

enzalutamide (JAN)

エンザルタミド

前立腺癌治療剤

429

【基本電子添文】イクスタンジ錠2025年4月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《イクスタンジカプセル
2014.03.24承認》
イクスタンジ Xtandi 錠40・80mg (アステラス)

【組成】 [錠剤]：1錠中40mg, 80mg

【効能・効果】 ①去勢抵抗性前立腺癌 ②遠隔転移を有する前立腺癌

効能関連注意：臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行う

【用法・用量】 エンザルタミドとして1日1回160mg経口投与

用法関連注意 ①外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない ②グレード3 (グレードはNCI-CTCAEに準じる) 以上若しくは忍容できない副作用発現時は、休薬 (1週間あるいはグレード2以下になるまで) 又は減量 (120mgあるいは80mgを1日1回経口投与) を考慮する。なお、再開時には減量を考慮する

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②ドラビリン、エンシトレルビル フマル酸、レナカパビルナトリウム、ニルマトレルビル・リトナビルを投与中の患者 (相互作用①参照)

【重要な基本的注意】 ①内分泌療法剤であり、癌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 ②痙攣発作が現れることがあるので、投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させる (重大な副作用①参照) ③間質性肺疾患が現れることがあるので、投与にあたっては、初期症状 (息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等) の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察する。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明する (特定背景関連注意①c, 重大な副作用③参照)

【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 a) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者：痙攣発作を起こすおそれがある (重大な副作用①参照) b) 痙攣発作を起こしやすい患者 (脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者等)：痙攣発作を誘発するおそれがある (重大な副作用①参照) c) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者：間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある (重要な基本的注意③, 重大な副作用③参照) ②小児等：小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ③高齢者：患者の状態を観察しながら投与する。一般に生理機能が低下していることが多い

【相互作用】 本剤は主として薬物代謝酵素CYP2C8で代謝される。また、本剤はCYP3A4, CYP2C9, CYP2C19,

CYP2B6[※], UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) [※]及びP糖蛋白 (P-gp) [※]に対して誘導作用を示し、P-gp[※], 乳癌耐性蛋白 (BCRP) [※], 有機カチオントランスポーター1 (OCT1) [※]及び有機アニオントランスポーター3 (OAT3) [※]に対して阻害作用を示した (※：in vitroデータ)。本剤の消失半減期は長い (4.7~8.4日)、投与終了後も代謝酵素及びトランスポーターの誘導あるいは阻害が持続する可能性がある (薬物動態④参照)

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドラビリン (ピフェルトロ) エンシトレルビル フマル酸 (ゾコバ) レナカパビルナトリウム (シュンレンカ) ニルマトレルビル・リトナビル (バキロビット) (禁忌②参照)	エンザルタミドの併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある	エンザルタミドのCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 ・フェノチアジン系抗精神病薬 ・三環系及び四環系抗うつ薬 ・ニューキノロン系抗菌薬等	痙攣発作を誘発するおそれがある	本剤及びこれらの薬剤はいずれも痙攣発作の閾値を低下させる
CYP2C8阻害剤 ・ゲムフィプロジル (国内未承認) 等 (薬物動態⑦a参照)	本剤の作用が増強するおそれがあるため、強力なCYP2C8阻害剤との併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮する。やむを得ず、強力なCYP2C8阻害剤と併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察する	これらの薬剤はCYP2C8を阻害するため、併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある
CYP2C8誘導剤 ・リファンピシン等 (薬物動態⑦b参照)	本剤の作用が減弱するおそれがあるため、慎重に投与する	これらの薬剤はCYP2C8を誘導するため、併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある
CYP3A4の基質となる薬剤 ・ミダゾラム等 (薬物動態⑦c参照)	本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある	本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある
CYP2C9の基質となる薬剤 ・ワルファリン等 (薬物動態⑦d参照)	本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある	本剤のCYP2C9誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある
CYP2C19の基質となる薬剤 ・オメプラゾール等 (薬物動態⑦e参照)	本剤の併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある	本剤のCYP2C19誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 a) 痙攣発作 (0.2%)：痙攣、てんかん重積状態等の痙攣発作が現れることがある (重要な基本的注意②, 特定背景関連注意①a①b参照) b) 血小板減少 (0.2%) c) 間質性肺疾患 (0.1%)：異常が認められた場合には、中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すると

もに、適切な処置を行う（重要な基本的注意③、特定背景関連注意①②③参照）

②その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
血液		貧血	ヘモグロビン減少、白血球減少症、好中球減少症
心臓			心電図QT延長
腎臓			頻尿、血尿
耳			回転性めまい
眼			流涙増加
消化器	悪心、下痢	便秘、嘔吐、腹部膨満、消化不良、鼓腸	上腹部痛、口内乾燥、腹痛、胃炎、口内炎、腹部不快感、胃食道逆流性疾患
全身及び投与局所	疲労、無力症	末梢性浮腫、体重減少、体重増加	疼痛、悪寒、倦怠感、顔面浮腫
肝臓			肝機能異常
代謝	食欲減退		低カリウム血症、脱水
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、筋力低下	筋骨格痛、筋痙縮、筋骨格硬直、四肢痛
神経系		頭痛、浮動性めまい、味覚異常、錯感覚、嗜眠、記憶障害、下肢静止不能症候群	感覚鈍麻、傾眠、末梢性ニューロパチー、認知障害、注意力障害、失神、健忘
精神系		不眠症	不安、うつ病、錯乱状態、幻覚
生殖系及び乳房		女性化乳房	
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、鼻出血
皮膚		皮膚乾燥、発疹、多汗症	痒疹症、寝汗、脱毛症、紅斑、斑状丘疹状皮疹
血管	ほてり	高血圧	潮紅
その他		転倒	脊椎圧迫骨折、骨折

前記の副作用の頻度は、次の臨床試験の集計に基づくデータである。(1)国内第I/II相試験（去勢抵抗性前立腺癌患者47例）の更新データ(2)海外第III相試験（ドセタキセル治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者850例）の更新データ(3)海外第III相試験（化学療法歴のない非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者930例(4)国際共同第III相試験（化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者871例(5)国際共同第III相試験（遠隔転移を有する前立腺癌患者572例）

【過量投与】 症状：過量投与により、痙攣発作、発疹、錯乱状態及び重度の疲労等が発現することがある 【その他の注意】

非臨床試験に基づく情報：雌雄ラットに本剤を104週間投与したがん原性試験において、精巣のLeydig細胞腫（雄）、乳腺の線維腺腫（雄）、胸腺腫（雄）、膀胱の良性尿路上皮乳頭腫（雄）、尿路上皮癌（雄）、卵巣の顆粒膜細胞腫（雌）、下垂体前葉の腺腫（雌雄）が増加。腫瘍の増加が認められた最低用量

（10mg/kg/日）における曝露量は、AUCに基づくヒト曝露量の0.3倍 【保存等】 室温保存。有効期間：4年

【薬物動態】 ①血中濃度 ①単回投与：去勢抵抗性前立腺癌患者にカプセル80mg、160mg、240mgを単回経口投与※時の血漿中未変化体濃度は投与後1~2時間で最大値を示し、 $t_{1/2}$ は113~202時間。未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} は用量の増加に伴って上昇。活性代謝物（N-脱メチル体）濃度は緩やかに上昇し投与後144~168時間で最大値を示した。活性代謝物（N-脱メチル体）の C_{max} 及び AUC_{7d} は用量の増加に伴って上昇。

※：承認用法・用量は、1日1回160mg経口投与

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

※1：中央値（範囲）。※2：未変化体は AUC_{inf} 、N-脱メチル体は AUC_{7d}

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

	未変化体 (25例)	N-脱メチル体 (25例)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	14.5 ± 2.9	13.9 ± 2.6
T_{max} ※1 (h)	1.00 (0.00~22.92)	0.00 (0.00~22.92)
AUC_{24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	296 ± 55	293 ± 48
C_{24h} ※2 ($\mu\text{g/mL}$)	11.2 ± 2.1	12.9 ± 2.3
PTR※2	1.26 ± 0.17	1.07 ± 0.07

※1：中央値（範囲）。※2：21例

③食事の影響（外国人データ）：健康成人男性に錠剤160mgを単回経口投与時、空腹時投与（29例）に比べ食後投与（高脂肪食、28例）では、未変化体の AUC_{inf} は同程度であったが、 C_{max} は0.79倍であり、 T_{max} の中央値は約1時間遅かった。活性代謝物（N-脱メチル体）の AUC_{inf} 、 C_{max} 及び T_{max} は空腹時又は食後投与にかかわらず同程度の値であった

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

※：中央値（範囲）

④生物学的同等性（外国人データ）：健康成人男性29例に、錠剤及びカプセル160mgを空腹時単回投与時の生物学的同等性試験及びその結果に基づく定常状態の推定血漿中濃度を用いて、錠剤とカプセルの薬物動態を比較

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

②吸収（外国人データ）：健康成人男性6例に¹⁴C-標識カプセルを単回投与時、用量の少なくとも84.2%が吸収されると考えられた ③分布：カプセル投与時、去勢抵抗性前立腺癌患者における未変化体のみかけの分布容積の平均値は110L（外国人データ）。本剤の血漿蛋白結合率は97～98%で、主結合蛋白はアルブミン。代謝物であるカルボン酸体及び活性代謝物（N-脱メチル体）の血漿蛋白結合率は、それぞれ98%及び95%（*in vitro*試験） ④代謝：ヒト血漿中の主代謝物は、カルボン酸体及び活性代謝物（N-脱メチル体）。活性代謝物（N-脱メチル体）は、*in vitro*試験で未変化体と同程度の薬理作用を有することが示された。健康成人男性にカプセル160mgを単回経口投与時、カルボン酸体は投与後3～7日、活性代謝物（N-脱メチル体）は投与後5～9日で最高血漿中濃度に達し、これらの代謝物の生成は緩徐。本剤の代謝は主にCYP2C8が、また一部CYP3A4/5が関与し、ともに活性代謝物（N-脱メチル体）を生成することが示された。*in vitro*試験において、活性代謝物（N-脱メチル体）はカルボキシエステラーゼ1によりカルボン酸体へ代謝されることが示された（相互作用参照） ⑤排泄（外国人データ）：健康成人男性6例に¹⁴C-標識カプセルを単回経口投与時、用量の71.0%が尿中に排泄。尿中に排泄されたのは主にカルボン酸体であり、未変化体及び活性代謝物（N-脱メチル体）の尿中排泄率は0.42%以下。糞中に用量の13.6%が排泄され、未変化体及び活性代謝物（N-脱メチル体）の糞中排泄率は用量のそれぞれ0.39%及び0.98% ⑥特定の背景を有する患者 ⑧腎機能障害患者（外国人データ）：健康成人男性（59例）及び去勢抵抗性前立腺癌患者（873例）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、軽度腎機能障害患者（60≦Ccr<90mL/min, 332例）及び中等度腎機能障害患者（30≦Ccr<60mL/min, 88例）の未変化体のクリアランス（CL/F）の中央値は、腎機能正常者（Ccr≧90mL/min, 512例）と比較してそれぞれ0.95倍及び0.91倍と推定された（カプセルにおけるデータ）。なお、腎機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価するための臨床試験は実施していない ⑨肝機能障害患者（外国人データ）：カプセル160mgを単回経口投与時、軽度肝機能障害者（Child-Pugh A, 6例）では健康成人男性（6例）と比較して、未変化体と活性代謝物（N-脱メチル体）の合計のAUC_{inf}は13%高く、C_{max}は23%高かった。中等度肝機能障害者（Child-Pugh B, 8例）では健康成人男性（8例）と比較して、未変化体と活性代謝物（N-脱メチル体）の合計のAUC_{inf}は18%高く、C_{max}は11%低かった。重度肝機能障害者（Child-Pugh C, 8例）では健

康成人男性（8例）と比較して、未変化体と活性代謝物（N-脱メチル体）の合計のAUC_{inf}は4%高く、C_{max}は42%低かった。また、未変化体及び活性代謝物（N-脱メチル体）のt_{1/2}は、健康成人男性と比較し、軽度肝機能障害者ではともに同程度であったが、中等度肝機能障害者では1.8倍及び1.5倍、重度肝機能障害者ではともに2.2倍

	AUC _{inf} ^{※1} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C _{max} ^{※1} ($\mu\text{g/mL}$)	未変化体 t _{1/2} (h)	N-脱メチル 体 t _{1/2} (h)
健康成人男性 ※2（6例） 軽度肝機能障害者（6例）	568 ± 126 640 ± 131	3.81 ± 1.34 4.47 ± 0.76	115 ± 43 84.3 ± 25	210 ± 61 200 ± 45
健康成人男性 ※2（8例） 中等度肝機能障害者（8例）	528 ± 109 627 ± 154	3.86 ± 0.83 3.70 ± 2.10	108 ± 53 196 ± 185	194 ± 55 284 ± 137
健康成人男性 ※2（8例） 重度肝機能障害者（8例）	733 ± 129 763 ± 158	4.64 ± 1.67 2.60 ± 0.75	112 ± 34 249 ± 155	222 ± 54 488 ± 236

※1：未変化体とN-脱メチル体の合計。※2：各肝機能障害者と年齢（±5歳）及びBMI（±15%）が一致するように組み入れた肝機能が正常な健康成人男性

⑦薬物相互作用（外国人データ） ①ゲムフィブロジル（国内未承認）：健康成人男性14例を対象にCYP2C8阻害剤であるゲムフィブロジル（600mgを1日2回反復経口投与）と本剤カプセル（160mgを単回経口投与）を併用時、本剤の未変化体と活性代謝物（N-脱メチル体）の合計のAUC_{inf}は単独投与時（13例）と比べ2.17倍に上昇（相互作用②参照） ②リファンピシン：健康成人男性14例を対象にCYP2C8誘導剤であるリファンピシン（600mgを1日1回反復経口投与）と本剤カプセル（160mgを単回経口投与）を併用時、本剤の未変化体と活性代謝物（N-脱メチル体）の合計のAUC_{inf}は単独投与時（14例）と比べ0.63倍に低下（相互作用②参照） ③ミダゾラム：去勢抵抗性前立腺癌患者14例を対象に本剤の定常状態（カプセル160mgを1日1回反復経口投与）でCYP3A4の基質であるミダゾラム2mgを単回経口投与時、ミダゾラムのAUC_{inf}及びC_{max}は単独投与時（14例）と比べそれぞれ0.14倍及び0.23倍に低下（相互作用②参照） ④ワルファリン：去勢抵抗性前立腺癌患者14例を対象に本剤の定常状態（カプセル160mgを1日1回反復経口投与）でCYP2C9の基質であるワルファリン10mgを単回経口投与時、CYP2C9の基質であるS-ワルファリンのAUC_{inf}及びC_{max}はワルファリン単独投与時（14例）と比べそれぞれ0.44倍及び0.93倍に低下（相互作用②参照） ⑤オメプラゾール：去勢抵抗性前立腺癌患者14例を対象に本剤の定常状態（カプセル160mgを1日1回反復経口投与）でCYP2C19の基質であるオメプラゾール20mgを単回経口投与時、オメプラゾールのAUC_{inf}及びC_{max}はオメプラゾール単独投与時（14例）と比べそれぞれ0.30倍及び0.38倍に低下（相互作用②参照） 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①去勢抵抗性前立腺癌 ②国内第I/II相試験：Phase 2パートで、ドセタキセル治療歴を持つ去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、カプセル160mg/日を38例に連日投与 ③主要評価項目であるDay 85までの画像診断上の奏効割合は5.3%（2/38例、90%信頼区間：0.9～15.7%）であり、90%信

頼区間の下限値は閾値奏効割合（5%）を下回っていた。PSA奏効割合（最大低下時にPSA値がベースラインから50%以上低下した患者の割合）は28.9%（11/38例、90%信頼区間：17.2～43.3%）④副作用は47例（Phase 1パート9例、Phase 2パート38例）中31例（66.0%）に認められた。主な副作用（10%以上）は、高血圧（14.9%）、便秘（14.9%）、疲労（12.8%）、食欲減退（12.8%）、体重減少（10.6%）及び心電図QT延長（10.6%）⑤海外第Ⅲ相試験：ドセタキセル治療歴を持つ去勢抵抗性前立腺癌患者[※]を対象に、プラセボ投与を対照群として、本剤カプセル160mg/日を800例に連日投与。なお、両側除根術を実施していない患者には、GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。[※]：外科的又は内科的去勢を受け、ドセタキセルを含む化学療法を行った後の病勢進行（次の3つのうち1つ以上に当てはまる）があった患者（1）1週間以上の間隔で測定された3回以上のPSA上昇が認められ、スクリーニング時のPSAが2 μ g/L（2ng/mL）以上（2）RECIST（ver. 1.1）で定義される軟部組織病変の病勢進行（3）骨シンチグラフィーで2つ以上の新規骨病変が出現 ⑦主要評価項目である全生存期間（OS）の中間解析（目標イベント数である650イベントのうち、520イベントが発生した時点）の結果、中央値は、本剤群で18.4ヵ月、プラセボ群で13.6ヵ月であり、本剤群のOSはプラセボ群と比較して有意に延長（ハザード比0.631、95%信頼区間：0.529～0.752、 p 値<0.0001、層別ログランク検定）。Kaplan-Meier曲線は添付文書参照、リスク集合はOS別（本剤群、プラセボ群の順）に、0ヵ月（800、399）、3ヵ月（775、376）、6ヵ月（701、317）、9ヵ月（627、263）、12ヵ月（400、167）、15ヵ月（211、81）、18ヵ月（72、33）、21ヵ月（7、3）、24ヵ月（0、0）④副作用は800例中554例（69.3%）に認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労（21.5%）、悪心（20.1%）、ほてり（15.0%）、食欲減退（12.6%）及び無力症（10.0%）⑥海外第Ⅲ相試験：PSA倍加時間が10ヵ月以下の化学療法歴のない非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者[※]を対象に、プラセボ投与を対照群として、本剤カプセル160mg/日を930例（無作為化例数933例）に連日投与。なお、両側除根術を実施していない患者には、GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。[※]：外科的又は内科的去勢を受けた後の病勢進行〔1週間以上の間隔で測定された3回以上のPSA上昇が認められ、スクリーニング時のPSAが2 μ g/L（2ng/mL）以上〕があった患者 ⑦主要評価項目である、無転移生存期間（MFS）の最終解析（解析イベント数447イベント）の結果、中央値は、本剤群で36.6ヵ月、プラセボ群で14.7ヵ月で、本剤群のMFSはプラセボ群と比較して有意に延長（ハザード比0.29、95%信頼区間：0.24～0.35、 p 値<0.0001、層別ログランク検定）。Kaplan-Meier曲線は添付文書参照、リスク集合はMFS別（本剤群、プラセボ群の順）に、0ヵ月（933、468）、3ヵ月（865、420）、6ヵ月（759、296）、9ヵ月（637、212）、12ヵ月（528、157）、15ヵ月（431、105）、18ヵ月（418、98）、21ヵ月（328、64）、24ヵ月（237、49）、27ヵ月（159、31）、30ヵ月（87、16）、33ヵ月（77、11）、36ヵ月（31、5）、39ヵ月（4、1）、42ヵ月（0、0）④副作用は930例中581例（62.5%）に認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労（28.2%）及びほてり（10.4%）⑧国際共同第Ⅲ相試験：無症候性又は軽度の症状^{※1}を伴う化学療法歴のない去勢抵抗性前立腺癌患者^{※2}を対象に、プラセボ投与を対照群とし

て、本剤カプセル160mg/日を871例（無作為化例数872例、日本人28例を含む）に連日投与。なお、両側除根術を実施していない患者には、GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。^{※1}：Brief Pain Inventory-Short Form（BPI-SF）の項目3（24時間以内に感じた最も強い痛み（程度））のスコアが0～1（無症候性）又は2～3（軽度の症状）。^{※2}：外科的又は内科的去勢を受けた後の病勢進行（次の3つのうち1つ以上に当てはまる）があった患者（1）1週間以上の間隔で測定された3回以上のPSA上昇が認められ、スクリーニング時のPSAが2 μ g/L（2ng/mL）以上（2）RECIST（ver. 1.1）で定義される軟部組織病変の病勢進行（3）骨シンチグラフィーで2つ以上の新規骨病変が出現 ⑦2つの主要評価項目のうち、全生存期間（OS）の中間解析（目標イベント数である765イベントのうち、540イベントが発生した時点）の結果、中央値は、本剤群で32.4ヵ月、プラセボ群で30.2ヵ月であり、本剤群のOSはプラセボ群と比較して有意に延長（ハザード比0.706、95%信頼区間：0.596～0.837、 p 値<0.0001、非層別ログランク検定）。Kaplan-Meier曲線は添付文書参照、リスク集合はOS別（本剤群、プラセボ群の順）に、0ヵ月（872、845）、3ヵ月（863、835）、6ヵ月（850、781）、9ヵ月（824、744）、12ヵ月（797、701）、15ヵ月（745、644）、18ヵ月（566、484）、21ヵ月（395、328）、24ヵ月（244、213）、27ヵ月（128、102）、30ヵ月（33、27）、33ヵ月（2、2）、36ヵ月（0、0）④他の主要評価項目である画像診断上の無増悪生存期間（rPFS）の最終解析（解析イベント数439イベント）の結果、中央値は、本剤群で到達せず、プラセボ群で3.9ヵ月であり、本剤群のrPFSはプラセボ群と比較して有意に延長（ハザード比0.186、95%信頼区間：0.149～0.231、 p 値<0.0001、非層別ログランク検定）。Kaplan-Meier曲線は添付文書参照、リスク集合はrPFS別（本剤群、プラセボ群の順）に、0ヵ月（832、801）、3ヵ月（514、305）、6ヵ月（256、79）、9ヵ月（128、20）、12ヵ月（34、5）、15ヵ月（5、0）、18ヵ月（1、0）、21ヵ月（0、0）⑦副作用は871例（日本人28例を含む）中566例（65.0%）に認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労（25.3%）、ほてり（13.4%）及び悪心（13.3%）⑨遠隔転移を有する前立腺癌 ⑩国際共同第Ⅲ相試験：遠隔転移を有する前立腺癌患者[※]を対象に、プラセボ投与を対照群として、本剤錠又はカプセルを160mg/日、572例（無作為化例数574例、日本人36例を含む）に連日投与。なお、両側除根術を実施していない患者には、GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。[※]：遠隔転移を有する前立腺癌に対する治療歴（薬物療法、放射線療法又は手術）のない患者が対象とされた。ただし、次の前治療は許容された（1）無作為化前の3ヵ月以内に開始されたアンドロゲン除去療法又は外科的去勢術（ただし、無作為化前に画像上の疾患進行及び血清PSA値の増加が認められない場合）（2）無作為化の4週前までに実施された1コースの緩和的な放射線療法又は手術（3）無作為化前の2ヵ月以内に最終投与が完了した6サイクル以内のドセタキセル投与（ただし、ドセタキセル投与中及び投与後に疾患進行が認められない場合）（4）前記(3)の患者における、無作為化前の6ヵ月以内に開始されたアンドロゲン除去療法又は外科的去勢術（ただし、無作為化前に画像上の疾患進行及び血清PSA値の増加が認められない場合）（5）無作為化の9ヵ月前までに実施された、実施期間が39ヵ月間未満の術前・術後補助療法としてのアンドロゲン除去療法 ⑦主要評価項目である画像診断上の無増悪生存期間（rPFS）の最終解析

(解析イベント数292イベント)の結果、中央値は、本剤群で到達せず、プラセボ群で19.0ヵ月であり、本剤群のrPFSはプラセボ群と比較して有意に延長した(ハザード比0.39, 95%信頼区間: 0.30~0.50, p 値<0.0001, 層別ログランク検定)。Kaplan-Meier曲線は添付文書参照, リスク集合はrPFS別(本剤群, プラセボ群の順)に, 0ヵ月(574, 576), 3ヵ月(516, 511), 6ヵ月(493, 445), 9ヵ月(370, 314), 12ヵ月(256, 191), 15ヵ月(144, 106), 18ヵ月(62, 39), 21ヵ月(23, 10), 24ヵ月(4, 0), 27ヵ月(1, 0), 30ヵ月(0, 0), 33ヵ月(0, 0) ④副作用は572例(日本人36例を含む)中303例(53.0%)に認められた。主な副作用(10%以上)は, ほてり(20.5%)及び疲労(14.9%) ⑤海外第Ⅲ相試験: 海外第Ⅲ相試験(医師主導試験)において, 転移を有する前立腺癌患者[※]を対象に, 非ステロイド性抗アンドロゲン剤(NSAA)投与を対照群として, 本剤カプセルを160mg/日, 563例(無作為化例数563例)に連日投与。なお, 両側除睾術を実施していない患者には, GnRHアゴニスト/アンタゴニストによる去勢治療の併用を必須とした。[※]: 前立腺癌に対する薬物療法歴のない患者が対象とされた。ただし, 次の前治療は許容された (1)無作為化前の12週以内に開始されたアンドロゲン除去療法又は外科的去勢術(ただし, 無作為化前に血清PSA値の増加が認められない場合) (2)無作為化の12ヵ月前までに実施された, 実施期間が24ヵ月間以内の術後補助療法としてのアンドロゲン除去療法 (3)無作為化前に完了した2サイクル以内のドセタキセル投与 ⑦主要評価項目である, 全生存期間(OS)の中間解析(目標イ

ベント数である470イベントのうち, 245イベントが発生した時点)の結果, 中央値は, 両群共に到達しなかったが, 本剤群のOSは対照群と比較して有意に延長した(ハザード比0.669, 95%信頼区間: 0.518~0.862, p 値=0.0018, 非層別ログランク検定)。Kaplan-Meier曲線は添付文書参照, リスク集合はOS別(本剤群, NSAA群の順)に, 0ヵ月(563, 562), 4ヵ月(559, 555), 8ヵ月(553, 547), 12ヵ月(541, 531), 16ヵ月(533, 510), 20ヵ月(519, 492), 24ヵ月(480, 452), 28ヵ月(378, 356), 32ヵ月(283, 258), 36ヵ月(189, 174), 40ヵ月(132, 113), 44ヵ月(77, 59), 48ヵ月(45, 32), 52ヵ月(23, 14), 56ヵ月(6, 4), 60ヵ月(0, 0) ④重篤な副作用は563例中17例(3.0%)に認められた。2例以上に認められた重篤な副作用は, 痙攣発作(0.9%), 高血圧(0.5%)及び疲労(0.4%) 【薬効薬理】 ①作用機序: アンドロゲン受容体(AR)シグナル伝達阻害薬である。ARへのアンドロゲンの結合を競合的に阻害し, また, ARの核内移行及びARとDNA上の転写因子結合領域との結合を阻害 ②抗腫瘍作用: *in vitro*で, ヒト前立腺癌細胞株に対し, AR依存性の遺伝子発現を阻害し, 細胞の増殖を抑制するとともに, 細胞死を誘導。また, ヒト前立腺癌由来LNCaP細胞株にARを高発現させたLNCaP/AR細胞株を皮下に移植したマウスで, 腫瘍増殖抑制作用を示した

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