2.2 緒言

ダロルタミド（INN：darolutamide、JAN：ダロルタミド）は、Orion Corporation Orion Pharma（以下、Orion 社）が開発した新規の経口投与可能な非ステロイド系アンドロゲン受容体（AR）シグナル伝達阻害薬である。

ダロルタミドは、薬理活性を有する 2 種類のジアステレオマーである(*S,R*)-ダロルタミド及び(*S,S*)-ダロルタミドの等量混合物である。ダロルタミドは、AR に高い親和性で選択的に結合し、ヒトアンドロゲン受容体（hAR）に対して強力で優れた拮抗作用を示すことから、前立腺癌を適応とした研究開発が開始された。

前立腺癌のほとんどの場合、初診時の病変は限局性（非転移性）で、非転移性と診断された患者の大半は、2 つの治療選択肢〔局所療法単独又は局所療法とアンドロゲン遮断療法（ADT）の併用〕のいずれかを受ける。ADT により 80～90%の患者で初期奏効するものの、ほぼすべての患者が進行性の去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に移行する。

CRPC は、テストステロン値が去勢レベルに抑制されている男性において、前立腺特異抗原（PSA）値の上昇が認められる病態と定義される。CRPC のうち、画像診断による転移又は臨床転移が認められない非転移性 CRPC（nmCRPC）患者では、PSA 倍加時間（PSADT）が短いと転移出現及び死亡までの期間も短くなることが認められている。

前立腺癌は去勢抵抗性となっても、その増殖は AR シグナル伝達に依存しており、通常、AR 遺伝子の発現レベルの増加を伴う。したがって、CRPC の早期である nmCRPC 患者の治療においては、AR シグナル伝達阻害により転移及びそれに伴う疾病の発現を可能な限り遅らせることが期待されている。

nmCRPC に対する治療法としては米国では National Comprehensive Cancer Network（NCCN）前立腺癌診療ガイドラインにおいて、PSADT に応じて経過観察もしくは二次ホルモン療法が推奨されており、欧州では European Association of Urology（欧州泌尿器科学会）のガイドラインにおいて、継続的な ADT による経過観察が推奨されている。また、新規 AR シグナル伝達遮断薬に関して、エンザルタミド及びアパルタミドが米国では nmCRPC を適応として、欧州では転移に関してハイリスクの nmCRPC を適応として 2018 年に承認されている。

本邦では前立腺癌診療ガイドライン（2016 年版）において、CRPC に対する治療薬として、化学療法、新規 AR シグナル阻害薬、CYP17A 阻害薬及び塩化ラジウム-233 が挙げられているが、転移の有無による治療選択肢の違いや、nmCRPC に特化した治療指針は示されていない。本邦では、エンザルタミドは CRPC を適応として 2013 年に承認されており、アパルタミドは 2018 年 3 月に承認申請されている。新規薬剤の承認申請状況を踏まえると、本邦における nmCRPC を含む CRPC の治療選択肢は、欧米と同様になりつつあるといえる。

CRPC は根治的治癒が困難な疾患である。CRPC の早期、すなわち nmCRPC に対する治療においては、転移を防ぎ、患者の生活の質（QOL）に好ましい効果を及ぼすことが重要な目標である。新規 AR シグナル伝達阻害薬であるエンザルタミド及びアパルタミドは、両剤ともに ADT 併用において毒性の増強が認められている。CRPC 患者の大半は 60 歳を超えており、複数の合併症に対する複数の薬物療法を受けていることが多い。多剤併用している高齢患者では、毒性及び合併症の管理のため、それら併用薬の用量調整又は追加の薬剤が必要になることがあり、これにより薬物相互作用による副作用のリスクがさらに高くなる。したがって、多くの場合無症候性で合併症を有する早期 CRPC 患者において、その併用による毒性の増強のない、差別化又は改善された安全性プロファイルを有する有効な治療選択肢が求められている。

上記のような背景のもと、CRPC 患者を適応症とした臨床試験を 2011 年より開始した。mCRPC 患者を対象とした国外第Ⅰ/Ⅱ相試験では、100～900mg の用量で良好な安全性及び忍容性が確認された。またこの試験の長期継続試験として実施した国外第Ⅱ相試験においても、100mg、200mg、700mg の用量において、1 日 2 回投与での安全性及び忍容性が確認された。その後、mCRPC 患者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験の結果より、600mg 1 日 2 回投与の良好な忍容性が認められ、700mg 1 日 2 回投与と比べ PSA 奏効割合が同程度であったことから、以後の試験での用法・用量を 600mg の 1 日 2 回投与と設定した。

本邦では、2015 年より日本人 mCRPC 患者を対象とした国内第Ⅰ相試験を開始した。この試験結果より、日本人 mCRPC 患者の 600mg 1 日 2 回投与の忍容性が良好であり、既知の安全性と大きく異ならないことを確認した。また、白人 mCRPC 患者での薬物動態及び薬力学と同様であったことから、民族的要因に基づくダロルタミドの用量調節は必要ないことが示唆された。このことより、国際共同治験に参加することは可能であると判断した。

2014 年より、国際共同第Ⅲ相試験（試験 17712）が開始された。この試験は転移のリスクが高い nmCRPC を有する男性を対象としたダロルタミドの有効性及び安全性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験である。2018 年 9 月 3 日にデータカットオフを行い、その結果より、ダロルタミドの nmCRPC に対する有効性及び安全性が確認された。

さらに、試験 17712 の日本人を対象とした、探索的部分集団解析の結果、日本人集団におけるダロルタミドの有効性及び安全性が、全体集団と同様の傾向を示すことが確認された。これより、日本人 nmCRPC 患者においても、ダロルタミドの有用性が期待できると考えた。

以上より、ダロルダミドは CRPC 患者に対する医療上のニーズに応え、新たな治療の選択肢を提供できるものと考えられる。そのため、下記の効能・効果及び用法・用量にて、製造販売承認申請を行うこととした。

申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
販売名	ニュベクオ錠 300mg
一般名	ダロルタミド
効能・効果	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。