



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

前立腺癌治療剤

# イクスタンジ®カプセル40mg

エンザルタミドカプセル  
Xtandi® Capsules 40mg

日本標準商品分類番号

874291

承認番号	22600AMX00532
薬価収載	2014年5月
販売開始	2014年5月
国際誕生	2012年8月

貯法：室温保存

[開封後は多湿を避けて保存すること。]

使用期限：ケース等に表示(製造後3年)

[使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。]

注意：【取扱い上の注意】の項参照

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

### 1. 組成

有効成分(1カプセル中)	添加物
エンザルタミド 40mg	カプリロカプロイルポリオキシルグリセリド、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、ゼラチン、コハク化ゼラチン、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、濃グリセリン、酸化チタン

### 2. 製剤の性状

剤形	色	外形・大きさ・重量		
軟カプセル剤	白色~微帯黄白色			
		長径	短径	重量
		約21mm	約10mm	約1.4g

## 【効能・効果】

去勢抵抗性前立腺癌

### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

「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】

通常、成人にはエンザルタミドとして160mgを1日1回経口投与する。

### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[痙攣発作を起こすおそれがある。]
- (2) 痙攣発作を起こしやすい患者(脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者、痙攣発作の閾値を低下させる薬剤を投与中の患者等)[痙攣発作を誘発するおそれがある。] (「相互作用」の項参照)

\*\* (3) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。] (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)

## 2. 重要な基本的注意

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

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

\*\* (3) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。(「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照)

## 3. 相互作用<sup>1)~5)</sup>

本剤は主として薬物代謝酵素CYP2C8で代謝される。また、本剤はCYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6<sup>\*\*</sup>、UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)<sup>\*\*</sup>及びP糖蛋白(P-gp)<sup>\*\*</sup>に対して誘導作用を示し、P-gp<sup>\*\*</sup>、乳癌耐性蛋白(BCRP)<sup>\*\*</sup>、有機カチオントランスポーター1(OCT1)<sup>\*\*</sup>及び有機アニオントランスポーター3(OAT3)<sup>\*\*</sup>に対して阻害作用を示した(※: *in vitro* データ)。本剤の消失半減期は長い(4.7~8.4日)、投与終了後も代謝酵素及びトランスポーターの誘導あるいは阻害が持続する可能性がある。

### 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
痙攣発作の閾値を低下させる薬剤	痙攣発作を誘発するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも痙攣発作の閾値を低下させる。
フェノチアジン系抗精神病薬 三環系及び四環系抗うつ薬 ニューキノロン系抗菌薬 等		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8 阻害剤 ゲムフィブロ ジル（国内未承認） 等	ゲムフィブロジルと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物（N-脱メチル体）の合計の AUCinf は単独投与時と比べ 2.17 倍に上昇した。本剤の作用が増強するおそれがあるので、強力な CYP2C8 阻害剤との併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず、強力な CYP2C8 阻害剤と併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	これらの薬剤は CYP2C8 を阻害するため、併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C8 誘導剤 リファンピシン 等	リファンピシンと本剤を併用したとき、本剤の未変化体と活性代謝物（N-脱メチル体）の合計の AUCinf は単独投与時と比べ 0.63 倍に低下した <sup>o</sup> 。本剤の作用が減弱するおそれがあるので、慎重に投与すること。	これらの薬剤は CYP2C8 を誘導するため、併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4 の基質となる薬剤 ミダゾラム 等	本剤の定常状態でミダゾラムを投与したとき、ミダゾラムの AUCinf 及び Cmax は単独投与と比べそれぞれ 0.14 倍及び 0.23 倍に低下した。本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン 等	本剤の定常状態でワルファリンを投与したとき、CYP2C9 の基質である S-ワルファリンの AUCinf 及び Cmax はワルファリン単独投与時と比べそれぞれ 0.44 倍及び 0.93 倍に低下した。本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP2C9 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール 等	本剤の定常状態でオメプラゾールを投与したとき、オメプラゾールの AUCinf 及び Cmax はオメプラゾール単独投与時と比べそれぞれ 0.30 倍及び 0.38 倍に低下した。本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP2C19 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。

#### 4. 副作用

##### <国内臨床試験>

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

(承認時：2014 年 3 月)

##### <海外臨床試験>

ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第 III 相試験で本剤を投与された 800 例中 554 例 (69.3%) に副作用が認めら

れた。主な副作用は疲労 (21.5%)、悪心 (20.1%)、ほてり (15.0%)、食欲減退 (12.6%) 及び無力症 (10.0%) 等であった。(承認時：2014 年 3 月)

##### <国際共同臨床試験>

化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験で本剤を投与された 871 例 (日本人 28 例を含む) 中 566 例 (65.0%) に副作用が認められた。主な副作用は疲労 (25.3%)、ほてり (13.4%) 及び悪心 (13.3%) 等であった。

(効能・効果に関連する使用上の注意改訂時：

2014 年 10 月)

以下の副作用の頻度は、国内第 I / II 相試験、海外第 III 相試験及び国際共同第 III 相試験において本剤が投与された患者の集計に基づき記載した。

##### (1) 重大な副作用

1) **痙攣発作** (0.2%)：痙攣、てんかん重積状態等の痙攣発作があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **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。

**\*\*3) 間質性肺疾患** (頻度不明)：間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)

##### (2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液		貧血	ヘモグロビン減少、白血球減少症、好中球減少症	
心臓			心電図 QT 延長	
腎臓			頻尿	
耳			回転性めまい	
眼			流涙増加	
消化器	悪心、下痢、便秘	嘔吐、腹部膨満、上腹部痛、消化不良、鼓腸	口内乾燥、腹痛、胃炎、口内炎、腹部不快感、胃食道逆流性疾患	
<b>**</b> 全身及び投与局所	疲労、無力症	末梢性浮腫、体重減少	疼痛、悪寒、倦怠感、体重増加	顔面浮腫
肝臓				肝機能異常
代謝	食欲減退		低カリウム血症、脱水	
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、筋力低下、四肢痛	筋骨格痛、筋痙攣、筋骨格硬直	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
神経系		頭痛、浮動性めまい、味覚異常、錯感覚、嗜眠	感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、下肢静止不能症候群、末梢性ニューロパチー、認知障害、注意力障害、失神、健忘	
精神系		不眠症	不安、うつ病、錯乱状態、幻覚	
生殖系及び乳房		女性化乳房		
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、鼻出血	
皮膚		皮膚乾燥、発疹、多汗症	そう痒症、寝汗、脱毛症、紅斑、斑状丘疹状皮疹	
血管	ほてり	高血圧、潮紅		
その他			転倒、脊椎圧迫骨折、骨折(病的骨折を除く)	

上記の副作用の頻度は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験の更新データ(各47例、850例)及び国際共同第Ⅲ相試験(871例)の集計に基づいている。

## 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が多いことから、患者の状態を観察しながら投与すること。

## 6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

## 7. 過量投与

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

**処置：**本剤を体外に除去する方法は知られていない。

## 8. 適用上の注意

**薬剤交付時：**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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

(1) 去勢抵抗性前立腺癌患者<sup>5)</sup>

#### 1) 単回投与

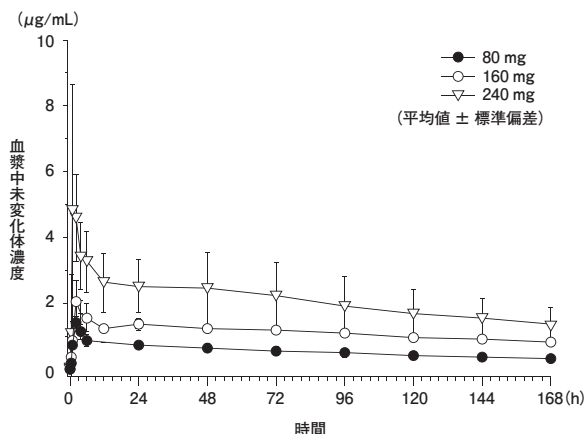
去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤80mg、160mg、240mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は投与後1～2時間で最大値を示し、 $t_{1/2}$ は113～202時間であった。未変化体のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>は用量の増加に伴って上昇した。活性代謝物(N-脱メチル体)濃度は緩やかに上昇し本剤投与後144～168時間で最大値を示した。活性代謝物(N-脱メチル体)のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>7d</sub>は用量の増加に伴って上昇した。

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

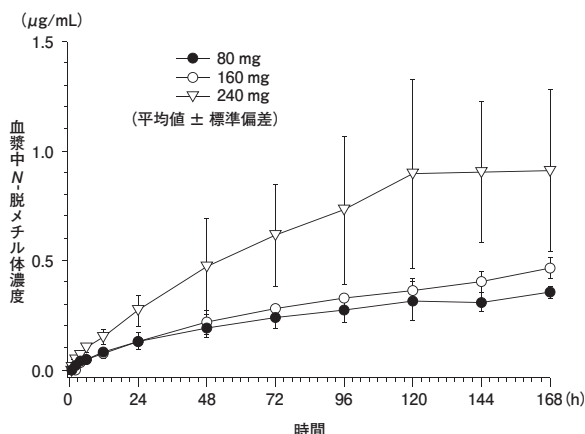
用量(mg)	例数	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sup>a)</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)
未変化体					
80	3	1.42 ± 0.17	2.10 (1.95～3.95)	141 ± 26	113 ± 11
160	3	2.17 ± 0.55	2.00 (1.83～3.97)	425 ± 27	202 ± 25
240	3	5.72 ± 2.30	1.08 (0.92～2.00)	653 ± 268	151 ±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

(平均値 ± 標準偏差、T<sub>max</sub>は中央値(範囲))

a) 未変化体はAUC<sub>inf</sub>、N-脱メチル体はAUC<sub>7d</sub>



単回投与後の平均血漿中未変化体濃度推移



単回投与後の平均血漿中活性代謝物(N-脱メチル体)濃度推移

(注) 本剤の承認された用法・用量は、160mgを1日1回投与である。

### 2) 反復投与

去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤160mgを1日1回反復経口投与したときの未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の血漿中濃度は、それぞれ約1カ月及び約2カ月で定常状態に達した。反復投与85日目の薬物動態パラメータは以下のとおりである。定常状態において、活性代謝物(N-脱メチル体)のトラフ濃度は未変化体と同程度であった。未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)のピーク/トラフ比(PTR)は、それぞれ1.26及び1.07であり、血漿中濃度の日内変動は小さかった。

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

	例数	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>24h</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	C <sub>24h</sub> <sup>a)</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )	PTR <sup>a)</sup>
未変化体	25	14.5 ± 2.9	1.00 (0.00～22.92)	296 ± 55	11.2 ± 2.1	1.26 ± 0.17
N-脱メチル体	25	13.9 ± 2.6	0.00 (0.00～22.92)	293 ± 48	12.9 ± 2.3	1.07 ± 0.07

a) n=21

(平均値 ± 標準偏差、T<sub>max</sub>は中央値(範囲))

(2)肝機能障害者<sup>7)8)</sup> (外国人データ)

本剤 160mg を単回経口投与したとき、軽度肝機能障害者 (Child-Pugh A、6 例) では健康成人男性 (6 例) と比較して、未変化体と活性代謝物 (N-脱メチル体) の合計の AUCinf は 13% 高く、Cmax は 23% 高かった。中等度肝機能障害者 (Child-Pugh B、8 例) では健康成人男性 (8 例) と比較して、未変化体と活性代謝物 (N-脱メチル体) の合計の AUCinf は 18% 高く、Cmax は 11% 低かった。重度肝機能障害者 (Child-Pugh C、8 例) では健康成人男性 (8 例) と比較して、未変化体と活性代謝物 (N-脱メチル体) の合計の AUCinf は 4% 高く、Cmax は 42% 低かった。また、未変化体及び活性代謝物 (N-脱メチル体) の t<sub>1/2</sub> は、健康成人男性と比較し、軽度肝機能障害者ではともに同程度であったが、中等度肝機能障害者では 1.8 倍及び 1.5 倍、重度肝機能障害者ではともに 2.2 倍であった。

肝機能障害者及び対照の健康成人男性の薬物動態パラメータ

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

(平均値 ± 標準偏差)

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

(3)腎機能障害患者<sup>9)</sup> (外国人データ)

健康成人男性 (59 例) 及び去勢抵抗性前立腺癌患者 (873 例) を対象とした母集団薬物動態解析の結果、軽度腎機能障害患者 (60 ≤ Ccr < 90 mL/min、332 例) 及び中等度腎機能障害患者 (30 ≤ Ccr < 60 mL/min、88 例) の未変化体のクリアランス (CL/F) の中央値は、腎機能正常者 (Ccr ≥ 90 mL/min、512 例) と比較してそれぞれ 0.95 倍及び 0.91 倍と推定された。なお、腎機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価するための臨床試験は実施していない。

(4)食事の影響<sup>10)</sup> (外国人データ)

健康成人男性 (60 例) に本剤 160mg を単回経口投与したとき、空腹時投与 (30 例) に比べ食後投与 (高脂肪食、30 例) では、未変化体の AUCinf は同程度であったが Cmax は 0.70 倍であり、Tmax の中央値は約 1 時間遅かった。活性代謝物 (N-脱メチル体) の AUCinf 及び Cmax は、それぞれ 8% 及び 6% 高く、Tmax の中央値は同程度であった。

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

	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUCinf (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
未変化体				
空腹時投与	5.25 ± 1.06 (20%)	1.02 (0.75~3.07)	292 ± 88 (30%)	94.3 ± 30.0 (32%)
食後投与	3.74 ± 1.15 (31%)	2.00 (0.50~6.00)	285 ± 73 (26%)	87.4 ± 24.7 (28%)
N-脱メチル体				
空腹時投与	0.791 ± 0.226 (29%)	144 (48.1~312)	389 ± 90 (23%)	206 ± 43 (21%)
食後投与	0.824 ± 0.168 (20%)	144 (48.0~312)	425 ± 119 (28%)	197 ± 50 (25%)

(平均値 ± 標準偏差、Tmax は中央値 (範囲))

2. 吸収<sup>11)</sup> (外国人データ)

健康成人男性 6 例に <sup>14</sup>C で標識した本剤を単回投与したとき、用量の少なくとも 84.2% が吸収されると考えられた。

3. 分布<sup>12)13)</sup>

去勢抵抗性前立腺癌患者における未変化体のみかけの分布容積の平均値は 110L であった。(外国人データ) 本剤の血漿蛋白結合率は 97 ~ 98% で、主結合蛋白はアルブミンであった。代謝物であるカルボン酸体及び活性代謝物 (N-脱メチル体) の血漿蛋白結合率は、それぞれ 98% 及び 95% であった (in vitro 試験)。

\* 4. 代謝<sup>1)7)10)11)14)~16)</sup>

ヒト血漿中の主代謝物は、カルボン酸体及び活性代謝物 (N-脱メチル体) であった。活性代謝物 (N-脱メチル体) は、in vitro 試験において未変化体と同程度の薬理作用を有することが示された。健康成人男性に本剤 160mg を単回経口投与したとき、カルボン酸体は投与後 3 ~ 7 日、活性代謝物 (N-脱メチル体) は投与後 5 ~ 9 日で最高血漿中濃度に達し、これらの代謝物の生成は緩徐であった。本剤の代謝は主に CYP2C8 が、また一部 CYP3A4/5 が関与し、ともに活性代謝物 (N-脱メチル体) を生成することが示された。In vitro 試験において、活性代謝物 (N-脱メチル体) はカルボキシエステラーゼ 1 によりカルボン酸体へ代謝されることが示された。

5. 排泄<sup>11)</sup> (外国人データ)

健康成人男性 6 例に <sup>14</sup>C で標識した本剤を単回経口投与したとき、総放射能として用量の 71.0% が尿中に排泄された。尿中に排泄された放射能は主にカルボン酸体であり、未変化体及び活性代謝物 (N-脱メチル体) の尿中排泄率は 0.42% 以下であった。糞中に用量の 13.6% が排泄され、未変化体及び活性代謝物 (N-脱メチル体) の糞中排泄率は用量のそれぞれ 0.39% 及び 0.98% であった。

【臨床成績】

1. 国内臨床成績<sup>17)</sup>

国内第 I / II 相試験の Phase 2 パートにおいて、ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、本剤 160mg/日を 38 例に連日投与した。主要評価項目である Day85 までの画像診断上の奏効割合は 5.3% (2/38 例、90% 信頼区間: 0.9 ~ 15.7%) であり、90% 信頼区間の下限値は閾値奏効割合 (5%) を下回っていた。PSA 奏効割合 (最大低下時に PSA 値がベースラインから 50% 以上低下した患者の割合) は 28.9% (11/38 例、90% 信頼区間: 17.2 ~ 43.3%) であった。

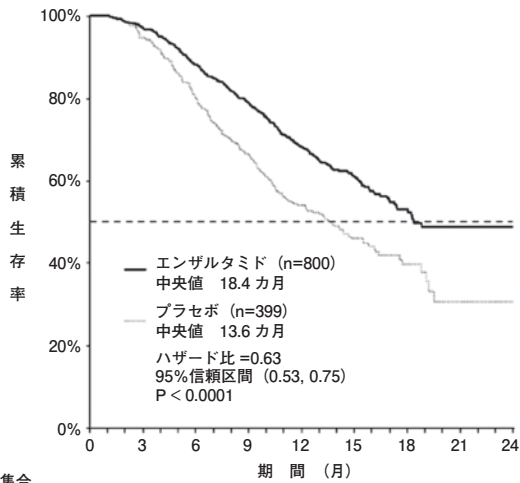
\*\* 2. 海外臨床成績<sup>18)19)</sup>

海外第 III 相試験において、ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者<sup>注)</sup>を対象に、プラセボ投与を対照群として、本剤 160mg/日を 800 例に連日投与した。なお、両側除睾術を実施していない患者には、GnRH アゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。

主要評価項目である全生存期間 (OS) の中間解析 (目標イベント数である 650 イベントのうち、520 イベントが発生した時点) の結果、中央値は、本剤群で 18.4 カ月、プラセボ群で 13.6 カ月であり、本剤群の OS はプラセボ群と比較して有意に延長した (ハザード比 0.631、95% 信頼区間: 0.529 ~ 0.752、p 値 < 0.0001、層別ログランク検定)。

注) 外科的又は内科的去勢を受け、ドセタキセルを含む化学療法を行った後の病勢進行 (下記の 3 つのうち 1 つ以上には当てはまる) があつた患者

- ・ 1 週間以上の間隔で測定された 3 回以上の PSA 上昇が認められ、スクリーニング時の PSA が 2 μg/L (2ng/mL) 以上
- ・ RECIST (ver. 1.1) で定義される軟部組織病変の病勢進行
- ・ 骨シンチグラフィーで 2 つ以上の新規骨病変が出現

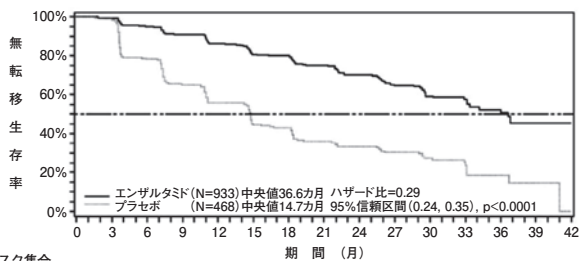


リスク集合	0	3	6	9	12	15	18	21	24
エンザルタミド	800	775	701	627	400	211	72	7	0
プラセボ	399	376	317	263	167	81	33	3	0

### 海外第Ⅲ相試験における全生存期間のKaplan-Meier曲線

海外第Ⅲ相試験において、PSA倍加時間が10カ月以下の化学療法歴のない非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者<sup>注1)</sup>を対象に、プラセボ投与を対照群として、本剤160mg/日を930例(無作為化例数933例)に連日投与した。なお、両側除腺術を実施していない患者には、GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。主要評価項目である、無転移生存期間(MFS)の最終解析(解析イベント数447イベント)の結果、中央値は、本剤群で36.6カ月、プラセボ群で14.7カ月であり、本剤群のMFSはプラセボ群と比較して有意に延長した(ハザード比0.29、95%信頼区間:0.24~0.35、p値<0.0001、層別ログランク検定)。

注) 外科的又は内科的去勢を受けた後の病勢進行(1週間以上の間隔で測定された3回以上のPSA上昇が認められ、スクリーニング時のPSAが2μg/L(2ng/mL)以上)があった患者



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

### 海外第Ⅲ相試験における無転移生存期間のKaplan-Meier曲線

### 3. 国際共同臨床成績<sup>20)</sup>

国際共同第Ⅲ相試験において、無症候性又は軽度の症状<sup>注1)</sup>を伴う化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者<sup>注2)</sup>を対象に、プラセボ投与を対照群として、本剤160mg/日を871例(無作為化例数872例、日本人28例を含む)に連日投与した。なお、両側除腺術を実施していない患者には、GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。

2つの主要評価項目のうち、全生存期間(OS)の中間解析(目標イベント数である765イベントのうち、540イベントが発生した時点)の結果、中央値は、本剤群で32.4カ月、プラセボ群で30.2カ月であり、本剤群のOSはプラセボ群と比較して有意に延長した(ハザード比0.706、95%信頼区間:0.596~0.837、p値<0.0001、非層別ログランク検定)。

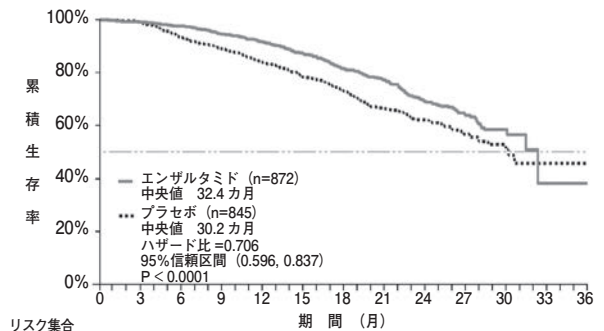
他の主要評価項目である画像診断上の無増悪生存期間(rPFS)の最終解析(解析イベント数439イベント)の結果、中央値は、本剤群で到達せず、プラセボ群で3.9カ月であ

り、本剤群のrPFSはプラセボ群と比較して有意に延長した(ハザード比0.186、95%信頼区間:0.149~0.231、p値<0.0001、非層別ログランク検定)。

注1) Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)の項目3(24時間以内に感じた最も強い痛みの程度)のスコアが0~1(無症候性)又は2~3(軽度の症状)

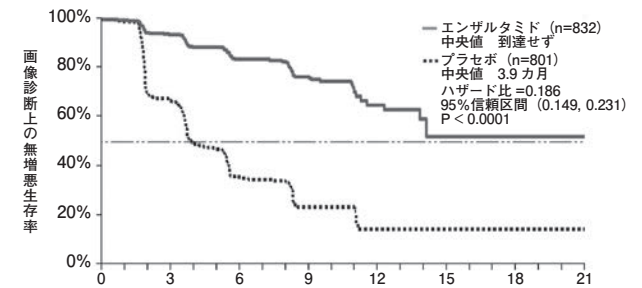
注2) 外科的又は内科的去勢を受けた後の病勢進行(下記の3つのうち1つ以上に当てはまる)があった患者

- ・1週間以上の間隔で測定された3回以上のPSA上昇が認められ、スクリーニング時のPSAが2μg/L(2ng/mL)以上
- ・RECIST(ver.1.1)で定義される軟部組織病変の病勢進行
- ・骨シンチグラフィーで2つ以上の新規骨病変が出現



リスク集合	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
エンザルタミド	872	863	850	824	797	745	566	395	244	128	33	2	0
プラセボ	845	835	781	744	701	644	484	328	213	102	27	2	0

### 国際共同第Ⅲ相試験における全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合	0	3	6	9	12	15	18	21
エンザルタミド	832	514	256	128	34	5	1	0
プラセボ	801	305	79	20	5	0	0	0

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

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序<sup>21)~23)</sup>

本剤は、アンドロゲン受容体(AR)シグナル伝達阻害薬である。ARへのアンドロゲンの結合を競合的に阻害し、また、ARの核内移行及びARとDNA上の転写因子結合領域との結合を阻害する。

### 2. 抗腫瘍作用<sup>24)~27)</sup>

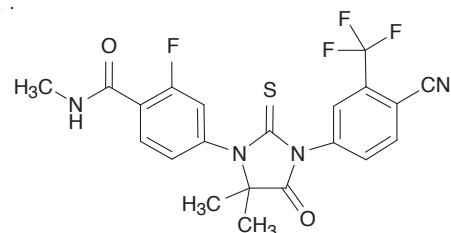
本剤は、*in vitro*において、ヒト前立腺癌細胞株に対し、AR依存性の遺伝子発現を阻害し、細胞の増殖を抑制するとともに、細胞死を誘導した。また、ヒト前立腺癌由来LNCaP細胞株にARを高発現させたLNCaP/AR細胞株を皮下に移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エンザルタミド (Enzalutamide)

化学名: 4-[3-[4-Cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-2-sulfanylideneimidazolidin-1-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamide

構造式:



分子式：C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

分子量：464.44

性状：エンザルタミドは白色の結晶又は粉末である。1-メチル-2-ピロリジノン及びアセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

### 【取扱い上の注意】

注意：本品はアルミ袋により品質保持をはかっているため、アルミ袋開封後は多湿を避けて保存すること。

### 【包装】

56 カプセル（14 カプセル×4）

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 1. 主要文献

- 1) 社内報告書（海外健康成人・薬物相互作用試験）（DIR140017）
- 2) 社内報告書（前立腺癌患者・薬物相互作用試験）（DIR140018）
- 3) 社内報告書（ヒト初代培養肝細胞・酵素誘導試験）（DIR140019）
- 4) 社内報告書（ヒトトランスポーター発現細胞・薬物動態試験）（DIR140020）
- 5) 社内報告書（前立腺癌患者・国内第Ⅰ/Ⅱ相試験）（DIR140021）
- 6) 社内報告書（海外健康成人・薬物相互作用試験）（DIR150068）
- 7) 社内報告書（海外健康成人及び肝機能障害者・薬物動態試験）（DIR140022）
- 8) 社内報告書（海外健康成人及び肝機能障害者・薬物動態試験）（DIR150069）
- 9) 社内報告書（海外健康成人及び前立腺癌患者・薬物動態）（DIR140023）
- 10) 社内報告書（海外健康成人・食事の影響試験）（DIR140024）
- 11) 社内報告書（海外健康成人・マスバランス試験）（DIR140025）
- 12) 社内報告書（前立腺癌患者・海外第Ⅰ相試験）（DIR140026）
- 13) 社内報告書（ヒト血漿・蛋白結合試験）（DIR140027）
- 14) 社内報告書（海外健康成人・薬物動態）（DIR140028）
- 15) 社内報告書（ヒト CYP 分子種発現系ミクロソーム・薬物動態試験）（DIR140029）
- \* 16) 社内報告書（ヒト肝細胞分画・薬物動態試験）（DIR160187）
- 17) 社内報告書（前立腺癌患者・国内第Ⅰ/Ⅱ相試験）（DIR140030）
- 18) 社内報告書（前立腺癌患者・第Ⅲ相二重盲検試験）（DIR140031）
- \*\* 19) 社内報告書（前立腺癌患者・海外第Ⅲ相試験）（DIR180517）
- 20) 社内報告書（前立腺癌患者・国際共同第Ⅲ相試験）（DIR140152）

- 21) 社内報告書（ヒトアンドロゲン受容体・薬理試験）（DIR140032）
- 22) 社内報告書（ヒト前立腺癌細胞・薬理試験）（DIR140033）
- 23) 社内報告書（ヒト前立腺癌細胞・薬理試験）（DIR140034）
- 24) Tran, C. et al. : Science **324**(5928) : 787, 2009 [XTA-00059]
- 25) 社内報告書（ヒト前立腺癌細胞・薬理試験）（DIR140036）
- 26) 社内報告書（ヒト前立腺癌細胞・薬理試験）（DIR140037）
- 27) 社内報告書（マウス及びヒト前立腺癌細胞・薬理試験）（DIR140038）

#### 2. 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報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号  
☎0120-189-371

製造販売

**アステラス製薬株式会社**  
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

38978SII  
XTA31108Z01