

日本標準商品分類番号：874291

医薬品リスク管理計画対象製品

適正使用ガイド

前立腺癌治療剤



ニューベクオ[®]錠 300mg

NUBEQA[®] tablets 300mg ダロルタミド錠

劇薬, 処方箋医薬品* (*注意-医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

禁忌 (次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤の使用にあたっては、効能又は効果、用法及び用量、注意事項等情報等について、適宜最新の電子添文にてご確認いただきますようお願い申し上げます。また、本ガイドに記載されている薬剤のご使用にあたっては、各製品の電子添文をご参照ください。



Contents

	適正使用のお願い	4
患者選択	患者選択における注意点	5
	● 禁忌	
	● 効能又は効果	
	● 重要な基本的注意	
	● 特定の背景を有する患者	
患者への説明	インフォームドコンセント	8
投与に際して	投与方法	9
	● 用法及び用量	
	● 遠隔転移を有する前立腺癌に対する投与	
	● 相互作用	
	● 生殖能を有する患者に対する注意	
副作用と その対策	特に注意を要する副作用	16
	● 心臓障害	
	発現のおそれのある副作用	20
	● 間質性肺疾患	
	● 肝機能障害	
	その他の注意すべき副作用	24

安全性情報

国際共同第Ⅲ相試験 (ARAMIS) における安全性情報	
主な副作用	26
全副作用	28
日本人集団の副作用	32
有害事象の概要(グレード別)	33
5%以上に発現した有害事象	33
国際共同第Ⅲ相試験 (ARASENS) における安全性情報	
主な副作用	34
全副作用	36
日本人集団の副作用	43
有害事象の概要(グレード別)	45
10%以上に発現した有害事象	46
いずれかの群で発現割合1%以上の重篤な有害事象	47
注目すべき有害事象	
国際共同第Ⅲ相試験 (ARAMIS) における注目すべき有害事象	48
国際共同第Ⅲ相試験 (ARASENS) における注目すべき有害事象	49
骨折・骨粗鬆症の発現状況	50
痙攣発作の発現状況	52
転倒の発現状況	53
皮膚障害の発現状況	54
スタチン (BCRP 基質) 併用例における有害事象の発現状況	56

参考データ

国際共同第Ⅲ相試験 (ARAMIS) に関する参考データ	
臨床試験成績	58
患者登録基準 (抜粋)	62
検査スケジュール (抜粋)	64
国際共同第Ⅲ相試験 (ARASENS) に関する参考データ	
臨床試験成績	66
患者登録基準 (抜粋)	70
検査スケジュール (抜粋)	72

適正使用のお願い

ニューベクオ錠300mg(一般名:ダロルタミド;以下、本剤)は、特徴的な化学構造*を有する非ステロイド性抗アンドロゲン剤であり、アンドロゲン受容体(AR)のリガンド結合部位へのアンドロゲンの結合を競合的に阻害するとともに、ARの核内移行と転写活性を抑制します。これにより、ARを介したシグナル伝達を阻害し、アンドロゲン依存性腫瘍の増殖を抑制します。

本剤は、2020年1月に「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」を適応症として、製造販売承認を取得し、2023年2月に「遠隔転移を有する前立腺癌」の効能又は効果が追加承認されました。

*: 極性基を有するピラゾール環など

化学療法歴のない前立腺特異抗原(PSA)倍加時間が10ヵ月以下の非転移性去勢抵抗性前立腺癌(nmCRPC)患者を対象に、アンドロゲン遮断療法(ADT)併用下で本剤とプラセボを比較した国際共同第Ⅲ相試験(ARAMIS試験)における本剤の主な副作用は、疲労(7.1%)、ほてり(3.8%)、悪心(2.5%)、下痢(1.6%)、女性化乳房(1.6%)、食欲減退(1.5%)、頭痛(1.4%)等でした。また、本試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な心臓障害(完全房室ブロック、伝導障害 各1例)が報告されたことから、心臓障害を重大な副作用として電子添文に記載し、注意喚起しています(承認時)。

ADT開始後12週間以内の転移性去勢感受性前立腺癌(mCSPC)患者を対象に、ADT及びドセタキセル併用下で本剤とプラセボを比較した国際共同第Ⅲ相試験(ARASENS試験)における本剤の主な副作用は、疲労(12.4%)、ほてり(8.0%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(7.4%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(7.1%)、貧血(5.1%)等でした。また、本試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な心臓障害(急性心筋梗塞1例)が報告されました。

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対して使用される必要があります。

本適正使用ガイドでは、本剤の使用にあたって留意すべき点、本剤の主要試験(ARAMIS試験及びARASENS試験)で確認された副作用等について解説しています。

本剤の使用に際しましては、本適正使用ガイド、最新の電子添文並びに製品情報概要等を熟読の上、個々の患者背景を十分に考慮いただいた上で適正にご使用いただきますようお願い申し上げます。また、本剤とドセタキセルとの併用においては、ドセタキセルの電子添文、適正使用ガイド等もご参照ください。なお、本剤の適正使用情報は、弊社製品情報サイト(<https://www.nubeqa.jp>)でもご確認いただけます。

患者選択における注意点

禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

ニュベクオ電子添文2024年1月改訂(第6版)

効能又は効果

4. 効能又は効果

- 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌
- 遠隔転移を有する前立腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

「17. 臨床成績」の項*の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。特に遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について確認すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

ニュベクオ電子添文2024年1月改訂(第6版)

*「17. 臨床成績」の項における主要臨床試験(ARAMIS試験及びARASENS試験)の対象患者(抜粋)

【ARAMIS試験】

化学療法歴のない前立腺特異抗原(PSA)倍加時間が10ヵ月以下の遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者

【ARASENS試験】

遠隔転移を有する前立腺癌患者(ADTは無作為割付け前12週間以内に開始した)

ARAMIS試験の患者登録基準の詳細については、参考データ(62～63ページ)を、ARASENS試験の患者登録基準の詳細については、参考データ(70～71ページ)をご参照ください。

重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
- 8.2 不整脈等の心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査(心電図等)を行うなど、患者の状態を十分に確認すること。[11.1.1 参照]
- 8.3 本剤との関連性は明らかではないが、間質性肺疾患が報告されているので、本剤の投与にあたっては、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、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患者に説明すること。

ニュベクオ電子添文2024年1月改訂(第6版)

主要臨床試験(ARAMIS試験及びARASENS試験)における心臓障害の副作用に関しては、副作用とその対策(16～19ページ)を、間質性肺疾患の発現状況に関しては、副作用とその対策(20ページ)をご参照ください。

特定の背景を有する患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度 (Child-Pugh分類C) の肝機能障害患者

本剤は主に肝臓で代謝されて排泄されるため、重度の肝機能障害は本剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

ニューベクオ電子添文 2024年1月改訂 (第6版)

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.2 肝機能障害患者

中等度 (Child-Pugh分類B) の肝機能障害を有する被験者9例に本剤600mgを食後に単回経口投与したとき、ダロルタミドのAUC_{48h}及びC_{max}は、健康成人と比較してそれぞれ1.9及び1.5倍に増加した (外国人データ)。[9.3.1参照]

ニューベクオ電子添文 2024年1月改訂 (第6版)

- 重度 (Child-Pugh分類C) の肝機能障害患者への投与は推奨できません。
(重度の肝機能障害患者への使用経験がありません。)
- 中等度 (Child-Pugh分類B) の肝機能障害を有する被験者 (外国人、非癌患者) において、本剤の曝露量の増加が報告されています。
- 中等度の肝機能障害患者へ本剤を投与する際は、副作用の発現等に留意し、慎重に投与を行ってください。

参 考

Child-Pugh分類

下記の症状と検査所見をポイント化し、その合計点により重症度をA (軽度)、B (中等度)、C (重度) に分類する。

項目	1点	2点	3点
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値 (mg/dL)	<2.0	2.0~3.0	>3.0
血清アルブミン値 (g/dL)	>3.5	2.8~3.5	<2.8
プロトロンビン活性値 (%)	>70	40~70	<40

Child-Pugh分類	A	5~6点
	B	7~9点
	C	10~15点

Pugh RN, et al. Br J Surg. 1973; 60: 646-649. より改変

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度 (eGFR 15～29mL/min/1.73m²) の腎機能障害を有する被験者 10 例に本剤 600mg を食後に単回経口投与したとき、ダロルタミドの AUC_{48h} 及び C_{max} は、健康成人と比較してそれぞれ 2.5 及び 1.6 倍に増加した (外国人データ)。

透析を受けている末期腎不全患者 (eGFR 15mL/min/1.73m² 未満) における薬物動態は検討していない。

ニユベクオ電子添文 2024 年 1 月改訂 (第 6 版)

- 透析を受けている末期腎不全患者 (eGFR 15mL/min/1.73m² 未満) への投与は推奨できません。(透析を受けている末期腎不全患者への使用経験がありません。)
- 重度 (eGFR 15～29mL/min/1.73m²) の腎機能障害を有する被験者 (外国人、非癌患者) において、本剤の曝露量の増加が報告されています。
- 重度の腎機能障害患者へ本剤を投与する際は、副作用の発現等に留意し、慎重に投与を行ってください。
- 本剤の主な排泄経路は、尿中排泄及び糞中排泄です。
(健康男性被験者に [¹⁴C] ダロルタミド 300mg を液剤にて経口投与したとき、投与した放射能の 63.4% (未変化体として約 7%) 及び 32.4% が尿中及び糞中に排泄されました。)

6. 用法及び用量

<遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌>

6.1 通常、成人にはダロルタミドとして 1 回 600mg を 1 日 2 回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<遠隔転移を有する前立腺癌>

6.2 ドセタキセルとの併用において、通常、成人にはダロルタミドとして 1 回 600mg を 1 日 2 回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

ニユベクオ電子添文 2024 年 1 月改訂 (第 6 版)

インフォームドコンセント

本剤を服用される患者又はその家族の方に対しては、投与前に、本剤の効果、発現する可能性のある副作用とその対処方法などについて十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。

説明に際しては、以下の資料等をご活用ください。



日常生活のアドバイス

規則正しい生活を続け、食事はきちんととりましょう。

規則正しい生活は、体調管理の基本です。食事の時間は、お薬を飲む時間にも関係するので、朝食を抜いたりせず、なるべく同じ時間にとるようにしましょう。

骨の健康のために、カルシウムをしっかりとりましょう。

ホルモン療法を続けると、骨密度が低下して骨がもろくなることがあります。骨の健康のためにも、カルシウムを多く含む食品をしっかりとりましょう。

適度な運動をする習慣をつけましょう。

適度な運動は、体力の維持や回復を助けます。気分転換にもなりますので、無理のない範囲で続けましょう。

お気に入りの時間をつくり、暮らしを楽しみましょう。

病気のことを忘れて過ごす時間も大切です。「私のお気に入りタイアリー」(24～25ページ)に、今後予定している行事や楽しみ、目標などを書き出してみましょう。

体調の変化など気になることがあったら、服薬日誌などにメモして担当医に伝えましょう。

治療の経過を知るための資料にもなりますので、「服薬日誌」(27ページ～)に書き留めておきましょう。

このようなときは、担当医に相談しましょう。

- 休息や十分な睡眠をとっても疲れやだるさが続く
- 眠れない、眠りが浅い
- 急に熱が出た
- 吐き気が強く、食欲がない
- 下痢や便秘がひどい
- 精神的な悩みや不安が強い
- 手足のしびれ、むくみ

投与方法

用法及び用量

6. 用法及び用量

<遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌>

6.1 通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<遠隔転移を有する前立腺癌>

6.2 ドセタキセルとの併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.2 グレード3以上又は忍容できない副作用があらわれた場合は、回復するまで休薬するとともに、回復後は1回300mg 1日2回に減量した用量での再開を考慮すること。ただし、患者の状態により、通常用量に増量することができる。

ニュベクオ電子添文 2024年1月改訂 (第6版)

16.2 吸収

16.2.2 食事の影響

遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者6例に本剤600mgを食後に単回経口投与したとき、ダロルタミドのAUC_{last}及びC_{max}は、空腹時投与と比較して、それぞれ2.5及び2.8倍に増加した。

ニュベクオ電子添文 2024年1月改訂 (第6版)

■ 本剤の消失半減期は14～15時間であること、また、食後投与により、空腹時投与と比較して高い曝露量が得られることから、本剤の用法は「1日2回、食後に経口投与」となっています。

参 考

ARAMIS試験及びARASENS試験における用量調節基準
(試験薬と因果関係が否定できない毒性に対する用量調節・中止基準)

グレード*	用量調節	試験薬の投与中止
グレード0～2	予定通りに投与する 試験責任(分担)医師の判断に従い、試験薬の投与を中断又は減量する ^{a,b}	—
グレード3又は4	グレード2以下に回復するまで投与を中断する ^a グレード2以下に回復した後、300mg 1日2回に減量し、投与を再開する ^{b,c}	試験薬の用量を一時的に又は完全に300mg 1日2回に減量し、300mg 1日2回投与時に試験薬と因果関係が否定できないグレード3以上の有害事象が発現した場合、試験薬の投与を中止する

臨床的に重要でなく、症状を伴わない臨床検査値異常は除外する。

*: NCI-CTCAE Ver 4.03による。

a: 28日間を超えて回復が認められない場合、投与を完全に中止すること。

b: 有害事象がベースラインまで回復、又は消失した場合は、試験責任(分担)医師の判断で600mg 1日2回投与への増量を検討してもよい。

c: 用量を600mgに増量した後で、2回目の試験薬との因果関係を否定できないグレード3以上の有害事象が発現した場合は、永久的に減量する。3回目のグレード3以上の試験薬との因果関係を否定できない有害事象が発現した場合は、試験薬の投与を完全に中止する。

4. 効能又は効果

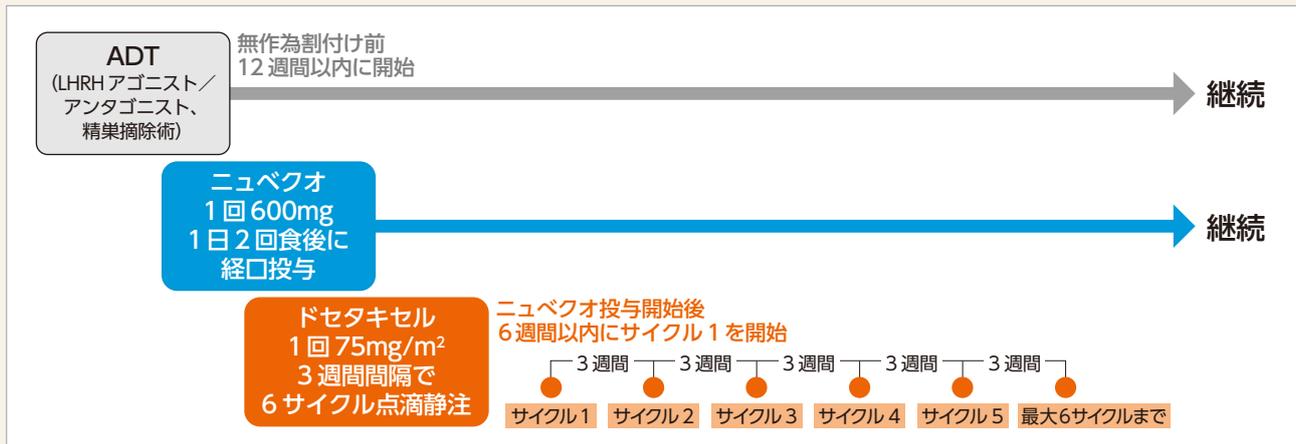
- 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌
- 遠隔転移を有する前立腺癌

ニュベクオ電子添文 2024年1月改訂 (第6版)

遠隔転移を有する前立腺癌に対する投与

参 考

ARASENS試験における本剤、ADT及びドセタキセルの投与スケジュール



ARASENS試験におけるADTの注意点

- 第一世代抗アンドロゲン剤の併用/非併用を問わずADTを無作為割付け前12週間以内に開始していること
- LHRHアゴニスト投与患者では、第一世代抗アンドロゲン剤を無作為割付け前4週間以上併用することが推奨された。ただし、第一世代抗アンドロゲン剤は無作為割付け時には中止していること

ARASENS試験におけるドセタキセルの注意点

- ドセタキセルとして1回75mg/m²を各サイクルの1日目に1時間かけて点滴静注 (医学的理由による投与時間の延長は許容) し、3週間隔で6サイクル投与する
- サイクル1は本剤開始後6週間以内に行う
- 治験担当医師の判断で、prednisone (国内未承認) 又はプレドニゾロンの併用投与が可能
- ドセタキセルに関連する血液毒性が認められた場合は、各医療機関の基準に従った支持療法 (顆粒球コロニー刺激因子や顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などの生体応答調節剤を含む) を行う
- 過敏反応及び体液貯留を防ぐため、ドセタキセル点滴静注前12時間、3時間及び1時間にデキサメタゾン8mgの経口投与を推奨
- 各医療機関の標準診療に従った制吐剤の投与を推奨

参 考

ARASENS試験におけるドセタキセルの投与開始基準及び投与延期基準、用量調節基準及び中止基準

	基準	措置
投与開始基準 及び投与延期基準	好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$	ドセタキセルを投与する ^a
	ビリルビン $> \text{ULN}$ AST及び/又はALT $> \text{ULN} \times 1.5$ 倍	ドセタキセルを投与しない ^b
用量調節基準 及び中止基準	発熱性好中球減少症 500/mm ³ 未満の好中球数が1週間を超えて持続 重度又は累積的皮膚反応 重度末梢性ニューロパチー	75mg/m ² から60mg/m ² に減量する。減量後も反応が持続した場合、ドセタキセル投与を中止する ^c

ドセタキセルの用量調節は、特定の種類の毒性に基づいて行う。NCI-CTCAE Ver 4.03による。

a: 好中球減少症は、重度化し感染に至る可能性があるため、ドセタキセルを投与したすべての被験者について血球数測定を頻回に行い、観察すること。

b: ビリルビン、AST及びALTは、毎回のドセタキセル投与サイクル前に測定する。

c: 6サイクル完了前にドセタキセルの投与を中止した場合においても、試験薬の投与は継続可能とした。

ドセタキセルの電子添文には、7.用法及び用量に関連する注意として次ページのように記載されていますのでご注意ください。

ドセタキセルの投与開始・投与延期・用量調節・中止等の基準に関しては、最新のドセタキセルの電子添文及び適正使用ガイドをご参照ください。

参 考

ドセタキセルとの併用時における投与前チェックリスト (ARASENS 試験における基準)

- 本剤とドセタキセルの併用にあたっては、遠隔転移を有する前立腺癌が対象となります。
- 本剤投与開始前に、患者の状態を十分に確認してください。
- 本剤投与が適切であるか、慎重にご判断ください。

		該当する場合は右の注意点についてご確認ください	
遠隔転移を有する前立腺癌である	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	本剤とドセタキセルの併用にあたっては、遠隔転移のある前立腺癌が対象となります。
外科的又は内科的去勢術との併用である	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	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ません。
本剤及びドセタキセル投与の禁忌に該当しない	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	禁忌に該当する場合は投与しないでください。
ドセタキセル療法が適切である (以下の基準を満たす) ▶ 好中球数 $\geq 2,000/\text{mm}^3$ (※) ▶ 総ビリルビン $\leq \text{ULN}$ ▶ AST 及び /又は ALT $\leq \text{ULN} \times 1.5$ 倍	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	ARASENS 試験では、左記基準 (ただし好中球数については、 $\geq 1,500/\text{mm}^3$) を満たさない場合、ドセタキセルの投与は不適切とされました。左記基準に回復するまで投与を延期し、回復を確認後に投与を開始してください。
その他の検査値 (以下の基準を満たす) ▶ ヘモグロビン $\geq 10.0\text{g/dL}$ (※) ▶ 血小板数 $\geq 100,000/\mu\text{L}$ ▶ クレアチニン $\leq \text{ULN} \times 2.0$ 倍	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	ARASENS 試験では、左記基準 (ただしヘモグロビンについては、 $\geq 9.0\text{g/dL}$) を満たさない患者は除外されました。
ECOG PS 0 又は 1	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	ARASENS 試験では、ECOG PS が 2～4 の患者は除外されました。
重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害患者への本剤の投与は推奨できません。 (肝機能障害患者に関する注意: 6 ページ参照)
透析を必要とする末期腎不全 (eGFR 15mL/min/1.73m ² 未滿)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	透析を受けている末期腎不全患者 (eGFR 15mL/min/1.73m ² 未滿) への本剤の投与は推奨できません。 (腎機能障害患者に関する注意: 7 ページ参照)
心血管系疾患のある患者 (以下の基準を満たす) ▶ 無作為割付け前 6 ヶ月以内に、脳卒中、心筋梗塞、重度/不安定狭心症、冠動脈/末梢動脈バイパスグラフト術、NYHA の心機能分類でⅢ度又はⅣ度のうっ血性心不全の既往歴がある ▶ コントロール不良の高血圧 (収縮期血圧 $\geq 160\text{mmHg}$ 又は拡張期血圧 $\geq 100\text{mmHg}$) を有する	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	ARASENS 試験では、左記基準を満たす患者は除外されました。不整脈等の心臓障害があらわれることがあるので、心不全、心筋梗塞、不整脈等の心疾患の既往を有する患者、心血管系事象の発現リスクのある患者 (高血圧、糖尿病等の合併患者) に本剤を投与する際には特に注意してください。 (心臓障害に関する投与前の留意点: 19 ページ参照)

※ ARASENS 試験の基準値よりもドセタキセルの電子添文・適正使用ガイドに記載されている基準値の方が厳しい場合、後者の基準値を記載した

ドセタキセルの電子添文には、下記のように記載されていますのでご注意ください。
電子添文の改訂にご留意ください。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと) (一部抜粋)

- 2.1 重篤な骨髄抑制のある患者 [重症感染症等を併発し、致命的となることがある。]
- 2.2 感染症を合併している患者 [感染症が増悪し、致命的となることがある。]
- 2.3 発熱を有し感染症の疑われる患者 [感染症が増悪し、致命的となることがある。]
- 2.4 本剤又はポリソルベート 80 含有製剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 [本剤はポリソルベート 80 を含有する。]

7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋)

- 7.1 本剤の投与にあたっては、特に本剤の用量規制因子である好中球数の変動に十分留意し、投与当日の好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 未滿であれば、投与を延期すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (一部抜粋)

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者 (一部抜粋)
 - 9.1.1 骨髄抑制のある患者 骨髄抑制が増悪し、重症感染症等を併発するおそれがある。
 - 9.1.2 間質性肺炎又は肺線維症のある患者 症状を増悪させるおそれがある。
 - 9.1.3 浮腫のある患者 浮腫を増悪させるおそれがある。
- 9.2 腎機能障害患者 腎障害を増悪させるおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者 本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くなるおそれがある。

相互作用

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3A4によって代謝される。また、本剤は乳癌耐性タンパク (BCRP)、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1 及び OATP1B3 の阻害作用を示す。[16.4 参照]

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A誘導薬 リファンピシン、カルバマゼピン、 フェノバルビタール等 [16.7.1 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、 CYP3A誘導作用のない薬剤又は中程度以下の CYP3A誘導薬への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aを 誘導することにより、本剤 の血漿中濃度が低下する 可能性がある。

ニューベクオ電子添文 2024年1月改訂 (第6版)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

健康成人15例に、リファンピシン (強いCYP3A誘導薬) 600mgを空腹時に反復経口投与した後、本剤600mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ダロルタミドのAUC_{72h}及びC_{max}は、それぞれ72及び52%減少した (外国人データ)。[10.2 参照]

ニューベクオ電子添文 2024年1月改訂 (第6版)

- 強いCYP3A誘導薬 (リファンピシン) との併用により、本剤の曝露量の低下が報告されています。
- 強いCYP3A誘導薬との併用により、本剤の有効性が減弱するおそれがありますので、CYP3A誘導作用のない薬剤又は中程度以下のCYP3A誘導薬への変更を考慮してください。

参 考

●代表的な「強いCYP3A誘導薬」*

- ▶ リファマイシン系抗酸菌症治療薬：リファンピシン
- ▶ 抗てんかん薬：カルバマゼピン、フェニトイン
- ▶ 抗悪性腫瘍薬：アパルタミド、エンザルタミド、ミトタン、ivosidenib (国内未承認)
- ▶ その他：セントジョーンズワート、lumacaftor / ivacaftor (国内未承認)

詳細については、各薬剤の電子添文をご参照ください。

* : FDAサイトより引用した表のフィルター検索で表示された薬剤 (2023年12月時点) を代表例として記載していますが、すべての薬剤を網羅しているものではありません。最新の情報をご確認ください。
<https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/healthcare-professionals-fdas-examples-drugs-interact-cyp-enzymes-and-transporter-systems#table1> (2023年12月4日更新)

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
BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる薬剤 ロスバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン等 [16.7.2 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がBCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が増加する可能性がある。

ニューベクオ電子添文 2024年1月改訂(第6版)

16.7 薬物相互作用

16.7.2 ロスバスタチン

健康成人 29 例に、本剤 600mg を食後に 1 日 2 回反復経口投与した後、ロスバスタチン (BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質) 5mg を食後に単回経口投与で併用したとき、ロスバスタチンの AUC_{24h} 及び C_{max} は、いずれも 5 倍に増加した (外国人データ)。[10.2 参照]

ニューベクオ電子添文 2024年1月改訂(第6版)

- 本剤とロスバスタチン (BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質) の併用により、ロスバスタチンの曝露量が 5 倍に増加したことが報告されています。
- BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる薬剤は、本剤との併用により、副作用が増強される可能性があります。
- 本剤と BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる薬剤を併用する際には、各薬剤の電子添文等をご参照の上、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。
- ロスバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン等と併用する場合には、患者の筋症状 (筋肉の痛み、つり、こわばり、違和感等) やクレアチンキナーゼ (CK)、肝機能検査値に注意し、必要に応じて、これらの併用薬の減量・他剤への切り替え等の対処をお願いいたします。

【関連ガイドライン】

スタチン不耐に関する診療指針 2018 (スタチン不耐診療指針作成ワーキンググループ)

https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/statin_intolerance_2018.pdf

スタチン (BCRP 基質薬) の併用投与中に発現した有害事象については、安全性情報 (56 ページ) をご参照ください。

参 考

●代表的な「BCRPの基質となる薬剤」*

- ▶ 脂質異常症薬：ロスバスタチン
- ▶ サルファ剤：サラゾスルファピリジン

●代表的な「OATP1B1、OATP1B3の基質となる薬剤」*

- ▶ 脂質異常症薬：アトルバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン
- ▶ エンドセリン受容体拮抗薬：ボセンタン
- ▶ 抗悪性腫瘍薬：ドセタキセル[†]、パクリタキセル
- ▶ 抗ヒスタミン薬：フェキソフェナジン
- ▶ 糖尿病用薬：グリベンクラミド、レパグリニド
- ▶ GnRH拮抗薬：elagolix (国内未承認)

詳細については、各薬剤の電子添文をご参照ください。

*：FDAサイトより引用した表のフィルター検索で表示された薬剤（2023年12月時点）を代表例として記載していますが、すべての薬剤を網羅しているものではありません。最新の情報をご確認ください。
<https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/healthcare-professionals-fdas-examples-drugs-interact-cyp-enzymes-and-transporter-systems#table1> (2023年12月4日更新)

†：国際共同第Ⅲ相試験（ARASENS）において、ADT開始後12週間以内の転移性去勢感受性前立腺癌（mCSPC）患者にダロルタミドとドセタキセルを併用投与したとき、いずれの薬剤の薬物動態にも臨床的に意味のある影響はみられませんでした（詳細はインタビューフォーム36ページを参照）。

生殖能を有する患者に対する注意

- 妊娠可能な女性をパートナーに持つ患者が本剤を服用する際には、適切な避妊を行うことが望まれます。
- 米国の添付文書では、妊娠可能な女性をパートナーに持つ患者に対しては、本剤投与中及び投与終了後1週間は適切な避妊を行うよう指導する旨の注意喚起がなされています。

患者選択

患者への説明

投与に際して

副作用と
その対策

安全性情報

参考データ

特に注意を要する副作用

心臓障害

- 臨床試験において心臓障害の副作用が報告されており、中には重篤例も認められています。
- 本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査（心電図等）を行うなど、患者の状態を十分に確認してください。
- 本剤投与中に異常が認められた場合は、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

発現状況

ARAMIS試験 (nmCRPC)

ARAMIS試験において、心臓障害の副作用は、本剤群で1.0% [10/954例、うちグレード3以上は0.2% (2/954例)]、プラセボ群で0.5% [3/554例、うちグレード3以上は0.2% (1/554例)]に報告されました。

ARAMIS試験における心臓障害の副作用発現状況

[本剤/プラセボとの因果関係が否定できない事象、主解析時(データカットオフ:2018年9月3日)]

MedDRA Ver.21.0 器官別大分類/基本語	本剤群 (n=954)				プラセボ群 (n=554)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
心臓障害	10 (1.0%)	2 (0.2%)	0	0	3 (0.5%)	0	0	1 (0.2%)
不整脈	3 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
上室性不整脈	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
完全房室ブロック	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
伝導障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

【試験薬投与期間中央値】

本剤群：14.8ヵ月、プラセボ群：11.0ヵ月

【心臓障害の病歴を有する患者割合】

本剤群：46.1% (440/954例)、プラセボ群：40.3% (223/554例)

注目すべき有害事象は、48ページをご参照ください。

ARASENS試験 (mCSPC)

ARASENS試験において、心臓障害の副作用は、本剤群で1.1% [7/652例、うちグレード3以上は0.2% (1/652例)]、プラセボ群で0.9% [6/650例、うちグレード3以上は0.2% (1/650例)]に報告されました。

ARASENS試験における心臓障害の副作用発現状況 [本剤/プラセボとの因果関係が否定できない事象 (データカットオフ: 2021年10月25日)]

MedDRA Ver.25.0 器官別大分類/基本語	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (n=652)				プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=650)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
心臓障害	7 (1.1%)	1 (0.2%)	0	0	6 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
洞性徐脈	2 (0.3%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
心停止	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
心嚢液貯留	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
上室性頻脈性不整脈	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

【試験薬投与期間中央値】

本剤群: 41.0ヵ月、プラセボ群: 16.7ヵ月

【心臓障害の病歴を有する患者割合】

本剤群: 17.3% (113/652例)、プラセボ群: 19.7% (128/650例)

注目すべき有害事象は、49ページをご参照ください。

心臓障害（続き）

重篤例の詳細

ARAMIS試験 (nmCRPC)

ARAMIS試験の本剤投与群では、重篤な心臓障害の副作用（本剤との因果関係が否定できない事象）として、**完全房室ブロック**、**伝導障害**が各1例報告されています。なお、プラセボ群では、重篤な心筋梗塞（死亡例）が1例報告されています。

症例1：完全房室ブロック

60歳代、外国人男性

病歴：左室不全、第一度房室ブロック、睡眠時無呼吸症候群、高血圧、肥満等

併用薬：ビソプロロール、ニコランジル、Ramipril*¹、リュープロレリン等

事象名 (PT)	グレード	発現時期 (日)	投与量 (mg/日)	投与処置	事象の継続期間 (日)	転帰	因果関係
完全房室ブロック	3	16	1,200	なし	3	回復	あり
洞性徐脈	2	1		なし	18	回復	なし

* 1：国内未承認

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

症例2：伝導障害

60歳代、外国人男性

病歴：第一度房室ブロック、大動脈瘤、高血圧、2型糖尿病、肥満等

併用薬：ビソプロロール、アトルバスタチン、アセチルサリチル酸リジン、メトホルミン、グリメピリド、イルベサルタン、Triptorelin Acetate*²等

事象名 (PT)	グレード	発現時期 (日)	投与量 (mg/日)	投与処置	事象の継続期間 (日)	転帰	因果関係
伝導障害	3	37	1,200	休薬	4	回復	あり

* 2：国内未承認

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

ARASENS試験 (mCSPC)

ARASENS試験の本剤投与群では、重篤な心臓障害の副作用（本剤との因果関係が否定できない事象）として、**急性心筋梗塞**が1例報告されています。なお、プラセボ群では、重篤な心臓障害の副作用として、**心房細動**、**心停止**が各1例報告されています。

症例1：急性心筋梗塞

50歳代、外国人男性

病歴：動脈性高血圧、肥満

併用薬：アムロジピン、ゴセレリン、アトルバスタチン、リシノプリル、エナラプリル

事象名 (PT)	グレード	発現時期 (日)	投与量 (mg/日)	投与処置	事象の継続期間 (日)	転帰	因果関係
急性心筋梗塞	3	1,002	1,200	中止	7	回復	あり

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

投与前・投与中の留意点

8. 重要な基本的注意

8.2 不整脈等の心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査（心電図等）を行うなど、患者の状態を十分に確認すること。[11.1.1 参照]

ニューベクオ電子添文 2024年1月改訂 (第6版)

〈投与開始前〉

心不全、心筋梗塞、不整脈等の心疾患の既往を有する患者、心血管系事象の発現リスクのある患者（高血圧、糖尿病等の合併患者）に本剤を投与する際には特に注意してください。

〈投与中〉

本剤投与中は、心臓障害に関連する症状の観察を十分に行い、必要に応じて心機能検査の実施も考慮してください。

参 考

- 心臓障害は、アンドロゲン遮断療法 (ADT) との関連性も報告されており^{1),2)}、心臓障害の既往を有する患者への投与は、ベネフィット・リスクバランスを考慮の上慎重にご判断願います。
- ARAMIS 試験及びARASENS 試験における心血管系疾患に関連する除外基準は、以下のとおりです。
 - ▶ 無作為割付け前6ヵ月以内に、脳卒中、心筋梗塞、重度／不安定狭心症、冠動脈／末梢動脈バイパスグラフト術、NYHAの心機能分類でⅢ度又はⅣ度のうっ血性心不全の既往歴がある患者
 - ▶ コントロール不良の高血圧（スクリーニング時の収縮期血圧が160mmHg以上又は拡張期血圧が100mmHg以上）を有する患者

1) Keating NL, et al. J Clin Oncol. 2006; 24: 4448-4456.

2) Michaelson MD, et al. CA Cancer J Clin. 2008; 58: 196-213.

処置

本剤特有の対処方法はありません。

本剤投与中に異常が認められた場合は、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

発現のおそれのある副作用

間質性肺疾患

- 本剤との関連性は明らかではないものの間質性肺疾患が報告されていますので、本剤の投与にあたっては、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察してください。
- また、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患者に説明してください。

発現状況

ARAMIS試験 (nmCRPC)

ARAMIS試験において、間質性肺疾患に関連する有害事象は、本剤群で6例に認められました(肺臓炎、肺線維症 各3例、いずれも本剤との因果関係は否定されました)。

なお、プラセボ群では、間質性肺疾患に関連する有害事象は、認められませんでした。

ARASENS試験 (mCSPC)

ARASENS試験において、間質性肺疾患に関連する副作用は、本剤群で0.3% (2/652例)に、プラセボ群で0.8% (5/650例)に認められました。

ARASENS試験における間質性肺疾患関連の副作用発現状況
 [本剤/プラセボとの因果関係が否定できない事象(データカットオフ:2021年10月25日)]

MedDRA Ver.25.0 基本語	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (n=652)				プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=650)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
間質性肺疾患	1(0.2%)	0	1(0.2%)	0	3(0.5%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)
肺臓炎	1(0.2%)	1(0.2%)	0	0	1(0.2%)	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)	0

※ MedDRA SMQ 間質性肺疾患(狭域)を集計

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

【試験薬投与期間中央値】

本剤群: 41.0ヵ月、プラセボ群: 16.7ヵ月

重篤例の詳細

ARASENS試験 (mCSPC)

ARASENS試験の本剤投与群では、重篤な間質性肺疾患に関連する副作用（本剤との因果関係が否定できない事象）として、**間質性肺疾患**、**肺臓炎**が各1例報告されています。なお、プラセボ群では、重篤な間質性肺疾患に関連する副作用として、間質性肺疾患が2例報告されています。

症例1：間質性肺疾患

70歳代、日本人男性

病歴：前立腺閉塞、皮膚炎、便秘

併用薬：ドセタキセル

事象名 (PT)	グレード	発現時期 (日目)	投与量 (mg/日)	投与処置	事象の継続期間 (日)	転帰	因果関係
間質性肺疾患	4	143	1,200	中止	58	死亡 ^注	あり

注：観察期間終了後の死亡であったため、グレード評価は4と報告された。

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

症例2：肺臓炎

70歳代、外国人男性

病歴：高血圧、関節炎

併用薬：ドセタキセル、アトルバスタチン、フィナステリド、タムスロシン、バルサルタン、リュープロレリン

事象名 (PT)	グレード	発現時期 (日目)	投与量 (mg/日)	投与処置	事象の継続期間 (日)	転帰	因果関係
肺臓炎	3	62	1,200	中止	—	未回復	あり

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

肝機能障害

- 臨床試験において、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加を伴う特異体質性肝反応^{*}を示した重篤な症例が報告されました。ビリルビン増加を伴わない無症候性の特異体質性肝反応^{*}を認めた症例も報告されています。
- 本剤投与開始前及び本剤投与中には適宜肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に確認してください。
- 本剤に関連する特異体質性薬物性肝障害^{*}を示唆するトランスアミナーゼの上昇があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、再投与は避けてください。

発現状況

ARASENS 試験 (mCSPC)

ARASENS 試験において、肝機能障害に関連する重篤な副作用は、本剤群で 1.5% (10/652 例) に、プラセボ群で 0.8% (5/650 例) に認められました。

ARASENS 試験における肝機能障害関連の重篤な副作用発現状況
[本剤/プラセボとの因果関係が否定できない事象 (データカットオフ: 2021 年 10 月 25 日)]

MedDRA Ver.25.0 基本語	本剤群 (本剤 + ADT + ドセタキセル) (n=652)				プラセボ群 (プラセボ + ADT + ドセタキセル) (n=650)			
	全グレード n (%)	グレード 3 n (%)	グレード 4 n (%)	グレード 5 n (%)	全グレード n (%)	グレード 3 n (%)	グレード 4 n (%)	グレード 5 n (%)
薬物性肝障害	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
肝機能異常	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
アラニンアミノ トランスフェラーゼ 増加	4 (0.6%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0	0	0
アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	4 (0.6%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0

グレードは NCI-CTCAE Ver 4.03 に準じる

^{*}薬物性肝障害 (drug-induced liver injury: DILI) は発症機序から、薬物もしくはその反応性代謝物の直接的な作用に起因する「本質性肝障害 (intrinsic DILI)」と、個人の体質に基づくとされる「特異体質性肝障害 (idiosyncratic DILI: iDILI)」に分類される。本質性肝障害は通常の肝障害と言われ、用量依存的に個体差無く発現し、病態は既知で発症の予測は比較的容易である。一方、iDILI の発症は用量、投与期間や薬理作用に依存せず、発症頻度は非常に低く、予測は困難である。(横井 毅, 日本薬理学会雑誌. 2020; 155: 323-328.)

重篤例の詳細

ARASENS試験 (mCSPC)

ARASENS試験の本剤投与群では、重篤な肝機能障害に関連する副作用(本剤との因果関係が否定できない事象)が10例報告されています。そのうち、グレード4でALT及び/又はASTが基準値上限の20倍以上に増加した2例の詳細は下記のとおりです。なお、プラセボ群では、重篤な肝機能障害に関連する副作用が5例報告されています。

症例1: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加

50歳代、外国人男性

病歴: 糖尿病、高コレステロール値

併用薬: シンバスタチン、ナプロキセン、リシノプリル、アセトアミノフェン、Hydrocodone*1

事象名(PT)	グレード	発現時期(日)	投与量(mg/日)	発現時検査値*2	投与処置	事象の継続期間(日)	転帰	因果関係
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	253	1,200	31 × ULN	中止	71	回復	あり
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				22 × ULN				

ULN: 基準値上限

*1: 国内未承認

*2: 総ビリルビンは基準値範囲内であった

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

症例2: 薬物性肝障害

60歳代、外国人男性

病歴: 心筋虚血

併用薬: ドセタキセル、ゴセレリン、Nimesulide*3、デキサメタゾン、G-CSF製剤

事象名(PT)	グレード	発現時期(日)	投与量(mg/日)	検査値		投与処置	事象の継続期間(日)	転帰	因果関係
				発現時	最悪値				
薬物性肝障害	4	36	1,200	AST: 16 × ULN ALT: 26 × ULN 総ビリルビン: 正常	AST: 16 × ULN ALT: 30 × ULN 総ビリルビン: 2 × ULN	中止	65	回復	あり

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ ULN: 基準値上限

*3: 国内未承認

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

注: ARASENS試験では、ビリルビンが基準値上限を超える、あるいはAST又はALTが基準値上限の1.5倍を超える場合は、ドセタキセルを投与しなかった。ビリルビン、AST及びALTは、毎回のドセタキセル投与サイクル前に測定した。

その他の注意すべき副作用

- 本剤の副作用として、以下の事象が特定されています。本剤投与中は、これらの副作用についてもご注意ください、必要に応じて適切な処置を行ってください。

11.2 その他の副作用			
	5%以上	2～5%未満	2%未満
血液およびリンパ系障害		貧血	好中球減少
代謝および栄養障害		食欲減退	
神経系障害			頭痛、浮動性めまい、 味覚障害
血管障害	ほてり	高血圧	
胃腸障害		下痢、悪心	便秘
肝胆道系障害		AST増加、ALT増加	ビリルビン増加
皮膚および皮下組織障害		発疹	
筋骨格系および結合組織障害			関節痛、筋肉痛、筋力低下、 四肢痛
生殖系および乳房障害			女性化乳房
一般・全身障害および 投与部位の状態	疲労		無力症、浮腫
その他			体重増加

ニュベクオ電子添文 2024年1月改訂 (第6版)

- ARAMIS 試験及び ARASENS 試験における副作用は上記のとおりですが、実臨床においては、これまでの臨床試験の結果から予想できない副作用が発現する可能性が考えられます。
- 本剤はADT継続下で投与されるため、ADTに伴う骨塩量の低下、骨折リスクの上昇にも注意が必要です。
- 注目すべき有害事象 (ADT又は抗アンドロゲン剤に関連する潜在的又は既知のリスクである事象又は疾患) は、48～49ページをご参照ください。本剤投与中は、これらの有害事象の発現の可能性にもご留意ください。

本剤は、遠隔転移を有する前立腺癌においてドセタキセル併用下で投与されるため、最新のドセタキセルの電子添文や適正使用ガイドをご参照の上、ドセタキセルによる副作用にもご留意ください。ADT及びドセタキセル併用下によるARASENS試験における有害事象の発現状況は、45ページをご参照ください。

患者選択

患者への説明

投与に際して

副作用と
その対策

安全性情報

参考データ

国際共同第Ⅲ相試験 (ARAMIS) における 主な副作用

- ARAMIS試験において、本剤群で27.0% (258/954例) に副作用が認められました。
- 本剤群で発現頻度が最も高かった副作用は、疲労 (7.1% : 68/954例) で、次いでほてり (3.8% : 36/954例)、悪心 (2.5% : 24/954例) 等でした。
- 本剤群で発現頻度が最も高かったグレード3以上の副作用は、好中球減少^{注1)} (0.5% : 5/954例) で、次いで高血圧 (0.4% : 4/954例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (0.3% : 3/954例) 等でした。

ARAMIS試験の本剤群で1.0%以上の発現が認められた副作用
[本剤/プラセボとの因果関係が否定できない事象、主解析時(データカットオフ: 2018年9月3日)]

MedDRA Ver.21.0	本剤群 (n = 954)		プラセボ群 (n = 554)	
	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)
疲労	68 (7.1%)	2 (0.2%)	24 (4.3%)	1 (0.2%)
ほてり	36 (3.8%)	0	15 (2.7%)	0
悪心	24 (2.5%)	0	17 (3.1%)	0
下痢	15 (1.6%)	0	9 (1.6%)	0
女性化乳房	15 (1.6%)	0	3 (0.5%)	0
食欲減退	14 (1.5%)	0	6 (1.1%)	0
頭痛	13 (1.4%)	0	4 (0.7%)	1 (0.2%)
浮動性めまい	11 (1.2%)	1 (0.1%)	4 (0.7%)	0
高血圧	11 (1.2%)	4 (0.4%)	4 (0.7%)	3 (0.5%)
便秘 ^{注2)}	10 (1.0%)	0	5 (0.9%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (1.0%)	3 (0.3%)	0	0
貧血 ^{注1)}	9 (0.9%)	1 (0.1%)	2 (0.4%)	0
ヘモグロビン減少 ^{注1)}	1 (0.1%)	0	0	0
好中球減少症 ^{注1)}	6 (0.6%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0
好中球数減少 ^{注1)}	4 (0.4%)	3 (0.3%)	0	0
血中ビリルビン増加 ^{注1)}	6 (0.6%)	0	0	0
高ビリルビン血症 ^{注1)}	4 (0.4%)	0	0	0

注1) 貧血及びヘモグロビン減少、好中球減少症及び好中球数減少、血中ビリルビン増加及び高ビリルビン血症はそれぞれ同類事象で1.0% (10/954例) として取り扱った。

注2) 本剤群では下痢の他に、排便回数増加が1例報告されている。

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

ARAMIS試験における全副作用、日本人集団の副作用に関しては、安全性情報 (28～32ページ) をご参照ください。

患者選択

患者への説明

投与に際して

副作用と
その対策

安全性情報

参考データ

国際共同第Ⅲ相試験 (ARAMIS) における全副作用

[本剤/プラセボとの因果関係が否定できない事象、主解析時(データカットオフ: 2018年9月3日)]

MedDRA Ver.21.0 器官別大分類/基本語	本剤群 (n=954)				プラセボ群 (n=554)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
全副作用	258 (27.0%)	24 (2.5%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	110 (19.9%)	14 (2.5%)	0	2 (0.4%)
血液およびリンパ系障害	17 (1.8%)	3 (0.3%)	0	0	4 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
貧血	9 (0.9%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.4%)	0	0	0
白血球減少症	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	2 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
好中球減少症	6 (0.6%)	2 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
心臓障害	10 (1.0%)	2 (0.2%)	0	0	3 (0.5%)	0	0	1 (0.2%)
不整脈	3 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
上室性不整脈	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
完全房室ブロック	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
徐脈	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
伝導障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)
動悸	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.1%)	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0
耳鳴	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0
眼障害	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
視力低下	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
胃腸障害	61 (6.4%)	0	0	1 (0.1%)	37 (6.7%)	2 (0.4%)	0	0
腹部不快感	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
腹部膨満	4 (0.4%)	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0
腹痛	4 (0.4%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
上腹部痛	3 (0.3%)	0	0	0	4 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
肛門出血	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
便秘	10 (1.0%)	0	0	0	5 (0.9%)	0	0	0
下痢	15 (1.6%)	0	0	0	9 (1.6%)	0	0	0
口内乾燥	9 (0.9%)	0	0	0	5 (0.9%)	0	0	0
十二指腸潰瘍	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	3 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
排便回数増加	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
びらん性胃炎	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸粘膜充血	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
悪心	24 (2.5%)	0	0	0	17 (3.1%)	0	0	0
食道痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
ひだ舌	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
小腸穿孔	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)	0	0	0	0
嘔吐	3 (0.3%)	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	86 (9.0%)	2 (0.2%)	0	0	32 (5.8%)	2 (0.4%)	0	0
無力症	9 (0.9%)	0	0	0	7 (1.3%)	1 (0.2%)	0	0
胸痛	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	2 (0.2%)	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0
不快感	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA Ver.21.0 器官別大分類／基本語	本剤群 (n=954)				プラセボ群 (n=554)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
顔面浮腫	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
疲労	68 (7.1%)	2 (0.2%)	0	0	24 (4.3%)	1 (0.2%)	0	0
歩行障害	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.1%)	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0
末梢性浮腫	5 (0.5%)	0	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
末梢腫脹	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
発熱	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
口渴	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
肝胆道系障害	6 (0.6%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
肝機能異常	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
肝胆道系疾患	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
高ビリルビン血症	4 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
放射線性膀胱炎	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	32 (3.4%)	6 (0.6%)	0	0	5 (0.9%)	0	0	0
アラニアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (1.0%)	3 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	6 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	7 (0.7%)	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
血中尿素増加	2 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
心電図QT延長	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
国際標準比増加	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	4 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	4 (0.4%)	3 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
総蛋白減少	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	5 (0.5%)	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0
体重増加	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
白血球数減少	3 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	22 (2.3%)	3 (0.3%)	0	0	8 (1.4%)	1 (0.2%)	0	0
食欲減退	14 (1.5%)	0	0	0	6 (1.1%)	0	0	0
脱水	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
脂質異常症	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
痛風	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
高血糖	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
高カリウム血症	4 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
高尿酸血症	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
低ナトリウム血症	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0

MedDRA Ver.21.0 器官別大分類/基本語	本剤群 (n=954)				プラセボ群 (n=554)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
筋骨格系および結合組織障害	27 (2.8%)	3 (0.3%)	0	0	10 (1.8%)	0	0	0
関節痛	5 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0	6 (1.1%)	0	0	0
背部痛	7 (0.7%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.4%)	0	0	0
関節腫脹	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
筋痙縮	4 (0.4%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
筋力低下	4 (0.4%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
筋骨格痛	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
筋肉痛	6 (0.6%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
変形性関節症	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	5 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	31 (3.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	15 (2.7%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
健忘	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
平衡障害	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
認知障害	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	11 (1.2%)	1 (0.1%)	0	0	4 (0.7%)	0	0	0
味覚異常	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
頭痛	13 (1.4%)	0	0	0	4 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
感覚鈍麻	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
嗅覚減退	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	0	0
記憶障害	1 (0.1%)	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0
錯感覚	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
精神運動機能障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
傾眠	4 (0.4%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
振戦	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	5 (0.5%)	0	0	0	5 (0.9%)	0	0	0
うつ病	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
不眠症	2 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
易刺激性	2 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
中期不眠症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
悪夢	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
腎および尿路障害	11 (1.2%)	1 (0.1%)	0	0	6 (1.1%)	0	0	0
膀胱壁肥厚	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
糖尿	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
血尿	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	3 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
多尿	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
腎不全	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
尿閉	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.4%)	0	0	0
尿路障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	16 (1.7%)	0	0	0	6 (1.1%)	0	0	0
良性前立腺肥大症	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
乳房硬結	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA Ver.21.0 器官別大分類/基本語	本剤群 (n=954)				プラセボ群 (n=554)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
乳房痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
乳房圧痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
女性化乳房	15 (1.6%)	0	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
乳頭痛	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
会陰痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (1.0%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	4 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	34 (3.6%)	1 (0.1%)	0	0	10 (1.8%)	0	0	0
脱毛症	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	3 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
貨幣状湿疹	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	6 (0.6%)	0	0	0	4 (0.7%)	0	0	0
貧毛症	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
寝汗	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
そう痒症	7 (0.7%)	0	0	0	2 (0.4%)	0	0	0
アレルギー性そう痒症	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
乾癬	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
発疹	5 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
血管障害	59 (6.2%)	5 (0.5%)	0	0	20 (3.6%)	4 (0.7%)	0	0
深部静脈血栓症	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
潮紅	3 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
ほてり	36 (3.8%)	0	0	0	15 (2.7%)	0	0	0
高血圧	11 (1.2%)	4 (0.4%)	0	0	4 (0.7%)	3 (0.5%)	0	0
低血圧	3 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
起立性低血圧	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢動脈血栓症	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性虚血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
血管炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

【主解析時の副作用による重篤例・中止例・死亡例の詳細】

- ・重篤な副作用：本剤群で10例(1.0%)、プラセボ群で6例(1.1%)に報告された。
 [本剤群における重篤例：尿閉、肺塞栓症、完全房室ブロック、伝導障害、小腸穿孔、肝機能異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、虚血性脳卒中、深部静脈血栓症、末梢性虚血 各1例(重複あり)]
 [プラセボ群における重篤例：心筋梗塞、胃炎、高血糖、頭蓋内出血、一過性脳虚血発作、尿閉、肺塞栓症 各1例(重複あり)]
- ・本剤又はプラセボの投与中止に至った副作用：本剤群で15例(1.6%)、プラセボ群で13例(2.3%)に報告された。
 [本剤群における投与中止例：血中クレアチニン増加 2例、貧血、腹部不快感、下痢、悪心、小腸穿孔、歩行障害、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少、トランスアミンナーゼ上昇、浮動性めまい、蕁麻疹、深部静脈血栓症、低血圧、末梢性虚血 各1例(重複あり)]
 [プラセボ群における投与中止例：心筋梗塞、腹部膨満、上腹部痛、胃炎、悪心、疲労、頭蓋内出血、頭痛、一過性脳虚血発作、肺塞栓症、そう痒症、高血圧、血管炎 各1例]
- ・死亡に至った副作用：本剤群で1例(小腸穿孔)、プラセボ群で2例(心筋梗塞、頭蓋内出血 各1例)に報告された。

【試験薬投与期間中央値】

本剤群：14.8ヵ月、プラセボ群：11.0ヵ月

国際共同第Ⅲ相試験 (ARAMIS) における日本人集団の副作用

[本剤/プラセボとの因果関係が否定できない事象、主解析時(データカットオフ: 2018年9月3日)]

MedDRA Ver.21.0 器官別大分類/基本語	本剤群 (n=62)				プラセボ群 (n=33)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
全副作用	14 (22.6%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	4 (12.1%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (4.8%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
貧血	2 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	5 (8.1%)	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
便秘	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
下痢	2 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	0
悪心	3 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (8.1%)	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
疲労	2 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
発熱	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0	1 (3.0%)	0	0	0
肝機能異常	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0	1 (3.0%)	0	0	0
臨床検査	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (8.1%)	0	0	0	1 (3.0%)	0	0	0
食欲減退	3 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0
脱水	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
脂質異常症	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	0	0	0	0	1 (3.0%)	0	0	0
高尿酸血症	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.6%)	0	0	0	1 (3.0%)	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	1 (3.0%)	0	0	0
腎機能障害	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (3.2%)	0	0	0	1 (3.0%)	0	0	0
発疹	2 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (3.0%)	0	0	0
血管障害	2 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

【試験薬投与期間中央値】

本剤群: 14.8ヵ月、プラセボ群: 10.9ヵ月

国際共同第Ⅲ相試験 (ARAMIS) における有害事象の概要 (グレード別)

[因果関係を問わない事象、最終解析時 (データカットオフ: 2019年11月15日)]

	本剤群 (二重盲検期) (n = 954)	プラセボ群 (二重盲検期) (n = 554)	プラセボ-本剤 クロスオーバー群 (n = 170)
全グレードの有害事象	818 (85.7%)	439 (79.2%)	119 (70.0%)
グレード 3/4の有害事象	251 (26.3%)	120 (21.7%)	27 (15.9%)
グレード 5の有害事象	38 (4.0%)	19 (3.4%)	2 (1.2%)
重篤な有害事象	249 (26.1%)	121 (21.8%)	26 (15.3%)
治療中止に至った有害事象			
全グレード	85 (8.9%)	48 (8.7%)	8 (4.7%)
グレード 3/4	5 (0.5%)	9 (1.6%)	0

Fizazi K, et al. N Engl J Med 2020; 383(11): 1040-1049
Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

【試験薬投与期間中央値】

本剤群: 二重盲検期間中は18.5ヵ月、二重盲検期間とオープンラベル期間を合わせた期間は25.8ヵ月

プラセボ群: 二重盲検期間中11.6ヵ月

クロスオーバー群: オープンラベル期間中の11.0ヵ月

※最終解析時の報告 (Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2020; 383: 1040-1049.) では、有害事象による重篤例、中止例、死亡例の詳細が記載されていません。主解析時の安全性の詳細は31ページをご参照ください。

国際共同第Ⅲ相試験 (ARAMIS) における5%以上に発現した有害事象

[因果関係を問わない事象、最終解析時 (データカットオフ: 2019年11月15日)]

MedDRA Ver.22.1	本剤群 (二重盲検期) (n = 954)		プラセボ群 (二重盲検期) (n = 554)		プラセボ-本剤 クロスオーバー群 (n = 170)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
疲労	126(13.2%)	4(0.4%)	46(8.3%)	5(0.9%)	7(4.1%)	0
背部痛	93(9.7%)	4(0.4%)	52(9.4%)	1(0.2%)	6(3.5%)	0
関節痛	86(9.0%)	3(0.3%)	52(9.4%)	3(0.5%)	4(2.4%)	0
下痢	71(7.4%)	1(0.1%)	31(5.6%)	1(0.2%)	12(7.1%)	0
貧血	60(6.3%)	9(0.9%)	28(5.1%)	2(0.4%)	3(1.8%)	1(0.6%)
高血圧	67(7.0%)	31(3.2%)	32(5.8%)	12(2.2%)	3(1.8%)	0
便秘	66(6.9%)	0	36(6.5%)	0	5(2.9%)	0
四肢痛	60(6.3%)	0	19(3.4%)	1(0.2%)	4(2.4%)	0
悪心	53(5.6%)	2(0.2%)	32(5.8%)	0	6(3.5%)	0
ほてり	53(5.6%)	0	25(4.5%)	0	2(1.2%)	0
尿路感染	51(5.3%)	6(0.6%)	31(5.6%)	3(0.5%)	5(2.9%)	0
血尿	43(4.5%)	10(1.0%)	30(5.4%)	8(1.4%)	6(3.5%)	0
尿閉	36(3.8%)	16(1.7%)	41(7.4%)	14(2.5%)	2(1.2%)	1(0.6%)
排尿障害	25(2.6%)	1(0.1%)	29(5.2%)	5(0.9%)	3(1.8%)	0

Fizazi K, et al. N Engl J Med 2020; 383(11): 1040-1049
Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

国際共同第Ⅲ相試験 (ARASENS) における 主な副作用

- ARASENS試験において、本剤群で52.3% (341/652例) に副作用が認められました。
- 本剤群で発現頻度が最も高かった副作用は、疲労 (12.4% : 81/652例) で、次いでほてり (8.0% : 52/652例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (7.4% : 48/652例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (7.1% : 46/652例)、貧血 (5.1% : 33/652例) 等でした。
- 本剤群で発現頻度が最も高かったグレード3以上の副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (1.8% : 12/652例) で、次いでアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (1.7% : 11/652例)、高血圧 (0.9% : 6/652例) 等でした。

ARASENS試験の本剤群で5.0%以上の発現が認められた副作用

[本剤/プラセボとの因果関係が否定できない事象 (データカットオフ: 2021年10月25日)]

MedDRA Ver.25.0	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (n = 652 *1)		プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n = 650 *2)	
	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)
疲労	81 (12.4%)	2 (0.3%)	82 (12.6%)	4 (0.6%)
ほてり	52 (8.0%)	0	52 (8.0%)	1 (0.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	48 (7.4%)	12 (1.8%)	31 (4.8%)	3 (0.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	46 (7.1%)	11 (1.7%)	25 (3.8%)	2 (0.3%)
貧血	33 (5.1%)	4 (0.6%)	7 (1.1%)	1 (0.2%)

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

* 1: プラセボ群に無作為化されたが本剤を投与された1例は本剤群の安全性解析対象集団とされた。

* 2: プラセボ群に無作為化されたが治療を受けなかった3例は、安全性解析対象集団から除外された。

ARASENS試験における全副作用、日本人集団の副作用に関しては、安全性情報 (36～44ページ) をご参照ください。

患者選択

患者への説明

投与に際して

副作用と
その対策

安全性情報

参考データ

国際共同第Ⅲ相試験 (ARASENS) における全副作用

[本剤/プラセボとの因果関係が否定できない事象(データカットオフ: 2021年10月25日)]

MedDRA Ver.25.0 器官別大分類/基本語	本剤群(本剤+ADT+ドセタキセル) (n=652)				プラセボ群(プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=650)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
全副作用	341 (52.3%)	53 (8.1%)	9 (1.4%)	0	309 (47.5%)	31 (4.8%)	7 (1.1%)	3 (0.5%)
血液およびリンパ系障害	39 (6.0%)	7 (1.1%)	0	0	15 (2.3%)	8 (1.2%)	1 (0.2%)	0
貧血	33 (5.1%)	4 (0.6%)	0	0	7 (1.1%)	1 (0.2%)	0	0
好中球減少症	4 (0.6%)	1 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
発熱性好中球減少症	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	5 (0.8%)	5 (0.8%)	0	0
白血球減少症	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
汎血球減少症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
心臓障害	7 (1.1%)	1 (0.2%)	0	0	6 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
洞性徐脈	2 (0.3%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
心停止	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
心嚢液貯留	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
上室性頻脈性不整脈	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
包皮小帯	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	2 (0.3%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
耳鳴	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
耳の障害	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
眼障害	6 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0	5 (0.8%)	0	0	0
流涙増加	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
霧視	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼湿疹	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
網膜症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
ドライアイ	0	0	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
羞明	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
胃腸障害	83 (12.7%)	4 (0.6%)	0	0	62 (9.5%)	3 (0.5%)	0	0
下痢	27 (4.1%)	0	0	0	21 (3.2%)	1 (0.2%)	0	0
悪心	18 (2.8%)	1 (0.2%)	0	0	23 (3.5%)	0	0	0
便秘	18 (2.8%)	1 (0.2%)	0	0	10 (1.5%)	1 (0.2%)	0	0
口内炎	8 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0	4 (0.6%)	1 (0.2%)	0	0
消化不良	6 (0.9%)	0	0	0	4 (0.6%)	0	0	0
嘔吐	5 (0.8%)	0	0	0	7 (1.1%)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	5 (0.8%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
口内乾燥	4 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
腹痛	3 (0.5%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0

MedDRA Ver.25.0 器官別大分類/基本語	本剤群(本剤+ ADT +ドセタキセル) (n=652)				プラセボ群(プラセボ+ ADT +ドセタキセル) (n=650)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
腹部不快感	3 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	2 (0.3%)	0	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
鼓腸	2 (0.3%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
上腹部痛	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
口腔内痛	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
腹部圧痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
肉芽腫性口唇炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
慢性胃炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
便秘切迫	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
おくび	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
消化管運動障害	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
痔出血	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
口唇腫脹	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
食道炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
上部消化管出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
胃拡張	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
唾液管の炎症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	127 (19.5%)	2 (0.3%)	0	0	121 (18.6%)	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)
疲労	81 (12.4%)	2 (0.3%)	0	0	82 (12.6%)	4 (0.6%)	0	0
無力症	21 (3.2%)	0	0	0	15 (2.3%)	0	0	0
末梢性浮腫	19 (2.9%)	0	0	0	18 (2.8%)	0	0	0
倦怠感	11 (1.7%)	0	0	0	13 (2.0%)	0	0	0
発熱	3 (0.5%)	0	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
疼痛	2 (0.3%)	0	0	0	4 (0.6%)	0	0	0
粘膜の炎症	2 (0.3%)	0	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
浮腫	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
顔面浮腫	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	1 (0.2%)	0	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
胸痛	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
歩行障害	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
異常感	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
乾燥症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
全身健康状態悪化	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
粘膜乾燥	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
活動状態低下	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
肝胆道系障害	10 (1.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	12 (1.8%)	2 (0.3%)	0	0
肝機能異常	5 (0.8%)	1 (0.2%)	0	0	9 (1.4%)	1 (0.2%)	0	0
薬物性肝障害	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
脂肪肝	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
肝毒性	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0

MedDRA Ver.25.0 器官別大分類/基本語	本剤群(本剤+ ADT +ドセタキセル) (n=652)				プラセボ群(プラセボ+ ADT +ドセタキセル) (n=650)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
感染症および寄生虫症	11 (1.7%)	5 (0.8%)	0	0	5 (0.8%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0
結膜炎	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
带状疱疹	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
カンジダ感染	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
憩室炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
精巣上体炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
真菌性亀頭炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
粘膜感染	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
骨髄炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
化膿性筋炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
気管支炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
丹毒	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (1.1%)	0	0	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
転倒	5 (0.8%)	0	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
眼外傷	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎骨折	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
ストレス骨折	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
臨床検査	113 (17.3%)	19 (2.9%)	6 (0.9%)	0	73 (11.2%)	5 (0.8%)	1 (0.2%)	0
アラニアミノトランスフェラーゼ増加	48 (7.4%)	11 (1.7%)	1 (0.2%)	0	31 (4.8%)	3 (0.5%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	46 (7.1%)	10 (1.5%)	1 (0.2%)	0	25 (3.8%)	2 (0.3%)	0	0
体重増加	30 (4.6%)	3 (0.5%)	0	0	18 (2.8%)	0	0	0
血中ビリルビン増加	14 (2.1%)	0	0	0	5 (0.8%)	0	0	0
好中球数減少	9 (1.4%)	1 (0.2%)	4 (0.6%)	0	4 (0.6%)	0	1 (0.2%)	0
血小板数減少	8 (1.2%)	2 (0.3%)	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (1.1%)	0	0	0	6 (0.9%)	0	0	0
白血球数減少	6 (0.9%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	6 (0.9%)	2 (0.3%)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (0.8%)	0	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
リンパ球数減少	4 (0.6%)	1 (0.2%)	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
血中クレアチニン増加	3 (0.5%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.3%)	0	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
体重減少	2 (0.3%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
総胆汁酸増加	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
心電図QT延長	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
抱合ビリルビン増加	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
好中球数増加	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
白血球数増加	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
抗甲状腺抗体陽性	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA Ver.25.0 器官別大分類/基本語	本剤群(本剤+ ADT +ドセタキセル) (n=652)				プラセボ群(プラセボ+ ADT +ドセタキセル) (n=650)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
アポリポ蛋白B増加	0	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
血中非抱合ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
血中コレステロール増加	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
心電図S T部分下降	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
国際標準比増加	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
代謝および栄養障害	48 (7.4%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0	27 (4.2%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0
食欲減退	21 (3.2%)	0	0	0	7 (1.1%)	1 (0.2%)	0	0
高血糖	13 (2.0%)	1 (0.2%)	0	0	8 (1.2%)	0	1 (0.2%)	0
低カリウム血症	6 (0.9%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
低ナトリウム血症	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)	2 (0.3%)	0	0
糖尿病	3 (0.5%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
高トリグリセリド血症	2 (0.3%)	0	0	0	5 (0.8%)	0	0	0
高脂血症	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
高フェリチン血症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
低リン血症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
高ナトリウム血症	0	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
食欲障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
高リン血症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
低マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	81 (12.4%)	2 (0.3%)	0	0	58 (8.9%)	1 (0.2%)	0	0
関節痛	26 (4.0%)	1 (0.2%)	0	0	27 (4.2%)	1 (0.2%)	0	0
筋力低下	14 (2.1%)	1 (0.2%)	0	0	14 (2.2%)	0	0	0
筋肉痛	13 (2.0%)	0	0	0	8 (1.2%)	0	0	0
骨粗鬆症	10 (1.5%)	0	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
四肢痛	8 (1.2%)	0	0	0	6 (0.9%)	0	0	0
背部痛	8 (1.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
筋痙縮	6 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
関節炎	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
骨減少症	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
骨痛	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
関節可動域低下	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
筋肉疲労	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
側腹部痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
関節硬直	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
四肢不快感	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
運動性低下	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
筋萎縮	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
腱炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
頸部痛	0	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
滑液包炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
腱鞘炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0

MedDRA Ver.25.0 器官別大分類/基本語	本剤群(本剤+ ADT +ドセタキセル) (n=652)				プラセボ群(プラセボ+ ADT +ドセタキセル) (n=650)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
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)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
骨髄線維症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	53 (8.1%)	5 (0.8%)	0	0	48 (7.4%)	1 (0.2%)	0	0
味覚不全	13 (2.0%)	0	0	0	11 (1.7%)	0	0	0
頭痛	10 (1.5%)	1 (0.2%)	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
浮動性めまい	8 (1.2%)	0	0	0	6 (0.9%)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	6 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	5 (0.8%)	0	0	0	6 (0.9%)	0	0	0
味覚障害	4 (0.6%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
錯感覚	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
感覚鈍麻	2 (0.3%)	0	0	0	4 (0.6%)	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
失神寸前の状態	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
記憶障害	1 (0.2%)	0	0	0	4 (0.6%)	0	0	0
味覚消失	1 (0.2%)	0	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
認知障害	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
平衡障害	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
嗜眠	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
失神	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
過眠症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
脳虚血	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
注意力障害	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
筋痙直	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
精神障害	17 (2.6%)	0	0	0	12 (1.8%)	0	0	0
不眠症	8 (1.2%)	0	0	0	5 (0.8%)	0	0	0
不安	3 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
気分動揺	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
うつ病	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
リビドー減退	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
解離	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
易刺激性	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
神経過敏	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
腎および尿路障害	9 (1.4%)	1 (0.2%)	0	0	4 (0.6%)	0	0	0
蛋白尿	5 (0.8%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
血尿	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
膀胱結石	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
慢性腎臓病	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン尿	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
失禁	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
尿臭異常	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	15 (2.3%)	0	0	0	9 (1.4%)	0	0	0
女性化乳房	9 (1.4%)	0	0	0	6 (0.9%)	0	0	0
勃起不全	6 (0.9%)	0	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
骨盤痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
乳房圧痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (3.4%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0	23 (3.5%)	5 (0.8%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
咳嗽	5 (0.8%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0

MedDRA Ver.25.0 器官別大分類/基本語	本剤群(本剤+ ADT +ドセタキセル) (n=652)				プラセボ群(プラセボ+ ADT +ドセタキセル) (n=650)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
呼吸困難	3 (0.5%)	0	0	0	5 (0.8%)	1 (0.2%)	0	0
肺塞栓症	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)	0	0
労作性呼吸困難	2 (0.3%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
発声障害	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
鼻出血	1 (0.2%)	0	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
鼻乾燥	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
肺臓炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
鼻漏	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
しゃっくり	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
上気道分泌増加	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
胸水症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
胸水	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
胸膜痛	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	72 (11.0%)	8 (1.2%)	1 (0.2%)	0	48 (7.4%)	0	0	0
発疹	15 (2.3%)	1 (0.2%)	0	0	7 (1.1%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	12 (1.8%)	3 (0.5%)	0	0	7 (1.1%)	0	0	0
脱毛症	9 (1.4%)	0	0	0	7 (1.1%)	0	0	0
皮膚乾燥	9 (1.4%)	0	0	0	4 (0.6%)	0	0	0
そう痒症	8 (1.2%)	0	0	0	12 (1.8%)	0	0	0
多汗症	6 (0.9%)	0	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
紅斑	4 (0.6%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (0.5%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.3%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
薬疹	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
爪甲脱落症	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
爪毒性	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
爪破損	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
爪甲剥離症	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
爪変色	1 (0.2%)	0	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
寝汗	1 (0.2%)	0	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
爪線状隆起	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
多形紅斑	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
多毛症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
点状出血	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
乾癬	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚脆弱性	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚毒性	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
中毒性皮疹	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
毛髪成長速度異常	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
手皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚灼熱感	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0

MedDRA Ver.25.0 器官別大分類/基本語	本剤群(本剤+ ADT +ドセタキセル) (n=652)				プラセボ群(プラセボ+ ADT +ドセタキセル) (n=650)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
血管障害	78 (12.0%)	7 (1.1%)	0	0	71 (10.9%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0
ほてり	52 (8.0%)	0	0	0	52 (8.0%)	1 (0.2%)	0	0
高血圧	22 (3.4%)	6 (0.9%)	0	0	17 (2.6%)	2 (0.3%)	0	0
潮紅	3 (0.5%)	0	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
低血圧	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
リンパ浮腫	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
動脈硬化症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
静脈炎	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
表在性静脈血栓症	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

【副作用による重篤例・中止例・死亡例の詳細】

- ・重篤な副作用：本剤群で29例(4.4%)、プラセボ群で23例(3.5%)に報告された。
 [本剤群における重篤例：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 各4例、薬物性肝障害 3例、好中球数減少 2例、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、急性心筋梗塞、便秘、上部消化管出血、疲労、発熱、肝機能異常、憩室炎、带状疱疹、骨髄炎、化膿性筋炎、血中ビリルビン増加、高フェリチン血症、低ナトリウム血症、筋力低下、骨髄線維症、失神、膀胱結石、間質性肺疾患、肺塞栓症、肺臓炎、薬疹、皮膚潰瘍、末梢動脈閉塞性疾患 各1例(重複あり)]
 [プラセボ群における重篤例：発熱性好中球減少症 5例、肺炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、間質性肺疾患 各2例、心房細動、心停止、胸痛、全身健康状態悪化、薬物性肝障害、肝機能異常、高ビリルビン血症、丹毒、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退、高血糖、失神、肺塞栓症、急性呼吸窮迫症候群、高血圧クリーゼ 各1例(重複あり)]
- ・本剤又はプラセボの投与中止に至った副作用：本剤群で25例(3.8%)、プラセボ群で13例(2.0%)に報告された。
 [本剤群における投与中止例：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5例、斑状丘疹状皮膚疹 3例、肝機能異常 2例、好中球減少症、汎血球減少症、急性心筋梗塞、網膜症、消化不良、胃食道逆流性疾患、発熱、薬物性肝障害、憩室炎、骨髄炎、血中アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球数減少、高フェリチン血症、低ナトリウム血症、筋力低下、骨髄線維症、間質性肺疾患、肺臓炎、肺塞栓症、薬疹、発疹、皮膚潰瘍 各1例(重複あり)]
 [プラセボ群における投与中止例：間質性肺疾患 3例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2例、心停止、全身健康状態悪化、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、体重増加、高血糖、骨痛、四肢痛、脳虚血、認知障害、女性化乳房、急性呼吸窮迫症候群、ほてり 各1例(重複あり)]
- ・死亡に至った副作用：本剤群で0例、プラセボ群で3例(心停止、全身健康状態悪化、間質性肺疾患 各1例)に報告された。

【試験薬投与期間中央値】

本剤群：41.0ヵ月、プラセボ群：16.7ヵ月

国際共同第Ⅲ相試験 (ARASENS) における日本人集団の副作用

[本剤/プラセボとの因果関係が否定できない事象(データカットオフ: 2021年10月25日)]

MedDRA Ver.25.0 器官別大分類/基本語	本剤群(本剤+ADT+ドセタキセル) (n=63)				プラセボ群(プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=85)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
全副作用	28 (44.4%)	7 (11.1%)	2 (3.2%)	0	38 (44.7%)	6 (7.1%)	0	0
血液およびリンパ系障害	6 (9.5%)	0	0	0	3 (3.5%)	3 (3.5%)	0	0
貧血	5 (7.9%)	0	0	0	0	0	0	0
汎血球減少症	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (2.4%)	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
心臓障害	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
胃腸障害	5 (7.9%)	1 (1.6%)	0	0	2 (2.4%)	0	0	0
嘔吐	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
慢性胃炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
上部消化管出血	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
下痢	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (12.7%)	0	0	0	8 (9.4%)	0	0	0
倦怠感	3 (4.8%)	0	0	0	5 (5.9%)	0	0	0
末梢性浮腫	2 (3.2%)	0	0	0	3 (3.5%)	0	0	0
発熱	2 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	0
異常感	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
肝胆道系障害	3 (4.8%)	1 (1.6%)	0	0	5 (5.9%)	0	0	0
肝機能異常	3 (4.8%)	1 (1.6%)	0	0	5 (5.9%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	3 (3.5%)	1 (1.2%)	0	0
気管支炎	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
丹毒	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
带状疱疹	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
転倒	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	15 (23.8%)	3 (4.8%)	1 (1.6%)	0	8 (9.4%)	1 (1.2%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (12.7%)	3 (4.8%)	0	0	4 (4.7%)	0	0	0
アラニアミノトランスフェラーゼ増加	7 (11.1%)	3 (4.8%)	0	0	5 (5.9%)	1 (1.2%)	0	0
好中球数減少	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0
血小板数減少	2 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (1.6%)	0	0	0	2 (2.4%)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0

患者選択

患者への説明

投与に際して

副作用と
その対策

安全性情報

参考データ

MedDRA Ver.25.0 器官別大分類/基本語	本剤群(本剤+ ADT +ドセタキセル) (n=63)				プラセボ群(プラセボ+ ADT +ドセタキセル) (n=85)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
心電図QT延長	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
体重増加	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	4 (6.3%)	1 (1.6%)	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
食欲減退	3 (4.8%)	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
高フェリチン血症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (4.8%)	0	0	0	4 (4.7%)	0	0	0
関節痛	2 (3.2%)	0	0	0	3 (3.5%)	0	0	0
筋肉痛	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
骨粗鬆症	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
腱鞘炎	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
神経系障害	2 (3.2%)	0	0	0	3 (3.5%)	1 (1.2%)	0	0
味覚不全	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
頭痛	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
失神	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
女性化乳房	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0	4 (4.7%)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
咳嗽	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	2 (2.4%)	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	10(15.9%)	3 (4.8%)	0	0	7 (8.2%)	0	0	0
斑状丘疹状皮膚疹	4 (6.3%)	1 (1.6%)	0	0	2 (2.4%)	0	0	0
そう痒症	3 (4.8%)	0	0	0	2 (2.4%)	0	0	0
脱毛症	2 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
薬疹	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
多形紅斑	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
中毒性皮膚疹	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
爪変色	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
血管障害	5 (7.9%)	0	0	0	4 (4.7%)	0	0	0
ほてり	3 (4.8%)	0	0	0	2 (2.4%)	0	0	0
高血圧	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
動脈硬化症	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

【試験薬投与期間中央値】

本剤群：43.3 ヲ月、プラセボ群：15.4 ヲ月

国際共同第Ⅲ相試験 (ARASENS) における有害事象の概要 (グレード別)

【因果関係を問わない事象(データカットオフ: 2021年10月25日)】

	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (n=652)	プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=650)
全グレードの有害事象	649 (99.5%)	643 (98.9%)
グレード 3/4の有害事象	433 (66.4%)	413 (63.5%)
グレード 5の有害事象	27 (4.1%)	26 (4.0%)
重篤な有害事象	293 (44.9%)	275 (42.3%)
治療中止に至った有害事象		
試験薬の中止に至った有害事象	89 (13.7%)	69 (10.6%)
ドセタキセルの中止に至った有害事象	52 (8.0%)	67 (10.3%)

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

※上記表の安全性データを当局へ提出後、当局からの照会事項に基づき、プラセボ群の2例[悪心、背部痛 各1例(いずれも因果関係は否定された)]を追加報告している。

【有害事象による重篤例・中止例・死亡例の詳細】

・主な重篤な有害事象(1%以上)

[本剤群: 発熱性好中球減少症 40例(6.1%)、好中球数減少 18例(2.8%)、肺炎 16例(2.5%)、好中球減少症 12例(1.8%)、発熱 9例(1.4%)、尿路感染 7例(1.1%)、COVID-19肺炎 7例(1.1%)]

[プラセボ群: 発熱性好中球減少症 39例(6.0%)、肺炎 21例(3.2%)、発熱 15例(2.3%)、好中球減少症 14例(2.2%)、好中球数減少 10例(1.5%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 8例(1.2%)、尿路感染 7例(1.1%)、脊髄圧迫 7例(1.1%)]

・主な本剤又はプラセボの投与中止に至った有害事象(3例以上)

[本剤群: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6例(0.9%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5例(0.8%)、COVID-19肺炎 4例(0.6%)、斑状丘疹状皮疹 3例(0.5%)]

[プラセボ群: 骨痛 9例(1.4%)、肺炎 3例(0.5%)、背部痛 3例(0.5%)、間質性肺疾患 3例(0.5%)]

・主な死亡に至った有害事象(2例以上)

[本剤群: COVID-19肺炎 4例(0.6%)、突然死 2例(0.3%)]

[プラセボ群: 全身健康状態悪化 4例(0.6%)、突然死 3例(0.5%)、心停止 2例(0.3%)、死亡 2例(0.3%)、肺炎 2例(0.3%)、肺敗血症 2例(0.3%)]

国際共同第Ⅲ相試験 (ARASENS) における 10%以上に発現した有害事象

- 本剤群でプラセボ群に比べて発現割合が3%以上高い有害事象は、貧血、食欲減退、高血圧、四肢痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加でした。

[因果関係を問わない事象(データカットオフ: 2021年10月25日)]

MedDRA Ver.25.0	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (n = 652)				プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n = 650)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
脱毛症	266 (40.8%)	1 (0.2%)	0	0	264 (40.6%)	2 (0.3%)	0	0
疲労	221 (33.9%)	11 (1.7%)	0	0	216 (33.2%)	12 (1.8%)	0	0
貧血	185 (28.4%)	29 (4.4%)	2 (0.3%)	0	164 (25.2%)	32 (4.9%)	1 (0.2%)	0
関節痛	182 (27.9%)	8 (1.2%)	0	0	176 (27.1%)	9 (1.4%)	0	0
末梢性浮腫	175 (26.8%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	170 (26.2%)	1 (0.2%)	0	0
好中球数減少	171 (26.2%)	40 (6.1%)	112 (17.2%)	0	155 (23.8%)	41 (6.3%)	99 (15.2%)	0
下痢	169 (25.9%)	8 (1.2%)	0	0	157 (24.2%)	7 (1.1%)	0	0
白血球数減少	155 (23.8%)	86 (13.2%)	24 (3.7%)	0	143 (22.0%)	80 (12.3%)	17 (2.6%)	0
便秘	149 (22.9%)	2 (0.3%)	0	0	131 (20.2%)	2 (0.3%)	0	0
背部痛	127 (19.5%)	12 (1.8%)	0	0	122 (18.8%)	11 (1.7%)	0	0
ほてり	127 (19.5%)	0	0	0	122 (18.8%)	1 (0.2%)	0	0
食欲減退	121 (18.6%)	1 (0.2%)	0	0	86 (13.2%)	4 (0.6%)	0	0
悪心	117 (17.9%)	3 (0.5%)	0	0	133 (20.5%)	2 (0.3%)	0	0
体重増加	116 (17.8%)	14 (2.1%)	0	0	105 (16.2%)	8 (1.2%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	103 (15.8%)	17 (2.6%)	1 (0.2%)	0	84 (12.9%)	9 (1.4%)	2 (0.3%)	0
四肢痛	102 (15.6%)	2 (0.3%)	0	0	78 (12.0%)	2 (0.3%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	91 (14.0%)	17 (2.6%)	1 (0.2%)	0	68 (10.5%)	6 (0.9%)	1 (0.2%)	0
発熱	87 (13.3%)	3 (0.5%)	0	0	91 (14.0%)	3 (0.5%)	0	0
咳嗽	86 (13.2%)	0	0	0	73 (11.2%)	0	0	0
高血圧	85 (13.0%)	42 (6.4%)	0	1 (0.2%)	61 (9.4%)	20 (3.1%)	0	0
骨痛	81 (12.4%)	8 (1.2%)	0	0	85 (13.1%)	17 (2.6%)	2 (0.3%)	0
不眠症	77 (11.8%)	0	0	0	81 (12.5%)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	77 (11.8%)	3 (0.5%)	0	0	68 (10.5%)	0	0	0
高血糖	76 (11.7%)	17 (2.6%)	1 (0.2%)	0	62 (9.5%)	20 (3.1%)	4 (0.6%)	0
筋肉痛	74 (11.3%)	2 (0.3%)	0	0	65 (10.0%)	2 (0.3%)	0	0
無力症	72 (11.0%)	1 (0.2%)	0	0	65 (10.0%)	3 (0.5%)	0	0
味覚不全	71 (10.9%)	0	0	0	80 (12.3%)	0	0	0
好中球減少症	68 (10.4%)	18 (2.8%)	38 (5.8%)	0	76 (11.7%)	18 (2.8%)	50 (7.7%)	0
口内炎	66 (10.1%)	4 (0.6%)	0	0	57 (8.8%)	4 (0.6%)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	65 (10.0%)	2 (0.3%)	0	0	68 (10.5%)	2 (0.3%)	0	0
呼吸困難	62 (9.5%)	2 (0.3%)	0	0	72 (11.1%)	4 (0.6%)	0	1 (0.2%)
尿路感染	61 (9.4%)	14 (2.1%)	0	0	67 (10.3%)	12 (1.8%)	0	0
倦怠感	57 (8.7%)	0	0	0	67 (10.3%)	0	0	0

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

*上記表の安全性データを当局へ提出後、当局からの照会事項に基づき、プラセボ群の2例[悪心、背部痛 各1例(いずれも因果関係は否定された)]を追加報告している。

国際共同第Ⅲ相試験 (ARASENS) における いずれかの群で発現割合1%以上の 重篤な有害事象

[因果関係を問わない事象(データカットオフ: 2021年10月25日)]

MedDRA Ver.25.0	本剤群 (本剤+ ADT + ドセタキセル) (n = 652)		プラセボ群 (プラセボ+ ADT + ドセタキセル) (n = 650)	
	全グレード n (%)	EAIR 全グレード (100人年)	全グレード n (%)	EAIR 全グレード (100人年)
発熱性好中球減少症	40 (6.1%)	2.3	39 (6.0%)	3.2
好中球数減少	18 (2.8%)	1.0	10 (1.5%)	0.8
肺炎	16 (2.5%)	0.9	21 (3.2%)	1.7
好中球減少症	12 (1.8%)	0.7	14 (2.2%)	1.2
発熱	9 (1.4%)	0.5	15 (2.3%)	1.2
尿路感染	7 (1.1%)	0.4	7 (1.1%)	0.6
COVID-19肺炎	7 (1.1%)	0.4	3 (0.5%)	0.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.9%)	0.3	8 (1.2%)	0.7
脊髄圧迫	2 (0.3%)	0.1	7 (1.1%)	0.6

EAIR: 曝露期間で調整した発現割合
グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

患者選択

患者への説明

投与に際して

副作用と
その対策

安全性情報

参考データ

注目すべき有害事象

国際共同第Ⅲ相試験 (ARAMIS) における 注目すべき有害事象*1

ARAMIS試験 (nmCRPC)

[因果関係を問わない事象、最終解析時(データカットオフ: 2019年11月15日)]

MedDRA Ver.22.1	本剤群 (n = 954)			プラセボ群 (n = 554)		
	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	EAIR 全グレード (100人年)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	EAIR 全グレード (100人年)
疲労	126 (13.2%)	4 (0.4%)	8.3	46 (8.3%)	5 (0.9%)	7.4
骨折*2	52 (5.5%)	10 (1.0%)	3.4	20 (3.6%)	5 (0.9%)	3.2
転倒(事故を含む)	50 (5.2%)	9 (0.9%)	3.3	27 (4.9%)	4 (0.7%)	4.3
体重減少(全イベント)	40 (4.2%)	0	2.6	14 (2.5%)	0	2.2
無力症状態*3	38 (4.0%)	2 (0.2%)	2.5	17 (3.1%)	2 (0.4%)	2.7
皮膚障害*4	30 (3.1%)	2 (0.2%)	2.0	6 (1.1%)	1 (0.2%)	1.0
痙攣発作(全イベント)	2 (0.2%)*5	0	0.1	1 (0.2%)	0	0.2
精神的機能障害*6	19 (2.0%)	3 (0.3%)	1.3	10 (1.8%)	0	1.6
抑うつ性気分障害*6	21 (2.2%)	1 (0.1%)	1.4	10 (1.8%)	0	1.6
高血圧	74 (7.8%)	33 (3.5%)	4.9	36 (6.5%)	13 (2.3%)	5.8
ほてり	57 (6.0%)	0	3.8	25 (4.5%)	0	4.0
不整脈*6,7,8	70 (7.3%)	17 (1.8%)	4.6	24 (4.3%)	4 (0.7%)	3.8
冠動脈疾患*6,9	38 (4.0%)	19 (2.0%)	2.5	15 (2.7%)	2 (0.4%)	2.4
心不全*6,10	18 (1.9%)	4 (0.4%)	1.2	5 (0.9%)	0	0.8

*1: 二重盲検期間における有害事象を集計。本剤群の投与期間の中央値は、二重盲検期間中は18.5ヵ月、二重盲検期間とオープンラベル期間を合わせた期間は25.8ヵ月であった。

プラセボ群の投与期間の中央値は、二重盲検期間中11.6ヵ月であった。クロスオーバー群の投与期間の中央値は、オープンラベル期間中の11.0ヵ月であった。

*2: MedDRA用語のあらゆる骨折および脱臼、四肢骨折および脱臼、頭蓋骨骨折、顔面骨骨折および脱臼、椎体骨折および脱臼並びに胸郭骨折および脱臼を組み合わせた用語。

*3: MedDRA用語の無力症状態、意識障害、筋力及びエネルギーの減少、倦怠感、嗜眠及び無力症を組み合わせた用語。

*4: 基本語の皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹及び膿疱性皮疹を含むMedDRAのlabeling grouping。

*5: 非盲検期に、本剤群のてんかんの既往歴のある患者1例に追加の痙攣発作の発現が1件みられた。

*6: MedDRAの高位語。

*7: グレード5の事象は、二重盲検期間中に本剤群の2例と、二重盲検期間中にプラセボ群3例で発現した。

*8: ベースライン時の不整脈既往の頻度に群間で不均衡がみられた。

*9: グレード5の事象は、二重盲検期間中に本剤群3例、プラセボ群1例、及びクロスオーバー群の1例で発生した。

*10: グレード5の事象は、二重盲検及び非盲検期間を通して本剤群で7例、二重盲検期間中にプラセボ群で3例発生した。

EAIR: 曝露期間で調整した発現割合

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

Fizazi K, et al. N Engl J Med 2020; 383(11): 1040-1049

Copyright ©2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

国際共同第Ⅲ相試験 (ARASENS) における注目すべき有害事象*1

ARASENS試験 (mCSPC)

[因果関係を問わない事象(データカットオフ: 2021年10月25日)]

MedDRA Ver.25.0	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (n = 652)					プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n = 650)				
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)	EAIR 全グレード (100人年)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)	EAIR 全グレード (100人年)
疲労/無力症	320 (49.1%)	12 (1.8%)	0	0	18.5	322 (49.5%)	15 (2.3%)	0	0	26.8
骨折(病的骨折を除く)*2	50 (7.7%)	10 (1.5%)	0	0	2.9	33 (5.1%)	15 (2.3%)	0	0	2.7
転倒	45 (6.9%)	2 (0.3%)	0	0	2.6	33 (5.1%)	2 (0.3%)	0	0	2.7
血管拡張・紅潮	137 (21.0%)	0	0	0	7.9	141 (21.7%)	1 (0.2%)	0	0	11.7
乳房障害/女性化乳房*3	21 (3.2%)	0	0	0	1.2	10 (1.5%)	0	0	0	0.8
皮膚障害*4	113 (17.3%)	8 (1.2%)	1 (0.2%)	0	6.5	89 (13.7%)	1 (0.2%)	0	0	7.4
高血圧*3,5	90 (13.8%)	42 (6.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	5.2	63 (9.7%)	22 (3.4%)	1 (0.2%)	0	5.2
心臓障害	73 (11.2%)	10 (1.5%)	3 (0.5%)	4 (0.6%)	4.2	77 (11.8%)	15 (2.3%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	6.4
不整脈*3	53 (8.1%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	3.1	56 (8.6%)	4 (0.6%)	0	2 (0.3%)	4.7
冠動脈障害*3	21 (3.2%)	7 (1.1%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	1.2	13 (2.0%)	7 (1.1%)	0	0	1.1
心不全*3	4 (0.6%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0.2	13 (2.0%)	5 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1.1
糖尿病・高血糖	100 (15.3%)	23 (3.5%)	1 (0.2%)	0	5.8	94 (14.5%)	29 (4.5%)	6 (0.9%)	0	7.8
精神的機能障害*3	26 (4.0%)	0	0	0	1.5	15 (2.3%)	0	0	0	1.2
抑うつ気分障害*3	23 (3.5%)	0	0	0	1.3	26 (4.0%)	0	0	0	2.2
脳虚血	9 (1.4%)	3 (0.5%)	0	0	0.5	8 (1.2%)	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0.7
脳出血・頭蓋内出血	6 (0.9%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0.3	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0.1
痙攣発作	4 (0.6%)	0	0	0	0.2	1 (0.2%)	0	0	0	0.1
体重減少	24 (3.7%)	0	0	0	1.4	36 (5.5%)	1 (0.2%)	0	0	3.0

- * 1: 有害事象のグループ化には、MedDRA 器官別大分類 (SOC)、高位グループ語 (HLGT)、高位語 (HLT) 及び MedDRA ラベリング分類 (MLG) を用いた。
- * 2: MedDRA 用語のあらゆる骨折および脱臼、四肢骨折および脱臼、骨盤骨折および脱臼、頭蓋骨骨折、顔面骨骨折および脱臼、椎体骨折および脱臼並びに胸郭骨折および脱臼を組み合わせた用語。
- * 3: MedDRA の高位グループ語。
- * 4: MedDRA 用語の発疹、斑状丘疹状皮疹、薬疹、そう痒性皮疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、毛孔性皮疹、膿疱性皮疹及び小水疱性皮疹を組み合わせた用語。
- * 5: 事後解析のデータを含む。

EAIR: 曝露期間で調整した発現割合
グレードは NCI-CTCAE Ver 4.03 に準じる

臨床試験における骨折・骨粗鬆症の発現状況

ARAMIS試験 (nmCRPC)

● 骨折・骨粗鬆症の副作用

[本剤/プラセボとの因果関係が否定できない事象、主解析時(データカットオフ:2018年9月3日)]

MedDRA Ver.21.0 基本語	本剤群 (n=954)				プラセボ群 (n=554)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
脊椎圧迫骨折	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

● 骨折・骨粗鬆症の有害事象

[因果関係を問わない事象、主解析時(データカットオフ:2018年9月3日)]

MedDRA Ver.21.0 基本語	本剤群 (n=954)				プラセボ群 (n=554)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
骨折	40 (4.2%)	9 (0.9%)	0	0	20 (3.6%)	5 (0.9%)	0	0
肋骨骨折	11 (1.2%)	0	0	0	8 (1.4%)	0	0	0
手骨折	4 (0.4%)	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
外傷性骨折	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.4%)	0	0	0
足関節部骨折	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
大腿骨頸部骨折	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
骨折	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
膝蓋骨骨折	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
橈骨骨折	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	2 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
手首関節部骨折	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
頸椎骨折	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
鎖骨骨折	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
腓骨骨折	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
足骨折	1 (0.1%)	0	0	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
上腕骨骨折	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
頭蓋骨骨折	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
脊椎骨折	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
尺骨骨折	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
上肢骨折	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
顔面骨骨折	0	0	0	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
股関節部骨折	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
腰椎骨折	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
肩甲骨骨折	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
骨粗鬆症	4 (0.4%)	0	0	0	2* (0.4%)	0	0	0

*:骨減少症1例を含む

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

ARASENS試験 (mCSPC)

● 骨折*・骨粗鬆症の副作用

[本剤/プラセボとの因果関係が否定できない事象(データカットオフ:2021年10月25日)]

MedDRA Ver.25.0 基本語	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (n=652)				プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=650)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
脊椎骨折	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
骨粗鬆症	10 (1.5%)	0	0	0	3 (0.5%)	0	0	0

*：病的骨折を除く
グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

● 骨折*・骨粗鬆症の有害事象

[因果関係を問わない事象(データカットオフ:2021年10月25日)]

MedDRA Ver.25.0 基本語	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (n=652)				プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=650)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
骨折	50 (7.7%)	10 (1.5%)	0	0	33 (5.1%)	15 (2.3%)	0	0
外傷性骨折	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
ストレス骨折	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
足骨折	4 (0.6%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
足関節部骨折	3 (0.5%)	3 (0.5%)	0	0	4 (0.6%)	3 (0.5%)	0	0
脛骨骨折	3 (0.5%)	2 (0.3%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
上腕骨骨折	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
腓骨骨折	3 (0.5%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
股関節部骨折	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
橈骨骨折	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
鎖骨骨折	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨頸部骨折	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
手骨折	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
上肢骨折	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
前腕骨折	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
尺骨骨折	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
手首関節部骨折	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
大腿骨骨折	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
肩甲骨骨折	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
骨盤骨折	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	8 (1.2%)	0	0	0	7 (1.1%)	4 (0.6%)	0	0
胸椎骨折	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
仙骨骨折	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
腰椎骨折	1 (0.2%)	0	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
脊椎骨折	1 (0.2%)	0	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
肋骨骨折	15 (2.3%)	0	0	0	5 (0.8%)	0	0	0
骨粗鬆症	16 (2.5%)	0	0	0	7 (1.1%)	0	0	0

*：病的骨折を除く
グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

臨床試験における痙攣発作の発現状況

ARAMIS試験 (nmCRPC)

● 痙攣発作の副作用

[本剤/プラセボとの因果関係が否定できない事象、主解析時(データカットオフ:2018年9月3日)]

両群ともに報告なし

● 痙攣発作の有害事象

[因果関係を問わない事象、主解析時(データカットオフ:2018年9月3日)]

MedDRA Ver.21.0 基本語	本剤群 (n=954)				プラセボ群 (n=554)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
痙攣発作	1(0.1%)	0	0	0	1(0.2%)	0	0	0
部分発作	1(0.1%)	0	0	0	0	0	0	0

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

ARAMIS試験では、痙攣発作の既往歴のある患者は除外対象ではなく、12例が組み入れられましたが、主解析時にこれらの患者では、痙攣発作の発現は認められませんでした。

最終解析では、非盲検期の本剤群において、てんかんの既往歴を有する患者1例に、痙攣発作の発現が認められました。

ARASENS試験 (mCSPC)

● 痙攣発作の副作用

[本剤/プラセボとの因果関係が否定できない事象(データカットオフ:2021年10月25日)]

両群ともに報告なし

● 痙攣発作の有害事象

[因果関係を問わない事象(データカットオフ:2021年10月25日)]

MedDRA Ver.25.0 基本語	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (n=652)				プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=650)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
痙攣発作	3(0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
認知障害発作	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
てんかん	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0	0

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

ARASENS試験では、痙攣発作の既往歴のある患者は除外対象ではなく、本剤群で4例が組み入れられましたが、主解析時にこれらの患者では、痙攣発作の発現は認められませんでした。

臨床試験における転倒の発現状況

ARAMIS試験 (nmCRPC)

● 転倒の副作用

[本剤/プラセボとの因果関係が否定できない事象、主解析時(データカットオフ:2018年9月3日)]

両群ともに報告なし

● 転倒の有害事象

[因果関係を問わない事象、主解析時(データカットオフ:2018年9月3日)]

MedDRA Ver.21.0 基本語	本剤群 (n=954)				プラセボ群 (n=554)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
転倒	36(3.8%)	8(0.8%)	0	0	23(4.2%)	4(0.7%)	0	0
事故	4(0.4%)	0	0	0	3(0.5%)	0	0	0

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

ARASENS試験 (mCSPC)

● 転倒の副作用

[本剤/プラセボとの因果関係が否定できない事象(データカットオフ:2021年10月25日)]

MedDRA Ver.25.0 基本語	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (n=652)				プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=650)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
転倒	5(0.8%)	0	0	0	3(0.5%)	0	0	0

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

● 転倒の有害事象

[因果関係を問わない事象(データカットオフ:2021年10月25日)]

MedDRA Ver.25.0 基本語	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (n=652)				プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=650)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
転倒	44(6.7%)	2(0.3%)	0	0	32(4.9%)	2(0.3%)	0	0
事故	1(0.2%)	0	0	0	1(0.2%)	0	0	0

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

臨床試験における皮膚障害の発現状況

ARAMIS試験 (nmCRPC)

● 皮膚障害の副作用

[本剤/プラセボとの因果関係が否定できない事象、主解析時(データカットオフ:2018年9月3日)]

MedDRA Ver.21.0 基本語	本剤群 (n=954)				プラセボ群 (n=554)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
発疹	5 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

● 皮膚障害の有害事象

[因果関係を問わない事象、主解析時(データカットオフ:2018年9月3日)]

MedDRA Ver.21.0 基本語	本剤群 (n=954)				プラセボ群 (n=554)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
発疹	17 (1.8%)	1 (0.1%)	0	0	4 (0.7%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	4 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	3 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
紅斑	3 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

ARASENS試験 (mCSPC)

● 皮膚障害の副作用

[本剤/プラセボとの因果関係が否定できない事象(データカットオフ:2021年10月25日)]

MedDRA Ver.25.0 基本語	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (n=652)				プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=650)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
発疹	15 (2.3%)	1 (0.2%)	0	0	7 (1.1%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	12 (1.8%)	3 (0.5%)	0	0	7 (1.1%)	0	0	0
紅斑	4 (0.6%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
薬疹	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

● 皮膚障害の有害事象

[因果関係を問わない事象(データカットオフ:2021年10月25日)]

MedDRA Ver.25.0 基本語	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (n=652)				プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=650)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
発疹	52 (8.0%)	2 (0.3%)	0	0	46 (7.1%)	1 (0.2%)	0	0
斑状丘疹状皮疹	23 (3.5%)	4 (0.6%)	0	0	19 (2.9%)	0	0	0
そう痒性皮疹	5 (0.8%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
薬疹	4 (0.6%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
斑状皮疹	3 (0.5%)	0	0	0	3 (0.5%)	0	0	0
紅斑性皮疹	3 (0.5%)	0	0	0	2 (0.3%)	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0
毛孔性皮疹	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
小水疱性皮疹	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	21 (3.2%)	0	0	0	20 (3.1%)	0	0	0
皮膚炎	10 (1.5%)	0	0	0	5 (0.8%)	0	0	0

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる

臨床試験におけるスタチン(BCRP 基質)併用例における有害事象の発現状況

ARAMIS 試験 (nmCRPC)

● スタチン(BCRP 基質薬)*の併用中に発現した有害事象**

[因果関係を問わない事象、主解析時(データカットオフ:2018年9月3日)]

MedDRA Ver.21.0 器官別大分類/基本語	BCRP 基質とされる スタチン*との併用例		全体集団	
	本剤群 (n=280)	プラセボ群 (n=171)	本剤群 (n=954)	プラセボ群 (n=554)
肝胆道系障害				
高ビリルビン血症	3 (1.1%)	0	6 (0.6%)	0
臨床検査				
血中クレアチニン増加	10 (3.6%)	5 (2.9%)	22 (2.3%)	14 (2.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (2.9%)	0	13 (1.4%)	1 (0.2%)
血中ビリルビン増加	5 (1.8%)	0	12 (1.3%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.4%)	0	7 (0.7%)	1 (0.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.7%)	0	5 (0.5%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)	3 (0.5%)
トランスアミナーゼ増加	0	0	1 (0.1%)	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋力低下	1 (0.4%)	1 (0.6%)	10 (1.0%)	5 (0.9%)
腎および尿路障害				
腎機能障害	1 (0.4%)	0	3 (0.3%)	0
腎不全	0	0	7 (0.7%)	5 (0.9%)

* : アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン

** : スタチンの副作用に基づいて事前に定義した有害事象

ARASENS 試験 (mCSPC)

● スタチン(BCRP 基質薬)*の併用中に発現した有害事象**

[因果関係を問わない事象(データカットオフ:2021年10月25日)]

MedDRA Ver.25.0 器官別大分類/基本語	BCRP 基質とされる スタチン*との併用例		全体集団	
	本剤群 (本剤+ADT+ ドセタキセル) (n=166)	プラセボ群 (プラセボ+ADT+ ドセタキセル) (n=152)	本剤群 (本剤+ADT+ ドセタキセル) (n=652)	プラセボ群 (プラセボ+ADT+ ドセタキセル) (n=650)
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (7.2%)	13 (8.6%)	103 (15.8%)	84 (12.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (7.2%)	14 (9.2%)	91 (14.0%)	68 (10.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (3.0%)	8 (5.3%)	45 (6.9%)	43 (6.6%)
血中クレアチニン増加	5 (3.0%)	6 (3.9%)	25 (3.8%)	28 (4.3%)
血中ビリルビン増加	4 (2.4%)	5 (3.3%)	32 (4.9%)	19 (2.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	3 (2.0%)	13 (2.0%)	19 (2.9%)
筋骨格系および結合組織障害				
筋力低下	14 (8.4%)	14 (9.2%)	52 (8.0%)	51 (7.8%)
腎および尿路障害				
腎機能障害	2 (1.2%)	3 (2.0%)	5 (0.8%)	6 (0.9%)
腎不全	1 (0.6%)	1 (0.7%)	7 (1.1%)	8 (1.2%)

* : アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン

** : スタチンの副作用に基づいて事前に定義した有害事象

患者選択

患者への説明

投与に際して

副作用と
その対策

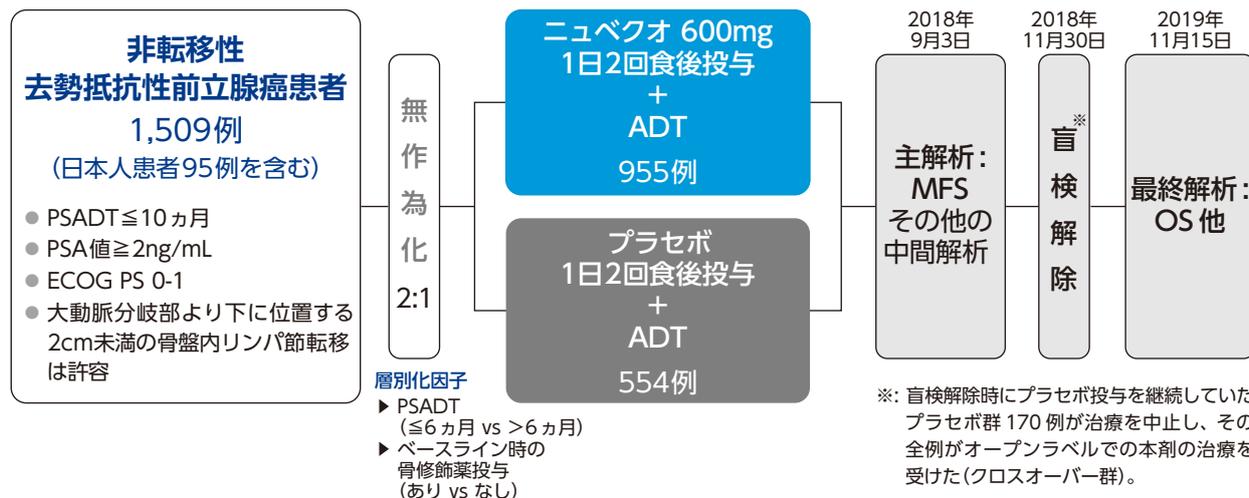
安全性情報

参考データ

国際共同第Ⅲ相試験 (ARAMIS) 臨床試験成績

試験デザイン

無作為化・二重盲検・プラセボ対照・第Ⅲ相試験



目的	ハイリスクの非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象として、無転移生存期間 (MFS) について本剤のプラセボに対する優越性を検討する。
対象	化学療法歴のないPSA倍加時間 (PSADT) が10ヵ月以下の非転移性 ^{注1} 去勢抵抗性前立腺癌患者
投与方法	本剤群又はプラセボ群に2:1の割合で無作為化し、アンドロゲン遮断療法 (ADT) 継続下で盲検にて投与した。 ● 本剤群 : 本剤600mgを1日2回食後に経口投与+ADT ● プラセボ群 : プラセボを1日2回食後に経口投与+ADT 遠隔転移が確認されるまで、又は忍容できない有害事象が認められるまで投与を継続した。
評価項目	[主要評価項目] 無転移生存期間 (MFS) ^{注2} (検証的な解析項目) [副次評価項目] 全生存期間 (OS)、疼痛増悪までの期間、化学療法の初回開始までの期間、症候性骨関連事象 (SSE) 発現までの期間 [その他の評価項目] 無増悪生存期間 (PFS)、PSA増悪までの期間、PSA奏効率、前立腺癌関連の侵襲的治療開始までの期間、抗腫瘍薬による後治療開始までの期間、QOL など [安全性の評価項目] 有害事象、バイタルサイン、心電図、理学的検査、臨床検査
解析計画	● MFSの解析は約385件のイベントが観察された時点で実施し、正式な中間解析は計画していなかった。 ● 主要評価項目・副次評価項目の群間比較は、層別化因子を用いた層別log-rank test (有意水準: 両側0.05) により解析した。また、Kaplan-Meier法を用いて中央値 (95%CIを含む) を推定し、ハザード比 (95%CIを含む) を層別Cox比例ハザードモデルにより算出した。 ● MFSとOSについては、患者背景別のサブグループ解析を行うことが事前規定されていた。 ● 副次評価項目は、MFS解析時に中間解析を行い、それ以降に最終解析を行うことが事前に規定された。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、rho-family spending function (rho=10) を用いた。有意水準は試験全体 (中間解析及び最終解析) で両側0.05と設定し、最終解析は両側0.0498と設定した。最終解析は、約240件の死亡が観察された時点で実施することが事前に計画されていた。 ● 副次評価項目は、逐次のゲートキーピング法を用いて解析した (順序: OS → 疼痛増悪までの期間 → 化学療法の初回開始までの期間 → SSE発現までの期間)。 ● 試験薬投与開始から試験薬投与終了後30日までに発現した有害事象を試験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) とした。

注1: 試験薬投与開始前42日以内に撮像した画像 (骨シンチグラフィ、CT/MRI) で検知可能な転移が存在する患者、又は転移の既往のある患者は除外された (ただし、大動脈分岐部下の短径2cm未満の骨盤内リンパ節転移は許容)。

注2: 無作為化時点から、転移が確認された日又は死亡日 (死因は問わず) のいずれか早い時点までの期間と定義した。中央判定による画像再評価においてベースライン時の遠隔転移が判明した89例については、無作為割付け時点でのイベントとした。

MFS: Metastasis-Free Survival PSADT: PSA Doubling Time SSE: Symptomatic Skeletal Event

バイエル薬品社内資料 [非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (試験17712)] 承認時評価資料
 バイエル薬品社内資料 [試験17712: 有効性評価項目] 承認時評価資料
 バイエル薬品社内資料 [非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (試験17712) (最終解析)] 承認時評価資料
 Fizazi K, et al.: N Engl J Med., 380; 1235-1246 (2019) 本研究はバイエル、共同開発したOrion Corporation Orion Pharma (Orion社) の資金により実施された。著者には、バイエル、Orion社から講演料・コンサルタント料等を受領した者、およびバイエルの社員2名、Orion社の社員2名が含まれる。
 Fizazi K, et al.: N Engl J Med., 383; 1040-1049 (2020) 本研究はバイエル、共同開発したOrion Corporation Orion Pharma (Orion社) の資金により実施された。著者には、バイエル、Orion社から講演料・コンサルタント料等を受領した者、およびバイエルの社員3名、Orion社の社員2名が含まれる。

患者背景

解析対象となった1,509例の患者背景は、以下のとおりです。
 なお、アジア太平洋地域の186例のうち、日本人は95例でした。

		本剤群 (n = 955)	プラセボ群 (n = 554)
年齢 中央値 [範囲]		74歳 [48~95]	74歳 [50~92]
地域	北米	108 (11%)	76 (14%)
	アジア太平洋	119 (12%)	67 (12%)
	その他*1	728 (76%)	411 (74%)
初回診断からの期間 中央値 [範囲]		86.2ヵ月 [2.6~337.5]	84.2ヵ月 [0.5~344.7]
診断時の Gleason スコア	<7	217 (22.7%)	142 (25.6%)
	≥7	711 (74.5%)	395 (71.3%)
	不明	27 (2.8%)	17 (3.1%)
診断時の原発巣の進行度 (T分類)	T1*	132 (13.8%)	67 (12.1%)
	T2*	294 (30.8%)	195 (35.2%)
	T3*	415 (43.5%)	216 (39.0%)
	T4	42 (4.4%)	26 (4.7%)
	TX	46 (4.8%)	35 (6.3%)
	不明	26 (2.7%)	15 (2.7%)
ベースライン時のリンパ節転移	あり	100 (10.5%)	66 (11.9%)
	なし	855 (89.5%)	488 (88.1%)
ベースライン時のPSA値 中央値 [範囲]		9.0ng/mL [0.3~858.3]	9.7ng/mL [1.5~885.2]
ベースライン時のPSADT	中央値 [範囲]	4.4ヵ月 [0.7~11.0]	4.7ヵ月 [0.7~13.2]
	≤6ヵ月	667 (70%)	371 (67%)
	>6ヵ月	288 (30%)	183 (33%)
血清テストステロン値 中央値 [範囲]*2		0.6nmol/L [0.2~25.9]	0.6nmol/L [0.2~7.3]
ECOG PS	0	650 (68%)	391 (71%)
	1	305 (32%)	163 (29%)
ベースライン時の骨修飾薬投与	あり	31 (3%)	32 (6%)
	なし	924 (97%)	522 (94%)
ホルモン療法の前治療数*3	1レジメン	177 (19%)	103 (19%)
	≥2レジメン	727 (76%)	420 (76%)
	該当なし*4	51 (5%)	31 (6%)

*1:主に欧州諸国が含まれる(欧州諸国以外の国の患者は15%)。

*2:スクリーニング時又はDay1に測定したテストステロン値を使用。すべての患者でテストステロン1.7nmol/L未満で選択基準を満たした。

*3:使用頻度が高いホルモン療法(全患者の10%以上が使用)は、リュープロレリン(52%)、ゴセレリン(32%)、triptorelin(29%・国内未承認)、ピカルタミド(66%)、フルタミド(13%)、cyproterone(11%・国内未承認)であった。

*4:両側精巣摘除術を受けた患者が含まれる。

※:T1、T2、T3の内訳は下記の通りであった。

[本剤群のT1] T1:19例(2.0%)、T1a:5例(0.5%)、T1b:9例(0.9%)、T1c:99例(10.4%)

[プラセボ群のT1] T1:13例(2.3%)、T1a:0例、T1b:1例(0.2%)、T1c:53例(9.6%)

[本剤群のT2] T2:110例(11.5%)、T2a:32例(3.4%)、T2b:55例(5.8%)、T2c:97例(10.2%)

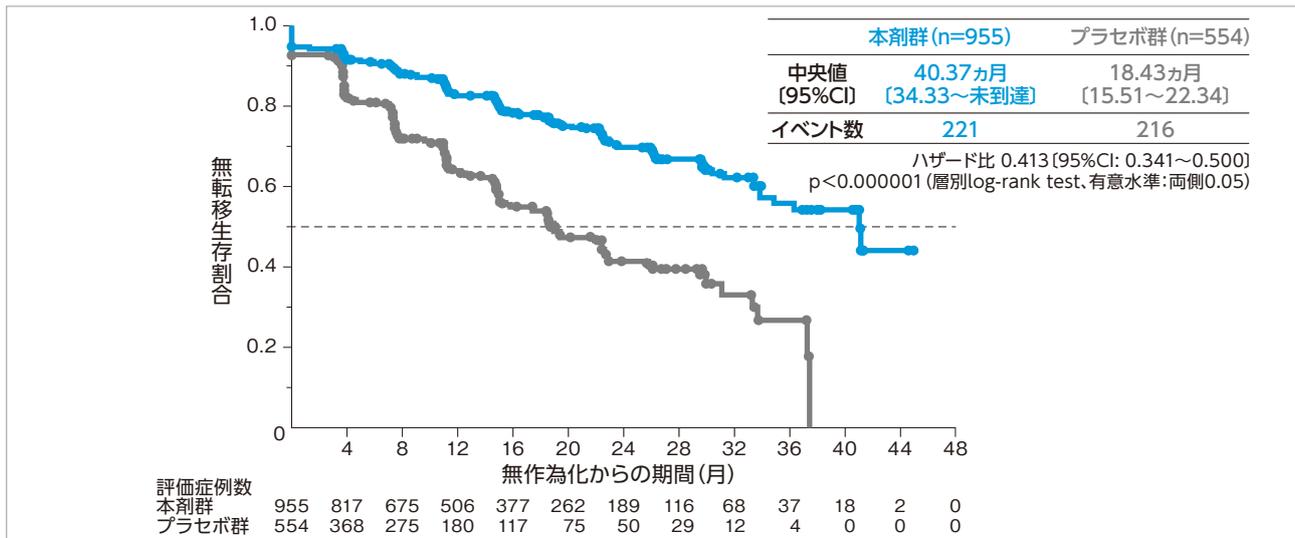
[プラセボ群のT2] T2:58例(10.5%)、T2a:27例(4.9%)、T2b:38例(6.9%)、T2c:72例(13.0%)

[本剤群のT3] T3:172例(18.0%)、T3a:113例(11.8%)、T3b:130例(13.6%)

[プラセボ群のT3] T3:87例(15.7%)、T3a:49例(8.8%)、T3b:80例(14.4%)

無転移生存期間 (MFS)* [主要評価項目: 主解析時、検証的解析結果]

本剤群のプラセボ群に対するハザード比は0.413 [95%信頼区間: 0.341~0.500]、 $p < 0.000001$ であり、MFSについて、優越性が検証されました。MFSの中央値は、本剤群で40.37ヵ月、プラセボ群で18.43ヵ月でした。



層別化因子: PSADT (≤ 6 ヵ月 vs > 6 ヵ月)、ベースライン時の骨修飾薬投与 (あり vs なし)

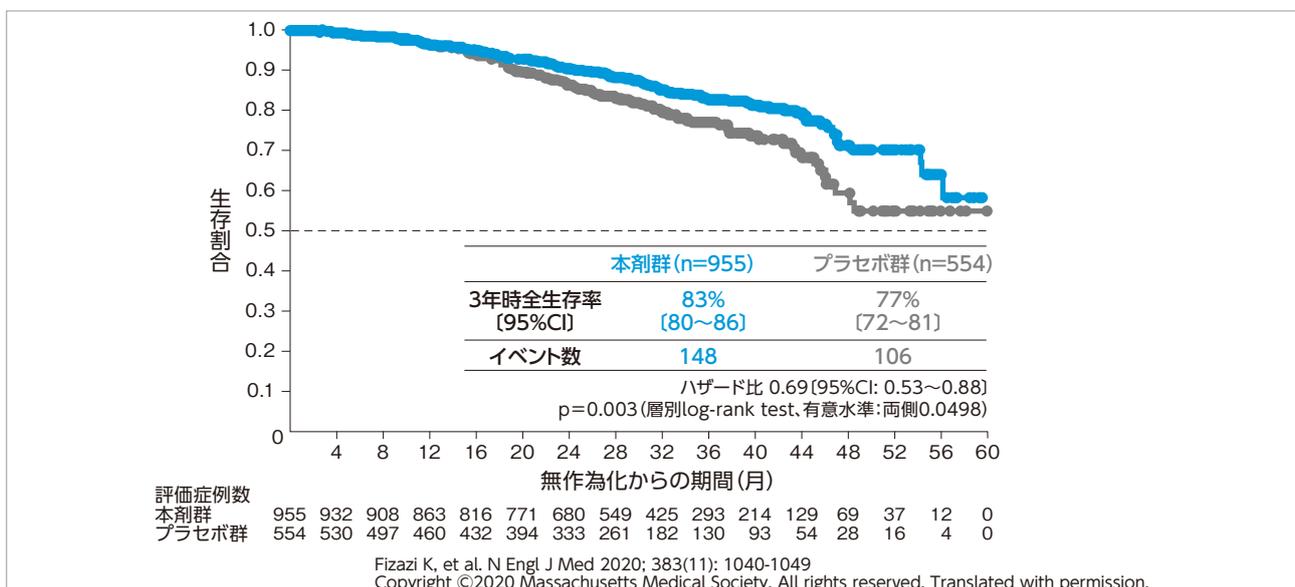
MFS: 無作為割付け時点から、転移が確認された日又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い方が認められるまでの期間と定義した。転移確認前で、腫瘍評価が2回以上連続で行われなかった後の死亡は打ち切りとした。

*: 中央判定による画像再評価においてベースライン時の遠隔転移が判明した89例 (本剤群50例、プラセボ群39例) については、無作為割付け時点でのイベントとした。

追跡期間中央値: 17.9ヵ月 (主解析時のデータカットオフ: 2018年9月3日)

全生存期間 (OS) [副次評価項目: 最終解析時]

最終解析において、本剤群のプラセボ群に対するハザード比は0.69 [95%CI: 0.53~0.88]、 $p = 0.003$ であり、本剤群で有意なOSの延長が認められました。OSの中央値は両群ともに未到達で、3年時点での全生存率は本剤群83%、プラセボ群77%でした。



Fizazi K, et al. N Engl J Med 2020; 383(11): 1040-1049
Copyright ©2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

層別化因子: PSADT (≤ 6 ヵ月 vs > 6 ヵ月)、ベースライン時の骨修飾薬投与 (あり vs なし)

OS: 無作為割付け日からあらゆる原因による死亡までの期間と定義した。

追跡期間中央値: 29.0ヵ月 (最終解析時のデータカットオフ: 2019年11月15日)

副次評価項目とその他の評価項目（最終解析時）

本剤群、プラセボ群における、副次評価項目とその他の評価項目の結果は、次のとおりでした。

		本剤群 (n = 955)		プラセボ群 (n = 554)		ハザード比	p値*1
		3年時成績	イベント数	3年時成績	イベント数		
副次 評価項目*2	OS	83% [80~86]	148	77% [72~81]	106	0.69 [0.53~0.88]	0.003
	疼痛増悪までの期間*4	53% [47~60]	251	32% [22~43]	178	0.65 [0.53~0.79]	<0.001
	化学療法の初回開始 までの期間	83% [80~86]	127	75% [69~80]	98	0.58 [0.44~0.76]	<0.001
	SSE発現までの期間	96% [95~98]	29	92% [89~96]	28	0.48 [0.29~0.82]	0.005
その他の 評価項目*2,3	前立腺癌関連の侵襲的 治療開始までの期間	94%	45	87%	53	0.42	—
	抗腫瘍薬による後治療 開始までの期間	88%	85	70%	105	0.36	—

[]: 95%CI
 *1: 層別 log-rank test (副次評価項目の有意水準: 両側0.0498) *2: 最終解析時 (データカットオフ: 2019年11月15日)
 *3: その他の評価項目の検定結果は参考値であるため、ハザード比のみを記載した。
 *4: 最終解析時に、主解析時のデータ (データカットオフ: 2018年9月3日) を用いて実施した。

層別化因子: PSADT (≤6ヵ月 vs >6ヵ月)、ベースライン時の骨修飾薬投与 (あり vs なし)

追跡期間中央値: 29.0ヵ月 (最終解析時のデータカットオフ: 2019年11月15日)

国際共同第Ⅲ相試験 (ARAMIS) における 患者登録基準 (抜粋)

選択基準

以下の基準をすべて満たす患者を組み入れた。

- 文書による同意を得た患者
- 組織診又は細胞診により神経内分泌分化又は小細胞の特徴が認められない前立腺の腺癌と確定診断された患者
- 去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) 患者 [CRPCは、アンドロゲン遮断療法 (ADT) 施行中に1週間以上間隔を空けたPSA測定で、最低値が確認された後、3回の上昇が認められることと定義する]。抗アンドロゲン剤の使用歴がある患者の場合は、抗アンドロゲン剤の中止から4週間以上が経過した最新のPSAを測定しなければならない
- LHRHアゴニスト若しくはアンタゴニスト療法の施行期間中、又は両側精巣摘除術後の血清テストステロン値が去勢レベル [1.7nmol/L (50ng/dL) 未満] である患者。両側精巣摘除術を受けていない患者は、試験期間中、LHRHアゴニスト若しくはアンタゴニスト療法を継続しなければならない
- PSADTが10ヵ月以下かつスクリーニング時のPSAが2ng/mL以上である患者
- ECOG PSが0～1の患者
- 以下の臨床検査値の基準を満たす患者
 - ▶ ヘモグロビン \geq 9.0g/dL
 - ▶ 好中球数 \geq 1,500/ μ L
 - ▶ 血小板数 \geq 100,000/ μ L
 - ▶ ALT及びAST \leq 基準値上限 (ULN) \times 2.5倍
 - ▶ 総ビリルビン \leq ULN \times 1.5倍 (Gilbert病の診断がある患者を除く)
 - ▶ クレアチニン \leq ULN \times 2.0倍

除外基準

以下のいずれかの基準に該当する患者は不適格とした。

- 転移の既往(時期は不問とする)又は試験薬投与開始前42日以内に撮像した画像で盲検下の中央判定により検知可能な転移が存在する患者。大動脈分岐部下の短径2cm未満の骨盤リンパ節の存在は可とする
- 前立腺癌に起因する中等度／重度の尿路閉塞症又は水腎症など、医学的処置を要する症候性の局所的病態を有する患者
- 無作為割付け前に、前治療及び前処置による急性毒性がグレード1以下又はベースラインにまで回復していない患者
- 以下の前治療歴がある患者
 - ▶ 第二世代AR阻害薬(エンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミド、その他の治験中のAR阻害薬等)
 - ▶ CYP17阻害薬(アビラテロン酢酸エステル等)
 - ▶ 28日間を超えるケトコナゾールの経口投与
- 無作為割付け前28日以内にエストロゲン又は5- α 還元酵素阻害薬(フィナステリド、デュタステリド)を使用した患者及びスクリーニング前28日以内にAR阻害薬(ビカルタミド、フルタミド、nilutamide、cyproterone acetate)を使用した患者
- 前立腺癌に対する化学療法又は免疫療法の施行歴がある患者。無作為割付けの2年より前に完了した術前／術後補助療法は除く
- 無作為割付け前28日以内にprednisone換算10mg/日以上のコルチコステロイドの全身投与を受けた患者
- 無作為割付け前12週以内に放射線療法[外部照射(EBRT)、小線源療法、放射性医薬品]を受けた患者
- 無作為割付け前12週以内に、骨関連事象の予防を目的として破骨細胞標的薬(ビスホスホネート又はデノスマブ)の投与を受けた患者。骨粗鬆症に適応される用量及びスケジュールで骨量減少の予防を目的として破骨細胞標的薬の投与を受けている患者は、同じ用量及びスケジュールで投与を継続できる
- 無作為割付け前28日以内に大きな手術を受けた患者
- 無作為割付け前6ヵ月以内に、脳卒中、心筋梗塞、重度／不安定狭心症、冠動脈／末梢動脈バイパスグラフト術、NYHAの心機能分類でⅢ度又はⅣ度のうっ血性心不全の既往歴がある患者
- コントロール不良の高血圧(スクリーニング時の収縮期血圧が160mmHg以上又は拡張期血圧が100mmHg以上)を有する患者
- 悪性腫瘍の既往歴がある患者。適切に治療された皮膚の基底細胞癌若しくは扁平上皮癌、又は結合組織層を越えて浸潤していない表在性膀胱癌(すなわち、pTis、pTa及びpT1)は可とする。また、それ以外の癌で、5年以上前に治療が完了し、それ以降、患者が無病状態を維持している場合も可とする
- 胃腸障害を有する患者又は試験薬の吸収を著しく障害することが予想される処置を受けた患者
- 活動性のウイルス性肝炎、活動性のヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症又は慢性肝疾患を有する患者
- 無作為割付け前28日以内に他の試験薬の投与を受けた患者
- 治験手順の遵守が困難であると治験担当医師が判断する状態を有する患者

国際共同第Ⅲ相試験 (ARAMIS) における検査スケジュール (抜粋)

検査項目	スクリーニング期間	二重盲検期間*				オープンラベル期間
	無作為割付け前 28日以内	投与開始日 (1日目)	15日目 (±3日)	29日目 (±5日)	16週時 (±7日間) 及び その後16週ごと (±7日間)	盲検解除時 及び その後16週ごと (±7日間)
骨シンチグラフィ ^a	○ ^g				○	○
CT/MRI (胸部、腹部、骨盤部)	○ ^g				○	○
PSA	○	○			○	○
テストステロン	○	○			○	
身体的診察 体重	○	○		○	○	○ ^h
バイタルサイン ^b (血圧・心拍数)	○	○	○	○	○	○ ^h
12誘導心電図 ^c	○	○	○	○	○	○ ^{h,i}
血液学的検査 ^d	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査 ^e	○	○	○	○	○	○
尿検査 ^f	○	○	○	○	○	○

* : 二重盲検期間は、MFS解析のイベント数(目標約385件)に達するまで継続された

a : 骨シンチグラフィ上の新規病変は、CT/MRI又はX線検査により確認する。確認の検査にて陰性の場合(進捗が確認されなかった場合)、被験者は、試験薬の投与を継続する

b : 10分以上安静にした後、仰臥位での血圧及び心拍数(心電図により記録されない場合)

c : 10分以上安静にした後、仰臥位での心拍数を含む3回の12誘導心電図をスクリーニング時及び投与開始日(1日目)に実施。投与開始日以降の来院時には、12誘導心電図を各1回実施

d : 血液学的検査:ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、分画数(リンパ球、単球、好酸球、好中球、好塩基球)、平均赤血球ヘモグロビン(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、血小板

e : 血液生化学的検査:アルブミン、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、カルシウム、血中尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、乳酸脱水素酵素、カリウム、ナトリウム、テストステロン、PSA、クロモグラニンA(投与開始日のみ)

f : 尿検査:糖、蛋白、赤血球、白血球

g : 骨シンチグラフィ及びCT/MRIの画像は、試験薬投与開始前42日以内に実施されたものであれば使用可能

h : 本剤群のみ

i : 盲検解除時のみ

患者選択

患者への説明

投与に際して

副作用と
その対策

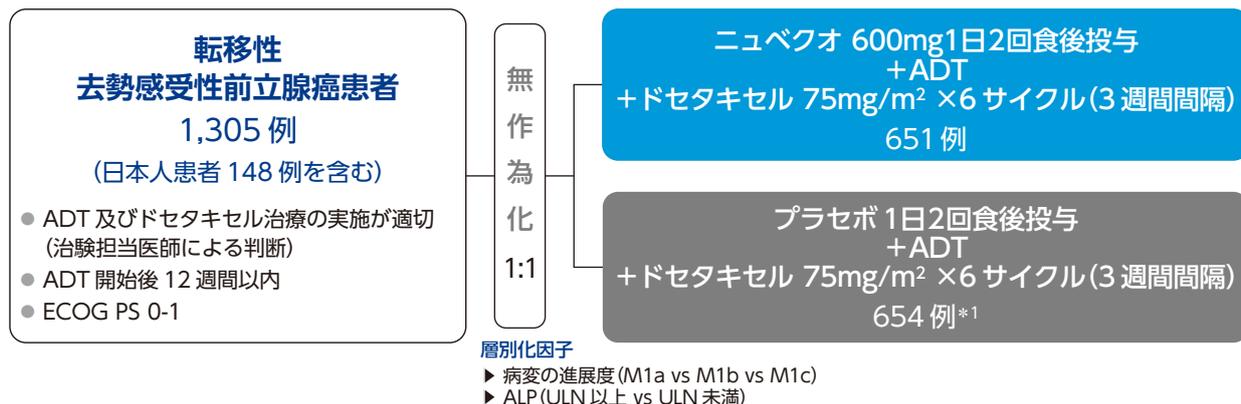
安全性情報

参考データ

国際共同第Ⅲ相試験 (ARASENS) 臨床試験成績

試験デザイン

無作為化・二重盲検・プラセボ対照・第Ⅲ相試験



目的	標準的アンドロゲン遮断療法 (ADT) とドセタキセルの併用に本剤又はプラセボを上乗せした際の本剤の全生存期間 (OS) の優越性を検討する。
対象	ADT 開始後 12 週間以内の転移性*2 去勢感受性前立腺癌患者
投与方法	本剤群又はプラセボ群に 1:1 の割合で無作為化し、ADT とドセタキセル (6 サイクル) 併用下で盲検にて投与した。 ●本剤群 : 本剤 600mg を 1 日 2 回食後に経口投与 + ADT*3 + ドセタキセル 75mg/m ² を 3 週間間隔で 6 サイクル静脈内投与*4 ●プラセボ群 : プラセボを 1 日 2 回食後に経口投与 + ADT*3 + ドセタキセル 75mg/m ² を 3 週間間隔で 6 サイクル静脈内投与*4 症候性の疾患進行、抗腫瘍療法の変更、忍容できない毒性、被験者の同意撤回、治験担当医師から指名を受けた者の判断による試験の中止、死亡又は不遵守のいずれかの時点で該当するまで投与を継続した。
評価項目	[主要評価項目] 全生存期間 (OS) (検証的な解析項目) [副次評価項目] 去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) となるまでの期間、疼痛増悪までの期間、症候性骨関連事象無発症生存期間 (SSE-FS)、症候性骨関連事象 (SSE) の初回発現までの期間、後治療開始までの期間、疾患の身体症状の悪化までの期間、7 日間以上連続するオピオイド使用の開始までの期間 [その他の評価項目] PSA 奏効率、PSA 増悪までの期間、健康関連 QOL、薬物動態 など [安全性の評価項目] 有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、理学的検査、臨床検査
解析計画	● OS の解析は約 509 件のイベントが観察された時点で実施し、患者背景別のサブグループ解析を行うことが事前規定されていた。 ● 主要評価項目・副次評価項目の群間比較は、層別化因子を用いた層別 log-rank test (有意水準: 片側 0.025) により解析した。また、Kaplan-Meier 法を用いて中央値 (95%CI を含む) を推定し、ハザード比 (95%CI を含む) を層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出した。 ● 副次評価項目は、逐次的ゲートキーピング法を用いて解析した (順序: CRPC となるまでの期間→疼痛増悪までの期間→SSE-FS→SSE の初回発現までの期間→後治療開始までの期間→疾患の身体症状の悪化までの期間→7 日間以上連続するオピオイド使用の開始までの期間)。 ● 全ての安全性の評価項目は記述的に要約した。

* 1: プラセボ群に無作為割付けされた 654 例のうち 3 例は、投与を受けなかった。
* 2: 骨シンチグラフィ陽性、若しくは、軟部組織転移又は内臓転移については腹部/骨盤/胸部造影 CT 又は MRI 検査により放射線学的に転移が確定された患者を適格とした。所属リンパ節以外のリンパ節転移 (M1a)、及び/又は骨転移 (M1b)、及び/又は骨転移の有無を問わず他の部位に遠隔転移 (M1c) を認める患者のみを適格とした [所属リンパ節転移のみ (N1、大動脈分岐部の下部) の患者は除外]。
* 3: 第一世代抗アンドロゲン剤の併用/非併用を問わず ADT (LHRH アゴニスト/アンタゴニスト又は精巣摘除術) を無作為割付け前 12 週間以内に開始していること。LHRH アゴニスト投与患者では、第一世代抗アンドロゲン剤を無作為割付け前 4 週間以上併用することが推奨された。ただし、第一世代抗アンドロゲン剤は無作為割付け時には中止していること。
* 4: ドセタキセルは試験薬投与開始後 6 週間以内に開始し、治験担当医師の判断で prednisone (国内未承認) /プレドニゾンと併用投与可とした。SSE-FS: Symptomatic Skeletal Event-Free Survival ULN: Upper Limit of Normal

バイエル薬品社内資料 [転移性去勢感受性前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (試験 17777)] (承認時評価資料)
バイエル薬品社内資料 [試験 17777: 有効性評価項目] (承認時評価資料)
バイエル薬品社内資料 [試験 17777: 安全性評価項目] (承認時評価資料)
Smith MR, et al.: N Engl J Med., 386; 1132-1142 (2022) 本研究はバイエル、共同開発した Orion Corporation Orion Pharma (Orion 社) の資金により実施された。著者には、バイエル、Orion 社から講演料・コンサルタント料を受領した者、およびバイエルの社員 3 名、Orion 社の社員 1 名が含まれる。

患者背景

解析対象となった1,305例の患者背景は、以下のとおりです。

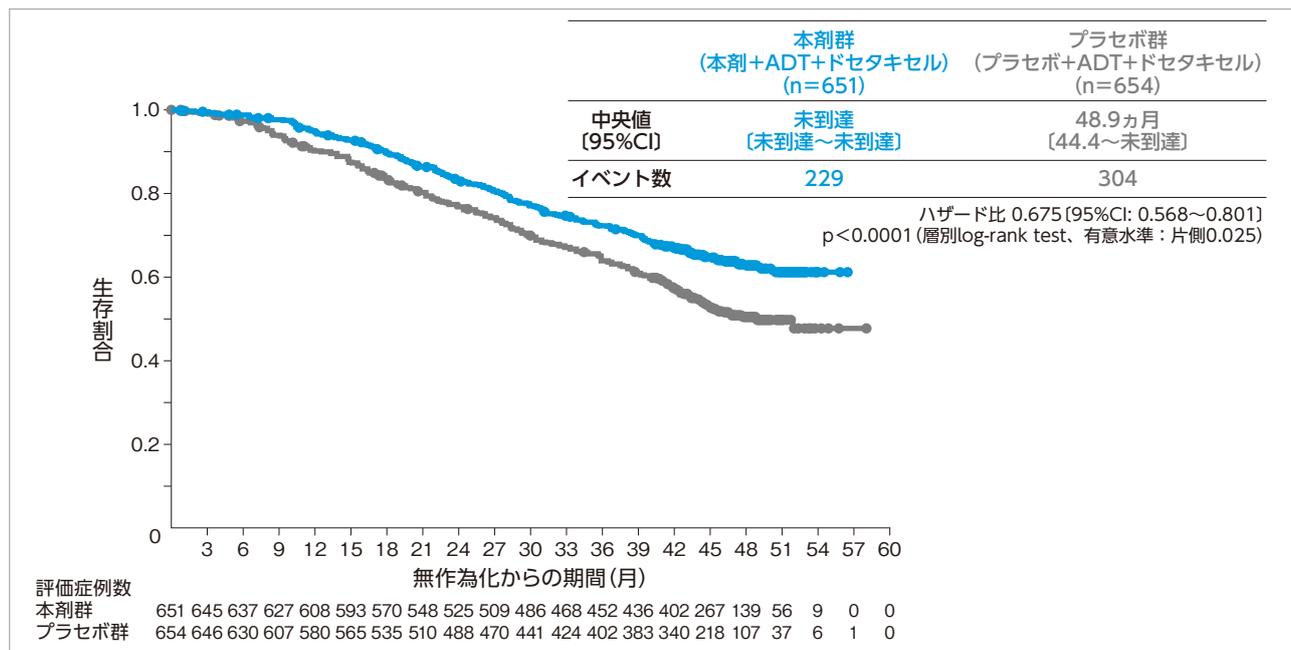
なお、アジア人の475例のうち、日本人は148例でした。

	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (n = 651)	プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n = 654)
年齢 中央値 [範囲]	67.0歳 [41~89]	67.0歳 [42~86]
年齢群	< 65歳	243 (37.3%)
	65~74歳	303 (46.5%)
	75~84歳	102 (15.7%)
	≥ 85歳	3 (0.5%)
地域	北米	125 (19.2%)
	アジア・太平洋	229 (35.2%)
	その他	297 (45.6%)
人種	白人	345 (53.0%)
	黒人/アフリカ系アメリカ人	26 (4.0%)
	アジア人	230 (35.3%)
	その他/報告なし	50 (7.7%)
ECOG PS	0	466 (71.6%)
	1	185 (28.4%)
	不明	0
初回診断時の Gleasonスコア	< 8	122 (18.7%)
	≥ 8	505 (77.6%)
	不明	24 (3.7%)
初回診断時の転移	あり	558 (85.7%)
	なし	86 (13.2%)
	不明	7 (1.1%)
ベースライン時の 病変の進展度	M1a (非所属リンパ節転移のみ)	23 (3.5%)
	M1b (骨転移±リンパ節転移)	517 (79.4%)
	M1c (内臓転移±リンパ節転移又は骨転移)	111 (17.1%)
ベースライン時のPSA値 中央値 [範囲]	30.30ng/mL [0.0~9219.0]	24.20ng/mL [0.0~11947.0]
ベースライン時のALP値*1 中央値 [範囲]	148.5U/L [40~4885]*2	140.0U/L [36~7680]*3
ベースライン時の ALP値	< ULN	290 (44.5%)
	≥ ULN	361 (55.5%)

*1: IFCC法で測定した。 *2: n = 652 *3: n = 650

全生存期間 (OS) (主要評価項目、検証的解析結果)

本剤群のプラセボ群に対するハザード比は0.675 [95%信頼区間: 0.568~0.801]、 $p < 0.0001$ であり、OSについて、優越性が検証されました。OSの中央値は、本剤群で未到達、プラセボ群で48.9ヵ月でした。48ヵ月時点での生存率は、本剤群で62.7%、プラセボ群で50.4%でした。



層別化因子: 病変の進展度 (M1a vs M1b vs M1c)、ALP (ULN 以上 vs ULN 未満)

追跡期間中央値: 本剤群 43.7ヵ月、プラセボ群 42.4ヵ月 (データカットオフ: 2021年10月25日)

副次評価項目とその他の評価項目

本剤群、プラセボ群における副次評価項目とその他の評価項目の結果は次のとおりでした。

副次評価項目	本剤群 (本剤 + ADT + ドセタキセル) (n = 651)		プラセボ群 (プラセボ + ADT + ドセタキセル) (n = 654)		ハザード比 [95%CI]	p値*1
	中央値 [95%CI]	イベント数	中央値 [95%CI]	イベント数		
CRPCとなるまでの期間	未到達 [未到達~未到達]	225	19.1ヵ月 [16.5~21.8]	391	0.357 [0.302~0.421]	<0.0001
疼痛増悪までの期間	未到達 [30.5~未到達]	222	27.5ヵ月 [22.0~36.1]	248	0.792 [0.660~0.950]	0.0058
SSE-FS	51.2ヵ月 [47.2~未到達]	257	39.7ヵ月 [36.0~42.3]	329	0.609 [0.516~0.718]	<0.0001
SSEの初回発現までの期間	未到達 [未到達~未到達]	95	未到達 [未到達~未到達]	108	0.712 [0.539~0.940]	0.0081
後治療開始までの期間	未到達 [未到達~未到達]	219	25.3ヵ月 [23.1~28.8]	395	0.388 [0.328~0.458]	<0.0001
疾患の身体症状の悪化までの期間	19.3ヵ月 [13.8~24.8]	351	19.4ヵ月 [15.4~27.6]	308	1.043 [0.894~1.217]	0.7073
7日間以上連続するオピオイド使用の開始までの期間*2	未到達 [未到達~未到達]	92	未到達 [未到達~未到達]	117	0.688	—
その他の評価項目*3 PSA増悪までの期間	未到達 [未到達~未到達]	136	22.4ヵ月 [22.1~27.6]	310	0.255	—

* 1: 層別log-rank test (副次評価項目の有意水準: 片側0.025)

* 2: 副次評価項目の解析には、逐次的ゲートキーピング法が用いられた。今回の解析では、疾患の身体症状の悪化までの期間が事前に規定した有意水準 (片側0.025) を満たさなかったため、7日間以上連続するオピオイド使用の開始までの期間の検定は行わず、ハザード比のみを記載した。

* 3: その他の評価項目の検定結果は参考値であるため、ハザード比のみを記載した。

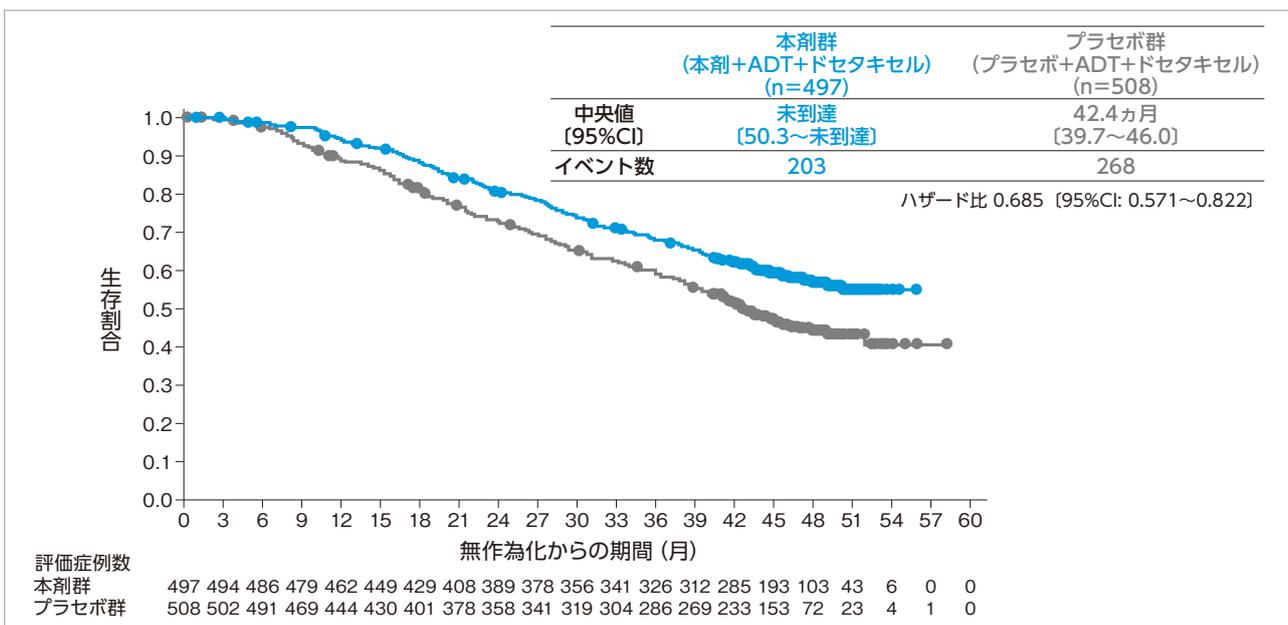
層別化因子: 病変の進展度 (M1a vs M1b vs M1c)、ALP (ULN 以上 vs ULN 未満)

追跡期間中央値: 本剤群 43.7ヵ月、プラセボ群 42.4ヵ月 (データカットオフ: 2021年10月25日)

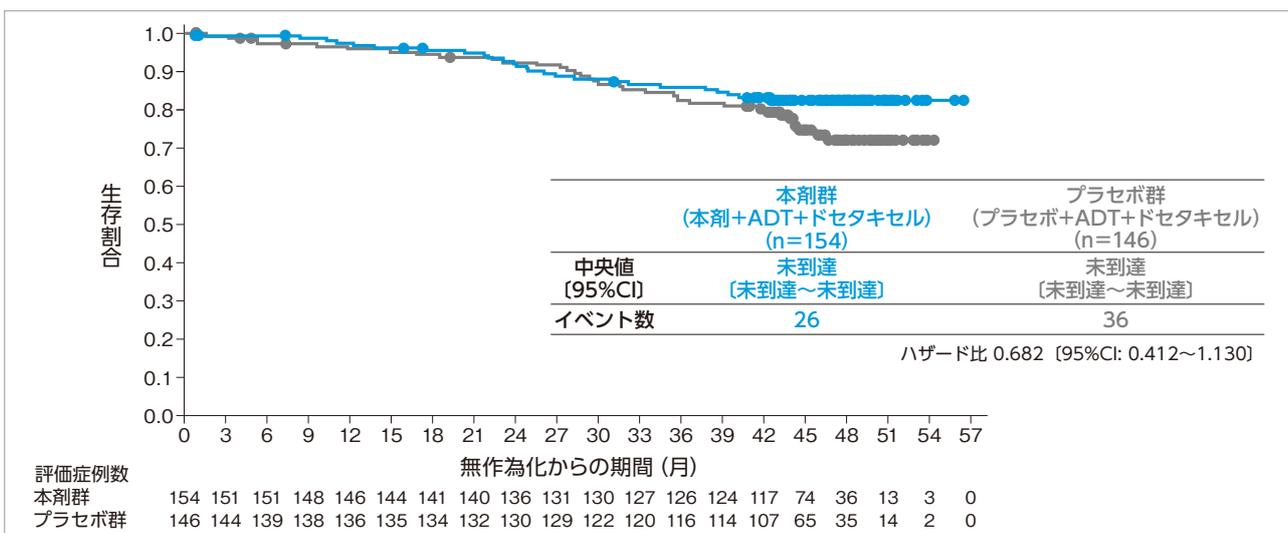
※本結果は事前規定されていなかった事後解析であるが、当局の指示のもと、適正使用のために掲載している。

CHAARTED 試験の基準に基づく腫瘍量別 OS のサブグループ解析 (事後解析※)

CHAARTED 試験の基準に基づく高腫瘍量患者集団において、本剤群のプラセボ群に対する OS のハザード比は 0.685 [95%信頼区間: 0.571 ~ 0.822] でした。3年時点での生存率は、本剤群で 68.1%、プラセボ群で 58.6% でした。



CHAARTED 試験の基準に基づく低腫瘍量患者集団において、本剤群のプラセボ群に対する OS のハザード比は 0.682 [95%信頼区間: 0.412 ~ 1.130] でした。3年時点での生存率は、本剤群で 85.9%、プラセボ群で 82.3% でした。



<CHAARTED 試験における腫瘍量の基準>
骨転移病変を 4ヵ所以上 (うち、少なくとも 1ヵ所は椎体・骨盤外の骨転移病変) 又は内臓転移を有する場合に高腫瘍量と定義した。これに該当しない場合、低腫瘍量に分類した。(Sweeney CJ, et al. N Engl J Med. 2015; 373: 737-46.)

患者選択
患者への説明
投与に際して
副作用と
その対策
安全性情報
参考データ

国際共同第Ⅲ相試験(ARASENS)における患者登録基準(抜粋)

選択基準

以下の基準を満たす患者を組み入れた。

- 文書による同意を得た患者
- 組織学的又は細胞学的に前立腺の腺癌と確定診断された患者
- 骨シンチグラフィー陽性、若しくは、軟部組織転移又は内臓転移については腹部/骨盤/胸部造影コンピュータ断層撮影法(CT)又は磁気共鳴画像法(MRI)検査により記録され、治験担当医師による評価、及び中央検査機関により放射線学的に転移が確定されている患者。転移は、骨シンチグラフィーによる悪性病変、又は固形がんの治療効果判定のためのガイドライン(RECIST) 1.1に準じた大動脈分岐部上部の測定可能なリンパ節又は軟部組織/内臓の病変と定義した。リンパ節は短径15mm以上を測定可能とし、軟部組織/内臓の病変は長径10mm以上を測定可能とする
所属リンパ節転移のみ(N1、大動脈分岐部の下部)の患者は、本治験に適格としない。所属リンパ節以外の転移(M1a)、及び/又は骨転移(M1b)、及び/又は骨転移の有無を問わず他の部位に遠隔転移(M1c)を認める患者のみを適格とする
- ADT及びドセタキセル療法の実施が適切であると治験担当医師により判断される患者
- 第一世代抗アンドロゲン薬の併用/非併用を問わずADT(LHRHアゴニスト/アンタゴニスト又は精巣摘除術)を無作為割付け前12週間以内に開始している患者。LHRHアゴニスト投与患者では、第一世代抗アンドロゲン薬を無作為割付け前4週間以上併用していることが推奨される。ただし、第一世代抗アンドロゲン薬は無作為割付け時には中止していること
- ECOG PSが0~1の患者
- 以下の臨床検査値の基準を満たす患者
 - ▶ ヘモグロビン \geq 9.0g/dL
 - ▶ 好中球数 \geq 1,500/ μ L
 - ▶ 血小板数 \geq 100,000/ μ L
 - ▶ ALT及びAST \leq 基準値上限(ULN) \times 1.5倍
 - ▶ 総ビリルビン \leq ULN
 - ▶ クレアチニン \leq ULN \times 2.0倍

除外基準

以下のいずれかの基準に該当する患者は不適格とした。

- 以下の前治療歴がある患者
 - ▶ 無作為割付けの12週間以上前よりLHRHアゴニスト/アンタゴニスト
 - ▶ 第二世代AR阻害薬(エンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミド、その他の治験中のAR阻害薬等)
 - ▶ 前立腺癌の抗悪性腫瘍薬としてアビラテロン酢酸エステル又はCYP17阻害薬(ケトコナゾール等)
 - ▶ 前立腺癌に対する無作為割付け前の化学療法又は免疫療法
- 無作為割付け前2週間以内に放射線療法を受けた患者[体外照射療法(EBRT)、密封小線源治療又は放射性医薬品]
- ダロルタミド、ダロルタミドと同種の薬剤又はその製剤に含まれる成分に対する過敏症の既往がある患者
- CT及びMRIのいずれの造影剤も禁忌である患者
- 無作為割付け前6ヵ月以内に、脳卒中、心筋梗塞、重症/不安定狭心症、冠動脈/末梢動脈バイパスグラフト術、うっ血性心不全[ニューヨーク心臓協会(NYHA)心機能分類でⅢ又はⅣ度]の既往歴がある患者
- 医学的管理をしているにもかかわらず安静時収縮期血圧が160mmHg以上又は拡張期血圧が100mmHg以上であるコントロール不良の高血圧を有する患者
- 悪性腫瘍の既往歴がある患者。適切に治療された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌、又は結合組織層を超えて浸潤していない表在性膀胱癌(すなわち、pTis、pTa及びpT1)は可とする。また、それ以外のがんで、無作為割付け5年以上前に治療が完了し、それ以降無病状態を維持している患者も可とする
- 試験薬の吸収が顕著に困難と予想される胃腸障害又は処置を行った患者
- 活動性ウイルス性肝炎、ウイルス量が検出可能なヒト免疫不全ウイルス、又は治療を要する慢性肝疾患を有する患者
- 試験薬を用いた他の臨床試験に現在参加している、若しくは過去(試験薬投与開始前28日以内又は前試験の試験薬の半減期の5倍以内のいずれか長い方)に参加した患者
- 被験者の安全性を損なう、治験実施計画書の遵守が困難である、又は本治験参加又は結果の評価に支障を及ぼす可能性のあるその他の重篤又は不安定な疾患、又は医学的、社会的又は心理的状态を伴う患者
- 試験薬の服用(経口)が困難な患者
- 治験実施医療機関と密接な関係にある患者[治験担当医師の近親者、依存関係があるもの(治験実施医療機関の従業員又は学生)など]
- 過去に本治験において試験薬が割付けられた患者

国際共同第Ⅲ相試験(ARASENS)における検査スケジュール(抜粋)

検査項目	スクリーニング期間		二重盲検期間	
	無作為割付け前 28日以内	無作為割付け前 7日以内	1日目 (+3日)	12週時 (±7日間) 及び その後12週ごと (±7日間)
骨シンチグラフィ	○ ^a			ドセタキセル治療の終了時(ドセタキセルの最後のサイクルから30日以内)に実施し、その後は毎年実施
CT/MRI (胸部、腹部、骨盤部)	○ ^a			PSA増悪、症候性疾患の進行、又は抗腫瘍療法の変更の場合、又は試験担当医師の判断で適切であると見なされた場合に任意で実施
PSA	○			○
テストステロン	○			○
身体的診察 体重	○		○	
バイタルサイン (血圧・心拍数)		○	○ ^b	○
12誘導心電図		○	○ ^b	○
臨床検査 ^c		○		○ ^d

a : 骨シンチグラフィ及びCT/MRIの画像は、試験薬投与開始前42日以内に実施されたものであれば使用可能

b : スクリーニング期間に実施できなかった場合

c : 血液学的検査:ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、分画数(リンパ球、単球、好酸球、好中球、好塩基球)、平均赤血球ヘモグロビン(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、血小板

血液生化学的検査:アルブミン、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、カルシウム、血中尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総蛋白、乳酸脱水素酵素、カリウム、ナトリウム、テストステロン、PSA、クロモグラニンA(スクリーニング期間のみ)、PT-INR(ビタミンK拮抗薬を服用している患者)

尿検査:糖、蛋白、赤血球、白血球

d : ドセタキセル投与サイクル前に総ビリルビン、AST及びALTを毎回測定することとなっていた

好中球減少症は重度化し感染に至る可能性があるため、ドセタキセルを投与したすべての被験者について血球数測定を頻回に行い、観察することとなっていた

患者選択

患者への説明

投与に際して

副作用と
その対策

安全性情報

参考データ

- 最新の電子添文は以下の掲載場所からご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

ニューベクオ錠 電子添文



(01)14987341113343

- 「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。

https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

監修

横浜市立大学附属市民総合医療センター 泌尿器・腎移植科 教授

上村 博司 先生

慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室 教授

大家 基嗣 先生

群馬大学大学院医学系研究科 泌尿器科学 教授

鈴木 和浩 先生

東邦大学医療センター佐倉病院 泌尿器科 教授

鈴木 啓悦 先生

(五十音順)

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

ニューベクオ錠 電子添文



(01)14987341113343

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。

https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

弊社製品情報サイト(<https://www.nubeqa.jp/>)をご参照ください



Bayer

製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://pharma.bayer.jp>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)

