N=524	プラセボ群 N=527
骨折	106(13.2%)	29(7.3%)	33(6.3%)	24(4.6%)
肋骨骨折	39(4.9%)	17(4.3%)	12(2.3%)	12(2.3%)
脊椎圧迫骨折	8(1.0%)	1(0.3%)	5(1.0%)	2(0.4%)
腰椎骨折	10(1.2%)	0	0	0
足骨折	7(0.9%)	0	2(0.4%)	1(0.2%)
股関節部骨折	5(0.6%)	0	2(0.4%)	0
脊椎骨折	6(0.7%)	1(0.3%)	1(0.2%)	0
上肢骨折	4(0.5%)	1(0.3%)	3(0.6%)	0
胸椎骨折	4(0.5%)	0	2(0.4%)	0
大腿骨骨折	3(0.4%)	1(0.3%)	2(0.4%)	0
上腕骨骨折	5(0.6%)	0	0	0
手首関節部骨折	3(0.4%)	0	2(0.4%)	0
手骨折	3(0.4%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)
寛骨臼骨折	2(0.2%)	0	1(0.2%)	0
仙骨骨折	3(0.4%)	0	0	0
下肢骨折	2(0.2%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)
恥骨骨折	3(0.4%)	1(0.3%)	0	0
外傷性骨折	1(0.1%)	0	2(0.4%)	0
足関節部骨折	2(0.2%)	0	0	2(0.4%)
圧迫骨折	2(0.2%)	0	0	0
肋軟骨骨折	2(0.2%)	1(0.3%)	0	0
顔面骨骨折	2(0.2%)	3(0.8%)	0	0
骨粗鬆症性骨折	2(0.2%)	2(0.5%)	0	0
橈骨骨折	1(0.1%)	0	1(0.2%)	3(0.6%)

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)			
	ARN-509-003試験*1		PCR3002試験*2	
	本剤群 N=803	プラセボ群 N=398	本剤群 N=524	プラセボ群 N=527
胸骨骨折	1(0.1%)	1(0.3%)	1(0.2%)	0
剥離骨折	1(0.1%)	1(0.3%)	0	0
鎖骨骨折	0	0	1(0.2%)	0
腓骨骨折	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
前腕骨折	0	0	1(0.2%)	0
骨折	0	0	1(0.2%)	0
骨折痛	0	0	1(0.2%)	0
尾骨骨折	1(0.1%)	0	0	0
坐骨骨折	0	0	1(0.2%)	0
膝蓋骨骨折	0	0	1(0.2%)	0
骨盤骨折	1(0.1%)	0	0	0
ストレス骨折	1(0.1%)	0	0	0
尺骨骨折	0	0	1(0.2%)	0
頸椎骨折	0	1(0.3%)	0	0
大腿骨頸部骨折	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
頭蓋骨骨折	0	0	0	1(0.2%)
脛骨骨折	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)

*1 カットオフ日：2017年9月19日

*2 カットオフ日：2018年11月23日

<転倒>

ARN-509-003試験(カットオフ日：2017年5月19日)において、「転倒」が認められた割合は、本剤群15.6%(125/803例)、プラセボ群9.0%(36/398例)であった。投与中止に至った割合は、本剤群0.1%(1/803例)であった。また、投与中断に至った割合は、本剤群0.4%(3/803例)のみであり、減量に至った「転倒」は認められていない。

日本人集団で「転倒」が認められた割合は、本剤群2.9%(1/34例)、プラセボ群9.5%(2/21例)であった。

PCR3002試験(カットオフ日：2018年11月23日)において、「転倒」が認められた割合は、本剤群7.4%(39/524例)、プラセボ群7.0%(37/527例)であった。投与中断に至った割合は本剤群0.2%(1/524例)、プラセボ群0.2%(1/527例)であった。死亡並びに投与中止及び減量に至った「転倒」は認められなかった。

日本人集団で「転倒」が認められた割合は、本剤群10.7%(3/28例)、プラセボ群13.0%(3/23例)であった。死亡並びに投与中止、減量及び投与中断に至った「転倒」は認められなかった。

ARN-509-003試験及びPCR3002試験における転倒の有害事象発現率

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)			
	ARN-509-003試験*1		PCR3002試験*2	
	本剤群 N=803	プラセボ群 N=398	本剤群 N=524	プラセボ群 N=527
転倒	135(16.8%)	37(9.3%)	39(7.4%)	37(7.0%)
転倒	135(16.8%)	37(9.3%)	39(7.4%)	37(7.0%)

*1 カットオフ日：2017年9月19日

*2 カットオフ日：2018年11月23日

<甲状腺機能低下症>

ARN-509-003試験(カットオフ日:2017年5月19日)において、「甲状腺機能低下症」が認められた割合は、本剤群8.1%、プラセボ群2.0%であった。重篤、投与中止及び減量に至った割合は、いずれも本剤群0.1%(1/803例)のみであり、死亡及び投与中断に至った「甲状腺機能低下症」は認められていない。

日本人集団で「甲状腺機能低下症」が認められた患者は、プラセボ群の1例(事象名:サイロキシン減少)のみであった。

PCR3002試験(カットオフ日:2018年11月23日)において、「甲状腺機能低下症」が認められた割合は、本剤群6.5%、プラセボ群1.1%であった。重篤、死亡並びに投与中止、減量及び投与中断に至った「甲状腺機能低下症」は認められなかった。

日本人集団で「甲状腺機能低下症」が認められた割合は、本剤群7.1%(2/28例)(事象名:血中甲状腺刺激ホルモン増加)であった。

ARN-509-003試験及びPCR3002試験における甲状腺機能低下症の有害事象発現率

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)			
	ARN-509-003試験*1		PCR3002試験*2	
	本剤群 N=803	プラセボ群 N=398	本剤群 N=524	プラセボ群 N=527
甲状腺機能低下症	69(8.6%)	8(2.0%)	34(6.5%)	6(1.1%)
甲状腺機能低下症	50(6.2%)	5(1.3%)	19(3.6%)	3(0.6%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	24(3.0%)	2(0.5%)	15(2.9%)	2(0.4%)
サイロキシン減少	4(0.5%)	1(0.3%)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)
遊離サイロキシン減少	1(0.1%)	0	0	0
トリヨードチロニン減少	1(0.1%)	0	0	0

*1 カットオフ日:2017年9月19日

*2 カットオフ日:2018年11月23日

副作用発現頻度一覧表

試験名	ARN-509-003 (遠隔転移を有しない 去勢抵抗性前立腺癌 患者を対象とした試験)	PCR3002 (遠隔転移を有する 前立腺癌 患者を対象とした試験)	合計
安全性解析対象症例数	803	524	1327
副作用発現症例数	569例	315例	884例
副作用発現症例(%)	70.9%	60.1%	66.6%

副作用の種類	発現症例数(%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
皮膚及び皮下組織障害	197(24.5%)	154(29.4%)	351(26.5%)
発疹	55(6.8%)	73(13.9%)	128(9.6%)
そう痒症	33(4.1%)	42(8.0%)	75(5.7%)
斑状丘疹状皮疹	35(4.4%)	16(3.1%)	51(3.8%)
全身性皮疹	18(2.2%)	30(5.7%)	48(3.6%)
脱毛症	22(2.7%)	5(1.0%)	27(2.0%)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
皮膚乾燥	14(1.7%)	10(1.9%)	24(1.8%)
多汗症	15(1.9%)	9(1.7%)	24(1.8%)
全身性そう痒症	13(1.6%)	2(0.4%)	15(1.1%)
そう痒性皮疹	10(1.2%)	5(1.0%)	15(1.1%)
湿疹	7(0.9%)	6(1.1%)	13(1.0%)
紅斑	6(0.7%)	6(1.1%)	12(0.9%)
皮膚炎	3(0.4%)	7(1.3%)	10(0.8%)
斑状皮疹	9(1.1%)	1(0.2%)	10(0.8%)
蕁麻疹	7(0.9%)	3(0.6%)	10(0.8%)
寝汗	4(0.5%)	3(0.6%)	7(0.5%)
多形紅斑	4(0.5%)	2(0.4%)	6(0.5%)
薬疹	2(0.2%)	2(0.4%)	4(0.3%)
爪破損	2(0.2%)	2(0.4%)	4(0.3%)
紅斑性皮疹	3(0.4%)	1(0.2%)	4(0.3%)
皮膚剥脱	1(0.1%)	3(0.6%)	4(0.3%)
ざ瘡様皮膚炎	1(0.1%)	2(0.4%)	3(0.2%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2(0.2%)	1(0.2%)	3(0.2%)
光線角化症	2(0.2%)	0	2(0.2%)
皮脂欠乏性湿疹	2(0.2%)	0	2(0.2%)
剥脱性発疹	0	2(0.4%)	2(0.2%)
苔癬様角化症	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.2%)
丘疹	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.2%)
多形日光疹	2(0.2%)	0	2(0.2%)
乾癬	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.2%)
丘疹性皮疹	0	2(0.4%)	2(0.2%)
痂皮	2(0.2%)	0	2(0.2%)
皮膚感作	2(0.2%)	0	2(0.2%)
中毒性皮疹	0	2(0.4%)	2(0.2%)
ざ瘡	1(0.1%)	0	1(0.1%)
蝶形皮疹	0	1(0.2%)	1(0.1%)
アレルギー性皮膚炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)
接触皮膚炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)
剥脱性皮膚炎	0	1(0.2%)	1(0.1%)
結節性紅斑	1(0.1%)	0	1(0.1%)
環状肉芽腫	1(0.1%)	0	1(0.1%)
毛髪成長異常	1(0.1%)	0	1(0.1%)
間擦疹	1(0.1%)	0	1(0.1%)
網状皮斑	1(0.1%)	0	1(0.1%)
汗疹	1(0.1%)	0	1(0.1%)
爪の障害	1(0.1%)	0	1(0.1%)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
神経皮膚炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)
類乾癬	0	1(0.2%)	1(0.1%)
類天疱瘡	1(0.1%)	0	1(0.1%)
点状出血	1(0.1%)	0	1(0.1%)
光線過敏性反応	1(0.1%)	0	1(0.1%)
酒さ	1(0.1%)	0	1(0.1%)
脂漏性皮膚炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)
皮膚刺激	1(0.1%)	0	1(0.1%)
皮膚病変	1(0.1%)	0	1(0.1%)
皮膚潰瘍	1(0.1%)	0	1(0.1%)
顔面腫脹	0	1(0.2%)	1(0.1%)
裂毛	1(0.1%)	0	1(0.1%)
胃腸障害	281(35.0%)	58(11.1%)	339(25.5%)
悪心	96(12.0%)	12(2.3%)	108(8.1%)
下痢	89(11.1%)	10(1.9%)	99(7.5%)
消化不良	38(4.7%)	1(0.2%)	39(2.9%)
腹痛	34(4.2%)	3(0.6%)	37(2.8%)
便秘	19(2.4%)	13(2.5%)	32(2.4%)
腹部不快感	28(3.5%)	1(0.2%)	29(2.2%)
上腹部痛	25(3.1%)	2(0.4%)	27(2.0%)
鼓腸	20(2.5%)	3(0.6%)	23(1.7%)
嘔吐	17(2.1%)	4(0.8%)	21(1.6%)
腹部膨満	18(2.2%)	1(0.2%)	19(1.4%)
胃食道逆流性疾患	9(1.1%)	0	9(0.7%)
口内乾燥	7(0.9%)	1(0.2%)	8(0.6%)
胃炎	3(0.4%)	3(0.6%)	6(0.5%)
レッチング	6(0.7%)	0	6(0.5%)
おくび	4(0.5%)	1(0.2%)	5(0.4%)
下腹部痛	2(0.2%)	1(0.2%)	3(0.2%)
嚥下障害	3(0.4%)	0	3(0.2%)
心窩部不快感	3(0.4%)	0	3(0.2%)
軟便	3(0.4%)	0	3(0.2%)
排便回数増加	3(0.4%)	0	3(0.2%)
口内炎	1(0.1%)	2(0.4%)	3(0.2%)
肛門失禁	2(0.2%)	0	2(0.2%)
アフタ性潰瘍	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.2%)
消化器痛	2(0.2%)	0	2(0.2%)
食道不快感	2(0.2%)	0	2(0.2%)
便通不規則	1(0.1%)	0	1(0.1%)
口唇炎	0	1(0.2%)	1(0.1%)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
大腸炎	0	1(0.2%)	1(0.1%)
便意切迫	1(0.1%)	0	1(0.1%)
びらん性十二指腸炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)
変色便	0	1(0.2%)	1(0.1%)
機能性胃腸障害	1(0.1%)	0	1(0.1%)
胃障害	0	1(0.2%)	1(0.1%)
裂孔ヘルニア	1(0.1%)	0	1(0.1%)
下部消化管出血	1(0.1%)	0	1(0.1%)
口腔内潰瘍形成	0	1(0.2%)	1(0.1%)
食道炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)
口腔知覚不全	1(0.1%)	0	1(0.1%)
唾液腺障害	1(0.1%)	0	1(0.1%)
流涎過多	1(0.1%)	0	1(0.1%)
脂肪便	1(0.1%)	0	1(0.1%)
舌潰瘍	0	1(0.2%)	1(0.1%)
歯の沈着物	1(0.1%)	0	1(0.1%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	238(29.6%)	87(16.6%)	325(24.5%)
疲労	181(22.5%)	68(13.0%)	249(18.8%)
無力症	49(6.1%)	10(1.9%)	59(4.4%)
末梢性浮腫	13(1.6%)	7(1.3%)	20(1.5%)
倦怠感	4(0.5%)	1(0.2%)	5(0.4%)
疼痛	3(0.4%)	1(0.2%)	4(0.3%)
顔面浮腫	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.2%)
冷感	2(0.2%)	0	2(0.2%)
歩行障害	2(0.2%)	0	2(0.2%)
全身健康状態低下	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.2%)
末梢腫脹	0	2(0.4%)	2(0.2%)
発熱	2(0.2%)	0	2(0.2%)
乾燥症	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.2%)
胸痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)
不快感	0	1(0.2%)	1(0.1%)
薬物不耐性	1(0.1%)	0	1(0.1%)
運動耐性低下	1(0.1%)	0	1(0.1%)
熱感	1(0.1%)	0	1(0.1%)
インフルエンザ様疾患	1(0.1%)	0	1(0.1%)
非心臓性胸痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)
異物感	1(0.1%)	0	1(0.1%)
不活発	1(0.1%)	0	1(0.1%)
血管障害	121(15.1%)	86(16.4%)	207(15.6%)
ほてり	80(10.0%)	66(12.6%)	146(11.0%)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
高血圧	36 (4.5%)	24 (4.6%)	60 (4.5%)
潮紅	4 (0.5%)	1 (0.2%)	5 (0.4%)
低血圧	3 (0.4%)	2 (0.4%)	5 (0.4%)
進行性高血圧	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
大動脈瘤	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
深部静脈血栓症	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
充血	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
高血圧クリーゼ	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
リンパ浮腫	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
末梢動脈瘤	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
末梢冷感	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
末梢循環不良	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
静脈瘤	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
神経系障害	136 (16.9%)	42 (8.0%)	178 (13.4%)
味覚異常	46 (5.7%)	15 (2.9%)	61 (4.6%)
浮動性めまい	27 (3.4%)	6 (1.1%)	33 (2.5%)
頭痛	25 (3.1%)	7 (1.3%)	32 (2.4%)
嗜眠	10 (1.2%)	0	10 (0.8%)
記憶障害	5 (0.6%)	4 (0.8%)	9 (0.7%)
健忘	7 (0.9%)	1 (0.2%)	8 (0.6%)
錯感覚	5 (0.6%)	2 (0.4%)	7 (0.5%)
傾眠	7 (0.9%)	0	7 (0.5%)
認知障害	3 (0.4%)	3 (0.6%)	6 (0.5%)
注意力障害	6 (0.7%)	0	6 (0.5%)
末梢性ニューロパシー	2 (0.2%)	3 (0.6%)	5 (0.4%)
感覚鈍麻	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
痙攣発作	1 (0.1%)	2 (0.4%)	3 (0.2%)
振戦	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
味覚消失	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
平衡障害	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
知覚過敏	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
運動失調	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
脳血管発作	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
頸髄神経根障害	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
認知症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
異常感覚	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
顔面部神経痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
過眠症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
味覚減退	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
嗅覚減退	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
対麻痺	0	1(0.2%)	1(0.1%)
嗅覚錯誤	1(0.1%)	0	1(0.1%)
末梢性運動ニューロパチー	1(0.1%)	0	1(0.1%)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1(0.1%)	0	1(0.1%)
末梢性感覚ニューロパチー	1(0.1%)	0	1(0.1%)
失神寸前の状態	1(0.1%)	0	1(0.1%)
精神運動亢進	1(0.1%)	0	1(0.1%)
下肢静止不能症候群	1(0.1%)	0	1(0.1%)
坐骨神経痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)
一過性脳虚血発作	0	1(0.2%)	1(0.1%)
代謝及び栄養障害	112(13.9%)	31(5.9%)	143(10.8%)
食欲減退	57(7.1%)	10(1.9%)	67(5.0%)
高コレステロール血症	19(2.4%)	5(1.0%)	24(1.8%)
高トリグリセリド血症	10(1.2%)	9(1.7%)	19(1.4%)
高カリウム血症	14(1.7%)	3(0.6%)	17(1.3%)
高血糖	11(1.4%)	3(0.6%)	14(1.1%)
脱水	2(0.2%)	3(0.6%)	5(0.4%)
高脂血症	3(0.4%)	0	3(0.2%)
高ナトリウム血症	2(0.2%)	1(0.2%)	3(0.2%)
低カルシウム血症	3(0.4%)	0	3(0.2%)
低ナトリウム血症	3(0.4%)	0	3(0.2%)
糖尿病	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.2%)
脂質異常症	2(0.2%)	0	2(0.2%)
低カリウム血症	0	2(0.4%)	2(0.2%)
食物嫌悪	1(0.1%)	0	1(0.1%)
高カルシウム血症	1(0.1%)	0	1(0.1%)
高クレアチニン血症	1(0.1%)	0	1(0.1%)
高尿酸血症	0	1(0.2%)	1(0.1%)
低アルブミン血症	1(0.1%)	0	1(0.1%)
パントテン酸欠乏	0	1(0.2%)	1(0.1%)
臨床検査	69(8.6%)	48(9.2%)	117(8.8%)
体重減少	28(3.5%)	9(1.7%)	37(2.8%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	13(1.6%)	11(2.1%)	24(1.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5(0.6%)	16(3.1%)	21(1.6%)
体重増加	4(0.5%)	12(2.3%)	16(1.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(0.5%)	10(1.9%)	14(1.1%)
血中クレアチニン増加	4(0.5%)	1(0.2%)	5(0.4%)
国際標準比減少	4(0.5%)	1(0.2%)	5(0.4%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(0.2%)	2(0.4%)	4(0.3%)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.1%)	2(0.4%)	3(0.2%)
血中尿素増加	3(0.4%)	0	3(0.2%)
国際標準比増加	3(0.4%)	0	3(0.2%)
サイロキシン減少	3(0.4%)	0	3(0.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	2(0.4%)	2(0.2%)
低比重リポ蛋白増加	2(0.2%)	0	2(0.2%)
血中カルシウム増加	1(0.1%)	0	1(0.1%)
血圧上昇	0	1(0.2%)	1(0.1%)
血中甲状腺刺激ホルモン異常	1(0.1%)	0	1(0.1%)
尿中血	0	1(0.2%)	1(0.1%)
ECOGパフォーマンスステータス悪化	1(0.1%)	0	1(0.1%)
心電図QT延長	1(0.1%)	0	1(0.1%)
国際標準比変動	0	1(0.2%)	1(0.1%)
遊離サイロキシン減少	1(0.1%)	0	1(0.1%)
トリヨードチロニン減少	1(0.1%)	0	1(0.1%)
尿量減少	1(0.1%)	0	1(0.1%)
筋骨格系及び結合組織障害	55(6.8%)	28(5.3%)	83(6.3%)
関節痛	11(1.4%)	7(1.3%)	18(1.4%)
筋力低下	9(1.1%)	6(1.1%)	15(1.1%)
筋痙縮	8(1.0%)	5(1.0%)	13(1.0%)
四肢痛	7(0.9%)	3(0.6%)	10(0.8%)
筋肉痛	7(0.9%)	2(0.4%)	9(0.7%)
背部痛	5(0.6%)	2(0.4%)	7(0.5%)
骨粗鬆症	3(0.4%)	4(0.8%)	7(0.5%)
筋骨格痛	4(0.5%)	1(0.2%)	5(0.4%)
関節炎	3(0.4%)	1(0.2%)	4(0.3%)
骨痛	2(0.2%)	1(0.2%)	3(0.2%)
筋骨格系胸痛	2(0.2%)	1(0.2%)	3(0.2%)
筋骨格硬直	2(0.2%)	1(0.2%)	3(0.2%)
骨減少症	3(0.4%)	0	3(0.2%)
筋骨格不快感	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.2%)
滑液包炎	0	1(0.2%)	1(0.1%)
四肢不快感	0	1(0.2%)	1(0.1%)
筋萎縮	1(0.1%)	0	1(0.1%)
筋緊張	1(0.1%)	0	1(0.1%)
筋攣縮	1(0.1%)	0	1(0.1%)
頸部痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)
骨粗鬆症性骨折	1(0.1%)	0	1(0.1%)
軟部組織腫瘍	1(0.1%)	0	1(0.1%)
脊椎痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
精神障害	40(5.0%)	15(2.9%)	55(4.1%)
不眠症	14(1.7%)	7(1.3%)	21(1.6%)
うつ病	5(0.6%)	3(0.6%)	8(0.6%)
激越	5(0.6%)	2(0.4%)	7(0.5%)
不安	5(0.6%)	2(0.4%)	7(0.5%)
錯乱状態	4(0.5%)	1(0.2%)	5(0.4%)
無感情	3(0.4%)	0	3(0.2%)
易刺激性	3(0.4%)	0	3(0.2%)
気分変化	3(0.4%)	0	3(0.2%)
異常な夢	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.2%)
幻覚	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.2%)
リビドー減退	0	2(0.4%)	2(0.2%)
悪夢	2(0.2%)	0	2(0.2%)
攻撃性	1(0.1%)	0	1(0.1%)
神経性過食症	1(0.1%)	0	1(0.1%)
抑うつ気分	1(0.1%)	0	1(0.1%)
落ち着きのなさ	1(0.1%)	0	1(0.1%)
自殺念慮	1(0.1%)	0	1(0.1%)
内分泌障害	31(3.9%)	14(2.7%)	45(3.4%)
甲状腺機能低下症	30(3.7%)	14(2.7%)	44(3.3%)
自己免疫性甲状腺炎	0	1(0.2%)	1(0.1%)
甲状腺腫	0	1(0.2%)	1(0.1%)
甲状腺腫瘍	1(0.1%)	0	1(0.1%)
生殖系及び乳房障害	25(3.1%)	15(2.9%)	40(3.0%)
女性化乳房	19(2.4%)	3(0.6%)	22(1.7%)
勃起不全	1(0.1%)	4(0.8%)	5(0.4%)
精巣萎縮	1(0.1%)	3(0.6%)	4(0.3%)
乳房圧痛	3(0.4%)	0	3(0.2%)
乳頭痛	1(0.1%)	2(0.4%)	3(0.2%)
乳房痛	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.2%)
亀頭包皮炎	0	1(0.2%)	1(0.1%)
両側性乳房蕾	0	1(0.2%)	1(0.1%)
乳房腫大	0	1(0.2%)	1(0.1%)
性器発疹	1(0.1%)	0	1(0.1%)
骨盤痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)
陰部そう痒症	1(0.1%)	0	1(0.1%)
精巣痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	34(4.2%)	6(1.1%)	40(3.0%)
呼吸困難	12(1.5%)	0	12(0.9%)
鼻出血	4(0.5%)	2(0.4%)	6(0.5%)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
咳嗽	3(0.4%)	1(0.2%)	4(0.3%)
発声障害	2(0.2%)	0	2(0.2%)
肺障害	2(0.2%)	0	2(0.2%)
鼻閉	2(0.2%)	0	2(0.2%)
鼻乾燥	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.2%)
口腔咽頭痛	2(0.2%)	0	2(0.2%)
喘息	1(0.1%)	0	1(0.1%)
カタル	1(0.1%)	0	1(0.1%)
喉頭不快感	1(0.1%)	0	1(0.1%)
肺浸潤	0	1(0.2%)	1(0.1%)
器質化肺炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)
胸水	1(0.1%)	0	1(0.1%)
肺肉芽腫	1(0.1%)	0	1(0.1%)
呼吸筋疲労	0	1(0.2%)	1(0.1%)
鼻漏	1(0.1%)	0	1(0.1%)
睡眠時無呼吸症候群	1(0.1%)	0	1(0.1%)
くしゃみ	1(0.1%)	0	1(0.1%)
咽喉刺激感	1(0.1%)	0	1(0.1%)
あくび	1(0.1%)	0	1(0.1%)
血液及びリンパ系障害	17(2.1%)	20(3.8%)	37(2.8%)
白血球減少症	4(0.5%)	11(2.1%)	15(1.1%)
好中球減少症	7(0.9%)	5(1.0%)	12(0.9%)
貧血	3(0.4%)	6(1.1%)	9(0.7%)
血小板減少症	1(0.1%)	6(1.1%)	7(0.5%)
リンパ球減少症	3(0.4%)	0	3(0.2%)
好酸球増加症	1(0.1%)	0	1(0.1%)
発熱性好中球減少症	0	1(0.2%)	1(0.1%)
リンパ節症	1(0.1%)	0	1(0.1%)
好中球増加症	1(0.1%)	0	1(0.1%)
傷害、中毒及び処置合併症	27(3.4%)	3(0.6%)	30(2.3%)
転倒	10(1.2%)	2(0.4%)	12(0.9%)
肋骨骨折	4(0.5%)	0	4(0.3%)
挫傷	2(0.2%)	0	2(0.2%)
脊椎骨折	2(0.2%)	0	2(0.2%)
骨挫傷	1(0.1%)	0	1(0.1%)
擦過傷	0	1(0.2%)	1(0.1%)
仙骨骨折	1(0.1%)	0	1(0.1%)
上腕骨骨折	1(0.1%)	0	1(0.1%)
裂傷	1(0.1%)	0	1(0.1%)
腰椎骨折	1(0.1%)	0	1(0.1%)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
腎周囲血腫	1(0.1%)	0	1(0.1%)
製品使用の苦情	1(0.1%)	0	1(0.1%)
皮下血腫	1(0.1%)	0	1(0.1%)
硬膜下血腫	1(0.1%)	0	1(0.1%)
サンバーン	1(0.1%)	0	1(0.1%)
上肢骨折	1(0.1%)	0	1(0.1%)
心臓障害	16(2.0%)	6(1.1%)	22(1.7%)
狭心症	2(0.2%)	1(0.2%)	3(0.2%)
心房細動	2(0.2%)	1(0.2%)	3(0.2%)
心不全	2(0.2%)	1(0.2%)	3(0.2%)
動悸	3(0.4%)	0	3(0.2%)
頻脈	2(0.2%)	1(0.2%)	3(0.2%)
徐脈	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.2%)
心筋梗塞	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.2%)
急性心筋梗塞	1(0.1%)	0	1(0.1%)
心房粗動	1(0.1%)	0	1(0.1%)
うっ血性心不全	1(0.1%)	0	1(0.1%)
心拡大	1(0.1%)	0	1(0.1%)
うっ血性心筋症	1(0.1%)	0	1(0.1%)
期外収縮	1(0.1%)	0	1(0.1%)
洞性徐脈	1(0.1%)	0	1(0.1%)
心室性頻脈	1(0.1%)	0	1(0.1%)
腎及び尿路障害	15(1.9%)	7(1.3%)	22(1.7%)
排尿困難	2(0.2%)	2(0.4%)	4(0.3%)
血尿	1(0.1%)	3(0.6%)	4(0.3%)
夜間頻尿	2(0.2%)	0	2(0.2%)
頻尿	2(0.2%)	0	2(0.2%)
多尿	0	2(0.4%)	2(0.2%)
尿閉	2(0.2%)	0	2(0.2%)
急性腎障害	1(0.1%)	0	1(0.1%)
膀胱痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)
出血性膀胱炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)
尿意切迫	1(0.1%)	0	1(0.1%)
腎動脈瘤	1(0.1%)	0	1(0.1%)
腎機能障害	0	1(0.2%)	1(0.1%)
尿道痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)
尿失禁	1(0.1%)	0	1(0.1%)
尿路痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)
尿臭異常	1(0.1%)	0	1(0.1%)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
眼障害	13(1.6%)	5(1.0%)	18(1.4%)
眼乾燥	2(0.2%)	1(0.2%)	3(0.2%)
霧視	3(0.4%)	0	3(0.2%)
眼そう痒症	2(0.2%)	0	2(0.2%)
両眼球運動障害	0	1(0.2%)	1(0.1%)
結膜充血	1(0.1%)	0	1(0.1%)
複視	1(0.1%)	0	1(0.1%)
眼刺激	1(0.1%)	0	1(0.1%)
眼瞼浮腫	0	1(0.2%)	1(0.1%)
眼瞼そう痒症	1(0.1%)	0	1(0.1%)
流涙増加	1(0.1%)	0	1(0.1%)
眼充血	0	1(0.2%)	1(0.1%)
光視症	1(0.1%)	0	1(0.1%)
視力障害	0	1(0.2%)	1(0.1%)
感染症及び寄生虫症	9(1.1%)	6(1.1%)	15(1.1%)
蜂巣炎	2(0.2%)	0	2(0.2%)
膀胱炎	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.2%)
膿痂疹	0	2(0.4%)	2(0.2%)
肺炎	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.2%)
結膜炎	0	1(0.2%)	1(0.1%)
真菌感染	1(0.1%)	0	1(0.1%)
ウイルス性胃腸炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)
帯状疱疹	0	1(0.2%)	1(0.1%)
気道感染	1(0.1%)	0	1(0.1%)
敗血症	1(0.1%)	0	1(0.1%)
副鼻腔炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)
尿路感染	1(0.1%)	0	1(0.1%)
尿路性敗血症	0	1(0.2%)	1(0.1%)
耳及び迷路障害	9(1.1%)	2(0.4%)	11(0.8%)
回転性めまい	7(0.9%)	2(0.4%)	9(0.7%)
耳鳴	2(0.2%)	0	2(0.2%)
耳不快感	1(0.1%)	0	1(0.1%)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	4(0.5%)	1(0.2%)	5(0.4%)
脂漏性角化症	2(0.2%)	0	2(0.2%)
基底細胞癌	1(0.1%)	0	1(0.1%)
癌疼痛	0	1(0.2%)	1(0.1%)
慢性骨髄性白血病	1(0.1%)	0	1(0.1%)
免疫系障害	2(0.2%)	1(0.2%)	3(0.2%)
過敏症	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.2%)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
季節性アレルギー	1(0.1%)	0	1(0.1%)
肝胆道系障害	1(0.1%)	0	1(0.1%)
肝機能異常	1(0.1%)	0	1(0.1%)

MedDRA V20.0
(2020年5月追加承認時)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

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)

PTP包装に共通の注意事項。

誤飲の要因として、外出のためにあわてて服用、会話をしながら服用など、服用の際に注意が他に向けられたことに起因するケースが多く報告されている。また、PTPシートの誤飲により、非常に重篤な合併症を呈するケースが報告されている。

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

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、生殖器の萎縮、変性、無精子又は精子減少が認められている。

また、ラットを用いた受胎能試験において、副生殖器(凝固腺、精囊、前立腺)の小型化、精巣上体の重量減少、精子数の減少、精子運動性の低下、交尾率及び受胎率の低下が認められている。

(解説)

4週間投与による雄ラット受胎能試験では、25mg/kg/日[ヒトの曝露量(AUC)とはほぼ同程度]以上の投与群で精子数及び運動性の低下、無処置の雌ラットとの交配で、交尾率及び受胎率の低下、並びに副生殖器及び精巣上体の重量減少がみられた。なお、雄ラットへの影響はアパルタミドの最終投与後8週間の休薬により回復した。

Ⅸ. 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³⁰⁾

試験項目	動物種 性別及び動物数	投与経路	投与量	結果
中枢神経系に 及ぼす影響	ラット 雄n=10～15/群	28日間反復経口投与	50、150 及び250mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> 機能観察総合評価において、投与に関連した変化は認められなかった。 250mg/kg/日群の安楽死前の動物では、立毛、異常呼吸、体温下降、脱水及び活動性低下の所見が認められた。 死亡動物には全般的に死亡前に痙攣のような中枢神経系症状も認められなかった。死亡動物に死因は特定されなかった。
心血管系に 及ぼす影響	イヌ 雌n=3 雄n=3	単回経口投与	10、20及び40mg/kg	いずれの用量においても、血圧、心拍数、体温、第Ⅱ誘導心電図の各間隔及び心電図波形に、投与に関連した影響を及ぼさなかった。
	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子(hERG)を安定導入したチャイニーズハムスター卵巣(CHO)-K1細胞	<i>in vitro</i>	0.407、1.33、4.52 及び14.4 μ mol/L	アパルタミドは1.33～14.4 μ mol/LでhERG電流を抑制し、IC ₅₀ は6.17 μ mol/Lと推定された。
	イヌ心筋プルキンエ線維	<i>in vitro</i>	3、10及び30 μ mol/L	アパルタミドは活動電位持続時間、静止膜電位及び最大脱分極速度に影響を及ぼさなかった。
呼吸系に 及ぼす影響	ラット 雄n=6/群	単回経口投与	25、50及び100mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> 全用量群で、投与8及び12時間後に投与前と比較して呼吸数の軽度の低下がみられた。 アパルタミド及び代謝物M3の25、50及び100mg/kgの単回経口投与により呼吸数は低下したが、一貫した1回換気量の代償の上昇はみられなかった。 総肺換気量の変化は全体的に小さかったことから、生物学的に意義がない変化と考えられた。

(3) その他の薬理試験

*In vitro*受容体結合試験³¹⁾

アパルタミドのオフターゲットに対する相互作用を検討するため、55種類の受容体、イオンチャネル及び神経伝達物質トランスポーターを用いて結合試験を実施した。

アパルタミド(10 μ mol/L)は、 γ -アミノ酪酸(γ -aminobutyric acid; GABA)開口性クロライドチャネルに対してのみ阻害作用を示し、GABA開口性クロライドチャネルへの放射性標識リガンドの結合に対するアパルタミドのIC₅₀は3.0 μ mol/Lであった。また、モルモット回腸を用いた機能性試験において、GABA_A受容体に対するアパルタミドのIC₅₀は0.88 μ mol/Lであった。アパルタミド代謝物のGABA開口性クロライドチャネルに対する作用を検討したところ、代謝物M1は10 μ mol/Lで10%の阻害のみ示し、代謝物M2、M3及びM4はそれぞれ19、3.2及び25 μ mol/LのIC₅₀で阻害作用を示した。

マウス及びイヌの毒性試験³²⁾

マウス及びイヌの毒性試験において、高用量のアパルタミドで痙攣が認められている。

- ・マウス：単回投与毒性試験の500mg/kg/日投与群、10日間反復投与毒性試験の175mg/kg/日投与群で痙攣が認められた。
- ・イヌ：21日間反復投与毒性試験の40mg/kg/日投与群、28日間反復投与毒性試験の25mg/kg/日投与群で痙攣が認められた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³³⁾

動物種	投与経路	概略の致死量(mg/kg)
マウス	経口	雄雌：500
ラット	経口	雄：>2,000 ^{a)} 、雌：>250
イヌ	経口	雄雌：>40 ^{b)}

a) 雄ラットを用いた小核試験の結果に基づく

b) 雌雄のテレメトリー装着イヌを用いた心血管系安全性薬理試験の結果に基づく

(2) 反復投与毒性試験³³⁾

動物種 動物数	投与期間 投与経路	性別	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット 毒性評価群： n=10/群 回復群： n=5/群 (溶媒対照群， 150及び 250mg/kg/日 投与群)	28日間経口 休薬期間：14日間	雄	0, 0 ^{a)} , 50, 150, 250	雄：150	<p>≥50mg/kg/日： 精巣上部：小型化，重量↓，前立腺：小型化，重量↓，精嚢：小型化，重量↓，下垂体：重量↑，肝臓：重量↑，副腎：重量↑，腫大，皮質肥大</p> <p>150mg/kg/日： 死亡(15例中2例)，BC↓，Hb↓，Ht↓，RET↑，PLT↑，WBC↑，Chol↑，前立腺：萎縮，精嚢：萎縮，精巣上部：精子数↓，精巣：間細胞過形成，精細管上皮変性，乳腺：雌型分化，下垂体：前葉肥大，肝臓：大型化，肝細胞肥大，甲状腺：重量↑，濾胞上皮細胞肥大，脾臓：髓外造血亢進，骨髓：造血細胞増生</p> <p>250mg/kg/日： 死亡及び安楽死(15例中15例)，体重↓</p> <p>【休薬期間】 150mg/kg/日： 精巣上部：精子数↓，精巣：間細胞過形成，精細管上皮変性，骨髓：造血細胞過形成</p>

a) 逆浸透脱イオン水

動物種 動物数	投与期間 投与経路	性別	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット 毒性評価群： n=15/群 回復群： n=5/群 (溶媒対照群， 50及び 100mg/kg/日 投与群)	13週間経口 休薬期間：30日 間	雄	0, 25, 50, 100	雄：100	<p>≥25mg/kg/日： RBC↓, Hb↓, Ht↓, RET↑, RDW↑, PLT↑, WBC↑, Chol↑, ALP↑, 前立腺： 小型化, 重量↓, 萎縮, 精囊：小型化, 萎縮, 精巣上部：重量↓, 精巣：間細胞 過形成, 下垂体：重量↑, 前葉細胞肥 大, 胸腺：重量↑, 肝臓：重量↑, 乳腺： 雌型分化</p> <p>≥50mg/kg/日： MCV↑, 精巣上部：萎縮, 副腎：重量↑, 皮質肥大, 脾臓：重量↑, 髓外造血亢進</p> <p>100mg/kg/日： 体重増加量↓, MCH↑, 精巣：重量↑, 骨髓：過形成</p> <p>【休薬期間】 ≥50mg/kg/日： 精巣上部：重量↓, 前立腺：重量↓, 下 垂体：前葉細胞肥大</p>
ラット n=20/群	26週間経口	雄	0, 25, 75, 150	雄：25	<p>≥25mg/kg/日： 体重↓, RBC↓, Hb↓, Ht↓, RET↑, RDW↑, PLT↑, WBC↑, Chol↑, ALP↑, 前立腺：小型化, 重量↓, 萎縮, 精囊： 小型化, 重量↓, 萎縮, 精巣上部：小型 化, 重量↓, 萎縮, 精巣：変性, 間細胞 過形成, 乳腺：雌型分化, 下垂体：重量 ↑, 前葉細胞肥大, 副腎：重量↑, 皮質 肥大, 骨髓：過形成</p> <p>≥75mg/kg/日： MCH↑, MCV↑, 精巣：小型化, 腫大, 間細胞腺腫, 肝臓：重量↑, 小葉中心 性肝細胞肥大, 脾臓：重量↑</p> <p>150mg/kg/日： 胸腺：重量↑, 萎縮(発現頻度・程度↓)</p>

動物種 動物数	投与期間 投与経路	性別	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット 毒性評価群： n=20/群 回復群： n=5/群 (溶媒対照群， 100及び 150mg/kg/日 投与群)	26週間経口 休薬期間：2カ月 間	雌	0, 25, 50, 100, 150	雌：25	<p>≥25mg/kg/日： RBC↓, Hb↓, Ht↓, WBC↑, Chol↑, 乳 腺：肥厚，結節形成，拡張，嚢胞，肥大， 空胞化，卵巣：良性又は悪性腫瘍(莖 膜細胞腫又は顆粒膜細胞腫)，間質細胞 過形成，黄体欠如，下垂体：腫大，過 形成，副腎：腫大，重量↑，皮質肥大， 肝臓：重量↑，肝細胞肥大，脾臓：髓外 造血亢進，子宮：重量↑(150mg/kg/日 投与群を除く)，子宮壁肥大</p> <p>≥50mg/kg/日： 摂餌量↑，体重↑，RET↑，PLT↑， ALP↑，下垂体：重量↑，肝臓：腫大，甲 状腺：濾胞細胞過形成</p> <p>≥100mg/kg/日： MCV↑，MCH↑，RDW↑，卵巣：腫瘤， 脾臓：重量↑</p> <p>150mg/kg/日： 死亡(Day 85：25例中1例)</p> <p>【休薬期間】 ≥100mg/kg/日： 卵巣：良性腫瘍(莖膜細胞腫又は顆粒 膜細胞腫)，間質細胞過形成，乳腺：拡 張，嚢胞，肥大，空胞化，下垂体：過 形成，副腎：皮質肥大，甲状腺：濾胞細胞 過形成，子宮壁：肥大</p>
イヌ 毒性評価群： n=5/群 回復群： n=3/群 (溶媒対照群， 10及び 25mg/kg/日 投与群)	28日間経口 休薬期間：28日 間	雄	0, 5, 10, 25 ^{b)}	雄：10	<p>5及び10mg/kg/日： Chol↑，前立腺：小型化，重量↓，精巣 上部：小型化，重量↓，精子量↓，無精 子，精巣：小型化，重量↓，精子低形成， 精子無形成</p> <p>10mg/kg/日： 精巣上部：萎縮</p> <p>25mg/kg/日： 安楽死(5例中3例)，痙攣，振戦，活動 性低下，体重増加量↓</p> <p>【休薬期間】 ≥10mg/kg/日： 精巣上部：重量↓，精子量↓，無精子， 前立腺：重量↑，精巣：重量↓，精子低 形成，精子無形成</p>
イヌ 毒性評価群： n=5/群 回復群： n=3/群 (溶媒対照群， 5及び 10mg/kg/日 投与群)	13週間経口 休薬期間：60日 間	雄	0, 2.5, 5, 10	雄：5	<p>≥2.5mg/kg/日： Chol↑，前立腺：小型化，重量↓，萎縮， 精巣上部：重量↓，萎縮，精子減少，精 巣：精細管変性，精子減少，下垂体：重 量↑，前葉細胞肥大(5mg/kg/日投与群 を除く)</p> <p>10mg/kg/日： 体重↓，精巣上部：小型化，精巣：小型 化，重量↓</p> <p>【休薬期間】 10mg/kg/日： 摂餌量↓，体重増加量↓</p>

動物種 動物数	投与期間 投与経路	性別	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
イヌ n=4/群	39週間経口	雄	0, 2.5, 5, 10	雄:<2.5	<p>≥2.5mg/kg/日: 体重増加量↓, 体重↓, Chol↑, 前立腺: 重量↓, 萎縮, 精巣上体:重量↓, 萎縮, 精巣:精細管変性, 精細管萎縮, 精子 低形成, 間細胞肥大, 肝臓:多巢性胆 管/卵円形細胞過形成</p> <p>≥5mg/kg/日: ALP↑</p> <p>10mg/kg/日: 精巣上体:小型化</p>
イヌ 毒性評価群: n=4/群 回復群: n=2/群 (溶媒対照群, 10mg/kg/日 投与群)	13週間経口 休薬期間:1カ月 間	雌	0, 2.5, 5, 10	雌:10	<p>≥2.5mg/kg/日: Chol↑, 卵巣:重量↓^{c)}</p> <p>≥5mg/kg/日: 子宮:重量↓^{c)}</p> <p>10mg/kg/日: ALP↑</p> <p>【休薬期間】 10mg/kg/日: 卵巣:重量↓, 子宮:重量↓</p>

b) 試験9日目までに3例で痙攣がみられたことから安楽死させ、生存例については試験9日目から試験29又は57日目まで休薬とした。

c) 動物が成熟前の月齢であったこと、器官重量の群内でのばらつきが大きかったこと及び病理組織学的検査で関連する変化が認められなかったことから、本剤投与との関連性については明確な判断はできなかった。

(3) 遺伝毒性試験

(*in vitro*、ラット)³⁴⁾

アパルタミドは、復帰突然変異試験(Ames試験、*in vitro*)において突然変異を誘発せず、染色体異常試験(*in vitro*)、ラット小核試験(*in vivo*)、ラットコメットアッセイ(*in vivo*)のいずれにおいても遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験³⁵⁾

試験の種類	動物種 動物数	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
受胎能試験	Sprague-Dawley ラット 雄n=32/群	4週間 反復強制経口投与	0 ^{a)} , 25, 150	25	<p>≥25mg/kg/日: 副生殖器及び精巣上体の重量減少、 精巣上体の精子数減少</p> <p>150mg/kg/日: 精子の運動性低下、並びに無処置雌 ラットとの交配における交尾率及び受 胎率の低下、妊娠動物に着床前又は 着床後胚損失率の上昇</p> <p>8週間の休薬期間終了後、雄ラットの受 胎能に及ぼす影響に回復性が認めら れた。</p>

a) 溶媒のみが添加された。

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の特殊毒性

光毒性試験(*in vitro*)³⁶⁾

Balb/c 3T3マウス線維芽細胞を用いた検討において、アパルタミドは光毒性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アーリーダ[®]錠60mg、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

有効成分：アパルタミド、劇薬

2. 有効期間

24カ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

小児の手の届かない所に保管すること。

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

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291059>(2024年10月アクセス)

その他の患者向け資材：アーリーダ[®]を服用される方へ

(「I.概要に関する項目」、「XIII.備考 その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一有効成分薬：なし

同効薬：カバジタキセル アセトン付加物、アピラテロン酢酸エステル、エンザルタミド、ドセタキセル水和物、ダロルタミド

7. 国際誕生年月日

2018年2月(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

製造販売承認年月日：2019年3月26日

承認番号：23100AMX00311000

薬価基準収載年月日：2019年5月22日

販売開始年月日：2019年5月30日

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

効能追加 遠隔転移を有する前立腺癌 2020年5月29日

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


遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌：8年(2019年3月26日～2027年3月25日)

遠隔転移を有する前立腺癌：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌の残余期間

12. 投薬期間制限に関する情報

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	GS1コード (販売包装単位)
アーリーダ [®] 錠60mg	4291059F1029	4291059F1029	126769301	622676901	 (01)14987672580463

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Smith MR, et al.: N Engl J Med. 2018; 378: 1408-1418 (PMID : 29420164) (承認時評価資料) J109421
- 2) 社内資料: アパルタミドの遠隔転移を有する前立腺癌患者に対する臨床成績 (PCR3002、承認時評価資料) (2020年5月29日承認、CTD2.7.3.3.2.1) J901270
- 3) 社内資料: アパルタミドの健康成人に対する臨床成績 (PCR1021、承認時評価資料) (2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2.1.1) J901219
- 4) 社内資料: アパルタミドの遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者に対する臨床成績 (PCR1008、承認時評価資料) (2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2.1.2) J901220
- 5) 社内資料: アパルタミドの去勢抵抗性前立腺癌患者に対する臨床成績 (PCR1019) (2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2.5.1/2.7.4.6) J901238
- 6) Belderbos BPSI, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2018; 82: 457-468 (PMID : 29974203) J109459
- 7) 社内資料: アパルタミドの去勢抵抗性前立腺癌患者に対する臨床成績 (ARN-509-001、承認時評価資料) (2019年3月26日承認、CTD2.7.6.13) J901237
- 8) Rathkopf DE, et al.: J Clin Oncol. 2013; 31: 3525-3530 (PMID : 24002508) (承認時評価資料) J103911
- 9) 社内資料: アパルタミドの遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者に対する臨床成績 (ARN-509-003、承認時評価資料) (2019年3月26日承認、CTD2.7.6.12) J901236
- 10) Chi KN, et al.: N Engl J Med. 2019; 381: 13-24 (PMID : 31150574) J111533
- 11) Scher HI, et al.: J Clin Oncol. 2008; 26: 1148-1159 (PMID : 18309951) J101205
- 12) Clegg NJ, et al.: Cancer Res. 2012; 72: 1494-1503 (PMID : 22266222) J109464
- 13) 社内資料: アパルタミドの代謝物の薬理作用の検討 (2019年3月26日承認、CTD2.6.2.1.2.1) J901242
- 14) 社内資料: アパルタミドの健康成人に対する臨床成績 (PCR1011) (2019年3月26日承認、CTD2.7.1.2.2.2) J901222
- 15) 社内資料: アパルタミドの生理学的薬物動態モデルシミュレーション (FK10644) (2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2.3.1) J901224
- 16) 社内資料: アパルタミドの去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした薬物相互作用試験 (PCR1020) (2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2.3.2) J901232
- 17) 社内資料: アパルタミドの母集団薬物動態解析に関する検討 (2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2.4) J901239
- 18) 社内資料: アパルタミドの健康成人に対する臨床成績 (ARN-509-006) (2019年3月26日承認、CTD2.7.1.2.1.1) J901221
- 19) 社内資料: アパルタミドの組織分布の検討 (TX-509-1002) (2019年3月26日承認、CTD2.6.4.4.1) J901240
- 20) 社内資料: アパルタミドの組織分布の検討 (FAQ0001) (2019年3月26日承認、CTD2.6.4.4.1) J901241
- 21) 社内資料: アパルタミドの血漿蛋白結合率に関する検討 (FK10658) (2019年3月26日承認、CTD2.6.4.4.2.1) J901223
- 22) 社内資料: アパルタミドの代謝物の薬理作用の寄与 (2019年3月26日承認、CTD2.7.2.3.1.2) J901243
- 23) 社内資料: アパルタミドの *in vitro* 薬物相互作用試験 (FK10661) (2019年3月26日承認、CTD2.6.4.7) J901226
- 24) 社内資料: アパルタミドの *in vitro* 薬物相互作用試験 (FK10651) (2019年3月26日承認、CTD2.6.4.5.4.2) J901227
- 25) 社内資料: アパルタミドの *in vitro* 薬物相互作用試験 (FK10660) (2019年3月26日承認、CTD2.6.4.5.4.2) J901228
- 26) 社内資料: アパルタミドの *in vitro* 薬物相互作用試験 (301091248) (2019年3月26日承認、CTD2.6.4.5.4.1) J901229
- 27) 社内資料: アパルタミドの *in vitro* 薬物相互作用試験 (FK11028) (2019年3月26日承認、CTD2.6.4.7) J901230
- 28) 社内資料: アパルタミドの肝機能障害患者に対する臨床成績 (PCR1018) (2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2.2.1) J901225
- 29) 社内資料: アパルタミドの健康成人を対象とした薬物相互作用試験 (PCR1012) (2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2.3.1) J901231

30) 社内資料:アパルタミドの安全性薬理試験(2019年3月26日承認、CTD2.6.2.4)	J901246
31) 社内資料:アパルタミドの <i>in vitro</i> 受容体結合試験(2019年3月26日承認、CTD2.6.2.3.1/2.6.2.1.2.2)	J901244
32) 社内資料:アパルタミドのマウス及びイヌの反復投与毒性試験(2019年3月26日承認、CTD2.6.2.3.2)	J901245
33) 社内資料:アパルタミドの単回及び反復毒性試験(2019年3月26日承認、CTD1.10)	J901247
34) 社内資料:アパルタミドの遺伝毒性試験(2019年3月26日承認、CTD2.6.6.4)	J901249
35) 社内資料:アパルタミドの生殖発生毒性試験(2019年3月26日承認、CTD2.6.6.6.1.1)	J901248
36) 社内資料:アパルタミドの光毒性試験(2019年3月26日承認、CTD2.6.6.8.7)	J901250

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」及び「転移性去勢感受性前立腺癌」の適応で、米国、欧州を含む約90の国又は地域で承認されている。

本邦における効能又は効果、並びに用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

遠隔転移を有する前立腺癌

【用法及び用量】

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

最新の米国、欧州の承認情報は以下をご確認ください。(2024年10月アクセス)

米国：https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/210951s016lbl.pdf

欧州：https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_en.pdf

米国における承認状況

国名	米国
会社名	Janssen Products, LP
販売名	ERLEADA [®] (apalutamide) Tablets
剤形・規格	ERLEADA [®] (apalutamide) 60 mg Tablets : 1錠中、アパルタミド60mg含有 ERLEADA [®] (apalutamide) 240 mg Tablets : 1錠中、アパルタミド240mg含有
承認年月	2018年2月
効能又は効果	ERLEADA is indicated for the treatment of patients with • Metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) • Non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC)
用法及び用量	<u>Recommended Dosage</u> The recommended dose of ERLEADA is 240 mg administered orally once daily. This could be administered as one 240 mg tablet or four 60 mg tablets. Swallow the tablet(s) whole. Do not crush or split tablet(s). ERLEADA can be taken with or without food. Patients should also receive a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog concurrently or should have had a bilateral orchiectomy. <u>Dosage Modification</u> If Grade 3 or greater adverse reactions, or other intolerable adverse reactions occur, withhold ERLEADA. Consider permanent discontinuation of ERLEADA for Grade 3 or 4 cerebrovascular and ischemic cardiovascular events. Permanently discontinue ERLEADA for severe ILD/pneumonitis or if no other potential causes of ILD/pneumonitis are identified, or confirmed SCARs, or for other Grade 4 skin reactions. For other adverse reactions, when symptoms improve to less than or equal to Grade 1 or original grade, resume ERLEADA at the same dose or a reduced dose (180 mg or 120 mg), if warranted.

(2024年10月時点)

欧州における承認状況

国名	欧州
会社名	Janssen-Cilag International NV
販売名	Erleada 60 mg film-coated tablets
剤形・規格	1錠中、アパルタミド60mg含有
承認年月	2019年1月
効能又は効果	<p>Erleada is indicated:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in adult men for the treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) who are at high risk of developing metastatic disease. • in adult men for the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with androgen deprivation therapy (ADT).
用法及び用量	<p><u>Method of administration</u></p> <p>Oral use.</p> <p>The tablets should be swallowed whole to ensure that the full intended dose is taken. The tablets should not be crushed or split. The tablets can be taken with or without food.</p> <p><i>Taking Erleada with non-fizzy beverage or soft food</i></p> <p>For patients who cannot swallow tablets whole, Erleada can be dispersed in non-fizzy water and then mixed with one of the following non-fizzy beverages or soft foods; orange juice, green tea, applesauce, drinkable yogurt, or additional water as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Place the entire prescribed dose of Erleada in a cup. Do not crush or split the tablets. 2. Add about 20 mL (4 teaspoons) of non-fizzy water to make sure that the tablets are completely in water. 3. Wait 2 minutes until the tablets are broken up and spread out, then stir the mixture. 4. Add in 30 mL (6 teaspoons or 2 tablespoons) of one of the following non-fizzy beverages or soft foods; orange juice, green tea, applesauce, drinkable yogurt, or additional water and stir the mixture. 5. Swallow the mixture immediately. 6. Rinse the cup with enough water to make sure the whole dose is taken and drink it immediately. 7. Do not save the medicinal product/food mixture for later use. <p><i>Administration by nasogastric feeding tube</i></p> <p>Erleada can also be administered through a nasogastric feeding tube (NG tube) 8 French or greater as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Place the entire prescribed dose of Erleada in the barrel of a syringe (use at least a 50 mL syringe) and draw up 20 mL of non-fizzy water into the syringe. 2. Wait 10 minutes and then shake vigorously to disperse the contents completely. 3. Administer immediately through the NG feeding tube. 4. Refill the syringe with non-fizzy water and administer. Repeat until no tablet residue is left in the syringe or feeding tube. <p><u>Posology</u></p> <p>The recommended dose is 240 mg (four 60 mg tablets) as an oral single daily dose.</p> <p>Medical castration with gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) should be continued during treatment in patients not surgically castrated.</p> <p>If a dose is missed, it should be taken as soon as possible on the same day with a return to the normal schedule the following day. Extra tablets should not be taken to make up the missed dose.</p> <p>If a \geq Grade 3 toxicity or an intolerable adverse reaction is experienced by the patient, dosing should be held rather than permanently discontinuing treatment until symptoms improve to \leq Grade 1 or original grade, then should be resumed at the same dose or a reduced dose (180 mg or 120 mg), if warranted.</p>

(2024年10月時点)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における添付文書「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載はない。

米国における添付文書の記載は以下のとおりである。

8.1 Pregnancy

Risk Summary

The safety and efficacy of ERLEADA have not been established in females. Based on findings from animals and its mechanism of action, ERLEADA can cause fetal harm and loss of pregnancy when administered to a pregnant female. There are no available data on ERLEADA use in pregnant women to inform a drug-associated risk. In an animal reproduction study, oral administration of apalutamide to pregnant rats during and after organogenesis resulted in fetal abnormalities and embryo-fetal lethality at maternal exposures ≥ 2 times the human clinical exposure (AUC) at the recommended dose.

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Males

Based on the mechanism of action and findings in an animal reproduction study, advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 3 months after the last dose of ERLEADA.

Infertility

Males

Based on animal studies, ERLEADA may impair fertility in males of reproductive potential.

出典：米国の添付文書(2024年10月時点)

欧州における添付文書の記載は以下のとおりである。

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Contraception in males and females

It is not known whether apalutamide or its metabolites are present in semen. Erleada may be harmful to a developing foetus. For patients having sex with female partners of reproductive potential, a condom should be used along with another highly effective contraceptive method during treatment and for 3 months after the last dose of Erleada.

Pregnancy

Erleada is contraindicated in women who are or may become pregnant. Based on an animal reproductive study and its mechanism of action, Erleada may cause foetal harm and loss of pregnancy when administered to a pregnant woman. There are no data available from the use of Erleada in pregnant women.

Breast-feeding

It is unknown whether apalutamide/metabolites are excreted in human milk. A risk to the suckling child cannot be excluded. Erleada should not be used during breast-feeding.

Fertility

Based on animal studies, Erleada may decrease fertility in males of reproductive potential.

出典：欧州の添付文書(2024年10月時点)

オーストラリアの分類(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) : D(2024年10月時点)

D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。米国の添付文書では安全性に加えて有効性に関する確立していないことが記載されている。

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臨床試験は実施していない。

米国における添付文書の記載は以下のとおりである。

8.4 Pediatric Use

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

出典：米国の添付文書(2024年10月時点)

欧州における添付文書の記載は以下のとおりである。

4.2 Posology and method of administration

Posology

Paediatric population

There is no relevant use of apalutamide in the paediatric population.

出典：欧州の添付文書(2024年10月時点)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQ&Aについて(その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) 本剤とアップルソース混合時の薬物動態

本剤をアップルソースに混合して投与方法が報告されているが、国内における本剤の用法及び用量として、この投与方法は承認されていない。

本剤とアップルソース混合時の薬物動態(外国人データ)：非盲検無作為化クロスオーバー第I相試験

健康白人男性12名(18～55歳)を対象に、アパルタミド60mg錠4錠を絶食下で単回経口投与し、42～56日のウォッシュアウト期間の後にアップルソースに混合したアパルタミド60mg錠4錠を単回投与*する群と、その逆の順番に投与する群に無作為に1:1で割り付け、バイオアベイラビリティを評価した。その結果、アップルソースに混合して経口投与したとき、 C_{max} 及び AUC_{0-168h} は錠剤の経口投与時と比較してそれぞれ27.6%及び5.2%増加し、 AUC_{0-168h} の幾何平均値の比の90%信頼区間は生物学的同等性の基準内であった。

* 調製法及び服用法：アップルソース120mLにアパルタミド60mg錠4錠を加え、スパチュラで約10秒間軽く混合し、15分後、さらに15分後(開始から30分後)、均一な混合物になるまでかき混ぜる。アップルソース混合液を服用後、その容器を120mLの水ですすいで服用した(必要に応じて50mLの水を追加可)。アップルソース混合液は調製後5分以内に服用することとした。

出典：Yu A, et al.: Clin Pharmacol Drug Dev. 2021; 10: 1375-1384(PMID: 34273257) J112633

<参考>

米国ERLEADA® (apalutamide) tablets, for oral useの添付文書の2.3 Alternate Method of Administration、12.3 Pharmacokinetics、17 PATIENT COUNSELING INFORMATIONに、本剤を砕かないでアップルソースに混合する方法及び薬物動態に関する記述がある。

2) 本剤とアップルソース／ヨーグルト／オレンジジュース／緑茶との混合時の安定性

アパルタミド240mg(60mg錠×4)をアップルソース(50、200g)／ヨーグルト(50、200g)／オレンジジュース(50、200mL)／緑茶(50、200mL)とそれぞれ混合し*、室温で3、6時間保存後のアパルタミドの含量を、超高速液体クロマトグラフィーにより測定した。安定性試験結果の概要を以下に示す。

* 調製法：溶媒にアパルタミド60mg錠4錠を加え、スパチュラで約10秒間軽く混合し、15分後、さらに15分後(開始から30分後)、均一な混合物になるまでかき混ぜる。

① 含量

本剤をアップルソース(50、200g)／ヨーグルト(50、200g)／オレンジジュース(50、200mL)／緑茶(50、200mL)と混合したサンプルを室温で保存した場合、3、6時間後のアパルタミドの含量は、85.0%～115.0%の基準内に収まった(アップルソース：99.0%～106.6%、ヨーグルト：95.0%～100.7%、オレンジジュース：99.0%～101.7%、緑茶：100.0%～101.9%)。全てのサンプルにおいて、不純物の増加傾向は認められなかった。

②外観

本剤をアップルソース(50, 200g)/ヨーグルト(50, 200g)/オレンジジュース(50, 200mL)/緑茶(50, 200mL)と混合し室温で6時間保存した場合、全てのサンプルにおいて注目すべき変化は認められなかった。

アップルソースは橙色から黄色、オレンジジュースは橙色から黄橙色、緑茶は黄褐色から微黄色へと、いずれも混合後に明るい色調となった。ヨーグルトの外観は、白色から混合後に微黄色へと変化した。

出典：Yu A, et al.: Clin Pharmacol Drug Dev. 2021; 10: 1375-1384(PMID: 34273257) J112633

3) 本剤とアップルソース/ヨーグルト/オレンジジュース/緑茶との混合時の溶出性

アパルタミド60mgを室温(15~25°C)にて水5mLに分散させた後、アップルソース(7.5g)/ヨーグルト(7.5g)/オレンジジュース(7.5mL)/緑茶(7.5mL)を添加した場合と添加しない場合の、0.25%w/vラウリル硫酸ナトリウムを含む0.05Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH 4.5)900mL中でのアパルタミドの溶出性を比較した(パドル法、75rpm、60分)。

その結果、溶出率平均値(n=12)は、アップルソース添加時98(97~101)%,ヨーグルト添加時94(92~96)%,オレンジジュース添加時99(97~100)%,緑茶添加時99(97~100)%,未添加時97(95~99)%であった。f₂関数の値はアップルソース添加時63、ヨーグルト添加時81、オレンジジュース添加時74、緑茶添加時71であり、いずれも基準値(f₂: 50~100)を満たした。

出典：社内資料：アパルタミドフィルムコーティング錠60mgの飲食物との混合時の溶出性試験

4) 本剤の経鼻胃栄養(NG)チューブとの適合性試験

①NGチューブの通過性と通過後の溶液の品質評価

アーリーダ錠60mgを4錠シリンジに入れ、室温の水20mLを加えて少なくとも10分間静置後、1分間振り混ぜて懸濁液を調製した。この懸濁液を、ポリ塩化ビニル(PVC)、シリコン及びポリウレタン(PUR)製の3種類の8Fr.(フレンチ)のNGチューブに注入し、通過性を観察した。さらに、空のシリンジに水10mLを加えて少なくとも1分間振り混ぜた後、NGチューブに注入して洗浄することを2回繰り返し、NGチューブを通過した全溶液を回収して超高速液体クロマトグラフィーにより含量及び純度を測定した。

その結果、3種類いずれのNGチューブでも問題なく通過し、チューブ内での目詰まり及び物理的吸着は観察されなかった。また、10mL×2回の水でNGチューブを洗浄した時、経管後の全溶液中のアパルタミド含量及び純度は規格に適合した。

②懸濁液の安定性(調製1時間後の懸濁液のNGチューブ通過性と通過後の溶液の品質評価)

アーリーダ錠60mgを4錠シリンジに入れ、室温の水20mLを加えて少なくとも10分間静置後、1分間振り混ぜて懸濁液を調製した。この懸濁液をさらに1時間室温で静置した後、1分間振り混ぜてからポリ塩化ビニル(PVC)製の8Fr.のNGチューブに注入し、通過性を観察した。さらに、空のシリンジに水10mLを加えて1分間振り混ぜた後、NGチューブに注入して洗浄することを2回繰り返し、NGチューブを通過した全溶液を回収して超高速液体クロマトグラフィーにより含量及び純度を測定した。

その結果、問題なくNGチューブを通過し、チューブ内での目詰まり及び物理的吸着は観察されなかった。また、10mL×2回の水でNGチューブを洗浄した時、経管後の全溶液中のアパルタミド含量及び純度は、上記①の調製直後の懸濁液を注入した場合と変化はなく、規格に適合した。

出典：社内資料：アパルタミドフィルムコート錠60mgの経鼻胃管チューブ適合性試験報告書及び実施計画書

2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

- ・医療従事者向け資料：痙攣発作 安全の手引き
- ・医療従事者向け資料：アーリーダ錠60mg 適正使用に関するお願い-間質性肺疾患のリスクについて
- ・患者向け資料：アーリーダ錠を服用される患者さんご家族の皆様へ-アーリーダ錠を服用するときの注意事項-
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291059>

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

ヤンセンファーマ株式会社 医薬品情報サイト：<https://www.janssenpro.jp>

