

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2013に準拠して作成[一部2018(2019年更新版)に準拠]

前立腺癌治療剤(CYP17阻害剤)

ザイティガ[®]錠 250mg
500mgZytiga[®] tablets

剤形	フィルムコーティング錠		
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品* *注意—医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	ザイティガ錠250mg: 1錠中アビラテロン酢酸エステル250mgを含有 ザイティガ錠500mg: 1錠中アビラテロン酢酸エステル500mgを含有		
一般名	和名:アビラテロン酢酸エステル(JAN) 洋名:Abiraterone Acetate(JAN)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		250mg	500mg
	製造販売承認年月日	2014年7月4日	2023年1月23日
	薬価基準収載年月日	2014年9月2日	2023年6月16日
	販売開始年月日	2014年9月2日	2023年6月19日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:ヤンセンファーマ株式会社		
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2023年10月改訂(第4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。



IF利用の手引きの概要 –日本病院薬剤師会–

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を保完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめらる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。

しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

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・製剤学的特性	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	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	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	25
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	25
2. 薬理作用	25
VII. 薬物動態に関する項目	29
1. 血中濃度の推移・測定法	29
2. 薬物速度論的パラメータ	34
3. 吸収	35
4. 分布	35
5. 代謝	37
6. 排泄	39
7. トランスポーターに関する情報	39
8. 透析等による除去率	39

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	40
1. 警告内容とその理由	40
2. 禁忌内容とその理由	40
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	40
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	40
5. 重要な基本的注意とその理由	41
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	41
7. 相互作用	43
8. 副作用	44
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	52
10. 過量投与	52
11. 適用上の注意	53
12. その他の注意	53
IX. 非臨床試験に関する項目	54
1. 薬理試験	54
2. 毒性試験	55
X. 管理的事項に関する項目	58
1. 規制区分	58
2. 有効期間	58
3. 貯法・保存条件	58
4. 薬剤取扱い上の注意点	58
5. 承認条件等	58
6. 包装	58
7. 容器の材質	58
8. 同一成分・同効薬	58
9. 国際誕生年月日	59
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	59
11. 薬価基準収載年月日	59
12. 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	59
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	59
14. 再審査期間	59
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	59
16. 各種コード	59
17. 保険給付上の注意	60
XI. 文献	61
1. 引用文献	61
2. その他の参考文献	62
XII. 参考資料	63
1. 主な外国での発売状況	63
2. 海外における臨床支援情報	64
XIII. 備考	66
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	66
2. その他の関連資料	66

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ザイティガ®(一般名 アピラテロン酢酸エステル:以下、本剤)は、経口投与後、活性体であるアピラテロンに速やかに加水分解され、 17α -hydroxylase/ $C_{17,20}$ -lyase(CYP17)を不可逆的かつ選択的に阻害する。CYP17は、精巣、副腎及び前立腺腫瘍組織内に発現しており、プレグネロン又はプロゲステロンから、テストステロン前駆体であるデヒドロエピアンドロステロン又はアンドロステンジオンへの変換を触媒する酵素である。本剤はこのCYP17を阻害することにより、精巣、副腎及び前立腺腫瘍組織内におけるアンドロゲン合成を阻害する。

本剤は、米国で2011年4月、欧州で2011年9月に化学療法歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌(以下、mCRPC: metastatic castration-resistant prostate cancer)の治療薬として承認され、2012年12月には米国及び欧州で化学療法歴のないmCRPCの治療薬として承認された。

国内では、国内第I相試験(JPN-102試験)、化学療法歴のないmCRPCを対象とした国内第II相試験(JPN-201試験)、化学療法歴を有するmCRPCを対象とした国内第II相試験(JPN-202試験)と海外臨床試験データに基づき製造販売承認申請を行い、2014年7月、「去勢抵抗性前立腺癌」の効能又は効果にて承認された。

2023年9月には「去勢抵抗性前立腺癌」の効能又は効果に関して、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハマまでのいずれにも該当しない、との再審査結果を得た。

また、本剤は欧州で2017年11月にハイリスクの予後因子を有する内分泌療法未治療の前立腺癌の治療薬として承認され、米国では2018年2月にハイリスクの転移性去勢感受性前立腺癌の治療薬として承認された。

国内では、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する*前立腺癌を対象とした、日本を含む国際共同第III相試験(PCR3011試験)のデータに基づき製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2018年2月、「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」の効能又は効果にて追加承認された。

本剤は2024年4月時点で、100以上の国と地域で承認されている。

なお、本剤は当初250mg錠(素錠)として上市され、その後、粉の発生を抑制し、嚥下を容易にすることを目的とし、250mg錠(素錠)と生物学的に同等なフィルムコーティング錠(250mg、500mg)が開発された。国内では、250mg錠について、2016年12月に素錠からフィルムコーティング錠への製剤処方の変更に係る製造販売承認事項一部変更承認を取得した。500mg錠は、薬剤の服用に対する負担を低減させるために、有効成分の含量を250mgから500mgに増やした製剤であり、米国、欧州を含む約80の国又は地域で承認されている(2022年10月時点)。欧州では2016年11月に、米国では2017年4月に承認されており、国内では2023年1月に承認された。

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

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 生体内で速やかにアピラテロンへ加水分解され、 17α -hydroxylase/ $C_{17,20}$ -lyase(CYP17)活性を不可逆的かつ選択的に阻害した(*in vitro*)。
CYP17の選択的阻害作用を介して、精巣、副腎及び前立腺腫瘍組織内におけるアンドロゲン合成を阻害した。(P25～26)
2. ヒトのCRPC細胞株を異種移植したマウスモデルにおいて、抗腫瘍効果を示した(マウス)。
ヒトCRPC患者由来の腫瘍組織片を移植した去勢マウスにおいて、腫瘍内のテストステロン及びジヒドロテストステロン含量の低下、腫瘍の増殖抑制、無増悪生存期間の延長が認められた。(P28)
3. 化学療法歴のない転移性CRPCに対し、有効性を示した。
海外第Ⅲ相試験(COU-AA-302試験)において、画像判定による無増悪生存期間(rPFS)及び全生存期間(OS)について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された[rPFS中央値 未到達(1回目の解析時)、ハザード比 0.425、95%信頼区間(CI): 0.347～0.522、 $p < 0.0001$ 、ランダム化の層別因子により調整したログランク検定; OS中央値34.7ヵ月(最終解析時)、ハザード比 0.81、95%CI: 0.70～0.93、 $p = 0.0033$ 、ランダム化の層別因子により調整したログランク検定、いずれも検証的解析結果]。(P16～19)
層別因子: ECOG PS(0又は1)
国内第Ⅱ相試験(JPN-201試験)においては、PSAWG基準に基づく治療開始後12週時のPSA奏効率は60.4%を示した。(P14)
4. 化学療法歴を有する転移性CRPCに対し、有効性を示した。
海外第Ⅲ相試験(COU-AA-301試験)において、OSについて本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された[OS中央値14.8ヵ月(中間解析時)、ハザード比 0.646、95%CI: 0.543～0.768、 $p < 0.0001$ 、ランダム化の層別因子により調整したログランク検定、検証的解析結果]。(P19～21)
層別因子: ECOG PS(0, 1又は2)、疼痛スコア(0～3[疼痛なし]又は4～10[疼痛あり])、化学療法による前治療レジメン数(1又は2)、進行の種類(PSA増悪のみ又は画像判定に基づく増悪[PSA増悪の有無は問わない])
国内第Ⅱ相試験(JPN-202試験)においては、PSAWG基準に基づく治療開始後12週時のPSA奏効率は28.3%を示した。(P14)
5. 内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する*前立腺癌に対し、有効性を示した。
日本を含む国際共同第Ⅲ相試験(PCR3011試験)において、OS及びrPFSについて本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された(OS中央値 未到達、ハザード比 0.621、95%CI: 0.509～0.756、 $p < 0.0001$ 、ランダム化の層別因子により調整したログランク検定; rPFS中央値33.02ヵ月、ハザード比 0.466、95%CI: 0.394～0.550、 $p < 0.0001$ 、ランダム化の層別因子により調整したログランク検定、いずれも検証的解析結果)。(P21～23)
層別因子: ECOG PS(0, 1又は2)、内臓転移の有無(あり又はなし)
* 3つの予後因子((1)Gleasonスコアが8以上、(2)骨スキャンで3ヵ所以上の骨病変あり、(3)内臓転移あり(リンパ節転移を除く))のうち、2つ以上を有する。
6. 重大な副作用として心障害、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、低カリウム血症、血小板減少、横紋筋融解症が報告されている。
また、主な副作用(頻度5%以上)として高血圧、悪心、便秘、下痢、疲労、末梢性浮腫、ほてりが報告されている。
電子添文の副作用及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ザイティガ[®]錠250mg、ザイティガ[®]錠500mg

(2)洋名

ZYTIGA[®] tablets

(3)名称の由来

特になし

2. 一般名

(1)和名(命名法)

アビラテロン酢酸エステル(JAN)

(2)洋名(命名法)

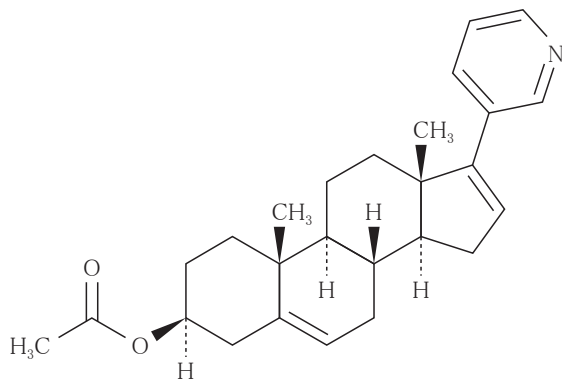
Abiraterone Acetate(JAN)

abiraterone(INN)

(3)ステム

抗アンドロゲン剤：-terone

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₆H₃₃NO₂

分子量：391.55

5. 化学名(命名法)

17-(Pyridin-3-yl)androsta-5,16-dien-3β-yl acetate(IUPAC)

酢酸17-(ピリジン-3-イル)アンドロスタ-5,16-ジエン-3β-イル(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：JNJ-212082

略号：R102164

7. CAS登録番号

154229-18-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

溶解性(20℃) : ジクロロメタン >300mg/mL
酢酸エチル 98mg/mL
エタノール 52mg/mL
水 <0.01mg/mL

(3) 吸湿性

非吸湿性

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 : 147~148℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa(0.15mol/L塩化カリウム溶液) : 5.19

(6) 分配係数

Log P=5.12(1-オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

旋光性あり

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	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	24ヵ月	二重の低密度ポリエチレン袋	規格内
加速試験	40℃/75%RH	6ヵ月	二重の低密度ポリエチレン袋	規格内
苛酷試験(光)	曝光	8時間	二重の低密度ポリエチレン袋	規格内

試験項目 : 性状、類縁物質、水分、含量

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー


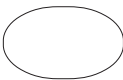
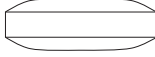
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：錠剤

外観及び性状：〈ザイティガ[®]錠250mg〉ピンク色のフィルムコーティング錠
 〈ザイティガ[®]錠500mg〉紫色のフィルムコーティング錠

販売名		ザイティガ [®] 錠250mg	ザイティガ [®] 錠500mg
色・剤形		ピンク色のフィルムコーティング錠	紫色のフィルムコーティング錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	長径(mm)	16.0	20.0
	短径(mm)	9.6	10.0
	厚さ(mm)	6.3	6.9
	重量(g)	0.736	1.15

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ザイティガ[®]錠250mg：AA250

ザイティガ[®]錠500mg：AA500

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

ザイティガ[®]錠250mg：1錠中アピラテロン酢酸エステルを250mg含有

ザイティガ[®]錠500mg：1錠中アピラテロン酢酸エステルを500mg含有

(2) 添加物

ザイティガ[®]錠250mg：

乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄

ザイティガ[®]錠500mg：

乳糖水和物、ケイ酸処理結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三二酸化鉄、黒酸化鉄

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

ザイティガ[®]錠250mgの安定性⁶⁰⁾

試験名	保存条件	期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	36ヵ月	PTP包装 ^{*1}	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6ヵ月	PTP包装 ^{*1}	規格内
苛酷試験(光)	曝光 ^{*2}		無包装	規格内
			遮光	規格内

試験項目(規格及び試験方法に設定した項目のみ記載): 性状、分解生成物、溶出性、含量

*1 ポリ塩化ビニリデン/ポリエチレン/ポリ塩化ビニル ラミネートフィルム及びアルミニウム箔

*2 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/m²以上

ザイティガ[®]錠500mgの安定性⁶¹⁾

試験名	保存条件	期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	36ヵ月	PTP包装 ^{*1}	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6ヵ月	PTP包装 ^{*1}	規格内
苛酷試験(光)	曝光 ^{*2}		PTP包装 ^{*1}	規格内

試験項目(規格及び試験方法に設定した項目のみ記載): 性状、分解生成物、溶出性、含量

*1 ポリ塩化ビニリデン/ポリエチレン/ポリ塩化ビニル ラミネートフィルム及びアルミニウム箔

*2 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/m²以上

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

(方法)ザイティガ[®]錠250mg: 回転バスケット法、ザイティガ[®]錠500mg: パドル法

(規格)ザイティガ[®]錠250mg、同500mg: Q値 85%(30分間)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

分解生成物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 去勢抵抗性前立腺癌
- 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

(解説)

<作用機序>

アビラテロン酢酸エステルは生体内で速やかにアビラテロンへ加水分解され、アンドロゲン合成酵素である17 α -hydroxylase/C_{17, 20}-lyase(CYP17)活性を阻害する。

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

- 去勢抵抗性前立腺癌

<臨床成績>

海外第Ⅲ相試験(COU-AA-301試験^{1),2)})

2レジメン以内で、かつ少なくとも1つはドセタキセル水和物による化学療法歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌(以下、mCRPC)患者に対して、本剤1,000mg+プレドニゾン^{注1)}10mgの併用療法群(以下、本剤群)は、プラセボ+プレドニゾン10mgの併用療法群(以下、プラセボ群)よりも優れた効果を示した。

主要評価項目である全生存期間(以下、OS)の中間解析(目標イベント数である797イベントの69%のイベントが発生した時点)において、プラセボ群で10.9ヵ月に対して本剤群では14.8ヵ月であり、有意な改善が認められた[ハザード比(以下、HR) 0.646、 $p < 0.0001$ 、検証的解析結果]。

副次評価項目[前立腺特異抗原(以下、PSA)無増悪期間、画像判定に基づく無増悪生存期間(以下、rPFS)及びPSA奏効率]においても、プラセボ群に比べて本剤群で有意な改善が認められた。

海外第Ⅲ相試験(COU-AA-302試験^{3),4)})

無症候性又は軽度の症状^{注2)}を有する化学療法未治療のmCRPC患者^{注3)}に対して、本剤1,000mg+プレドニゾン^{注1)}10mgの併用療法群(以下、本剤群)は、プラセボ+プレドニゾン10mgの併用療法群(以下、プラセボ群)よりも優れた効果を示した。2つの主要評価項目のうちの1つであるrPFSにおいて、プラセボ群に比べて本剤群で有意な改善が認められた(HR 0.425、 $p < 0.0001$ 、検証的解析結果)。もう1つの主要評価項目であるOSの中間解析(目標イベント数である773イベントの43%のイベントが発生した時点)では、事前に規定した有意水準を下回らなかったものの、プラセボ群に比べて本剤群で死亡のリスクが25%低下した(HR 0.752、 $p = 0.0097$)。また、副次評価項目(PSA無増悪期間、化学療法開始までの期間、オピオイド使用までの期間及びECOG PSの1段階以上の悪化までの期間)においても、プラセボ群に比べて本剤群で有意な改善が認められた。

国内第Ⅱ相試験(JPN-201試験^{5),6)})

化学療法歴のないmCRPC患者を対象とし、本剤1,000mg+プレドニゾン10mgを投与したときの12週時のPSA奏効率(PSA値がベースラインから50%以上低下し、その時点から4週間以降の測定においてもPSA値の50%以上低下が確認された患者の割合)は60.4%[29/48例、90%信頼区間(以下、CI): 47.5~72.3%]であり、CI下限値は有効性の閾値とした35%を上回った。

国内第Ⅱ相試験(JPN-202試験^{7),8)})

ドセタキセル水和物による化学療法歴を有するmCRPC患者を対象とし、本剤1,000mg+プレドニゾン10mgを投与したときの12週時のPSA奏効率は28.3%(13/46例、90%CI: 17.6~41.1%)であり、CI下限値は有効性の閾値とした20%を下回った。

注1) 国内未承認

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

注3) 肝臓等の実質臓器への転移を有する患者は除外された。

○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

<臨床成績>

国際共同第Ⅲ相試験(PCR3011試験^{9),10)})

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

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

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

注3) 国内未承認

注4) 本剤のプラセボ及びプレドニゾンのプラセボを投与した。

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

5. 効能又は効果に関連する注意

ハイリスクの予後因子を有する患者の定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.5参照]

(解説)

適応患者の選択にあたっては、電子添文の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。

2. 用法及び用量

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

(解説)

○去勢抵抗性前立腺癌

本剤1,000mgを投与した海外第Ⅲ相試験(COU-AA-301試験^{1),2),11)}及びCOU-AA-302試験^{3),4),12)}では、プラセボ群に比べて、本剤群でrPFS、PSA無増悪期間、OS及びPSA奏効率などにおいて優れた効果が認められた。

国内第Ⅰ相試験の化学療法未治療のCRPC患者を対象としたJPN-102試験^{13),14)}において、本剤とプレドニゾンを併用投与した際の安全性及びPDを検討した。1サイクルを28日間として、コホート1(250mg群)及びコホート2(500mg群)では、海外の承認用法である食事の1時間以上前又は食後2時間以降に本剤を投与し、コホート3[1,000(-1hr)mg群]では本剤1,000mgを朝食1時間以上前に投与し、コホート4[1,000(+2hr)mg群]では本剤1,000mgを食後2時間以降に投与した。いずれのコホートでも、サイクル1の8日目以降は、プレドニゾン5mgを1日2回併用した。

推奨用量検討期間に認められた用量制限毒性は、250mg群1例(肝機能異常)、500mg群1例(肝機能異常)、1,000(+2hr)mg群1例(高アミラーゼ血症)に認められ、1,000(-1hr)mg群では認められなかった。また、投与8日目の血清中コルチコステロン濃度の平均値及びベースラインからの変化量の平均値は、250mg群及び500mg群に比べて1,000mg群で高く、血清中コルチコステロン濃度のベースラインからの変化量の平均値は、1,000(-1hr)mg群と1,000(+2hr)mg群で顕著な差は認められなかった。

以上の結果を踏まえ、海外の承認用量である1,000mgを本邦における本剤の推奨用量とした。また、国内第Ⅱ相試験(JPN-201試験^{5),6)}及びJPN-202試験^{7),8)}の結果から、本剤1,000mgをプレドニゾンと併用投与した際に日本人CRPC患者においても海外と同様の効果が期待できると考えられた。

国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験ともに、本剤の用法及び用量に示した方法で本剤は投与され、その有効性が示され、忍容性及び安全性に大きな問題はないことが確認された。

○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

本剤は、去勢抵抗性前立腺癌に対して「プレドニゾロンとの併用において、通常、成人にはアピラテロン酢酸エステルとして1日1回1,000mgを空腹時に経口投与する」を用法及び用量として承認されている。

また、高リスクの限局性前立腺癌患者を対象とした2つのランダム化第Ⅱ相試験(本剤1日1回1,000mg及びプレドニゾン^{注1)}1日1回5mg)の成績から、性腺以外でのアンドロゲン合成を阻害することの潜在的な治療上の有用性が示唆されており、去勢抵抗性が発現する前の内分泌療法未治療の前立腺癌患者に対しても、アンドロゲン除去療法に本剤を上乗せすることによりさらなる有効性が期待された。

以上より、国際共同第Ⅲ相試験(PCR3011試験)^{9),10)}では、去勢抵抗性を獲得する前の内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する^{注2)}前立腺癌患者を対象とし、用法及び用量は既承認と同様とした。その結果、アンドロゲン除去療法に本剤及びプレドニゾンを上乗せすることによる有効性が期待され、主要評価項目(OS及びrPFS)及びすべての副次評価項目で臨床的に意義のある良好な結果が示された。

注1) 国内未承認

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

<プレドニゾロンとの併用>

本剤を単剤で反復投与する場合、鉍質コルチコイドが上昇し、高血圧等の事象が発現する可能性が高くなることから、低用量の糖質コルチコイドを併用することとした。

○去勢抵抗性前立腺癌

国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験のいずれにおいても、プレドニゾロン(又はプレドニゾン^{注)})5mgを1日2回併用投与し、本剤の有効性及び安全性を確認したことから、設定した。

○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

国際共同第Ⅲ相試験において、プレドニゾン5mgを1日1回併用投与し、本剤の有効性及び安全性を確認したことから、設定した。

なお、国際共同第Ⅲ相試験においては、鉍質コルチコイド過剰による有害事象が発現した際には、プレドニゾンを5mg/日ずつ増量可能とされていた。

注) 国内未承認

<服用のタイミング>

本剤のバイオアベイラビリティは食事の摂取及び食事の内容の影響を強く受け、食事とともに服用すると全身曝露量が増加するため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けることとした。

また、食事の1時間前から食後2時間までの間に、CRPC又は内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者を対象に本剤を反復投与した際の安全性は確立していない(用法及び用量に関連する注意7.1の解説参照)。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は食事の影響により C_{max} 及びAUCが上昇するため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.2参照]

7.2 プレドニゾロンの投与に際しては、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。[17.1.1-17.1.5参照]

7.3 本剤投与中に肝機能検査値の上昇が認められた場合は、以下の基準を参考に、休薬、減量又は中止すること。[8.2、11.1.2参照]

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

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

(解説)

7.1 食事の内容やタイミングについて検討したCOU-AA-009試験¹⁵⁾及びPCR1005試験¹⁶⁾の結果から、食後投与で空腹時と比べて、アビラテロンの全身曝露量は増加することが確認されている。

<COU-AA-009試験¹⁵⁾>

健康成人(外国人)に本剤1,000mgを食後(低脂肪食又は高脂肪食)に単回経口投与したとき、絶食時投与と比べ血漿中アビラテロンの C_{max} 及び AUC_{∞} は、それぞれ7倍及び5倍(低脂肪食)、17倍及び10倍(高脂肪食)増加した。いずれの食事条件下でも、重篤な有害事象、有害事象による治験中止例も認められなかった。

<PCR1005試験¹⁶⁾>

日本人及び外国人健康成人男性を対象に本剤を4通りの食事のタイミング下で投与した。食事のタイミングは、空腹時(投与方法A)、食事の1時間前(投与方法B)、食事の2時間後(投与方法C:投与2時間後に食事摂取、投与方法D:投与4時間後に食事摂取)であった。食事は12gの脂肪分を含む中脂肪食とした。その結果、アビラテロンの C_{max} 及び AUC_{∞} は、空腹時(投与方法A)投与と比較して、それぞれ2及び1.6倍(投与方法B)、12及び7.5倍(投与方法C)、10及び7倍(投与方法D)増加した。

有害事象の発現割合は、食事のタイミングによる一定の傾向は認められなかった。また、日本人と外国人で有害事象の発現状況は同程度であった。

7.2 本剤投与によるCYP17阻害によって生じる鉱質コルチコイド濃度上昇の結果として、高血圧、低カリウム血症及び体液貯留を誘発する可能性がある。副腎皮質ステロイド(プレドニゾン)との併用により副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の分泌が抑制されることから、これらの副作用の発現率と重症度が軽減することが分かっている。プレドニゾロンの用量は1回5mgを1日2回(国内臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験における用量)が推奨されるが、患者の状況に応じてプレドニゾロンの添付文書を参照し、プレドニゾロンの用量調節を考慮すること。特に患者が通常と異なるストレスにさらされる場合(手術や感染症の罹患等)は、ストレス状況下に置かれる前後及びその最中にプレドニゾロンの増量を考慮すること。また、プレドニゾロンの投与を中止する必要がある場合には、副腎皮質機能不全を慎重に観察すること。プレドニゾロンの投与中止後に本剤の投与を継続する場合には、鉱質コルチコイド過剰による症状を観察すること。

7.3 本剤投与による肝機能検査値の上昇が報告されている。本剤投与中に検査値の上昇が認められた場合は表を参考に、本剤の投与を調整すること。

7.4 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。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

<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	薬物動態	概要
JPN-101試験 ¹⁷⁾	第I相	健康成人	—	○	○	<国内> 非盲検ランダム化試験
COU-AA-005試験 ¹⁸⁾	第I相	健康成人	—	○	○	<海外> 非盲検ランダム化試験
COU-AA-016試験 ¹⁹⁾	第I相	健康成人	—	○	○	<海外> 非盲検ランダム化試験
PCR1005試験 ¹⁶⁾	第I相	健康成人	—	○	○	<海外> ^{*1} 非盲検ランダム化試験
JPN-102試験 ^{13),14)}	第I相	化学療法歴のない CRPC患者	○	○	○	<国内> 非盲検非ランダム化 用量漸増試験
COU-AA-006試験 ²⁰⁾	第Ib相	mCRPC患者	—	○	○	<海外> 非盲検非ランダム化試験
COU-AA-001/001EXT試験 ²¹⁾	第I/II相	化学療法歴のない CRPC患者	○	○	○ ^{*2}	<海外> 非盲検非ランダム化試験
COU-AA-002試験 ²²⁾	第I/II相	化学療法歴のない CRPC患者 (第II相:mCRPC患者)	○	○	○ ^{*2}	<海外> 非盲検非ランダム化試験
JPN-201試験 ^{5),6)}	第II相	化学療法歴のない mCRPC患者	○	○	○	<国内> 非盲検非ランダム化試験
JPN-202試験 ^{7),8)}	第II相	ドセタキセル水和物を含む 化学療法歴を有する mCRPC患者	○	○	○	<国内> 非盲検非ランダム化試験
COU-AA-004試験 ²³⁾	第II相	ドセタキセル水和物を含む 化学療法歴を有する mCRPC患者	○	○	—	<海外> 非盲検非ランダム化試験
COU-AA-302試験 ^{3),4),12),24)}	第III相	化学療法歴のない mCRPC患者	○	○	○	<海外> 二重盲検ランダム化 プラセボ対照試験
COU-AA-301試験 ^{1),2),11)}	第III相	ドセタキセル水和物を含む 化学療法歴を有する mCRPC患者	○	○	○	<海外> 二重盲検ランダム化 プラセボ対照試験

*1 日本人を含む海外で実施された試験

*2 第I相部分のみを評価の対象とした

○: 評価資料、—: 非検討もしくは評価の対象とせず

<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の承認時>

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
PCR3011試験 ^{9),10)}	第III相	内分泌療法未治療の ハイリスクの 予後因子を有する* 前立腺癌患者	○	○	—	<国際共同> 二重盲検ランダム化 プラセボ対照試験

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

○: 評価資料、—: 非検討もしくは評価の対象とせず

(2)臨床効果

1)海外臨床試験

<第Ⅲ相試験：COU-AA-302試験^{3),4),12),24)}>

無症候性又は軽度の症状^{*1}を有する化学療法歴のないmCRPC患者^{*2}を対象として、ランダム化二重盲検比較試験を実施した(本剤群546例、プラセボ群542例)。1サイクルを28日間として本剤群は本剤1,000mgとプレドニゾン^{*3}10mgを、プラセボ群はプラセボとプレドニゾン10mgを投与し、主要評価項目は、画像判定(中央判定)による無増悪生存期間(rPFS)及び全生存期間(OS)とした。

rPFS(中央値)は、1回目の解析時(独立判定結果)^{*4}においてプラセボ群が8.3ヵ月、本剤群では推定不能、2回目の解析時(治験責任医師等の評価)^{*4}においてプラセボ群が8.25ヵ月、本剤群が16.46ヵ月であり、3回目の解析時(治験責任医師等の評価)^{*4}においてプラセボ群が8.25ヵ月、本剤群が16.46ヵ月であった。

OS(中央値)は、2回目の解析時^{*4}においてプラセボ群が27.2ヵ月、本剤群では推定不能、3回目の解析時^{*4}においてプラセボ群が30.1ヵ月、本剤群が35.3ヵ月、最終解析時^{*4}においてプラセボ群が30.3ヵ月、本剤群が34.7ヵ月であった。

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

*2 肝臓等の実質臓器への転移を有する患者は除外された。

*3 国内未承認

*4 1回目の解析時の投与サイクル数：データなし

2回目の解析時の投与サイクル数の中央値(範囲)：本剤群15.0(1～33)、プラセボ群9.0(1～31)

3回目の解析時の投与サイクル数の中央値(範囲)：本剤群15.0(1～38)、プラセボ群9.0(1～36)

最終解析時の投与サイクル数：データなし

<第Ⅲ相試験：COU-AA-301試験^{1),2),11)}>

1又は2レジメンの化学療法(ドセタキセル水和物を含む)歴を有するmCRPC患者を対象として、ランダム化二重盲検比較試験を実施した(本剤群797例、プラセボ群398例)。1サイクルを28日間として本剤群は本剤1,000mgとプレドニゾン^{*1}10mgを、プラセボ群はプラセボとプレドニゾン10mgを投与し、主要評価項目は全生存期間(OS)とした。

OS(中央値)は、中間解析時^{*2}においてプラセボ群が10.9ヵ月、本剤群が14.8ヵ月であり、最終解析時^{*2}においてプラセボ群が11.2ヵ月、本剤群が15.8ヵ月であった。

*1 国内未承認

*2 中間解析時の投与サイクル数の中央値(範囲)：本剤群8.0(1～21)、プラセボ群4.0(1～21)

最終解析時の投与サイクル数の中央値(範囲)：本剤群8.0(1～28)、プラセボ群4.0(1～27)

2)国内臨床試験

<第Ⅱ相試験：JPN-201試験⁵⁾>

化学療法歴のないmCRPC患者48例を対象にした国内第Ⅱ相試験において、本剤1,000mgとプレドニゾン10mgを投与したときの主要評価項目である12週時のPSA奏効率^{*1}は60.4%(90%CI：47.5～72.3%)であり、CI下限値は有効性の閾値とした35%を上回った。全期間^{*2}のPSA奏効率は60.4%(90%CI：47.5～72.3%)で、PSA奏効に到達したいずれの患者も12週までに奏効が認められた。PSA奏効に到達した29例中3例(10.3%)でPSA増悪が認められ、PSA奏効期間の中央値は推定できなかった。

*1 PSAWG(Prostate-Specific Antigen Working Group)基準²⁵⁾に基づきPSA奏効(PSA値がベースラインから50%以上低下し、その時点から4週間以降の測定でもPSA値の50%以上低下が確認できること)に到達した患者の割合

*2 投与サイクル数の中央値(範囲)：6.0(2～9)

<第Ⅱ相試験：JPN-202試験⁷⁾>

ドセタキセル水和物を含む化学療法歴を有するmCRPC患者46例を対象にした国内第Ⅱ相試験において、本剤1,000mgとプレドニゾン10mgを投与したときの主要評価項目である12週時のPSA奏効率^{*1}は28.3%(90%CI：17.6～41.1%)であり、CI下限値は有効性の閾値とした20%を下回った。全期間^{*2}のPSA奏効率は28.3%(90%CI：17.6～41.1%)で、PSA奏効に到達したいずれの患者も12週までに奏効が認められた。PSA奏効に到達した13例中5例(38.5%)でPSA増悪が認められ、PSA奏効期間の中央値は推定できなかった。

*1 PSAWG基準²⁵⁾に基づきPSA奏効(PSA値がベースラインから50%以上低下し、その時点から4週間以降の測定でもPSA値の50%以上低下が確認できること)に到達した患者の割合

*2 投与サイクル数の中央値(範囲)：6.0(1～9)

3)国際共同臨床試験

<第Ⅲ相試験：PCR3011試験^{9),10)}>

内分泌療法未治療^{*1}のハイリスクの予後因子を有する^{*2}前立腺癌患者を対象として、ランダム化二重盲検比較試験を実施した(本剤群597例、プラセボ群602例、各群35例の日本人を含む)。1サイクルを28日間として本剤群は本剤1,000mgと低用量プレドニゾン^{*3}5mg^{*4}を、プラセボ群は本剤のプラセボ及びプレドニゾンのプラセボを投与し、主要評価項目は、全生存期間(OS)及び画像判定による無増悪生存期間(rPFS)とした。

OS(中央値)は、中間解析時(OSの目標イベント数である852イベントの48%のイベントが発生した時点)においてプラセボ群が34.73ヵ月、本剤群では推定不能であった。

rPFS(中央値)は、解析時(解析イベント数593)においてプラセボ群が14.78ヵ月、本剤群では33.02ヵ月であった。

*1 治験薬投与開始前3ヵ月以内のアンドロゲン除去療法の施行は許容された。

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

*3 国内未承認

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

(3)臨床薬理試験

1)忍容性試験(単回投与試験：JPN-101試験)¹⁷⁾

日本人健康成人男性30例に、本剤250mg、500mg及び1,000mgを単回経口投与した。30例中2例2件(500mg：好酸球数増加、1,000mg：蕁麻疹)で因果関係が否定できない有害事象が報告されたが、重篤な有害事象又は死亡は認められなかった。

注) 本剤の用法及び用量

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

2)忍容性試験(反復投与試験：JPN-102試験)^{13),14)}

日本人CRPC患者27例に、本剤250mg、500mg(食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に投与)並びに1,000mg(朝食1時間以上前に投与)及び1,000mg(朝食後2時間以降に投与)を経口投与した。

投与のタイミングにかかわらず忍容性は良好であり、安全性プロファイルはいずれの用量でも同様であった。DLT(Dose Limiting Toxicity：用量制限毒性)は、250mg群で1例(Grade 3の肝機能異常)、500mg群で1例(Grade 3の肝機能異常)及び1,000mg(食後2時間以降)群で1例(Grade 3の高アミラーゼ血症)に認められた。

重篤な有害事象は7例(肝機能異常が5例、尿路感染、熱性感染症及び白内障が各1例)に認められた。いずれも対処治療等で回復した。

注) 本剤の用法及び用量

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

3)QT/QTc評価試験²⁰⁾

<外国人データ：COU-AA-006試験>

mCRPC患者33例に、本剤1,000mgを1日1回投与し(プレドニゾン^{*5}5mg、1日2回を併用)、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続した。すべての時点におけるQTcF時間のベースライン調整平均変化量の両側90%CIの上限値は10msec(ICH-E14ガイドラインで非抗不整脈薬について規制当局が問題とする閾値)を下回っていた。また、血漿中アビラテロン濃度とQTcF間隔のベースラインからの変化量との間に明らかな関連性は認められなかった。2例でQTcFが30msecを超えるベースラインからの延長を認めたが、いずれも60msec未満であった。

重篤な有害事象は8例(骨痛及び尿路感染が各2例、その他の有害事象は各1例)に認められた。Grade 4の重篤な有害事象は、骨痛、疲労、敗血症及び肺塞栓症の各1例であった。

* 国内未承認

(4) 探索的試験

<外国人データ: COU-AA-001試験(第Ⅱ相部分)>²¹⁾

化学療法歴のないCRPC患者42例に、1サイクルを28日間として本剤(カプセル剤)^{*1}1,000mgを1日1回投与した^{*2}。3サイクル投与後のPSAWG基準²⁵⁾に基づくPSA奏効率は60%であった。

重篤な有害事象は24例^{*3}(低カリウム血症が3例、その他の有害事象は2例以下)に認められた。Grade 4の重篤な有害事象は、敗血症2例、心筋梗塞1例であった。

*1 国内外ともに未承認

*2 本試験では、疾患進行を認めた患者に対してデキサメタゾン(0.5mg/日)又はプレドニゾン(10mg/日)が追加投与された。

*3 用量漸増期の第Ⅰ相部分を含むすべての患者を安全性解析対象集団(54例)とした。

注) 本剤の用法及び用量

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

<外国人データ: COU-AA-002試験(第Ⅱ相部分)>²²⁾

化学療法歴のないmCRPC患者33例に、本剤1,000mgを1日1回投与した(プレドニゾン^{*5}5mg1日2回又はデキサメタゾン0.5mg1日1回を併用)。12週時のPSAWG基準²⁵⁾に基づくPSA奏効率は67%であった。

重篤な有害事象は8例(尿路感染、尿路性敗血症及び血尿が各2例、その他の有害事象は1例)に認められた。Grade 4の重篤な有害事象は、尿路性敗血症1例であった。

* 国内未承認

注) 本剤の用法及び用量

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

<外国人データ: COU-AA-004試験>²³⁾

ドセタキセル水和物を含む化学療法歴を有するmCRPC患者58例に、1サイクルを28±2日間として本剤1,000mgを1日1回投与した(プレドニゾン^{*5}5mg、1日2回を併用)。PSAWG基準²⁵⁾に基づくPSA奏効率は38%であった(投与期間の中央値2.9サイクル)。

Grade 1~4の重篤な有害事象は21例(背部痛及び発熱が各3例)に認められた。Grade 4の重篤な有害事象は、脊髄圧迫2例、陰嚢腫脹1例であった。

* 国内未承認

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

<外国人データ>

第Ⅲ相試験(COU-AA-302試験)^{3),4),12),24)}

試験デザイン	国際共同ランダム化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験 (2回目の解析後、盲検解除)
対象	化学療法歴のないmCRPC患者 1,088例
主な登録基準	・ PSA増悪(PCWG2 ^{*基準} による評価)又は画像判定に基づく増悪(mRECISTによる評価)のいずれかによる前立腺癌の進行が確認されている患者 * PCWG2: Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 ・ アンドロゲン除去療法を施行中(血清中テストステロン値が50ng/dL未満) ・ ECOG PSスコアが0又は1
主な除外基準	・ 過去にCRPCに対する細胞傷害性化学療法又は生物学的治療を受けたことがある患者 ・ 肝臓、内臓又は脳への転移を有する患者 ・ 肝トランスアミナーゼ検査値が異常である患者(AST又はALTが正常上限値の2.5倍未満の場合は許容)

<p>投与方法</p>	<p>患者を本剤とプレドニゾン*の併用療法群(以下、本剤群)又はプラセボとプレドニゾンの併用療法群(以下、プラセボ群)にランダムに割り付けた(本剤群546例、プラセボ群542例)。1サイクルを28日間として、本剤1,000mg(250mg錠を4錠)又はプラセボ錠4錠を1日1回、プレドニゾン(5mg、1日2回投与)と併用投与した。少なくとも本剤投与前2時間及び投与後1時間は食事を摂取しないこととした。投与は疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで継続した。 * 国内未承認</p>																	
<p>主要評価項目 (検証的 解析項目)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・画像判定(CT又はMRI及び骨スキャン)に基づく無増悪生存期間(rPFS)* ・全生存期間(OS) <p>rPFSは、378件のrPFSイベントが生じた後に1回解析(主要解析)することとした。 OSは、必要なイベント数(773件)の約15%(rPFSの主要解析と同時に)、40%及び55%が観察された時点で3回の中間解析を実施し、100%のイベントが観察された後に最終解析を計画した。 * 本試験における画像判定に基づく無増悪生存期間(rPFS)の定義</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>PCWG2基準²⁶⁾に準じた基準(骨スキャン)及びmodified RECIST(CTスキャン)を用い、ランダム化された日から次のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 骨スキャンにより確認された増悪[以下のとおり、骨スキャンで新病変が確認され、その後の2回目の骨スキャンでも確認された場合(画像の独立判定)] <ul style="list-style-type: none"> ・ランダム化から12週間未満に、骨スキャンでベースラインと比較して2つ以上の新病変が認められた場合は、当該骨スキャンから6週間以降の2回目の骨スキャンでさらなる2つ以上の新病変を確認(ベースラインと比較して4つ以上の新病変) ・ランダム化から12週間以降に、骨スキャンでベースラインと比較して2つ以上の新病変が認められた場合は、当該骨スキャンから6週間以降の次の骨スキャンで当該新病変を確認(ベースラインと比較して2つ以上の新病変) Modified RECISTに基づくCT又はMRIにより確認された軟部組織の増悪(画像の独立判定) 死亡(死因を問わない) <p>なお、rPFSの評価には、信頼性及び客観性を向上させるように治験依頼者が改変したPCWG2基準²⁶⁾を用いた。最初の24週間(6サイクル)は腫瘍評価及び骨スキャンの実施頻度を増やし(8週ごとに実施)、また、偽陽性判定による治療の早期中止を回避するため、新病変の確認のための骨スキャンの実施を規定した。更に、バイアスを減らすため、被験者の治療群及び臨床情報を盲検化した状態で、独立した評価者が画像を評価した。</p> </div>																	
<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・癌性疼痛に対するオピオイド使用までの期間 ・細胞傷害性化学療法開始までの期間 ・ECOG PSが1段階以上悪化するまでの期間 ・PSA無増悪期間(PCWG2基準²⁶⁾に基づく) 																	
<p>有効性評価</p>	<p>主要評価項目： <1回目の解析(独立判定結果)*>(検証的解析結果) ・本剤群のrPFSは中央値に達しておらず、プラセボ群のrPFSの中央値は8.28ヵ月であった。 <2回目の解析*> ・OSイベントが発生した患者の割合は、本剤群で26.9%(147/546例)、プラセボ群で34.3%(186/542例)であった。死亡のリスクは、プラセボ群と比較して本剤群で25%低下した(HR 0.752、p=0.0097、層別ログランク検定)。この結果は、O'Brien-Fleming型の有効性境界に基づきあらかじめ規定した統計学的有意水準(0.0008)に達しなかった。本剤群のOSは中央値に達しておらず、プラセボ群のOSの中央値は27.24ヵ月であった。 ・本剤群のrPFSの中央値は、プラセボ群の約2倍であった。この結果は、1回目の中間解析(独立判定結果)の結果と同様であった。 <3回目の解析*> ・OSイベントが発生した患者の割合は、本剤群で36.6%(200/546例)、プラセボ群で43.2%(234/542例)であった。死亡のリスクは、プラセボ群と比較して本剤群で21%低下した(HR 0.792、p=0.0151、層別ログランク検定)。この結果は、O'Brien-Fleming型の有効性境界に基づきあらかじめ規定した統計学的有意水準(0.0035)に達しなかった。本剤群のOSの中央値は35.29ヵ月、プラセボ群では30.13ヵ月であった。 ・本剤群のrPFSの中央値は、プラセボ群の約2倍であった。この結果は、1回目の中間解析(独立判定結果)及び2回目の中間解析(治験責任医師による評価)の結果と同様であった。 <最終解析*>(検証的解析結果) ・本剤群のOSの中央値は34.7ヵ月、プラセボ群では30.3ヵ月であった。</p> <p style="text-align: center;">画像判定に基づく無増悪生存期間(ITT) 2回目の解析後、盲検解除</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th style="text-align: center;">本剤群 n=546</th> <th style="text-align: center;">プラセボ群 n=542</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">1回目の解析</td> <td style="text-align: center;">イベント数(%)</td> <td style="text-align: center;">150(27.5)</td> <td style="text-align: center;">251(46.3)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">中央値(月)(95%CI)</td> <td style="text-align: center;">未到達(11.66~NE)</td> <td style="text-align: center;">8.28(8.12~8.54)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ハザード比(95%CI)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">0.425(0.347~0.522)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">p値^{a)}</td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><0.0001</td> </tr> </tbody> </table>			本剤群 n=546	プラセボ群 n=542	1回目の解析	イベント数(%)	150(27.5)	251(46.3)	中央値(月)(95%CI)	未到達(11.66~NE)	8.28(8.12~8.54)	ハザード比(95%CI)	0.425(0.347~0.522)		p値 ^{a)}	<0.0001	
		本剤群 n=546	プラセボ群 n=542															
1回目の解析	イベント数(%)	150(27.5)	251(46.3)															
	中央値(月)(95%CI)	未到達(11.66~NE)	8.28(8.12~8.54)															
	ハザード比(95%CI)	0.425(0.347~0.522)																
	p値 ^{a)}	<0.0001																

有効性評価	2回目の解析	イベント数(%)	271(49.6)	336(62.0)	
		中央値(月)(95%CI)	16.46(13.80~16.79)	8.25(8.05~9.43)	
		ハザード比(95%CI)	0.530(0.451~0.623)		
		p値 ^{a)}	<0.0001		
	3回目の解析	イベント数(%)	292(53.5)	352(64.9)	
		中央値(月)(95%CI)	16.46(13.77~16.76)	8.25(8.02~9.43)	
		ハザード比(95%CI)	0.525(0.449~0.615)		
		p値 ^{a)}	<0.0001		
	NE: 推定不能				
	a) ランダム化の層別因子(ECOG PS)により調整したログランク検定でのp値				
	全生存期間(ITT) 2回目の解析後、盲検解除				
			本剤群 n=546	プラセボ群 n=542	
2回目の解析	死亡患者数(%)	147(26.9)	186(34.3)		
	中央値(月)(95%CI)	未到達(NE~NE)	27.24(25.95~NE)		
	ハザード比(95%CI)	0.752(0.606~0.934)			
	p値 ^{a)}	0.0097			
3回目の解析	死亡患者数(%)	200(36.6)	234(43.2)		
	中央値(月)(95%CI)	35.29(31.24~35.29)	30.13(27.30~34.10)		
	ハザード比(95%CI)	0.792(0.655~0.956)			
	p値 ^{a)}	0.0151			
最終解析	死亡患者数(%)	354(65)	387(71)		
	中央値(月)(95%CI)	34.7(32.7~36.8)	30.3(28.7~33.3)		
	ハザード比(95%CI)	0.81(0.70~0.93)			
	p値 ^{a)}	0.0033			
NE: 推定不能					
a) ランダム化の層別因子(ECOG PS)により調整したログランク検定でのp値					
副次評価項目:					
<2回目の解析*>					
<ul style="list-style-type: none"> ・癌性疼痛に対するオピオイド使用までの期間 本剤群は中央値に達しておらず、プラセボ群の中央値は23.66ヵ月(95%CI: 20.24~推定不能)であった[HR 0.686(95%CI: 0.566~0.833)、p=0.0001、層別ログランク検定]。 層別因子: ECOG PS₀、Hochberg法を用いて多重性を調整 ・細胞傷害性化学療法開始までの期間 本剤群の中央値は25.17ヵ月(95%CI: 23.26~推定不能)、プラセボ群では16.82ヵ月(95%CI: 14.55~19.38)であった[HR 0.580(95%CI: 0.487~0.691)、p<0.0001、層別ログランク検定]。 層別因子: ECOG PS₀、Hochberg法を用いて多重性を調整 ・ECOG PSが1段階以上悪化するまでの期間 本剤群の中央値は12.29ヵ月(95%CI: 11.33~14.29)、プラセボ群では10.87ヵ月(95%CI: 9.49~11.76)であった[HR 0.821(95%CI: 0.714~0.943)、p=0.0053、層別ログランク検定]。 層別因子: ECOG PS₀、Hochberg法を用いて多重性を調整 ・PSA無増悪期間 本剤群の中央値は11.07ヵ月(95%CI: 8.51~11.24)、プラセボ群では5.55ヵ月(95%CI: 5.39~5.59)であった[HR 0.488(95%CI: 0.420~0.568)、p<0.0001、層別ログランク検定]。 層別因子: ECOG PS₀、Hochberg法を用いて多重性を調整 ・以上すべての項目において、本剤群はプラセボ群に比べて有意に優れており、多重性の調整後も有意であった(すべてp≤0.0053、層別ログランク検定)。 層別因子: ECOG PS₀、Hochberg法を用いて多重性を調整 					

有効性評価	<p><3回目の解析*></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 癌性疼痛に対するオピオイド使用までの期間 本剤群は中央値に達しておらず、プラセボ群の中央値は23.7か月であった[HR 0.71(95%CI: 0.59~0.85)、p=0.0002、層別ログランク検定]。 層別因子: ECOG PS。Hochberg法を用いて多重性を調整 ・ 細胞傷害性化学療法開始までの期間 本剤群の中央値は26.5か月、プラセボ群では16.8か月であった[HR 0.61(95%CI: 0.51~0.72)、p<0.0001、層別ログランク検定]。 層別因子: ECOG PS。Hochberg法を用いて多重性を調整 ・ ECOG PSが1段階以上悪化するまでの期間 本剤群の中央値は12.3か月、プラセボ群では10.9か月であった[HR 0.83(95%CI: 0.72~0.94)、p=0.005、層別ログランク検定]。 層別因子: ECOG PS。Hochberg法を用いて多重性を調整 ・ PSA無増悪期間 本剤群の中央値は11.1か月、プラセボ群では5.6か月であった[HR 0.50(95%CI: 0.43~0.58)、p<0.0001、層別ログランク検定]。 層別因子: ECOG PS。Hochberg法を用いて多重性を調整 <p>その他の項目: 2回目の解析時*において、治療開始後8週時のPSA奏効率は本剤群51.5%、プラセボ群15.9%、16週時のPSA奏効率は本剤群59.2%、プラセボ群20.5%であった。 3回目の解析時*において、PSA奏効率は本剤群68%、プラセボ群29%であった。</p> <p>* 1回目の解析時の投与サイクル数: データなし 2回目の解析時の投与サイクル数の中央値(範囲): 本剤群15.0(1~33)、プラセボ群9.0(1~31) 3回目の解析時の投与サイクル数の中央値(範囲): 本剤群15.0(1~38)、プラセボ群9.0(1~36) 最終解析時の投与サイクル数: データなし</p>
安全性評価	<p><2回目の解析*1></p> <p>本剤群78.2%(424/542例)、プラセボ群76.5%(413/540例)に因果関係が否定できない有害事象が発現した。主な因果関係が否定できない有害事象*2(発現頻度10%以上のGrade 1~4)は、本剤群では疲労(23.2%)、ほてり(17.5%)、末梢性浮腫(14.9%)、低カリウム血症(14.4%)及び高血圧(13.5%)、プラセボ群では疲労(21.7%)、ほてり(13.7%)、筋痙縮(12.8%)、悪心(12.6%)、末梢性浮腫(11.5%)及び低カリウム血症(10.9%)であった。</p> <p>重篤な有害事象の発現割合は、本剤群32.8%、プラセボ群26.3%であった。本剤群で最も発現割合が高かった重篤な有害事象は、血尿(本剤群1.8%、プラセボ群0.7%)であった。重篤な有害事象の多くが、対処治療の実施等で回復した。</p> <p><最終解析*1></p> <p>本剤群100%(541/542例)、プラセボ群97%(524/540例)に有害事象が発現した。両群で認められた特に注目すべき主な有害事象(Grade 3/4)は、本剤群、プラセボ群でそれぞれ心障害(8%、4%)、ALT増加(6%、1%未満)及び高血圧(5%、3%)であった。</p> <p>重篤な有害事象の発現割合は、本剤群38%、プラセボ群27%であった。</p> <p>(MedDRA ver.15.0/CTCAE ver.3.0)</p> <p>*1 2回目の解析時の投与サイクル数の中央値(範囲): 本剤群15.0(1~33)、プラセボ群9.0(1~31) 最終解析時の投与サイクル数: データなし</p> <p>*2 本剤、プレドニゾン又はプラセボのいずれかと因果関係「多分なし」、「可能性小」、「関連あり」と判断された有害事象を集計</p>

<外国人データ>

第Ⅲ相試験(COU-AA-301試験)^{1),2),11)}

試験デザイン	国際共同ランダム化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験 (中間解析後、盲検解除)
対象	ドセタキセル水和物を含む化学療法に不応のmCRPC患者 1,195例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ mCRPCの治療として1又は2レジメンの細胞傷害性化学療法(いずれかの1レジメンにドセタキセル水和物を含む)を受けており、PSA増悪(PSAWG基準²⁵⁾による評価)又は画像判定に基づく軟部組織又は骨における増悪のいずれかによる前立腺癌の進行が確認されている患者 ・ アンドロゲン除去療法を施行中(血清中テストステロン値が50ng/dL未満) ・ ECOG PSスコアが2以下
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝トランスアミナーゼ検査値が異常の患者(AST又はALTが正常上限値の2.5倍未満である場合は許容。ただし、肝転移を有する患者では正常上限値の5倍以下まで許容) ・ 活動性又は症候性のウイルス性肝炎又は慢性肝疾患を有する患者 ・ 臨床的に問題となる心疾患を有する患者

投与方法	<p>本試験は、スクリーニング期(サイクル1のDay 1の前14日以内)、投与期(疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで)、及び追跡調査期(最長5年間にわたって3ヵ月ごとに生存状況を追跡調査)で構成される。患者を、本剤とプレドニゾン*の併用療法群(以下、本剤群)又はプラセボとプレドニゾンの併用療法群(以下、プラセボ群)にランダムに割り付けた(本剤群797例、プラセボ群398例)。投与期に、本剤1,000mg(250mg錠を4錠)又はプラセボ錠4錠を1日1回、プレドニゾン(5mg、1日2回投与)と併用投与した。少なくとも本剤投与前2時間及び投与後1時間は食事を摂取しないこととした。投与は疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで継続した。</p> <p>* 国内未承認</p>																														
主要評価項目 (検証的 解析項目)	<p>全生存期間(OS) 必要なイベント数(797件)の67%が観察された後に中間解析を、100%のイベントが観察された後に最終解析を計画した。</p>																														
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • PSA無増悪期間(PSAWG基準²⁵⁾) • 画像判定に基づく無増悪生存期間(rPFS) • PSA奏効*率(PSAWG基準²⁵⁾) <p>* PSA奏効(PSAWG基準²⁵⁾)の定義</p> <p>PSA値がベースラインから50%以上低下し、その時点から4週間以降の測定でもPSA値の50%以上低下が確認できた場合をPSA奏効とする。</p>																														
有効性評価	<p>主要評価項目： <中間解析*>(検証的解析結果)</p> <ul style="list-style-type: none"> • OSイベントが発生した患者の割合は、本剤群で41.8%(333/797例)、プラセボ群で55.0%(219/398例)であった。死亡のリスクは、プラセボ群と比較して本剤群で35%低下した(HR 0.646、$p < 0.0001$、層別ログランク検定)。この結果は、あらかじめ規定した統計学的有意水準(0.0141)に達した。本剤群のOSの中央値は450.0日(14.8ヵ月)、プラセボ群では332.0日(10.9ヵ月)であり、本剤群では生存期間の中央値が36%延長した。 <p><最終解析*></p> <ul style="list-style-type: none"> • OSイベントが発生した患者の割合は、本剤群で62.9%(501/797例)、プラセボ群で68.8%(274/398例)であった。死亡のリスクは、プラセボ群と比較して本剤群で26%低下した(HR 0.740、$p < 0.0001$、層別ログランク検定)。本剤群のOSの中央値は482.0日(15.8ヵ月)、プラセボ群では341.0日(11.2ヵ月)であり、本剤群では生存期間の中央値が41%延長した。 <p style="text-align: center;">全生存期間(ITT) 中間解析後、盲検解除</p> <table border="1" data-bbox="384 1189 1469 1487"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>本剤群 n=797</th> <th>プラセボ群 n=398</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">中間解析</td> <td>死亡患者数(%)</td> <td>333(41.8)</td> <td>219(55.0)</td> </tr> <tr> <td>中央値(月)</td> <td>14.8</td> <td>10.9</td> </tr> <tr> <td>ハザード比(95%CI)</td> <td colspan="2">0.646(0.543~0.768)</td> </tr> <tr> <td>p値^{a)}</td> <td colspan="2"><0.0001</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">最終解析</td> <td>死亡患者数(%)</td> <td>501(62.9)</td> <td>274(68.8)</td> </tr> <tr> <td>中央値(月)</td> <td>15.8</td> <td>11.2</td> </tr> <tr> <td>ハザード比(95%CI)</td> <td colspan="2">0.740(0.638~0.859)</td> </tr> <tr> <td>p値^{a)}</td> <td colspan="2"><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) ランダム化の層別因子(ECOG PS、疼痛スコア、化学療法による前治療レジメン数、進行の種類)により調整したログランク検定でのp値</p> <p>副次評価項目(中間解析*)：</p> <ul style="list-style-type: none"> • PSA無増悪期間 本剤群の中央値は309.0日(10.2ヵ月)、プラセボ群では200.0日(6.6ヵ月)であり、PSA増悪のリスクはプラセボ群と比較して本剤群で42%低下した(HR 0.580、$p < 0.0001$、層別ログランク検定)。 層別因子：ECOG PS、疼痛スコア、化学療法による前治療レジメン数、進行の種類。Hochberg法を用いて多重性を調整 • rPFS 本剤群の中央値は171.0日(5.6ヵ月)、プラセボ群では110.0日(3.6ヵ月)であり、画像判定に基づく増悪又は死亡のリスクはプラセボ群と比較して本剤群で33%低下した(HR 0.673、$p < 0.0001$、層別ログランク検定)。 層別因子：ECOG PS、疼痛スコア、化学療法による前治療レジメン数、進行の種類。Hochberg法を用いて多重性を調整 • PSA奏効率 本剤群では29.1%(232/797例)、プラセボ群では5.5%(22/398例)であった($p < 0.0001$、χ^2検定)。 また、治療開始後12週時のPSA奏効率は、本剤群27.6%、プラセボ群4.0%であった。 Hochberg法を用いて多重性を調整 <p>* 中間解析時の投与サイクル数の中央値(範囲)：本剤群8.0(1~21)、プラセボ群4.0(1~21) 最終解析時の投与サイクル数の中央値(範囲)：本剤群8.0(1~28)、プラセボ群4.0(1~27)</p>			本剤群 n=797	プラセボ群 n=398	中間解析	死亡患者数(%)	333(41.8)	219(55.0)	中央値(月)	14.8	10.9	ハザード比(95%CI)	0.646(0.543~0.768)		p値 ^{a)}	<0.0001		最終解析	死亡患者数(%)	501(62.9)	274(68.8)	中央値(月)	15.8	11.2	ハザード比(95%CI)	0.740(0.638~0.859)		p値 ^{a)}	<0.0001	
		本剤群 n=797	プラセボ群 n=398																												
中間解析	死亡患者数(%)	333(41.8)	219(55.0)																												
	中央値(月)	14.8	10.9																												
	ハザード比(95%CI)	0.646(0.543~0.768)																													
	p値 ^{a)}	<0.0001																													
最終解析	死亡患者数(%)	501(62.9)	274(68.8)																												
	中央値(月)	15.8	11.2																												
	ハザード比(95%CI)	0.740(0.638~0.859)																													
	p値 ^{a)}	<0.0001																													

安全性評価	<p><中間解析*¹> 本剤群76.4%(604/791例)、プラセボ群76.9%(303/394例)に因果関係が否定できない有害事象が発現した。主な因果関係が否定できない有害事象*²(発現頻度10%以上のGrade 1~4)は、本剤群では疲労(24.8%)、悪心(15.5%)、ほてり(13.8%)、低カリウム血症(13.5%)及び末梢性浮腫(12.6%)、プラセボ群では疲労(24.9%)、悪心(15.7%)、嘔吐(13.2%)、ほてり(11.7%)及び末梢性浮腫(10.2%)であった。 重篤な有害事象の発現割合は、本剤群42.4%、プラセボ群43.7%であった。本剤群で最も発現割合の高かった重篤な有害事象は、貧血(本剤群3.0%、プラセボ群3.6%、以下同順)であった。本剤群でプラセボ群と比べ1%以上発現割合が高かった重篤な有害事象は、肺炎(2.4%、1.3%)、疾患進行(2.1%、0.8%)、尿路感染(2.0%、1.0%)、敗血症(1.5%、0.5%)であった。肺炎、尿路感染及び敗血症の多くは、対処治療等で回復した。</p> <p><最終解析*¹> 本剤群77%(610/791例)、プラセボ群77%(305/394例)に治療に関連した有害事象が発現した。主な治療に関連した有害事象(発現頻度10%以上のGrade 1~4)は、本剤群では疲労(26%)、悪心(17%)、低カリウム血症(14%)、ほてり(14%)、末梢性浮腫(14%)、嘔吐(10%)、プラセボ群では疲労(26%)、悪心(16%)、嘔吐(13%)、ほてり(12%)、末梢性浮腫(11%)であった。 (MedDRA ver.15.0/CTCAE ver.3.0) *1 中間解析時の投与サイクル数の中央値(範囲)：本剤群8.0(1~21)、プラセボ群4.0(1~21) 最終解析時の投与サイクル数の中央値(範囲)：本剤群8.0(1~28)、プラセボ群4.0(1~27) *2 本剤、プレドニゾン又はプラセボのいずれかと因果関係「多分なし」、「可能性小」、「関連あり」と判断された有害事象を集計</p>
-------	---

<国際共同試験(日本人を含む)>

第Ⅲ相試験(PCR3011試験)^{9),10)}

試験デザイン	国際共同ランダム化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験 (1回目の解析後、盲検解除)
対象	内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する* ¹ 前立腺癌患者 1,199例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ハイリスクの予後因子を有する*¹内分泌療法未治療の初発の転移性前立腺癌患者 ・割り付け前の3ヵ月以内に骨スキャン陽性、あるいはCT又はMRIによる診断時に転移巣が確認された患者 ・ECOG PSが0、1又は2
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・過去に転移性前立腺癌に対する化学療法、放射線療法又は外科手術を受けたことがある患者 ・脳への転移を有する患者 ・活動性又は症候性のウイルス性肝炎又は慢性肝疾患を有する患者 ・臨床的に問題となる心疾患を有する患者
投与方法	<p>患者を、本剤とプレドニゾン*の併用療法群(以下、本剤群)又は本剤のプラセボとプレドニゾンのプラセボの併用療法群(以下、プラセボ群)にランダムに割り付けた(本剤群597例、プラセボ群602例。各群35例の日本人を含む)。1サイクルを28日間として、本剤群は本剤1,000mgと低用量プレドニゾン5mgを、プラセボ群は本剤のプラセボ及びプレドニゾンのプラセボを、それぞれ1日1回投与し、いずれの群においてもアンドロゲン除去療法[黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)アゴニスト又は精巣摘出術]を併用した。本剤あるいはプラセボ投与前2時間及び投与後1時間は食事を摂取しないこととした。また、割り付け前の3ヵ月以内にLHRHアゴニスト又はアンタゴニストを開始した、あるいは精巣摘出術を受けた患者は適格とした。同様に、割り付け前の3ヵ月以内であれば抗アンドロゲン剤の投与は開始可能としたが、最長でもサイクル1のDay 1から2週間後までとした。投与は疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで継続した。 * 国内未承認</p>
主要評価項目 (検証的 解析項目)	<ul style="list-style-type: none"> ・全生存期間(OS) ・画像判定に基づく無増悪生存期間(rPFS)* <p>OSについては解析に必要なイベント数(852件)の約50%(画像判定に基づくrPFSの主要解析と同時点)、約65%が観察された時点でそれぞれ1回目の中間解析、2回目の中間解析を実施し、100%のイベントが観察された後に最終解析を計画した。rPFSについては、解析に必要なイベント数(約565件)が観察された後に主要解析を1回実施することとした。 * 本試験における画像判定に基づく無増悪生存期間(rPFS)の定義</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>PCWG2基準²⁰⁾及びRECIST 1.1に基づき判定し、割り付けから画像上の疾患進行又は死因を問わない死亡が発現するまでの期間と定義した。画像上の疾患進行又は死亡が認められない場合には、最終の疾患評価日で打ち切りとした。以下のいずれかに該当する場合を本試験における画像上の疾患進行と定義した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.RECIST 1.1の判定基準に従った、CT又はMRIによって評価された軟部組織病変の疾患進行 2.PCWG2に従った骨スキャンで認められた骨病変の疾患進行。すなわち、ベースラインと比較して2ヵ所以上の骨の新病変が認められた場合を疾患進行と定義した。ただし、サイクル5 Day 1に実施した本剤あるいはプラセボ投与後の初回の骨スキャンで2ヵ所以上の新病変を認めた場合には、6週以上後の骨スキャンによる確定(サイクル5 Day 1と比較して更に2ヵ所以上の新病変の確認)を必要とした。 </div>

副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 前立腺癌に対する化学療法開始までの期間 前立腺癌に対する後治療開始までの期間 疼痛尺度(疼痛の無増悪期間) 骨関連イベントまでの期間 PSA無増悪期間(PCWG2基準²⁶⁾に基づく) 																														
有効性評価	<p>主要評価項目： <1回目の解析^{※2}>(検証的解析結果)</p> <ul style="list-style-type: none"> OSイベントが発生した患者の割合は、本剤群で28.3%(169例)、プラセボ群で39.4%(237例)であった。死亡のリスクは、プラセボ群と比較して本剤群で約38%低下した(HR 0.621、$p < 0.0001$、層別ログランク検定)。本剤群のOSは中央値に達しておらず、プラセボ群では34.73ヵ月であった。 本剤群のrPFSの中央値は33.02ヵ月、プラセボ群では14.78ヵ月であった。 <p style="text-align: center;">全生存期間(ITT)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 35%;">本剤群 n=597</th> <th style="width: 35%;">プラセボ群 n=602</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死亡患者数(%)</td> <td>169(28.3)</td> <td>237(39.4)</td> </tr> <tr> <td>中央値(月)(95%CI)</td> <td>未到達(NE~NE)</td> <td>34.73(33.05~NE)</td> </tr> <tr> <td>ハザード比(95%CI)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">0.621(0.509~0.756)</td> </tr> <tr> <td>p値^{a)}</td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>NE: 推定不能 a) ランダム化の層別因子(ECOG PS、内臓転移の有無)により調整したログランク検定でのp値</p> <p style="text-align: center;">画像判定に基づく無増悪生存期間(ITT)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 35%;">本剤群 n=597</th> <th style="width: 35%;">プラセボ群 n=602</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>イベント数(%)</td> <td>239(40.0)</td> <td>354(58.8)</td> </tr> <tr> <td>中央値(月)(95%CI)</td> <td>33.02(29.57~NE)</td> <td>14.78(14.69~18.27)</td> </tr> <tr> <td>ハザード比(95%CI)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">0.466(0.394~0.550)</td> </tr> <tr> <td>p値^{a)}</td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>NE: 推定不能 a) ランダム化の層別因子(ECOG PS、内臓転移の有無)により調整したログランク検定でのp値</p> <p>日本人集団^{※3}</p> <ul style="list-style-type: none"> OSイベントが発生した患者の割合は、本剤群で8.6%(3例)、プラセボ群で14.3%(5例)であった。本剤群及びプラセボ群のOSの中央値は未到達であった[非層別HR 0.635(95%CI: 0.152~2.659)]。 本剤群のrPFSの中央値は未到達、プラセボ群では22.21ヵ月であった[非層別HR 0.219(95%CI: 0.086~0.560)]。 <p>副次評価項目： <1回目の解析^{※2}></p> <ul style="list-style-type: none"> 前立腺癌に対する化学療法開始までの期間 本剤群は中央値に達しておらず、プラセボ群の中央値は38.90ヵ月(95%CI: 33.35~推定不能)であった[HR 0.443(95%CI: 0.349~0.561)、$p < 0.0001$、層別ログランク検定]。 層別因子: ECOG PS、内臓転移の有無。Hochberg法を用いて多重性を調整 前立腺癌に対する後治療開始までの期間 本剤群は中央値に達しておらず、プラセボ群の中央値は21.55ヵ月(95%CI: 18.79~23.62)であった[HR 0.415(95%CI: 0.346~0.497)、$p < 0.0001$、層別ログランク検定]。 層別因子: ECOG PS、内臓転移の有無。Hochberg法を用いて多重性を調整 疼痛尺度(疼痛の無増悪期間) 本剤群は中央値に達しておらず、プラセボ群の中央値は16.62ヵ月(95%CI: 11.07~23.95)であった[HR 0.695(95%CI: 0.583~0.829)、$p < 0.0001$、層別ログランク検定]。 層別因子: ECOG PS、内臓転移の有無。Hochberg法を用いて多重性を調整 骨関連イベントまでの期間 本剤群、及びプラセボ群は中央値に達していなかった[HR 0.703(95%CI: 0.539~0.916)、$p = 0.0086$、層別ログランク検定]。 層別因子: ECOG PS、内臓転移の有無。Hochberg法を用いて多重性を調整 PSA無増悪期間 本剤群の中央値は33.18ヵ月(95%CI: 27.63~推定不能)、プラセボ群の中央値は7.43ヵ月(95%CI: 7.20~9.20)であった[HR 0.299(95%CI: 0.255~0.352)、$p < 0.0001$、層別ログランク検定]。 層別因子: ECOG PS、内臓転移の有無。Hochberg法を用いて多重性を調整 		本剤群 n=597	プラセボ群 n=602	死亡患者数(%)	169(28.3)	237(39.4)	中央値(月)(95%CI)	未到達(NE~NE)	34.73(33.05~NE)	ハザード比(95%CI)	0.621(0.509~0.756)		p値 ^{a)}	<0.0001			本剤群 n=597	プラセボ群 n=602	イベント数(%)	239(40.0)	354(58.8)	中央値(月)(95%CI)	33.02(29.57~NE)	14.78(14.69~18.27)	ハザード比(95%CI)	0.466(0.394~0.550)		p値 ^{a)}	<0.0001	
	本剤群 n=597	プラセボ群 n=602																													
死亡患者数(%)	169(28.3)	237(39.4)																													
中央値(月)(95%CI)	未到達(NE~NE)	34.73(33.05~NE)																													
ハザード比(95%CI)	0.621(0.509~0.756)																														
p値 ^{a)}	<0.0001																														
	本剤群 n=597	プラセボ群 n=602																													
イベント数(%)	239(40.0)	354(58.8)																													
中央値(月)(95%CI)	33.02(29.57~NE)	14.78(14.69~18.27)																													
ハザード比(95%CI)	0.466(0.394~0.550)																														
p値 ^{a)}	<0.0001																														

安全性評価	<p>1回目の解析^{※2}において、本剤群56.3%(336/597例)、プラセボ群44.7%(269/602例)に因果関係が否定できない有害事象が発現した。主な因果関係が否定できない有害事象[*](発現頻度5%以上)は、本剤群では高血圧(18.4%)、低カリウム血症(13.9%)、ALT増加(11.7%)、AST増加(10.1%)、ほてり(6.9%)、疲労(6.4%)及び高血糖(5.5%)、プラセボ群では高血圧(11.5%)、ALT増加(9.0%)、AST増加(8.1%)、高血糖(6.5%)、ほてり(6.3%)及び疲労(5.5%)であった。</p> <p>重篤な有害事象の発現割合は本剤群27.6%(165/597例)、プラセボ群24.3%(146/602例)であった。主な重篤な有害事象は、本剤群では肺炎(1.8%)、脊髄圧迫(1.7%)、尿閉(1.5%)、尿路感染(1.2%)、血尿(1.0%)及び貧血(1.0%)、プラセボ群では脊髄圧迫(1.8%)、尿閉(1.7%)、背部痛(1.7%)、骨痛(1.0%)及び貧血(1.0%)であった。</p> <p>日本人集団^{※3} 本剤群74.3%(26/35例)、プラセボ群68.6%(24/35例)に因果関係が否定できない有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現割合は本剤群17.1%(6/35例)、プラセボ群8.6%(3/35例)であった。 (MedDRA ver.18.0) [*] 本剤、プレドニゾン又はプラセボのいずれかと因果関係「可能性小」、「可能性大」、又は「ほぼ確実」と評価された有害事象集計</p>
-------	--

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

※2 1回目の解析時の投与サイクル数の中央値(範囲)：本剤群25.0(1~47)、プラセボ群15.0(1~47)

※3 1回目の解析時の投与サイクル数の中央値(範囲)：本剤群33.0(2~47)、プラセボ群19.0(5~43)

3)安全性試験

該当資料なし

4)患者・病態別試験

<化学療法歴のないmCRPC患者での検討>

「V-3-(2)臨床効果 2)国内臨床試験<第II相試験：JPN-201試験>」「V-3-(5)検証的試験 2)比較試験<外国人データ>第III相試験(COU-AA-302試験)」の項を参照のこと。

<化学療法歴を有するmCRPC患者での検討>

「V-3-(2)臨床効果 2)国内臨床試験<第II相試験：JPN-202試験>」「V-3-(5)検証的試験 2)比較試験<外国人データ>第III相試験(COU-AA-301試験)」の項を参照のこと。

<内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者での検討>

「V-3-(2)臨床効果 3)国際共同臨床試験<第III相試験：PCR3011試験>」「V-3-(5)検証的試験 2)比較試験<国際共同試験(日本人を含む)>第III相試験(PCR3011試験)」の項を参照のこと。

(6)治療的使用

1)使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

特定使用成績調査で認められた副作用(再審査終了時：2023年7月)

調査の目的	CRPCの患者を対象に、本剤の長期使用実態下における安全性及び有効性について検討する。
安全性検討事項	①高血圧、低カリウム血症及び体液貯留/浮腫 ②肝毒性 ③心臓障害 ④骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折 ⑤血小板減少 ⑥横紋筋融解症 ⑦肝機能障害患者での使用
有効性に関する検討事項	①有効率(血清中PSA値) ②有効性に影響を与えようと考えられる要因 ③全生存期間(OS)
調査方法	中央登録方式
調査対象	本剤を初めて投与されたCRPC患者
実施期間	2014年9月~2018年9月

実施施設数	141施設
収集症例数	497例
安全性解析対象症例数	492例
有効性解析対象症例数	432例
主な調査結果	<p><安全性> 安全性解析対象症例492例において、副作用発現割合は26.6% (131/492例)であった。器官別大分類別では、発現割合が高い順に、肝胆道系障害8.1% (40/492例)、代謝および栄養障害6.9% (34/492例)、臨床検査2.6% (13/492例)、一般・全身障害および投与部位の状態2.4% (12/492例)、胃腸障害2.2% (11/492例)、皮膚および皮下組織障害1.8% (9/492例)、良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)及び血管障害が各1.6% (8/492例)、血液およびリンパ系障害及び神経系障害が各1.0% (5/492例)等であった。基本語別では、発現割合が高い順に、肝機能異常6.5% (32/492例)、低カリウム血症3.1% (15/492例)、食欲減退2.0% (10/492例)、高血圧1.4% (7/492例)、前立腺癌及び倦怠感が各1.2% (6/492例)、悪心及び肝毒性が各1.0% (5/492例)であった。</p> <p>各安全性検討事項の重篤な副作用の発現割合は「高血圧、低カリウム血症及び体液貯留/浮腫」1.4% (7/492例)、「肝毒性」4.7% (23/492例)、「心臓障害」0.6% (3/492例)、「肝機能障害患者での使用*1」9.1% (1/11例)であり、非重篤な副作用の発現割合は「高血圧、低カリウム血症及び体液貯留/浮腫」3.5% (17/492例)、「肝毒性」4.9% (24/492例)、「心臓障害」0.2% (1/492例)、「肝機能障害患者での使用*1」45.5% (5/11例)であった。「骨粗鬆症及び骨粗鬆症に関連する骨折」、「血小板減少」及び「横紋筋融解症」に関連する副作用は重篤、非重篤ともに認められなかった。</p> <p><有効性> 有効性解析対象症例432例において、PSA奏効率*2は25.5% (110/432例)であった。本剤投与開始後24ヵ月(104週)までの全生存率は68.3% (295/432例)であった。</p> <p>*1 母数は肝機能障害患者(N=11)として副作用発現割合を算出した。 *2 本剤投与開始後12週時点で、血清中PSAが本剤投与開始前と比較し50%以上低下した症例の割合をPSA奏効率とした。</p>

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

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
該当薬剤なし

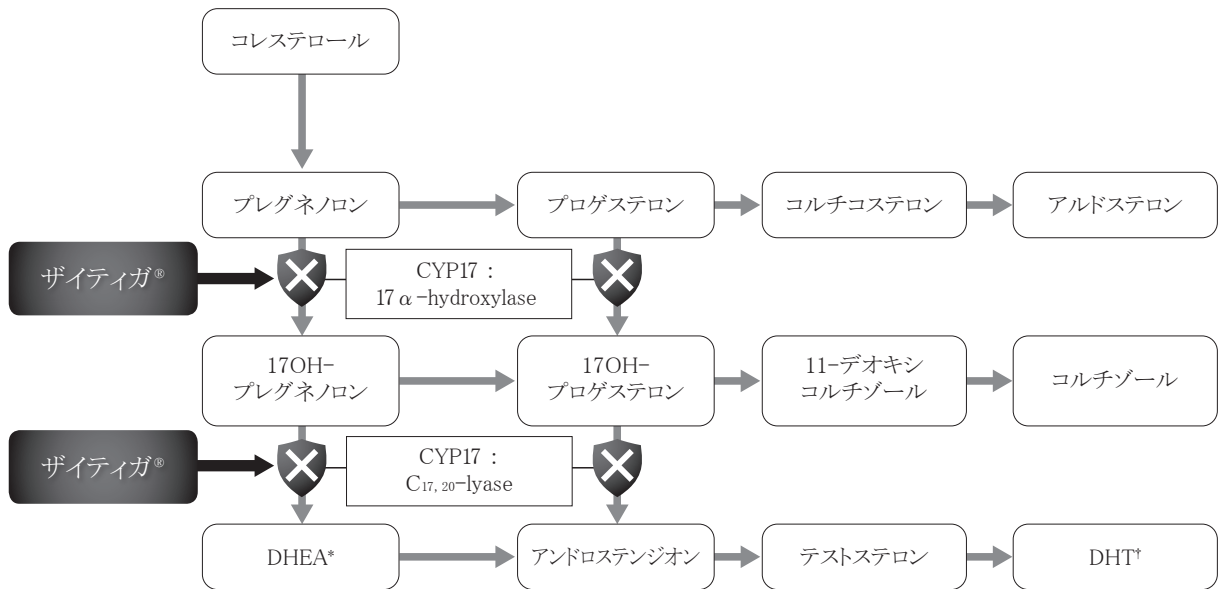
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{27),28)}

本剤は生体内で速やかにアビラテロンへ加水分解され、 17α -hydroxylase/ $C_{17,20}$ -lyase(CYP17)活性を不可逆的かつ選択的に阻害する。

CYP17は、プレグネロン及びprogesteroneからtestosteroneの前駆体であるdehydroepiandrosterone(DHEA)及びandrostenedioneをそれぞれ産生する酵素である。アビラテロンはCYP17活性を阻害し、androgenであるtestosterone及びandrostenedioneの合成を阻害する。

アンドロゲン合成経路における本剤の作用点



* DHEA : デヒドロエピアンドロステロン

† DHT : ジヒドロテストステロン

(2)薬効を裏付ける試験成績

1)ステロイド合成阻害作用

<in vitroにおける検討>²⁹⁾

ヒト副腎皮質由来腫瘍細胞株NCI-H295Rを用いたin vitroでの検討において、アビラテロンはアンドロステンジオン及びテストステロンの合成を3.1nmol/L未満、コルチゾールの合成を3.0nmol/LのIC₅₀値で阻害した。

アビラテロン及びアビラテロンのヒトでの主要代謝物のステロイド合成阻害作用

化合物	IC ₅₀ (nmol/L)				
	アンドロステンジオン 合成阻害	テストステロン 合成阻害	コルチゾール 合成阻害	アルドステロン	
				濃度増加	濃度減少
アビラテロン	3.1未満	3.1未満	3.0	3.1~10 ^{a)}	2,700
アビラテロン 硫酸抱合体	850	730	2,800	312~10,000 ^{a)}	NA
N-オキシドアビラテロン 硫酸抱合体	1,300	2,900	6,200	10~10,000 ^{a)}	NA

a)アルドステロン濃度増加がみられた濃度範囲

NA: 該当なし、平均値(n=3)

2)CYP17阻害作用

<in vitroにおける検討>³⁰⁾

アビラテロンのC_{17,20}-lyase及び17 α -hydroxylase活性に対するIC₅₀値は、それぞれ2.9nmol/L及び4nmol/L、アビラテロン酢酸エステルはそれぞれ17nmol/L及び18nmol/Lであった。また、アビラテロンのアロマトラーゼ活性に対するIC₅₀値は>20 μ mol/L、5 α -リダクターゼ活性に対するIC₅₀値は>50 μ mol/Lであった。

各種ヒト生殖ホルモン合成酵素に対するアビラテロン及びアビラテロン酢酸エステルの阻害作用

化合物	IC ₅₀ 値			
	CYP17(nmol/L)		アロマトラーゼ (μ mol/L)	5 α -リダクターゼ (μ mol/L)
	C _{17,20} -lyase	17 α -hydroxylase		
アビラテロン	2.9	4	>20	>50
アビラテロン酢酸エステル	17	18	未実施	未実施

Potter GA., et al.: J Med Chem., 38, 2463, 1995
Copyright© 1995 American Chemical Society. Adapted with permission.

<in vitroにおける検討>

アビラテロンのCYP17活性に対するIC₅₀値は73nmol/L、アビラテロン酢酸エステルのCYP17活性に対するIC₅₀値は110nmol/Lであった³¹⁾。

また、CYP17活性に対する阻害様式を透析を用いて検討したところ、透析後もCYP17活性は回復せず、アビラテロンによるCYP17活性阻害は不可逆的であることが示された³²⁾。

更にアビラテロンのCYP17活性に対する不可逆的阻害作用を活性炭を用いて検討したところ、アビラテロンによるCYP17活性阻害は、アビラテロン除去後、観察期間の320分まで回復しなかった³¹⁾。

3)アンドロゲン合成阻害作用

＜化学療法歴のないCRPC患者における検討＞²¹⁾

化学療法歴のないCRPC患者を対象に、本剤(カプセル剤)*250mg、500mg、750mg、1,000mg及び2,000mgを投与したときの血清中テストステロン濃度を測定した。その結果、血清中テストステロン濃度は投与前の中央値が7ng/dL(範囲:1~34ng/dL)であったが、投与8日目までにすべての患者で検出限界以下(1ng/dL)となった。

* 国内外ともに未承認

注) 本剤の用法及び用量

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

＜マウスにおける検討＞³³⁾

アビラテロンのマウスにおけるアンドロゲン合成阻害作用の検討において、アビラテロン酢酸エステルを14日間反復腹腔内投与したところ、用量依存的な血漿中テストステロン濃度の低下が認められ、また血漿中黄体形成ホルモン(LH)濃度の増加が認められた。

アビラテロン酢酸エステルのアンドロゲン合成阻害作用

アビラテロン酢酸エステル	テストステロン濃度(nM)	黄体形成ホルモン濃度(ng/mL)
0(無処置:コントロール)	9.8±5.6	0.63±0.16
0(溶媒)	2.5±1.2	0.80±0.09
0.02mmol/kg/日	2.7±0.5	3.4±0.5*
0.1mmol/kg/日	0.2±0.1*	2.55±0.45*
0.5mmol/kg/日	0.1±0.0*	2.25±0.67*

平均値±標準誤差(1群5例)

*p<0.05:溶媒対照群に対して(ANOVA)

＜ラットにおける検討＞³⁴⁾

1群8例以上の雄性Wistarラットにアビラテロン酢酸エステル50mg/kg/日を1日1回3日間反復経口投与し、最終投与後に血漿中テストステロン及びLH濃度を測定した。その結果、アビラテロン酢酸エステルにより血漿中テストステロン濃度の有意な低下(p<0.05、ANOVA)及びLH濃度の有意な増加(p<0.005、ANOVA)が認められた。

＜ラットにおける検討＞³¹⁾

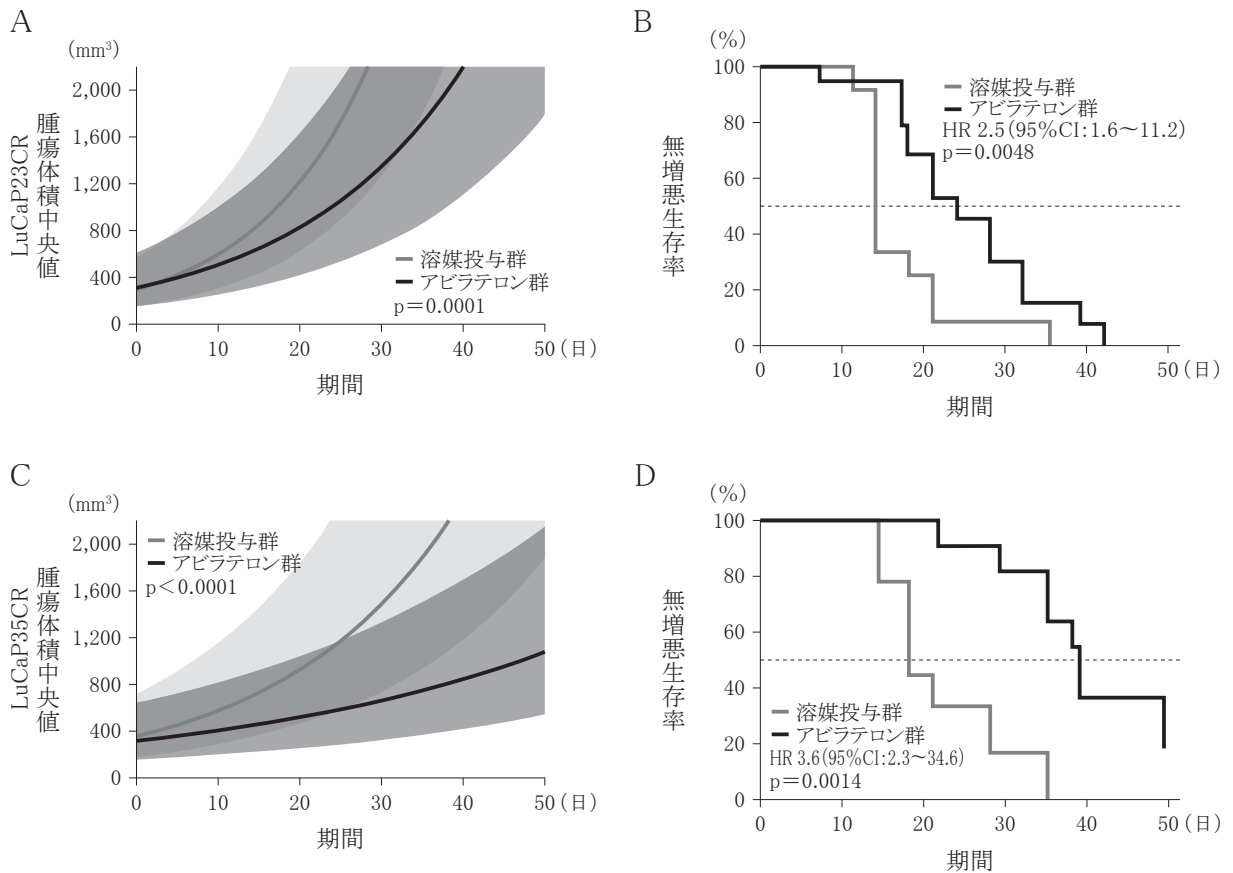
1群6~8例の雄性Sprague-Dawleyラットにアビラテロン酢酸エステル(0.1mmol/kg/日、39.2mg/kg/日に相当)を1日1回14日間反復腹腔内投与し、最終投与後4時間の血漿中テストステロン濃度を測定した。その結果、アビラテロン酢酸エステルにより血漿中テストステロン濃度は約23分の1に低下した。

4) 抗腫瘍効果

＜マウスにおける検討＞³⁵⁾

ヒトCRPC患者由来の腫瘍組織片(LuCaP23CR及びLuCaP35CR)を移植した去勢マウスにおいて、アビラテロン酢酸エステル投与群(以下、アビラテロン群)は溶媒投与群と比較して、LuCaP23CR及びLuCaP35CR移植マウスの腫瘍の増加を有意に抑制した(それぞれ $p=0.0001$ 、 $p<0.0001$ 、Mantel-Haenszel ログランク検定)。またアビラテロン酢酸エステルにより、LuCaP35CR移植マウスの無増悪生存期間(PFS)中央値は17日から39日(HR 3.6、 $p=0.0014$ 、Mantel-Haenszel ログランク検定)、LuCaP23CR移植マウスのPFS中央値は14日から24日(HR 2.5、 $p=0.0048$ 、Mantel-Haenszel ログランク検定)に有意に延長した。更に、アビラテロン群ではLuCaP23CR及びLuCaP35CR移植マウスの腫瘍組織内のテストステロン及びジヒドロテストステロン(DHT)含量の低下が認められた(テストステロン:それぞれ $p<0.0001$ 、 $p=0.002$ 、DHT:それぞれ $p=0.0003$ 、 $p=0.005$ 、いずれも対応のない両側t検定)。

ヒトCRPC患者由来の腫瘍組織片(LuCaP23CR及びLuCaP35CR)移植マウスの腫瘍及びPFSに対するアビラテロン酢酸エステルの作用



A及びC: 線形混合モデルから推定計算した腫瘍体積中央値を表す曲線及びその95%CI

B及びD: 腫瘍体積1,000mm³未満を指標としたPFS(Kaplan-Meier曲線)

p値: Mantel-Haenszel ログランク検定

Translations of any AACR materials into languages other than English are intended solely as a convenience to the non-English-reading public. Translation accuracy is neither guaranteed nor implied. If any questions arise related to the accuracy of the information contained in the translation, please refer to the English version of the AACR journal that is the Version of Record (VoR).

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

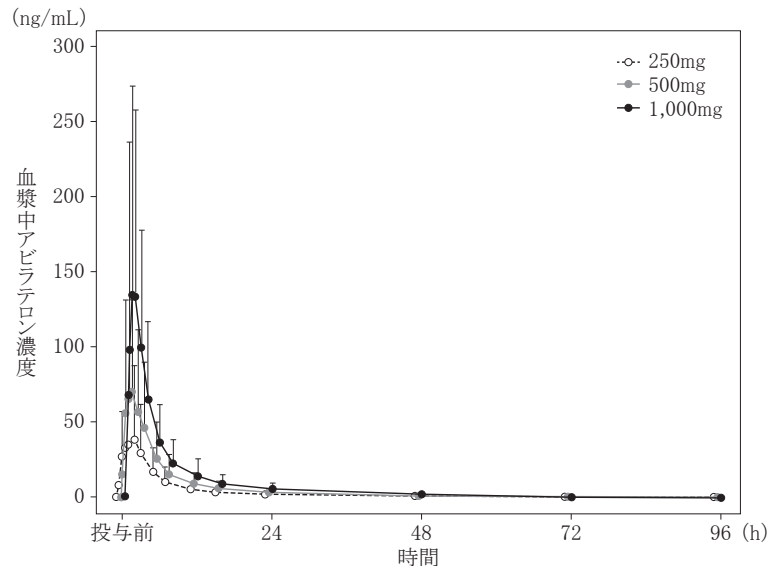
「VII-1-(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与(健康成人)¹⁷⁾

日本人健康成人30例に、本剤250mg、500mg及び1,000mgを絶食下で単回経口投与したとき、血漿中アビラテロン濃度は用量の増加に伴い上昇した。血漿中アビラテロン濃度は投与後1.5～2.0時間(中央値)で最高濃度に達し、14.2～16.6時間(平均値)の消失半減期で消失した。 C_{max} 及び AUC_{∞} は、用量比を若干下回る増加を示した。

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



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

薬物動態パラメータ	250mg n=30	500mg ^{a)} n=30	1,000mg ^{b)} n=30
C_{max} (ng/mL)	53.2(48.6)	90.5(75.0)	172.1(150.4)
AUC_{last} (ng·h/mL)	286(291)	484(435)	810(617)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	294(290)	494(434)	822(616)
t_{max} (h)	2.0[1.0～4.0]	2.0[1.0～4.0]	1.5[1.0～4.0]
$t_{1/2}$ (h)	14.2(5.1)	15.1(6.1)	16.6(6.9)

t_{max} : 中央値[範囲]

a) 本剤250mg錠を2錠投与

b) 本剤250mg錠を4錠投与

注) 本剤の用法及び用量

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

2)反復投与(前立腺癌患者)

①化学療法歴のない前立腺癌患者^{13),14)}

日本人の化学療法歴のない前立腺癌患者27例に、本剤250mg、500mg(食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に投与)並びに1,000mg(食事の1時間以上前に投与)及び1,000mg(食事の2時間以上後に投与)を単剤で反復経口投与したとき、血漿中アビラテロン濃度は用量によらず、投与7日目には定常状態に達した。また、血漿中アビラテロンのC_{max}及びAUC₂₄の累積率は、投与量によらず1.3~1.7と同様であった。

8日目以降にプレドニゾロン5mgを1日2回併用投与したときの血漿中アビラテロンのC_{max}及びAUC₂₄(15日目)は、本剤の用量によらず、本剤単剤を反復経口投与したとき(7日目)と大きく異ならなかった。

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

投与量(mg)		250	500	1,000	1,000
投与時期		食事の1時間以上前又は 食事の2時間以上後		食事の1時間以上前	食事の2時間以上後
n		9	6	6	6
C _{max} (ng/mL)	1日目 (本剤単独)	121.3(37.9)	385.7(181.5)	185.7(104.4)	788.8(343.2)
	7日目 (本剤単独)	183.6(69.8)	625.5(253.2)	205.4(97.2)	949.5(338.1)
	15日目 (プレドニゾロン併用)	168.8(83.0)	542.2(231.4)	166.4(70.9)	999.7(386.2)
t _{max} (h)	1日目 (本剤単独)	3.00[1.97~5.92]	2.95[2.00~3.95]	2.00[0.57~2.95]	2.50[0.98~3.97]
	7日目 (本剤単独)	2.97[1.77~3.05]	1.99[1.98~5.98]	2.00[1.03~4.05]	2.46[1.98~3.25]
	15日目 (プレドニゾロン併用)	2.08[0.97~10.30]	2.46[1.97~3.22]	1.98[0.95~2.95]	2.97[1.95~4.02]
AUC ₂₄ (ng·h/mL)	1日目 (本剤単独)	516(114.4)	1,698.0(830.1)	869.7(523.9)	2,724.7(1,109.8)
	7日目 (本剤単独)	708.8(164.7)	2,348.8(774.8)	1,137.6(524.4)	3,924.6(1,137.2)
	15日目 (プレドニゾロン併用)	673.2(131.7)	2,235.8(1,100.2)	964.8(375.1)	3,955.7(1,260.0)

t_{max}: 中央値[範囲]

注) 本剤の効能又は効果

○去勢抵抗性前立腺癌

○内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌

本剤の用法及び用量

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

②化学療法歴のないmCRPC患者^{5),6)}

日本人の化学療法歴のないmCRPC患者48例に本剤1,000mgを1日1回、食事の1時間以上前かつ食事の2時間以上後に反復経口投与したとき、投与前の血漿中アビラテロン濃度は来院時点にかかわらず、同様であった。

③化学療法歴を有するmCRPC患者^{7),8)}

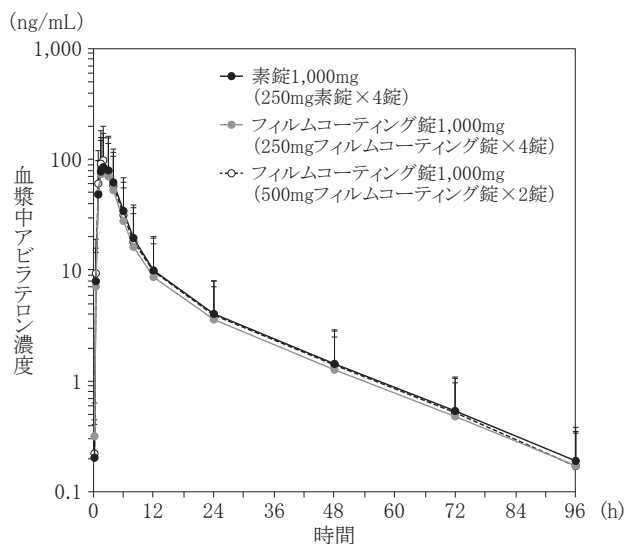
日本人のドセタキセル水和物を含む化学療法歴を有するmCRPC患者47例に本剤1,000mgを1日1回、食事の1時間以上前かつ食事の2時間以上後に反復経口投与したとき、投与前の血漿中アビラテロン濃度は来院時点にかかわらず、同様であった。

3) フィルムコーティング錠(250mg及び500mg)と素錠(250mg)の生物学的同等性³⁶⁾

<外国人データ>

本剤250mg素錠と本剤250mg及び500mgフィルムコーティング(FC)錠は生物学的に同等であることが、外国人健康成人を対象に実施した単回経口投与クロスオーバー試験により確認されている。

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



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

薬物動態パラメータ	アピラテロン酢酸エステル			250mg FC錠/ 250mg素錠 (90%CI)(%)	500mg FC錠/ 250mg素錠 (90%CI)(%)
	250mg素錠 1,000mg	250mg FC錠 1,000mg	500mg FC錠 1,000mg		
n	100	100	101	99	99
C _{max} (ng/mL)	107(76.2)	99.4(63.6)	112(73.6)	92.96(84.98~101.69)	102.77(93.95~112.43)
AUC _{last} (ng·h/mL)	629(468)	553(323)	632(415)	90.68(84.42~97.40)	100.77(93.82~108.24)
t _{max} (h)	2.00[1.00~6.02]	2.00[1.00~6.03]	2.00[1.00~12.00]	—	—
t _{1/2} (h)	16.3(4.3) ^a	16.6(8.0) ^a	16.5(4.3)	—	—

n: 解析対象例数

AUC_{last}: 0時間から最終定量可能時間までのAUC

t_{max}: 中央値[範囲]

a) n=99

※ 250mg錠については、2016年12月に素錠からフィルムコーティング錠への製剤処方の変更に係る製造販売承認事項一部変更承認を取得した。

注) 本剤の用法及び用量

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

4) 軽度及び中等度肝機能障害患者³⁷⁾

<外国人データ>

肝機能正常被験者、軽度(Child-PughスコアA)及び中等度(Child-PughスコアB)の肝機能障害患者に、本剤1,000mgを単回経口投与したとき、軽度肝機能障害患者の血漿中アピラテロンのC_{max}及びAUC_{last}は、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ0.84倍及び1.12倍であった。一方、中等度肝機能障害患者の血漿中アピラテロンのC_{max}及びAUC_{last}は、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ2.74倍及び3.62倍であった。t_{1/2}は肝機能正常被験者と比較して軽度及び中等度肝機能障害患者ではそれぞれ4.6時間及び5.5時間延長した。

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

薬物動態パラメータ	肝機能正常被験者 n=8	軽度肝機能障害患者 n=8	中等度肝機能障害患者 n=8
C _{max} (ng/mL)	85.7(46.6)	71.9(40.2)	297(258)
t _{max} (h)	1.75[1.0~3.0]	2.0[0.5~3.0]	1.5[1.0~2.0]
AUC _{last} (ng·h/mL)	321(166)	355(191)	1,530(1,350)
AUC _∞ (ng·h/mL)	330(166)	365(194)	1,562(1,389)
t _{1/2} (h)	13.1(4.19)	17.7(7.91)	18.6(5.04)
C _{max} の比 ^{a)}		84.2(45.02~157.50)	274(146.35~512.00)
AUC _{last} の比 ^{a)}		112(59.56~209.51)	362(193.03~679.00)
AUC _∞ の比 ^{a)}		111(59.61~208.35)	357(190.98~667.46) ^{b)}

t_{max}: 中央値[範囲]

C_{max}の比及びAUCの比: 点推定値(90%CI)

a) 肝機能が正常な被験者に対する最小二乗平均値の比(%)

b) n=5

5) 重度肝機能障害患者³⁸⁾

<外国人データ>

肝機能正常被験者に本剤懸濁液*2,000mg(錠剤1,000mgに相当)を、重度(Child-PughスコアC)の肝機能障害患者に本剤懸濁液*125mg(錠剤62.5mgに相当)を単回経口投与したとき、重度肝機能障害患者におけるC_{max}及びAUC_{last}は肝機能正常被験者と比較して、それぞれ0.22倍及び0.47倍であった。

* 国内外ともに未承認

肝機能正常被験者並びに重度肝機能障害患者に本剤懸濁液*を単回経口投与したときの
血漿中アピラテロンの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

薬物動態パラメータ	肝機能正常被験者(2,000mg) n=8	重度肝機能障害患者(125mg) n=8
C _{max} (ng/mL)	64.5(71.0)	12.5(10.7)
t _{max} (h)	1.5[1~2]	2[1~6]
AUC _{last} (ng·h/mL)	402(317)	189(140)
AUC _∞ (ng·h/mL)	461(405)	177(136)
t _{1/2} (h)	15.4(1.57)	18.2(4.76)
C _{max} の比 ^{a)}		22.39(10.34~48.50)
AUC _{last} の比 ^{a)}		47.27(24.01~93.06)
AUC _∞ の比 ^{a)}		43.59(18.35~103.53) ^{b)}

* 国内外ともに未承認

t_{max}: 中央値[範囲]

C_{max}の比及びAUCの比: 点推定値(90%CI)

a) 肝機能が正常な被験者に対する最小二乗平均値の比(%)

b) n=5

注) 本剤の用法及び用量

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

2.2 重度の肝機能障害患者(Child-PughスコアC)[9.3.1、16.6.1参照]

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.2 劇症肝炎があらわれることがあり、また、肝機能障害があらわれ、肝不全に至ることがあるので、本剤投与中は定期的(特に投与初期は頻回)に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.3、11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者(Child-PughスコアC)

投与しないこと。[2.2、16.6.1参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害患者(Child-PughスコアB)

血漿中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

6) 腎機能障害患者³⁹⁾

<外国人データ>

腎機能正常被験者及び血液透析を受けている末期腎疾患を有する患者に、本剤1,000mgを単回経口投与したとき、末期腎疾患を有する患者の血漿中アピラテロンのC_{max}及びAUC_{last}は腎機能正常被験者と比較してそれぞれ0.53倍、0.63倍低値であった。

腎機能正常被験者並びに末期腎疾患を有する患者に本剤1,000mgを単回経口投与したときの
血漿中アピラテロンの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

薬物動態パラメータ	腎機能正常被験者 n=8	末期腎疾患患者 n=8
C _{max} (ng/mL)	104(124)	50.2(37.7)
t _{max} (h)	1.5[1.0~4.0]	3.0[1.0~6.0]
AUC _{last} (ng・h/mL)	485(513)	305(267)
AUC _∞ (ng・h/mL)	497(523)	315(265)
t _{1/2} (h)	19.0(4.08)	16.0(2.00)
C _{max} の比 ^{a)}		53.1(26.77~105.21)
AUC _{last} の比 ^{a)}		62.8(32.41~121.71)
AUC _∞ の比 ^{a)}		65.0(34.25~123.21)

t_{max}: 中央値[範囲]

C_{max}の比及びAUCの比: 点推定値(90%CI)

a) 腎機能が正常な被験者に対する最小二乗平均値の比(%)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

<外国人データ¹⁵⁾>

健康成人に本剤1,000mgを食事(低脂肪食又は高脂肪食)30分後に単回経口投与し、薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。低脂肪食後に投与したとき、血漿中アピラテロンのC_{max}及びAUC_∞は、空腹時投与と比較してそれぞれ7倍及び5倍増加した。一方、高脂肪食後に投与したとき、血漿中アピラテロンのC_{max}及びAUC_∞は、空腹時投与と比較してそれぞれ17倍及び10倍増加した。

本剤1,000mgを食事(低脂肪食又は高脂肪食)30分後に単回経口投与したときの
血漿中アピラテロンの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

薬物動態パラメータ	高脂肪食 ^{a)} n=35	低脂肪食 ^{b)} n=36	空腹時 n=35
C _{max} (ng/mL)	1,270(487)	558(307)	90.9(65.3)
t _{max} (h)	2.0[1.5~4.0]	3.0[1.0~6.0]	2.0[1.0~4.0]
AUC _{last} (ng・h/mL)	4,347(1,607)	2,079(1,000)	499(336)
AUC _∞ (ng・h/mL)	4,370(1,616)	2,092(1,004)	509(338)
t _{1/2} (h)	17.9(4.87)	17.6(4.33)	15.7(3.68)
対数変換後の最小二乗平均値の比			
	高脂肪食/空腹時 %(90%CI) n=35	低脂肪食/空腹時 %(90%CI) n=35	
C _{max}	1,683(1,353~2,093)	726(584~903)	
AUC _{last}	992(831~1,183)	472(395~563)	
AUC _∞	969(816~1,152)	462(388~549)	

t_{max}: 中央値[範囲]

a) 総脂肪量=52.5g; 総カロリー=826.3kcal

b) 総脂肪量=2.5g; 総カロリー=298.7kcal

<日本人及び外国人データ¹⁶⁾>

日本人及び外国人健康成人に本剤1,000mgを空腹時(投与方法A)、食事1時間前(投与方法B: 投与4時間後に食事摂取)及び食事2時間後(投与方法C: 投与2時間後に食事摂取、投与方法D: 投与4時間後に食事摂取)に単回経口投与し、薬物動態に及ぼす食事のタイミングの影響を検討した。投与方法Aと比較して、投与方法B、C、Dの血漿中アピラテロンのC_{max}及びAUC_∞は、それぞれ2及び1.6倍、12及び7.5倍、10及び7倍増加した。

本剤1,000mgを空腹時、食前及び食後に単回経口投与したときの
血漿中アビラテロンの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

薬物動態パラメータ	投与方法A 空腹時投与/ 投与4時間後に食事 (n=47)	投与方法B 食前1時間投与/ 投与4時間後に食事 (n=47)	投与方法C 食後2時間投与/ 投与2時間後に食事 (n=45)	投与方法D 食後2時間投与/ 投与4時間後に食事 (n=48)
C _{max} (ng/mL)	111(62.1)	216(105)	1,258(626)	1,111(609)
t _{max} (h)	1.50[1.00~6.00]	1.50[1.00~4.00]	2.00[1.00~4.00]	1.75[1.00~4.00]
AUC _{last} (ng•h/mL)	598(292)	943(479)	4,511(1,993)	4,071(1,898)
AUC _∞ (ng•h/mL)	599(271) ^{a)}	971(490) ^{b)}	4,533(1,999)	4,094(1,907)
t _{1/2} (h)	13.6(3.36) ^{a)}	13.9(4.60) ^{b)}	11.7(2.74)	11.9(2.70)

日本人と外国人の合算値

t_{max} : 中央値[範囲]

食事はいずれも中程度の脂肪量(12g)の日本食(総カロリー=412kcal)

a) n=43

b) n=45

注) 本剤の用法及び用量

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

2) 併用薬の影響

「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用」の項を参照のこと。

①テオフィリンとの相互作用⁴⁰⁾

<外国人データ>

mCRPC患者に本剤1,000mg(プレドニゾン*併用)を反復経口投与した後にテオフィリンを単回経口投与したとき、血漿中テオフィリンのC_{max}及びAUC_{last}は、テオフィリン単剤投与時と比較してそれぞれ1.02倍及び1.09倍で同様であった。

* 国内未承認

②ケトコナゾールとの相互作用⁴¹⁾

<外国人データ>

健康成人にケトコナゾール*400mgを6日間反復経口投与し、その投与4日目に本剤1,000mgを単回経口投与したとき、血漿中アビラテロンのC_{max}及びAUC_{last}は、単剤投与時と比較してそれぞれ1.09倍及び1.15倍で同様であった。

* 国内では外用剤のみ発売

(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因⁴²⁾

日本人健康成人を対象とした国内第I相試験(JPN-101試験¹⁷⁾)並びに日本人前立腺癌患者を対象とした国内第I相試験(JPN-102試験^{13),14)})及び国内第II相試験(JPN-201試験^{5),6)}、JPN-202試験^{7),8)})で得られた血漿中アビラテロン濃度のデータ(152例)を用い、母集団薬物動態解析を実施した。その結果、健康状態(健康成人又は前立腺癌患者)が本剤の吸収に対して統計学的に有意な共変量であった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

ノンコンパートメント解析法

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考>

アビラテロン酢酸エステルを空腹時経口投与したときのアビラテロンのバイオアベイラビリティは10%以下である可能性が示唆された⁴³⁾。

(4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積⁴²⁾

日本人前立腺癌患者を対象とした第I相試験(JPN-102試験^{13),14)}及び第II相試験(JPN-201試験^{5),6)}、JPN-202試験^{7),8)}で得られた血漿中アビラテロン濃度データを用いたPPK解析を実施した。母集団(体重65.5kg、年齢61.4歳)におけるみかけの中枢コンパートメントの分布容積の平均値は4,150L、末梢コンパートメントの分布容積の平均値は9,920Lであった。

(7)血漿蛋白結合率⁴⁴⁾

ヒト血漿に¹⁴C-アビラテロン(175、350及び1,750ng/mL)を添加した際の血漿蛋白結合率は99.8%であった(平衡透析法)。

3. 吸収

「VII-1-(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

4. 分布

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考:ラットにおける検討⁴⁵⁾>

雄性Sprague-Dawley(白色)ラットに¹⁴C-アビラテロン酢酸エステル100mg/kgを単回経口投与したとき、脊髄(灰白質及び白質)、小脳及び大脳での放射能の組織/血液AUC比は2.8~7.8であった。

(2)血液-胎盤関門通過性

該当しない

(3)乳汁への移行性

該当しない

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考:ラットにおける検討⁴⁵⁾>

雄性Sprague-Dawley(白色)ラットに¹⁴C-アビラテロン酢酸エステル100mg/kgを単回経口投与したとき、放射能の組織/血液AUC比は肝臓で最も高く、副腎、腎臓皮質及び消化管組織などでも高濃度の放射能が認められたが、検討したいずれの組織でも残留性は認められなかった。

雄性Long Evans(有色)ラットに¹⁴C-アビラテロン酢酸エステル100mg/kgを単回経口投与したとき、メラニン含有組織(眼球、ブドウ膜及び有色皮膚)で高濃度の放射能が認められたが、放射能濃度は経時的に減少した。

組織中放射能分布(ラット)

ラットの系統	Sprague-Dawley			Long Evans		
動物数	3例/時点					
組織	C _{max} (ng eq/g)	AUC _{last} (ng eq・h/g)	組織/血液 AUC比 ^{a)}	C _{max} (ng eq/g)	AUC _{last} (ng eq・h/g)	組織/血液 AUC比 ^{a)}
副腎	38,700	288,289	32.4	11,100	108,785	27.3
血液	3,620	8,895	NE	1,200	3,987	NE
血液(LSC)	3,900	17,997	2.02	1,350	7,417	1.86
骨	NE	NE	NE	NE	NE	NE
骨髄	6,560	14,380	1.62	1,050	3,652	0.916
小脳	13,300	53,429	6.01	3,500	14,877	3.73
大脳	12,600	24,830	2.79	2,480	5,394	1.35
延髄	18,900	75,975	8.54	4,900	10,449	2.62
嗅葉	8,330	16,618	1.87	1,810	4,074	1.02
盲腸	19,400	170,474	19.2	16,600	233,860	58.7
横隔膜	8,620	18,805	2.11	1,580	5,865	1.47
精巣上体	5,930	24,530	2.76	2,240	4,834	1.21
食道	6,540	22,320	2.51	7,350	18,183	4.56
眼窩外涙腺	18,500	76,155	8.56	4,260	20,409	5.12
眼球	914	1,600	0.180	1,960	43,394	10.9
眼(水晶体)	NE	NE	NE	1,240	2,170	0.544
ブドウ膜	5,380	10,929	1.23	10,900	519,655	130
白色脂肪(腹部)	15,500	66,845	7.51	5,670	50,903	12.8
褐色脂肪	19,300	79,135	8.90	4,670	24,393	6.12
ハーダー腺	16,700	67,991	7.64	3,180	7,455	1.87
眼窩内涙腺	18,100	72,701	8.17	3,710	10,413	2.61
腎臓	31,200	187,124	21.0	12,100	99,675	25.0
腎臓皮質	35,400	219,670	24.7	16,600	136,706	34.3
腎臓髄質	16,600	74,170	8.34	4,290	26,188	6.57
大腸	19,400	72,065	8.10	17,000	46,363	11.6
肝臓	66,500	430,275	48.4	48,100	374,316	93.9
肺	8,260	34,801	3.91	1,740	8,622	2.16
リンパ節	6,790	13,623	1.53	1,330	3,448	0.865
骨格筋	4,250	8,080	0.908	470	1,583	0.397
心筋	10,500	22,915	2.58	2,050	6,848	1.72
鼻甲介	5,310	49,355	5.55	2,190	8,899	2.23
膵臓	13,000	54,810	6.16	2,310	8,628	2.16
下垂体	10,400	19,434	2.18	2,860	5,005	1.26
血漿(LSC)	5,970	27,334	3.07	2,050	11,447	2.87
包皮腺	25,000	229,070	25.8	9,560	218,408	54.8
前立腺	9,990	41,589	4.68	2,640	12,380	3.11
唾液腺	11,800	25,290	2.84	2,420	8,095	2.03
精囊腺	2,580	11,887	1.34	319	638	0.160
皮膚(白色)	6,440	26,182	2.94	1,570	3,362	0.843
皮膚(有色)	NA	NA	NA	1,850	3,874	0.972
小腸	37,500	199,225	22.4	34,500	217,175	54.5
脊髄	17,000	68,510	7.70	4,780	22,191	5.57
脊髄(灰白質)	17,300	68,995	7.76	4,610	9,884	2.48
脊髄(白質)	16,400	66,560	7.48	5,170	24,228	6.08
脾臓	8,340	18,575	2.09	1,660	5,805	1.46
胃	10,000	139,736	15.7	6,490	253,730	63.6
精巣	3,700	6,475	0.728	1,270	2,223	0.558
胸腺	5,540	10,979	1.23	1,020	2,485	0.623
甲状腺	9,810	21,728	2.44	3,000	9,450	2.37
膀胱	6,020	26,959	3.03	2,930	8,348	2.09

a) QWBAでの血液中放射能濃度を用いて算出

AUC_{last}: 0時間から最終定量可能時間までの組織内濃度-時間曲線下面積、NA: 該当せず、NE: 推定せず又は算出せず

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓

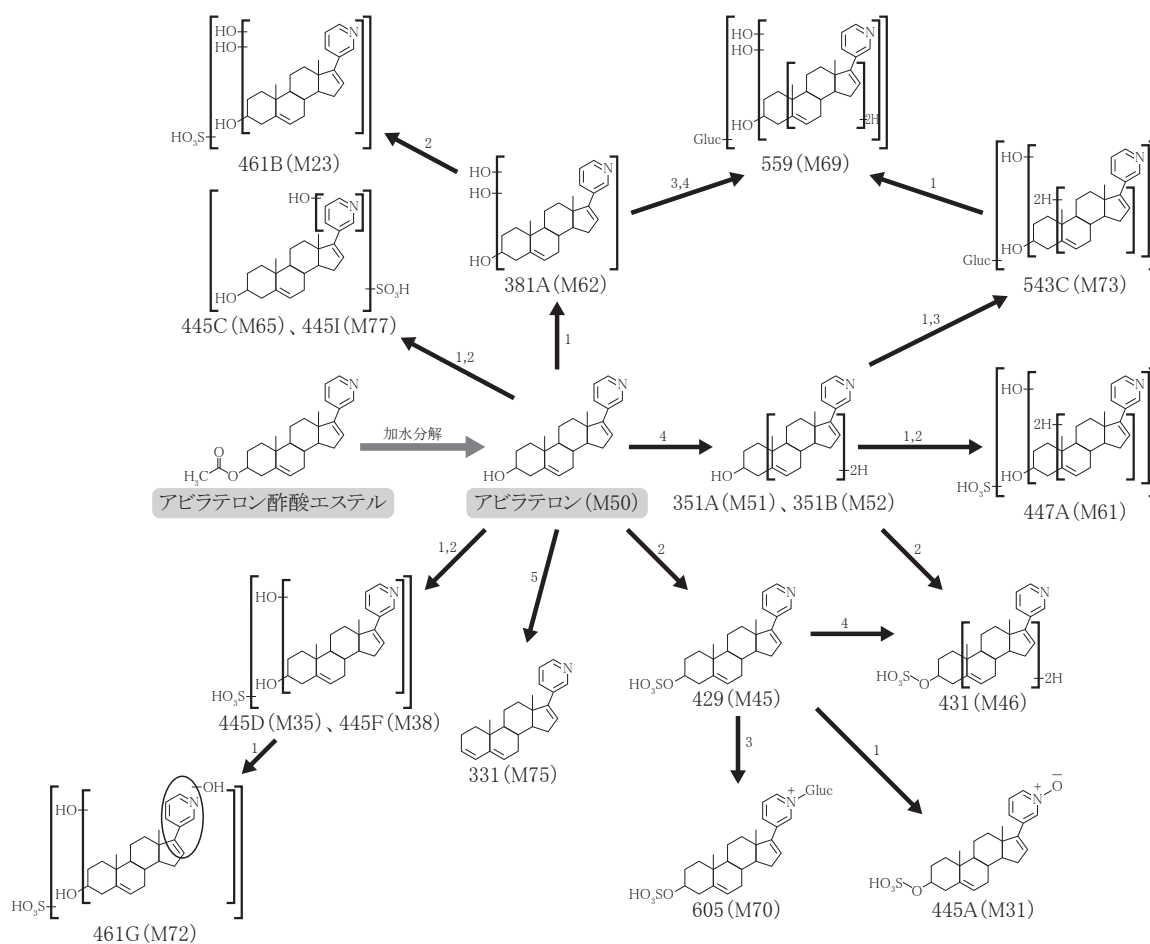
代謝経路：

<外国人データ>⁴⁶⁾

健康成人に¹⁴C-アビラテロン酢酸エステル1,000mgを単回経口投与したとき、血漿中総放射能の92%はアビラテロン代謝物であった。血漿中の主要な代謝物は、アビラテロン硫酸抱合体及びN-オキシドアビラテロン硫酸抱合体であり、それぞれ血漿中総放射能の43.4%、43.3%を占めていた。本剤は速やかにアビラテロンに加水分解され、その後、酸化、硫酸抱合又はグルクロン酸抱合反応により代謝されると考えられた。

ヒトにおける推定代謝経路

- 1=酸化/水酸化
- 2=硫酸抱合
- 3=グルクロン酸抱合
- 4=水素添加
- 5=脱水



(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

<in vitroにおける検討>⁴⁷⁾

in vitro試験により、ヒト肝ミクロソーム及び抗CYP分子種抗体存在下又は非存在下に¹⁴C-アビラテロンを加えて、¹⁴C-アビラテロンの代謝に関与する酵素を検討した結果、主にCYP3A4の関与が示唆された。

ヒト薬物代謝酵素発現系を用いて¹⁴C-アビラテロンの代謝に関与する酵素を検討した結果、¹⁴C-アビラテロンのグルクロン酸抱合には主にUGT1A4(わずかにUGT1A3)が、硫酸抱合には主にSULT2A1(一部SULT1E1)の関与が示唆された。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考：イヌにおける検討>⁴⁸⁾

門脈カテーテルを留置した雄性ビーグル犬に、アビラテロン酢酸エステルを10又は25mg/kgの用量で、単回経口投与し、門脈血漿中のアビラテロン酢酸エステル及びアビラテロン濃度を測定した。その結果、門脈血漿中では投与後5分からアビラテロンが検出され、アビラテロン濃度はアビラテロン酢酸エステル濃度に比べて顕著に高かったことから、アビラテロン酢酸エステルは門脈到達前にも消化管でアビラテロンに加水分解されることが示された。

(4)代謝物の活性の有無及び比率

<in vitroにおける検討>⁴⁹⁾

ヒト血漿中の主要代謝物であるアビラテロン硫酸抱合体は、プロゲステロン受容体に対して69%の結合阻害活性を示した。

「IX-1-(2)副次的薬理試験」の項を参照のこと。

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

<外国人データ>⁴⁶⁾

外国人健康成人に¹⁴C-アビラテロン酢酸エステル1,000mgを空腹時単回経口投与したとき、主要代謝物であるN-オキシドアビラテロン硫酸抱合体(M31)及びアビラテロン硫酸抱合体(M45)のAUC₈は血漿中総放射能のそれぞれ43.3%及び43.4%であった。投与後264時間までに投与した放射能の5.3%が尿中、87.9%が糞中に回収された。尿中にアビラテロン酢酸エステル、アビラテロン及びM45は検出されず、主にM31(4.22%)が排泄された。糞中にM31は検出されず、アビラテロン酢酸エステル、アビラテロン及びM45の糞中排泄率はそれぞれ投与量の55.3%、22.3%及び0.48%であった。

外国人健康成人に¹⁴Cアビラテロン酢酸エステル1,000mgを空腹時単回経口投与したときの
血漿中主要代謝物の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		M31	M45
C _{max}	(ng eq/g)	1,410	1,620
t _{max}	(h)	4.0	4.0
AUC ₈	(ng eq•h/g)	7,980	8,000
AUC _∞	(ng eq•h/g)	NC	9,880
AUC ₈ metabolite/ AUC ₈ total radioactivity	(%)	43.3	43.4
t _{1/2}	(h)	21.6 ^{a)}	2.47 ^{a)}

eq: [¹⁴C]アビラテロン当量

NC: 計算せず

血液中放射能のAUC₈の平均は、18,426.02ng eq•h/g

a) C_{max}を含んだ計算

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<外国人データ>⁴⁶⁾

本剤は、主に糞中に排泄される。

(2) 排泄率

<外国人データ>⁴⁶⁾

健康成人に¹⁴C-アビラテロン酢酸エステル1,000mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後264時間までに投与した放射能の87.9%が糞中に、5.3%が尿中に排泄された。糞中には、主にアビラテロン酢酸エステル及びアビラテロンとして排泄され、それぞれ投与量の55.3%、22.3%を占めた。

(3) 排泄速度

「VII-6-(2) 排泄率」の項を参照のこと。

7. トランスポーターに関する情報

<*in vitro*における検討>

Caco-2細胞単層膜を用いて、アビラテロン酢酸エステル(0.1~30 μ mol/L)及びアビラテロン(0.1~15 μ mol/L)をジゴキシン(1 μ mol/L)とともに添加し、P-gpに及ぼす影響を検討した。アビラテロンはジゴキシンのP-gpを介した輸送をほとんど阻害しなかったが、アビラテロン酢酸エステルは、高濃度でジゴキシンのP-gpを介した輸送を阻害した(IC₅₀: 10.8 μ mol/L)。Breast cancer resistance protein(BCRP)、multidrug resistance-associated protein 2(MRP2)及びP-gpを過剰発現させた細胞の単層膜を用いた検討の結果、アビラテロンはこれらの薬物トランスポーターの基質ではないことが示された⁵⁰⁾。

また、ヒト肝細胞を用いて、アビラテロン並びにヒト主要代謝物であるアビラテロン硫酸抱合体及びN-オキシドアビラテロン硫酸抱合体が肝取り込みトランスポーターであるorganic anion transporting polypeptide(OATP)1B1に及ぼす影響を検討した。その結果、アビラテロン、アビラテロン硫酸抱合体及びN-オキシドアビラテロン硫酸抱合体はOATP1B1を介した³H-レパグリニド(0.5 μ mol/L)及び³H-エストラジオール17 β -D-グルクロン酸抱合体(1 μ mol/L)の肝取り込みを阻害した。このときのアビラテロンのIC₅₀は<6 μ mol/L、アビラテロン硫酸抱合体及びN-オキシドアビラテロン硫酸抱合体のIC₅₀は \leq 6~<20 μ mol/Lであった⁵¹⁾。

8. 透析等による除去率

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 重度の肝機能障害患者(Child-PughスコアC)[9.3.1、16.6.1参照]

(解説)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴の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 肝機能正常被験者8例及び重度(Child-PughスコアC)の肝機能障害患者8例を対象に、本剤懸濁液*2,000mg(錠剤1,000mgに相当)及び125mg(錠剤62.5mgに相当)を単回経口投与したときの薬物動態を検討した(PCR1004試験³⁸⁾)。肝機能正常被験者では懸濁液2,000mgを、重度の肝機能障害患者では懸濁液125mgを経口投与したところ、重度の肝機能障害患者に懸濁液125mgを単回経口投与し、投与量を2,000mgに規格化したときの血漿中アビラテロンのAUC_∞の幾何平均値は、肝機能正常被験者に懸濁液2,000mgを単回経口投与したときと比較して597%増加した。上記データに加え、本剤では肝機能障害の副作用も知られており、肝機能障害の悪化の可能性もあることから、重度の肝機能障害患者に対しては本剤の投与はしないこと。

* 国内外ともに未承認

注) 本剤の用法及び用量

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

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

(解説)

- 8.1 本剤投与によるCYP17阻害作用によって生じる鉱質コルチコイド濃度上昇の結果として、血圧の上昇、低カリウム血症及び体液貯留を誘発する可能性がある。これらの症状により基礎疾患が悪化する可能性のある患者、例えば心不全、心筋梗塞又は心室性不整脈がみられる患者に投与する際には注意すること。本剤投与前には、高血圧のコントロールを行い、低カリウム血症を補正すること。また、本剤投与中も定期的に(少なくとも月1回の観察を推奨)血圧測定、血清カリウム値等の血液検査及び体重の測定(体液貯留確認のため)を行うなどすること。これらの事象を軽減するためにも本剤とプレドニゾロンを併用すること。なお、海外臨床試験(COU-A A-301試験^{1),2),11)}において、低用量のコルチコステロイド(glucocorticosteroids)を併用した場合には、併用しない場合に比較して、鉱質コルチコイドに関連した有害事象の発現頻度及び重症度が軽減したとの報告がある。また、国内市販後において本剤との因果関係が否定できない重篤な低カリウム血症の報告症例が集積したこと及び本剤投与前にカリウム値の低い症例が認められたことから、注意喚起を行った。
- 8.2 本剤投与による肝機能検査値(ALT上昇、AST上昇、ビリルビン上昇等)の顕著な上昇が報告されている。本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。また、国内市販後において、本剤の投与後に、死亡に至った例を含む劇症肝炎、肝不全等の重篤な肝障害が報告されている。これらの症例においては、本剤投与開始1~2ヵ月以内に発現している症例が多く認められていることから、特に投与初期は頻回に肝機能検査を行うこと。本剤の投与開始前及び投与開始後最初の3ヵ月間は2週ごと、以降は月1回、ALT値、AST値及びビリルビン値の観察を推奨する。本剤投与中に肝機能検査値の異常が認められた場合には、用法及び用量に関連する注意に記載した用法・用量変更の目安に従って、本剤の投与を調整すること。
- 8.3 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・経験を持つ医師のもとで、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するよう注意すること。

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 心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者

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

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

低カリウム血症が発現、又は増悪するおそれがある。[8.1、10.2参照]

(解説)

9.1.1 本剤投与によるCYP17阻害によって生じる鉱質コルチコイド濃度上昇の結果として、高血圧、低カリウム血症及び体液貯留があらわれる可能性がある。心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者への本剤の投与は慎重に行うこと(「VIII.6」8.1の解説参照)。

9.1.2 国内市販後において本剤との因果関係が否定できない重篤な低カリウム血症の報告症例が集積したこと及び本剤投与前にカリウム値の低い症例が認められたことから、注意喚起を行った。

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者(Child-PughスコアC)

投与しないこと。[2.2、16.6.1参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害患者(Child-PughスコアB)

血漿中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

(解説)

9.3.1 重度(Child-PughスコアC)の肝機能障害患者に、本剤懸濁液*125mg(錠剤62.5mgに相当)を単回経口投与したとき、肝機能正常被験者[懸濁液2,000mg(錠剤1,000mgに相当)]と比較して、用量で規格化した血漿中アビラテロンのAUC_∞は597%増加した(PCR1004試験³⁸)。重度の肝機能障害患者への本剤の投与は禁忌としており、投与しないこと(「VIII.2」2.2の解説参照)。

* 国内外ともに未承認

注)本剤の用法及び用量

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

9.3.2 中等度(Child-PughスコアB)の肝機能障害患者に、本剤1,000mgを単回投与したとき、血漿中アビラテロンのAUC_{last}は、肝機能正常被験者と比較して約260%増加した(COU-AA-011試験³⁷)。上記データに加え、本剤では肝機能障害の副作用も知られており、肝機能障害の悪化の可能性もあることから、中等度の肝機能障害患者への本剤の投与は慎重に行うこと(「VIII.8」11.1.2の解説参照)。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

<参考>

アビラテロン又はその代謝物が精液に分泌されるかは不明である。患者が、妊婦と性的行為を持つ場合は、コンドームの使用が求められる。妊娠の可能性のある女性と性的行為を持つ場合は、コンドームに加え他の効果的な避妊法を併用すること。

(5)妊婦

設定されていない

<参考>

本剤は前立腺癌に用いられる薬剤であり、妊娠の可能性のある女性への使用を想定しておらず、妊婦又は妊娠の可能性のある女性に対する本剤の使用経験はない。

生殖発生毒性試験にてラットに経口投与したところ、アビラテロンは妊娠に影響を与えた⁵²。

CYP17阻害剤の使用で母体のホルモンレベルの変化を引き起こすことが想定され、胎児の発育に影響を与えることが考えられるので、女性への投与は避けること。

(6)授乳婦

設定されていない

(7)小児等

設定されていない

(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。

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

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

(解説)

本剤は、CYP2D6活性に対して強度の阻害作用がある。本剤とCYP2D6により代謝される薬剤と併用する場合には、CYP2D6の基質となる薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、注意すること。

また、本剤はCYP3A4の基質となる。本剤とCYP3A4誘導剤を併用する場合には、本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があるため、CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を検討すること。

<デキストロメトルフアン(CYP2D6の基質)>

(COU-AA-015試験⁴⁰⁾)

mCRPC患者を対象に、本剤1,000mg(プレドニゾン*併用)とCYP2D6の基質であるデキストロメトルフアンを併用投与したとき、デキストロメトルフアン単剤投与時と比較して、デキストロメトルフアンのAUC_{last}は200%増加した。また、デキストロメトルフアンの活性代謝物であるデキストルフアンのAUCは33%増加した。

* 国内未承認

<リファンピシン(CYP3A4誘導剤)>

(PCR1003試験⁵³⁾)

健康成人に、CYP3A4の誘導作用を有するリファンピシンを6日間反復投与後、本剤1,000mgを単回経口投与したとき、アビラテロンのAUC_∞は55%減少した。

また、本剤は軽度のCYP2C8の阻害作用が示されている。

<ピオグリタゾン(CYP2C8基質)>

(PCR1011試験⁵⁴⁾)

健康成人に、本剤1,000mgとCYP2C8の基質であるピオグリタゾンを併用投与したとき、ピオグリタゾンのAUCは46%増加し、その活性代謝物であるM-III、M-IVのAUCはそれぞれ10%減少した。

なお、*in vitro*試験において、本剤はP糖タンパク質(P-gp)を阻害し、アビラテロン及びその主要代謝物は肝取り込みトランスポーターであるOATP1B1を阻害することが示されている。

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 心障害

心不全(0.5%)等の重篤な心障害があらわれることがある。

11.1.2 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害

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

11.1.3 低カリウム血症(14.0%)

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

11.1.4 血小板減少(0.8%)

11.1.5 横紋筋融解症(頻度不明)

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

(解説)

11.1.1 海外第Ⅲ相試験における心不全の発現頻度は、COU-AA-301試験(ドセタキセル水和物を含む化学療法既治療患者対象)^{1),2)}: 本剤群25/791例(3.2%)、プラセボ群6/394例(1.5%)、COU-AA-302試験(化学療法未治療患者対象)^{3),4)}: 本剤群11/542例(2.0%)、プラセボ群2/540例(0.4%)であった。

なお、国内第Ⅱ相試験においては心不全の発現はなかったが、心臓障害系の事象として徐脈1例(1.1%)、右脚ブロック1例(1.1%)、心室性頻脈1例(1.1%)の報告があった^{5),7)}。

国際共同第Ⅲ相試験(PCR3011試験)における心臓障害の有害事象の発現頻度は、本剤群74/597例(12.4%)、プラセボ群47/602例(7.8%)であった^{9),10)}。なお、日本人集団では、本剤群3/35例(8.6%)に認められ、プラセボ群では認められなかった。

11.1.2 国内市販後において、本剤の投与後に重篤な肝障害(劇症肝炎、肝不全等)の報告症例が集積し、重篤な肝障害により死亡に至った症例が報告されていることから、注意喚起を行った。本剤投与中は、肝機能の定期的なモニタリングを行い、重篤な肝障害の早期発見に留意し、異常所見が認められた場合には適切な処置を取ること。

・発現状況

国内第Ⅱ相試験における、Grade別の肝機能検査値異常発現状況を以下に示す^{5),7)}。

副作用の種類	JPN-201(n=48)				JPN-202(n=47)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4,5	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4,5
AST上昇	3(6.3%)	4(8.3%)	2(4.2%)	0	2(4.3%)	0	2(4.3%)	0
ALT上昇	2(4.2%)	3(6.3%)	4(8.3%)	0	1(2.1%)	1(2.1%)	1(2.1%)	0

国際共同第Ⅲ相試験(PCR3011試験)における肝毒性の有害事象の発現頻度は、本剤群134/597例(22.4%)、プラセボ群109/602例(18.1%)であった^{9),10)}。なお、日本人集団では、本剤群12/35例(34.3%)、プラセボ群13/35例(37.1%)であった。

・発現時期

国内第Ⅱ相試験におけるすべての肝毒性のうち、3サイクル(1サイクル:28日間)までに発現した肝毒性の割合はJPN-201試験では7割以上(20例中15例)、JPN-202試験では8割(10例中8例)であり、3サイクルまでに肝毒性の発現が多くみられた^{5),7)}。

肝毒性による本剤の投与中止に至った症例は、JPN-201試験で6.3%(3例;すべて肝機能異常)にみられ、JPN-202試験ではみられなかった^{5),7)}。

11.1.3 国内市販後において本剤との因果関係が否定できない重篤な低カリウム血症の報告症例が集積したことから、低カリウム血症に付随して認められている症状や血清カリウム値の定期的な測定及び低カリウム血症に対する処置について記載した。

本剤による低カリウム血症は鉍質コルチコイドの増加に起因しているとされている。

国内第Ⅱ相試験においては、8例(8.4%)に低カリウム血症が認められたが、いずれもGrade 1の事象であった^{5),7)}。

海外第Ⅲ相試験における低カリウム血症の発現頻度は、COU-AA-301試験(ドセタキセル水和物を含む化学療法既治療患者対象)^{1),2)}: 本剤群110/791例(13.9%)、プラセボ群31/394例(7.9%)、COU-AA-302試験(化学療法未治療患者対象)^{3),4)}: 本剤群78/542例(14.4%)、プラセボ群59/540例(10.9%)であった。

国際共同第Ⅲ相試験(PCR3011試験)における低カリウム血症の有害事象の発現頻度は、122/597例(20.4%)、22/602例(3.7%)であった^{9),10)}。なお、日本人集団では、本剤群12/35例(34.3%)に認められ、プラセボ群では認められなかった。

11.1.4 国内市販後において、本剤との因果関係が否定できない重篤な血小板減少の報告症例が集積したことから、注意喚起を行った。

11.1.5 海外市販後において、横紋筋融解症に関する報告症例が集積したことから、注意喚起を行った。

(2)その他の副作用

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

(解説)

<高脂血症>

国内第Ⅱ相試験においては、7例(7.4%)に高脂血症が認められたが、いずれもGrade 1の事象であった^{5),7)}。

海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験(PCR3011試験)における高脂血症及び高トリグリセリド血症の発現頻度は、以下のとおりであった。

COU-AA-301試験(ドセタキセルを含む化学療法既治療患者対象)^{1),2)}

高脂血症：本剤群2/791例(0.3%)、プラセボ群 報告なし

高トリグリセリド血症：本剤群5/791例(0.6%)、プラセボ群 報告なし

COU-AA-302試験(化学療法未治療患者対象)^{3),4)}

高脂血症：本剤群、プラセボ群 いずれも報告なし

高トリグリセリド血症：本剤群3/542例(0.6%)、プラセボ群 報告なし

PCR3011試験^{9),10)}

高脂血症：本剤群、プラセボ群 いずれも報告なし

高トリグリセリド血症：本剤群、プラセボ群 いずれも報告なし

<発熱性好中球減少症、白血球減少>

国内市販後において、本剤との因果関係が否定できない発熱性好中球減少症及び白血球減少に関する報告症例が集積したことから、注意喚起を行った。

◆副作用及び臨床検査値異常発現頻度一覧

(1)臨床試験で認められた副作用(効能追加承認時：2018年2月)

試験名	JPN-201試験 (国内第Ⅱ相試験)	JPN-202試験 (国内第Ⅱ相試験)	PCR3011試験 (国際共同第Ⅲ相試験)
安全性解析対象症例数	48	47	597
副作用発現症例数	37	28	336
副作用発現症例率(%)	77.1	59.6	56.3
副作用の種類	発現症例数(%)		
	JPN-201試験	JPN-202試験	PCR3011試験
代謝および栄養障害	23(47.9)	16(34.0)	129(21.6)
低カリウム血症	8(16.7)	5(10.6)	83(13.9)
高血糖	5(10.4)	1(2.1)	33(5.5)
糖尿病	6(12.5)	5(10.6)	5(0.8)
高コレステロール血症	4(8.3)	4(8.5)	0
食欲減退	0	0	5(0.8)
過食	0	0	4(0.7)
高トリグリセリド血症	2(4.2)	2(4.3)	0
高アマラーゼ血症	2(4.2)	1(2.1)	0
高カリウム血症	1(2.1)	0	2(0.3)
食欲亢進	0	0	3(0.5)
耐糖能障害	1(2.1)	0	1(0.2)
高マグネシウム血症	2(4.2)	0	0
低血糖症	0	1(2.1)	1(0.2)
脱水	0	1(2.1)	0
脂質異常症	1(2.1)	0	0
体液貯留	0	0	1(0.2)
高カルシウム血症	0	0	1(0.2)
高脂血症	1(2.1)	0	0
低アルブミン血症	1(2.1)	0	0
低ナトリウム血症	0	0	1(0.2)
低リン酸血症	1(2.1)	0	0
2型糖尿病	0	0	1(0.2)
血管障害	7(14.6)	6(12.8)	138(23.1)
高血圧	5(10.4)	4(8.5)	110(18.4)
ほてり	2(4.2)	2(4.3)	41(6.9)
潮紅	1(2.1)	0	3(0.5)
深部静脈血栓症	0	0	1(0.2)
出血	0	0	1(0.2)
低血圧	0	0	1(0.2)
リンパ浮腫	0	0	1(0.2)
起立性低血圧	0	0	1(0.2)
臨床検査	17(35.4)	9(19.1)	123(20.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9(18.8)	3(6.4)	70(11.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9(18.8)	5(10.6)	60(10.1)
体重増加	2(4.2)	3(6.4)	25(4.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(2.1)	1(2.1)	6(1.0)
血圧上昇	0	0	7(1.2)
肝酵素上昇	0	0	7(1.2)
血中クレアチニン増加	1(2.1)	0	3(0.5)
血小板数減少	0	0	4(0.7)
体重減少	0	0	4(0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(6.3)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	2(4.2)	0	0
肝機能検査異常	0	0	2(0.3)
血中尿酸減少	1(2.1)	0	0
心電図QT延長	0	0	1(0.2)
高比重リボ蛋白増加	1(2.1)	0	0
低比重リボ蛋白増加	1(2.1)	0	0
好中球数減少	0	0	1(0.2)
白血球数減少	0	0	1(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3(6.3)	4(8.5)	71(11.9)
疲労	0	1(2.1)	38(6.4)
末梢性浮腫	1(2.1)	1(2.1)	25(4.2)
無力症	0	0	8(1.3)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	JPN-201試験	JPN-202試験	PCR3011試験
顔面浮腫	1(2.1)	0	1(0.2)
倦怠感	0	1(2.1)	1(0.2)
浮腫	1(2.1)	1(2.1)	0
発熱	0	0	2(0.3)
全身性浮腫	0	0	1(0.2)
胃腸障害	3(6.3)	5(10.6)	52(8.7)
上腹部痛	1(2.1)	0	10(1.7)
便秘	1(2.1)	2(4.3)	6(1.0)
消化不良	0	0	9(1.5)
悪心	0	0	9(1.5)
下痢	0	0	5(0.8)
胃炎	1(2.1)	0	4(0.7)
嘔吐	0	1(2.1)	4(0.7)
腹部不快感	0	1(2.1)	2(0.3)
腹部膨満	0	0	2(0.3)
腹痛	0	0	2(0.3)
口内乾燥	0	0	2(0.3)
十二指腸潰瘍	0	0	2(0.3)
胃腸出血	0	0	2(0.3)
口唇のひび割れ	0	0	1(0.2)
胃潰瘍	1(2.1)	0	0
穿孔性胃潰瘍	0	0	1(0.2)
裂孔ヘルニア	0	0	1(0.2)
腸出血	0	0	1(0.2)
腸間膜動脈血栓症	0	0	1(0.2)
膵炎	0	1(2.1)	0
消化性潰瘍	0	0	1(0.2)
皮膚および皮下組織障害	2(4.2)	2(4.3)	26(4.4)
多汗症	0	0	8(1.3)
そう痒症	0	0	3(0.5)
皮膚乾燥	0	0	2(0.3)
寝汗	0	0	2(0.3)
紫斑	0	1(2.1)	1(0.2)
日光角化症	0	0	1(0.2)
皮膚嚢腫	0	0	1(0.2)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1(0.2)
皮膚症	0	0	1(0.2)
薬疹	1(2.1)	0	0
多形紅斑	0	0	1(0.2)
皮下出血	0	0	1(0.2)
毛髪変色	0	0	1(0.2)
毛髪成長異常	0	0	1(0.2)
爪変色	0	0	1(0.2)
爪の障害	0	0	1(0.2)
全身性そう痒症	0	0	1(0.2)
乾癬	1(2.1)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1(0.2)
皮膚脆弱性	0	1(2.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	2(4.2)	0	23(3.9)
関節痛	0	0	4(0.7)
筋痙縮	0	0	4(0.7)
背部痛	0	0	2(0.3)
骨痛	0	0	2(0.3)
関節硬直	0	0	2(0.3)
筋力低下	0	0	2(0.3)
筋肉痛	0	0	2(0.3)
骨粗鬆症	2(4.2)	0	0
四肢痛	0	0	2(0.3)
椎間板変性症	0	0	1(0.2)
関節腫脹	0	0	1(0.2)
四肢不快感	0	0	1(0.2)
脊椎炎	0	0	1(0.2)
神経系障害	0	2(4.3)	23(3.9)
頭痛	0	1(2.1)	6(1.0)
体位性めまい	0	0	3(0.5)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	JPN-201試験	JPN-202試験	PCR3011試験
浮動性めまい	0	1(2.1)	1(0.2)
労作性めまい	0	0	2(0.3)
感覚鈍麻	0	0	2(0.3)
錯感覚	0	0	2(0.3)
灼熱感	0	0	1(0.2)
脳梗塞	0	0	1(0.2)
異常感覚	0	0	1(0.2)
味覚異常	0	1(2.1)	0
脳症	0	0	1(0.2)
嗜眠	0	0	1(0.2)
記憶障害	0	0	1(0.2)
嗅神経障害	0	0	1(0.2)
下肢静止不能症候群	0	0	1(0.2)
感染症および寄生虫症	3(6.3)	6(12.8)	13(2.2)
上気道感染	0	0	5(0.8)
肺炎	1(2.1)	2(4.3)	1(0.2)
蜂巣炎	2(4.2)	1(2.1)	0
尿路感染	0	1(2.1)	2(0.3)
気管支炎	0	0	1(0.2)
精巣上体炎	0	1(2.1)	0
胃腸炎	0	1(2.1)	0
帯状疱疹	0	0	1(0.2)
インフルエンザ	0	0	1(0.2)
鼻咽頭炎	0	0	1(0.2)
口腔カンジダ症	0	0	1(0.2)
ウイルス性気道感染	0	0	1(0.2)
敗血症	0	1(2.1)	0
敗血症性ショック	1(2.1)	0	0
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1(0.2)
心臓障害	1(2.1)	2(4.3)	16(2.7)
心房細動	0	0	2(0.3)
急性心不全	0	0	2(0.3)
動悸	0	0	2(0.3)
頻脈	0	0	2(0.3)
急性冠動脈症候群	0	0	1(0.2)
急性心筋梗塞	0	0	1(0.2)
狭心症	0	0	1(0.2)
上室性不整脈	0	0	1(0.2)
心房粗動	0	0	1(0.2)
徐脈	0	1(2.1)	0
右脚ブロック	0	1(2.1)	0
心不全	0	0	1(0.2)
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1(0.2)
心筋梗塞	0	0	1(0.2)
心室性期外収縮	0	0	1(0.2)
心室性頻脈	1(2.1)	0	0
血液およびリンパ系障害	1(2.1)	2(4.3)	13(2.2)
貧血	0	0	9(1.5)
リンパ球減少症	0	2(4.3)	1(0.2)
白血球増加症	1(2.1)	0	1(0.2)
白血球減少症	0	0	2(0.3)
好中球減少症	0	0	2(0.3)
生殖系および乳房障害	0	0	15(2.5)
勃起不全	0	0	5(0.8)
女性化乳房	0	0	5(0.8)
精巣萎縮	0	0	3(0.5)
乳房腫大	0	0	1(0.2)
乳頭痛	0	0	1(0.2)
陰茎分泌物	0	0	1(0.2)
前立腺炎	0	0	1(0.2)
精巣痛	0	0	1(0.2)
肝胆道系障害	2(4.2)	0	12(2.0)
高ビリルビン血症	2(4.2)	0	8(1.3)
肝臓痛	0	0	1(0.2)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	JPN-201試験	JPN-202試験	PCR3011試験
脂肪肝	0	0	1(0.2)
肝胆道系疾患	0	0	1(0.2)
肝細胞損傷	0	0	1(0.2)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1(0.2)
精神障害	0	0	11(1.8)
不眠症	0	0	5(0.8)
不安	0	0	3(0.5)
リビドー減退	0	0	2(0.3)
うつ病	0	0	1(0.2)
易刺激性	0	0	1(0.2)
眼障害	1(2.1)	3(6.4)	6(1.0)
白内障	1(2.1)	1(2.1)	2(0.3)
眼精疲労	0	1(2.1)	0
複視	0	0	1(0.2)
眼出血	0	1(2.1)	0
眼部腫脹	0	0	1(0.2)
緑内障	0	0	1(0.2)
眼充血	0	0	1(0.2)
羞明	0	1(2.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	4(8.3)	1(2.1)	5(0.8)
挫傷	0	1(2.1)	3(0.5)
脊椎圧迫骨折	3(6.3)	0	0
圧迫骨折	1(2.1)	0	0
大腿骨骨折	0	0	1(0.2)
股関節部骨折	0	0	1(0.2)
肋骨骨折	1(2.1)	0	0
腎および尿路障害	0	0	9(1.5)
頻尿	0	0	3(0.5)
急性腎不全	0	0	1(0.2)
排尿困難	0	0	1(0.2)
遺尿	0	0	1(0.2)
血尿	0	0	1(0.2)
下部尿路症状	0	0	1(0.2)
夜間頻尿	0	0	1(0.2)
腎機能障害	0	0	1(0.2)
尿失禁	0	0	1(0.2)
耳および迷路障害	0	0	6(1.0)
回転性めまい	0	0	5(0.8)
耳鳴	0	0	1(0.2)
聴覚障害	0	0	0
内分泌障害	3(6.3)	1(2.1)	2(0.3)
クッシング様症状	3(6.3)	1(2.1)	1(0.2)
クッシング症候群	0	0	1(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(2.1)	0	4(0.7)
呼吸困難	0	0	2(0.3)
鼻出血	0	0	2(0.3)
胸水	0	0	1(0.2)
胸膜炎	1(2.1)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1(2.1)	1(2.1)	1(0.2)
急性骨髄性白血病	1(2.1)	0	0
膀胱新生物	0	0	1(0.2)
膀胱移行上皮癌	0	0	1(0.2)
膵管内乳頭粘液性腫瘍	0	1(2.1)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1(0.2)
ジルベール症候群	0	0	1(0.2)

(効能追加承認時)

(MedDRA ver.18.0)

(2) 特定使用成績調査で認められた副作用(再審査終了時:2023年7月)

	特定使用成績調査(長期使用) 去勢抵抗性前立腺癌
実施施設数	141
安全性解析対象症例数	492
副作用発現症例数	131
副作用発現症例率(%)	26.6
副作用の種類	発現症例数(%)
感染症および寄生虫症	3(0.6)
帯状疱疹	1(0.2)
腎盂腎炎	1(0.2)
感染性腸炎	1(0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	8(1.6)
肝転移	1(0.2)
リンパ節転移	1(0.2)
中枢神経系転移	1(0.2)
前立腺癌	6(1.2)
血液およびリンパ系障害	5(1.0)
貧血	3(0.6)
播種性血管内凝固	2(0.4)
リンパ球減少症	1(0.2)
免疫性血小板減少性紫斑病	1(0.2)
代謝および栄養障害	34(6.9)
糖尿病	4(0.8)
高血糖	2(0.4)
高カリウム血症	1(0.2)
低カリウム血症	15(3.1)
低ナトリウム血症	1(0.2)
食欲減退	10(2.0)
高脂血症	1(0.2)
神経系障害	5(1.0)
浮動性めまい	3(0.6)
感覚鈍麻	1(0.2)
運動低下	1(0.2)
意識消失	1(0.2)
眼障害	1(0.2)
視力障害	1(0.2)
心臓障害	2(0.4)
急性心筋梗塞	1(0.2)
狭心症	1(0.2)
血管障害	8(1.6)
高血圧	7(1.4)
ショック	1(0.2)
呼吸器、胸部および縦隔障害	3(0.6)
労作性呼吸困難	1(0.2)
間質性肺疾患	1(0.2)
喉頭浮腫	1(0.2)
胃腸障害	11(2.2)
慢性胃炎	1(0.2)
下痢	1(0.2)
胃炎	1(0.2)
胃食道逆流性疾患	1(0.2)
悪心	5(1.0)
上部消化管出血	1(0.2)
嘔吐	2(0.4)
肝胆道系障害	40(8.1)
急性胆嚢炎	1(0.2)
胆石症	1(0.2)
肝機能異常	32(6.5)
肝毒性	5(1.0)

副作用の種類	発現症例数(%)
肝障害	2(0.4)
薬物性肝障害	1(0.2)
皮膚および皮下組織障害	9(1.8)
薬疹	2(0.4)
湿疹	1(0.2)
皮膚粘膜眼症候群	1(0.2)
発疹	2(0.4)
皮膚剥脱	1(0.2)
全身性そう痒症	1(0.2)
中毒性皮疹	1(0.2)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	3(0.6)
背部痛	2(0.4)
四肢不快感	1(0.2)
腎および尿路障害	2(0.4)
腎不全	1(0.2)
尿失禁	1(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	12(2.4)
胸痛	1(0.2)
疲労	2(0.4)
倦怠感	6(1.2)
末梢性浮腫	2(0.4)
発熱	1(0.2)
臨床検査	13(2.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(0.6)
血中クレアチニン増加	1(0.2)
血中ブドウ糖増加	1(0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.2)
グリコヘモグロビン増加	1(0.2)
肝機能検査異常	2(0.4)
体重減少	1(0.2)
体重増加	1(0.2)
肝酵素上昇	1(0.2)

(再審査終了時)

(MedDRA/J ver.22.0)

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

13.1 症状

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

(解説)

国内外臨床試験においては、本剤の過量投与の報告はなかった。

海外市販後において、過量投与の報告があり、有害事象として低カリウム血症とそれに伴う無力症、悪心及び嘔吐が認められた。

本剤の過量投与に対する特定の解毒法はない。過量投与があった場合には、本剤の投与を中止し、不整脈の観察を含む一般的な支持療法を行うこと。

11. 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)

本剤はPTPシートで包装されていることから、一般的な注意事項として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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

(解説)

スピロラクトンは*in vitro*にてアンドロゲン受容体を刺激する作用が認められており、海外臨床試験及び海外市販後において本剤とスピロラクトン併用時にPSAの上昇が報告されている。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」参照)

(2) 副次的薬理試験

<in vitroにおける検討>⁴⁹⁾

アビラテロン、abiraterone sulphate及びN-oxide abiraterone sulphateを1 μ mol/Lで各核内受容体(糖質コルチコイド受容体、エストロゲン受容体- α 及び β 、プロゲステロン受容体並びにAR)に作用させてリガンド置換試験を行った。その結果、プロゲステロン受容体に対してのみ阻害活性が認められ、アビラテロンが51%、abiraterone sulphateが69%の結合阻害活性を示し、それぞれのIC₅₀値は230nmol/L、400nmol/Lであった(陽性対照のpromogestoneのIC₅₀値: 0.5nmol/L)。

続いて、核内受容体結合後のコアクチベーター動員を指標にリガンド活性を増幅発光近接ホモジニアスアッセイ法で検討したところ、アビラテロン及びabiraterone sulphateは0.01~5.0 μ mol/Lの範囲でいずれも作動及び拮抗作用を示さなかった。

(3) 安全性薬理試験

アビラテロン酢酸エステル的一般薬理試験(ラット、カニクイザル、マウス、in vitro)⁵⁵⁾

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=5/群	単回 経口投与	40、400mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> 軽度の警戒性の低下及び耳介反射の減少が認められた。 接触に対する逃避行動の軽度亢進が認められた(400mg/kg投与群)。
呼吸系に 及ぼす影響	ラット 雄 n=8/群	単回 経口投与	100、750、 2,000mg/kg	1回換気量の低下が750mg/kg投与群でみられたものの2,000mg/kg投与群では認められなかった。
心血管系に 及ぼす影響	カニクイザル 雄 n=4/群	経口投与	0、250、750、 2,000mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> 心行動態及び心電図(RR、PR、QRS、QT及びQTc間隔)に対する作用は認められなかった。 ECG波形の解析においても明らかな不整脈や異常はみられなかった。
	hERG発現の ヒト胎児腎細胞 (HEK293) n=3~4/群	in vitro	1.3、3、10、 27 μ mol/L	アビラテロン酢酸エステルのI _{Kr} 阻害に対するIC ₅₀ 値は12.2 μ mol/Lであった。
胃腸管系に 及ぼす影響	マウス 雄 n=10/群	単回 経口投与	800mg/kg	胃腸管外観及び内部粘膜に影響はみられなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験(ラット、カニクイザル)^{56),57)}

動物種 性別及び動物数	投与経路	投与量(mg/kg)	結果
ラット 雄 n=10/群	経口投与	0, 400	概略の致死量: >400mg/kg アビラテロン酢酸エステル投与に起因する所見は認められなかった。
カニクイザル* 雌雄 n=7/群 (0, 2,000mg/kg) 雌雄 n=4/群 (250, 750mg/kg)	経口投与	0, 250, 750, 2,000	概略の致死量: >2,000mg/kg アビラテロン酢酸エステル投与に起因する所見は認められなかった。

* 反復投与毒性試験の初回投与のデータ

(2) 反復投与毒性試験(ラット、カニクイザル)⁵⁷⁾

動物種 性別及び動物数	投与経路、投与期間 (回復試験期間)	投与量 (mg/kg/日)	結果
ラット 雄 n=20/群	経口投与 28日間(28日間)	0, 40, 126, 400	<ul style="list-style-type: none"> アビラテロン酢酸エステルに起因する死亡は認められなかった。 テストステロンの低値(40mg/kg/日以上以上の群)、ALPの高値(400mg/kg/日群)が認められた。 各群で認められた病理組織検査結果 <ul style="list-style-type: none"> ◆40mg/kg/日以上以上の群 精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺重量の低値、下垂体相対重量の高値、精巣のライディッヒ細胞過形成及び精子形成の減少、精巣上体の精液減少症又は無精液症、乳腺萎縮、下垂体前葉の過形成 いずれの変化も28日間の休薬により回復性を示した。 無毒性量: 算出できず
カニクイザル 雌雄 n=5/群	経口投与 28日間(4週間)	0, 2, 10, 50, 250, 1,000	<ul style="list-style-type: none"> アビラテロン酢酸エステルに起因する死亡は認められなかった。 コルチゾールの低値及びprogesteroneの高値(2mg/kg/日以上以上の群)、アルドステロンの低値(2, 10, 250, 1,000mg/kg/日群の雄、10mg/kg/日以上以上の群の雌)、テストステロンの高値(2, 10及び50mg/kg/日群の雄)又は低値(250mg/kg/日以上以上の群の雄、50mg/kg/日以上以上の群の雌)、デヒドロエピアンドロステロン(以下、DHEA)の低値、副腎皮質刺激ホルモン(以下、ACTH)の高値(10mg/kg/日以上以上の群)、ALPの高値(50mg/kg/日以上以上の群の雌)、黄体形成ホルモン(以下、LH)の高値(10mg/kg/日以上以上の群の雄)、ピリルビンの高値(250mg/kg/日以上以上の群)が認められた。 各群で認められた病理組織検査結果 <ul style="list-style-type: none"> ◆2mg/kg/日群 前立腺の萎縮(雄)、子宮の脱落膜反応(雌) ◆2mg/kg/日以上以上の群 乳腺の線維化、浮腫、導管上皮の過形成及び乳腺管周囲の慢性炎症(雄)、卵巣の嚢状卵胞(雌)、副腎皮質の細胞肥大(雌雄) ◆10mg/kg/日以上以上の群 副腎重量の高値(雄) ◆50mg/kg/日群 子宮重量の高値、子宮の脱落膜反応、内膜過形成(雌) ◆50mg/kg/日以上以上の群 精巣重量の低値(雄)、前立腺の萎縮(雄) ◆250mg/kg/日以上以上の群 副腎重量の高値(雌) ◆1,000mg/kg/日群 精嚢の腺拡張及び管上皮萎縮(雄)、子宮重量の高値(雌) 雌雄のホルモン変動、雄における乳腺の所見及び雌における卵巣及び子宮の所見を除き、その他の変化は4週間の休薬により回復性を示した。 無毒性量: 算出できず

動物種 性別及び動物数	投与経路、投与期間 (回復試験期間)	投与量 (mg/kg/日)	結果
ラット 雌雄 n=20/群	経口投与 13週間(4週間)	0、250/50*、 750/250*、 2,000/750* *2,000mg/kg/日 投与群では雌雄 ともに一般状態 の悪化のために、 試験開始初期に 低、中及び高用量 群の用量をそれ ぞれ50、250及び 750mg/kg/日に減 量して投与を再開 した。	<ul style="list-style-type: none"> LHの高値(250/50mg/kg/日以上)の群の雄)、テストステロンの低値(250/50mg/kg/日以上)の群の雄)、総ビリルビンの高値(250/50mg/kg/日以上)の群の雌)、ALPの高値(750/250mg/kg/日以上)の群)が認められた。 各群で認められた病理組織検査結果 <ul style="list-style-type: none"> ◆250/50mg/kg/日以上)の群 下垂体重量の高値、精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺重量の低値、下垂体肥大又は過形成、乳腺萎縮、精巣の萎縮、間細胞過形成、精嚢萎縮、前立腺萎縮、精巣上体の萎縮及び精液減少症(雄)、子宮重量の低値、卵巣の濾胞又は嚢胞数増加、子宮及び子宮頸部の萎縮(雌)、副腎皮質のびまん性肥大(雌雄) ◆750/250mg/kg/日以上)の群 肝臓の胆管過形成(雌雄) 胆管過形成を除き、その他の変化は4週間の休薬により回復性を示した。 無毒性量：算出できず
カニクイザル 雌雄 n=7/群 (0、2,000mg/kg/日) 雌雄 n=4/群 (250、750mg/kg/日)	経口投与 13週間(4週間)	0、250、750、2,000	<ul style="list-style-type: none"> アピラテロン酢酸エステルに起因する死亡は認められなかった。 総ビリルビン、ACTH、アルドステロン及びプロゲステロンの高値、コルチゾール及びDHEAの低値(250mg/kg/日以上)の群)、テストステロンの低値(250mg/kg/日以上)の群の雄)、ALPの高値(750mg/kg/日以上)の群の雌)が認められた。 各群で認められた病理組織検査結果 <ul style="list-style-type: none"> ◆250mg/kg/日以上)の群 乳腺の過形成、浮腫及び線維化(雄)、卵巣重量の高値(雌)、副腎重量の高値、副腎皮質の肥大及び肝臓の胆管過形成(雌雄) いずれの変化も4週間の休薬により回復性を示した。 無毒性量：算出できず
ラット 雌雄 n=30/群	経口投与 26週間(4週間)	0、50、150、400	<ul style="list-style-type: none"> 400mg/kg/日以上で死亡例及び瀕死例が認められた。 LHの高値(50mg/kg/日以上)の群の雄、400mg/kg/日群の雌)、テストステロンの低値(150mg/kg/日以上)の群の雄)、ALP及び総ビリルビンの高値(400mg/kg/日群)、γ-GTPの高値(400mg/kg/日群)の雄)が認められた。 白内障(50mg/kg/日以上)の群の雄、150mg/kg/日以上)の群の雌)が認められた。 各群で認められた病理組織検査結果 <ul style="list-style-type: none"> ◆50mg/kg/日以上)の群 精巣、精巣上体、精嚢、前立腺重量の低値、下垂体重量の高値、精巣の精細管萎縮、間細胞過形成、間質浮腫、精巣上体の無精液症又は精液減少症、精嚢の上皮萎縮、下垂体の細胞肥大及び乳腺の萎縮、副腎皮質の網状帯萎縮及び束状帯細胞肥大(雄)、子宮重量の低値、卵巣の間質細胞肥大又は過形成、肝細胞空胞化の増加(雌)、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大(雌雄) ◆150mg/kg/日以上)の群 肝細胞空胞化の増加(雄)、子宮の萎縮(雌) ◆400mg/kg/日の群 卵巣重量の高値、副腎皮質の網状帯萎縮及び束状帯細胞肥大、子宮頸部及び膣の粘膜萎縮(雌)、肝臓の胆管又は卵円形細胞過形成(雌雄) 精細管萎縮、胆管又は卵円形細胞の過形成及び白内障を除き、その他の変化は4週間の休薬により回復性を示した。 無毒性量：雄50mg/kg/日未満、雌50mg/kg/日

動物種 性別及び動物数	投与経路、投与期間 (回復試験期間)	投与量 (mg/kg/日)	結果
カニクイザル 雌雄 n=7/群 (0, 1,000mg/kg/日) 雌雄 n=4/群 (250, 500mg/kg/日)	経口投与 39週間(4週間)	0, 250, 500, 1,000	<ul style="list-style-type: none"> ・アビラテロン酢酸エステルに起因する死亡は認められなかった。 ・ACTH及びアルドステロンの高値、DHEA、コルチゾール及びテストステロンの低値(250mg/kg/日以上)の群)、プロゲステロンの高値(250mg/kg/日以上)の群の雄)、ALPの高値(1,000mg/kg/日群の雄、250mg/kg/日以上)の群の雌)、ビリルビンの高値(1,000mg/kg/日群)が認められた。 ・各群で認められた病理組織検査結果 <ul style="list-style-type: none"> ◆250mg/kg/日以上群 精嚢重量の低値、精巣の精細管精子形成上皮の萎縮及び間細胞過形成、精巣上体の無精液症又は精液減少症、前立腺の上皮萎縮、肝臓の胆管又は卵円形細胞過形成(雄)、腔の上皮萎縮、子宮の間質細胞の肥大及び過形成、子宮内膜腺萎縮及び偽脱落膜様変化、卵巣の濾胞性嚢胞(雌)、副腎重量の高値、副腎皮質の肥大(雌雄) ◆500mg/kg/日以上群 肝臓の胆管又は卵円形細胞過形成(雌) ◆1,000mg/kg/日群 子宮重量の高値、子宮の肥厚及び卵巣嚢胞(雌) ・いずれの変化も4週間の休薬により回復性を示した。 ・無毒性量：算出できず

(3)生殖発生毒性試験(ラット)⁵²⁾

雄性ラットにアビラテロン酢酸エステルを30及び300mg/kg/日の用量で経口投与し、雄性の受胎能を評価した結果、アビラテロンのアンドロゲン合成阻害作用によって雄性の受胎能は完全に消失したが、16週間の休薬により精子運動性を含め、雄性生殖能は回復した。一方、雌性ラットにアビラテロン酢酸エステルを30及び300mg/kg/日の用量で経口投与して受胎能を評価し、並びに妊娠ラットにアビラテロン酢酸エステルを10, 30及び100mg/kg/日の用量で経口投与して胚・胎児発生に関する影響を評価した結果、ホルモンバランスの攪乱により妊娠成立及び妊娠維持が困難であったものの、受胎能そのものに影響は認められず、4週間の休薬により雌性生殖能は回復した。また、アビラテロン酢酸エステルに催奇形性は認められなかった。

(4)その他の特殊毒性

1)遺伝毒性(*in vitro*、*in vivo*)⁵⁸⁾

アビラテロン酢酸エステル及びアビラテロンの遺伝子突然変異及び染色体異常誘発性を、*in vitro*及び*in vivo*試験系(細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びラット小核試験)で検討した。いずれの試験においてもアビラテロン酢酸エステル及びアビラテロンに遺伝毒性は認められなかった。

2)がん原性(ラット、マウス)⁵⁹⁾

アビラテロン酢酸エステルのがん原性をラット及びトランスジェニック(Tg.rasH2)マウスを用いて評価した。ラットを用いたがん原性試験では、雄で精巣間細胞腺腫の増加及び精巣間細胞癌の発生がみられたが、ラットに特異的な所見と考えられた。Tg.rasH2マウスを用いたがん原性試験では、最高用量の750mg/kg/日まで、いずれの種類の腫瘍にも本薬投与に関連した発生数の増加は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ザイティガ[®]錠250mg、500mg、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：アピラテロン酢酸エステル、劇薬

2. 有効期間

有効期間：36ヵ月

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

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報告されている。]

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ザイティガ[®]錠250mg：56錠[8錠(PTP)×7]

ザイティガ[®]錠500mg：28錠[4錠(PTP)×7]

7. 容器の材質

PTPシート：ポリ塩化ビニリデン/ポリエチレン/ポリ塩化ビニル ラミネートフィルム、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：アパルタミド、エンザルタミド、ダロルタミド、ドセタキセル水和物、カバジタキセル アセトン付加物

9. 国際誕生日

2011年4月28日(米国)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

〈ザイティガ[®]錠250mg〉

製造販売承認年月日：2014年7月4日

製造販売一部変更承認年月日：2018年2月16日(素錠からフィルムコーティング錠への製剤処方の変更による)

承認番号：22600AMX00749000

〈ザイティガ[®]錠500mg〉

製造販売承認年月日：2023年1月23日

承認番号：30500AMX00013000

11. 薬価基準収載年月日

〈ザイティガ[®]錠250mg〉2014年9月2日

〈ザイティガ[®]錠500mg〉2023年6月16日

12. 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

2018年2月16日(効能又は効果追加)

【効能又は効果】

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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2023年9月27日

再審査対象の効能又は効果：去勢抵抗性前立腺癌

再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間



去勢抵抗性前立腺癌：8年間(2022年7月満了)

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：2018年2月～2022年7月(残余期間)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード	GS1コード (販売包装単位)
ザイティガ [®] 錠250mg	123638501	4291033F1024	622363801	 (01)14987672183121
ザイティガ [®] 錠500mg	129420001	4291033F2020	622942001	 (01)14987672588339

17. 保険給付上の注意

該当しない

ⅩⅠ. 文献

1. 引用文献

- 1) 化学療法既治療患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験成績(COU-AA-301試験)
(社内資料:承認時評価資料) (J900864)
- 2) de Bono JS., et al.: N Engl J Med., 364(21), 1995, 2011(COU-AA-301試験、承認時評価資料) (J096524)
- 3) 化学療法未治療患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験成績(COU-AA-302試験)
(社内資料:承認時評価資料) (J900865)
- 4) Ryan CJ., et al.: N Engl J Med., 368(2), 138, 2013(COU-AA-302試験、承認時評価資料) (J097667)
- 5) 化学療法未治療患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験成績
(JPN-201試験、社内資料:承認時評価資料)(2014年7月4日承認、CTD2.7.3.2.1.2) (J900861)
- 6) Matsubara N., et al.: Jpn J Clin Oncol., 44, 1216, 2014(承認時評価資料) (J102802)
- 7) ドセタキセルを含む化学療法既治療患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験成績
(JPN-202試験、社内資料:承認時評価資料)(2014年7月4日承認、CTD2.7.3.2.2.1) (J900862)
- 8) Satoh T., et al.: Jpn J Clin Oncol., 44, 1206, 2014(承認時評価資料) (J102240)
- 9) 内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌患者を対象とした
国際共同第Ⅲ相試験成績(PCR3011試験)(社内資料:承認時評価資料) (J901167)
- 10) Fizazi K., et al.: N Engl J Med., 377, 352, 2017(承認時評価資料) (J108153)
- 11) Fizazi K., et al.: Lancet Oncol., 13, 983, 2012(承認時評価資料) (J096780)
- 12) Rathkopf DE., et al.: Eur Urol., 66, 815, 2014(承認時評価資料) (J100800)
- 13) 患者におけるアビラテロンの薬物動態の検討(社内資料)(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.3.1.1) (J900846)
- 14) Matsubara N., et al.: Cancer Sci., 105, 1313, 2014 (J102710)
- 15) アビラテロンの薬物動態に対する食事の影響の検討(社内資料)
(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.3.1.1) (J900847)
- 16) アビラテロンの薬物動態に対する食事のタイミングの影響の検討(社内資料)
(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.3.1.1) (J900848)
- 17) 健康成人におけるアビラテロンの薬物動態の検討(社内資料)
(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.2.1) (J900845)
- 18) アビラテロンの生物学的同等性の検討(COU-AA-005試験)(社内資料) (J900866)
- 19) アビラテロンの薬物動態の用量比例性の検討(COU-AA-016試験)(社内資料) (J900867)
- 20) Tolcher AW., et al.: Cancer Chemother Pharmacol., 70, 305, 2012 (J096987)
- 21) 化学療法未治療患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験成績(COU-AA-001/001EXT試験)
(社内資料:承認時評価資料) (J900868)
- 22) 化学療法未治療患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験成績(COU-AA-002試験)
(社内資料:承認時評価資料) (J900869)
- 23) ドセタキセルを含む化学療法既治療患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験成績
(COU-AA-004試験)(社内資料:承認時評価資料) (J900870)
- 24) Ryan CJ., et al.: Lancet Oncol., 16, 152, 2015 (J102844)
- 25) Bublely GJ., et al.: J Clin Oncol., 17, 3461, 1999 (J101204)
- 26) Scher HL., et al.: J Clin Oncol., 26, 1148, 2008 (J101205)
- 27) アビラテロンの作用機序(社内資料) (J900871)
- 28) Sonpavde G., et al.: Eur Urol., 60, 270, 2011 (J101249)
- 29) 細胞内ステロイド合成阻害作用(社内資料)(2014年7月4日承認、CTD2.6.2.1.1.1) (J900863)
- 30) Potter GA., et al.: J Med Chem., 38, 2463, 1995 (J101201)
- 31) Haidar S., et al.: J Steroid Biochem Mol Biol., 84, 555, 2003 (J101215)
- 32) Jarman M., et al.: J Med Chem., 41, 5375, 1998 (J101245)
- 33) Barrie SE., et al.: J Steroid Biochem Mol Biol., 50, 267, 1994 (J101244)
- 34) Duc I., et al.: J Steroid Biochem Mol Biol., 84, 537, 2003 (J101246)
- 35) Mostaghel EA., et al.: Clin Cancer Res., 17, 5913, 2011 (J096532)

- 36) フィルムコーティング錠と素錠の生物学的同等性試験(社内資料) (J901498)
- 37) 軽度及び中等度肝機能障害患者におけるアビラテロンの薬物動態の検討(社内資料)
(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.2.3) (J900852)
- 38) 重度肝機能障害患者におけるアビラテロンの薬物動態の検討(社内資料)
(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.2.3) (J900853)
- 39) 腎機能障害患者におけるアビラテロンの薬物動態の検討(社内資料)
(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.2.3) (J900854)
- 40) テオフィリン又はデキストロメトルフアンとアビラテロンの相互作用の検討(社内資料)
(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.2.4) (J900857)
- 41) ケトコナゾールとアビラテロンの相互作用の検討(社内資料)(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.2.4) (J900859)
- 42) アビラテロンの母集団薬物動態解析による検討(社内資料)(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.3.5.1) (J900850)
- 43) アビラテロンのバイオアベイラビリティの検討(社内資料) (J900872)
- 44) アビラテロンの血漿蛋白結合の検討(社内資料)(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.3.1.2) (J900849)
- 45) アビラテロンの組織移行性の検討(社内資料) (J900873)
- 46) アビラテロンのマスバランスの検討(社内資料)(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.3.1.3) (J900851)
- 47) アビラテロンの代謝に関与する酵素の検討(社内資料) (J900874)
- 48) アビラテロンの初回通過効果の検討(社内資料) (J900875)
- 49) アビラテロンの副次的薬理試験(社内資料) (J900876)
- 50) アビラテロンの排出トランスポーターを介した相互作用の検討(社内資料)
(2014年7月4日承認、CTD2.6.4.7.1) (J900855)
- 51) アビラテロンのOATP1B1阻害に関する検討(社内資料) (J900856)
- 52) アビラテロンの生殖発生毒性試験(社内資料) (J900877)
- 53) リファンピシンとアビラテロンの相互作用の検討(社内資料)(2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.2.4) (J900858)
- 54) ピオグリタゾンとアビラテロンの相互作用の検討(社内資料) (J900860)
- 55) アビラテロンの安全性薬理試験(社内資料) (J900878)
- 56) アビラテロンの単回投与毒性試験(社内資料) (J900879)
- 57) アビラテロンの反復投与毒性試験(社内資料) (J900880)
- 58) アビラテロンの遺伝毒性試験(社内資料) (J900881)
- 59) アビラテロンのがん原性試験(社内資料) (J901168)
- 60) ザイティガ®錠250mgの製剤の安定性(社内資料) (J901478)
- 61) ザイティガ®錠500mgの製剤の安定性(社内資料) (J901479)

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、「化学療法既治療の転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)」の適応で、米国では2011年4月、欧州では同年9月に承認された。その後、「化学療法未治療のmCRPC」の適応で、2012年12月に米国及び欧州で承認された。また、本剤は欧州で2017年11月に「内分泌療法未治療の前立腺癌」の適応で承認され、米国では2018年2月に「ハイリスクの転移性去勢感受性前立腺癌」の適応で承認された。本剤は2024年4月時点で、100以上の国と地域で承認されている。

なお、本剤は当初250mg素錠として上市され、その後、薬剤の服用に対する負担を低減させるために、500mgフィルムコーティング錠が開発された。500mgフィルムコーティング錠は、欧州では2016年11月に、米国では2017年4月に承認された。

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

【効能又は効果】

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

【用法及び用量】

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

最新の米国、欧州の承認状況は以下をご確認ください。(2024年10月10日アクセス)

米国：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=202379>

欧州：<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zytiga>

米国における承認状況

国名	米国
会社名	Janssen Biotech, Inc.
販売名	ZYTIGA [®]
剤形・規格	500mgフィルムコーティング錠、250mg素錠
承認年月	2011年4月
効能又は効果	・転移性去勢抵抗性前立腺癌 ・ハイリスクの転移性去勢感受性前立腺癌
用法及び用量	1,000mg(500mg錠を2錠又は250mg錠を4錠)を1日1回、空腹時(食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後)に経口投与する。水とともに服用し、錠剤を砕いたり、噛んだりしないこと。患者はGnRHアナログを同時併用、又は両側精巣摘除術を施行していること。 転移性去勢抵抗性前立腺癌に対しては、本剤を1日1回経口投与し、プレドニゾン5mgの1日2回経口投与と併用する。 ハイリスクの転移性去勢感受性前立腺癌に対しては、本剤を1日1回経口投与し、プレドニゾン5mgの1日1回経口投与と併用する。

(2024年10月現在)

欧州における承認状況

国名	欧州
会社名	Janssen-Cilag International NV
販売名	ZYTIGA
剤形・規格	500mgフィルムコーティング錠、250mg錠
承認年月	2011年9月
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ・アンドロゲン除去療法を併用した、初発のハイリスク転移性ホルモン感受性前立腺癌の成人男性の治療 ・化学療法が臨床にまだ必要とされない、アンドロゲン除去療法が無効であった無症候性又は軽度な症状を有する、転移性去勢抵抗性前立腺癌の成人男性の治療 ・ドセタキセルを含む化学療法を実施中又は実施後に疾患進行を示した転移性去勢抵抗性前立腺癌の成人男性の治療
用法及び用量	<p>1,000mg(500mg錠を2錠又は250mg錠を4錠)を1日1回、水とともに嚙まずに服用する。食事とともに服用しない。食後2時間以上空けてから服用し、服用後1時間以上は絶食すること。</p> <p>初発のハイリスク転移性ホルモン感受性前立腺癌患者に対しては、本剤を1日1回投与し、プレドニゾン又はプレドニゾロンを1日5mg併用する。</p> <p>転移性去勢抵抗性前立腺癌患者に対しては、本剤を1日1回投与し、プレドニゾン又はプレドニゾロンを1日10mg併用する。</p>

(2024年10月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者」「妊婦」「授乳婦」の項の記載はなく、米国の添付文書及びオーストラリアの分類とは異なる。

米国の添付文書(2024年10月現在)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

The safety and efficacy of ZYTIGA have not been established in females. Based on findings from animal studies and the mechanism of action, ZYTIGA can cause fetal harm and potential loss of pregnancy.

There are no human data on the use of ZYTIGA in pregnant women. In animal reproduction studies, oral administration of abiraterone acetate to pregnant rats during organogenesis caused adverse developmental effects at maternal exposures approximately ≥ 0.03 times the human exposure (AUC) at the recommended dose.

8.2 Lactation

Risk Summary

The safety and efficacy of ZYTIGA have not been established in females. There is no information available on the presence of abiraterone in human milk, or on the effects on the breastfed child or milk production.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Males

Based on findings in animal reproduction studies and its mechanism of action, advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 3 weeks after the final dose of ZYTIGA.

Infertility

Based on animal studies, ZYTIGA may impair reproductive function and fertility in males of reproductive potential.

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

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

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載はなく、米国及び欧州の添付文書の記載とは異なる。

米国の添付文書(2024年10月現在)

8.4 Pediatric Use

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

欧州の添付文書(2024年10月現在)

4.2 Posology and method of administration

Posology

Paediatric population

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

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

(1)粉砕

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

以下の問い合わせ窓口まで個別に照会すること。

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)

2. その他の関連資料

該当資料なし

