

審議結果報告書

令和元年 11 月 28 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ニュベクオ錠300 mg
[一 般 名] ダロルタミド
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成31年 3 月 5 日

[審 議 結 果]

令和元年 11 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。

この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
34	表 19	2016 年 5 月 9 日データカットオフ	2013 年 7 月 9 日データカットオフ
37	7	2018 年 9 月 13 日データカットオフ	2018 年 9 月 3 日データカットオフ

審査報告書

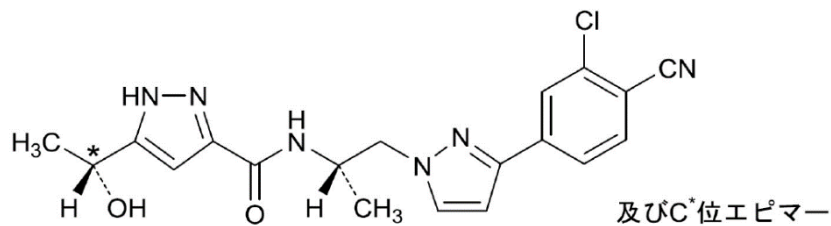
令和元年 11 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ニュベクオ錠 300 mg
[一 般 名] ダロルタミド
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 31 年 3 月 5 日
[剤 形・含 量] 1 錠中にダロルタミド 300 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： C₁₉H₁₉ClN₆O₂

分子量： 398.85

化学名：

（日 本 名） *N*-{(2*S*)-1-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1*H*-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-5-[(1*R*)-1-ヒドロキシエチル]-1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド

（英 名） *N*-{(2*S*)-1-[3-(3-Chloro-4-cyanophenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-5-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide

[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、心臓障害について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

[用法及び用量]

通常、成人にはダロルタミドとして1回 600 mg 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。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和元年 10 月 7 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	ニューベクオ錠 300 mg
〔一 般 名〕	ダロルタミド
〔申 請 者〕	バイエル薬品株式会社
〔申請年月日〕	平成 31 年 3 月 5 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にダロルタミド 300 mg を含有する錠剤
〔申請時の効能・効果〕	去勢抵抗性前立腺癌
〔申請時の用法・用量〕	通常、成人にはダロルタミドとして 1 回 600 mg を 1 日 2 回、食後に経口投与する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	18
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	21
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	29
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	54
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	54

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

AR は、リガンド結合部位にジヒドロテストステロンが結合することにより、ホモ二量体化を経て核内へ移行し、標的遺伝子の ARE に結合して細胞の生存及び増殖に関連する遺伝子の発現を亢進する (Cold Spring Harb Perspect Med 2017; 7: a030452)。

本薬は、米国 Orion Corporation Orion Pharma 社により創製された AR を介したシグナル伝達を阻害する低分子化合物であり、アンドロゲンの AR のリガンド結合部位への結合を競合的に阻害するとともに、転写因子である AR の核内移行を阻害し、標的遺伝子の転写を阻害することにより、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すると考えられる。

1.2 開発の経緯等

海外において、Orion Corporation Orion Pharma 社により、遠隔転移を有する CRPC 患者を対象とした第 I / II 相試験 (17829 試験) が 2011 年 3 月から実施された。その後、Orion Corporation Orion Pharma 社及び申請者により、PSA 倍加時間が 10 カ月以下の遠隔転移を有しない CRPC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (17712 試験) が 2014 年 9 月から実施された。

米国及び EU では、17712 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2019 年 2 月及び 3 月に承認申請が行われ、米国では「NUBEQA is indicated for the treatment of patients with non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC).」を効能・効果として、2019 年 7 月に承認され、EU では審査中である。

なお、2019 年 8 月時点において、本薬は、CRPC に関する効能・効果にて、米国のみで承認されている。

本邦においては、申請者により、遠隔転移を有する CRPC 患者を対象とした第 I 相試験 (17719 試験) が 2015 年 2 月から実施された。また、上記の 17712 試験への患者の組入れが 年 月 から開始された。

今般、17712 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～帯灰白色又は帯黄白色の粉末であり、性状、比旋光度、モル吸光係数、pH、解離定数、分配係数、密度、吸湿性及び溶解性について検討されている。原薬には、4 種類の結晶形 () 及び非晶質の存在が確認されているものの、実生産における製造方法では結晶形 が得られること及び安定性試験において結晶形 は変化しないことが確認されている。

原薬の化学構造は、IR、ラマンスペクトル、UV/VIS、NMR (^1H -及び ^{13}C -NMR)、質量スペクトル及び元素分析により確認されている。また、原薬は、2 つの不斉炭素のうち、一方の立体配置が異なる 2 種のジアステレオマーの混合物である。

2.1.2 製造方法

原薬は、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを出発物質として合成される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント等に基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、原薬のXXXXXXXXXX工程及び原薬のXXXXXXXXXX工程が設定され、審査の過程で原薬のXXXXXXXXXX工程において工程管理が設定された。また、重要中間体として、XXXXXXXXXX

XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX

XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び LC）、結晶形、純度試験（XXXXXXXXXX）（誘導結合プラズマ発光分光分析法）、類縁物質（LC）、残留溶媒（GC）及びクロロエタン（GC）、乾燥減量、強熱残分、微生物限度、ジアステレオマー比（LC）、粒子径及び定量法（LC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：	25℃	60%RH	XXXXXXXXXX ポリエチ	12 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	レン袋	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のXXXXXXXXXXポリエチレン袋及び輸送容器に入れて室温保存するとき、12 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 300 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、乳糖水和物、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム及びラッカーホワイトが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、混合、造粒、XXXXXXXXXX、乾燥、整粒、XXXXXXXXXX混合、XXXXXXXXXX混合、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示からなる工程により製造される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定。
- 欠陥モード影響解析、実験計画法等に基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格及び試験方法

重要工程は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程とされ、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程において工程管理が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（LC 及び UV/VIS）、純度試験（類縁物質（LC））、製剤均一性（質量偏差試験）、微生物限度、溶出性（LC）及び定量法（LC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 4 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	25℃	60%RH	PTP（ポリ塩化ビニル及びアルミニウム箔）	24 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニル及びアルミニウム箔）に包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、本薬の投与量及び濃度は SR 体及び SS 体の合計量で記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 AR に対する結合性 (CTD 4.2.1.1.1)

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、³H 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 K_i 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 (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.4、4.2.1.1.5、4.2.1.1.11)

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 (AR-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 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 及びビカルタミドの IC_{50} 値 ($n=3\sim7$) は、それぞれ 65 ± 14 、 38 ± 21 、 51 ± 34 、 25 ± 17 及び 150 ± 66 nmol/L であった。

3 種類の変異型¹⁾ AR 及びアンドロゲン応答性ルシフェラーゼをそれぞれ発現させたヒト骨肉腫由来 U2-OS 細胞株を用いて AR の活性化に対する本薬、M-1、アパルタミド、エンザルタミド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、本薬、M-1、アパルタミド、エンザルタミド及びビカルタミドの IC_{50} 値は、表 5 のとおりであった。

表 5 変異型 AR の活性化に対する本薬、M-1、アパルタミド、エンザルタミド及びビカルタミドの阻害作用

	IC_{50} 値 ($\mu\text{mol/L}$)					
	n	W742L	n	F877L	n	T878A
本薬	4	1.1 ± 0.1	3	0.085 ± 0.012	4	2.6 ± 0.9
M-1	4	1.1 ± 0.1	3	0.047 ± 0.015	4	1.4 ± 0.6
アパルタミド	3	>10	3	—	3	1.1 [0.8, 1.7] *
エンザルタミド	3	>10	3	—	3	0.3 [0.2, 0.4] *
ビカルタミド	4	—		NA	4	0.8 ± 0.2

平均値±標準偏差、 $n=3\sim4$ 、—：算出できず、NA：検討せず、*： IC_{50} [95%CI]

3.1.3 AR の核内移行に対する作用 (CTD 4.2.1.1.3)

HS-HEK293²⁾ 細胞株を用いて、テストステロンにより誘発した AR の核内移行に対する本薬、M-1 及びビカルタミドの作用が、AR 及び核を染色し、細胞質に対する核内の AR の蛍光強度の比を指標として検討された。その結果、本薬及び M-1 による AR の核内移行の抑制が認められた一方、ビカルタミドによる核内移行の抑制は認められなかった。

3.1.4 前立腺及び精囊腺に対する作用 (CTD 4.2.1.1.7)

¹⁾ CRPC 患者において、AR を介したシグナル伝達を阻害することにより、以下の AR 遺伝子変異が誘導されることが報告されている (Cancer Discov 2013; 3: 1020-29、Sci Transl Med 2015; 7: 312re10)。

W742L: 742 番目のトリプトファンがロイシンに置換、F877L: 877 番目のフェニルアラニンがロイシンに置換、T878A: 878 番目のスレオニンがアラニンに置換。

²⁾ AR-HEK293 細胞株のクローンであり、AR-HEK293 細胞株と比較して、AR の発現が約 5 倍高い細胞株。

未成熟のラットを用いて、本薬及び M-1 の前立腺及び精囊腺のテストステロン誘発性重量増加に対する抑制作用が検討された。プロピオン酸テストステロンを皮下投与したラットに、本薬 10、30 及び 100 mg/kg/日又は M-1 10 及び 30 mg/kg/日が 6 日間経口投与され、前立腺及び精囊腺の重量が測定された。その結果、対照（溶媒³⁾）群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な抑制作用が認められた（ $p < 0.001$ 、一元配置分散分析）。

3.1.5 ヒト前立腺癌由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.5.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.6、4.2.1.1.11)

ヒト前立腺癌由来 VCaP 細胞株を用いて、本薬、M-1 及びビカルタミドの増殖抑制作用が、生細胞の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、ミボレロン存在下における、本薬、M-1 及びビカルタミドの IC_{50} 値（平均値±標準偏差、 $n=2\sim3$ ）は、表 6 のとおりであった。

表 6 VCaP 細胞株に対する本薬、M-1 及びビカルタミドの増殖抑制作用

	n	IC_{50} 値 ($\mu\text{mol/L}$)
本薬	3	0.52 ± 0.08
M-1	3	0.66 ± 0.12
ビカルタミド	2	1.36, 1.09

平均値±標準偏差、 $n=2$ の場合は個別値

VCaP 細胞株を用いて、本薬、M-1、アパルタミド及びエンザルタミドの増殖抑制作用が、生細胞の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬、M-1、アパルタミド及びエンザルタミドの IC_{50} 値 [95%CI] ($n=4$) は、それぞれ $0.23 [0.19, 0.27]$ 、 $0.17 [0.14, 0.21]$ 、 $0.42 [0.37, 0.47]$ 及び $0.41 [0.35, 0.48]$ $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.1.5.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.8、4.2.1.1.10)

VCaP 細胞株を皮下移植したヌードマウス（6～11 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 200 mm^3 に達した時点で外科的に去勢し、去勢 4 週間後から、本薬 50 mg/kg が QD 又は BID で 37 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照（溶媒³⁾）群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（図 1）。

³⁾ 50% v/v ポリエチレングリコール 300、30% v/v プロピレングリコール及び 20% v/v 5% グルコース。

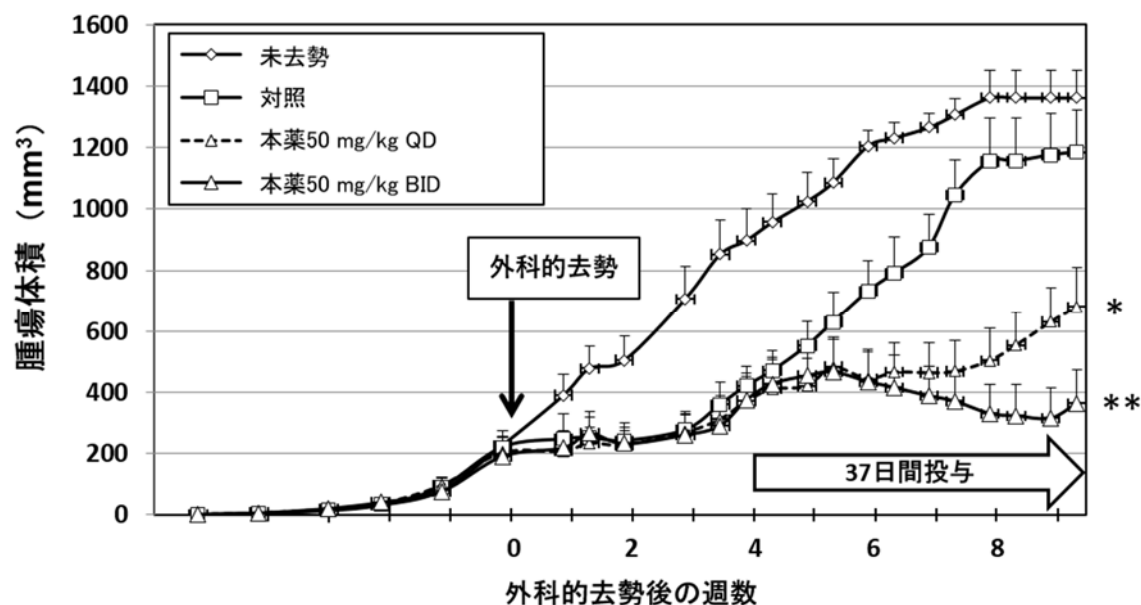


図1 VCaP細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

n=6~11、平均値±標準誤差、*：対照群に対して $p<0.01$ 、**：対照群に対して $p<0.001$ （反復測定分散分析）

VCaP細胞株を前立腺に移植した雄性のヌードマウス（8例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植約4週間後に、本薬50 mg/kgがBIDで21日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照（溶媒³⁾）群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（ $p\leq 0.05$ 、一元配置分散分析）。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体及び酵素に及ぼす影響（CTD 4.2.1.2.2、4.2.1.2.3、4.2.1.2.4）

100種類以上の受容体及び酵素に対する本薬、SR体、SS体及びM-1の阻害作用が検討された。その結果、①本薬10 $\mu\text{mol/L}$ 、②SR体及びSS体5 $\mu\text{mol/L}$ 、並びに③M-1 10 $\mu\text{mol/L}$ により、50%以上の阻害作用が認められた受容体等は、それぞれ①ヒトプロゲステロン受容体、ラット中枢性ベンゾジアゼピン受容体及びヒトセロトニントランスポーター、②ヒトセロトニントランスポーター、並びに③ヒトプロゲステロン受容体、ヒトセロトニントランスポーター及びヒトアデノシンA3受容体であった。

申請者は、上記の所見について、本薬10 $\mu\text{mol/L}$ 、SR体及びSS体5 $\mu\text{mol/L}$ 並びにM-1 10 $\mu\text{mol/L}$ は、臨床での推奨用量（600 mg BID）における血漿中非結合形本薬、SS体、SR体及びM-1の C_{max} （1.16、2.2、1.03及び0.06 $\mu\text{mol/L}$ ）⁴⁾を上回る濃度であること等から、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響

ラットを用いた4週間反復投与毒性試験において、本薬投与による中枢神経系に対する影響が検討された（5.2参照）。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

⁴⁾ 17719試験において、遠隔転移を有するCRPC患者に本薬600 mgをBIDで経口投与した際の第7日目における本薬、SS体、SR体及びM-1の C_{max} （それぞれ5.80 $\mu\text{g/mL}$ 、865 ng/mL、5.15 $\mu\text{g/mL}$ 及び11.1 $\mu\text{g/mL}$ ）（6.1.2.1参照）並びにヒトにおける非結合形分率（それぞれ0.08、0.08、0.08及び0.002）（4.2.2参照）に基づき算出された。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.1 [非 GLP 試験])

hERG を導入した HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬、SR 体、SS 体及び M-1 1、3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、本薬 1、3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ による hERG カリウム電流の阻害率は、それぞれ 6.3 ± 3.5 、 11.8 ± 3.7 、 22.0 ± 2.9 及び $34.5 \pm 5.8\%$ (平均値 $\pm$ 標準偏差、 $n=4\sim 6$) であった。また、本薬、SR 体、SS 体及び M-1 の IC_{50} 値は、それぞれ 87.9、11.5、30.2 及び 8.0 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.3.2.2 L 型カルシウムチャネルに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.5 [非 GLP 試験])

ヒト神経芽腫由来 IMR-32 細胞株を用いて、L 型カルシウムチャネルに対する本薬、SR 体、SS 体及び M-1 1、3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、本薬、SR 体、SS 体及び M-1 の IC_{50} 値 (平均値 $\pm$ 標準誤差、 $n=2\sim 4$) は、それぞれ 37.4 ± 3.6 、 42.5 ± 4.5 、 46.6 ± 4.2 及び 22.5 ± 0.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.3.2.3 心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.6、4.2.1.3.7)

麻酔下のイヌ (4 例/群) に本薬 3、10 及び 20 mg/kg 又は SS 体 1、3 及び 10 mg/kg が 30 分の間隔で順次静脈内投与され、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心拍数、体温及び心電図 (PR、QRS、QT 及び QTc 間隔) に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 10 及び 20 mg/kg 投与により、動脈血圧の低下及び平均冠血流量の一過性の増加、本薬 20 mg/kg 投与により、心拍出量の一過性の増加及び QTc 間隔の短縮が、SS 体 1 mg/kg 投与により、動脈圧及び平均大腿血流量の一過性の低下、SS 体 3 及び 10 mg/kg 投与により、動脈血圧の低下、QTc 間隔の短縮、SS 体 10 mg/kg 投与により、平均冠血流量の一過性の増加、完全房室ブロックが認められた。

申請者は、上記の所見が認められた際のイヌの血漿中非結合形本薬の C_{max} (本薬及び SS 体それぞれ $5.7\sim 9.7$ $\mu\text{mol/L}$ 及び $2\sim 9.7$ $\mu\text{mol/L}$) は、臨床での推奨用量 (600 mg BID) における血漿中非結合形本薬及び SS 体の C_{max} (1.16 及び 1.03 $\mu\text{mol/L}$) ⁴⁾ を上回る値であったこと等から、上記の所見が本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.3)

ラット (5 例/群) に本薬 (懸濁液) ⁵⁾ 100、300 及び 1,000 mg/kg が単回経口投与され、呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対する影響が検討された。その結果、対照 (溶媒⁶⁾) 及び投与前と比較して、本薬 1,000 mg/kg 投与群で投与 5 及び 24 時間後に一回換気量及び分時換気量の低下が認められた。

申請者は、以下の理由等から、上記の所見が認められた際のラットの血漿中非結合形本薬の C_{max} (3 $\mu\text{mol/L}$) は、臨床での推奨用量 (600 mg BID) における血漿中非結合形本薬及び SS 体の C_{max} (1.16 $\mu\text{mol/L}$) ⁴⁾ を上回る値であったこと等から、上記の所見が本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.3.4 胃腸管に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.2、4.2.1.3.4 [非 GLP 試験])

⁵⁾ 0.5% w/v メチルセルロース、0.5% v/v ポリソルベート 80 水溶液を用い、本薬を懸濁した。

⁶⁾ 0.5%メチルセルロース及び0.5%ポリソルベート 80。

ラット（7 例/群）に本薬 30 及び 100 mg/kg が投与され、胃内容排出能及び腸管内輸送能に対する本薬の影響が検討された。その結果、対照（溶媒³⁾）と比較して、いずれの群においても胃内容排出及び腸管内輸送の遅延が認められた。

ラット（8 例/群）に本薬（懸濁液）⁵⁾ 30、100、300 及び 1,000 mg/kg が投与され、同様に腸管内輸送能及び胃内容排出能に対する本薬の影響が検討された。その結果、いずれの群においても本薬の影響は認められなかった。

申請者は、以下の理由等から、上記の所見が本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験及びイヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験において、胃腸管に関する所見は認められなかったこと（5.2 参照）。
- 上記の所見に関連すると考えられる有害事象である便秘について、本薬の臨床試験において、プラセボ群と比較して、本薬群で高い傾向は認められなかったこと（7.3.2 参照）。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び前立腺癌に対する有効性について、以下のように説明している。

前立腺癌は、アンドロゲン依存性腫瘍であり、生体内に複数あるテストステロン産生系によって産生されるテストステロンにより腫瘍細胞の増殖が促進され则认为られている。

AR は、リガンド結合部位にテストステロンより変換されたジヒドロテストステロンが結合することにより、ホモ二量体化を経て核内へ移行し、標的遺伝子の ARE に結合して細胞の生存及び増殖に関連する遺伝子の発現を亢進する（Cold Spring Harb Perspect Med 2017; 7: a030452）。

本薬は、アンドロゲンの AR のリガンド結合部位への結合を競合的に阻害するとともに（3.1.1 参照）、転写因子である AR の核内移行を阻害し（3.1.3 参照）、標的遺伝子の転写を阻害（3.1.2 参照）することにより、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すると考えられる。

上記の作用機序に加えて、本薬はヒト前立腺癌由来細胞株に対して腫瘍増殖抑制作用を示したこと（3.1.5 参照）を考慮すると、前立腺癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。

また、申請者は、本薬と前立腺癌に係る効能・効果で既に本邦で承認されている、AR に対する阻害作用を有するアパルタミド、エンザルタミド、ビカルタミド及びフルタミドとの薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

- AR に結合する点では同一であるが、本薬、アパルタミド及びエンザルタミドは、AR の核内移行を阻害する一方、ビカルタミドは、AR の核内移行を阻害しない（Sci Rep 2015; 5: 12007 等）。

- ①W742L 変異⁷⁾、②F877L 変異⁸⁾ を有する AR の活性化に対して、それぞれ①ピカルタミド、②アパルタミド及びエンザルタミドは阻害作用を示さなかった一方、本薬は T878A 変異⁹⁾ を含め、いずれの変異を有する AR の活性化に対しても阻害作用を示した (3.1.2 参照)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。ただし、本薬と既承認の AR に対する阻害作用を有する薬剤との間での薬理学的特性の異同を含め、本薬の薬理学的特性に関する知見については、本薬の臨床使用時に於いて、適切な患者選択の観点から有益な情報となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、本薬の投与量及び濃度は SR 体及び SS 体の合計量で記載する。動物における本薬の PK は、ラット等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性ラットに本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与又は ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、本薬、SR 体、SS 体及び M-1 (ケトン体) の血漿中濃度等が検討された (表 7)。本薬を経口投与した際の BA は 100%超であった。SR 体と SS 体で PK パラメータに明確な差異は認められなかった。

表 7 本薬、SR 体、SS 体及び M-1 の PK パラメータ (雄性ラット、単回静脈内又は経口投与)

投与量 (投与経路)	測定 対象	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
10 mg/kg* ¹ (静脈内)	本薬	18.9 ±6.45	0.0333 (0.0333, 0.0333)	22.4 ±6.91	4.05 ±0.638	0.478 ±0.136	1.22 ±0.454
	SR 体	10.8 ±3.72	0.0333 (0.0333, 0.0333)	12.7 ±4.64	3.99 ±0.633	0.430 ±0.139	0.922 ±0.372
	SS 体	8.12 ±2.74	0.0333 (0.0333, 0.0333)	9.61 ±2.28	4.09 ±0.637	0.542 ±0.127	1.67 ±0.530
	M-1	7.56 ±2.83	0.250 (0.0833, 1.00)	22.2 ±7.03	3.49 ±0.615	—	—
10 mg/kg* ² (経口)	本薬	5.88	1.00	27.2	3.28	—	—
	SR 体	3.75	1.00	14.5	3.29	—	—
	SS 体	2.13	1.00	12.7	3.28	—	—
	M-1	3.59	2.00	20.0	3.79	—	—

*1 : t_{max} は中央値 (範囲)、t_{max} 以外の PK パラメータは平均値±標準偏差、n=4、*2 : PK パラメータは各測定時点の本薬、SR 体、SS 体及び M-1 の血漿中濃度の平均値 (n=2) に基づき算出、— : 算出せず

4.1.2 反復投与

雌雄ラットに、本薬 100、300 及び 1,000 mg/kg を QD で 4 週間反復経口投与し、本薬及び M-1 の血漿中濃度が検討された (表 8)。検討された用量範囲において、本薬及び M-1 の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{24h}) は用量比を下回って増加した。当該理由について、用量の増加に伴う消化管内での溶解性及び吸収率の

⁷⁾ ピカルタミドに対して抵抗性となる変異であり、742 番目のトリプトファンがロイシンに置換されている。

⁸⁾ アパルタミド及びエンザルタミドに対して抵抗性となる変異であり、877 番目のフェニルアラニンがロイシンに置換されている。

⁹⁾ フルタミドに対して抵抗性となる変異であり、878 番目のスレオニンがアラニンに置換されている。

低下が影響を及ぼした可能性がある、と申請者は説明している。本薬の曝露量は雄と比較して雌で高値を示す傾向が認められた。また、本薬に対する M-1 の AUC_{24h} 比は雄 (1.1~1.4¹⁰⁾) と比較して雌 (0.7~1.1¹⁰⁾) で低値を示した。本薬の曝露量及び上記の AUC_{24h} 比に性差が認められた理由について、本薬は主に代謝により消失すること (4.3.1 参照) を考慮すると、ラットにおける CYP の発現量及び発現する分子種の性差 (Drug Metab Rev 1998; 30: 441-98 等) が影響を及ぼした可能性がある、と申請者は説明している。反復投与に伴う本薬及び M-1 の曝露量の明確な増加は認められなかった。

表 8 本薬及び M-1 の PK パラメータ (雌雄ラット、4 週間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	測定 対象	n	C _{max} (µg/mL)		t _{max} [*] (h)		AUC _{24h} (µg·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	100	本薬	4	12.4 ±2.62	10.9 ±1.22	2.00 (2.00, 2.00)	2.00 (0.500, 2.00)	138 ±13.5	112 ±53.0
		M-1	4	12.3 ±1.74	9.58 ±1.72	5.00 (2.00, 5.00)	2.00 (0.500, 2.00)	156 ±27.2	95.4 ±37.4
	300	本薬	4	14.3 ±2.46	16.5 ±1.37	10.0 (5.00, 12.00)	2.00 (2.00, 5.00)	228 ±41.3	248 ±27.7
		M-1	4	16.2 ±2.44	13.4 ±1.48	8.00 (5.00, 12.0)	2.00 (2.00, 5.00)	243 ±29.7	183 ±32.6
	1,000	本薬	4	22.3 ±3.95	29.9 ±8.55	6.50 (5.00, 12.0)	10.00 (8.00, 12.0)	373 ±99.8	514 ±126
		M-1	4	24.1 ±6.66	25.2 ±2.73	6.50 (5.00, 12.0)	8.50 (5.00, 12.0)	409 ±141	448 ±70.1
28	100	本薬	4	9.46 ±0.236	15.5 ±1.51	2.00 (2.00, 2.00)	3.50 (2.00, 8.00)	88.7 ±11.8	166 ±51.4
		M-1	4	11.7 ±2.26	13.4 ±0.754	2.00 (2.00, 2.00)	3.50 (2.00, 5.00)	107 ±24.9	150 ±46.0
	300	本薬	4	13.0 ±4.00	18.9 ±1.61	3.50 (2.00, 5.00)	2.00 (2.00, 2.00)	152 ±42.1	217 ±25.7
		M-1	4	17.2 ±3.96	17.7 ±3.52	2.00 (2.00, 5.00)	2.00 (2.00, 5.00)	204 ±57.1	211 ±37.1
	1,000	本薬	4	14.4 ±2.50	20.6 ±4.20	3.50 (2.00, 5.00)	3.50 (2.00, 5.00)	213 ±62.3	246 ±53.8
		M-1	4	19.4 ±5.15	22.5 ±9.02	2.00 (2.00, 5.00)	2.00 (2.00, 5.00)	289 ±91.8	271 ±128

平均値±標準偏差、*：中央値 (範囲)

4.1.3 in vitro における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 5 µmol/L の P_{app A→B} は、58.0 nm/秒であった。低膜透過性のアテノロール 100 µmol/L 及び高膜透過性のミノキシジル 10 µmol/L の P_{app A→B} は、それぞれ 2.65 及び 65.2 nm/秒であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える、と申請者は説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性アルビノラット及び有色ラットに ¹⁴C 標識体 100 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィー法により、放射能の組織分布が検討された。

アルビノラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織において組織中放射能濃度は投与 12 時間後までに最高値を示した。尿、膀胱壁、胆汁、非胃底部粘膜、腎皮質及び肝臓における組織

¹⁰⁾ 測定日及び投与量別に算出された AUC_{24h} 比 (平均値) の範囲。

内放射能の AUC_{24h}（それぞれ 9,470、6,760、1,580、1,250、967 及び 945 mg Eq·h/kg）は、血液中放射能の AUC_{24h}（412 mg Eq·h/kg）と比較して特に高値を示した。有色ラットにおける放射能の組織分布は、皮膚、並びにぶどう膜及び網膜を除き、アルビノラットと同様であった。皮膚、並びにぶどう膜及び網膜の放射能の t_{1/2} は、アルビノラット（それぞれ 11.6 及び 3.85 時間）と比較して有色ラット（それぞれ 203 及び 36.3 時間）で延長した。以上より、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆された、と申請者は説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿と本薬（20～5,000 ng/mL）又は M-1（200～10,000 ng/mL）を 37℃ で 2 時間インキュベートし、平衡透析法により、本薬及び M-1 の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット及びヒトにおける①本薬及び②M-1 の血漿タンパク非結合形分率は、検討された濃度範囲で概ね一定であり、それぞれ①4.13～5.05、5.38～5.61 及び 7.02～9.75%、並びに②0.566～1.11、0.651～0.842 及び 0.182～0.214%であった。一方、イヌにおける①本薬及び②M-1 の血漿タンパク非結合形分率は、濃度の増加に伴い増加する傾向が認められ、検討された濃度範囲でそれぞれ①0.710～8.35% 及び②0.285～3.40%であった。当該結果に加えて、イヌの血漿中アルブミン濃度（530 µmol/L）を考慮すると、本薬及び M-1 とアルブミンとの結合が飽和する可能性は低く、本薬及び M-1 は、イヌの血漿中でアルブミンよりも低濃度で存在する α1-酸性糖タンパク等に主に結合する可能性がある、と申請者は説明している。

ヒトの血漿と SR 体（1,000～10,000 ng/mL）又は SS 体（1,000～10,000 ng/mL）を 37℃ で 2 時間インキュベートし、平衡透析法により、SR 体及び SS 体の血漿タンパク結合が検討された。その結果、SR 体及び SS 体の血漿タンパク非結合形分率は、検討された濃度範囲でそれぞれ 7.5～8.8 及び 7.0～8.8%であった。

ヒト血清アルブミン（45 mg/mL）又はヒト α1-酸性糖タンパク（1 mg/mL）と本薬（20～5,000 ng/mL）又は M-1（200～10,000 ng/mL）を 37℃ で 2 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬及び M-1 のヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、①本薬及び②M-1 のヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクに対する非結合形分率は、検討された濃度範囲でそれぞれ①13.2～15.9 及び 50.6～71.0%、並びに②0.291～0.361 及び 33.9～48.7%であった。以上より、ヒト血漿中において、本薬及び M-1 は主に血清アルブミンに結合すると考える、と申請者は説明している。

4.2.3 血球移行性

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血液と①本薬（20～1,000 ng/mL）又は②M-1（200～10,000 ng/mL）を 37℃ で 1 時間インキュベートし、それぞれの血球移行性が血液/血漿中放射能濃度比により検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおいて、検討された濃度範囲でそれぞれ①0.562～0.575、0.639～0.673、0.466～0.510 及び 0.730～0.823、並びに②0.509～0.575、0.494～0.525、0.496～0.661 及び 0.495～0.514 であった。以上より、いずれの動物種においても、本薬は主に血漿に分布すると考える、と申請者は説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬は前立腺癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、胎盤通過性及び胎児移行性に関する検討は実施されていない。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞と ^{14}C 標識体 (5 及び 20 $\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 3 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種及びヒトにおいても主に M-1 が検出され、M-2 及び M-3 (いずれも水酸化及びグルクロン酸抱合体)、M-4 (M-1 の水酸化及びグルクロン酸抱合体)、M-7 (O-グルクロン酸抱合体) 並びに M-8 (M-1 の水酸化体) も認められた。

申請者は、以下の①及び②の検討結果等から、それぞれ①本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与すると考える旨、及び②本薬の O-グルクロン酸抱合には主に UGT1A9、N-グルクロン酸抱合には UGT2B10 が関与すると考える旨を説明している。

- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4、3A5、3A7、4A11、4F2、4F3A、4F3B、4F12 及び 19) と ^{14}C 標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下において 37°C で 1 時間インキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。その結果、本薬の残存率は、CYP1A1 及び 3A4 存在下でそれぞれ 65.6 及び 16.4% に低下した。なお、検討された他の CYP 分子種の存在下における本薬の残存率は 86.9~100% であり、本薬の残存率の明確な低下は認められなかった。
- 遺伝子組換えヒト UGT 分子種 (1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15 及び 2B17) と本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) を UDPGA 存在下において 37°C で 1 時間インキュベートし、本薬のグルクロン酸抱合に関与する UGT 分子種が検討された。その結果、主に UGT1A9 存在下で M-7、UGT2B10 存在下で M-15a (N-グルクロン酸抱合体) が検出され、M-7 及び M-15a の生成濃度はそれぞれ 32.2¹¹⁾ 及び 1.56 nmol/L であった。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未手術の雄性ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与、又は胆管カニューレ挿入手術後の雄性ラットに ^{14}C 標識 2 mg/kg を単回静脈内投与し、本薬の血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未手術の雄性ラットから採取された投与 12 時間後の血漿中には、主に未変化体及び M-1 が検出された (血漿中の総放射能に対する割合は、それぞれ 49.9 及び 48.6%)。
- 胆管カニューレ挿入手術後の雄性ラットから採取された投与 24 時間後の尿、糞及び胆汁中には、それぞれ M-24 (脱アルキル化体)、未変化体及び M-10 (M-1 の N-グルクロン酸抱合体) が主に検出された (投与放射能に対する割合は、それぞれ 16.1、12.6 及び 11.2%)。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果等から、本薬及び本薬の代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄され则认为る旨を説明している。

- 胆管カニューレ未手術の雄性ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与した際の投与 168 時間後

¹¹⁾ M-7a 及び M-7b の合計量。

までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 30.4 及び 64.2%であった。

- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 2 mg/kg を単回静脈内投与した際の投与 24 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 23.4、12.8 及び 52.5%であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬は前立腺癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、乳汁中排泄に関する検討は実施されていない。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、本薬、SR 体、SS 体及び M-1 による代謝酵素の阻害を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬、SR 体、SS 体及び M-1 の $C_{\text{max,ss}}$ （それぞれ 14.5、2.2、12.9 及び 27.9 $\mu\text{mol/L}$ ¹²⁾）に下記の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、本薬、SR 体、SS 体及び M-1 による CYP 分子種及び UGT 分子種の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト肝ミクロソームと本薬（0.03～100 $\mu\text{mol/L}$ ）又は M-1（0.03～100 $\mu\text{mol/L}$ ）を CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 又は 3A）の基質¹³⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬及び M-1 の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C9、2C19 及び 2D6 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 30.3、64.1 及び 81.9 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、M-1 は CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 54.2、48.6、9.6、39.5 及び 51.9 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬及び M-1 は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換えヒト CYP2J2 と SR 体又は SS 体（いずれも 1.56～50 $\mu\text{mol/L}$ ）を CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J2 及び 3A）の基質¹⁴⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する SR 体及び SS 体の阻害作用が検討された。その結果、SR 体は CYP2C8、2C9 及び 2C19 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 36.2、22.6 及び 46.7 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、SS 体は CYP2C8 及び 2D6 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 46.3 及び 40.2 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、SR 体及び SS 体は明確な阻害作用を示さなかった。

¹²⁾ 国内第 I 相試験（17719 試験）において、本薬 600 mg を BID で経口投与した際の $C_{\text{max,ss}}$ の値。

¹³⁾ CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の基質としてそれぞれフェナセチン、クマリン、ブプロピオン、パクリタキセル、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、ブフラロール及びクロルゾキサゾン、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

¹⁴⁾ CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 2J2 の基質としてそれぞれフェナセチン、クマリン、ブプロピオン、アモジアピン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、デキストロメトルファン、クロルゾキサゾン及びエバスタチン、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

- ヒト肝ミクロソームと SR 体若しくは SS 体(いずれも 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$)又は M-1 (0.05~50 $\mu\text{mol/L}$) を UGT 分子種 (1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7) の基質¹⁵⁾ 及び UDPGA 存在下でインキュベートし、各 UGT 分子種に対する SR 体、SS 体及び M-1 の阻害作用が検討された。その結果、SR 体は UGT1A1 及び 1A9 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 26.5 及び 12.5 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、SS 体及び M-1 は UGT1A1 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 31.7 及び 6.41 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他の UGT 分子種の基質の代謝に対して、SR 体、SS 体及び M-1 は明確な阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

申請者は、本薬、SR 体、SS 体及び M-1 による代謝酵素の誘導を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

①下記の検討結果、②本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬、SR 体、SS 体及び M-1 の C_{max,ss} (それぞれ 5,799、865、5,150 及び 11,100 ng/mL¹²⁾) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬、SR 体、SS 体及び M-1 による CYP1A2 及び 2B6 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬、SR 体、SS 体及び M-1 による CYP3A4 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト初代培養肝細胞を本薬、SR 体、SS 体又は M-1 (5~10,000 ng/mL) 存在下で 3 日間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬、SR 体、SS 体及び M-1 は、CYP3A4 の mRNA 発現に対して、陽性対照であるリファンピシン (10,000 ng/mL) のそれぞれ最大 24、24、32 及び 23%の誘導作用を示した。また、本薬、SR 体、SS 体及び M-1 による CYP3A4 の mRNA 発現に対する誘導作用について、(i) EC₅₀ 値及び (ii) E_{max} の範囲は、それぞれ (i) 1,472~4,035、1,112~11,056、1,025~8,417 及び 1,071~4,160 ng/mL、並びに (ii) 3.3~10.0、2.7~20.3、2.6~21.7 及び 4.0~9.7 倍であった。一方、本薬、SR 体、SS 体及び M-1 は、CYP1A2 及び 2B6 の mRNA 発現に対して明確な誘導作用を示さなかった。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬及び M-1 によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のよう説明している。

下記の検討結果等から、本薬及び M-1 は、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質ではなく、P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。しかしながら、経口液剤を投与した際のヒトにおける本薬の絶対的 BA (98.9%、6.2.1.2 参照) 等を考慮すると、本薬の消化管吸収における P-gp の寄与は小さいと考えることから、臨床使用時において本薬と P-gp 阻害剤を併用投与した際に、薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- Caco-2 細胞株及びヒト P-gp 又は BCRP の発現量を低下させた Caco-2 細胞株を用いて、P-gp 及び BCRP を介した本薬 (2 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、上記の細胞株における efflux ratio は、それぞれ 98、3.6 及び 36 であった。
- ヒト P-gp 又は BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK 細胞株を用いて、P-gp 及び BCRP を介した M-1 (1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、M-1 の efflux ratio は、P-gp 阻害剤 (valsopodar、

¹⁵⁾ UGT1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7 の基質としてそれぞれエストラジオール、トリフルオペラジン、セロトニン、プロポフォール及び 3'-azido-3'-deoxythymidine が用いられた。

1 $\mu\text{mol/L}$ ）非存在下及び存在下でそれぞれ 69.3 及び 1.14、BCRP 阻害剤（Ko143、0.5 $\mu\text{mol/L}$ ）非存在下及び存在下でそれぞれ 13.5 及び 1.89 であった。

- ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した本薬（0.5～10 $\mu\text{mol/L}$ ）又は M-1（1～10 $\mu\text{mol/L}$ ）の細胞内への取込みが検討された。その結果、本薬及び M-1 の取込み比¹⁶⁾ は検討された濃度範囲において 2 以下であった。
- ヒト OCT1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OCT1 を介した ¹⁴C 標識体（1～10 $\mu\text{mol/L}$ ）又は ¹⁴C 標識 M-1（1～10 $\mu\text{mol/L}$ ）の細胞内への取込みが検討された。その結果、¹⁴C 標識体及び ¹⁴C 標識 M-1 の取込み比¹⁶⁾ は検討された濃度範囲において 1.2 以下であった。

また、本薬を申請用法・用量で投与した際の①本薬及び M-1 の $C_{\text{max,ss}}$ （それぞれ 14.5 及び 27.9 $\mu\text{mol/L}$ ¹²⁾）及び②消化管における本薬濃度の推定値（最大 270 $\mu\text{mol/L}$ ）に加えて、③下記の検討結果を考慮すると、本薬による OAT1、OATP2B1、OCT1、OCT2、NTCP、BSEP 及び MRP2 の阻害、並びに M-1 による OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCT2、NTCP、P-gp、BCRP、BSEP、MRP2、MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、臨床使用時において、本薬による P-gp、BCRP、MATE1、MATE2-K、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- Caco-2 細胞株、ヒト MRP2、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCT2 又は NTCP を発現させた HEK293 細胞株、並びにヒト BSEP を発現するサンドイッチ培養ヒト肝細胞株を用いて、P-gp、BCRP、BSEP、MRP2、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCT2 及び NTCP を介した各トランスポーターの基質¹⁷⁾ の輸送に対する本薬（0.1～60 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁸⁾）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp、BCRP、MATE1、MATE2-K、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質の輸送を阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 16.4、1.33、32.3、9.5、4.5、3.8 及び 5.0 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、本薬は BSEP、MRP2、OAT1、OATP2B1、OCT1、OCT2 及び NTCP の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK 細胞株、ヒト MRP2、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCT2 又は NTCP を発現させた HEK293 細胞株、並びにヒト BSEP を発現するサンドイッチ培養ヒト肝細胞株を用いて、P-gp、BCRP、BSEP、MRP2、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCT2 及び NTCP を介した各トランスポーターの基質¹⁷⁾ の輸送に対する M-1（0.2～50 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁹⁾）の阻害作用が検討された。その結果、M-1 は P-gp、BCRP、MATE2-K、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質の輸送を阻害し、 IC_{50} 値

¹⁶⁾ トランスポーター非発現細胞に対するトランスポーター発現細胞の取込み速度の比。

¹⁷⁾ P-gp、BCRP、BSEP、MRP2、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 の基質としてそれぞれジゴキシン（10 $\mu\text{mol/L}$ ）、クラドリピン（10 $\mu\text{mol/L}$ ）、タウロコール酸（5 $\mu\text{mol/L}$ ）、5(6)-カルボキシ-2',7'-ジクロロフルオロセイン（5 $\mu\text{mol/L}$ ）、パラアミノ馬尿酸（10 $\mu\text{mol/L}$ ）、フロセミド（5 $\mu\text{mol/L}$ ）、³H 標識 1-methyl-4-phenylpyridinium iodide（10 $\mu\text{mol/L}$ ）及び 1-methyl-4-phenylpyridinium iodide（5 $\mu\text{mol/L}$ ）、MATE1 及び MATE2-K の基質としてメトホルミン（50 $\mu\text{mol/L}$ ）、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質としてプラバスタチン（5 $\mu\text{mol/L}$ ）、OATP2B1 及び NTCP の基質として ³H 標識エストロン硫酸塩（2 及び 5 $\mu\text{mol/L}$ ）が用いられた。

¹⁸⁾ P-gp、BCRP 及び OAT3 の検討は 0.25～60 $\mu\text{mol/L}$ 、MRP2、OATP2B1、OAT1、OCT1、OCT2 及び NTCP の検討は 5 及び 50 $\mu\text{mol/L}$ 、MATE1 及び MATE2-K の検討は 0.206～50 $\mu\text{mol/L}$ 、OATP1B1 及び OATP1B3 の検討は 0.2～50 $\mu\text{mol/L}$ で行われた。

¹⁹⁾ P-gp 及び BCRP の検討は 0.0412～10 $\mu\text{mol/L}$ 、BSEP の検討は 1～300 $\mu\text{mol/L}$ 、MRP2、MATE1、OATP2B1、OCT1 及び NTCP の検討は 1～10 $\mu\text{mol/L}$ 、MATE2-K の検討は 0.313～10 $\mu\text{mol/L}$ 、OAT1、OAT3 及び OCT2 の検討は 0.2～2 $\mu\text{mol/L}$ で行われた。

はそれぞれ 2.6、0.6、2.9、3.0 及び 14.2 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、M-1 は BSEP、MATE1、MRP2、OAT1、OAT3、OATP2B1、OCT1、OCT2 及び NTCP の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 組織分布について

機構は、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆されたこと（4.2.1 参照）から、メラニン含有組織における本薬の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等を考慮すると、本薬及び代謝物のメラニン含有組織への分布が、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える。

- イヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験において、メラニン含有組織である皮膚及び眼の毒性所見は認められなかったこと（5.2 参照）。
- 国際共同第Ⅲ相試験（17712 試験）に組み入れられた日本人患者における皮膚及び眼に関連する有害事象の発現率について、本薬群（12.9%（8/62 例））とプラセボ群（18.2%（6/33 例））との間で明確な差異は認められなかったこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

4.R.2 薬物動態学的相互作用について

in vitro 試験の結果から、本薬の臨床使用時に、以下の代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性が示唆された。

- 本薬のグルクロン酸抱合には主に UGT1A9 が関与すること（4.3.1 参照）。
- 本薬は MATE1、MATE2-K 及び OAT3 を阻害すること（4.5.3 参照）。
- 本薬及び M-1 は BCRP の基質となること（4.5.3 参照）。

申請者は、本薬及び M-1 と上記の代謝酵素及びトランスポーターとの薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

- 国際共同第Ⅲ相試験（17712 試験）、国内第Ⅰ相試験（17719 試験）、海外第Ⅰ相試験（17830 試験）、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（17829 試験）及び海外第Ⅱ相試験（18035 試験）において、本薬と MATE1、MATE2-K 若しくは OAT3 の基質、又は UGT 若しくは BCRP 阻害剤との併用投与時の安全性に特段の懸念は認められなかったこと等から、上記の基質又は阻害剤との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。
- 国際共同第Ⅲ相試験（17712 試験）において、本薬と UGT 誘導剤との併用例と非併用例との間で、本薬の有効性が明確に異なる傾向は認められなかったこと等から、UGT 誘導剤との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、UGT1A9、MATE1、MATE2-K、OAT3 及び BCRP を介した薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集するとともに、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

なお、下記の内容については、「6.2.2 薬物相互作用試験」の項に記載する。

- 本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与すること（4.3.1 参照）。
- 本薬、SR 体、SS 体及び M-1 は CYP3A4 を誘導すること（4.5.2 参照）。
- 本薬は P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害すること（4.5.3 参照）。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬として 2 種類のジアステレオマーである SS 体及び SR 体の等量混合物が用いられた。

In vivo 試験においては、特に記載しない限り、溶媒として、0.5% (w/v) メチルセルロース/0.5% (v/v) ポリソルベート 80 水溶液を用い、本薬を懸濁して投与が行われた。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていないものの、雄ラットを用いた 3 日間反復経口投与試験、及びイヌを用いた 3 日間（雌）又は 7 日間（雄）反復経口投与試験の結果に基づき、本薬の急性毒性が評価された（表 9）。

表 9 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄 ラット (Wistar) 3 日間投与	経口	500、1,000、2,000 ^{a)} (QD)	2,000：一過性の体重増加量の減少	>2,000	参考 4.2.3.2.1
雄 イヌ (ビーグル) 3 日間投与	経口	50、200、400、800、1,000 (QD)	毒性変化なし	>1,000	参考 4.2.3.2.6
雌 イヌ (ビーグル) 3 日間投与	経口	200、400 (BID) 200、400、800、1,000 (QD)	毒性変化なし	>1,000	参考 4.2.3.2.7

a) 溶媒として 0.5%メチルセルロース水溶液が用いられた

5.2 反復投与毒性試験

ラット（4 及び 26 週間）及びイヌ（4、13 及び 39 週間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 10）。主な毒性学的標的器官は、ラット及びイヌともに雄性生殖器であり、本薬の抗同化作用に起因すると考えられる体重の低値も認められた。なお、①ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び②イヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験での無毒性量（それぞれ①1000 mg/kg/日及び②400 mg/kg/日）の雄動物における本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）（それぞれ①8.48 µg/mL 及び

135 µg・h/mL、並びに②12.1 µg/mL 及び 206 µg・h/mL) は、臨床曝露量²⁰⁾と比較して、それぞれ①2.5 及び 2.3 倍、並びに②3.6 及び 3.6 倍であった。

表 10 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Wistar)	経口	4 週間 (QD)	0、100、300、1,000	≥100: 摂餌量及び体重増加量の低値(雄)、 前立腺及び精巣上体重量の低値、胸腺重量 の高値(雄)、精巣上体の小型化、前立腺 及び精囊の分泌減少、胸腺の退縮遅延(雄) 1000: 流涎過多	1,000	4.2.3.2.4
雌雄 ラット (Wistar)	経口	26 週間 (BID) + 回復 4 週間	0、100、300、1,000	≥100: 摂餌量の低値傾向を伴う体重増加 量の低値(雄)、前立腺、精巣上体及び精 巣重量の低値、精巣上体の小型化、前立腺 及び精囊の萎縮、精巣上体管径の縮小、乳 腺萎縮、下垂体前葉の空胞形成(雄) 回復性: あり	1,000	4.2.3.2.5
雄 イヌ (ビーグル)	経口	4 週間 (QD)	0、50、200、800	≥50: 体重の低値、前立腺及び精巣上体重 量の低値、前立腺の萎縮、精巣上体の精子 減少及び上皮の空胞化 ≥200: 摂餌量の低値	800	4.2.3.2.8
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	13 週間 (BID) + 回復 4 週間	0、50、150、400	≥50: 前立腺及び精巣上体重量の低値、前 立腺の萎縮、精巣上体管径の縮小、精巣上 体上皮の空胞化及び萎縮 400: 白色便、体重増加量の低値(雌) 腎 臓相対重量の低値(雄) 回復性: あり	400	4.2.3.2.9
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	39 週間 (BID) + 回復 8 週間	0、50、150、400	瀕死安楽死 ^{a)} : 400(雌 1/4 例) ≥50: 体重増加量の低値(雄)、前立腺及 び精巣上体重量の低値、精巣重量の高値、 脾臓絶対重量の低値(雄)、前立腺の萎縮、 精巣上体管径の縮小及び精子減少、精巣上 体上皮の萎縮、 ≥150: 赤血球パラメータの低値(雄)、 精細管内精子貯留 400: 精細管管腔拡張及び変性/萎縮 回復性: あり	400	4.2.3.2.10

a) 投与過誤による

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験として、げっ歯類を用いる小核及びコメット試験が実施された(表 11)。ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験において、陽性結果(代謝活性化系非存在下で 200 µg/mL 以上、代謝活性化系存在下で 240 µg/mL 以上)が得られたものの、げっ歯類を用いる小核及びコメット試験において陰性であったことから、本薬が生体内において遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

²⁰⁾ 健康成人に本薬 600 mg を 1 日 2 回経口投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、それぞれ 3.33 µg/mL 及び 57.6 µg・h/mL であった。

表 11 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (μg/plate 又 は μg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復 帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA1535、TA1537、 TA98、TA100、TA102	S9-/+	0 ^{a)} 、3、10、33、100、333、 1000、2500、5000	陰性	4.2.3.3.1.1
	ほ乳類培養細胞 を用いる染色体 異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9-/+ (-:4 及 び 22 時間) (+:4 時間)	S9-4 時間①: 0 ^{a)} 、130.6、 228.6、400 S9-4 時間②: 0 ^{a)} 、100、 200、225、250、275、300、 325、350、375 S9-22 時間: 0 ^{a)} 、24.4、 42.6、74.6 S9+4 時間①: 0 ^{a)} 、74.6、 130.6、228.6 S9+4 時間②: 0 ^{a)} 、100、 200、250 S9+4 時間③: 0 ^{a)} 、200、 240、260、340	陽性	4.2.3.3.1.2
in vivo	げっ歯類を用い る小核試験	雄ラット (Wistar) 骨髄		0 ^{b)} 、100、500、1,000 (QD、3 日間/経口)	陰性	4.2.3.3.2.1
	げっ歯類を用い るコメット試験	雄ラット (Wistar) 肝臓、十二指腸		0 ^{b)} 、100、500、1,000 (QD、3 日間/経口)	陰性	4.2.3.3.2.1

a) 溶媒 (DMSO) のみが添加された、b) 溶媒 (100% Labrasol) のみが投与された

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、本薬の受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する影響、胚・胎児発生に対する影響を検討した試験は実施されていない。

申請者は、以下の理由等から、本薬は雄受胎能及び胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性は否定できない旨を説明している。

- 本薬の反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、ラット及びイヌともに雄性生殖器の萎縮性変化が認められたこと。
- 本薬の薬理作用を考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性が曝露された場合に胎児に悪影響を与える可能性が示唆されること。

5.6 局所刺激性試験

経口投与における局所刺激性は、ラット及びイヌを用いた一般毒性試験 (5.1 及び 5.2 参照) の一部として評価され、当該試験において消化管における局所刺激性を示唆する所見は認められないと判断された。

5.7 その他の試験

5.7.1 光安全性試験

本薬について、3T3-NRU 法を用いた光毒性試験が実施され、光毒性を示さないと判断された (表 12)。

表 12 光毒性試験

試験方法	用量 (mg/L)	主な所見	添付資料 CTD
3T3-NRU 法	0 ^{a)} 、1.78～100	光照射による細胞毒性なし	4.2.3.7.7.1

a) 溶媒 (1%DMSO/Dulbecco's phosphate buffered saline supplemented with Ca²⁺ and Mg²⁺ ions) のみが添加された

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、本薬の投与量及び濃度は SR 体及び SS 体の合計量で記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、経口液剤、カプセル剤、素錠及び青色 FC 錠があり、当該経口製剤及び注射剤を用いて本薬の PK 等が検討された (表 13)。また、市販予定製剤は白色 FC 錠 (300 mg 錠) である。なお、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」 (平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 67 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正) に従って実施された溶出試験により、白色 FC 錠と青色 FC 錠との間の生物学的同等性が確認されている。

表 13 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
¹⁴ C 標識体を含む注射剤	海外第 I 相試験 (17831 試験)
¹⁴ C 標識体を含む経口液剤	海外第 I 相試験 (17831 試験)
カプセル剤 (100 mg)	海外第 I 相試験 (17830 試験)、海外第 I / II 相試験 (17829 試験)、海外第 II 相試験 (18035 試験)
素錠 (300 mg) *	海外第 I 相試験 (17830 試験)
青色 FC 錠 (300 mg)	国内第 I 相試験 (17719 試験)、国際共同第 III 相試験 (17712 試験)、海外第 I 相試験 (17721 試験、17723 試験、17726 試験、17830 試験、17831 試験及び 18860 試験)、海外第 II 相試験 (18035 試験)

* : 原薬の粒度分布が異なる素錠 A 及び B (メジアン径はそれぞれ 63 及び 574 μm) が用いられた

6.1.1 定量法

ヒト血漿中における SR 体、SS 体及び M-1 (ケトン体) の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は、SR 体、SS 体及び M-1 のいずれにおいても 5 ng/mL²¹⁾ であった。

6.1.2 国内臨床試験

6.1.2.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.2 及び 5.3.3.2.3 : 17719 試験<2015 年 2 月～2017 年 12 月>)

遠隔転移を有する CRPC 患者 9 例 (PK 解析対象は 9 例) を対象に、食事が本薬 (青色 FC 錠) の PK に及ぼす影響等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、本薬、SR 体、SS 体及び M-1 の血漿中濃度が検討された。なお、各投与期の間の休薬期間は 2 日間以内とされた。

²¹⁾ 17721 試験、17723 試験、17726 試験及び 18860 試験の血漿検体は、M-1 の定量下限値が 10 ng/mL の測定法で定量された。

単回投与期：本薬 300 又は 600 mg を空腹時²²⁾ に単回経口投与した 3 日後に、本薬 300 又は 600 mg を標準的な日本食²³⁾ の摂取後に単回経口投与。

反復投与期：本薬 300 又は 600 mg を標準的な日本食²³⁾ の摂取 30 分以内に BID で経口投与。

本薬及び M-1 の PK パラメータは表 14 のとおりであった。本薬 600 mg の空腹時投与に対する食後投与における本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 2.78 [2.00, 3.88] 及び 2.53 [1.99, 3.21] であった。本薬 600 mg を BID で経口投与した際の本薬及び M-1 の蓄積率²⁴⁾ は、それぞれ 2.34 及び 2.49 であった。また、本薬 600 mg を食後に単回経口投与した際の SR 体に対する SS 体の AUC_{last} 比は 8.5 であった。

表14 本薬及びM-1のPKパラメータ

測定日	食事条件	投与量 (mg)	測定対象	n	$C_{\max}$ (µg/mL)	$t_{\max}^{*1}$ (h)	AUC_{12h} (µg·h/mL)	AUC_{last} (µg·h/mL)	AUC_{inf} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
単回投与後	空腹時	300	本薬	3	1.05 (92.9)	3.05 (2.95, 4.97)	8.08 (84.8)	15.7 (69.6)	18.8, 31.1	14.9, 15.5
			M-1	3	1.29 (36.5)	4.97 (2.95, 5.12)	10.30 (51.0)	19.9 (51.6)	22.7 (49.9)	16.2 (15.8)
		600	本薬	6	1.26 (41.3)	4.85 (3.05, 4.92)	10.8 (38.9)	22.0 (41.4)	19.0 ^{*2} (34.8)	10.1 ^{*2} (21.2)
			M-1	6	1.77 (59.2)	2.88 (1.47, 7.80)	15.7 (53.0)	31.5 (59.4)	31.5 ^{*3} (71.4)	11.1 ^{*3} (38.5)
	食後	300	本薬	3	2.59 (7.57)	4.92 (2.98, 8.00)	20.4 (15.3)	39.0 (20.1)	38.6, 53.7	13.2, 16.6
			M-1	3	3.58 (79.7)	4.92 (2.98, 5.00)	27.4 (87.6)	51.6 (85.8)	52.8, 120	11.9, 14.2
		600	本薬	6	3.50 (12.1)	6.29 (4.93, 7.90)	25.1 (15.3)	55.6 (24.0)	63.5 ^{*2} (28.9)	14.1 ^{*2} (36.7)
			M-1	6	5.84 (31.8)	6.29 (4.93, 7.90)	41.8 (38.9)	89.2 (50.0)	96.5 (54.7)	12.4 (24.7)
反復投与第 7 日目	食後	300	本薬	3	4.60 (10.3)	4.98 (3.00, 8.10)	44.4 (18.2)	41.4 (17.4)	—	—
			M-1	3	6.72 (54.6)	4.98 (3.00, 8.10)	62.0 (62.2)	58.1 (59.6)	—	—
		600	本薬	6	5.80 (22.0)	5.48 (2.87, 10.9)	58.7 (26.9)	54.3 (25.6)	—	—
			M-1	6	11.1 (47.2)	4.89 (2.87, 7.93)	104 (48.8)	97.1 (48.3)	—	—

幾何平均値（幾何変動係数%）（n=2 の場合は個別値）、—：算出せず、*1：中央値（範囲）、*2：n=4、*3：n=5

国内第 I 相試験（17719 試験）及び海外第 I 相試験（17830 試験、6.1.3.2 参照）において、空腹時投与と比較して食後投与で本薬の $C_{\max}$ 及び AUC は増加した。当該増加の理由について、空腹時及び摂食時のヒトの腸液を模した人工腸液における本薬の溶解度（それぞれ 30 及び 108 µg/mL）を考慮すると、食事の摂取により本薬の溶解性が上昇し、消化管での本薬の吸収量が増加したことが影響を及ぼした可能性がある、と申請者は説明している。

6.1.3 海外臨床試験

6.1.3.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1.2：17831 試験パート 1<2015 年 3 月～5 月>）

²²⁾ 10 時間以上（一晚）絶食後に投与し、投与後 4 時間以上絶食する。

²³⁾ 総カロリー約 500 kcal のうち脂質を約 22%の割合で含む（Nutrients 2018; 10: 1551）。

²⁴⁾ 単回投与後の AUC_{12h} に対する反復投与第 7 日目の AUC_{12h} の比。

健康成人 6 例（PK 解析対象は 6 例）を対象に、本薬（青色 FC 錠）の絶対的 BA を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 300 mg を単回経口投与した 2 時間 45 分後に ^{14}C 標識体 100 μg を 15 分かけて単回静脈内投与することとされた。

その結果、本薬の AUC_{inf} から算出した絶対的 BA の幾何平均値（幾何変動係数%）は 0.299（19.4）であった。

6.1.3.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1.1 : 17830 試験<2013 年 3 月～2017 年 4 月>）

化学療法歴のない遠隔転移を有する CRPC 患者 30 例（PK 解析対象は 29 例）を対象に、食事が本薬（素錠 A 及び B）の PK に及ぼす影響、並びにカプセル剤と素錠 A 及び B との間の相対的 BA を検討することを目的とした 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 600 mg を空腹時²⁵⁾又は高脂肪食²⁵⁾の摂取 30 分後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 7 日間以上とされた。なお、素錠は 17830 試験においてのみ使用されたことから、カプセル剤と素錠との間の相対的 BA に関する検討結果については記載を省略する。

その結果、素錠①A 及び②B 投与時の空腹時投与に対する食後投与における本薬の C_{max} 及び $\text{AUC}_{48\text{h}}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①2.13 [1.82, 2.50] 及び 2.56 [2.19, 3.00]、並びに②1.81 [1.57, 2.10] 及び 2.01 [1.71, 2.36] であった。なお、食後投与時において、素錠 B に対する素錠 A の本薬の C_{max} 及び $\text{AUC}_{48\text{h}}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.06 [0.931, 1.22] 及び 1.01 [0.869, 1.18] であったことから、原薬の粒子径の差異は本薬の曝露量に明確な影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

6.1.4 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響

申請者は、本薬の溶解度は、pH1.0～6.8 の範囲において 14～23 $\mu\text{g/mL}$ であり、pH によらず概ね一定であったこと等を考慮すると、低胃酸状態、プロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及び癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及びイトラコナゾール又はリファンピシンとの併用投与時について検討された。また、ミダゾラム、ロスバスタチン及び DABE の PK に及ぼす本薬の影響が検討された。

6.2.1 海外臨床試験

6.2.1.1 海外第 I / II 相試験（CTD 5.3.3.2.1 : 17829 試験の第 I 相パート<2011 年 3 月～2013 年 7 月>）

遠隔転移を有する CRPC 患者 24 例（PK 解析対象は 24 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 100～900 mg を食後に BID で経口投与することとされ、本薬及び M-1 の血漿中濃度等が検討された。

本薬及び M-1 の PK パラメータは表 15 のとおりであった。本薬及び M-1 の C_{max} 及び AUC_{last} は、検討された用量範囲で非線形を示した。当該理由について、用量の増加に伴う吸収の飽和が影響を及ぼした

²⁵⁾ 総カロリー約 800～1,000 kcal のうち脂質を約 50%の割合で含む。

可能性がある、と申請者は説明している。第 7 日目における本薬及び M-1 の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} は、第 1 日目と比較して高値を示した。

表 15 本薬及び M-1 の PK パラメータ

投与量 (mg)	測定日 (日)	測定 対象	n	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}^{*1}$ (h)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
100	1	本薬	4	0.437 (18.4)	3.00 (1.0, 5.0)	3.05 (22.8)
		M-1	4	0.691 (24.1)	3.00 (1.0, 5.0)	4.70 (36.7)
	7	本薬	3	1.00 (17.5)	4.00 (1.0, 4.0)	6.36 (12.1)
		M-1	3	1.78 (35.8)	4.00 (1.5, 4.0)	11.1 (43.4)
200	1	本薬	7	0.732 (35.6)	3.00 (1.5, 3.0)	5.59 (39.4)
		M-1	7	1.14 (27.8)	1.52 (1.5, 5.0)	8.26 (29.2)
	7	本薬	7	1.62 (43.3)	2.03 (0.5, 4.0)	10.0 (44.6) ^{*2}
		M-1	7	2.47 (13.2)	2.03 (1.0, 6.0)	15.3 (18.6) ^{*2}
300	1	本薬	3	1.07 (27.1)	3.00 (1.5, 3.2)	7.38 (27.5)
		M-1	3	1.61 (12.7)	3.00 (1.5, 3.2)	11.0 (16.6)
	7	本薬	3	2.02 (14.4)	4.00 (4.0, 4.0)	14.1 (15.8)
		M-1	3	3.68 (49.0)	4.00 (1.5, 4.0)	23.2 (47.5)
500	1	本薬	4	1.53 (27.2)	5.08 (5.0, 8.0)	12.7 (25.2)
		M-1	4	2.66 (5.31)	5.04 (3.0, 8.0)	21.6 (13.1)
	7	本薬	3	2.37 (16.7)	4.00 (0.8, 6.0)	14.4 (28.0)
		M-1	3	4.50 (32.8)	4.00 (2.0, 4.0)	28.2 (47.6)
700	1	本薬	3	1.87 (24.8)	3.00 (3.0, 5.0)	16.4 (32.2)
		M-1	3	3.23 (25.1)	3.00 (3.0, 5.0)	27.6 (27.8)
	7	本薬	3	4.35 (27.5)	4.00 (4.0, 4.1)	30.9 (29.0)
		M-1	3	9.17 (23.9)	4.00 (4.0, 4.1)	62.1 (27.8)
900	1	本薬	3	1.79 (17.7)	5.00 (3.0, 6.0)	15.4 (20.3)
		M-1	3	4.15 (60.2)	5.00 (5.0, 6.0)	35.0 (66.9)
	7	本薬	3	4.20 (15.4)	4.00 (1.5, 6.0)	28.6 (16.9)
		M-1	3	9.04 (36.1)	4.00 (1.5, 4.0)	61.8 (36.5)

幾何平均値（幾何変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：n=6

6.2.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1-2：17831 試験パート 2<2015 年 3 月～5 月>）

健康成人 6 例（PK 解析対象は 6 例）を対象に、本薬のマスバランス等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、 ^{14}C 標識体 300 mg を単回経口投与することとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 1～24 時間後までの血液/血漿中放射能濃度比は概ね一定であり、0.646～0.669 であった。本薬（ ^{14}C 標識体を含む経口服液剤）の絶対的 BA の幾何平均値（幾何変動係数%）は 0.989 (21.3) ²⁶⁾ であった。血漿中において、主に未変化体及び M-1 が検出された（血漿中総放射能の AUC_{inf} に対する割合は、それぞれ 28.6 及び 58.8%）。以上より、本薬及び本薬の代謝物は主に血漿中に存在すると考える、と申請者は説明している。

投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 63.4 及び 32.4% であった。投与 168 時間後までの尿中において、主な代謝物として M-7（O-グルクロン酸抱合体）が認められ（投与放射能に対する割合は 25.5%）、未変化体も検出された（投与放射能に対する割合は 6.7%）。投与 168 時間後までの糞中において、主に未変化体が認められ（投与放射能に対する割合は 30.3%）、主な代謝物として M-1 及び M-28（カルボン酸化体）が検出された（投与放射能に対する割合は、それぞれ 0.6 及び 1.0%）。

²⁶⁾ 17831 試験パート 1（6.1.2.1 参照）で ^{14}C 標識体 100 μg を 15 分かけて単回静脈内投与した際の AUC_{inf} を用いて算出した。

6.2.2 薬物相互作用試験

6.2.2.1 ロスバスタチンとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4.1：17723 試験＜2016 年 2 月～5 月＞）

健康成人 30 例（PK 解析対象は 29 例）を対象に、本薬がロスバスタチン（BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 基質）の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、各投与期の間の休薬期間は 6 日間以上とされた。

第 1 期：第 1 日目にロスバスタチン 5 mg を食後に単回経口投与。

第 2 期：第 1 日目に本薬 600 mg を食後に単回経口投与、第 4～8 日目に本薬 600 mg を食後に BID で経口投与するとともに、第 8 日目にロスバスタチン 5 mg を食後に単回経口投与。

その結果、ロスバスタチン単独投与時に対する本薬併用投与時におけるロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 5.01 [4.48, 5.61] 及び 5.19 [4.76, 5.66] であった。以上の結果に基づき、本薬との併用投与により BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 基質の曝露量が増加する可能性があることから、当該内容を注意喚起する、と申請者は説明している。

6.2.2.2 イトラコナゾール及びリファンピシンとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4.2：17726 試験＜2017 年 2 月～5 月＞）

健康成人 15 例（PK 解析対象は 15 例）を対象に、イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）及びリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、第 1 期と第 2 期、及び第 2 期と第 3 期との間の休薬期間は、それぞれ 4 及び 7 日間以上とされた。

第 1 期：第 1 日目に本薬 600 mg を食後に単回経口投与。

第 2 期：第 1 日目にイトラコナゾール 200 mg を食後に BID で経口投与、第 2～7 日目にイトラコナゾール 200 mg を食後に QD で経口投与するとともに、第 5 日目に本薬 600 mg を食後に単回経口投与。

第 3 期：第 1～10 日目にリファンピシン 600 mg を空腹時に QD で経口投与するとともに、第 8 日目に本薬 600 mg を食後に単回経口投与。

その結果、本薬単独投与時に対する①イトラコナゾール又は②リファンピシン併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{72h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.36 [1.27, 1.47] 及び 1.75 [1.59, 1.93]、並びに②0.476 [0.442, 0.513] 及び 0.282 [0.256, 0.311] であった。

申請者は、上記の結果に基づき、①CYP3A 阻害剤及び②CYP3A 誘導剤との併用投与について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 忍容可能な安全性プロファイルが示された国際共同第Ⅲ相試験（17712 試験、7.R.3 参照）における本薬の曝露量²⁷⁾等を考慮すると、強い CYP3A 阻害剤との併用投与による本薬の曝露量の増加が安全性上問題となる可能性は低く、CYP3A 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考える。

²⁷⁾ PPK 解析（6.2.5 参照）により、定常状態における本薬の AUC_{12h} (ng・h/mL) の幾何平均値（範囲）は 52,817 (15,771, 143,791) と推定された。

- ② 本薬の AUC の減少率は、強い CYP3A 誘導剤との併用投与時に 72%であり、中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与時に最大 58%²⁸⁾ になると推定された。当該 AUC の減少率及び国際共同第Ⅲ相試験 (17712 試験) のデータに基づき、PPK 解析 (6.2.5 参照) を用いて定常状態における SS 体の AUC_{12h} (中央値) を推定した結果、強い CYP3A 誘導剤との併用投与時に 15,000 ng・h/mL 未満、中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与時に 18,000 ng・h/mL であった。当該結果に加え、曝露量と有効性との関連 (6.2.6.1 参照) を考慮すると、強い CYP3A 誘導剤との併用投与による曝露量の低下は有効性を減弱させる可能性があることから、当該内容を注意喚起する。一方、中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与による曝露量の低下が有効性に明確な影響を及ぼす可能性は低いことから、中程度以下の CYP3A 誘導剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考える。

6.2.2.3 ミダゾラム及び DABE との薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.3 : 18860 試験<2017 年 8 月～10 月>)

健康成人 15 例 (PK 解析対象は 13 例) を対象に、ミダゾラム (CYP3A 基質) 及び DABE (P-gp 基質) の PK に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、各投与期の間の休薬期間は 4 日間以上とされた。

第 1 期：第 1 日目にミダゾラム 1 mg 及び DABE 75 mg を食後に単回経口投与。

第 2 期：第 1～11 日目に本薬 600 mg を食後に BID で経口投与するとともに、第 3 日目に DABE 75 mg を空腹時²⁴⁾ に単回経口投与、第 9 日目に DABE 75 mg 及びミダゾラム 1 mg を食後に単回経口投与。

その結果、ミダゾラム又は DABE 単独投与時に対する本薬併用投与時におけるミダゾラム及び総 DABE (非抱合体と抱合体の和) の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、表 16 のとおりであった。本薬との併用投与によるミダゾラムの曝露量の低下は限定的であった。また、本薬との併用投与による総 DABE の曝露量の増加は認められなかった。以上の結果等から、CYP3A 及び P-gp 基質との併用投与に関する注意喚起は不要と考える、と申請者は説明している。

表 16 本薬投与によるミダゾラム又は総 DABE の PK に及ぼす影響

測定対象	食事条件	幾何平均値の比 [90%CI]	
		C _{max}	AUC _{inf}
ミダゾラム	食後	0.678 [0.594, 0.774]	0.714 [0.616, 0.827]
総 DABE	空腹時	0.885 [0.689, 1.14]	0.787 [0.626, 0.990]
	食後	0.827 [0.644, 1.06]	0.878 [0.698, 1.10]

6.2.3 肝機能障害又は腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : 17721 試験<2016 年 9 月～2017 年 4 月>)

健康成人 10 例 (PK 解析対象は 10 例)、中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する患者 9 例 (PK 解析対象は 9 例) 及び重度²⁹⁾ の腎機能障害を有する患者 10 例 (PK 解析対象は 10 例) を対象に、肝機能障害又は腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が

²⁸⁾ 強い CYP3A 誘導剤との併用投与時の本薬の AUC_{72h} の減少率 (72%) に加えて、①強い CYP3A 誘導剤及び②中程度の CYP3A 誘導剤は、相互作用を受けやすい CYP3A 基質の AUC をそれぞれ①20%以下及び②20～50%以下に減少させる薬剤であること (「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について (平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号)) を考慮して算出された。

²⁹⁾ eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 以上 29 mL/min/1.73 m² 以下。

実施された。用法・用量は、本薬 600 mg を食後に単回経口投与することとされ、本薬の血漿中濃度等が検討された。

健康成人に対する①中等度の肝機能障害を有する患者又は②重度の腎機能障害を有する患者の本薬の C_{max} 及び AUC_{48h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.46 [1.09, 1.96] 及び 1.85 [1.37, 2.51]、並びに②1.59 [1.23, 2.06] 及び 2.47 [1.83, 3.34] であった。ただし、忍容可能な安全性プロファイルが示された国際共同第Ⅲ相試験（17712 試験）（7.R.3 参照）における本薬の曝露量²⁷⁾等を考慮すると、重度の腎機能障害を有する患者における本薬の曝露量の増加が安全性上問題となる可能性は低いことから、腎機能障害を有する患者に対して本薬の用量を調節する必要はないと考える、と申請者は説明している。

なお、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与については、「6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」の項に記載する。

6.2.4 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国際共同第Ⅲ相試験（17712 試験）において、心電図測定時点の血漿中本薬濃度が測定可能であった 500 例（本薬群 323 例、プラセボ群 177 例）を対象に、血漿中本薬濃度と $\Delta\Delta QTcF$ との関連について線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度と $\Delta\Delta QTcF$ との間に明確な関連は認められなかった。

以上の結果等から、申請用法・用量で本薬を投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.5 PPK 解析

国際共同第Ⅲ相試験（17712 試験）で得られた本薬、SR 体、SS 体及び M-1 の PK データ（388 例、1,794 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3）。本薬、SR 体、SS 体及び M-1 の PK は、1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の①CL 及び②RR に対する共変量として、体重、年齢、身長、人種、地域（日本又は日本以外）、eGFR、肝機能³⁰⁾、腎機能³¹⁾、血清クレアチニン、血清アルブミン、総タンパク、総ビリルビン、AST、ALT、併用薬³²⁾の有無及び製剤バッチが検討された。

①CL 及び②RR に対する有意な共変量として、それぞれ①年齢、血清クレアチニン及び地域（日本又は日本以外）、並びに②AST が選択された。各共変量が本薬、SR 体、SS 体及び M-1 の曝露量（定常状態における AUC_{12h} ）に及ぼす影響は限定的であったことから、各共変量が本薬、SR 体、SS 体及び M-1 の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.6 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.6.1 曝露量と有効性との関連

曝露量と有効性との関連について、以下の検討が実施された。

³⁰⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

³¹⁾ eGFR に基づき分類された。

³²⁾ BCRP 阻害剤、CYP3A 誘導剤及び阻害剤、P-gp 誘導剤及び阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、並びに UGT1A9 阻害剤。

- 海外第 I / II 相試験（17829 試験）、海外第 I 相試験（17830 試験）及び国際共同第 III 相試験（17712 試験）から得られたデータに基づき、PPK 解析（6.2.5 参照）により推定された SS 体の曝露量³³⁾（定常状態における AUC_{12h}）と PSA 値のベースラインからの最大変化率との関連について検討された。その結果、SS 体の曝露量の増加に伴い、PSA 値はベースラインから急激に低下し、PSA 値のベースラインからの最大変化率は、SS 体の曝露量が 15,000 ng・h/mL 付近から一定となった。
- 国際共同第 III 相試験（17712 試験）から得られたデータに基づき、PPK 解析（6.2.5 参照）により推定された SS 体の曝露量（定常状態における AUC_{12h}）の四分位点で本薬群を 4 群に分割し、Kaplan-Meier 法を用いて、SS 体の各曝露量群の MFS が推定された。その結果、SS 体の曝露量と MFS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.6.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第 III 相試験（17712 試験）から得られたデータに基づき、PPK 解析（6.2.5 参照）により推定された SS 体の曝露量（定常状態における AUC_{12h}）と有害事象（疲労、無力症、無気力、違和感、皮膚炎、紅斑、発疹（黄斑、丘疹及び膿疱を含む）及び四肢痛）の発現率との関連について検討された。その結果、SS 体の曝露量と有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.7 PK の国内外差

申請者は、以下の点等を考慮すると、本薬の PK に臨床上問題となる国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- 国内第 I 相試験（17719 試験、6.1.3.1 参照）及び海外第 I 相試験（17830 試験、6.1.2.2 参照）において、本薬 600 mg を食後に単回経口投与した際の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf}（幾何平均値（幾何変動係数%））は、外国人患者（それぞれ 2,270 (25.0) ng/mL 及び 42,600 (33.8) ng・h/mL）³⁴⁾ と比較して日本人患者（それぞれ 3,500 (12.1) ng/mL 及び 63,500 (28.9) ng・h/mL）で高値を示す傾向が認められたものの、国際共同第 III 相試験（17712 試験）に組み入れられた日本人患者において忍容可能な安全性プロファイルが示されたこと（7.R.3 参照）。
- 国際共同第 III 相試験（17712 試験）において、本薬 600 mg を食後に反復経口投与した際の血漿中トラフ濃度（幾何平均値（幾何変動係数%））は、外国人患者（3,081 (80.5%) ng/mL）と比較して日本人患者（4,637 (54.7) ng/mL）で高値を示す傾向が認められたものの、安全性プロファイルに明確な国内外差は認められなかったこと（7.R.3 参照）。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の「6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 食事の影響について

申請者は、本薬の投与時期について、以下のように説明している。

³³⁾ EC₅₀ と E_{max} により定義されたモデルにおいて、本薬、SR 体、SS 体及び M-1 のうち、SS 体の曝露量が PSA 値のベースラインからの最大変化率と最も関連することが示された。

³⁴⁾ 素錠 A と素錠 B のデータを併合した結果に基づき算出された。

海外第Ⅰ相試験（17830 試験）及び国内第Ⅰ相試験（17719 試験）の結果、本薬の曝露量は空腹時投与と比較して食後投与で増加することが示された（6.1.2.2 及び 6.1.3.1 参照）。当該結果等を踏まえ、国際共同第Ⅲ相試験（17712 試験）等において、本薬の投与時期を「食後」と規定することにより、本薬の臨床の有用性が示された。以上より、申請用法・用量においては、食事に関する規定として食後に投与する旨を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。なお、本薬の用法・用量については、臨床試験における本薬の有効性及び安全性の試験成績を考慮した上で記載する（7.R.5 参照）。

6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

海外第Ⅰ相試験（17721 試験）において、健康成人と比較して、中等度の肝機能障害を有する患者で本薬の曝露量は増加した（6.2.3 参照）。ただし、忍容可能な安全性プロファイルが示された国際共同第Ⅲ相試験（17712 試験）における本薬の曝露量²⁷⁾等を考慮すると、中等度の肝機能障害を有する患者における本薬の曝露量の増加が安全性上問題となる可能性は低いことから、中等度以下の肝機能障害を有する患者に対して本薬の用量を調節する必要はないと考える。一方、重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していないことから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

中等度以下の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関する上記の申請者の説明を了承した。また、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与については、上記の申請者の説明に加え、本薬は主に肝代謝により消失すること（6.2.1.2 参照）を考慮すると、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与は推奨されないことから、当該患者に対する投与にあたって注意が必要である旨を添付文書で注意喚起する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 17 に示す国内第Ⅰ相試験 1 試験、国際共同第Ⅲ相試験 1 試験、海外第Ⅰ相試験 5 試験、海外Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験及び海外第Ⅱ相試験 1 試験の計 9 試験が提出された。また、参考資料として、表 17 に示す海外第Ⅰ相試験 1 試験が提出された。

表 17 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	17719 試験	I	遠隔転移を有する CRPC 患者	9	① 単回投与期: ADT との併用で、本薬 300 又は 600 mg を空腹時に単回経口投与後 3 日空けて、本薬 300 又は 600 mg を食後に単回経口投与 ② 反復投与期: ADT との併用で、本薬 300 又は 600 mg を食後に BID 経口投与	PK 安全性 忍容性
	国際共同	17712 試験	Ⅲ	PSA 倍加時間が 10 カ月以下の遠隔転移を有しない CRPC 患者	1,509 ①955 ②554	ADT との併用で ① 本薬 600 mg を食後に BID 経口投与 ② プラセボを食後に BID 経口投与	有効性 安全性

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
	海外	17721 試験	I	健康成人、腎機能障害を有する患者又は肝機能障害を有する患者	29	本薬 600 mg を食後に単回経口投与	PK 安全性 忍容性
		17723 試験	I	健康成人	30	ロスバスタチン 5 mg を食後に単回経口投与後 6 日以上空けて、本薬 600 mg を第 1 日目に食後に QD、第 4～8 日目に食後に BID 経口投与及びロスバスタチン 5 mg を第 8 日目に単回経口投与	PK 安全性
		17726 試験	I	健康成人	15	① 第 1 期：本薬 600 mg を食後に単回経口投与 ② 第 2 期：イトラコナゾール 200 mg を第 1 日目に食後に BID、第 2～7 日目に食後に QD 経口投与するとともに、本薬 600 mg を第 5 日目に食後に単回経口投与 ③ 第 3 期：リファンピシン 600 mg を第 1～10 日目に空腹時に QD 投与するとともに、本薬 600 mg を第 8 日目に食後に単回経口投与	PK 安全性 忍容性
		17830 試験	I	化学療法歴のない遠隔転移を有する CRPC 患者	30	ADT との併用で、本薬 600 mg（カプセル剤、錠剤 A 及び B）を空腹時又は食後にクロスオーバーで単回経口投与後 7 日以上空けて、本薬 600 mg（カプセル剤）を食後に BID 経口投与	PK 安全性 忍容性
		18860 試験	I	健康成人	15	ミダゾラム 1 mg 及び DABE 75 mg を食後に単回投与後 4 日以上空けて、本薬 600 mg を第 1～11 日目に食後に BID 経口投与するとともに、DABE 75 mg を第 3 及び 9 日目に、ミダゾラム 1 mg を第 9 日目に QD 経口投与	PK 安全性 忍容性
		17829 試験	I / II	遠隔転移を有する CRPC 患者	<第 I 相パート> 24 <第 II 相パート> 110	<第 I 相パート> ADT との併用で、本薬 100、200、300、500、700 又は 900 mg を食後に BID 経口投与 <第 II 相パート> ADT との併用で、本薬 100、200 又は 700 mg を食後に BID 経口投与	PK 有効性 安全性 忍容性
		18035 試験	II	遠隔転移を有する CRPC 患者	76*	ADT との併用で、本薬 100、200、300、500、700 又は 900 mg を食後に BID 経口投与	有効性 安全性 忍容性
参考	海外	17831 試験	I	健康成人	12 ①6 ②6	① 本薬 300 mg（錠剤）を単回経口投与後、 ¹⁴ C 標識体 100 µg を単回静脈内投与 ② ¹⁴ C 標識体 300 mg（液剤）を単回経口投与	PK 安全性 忍容性

*：17829 試験の第 I 相パート及び第 II 相パート後の患者が組み入れられた。

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

健康成人、腎機能障害を有する患者又は肝機能障害を有する患者及び化学療法歴のない遠隔転移を有する CRPC 患者を対象とした以下の臨床薬理試験 5 試験が提出された（6.2 参照）。治験薬投与期間中の死亡は 1 例に認められ（17830 試験 1/30 例）、死因は疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

7.1.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3.1：17721 試験＜2016 年 9 月～2017 年 4 月＞）

7.1.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4.1：17723 試験＜2016 年 2 月～5 月＞）

7.1.1.3 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4.2：17726 試験＜2017 年 2 月～5 月＞）

7.1.1.4 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1.1：17830 試験＜2013 年 3 月～2017 年 4 月＞）

7.1.1.5 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4.3：18860 試験＜2017 年 8 月～10 月＞）

7.1.2 国内臨床試験

7.1.2.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.2 及び 5.3.3.2.3：17719 試験＜2015 年 2 月～2017 年 12 月＞）

遠隔転移を有する CRPC³⁵⁾ 患者（目標症例数：9 例）を対象に、ADT の併用下で、本薬の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、単回投与期では本薬 300 又は 600 mg を 3 日間の間隔を空けて空腹時並びに食後に単回経口投与、反復投与期では本薬 300 又は 600 mg を食後に BID で第 1～84 日に経口投与することとされた。反復投与期の終了後、治験責任又は分担医師が本薬の投与継続が可能と判断した場合には、継続投与期として本薬 300 又は 600 mg を BID で、疾患進行又は中止基準のいずれかに該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 9 例（300 mg コホート：3 例、600 mg コホート：6 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

反復投与期開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされ、DLT の発現は認められなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.3 国際共同試験

7.1.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：17712 試験＜2014 年 9 月～実施中〔データカットオフ日：2018 年 9 月 3 日〕＞）

PSA 倍加時間が 10 カ月以下³⁶⁾ の遠隔転移を有しない CRPC³⁵⁾ 患者（目標症例数：1,500 例）を対象に、ADT の併用下で、本薬とプラセボとの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 36 の国又は地域、409 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 600 mg 又はプラセボを食後に BID で経口投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 1,509 例（本薬群 955 例、プラセボ群 554 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象集団とされた（うち、日本人患者は本薬群 62 例、プラセボ群 33 例）。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかった 1 例（本薬群 1 例）を除く 1,508 例（本薬群 954 例、プラセボ群 554 例）が安全性の解析対象集団とされた（うち、日本人患者は本薬群 62 例、プラセボ群 33 例）。

³⁵⁾ ①血清テストステロン値が 50 ng/dL 未満、②PSA 値が 2.0 ng/mL 以上、及び③1 週間以上の測定間隔で PSA 値の上昇が 3 回認められた CRPC 患者が組み入れられた。

³⁶⁾ ADT が行われている間に PSA 値を少なくとも 3 回測定することとされ、PSA 値の倍加時間が 10 カ月以下と算出された患者が組み入れられた。

本試験の主要評価項目は RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による MFS³⁷⁾ とされ、プラセボ群に対する本薬群の MFS の優越性を検証することを目的として、試験開始時点では 572 件のイベントが観察された時点で解析することとされた。しかしながら、本薬と同様に AR を介したシグナル伝達を阻害する薬剤であるエンザルタミドの第Ⅱ相試験³⁸⁾ の結果等から、本薬投与による MFS の延長効果が試験計画時の想定よりも大きいことが期待されたため、385 件の MFS に関するイベントが観察された時点で主要解析を実施することとされた（治験実施計画書改訂第 4 版（2018 年 2 月 26 日付け））。

有効性について、MFS の主要解析（2018 年 9 月 3 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 18 及び図 2 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 18 MFS の主要解析結果（中央判定、FAS、2018 年 9 月 3 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	955	554
イベント数 (%)	221 (23.1)	216 (39.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	40.37 [34.33, —]	18.43 [15.51, 22.34]
ハザード比 [95%CI] *1	0.413 [0.341, 0.500]	
p 値 (両側) *2	<0.000001	

—：推定不可、*1：PSA 倍加時間（6 カ月以下、6 カ月超）及び骨吸収抑制剤の使用（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2：PSA 倍加時間（6 カ月以下、6 カ月超）及び骨吸収抑制剤の使用（あり、なし）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.05

³⁷⁾ 遠隔転移が最初に認められた日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間とされた。本試験では、患者の組入れ時に適格性を評価するベースライン時の画像評価と有効性の画像評価は独立した判定委員により実施されており、有効性の画像評価の際にベースライン時に遠隔転移を有する患者が組み入れられていたことが判明した。ベースライン時の画像で遠隔転移が認められた患者の主要解析における取扱いについて、米国では割付け時点でイベントとして、それ以外の国又は地域では割付け時点で打ち切りとして取り扱うこととされた（統計解析計画書第 4.2 版（2018 年 9 月 20 日付け））。しかしながら、総括報告書を作成する際に、国又は地域によらず、割付け時点でイベントとして取り扱うことと変更された。

³⁸⁾ CRPC 患者を対象に、エンザルタミドとビカルタミドの有効性及び安全性を比較した第Ⅱ相試験（J Clin Oncol 2016; 34: 2098-106）。

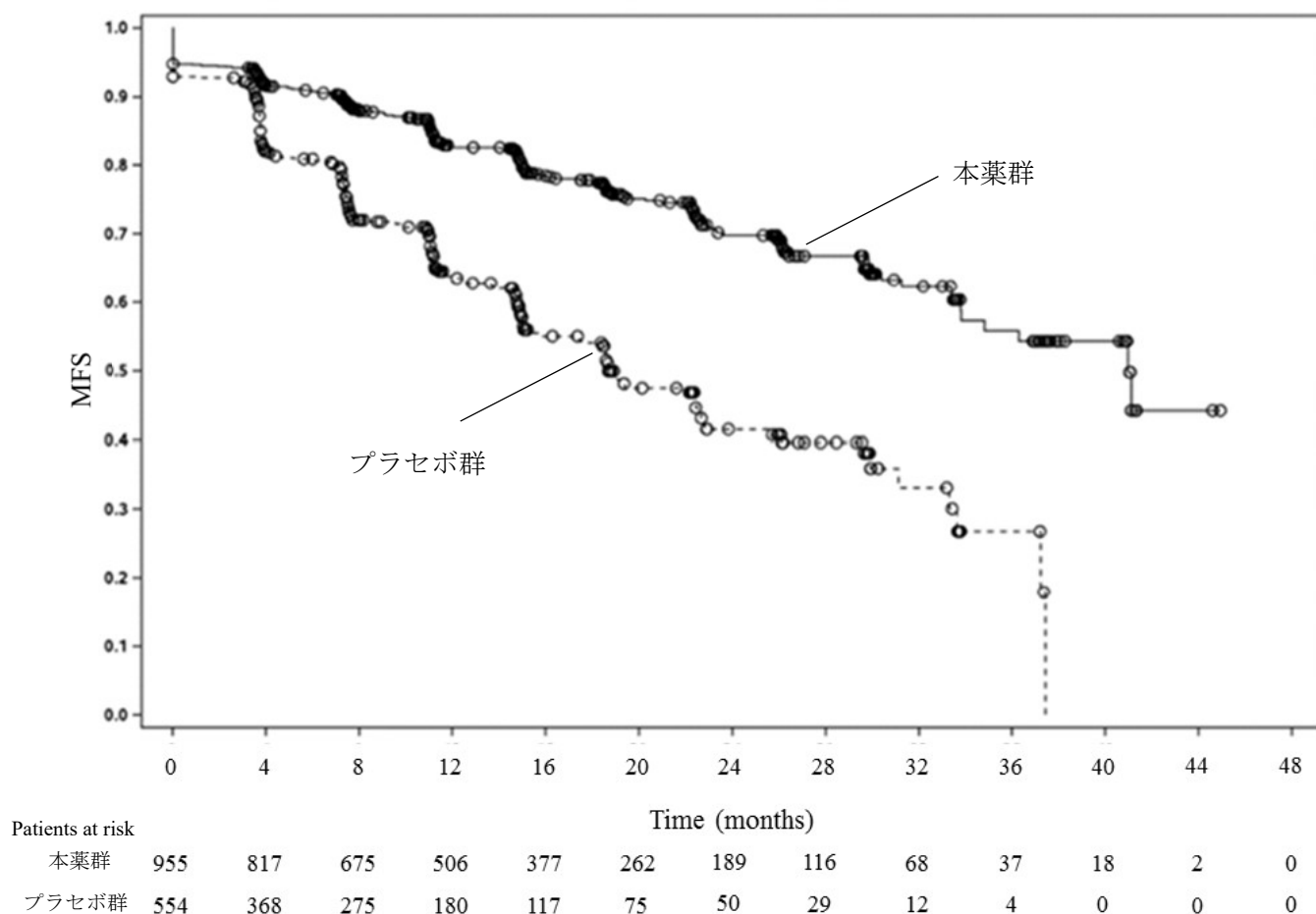


図2 MFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線（中央判定、FAS、2018年9月3日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬群35/954例（3.7%）、プラセボ群18/554例（3.2%）に認められた（うち、日本人患者における死亡は本薬群1/62例）。疾患進行による死亡（本薬群2例、プラセボ群1例）を除く患者の死因は、本薬群で心不全及び死亡（死因不明）各3例、心停止、全身健康状態低下及び肺塞栓症各2例、急性心筋梗塞、アルコール中毒、狭心症、大動脈解離、心障害、急性心不全、冠動脈疾患、下痢、呼吸困難、心内膜炎、心臓損傷、インフルエンザ、虚血性脳卒中、肺感染、細菌性髄膜炎、多発性外傷、膵癌、肺炎、小腸穿孔、心突然死及び突然死各1例、プラセボ群で心停止及び心不全各3例、急性呼吸不全2例、壊疽性蜂巣炎、脳虚血、脳血管発作、循環虚脱、死亡、頭蓋内出血、高血圧性心疾患、虚血性脳卒中及び心筋梗塞各1例であった。このうち、本薬群の小腸穿孔1例及びプラセボ群の頭蓋内出血及び心筋梗塞各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死因は、本薬群のインフルエンザ1例であり、治験薬との因果関係は否定された）。

7.1.4 海外臨床試験

7.1.4.1 海外第I/II相試験（CTD 5.3.3.2.1：17829試験＜2011年3月～2013年7月＞）

遠隔転移を有する³⁹⁾ CRPC⁴⁰⁾ 患者（目標症例数：第Ⅰ相パート 24 例、第Ⅱ相パート 105 例）を対象に、ADT の併用下で、本薬の安全性及び忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 23 施設で実施された。

用法・用量は、第Ⅰ相パートでは、本薬 100、200、300、500、700 又は 900 mg を食後に BID で第 1～84 日に経口投与することとされた。また、第Ⅱ相パートでは、本薬 100、200 又は 700 mg⁴¹⁾ を食後に BID で第 1～84 日に経口投与することとされた。

第Ⅰ相パートについては、各コホートに登録された 24 例（100 mg コホート：4 例、200 mg コホート：7 例、300 mg コホート：3 例、500 mg コホート：4 例、700 mg コホート：3 例、900 mg コホート：3 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。第Ⅱ相パートについては、各コホートに登録された 112 例（100 mg コホート：38 例、200 mg コホート：38 例、700 mg コホート：36 例）のうち、本薬が投与されなかった 2 例（200 mg コホート：1 例、700 mg コホート：1 例）を除く 110 例が ITT 集団とされ、安全性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱を認めた 14 例（100 mg コホート：4 例、200 mg コホート：5 例、700 mg コホート：5 例）を除く 96 例が治験実施計画書に適合した解析対象集団とされ、有効性の解析対象とされた。

第Ⅰ相パートにおいて、本薬投与開始後 28 日間が DLT 評価期間とされ、いずれのコホートにおいても DLT の発現は認められず、MTD は決定されなかった。

第Ⅱ相パートの主要評価項目は、本薬投与開始後 12 週時点の PSA の変化率とされ、本薬投与 12 週時点の PSA 値が本薬投与開始時点の PSA から 50%以上低下することを PSA 奏効とし、用量別及び化学療法又は CYP17 阻害剤（アビラテロン酢酸エステル等）による治療歴の有無別に解析することとされた。

有効性について、第Ⅱ相パートの主要評価項目とされた 12 週時点での PSA 奏効率の結果は、表 19 のとおりであった。

表 19 PSA 奏効率の主要解析結果（治験実施計画書に適合した解析対象集団、2016 年 5 月 9 日データカットオフ）

	化学療法歴なし/CYP17阻害剤 投与歴なし			化学療法歴あり/CYP17阻害剤 投与歴なし			CYP17阻害剤投与歴あり		
	100 mg コホート	200 mg コホート	700 mg コホート	100 mg コホート	200 mg コホート	700 mg コホート	100 mg コホート	200 mg コホート	700 mg コホート
例数	10	8	6	9	8	10	15	16	14
イベント数	4	4	5	3	0	3	0	3	1
PSA 奏効率	40.0	50.0	83.3	33.3	0	30.0	0	18.8	7.1
[60%CI (両側)]	[27.0,	[35.1,	[70.5,	[20.1,	[0, 0]	[17.8,	[0, 0]	[10.5,	[1.3,
(%) *	53.0]	64.9]	96.1]	46.6]		42.2]		27.0]	12.9]

*：閾値 PSA 奏効率 55%

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、第Ⅰ相パートでは 1/24 例 (4.2%)（200 mg コホート：1 例）、第Ⅱ相パートでは 3/110 例 (2.7%)（100 mg コホート：2 例、700 mg コホート：1 例）に認められた。死因は疾患進行 4 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.1.4.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1：18035 試験＜2011 年 6 月～2015 年 10 月＞）

³⁹⁾ ①1 週間以上の測定間隔で PSA 値の上昇が 2.0 ng/mL を超える範囲で連続して 2 回以上認められる又は新規軟部組織病変の出現、②RECIST v1.1 で定義される測定可能病変を有する、及び③骨スキャンで 2 カ所以上の新規骨病変の出現のうち、少なくとも 1 つを満たす場合に「遠隔転移を有する」と定義された。

⁴⁰⁾ 組入れ前 14 日以内の血清テストステロン値が 50 ng/dL 未満の CRPC 患者が組み入れられた。

⁴¹⁾ 第Ⅱ相パートの用量は第Ⅰ相パートの結果に基づいて決定された。

17829 試験（7.1.4.1 参照）に参加し、重篤な有害事象及び病勢進行を認めることなく 84 日間の本薬投与を完遂した CRPC 患者（目標症例数：130 例）を対象に、ADT の併用下で、本薬の長期的な安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 17 施設で実施された。

用法、用量は、本薬 100、200、300、500、700 又は 900 mg のうち、17829 試験の本薬投与開始後 12 週時点で各成人に用いられていた用量を食後に BID で経口投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 76 例（100 mg コホート：25 例、200 mg コホート：25 例、300 mg コホート：3 例、500 mg コホート：2 例、700 mg コホート：18 例、900 mg コホート：3 例）の全例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、100 mg コホート 1/25 例（4.0%）に認められた。死因は疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験において、治験薬投与期間中の死亡は認められなかった。

7.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1.2：17831 試験＜2015 年 3 月～5 月＞）

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、PSA 倍加時間が 10 カ月以下の遠隔転移を有しない CRPC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（17712 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等に基づき、17712 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、PSA 倍加時間が 10 カ月以下の遠隔転移を有しない CRPC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、17712 試験における対照群としてプラセボを設定した理由について、以下のように説明している。

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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、17712 試験における主要評価項目として MFS を設定したことの適切性について、以下のよう

に説明している。

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（J Clin Oncol 2016; 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（U. S. Food and Drug Administration, Summary Minutes of the Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting, February 8, 2012）。

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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

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（7.1.3.1 参照）。

また、ベースライン時の遠隔転移を割付け時点での打ち切りとした 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。

表 20 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
(中央判定、FAS、2018 年 9 月 3 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	955	554
イベント数 (%)	171 (17.9)	177 (31.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	40.51 [35.78, -]	22.08 [18.83, 25.76]
ハザード比 [95%CI] *1	0.356 [0.287, 0.441]	
p 値 (両側) *2	<0.000001	

—：推定不可、*1：PSA 倍加時間（6 カ月以下、6 カ月超）及び骨吸収抑制剤の使用（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2：PSA 倍加時間（6 カ月以下、6 カ月超）及び骨吸収抑制剤の使用（あり、なし）を層別因子とした層別 log-rank 検定

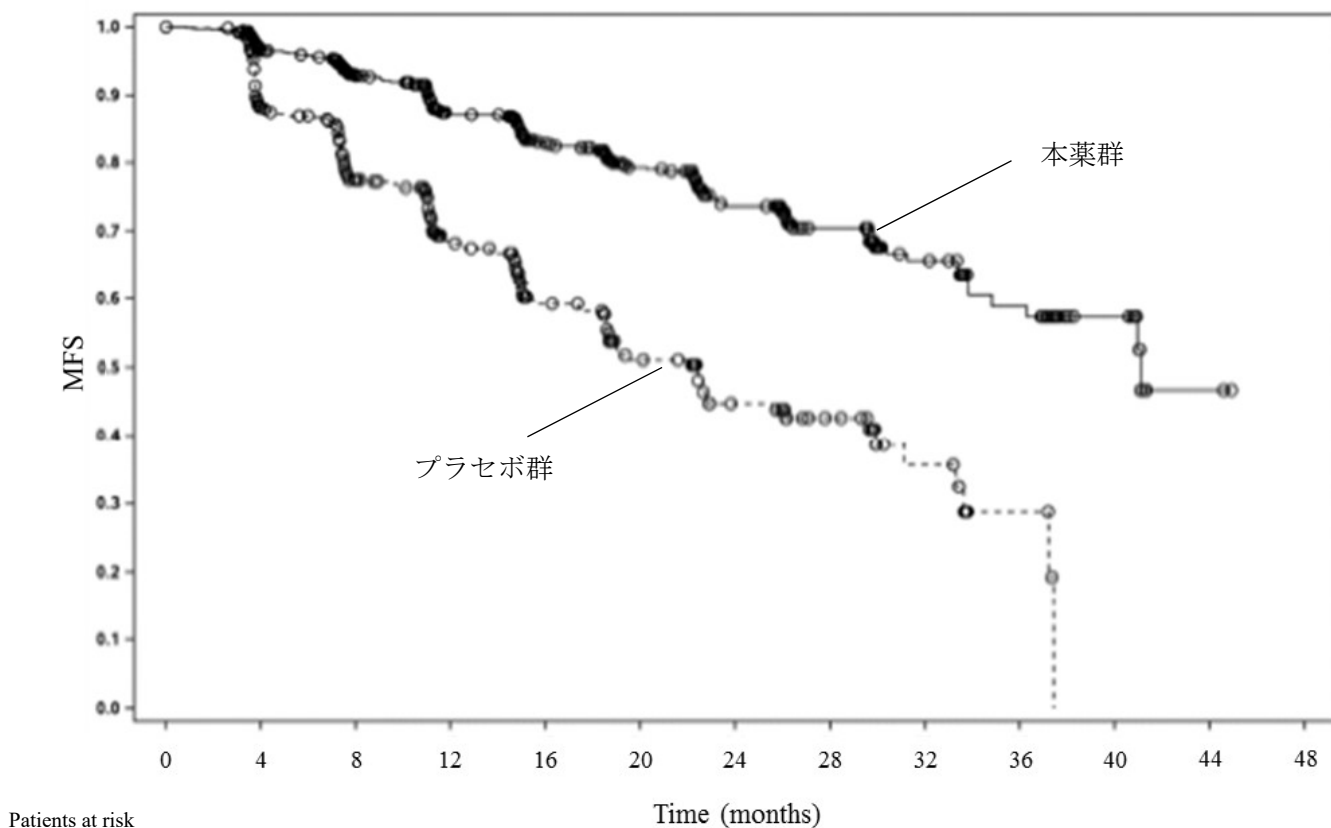


図3 ベースライン時の遠隔転移を無作為割付け時点で打ち切りとした MFS の感度解析の Kaplan-Meier 曲線 (中央判定、FAS、2018 年 9 月 3 日データカットオフ)

さらに、MFS において統計学的な有意差が認められた場合には、副次評価項目とされた OS、疼痛増悪までの期間、殺細胞性抗悪性腫瘍剤の初回投与開始までの期間、症候性骨関連事象の初回発現までの期間の順で階層的に仮説検定を実施することとされた。有効性の評価を目的とした OS の中間解析が計画され、MFS の主要解析時点で実施することとされ、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) (使用ソフトウェア：EAST Version 6.4) を用いることとされた。

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。

表 21 OS の中間解析結果 (FAS、2018 年 9 月 3 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	955	554
イベント数 (%)	78 (8.2)	58 (10.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [44.45, —]	— [—, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.706 [0.501, 0.994]	
p 値 (両側) *2	0.045210	

—：推定不可、*1：PSA 倍加時間 (6 カ月以下、6 カ月超) 及び骨吸収抑制剤の使用 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2：PSA 倍加時間 (6 カ月以下、6 カ月超) 及び骨吸収抑制剤の使用 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.0005

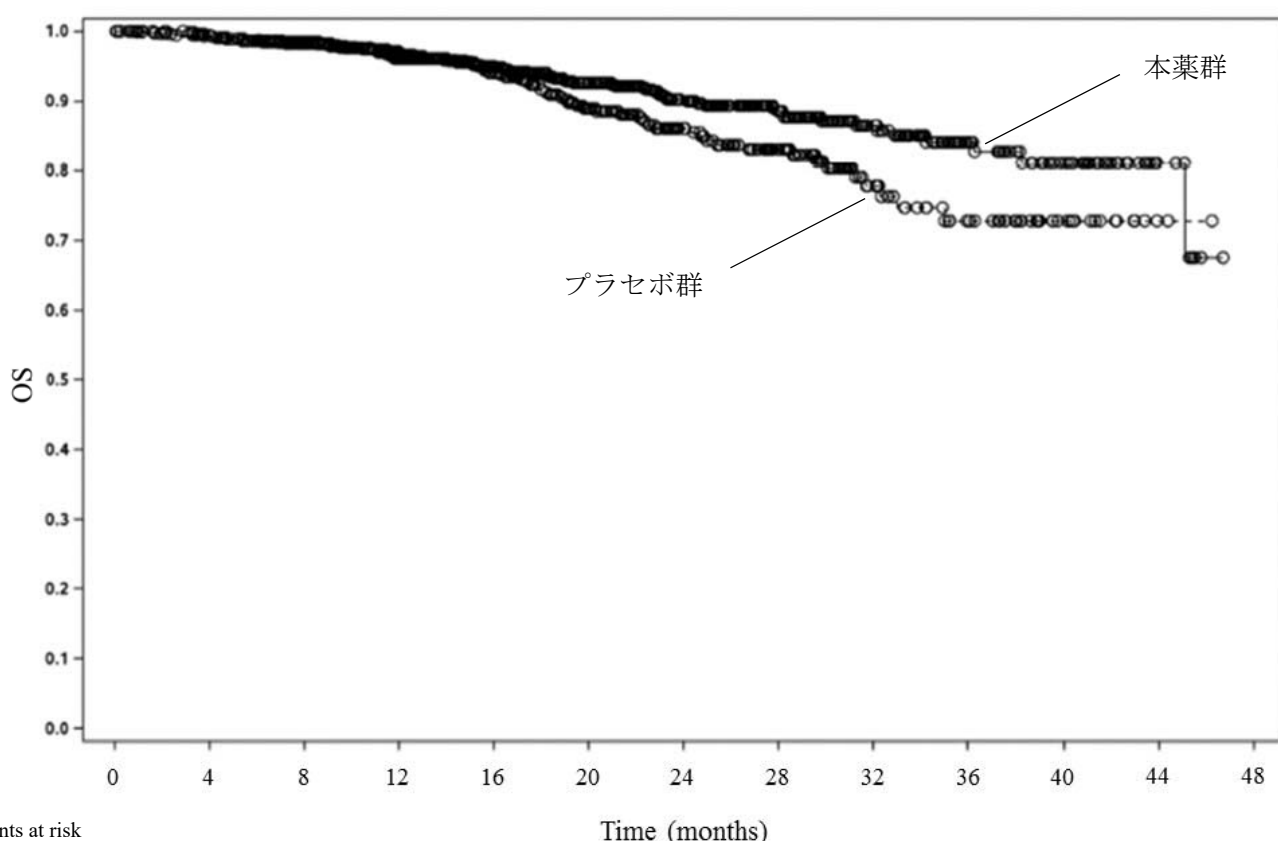


図4 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (FAS、2018年9月3日データカットオフ)

加えて、17712試験の日本人集団におけるMFS⁴²⁾の解析結果及びKaplan-Meier曲線は、以下の表22及び図5のとおりであった。

表22 日本人患者におけるベースライン時の遠隔転移を無作為割付け時点のイベントとしたMFSの解析結果 (中央判定、FAS、2018年9月3日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	62	33
イベント数 (%)	9 (14.5)	11 (33.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	18.20 [14.52, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.278 [0.110, 0.698]	
p値 (両側) *2	0.003469	

— : 推定不可、*1 : 非層別 Cox 回帰、*2 : 非層別 log-rank 検定

42) ベースライン時の遠隔転移は割付け時点でのイベントとされた。

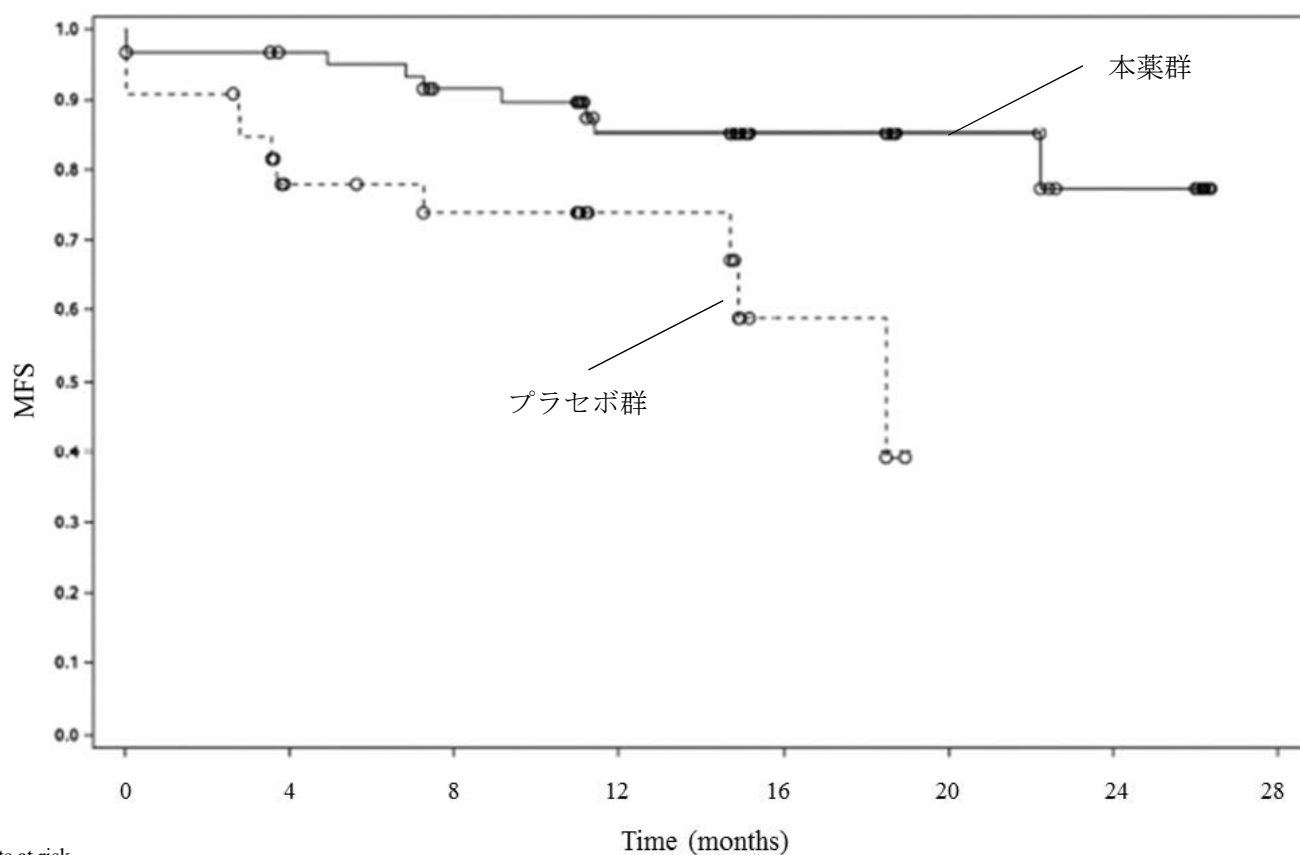


図5 日本人患者におけるベースライン時の遠隔転移を無作為割付け時点のイベントとした MFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (中央判定、FAS、2018 年 9 月 3 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、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。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、遠隔転移を有しない 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。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象に注意すべきであるが、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止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.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、17712 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

17712 試験における安全性の概要は、表 23 のとおりであった。

	表23 安全性の概要（17712試験、安全性解析対象集団）	
	例数（％）	
	全体集団	
	本薬群 954 例	プラセボ群 554 例
全有害事象	794（83.2）	426（76.9）
Grade 3 以上の有害事象	273（28.6）	126（22.7）
死亡に至った有害事象	37（3.9）	18（3.2）
重篤な有害事象	237（24.8）	111（20.0）
投与中止に至った有害事象	85（8.9）	48（8.7）
休薬に至った有害事象	119（12.5）	49（8.8）
減量に至った有害事象	46（4.8）	9（1.6）

17712 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった全 Grade の有害事象は、疲労（本薬群：115 例（12.1%）、プラセボ群：48 例（8.7%）、以下、同順）、下痢（66 例（6.9%）、31 例（5.6%））、高血圧（63 例（6.6%）、29 例（5.2%））、四肢痛（55 例（5.8%）、18 例（3.2%））、貧血（53 例（5.6%）、25 例（4.5%））、ほてり（50 例（5.2%）、23 例（4.2%））、末梢性浮腫（39 例（4.1%）、17 例（3.1%））、頻尿（38 例（4.0%）、16 例（2.9%））、頭痛（37 例（3.9%）、14 例（2.5%））、筋骨格痛（37 例（3.9%）、11 例（2.0%））、浮動性めまい（35 例（3.7%）、14 例（2.5%））、体重減少（34 例（3.6%）、12 例（2.2%））、咳嗽（29 例（3.0%）、11 例（2.0%））、インフルエンザ（27 例（2.8%）、9 例（1.6%））、上気道感染（25 例（2.6%）、9 例（1.6%））及び発熱（19 例（2.0%）、5 例（0.9%））であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった死亡に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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Grade 2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

申請者は、安全性の国内外差について、以下のように説明している。

17712 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 24 のとおりであった。

表 24 安全性の概要 (17712試験、本薬群)

	例数 (%)	
	日本人患者 62 例	外国人患者 892 例
全有害事象	53 (85.5)	741 (83.1)
Grade 3 以上の有害事象	18 (29.0)	255 (28.6)
死亡に至った有害事象	1 (1.6)	36 (4.0)
重篤な有害事象	20 (32.3)	217 (24.3)
投与中止に至った有害事象	5 (8.1)	80 (9.0)
休薬に至った有害事象	9 (14.5)	110 (12.3)
減量に至った有害事象	8 (12.9)	38 (4.3)

17712 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、上咽頭炎（日本人患者：12 例（19.4%）、外国人患者：24 例（2.7%）、以下、同順）、便秘（8 例（12.9%）、52 例（5.8%））、転倒（8 例（12.9%）、28 例（3.1%））、食欲減退（7 例（11.3%）、21 例（2.4%））、上気道感染（5 例（8.1%）、20 例（2.2%））、発疹（4 例（6.5%）、13 例（1.5%））及び肝機能異常（4 例（6.5%）、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、水腎症（2 例（3.2%）、5 例（0.6%））及び膀胱新生物（2 例（3.2%）、1 例（0.1%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、狭心症（2 例（3.2%）、2 例（0.2%））、食欲減退（2 例（3.2%）、2 例（0.2%））及び膀胱新生物（2 例（3.2%）、1 例（0.1%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった休薬に至った有害事象は、食欲減退（2 例（3.2%）、2 例（0.2%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった減量に至った有害事象は、食欲減退（2 例（3.2%）、0 例）であった。発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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 Grade 3 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。

機構は、以下の項では、主に 17712 試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が認められた有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.3 心臓障害

申請者は、本薬投与による心臓障害について、以下のように説明している。

心臓障害として、MedDRA HLGT の「不整脈」、「冠動脈障害」及び「心不全」に該当する事象を集計した。

17712 試験における心臓障害の発現状況は表 25 のとおりであった。

表 25 いずれかの群で発現率が 1%以上認められた心臓障害の発現状況 (17712 試験)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬群 954 例		プラセボ群 554 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	101 (10.6)	40 (4.2)	35 (6.3)	9 (1.6)
心房細動	22 (2.3)	6 (0.6)	8 (1.4)	2 (0.4)
不整脈	14 (1.5)	2 (0.2)	3 (0.5)	0
心不全	13 (1.4)	5 (0.5)	5 (0.9)	3 (0.5)
狭心症	12 (1.3)	3 (0.3)	4 (0.7)	0
冠動脈疾患	10 (1.0)	6 (0.6)	1 (0.2)	0
徐脈	10 (1.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)

17712 試験において、死亡に至った心臓障害は本薬群で 7/954 例 (0.7% : 心不全 3 例、急性心筋梗塞、狭心症、冠動脈疾患及び急性心不全各 1 例)、プラセボ群で 4/554 例 (0.7% : 心不全 3 例、心筋梗塞 1 例) に認められ、うち、プラセボ群の 1/554 例 (心筋梗塞 1 例) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な心臓障害は本薬群で 44/954 例 (4.6% : 心房細動及び心不全各 8 例、急性心筋梗塞 5 例、狭心症及び心筋梗塞各 4 例、不整脈、第二度房室ブロック、徐脈、洞結節機能不全、冠動脈疾患及び冠動脈狭窄各 2 例、房室ブロック、完全房室ブロック、伝導障害、冠動脈閉塞、急性心不全及びうっ血性心不全各 1 例 (重複あり))、プラセボ群で 14/554 例 (2.5% : 心不全 4 例、心房細動 3 例、狭心症及び心筋梗塞各 2 例、不安定狭心症、冠動脈疾患、心筋虚血及び徐脈各 1 例) に認められ、うち、本薬群の 2/954 例 (伝導障害及び完全房室ブロック各 1 例)、プラセボ群の 1/554 例 (心筋梗塞 1 例) は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った心臓障害は本薬群で 8/954 例 (0.8% : 心不全 4 例、狭心症、冠動脈疾患、心筋梗塞及び急性心不全各 1 例)、プラセボ群で 5/554 例 (0.9% : 心不全 4 例、心筋梗塞 1 例) に認められた。休薬に至った心臓障害は本薬群で 13/954 例 (1.4% : 心房細動 4 例、不整脈、徐脈、伝導障害、洞結節機能不全、頻脈、急性心筋梗塞、狭心症、冠動脈疾患、冠動脈狭窄、心筋梗塞及び心筋虚血各 1 例 (重複あり))、プラセボ群で 4/554 例 (0.7% : 心不全 2 例、心房細動、急性冠動脈症候群及び心筋梗塞各 1 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った心臓障害は本薬群で 2/954 例 (0.2% : 心房細動及び頻脈各 1 例) に認められた。

17712 試験の本薬群及びプラセボ群における、心臓障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 228.5 日 (1~1197 日) 及び 212.0 日 (1~808 日) であった。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な心臓障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 26 のとおりであった。

表 26 重篤な心臓障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	人種	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
17712 試験	69	外国人	伝導障害	3	37	4	休薬	回復
	68	外国人	完全房室ブロック	3	16	3	継続	回復

申請者は、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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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。

7.R.3.4 その他

機構は、本薬の作用機序、並びに ADT 及び本薬と同様に AR を介したシグナル伝達を阻害する薬剤（アパルタミド、エンザルタミド等）において注意が必要とされている有害事象の発現状況から、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痙攣発作及び③骨折の発現状況について申請者に説明を求め、申請者はそれぞれ以下のように回答した。

① 高血圧：

高血圧として、MedDRA PT の「外来血圧上昇」、「拡張期血圧上昇」、「血圧上昇」、「収縮期血圧上昇」、「拡張期高血圧」、「本態性高血圧症」、「高血圧」、「不安定高血圧」、「平均動脈圧上昇」、「収縮期高血圧」及び「断薬性高血圧」に該当する事象を集計した。

17712 試験における高血圧の発現状況は表 27 のとおりであった。

表 27 高血圧の発現状況（17712 試験）

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬群 954 例		プラセボ群 554 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧	70 (7.3)	32 (3.4)	33 (6.0)	13 (2.3)
高血圧	63 (6.6)	30 (3.1)	29 (5.2)	12 (2.2)
血圧上昇	4 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.5)	0
本態性高血圧症	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
収縮期血圧上昇	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

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%：高血圧 1 例）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%：高血圧 2 例）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%：高血圧 6 例）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%：高血圧 3 例）に認められ、プラセボ群では 1/554 例（0.2%：高血圧 1 例）に認められた。

17712 試験の本薬群における、高血圧の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 221.0 日（1～940 日）であった。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な高血圧を発現した患者の詳細は表 28 のとおりであった。

表 28 重篤な高血圧を発現した患者一覧

試験名	年齢	人種	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	発現時期 (日目)	持続期間 (日)	本薬の 処置	本薬との 因果関係	転帰
17712 試験	73	外国人	高血圧	1	192	3	継続	なし	回復

② 痙攣発作：

痙攣発作として、MedDRA PT の「部分発作」、「小発作てんかん」、「痙攣発作」、「脱力発作」、「非定型良性部分てんかん」、「てんかん性自動症」、「自律神経発作」、「発作症状の変化」、「間代性痙攣」、「局在性痙攣」、「痙攣閾値低下」、「薬物離脱性痙攣」、「てんかん」、「てんかんの前兆」、「認知障害発作」、「前頭葉てんかん」、「非痙攣性全般てんかん」、「全身性強直性間代性発作」、「特発性全般てんかん」、「特発性部分てんかん」、「ミオクロニーてんかん」、「赤色ぼろ線維・ミオクロニーてんかん症候群」、「二次性全般化を伴う部分発作」、「群発発作」、「単純部分発作」、「てんかん重積状態」、「側頭葉てんかん」、「強直性間代性運動」、「強直性痙攣」、「強直肢位」及び「鉤発作」に該当する事象を集計した。

17712 試験における痙攣発作の発現状況は表 29 のとおりであった。

表 29 痙攣発作の発現状況 (17712 試験)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬群 954 例		プラセボ群 554 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
痙攣発作	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0
痙攣発作	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
部分発作	1 (0.1)	0	0	0

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。

17712 試験の本薬群における、痙攣発作の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 359.5 日 (262～457 日) であった。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な痙攣発作を発現した患者の詳細は表 30 のとおりであった。

表 30 重篤な痙攣発作を発現した患者一覧

試験名	年齢	人種	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	発現時期 (日目)	持続期間 (日)	本薬の 処置	本薬との 因果関係	転帰
17712 試験	79	外国人	痙攣発作	2	457	26*	継続	なし	未回復
	62	外国人	部分発作	1	262	3	継続	なし	回復

* : 第 482 日に死亡

③ 骨折：

骨折として、MedDRA HLT の「骨折および脱臼 NEC」、「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」及び「胸郭骨折および脱臼」に該当する事象を集計した。

17712 試験における骨折の発現状況は表 31 のとおりであった。

表 31 いずれかの群で 2 例以上に発現が認められた骨折の発現状況 (17712 試験)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬群 954 例		プラセボ群 554 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨折	40 (4.2)	9 (0.9)	20 (3.6)	5 (0.9)
肋骨骨折	11 (1.2)	0	8 (1.4)	0
外傷性骨折	4 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.4)	0
手骨折	4 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
大腿骨頸部骨折	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0
大腿骨骨折	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
骨折	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	0
足関節部骨折	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
膝蓋骨骨折	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
脊椎圧迫骨折	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0
橈骨骨折	2 (0.2)	0	0	0
手首関節骨折	2 (0.2)	0	0	0
足骨折	1 (0.1)	0	2 (0.4)	1 (0.2)
顔面骨骨折	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)

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% : 大腿骨頸部骨折及び大腿骨骨折各 2 例、足関節部骨折、腓骨骨折、骨折、膝蓋骨骨折及び頭蓋骨骨折各 1 例)、プラセボ群で 6/554 例 (1.1% : 顔面骨骨折、大腿骨骨折、足骨折、骨折、手骨折及び股関節部骨折各 1 例) 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% : 顔面骨骨折 1 例) に認められた。休薬に至った骨折は本薬群で 1/954 例 (0.1% : 大腿骨骨折 1 例)、プラセボ群で 1/554 例 (0.2% : 手骨折 1 例) に認められた。

17712 試験の本薬群における、骨折の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 292.5 日 (9~782 日) であった。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な骨折を発現した患者の詳細は表 32 のとおりであった。

表 32 重篤な骨折を発現した患者一覧

試験名	年齢	人種	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	発現時期 (日目)	持続期間 (日)	本薬の 処置	本薬との 因果関係	転帰
17712 試験	63	外国人	腓骨骨折	3	649	13	継続	なし	回復
			膝蓋骨骨折	3	649	13	継続	なし	回復
	88	外国人	足関節部骨折	3	348	7	継続	なし	回復
	73	外国人	大腿骨骨折	3	198	22	継続	なし	回復
	71	外国人	大腿骨骨折	2	485	28	休薬	なし	回復
	82	外国人	大腿骨頸部骨折	3	663	45	継続	なし	回復
			大腿骨頸部骨折	1	708	—	継続	なし	未回復
	73	外国人	大腿骨頸部骨折	3	12	11	継続	なし	未回復
			大腿骨頸部骨折	1	23	96	継続	なし	回復
	65	外国人	頭蓋骨骨折	3	404	13	継続	なし	回復
	84	日本人	骨折	3	602	1	継続	なし	未回復
			骨折	3	603	—	継続	なし	未回復
17829 試験	73	外国人	顔面骨骨折	2	211	—	継続	なし	回復
	82	外国人	手骨折	3	26	32	継続	なし	回復
	73	外国人	頸椎骨折	3	215	—	継続	なし	未回復
			肋骨骨折	1	215	—	継続	なし	未回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「去勢抵抗性前立腺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 「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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下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。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

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。

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

17712試験の計画時点において、下記の旨が報告されていたことから、17712試験ではPSA倍加時間が10カ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。17712試験では、当該定義に基づき、PSA倍加時間が10カ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る。

- 遠隔転移を有しないCRPC患者において、PSA倍加時間が短いほど、無骨転移生存期間及びOSが短い傾向が示唆されたこと（J Clin Oncol 2005; 23: 2918-25）。
- 遠隔転移を有しないCRPC患者を対象としたデノスマブの臨床試験において、PSA倍加時間が10カ月以下の患者がハイリスクと定義され、当該患者においてデノスマブ投与による無骨転移生存期間の延長効果が検討されたこと（Lancet 2012; 379: 39-46）。

ただし、17712試験の対象とされなかった、PSA倍加時間が10カ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る。

- PSA倍加時間が18.8カ月を超える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（J Clin Oncol 2005; 23: 2918-25）から、PSA倍加時間が10カ月を超える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。

また、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（7.1.4.1 参照）こと等から、本薬の投与は許容され则认为る。

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。

- 「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。

なお、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则认为る。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

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。

7.R.5 用法・用量について

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 600 mg を1日2回、食後に経口投与する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 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。
- Grade 3 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 300 mg 1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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはダロルタミドとして1回 600 mg 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。

- 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。
- Grade 3 以上又は忍容できない副作用があらわれた場合は、Grade 2 以下に回復するまで休薬又は投与量を1回 300 mg 1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。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の試験成績等を基に設定した用法・用量で17712試験が実施され、遠隔転移を有しないCRPC患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、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。

- 17829 試験第Ⅰ相パートにおいて、ADT の併用下で本薬 100、200、300、500、700 又は 900 mg を食後に BID で投与した際の忍容性が確認されたこと。
- 17829 試験第Ⅰ相パートにおいて、BID で反復投与した際の第 7 日目の本薬の血中濃度は 100～700 mg の範囲で用量依存的に増加したが、700 mg と 900 mg の間では増加が認められなかったこと。
- 17829 試験第Ⅱ相パートにおいて、ADT の併用下で本薬 700 mg を食後に BID で投与することで、一定の PSA 奏効率が認められたこと（7.1.4.1 参照）。

- 17830 試験の結果⁴³⁾から、本薬 600 mg を食後に BID で投与した際の有効性が、700 mg を食後に BID で投与した際と同等であると推定されたこと。
- 17719 試験及び 17830 試験において、本薬を食後投与した場合の曝露量は空腹時投与の約 2.5 倍であり、食事条件により曝露量が異なっていたこと。

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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、用法・用量を「通常、成人にはダロルタミドとして 1 回 600 mg 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。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の休薬・減量・中止の目安について、以下のように説明している。

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ことから、当該基準を基に、下記の用量調節の目安を本薬の用法・用量に関連する注意の項に設定する予定である。なお、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ことから、記載を整備して下記のように設定した。

- Grade 3 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 300 mg 1 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。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、用法・用量に関連する注意の項の用量調節に関する記載内容については、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。

- Grade 3 以上又は忍容できない副作用があらわれた場合は、Grade 2 以下に回復するまで休薬又は投与量を 1 回 300 mg 1 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。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本申請において特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、CRPC 患者を対象とし、本薬投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと説明している。

- 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 Grade 2 以下であり対症療法等により対処可能であったこと（7.R.3 参照）。

⁴³⁾ 継続パートで本薬 600 mg を BID で投与された 30 例中 25 例（83.3%）において、投与 3 カ月後の血清 PSA 値がベースライン値から 50%以上減少した。

- 17712 試験において日本人患者に特有の安全性上の懸念が認められていないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果に加えて、日本人の CRPC 患者に本薬を投与した際の安全性情報は限られていることから、当該患者を対象に本薬の安全性検討事項として心臓障害を設定した製造販売後調査を実施し、製造販売後には本薬と心臓障害との関連等について検討する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第 I 相試験 (17719 試験)

有害事象は 300 mg 群で 3/3 例 (100%)、600 mg 群で 6/6 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 300 mg 群で 2/3 例 (66.7%)、600 mg 群で 2/6 例 (33.3%) に認められた。各群で発現率が 30%以上の有害事象は、300 mg 群で悪心、食欲減退及び不眠症各 2 例 (66.7%)、腸炎、嘔吐、発熱、高血糖、筋骨格痛、頭痛及び尿閉各 1 例 (33.3%)、600 mg 群で貧血 3 例 (50%)、悪心、嘔吐、倦怠感、発熱、転倒、リパーゼ増加及び食欲減退各 2 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は 300 mg 群で 2/3 例 (66.7%)、600 mg 群で 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は 300 mg 群で腸炎及び悪心各 1 例 (33.3%)、600 mg 群で倦怠感 1 例 (33.3%) であり、うち、300 mg 群の悪心は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 300 mg 群で 1/3 例 (33.3%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は悪心 1 例 (33.3%) であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国際共同第 III 相試験 (17712 試験)

有害事象は本薬群で 794/954 例 (83.2%)、プラセボ群で 426/554 例 (76.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 258/954 例 (27.0%)、プラセボ群で 110/554 例 (19.9%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象は表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬群 954 例		プラセボ群 554 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	794 (83.2)	273 (28.6)	426 (76.9)	126 (22.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	53 (5.6)	8 (0.8)	25 (4.5)	2 (0.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	115 (12.1)	4 (0.4)	48 (8.7)	5 (0.9)
胃腸障害				
便秘	60 (6.3)	0	34 (6.1)	0
下痢	66 (6.9)	1 (0.1)	31 (5.6)	1 (0.2)
悪心	48 (5.0)	2 (0.2)	32 (5.8)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	77 (8.1)	3 (0.3)	51 (9.2)	2 (0.4)
背部痛	84 (8.8)	4 (0.4)	50 (9.0)	1 (0.2)
四肢痛	55 (5.8)	0	18 (3.2)	1 (0.2)
感染症及び寄生虫症				
尿路感染	47 (5.8)	6 (0.6)	28 (5.1)	3 (0.5)
腎及び尿路障害				
尿閉	33 (3.5)	15 (1.6)	36 (6.5)	11 (2.0)
血管障害				
ほてり	50 (5.2)	0	23 (4.2)	0
高血圧	63 (6.6)	30 (3.1)	29 (5.2)	12 (2.2)

重篤な有害事象は本薬群で 237/954 例 (24.8%)、プラセボ群で 111/554 例 (20.0%) に認められた。各群で 4 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で尿閉 15 例 (1.6%)、肺炎 13 例 (1.4%)、血尿 10 例 (1.0%)、心房細動及び心不全各 8 例 (0.8%)、尿路感染症 7 例 (0.7%)、尿路閉塞 6 例 (0.6%)、急性心筋梗塞、虚血性脳卒中及び肺塞栓症各 5 例 (0.5%)、急性腎障害、狭心症、死亡、食欲減退、呼吸困難、全身健康状態低下、腸閉塞及び心筋梗塞各 4 例 (0.4%)、プラセボ群で尿閉 18 例 (3.2%)、肺炎及び血尿各 6 例 (1.1%)、心不全及び腎不全各 4 例 (0.7%) であった。このうち、本薬群の尿閉及び肺塞栓症各 1 例、プラセボ群の尿閉 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 85/954 例 (8.9%)、プラセボ群で 48/554 例 (8.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で心不全及び死亡各 4 例 (0.4%)、腹痛、血中クレアチニン増加、心停止、脳梗塞、下痢、全身健康状態低下、虚血性脳卒中、膀胱癌、肺炎及び肺塞栓症各 2 例 (0.2%)、プラセボ群で心不全 4 例 (0.7%)、心停止、虚血性脳卒中、急性呼吸不全、脳血管発作及び高血圧各 2 例 (0.4%) であった。このうち、本薬群の血中クレアチニン増加 2 例、下痢 1 例、プラセボ群の高血圧 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第 I 相試験 (17721 試験)

有害事象は重度腎障害患者群で 1/10 例 (10.0%)、健康成人群で 2/10 例 (20.0%) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。認められた有害事象は、重度腎障害患者群で頭痛 1 例 (10.0%)、健康成人群で頭痛 2 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験 (17723 試験)

有害事象は本薬単独投与時で 15/30 例 (50.0%)、ロスバスタチンとの併用時で 8/30 例 (26.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬単独投与時で 12/30 例 (40.0%)、本薬とロスバスタチンとの併用時で 3/30 例 (10.0%) に認められた。各時で発現率が 5%以上の有害事象は、本薬単独投与時で頭痛 7 例 (23.3%)、疲労 4 例 (13.3%)、消化不良、悪心、リパーゼ増加及び浮動性めまい各 2 例 (6.7%)、ロスバスタチンとの併用時で医療機器使用部位そう痒感及び浮動性めまい各 2 例 (6.7%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.5 海外第 I 相試験 (17726 試験)

有害事象は①本薬単独投与時、②本薬とイトラコナゾールとの併用時及び③本薬とリファンピシンの併用投与時で、それぞれ①2/15 例 (13.3%)、②5/15 例 (33.3%) 及び③6/15 例 (40.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①0 例、②1/15 例 (6.7%) 及び③4/15 例 (26.7%) に認められた。認められた有害事象は、①血中クレアチンホスホキナーゼ増加、筋痙縮及び咽喉刺激感各 1 例 (6.7%)、②医療機器使用部位そう痒感 2 例 (13.3%)、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、頭痛及び咽喉刺激感各 1 例 (6.7%) 及び③頭痛 5 例 (33.3%)、悪心、冷感及び倦怠感各 1 例 (6.7%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.6 海外第 I 相試験 (17830 試験)

有害事象は 23/30 例 (76.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 6/30 例 (20.0%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、腹痛、下痢、疲労及び悪心各 4 例 (13.3%)、前立腺癌、咳嗽、背部痛、骨痛及び排尿困難各 3 例 (10.0%) であった。

重篤な有害事象は 11/30 例 (36.7%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、前立腺癌 3 例 (10.0%)、背部痛 2 例 (6.7%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は 4/30 例 (13.3%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は呼吸不全、肺腺癌、前立腺癌及び神経内分泌癌各 1 例 (3.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.3.7 海外第 I 相試験 (18860 試験)

有害事象は本薬単独投与時で、5/15 例 (33.3%)、本薬と DABE との併用投与時で 6/15 例 (40.0%)、本薬とミダゾラム及び DABE との併用投与時で 7/15 例 (46.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬単独投与時で 4/30 例 (26.7%)、本薬と DABE との併用投与時で 6/15 例 (40.0%)、本薬とミダゾラム及び DABE との併用投与時で 5/15 例 (33.3%) に認められた。各時で発現率が 10%以上の有害事象は、本薬単独投与時で下痢 2 例 (13.3%)、本薬と DABE との併用投与時で疲労 3 例 (20.0%)、失語症 2 例 (13.3%)、本薬とミダゾラム及び DABE との併用投与時で疲労 3 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬とミダゾラムと DABE との併用投与時で 1/15 例 (6.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、浮動性めまい、悪心及び嘔吐各 1 例 (6.7%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.8 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (17829 試験)

有害事象は①100 mg コホート、②200 mg コホート、③300 mg コホート、④500 mg コホート、⑤700 mg コホート及び⑥900 mg コホートで、それぞれ①37/42 例 (88.1%)、②40/44 例 (90.9%)、③2/3 例 (66.7%)、④4/4 例 (100%)、⑤32/38 例 (84.2%) 及び⑥2/3 例 (66.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ①10/42 例 (23.8%)、②13/44 例 (29.5%)、③1/3 例 (33.3%)、④1/4 例 (25.0%)、⑤11/38 例 (28.9%) 及び⑥2/3 例 (66.7%) に認められた。各コホートで発現率が 10%以上の有害事象は、①疲労 7 例 (16.7%)、便秘 6 例 (14.3%)、悪心及び背部痛各 5 例 (11.9%)、②疲労 9 例 (20.5%)、便秘及び背部痛各 7 例 (15.9%)、下痢及び疼痛各 5 例 (11.4%)、③下痢、鼓腸、ウイルス感染、高血圧、腹部膨満及び失神の寸前の状態各 1 例 (33.3%)、④悪心、疲労、咳嗽、呼吸困難、腹痛、紅斑、頭痛、骨痛、裂傷、発熱、尿失禁、気管支炎、手骨折、筋損傷、心雑音、高カリウム血症及び坐骨神経痛各 1 例 (25.0%)、⑤疲労 6 例 (15.8%)、末梢性浮腫、体重減少及び食欲減退各 5 例 (13.2%)、疼痛、背部痛及び四肢痛各 4 例 (10.5%) 及び⑥下痢 2 例 (66.7%)、便秘、悪心、疲労及びほてり、鼓腸、頭痛、鼻咽頭炎、浮動性めまい、鼻出血、口腔ヘルペス及びサンバーン各 1 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は、①2/42 例 (4.8%)、②5/44 例 (11.4%)、③0 例、④1/4 例 (25.0%)、⑤5/38 例 (13.2%) 及び⑥0 例に認められた。認められた重篤な有害事象は、①菌血症及び肝腫瘍各 1 例 (2.4%)、②背部痛、貧血、心不全、潰瘍性大腸炎、疲労、全身健康状態低下、憩室炎、ブドウ球菌感染、前立腺癌、脳虚血、呼吸困難及びリンパ浮腫各 1 例 (2.3%)、④手骨折、裂傷、筋損傷各 1 例 (25.0%)、⑤背部痛、肺炎、骨痛、髄膜転移、尿閉各 1 例 (2.6%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①1/42 例 (2.4%)、②0 例、③0 例、④1/4 例 (25.0%)、⑤0 例及び⑥0 例に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①馬尾症候群 1 例 (2.4%)、④骨痛 1 例 (25.0%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.3.9 海外第Ⅱ相試験 (18035 試験)

有害事象は①100 mg コホート、②200 mg コホート、③300 mg コホート、④500 mg コホート、⑤700 mg コホート及び⑥900 mg コホートで、全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ①10/25 例 (40.0%)、②10/25 例 (40.0%)、③1/3 例 (33.3%)、④2/2 例 (100%)、⑤8/18 例 (44.4%) 及び⑥2/3 例 (66.7%) に認められた。各コホートで発現率が 15%以上の有害事象は、①関節痛 9 例 (36.0%)、疼痛 8 例 (32.0%)、便秘 5 例 (20.0%)、下痢、無力症、末梢性浮腫、食欲減退、背部痛、血尿及び呼吸困難各 4 例 (16.0%)、②背部痛 9 例 (36.0%)、疲労及び食欲減退 6 例 (24.0%)、便秘及び悪心各 5 例 (20.0%)、無力症、不眠症及び関節痛各 4 例 (16.0%)、③下痢、関節痛及び背部痛各 2 例 (66.7%)、腹部膨満、放屁、悪心、疲労、疼痛、末梢腫脹、筋痙攣、浮動性めまい、発疹、高血圧、リンパ浮腫、排尿困難、脊椎痛、錯感覚、紅斑、ウイルス感染、深部静脈血栓症、眼充血、痔出血、過敏症、デュブイラン拘縮、関節硬直、直腸腺癌、失神寸前の状態、尿路の炎症及び爪変色各 1 例 (33.3%)、④疲労、疼痛、鼻咽頭炎、筋力低下、尿失禁、女性化乳房、咳嗽、呼吸困難、紅斑、坐骨神経痛、気管支炎、口唇炎、鼻炎、心雑音、反射減弱及び大動脈硬化症各 1 例 (50.0%)、⑤疲労 9 例 (50.0%)、背部痛 7 例 (38.9%)、末梢性浮腫 6 例 (33.3%)、悪心、嘔吐、疼痛、関節痛、筋力低下、尿失禁及び高血圧各 3 例 (16.7%)、⑥下痢、疲労及び鼻咽頭炎 2 例 (66.7%)、便秘、放屁、悪心、嘔吐、尿路感染、関節痛、背部痛、四肢痛、浮動性めまい、頭痛、女性化乳房、鼻出血、発疹、ほてり、リンパ浮腫、脊椎痛、直腸出血、口腔ヘルペス、足骨折、サンバーン、睡眠障害及び紅斑各 1 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は、①8/5 例（32.0%）、②4/25 例（16.0%）、③2/3 例（66.7%）、④0 例、⑤5/18 例（27.8%）及び⑥0 例に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①急性腎不全 2 例（8.0%）、⑤背部痛 2 例（11.1%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。本薬の投与中止に至った有害事象は、①1/25 例（4.0%）、②1/25 例（4.0%）、③1/3 例（33.3%）、④0 例、⑤0 例及び⑥0 例に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①前立腺癌、②疲労、③直腸腺癌であり、うち、②疲労は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.10 海外第 I 相試験（17831 試験）

有害事象はパート 1 で 2/6 例（33.3%）、パート 2 で 1/6 例（16.7%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はパート 1 で 1/6 例（16.7%）、パート 2 で 1/6 例（16.7%）に認められた。認められた有害事象は、パート 1 で心房粗動及び傾眠各 1 例（16.7%）、パート 2 でリンパ節症及び下痢各 1 例（16.7%）であった。

重篤な有害事象は、パート 1 で 1/6 例（16.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、心房粗動 1 例（16.7%）であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の遠隔転移を有しない CRPC に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬はアンドロゲンの AR のリガンド結合部位への結合を競合的に阻害するとともに、転写因子である AR の核内移行を阻害し、標的遺伝子の転写を阻害することにより、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すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、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。また機構は、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 11 月 13 日

申請品目

[販 売 名] ニュベクオ錠 300 mg
[一 般 名] ダロルタミド
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 3 月 5 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、PSA 倍加時間が 10 カ月以下⁴⁴⁾の遠隔転移を有しない CRPC⁴⁵⁾患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (17712 試験)において、主要評価項目とされた 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こと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、遠隔転移を有しない 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ると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

また、審査報告 (1) 作成後に、本薬と同様に AR に対する阻害作用を有する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(「アーリーダ錠 60 mg 適正使用に関するお願い～間質性肺疾患のリスクについて～」(2019 年 10 月付け))がな

⁴⁴⁾ ADT が行われている間に PSA 値を少なくとも 3 回測定することとされ、PSA 値の倍加時間が 10 カ月以下と算出された患者が組み入れられた。

⁴⁵⁾ ①血清テストステロン値が 50 ng/dL 未満、②PSA 値が 2.0 ng/mL 以上、及び③1 週間以上の測定間隔で PSA 値の上昇が 3 回認められた CRPC 患者が組み入れられた。

されたことを踏まえ、機構は、本薬投与によるILDの発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

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。このうち、Grade 3以上の有害事象は肺臓炎1例であり、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。なお、ILDはプラセボ群では認められなかった。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本薬が投与された患者におけるILDの発現例数は限られること、及び17712試験の本薬群においてGrade 3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験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付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AR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ついて、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。また、当該事象については、製造販売後も積極的に情報収集を行い、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考える。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記の内容について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において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。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 「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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはダロルタミドとして1回 600 mg 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。」と設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 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。
- Grade 3 以上又は忍容できない副作用があらわれた場合は、Grade 2 以下に回復するまで休薬又は投与量を1回 300 mg 1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、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 17712 試験では、休薬・減量・中止基準として、Grade 3 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した上で、回復後は1回 300 mg 1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、用法・用量に関連する注意の項に設定する休薬・減量・中止の目安としては17712 試験における設定に基づいた内容とすべきである。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

専門委員の意見を踏まえ、用法・用量に関連する注意の項に設定する休薬・減量・中止の目安としては17712 試験における設定に基づくことがより適切であると考えことから、用法・用量に関連する注意の項については、下記のように設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 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。
- Grade 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 300 mg 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。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、安全性検討事項として心臓障害を設定した製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、安全性検討事項として心臓障害を設定した製造販売後調査を計画するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 安全性検討事項については、心臓障害を設定する。
- 調査予定症例数については、17712 試験における心臓障害の発現状況を考慮し、150 例と設定する。
- 観察期間については、17712 試験における本薬の投与期間等を考慮し、36 カ月以上と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、上記の議論、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討、及び審査報告 (2) の「1.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画 (案) について、表 34 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 35 及び 36 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 34 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	- 心臓障害 - ILD	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 35 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 特定使用成績調査 - 製造販売後臨床試験 (17712 試験の継続試験)	該当なし	市販直後調査による情報提供

表 36 特定使用成績調査計画の骨子 (案)

目 的	使用実態下における、心臓障害の発現状況を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された遠隔転移を有しない CRPC 患者
観察期間	36 カ月以上
調査予定症例数	150 例
主な調査項目	安全性検討事項：心臓障害 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、ECOG PS、原疾患に対する治療歴、既往歴、併存症等）、本薬の投与状況、併用療法等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部

の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（層別因子の誤登録）

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

[用法・用量]

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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]

1. 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。
2. グレード3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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADT	androgen deprivation therapy	アンドロゲン除去療法（外科的又は内科的 去勢術）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AR	androgen receptor	アンドロゲン受容体
ARE	androgen response element	アンドロゲン応答配列
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸トランスポーター
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max,ss}	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CRPC	castration-resistance prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したダロルタミド
DABE		ダビガトラン・エテキシラート
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透 過係数の比
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FC	film coating	フィルムコーティング
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HLGT	high level group term	高位グループ語
HLT	high level term	高位語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬 審発第 0603004 号）
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集

MFS	metastasis-free survival	無転移生存期間
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連タンパク
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer	
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NTCP	sodium taurocholate cotransporting polypeptide	ナトリウム・タウロコール酸共輸送ポリペプチド
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
$P_{app\ A \rightarrow B}$	apparent permeability coefficient value in apical to basolateral direction	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PSA	prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1 日 1 回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
$\Delta\Delta QTcF$		Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
RR		M-1 から SR 体又は SS 体への再変換率
SOC	system organ class	器官別大分類
SR 体		(S, R) -ダロルタミド
SS 体		(S, S) -ダロルタミド
3T3-NRU	3T3 neutral red uptake phototoxicity test	3T3 細胞を用いた光毒性試験
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV/VIS	ultraviolet/visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請
本薬		ダロルタミド