

貯法：室温保存

有効期間：3年

承認番号	30500AMX00210000
販売開始	-

前立腺癌治療剤（CYP17阻害剤）

アビラテロン酢酸エステル錠

アビラテロン酢酸エステル錠 250mg「サンド」

Abiraterone Acetate Tablets 250mg [SANDOZ]

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アビラテロン酢酸エステル錠 250mg「サンド」
有効成分	1錠中 アビラテロン酢酸エステル 250.00mg
添加剤	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、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400

3.2 製剤の性状

販売名	アビラテロン酢酸エステル錠 250mg「サンド」		
剤形	フィルムコーティング錠		
色調	白色		
外形	 アビラテロン 250		
大きさ	長径：約 15.9mm 短径：約 9.5mm 厚さ：約 6.2mm 質量：約 0.736g		

4. 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

5. 効能又は効果に関する注意

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]

6. 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。

7. 用法及び用量に関する注意

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。[16.2.1 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。

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に(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。

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 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]

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]

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。

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]

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 デキストロメトルファン プロパフェノン フレカイニド ハロベリドール等 [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ので、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。
ビオグリタゾン レバグリニド [16.7.3 参照]	ビオグリタゾン又はレバ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。

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 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增加（7.1%）、ALT增加（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。

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	

	5%以上	5%未満 1%以上	1%未満	頻度不明
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、右脚プロック、心室性頻脈	
呼吸器			胸膜炎	アレルギー性胞隔炎
消化器	恶心、便秘、下痢	嘔吐、消化不良	胃潰瘍、膵炎	
肝臓		ALP增加	LDH增加	
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、高比重リボ蛋白增加、膵管内乳頭粘液性腫瘍	

13. 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、恶心、嘔吐等の症状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

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 スピロノラクトン併用時に、PSAの上昇が認められた症例が報告されている。スピロノラクトンは、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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にアビラテロン酢酸エステル250mg、500mg及び1,000mg^{注)}を絶食下で単回経口投与したとき、アビ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。血漿中アビラテロンのC_{max}及びAUC_∞は、用量比を若干下回る増加を示した¹⁾。

健康成人にアビラテロン酢酸エステル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	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·hr/mL)	294 (290)	494 (434)	822 (616)
T _{max} (hr)	2.0 [1.0-4.0]	2.0 [1.0-4.0]	1.5 [1.0-4.0]
T _{1/2} (hr)	14.2 (5.1)	15.1 (6.1)	16.6 (6.9)

T_{max}：中央値 [範囲]

16.1.2 反復投与

前立腺癌患者に、アビラテロン酢酸エステル 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、血漿中アビ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、プレドニゾロン併用投与時の血漿中アビラテロンの C_{max} 及び AUC_{24} は、用量によらず、アビラテロン酢酸エステル単剤投与時と大きく異ならなかった²⁾。

前立腺癌患者にアビラテロン酢酸エステル 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)]

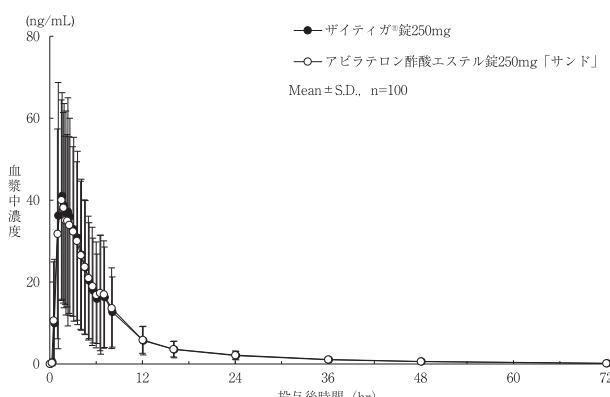
投与量 (mg)	250	500	1,000	1,000	
投与時期	食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間以上後	食事の 1 時間以上前	食事の 2 時間以上後		
n	9	6	6	6	
C_{max} (ng/mL)	1 日目 (アビラテロン酢酸エステル単独)	121.3 (37.9)	385.7 (181.5)	185.7 (104.4)	788.8 (343.2)
	7 日目 (アビラテロン酢酸エステル単独)	183.6 (69.8)	625.5 (253.2)	205.4 (97.2)	949.5 (338.1)
	15 日目 (プレドニゾロン併用)	168.8 (83.0)	542.2 (231.4)	166.4 (70.9)	999.7 (386.2)
T_{max} (hr)	1 日目 (アビラテロン酢酸エステル単独)	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 (アビラテロン酢酸エステル単独)	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 · hr/mL)	1 日目 (アビラテロン酢酸エステル単独)	516.0 (114.4)	1,698.0 (830.1)	869.7 (523.9)	2,724.7 (1109.8)
	7 日目 (アビラテロン酢酸エステル単独)	708.8 (164.7)	2,348.8 (774.8)	1,137.6 (524.4)	3,924.6 (1137.2)
	15 日目 (プレドニゾロン併用)	673.2 (131.7)	2,235.8 (1100.2)	964.8 (375.1)	3,955.7 (1260.0)

T_{max} : 中央値 [範囲]

16.1.3 生物学的同等性試験

アビラテロン酢酸エステル錠 250mg 「サンド」とザイティガ[®]錠 250mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（アビラテロン酢酸エステルとして 250mg）を健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中アビラテロン濃度を測定した。得られたアビラテロンの薬物動態パラメータ (AUC_t , C_{max}) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log (0.80) \sim \log (1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された³⁾。

アビラテロン酢酸エステル錠 250mg 「サンド」投与後の血漿中濃度推移



薬物動態パラメータ

	AUC_{0-72} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
アビラテロン酢酸エステル錠 250mg 「サンド」	305.771±160.733	54.058±26.638	1.738±1.083	13.81±6.06
ザイティガ [®] 錠 250mg	302.786±162.772	59.201±31.761	1.843±1.098	13.86±5.64

(Mean±S.D., n=100)

なお、血漿中濃度並びに AUC 、 C_{max} 等の薬物動態パラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にアビラテロン酢酸エステル 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⁴⁾（外国人データ）。[7.1 参照]

日本人及び外国人健康成人にアビラテロン酢酸エステル 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、血漿中アビラテロンの 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⁵⁾。[7.1 参照]

16.3 分布

アビ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^{6), 7)}。

16.4 代謝

健康成人に¹⁴C-アビラテロン酢酸エステルを単回経口投与^{注)}したとき、アビラテロン酢酸エステルは速やかにアビラテロンに加水分解された。アビ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% はアビラテロンの代謝物であった。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% を占めた⁸⁾（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人に¹⁴C-アビ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% 及び 22% を占めた⁸⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

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、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、血漿中アビラテロンの 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⁹⁾（外国人データ）。[9.3.2 参照]

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	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} (hr)	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 · hr/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、アビ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ビラテロンの AUC_{∞} は 597% 増加した¹⁰⁾（外国人データ）。[2.2, 9.3.1 参照]

16.6.2 腎機能障害患者

血液透析を受けている末期腎疾患有する被験者に、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、血漿中アビラテロンの 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つた¹¹⁾ (外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 デキストロメトルファン

転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) 患者にアビラテロン酢酸エステル 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ァンを併用投与したとき、デキストロメトルファン単剤投与時と比較して、デキストロメトルファンの AUC_{last} は 200% 増加した。また、デキストロメトルファンの活性代謝物であるデキストルファンの AUC は 33% 増加した¹²⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.2 リファンピシン

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、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、アビラテロンの AUC_{∞} は 55% 減少した¹³⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.3 その他の薬剤

(1) テオフィリン

mCRPC 患者にアビラテロン酢酸エステル 1,000mg (プレドニゾン併用) 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¹²⁾ (外国人データ)。

(2) ケトコナゾール

健康成人に CYP3A4 の阻害作用を有するケトコナゾールをアビラテロン酢酸エステル 1,000mg と併用投与したとき、アビラテロンの C_{max} 及び AUC_{last} はアビラテロン酢酸エステル単剤投与時と同様であった¹⁴⁾ (外国人データ)。

(3) ピオグリタゾン

健康成人に CYP2C8 の基質であるピオグリタゾンをアビラテロン酢酸エステル 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¹⁵⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.4 In vitro

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^{16)、17)}。[10. 参照]

注) 承認用法・用量はプレドニゾロ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

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 海外第Ⅲ相臨床試験 (COU-AA-302 試験)

無症候性又は軽度の症状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²⁾ を対象に、プレドニゾン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、アビラテロン酢酸エステル 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、アビラテロン酢酸エステル群では推定不能、プラセボ群では 8.3 カ月であり、アビラテロン酢酸エステル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、アビラテロン酢酸エステル群では推定不能、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)¹⁸⁾。

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

安全性評価対象例 542 例中 402 例 (74.2%) に副作用が認められた。主なものは、疲労 124 例 (22.9%)、ほてり 92 例 (17.0%)、

低カリウム血症 78 例 (14.4%)、高血圧 69 例 (12.7%)、末梢性浮腫 66 例 (12.2%) であった。[5.、7.2 参照]

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験 (COU-AA-301 試験)

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、プレドニゾン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、アビラテロン酢酸エステル 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、アビラテロン酢酸エステル群で 14.8 カ月、プラセボ群で 10.9 カ月であり、アビラテロン酢酸エステル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)¹⁹⁾。

注) 国内未承認

安全性評価対象例 791 例中 589 例 (74.5%) に副作用が認められた。主なものは、疲労 204 例 (25.8%)、恶心 129 例 (16.3%)、低カリウム血症 110 例 (13.9%)、ほてり 110 例 (13.9%)、末梢性浮腫 94 例 (11.9%) であった。[5.、7.2 参照]

17.1.3 国内第Ⅱ相臨床試験 (JPN-201 試験)

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、プレドニゾロン 5mg の 1 日 2 回経口投与との併用下で、アビラテロン酢酸エステル 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²⁰⁾。

安全性評価対象例 48 例中 37 例 (77.1%) に副作用が認められた。主なものは、糖尿病 11 例 (22.9%)、ALT 増加 9 例 (18.8%)、AST 増加 9 例 (18.8%)、低カリウム血症 8 例 (16.7%)、高脂血症 6 例 (12.5%)、高血圧 5 例 (10.4%) であった。[5.、7.2 参照]

17.1.4 国内第Ⅱ相臨床試験 (JPN-202 試験)

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、プレドニゾロン 5mg の 1 日 2 回経口投与との併用下で、アビラテロン酢酸エステル 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 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奏効率 (20%) を下回った²¹⁾。

安全性評価対象例 47 例中 28 例 (59.6%) に副作用が認められた。主なものは、糖尿病 6 例 (12.8%)、低カリウム血症 5 例 (10.6%)、高脂血症 5 例 (10.6%)、AST 増加 5 例 (10.6%)、高血圧 4 例 (8.5%) であった。[5.、7.2 参照]

〈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〉

17.1.5 國際共同第Ⅲ相試験 (PCR3011 試験)

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に、アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾン³⁾ の併用投与 (アビラテロン酢酸エステル群) とプラセボ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)。アビラテロン酢酸エステル群では、アビラテロン酢酸エステル 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、アビラテロン酢酸エステル群では推定不能、プラセボ群では 34.73 カ月であり、アビラテロン酢酸エステル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、アビラテロン酢酸エステル群では推定不能、プラセボ群では 43.73 カ月であり、アビラテロン酢酸エステル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、アビラテロン酢酸エステル群では推定不能、プラセボ群では 33.02 カ月、プラセボ群では 14.78 カ月であり、アビラテロン酢酸エステル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) 治験薬投与開始前 3 カ月以内のアンドロゲン除去療法の施行

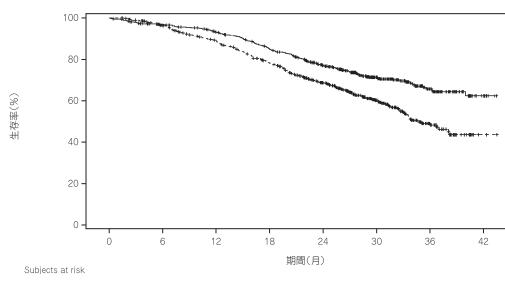
は許容された。

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。

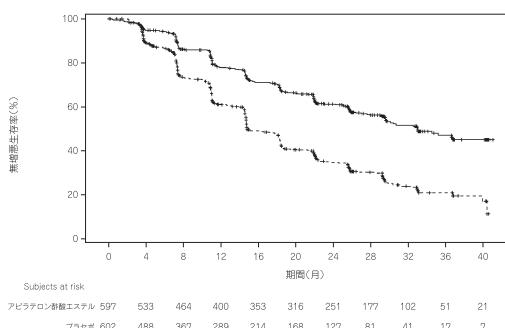
注3) 国内未承認

注4) アビラテロン酢酸エステル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) 鉄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/日ずつ增量可能とされた。



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



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

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 増加 70 例(11.7%)、AST 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。[\[5., 7.2 参照\]](#)

18. 薬効薬理

18.1 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 17α -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²²⁾⁻²⁶⁾。

18.2 抗腫瘍効果

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、アビラテロン酢酸エ斯特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²⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

アビラテロン酢酸エ斯特ル (Abiraterone Acetate)

化学名

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

分子式

C₂₆H₃₃NO₂

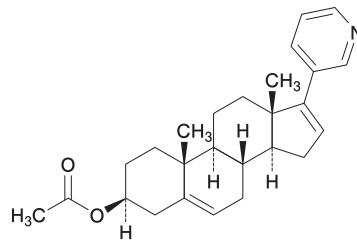
分子量

391.55

性状

白色の粉末

化学構造式



21. 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。

22. 包装

56錠 [8錠 (PTP) × 7]

23. 主要文献

- 1) 健康成人におけるアビラテロンの薬物動態の検討 (ザイティガ錠: 2014年7月4日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 2) 患者におけるアビラテロンの薬物動態の検討 (ザイティガ錠: 2014年7月4日承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.2.3)
- 3) 社内資料: 生物学的同等性試験 (アビラテロン酢酸エストル錠 250mg 「サンド」)
- 4) アビラテロンの薬物動態に対する食事の影響の検討 (ザイティガ錠: 2014年7月4日承認、申請資料概要 2.7.2.3)
- 5) 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 (ザイティガ錠: 2014年7月4日承認、申請資料概要 2.7.1.2)
- 6) アビラテロンの血漿蛋白結合の検討 (ザイティガ錠: 2014年7月4日承認、申請資料概要 2.7.2.3)
- 7) アビラテロンの母集団薬物動態解析による検討 (ザイティガ錠: 2014年7月4日承認、申請資料概要 2.7.2.3)
- 8) アビラテロンのマスバランスの検討 (ザイティガ錠: 2014年7月4日承認、申請資料概要 2.7.2.3、2.7.6.1)
- 9) 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 (ザイティガ錠: 2014年7月4日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 10) 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 (ザイティガ錠: 2014年7月4日承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.6.15)
- 11) 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 (ザイティガ錠: 2014年7月4日承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.6.14)
- 12) テオフィリン又はデキストロメトルファンとアビラテロンの相互作用の検討 (ザイティガ錠: 2014年7月4日承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.6.16)
- 13) リファンピシンとアビラテロンの相互作用の検討 (ザイティガ錠: 2014年7月4日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 14) ケトコナゾールとアビラテロンの相互作用の検討 (ザイティガ錠: 2014年7月4日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 15) ピオグリタツンとアビラテロンの相互作用の検討 (ザイティガ錠: 2014年7月4日承認、審査報告書)
- 16) 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 (ザイティガ錠: 2014年7月4日承認、申請資料概要 2.6.4.7)
- 17) アビラテロンの OATP1B1 阻害に関する検討 (ザイティガ錠: 2014年7月4日承認、審査報告書)
- 18) Ryan CJ, et al. : N Engl J Med. 2013 ; 368 : 138-148
- 19) de Bono JS, et al. : N Engl J Med. 2011 ; 364 : 1995-2005
- 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 (ザイティガ錠: 2014年7月4日承認、申請資料概要 2.7.3.2)
- 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 (ザイティガ錠: 2014年7月4日承認、申請資料概要 2.7.3.2)
- 22) Potter GA, et al. : J Med Chem. 1995 ; 38 : 2463-2471
- 23) Haidar S, et al. : J Steroid Biochem Mol Biol. 2003 ; 84 : 555-562
- 24) 細胞内ステロイド合成阻害作用 (ザイティガ錠: 2014年7月4日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 25) Barrie SE, et al. : J Steroid Biochem Mol Biol. 1994 ; 50 : 267-273
- 26) Duc I, et al. : J Steroid Biochem Mol Biol. 2003 ; 84 : 537-542
- 27) Mostaghel EA, et al. : Clin Cancer Res. 2011 ; 17 : 5913-5925

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サンド株式会社 カスタマー・ケアグループ

〒 105-6333 東京都港区虎ノ門 1-23-1

TEL 0120-982-001

FAX 03-6257-3633

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

サンド株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1

URL:<https://www.sandoz.jp/>