

前立腺癌治療剤
エンザルタミド錠

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

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

イクスタンジ[®]錠40mg
イクスタンジ[®]錠80mg

Xtandi[®] Tablets 40mg・80mg

| | 錠40mg | 錠80mg |
|------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 23000AMX00436 | 23000AMX00437 |
| 販売開始 | 2018年6月 | |

貯法：室温保存
有効期間：4年

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 ドラビリンあるいはエンシトレルビル フマル酸を投与中の患者 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

| | 有効成分(1錠中) | 添加剤 |
|-------------|-------------|--|
| イクスタンジ錠40mg | エンザルタミド40mg | ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、マクロゴール、酸化チタン、黄色三二酸化鉄 |
| イクスタンジ錠80mg | エンザルタミド80mg | |

3.2 製剤の性状

| | 剤形 | 色 | 外形・大きさ・重量 | | |
|-------------|-------------|----|---------------------------------|--------|---------|
| | | | 表・裏 | | 側面 |
| イクスタンジ錠40mg | フィルムコーティング錠 | 黄色 | | | |
| | | | 直径 | 厚さ | 重量 |
| | | | 約10.1mm | 約4.6mm | 約0.335g |
| イクスタンジ錠80mg | フィルムコーティング錠 | 黄色 | | | |
| | | | 直径 | 厚さ | 重量 |
| | | | 長径： 約17.2mm 短径： 約9.1mm | 約5.9mm | 約0.670g |

4. 効能又は効果

○去勢抵抗性前立腺癌

*○遠隔転移を有する前立腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
*7.2 グレード^{注)}3以上若しくは忍容できない副作用発現時は、休業(1週間あるいはグレード2以下になるまで)又は減量(120mgあるいは80mgを1日1回経口投与)を考慮すること。なお、再開時には減量を考慮すること。
注) グレードはNCI-CTCAEに準じる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
8.2 痙攣発作があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。[11.1.1 参照]
8.3 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。[9.1.3、11.1.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣発作を起こすおそれがある。[11.1.1 参照]
9.1.2 痙攣発作を起こしやすい患者(脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者等)
痙攣発作を誘発するおそれがある。[11.1.1 参照]
9.1.3 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[8.3、11.1.3 参照]
9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

エンザルタミドは、主として薬物代謝酵素CYP2C8

で代謝される。また、エンザルタミドはCYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6^{*}、UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）^{*}及びP糖蛋白（P-gp）^{*}に対して誘導作用を示し、P-gp^{*}、乳癌耐性蛋白（BCRP）^{*}、有機カチオントランスポーター1（OCT1）^{*}及び有機アニオントランスポーター3（OAT3）^{*}に対して阻害作用を示した（※：*in vitro*データ）。エンザルタミドの消失半減期は長いため（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^{1)~5)}。[16.4 参照]

****10.1 併用禁忌（併用しないこと）**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--------------------------------------|--|
| ドラビリン（ビフェルトロ） エンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ） [2.2参照] | エンザルタミドの併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。 | エンザルタミドの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。 |

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 |
|--|--|---|
| 痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 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 | 痙攣発作を誘発するおそれがある。 | エンザルタミド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。 |
| CYP2C8阻害剤 ゲムフィブロジル（国内未承認） 等 [16.7.1参照] | エンザルタミド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、併用によりエンザルタミドの代謝が阻害され、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 [16.7.2参照] | エンザルタミド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、併用によりエンザルタミド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 [16.7.3参照] | エンザルタミドの併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。 | エンザルタミドの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 [16.7.4参照] | エンザルタミドの併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。 | エンザルタミドの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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--------------------------------------|---|
| CYP2C19の基質となる薬剤 オメプラゾール等 [16.7.5参照] | エンザルタミドの併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。 | エンザルタミドの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。 |

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。[8.2、9.1.1、9.1.2 参照]

***11.1.2 血小板減少（0.2%）**

***11.1.3 間質性肺疾患（0.1%）**

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[8.3、9.1.3 参照]

11.2 その他の副作用

| | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 |
|------------|--------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| 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、血尿 |
| 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、消化不良、鼓腸 | 上腹部痛、口内乾燥、腹痛、胃炎、口内炎、腹部不快感、胃食道逆流性疾患 |
| * 全身及び投与局所 | 疲労、無力症 | 末梢性浮腫、体重減少、体重増加 | 疼痛、悪寒、倦怠感、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 | 筋骨格痛、筋痙縮、筋骨格硬直、四肢痛 |
| * 神経系 | | 頭痛、浮動性めまい、味覚異常、錯感覚、嗜眠、記憶障害、下肢静止不能症候群 | 感覚鈍麻、傾眠、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 |

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 |
|-------|------|--------|-----------|
| * その他 | | 転倒 | 脊椎圧迫骨折、骨折 |

- * 上記の副作用の頻度は、以下の臨床試験の集計に基づくデータである。
- ・国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（去勢抵抗性前立腺癌患者47例）の更新データ
 - ・海外第Ⅲ相試験（ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者850例）の更新データ
 - ・海外第Ⅲ相試験（化学療法歴のない非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者930例）
 - ・国際共同第Ⅲ相試験（化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者871例）
 - ・国際共同第Ⅲ相試験（遠隔転移を有する前立腺癌患者572例）

13. 過量投与

13.1 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

*15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

雌雄ラットにエンザルタミドを104週間投与したが、がん原性試験において、精巣のLeydig細胞腫（雄）、乳腺の線維腺腫（雄）、胸腺腫（雄）、膀胱の良路上皮乳頭腫（雄）、尿路上皮癌（雄）、卵巣の顆粒膜細胞腫（雌）、下垂体前葉の腺腫（雌雄）が増加した。腫瘍の増加が認められた最低用量（10mg/kg/日）における曝露量は、AUCに基づくヒト曝露量の0.3倍であった⁶⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

去勢抵抗性前立腺癌患者にイクスタンジカプセルを80mg、160mg、240mg単回経口投与^{注)}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Cmax及びAUC_{inf}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Cmax及びAUC_{7d}は用量の増加に伴って上昇した⁵⁾。

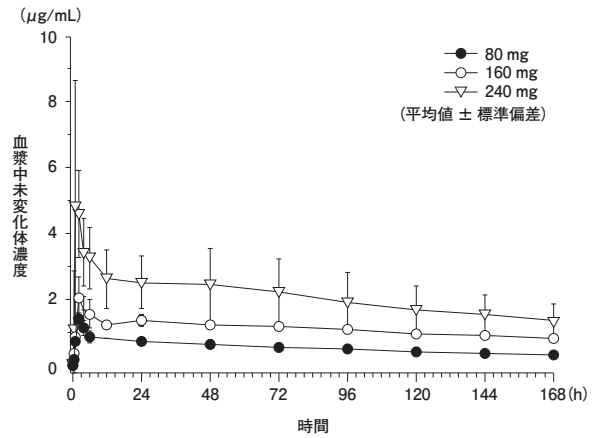
単回投与時の未変化体及び活性代謝物（N-脱メチル体）の薬物動態パラメータ

| 用量 (mg) | 例数 | Cmax (μg/mL) | Tmax (h) | AUC ³⁾ (μg·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 |

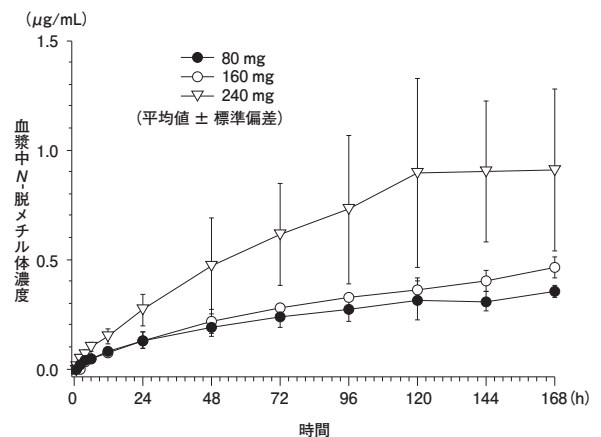
| 用量 (mg) | 例数 | Cmax (μg/mL) | Tmax (h) | AUC ³⁾ (μg·h/mL) | t _{1/2} (h) |
|---------|----|--------------|------------------------|-----------------------------|----------------------|
| N-脱メチル体 | | | | | |
| 80 | 3 | 0.358±0.030 | 167.55 (120.10~167.92) | 31.3±6.7 | — |
| 160 | 3 | 0.463±0.049 | 168.00 (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、Tmaxは中央値 (範囲))

a) 未変化体はAUC_{inf}、N-脱メチル体はAUC_{7d}



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

16.1.2 反復投与

去勢抵抗性前立腺癌患者にイクスタンジカプセルを160mg 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⁵⁾。

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 | Cmax (μg/mL) | Tmax (h) | AUC _{24h} (μg·h/mL) | C _{24h} ⁴⁾ (μg/mL) | PTR ⁴⁾ |
|---------|----|--------------|-------------------|------------------------------|--|-------------------|
| 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、Tmaxは中央値 (範囲))

16.1.3 食事の影響

健康成人男性にイクスタンジ錠を160mg単回経口投与したとき、空腹時投与（29例）に比べ食後投与（高脂肪食、28例）では、未変化体のAUCinfは同程度であったが、Cmaxは0.79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、Cmax及びTmaxは空腹時又は食後投与にかかわらず同程度の値であった⁷⁾（外国人データ）。

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 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | Tmax (h) | AUCinf ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) | t _{1/2} (h) |
|-----------------|-------------------------------------|---------------------|--|-------------------------|
| 未変化体 | | | | |
| 空腹時投与 | 3.47±0.80 | 2.00 (0.50~6.02) | 246±80 | 93±56 |
| 食後投与 | 2.86±0.99 | 3.00 (0.50~8.03) | 269±72 | 100±35 |
| <i>N</i> -脱メチル体 | | | | |
| 空腹時投与 | 0.758±0.153 | 168 (71.9~263) | 342±43 | 193±68 |
| 食後投与 | 0.698±0.152 | 168 (95.9~264) | 354±81 | 191±34 |

（平均値±標準偏差、Tmaxは中央値（範囲））

16.1.4 生物学的同等性

健康成人男性29例を対象に、イクスタンジ錠及びイクスタンジカプセルを空腹時に160mg単回投与した生物学的同等性試験及びその結果に基づく定常状態の推定血漿中濃度を用いて、イクスタンジ錠及びイクスタンジカプセルの薬物動態を比較した⁷⁾（外国人データ）。

80mg錠及び40mgカプセルの生物学的同等性の検討

| | 幾何平均比 (80mg錠×2 / 40mgカプセル×4) | 幾何平均比の 90%信頼区間 |
|---|------------------------------------|-------------------|
| 単回投与 | | |
| AUClast ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) | 1.01 | 0.96, 1.06 |
| Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 0.72 | 0.67, 0.77 |
| 定常状態（推定値） | | |
| AUC _{24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) | 1.01 | 0.97, 1.06 |
| Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 0.91 | 0.87, 0.95 |

16.2 吸収

健康成人男性6例に¹⁴Cで標識したイクスタンジカプセル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⁸⁾（外国人データ）。

16.3 分布

イクスタンジカプセルを投与したとき、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）。エンザルタミド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⁹⁾¹⁰⁾（*in vitro*試験）。

16.4 代謝

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。健康成人男性にイクスタンジカプセルを160mg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。エンザルタミドの代謝は主に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^{1)7)8)11)~14)}。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男性6例に¹⁴Cで標識したイクスタンジカプセル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⁸⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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<90mL/min、332例）及び中等度腎機能障害患者（30≤Ccr<60mL/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≥90mL/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（イクスタンジカプセルにおけるデータ）。なお、腎機能障害がエンザルタミド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¹⁵⁾（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

イクスタンジカプセルを160mg単回経口投与したとき、軽度肝機能障害患者（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。中等度肝機能障害患者（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。重度肝機能障害患者（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_{1/2}は、健康成人男性と比較し、軽度肝機能障害患者ではともに同程度であったが、中等度肝機能障害患者では1.8倍及び1.5倍、重度肝機能障害患者ではともに2.2倍であった¹⁴⁾¹⁶⁾（外国人データ）。

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 <i>N</i> -脱メチル体の合計 | | 未変化体 | <i>N</i> -脱メチル体 |
|--------------------------------|--|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | AUCinf ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) | Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | t _{1/2} (h) | t _{1/2} (h) |
| 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 ^{a)} | 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 ^{a)} | 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 ^{a)} | 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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ゲムフィブロジル（国内未承認）

健康成人男性14例を対象にCYP2C8阻害剤であるゲムフィブロジル（600mgを1日2回反復経口投与）とイクスタンジカプセル（160mgを単回経口投与）を併用したとき、エンザルタミド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（13例）と比べ2.17倍に上昇した¹⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.2 リファンピシン

健康成人男性14例を対象にCYP2C8誘導剤であるリファンピシン（600mgを1日1回反復経口投与）とイクスタンジカプセル（160mgを単回経口投与）を併用したとき、エンザルタミド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（14例）と比べ0.63倍に低下した¹⁷⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.3 ミダゾラム

去勢抵抗性前立腺癌患者14例を対象にエンザルタミドの定常状態（160mgを1日1回反復経口投与）でCYP3A4の基質であるミダゾラム2mgを単回経口投与したとき、ミダゾラムのAUCinf及びCmaxは単独投与時（14例）と比べそれぞれ0.14倍及び0.23倍に低下した²⁾（外国人データ、イクスタンジカプセルにおけるデータ）。[10.2 参照]

16.7.4 ワルファリン

去勢抵抗性前立腺癌患者14例を対象にエンザルタミドの定常状態（160mgを1日1回反復経口投与）でCYP2C9の基質であるワルファリン10mgを単回経口投与したとき、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（14例）と比べそれぞれ0.44倍及び0.93倍に低下した²⁾（外国人データ、イクスタンジカプセルにおけるデータ）。[10.2 参照]

16.7.5 オメプラゾール

去勢抵抗性前立腺癌患者14例を対象にエンザルタミドの定常状態（160mgを1日1回反復経口投与）でCYP2C19の基質であるオメプラゾール20mgを単回経口投与したとき、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（14例）と比べそれぞれ0.30倍及び0.38倍に低下した²⁾（外国人データ、イクスタンジカプセルにおけるデータ）。[10.2 参照]

注）本剤の承認された用法及び用量は、「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」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈去勢抵抗性前立腺癌〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

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、イクスタンジカプセルを160mg/日、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¹⁸⁾。

副作用は47例（Phase 1パート9例、Phase 2パート38例）中31例（66.0%）に認められた。主な副作用（10%以上）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%）であった。

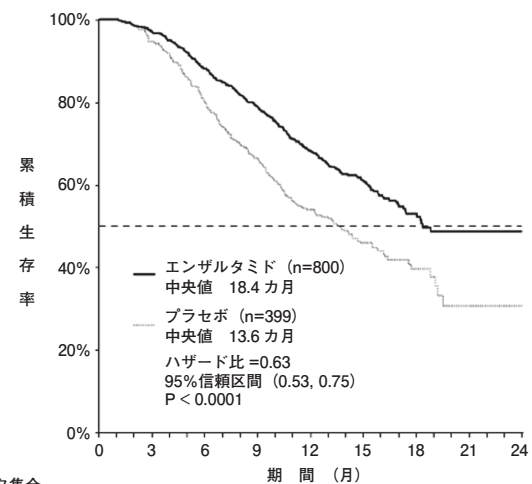
17.1.2 海外第Ⅲ相試験

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^{註)}を対象に、プラセボ投与を対照群として、イクスタンジカプセルを160mg/日、800例に連日投与した。なお、両側除辜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、エンザルタミド群で18.4カ月、プラセボ群で13.6カ月であり、エンザルタミド群の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）¹⁹⁾。

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2 µg/L（2 ng/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



海外第Ⅲ相試験における全生存期間のKaplan-Meier曲線

副作用は800例中554例（69.3%）に認められた。主な副作用（10%以上）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%）であった。

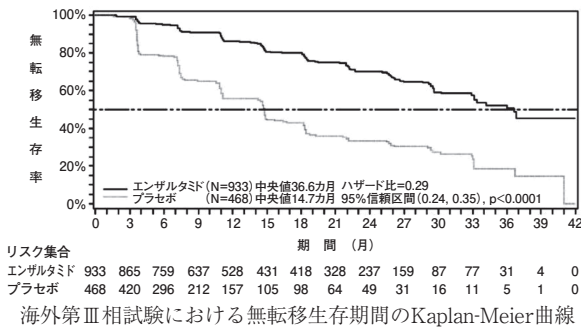
17.1.3 海外第Ⅲ相試験

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^{註)}を対象に、プラセボ投与を対照群として、イクスタンジカプセルを160mg/日、930例（無作為化例数933例）に連日投与した。なお、両側除辜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

最終解析（解析イベント数447イベント）の結果、中央値は、エンザルタミド群で36.6カ月、プラセボ群で14.7カ月であり、エンザルタミド群の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）²⁰⁾。

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 $2\mu\text{g/L}$ （ 2ng/mL ）以上）があった患者



副作用は930例中581例（62.5%）に認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労（28.2%）及びほてり（10.4%）であった。

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

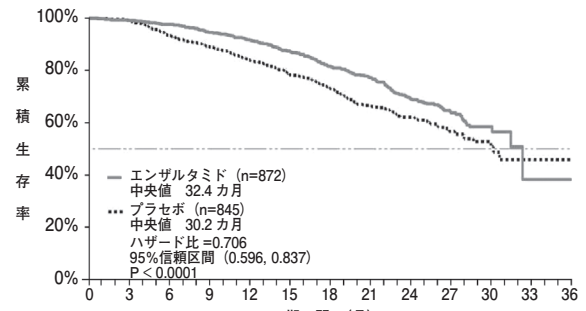
国際共同第Ⅲ相試験において、無症候性又は軽度の症状^{注1)}を伴う化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者^{注2)}を対象に、プラセボ投与を対照群として、イクスタンジカプセルを160mg/日、871例（無作為化例数872例、日本人28例を含む）に連日投与した。なお、両側除辜術を実施していない患者には、GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。

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、エンザルタミド群で32.4カ月、プラセボ群で30.2カ月であり、エンザルタミド群の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、エンザルタミド群で到達せず、プラセボ群で3.9カ月であり、エンザルタミド群の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）²¹⁾。

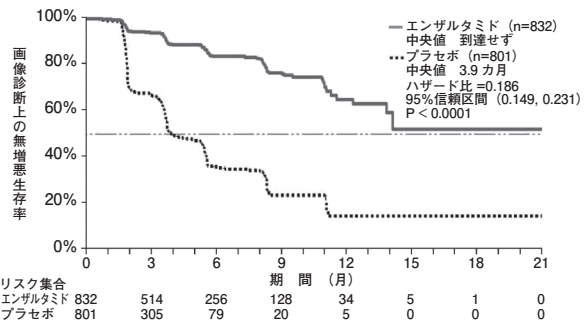
注1) Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) の項目3（24時間以内に感じた最も強い痛みの程度）のスコアが0～1（無症候性）又は2～3（軽度の症状）

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 $2\mu\text{g/L}$ （ 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



国際共同第Ⅲ相試験における全生存期間のKaplan-Meier曲線



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

副作用は871例（日本人28例を含む）中566例（65.0%）に認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労（25.3%）、ほてり（13.4%）及び悪心（13.3%）であった。

〈遠隔転移を有する前立腺癌〉

*17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験

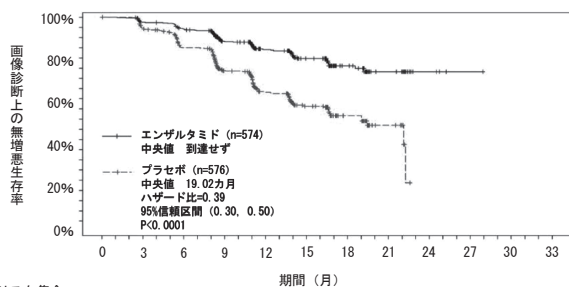
国際共同第Ⅲ相試験において、遠隔転移を有する前立腺癌患者^{注)}を対象に、プラセボ投与を対照群として、イクスタンジ錠又はイクスタンジカプセルを160mg/日、572例（無作為化例数574例、日本人36例を含む）に連日投与した。なお、両側除辜術を実施していない患者には、GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。

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292イベント）の結果、中央値は、エンザルタミド群で到達せず、プラセボ群で19.0カ月であり、エンザルタミド群のrPFSはプラセボ群と比較して有意に延長した（ハザード比0.39、95%信頼区間：0.30～0.50、 p 値<0.0001、層別ログランク検定）²²⁾。

注) 遠隔転移を有する前立腺癌に対する治療歴（薬物療法、放射線療法又は手術）のない患者が対象とされた。ただし、下記の前治療は許容された。

- 無作為化前の3カ月以内に開始されたアンドロゲン除去療法又は外科的去勢術（ただし、無作為化前に画像上の疾患進行及び血清PSA値の増加が認められない場合）
- 無作為化の4週間までに実施された1コースの緩和的な放射線療法又は手術
- 無作為化前の2カ月以内に最終投与が完了した6サイクル以内のドセタキセル投与（ただし、ドセタキセル投与中及び投与後に疾患進行が認められない場合）
- 上記 (iii) の患者における、無作為化前の6カ月以内に開始されたアンドロゲン除去療法又は外科的去勢術（ただし、無作為化前に画像上の疾患進行及び血清PSA値の増加が認められない場合）

(v) 無作為化の9カ月前までに実施された、実施期間が39カ月間未満の術前・術後補助療法としてのアンドロゲン除去療法



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

| リスク集合 | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| エンザルタミド (n=574) | 574 | 516 | 493 | 370 | 256 | 144 | 62 | 23 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| プラセボ (n=576) | 576 | 511 | 445 | 314 | 191 | 106 | 39 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |

副作用は572例（日本人36例を含む）中303例（53.0%）に認められた。主な副作用（10%以上）は、ほてり（20.5%）及び疲労（14.9%）であった。

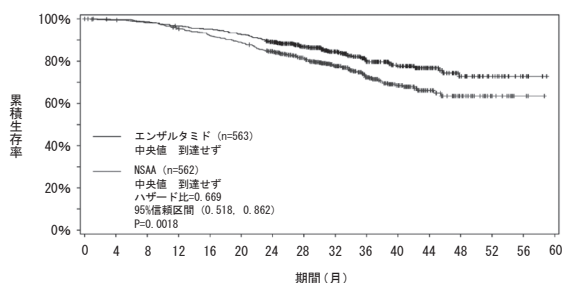
*17.1.6 海外第Ⅲ相試験

海外第Ⅲ相試験（医師主導試験）において、転移を有する前立腺癌患者^{注）}を対象に、非ステロイド性抗アンドロゲン剤（NSAA）投与を対照群として、イクスタンジカプセルを160mg/日、563例（無作為化例数563例）に連日投与した。なお、両側除辜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470イベントのうち、245イベントが発生した時点）の結果、中央値は、両群共に到達しなかったが、エンザルタミド群のOSは対照群と比較して有意に延長した（ハザード比0.669、95%信頼区間：0.518～0.862、p値=0.0018、非層別ログランク検定）^{23）}。

注）前立腺癌に対する薬物療法歴のない患者が対象とされた。ただし、下記の前治療は許容された。

- (i) 無作為化前の12週以内に開始されたアンドロゲン除去療法又は外科的去勢術（ただし、無作為化前に血清PSA値の増加が認められない場合）
- (ii) 無作為化の12カ月前までに実施された、実施期間が24カ月以内の術後補助療法としてのアンドロゲン除去療法
- (iii) 無作為化前に完了した2サイクル以内のドセタキセル投与



海外第Ⅲ相試験における全生存期間のKaplan-Meier曲線

| リスク集合 | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 | 56 | 60 |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|
| エンザルタミド (n=563) | 563 | 559 | 553 | 541 | 533 | 519 | 480 | 378 | 283 | 189 | 132 | 77 | 45 | 23 | 6 | 0 |
| NSAA (n=562) | 562 | 555 | 547 | 531 | 510 | 492 | 452 | 356 | 258 | 174 | 113 | 59 | 32 | 14 | 4 | 0 |

重篤な副作用は563例中17例（3.0%）に認められた。2例以上に認められた重篤な副作用は、痙攣発作（0.9%）、高血圧（0.5%）及び疲労（0.4%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エンザルタミドは、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^{24)~26)}。

18.2 抗腫瘍作用

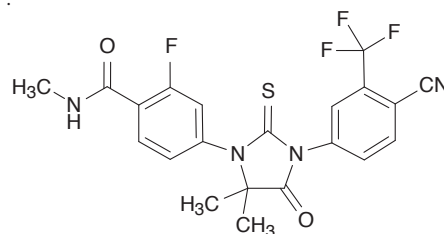
エンザルタミドは、*in vitro*において、ヒト前立腺癌細胞株に対し、AR依存性の遺伝子発現を阻害し、細胞の増殖を抑制するとともに、細胞死を誘導した^{27)~29)}。また、ヒト前立腺癌由来LNCaP細胞株にARを高発現させたLNCaP/AR細胞株を皮下に移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した²⁷⁾³⁰⁾。

19. 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：C₂₁H₁₆F₄N₄O₂S

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。

22. 包装

〈イクスタンジ錠40mg〉

56錠（14錠×4）

〈イクスタンジ錠80mg〉

28錠（14錠×2）

23. 主要文献

- 1) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.7.2.2.3）（DIR140017）
- 2) 社内報告書：前立腺癌患者・薬物相互作用試験（イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.7.2.2.4）（DIR140018）
- 3) 社内報告書：ヒト初代培養肝細胞・酵素誘導試験（イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.7.2.1.4）（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（イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.7.2.1.7）（DIR140020）
- 5) 社内報告書：前立腺癌患者・国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.7.2.2.7）（DIR140021）
- * 6) 社内報告書：がん原性試験・ラット104週間（DIR190073）

- 7) 社内報告書：海外健康成人・生物学的同等性試験 (DIR170028)
- 8) 社内報告書：海外健康成人・マスバランス試験 (イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.7.2.2.1) (DIR140025)
- 9) 社内報告書：前立腺癌患者・海外第I相試験 (イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.5.3.3.2) (DIR140026)
- 10) 社内報告書：ヒト血漿・蛋白結合試験 (イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.7.2.2.1.2) (DIR140027)
- 11) 社内報告書：海外健康成人・薬物動態 (イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.5.3.3.3) (DIR140028)
- 12) 社内報告書：ヒトCYP分子種発現系マイクロソーム・薬物動態試験 (イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.7.2.2.1.3) (DIR140029)
- 13) 社内報告書：ヒト肝細胞分画・薬物動態試験 (DIR160187)
- 14) 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 (イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.7.2.2.2.5) (DIR140022)
- 15) 社内報告書：海外健康成人及び前立腺癌患者・薬物動態 (イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.7.2.3.2.2.1) (DIR140023)
- 16) 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)
- 17) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験 (DIR150068)
- 18) 社内報告書：前立腺癌患者・国内第I/II相試験 (イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.7.6.9) (DIR140030)
- 19) 社内報告書：前立腺癌患者・第III相二重盲検試験 (イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.7.6.6) (DIR140031)
- 20) 社内報告書：前立腺癌患者・海外第III相試験 (DIR180517)
- 21) 社内報告書：前立腺癌患者・国際共同第III相試験 (DIR140152)
- * 22) 社内報告書：前立腺癌患者・国際共同第III相試験 (DIR190274)
- * 23) 社内報告書：前立腺癌患者・海外第III相試験 (DIR190275)
- 24) 社内報告書：ヒトアンドロゲン受容体・薬理試験 (イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.6.2.2.1) (DIR140032)
- 25) 社内報告書：ヒト前立腺癌細胞・薬理試験 (イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.6.2.2.2) (DIR140033)
- 26) 社内報告書：ヒト前立腺癌細胞・薬理試験 (イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.6.2.2.3) (DIR140034)
- 27) Tran, C. et al. : Science 2009 ; 324 (5928) : 787-790 [XTA-00059]
- 28) 社内報告書：ヒト前立腺癌細胞・薬理試験 (イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.6.2.2.4.2) (DIR140036)
- 29) 社内報告書：ヒト前立腺癌細胞・薬理試験 (イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.6.2.2.4.2) (DIR140037)
- 30) 社内報告書：マウス及びヒト前立腺癌細胞・薬理試験 (イクスタンジカプセル2014年3月24日承認 CTD2.6.2.2.4.3) (DIR140038)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
 フリーダイヤル 0120-189-371

26. 製造販売業者等

26.1 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