

前立腺癌治療剤(CYP17阻害剤)

劇薬
処方箋医薬品*

ザイティガ[®]錠250mg

ZYTIGA tablets

アピラテロン酢酸エステル錠




*注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX00749000
薬価収載	2014年 9月
販売開始	2014年 9月
国際誕生	2011年 4月
効能追加	2018年 2月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 重度の肝機能障害患者(Child-PughスコアC) [「薬物動態」の項参照]

【組成・性状】

販売名	ザイティガ錠250mg			
成分・含量 (1錠中)	アピラテロン酢酸エステル250mg含有			
添加物	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、三酸化鉄、黄色三酸化鉄			
色・剤形	ピンク色のフィルムコーティング錠			
外形	表面	裏面	側面	
				
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)
	16.0	9.6	6.3	0.736
識別記号	AA250			

【効能・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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

ハイリスクの予後因子を有する患者の定義等について、「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。

【用法・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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (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。[「薬物動態」の項参照]
- (2) プレドニゾンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- (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。

検査項目

用法・用量変更の目安

ALT(GPT)、AST(GOT)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(GPT)、AST(GOT)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(GPT)、AST(GOT)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(GPT)、AST(GOT)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。

(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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 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)阻害作用に伴う鉍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(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- 2) 低カリウム血症の患者又は合併症や併用薬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(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- 3) 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(「薬物動態」の項参照)。]

2. 重要な基本的注意

- 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。
 - (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。
 - (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。
- 2) 劇症肝炎があらわれることがあり、また、ALT(GPT)、AST(GOT)、ビリルビンの上昇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。[「重大な副作用」の項参照]

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。

3. 相互作用

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

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6基質 デキストロメト ルファン プロパフェノン フレカイニド ハロペリドール 等	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	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。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。

4. 副作用

<去勢抵抗性前立腺癌>

承認時までの国内第Ⅱ相臨床試験における安全性評価対象症例95例中46例(48.4%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、AST(GOT)増加13例(13.7%)、ALT(GPT)増加12例(12.6%)、低カリウム血症8例(8.4%)、高脂血症7例(7.4%)、高血圧4例(4.2%)であった。

海外第Ⅲ相臨床試験における安全性評価対象症例1,333例中991例(74.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、疲労328例(24.6%)、ほてり202例(15.2%)、低カリウム血症188例(14.1%)、悪心179例(13.4%)、末梢性浮腫160例(12.0%)、高血圧125例(9.4%)、便秘108例(8.1%)、下痢101例(7.6%)、嘔吐92例(6.9%)、浮動性めまい81例(6.1%)、AST(GOT)増加69例(5.2%)、ALT(GPT)増加68例(5.1%)であった。(承認時)

<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相試験における安全性評価対象例597例(日本人35例を含む)中336例(56.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、高血圧110例(18.4%)、低カリウム血症83例(13.9%)、ALT(GPT)増加70例(11.7%)、AST(GOT)増加60例(10.1%)、ほてり41例(6.9%)、末梢性浮腫25例(4.2%)であった。(効能追加承認時)

1) 重大な副作用

(1) **心障害**：心不全(0.1%)等の重篤な心障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(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(GOT)増加(10.7%)、ALT(GPT)増加(11.8%)、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ので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

※※(3) **低カリウム血症(13.9%)**：痙攣、筋力低下等の症状を伴う低カリウム血症があらわれることがあり、QT延長、Torsades de Pointesを含む不整脈に至った例が報告されている。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など観察を十分に行い、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。

(4) **血小板減少(頻度不明)^{※)}**：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認めら

れた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(5) **横紋筋融解症(頻度不明)^{※)}**：横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK(CPK)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。

2) その他の副作用

	5%以上	5%未満 1%以上	1%未満	頻度不明 ^{※)}
感染症			尿路感染	
血液			リンパ球減少症、白血球減少	発熱性好中球減少症
内分泌				副腎不全
代謝・栄養	糖尿病	高脂血症	高アミラーゼ血症、脱水、低アルブミン血症	
電解質			高カリウム血症、高マグネシウム血症	
精神神経系		頭痛	浮動性めまい、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、徐脈、右脚ブロック、心室性頻脈	不整脈
呼吸器			胸膜炎	アレルギー性胸膜炎
消化器		便秘、消化不良、悪心	嘔吐、下痢、胃潰瘍、膵炎	
肝臓		LDH増加	AI-P増加	
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	

注)頻度は国内第Ⅱ相臨床試験及び国際共同第Ⅲ相試験の集計結果による。国内第Ⅱ相臨床試験及び国際共同第Ⅲ相試験で認められておらず、国内市販後あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

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

6. 過量投与

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。本剤の特異的な解毒剤はない。過量投与の場合は、本剤を休薬し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

7. 適用上の注意

薬剤交付時

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。]

8. その他の注意

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。

【薬物動態】

1. 吸収・血漿中濃度^{1),2)}

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

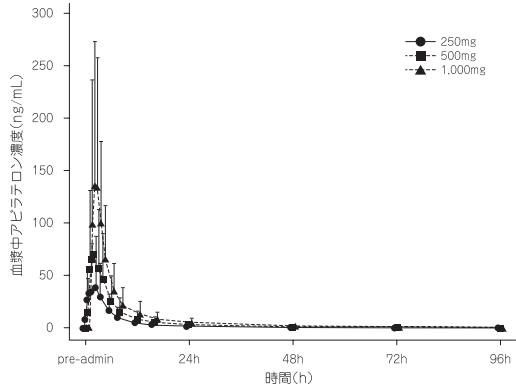


図1 健康成人に本剤250mg~1,000mgを単回経口投与したときの血漿中アピラテロン濃度-時間推移(平均値+標準偏差、n=30)

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	250mg	500mg	1,000mg
n	30	30	30
C _{max} (ng/mL)	53.2(48.6)	90.5(75.0)	172.1(150.4)
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]

前立腺癌患者に、本剤250mg、500mg及び1,000mg^{注)}を食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後に反復経口投与したとき、血漿中アピラテロン濃度は用量によらず、投与後7日目までに定常状態に達した。反復経口投与による累積率は用量によらず1.3~1.7であった。また、プレドニゾン併用投与時の血漿中アピラテロンのC_{max}及びAUC₂₄は、用量によらず、本剤単剤投与時と大きく異ならなかった。

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ピ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		
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)	516.0(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]

生物学的同等性^{3),注)}

アピラテロン酢酸エステル250mg素錠とアピラテロン酢酸エステル250mg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102例を対象に実施した単回経口投与クロスオーバー試験により確認されている。

外国人健康成人にアピラテロン酢酸エステル250mg素錠と250mgFC錠各4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		FC錠/素錠(90%信頼区間)(%)
	素錠1,000mg	FC錠1,000mg	
n	100	100	99
C _{max} (ng/mL)	107(76.2)	99.4(63.6)	92.96(84.98-101.69)
AUC _{last} (ng·h/mL)	629(468)	553(323)	90.68(84.42-97.40)
t _{max} (h)	2.00[1.00-6.02]	2.00[1.00-6.03]	-
t _{1/2} (h)	16.3(4.3)*	16.6(8.0)*	-

n: 解析対象例数

AUC_{last}: 最終定量可能時間までのAUC

t_{max}: 中央値[範囲]

*n=99

食事の影響^{4),5)}

外国人健康成人に本剤1,000mg^{注)}を食後(低脂肪食又は高脂肪食)に単回経口投与したとき、絶食時投与と比較して、血漿中アピラテロンの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。

日本人及び外国人健康成人に本剤1,000mgを、食事1時間前(投与法B: 投与4時間後に食事摂取)及び食事の2時間後(投与法C: 投与2時間後に食事摂取、投与法D: 投与4時間後に食事摂取)に単回経口投与したとき、空腹時投与(投与法A)と比較して、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。

2. 分布^{6),7)}

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

3. 代謝(外国人成績)⁸⁾

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

4. 排泄(外国人成績)⁸⁾

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

5. 肝機能障害患者(外国人成績)^{9),10)}

軽度(Child-PughスコアA)及び中等度(Child-PughスコアB)の肝機能障害患者に、本剤1,000mgを単回経口投与したとき、血漿中アピラテロンのAUCは、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ11%及び260%増加した。

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	軽度肝機能障害患者	中等度肝機能障害患者
n	8	8	8
t _{max} (h)	1.75[1.0-3.0]	2.0[0.5-3.0]	1.5[1.0-2.0]
C _{max} (ng/mL)	85.7(46.6)	71.9(40.2)	297(258)
AUC _{last} (ng·h/mL)	321(166)	355(191)	1,530(1,350)

t_{max}: 中央値[範囲]

重度(Child-PughスコアC)の肝機能障害患者に、アピラテロン酢酸エステル懸濁液125mg(錠剤62.5mgに相当)^{注)}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)]^{注)}と比較して、用量で規格化した血漿中アピラテロンのAUC_∞は597%増加した。

6. 腎機能障害患者(外国人成績)¹¹⁾

血液透析を受けている末期腎疾患を有する被験者に、本剤1,000mgを単回経口投与したとき、血漿中アピラテロンのC_{max}及びAUC_{last}は腎機能正常被験者と比較して増加しなかった。

7. 薬物相互作用(in vitro及び外国人成績)

*In vitro*において、アピラテロン酢酸エステルはP-gpを阻害し¹²⁾、アピラテロン及びその主要代謝物は肝取り込みトランスポーターであるOATP1B1を阻害した¹³⁾。

<テオフィリン>¹⁴⁾

転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)患者に本剤1,000mg(ブレドニゾン併用)とCYP1A2の基質であるテオフィリンを併用投与したとき、テオフィリンのC_{max}及びAUC_{last}はテオフィリン単剤投与時と同様であった。

<デキストロメトルフアン>¹⁴⁾

mCRPC患者に本剤1,000mg(ブレドニゾン併用)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。

<リファンピシン>¹⁵⁾

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

<ケトコナゾール>¹⁶⁾

健康成人にCYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾールを本剤1,000mgと併用投与したとき、アピラテロンのC_{max}及びAUC_{last}は本剤単剤投与時と同様であった。

<ピオグリタゾン>¹⁷⁾

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

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

【臨床成績】

1. 海外臨床試験(第Ⅲ相試験：COU-AA-302試験)¹⁸⁾

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

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

注2)肝臓等の実質臓器への転移を有する患者は除外された。

注3)国内未承認

2. 海外臨床試験(第Ⅲ相試験：COU-AA-301試験)¹⁹⁾

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

注)国内未承認

3. 国内臨床試験(第Ⅱ相試験：JPN-201試験)²⁰⁾

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

4. 国内臨床試験(第Ⅱ相試験：JPN-202試験)²¹⁾

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

5. 国際共同試験(第Ⅲ相試験：PCR3011試験)²²⁾

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、本剤及びブレドニゾン^{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、ブレドニゾン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カ月であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された(ハザード比0.621、95%信頼区間：0.509-0.756、p値<0.0001、層別ログランク検定)。また、rPFSの解析の結果、中央値は、本剤群では33.02カ月、プラセボ群では14.78カ月であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された(ハザード比0.466、95%信頼区間：0.394-0.550、p値<0.0001、層別ログランク検定)。

注1)試験薬投与開始前3カ月以内のアンドロゲン除去療法の施行は許容された。

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

注3)国内未承認

注4)本剤のプラセボ及びブ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。

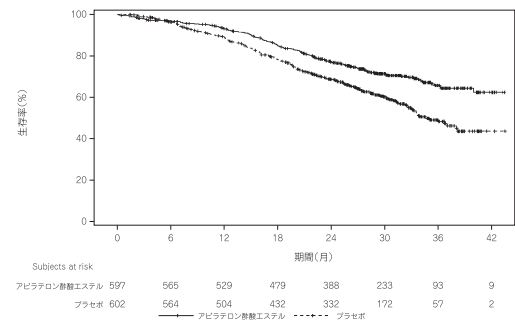


図2 OSのKaplan-Meier曲線[PCR3011試験 有効性解析対象例]

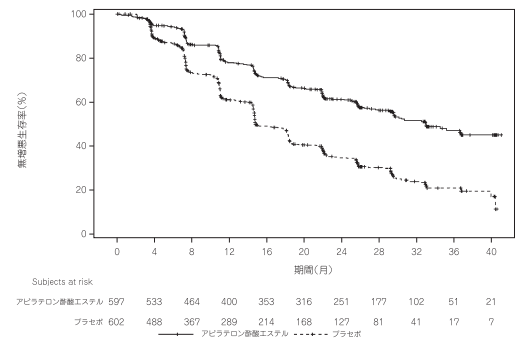


図3 rPFSのKaplan-Meier曲線[PCR3011試験 有効性解析対象例]

【薬効薬理】

1. 作用機序^{23),24),25),26),27)}

アピラテロン酢酸エステルは生体内で速やかにアピラテロンへ加水分解され、アンドロゲン合成酵素である17 α -hydroxylase/C17,20-lyase(CYP17)活性を阻害する。

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

2. 抗腫瘍効果²⁸⁾

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アピラテロン酢酸エステル(JAN)

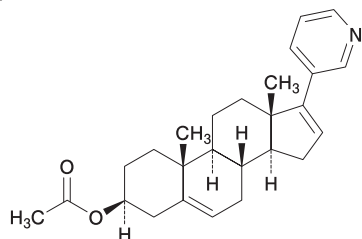
Abiraterone Acetate(JAN)

化学名：17-(Pyridin-3-yl)androsta-5,16-dien-3 β -yl acetate

分子式：C₂₆H₃₃NO₂

分子量：391.55

化学構造式：



性状：白色の粉末

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

融点：147~148℃

分配係数：Log P=5.12(1-オクタノール/水)

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

56錠(8錠×7)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 健康成人におけるアピラテロンの薬物動態の検討(社内資料)
- 2) 患者におけるアピラテロンの薬物動態の検討(社内資料)
- 3) 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)
- 4) アピ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)
- 5) アピラテロンの薬物動態に対する食事のタイミングの影響の検討(社内資料)
- 6) アピラテロンの血漿蛋白結合の検討(社内資料)
- 7) アピラテロンの母集団薬物動態解析による検討(社内資料)
- 8) アピラテロンのマスバランスの検討(社内資料)
- 9) 軽度及び中等度肝機能障害患者におけるアピラテロンの薬物動態の検討(社内資料)
- 10) 重度肝機能障害患者におけるアピラテロンの薬物動態の検討(社内資料)
- 11) 腎機能障害患者におけるアピラテロンの薬物動態の検討(社内資料)
- 12) アピラテロンの排出トランスポーターを介した相互作用の検討(社内資料)
- 13) アピラテロンのOATP1B1阻害に関する検討(社内資料)
- 14) テオフィリン又はデキストロメトルファンとアピラテロンの相互作用の検討(社内資料)
- 15) リファンピシンとアピラテロンの相互作用の検討(社内資料)
- 16) ケトコナゾールとアピラテロンの相互作用の検討(社内資料)
- 17) ビオグリタゾンとアピラテロンの相互作用の検討(社内資料)
- 18) Ryan C.J., et al.: N Engl J Med., **368**(2), 138, 2013
- 19) de Bono J.S., et al.: N Engl J Med., **364**(21), 1995, 2011
- 20) 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(社内資料)
- 21) 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(社内資料)
- 22) 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Ⅱ相試験成績(社内資料)
- 23) Potter G.A., et al.: J Med Chem., **38**, 2463, 1995
- 24) Haidar S., et al.: J Steroid Biochem Mol Biol., **84**, 555, 2003
- 25) 細胞内ステロイド合成阻害作用(社内資料)
- 26) Barrie S.E., et al.: J Steroid Biochem Mol Biol., **50**, 267, 1994
- 27) Duc I., et al.: J Steroid Biochem Mol Biol., **84**, 537, 2003
- 28) Mostaghel E.A., et al.: Clin Cancer Res., **17**, 5913, 2011

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

フリーダイヤル 0120-183-275

www.janssenpro.jp

※
製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
※※
プロモーション提携
日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
JP5030700N

