2.5 臨床に関する概括評価の目次

略語一覧 4
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 申請効能・効果 7
2.5.1.2 去勢抵抗性前立腺癌の臨床的背景 7
2.5.1.2.1 疾患の背景 7
2.5.1.2.2 早期 CRPC に対する治療の現状 8
2.5.1.2.3 CRPC におけるアンメットメディカルニーズ 12
2.5.1.3 申請医薬品 12
2.5.1.3.1 申請医薬品の薬理学的分類 12
2.5.1.3.2 開発の根拠 13
2.5.1.3.3 臨床開発計画 13
2.5.1.4 規制当局との協議の概要 18
2.5.1.4.1 海外規制当局との協議の概要 18
2.5.1.4.2 医薬品医療機器総合機構（PMDA）との協議の概要 20
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 21
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 21
2.5.3.1 背景 21
2.5.3.2 薬力学 21
2.5.3.3 薬物動態 22
2.5.3.3.1 吸収 22
2.5.3.3.2 分布 22
2.5.3.3.3 代謝 22
2.5.3.3.4 排泄 23
2.5.3.3.5 線形性及び時間依存性 23
2.5.3.4 内因性要因の影響 23
2.5.3.5 外因性要因の影響 25
2.5.3.5.1 食事の影響 25
2.5.3.5.2 薬物相互作用 25
2.5.3.5.2.1 他剤がダロルタミドの薬物動態に及ぼす影響 25
2.5.3.5.2.2 ダロルタミドが他剤の薬物動態に及ぼす影響 26
2.5.3.6 曝露－応答関係 28
2.5.3.6.1 曝露量と PSA 28
2.5.3.6.2 PSA と MFS 30
2.5.3.6.3 曝露量と MFS 31

2.5.3.6.4 曝露量と有効性の関係に関する結論 32
2.5.3.7 用法・用量の設定根拠 32
2.5.4 有効性の概括評価 34
2.5.4.1 有効性評価に関連する試験 34
2.5.4.2 試験 17712 34
2.5.4.2.1 試験デザイン 34
2.5.4.2.2 統計解析手法 34
2.5.4.2.2.1 有効性主要評価項目 34
2.5.4.2.2.2 MFS 解析 35
2.5.4.2.2.3 有効性副次評価項目及びその他の有効性評価項目 35
2.5.4.2.3 試験対象集団 35
2.5.4.2.3.1 解析対象集団 36
2.5.4.2.3.2 人口統計学的及びベースラインの特性 36
2.5.4.2.4 前治療 37
2.5.4.2.5 曝露状況 38
2.5.4.2.6 解析結果 38
2.5.4.2.6.1 有効性の主要評価項目 38
2.5.4.2.6.2 有効性副次評価項目 42
2.5.4.2.6.3 その他の有効性評価項目 44
2.5.4.2.7 試験 17712 の日本人集団における有効性 47
2.5.4.3 全有効性試験の結果の比較 48
2.5.4.3.1 試験デザイン及び試験対象集団 48
2.5.4.3.2 PSA の奏効及び PSA 増悪までの期間 48
2.5.5 安全性の概括評価 50
2.5.5.1 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報 50
2.5.5.2 安全性評価に用いた臨床試験、患者集団及び曝露状況 50
2.5.5.2.1 安全性評価に用いた臨床試験 50
2.5.5.2.2 患者集団 51
2.5.5.2.3 曝露状況 51
2.5.5.3 試験 17712 での TEAE 52
2.5.5.3.1 TEAE の要約 52
2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象 53
2.5.5.3.3 注目すべき有害事象 54
2.5.5.3.3.1 同じ薬理学的分類に属する薬剤の有害作用 54
2.5.5.3.3.2 試験 17712 での注目すべき有害事象の解析 56
2.5.5.3.4 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 59
2.5.5.3.4.1 死亡 59

2.5.5.3.4.2 重篤な有害事象 60
2.5.5.3.4.3 投与中止、減量及び投与中断に至った TEAE..... 60
2.5.5.3.5 部分集団解析 61
2.5.5.4 mCRPC プールでの TEAE 63
2.5.5.5 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 64
2.5.5.5.1 臨床検査値 64
2.5.5.5.2 バイタルサイン及び身体的所見 65
2.5.5.5.3 心電図 66
2.5.5.6 QT の解析：試験 17712（nmCRPC） 66
2.5.5.7 各試験の安全性結果の類似性及び相違点 66
2.5.5.8 特別な患者集団における安全性 67
2.5.5.8.1 内因性要因 67
2.5.5.8.2 外因性要因 67
2.5.5.9 用法・用量及び投与期間と有害事象発現との関係 68
2.5.5.10 長期投与時の安全性 68
2.5.5.11 有害事象の回避又は管理 69
2.5.5.12 特別な状況下における安全性 70
2.5.5.12.1 妊娠及び授乳時の使用 70
2.5.5.12.2 生殖能力 70
2.5.5.12.3 妊娠の可能性がある女性／避妊 70
2.5.5.12.4 過量投与 70
2.5.5.12.5 離脱症状及び反跳現象 70
2.5.5.12.6 薬物乱用又は依存の可能性 70
2.5.5.12.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 71
2.5.5.13 市販後データ 71
2.5.5.14 日本人患者における安全性 71
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 73
2.5.6.1 治療の背景 73
2.5.6.1.1 疾患又は症状 73
2.5.6.1.2 現行の治療 73
2.5.6.1.2.1 二次ホルモン療法 73
2.5.6.2 ベネフィット 74
2.5.6.3 リスク 78
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 79
2.5.6.5 予測されるダロルタミドの臨床的位置付け 80
2.5.7 参考文献 84

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ADT	androgen deprivation therapy	アンドロゲン遮断療法
AKR	member of the aldo keto reductase family	アルド-ケト還元酵素
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration vs. time curve from zero to infinity	投与0時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC(0-t)	AUC from time 0 to t hours	投与0時間からｔ時間までのAUC
$AUC(0-t)_{ss}$	AUC(0-t) at steady-state	定常状態における AUC(0-t)
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
b.i.d	bis in die	1日2回
BMI	body mass index	体格指数
BPI-SF	Brief pain inventory – short form	簡易疼痛調査用紙（縮小版）
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance of drug	全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state	定常状態における C_{max}
CR	complete response	完全奏効
CRF	case report form	症例報告書
CRPC	castration-resistant prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTC	circulating tumor cell	循環腫瘍細胞
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
CYP17i	Enzyme that inhibits 17α-hydroxylase/C17,20-lyase	CYP17 阻害薬
d50	median diameter of the particle size distribution (50% of cumulative particle size distribution curve)	積基準粒子径の積算ふるい下分布50%相当粒子径
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
EAU	European Association of Urology	—
EBRT	external beam radiation therapy	外部照射療法
EC_{50}	half maximal (50%) effective concentration	50%効果濃度
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	米国東部腫瘍臨床試験グループのパフォーマンスステータス
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	maximal effect	最大薬理効果／ベースライン値に対する最大変動
EOD	extent of disease	病変の広がり
EORTC-QLQ-PR25	European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire - prostate cancer module	—
EQ-5D-3L	European quality of life 5-domain scale	—
FACT-P	functional assessment of cancer therapy-	—

略語	英語名称	日本語名称
	prostate	
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
$GABA_A$	gamma-amino-butyric acid-A	
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GnRH	gonadotropin releasing hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子
h5-HT	human 5-hydroxytryptamine	ヒトセロトニン
HR	hazard ratio	ハザード比
HRQoL	health related quality of life	健康関連 QOL
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ITT	intent-to-treat	―
IVRS	interactive voice response system	自動音声応答システム
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LHRH	luteinizing hormone-releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
LLCI	lower limit confidence interval	信頼区間下限
MATE	multidrug and toxin extrusion	有機カチオン／H^+交換輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer	転移性去勢抵抗性前立腺癌
mHSPC	metastatic hormone-sensitive prostate cancer	転移性ホルモン感受性前立腺癌
MLG	MedDRA Labeling Grouping	MedDRA ラベリング分類
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連タンパク
nmCRPC	non-metastatic castration-resistant prostate cancer	非転移性去勢抵抗性前立腺癌
MFS	metastasis-free survival	無転移生存期間
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	―
NTCP	Na^+-dependent taurocholate co-transporting peptide	Na^+-依存的胆汁酸トランスポーター
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
PCS	Prostate cancer-related symptoms	前立腺癌と関連のある症状
PD	progressive disease	病勢進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR	partial response	部分奏効
PRO	Patient reported outcomes	患者報告アウトカム
PSA	prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
PSADECp	maximum PSA decrease from baseline, percent	PSA 値のベースラインからの最大低下率（パーセント）
PSADT	PSA doubling time	前立腺特異抗原倍加時間
PSD	particle size distribution	粒度分布
QOL	quality of life	生活の質
QTcB	QT interval corrected by Bazett's formula	補正 QT 間隔（Bazett 法）
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	補正 QT 間隔（Fridericia 法）

略語	英語名称	日本語名称
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
rPFS	radiographic progression-free survival	画像診断に基づく無増悪生存期間
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	stable disease	安定
SSE	symptomatic skeletal event	症候性骨関連事象
StD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TTPP	time to PSA progression	PSA 増悪までの期間
TTP	time to radiographic progression	画像診断に基づく無憎悪期間
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULCI	upper limit confidence interval	信頼区間上限
ULN	Upper limit normal	基準値上限
V_d	volume of distribution	分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請効能・効果

ピボタル試験である試験 17712 は、転移のリスクが高い（ハイリスクの）非転移性去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（プラセボ対照無作為化二重盲検試験）である。アンドロゲン遮断療法（ADT）実施下で通常の画像検査〔（コンピュータ断層撮影（CT）、磁気共鳴画像法（MRI）、骨シンチグラフィ〕による画像上の転移が認められない 1,509 例がダロルタミド群（600mg を 1 日 2 回投与）又はプラセボ群に 2：1 の割付け比で組入れられた。被験者は前立腺特異抗原倍加時間（PSADT）が 10 ヵ月以下で血清中前立腺特異抗原（PSA）値が 2ng/mL 以上のハイリスクの nmCRPC 患者とした。本試験を nmCRPC 患者におけるダロルタミドの安全性及び有効性の根拠試験として用いる。

mCRPC 患者を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験 4 試験〔試験 17829、試験 18035、試験 17830 及び試験 17719（国内試験）〕において、mCRPC 患者におけるダロルタミドの安全性及び有効性を評価した。

試験 17712 のダロルタミド群でみられた ADT 併用での長期にわたる無転移生存期間（MFS）延長効果、部分集団解析結果の一貫性及び優れた安全性プロファイル、並びに先行する第Ⅰ／Ⅱ相試験 4 試験のデータは、以下の効能・効果を支持するものである。

申請効能・効果：去勢抵抗性前立腺癌

2.5.1.2 去勢抵抗性前立腺癌の臨床的背景

2.5.1.2.1 疾患の背景

前立腺癌

前立腺癌は、罹患率が全世界で第 4 位で世界人口の 7.1％を占め[1]、男性のがんでは第 2 位で男性人口の 15％を占める[2]。男性におけるがんによる死亡原因としてはヨーロッパで第 3 位、米国では第 2 位及び日本では第 6 位であり、前立腺癌関連死はそれぞれ 107,000 例（ヨーロッパ 2018 年）[3]、29,430 例（米国 2018 年）[4] 及び 12,013 例（日本 2017 年）[5] と推定される。

欧米日のほとんどの前立腺患者において、初診時の病変は限局性（非転移性）である。しかし、その他の地域ではより晩期の診断となることがある[6, 7]。非転移性と診断された患者の大半は、診療パターン及び病変の広がりに応じて、局所療法単独（手術又は放射線療法など）又は局所療法と ADT の併用のいずれかの治療を受ける。

ADT により 80％～90％の患者で初期奏効するものの[8]、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。ADT に対する抵抗性の徴候には、血清中 PSA 値の上昇（画像上の転移が検出される前の生化学的病勢進行）などがある。非転移性去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）患者のうち、PSADT（PSA 値が 2 倍になるまでの推定時間）が短い患者は、転移のリスクが高い。

前立腺癌患者における合併症及び死亡の主な原因は転移であり[9]、転移部位のほとんどはリンパ節、骨、又は肺及び肝臓などの内臓である。骨転移の合併症としては、疼痛、病的骨折、脊髄圧迫などがあり[10]、骨及びその他の部位への転移を防ぎ、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治療目標である。

去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）

去勢抵抗性前立腺癌（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、PSA 値の上昇が認められる病態と定義される。

CRPC のうち、従来の画像検査（CT、MRI、骨シンチグラフィ）による画像上又は臨床的に転移が認められない早期の CRPC、すなわち nmCRPC 患者では、PSADT が短いと転移及び死亡までの期間も短くなることが認められている。血清中 PSA 値が 2ng/mL 以上で PSADT が 10 ヵ月以下である場合、ハイリスクとされる[11, 12, 13]。このハイリスク nmCRPC の定義は形成されつつあるが、世界的コンセンサスには至っていない。

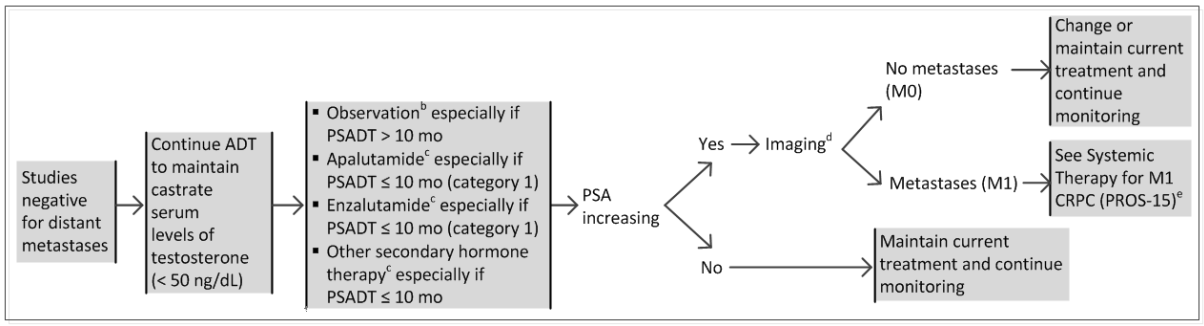
nmCRPC 患者の約 30%が 2 年以内に骨転移を来すとされており[14]、mCRPC に至った場合予後は不良である。全生存期間（OS）の中央値は約 4 年であり、骨痛、骨関連事象（脊髄圧迫、症候性骨折、骨に対する手術又は放射線治療など）は進行前立腺癌の重篤な合併症であり、症状の顕在化及び死亡率増加の主な原因である[15, 16]。骨に対する手術又は放射線治療を含め、これらの合併症は、支持療法（骨修飾薬、椎体形成術、ラジオ波焼灼術）を要する。nmCRPC 患者における治療の目標は、転移及びそれに関連する致死的な合併症の発現を可能な限り遅らせることである。

ダロルタミドは、アンドロゲン受容体（AR）シグナル伝達を阻害することにより、病勢進行を示す転移を遅らせることが期待される。

2.5.1.2.2　早期 CRPC に対する治療の現状

前立腺癌の増殖は男性ホルモン（アンドロゲン）に依存していることから、前立腺癌に対する薬物療法はホルモン（内分泌）療法が中心となる。アンドロゲンの作用を遮断することを目的とした外科的去勢（両側精巣摘除術）又は内科的去勢〔性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト／アンタゴニスト〕による ADT では 80%～90%の患者で初期奏効するものの、ほぼすべての患者が CRPC に移行する。

米国では、現在の National Comprehensive Cancer Network（NCCN）による前立腺癌診療ガイドライン[17]において、非転移性（M0）の CRPC に対する治療指針として、PSADT が 10 ヵ月以上の場合は経過観察、PSADT が 10 ヵ月未満の場合は二次ホルモン療法が推奨されている。非転移性（M0）CRPC の治療に関する NCCN ガイドラインを図 2.5.1-1 に示す。



ADT = Androgen deprivation therapy; CRPC = Castration-resistant prostate cancer; CT = Computed tomography; MRI = Magnetic resonance imaging; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; PET = Positron emission tomography; PSADT = Prostate-specific antigen doubling time
a: CRPC is prostate cancer that progresses clinically, radiographically, or biochemically despite castrate levels of serum testosterone (<50 ng/dL)[18].
b: Observation involves monitoring the course of disease with the expectation to deliver palliative therapy for the development of symptoms or a change in exam or PSA that suggests symptoms are imminent. See Principles of Active Surveillance and Observation (PROS-C) in the NCCN Guidelines.
c: See Principles of Androgen Deprivation Therapy (PROS-F)
d: Workup for progression should include chest x-ray or chest CT, bone imaging, and abdominal/pelvic CT or MRI with and without contrast. Consider C-11 choline PET/CT or PET/MRI or F-18 fluciclovine PET/CT or PET/MRI for further soft tissue evaluation or F-18 sodium fluoride PET/CT for further bone evaluation. See Principles of Imaging (PROS-B) and Discussion in the NCCN Guidelines.
e: Systemic Therapy for M1 CRPC (PROS-15) in the NCCN Guidelines
Source: Adapted from NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer, v. 4, 2018[17].

図 2.5.1-1 非転移性（M0）CRPC に対する治療指針 [a]

ヨーロッパでは、European Association of Urology（EAU）による前立腺癌診療ガイドラインにおいて、nmCRPC 患者の治療として ADT 実施下での経過観察が推奨されている。nmCRPC 患者においては、骨シンチグラフィ及び CT スキャン、ベースライン時の PSA 値、PSA 値の変化及び PSADT が、初回骨転移までの期間、無骨転移期間及び OS を評価する際に用いるべき指標とされている[19]。

国内では、日本泌尿器科学会による前立腺癌診療ガイドライン[20]に CRPC に対する治療選択肢として化学療法薬（ドセタキセル、カバジタキセル）、新規 AR シグナル伝達阻害薬（エンザルタミド）、チトクローム P450（CYP）17A 阻害薬（アビラテロン）及び塩化ラジウム-223 が挙げられているが、それらの投与開始のタイミングや順番については明確なエビデンスがないとされている。転移の有無による治療方針の差異は示されておらず、nmCRPC に特化した治療指針は示されていない。

CRPC 患者に対する既存のホルモン療法

前立腺癌は、去勢抵抗性となっても、その増殖は主に 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[21, 22]。したがって、抗アンドロゲン療法において、AR シグナル伝達経路の阻害は重要な治療標的となる。欧米日における CRPC に対する既存の二次ホルモン療法（適応外使用の薬剤を含む）を表 2.5.1-1 に要約する。

非ステロイド性抗アンドロゲン薬のうち、アパルタミド及びエンザルタミドは、米国及び EU で nmCRPC を効能・効果として承認されている。Smith ら[23]及び Hussain ら[24]のデータによると、ADT 実施下の nmCRPC 患者においてそれぞれアパルタミド群（SPARTAN 試験）及びエンザルタミド群（PROSPER 試験）でプラセボ群と比べて MFS の延長が認められた。

国内において CRPC の適応症で承認されているのはエンザルタミド及びアビラテロンの 2 剤のみである。

表 2.5.1-1　CRPC 患者を適応とした二次ホルモン療法

薬効分類[a]	薬剤	海外適応症	国内適応症
抗アンドロゲン薬	アパルタミド	US：nmCRPC EU：転移に関してハイリスクの nmCRPC	申請中
	エンザルタミド	US：nmCRPC、mCRPC EU：ハイリスクの nmCRPC、mCRPC	CRPC
	アビラテロン	mPC（プレドニゾン又はプレドニゾロン併用）	CRPC、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌（プレドニゾロン併用）
	nilutamide	mPC（外科的去勢術併用）	未承認
	フルタミド	mPC（ADT 併用）	PC
	ビカルタミド	mPC（ADT 併用）	PC
非特異的ステロイド生合成阻害薬	ケトコナゾール（コルチゾン又はステロイドの有無は問わない）	全身性真菌感染症[b]	未承認
ステロイド	コルチコステロイド	特定の感染症（疾患）に対する抗炎症薬又は免疫抑制薬[b] 特定の内分泌疾患 特定の腫瘍性疾患の緩和	PC（他の療法が無効な場合）
合成エストロゲン	DES など	ホルモン補充療法が必要な疾患[b]	PC

a：テストステロン値を去勢レベル（＜50ng/dL）に抑制するための LHRH アゴニスト／アンタゴニスト療法に追加する治療薬、b：PC の適応症は未承認
ADT：アンドロゲン遮断療法、DES：ジエチルスチルベストロール、US：米国、EU：欧州連合、LHRH：黄体形成ホルモン放出ホルモン、PC：前立腺癌、mPC：転移性前立腺癌、CRPC：去勢抵抗性前立腺癌、mCRPC：転移性去勢抵抗性前立腺癌、nmCRPC：非転移性去勢抵抗性前立腺癌

アパルタミド

2018 年 2 月、非ステロイド性 AR シグナル伝達阻害薬アパルタミドは、nmCRPC を効能・効果として米国で承認された。2019 年 1 月には EU で、ハイリスクの nmCRPC を効能・効果として承認された。本効能・効果の根拠試験として実施され、評価対象となったのは、PSADT が 10 ヵ月以下の nmCRPC 患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照第Ⅲ相 SPARTAN 試験[23)]である。同試験は、1,207 例を 2：1 の割付け比でアパルタミド（1 日 240mg）群又はプラセボ群に無作為割付けし、すべての患者が ADT を継続した。試験の主要評価項目は MFS であった。MFS イベント数が 378 に達した時点で実施された主解析の結果、MFS の中央値はアパルタミド群の 40.5 ヵ月に対し、プラセボ群では 16.2 ヵ月であった〔ハザード比：0.28、95%信頼区間（CI）：0.23～0.35、p＜0.001〕。

国内においてアパルタミドは未承認（承認申請中）である。

エンザルタミド

非ステロイド性 AR シグナル伝達阻害薬エンザルタミドは、2012 年に mCRPC を効能・効果として、2018 年 7 月には nmCRPC を効能・効果として米国で承認された。EU では、2013 年に mCRPC を効能・効果として、2018 年にはハイリスク nmCRPC を効能・効果として承認された。nmCRPC の効能・効果の根拠試験として実施され、評価対象となったのは、PSADT が 10 ヵ月以下の nmCRPC

患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照第Ⅲ相 PROSPER 試験[24]である。同試験は、1,401 例を 2：1 の割付け比でエンザルタミド（1 日 160mg）群又はプラセボ群に無作為割付けし、すべての患者が ADT を継続した。試験の主要評価項目である MFS は、無作為割付けから画像上での遠隔転移の初回検出又は死亡までの期間と定義された。MFS イベント数が 447 に達した時点で実施された主解析の結果、MFS の中央値はエンザルタミド群の 36.6 ヵ月に対し、プラセボ群では 14.7 ヵ月であった（ハザード比：0.29、95%CI：0.24～0.35、p＜0.001）。

国内において、エンザルタミドは「去勢抵抗性前立腺癌」の適応症で承認されている。

アビラテロン

CYP17A 阻害薬アビラテロンは、欧米において転移性前立腺癌を効能・効果として承認されているが、nmCRPC を含む早期前立腺癌に対しても未承認薬として使用されることがある。アビラテロンは、17α-水酸化酵素/C17,20-リアーゼ（CYP17）を阻害する CYP17A 阻害薬である。これらの酵素は精巣、副腎及び前立腺腫瘍組織に発現し、アンドロゲン生合成に必要である。本効能・効果の根拠試験として実施され、評価対象となったのは、化学療法未治療の mCRPC 患者を対象とした第Ⅲ相 COU-AA-302 試験[25]である。同試験は、1,088 例をアビラテロン群又はプラセボ群に無作為割付けし、すべての患者がプレドニゾンを併用した。試験の主要評価項目は OS 及び画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）であった。初回の中間解析において、rPFS に関して有意な改善が認められ（アビラテロン群中央値未達、プラセボ群中央値 8.3 ヵ月、ハザード比：0.43、95%CI：0.35～0.52、p＜0.001）、OS に関しても有意な改善が認められた（アビラテロン群中央値未達、プラセボ群中央値 27.2 ヵ月、ハザード比：0.75、95%CI：0.61～0.93、p＝0.01）。

国内において、アビラテロンは「去勢抵抗性前立腺癌（内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌）」の適応症で承認されている。

フルタミド、nilutamide 及びビカルタミド

上記以外に二次ホルモン療法薬として非ステロイド性抗アンドロゲン薬であるフルタミド、nilutamide 及びビカルタミド、並びにケトコナゾール、プレドニゾロン、エストロゲン〔ジエチルスチルベストロール（DES）など〕がある（表 2.5.1-1）。フルタミド、nilutamide 及びビカルタミドは欧米において転移性前立腺癌のみを効能・効果として承認されている（表 2.5.1-1）。

国内において、フルタミド及びビカルタミドは「前立腺癌」の適応症で承認されている（nilutamide は未承認）。

米国で実施されたフルタミドのピボタル試験は、新たに転移性前立腺癌と診断された患者を対象とし、酢酸リュープロリドの皮下投与にフルタミド又はプラセボを併用する比較（二重盲検）試験である。酢酸リュープロリドとフルタミドの併用投与は、OS 中央値が 35.6 ヵ月と、リュープロリド単独投与の 28.3 ヵ月と比べて延長し、1989 年に米国食品医薬品局（FDA）による承認を取得した[26]。

nilutamide は、精巣摘除術との併用を評価したピボタル試験において、死亡及び進行までの期間の中央値が精巣摘除術単独と比較して延長されたことから、1996 年、精巣摘除術又は GnRH との併用で FDA により承認された[27]。

ADT 併用下でフルタミド及び nilutamide をプラセボと比較したすべての試験の解析から、実薬併用群で平均 3～6 ヵ月の全生存期間の延長が示され、前立腺癌における腫瘍縮小効果が認められた[27]。

抗アンドロゲン薬ビカルタミドは、GnRH アナログとの併用投与時の 1 日 50mg、単独投与時の 1 日 150mg の 2 用量で評価された。ビカルタミド 150mg の単独投与を検討する 3 試験で構成される早期前立腺癌プログラムでは、全体で 8,113 例が 1：1 の割付け比でビカルタミド 150mg 群又はプラセボ群に無作為割付けされた。追跡期間中央値 9.7 年の時点で、ビカルタミド群で無増悪生存期間（PFS）の有意な延長効果が認められたが、OS はプラセボ群と差がなかった。ただし、放射線治療を受けた局所進行例においてのみ OS の延長効果が認められた[28]。

2.5.1.2.3 CRPC におけるアンメットメディカルニーズ

CRPC は根治的治癒が困難な疾患であり、前立腺癌関連死はそれぞれ 107,000 例（ヨーロッパ 2018 年）[3]、29,430 例（米国 2018 年）[4] 及び 12,013 例（日本 2017 年）[5] と推定されている。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 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アパルタミド〔米国の添付文書（2018 年 2 月[a]）、EU の添付文書（2019 年 1 月[b]）〕及びエンザルタミド〔米国の添付文書（2018 年 7 月[c]）、EU の添付文書（2018 年 2 月[d]）〕は、PSADT が 10 ヵ月以下の nmCRPC 患者において、有意な MFS 延長効果を示したが、ADT との併用時に発作、転倒、骨折、高血圧、体重減少、認知障害、疲労、皮疹などの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く、多剤併用は一般的である[29]。多くの場合、薬物相互作用に起因した副作用が認められるが、そのリスクは薬剤数及び投薬期間の延長により増加する。薬物相互作用に起因する副作用に対し、用量調節、追加的な経過観察又は薬物療法が必要となり、結果的に新規抗アンドロゲン薬の臨床的有用性が損なわれる可能性がある。アパルタミド及びエンザルタミドは、強力な酵素及び輸送体の誘導剤であり、一般に広く用いられている酵素又は輸送体の反応性基質となる薬剤の併用は、その効果を減弱させる可能性がある。

以上、早期 CRPC、すなわち nmCRPC 患者は多くの場合無症候性であるが、原疾患関連以外の合併症も有しているため、その併用による毒性の増強がなく、既存薬と比較して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。

2.5.1.3 申請医薬品

2.5.1.3.1 申請医薬品の薬理学的分類

ダロルタミドは、去勢抵抗性前立腺癌を予定効能・効果とした新規の非ステロイド性 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〔(*S,R*)-ダロルタミド（以下、SR 体）及び(*S,S*)-ダロルタミド（以下、SS 体）〕の等量混合物である。これらのジアステレオマーの薬理活性に大きな差はない。ダロルタミドの血中主要代謝物であるケト-ダロルタミド（以下、M-1）も同様に、*in vitro* において AR に対して高い親和性で結合し、同様の薬理活性を有している。

---

a) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210951s000lbl.pdf

b) https://www.medicines.org.uk/emc/product/9832

c) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203415Orig1s014lbl.pdf

d) https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_en.pdf

2.5.1.3.2 開発の根拠

前立腺癌は、去勢抵抗性となっても、その増殖は主に 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[21, 22]。また、CRPC 患者では、AR シグナル伝達経路を選択的に阻害することで、種々の AR 遺伝子変異が誘導されることが報告されている[30, 31]。

ダロルタミドは、フレキシブルな極性基置換ピラゾール構造を有し、受容体結合領域に高い親和性で直接結合し、AR に対して強力な拮抗作用を示し、その 2 種類のジアステレオマー及びその血中主要代謝物にも、同様の薬理作用が観察された[32]。

ダロルタミドは、アンドロゲンの AR への結合、AR の核内移行及び AR 介在の転写を競合阻害する[32, 33]。前立腺癌異種移植及び同所移植マウスにおいて、前立腺癌細胞の増殖を抑制し、腫瘍量を減少させた。

In vitro において、ダロルタミドは AR に対して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した。内因性 AR 遺伝子増幅及び AR 過剰発現を有する CRPC 患者の骨転移由来細胞株（VCap）において、ダロルタミドはビカルタミドと比較してより強力に、ミボレロン誘発性の VCaP 細胞増殖を用量依存的に抑制した（4 日間処置後）（2.6.2.2.1.2）。また、ダロルタミドは、アパルタミド及びエンザルタミドと比較してより強力に、ミボレロン誘発性の VCap 細胞増殖を抑制した（4 日間処置後）[32]。

In vivo において、ダロルタミド（経口）は未成熟ラットを用いた試験で抗アンドロゲン作用を示した（2.6.2.2.2.1）。また、ダロルタミドは VCaP 異種移植去勢マウス、並びに VCaP 腫瘍同所移植未去勢及び去勢マウスにおいて、顕著な抗腫瘍活性を示した[32]。VCaP 腫瘍同所移植未去勢マウスでは、ダロルタミドによる血清中テストステロン値に対する顕著な作用はみられなかった[32]。

げっ歯類を用いた非臨床試験においてダロルタミドの血液脳関門透過性が低いことが示されており、その脳／血漿濃度比は 0.05 未満であった（2.6.4.4.2）。既存薬の脳／血漿濃度比[34]はダロルタミドの 10 倍を超えており、ダロルタミドは中枢神経系（CNS）関連の副作用が少なくなる可能性が示唆される。マウスにおいて、エンザルタミドは血清中テストステロン値を上昇させるが、ダロルタミドによる血清中テストステロン値への影響はみられなかった[32]。ダロルタミドは、血液脳関門透過性が低いために、視床下部-下垂体-性腺軸でアンドロゲンのフィードバックループが刺激されなくなることが、血清中テストステロン値が上昇せず、前立腺癌細胞上の AR シグナル伝達経路の活性が弱まった要因であると考えられる[35]。

以上の非臨床試験の結果は、ダロルタミドを前立腺癌に対する治療薬として臨床開発することを明確に支持するものであった。

2.5.1.3.3 臨床開発計画

ダロルタミドの臨床開発計画の概要を表 2.5.1-2（前立腺癌患者）及び表 2.5.1-3（癌患者以外）に示す。ダロルタミドについては、企業主導の臨床試験が 11 試験実施されており、そのうち 6 試験が前立腺癌患者を対象とした試験、5 試験が癌患者以外（健康志願者及び腎及び肝機能障害を有する被験者）を対象とした試験であった。前立腺癌患者は、全例が試験中を通じて ADT を実施していた（GnRH アナログ又は両側精巣摘除術）。

本申請には、primary completion を達成し、データベースが固定されたすべての試験を含めている。

本申請に含まれるすべての試験は ICH-GCP、ヘルシンキ宣言及び試験実施期間に有効なすべての適用される規制要件に遵守して実施した。治験実施計画書及びその改訂については、独立倫理委員会又は治験審査委員会により審査、承認された。

ダロルタミドの前立腺癌を適応とした臨床開発は、2011 年より Orion Corporation（以下、Orion 社）が開始し、[redacted] 年より Bayer 社と共同で行っている。以下のとおり、[redacted] 年以前の国外第Ⅰ相試験は Orion 社が、[redacted] 年以降に開始した国内外第Ⅰ相試験は Bayer 社が実施した。また、第Ⅲ相試験は Orion 社が開始した後、[redacted] 年[redacted]月より Bayer 社が実施した。

進行性の転移性 CRPC（mCRPC）を有する男性を対象とした国外第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 17829）を 2011 年 3 月から開始した。第Ⅰ相パートでは、100mg、200mg、300mg、500mg、700mg、900mg の 6 つの用量を用いた用量漸増投与を行い、ダロルタミドの安全性及び忍容性を評価した。第Ⅱ相パートでは、第Ⅰ相パートで検討した用量のうち 100mg、200mg、700mg の 3 つの用量を用いて有効性及び安全性を評価した。第Ⅰ相パートにおいて、いずれの用量でも用量制限毒性（DLT）は見られず、CRPC 患者における忍容性は良好であることが確認された。第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートから、700mg の 1 日 2 回投与が、100 及び 200mg の 1 日 2 回投与と同様に安全で忍容性を有することが示された。

また、試験 17829 の長期継続試験として、国外第Ⅱ相試験（試験 18035）を 2011 年 6 月より実施した。試験 18035 においても、ダロルタミドは mCRPC 患者において安全かつ有効な治療法であることが示され、長期的な有用性が示唆された。

その後 2013 年 3 月より実施された、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（試験 17830）の継続パートにおいて、ダロルタミド 600mg 1 日 2 回投与の忍容性は良好であり、700mg 1 日 2 回投与と比較して、曝露量に大きな差は認められず、PSA 奏効割合についても同程度であった。これらの結果より、以降の臨床試験では 600mg を用いている。

これらの試験 17829、試験 18035、試験 17830 並びに参考資料である試験 17831 については、Orion 社が実施した。それ以外の臨床試験については、Bayer 社が実施している。

国内の臨床開発は、2015 年 2 月より開始した。日本人 mCRPC 患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（試験 17719）では、ダロルタミドの安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。日本人 mCRPC 患者 9 例で得られたダロルタミドの薬物動態について、日本人におけるダロルタミドの曝露量は外国人と比較し約 1.4 倍高かったが、日本人と外国人で曝露量（個別値）の分布は大きく重なっており、安全性プロファイルは先行試験で評価された白人 mCRPC 患者の結果と明らかな差は認められず、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。また、日本人 mCRPC 患者の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは既知のものと大きく異ならなかった。以上の成績より、ダロルタミド 600mg 1 日 2 回投与は、日本人患者においても臨床試験の用法・用量として妥当であり、また、その治療選択肢に国内外で特段の差異がない現状から、その後の国際共同治験に参加することは可能であると判断した。

国際共同第Ⅲ相試験（試験 17712）を 2014 年 9 月より開始した。この試験はハイリスクの 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国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験である。PSADT が 10 ヵ月間以下かつスクリーニング時の PSA が 2ng/mL 以上の患者をハイリスクと定義した。第 2 世代 AR シグナル伝達阻害薬、CYP17 酵素阻害薬及び 28 日間を超えるケトコナゾール経口投与の前治療歴がない患者を対象とし、外科的又は内科的去勢術を併用することとした。本試験の主要評価項目は MFS とし、副次評価項目は OS、初回 SSE〔骨関連症状の緩和のための外部照射療法（EBRT）、新たな症候性の病的骨折、脊髄圧迫の発現、又は腫瘍関連の整形外科的処置と定義する〕までの期間、前立腺癌に対する細胞傷害性薬剤による化学療法の初回開始までの期間、疼痛増悪までの期間とした。

表 2.5.1-2 前立腺癌患者を対象とした試験

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量[a]
nmCRPC 患者を対象とした試験							
国際共同第Ⅲ相	17712／PH-39723／5.3.5.1.1 2.7.6.9	評価	有効性、安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	ハイリスクの nmCRPC 患者	全被験者： ダロルタミド群 954 例 プラセボ群 554 例 日本人： ダロルタミド群 62 例 プラセボ群 33 例	ダロルタミド 600mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与 ADT 併用
mCRPC 患者を対象とした試験							
国外 第Ⅰ／Ⅱ相	17829／R-9584 R-12659 17289_Ad-hoc PK／5.3.3.2.1 2.7.6.3	評価	第Ⅰ相パート：安全性、忍容性（DLT 及び MTD を含む）、薬物動態 第Ⅱ相パート：有効性、安全性（3 用量）	第Ⅰ相：非盲検、非無作為化、非対照、ヒト初回投与、用量漸増 第Ⅱ相：非盲検、無作為化、非対照	mCRPC 患者	134 例 第Ⅰ相パート：24 例 第Ⅱ相パート：110 例	第Ⅰ相パート：ダロルタミド 100～900mg を 1 日 2 回投与 第Ⅱ相パート：ダロルタミド 100、200 又は 700mg を 1 日 2 回投与 いずれの相も ADT 併用
国外 第Ⅱ相	18035／R-11102／5.3.5.2.1 2.7.6.10	評価	長期投与時の安全性、忍容性及び抗腫瘍効果	試験 17829 の継続投与試験	mCRPC 患者	試験 17829 で 12 週間の投与を完了した 76 例 第Ⅰ相パート：19 例 第Ⅱ相パート：57 例	試験 17829 の第 12 週と同じ用量を投与 病勢進行が認められた場合、1 回増量可能
国外 第Ⅰ相	17830／R-9789／5.3.1.1.1 2.7.6.1	評価	薬物動態コンポーネント：相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響（カプセル剤と錠剤 2 種） 継続コンポーネント：長期投与時の安全性及び忍容性	非盲検、無作為化、非対照、2 コンポーネント	mCRPC 患者	30 例 各錠剤で 15 例	薬物動態コンポーネント：ダロルタミド 600mg を単回投与（絶食下又は食後） 継続コンポーネント：ダロルタミド 600mg を 1 日 2 回投与 いずれのコンポーネントも ADT 併用

表 2.5.1-2 前立腺癌患者を対象とした試験（続き）

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数（[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）	用法、用量[a]
国内 第Ⅰ相	17719／ PH-39192 PH-40296／ 5.3.3.2.2 5.3.3.2.3 2.7.6.4	PH-39192：評価 PH-40296：参考	単回投与：薬物動態、食事の影響 反復投与：安全性、忍容性、薬物動態	非盲検、非無作為化、非対照、用量漸増	日本人のmCRPC患者	日本人9例 コホート1：3例 コホート2：6例	ダロルタミド300mg（コホート1）又は600mg（コホート2）を単回投与（絶食下又は食後）及び1日2回投与 ADT併用
mHSPC患者を対象とした試験（盲検下、primary completionに達していない）							
国際共同 第Ⅲ相	17777／ －／ 5.3.5.4.1 （治験実施計画書）	－	有効性、安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	mHSPC患者	全被験者：[redacted]例 ダロルタミド群 [redacted]例（推定） 日本人：[redacted]例 ダロルタミド群 [redacted]例（推定）	ダロルタミド600mg又はプラセボを1日2回投与 ADT、ドセタキセル（75mg/m^2、6サイクル）併用

ADT：アンドロゲン遮断療法、DLT：用量制限毒性、GnRH：性腺刺激ホルモン放出ホルモン、mCRPC：転移性去勢抵抗性前立腺癌、mHSPC：転移性ホルモン感受性前立腺癌、MTD：最大耐用量、nmCRPC：非転移性去勢抵抗性前立腺癌

a：試験を通してADT、すなわち、GnRHアナログの併用投与や両側精巣摘除術を受けていた。

表 2.5.1-3 癌患者以外を対象とした試験

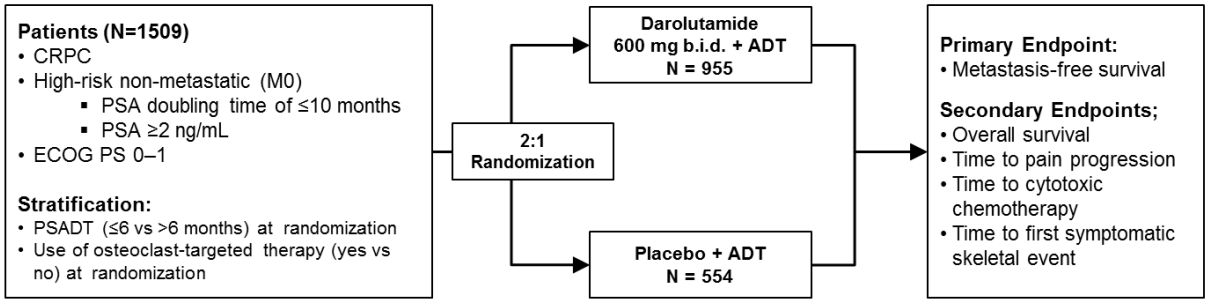
相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量
第Ⅰ相単回投与試験							
国外 第Ⅰ相	17721／ PH-39976／ 5.3.3.3.1 2.7.6.5	評価	薬物動態、安全性、忍容性	非盲検、非無作為化	健康被験者 中等度の肝障害を有する被験者 重度の腎障害を有する被験者	29例 健康被験者：10例 中等度の肝障害を有する被験者：9例 重度の腎障害を有する被験者：10例	ダロルタミド600mgを単回投与

表 2.5.1-3 癌患者以外を対象とした試験（続き）

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量
国外 第Ⅰ相	17726／ PH-40010／ 5.3.3.4.2 2.7.6.7	評価	薬物動態、安全性、忍容性	非盲検、非無作為化、固定順序	健康被験者	15 例	ダロルタミド 600mg を単回投与（3 期） 1 期：単剤 2 期：イトラコナゾールの反復投与と併用 3 期：リファンピシンの反復投与と併用
国外 第Ⅰ相	17831／ R-11003 PH-40075／ 5.3.1.1.2 4.2.2.4.18 2.7.6.2	参考	絶対的バイオアベイラビリティ、マスバランス、薬物動態、代謝	非盲検、非無作為化、2 パート	健康被験者	12 例 パート 1：6 例 パート 2：6 例	パート 1： ダロルタミド 300mg 錠剤を単回経口投与した後、100μg を超えない用量の[^{14}C]ダロルタミドを単回静脈内投与 パート 2： [^{14}C]ダロルタミド 300mg 液剤を単回経口投与
第Ⅰ相反復投与試験							
国外 第Ⅰ相	17723／ PH-39412／ 5.3.3.4.1 2.7.6.6	評価	薬物動態、安全性、忍容性	非盲検、非無作為化、固定順序	健康被験者	30 例 男性：15 例 女性：15 例	1 期： ロスバスタチン単剤 2 期： ダロルタミド 600mg を第 1 日に単回投与した後、600mg を 1 日 2 回 5 日間（第 4～8 日）投与（第 8 日にロスバスタチンの単回投与と併用）
国外 第Ⅰ相	18860／ PH-40257／ 5.3.3.4.3 2.7.6.8	評価	薬物動態、安全性、忍容性	非盲検、非無作為化、固定順序	健康被験者	15 例	1 期： DABE 及び MDZ 単剤 2 期： ダロルタミド 600mg を 1 日 2 回 11 日間投与（第 3 日及び第 9 日に DABE、第 9 日に MDZ と併用）

DABE：ダビガトランエテキシラート、MDZ：ミダゾラム

ピボタル試験である試験 17712 は、早期 CRPC、すなわち nmCRPC 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同第Ⅲ相試験であり、ダロルタミドの有効性及び安全性を評価した。試験 17712 のデザインを図 2.5.1-2 に示す。根拠試験としてのその他の有効性及び安全性試験については、それぞれ 2.5.4.1 及び 2.5.5.2.1 で述べる。



ADT = Androgen deprivation therapy; b.i.d. = Twice daily; CRPC = castration resistant prostate cancer: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; PSA = prostate specific antigen; PSADT = PSA doubling time

図 2.5.1-2　nmCRPC 患者を対象とした第Ⅲ相試験 17712 デザイン

2.5.1.4　規制当局との協議の概要

2.5.1.4.1　海外規制当局との協議の概要

国外で実施した臨床開発計画に関する主な規制当局との協議の概要を表 2.5.1-4 に示す。

FDA 並びに EU Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) と、国際共同第Ⅲ相試験のデザインを含む臨床開発計画に関する協議を実施した。また米国では、FDA より 2016 年 7 月にファストトラックの指定を受けている。

表 2.5.1-4 臨床開発計画に関する規制当局との協議

Regulatory milestone	Date	Key Outcome
United States		
End-of-Phase 2 meeting with the FDA for CRPC program	2013年10月	[redacted]合意を得た。
[redacted]FDA [redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]確認を行った。
Fast Track Designation	2016年7月	[redacted]合意を得た。
[redacted]	[redacted]年[redacted]月	• [redacted]受け入れられた。 • [redacted]受け入れられた。[redacted]提出することを求めた。 • [redacted]とされた。
[redacted]FDA [redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]合意を得た。
Pre-NDA meeting, FDA Written responses	2018年12月	[redacted]回答を得た。
Europe		
CHMP [redacted]	[redacted]年[redacted]月	協議内容は以下の通り。 • [redacted] • [redacted] • [redacted]
CHMP [redacted]	[redacted]年[redacted]月	協議内容は以下の通り。 • [redacted] • [redacted]
EMA [redacted]	[redacted]年[redacted]月	以下に関し助言を得た。 • [redacted]

表 2.5.1-4　臨床開発計画に関する規制当局との協議（続き）

[redacted]	[redacted]年[redacted]月	• [redacted] • [redacted] • [redacted]

FDA = Food and Drug Administration; NDA = New drug application; CRPC = Castration-resistant prostate cancer; CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use; EMA = European Medicines Agency

2.5.1.4.2　医薬品医療機器総合機構（PMDA）との協議の概要

本邦では、開発計画に関する相談は実施していない。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

ダロルタミドは2種類のジアステレオマーであるSR体及びSS体の等量混合物である。両ジアステレオマーの *in vitro* 薬理活性に大きな差異はない（2.7.1.1.1及び2.7.1.1.2）。

ダロルタミドの製剤開発は、経口バイオアベイラビリティが良好な即放性経口固形製剤を製造することを目的として行われた。開発初期の第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験用にダロルタミド100mgを含有する粉末充填カプセル剤及びダロルタミド300mgを含有する素錠並びに開発後期の第Ⅰ相及び第Ⅲ相試験用及び市販用にダロルタミド300mgを含有する2種類のフィルムコーティング錠を開発した。臨床試験に使用したフィルムコーティング錠は青色であり、市販用製剤は白色のフィルムコーティング錠である。素錠、青色フィルムコーティング錠及び白色フィルムコーティング錠間の同等性は、溶出試験により確認した。

ダロルタミドを300mg含有する経口液剤を空腹時に単回経口投与したとき、ダロルタミドは完全に吸収され、バイオアベイラビリティは約100%であった。一方、ダロルタミドを300mg含有する錠剤を空腹時に単回経口投与したときのダロルタミドの絶対的バイオアベイラビリティは約30%であった。ダロルタミドの錠剤を食後に投与すると、ダロルタミドの吸収及びバイオアベイラビリティは著しく改善した（食後投与時のダロルタミドの曝露量は、空腹時投与に比べ約2～2.5倍に増加した）。このことから、いくつかの第Ⅰ相試験〔試験17719及び試験17830（食事の影響を検討したパートのみ）並びに試験17831〕を除き、臨床試験ではダロルタミドは食後に投与することとした（2.7.1.1.3）。

選択した最終製剤は、ダロルタミドを300mg含有するフィルムコーティング錠である。CRPC患者に対する推奨用法・用量は、「ダロルタミド600mg（300mg錠を2錠）を1日2回、食後に投与する」である。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 背景

ダロルタミドの臨床薬理学的評価を行うために、9つの第Ⅰ相又は第Ⅱ相試験を実施した。実施した臨床試験のうち4試験は癌患者を対象とした試験、5試験は健康被験者及び肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者を対象とした試験であった。これらの試験は、用量漸増試験、バイオアベイラビリティを検討した試験、特定の背景を有する被験者（肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者）を対象とした試験及び薬物間相互作用試験に分類される。

2.5.3.2 薬力学

PSAは、前立腺細胞により産生されるタンパク質であり、前立腺癌における腫瘍マーカーとして確立されている。PSA遺伝子の発現は、ARの結合によって直接制御されており[36)]、ダロルタミドはPSA値を抑制することが期待される。第Ⅲ相試験（試験17712）におけるダロルタミド群では、PSA値のベースラインからの低下が顕著に認められた。また、臨床的に意味のある血清PSA値の低下はmCRPC患者を対象とした第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験においてもみられた。臨床試験では、PSA値を有効性の評価項目としており、2.5.4.3.2に詳述している。

ダロルタミドは循環腫瘍細胞（CTC）数に対しても良好な効果を示し、すべての試験用量レベルでCTC数は減少し（血液7.5mL当たりのCTC数が5個以下）、ダロルタミドの抗腫瘍活性が示唆された（2.7.2.2.2.1）。

テストステロン、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）及びジヒドロテストステロン（DHT）などの血清ホルモン値は、ADT 併用している mCRPC 患者でダロルタミド投与中に変化がみられなかった（2.7.2.3.1.1）。

2.5.3.3 薬物動態

2.5.3.3.1 吸収

ダロルタミドを錠剤として食後に経口投与したとき、投与量の約 60～75%が吸収された（2.7.1.3.3）。

nmCRPC 患者にダロルタミド 600mg（300mg 錠 2 錠）を経口投与したとき、血漿中ダロルタミドは投与約 4 時間後に C_{max}（幾何平均値：4.79mg/L、幾何 CV：30.9%）に達した。SR 体と SS 体は M-1 を介して相互変換され、錠剤中の SR 体と SS 体の比（SR 体：SS 体）が 1：1 であるのに対し、血漿中での SR 体と SS 体の存在比は、nmCRPC 患者における $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ に基づくと 1：9 であった。ダロルタミドを 1 日 2 回投与したとき、投与開始後 2～5 日間で、血漿中 SR 体及び SS 体濃度は定常状態に到達した（2.7.2.1.3.1）。

2.5.3.3.2 分布

健康被験者に[^{14}C]ダロルタミド 100μg を静脈内投与したときのダロルタミドの分布容積（V_d）は 119L であった。*In vitro* 試験において、ヒトにおけるダロルタミド及び M-1 の血漿タンパクに対する平均非結合型分率は、それぞれ 8%及び 0.2%であった（2.7.2.1.3.1.3）。

In vitro において、ダロルタミド及び M-1 は、排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP の基質であった。得られたデータから、ダロルタミドは BCRP よりも P-gp への親和性が高い基質であることが示唆された。ダロルタミドは、肝取り込みトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3 及び有機カチオントランスポーター（OCT）1 の基質ではなかった（2.7.2.3.2.2）。

2.5.3.3.3 代謝

参照項目：2.7.2.1.3.1.4

ダロルタミドは酸化及びグルクロン酸抱合を受ける。ヒトにおけるダロルタミド及び M-1 の酸化的代謝には主として CYP3A4 が関与し、わずかながら CYP1A1 も関与する。一方、M-1 の還元には主としてアルドケト還元酵素（AKR）1C3 が関与する。また、ダロルタミドの *O*-グルクロン酸抱合には、主にウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A9、UGT1A1 及び UGT1A3 が関与する。更に、*N*-グルクロン酸抱合には、主として UGT2B10 が関与する。

SR 体及び SS 体は、M-1 を介して相互変換される。ヒトの肝細胞において、M-1 は速やかに両ジアステレオマーに還元され、SS 体の生成が優先的に起こる。健康男性被験者に[^{14}C]ダロルタミド 300mg 液剤を経口投与したとき、M-1 は血漿中の主代謝物であり、血漿中総放射能の AUC の 58.8%に相当した。一方、ダロルタミドは、血漿中の総放射能の AUC の 28.6%に相当し、ダロルタミドと M-1 で総放射能の AUC の 87.4%を占めた。循環血中からの M-1 の消失速度は、ダロルタミドの消失速度と関連した。M-1 以外の血漿中微量代謝物は、意味のあるものではないと考えられる。

尿中には、未変化体、*O*-グルクロン酸抱合体 M-7 及び *N*-グルクロン酸抱合体 M-15 がそれぞれ投与量の約 7%、26%及び 6%排泄された。更に、酸化的開裂による脱アルキル化代謝物が投与量の約 17%認められた。開裂によって産生された放射性標識を伴わない代謝物は尿中に投与量の 27%排出され、放射性標識の残存する代謝物の排泄量とおおむね整合するものであった

（2.6.4.5.2）。糞中には、ダロルタミドは主に未変化体として排泄され（投与放射能の約 30%）、その一部は消化管でグルクロン酸抱合体が脱抱合されて生じたものと考えられた（2.7.2.3.2.3）。糞中排泄された総放射能の 2%未満は代謝物に由来するものであった（2.7.2.3.2.4）。

2.5.3.3.4 排泄

参照項目：2.7.2.1.3.1.5

ダロルタミド及び代謝物は主に尿中に排泄され（投与量の 63.4%）、糞中への排泄は少なかった（投与量の 32.4%）。投与後 7 日までの平均総回収率は投与量の 95.9%であった。投与量の約 7%及び 30%が未変化体（ダロルタミド）として、それぞれ尿及び糞中に排泄された。

健康男性被験者にダロルタミドを静脈内投与したとき、ダロルタミドの全身クリアランス（CL）は 116mL/min であった。男性被験者における SR 体、SS 体及びダロルタミドの effective $t_{1/2}$ は、それぞれ 5.08、15.3 及び 13.0 時間であった（2.7.2.3.2.1.2）。SR 体の消失は SS 体と比較し速かった。nmCRPC 患者の SR 体、SS 体及びダロルタミドの $t_{1/2}$ はそれぞれ 8.92、21.9 及び 19.6 時間であり（2.7.2.2.5.1）、 男性被験者と比較し長かった。

2.5.3.3.5 線形性及び時間依存性

参照項目：2.7.2.3.2.5

mCRPC 患者にダロルタミド 100～700mg を単回及び 1 日 2 回反復投与したとき、SR 体、SS 体及び M-1 の曝露量（AUC 及び C_{max}）はほぼ用量に比例して増加した。900mg 1 日 2 回投与では、700mg 1 日 2 回投与と比較して、SR 体、SS 体及び M-1 の曝露量（AUC 及び C_{max}）の更なる増加は認められず、900mg 1 日 2 回投与では吸収に飽和が生じる可能性が示唆された。

代謝及び薬物相互作用の検討結果から、ダロルタミドは主に CYP3A4 により代謝され、CYP3A4 に対して弱い誘導作用を示したことから、ダロルタミドの代謝が時間依存的に変化する可能性が考えられた。しかしながら、第Ⅰ相試験で得られたトラフ濃度の結果並びに単回及び 1 日 2 回反復投与後の AUC の比較から、ダロルタミドの薬物動態は時間に非依存的であると考えられた。

2.5.3.4 内因性要因の影響

参照項目：2.7.2.3.3

ダロルタミドの薬物動態に及ぼす年齢、性別、民族、体重、腎機能、肝機能の影響を第Ⅰ相（試験 17719、試験 17721 及び試験 17723）及び第Ⅲ相試験（試験 17712）の結果に基づき検討した。

年齢

nmCRPC 患者（範囲：48～95 歳）を対象とした母集団薬物動態解析の結果から、ダロルタミドの曝露量〔$AUC(0\text{-}12)_{ss}$〕は年齢の増加に伴い増加することが示された。85 歳以上の被験者では、65 歳未満の被験者に比べて曝露量が約 1.6 倍高かった（2.7.2.3.3.1）。各年齢層において、ダロルタミド群とプラセボ群との間で安全性に差は認められなかったことから（2.5.5.3.5）、曝露量の差は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

性別

健康女性被験者の曝露量（AUC）は、健康男性被験者に比べて 1.5～1.7 倍高かったが、ダロルタミドの既知の安全性プロファイルから、男女間の曝露量の差は臨床的に意味のあるものではないと考えられる（2.7.2.3.3.2）。なお、本申請における効能・効果としては女性を対象としていない。

民族

nmCRPC 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、日本人の $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ の中央値は外国人に比べて約 1.4 倍高かったが、個別値の分布は日本人と外国人で大きく重なっていた。日本人 mCRPC 患者（9 例）を対象とした第Ⅰ相試験（試験 17719）と外国人 mCRPC 患者を対象とした第Ⅰ／第Ⅱ相臨床試験の比較においても、同じ傾向が認められた。試験 17712 の日本人 nmCRPC 患者において、ダロルタミドの安全性プロファイルに全体集団と顕著な差はみられなかったことから、日本人と外国人でみられたの曝露量の差は、臨床的に意味のあるものではないと考えられる（2.7.2.3.3.3）。

体重

母集団薬物動態解析の結果、nmCRPC 患者において体重はダロルタミドの薬物動態に影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.3.4）。

腎機能

参照項目：2.7.2.3.3.5

第Ⅰ相試験において、重度の腎機能障害を有する被験者にダロルタミド 600mg を食後に単回投与したとき、重度の腎機能障害を有する被験者の C_{max} 及び AUC(0-48)は、健康被験者と比較しそれぞれ約 1.6 倍及び 2.5 倍に増加した。

nmCRPC 患者のデータを用いた母集団薬物動態解析では、600mg 1 日 2 回反復投与したとき、軽度及び中等度の腎機能障害を有する nmCRPC 患者の $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ は、腎機能が正常な nmCRPC 患者と比較しそれぞれ 1.1 倍及び 1.3 倍高かった。ダロルタミドの曝露量は糸球体ろ過量の減少に伴い比例的に増加することから、重度の腎機能障害を有する nmCRPC 患者の曝露量の増加は、腎機能が正常な nmCRPC 患者に比べて 2 倍未満であると想定された。なお、母集団薬物動態解析に 1 例の重度腎機能障害被験者が含まれており、この被験者の曝露量は腎機能が正常な nmCRPC 患者の平均曝露量と比較し約 1.5 倍高く、想定の範囲内であった。このことから、重度腎機能障害による曝露量の増加は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

安全性の部分集団解析の結果では、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の全体的な発現割合は、mCRPC 及び nmCRPC 患者を対象とした臨床試験で一貫しており、試験 17712 においてもダロルタミド群とプラセボ群で同様であった（2.7.4.2.1.7.2）。

ダロルタミドの安全性プロファイルから、軽度及び中等度の腎機能障害を有する nmCRPC 患者で観察された曝露量の増加は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。また、第Ⅲ相試験のデータから予想された重度の腎機能障害患を有する nmCRPC 患者の曝露量の増加についても臨床的に意味のあるものではないと考えられる。第Ⅰ相臨床試験において重度腎機能障害を有する被験者の AUC(0-48)が約 2.5 倍に増加したが、ダロルタミドの安全性プロファイルが良好であることから、nmCRPC 患者の安全性リスクに影響を与えないと考えられる。これらのことから、軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者に対しダロルタミドの投与を制限する理由はないと考

えられ、重度の腎機能障害を有する nmCRPC 患者に対しても同様の適用が可能であることが示唆される（2.7.2.3.3.5）。

肝機能

参照項目：2.7.2.3.3.6

健康被験者及び肝機能障害を有する被験者を対象とした第Ⅰ相臨床試験（試験 17721）の Child-Pugh 分類に基づく肝機能障害の検討では、中等度の肝機能障害を有する被験者（9 例）のダロルタミドの AUC(0-48)は、年齢及び体重を一致させた健康被験者（10 例）と比較し 1.9 倍高かった。NCI-ODWG 基準を用いて肝機能障害を有する被験者 9 例を分類すると、2 例が肝機能障害を有しており、そのうち 1 例が軽度の肝機能障害、他の 1 例が中等度の肝機能障害を有していた。これら 2 例の被験者の AUC(0-48)は、健康被験者 10 例の AUC(0-48)に比べて約 3 倍高かった。残りの 7 例は、NCI-ODWG 基準では肝機能が正常である被験者として分類された。

試験 17721 の成績とは対照的に、試験 17712 の nmCRPC 患者においては、NCI-ODWG 基準に基づく肝機能障害の影響は顕著ではなかった。軽度の肝機能障害を有する nmCRPC 患者（N＝356）のダロルタミドの $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ は、肝機能が正常な nmCRPC 患者（N＝32）と同程度であった。試験 17721 の軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者 2 例における曝露量は、軽度の肝機能障害を有する nmCRPC 患者の曝露量と同じ範囲内であった。これらのことから、Child-Pugh 分類又は NCI-ODWG 基準による軽度又は中等度の肝機能障害を有する nmCRPC 患者にダロルタミドを 600mg 1 日 2 回投与されている限り、ダロルタミドの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。

2.5.3.5 外因性要因の影響

2.5.3.5.1 食事の影響

参照項目：2.7.1.3.4

高脂肪・高カロリー食（800～1000 キロカロリー）又は標準的な日本食（～500 キロカロリー）[37]のいずれかを摂取後に投与すると、ダロルタミドの曝露量が約 2～2.5 倍に増加し、ダロルタミドの曝露量の変動が空腹時投与時と比較し小さくなる傾向があった。これらのことから、ダロルタミドは食後に投与することが推奨される。

2.5.3.5.2 薬物相互作用

2.5.3.5.2.1 他剤がダロルタミドの薬物動態に及ぼす影響

参照項目：2.7.2.3.4.1

In vitro の試験成績から、ダロルタミドの酸化的代謝には主として CYP3A4 が関与する。酸化的代謝以外に、*O*-グルクロン酸抱合には主に UGT1A9 が関与し、程度は低いが UGT1A8、UGT2B17、UGT1A3 及び UGT1A1 も関与してダロルタミドの代謝に寄与する。M-1 から SR 体及び SS 体への逆変換（還元）には主としてアルドケト還元酵素（AKR）1C3 が関与し、SS 体がより速く生成される。また、ダロルタミドは P-gp 及び BCRP の基質であり、BCRP よりも P-gp に対してより相互作用を受けやすい基質であった。

ダロルタミドの消失には複数の経路が寄与していることから、UGT 阻害薬との併用による臨床的な影響については検討してない。

AKR 阻害薬が M-1 に及ぼす影響に関しては、AKR1C3 の選択的阻害薬が臨床使用されていないことから、臨床的重要性については詳細に検討していない。

2.5.3.5.2.1.1 CYP3A4 に対する強い誘導薬及び P-gp の誘導薬であるリファンピシンの影響

CYP3A4 の強い誘導薬であり、P-gp の誘導薬でもあるリファンピシン（600mg）の反復投与下で、ダロルタミド（600mg）を食後に単回経口投与で併用投与したとき、ダロルタミドの C_{max} 及び AUC(0-72)はそれぞれ 52%及び 72%減少した（2.7.2.3.4.1.1.2）。ダロルタミドの薬物動態に及ぼす CYP3A4 に対する強い誘導薬及び P-gp 誘導薬の影響は、臨床的に意味のあるものと考えられる。

2.5.3.5.2.1.2 CYP3A4 に対する強い阻害薬、並びに P-gp 及び BCRP の阻害薬であるイトラコナゾールの影響

CYP3A4 に対する強い阻害薬であり、P-gp 及び BCRP の阻害薬でもあるイトラコナゾール反復投与（第 1 日にイトラコナゾール 200mg を 1 日 2 回投与し、次いで第 2 日～第 7 日にイトラコナゾール 200mg を 1 日 1 回投与）下で、ダロルタミドを単回投与（第 5 日に 600mg を食後投与）で併用したとき、ダロルタミドの C_{max} 及び AUC(0-72)はそれぞれ 1.4 倍及び 1.7 倍に増加した（2.7.2.3.4.1.1.1）。第Ⅲ相試験（試験 17712）で観察された曝露量の範囲において、ダロルタミドの忍容性が確認されていることから、この曝露量の増加は臨床的に意味があるものではないと考えられる。

2.5.3.5.2.2 ダロルタミドが他剤の薬物動態に及ぼす影響

参照項目：2.7.2.3.4.2

2.5.3.5.2.2.1 CYP 基質に及ぼす影響

In vitro 試験において、ダロルタミドは臨床的に意味のある濃度で CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 などの主要な CYP 基質を阻害しなかった。

In vitro 試験において、ダロルタミドは CYP1A2 及び CYP2B6 を誘導しなかったが、濃度依存的な CYP3A4 の誘導が認められた。

臨床試験において、ダロルタミド（600mg 1 日 2 回）を 9 日間投与し、相互作用を受けやすい CYP3A4 基質薬であるミダゾラム（1mg）を単回食後投与したとき、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 32%及び 29%減少し、ダロルタミドによる CYP3A4 基質に対する弱い誘導作用が示唆された。

全体として、ダロルタミドは CYP3A4 又は他の CYP 基質に対して臨床的に意味のある影響（阻害又は誘導作用）を及ぼさないと考えられる。

2.5.3.5.2.2.2 トランスポーターに及ぼす影響

In vitro において、ダロルタミドは多剤耐性関連タンパク（MRP）2、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OCT1、OCT2、OATP2B1 及び Na^+-依存的胆汁酸トランスポーター（NTCP）に対して阻害作用を示さなかった。ダロルタミドは、50%阻害濃度（IC_{50}）値が小さい順に、能動輸送タンパクである BCRP、OAT3、有機カチオン／H^+交換輸送体（MATE）2K、P-gp、OATP1B1、MATE1 及び OATP1B3 において阻害作用が認められた。IC_{50} 値に基づ

いて、OATP1B1、OATP1B3、OAT3 又は MATE の阻害により、臨床的に意味のある薬物間相互作用が生じる危険性は低いと考えられる。BCRP 及び P-gp は、明らかにダロルタミド濃度が高いと考えられる腸壁に存在するため、これら 2 つのトランスポーターとの相互作用を臨床試験 2 試験で検討した（試験 17723 及び試験 18860）。

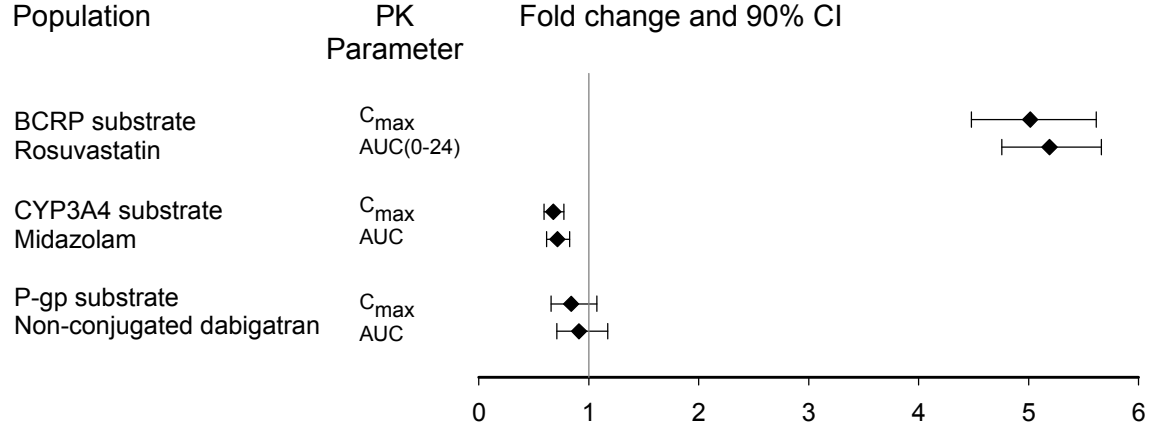
2.5.3.5.2.2.3　BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 トランスポーターの基質であるロスバスタチンに及ぼす影響

ダロルタミドは、BCRP、OATP1B、OATP1B3 及び OAT3 の阻害剤であるが、臨床的に意味のある薬物間相互作用が生じる可能性は BCRP のみと考えられる。ダロルタミド（600mg 1 日 2 回）を 5 日間投与し、ロスバスタチン（5mg）を単回食後投与したとき、ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 5.0 倍及び 5.2 倍に増加した。

ロスバスタチンは腎取り込みトランスポーターである OAT3 の基質である。この試験では、ダロルタミドがロスバスタチンの腎クリアランスに影響を及ぼさなかった。

BCRP に対する影響が主であると仮定すると、観察された曝露量の増加は、ロスバスタチンで公表されている推定吸収率 50%[38]に比べて大きい。文献情報によると、低脂肪食及び高脂肪食がロスバスタチンの曝露量を約 40%低下させることが報告されている[39]。これら両方の影響を考え合わすと、ロスバスタチンの曝露量の増加は主にダロルタミドによる腸管内の BCRP の阻害によって説明することができ、わずかながら他のトランスポーターに対する阻害に起因している可能性がある。他のトランスポータの影響があった場合には CL 及び $t_{1/2}$ が変化すると考えられるが、$t_{1/2}$ に変化はみられなかった。このことから、ダロルタミドは BCRP の基質薬（メトトレキサート、スルファサラジン、フルバスタチン及びアトルバスタチンなど）に対して臨床的に意味のある影響を及ぼすと考えられる。

試験 17712 では、スタチンが使用されており（全試験集団の 33.7%が併用）、いくつかのスタチンは BCRP の基質であることから、スタチンを使用した被験者としなかった被験者で TEAE に関する部分集団解析を行った。その結果、ダロルタミドとスタチンとの薬物間相互作用によって説明できるグループ間の TEAE の違いは認められなかった（2.7.4.2.1.7.4.1）。



横軸：非併用時に対する併用時のダロルタミドの薬物動態パラメータ比

Source: 5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.4/28, 29, 5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.4/21, 22, 25, 26

図 2.5.3-1　ダロルタミドが他剤の薬物動態に及ぼす影響

2.5.3.5.2.2.4 P-gp の基質であるダビガトランエテキシラートに及ぼす影響

試験 18860 において、ダビガトランエテキシレートは P-gp の基質であり、非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの曝露量に対するダロルタミドの影響を検討した。ダロルタミド（600mg 1 日 2 回）を 9 日間投与し、ダロルタミド（600mg）及び P-gp の基質であるダビガトランエテキシレート（75mg）を単回経口投与で併用したとき、非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの C_{max} 及び AUC は増加せず、平均で 20%減少した。このことから、P-gpに対してダロルタミドの臨床的に意味のある影響はないことが示された（2.7.2.3.4.2.4.2）。

2.5.3.6 曝露－応答関係

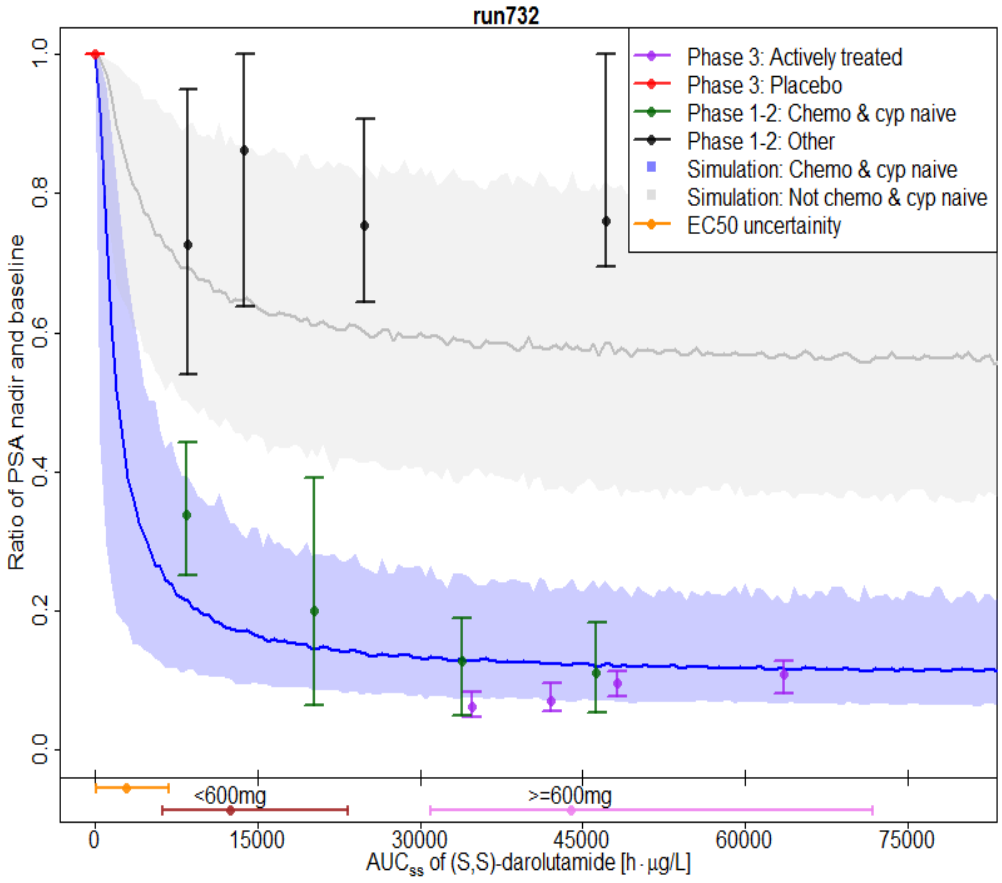
曝露量と有効性の解析として、第Ⅰ／Ⅱ相及び第Ⅲ相試験におけるダロルタミドの曝露量と PSA 値の経時的変化の関係を評価した。

PSA 値の経時的変化は、投与中[40]及びベースラインの因子である PSADT[11, 41]の結果を反映し、MFS と関連することが報告されている。したがって、PSA 値の変化と MFS の関係についても評価した。更に、MFS は第Ⅲ相試験における主要な有効性評価項目であったため、曝露量と MFS の関係についても評価した。

2.5.3.6.1 曝露量と PSA

曝露量と PSA の解析は、mCRPC 患者を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験（試験 17829 及び試験 17830）並びに nmCRPC 患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 17712）の結果に基づいて実施した（解析 19792、2.7.2.2.5.2）。

ダロルタミドの曝露量と PSA 値のベースラインからの最大変化の関係は、E_{max} モデルにより最もよく記述できた（図 2.5.3-2）。化学療法歴なし及び CYP17 阻害薬（CYP17i）投与歴なしの mCRPC 又は nmCRPC 患者に 600mg 1 日 2 回又はそれを超える用量を投与したとき、曝露量の増加に伴い、PSA 値は最大で 90%以上低下した。



Shown are the observed and predicted ratio of the PSA concentration at nadir and baseline as function of (*S*,*S*)-darolutamide exposure ($AUC(0\text{-}12)_{ss}$) by the selected exposure-PD model based on data from Phase 1 / 2 studies Study 17829 and Study 17830 and Phase 3 Study 17712.

blue line (blue area): median and uncertainty in the predicted ratio of PSA at nadir and baseline by the selected exposure-PD model for chemo-/CYP17i treatment naïve patients.

grey line (grey area): median and uncertainty in the predicted ratio of PSA at nadir and baseline by the selected exposure-PD model for patients who were not chemo-/CYP17i treatment naïve.

error bars show the median and 90% confidence range of the median stratified by exposure quartile for different populations in Study 17712.

red: placebo arm

green: chemo-/CYP17i treatment naïve in the Phase 1 / 2 studies

black: non chemo-/CYP17i treatment naïve in the Phase 1 / 2 studies

purple: darolutamide treated patients in the Phase 3 study

yellow: estimated EC_{50} value (and its 90% confidence interval)

brown: median and 90% variability range in estimated $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ after doses < 600 mg b.i.d.

pink: median and 90% variability range in estimated $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ after doses ≥ 600 mg b.i.d.

Source: 5.3.4.2.4 R-12788/Figure 5-1

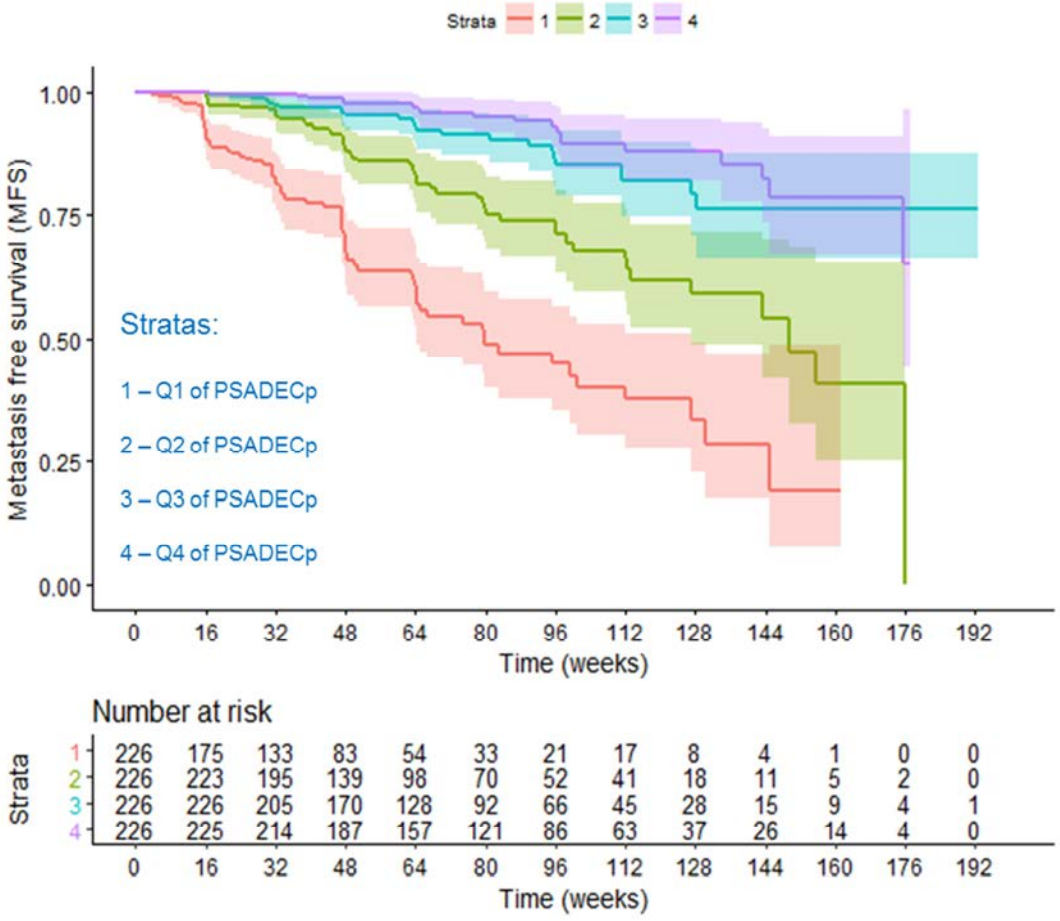
図 2.5.3-2　第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験（試験 17829 及び試験 17830）並びに第□相試験（試験 17712）のデータに基づく SS 体の曝露量〔AUC(0-12)ss〕と PSA 値のベースラインからの最大変化比（予測値及び実測値）

2.5.3.6.2　　PSA と MFS

参照項目：2.7.2.2.5.3
2.7.2.3.5.1.2

試験 17712 の nmCRPC 患者を対象にダロルタミド投与下の PSA と MFS（ダロルタミド及びプラセボ投与下）の関係を検討した。

PSA 値のベースラインからの最大低下率（パーセント）（PSADECp）を四分位数ごとに示した MFS の Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ分れており、PSA 値のベースラインからの最大変化率と MFS の間に関連性がみられた。ダロルタミド投与下で PSA 値のベースラインからの低下率が最も大きい被験者集団では、低下率が最も小さい被験者集団と比較し MFS は長かった。



Q: Quartile (Q1 includes patients with the smallest maximum percentage change in PSA from baseline and Q4 includes the patients with the highest percentage change in PSA from baseline).

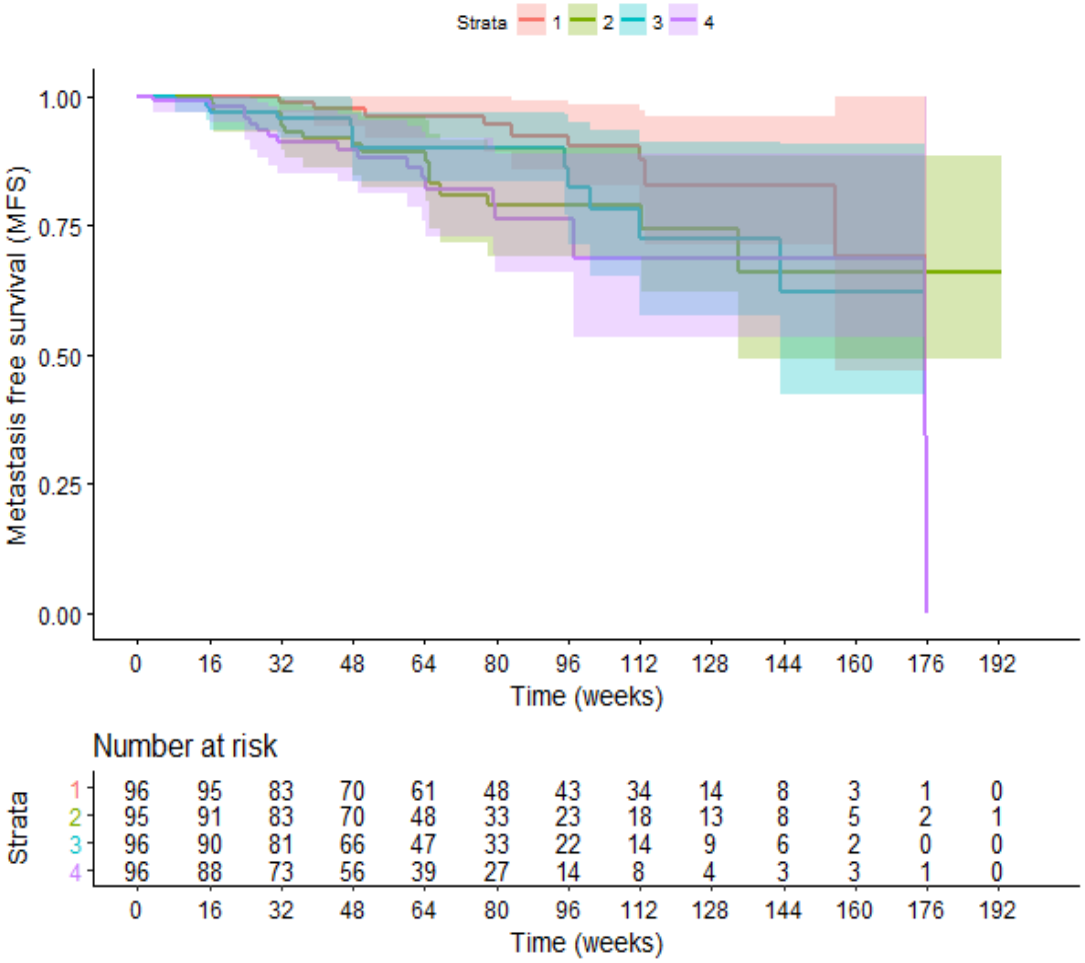
Note: Shown are Kaplan-Meier curves of MFS stratified by PSADECp in quartiles for patients without baseline metastases in the darolutamide treatment arm.

Source: 5.3.4.2.1 R-12790/Figure 5-3

図 2.5.3-3　PSA の最大低下率により層別した MFS の Kaplan-Meier 曲線

2.5.3.6.3　曝露量と MFS

ダロルタミドが投与された 383 例の PK サブセットに基づき、ダロルタミドの曝露量と MFS の関係を検討した。この解析では、MFS の評価が可能であった 56 例を対象とした。PSA の変化と MFS の間には明確な関係がみられたが、曝露量と MFS の間に明確な関係はみられなかった。PK サブセットにおける MFS の Kaplan-Meier 曲線を、SS 体の $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ の四分位数によって層別すると、曲線は重なり合っており、ダロルタミドの曝露量と MFS との間に明確な関連は認められなかった。この結果から、nmCRPC 患者にダロルタミドを 600mg 1 日 2 回投与したときの曝露量範囲では、MFS は一定であり、変化しないことが示された（2.7.2.3.5.1.1）。



Strata: (*S,S*)-darolutamide exposure quartiles, stratum 1 reflects the first exposure quartile, which includes patients with the lowest (*S.S*)-darolutamide exposure and stratum 4 includes patients with the highest (*S.S*)-darolutamide exposure.

Source: 5.3.4.2.1 R-12790/Figure 5-1

図 2.5.3-4　PK サブセットに基づく SS 体の曝露量〔AUC(0-12)ss〕の四分位数で層別した MFS の Kaplan-Meier 曲線（試験 17712）

2.5.3.6.4 曝露量と有効性の関係に関する結論

曝露量と PSA、及び PSA と MFS の関係を検討した。ダロルタミドの PSA 値に対する低下作用は、より高曝露量で顕著であったが、一定以上の曝露量では変わらなかった。結果として、ダロルタミドを 600mg 1 日 2 回投与したときの曝露量では PSA 値が最も低く（90%以上）、MFS を最も延長させた。ダロルタミド 600mg 1 日 2 回投与したときの曝露量範囲では、MFS は一定であり、変化しないと考えられた。これらのことから、最大の PSA 値低下及び MFS の延長は、ダロルタミドを 600mg 1 日 2 回投与したときにもたらされると考えられる。

2.5.3.7 用法・用量の設定根拠

参照項目：2.7.2.3.5.4

CRPC に対する推奨用法・用量は、ダロルタミド 600mg（300mg 錠を 2 錠）を 1 日 2 回食後投与であり、1 日用量は 1200mg である。推奨用量は、mCRPC 患者を対象とした試験 17719、試験 17829 及び試験 17830 並びに nmCRPC 患者を対象とした第Ⅲ試験の結果に基づき設定した。設定に際し、非臨床試験並びに mCRPC 及び nmCRPC 患者を対象に検討した曝露量と PSA 関係の解析結果（解析 19792）も考慮した。試験 17712 における有効性及び安全性に基づく設定根拠については 2.7.3.4 を参照のこと。

マウスの異種移植（xenograft）モデルにおいて、ダロルタミドは 25mg/kg の 1 日 2 回投与でほぼ最大の PSA 抑制効果を示した（2.6.2.2.2.2.2）。このときの非結合型ダロルタミドの AUC(0-24)は、マウス血漿における非結合型分率を 4.7%（2.6.5.6 Table 6-1、Table 6-5）とすると、5,110ng·h/mL であった。試験 17829 において、異なる用量でダロルタミドを食後に反復投与したとき、600mg 1 日 2 回投与時の定常状態におけるダロルタミドの AUC(0-24)は約 5,408ng·h/mL と推定された。この結果から、600mg 1 日 2 回投与はヒトにおける PSA の最大抑制をもたらすと予想された。

試験 17829 の第Ⅰ相パートにおいて、mCPRC 患者を対象にダロルタミド 100～900mg の 1 日 2 回の用量漸増投与を行い、薬物動態、安全性及び忍容性を検討した（2.7.2.2.2.1）。100～700mg の用量範囲でダロルタミドを単回及び 1 日 2 回反復投与したとき、薬物動態に用量線形性が認められた。より高用量（900mg を 1 日 2 回投与）では、曝露量のさらなる増加は認められず、700mg よりも高い用量では吸収に飽和が生じる可能性が示唆された。このことから、ダロルタミドを 600mg を超える用量に増量するベネフィットは少ないと考える。

試験 17829 の第Ⅱ相パートの結果から、700mg 1 日 2 回投与は、100mg 1 日 2 回投与又は 200mg 1 日 2 回投与と同様に安全かつ忍容性が良好であることが示された。 PSA の最大変化は、投与量にかかわらず、化学療法歴なし及び CYP17i 投与歴なしの被験者でみられた。更に、700mg 投与時において 50%以上の PSA 低下率がみられた被験者の割合は、化学療法歴なし及び CYP17i 投与歴なしの被験者で 85.7%、100 及び 200mg 投与時ではそれぞれ 45.5%及び 69.2%であった。化学療法歴なし及び CYP17i 投与歴なしの被験者に対する PSA 値の低下作用は、低用量と比較し高用量でその作用が優れることが示唆された。曝露量と PSA の関係を解析した結果、ダロルタミドの PSA 値に対する低下作用は、より高曝露量で顕著であったが、一定以上の曝露量では変わらなかった。結果として、ダロルタミド 600mg 1 日 2 回投与時の曝露量では PSA 値が最も低かった。PSA 値のベースラインからの最大低下が MFS に対する最大延長をもたらすことに基づくと、ダロルタミド 600mg 1 日 2 回投与したときの曝露量範囲において、MFS は一定であり、変化しないと考えられる。

全体として、非臨床試験及び第Ⅰ／Ⅱ相試験（試験 17829 及び試験 17830）並びに第Ⅲ相試験（試験 17712）の曝露－応答解析から、ダロルタミド 600mg 1 日 2 回よりも高い用量では更なる

ベネフィットは得られず、600mg 1 日 2 回未満の用量では有効性が低下するリスクがあることが示され、推奨用量である 600mg 1 日 2 回投与は、最適なベネフィット・リスクプロファイルを有すると考えられた。

日本人 mCRPC 患者の薬物動態及び薬力学特性は白人 mCRPC 患者と大きく異ならなかった。nmCRPC 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験では、日本人におけるダロルタミドの曝露量は外国人と比較し約 1.4 倍高かったが、日本人と外国人で曝露量（個別値）の分布が大きく重なっていた。日本人 nmCRPC 患者の安全性プロファイルは全体集団と比較し概ね類似し、忍容性も良好であった。また、日本人と外国人で類似の PSA 値の低下がみられた。これらのことから、日本人でダロルタミドの用量調節を行う必要はないと考えられた。

1 日 2 回投与は、ダロルタミドの $t_{1/2}$ に基づいて選択し、全投与期間中、標的組織におけるダロルタミド及び M-1 濃度を高濃度に維持し、十分な AR 占有率を確保した。

試験 17712 の治験実施計画書では、ダロルタミドの服用は可能な限り毎日同じ時間に約 12 時間間隔で行うように記載している。定常状態での投与間隔における血漿中ダロルタミド濃度の変動は小さいことから、試験 17712 の母集団薬物動態解析に基づきシミュレーションを行った。その結果、ダロルタミドの服用は必ずしも正確に 12 時間間隔で行う必要はないことが示された。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に関連する試験

ダロルタミドの臨床的有効性は、ハイリスクの nmCRPC 患者における無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験（試験 17712、ピボタル試験）に基づき評価した。

更に、第Ⅲ相試験を支持するデータとして、mCRPC 患者を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験（試験 17829、試験 18035、試験 17830 及び試験 17719）の有効性評価結果を示す。

第Ⅲ相試験と第Ⅰ／Ⅱ相試験では患者集団（nmCRPC 患者又は mCRPC 患者）が異なること、試験デザイン、解析対象集団、及び評価項目の定義の差異を考慮し、有効性に関する併合解析は実施せず、結果は試験ごとに提示する。第Ⅲ相試験及び第Ⅰ／Ⅱ相試験におけるダロルタミドの有効性に関する詳細は、2.7.3 を参照のこと。

2.5.4.2 試験 17712

2.5.4.2.1 試験デザイン

試験 17712 は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験である。本試験では、従来の画像検査（CT、MRI 及び骨シンチグラフィなど）で転移が認められなかった ADT 施行中の CRPC 患者で評価を行った。

独立したデータモニタリング委員会（DMC）を設置し、試験を定期的にモニタリングした。試験デザイン及び規制当局との合意に関するさらなる議論については、2.5.1.4 を参照のこと。本試験の主要目的は、MFS についてダロルタミドのプラセボに対する優越性を検証することであった。有効性の解析は、中央判定による画像評価に基づいて実施した（RECIST 1.1 に従う）。

本試験には、適格基準を満たした ADT 施行中の nmCRPC 患者 1,509 例を、二重盲検下にて 2：1 の割合で、ダロルタミド群（ダロルタミドを 600mg 1 日 2 回経口投与、1 日用量として 1,200mg）又はプラセボ群に無作為に割付けた。

試験デザインに関する詳細は、2.7.3 を参照のこと。

2.5.4.2.2 統計解析手法

有効性の解析には、いずれも最大の解析対象集団（FAS）を用いた。FAS は無作為割付けされたすべての被験者と定義した。治験実施計画書では Intent-to-treat（ITT）と表記された（5.3.5.1.1 PH-39723/16.1.1）。

2.5.4.2.2.1 有効性主要評価項目

試験 17712 における有効性主要評価項目は、MFS とした。MFS は、無作為割付け時点から、遠隔転移が確認された日又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い方が認められるまでの期間と定義した。

MFS を有効性主要評価項目とする根拠

2011 年の FDA Oncologic Drugs Advisory Committee（ODAC）では、nmCRPC 患者を対象とした臨床試験での医薬品承認を支持するために使用される評価項目と試験デザインについて議論が行われた。ODAC では、nmCRPC 患者を対象とした臨床試験において、転移、臨床症状、合併症、及

び病勢進行に関連する医学的な介入リスク、及び OS を評価項目に使用することが検討された。nmCRPC から検出可能な転移への病勢進行は、複数の症状及び病状と関連しており、更なる医学的な介入が必要となるため、臨床的に重要なイベントであると認識されている。MFS が妥当な評価項目であることの裏付けには、治験薬により既存治療と比べ臨床的有用性が大幅に改善されること、かつ良好な安全性プロファイルが示されることが必要である[42]。MFS は、nmCRPC 患者を対象とした 2 つの第Ⅲ相試験で、エンザルタミド（第Ⅲ相試験 PROSPER）[24] 及びアパルタミド（第Ⅲ相試験 SPARTAN）[23] の主要評価項目として用いられた。エンドポイントとしての有用性、及び nmCRPC 患者における有効性に関する臨床的に重要な指標であることを裏付けるような、MFS の大きな利点（リスクを上回る）に基づいて、両製品は FDA 及び欧州医薬品庁（EMA）による販売承認を得た。FDA は OS の延長を実証することを承認条件とはしていないが、OS 及び有害事象についての継続的な追跡調査が期待されている[42]。

2.5.4.2.2.2 MFS 解析

Primary completion の時点で、計 437 件の MFS イベントが報告された。

MFS は、無作為割付け時点での PSADT（6 ヵ月超又は 6 ヵ月以下）及び破骨細胞標的薬の使用歴の有無で層別した Log-rank 検定を用いて群間比較した。MFS の有効性評価では、両側の有意水準は 0.05 に設定した。主解析及びすべての感度分析は、症例報告書（CRF）からの情報〔自動音声応答システム（IVRS）のデータと矛盾がある場合に、問い合わせ及び確認が可能であるため、臨床的により検証可能な情報である〕に基づき層別した一つの感度分析を除き、IVRS で収集された情報に基づき層別した（5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.1.9）。

試験 17712 に参加したすべての被験者は、中央判定による適格性評価において、転移がないことが確認されていた。しかし、有効性評価のための中央判定において、ベースライン画像も含めたすべての画像が再評価され、一部の被験者では、ベースライン時に既に転移が存在していたと判定された（2.7.3.3.2.1.1）。MFS の主解析において、ベースライン時に転移を認めた場合は、無作為割付け時点でのイベントとして解析した。MFS の感度解析として、ベースライン時の転移を無作為割付け時点で打ち切る解析を実施した。詳細は、5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.1.9 を参照のこと。

2.5.4.2.2.3 有効性副次評価項目及びその他の有効性評価項目

有効性副次評価項目

試験 17712 における有効性副次評価項目は、OS、疼痛増悪までの期間、細胞傷害性薬剤による化学療法の初回開始までの期間、及び SSE の初回発現までの期間であった。各評価項目の定義については、表 2.7.3.6-1 を参照のこと。

その他の有効性評価項目

その他の有効性評価項目として、PFS、前立腺癌関連の初回侵襲的処置までの期間、次の抗腫瘍療法の開始までの期間、PSA の増悪までの期間、PSA 奏効の被験者割合、米国東部腫瘍臨床試験グループのパフォーマンスステータス（ECOG-PS）の低下した被験者割合、ECOG-PS の低下までの期間、癌性疼痛に対する初回オピオイド使用までの期間、及び健康関連の生活の質（QOL）を評価した。詳細は、2.7.3.3.2.1.3 を参照のこと。

2.5.4.2.3 試験対象集団

試験 17712 の主な選択／除外基準を以下に示す。

- nmCRPC 患者（CRPC は、ADT 施行中に 1 週間以上間隔を開けた PSA 測定で、最低値が確認された後、3 回の上昇が認められることと定義した）。
- 組織診又は細胞診により神経内分泌分化又は小細胞の特徴が認められない前立腺の腺癌と確定診断されたもの。
- GnRH アゴニスト若しくはアンタゴニスト療法の施行期間中、又は両側精巣摘除術後の血清テストステロン値が去勢レベル〔1.7nmol/L（50ng/dL）未満〕であるもの。
- PSADT が 10 ヵ月間以下かつスクリーニング時の PSA が 2ng/mL 以上であるもの。
- ECOG-PS が 0～1 の 18 歳以上の男性
- 前立腺癌に対する第 2 世代のアンドロゲン受容体（AR）拮抗薬（エンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミド、その他の治験中の AR 拮抗薬など）、前立腺癌に対する化学療法又は免疫療法の施行歴があるものは、本試験には組入れなかった。
- 所属リンパ節（大動脈分岐部下の短径 2cm 未満の骨盤リンパ節の存在）を有する患者は試験に参加することが許可されたが、大多数の患者はそのようなリンパ節を有していなかった。

主な選択／除外基準については、表 2.7.3.6-2 及び表 2.7.3.6-3 を参照のこと。

2.5.4.2.3.1　解析対象集団

参照項目：2.7.3.3.1.2.1.1

計 1,509 例を 2：1 の割合で無作為割付けした（ダロルタミド群：955 例、プラセボ群：554 例）（FAS）。無作為割付けされた被験者のうち、1,508 例（99.9%）〔954 例（99.9%）、544 例（100.0%）〕が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。データカットオフ日（2018 年 9 月 3 日）時点で、815 例（54.0%）〔615 例（64.4%）、200 例（36.1%）〕が治験薬の投与を継続中であった。

全体として、治験薬の投与を中止した被験者の割合は、ダロルタミド群（339 例、35.5%）の方がプラセボ群（354 例、63.9%）よりも少なかった。投与中止理由で最も多かったものは、中央判定で確認された転移で、ダロルタミド群で 112 例（33.0%）、プラセボ群で 129 例（36.4%）であった。

2.5.4.2.3.2　人口統計学的及びベースラインの特性

参照項目：2.7.3.3.1.2.1.2

試験 17712 の全体において、人口統計学的特性はダロルタミド群とプラセボ群で同様であった。いずれの投与群においても年齢の中央値は 74.0 歳であり、ほとんどの被験者が 65～74 歳及び 75～84 歳の年齢区分であった。人種は白人が 1,194 例（79.1%）〔ダロルタミド群 760 例（79.6%）、プラセボ群 434 例（78.3%）〕、アジア人 193 例（12.8%）〔122 例（12.8%）、71 例（12.8%）〕、黒人又はアフリカ系アメリカ人 52 例（3.4%）〔28 例（2.9%）、24 例（4.3%）〕、ヒスパニック系又はラテン系 47 例（3.1%）〔32 例（3.4%）、15 例（2.7%）〕であった。地域に関しては、184 例（12.2%）が北米（カナダを含む）、186 例（12.3%）がアジア太平洋地域、1,139 例（75.5%）がその他の地域で組入れられた。ほとんどの被験者の体格指数（BMI）は 25kg/m^2 以上であった。

nmCRPC 被験者のベースラインの疾患特性は、以下に要約するように、両投与群で類似していた。

- ベースライン時の ECOG-PS は、ほとんどの被験者が 0 であった（ダロルタミド群：650 例 68.1%、プラセボ群：391 例 70.6%）。
- 全体として、初回診断時の Gleason スコアが 7 未満であった被験者は、ダロルタミド群で 217 例（22.7%）、プラセボ群で 142 例（25.6%）であり、Gleason スコアが 7 以上であった被験者は、それぞれ 771 例（74.5%）、395 例（71.3%）であった。
- 大多数の被験者は、中央判定で所属リンパ節転移は認められなかった（ダロルタミド群：792 例 82.9%、プラセボ群：396 例 71.5%）。
- 前立腺癌の初回診断から治験薬投与開始までの期間の中央値は、ダロルタミド群で 86.15 ヵ月、プラセボ群で 84.23 ヵ月であった。
- 初回 ADT 施行から治験薬投与開始までの期間の中央値は、ダロルタミド群で 64.16 ヵ月、プラセボ群で 61.86 ヵ月であった。
- PSADT の中央値は、ダロルタミド群が 4.39 ヵ月、プラセボ群が 4.65 ヵ月であった。ベースライン時に PSADT が 6 ヵ月以下であった被験者は、ダロルタミド群で 669 例（70.1%）、プラセボ群で 371 例（67.0%）であった。PSADT が 6 ヵ月超であった被験者は、ダロルタミド群で 286 例（29.9%）、プラセボ群で 183 例（33.0%）であった。
- 無作為割付け時点での破骨細胞標的薬の使用歴のある被験者は、ダロルタミド群で 36 例（3.8%）、プラセボ群で 28 例（5.1%）であった。

2.5.4.2.4　前治療

参照項目：2.7.3.3.1.2.1.4

試験 17712 の全体において、前治療はダロルタミド群とプラセボ群で同様であった。すべての被験者は、血清テストステロン値が去勢レベルを維持するように、前治療としてのホルモン療法又は両側精巣摘除術を受けていた（5.3.5.1.1 PH-39723/Section 8.7.1.2）。

- 前立腺癌に対する治療として実施された手術歴は、ダロルタミド群で 954 例（99.9%）、プラセボ群で 554 例（100.0%）で報告された。最もよく用いられた治療は、化学的去勢〔ダロルタミド群：403 例（42.2%）、プラセボ群：252 例（45.5%）〕、前立腺摘除術〔239 例（25.0%）、134 例（24.2%）〕、放射線療法〔177 例（18.5%）、89 例（16.1%）〕及び精巣摘除術〔91 例（9.5%）、50 例（9.0%）〕であった。
- 前立腺癌に対する前治療歴のある被験者は、ダロルタミド群で 916 例（95.9%）、プラセボ群で 530 例（95.7%）であった。最もよく用いられた前立腺癌に対する前治療薬は、ビカルタミド〔ダロルタミド群：642 例（67.2%）、プラセボ群：358 例（64.6%）〕及びリュープロレリン又はリュープロレリン酢酸塩〔483 例（50.6%）、295 例（53.2%）〕であった。
- いずれの投与群においても、約半数の被験者は前立腺癌に対する放射線療法歴があった。

2.5.4.2.5 曝露状況

参照項目：2.7.6.9.2.3.1

カットオフ日（2018 年 9 月 3 日）の時点で、無作為割付けから最終来院又は死亡までの追跡期間の中央値は、いずれの投与群においても同様であった〔ダロルタミドで 18.43 ヵ月（範囲：0.1～46.0 ヵ月）、プラセボ群で 16.80 ヵ月（0.1～45.6 ヵ月）〕（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2/6s2）。

SAF において、総投与期間（投与中断を含む）の中央値は、ダロルタミド群で 14.80 ヵ月、プラセボ群で 11.04 ヵ月であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.9/1）。データカットオフ日時点で、ダロルタミド群の 615 例（64.4%）、プラセボ群の 200 例（36.1%）は治験薬の投与を継続中であった。ダロルタミド群における実投与量の中央値は 1,200.00mg/日（300mg 錠×4）、プラセボ群ではこれに相当するプラセボ錠×4 であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.9/2）。いずれの投与群においても高い服薬率であった。

2.5.4.2.6 解析結果

2.5.4.2.6.1 有効性の主要評価項目

2.5.4.2.6.1.1 ベースライン時の転移を無作為割付け時点でのイベントとして用いた MFS（主解析）

参照項目：2.7.3.3.2.1.1.1

ベースライン時の転移を無作為割付け時点でのイベントとして用いた MFS の主解析の結果を表 2.5.4-1 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-1 に示す。

MFS の主解析において、ハザード比は 0.413（95%CI：0.341～0.500、p＜0.000001）となり、ダロルタミド群のプラセボ群に対する優越性が示された。これは、プラセボ群と比較してダロルタミド群で転移又は死亡のリスクが 58.7%低下したことを意味する。MFS の中央値は、ダロルタミド群で 40.37 ヵ月（95%CI：34.33 ヵ月～推定不能）、プラセボ群で 18.43 ヵ月（15.51～22.34 ヵ月）となり、臨床的に意味のある差が認められた。

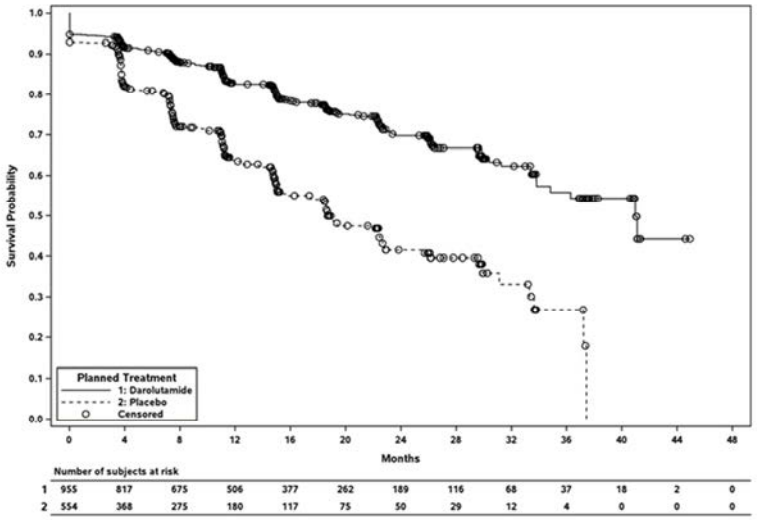
盲検下での中央判定により、データカットオフ日時点で、ダロルタミド群の 221 例（23.1%）、プラセボ群の 216 例（39.0%）に MFS イベントが認められた（ベースライン時の転移を含む）。ベースライン時に既に転移があったと判断された被験者は、ダロルタミド群で 221 例中 50 例（22.6%）、プラセボ群で 216 例中 39 例（18.1%）であった。ベースライン後の転移は、ダロルタミド群で 130 例（58.8%）、プラセボ群で 158 例（73.1%）に認められた。いずれの群においても、転移部位は骨（ダロルタミド群：60 例 46.2%、プラセボ群：62 例 39.2%）又は遠隔リンパ節（41 例 31.5%、63 例 39.9%）が多かった。

4、8、12、24 及び 36 ヵ月時点での非イベント発現率は、ダロルタミド群（0.916～0.543）の方がプラセボ群（0.820～0.268）よりも高い傾向が示された（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.1/1）。Kaplan-Meier 曲線において、プラセボ群と比較してダロルタミド群の MFS が延長する傾向が示された（図 2.5.1-2）。

表 2.5.4-1　ベースライン時の転移を無作為割付け時点でのイベントとして用いた MFS:主解析（試験 17712、FAS）

	Darolutamide N = 955	Placebo N = 554
Number (%) of patients with event	221 (23.1%)	216 (39.0%)
Number (%) of patients censored [a]	734 (76.9%)	338 (61.0%)
MFS (months)		
Median [95% CI]	40.37 [34.33; A]	18.43 [15.51; 22.34]
Range (without censored values)	(0.03 - 40.51)	(0.03 - 36.89)
Range (including censored values)	(0.03 - 44.28**)	(0.03 - 36.89)
Hazard ratio: (Darolutamide/Placebo) [95% CI] [b]	0.413 [0.341; 0.500]	
Two sided p-value from log rank test	<0.000001	

A = Value cannot be estimated due to censored data; CI = Confidence interval; IVRS = Interactive voice response system; N = Total number of patients (100%); MFS = Metastasis-free survival; PSADT = Prostate-specific antigen doubling time.
** Censored observation.
a: Patients with documented metastases at BL were considered to have an MFS event at randomization.
b: A hazard ratio <1 indicates superiority of darolutamide over placebo. Hazard ratio and its 95% CI was based on Cox Regression Model, stratified by PSADT (≤6 months vs. >6 months) and use of osteoclast-targeted therapy (IVRS stratification).
Note: Median, percentile and other 95% CIs computed using Kaplan-Meier estimates.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.1/1, 14.2.1/2



Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.1/1

図 2.5.4-1　ベースライン時の転移を無作為割付け時点でのイベントとして用いた MFS（主解析）による Kaplan-Meier 曲線（試験 17712、FAS）

2.5.4.2.6.1.2　　ベースライン時の転移を無作為割付け時点で打ち切る MFS（感度解析）

参照項目：2.7.3.3.2.1.1.2

ベースライン時の転移は、治療効果の評価において有益なものではなく、ハザード比が希釈され、治療効果の過小評価につながる。ベースライン時の転移を無作為割付け時点で打ち切る感度

解析において、ハザード比は 0.356（95%CI：0.287～0.441、p＜0.000001）となり、ダロルタミド群のプラセボ群に対する優越性が示された。MFS の中央値は、ダロルタミド群で 40.51 ヵ月（95%CI：35.78 ヵ月～推定不能）、プラセボ群で 22.08 ヵ月（18.33～25.76 ヵ月）であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.1/65、14.2.1/66）。

2.5.4.2.6.1.3 MFS の感度解析

参照項目：2.7.3.3.2.1.1.3

ベースライン時の転移を無作為割付け時点でのイベントとして用いた MFS の感度解析の結果を、表 2.5.4-2 に示す。

すべての感度解析を通して結果は一貫しており、主解析で観察された MFS に対するダロルタミドの投与効果が支持された。また、MFS の中央判定と治験責任（分担）医師の評価の一致の程度は、ダロルタミド群（86.3%）とプラセボ群（78.3%）で類似していた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.1/149）[e)]。

表 2.5.4-2 MFS の感度解析（試験 17712、FAS）

Sensitivity analysis		Hazard ratio: Darolutamide/Placebo [95% CI] [a]	Two-sided p-value from log-rank test
Analysis 1:	転移が報告される前に死亡した患者を打ち切りとする	0.374 [0.304; 0.459]	<0.000001
Analysis 2:	転移が報告される前に新たに開始したすべての併用禁止薬をイベントとみなす	0.346 [0.293; 0.409]	<0.000001
Analysis 3:	CRF データに基づく層別	0.407 [0.336; 0.493]	<0.000001
Analysis 4:	モデルに層別因子を含めない	0.417 [0.345; 0.504]	<0.000001
Analysis 5:	治験責任（分担）医師の評価に基づく MFS データを使用する	0.399 [0.337; 0.473]	<0.000001
Analysis 6:	発現した時間と無関係にすべての死亡を MFS イベントとみなす	0.411 [0.341; 0.495]	<0.000001
Analysis 7:	ベースライン時に転移が認められた被験者について、無作為割付け時のイベントとする代わりに、ベースライン後の最初の画像検査日に認められたイベントとする。ベースライン後の画像検査で転移が報告されない被験者については、最終の画像検査日で打ち切りとする。被験者がベースライン後の画像検査を受けていない場合は、イベントがベースライン時に存在すると仮定して、無作為割付け時点で打ち切りとする。	0.391 [0.323; 0.474]	<0.000001

[e)] 投与群ごとの評価の一致度は、5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.1/149 の表で、中央判定と治験責任（分担）医師の評価がいずれも“event”、又はいずれも“no event”となったものの合計を全体で割って算出した。

表 2.5.4-2 MFS の感度解析（試験 17712、FAS）（続き）

Sensitivity analysis		Hazard ratio: Darolutamide/Placebo [95% CI] [a]	Two-sided p-value from log-rank test
Analysis 8: （事後解析）	治験薬投与中止の主な理由が「治験責任（分担）医師の判断」又は「個人的な理由」による被験者で、かつ MFS イベントの発現がなかった被験者を除く	0.375 [0.310; 0.453]	<0.000001

CI = Confidence interval; CRF = Case report form; MFS = Metastasis-free survival.
a: A hazard ratio <1 indicates superiority of darolutamide over placebo. Hazard ratio and its 95% CI were based on Cox Regression Model.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.1/3, 14.2.1/4, 14.2.1/129, 14.2.1/133, 14.2.1/137, 14.2.1/141, 14.2.1/145, 14.2/2s3

2.5.4.2.6.1.4 MFS の部分集団解析

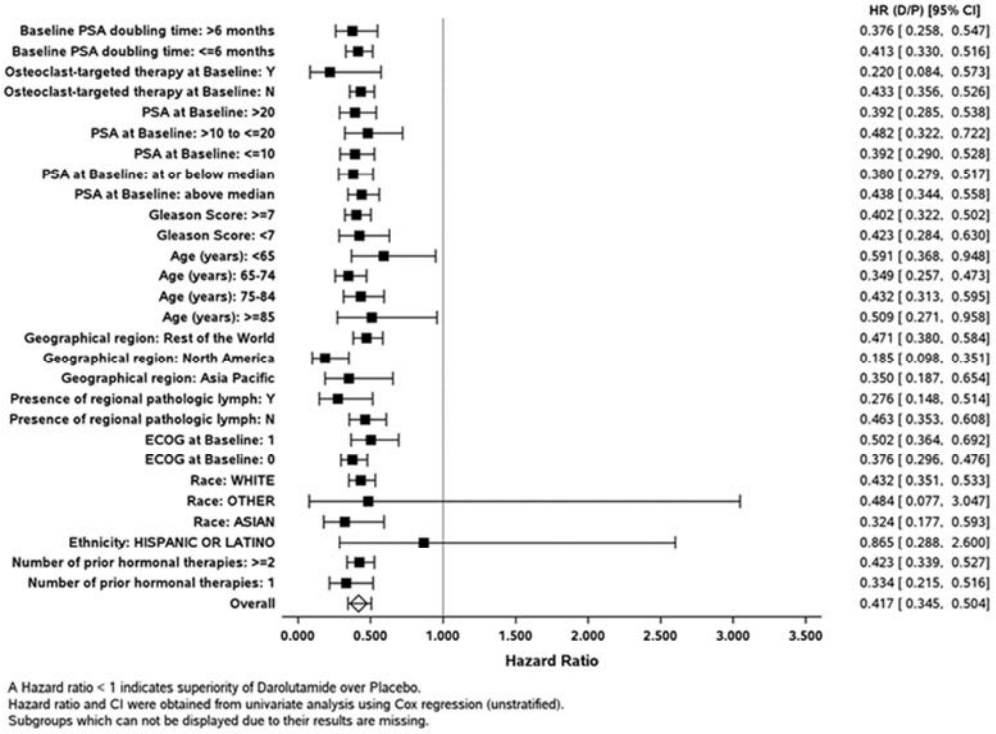
参照項目：2.7.3.3.3.1

MFS の部分集団解析は、層別因子、並びにいくつかの人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づいて行った。ベースライン時の転移を無作為割付け時点でのイベントとして用いた MFS 主解析による部分集団解析におけるハザード比の推定値の Forest プロットを図 2.5.4-2 に示す。

ほとんどの部分集団を通して結果は一貫しており、主解析で観察された MFS に対するダロルタミドの投与効果が支持された。被験者数及びイベント数が少ないいくつかの部分集団（民族性：ヒスパニック系又はラテン系及び人種：その他）では、信頼区間が広く、これらの部分集団では結果の解釈に注意が必要である。

PSADT に関する部分集団間で同様の結果が得られ〔6 ヵ月以下：ハザード比 0.413（95%CI：0.330～0.516）、6 ヵ月超：0.376（0.258～0.547）〕、全体集団の結果とも同様であった（2.7.3.3.2.1.1.1）。

PSADT の部分集団の結果から、MFS におけるダロルタミドの頑健な投与効果を考慮すると、PSADT が 10 カ月以上の患者においても、ダロルタミドによる投与効果が期待される。



ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; PSA = prostate-specific antigen
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.1/31

図 2.5.4-2 ベースライン時の転移を無作為割付け時点でのイベントとして用いた MFS（主解析）の部分集団解析の Forest プロット（試験 17712、FAS）

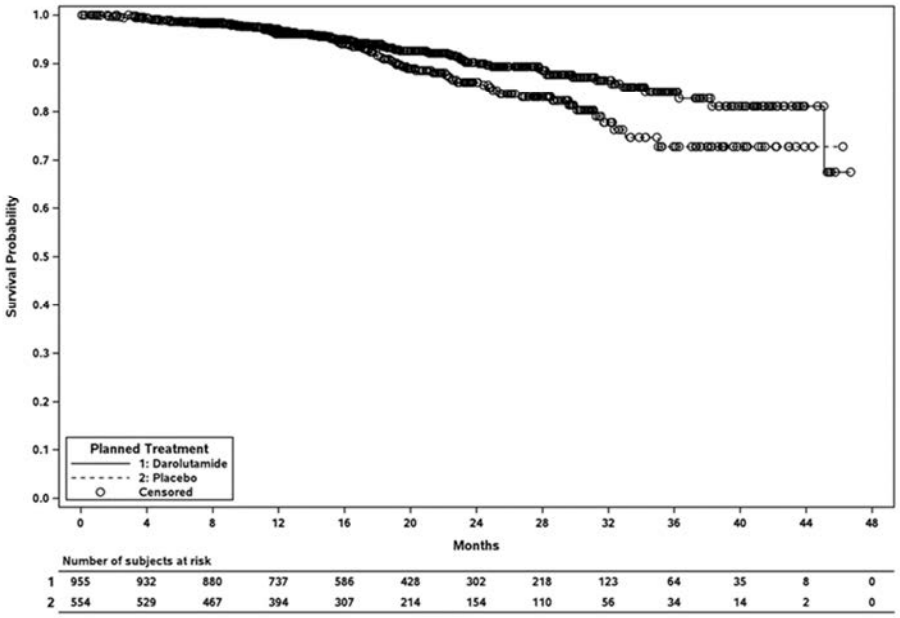
2.5.4.2.6.2 有効性副次評価項目

有効性副次評価項目には、逐次的ゲートキーピング法を用いて、OS、疼痛増悪までの期間、細胞傷害性薬剤による化学療法の初回開始までの期間、SSE の初回発現までの期間の順に解析した。副次評価項目の解析においては、α消費関数を用いた。詳細については、5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.1.9 を参照のこと。OS については、primary completion の解析における有意水準は事前に 0.0005 と規定した。

2.5.4.2.6.2.1 OS

参照項目：2.7.3.3.2.1.2.1

データカットオフ時点での死亡数は 136 例であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.2/1）。Primary completion 時にイベント数が限られおり、得られた p 値は事前に規定した有意水準 0.0005 より大きかった。しかし、ダロルタミド群における OS の改善が示唆される結果、すなわちハザード比 0.706（95％CI：0.501～0.994、p＝0.045210）が観察された（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.2/1、14.2.2/2）。最終的な OS の解析は、240 イベントで計画している。OS の Kaplan-Meier 曲線を、図 2.5.4-3 に示す。



Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.2/1

図 2.5.4-3 OS の Kaplan-Meier 曲線（試験 17712、FAS）

OS の部分集団解析では、ほとんどの部分集団においてもハザード比が 1 未満となり、ダロルタミドによる OS の延長傾向が示された。イベント数が少ないいくつかの部分集団（地域：アジア太平洋、民族性：ヒスパニック系又はラテン系、及び白人以外の人種）ではハザード比は 1 に近い、又は信頼区間が広いため、これらの部分集団では結果の解釈に注意が必要である（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.2/61）。

2.5.4.2.6.2.2 その他の有効性副次評価項目

参照項目：2.7.3.3.2.1.2.2

Primary completion での解析において、OS は事前に規定した有意水準 0.0005 に達しなかった。このため、疼痛増悪までの期間、細胞傷害性薬剤による化学療法の初回開始までの期間及び SSE の初回発現までの期間については、有意性の検定は行わず、p 値は参考としてのみ示す。しかしながら、その他の有効性副次評価項目において、ダロルタミドの明らかな有効性が認められた。

疼痛増悪までの期間

カットオフ時点でダロルタミド群の 251 例（26.3%）及びプラセボ群の 178 例（32.1%）に疼痛増悪が認められた。疼痛増悪までの期間の中央値は、ダロルタミド群で 40.31 ヵ月（95% CI：33.21～41.20 ヵ月）、プラセボ群で 25.36 ヵ月（19.09～29.63 ヵ月）であった。ハザード比の推定値（ダロルタミド群／プラセボ群）は 0.647（0.533～0.785、p＝0.000008）であり、疼痛増悪までの期間が、ダロルタミド群で延長することが示唆された（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.2/62、14.2.2/63）。疼痛増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線は、5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.2/32 を参照のこと。

細胞傷害性薬剤による化学療法の初回開始までの期間

治験実施計画書に従い、細胞傷害性薬剤による治療は、治験薬投与終了後 7 日以内に開始することが可能であった。ダロルタミド群の患者の 73 例（7.6%）及びプラセボ群の 79 例（14.3%）が、試験期間中に前立腺癌に対する細胞傷害性薬剤による化学療法を開始した。細胞傷害性薬剤による化学療法の開始までの期間の中央値は、ダロルタミド群では推定できなかったが、プラセボ群では 38.21 ヵ月（95%CI：35.55～41.89 ヵ月）であった。細胞傷害性薬剤による化学療法の開始までの期間については、ダロルタミド群でプラセボ群よりも延長することが示唆された（ハザード比 0.433、95％CI：0.314～0.595、p＜0.000001）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.2/64、14.2.2/65）。細胞傷害性薬剤による化学療法の初回開始までの期間の Kaplan-Meier 曲線は、5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.2/33 を参照のこと。

SSE の初回発現までの期間

試験 17712 の全体において、SSE を有する被験者は、ダロルタミド群で 16 例（1.7%）、プラセボ群で 18 例（3.2%）であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.2/70）。大部分は骨症状を緩和するための EBRT であり、ダロルタミド群で 12 例（75.0%）、プラセボ群で 11 例（61.1%）であった。SSE の初回発現までの期間の中央値は、いずれの投与群においても推定できなかった。SSE の初回発現までの期間については、ダロルタミド群でプラセボ群よりも延長することが示唆された（ハザード比 0.428、95%CI：0.218～0.842、p＝0.011262）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.2/66、14.2.2/67）。SSE の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線は、5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.2/34 を参照のこと。

2.5.4.2.6.3 その他の有効性評価項目

その他の有効性評価項目である PFS、PSA 増悪までの期間、PSA 奏効、ECOG-PS 低下までの期間、ECOG-PS 低下がみられた被験者の割合、前立腺癌関連の初回侵襲的処置までの期間、次の抗腫瘍療法の開始までの期間、癌性疼痛に対する初回オピオイド使用までの期間、及び健康関連 QOL について、以下に要約する。

2.5.4.2.6.3.1 PFS

参照項目：2.7.3.3.2.1.3.1

PFS の中央値は、ダロルタミド群で 36.83 ヵ月（95%CI：32.92 ヵ月～推定不能）、プラセボ群で 14.82 ヵ月（11.83～18.43 ヵ月）であり、ダロルタミド群の方がプラセボ群よりも PFS が長かった。プラセボ群と比較してダロルタミド群では増悪のリスクが低下した（ハザード比：0.380、95％CI：0.319～0.454、p＜0.000001）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.3/1, 14.2.3/2）。PFS の Kaplan-Meier 曲線は、5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.3/1 を参照のこと。

2.5.4.2.6.3.2 血清 PSA 値

参照項目：2.7.3.3.2.1.3.2

PSA の奏効がみられた被験者の割合

PSA の奏効（ベースラインから 50%以上の減少）がみられた被験者は、ダロルタミド群で 798 例（83.6%、95%CI：81.1%～85.9%）、プラセボ群で 42 例（7.6%、5.5%～10.1%）で、その差は－76.04%（95%CI：－79.27%～－72.82%、p＜0.000001）であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.3/1A, 14.2.3/2A）。

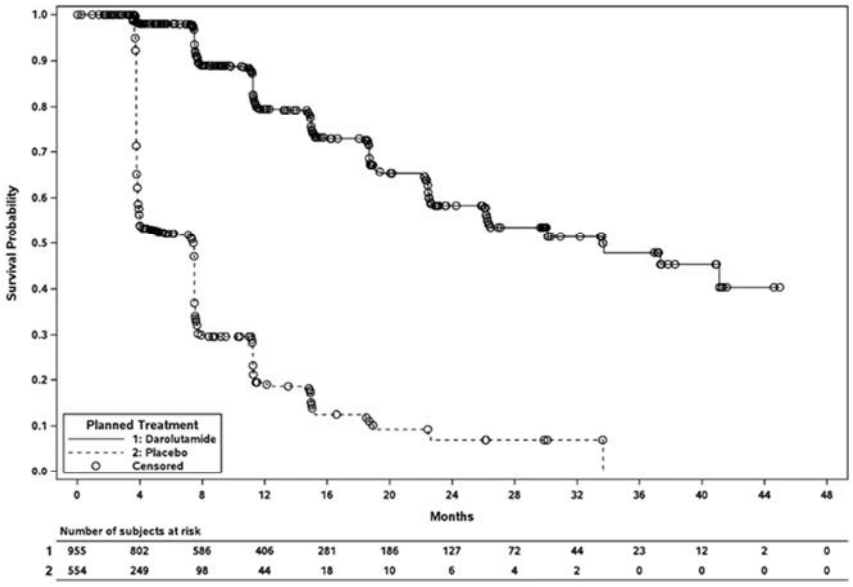
ダロルタミド群では 486 例（50.9%）の被験者で、PSA のベースラインからの最大減少（%）が 90%以上であった。プラセボ群では、383 例（69.1%）の被験者では投与期間中に PSA の減少はみられなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.3/15）。第 16 週における PSA のベースラインからの変化率の Waterfall プロットは、2.7.3.3.2.1.3.2 を参照のこと。

ダロルタミド投与下で PSA 値のベースラインからの変化率が最も大きい患者集団では、変化率が最も小さい患者集団と比較し MFS は長かった（2.5.3.6.2）。

PSA 増悪までの期間

PSA 増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線を、図 2.5.4-4 に示す。

PSA の増悪（ベースラインから変化率で 25%以上、かつ、実測値で 2ng/mL 以上増加）がみられた被験者は、ダロルタミド群で 226 例（23.7%）、プラセボ群で 368 例（66.4%）であった。PSA 増悪までの期間の中央値はダロルタミド群で 33.15 ヵ月（95%CI：25.89 ヵ月～推定不能）、プラセボ群で 7.33 ヵ月（3.94～7.39 ヵ月）であった（ハザード比：0.130、95%CI：0.109～0.156、p＜0.000001）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.3/11、14.2.3/12）。



Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.3/5

図 2.5.4-4　PSA 増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 17712、FAS）

2.5.4.2.6.3.3　　ECOG-PS

参照項目：2.7.3.3.2.1.3.3

ECOG-PS の悪化（ベースラインから少なくとも 2 グレードの上昇を伴うグレード 3 以上への上昇）がみられた被験者は、ダロルタミド群で 22 例（2.3%、95%CI：1.4%～3.5%）、プラセボ群で 18 例（3.2%、1.9%～5.1%）であった。試験期間中のすべての来院において、両投与群の大多数の被験者で ECOG-PS が 0 又は 1 に維持された（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.3/17、14.2.3/18）。

ECOG-PS 悪化までの期間について、ダロルタミド群で改善傾向がみられた（ハザード比 0.564、95%CI：0.299～1.064、p＝0.073207）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.3/20）。

2.5.4.2.6.3.4　前立腺癌関連の侵襲的処置までの期間

参照項目：2.7.3.3.2.1.3.4

前立腺癌関連の初回侵襲的処置までの期間

前立腺癌関連の初回侵襲的処置までの期間の中央値は、いずれの投与群においても推定不能であったが、ダロルタミドによる改善傾向が認められた（ハザード比：0.389、95%CI：0.248～0.609、p＝0.000020）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.3/6）。

次の抗腫瘍療法開始までの期間

ダロルタミド群の 48 例（5.0%）及びプラセボ群の 70 例（12.6%）は、次の抗腫瘍療法を受けていた（細胞傷害性薬剤以外）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.3/7）。次の抗腫瘍療法開始までの期間の中央値は、いずれの投与群においても推定不能であったが、ダロルタミドによる改善傾向が認められた（ハザード比：0.328、95%CI：0.226～0.474、p＜0.000001）。

ダロルタミド群の 339 例（35.5%）及びプラセボ群の 354 例（63.9%）がデータカットオフ時点で既に治験薬の投与を中止しており、そのうち、ダロルタミド群の 100 例（29.5%）及びプラセボ群の 130 例（36.7%）は抗悪性腫瘍薬又は細胞傷害性薬剤による治療を受けていた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2/5s2）。全体として、次の抗腫瘍薬又は細胞傷害性薬剤による治療は、投与群間で同様であった。

癌性疼痛に対する初回オピオイド使用までの期間

癌性疼痛に対する初回オピオイド使用までの期間の中央値は、いずれの投与群においても推定不能であったが、ダロルタミドによる改善傾向が認められた（ハザード比：0.575、95%CI：0.322～1.027、p＝0.058490）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.3/22）。

2.5.4.2.6.3.5　健康関連 QOL

参照項目：2.7.3.3.2.1.3.5

試験 17712 において、治験薬投与期間中の QOL の維持を、Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate（FACT－P）、EORTC-QLQ-PR25、EQ-5D-3L 及び簡易疼痛調査用紙（縮小版）（BPI－SF）を用いて評価した。詳細は、2.7.3.3.2.1.3.5 を参照のこと。

FACT-P 総スコアの低下した被験者割合の投与群間差（3.45%）及び EQ-5D-3L 指標スコアの低下した被験者割合の投与群間差（2.47%）、並びに時間調整された AUC の共分散分析の結果は、いくつかの結果は統計的に有意ではあったが、臨床的に意味のある差はみられず、健康関連 QOL は投与群間で同様であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/10、14.2.4/27）。

第 16 週の EORTC-QLQ-PR25 で測定された尿路症状尺度の結果は、最小重要差（MID＝8）を満たしており、統計学的に有意であり（－11.35%、p＝0.000018）、ダロルタミド群の有効性を支持する結果が示された（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/50）。

泌尿器症状の悪化までの期間は、ダロルタミド群で 14.78 ヵ月（95%CI：14.52～18.43 ヵ月）、プラセボ群で 7.62 ヵ月（7.39～11.04 ヵ月）であり、ダロルタミドの投与により 7.16 ヵ月の延長が認められた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/51）。前立腺癌と関連のある症状

（PCS）下位尺度スコアの悪化までの期間は、ダロルタミド群で 11.07 ヵ月（11.04～11.14 ヵ月）、プラセボ群で 7.88 ヵ月（7.46～11.07 ヵ月）であり、ダロルタミドの投与により 3.19 ヵ月の延長が認められた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/29）。

BPI-SF の疼痛重症度及び疼痛緩和スコアは、ダロルタミド群の有効性を支持するものあったが、臨床的に意味のある差ではなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/33、14.2.4/34）。疼痛増悪までの期間は、2.5.4.2.6.2.2 に示したように、ダロルタミド群で 40.31 ヵ月（95% CI：33.21～41.20 ヵ月）、プラセボ群で 25.36 ヵ月（19.09～29.63 ヵ月）であり、ダロルタミド群で 14.95 ヵ月延長することが示された。

概して、患者報告アウトカム（PRO）に基づく評価（FACT-P、EORTC-QLQ-PR25 及び EQ-5D-3L に基づく）において、ダロルタミドを投与し被験者では、健康関連 QOL の維持又は改善が示された。これらの結果により、ダロルタミドは生活の質に悪影響を及ぼすことはなく、疾患による患者の負担を増大させることはないことが示唆された。

2.5.4.2.7 試験 17712 の日本人集団における有効性

試験 17712 に組入れられた日本人は、121 例であった。このうち、無作為割付けされたのは 95 例（ダロルタミド群 62 例、プラセボ群 33 例）で、全例が治験薬の投与を受けた。

日本人集団における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、両投与群間で同様であり、日本人集団及び全体集団で顕著な差はみられなかった。体重及び BMI の中央値は、日本人集団で全体集団と比べて低かった（体重：日本人集団 65kg、全体集団 83kg、BMI：日本人集団 24kg/m^2、全体集団 28kg/m^2）。PSA 値の中央値は日本人集団及び全体集団で同程度であったが、PSADT が 6 ヵ月以下の患者の割合は日本人集団で全体集団と比べて高かった（81%、69%）。破骨細胞標的薬を使用した患者の割合は、全体的に日本人集団で全体集団と比べて高かったが〔8 例（8.4%）、64 例（4.2%）〕。去勢抵抗性となってから治験参加までの期間については、日本人集団で全体集団と比べて短かった（それぞれ 3.6 ヵ月及び 5.7 ヵ月）。

主な有効性の結果を以下に示す。全体として、日本人集団では副次評価項目における事象発現数は少なかったことから、確実な結論を出すことはできない。

- データカットオフ時点において、MFS のイベント数は全体で 20（ダロルタミド群で 9、プラセボ群で 11）であった。MFS の中央値はダロルタミド群で推定不能、プラセボ群で 18.20 ヵ月（95%CI：14.52 ヵ月～推定不能）であった。MFS のハザード比の推定値（ダロルタミド群／プラセボ群）は 0.278（95％CI：0.110～0.698）であった（p＝0.003469）。

- データカットオフ時点において、OS のイベント数は全体で 5（ダロルタミド群で 3、プラセボ群で 2）であった。OS の中央値は、いずれの投与群においても推定不能であった。

- データカットオフ時点において、疼痛増悪までの期間のイベント数は全体で 23（ダロルタミド群で 13、プラセボ群で 10）であった。疼痛増悪までの期間の中央値は、ダロルタミド群で推定不能、プラセボ群で 19.09 ヵ月（95%CI：14.72 ヵ月～推定不能）であった。疼痛増悪までの期間のハザード比の推定値は 0.516（0.221～1.205）であった（p＝0.116605）。

- データカットオフ時点において、細胞傷害性薬剤による化学療法の初回開始までの期間のイベント数は全体で 6（ダロルタミド群で 3、プラセボ群で 3）であった。細胞傷害性薬剤による化学療法の初回開始までの期間の中央値は、いずれの投与群においても推定不能であった。

- データカットオフ時点において、SSE の初回発現までの期間のイベント数は全体で 3（ダロルタミド群で 1、プラセボ群で 2）であった。SSE の初回発現までの期間の中央値は、いずれの投与群においても推定不能であった。

2.5.4.3 全有効性試験の結果の比較

2.5.4.3.1 試験デザイン及び試験対象集団

nmCRPC 患者を対象とした第Ⅲ相試験 17712（ピボタル試験）の試験デザイン、有効性評価項目及び人口統計学的及びベースラインの特性を 2.5.4.2 に示す。第Ⅰ／Ⅱ相試験の被験者集団については、2.7.3.3.1.2.2 を参照のこと。

試験 17712 と第Ⅰ／Ⅱ相試験では、患者集団（nmCRPC 患者、mCRPC 患者）、試験デザイン（二重盲検プラセボ対照試験、非対照試験）、目的（有効性は第Ⅰ／Ⅱ相試験の主要目的ではない）、投与例数（試験 17712：ダロルタミド群 954 例、第Ⅰ／Ⅱ相試験の合計：173 例）、解析対象集団及び有効性評価項目の定義が異なる。したがって、主要な有効性評価結果の比較は、一部の限られた項目でのみ可能であった。いずれの試験においても、ダロルタミドの投与を受けた被験者は、大多数が年齢 65～84 歳で、ADT の前治療及び併用療法を受けていた。

2.5.4.3.2 PSA の奏効及び PSA 増悪までの期間

参照項目：2.7.3.3.2.2.1.1

PSA は全試験で有効性評価項目に使用されているため、PSA 奏効及び PSA 増悪までの期間は、この試験間比較に適していると考えられた。PFS は試験 17712 及び 2 つの第□／□相試験で評価されたが、第□／□相試験で対照群を設けていなかったことから、nmCRPC 患者と mCRPC 患者の比較として PFS はあまり意味がないと考えられた。

PSA の奏効

試験 17712 及び第Ⅰ／Ⅱ相試験（試験 17829、試験 17830 及び試験 17719）における血清 PSA 奏効（血清 PSA 値のベースラインから 50%以上の減少）の結果を、表 2.5.4-3 に示す。

試験 17712 及び試験 17830 では、ダロルタミドを投与した大多数の被験者で血清 PSA の奏効がみられた（各々83.6%、83.3%）。試験 17829 では、化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なしの部分集団で最良の血清 PSA 奏効が 36 例中 24 例（66.7%）にみられた（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.3.1.1.2.3.1）。これらの結果は、nmCRPC 患者及び mCRPC 患者のいずれにおいても、ダロルタミドの強い投与効果を示している。

表 2.5.4-3 血清 PSA 奏効 － 血清 PSA 値のベースラインからの 50%以上の減少（試験 17712、試験 17829、試験 17830 及び試験 17719）

	17712 FAS		17829 ITT [a]		17830 ITT	17719 FAS	
	Daro 600 mg b.i.d.	Pla	700 mg b.i.d. [b]	Total (all dose groups) [b]	600 mg b.i.d.	300 mg b.i.d.	600 mg b.i.d
Timepoint	Overall	Overall	12 wk	12 wk	3 mo (12 wk)	4 wk (=visit 5)	4 wk (=visit 5)
N	955	554	38	134	30	3	6
n (%)	798 (83.6%)	45 (8.1%)	11 (33.3%)	41 (34.5%)	25 (83.3%)	0	1 (16.7%)

b.i.d. = Twice daily; Daro = Darolutamide; mo = Month(s); n = Number of patients with event; N = Total number of patients; Pla = Placebo; PSA = Prostate-specific antigen; wk = Week(s).

a: The results for the PP population were similar to the ITT results presented in this table (see 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.3.1.1.2.3).

b: For Study 17829, 700 mg b.i.d. is the closest dose group compared with the dose used in Study 17712 i.e. 600 mg b.i.d. Total group includes dose groups 100, 200, 300, 500, 700 and 900 mg b.i.d.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.3/13, 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.3.1.1.1.3, 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.4.11, 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.2/4

ベースラインからの PSA 変化

試験 17712 及び第Ⅰ／Ⅱ相試験（試験 18035 及び試験 17830）について、第 12 週及び第 16 週における血清 PSA 値のベースラインからの変化を比較した。

試験 17712 では第 16 週にダロルタミド群で－87.359%の血清 PSA 値の減少がみられたが、プラセボ群では 47.266％の血清 PSA 値の増加がみられた。Waterfall プロットは、2.7.3.3.2.1.3.2 を参照のこと。臨床的に意義のある血清 PSA 値の減少は、mCRPC を対象とした試験 18035（－35.24%の減少）及び試験 17830（－80.1%の減少）でも認められた。

PSA 増悪までの期間

試験 17712 及び第Ⅰ／Ⅱ相試験（試験 18035 及び試験 17830）における PSA 増悪までの期間を、表 2.7.3.3-26 に示す。

試験 17712 の PSA 増悪までの期間は、ダロルタミド群で 33.15 ヵ月、プラセボ群で 7.33 ヵ月であり、ダロルタミド群で PSA 増悪までの期間の延長（25.82 ヵ月）がみられた。PSA 増悪までの期間は、疾患設定（nmCRPC 患者及び mCRPC 患者）に基づく差がみられた。試験 18035 では、PSA 増悪までの期間の中央値は化学療法歴なし/CYP17i 投与歴なしの被験者（41 例）で最も長く、中央値は 11.29 ヵ月であった（5.3.5.2.1 R-11102/Table 14.2.1.2）。この値は、化学療法歴のない患者を対象とした試験 17830 における中央値（12.5 ヵ月）に近似していた。

概して、試験 17712 において、ダロルタミドの投与を受けた被験者にみられた顕著な PSA 奏効（ベースラインから 50%以上の低下）は、第Ⅰ／Ⅱ相試験の結果からも支持された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報

ラット及びビーグル犬を用いて毒性試験を実施した。両動物種共に、ダロルタミドの薬理学的作用に反応し、主要代謝物は M-1 であり、ヒトと同様の代謝経路をもつ。

ラット及びイヌでの反復経口投与毒性試験では、ラットで最大 1,000mg/kg/日（500mg/kg×2）の 26 週間投与、イヌで最大 800mg/kg/日の 4 週間投与又は最大 400mg/kg/日（200mg/kg×2）の 39 週間投与において、ダロルタミドの忍容性は良好であることが示された。体重増加量の軽度減少、摂餌量の減少、前立腺及び精巣上体の重量減少、前立腺及び精嚢の分泌減少／萎縮、精巣上体の上皮萎縮／管径縮小／精子減少症、ラットでの精巣重量の軽度減少がみられ、いずれの所見もダロルタミドの AR 拮抗作用あるいは抗同化作用に直接関連すると考えられた。両動物種共に雄性生殖系の変化は、4 又は 8 週間の休薬期間の終了時に完全に回復又は回復傾向を示した。雄ラットに長期反復投与後に、軽度までの乳腺萎縮がすべての投薬群に、また下垂体前葉における空胞形成の軽微な増加が各投薬群の数例にみられたが、これらはホルモンの不均衡を反映したものと推測された。いずれの試験においてもオフターゲットの毒性は認められず、雌ラット及び雌イヌでは顕著な影響はみられなかった。

In vitro 及び *in vivo* での遺伝毒性試験の結果から、ダロルタミドにヒトに対する遺伝毒性のリスクはないと考えられた。

In vitro の 3T3 ニュートラルレッド取り込み光毒性試験では、ダロルタミドは光毒性を示さなかった。

AR 拮抗薬としての作用機序及び一連の反復投与毒性試験成績から、ダロルタミドは雄生殖能に障害を及ぼすと考えられるものの、その影響は休薬により回復する可逆性のものであると考えられる。

ダロルタミドの毒性試験の詳細は 2.6.6 を参照。

2.5.5.2 安全性評価に用いた臨床試験、患者集団及び曝露状況

2.5.5.2.1 安全性評価に用いた臨床試験

試験 17712（nmCRPC 患者：ダロルタミド群 954 例）

安全性の評価は主として、ピボタル試験である試験 17712 のデータに基づいた。試験 17712 は、ハイリスクの nmCRPC 患者を対象とした、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験であり、ADT 下で 1,508 例にダロルタミド又はプラセボが投与された。なお、試験 17712 では日本人も組入れられ、治験薬が 95 例（ダロルタミド 62 例、プラセボ 33 例）に投与された。

mCRPC プール（173 例）

mCRPC 患者を対象とした第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験の併合解析を実施し、このデータもダロルタミドの安全性評価に用いた。mCRPC プールに含めた試験は 2.7.4.1.1.2.2 を参照。第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で、DLT 並びに有害事象と用量との関連性が認められなかったため、併合解析ではすべての用量群を併合した。

試験 17712 のデータは、mCRPC 患者を対象とした第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験のデータと、対象集団（nmCRPC 患者と mCRPC 患者）及び試験デザイン（プラセボ対照と非対照）が異なることから、併合しなかった。

癌患者以外のプール（単回投与プール 56 例、反復投与プール 45 例）

癌患者以外を対象とした第Ⅰ相試験の併合解析も実施した。癌患者以外のプールに含めた試験は 2.7.4.1.1.2.3 を参照。単回投与試験と反復投与試験で別々に安全性を評価した。各試験のすべての用量群を併合した。

試験 17777（進行中の試験）〔mHSPC 患者：ダロルタミド群 [redacted] 例（推定）〕

更に、進行中の試験での本申請のためのデータカットオフ日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までのデータを評価した。試験 17777 は、転移性ホルモン感受性前立腺癌（mHSPC）患者を対象とした、プラセボ対照、第Ⅲ相試験であり、標準的な ADT 及びドセタキセルの併用下で治験薬が投与された（盲検下で進行中）（5.3.5.4.1 17777_Protocol）。無作為割付けされた [redacted] 例のうち、推定で [redacted] 例にダロルタミドが投与された。

2.5.5.2.2　患者集団

参照項目：2.7.4.1.3

試験 17712 の安全性解析対象集団（SAF）には、無作為割付けされた被験者のうち治験薬の投与を受けなかったダロルタミド群の 1 例を除外した、ダロルタミド群 954 例及びプラセボ群 554 例を含めた。試験 17712 の FAS における人口統計学的及びベースライン特性の要約は 2.5.4.2.3.2 を参照。

試験 17712 の SAF（治験薬の投与を受けた 1,508 例）における人口統計学的及びベースライン特性は、投与群間で同様であった。また、試験 17712 の年齢、人種、BMI、Gleason スコア、ECOG-PS、腎機能、肝機能及び地域については、mCRPC プール（173 例）と同様であった。対象集団（nmCRPC 患者と mCRPC 患者）が異なるため、ベースラインの疾患特性及び前治療には差があった。

2.5.5.2.3　曝露状況

参照項目：2.7.4.1.2

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、前立腺癌患者を対象とした臨床試験において、primary completion に達した 5 試験で計 1,127 例、進行中の 1 試験（ドセタキセルの併用下）で [redacted] 例（推定）の計約 [redacted] 例（推定）にダロルタミドが投与された。いずれの前立腺癌患者も、試験を通して ADT を併用していた。また、癌患者以外（健康被験者及び腎又は肝障害を有する被験者）を対象とした臨床試験では、完了した 5 試験で計 101 例にダロルタミドが投与された。

試験 17712（nmCRPC）

試験 17712 での治験薬の曝露状況を表 2.5.5-1 に示す。ダロルタミド 600mg（300mg 錠×2）を 1 日 2 回（1 日投与量 1,200mg）食後投与した。ADT 下で、ダロルタミドが 954 例、プラセボが 554 例に投与された。

投与期間の中央値はダロルタミド群（14.80 ヵ月）でプラセボ群（11.04 ヵ月）に比べて長かった。1 日実投与量の中央値は、両投与群共に 1,200mg であった。多くの被験者は、予定された投与量で治験薬の投与を受けた。

治験実施計画書では、臨床的に重要な毒性が発現した場合は、治験薬投与を延期又は減量することを可能とした。グレード 3 又は 4 の治験薬と関連のある TEAE が発現した被験者は、TEAE がグレード 2 以下に改善するまで投与を中断することとし、投与を再開するときは 300mg の 1 日 2 回投与とした。その後、600mg の 1 日 2 回投与に戻すことを可とした。28 日を超えて投与中断が必要となった被験者は、投与を中止することとした。

両投与群共に、用量調節（投与中断又は減量）を行った被験者の大部分が、600mg の 1 日 2 回投与に戻した。用量調節の理由は、両投与群共に TEAE が最も多かった〔ダロルタミド群 84.0%（184/219 件）、プラセボ群 73.1%（57/78 件）〕。用量調節に至った TEAE は 2.5.5.3.4.3 を参照。

表 2.5.5-1 曝露状況（試験 17712、SAF）

	Darolutamide N = 954	Placebo N = 554
Overall time under treatment (months)		
Median (Min – Max)	14.80 (0.0 – 44.3)	11.04 (0.1 – 40.5)
Dose modifications, n(%)		
Number of patients with dose modification, n (%) [a]	145/954 (15.2%)	54/554 (9.7%)
Dose interruptions or delays		
Number of patients with dose interruptions or delays, n (%)	115/145 (79.3%)	47/54 (87.0%)
Dose reductions		
Number of patients with dose reduction, n (%)	64/145 (44.1%)	19/54 (35.2%)
Dose re-escalation [b]		
Number of patients with dose re-escalation, n (%)	133/145 (91.7%)	48/54 (88.9%)

N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set
a: Patients who had both dose interruption and dose reduction were counted only once under the dose modifications.
b: Re-escalation when the planned dose was reduced and/or delayed and then re-escalated to full dose (1200 mg).
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.9/1, 14.1.9/3

2.5.5.3 試験 17712 での TEAE

2.5.5.3.1 TEAE の要約

ADT の併用下でダロルタミド又はプラセボが投与された前立腺癌患者（試験 17712 及び mCRPC プール）での TEAE の要約を表 2.5.5-2 に示す。

試験 17712

TEAE の発現割合は、概して投与群間で同様であった。TEAE の重症度（最悪グレード、以下同様）は、多くの被験者でグレード 1 又は 2 であり、その発現割合は投与群間で同様であった。グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 24.7%、プラセボ群で 19.5%であった。グレード 5 の（死亡に至った）TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 3.9%、プラセボ群で 3.2%であった。

重篤な TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 24.8%、プラセボ群で 20.0%であった。用量調節に至った TEAE の発現割合は、ダロルタミド群（14.2%）でプラセボ群（9.4%）に比べて高かった。

投与中止に至った TEAE の発現割合は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 8.9%、プラセボ群 8.7%）。

併合解析（mCRPC プール）

併合解析（mCRPC プール）での TEAE については 2.5.5.4 に示す。

表 2.5.5-2 TEAE の要約（試験 17712 及び mCRPC プール、SAF）

		nmCRPC study 17712 Darolutamide	nmCRPC study 17712 Placebo	mCRPC pool Darolutamide
Number of patients (%) with		**N = 954 n (%)**	**N = 554 n (%)**	**N = 173 n (%)**
Any TEAE [a]		**794 (83.2%)**	**426 (76.9%)**	**162 (93.6%)**
Worst CTCAE grade:	Grade 1	219 (23.0%)	134 (24.2%)	32 (18.5%)
	Grade 2	302 (31.7%)	166 (30.0%)	81 (46.8%)
	Grade 3	215 (22.5%)	99 (17.9%)	37 (21.4%)
	Grade 4	21 (2.2%)	9 (1.6%)	5 (2.9%)
	Grade 3 or 4	236 (24.7%)	108 (19.5%)	42 (24.3%)
	Grade 5 (death/fetal)	37 (3.9%)[d]	18 (3.2%)	7 (4.0%)[e]
SAE		237 (24.8%)	111 (20.0%)	48 (27.7%)
TEAE leading to dose modification [b]		135 (14.2%)	52 (9.4%)	20 (11.6%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		85 (8.9%)	48 (8.7%)	13 (7.5%)
Any drug-related TEAE [a, c]		**258 (27.0%)**	**110 (19.9%)**	**61 (35.3%)**
Worst CTCAE grade:	Grade 1	132 (13.8%)	68 (12.3%)	43 (24.9%)
	Grade 2	98 (10.3%)	26 (4.7%)	16 (9.2%)
	Grade 3	24 (2.5%)	14 (2.5%)	2 (1.2%)
	Grade 4	3 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Grade 5 (death/fetal)	1 (0.1%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)
Drug-related SAE		10 (1.0%)	6 (1.1%)	1 (0.6%)
Drug-related TEAE leading to dose modification [b]		49 (5.1%)	14 (2.5%)	3 (1.7%)
Drug-related TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		15 (1.6%)	13 (2.3%)	2 (1.2%)
Any death		**79 (8.3%)**	**58 (10.5%)**	**7 (4.0%)**

AE = Adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; nmCRPC = non-metastatic castration-resistant prostate cancer; SAE = Serious adverse event; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event

a: Any TEAE also includes patients with grade not available for all AEs.

b: Modifications include dose interruptions and reductions.

c: Based on investigator's assessment.

d: For some of the patients in the darolutamide arm, the start of grade 5 event was reported within 30 days of the last dose but the death occurred more than 30 days after treatment discontinuation or after the report cut-off date.

e: For 1 patient in study 17829, the start of grade 5 TEAE was reported within 30 days of the last dose, but the death occurred more than 30 days after treatment discontinuation.

Source: nmCRPC study 17712: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1, 14.3.2/12, Listing 16.2.7/1
mCRPC pool: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/1, 3.2/2, 3.2/3

2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.1.1.1

試験 17712 では、よくみられる TEAE としていずれかの群で発現割合が 2%以上の TEAE を 2.7.4.2.1.1.1.1 に示した。いずれかの群で発現割合が 10%以上の TEAE は、疲労（ダロルタミド群 12.1%、プラセボ群 8.7%）のみであった。疲労及びその他の注目すべき有害事象の詳細は 2.5.5.3.3.2 を参照。

投与群間での治験薬の投与期間の不均衡を調整するため、曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）を算出した。よくみられる TEAE のうち、曝露期間で調整した発現率（100 人年あた

り）がダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かった（すなわち、発現リスク比が 1.5 以上）事象について、投与群間差があると考え、更に分析した。

- 発熱（ダロルタミド群 1.4、プラセボ群 0.9、発現リスク比 1.6）
- 筋骨格痛（2.8、1.9、発現リスク比 1.5）

更に、高位語の「筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感」について、発現割合が高く、投与群間差がみられた基本語を分析した結果、四肢痛の発現割合がダロルタミド群（5.8%）でプラセボ群（3.2%）に比べて高かった。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）を以下に示す。

- 四肢痛（ダロルタミド群 4.1、プラセボ群 3.2、発現リスク比 1.3）

多くの発熱は細菌感染と近い時期に発現していたこと、及び ADT と発熱の関連は知られていないことを考慮すると、認められた発現割合の差はダロルタミドに関連するものではないと考えられた（2.7.4.2.1.5.2）。

筋骨格痛及び四肢痛は、多くがグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の発現割合は投与群間で同様であり、筋骨格痛はダロルタミド群で 0.1%、プラセボ群で 0.2%、四肢痛はそれぞれ 0%、0.2%であった。筋骨格痛及び四肢痛では、重篤な TEAE、投与中止又は減量に至った TEAE の発現はなかった。ダロルタミド群の 1 例（0.1%）がグレード 3 の筋骨格痛のため、投与を中断した。

以上、筋骨格痛及び四肢痛の発現割合は、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かったことから、ダロルタミドが筋骨格痛の要因になるということが示された。発現割合が最も高く、投与群間差があった基本語は四肢痛であった。

グレード 3 又は 4 の TEAE（2.7.4.2.1.1.3.1）及び治験薬と関連のある TEAE の分析では、意味のある結果は示されなかった。

2.5.5.3.3 注目すべき有害事象

試験 17712 では、注目すべき有害事象として、ADT 又は新規の抗アンドロゲン薬の潜在的又は既知のリスクである事象／疾患を分析した。

ADT 及び新規の抗アンドロゲン薬の既知のクラスエフェクトを 2.5.5.3.3.1 に示す。

試験 17712 での注目すべき有害事象の解析を 2.5.5.3.3.2 に示す。

2.5.5.3.3.1 同じ薬理学的分類に属する薬剤の有害作用

ADT は、手術（すなわち両側精巣摘除術）か薬理学的去勢（GnRH アゴニスト又はアンタゴニストあるいは抗アンドロゲン薬による）のいずれかにより行われる（2.5.1.2.2）。ADT による一般的なリスクとして薬剤誘発性の性腺機能低下があげられる。したがって、ADT の広義の「薬理学的クラスエフェクト」は、性腺機能低下に至る影響、及びその短期的又は長期的な影響と定義される。

ADT の影響には、女性化乳房／乳房痛、リビドー消失／性機能不全、ほてり、認知及び気分変化、骨密度減少、代謝変化（脂肪量増加、筋肉量減少など）がある[43, 44, 45]。ADT の長期的な影響には、骨折、糖尿病及び心血管疾患のリスク上昇がある[46, 43]。

女性化乳房

女性化乳房の発生率は、薬剤クラスによって異なり、LHRH アゴニストが投与された患者では 30%、ビカルタミドが投与された患者では 90%にみられる[44]。

ほてり

ほてりは、非常によくみられる ADT の血管運動性の影響で、最大 80%の患者でみられる。人によっては QOL に大きな影響が及ぶこともあり、ADT の不遵守の主な原因の一つである[43, 47]。

骨密度減少／骨折のリスク上昇

新規に前立腺癌と診断された患者では、骨減少症及び骨粗鬆症の有病率が高い（それぞれ 39%及び 41%）[48]。ADT 開始後 1 年間の骨密度の減少量は約 5%である[49]。ADT と骨粗鬆症の有病率との時間的関連は、4 年で 49.2%、10 年で 80.6%である[50]。

前立腺癌患者での ADT による骨密度減少及び骨粗鬆症のリスク上昇は、骨折のリスク上昇につながり、ひいては死亡のリスク上昇にも関連する[43]。

代謝変化及び心血管障害のリスク

ADT は、顕著な身体組成の変化（BMI の上昇、脂肪量の増加、及び除脂肪体重の減少／サルコペニア）をしばしば伴う[43]。ADT による体重、身体組成、脂肪及びインスリン感受性の変化による、前立腺癌患者での糖尿病及び心血管イベントのリスク上昇が疑われる[46]。ADT と心血管障害の関連については、相反したエビデンスが得られている[51]。

認知及び気分変化

認知及び気分変化と ADT との関連について、相反したエビデンスが得られており、作用機序は明らかになっていない。

ADT は通常、患者が疾患や予後の深刻な状況を知るのと同時期に処方されるため、ADT によるホルモン変化の影響は精神的苦痛と混同される可能性がある[44]。

疲労／無力症

疲労／無力症は ADT を受けている患者でよく（43%～66%）みられる[52, 53]。ADT による疲労を、患者集団に関連する疲労の原因（すなわち、癌関連疲労）と区別することは困難である。癌関連疲労の機序は明らかになっていない。癌患者では、精神的苦痛、不眠症、身体活動の減少による筋肉及び心肺機能の低下、並びに貧血について、疲労との関連が知られている[54, 55]。

エンザルタミド又はアパルタミドと ADT の併用の影響

最近、nmCRPC 患者において、ADT の併用下で抗アンドロゲン薬のエンザルタミド又はアパルタミドを投与する臨床試験データが得られた。骨折、転倒及び体重減少の発現割合がエンザルタミド群及びアパルタミド群でプラセボ群に比べて高かったことから、これらの抗アンドロゲン薬が ADT に影響を及ぼすことにより、望ましくない影響が生じることが示された[23,24]。ADT との関連が知られている影響とは別に、アパルタミド及びエンザルタミドにより ADT との併用下で毒性が追加される。

2.5.5.3.3.2 試験 17712 での注目すべき有害事象の解析

参照項目：2.7.4.2.1.6.1

注目すべき有害事象の解析では、同義又は病態生理学的に関連のある TEAE をグループ化した。試験 17712 で検討した注目すべき有害事象には、ADT に関連する有害事象として、骨折、転倒、疲労／無力症、体重減少、心血管障害、高血圧、血管拡張・潮紅、糖尿病・高血糖、精神的機能障害、抑うつ気分障害、乳房障害／女性化乳房が含まれ [43, 44, 45]、新規の抗アンドロゲン薬に関連する有害事象として、痙攣発作及び発疹が含まれた（2.5.6.1.2）。

骨折

グループ化事象「骨折」の発現割合は、ダロルタミド群で 4.19%、プラセボ群で 3.61%であった。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）はダロルタミド群で 3.0、プラセボ群で 3.5 であった（発現リスク比 0.85）。「骨折」は、ほとんどの被験者でグレード 1 又は 2 であった。両投与群の「骨折」の累積発現割合の推移の曲線は重なっており、投与群間で差はみられなかった。破骨細胞標的薬を割付け時に使用していた被験者は、ダロルタミド群で 3.8%、プラセボ群で 5.1%であった。両投与群共に、骨折のリスクと体重減少との関連はなかった。以上、ダロルタミドと ADT の併用による骨折のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

転倒

転倒（単一の基本語）の発現割合は、ダロルタミド群で 3.8%、プラセボ群で 4.2%であった。転倒は、ほとんどの被験者でグレード 1 又は 2 であった。グループ化事象「転倒」（基本語の事故も含む）の発現割合は、ダロルタミド群で 4.19%、プラセボ群で 4.69%であった。以上、ダロルタミドと ADT の併用による転倒のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

疲労／無力症

グループ化事象「疲労／無力症」（基本語の無力症、疲労、嗜眠及び倦怠感を含む）の発現割合は、ダロルタミド群で 15.83%、プラセボ群で 11.37%であった。曝露期間で調整した発現率は投与群間で同様であった。「疲労／無力症」は、ほとんどの被験者でグレード 1 又は 2 であった。投与中止に至った「疲労／無力症」の発現割合は、ダロルタミド群で 0.3%、プラセボ群で 0.2%であった。「疲労／無力症」の有病率は、常にダロルタミド群でプラセボ群に比べて高く、投与開始後 1 年間は 1.6%～2.9%の差がみられた。以上、「疲労／無力症」の有病率がダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かったことから、ダロルタミドが「疲労／無力症」の要因となることが示された。

体重減少

「体重減少」の発現割合は、ダロルタミド群で 3.56%、プラセボ群で 2.17%であった。曝露期間で調整した発現率は、投与群間で同様であった。両投与群共に、「体重減少」はいずれもグレード 1 又は 2 であった。また、バイタルサインとしての体重も評価した。有害事象及びバイタルサインの分析から、ダロルタミドと ADT の併用による体重減少のリスク上昇について十分なエビデンスは得られなかった。

痙攣発作

試験 17712 の治験実施計画書では、痙攣発作の病歴を有する被験者の組入れを可とした。ダロルタミド群では 12 例に痙攣発作の病歴があった。治験薬投与中のグループ化事象「痙攣発作」の発現割合は、ダロルタミド群で 0.21%、プラセボ群で 0.18%であり、両投与群共に「痙攣発

作」はグレード 1 又は 2 であった。ダロルタミド群では、痙攣発作の病歴を有する被験者に「痙攣発作」の発現はなかった。

以上、毒性試験でダロルタミドによる痙攣誘発の可能性が示唆されなかったこと、及び試験 17712 で関連する TEAE の発現割合に投与群間差がなかったことから、ダロルタミドによる痙攣発作のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

発疹

グループ化事象「発疹」の発現割合はダロルタミド群（2.94%）でプラセボ群（0.90%）に比べて高く、曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）はダロルタミド群で 2.1、プラセボ群で 0.9 であった（発現リスク比 2.38）。ダロルタミド群の 1 例（0.1%）で試験中にグレード 3 の発疹が発現したことを除き、いずれの「発疹」もグレード 1 又は 2 であった。「発疹」の発現割合がダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かったことから、ダロルタミドが発疹の要因となることが示された。

心血管及び脳血管障害

器官別大分類「心臓障害」の発現割合は、ダロルタミド群（11.8%）でプラセボ群（7.4%）に比べて高かった。器官別大分類での投与群間差の要因となった主な高位グループ語は、「不整脈」（ダロルタミド群 6.71%、プラセボ群 3.97%）、「冠動脈障害」（3.25%、2.53%）及び「心不全」（1.89%、0.90%）であった。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は、「不整脈」がダロルタミド群で 4.7、プラセボ群で 3.8、「冠動脈障害」がそれぞれ 2.3、2.4、「心不全」がそれぞれ 1.3、0.9 であった。

「不整脈」

高位グループ語「不整脈」の投与群間差の要因となった主な高位語は、「心伝導障害」（ダロルタミド群 0.94%、プラセボ群 0.36%）、「心拍障害 NEC」（3.35%、1.08%）及び「上室性不整脈」（3.04%、1.62%）であった。多くの事象はグレード 1 又は 2 であった。

試験 17712（SAF）での心電図データの解析において、ダロルタミドによる心拍数、PR 間隔及び QRS 幅、又は波形に、臨床的に意味のある影響はみられなかった。

試験 17712 の一部の被験者において、ダロルタミドの心臓再分極への影響を評価した結果、臨床的に意味のある心臓再分極（QTc）への影響はみられなかった（2.5.5.6）。

更に、試験 17712（SAF）の心電図データの経時変化（来院ごと）を分析した結果、投与群間差及びベースラインからの変化はみられなかった。この結果から、ダロルタミドは心臓の電気伝導系、異所性活動、心調律及び ST セグメントに対し、臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された（2.7.4.4.1.3）。

mCRPC プールでは、いずれの心電図パラメータについても、顕著なベースラインからの変化は認められなかった（2.7.4.4.2）。

以上、臨床データ全体から、ダロルタミドによる催不整脈作用は示唆されなかった。

「冠動脈障害」及び「心不全」

「冠動脈障害」及び「心不全」について、器官別大分類「心臓障害」の合併症（スクリーニング時に継続している病歴）の有無を考慮した分析を行った。「心臓障害」の合併症を有する被験

者の割合は、ダロルタミド群（46.1％）でプラセボ群（40.3％）に比べて高かった（2.7.4.2.1.6.1.7）。

両投与群共に、高位グループ語の「冠動脈障害」又は「心不全」を発現した被験者の多くは、「心臓障害」の合併症を有する被験者であった。高位グループ語「冠動脈障害」の発現割合は、合併症の有無にかかわわず、投与群間で同様であった。

以上、「心臓障害」の合併症は、高位グループ語の「冠動脈障害」又は「心不全」として報告される TEAE の主要なリスクファクターであることが示唆される。ダロルタミドと ADT の併用による心血管障害のリスク上昇はみられなかった。

「脳血管障害」

脳血管障害について、高位グループ語「中枢神経系血管障害」の発現割合は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 1.68%、プラセボ群 1.81%）。また、グループ化事象の「脳虚血」（1.36%、1.44%）及び「脳及び頭蓋内出血」（0.21%、0.36%）の発現割合も、ダロルタミド群の方が高くはなかった。以上、ダロルタミドと ADT の併用による脳血管障害のリスク上昇はみられなかった。

高血圧

グループ化事象「高血圧」の発現割合はダロルタミド群で 7.34%、プラセボ群で 5.96%であった。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 5.2、プラセボ群 5.8、発現リスク比 0.90）。血圧の平均値及び中央値に、投与群間で顕著な差はみられなかった（2.7.4.4.1.1）。以上、有害事象の分析及びバイタルサインのデータから、ダロルタミドと ADT の併用による高血圧のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

血管拡張・潮紅

グループ化事象「血管拡張・潮紅」の発現割合は、ダロルタミド群で 5.66%、プラセボ群で 4.15%であった。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 4.0、プラセボ群 4.1、発現リスク比 1.0）。ダロルタミド群で投与中止に至った「血管拡張・潮紅」の発現がなく、投与中断又は減量に至った「血管拡張・潮紅」の発現が少なかったことから、時期別の発現割合及び有病率にみられた投与群間のわずかな差は、臨床的に意味はないと考えられた。

糖尿病・高血糖

グループ化事象「糖尿病・高血糖」の発現割合に、投与群間で差はみられなかった（ダロルタミド群 2.31%、プラセボ群 2.17%）。なお、試験 17712 では、血糖値の定期的な測定は行わなかった。以上、ダロルタミドと ADT の併用によるインスリン抵抗性又は糖尿病のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

精神的機能障害及び抑うつ気分障害

高位グループ語「精神的機能障害」の発現割合（ダロルタミド群 1.68%、プラセボ群 1.81%及び「抑うつ性気分障害」の発現割合（1.78%、1.44%）は、投与群間で同様であった。ダロルタミドと ADT の併用による精神的機能障害及び抑うつ気分障害のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

乳房障害／女性化乳房

グループ化事象「乳房障害／女性化乳房」の発現割合は、ダロルタミド群で 2.31%、プラセボ群で 1.62%であった。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は、ダロルタミド群で 1.6、プラセボ群で 1.6 であった（発現リスク比 1.04）。基本語の女性化乳房の発現割合には、投与群間でやや差がみられた（ダロルタミド群 2.0%、プラセボ群 1.1%）。ダロルタミド群では投与中止又は投与中断に至った女性化乳房の発現はなかった。ダロルタミド群の 1 例（0.1%）に減量に至った女性化乳房が発現した。以上、基本語の女性化乳房の発現割合にみられたわずかな差は、臨床的に意味はないと考えられた。

2.5.5.3.4 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象については、試験 17712 に加え、併合解析（mCRPC プール）、進行中の試験及び投与継続中の被験者（試験 17777 及び試験 17830）の結果を以下に示す。

2.5.5.3.4.1 死亡

参照項目：2.7.4.2.1.2

試験 17712（nmCRPC）

データカットオフ日の時点で、ダロルタミド群で 79 例（8.3%）、プラセボ群で 58 例（10.5%）が死亡した。このうち、投与期間中に死亡した被験者は、ダロルタミド群で 14 例（1.5%）、プラセボ群で 7 例（1.3%）であった。最終投与後 30 日以内に死亡した被験者はそれぞれ 21 例（2.2%）、11 例（2.0%）であった。

グレード 5 の（死亡に至った）TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 3.9%、プラセボ群で 3.2%であった。

治験薬と関連のあるグレード 5 の TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 0.1%（1 例、小腸穿孔）、プラセボ群で 0.4%（心筋梗塞及び頭蓋内出血が各 1 例）であった。

併合解析（mCRPC プール）

併合解析（mCRPC プール）での死亡の分析は 2.5.5.4 を参照。

進行中の試験／投与継続中の被験者

試験 17777（進行中の試験：primary completion に達していない試験）

試験 17777 が盲検下で進行中であり、データカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の時点で mHSPC 患者 [redacted] 例にダロルタミド又はプラセボが投与され、52 例の死亡に関連する安全性報告があった（Pharmacovigilance データベースより）。これらのうち、34 例に死亡に至った TEAE が発現した。

ダロルタミド又はプラセボと関連ありと評価された死亡は 5 例にみられ、内訳は、間質性肺疾患 2 例（うち 1 例はダロルタミド又はプラセボと関連のないグレード 5 の肺炎も発現）、急性呼吸窮迫症候群、全身健康状態低下、心停止が各 1 例であった。いずれの死亡も、治験依頼者はダロルタミド又はプラセボと関連なしと評価した。

治験薬投与下の死亡に関する報告書を確認した結果、ダロルタミドの関連を示唆する新たな安全性情報は得られなかった。

試験 17830（投与継続中の被験者：primary completion に達した試験）

治験総括報告書のデータカットオフ日の後に投与を継続した 6 例について、本申請のためのデータカットオフ日までに死亡は認められなかった。

2.5.5.3.4.2 重篤な有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.3

試験 17712（nmCRPC）

重篤な TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 24.8%、プラセボ群で 20.0%であった。両投与群共に、これらの過半数がグレード 3 であった（ダロルタミド群 13.8%、プラセボ群 11.0%）。グレード 4 の重篤な TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 2.0%、プラセボ群で 1.6%であった。グレード 5 の TEAE は 2.5.5.3.4.1 を参照。

ほとんどの重篤な TEAE の発現割合は、両投与群共に 1%未満であった。いずれかの群で発現割合が 1%以上の重篤な TEAE は、尿閉（ダロルタミド群 1.6%、プラセボ群 3.2%）、肺炎（1.4%、1.1%）及び血尿（1.0%、1.1%）であった。

併合解析（mCRPC プール）

併合解析（mCRPC プール）での重篤な TEAE の分析は 2.5.5.4 を参照。

進行中の試験／投与継続中の被験者

試験 17777（進行中の試験：primary completion に達していない試験）

データカットオフ日の時点で、治験薬が投与された [redacted] 例のうち 366 例に重篤な TEAE が発現した。多くみられた器官別大分類は、血液およびリンパ系障害、感染症および寄生虫症であり、ドセタキセルのリスクプロファイルに一致している。試験 17777 における SAE 報告を確認した結果、ダロルタミドの関連を示唆する新たな安全性情報は得られなかった。

試験 17830（投与継続中の被験者：primary completion に達した試験）

治験総括報告書のデータカットオフ日の後に投与を継続した 6 例のうち 1 例に、本申請のためのデータカットオフ日までに SAE が発現した。発現した SAE は、全身健康状態低下及び腫瘍随伴症候群であった。両事象共に、治験薬の投与中止後に発現し、消失した。

2.5.5.3.4.3 投与中止、減量及び投与中断に至った TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.4

試験 17712（nmCRPC）

投与中止に至った TEAE の発現割合は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 8.9%、プラセボ群 8.7%）。いずれかの群で 3 例以上に発現した投与中止に至った TEAE は、心不全（ダロルタミド群 0.4%、プラセボ群 0.7%）及び死亡（0.4%、0.2%）であった。

投与中断に至った TEAE の発現割合は、ダロルタミド群（12.5%）でプラセボ群（8.8%）に比べて高かった。ダロルタミド群で発現割合が高かった投与中断に至った TEAE は、高血圧（ダロルタミド群 0.6%、プラセボ群 0%）、下痢（0.5%、0.2%）及び肺炎（0.5%、0.4%）であった。

減量に至った TEAE の発現割合は、ダロルタミド群（4.8%）でプラセボ群（1.6%）に比べて高かった。いずれかの群で 3 例以上に発現した減量に至った TEAE は、疲労（ダロルタミド群 0.7%、プラセボ群 0.4%）、高血圧（0.3%、0.2%）及び悪心（0.3%、0.4%）であった。

両投与群共に、用量調節（理由を問わない）を行った被験者の大部分（91.7%、88.9%）が、減量又は投与中断後に 600mg の 1 日 2 回投与に戻した（2.5.5.2.3）。

併合解析（mCRPC プール）

併合解析（mCRPC プール）での投与中止、減量及び投与中断に至った TEAE の分析は 2.5.5.4 を参照。

進行中の試験／投与継続中の被験者

試験 17777（進行中の試験：primary completion に達していない試験）

データカットオフ日の時点で、治験薬が投与された [redacted] 例のうち 73 例が TEAE のため治験薬の投与を中止した。

試験 17830（投与継続中の被験者：primary completion に達した試験）

治験総括報告書のデータカットオフ日の後に投与を継続した 6 例に、本申請のためのデータカットオフ日までに、投与中止に至った TEAE は発現しなかった。

2.5.5.3.5 部分集団解析

参照項目：2.7.4.2.1.7

年齢、地域、ベースラインの腎機能、ベースラインの肝機能及びスタチンの併用についての TEAE の部分集団解析を実施した。

年齢

両投与群共に、65 歳未満（ダロルタミド群 113 例、プラセボ群 84 例）及び 85 歳以上（85 例、45 例）の集団では、他の年齢別の部分集団（65～74 歳及び 75～84 歳）に比べて被験者が少なかった。TEAE、グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合に、年齢別の部分集団間及び投与群間で意味のある差はみられなかった。概して、グレード 5 の TEAE、重篤な TEAE、投与中止又は用量調節に至った TEAE では、両投与群共に、年齢が高いほど発現割合が高かった。

以上、TEAE の発現割合に年齢別の部分集団間又は投与群間で臨床的に意味のある差はなかったことから、ダロルタミドによる望ましくない影響のリスクは年齢によって高くならないことが示唆された。

地域

試験 17712 では、北米、アジア太平洋及びその他の地域で被験者を組入れた。両投与群共に、北米（ダロルタミド群 107 例、プラセボ群 76 例）及びアジア太平洋（119 例、67 例）の集団では、その他の地域（728 例、411 例）の集団に比べて被験者が少なかった。その他の地域では、ほとんどの被験者（その他の地域で割付けられた被験者の 84.9%）がヨーロッパで組入れられた。TEAE、グレード 3、4 又は 5 の TEAE の発現割合に、地域別の部分集団間及び投与群間で意味のある差はみられなかった。

以上、TEAE の発現割合に地域別の部分集団間又は投与群間で意味のある差は認められなかった。

ベースラインの腎機能

両投与群共に、中等度又は高度の腎障害を有する被験者（ダロルタミド群 120 例、プラセボ群 76 例）の集団では、他の腎機能別の部分集団（正常の被験者及び軽度の腎障害を有する被験者）に比べて被験者が少なかった。TEAE、グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合に、腎機能別の部分集団間及び投与群間で意味のある差はみられなかった。グレード 5、重篤な TEAE、用量調節又は投与中止に至った TEAE の発現割合は、両投与群共に、中等度又は重度の腎障害を有する被験者で高かった。

以上、ダロルタミドによる望ましくない影響のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

ベースラインの肝機能

両投与群共に、軽度の肝障害を有する被験者（ダロルタミド群 89 例、プラセボ群 43 例）及び中等度の肝障害を有する被験者（2 例、1 例）の集団では、正常の被験者（863 例、509 例）の集団に比べて被験者が少なかった。高度の肝障害を有する被験者はいなかった。TEAE、グレード 3、4 又は 5 の TEAE の発現割合に、肝機能別の部分集団間及び投与群間で意味のある差はみられなかった。

以上、TEAE の発現割合に肝機能別の部分集団間又は投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

スタチンの併用

両投与群共に、多くの被験者はスタチン（ATC サブクラス：脂質修飾剤）を併用しなかった。FAS におけるスタチンを併用した被験者の割合は、ダロルタミド群で 32.0%、プラセボ群で 36.5%であった。TEAE の発現割合は、両投与群共に、スタチンの併用なしの被験者と併用ありの被験者で同様であった。スタチンの併用ありの被験者では、器官別大分類又は基本語に、投与群間で顕著な差はみられなかった。スタチン併用ありの被験者では、疲労の発現割合はダロルタミド群（15.0%）でプラセボ群（9.4%）に比べて 5%以上高かった。スタチン併用なしの被験者では、疲労の発現割合はダロルタミド群で 10.6%、プラセボ群で 8.2%であった。

更に、BCRP 基質薬として知られているスタチン（アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン及びシンバスタチン）を使用している被験者のみを対象に、治験薬とこれらのスタチンの併用投与中に発現した、よくみられるスタチンの副作用に基づき事前に定義した TEAE について解析を実施した。

スタチン（BCRP 基質薬）を併用した被験者の割合は、両投与群共に約 30%であった。事前に定義した TEAE のうち、基本語のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加／高ビリルビン血症のダロルタミド群での発現割合はいずれも約 2.9%であり、プラセボ群での発現はなかった。なお、これらの事象は、全体集団（スタチン併用の有無によらない）でもダロルタミド群でプラセボ群に比べて発現割合が高かった。臨床検査値異常の AST 増加及び血中ビリルビン増加の頻度も、スタチン併用の有無にかかわわず、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かった（2.7.4.3.1.3、2.7.4.3.1.4）。

以上の結果から、ダロルタミドとスタチンの薬物相互作用によって説明できるような投与群間差は示されなかった。選択した集団で事象を発現した被験者は少なかったことから、確実な結論を出すことはできない。

2.5.5.4 mCRPC プールでの TEAE

曝露状況

mCRPC 患者を対象とした試験 17829(継続試験である試験 18035 を含む）、試験 17719 及び試験 17830 では、ダロルタミド 100～900mg の 1 日 2 回投与が行われた。併合解析（mCRPC プール 173 例）ではすべての用量群を併合した（2.7.4.1.1.2.2）。

投与期間の中央値（最小値～最大値）は 6.5 ヵ月（0.03～46.0 ヵ月）であった（2.7.4.1.2.2）。

TEAE

mCRPC プール（173 例）では、TEAE の発現割合は 93.6%であった（表 2.5.5-2）。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は 35.3%であった。TEAE の重症度は、多くの被験者でグレード 1 又は 2 であり、試験 17712 の結果と同様であった。

発現割合が 10%以上の TEAE は、疲労（25.4%）、背部痛（20.8%）、悪心（17.3%）、関節痛（15.6%）、食欲減退（15.0%）、疼痛（13.9%）、便秘（13.3%）及び下痢（12.1%）であった。TEAE の発現割合は、試験 17712 のダロルタミド群（発現割合が 10%以上の TEAE は疲労のみ）に比べて高かった（2.7.4.2.1.1.1.2）。

重篤な TEAE は 173 例中 48 例（27.7%）に発現し、最も発現割合の高かった重篤な TEAE は背部痛及び前立腺癌（各 5 例、2.9%）で、次いで悪心及び腎盂腎炎（各 4 例、2.3%）であった。ほとんどの重篤な TEAE はグレード 2（8.7%）又はグレード 3（13.9%）であった（2.7.4.2.1.3.2）。

死亡例は 173 例中 7 例（4.0%）であり、すべてグレード 5 の TEAE として報告された。グレード 5 の TEAE のほとんどは、前立腺癌の進行に関連する事象であった（2.7.4.2.1.2.2）。

投与中止に至った TEAE の発現割合は 7.5%、治験薬の用量調節（投与中断及び減量）に至った TEAE の発現割合は 11.6%であり、試験 17712 の発現割合と同様であった（表 2.5.5-2）。

注目すべき有害事象として、「骨折」、「転倒」、「疲労／無力症」、「体重減少」、「痙攣発作」及び「精神的機能障害」を分析した結果、mCRPC プールでは「精神的機能障害」の発現がなかったことを除き、注目すべき有害事象の発現割合は mCRPC プールで試験 17712 に比べて高かった（2.7.4.2.1.6.2）。注目すべき有害事象は、ほとんどの被験者でグレード 1 又は 2 であった。

以上、患者集団が異なるにもかかわらず、TEAE のプロファイルは mCRPC プールと試験 17712（2.5.5.3）で同様であった。mCRPC プールにおける TEAE の発現割合及びよくみられる TEAE の発現割合は試験 17712 に比べて高かったが、mCRPC 患者は合併症を有し、疾患がより進行していることから想定できるものであった。グレード 3、4 又は 5 の TEAE の発現割合は両集団間で同様であった。重篤な TEAE、用量調節又は投与中止に至った TEAE の発現割合も両集団間で同様であった。

2.5.5.5 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

2.5.5.5.1 臨床検査値

参照項目：2.7.4.3

血液学的検査及び血液生化学検査の測定値は、NCI - 有害事象共通用語規準（CTCAE）Ver. 4.03 に基づいてグレード分類した。異常値の重症度のグレード分類は、CTCAE Ver. 4.03 で規定された閾値に基づい実施した。

試験 17712（nmCRPC）

ベースラインの臨床検査値異常は、ほとんどの被験者でグレード 1 又は 2 であった。概して、投与開始後にグレード 3 又は 4 の異常値がみられた被験者は少なかった。好中球数減少を除き、血液学的検査値及び血液生化学検査値のグレードが 3 又は 4 段階悪化した被験者の割合に、投与群間で顕著な差はなかった。

血液学的検査値異常で頻度に投与群間で差がみられたものは、好中球数減少（ダロルタミド群 19.6%、プラセボ群 9.4%）及び白血球数減少（19.7%、11.8%）であり、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて頻度が高かった。ほとんどの異常値は、グレード 1 又は 2 であった。好中球数減少の頻度は、ダロルタミド群でグレード 3 が 2.5%、グレード 4 が 0.9%であった。ダロルタミド群の 1 例（0.1%）が、好中球数減少のため治験薬の投与を中止した（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/17）。

好中球数減少の異常値の頻度がダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かったことから、ダロルタミドが一過性の好中球数減少の要因となることが示唆された。

血液生化学検査値異常では、AST 増加の頻度がダロルタミド群（22.5%）でプラセボ群（13.6%）に比べて高かったことを除き、概して、頻度に投与群間で顕著な差はなかった。AST 増加の異常値の頻度がダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かったことから、ダロルタミドが一過性の AST 増加の要因となることが示唆された。

肝機能検査では、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアルカリホスファターゼ（ALP）の異常値又はベースラインからの悪化の頻度が、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高いというエビデンスは示されなかった。

Hy's Law 基準〔ALT が基準値上限（ULN）の 3 倍超、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上〕を満たし、同時に ALP が ULN の 2 倍未満であった被験者はいなかった。

投与中の血中ビリルビン増加の頻度は、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高く、グレード 4 の異常値はみられなかった。

- グレード 1：11.9%、5.6%
- グレード 2：4.4%、1.3%
- グレード 3：0.1%、0%

TEAE の血中ビリルビン増加及び高ビリルビン血症について、ダロルタミド群での発現割合はそれぞれ 1.3%及び 0.6%であり、プラセボ群での発現はなかった。

ベースラインの血中ビリルビンの平均値は、投与群間で同様であった。投与中の血中ビリルビンの平均値及び中央値は、ダロルタミド群では経時的に徐々に高くなり、投与終了時に最も高くなった。ダロルタミドの投与終了後に、ビリルビンの平均値及び中央値は正常値となった。

血清中総ビリルビンの増加がみられた被験者のプロファイルを分析した結果、総ビリルビンは 3mg/dL 未満（亜黄疸レベル）で変動しており、間接ビリルビンの増加により総ビリルビンが増加していた。ALP 及び ALT 値の多くは正常範囲内であった。

結論を以下に示す。

- ダロルタミド群での投与中の血中総ビリルビンの平均値及び中央値が、ベースラインや投与終了時の値と比べて、又はプラセボ群と比べて高かったこと、並びに外れ値の頻度がダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かったことから、ダロルタミドが血中ビリルビン増加の要因となることが示された。

- ALP 及び ALT が正常値であったこと、並びに高ビリルビン血症が主に間接ビリルビンによるものであったことから、胆汁うっ滞性又は肝細胞型の肝障害や更なる肝機能障害は示唆されない）。

- ビリルビン値は黄疸のレベル（3mg/dL）以下で変動し、投与中又は投与終了時の来院で正常値になったことから、高ビリルビン血症はこの項目に限定的なものと示唆される。

以上、ダロルタミドの投与は軽度で可逆性の高ビリルビン血症（主に間接ビリルビンの増加によるものであり、投与を中止すると正常値に戻る）の要因となると考えられる。ダロルタミドが薬物性肝障害を誘発するというエビデンスはない。

併合解析（mCRPC プール）

mCRPC プールで頻度が 50%以上の臨床検査値異常は、貧血（90.0%）、アルカリホスファターゼ増加（52.9%）及びリンパ球数減少（51.2%）であった。臨床検査値異常のほとんどはグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 又は 4 の異常値の頻度は概ね低かった。

投与中のビリルビンの平均値及び中央値は、ベースラインの値と比べて高く、試験終了時の来院でベースラインのレベルに回復した。

肝機能検査に基づき、Hy's Law の基準を満たす被験者はいなかった。

以上、mCRPC プールでの臨床検査値の変化は、試験 17712 の結果と同様であった。mCRPC プールの解析から、ダロルタミドの影響を示唆するような更なる臨床検査値異常は特定されなかった。

2.5.5.5.2 バイタルサイン及び身体的所見

参照項目： 2.7.4.4.1.1
2.7.4.4.1.2
2.7.4.4.2

試験 17712 では、血圧、体重、BMI 及び心拍数の測定値について、平均値及び中央値の経時変化に、投与群間で差はみられなかった。

理学的検査では、心血管系及び筋骨格系の検査でスクリーニング時に異常所見がみられた被験者の割合が、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かったことを除き、概して投与群間で顕著な差はみられなかった。

mCRPC プールでは、バイタルサインに臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

2.5.5.5.3 心電図

参照項目：2.7.4.4.1.3
2.7.4.4.2

試験 17712 では、補正 QT 間隔（Fridericia 法）（QTcF）及び補正 QT 間隔（Bazett 法）（QTcB）のベースライン値は投与群間で同様であった。QTc のベースラインからの変化量又は QTc の延長がみられた被験者の割合に、投与群間で顕著な差はなかった。

心臓の電気伝導系、異所性活動、心調律及び ST セグメントにおける心電図の異常所見を分析した結果、投与群間差及びベースラインからの意味のある変化はみられなかった。

試験 17712 の一部の被験者を対象とした、ダロルタミドが心臓再分極（例、QTc 延長）に及ぼす影響の解析を 2.5.5.6 に示す。

mCRPC プールでは、いずれの心電図パラメータについても、顕著なベースラインからの変化は認められず、PR 間隔又は QTc に用量依存的な延長はみられなかった。

2.5.5.6 QT の解析：試験 17712（nmCRPC）

参照項目：2.7.4.4.1.4

ダロルタミドが心臓再分極に及ぼす影響を検討するための解析を、試験 17712 の一部の被験者で実施した。ダロルタミドの曝露量が心拍数に影響を及ぼすというエビデンスは得られなかったことから、最終的に、いずれの解析でも QTcF に注目して心臓再分極を評価した。詳細は 2.7.2.2.5.4 及び 2.7.2.2.5.5 を参照。

試験 17712 の全体集団及び一部の被験者での心電図解析の結果から、ダロルタミドは心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔に臨床的に意味のある影響を及ぼさないこと、並びに心臓再分極（QTc）に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。濃度－QTc 相関の傾きは負であり、ΔΔQTcF の片側 95%信頼区間の上限は 10ms を超えなかった。

2.5.5.7 各試験の安全性結果の類似性及び相違点

試験 17712 と mCRPC プールでは患者集団が異なるため、TEAE のパターンがいくらか異なることが想定された。

試験 17712 では、いずれかの群で発現割合が 10%以上の TEAE は、疲労（ダロルタミド群 12.1%、プラセボ群 8.7%）のみであった。投与中止に至った TEAE の発現割合は投与群間で同様であり（ダロルタミド群 8.9%、プラセボ群 8.7%）、用量調節に至った TEAE の発現割合はダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かった（14.2%、9.4%）。TEAE の多くはグレード 1 又は 2 であった。重篤な TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 24.8%、プラセボ群で 20.0%であった。ADT 又は新規の抗アンドロゲン薬に関連する有害事象については、グループ化事象の「疲労／無力症」及び「発疹」を除き、ダロルタミドと ADT の併用によるリスク上昇はみられなかった（2.5.5.3.3）。

mCRPC プールでは、より進行した疾患及び合併症から想定されたとおり、試験 17712 に比べて TEAE の発現割合が高かった。発現割合が 10%以上の TEAE は、疲労（25.4%）、背部痛（20.8%）、悪心（17.3%）、関節痛（15.6%）、食欲減退（15.0%）、疼痛（13.9%）、便秘

（13.3%）及び下痢（12.1%）であった。重篤な TEAE（27.7%）、投与中止に至った TEAE（7.5%）及び用量調節に至った TEAE（11.6%）の発現割合は、試験 17712 と同様であった。ADT 又は新規の抗アンドロゲン薬で報告されている有害事象の発現割合は、グループ化事象の「疲労／無力症」（31.2%）を除いて概して低く（6.5%未満）、試験 17712 に比べてやや高かった（2.5.5.4）。

いずれの患者集団でも、グレード 5 の TEAE の発現割合は比較的低かった。試験 17712 でのグレード 5 の発現割合はダロルタミド群で 3.9%、プラセボ群で 3.2%であり、mCRPC プールでも同様であった（4.0%）。

盲検下で進行中の試験 17777 では、治験薬投与下の死亡及びその他の SAE に関する報告書を確認した結果、ダロルタミドの関連を示唆する新たな安全性情報は得られなかった（2.7.4.2.1.2.3、2.7.4.2.1.3.3）。

以上より、患者集団が異なるにもかかわらず、mCRPC プールの TEAE のプロファイルは試験 17712 と同様であり、ダロルタミドの良好な安全性プロファイルが支持された。

2.5.5.8 特別な患者集団における安全性

参照項目： 2.7.4.5.1
2.7.4.5.2

ダロルタミドの薬物動態に影響を及ぼす可能性がある内因性及び外因性要因、並びにダロルタミドが他の基質薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した第 I 相試験の結果を 2.5.3.4（内因性要因）及び 2.5.3.5（外因性要因）に示す。

2.5.5.8.1 内因性要因

TEAE の発現割合に、年齢、ベースラインの腎機能、ベースラインの肝機能別の部分集団間で、臨床的に意味のある差はみられなかった（2.5.5.3.5）。

薬物動態パラメータに、年齢、性別、民族及び体重別の部分集団間で、意味のある差は認められなかった。また、軽度、中等度又は高度の腎障害を有する患者、あるいは軽度から中等度の肝障害を有する患者での、臨床的に意味のあるダロルタミドの曝露量への影響は想定されない。高度の肝障害を有する患者でのダロルタミドの使用を支持するデータはない（2.5.3.4 及び図 2.5.3-1）。

以上より、上記の内因性要因は、ダロルタミドの薬物動態又はダロルタミドが投与された患者における安全性に影響を及ぼさないと予測される。

18 歳未満の小児及び青年でのダロルタミドの安全性は確立されていない。

ダロルタミドは、遺伝子多型の影響が知られていない CYP3A4 を介して主に代謝されることから、遺伝子多型が薬物動態又は安全性に及ぼす影響は検討しなかった。

2.5.5.8.2 外因性要因

試験 17712 では、スタチンの併用によって有害事象のプロファイルが異なるかどうかを検討するため、TEAE の部分集団解析を実施した（2.5.5.3.5）。その結果から、ダロルタミドとスタチンの薬物相互作用によって説明できるような投与群間差は示されなかった。選択した集団で事象を発現した被験者は少なかったことから、確実な結論を出すことはできない。

外因性要因に関する薬物動態の検討は 2.5.3.5 及び図 2.5.3-1 を参照。ダロルタミドを CYP3A4、P-gp 及び BCRP の阻害薬と併用投与したとき、ダロルタミドの血漿中濃度に臨床的に意味のある上昇はみられなかった。ダロルタミドは、CYP3A4、BCRP 及び P-gp の阻害薬と併用投与することができる。ダロルタミドは、CYP3A4 又はその他の CYP 酵素を介して代謝される基質薬と併用投与することができる。

ダロルタミドは、強力な CYP3A4 誘導薬及び P-gp 誘導薬による影響を受け、これらの薬剤はダロルタミドの有効性を減弱させる可能性がある。強力な CYP3A4 誘導薬かつ P-gp 誘導薬であるリファンピシン（600mg、反復投与）を、ダロルタミド（600mg、単回食後投与）と併用投与したとき、ダロルタミドの曝露量〔AUC(0-72)〕の平均値は 72%、C_{max} は 52%減少した。ダロルタミドには BCRP に対する中等度の阻害作用があり、その結果 BCRP 基質薬の曝露量が増加するが、その他のトランスポーター（P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OAT3 など）に対する阻害作用はない。ダロルタミドは、P-gp、OATP1B1、OATP1B3 又は OAT3 の基質薬と併用投与することができる。

2.5.5.9 用法・用量及び投与期間と有害事象発現との関係

異なる用量での投与が行われた試験は、試験 17829（mCRPC 患者、134 例）の用量漸増及び用量拡大コホート、並びに試験 18035（76 例）のみであった。有害事象について用量に関連した傾向は示されなかった。ダロルタミドの投与期間の中央値は、試験 17829 で 85.0 日（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.6）、試験 18035 で 335.0 日（5.3.5.2.1 R-11102/Table 14.1.6）であった。700mg の 1 日 2 回投与は 100 又は 200mg の 1 日 2 回投与と同様に安全で、忍容性も良好であったことから、推奨用量である 600mg の 1 日 2 回投与について、安全性の問題はないと考えられた。いずれの有害事象の発現にも、用量に関連した傾向はみられなかった。各部分集団（chemo-/CYP17i-naïve、post-chemo/CYP17i-naïve 及び post-CYP17i）でも、有害事象のパターンは同様であった（2.7.2.3.5.2）。

試験 17712 では TEAE のパターンに投与群間で大きな差がみられなかった（2.5.5.3.1）ため、曝露量－安全性の解析は実施しなかった。

2.5.5.10 長期投与時の安全性

参照項目：2.7.4.2.1.1.2

試験 17712 のダロルタミド群では、投与期間の中央値は 14.80 ヵ月、最大値は 44.3 ヵ月であった（2.5.5.2.3）。mCRPC プールでは、投与期間の中央値は 6.5 ヵ月と短く、最大値は 46.0 ヵ月であった（2.5.5.4）。

試験 17712 及び mCRPC プールでのダロルタミド（又はプラセボ）の長期投与状況（6 ヵ月以上）を表 2.5.5-3 に示す。試験 17712 では、投与期間が 12 ヵ月超 30 ヵ月以下の被験者の割合はダロルタミド群で 51.7%、プラセボ群で 36.8%であった。投与期間が 30 ヵ月超の被験者の割合は、ダロルタミド群（9.1%）でプラセボ群（3.2%）に比べて高かった。

表 2.5.5-3 ダロルタミドの長期投与状況（試験 17712 及び mCRPC プール、SAF）

	nmCRPC study 17712		mCRPC pool
	Darolutamide	Placebo	Darolutamide
Treatment duration - categories (months)[a, b]	N = 954 n (%)	N = 554 n (%)	N = 173 n (%)
>6 to ≤12	280 (29.4%)	187 (33.8%)	40 (23.1%)
>12 to ≤18	172 (18.0%)	93 (16.8%)	23 (13.3%)
>18 to ≤24	188 (19.7%)	67 (12.1%)	13 (7.5%)
>24 to ≤30	133 (13.9%)	44 (7.9%)	4 (2.3%)
>30 to ≤36	46 (4.8%)	9 (1.6%)	2 (1.2%)
>36	41 (4.3%)	9 (1.6%)	7 (4.0%)

mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; nmCRPC = Non-metastatic castration-resistant prostate cancer; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set

a: For ongoing patients, the cut-off date is used as end of treatment date.

b: Months: (day of last dose minus day of first dose + 1) / 30.44.

Source: nmCRPC study 17712: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.9/1
nmCRPC pool: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 2/1

発現割合が 5%以上の TEAE／グループ化事象、並びに注目すべき有害事象の「心臓障害」について、時期別の発現割合を解析した（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/26、14.3.1/12s1、14.3.1/13s1、14.3.2/2s3）。また、注目すべき有害事象の「骨折」について、累積発現割合を図示した（Figure 14.3.1/1）。以下の 2 つの経時的な発現パターンがみられた。

- 発現割合が投与期間を通して同様であった事象(例、高位グループ語の「筋骨格系および結合組織障害 NEC」、高位グループ語の「関節障害」、高位語の「関節関連徴候および症状」、高位グループ語の「高血圧性血管障害」／高位語の「血管性高血圧障害 NEC」、基本語の高血圧)

- 発現割合が投与 1 年目に最も高く、投与 2 年目から投与終了時にかけて低下した事象（高位グループ語の「全身障害 NEC」、高位語の「無力症」、基本語の疲労、MedDRA ラベリング分類（MLG）の「血管拡張・潮紅」）

発現割合が投与終了時にかけて上昇するパターン、時期別の発現割合に投与群間差がある（ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高い）パターンはみられなかった。

以上より、ダロルタミドと ADT の併用投与による、遅発性又は累積性の事象のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

2.5.5.11 有害事象の回避又は管理

試験 17712 においてダロルタミド群での個々の TEAE の発現割合は、概して低く、疲労（ダロルタミド群 12.1％、プラセボ群 8.7％）を除き、いずれの事象も 10％未満であった（2.5.5.3.2）。投与中止に至った TEAE の発現割合は投与群間で同様（8.9%、8.7%）であり、忍容性は良好であった。TEAE は投与中断により管理可能であった（投与中断に至った TEAE の発現割合：12.5%、8.8%）。減量に至った TEAE の発現割合も低かった（4.8%、1.6%）。両投与群共に、用量調節を行った被験者の大部分（91.7%、88.9%）が、減量又は投与中断後に 600mg の 1 日 2 回投与に戻した（2.5.5.3.4.3）。用量調節又は投与中止は様々な有害事象によるものであり、特定の事象に集中したり、投与群間で顕著な差がみられることはなかった（2.7.4.2.1.4.1）。

特定されたダロルタミドの副作用のうち、グループ化事象の「疲労／無力症」及び「発疹」に含まれる事象は、標準的な治療に加えダロルタミドの用量を調節する（必要に応じて）ことで管理可能であり、投与を中止した被験者は非常に少なかった（「疲労／無力症」によりダロルタミド群 3 例、プラセボ群 1 例が投与を中止し、「発疹」により投与を中止した被験者はいなかった）。四肢痛では、重篤な TEAE、投与中止、用量調節又は減量に至った TEAE の発現はなかった（2.7.4.2.1.1.1.1、2.7.4.2.1.6.1.3、2.7.4.2.1.6.1.6）。

臨床検査値異常の AST 増加（全グレード：ダロルタミド群 22.5%、プラセボ群 13.6%、グレード 3：0.5%、0.2%）、好中球数減少（全グレード：19.6%、9.4%、グレード 3 又は 4：3.5%、0.5%）及びビリルビン増加（全グレード：16.4%、6.9%、グレード 3：0.1%、0%）は、一過性又は投与中止後に回復するものであった（2.7.4.3.1.2、2.7.4.3.1.3、2.7.4.3.1.4）。これらの異常値に関連して、その他の臨床的に意味のある異常値又は症状はみられず、特別な観察は不要である。

2.5.5.12　特別な状況下における安全性

2.5.5.12.1　妊娠及び授乳時の使用

本申請における効能・効果として、女性を対象としていない。ダロルタミドは、妊娠中又は授乳中の女性あるいは妊娠又は授乳の可能性がある女性に使用されない。

2.5.5.12.2　生殖能力

ダロルタミドが生殖能力に及ぼす影響について、ヒトでのデータはない。

ダロルタミドは雄ラット及びイヌの生殖器系に影響を及ぼすことが示されている（2.5.5.1）。

2.5.5.12.3　妊娠の可能性がある女性／避妊

精液への移行及び女性パートナーの膣からの取り込みにより胎児発生が障害される可能性があることから、患者が妊婦又は妊娠している可能性のある女性と性的活動を行う場合は、胎児への曝露を避けるため、コンドームによる避妊が推奨される。

また、患者が妊娠可能な女性と性的活動を行う場合は、妊娠を避けるため、効果の高い避妊法が推奨される。

2.5.5.12.4　過量投与

臨床試験で検討したダロルタミドの最高用量は 900mg の 1 日 2 回投与（1 日投与量 1,800mg）であった。この用量まで DLT は認められなかった（2.7.2.2.2.1）。700mg の 1 日 2 回投与を超える用量で吸収量が飽和すること（2.7.2.3.2.5）及び急性毒性のエビデンスがないことから、ダロルタミドを推奨用量を超える用量で投与したときに毒性が生じることは予測されない。

2.5.5.12.5　離脱症状及び反跳現象

投与中止時に、離脱症状は評価しなかった。

2.5.5.12.6　薬物乱用又は依存の可能性

薬物乱用及び依存に関するデータは得られていない。

2.5.5.12.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ダロルタミドが自動車運転又は機械操作の能力に影響を及ぼすというエビデンスはない。

2.5.5.13 市販後データ

ダロルタミドはいずれの国でも承認されていない。

2.5.5.14 日本人患者における安全性

試験 17712 の日本人 nmCRPC 患者 95 例（ダロルタミド群 62 例、プラセボ群 33 例）における、安全性に関する成績を以下に示す。日本人の被験者数及び TEAE の発現数が少ないことから、日本人における安全性結果の解釈には限界がある。

- 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間で同様であり、全体集団とも概して同様であった（2.7.4.1.3.2.1）。ただし、体重及び BMI の平均値は日本人で全体集団に比べて低く、軽度腎障害を有する被験者の割合は日本人で高かった。

- 投与期間の中央値は、ダロルタミド群（14.8 ヵ月）でプラセボ群（10.9 ヵ月）に比べて長く、それぞれ全体集団と同様の値であった（2.7.4.1.2.1）。

- TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 85.5%、プラセボ群で 63.6%であった。ダロルタミド群における TEAE の発現割合は、全体集団と同程度であった（日本人 85.5%、全体集団 83.2%）。ダロルタミド群で発現割合が 10%以上の TEAE は、上咽頭炎（ダロルタミド群 19.4%、プラセボ群 12.1%）、便秘（12.9%、3.0%）、転倒（12.9%、3.0%）、食欲減退（11.3%、3.0%）であった（2.7.4.2.1.1.1.1）。全体集団において発現割合が 10%以上の TEAE は疲労（12.1%、8.7%）のみであった。

- ダロルタミド群でプラセボ群に比べて発現割合が 5%以上高かった TEAE は、上咽頭炎（ダロルタミド群 19.4%、プラセボ群 12.1%）、便秘（12.9%、3.0%）、転倒（12.9%、3.0%）、食欲減退（11.3%、3.0%）、背部痛（8.1%、3.0%）、インフルエンザ（6.5%、0%）、悪心（6.5%、0%）、発熱（6.5%、0%）及び発疹（6.5%、0%）であった。これらの事象のうち、曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）がダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かった事象（すなわち、発現リスク比が 1.5 以上）は、便秘（ダロルタミド群 10.3、プラセボ群 3.6）、転倒（10.3、3.6）、食欲減退（9.0、3.6）及び背部痛（6.5、3.6）であった（2.7.4.2.1.1.1.1）。

- 治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 22.6%、プラセボ群で 12.1%であった。ダロルタミド群で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は、食欲減退及び悪心〔ダロルタミド群 4.8%（3 例）、プラセボ群 0%〕、肝機能異常〔3.2%（2 例）、3.0%（1 例）〕、貧血、下痢、疲労及び発疹〔3.2%（2 例）、0%〕であった（2.7.4.2.1.1.1.1）。

- TEAE の重症度は、多くの被験者でグレード 1 又は 2 であった（ダロルタミド群 56.5%、プラセボ群 51.5%）。グレード 3 以上の TEAE の発現割合は、ダロルタミド群（29.0%）でプラセボ群（12.1%）に比べて高かったが、この差は、グレード 3 の TEAE（25.8%、9.1%）によるものであった。ダロルタミド群で 2 例以上に発現したグレード 3 以上の TEAE は、膀胱新生物及び水腎症（各 3.2%、2 例）で、その他のグレード 3 以上の TEAE の発現例数は各 1 例であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/7）。治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE の発現割合は、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かった〔4.8%（3 例）、0%：好中球減少症、肝機能異常及び好中球数減少が各 1 例〕

（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/23）。ダロルタミド群におけるグレード 3 以上の TEAE の発現割合は、全体集団と同程度であった（2.7.4.2.1、2.7.4.2.1.1.3.1）。

- 注目すべき有害事象を発現した被験者は、両投与群共に少なく、「痙攣発作」、「精神的機能障害」、「抑うつ気分障害」及び「乳房障害／女性化乳房」の発現はなかった。「骨折」の発現割合は、ダロルタミド群で 11.3%（7 例）、プラセボ群で 3.0%（1 例）であった（全体集団では 4.2%及び 3.6%）。なお、破骨細胞標的薬を使用していた被験者の割合〔8.1%（5 例）、9.1%（3 例）〕は、全体集団〔3.8%（36 例）、5.1%（28 例）〕に比べて高かった。「転倒」の発現割合は、ダロルタミド群で 12.9%（8 例）、プラセボ群で 3.0%（1 例）であった（全体集団では 4.2%、4.7%）。「疲労／無力症」、「体重減少」、「発疹」、「心血管障害」、「高血圧」、「血管拡張・潮紅」、「糖尿病・高血糖」については、発現割合に投与群間で明らかな差はみられなかった。グレード 3 以上の注目すべき有害事象の発現割合は低く、投与群間で同程度であった（2.7.4.2.1.6.1）。以上、注目すべき有害事象の発現割合は、「骨折」及び「転倒」を除き、日本人と全体集団で大きな差はなかった。

- グレード 5 の（死亡に至った）TEAE は、ダロルタミド群の 1 例（1.6%）のみに発現し、治験薬との関連はなかった。最終投与後 30 日より後にダロルタミド群で 2 例（3.2%）、プラセボ群で 2 例（6.1%）が死亡し、ダロルタミド群の被験者の死亡理由は、いずれも前立腺癌であった（2.7.4.2.1.2.1）。

- 重篤な TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 32.3%、プラセボ群で 9.1%であった。治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は低かった（ダロルタミド群 3.2%、プラセボ群 0%）（2.7.4.2.1）。

- 投与中止に至った TEAE の発現割合（ダロルタミド群 8.1%、プラセボ群 6.1%）は全体集団と同様に比較的低く、ほとんどの TEAE は用量調節によって管理可能であり、投与中止には至らなかったことが示された（2.7.4.2.1.4.1）。

- 臨床検査、バイタルサイン、心電図に関して、全体集団と同様の結果が得られ、新たな安全性上の問題はみられなかった（2.7.4.3.1、2.7.4.4.1）。

全体として、試験 17712 の日本人におけるダロルタミドの忍容性は良好であった。日本人における TEAE の発現割合は、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かったが、全体集団では投与群間で同程度であった。注目すべき有害事象としての骨折及び転倒の発現割合は、日本人のダロルタミド群でプラセボ群及び全体集団のダロルタミド群に比べて高かった。これは、これらの事象の日本人での発現例数が少なかったことに起因すると考えられる。日本人の被験者数及び TEAE の発現数が少ないことから、認められたこれらの差については、安全性プロファイルに差があると解釈すべき程度ではないと考えられる。

また、試験 17719 の日本人 mCRPC 患者 9 例において、ダロルタミド投与後の忍容性は良好であり、ダロルタミドの既知の安全性プロファイルと大きく異ならない結果であった（2.7.6.4.2.4）。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

前立腺癌は、罹患率が男性のがんでは第 2 位で男性人口の 15%を占め [2]、男性におけるがんによる死亡原因としてはヨーロッパで第 3 位 [3]、米国で第 2 位 [4] 及び日本では第 6 位 [5] となっている。CRPC 患者において、転移は合併症及び死亡の主な原因であり、nmCRPC 患者の約 30%が 2 年以内に骨転移を来す。mCRPC の OS の中央値は約 4 年であり、骨痛、骨関連事象（脊髄圧迫、症候性骨折、骨に対する手術又は放射線治療など）は進行前立腺癌の重篤な合併症であり、症状の顕在化及び死亡率増加の主な原因である [15, 16]。骨に対する手術又は放射線治療を含め、これらの合併症は、支持療法（骨修飾薬、椎体形成術、ラジオ波焼灼術）を要する。

2.5.6.1.2 現行の治療

CRPC に対する治療選択肢について、国内の前立腺癌診療ガイドライン [20] に化学療法薬、新規 AR シグナル伝達阻害薬、CYP17A 阻害薬及び塩化ラジウム-223 が示されているが、これらの投与開始のタイミングや順番については明確なエビデンスがないとされおり、CRPC に対する転移の有無による治療方針の差異は示されていない。

一方、ヨーロッパのガイドライン（EAU）[19] では、CRPC の早期、すなわち nmCRPC の治療として、ADT 実施下での経過観察が推奨されている。nmCRPC においては、骨シンチグラフィ、CT スキャン、ベースライン時の PSA 値、PSA 変化及び PSADT が、転移発現を評価する判断材料として推奨されている。米国のガイドライン（NCCN）[17] では、非転移性（M0）の CRPC に対する治療指針として、PSADT が 10 ヵ月未満の場合は二次ホルモン療法が推奨されている。

2.5.6.1.2.1 二次ホルモン療法

二次ホルモン療法薬には非ステロイド性アンドロゲン薬である nilutamide、フルタミド及びビカルタミドがあり、これらは欧米では転移性前立腺癌（mPC）を効能・効果として承認されている。また、最近欧米では AR シグナル伝達阻害薬であるアパルタミド及びエンザルタミドの 2 剤が nmCRPC を効能・効果として承認された（nmCRPC 患者集団における MFS 中央値は、それぞれ 40.5 ヵ月及び 36.6 ヵ月であった [23, 24]）。一方、国内においては、nilutamide は未承認、フルタミド及びビカルタミドは「前立腺癌」で承認されており、アパルタミドは未承認（承認申請中）、エンザルタミドは「去勢抵抗性前立腺癌」の適応症で承認されている。

アパルタミド

アパルタミドの nmCRPC に対する有効性が示されている〔MFS 中央値はアパルタミド群 40.5 ヵ月、プラセボ群 16.2 ヵ月、ハザード比：0.28（$p<0.001$）〕[23]。

アパルタミドは、強力な酵素及び輸送体の誘導剤であり、一般に広く用いられている酵素又は輸送体の反応性基質となる薬剤の併用は、その効果を減弱させる可能性がある〔米国の添付文書（2018 年 2 月[f]）、EU の添付文書（2019 年 1 月[g]）〕。

強力な CYP2C8 又は CYP3A4 阻害薬の併用は、アパルタミドの活性部分の定常状態での曝露量を増加させ、容認できない毒性が発現した場合には、アパルタミドの減量を要する可能性がある。さらに、曝露量-QT 分析において、アパルタミド及びその活性代謝物に関して濃度異存的な QTcF 上昇が示されている。

10.6%の患者が有害事象のためアパルタミドの投与を中止しており（プラセボ群では 7.0%）、その最も多い理由は皮疹であった（アパルタミド群 3.0%、プラセボ群 0%）[23)，f)]。

エンザルタミド

エンザルタミドの nmCRPC に対する有効性が示されている（MFS 中央値はエンザルタミド群 36.6 ヵ月、プラセボ群 14.7 ヵ月、ハザード比：0.29（95%CI：0.24～0.35、p＜0.001）[24)]。

エンザルタミドは、強力な酵素及び輸送体の誘導剤であり、一般に広く用いられている酵素又は輸送体の反応性基質となる薬剤の併用は、その効果を減弱させる可能性がある（1.7）。

エンザルタミドは、市販後に副作用として、皮疹、嘔吐、過敏症及び後部可逆性脳症症候群が報告されているが、これらは自発報告（母集団が不明）であるため、発現頻度又は薬剤曝露との関連性は正確に評価できない（米国の添付文書、2018 年 7 月[h)]）。

さらに、EU の添付文書（2018 年 2 月[i)]）では、エンザルタミドに関連した副作用として、虚血性心疾患（≧1/100～＜1/10）及び幻視（≧1/1000～＜1/100）が報告されている。

9.4%の患者が有害事象のためエンザルタミドの投与を中止している（プラセボ群では 6.0%）。投与中止となった有害事象で最もよくみられた事象は疲労であり、発現割合はエンザルタミド群で 1.6%、プラセボ群での発現はなかった（米国の添付文書、2018 年 7 月[h)]）。

2.5.6.2 ベネフィット

ダロルタミドは、新規かつ構造的に異なる非ステロイド性 AR シグナル伝達阻害薬であり、AR に対して高い親和性で選択的に結合し、アンドロゲンの AR への結合、AR の核内移行及び AR 介在の転写を阻害する。ダロルタミドは、主に AR シグナル伝達経路が関与する CRPC 患者での有効な治療選択肢となり得る。

ダロルタミドを用いた治療のベネフィットを以下に示す。

---

f) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210951s000lbl.pdf

g) https://www.medicines.org.uk/emc/product/9832

h) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203415Orig1s014lbl.pdf

i) https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_en.pdf

臨床的に意味のある MFS 延長

試験 17712 の主要評価項目は MFS とし、ダロルタミドのプラセボに対する優越性を検証した。

nmCRPC 患者において、ダロルタミド群でプラセボ群と比較して統計学的に有意で、臨床的に意味のある MFS の延長が認められた。

- ハザード比（0.413、95%CI：0.341～0.500、p＜0.000001）：転移発現又は死亡のリスクが 58.7%減少した。
- MFS 中央値：ダロルタミド群で 40.37 ヵ月（95%CI：34.33 ヵ月～推定不能）、プラセボ群で 18.43 ヵ月（95%CI：15.51～22.34 ヵ月）であり、ダロルタミド群で臨床的に意味のある 21.94 ヵ月の延長が認められた。

MFS の解析結果に関する頑健性評価のための感度分析において、主解析と一貫した結果が得られ、ダロルタミドのプラセボに対する優越性が支持された。

年齢、地理的条件、リンパ節病変の有無、ベースライン時の ECOG-PS、人種又は民族、既治療のホルモン治療ライン数、ベースライン時の Gleason スコア、ベースライン時の PSA 値、無作為割付け時の PSADT、及び無作為割付け時の破骨細胞標的薬の使用など、部分集団のすべての解析において、MFS 延長効果が一貫して認められた。

特に、PSADT が 6 ヵ月以下（ハザード比：0.413）及び 6 ヵ月超（ハザード比：0.376）の両部分集団において、ダロルタミドの一貫した効果が認められており、ダロルタミドの治療効果は無作為化割付け時の PSADT に影響されないことが示された。これより、PSADT が 10 ヵ月を超える患者においてもダロルタミドのベネフィットが得られると考えられる。

試験 17712 では、副次的評価項目（OS、疼痛増悪までの期間、細胞傷害性薬剤による化学療法の開始までの期間及び SSE の初回発現までの期間）においても、臨床的に意味のあるダロルタミドのベネフィットが示されている。

OS の延長

試験 17712 における OS について、主解析時のイベント数は 136 イベントであった〔ダロルタミド群 78 例（8.2%）、プラセボ群 58 例（10.5%）〕。両群の OS の差は事前に設定していた有意水準 0.0005 に達しなかったが、ハザード比 0.706（95%CI：0.501～0.994）及び p＝0.045210 と、ダロルタミド群における生存期間について臨床的に意味のある優れた傾向が認められた。部分集団解析の結果は主解析で認められたベネフィットと一貫していた。

化学療法の開始、SSE の初回発現までの期間の延長

- 疼痛増悪までの期間

  ダロルタミド群はプラセボ群より長期であり、ダロルタミド群で臨床的に意味のある治療効果が認められた（ハザード比：0.647、95%CI：0.533～0.785、p＝0.000008）。

- 前立腺癌に対する細胞傷害性薬剤による化学療法の開始までの期間

  ダロルタミド群はプラセボ群より長期であり、臨床的に意味のある治療効果が認められた（ハザード比：0.433、95%CI：0.314～0.595、p＜0.000001）。

- SSE の初回発現までの期間

  イベント数が少なかったものの、ダロルタミド群でプラセボ群と比較して優れた傾向が認められた（ハザード比：0.428、95%CI：0.218～0.842、p＝0.011262）。

PFS 及び PSA 値の改善

- PFS の延長

  PFS はダロルタミド群でプラセボ群と比較して 22 ヵ月延長し、中央値はダロルタミド群で 36.83 ヵ月（95%CI：32.92 ヵ月～推定不能）、プラセボ群で 14.82 ヵ月（95%CI：11.83～18.43 ヵ月）、ハザード比は 0.380（95%CI：0.139～0.454）であった。

- 血清中 PSA 値の低下及び PSA 値増悪までの期間の延長

  血清中 PSA 値が 50%以上低下した患者は、ダロルタミド群の 83.6%に対してプラセボ群で 7.6%と、顕著な PSA 奏効がみられた。

  PSA 値増悪までの期間の中央値は、ダロルタミド群の 33.15 ヵ月（95%CI：25.89 ヵ月～推定不能）に対してプラセボ群では 7.33 ヵ月（95%CI：3.94～7.39 ヵ月）であり、ダロルタミド群で治療効果が認められた（ハザード比：0.130、両側 p＜0.000001）。

QOL の維持

- プラセボ群と同程度に QOL を維持

  BPI-SF、FACT-P、EORTC-QLQ-PR25 及び EQ-5D-3L 質問票を用いた PRO に関する評価項目について、ダロルタミド群は健康関連 QOL を維持し、良好な傾向が認められた。

  ダロルタミド群では、プラセボ群と比較して EORTC QLQ-PR25 で評価した泌尿器症状に悪影響は及ぼさなかった。

- 最悪時疼痛、泌尿器症状及び前立腺癌関連症状の悪化までの期間を遅延

  ダロルタミド群はプラセボ群と比較して最悪時疼痛の悪化までの期間（14.95 ヵ月延長）、泌尿器症状の悪化までの期間（7.16 ヵ月延長）及び前立腺癌関連症状の悪化までの期間（3.19 ヵ月延長）までの期間を有意に延長させた。

地理的条件に関係なく、すべての nmCRPC 患者において一貫した有効性

試験 17712 には、北米（FAS の 12.2%）、アジア太平洋地域（同 12.3%）及びその他の地域（同 75.5%）の 3 地域からなる 36 ヵ国が参加した。いずれの地域でも、ダロルタミド群において、一貫して高い MFS 延長効果が認められた（ハザード比は北米で 0.185、アジア太平洋地域で 0.350、その他の地域で 0.471）。

日本人集団における有効性

試験 17712 に組入れられた日本人は、121 例であった。このうち、無作為割付けされたのは 95 例（ダロルタミド群 62 例、プラセボ群 33 例）で、全例が治験薬の投与を受けた。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に、日本人集団と全体集団で顕著な差はみられなかった。主な有効性の結果を以下に示す。全体として、日本人集団では副次評価項目における事象発現数は少なかったことから、確実な結論を出すことはできない。

- データカットオフ時点において、MFS のイベント数は全体で 20（ダロルタミド群で 9、プラセボ群で 11）であった。MFS の中央値はダロルタミド群で推定不能、プラセボ群で 18.20 ヵ月（95%CI：14.52 ヵ月～推定不能）であった。MFS のハザード比の推定値（ダロルタミド群／プラセボ群）は 0.278（95％CI：0.110～0.698）であった（p＝0.003469）。

- データカットオフ時点において、OS のイベント数は全体で 5（ダロルタミド群で 3、プラセボ群で 2）であった。OS の中央値は、いずれの投与群においても推定不能であった。

- データカットオフ時点において、疼痛増悪までの期間のイベント数は全体で 23（ダロルタミド群で 13、プラセボ群で 10）であった。疼痛増悪までの期間の中央値は、ダロルタミド群で推定不能、プラセボ群で 19.09 ヵ月（95%CI：14.72 ヵ月～推定不能）であった。疼痛増悪までの期間のハザード比の推定値は 0.516（0.221～1.205）であった（p＝0.116605）。

- データカットオフ時点において、細胞傷害性薬剤による化学療法の初回開始までの期間のイベント数は全体で 6（ダロルタミド群で 3、プラセボ群で 3）であった。細胞傷害性薬剤による化学療法の初回開始までの期間の中央値は、いずれの投与群においても推定不能であった。

- データカットオフ時点において、SSE の初回発現までの期間のイベント数は全体で 3（ダロルタミド群で 1、プラセボ群で 2）であった。SSE の初回発現までの期間の中央値は、いずれの投与群においても推定不能であった。

良好な薬理特性

ダロルタミドの推奨用法・用量は、600mg の 1 日 2 回投与であり（2.5.5.9）、年齢、人種、体重によるダロルタミドの用量調節は必要ない。また、軽度から重度の腎機能障害又は軽度から中等度の肝機能障害を有する患者において、ダロルタミドの曝露量に関して臨床的に重要な影響はないと考えられる。重度の肝機能障害を有する患者におけるダロルタミドの使用を支持する臨床試験成績は得られていない。

ダロルタミドと CYP3A4、P-gp 又は BCRP の阻害薬との併用投与により、ダロルタミドの血漿中濃度が臨床的に重要な上昇を来すことはない。ダロルタミドは、用量調節の必要なく、CYP3A4、P-gp 及び BCRP の阻害薬との併用が可能である。

併用薬の効果を減弱させるアパルタミド及びエンザルタミドと異なり、ダロルタミドは CYP3A4 又は他の CYP 酵素で代謝される薬剤に対し、臨床的に意味のある影響は及ぼさない。ダロルタミドは、P-gp、OATP1B1、OATP1B3 又は OAT3 の基質薬との併用が可能である。薬剤の大半は CYP 酵素の基質であり、これらの酵素又は P-gp などの輸送体に対する阻害作用を有するが、ダロルタミドはその治療対象となる患者集団において通常用いられる薬剤との併用が可能である。

低い血液脳関門透過性

非臨床試験においてダロルタミドの血液脳関門透過性が既存薬と比較して低いことが示されており、ダロルタミドは CNS 関連の副作用が少なくなる可能性が示唆される。ダロルタミドの化学構造が従来の抗アンドロゲン薬と比較して高い極性をもつことが、ダロルタミドで観察された非常に低い血液脳関門透過性の一要因となっていると考えられる。

現時点で利用可能な有効性データ

以下の事項に基づき、ダロルタミドによる治療のベネフィットは臨床的に意義があり、それを支持するデータは頑健であると考えられる。

- 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同第Ⅲ相試験（ピボタル試験）
- 頑健な統計解析が可能な試験規模
- 明確に定義された nmCRPC 患者集団
- 両投与群間に偏りがないこと
- 主要評価項目である MFS の明らかな改善
- MFS の主解析結果は感度分析でも支持されたこと
- MFS に関する部分集団解析結果の一貫性
- 地理的条件に関係なく、すべての nmCRPC 患者において一貫した有効性が示されたこと
- 副次的評価項目及び追加的評価項目で示されたベネフィット
- 生存期間の明らかな延長傾向
- 被験者の QOL 維持

2.5.6.3 リスク

[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、ダロルタミドは臨床試験において、ADT との併用で、前立腺癌患者約[redacted]例に投与された。ダロルタミドの安全性プロファイルについては、nmCRPC 患者を対象とした第Ⅲ相無作為化二重盲検試験（試験 17712）のデータ及び 173 例の mCRPC を対象とした第Ⅰ相試験データ及び第Ⅱ相試験の統合データに基づき適切に特定した。更に、現在実施中の mHSPC 患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験（試験 17777）の安全性データも含めた（推定[redacted]例が ADT 及びドセタキセルとの併用でダロルタミドの投与を受けた）。

ダロルタミドの好ましくない事象

TEAE の発現割合はダロルタミド群（83.2%）及びプラセボ群（76.9%）で同程度であり、約 50%の TEAE は最悪時のグレートが 1 又は 2 であった。nmCRPC 患者において、投与中止に至った TEAE の発現割合はダロルタミド群（8.9%）及びプラセボ群（8.7%）で同程度であった。

更に、AST 上昇、好中球数減少、ビリルビン増加（主に間接ビリルビンの増加による）などのダロルタミドに関連する臨床検査値異常が認められている（2.5.5.5.1）。これらの検査値異常は主にグレート 1 又は 2 であり、一過性又は投与中止により回復しており、他の臨床的に意義のある徴候又は症状を伴うものではなかった。

ダロルタミドの BCRP 基質薬との薬物相互作用は、BCRP 基質薬の曝露量の臨床的に重要な増加に関連すると考えられる（例：ロスバスタチンの総曝露量及び最高血漿中濃度が約 5 倍増加）。したがって、BCRP 基質薬をダロルタミドと併用する場合には、BCRP 基質薬の添付文書上の推奨に従い、BCRP 基質薬の用量調節又は減量を要する可能性がある。

mCRPC 患者におけるダロルタミドの臨床使用経験からも、そのリスクプロファイルについてnmCRPC 患者と比べて意義のある差は認められていない。

臨床データが示すとおり、総じてダロルタミドの忍容性は良好であり、そのリスクプロファイルは管理可能である。

潜在的リスク

ダロルタミドは ADT 及び新規抗アンドロゲン薬と共通した作用機序を有していることから、ADT 及び新規抗アンドロゲン薬に関連する重要なリスクは、ダロルタミドの潜在的リスクと考えられる。

ダロルタミドの開発計画において、ADT 単独投与と比較して、ダロルタミドと ADT の併用投与による骨折、転倒、痙攣発作、高血圧、体重減少、精神的機能障害、糖尿病／高血糖、心血管／脳血管障害及び抑うつ気分障害のリスク増加は認められなかった。

更に、これらの潜在的リスクはよく知られた事象であり、前立腺癌に対する確立された標準治療においてすでに対処されているものである。したがって、これらのリスクに関して、更なる特性評価又はリスク最小化のための追加的な方策は不要と考えられる。

現時点で利用可能なダロルタミドの安全性データ

以下に基づき、ダロルタミドのリスクに関するデータの頑健であると考えられる。

- nmCRPC 患者を対象とし、両投与群間に偏りがない、プラセボ対照、二重盲検、無作為化試験
- 結果の確実性を支持する試験規模（ダロルタミド群：954 例、プラセボ群：544 例）
- mCRPC 患者を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験の安全性データは、ピボタル試験と一致するものであり、その結論を支持するものである。

日本人集団における安全性

全体として、試験 17712 の日本人におけるダロルタミドの忍容性は良好であった。日本人における TEAE の発現割合は、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かったが、全体集団では投与群間で同程度であった。注目すべき有害事象としての骨折及び転倒の発現割合は、日本人のダロルタミド群でプラセボ群及び全体集団のダロルタミド群に比べて高かった。これは、これらの事象の日本人での発現例数が少なかったことに起因すると考えられる。日本人の被験者数及び TEAE の発現数が少ないことから、認められたこれらの差については、安全性プロファイルに差があると解釈すべき程度ではないと考えられる。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

ダロルタミドは MFS の有意な延長効果を示し、OS、疼痛増悪までの期間、細胞傷害性薬剤による化学療法の開始までの期間及び SSE の初回発現までの期間について、臨床的に意味のある改善傾向が示唆された。さらに、ダロルタミドは最悪時疼痛の悪化、泌尿器症状の悪化及び前立腺癌関連症状の悪化までの期間を有意に延長させ、患者の QOL を維持した。

nmCRPC 患者を対象とした第Ⅲ相無作為化二重盲検試験（試験 17712）データ、第Ⅰ相試験データ及び第Ⅱ試験試験の統合データに基づくダロルタミドの安全性プロファイルは良好であった。

ダロルタミド投与で特定される副作用は、疲労、四肢痛及び皮疹であり、これらは総じて軽度かつ管理可能であった。

現在の nmCRPC に対する既存治療に関連する注目すべきリスクである骨折、転倒、痙攣発作、精神的機能障害、高血圧などについて、ダロルタミドによるリスク増加は認められなかった。疲労を除く全 TEAE（MedDRA PT）の発現割合は 10%未満であり、臨床的に重要な心再分極（QTc）も認められなかった。したがって、高齢者に通常用いられる薬剤とダロルタミドとの併用に関する制限は限定的である。さらに、投与中止に至った TEAE の発現割合がプラセボと同程度であったことも、その優れた忍容性を示している。総じて、ダロルタミドは良好な安全性プロファイルを有し、そのリスクは十分解明されており、適切に管理可能である。本疾患の重篤性及び本患者集団における新薬に対する医療ニーズを考慮すると、ダロルタミドの総合的なベネフィット・リスクバランスは明らかに優れていると考えられる。

試験 17712 で認められた nmCRPC 患者におけるリスク及びベネフィットを表 2.5.6-1 に示す。

2.5.6.5 予測されるダロルタミドの臨床的位置付け

上述のとおり、国内のガイドラインでは、CRPC に対する転移の有無による治療方針の差異は示されておらず、現時点で既承認の薬剤については、転移の有無による使用上の制限はない。CRPC の治療選択肢が限られている現状（表 2.5.1-1）において、既存薬に関するエビデンス及びそれらに準じた海外ガイドラインの動向を考慮すると、ダロルタミドは国内においても、アパルタミド及びエンザルタミドと同様の位置付けの薬剤として使用されるものと想定される。

一方、エンザルタミド及びアパルタミドは、ADT との併用時に毒性の増強が認められており、かつ強力な酵素及び輸送体の誘導剤である。ダロルタミドは nmCRPC 患者を対象に、ADT との併用において、毒性を増強させることなく有効性を示しており、かつ重要な薬物相互作用が生じるリスクは低い。CRPC 患者は、一般に高齢で複数の合併症を有し、多剤を併用する場合が多いことからも、ダロルタミドは新たな治療選択肢として、CRPC の治療成績を向上させ、その臨床診療に寄与すると考えられる。

表 2.5.6-1 nmCRPC におけるダロルタミドのベネフィット及びリスク（試験 17712）

作用					
ベネフィット	**内容**	**結果**			**参照項目**
		ダロルタミド	**プラセボ**	**ハザード比 ダロルタミド/プラセボ（95%CI）**	
作用機序	他の第2世代抗アンドロゲン薬と明確に異なる構造を有する非ステロイド性ARシグナル伝達阻害薬 既存の抗アンドロゲン薬と比べて血液脳関門透過性が低い	• ARに対して高い親和性で選択的に結合し、アンドロゲンのARへの結合、ARの核内移行及びAR介在の転写を阻害する。 • 既存薬と比較してCNS関連の副作用が少なくなる。			2.5.1.3.1 2.5.1.3.2
臨床的ベネフィット					
MFS	無作為割付け時点から、転移が確認された日又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い方が認められるまでの期間	ベースライン時の転移を無作為割付け時点で打ち切らない解析 中央値（ヵ月） [95%CI]			
		40.37 [34.33; A]	18.43 [15.51; 22.34]	0.413 [0.341; 0.500]	2.5.4.2.6.1.1
		ベースライン時の転移を無作為割付け時点で打ち切る解析			
		40.51 [35.78; A]	22.08 [18.33; 25.76]	0.356 [0.287; 0.441]	2.5.4.2.6.1.2
OS	無作為割付け時点からあらゆる原因による死亡までの期間	未達 [44.45; A]	未達 [A; A]	0.706 [0.501; 0.994]	2.5.4.2.6.2.1
疼痛増悪までの期間	無作為割付け時点から疼痛増悪〔BPI-SFの質問3（過去24時間の最悪の痛みに関連したもの）の7日間の平均値として取得したベースライン（Day 1のスコア）からの2点以上の増加、若しくは疼痛に対する短時間作用型又は長時間作用型のオピオイドの投与開始（いずれか早い方）〕までの期間	40.31 [33.21; 41.20]	25.36 [19.09; 29.63]	0.647 [0.533; 0.785])	2.5.4.2.6.2.2

表 2.5.6-1 nmCRPCにおけるダロルタミドのベネフィット及びリスク（試験17712）（続き）

ベネフィット	内容	結果			参照項目
前立腺癌に対する細胞傷害性薬剤による化学療法の初回開始までの期間	無作為割付け時点から細胞傷害性薬剤による化学療法の初回開始までの期間	未達 [A; A]	38.21 [35.55; 41.89]	0.433 [0.314; 0.595]	2.5.4.2.6.2.2
初回SSEまでの期間	無作為割付時点から骨関連症状の緩和のためのEBRT、新たな症候性の病的骨折、脊髄圧迫の発現、又は腫瘍関連の整形外科的処置の初回発現までの期間	未達 [A; A]	未達 [A; A]	0.428 [0.218; 0.842]	2.5.4.2.6.2.2
PSAの奏効	ベースラインから50%以上の減少	83.6%	7.6%		2.5.4.2.6.3.2
QOL	BPI-SF, FACT-P, EORTC-QLQ-PR25及びEQ-5D-3L質問票を用いた患者報告アウトカム	• ダロルタミド群は健康関連QOLを維持し、良好な傾向が認められた。 • ダロルタミド群では、プラセボ群と比較して泌尿器症状に悪影響を及ぼさなかった。 • ダロルタミド群はプラセボ群と比較して最悪時疼痛の悪化までの期間（14.95ヵ月延長）、泌尿器症状の悪化までの期間（7.16ヵ月延長）及び前立腺癌関連症状の悪化までの期間（3.19ヵ月延長）を有意に延長させた。			2.5.4.2.6.3.5
CYP3A4及びその他のCYP酵素又はP-gp基質薬との薬物間相互作用	CYP3A4 及びその他のCYP酵素に対する臨床的に重要な阻害又は誘導作用、及びP-gp基質薬に対する作用はない	*In vitro*の成績によると、CYP基質薬に対する重要な阻害作用は認められなかった。 ダロルタミドは、CYP3A4に対する弱い誘導作用を示す（ミダゾラムの曝露量が30%減少）。 ダロルタミドは、P-gpに影響しない（ダビガトランの曝露量減少は20%未満）。			2.5.3.5.2.2
CYP3A4、P-gp及びBCRP阻害薬との薬物間相互作用	CYP3A4、P-gp又はBCRP阻害薬との併用時にダロルタミド曝露量に臨床的に重要な増加はない	CYP3A4又はP-gp/BCRPの強力な阻害薬の作用が弱い（イトラコナゾールとの併用時にはダロルタミドの曝露量が1.7倍に増加）。			2.5.3.5.2.1

現時点で利用可能なダロルタミドの有効性データ

試験17712

- 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同第Ⅲ相試験（ピボタル試験）
- 頑健な統計解析が可能な試験規模
- 明確に定義されたnmCRPC患者集団
- 両投与群間に偏りがないこと
- 主要評価項目であるMFSの明らかな改善
- MFSの主解析結果は感度分析でも支持されたこと
- MFSに関する部分集団解析結果の一貫性
- 地理的条件に関係なく、すべてのnmCRPC患者において一貫した有効性が示されたこと
- 副次的評価項目及び追加的評価項目で示されたベネフィット
- 生存期間の明らかな延長傾向
- 被験者のQOL維持

表 2.5.6-1　nmCRPC におけるダロルタミドのベネフィット及びリスク（試験 17712）（続き）

リスク	内容	結果		参照項目
臨床的安全性		**ダロルタミド**	**プラセボ**	
TEAE：大半の患者にTEAEが発現	両投与群で同程度の発現割合（TEAE：投与期間中又は最終投与後30日以内に発現した有害事象）	83.2%	76.9%	2.5.5.3.1
投与中止に至ったTEAE	両投与群で同程度の発現割合	8.9%	8.7%	2.5.5.3.1
グレード1又は2のTEAE：大半のTEAEはグレード1又は2	両投与群で同程度の発現割合	54.7%	54.2%	2.5.5.3.1
グレード5のTEAE	両投与群で同程度の発現割合	3.9%	3.2%	2.5.5.3.1
用量調節に至ったTEAE	ダロルタミド群でプラセボ群と比べて高い発現割合	15.2%	9.7%	2.5.5.2.3
グレード3又は4のTEAE	ダロルタミド群でプラセボ群と比べて高い発現割合	24.7%	19.5%	2.5.5.3.1
SAE	ダロルタミド群でプラセボ群と比べて高い発現割合	24.8%	20.0%	2.5.5.3.1
現時点で利用可能なダロルタミドの安全性データ				

試験17712

- nmCRPC患者を対象とし、両投与群間に偏りがない、プラセボ対照、二重盲検、無作為化試験
- 結果の確実性を支持する試験規模（ダロルタミド群：954例、プラセボ群：544例）
- mCRPC患者を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験の安全性データは、ピボタル試験と一致するものであり、その結論を支持するものである。

A＝推定不能、AR：アンドロゲン受容体、BCRP：乳癌耐性タンパク、BPI-SF＝簡易疼痛調査用紙（縮小版）、CI＝信頼区間、CNS：中枢神経系、CYP：チトクロームP450、EBRT＝外部照射療法、nmCRPC：非転移性去勢抵抗性前立腺癌、mCRPC：転移性去勢抵抗性前立腺癌、MFS＝無転移生存期間、OS：全生存期間、P-gp：P-糖タンパク、PSA：前立腺特異抗原、SAE：重篤な有害事象、SSE＝症候性骨関連事象、TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象

2.5.7 参考文献

1) International Agency for Research on Cancer (IARC), All cancers, Globocan 2018 <https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018> (Accessed 2019 Feb 18) (5.4.1)

2) Ferlay J et al., Int J Cancer 2015:136:E359-E386 (5.4.2)

3) Ferlay J et al., Eur J Cancer 2018:103:356-387 (5.4.3)

4) American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2018 <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf> (Accessed 2019 Feb 18) (5.4.4)

5) 厚生労働省、‘平成 29 年（2017）人口動態統計（確定数）の概況：統計表　第 7 表死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率（人口 10 万対）’ <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei17/dl/11_h7.pdf> (Accessed 2019 Feb 18) (5.4.5)

6) Cancer Research UK, Prostate cancer incidence statistics. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/prostate-cancer/incidence#heading-Three> (Accessed 2019 Feb 18) (5.4.6)

7) National Cancer Institute (NCI), Cancer stat facts: prostate cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (Accessed 2019 Feb 18) (5.4.7)

8) Dai C et al., Cold Spring Harb Perspect Med 2017:7:a030452 (5.4.8)

9) Scher HI et al., PLoS One 2015:10:e0139440 (5.4.9)

10) Gartrell BA et al., Nat Rev Clin Oncol 2014:11:335-345 (5.4.10)

11) Smith MR et al., J Clin Oncol 2005:23:2918-2925 (5.4.11)

12) Smith MR et al., J Clin Oncol 2013:31:3800-3806 (5.4.12)

13) Smith MR et al., Cancer 2011:117:2077-2085 (5.4.13)

14) Tombal B. Ann Oncol 2012:23:x251-x258 (5.4.14)

15) Fizazi K et al., Lancet 2011:377:813-822 (5.4.15)

16) Smith MR et al., Lancet 2012:379:39-46 (5.4.16)

17) National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Oncology 2018 V4:Prostate Cancer (5.4.17)

18) Scher HI et al., J Clin Oncol 2008:26:1148-1159 (5.4.18)

19) European Association of Urology (EAU), Guidelines on Prostate Cancer 2018 (5.4.19)

20) 日本泌尿器科学会、前立腺癌診療ガイドライン 2016 年版 <http://www.urol.or.jp/info/guideline/data/23_prostatic_cancer_2016.pdf> (Accessed 2019 Feb 18) (5.4.20)

21) Linja MJ et al., Cancer Res 2001:61:3550-3555 (5.4.21)
22) Robinson D et al., Cell 2015:161:1215-1228 (5.4.22)
23) Smith MR et al., N Engl J Med 2018:378:1408-1418 (5.4.23)
24) Hussain M et al., N Engl J Med 2018:378:2465-2474 (5.4.24)
25) Ryan CJ et al., N Engl J Med 2013:368:138-148 (5.4.25)
26) Crawford ED et al., N Engl J Med 1989:321:419-424 (5.4.26)
27) Crawford ED et al., J Urol 2018:200:956-966 (5.4.27)
28) Iversen P et al., BJU Int 2010:105:1074-1081 (5.4.28)
29) Stepney R et al., Ecancermedicalscience 2016:10:611 (5.4.29)
30) Joseph JD et al., Cancer Discov 2013:3:1020-1029 (5.4.30)
31) Romanel A et al., Sci Transl Med 2015:7:312re10 (5.4.31)
32) Moilanen AM et al., Sci Rep 2015:5:12007 (5.4.32)
33) Baumgart SJ et al., Cancer Res 2018:78:1798 (5.4.33)
34) Ohtsu Y et al., Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2017:42:611-626 (5.4.34)
35) Shore ND. Expert Opin Pharmacother 2017:18:945-952 (5.4.35)
36) Kim J et al., J Cell Biochem 2004:93:233-241 (5.4.36)
37) Murakami K et al., Nutrients 2018:10:1-17 (5.4.37)
38) Martin PD et al., Clin Ther 2003:25:2553-2563 (5.4.38)
39) McLean CC et al., Clin Pharmacol Ther 2018:104:525-533 (5.4.39)
40) Antonarakis ES et al., Cancer 2012:118:1533-1542 (5.4.40)
41) Saad F et al., J Urol 2018:199:e229 (5.4.41)
42) Beaver JA et al., N Engl J Med 2018:378:2458-2460 (5.4.42)
43) Michaelson MD et al., CA Cancer J Clin 2008:58:196-213 (5.4.43)
44) Rhee H et al., BJU Int 2015:115:3-13 (5.4.44)
45) Sharifi N et al., JAMA 2005:294:238-244 (5.4.45)
46) Keating NL et al., J Clin Oncol 2006:24:4448-4456 (5.4.46)
47) Walker LM et al., Clin Genitourin Cancer 2013:11:375-384 (5.4.47)
48) Wadhwa VK et al., BJU Int 2009:104:800-805 (5.4.48)
49) Hamilton EJ et al., J Clin Endocrinol Metab 2010:95:E456-463 (5.4.49)
50) Morote J et al., Urology 2007:69:500-504 (5.4.50)
51) Collins L et al., Asian J Androl 2012:14:222-225 (5.4.51)
52) Stone P et al., Eur J Cancer 2000:36:1134-1141 (5.4.52)
53) Storey DJ et al., Ann Oncol 2012:23:1542-1549 (5.4.53)

54) Stone PC et al., Eur J Cancer 2008:44:1097-1104 (5.4.54)

55) Shahinian VB et al., Arch Intern Med 2006:166:465-471 (5.4.55)