

# 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)  
劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
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「DSEP」**  
ABIRATERONE ACETATE TABLETS「DSEP」

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) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 錠中アビラテロン酢酸エステル 250mg
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	製造販売承認年月日：2023 年 8 月 15 日 薬価基準収載年月日：2025 年 12 月 5 日 販売開始年月日：2025 年 12 月 5 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： <a href="https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php">https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php</a>

本 IF は 2025 年 11 月改訂（第 3 版）の電子添文の記載に基づき作成した。  
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。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## ー 日本病院薬剤師会 ー

### 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目 .....	1	8. 透析等による除去率 .....	40
1. 開発の経緯 .....	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 .....	41
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	1. 警告内容とその理由 .....	41
II. 名称に関する項目 .....	2	2. 禁忌内容とその理由 .....	41
1. 販売名 .....	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	41
2. 一般名 .....	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	41
3. 構造式又は示性式 .....	2	5. 重要な基本的注意とその理由 .....	42
4. 分子式及び分子量 .....	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	43
5. 化学名（命名法） .....	2	7. 相互作用 .....	44
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	2	8. 副作用 .....	46
7. CAS登録番号 .....	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	56
III. 有効成分に関する項目 .....	3	10. 過量投与 .....	56
1. 物理化学的性質 .....	3	11. 適用上の注意 .....	56
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	3	12. その他の注意 .....	56
3. 有効成分の確認試験法 .....	3	IX. 非臨床試験に関する項目 .....	57
4. 有効成分の定量法 .....	3	1. 薬理試験 .....	57
IV. 製剤に関する項目 .....	4	2. 毒性試験 .....	58
1. 剤 形 .....	4	X. 管理的事項に関する項目 .....	61
2. 製剤の組成 .....	4	1. 規制区分 .....	61
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	4	2. 有効期間 .....	61
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	4	3. 貯法・保存条件 .....	61
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	5	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	61
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	5	5. 承認条件等 .....	61
7. 溶出性 .....	5	6. 包 装 .....	61
8. 生物学的試験法 .....	5	7. 容器の材質 .....	61
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	5	8. 同一成分・同効薬 .....	61
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	5	9. 国際誕生年月日 .....	62
11. 力 価 .....	5	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	62
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	5	11. 薬価基準収載年月日 .....	62
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報 .....	5	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 .....	62
14. その他 .....	5	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	62
V. 治療に関する項目 .....	6	14. 再審査期間 .....	62
1. 効能又は効果 .....	6	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	62
2. 用法及び用量 .....	8	16. 各種コード .....	62
3. 臨床成績 .....	11	17. 保険給付上の注意 .....	62
VI. 薬効薬理に関する項目 .....	25	XI. 文 献 .....	63
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	25	1. 引用文献 .....	63
2. 薬理作用 .....	25	2. その他の参考文献 .....	64
VII. 薬物動態に関する項目 .....	29	XII. 参考資料 .....	65
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	29	1. 主な外国での発売状況 .....	65
2. 薬物速度論的パラメータ .....	35	2. 海外における臨床支援情報 .....	65
3. 吸 収 .....	36	XIII. 備 考 .....	66
4. 分 布 .....	36	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあつ ての参考情報 .....	66
5. 代 謝 .....	38	2. その他の関連資料 .....	66
6. 排 泄 .....	40		
7. トランスポーターに関する情報 .....	40		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

アビラテロン酢酸エステル製剤は、 $17\alpha$ -hydroxylase/C<sub>17,20</sub>-lyase (CYP17) 阻害剤であり、本邦では 2014 年 9 月、「去勢抵抗性前立腺癌」の適応で上市された。その後、「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」の適応を取得している。

アビラテロン酢酸エステル錠 250mg 「DSEP」は、ヤンセンファーマ株式会社が製造販売しているザイティガ®錠 250mg と原薬、添加剤及び製法等がそれぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックである。第一三共エスファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき承認申請を行い、2023 年 8 月に承認を取得、2025 年 12 月より販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

#### 治療学的特性

- (1) 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 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。（「**VI.2.(1)作用部位・作用機序**」の項を参照）
- (2) 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、横紋筋融解症が設定されている。（「**VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状**」の項を参照）

#### 製剤学的特性

- (1) 原薬、添加剤及び製法等は、ザイティガ®錠と同一である。（「**I.1.開発の経緯**」の項を参照）
- (2) PTP シートの工夫
  - ・ PTP シートの印刷色は先発製品の配色を踏襲し、識別性を確保している。
  - ・ 薬剤取り違い防止の負担を軽減する目的で、PTP シートの裏面に 1 錠毎の GS1 データバーを表示している。
  - ・ ピッチコントロール（定位置印刷）を行うことにより、「製品名」「有効成分の含量」「屋号」の表示を識別し易くしている。
- (3) 個装箱の工夫
  - ・ 先発製品の仕様を踏襲し、開封口の短側面に製造番号、使用期限を表示している。
  - ・ 錠剤イメージを掲載し、開封前に錠剤の外観を確認することができる。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和 名

アビラテロン酢酸エステル錠 250mg 「DSEP」

#### (2)洋 名

ABIRATERONE ACETATE TABLETS 「DSEP」

#### (3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

### 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）

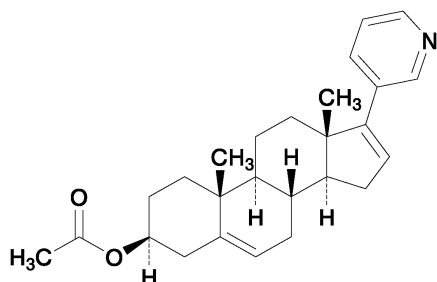
Abiraterone Acetate（JAN）

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：C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>

分子量：391.55

### 5. 化学名（命名法）

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

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

### 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 ヶ月	二重の低密度ポリエチレン袋	規格内
加速試験	40℃/75%RH	6 ヶ月	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

フィルムコーティング錠

販売名	色	外形		
		大きさ (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)
アビラテロン酢酸 エステル錠 250mg 「DSEP」	ピンク色			
		16.0 (長径) 9.6 (短径)	6.3	736

## (2)製剤の物性

該当資料なし

## (3)識別コード

アビラテロン酢酸エステル錠 250mg 「DSEP」 : A250EP

## (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

アビラテロン酢酸エステル錠 250mg 「DSEP」 : 1 錠中アビラテロン酢酸エステル 250mg

## (2)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、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

## (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<sup>1)</sup>

アビラテロン酢酸エステル錠 250mg 「DSEP」 の安定性

試験名	保存条件	期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	36 ヶ月	PTP 包装*1	規格内
加速試験	40℃/75%RH	6 ヶ月	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/m<sup>2</sup> 以上



#### IV. 製剤に関する項目

---

##### 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）回転バスケット法

（規格）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 $\alpha$ -hydroxylase/C<sub>17,20</sub>-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<sup>2),3)</sup>)

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、アビラテロン酢酸エステル錠 1,000mg+プレドニゾン<sup>注1)</sup>10mg の併用療法群 (以下、アビラテロン酢酸エステル錠群) 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 ヶ月に対してアビラテロン酢酸エステル錠群では 14.8 ヶ月であり、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アビラテロン酢酸エステル錠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<sup>4),5)</sup>)

無症候性又は軽度の症状<sup>注2)</sup>を有する化学療法未治療の mCRPC 患者<sup>注3)</sup>に対して、アビラテロン酢酸エステル錠 1,000mg+プレドニゾン<sup>注1)</sup>10mg の併用療法群 (以下、アビラテロン酢酸エステル錠群) 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アビラテロン酢酸エステル錠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アビラテロン酢酸エステル錠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アビラテロン酢酸エステル錠群で有意な改善が認められた。

### 国内第Ⅱ相試験（JPN-201 試験<sup>6),7)</sup>）

化学療法歴のない mCRPC 患者を対象とし、アビラテロン酢酸エステル錠 1,000mg+プレドニゾロン 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<sup>8),9)</sup>）

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、アビラテロン酢酸エステル錠 1,000mg+プレドニゾロン 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<sup>10),11)</sup>）

内分泌療法未治療<sup>注 1)</sup>のハイリスクの予後因子を有する<sup>注 2)</sup>前立腺癌患者を対象に、アビラテロン酢酸エステル錠及びプレドニゾン<sup>注 3)</sup>の併用投与（アビラテロン酢酸エステル錠群）とプラセボ<sup>注 4)</sup>（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錠群では、アビラテロン酢酸エステル錠 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<sup>注 5)</sup>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錠群では推定不能、プラセボ群では 34.73 ヶ月であり、アビラテロン酢酸エステル錠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、アビラテロン酢酸エステル錠群では 33.02 ヶ月、プラセボ群では 14.78 ヶ月であり、アビラテロン酢酸エステル錠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 ヶ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 ヶ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錠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) 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、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。

解説：

### ○去勢抵抗性前立腺癌

アビラテロン酢酸エステル錠 1,000mg を投与した先発品の海外第Ⅲ相試験（COU-AA-301 試験<sup>2),3),12)</sup>及び COU-AA-302 試験<sup>4),5),13)</sup>では、プラセボ群に比べて、アビラテロン酢酸エステル錠群で 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 患者を対象とした先発品の JPN-102 試験<sup>14),15)</sup>において、アビラテロン酢酸エステル錠とプレドニゾロ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 時間以降にアビラテロン酢酸エステル錠を投与し、コホート 3 [1,000（-1hr）mg 群] ではアビラテロン酢酸エステル錠 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] ではアビラテロン酢酸エステル錠 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、プレドニゾロン 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 を本邦におけるアビラテロン酢酸エステル錠の推奨用量とした。また、先発品の国内第Ⅱ相試験（JPN-201 試験<sup>6),7)</sup>及び JPN-202 試験<sup>8),9)</sup>の結果から、アビラテロン酢酸エステル錠 1,000mg をプレドニゾロ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アビラテロン酢酸エステル錠は投与され、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」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先発品の 2 つのランダム化第Ⅱ相試験（アビラテロン酢酸エステル錠 1 日 1 回 1,000mg 及びプレドニゾン<sup>注 1)</sup> 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アビラテロン酢酸エステル錠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、先発品の国際共同第Ⅲ相試験（PCR3011 試験<sup>10),11)</sup>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<sup>注 2)</sup>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アビラテロン酢酸エステル錠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 ヶ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

先発品の国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験のいずれにおいても、プレドニゾン（又はプレドニゾン<sup>注</sup>）5mg を 1 日 2 回併用投与し、アビラテロン酢酸エステル錠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

先発品の国際共同第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、アビラテロン酢酸エステル錠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先発品の COU-AA-009 試験<sup>16)</sup>及び PCR1005 試験<sup>17)</sup>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<sup>16)</sup>>

健康成人（外国人）にアビラテロン酢酸エステル錠 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  $AUC_{\infty}$  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<sup>17)</sup>>

日本人及び外国人健康成人男性を対象にアビラテロン酢酸エステル錠を 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  $AUC_{\infty}$  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（プレドニゾロン）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（先発品の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電子添文を参照し、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

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
JPN-101 試験 <sup>18)</sup>	第 I 相	健康成人	—	○	○	<国内> 非盲検ランダム化試験
COU-AA-005 試験 <sup>19)</sup>	第 I 相	健康成人	—	○	○	<海外> 非盲検ランダム化試験
COU-AA-016 試験 <sup>20)</sup>	第 I 相	健康成人	—	○	○	<海外> 非盲検ランダム化試験
PCR1005 試験 <sup>17)</sup>	第 I 相	健康成人	—	○	○	<海外>*1 非盲検ランダム化試験
JPN-102 試験 <sup>14),15)</sup>	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 <sup>21)</sup>	第 I b 相	mCRPC 患者	—	○	○	<海外> 非盲検非ランダム化試験
COU-AA-001/001EXT 試験 <sup>22)</sup>	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 <sup>23)</sup>	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 <sup>6),7)</sup>	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 <sup>8),9)</sup>	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 <sup>24)</sup>	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 <sup>4),5),13),25)</sup>	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 <sup>2),3),12)</sup>	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
PCR3011 試験 <sup>10),11)</sup>	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 *3 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

\*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

\*3 3 つの予後因子 ((1)Gleason スコアが 8 以上、(2)骨スキャンで 3 ヶ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<sup>4),5),13),25)</sup>>

無症候性又は軽度の症状<sup>\*1</sup>を有する化学療法歴のない mCRPC 患者<sup>\*2</sup>を対象として、ランダム化二重盲検比較試験を実施した（アビラテロン酢酸エステル錠群 546 例、プラセボ群 542 例）。1 サイクルを 28 日間としてアビラテロン酢酸エステル錠群はアビラテロン酢酸エステル錠 1,000mg とプレドニゾン<sup>\*3</sup>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）<sup>\*4</sup>においてプラセボ群が 8.3 ヶ月、アビラテロン酢酸エステル錠群では推定不能、2 回目の解析時（治験責任医師等の評価）<sup>\*4</sup>においてプラセボ群が 8.25 ヶ月、アビラテロン酢酸エステル錠群が 16.46 ヶ月であり、3 回目の解析時（治験責任医師等の評価）<sup>\*4</sup>においてプラセボ群が 8.25 ヶ月、アビラテロン酢酸エステル錠群が 16.46 ヶ月であった。

OS（中央値）は、2 回目の解析時<sup>\*4</sup>においてプラセボ群が 27.2 ヶ月、アビラテロン酢酸エステル錠群では推定不能、3 回目の解析時<sup>\*4</sup>においてプラセボ群が 30.1 ヶ月、アビラテロン酢酸エステル錠群が 35.3 ヶ月、最終解析時<sup>\*4</sup>においてプラセボ群が 30.3 ヶ月、アビラテロン酢酸エステル錠群が 34.7 ヶ月であった。

\*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）：アビラテロン酢酸エステル錠群 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）：アビラテロン酢酸エステル錠群 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<sup>2),3),12)</sup>>

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（アビラテロン酢酸エステル錠群 797 例、プラセボ群 398 例）。1 サイクルを 28 日間としてアビラテロン酢酸エステル錠群はアビラテロン酢酸エステル錠 1,000mg とプレドニゾン<sup>\*1</sup>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<sup>\*2</sup>においてプラセボ群が 10.9 ヶ月、アビラテロン酢酸エステル錠群が 14.8 ヶ月であり、最終解析時<sup>\*2</sup>においてプラセボ群が 11.2 ヶ月、アビラテロン酢酸エステル錠群が 15.8 ヶ月であった。

\*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）：アビラテロン酢酸エステル錠群 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）：アビラテロン酢酸エステル錠群 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<sup>6)</sup>>

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、アビラテロン酢酸エステル錠 1,000mg とプレドニゾロン 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<sup>\*1</sup>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<sup>\*2</sup>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<sup>26)</sup>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<sup>8)</sup>>

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、アビラテロン酢酸エステル錠 1,000mg とプレドニゾロン 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<sup>\*1</sup>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<sup>\*2</sup>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<sup>26)</sup>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<sup>10),11)</sup>>

内分泌療法未治療<sup>\*1</sup>のハイリスクの予後因子を有する<sup>\*2</sup>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 (アビラテロン酢酸エステル錠群 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 日間としてアビラテロン酢酸エステル錠群はアビラテロン酢酸エステル錠 1,000mg と低用量プレドニゾン<sup>\*3</sup>5mg<sup>\*4</sup>を、プラセボ群はアビラテロン酢酸エステル錠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 ヶ月、アビラテロン酢酸エステル錠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 ヶ月、アビラテロン酢酸エステル錠群では 33.02 ヶ月であった。

\*1 治験薬投与開始前 3 ヶ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 ヶ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<sup>18)</sup>)

日本人健康成人男性 30 例に、アビラテロン酢酸エステル錠 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) 忍容性試験（反復投与試験：JPN-102 試験）<sup>14),15)</sup>

日本人 CRPC 患者 27 例に、アビラテロン酢酸エステル錠 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<sup>21)</sup>

＜外国人データ：COU-AA-006 試験＞

mCRPC 患者 33 例に、アビラテロン酢酸エステル錠 1,000mg を 1 日 1 回投与し（プレドニゾン\*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）＞<sup>22)</sup>

化学療法歴のない CRPC 患者 42 例に、1 サイクルを 28 日間としてアビラテロン酢酸エステル（カプセル剤）\*<sup>1</sup> 1,000mg を 1 日 1 回投与した\*<sup>2</sup>。3 サイクル投与後の PSAWG 基準<sup>26)</sup>に基づく PSA 奏効率は 60%であった。重篤な有害事象は 24 例\*<sup>3</sup>（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。

\*<sup>1</sup> 国内外ともに未承認

\*<sup>2</sup> 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。

\*<sup>3</sup> 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。

＜外国人データ：COU-AA-002 試験（第Ⅱ相部分）＞<sup>23)</sup>

化学療法歴のない mCRPC 患者 33 例に、アビラテロン酢酸エステル錠 1,000mg を 1 日 1 回投与した（プレドニゾン\*5mg 1 日 2 回又はデキサメタゾン 0.5mg 1 日 1 回を併用）。12 週時の PSAWG 基準<sup>26)</sup>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。

＜外国人データ：COU-AA-004 試験＞<sup>24)</sup>

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 日間としてアビラテロン酢酸エステル錠 1,000mg を 1 日 1 回投与した（プレドニゾン\*5mg、1 日 2 回を併用）。PSAWG 基準<sup>26)</sup>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）<sup>4),5),13),25)</sup>

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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PSA 増悪 (PCWG2*基準<sup>27)</sup>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</li> <li>*PCWG2: Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2</li> <li>・ 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)</li> <li>・ ECOG PS スコアが 0 又は 1</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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</li> <li>・ 肝臓、内臓又は脳への転移を有する患者</li> <li>・ 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)</li> </ul>
投与方法	<p>患者をアビラテロン酢酸エステル錠とプレドニゾン*の併用療法群 (以下、アビラテロン酢酸エステル錠群) 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 (アビラテロン酢酸エステル錠群 546 例、プラセボ群 542 例)。1 サイクルを 28 日間として、アビラテロン酢酸エステル錠 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。少なくともアビラテロン酢酸エステル錠投与前 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。</p> <p>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)	<ul style="list-style-type: none"><li>・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）＊</li><li>・全生存期間（OS）</li></ul> <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。</p> <p>OS は、必要なイベント数(773 件) の約 15% (rPFS の主要解析と同時点)、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。</p> <p>＊ 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><p>PCWG2 基準<sup>27)</sup>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><p>1. 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）〕</p><ul style="list-style-type: none"><li>・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）</li><li>・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）</li></ul><p>2. 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）</p><p>3. 死亡（死因を問わない）</p><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<sup>27)</sup>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>																	
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"><li>・癌性疼痛に対するオピオイド使用までの期間</li><li>・細胞傷害性化学療法開始までの期間</li><li>・ECOG PS が 1 段階以上悪化するまでの期間</li><li>・PSA 無増悪期間（PCWG2 基準<sup>27)</sup>に基づく）</li></ul>																	
有効性評価	<p>主要評価項目：</p> <p>&lt;1 回目の解析（独立判定結果）*&gt;(検証的解析結果)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・アビラテロン酢酸エステル錠群の 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 ヲ月であった。</li></ul> <p>&lt;2 回目の解析*&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・OS イベントが発生した患者の割合は、アビラテロン酢酸エステル錠群で 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アビラテロン酢酸エステル錠群で 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。アビラテロン酢酸エステル錠群の 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 ヲ月であった。</li><li>・アビラテロン酢酸エステル錠群の 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。</li></ul> <p>&lt;3 回目の解析*&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・OS イベントが発生した患者の割合は、アビラテロン酢酸エステル錠群で 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アビラテロン酢酸エステル錠群で 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。アビラテロン酢酸エステル錠群の OS の中央値は 35.29 ヲ月、プラセボ群では 30.13 ヲ月であった。</li><li>・アビラテロン酢酸エステル錠群の 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。</li></ul> <p>&lt;最終解析*&gt;(検証的解析結果)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・アビラテロン酢酸エステル錠群の OS の中央値は 34.7 ヲ月、プラセボ群では 30.3 ヲ月であった。</li></ul> <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><tr><th colspan="2"></th><th>アビラテロン酢酸エステル錠群 n=546</th><th>プラセボ群 n=542</th></tr><tr><td rowspan="4">1 回目の解析</td><td>イベント数（%）</td><td>150（27.5）</td><td>251（46.3）</td></tr><tr><td>中央値（月）（95%CI）</td><td>未到達（11.66～NE）</td><td>8.28（8.12～8.54）</td></tr><tr><td>ハザード比（95%CI）</td><td colspan="2">0.425（0.347～0.522）</td></tr><tr><td>p 値<sup>a)</sup></td><td colspan="2">&lt;0.0001</td></tr></table>			アビラテロン酢酸エステル錠群 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 <sup>a)</sup>	<0.0001	
		アビラテロン酢酸エステル錠群 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 <sup>a)</sup>	<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 <sup>a)</sup>	<0.0001	
	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 <sup>a)</sup>	<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

		アビラテロン酢酸エステル錠群 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 <sup>a)</sup>	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 <sup>a)</sup>	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 <sup>a)</sup>	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\*>

・ 癌性疼痛に対するオピオイド使用までの期間  
アビラテロン酢酸エステル錠群は中央値に達しておらず、プラセボ群の中央値は 23.66 カ月 (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 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  
アビラテロン酢酸エステル錠群の中央値は 25.17 カ月 (95%CI : 23.26~推定不能) 、プラセボ群では 16.82 カ月 (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 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  
アビラテロン酢酸エステル錠群の中央値は 12.29 カ月 (95%CI : 11.33~14.29) 、プラセボ群では 10.87 カ月 (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 PS。Hochberg 法を用いて多重性を調整

・ PSA 無増悪期間  
アビラテロン酢酸エステル錠群の中央値は 11.07 カ月 (95%CI : 8.51~11.24) 、プラセボ群では 5.55 カ月 (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 PS。Hochberg 法を用いて多重性を調整

・ 以上すべての項目において、アビラテロン酢酸エステル錠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 PS。Hochberg 法を用いて多重性を調整

有効性評価	<p>&lt;3 回目の解析*&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・癌性疼痛に対するオピオイド使用までの期間 アビラテロン酢酸エステル錠群は中央値に達しておらず、プラセボ群の中央値は 23.7 カ月であった [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</li> <li>・細胞傷害性化学療法開始までの期間 アビラテロン酢酸エステル錠群の中央値は 26.5 カ月、プラセボ群では 16.8 カ月であった [HR 0.61 (95%CI : 0.51~0.72) 、p&lt;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</li> <li>・ECOG PS が 1 段階以上悪化するまでの期間 アビラテロン酢酸エステル錠群の中央値は 12.3 カ月、プラセボ群では 10.9 カ月であった [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</li> <li>・PSA 無増悪期間 アビラテロン酢酸エステル錠群の中央値は 11.1 カ月、プラセボ群では 5.6 カ月であった [HR 0.50 (95%CI : 0.43~0.58) 、p&lt;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</li> </ul> <p>その他の項目 :</p> <p>2 回目の解析時*において、治療開始後 8 週時の PSA 奏効率はアビラテロン酢酸エステル錠群 51.5%、プラセボ群 15.9%、16 週時の PSA 奏効率はアビラテロン酢酸エステル錠群 59.2%、プラセボ群 20.5%であった。</p> <p>3 回目の解析時*において、PSA 奏効率はアビラテロン酢酸エステル錠群 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) : アビラテロン酢酸エステル錠群 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) : アビラテロン酢酸エステル錠群 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>&lt;2 回目の解析*1&gt;</p> <p>アビラテロン酢酸エステル錠群 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、アビラテロン酢酸エステル錠群では疲労 (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、アビラテロン酢酸エステル錠群 32.8%、プラセボ群 26.3%であった。アビラテロン酢酸エステル錠群で最も発現割合が高かった重篤な有害事象は、血尿 (アビラテロン酢酸エステル錠群 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>&lt;最終解析*1&gt;</p> <p>アビラテロン酢酸エステル錠群 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、アビラテロン酢酸エステル錠群、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、アビラテロン酢酸エステル錠群 38%、プラセボ群 27%であった。(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) : アビラテロン酢酸エステル錠群 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 アビラテロン酢酸エステル錠、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>



## &lt;外国人データ&gt;

第Ⅲ相試験（COU-AA-301 試験）<sup>2),3),12)</sup>

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"> <li>・ 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<sup>26)</sup>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</li> <li>・ 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）</li> <li>・ ECOG PS スコアが 2 以下</li> </ul>																			
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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）</li> <li>・ 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</li> <li>・ 臨床的に問題となる心疾患を有する患者</li> </ul>																			
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 ヶ月ごとに生存状況を追跡調査）で構成される。</p> <p>患者を、アビラテロン酢酸エステル錠とプレドニゾン*の併用療法群（以下、アビラテロン酢酸エステル錠群）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（アビラテロン酢酸エステル錠群 797 例、プラセボ群 398 例）。投与期に、アビラテロン酢酸エステル錠 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。少なくともアビラテロン酢酸エステル錠投与前 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。</p> <p>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）</p> <p>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"> <li>・ PSA 無増悪期間（PSAWG 基準<sup>26)</sup>）</li> <li>・ 画像判定に基づく無増悪生存期間（rPFS）</li> <li>・ PSA 奏効*率（PSAWG 基準<sup>26)</sup>）</li> <li>* PSA 奏効（PSAWG 基準<sup>26)</sup>）の定義</li> </ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <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> </div>																			
有効性評価	<p>主要評価項目：</p> <p>&lt;中間解析*&gt;(検証的解析結果)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ OS イベントが発生した患者の割合は、アビラテロン酢酸エステル錠群で 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アビラテロン酢酸エステル錠群で 35%低下した（HR 0.646、<math>p &lt; 0.0001</math>、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。アビラテロン酢酸エステル錠群の OS の中央値は 450.0 日（14.8 ヶ月）、プラセボ群では 332.0 日（10.9 ヶ月）であり、アビラテロン酢酸エステル錠群では生存期間の中央値が 36%延長した。</li> </ul> <p>&lt;最終解析*&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ OS イベントが発生した患者の割合は、アビラテロン酢酸エステル錠群で 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アビラテロン酢酸エステル錠群で 26%低下した（HR 0.740、<math>p &lt; 0.0001</math>、層別ログランク検定）。アビラテロン酢酸エステル錠群の OS の中央値は 482.0 日（15.8 ヶ月）、プラセボ群では 341.0 日（11.2 ヶ月）であり、アビラテロン酢酸エステル錠群では生存期間の中央値が 41%延長した。</li> </ul> <p style="text-align: center;">全生存期間（ITT） 中間解析後、盲検解除</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th><th>アビラテロン酢酸エステル錠群 n=797</th><th>プラセボ群 n=398</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">中間解析</td><td>死亡患者数 (%)</td><td style="text-align: center;">333 (41.8)</td><td style="text-align: center;">219 (55.0)</td></tr> <tr> <td>中央値 (月)</td><td style="text-align: center;">14.8</td><td style="text-align: center;">10.9</td></tr> <tr> <td>ハザード比 (95%CI)</td><td colspan="2" style="text-align: center;">0.646 (0.543~0.768)</td></tr> <tr> <td>p 値<sup>a)</sup></td><td colspan="2" style="text-align: center;"><math>&lt; 0.0001</math></td></tr> </tbody> </table>					アビラテロン酢酸エステル錠群 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 <sup>a)</sup>	$< 0.0001$	
		アビラテロン酢酸エステル錠群 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 <sup>a)</sup>	$< 0.0001$																		

	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 <sup>a)</sup>	<0.0001			
	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					
有効性評価	副次評価項目 (中間解析*) :					
	・ PSA 無増悪期間 アビラテロン酢酸エステル錠群の中央値は 309.0 日 (10.2 ヶ月)、プラセボ群では 200.0 日 (6.6 ヶ月) であり、PSA 増悪のリスクはプラセボ群と比較してアビラテロン酢酸エステル錠群で 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 アビラテロン酢酸エステル錠群の中央値は 171.0 日 (5.6 ヶ月)、プラセボ群では 110.0 日 (3.6 ヶ月) 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アビラテロン酢酸エステル錠群で 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 アビラテロン酢酸エステル錠群では 29.1% (232/797 例)、プラセボ群では 5.5% (22/398 例) であった (p<0.0001、 $\chi^2$ 検定)。また、治療開始後 12 週時の PSA 奏効率は、アビラテロン酢酸エステル錠群 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					
	* 中間解析時の投与サイクル数の中央値 (範囲) : アビラテロン酢酸エステル錠群 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) : アビラテロン酢酸エステル錠群 8.0 (1～28)、 プラセボ群 4.0 (1～27)					
	安全性評価	<中間解析* <sup>1</sup> > アビラテロン酢酸エステル錠群 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* <sup>2</sup> (発現頻度 10%以上の Grade 1～4) は、アビラテロン酢酸エステル錠群では疲労 (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、アビラテロン酢酸エステル錠群 42.4%、プラセボ群 43.7%であった。アビラテロン酢酸エステル錠群で最も発現割合の高かった重篤な有害事象は、貧血 (アビラテロン酢酸エステル錠群 3.0%、プラセボ群 3.6%、以下同順) であった。アビラテロン酢酸エステル錠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。				
		<最終解析* <sup>1</sup> > アビラテロン酢酸エステル錠群 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、アビラテロン酢酸エステル錠群では疲労 (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)				
		* <sup>1</sup> 中間解析時の投与サイクル数の中央値 (範囲) : アビラテロン酢酸エステル錠群 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) : アビラテロン酢酸エステル錠群 8.0 (1～28)、 プラセボ群 4.0 (1～27)				
* <sup>2</sup> アビラテロン酢酸エステル錠、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						



## ＜国際共同試験（日本人を含む）＞

第Ⅲ相試験（PCR3011 試験）<sup>10),11)</sup>

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 <sup>※1</sup> 前立腺癌患者 1,199 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ハイリスクの予後因子を有する<sup>※1</sup>内分泌療法未治療の初発の転移性前立腺癌患者</li> <li>・割り付け前の 3 ヶ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</li> <li>・ ECOG PS が 0、1 又は 2</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・脳への転移を有する患者</li> <li>・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</li> <li>・臨床的に問題となる心疾患を有する患者</li> </ul>
投与方法	<p>患者を、アビラテロン酢酸エステル錠とプレドニゾン*の併用療法群（以下、アビラテロン酢酸エステル錠群）又はアビラテロン酢酸エステル錠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（アビラテロン酢酸エステル錠群 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、アビラテロン酢酸エステル錠群はアビラテロン酢酸エステル錠 1,000mg と低用量プレドニゾン 5mg を、プラセボ群はアビラテロン酢酸エステル錠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。アビラテロン酢酸エステル錠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 ヶ月以内に 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 ヶ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。</p> <p>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)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全生存期間 (OS)</li> <li>・画像判定に基づく無増悪生存期間 (rPFS)*</li> </ul> <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% が観察された時点にそれぞれ 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。</p> <p>* 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<sup>27)</sup>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"> <li>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</li> <li>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 ヶ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 に実施したアビラテロン酢酸エステル錠あるいはプラセボ投与後の初回の骨スキャンで 2 ヶ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 ヶ所以上の新病変の確認) を必要とした。</li> </ol> </div>
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・前立腺癌に対する化学療法開始までの期間</li> <li>・前立腺癌に対する後治療開始までの期間</li> <li>・疼痛尺度 (疼痛の無増悪期間)</li> <li>・骨関連イベントまでの期間</li> <li>・PSA 無増悪期間 (PCWG2 基準<sup>27)</sup>に基づく)</li> </ul>

有効性評価

主要評価項目：  
<1 回目の解析※2>(検証的解析結果)

・ OS イベントが発生した患者の割合は、アビラテロン酢酸エステル錠群で 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アビラテロン酢酸エステル錠群で約 38%低下した（HR 0.621、p<0.0001、層別ログランク検定）。アビラテロン酢酸エステル錠群の OS は中央値に達しておらず、プラセボ群では 34.73 ヶ月であった。

・ アビラテロン酢酸エステル錠群の rPFS の中央値は 33.02 ヶ月、プラセボ群では 14.78 ヶ月であった。

全生存期間（ITT）

	アビラテロン酢酸エステル錠群 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	

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

画像判定に基づく無増悪生存期間（ITT）

	アビラテロン酢酸エステル錠群 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	

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

日本人集団※3

・ OS イベントが発生した患者の割合は、アビラテロン酢酸エステル錠群で 8.6%（3 例）、プラセボ群で 14.3%（5 例）であった。アビラテロン酢酸エステル錠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）〕。

・ アビラテロン酢酸エステル錠群の rPFS の中央値は未到達、プラセボ群では 22.21 ヶ月であった〔非層別 HR 0.219（95%CI：0.086～ 0.560）〕。

副次評価項目：  
<1 回目の解析※2>

・ 前立腺癌に対する化学療法開始までの期間

アビラテロン酢酸エステル錠群は中央値に達しておらず、プラセボ群の中央値は 38.90 ヶ月（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

アビラテロン酢酸エステル錠群は中央値に達しておらず、プラセボ群の中央値は 21.55 ヶ月（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）

アビラテロン酢酸エステル錠群は中央値に達しておらず、プラセボ群の中央値は 16.62 ヶ月（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

アビラテロン酢酸エステル錠群、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

有効性評価	<p>・ PSA 無増悪期間  アビラテロン酢酸エステル錠群の中央値は 33.18 カ月 (95%CI : 27.63～推定不能)、プラセボ群の中央値は 7.43 カ月 (95%CI : 7.20～ 9.20) であった [HR 0.299 (95%CI : 0.255～0.352)、<math>p &lt; 0.0001</math>、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</p>
安全性評価	<p>1 回目の解析※2において、アビラテロン酢酸エステル錠群 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、アビラテロン酢酸エステル錠群では高血圧 (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。  重篤な有害事象の発現割合はアビラテロン酢酸エステル錠群 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、アビラテロン酢酸エステル錠群では肺炎 (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  アビラテロン酢酸エステル錠群 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アビラテロン酢酸エステル錠群 17.1% (6/35 例)、プラセボ群 8.6% (3/35 例) であった。  (MedDRA ver.18.0)  * アビラテロン酢酸エステル錠、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 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。

※2 1 回目の解析時の投与サイクル数の中央値 (範囲) : アビラテロン酢酸エステル錠群 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) : アビラテロン酢酸エステル錠群 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) 2)国内臨床試験＜第Ⅱ相試験：JPN-201 試験＞」「V.3.(5) 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。

＜化学療法歴を有する mCRPC 患者での検討＞

「V.3.(2) 2)国内臨床試験＜第Ⅱ相試験：JPN-202 試験＞」「V.3.(5) 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。

＜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) 3)国際共同臨床試験＜第Ⅲ相試験：PCR3011 試験＞」「V.3.(5) 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。

## (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<sup>28)</sup>

調査の目的	CRPC の患者を対象に、アビラテロン酢酸エステル錠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
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ると考えられる要因 ③全生存期間（OS）
調査方法	中央登録方式
調査対象	アビラテロン酢酸エステル錠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
有効性解析対象症例数	432 例
主な調査結果	<p>&lt;安全性&gt;</p> <p>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。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>&lt;有効性&gt;</p> <p>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。アビラテロン酢酸エステル錠投与開始後 24 ヶ月（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。</p> <p>*2 アビラテロン酢酸エステル錠投与開始後 12 週時点で、血清中 PSA がアビラテロン酢酸エステル錠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

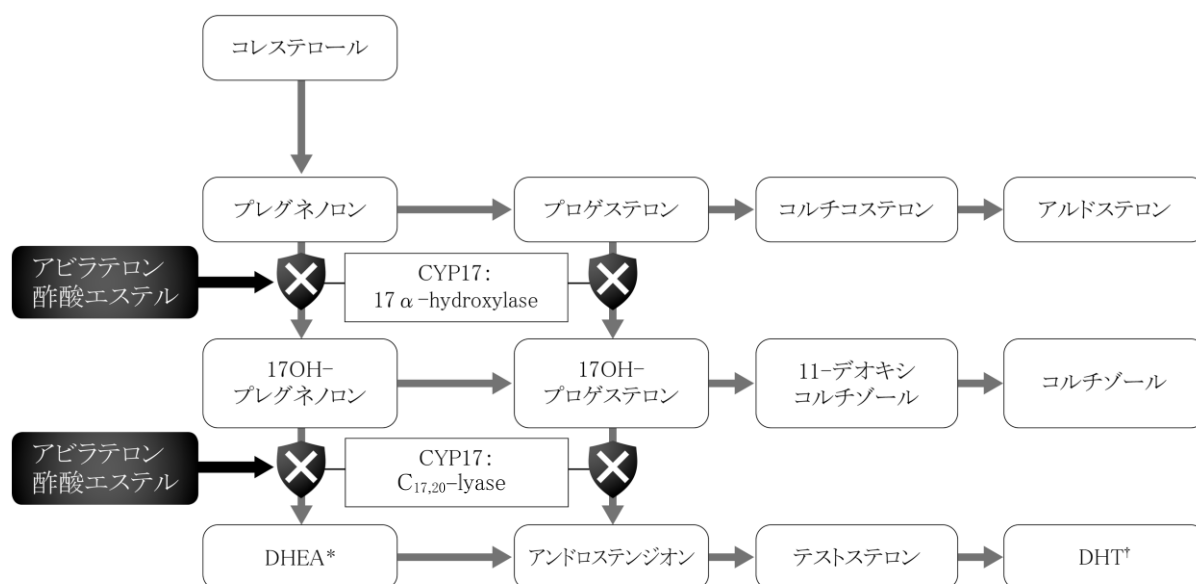
### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序<sup>29),30)</sup>

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、 $17\alpha$ -hydroxylase/C<sub>17,20</sub>-lyase (CYP17) 活性を不可逆的かつ選択的に阻害する。

CYP17 は、プレグネノロン及びprogesteroneからテストステロンの前駆体であるデヒドロエピandrosterone (DHEA) 及びandrosterone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、androstenであるテストステロン及びandrosteroneの合成を阻害する。

アンドロゲン合成経路におけるアビラテロン酢酸エステルの作用点



\* DHEA: デヒドロエピandrosterone  
† 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><sup>31)</sup>

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androsterone及びテストステロンの合成を 3.1nmol/L 未満、Cortisolの合成を 3.0nmol/L の IC<sub>50</sub> 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 <sub>50</sub> (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 <sup>a)</sup>	2,700
アビラテロン硫酸抱合体	850	730	2,800	312～10,000 <sup>a)</sup>	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 <sup>a)</sup>	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＞<sup>32)</sup>

アビラテロンの C<sub>17,20</sub>-lyase 及び 17 $\alpha$ -hydroxylase 活性に対する IC<sub>50</sub> 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 IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 17nmol/L 及び 18nmol/L であった。また、アビラテロンのアロマターゼ活性に対する IC<sub>50</sub> 値は>20 $\mu$ mol/L、5 $\alpha$ -リダクターゼ活性に対する IC<sub>50</sub> 値は>50 $\mu$ mol/L であった。

### ＜in vitro における検討＞

アビラテロンの CYP17 活性に対する IC<sub>50</sub> 値は 73nmol/L、アビラテロン酢酸エステルの CYP17 活性に対する IC<sub>50</sub> 値は 110nmol/L であった<sup>33)</sup>。

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<sup>34)</sup>。

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<sup>33)</sup>。

## 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＞<sup>22)</sup>

化学療法歴のない CRPC 患者を対象に、アビラテロン酢酸エステル(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＞<sup>35)</sup>

アビラテロン<sup>®</sup>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＞<sup>36)</sup>

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＞<sup>33)</sup>

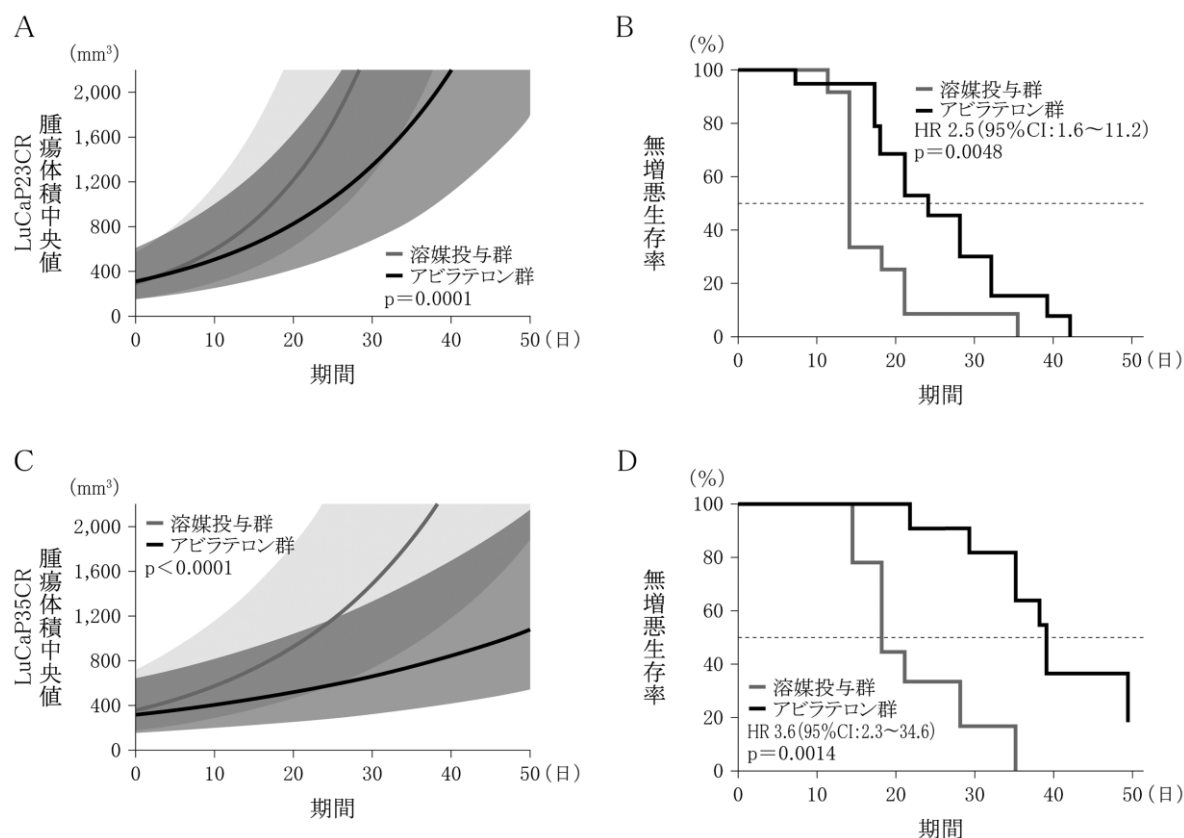
1群6～8例の雄性 Sprague-Dawley ラットにアビラテロン酢酸エステル (0.1mmol/kg/日、39.2mg/kg/日に相当) を1日1回14日間反復腹腔内投与し、最終投与後4時間の血漿中テストステロン濃度を測定した。その結果、アビラテロン酢酸エステルにより血漿中テストステロン濃度は約23分の1に低下した。

## 4) 抗腫瘍効果

### ＜マウスにおける検討＞<sup>37)</sup>

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 1,000mm<sup>3</sup> 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

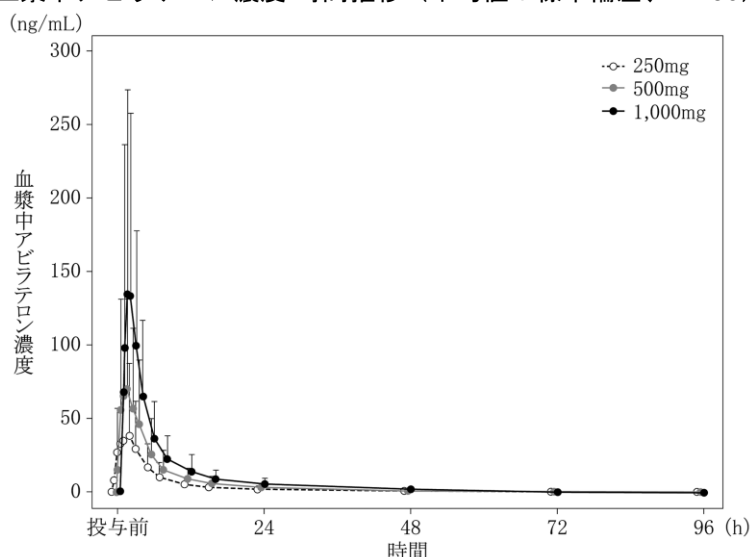
「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照

## (3)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（健康成人）<sup>18)</sup>

日本人健康成人 30 例に、アビラテロン酢酸エステル錠 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<sub>max</sub> 及び AUC<sub>∞</sub>は、用量比を若干下回る増加を示した。

健康成人にアビラテロン酢酸エステル錠 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）



健康成人にアビラテロン酢酸エステル錠 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 <sup>a)</sup> n=30	1,000mg <sup>b)</sup> n=30
C <sub>max</sub> (ng/mL)	53.2 (48.6)	90.5 (75.0)	172.1 (150.4)
AUC <sub>last</sub> (ng・h/mL)	286 (291)	484 (435)	810 (617)
AUC <sub>∞</sub> (ng・h/mL)	294 (290)	494 (434)	822 (616)
t <sub>max</sub> (h)	2.0 [1.0～4.0]	2.0 [1.0～4.0]	1.5 [1.0～4.0]
t <sub>1/2</sub> (h)	14.2 (5.1)	15.1 (6.1)	16.6 (6.9)

t<sub>max</sub>：中央値 [範囲]

a) アビラテロン酢酸エステル 250mg 錠を 2 錠投与

b) アビラテロン酢酸エステル 250mg 錠を 4 錠投与

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) 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<sup>14),15)</sup>

日本人の化学療法歴のない前立腺癌患者 27 例に、アビラテロン酢酸エステル錠 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  $AUC_{24}$  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  $AUC_{24}$ （15 日目）は、アビラテロン酢酸エステル錠の用量によらず、アビラテロン酢酸エステル錠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。

前立腺癌患者にアビラテロン酢酸エステル錠 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 エステル錠単独)	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 エステル錠単独)	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 (アビラテロン酢酸 エステル錠単独)	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 エステル錠単独)	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 (アビラテロン酢酸 エステル錠単独)	516 (114.4)	1,698.0 (830.1)	869.7 (523.9)	2,724.7 (1,109.8)
	7 日目 (アビラテロン酢酸 エステル錠単独)	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<sup>6),7)</sup>

日本人の化学療法歴のない mCRPC 患者 48 例にアビラテロン酢酸エステル錠 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<sup>8),9)</sup>

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 例にアビラテロン酢酸エステル錠 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) と素錠 (250mg) の生物学的同等性<sup>38)</sup>

## &lt;外国人データ&gt;

アビラテロン酢酸エステル 250mg 素錠とアビ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ビラテロン酢酸エステル 250mg 素錠 4 錠又は 250mg FC 錠 4 錠 (1,000mg) を空腹時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)] 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	アビラテロン酢酸エステル		250mg FC 錠/ 250mg 素錠 (90%CI) (%)
	250mg 素錠 1,000mg	250mg FC 錠 1,000mg	
n	100	100	99
C <sub>max</sub> (ng/mL)	107 (76.2)	99.4 (63.6)	92.96 (84.98~101.69)
AUC <sub>last</sub> (ng・h/mL)	629 (468)	553 (323)	90.68 (84.42~97.40)
t <sub>max</sub> (h)	2.00 [1.00~6.02]	2.00 [1.00~6.03]	—
t <sub>1/2</sub> (h)	16.3 (4.3) <sup>a)</sup>	16.6 (8.0) <sup>a)</sup>	—

n : 解析対象例数

AUC<sub>last</sub> : 0 時間から最終定量可能時間までの AUC

t<sub>max</sub> : 中央値 [範囲]

a) n=99

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。

4) 軽度及び中等度肝機能障害患者<sup>39)</sup>

## &lt;外国人データ&gt;

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、アビラテロン酢酸エステル錠 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ビラテロンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> 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ビラテロンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> 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<sub>1/2</sub> 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アビラテロン酢酸エステル錠 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 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 <sub>max</sub> (ng/mL)	85.7 (46.6)	71.9 (40.2)	297 (258)
t <sub>max</sub> (h)	1.75 [1.0~3.0]	2.0 [0.5~3.0]	1.5 [1.0~2.0]
AUC <sub>last</sub> (ng・h/mL)	321 (166)	355 (191)	1,530 (1,350)
AUC <sub>∞</sub> (ng・h/mL)	330 (166)	365 (194)	1,562 (1,389)
t <sub>1/2</sub> (h)	13.1 (4.19)	17.7 (7.91)	18.6 (5.04)
C <sub>max</sub> の比 <sup>a)</sup>		84.2 (45.02~157.50)	274 (146.35~512.00)
AUC <sub>last</sub> の比 <sup>a)</sup>		112 (59.56~209.51)	362 (193.03~679.00)
AUC <sub>∞</sub> の比 <sup>a)</sup>		111 (59.61~208.35)	357 (190.98~667.46) <sup>b)</sup>

t<sub>max</sub> : 中央値 [範囲]

C<sub>max</sub> 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<sup>40)</sup>

##### <外国人データ>

肝機能正常被験者にアビラテロン酢酸エステル懸濁液\*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アビラテロン酢酸エステル懸濁液\*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<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> 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アビラテロン酢酸エステル懸濁液\*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 (2,000mg) n=8	重度肝機能障害患者 (125mg) n=8
C <sub>max</sub> (ng/mL)	64.5 (71.0)	12.5 (10.7)
t <sub>max</sub> (h)	1.5 [1~2]	2 [1~6]
AUC <sub>last</sub> (ng・h/mL)	402 (317)	189 (140)
AUC <sub>∞</sub> (ng・h/mL)	461 (405)	177 (136)
t <sub>1/2</sub> (h)	15.4 (1.57)	18.2 (4.76)
C <sub>max</sub> の比 <sup>a)</sup>		22.39 (10.34~48.50)
AUC <sub>last</sub> の比 <sup>a)</sup>		47.27 (24.01~93.06)
AUC <sub>∞</sub> の比		43.59 (18.35~103.53) <sup>b)</sup>

\* 国内外ともに未承認

t<sub>max</sub> : 中央値 [範囲]

C<sub>max</sub> 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. 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 <sup>41)</sup>

<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、アビラテロン酢酸エステル錠 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アビラテロン酢酸エステル錠 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	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)
$AUC_{\infty}$ (ng・h/mL)	497 (523)	315 (265)
$t_{1/2}$ (h)	19.0 (4.08)	16.0 (2.00)
$C_{max}$ の比 <sup>a)</sup>	53.1 (26.77~105.21)	
$AUC_{last}$ の比 <sup>a)</sup>	62.8 (32.41~121.71)	
$AUC_{\infty}$ の比 <sup>a)</sup>	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> <sup>16)</sup>

健康成人にアビラテロン酢酸エステル錠 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、血漿中アビラテロンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{\infty}$  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、血漿中アビラテロンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{\infty}$  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。

アビラテロン酢酸エステル錠 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	高脂肪食 <sup>a)</sup> n=35	低脂肪食 <sup>b)</sup> n=36	空腹時 n=35
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,270 (487)	558 (307)	90.9 (65.3)
t <sub>max</sub> (h)	2.0 [1.5~4.0]	3.0 [1.0~6.0]	2.0 [1.0~4.0]
AUC <sub>last</sub> (ng・h/mL)	4,347 (1,607)	2,079 (1,000)	499 (336)
AUC <sub>∞</sub> (ng・h/mL)	4,370 (1,616)	2,092 (1,004)	509 (338)
t <sub>1/2</sub> (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 <sub>max</sub>	1,683 (1,353~2,093)	726 (584~903)	
AUC <sub>last</sub>	992 (831~1,183)	472 (395~563)	
AUC <sub>∞</sub>	969 (816~1,152)	462 (388~549)	

t<sub>max</sub> : 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><sup>17)</sup>

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錠 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 の血漿中アビラテロンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>∞</sub> 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。

アビラテロン酢酸エステル錠 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 <sub>max</sub> (ng/mL)	111 (62.1)	216 (105)	1,258 (626)	1,111 (609)
t <sub>max</sub> (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 <sub>last</sub> (ng・h/mL)	598 (292)	943 (479)	4,511 (1,993)	4,071 (1,898)
AUC <sub>∞</sub> (ng・h/mL)	599 (271) <sup>a)</sup>	971 (490) <sup>b)</sup>	4,533 (1,999)	4,094 (1,907)
t <sub>1/2</sub> (h)	13.6 (3.36) <sup>a)</sup>	13.9 (4.60) <sup>b)</sup>	11.7 (2.74)	11.9 (2.70)

日本人と外国人の合算値

t<sub>max</sub> : 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.7.相互作用」の項を参照

### ①テオフィリンとの相互作用<sup>42)</sup>

#### <外国人データ>

mCRPC 患者にアビラテロン酢酸エステル錠 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<sup>43)</sup>

#### <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 日目にアビラテロン酢酸エステル錠 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<sup>44)</sup>

日本人健康成人を対象とした先発品の国内第Ⅰ相試験（JPN-101 試験<sup>18)</sup>）並びに日本人前立腺癌患者を対象とした先発品の国内第Ⅰ相試験（JPN-102 試験<sup>14),15)</sup>）及び国内第Ⅱ相試験（JPN-201 試験<sup>6),7)</sup>、JPN-202 試験<sup>8),9)</sup>）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）がアビラテロン酢酸エステル錠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<sup>45)</sup>。

### (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<sup>44)</sup>

日本人前立腺癌患者を対象とした先発品の第Ⅰ相試験（JPN-102 試験<sup>14),15)</sup>）及び第Ⅱ相試験（JPN-201 試験<sup>6),7)</sup>、JPN-202 試験<sup>8),9)</sup>）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<sup>46)</sup>

ヒト血漿に<sup>14</sup>C-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

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<sup>47)</sup>＞

雄性 Sprague-Dawley（白色）ラットに<sup>14</sup>C-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<sup>47)</sup>＞

雄性 Sprague-Dawley（白色）ラットに<sup>14</sup>C-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<sup>14</sup>C-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 <sub>max</sub> (ng eq/g)	AUC <sub>last</sub> (ng eq・h/g)	組織/血液 AUC 比 <sup>a)</sup>	C <sub>max</sub> (ng eq/g)	AUC <sub>last</sub> (ng eq・h/g)	組織/血液 AUC 比 <sup>a)</sup>
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



VII. 薬物動態に関する項目

ラットの系統	Sprague-Dawley			Long Evans		
動物数	3 例/時点					
組織	C <sub>max</sub> (ng eq/g)	AUC <sub>last</sub> (ng eq・h/g)	組織/血液 AUC 比 <sup>a)</sup>	C <sub>max</sub> (ng eq/g)	AUC <sub>last</sub> (ng eq・h/g)	組織/血液 AUC 比 <sup>a)</sup>
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<sub>last</sub> : 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

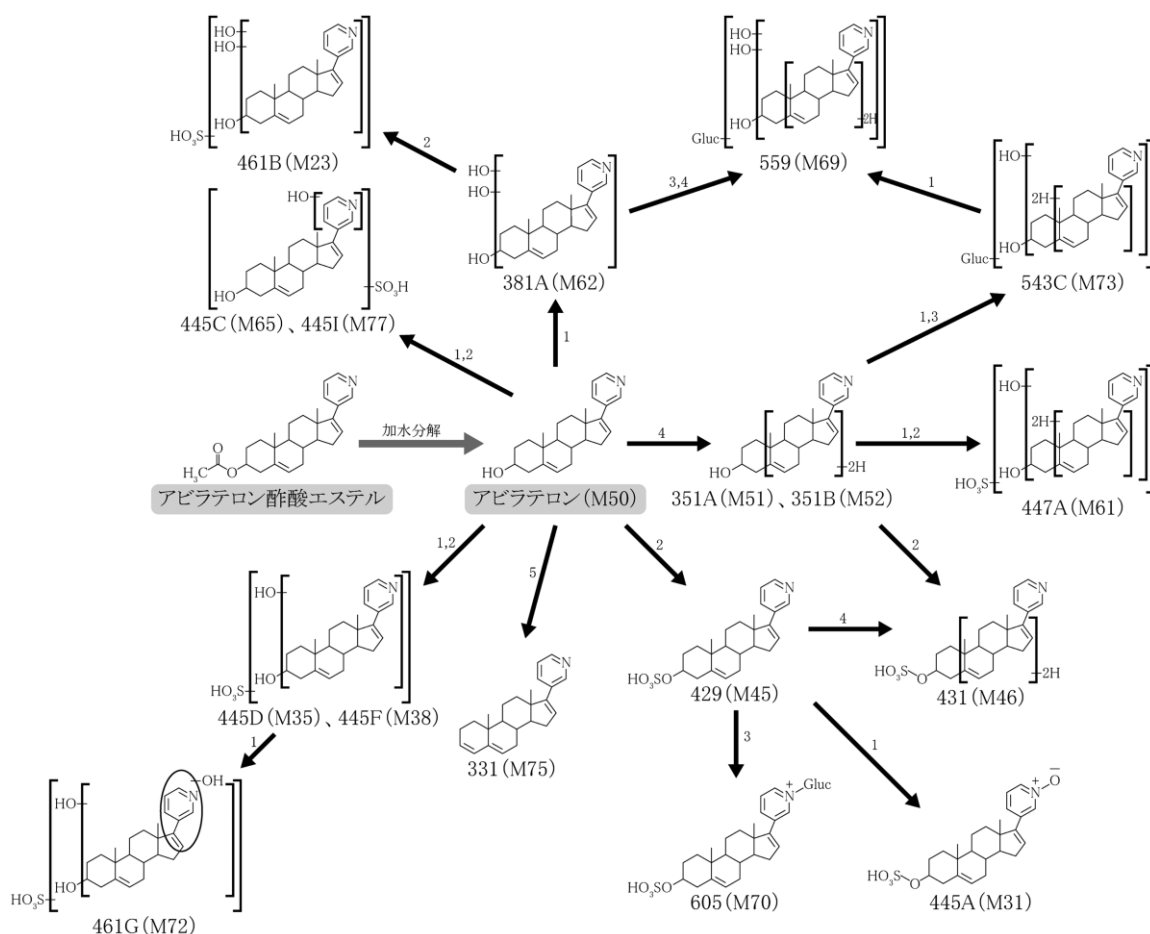
代謝経路：

＜外国人データ＞<sup>48)</sup>

健康成人に <sup>14</sup>C-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＞<sup>49)</sup>

*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 <sup>14</sup>C-アビラテロンを加えて、<sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-アビラテロンの代謝に関与する酵素を検討した結果、<sup>14</sup>C-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＞<sup>50)</sup>

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＞<sup>51)</sup>

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

## (5)活性代謝物の速度論的パラメータ

＜外国人データ＞<sup>48)</sup>

外国人健康成人に <sup>14</sup>C-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 AUC<sub>8</sub> 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 [<sup>14</sup>C] 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 <sub>max</sub>	(ng eq/g)	1,410	1,620
t <sub>max</sub>	(h)	4.0	4.0
AUC <sub>8</sub>	(ng eq・h/g)	7,980	8,000
AUC <sub>∞</sub>	(ng eq・h/g)	NC	9,880
AUC <sub>8</sub> metabolite/ AUC <sub>8</sub> total radioactivity	(%)	43.3	43.4
t <sub>1/2</sub>	(h)	21.6 <sup>a)</sup>	2.47 <sup>a)</sup>

eq : [<sup>14</sup>C] アビラテロン当量

NC : 計算せず

血液中放射能の AUC<sub>8</sub> の平均は、18,426.02ng eq・h/g

a) C<sub>max</sub> を含んだ計算

## 6. 排 泄

### (1)排泄部位及び経路

＜外国人データ＞<sup>48)</sup>

アビラテロン酢酸エステルは、主に糞中に排泄される。

### (2)排泄率

＜外国人データ＞<sup>48)</sup>

健康成人に <sup>14</sup>C-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 (0.1～30μmol/L) 及びアビラテロン (0.1～15μmol/L) をジゴキシン (1μmol/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 (IC<sub>50</sub> : 10.8μmol/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<sup>52)</sup>。

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 <sup>3</sup>H-レパグリニド (0.5μmol/L) 及び <sup>3</sup>H-エストラジオール 17β-D-グルクロン酸抱合体 (1μmol/L) の肝取り込みを阻害した。このときのアビラテロンの IC<sub>50</sub> は<6μmol/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 IC<sub>50</sub> は≤6～<20μmol/L であった<sup>53)</sup>。

## 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、アビラテロン酢酸エステル懸濁液\*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<sup>40)</sup>）。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<sub>∞</sub>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

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。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.1.効能又は効果」の項を参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.2.用法及び用量」の項を参照

## 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、先発品の海外臨床試験（COU-A A-301 試験<sup>2),3),12)</sup>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、先発品国内市販後においてアビラテロン酢酸エステル錠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アビラテロン酢酸エステル錠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 アビラテロン酢酸エステル錠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、先発品国内市販後において、アビラテロン酢酸エステル錠の投与後に、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、アビラテロン酢酸エステル錠投与開始 1～2 ヶ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 ヶ月間は 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 $\alpha$ -hydroxylase/C<sub>17,20</sub>-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.5.重要な基本的注意とその理由」8.1の解説参照）。

9.1.2 先発品国内市販後においてアビラテロン酢酸エステル錠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アビラテロン酢酸エステル錠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、アビラテロン酢酸エステル懸濁液\*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<sub>∞</sub>は 597%増加した（PCR1004 試験<sup>40)</sup>）。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.禁忌内容とその理由」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

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。

9.3.2 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錠 1,000mg を単回投与したとき、血漿中アビラテロンの AUC<sub>last</sub> 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<sup>39)</sup>）。上記データに加え、アビラテロン酢酸エステル錠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.(1)重大な副作用と初期症状」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。妊娠の可能性が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、妊娠の可能性が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がある女性に対するアビラテロン酢酸エステル錠の使用経験はない。

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<sup>54)</sup>。

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 デキストロメトर्फアン 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 CYP 3A4 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र्फアン（CYP2D6 の基質）＞

（COU-AA-015 試験<sup>42)</sup>）

mCRPC 患者を対象に、アビラテロン酢酸エステル錠 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र्फアンを併用投与したとき、デキストロメトर्फアン単剤投与時と比較して、デキストロメトर्फアンの AUC<sub>last</sub> は 200%増加した。また、デキストロメトर्फ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<sup>55)</sup>）

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錠 1,000mg を単回経口投与したとき、アビラテロンの AUC<sub>∞</sub> は 55%減少した。

また、アビラテロン酢酸エステルは軽度の 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<sup>56)</sup>）

健康成人に、アビラテロン酢酸エステル錠 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、アビラテロン酢酸エステルは 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 先発品の海外第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）<sup>2),3)</sup>：アビラテロン酢酸エステル錠群 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）<sup>4),5)</sup>：アビラテロン酢酸エステル錠群 11/542 例（2.0%）、プラセボ群 2/540 例（0.4%）であった。

なお、先発品の国内第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<sup>6),8)</sup>。

先発品の国際共同第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、アビラテロン酢酸エステル錠群 74/597 例（12.4%）、プラセボ群 47/602 例（7.8%）であった<sup>10),11)</sup>。なお、日本人集団では、アビラテロン酢酸エステル錠群 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 先発品国内市販後において、アビラテロン酢酸エステル錠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とること。

#### ・発現状況

先発品の国内第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<sup>6),8)</sup>。

	JPN-201 (n=48)				JPN-202 (n=47)			
副作用の種類	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

先発品の国際共同第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、アビラテロン酢酸エステル錠群 134/597 例（22.4%）、プラセボ群 109/602 例（18.1%）であった<sup>10,11</sup>。なお、日本人集団では、アビラテロン酢酸エステル錠群 12/35 例（34.3%）、プラセボ群 13/35 例（37.1%）であった。

・発現時期

先発品の国内第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<sup>6,8</sup>。

肝毒性によるアビラテロン酢酸エステル錠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<sup>6,8</sup>。

- 11.1.3 先発品国内市販後においてアビラテロン酢酸エステル錠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。

先発品の国内第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<sup>6,8</sup>。先発品の海外第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）<sup>2,3</sup>：アビラテロン酢酸エステル錠群 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）<sup>4,5</sup>：アビラテロン酢酸エステル錠群 78/542 例（14.4%）、プラセボ群 59/540 例（10.9%）であった。

先発品の国際共同第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<sup>10,11</sup>。なお、日本人集団では、アビラテロン酢酸エステル錠群 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 先発品国内市販後において、アビラテロン酢酸エステル錠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 先発品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		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>

先発品の国内第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<sup>6),8)</sup>。

先発品の海外第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）<sup>2),3)</sup>

高脂血症：アビラテロン酢酸エステル錠群 2/791 例（0.3%）、プラセボ群 報告なし

高トリグリセリド血症：アビラテロン酢酸エステル錠群 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）<sup>4),5)</sup>

高脂血症：アビラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群 いずれも報告なし

高トリグリセリド血症：アビラテロン酢酸エステル錠群 3/542 例（0.6%）、プラセボ群 報告なし

PCR3011 試験<sup>10),11)</sup>

高脂血症：アビラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群 いずれも報告なし

高トリグリセリド血症：アビラテロン酢酸エステル錠群、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>

先発品国内市販後において、アビラテロン酢酸エステル錠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

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
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>23 (47.9)</b>	<b>16 (34.0)</b>	<b>129 (21.6)</b>
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)
<b>血管障害</b>	<b>7 (14.6)</b>	<b>6 (12.8)</b>	<b>138 (23.1)</b>
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)
<b>臨床検査</b>	<b>17 (35.4)</b>	<b>9 (19.1)</b>	<b>123 (20.6)</b>
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)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現症例数（％）		
	JPN-201 試験	JPN-202 試験	PCR3011 試験
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)
高比重リポ蛋白増加	1 ( 2.1)	0	0
低比重リポ蛋白増加	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)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>3 ( 6.3)</b>	<b>4 ( 8.5)</b>	<b>71 (11.9)</b>
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)
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)
<b>胃腸障害</b>	<b>3 ( 6.3)</b>	<b>5 (10.6)</b>	<b>52 ( 8.7)</b>
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)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>2 ( 4.2)</b>	<b>2 ( 4.3)</b>	<b>26 ( 4.4)</b>
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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現症例数（％）		
	JPN-201 試験	JPN-202 試験	PCR3011 試験
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
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>2（4.2）</b>	<b>0</b>	<b>23（3.9）</b>
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）
<b>神経系障害</b>	<b>0</b>	<b>2（4.3）</b>	<b>23（3.9）</b>
頭痛	0	1（2.1）	6（1.0）
体位性めまい	0	0	3（0.5）
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）
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>3（6.3）</b>	<b>6（12.8）</b>	<b>13（2.2）</b>
上気道感染	0	0	5（0.8）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現症例数（％）		
	JPN-201 試験	JPN-202 試験	PCR3011 試験
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
带状疱疹	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）
<b>心臓障害</b>	<b>1（2.1）</b>	<b>2（4.3）</b>	<b>16（2.7）</b>
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
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>1（2.1）</b>	<b>2（4.3）</b>	<b>13（2.2）</b>
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）
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>15（2.5）</b>
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）



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現症例数（％）		
	JPN-201 試験	JPN-202 試験	PCR3011 試験
<b>肝胆道系障害</b>	<b>2（4.2）</b>	<b>0</b>	<b>12（2.0）</b>
高ビリルビン血症	2（4.2）	0	8（1.3）
肝臓痛	0	0	1（0.2）
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）
<b>精神障害</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>11（1.8）</b>
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）
<b>眼障害</b>	<b>1（2.1）</b>	<b>3（6.4）</b>	<b>6（1.0）</b>
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
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>4（8.3）</b>	<b>1（2.1）</b>	<b>5（0.8）</b>
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
<b>腎および尿路障害</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>9（1.5）</b>
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）
<b>耳および迷路障害</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6（1.0）</b>
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
<b>内分泌障害</b>	<b>3（6.3）</b>	<b>1（2.1）</b>	<b>2（0.3）</b>
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）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現症例数（％）		
	JPN-201 試験	JPN-202 試験	PCR3011 試験
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>1（2.1）</b>	<b>0</b>	<b>4（0.7）</b>
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
<b>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）</b>	<b>1（2.1）</b>	<b>1（2.1）</b>	<b>1（0.2）</b>
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
<b>先天性、家族性および遺伝性障害</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1（0.2）</b>
ジルベール症候群	0	0	1（0.2）

(MedDRA ver.18.0)

(2)先発品の特定使用成績調査で認められた副作用

	先発品の特定使用成績調査（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（％）
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>3(0.6)</b>
帯状疱疹	1(0.2)
腎盂腎炎	1(0.2)
感染性腸炎	1(0.2)
<b>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）</b>	<b>8(1.6)</b>
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)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>5(1.0)</b>
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)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>34(6.9)</b>
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)
<b>神経系障害</b>	<b>5(1.0)</b>
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)
<b>眼障害</b>	<b>1(0.2)</b>
視力障害	1(0.2)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現症例数（％）
<b>心臓障害</b>	<b>2(0.4)</b>
急性心筋梗塞	1(0.2)
狭心症	1(0.2)
<b>血管障害</b>	<b>8(1.6)</b>
高血圧	7(1.4)
ショック	1(0.2)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>3(0.6)</b>
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)
<b>胃腸障害</b>	<b>11(2.2)</b>
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)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>40(8.1)</b>
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)
肝障害	2(0.4)
薬物性肝障害	1(0.2)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>9(1.8)</b>
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)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>3(0.6)</b>
背部痛	2(0.4)
四肢不快感	1(0.2)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>2(0.4)</b>
腎不全	1(0.2)
尿失禁	1(0.2)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>12(2.4)</b>
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)
<b>臨床検査</b>	<b>13(2.6)</b>
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)

(先発品の再審査終了時)

(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. 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：

先発品の国内外臨床試験においては、アビラテロン酢酸エステル錠の過量投与の報告はなかった。

先発品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。

解説：

スピロノラクトンは *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、先発品の海外臨床試験及び海外市販後においてアビラテロン酢酸エステル錠とスピロノラクトン併用時に 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><sup>51)</sup>

アビラテロン、abiraterone sulphate 及び *N*-oxide abiraterone sulphate を 1 $\mu$ 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- $\alpha$  及び  $\beta$ 、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 IC<sub>50</sub> 値は 230nmol/L、400nmol/L であった（陽性対照の promogestone の IC<sub>50</sub> 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 $\mu$ 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）<sup>57)</sup>

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"> <li>軽度の警戒性の低下及び耳介反射の減少が認められた。</li> <li>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）。</li> </ul>
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"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
	hERG 発現の ヒト胎児腎細胞 (HEK293) n=3～4/群	in vitro	1.3、3、10、 27 $\mu$ mol/L	アビラテロン酢酸エステルの I <sub>Kr</sub> 阻害に対する IC <sub>50</sub> 値は 12.2 $\mu$ 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）<sup>58),59)</sup>

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）<sup>59)</sup>

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"> <li>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。</li> <li>テストステロンの低値 (40mg/kg/日以上) の群)、ALP の高値 (400mg/kg/日群) が認められた。</li> <li>各群で認められた病理組織検査結果 ◆40mg/kg/日以上群 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</li> <li>いずれの変化も 28 日間の休薬により回復性を示した。</li> <li>無毒性量：算出できず</li> </ul>
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"> <li>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。</li> <li>コルチゾールの低値及びプロゲステロンの高値 (2mg/kg/日以上) 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) 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) の群の雄、50mg/kg/日以上) 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)の群)、ALP の高値(50mg/kg/日以上)の群の雌)、黄体形成ホルモン (以下、LH) の高値 (10mg/kg/日以上) の群の雄)、ビリルビンの高値 (250mg/kg/日以上) の群) が認められた。</li> <li>各群で認められた病理組織検査結果 ◆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/日以上群 精巣重量の低値 (雄)、前立腺の萎縮 (雄) ◆250mg/kg/日以上群 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)</li> <li>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。</li> <li>無毒性量：算出できず</li> </ul>

## IX. 非臨床試験に関する項目

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"> <li>・ LH の高値 (250/50mg/kg/日以上以上の群の雄)、テストステロンの低値 (250/50mg/kg/日以上以上の群の雄)、総ビリルビンの高値 (250/50mg/kg/日以上以上の群の雌)、ALP の高値 (750/250mg/kg/日以上以上の群) が認められた。</li> <li>・ 各群で認められた病理組織検査結果 <ul style="list-style-type: none"> <li>◆250/50mg/kg/日以上以上の群 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、卵巣の濾胞又は濾胞数増加、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)</li> <li>◆750/250mg/kg/日以上以上の群 肝臓の胆管過形成 (雌雄)</li> </ul> </li> <li>・ 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。</li> <li>・ 無毒性量：算出できず</li> </ul>
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"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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/日以上以上の群)、テストステロンの低値 (250mg/kg/日以上以上の群の雄)、ALP の高値 (750mg/kg/日以上以上の群の雌) が認められた。</li> <li>・ 各群で認められた病理組織検査結果 <ul style="list-style-type: none"> <li>◆250mg/kg/日以上以上の群 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)</li> </ul> </li> <li>・ いずれの変化も 4 週間の休薬により回復性を示した。</li> <li>・ 無毒性量：算出できず</li> </ul>
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"> <li>・ 400mg/kg/日以上で死亡例及び瀕死例が認められた。</li> <li>・ LH の高値 (50mg/kg/日以上以上の群の雄、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。</li> <li>・ 白内障 (50mg/kg/日以上以上の群の雄、150mg/kg/日以上以上の群の雌) が認められた。</li> <li>・ 各群で認められた病理組織検査結果 <ul style="list-style-type: none"> <li>◆50mg/kg/日以上以上の群 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)</li> <li>◆150mg/kg/日以上以上の群 肝細胞空胞化の増加 (雄)、子宮の萎縮 (雌)</li> <li>◆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、子宮頸部及び膈の粘膜萎縮 (雌)、肝臓の胆管又は卵円形細胞過形成 (雌雄)</li> </ul> </li> <li>・ 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。</li> <li>・ 無毒性量：雄 50mg/kg/日未満、雌 50mg/kg/日</li> </ul>

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"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 各群で認められた病理組織検査結果               <ul style="list-style-type: none"> <li>◆250mg/kg/日以上)の群 精嚢重量の低値、精嚢の精細管精子形成上皮の萎縮及び間細胞過形成、精嚢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)</li> <li>◆500mg/kg/日以上)の群 肝臓の胆管又は卵円形細胞過形成 (雌)</li> <li>◆1,000mg/kg/日の群 子宮重量の高値、子宮の肥厚及び卵巣嚢胞 (雌)</li> </ul> </li> <li>・ いずれの変化も 4 週間の休薬により回復性を示した。</li> <li>・ 無毒性量：算出できず</li> </ul>

(3)生殖発生毒性試験 (ラット) <sup>54)</sup>

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*) <sup>60)</sup>

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) <sup>61)</sup>

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、雄で精嚢間細胞腺腫の増加及び精嚢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：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：劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1)薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

#### (2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

##### 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。

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

#### (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

（PTP） 56 錠（8 錠×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

個 装 箱：紙

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：ザイティガ®錠 250mg・錠 500mg（ヤンセンファーマ株式会社）

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

## X. 管理的事項に関する項目

### 9. 国際誕生年月日

2011 年 4 月 28 日（米国）

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
アビラテロン酢酸エステル錠 250mg「DSEP」	2023 年 8 月 15 日	30500AMX00188000

### 11. 薬価基準収載年月日

2025 年 12 月 5 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

該当しない

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 14. 再審査期間

該当しない

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

### 16. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT（13 桁）番号	レセプト電算 処理システム用 コード
アビラテロン 酢酸エステル錠 250mg「DSEP」	4291033F1032	4291033F1032	1299410010101（PTP）56 錠（8 錠×7）	622994101

販売名	包装	GS1 コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
アビラテロン 酢酸エステル錠 250mg「DSEP」	(PTP)56 錠	04987081781621	14987081180315	24987081180312

### 17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性に関する資料
- 2) 社内資料：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）
- 3) de Bono JS., et al. : N Engl J Med., 364(21), 1995, 2011（COU-AA-301 試験）
- 4) 社内資料：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）
- 5) Ryan CJ., et al. : N Engl J Med., 368(2), 138, 2013（COU-AA-302 試験）
- 6) 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）（ザイティガ錠：2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.3.2.1.2）
- 7) Matsubara N., et al. : Jpn J Clin Oncol., 44, 1216, 2014
- 8) 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）（ザイティガ錠：2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.3.2.2.1）
- 9) Satoh T., et al. : Jpn J Clin Oncol., 44, 1206, 2014
- 10) 社内資料：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）
- 11) Fizazi K., et al. : N Engl J Med., 377, 352, 2017
- 12) Fizazi K., et al. : Lancet Oncol., 13, 983, 2012
- 13) Rathkopf DE., et al. : Eur Urol., 66, 815, 2014
- 14) 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、CTD2.7.2.3.1.1）
- 15) Matsubara N., et al. : Cancer Sci., 105, 1313, 2014
- 16) 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、CTD2.7.2.3.1.1）
- 17) 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、CTD2.7.2.3.1.1）
- 18) 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、CTD2.7.2.2.2.1）
- 19) 社内資料：アビラテロンの生物学的同等性の検討（COU-AA-005 試験）
- 20) 社内資料：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）
- 21) Tolcher AW., et al. : Cancer Chemother Pharmacol., 70, 305, 2012
- 22) 社内資料：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）
- 23) 社内資料：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）
- 24) 社内資料：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）
- 25) Ryan CJ., et al. : Lancet Oncol., 16, 152, 2015
- 26) Bubley GJ., et al. : J Clin Oncol., 17, 3461, 1999
- 27) Scher HI., et al. : J Clin Oncol., 26, 1148, 2008
- 28) 特定使用成績調査（ザイティガ錠：再審査申請資料概要）
- 29) 社内資料：アビラテロンの作用機序
- 30) Sonpavde G., et al. : Eur Urol., 60, 270, 2011
- 31) 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、CTD2.6.2.1.1.1）
- 32) Potter GA., et al. : J Med Chem., 38, 2463, 1995
- 33) Haidar S., et al. : J Steroid Biochem Mol Biol., 84, 555, 2003

- 34) Jarman M., et al. : J Med Chem., 41, 5375, 1998
- 35) Barrie SE., et al. : J Steroid Biochem Mol Biol., 50, 267, 1994
- 36) Duc I., et al. : J Steroid Biochem Mol Biol., 84, 537, 2003
- 37) Mostaghel EA., et al. : Clin Cancer Res., 17, 5913, 2011
- 38) 社内資料：フィルムコーティング錠と素錠の生物学的同等性試験
- 39) 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、CTD2.7.2.2.2.3）
- 40) 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、CTD2.7.2.2.2.3）
- 41) 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、CTD2.7.2.2.2.3、2.7.6.14）
- 42) テオフィリン又はデキストロメトर्फア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、CTD2.7.2.2.2.4）
- 43) 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、CTD2.7.2.2.2.4）
- 44) 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、CTD2.7.2.3.5.1）
- 45) 社内資料：アビラテロンのバイオアベイラビリティの検討
- 46) 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、CTD2.7.2.3.1.2）
- 47) 社内資料：アビラテロンの組織移行性の検討
- 48) 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、CTD2.7.2.3.1.3）
- 49) 社内資料：アビラテロンの代謝に関与する酵素の検討
- 50) 社内資料：アビラテロンの初回通過効果の検討
- 51) 社内資料：アビラテロンの副次的薬理試験
- 52) 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、CTD2.6.4.7.1）
- 53) 社内資料：アビラテロンの OATP1B1 阻害に関する検討
- 54) 社内資料：アビラテロンの生殖発生毒性試験
- 55) 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、CTD2.7.2.2.2.4）
- 56) 社内資料：ピオグリタゾンとアビラテロンの相互作用の検討
- 57) 社内資料：アビラテロンの安全性薬理試験
- 58) 社内資料：アビラテロンの単回投与毒性試験
- 59) 社内資料：アビラテロンの反復投与毒性試験
- 60) 社内資料：アビラテロンの遺伝毒性試験
- 61) 社内資料：アビラテロンのがん原性試験

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## 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

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

#### ＜医療関係者向け資料＞

- ・アビラテロン酢酸エステル錠「DSEP」適正使用ガイド

#### ＜患者向け資料＞

- ・アビラテロン酢酸エステル錠 250mg「DSEP」を服用される患者さんご家族の方へ
- ・アビラテロン酢酸エステル錠「DSEP」を服用される方へ（冊子）
- ・アビラテロン酢酸エステル錠 250mg「DSEP」用 C・ガードの使用方法
- ・アビラテロン酢酸エステル錠 250mg「DSEP」専用 C・ガード
- ・オーソライズド・ジェネリック医薬品（AG）をご存じですか？
- ・読めばわかる！「オーソライズド・ジェネリック（AG）」

第一三共エスファ株式会社ホームページ（<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>）参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室  
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12  
TEL:0120-100-601