

## 2020 年度 薬物治療塾 D コース前期 第 4・5 回目勉強会要旨

開催日時:2021 年 2 月 28 日(日)、3 月 21 日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:ニューベクオ®錠(ダロルタミド)

参照資料: ①IF (2020 年 11 月作成 第 5 版) ②審査報告書(令和元年 11 月 14 日)③申請資料概要

論文名: Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer, N Engl J Med 2019;380:1235-46.

検討理由:

- ・本薬の使用が適する患者層を把握し、既存薬(エンザルタミド、アパルタミド)との使い分けを確認したい。
- ・経口抗がん剤であり、外来でも使用する頻度が高いと考えられるため。
- ・遠隔転移のない去勢抵抗性前立腺癌における本薬の有効性評価の指標は適切か、審査でどのように有効性を評価しているか、確認する。
- ・既存薬より安全性に優れているか、安全性評価はどのように行われているか、確認する。

## PK 特徴づけシート

薬物名(一般名):ダロルタミド

製品名(医薬品名): ニュベクオ錠

参照資料: ①IF (2020 年 11 月作成 第 5 版) ②審査報告書(令和元年 11 月 14 日)③申請資料概要

- ダロルタミドは 2 種類のジアステレオマーである SR 体及び SS 体の等量混合物であり、SR 体及び SS 体は in vivo において主要代謝物ケト-ダロルタミド(M-1)を介して相互変換するが、SS 体への変換が優先的に生じる。In vitro において、これらの 3 つの化合物は同様の薬理活性を示す。(申請資料概要 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 p6)
- [<sup>14</sup>C]ダロルタミド 100 μg を 15 分かけて静脈内投与したとき、SS 体に対する SR 体の曝露量(AUC)比(SR 体:SS 体)は約 1:3 であった。(申請資料概要 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 p21)

<参考>

②p5 3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 AR に対する結合性

ラット AR に対する本薬、本薬のジアステレオマーである SR 体及び SS 体、本薬の代謝物である M-1(ケトン体)並びにビカルタミドの結合性が、<sup>3</sup>H 標識した合成アンドロゲンであるミボレロンを用いた競合的結合試験法により検討された。その結果、本薬、SR 体、SS 体、M-1 及びビカルタミドの Ki 値(n=1)は、それぞれ 9.1、9.3、18.6、7.5 及び 12.1 nmol/L であった。

3.1.2 AR の活性化に対する阻害作用

ヒト AR 及びアンドロゲン応答性ルシフェラーゼを発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、AR の活性化に対する本薬、SR 体、SS 体、M-1 体及びビカルタミドの阻害作用がルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、テストステロン存在下における、本薬、SR 体、SS 体、M-1 体及びビカルタミドの IC50 値(n=3~7)は、それぞれ 65、38、51、25 及び 150 nmol/L であった。

【PK パラメータ】

- ・ 健康人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- ・ 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m<sup>2</sup>を標準的値として、/kg、/m<sup>2</sup>のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

<(S,R)-ダロルタミド>

パラメータ	値	情報源
F	—	情報なし
Ae(%)	(3.8)	③ 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 p22 表 2.7.1.2-8 CLR=8.49mL/min Ae=8.49/222*100=3.8%
CLtot(mL/min)	222	③ 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 p22 表 2.7.1.2-7
Vd(L)	76.5	③ 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 p22 表 2.7.1.2-7
fuP	0.08	②p12 4.2.2 血漿タンパク結合 ヒトの血漿とSR体(1,000~10,000ng/mL)を37°Cで2時間インキュベートし、平衡透析法により、SR体の血漿タンパク結合が検討された。 fuP=7.5~8.8%
B/P	—	<参考> ②p12 血球移行性 ヒトの血液と本薬(ダロルタミド:20~1000ng/mL)を37°Cで1時間インキュベートし、血球移行性が血液/血漿中放射能濃度比により検討された。検討された濃度範囲で0.730~0.823であった。

<(S,S)-ダロルタミド>

パラメータ	値	情報源
F	—	情報なし
Ae(%)	(7.8)	③ 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 p22 表 2.7.1.2-8 CLR=8.49mL/min Ae=5.99/77.1*100=7.8
CLtot(mL/min)	77.1	③ 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 p22 表 2.7.1.2-7
Vd(L)	94.8	③ 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 p22 表 2.7.1.2-7
fuP	0.08	②p12 4.2.2 血漿タンパク結合 ヒトの血漿とSS体(1,000~10,000ng/mL)を37°Cで2時間インキュベートし、平衡透析法により、SS体の血漿タンパク結合が検討された。 fuP=7.0~8.8%。
B/P	—	<参考> ②p12 血球移行性 ヒトの血液と本薬(ダロルタミド:20~1000ng/mL)を37°Cで1時間インキュベートし、血球移行性が血液/血漿中放射能濃度比により検討された。検討された濃度範囲で0.730~0.823であった。

Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、CLtot と CLR の測定値があった場合、F と Ae/F の測定値があった場合は参考値として( )内に算出した数値を記載することとした。

注:表 2.7.1.2-7 は micro dosing(100 μg)のデータであり、臨床用量時の値とは限らない点は注意しておくことが重要

<M-1>

パラメータ	値	情報源
F	—	情報なし
Ae (%)	—	情報なし
CLtot(mL/min)	—	情報なし
Vd(L)	—	情報なし
fuP	0.002	①p29 5. 分布 (6)血漿蛋白結合率(in vitro) 主な結合タンパクはアルブミン:ヒト血漿タンパク結合率 99.8%
B/P	0.5	②p12 4.2.3 血球移行性 ヒトの血液と M-1(20~1000ng/mL)を 37°Cで 1 時間インキュベートし、血球移行性が血液/血漿中放射能濃度比により検討された。検討された濃度範囲で B/P=0.495~0.514 中間値:0.5

申請資料概要 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 p22

表 2.7.1.2-7

表 2.7.1.2-7 [14C]ダロルタミド 100 μg を 15 分かけて単回静脈内投与したときの主要な薬物動態パラメータ：パート 1 (PKS) (試験 17831)

Parameter	geometric mean (CV%)				
	Total 14C-radioactivity N=6	14C-darolutamide N=6	14C-(S,R)-darolutamide N=6	14C-(S,S)-darolutamide N=6	14C-keto-darolutamide N=6
tmax (h) <sup>a</sup>	0.25 (0.25-0.42)	0.25 (0.25-0.25)	0.25 (0.25-0.25)	0.25 (0.25-0.25)	0.50 (0.42-0.97)
Cmax (pg eq/mL)	6356 (29.1)	4127 (27.4)	2184 (26.8)	1942 (28.3)	2353 (34.3)
AUC(0-last) (pg eq·h/mL)	43859 (31.6)	12659 (38.2)	3368 (36.8)	9065 (39.0)	19784 (40.4)
AUC (pg eq·h/mL)	44559 (31.6)	13645 (39.5)	3561 (35.9)	10262 (40.4)	20395 (40.1)
t1/2 (h)	12.4 (15.2)	11.8 (31.1)	3.98 (48.9)	14.2 (28.5)	12.9 (15.5)
CL (mL/min)	35.5 (31.9)	116 (39.7)	222 (36.3)	77.1 (40.5)	NC
Vd (mL)	38221 (36.6)	118930 (28.9)	76528 (44.6)	94845 (29.1)	NC
Analyte to parent ratio based on AUC	NC	0.347 (16.3) <sup>b</sup>	0.261 (11.3)	0.752 (5.4)	1.50 (31.4)

CV: coefficient of variation; NC: not calculated

a: median (range)

b: diastereomer ratio; calculated as (S,R)-darolutamide/(S,S)-darolutamide

Source: 5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.1.1.2, 14.2.1.1.4, 14.2.1.1.6, 14.2.1.1.8, 14.2.1.1.10

表 2.7.1.2-8 ダロルタミド 300mg 錠を単回投与したときの主要な薬物動態パラメータ：  
パート1 (PKS) (試験 17831)

Parameter	geometric mean (G-CV%)			
	Darolutamide N=6	(S,R)-darolutamide N=6	(S,S)-darolutamide N=6	Keto-darolutamide N=6
t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	3.50 (2.00-4.10)	1.75 (1.00-3.00)	3.50 (2.00-4.10)	2.00 (1.00-6.03)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	800 (25.0)	277 (29.5)	561 (25.9)	1264 (36.2)
AUC <sub>(0-last)</sub> (ng·h/mL)	12417 (35.6)	2185 (44.1)	10035 (36.2)	20506 (38.0)
AUC (ng·h/mL)	12898 (36.2)	2417 (39.9)	10542 (37.3)	21573 (39.9)
t <sub>1/2</sub> (h)	15.3 (29.3)	13.6 (50.7)	16.4 (29.8)	16.9 (32.6)
CL <sub>R</sub> (mL/min)	6.52 (10.2)	8.49 (11.0)	5.99 (10.0)	NC
F	0.299 (19.4)	NC	NC	NC
Analyte to parent ratio based on AUC	0.229 (26.7) <sup>b</sup>	0.187 (21.9)	0.817 (4.7)	1.67 (24.4)

NC: not calculated; CL<sub>R</sub>: renal clearance of drug

a: median (range)

b: diastereomer ratio; calculated as (S,R)-darolutamide/(S,S)-darolutamide

Source: 5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.1.2.2, 14.2.1.2.4, 14.2.1.2.6, 14.2.1.2.8

【特徴付け】

<(S,R)-ダロルタミド> <(S,S)-ダロルタミド>

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	SR 体: 3.8% SS 体: 7.8%	<30%	肝代謝型
Vd'	SR 体: <76.5/0.5=153 SS 体: <94.8/0.5=190		特定できない (B/P 不明のため)
EH'	SR 体: <(222*0.962/0.5)/1600=0.27 SS 体: <(77.1*0.922/0.5)/1600=0.09	SR 体: <0.3 SS 体: <0.3	消失能依存型
ER'	SR 体: <(222*0.038/0.5)/1200=0.01 SS 体: <(77.1*0.078/0.5)/1200=0.01	SR 体: <0.3 SS 体: <0.3	消失能依存型
fuP	SR 体、SS 体: 0.08	<0.2	Binding sensitive

<M-1>

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	特定できない		特定できない
Vd	特定できない		特定できない
EH	特定できない		特定できない
ER	特定できない		特定できない
fuP	0.002	<0.2	Binding sensitive

\* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

\*\* : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

<(S,R)-ダロルタミド> <(S,S)-ダロルタミド>

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	—	Vdf	—
CLtot	$fuB \cdot CLintH$ # $fuB \cdot (CLintH + CLintR)$	CLtotf	$CLintH$ # $CLintH + CLintR$
CLpo	$fuB \cdot CLintH / Fa$ # $fuB \cdot (CLintH + CLintR) / Fa$	CLpof	$CLintH / Fa$ # $(CLintH + CLintR) / Fa$
AUCiv	$D / fuB \cdot CLintH$ # $D / \{fuB \cdot (CLintH + CLintR)\}$	AUCivf	$D / CLintH$ # $D / (CLintH + CLintR)$
AUCpo	$Fa \cdot D / fuB \cdot CLintH$ # $Fa \cdot D / \{fuB \cdot (CLintH + CLintR)\}$	AUCpof	$Fa \cdot D / CLintH$ # $Fa \cdot D / (CLintH + CLintR)$
CBpo,ssave	$(Fa \cdot D / \tau) / fuB \cdot CLintH$ # $(Fa \cdot D / \tau) / \{fuB \cdot (CLintH + CLintR)\}$	CBpo,ssavef	$(Fa \cdot D / \tau) / CLintH$ # $(Fa \cdot D / \tau) / (CLintH + CLintR)$
t1/2	—		

#臓器機能障害時

【各パラメータの変動因子による変化】

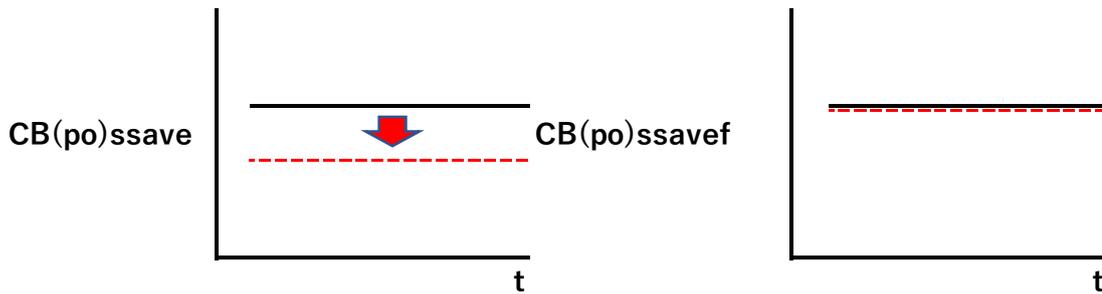
<(S,R)-ダロルタミド> <(S,S)-ダロルタミド>

パラメータ	総濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	CLintH ↓	fuB ↑ < CLintH ↓	fuB ↑ > CLintH ↓
Vd	—	—	—	—
CLtot	↑	↓	↓	↑
CLpo	↑	↓	↓	↑
AUCiv	↓	↑	↑	↓
AUCpo	↓	↑	↑	↓
CBpo,ssave	↓	↑	↑	↓
t1/2	—	—	—	—
パラメータ	非結合形濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	CLintH ↓	fuB ↑ < CLintH ↓	fuB ↑ > CLintH ↓
Vdf	—	—	—	—
CLtotf	↔	↓	↓	↓
CLpof	↔	↓	↓	↓
AUCivf	↔	↑	↑	↑
AUCpof	↔	↑	↑	↑
CBpo,ssavef	↔	↑	↑	↑
t1/2	—	—	—	—

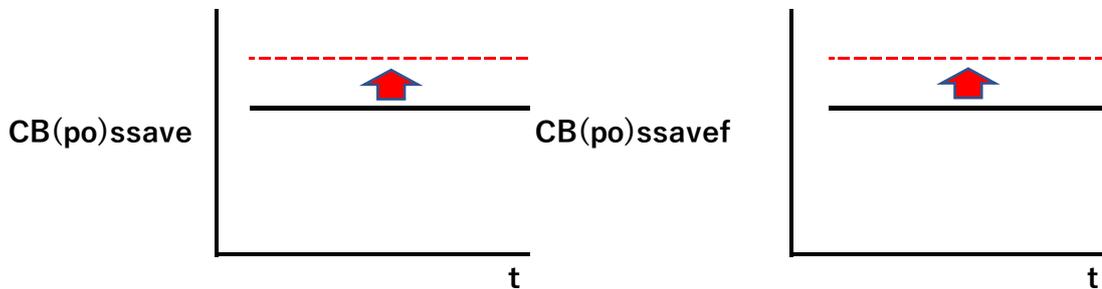
\* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】 <(S,R)-ダロルタミド> <(S,S)-ダロルタミド>

fuB の上昇



ClintH の低下



【蓄積率】

③ 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 p22～ 表 2.7.1.2-8 (ダロルタミド 300mg 錠単回投与)

$\tau = 12\text{hr}$

(S,R)-ダロルタミド

$t_{1/2} = 13.6\text{hr}$   $\tau = n \cdot t_{1/2}$  より、 $n = 0.88$  蓄積係数  $= 1 / [1 - (1/2)^n] = 2.2$

(S,S)-ダロルタミド

$t_{1/2} = 16.4\text{hr}$   $n = 0.73$  蓄積係数  $= 2.5$

M-1

$t_{1/2} = 16.9\text{hr}$   $n = 0.71$  蓄積係数  $= 2.6$

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

下記に示す通り、上記の結果と実データはおおよそ一致する

・SR 体より SS 体でより蓄積性が認められるのは  $CL_{\text{tot}}$  の違いによるものと考えられる

・M-1 と (S,S)-ダロルタミドの蓄積係数はおおよそ同じ

③2.7.6 個々の試験のまとめ p161～

2.7.6.4 日本人転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第 I 相試験: 試験 17719

表 2.7.6.4-15 ダロルタミド 300mg (コホート 1) 又は 600mg (コホート 2) を 1 日 2 回反復投与したときの血漿中 SR 体の薬物動態パラメータ  
〔幾何平均値 (G-CV%)、範囲〕 (PKS)

Parameter	Unit	Dose	n	Geom. mean	G-CV (%)	Range
AUC <sub>tau</sub> (0-12) <sub>md</sub>	µg·h/L	300mg b. i. d.	3	5600	7.52	
		600mg b. i. d.	6	5360	18.8	
C <sub>max,md</sub>	µg/L	300mg b. i. d.	3	731	23.7	
		600mg b. i. d.	6	865	18.3	
R <sub>A</sub> AUC		300mg b. i. d.	3	1.21	18.0	
		600mg b. i. d.	6	1.17	22.7	
R <sub>A</sub> C <sub>max</sub>		300mg b. i. d.	3	0.924	29.4	
		600mg b. i. d.	6	1.01	24.8	
R <sub>LN</sub>		300mg b. i. d.	2	0.826	15.0	
		600mg b. i. d.	6	0.891	24.9	
t <sub>max,md</sub>	h	300mg b. i. d.	3	4.87 <sup>a</sup>	-	(3.00 - 4.98)
		600mg b. i. d.	6	3.94 <sup>a</sup>	-	(2.87 - 5.05)

a = median

Darolutamide 300 mg (1 tablet) b. i. d. = 600 mg/day (Cohort 1)

Darolutamide 600 mg (2 tablets) b. i. d. = 1200 mg/day (Cohort 2)

Source : 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.4/3, 14.4/7

ダロルタミド 600mg を 1 日 2 回反復投与時の血漿中 SR 体: R<sub>A</sub>AUC=1.17, R<sub>A</sub>C<sub>max</sub>=1.01

(参考)表 2.7.6.4-13、表 2.7.6.4-15 より

C<sub>max</sub>(day7)/ C<sub>max</sub>(day1 食後)=865/856=1.01

AUC<sub>0-12</sub>(day7)/ AUC<sub>0-12</sub>(day1 食後)5360/4600=1.17

表 2.7.6.4-16 ダロルタミド 300mg (コホート 1) 又は 600mg (コホート 2) を 1 日 2 回反復投与したときの血漿中 SS 体の薬物動態パラメータ〔幾何平均値 (G-CV%)、範囲〕 (PKS)

Parameter	Unit	Dose	n	Geom. mean	G-CV (%)	Range
AUC <sub>tau</sub> (0-12) <sub>md</sub>	µg·h/L	300mg b. i. d.	3	38800	20.0	
		600mg b. i. d.	6	53100	28.4	
C <sub>max,md</sub>	µg/L	300mg b. i. d.	3	3900	12.9	
		600mg b. i. d.	6	5150	25.7	
R <sub>A</sub> AUC		300mg b. i. d.	3	2.47	29.9	
		600mg b. i. d.	6	2.62	29.4	
R <sub>A</sub> C <sub>max</sub>		300mg b. i. d.	3	1.94	18.2	
		600mg b. i. d.	6	1.83	31.1	
R <sub>LN</sub>		300mg b. i. d.	2	0.923	3.28	
		600mg b. i. d.	4	0.969	13.5	
t <sub>max,md</sub>	h	300mg b. i. d.	3	4.98 <sup>a</sup>	-	(3.00 - 11.0)
		600mg b. i. d.	6	7.96 <sup>a</sup>	-	(2.87 - 10.9)

a = median

Darolutamide 300 mg (1 tablet) b. i. d. = 600 mg/day (Cohort 1)

Darolutamide 600 mg (2 tablets) b. i. d. = 1200 mg/day (Cohort 2)

Source : 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.4/4, 14.4/8

ダロルタミド 600mg を 1 日 2 回反復投与時の血漿中 SS 体: R<sub>A</sub>AUC=2.62, R<sub>A</sub>C<sub>max</sub>=1.83

(参考)表 2.7.6.4-14、表 2.7.6.4-16 より

C<sub>max</sub>(day7)/ C<sub>max</sub>(day1 食後)=5150/2810=1.83

AUC<sub>0-12</sub>(day7)/ AUC<sub>0-12</sub>(day1 食後)53100/20300=2.62

表 2.7.6.4-18 ダロルタミド 300mg (コホート 1) 又は 600mg (コホート 2) を 1 日 2 回反復投与したときの血漿中 M-1 の薬物動態パラメータ [幾何平均値 (G-CV%)、範囲] (PKS)

Parameter	Unit	Dose	n	Geom. mean	G-CV(%)	Range
AUC <sub>tau</sub> (0-12) <sub>nd</sub>	µg·h/L	300mg b. i. d.	3	62000	62.2	
		600mg b. i. d.	6	104000	48.8	
AUC <sub>tau</sub> (0-12) <sub>nd/D</sub>	h/L	300mg b. i. d.	3	0.208	62.2	
		600mg b. i. d.	6	0.174	48.8	
AUC <sub>tau</sub> (0-12) <sub>nd, norm</sub>	kg·h/L	300mg b. i. d.	3	13.1	58.8	
		600mg b. i. d.	6	10.4	50.9	
C <sub>max, nd</sub>	µg/L	300mg b. i. d.	3	6720	54.6	
		600mg b. i. d.	6	11100	47.2	
C <sub>max, nd/D</sub>	/L	300mg b. i. d.	3	0.0225	54.6	
		600mg b. i. d.	6	0.0185	47.2	
C <sub>max, nd, norm</sub>	kg/L	300mg b. i. d.	3	1.41	49.1	
		600mg b. i. d.	6	1.11	47.9	
R <sub>A</sub> AUC		300mg b. i. d.	3	2.26	28.9	
		600mg b. i. d.	6	2.49	27.5	
R <sub>A</sub> C <sub>max</sub>		300mg b. i. d.	3	1.88	19.6	
		600mg b. i. d.	6	1.89	24.8	
R <sub>LIN</sub>		300mg b. i. d.	2	0.981	0.42	
		600mg b. i. d.	6	1.08	22.9	
t <sub>max, nd</sub>	h	300mg b. i. d.	3	4.98 <sup>a</sup>	-	(3.00 - 8.10)
		600mg b. i. d.	6	4.89 <sup>a</sup>	-	(2.87 - 7.93)

a = median

Darolutamide 300 mg (1 tablet) b. i. d. = 600 mg/day (Cohort 1)

Darolutamide 600 mg (2 tablets) b. i. d. = 1200 mg/day (Cohort 2)

Source : 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.4/5, 14.4/9

ダロルタミド 600mg を 1 日 2 回反復投与時の血漿中 M-1: R<sub>A</sub>AUC=2.49, R<sub>A</sub>C<sub>max</sub>=1.89

(参考)表 2.7.6.4-17、表 2.7.6.4-18 より

C<sub>max</sub>(day7)/ C<sub>max</sub>(day1 食後)=11100/5840=1.90

AUC<sub>0-12</sub>(day7)/ AUC<sub>0-12</sub>(day1 食後)=104000/41800=2.49

#### 【定常状態到達時間】

定常状態到達時間=(4~5) × t<sub>1/2</sub>

(S,R)-ダロルタミド: 定常状態到達時間=(4~5) × 13.6hr=54.4~68hr

(S,S)-ダロルタミド: 定常状態到達時間=(4~5) × 16.4hr=65.6~82hr

M-1: 定常状態到達時間:(4~5) × 16.9hr=67.6~84.5hr

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

実データのある 7 日目には定常状態に到達している。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

申請資料概要 p197～ 2.7.6 個々の試験のまとめ

<SR 体>

表 2.7.6.5-6 健康被験者（対照群）、中等度肝機能障害被験者及び重度腎機能障害被験者にダロルタミド 600mg を単回投与したときの血漿中 SR 体の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）〕（NCA-PKS）

Parameter	Unit	n	Healthy volunteers N=10	n	Moderate hepatic impairment N=9	n	Severe renal impairment N=10
C <sub>max</sub>	µg/mL	10	0.458 / 43.1 (0.192-0.721)	9	0.842 / 46.2 (0.500-1.94)	10	0.730 / 36.1 (0.391-1.12)
AUC(0-48)	µg·h/mL	10	3.37 / 46.2 (1.10-4.84)	9	8.27 / 53.8 (4.36-20.5)	10	6.74 / 45.8 (2.98-11.6)
AUC(0-t <sub>last</sub> )	µg·h/mL	10	3.34 / 48.1 (1.04-4.84)	9	8.27 / 53.9 (4.36-20.6)	10	6.73 / 46.3 (2.92-11.6)
AUC	µg·h/mL	10	3.51 / 47.5 (1.11-5.06)	9	8.88 / 49.0 (5.45-21.2)	8	7.01 / 49.2 (3.02-12.0)
t <sub>1/2</sub>	h	10	11.9 / 29.5 (6.77-19.3)	9	13.7 / 40.5 (9.03-28.7)	8	13.6 / 34.9 (8.86-24.9)
t <sub>max</sub> <sup>a</sup>	h	10	3.04 (1.00-4.00)	9	4.00 (2.00-4.02)	10	3.00 (1.00-8.00)
t <sub>last</sub> <sup>a</sup>	h	10	48.0 (24.1-48.4)	9	48.1 (48.0-50.2)	10	48.0 (36.1-48.0)
MRT	h	10	10.9 / 33.7 (7.11-20.1)	9	15.1 / 35.2 (9.96-31.5)	8	13.6 / 23.3 (9.71-20.1)

a: Data are presented as median (range)

In contrast to Section 14.4, C<sub>max</sub> and AUC values are presented in µg instead of ng for better readability

All values are presented with 3 significant digits

(S, R)-darolutamide is stated as BAY 1896951 (ORM-16497) in Section 14

Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.4/6, 14.4/14, 14.4/18

<SS 体>

表 2.7.6.5-7 健康被験者（対照群）、中等度肝機能障害被験者及び重度腎機能障害被験者にダロルタミド 600mg を単回投与したときの血漿中 SS 体の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）〕（NCA-PKS）

Parameter	Unit	n	Healthy volunteers N=10	n	Moderate hepatic impairment N=9	n	Severe renal impairment N=10
C <sub>max</sub>	µg/mL	10	1.15 / 35.7 (0.529-1.76)	9	1.49 / 32.6 (0.892-2.77)	10	1.88 / 30.1 (1.05-2.46)
AUC(0-48)	µg·h/mL	10	17.8 / 41.8 (7.18-33.3)	9	30.8 / 34.5 (17.8-46.3)	10	45.6 / 38.3 (25.3-71.7)
AUC(0-t <sub>last</sub> )	µg·h/mL	10	17.8 / 41.8 (7.18-33.3)	9	30.8 / 34.7 (17.8-46.9)	10	45.6 / 38.3 (25.3-71.7)
AUC	µg·h/mL	10	19.7 / 43.3 (7.88-38.0)	7	35.7 / 45.6 (18.5-54.9)	7	60.5 / 41.1 (28.3-94.3)
t <sub>1/2</sub>	h	10	14.0 / 17.7 (11.0-20.9)	7	14.1 / 34.5 (9.65-23.9)	8	19.3 / 18.6 (14.2-26.0)
t <sub>max</sub> <sup>a</sup>	h	10	4.00 (3.02-12.0)	9	4.02 (4.00-8.02)	10	6.00 (3.00-12.1)
t <sub>last</sub> <sup>a</sup>	h	10	48.1 (48.0-48.4)	9	48.1 (48.0-50.2)	10	48.0 (48.0-48.0)
MRT	h	10	20.1 / 22.0 (15.1-30.1)	7	22.8 / 32.3 (15.7-37.1)	7	30.1 / 15.9 (22.5-35.6)

a: Data are presented as median (range)

In contrast to Section 14.4, C<sub>max</sub> and AUC values are presented in µg instead of ng for better readability

All values are presented with 3 significant digits

(S, S)-darolutamide is stated as BAY 1896952 (ORM-16555) in Section 14

Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.4/7, 14.4/15, 14.4/19

<M-1>

表 2.7.6.5-8 健康被験者（対照群）、中等度肝機能障害被験者及び重度腎機能障害被験者にダロルタミド 600mg を単回投与したときの血漿中 M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）〕（NCA-PKS）

Parameter	Unit	n	Healthy volunteers N=10	n	Moderate hepatic impairment N=9	n	Severe renal impairment N=10
C <sub>max</sub>	µg/mL	10	2.92 / 30.4 (1.48-4.41)	9	2.71 / 48.1 (1.19-4.61)	10	3.51 / 38.8 (1.62-5.41)
AUC(0-48)	µg·h/mL	10	41.0 / 42.0 (17.0-83.0)	9	48.8 / 49.9 (22.0-88.3)	10	69.5 / 51.6 (30.1-145)
AUC(0-t <sub>last</sub> )	µg·h/mL	10	41.0 / 42.0 (17.0-83.0)	9	48.8 / 49.7 (22.0-88.3)	10	69.5 / 51.6 (30.1-145)
AUC	µg·h/mL	10	44.5 / 43.7 (18.3-93.7)	8	52.2 / 53.4 (24.3-99.5)	8	99.7 / 44.2 (49.8-189)
t <sub>1/2</sub>	h	10	13.4 / 19.1 (9.39-18.3)	8	16.1 / 31.7 (9.87-24.5)	9	19.8 / 23.1 (13.5-28.2)
t <sub>max</sub> <sup>a</sup>	h	10	3.04 (1.50-12.0)	9	4.02 (3.00-8.00)	10	5.00 (1.50-12.1)
t <sub>last</sub> <sup>a</sup>	h	10	48.1 (48.0-48.4)	9	48.1 (48.0-50.2)	10	48.0 (48.0-48.0)
MRT	h	10	17.8 / 22.1 (13.0-25.1)	8	22.6 / 32.2 (14.2-33.4)	8	28.3 / 18.0 (20.9-34.4)
fraction unbound	%	10	0.124 / 7.26 (0.111-0.140)	9	0.151 / 33.4 (0.106-0.272)	10	0.149 / 19.3 (0.104-0.188)
C <sub>max,unbound</sub>	µg/mL	10	0.00361 / 31.4 (0.00194-0.00578)	9	0.00410 / 35.2 (0.00204-0.00695)	10	0.00521 / 34.1 (0.00304-0.00900)
AUC(0-48) <sub>unbound</sub>	µg·h/mL	10	0.0507 / 42.1 (0.0222-0.100)	9	0.0738 / 36.4 (0.0322-0.100)	10	0.103 / 48.2 (0.0565-0.247)

a: Data are presented as median (range)

In contrast to Section 14.4, C<sub>max</sub> and AUC values are presented in µg instead of ng for better readability

All values are presented with 3 significant digits

M-1 is stated as BAY 1896953 (ORM-15341) in Section 14.

Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.4/8, 14.4/10, 14.4/12, 14.4/16, 14.4/20, 14.4/22, 14.4/24

参考: 申請資料概要 p.194 2.7.6 個々の試験のまとめ

血漿中ダロルタミドの非結合形分率(幾何平均値)は、健康被験者で 7.79%であり、中等度肝機能障害被験者(8.79%)及び重度腎機能障害被験者(8.06%)でわずかに高かった。

<肝機能低下患者での薬物動態>

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

<SR体>

項目 データがあるもので検討	決定因子	肝機能に応じた変化率	推測される変化
		中等度/正常	↓、↑、⇔
AUC <sub>po</sub>	$Fa \cdot D / \{fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$	8.88/3.51=2.53	↑

<SS体>

項目 データがあるもので検討	決定因子	肝機能に応じた変化率	推測される変化
		中等度/正常	↓、↑、⇔
AUC <sub>po</sub>	$Fa \cdot D / \{fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$	35.7/19.7=1.81	↑

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

<SR体・SS体>

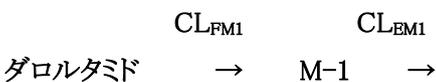
項目	中等度低下
fuB	↑の可能性
CL <sub>intH</sub>	↓
fuB/CL <sub>intH</sub>	fuB⇔/CL <sub>intH</sub> ↓ or fuB↑/CL <sub>intH</sub> ↓↓

<M-1>

<実データから推測される肝機能変化に応じた AUC<sub>f</sub> の変化率>

項目 データがあるもので検討	肝機能に応じた変化率	推測される変化
	中等度/正常	↓、↑、⇔
AUC <sub>po</sub>	52.2/44.5=1.17	↑(⇔)
fuB	0.151/0.124 =1.2	↑
AUC <sub>po</sub> f (=AUC <sub>po</sub> *fuB)	1.17*1.2=1.4	↑

※中等度肝機能低下時には、SR体、SS体共に、相対的に M1 の生成過程が M1 の消失過程よりも、より抑制されていることが推定される。



(SR,SS)

$$A_{M-1} = CL_{FM1} \cdot AUC_{\text{ダロルタミド}} : \text{生成}$$

$$A_{M-1} = CL_{EM1} \cdot AUC_{M1} : \text{消失}$$

$$CL_{FM1} \cdot AUC_{\text{ダロルタミド}} = CL_{EM1} \cdot AUC_{M1}$$

$$AUC_{M1} = (CL_{FM1} / CL_{EM1}) \cdot AUC_{\text{ダロルタミド}}$$

$$AUC_{M1} / AUC_{\text{ダロルタミド}} = CL_{FM1} / CL_{EM1}$$

	正常	中等度肝障害
AUC <sub>M1</sub> /AUC <sub>ダロルタミド</sub>		
SR体	44.5/3.51(12.7)	52.2/8.88(5.9)
SS体	44.5/19.7(2.3)	52.2/35.7(1.5)

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

用量調節の記載なし

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]

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<sub>48h</sub> 及び C<sub>max</sub> 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)。

<考察>

・中等度肝機能障害時の総濃度 AUC は SS 体で 1.81 倍、SR 体で 2.53 倍上昇。血漿中ダロルタミドの非結合形分率は中等度肝障害時に軽度上昇していることを考慮すると、非結合形 SS 体および SR 体の血漿中濃度は更に上昇している可能性が考えられる。

・臨床試験の結果から、軽度、中等度肝障害時の用量調節は設定されていない。中等度肝障害時には、SS 体および SR 体の血漿中濃度はいずれも 2 倍程度上昇していることから、1 回 300 mg への減量を検討してもよいのではないかと考えられる。米国 NUBEQA PRESCRIBING INFORMATION には、中等度(Child-Pugh 分類 B)の肝機能障害を有する場合には、1 回 300 mg への具体的な推奨用量の記載がされている。

・用量調節せずに投与開始する状況においては、経過中の副作用発現に注意し、副作用の状況に応じて、休薬、減量を検討する必要があると考える。重度肝機能障害患者は投与推奨しないとするのは妥当である。

注)なお、臨床試験では活動性のウイルス性肝炎、慢性肝疾患の患者は除外されている

<腎機能低下患者における薬物動態>

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

<SR 体>

項目 データがあるもので検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率	推測される変化
		重度/正常	(↓、↑、⇔)
AUC	$Fa \cdot D / \{fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$	6.73/3.51=1.92	↑

<SS 体>

項目 データがあるもので検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率	推測される変化
		重度/正常	(↓、↑、⇔)
AUC	$Fa \cdot D / \{fuB \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$	60.5/19.7=3.07	↑

<M-1>

項目 データがあるもので検討	腎機能変化に応じた変化率	推測される変化
	重度/正常	(↓、↑、⇔)
AUC	99.7/44.5=2.24	↑
fuB	0.149/0.124=1.2	↑
AUC <sub>pof</sub> (=AUC <sub>po</sub> *fuB)	2.24*1.2=2.69	↑

	正常	重度腎障害
AUC <sub>M1</sub> /AUC <sub>ダロルタミド</sub>		
SR 体	44.5/3.51(12.7)	99.7/7.01(14.2)
SS 体	44.5/19.7(2.3)	99.7/60.5(1.6)

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

用量調節の記載なし

#### 16.6.1 腎機能障害患者(動態の項)

重度(eGFR15~29mL/min/1.73m<sup>2</sup>)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<sub>48h</sub> 及び C<sub>max</sub> 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(eGFR15mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満)における薬物動態は検討していない。

<考察>

- ・重度腎障害時の総濃度 AUC は SS 体で 3.07 倍、SR 体で 1.92 倍上昇。血漿中ダロルタミドの非結合形分率は重度腎障害時に軽度上昇していることを考慮すると、非結合形 SS 体および SR 体の血漿中濃度は更に上昇している可能性が考えられる。
- ・尿中排泄率は SR 体:3.8%、SS 体:7.8%と腎の消失寄与は小さいことから腎障害時の AUC 上昇の要因としては肝固有クリアランス低下の可能性が考えられる。
- ・重度腎機能低下時に M-1 の生成クリアランス/消失クリアランス比は SR 体では増加、SS 体では低下している。つまり SR 体では消失クリアランスの低下がより大きく、M-1 の消失が遅延し、SS 体では生成クリアランス低下がより大きいいため M-1 への生成阻害があると考えられる。
- ・臨床試験の結果から、腎障害時の用量調節は設定されていない。透析を受けていない重度腎機能低下者への適応は、非結合形 SS 体および SR 体の血漿中濃度上昇率を考慮し、1 回 300 mg への減量を検討すべきである。米国 NUBEQA PRESCRIBING INFORMATION には、重度腎機能障害時(eGFR 15-29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)は 1 回 300 mg への具体的な推奨用量の記載がされている。
- ・用量調節せずに投与開始する状況においては、経過中の副作用発現に注意し、副作用の状況に応じて、休薬、減量を検討する必要があると考える。透析を受けている末期腎不全患者における薬物動態は検討されていない。

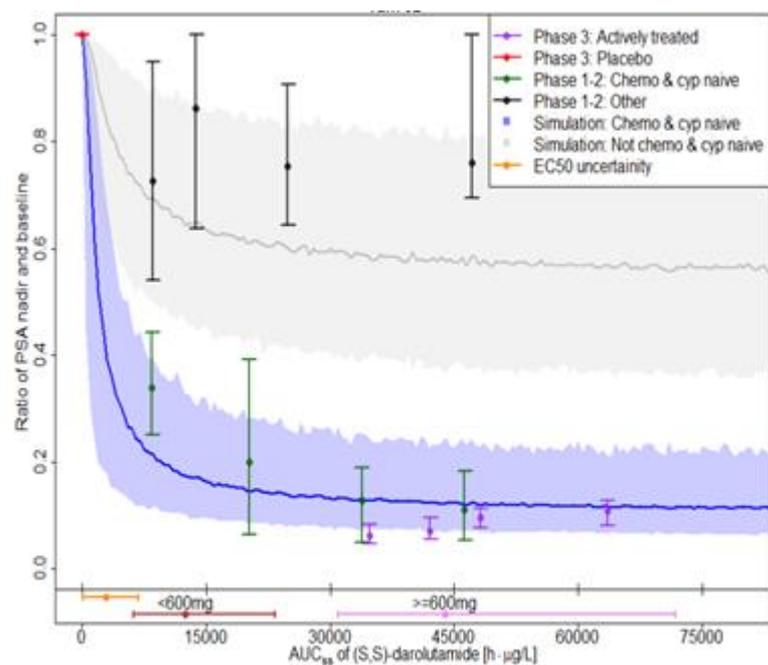
#### 【薬力学】

##### ③p28 2.5 臨床に関する総括評価

##### 2.5.3.6 曝露-応答関係 2.5.3.6.1 曝露量と PSA

化学療法歴なし CYP17 阻害薬投与歴なしの mCRPC 又は nmCRPC 患者に 600 mg 1 日 2 回又はそれを超える用量を投与したとき、曝露量の増加を伴い、PSA 値は最大で 90%以上低下した。

図 2.5.3-2 から引用



600 mg 1 日 2 回で有効性(PSA 値)はほぼ最大値に達している。

文献評価シート

薬物名 (一般名) : ダロルタミド

製品名 (医薬品名) : ニュベクオ錠

論文名 : Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer  
N Engl J Med 2019; 380 : 1235-1246

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
<b>Introduction</b>		
1. 研究目的の記載があるか。  ●非転移性去勢抵抗性前立腺癌の男性におけるダロルタミドの有効性と安全性を評価するために、多国籍、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第3相(ARAMIS)試験を実施した。主要エンドポイントは無増悪生存期間であり、去勢抵抗性前立腺がんを含む試験で確立されたエンドポイントでした。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Introduction P 1236 左下から 10 行目
<b>Introduction の限界点</b>  ●本薬は血液脳関門への浸透性が少ないためにアパルタミドやエンザルタミドより毒性はより少なく、重篤でない可能性がある。と前臨床試験結果をもとに述べているが、本試験の主要エンドポイントとは反映されていない。 ●対照群はプラセボ (ADT 単独療法) なので既存薬の副作用との直接比較ができない。		

<b>Method</b>		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。  ●二重盲検法、ランダム化、プラセボ対照 多施設 (36ヶ国、409施設) 割付比 2:1	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P 1237 Trial Design and Regimens 1 行目～  P1236 Trial Design and Conduct 3 行目～
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。  <適格基準> ●18歳以上男性 ●組織学的または細胞学的に前立腺癌が確認された患者 ●去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) ●PSA DT が 10ヶ月間以下 ●PSA が 2ng/ml 以上 ●ECOG-PS が 0～1  CRPC : ADT 治療中に PSA の最低値から少なくとも 1 週間以上経った後に 3 度上昇。抗アンドロゲン薬の使用歴のある患者は休薬し少なくとも 4 週間後の最新の PSA 値が必要  <除外基準> ●検出可能な転移または転移性疾患の病歴を有する患者。ただし大動脈分岐部の下の短軸に直径 2cm 未満の骨盤リンパ節を有する患者は可とする。  ・その他、本文に記載はないが、Supplementary Appendix に ●第二世代アンドロゲン受容体阻害剤エンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミドその他治験中の AR 阻害剤投与中 ●チトクロム p450 (CYP) 17 酵素阻害剤 (アピラテロン酢酸エステル、オルテロネルなど) ●28 日間を超えるケトコナゾールの経口投与 その他除外の治療薬複数あり。 (全 20 項目あり Supplementary Appendix 参照)	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P 1236 Method Patients 2 行目～ 1 4 行目～ その他 Supplementary Appendix にも記載あり  PSA 倍加時間 ≤ 10 ヶ月は実臨床で汎用されているのか?
4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) に	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P 1237

<p>についての記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ダロルタミド 1200mg/日(600mg を 2 つの 300mg 錠として 1 日 2 回)または対応するプラセボのいずれかを投与</li> <li>● 試験期間中、アンドロゲン除去療法 (LH-RH アゴニストまたはアンタゴニスト)を併用</li> <li>● バイタルサイン、安全性評価の検査データ：スクリーング時、第 1、15、29 日目、16 週、その後 16 週間隔に取得</li> <li>● 血清 PSA、痛みの評価 (BPI-SF 質問票を使用して評価, 10 ポイント評価)：スクリーング時、第 1、16 週、その後全ての visit</li> <li>● 健康関連の QOL 評価：FACT-P、等</li> <li>● プロトコールに定義された進行、有害事象によるレジメンの中止または同意撤回まで割り付けられた試験薬を服用</li> <li>● 転移を確認する前に禁止の治療 (プロトコール記載) を開始した患者は試験を中止、生存状態は追跡</li> <li>● 疾患の評価：ECOG-PS, 骨スキャン、CT、MRI (各施設とブラインドされた独立中央機関でレビュー)</li> </ul>		<p>Trial Design and Regimens 1 行目～最後まで Assessment 4 行目～15 行目</p> <p>破骨細胞標的薬；骨粗鬆症の目的での使用は継続可</p> <p>Supplementary material Protocol に詳細な記載あり</p>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint, secondary endpoints) について記載があるか 評価項目は試験目的を達成するために適切と考えられるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●主要評価項目；無転移生存期間 (MFS ; metastasis-free survival) 無作為化から画像診断での遠隔転移が確認された又は何らかの原因による死亡のいずれかの早い方までの時間として定義</li> <li>●副次評価項目； <ul style="list-style-type: none"> <li>・全生存期間 (OS)</li> <li>・疼痛進行までの時間 (BPI-SF 質問票で評価されたスコアのベースラインからの 2 ポイント以上の増加又はオピオイドの開始)</li> <li>・症候性骨関連事象 (SSE) の初回発現までの期間 (SSE；骨症状、新たな症候性病的骨折、脊椎圧迫の発生、腫瘍関連の整形外科的介入を緩和するための放射線療法)</li> <li>・最初の抗腫瘍療法の開始までの時間</li> </ul> </li> <li>●その他の探索的評価項目 <ul style="list-style-type: none"> <li>・無増悪生存期間 (PFS)</li> <li>・初回の前立腺癌関連の処置までの時間</li> <li>・PSA 増悪と奏効</li> <li>・ECOG-PS の悪化 (3 以上のスコアの増加)</li> <li>・生活の質 (QOL)</li> </ul> </li> </ul>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P 1237 Endpoint 右 1 行目～ P 1237 右下から 2 行目～ P1238 1 1 行目～</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・方法は適切と考える</li> <li>・後治療の影響を考えると MFS は妥当と考えられるが、OS の結果の確認も重要</li> </ul>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ PSA 値 (2ng/ml 以上)</li> <li>・ PSA DT</li> <li>・ ECOG PS</li> <li>・ Result の主要評価項目の図 figure1 のサブグループ解析にはグリーンソンスコアと PSA 値が記載されている。</li> <li>・ TNM 分類は記載なし。</li> </ul>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Table 1. figure1 B</p> <p>Supplementary material Protocol 6.1.2 に記載あり Gleason Score Primary tumor classification</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	<p>アウトカム変更なし</p>
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p><u>目標被験者数</u> 1500 例 (ダロルタミド：プラセボ=2：1) (約 385 例の主要評価項目のイベントを見込んだ場合) 主要評価項目に基づいて計算された。 事前に設定した差：ダロルタミド群の死亡または転移のハザード比を 0.71 と仮定 有意水準：0.05 (両側) 検出力；91%</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1238 Statistical analysis 1 行目～10 行目</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>設定した差の根拠、臨床的な意味については記載がない。 ・既存薬 (アパルタミド、エンザ</p>

<p>参考：  <b>Apalutamide treatment MFS in prostate cancer, N Engl J Med 2018;378:1408-18.</b>  <b>Enzalutamide in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer, N Engl J Med 2018;378:2465-74.</b>          ・各論文より、ハザード比として、アパルタミドは 0.70、エンザルタミドは 0.72 の差を設定          ・臨床的に根拠があるかの記載はなし</p> <p>プロトコール (Version: 4.0) には  <b>Assumed hazard ratio of 0.65, Diluted hazard ratio of 0.71</b> と記載あり。既存薬の試験結果より当初設定していた <b>HR0.75</b> は保守的すぎたとして <b>0.65</b> に変更したと記載あり。</p>		ルタミド) の臨床試験で設定した差をもとに設定したのではないか
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか</p> <p>主要評価項目：中間解析は計画していない          副次評価項目：MFS 解析時に実施された解析は中間解析と見なした</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Supplementary Appendix interim analyses and date monitoring に記載あり
<p>11. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。</p> <p>患者、介入者は二重盲検法          アウトカム評価者：盲検化された中央での画像レビュー (放射線科医による)          試験中は独立したデータ・安全性モニタリング委員会が非盲検による安全性データをレビューした。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P 1237 Trial Design and Regimens 1 行目 アウトカム評価者： P1237 End Points 5 行目～ データ解析者：本文に記載なし 安全性について： P1236 Trial design and conduct 12 行目～
<p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p> <p><u>有効性主要評価項目</u>          層別化ログランク検定          生存期間の中央値とその 95%信頼区間を含む Kaplan-Meier 曲線の作成、算出          ハザード比：COX 比例ハザードモデル</p> <p><u>有効性副次評価項目</u>          ・主要と同様 (PSA 奏効と ECOG-PS 悪化の患者割合を除く)          ・PSA 奏効、ECOG-PS 悪化の患者割合：コクランマンテルヘンツェル検定          ・QOL の変数：共分散モデルの分析</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1238 Statistical analysis 下から 3 行目～
<p>13. 資金提供者と他の支援者 (薬剤の供給者など) の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。</p> <p>●OrionPharma と BayerHealthCare が後援</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1236 Trial Design and Conduct 1 行目～ 下から 13 行目～  企業主導の臨床試験
<p><b>Method の限界点</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>論文本文には併用禁止・制限の薬剤の記載が少ない。Supplementary Appendix には記載あり</li> <li>企業の資金提供による臨床試験</li> <li>主要評価項目を MFS に設定することの妥当性について不明だが、エンザルタミド、アパルタミドでも MFS で評価されている</li> <li>主要評価項目は OS が適切だが、PS0~1 の非転移性 CRPC 患者と比較的軽症の患者が対象であることから数年の試験期間では結果が得られない可能性、進行後の後治療が結果に影響することから MFS を主要評価項目にするのはやむを得ないとの意見もあり。</li> <li>事前に設定した差を HR0.71 とした理由が不明</li> </ul>		

<p><b>Results</b></p>		
<p>14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む</p> <p>1509 例 (ダロルタミド 955 例、プラセボ 554 例)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1238 Result patients 2 行目～  Supplementary Appendix の図 S1 にフローチャートあり

<p>主要評価項目のイベント数：437 イベント ダロルタミド群で1例は試験薬未投与</p>		
<p>15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。</p> <p>ダロルタミド群：試験開始後、治療中止：338例、追跡不能：174例 プラセボ群：試験開始後、治療中止：355例、追跡不能：163例</p> <p>治療期間の中央値はダロルタミド群で14.8ヶ月、プラセボ群で11.0ヶ月。 ダロルタミド群の64%、プラセボ群の36%が試験薬を継続</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1238 Result patient 下から6行目～</p> <p>Supplementary Appendix の図S1にフローチャートあり</p> <p>転移による治療中止、死亡による追跡不能の症例が含まれている例数を除いても脱落、追跡不能例が比較的多い</p>
<p>16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。</p> <p>募集期間：2014.9～2018.3 追跡期間（中央値）：17.9ヶ月</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1238 Result patient 1行目～</p>
<p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p> <p>●主要解析のためのデータカットオフ日：2018.9.3</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Result patient 8行目～</p>
<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p> <p>年齢：74歳、多国籍（アジア太平洋地域：12%） 罹患期間：約7年、PSA（中央値）：9.0～9.7ng/mL PSA倍加時間（中央値）：4.4～4.7ヶ月、PS：0(70%)、1(30%) 過去のホルモン療法歴：2剤以上(76%) leuprolide (52%), goserelin (32%), triptorelin (29%), bicalutamide (66%), flutamide (13%), cyproterone (11%)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p1239 Result Table1</p>
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。</p> <p>ITT、FAS、PPSなど適切な解析集団が選択されているか。</p> <p>●有効性：ITT ●安全性：試験薬少なくとも1回投与された患者集団</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1238 Statistical Analysis 2段落目～</p> <p>P 1241 Figure1の説明 3行目（主要） P 1242 Table2（副次） Assessments 最後から3行目（安全性）</p>
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p> <p>●主要評価項目 無転移生存期間(MFS)の中央値：ダロルタミド群 40.4ヶ月 vs プラセボ群 18.4ヶ月, HR 0.41 (95% CI, 0.34-0.50), p&lt;0.001</p> <p>●副次評価項目 ・全生存期間(OS)：中間解析時(死亡 136例) HR 0.71 (95% CI, 0.50-0.99), p= 0.045 ・痛みの進行までの時間； (中央値)ダロルタミド 40.3ヶ月 vs プラセボ 25.4ヶ月 HR0.65 95%CI, 0.53-0.79, p&lt;0.001</p> <p>●患者によるQOL評価：プラセボと同様（設定された臨床的に意味のある数値に達していない）(p1241右2段落目)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Result Primary end point P1239 1行目 P1240 Figure1</p> <p>Sedondary end points P1239 1行目 P 1242 Table2</p>
<p>21. 解析で得られるP値が記載されているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Result 主要 P1240～1241 Figure1 副次 P1242 Table2 P1243 Figure2</p>
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。 副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P 1241 Result Safety Table3 Supplementary Appendix の Table S5 にさらに記載あり</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象の発生率は、倦怠感を除いてダロルタミドとプラセボで概ね類似していた。</li> <li>次世代アンドロゲン受容体阻害薬の主要な有害事象（骨折、転倒、痙攣発作、体重減少など）について分析⇒ほとんどは発生率に違いはなかった</li> <li>高血圧、発疹、めまい、認知障害などの有害事象の発生率は、ダロルタミド群とプラセボ群でわずかに異なった</li> </ul>	<p>冠動脈疾患、心不全がプラセボより高い傾向</p>
---	-----------------------------

<p><b>Result の限界点</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>主治医の判断、個人的な理由による治療中止例、死亡を除いた追跡不能例が多い。主治医の判断、個人的な理由の具体的な内容は不明。</li> <li>ほとんど白人での試験</li> <li>主要評価項目の MFS は HR0.41 とプラセボより効果が認められており、OS 以外の副次評価についても同様にプラセボより優れている傾向が示されている。</li> <li>主要解析時の OS（副次評価項目）については効果が十分か不明。しかしプラセボと比較して OS 悪化の傾向はない。</li> <li>過去の痙攣発作、発作の素因のある患者を組入れで除外していないと方法で記載しており、痙攣発作の発現率は両群ともに 0.2%と述べているが、発作の既往のある患者が実際にどのくらい参加しているか不明。</li> <li>心疾患の有害事象に注意が必要か</li> <li>QOL 改善も重要と考えるが、プラセボと同様で、事前に設定した臨床的に意味のある数値の改善には達していない。</li> </ul>
---

<b>Discussion</b>		
<p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p> <p>統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。得られた差に対する臨床的意義について考察されているか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>既存薬 2 剤（エンザルタミド、アパルタミド）による試験結果と同様の結果と主張している。（参考：転移のない CRPC 患者の試験での結果はプラセボとの比較でエンザルタミド HR0.29、アパルタミド HR0.297）</li> </ul>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P1242 Discussion 7 行目～ 右下から 14 行目～ P1245 右上 2 行目～</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>「あらゆる原因による転移または死亡のリスクを <b>59%減少</b>した」との数値のみ記載、臨床的意味のある差については考察なし。数値から意味のある差があるとも読める</li> <li>結論で統計的有意差が得られたと述べている</li> </ul>
<p>24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>低リスク患者層を含め、全てのサブグループ間で一貫したベネフィットが得られた。</li> <li>対象は PSA 倍加時間 ≤ 10 ヶ月の非転移性 CRPC 患者</li> </ul>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P1242 右下 3 行目～</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>過去の既存薬による臨床試験の有害事象と比較して本薬で発現率が低いと述べているが、直接比較でないことから評価は難しい</li> </ul>
<p>25. 試験の限界について記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>アフリカ系患者は少数（合計 52 人）</li> <li>副次評価項目に関して、プラセボ群での転移後のその後の延命治療はダロルタミドとの効果の比較に影響を与える可能性あり</li> </ul>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P1244 右下から 8 行目～</p> <p>試験計画時には不可能だったのかもしれないが、既に同効薬は 2 剤ある状況で、本薬を承認する際には既存薬と比較試験のほうが本来の知りたい目的に合っているのではないかな？</p>
<p>26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P1245 右 1 行目～</p>

<p><b>Discussion の限界点</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>他の薬剤で CNS 関連の副作用が出る可能性のある患者に有用かもしれないが、他剤との比較試験で立証されていない。</li> <li>痙攣発作の既往のある患者も組入れ可としていたが、ダロルタミド群に 12 例のみであった。痙攣発作の発現率は低く、プラセボと同様と考察しているが、組入れ例数が少なく注意が必要ではないかな？</li> </ul>
---

- ・有効性については既存薬（アパルタミド、エンザルタミド）と同様、安全性は既存薬より軽減されていることを主張しているが、プラセボ比較試験であることから本試験結果からは ADT 単独療法より MFS を改善し、安全性は ADT と同程度か（倦怠感は軽度上昇）。
- ・冠動脈疾患、心不全等の心疾患に関する安全性については特に考察なし。

Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない

## 審査報告書評価シート

薬物名(一般名)： ダロルタミド

製品名(医薬品名)： ニュベクオ錠

参考資料:審査報告書(令和元年 11 月 28 日)、添付文書(2020 年 4 月改訂(第 3 版))、  
医薬品リスク管理計画書(令和 2 年 8 月 19 日)

### <承認審査の評価>

#### ①審査の概要

##### 1. 有効性

申請者

#### 7.R.2.1 対照群の設定について(P.35)

17712試験の計画時点におけるNCCNガイドライン(v.2.2014)等において、遠隔転移を有しないCRPC患者に対して、ADTが治療選択肢として挙げられていたものの、推奨されている標準的な治療はなかった。17712試験はADTの併用下における本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として計画したことから、対照群としてプラセボを設定した。

#### 7.R.2.2 有効性の評価項目について(P.36)

17712試験における主要評価項目とされたMFSについて、下記の理由から、①遠隔転移の出現又は②死亡をイベントとして取り扱う旨が規定された。

・遠隔転移を有しないCRPC患者においては、局所病変又は所属リンパ節の病勢進行よりも遠隔転移が死亡に対する高リスク因子であること(JClinOncol2016;34:1652-9)。

・CRPCにおいて遠隔転移の出現が認められると、疼痛及び合併症の発現に対する追加的な治療が必要となることから、MFSの延長には臨床的意義があるとされていること。

17712試験の対象患者において、MFSが延長することは、患者の身体機能及びQOLの維持につながり、臨床的な意義があると考えことから、主要評価項目としてMFSを設定したことは適切であったと考える。

#### 7.R.2.3有効性の評価結果について(P.36~)

17712試験について、主要評価項目とされた中央判定によるMFSについて、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された。

・ベースライン時の遠隔転移を割付け時点で打ち切りとしたMFSの感度解析の結果及びKaplan-Meier曲線は表20及び図3のとおりであった。

・OSの中間解析(2018年9月13日データカットオフ)における結果及びKaplan-Meier曲線は表21及び図4のとおりであった。

・17712試験の日本人集団におけるMFSの解析結果及びKaplan-Meier曲線は表22及び図5のとおりであった。

(詳細は審査報告書を参照)

機構

#### 7.R.2.2有効性の評価項目について(P.36)

遠隔転移を有しないCRPC患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、17712試験の主要評価項目としてはOSを設定することが適切であった。しかしながら、17712試験の対象患者におけるMFSの延長については一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であることから、17712試験におけるOSの結果を確認した上で、主要評価項目とされたMFSの結果に基づいて本薬の有効性評価を行うことは可能と判断した。

### 7.R.2.3有効性の評価結果について(P.39)

17712試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- ・主要評価項目とされたMFSについて、MFSの延長には一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であり、また、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示され、かつ臨床的に意義がある効果の大きさが認められたこと。
- ・ベースライン時の遠隔転移を打ち切りとするMFSの感度解析について、主要解析の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。
- ・副次評価項目とされたOSについて、プラセボ群と比較して本薬群で短縮する傾向は認められなかったこと。
- ・17712試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人集団のMFSの結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と同様の傾向が認められたこと。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験の部分に、主要評価項目のMFSについての記載あり。

意見

- ・機構の意見は妥当。
- ・添付文書にはMFSの記載はあるが、OSについては触れていない。
- ・OSは重要な評価項目であるが、本試験では主要評価項目として設定していないことから、添付文書には記載しなくても良いとの意見あり。
- ・審査においてOSは中間解析(主解析時)の結果を評価している。本薬群でOSを短縮する傾向は認められなかったとするPMDAの見解は妥当。
- ・ダロルタミド群の日本人症例は62例のみと少数であることから市販後の評価が必要と考える。

## 2. 安全性

申請者(p40～)

記載省略

機構

### 7.R.3 安全性について(p.40)

遠隔転移の有しないCRPC患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、心臓障害であり、本薬の使用にあたっては心臓障害の発現に注意する必要があると判断した。

#### 7.R.3.1安全性プロファイルについて(p.40)

17712試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率の高い有害事象が認められたものの、大部分がGrade2以下であり対症療法等により対処可能であった。したがって、がん薬物療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

#### 7.R.3.2安全性の国内外差について(p.41)

本薬が投与された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及びGrade3以上の有害事象の発現率が明らかに高い

傾向は認められなかったこと等を踏まえると、本薬の休薬、減量又は投与中止等の適切な対応により、日本人患者においても本薬投与は忍容可能と判断した。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 心臓障害(1.0%)

不整脈等の心臓障害があらわれることがある。[8.2 参照]

#### 11.2 その他の副作用

(詳細省略)

### 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。

#### 意見

- ・機構の意見は妥当。添付文書においても十分な注意喚起がなされている。
- ・日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について比較することには限界があることについて、添付文書にも記載があってもいいのではないか。
- ・本薬は内服薬であり、本薬治療中に別の疾患でがん専門医のいない医療機関に入院する場合もある。その際の治療継続の可否や有害事象の対応について検討されたのか不明。

## 2. 安全性 心臓障害(p.42)

#### 申請者

17712試験において、プラセボ群と比較して本薬群で心臓障害の発現率が高い傾向が認められたものの、プラセボ群と比較して本薬群での治療期間が長期間であること、心臓障害の既往を有する患者がプラセボ群と比較して本薬群で高かったこと(本薬群46.1%、プラセボ群40.3%)等が原因として考えられることから、特別な対処及び注意喚起は不要と考える旨を説明している。

#### 機構

17712試験において、本薬投与により本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害が認められていること、本薬の投与対象となる患者には心臓障害のリスクとなる高血圧等の慢性疾患を有する患者が高頻度に認められること等から、本薬の投与に際しては心臓障害の発現に注意が必要である。したがって、不整脈、心不全等の心臓障害に関連する症状の観察や必要に応じて心臓機能検査を行うなど適切な措置を講じること、臨床試験における心臓障害の発現状況、発現時の対応等について、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

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. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1 心臓障害(1.0%) 不整脈等の心臓障害があらわれることがある。

#### 意見

機構の意見は妥当。添付文書においても十分な注意喚起がなされている。

## 2. 安全性 ADTの併用下での本薬投与により発現が想定される①高血圧 ②痙攣発作 ③骨折

#### 申請者

##### ①高血圧(p.43)

表27 高血圧の発現状況(17712試験):本薬群70/954(7.3%)、プラセボ群33/554(6.0%)

17712試験において、死亡に至った高血圧は認められなかった。重篤な高血圧は本薬群で1/954例(0.1%)に認められ、プラセボ群では認められなかった。治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った高血圧は本薬群では認められず、プラセボ群で2/554例(0.4%)に認められた。休薬に至った高血圧は本薬群で6/954例(0.6%)に認められ、プラセボ群では認められなかった。減量に至った高血圧は本薬群で3/954例(0.3%)に認められ、プラセボ群では1/554例(0.2%)に認められた。

②痙攣発作(p.44)

表29 痙攣発作の発現状況(17712試験):本薬群2/954(0.2%)、プラセボ群1/554(0.2%)

17712試験において、死亡に至った痙攣発作、投与中止に至った痙攣発作、休薬に至った痙攣発作及び減量に至った痙攣発作は認められなかった。重篤な痙攣発作は本薬群で2/954例(0.2%:部分発作及び痙攣発作各1例)に認められ、プラセボ群では認められなかった。いずれも本薬との因果関係は否定された。

③骨折(p.45)

表31 骨折の発現状況(17712試験):本薬群40/954(4.2%)、プラセボ群20/554(3.6%)

17712試験において、死亡に至った骨折及び減量に至った骨折は認められなかった。重篤な骨折は本薬群で8/954例(0.8%)、プラセボ群で6/554例(1.1%)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った骨折は本薬群で認められず、プラセボ群で1/554例(0.2%)に認められた。休薬に至った骨折は本薬群で1/954例(0.1%)、プラセボ群で1/554例(0.2%)に認められた。

機構 p.46

上記①～③について、臨床試験において発現したことが報告されているものの、発現例数が限られていること及び本薬との因果関係が否定されていることから、現時点で得られている情報に基づいて本薬投与との関連に関して明確に結論付けることは困難である。したがって、当該事象については、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

- ①高血圧: 11.2のその他の副作用に記載があるのみ
- ②痙攣発作: 記載なし
- ③骨折: 記載なし

意見

- ・因果関係が否定されているなどを理由に痙攣発作、骨折の添付文書の記載はない。高血圧、痙攣発作、骨折については製造販売後の新たな情報に注意する必要がある。
- ・臨床試験において痙攣発作既往の患者も組入れ可能としていたものの、ダロルタミド群で12例のみである(論文p1243)。他の同効薬で痙攣発作の注意喚起があることから、添付文書への記載は現段階では必須ではないかもしれないが、痙攣発作の既往、リスクのある患者へ使用する場合、注意が必要と考える。(アパルタミド、エンザルタミドの痙攣発作の副作用発現は共に0.2%)
- ・臨床試験の試験期間は短いため、長期投与での骨折の発現状況に注意する必要がある。

2. 安全性 間質性肺疾患の発現状況について(p.56)

申請者

アパルタミドにおいて、製造販売後に死亡例を含む重篤なILDを発現した患者が報告され、製造販売業者による注意喚起がなされた

・17712試験において、ILDは本薬群で6/954例(0.6%:肺臓炎及び肺線維症各3例)に認められ、いずれも本薬との因果関係は治験担当医師による報告では否定されている。(以下、省略)

機構

本薬が投与された患者におけるILDの発現例数は限られていること、及び17712試験の本薬群においてGrade3以上を含むILDを発現した患者が認められたものの、いずれも本薬との因果関係は治療担当医師による報告では否定されていることを踏まえると、現時点で得られている情報から本薬投与とILDの発現との関係を明確に結論づけることは困難である。しかしながら、17712試験においてILDの発現が本薬群のみで認められたこと、本薬と同様にARIに対する阻害作用を有する薬剤において、当該薬剤との因果関係が否定できないILDによる死亡例が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際しては、ILDに関連する症状の確認や胸部X線検査の実施等の措置を講じることに付いて、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

8. 重要な基本的注意 8.3

意見

製造販売後の情報収集が必要

### 3. その他「効能・効果について」(p.46)

申請者

- 17712試験ではPSA倍加時間が10ヵ月以下の患者を遠隔転移の出現リスクが高い患者と定義した。
- PSA倍加時間が10ヵ月以下の遠隔転移を有しないCRPC患者を対象として、本薬の臨床的有用性が示されたことから、当該患者に対して本薬の投与は推奨され则认为。
- PSA倍加時間が10ヵ月を超える遠隔転移を有しないCRPC患者に対して、現時点で本薬を投与した際の臨床的有用性が示された成績は得られていないものの、下記の理由等から、本薬の投与は許容され则认为。
  - PSA倍加時間が18.8ヵ月を超えるCRPC患者において、約40%で3年以内に遠隔転移が出現した旨が報告されていること(JClinOncol2005;23:2918-25)から、PSA倍加時間が10ヵ月を超えるCRPC患者についても、遠隔転移が出現するリスクを有すると考えられること。
  - PSA倍加時間を算出するためには、厳密にはPSAの測定が3回必要であるものの、当該測定の期間中に病勢が進行し、遠隔転移の出現が認められる可能性があり、本薬による治療の機会を逸する可能性があること。
- 遠隔転移を有するCRPC患者に対しても、現時点で本薬を投与した際の臨床的有用性が示された成績は得られていないものの、遠隔転移を有するCRPC患者を対象とした海外第I/II相試験(17829試験)において、本薬の投与により一定のPSA奏効率が認められていること等から、本薬の投与は許容され则认为。

以上より、本薬の投与対象となるPSA倍加時間及び遠隔転移の有無については効能・効果には設定せず、添付文書の臨床成績の項において17712試験における設定を情報提供することが適切であると考え、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、効能・効果を「去勢抵抗性前立腺癌」と設定した。(以下、省略)

機構

本薬はがん薬物療法に対する十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮し、本薬の投与対象となるPSA倍加時間について効能・効果に設定しない旨等は了承可能と判断した。ただし、本薬の臨床的有用性を示した17712試験は、MFSを主要評価項目とした上で、遠隔転移を有しないCRPC患者を対象とした試験であったことを踏まえると、本薬の投与対象の判断にあたって「遠隔転移を有しない患者」であることは重要な情報であり、当該内容を本薬の効能・効果で明確にする必要があると判断した。

以上より、17712試験に組み入れられた患者はPSA倍加時間が10カ月以下の遠隔転移を有しないCRPC患者であった旨を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」と設定することが適切であると判断した。  
・「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

#### 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

#### 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。

意見

機構の意見は妥当。

### 3. その他「用法・用量について」(p.48～)

申請者

#### 本薬の用法・用量について

17712試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。(詳細p.48)

なお、現時点において、ADT(外科的又は内科的去勢術)と併用せずに本薬を投与した際の有効性及び安全性に関する成績は得られていないことから、用法・用量に関連する注意の項において当該内容を注意喚起する。

本薬の申請用法・用量は「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。」

#### 本薬の用量調節について

・17712試験では、本薬の休薬・減量・中止基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が認められた

・17712試験において、用量依存的に発現率が上昇する有害事象並びに休薬、減量及び中止が必要となる有害事象が特定されなかった

「Grade3以上又は忍容できない副作用があらわれた場合は、症状が回復するまで休薬又は投与量を1回300mg1日2回に減量すること(これを下限とすること)。回復後は、通常用量に増量することができる」

機構

#### 本薬の用法・用量について

「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。」と整備して設定することが適切であると判断した。

#### 本薬の用量調節について

下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

「Grade3以上又は忍容できない副作用があらわれた場合は、Grade2以下に回復するまで休薬又は投与量を1回300mg1日2回に減量すること。回復後は、通常用量に増量することができる」

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された。(p.57)

・17712試験では、休薬・減量・中止基準として、Grade3以上又は忍容できない副作用が認められた場合には回復するまで休薬とした上で、回復後は1回300mg1日2回に減量して再開する旨が設定されていた。当該副作用が認めら

<p>れたものの、休薬せずに減量することで投与を継続した際の安全性に関する情報は得られていないことから、17712試験における設定に基づいた内容とすべきである。</p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>6. 用法及び用量</p> <p>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。</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>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。</p> <p>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300mg1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。</p>
<p>意見</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・申請者と機構では若干の違いがあり、申請者は患者の状態により適宜減量する記載がないが機構は追加して記載している。</li> <li>・添付文書の薬物動態の箇所に記載はあるが、食後服用でない場合、吸収が悪くなることに注意が必要</li> <li>・中等度以上の肝障害、重度腎障害の患者に対して減量設定がないことから、副作用発現に注意が必要</li> <li>・欧米の添付文書では中等度肝障害、重度腎障害の患者は1回300mg1日2回に減量の記載あり。本邦の添付文書と異なる。当該患者においては初回から減量するほうが良いか？</li> </ul>

#### 4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

<p>申請者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・最新の国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、本薬に関する記載は認められなかった。(p.46)</li> <li>・遠隔転移を有しないCRPC患者における本薬とアパルタミド及びエンザルタミドとの使分けについては、本薬とアパルタミド及びエンザルタミドとの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかについて不明であり、それぞれの治療の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。</li> </ul>
<p>機構 審査報告(1)作成時における総合評価(p.54)</p> <p>遠隔転移を有しないCRPCに対する治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考ええる。</p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>記載なし</p>
<p>意見</p> <p>機構の意見は妥当。</p> <p>注)NCCNガイドライン Ver.4.2019にM0の去勢抵抗性前立腺癌に対する全身療法として、PSADT≤10カ月の患者に対して、アパルタミド、エンザルタミドと共に記載あり</p>

#### ②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

##### 1. 重要な特定されたリスク

<p>項目(該当なし)</p>
-----------------

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

## 2. 重要な潜在的リスク

項目(心臓障害、間質性肺炎)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

評価は妥当

## 3. 重要な不足情報

項目(該当なし)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

評価は妥当

痙攣発作、骨折、腎・肝機能障害時の副作用発現状況を挙げて良いのではないか？

- 他剤の安全性については、承認時に第I相試験を含め複数の臨床試験での有害事象を集計し評価している。また、海外の製造販売後の情報も含まれている。一方、本薬では主に17712試験の安全性情報をもとに評価されており、他剤に比べ安全性情報の収集が十分に行われていない可能性がある。本薬は海外でも2019年7月承認であり、製造販売後の安全性情報に注意する必要がある。
- 米国添付文書の副作用の項では、臨床試験でプラセボ群より発現頻度が2%以上増加している副作用に疲労、四肢痛、発疹、好中球数減少、AST増加、ビリルビン増加が記載されている(プラセボ群の発現頻度も記載あり)。上記の副作用についてRMPに記載はなかった。添付文書も11.2 その他の副作用の表に1%以上、1%未満に区分され、副作用名が羅列しているのみ。副作用と有害事象の定義の違いによるためか発現頻度も米国添付文書と異なる。本邦の添付文書では注目すべき副作用が分かりにくい印象あり。

### ③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

ニユベクオ錠 300mg:2311円/錠 用法:1日1200mg(分2) ⇒1ヶ月(30日):277,320円

<同効薬>

イクスタンジ錠 80mg:4648.2円/錠 用法:1日160mg(分1) ⇒1ヶ月(30日):278,892円

アーリーダ錠 60mg:2311円/錠 用法:1日240mg(分1) ⇒1ヶ月(30日):277,320円

薬価的には既存薬とほぼ同じ。ただし、本薬は1日2回(食後)服用

参考:ビカルタミド錠 80mg(後発品):234.80円/錠 用法:1日80mg(分1) ⇒1ヶ月(30日):7,044円

## まとめ

・本薬は遠隔転移を有しないCRPC患者を対象にOSの代替指標であるMFSを主要評価項目として、ADT単独療法と比較して統計的有意差が示され、かつ臨床的に意義がある効果の大きさ(HR 0.413)が認められたとしているが、副次評価項目とされた盲検解除前のOS(中間解析)は本薬でOSの短縮傾向は認められなかった程度であった。また臨床試験ではPSA倍加時間が10ヵ月以下の患者が対象であったことに留意する。

・既存薬のアパルタミド、エンザルタミドとの直接比較の試験は行っていないことから3剤での有効性、安全性についての

優先順位は不明である。

・IFにおいて本薬は脳内移行性が低い(動物試験)ことが記載されており、また、臨床試験で痙攣発作既往の患者も組入れ可能であったことから痙攣発作のリスクがある患者が投与対象となる可能性が考えられるが、試験で組入れられた例数は限られていたこと、因果関係は否定されているものの有害事象として痙攣発作 0.2%発現していることから、現時点では本薬においても痙攣発作には注意する必要がある。

・投与中は心臓障害の副作用に注意が必要。心機能検査(心電図等)を定期的実施する。(臨床試験では各 Visit で心電図実施)

・臓器障害時の用量調節が設定されていないが、中等度肝障害、重度腎障害患者では安全性の観点から減量が適切か。(重度肝障害患者については IF に投与は推奨しないと記載あり)

### (ニューベクオ錠) パンフレット評価

引用：総合製品情報概要 2020 年 11 月作成 (資材番号 NUB200412)

薬物名 (一般名)：ダロルタミド

製品名 (医薬品名)：ニューベクオ錠

総合製品情報概要のうち、開発の経緯、特徴、臨床成績を中心に評価を行った。

企業パンフレットの記述において PMDA が作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード (以下、PC) をもとに記載内容を評価する。PC に逸脱する内容があるときには PC の逸脱する項目 (番号) についてもあげること。

#### 医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1) 効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2) 有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴 (特性) のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3) 有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4) 他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5) 他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6) 例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7) 誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8) 品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称 (販売名)、薬効分類名 (製品タイトル)、規制区分、一般的名称、薬価基準収載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9) プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

パンフレットの 記載内容 (ページ)	意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討)
P.1 開発の経緯	IF の P.1 と同様の記載
P.1 下から 9 行目 本試験結果より、当時実施中の ARAMIS 試験への参加が妥当と判断され、95 例の日本人患者が ARAMIS 試験に参加しました。	本試験は国際共同試験であることから、全グループのうち日本人グループの割合がどの程度か把握できるように全症例数も記載したほうが良かった

<p>P.1 下から4行目          ニュベクオ群におけるグレード3以上の副作用発現率は2.9%、投与中止に至った副作用は1.6%でした。</p>	<p>記載はインタビューフォームの記載と整合性は取れているが、グレード3以上と投与中止に至った副作用の%のみの記載は副作用発現率が低い印象を与えていないか？</p>
<p>P.2 特徴</p>	<p>「7. 国際共同第Ⅲ相試験における主な副作用・・・」の記載の他はインタビューフォームの記載と同じ</p>
<p>P.2 の2. の部分          ニュベクオは、従来とは異なる特徴的な構造を有する</p>	<p>今までにない特別な薬であるような印象を与える。すでに類似薬としてエンザルタミドやアパルタミドがあり、これらに次ぐ非ステロイド性抗アンドロゲン剤である。          従来とは異なる特徴的な構造を有してはいるが、3番目に登場した非ステロイド性抗アンドロゲン剤であることがわかるように記載したほうが理解しやすい。</p>
<p>P.2 の3. の部分          マウスでの薬物動態試験において（途中略）ダロルタミドの脳 AUC<sub>0-tlast</sub>は、血漿の1.9～3.9%でした</p>	<p>試験はマウスであり、本薬は血液脳関門への浸透性が少ないことを強調したいものと思われる。          ただし、ARAMIS (17712 試験) では、本薬は血液脳関門への浸透性が少ないためにアパルタミドやエンザルタミドより毒性はより少なく、重篤でない記載されているが、直接比較していないことから試験結果に反映されていない（該当論文参照）</p>
<p>P.2 の5. の部分          無転移生存期間を有意に延長することが検証されました          P.2 の6. の部分          全生存期間を有意に延長しました</p>	<p>無転移生存期間は主要評価項目、全生存期間は副次評価項目であることを銘記すべきではないか。          また、全生存期間は最終解析の結果である。主要評価の解析後、盲検解除されプラセボ群は全てダロルタミドへ投与切り替えた結果であることに注意する。</p>
<p>P.2 の7. の部分</p>	<p>それぞれの副作用ごとに分けて記載すると発現率が少なく見える。          P.15 の以下の記載も安全性の観点から記載すべきではないか。「954 例中 258 例 (27.0%) に副作用が確認されました。このうち、グレード3以上の副作用は28例 (2.9%) に認められました。また、ニュベクオ群に含まれた日本人患者62例中14例 (22.6%) で副作用が認められ、グレード3以上の副作用は3例 (4.8%) で確認されました。」          一方で、7. の記載でおおよそ適切との意見もあり。</p>
<p>P.3～P.6</p>	<p>添付文書の記載と同じ</p>
<p>P.7～ 臨床成績</p>	<p>製品情報概要等に関する作成要領（製薬協）に記載するとされている試験デザイン「目的、対象、症例数（評価例数）、投与方法、評価項目、解析計画、判定基準等」はおおよそ記載されていたが、評価項目などの定義づけ、除外基準、主解析と最終解析の試験デザインの違いについてももう少し記載したほうが結果の解釈がしやすい。</p>

P. 9～ 臨床成績	結果の記載について、主要評価項目、副次評価項目、その他の評価項目、サブ解析と明記しているが、主解析と最終解析違いが書かれていないので結果を誤解しやすい。
P. 9～P. 13 臨床成績	副次とその他の評価項目の結果が多く、主要評価項目の結果が注目されず、PSA 奏効率や PSA 悪化までの期間のような差の大きな結果が注目されてしまう可能性あり。
P. 14～P. 18 副作用	<p>P14 はインタビューフォーム P. 18 と同じ</p> <p>P15～の副作用集計はインタビューフォーム P. 39～と記載は同じだが、プラセボ群の記載なし。代わりに日本人集団の記載あり。</p> <p>プラセボ群は ADT 単独治療群であることからプラセボ群の副作用発現率も記載したほうが良いとの意見あり。</p> <p>作成要領（製薬協）に「特定の副作用を取り上げてその安全性を強調するような記載はしないこと」とあるため、副作用の羅列になっているが、注目すべき副作用が分かりにくい。</p>
P. 25～薬物動態	ダロルタミドは SR 体及び SS 体の等量混合物であるため、薬物動態については SR 体、SS 体それぞれで評価しないと意味がないが、その点については何も記載されていない。