2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の目次

略語一覧 2

2.7.1.1　背景及び概観 5

2.7.1.1.1　概要 5

2.7.1.1.2　原薬 5

2.7.1.1.3　製剤開発 6

2.7.1.1.3.1　製剤 6

2.7.1.1.3.2　生物薬剤学 8

2.7.1.1.3.3　生体試料分析法 10

2.7.1.1.4　吸収及びバイオアベイラビリティ 12

2.7.1.1.5　食事の影響 12

2.7.1.2　個々の試験結果の要約 12

2.7.1.2.1　mCRPC 患者を対象にした相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討した第□相臨床試験（試験 17830） 15

2.7.1.2.2　健康男性被験者を対象としたダロルタミドの絶対的バイオアベイラビリティ、マスバランス、薬物動態及び代謝を検討した試験（試験 17831） 20

2.7.1.2.3　日本人 mCRPC 患者を対象とした第 I 相試験（試験 17719） 23

2.7.1.2.4　nmCRPC 患者におけるダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の母集団薬物動態／薬力学解析（試験 17712／解析 18651） 28

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 35

2.7.1.3.1　製剤の同等性 35

2.7.1.3.2　粒子径の影響 35

2.7.1.3.3　バイオアベイラビリティ及び吸収 36

2.7.1.3.4　食事の影響 37

2.7.1.4　付録 40

2.7.1.4.1　生体試料分析法のバリデーション報告書 40

参考文献 41

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
$A_{E,ur}$	amount excreted into urine	尿中排泄量
$\%A_{E,ur}$	percent amount excreted into urine	尿中排泄率
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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 時間後から t 時間後までの AUC
$AUC(0-t)_{md}$	AUC(0-t) after multiple dose administration	反復投与後の AUC(0-t)
$AUC(0-t)_{ss}$	AUC(0-t) at steady-state	定常状態における AUC(0-t)
$AUC(0-t_{last})$	AUC from time zero to the last data point	投与 0 時間から測定値が最後に得られた時点までの AUC
AUC_{τ}	AUC for the actual dosing interval	投与間隔 τ における AUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BCS	biopharmaceutical classification system	生物薬剤学的分類システム
b.i.d	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
$[^{14}C]$	carbon with an atomic mass of 14	炭素 14
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance of drug	全身クリアランス
CL/F	total body clearance of drug calculated after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
$C_{max,md}$	C_{max} after multiple dose administration	反復投与後の C_{max}
CRPC	castration resistant-prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
CV	coefficient of variation	変動係数
d50	median diameter of the particle size distribution (50% of cumulative particle size distribution curve)	体積基準粒子径の積算ふるい下分布 50%相当粒子径
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
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁

略語	英語名称	日本語名称
EOD	extend of disease	病変の広がり
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FaSSIF	fasted state simulated intestinal fluid	空腹時人工腸液
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FeSSIF	fed state simulated intestinal fluid	摂食時人工腸液
f_{rel}	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CV	geometric coefficient of variation	幾何変動係数
HPLC-MS/MS	high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
HSPC	hormone sensitive prostate cancer	ホルモン抵抗性前立腺癌
HV	healthy volunteers	健康被験者
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
i.v.	intravenous	静脈内
LHRH	Luteinizing hormone-releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
mCRPC	metastatic castration resistant prostate cancer	転移性去勢抵抗性前立腺癌
N, n	number	数
NA	not applicable	該当せず
NC	not calculated	算出せず
nmCRPC	non metastatic castration resistant prostate cancer	非転移性去勢抵抗性前立腺癌
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
略語	英語名称	日本語名称
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PKS	pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
popPK	population PK	母集団薬物動態
PSA	prostate specific antigen	前立腺特異抗原
PSD	particle size distribution	粒度分布
R_AAUC	accumulation ratio calculated from AUC_τ	反復投与後と初回投与後の AUC_τ から算出した蓄積率（比）

略語	英語名称	日本語名称
R_AC_{max}	accumulation ratio calculated from C_{max}	反復投与後と初回投与後の C_{max} から算出した蓄積率（比）
R_{LIN}	linearity factor of pharmacokinetics after repeated administration of identical doses	反復投与後の AUC_{τ} と初回（単回）投与後の AUC から算出した線形係数
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SSA	specific surface area	比表面積
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期
t_{last}	time of last concentration	測定値が最後に得られた時点
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
$t_{max,md}$	t_{max} after multiple dose administration	反復投与後の t_{max}
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V_d	volume of distribution	分布容積

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

本項 2.7.1 では、絶対的バイオアベイラビリティ（F）及び相対的バイオアベイラビリティ（f_{rel}）、食事の影響、*in vitro* 溶出特性及び製剤開発などの生物薬剤学的特性を述べる。また、原薬の粒子径が薬物のバイオアベイラビリティに影響を及ぼす可能性が考えられたことから、粒度分布（PSD）の異なる原薬を用いてその影響を検討した。

2.7.1.1.1　概要

ダロルタミドは 2 種類のジアステレオマーである(*S,R*)-ダロルタミド（SR 体）及び(*S,S*)-ダロルタミド（SS 体）の等量混合物である。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。また、経口製剤に加えて、マスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティを検討する目的で、[^{14}C]ダロルタミドを含有する注射剤及び経口液剤を開発した。

ダロルタミドの経口液剤 300mg 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、絶対バイオアベイラビリティは約 100%であった。ダロルタミド 300mg を錠剤で空腹時に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 30%であった。食後投与時のダロルタミドの曝露量は、空腹時投与時と比較して約 2～2.5 倍に増加した。このことから、いくつかの第１相試験を除き、臨床試験ではダロルタミドを食後に投与することとした。

粒子径の小さい原薬を用いて製造された製剤ほど溶出が速くなることが明確に示された（2.3.P.2.1.1）。しかし、相対的バイオアベイラビリティを検討した試験（試験 17830）では、錠剤 A〔体積基準粒子径の積算ふるい下分布 50%相当粒子径（d50）：63μm〕又は錠剤 B（d50：574μm）を食後に投与したとき、バイオアベイラビリティは同等であったことから、d50 が 63～574μm の範囲では、溶出速度の違いがダロルタミドのバイオアベイラビイリティに影響を及ぼさないことが示された。第Ⅲ相試験（試験 17712）を含む多くの臨床試験では、d50 が 22～63μm の錠剤を使用した。第Ⅲ相試験（試験 17712）のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、同定した共変量である年齢、血清クレアチニン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び地域（日本）とダロルタミドの曝露量との関連性が認められたが、物性の影響は認められなかった。これらの成績から、検討に用いた約 20～600μm の範囲では、d50 の違いは、ダロルタミドのバイオアベイラビリティに影響を及ぼさないと考えられた。

去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）の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。

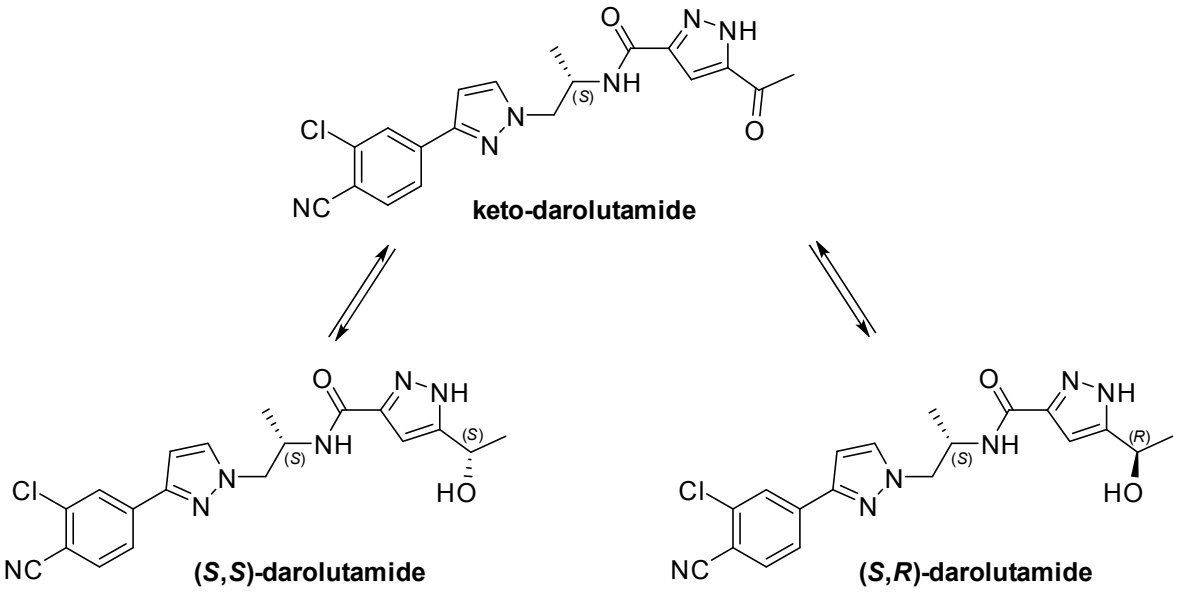
2.7.1.1.2　原薬

ダロルタミドの化学構造式、化学名、化学式及び分子量は 2.3.S.1.1 及び 2.3.S.1.2 に記載している。また、溶解性を含むダロルタミドの一般特性は 2.3.S.1.3 に記載している。

ダロルタミドは、生理的 pH 条件の緩衝液にはほとんど溶解しない（2.3.S.1.3.10）。生物薬剤学的分類システム（BCS）に基づく分類では[1, 2]、ダロルタミドは溶解性が低く、膜透過性の高い BCS クラス 2 化合物と考えられる。

バリデートした Caco-2 細胞膜アッセイ（2.6.4.8.1）を用いて、*in vitro* におけるダロルタミドの膜透過性を検討した結果、2 つのジアステレオマーの膜透過性に明らかな差異は認められなかった。ダロルタミドは排出トランスポーターである P-糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質特性を有することが示されているが（2.6.4.8.1）、経口液剤投与後のダロルタミドの絶対的バイオアベイラビリティは約 100%であった（2.7.1.3.3）。

ダロルタミドは 2 種類のジアステレオマーである SR 体及び SS 体の等量混合物であり、SR 体及び SS 体は *in vivo* において主要代謝物ケト - ダロルタミド（M-1）を介して相互変換するが（図 2.7.1.1-1）、SS 体への変換が優先的に生じる。*In vitro* において、これらの 3 つの化合物は同様の薬理活性を示す。



The chemical name of keto-darolutamide (main metabolite M-1) is (*S*)-5-acetyl-*N*-(1-(3-(3-chloro-4-cyanophenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1*H*-pyrazole-3-carboxamide.

図 2.7.1.1-1　SR 体及び SS 体の *in vivo* における M-1 を介した相互変換

2.7.1.1.3　製剤開発

2.7.1.1.3.1　製剤

第Ⅰ相～第Ⅲ相試験で用いたダロルタミドの製剤を表 2.7.1.1-1 に示す。開発した製剤の概略を以下に示す。

- ダロルタミド 1.5%経口液剤及び静脈内注射剤：マスバランス、薬物動態、代謝及びバイオアベイラビリティ検討用
- ダロルタミドカプセル剤　（100mg カプセル）：開発初期第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験用
- ダロルタミド 300mg 素錠　（300mg 素錠）：バイオアベイラビリティ検討用

- ダロルタミド 300mg 青色フィルムコーティング錠　(300mg 錠) ：第Ⅰ相及び第Ⅲ相試験用
- ダロルタミド 300mg 白色フィルムコーティング錠：市販用製剤

各製剤の組成は 2.3.P.2.2.1.3 に記載した。

表 2.7.1.1-1　開発段階の臨床試験及び使用製剤

Study no. Location/Report No.	Phase	Study purpose	i.v. formu-lation[a]	Oral solution[a]	100-mg capsule	300-mg tablet	
						Uncoated	blue film-coated
Study 17829 5.3.3.2.1 R-9584	I / II	Dose escalation and dose finding in mCRPC patients			X		
Study 18035 5.3.5.2.1 R-11102	II	Long-term safety follow-up (Extension to Study 17829)			X		X[b]
Study 17830 5.3.1.1.1 R-9789	I	Bioavailability, food effect, PK in mCRPC patients			X	X	X[c]
Study 17831 5.3.1.1.2 R-11003	I	Bioavailability, mass balance; male HV	X	X			X
Study 17719 5.3.3.2.2 PH-39192	I	PK, food effect in Japanese patients with mCRPC					X
Study 17723 5.3.3.4.1 PH-39412	I	Drug-drug interaction: male, female[d] HV					X
Study 17721 5.3.3.3.1 PH-39976	I	Hepatic / renal impairment: non-cancer male volunteers					X
Study 17726 5.3.3.4.2 PH-40010	I	Drug-drug interaction: male HV					X
Study 18860 5.3.3.4.3 PH-40257	I	Drug-drug interaction: male HV					X
Study 17712 5.3.5.1.1 PH-39723	III	Pivotal safety and efficacy in nmCRPC patients					X

i.v.: intravenous; m: metastatic; nm: non-metastatic; HSPC: hormone sensitive prostate cancer; HV: healthy volunteers

a: Radiolabelled formulations prepared at the study center

b: Capsule was replaced by a blue film coated tablet at a later stage

c: Blue film-coated tablet formulation and capsule formulation was used during the safety follow-up after completion of the primary aim of the study

d: Females were postmenopausal

開発の初期において 300mg 素錠を開発した。この製剤は試験 17829 及び試験 18035 で用いたカプセル剤と、第Ⅲ相試験用錠剤の *in vivo* における挙動を比較するために試験 17830 のみに用いた。また、マスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティを検討する目的で、[^{14}C]ダロルタミドを含有する注射剤及び経口液剤を開発し、試験 17831 にのみ用いた（表 2.7.1.1-1）。

開発後期の第Ⅰ相及び第Ⅲ相試験では青色コーティング錠を用い、素錠と青色フィルムコーティング錠は溶出試験により同等性を確認した（2.3.P.2.2.1.4）。

市販用製剤は、白色フィルムコーティング錠（300mg）である。青色フィルムコーティング錠と白色フィルムコーティング錠は溶出試験により同等性を確認した（2.3.P.2.2.1.4）。

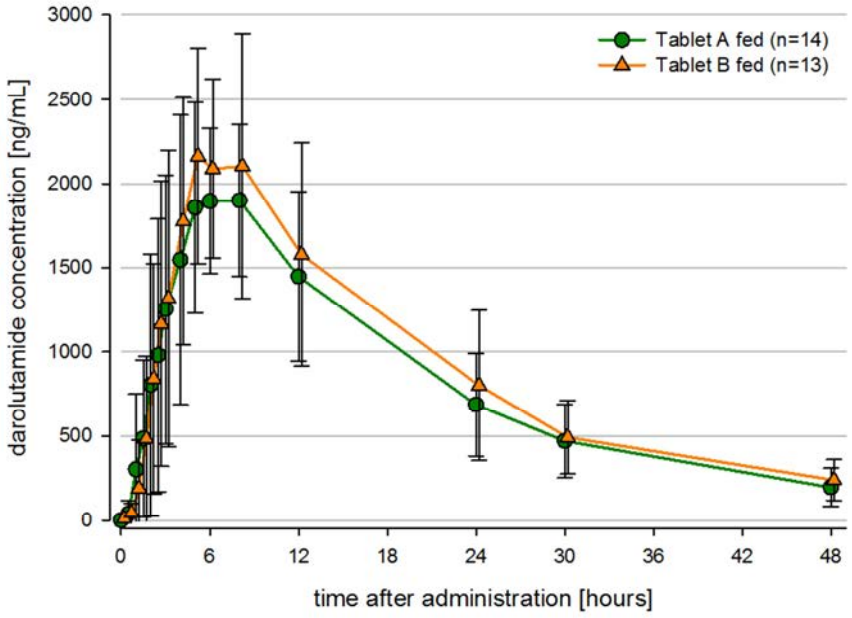
製剤開発の詳細については 2.3.P.2.2 に記載した。また、製造工程の開発については 2.3.P.2.3 に記載した。

2.7.1.1.3.2　　生物薬剤学

ダロルタミドの開発段階で原薬の粒子径が異なる製剤を製造し臨床試験に用いた。PSD は *in vivo* における薬物のバイオアベイラビリティに影響を及ぼす可能性があるため、異なる粒子径の原薬を含む製剤を識別できる溶出試験法を開発した（2.3.P.5.3.4）。d50 が 15μm の錠剤は、d50 が 59 又は 105μm の錠剤に比べ溶出速度が速かった（2.3.P.5.3.4）。

第 I 相試験（試験 17830）で、バイオアベイラビリティに及ぼす PSD の影響を、粒子径が異なる原薬を用いて製造した 2 種類のダロルタミド錠（300mg 素錠）により比較検討した。試験法の詳細は 2.7.1.2.1 に示した。d50 は、錠剤 A（バッチ No.PD12114）で 63μm、錠剤 B で 574μm（バッチ No.PD12115）であった。d50 が 15～574μm の錠剤の溶出試験結果より、d50 が小さいほど溶出が速くなることが明確に示された（2.3.P.2.1.1）。

第 I 相試験（試験 17830）では、粒子径の小さい原薬を含む錠剤 A（d50：63μm）を食後投与したときのダロルタミドの平均血漿中濃度推移は、粒子径の大きい原薬を含む錠剤 B（d50：574μm）を食後投与したときの濃度推移と大部分が重なるものであった（図 2.7.1.1-2）。2 種類の錠剤間で吸収速度に差異はなかった。このように、*in vitro* 溶出試験で溶出速度が異なっていても、臨床試験における血漿中濃度推移に差は認められず、*in vitro* 溶出速度の差異にかかわらず、検討した PSD 範囲において PSD はダロルタミドの経口バイオアベイラビリティに影響を及ぼさなかった。



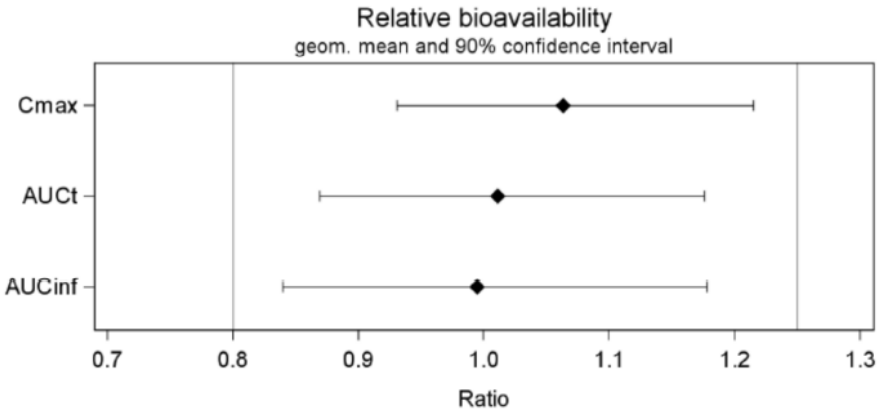
Arithmetic mean±SD, Dosing was following a standardized high-fat, high-calorie breakfast.

SD: standard deviation

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.2.1.1

図 2.7.1.1-2　錠剤 A（d50：63μm）及び錠剤 B（d50：574μm）を 2 つのグループ（1 群 15 例）の被験者に食後投与したときのダロルタミドの平均血漿中濃度推移（試験 17830）

更に、カプセル剤投与後のダロルタミドの曝露量は、錠剤 A 群に比べ錠剤 B 群で高かったことから、錠剤 A と錠剤 B の比較にあたって、カプセル剤投与時の曝露量で調整した錠剤 A と錠剤 B のバイオアベイラビリティを推定することにより、錠剤の PSD の違いが曝露量に及ぼす影響を試験 17830 で確認した。各被験者に素錠としてダロルタミド 600mg（300mg 素錠を 2 錠）を食後又は空腹時投与し、カプセル剤として 600mg（100mg カプセルを 6 錠）を食後投与した。カプセル剤食後投与後の曝露量により調整したときの錠剤 B に対する錠剤 A の食後投与後の曝露量は生物学的同等性の判定基準内に含まれたことから、原薬の PSD は曝露量に影響を及ぼさないことが示された（図 2.7.1.1-3 及び表 2.7.1.2-6）。



Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Listing 16.1.15 (Figure 1)

図 2.7.1.1-3　食後投与したときのダロルタミドの薬物動態パラメータの「錠剤 A／錠剤 B」比として表した相対的バイオアベイラビリティ（試験 17830）

後期の開発過程では、粒子径がより小さい原薬を用いて錠剤を製造し、臨床試験で使用した。臨床試験に使用した製剤と PSD の一覧を表 2.7.1.1-2 に示す。相対的バイオアベイラビリティを検討した試験（試験 17830）で認められた成績を更に確認するため、PSD が異なる製剤のダロルタミドの薬物動態に及ぼす影響を、他の評価項目と共に第Ⅲ相試験（試験 17712）から得たデータを用いて母集団薬物動態解析により検討した。試験 17712 で使用した製剤の物性〔d50 及び比表面積（SSA）〕の違いがダロルタミドの曝露量に及ぼす影響を母集団薬物動態解析（解析 18651、2.7.1.2.4）で評価した。母集団薬物動態解析の結果、曝露量と d50 及び SSA の間に一貫した関連性は認められなかった。

以上のことから、*in vitro* で認められた PSD の違いによる溶出速度の違いは、*in vivo* におけるダロルタミドの吸収に影響しないと判断した。ダロルタミド 300mg を含有するフィルムコーティング錠の溶出試験法は、PSD を識別できる品質管理ツールであるが、*in vitro* - *in vivo* 相関の目的には適さないと考えられる。

In vivo における吸収過程及びバイオアベイラビリティは、ダロルタミドの溶解度に依存すると考えられる。生体関連媒体（消化管内モデル液）空腹時人工腸液（FaSSIF）及び摂食時人工腸液（FeSSIF）中のダロルタミドの溶解度は、それぞれ 30 及び 108 μg/mL であり（2.3.S.1.3.10）、FeSSIF での溶解性の改善は *in vivo* で反映されると考えられる。ダロルタミドのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を 2 試験（試験 17830 及び試験 17719）で検討した。両試験とも、食後投与時のダロルタミドの曝露量は、空腹時投与に比べて約 2～2.5 倍に増加した（2.7.1.1.5）。

表 2.7.1.1-2 薬物動態を検討した臨床試験で用いたダロルタミドの製剤、バッチ番号及び原薬の粒度分布（d50-d90）

Formulation	Used in Study[b]	Drug Product Batch	Particle size distribution[a] d50-d90
Uncoated tablet	17830	PD12114	63-211
		PD12115	574-1122
Capsule	17829	002873	18-250[c,d], 16-230[c]
		002962	16-230[c]
		003310	82-250[c]
		004324	47-230[c]
		005176	41-210[c]
		005448 (005451)	34-180[c]
		005448 (005499)	34-180[c]
		005708 (005709)	49-206[c]
		005832 (005833)	18-59[c]
		006242 (006268)	39-209[c]
		006307 (006359)	55-193[c]
	17830	005708 (005709)	49-206[c]
Blue film-coated tablet	17712	1656119	22-172[d], 32-244
		1664044	31-208[d], 74-248
		4108R	36-178
		4109	36-178
		4110	36-178
		4111	36-178[d], 31-172
		5115	27-183
		5116	27-183
		4102R (E115050-0009L004)	63-177
		4103R (E115050-0010L004)	63-177
		4105 (E115050-0017L002)	31-188
		4107 (E115050-0020L002)	41-212
		5114 (KM501TD)	27-183[d],29-178
		5117 (KM501TE)	27-183
		5117 (KM501TF)	27-183
		5117 (KM501TG)	27-183
		5120 (KM501TH)	22-172[d], 32-244
		1699784 (KM501Y2)	36-193
		1759073 (KM5025M)	41-199[d], 34-227
		1760029 (KM5026A)	30-185
	17719	4105	31-188
	17831	4107 (116252/ 06; E115050-0019B)	41-212
	17723	4112	31-172[d], 41-212
	17726	4112	31-172[d], 41-212
	18860	1715887	57-194[d], 41-199
	17721	4112	31-172[d], 41-212

d90: Diameter of the particle size distribution at 90% of cumulative distribution curve

a: % of cumulative distribution curve

b: 報告書番号及び添付資料番号は表 2.7.1.1-1 に示す。

c: Original laser diffraction method

d: Two drug substance batches used, the PSD values of both batches are listed. The d50 value of the drug substance mixture has been calculated theoretically for the bulk batches 1656119, 1664044, 4111, 5114, 5120, 1759073 and 4112. These d50 values are 28, 42, 35, 29, 28, 35 and 36 μm, respectively.

2.7.1.1.3.3 生体試料分析法

臨床開発の過程で、ヒト血漿中及び尿中の SR 体、SS 体及び M-1 を定量するための高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法を確立した（2.7.1.4.1）。血漿中濃度

（[redacted]社及び[redacted]社にて確立）は、固相抽出法及びキラル HPLC-MS/MS 法を用いて、^{13}C 標識内部標準物質を用いた加重線形回帰により定量した。尿中濃度（[redacted]社にて確立）については、試料調製の段階で尿を単純に希釈する以外は、血漿中のジアステレオマー濃度測定の試料調製方法と同一であり、検量線用標準試料には尿試料を用いた。

分析法のバリデーション及び臨床試験サンプルの分析は関連ガイドライン[3, 4]に従い実施した。生体試料の長期安定性の検討結果を含む生体試料分析法のバリデーション報告書の一覧を表 2.7.1.4-1 に要約する。バリデーションにおける各分析対象の真度及び精度の範囲を表 2.7.1.1-3 に示す。

[redacted]社の血漿中濃度の定量範囲は、SR 体、SS 体（尿中濃度測定法も同様）及び M-1 で 5～5,000ng/mL であった。[redacted]社の生体試料分析法の定量範囲は、SR 体及び SS 体については 5～5,000ng/mL であり、M-1 では 10～10,000ng/mL であった。臨床試験における分析対象物の濃度は、ブランク試料に既知濃度の各分析対象物を添加した QC 試料を測定することにより確認した。関連するバリデーションガイドラインに従い、定量下限（LLOQ）を上回る濃度は 15%以内の精度及び 85%～115%の真度で定量し、LLOQ では 20%以内の精度、80%～120%の真度の基準で定量した。

また、ヒト血漿中濃度測定法は[redacted]社と[redacted]社間でクロスバリデーションを行った（5.3.1.4.4 R-11257）。Incurred Sample Reanalysis（ISR）は 96.7%（n＝60）とあらかじめ規定した判定基準の範囲内であった。

表 2.7.1.1-3　SR 体、SS 体及び M-1 の LC-MS/MS 法による QC 試料のバリデーションにおける真度及び精度の範囲

Matrix (Method)	Report	(*S,R*)-darolutamide			(*S,S*)-darolutamide			keto-darolutamide		
		Range (ng/mL)	A(%)	P(%)	Range (ng/mL)	A(%)	P(%)	Range (ng/mL)	A(%)	P(%)
Human plasma ([redacted]Method)	5.3.1.4.1 R-9969	5.00 to 5000	97.8 to 117.0	1.1 to 2.5	5.00 to 5000	98.9 to 117.2	1.1 to 2.0	5.00 to 5000	98.0 to 118.0	1.2 to 2.7
Human Plasma ([redacted]Method)	5.3.1.4.4 R-11257	4.94 to 4940	86.5 to 109.1	1.4 to 6.0	5.06 to 5060	88.3 to 109.4	1.1 to 6.2	10.0 to 10000	89.1 to 107.9	1.1 to 6.6
Human Urine ([redacted]Method)	5.3.1.4.3 R-9865	5.00 to 5000	93.3 to 109.6	1.1 to 4.1	5.00 to 5000	93.2 to 108.4	0.6 to 3.5	NA	NA	NA

A: Accuracy; P: Precision; NA: not applicable

検体の処理及び保存条件下で、SR 体、SS 体及び M-1 のヒト血漿中及び尿中の安定性を検討し（表 2.7.1.1-4）、試料採取から分析に供するまでの期間の安定性を保証した。各分析対象とも、用いた条件下で安定であった。

表 2.7.1.1-4　SR 体、SS 体及び M-1 の長期安定性

Matrix	Report	(*S,R*)-darolutamide	(*S,S*)-darolutamide	keto-darolutamide
		<-20°C	<-20°C	<-20°C
Human Plasma	5.3.1.4.2 R-11028	506 days	506 days	506 days
Human Urine	5.3.1.4.3 R-9865	56 days[a]	56 days	NA

NA: not applicable

第Ⅲ相試験（試験 17712）では、検体採取から分析に供するまでの期間が 506 日よりも長期に保存する場合があったが、最終的には 931 日間まで安定であることを確認した（5.3.5.1.1 PH 39723／Listing 16.1.10）。

2.7.1.1.4　吸収及びバイオアベイラビリティ

臨床試験において、ダロルタミド（カプセル剤及び錠剤）は、食事の有無にかかわらず経口投与後緩徐に吸収され、600mg を単回投与したときの t_{max}（中央値）は 4～6 時間であった。ダロルタミド 300mg を含有する経口液剤（以下、経口液剤 300mg）を空腹時に単回投与したとき、ダロルタミドは速やかに吸収され、投与 1.5 時間後に C_{max} に到達した。

試験 17831 において、ダロルタミドの経口液剤 300mg を空腹時投与したとき、ダロルタミドの絶対的バイオアベイラビリティは約 100％であり、初回通過効果は限定的であることが示唆された。一方、ダロルタミド 300mg を含有するフィルムコーティング錠（300mg 錠）1 錠を空腹時投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 30％であり、空腹時に錠剤を投与した場合のダロルタミドの吸収は不完全であった。ダロルタミドの錠剤を食後投与すると、ダロルタミドの曝露量は空腹時投与時と比較し約 2～2.5 倍に増加した。

2.7.1.1.5　食事の影響

ダロルタミド（300 又は 600mg）を高カロリー・高脂肪の朝食（試験 17830）又は標準的な日本食（試験 17719）の摂取後に単回投与したとき、ダロルタミドの吸収に対する食事の影響が認められた。ダロルタミドを食後投与したとき、空腹時投与時と比較し AUC 及び C_{max} は約 2～2.5 倍に増加した。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

ダロルタミドのバイオアベイラビリティ及び食事の影響を、3 つの第Ⅰ相試験で評価した（表 2.7.1.2-1）。これらの試験の安全性成績は、2.7.4 に記載している。また、臨床薬理学的な評価は 2.7.2 に、試験 17830 及び試験 17719 の有効性成績は 2.7.3 に記載している。

本承認申請のために実施したすべての臨床試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則及び試験実施時に適用される各国の規制要件に従って実施した又は実施中である。治験実施計画書及び治験実施計画書の改訂は、独立倫理委員会又は治験審査委員会により審査され、承認された。

なお、すべての前立腺癌患者は、試験期間中、治験薬に加えて継続的なアンドロゲン遮断療法（ADT）、すなわち、性腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体の併用又は両側精巣摘除術を受けている。

表 2.7.1.2-1　ダロルタミドのバイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討した試験

相	試験番号／報告書番／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象[a]	投与例数	用法、用量
国外 第Ⅰ相	17830／ R-9789 5.3.1.1.1／ 2.7.6.1	評価	薬物動態パート：相対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態に及ぼす食事の影響 継続パート：長期投与時の安全性及び忍容性	非盲検、無作為化、2パート	転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者	30例 （2018年9月3日時点で3例は投与継続中）	薬物動態パート：ダロルタミド600mgを単回投与（空腹時又は食後） 継続パート：ダロルタミド600mgを1日2回食後投与 いずれのパートもADT併用
国内 第Ⅰ相	17719／ PH-39192 PH-40296 5.3.3.2.2 5.3.3.2.3／ 2.7.6.4	評価	単回投与：薬物動態及び食事の影響 反復投与：安全性、忍容性及び薬物動態	非盲検、非無作為化、非対照、用量漸増	日本人のmCRPC患者	9例	ダロルタミド300又は600mgを単回投与（空腹時又は食後） ダロルタミド300又は600mgを1日2回食後投与） ADT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	パート1：絶対的バイオアベイラビリティ パート2：薬物動態、マスバランス及び代謝	非盲検、非無作為化、2パート	健康男性被験者	12例（各パート6例）	パート1：ダロルタミド300mg錠剤を空腹時に単回経口投与した後、[^{14}C]ダロルタミドを100μgを超えない用量で単回静脈内投与 パート2：[^{14}C]ダロルタミド300mg液剤を空腹時に単回経口投与

a：すべてのCRPC患者は、治験薬の投与に加え、試験期間全体にわたりADTを継続していた。

表 2.7.1.2-2　薬物動態の解析

解析番号／ 報告書番号	解析に含まれる 試験番号	解析の目的	解析対象集団[a]／ 被験者数
18651／ R-12789 5.3.3.5.1	17712 17829[c] 17830[c]	・ダロルタミド及び M-1 の薬物動態の変動を検討する ・外因性及び内因性要因並びに共変量の影響を検討する	試験 17712 薬物動態パートの 非転移性去勢抵抗性前立腺癌 (nmCRPC[b])　患者 N=388 mCRPC 患者 N=164

a: すべての CRPC 患者は、治験薬の投与に加え、試験期間全体にわたり ADT を継続していた。

b: 従来の画像検査法〔コンピュータ断層撮影（CT）、核磁気共鳴イメージング（MRI）及び骨スキャン（BS）〕では転移が検出できなかった CRPC 患者。

c: 試験 17712 における PK サブセットのデータを用い製剤バッチの影響を評価した。試験 17829 及び 17830 のデータについては、生物薬剤学的な評価以外の目的で使用し、それらの結果は 2.7.2 に記載する。

2.7.1.2.1　mCRPC 患者を対象にした相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討した第 I 相臨床試験（試験 17830）

参照項目：2.7.6.1
5.3.1.1.1 R-9789

試験デザイン及び目的

本試験は、化学療法未施行の mCRPC 患者を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検、非対照、第 I 相試験である。

本試験は、ダロルタミド 600mg を 7 日以上の休薬期間を設け単回投与する 3 期クロスオーバーデザインの薬物動態パート、及びダロルタミド 600mg 1 日 2 回投与を開始して長期安全性及び忍容性を検討する継続パート（薬物動態パートの最終投与翌日の第 4 日から反復投与）の 2 つのパートからなる。薬物動態パートの主要目的は、ダロルタミドのカプセル剤（参照製剤）に対するダロルタミドの PSD が異なる 2 種類の錠剤〔300mg 素錠、錠剤 A（d50：63μm）及び錠剤 B（d50：574μm）〕の相対的バイオアベイラビリティを検討すること、錠剤 A 及び錠剤 B の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討すること、及びダロルタミドの短期安全性及び忍容性を評価することであった。薬物動態パートを完了した被験者は、引き続きダロルタミドの長期安全性及び忍容性を検討する継続パートに移行した。継続パートの主要目的は、ダロルタミドの長期安全性及び忍容性を評価することであった。

薬物動態パートでは、被験者を錠剤 A 群（15 例）及び錠剤 B 群（15 例）のいずれかに無作為に割付け、3 期クロスオーバーデザインにより、ダロルタミド 600mg を錠剤による空腹時及び食後投与、並びにカプセル剤による食後投与を行った。継続パートでは、ダロルタミド 600mg をカプセル剤又はフィルムコーティング錠により食後に 1 日 2 回投与した。

人口統計学的及びベースラインの特性

全例とも白人男性であった。年齢の中央値（範囲）は 68 歳（54～86 歳）であり、被験者の 60%は年齢が 65～74 歳であった。体格指数（BMI）の中央値は 28.5kg/m^2 であった。大半の被験者で診断時の Gleason スコアが 7（12 例、40.0%）又は 8 以上（12 例、40.0%）であった。前立腺癌の診断から治験薬投与開始までの期間の中央値は 39 ヵ月であり、ADT の開始から治験薬の初回投与までの中央値は 35 ヵ月であった。すべての被験者は組入れ時の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）が 0（20 例、66.7%）又は 1（10 例、33.3%）であった。

スクリーニング時では、27 例（90.0%）が骨病変、15 例（50.0%）が軟部組織病変を有していた。スクリーニング時の血清テストステロン値の中央値（範囲）は 0.8nmol/L（0.4～1.6nmol/L）であった。ベースライン時（薬物動態パート来院 1 の投与前）の血清中の前立腺特異抗原（PSA）値の中央値（範囲）は 18.2μg/L（3.5～554.8μg/L）であった。22 例（73%）は前治療として第 1 世代の抗アンドロゲン療法を受けていた。ケトコナゾールの前治療を受けた被験者はいなかった。また、化学療法又はエストラムスチンの前治療を受けていなかった。

表 2.7.1.2-3　人口統計学的及びベースラインの特性（SAF）（試験 17830）

Baseline	Tablet A (N=15)	Tablet B (N=15)	Total (N=30)
Age, years, median (range)	66.0 (59 - 82)	69.0 (54 - 86)	68.0 (54- 86)
Race: Caucasian	100.0%	100.0%	100.0%
ECOG-PS　0	9 (60.0%)	11 (73.3%)	20 (66.7%)
1	6 (40.0%)	4 (26.7%)	10 (33.3%)
Gleason score at diagnosis, median	8 (4-9)	7 (3-9)	7 (3-9)
Lesions at screening			
Bone	14 (93.3%)	13 (86.7%)	27 (90.0%)
Soft tissue	8 (53.3%)	7 (46.7%)	15 (50.0%)
Disease localization at screening			
Bone only	7 (46.7%)	8 (53.3%)	15 (50.0%)
Bone and soft tissue	7 (46.7%)	5 (33.3%)	12 (40.0%)
Soft tissue only	1 (6.7%)	2 (13.3)%	3 (10.0%)
Previous therapy			
LHRH	15 (100.0%)	15 (100.0%)	30 (100.0%)
Radiotherapy	7 (46.7%)	10 (66.7%)	17 (56.7%)
First generation antiandrogen	11 (73.3%)	11 (73.3%)	22 (73.3%)

LHRH: Luteinizing hormone-releasing hormone

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.1.2, 14.1.3

治験薬の曝露状況

薬物動態パートでは、30 例がダロルタミドカプセル（100mg カプセル剤 6 カプセル）の単回投与を受けた。このうち、15 例は錠剤 A の投与を 2 回受け（それぞれ 300mg 錠剤 2 錠）、1 回は空腹時投与及び 1 回は食後投与であった。別の 15 例は錠剤 B の投与を 2 回受け（それぞれ 300mg 錠剤 2 錠）、1 回は空腹時投与及び 1 回は食後投与であった。それぞれの期に 3 つの投与方法のどれかに割り付けられる 3 群 3 期クロスオーバー試験で、各回投与の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。

継続パートでは、76 例がカプセル剤でダロルタミド 600mg を食後に 1 日 2 回投与された。その後、治験実施計画書を改訂し、以降はフィルムコーティング錠に変更した。

継続パートでの投与期間の中央値は 66.4 週（範囲：15.3～190.4 週）であった。

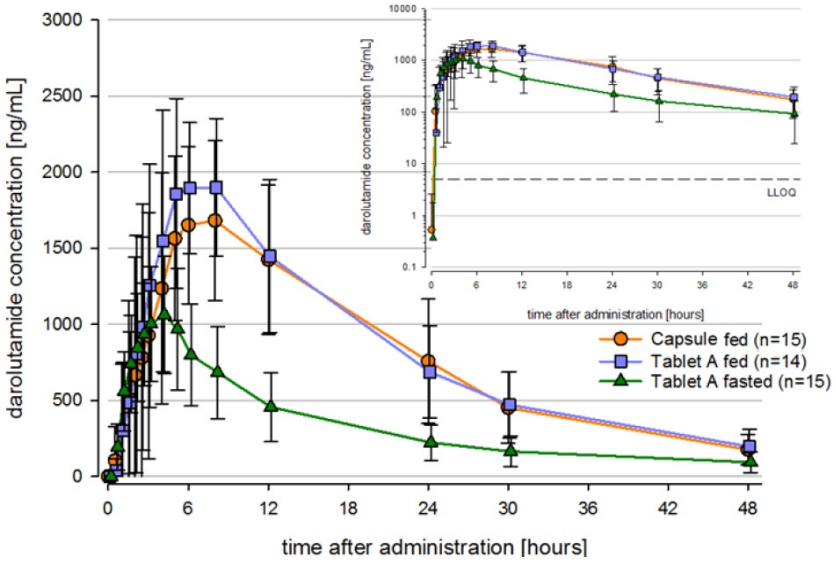
結果

ダロルタミド 600mg（300mg 素錠を 2 錠）を空腹時（一晩絶食）単回投与したときのダロルタミドの C_{max} は、錠剤 A で 1,071ng/mL、錠剤 B で 1,272ng/mL であった（表 2.7.1.2-4）。ダロルタミド錠を高カロリー・高脂肪食摂取後に単回投与したときの C_{max} は、両製剤とも空腹時投与に比べて約 2 倍に増加した。空腹時投与と食後投与を比較したとき、M-1 の C_{max} においても差がみられたが、M-1 のダロルタミドに対する C_{max} の比は食事、製剤にかかわらず、1.5～1.8 倍であった。

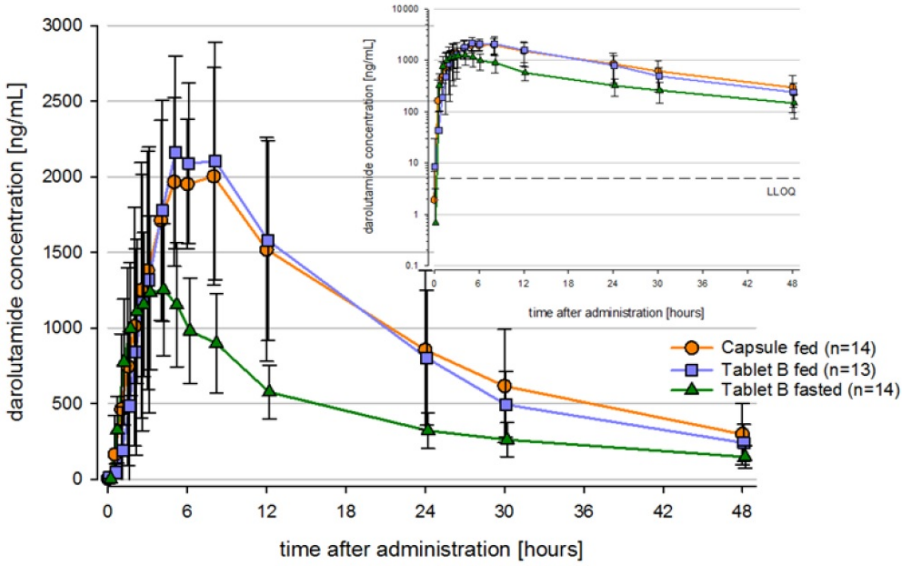
ダロルタミド錠を高カロリー・高脂肪食摂取後に単回投与したとき、ダロルタミドの吸収は空腹時投与に比べて緩徐であった。t_{max} の中央値は、両錠剤共に空腹時（一晩絶食）投与で 4 時間、

食後投与で 5 時間であった（図 2.7.1.2-1 及び表 2.7.1.2-4）。M-1 の t_{max} の中央値は、ダロルタミドの t_{max} の中央値と同程度であった。SS 体の t_{max} の中央値は、SR 体よりも長かった。

グループ A（錠剤 A：空腹時又は食後投与、カプセル：食後投与）



グループ B（錠剤 B：空腹時又は食後投与、カプセル：食後投与）



Linear scale plot: Arithmetic mean±SD. Semilogarithmic scale plot: Geometric mean, geometric SD.
Dosing was darolutamide concentration (ng/mL) - time after administration (hours) curves.
Large figure is linear: Smaller embedded figure is the semilogarithmic plot.

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.2.1.1

図 2.7.1.2-1　300mg 錠（錠剤 A 又は錠剤 B、食後又は空腹時）又は 100mg カプセル（食後）を用いてダロルタミドを 600mg 単回経口投与したときのダロルタミドの血漿中濃度〔線形目盛（挿入図：片対数目盛）〕（試験 17830）

表 2.7.1.2-4　食後及び空腹時に種々の製剤〔錠剤 A（d50：63μm）及び錠剤 B（d50：574μm）〕でダロルタミド 600mg を単回投与したときのダロルタミドの薬物動態パラメータ（試験 17830）

Formulation	Arm	n	Dosing state	t_{max}[a] h	C_{max}[b] ng/mL	AUC(0-48)[b] ng·h /mL	$t_{1/2}$[c] h
Capsule	A	15	Fed	6.0 (2.5-12.0)	1973 (21.70)	35819 (31.34)	11.5 (2.9)
Capsule	B	14	Fed	5.0 (3.0-8.1)	2322 (22.88)	42532 (36.80)	15.7 (5.5)
Tablet A	A	15	Fasted	4.0 (1.5-5.0)	1071 (35.34)	14832 (45.06)	16.1 (5.6)
Tablet A	A	14	Fed	5.0 (2.0-8.2)	2265 (16.77)	37625 (32.29)	12.1 (2.5)
Tablet B	B	14	Fasted	4.0 (2.0-5.1)	1272 (34.55)	20462 (35.34)	18.9 (7.2)
Tablet B	B	13	Fed	5.0 (3.9-12.0)	2311 (30.72)	40739 (32.11)	15.4 (5.8)

G-CV: geometric coefficient of variation
a: Values are median and (min-max)
b: Values are geometric means (G-CV%)
c: Values are arithmetic means (SD)
Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.2.1.2, 14.2.1.6

錠剤 A 及び錠剤 B のカプセル剤に対するダロルタミドの相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響について 2.7.1.3.3 に記載した。ダロルタミドのカプセル剤に対する 2 種類の錠剤の相対的バイオアベイラビリティ（食後投与時）については、AUC(0-48)の比の点推定値及び 90%信頼区間（CI）が、錠剤 A で 1.060（90% CI：0.906～1.241）、錠剤 B で 0.968（90% CI：0.824～1.137）であった（表 2.7.1.2-5）。食後投与時における錠剤とカプセル剤に差はみられなかった。

300mg 素錠を食後投与したときの AUC(0-48)は、空腹時（一晩絶食）投与に比べ約 2～2.5 倍に増加した（表 2.7.1.2-5）。食事の有無にかかわらず両錠剤を単回投与したときの M-1 の曝露量は、ダロルタミドに比べ 1.4～1.8 倍高い値であった。食事は SR 体及び SS 体の AUC 比に影響を及ぼさないことが示された（SR 体：SS 体は約 1：6）。

表 2.7.1.2-5　錠剤 A（d50：63μm）及び錠剤 B（d50：574μm）のダロルタミドの相対的バイオアベイラビリティ（試験 17830）

Formulation	AUC(0-48) ng·h/mL			C_{max} ng/mL		
	Ratio estimate	Lower 90%	Upper 90%	Ratio estimate	Lower 90%	Upper 90%
Tablet A fed/ capsule fed	1.060	0.906	1.241	1.157	0.986	1.357
Tablet B fed/ capsule fed	0.968	0.824	1.137	0.996	0.860	1.153
Tablet A fed/ Tablet A fasted	2.561	2.188	2.997	2.131	1.816	2.501
Tablet B fed/ Tablet B fasted	2.008	1.708	2.361	1.813	1.565	2.100

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.2.2.1.1, 14.2.2.1.3, 14.2.2.5.1, 14.2.2.5.3

カプセル剤食後投与後のダロルタミドの曝露量は、錠剤 A 群に比べ錠剤 B 群の被験者で高かった。錠剤 A と錠剤 B の比較にあたり、当初の解析では、カプセル剤投与後の曝露量の差を考慮せ

ず、並行群間比較を行ったことから、追加解析として、カプセル剤投与後の曝露量を調整した解析を行った。

追加解析では、錠剤 B に対する錠剤 A の相対的バイオアベイラビリティを評価する際に、対応するカプセル剤投与時の曝露量を共変量として用いた。ダロルタミドのカプセル剤投与後の曝露量で補正すると、錠剤 B に対する錠剤 A の AUC(0-48)、AUC 及び C_{max} の比の 90%CI は、食後投与でいずれも生物学的同等性の範囲内（0.8～1.25）にあった（表 2.7.1.2-6 及び図 2.7.1.1-3）。このことから、錠剤 A（d50：63μm）及び錠剤 B（d50：574μm）の PSD 範囲の製剤で、食後に 600mg を単回投与した場合、ダロルタミドのバイオアベイラビリティに及ぼす錠剤の PSD の影響は、重要な因子にならないと考えられた。

表 2.7.1.2-6　カプセル剤の曝露量で補正した錠剤 B（d50：574μm）に対する錠剤 A（d50：63μm）の相対的バイオアベイラビリティ（試験 17830）

	C_{max} ng/mL			AUC(0-48) ng·h /mL			AUC ng·h /mL		
Formulation Dosing state	Ratio estimate	Lower 90%	Upper 90%	Ratio estimate	Lower 90%	Upper 90%	Ratio estimate	Lower 90%	Upper 90%
Tablet A fed/ Tablet B fed	1.063	0.931	1.215	1.011	0.869	1.176	0.995	0.840	1.178
Tablet A fasted/ Tablet B fasted	0.835	0.655	1.064	0.777	0.603	1.001	0.789	0.599	1.038

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Listing 16.1.15 (Table 1.1～1.6)

空腹時投与では、錠剤 B に対する錠剤 A の相対的バイオアベイラビリティは生物学的同等性の範囲内に含まれなかった（表 2.7.1.2-6）。

結論

- 高カロリー・高脂肪標準食摂取後にダロルタミド 600mg（300mg 素錠を 2 錠）単回投与したときの AUC(0-48)及び C_{max} は、空腹時（一晩絶食）投与に比べて約 2～2.5 倍高かった。
- 空腹時投与では、錠剤 B に対する錠剤 A の相対的バイオアベイラビリティは生物学的同等性の範囲内になかった。
- カプセル剤食後投与後のダロルタミドの曝露量は、錠剤 A 群に比べ錠剤 B 群の被験者で高かった。カプセル剤食後投与時の曝露量で補正すると、食後投与時の錠剤 B に対する錠剤 A の相対的バイオアベイラビリティは、生物学的同等性の範囲内にあった。
- 検討範囲〔錠剤 A（d50：63μm）及び錠剤 B（d50：574μm）〕におけるダロルタミドの相対的バイオアベイラビリティに対する原薬の粒子径の影響は、600mg を食後投与した場合は重要ではなかった。ダロルタミド 600mg を 300mg 素錠（錠剤 A 及び錠剤 B）又は 100mg カプセル剤として食後投与したときの曝露量は製剤間で同程度であることが示唆された。

2.7.1.2.2　健康男性被験者を対象としたダロルタミドの絶対的バイオアベイラビリティ、マスバランス、薬物動態及び代謝を検討した試験（試験 17831）

参照項目：2.7.6.2
5.3.1.1.2 R-11003
4.2.2.4.18 PH-40075

試験デザイン及び目的

本試験は、健康男性被験者を対象とした単回経口投与後の吸収、代謝及び排泄並びにバイオアベイラビリティを検討する単施設、非無作為化、非盲検、2 パートからなる第 I 相試験である。健康男性被験者はパート 1 又はパート 2 に各 6 例組入れられた。

本試験のパート 1 の主要目的は、錠剤を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を検討することであった。パート 2 の主要目的は、[^{14}C]ダロルタミド 300mg を経口液剤として単回投与したときのマスバランス（総放射能の尿及び糞中排泄率）及び総放射能の排泄経路を検討することであった。

パート 1 のその他の目的は、ダロルタミドの安全性及び忍容性を評価すること及び以下の項目を検討することであった。

- マイクロトレーサー量の[^{14}C]ダロルタミドを静脈内投与したときの血漿中総放射能、[^{14}C]ダロルタミド、そのジアステレオマーである[^{14}C](*S,R*)-ダロルタミド（[^{14}C]SR 体）及び[^{14}C](*S,S*)-ダロルタミド（[^{14}C]SS 体）及びその主代謝物[^{14}C]ケト - ダロルタミド（[^{14}C]M-1）の薬物動態を検討する。

- ダロルタミド 300mg 錠を 1 錠単回経口投与したときの血漿中 SR 体、SS 体、その合計（血漿中ダロルタミド）及び M-1 並びに尿中 SR 体、SS 体及びその合計（尿中ダロルタミド）の薬物動態を検討する。

- マイクロトレーサー量の[^{14}C]ダロルタミドを単回静脈内投与したときのマスバランス（総放射能の尿及び糞中排泄率）を検討する。

パート 2 のその他の目的は、ダロルタミドの安全性及び忍容性に関する追加データを得ること及び以下の項目を検討することであった。

- [^{14}C]ダロルタミド 300mg を経口液剤として単回経口投与したときの血漿中総放射能、[^{14}C]SR 体、[^{14}C]SS 体、その合計（[^{14}C]ダロルタミド）及び[^{14}C]M-1 の薬物動態を検討する。

- [^{14}C]ダロルタミド 300mg を経口液剤として単回経口投与したときの尿中総放射能、[^{14}C]SR 体、[^{14}C]SS 体、その合計（[^{14}C]ダロルタミド）及び[^{14}C]M-1 の薬物動態を検討する。

- 総放射能の血球移行性を検討する。

- [^{14}C]ダロルタミドを経口投与したときの吸収率を算出する。

- 代謝物プロファイリング及び化学構造式同定用に血漿及び排泄物試料を採取する（2.6.4.5.2）。

パート 1 では、一晩絶食後、第 1 日にダロルタミド 300mg 錠を 1 錠経口投与し、2 時間 45 分後に[^{14}C]ダロルタミド（100μg、37kBq）を 15 分かけて静脈内投与した。被験者は投与 72 時間後（第 4 日）まで実施医療機関に入院し、入院中に血液、尿及び糞検体を採取した。治験薬投与 7 日後（第 8 日）に事後検査のため再来院した。

パート 2 では、一晩絶食後、第 1 日に[^{14}C]ダロルタミドを名目投与量として 300mg（5.411～5.427MBq の放射能を含有）を経口液剤として投与し、所定の時間に血液、尿及び糞検体を採取した。被験者は、最短で 168 時間（第 8 日）まで、それ以降は放射能の回収率が 90%を超えるまで又は連続した 2 日間での回収率が 1%未満となるまで、実施医療機関に入院することとした。結果的にすべての被験者は放射能の排泄基準を満たしていたため、第 8 日に退院した。

代謝物プロファイリングでは、血漿、尿及び糞抽出物を高速液体クロマトグラフィーに供し、液体シンチレーション計数法により放射能を検出した。血漿及び排泄物中で同定した代謝物の構造式は、LC-MS/MS、核磁気共鳴法及び合成標品との比較により確認した。

人口統計学的及びベースラインの特性

50～65 歳の健康男性被験者 6 例がパート 1 に組入れられた。すべての被験者は、治験実施計画書に規定された BMI の基準範囲内（18.5～32.0kg/m^2）にあり、非喫煙者で、1 週間のアルコール摂取量は 7 単位未満であった。

50～56 歳の健康男性被験者 6 例がパート 2 に組入れられた。すべての被験者は、治験実施計画書に規定された BMI の基準範囲内（18.5～32.0kg/m^2）にあり、非喫煙者で、1 週間のアルコール摂取量は 14 単位未満であった。

両パートとも、アルコール呼気試験及び薬物スクリーニングはすべて陰性であり、CO 呼気試験はすべて 10ppm 以下であった。

治験薬の曝露状況

パート 1 では、6 例全例にダロルタミド 300mg 錠剤を単回経口投与し、次いでマイクロトレーサー量（約 100μg、約 27kBq）の[^{14}C]ダロルタミドを静脈内投与した。

パート 2 では、6 例全例に[^{14}C]ダロルタミド約 300mg（約 5.4MBq）液剤を単回経口投与した。

結果

パート 1：マイクロトレーサー量の[^{14}C]ダロルタミドの静脈内投与

マイクロトレーサー量の[^{14}C]ダロルタミド 100μg を 15 分かけて静脈内投与したとき、[^{14}C]ダロルタミドの血漿中濃度は二相性を示して低下し、$t_{1/2}$ は 11.8 時間であった。[^{14}C]ダロルタミドの血漿からの消失に関係するパラメータ分布容積（V_d）及び全身クリアランス（CL）の幾何平均値はそれぞれ 119L 及び 116mL/min であった。SS 体に対する SR 体の曝露量（AUC）比（SR 体：SS 体）は約 1：3 であった。M-1 の AUC は、未変化体（ダロルタミド）に比べて 1.5 倍大きかった（表 2.7.1.2-7）。

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

Parameter	geometric mean (CV%)				
	Total ^{14}C-radioactivity N=6	^{14}C-darolutamide N=6	^{14}C-(*S,R*)-darolutamide N=6	^{14}C-(*S,S*)-darolutamide N=6	^{14}C- keto-darolutamide N=6
t_{max} (h)[a]	0.25 (0.25-0.42)	0.25 (0.25-0.25)	0.25 (0.25-0.25)	0.25 (0.25-0.25)	0.50 (0.42-0.97)
C_{max} (pg eq/mL)	6356 (29.1)	4127 (27.4)	2184 (26.8)	1942 (28.3)	2353 (34.3)
$AUC_{(0\text{-last})}$ (pg eq· h /mL)	43859 (31.6)	12659 (38.2)	3368 (36.8)	9065 (39.0)	19784 (40.4)
AUC (pg eq· h /mL)	44559 (31.6)	13645 (39.5)	3561 (35.9)	10262 (40.4)	20395 (40.1)
$t_{1/2}$ (h)	12.4 (15.2)	11.8 (31.1)	3.98 (48.9)	14.2 (28.5)	12.9 (15.5)
CL (mL/min)	35.5 (31.9)	116 (39.7)	222 (36.3)	77.1 (40.5)	NC
V_d (mL)	38221 (36.6)	118930 (28.9)	76528 (44.6)	94845 (29.1)	NC
Analyte to parent ratio based on AUC	NC	0.347 (16.3)[b]	0.261 (11.3)	0.752 (5.4)	1.50 (31.4)

CV: coefficient of variation; NC: not calculated

a: median (range)

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

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

パート 1：ダロルタミド経口投与（錠剤投与）

健康男性被験者にダロルタミド 300mg 錠（1 錠）を空腹時に単回投与したとき、ダロルタミドはラグタイムなく吸収され、t_{max} の中央値は 3.5 時間（表 2.7.1.2-8）で、その後二相性を示して低下し、$t_{1/2}$ は 15.3 時間であった。C_{max} の幾何平均値は 800ng/mL であった。錠剤投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約 30%であった。経口液剤（300mg）投与時のダロルタミドの絶対的バイオアベイラビリティは約 100%であり、初回通過効果が限定的であると考えられることから、錠剤中のダロルタミドの溶解の変化に起因して吸収が不十分になったことにより、ダロルタミドのバイオアベイラビリティが低下したと考えられた。

投与したダロルタミドのジアステレオマー比は 1：1 であるが、*in vivo* では明らかに SR 体よりも SS 体の比率が高くなった〔血漿中の SS 体に対する SR 体の曝露量（AUC）比（SR 体：SS 体）は約 1：5〕。代謝物 M-1 の AUC は、ダロルタミドに比べて約 1.7 倍大きかった。

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

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

NC: not calculated; CL_R: renal clearance of drug

a: median (range)

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

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

パート 2：[^{14}C]ダロルタミド液剤の経口投与

[^{14}C]ダロルタミド液剤を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 100%であった。パート 2 の薬物動態の検討結果は 2.7.2.2.4 に示した。

結論

マイクロトレーサー量の静脈内投与

- [^{14}C]ダロルタミドの血漿中濃度は二相性を示して低下し、$t_{1/2}$は 11.8 時間であった。
- 投与した[^{14}C]ダロルタミドのジアステレオマー比は 1：1 であるが、*in vivo* において血漿中での SS 体は SR 体よりも比率が明らかに高く、血漿中ジアステレオマーの曝露量（AUC）比（SR 体：SS 体）は約 1：3 であった。血漿中で量的に多く存在する SS 体の $t_{1/2}$は、ダロルタミドと同程度であり、ダロルタミドの $t_{1/2}$は SS 体の $t_{1/2}$が反映されているものと示唆された。
- 血漿中[^{14}C]M-1 の曝露量（AUC）は、ダロルタミド（[^{14}C]SR 体＋[^{14}C]SS 体）に比べて 1.5 倍大きかった。

経口投与

- 健康男性被験者にダロルタミド 300mg 錠（1 錠）を空腹時単回経口投与したときダロルタミド錠の絶対的バイオアベイラビリティは約 30%であった。経口液剤（300mg）投与時のダロルタミドの絶対的バイオアベイラビリティは約 100%であり、初回通過効果が限定的であると考えられることから、空腹時条件下では錠剤中のダロルタミドの溶解の変化に起因して吸収が不十分になったことにより、ダロルタミドの絶対的バイオアベイラビリティが低下したと考えられた。投与したダロルタミドのジアステレオマー比は 1：1 であるが、血漿中では明らかに SR 体よりも SS 体の比率が高くなった。錠剤経口投与後の血漿中ジアステレオマーの曝露量（AUC）比（SR 体：SS 体）は約 1：5 であった。
- 血漿中に M-1 はダロルタミドより量的に多く存在した。錠剤投与後の M-1 の曝露量（AUC）は、ダロルタミドに比べて約 1.7 倍大きかった。M-1 の $t_{1/2}$はダロルタミドと同程度であった。また、経口液剤投与時についても、M-1 の AUC はダロルタミドに比べて大きく、その程度は錠剤投与時と同様であった。

2.7.1.2.3　日本人 mCRPC 患者を対象とした第 I 相試験（試験 17719）

参照項目：2.7.6.4
5.3.3.2.2 RH-39192
5.3.3.2.3 RH-40296

試験デザイン

本試験は、日本人男性 mCRPC 患者を対象とした単施設、非無作為化、非盲検、非対照、用量漸増、第 I 相試験である。

本試験の主要目的は、日本人 mCRPC 患者を対象として、ダロルタミドの安全性及び忍容性を検討すること並びにダロルタミド及び M-1 の薬物動態を検討することであった。また、副次目的は、ダロルタミドの有効性及び薬力学的作用を評価すること及び薬物動態に対する食事の影響を探索的に検討することであった。

本試験は2つのコホートからなる。

- コホート1では、ダロルタミド300mgの単回投与を2回（食後投与、空腹時投与1回ずつ）行った後、ダロルタミド300mg1日2回の反復投与（食後投与）を行った。
- コホート2では、ダロルタミド600mgについて、コホート1と同じ投与スケジュールを適用した（2回の単回投与の後、1日2回反復投与）。

ダロルタミドの投与は、あらかじめ規定した中止基準のいずれかに該当するまで、治験責任（分担）医師の判断で継続できることとした。

本試験は日本で実施され、計9例の被験者が、ADTと併用してダロルタミドの投与を受けた。主たる治験総括報告書（5.3.3.2.2 PH-39192）のデータカットオフ時点では、1例がダロルタミド継続投与中であった。この1例は、病勢進行まで治療を継続し、最終来院まで完了した。本被験者の安全性データのみ、治験総括報告書（5.3.3.2.3 PH-40296）に含めた。

人口統計学的及びベースラインの特性

最初の被験者の初回来院からデータカットオフ日までのデータを示す。

全体で9例に投与が行われ、このうち3例（33.3%）にはコホート1において用量レベル1（300mg、開始用量）が、6例（66.7%）にはコホート2において用量レベル2（600mg）を投与した。

年齢の中央値（範囲）は68歳（67～73歳）であった。最初に前立腺癌と診断されてから治験薬投与までの期間の中央値（範囲）は255週（34～608週）であった。最初の診断時のGleasonスコアの平均値（範囲）は8（7～9）であった。スクリーニング時のEODグレードは、グレード3が5例（55.6%）、グレード2が3例（33.3%）、グレード0が1例（11.1%）であった。

他の人口統計学的及びベースラインの特性は2.7.6.4.2.1.3を参照。

表 2.7.1.2-9　人口統計学的及びベースラインの特性（SAF）（試験17719）

	Cohort 1 300 mg	Cohort 2 600 mg	Total
	N=3 (100%)	N=6 (100%)	N=9 (100%)
Age years, median (range)	68.0 (67-73)	73.0 (64-83)	70.0 (64-83)
Race: Asian	3 (100.0%)	6 (100.0%)	9 (100.0%)
ECOG-PS 0	2 (66.7%)	4 (66.7%)	6 (66.7%)
1	1 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (33.3%)
Gleason score at initial diagnosis, median (range)	8.0 (7 – 8)	8.0 (7 – 9)	8.0 (7 – 9)
Time since initial diagnosis (median) weeks	276.0	252.0	255.0
Extent of disease (EOD) at screening			
EOD 0	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
EOD 1	0	0	0
EOD 2	1 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (33.3%)
EOD 3	1 (33.3%)	4 (66.7%)	5 (55.6%)

Source: 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.1/9, 14.1/11

治験薬の曝露状況

ダロルタミドの製剤は、経口用の 300mg 錠剤であった。本試験は、300mg の単回投与と 1 日 2 回投与（コホート 1 の 3 例）及び 600mg の単回投与と 1 日 2 回投与（コホート 2 の 6 例）の 2 用量・2 レジメンからなる。

全投与期間の中央値（投与中断及び遅延を含む）は 84.0 日（範囲：31～328 日）であった。

投与を受けた 9 例のうち、1 例（11.1%）は有害事象により投与を中断した。本試験では、減量を必要とした被験者はいなかった。

結果

薬物動態及び食事の影響

ダロルタミド（300 及び 600mg）を錠剤として空腹時に単回投与したとき、ダロルタミドは緩徐に吸収され、血漿中ダロルタミド濃度は投与 3～5 時間後で C_{max} に到達した（t_{max} の中央値は 300mg 投与時に 3.05 時間、600mg 投与時に 4.85 時間）。標準的な日本食摂取後にダロルタミドを投与すると、吸収が遅延した（t_{max} の中央値は 300mg 投与時に 4.92 時間、600mg 投与時に 6.29 時間）。

ダロルタミドの C_{max} 及び $AUC(0\text{-}t_{last})$ は用量増加に伴って増加した（表 2.7.1.2-10）。

- ダロルタミドを空腹時投与したとき、C_{max} の幾何平均値は 300mg 投与時に 1,052ng/mL、600mg 投与時に 1,258ng/mL であり、$AUC(0\text{-}t_{last})$ の幾何平均値は 300mg 投与時に 15,655ng·h/mL、600mg 投与時に 22,024ng·h/mL であった。一方、ダロルタミドを食後に投与したとき、C_{max} の幾何平均値は 300mg 投与時に 2,585ng/mL、600mg 投与時に 3,498ng/mL であり、$AUC(0\text{-}t_{last})$ の幾何平均値は 300mg 投与時に 39,012ng·h/mL、600mg 投与時に 55,635ng·h/mL であった。（表 2.7.1.2-10）。

- ダロルタミドを 1 日 2 回 6 日間反復投与した後、第 7 日の朝に食後投与したとき、$C_{max,md}$ の幾何平均値は 300mg 投与で 4,597ng/mL、600mg 投与で 5,799ng/mL であり、$AUC(0\text{-}12)_{md}$ の幾何平均値は 300mg 投与で 44,436ng·h/mL、600mg 投与で 58,671ng·h/mL であった（表 2.7.1.2-11）。

表 2.7.1.2-10　錠剤投与時のダロルタミドの薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何 CV%）：単回投与期　第-5 日（空腹時）及び第-2 日（食後）（PKS）（試験 17719）

Parameter	Unit	Dose	n	Day -5 (fasted)		Day -2 (fed)	
				Geometric mean	(G-CV%)	Geometric mean	(G-CV%)
AUC	ng·h/mL	300mg	2	24193	(36.7)	45514	(23.7)
		600mg	4	19041	(34.8)	63506	(28.9)
AUC(0-t_{last})	ng·h/mL	300mg	3	15655	(69.6)	39012	(20.1)
		600mg	6	22024	(41.4)	55635	(24.0)
AUC(0-12)	ng·h/mL	300mg	3	8077	(84.8)	20390	(15.3)
		600mg	6	10795	(38.9)	25064	(15.3)
C_{max}	ng/mL	300mg	3	1052	(92.9)	2585	(7.57)
		600mg	6	1258	(41.3)	3498	(12.1)
$t_{1/2}$	h	300mg	2	15.2	(2.84)	14.8	(16.4)
		600mg	4	10.1	(21.2)	14.1	(36.7)
t_{max} [a,b]	h	300mg	3	3.05[a]	2.95 - 4.97[b]	4.92[a]	2.98 – 8.00[b]
		600mg	6	4.85[a]	3.05 - 4.92[b]	6.29[a]	4.93 – 7.90[b]

a: median

b: range

Source: 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.4/2, 14.4/6

ダロルタミドの反復投与後の蓄積比〔反復投与後と初回投与後の Cmax から算出した蓄積率（比）（RACmax）及び反復投与後と初回投与後の AUCτから算出した蓄積率（比）（RAAUC）〕及び反復投与後の AUCτと初回（単回）投与後の AUC から算出した（RLIN）の幾何平均値は、300mg と 600mg の 2 用量間で類似していた（RACmax：1.78 及び 1.66、RAAUC：2.18 及び 2.34、RLIN：0.910 及び 0.961、それぞれ 300mg 及び 600mg の結果）（表 2.7.1.2-11）。本成績から、2 用量での薬物動態は投与期間中、時間依存的な変化は認められなかった。

表 2.7.1.2-11 錠剤投与時のダロルタミドの薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何 CV%）、範囲〕：反復投与期 第 7 日（PKS）（試験 17719）

Parameter	Unit	Dose (b.i.d.)	n	Geometric mean	G-CV(%)	Range
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	ng·h/mL	300mg	3	44436	18.2	
		600mg	6	58671	26.9	
$AUC(0\text{-}12)_{md}/D$	h/L	300mg	3	0.148	18.2	
		600mg	6	0.0978	26.9	
$AUC(0\text{-}12)_{md,norm}$	kg·h/L	300mg	3	9.31	25.7	
		600mg	6	5.84	37.2	
$C_{max,md}$	ng/mL	300mg	3	4597	10.3	
		600mg	6	5799	22.0	
$C_{max,md}/D$	/L	300mg	3	0.0153	10.3	
		600mg	6	0.00967	22.0	
$C_{max,md,norm}$	kg/L	300mg	3	0.963	18.2	
		600mg	6	0.578	32.2	
R_AAUC		300mg	3	2.18	26.0	
		600mg	6	2.34	27.8	
R_AC_{max}		300mg	3	1.78	17.8	
		600mg	6	1.66	24.6	
R_{LIN}		300mg	2	0.910	4.56	
		600mg	4	0.961	13.9	
$t_{max,md}$	h	300mg	3	4.98[a]	-	(3.00 - 8.10)
		600mg	6	5.48[a]	-	(2.87 - 10.9)

b.i.d.: bis in die

a: median

300mg darolutamide (1 tablet) bid=600mg/day (Cohort 1)

600mg darolutamide (2 tablets) bid=1200mg/day (Cohort 2)

Source: 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.4/2, 14.4/6

食事はダロルタミドのバイオアベイラビリティに顕著な影響を及ぼした。食後投与により、C_{max} の幾何平均値は 300mg 単回投与時で約 2.5 倍に、600mg 単回投与時で約 2.8 倍に増加し、$AUC(0\text{-}t_{last})$ の幾何平均値は 300 及び 600mg 単回投与時で約 2.5 倍に増加した（表 2.7.1.2-12）。

表 2.7.1.2-12 ダロルタミドの薬物動態に対する食事の影響（PKS）（試験 17719）

Dose	Total	Parameter	n	Ratio fed/fast	[90% CI]
Analyte: Darolutamide (mixed diastereomers of parent molecule)					
300mg	N=3	C_{max}	3	2.46	[0.617; 9.79]
		$AUC(0\text{-}t_{last})$	3	2.49	[0.628; 9.89]
600mg	N=6	C_{max}	6	2.78	[2.00; 3.88]
		$AUC(0\text{-}t_{last})$	6	2.53	[1.99; 3.21]

300mg darolutamide (single dose) (Cohort 1)

600mg darolutamide (single dose) (Cohort 2)

Source: 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.4/10, Listing 16.1.9.1/1

血漿中における SR 体及び SS 体の存在比並びにダロルタミドに対する M-1 の存在比は以下のとおりである。

- AUC(0-t_{last})に基づいて算出した SR 体／SS 体の比（SR 体：SS 体）は、300mg 単回投与時で約 1：4（空腹時投与）及び 1：5（食後投与）、600mg 単回投与時で約 1：7（空腹時投与）及び 1：8（食後投与）であった。

- AUC(0-t_{last})に基づいて算出したダロルタミドに対する M-1 の比（M-1／ダロルタミド）は、300mg 単回投与時で 1.28（空腹時投与）及び 1.33（食後投与）、600mg 単回投与時で 1.44（空腹時投与）及び 1.61（食後投与）であった。

結論

- 食後投与により血漿中ダロルタミドの曝露量〔AUC(0-t_{last})〕の幾何平均値は約 2.5 倍増加し、t_{max} は遅延した。

2.7.1.2.4　nmCRPC 患者におけるダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の母集団薬物動態／薬力学解析（試験 17712／解析 18651）

参照項目：5.3.3.5.1 PH-12789
5.3.5.1.1 PH-39723

試験デザイン及び目的

目的

1. 試験 17712 から得た血漿中濃度を基に、SR 体、SS 体、ダロルタミド（SR 体と SS 体の合計）及び M-1 の薬物動態の変動を検討する。特に以下の点について探索的な検討を行う。

    a. 外因性及び内因性要因が薬物動態の個体間変動に及ぼす影響（製剤の外因性要因を含む）

    b. 減量及び投与中断が曝露量に及ぼす影響

    c. 共変量が曝露量に及ぼす影響

試験 17712 の概要

試験 17712 は、ハイリスクの非転移性去勢抵抗性前立腺癌を有する男性を対象としたダロルタミドの有効性及び安全性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験である。主要目的は、無転移生存期間（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討することである。試験方法及び結果の詳細については、2.7.6.9 に記載する。

薬物動態評価は PK サブセットを対象に行った。PK サブセットは 388 例からなり、うち 379 例から 1794 点の妥当な薬物動態データが得られ、これらのデータを母集団薬物動態解析に用いた（この解析には、試験 17712 の primary completion のためのデータ固定前の初期データを用いた）。薬物濃度測定は、すべの分析対象物（SR 体、SS 体及び M-1）について行った。PK サブセットの被験者に使用された製剤は、Visit3（投与開始後約 4 週間）までに 29 バッチであった。9 バッチについては 5 例未満に対しての使用であったことから、これらのバッチは「評価不可能」とした。

ダロルタミドが投与された被験者の全体集団及び PK サブセットにおける人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.1.2-13 に示した。PK サブセットでは、全体集団と比較し年齢が高く、アジア人の割合がやや高かった。さらに、軽度の腎機能障害を有する被験者の割合も PK サブセットの方が高かった。

母集団薬物動態解析の基本モデル

解析したすべての共変量を表 2.7.1.2-14 に示す。外因性要因である製剤の影響を本項 2.7.1 に記載する。製剤の特性を除くその他の共変量の影響は 2.7.2 に記載する。

バッチ番号は、錠剤中の原薬の d50 及び SSA に紐づけられており、これらは *in vivo* における溶解度、吸収速度又は経口バイオアベイラビリティと関連している可能性がある。

表 2.7.1.2-13　人口統計学的及びベースラインの特性（17712）

	17712 [a]	17712 [a]
Demographics	N= 388 (PK subgroup)	N=955 (total)
Diagnosis at baseline	nmCRPC	nmCRPC
Age (years)		
Min	48	48
Median	75	74
Max	95	95
Age group (years), n (%)		
<65	41 (10.6%)	113 (11.8%)
65-74	140 (36.1%)	373 (39.1%)
≥75	207 (53.4%)	469(49.1%)
Race, n (%)		
Caucasian / White	292 (75.3%)	760 (79.6%)
Black / not reported	20 (5.2%)	28 (2.9%)
Asian	76 (19.6%)	122 (12.8%)
Renal function, eGFR at baseline, n (%)		
Normal: eGFR ≥ 90 mL/min	122 (31.4%)	412 (43.1%)
Mildly impaired: 60 ≤ eGFR < 90 mL/min	209 (53.9%)	423 (44.3%)
Moderately impaired: 30 ≤ eGFR < 60 mL/min	56 (14.4%)	119 (12.5%)
Severely impaired: 15 ≤ eGFR < 30 mL/min	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Hepatic function at baseline, n (%)		
Normal: total bilirubin and AST ≤ ULN	356 (91.8%)	864 (90.5%)
Mildly impaired: total bilirubin > ULN to 1.5 x ULN or total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN	32 (8.2%)	89 (9.3%)
Moderately impaired: total bilirubin > 1.5 to 3 x ULN, any AST	0	2 (0.2%)

eGFR: Estimated glomerular filtration rate; Max: Maximum; Min: Minimum;

n: Number of patients with event; N: Total number of patients; ULN: Upper limit of normal

a: Darolutamide treatment arm only

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/19, 14.1.1/20
5.3.3.5.1 R-12789/Table 13-14, 13-22, 13-24～26

表 2.7.1.2-14　母集団薬物動態解析モデルにおいて事前に規定した共変量

共変量[a]	単位	変数の種類	内容
体重	kg	連続数	---
年齢	歳	連続数	---
年齢	歳	カテゴリカル	1) < 65 歳, 65-74 歳, 75-84 歳 及び ≥ 85 歳 2) < 65 歳及び ≥ 65 歳
身長	cm	連続数	---
民族	---	カテゴリカル	(1) 白人 (2) アジア人 (3) その他
地域	---	カテゴリカル	(0) その他の地域 (1) 日本
推算糸球体濾過量 (eGFR)	mL/min/1.73m^2	連続数	---
腎機能	---	カテゴリカル eGFR に基づく腎機能分類	(1) 正常 (eGFR ≥ 90) (2) 軽度の機能障害 (90 > eGFR ≥ 60) (3) 中等度以上の機能障害 (eGFR < 60)
肝機能	特定の臨床検査基準値上限(ULN)に基づく NCI-ODWG 肝機能クラス (総ビリルビン, AST, ALT)	カテゴリカル	(1) 正常 (2) 軽度以上の機能障害
血清クレアチニン	μmol/L	連続数	---
血清アルブミン	g/L	連続数	---
総タンパク	g/L	連続数	---
総ビリルビン	μmol/L	連続数	---
AST	U/L	連続数	---
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)	U/L	連続数	---
投与中の併用薬	---	カテゴリカル はい/いいえ	BCRP 阻害薬 CYP3A4 誘導薬 CYP3A4 阻害薬 P-gp 誘導薬 P-gp 阻害薬 プロトンポンプ阻害薬 ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A9 誘導薬 UGT1A9 阻害薬
製剤バッチ	バッチ番号 (初回投与の包装バッチ及びバルクバッチ番号の組み合わせ)	カテゴリカル	投与開始後最初の 1 ヵ月(28 日)、すなわち Visit3 までに限定した薬物動態結果[b] 5 例以上に投与した製剤バッチごとに、見かけのクリアランスに対する影響を推定した[c]

CYP: Cytochrome P450; NCI-ODWG: National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group

a: 共変量の値はベースライン又はスクリーニング時に取得した

b: Visit 3 で 3 つの異なるボトルを提供し、使用されたボトルの情報は不明

c: 5 例未満に対して使用された製剤バッチは「評価不可能」とした

Source: Module 5.3.3.5.1 R-12789/Table 10-1

方法

試験 17712 の初期データに基づいて、SR 体、SS 体、ダロルタミド及び M-1 の薬物動態を同時に記述する母集団薬物動態モデルを構築した。製剤の物性以外の、表 2.7.1.2-14 に示す事前に選択されたベースラインの共変量を評価し、薬物動態の変動性と有意な関連性があるかどうかを判定した。

段階的に共変量を組込む変数増減法を実施した。共変量を組入れることで、目的関数値の低下がみられ（$p<0.001$）、モデル適合性が有意に改善された場合、薬物動態基本モデル（共変量なし）に共変量を組入れた。次の変数減少ステップでは、共変量を除外することで、有意水準 $p>0.0001$ で目的関数値に有意な影響を示さなかった場合に、共変量をモデルから除外した。変数減増法後に従って得た共変量モデルを、「選択された第Ⅲ相モデル」とした。

製剤の物性の母集団薬物動態解析に含めた試験 17712 を表 2.7.1.2-15 にまとめた。

表 2.7.1.2-15　母集団薬物動態解析に含めた臨床試験の要約

試験番号／報告書番号	試験デザイン	用法、用量	投与例数
17712／PH-39723 5.3.5.1.1	ハイリスクの nmCRPC 患者を対象とした有効性及び安全性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第Ⅲ相試験	ダロルタミド 600mg（錠剤 A）又はプラセボを 1 日 2 回経口投与	初期データ（FAS） ダロルタミド群：954 プラセボ群：554 ダロルタミド群の PK サブセット：388

結果

母集団薬物動態モデル

3 つのすべての分析対象物（SR 体、SS 体及び M-1）の薬物動態は、線形消失の 1 - コンパートメントモデルで最もよく記述できた。SR 体のデポット（吸収部位を仮定したコンパートメント）から直接、セントラルコンパートメント中の M-1 への一次変換を追加すると、モデル適合性は著しく改善した。

母集団薬物動態解析及び共変量解析の詳細は 2.7.2 に記載する。

製剤の共変量解析

PSD 及び SSA は、製剤の重要な物性であり、ダロルタミドの曝露量に影響を与える可能性がある。バッチ番号はそれぞれの錠剤中の原薬の特定の粒子径及び表面積特性に紐づけられているため、これをダロルタミドの曝露に影響を与えうる外的要因として検討した。この検討は「選択された第Ⅲ相母集団薬物動態モデル」を確立した後に実施した。PSD 及び SSA と見かけの全身クリアランス（CL/F）との関連性を評価するため、投与例 5 例以上のバッチごとに CL/F 値を推定した。投与例 5 例未満のバッチを「評価不能バッチ」に分類した。

試験 17712 の PK サブセットの被験者に渡された 29 の製剤バッチの物性を表 2.7.1.2-16 に示す。Visit3 では、異なる製剤バッチの錠剤ボトルが提供され、どのボトルを使用したのかの情報が得られなかったため、Visit3（投与開始後約 4 週間）までの期間に限定し集計した。9 つのバッチは 5 例未満に対して使用されたことから、「評価不能」のカテゴリーに分類した。

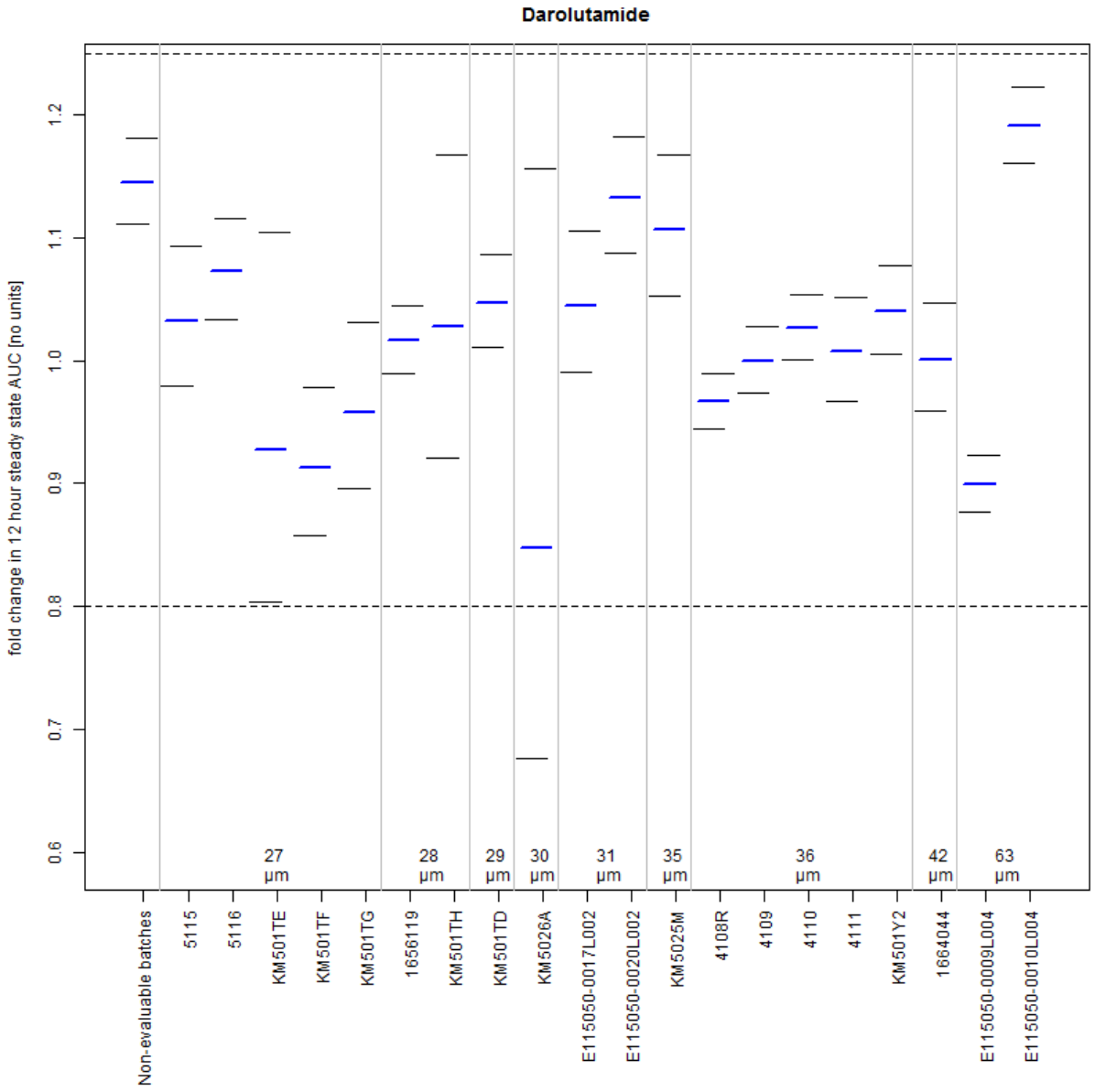
バッチごとの CL/F 推定値及びその 90%CI の下限及び上限値を考慮した $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ をシミュレーションし、バッチ効果がない場合の $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ との比として表し、製剤バッチ特性の曝露量に対する影響を評価した。その結果を、特定のバッチが投与された被験者の中央値と全被験者の中央値とを比較した変化率として、図 2.7.1.2-2（d50 で分類）及び図 2.7.1.2-3（SSA で分類）に示した。パラメータ推定値に大きな不確実性が認められた 1 バッチ（KM5206A）を除き、いずれのバッチも生物学的同等性の許容範囲（0.8～1.25）を外れないことが示された。また、d50 又は SSA に従って分類する場合、曝露量と製剤バッチ特性との間に系統的な関連性及び傾向はみられなかった。

表 2.7.1.2-16　第Ⅲ相試験の PK サブセットで用いた製剤の物性（解析 18651）

Batch	Patients N	d50 (μm)	SSA (m^2/g)	Unique category in popPK model? Yes/no
1656119	50	28	13	Yes
1664044	39	42	11	Yes
4108R	34	36	14	Yes
KM501Y2	33	36	10	Yes
KM5025M	28	35	15	Yes
4110	20	36	14	Yes
5116	20	27	14	Yes
E115050-0009L004	20	63	11	Yes
KM501TD	17	29	12	Yes
E115050-0010L004	16	63	11	Yes
5115	14	27	14	Yes
E115050-0020L002	13	41	12	Yes
4109	11	36	14	Yes
KM501TH	10	28	13	Yes
4111	9	35	14	Yes
E115050-0017L002	8	31	12	Yes
KM501TG	8	27	14	Yes
KM501TF	7	27	14	Yes
KM501TE	5	27	14	Yes
KM5026A	5	30	14	Yes
KM501TJ	4	22	15	No
4112	3	43	12	No
E115050-0012L002	3	63	11	No
E115050-0023L002	3	29	11	No
E115050-0018L002	2	31	12	No
5113	1	29	11	No
E115050-0028L002	1	NA	NA	No
E115050-0032L002	1	NA	NA	No
unmatched	3	NA	NA	No

NA: not applicable

Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Table 13-28

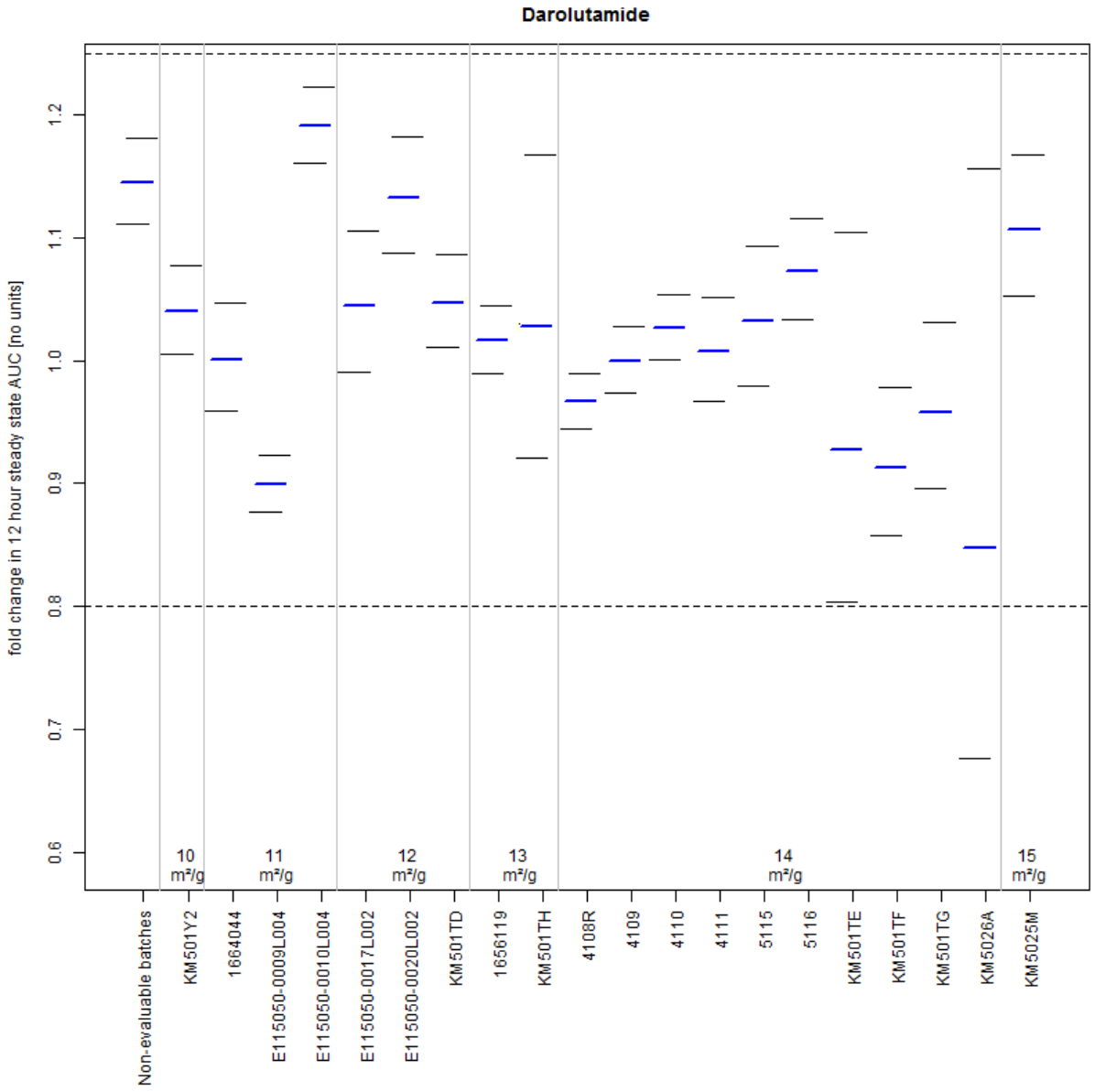


The estimated influence of the drug product batch on darolutamide $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ as ratio of the estimated $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ without batch influence is shown by the blue bar and the grey bars show the the 5th and 95th percentile of its confidence interval.
The boundaries for accepting bioequivalence are given as horizontal dashed lines.

The D50 of batch ” E115050-0020L002 “ is 41 µm, not 31 µm as shown. The D50 of batch ” 4111 “ is 35 µm, not 36 µm as shown. This labelling inconsistency has no impact on results of the popPK analysis, as this analysis evaluated the possible differences in exposure between the batch numbers and not between D50 values.

Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Figure 13-30

図 2.7.1.2-2　d50 順に並べた製剤バッチごとのダロルタミドの $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ の比（解析 18651）



The estimated influence of the drug product batch on darolutamide $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ as ratio of the estimated $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ without batch influence is shown by the blue bar and the grey bars show the the 5th and 95th percentile of its confidence interval.
The boundaries for accepting bioequivalence are given as horizontal dashed lines.

Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Appendix I.2

図 2.7.1.2-3　SSA 順に並べた製剤バッチごとのダロルタミドの $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ の比（解析 18651）

結論

製剤の物性〔d50（範囲：22～63μm）及び SSA（範囲：10～15m^2/g）〕の違いがダロルタミドの曝露量に及ぼす影響を評価した結果、製剤の物性は曝露量に影響を及ぼさなかった。

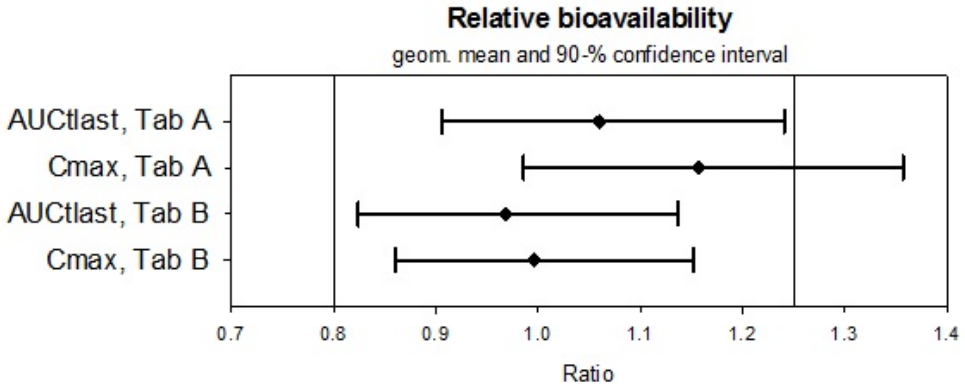
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　製剤の同等性

2.7.1.1.3.1 に示すように、ダロルタミドの臨床開発段階で主に 2 種類の剤形、すなわちダロルタミドを 100mg 含有するカプセル剤及びダロルタミドを 300mg 含有する錠剤を使用した。カプセル剤は、用量漸増及び用量設定試験（試験 17829）及び当該試験の継続パート（試験 18035）、並びにバイオアベイラビリティ試験（試験 17830）で用いた。これら以外に、臨床薬理試験用に 300mg 素錠、経口液剤及び静脈内注射剤も開発した。300mg 素錠は、試験 17829 及び試験 18035 で用いたカプセル剤と、第Ⅲ相試験用錠剤の *in vivo* における挙動を比較するために、試験 17830 のみに用いた。開発後期の第Ⅰ相～第Ⅲ相試験ではフィルムコーティング錠（300mg 錠）を用いた（表 2.7.1.1-1）。

試験 17830 において、カプセル剤（100mg カプセル）に対する錠剤（300mg 素錠）の相対的バイオアベイラビリティを検討した（2.7.1.2.1）。また、錠剤の PSD がダロルタミドのバイオアベイラビリティに影響を及ぼす可能性があると考えられたことから、適切な PSD の錠剤を選択する目的で 2 種類の錠剤（300mg 素錠）を製造した。錠剤 A（d50：63μm）は、粒子径の小さい原薬を用いて製造し、錠剤 B（d50：574μm）は粒子径の大きい原薬を用いて製造した。図 2.7.1.3-1 に示すように、錠剤 A 及び錠剤 B（300mg 素錠）はカプセル剤（100mg カプセル）と生物学的にほぼ同等であり、第Ⅰ相（試験 17829）及び第Ⅱ相試験（試験 18035）で用いられたカプセル剤投与後の曝露量と、d50 の下限が 22μm の錠剤を用いた開発後期の第Ⅰ相～第Ⅲ相試験における曝露量はほぼ同様になることが示唆された（バイオアベイラビリティに及ぼす PSD の影響は 2.7.1.3.2 で考察する）。

300mg 素錠、青色フィルムコーティング錠（300mg）及び白色フィルムコーティング錠（300mg）との同等性は、溶出試験により確認した（2.3.P.2.2.1）。



Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.2.2.1.1, 14.2.2.1.3

図 2.7.1.3-1　「錠剤／カプセル剤」比の点推定値及び 90% CI（試験 17830）

2.7.1.3.2　粒子径の影響

2.7.1.1.3.2 で述べたように、*in vitro* 溶出試験法は、d50 が異なる製剤を明確に識別できる。d50 が小さい錠剤は、粒子径の大きい原薬で製造した錠剤に比べて溶出速度が速かった（2.3.P.2.1.1）。しかしながら、臨床試験（試験 17830）では、粒子径の小さい原薬の錠剤 A（d50：63μm）と、粒子径の大きい原薬の錠剤 B（d50：574μm）は、食後投与では生物学的同

等性の判定基準内に含まれたことから、（図 2.7.1.1-3）、d50 が 63～574μm の範囲内では、*in vitro* における粒子径の違いによる錠剤からの溶出速度の違いは、ダロルタミドの吸収に影響を及ぼさないことが示された。

第Ⅲ相試験（試験 17712）を含む開発後期の試験では、粒子径がより小さい原薬を用いて製造した錠剤（d50：22-63μm）を使用した（表 2.7.1.1-2）。試験 17712 では、薬物動態の変動性を明らかにし、事前に定義した内因性及び外因性要因と薬物動態との関連性を評価するために、母集団薬物動態解析及び共変量解析を実施した。その結果、製剤の物性の違いはダロルタミドの曝露量に重要な影響を及ぼさなかった。このことから、検討に用いた d50 が約 20～600μm の範囲の錠剤は、食後投与時のダロルタミドのバイオアベイラビリティに影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.1.3.3　バイオアベイラビリティ及び吸収

試験 17831 では、健康男性被験者を対象にダロルタミド 300mg を錠剤として一晩絶食後に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。錠剤投与の約 3 時間後に、マイクロトレーサー量のダロルタミド（[^{14}C]ダロルタミド 100μg）を 15 分かけて単回静脈内投与した。薬物動態の結果を表 2.7.1.3-1 に示す。

表 2.7.1.3-1　絶対的バイオアベイラビリティ：ダロルタミドの薬物動態パラメータ〔幾何平均（幾何 CV%）〕（試験 17831）

	Oral administration (tablet) of darolutamide N=6 geometric mean (geometric CV%)	Intravenous infusion of darolutamide N=6 geometric mean (geometric CV%)
Dose	300 mg (tablet formulation)	100 µg (^{14}C-microtracer dose)
C_{max}	800 (25.0) ng/mL	4127 (27.4) pg eq/mL
t_{max}[a]	3.50 (2.00 - 4.10) h[a]	0.25 (0.25 - 0.25) h[a]
AUC(0-t_{last})	12417 (35.6) ng·h/mL	12659 (38.2) pg eq·h /mL
AUC	12898 (36.2) ng·h/mL	13645 (39.5) pg eq·h /mL
Half-life	15.3 (29.3) h	11.8 (31.1) h
f_{rel}	0.28[b]	NC
F[c]	0.299 (19.4)	NA

NA: not applicable; NC: not calculated

a: median (range)

b: Part 2 oral solution used as reference; estimation based on mean values

c: Part 1 i.v. used as reference

Source: 5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.1.1.4, 14.2.1.2.2

ダロルタミドを錠剤で経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 30%であった。経口液剤の絶対的バイオアベイラビリティが高いことに基づくと、錠剤投与時の絶対的バイオアベイラビリティが約 30%であることは、ダロルタミドの溶解の変化に起因して吸収が不十分になったためと考えられる。ダロルタミドは、ラグタイムなく吸収され、t_{max} の中央値は 3.5 時間であり、ダロルタミドは緩徐に吸収されることが示唆された（表 2.7.1.3-2）。

試験 17831 では、健康男性被験者にダロルタミド 300mg を錠剤として一晩絶食後に単回投与し、別の健康男性被験者に[^{14}C]ダロルタミド 300mg を経口液剤として一晩絶食後に単回投与した。薬物動態パラメータを表 2.7.1.3-2 に示す。

AUC（幾何平均値）の比較から、経口液剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティは約28%であることが示された。また、表 2.7.1.3-2 に示す経口液剤投与時の薬物動態パラメータと静脈内投与時の薬物動態パラメータの比較から、経口液剤の絶対的バイオアベイラビリティはほぼ 100%であり、ダロルタミドを経口投与したときの初回通過効果は限定的であると考えられた。

表 2.7.1.3-2　相対的バイオアベイラビリティ：ダロルタミドの薬物動態パラメータ〔幾何平均（幾何 CV%）〕（試験 17831）

	Oral administration (tablet) of darolutamide N=6 (geometric mean (G-CV%)	Oral administration (solution) of darolutamide N=6 (geometric mean (G-CV%)
Dose	300 mg (tablet formulation)[b]	300 mg (^{14}C-solution formulation)[c]
C_{max} (ng/mL)	800 (25.0)	3824 (19.0)
t_{max}[a] (h)	3.50 (2.00-4.10) [a]	1.50 (1.02-3.00) [a]
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	12417 (35.6)	45323 (21.2)
AUC (ng·h/mL)	12898 (36.2)	45573 (21.3)
Half-life (h)	15.3 (29.3)	10.6 (22.6)
f_{rel}	0.28[b]	NC
F[c]	0.299 (19.4)	0.989 (21.3)

a: median (range)

b: Part 2 oral solution used as reference; estimation based on mean values.

c: Part 1 i.v. used as reference

Source: 5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.1.2.2, 14.2.2.2.4

ダロルタミドの食事の影響を検討したところ、食後投与時のバイオアベイラビリティは空腹時投与時と比較し顕著に増加した。ダロルタミドのバイオアベイラビリティの食後投与での増加は、FaSSIF と比較して FeSSIF でダロルタミドの溶解度が上昇する所見と一致しており（2.7.1.1.3.2）、ダロルタミドの溶解性が吸収の主な要因であることが示唆された。錠剤を空腹時投与したときのダロルタミドのバイオアベイラビリティが約 30%であること、食事の種類にかかわらず食後投与では曝露量が約 2～2.5 倍に増加したことを考慮すると、食後投与時のダロルタミドのバイオアベイラビリティは投与量の 60～75%と推測される。

2.7.1.3.4　食事の影響

試験 17830 において、ダロルタミド 600mg を高カロリー・高脂肪食摂取後に投与すると、食事の影響が認められた（表 2.7.1.2-5）。カプセル剤、素錠（錠剤 A 又は錠剤 B）を食後投与したときの AUC(0-48)及び C_{max} の幾何平均値は同程度であった。錠剤を食後に投与すると、AUC(0-48)及び C_{max} は空腹時投与に比べ約 2～2.5 倍に増加した（図 2.7.1.2-1、表 2.7.1.2-5、表 2.7.1.3-4 及び図 2.7.1.3-2）。

試験 17719 において、標準的な日本食を摂取後にダロルタミド 300 又は 600mg をフィルムコーティング錠にて単回経口投与したとき、一晩絶食後の空腹時投与した場合に比べて、ダロルタミドの曝露量は増加した。空腹時投与した場合に比べて、食後投与により、C_{max} の幾何平均値は 300mg 単回投与時で約 2.5 倍、600mg 投与時では約 2.8 倍に上昇し、AUC(0-t_{last})の幾何平均値は 300 及び 600mg 単回投与時で約 2.5 倍に増加した（表 2.7.1.2-12、表 2.7.1.3-4 及び図 2.7.1.3-2）。

表 2.7.1.3-3　ダロルタミド 600mg を錠剤として食後又は空腹時投与したときのダロルタミドの薬物動態パラメータ（試験 17830 及び試験 17719）

	Study 17830				Study 17719	
	Tablet A Fed	Tablet A Fasted	Tablet B Fed	Tablet B Fasted	blue film-coated Tablet Fed	blue film-coated Tablet Fasted
Type of meal	High-fat, high-calorie		High-fat, high-calorie		Japanese breakfast	
Dose	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg
n	14	15	13	14	6	6
C_{max}[a], ng/mL	2265 (16.8)	1071 (35.3)	2311 (30.7)	1272 (34.6)	3498 (12.1)	1258 (41.3)
t_{max}[b], h	5.0 (2.0-8.2)	4.0 (1.5-5.0)	5.0 (3.9-12.0)	4.0 (2.0-5.1)	6.29 (4.9–7.9)	4.85 (3.1-4.9)
AUC(0-48)[a], ng·h/mL	37625 (32.3)	14832 (45.1)	40739 (32.1)	20462 (35.3)	55635[d] (24.0)	22024[d] (41.4)
Half-life[c], h	12.1 (2.5)	16.1 (5.6)	15.4[e] (5.8)	18.9 (7.2)	14.1 (36.7)[f]	10.1 (21.2)[f]

a: Values are geometric means (G-CV%)

b: Values are median and (min-max)

c: Values are arithmetic means (SD) for Study 17830 and geometric mean for Study 17719

d: AUC(0-t_{last}) for Study 17719

e: n=12

f: n=4

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.2.1.2, 14.2.1.4, 14.2.1.5, 14.2.1.6
5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.4/2, 14.4/6

表 2.7.1.3-4 及び図 2.7.1.3-2 に示したように、ダロルタミドのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響は 2 試験で同様であった。National Health and Nutrition Survey 2012 [5]によると標準的な日本食（約 500 キロカロリー、総カロリーに占める脂肪の割合は約 22%）は、試験 17830 の高カロリー・高脂肪食（800～1000 キロカロリー、総カロリーに占める脂肪の割合は約 50%）に比べて低カロリーであった。また、試験 17719 の日本人被験者（BMI は 23.2kg/m^2、2.7.6.4　表 2.7.6.4-6）は、試験 17830 の外国人被験者（BMI は 28.5kg/m^2、2.7.6.1　表 2.7.6.1-4）より BMI の中央値が低かった。更に、両試験でダロルタミドを食後投与した場合、薬物動態パラメータの変動は空腹時投与時と比較して同程度か又は小さくなった（表 2.7.1.2-4 及び表 2.7.1.2-10）。

以上のことから、食事の種類を問わず、食後投与により、ダロルタミドのバイオアベイラビリティは約 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。

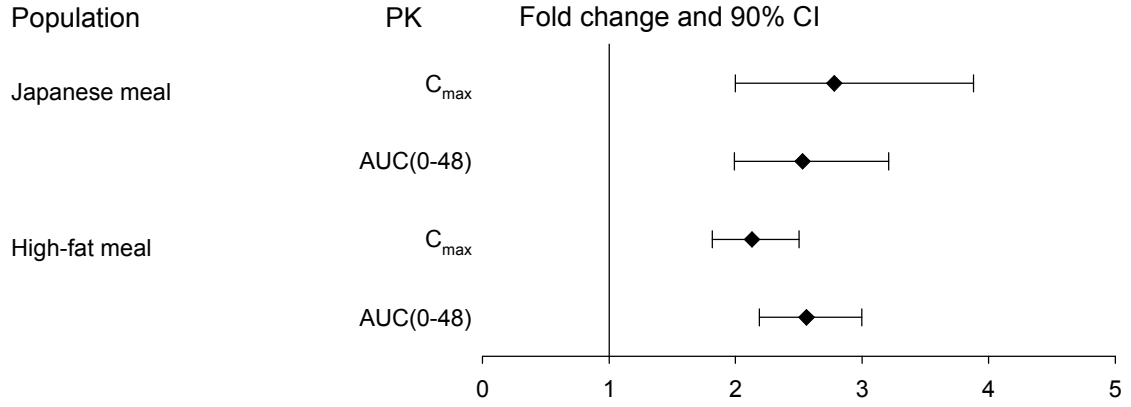
表 2.7.1.3-4　ダロルタミドの薬物動態に対する食事の影響（試験 17830 及び試験 17719）

Dose	Total	Parameter	Ratio fed/fasted	[90% CI]
Study 17830 (Finland, France, and Latvia)				
600mg (single dose)				
Tablet A	N=14-15[a]	C_{max}	2.131	[1.816; 2.501]
(d50=63μm)		AUC(0-48)	2.561	[2.188;2.997]
Tablet B	N=13-14[b]	C_{max}	1.813	[1.565;2.100]
(d50=574μm)		AUC(0-48)	2.008	[1.708;2.361]
Study 17719 (Japan)				
300mg (single dose)	N=3	C_{max}	2.46	[0.617; 9.79]
		AUC(0-t_{last})	2.49	[0.628; 9.89]
600mg (single dose)	N=6	C_{max}	2.78	[2.00; 3.88]
		AUC(0-t_{last})	2.53	[1.99; 3.21]

a: There were data for 14 subjects for Tablet A, fed; and data for 15 subjects for Tablet A, fasted

b: There were data for 13 subjects for Tablet B, fed; and data for 14 subjects for Tablet B, fasted

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.2.2.5.1, 14.2.2.5.3,
5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.4/10, Listing 16.1.9.1/1



Source: 5.3.1.1.1 R-9789/ Table 14.2.2.5.1, 14.2.2.5.3
5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.4/10, Listing 16.1.9.1/1

図 2.7.1.3-2　錠剤を食後及び空腹時に投与したときのダロルタミドの薬物動態パラメータの「食後投与／空腹時投与」比の点推定値及び 90% CI〔高脂肪食：錠剤 A（試験 17830）、日本食：フィルムコーティング錠（試験 17719）〕

2.7.1.4　付録

2.7.1.4.1　生体試料分析法のバリデーション報告書

生体試料分析法のバリデーション報告書を表 2.7.1.4-1 に示す。また、血漿中における長期安定性試験については、5.3.1.4.2 R-11028 に記載している。

表 2.7.1.4-1　臨床試験及び関連する生体試料分析法のバリデーション報告書の一覧

Location, Clinical Study report (CSR) number	Clinical Study No.	Method validation report (*S,R*)-darolutamide, (*S,S*)-darolutamide, keto-darolutamide
5.3.3.2.1 R-9584	17829	5.3.1.4.1 R-9969
5.3.1.1.1 R-9789	17830	5.3.1.4.1 R-9969
5.3.1.1.2 R-11003	17831	5.3.1.4.1 R-9969, 5.3.1.4.3 R-9865
5.3.5.1.1 PH 39723	17712	5.3.1.4.1 R-9969
5.3.3.2.2 PH-39192	17719	5.3.1.4.1 R-9969
5.3.3.3.1 PH-39976	17721	5.3.1.4.4 R-11257
5.3.3.4.1 PH-39412	17723	5.3.1.4.4 R-11257
5.3.3.4.2 PH-40010	17726	5.3.1.4.4 R-11257
5.3.3.4.3 PH-40257	18860	5.3.1.4.4 R-11257

参考文献

1) EMA. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr **. Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). 2010.

2) FDA. Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2000.

3) EMA. Guideline on Bioanalytical Method Validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.*. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). July 2011.

4) FDA. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). May 2001.

5) Murakami K et al., Nutrients 2018;10:1551.

2.7.2 臨床薬理試験の目次

略語一覧 4
2.7.2.1 背景及び概観 10
2.7.2.1.1 臨床薬理試験の概要 10
2.7.2.1.2 薬力学 16
2.7.2.1.3 薬物動態 16
2.7.2.1.3.1 一般的な薬物動態特性 16
2.7.2.1.3.1.1 吸収 16
2.7.2.1.3.1.2 線形性及び時間依存性 17
2.7.2.1.3.1.3 分布 17
2.7.2.1.3.1.4 代謝 17
2.7.2.1.3.1.5 排泄 18
2.7.2.1.3.2 内因性要因 18
2.7.2.1.3.3 外因性要因 20
2.7.2.1.3.3.1 食事の影響 20
2.7.2.1.3.3.2 薬物相互作用 20
2.7.2.1.3.3.2.1 他剤がダロルタミドの薬物動態に及ぼす影響 20
2.7.2.1.3.3.2.2 ダロルタミドが他剤の薬物動態に及ぼす影響 21
2.7.2.1.4 曝露－応答解析 22
2.7.2.1.5 心血管安全性 23
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 23
2.7.2.2.1 概論 23
2.7.2.2.2 CRPC 患者を対象とした第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験 24
2.7.2.2.2.1 mCRPC 患者を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験（国外、試験 17829） 24
2.7.2.2.2.2 mCRPC 患者を対象とした第Ⅱ相試験（国外、試験 18035） 30
2.7.2.2.2.3 mCRPC 患者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験（国外、試験 17830） 31
2.7.2.2.2.4 日本人 mCRPC 患者を対象とした第Ⅰ相試験（国内、試験 17719） 33
2.7.2.2.3 nmCRPC 患者を対象とした第Ⅲ相試験 37
2.7.2.2.3.1 高リスクの nmCRPC 患者を対象とした第Ⅲ相試験（国際共同、試験 17712） 37
2.7.2.2.4 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第Ⅰ相試験 41
2.7.2.2.4.1 バイオアベイラビリティ及び代謝 41

2.7.2.2.4.1.1 健康被験者を対象としたマスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティ試験（国外、試験 17831） 41
2.7.2.2.4.2 薬物間相互作用試験 46
2.7.2.2.4.2.1 健康男女被験者を対象としたロスバスタチンとの薬物相互作用試験 （国外、試験 17723） 46
2.7.2.2.4.2.2 健康被験者を対象としたイトラコナゾール及びリファンピシンとの薬物相互作用試験（国外、試験 17726） 50
2.7.2.2.4.2.3 健康被験者を対象とした MDZ 及び DABE との薬物相互作用試験（国外、試験 18860） 54
2.7.2.2.4.3 肝機能障害及び腎機能障害を有する被験者を対象とした試験 58
2.7.2.2.4.3.1 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薬物動態試験（国外、試験 17721） 58
2.7.2.2.5 ファーマコメトリクス解析 61
2.7.2.2.5.1 nmCRPC 患者におけるダロルタミド及び M-1 の母集団薬物動態 解析（試験 17712、17829 及び 17830、解析 18651） 63
2.7.2.2.5.2 PSA 値の経時変化（試験 17712、17829 及び 17830、解析 19792） 72
2.7.2.2.5.3 曝露－応答（有効性）解析（試験 17712、解析 18962） 77
2.7.2.2.5.4 血漿中ダロルタミド濃度と QTc 延長との関係（試験 17712、解析 19557） 87
2.7.2.2.5.5 解析－QTc 延長リスクの評価（試験 17712） 92
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 96
2.7.2.3.1 薬力学 97
2.7.2.3.1.1 主要な薬力学的検討 97
2.7.2.3.2 薬物動態 99
2.7.2.3.2.1 吸収 99
2.7.2.3.2.1.1 マスバランス 99
2.7.2.3.2.1.2 単回及び反復投与したときの薬物動態パラメータ 99
2.7.2.3.2.1.3 ダロルタミドの吸収に対する食事の影響 102
2.7.2.3.2.2 分布 104
2.7.2.3.2.3 代謝 104
2.7.2.3.2.4 排泄 107
2.7.2.3.2.5 線形性及び時間依存性 108
2.7.2.3.2.6 健康被験者と癌患者の薬物動態の比較 111
2.7.2.3.3 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 114
2.7.2.3.3.1 年齢 114
2.7.2.3.3.2 性別 114
2.7.2.3.3.3 民族（人種） 115

2.7.2.3.3.4 体重 117
2.7.2.3.3.5 腎機能 118
2.7.2.3.3.6 肝機能 120
2.7.2.3.4 薬物相互作用 122
2.7.2.3.4.1 他剤がダロルタミドの薬物動態に及ぼす影響 122
2.7.2.3.4.1.1 CYP3A4 阻害薬又は誘導薬との相互作用 122
2.7.2.3.4.1.1.1 CYP3A4、P-gp 及び BCRP に対する阻害薬であるイトラコナゾールの影響 122
2.7.2.3.4.1.1.2 CYP3A4 及び P-gp に対する誘導薬であるリファンピシンの影響 124
2.7.2.3.4.1.2 UGT 分子種に対する阻害薬の影響 124
2.7.2.3.4.1.3 AKR1C3 に対する阻害薬の影響 124
2.7.2.3.4.1.4 トランスポーターに対する阻害薬の影響 125
2.7.2.3.4.1.5 試験 17712 における併用薬の影響 125
2.7.2.3.4.2 ダロルタミドが他剤の薬物動態に及ぼす影響 126
2.7.2.3.4.2.1 CYP 分子種に対する阻害作用 126
2.7.2.3.4.2.2 CYP3A4 に対する誘導作用 127
2.7.2.3.4.2.2.1 CYP3A4 の基質である MDZ に対するダロルタミドの影響 127
2.7.2.3.4.2.3 UGT 分子種に対する阻害作用 128
2.7.2.3.4.2.4 トランスポーターに対する阻害作用 128
2.7.2.3.4.2.4.1 BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 の基質であるロスバスタチンに対するダロルタミドの影響 129
2.7.2.3.4.2.4.2 P-gp の基質である DABE に及ぼすダロルタミドの影響 130
2.7.2.3.5 曝露－応答解析 131
2.7.2.3.5.1 曝露量と有効性の関係 131
2.7.2.3.5.1.1 曝露量と PSA 132
2.7.2.3.5.1.2 PSA と MFS 132
2.7.2.3.5.1.3 曝露量と MFS 132
2.7.2.3.5.1.4 曝露量と有効性の関係に関する結論 133
2.7.2.3.5.2 曝露量と安全性の関係 133
2.7.2.3.5.3 投与量と用量調節の関係 134
2.7.2.3.5.4 用法・用量の設定根拠 136
2.7.2.3.6 心血管安全性評価 137
参考文献 140

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
A_E	amount excreted or cumulative amount excreted	排泄量又は累積排泄量
$\%A_E$	A_E expressed as a percentage of the administered dose	排泄率又は累積排泄率
AKR	member of the aldo keto reductase family	アルドーケト還元酵素
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
ANOVA	analysis of variance	分散分析
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
ATC	anatomical therapeutic chemical classification system	解剖治療化学分類法
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 時間後から t 時間後までの AUC
$AUC(0-t)_{md}$	AUC(0-t) after multiple dose administration	反復投与後の AUC(0-t)
$AUC(0-t)_{md}/D$	$AUC(0-t)_{md}$ divided by dose	投与量で除した $AUC(0-t)_{md}$
$AUC(0-t)_{ss}$	AUC(0-t) at steady-state	定常状態における AUC(0-t)
AUCR	AUC ratio	―
$AUC(0-t_{last})$	AUC from time zero to the last data point	投与 0 時間から測定値が最後に得られた時点までの AUC
AUC_τ	AUC for the actual dosing interval	投与間隔 τ における AUC
AV	atrioventricular	房室
bALP	bone alkaline phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
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
Bpm	beats per minute	1 分間あたりの心拍数、脈拍数
BS	bone scan	骨スキャン
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
$[^{14}C]$	carbon with an atomic mass of 14	炭素 14
C_b/C_p	Partition coefficient blood and plasma	全血中濃度の血漿中濃度に対する比

略語	英語名称	日本語名称
CDCF	5(6)-carboxy-2', 7'-dichlorofluorescein diacetate	5(6)-カルボキシ-2', 7'-ジクロロフルオレセインジアセタート
CgA	chromogranin A	クロモグラニン A
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance of drug	全身クリアランス
CL/F	total body clearance of drug calculated after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
CL_{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_R	renal clearance of drug	腎クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
$C_{max,md}$	C_{max} after multiple dose administration	反復投与後の C_{max}
$C_{max,md,norm}$	$C_{max,md}$ divided by dose per body	投与量及び体重で標準化した $C_{max,md}$
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state	定常状態における C_{max}
$C_{max,u}$	C_{max} of unbound drug	非結合型薬物の C_{max}
C_{min}	minimum observed concentration	最低濃度
$C_{min,ss}$	C_{min} at steady state	定常状態における C_{min}
CoxPH	Cox proportional hazard	コックス比例ハザード
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法
CTC	circulating tumor cells	循環腫瘍細胞
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
DABE	dabigatran etexilate	ダビガトランエテキシラート
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
DHT	dihydrotestosterone	ジヒドロテストステロン
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
EAIR	exposure adjusted incident rates	投与期間で調整した発現率
EC_{50}	median effective concentration	50%有効濃度
ECG	electrocardiogram	心電図
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

略語	英語名称	日本語名称
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
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	extend of disease	病変の広がり
ERG	v-ets avian erythroblastosis virus E26 oncogene homolog	鳥類赤芽球症ウイルス E26 癌遺伝子ホモログ
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
FA(A_E[urine])	fraction absorbed based on relative amount of total radioactivity (%A_E) excreted into urine after oral in relation to intravenous administration	—
FA(AUC)	fraction absorbed based on dose-normalized AUC of total radioactivity after oral in relation to intravenous administration	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
f_{CL}	fraction cleared	—
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FSH	ｆollicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CV	geometric coefficient of variation	幾何変動係数
GnRH	gonadotropin-releasing hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HR	hazard ratio	ハザード比
HRPC	hormone-refractory prostate cancer	ホルモン抵抗性前立腺癌
HSPC	Hormone-sensitive prostate cancer	ホルモン感受性前立腺癌
HV	healthy volunteers	健康被験者
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IQR	inter quartile range	四分位範囲
ITT	intention-to-treat	—
K_i	inhibition constant	阻害定数
LBBB	left bundle branch block	左脚ブロック
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素

略語	英語名称	日本語名称
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
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
MATE	multidrug and toxin extrusion	有機カチオン／H^+交換輸送体
mCRPC	metastatic castration resistant prostate cancer	転移性去勢抵抗性前立腺癌
MD, md	multiple dose	反復投与
MDZ	midazolam	ミダゾラム
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MFS	metastasis-free survival	無転移生存期間
MI	myocardial infarction	心筋梗塞
MPP^+	1-methyl-4-phenylpyridinium ion	1-メチル-4-フェニルピリジニウムイオン
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連タンパク
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
N, n	number	数
NA	not applicable	該当せず
NC	not calculated	算出せず
NCA-PKS	non-compartmental analysis-pharmacokinetic set	―
NCI	National Cancer Institute	アメリカ国立癌研究所
NCI-ODWG	National Cancer Institute organ dysfunction working group	―
n.i.	no inhibition within the concentration range tested	―
nmCRPC	non metastatic castration resistant prostate cancer	非転移性去勢抵抗性前立腺癌
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
4β-OHC	4β-hydroxycholesterol	4β-ヒドロキシコレステロール
p	Probability value	p 値
PAH	para-aminohippuric acid	パラアミノ馬尿酸

略語	英語名称	日本語名称
PC	prostate cancer	前立腺癌
PD	pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PKHEP	pharmacokinetic analysis set for hepatic impairment assessment	—
PKREN	pharmacokinetic analysis set for renal impairment assessment	—
PKS	pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
P1NP	procollagen type I N-terminal propeptide	Ⅰ型プラコラーゲン-N-プロペプチド
popPK	population PK	母集団薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PSA	prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
PSADEC	maximum PSA decrease from baseline, absolute value	PSA 値のベースラインからの最大低下（絶対値）
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
PSAWK16	PSA decrease after first 16 weeks of treatment, absolute value	投与開始 16 週間後の PSA 値の低下（絶対値）
PSAWK16p	PSA decrease after first 16 weeks of treatment, percentage decrease	投与開始 16 週間後の PSA 値の低下率（パーセント）
PSD	particle size distribution	粒度分布
PT	preferred term	基本語
Q	quartile	四分位数
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QD	quaque die	1 日 1 回
QTcB	QT interval corrected by using 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）
R_AAUC	accumulation ratio calculated from AUCτ	反復投与後と初回投与後の AUC_τ から算出した蓄積率（比）
R_AC_{max}	accumulation ratio calculated from C_{max}	反復投与後と初回投与後の C_{max} から算出した蓄積率（比）
RBBB	right bundle branch block	右脚ブロック
R_{LIN}	Linearity factor of pharmacokinetics after repeated administration of	反復投与後の AUCτ と初回（単回）投与後の AUC から算出した線形係数

	identical doses	
略語	英語名称	日本語名称
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SPINK1	serine protease inhibitor Kazal-type 1	セリンプロテアーゼ・インヒビターKazal型1
SS_AUC	(*S*,*S*)-darolutamide area under the plasma concentration curve	血漿中SS体濃度のAUC
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
$t_{max,md}$	t_{max} after multiple dosing	反復投与後の最高濃度到達時間
$t_{max,ss}$	t_{max} at steady-state	定常状態におけるt_{max}
TNADIR	time between baseline and PSA nadir any time before MFS or right censoring	—
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 of normal	基準値上限
V_d	volume of distribution	分布容積
V_d/F	f	見かけの分布容積
w/o	without	—

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）は、主にアンドロゲン受容体（AR）シグナル伝達経路により活性化され、CRPC では AR 遺伝子の発現量が増加している。ダロルタミドは、AR に対して高い結合親和性を有する新規の非ステロイド性 AR 拮抗薬である。ダロルタミドは、AR へのアンドロゲン結合、AR 核転座及び AR を介した転写を競合的に阻害する。

ダロルタミドは、薬理活性を有する 2 種類のジアステレオマーである(*S,R*)-ダロルタミド（SR 体）及び(*S,S*)-ダロルタミド（SS 体）の等量混合物であり、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（図 2.7.2.1-1）。ダロルタミドの主代謝物はケトーダロルタミド（M-1）であり、AR に対してダロルタミドと同程度の高い結合親和性を有し、*in vitro* では同程度の薬理活性を示した（2.6.2.2.1）。

市販用製剤は、ダロルタミド 300mg を含有する白色フィルムコーティング錠である。市販用製剤の他に、100mg 粉末充填カプセル剤、素錠及び青色フィルムコーティング錠など、マイナーな処方変更を加えた製剤を開発した。市販用製剤の組成の詳細は 2.3.P.2.2.1.1「製剤開発の経緯」に記載している。

2.7.2 では、ダロルタミドを単回及び反復投与したときのダロルタミドの薬力学及び薬物動態に焦点を絞り、結果を述べる。2.7.2.1 では、薬物動態及び薬力学的検討を目的として実施した臨床薬理試験の概要を記載する。2.7.2.2 では、各臨床試験結果の要約を述べる。

2.7.2.3.1 では薬力学成績の要約を、2.7.2.3.2 では薬物動態特性（吸収、分布、代謝及び排泄）、薬物動態の線形性及び時間依存性、並びに健康被験者と癌患者の薬物動態の比較について述べる。更に、2.7.2.3.3 ではダロルタミドの薬物動態に及ぼす内因性要因（年齢、性別、民族、体重、腎機能障害及び肝機能障害）の影響について、第Ⅲ相試験の成績を用いた母集団薬物動態解析又は臨床薬理試験を通した成績に基づき記載する。薬物間相互作用などの外因性要因の影響については 2.7.2.3.4 に記載する。曝露量（用量、AUC、C_{max}）と反応〔有効性の主要評価項目として前立腺特異抗原（PSA）奏功、PSA 増悪までの期間、無転移生存期間（MFS）〕及び曝露量と安全性の関係を評価した結果は 2.7.2.3.5 で述べる。補正 QT 間隔（QTc）延長に関する心血管安全性評価の結果は 2.7.2.3.6 に示す。

ダロルタミドの製剤特性を検討した試験の詳細、並びに吸収及びバイオアベイラビリティを検討した試験などの生物薬剤学的特性については 2.7.1.2 に記載しているため、本項では簡単に述べる。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は 2.6.4 に、非臨床試験で観察された薬力学の成績は 2.6.2 に記載している。臨床薬理試験の安全性成績は 2.7.4 に、PSA 値の変化、PSA 増悪までの期間及び循環腫瘍細胞（CTC）数などの有効性に関する成績は 2.7.3 に記載している。

2.7.2.1.1 臨床薬理試験の概要

ダロルタミドの臨床薬理に関し、ヒト生体試料を用いた非臨床試験を 2.6.5.1 に示した。また、ダロルタミドの臨床薬理学的特性を検討するために実施した臨床試験及び解析を表 2.7.2.1-1、表 2.7.2.1-2 及び表 2.7.2.1-3 に示す。

実施したすべての臨床試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）の「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）のガイドライン」、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則及び試験が実施された時点で有効なすべての適用可能な国内規制に従って実施した。治験実施計画書及び治験実施計画書の改訂は、独立倫理委員会又は治験審査委員会により審査・承認されたものである。

臨床試験には、癌患者を対象とした試験（表 2.7.2.1-1）及び健康被験者、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（表 2.7.2.1-2）が含まれる。これらの試験には、用量設定の基となった用量漸増試験及び継続投与試験、バイオアベイラビリティを検討した試験、マスバランス試験、薬物間相互作用を検討した試験並びに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）を対象とした試験が含まれる。

更に、第Ⅲ相臨床試験におけるハイリスクの非転移性去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）患者並びに第Ⅰ／Ⅱ相試験の転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者を対象とした試験の結果を基にファーマコメトリクス解析を行った（表 2.7.2.1-3）。これらの解析には、薬物動態の変動の検討、並びに内因性及び外因性要因の影響を評価した母集団薬物動態解析、ダロルタミドの曝露量とPSA、曝露量と MFS 及び PSA と MFS との関係を検討した解析並びに QTc 延長リスクを評価した血漿中ダロルタミド濃度と QTc の関係を解析した母集団 PKPD 解析が含まれる。

表 2.7.2.1-1　癌患者を対象に臨床薬理学的評価を行った臨床試験

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
国外 第Ⅰ／Ⅱ相	17829／ R-9584 R-12659 17829_Ad-hoc PK／ 5.3.3.2.1 2.7.6.3	評価	第Ⅰ相パート： 薬物動態、安全性、忍容性〔用量制限毒性（DLT）及び最大耐用量（MTD）を含む〕及び抗腫瘍効果 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、200、300、500、700 又は 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 いずれの相もアンドロゲン遮断療法（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 を参照
国外 第Ⅰ相	17830／ R-9789／ 5.3.1.1.1 2.7.6.1	評価	薬物動態パート：相対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態に及ぼす食事の影響） 継続パート：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 パート	mCRPC 患者	30 例 （2018 年 9 月 3 日時点で 3 例は投与継続中）	薬物動態パート： ダロルタミド 600mg を単回投与（絶食下又は食後） 継続パート： ダロルタミド 600mg を 1 日 2 回投与 いずれのパートも ADT 併用
国内 第Ⅰ相	17719／ PH-39192 PH-40296／ 5.3.3.2.2 5.3.3.2.3 2.7.6.4	評価	単回投与：薬物動態、食事の影響 反復投与：薬物動態、安全性及び忍容性	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 300mg（3 例） 600mg（6 例）	ダロルタミド 300 又は 600mg を単回投与（絶食下又は食後）及び 1 日 2 回投与 ADT 併用

表 2.7.2.1-1　癌患者を対象に臨床薬理学的評価を行った臨床試験（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
				第Ⅲ相試験			
国際共同 第Ⅲ相	17712／ PH-39723 5.3.5.1.1 2.7.6.9	評価	薬物動態、有効性及び安全性	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 プラセボ群 554 （うち 815 例は投与継続中） 日本人： ダロルタミド群 62 例 プラセボ群 33 例 （うち 57 例は投与継続中）	ダロルタミド 600mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与 ADT 併用

表 2.7.2.1-2　健康被験者を対象に臨床薬理学的評価を行った臨床試験

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
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	パート 1：絶対的バイオアベイラビリティ（F） パート 2：薬物動態、マスバランス及び代謝	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、[^{14}C]ダロルタミド 100 μg を超えない用量で単回静脈内投与 パート 2： [^{14}C]ダロルタミド 300mg 液剤を単回経口投与

表 2.7.2.1-2　健康被験者を対象に臨床薬理学的評価を行った臨床試験（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
				薬物相互作用を検討した試験			
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（閉経後）：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	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	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： ダビガトランエテキシラート（DABE）及びミダゾラム（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）
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 肝障害を有する被験者：9 例 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 2.7.2.1-3　薬物動態又は薬力学に関する解析

解析番号／ 報告書番号	解析に含まれる 試験の番号	解析の目的	解析対象集団／ 被験者数
18651 5.3.3.5.1 R-12789	17712 17829 17830	ダロルタミド及び M-1 の薬物動態の変動を明らかにする。 内因性及び外因性要因並びに共変量の影響を検討する。	試験 17712 PK サブセット nmCRPC 患者 N=388 mCRPC 患者 N= 164
18962 5.3.4.2.1 R-12790	17712	PSA と MFS の関連性を探索的に検討する。 曝露量と MFS の関係を探索的に検討する（PK サブセット）。	PK サブセット nmCRPC 患者 N=383
19792 5.3.4.2.4 R-12788	17712 17829 17830	試験 17712、17829 及び 17830 における PSA 値の経時的変化の探索的母集団薬力学解析	試験 17712 nmCRPC 患者 N=1432 試験 17830 mCRPC 患者 N= 30 試験 17829 mCRPC 患者 N= 124
17712 5.3.4.2.3 R-12824	17712	QTc 延長リスク評価 主要評価項目：血漿中ダロルタミド濃度－QTc 解析、副次的評価項目：中心傾向解析	nmCRPC 患者 N=337（ダロルタミド） N=183（プラセボ）
19557 5.3.4.2.2 PH-40669	17712	試験 17712 の PK サブセットにおける血漿中ダロルタミド濃度－QTc 測定値に基づいて QTc 延長のリスクを推定するための血漿中ダロルタミド濃度－QTc 解析	nmCRPC 患者 N=323（ダロルタミド） N=177（プラセボ）

2.7.2.1.2 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[1)]、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／Ⅱ相試験においてもみられた。ダロルタミドの曝露量と PSA の関係については、2.7.2.1.4 及び 2.7.2.2.5.2 に要約した。ダロルタミドは CTC 数に対しても好ましい作用を示し、第Ⅰ／Ⅱ相試験で検討した用量レベルにおいて CTC 数に減少がみられた（2.7.2.2.2.1、2.7.3.2.2 及び 2.7.3.2.3）。

更に、ダロルタミド投与期間中において、ダロルタミドがテストステロン、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）などの血清中ホルモン値に及ぼす影響を評価したが、mCRPC 患者ではこれらのホルモン値に臨床的に意味のある変化は認められなかったため、その後の臨床試験においては、nmCPRC 患者も含めて検討しなかった。このほかに、mCRPC 患者で評価したバイオマーカーは骨型アルカリホスファターゼ（bALP）、Ⅰ型プラコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）、クロモグラニン A（CgA）、セリンプロテアーゼ・インヒビターKazal 型１（SPINK1）、AR 及び鳥類赤芽球症ウイルス E26 癌遺伝子ホモログ（ERG）であり、12 週目の AR 分子状態（コピー数、変異）及び PSA 奏功に明らかな関連性は認められなかった。4 週目又は 12 週目の腫瘍組織検体における ERG 又は SPINK1 発現状態と PSA 奏功に明確な関連性は認められなかった。

2.7.2.1.3 薬物動態

2.7.2.1.3.1 一般的な薬物動態特性

健康男性被験者にダロルタミド 600mg（300mg 錠剤 2 錠）を食後に経口単回投与したとき、血漿中ダロルタミドは投与約 6 時間後に C_{max}〔幾何平均値：1.77mg/L、幾何変動係数（CV）：26.4%〕に達し、約 12 時間の $t_{1/2}$ で減少した。単回投与後の AUC は 26.2μg･h/L（幾何 CV：22.4%）であり、定常状態における AUC(0-12)〔$AUC(0\text{-}12)_{ss}$〕は 28.8μg･h/L（幾何 CV：22.1%）であった。SR 体と SS 体の比は錠剤中では 1：1 であるが、血漿中での SR 体と SS 体の存在比は健康被験者の $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ に基づくと 1：6 であった。

nmCRPC 患者にダロルタミド 600mg（300mg 錠剤 2 錠）を食後に経口投与したとき、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。定常状態における $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ は、52.8μg･h/L であり、健康被験者と比較し約 1.8 倍高い値であった。ダロルタミドの蓄積に関連する effective $t_{1/2}$ は、健康被験者で約 13 時間、nmCRPC 患者で約 20 時間であった。SR 体及び SS 体の effective $t_{1/2}$ は、それぞれ 9 時間及び 22 時間であった。血漿中での SR 体と SS 体の存在比は nmCRPC 患者の $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ に基づくと 1：9 であった。SR 体及び SS 体の異なる effective $t_{1/2}$ を考慮すると、血漿中 SR 体及び SS 体濃度は 1 日 2 回反復投与開始後それぞれ 2 日及び 5 日で定常状態に到達した（2.7.2.3.2.1.2）。

日本人 mCRPC 患者にダロルタミド 300 又は 600mg を食後に単回及び 1 日 2 回反復経口投与したとき、投与 5～6 時間後に C_{max} に達した。ダロルタミドの C_{max} 及び $AUC(0\text{-}t_{last})$ は増量に伴って増加した（2.7.2.2.2.4）

2.7.2.1.3.1.1 吸収

経口投与後のダロルタミドの吸収について試験 17831 で検討した（2.7.2.2.4.1.1）。本試験で、ダロルタミド 300mg（1 錠）の空腹時経口投与後の AUC を、[^{14}C]ダロルタミド液剤のマイク

ロトレーサー量（100μg）の静脈内投与後の AUC と比較した。その結果、ダロルタミド錠の絶対的バイオアベイラビリティは約 30%であった。[^{14}C]ダロルタミド液剤 300mg を空腹時経口投与したとき、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。ダロルタミド錠を食後（高カロリー・高脂肪食又は標準的な日本食の摂取後）に投与すると、曝露量は約 2～2.5 倍増加した。これらの結果の詳細については 2.7.1.3.4 に記載した。

2.7.2.1.3.1.2 線形性及び時間依存性

ダロルタミド 100～700mg を 1 日 2 回投与したとき、SR 体及び SS 体並びに M-1 の曝露量はほぼ用量比例的に増加した。吸収の飽和のため、900mg 1 日 2 回投与では、700mg 1 日 2 回投与と比較して、曝露量のさらなる増加は認められなかった。

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に時間依存的な変化は認められなかった。このことから、チトクローム P450（CYP）3A4 によるダロルタミドの代謝誘導の影響は重要ではないと考えられた（2.7.2.3.2.5）。

2.7.2.1.3.1.3 分布

In vitro では、ヒトにおけるダロルタミドの血漿タンパクに対する平均非結合型分率は 8%であった。ジアステレオマー間でタンパク結合率に差は認められなかった。ヒトにおける M-1 の血漿タンパクに対する平均非結合型分率は 0.2%であった。また、ダロルタミド及び M-1 の主結合タンパクは血清アルブミンであった。

ヒトにおいて、全血中濃度の血漿中濃度に対する比（C_b/C_p）はダロルタミドで 0.772、M-1 で 0.507 であり、ダロルタミド及び M-1 の血球への分布は少なかった。

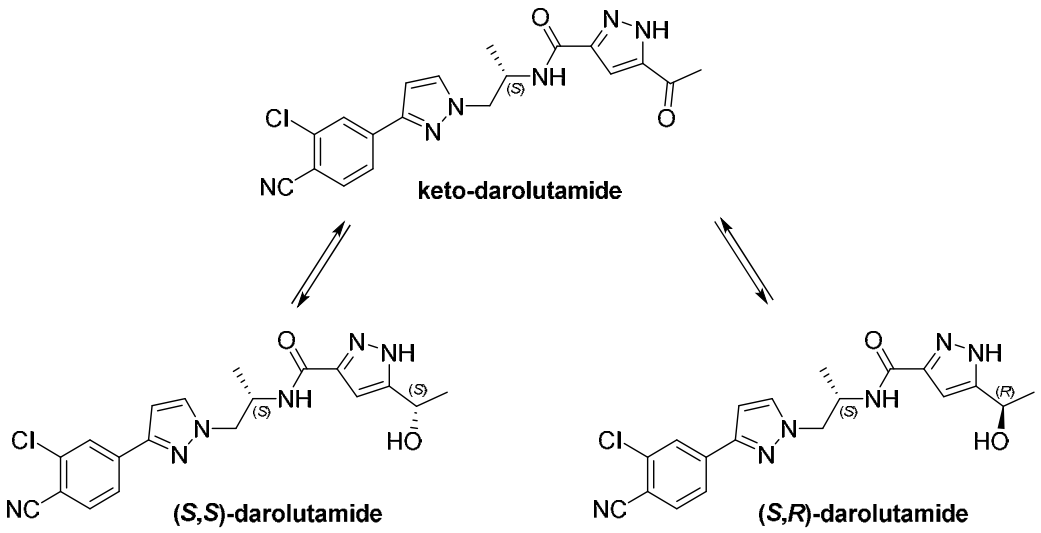
健康被験者に[^{14}C]ダロルタミドを静脈内投与したときのダロルタミドの分布容積（V_d）は 119L であり、細胞内液腔と細胞外液腔の両方に広く体内に分布することが示唆された。

2.7.2.1.3.1.4 代謝

ヒトにおけるダロルタミドの推定代謝経路を図 2.7.2.3-6 に示す。SR 体及び SS 体は、M-1 を介して相互変換する（図 2.7.2.1-1）。循環血中の M-1 は、*in vitro* でダロルタミドと同程度の薬理活性を示す。

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。

ヒト肝細胞において、M-1 は両ジアステレオマーに速やかに還元されるが、SS 体の生成が優先的に起こる（2.6.4.1）。経口液剤にて[^{14}C]ダロルタミドを健康被験者 6 例に投与したマスバランス試験の結果、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総放射能の AUC の約 28.6%に相当した。ダロルタミドと M-1 は血漿中総放射能の 87.4%を占め、他の血漿中微量代謝物は重要ではないことが示唆された。ダロルタミドを経口投与したとき、M-1 は概して未変化体（SR 体及び SS 体の合計）の血漿中濃度推移と同様であったが、M-1 の血漿中濃度は未変化体よりも約 2 倍高かった。未変化体に対する代謝物の存在比は、用量によって変化しなかった。



The chemical name of keto-darolutamide (main metabolite M-1) is (*S*)-5-acetyl-*N*-(1-(3-(3-chloro-4-cyanophenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1*H*-pyrazole-3-carboxamide.

The chemical name of darolutamide is N-{(2S)-1-[3-(3-chloro-4-cyanophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-5-(1-hydroxyethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide.

図 2.7.2.1-1 *in vitro*における SR 体及び SS 体の M-1 を介した相互変換

2.7.2.1.3.1.5 排泄

ダロルタミドを静脈内投与したときのダロルタミドの全身クリアランス（CL）は 116mL/min であった。

ヒトマスバランス試験の結果、ダロルタミド及び代謝物は主に尿中に排泄され（投与放射能の 63.4%）、糞中への排泄は投与放射能の 32.4%であった。投与 7 日後までの平均回収率は投与放射能の 95.9%であった。投与放射能の 7%が、未変化体として尿中に排泄された。

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。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。

全体として、ヒトにおけるダロルタミドの排泄には 3 つの経路（未変化体、グルクロン酸抱合体及び酸化体の排泄）が関与している。ダロルタミドは、投与量の約 2／3 が代謝を経て消失する。

2.7.2.1.3.2 内因性要因

試験 17712 における 388 例の nmCRPC 患者から得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した（2.7.2.2.5.1）。ダロルタミドの曝露量〔$AUC(0\text{-}12)_{ss}$〕は、年齢の増加又は腎機能の低下に伴い増加し、アジア人の曝露量は白人と比較し約 1.3 倍高かった。また、曝露量を日本とそれ以外の地域で比較したとき、日本人の曝露量は外国人と比較し約 1.4 倍高かった。軽度の肝機能障害又は体重については、曝露量に対する影響はほとんど認められなかった。

年齢

nmCRPC 患者において、ダロルタミドの AUC(0-12)$_{ss}$は年齢の増加に伴い増加したが（65 歳未満と 65 歳以上で比較すると、65 歳以上の曝露量は約 1.4 倍高い）、年齢で分類した治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現率には臨床的に意味のある違いが認められなかった。この結果は、900mg までの用量を検討した用量漸増試験（試験 17829）において忍容性が良好であったことからも支持される。

性別

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が、ダロルタミドの薬物動態の性差について得られている情報を示す。

試験 17723 では、女性の曝露量は男性と比較して、1.3 倍～1.7 倍高く（2.7.2.3.3.2）、$t_{1/2}$が延長した（ダロルタミドの $t_{1/2}$の幾何平均値は女性 15.8 時間、男性 11.6 時間）。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。

民族

nmCRPC 患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、日本人の定常状態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、曝露量（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相試験においても同様の傾向がみられた。観察されたの曝露量の違いは臨床的に意味のあるものではないと考えられた（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

試験 17721 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 1.6 倍及び 2.5 倍に増加した。

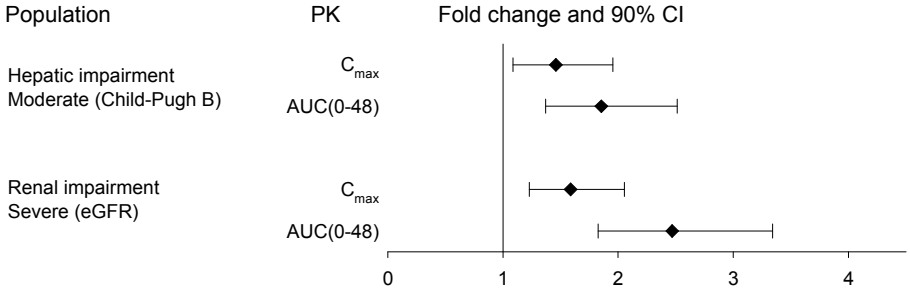
nmCRPC 患者（388 例）のデータを用いた母集団薬物動態解析では、600mg 1 日 2 回反復投与したとき、軽度及び中等度の腎機能障害を有する nmCRPC 患者の AUC(0-12)$_{ss}$ は、腎機能が正常な nmCRPC 患者と比較しそれぞれ 1.1 倍及び 1.3 倍高かった。ダロルタミドの曝露量は糸球体濾過量の減少に伴い比例的に増加すると考えられることから、重度の腎機能障害を有する nmCRPC 患者の曝露量の増加は、腎機能が正常な nmCRPC 患者に比べて 2 倍未満であると想定される。母集団薬物動態解析に 1 例の重度腎機能障害患者が含まれていた。この患者の曝露量は腎機能が正常な 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。

これまでに観察されているダロルタミドの安全性プロファイルから（2.7.4.2.1.7.2）、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相試験のより多くのデータに基づき予想された重度の腎機能障害を有する 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。少数例による臨床試験（試験 17721）において重度腎機能障害を有する被験者の曝露

量が 2.5 倍に増加したが、nmCRPC 患者の安全性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対応が適用可能であることが示唆される（2.7.2.3.3.5）。

肝機能

Child-Pugh 分類に基づく肝機能の影響を第 I 相試験（試験 17721）で検討したところ、中等度の肝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 1.5 倍及び 1.9 倍高かった（図 2.7.2.1-2）。一方、nmCRPC 患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果からは、肝機能障害がダロルタミドの薬物動態に及ぼす影響は少ないことが示され（2.7.2.3.3.6）、nmCRPC 患者にダロルタミド 600mg を 1 日 2 回投与したときの軽度又は中等度の肝機能障害は臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。



横軸：健康被験者に対する腎機能又は肝機能障害を有する被験者のダロルタミドの薬物動態パラメータ比
eGFR: estimated glomerular filtration rate
Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.4/25, 26, 33, 34

図 2.7.2.1-2 ダロルタミドの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響（試験 17721）

2.7.2.1.3.3 外因性要因

2.7.2.1.3.3.1 食事の影響

ダロルタミド（300 又は 600mg）を高カロリー・高脂肪の朝食（試験 17830）又は標準的な日本食（試験 17719）の摂取後に単回投与したときのダロルタミドの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。ダロルタミド（600mg）を食事（高カロリー・高脂肪食又は標準的な日本食）摂取後に経口投与すると、空腹時投与に比べてダロルタミドの曝露量（AUC）は約 2～2.5 倍に増加し（図 2.7.2.1-3）、ダロルタミドは食後に投与することが推奨される。これらの結果の詳細は、2.7.1.3.4 に記載した。

2.7.2.1.3.3.2 薬物相互作用

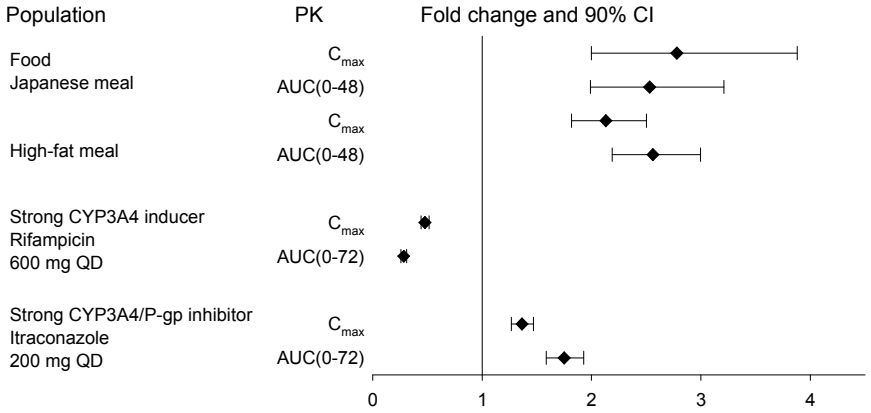
2.7.2.1.3.3.2.1 他剤がダロルタミドの薬物動態に及ぼす影響

In vitro 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 が関与し、薬理活性を有する M-1 が生成されることが示された。このことから、CYP3A4 に対する強い阻害薬であり、P-糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の阻害薬でもあるイトラコナゾールと併用投与したときのダロルタミドの薬物動態に及ぼす影響を臨床試験（試験 17726）で検討した（2.7.2.2.4.2.2 及び 2.7.2.3.4.1.1.1）。更に、CYP3A4 に対する強い誘導薬であり、P-gp の誘

導薬でもあるリファンピシンについても併用投与による影響を検討した（2.7.2.2.4.2.2 及び 2.7.2.3.4.1.1.2）。

ダロルタミドを 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と併用投与すると、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（図 2.7.2.1-3）。CYP3A4 に対する強い誘導薬及び P-gp の誘導薬がダロルタミドの薬物動態に及ぼす影響は臨床的に意味のあるものと考えられる。

ダロルタミドを 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と併用投与すると、定常状態におけるダロルタミドの 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（図 2.7.2.1-3）。しかしながら、ダロルタミドの忍容性が良好であることから、この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。



横軸：非併用時に対する併用時又は空腹時投与時に対する食後投与時のダロルタミドの薬物動態パラメータ比
QD: quaque die
Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.2.2.5.1, 14.2.2.5.3
5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.4/10, 16.1.9.1/1,
5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.4/19, 20

図 2.7.2.1-3 ダロルタミドの薬物動態に及ぼす外因性要因の影響（試験 17719、17726、17830）

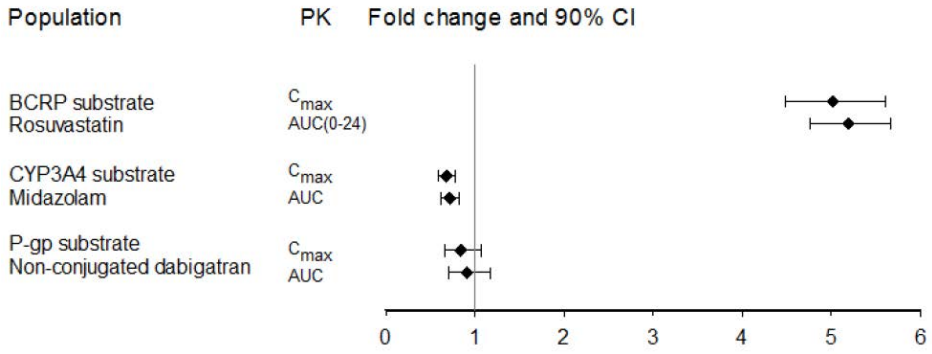
2.7.2.1.3.3.2.2 ダロルタミドが他剤の薬物動態に及ぼす影響

in vitro 試験において、ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 は CYP1A2 及び CYP2B6 の誘導作用を示さなかった。一方、CYP3A4 に対しては酵素活性の濃度依存的な誘導を示した（2.6.4.8.6.6）。このことから、ダロルタミドが CYP3A4 の基質である MDZ の薬物動態に及ぼす影響を試験 18860 で検討した。その結果、ダロルタミドは CYP3A4 典型基質の MDZ の曝露量を 29%減少させ、弱い誘導薬としての作用が認められたが、概して CYP3A4 又は他の CYP の基質に及ぼすダロルタミドの影響は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

In vitro では、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、有機カチオントランスポーター（OCT）1、OCT2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）2B1 及び Na^+-依存的胆汁酸トランスポーター（NTCP）に対する阻害作用を示さなかった。ダロルタミドは、能動輸送タンパク BCRP、OAT3、有機カチオン/H^+ 交換輸送体（MATE）2-K、P-gp、OATP1B1、MATE1 及び OATP1B3 の阻害薬である〔記載順序は 50%

阻害濃度（IC_{50}）が小さい順〕。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可能性は低いと考えられる。

BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 のプローブ基質としてロスバスタチンを用いた試験 17723 でこれらのトランスポーターに対するダロルタミドの影響を検討した(2.7.2.2.4.2.1)。その結果、ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 5.2 倍及び 5.0 倍に増加した。曝露量が増加した要因については、主に腸管及び肝臓の BCRP の阻害に起因するものと考えられた。なお、肝取り込みトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害に対しては、*in vitro* で得られた IC_{50} がそれぞれ 16.8 及び 39.3μM と高いことから、この曝露量の増加には寄与していないものと考えられる。この結果から、ダロルタミドを他の BCRP 基質と併用投与すると、これらの基質の血漿中濃度が上昇する可能性があることが示された。



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 2.7.2.1-4　ダロルタミドが他剤の薬物動態に及ぼす影響（試験 17723、18860）

In vitro データに基づくと、P-gp の基質に対するダロルタミドの影響は排除できない。しかしながら、DABE とダロルタミドとの相互作用を検討した試験（試験 18860）の結果から、DABE とダロルタミドを併用投与しても、ダビガトランの曝露量に明確な影響は認められなかったことから（図 2.7.2.1-4）、ダロルタミドはP-gpの基質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（2.7.2.2.4.2.3）。

In vitro 試験の成績から、M-1 は排出トランスポーターである BCRP 及び P-gp の基質及び阻害薬であり、MATE2-K の阻害薬であった。しかしながら、腸管での M-1 濃度は低いと考えられること及び循環血中における M-1 の非結合型分率は 0.2%と低いことから、*in vivo* において相互作用は生じないと考えられる。

2.7.2.1.4　　曝露－応答解析

ダロルタミドの曝露量と PSA の関係について、第Ⅰ相／Ⅱ相試験の mCRPC 患者並びに第Ⅲ相試験の nmCRPC 患者を対象に検討した。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。化学療法歴なし及び CYP17 阻害薬（CYP17i）投与歴なしの被験者（chemo-/CYP17i-naive 部分集団）で、600mg 1 日 2 回以上の用量において PSA 値の低下率が 90%を超えた（2.7.2.3.5.1.1）。

更に、PSA 値のベースラインからの変化率と MFS の関係、及びダロルタミドの曝露量と MFS の関係についても第Ⅲ相試験の nmCRPC 患者を対象に検討した。PSA 値のベースラインからの最大

変化率と MFS の間に関係がみられ、PSA 値のベースラインからの低下率が大きい集団でより長い MFS が観察された（2.7.2.2.5.3）。600mg 1 日 2 回投与時に得られる曝露量は、PSA 値に対する最大の低下作用（90%超）をもたらし、結果とて MFS を最も延長させた。ただし、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、変化しないと考えられる。

これらのことから、PSA 値の低下及び MFS の延長の両方に対する最大効果は、ダロルタミド 600mg 1 日 2 回投与により達成されると考えられる。

2.7.2.1.5 心血管安全性

nmCRPC 患者を対象とした第Ⅲ相試験の PK サブセットのデータを用い ECG の評価を行った。心拍数、PR 間隔により測定される AV 伝導又は QRS 間隔により測定される心臓脱分極に対するダロルタミドの明確な影響は認められなかった。ダロルタミド群で心房細動及び心房粗動の発現割合が高かったことを除き、臨床的に意味のある形態的変化は、ダロルタミド群及びプラセボ群の両群で同様の割合であった。また、ダロルタミド濃度と QTcF の関係を評価した結果、いずれの濃度においても QTcF のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差（ΔΔQTcF）の推定値の 90%信頼区間（CI）の上限値は 10ms を超えることはなかった。

心血管安全性の評価結果については 2.7.2.3.6 に詳述する。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 概論

ダロルタミドの臨床薬理について評価した臨床試験又は解析を表 2.7.2.1-1、表 2.7.2.1-2 及び表 2.7.2.1-3 に示す。臨床試験には、癌患者を対象に臨床薬理学的評価を行った臨床試験（表 2.7.2.1-1）、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に臨床薬理学的評価を行った臨床試験（表 2.7.2.1-2）が含まれる。これらの試験には、用量設定の基となった用量漸増試験及び継続投与試験、バイオアベイラビリティ及び薬物動態試験、バイオアベイラビリティ及び代謝試験、薬物間相互作用並びに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）を対象とした試験が含まれる。薬物動態又は薬力学解析部分集団を用いたさらなる解析を表 2.7.2.1-3 に要約する。

なお、ダロルタミドの臨床試験においてすべての前立腺癌患者は、治験薬に加えて ADT を実施しており、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アナログを併用投与されていたか又は両側精巣摘除術を受けていた。

薬物動態及び薬力学データの解析は、特記しない限り、すべて記述統計量の要約又は探索的検討であった。薬物動態に関する評価を目的として被験者数を設定した場合には、未変化体の AUC 及び C_{max} を主要評価項目として設定した。血漿及び排泄物中のダロルタミド並びに代謝物の定量に用いた生体試料中濃度測定法に関する情報は、2.7.1.1.3.3 に記載している。

ダロルタミドの第Ⅰ及び第Ⅱ相試験では、血清テストステロン、LH、FSH 及び DHT を薬力学的評価項目とした。PSA 及び CTC は、有効性の評価項目として 2.7.3.2.2 に詳述している。本項中に記載した試験では PSA 値の結果を臨床抗腫瘍活性の薬力学マーカーとして述べる。

2.7.2.2.2 CRPC 患者を対象とした第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験

2.7.2.2.2.1 mCRPC 患者を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験（国外、試験 17829）

参照項目：2.7.6.3
5.3.3.2.1 R-9584
R-12659
17829_Ad-hoc PK

試験デザイン

本試験は、第Ⅰ相パートと第Ⅱ相パートの 2 つのパートからなる。

<u>第Ⅰ相パート</u>

- 第Ⅰ相パートは、単回及び反復投与後の薬物動態を検討する多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照、ヒト初回投与、被験者間用量漸増（100、200、300、500、700 又は 900mg 1 日 2 回食後投与）、安全性試験である。
- 対象集団は進行性 mCRPC 患者であり、化学療法又は CYP17i による前治療歴の有無により、次の 3 つの部分集団に層別した：chemo-/CYP17i-naive 部分集団、化学療法歴あり及び CYP17i 投与歴なしの被験者（post-chemo/CYP17i-naive 部分集団）並びに CYP17i 投与歴ありの被験者（post-CYP17i 部分集団）
- 第Ⅰ相パートの主要目的は、ダロルタミドの安全性及び忍容性の評価に加えて、可能であれば DLT 及び MTD を含めて評価することであった。第Ⅰ相パートの副次目的は、ダロルタミドを複数の用量で食後に単回及び反復経口投与したときのダロルタミド(SR 体及び SS 体の合計）及び M-1 の薬物動態を評価することである。

<u>第Ⅱ相パート</u>

- 第Ⅱ相パートは、mCRPC 患者を対象とした 3 用量（100、200 及び 700mg 1 日 2 回食後投与）での多施設共同、無作為化、非盲検、非対照試験である。
- 第Ⅱ相パートの被験者は、化学療法又は CYP17i による前治療歴の有無により、被験者を以下の 3 つの集団に層別し、異なる部分集団からの安全性及び予備的有効性データを得た：chemo-/CYP17i-naive 部分集団、post-chemo/CYP17i-naive 部分集団、post-CYP17i 部分集団
- 第Ⅱ相パートの主要目的は、ダロルタミドの有効性及び安全性を 3 用量で評価することである。

両パートの副次目的として、ダロルタミドの予備的な抗腫瘍効果を PSA 値、軟部組織病変及び骨病変、CTC 数、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）及び投与期間により評価することとした。また、以降の臨床試験に用いるダロルタミドの用量を定めることとした。

本試験は、ヨーロッパの 5 ヵ国（チェコ、エストニア、フィンランド、フランス、英国）及び米国で実施した。本試験の第Ⅰ相パートでは計 24 例の被験者が治験薬投与を受けた。本試験の第Ⅱ相パートでは、112 例が無作為割付けされ、110 例が治験薬投与を受けた。両パートにおい

て、12 週間の投与期間を完了し、継続試験 18035 の適格性基準を満たした被験者は、継続試験において投与を継続できることとした（2.7.2.2.2.2）。

第 12 週時点での第Ⅰ相パートと第Ⅱ相パートの併合データは、第Ⅰ相パートのみ実施した 300、500 及び 900mg 1 日 2 回投与の被験者数が少なかったため、特記しない限り、3 つの用量群（100、200 及び 700mg 1 日 2 回投与）ごと、前治療歴の有無による部分集団（chemo-/CYP17i-naive 部分集団、post-chemo/CYP17i-naive 部分集団、post-CYP17i 部分集団）ごとに要約した。

被験者の内訳、人口統計学的及びベースラインの特性

第Ⅰ相パートで 24 例、第Ⅱ相パートでは 110 例が、治験薬の投与を受けた（N＝134、ITT）。第Ⅰ相パートでは、100mg 1 日 2 回投与から 900mg 1 日 2 回投与までの範囲の 6 用量を検討し、そのうち 3 用量（100、200 及び 700mg 1 日 2 回投与）を第Ⅱ相パートの継続試験に対して選択した。第Ⅰ相パートの用量群は、少数の患者〔300mg 1 日 2 回投与（N＝3）、500mg 1 日 2 回投与 （N＝4）及び 900mg 1 日 2 回投与（N＝3）〕で行われ、また、第Ⅱ相パートの主要目的は、ダロルタミドの有効性及び安全性を 3 用量（100、200 及び 700mg 1 日 2 回投与）で評価することである。したがって、本項では特記しない限り、試験 17829 のデータを 3 つの選択された（継続試験）用量群（100、200 及び 700mg 1 日 2 回投与）について、第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートを併合して前治療歴の有無による部分集団（chemo-/CYP17i-naive 部分集団、post-chemo/CYP17i-naive 部分集団及び post-CYP17i 部分集団）で要約した。300、500 及び 900mg 1 日 2 回投与の用量群については、2.7.6.3 に示す。

第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートの ITT 併合データのうち、特定の人口統計学的及びベースライン疾患特性の概要を、両パートで用いられたダロルタミドの特定用量（100、200 及び 700mg 1 日 2 回投与）ごとに表 2.7.2.2-1 に示す。詳細については、2.7.6.3 に示す。

表 2.7.2.2-1 特定用量レベルごとの第Ⅰ相及び第Ⅱ相パートの被験者集団における特定の人口統計学的及びベースライン疾患特性（ITT）（試験 17829）

Baseline	100 mg b.i.d. (N=42)	200 mg b.i.d. (N=44)	700 mg b.i.d. (N=38)	Total (all dose groups) [a] (N=134)
Age, years, median (range)	67.5 (55 - 89)	68.5 (55 - 83)	72.0 (53 - 82)	69.0 (53 - 89)
Race: Caucasian	95.2%	93.2%	97.4%	95.5%
ECOG-PS 0	50.0%	54.5%	50.0%	53.7%
1	50.0%	45.5%	50.0%	46.3%
PSA progression at study entry: Yes	92.9%	86.4%	94.7%	91.8%
Time (months) from diagnosis of PC to the start of study treatment, median	53.5	74.3	57.9	68.9
Gleason score at diagnosis, median	8	7	8	7
Disease localization at screening				
Bone only	28.6%	29.5%	55.3%	36.6%
Bone and soft tissue	59.5%	54.5%	31.6%	47.8%
Soft tissue only	11.9%	13.6%	13.2%	14.9%

b.i.d.: bis in die; PC: prostate cancer

a: Note: The Phase 1 dose groups of 300, 500 and 900mg b.i.d. are not shown in this summary table due to a small number of patients in these groups. The Phase 1 component included a total of 24 patients in the ITT: 100mg b.i.d. (N=4), 200mg b.i.d. (N=7), 300mg b.i.d. (N=3), 500mg b.i.d. (N=4), 700mg b.i.d. (N=3), and 900mg b.i.d. (N=3).

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.3.1.3, 14.1.3.2.3

有効性の解析は、第Ⅰ相パートの被験者 21 例と第Ⅱ相パートの被験者 96 例からなる治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS、評価可能例、N＝117）に基づいて行った。これらのうち、36 例は chemo-/CYP17i-naive 部分集団、34 例は post-chemo/CYP17i-naive 部分集団、47 例は post-CYP17i 部分集団であった。

被験者の 40.3%は化学療法による前治療歴がなく、すなわち「化学療法歴なし」に該当する。全例（100%）が第 1 世代の抗アンドロゲン療法の前治療歴を有していた。被験者の 88.8%は、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）療法を受けていた。5.2%はケトコナゾールの全身投与療法を受けていた。42.5%は CYP17i による治療歴を有していた。

治験薬の曝露状況

本試験では（両パートにおいて）、病勢進行又は認容できない有害事象が発現しない限り、治験薬を 12 週間（84 日に相当）投与した。

第Ⅰ相パートでは、ダロルタミドの開始用量は 100mg 1 日 2 回投与とし、次いで 200、300、500、700 及び 900mg 1 日 2 回投与に漸増した。投与期間の中央値は ITT で 85.0 日であった（範囲：2～95 日）。〔注：中央値は、日数の数え方に起因して治験実施計画書に規定された 84 日より長くなったが、これは被験者が必要な投与期間を超えて治験薬の投与を受けたことを意味していない。治験実施計画書では、第 12 週の来院に関して±4 日の許容範囲を設定していた（治験薬投与開始から 80～88 日）。しかし、一部の被験者は種々の理由により、この範囲後に来院した。〕用量群間で、投与期間は同程度であった。

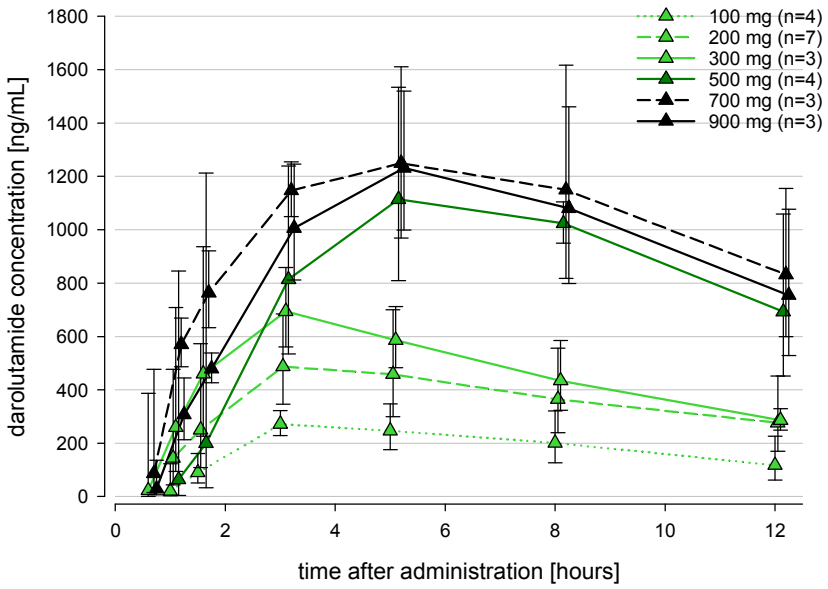
第Ⅱ相パートの用量は 100、200 及び 700mg 1 日 2 回投与であった。ITT では、投与期間の中央値は 85.0 日であった（範囲：1～97 日）。3 つの前治療歴の有無による部分集団（chemo-/CYP17i-naive 部分集団、post-chemo/CYP17i-naive 部分集団及び post-CYP17i 部分集団）のいずれも、中央値は同じ（85.0 日）であった。

薬物動態

ダロルタミドを朝食後単回経口投与（第 1 日）したとき、ダロルタミドの t_{max} の中央値は投与 2～5 時間後であった。反復経口投与（第 1～7 日）したとき、第 7 日のダロルタミドの C_{max} 及び AUC(0-12)は、第 1 日に比べ 2.0～2.5 倍高値になった（図 2.7.2.2-1 及び図 2.7.2.2-2）。

単回投与後の第 1 日及び反復投与後の第 7 日とも同様に、ダロルタミドの AUC(0-12)及び C_{max} は、100～700mg の用量範囲で、ほぼ用量依存的に増加した（2.7.2.3.2.5）。900mg 群では 700mg 群に比べ、増加はみられなかった。血漿中 SR 体：SS 体の AUC(0-12)平均比は、第 1 日の単回投与後が約 0.25：0.75、第 7 日の反復投与後が約 0.15：0.85 であった。M-1 の総濃度（非結合型＋結合型濃度）はダロルタミドの濃度よりも高く、M-1／未変化体の平均値の比は 1.6～2.4 であった。血漿中 M-1 濃度は、単回投与 1.5～5.0 時間後（中央値）に C_{max} に到達した。

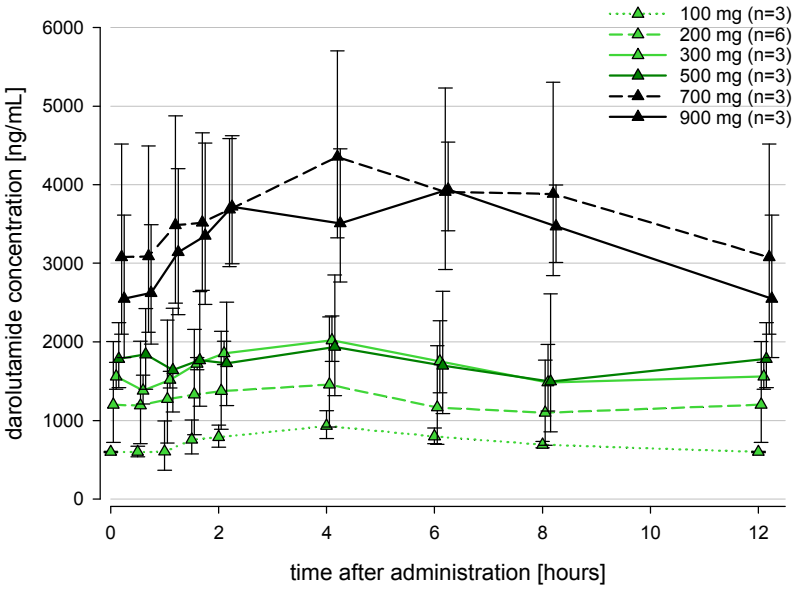
単回投与後のダロルタミドの平均 $t_{1/2}$ は 5.1～8.7 時間であり、第 7 日の反復投与後の定常状態では 10～30 時間であった。M-1 の平均 $t_{1/2}$ は、血漿中ダロルタミドと同様であり、単回投与後で 4.9～8.0 時間、第 7 日の反復投与後で 7.3～12.5 時間であった。第Ⅱ相パートでダロルタミド 100、200 及び 700mg を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における血漿中ダロルタミド濃度は、第Ⅰ相パートで観察された濃度と同程度であった。



Means are geometric means; bars represent geometric standard deviation.

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.1.1.1.1

図 2.7.2.2-1　ダロルタミド 100、200、300、500、700 及び 900mg を食後投与後の平均血漿中ダロルタミド濃度推移：単回投与第 1 日（試験 17829）



Means are geometric means; bars represent geometric standard deviation.

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.1.1.1

図 2.7.2.2-2　ダロルタミド 100、200、300、500、700 及び 900mg を食後投与後の平均血漿中ダロルタミド濃度推移：1 日 2 回反復投与第 7 日（試験 17829）

薬力学

第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートの併合データにおいて、血清ホルモン（テストステロン、LH、FSH 及び DHT）値に、臨床的に意味のある変化は認められなかった（表 2.7.2.2-2）。すべての被験者のベースラインにおける平均テストステロン値は 0.52nmol/L であった（テストステロンの去勢レベルは 1.7nmol/L 未満と定義）。テストステロン値は試験期間全体を通して低値であった。LH、FSH 及び DHT 値に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.2.2-2 第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートにおける特定の用量及び部分集団毎のホルモン値のベースラインからの変化量（ITT）（試験 17829）

% change from baseline	100 mg b.i.d. (N=42) mean±SD	200 mg b.i.d. (N=44) mean±SD	700 mg b.i.d. (N=38) mean±SD
Testosterone			
All patients			
Week 4	0.56±34.31 (n=40)	-3.60±27.14 (n=41)	-10.16±29.02 (n=36)
Week 12	10.27±49.32 (n=37)	15.21±55.51 (n=38)	-8.34±25.67 (n=34)
Chemo-/CYP17i-naive subgroup			
Week 4	11.69±49.82 (n=12)	-10.02±33.50 (n=14)	-27.35±38.63 (n=9)
Week 12	15.75±57.28 (n=12)	15.87±58.32 (n=13)	-23.61±30.34 (n=8)
Post-chemo/CYP17i-naive subgroup			
Week 4	-11.70±19.60 (n=11)	-10.72±17.47 (n=10)	-8.06±29.33 (n=11)
Week 12	12.68±65.65 (n=11)	19.06±66.58 (n=9)	-2.74±30.10 (n=11)
Post-CYP17i subgroup			
Week 4	0.62±26.96 (n=17)	5.86±24.39 (n=17)	-1.93±18.52 (n=16)
Week 12	3.68±23.79 (n=14)	12.50±50.00 (n=16)	-4.31±16.44 (n=15)
Luteinising hormone (LH)			
All patients			
Week 4	3.00±41.39 (n=33)	-1.61±23.67 (n=38)	3.31±38.26 (n=33)
Week 12	39.53±195.88 (n=32)	-4.27±18.38 (n=35)	1.25±21.44 (n=31)
Chemo-/CYP17i-naive subgroup			
Week 4	2.01±4.45 (n=10)	1.86±34.62 (n=14)	22.40±66.80 (n=9)
Week 12	0.19±1.09 (n=10)	-7.09±26.83 (n=13)	-4.09±8.41 (n=8)
Post-chemo/CYP17i-naive subgroup			
Week 4	-10.67±31.46 (n=10)	1.98±3.66 (n=9)	-4.93±16.54 (n=11)
Week 12	125.30±344.14 (n=10)	0.80±4.25 (n=8)	5.28±35.73 (n=11)
Post-CYP17i subgroup			
Week 4	14.28±59.30 (n=13)	-6.99±17.58 (n=15)	-2.94±17.98 (n=13)
Week 12	0.84±38.72 (n=12)	-4.56±13.62 (n=14)	1.11±3.35 (n=12)
Follicle-stimulating hormone (FSH)			
All patients			
Week 4	6.22±31.17 (n=40)	5.90±30.65 (n=41)	4.15±32.61 (n=36)
Week 12	3.82±36.81 (n=37)	-1.08±25.53 (n=39)	1.26±31.75 (n=34)
Chemo-/CYP17i-naive subgroup			
Week 4	9.76±15.33 (n=12)	27.38±32.15 (n=14)	-8.33±16.49 (n=9)
Week 12	13.00±25.02 (n=12)	2.25±34.57 (n=13)	10.12±44.05 (n=8)
Post-chemo/CYP17i-naive subgroup			
Week 4	11.20±39.96 (n=11)	3.32±25.99 (n=10)	31.15±45.28 (n=11)
Week 12	11.37±35.57 (n=11)	10.66±18.96 (n=9)	14.49±29.36 (n=11)
Post-CYP17i subgroup			
Week 4	0.50±33.88 (n=17)	-10.28±21.03 (n=17)	-7.39±14.12 (n=16)
Week 12	-9.97±43.81 (n=14)	-9.85±17.41 (n=17)	-13.17±19.61 (n=15)

表 2.7.2.2-2 第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートにおける特定の用量及び部分集団毎のホルモン値のベースラインからの変化量（ITT）（試験 17829）（続き）

% change from baseline	100 mg b.i.d. (N=42) mean±SD	200 mg b.i.d. (N=44) mean±SD	700 mg b.i.d. (N=38) mean±SD
Dihydrotestosterone (DHT)			
All patients			
Week 4	6.11±26.33 (n=40)	4.11±48.59 (n=41)	2.13±33.04 (n=36)
Week 12	9.40±36.06 (n=36)	12.04±65.35 (n=37)	5.64±32.18 (n=32)
Chemo-/CYP17i-naive subgroup			
Week 4	1.67±21.06 (n=12)	-0.60±19.42 (n=13)	2.72±19.67 (n=9)
Week 12	-2.23±18.66 (n=12)	0.31±22.27 (n=12)	1.71±11.78 (n=8)
Post-chemo/CYP17i-naive subgroup			
Week 4	9.89±20.36 (n=11)	-12.16±13.82 (n=10)	2.93±19.48 (n=11)
Week 12	-0.35±21.92 (n=11)	5.31±31.36 (n=9)	3.05±21.97 (n=11)
Post-CYP17i subgroup			
Week 4	6.81±33.17 (n=17)	16.55±69.65 (n=18)	1.25±45.67 (n=16)
Week 12	28.38±49.62 (n=13)	24.64±95.15 (n=16)	10.25±46.39 (n=13)

SD: standard deviation

N=43 for FSH and DHT in 200mg b.i.d

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.2.1.3, 14.2.2.1.3.1, 14.2.2.1.3.2, 14.2.2.1.3.3

探索的なバイオマーカーの検討

以下のバイオマーカーをベースライン、第 4 週及び 12 週に分析し、本試験でダロルタミドが投与された mCRPC 患者の薬力学的変化との関連を評価した（5.3.3.2.1 R-12659）。

- 骨転移は本質的に骨芽細胞であるため、骨芽細胞性骨マーカーである bALP 及び P1NP
- CgA、神経内分泌系の鑑別マーカー（CRPC 予後不良に関連して上昇）
- SPINK1（予後不良に関連して上昇）
- CTC における AR コピー数と変異分析
- ERG（TMPRSS2-ERG 融合発現はアンドロゲンによって制御されているため、AR 陽性腫瘍のみみられる）

検討した血清マーカーbALP、P1NP、CgA 及び SPINK1 は、ベースライン及び 12 週目におけるベースラインからの変化率（%）で被験者間変動は高かった。骨スキャン（BS）による骨病変反応は、骨病変反応のない患者と比較して、ベースライン及び 12 週目での bALP 及び P1NP 値が低いことと関連していた。AR 増幅は第Ⅰ相及び第Ⅱ相パートの患者の 7／44 例（15.9%）で観察され、AR ミスセンス変異は第Ⅱ相パート患者の 21／41 例（51.2%）で観察された。12 週目の AR 分子状態及び PSA 反応に明らかな関係は認められなかった。4 週目又は 12 週目のアーカイブ腫瘍組織サンプル及び PSA 反応における ERG 又は SPINK1 発現状態に明確な関係は認められなかった。

臨床抗腫瘍活性

第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートの併合データを用いた有効性の解析結果を、用量（100、200 及び 700mg 1 日 2 回投与）ごとに示す（2.7.3.2.2）。本試験で評価したすべての有効性パラメ

ータから、抗腫瘍活性が示唆された。臨床的に意味のある PSA 値の低下（PSA 奏功：ベースラインから 50%以上の減少）が、すべての部分集団及び検討したすべての用量で認められた。ダロルタミド投与により、検討したすべての用量で CTC 数が減少し（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。ダロルタミドの投与は、chemo-/CYP17i-naive 部分集団で最も有効であった。chemo-/CYP17i-naive 集団では、高用量は低用量よりも有効であることが示唆された。

2.7.2.2.2.2 mCRPC 患者を対象とした第Ⅱ相試験（国外、試験 18035）

参照項目：2.7.6.10
5.3.5.2.1 R-11102

本試験は、多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照試験であり、試験 17829 の長期継続試験である。主要目的はダロルタミドの長期安全性及び忍容性を検討することであり、副次目的はダロルタミドの抗腫瘍効果を PSA 値、軟組織及び骨病変、ECOG-PS 及び投与期間により評価することであった。

被験者の内訳、人口統計学的及びベースラインの特性

計 76 例の被験者が試験 17829 の第 I 相パート又は第Ⅱ相パートから本試験に移行し、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた。76 例（SAF）の人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.2.2-3 に示す。なお、本試験の結果の要約については、2.7.6.10 に記載した。

表 2.7.2.2-3 人口統計学的及びベースラインの特性（試験 18035）

Demographics	N = 76 (SAF)
Age (years)	
Min	55
Median	68.0
Max	83
Age group (years), n (%)	
<65	23 (30.3%)
65-74	30 (39.5%)
≥75	23 (30.3%)
Race, n (%)	
Caucasian / White	74 (97.4%)
Black	1 (1.3%)
Asian	1 (1.3%)
ECOG-PS, n (%)	
0	51 (67.1%)
1	25 (32.9%)
Gleason score at diagnosis	
Median	7
(range)	(3-10)
Time from prostate cancer diagnosis to start of study treatment (months)	
Median	70.5
(range)	(10-228)

表 2.7.2.2-3 人口統計学的及びベースラインの特性（試験 18035）（続き）

Demographics	N = 76 (SAF)
Chemotherapy, yes	39 (51.3%)
1 line	37 (48.7%)
2 lines	2 (2.6%)
Chemotherapy, no (i.e. chemotherapy-naive)	37 (48.7%)
LHRH	67 (88.2%)
1st generation antiandrogen therapy	76 (100%)
Ketoconazole therapy	3 (3.9%)
CYP17A1 inhibitor	23 (30.3%)

Max: maximum; Min: minimum; n: Number of patients with event; N: Total number of patients
Sources: 5.3.5.2.1 R-11102/Table 14.1.3.1.3, 14.1.3.2.3

治験薬の曝露状況

76 例の投与日数の中央値は 335.0 日（範囲：104～1076 日）であった。

臨床抗腫瘍活性

SAF の 76 例全例において、試験期間中に臨床的に意味のある血清 PSA 値の減少が認められた。血清 PSA 値は、chemo-/CYP17i-naive 部分集団で最も減少した。また、この部分集団では最高用量である 700mg 群で血清 PSA 値が最も低下した。

2.7.2.2.2.3 mCRPC 患者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験（国外、試験 17830）

参照項目：2.7.6.1
5.3.1.1.1 R-9789

試験デザイン

本試験は、化学療法未施行の mCRPC 患者を対象とした多施設共同、非盲検、無作為化、非対照、第Ⅰ相試験である。本試験は、ダロルタミド 600mg を 7 日以上の休薬期間をおいて単回投与する 3 期クロスオーバーデザインの薬物動態パート、並びに薬物動態パートの最終投与 4 日後にダロルタミド 600mg 1 日 2 回投与を開始して長期安全性及び忍容性を検討する（反復投与）継続パートの 2 つのパートから構成される。

薬物動態パートの主要目的は、カプセル剤に対するダロルタミドの 2 種類の素錠、すなわち錠剤 A〔粒度分布（PSD）のメジアン径 63μm〕及び錠剤 B（PSD のメジアン径 574μm）の相対的バイオアベイラビリティを検討すること、ダロルタミド錠剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討すること及びダロルタミドの短期安全性及び忍容性を評価することである。薬物動態パートを完了した被験者は、引き続きダロルタミドの長期安全性及び忍容性を検討する継続パートに移行した。

継続パートの主要目的は、ダロルタミドの長期安全性及び忍容性を評価することである。

本試験は、3 ヵ国（フィンランド、フランス及びラトビア）で実施した。計 30 例が、薬物動態パートでダロルタミドの投与を受けた。

継続パートでは、被験者にダロルタミド 600mg を 1 日 2 回投与した。治験総括報告書作成のためのデータカットオフ時点（2017 年 4 月 30 日）では、6 例がダロルタミド投与継続中であった。

本申請のためのカットオフ時点（2018 年 9 月 3 日）では、3 例がダロルタミド投与継続中であった。

被験者の内訳、人口統計学的及びベースラインの特性

本試験に組入れた被験者について、人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.2.2-4 に示す。年齢の中央値（範囲）は 68 歳（54～86 歳）で、全例が白人男性であった。組入れ時の ECOG-PS は 0（66.7%）又は 1（33.3%）であった。

大半の被験者で診断時の Gleason スコアが 7 又は 8 以上（各 40.0%）であった。前立腺癌の診断から治験薬投与開始までの期間の中央値は 39 ヵ月であり、ADT の開始から治験薬の初回投与までの中央値は 35 ヵ月であった。

被験者の 73%は前治療として第 1 世代の抗アンドロゲン療法を受けていた。ケトコナゾールの前治療を受けた被験者はいなかった。また、化学療法又はエストラムスチンの前治療を受けていなかった。

表 2.7.2.2-4　人口統計学的及びベースラインの特性（SAF）（試験 17830）

Baseline	Tablet A (N=15)	Tablet B (N=15)	Total (N=30)
Age, years, median (range)	66.0 (59 - 82)	69.0 (54 - 86)	68.0 (54- 86)
Race: Caucasian	100.0%	100.0%	100.0%
ECOG-PS　0	9 (60.0%)	11 (73.3%)	20 (66.7%)
1	6 (40.0%)	4 (26.7%)	10 (33.3%)
Gleason score at diagnosis, median	8 (4-9)	7 (3-9)	7 (3-9)
Lesions at screening			
Bone	14 (93.3%)	13 (86.7%)	27 (90.0%)
Soft tissue	8 (53.3%)	7 (46.7%)	15 (50.0%)
Disease localization at screening			
Bone only	7 (46.7%)	8 (53.3%)	15 (50.0%)
Bone and soft tissue	7 (46.7%)	5 (33.3%)	12 (40.0%)
Soft tissue only	1 (6.7%)	2 (13.3%)	3 (10.0%)
Previous therapy			
LHRN	15 (100.0%)	15 (100.0%)	30 (100.0%)
Radiotherapy	7 (46.7%)	10 (66.7%)	17 (56.7%)
First generation antiandrogen	11 (73.3%)	11 (73.3%)	22 (73.3%)

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 6, 8

治験薬の曝露状況

薬物動態パートでは、30 例がダロルタミドのカプセル(100mg カプセル剤 6 カプセル）の食後単回投与を受けた。このうち、15 例は錠剤 A の投与を 2 回受け（それぞれ 300mg 錠剤 2 錠、少なくとも 7 日間の休薬期間）、1 回は空腹時投与及び 1 回は食後投与であった。別の 15 例は錠剤 B の投与を 2 回受け（それぞれ 300mg 錠剤 2 錠、少なくとも 7 日間の休薬期間）、1 回は空腹時投与及び 1 回は食後投与であった。全 30 例が薬物動態パートを完了し、継続パートに移行した。

継続パートでは、被験者はカプセル剤でダロルタミド 600mg 1 日 2 回の投与を受けた。その後、治験実施計画書を改訂し、以降はフィルムコーティング錠に変更した。継続パートでの投与期間（ダロルタミド 600mg を 1 日 2 回投与）の中央値は 66.4 週であった（範囲：15.3～190.4 週）であり、これは 464.6 日（107～1332 日）に相当した。

薬物動態

カプセル剤に対するダロルタミドの 2 種類の素錠の相対的バイオアベイラビリティ及びダロルタミド錠剤の薬物動態に及ぼす食事の影響については 2.7.1.2.1 で詳述した。

高カロリー・高脂肪標準食摂取後に単回投与したときの曝露量は、空腹時（一晩絶食）投与に比べて約 2～2.5 倍高かった。検討範囲〔錠剤 A（PSD のメジアン径 63μm）及び錠剤 B（PSD のメジアン径 574μm）〕におけるダロルタミドの相対的バイオアベイラビリティに対する原薬の粒子サイズの影響は、600mg を食後投与した場合は重要ではなかった。両錠剤（錠剤 A 及び錠剤 B）は、カプセル剤を食後投与時の曝露量で調整すると、標準的な生物学的同等性の判定基準の範囲内にあった。

本試験成績から、ダロルタミド 600mg を錠剤（錠剤 A 及び錠剤 B 又は試験錠剤）又はカプセル剤として食後投与したときの曝露量は製剤間で同程度であることが示唆された。

臨床抗腫瘍活性

投与 3 ヵ月後の血清 PSA 値はベースライン時と比較して、9／30 例（30.0%）で 90%以上、25 例（83.3%）で 50%以上、26 例（86.7%）で 30%以上低下した。PSA 増悪までの期間の中央値は 54.4 週であった（95%CI：23.43～151.3 週）（2.7.3.2.4）。

2.7.2.2.2.4　日本人 mCRPC 患者を対象とした第Ⅰ相試験（国内、試験 17719）

参照項目：2.7.6.4
5.3.3.2.2 PH-39192
5.3.3.2.3 PH-40296

試験デザイン

本試験は、日本人男性 mCRPC 患者を対象とした、ダロルタミドの単施設、非無作為化、非盲検、非対照、用量漸増、第Ⅰ相試験である。本試験の主要目的は、日本人 mCRPC 患者におけるダロルタミドの安全性及び忍容性を検討すること、並びにダロルタミド及び M-1 の薬物動態を検討することである。また、副次目的は、ダロルタミドの有効性及び薬力学的作用を評価すること並びに薬物動態に対する食事の影響（標準的な日本食）を探索的に検討することである。

本試験は 2 つのコホートからなる。

- コホート 1 では、ダロルタミド 300mg の単回投与を 2 回（食後投与、空腹時投与 1 回ずつ）行った後、ダロルタミド 300mg 1 日 2 回の反復投与（食後投与）を行った。
- コホート 2 では、ダロルタミド 600mg について、コホート 1 と同じ投与スケジュールを適用した（2 回の単回投与の後、1 日 2 回反復投与）。

ダロルタミドの投与は、あらかじめ規定された中止基準のいずれかに該当するまで、治験責任（分担）医師の判断で継続できることとした。

本試験は日本で実施され、計 9 例の被験者が、ADT と併用して、ダロルタミドの投与を受けた。主たる治験総括報告書のデータカットオフ時点では、1 例がダロルタミド投与継続中であった。この 1 例は、病勢進行まで投与を継続し、最終来院まで完了した。本被験者の安全性データのみ、治験総括報告書補遺に含めた（5.3.3.2.3 PH-40296）。

被験者の内訳、人口統計学的及びベースラインの特性

全体で 9 例に投与が行われ、このうち 3 例（33.3%）にはコホート 1 において用量レベル 1（300mg、開始用量）が、6 例（66.6%）にはコホート 2 において用量レベル 2（600mg）が投与された。

SAF（N＝9）の人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.2.2-5 に示す。全例とも日本人男性であった。本試験に組入れた被験者は末期の患者であるため、様々な前治療を受けており、ドセタキセル及びアビラテロンやエンザルタミドのような複数の新規 AR 標的薬による前治療歴を有していた。本試験で投与を受けた全 9 例とも、試験に組入れられる前に前立腺癌治療のためにホルモン療法（最大 11 レジメン）を受けていた。また、全身抗がん療法の前治療として、2 レジメンによる化学療法（1 例、11.1%）、最大 3 レジメンによるホルモン療法及び化学療法（3 例、33.3%）並びに 1 レジメンによるその他の治療（4 例、44.4%）が行われていた。

表 2.7.2.2-5　人口統計学的及びベースラインの特性（SAF）（試験 17719）

	Cohort 1 300 mg b.i.d	Cohort 2 600 mg b.i.d	Total
	N=3 (100%)	N=6 (100%)	N=9 (100%)
Age years, median (range)	68.0 (67-73)	73.0 (64-83)	70.0 (64-83)
Race: Asian	3 (100.0%)	6 (100.0%)	9 (100.0%)
ECOG-PS 0	2 (66.7%)	4 (66.7%)	6 (66.7%)
1	1 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (33.3%)
Gleason score at initial diagnosis, median (range)	8.0 (7 – 8)	8.0 (7 – 9)	8.0 (7 – 9)
Time since initial diagnosis (median) weeks	276.0	252.0	255.0
Extent of disease (EOD) at screening			
EOD 0 (normal or abnormal because of benign bone disease)	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
EOD 1 (fewer than 6 metastatic sites)	0	0	0
EOD 2 (6 to 20 metastatic sites)	1 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (33.3%)
EOD 3 (more than 20 lesions but not a superscan)	1 (33.3%)	4 (66.7%)	5 (55.6%)

Source: 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.1/9, Table 14.1/11

治験薬の曝露状況

投与を受けた 9 例（100%）全例が、単回投与期に 2 回のダロルタミドの単回投与を受け、反復投与期の第 1 日よりダロルタミドの反復投与を開始した。

ダロルタミドの製剤は、経口用の 300mg 錠剤であった。本試験は、300mg の単回投与と 1 日 2 回投与（コホート 1 の 3 例）及び 600mg の単回投与と 1 日 2 回投与（コホート 2 の 6 例）の 2 用量・2 レジメンからなる。

全投与期間の中央値（投与中断及び遅延を含む）は 84.0 日（範囲：31～328 日）であった。

投与を受けた 9 例（100%）のうち、1 例（11.1%）は有害事象により投与を中止した。本試験では、減量は必要ではなかった。

バイオアベイラビリティ及び食事の影響

ダロルタミド（300 及び 600mg）を錠剤として空腹時に単回投与したとき、ダロルタミドは緩徐に吸収され、血漿中ダロルタミド濃度は投与 3～5 時間後で C_{max} に到達した（t_{max} の中央値は 300mg 投与時に 3.05 時間、600mg 投与時に 4.85 時間）。標準的な日本食摂取後にダロルタミドを投与すると、吸収が遅延した（t_{max} の中央値は 300mg 投与時に 4.92 時間、600mg 投与時に 6.29 時間）。ダロルタミドの C_{max} 及び AUC($0-t_{last}$)は用量増加に伴って増加した（表 2.7.2.2-6）。

ダロルタミドを空腹時投与したとき、C_{max} の幾何平均値は 300mg 投与時に 1,052ng/mL、600mg 投与時に 1,258ng/mL であり、AUC($0-t_{last}$)の幾何平均値は 300mg 投与時に 15,655ng·h/mL、600mg 投与時に 22,024ng·h/mL であった（表 2.7.2.2-6）。

ダロルタミドを 1 日 2 回 6 日間反復投与した後、第 7 日の朝に食後投与したとき、$C_{max,md}$ の幾何平均値は 300mg 投与で 4,597ng/mL、600mg 投与で 5,799ng/mL であり、$AUC(0-12)_{md}$ の幾何平均値は 300mg 投与で 44,436ng·h/mL、600mg 投与で 58,671ng·h/mL であった（表 2.7.2.2-7）。

ダロルタミドを反復投与後の蓄積比〔反復投与後と初回投与後の C_{max} から算出した蓄積率（比）（R_AC_{max}）及び反復投与後と初回投与後の AUC_τ から算出した蓄積率（比）（R_AAUC）〕及び反復投与後の AUC_τ と初回（単回）投与後の AUC から算出した線形係数（R_{LIN}）の幾何平均値は、300mg と 600mg の 2 用量間で類似していた（R_AC_{max}：1.78 vs. 1.66、R_AAUC：2.18 vs. 2.34、R_{LIN}：0.910 vs. 0.961）（表 2.7.2.2-7）。本成績から、2 用量での薬物動態は、投与期間中、時間依存的な変化が認められなかった。

表 2.7.2.2-6 錠剤投与時のダロルタミドの薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾 CV%）：単回投与期 第－5 日（空腹時）及び第－2 日（食後）〕（PKS）（試験 17719）

Parameter	Unit	Dose	n	Day -5 (fasted)		Day -2 (fed)	
				Geom. mean	(G-CV%)	Geom. mean	(G-CV%)
AUC	ng·h/mL	300 mg	2	24193	(36.7)	45514	(23.7)
		600 mg	4	19041	(34.8)	63506	(28.9)
AUC($0-t_{last}$)	ng·h/mL	300 mg	3	15655	(69.6)	39012	(20.1)
		600 mg	6	22024	(41.4)	55635	(24.0)
AUC(0-12)	ng·h/mL	300 mg	3	8077	(84.8)	20390	(15.3)
		600 mg	6	10795	(38.9)	25064	(15.3)
C_{max}	ng/mL	300 mg	3	1052	(92.9)	2585	(7.57)
		600 mg	6	1258	(41.3)	3498	(12.1)
$t_{1/2}$	h	300 mg	2	15.2	(2.84)	14.8	(16.4)
		600 mg	4	10.1	(21.2)	14.1	(36.7)
$t_{max}^{a,b}$	h	300 mg	3	3.05[a]	2.95 - 4.97[b]	4.92[a]	2.98 – 8.00[b]
		600 mg	6	4.85[a]	3.05 - 4.92[b]	6.29[a]	4.93 – 7.90[b]

G-CV: geometric coefficient of variation

a: median, b: range

300mg darolutamide (1 tablet before breakfast on Day -5) (Cohort 1)

600mg darolutamide (2 tablets before breakfast on Day -5) (Cohort 2)

Source: 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.4/2, 14.4/6

表 2.7.2.2-7 錠剤投与時のダロルタミドの薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何 CV%）、範囲〕：反復投与期 第 7 日（PKS）（試験 17719）

Parameter	Unit	Dose	n	Geom. mean	G-CV(%)	Range
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	ng·h/mL	300 mg b.i.d	3	44436	18.2	
		600 mg b.i.d	6	58671	26.9	
$AUC(0\text{-}12)_{md}/D$	h/L	300 mg b.i.d	3	0.148	18.2	
		600 mg b.i.d	6	0.0978	26.9	
$AUC(0\text{-}12)_{md,norm}$	kg·h/L	300 mg b.i.d	3	9.31	25.7	
		600 mg b.i.d	6	5.84	37.2	
$C_{max,md}$	ng/mL	300 mg b.i.d	3	4597	10.3	
		600 mg b.i.d	6	5799	22.0	
$C_{max,md}/D$	/L	300 mg b.i.d	3	0.0153	10.3	
		600 mg b.i.d	6	0.00967	22.0	
$C_{max,md,norm}$	kg/L	300 mg b.i.d	3	0.963	18.2	
		600 mg b.i.d	6	0.578	32.2	
R_AAUC		300 mg b.i.d	3	2.18	26.0	
		600 mg b.i.d	6	2.34	27.8	
R_AC_{max}		300 mg b.i.d	3	1.78	17.8	
		600 mg b.i.d	6	1.66	24.6	
R_{LIN}		300 mg b.i.d	2	0.910	4.56	
		600 mg b.i.d	4	0.961	13.9	
$t_{max,md}$	h	300 mg b.i.d	3	4.98[a]	-	(3.00 - 8.10)
		600 mg b.i.d	6	5.48[a]	-	(2.87 - 10.9)

a: median

300mg darolutamide (1 tablet) bid = 600mg/day (Cohort 1)

600mg darolutamide (2 tablets) bid = 1200mg/day (Cohort 2)

Source: 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.4/2, 14.4/6

食事はダロルタミドのバイオアベイラビリティに顕著な影響を及ぼした。食後投与により、C_{max} の幾何平均値は 300mg 単回投与時で 2.5 倍に、600mg 単回投与時で 2.8 倍に増加し、$AUC(0\text{-}t_{last})$ の幾何平均値は 300 及び 600mg 単回投与時で 2.5 倍に増加した（表 2.7.2.2-8）。

表 2.7.2.2-8 ダロルタミドの薬物動態に対する食事の影響（PKS）（試験 17719）

Dose	Total	Parameter	n	Ratio fed/fast	[90% CI]
Analyte: Darolutamide (mixed diastereomers of parent molecule)					
300mg	N=3	C_{max}	3	2.46	[0.617; 9.79]
		$AUC(0\text{-}t_{last})$	3	2.49	[0.628; 9.89]
600mg	N=6	C_{max}	6	2.78	[2.00; 3.88]
		$AUC(0\text{-}t_{last})$	6	2.53	[1.99; 3.21]

N: total number of patients; n: number of patients with data

300mg Darolutamide (single dose) (Cohort 1)

600mg Darolutamide (single dose) (Cohort 2)

Source: 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.4/10, Listing 16.1.9.1/1

$AUC(0\text{-}t_{last})$に基づいて算出した SR 体／SS 体の比（SR 体：SS 体）は、300mg 単回投与時で約 1：4（空腹時投与）及び 1：5（食後投与）、600mg 単回投与時で約 1：7（空腹時投与）及び 1：8（食後投与）であった。$AUC(0\text{-}t_{last})$に基づいて算出したダロルタミドに対する M-1 の比（M-1／ダロルタミド）は、300mg 単回投与時で 1.28（空腹時投与）及び 1.33（食後投与）、600mg 単回投与時で 1.44（空腹時投与）及び 1.61（食後投与）であった。

薬力学

血清 FSH、LH、テストステロン及び DHT 値に対するダロルタミドの作用は認められなかった。ダロルタミドを投与された 5／9 例で、ベースラインの血清 FSH 値は基準範囲内であったが、残りの 4 例は基準範囲よりも低値であった。ダロルタミド投与期間中、コホート 2 の 1 例で血清 FSH 値がベースラインの「低値」から第 8 回来院（第 12 週）で「正常」となった。残りの 8 例では、ベースラインのままであった。血清 LH、テストステロン及び DHT 値では、全 9 例でダロルタミド投与前及び投与後のすべての評価時点とも定量下限（LLOQ）値未満又は基準範囲よりも低値であった。

大部分の被験者で、EOD グレードの改善又はベースラインから 30%以上の血清 PSA 値の低下は認められなかった（2.7.3.2.5）。

結論

- 本試験の薬物動態成績から、食後投与により血漿中ダロルタミド（SR 体＋SS 体）の AUC 及び C_{max} の幾何平均値は約 2.5 倍に増加し、t_{max} は遅延することが示された。
- 日本人 mCRPC 患者 9 例から得られたダロルタミドの薬物動態及び薬力学の結果は、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。

2.7.2.2.3 nmCRPC 患者を対象とした第Ⅲ相試験

2.7.2.2.3.1 ハイリスクの nmCRPC 患者を対象とした第Ⅲ相試験（国際共同、試験 17712）

参照項目：2.7.6.9
5.3.5.1.1 PH-39723

試験デザイン

本試験は、転移リスクが高い nmCRPC 患者を対象として、経口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。本試験では、従来の画像検査法〔コンピュータ断層撮影法（CT）、磁気共鳴画像法（MRI）及び BS〕では転移が検出できなかった ADT で治療された CRPC 患者を評価した。

本試験の主要目的は、MFS においてプラセボに対するダロルタミドの優越性を検証することである。MFS は、割付け後から最初に転移又は死亡が確認されるまでの期間と定義した。副次目的は、全生存期間、疼痛進行までの期間、前立腺癌に対する細胞毒性化学療法の初回導入までの期間及び最症候性骨関連事象の初回発現までの期間についてダロルタミドの有効性を検討すること並びにダロルタミドの安全性及び忍容性を評価することである。更に、ダロルタミド及び M-1 の薬物動態を評価することである。本国際共同試験は、北米（カナダ、米国）及びアジア太平洋地域（日本、韓国及び台湾）を含む 36 ヵ国で実施された。

患者 1,509 例を、二重盲検法により 2：1 の割合でダロルタミド又はプラセボ群に無作為に割付けた。前立腺特異抗原倍加時間（PSADT）（6 ヵ月以下 vs. 6 ヵ月超）及び破骨細胞標的療法の有無で層別割付けを行った。全体として、1,508 例（ダロルタミド群 954 例とプラセボ群 554 例）が、ダロルタミド又はプラセボの投与を開始した。ダロルタミドは 600mg（300mg 錠剤 2 錠）の 1 日 2 回食後投与とし、ダロルタミドの 1 日用量は 1,200mg（300mg 錠剤 2 錠の 1 日 2 回投与）

であった。転移が確認されるまで又は許容できない有害事象が発現するまで、治験薬の投与を継続した。

データカットオフ日時点（2018 年 9 月 3 日）で、投与継続中の被験者は 815 例（ダロルタミド群で 615 例、プラセボ群で 200 例）であった。プラセボ群の被験者に対してダロルタミドを継続して投与できるように、治験実施計画書を改訂して、非盲検試験パートを実施中である。

被験者の内訳、人口統計学的及びベースラインの特性

組入れ基準を満たした被験者 1509 例を、ダロルタミド（N＝955）又はプラセボ（N＝554）のいずれかの群に 2：1 の割合で無作為に割付けた。総じて、ベースライン特性は群間でよく類似していた。FAS の主要な人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.2.2-9 に示す。

表 2.7.2.2-9 人口統計学的及びベースラインの特性（FAS）（試験 17712）

	Darolutamide N = 955	Placebo N = 554
Age: years, median (range)	74.0 (48-95)	74.0 (50-92)
Age group (years), n (%)		
<65	113 (11.8%)	84 (15.2%)
65-74	373 (39.1%)	216 (39.0%)
75-84	384 (40.2%)	209 (37.7%)
≥85	85 (8.9%)	45 (8.1%)
Race, n (%)		
White	760 (79.6%)	434 (78.3%)
Asian	122 (12.8%)	71 (12.8%)
Black or African American	28 (2.9%)	24 (4.3%)
Missing [a]	36 (3.8%)	19 (3.4%)
Other	9 (0.9%)	6 (1.1%)
Geographical region, n (%)		
North America	108 (11.3%)	76 (13.7%)
Asia Pacific	119 (12.5%)	67 (12.1%)
Rest of the World	728 (76.2%)	411 (74.2%)
PSA central laboratory: ng/mL, median (range)	9.030 (0.31-858.30)	9.670 (1.46-885.21)
Categories, n (%)		
≤10 ng/mL	508 (53.2%)	285 (51.4%)
>10 to ≤20 ng/mL	215 (22.5%)	122 (22.0%)
>20 ng/mL	232 (24.3%)	147 (26.5%)
Baseline value of PSADT, n (%)		
≤6 months	669 (70.1%)	371 (67.0%)
>6 months	286 (29.9%)	183 (33.0%)
PSADT (months); median (range)	4.389 (0.744-10.991)	4.650 (0.662-13.194)
ECOG-PS, n (%)		
0	650 (68.1%)	391 (70.6%)
1	305 (31.9%)	163 (29.4%)
Gleason score at diagnosis (factor1+factor2), n (%)		
Missing	27 (2.8%)	17 (3.1%)
<7	217 (22.7%)	142 (25.6%)
≥7	711 (74.5%)	395 (71.3%)
Time since initial diagnosis to start of study treatment (months) median (range)	86.15 (2.6 – 337.5)	84.23 (0.5 – 344.7)
Baseline osteoclast-targeted therapy[a], Yes, n (%)	36 (3.8%)	28 (5.1%)

ATC: anatomical therapeutic chemical classification system; N: total number of patients;

n: number of patients with data

a: Data collection for race and ethnicity was not permitted in some countries (e.g. France). Race was not collected if ethnicity was documented as "Hispanic or Latino".

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/19, 14.1.1/20

治験薬の曝露状況

治験薬の用法・用量は 600mg（300mg 錠剤 2 錠）の 1 日 2 回食後投与であり、1 日量として 1200mg に相当する。被験者の安全性確保のために必要と考えられる場合は、治験薬の用法・用量を 300mg の 1 日 2 回投与に減量可能とした。

SAF における投与期間の中央値（投与中断又は遅延を含む）は、プラセボ群よりもダロルタミド群の方が長かった〔ダロルタミド群で 14.80 ヵ月（範囲：0.0～44.3 ヵ月）、プラセボ群で 11.04 ヵ月（0.1～40.5 ヵ月）であった〕。

大多数の被験者は、治験薬中止、遅延、中断又は減量を必要とせずに、最大 1 日量の 600mg 1 日 2 回投与後の忍容性は良好であった。投与中止に至った TEAE の発現割合は同程度であり、ダロルタミド群で 8.9%、プラセボ群で 8.7%であった。ダロルタミド群の 15.2%及びプラセボ群の 9.7%で用量を変更した。被験者 1 例当たりの用量変更の回数は、両群ともほぼ同数であり、大多数の被験者では 1 回又は 2 回投与量を変更した。用量変更理由で最も多かったのは、両群とも有害事象の発現であり、ダロルタミド群の 84.0%、プラセボ群の 73.1%で報告された。ダロルタミド群の 12.1%、プラセボ群の 8.5%で投与中断又は投与遅延が報告され、ダロルタミド群の 6.7%、プラセボ群の 3.4%で減量した。用量変更されたほとんどの被験者〔用量変更された被験者の 91.7%（ダロルタミド群）、88.9%（プラセボ群）〕で 600mg 1 日 2 回投与に再増量された。

薬物動態

薬物動態評価は 388 例の PK サブセットを対象に行い、ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の血漿中濃度を測定した。

PK サブセットに対して、600mg 1 日 2 回、15 日間投与したときの $C_{min,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ を母集団薬物動態モデルにより個別に推定した。ダロルタミドを 600mg 1 日 2 回反復投与したとき、概して投与約 4 時間後に $C_{max,ss}$（幾何平均値：4,786ng/mL、幾何 CV：30.9）に達した（表 2.7.2.2-10）。

概して、SS 体の曝露量は SR 体と比較して高かった。M-1 の曝露量はダロルタミドと比較して高かった。また、M-1 の個体間変動は、SS 体及び SR 体に比べて若干大きかった（表 2.7.2.2-26）。

表 2.7.2.2-10 母集団薬物動態解析に基づくダロルタミド及び M-1 の $C_{min,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ 推定値（試験 17712、解析 18651）

	darolutamide			M-1		
Statistic	$C_{min,ss}$ [ng/mL]	$C_{max,ss}$ [ng/mL]	$AUC(0\text{-}12)_{ss}$ [ng·h/mL]	$C_{min,ss}$ [ng/mL]	$C_{max,ss}$ [ng/mL]	$AUC(0\text{-}12)_{ss}$ [ng·h /mL]
N	388	388	388	388	388	388
Minimum	819	1688	15771	632	2748	18702
5th Percentile	1922	2892	30278	2474	4773	43821
Median	3779	4786	53062	6114	8478	88783
95th Percentile	6733	7755	88697	12275	14666	163273
Maximum	11316	12347	143791	22072	24479	281116
Geometric Mean	3728	4786	52817	5916	8475	87640
Geometric SD	1.47	1.35	1.39	1.64	1.41	1.50
Geometric CV (%)	40.1	30.9	33.9	52.9	35.4	42.1

CV: coefficient of variation
Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Table13-15

表 2.7.2.2-11 母集団薬物動態解析に基づくダロルタミド及び M-1 の effective half-life 及び $t_{max,ss}$ の推定値（試験 17712、解析 18651）

	effective half-life (h)		$t_{max,ss}$ (h)	
Statistic	darolutamide	M-1	darolutamide	M-1
N	388	388	388	388
Minimum	8.34	5.55	2.72	1.66
5th Percentile	12.2	10.8	3.35	1.94
Median	19.5	20.1	3.67	2.07
95th Percentile	31.6	35.5	3.83	2.14
Maximum	50.6	59.8	3.92	2.18
Arithmetic Mean	20.4	21.3	3.64	2.06
Geometric Mean	19.6	20.0	3.64	2.06
Geometric SD	1.34	1.44	1.05	1.03
Geometric CV (%)	29.7	37.9	4.4	3.3

Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Table 13-17, 13-18

試験 17712 の PK サブセットの共変量解析の結果、ダロルタミドの曝露量〔$AUC(0-12)_{ss}$〕は、年齢の増加、腎機能の低下に伴って増加し、アジア人種、日本在住の患者で大きかった。軽度の肝機能障害では、曝露量に対する影響はほとんど認められなかった。体重及び腎機能障害（中等度）は、生物学的同等性の判定基準である 0.8～1.25 の範囲内であった。試験 17712 の薬物動態解析部分集団における関連する要因〔年齢、腎機能、肝機能、体重及び地域としての日本〕で層別したダロルタミドの曝露量〔$AUC(0-12)_{ss}$〕の分布の詳細は表 2.7.2.2-27～表 2.7.2.2-33 に示す。

薬力学

PSA 値は、スクリーニング時及び治験薬の投与中 16 週ごとに測定した。ベースラインにおける PSA 値は、ダロルタミド群とプラセボ群で類似していた。ダロルタミド群では投与後 PSA 値がプラセボ群よりも大きく低下した。PSA 奏功（ベースラインからの 50%以上の低下）を示した患者の割合は、ダロルタミド群（83.6%）の方がプラセボ群（8.1%）よりも著しく高かった。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～推定不能）、プラセボ群で 7.33 ヵ月（95%CI：3.94～7.39 ヵ月）であった。ハザード比は 0.130（95%CI：0.109～0.156、p＜0.000001）で、ダロルタミド群の方が優れていた。

また、ダロルタミドの曝露量と PSA 値の変化との関連性を母集団 PKPD 解析により評価した（解析 19792、2.7.2.2.5.2）。PSA 値は、ダロルタミドを 600mg 1 日 2 回 又はそれ以上の用量で得られる曝露量のときに最大の低下を示した（図 2.7.2.2-7）。PSA に対する低下作用は、より高い曝露量で最大の効果に達した。

主要有効性評価項目の結果

プラセボに対するダロルタミド投与の臨床的意義のある優越性は、0.413（95%CI：0.341～0.500、p＜0.000001）のハザード比で示され、これは、転移又は死亡のリスクが約 59%減少したことを示す。MFS の中央値は、プラセボ群の 18.43 ヵ月（95%CI：15.51～22.34 ヵ月）と比較して、ダロルタミド群では 40.37 ヵ月（95%CI：34.33～推定不能）であった。

試験 17712 の PK サブセットにおいて、ダロルタミドの曝露量と MFS との関係をベースライン時に転移が認められない患者を対象に曝露－応答解析により検討した（解析 18962、2.7.2.2.5.3）。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。試験 17712 においてベースライン転移のない患者 904 例について、PSA 値の変化と MFS の関係も評価した（解析 18962、2.7.2.2.5.3）。PSA 値

のベースラインからの最大低下は、ダロルタミド群ではすべての患者で MFS の増加と有意に関連していた。PSA 値のベースラインからの変化が最も小さい患者と比較して、ダロルタミド投与下で PSA 値のベースラインからの変化が最大であった患者では、MFS が長かった。

心血管安全性

PK サブセットにおいて、ダロルタミドの心脱分極及び他の ECG パラメータに及ぼす影響を検討するために、薬物動態評価用の採血と一致させた時点の ECG を評価した。合計で C_{max} 付近を含む４点の採血を行った。

ダロルタミド濃度－補正 QT 間隔（Fridericia 法）（QTcF）関係を母集団 PKPD 解析により評価した結果、ダロルタミド濃度－QTcF 関係が負の相関を示すことから、いずれの濃度でも、QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差（ΔΔQTcF）の推定値の 90%CI の上限値が 10ms を超えることはなかった（解析 19557、2.7.2.2.5.4）。ダロルタミドは心臓再分極に対して影響を及ぼさなかった。

心電図（ECG）を検討した解析結果（2.7.2.2.5.5）から、ダロルタミドは心拍数、PR 間隔によって測定した房室（AV）伝導、QRS 持続時間によって測定した心臓脱分極に対する影響を示さなかった。ダロルタミド群で心房細動及び心房粗動の発現割合が高いことを除き、臨床的に意味のある形態学的変化は、ダロルタミド群とプラセボ群で同様の割合であった（ただし、これらの患者の 50%は心房頻脈性不整脈の既往歴がある）。

2.7.2.2.4 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第 I 相試験

2.7.2.2.4.1 バイオアベイラビリティ及び代謝

2.7.2.2.4.1.1 健康被験者を対象としたマスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティ試験（国外、試験 17831）

参照項目：2.7.6.2
5.3.1.1.2 R-11003
4.2.2.4.18 PH-40075

試験デザイン

本試験は、健康男性被験者を対象とした単回経口投与後の吸収、代謝及び排泄並びにバイオアベイラビリティを検討する、単施設、非無作為化、非盲検、2 パートからなる第 I 相試験である。被験者はパート 1（6 例）又はパート 2（6 例）に組入れられた。

本試験の主要目的は、ダロルタミドの絶対的バイオアベイラビリティを検討すること（パート 1）、[^{14}C]ダロルタミド 300mg 液剤を単回投与したときのマスバランス（総放射能の尿及び糞中排泄率）及び総放射能の排泄経路を検討することである（パート 2）。

パート 1 のその他の目的は、ダロルタミドの安全性及び忍容性に関する追加データを得ること及び以下の項目を検討することであった。

- マイクロトレーサー量の[^{14}C]ダロルタミドを静脈内投与したときの血漿中総放射能、[^{14}C]ダロルタミド、そのジアステレオマーである [^{14}C]SR 体及び [^{14}C]SS 体並びにその主代謝物 [^{14}C]M-1 の薬物動態を検討する。

- ダロルタミド 300mg 錠を 1 錠単回経口投与したときの血漿中 SR 体、SS 体、その合計（血漿中ダロルタミド）及び M-1 並びに尿中 SR 体、SS 体及びその合計（尿中ダロルタミド）の薬物動態を検討する。

- マイクロトレーサー量の[^{14}C]ダロルタミドを単回静脈内投与したときのマスバランス（総放射能の尿及び糞中排泄率）を検討する。

パート 2 のその他の目的は、ダロルタミドの安全性及び忍容性に関する追加データを得ること並びに以下の項目を検討することであった。

- [^{14}C]ダロルタミド 300mg を経口液剤として単回経口投与したときの血漿中総放射能、[^{14}C]SR 体、[^{14}C]SS 体、その合計（[^{14}C]ダロルタミド）及び[^{14}C]M-1 の薬物動態を検討する。

- [^{14}C]ダロルタミド 300mg を経口液剤として単回経口投与したときの尿中総放射能、[^{14}C]SR 体、[^{14}C]SS 体、その合計（[^{14}C]ダロルタミド）の薬物動態を検討する。

- 放射能の血球移行性を検討する。

- [^{14}C]ダロルタミドを経口投与したときの吸収率を算出する。

- 代謝物プロファイリング及び化学構造式同定用に血漿及び排泄物試料を採取する（2.6.4.5.2）。

パート 1 では、一晩絶食後、第 1 日にダロルタミド 300mg 錠を 1 錠経口投与し、2 時間 45 分後に[^{14}C]ダロルタミド（100μg、37kBq）を 15 分かけて静脈内投与した。被験者は投与 72 時間後（第 4 日）まで実施医療機関に入院し、入院中に血液、尿及び糞検体を採取した。治験薬投与 7 日後（第 8 日）に事後検査のため再来院した。

パート 2 では、一晩絶食後、第 1 日に[^{14}C]ダロルタミドを名目投与量として 300mg（5.411～5.427MBq の放射能を含有）を経口液剤として投与し、所定の時間に血液、尿及び糞検体を採取した。被験者は、最短で 168 時間（第 8 日）まで、それ以降は放射能の回収率が 90%を超えるまで、又は連続した 2 日間での回収率が 1%未満となるまで、実施医療機関に入院することとした。結果的にすべての被験者は放射能の排泄基準を満たしていたため、第 8 日に退院した。

本試験は英国で実施した。

被験者の内訳、人口統計学的及びベースラインの特性

計 12 例が試験に組入れられた。

パート 1 には、50～65 歳の健康白人男性被験者 6 例が組入れられた。全例とも、治験実施計画書に規定された体格指数（BMI）の基準範囲内（18.5～32.0kg/m^2）にあり、非喫煙者で、1 週間のアルコール摂取量が 7 単位未満であった。

パート 2 には、50～56 歳の健康男性被験者 6 例（白人 5 例、黒人 1 例）が組入れられた。全例とも、治験実施計画書に規定された BMI の基準範囲内（18.5～32.0kg/m^2）にあり、非喫煙者で、1 週間のアルコール摂取量が 14 単位未満であった。

両パートとも、アルコール呼気試験及び薬物スクリーニングはすべて陰性であり、CO 呼気試験はすべて 10ppm 以下であった。

治験薬の曝露状況

パート 1 では、6 例全例にダロルタミド 300mg 錠剤を単回経口投与し、2 時間 45 分後にマイクロトレーサー量（約 100μg、約 27kBq）の[^{14}C]ダロルタミドを 15 分かけて静脈内投与した。

パート 2 では、[^{14}C]ダロルタミド約 300mg（約 5.4MBq）液剤を経口投与した。

薬物動態、バイオアベイラビリティ及びマスバランス

パート 1：マイクロトレーサー量の[^{14}C]ダロルタミドの静脈内投与及びダロルタミド経口投与（錠剤投与）

パート 1 の薬物動態結果は、2.7.1.2.2 に詳述した。

マイクロトレーサー量の[^{14}C]ダロルタミド 100μg を 15 分かけて静脈内投与したとき、[^{14}C]ダロルタミドの血漿中濃度は二相性を示して低下し、$t_{1/2}$ は 11.8 時間であった。[^{14}C]ダロルタミドの血漿からの消失に関係するパラメータ V_d 及び CL の幾何平均値はそれぞれ 119L 及び 116mL/min であった。SS 体に対する SR 体の曝露量（AUC）比（SR 体／SS 体）は約 1：3 であった。M-1 の曝露量は、未変化体（ダロルタミド）に比べて 1.5 倍大きかった（表 2.7.1.2-7）。

錠剤投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約 30%であった。

パート 2：[^{14}C]ダロルタミド液剤の経口投与

[^{14}C]ダロルタミド液剤を単回経口投与したとき（表 2.7.2.2-13）、血漿中分析対象物（ダロルタミド及び M-1）の総和の AUC は、血漿中総放射能の AUC の 87.4%に相当した。血漿中の総放射能において他の代謝物は定量できなかったことから、M-1 は血漿中の主代謝物であると考えられた。総放射能の排泄は速やかであり、被験者間で排泄率に大きな違いはなく、採取期間終了時（投与 168 時間後）までの平均回収率は 95.9%（範囲：92.6%～98.1%）であった。総放射能の尿中排泄量は投与量の 63.4%（59.5%～68.9%）であり、32.4%（28.8%～35.9%）が糞中に排泄された。投与量の約 7%が未変化体として尿中に排泄された。

また、総放射能の C_b/C_p が時間の経過に伴って変動する傾向は認められず、総放射能の血球への移行は少なかった。

ヒトの尿及び糞中の代謝物プロファイルから、未変化体、*O*-及び *N*-グルクロン酸抱合体（M-7 及び M-15）並びに M-21、M-22、M-24 及び M-29 等の開裂後に第 I 相反応を受けたいくつかの代謝物の存在が明らかとなり、開裂により標識部位が失われた代謝物 M-32、M-33、M-34 及び M-36 も尿中に検出され、高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法により構造推定及び定量を行った（図 2.7.2.3-6）。

投与した総放射能は主に尿中に排泄され、未変化体（投与量の 6.7%）、*O*-グルクロン酸抱合体 M-7（投与量の 25.5%）、*N*-グルクロン酸抱合体 M-15（投与量の 5.8%）及びピラゾールの硫酸抱合体 M-29（投与量の 6.2%）として、また、非標識ピラゾールアミド誘導体 M-36（投与量の 22.4%）も検出された。糞中には主に未変化体として排泄され（投与量の 30.3%）、M-1（投与量の 0.6%）及びカルボン酸体 M-28（投与量の 1.0%）が糞中の主代謝物であった（図 2.7.2.3-7）。

検討した全排泄物について、総放射能の 95%超の構造を明らかにした。SR 体の消失は SS 体に比べて速かった（表 2.7.2.2-13）。

表 2.7.2.2-12 [^{14}C]ダロルタミド 300mg 液剤を単回経口投与したときの総放射能のマスバランス回収率（試験 17831 のパート 2）

		arithmetic mean (CV%)		
Matrix	Collection Time (h)	Mean Cumulative A_E (mg equivalents)	Mean Cumulative %A_E (%)	$t_{1/2}$ (Urine) (h)
Urine	0-24	151 (5.2)	50.0 (5.2)	
	0-48	182 (3.9)	60.4 (3.9)	
	0-72	189 (4.7)	62.7 (4.6)	
	0-96	191 (4.9)	63.2 (4.8)	
	0-120	191 (5.0)	63.4 (5.0)	
	0-144	191 (5.0)	63.4 (5.0)	
	0-168	191 (5.0)	63.4 (5.0)	11.9 (10.0)
Feces	0-24	11.9 (117)	3.94 (117)	
	0-48	35.6 (89.2)	11.8 (89.2)	
	0-72	74.3 (28.1)	24.6 (28.1)	
	0-96	87.2 (16.5)	28.9 (16.5)	
	0-120	96.6 (9.3)	32.0 (9.3)	
	0-144	97.5 (9.3)	32.3 (9.3)	
	0-168	97.9 (9.3)	32.4 (9.3)	NC
Total	0-168	289 (2.2)	95.9 (2.1)	NC

A_E: amount excreted and cumulative amount excreted; %A_E: A_E expressed as a percentage of the administered dose; NC: not calculated;

Urine has an approximate specific gravity of 1.02; therefore, when converting urine weights from g to mL, values were divided by 1.02

Source: 5.3.1.1.2 R-11003/Tables 14.2.2.1.1, 14.2.2.1.2, 14.2.2.3.1

表 2.7.2.2-13 [^{14}C]ダロルタミド 300mg 液剤を単回経口投与したときの主要な薬物動態パラメータ（PKS）（試験 17831 のパート 2）

	geometric mean (G-CV%)				
	Radioactivity	Bioanalytical data			
Parameter	Total ^{14}C-radioactivity[d] N = 6	Darolutamide N = 6	(*S*,*R*)-darolutamide N = 6	(*S*,*S*)-darolutamide N = 6	Keto-darolutamide N = 6
t_{max}(h)[a]	1.50 (1.00-2.00)	1.50 (1.02-3.00)	1.01 (0.50-1.50)	3.00 (1.50-4.00)	1.50 (1.00-1.50)
C_{max} (ng/mL)[d]	16484 (17.9)	3824 (19.0)	1805 (16.8)	2489 (17.0)	11671 (16.8)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)[d]	158408 (20.1)	45323 (21.2)	6915 (30.0)	38096 (20.4)	93410 (25.1)
AUC (ng·h/mL)[d]	159437 (20.1)	45573 (21.3)	7106 (29.3)	38346 (20.5)	93744 (24.9)
$t_{1/2}$ (h)	11.5 (24.5)	10.6 (22.6)	6.58 (20.7)	10.7 (20.5)	10.7 (31.4)
CL/F (mL/min)	31.5 (20.0)	110 (21.3)	354 (29.3)	65.6 (20.5)	NC
CL_R (mL/min)	20.0 (21.9)	7.73 (20.5)	10.3 (27.7)	7.23 (19.8)	NC
V_d/F (mL)	31357 (43.0)	100863 (39.2)	201335 (25.6)	60603 (35.4)	NC
FA(AUC)[b]	1.09 (20.0)	NC	NC	NC	NC
FA(A_E[urine])[b]	1.27 (4.9)	NC	NC	NC	NC
F[b]	NC	0.989 (21.3)	NC	NC	NC
Analyte to parent ratio based on AUC	NC	0.185 (14.7)[c]	0.156 (12.4)	0.841 (2.2)	2.06 (11.1)

CL_R:renal clearance; CL/F:total body clearance of drug after extravascular application (apparent oral clearance); F:absolute oral bioavailability; FA(A_E[urine]):fraction absorbed based on relative amount of total radioactivity (%A_E) excreted into urine after oral in relation to intravenous administration; FA(AUC):fraction absorbed based on dose-normalized AUC of total radioactivity after oral in relation to i.v. administration; NC:not calculated; Vd/F: apparent volume of distribution

a: median (range); b: Part 1 i.v. used as reference;

c: diastereomer ratio; calculated as (*S*,*R*) darolutamide / (*S*,*S*) darolutamide

d: For total radioactivity, units are (*S*,*R*) darolutamide / (*S*,*S*) darolutamide fraction absorbed

Source: 5.3.1.1.2 R-11003/Tables 14.2.2.2.2, 14.2.2.2.4, 14.2.2.2.6, 14.2.2.2.8, 14.2.2.2.10, 14.2.2.3.1

尿及び糞中のデータから、ダロルタミドは酸化及びグルクロン酸抱合を受けるか、そのままの形で消失したと考えられる。M-1 はヒト血漿中における主代謝物であるが、薬物由来総放射能の総クリアランスに対する寄与は少ない。

以上より、マスバランス試験の結果から、a）投与放射能はほぼ完全に吸収される、b）投与放射能は尿中に多く排泄される、c）両方のジアステレオマーとも糸球体ろ過量による受動ろ過により尿中に排泄される及び d）3 つの消失機構（酸化、グルクロン酸抱合及びジアステレオマーの排泄）が存在することが示された。

結論

マイクロトレーサー量の[^{14}C]ダロルタミド静脈内投与

- マイクロトレーサー量の[^{14}C]ダロルタミド 100μg を 15 分かけて静脈内投与したとき、[^{14}C]ダロルタミドの血漿中濃度は二相性を示して低下し、$t_{1/2}$は 11.8 時間であった。

- 投与した[^{14}C]ダロルタミドのジアステレオマー比は 1：1 であるが、*in vivo* において明らかに SR 体よりも SS 体の比率が高くなった。血漿中ジアステレオマーの AUC 比（SR 体／SS 体）は約 1：3 であった。血漿中で量的に多く存在する SS 体の $t_{1/2}$は、ダロルタミドと同程度であり、ダロルタミドの $t_{1/2}$は SS 体の $t_{1/2}$が反映されているものと示唆された。

血漿中[^{14}C]M-1 の AUC は、ダロルタミド（[^{14}C]SR 体＋[^{14}C]SS 体）の AUC と比較し 1.5 倍高かった。

ダロルタミド経口投与

- 投与したダロルタミドのジアステレオマー比は 1：1 であるが、血漿中では明らかに SR 体よりも SS 体の比率が高くなった。錠剤経口投与後の血漿中ジアステレオマーの曝露量（AUC）比（SR 体：SS 体）は約 1：5 であった。

- 錠剤投与後の血漿中 M-1 の曝露量（AUC）は、ダロルタミドと比較し 1.5 倍高かった。

- [^{14}C]ダロルタミド液剤を単回経口投与したとき、血漿中の分析対象物（ダロルタミド及び M-1）の総和の AUC は血漿中総放射能の AUC の約 87%に相当した。このことから、投与放射能の大部分はこれらの分析対象物で説明可能であると考えられた。

- [^{14}C]ダロルタミド 300mg 液剤を単回経口投与後の総放射能の回収率は 95.9%であり、総放射能は投与 168 時間後までの採取期間に尿中に 63.4%、糞中に 32.4%が排泄された（投与 168 時間後までに、投与量の約 7%が未変化体として尿中に排泄された）。血漿においてはダロルタミドと M-1 が大部分を占めた（約 87%）。

- [^{14}C]ダロルタミド 300mg 液剤を単回経口投与後、総放射能の C_b/C_p の平均値に時間の経過に伴う変動は認められず、総放射能の血球への移行は少なかった。

2.7.2.2.4.2 薬物間相互作用試験

2.7.2.2.4.2.1 健康男女被験者を対象としたロスバスタチンとの薬物相互作用試験（国外、試験 17723）

参照項目：2.7.6.6
5.3.3.4.1 PH-39412

試験デザイン

本試験は、健康男性及び閉経後女性被験者を対象とした、単施設、非無作為化、非盲検、固定順序、第Ⅰ相試験である。

主要目的は、ロスバスタチンの薬物動態に及ぼすダロルタミドの影響を評価することである。副次目的は、健康男性及び閉経後女性被験者におけるダロルタミド単回投与及び反復投与後の血漿中ダロルタミド及び M-1 並びにジアステレオマー（SR 体及び SS 体）の薬物動態を明らかにすること、安全性を検討すること、ダロルタミド投与後の薬物動態に及ぼす性差の影響を検討することである。

本試験は 2 つの投与期からなる。

- 第 1 期（第 1 日～第 3 日）では、ロスバスタチンの薬物動態を評価するため、第 1 日にロスバスタチン 5mg を食後に単回投与した（参照投与）。

- 第 2 期では、第 1 日にダロルタミド 600mg を食後に単回投与し（単回投与時の薬物動態を評価）、次いでダロルタミド 600mg を食後に 1 日 2 回 5 日間反復投与（第 2 期の第 4 日～第 8 日）して、定常状態に達した後、反復投与時の薬物動態を評価した。第 2 期の第 8 日にロスバスタチン 5mg を食後に単回投与し薬物動態を評価した。

本試験は、ドイツで実施した。

被験者の内訳、人口統計学的及びベースラインの特性

全体として、被験者 30 例（男性 15 例、女性 15 例）が割付けられた。30 例全例が計画どおり治験薬の投与を受け、治験実施計画書に従って試験を完了した。

SAF に採用された 30 例全例とも白人であり、平均年齢は 54.9 歳（範囲：47～62 歳）、平均 BMI は 24.8kg/m^2（20.3～28.8kg/m^2）であった。

平均年齢は、女性（57.3 歳）と比較して男性（52.5 歳）で低かった。体重及び身長の平均値は、女性（67.8kg、165cm）と比較して男性（78.0kg、177cm）で大きかった。しかし、平均 BMI は男女で同程度であった（男性 24.8kg/m^2、女性 24.7kg/m^2）。

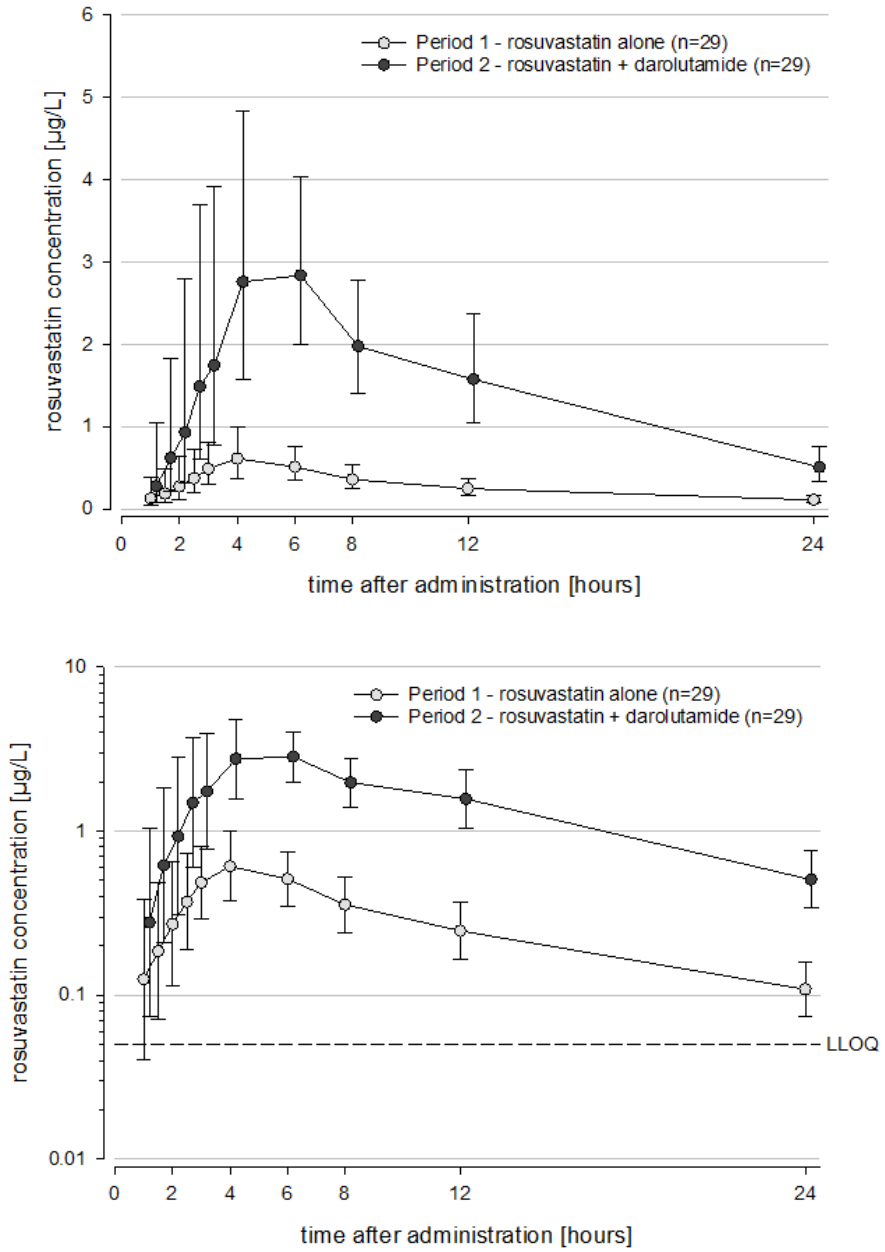
本試験に組入れられた被験者は、既往歴録と理学的検査から健康と判断された。

治験薬の曝露状況

30 例全例が、第 1 期及び第 2 期に計画されたロスバスタチン 5mg の単回投与を 2 回受け、その結果、ロスバスタチンの総投与量は 10mg であった。また、全例が第 2 期の第 1 日に計画されたダロルタミド 600mg の単回投与を受けた後、ダロルタミド 600mg の 1 日 2 回投与を 5 日間（第 2 期の第 4 日～第 8 日）受け、ダロルタミドの総投与量は 6600mg であった。

ロスバスタチンの薬物動態

ロスバスタチン 5mg を単剤投与（第 1 期）又はダロルタミド 600mg 1 日 2 回と併用投与（第 2 期）したときの血漿中ロスバスタチン濃度を図 2.7.2.2-3 に示す。



NCA-PKS: non-compartmental analysis pharmacokinetic set;

Period 1=Single oral dose of 5mg rosuvastatin given alone

Period 2=Rosuvastatin in combination with multiple daily doses of 600mg darolutamide b.i.d.

LLOQ=0.05μg/L

Source: 5.3.3.4.1 PH-39412/Figure 14.4/1

図 2.7.2.2-3　血漿中ロスバスタチン濃度推移（μg/L）（幾何平均値／幾何 SD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（NCA-PKS）（試験 17723）

ダロルタミド反復投与後の定常状態においてロスバスタチンを併用投与したときのロスバスタチンの AUC(0-24)及び C_{max} は、ロスバスタチン単剤投与時に比べ約 5 倍に増加した。一方、ロスバスタチンの腎クリアランス（CL_R）はダロルタミドと併用投与しても変化しなかった（表 2.7.2.2-14）。同様に、ロスバスタチンの t_{max} 及び消失過程は、ダロルタミドの併用投与の影響を受けなかった。

トランスポーター（BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3）の基質であるロスバスタチンの薬物動態に、ダロルタミドの併用投与による影響が認められた。

表 2.7.2.2-14 ロスバスタチンの薬物動態パラメータに関する比〔ロスバスタチン＋ダロルタミド併用投与（第 2 期）／ロスバスタチン単剤投与（第 1 期）〕の点推定値及びその両側 90%CI 並びに 95%予測区間（PK-DDI）（試験 17723）

Parameter	n	Estimated Ratio	90% Confidence Interval	95% Prediction Interval	Geometric CV (%)
AUC(0-24)	29	5.1897	[4.7577, 5.6608]	[2.9258, 9.2052]	19.6
C_{max}	29	5.0142	[4.4782, 5.6143]	[2.3789, 10.5687]	25.7
CL_R	29	0.9745	[0.8941, 1.0620]	[0.5524, 1.7189]	19.4

Source: 5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.4/28～30

ダロルタミドの薬物動態（男性及び閉経後女性被験者）

男性被験者にダロルタミド 600mg を食後に単回投与したとき、投与約 6 時間後（中央値）に血漿中ダロルタミド濃度は C_{max}（幾何平均値 1.77μg/mL）を示した。C_{max} 以降、血漿中ダロルタミド濃度は一相性の消失パターンを示して減少し、$t_{1/2}$ は 11.6 時間（幾何平均値）であった。男性被験者のダロルタミド 600mg 単回投与後の AUC は 26.2μg·h/mL（幾何平均値）であった。男性被験者にダロルタミド 600mg を 1 日 2 回 4 日間反復投与したとき、AUC(0-12)及び C_{max} の幾何平均値は単回投与時に比べそれぞれ 2.1 倍及び 1.9 倍に増加し、蓄積が認められた。男性被験者において、$AUC(0\text{-}12)_{md}$ は 28.8μg·h/mL（幾何平均値）であり、単回投与後の AUC の値と同程度であったことから、ダロルタミドは時間に非依存的な薬物動態を示すことが示唆された。反復投与後の t_{max} はやや短縮した。

男性被験者において、ダロルタミドを単回投与 4～6 時間後（中央値）に SR 体、SS 体及び M-1 の血漿中濃度は C_{max} に到達し、幾何平均値はそれぞれ 0.553、1.33 及び 3.96μg/mL であった。単回投与後の AUC の幾何平均値はそれぞれ 4.26、22.1 及び 53.9μg·h/mL であり、3 つの分析対象物の $t_{1/2}$ の幾何平均値は 12.4～14.5 時間であった。反復投与したときの AUC(0-12)に基づいて算出した蓄積比は、ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 でそれぞれ 2.1、1.2、2.4 及び 2.2 であった。概して、SR 体、SS 体及び M-1 の薬物動態は、ダロルタミドと同様の傾向を示した。

ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の薬物動態に、男性被験者と女性被験者の間でわずかな差が認められた。食後単回投与後及び定常状態における総曝露量及び C_{max} は、女性被験者の方が男性被験者に比べ大きかった（比は 1.3～1.7）（表 2.7.2.2-15）。すべての分析対象物とも $t_{1/2}$ は、男性被験者よりも女性被験者の方が長かった（ダロルタミドの $t_{1/2}$ の幾何平均値は男性 11.6 時間、女性 15.8 時間）。

なお、トランスポーター（BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3）の基質であるロスバスタチンは、ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の薬物動態に影響を及ぼさなかった（表 2.7.2.2-16）。

表 2.7.2.2-15 血漿中ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の単回投与後（第 2 期第 1 日）及び 1 日 2 回反復投与後（第 2 期第 7 日）の薬物動態パラメータの性別比（女性／男性）の点推定値並びにその 90%CI 及び 95%予測区間（PK－SEX）（試験 17723）

Parameter	n	Estimated Ratio	90% Confidence Interval (2-sided)	95% Prediction Interval	Geom. CV (%)
Darolutamide					
AUC(0-24)	29	1.6096	[1.4212, 1.8228]	[0.8924, 2.9030]	19.9
C_{max}	29	1.4279	[1.2527, 1.6276]	[0.7678, 2.6553]	20.9
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	29	1.4541	[1.2817, 1.6498]	[0.7994, 2.6452]	20.1
$C_{max,md}$	29	1.3421	[1.1823, 1.5234]	[0.7361, 2.4470]	20.2
(*S, R*)-darolutamide					
AUC(0-24)	29	1.4769	[1.2689, 1.7191]	[0.7192, 3.0329]	24.3
C_{max}	29	1.2854	[1.0779, 1.5329]	[0.5579, 2.9614]	28.4
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	29	1.4466	[1.2285, 1.7035]	[0.6666, 3.1394]	26.3
(*S, S*)-darolutamide					
AUC(0-24)	29	1.6398	[1.4512, 1.8529]	[0.9189, 2.9264]	19.5
C_{max}	29	1.4970	[1.3376, 1.6753]	[0.8781, 2.5519]	17.9
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	29	1.4553	[1.2836, 1.6500]	[0.8025, 2.6389]	20.0
$C_{max,md}$	29	1.3784	[1.2229, 1.5536]	[0.7815, 2.4310]	19.1
Keto-darolutamide					
AUC(0-24)	29	1.6916	[1.4421, 1.9842]	[0.7939, 3.6041]	25.6
C_{max}	29	1.5461	[1.3033, 1.8343]	[0.6878, 3.4757]	27.5
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	29	1.6026	[1.3249, 1.9385]	[0.6504, 3.9492]	30.8
$C_{max,md}$	29	1.4057	[1.1608, 1.7022]	[0.5674, 3.4824]	30.9

Source: 5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.4/31～46

表 2.7.2.2-16 血漿中ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の反復投与後の薬物動態パラメータの比〔ロスバスタチン＋ダロルタミド併用投与（第 2 期第 8 日）／ダロルタミド単剤投与（第 2 期第 7 日）〕の点推定値並びにその 90%CI 及び 95%予測区間（NCA－PKS）（試験 17723）

Parameter	n	Estimated Ratio	90% Confidence Interval (2-sided)	95% Prediction Interval	Geom. CV (%)
Darolutamide					
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	29	0.9881	[0.9462, 1.0319]	[0.7423, 1.3154]	9.73
$C_{max,md}$	29	0.9686	[0.9176, 1.0225]	[0.6779, 1.3840]	12.2
(*S,R*)-darolutamide					
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	29	1.0184	[0.9618, 1.0784]	[0.6983, 1.4853]	12.9
$C_{max,md}$	29	0.9775	[0.9183, 1.0405]	[0.6475, 1.4756]	14.1
(*S,S*)-darolutamide					
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	29	0.9828	[0.9422, 1.0251]	[0.7442, 1.2979]	9.46
$C_{max,md}$	29	0.9740	[0.9233, 1.0275]	[0.6847, 1.3856]	12.0
Keto-darolutamide					
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	29	0.9960	[0.9528, 1.0411]	[0.7437, 1.3338]	9.94
$C_{max,md}$	29	0.9778	[0.9290, 1.0292]	[0.6975, 1.3708]	11.5

Source: 5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.4/47～54

結論

- 被験者にダロルタミド 600mg 1 日 2 回反復投与時にロスバスタチンを食後単回併用投与したとき、トランスポーター（BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3）の基質であるロスバスタチンの薬物動態に影響が認められ、ロスバスタチンの曝露量及び C_{max} が約 5 倍に増加した。ロスバスタチンの CL_R は、ダロルタミドを併用投与しても変化しなかったことから、ダロルタミドは OAT3 に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

- 被験者にダロルタミド 600mg を 1 日 2 回 4 日間食後反復投与すると、ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の血漿中濃度は、$t_{1/2}$ に従って 1.2～2.4 倍に上昇した。ダロルタミドの薬物動態に時間依存的な変化は認められなかった。

- 血漿中ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の薬物動態を比較すると、女性被験者は男性被験者に比べ、曝露量及び C_{max} が 1.3～1.7 倍大きく、$t_{1/2}$ が延長した。

- ダロルタミド投与後の血漿中ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の薬物動態に、ロスバスタチン 5mg の併用投与による影響はみられなかった。

2.7.2.2.4.2.2 健康被験者を対象としたイトラコナゾール及びリファンピシンとの薬物相互作用試験（国外、試験 17726）

参照項目：2.7.6.7
5.3.3.4.2 PH-40010

試験デザイン

本試験は、健康男性被験者を対象とした、単施設、非無作為化、非盲検、固定順序、第 I 相試験である。

主要目的は、ダロルタミド、ジアステレオマー（SR 体及び SS 体）及び M-1 の薬物動態に対する CYP3A4 の強い阻害薬であるイトラコナゾールの影響を評価すること、並びにダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の薬物動態に対する CYP3A4 の強い誘導薬であるリファンピシンの影響を評価することである。副次目的は、健康男性被験者におけるダロルタミドの安全性及び忍容性を評価することである。

本試験は 3 つの投与期から構成される。ダロルタミドは食後経口投与、イトラコナゾールは食後経口投与、リファンピシンは空腹時経口投与とした。

- 第 1 期では、ダロルタミド 600mg を第 1 日に単回投与した（参照投与）。

- 第 2 期では、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 回反復投与した。第 5 日に、ダロルタミド 600mg を併用投与した。

- 第 3 期では、第 1 日～第 10 日にリファンピシン 600mg を 1 日 1 回反復投与した。第 8 日では、ダロルタミド 600mg を併用投与した。

3 つの投与期の各々で、ダロルタミド投与 72 時間後まで血漿検体を採取し、ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の薬物動態を評価した。また、イトラコナゾール、リファンピシン及び CYP3A 活性のバイオマーカーである 4β-ヒドロキシコレステロール（4β-OHC）並びにコレステロールの血漿中濃度のモニタリングのため血漿検体を採取した。

ダロルタミド及びイトラコナゾールは食事により吸収が高まるため、常に食後に投与した。リファンピシンは食事により吸収が低下するため、空腹時（朝の投与前は 10 時間以上一晩絶食、夕方の投与前は 2 時間絶食）に投与した。

本試験は、ドイツで実施した。

被験者の内訳、人口統計学的及びベースラインの特性

計 15 例が治験薬の投与を受け、治験実施計画書に従って試験を完了した。

PKS 及び SAF に採用された 15 例全例とも白人であり、平均年齢は 52.4 歳（範囲：45～61 歳）、平均 BMI は 24.5kg/m^2（21.1～27.9kg/m^2）であった。

全体として、本試験に組入れられた被験者は、既往歴録と理学的検査から健康と判断された。

治験薬の曝露状況

15 例全例が第 1 期～第 3 期の間に計画されたダロルタミド 600mg の単回投与を受け、総投与量はダロルタミド 1800mg であった。更に、全例が第 2 期に計画されたイトラコナゾール 200mg の反復投与（総投与量 1600mg）を受け、第 3 期に計画されたリファンピシン 600mg の反復投与（総投与量 6000mg）を受けた。

薬物動態

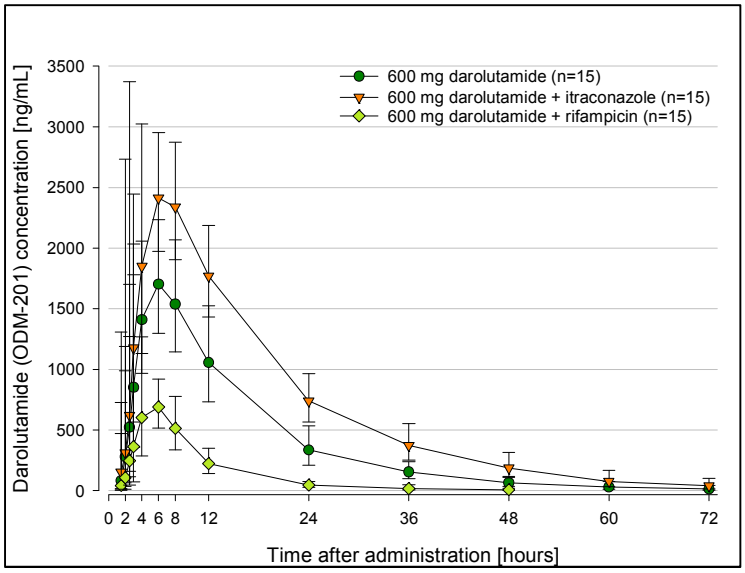
本試験の主要目的は、ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の薬物動態に対する CYP3A4 、P-gp 及び BCRP の強い阻害薬であるイトラコナゾール及び CYP3A4 の強い誘導薬であるリファンピシンの影響を検討することであった。

ダロルタミド 600mg を単剤投与及びイトラコナゾール 200mg 又はリファンピシン 600mg の反復投与と併用投与したときのダロルタミドの主要な薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-17 に示す。ダロルタミドの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-4 に、M-1 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-5 に示す。

表 2.7.2.2-17 ダロルタミド 600mg を単剤投与（第 1 期）及びイトラコナゾール（第 2 期）又はリファンピシン（第 3 期）と併用投与したときの血漿中ダロルタミドの薬物動態パラメータ（PKS）（試験 17226）

		geometric mean (G-CV%)		
Parameter	Unit	Darolutamide alone Period 1 n=15	Darolutamide + itraconazole Period 2 n=15	Darolutamide + rifampicin Period 3 n=15
C_{max}	µg/mL	1.86/25.1 (1.07-2.63)	2.53/19.6 (1.66-3.53)	0.883/27.8 (0.514-1.48)
AUC(0-72)	µg·h/mL	26.9/32.3 (15.2-52.1)	47.1/23.7 (29.2-63.4)	7.61/30.9 (3.44-13.7)
AUC(0-t_{last})	µg·h/mL	26.9/32.4 (15.2-52.1)	47.1/23.6 (29.2-63.3)	7.52/31.7 (3.30-13.7)
AUC	µg·h/mL	27.4/32.5 (15.8-52.6)	48.6/25.8 (29.8-69.0)	7.69/30.8 (3.44-13.7)
AUC(0-12)	µg·h/mL	14.1/29.5 (7.41-22.0)	20.7/24.1 (12.1-27.7)	5.42/31.7 (2.51-9.23)
$t_{1/2}$	h	11.4/35.9 (5.58-18.2)	12.1/41.1 (7.66-31.9)	9.13/58.1 (3.96-22.3)
			Median (range)	
t_{max}	h	6.00 (1.48-8.02)	5.98 (2.98-8.02)	4.00 (1.48-7.98)

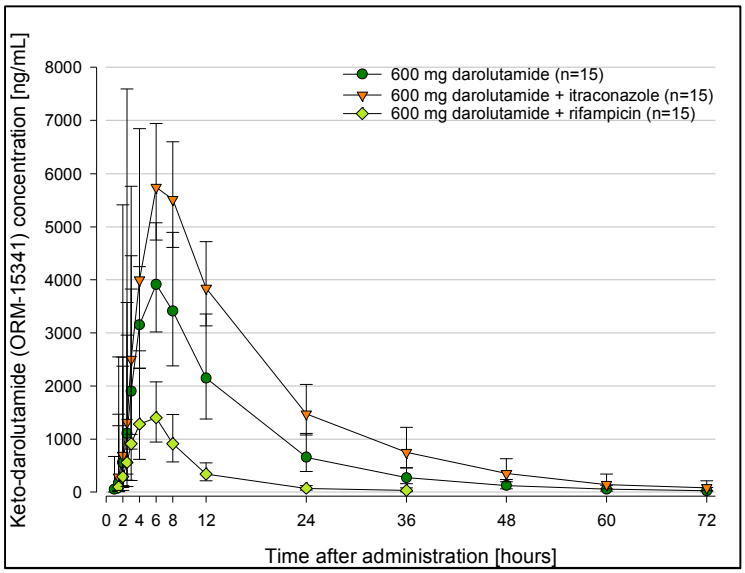
Source: 5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.4/15



LLOQ=5 ng/mL

Source: 5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.4/1

図 2.7.2.2-4　ダロルタミド 600mg を単剤投与（第 1 期）及びイトラコナゾール（第 2 期）又はリファンピシン（第 3 期）と併用投与したときの血漿中ダロルタミド濃度推移（ng/mL）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）（試験 17726）



LLOQ=10 ng/mL

Source: 5.3.3.4.2 PH-40010/ Table 14.4/4

図 2.7.2.2-5　ダロルタミド 600mg を単剤投与（第 1 期）及びイトラコナゾール（第 2 期）又はリファンピシン（第 3 期）と併用投与したときの血漿中 M-1 濃度推移（ng/mL）（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）（試験 17726）

線形混合効果モデルを用いた統計解析の結果、CYP3A4、P-gp 及び BCRP の阻害薬であるイトラコナゾール又は CYP3A4 及び P-gp の誘導薬であるリファンピシンの反復投与の定常状態下で、ダロルタミドを併用投与すると、ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の薬物動態に影響が認められた。イトラコナゾールと併用投与すると、ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の平均 AUC(0-72)はダロルタミド単剤投与時に比べて、それぞれ 1.75、1.70、1.76 及び 1.80 倍に増加し、ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の平均 C_{max} はそれぞれ 1.36、1.50、1.38 及び 1.39 倍に増加した。そのため、ダロルタミドは CYP3A4 阻害による弱い相互作用を受けることが示唆された。リファンピシンと併用投与すると、ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の平均 AUC(0-72)はダロルタミド単剤投与時に比べて、それぞれ 28%、24%、29%及び 25%に減少し、ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の平均 C_{max} は、それぞれ 48%、37%、51%及び 47%に減少した。この影響からダロルタミドは、CYP3A4 誘導による影響を受けたことが示唆された。

本試験で観察されたイトラコナゾール及びリファンピシンの血漿中濃度は、CYP3A4 を介した影響を評価するために必要と考えられる濃度範囲であった。探索的な目的で測定した CYP3A 活性を評価する内因性バイオマーカーである血中 4β-OHC 濃度からも示されていた。CYP3A4 阻害薬投与後の血漿中 4β-OHC 濃度は減少し（イトラコナゾール投与前の幾何平均値は 21.9ng/mL、投与後の値は 17.0ng/mL）、CYP3A4 誘導薬投与後の血漿中 4β-OHC 濃度は上昇した（リファンピシン投与前の幾何平均値は 21.9ng/mL、投与後の値は 68.2ng/mL）。

ダロルタミド 600mg を単剤投与及びイトラコナゾール又はリファンピシンと併用投与したときのダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-18 に示す。ダロルタミドとイトラコナゾールを併用投与したとき、ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の曝露量は増加した。ダロルタミドとリファンピシンと併用投与したとき、ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の曝露量は減少した。

表 2.7.2.2-18 ダロルタミド 600mg を単剤投与及びイトラコナゾール又はリファンピシンと併用投与したときのダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%）（試験 17726）

	Darolutamide alone (n=15)	Darolutamide with itraconazole (n=15)	Darolutamide with rifampicin (n=15)
Darolutamide C_{max}, µg/mL	1.86 (25.1%)	2.53 (19.6%)	0.883 (27.8%)
Darolutamide AUC(0-72), µg·h/mL	26.9 (32.3%)	47.1 (23.7%)	7.61 (30.9%)
[*S,R*]-darolutamide C_{max}, µg/mL	0.573 (31.0%)	0.862 (26.6%)	0.210 (39.3%)
[*S,R*]-darolutamide AUC(0-72), µg·h /mL	4.44 (41.3%)	7.53 (27.5%)	1.08 (38.6%)
[*S,S*]-darolutamide C_{max}, µg/mL	1.36 (23.5%)	1.87 (20.0%)	0.696 (25.8%)
[*S,S*]-darolutamide AUC(0-72), µg·h /mL	22.4 (31.3%)	39.4 (24.2%)	6.51 (30.3%)
keto-darolutamide C_{max}, µg/mL	4.32 (23.3%)	5.99 (17.7%)	2.04 (27.2%)
keto-darolutamide AUC(0-72), µg·h /mL	56.4 (36.0%)	101.0 (25.9%)	14.3 (35.4%)

Source：5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.4/15～18

結論

- 本試験の結果から、強い CYP3A4 阻害薬との併用によりダロルタミドの曝露量が増加することが予想されたが、これまでに得られているダロルタミドの安全性プロファイルを考慮すると臨床的に意味のある増加ではないと考える。

- イトラコナゾール及びリファンピシンを併用投与しても、ダロルタミドに対する SR 体、SS 体及び M-1 の量的存在比に変化はなかった。

- イトラコナゾール反復投与の定常状態下で、ダロルタミド 600mg を単回併用投与すると、ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の平均 AUC(0-72)はダロルタミド 600mg 単剤投与時に比べて、1.75、1.70、1.76 及び 1.80 倍に増加し、平均 C_{max} はそれぞれ 1.36、1.50、1.38 及び 1.39 倍に増加した。

- リファンピシン反復投与の定常状態下で、ダロルタミド 600mg を単回併用投与すると、ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の平均 AUC(0-72)はダロルタミド 600mg 単剤投与時に比べて、28%、24%、29%及び 25%に減少し、平均 C_{max} はそれぞれ 48%、37%、51%及び 47%に減少した。

- CYP3A 活性を反映する内因性バイオマーカーである 4β-OHC は、イトラコナゾール投与後に減少し（投与前 21.9ng/mL、投与後 17.0ng/mL）、リファンピシン投与後に上昇した（投与前 21.9ng/mL、投与後 68.2ng/mL）。

2.7.2.2.4.2.3 健康被験者を対象とした MDZ 及び DABE との薬物相互作用試験（国外、試験 18860）

参照項目：2.7.6.8
5.3.3.4.3 PH-40257

試験デザイン

本試験は、健康男性被験者を対象とした単施設、非無作為化、非盲検、固定順序、第 I 相臨床試験であり、CYP3A4 基質 MDZ 及び P-gp 基質 DABE の薬物動態に対するダロルタミドの影響を検討した。

主要目的は、MDZ 及び非抱合型ダビガトランの薬物動態に及ぼすダロルタミドの影響を検討することである。副次目的は、1-OH MDZ 及び総ダビガトラン（非抱合型＋抱合型）の薬物動態に及ぼすダロルタミドの影響を検討すること、並びに健康男性被験者におけるダロルタミドの安全性及び忍容性を評価することである。探索的目的は、CYP3A 活性の探索的バイオマーカーである 4β-OHC 及びコレステロールに対するダロルタミドの影響を検討することである。

試験は 2 つの投与期から構成される。

- 第 1 期では、第 1 日にプローブ基質である DABE 75mg 及び MDZ 1mg を朝食摂取開始 30 分後に同時投与した（参照投与）。第 1 期の投与と第 2 期の最初の投与との間に 4 日間以上の休薬期間を設けた。第 1 日から第 4 日まで血漿検体を採取し、各プローブ基質の薬物動態を記述した。

- 第 2 期では、第 1 日～第 11 日にダロルタミド 600mg を食後（標準食摂取開始 30 分後）1 日 2 回投与した。第 3 日には、朝食摂取開始の 1 時間前（すなわち、ダロルタミド投与の 1.5 時間前）に DABE 75mg を単回投与した。第 9 日に、2 回目の DABE 75mg 及び MDZ 1mg をダロルタミドと同時（すなわち、朝食摂取開始 30 分後）に投与した。各プローブ基質の薬物動態評価のために、第 3 日～第 6 日及び第 9 日～第 12 日に血漿検体を採取した。また、ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の血漿中薬物濃度モニタリングのために、第 3 日、第 6 日、第 9 日及び第 12 日の投与前に血漿検体を採取した。

本試験は、ドイツで実施した。

被験者の内訳、人口統計学的及びベースラインの特性

全体で、15 例が投与に割付けられた。第 2 期の第 10 日に脱落した 1 例を除いて、第 1 期及び第 2 期で計画どおりに 15 例が投与を受けた。15 例全例が事後検査を受けた。SAF に採用された 15 例全例とも白人で、平均年齢は 57.5 歳（範囲：49～64 歳）、平均 BMI は 25.6kg/m^2（21.4～29.9kg/m^2）であった。全体として、本試験に参加した被験者は、既往歴録と理学的検査から健康と判断された。

治験薬の曝露状況

15 例全例は、計画された DABE 75mg の 3 回の単回経口投与を受け、総投与量は 225mg であった。また、全例は、計画された MDZ 1mg の 2 回の単回経口投与を受けた。ダロルタミドに関しては、14／15 例がダロルタミド 600mg 1 日 2 回 11 日間反復投与を受け、ダロルタミドの総投与量は 13200mg であった。1 例は第 2 期で投与を中止し、DABE 及び MDZ の計画された投与を受けたが、ダロルタミドは 22 回中 18 回の投与しか受けておらず、ダロルタミドの総投与量は 10800mg であった。

薬物動態

DABE 75mg を単回投与及びダロルタミド 600mg 1 日 2 回投与と併用したときの非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの主要薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-19 に、MDZ 1mg を単回経口投与及びダロルタミド 600mg 1 日 2 回と併用投与したときの MDZ 及び 1-OH MDZ の主要薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-20 に示す。

線形混合効果モデルを用いた統計解析の結果から、定常状態の血漿中ダロルタミド濃度下で P-gp の基質である DABE とダロルタミド 600mg 1 日 2 回を併用投与すると、非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの薬物動態に影響を及ぼすことが示された（表 2.7.2.2-21）。しかしながら、ダロルタミドとの併用投与では空腹時投与（ダロルタミド投与 1.5 時間前の DABE 単回投与）及び食後投与（ダロルタミドとの併用投与）にかかわらず、非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの総曝露量及び C_{max} は減少した。朝食前（ダロルタミド投与 1.5 時間前）に DABE を単回投与すると、非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの AUC がそれぞれ約 24%及び 21%減少し、C_{max} がそれぞれ約 13%及び 12%減少した。食後に DABE をダロルタミドと併用投与したときの AUC への影響は大きくなく（非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランでそれぞれ 9%及び 12%減少）、C_{max} への影響はわずかに大きかった（非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランでそれぞれ 16%及び 17%減少）。したがって、ダロルタミドは臨床的に意味のある P-gp 阻害薬ではないと考えられた。

第 9 日に MDZ とダロルタミド 600mg 1 日 2 回投与を併用すると、ダロルタミド非併用時に比べ、MDZ 及び 1-OH MDZ の AUC はそれぞれ約 29%及び 22%減少した。同様に、MDZ 及び 1-OH MDZ の C_{max} はいずれも約 32%減少した（表 2.7.2.2-21）。したがって、ダロルタミドは CYP3A4 の弱い誘導薬と考えられた。

CYP3A 活性を反映する内因性バイオマーカーである 4β-OHC の血漿中濃度は、ダロルタミドを反復投与後にわずかに上昇した（約 1.2 倍）（ダロルタミド投与前の幾何平均値は 24.92ng/mL、投与後の値は 29.60ng/mL）。このことから、MDZ に対する作用と一致して、ダロルタミドは弱い CYP3A4 誘導作用を示すことが示唆された。

ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の血漿中トラフ濃度（幾何平均値）は、第 2 期での採血時点を通して同程度であり、DABE 又は MDZ との併用投与時までに定常状態に到達していると考

えられた。ダロルタミド、SR 体及び SS 体並びに M-1 のトラフ濃度（個別値）の範囲は、それぞれ 965～4,929ng/mL、59.9～501ng/mL、905～4,534ng/mL 及び 2,137～13,090ng/mL であった。

表 2.7.2.2-19 DABE 75mg を単回投与及びダロルタミド 600mg 1 日 2 回投与と併用したときの非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの主要薬物動態パラメータ（PKS）（試験 18860）

		geometric mean / G-CV% (range)		
Parameter	Unit	DABE[a] without darolutamide fed condition Period 1 Day 1 (n=13)	DABE 1.5 h prior to darolutamide fasted condition Period 2 Day 3 (n=13)	DABE[a] with darolutamide fed condition Period 2 Day 9 (n=13)
Non-conjugated dabigatran				
C_{max}	µg/L	52.6 / 28.8 (32.2-87.3)	45.6 / 73.5 (11.3-132)	44.1 / 60.1 (13.1-88.8)
AUC	µg·h/L	502 / 27.9 (338-929)	379 / 74.8 (104-1170)	475 /39.9 (214-818)[b]
Total dabigatran				
C_{max}	µg/L	58.5 / 25.2 (36.5-92.6)	51.7 / 76.6 (11.9-146)	48.4 / 61.2 (14.4-91.8)
AUC	µg·h/L	584 / 23.2 (400-978)	474 / 61.4 (213-1240)[b]	529 / 37.3 (247-876)[b]

a: DABE was administered together with 1mg MDZ as a cocktail approach;

b: n=12

Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.4/17, 18

表 2.7.2.2-20 MDZ 1mg を単回経口投与及びダロルタミド 600mg 1 日 2 回と共に併用投与したときの MDZ 及び 1-OH MDZ の主要薬物動態パラメータ（PKS）（試験 18860）

		geometric mean /G-CV% (range)	
Parameter	Unit	MDZ[a] without darolutamide fed condition Period 1 Day 1 (n=13)	MDZ[a] with darolutamide fed condition Period 2 Day 9 (n=13)
Midazolam			
C_{max}	ng/L	3170 / 27.8 (2220-4680)	2150 / 31.4 (1220-2990)
AUC	ng·h/L	12900 / 35.2 (5900-20100)	9220 / 34.0 (4750-14000)
1-OH midazolam			
C_{max}	ng/L	994 / 24.4 (701-1760)	670 / 36.5 (400-992)
AUC	ng·h/L	4080 / 29.6 (2460-7810)	3120 / 28.5 (1910-4880)[b]

a: midazolam was administered together with 75mg dabigatran as a cocktail approach;

b: n=11

Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.4/19, 20

表 2.7.2.2-21 非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトラン、MDZ 及び 1-OH MDZ の主要薬物動態パラメータに関する「第 2 期の第 3 日／第 1 期の第 1 日」及び「第 2 期の第 9 日／第 1 期の第 1 日」比の点推定値及びその両側 90% CI（PKS、N＝13）（試験 18860）

Parameter	Geometric CV (%)	Ratio	Estimated Ratio	90% CI (2-sided)
Non-conjugated dabigatran				
AUC	37.51	B/A	0.7558	[0.5920; 0.9649]
		C/A	0.9108	[0.7086; 1.1706]
C_{max}	37.79	B/A	0.8684	[0.6796; 1.1097]
		C/A	0.8396	[0.6570; 1.0729]
Total dabigatran				
AUC	33.56	B/A	0.7869	[0.6259; 0.9895]
		C/A	0.8777	[0.6981; 1.1036]
C_{max}	38.59	B/A	0.8845	[0.6888; 1.1358]
		C/A	0.8272	[0.6442; 1.0621]
Midazolam				
AUC	21.28	C/A	0.7138	[0.6161; 0.8269]
C_{max}	19.12	C/A	0.6779	[0.5938; 0.7740]
1-OH midazolam				
AUC	11.01	C/A	0.7796	[0.7162; 0.8486]
C_{max}	19.32	C/A	0.6744	[0.5899; 0.7710]

A: Period 1 Day 1=DABE + MDZ (fed)

B: Period 2 Day 3=DABE (fasted) 1.5 hours before darolutamide

C: Period 2 Day 9=DABE + MDZ + darolutamide (fed)

Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.4/21～28

結論

- DABE をダロルタミドと併用投与したとき、非抱合型ダビガトランの曝露量の増加は認められず、ダロルタミドの P-gp に対する臨床的に意味のある阻害作用は示されなかった。非抱合型ダビガトランの AUC は 9%、C_{max} は 16%とわずかに減少した。この影響は、ダロルタミド投与 1.5 時間前の DABE 単回投与時にもみられた（非抱合型ダビガトランの AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 24%及び約 13%減少）。総ダビガトランにおいても同様の傾向がみられた。

- ダロルタミド 600mg 1 日 2 回反復投与の第 9 日に MDZ をダロルタミドと併用投与した場合、ダロルタミドと併用しない場合の MDZ 投与に比べ、MDZ の AUC が約 29%、C_{max} が約 32%減少し、ダロルタミドは臨床的に CYP3A4 の弱い誘導薬であることが示された。MDZ の代謝物 1-OH MDZ においても同様の傾向がみられた。

- 健康被験者を対象としたダロルタミド 600mg の 1 日 2 回単剤反復投与又は DABE 75mg 及び MDZ 1mg との単回併用投与は、安全で忍容性が良好であった。既知のダロルタミドの安全性プロファイルに臨床的に意味のある変化はみられなかった。

- CYP3A 活性を反映する内因性バイオマーカーである 4β-OHC の血漿中濃度は、ダロルタミドが臨床での弱い CYP3A4 誘導能を示したのと一致して、ダロルタミド反復投与後にわずかに上昇した（約 1.2 倍）。

2.7.2.2.4.3 肝機能障害及び腎機能障害を有する被験者を対象とした試験

2.7.2.2.4.3.1 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薬物動態試験（国外、試験 17721）

参照項目：2.7.6.5
5.3.3.3.1 PH-39976

試験デザイン

本試験は、肝機能障害又は腎機能障害を有する男性被験者及び健康男性被験者（対照群）を対象とした、多施設共同、非無作為化、非盲検、並行群間、第Ⅰ相試験である。

本試験の主要目的は、ダロルタミドの薬物動態に対する肝機能障害又は腎機能障害の影響を評価することである。副次目的は、ダロルタミドのジアステレオマー（SR 体及び SS 体）及び M-1 の薬物動態に対する肝機能障害又は腎機能障害の影響を評価すること、ダロルタミドの安全性及び忍容性を評価することである。

この試験は 2 つのパートからなることが計画され、本試験のパート 1 は、ドイツで実施した。パート 2 の開始はあらかじめ治験実施計画書に規定された基準に基づいて、パート 1 の薬物動態中間解析結果及び評価によって決定することとしていた。すなわち、パート 1 の薬物動態中間解析で、統計計画に定義されたダロルタミドの AUC において、腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者が健康被験者（対照群）に比べて 2 倍以上増加した場合、パート 2 の実施を検討することとしていたが、パート 2 は実施しなかった。

被験者の内訳、人口統計学的及びベースラインの特性

試験のパート 1 で、被験者 29 例がダロルタミド 600mg の食後単回投与を受けた。全例が試験のパート 1 を完了し、SAF に採用された。

投与を受けた 29 例のうち、9 例は Child-Pugh 分類により中等度肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 B）、10 例は推算糸球体ろ過量（eGFR）により重度腎機能障害を有する被験者〔7 例はクレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が 15～29mL/min、3 例は CL_{CR} が 30～59mL/min〕及び 10 例は年齢及び体重を一致させた健康被験者（対照群）であった。

パート 1 で投与を受けた中等度肝機能障害を有する被験者、重度腎機能障害を有する被験者及び健康被験者の平均年齢はそれぞれ 64.3 歳、67.3 歳及び 61.5 歳、平均 BMI はそれぞれ 28.4kg/m^2、28.7kg/m^2 及び 29.3kg/m^2 であった。

治験薬の曝露状況

各被験者はダロルタミド 600mg を食後に単回投与を受けた。

薬物動態

ダロルタミド 600mg（錠剤）を食後に経口投与したとき、ダロルタミドは緩徐に吸収された。健康被験者、重度腎機能障害を有する被験者及び中等度肝機能障害を有する被験者で、ダロルタミドの t_{max} の中央値はいずれも 4 時間であり、同程度であった。

ダロルタミド 600mg を食後に単回投与したときのダロルタミドの AUC(0-48)の幾何平均値は、健康被験者（21.3μg･h/mL）に比べ、重度腎機能障害を有する被験者（52.5μg･h/mL）で約 2.5 倍、中等度肝機能障害を有する被験者（39.4μg･h/mL）で約 1.9 倍に増加した。

ダロルタミド 600mg を食後に単回投与したときのダロルタミドの C_{max}（幾何平均値）は、健康被験者（1.56μg/mL）に比べ、重度腎機能障害を有する被験者（2.47μg/mL）で約 1.6 倍、中等度肝機能障害を有する被験者（2.27μg/mL）で約 1.5 倍に増加した。

ダロルタミドの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、3 つのコホートで 14～18 時間であり、中等度肝機能障害を有する被験者（13.7 時間、範囲：9.63～24.6 時間）及び健康被験者（13.6 時間、10.8～20.7 時間）に比べて、重度腎機能障害を有する被験者（17.7 時間、13.8～22.8 時間）で延長した。

SR 体の AUC(0-48)の幾何平均値は、重度腎機能障害を有する被験者（健康被験者の 2.0 倍）よりも中等度肝機能障害を有する被験者（健康被験者の 2.5 倍）の方が大きかった。

一方、SS 体の AUC(0-48)の幾何平均値は、中等度肝機能障害を有する被験者（健康被験者の 1.7 倍）よりも重度腎機能障害を有する被験者（健康被験者の 2.6 倍）の方が大きかった。

M-1 の AUC(0-48)の幾何平均値は、重度腎機能障害を有する被験者で健康被験者の 1.7 倍、中等度肝機能障害を有する被験者で健康被験者の 1.2 倍大きかった。

線形回帰分析の結果から、ダロルタミドの AUC(0-48)及び C_{max} は eGFR の低下に応じて増加する傾向（負の相関）が認められた。

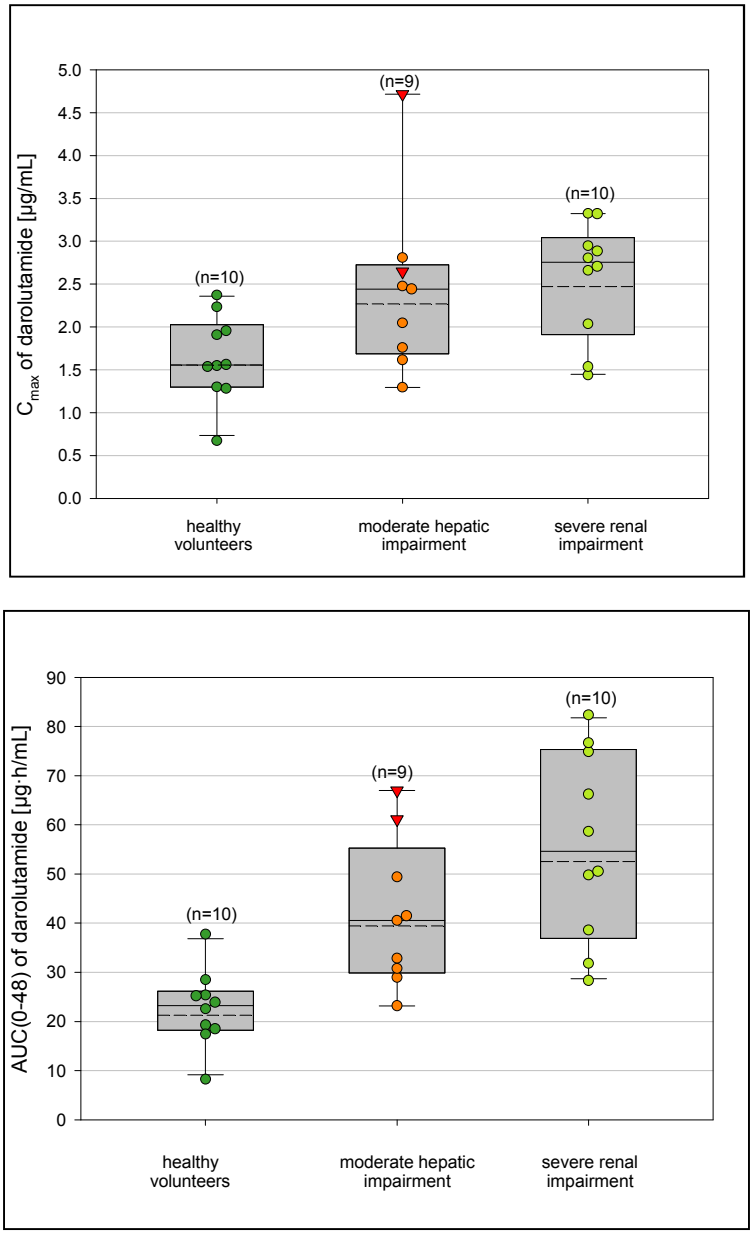
健康被験者、中等度肝機能障害を有する被験者及び重度腎機能障害を有する被験者におけるダロルタミドの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-22 に示す。また、ダロルタミドの C_{max} 及び AUC(0-48)の幾何平均値の箱ひげ図を図 2.7.2.2-6 に示す。

表 2.7.2.2-22 健康被験者（対照群）、中等度肝機能障害を有する被験者及び重度腎機能障害を有する被験者にダロルタミド 600mg を食後単回経口投与したときのダロルタミドの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%）（試験 17721）

Parameter	Unit	n	Healthy volunteers N=10	n	Moderate hepatic impairment N=9	n	Severe renal impairment N=10
C_{max}	μg/mL	10	1.56 / 37.3	9	2.27 / 38.7	10	2.47 / 30.7
AUC(0-48)	μg·h/mL	10	21.3 / 41.9	9	39.4 / 36.5	10	52.5 / 38.9
AUC(0-t_{last})	μg·h/mL	10	21.3 / 41.9	9	39.5 / 36.7	10	52.6 / 38.9
AUC	μg·h/mL	10	23.3 / 43.4	7	45.9 / 44.6	7	67.6 / 41.9
$t_{1/2}$	h	10	13.6 / 18.2	7	13.7 / 35.4	7	17.7 / 16.1
t_{max}[a]	h	10	4.00 (3.02-12.0)	9	4.00 (4.00-8.00)	10	4.00 (3.00-12.0)
CL/F	L/h	10	25.8 / 43.4	7	13.1 / 44.6	7	8.87 / 41.9
fraction unbound	%	10	7.79 / 8.78	9	8.79 / 11.1	10	8.06 / 11.8
$C_{max,u}$	μg/mL	10	0.121 / 35.0	9	0.200 / 38.4	10	0.199 / 33.6
AUC(0-48)$_u$	μg·h/mL	10	1.66 / 43.4	9	3.47 / 38.7	10	4.24 / 43.8

a: Data are presented as median (range)

Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.4/5, 14.4/9, 14.4/13, 14.4/17, 14.4/21, 14.4/23



NCI-ODWG: National Cancer Institute organ dysfunction working group

Box: 25th to 75th percentile, horizontal solid line: median, horizontal dashed line: geometric mean, whiskers (error bars): 10th to 90th percentile, circles: individual values

triangle down: 2 subjects with NCI-ODWG liver function classification Group B2 / Group C

C_{max} and AUC values are presented in µg instead of ng for better readability.

In contrast to Section 14.4, C_{max} and AUC values are presented in µg instead of ng for better readability.

Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Figure 9-9

図 2.7.2.2-6 健康被験者（対照群）、中等度肝機能障害を有する被験者及び重度腎機能障害を有する被験者にダロルタミド 600mg を食後単回経口投与したときのダロルタミドの C_{max} 及び AUC(0-48)の箱ひげ図（NCA－PKS）（試験 17721）

結論

- ダロルタミド 600mg を食後に単回投与したとき、すべての被験者（中等度肝機能障害を有する被験者 9 例、重度腎機能障害を有する被験者 10 例、健康被験者 10 例）で忍容性は良好であった。
- ダロルタミド 600mg を食後に単回投与したとき、肝機能障害は、ダロルタミドの薬物動態に影響を及ぼした。
  - 中等度肝機能障害を有する被験者では、健康被験者に比べダロルタミドの平均 C_{max} が約 1.5 倍に増加し、平均 AUC(0-48)が約 1.9 倍に増加した。
  - 重度腎機能障害を有する被験者では、健康被験者に比べダロルタミドの平均 C_{max} が約 1.6 倍に増加し、平均 AUC(0-48)が約 2.5 倍に増加し、$t_{1/2}$ が延長した。ダロルタミドの曝露量及び C_{max} は、eGFR の低下に応じて増加する傾向（負の相関）が認められた。なお、すべての回帰直線で決定係数が総じて小～中等度であったため、結果は慎重に解釈する必要がある。
- 中等度腎機能障害を有する被験者を対象とした検討（パート 2）の実施は、倫理的又は科学的に妥当ではないと判断し、パート 1 完了後に試験を終了した。

2.7.2.2.5 ファーマコメトリクス解析

第Ⅰ／Ⅱ相試験（試験 17829 及び 17830）及び第Ⅲ相試験（試験 17712）のデータを用いて、追加の臨床薬理学及びファーマコメトリクス解析を実施した（表 2.7.2.2-23）。これらの解析には、ダロルタミドの薬物動態の個体内及び個体間変動を推定し、薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響を評価するための母集団薬物動態解析（解析 18651）、ダロルタミドの曝露量と PSA 値の変化との関係を評価するための母集団薬力学解析（解析 19792）、ベースライン共変量が MFS に与える影響を考慮した、ダロルタミドの曝露量と MFS との関係を探索するための曝露－応答解析（解析 18962）及び PSA と MFS の変化との関係の解析（解析 18962）が含まれる。また、QTc 延長のリスクを推定するためのダロルタミド濃度－QTc 作用の探索的解析（解析 19557）、心臓専門医による心臓再分極（QTc）及び他の ECG パラメータの評価結果を示す（5.3.4.2.3 R-12824）。

表 2.7.2.2-23 ダロルタミドのファーマコメトリクス解析

解析 No／報告書 No.	解析対象臨床試験	目的	対象被験者集団／被験者数
18651/ 5.3.3.5.1 R-12789	17712 17829 17830	CRPC 患者におけるダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の母集団薬物動態解析	計 542 例 試験 17712 の PK サブセット： ダロルタミド群 388 例 試験 17829：134 例 試験 17830：30 例
19792/ 5.3.4.2.4 R-12788	17712 17829 17830	PSA 値に対する母集団解析	計 1586 例 試験 17712[a]：1432 例 ダロルタミド群 902 例 プラセボ群 530 例 試験 17830：30 例 試験 17829：124 例
18962/ 5.3.4.2.1 R-12790	17712	ダロルタミドーMFS の曝露-応答解析	計 383 例 試験 17712 の PK サブセット： ダロルタミド群 383 例
		MFS 及び PSA 値の変化	計 904 例 ベースライン時に転移がない PPS：904 例
19557/ 5.3.4.2.2 PH-40669	17712	ダロルタミド濃度－QTc	計 500 例 試験 17712 の PK サブセット[b]： ダロルタミド群 323 例 プラセボ群 177 例
17712/ 5.3.4.2.3 R-12824	17712	QTc 及び他の ECG パラメータに及ぼすダロルタミド及び M-1 の影響	計 520 例 試験 17712 の PK サブセット[b]： ダロルタミド群 337 例 プラセボ群 183 例

NA: not applicable

a: For Study 17712, the exposure of the patients without PK sampling, i.e. the patients not belonging to the PK subset of Study 17712 containing 388 patients, was estimated based on the individual covariate values and the popPK model based on Study 17712, which is denoted as the selected phase 3 model.

b: Of the 1508 chemo-/CYP17i naive patients in study 17712, 76 patients (24 and 52 patients in the placebo and darolutamide treatment arms respectively) were excluded from the analysis as no PSA data were available under treatment. In the remaining group of 1432 patients, 902 patients received darolutamide and 530 placebo treatment

c: Study 17829 enrolled134 patients, of which 124 were included into the analysis as these patients had both a PSA sample at baseline and PSA samples under darolutamide treatment.

d: More patients were included in the cardiac expert report (Module 5.3.4.2.3, Report R-12824) abecause the dataset used was based on the clean data. In the darolutamide concentration-QTc analysis (Study 19557), an initial dataset was used prior to declaration of clean database. In addition, the requirements were different for the specific patients included in the separate analyses. A detailed description of the requirements for inclusion, and the number of patients meeting those requirements, is provided in each report (Study 19557 [Module 5.3.4.2.2, Report PH-40669]; and Study 17712 [Module 5.3.4.2.3, Report R-12824]).

2.7.2.2.5.1 CRPC 患者におけるダロルタミド及び M-1 の母集団薬物動態解析（試験 17712、17829 及び 17830、解析 18651）

参照項目：5.3.3.5.1 R-12789

試験目的

1. 試験 17712 から得られた血漿中濃度に基づき、ダロルタミド（SR 体と SS 体の合計）、SS 体、SR 体及び M-1 の薬物動態の変動性を検討する。特に以下の点について探索的に検討する。

   a. 外因性及び内因性要因が薬物動態の個体間変動に及ぼす影響

   b. 減量及び投与中断が曝露量に及ぼす影響

   c. 共変量が曝露量に及ぼす影響

また、解析計画書には記載していなかった、以下の項目についても検討した。

2. 第Ⅰ／Ⅱ相（試験 17829）及び第Ⅰ相試験（試験 17830）のデータを含めた共変量の探索

3. 厳密な 12 時間間隔の投与（Q12h 投与）と 12±6 時間間隔の投与（1 日 2 回投与）における曝露量の比較

薬物動態の変動の評価

共変量を含まない母集団薬物動態解析のベースモデルは、第Ⅲ相試験 17712 のみのデータから構築した。続いて試験 17712 のデータから共変量解析を実施した。使用した共変量を表 2.7.2.2-24 に示す。製剤バッチを除いて、すべての内因性及び外因性因子共変量の影響を本項に示す。製剤バッチの影響については、2.7.1.2.4 に記載している。

また、試験 17712、17829 及び 17830 のデータ（第Ⅲ相試験及び第Ⅰ／Ⅱ相試験を併合）を用いてモデルを作成し、共変量解析を実施した。試験 17712 のデータのみから構築したモデル解析で特定された共変量が、これら 3 試験のデータを統合した解析でも確認された。したがって、第Ⅲ相試験 17712 のみから構築したモデルを基に考察した。

試験デザイン

母集団薬物動態解析のベースモデル

試験 17712 では、一部の施設から薬物動態評価用試料が収集された。被験者約 600 例から薬物動態評価用試料が収集され、そのうち約 400 例が無作為にダロルタミド群に割付けられ、ダロルタミドの投与を受け、母集団薬物動態解析に含まれると推測された。初期データ（固定前）には 388 例が、データベース固定後のデータには 398 例が PK サブセットに含まれた。初期データ（固定前）から第Ⅲ相試験の母集団薬物動態ベースモデルを構築し、データベース固定後に再解析した。初期データ（固定前）とデータベース固定後の結果は変わらなかったたため、初期データ（388 例）の PK サブセットに基づいたモデルについて、以降に述べる。

方法

試験 17712 の初期データ（固定前）に基づいて、ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の薬物動態を同時に記述する母集団薬物動態モデルを構築した。製剤バッチを除き、表 2.7.2.2-24 に示す事前に選択した共変量について、薬物動態の変動と有意に関連するかどうかを判断した。段階的に共変量を組込む変数増減法を実施した。母集団薬物動態基本モデル（共変量なし）に共変量を組入れることで、目的関数値の低下がみられ、モデル適合性が有意〔p 値（p）＜0.001〕に改善された場合、該当する共変量を組入れた。次の変数減少ステップでは、共変量を除外することで、有意水準 p＞0.0001 で目的関数値に有意な影響を示さなかった場合に、共変量をモデルから除外した。この結果得られた共変量モデルを、「選択された第Ⅲ相モデル」とした。

試験 17712 のデータベース固定後のデータを用いて「選択された第Ⅲ相モデル」により再解析を行った結果、固定前の初期データを用いた結果と変わらなかったため、共変量に関して再検討は行わなかった。

母集団薬物動態解析に含めた試験及び被験者集団を表 2.7.2.2-23 に示す。各試験のデザインと目的は表 2.7.2.1-3 に要約する。ダロルタミドが投与された被験者の全体集団及び PK サブセットにおける人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.2.2-25 に示した。PK サブセットでは、全体集団と比較し年齢が高く、アジア人の割合が多かった。更に、軽度の腎機能障害を有する被験者の割合も PK サブセットの方が高かった。

表 2.7.2.2-24 母集団薬物動態モデルで検討する事前に規定した共変量（解析 18651）

共変量[a]	単位	変数の種類	説明
体重	kg	連続数	---
年齢	歳	連続数	---
年齢	歳	カテゴリカル	1) < 65 歳, 65-74 歳, 75-84 歳 及び ≧ 85 歳 2) < 65 歳及び ≧65 歳
身長	cm	連続数	---
民族	---	カテゴリカル	(1) 白人 (2) アジア人 (3) その他
地域	---	カテゴリカル	(0) その他の地域 (1) 日本
eGFR	mL/min/1.73m^2	連続数	---
腎機能	---	カテゴリカル eGFR に基づく腎機能分類	(1) 正常（eGFR ≧ 90） (2) 軽度障害（90＞eGFR ≧60） (3) 中等度以上の機能障害 (eGFR < 60)
肝機能	特定の臨床検査基準値上限（ULN）に基づく NCI-ODWG 肝機能クラス （総ビリルビン, AST, ALT）	カテゴリカル	(1) 正常 (2) 軽度以上の機能障害
血清クレアチニン	umol/L	連続数	---
血清アルブミン	g/L	連続数	---
総タンパク	g/L	連続数	---
総ビリルビン	umol/L	連続数	---
AST	U/L	連続数	---
アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）	U/L	連続数	---
投与中の併用薬	---	カテゴリカル あり/なし	BCRP 阻害薬 CYP3A4 誘導薬 CYP3A4 阻害薬 P-gp 誘導薬 P-gp 阻害薬 プロトンポンプ阻害薬 UGT1A9 誘導薬 UGT1A9 阻害薬
製剤バッチ[b]	バッチ番号（初回投与の包装バッチ及びバルクバッチ番号の組み合わせ）	カテゴリカル	投与開始後最初の 1 ヵ月（28 日）（来院 3）までの薬物動態結果[c] 5 例以上に投与した製剤バッチごとに、見かけのクリアランスに対する影響を推定した[d]

a: All covariates values are taken at baseline or at screening if not updated at baseline.

b: The effects of drug product batch are reported in 2.7.1

c: No unique assignment of batch information to a PK sample was possible following visit 3 due to partial dispense of more than one batch of tablets per visit

d: Batches administered to < 5 patients were grouped in the “batch not evaluable” category.

Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Table 10-1

表 2.7.2.2-25 PK サブセット及び全体集団における人口統計学的及びベースラインの特性（試験 17712、ダロルタミド群）

	17712[a]	17712[a]
Demographics	N= 388 (PK subset)	N=955 (total)
Diagnosis at baseline	nmCRPC	nmCRPC
Age (years)		
Min	48	48
Median	75	74.0
Max	95	95
Age group (years), n (%)		
<65	41 (10.6%)	113 (11.8%)
65-74	140 (36.1%)	373 (39.1%)
≥75	207 (53.4%)	469 (49.1%)
Race, n (%)		
Caucasian / White	292 (75.3%)	760 (79.6%)
Black	12 (3.1%)	28 (2.9%)
Asian	76 (19.6%)	122 (12.8%)
Region		
Japan	58 (14.9%)	62 (6.5%)
Asia Pacific (includes Japan)	NA	119 (12.5%)
North America	NA	108 (11.3%)
Rest of World	NA	728 (76.2%)
Not Japan	330 (85.1%)	NA
Renal function, eGFR at baseline, n (%)		
Normal: eGFR ≥ 90 mL/min	122 (31.4%)	412 (43.1%)
Mildly impaired: 60 ≤ eGFR < 90 mL/min	209 (53.9%)	423 (44.3%)
Moderately impaired: 30 ≤ eGFR < 60 mL/min	56 (14.4%)	119 (12.5%)
Severely impaired: 15 ≤ eGFR < 30 mL/min	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Hepatic function at baseline, n (%)		
Normal: total bilirubin and AST ≤ ULN	356 (91.8%)	864 (90.5%)
Mildly impaired: total bilirubin > ULN to 1.5 x ULN or total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN	32 (8.2%)	89 (9.3%)
Moderately impaired: total bilirubin > 1.5 to 3 x ULN, any AST	0	2 (0.2%)

n: umber of patients with event; N: total number of patients; NA: not available

a: Darolutamide treatment arm only

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/19, 20, 14.1.2/3

5.3.3.5.1 R-12789/Table 13-14, 13-22, 24～27, Table B-2

結果

母集団薬物動態モデル

3 つのすべての分析対象物の薬物動態は、線形消失の 1－コンパートメントモデルで最も良く記述できることが示された。SR 体のデポット（吸収過程を仮定したコンパートメント）から直接、M-1 へ一次変換される過程を含めると、モデル適合性は有意に改善した。3 つの分析対象物に共通して、年齢又は血清クレアチニンの増加に伴い、見かけの全身クリアランス（CL/F）は減少した。日本在住の被験者（日本人）では、他の地域に在住する被験者（外国人）に比べて CL/F が低下していた。AST 値が高い被験者では、M-1 から SR 体への逆変換が多く、SS 体への逆変換が少なかった。特定された共変量の影響は、推定した薬物動態における個体間変動の一部のみを説明した。詳細を以下に示す。

外因性要因である製剤バッチの影響については、2.7.1.2.4 に記載した。先に特定された共変量である年齢、血清クレアチニン、AST 及び地域（日本及びその他の地域）と薬物動態との関係を考慮すると、ダロルタミドの曝露量に対する製剤バッチの影響は認められなかった。つまり、検討に用いた体積基準粒子径の積算ふるい下分布 50%相当粒子径（d50）が約 20～600μm の範囲の錠剤は、ダロルタミドのバイオアベイラビリティに影響を及ぼさないことを示している。

試験 17712 の PK サブセットにおける曝露量の共変量解析

定常状態におけるダロルタミドを含むすべての分析対象物の薬物動態パラメータ〔$C_{max,ss}$、$AUC(0\text{-}12)_{ss}$、$t_{1/2}$及び $t_{max,ss}$〕を表 2.7.2.2-26 に示した。推定された $t_{1/2}$から、すべての被験者が約 15 日までに定常状態に達すると考えられた。推定された被験者の曝露量は、健康被験者と比較してやや高かった（図 2.7.2.3-11）。

関連するサブ集団（年齢、人種、体重、腎及び肝機能、及び地域）で層別した試験 17712 の PK サブセットにおけるダロルタミドの曝露量〔$AUC(0\text{-}12)_{ss}$〕を表 2.7.2.2-27～表 2.7.2.2-33 に示す。

表 2.7.2.2-26 母集団薬物動態解析に基づく定常状態における推定薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何 CV%）〕（試験 17712、解析 18651）

	Darolutamide (n=388)	(*S*,*R*)-darolutamide (n=388)	(*S*,*S*)-darolutamide (n=388)	Keto-darolutamide (n=388)
C_{max} (ng/mL)	4790 (30.9)	682 (22.0)	4210 (32.1)	8470 (35.4)
t_{max} (h)	3.64 (4.4)	1.84 (3.5)	4.73 (3.5)	2.06 (3.3)
AUC(0-12) (ng·h /mL)	52800 (33.9)	5500 (33.2)	47200 (34.5)	87600 (42.1)
Effective $t_{1/2}$ (h)	19.6 (29.7)	8.92 (36.5)	21.9 (29.6)	20.0 (37.9)

Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Table 13-15～13-18

年齢

4 つの年齢層（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上 85 歳未満、85 歳以上）で層別した対象集団データを解析した結果、年齢の増加に伴いダロルタミドの曝露量〔$AUC(0\text{-}12)_{ss}$〕は有意に増加した。85 歳以上の年齢グループの被験者の曝露量の幾何平均値は 65 歳未満と比較し約 1.6 倍高かった（図 2.7.2.3-14 及び表 2.7.2.2-27）。

表 2.7.2.2-27 母集団薬物動態解析に基づき年齢で層別したダロルタミドの推定 $AUC(0\text{-}12)_{ss}$（試験 18651）

Age group (years)	n	Geom. mean (ng·h/mL)	5th Percentile (ng·h /mL)	95th Percentile (ng·h /mL)	Geom. CV (%)
<65	41	39800	23200	64200	35.2
65≤ x <75	140	49200	30200	86400	31.9
75≤ x <85	163	57500	35700	88500	28.9
≥85	44	63300	37100	101000	32.7

Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Table 13-22

同様に、2 つの年齢層（65 歳未満及び 65 歳以上）で層別した対象集団データを用いても、65 歳以上の年齢層でダロルタミドの曝露量〔$AUC(0\text{-}12)_{ss}$〕の幾何平均値は約 1.4 倍高かった（表 2.7.2.2-28）。

表 2.7.2.2-28 母集団薬物動態解析に基づき年齢で層別したダロルタミドの推定 AUC(0-12)$_{ss}$ (試験 18651)

Age group (years)	n	Geom. mean (ng·h/mL)	5th Percentile (ng·h/mL)	95th Percentile (ng·h/mL)	Geom. CV (%)
≤65	41	39800	23200	64200	35.2
≥65	347	54700	33100	89500	32.0

Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Table 13-21

人種／地域

アジア人被験者におけるダロルタミドの曝露量〔AUC(0-12)$_{ss}$〕の幾何平均値は、白人、黒人及び他のすべての被験者と比較し、はそれぞれ約 1.3 倍、1.2 倍及び 1.3 倍高かった（表 2.7.2.2-29）。

表 2.7.2.2-29 母集団薬物動態解析に基づき人種で層別したダロルタミドの推定 AUC(0-12)$_{ss}$ (試験 18651)

Race	n	Geom. mean (ng·h/mL)	5th Percentile (ng·h/mL)	95th Percentile (ng·h/mL)	Geom. CV (%)
White	292	50000	28700	80500	32.6
Asian	76	65900	39100	96800	30.5
Black	12	54000	33900	80500	35.9
Not reported	8	50100	39500	56800	15.9

Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Table 13-26

日本人におけるダロルタミドの曝露量〔AUC(0-12)$_{ss}$〕の幾何平均値は、外国人と比較して約 1.4 倍高かった。（表 2.7.2.2-30）。

表 2.7.2.2-30 母集団薬物動態解析に基づき地域で層別したダロルタミドの推定 AUC(0-12)$_{ss}$ (試験 18651)

Region	n	Geom. mean (ng·h/mL)	5th Percentile (ng·h/mL)	95th Percentile (ng·h/mL)	Geom. CV (%)
Japan	58	69800	38600	98100	30.1
not Japan	330	50400	29500	80500	32.0

Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Table 13-27

母集団薬物動態モデルで地域は有意な共変量として特定されたものの、人種及び地域による薬物動態の差は小さく、この差は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

腎機能

nmCRPC 患者において、腎機能が正常な被験者と比較して、中等度の腎機能障害を有する被験者ではダロルタミドの AUC(0-12)$_{ss}$ の幾何平均値は約 1.3 倍高く、軽度の腎機能障害を有する被験者では約 1.1 倍高かった（表 2.7.2.2-31）。中等度又は軽度の腎機能障害では、ダロルタミドの曝露量に臨床的に意味のある影響はみられなかった。

表 2.7.2.2-31 母集団薬物動態解析に基づき腎機能で層別したダロルタミドの推定 AUC(0-12)$_{ss}$（試験 18651）

Renal function	Sub-category	n	Geom. mean (ng·h/mL)	5th Percentile (ng·h/mL)	95th Percentile (ng·h/mL)	Geom. CV (%)	Ratio Impaired function/ normal[a]
Normal	eGFR ≥90	122	47100	27200	83600	33.9	
Mild impairment	60≤eGFR<90	209	53900	32600	86700	32.3	1.1
Moderate impairment	30≤eGFR<60	56	63200	40400	97400	30.1	1.3
Severe impairment	15≤eGFR<30	1	70100	70100	70100	NA	1.5
End stage renal disease	eGFR<15	0	NA	NA	NA	NA	NA

NA: not applicable

a: hand derived

Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Table 13-24

肝機能

軽度の肝機能障害及び肝機能が正常な nmCRPC 患者において、ダロルタミドの AUC(0-12)$_{ss}$ の幾何平均値は同程度であった（表 2.7.2.2-32）。NCI-ODWG 基準を用いてこれらの被験者を分類すると、356 例では肝機能は正常、32 例では軽度の肝機能障害と分類された。

表 2.7.2.2-32 母集団薬物動態解析に基づき肝機能で層別したダロルタミドの推定 AUC(0-12)$_{ss}$（試験 18651）

Hepatic function[a]	n	Geom. mean (ng·h/mL)	5th Percentile (ng·h/mL)	95th Percentile (ng·h/mL)	Geom. CV (%)
Normal	356	52800	30100	88800	33.9
Mild	32	53500	32700	85700	34.6
Moderate	0	NA	NA	NA	NA
Severe	0	NA	NA	NA	NA

NA: not applicable;

NCI-ODWG: National Cancer Institute organ dysfunction working group

a: hepatic function was categorized according to NCI-ODWG criteria

Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Table 13-25

体重

ダロルタミドの薬物動態に対する体重の影響はほとんど認められなかった。AUC(0-12)$_{ss}$ の幾何平均値は体重区分 75kg 以上 80kg 未満、80kg 以上 90kg 未満及び 90kg 以上の被験者で同程度であったが、75kg 未満の被験者では他の体重の集団と比較して高かった（表 2.7.2.2-33）。

表 2.7.2.2-33 母集団薬物動態解析に基づき体重で層別したダロルタミドの推定 AUC(0-12)$_{ss}$ (試験 18651)

Body weight (kg)	n	Geom. mean (ng·h/mL)	5th Percentile (ng·h/mL)	95th Percentile (ng·h/mL)	Geom. CV (%)
<75	117	59300	36000	94800	35.2
75≤ x <80	39	49900	33200	80200	29.8
80≤ x <90	99	51700	29800	86800	35.2
≥90	133	49500	28700	78400	30.4

Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Table 13-23

第Ⅰ／Ⅱ相及び第Ⅲ相試験データの併合解析

「選択された第Ⅲ相モデル」に基づき、国外第Ⅰ／Ⅱ相試験（試験 17829）及び国外第Ⅰ相試験（試験 17830）（表 2.7.2.2-23）の mCRPC 患者 154 例を含め併合解析を行った。

カプセル剤及び 2 種類の錠剤製剤バッチの使用、並びに食後及び空腹時条件を検討するために、モデルを修正した（5.3.3.5.1, Figure 5-3）。相対的バイオアベイラビリティと吸収速度定数は、製剤及び食事による影響を受けた。SR 体と M-1 の吸収の説明のために、4 つのトランジットコンパートメントを追加し、トランジット速度定数に個体間変動（第Ⅰ／第Ⅱ相試験のデータのみが情報を持つ）を設定したが、SS 体に対しては追加しなかった。空腹時投与は、吸収を促進し、錠剤の相対的バイオアベイラビリティを低下させた。空腹時投与時におけるカプセル剤の薬物動態は検討しなかった。

上記の第Ⅰ／Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を併合したベースモデルをもとに、試験 17712、17829 及び 17830 の併合データについて、共変量解析を行った。CL/F 及び RR（M-1 から SR 体又は SS 体への再変換率を表すパラメータ）と、事前に選択したすべての第Ⅲ相共変量（第Ⅰ／Ⅱ相試験のデータセットには含まれない総タンパク及び併用薬は除く）との関係を、併合データを用いて評価した。その結果、第Ⅲ相試験のデータセットに基づいた共変量解析で特定された共変量が再確認された。また、年齢の高い被験者と比較して、年齢の若い被験者では M-1 から SR 体への再変換が多く、SS 体への再変換が少なかった。

12 時間間隔投与後と 1 日 2 回投与後の曝露量の比較

ダロルタミドを 12±6 時間の投与間隔で 1 日 2 回投与したときと、正確に 12 時間の投与間隔で投与した時（Q12h 投与）のダロルタミドの曝露量〔$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び AUC(0-12)$_{ss}$〕の差を、シミュレーションにより評価した。年齢、血清クレアチニン値及び AST 値の中央値を有する非日本人被験者 1,000 例の曝露量を、「選択された第Ⅲ相モデル」を用いて推定した。ダロルタミド 600mg を、12±6 時間の投与間隔で 1 日 2 回投与（一様分布を想定し無作為抽出した）又は 12 時間の投与間隔で 1 日 2 回投与（Q12h 投与）を 31 回繰り返しの投与を想定し、31 回目投与後から 12 時間後までの $C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び AUC(0-12)$_{ss}$ を推定した（表 2.7.2.2-34）。推定した曝露量の中央値の差はごくわずかであった。但し、正確に 12 時間の投与間隔で投与しない場合には、ばらつきがやや大きくなると予想される。この結果から、投与期間中を通して、600mg 投与が 24 時間以内に 2 回行われていれば、Q12h 投与の厳密な遵守は必要ないことが示唆された。

表 2.7.2.2-34 12 時間間隔（Q12h）投与と 1 日 2 回投与のシミュレーションによるダロルタミドの曝露量比較（試験 18651）

Darolutamide	600 mg	5^{th} Perc.	Median	95^{th} Perc.	Geom. mean	Geom. CV (%)
$AUC(0\text{-}12)_{ss}$ (ng·h/mL)	Q12h	29857.63	48563.59	78991.11	48863.26	29.91
	b.i.d.	28644.62	49961.38	82593.13	49298.64	33.17
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	Q12h	2857.45	4412.04	6945.91	4452.50	27.22
	b.i.d.	2714.25	4533.87	7281.41	4490.02	30.72
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	Q12h	1887.98	3408.78	5926.27	3410.12	35.46
	b.i.d.	1620.26	3392.84	6044.47	3287.24	41.73

Q12h: every 12 hours; Perc: percentile
Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Table 13-29

結論

1. 1 次吸収及び消失過程を伴う 1－コンパートメントモデルにより、3 つの分析対象物 SR 体、SS 体及び M-1 の薬物動態を同時に記述できた。「選択された第Ⅲ相モデル」は、曝露量が線形性を示すモデルからなり、ダロルタミドの薬物動態は、線形性を示すことが示唆された。

   a. 年齢と血清クレアチニンの増加により、3 つの分析対象物に共通しクリアランスが減少した。日本在住の被験者（日本人）では、その他の地域に在住する被験者（外国人）と比べてクリアランスが 29%減少した。AST 値が高い被験者では、M-1 から SR 体への逆変換が多く、SS 体への逆変換が少なかった。特定された共変量は、薬物動態の個体間変動の一部のみを説明した。

   b. 試験 17712 の初期データに基づいて導き出された結論は、データベース固定後に再度確認された。

2. 第Ⅰ／Ⅱ相試験のデータをモデルに含めることにより、ダロルタミドの経口投与後の吸収過程をより詳細に説明でき、第Ⅲ相試験のデータで既に特定された共変量が再確認された。

3. 厳密な 12 時間間隔の投与（Q12h 投与）と 12±6 時間間隔の投与（1 日 2 回投与）でシミュレーションを行い、推定された定常状態における曝露量の差はわずかであったことから、厳密な 12 時間間隔の投与は必要ないことが示された。

2.7.2.2.5.2 PSA 値の経時変化（試験 17712、17829 及び 17830、解析 19792）

参照項目：5.3.4.2.4 R-12788

試験デザイン及び目的

探索的目的

1. 第Ⅰ相、第Ⅰ／Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のデータに基づいて、ダロルタミドの曝露量〔各ジアステレオマー（SR 体又は SS 体）、SR 体と SS 体の合計（ダロルタミド）及びM-1〕と血清中（総）PSA 値の経時的変化との関係を評価すること

2. PSA 値の経時的変化の変動に対する事前に選択した内因性因子及び外因性因子の寄与を評価する。

3. nmCRPC 患者において、PSA 値の最大反応が達成される用量を評価する。

4. PSA 値の経時的な変化に基づき、個別推定曝露量の予測可能性を評価すること

試験対象集団

試験 17829 でベースライン時及びダロルタミド投与中の両方において PSA 値を有する計 124 例の mCRPC 患者並びに試験 17830 で chemo-/CYP17i-naive 部分集団の 30 例の mCRPC 患者、合計 154 例を解析に含めた。

- 69／154 例を、chemo-/CYP17i-naive 部分集団に含めた。
- 残りの 85 例には、化学療法歴又は CYP17i 投与歴があった。

試験 17712 の chemo-/CYP17i-naive 部分集団計 1,508 例の nmCRPC 患者のうち、投与中の PSA 値が得られなかったため、76 例（プラセボ群及びダロルタミド群でそれぞれ 24 例及び 52 例）を解析から除外し、1,432 例を解析に含めた。

- その内訳は、902 例がダロルタミド群、530 例がプラセボ群であった。

合計で、投与中の PSA 値を有する 1,586 例の 8,816 検体（すなわち 1 例あたり平均 4～5 検体）のデータを解析に用いた。

方法

母集団薬力学モデルの構築

経時的に観察された PSA 値の変化は、公表されている母集団薬力学モデルによって記述できた[2)]。このモデルは「腫瘍細胞の増殖率及び死滅速度率」によって、「前立腺癌細胞の増殖」を記述する。更に、このモデルは「腫瘍細胞による血液中への PSA の分泌」と「血液からの PSA の減少」を記述する。

ダロルタミド投与開始時の PSA 値を見かけの定常状態条件と仮定することにより、血液中の PSA の代謝回転（生成及び消失）は、PSA の消失率のみによって記述できる。また、「腫瘍細胞死滅率」及び「PSA 消失率」は、Desmee らの文献[2)] 値（腫瘍細胞死滅率及び PSA の血液からの消失率の $t_{1/2}$ はそれぞれ約 15 日及び 3 日）を適用した。これらのパラメータにデータを適合させることにより「腫瘍細胞増殖率」を推定させた。

結果

ダロルタミド投与中の経時的な「PSA 値低下の程度」及び「PSA 値低下の持続時間」は、1）PSA 値の最大低下、2）PSA 値低下の持続時間、3）PSA 値の経時的な変化率の三つのパラメータで記述した。これらのパラメータは母集団解析の手法により、実測値と適合するように適切に記述された（PSA の実測値と予測値が一致し、実測値と予測値の間の重み付き残差の偏りがない）。また、プラセボ群でのモデルをより良くするために、ダロルタミド群とプラセボ群との間で観察された大きな差を考慮し、モデル適合性を改善できるかどうか、ダロルタミドの曝露量と PSA 値の変化との関係により評価した。

曝露量と PSA 値の変化との関係

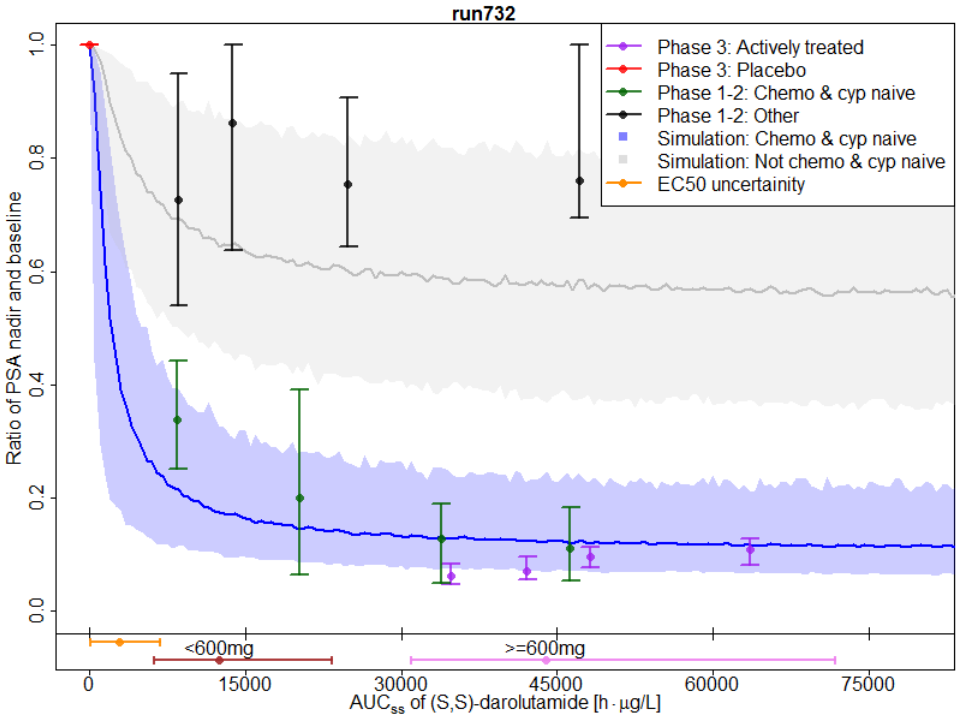
第Ⅰ／Ⅱ相試験及び試験 17712 の PK サブセットの被験者の個々の曝露量、すなわちダロルタミド、SR 体、SS 体又は M-1 の $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ を、母集団薬物動態モデルを用いて推定した。薬物動態評価用採血を行っていない被験者の曝露量は、個々の共変量及び母集団薬物動態モデルに基づいて推定した。この推定の確かさを確認するために、薬物動態評価用採血が実施された被験者のデータを用いて検討を行ったところ、実際の曝露量と推定曝露量の差の imprecision は約 29%であり、実際の曝露量は母集団の 90%に対して、0.65 倍～1.6 倍になることが示された。

PSA 値の最大変化の個別推定値と SS 体の曝露量（3 つの分析対象物の中で最も PSA 値との関係が強いことが示された）との関係は E_{max} モデルによって最もよく記述された。このモデルは、薬物反応のパラメータである 50%有効濃度（EC_{50}）及び E_{max} によって定義される。適合度基準に基づくと、曝露量として SS 体の曝露量が最もよく当てはまったことから、以降の解析に SS 体を用いた。プラセボ群のダロルタミドの曝露量を 0 とした場合、このモデルは、プラセボ群とダロルタミド群との PSA 値の変化の差を記述でき、モデル適合性に大幅な改善がみられた。このモデルは、事前に定義した共変量との関連性を検討することに適していた。

曝露量と PSA 値の関係

SS 体の曝露量と投与期間中における PSA 値のベースラインからの最大変化比（実測値及び予測値）の関係を図 2.7.2.2-7 に示している。

chemo-/CYP17i-naive 部分集団の患者では、PSA 値は、曝露量の増加に伴いベースラインから急激に低下し、600mg 1 日 2 回投与時に観察された曝露量の範囲で一定になった。実際、曝露量は EC_{50} 推定値の 10 倍を超えており、これはダロルタミド 600mg 1 日 2 回投与により、PSA 値は 90%以上の低下に到達することを意味している。chemo-/CYP17i-naive 部分集団の患者において、ダロルタミド 600mg 1 日 2 回の投与時の PSA 値の低下は、mCRPC 患者と nmCRPC 患者とで、同程度であった。



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 naive 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 naive.

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 naive in the Phase 1 / 2 studies

black: non chemo-/CYP17i treatment naive 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 2.7.2.2-7　第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験（試験 17829 及び試験 17830）並びに第Ⅲ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）

共変量解析

予後の予測的な共変量、又は危険因子の共変量は、疾患の特性や経過、ダロルタミドの薬理学的な観点に基づいて、事前に選択された。各共変量の設定根拠を表 2.7.2.2-35 に示した。

表 2.7.2.2-35 母集団薬力学モデルで検討するベースライン時の共変量（PSA）

独立変数／ベースライン時の共変量	定義	設定根拠
年齢	連続数：ベースラインでの年齢 カテゴリカル： (年齢カテゴリ 1)：＜65、65-74、75-84≧85 (年齢カテゴリ 2)：＜65 歳 又は≧65 歳	典型的な人口統計学的共変量。スクリーニング時/ベースライン時の年齢が（転移性）前立腺癌の予後因子として認められた[3]。
無作為割付け時の PSADT	カテゴリカル：PSADT ≦ 6 ヵ月対 PSADT ＞ 6 ヵ月 連続数：個々の PSADT	試験 17712 の層別パラメータ。PSADT が 10 ヵ月未満の患者では骨転移及び死亡のリスクが高い[4]。
ECOG-PS	カテゴリカル：ECOG＝0 対 ECOG＝1	試験 17712 の層別パラメータ。ECOG-PS は、この疾患が患者の日常生活能力にどのように影響するかを反映する。 ECOG＝0：まったく問題なく活動できる、ECOG＝1：肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行う ことができる[3]。
Gleason スコア	カテゴリカル：腫瘍生検試料において、最も多くの面積を占める組織像と、次に有意な組織像の Gleason スコアの合計：Gleason スコア≦7 対 Gleason スコア＞7	Gleason スコアは、腫瘍生検の病理学的外観に基づく前立腺癌の病期分類スコアである。Gleason スコアは HRPC の予後因子として特定されている[3]。Gleason スコアの分類は Hussain et al.(2018)[5] を参照。
化学的去勢歴／GnRH 作動薬又は拮抗薬の使用歴の有無	カテゴリカル：（あり／なし）	化学的去勢／GnRH 作動薬又は拮抗薬の使用歴は転移のリスクに影響を与える可能性がある。
投与前の放射線治療歴の有無	カテゴリカル：（あり／なし）	放射線療法歴は転移のリスクに影響する可能性がある。
化学的去勢歴／GnRH 作動薬又は拮抗薬の使用歴／投与前の放射線治療歴の有無	カテゴリカル：（あり／なし）	
ヘモグロビン	連続数：ベースラインでの個々のヘモグロビン値又は中央値より高いか低いか、又は四分位数（Q）で分類	ヘモグロビン／貧血は HRPC の予後因子として特定されている[3]。また、ヘモグロビンは試験 PROSPER の解析におけるベースライン共変量として含まれていた[5]。
アルカリホスファターゼ（ALP）	連続数：ベースラインでの個々の ALP 値又は中央値より高いか低いか、又は四分位数で分類	ALP は HRPC の予後因子として特定されている[3]。この共変量は、（骨）転移を有する患者にとってより関連性があるかもしれないが、ベースラインでの ALP レベルの上昇は、非転移性前立腺癌を有する患者における骨転移の発生の指標となり得る。
乳酸脱水素酵素（LDH）	連続数：ベースラインでの個々の LDH 値又は中央値より高いか低いか、又は四分位数で分類	LDH は HRPC の予後因子として特定されている[3]。この共変量は（骨）転移を有する患者にとってより関連性があるかもしれないが、ベースラインでの LDH レベルの上昇は、非転移性前立腺癌を有する患者における骨転移の発生の指標ともなり得る。更に、LDH は試験 PROSPER の解析におけるベースライン共変量として含まれていた[5]。
患者集団	カテゴリカル：第Ⅲ相において患者にベースライン転移がなかったか（あり／なし）	治験実施計画書における（未知の）違いを説明するため。 異なる選択／除外基準、臨床診療など 。
Chemo-/CYP17i therapy naive	カテゴリカル：患者は chemo-/CYP17i therapy naive であったか	第Ⅰ相／Ⅱ相試験の試験 17829 ではかなりの数の患者が chemo-/CYP17i naive でなく、反応に影響する可能性がある。

HRPC: Hormone-refractory prostate cancer

Source: 5.3.4.2.4 R-12788/Table 10-4

共変量の影響を、変数増減法により評価した。共変量を組入れることで、目的関数値の低下がみられ、モデル適合性が有意（p＜0.001）に改善された場合、その共変量を、既に構築済みの曝

露量を考慮した母集団薬力学モデルに組入れた。続いて変数減少ステップでは、共変量を除外することで、有意水準 p＞0.0001 で目的関数値に有意な影響を示さなかった場合に、共変量をモデルから除外した。このように、変数増加法及び変数減少法に従って得た共変量モデルを、「選択された曝露量－薬力学モデル」とした。

この手法により、共変量として PSADT、ベースラインでのヘモグロビン値、化学療法歴及び CYP17i 投与歴が選択された。作成した「選択された曝露量－薬力学モデル」は、個々の PSADT の中央値からの差と腫瘍細胞増殖率との間に、関連性が認められた。PSADT の中央値を超える被験者と比較して、中央値未満の被験者の方が腫瘍細胞増殖率は高かくなることが示された。これは、PSADT が 10 ヵ月以下の nmCRPC 患者では、病勢進行が速いために骨転移及び死亡のリスクが高いという知見[4)]と一致した。

PSA 値のベースラインからの最大低下は、個々のヘモグロビン値とベースラインでのヘモグロビンの中央値との差に関連することが明らかとなった。ヘモグロビン値が中央値より高い被験者では、ヘモグロビン値が中央値より低い被験者と比較し、PSA 値の最低値が低くなることが示された。また、第Ⅲ相試験におけるすべての被験者が chemo-/CYP17i-naive であったため、大多数の被験者からなる chemo-/CYP17i-naive 集団では、PSA 値の最低値がより低くなることが示された。

結論

1. 第Ⅰ／Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の対象集団の両方で観察された PSA 値の経時的変化は、既報の腫瘍細胞増殖と血液中の PSA の代謝回転を組込んだ母集団薬力学モデルによって適切に記述できた。

    a. ベースラインにおける PSADT と推定腫瘍細胞増殖率との関連性を明らかにし、PSADT の中央値未満の被験者は、中央値を超える被験者と比較して、腫瘍細胞増殖率が高くなることが示された。また、第Ⅲ相試験の nmCRPC 患者では、第Ⅰ／第Ⅱ相試験の mCRPC 患者と比較して腫瘍細胞増殖率がわずかに低くなる（約 9%）と推定された。

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低下との関係は、E_{max} モデルにより最もよく記述することができた。これは、高い曝露量でダロルタミドの PSA 値低下作用が最大に到達するが、一定以上の曝露量では、PSA 値低下作用が変わらないことを示した。

    a. 中央値より高いヘモグロビン値を有する被験者では、中央値より低いヘモグロビン値を有する被験者と比較して、PSA 値の最低値が低くなることが示された。また、chemo-/CYP17i-naive 部分集団は、化学療法歴又は CYP17i 投与歴のある被験者と比較して、PSA 値の最低値が低くなることが示された。

    b. 第Ⅰ／Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の対象集団の両方で、chemo-/CYP17i-naive 部分集団にダロルタミド 600mg 1 日 2 回の用量を投与すると、平均して、90%以上の PSA 値低下作用が示された。

2.7.2.2.5.3 曝露－応答（有効性）解析（試験 17712、解析 18962）

参照項目：5.3.4.2.1 R-12790

試験目的

本解析の目的は、1）PSA 値のベースラインからの変化と MFS、2）ダロルタミドの曝露量と MFS との関係を検討することである。

デザイン

「PSA 値の変化と MFS」との関係の解析は、試験 17712 のダロルタミド群のベースライン時に転移が認められていない被験者に基づいて行った。904 例のデータを解析に組入れた。投与中の経時的な PSA 値の変化の動態を記述するための以下の種々の PSA 関連のパラメータをあらかじめ設定した。

a. MFS イベント発生前又は打切り前の任意の時点における、PSA 値のベースラインからの最大低下（絶対値）（PSADEC）、PSA 値のベースラインからの最大低下率（パーセント）（PSADECp）

b. ベースライン（投与開始）から MFS イベント発生前又は打切り前の任意の時点における PSA 値の最大低下(最低値)までの時間(TNADIR)

c. 最も多くの PSA 測定値が利用できた時点、すなわち最初の PSA 値測定及び腫瘍評価を行う時点である投与開始 16 週間後の PSA 値の低下（絶対値）(PSAWK16)又は投与開始 16 週間後の PSA 値の低下率（パーセント）(PSAWK16p)

ベースライン後に PSA 値が低下しなかった被験者については、これらのパラメータを 0 に設定した。試験 17712 のプラセボ群でのベースライン時に転移が認められていない被験者のデータ（n＝515）及びダロルタミド群でのベースライン時に転移が認められていなく、薬物動態評価用試料のない被験者（n＝521）のデータは参照集団として、共変量探索の解析等に含めた。

ダロルタミドの曝露量と MFS の関係は、試験 17712 の PK サブセットに基づき解析した。383 例を解析に含めた。PK サブセット中のダロルタミドが投与された被験者から頻回採血し得た薬物動態データから母集団薬物動態モデルを用い以下に示す定常状態におけるダロルタミドの曝露量を推定し解析に供した。

- $AUC(0\text{-}12)_{ss}$
- SR 体、SS 体、ダロルタミド（SR 体と SS 体の合計）及び M-1 の $C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$
- 非結合型の総計、すなわち、ダロルタミド及び M-1 の非結合型分率をそれぞれ 8%及び 0.2%としたときの非結合型ダロルタミド及び非結合型 M-1 のモル濃度の合計

「PSA 値の変化と MFS」との関係の解析と同様に、プラセボ群においてベースライン時に転移が認められていない被験者データ及びダロルタミド群においてベースライン時に転移が認められていなく、薬物動態評価用試料のないデータも、参照集団として評価に含めた。

試験集団

曝露－応答解析に含めた試験及び被験者集団は表 2.7.2.2-23 に要約を示し、各試験デザイン及び試験の目的は表 2.7.2.1-3 に示した。

方法

最初のステップとして、連続数共変量の線形関係を仮定し、すべての事前に定義した共変量をコックス比例ハザード（CoxPH）フルモデルに組入れた。続いて、変数減少法を実施し、共変量を除外することで有意水準 p＞0.01 で有意な影響を示さなかった場合は、共変量をモデルから除外した。比例ハザードの仮定の妥当性と、連続数共変量の線形性を確認し「ベースラインの共変量を考慮したモデル」が構築された。

「PSA 値の変化と MFS」及び「ダロルタミドの曝露量と MFS」のそれぞれの関係は、1）PSA 値のベースラインからの観察された変化又はダロルタミドの曝露量を、それぞれ四分位数で 4 つに分類し、分類ごとの経時的 MFS 率の Kaplan-Meier 曲線を作成、2）下記の多変量 CoxPH により評価した。

PSA 値の変化と MFS との関係

ベースライン時に転移が認められていない被験者（n＝1,419）のデータを本評価に含めた。ベースライン時に転移が認められていた被験者のデータは、曝露-応答解析から除外した。

投与中の PSA 値のベースラインからの経時的な変化を反映する次のパラメータを「ベースライン共変量を考慮したモデル」に含めた：1)PSA 値に関連する共変量を四分位数で 4 つに層別したカテゴリカル変数、2)PSA 値に関する連続数共変量。1 年間のダロルタミド投与後の「転移なしで生存している被験者の割合（MFS 率）」を、PSA 値に関連する連続数共変量の関数として CoxPH モデルで予測することにより、PSA 値に関する連続数共変量と MFS との関係を可視化した。

ダロルタミドの曝露量と MFS との関係

ベースライン時に転移が認められていない PPS（n＝1,419）に基づいて、ダロルタミドの曝露量と MFS との関係を解析した。ダロルタミドの曝露量は、1)ダロルタミドの曝露量を四分位数で 4 つに層別したカテゴリカル変数として又は、2)連続数の曝露量共変量として、「ベースライン共変量を考慮したモデル」に含めた。1 年間のダロルタミド投与後の「転移なしで生存している被験者の割合（MFS 率）」を、連続数のダロルタミド曝露量の関数として CoxPH モデルで予測することにより、連続数としてのダロルタミドの曝露量と MFS との関係を可視化した。

結果

ベースラインにおける共変量と MFS との関係

PSA 値の変化又は曝露量と MFS との関係の解析において、交絡を考慮し、事前に定義したベースラインにおける共変量（表 2.7.2.2-36）と MFS との関係を評価した。

事前に定義したベースラインにおける共変量と MFS との関係について解析した結果、連続数共変量としての PSADT とカテゴリ共変量としての「ベースライン時の PSA 値」（ベースライン時の PSA 値が中央値以下又はベースライン時の PSA 値が中央値を超える）が MFS と関連していた。その他の事前に選択したベースラインにおける共変量については、MFS との統計的に有意な関連性はなかった。PSADT が短く、ベースラインにおける PSA 値が高い（PSA の中央値を超える）被験

者では PSADT が長く、ベースライン時に PSA 値が低い（PSA の中央値以下）被験者と比較して MFS が短かった。

表 2.7.2.2-36 PSA 値の変化と曝露量及び MFS との関係の解析で検討するベースライン時の共変量（解析 18962）

独立変数／ベースライン時の共変量（MFS）	定義	設定根拠
体重	連続数：ベースラインでの体重	典型的な人口統計学的共変量。
年齢	連続数：ベースラインでの年齢 カテゴリカル： （年齢カテゴリ 1）：＜65、65-74、75-84≧85 （年齢カテゴリ 2）：＜65 歳又は≧65 歳	典型的な人口統計学的共変量。スクリーニング時／ベースライン時の年齢が（転移性）前立腺癌の予後因子として認められた[3]。
人種	カテゴリカル：白人／黒人又はアフリカ系アメリカ人／アジア人／ヒスパニック又はラテン系／その他／NA	典型的な人口統計学的共変量。
肝機能	連続数：ベースライン時の総ビリルビン、AST 値、ALT 値 カテゴリカル：測定施設固有の ULN に基づく NCI-ODWG 肝機能分類[6]（正常／軽度／中等度／重度）	マスバランス試験 17831 によると、投与量の 32.4%が糞便中に ^{14}C 放射能として回収された。
腎機能	連続数：クレアチニン値、eGFR カテゴリカル：カテゴリ：eGFR に基づく腎機能の分類（正常／軽度／中等度／重度／末期腎疾患）	マスバランス試験 17831 によると、投与量の 63.4%が尿中に ^{14}C 放射能として回収された。投与量の約 7%が未変化体として排泄された。
タンパク結合	連続数：ベースラインでのアルブミン又は総タンパク濃度	ダロルタミドは血漿タンパクに結合する（約 92%）。
無作為割付け時の PSADT	カテゴリカル：PSADT≦6 ヵ月 対 PSADT＞6 ヵ月 連続数： PSADT	試験 17712 の層別パラメータ。PSADT が 10 ヵ月未満の患者では骨転移及び死亡のリスクが高い[4]。
無作為割付け時の破骨細胞標的療法歴	カテゴリカル：ベースラインでの破骨細胞標的療法の使用（はい／いいえ）。	試験 17712 の層別パラメータ。
ECOG-PS	カテゴリカル：ECOG＝0 対 ECOG＝1	試験 17712 の層別パラメータ。ECOG-PS は、この疾患が患者の日常生活能力にどのように影響するかを反映する。 ECOG＝0：まったく問題なく活動できる、ECOG＝1：肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行う ことができる[3]。
ベースライン時の PSA 値	カテゴリカル：PSA 値≦ベースライン時の PSA の中央値又は PSA 値＞ベースライン時の PSA の中央値	ベースライン時により高い PSA 値を有する患者は、骨転移について以前に示されたように、転移のリスクが増大し得る[7]。
Gleason スコア	カテゴリカル：生検サンプルにおけるグリーソンパターンの合計及び 2 番目に優勢なパターンの因子： （Gleason スコア）： Gleason スコア≦7 対 Gleason スコア＞7	Gleason スコアは、腫瘍生検の病理学的外観に基づく前立腺癌の病期分類スコアである[5]。Gleason スコアは HRPC の予後因子として特定されている[3]。
所属リンパ節分類	カテゴリカル：所属リンパ節分類 N0 対 N1	アパルタミドで示されるように、より高い局所リンパ節腫瘍／転移負荷を有する患者は、臨床的利益の増加を示し得る[8]。
局所前立腺癌手術／治療	カテゴリカル：1）前立腺摘除術のみ、2）放射線治療、3）放射線治療と前立腺摘除術の組み合わせ、又は 4）上記のどれでもない、すなわち、局所前立腺癌手術なし／治療なし（カテゴリ 1／2／3／4）	一次治療の種類は転移のリスクに影響を与える可能性がある。
投与開始前の精巣摘除術又は化学的去勢歴／GnRH 作動薬又は拮抗薬の使用歴	カテゴリカル：1）精巣摘除術のみ、2）GnRH 作動薬又は拮抗薬、3）精巣摘除術と GnRH 作動薬又は拮抗薬の組合せ又は 4）上記のどれでもない（カテゴリ 1／2／3／4）	精巣摘除術歴又は化学的去勢歴は転移のリスクに影響を及ぼす可能性がある。
投与開始前時の放射線治療歴	カテゴリカル：前立腺癌治療の前に放射線療法を受けていたか（はい／いいえ）	放射線療法は転移のリスクに影響する可能性がある。

表 2.7.2.2-36 PSA 値の変化と曝露量及び MFS との関係の解析で検討するベースライン時の共変量（解析 18962）（続き）

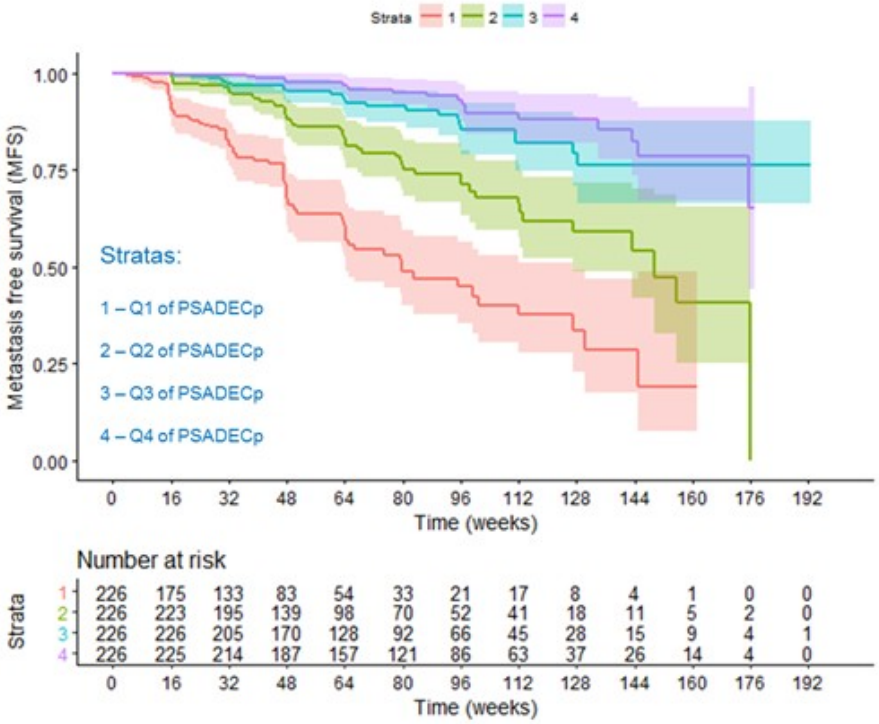
独立変数／ベースライン時の共変量(MFS)	定義	設定根拠
ヘモグロビン	連続数：ベースラインでの個々のヘモグロビン値、又は中央値より高いか低いか、又は四分位数で分類	ヘモグロビン／貧血は HRPC の予後因子として特定されている[3]。また、ヘモグロビンは試験 PROSPER の解析におけるベースライン共変量として含まれていた[5]。
ALP	連続数：ベースラインでの個々の ALP 値、又は中央値より高いか低いか又は四分位数で分類	ALP は HRPC の予後因子として特定されている[3]。この共変量は、（骨）転移を有する患者にとってより関連性があるかもしれないが、ベースラインでの ALP レベルの上昇は、非転移性前立腺癌を有する患者における骨転移の発生の指標となり得る。
LDH	連続数：ベースラインでの個々の LDH 値、又は中央値より高いか低いか又は四分位数で分類	LDH は HRPC の予後因子として特定されている[3]。この共変量は（骨）転移を有する患者にとってより関連性があるかもしれないが、ベースラインでの LDH レベルの上昇は、非転移性前立腺癌を有する患者における骨転移の発生の指標ともなり得る。更に、LDH は試験 PROSPER の解析におけるベースライン共変量として含まれていた[5]。

NA: not applicable

Source: 5.3.4.2.1 R-12790/Table 8-3

PSA 値の変化と MFS との関係

規定した PSA に関する共変量のうち、PSADECp〔ベースラインからの PSA 値の最大低下率（%）〕を組込んだモデルが最も良く、これを PSA 関連の共変量についての更なる解析のために選択した。図 2.7.2.2-8 に示すように、PSADECp を四分位数で層別した層ごとに MFS の Kaplan-Meier 曲線を作成した（四分位層については表 2.7.2.2-37）。最初の PSADECp 四分位層と比較した各 PSADECp 四分位層の推定ハザード比は、CI が一部重なるもののほぼ重複しなかった（表 2.7.2.2-37）。この解析結果から、ダロルタミド投与下でベースラインからの PSA 値の変化が最も大きい被験者層では、ベースラインからの PSA 値の変化が最も小さい被験者層と比較して、MFS は長くなることが示された。この関係は、図 2.7.2.2-9 に示すように、ダロルタミド 1 年間の投与における連続数パラメータとしての PSADECp と、CoxPH モデル予測 MFS の関係に反映されている。ダロルタミド投与 1 年後の MFS 率は、PSA 値がベースラインからほぼ 100%低下した被験者では約 95%であり、PSA 値のベースラインから約 40%低下した被験者では約 80%であった。



Q: quartile

Shown are Kaplan-Meier curves of MFS stratified by the maximum decrease in PSA from baseline in quartiles for patients without baseline metastases in the darolutamide treatment group

Source: 5.3.4.2.1 R-12790/Figure 5-3

図 2.7.2.2-8 PSA 値の最大低下率により四分位数で層別した MFS の Kaplan-Meier 曲線（試験 17712、解析 18962）

表 2.7.2.2-37 PSA 値の最大低下率の四分位数で層別した推定ハザード比（試験 17712、解析 18962）

Category	Maximal decrease in PSA from baseline (%)		Estimated HR	LLCI	ULCI
	Min	Max			
Q1 (up to <25% of data)	0	<71.82	1	NA	NA
Q2 (≥25% of data up to < median)	≥71.82	<89.64	0.37	0.26	0.52
Q3 (≥median up to <75% of data)	≥89.64	<97.55	0.16	0.10	0.26
Q4 (≥ 75% of data)	≥97.55	99.96	0.09	0.05	0.15

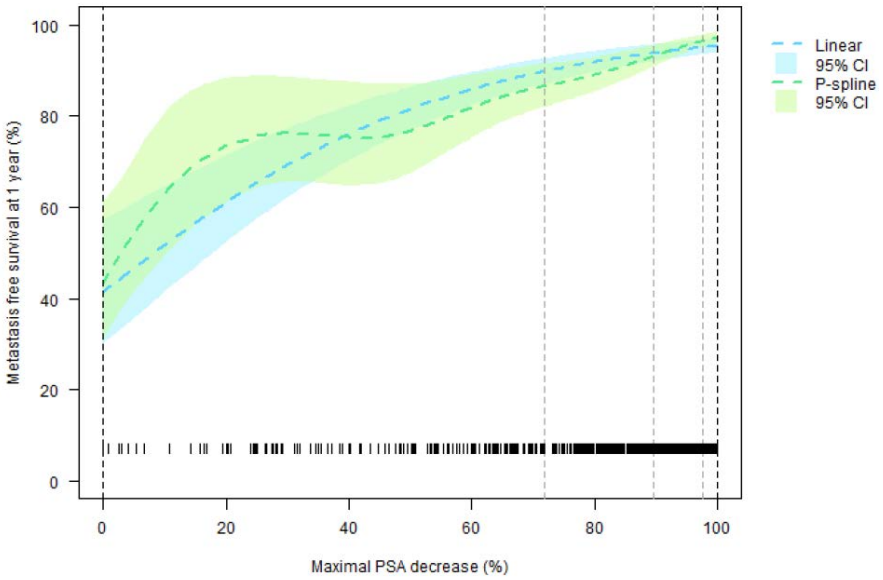
HR: hazard ratio; LLCI: lower limit confidence interval; ULCI: upper limit confidence interval; NA: not available

Shown is the Estimated HR per quartile of the maximum decrease in PSA from baseline for the patients in the darolutamide treatment arm without baseline metastases compared to the first quartile (Q1).

LLCI is the lower limit of the 95% CI of the estimated hazard ratio

ULCI is the upper limit of the 95% CI of the estimated hazard ratio

Source: 5.3.4.2.1 R-12790/Table 11-5, B-4



The fraction of patients surviving without metastases after 1 year of darolutamide treatment is predicted for a population of patients with a PSADT equal to the median PSADT and a PSA concentration equal or below the median PSA concentration at baseline. Analysis is based on patients without metastases at baseline.

The black vertical lines above the x-axis show the individual observed maximum decrease in PSA as percentage from baseline for each patient. The white region represents 90% variability interval of the observed percentage decrease in PSA from baseline. Vertical dashed grey lines represent the 25th, median and 75th percentiles of the observed percentage decrease in PSA from baseline distribution respectively. The green and blue dashed line with shaded area shows the median and 95% CI of the linear and non-linear association observed percentage decrease in PSA from baseline and MFS respectively.

Source: 5.3.4.2.1 R-12790/Figure 5-4

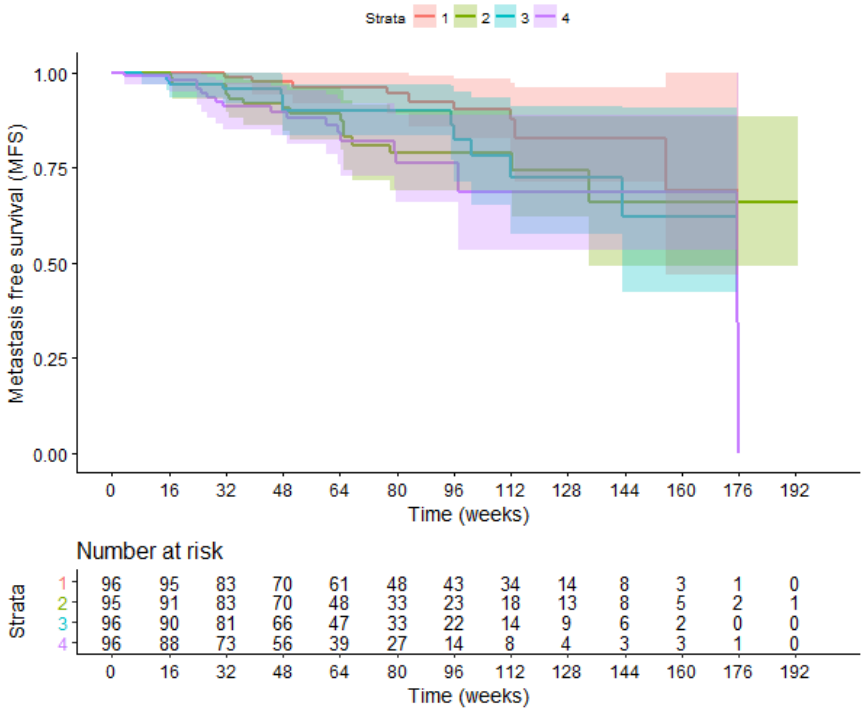
図 2.7.2.2-9 ダロルタミド投与 1 年後の MFS 率と PSA 値の最大低下率との関係（試験 17712、解析 18962）

ダロルタミドの曝露量と MFS との関係

ベースライン時に転移が認められていない PK サブセットに対して、ダロルタミドの曝露量とダロルタミド投与下の MFS との関係を、各曝露量指標、すなわちすべての分析対象物、ダロルタミド及び非結合型（非結合型のダロルタミド及び M-1 の曝露量のモル換算合計）の $AUC(0\text{-}12)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ について、連続変数パラメータとして「ベースライン共変量を考慮したモデル」に組込むことにより評価した。これらの曝露量共変量は相関性が高く、MFS との関係について統計的に区別できなかった。

PK サブセットにおける MFS の Kaplan-Meier 曲線〔SS 体の $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ の四分位数により層別〕は重なっていた。曝露量と PSA の変化との関係の解析で使用した曝露量共変量と一致させるため、SS 体の $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ を選択した。最も低い曝露量四分位（Q1）では、より長い MFS を示した最も高い曝露量四分位（Q4）とは重なっていなかったが、概してダロルタミドの曝露量と MFS には相関性は認められなかった（図 2.7.2.2-10）。PK サブセットにおけるプラセボ群を解析に追加して、プラセボと比較した曝露量四分位のハザード比の差を評価した。推定ハザード比のそ

れぞれの CI は重なり合うが、Q1 のハザード比は、他の曝露量四分位に比べて数値的に低く、Q1 と Q4 の間には数値上の差が認められた（表 2.7.2.2-38）。



AUC(0-12)$_{ss}$: Area under the plasma concentration versus time curve from 0-12 hours at steady state; MFS: Metastasis-free survival

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 2.7.2.2-10　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、解析 18962）

表 2.7.2.2-38　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推定ハザード比（試験 17712、解析 18962）

Covariate	Category	Estimated HR	LLCI[b]	ULCI[c]
Placebo[a]	-	-	-	-
SS_AUC(0-12)$_{ss}$[d]	Q1	0.19	0.09	0.37
	Q2	0.38	0.22	0.67
	Q3	0.36	0.20	0.66
	Q4	0.57	0.34	0.97

SS_AUC: (*S,S*)-darolutamide area under the plasma concentration curve;

a: Placebo refers to the 197 patients of Study 17712 with no metastasis at baseline that received placebo and provided PK samples

b: Lower limit of 95% CI

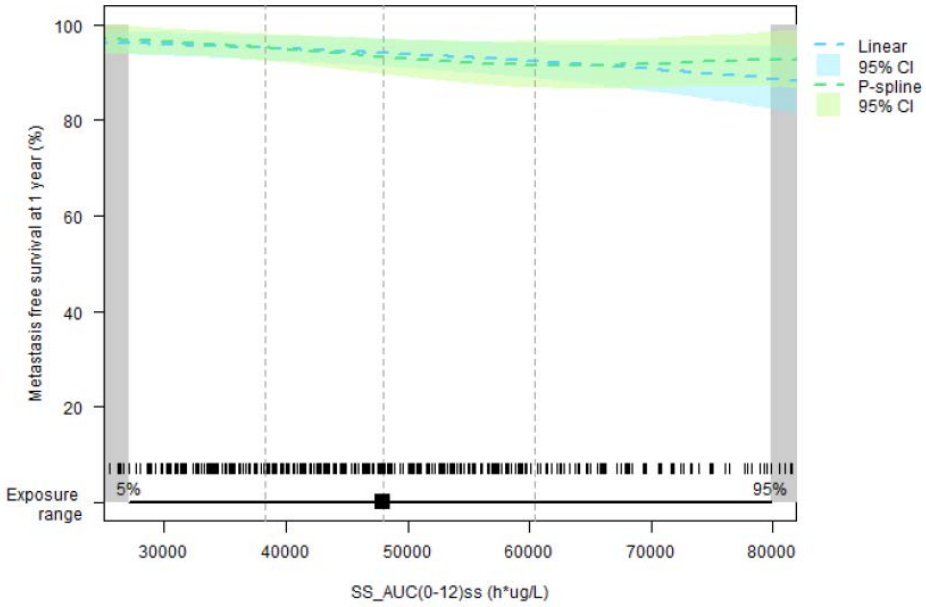
c: Upper limit of 95% CI

d: The AUC(0-12)$_{ss}$ for (*S,S*)-darolutamide, here denoted as SS_AUC(0-12)$_{ss}$

Source: 5.3.4.2.1 R-12790/Table 11-6

図 2.7.2.2-11 に SS 体の曝露量を指標として、ダロルタミド投与 1 年後の MFS 率を示した。MFS は、第Ⅲ相試験の曝露量の範囲内で曝露量によらず平坦であった。他の分析対象物の AUC(0-12)$_{ss}$ 又はすべての分析対象物の他の曝露量の指標（$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）と MFS との関係についても、同様の結果が得られた。

連続変数パラメータとしての SS 体の曝露量と、ダロルタミド投与 1 年後の MFS 率を CoPH により解析したところ、わずかに負の傾きを示し（ほぼ 0）統計的には有意であった（p＝0.007）。ダロルタミド投与 1 年後の MFS 率は、曝露量により約 96%（最も低い四分位数）から、約 90%（最も高い四分位数）に減少した。MFS についてプラセボ群とダロルタミド群との差を考えると、試験 17712 におけるダロルタミドの曝露量範囲の下限と上限における MFS の差は、臨床的に意味のあるものではないと考えられる。



The fraction of patients surviving without metastases after 1 year of darolutamide treatment is predicted for a population of patients with a PSADTequal to the median PSADTand a PSA concentration equal or below the median PSA concentration at baseline

The black vertical lines above the x-axis show the individual model-predicted (*S,S*)-darolutamide exposure (AUC(0-12)$_{ss}$), here denoted as SS_AUC(0-12)$_{ss}$) for each patient. The white region represents 90% prediction interval of the (*S,S*)-darolutamide exposure. Vertical dashed grey lines represent the 25th, median and 75th percentiles of the (S,S)-darolutamide exposure distribution respectively. The green and blue dashed line with shaded area shows the median and 95% CI of the linear and non-linear association of (*S,S*)-darolutamide exposure with MFS respectively.

Source: 5.3.4.2.1 R-12790/Figure 11-8

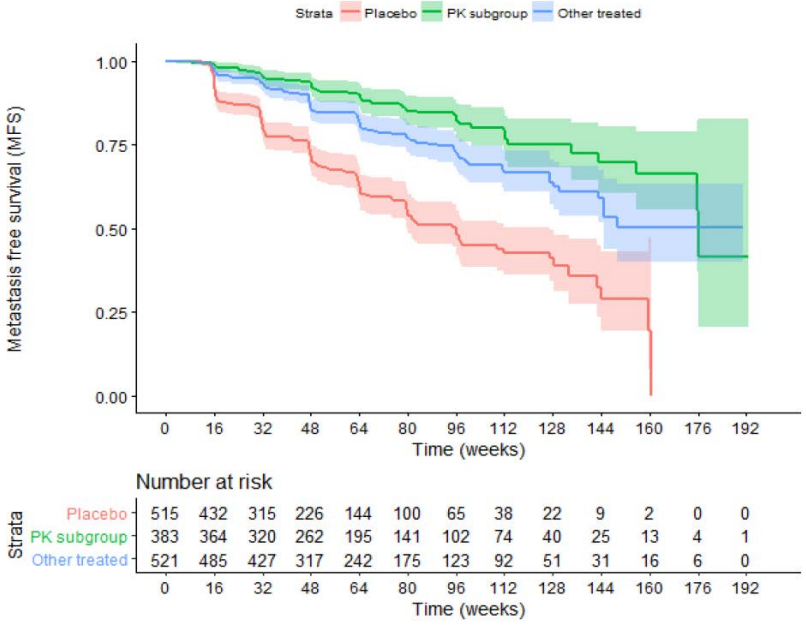
図 2.7.2.2-11　PK サブセットに基づく、ダロルタミド投与 1 年後の MFS 率と SS 体の曝露量〔AUC(0-12)$_{ss}$〕との関係（試験 17712、解析 18962）

この解析におけるベースラインの共変量は、疾患の臨床的な背景、ダロルタミドの薬理学及び他の治療を評価するための要因に基づいて選択された。今回の多変量解析において、最も関連のある要因を特定し検討することを試みたが、他の要因が、複雑で多数の因子からなる疾患の MFS に影響を与えている可能性は否定できない。更に、PK サブセットにおける転移イベントは少数例であるので、事前に設定された共変量の相対的寄与や MFS に対する交互作用を厳密に評価する

ことが制限される。そのため、追加の事後評価を行い、PK サブセット及びその他のダロルタミド投与被験者との MSF の差を評価し、ダロルタミドの曝露量と MFS の関係について、すべてのダロルタミド投与被験者における評価を行った。

MFS の事後比較により、PK サブセットの被験者とその他のダロルタミド投与被験者では MFS が異なることが示された。Kaplan-Meier 曲線は、どちらもプラセボから分離しており、PK サブセットの被験者が最も MSF が長かった（図 2.7.2.2-12）。

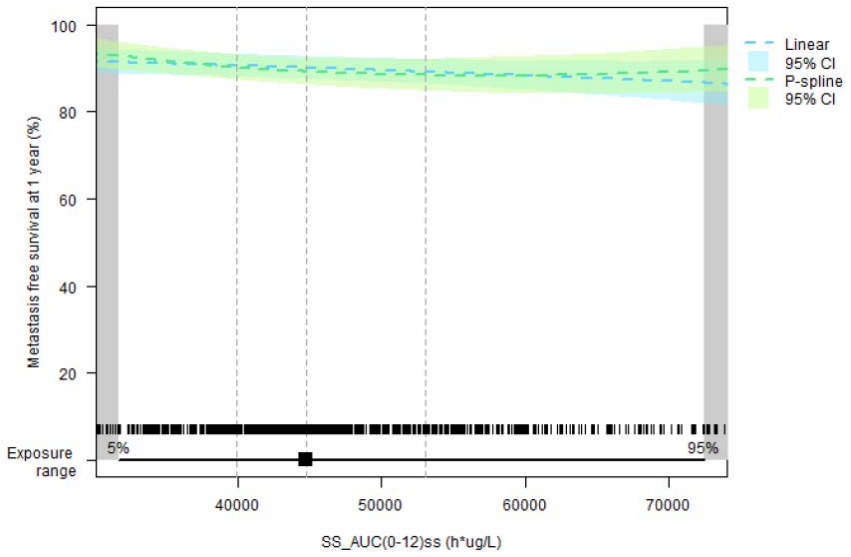
PK サブセットと試験 17712 の全体集団とでは、人口統計学的及びベースライン特性にわずかな違いがあった（表 2.7.2.2-25）。



Source: 5.3.4.2.1 R-12790/Figure 11-3

図 2.7.2.2-12　プラセボ群、PK サブセット及び薬物動態評価用試料なしのダロルタミド群で層別した MFS の Kaplan-Meier 曲線（試験 17712、解析 18962）

母集団薬物動態モデルを用いて、薬物動態評価用の試料採取がなかった被験者における曝露量を、個々の共変量値から推定し、すべてのダロルタミド投与被験者における SS 体の曝露量と MFS との関係について解析を行ったところ、PK サブセットに基づいた「ダロルタミドの曝露量と MFS との関係」の解析と同様に、関連性はみられなかった。SS 体の曝露量と MFS との線形関係に基づいた傾きは、ほぼ 0 で統計学的に有意ではなかった（p＝0.06）（図 2.7.2.2-13）。一方、非線形関係を仮定すると関連性が有意となったが、これは曝露量の 95%の変動範囲外に散見された値によると考えられ、95%の変動範囲内では、線形と非線形モデルで差は無かった。また、曝露量を四分位で層別してカテゴリカル共変量としても、推定ハザード比の CI が重なり合い、Q1 と Q4 の間のハザード比の差は、PK サブセットに基づく解析と比較して（表 2.7.2.2-38）、小さかった（表 2.7.2.2-39）。



The fraction of patients surviving without metastases after 1 year of darolutamide treatment is predicted for a population of patients with a PSADT equal to the median PSADT and a PSA concentration equal or below the median PSA concentration at baseline.

The black vertical lines above the x-axis show the individual model-predicted (*S,S*)-darolutamide exposure ($AUC(0\text{-}12)_{ss}$), here denoted as $SS_AUC(0\text{-}12)_{ss}$) for each patient. The white region represents 90% prediction interval of the (*S,S*)-darolutamide exposure. Vertical dashed grey lines represent the 25th, median and 75th percentiles the (*S,S*)-darolutamide exposure distribution respectively. The green and blue dashed line with shaded area shows the median and 95% CI of the linear and non-linear relationship of (*S,S*)-darolutamide exposure with MFS respectively.

Source: 5.3.4.2.1 R-12790/Figure 11-9

図 2.7.2.2-13 ダロルタミド投与 1 年後の MFS 率と SS 体の曝露量〔$AUC(0\text{-}12)_{ss}$〕との関係（試験 17712、解析 18962）

表 2.7.2.2-39 SS 体の $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ の四分位数で層別した推定ハザード比（試験 17712、解析 18962）

Covariate	Category	Estimated HR	LLCI[b]	ULCI[c]
Placebo[a]	-	-	-	-
$SS_AUC(0\text{-}12)_{ss}$[d]	Q1	0.27	0.19	0.39
	Q2	0.39	0.29	0.54
	Q3	0.36	0.26	0.51
	Q4	0.42	0.30	0.59

SS: steady state

a: Placebo refers to the 515 patients of Study 17712 with no metastasis at baseline who received placebo

b: Lower limit of the 95% CI of the estimated hazard ratio

c: Upper limit of the 95% CI of the estimated hazard ratio

d: The $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ for (*S,S*)-darolutamide, here denoted as $SS_AUC(0\text{-}12)_{ss}$

Source: 5.3.4.2.1 R-12790/Table 11-7

個々の共変量は、実際の曝露量の変動の一部を説明するのみであり、個々の共変量に基づき推定された曝露量では、過小評価されている可能性がある。また、実測値に基づく曝露量の推定と個々の共変量に基づく曝露量の推定とを比較すると、実際の曝露量と推定曝露量の差の imprecision は約 29%であり、実際の曝露量は母集団の 90%に対して、0.65 倍～1.6 倍になることが示された。

この解析結果から、SS 体の曝露量と MFS との間には、相関関係がないことが示唆された。

この「曝露量と MFS」のモデル解析は、2.7.2.2.5.2 で述べた曝露量と PSA 値の変化との関係の解析結果と一致しており、また「PSA 値の変化と MFS」の解析において明らかになった、第Ⅲ相試験で選択したダロルタミド 600mg 1 日 2 回の用量において PSA 低下と MFS の両方に対する最大効果が得られたという結論とも一致した。

結論

1. 連続数共変量としての PSADT 及びカテゴリカルな共変量としての「ベースライン PSA 値」（ベースライン時の PSA 値が中央値以下又はベースライン時の PSA 値 が中央値を超える）は、試験 17712 の被験者において MFS との関連があった。

    a. ベースライン時の PSADT が短く、PSA 値が高い（PSA の中央値を超える）被験者では、ベースライン時の PSADT が長く、PSA 値が低い（PSA の中央値以下）被験者と比べて、MFS が短かった。

2. ベースラインからの PSA 値の最大低下は、試験 17712 のダロルタミド群の全被験者の MFS と関連していた。

    a. ダロルタミド投与 1 年後の「転移なしで生存している被験者の割合（MFS 率）」は、PSA 値がベースラインからほぼ 100%低下した被験者では約 95%、PSA 値がベースラインから約 40%低下した被験者では約 80%であった。

3. MFS は試験 17712 でみられたダロルタミドの曝露量の範囲では、変わらないことが示された。

    a. この解析結果は、PK サブセットか、ダロルタミドが投与されたすべての被験者かによらず、ダロルタミド投与 1 年後の「転移なしで生存している被験者の割合（MFS 率）」は、90%の被験者で 90%以上と推定された。

2.7.2.2.5.4 血漿中ダロルタミド濃度と QTc 延長との関係（試験 17712、解析 19557）

参照項目：5.3.4.2.2 PH-40669

試験目的

1. 事前に定義した線形混合効果モデルを用いて、試験 17712 の PK サブセットにおいて QTc に及ぼす SR 体、SS 体、ダロルタミド及び M-1 濃度の影響を評価する。

    a. 事前に定義した線形混合効果モデルの使用が妥当であるか検討する。

    b. 濃度－QTc モデルを構築できるか、モデルに影響を及ぼさないパラメータを削除しモデルを単純化できるか探索する。

2. 構築した濃度－QTc モデルに基づいて、ΔΔQTc（ベースライン及びプラセボで補正した QTc）の平均値及び 90%CI を推定する。

3. 定常状態における推定 ΔΔQTc（ベースライン及びプラセボで補正した QTc）の両側 90%CIの上限値が、20ms に達する際のダロルタミドの曝露量を推定する。

デザイン

試験 17712 の PK サブセットにおいて、薬物動態評価のための採血時間と一致させた 12 誘導 ECG を 3 回繰り返しで、ダロルタミド投与下で 3 回の来院時にそれぞれ 4 回測定した〔すなわち、トラフ時に 1 回、朝の投与 1～6 時間後（投与早期）に 2 回、朝の投与 4～12 時間後（投与後期）に 1 回〕。薬物動態評価用の採血時間には、C_{max} 付近を含む時点を含めた。解析にはデータベース固定の前のデータを用いた。

- 解析データには、治験薬の投与を少なくとも 1 回以上受けた被験者のうち、ベースラインにおける三回繰り返し測定値の平均を算出するために必要な、投与前の ECG が 3 回以上検査されているものを採用とし、3 回の ECG データがいずれも第 1 日に得られるていることを推奨する条件とした。

- ベースラインにおける ECG は、3 回の ECG がすべて第 1 日に得られずとも、第 1 日の投与開始前の測定値、予定された時点以外の投与前に行った ECG 測定値、第 1 日から起算して 14 日前に得られたスクリーニング時の ECG 測定値、いずれかの組み合わせでの 3 回以上の ECG 測定値に基づいて算出した。

  更に、投与後の 3 回繰り返し測定の ECG データを 1 組以上有する被験者を対象とした。1 回の ECG は 6 分間以内に記録され、最初の 3 回繰り返し測定の ECG は薬物動態用の採血時刻の 36 分前以内に得られている被験者を対象とした。

- 合計で、時間を一致させた濃度－QTcF 測定値は被験者 500 例から得られ、ダロルタミド群で 323 例、プラセボ群で 177 例であった。また、時間を一致させた濃度－QTcF 測定値 2,284 が得られ、被験者あたり平均 4.57 であった。

試験集団

QTc 解析に含めた試験及び被験者集団を表 2.7.2.2-23 に示す。

方法

まず、QTcF が心拍数と相関性があるか、ダロルタミドの曝露が心拍数に影響を与えたか、について判断した。次に、各分析対象物についてあらかじめ定義した線形混合効果モデルに個別に当てはめた[9)]。このモデルには、次のものを含めた 1)共変量として群及び QTc 測定実時刻、2)ダロルタミド、SR 体、SS 体又は M-1 のいずれかの観察された濃度の線形性、3)ベースライン及び薬物濃度－QTc の線形性の傾きに対するランダム効果。次いで、分析対象物の濃度の関数として QTc のベースライン及びプラセボとの差（ΔΔQTc）及びその90%CIを、投与及びダロルタミド濃度の影響のばらつきを考慮して推定した。90%CI の上限値、すなわち 95 パーセンタイル値が 10 又は 20ms の閾値を超えるかどうかを評価した。

併合モデルは、観察された SR 体、SS 体及び M-1 濃度の独立した線形効果を同時に組込み、これらの効果間で起こり得る交互作用を記述するパラメータを含めた。パラメータが過剰なモデルになることを避けるため、非現実的なパラメータ又は不確実な評価につながる恐れがあり、影響

を与えないパラメータ（例えば、1 つ又は複数の分析対象物の相互作用）は削除して、モデルを単純化した。併合モデルの予測 ΔΔQTc の 95 パーセンタイル（90%CI の上限値）を、以下の 3 段階に基づいて推定した。

最初に、600mg 1 日 2 回の用量で投与後の定常状態における 12 時間投与間隔における薬物動態プロファイルを、母集団薬物動態モデルを用いて、3 つの分析対象物についてシミュレーションを行った。

次いで、経時的なΔΔQTc の分布を、各分析対象物の濃度の中央値及び併合モデルの固定効果のばらつきの分布に基づいて算出した。

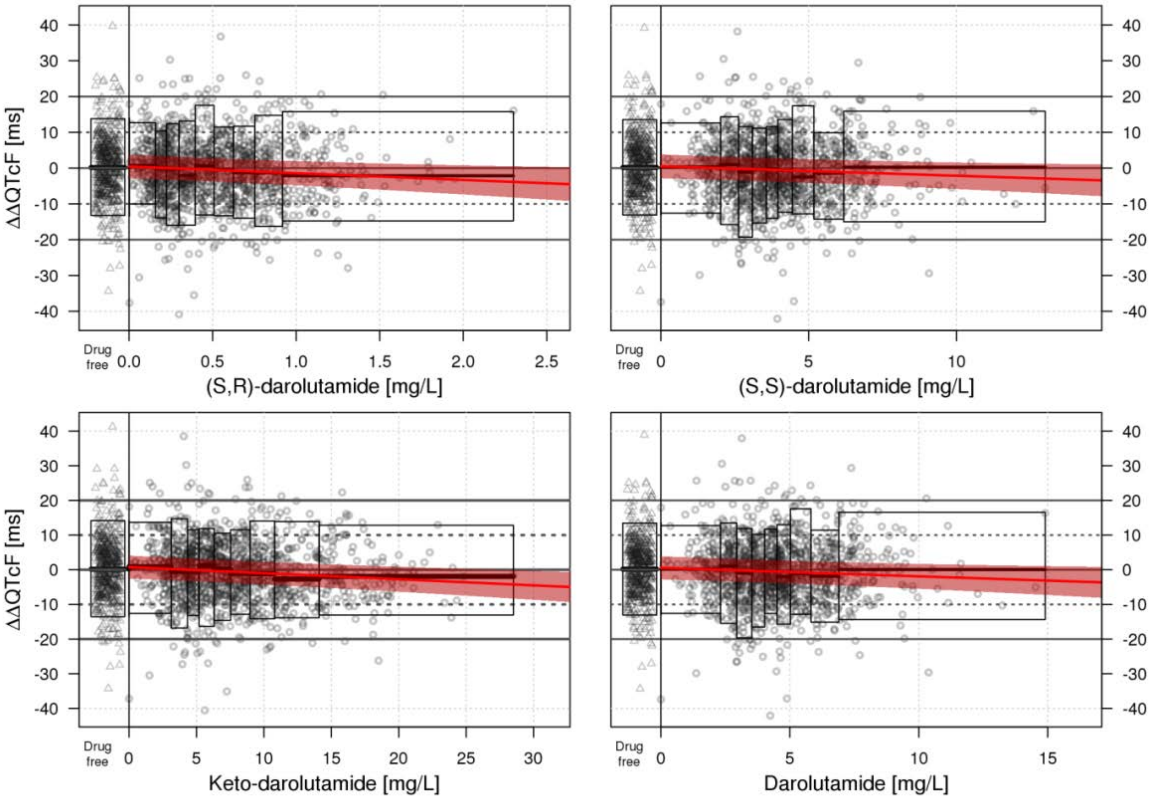
最後に、測定時点毎に、予測 ΔΔQTc 分布の中央値並びに 5 及び 95 パーセンタイル値を算出し、その時間範囲における最大値を、更なる解析に使用した。

薬物動態の線形性を仮定したとき、100～6,000mg1 日 2 回投与の幅広い用量範囲について、ΔΔ QTc の 95 パーセンタイル値と用量との関係を検討するため、前述のステップを繰り返し、10 又は 20ms の閾値を超える用量を探索した。

結果

ダロルタミドの曝露による心拍数への影響は認められなかった。QTcF は心拍数と相関性を示さなかったことから（r^2＝0.0223）、QTcF を濃度－QTc 解析に用いた。また、QTcF について、投与中の QTcF とベースライン時の QTcF との絶対差を取るベースライン補正（ΔQTcF）は行わなかった。ベースライン QTcF が、1 日のうちの広い範囲での時刻に測定され、投与下の ECG データとベースライン ECG データとの間で測定に時間差があったため、QTcF そのものを解析に用いることとした。投与下の ΔQTcF における差は、曝露量ではなく QTcF の日内変動によって引き起こされた可能性がある。

ダロルタミドを含むすべての分析対象物について、あらかじめ定義した単一分析対象物濃度－QTc モデルの各々で、推定した濃度－QTcF 関係に負の相関が認められた（図 2.7.2.2-14）。結果として、ΔΔQTcF は、濃度上昇に伴って減少することが予測され、ΔΔQTcF の 90%CI の上限値は、いずれの濃度の分析対象物においても、＋10 又は＋20 ms の閾値をどちらも超えなかった（図 2.7.2.2-14）。

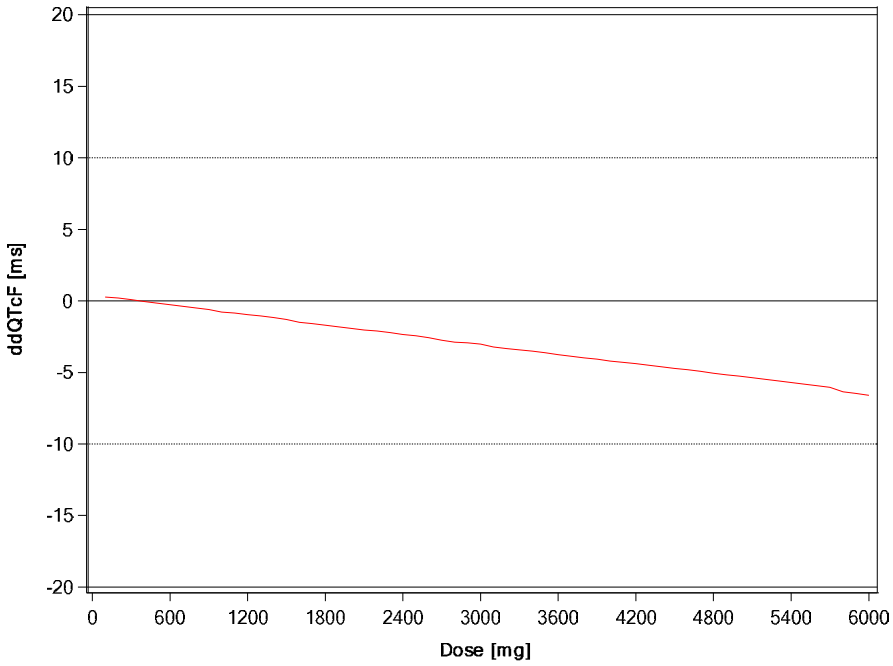


(*S,R*)-darolutamide (upper left graph), (*S,S*)-darolutamide (upper right graph), keto-darolutamide (lower left graph) or darolutamide (lower right graph). The triangles show the predicted ΔΔQTcF for placebo treated patients and prior to the first treatment for darolutamide treated patients. The circles show the predicted ΔΔQTcF under darolutamide treatment. The boxes with solid line represent the 5th and 95th percentile and median for equally sized bins of the predicted ΔΔQTcF distribution. The red solid line and shaded area show the predicted median ΔΔQTcF with 90% CI. The dashed and solid horizontal lines show the ±10 and ±20 milliseconds thresholds of regulatory concern respectively.

Source: 5.3.4.2.2 PH-40669/Figures 2-3～2-6

図 2.7.2.2-14　単一分析対象物モデルから予測されたΔΔQTcF の中央値及び PK サブセットの個々の被験者における観察された濃度（試験 17712、解析 19557）

併合モデルに基づく濃度－QTcF 解析でも同様の結果が得られた。推定された ΔΔQTcF の 95 パーセンタイルがわずかに正の相関を示した。薬物動態の線形性を仮定してシミュレートした最大用量、6,000mg 1 日 2 回の投与時でも、＋10ms の閾値を超えなかった（図 2.7.2.2-15）。



Solid line and shaded area, red: median of the predicted ΔΔQTcF with 90% CI(5th and 95th percentile). The horizontal lines show the +10 and +20 milliseconds thresholds of regulatory concern respectively.

Source: 5.3.4.2.2 PH－40669/Figure 2-6

図 2.7.2.2-15　併合濃度－QTc モデルに基づく薬物動態解析集団におけるダロルタミドの用量と予測 ΔΔQTcF の中央値との関係（試験 17712、解析 19557）

結論

1. ダロルタミド、SS 体及び SR 体並びに M-1 の濃度－QTcF 関係は、あらかじめ定義された線形濃度－QTc 効果モデルにより記述することができ、単一の分析対象物モデルを用いて推定した場合に、濃度－QTcF 関係の傾きから、3 つの分析対象物とも負の相関関係が認められた。

2. 単一の分析対象物モデルの予測に基づくと、いずれの濃度においても、推定ΔΔQTcF の 90%CI の上限値は＋10ms の閾値を超えなかった。

3. 3 つの分析対象物を含めた濃度－QTcF モデルに基づくと、用量とΔΔQTcF の 95 パーセンタイル値との相関関係はなかった。薬物動態の線形性を仮定した場合、第Ⅲ相試験で選択された 600mg 1 日 2 回の用量の 10 倍までの用量で、＋10ms の閾値を超えないと予測される。

2.7.2.2.5.5 解析－QTc 延長リスクの評価（試験 17712）

参照項目：5.3.4.2.3 R-12824

目的

ダロルタミド及び主代謝物 M-1 の心臓再分極（QTc への影響評価）並びにその他の ECG パラメータに対する影響を評価する。

試験集団

第Ⅲ相試験である試験 17712 の被験者のうち、ECG 解析が実施され、1 回以上治験薬が投与され、以下の両方の条件を満たす者を、本解析の対象とした。

1. 有効な QTcF データを有する ECG の測定が、投与前に少なくとも 3 回行われた者

2. 薬物動態評価用の採血と時間を一致させた投与後の有効な QTcF データ（治験実施計画書で計画された ECG 測定時点、計画されていない ECG 測定時点又は計画された ECG 測定時点と計画されていない ECG 測定時点との組み合わせ）が 3 点以上ある者

520 例が解析基準を満たし、解析に含めた。このうち、ダロルタミド群（600mg 1 日 2 回）は 337 例、プラセボ群は 183 例であった。

方法

薬物動態評価用の採血前に、被験者を少なくとも 10 分間仰臥位にて安静にした後、5 分間以内の 3 回繰り返し 12 誘導 ECG（3 回連続記録）を測定した。スクリーニング時及び第 1 日（ベースライン）に、3 回繰り返し 12 誘導 ECG を測定した。

合計 4 回の薬物動態評価用の採血（トラフ時 1 回及び 2 回の早期サンプル並びに 1 回の後期サンプル）の少数点採血を定常状態下で異なる来院時に実施した。薬物動態評価用の採血ポイントには、C_{max} 付近を含む時点を含めた。採血は以下の 3 つの時間帯に実施した。

1. トラフ時：前日の夕方投与の少なくとも 10 時間後、かつ薬物動態評価用採血当日の朝の投与前

2. 投与早期：薬物動態評価用採血当日の朝の投与 1（又は 2）～6 時間後の間

3. 投与後期：薬物動態評価用採血当日の朝の投与 4～12 時間後、かつ同日の夕方の投与前。

同じ時間帯に採血する場合は、少なくとも 2 時間の間隔を空けた。

本解析では、中心傾向の解析、外れ値の探索的解析及び形態的解析を行った。

中心傾向の解析

以下の基準（「試験の評価項目」）を定義した。

1. 時間平均：すべてのベースライン時点の平均値をすべての投与後 ECG 時点の平均値から差し引いて時間平均エンドポイントとした。

2. 主要時点解析：各時点（来院別）に、ベースライン後の、投与のための来院時の ECG 反復測定の平均値から、ベースライン時の ECG 反復測定の平均値を差し引いた。各来院で ECG 解析集団に含めるための基準を満たす 5 例以上の被験者データを、解析に含めた。

3. 副次時点解析：投与後の ECG は、（投与のための来院に基づくのではなく）治験薬の最終投与からの時間枠に基づいて層別した。したがって、特定の時間帯に被験者 1 例における複数回の来院が含まれる可能性がある。治験薬の最終投与と ECG 測定との間の時間間隔を算出し、以下のように層別した。

    1. 治験薬の最終投与から ECG 測定との間が 0～2 時間
    2. 治験薬の最終投与から ECG 測定との間が 2～4 時間
    3. 治験薬の最終投与から ECG 測定との間が 4～6 時間
    4. 治験薬の最終投与から ECG 測定との間が 6～8 時間
    5. 治験薬の最終投与から ECG 測定との間が 8～10 時間
    6. 治験薬の最終投与から ECG 測定との間が 10 時間超

各層について、時間間隔の QTcF の平均値をベースラインと比較した解析も行った。

外れ値の解析

各被験者におけるすべての測定時点の中で最も極端な値を当該被験者の外れ値とみなし、各規準の外れ値を示した被験者の数及び割合を示した。以下の外れ値の基準（「試験エンドポイント」）を定義した。

<u>QTcF</u>

- ベースライン平均 QTcF が 500ms 以下で、投与後の QTcF が 500ms を超える
- ベースライン平均 QTcF が 480ms 以下で、投与後の QTcF が 480ms を超える
- ベースライン平均 QTcF が 450ms 以下で、投与後の QTcF が 450ms を超える
- ベースラインからの増加が 30ms を超え、60ms 以下
- ベースラインからの増加が 60ms を超える

形態的解析

形態的解析は、中央 ECG 測定機関の心臓専門医によって定義された ECG 波形の解釈に基づいて行った。ベースラインからの変化（各ベースライン ECG を個々に判読すること及び投与中のすべての時点で各 ECG を判読すること）を評価した。

以下の変数についての新たな発現（被験者の数及び割合を示す）を評価した。

- 心房細動
- 心房粗動

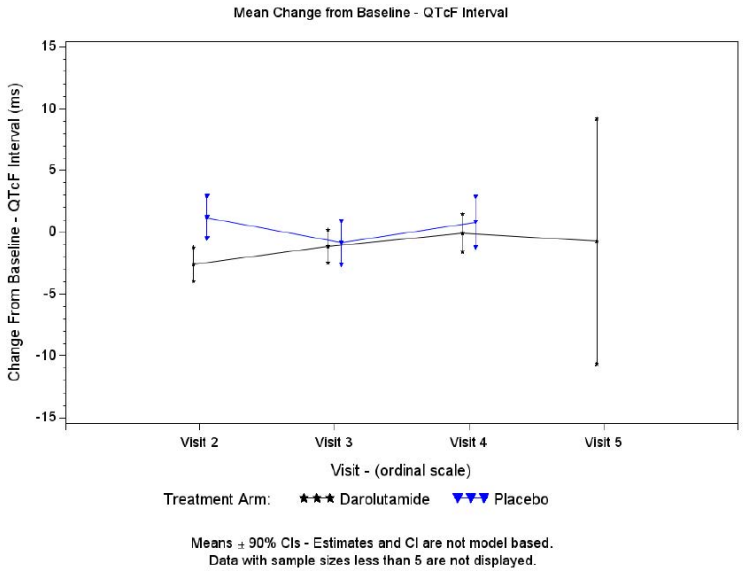
- 第二度ＡＶブロック
- 第三度ＡＶブロック
- 完全右脚ブロック
- 完全左脚ブロック
- ST 低下
- ST 上昇
- T 波の異常（T 波陰性化のみ）
- 心筋梗塞パターン
- 新しい異常なＵ波

結果

中心傾向の解析

時間平均解析において、ダロルタミド群（N＝337）のプラセボ補正した QTcF のベースラインからの平均変化量は－2.0ms であり（5.3.4.2.3 R-12824 Table 7-2）、この変化は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

主要時点解析において、QTcF のプラセボ補正したベースラインからの最大変化量は、来院 5 において 5.0ms（両側 90%CI 上限値 14.9ms）であったが、6 例のみのデータであった。200 例を超える ECG データがある他の測定時点で、いずれも両側 90%CI の上限値は 1.0ms 未満であった。来院 5 での広い CI は、非常に小さいサンプルサイズの影響と考えられる。これらの結果は臨床的に意味のあるものではなく、心臓脱分極（QTc）に対してダロルタミドが臨床的に意味のある影響を及ぼさないことを示唆している（図 2.7.2.2-16）。

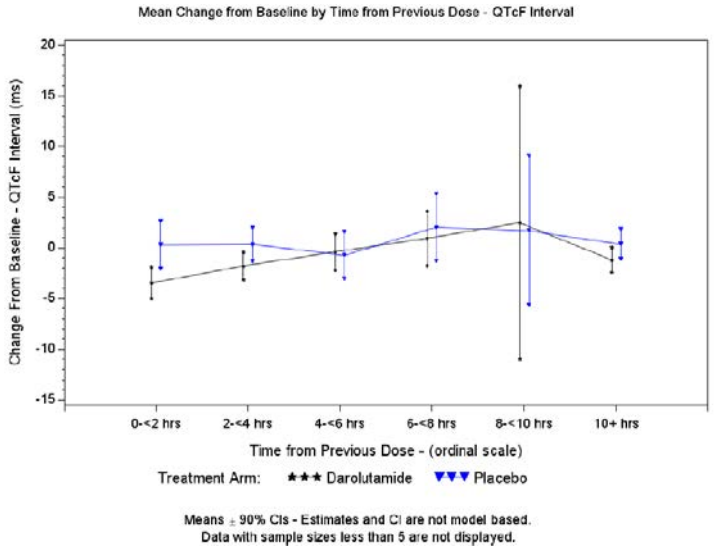


Visit 2=Day 15; Visit 3=Day 29; Visit 4=Week 16; Visit 5=Week 32.

Source: 5.3.4.2.3 R-12824/Figure 14.1.5

図 2.7.2.2-16　QTcF－来院別（試験 17712、解析 19557）

副次時点解析では、QTcF のプラセボ補正したベースラインからの最大変化量は、投与 8～10 時間後の時点の 2.5ms（両側 90%CI 上限値 16.0ms）であったが、7 例のみのデータであった。94 例が 6～8 時間の時点で ECG を測定し、QTcF のベースライン２からの平均変化量は 0.9ms（両側 90%CI 上限値 3.6ms）であり、373 例が 10 時間以降に ECG を測定し、QTcF のベースラインからの平均変化量は－1.2ms（両側 90%CI 上限値 0.0ms）であった。これらの結果は臨床的に意味のあるものではなく、QTc に対してダロルタミドが臨床的に意味のある影響を及ぼさないことを示唆している（図 2.7.2.2-17）。



Source: 5.3.4.2.3 R-12824/Figure 14.2.35

図 2.7.2.2-17　QTcF 間隔－前回の投与からの時間別（試験 17712、解析 19557）

外れ値の解析

本解析はサンプルサイズが比較的小さく、潜在的に QT 間隔（QT）を延長する薬剤に対して遺伝的に感受性のある個体を検出する検出力がないため、探索的なものと考えられる。特異的な外れ値の基準で認められた所見は、新しい異常な U 波、500ms を超える QTc 絶対値及びベースラインからの 60ms を超える増加であった。ダロルタミド群では 2 例、プラセボ群では 1 例に外れ値（新たな 500ms を超える QTcF）が認められたが、60ms を超える QTcF 増加はなかった。ダロルタミド群の 1 例で、新しい異常な U 波が認められた。当該被験者では、第 29 日の投与前に記録された 3 回の治験実施計画書に規定されていない ECG 測定のうち 1 回で異常な U 波が報告されたが、心房粗動中には認められたものであった。粗動波の重ね合わせが U 波の見かけ上の振幅を増強したかどうかを判定することは困難であった。

非特異的な外れ値の基準は、ベースラインからの 30ms を超え、60ms 以下の増加であった。2 つの群で、発現割合は同程度であった（ダロルタミド群では 5%、プラセボ群では 4%）。

形態的解析

数例の被験者で、新たな ECG 形態的事象が認められた。ダロルタミド群の 4 例で心房細動を認め（全例とも第 16 週／来院）、ダロルタミド群の 3 例で心房粗動が報告された（このうち 1 例はベースライン時に心房細動を認め、1 例は心房細動及び心房粗動を発現し重複して含まれている）。これらの被験者のうちの 3 例は、心房細動又は心房粗動のエピソードの病歴があり、もう 1 例の被験者は頻脈性不整脈のための高周波治療の病歴があった。したがって、新たに心房細動又は心房粗動を発現した 6 例の被験者のうち、3 例は心房細動又は心房粗動の既往歴があった。新たに発現した心房細動及び心房粗動の割合の違いに関する臨床的意義は不明である。

結論

時点解析の結果から、心臓再分極（QTc）に対してダロルタミドの影響を示すシグナルは認められなかった。時間平均解析及び外れ値の解析結果は、ダロルタミドが心臓再分極（QTc）に影響を与えないことの補強する結果である。これらの知見は、濃度－QTc 解析の結果を裏づけるものである(解析 19557)。ダロルタミド群で心房細動及び心房粗動の発現割合が高かったことを除き、臨床的に意味のある形態的変化は、ダロルタミド群及びプラセボ群で同様の割合であった。

結論として、この QTc サブスタディから、ダロルタミドは心臓再分極（QTc）に対して臨床的に意味のある作用を示さなかった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

CRPC 患者を対象とした臨床薬理試験を表 2.7.2.1-1 に、人口統計学的及びベースラインの疾患特性を表 2.7.2.3-1 に要約した（主な選択／除外基準は表 2.7.3.6-2 及び表 2.7.3.6-3 に示す）。CRPC 患者を対象とした試験のうち、試験 17712 は nmCRPC 患者を対象とし、その他の試験は mCRPC 患者を対象とした。試験 17712 の被験者の年齢（中央値：74 歳）は、他の臨床薬理試験の被験者の年齢（中央値：約 70 歳）と比較しやや高かった。試験 17719（日本人）を除き、その他の臨床試験の被験者は大部分が白人であった。試験 17712 では、79.6%が白人、12.8%がアジア人であった。

すべての試験における患者の大多数で ECOG-PS は 0 であった。診断時の Gleason スコアの中央値は、スコアが 8 であった試験 17719 を除き、他の第Ⅰ相及びⅡ相試験では 7 であった。

表 2.7.2.3-1 試験 17829、18035、17830、17719 及び 17712 の人口統計学的特性

	17829 (ITT) N = 134	18035 (SAF) N = 76	17830 (SAF) N = 30	17719 (SAF) N = 9	17712 Daro-lutamide arm N = 955
Diagnosis at baseline	mCRPC	mCRPC	mCRPC	mCRPC	nmCRPC
Age (years)					
Min	53	55	54	64	48
Median	69.0	68.0	68.0	70.0	74.0
Max	89	83	86	83	95
Age group (years), n (%)					
<65	36 (26.9%)	23 (30.3%)	6 (20.0%)	1 (11.1%)	113 (11.8%)
65-74	59 (44.0%)	30 (39.5%)	18 (60.0%)	5 (55.6%)	373 (39.1%)
≥75	39 (29.1%)	23 (30.3%)	6 (20.0%)	3 (33.3%)	469 (49.1%)
Race, n (%)					
Caucasian / White	128 (95.5%)	74 (97.4%)	30 (100.0%)	-	760 (79.6%)
Black	5 (3.7%)	1 (1.3%)	-	-	28 (2.9%)
Asian	1 (0.7%)	1 (1.3%)	-	9 (100.0%)	122 (12.8%)
ECOG PS, n (%)					
0	72 (53.7%)	51 (67.1%)	20 (66.7%)	6 (66.7%)	650 (68.1%)
1	62 (46.3%)	25 (32.9%)	10 (33.3%)	3 (33.3%)	305 (31.9%)
Gleason score at diagnosis					
Median	7	7	7	8	NA
(range)	(3-10)	(3-10)	(3-9)	(7-9)	
<7	NA	NA	NA	NA	217 (22.7%)
≥7	NA	NA	NA	NA	711 (74.5%)
PSA value [ng/mL]:					
Median	98.9	69.1	18.20	39.14	9.030
(range)	(3-5000)	(3-1294)	(3.50-554.8)	(4.6-289.5)	(0.31-858.3)
Time from prostate cancer diagnosis to start of study treatment (months)					
Median	68.9	70.5	39.0	58.6	86.15
(range)	(10-231)	(10-228)	(7.0-133.0)	(7.8-139.8)	(2.6 - 337.5)
Chemotherapy, yes	80 (59.7%)	39 (51.3%)	0	1 (11.1%)	2 (0.2%)
1 line	70 (52.2%)	37 (48.7%)	NA	0	NA
2 lines	10 (7.5%)	2 (2.6%)	NA	1 (11.1%)	NA

n: Number of patients with event; N: Total number of patients; NA: not applicable

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.3.1.3, 14.1.3.2.3,
5.3.5.2.1 R-11102/Table 14.1.3.1.3, 14.1.3.2.3
5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.1.2, 14.1.3, 14.1.6
5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.1/9, 14.1/11, 14.1/16
5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/19, 14.1.1/20

2.7.2.3.1 薬力学

2.7.2.3.1.1 主要な薬力学的検討

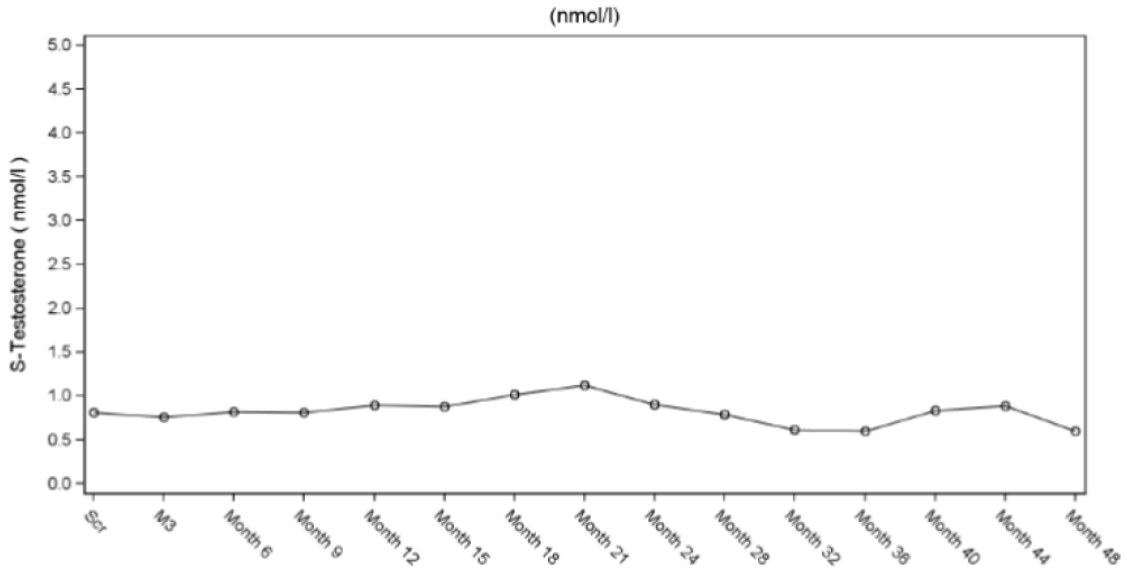
mCRPC 及び nmCRPC 患者を対象としたダロルタミドの臨床薬理試験で検討した薬力学的評価項目は、テストステロン、LH、FSH 及び DHT であった。PSA 及び CTC は有効性の評価項目として評価し、ダロルタミドの曝露量と PSA 値との関係も評価した。また、バイオマーカーとして、bALP、P1NP、CgA、AR、SPINK1 及び ERG を mCRPC 患者で評価した。

血清ホルモン値

血清ホルモン値は、試験 17829（テストステロン、LH、FSH 及び DHT（2.7.2.2.2.1、表 2.7.2.2-2）、試験 17719（テストステロン、LH、FSH 及び DHT（2.7.2.2.2.4）及び試験 17830（テストステロン）（図 2.7.2.3-1）で測定した。外科的又は内科的に去勢された CRPC 患者を対象としたこれらの臨床薬理試験において、治療量のダロルタミドを投与後、テストステロン、LH、FSH 及び DHT の血清中濃度に、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（表 2.7.2.2-2）。

試験 17719 において、ダロルタミドは血清中の FSH、LH、テストステロン及び DHT 値並びに日本人 mCRPC 患者の血清 DHT 値に対して影響を及ぼさなかった。ダロルタミドが投与された 5／9 例で、ベースラインの血清 FSH 値は基準範囲内であったが、残りの 4 例は基準範囲よりも低値であった。ダロルタミド投与期間中、1 例で血清 FSH 値がベースラインの「低値」から第 12 週の来院で「正常」となったが、残りの 8 例では、ベースラインのままであった。血清 LH、テストステロン及び DHT 値は、全例でダロルタミド投与前及び投与後のすべての評価時点を通して、LLOQ 値未満又は基準範囲よりも低値であった。

試験 17830 において、スクリーニング時の血清テストステロン値の中央値は 0.8nmol/L（範囲：0.4～1.6nmol/L）であり、すべての被験者で組入れ基準の去勢レベル（1.7mmol/L 未満）であった。ダロルタミドを投与しても、血清テストステロン値に実質的な影響は認められなかった（図 2.7.2.3-1）。



Scr: screening; M3: Month 3

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Figure 14.5.5.3.25

図 2.7.2.3-1 来院ごとの血清テストステロン値（平均値）（試験 17830）

PSA 及び CTC

概して、mCRPC 患者及び nmCRPC 患者において観察された血清 PSA 値の低下は、ダロルタミドが良好な抗腫瘍活性を有することを示すと考える。第Ⅲ相臨床試験において、ダロルタミド群では投与後 PSA 値がプラセボ群よりも大きく低下した。PSA 奏功（ベースラインからの 50%以上の

低下）を示した患者の割合は、ダロルタミド群（83.6%）の方がプラセボ群（8.1%）よりも著しく高かった。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～推定不能）、プラセボ群で 7.33 ヵ月（95%CI：3.94～7.39 ヵ月）であった。ハザード比は 0.130（95%CI：0.109～0.156、p＜0.000001）で、ダロルタミド群の方が優れていた。mCRPC 患者において、低用量に比べ、より高用量で良好な効果が示され、特に chemo-/CYP17i-naive 部分集団の患者において顕著な効果がみられた（2.7.3.3.2.2.1.1）。

更に、ダロルタミドの曝露量と PSA の関係について検討した（2.7.2.2.5.2）。chemo-/CYP17i-naive 部分集団の 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%以上減少した。

ダロルタミドは CTC 数に対しても好ましい作用を示し、すべての試験用量レベルで CTC 数は減少した（2.7.2.2.2.1）。

バイオマーカー解析

試験 17829 でダロルタミドを投与した mCRPC 患者において、ベースラインから 12 週目の薬力学的変化を、選択した前立腺癌関連血清マーカーである bALP、P1NP、CgA 及び SPINK1（第Ⅱ相）について検討した。また、12 週目で PSA 奏功を示した患者のベースラインにおける AR、ERG 及び SPINK1 の調節効果を探索的に検討した。

上記のバイオマーカーと PSA に明確な関係はみられなかった。それらの結果は 2.7.2.2.2.1 に要約した。

2.7.2.3.2 薬物動態

2.7.2.3.2.1 吸収

2.7.2.3.2.1.1 マスバランス

経口投与後のダロルタミドの吸収について試験 17831 で検討した（2.7.2.2.4.1.1）。本試験で、ダロルタミド錠（300mg）1 錠の空腹時経口投与後の AUC を、[^{14}C]ダロルタミド液剤のマイクロトレーサー量（100μg）の静脈内投与後の AUC と比較した。その結果、ダロルタミド錠の絶対的バイオアベイラビリティは約 30%であった。ダロルタミド液剤 300mg を空腹時経口投与したときのバイオアベイラビリティは約 100%であった。

2.7.2.3.2.1.2 単回及び反復投与したときの薬物動態パラメータ

試験 17723（2.7.2.2.4.2.1）から得られた男性被験者におけるダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の血漿中濃度推移並びに薬物動態パラメータを要約する。本試験では、健康被験者にダロルタミド 600mg を単回投与及び 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態を評価した。食後に単回経口投与したとき、血漿中ダロルタミド濃度は、緩やかに上昇し（図 2.7.2.3-2）、概して投与約 6 時間後に C_{max}（表 2.7.2.3-2）に到達した。C_{max} 以降、血漿中ダロルタミド濃度は約 12 時間の $t_{1/2}$ で低下した。12 時間間隔で経口投与したとき、t_{max} は若干早くなり（中央値 4 時間）、投与間隔における血漿中のダロルタミドの曝露量は約 2 倍に増加した。$t_{1/2}$ が約 12 時間であることを考慮すると、理論的には、血漿中ダロルタミド濃度は投与開始 2.5 日後に定常状態に到達すると考えられ、実際の血漿中トラフ濃度とも一致する結果であった（図 2.7.2.3-3）。単回投与後の AUC と $AUC(0\text{-}12)_{md}$ が同程度の値であったことから、推奨用法・用量である 600mg 1 日 2 回投与でダロルタミドは、時間に非依存的で予測可能な薬物動態を示すと考えられる。

表 2.7.2.3-2　男性被験者にダロルタミドを単回投与又は 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%）（試験 17723）

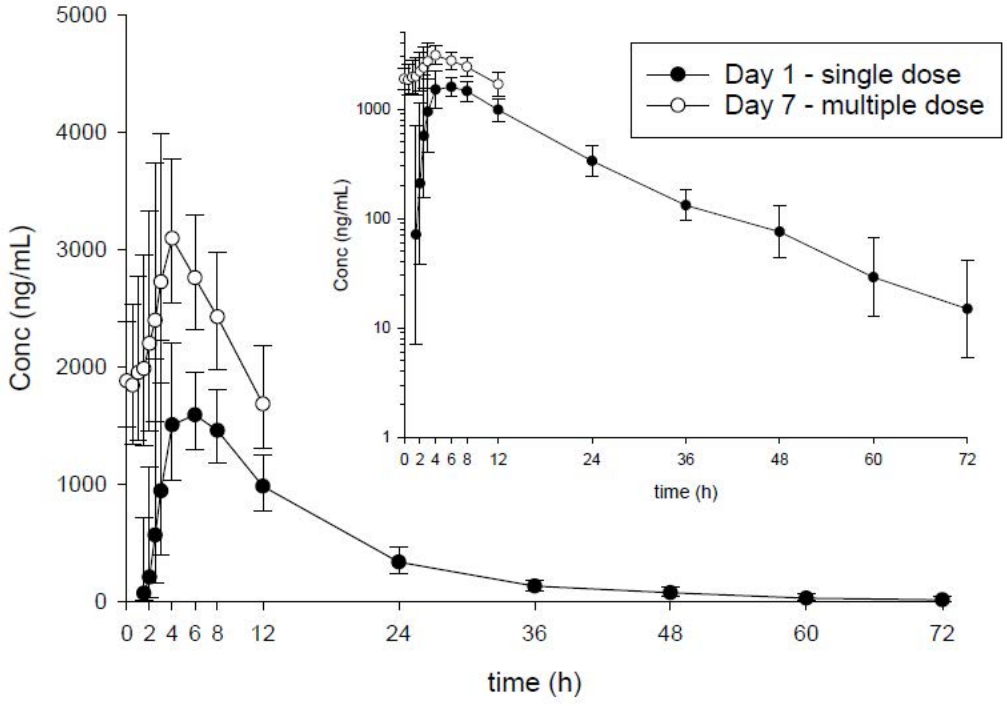
		Darolutamide (n=15)	(*S*,*R*)-darolutamide (n=15)	(*S*,*S*)-darolutamide (n=15)	Keto-darolutamide (n=15)
Day 1	C_{max}, μg/mL	1.77 (26.4)	0.553 (33.5)	1.33 (22.4)	3.96 (32.4)
	t_{max}, h [a]	5.97 [2.50–7.95]	3.97 [1.02 – 6.02]	5.98 [2.50 – 8.00]	4.00 [2.50 – 6.02]
	AUC(0-12), μg·h/mL	13.6 (25.7)	3.15 (29.1)	10.4 (25.4)	29.3 (29.9)
	AUC, μg·h/mL	26.2 (22.4)	4.26 (25.9)	22.1 (22.5)	53.9 (28.5)
	Terminal $t_{1/2}$, h	11.6 (32.7)	14.5 (70.0)[c]	12.4 (37.0)	12.9 (54.4)
Day 7	C_{max}, μg/mL	3.33 (20.8)	0.684 (31.5)	2.71 (18.8)	7.98 (33.4)
	t_{max}, h [a]	3.98 [2.00–5.98]	3.00 [0.967–4.00]	3.98 [0.00 – 6.02]	3.00 [1.48 – 5.97]
	AUC(0-12), μg·h/mL	28.8 (22.1)	3.91 (30.1)	24.8 (21.7)	65.9 (33.6)
	Effective $t_{1/2}$, h[b]	13.0	5.08	15.3	14.1

a: median[range]

b: effective half-life estimated based on AUC(0-12) accumulation ratio and calculated according to Sahin et al.(2008)[10)]

c: n=11

Souce: 5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.4/24～27

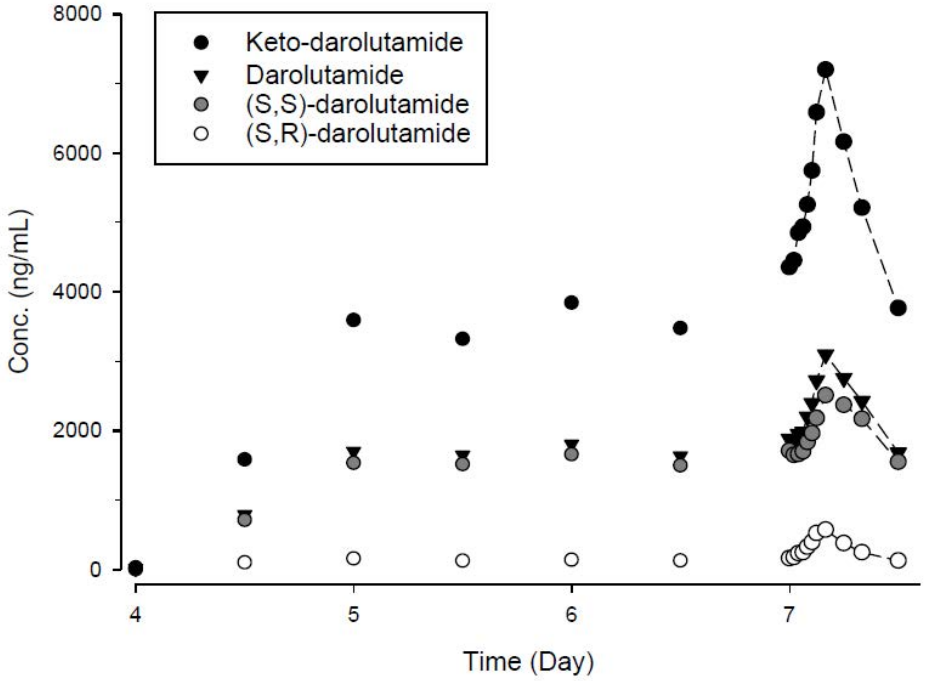


Conc: concentration

Source：5.3.3.4.1 PH-39412/Figure 14.4/2

図 2.7.2.3-2　健康男性被験者 15 例にダロルタミド 600mg を単回投与又は 1 日 2 回反復投与したときの血漿中ダロルタミド濃度（ng/mL）（幾何平均値／幾何 SD）〔線形目盛及び片対数目盛（挿入図）〕（試験 17723）

製剤中における 2 つのジアステレオマーの存在比は 1：1 である。しかしながら、経口投与後の血漿中 SS 体の曝露量は SR 体よりも高かった。SR 体は SS 体と比較しより早く C_{max} に到達し、その後速やかに消失した。M-1 は未変化体へ逆変換されることにより、投与後時間の経過に伴い SR 体の消失速度は SS 体及び M-1 の消失速度と近い値になった。この成績から、M-1 から未変化体への逆変換は、SR 体に比べ SS 体への変換が優先的に起こると考えられた。健康男性被験者にダロルタミド 600mg を単回及び反復投与した際の血漿中における SR 体と SS 体の AUC 又は $AUC(0\text{-}12)_{md}$ に基づく存在比は、それぞれ約 1：5 及び約 1：6 であった（表 2.7.2.3-2）。M-1 及び 2 つのジアステレオマーの t_{max} は、ダロルタミドと同様であった。また、$t_{1/2}$ は 4 つの分析対象物で同程度であった（$t_{1/2}$ の幾何平均値は 11.6～14.5 時間）。SR 体は C_{max} 以降一旦速やかに消失するが、その後 M-1 から逆変換により血漿中濃度の低下が緩やかになったことにより、SR 体の $t_{1/2}$ がみかけ上延長した（図 2.7.2.3-3 及び図 2.7.2.3-4）。



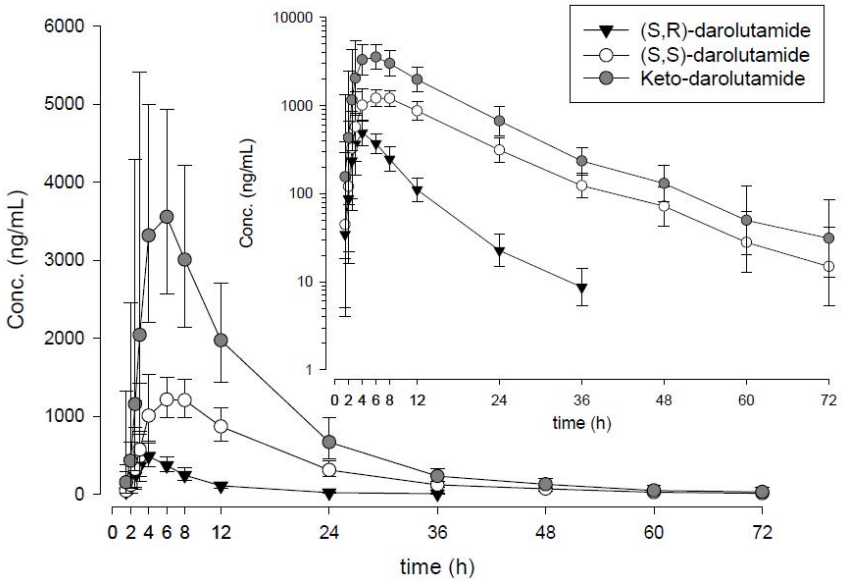
Source: 5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.4/2～5

図 2.7.2.3-3　健康男性被験者 15 例にダロルタミド 600mg を 1 日 2 回反復投与したときの第 4 日（1 日 2 回投与開始）から第 7 日までのダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 のトラフ濃度並びに第 7 日における血漿中濃度推移（幾何平均値）（試験 17723）

ダロルタミドを経口投与したとき、M-1 の血漿中濃度は、2 つのジアステレオマーと同様に投与後速やかに LLOQ 値以上の濃度に達したことから、M-1 は速やかに生成されることが示唆された（図 2.7.2.3-4）。ダロルタミドを単回及び反復投与したとき、血漿中の M-1 の曝露量はダロルタミドに比べて約 2 倍高い値を示した。第 1 日の M-1 及びジアステレオマーの AUC は、第 7 日の AUC(0-12)と同程度であったことから、ダロルタミド 600mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの代謝物の薬物動態は、時間に非依存的で予測可能であることが示唆された（表 2.7.2.3-2）。

試験 17712 の PK サブセットにおける定常状態の薬物動態パラメータ〔$C_{max,ss}$、 $AUC(0-12)_{ss}$、$t_{1/2}$ 及び $t_{max,ss}$〕を表 2.7.2.2-26 に示した。概して、nmCRPC 患者の曝露量は健康被験者と比較しやや高かった。nmCRPC 患者の定常状態における SR 体と SS 体の曝露量（AUC）比は約 1：9 であった（5.3.3.5.1 R-12789）。

日本人 mCRPC 患者に本剤 300 又は 600mg を食後に単回及び 1 日 2 回反復経口投与したとき、投与 5～6 時間後に C_{max} に達した。ダロルタミドの C_{max} 及び $AUC(0-t_{last})$は増量に伴って増加した（2.7.2.2.2.4）。



Source: 5.3.3.4.1 PH-39412/Figure 14.4/3～5

図 2.7.2.3-4 健康男性被験者 15 例にダロルタミド 600mg を単回投与したときの SR 体、SS 体及び M-1 の血漿中濃度推移（ng/mL）（幾何平均値／幾何 SD）〔線形目盛及び片対数目盛（挿入図）〕（試験 17723）

2.7.2.3.2.1.3 ダロルタミドの吸収に対する食事の影響

参照項目：2.7.1.3.4

臨床試験 2 試験で、ダロルタミドのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討した。試験 17830 では、mCRPC 患者に 2 種類の錠剤製剤を食後及び空腹時に投与した。食後投与では、ダロルタミドの投与 60 分前に被験者は標準的な高脂肪（食事の総カロリーの 50%が脂肪）・高カロリー食（800～1,000kcal）を摂った。空腹時投与では、ダロルタミド投与前 10 時間以上は絶食とした。

試験 17719 では、日本人 mCRPC 患者で食事の影響を評価した。ダロルタミドを食後（標準的な日本食[11)]）及び空腹時にダロルタミドを投与し、食事の影響を評価した。

ダロルタミドを食後投与したとき、空腹時投与時と比較し AUC は約 2～2.5 倍に増加した。更に、両試験でダロルタミドを食後投与した場合、薬物動態パラメータの変動は空腹時投与時と比較して同程度か又は小さくなった（表 2.7.2.3-3）。

以上のことから、食事の種類を問わず、食後投与により、ダロルタミドの曝露量は約 2～2.5 倍に増加し、ダロルタミドの曝露量のばらつき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。

表 2.7.2.3-3 ダロルタミド 600mg を錠剤として食後又は空腹時に単回投与したときのダロルタミドの薬物動態パラメータ（試験 17830 及び 17719）

	Study 17830				Study 17719	
	Tablet A Fed	Tablet A Fasted	Tablet B Fed	Tablet B Fasted	Blue film-coated Tablet Fed	Blue film-coated Tablet Fasted
Type of meal	High-fat, high-calorie		High-fat, high-calorie		Japanese breakfast	
Dose	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg
n	14	15	13	14	6	6
C_{max}[a], ng/mL	2265 (16.77)	1071 (35.34)	2311 (30.72)	1272 (34.55)	3498 (12.1)	1258 (41.3)
t_{max}[b], h	5.0 (2.0-8.2)	4.0 (1.5-5.0)	5.0 (3.9-12.0)	4.0 (2.0-5.1)	6.29 (4.93–7.90)	4.85 (3.05-4.92)
AUC(0-48)[a], ng·h/mL	37625 (32.29)	14832 (45.06)	40739 (32.11)	20462 (35.34)	55635[d] (24.0)	22024[d] (41.4)
$t_{1/2}$[c], h	12.1 (2.5)	16.1 (5.6)	15.4 (5.8)[e]	18.9 (7.2)	14.1 (36.7)[f]	10.1 (21.2)[f]

a: Values are geometric means (G-CV%)

b: Values are median and (min-max)

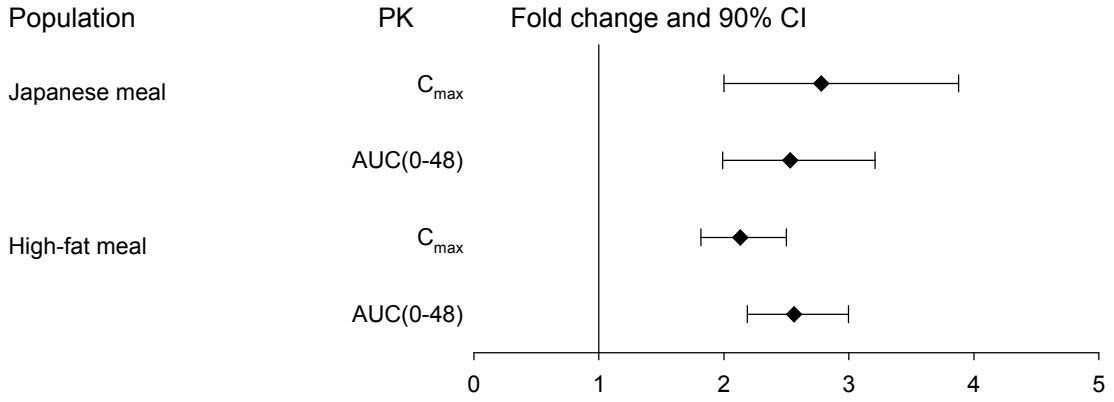
c: Values are arithmetic means (SD) for Study 17830 and geometric mean for Study 17719

d: AUC($0-t_{last}$) for Study 17719

e: n=12

f: n=4

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.2.1.2, 14.2.1.4, 14.2.1.5, 14.2.1.6
5.3.3.2.2 PH-39192/Table 9-7



Sources: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.2.2.5.1, 14.2.2.5.3
5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.4/10, 16.1.9.1/1

図 2.7.2.3-5 錠剤投与時のダロルタミドの薬物動態パラメータの「食後投与／空腹時投与」比の点推定値及び 90% CI〔高脂肪食：錠剤 A（試験 17830）、日本食：フィルムコーティング錠（試験 17719）〕

2.7.2.3.2.2 分布

In vitro では、ヒトにおけるダロルタミドの血漿タンパクに対する非結合型分率の平均値は8%であった。ジアステレオマー間で、血漿タンパク結合率に差は認められなかった。ヒトにおける M-1 の血漿タンパクに対する非結合型分率の平均値は 0.2%であった。M-1 の非結合型分率が低いことから、血漿中非結合型薬物濃度が低いと予測され、M-1 は、代謝酵素又は薬物トランスポーターに対する阻害又は薬理的な影響に対して実質的に寄与する可能性は低いと考えられる。

ダロルタミド及び M-1 の主結合タンパクは血清アルブミンである。通常、アルブミンは血漿中に十分量存在することから、タンパク結合の飽和はダロルタミドや M-1 では起こらない可能性が高い。

ヒトの全血では、C_b/C_pはダロルタミドで 0.772、M-1 で 0.507 であったことから、ダロルタミド及び M-1 の血球への分布は少ないことが示唆された。M-1 の血球への分布がより少ないのは、その非結合型分率が低いことに起因していると考えられる。

マウス（特定の臓器）及びラットを用いた臓器・組織分布試験では、排泄器官、前立腺及び脳について同じ結果が得られた。マウスではダロルタミド及び M-1、ラットでは［^{14}C］ダロルタミド投与後の総放射能により評価したが、脳移行性は低かった〔AUC(0-24)の脳／血漿中濃度比は 0.05 未満〕（2.6.4.4.2）。

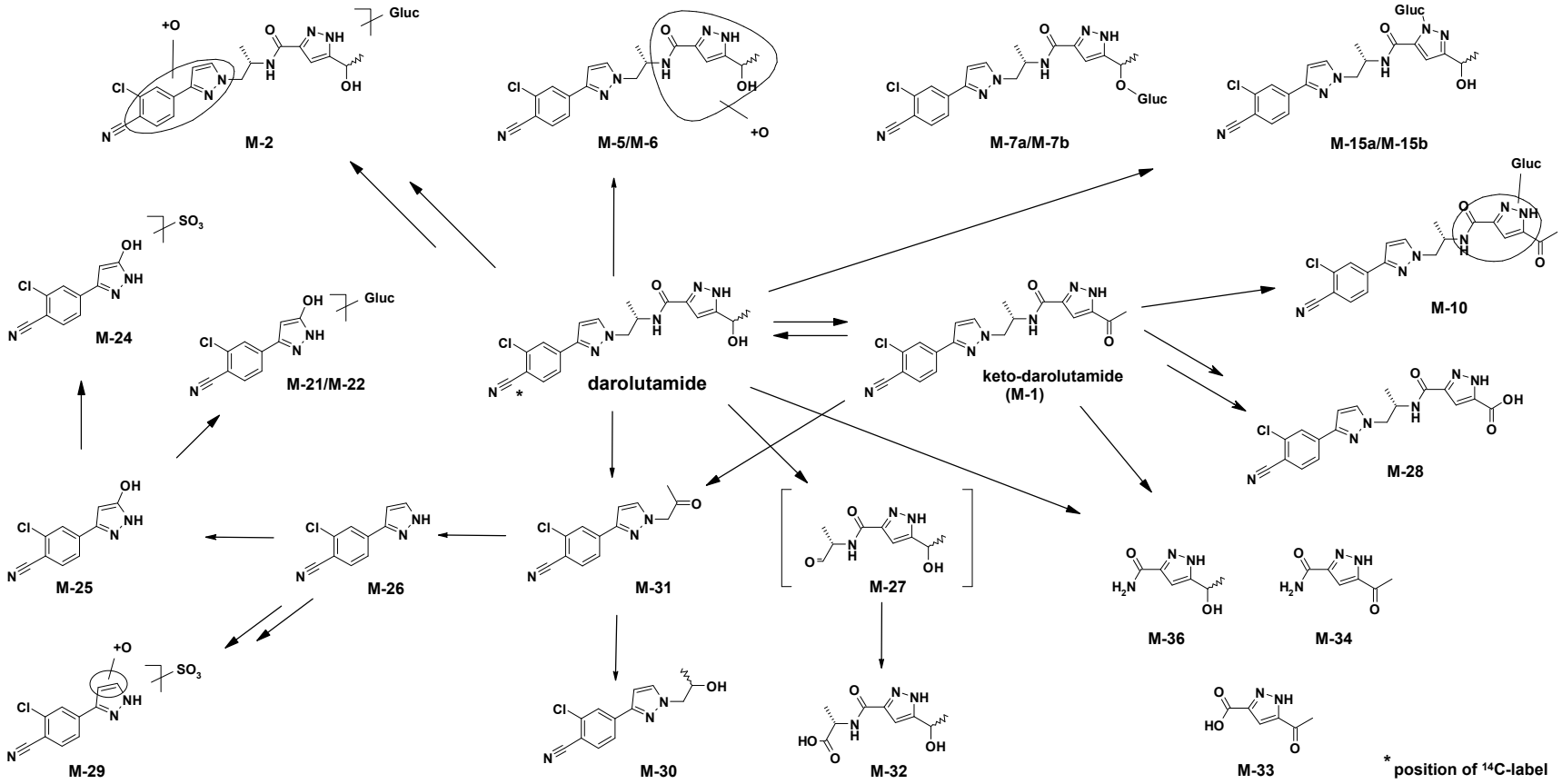
ダロルタミド及び M-1 は、排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP の基質であった。*In vitro* の成績から、ダロルタミドは BCRP よりも P-gp に対してより高い特異性を示した。P-gp 及び BCRP の阻害薬であるイトラコナゾールと併用投与したときのダロルタミドの C_{max} 及び AUC(0-72)は、非併用時と比べそれぞれ 1.36 倍及び 1.75 倍に増加したが、増加の程度は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

In vitro の成績から、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 OCT1 の基質ではなかった。

［^{14}C］ダロルタミド（100μg）を静脈内投与したとき、V_dは 119L であった（2.7.2.2.4.1）。

2.7.2.3.2.3 代謝

ヒト肝細胞、肝細胞内分画及び肝ミクロソーム並びに異種発現したヒトのチトクローム酵素を含むミクロソームを用いてダロルタミドの代謝を *in vitro* で検討した。*In vivo* における［^{14}C］ダロルタミドの代謝を健康被験者で検討した。*In vivo* 及び *in vitro* 試験から得られた推定代謝経路を図 2.7.2.3-6 に示す（2.6.4.5）。



Source: 図 2.6.4.5-1

図 2.7.2.3-6 ヒトにおけるダロルタミドの推定代謝経路

In vitro 代謝

In vitro 代謝試験に関する成績を 2.6.4.5 に記載している。*In vitro* における検討から、ヒト肝細胞における最も重要な代謝反応として、M-1 を生成する側鎖ヒドロキシル基の酸化、中心アルキル部分の酸化的開裂、並びに *O*-及び *N*-グルクロン酸抱合があることを明らかにした。ダロルタミドの酸化的代謝、特に薬理活性を有する M-1 の生成には、主として CYP3A4 が関与し、わずかながら CYP1A1 も関与する。ダロルタミドのグルクロン酸抱合にはいくつかの UGT 分子種、主に UGT1A9、UGT1A1、UGT1A3 及び UGT2B10 が関与する。更に、ジアステレオマーである SR 体及び SS 体は、M-1 の生成を介して相互変換する。M-1 の還元には、主として AKR1C3 が関与しており、わずかながら AKR1D1 も関与する。M-1 の還元は、SS 体生成の方が優先的に起こる。

更に、肝細胞のサイトゾール画分に存在する他の還元酵素も、この代謝反応にわずかながら寄与し、サイトゾール画分及びミクロソーム画分の還元酵素（カルボニル還元酵素、11βヒドロキシステロイド脱水素酵素など）は AKR1C3 に比べ還元反応の立体選択性が低い。

還元以外には、M-1 は CYP 酵素（主として CYP3A4 が関与し、わずかながら CYP1A1 も関与）による 2 次的な酸化的代謝の基質となる。

ヒト肝細胞では、CYP3A4 に対する強い阻害薬のイトラコナゾール存在下でダロルタミドの代謝クリアランスは約 30%減少し、臨床薬物相互作用試験の結果（2.7.2.3.4.1.1）とよく一致した。

この酸化還元プロセスの複雑な相互作用により、ダロルタミドと M-1 は、他の酸化代謝物生成の前駆体として機能すると考えられる。

In vivo 代謝

[^{14}C]ダロルタミドを経口投与したとき、薬理活性を有する M-1 の AUC はヒト血漿中で総放射能の AUC の約 58.8%に相当し（試験番号 17831、2.7.2.2.4.1.1）、主代謝物と考えられた。ダロルタミドの曝露量は、ヒト血漿中で総放射能の 28.6%に相当した（2.6.4.5.2）。ダロルタミドと M-1 を合わせると血漿中総放射能の 87.4%を占めた。血漿中におけるその他の代謝物、すなわちダロルタミドのグルクロン酸抱合体並びに酸化的代謝物は、痕跡程度に検出されたのみであり、全体の曝露量に対して意味のある寄与はないと考えられた。

未変化体として投与量の約 7%、*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 として投与量の約 31%が尿中に排泄された。更に、ヒトでは酸化的開裂も重要な経路であり、放射性標識の残存する脱アルキル化代謝物〔M-21、M-22、M-24（4%）及び M-29（6%）〕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（M-32、M-33、M-34 及び M-36）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）。

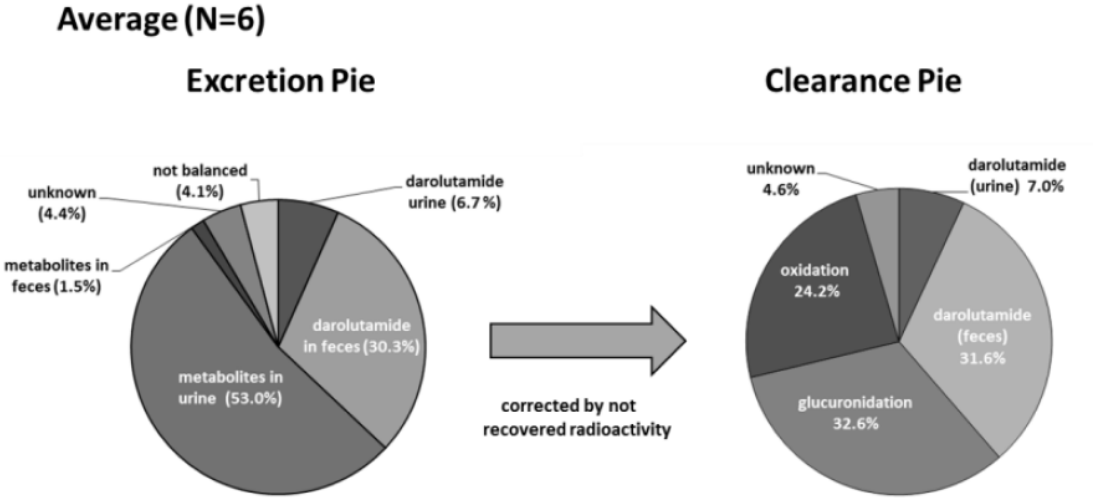
採取期間中、投与放射能の 30.3%が未変化体として糞中に排泄された（SR 体及び SS 体の比は 1：7）。この中には消化管でグルクロン酸抱合体が開裂したものも含むと考えられる。糞便中排泄さた代謝物（投与放射能の約 2%以下）は M-1 及び M-28（それぞれ 0.6%及び 1%）が主なものであった（図 2.7.2.3-7）。

全体として、同程度の割合で消失する 3 つの経路（未変化体、グルクロン酸抱合体及び酸化体の排泄）がヒトで確認された。ダロルタミドの投与量の約 2／3 は代謝を経て消失される（図 2.7.2.3-7）。

2.7.2.3.2.4　　排泄

ヒトマスバランス試験（5.3.1.1.2 R-11003）において、総放射能の排泄は速やかで、被験者間で違いはなかった。採取期間終了（投与 168 時間後）までの放射能の平均回収率は 95.9%（範囲：92.6%～98.1%）であった。尿中に排泄された総放射能は 63.4%（59.5%～68.9%）であった。ヒトマスバランス試験において、ダロルタミドを単回経口投与したとき、SR 体の尿中排泄量は、個々の被験者の eGFR の約 1.58 倍（0.93～2.07 倍）であったのに対し、SS 体の尿中排泄量は、eGFR の 1.07 倍（0.65～1.32 倍）であった。得られた結果から、両ジアステレオマーの受動的クリアランスは、血清クレアチニンの結果でみられたように同程度であると推察される。全体的に、両ジアステレオマーSR 体及び SS 体の間のわずかな差は、臨床的に意味のあるものではないと考えられる。糞便中に排泄された総放射能は 32.4%（28.8%～35.9%）で主に未変化体（約 30%）あった。

総放射能が完全に回収されると仮定したときの推定クリアランスの割合を図 2.7.2.3-7 に示す。ヒトの尿及び糞中の代謝物分析から、[^{14}C]ダロルタミドは主に未変化体（投与放射能の 30%）として糞中に排泄されることが明らかとなった。糞中に排泄された総放射能の 2%未満が代謝物に由来するものであった。尿中では、ダロルタミドのグルクロン酸抱合体（投与放射能の 32%）が主要構成成分であり、未変化体もある程度存在した（投与放射能の 7%）。アルキルモルホリン側鎖の酸化的代謝によって生じた多数の代謝物も尿中に検出された（投与放射能の約 23%）。更に、酸化反応中に生成するが、放射性標識を伴わない代謝物もほぼ同量で尿中に存在した。



Derived from results reported in metabolite profiling report PH-40075 (Biotransformation in man)
Source: 4.2.2.4.18 PH-40075, Figure 5-3

図 2.7.2.3-7　ヒトにおけるダロルタミドの推定クリアランス

未回収の放射能量が少なかったことを考慮すると、全体のクリアランスから、割合が同程度の 3 つの消失経路が存在すると考えられる。糞中に存在するダロルタミドの一部は、グルクロン酸抱合体が腸内細菌により脱抱合されて生じる可能性がある。各代謝反応で様々な酵素が関与していることから（主として CYP3A4 が関与する酸化、数種類の UGT 分子種が関与するグルクロン酸抱合）、これらの代謝酵素に対する強い阻害薬又は誘導薬と併用投与した際の被相互作用薬としての薬物動態学的相互作用のリスクは小さくなると考えられる。実際の臨床試験において、イトラコナゾール（強い CYP3A4 阻害薬）と併用投与するとダロルタミドの曝露量は最高約 1.7 倍に

増加したが（2.7.2.2.4.2.2）、リファンピシン（強い CYP3A4 誘導薬）と併用投与するとダロルタミドの曝露量は約 28%に減少した（72%の減少）（2.7.2.2.4.2.2）。

2.7.2.3.2.5 線形性及び時間依存性

試験 17829 において、mCRPC 患者に 100～900mg の用量範囲でダロルタミドを 1 日 2 回食後投与し、単回及び反復投与後のダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の C_{max} 及び AUC(0-12)を検討した。試験 17829 で得られた薬物動態の結果を表 2.7.2.3-4、表 2.7.2.3-5、表 2.7.2.3-6 及び表 2.7.2.3-7 に示す。AUC(0-12)と投与量の関係を、単回投与及び反復投与のそれぞれについて図 2.7.2.3-8 及び図 2.7.2.3-9 に示す。100～700mg 1 日 2 回投与の用量範囲で、ダロルタミドの AUC(0-12)はほぼ用量に比例して増加したが、900mg 1 日 2 回投与では、ダロルタミドの AUC(0-12)に更なる増加はみられなかった。ジアステレオマー及び M-1 の曝露量は、概して未変化体の曝露量を反映した。

表 2.7.2.3-4 用量ごとのダロルタミドの薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何 CV%）〕（試験 17829）

	100 mg b.i.d	200 mg b.i.d	300 mg b.i.d	500 mg b.i.d	700 mg b.i.d	900 mg b.i.d
Day 1, N (single dose)	4	7	3	4	3	3
C_{max} (ng/mL)	437.13 (18.41)	732.22 (35.57)	1072.56 (27.10)	1527.93 (27.20)	1868.66 (24.81)	1785.79 (17.68)
AUC(0-12) (ng·h/mL)	3029 (23.3)	5599 (40.0)	7290 (27.8)	12581 (25.3)	16367 (32.1)	15335 (20.2)
Day 7, N (multiple dose)	3	7	3	3	3	3
C_{max} (ng/mL)	1001.82 (17.48)	1619.85 (43.29)	2019.62 (14.35)	2370.13 (16.70)	4354.47 (27.48)	4203.10 (15.38)
AUC(0-12) (ng·h/mL)	8905 (8.83)	14986 (48.9%)[a]	20180 (16.9)	21219 (23.9)	44713 (31.0)	40384 (18.2)

a: N=6

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.1.1.2, CSR addendum for 17829 (Table 1-2)
5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.1.1.2;
5.3.3.2.1 17829_Ad-hoc PK/Table 1-1.

表 2.7.2.3-5 用量ごとの SR 体の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何 CV%）〕（試験 17829）

	100 mg b.i.d	200 mg b.i.d	300 mg b.i.d	500 mg b.i.d	700 mg b.i.d	900 mg b.i.d
Day 1, N (single dose)	4	7	3	4	3	3
C_{max} (ng/mL)	167.32 (27.62)	279.12 (42.20)	395.15 (30.67)	416.56 (35.95)	620.78 (36.91)	686.71 (28.35)
AUC(0-12) (ng·h/mL)	805 (19.0)	1328 (42.3)	1807 (21.8)	2761 (31.3)	4308 (54.2)	4474 (10.3)
Day 7, N (multiple dose)	3	7	3	3	3	3
C_{max} (ng/mL)	226.95 (30.78)	310.80 (38.86)	426.05 (22.45)	382.57 (38.29)	864.85 (36.44)	1007.34 (15.19)
AUC(0-12) (ng·h/mL)	1329 (16.7)	1893 (48.0)[a]	2926 (32.7)	2402 (64.0)	7025 (48.2)	7322 (19.5)

a: N=6

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.1.2.2; 5.3.3.2.1 17829_Ad-hoc PK/Table 1-2

表 2.7.2.3-6 用量ごとの SS 体の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何 CV%）〕（試験 17829）

	100 mg b.i.d	200 mg b.i.d	300 mg b.i.d	500 mg b.i.d	700 mg b.i.d	900 mg b.i.d
Day 1, N (single dose)	4	7	3	4	3	3
C_{max} (ng/mL)	291.00 (13.76)	502.37 (34.89)	717.25 (27.49)	1221.20 (24.52)	1288.97 (20.59)	1231.51 (21.22)
AUC(0-12) (ng·h/mL)	2209 (26.8)	4252 (39.5)	5448 (31.5)	9766 (25.0)	11963 (25.2)	10803 (24.3)
Day 7, N (multiple dose)	3	7	3	3	3	3
C_{max} (ng/mL)	781.00 (14.71)	1319.85 (44.20)	1650.31 (10.82)	2073.37 (18.64)	3493.71 (25.55)	3334.78 (14.29)
AUC(0-12) (ng·h/mL)	7564 (7.99)	13071 (49.4)[a]	17168 (16.3)	18630 (22.9)	37604 (28.0)	33022 (18.1)

a: N=6

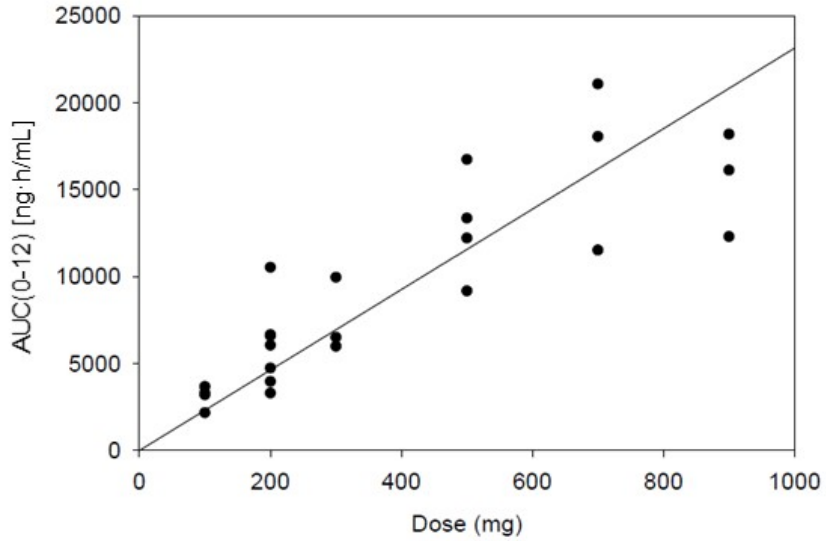
Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.1.3.2; 5.3.3.2.1 17829_Ad-hoc PK/Table 1-3

表 2.7.2.3-7 用量ごとの M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何 CV%）〕（試験 17829）

	100 mg b.i.d	200 mg b.i.d	300 mg b.i.d	500 mg b.i.d	700 mg b.i.d	900 mg b.i.d
Day 1, N (single dose)	4	7	3	4	3	3
C_{max} (ng/mL)	690.72 (24.12)	1136.26 (27.75)	1611.33 (12.71)	2659.73 (5.31)	3233.44 (25.14)	4153.95 (60.19)
AUC(0-12) (ng·h/mL)	4674 (37.6)	8258 (30.4)	10811 (17.0)	21420 (13.9)	27512 (27.6)	34891 (66.7)
Day 7, N (multiple dose)	3	7	3	3	3	3
C_{max} (ng/mL)	1776.11 (35.81)	2473.04 (13.19)	3678.78 (48.95)	4497.54 (32.80)	9172.52 (23.93)	9039.61 (36.12)
AUC(0-12) (ng·h/mL)	15430 (46.0)	21317 (20.4)[a]	32805 (49.1)	39802 (49.9)	87839 (29.8)	87252 (37.5)

a: N=6

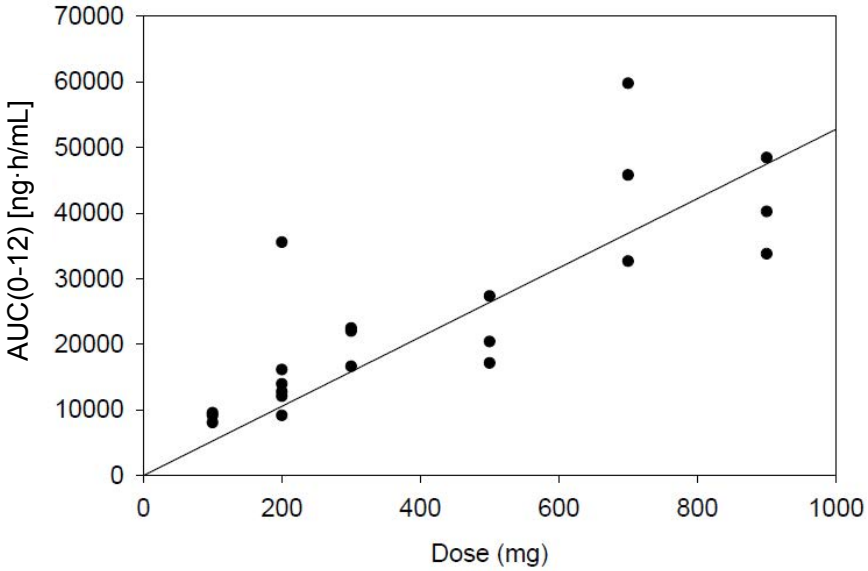
Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.1.4.2; 5.3.3.2.1 17829_Ad-hoc PK/Table 1-4



All doses are b.i.d. Line refers to linear regression analysis.

Source: 5.3.3.2.1 17829_Ad-hoc PK/Table 1-6

図 2.7.2.3-8 mCRPC 患者にダロルタミドを単回投与したときのダロルタミドの曝露量〔AUC(0-12)〕と投与量の関係（試験 17829）



All doses are b.i.d. Line refers to linear regression analysis.

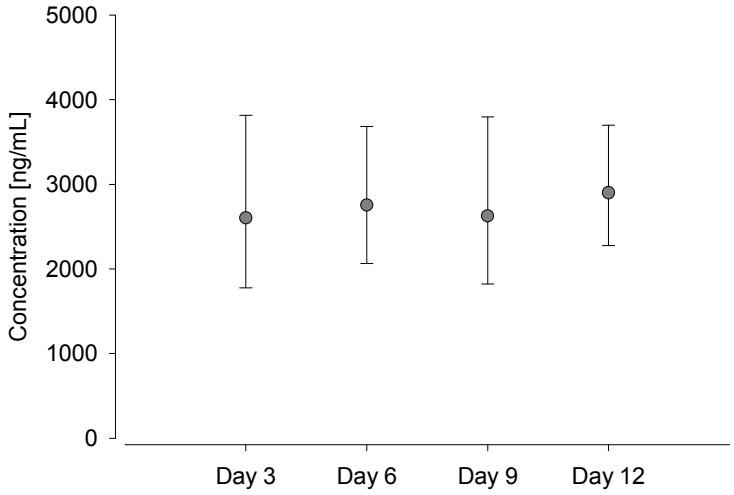
Source: 5.3.3.2.1 17829_Ad-hoc PK/Table 1-1

図 2.7.2.3-9 mCRPC 患者にダロルタミドを反復投与したときのダロルタミドの曝露量〔AUC(0-12)〕と投与量の関係（試験 17829）

時間依存性に関しては、代謝及び薬物相互作用に関する検討の結果、ダロルタミドは主に CYP3A4 により代謝され（2.7.2.3.2.3）、CYP3A4 に対して弱い誘導作用を示す（2.7.2.3.4.2.2）

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、試験 17723（図 2.7.2.3-3）及び試験 18860（図 2.7.2.3-10）のトラフ濃度からは、健康男性被験者にダロルタミド 600mg 1 日 2 回投与開始後第 12 日の時点まで、トラフ濃度が時間の経過に伴って低下する傾向は認められなかった。試験 17723 において、単回投与後のダロルタミドの AUC と第 4 日の $AUC(0\text{-}12)_{md}$ を比較した結果、曝露量の低下は認められなかった（表 2.7.2.3-2）。同様の結果は試験 17719 の成績からも確認されている。試験 17719 では、300 及び 600mg における単回投与後及び反復投与後 7 日目（第 7 日）のデータに基づく線形係数は、それぞれ 0.910 及び 0.961 と算出された（表 2.7.2.2-7）。

以上より、ダロルタミドの薬物動態には時間に依存した変化は認められなかった。



Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.4/1

図 2.7.2.3-10 健康男性被験者 13 例にダロルタミド 600mg を 1 日 2 回食後投与した際のダロルタミドのトラフ濃度（試験 18860）

2.7.2.3.2.6 健康被験者と癌患者の薬物動態の比較

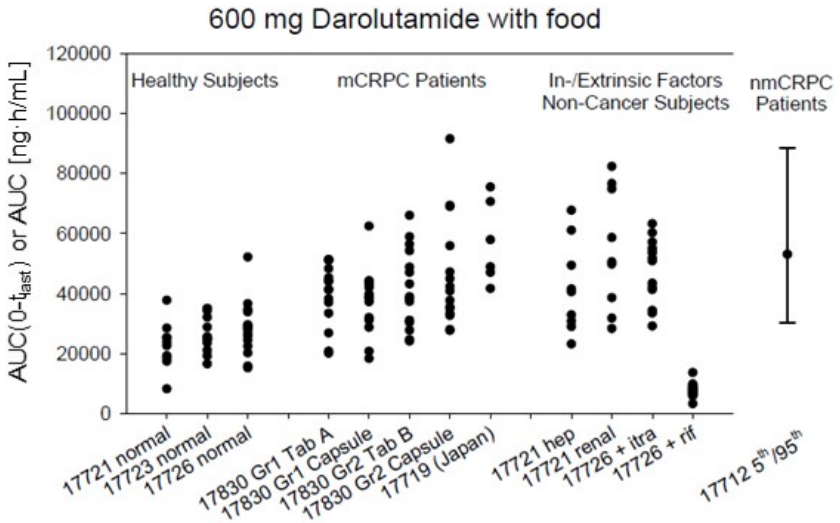
健康男性被験者（試験 17721、17723 及び 17726）、白人及び日本人 mCRPC 患者（白人：試験 17830、日本人：試験 17719）、中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）又は重度腎機能障害を有する被験者（試験 17721）、イトラコナゾール（CYP3A4、P-gp 及び BCRP に対する強い阻害薬）又はリファンピシン（CYP3A4 に対する強い誘導薬）のいずれかを併用投与した健康被験者（試験 17726）でダロルタミド 600mg を食後に単回投与した際の薬物動態を検討した。すべての試験においてダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の血漿濃度推移が、少なくとも投与後 48 時間まで得られ、C_{max} 及び $AUC(0\text{-}t_{last})$などの薬物動態パラメータを算出した。nmCRPC 患者では、ダロルタミド及びその他の分析対象物の血漿中濃度は、ダロルタミド 600mg 1 日 2 回反復投与した試験 17712 で得られた。$AUC(0\text{-}12)_{ss}$ は、ダロルタミドの薬物動態が時間に依存しないことから、AUC 及び $AUC(0\text{-}t_{last})$と比較可能と考えられ、試験 17712 の 379 例の評価可能なデータを比較に用いた。

mCRPC 患者の AUC 及び C_{max} は、健康被験者に比べわずかに高かったが、要因の一部として、試験 17719 及び 17830 の被験者における臓器機能障害及び併用薬服用の頻度が起因していると考えられる。nmCRPC 患者（試験 17712）で推定された AUC(0-12)と mCRPC 被験者（試験 17830、17719）

の AUC(0-t_{last})は同じ範囲内であったが、nmCRPC 患者の曝露量は健康被験者（試験 17721、17723、17726）と比較し 1.8 倍高かった。ダロルタミドの蓄積に関連する effective $t_{1/2}$t は、健康被験者で約 13 時間、nmCRPC 患者で約 20 時間であった。リファンピシンとの併用による誘導の影響を受けた成績（試験 17726）を除いて、nmCRPC 及び mCRPC 集団の範囲内であった（図 2.7.2.3-11）。

ダロルタミド 600mg を単回投与したときの C_{max} 値の個別値を図 2.7.2.3-12 に示す。健康被験者（試験 17721、17723 及び 17726）、mCRPC 患者（試験 17830 及び試験 17719）、内因性／外因性要因解析に含めた試験 17721（腎機能及び肝機能障害）及び試験 17726（薬物相互作用）の非癌被験者で、薬物動態パラメータは類似していた。

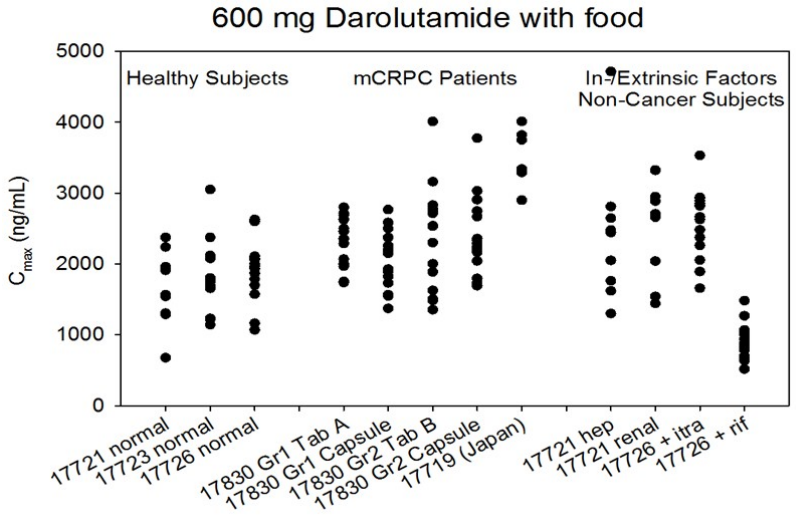
健康被験者と癌患者の反復投与後の薬物動態は、限られた成績でのみ比較可能であった。健康被験者においては、試験 17723 でのみ、定常状態での 12 時間間隔のダロルタミドの血漿中濃度－時間推移（ダロルタミド 600mg を 1 日 2 回、4 日間投与後）を検討した。mCRPC 患者では、2 試験で定常状態でのダロルタミドの血漿中濃度－時間推移を検討した。すなわち、試験 17829 の用量漸増試験では、主に白人 mCRPC 患者に 100～900mg の用量でダロルタミドを 1 日 2 回食後に投与（1 日 2 回、7 日間投与）し、薬物動態を検討した。試験 17719 では、日本人 mCRPC 患者にダロルタミド 300 及び 600mg を 1 日 2 回食後に投与（1 日 2 回 7 日間投与）した。これらの試験では異なる用量を用いて試験を実施したため、用量で補正した AUC(0-12)を比較した。用量で補正した AUC(0-12)を図 2.7.2.3-13 に示す。単回投与時の結果と同様に、用量で補正した AUC(0-12)に健康被験者（試験 17723）と mCRPC 患者（試験 17829）との間で、明らかな差は認められなかった。用量で補正した日本人 mCRPC 患者の AUC(0-12)は若干高値を示したが、他の患者を対象とした試験で観察された個別値の範囲内であった。観察されたわずかな違いは臨床的に意味のあるものではないと考えられる。



hep: hepatic impairment; itra: concomitant itraconazole; rif: concomitant rifampicin

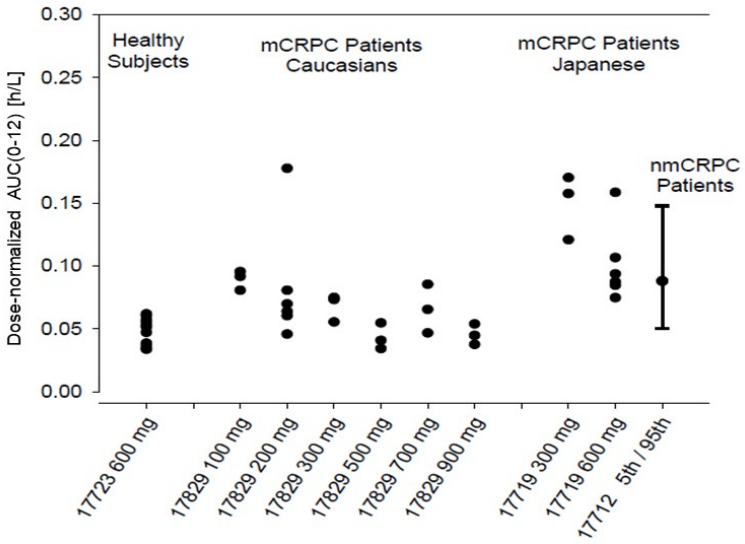
Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Listing 16.2.6.6, 5.3.3.2.2 PH-39192/Listing 16.2.5/7, 5.3.3.3.1 PH-39976/Listing 16.2.5/3, 5.3.3.4.1 PH-39412/Listing 16.2.5/6, 5.3.3.4.2 PH-40010/Listing 16.2.5/4, 5.3.3.5.1 R-12789/Table 13-15

図 2.7.2.3-11 男性被験者（健康被験者、腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者又は mCRPC 患者並びに特定の併用薬を投与された被験者）にダロルタミド 600mg を食後に単回経口投与したときの AUC の個別値



hep: hepatic impairment ; itra: concomitant itraconazole; rif: concomitant rifampicin
Sources: 5.3.3.3.1 PH-39976/Listing 16.2.5/3, 5.3.3.4.1 PH-39412/Listing 16.2.5/6
5.3.3.4.2 PH-40010/Listing 16.2.5/4, 5.3.3.2.2 PH-39192/Listing 16.2.5/7
5.3.1.1.1 R-9789/Listing 16.2.6.6

図 2.7.2.3-12　男性被験者（健康被験者、腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者又は mCRPC 患者並びに特定の併用薬を投与された被験者）にダロルタミド 600mg を食後に単回経口投与したときの C_{max} の個別値



Source: 5.3.3.2.1 17829 Ad-hoc PK/Table 1-6, 5.3.3.2.2 PH-39192/Listing 16.2.5/7
5.3.3.4.1 PH-39412/Listing 16.2.5/6, 5.3.3.5.1 R-12789/Table 13-15

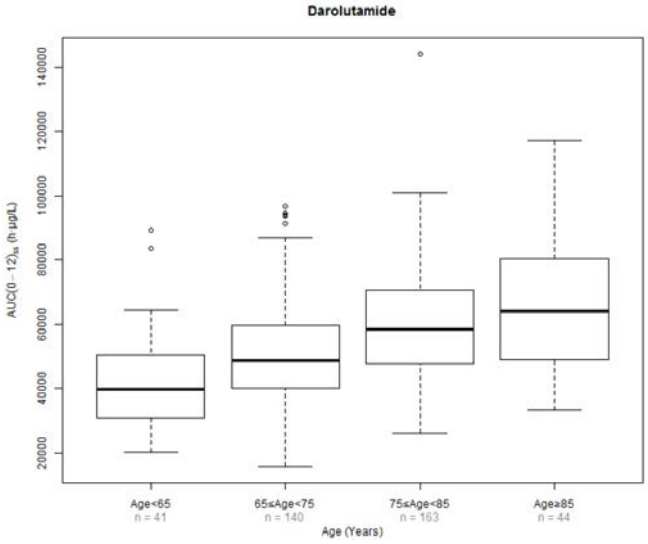
図 2.7.2.3-13　健康男性被験者又は mCRPC 患者にダロルタミドを 100～900mg の用量範囲で食後に 1 日 2 回反復経口投与したときの用量で標準化した AUC(0-12)の個別値

2.7.2.3.3 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

2.7.2.3.3.1 年齢

4つの年齢群（65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上85歳未満及び85歳以上）により層別した試験集団データを用いた母集団薬物動態解析（解析 18651、試験 17712 の薬物動態部分集団）の結果、年齢の増加に伴ってダロルタミドの曝露量〔$AUC(0\text{-}12)_{ss}$〕が有意に増加することが示された（2.7.2.2.5.1）。85 歳以上の被験者の曝露量（幾何平均値）は 65 歳未満の年齢層の被験者と比較し約1.6倍高かった（図 2.7.2.3-14 及び表 2.7.2.2-27）。

同様に、2 つの年齢層（65 歳未満及び 65 歳以上）のみで層別した試験集団データを用いても、65 歳以上の年齢層でダロルタミドの曝露量〔$AUC(0\text{-}12)_{ss}$〕が約 1.4 倍増加した（表 2.7.2.2-28）。年齢で層別した治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現率には臨床的に意味のある違いが認められなかったことから、こ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。



IQR: inter quartile range; N: total number of patients; n: number of patients in subgroup

Each box covers the IQR, with the median as the vertical black line inside the box, and with the whiskers extending to the last data point within the 1.5 times the IQR.

Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Figure 13-16

図 2.7.2.3-14 選択した第Ⅲ相母集団薬物動態解析に基づく年齢で層別したダロルタミド $AUC(0\text{-}12)_{ss}$（N＝388、解析 18651）

2.7.2.3.3.2 性別

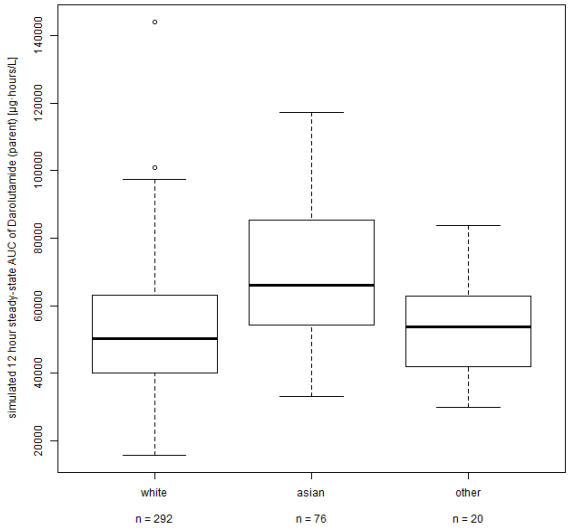
本申請における効能・効果として女性を対象としていないが、ダロルタミドの薬物動態の性差について得られている情報を示す。ダロルタミド、ジアステレオマー及び M-1 の薬物動態成績から、男性に比べて女性の AUC が 1.5～1.7 倍高く、C_{max} が 1.3～1.5 倍高く、$t_{1/2}$ が延長するといった、性別の影響が認められた（試験 17723、表 2.7.2.2-15）。試験 17723 の成績から、ダロルタミドの安全性プロファイルに男女間で違いは認められず、忍容性が良好であったことから（2.7.4.5.1.2）、男女間の 1.7 倍の曝露量の差は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

2.7.2.3.3.3　　民族（人種）

試験 17719 の日本人 mCRPC 患者 9 例におけるダロルタミドの曝露量（AUC 及び C_{max}）の個別値は、白人の mCRPC 患者で観察された曝露量と同じ範囲に分布していたが（図 2.7.2.3-11 及び図 2.7.2.3-12）、日本人の曝露量は全体の範囲の上方に分布していた。また、薬力学に関しては、試験 17719、17829 又は 17830 で PSA 値の低下に明らかな差は認められなかった。

試験 17712 における母集団薬物動態解析（解析 18651、試験 17712 の PK サブセット）の結果、アジア人におけるダロルタミドの $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ の中央値は非アジア人と比較し約 1.3 倍高かった（2.7.2.2.5.1、図 2.7.2.3-15）。

また、曝露量の違いは日本とその他の地域の違いでもみられ、日本人におけるダロルタミドの $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ の中央値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（図 2.7.2.3-16）。試験 17712 の日本人におけるダロルタミドの安全性プロファイルは、概して全体集団と同様であり、忍容性は良好であった（2.5.5.14）。

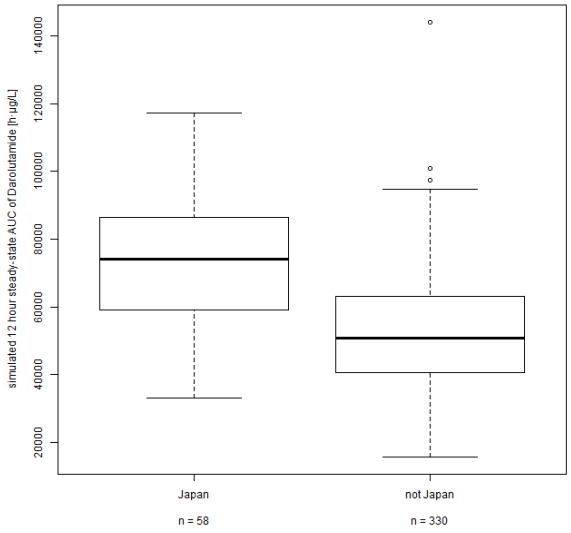


N: total number of patients; n: number of patients in subgroup

Each box covers the IQR, with the median as the vertical black line inside the box, and with the whiskers extending to the last data point within the 1.5 times the IQR.

Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Figure 13-20

図 2.7.2.3-15　選択した第Ⅲ相母集団薬物動態解析に基づく人種で層別したダロルタミドの $AUC(0\text{-}12)_{ss}$（N＝388、解析 18651）



N: total number of patients; n: number of patients in subgroup

Each box covers the IQR, with the median as the vertical black line inside the box, and with the whiskers extending to the last data point within the 1.5 times the IQR.

Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Figure 13-21

図 2.7.2.3-16　選択した第Ⅲ相母集団薬物動態解析に基づく日本在住被験者（日本人）とその他の地域に在住の被験者（外国人）で層別したダロルタミドの $AUC(0\text{-}12)_{ss}$（N＝388、解析 18651）

試験 17712 の PK サブセットで検討した PSA 値の結果から、日本人と外国人で類似した PSA 値の低下作用がみられた。ベースライン及び第 16 週の PSA 値、並びにベースラインからの変化率を表 2.7.2.3-8 に示す。外国人のベースライン時の PSA 値は日本人に比べ約 2 倍高い値であったが、ダロルタミド群の第 16 週における PSA 値のベースラインからの変化率は日本人と外国人で同様の値であった（日本人：－88.6%、外国人：－87.2%）。プラセボ群における PSA 値のベースラインからの変化率は、日本人及び外国人でそれぞれ 39.9%及び 47.4%の増加であった。

表 2.7.2.3-8 日本人及び非日本人の PSA 値及びベースラインからの変化率（FAS）（試験 17712）

	Japanese		Non-Japanese	
	Darolutamide N=62	Placebo N=33	Darolutamide N=893	Placebo N=521
PSA at baseline (ng/mL)				
Min	1.91	1.77	0.31	1.46
Median	4.465	4.150	9.680	10.260
Max	66.12	99.53	858.30	885.21
PSA at 16 weeks (ng/mL) [a]				
Min	0.02	1.71	0.02	0.06
Median	0.530	4.910	1.270	16.530
Max	26.44	265.30	320.83	363.11
Percent change from baseline at 16 weeks[b]				
Min	-99.68	-51.32	-99.90	-98.55
Median	-88.596	39.886	-87.210	47.443
Max	152.53	277.08	1065.52	2910.71

a: For patients who discontinued study treatment prior to week 16, their PSA results prior to week 16 were included and summarized.

b: A negative percent indicated a decline in PSA, whereas a positive percent indicated that the patient never had a decline in PSA.

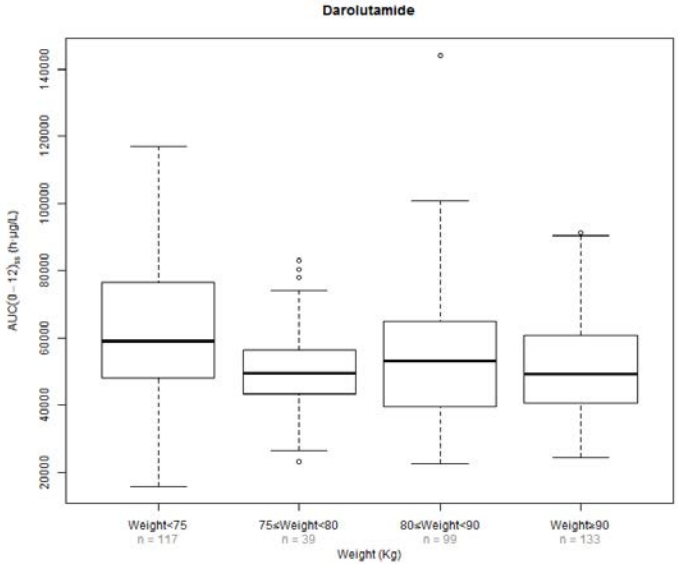
Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.2.3/29, Table 14.2.3/30

試験 17712 の安全性を地域（アジア、北米及びそれ以外の地域）ごとで評価したとき、ダロルタミド群の安全性プロファイルにわずかな違いがみられた（2.5.5.14）。ダロルタミド群及びプラセボ群の例数が、北米でそれぞれ 108 及び 76 例並びにアジアで 119 及び 67 例と、それ以外の地域（主に欧州、ダロルタミド群：728 例）に比べて少なかったことから、結果の解釈には注意する必要がある。概して TEAE のプロファイルに臨床的に意味のある地域間の違いはみられなかった。

以上の結果より、民族及び地域でみられた薬物動態、薬力学又は安全性の違いは臨床的に意味のある差ではないと考えられる。

2.7.2.3.3.4 体重

母集団薬物動態解析（解析 18651）では、ダロルタミドの薬物動態に対する体重の影響はほとんど認められなかった（2.7.2.2.5.1）。 $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ の幾何平均値は、75kg 以上 80kg 未満、80kg 以上 90kg 未満及び 90kg 以上の体重区分の被験者では同程度であったが、75kg 未満の部分集団では比較的高かった（図 2.7.2.3-17）。



N: total number of patients; n: number of patients in subgroup

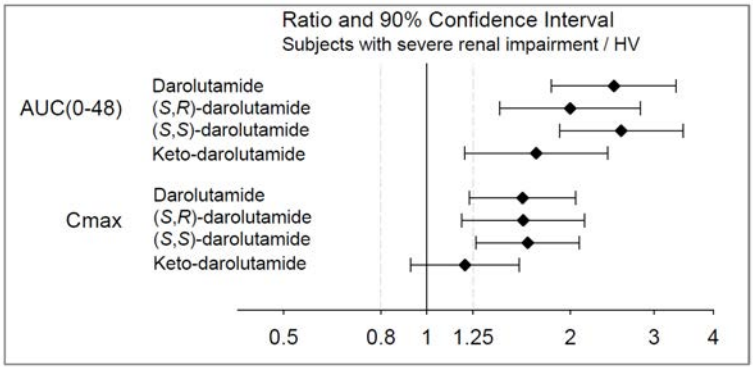
Each box covers the IQR, with the median as the vertical black line inside the box, and with the whiskers extending to the last data point within the 1.5 times the IQR.

Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Figure 13-17

図 2.7.2.3-17 選択した第Ⅲ相母集団薬物動態解析に基づく体重で層別したダロルタミドの $AUC(0-12)_{ss}$（N＝388、解析 18651）

2.7.2.3.3.5 腎機能

重度の腎機能障害により、ダロルタミド 600mg を食後単回投与後のダロルタミドの薬物動態が中等度に変化した。重度の腎機能障害を有する被験者では、健康被験者と比較して、平均 C_{max} が約 1.6 倍に、平均 AUC(0-48)が約 2.5 倍に増加した（表 2.7.2.3-9）。SR 体及び M-1 の AUC(0-48)に対する影響は、SS 体に比べ小さかった（図 2.7.2.3-18）。



HV: healthy volunteers;

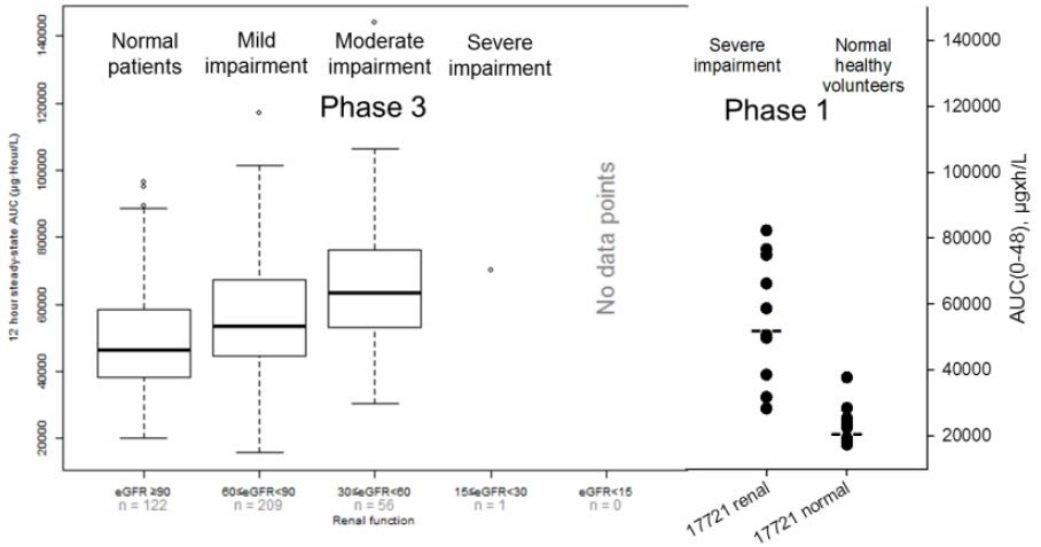
Dashed lines mark the generally accepted range for bioequivalence of [0.80,1.25]

Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.4/25～32

図 2.7.2.3-18 血漿中のダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の薬物動態パラメータの「重度腎機能障害／健康被験者」比の点推定値及び両側 90% CI（PKREN、N＝20）（試験 17721）

ダロルタミドの AUC(0-12)$_{ss}$ は、nmCRPC 患者における eGFR の減少に伴ってわずかに増加した。腎機能が正常な被験者と比較して、AUC(0-12)$_{ss}$ の幾何平均値が中等度の腎機能障害を有する患者では約 1.3 倍高く、軽度の腎機能障害を有する患者では平均 AUC(0-12)$_{ss}$ が 1.1 倍高かった（図 2.7.2.3-19）。ダロルタミドの曝露量は糸球体濾過量の減少に伴い比例的に増加すると考えられることから、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る。母集団薬物動態解析に 1 例の重度腎機能障害患者が含まれていた。この患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。

母集団薬物動態解析（解析 18651）の結果から、非癌被験者と比較して nmCRPC 患者での腎機能障害の影響は顕著ではなかった（2.7.2.2.5.1）。



Each box covers the IQR, with the median as the vertical black line inside the box, and with the whiskers extending to the last data point within the 1.5 times the IQR.

Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Figure 13-18, 5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.4/17

図 2.7.2.3-19 NCI 基準に従った腎機能により層別した nmCRPC 患者における定常状態 AUC(0-12)$_{ss}$ の比較（試験 17712）及び推算糸球体ろ過量（eGFR）による腎機能で層別した男性被験者における単回投与後の AUC(0-48)（NCI 基準による分類は追加で示す）（試験 17721）

概して、第 I 相試験における重度の腎機能障害を有する男性被験者（非癌患者）の曝露量は、軽度又は中等度の腎機能障害を有する nmCRPC 患者の曝露量と同じ範囲内にあった。第 I 相試験における健康被験者の曝露量は、腎機能が正常な nmCRPC 患者の曝露量と比べると明らかに低かった。この理由の一部として、腎機能が正常な nmCRPC 患者の年齢や地域などの共変量の影響により、平均曝露量が増加した可能性が考えられる。

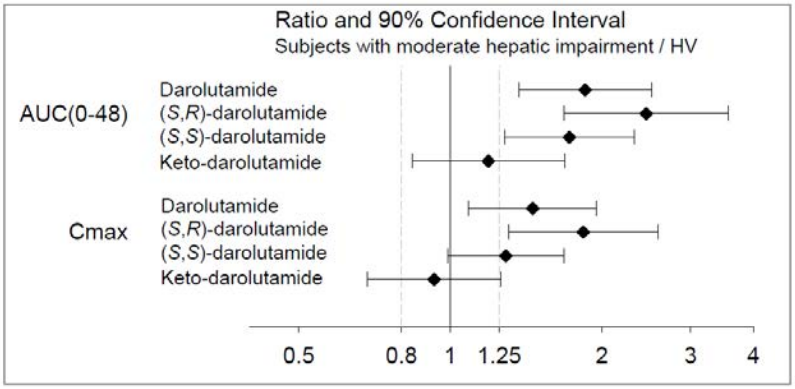
安全性の部分集団解析の結果では、TEAE の全体的な発現割合は、mCRPC 及び nmCRPC 患者を対象とした臨床試験で一貫しており、試験 17712 においてもダロルタミド群とプラセボ群で同様であった（2.7.4.2.1.7.2）。

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

のより多くのデータに基づき予想された重度の腎機能障害を有する 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。少数例による第 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曝露量が 2.5 倍に増加したが、nmCRPC 患者の安全性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ることが示唆される（2.7.2.3.3.5）。

2.7.2.3.3.6　　肝機能

Child-Pugh 分類による中等度の肝機能障害を有する被験者 9 例に、ダロルタミド 600mg を食後に単回投与した（試験 17721、2.7.2.2.4.3.1）。中等度の肝機能障害を有する被験者では、健康被験者と比較して、ダロルタミドの平均 C_{max} が約 1.5 倍に、平均 AUC(0-48)が約 1.9 倍に増加した（図 2.7.2.3-20）。肝機能障害による顕著な影響が SR 体で認められたが〔健康被験者と比較して AUC(0-48)は 2.5 倍高値〕、M-1 に対する影響はわずかであった〔健康被験者と比較してAUC(0-48)は 1.2 倍高値〕。



PKHEP: pharmacokinetic analysis set for hepatic impairment assessment
Dashed lines mark the generally accepted range for bioequivalence of [0.80,1.25]
Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.4/33～14.4/40

図 2.7.2.3-20　ダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の薬物動態パラメータの「中等度肝機能障害／健康被験者」比の点推定値及び両側 90% CI（PKHEP、N＝19）（試験 17721）

なお、NCI-ODWG 基準で被験者 9 例を分類すると、7／9 例は肝機能が正常であった。1 例のみが中等度の肝機能障害であり、1 例は軽度（グループ B2）肝機能障害を有する被験者であった。軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者では、健康被験者と比較して、ダロルタミドの曝露量が最大で約 3 倍に〔平均 C_{max} が 1.7～3 倍に、平均 AUC(0-48)が 2.9～3.2 倍に増加〕増加した（表 2.7.2.3-9）。

ダロルタミドは腎機能障害の影響を受けると考えられるため、肝機能障害のある被験者において腎機能の状態を考慮する必要がある。第 I 相試験で肝機能障害を有する 9 例のうち、5 例は腎機能が正常で、4 例は腎機能が低下していた。後者の 4 例は、NCI-ODWG 基準では、肝機能が正常な被験者であった。

表 2.7.2.3-9 白人男性被験者にダロルタミド 600mg を単回投与したときのコホートごとのダロルタミドの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕及び「臓器機能障害被験者／健康被験者」の比の点推定値及び両側 90%CI（試験 17721）

Parameter	Cohort 1	Cohort 2 Hepatic impairment (n=9)				Cohort 3
	Healthy controls (n=10)	Child-Pugh B moderate (n=9)	NCI-ODWG[a]			Severe renal impairment (n=10)
			Mild/ moderate (n=2)[b]	Normal with renal impairment (n=4)	Normal w/o renal impairment (n=3)	
AUC(0–48) (μg·h/mL)	21.3/41.9 (8.25–37.8)	39.4/36.5 (23.2–67.0)	61.1; 67.0	39.4/22.6 (29.0–49.4)	28.6/18.7 (23.2–32.9)	52.5/38.9 (28.3–82.3)
AUC(0-48) ratio	–	1.85 [1.37; 2.51]	2.87; 3.15[c]	1.85[c]	1.35[c]	2.47 [1.83; 3.34]
C_{max} (μg/mL)	1.56/37.3 (0.675–2.37)	2.27/38.7 (1.30–4.72)	2.65; 4.72	1.80/28.1 (1.30–2.44)	2.31/24.5 (1.76–2.81)	2.47/30.7 (1.44–3.33)
C_{max} ratio	–	1.46 [1.09; 1.96]	1.70; 3.03[c]	1.16[c]	1.48[c]	1.59 [1.23; 2.06]

w/o: without

a. The NCI-ODWG classification criteria categorize hepatic impairment by assessing levels of total bilirubin, and alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase.

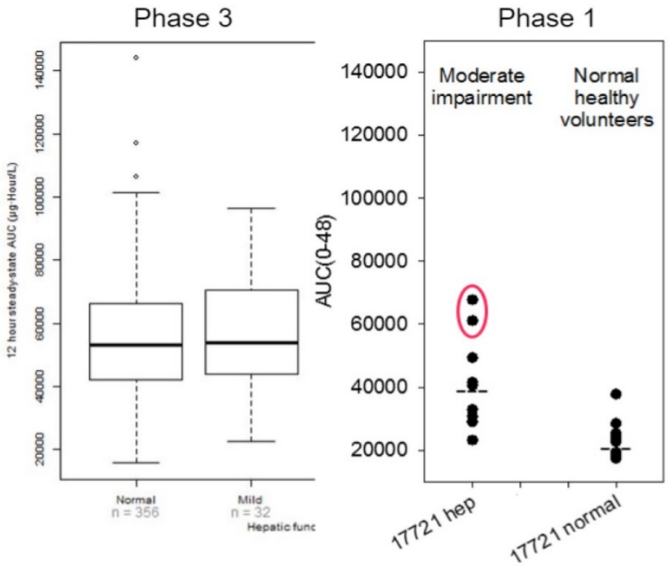
b. Individual values are presented for these two subjects.

c. Instead of point estimate calculation using analysis of variance (ANOVA), ratios using the individual value or geometric mean divided by the respective geometric mean for healthy controls are presented.

Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.4/17, 14.4/25, 14.4/26, 14.4/33, 14.4/34

試験 17721 とは対照的に、試験 17712 では、母集団薬物動態解析に基づく肝機能障害の影響は、nmCRPC 患者でそれほど顕著ではなかった（解析 18651）（図 2.7.2.3-21）。軽度の肝機能障害と正常肝機能を有する nmCRPC 患者では、ダロルタミドの平均 $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ は同程度であった（表 2.7.2.2-32）。NCI-ODWG 基準を用いて分類すると、356 例は肝機能が正常で、32 例では肝機能障害の程度は軽度と判定された。

全体的として、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 回投与する場合、ダロルタミドの曝露量に及ぼす影響は、臨床的に意味のあるものではないと考えられる。



Red circles indicate 2 subjects with mild or moderate hepatic impairment according to NCI-ODWG.
Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Figure 13-19, 5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.4/17

図 2.7.2.3-21 NCI 基準に従った肝機能により層別された nmCRPC 患者における $AUC(0-12)_{ss}$ の比較（試験 17712）及び Child-Pugh 基準に従って肝機能により層別化された男性被験者における単回投与後の AUC(0-48)（NCI 基準による分類は追加で示す）（試験 17721）

2.7.2.3.4 薬物相互作用

2.7.2.3.4.1 他剤がダロルタミドの薬物動態に及ぼす影響

2.7.2.3.4.1.1 CYP3A4 阻害薬又は誘導薬との相互作用

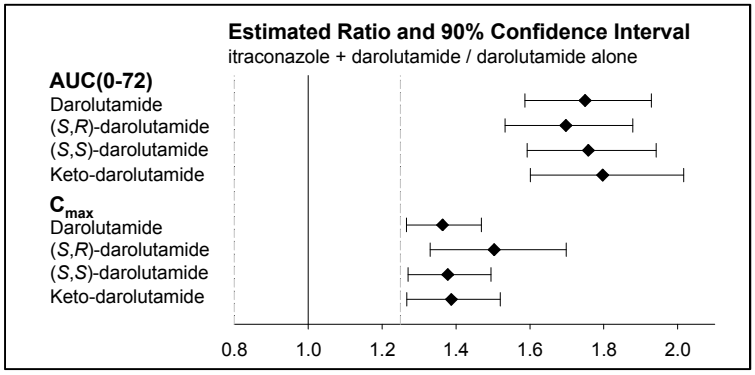
2.7.2.3.4.1.1.1 CYP3A4、P-gp 及び BCRP に対する阻害薬であるイトラコナゾールの影響

参照項目：2.7.2.2.4.2.2
5.3.3.4.2 PH-40010

ダロルタミドは、未変化体、グルクロン酸抱合体及び酸化的代謝によって生じた代謝物として排泄される（それぞれ約 1／3）。酸化的代謝には主として CYP3A4 が関与し、M-1 及び酸化的に開裂した代謝物が生成される。全体として、ダロルタミドのクリアランスの約 30%は CYP3A4 による代謝に起因すると考えられる。更に、M-1 の酸化的代謝にも、CYP3A4 が関与する。また、*in vitro* において、ダロルタミドは P-gp 及び BCRP の基質であることが明らかとなっている。

イトラコナゾールは、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〔CYP3A4、P-gp 及び BCRP に対する IC_{50} 値はそれぞれ、0.0061μM、0.048μM 及び 1.9μM〕[12, 13]。ダロルタミド及び M-1 の曝露量に及ぼすイトラコナゾールの影響を検討した。

ダロルタミドをイトラコナゾールと併用投与すると、ダロルタミド、両ジアステレオマー及び M-1 の曝露量は増加した。ダロルタミド単剤投与に対する、イトラコナゾールを併用投与時のダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の C_{max} 及び AUC(0-72)の比を図 2.7.2.3-22 に示す。



Dashed lines mark the no-effect boundary [0.80;1.25]

Source: 5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.4/19～14.4/26

図 2.7.2.3-22 主要な薬物動態パラメータの「ダロルタミド＋イトラコナゾール（第 2 期）／ダロルタミド単剤（第 1 期）」比の点推定値及び両側 90% CI（試験 17726）（PKS、N＝15）

イトラコナゾールと併用投与したときのダロルタミドの C_{max} 及び AUC(0-72)は、非併用時と比べそれぞれ 1.36 倍及び 1.75 倍に増加し、*in vitro* でダロルタミドの酸化的代謝に主に CYP3A4 が関与することと一致する成績であった。両ジアステレオマーの曝露量は、イトラコナゾールと併用投与すると同程度増加した。*In vitro* の試験成績からも、M-1 の酸化には CYP3A4 が関与し、試験 17726 に組入れられた被験者においてイトラコナゾールによる阻害により M-1 の曝露量が増加した〔C_{max} 及び AUC(0-72)はそれぞれ 1.39 倍及び 1.80 倍に増加〕。ヒトマスバランス試験の結果から、消失に対する CYP3A4 の寄与（f_{CL}）が 30%と考えられた。CYP3A4 阻害薬の存在下で酸化的代謝が完全に阻害されたとしても 1.43 倍程度の曝露量の増加〔$AUCR=1/(1-f_{CL})$〕と予測される。M-1 は、CYP3A4 が関与する代謝の基質及び生成物の両方であると考えられるため、この相互作用試験では、AUCR はダロルタミドと同じ範囲内であることが予想される。

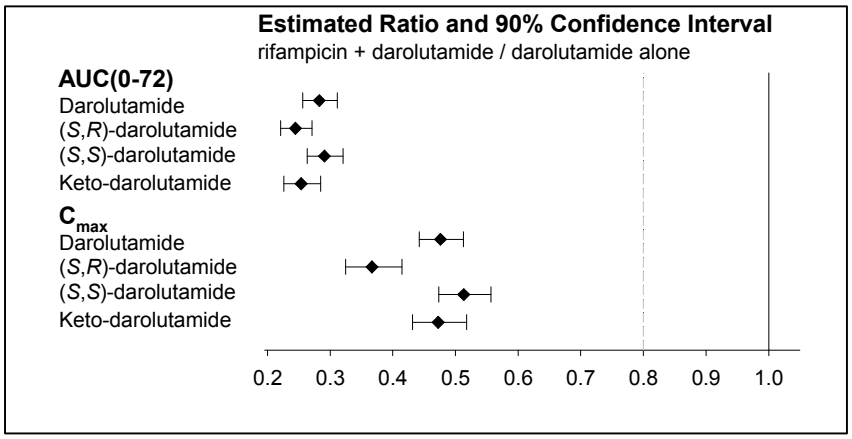
イトラコナゾール 200mg を 250mL の水に溶解した場合、1133μM の濃度となる。P-gp 及び BCRP の *in vitro* における IC_{50} 値〔それぞれ 0.048 及び 1.9μM〕[12)]を考慮すると、この濃度域では、イトラコナゾールがダロルタミドの吸収に影響を及ぼす可能性がある。しかしながら、ダロルタミドの高い膜透過性及び臨床用量での P-gp 及び BCRP を介したダロルタミドの能動輸送で起こり得る飽和を考えると、イトラコナゾールによる P-gp 及び BCRP を介したダロルタミドの能動輸送の阻害はダロルタミドの曝露量増加に寄与しないと考えられる。イトラコナゾールとの併用投与で観察された曝露量の増加は、CYP3A4 が関与するダロルタミドの代謝阻害にほぼ起因すると考えられることから、イトラコナゾールは、P-gp 及び BCRP によるダロルタミドの消失（胆汁排泄など）にも大きな影響を及ぼさないと考えられる。これはまた、前述のように、観察された曝露量の増加は CYP3A4 が関与するダロルタミドの代謝阻害にほぼ完全に起因するという考えとよく一致している。したがって、イトラコナゾールは、P-gp（及び BCRP）によるダロルタミドの消失に対して（例えば、腎排泄又は胆汁排泄の阻害により）顕著な影響を引き起こさないと考えられる。

イトラコナゾールは CYP3A4、P-gp 及び BCRP の阻害薬であるため、試験 17726 において観察された薬物動態学的相互作用の程度は、複数の経路（CYP3A4、P-gp 及び BCRP）阻害時の最大の曝露量増加と考えられる。CYP3A4 に対する強い阻害薬の併用によるダロルタミドの曝露量増加の程度は、臨床試験におけるダロルタミドの安全性プロファイルが良好であったことから、臨床的に意味のあるものではないと考えられ、ダロルタミドの用量調節は必要ないと考えられる。

2.7.2.3.4.1.1.2 CYP3A4 及び P-gp に対する誘導薬であるリファンピシンの影響

参照項目：2.7.2.2.4.2.2
5.3.3.4.2 PH-40010

リファンピシンは CYP3A4 に対する強い誘導薬であり、また P-gp に対する誘導薬でもある。ダロルタミド及び M-1 の曝露量に対するリファンピシンの影響を試験 17726 で検討した（2.7.2.2.4.2.2）。ダロルタミド単剤投与に対するリファンピシンと併用投与したときのダロルタミド、SR 体、SS 体及び M-1 の C_{max} 及び AUC(0-72)の比を図 2.7.2.3-23 に示す。



Dashed line marks the lower end of the no-effect boundary of [0.80;1.25]
Source: 5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.4/19～Table 14.4/26

図 2.7.2.3-23 主要な薬物動態パラメータの「ダロルタミド＋リファンピシン（第 3 期）／ダロルタミド単剤（第 1 期）」比の点推定値及び両側 90%CI（試験 17726）（PKS、N＝15）

リファンピシンと併用投与すると、ダロルタミドの C_{max} 及び AUC(0-72)はそれぞれ 48%及び 28%に減少し（それぞれ 52%及び 72%の減少）、M-1 の C_{max} 及び AUC(0-72)はそれぞれ 47%及び 25%に減少した（53%及び 75%の減少）。これらの薬物動態学的相互作用の結果は、主に CYP3A4 がダロルタミド及び M-1 の酸化的代謝に関与するという *in vitro* の成績と一致するものであった。

2.7.2.3.4.1.2 UGT 分子種に対する阻害薬の影響

In vitro 試験において、ダロルタミドのグルクロン酸抱合には、いくつかの UGT 分子種が関与していることが明らかになっている（2.6.4.5.1.1）。ジアステレオマーである *O*-グルクロン酸抱合体 M-7a 及び M-7b を生成するダロルタミドの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 も関与する。ジアステレオマーである *N*-グルクロン酸抱合体 M-15a 及び M-15b の生成には、UGT2B10 が関与する。全体として、*O*-グルクロン酸抱合体の生成が *N*-グルクロン酸抱合よりも顕著であった。

2.7.2.3.4.1.3 AKR1C3 に対する阻害薬の影響

In vitro の試験から、M-1 は速やかにダロルタミドに逆変換され、SS 体が優先的に生じることが明らかになっている（2.6.4.5.1.1.3）。この還元には、主に肝サイトゾール画分の還元酵素が関与し、AKR1C3 が主要な役割を果たしており、わずかながら AKR1D1 や他のサイトゾール及び

ミクロソーム画分の還元酵素が関与する。現時点では、AKR1C3 の選択的阻害薬が臨床使用されていない。したがって、臨床的重要性については詳細に検討していない。

2.7.2.3.4.1.4 トランスポーターに対する阻害薬の影響

P-gp 及び BCRP の両方を発現する野生型 Caco-2 細胞では、ダロルタミド濃度 2μM における排出比は 98 であった。CPT-P1 及び CPT-B1 細胞では、排出比はそれぞれ 3.6 及び 36 に減少したことから、ダロルタミドは P-gp 及び BCRP の両方により排出され、P-gp の方が BCRP よりもダロルタミド輸送に対する寄与が大きいことが明らかとなった（2.6.4.8.2）。

ダロルタミドの 2 つのジアステレオマー間で、膜透過性及び排出比に意味のある差は認められず、SR 体及び SS 体は P-gp 及び BCRP に対する同様の基質特性を有することが示唆された。

M-1 は、P-gp 及び BCRP を発現させた MDCK-MDR1 及び MDCK-BCRP 細胞において、P-gp 及び BCRP の基質であることが明らかとなった。1μM の濃度で、P-gp 及び BCRP に対する排出比はそれぞれ 69.3 及び 13.5 であった（2.6.4.8.6.7）。

ダロルタミド及び M-1 の能動輸送には、濃度の増加に伴い飽和を示す傾向がみられた（2.6.4.8.1 及び 2.6.4.8.6.7）。

ダロルタミドの臨床用量で想定される高い消化管内濃度〔最高で約 270μM（食餌人工腸液における溶解限度、2.3.S.1.3.10）〕を考慮すると、*in vivo* では消化管の排出トランスポーター（P-gp 及び BCRP）の飽和が予測された。したがって、P-gp 及び BCRP 阻害薬を併用してもダロルタミドの吸収に顕著な影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（2.6.4.9）。このことから、P-gp 及び BCRP 阻害薬との併用投与がダロルタミドの吸収過程における相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。CYP3A4 に対する強い阻害薬で P-gp 及び BCRP の阻害薬でもあるイトラコナゾールの影響については、2.7.2.3.4.1.1 で考察している。イトラコナゾールと併用投与したときのダロルタミドの C_{max} 及び AUC(0-72)は、非併用時と比べそれぞれ 1.36 倍及び 1.75 倍に増加したが、増加の程度は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

ダロルタミド及び M-1 について、肝取り込みトランスポーターに対する基質特性を検討した。能動的な取り込みは認められず、ダロルタミド及び M-1 は OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないことが明らかとなった。ダロルタミド及び M-1 がこれらのトランスポーターを介して臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.4.1.5 試験 17712 における併用薬の影響

併用薬は、試験 17712 の PK サブセットを対象とした母集団薬物動態解析 18651（2.7.2.2.5.1）で検討した共変量であった。あらかじめ選択したいくつかの併用薬は 15%未満の患者に投与されていた（表 2.7.2.3-10）。使用の少ない併用薬を共変量解析から除外するために 15%の基準をあらかじめ設けていたが、1 例以上の患者に投与された併用薬情報はすべて抽出し、解析に含めた。ダロルタミド投与開始後に併用薬の投与を開始した、又は最後の薬物動態評価用試料の採取後に併用薬の投与を中止した、という情報が確認された場合は、薬物動態評価用試料採取期間中の併用薬は「certain」として分類した。「possible」は、上記情報のどちらかが不明であった場合、記録として追加した。

試験 17712 の PK サブセットでは、併用薬の使用とダロルタミドの薬物動態変動の間に有意な関連性は認められなかった。

表 2.7.2.3-10 投与期間中における併用薬の使用頻度（PK サブセットの初期データ）（試験 17712）

Covariate	Class	N=388	%
BCRP inhibitor	Certain	58	14.9
	Possible	64	16.5
CYP3A4 inducer	Certain	2	0.5
	Possible	3	0.8
CYP3A4 inhibitor	Certain	84	21.6
	Possible	89	22.9
P-gp inducer	Certain	0	0
	Possible	1	0.3
P-gp inhibitor	Certain	78	20.1
	Possible	86	22.2
Protein pump inhibitor	Certain	59	15.2
	Possible	65	16.8
UGT1A9 inducer	Certain	0	0
	Possible	0	0
UGT1A9 inhibitor	Certain	11	2.8
	Possible	11	2.8

Initial data: data prior to clean database

Source: 5.3.3.5.1 R-12789/Table B-4

2.7.2.3.4.2 ダロルタミドが他剤の薬物動態に及ぼす影響

2.7.2.3.4.2.1 CYP 分子種に対する阻害作用

ヒトの CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4）に対するダロルタミド及び M-1 の阻害能をヒト肝ミクロソームで検討した（2.6.4.5.1.2 及び 2.6.4.8.6.3）。

表 2.7.2.3-11 ヒト肝ミクロソームにおける CYP 分子種が関与する典型的プローブ基質からの代謝物生成に及ぼすダロルタミド及び代謝物 M-1 の阻害作用

CYP isoform	Substrate	IC_{50} [μM]	IC_{50} [μM]
		Darolutamide	Keto-darolutamide
1A2	Phenacetin	>100	>100
2A6	Coumarin	>100	n.i.
2B6	Bupropion	>100	54.2
2C8	Paclitaxel	>100	48.6
2C9	Diclofenac	30.3	9.6
2C19	*S*-Mephenytoin	64.1	39.5
2D6	Bufuralol	81.9	51.9
2E1	Chlorzoxazone	n.i	n.i.
3A4	Midazolam	>100	> 50
3A4 (with pre-incubation)	Midazolam	>100	>50
3A4	Testosterone	>100	>50
3A4 (with pre-incubation)	Testosterone	>100	>50

n.i.: no inhibition within the concentration range tested

Source:表 2.6.4.52-8, 表 2.6.4.8-11

概して、主要な CYP 分子種の酵素活性はダロルタミド又は M-1 の存在下において大きな影響を受けなかった（表 2.7.2.3-11）。CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 の標準基質を用いた共インキュベーションでの酵素活性は、ダロルタミド又は M-1

の存在下で影響を受けなかったか、わずかに阻害されるのみであった。*In vitro* では CYP2C9 が最も低い IC_{50} 値を示した（2.6.4.5.1.2 及び 2.6.4.8.6.3）。

最も強い阻害作用を示した CYP2C9 について、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）から提唱されている静的薬物速度論モデルにてダロルタミド 600mg 投与時の阻害作用を検討した。ダロルタミドに加えて M-1 の *in vitro* 阻害作用を加味した。その結果、最も強い阻害作用を示した CYP2C9 について、臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。またダロルタミド及び M-1 がその他の CYP 分子種に対する阻害作用を介して臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた（2.6.4.5.1.2 及び 2.6.4.8.6.3）。

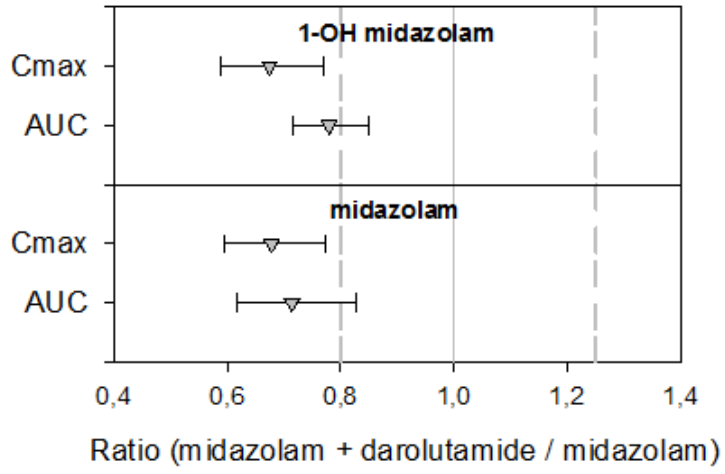
2.7.2.3.4.2.2　CYP3A4 に対する誘導作用

2.7.2.3.4.2.2.1　CYP3A4 の基質である MDZ に対するダロルタミドの影響

参照項目：2.7.2.2.4.2.3
5.3.3.4.3 PH-40257

ヒト肝細胞を用いて、*in vitro* における CYP に対する誘導能を検討した。ダロルタミド、各ジアステレオマー及び M-1 は、10mg/L の濃度まで CYP1A2 及び CYP2B6 を誘導しなかったが、濃度依存的な CYP3A4 のメッセンジャーRNA 発現量及び活性の誘導が認められた（2.6.4.5.1.5 及び 2.6.4.8.6.6）。

CYP3A4 に対する選択的基質である MDZ 及び主代謝物 1-OH MDZ の曝露量に対するダロルタミドの影響を試験 18860 で検討した。ダロルタミドを MDZ と併用投与したときの MDZ の曝露量（AUC）は約 29%減少し（図 2.7.2.3-24）、ダロルタミドは CYP3A4 に対する弱い誘導能を有することが示された。しかしながら、その影響はわずかであったことことから、ダロルタミドを CYP3A4 基質と併用投与する際、CYP3A4 基質に対する用量調節は必要ないと考えられる。



Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.4/25～14.4/28

図 2.7.2.3-24　1-OH MDZ 及び MDZ の薬物動態パラメータの「MDZ 及びダロルタミド／MDZ 単剤」比の点推定値及び 90%CI（試験 18860）（PKS、N＝13）

2.7.2.3.4.2.3 UGT 分子種に対する阻害作用

SR 体は UGT1A9 及び UGT1A1 の両分子種に対して阻害作用を示し、UGT1A9 に対する阻害作用の方がより強く IC_{50}値は 12.5μM、阻害定数（K_i）値は 6.32μM であり、UGT1A1 に対する IC_{50}値は 26.5μM であった。SR 体は UGT1A4、UGT1A6 及び UGT2B7 の活性に対して検討した最高濃度まで明らかな影響を示さなかった。SS 体は UGT1A1 に対して阻害作用を示し、IC_{50}値は 31.7μM であった。SS 体は UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 によるグルクロン酸抱合に対して明らかな阻害作用を示さなかった（2.6.4.5.1.3）。M-1 は UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 の活性を変化させなかったが、UGT1A1 を阻害した（IC_{50}＝6.41μM、K_i＝8.13μM）。

結論として、臨床用量における血漿中非結合型薬物濃度が低い（SR 体及び SS 体の合計で 0.7μM 未満、M-1 で 0.04μM 未満）ことから、UGT1A1 及び 1A9 を含む UGT 分子種によって主に代謝される薬物を併用しても、臨床的に意味のある薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる（2.6.4.5.1.3、2.6.4.8.6.4）。

2.7.2.3.4.2.4 トランスポーターに対する阻害作用

P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、NTCP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、BSEP、MRP2、MATE1 及び MATE2-K を介した典型基質の輸送に対するダロルタミド及び M-1 の阻害作用を、Caco-2 細胞、各トランスポーターの過剰発現細胞及びサンドイッチ培養ヒト肝細胞を用いて検討した（2.6.4.8.4、2.6.4.8.5、2.6.4.8.6.9 及び 2.6.4.8.6.10）。

ダロルタミドは、BCRP、OAT3、MATE2-K、P-gp、OATP1B1、MATE1 及び OATP1B3 の阻害薬であった（記載順序は IC_{50} が小さい順、2.6.4.8.4、2.6.4.8.5）（表 2.7.2.3-12）。更に、M-1 は BCRP、P-gp 及び MATE2-K の阻害薬である（2.6.4.8.6.9）。

表 2.7.2.3-12 トランスポーターが関与する典型的プローブ基質からの代謝物生成に及ぼすダロルタミド及び M-1 の阻害作用

Transporter	Substrate	IC_{50} [μM] Darolutamide	IC_{50} [μM] metabolite keto-darolutamide
P-gp	Digoxin	16.4	2.57
BCRP	Cladibrine	1.33	0.567
OATP1B1	Atorvastatin	16.8	>10
OATP1B3	Atorvastatin	39.3	>10
OAT1	PAH	>50	>2
OAT3	Furosemide	4.46	>2
OCT1	MPP^+	>50	>10
OCT2	MPP^+	>50	>2
BSEP	Taurocholic acid	>60	>300[a]
MRP2	CDCF	>50	>10
MATE1	Metformin	32.3	>10
MATE2K	Metformin	9.50	2.96
OATP2B1	Estrone 3-sulfate	>50	>10
NTCP	Estrone 3-sulfate	>50	>10

CDCF: 5(6)-carboxy-2', 7'-dichlorofluorescein;

MPP^+: 1-methyl-4-phenylpyridinium ion cotransporting polypeptide;

PAH: para aminohippuric acid

a. higher test concentration possible, due to addition of protein to the assay media

Source: 2.6.4.8.4, 2.6.4.8.5, 2.6.4.8.6.9, 2.6.4.8.6.10

ダロルタミド及び M-1 は、MRP2、BSEP、OAT1、OCT1、OCT2、OATP2B1 及び NTCP を阻害しなかった。また、M-1 は、取り込みトランスポーターである OAT1、OCT1、OCT2、OATP2B1 及び NTCP に対して、意味のある阻害作用を示さなかった（2.6.4.8.4、2.6.4.8.5、2.6.4.8.6.9 及び 2.6.4.8.6.10）。

ダロルタミドの腸管内濃度が高いことを考えると、腸管内 BCRP 及び P-gp の阻害によって生じる薬物動態学的相互作用の可能性は、*in vitro* データに基づいて排除できなかったため、後述する（2.7.2.3.4.2.4.1 及び 2.7.2.3.4.2.4.2）BCRP 及び P-gp の基質としてロスバスタチン及び DABE を用いた臨床試験（2.7.2.2.4.2.1、2.7.2.2.4.2.3）を実施して評価した。

これまでに得られている *in vitro* の成績に基づくと、OATP に対する阻害作用に関しては、ダロルタミドによって OATP1B1 及び OATP1B3 が阻害されることにより臨床的に意味のある薬物相互作用が引き起こされる可能性は低いと考えられた（2.6.4.9）。

また、OAT3 及び MATE に対する阻害作用に関しては、ダロルタミドによって OAT3 及び MATE が阻害されることにより臨床的に意味のある薬物相互作用が引き起こされる可能性は低いと考えられる（2.6.4.9）。

2.7.2.3.4.2.4.1 BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 の基質であるロスバスタチンに対するダロルタミドの影響

参照項目：2.7.2.2.4.2.1
5.3.3.4.1 PH-39412

ロスバスタチンは BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 の基質である。ダロルタミドは BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 の阻害薬であり、その IC_{50} 値はそれぞれ 1.3、16.8、39.3 及び 4.5μM であった（2.6.4.8.4 及び 2.6.4.8.5）。また、M-1 は BCRP の阻害薬であり、IC_{50} 値は 0.6μM であった（2.6.4.8.6.9）。ロスバスタチンの薬物動態に対するダロルタミドの影響を試験 17723 で検討した。

ロスバスタチンとダロルタミドを併用投与したとき、ロスバスタチンの曝露量は増加した（表 2.7.2.3-13）。

表 2.7.2.3-13 ロスバスタチン 5mg を単剤投与及びロスバスタチンをダロルタミドと併用投与したときのロスバスタチンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何 CV%）〕（試験 17723）

	Rosuvastatin alone (n=29)	Rosuvastatin with darolutamide (n=29)
C_{max} (μg/L)	0.660 (47.4%)	3.31 (42.5%)
AUC(0-24) (μg·h/L)	6.52 (40.5%)	33.8 (41.3%)

Source: 5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.4/23

ロスバスタチンをダロルタミドと併用投与すると、ロスバスタチンの曝露量は約 5 倍に増加した。ロスバスタチンの絶対的バイオアベイラビリティは約 20%、吸収率は約 50%[14]であることを考慮すると、ダロルタミドと併用投与後のロスバスタチンの曝露量の増加には、以下のプロセスが寄与していると考えられる。

- ダロルタミド 600mg を経口投与したときのダロルタミドの腸管内濃度が高く、BCRP 阻害に対する IC_{50} 値が 1.3μM と比較的小さい。このことから、ロスバスタチンの吸収率の増

加をもたらすようなダロルタミドによる腸管内での BCRP の阻害は、ロスバスタチンの曝露量を増加させる重要な因子である可能性がある。

- ロスバスタチンの添付文書では用法に関する食事の規定（空腹時又は食後投与）がないことから、試験 17723 では、ダロルタミドの吸収を最大限にするために、標準食（朝食）と共にロスバスタチンを投与した。しかしながら、最近の文献報告によれば、低脂肪食及び高脂肪食は、ロスバスタチンの薬物動態に影響を及ぼし、曝露量が約 40%低くなることが示されている[15]。試験 17723 では食後に投与されたことから、ロスバスタチンの吸収が減少し、腸管内での BCRP の阻害によって生じる全身曝露の上昇幅が大きくなったと推察される。

- ダロルタミド及び M-1 は、肝細胞から胆汁へのロスバスタチンの BCRP を介した排泄を著しく抑制した可能性がある。

以上のことから、ダロルタミドは腸管及び肝臓の BCRP に対する臨床的に意味のある阻害薬であり、また、試験 17723 におけるロスバスタチンの薬物動態に対するダロルタミドの影響の程度には、食事の影響も寄与した可能性があると考えられる。

ロスバスタチンの曝露量に及ぼすダロルタミドの影響は、主として腸管及び肝臓の BCRP の阻害及び食事の影響によって説明されるが、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害などの他の原因の寄与も完全に排除することはできない。しかしながら、*in vitro* における OATP1B1 及び OATP1B3 の IC_{50} 値がそれぞれ 16.8 及び 39.3μM と大きいことから、ロスバスタチンの曝露量増加をもたらすような OATP1B1 及び OATP1B3 阻害に対するダロルタミドの影響は、重要ではないと考えられる〔R 値及び$[I]_{in,max,u}/IC_{50}$を基に予測される AUC の増加は、OATP1B1 及び OATP1B3 に対してそれぞれわずか 1.1 倍及び 1.04 倍と推定される（2.6.4.9）〕。

また、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 の基質であるため、ダロルタミドによる OAT3 の阻害（IC_{50} 値は 4.5μM）は、試験 17723 で観察された相互作用の潜在的な原因である可能性も否定できない。しかしながら、ダロルタミドはロスバスタチンの CL_R に影響を及ぼさなかったことから〔ロスバスタチンの CL_R 単剤投与時で 11.3L/h、ダロルタミドとの併用投与時で 11.0L/h（幾何平均値）、ダロルタミドの有無によるロスバスタチンの CL_R の点推定値は 0.97（表 2.7.2.2-14）〕、ダロルタミドは OAT3 に対する阻害作用がないことが示唆された。また、臨床的に意味のある OAT3 阻害薬として知られるプロベネシドとの比較から、ダロルタミドの OAT3 に対する阻害の可能性は非常に低いと考えられる（$C_{max,u}/IC_{50}$の値及び AUC の増加が 1.15 倍であることに基づく）。

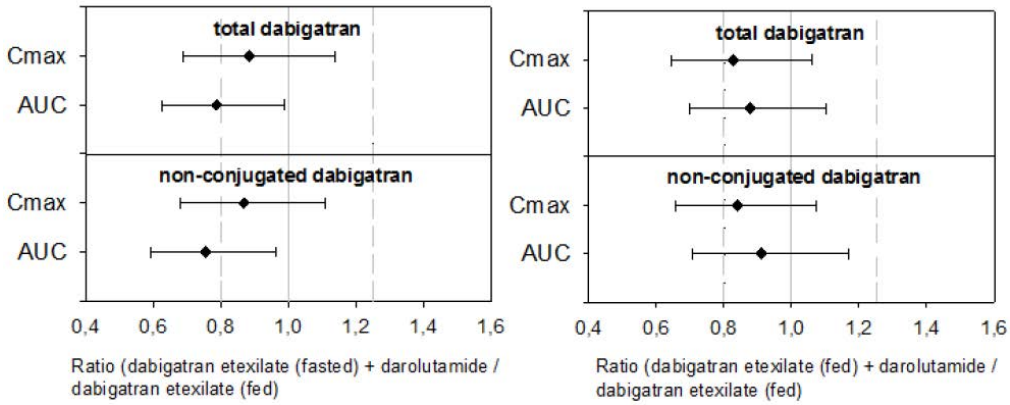
以上より、ロスバスタチンとの併用により観察された影響は、主にダロルタミド及び M-1 による BCRP の阻害によって生じたと考えられ、ロスバスタチンの吸収の増加及び胆汁排泄の減少により、ロスバスタチンの曝露量が増加したと考えられる。したがって、ダロルタミドを他の BCRP 基質と併用投与すると、これらの基質の血漿中濃度が上昇する可能性がある。しかし、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 に対するダロルタミドの阻害作用によって、ロスバスタチンの血漿中曝露量の増加が生じた可能性は低いと考えられる。したがって、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 の基質の曝露量は増加しないと考えられる。

2.7.2.3.4.2.4.2 P-gp の基質である DABE に及ぼすダロルタミドの影響

参照項目：2.7.2.2.4.2.3
5.3.3.4.3 PH-40257

DABE 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試験 18860 で検討した。

ダロルタミド（食後）投与の 1.5 時間前に DABE を（空腹時）単回投与したときの非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの C_{max} と AUC と、ダロルタミドと DABE を同時に食後投与したときの非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの C_{max} と AUC を、DABE（ダロルタミドと非併用）を食後投与したときの C_{max} と AUC に対する比として図 2.7.2.3-25 に示す。ダロルタミドと併用投与しても、非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの曝露量は増加せず、わずかに減少した。



Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.4/21～14.4/24

図 2.7.2.3-25 非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの薬物動態パラメータの「DABE とダロルタミドの併用／DABE 単剤」比の点推定値及び 90%CI（試験 18860）（PKS、N＝13）

DABE は P-gp の基質であり、経口投与後に血漿中のエステラーゼによりダビガトランに変換される。したがって、P-gp に対する強い阻害薬と併用投与すると、ダビガトランの曝露量は増加すると予想される。

ダロルタミドによる P-gp の阻害がダビガトランの曝露量に影響を及ぼさなかったことは、ダロルタミドの P-gp に対する IC_{50} 値（16.4μM）が相対的に高かったことによる可能性が考えられた。薬物相互作用ガイドラインによると、消化管での予測最高濃度（投与量／250mL）が IC_{50} 値の 10 倍以上の場合、臨床薬物相互作用試験の実施を考慮することが推奨されている。ダロルタミドについては、食餌人工腸液における溶解限度は 270μM であった。これは、IC_{50} 値の 10 倍を 1.6 倍程度に超えていたものの、実際の消化管中でのダロルタミド濃度は P-gp に対して顕著な阻害作用を示す濃度には到達しなかったと考えられる。

全体として、試験 18860 の結果から、ダロルタミドを併用投与したときの非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの曝露量はわずかに減少したのみであったことから、ダロルタミドはP-gpに対する臨床的に意味のある阻害薬ではないことが示唆された。

2.7.2.3.5 曝露－応答解析

2.7.2.3.5.1 曝露量と有効性の関係

第Ⅲ相試験（試験 17712）の用法・用量であるダロルタミド 600mg 1 日 2 回は、非臨床試験及び臨床試験成績に基づき選択された。PSA は前立腺癌における腫瘍マーカーとして確立されており、また有効性に関する評価項目として考えられている。

「曝露量－薬力学解析」に基づき、第Ⅰ／Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験におけるダロルタミドの曝露量と PSA 値の経時的変化との関係について評価した（2.7.2.2.5.2）。

PSA 値の経時的変化は、投与中[16] 及びベースラインの因子である PSADT[17,18] との結果を反映し、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 との関連性の評価をした。更に、曝露量と MFS の関係について、MFS を主要な効果変数として第Ⅲ相試験 nmCTPC 患者における解析を実施した（2.7.2.2.5.3）。

曝露量と有効性の関係を解析した患者集団は表 2.7.2.2-23 に要約した。

2.7.2.3.5.1.1 曝露量と PSA

曝露量と PSA の関係を、試験 17830 の 30 例、試験 17829 の 124 例、並びに試験 17712 におけるダロルタミド群の 902 例及びプラセボ群 530 例の計 1586 例のデータに基づき解析した（解析 19792、2.7.2.2.5.2）。

PSADT（中央値以上及び以下）及び試験集団（第Ⅰ／Ⅱ相試験の mCRPC 患者、第Ⅲ相試験の nmCRPC 患者）は腫瘍細胞増殖率との関連性を示し、ヘモグロビン濃度が PSA 値の最大低下と関連していた。また、chemo-/CYP17i-naive 部分集団の患者は、プラセボ群に比べて PSA 値の最低値が低くなることが示された。詳細は 2.7.2.2.5.2 に示した。

chemo-/CYP17i-naive 部分集団の患者では、PSA 値のベースラインからの変化率は、曝露量の増加に伴い低下し、600mg 1 日 2 回投与時に観察された曝露量の範囲で、最大で 90%以上の低下がみられた（図 2.7.2.2-7）。また、PSA 値の低下傾向は、ダロルタミド 600mg1 日 2 回の投与量で、mCRPC 患者と nmCRPC 患者とで同程度であった。

2.7.2.3.5.1.2 PSA と MFS

PSA 値の最大変化率と MFS の関係を、試験 17712 におけるダロルタミド群の 904 例及びプラセボ群 515 例のデータに基づき解析した（解析 18962、2.7.2.2.5.3）。

事前に定義したベースラインにおける共変量と MFS の関係の解析から、連続数共変量としての「PSADT」とカテゴリ共変量としての「ベースラインの PSA 値」が有意に MFS と関連していた。ベースラインの PSADT が短く、ベースラインの PSA 値が高い患者（ベースラインの PSA 値が中央値以上の患者）はベースラインの PSADT が長く、ベースラインの PSA 値が低い患者（ベースラインの PSA 値が中央値以下の患者）と比較して、MFS が短かった。他の共変量は、MFS と有意な関関連性を示さなかった。

PSA 値のベースラインからの最大低下率（パーセント）（PSADECp）を四分位数で分類した MFS の Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ分れており（図 2.7.2.2-8）、概して四分位数の推定ハザード比の CI に重複はみられなかった（表 2.7.2.2-37）。ダロルタミド投与下における PSA 値のベースラインからの低下率が最も大きい患者集団では、低下率が最も小さい患者集団に比し、MFS は長かった。

2.7.2.3.5.1.3 曝露量と MFS

ダロルタミドの曝露量と MFS の関係を、試験 17712 の PK サブセットにおいてベースライン時の転移が認められていない患者（383 例）のデータに基づき解析した（解析 18962、2.7.2.2.5.3）。結果として MFS の評価が可能であった 56 例を対象とした。

600mg 1 日 2 回投与時に得られる曝露量は、PSA に対する最大の低下作用をもたらすと考えられ、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。

2.7.2.3.5.1.4 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、MFS を最も延長させた。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、変化しないと考えられる。これらのことから、最大の PSA 値低下及び MFS 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。

2.7.2.3.5.2 曝露量と安全性の関係

ダロルタミドの安全性は 2.7.4 に要約されている。2018 年 9 月 3 日時点で、前立腺癌患者約 1130 例がダロルタミドの投与を受けている（ADT 併用あり）。

mCRPC 患者 134 例を対象にした試験 17829 の用量漸増試験の安全性成績並びに患者 76 例を対象にした長期継続試験（試験 18035）における安全性成績では、用量と有害事象の関連性は認められなかった。また、700mg 1 日 2 回の用量は 100mg 1 日 2 回又は 200mg 1 日 2 回の用量と同様に安全かつ忍容性が良好であることから、推奨用量である 600mg 1 日 2 回の用量には重大な安全性の懸念がないことが示された。有害事象の発現に関しても、用量と関連する傾向は認められなかった。各部分集団（chemo-/CYP17i-naive 部分集団、post-chemo/CYP17i-naive 部分集団、post-CYP17i 部分集団）で、有害事象のプロファイルは同様であった（試験 18035、2.7.2.2.2.2）。全体として、mCRPC 患者を対象とした第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で報告された TEAE は、概して発現割合が低く、基礎疾患と年齢に起因していた。

第Ⅲ相試験（試験 17712）において、nmCRPC 患者 954 例にダロルタミドが投与され、554 例にプラセボが投与された。全体として、TEAE の発現割合はダロルタミド群（83.2%）とプラセボ群（76.9%）で同程度であった。TEAE の大部分はグレード 1 及び 2 で、その発現割合は同程度であった（ダロルタミド群 54.6%、プラセボ群 54.2%）。

ダロルタミド群とプラセボ群で投与期間が異なることを調整するために、投与期間で調整した発現率（EAIR）を算出した。プラセボ群よりもダロルタミド群で発現率が高い（2%以上の差）TEAE を表 2.7.2.3-14 に示す。投与期間で調整すると、発現割合は群間で類似していた。

試験 17712 の薬物動態評価用試料の採取時において、わずかな有害事象しか報告されなかったため、ダロルタミドの曝露量が安全性に及ぼす影響は検討しなかった。

表 2.7.2.3-14 5%以上の発現割合でみられた TEAE 及び投与期間で調整した TEAE（いずれかのグレード）並びにダロルタミド群で発現割合が高かった（≧1%）TEAE（MedDRA PT）（SAF）

	Darolutamide N = 954					Placebo N = 554				
	Total n (%)	EAIR per 100 PY [a]	Worst CTCAE grade			Total n (%)	EAIR per 100 PY [a]	Worst CTCAE grade		
MedDRA PT Version 21.0			Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)			Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Fatigue	115 (12.1)	8.6	4 (0.4)	0	0	48 (8.7)	8.5	5 (0.9)	0	0
Diarrhoea	66 (6.9)	4.9	0	0	1 (0.1)	31 (5.6)	5.5	1 (0.2)	0	0
Hypertension	63 (6.6)	4.7	30 (3.1)	0	0	29 (5.2)	5.1	12 (2.2)	0	0
Pain in extremity	55 (5.8)	4.1	0	0	0	18 (3.2)	3.2	1 (0.2)	0	0
Anaemia	53 (5.6)	4.0	8 (0.8)	0	0	25 (4.5)	4.4	2 (0.4)	0	0
Hot flush	50 (5.2)	3.7	0	0	0	23 (4.2)	4.1	0	0	0

PY: patient year; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term

Source: 5.3.5.1.1 Report PH-39723/Table 14.30.1/3, 14.3.1/7

2.7.2.3.5.3 投与量と用量調節の関係

ダロルタミドの用量調節（投与の中断又は減量）とダロルタミドの投与量の関係に関する結果は、第Ⅱ相試験 17829 及び試験 18035、第Ⅰ相試験 17830 及び試験 17719、第Ⅲ相試験 17712 並びにファーマコメトリクス解析 18651 に記載している。

試験 17829 では、治験薬投与の中断は、第Ⅰ相パートと第Ⅱ相パートを合わせた患者 6／134 例で報告された。投与の中断と投与量の関連性はなく、中断した患者のダロルタミドの投与量は、100mg 1 日 2 回（1 例）、200mg 1 日 2 回（3 例）及び 700mg 1 日 2 回（2 例）であった。最高用量（900mg 1 日 2 回）では投与の中断はなかった。投与の中断は、治験薬の初回投与後 5 日から 65 日までの期間にわたって発生した。5／6 例では、有害事象が消失した〔心房細動（700mg 1 日 2 回）、下痢及び嘔吐（700mg 1 日 2 回）、貧血（200mg 1 日 2 回）、呼吸困難（200mg 1 日 2 回）、心拍数増加並びに追加の上室性及び心室性期外収縮（100mg 1 日 2 回）〕。1 例の ALP 増加（200mg 1 日 2 回）は回復しなかった。

試験 18035 では、試験期間中、有害事象による減量はなかった。100mg 1 日 2 回における 14 例（56.0%）及び 200mg 1 日 2 回における 10 例（40.0%）について、治験責任（分担）医師の判断で、病勢進行時に用量を増量した（表 2.7.2.3-15）。 700 mg 1 日 2 回の 1 例では、28 ヵ月で 600mg に減量したが、これは、進行中の第Ⅲ相試験で使用されていたカプセル剤から錠剤への変更によるものであった。

試験 17830 では、ダロルタミドの投与量は 300mg 1 日 2 回及び 600mg 1 日 2 回であり、投与の中断又は減量は報告されなかった。試験 17719 では、減量はなく、投与を中断したのは 1 例だけであった（グレード 2 の発熱に起因）。

試験 17712 の nmCRPC 患者では、ダロルタミド群（N＝954）及びプラセボ群（N＝554）の両方で、600mg、1 日 2 回から用量調節が報告された。ダロルタミド群の 15.2%とプラセボ群の 9.7%で、1 回以上の用量調節があった。最も多かった用量調節の理由は TEAE であり、ダロルタミド群 84.0%及びプラセボ群 73.1%であった。投与中断（ダロルタミド群 12.1%、プラセボ群 8.5%）及び減量（ダロルタミド群 6.7%、プラセボ群 3.4%）は、ダロルタミド群で多かった（表 2.7.2.3-16）。

用量再増量（すなわち、ダロルタミド群では 600mg 1 日 2 回又はプラセボ群ではプラセボ）は用量調節を受けた両群の被験者の約 90%で報告された〔ダロルタミド群の 133／145 例（92%）、プラセボ群の 48／54 例（89%）〕。このことから、用量調節につながる有害事象は概して管理可能であり、ダロルタミドの推奨用量の忍容性が示された。

投与中断（0.5%以上）に至った TEAE で多かったものは、高血圧（ダロルタミド群 0.6%、プラセボ群 0%）、下痢（ダロルタミド群 0.5%、プラセボ群 0.2%）及び肺炎（ダロルタミド群 0.5%、プラセボ群 0.4%）であった。プラセボ群で投与中断に至った TEAE で最も多かったものは尿閉（ダロルタミド群 0.1%、プラセボ群 0.9%）であり、次いで悪心（ダロルタミド群 0.3%、プラセボ群 0.5%）及び疲労（ダロルタミド群 0.3%、プラセボ群 0.5%）であった。ダロルタミドとプラセボの両群で用量減量に至った TEAE で多かったのものは、疲労（ダロルタミド群 0.7%、プラセボ群 0.4%）、高血圧（ダロルタミド群 0.3%、プラセボ群 0.2%）及び悪心（ダロルタミド群 0.3%、プラセボ群 0.4%）であった。これらの報告された事象は、高齢の集団（平均年齢 74.0 歳）において珍しいものではなく、いくつかは基礎疾患（疲労等）に関連している可能性がある。

試験 17712 の薬物動態評価用試料の採取時において、投与の中断及び減量例はわずかであったため、ダロルタミドの曝露量が投与の中断及び減量に及ぼす影響は検討しなかった。

全体として、推奨用量 600mg 1 日 2 回投与での nmCRPC での大規模試験を含め、臨床試験では用量調節の報告は比較的少なく、投与量と投与の中断又は減量との間に関連性は認められなかった。

表 2.7.2.3-15 病勢進行後の群別の用量増加（試験 18035、SAF）

	100 mg b.i.d. (N=25)	200 mg b.i.d. (N=25)	300 mg b.i.d. (N=3)	500 mg b.i.d. (N=2)	700 mg b.i.d. (N=18)	900 mg b.i.d. (N=3)	Total (N=76)[a]
Treatment dose changed, n(%)	14 (56.0)	10 (40.0)	0	0	1 (5.6)	0	25(32.9)[a]
Dose increased to:							
200 mg b.i.d.	8 (32.0)	0	0	0	0	0	8 (10.5)
300 mg b.i.d.	1 (4.0)	2(8.0)	0	0	0	0	3 (3.9)
400 mg b.i.d.	0	1(4.0)	0	0	0	0	1 (1.3)
700 mg b.i.d.	5 (20.0)	7 (28.0)	0	0	0	0	12 (15.8)

a: Dose changed for 1 additional patient at month 28 from 700 mg to 600 mg b.i.d. due to change from the capsule to tablet formulation used in Phase 3.

Source: 5.3.5.2.1 R-11102/Table 14.2.1.12

表 2.7.2.3-16 用量変更（試験 17712、SAF）

	Darolutamide N = 954 n (%)	Placebo N = 554 n (%)
Total number of patients with dose modification, n (%)	145/954 (15.2%)	54/554 (9.7%)
Dose interruption/delay	115/954 (12.1%)	47/554 (8.5%)
Dose reduction	64/954 (6.7%)	19/554 (3.4%)
Total number of patients with dose re-escalation, n (%)	133/954 (13.9%)	48/554 (8.7%)

Source: 5.3.5.1.1 Report PH-39723/Table 14.1.9/3

2.7.2.3.5.4 用法・用量の設定根拠

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、17829 及び 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 値の関係の解析結果（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、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、非結合型ダロルタミドの AUC(0-24)は 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結果から、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。このことから、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、600mg を超えてダロルタミドを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 値の最大変化は、投与量にかかわらず、chemo-/CYP17i-naive 部分集団の患者でみられた。更に、700mg 投与時において 50%以上の PSA 値低下率がみられた患者の割合は、chemo-/CYP17i-naive 部分集団の患者で 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。chemo-/CYP17i-naive 部分集団の患者に対する 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 回投与時の曝露量は PSA 値に対する最大の低下作用をもたらすと考えられる。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、第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験（試験 17829 及び試験 17830）の有効性成績並びに第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、600mg1 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（2.7.2.2.2.4、2.7.2.3.3.3）。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（2.7.2.3.3.3）。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（2.7.2.3.3.3）。また、日本人と外国人で類似の PSA 値の低下作用がみられた（2.7.2.3.3.3）。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（図 2.7.2.2-2）、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（2.7.2.2.5.1）。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。

2.7.2.3.6 心血管安全性評価

ダロルタミドの QTc 延長のリスクを検討する安全性薬理試験を、*in vitro*〔ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（hERG）カリウムチャネル電位固定アッセイ及び L 型カルシウムチャネル蛍光アッセイ〕及び *in vivo*（覚醒及び麻酔ビーグル犬の ECG における QT／QTc 間隔測定）で実施した。hERG カリウム電流は、非常に高濃度（外挿 IC_{50} 値は 87.9μM）でのみ遮断されたが、これは生理学的に重要ではないと考えられた。同様の事象は L 型カルシウムチャネルでもみられ、高濃度でのみ遮断された（IC_{50} 値は 37.4μM）。また、イヌにおける ECG において、検討した最高血漿中非結合型ダロルタミド濃度 3,890ng/mL（約 10μM 換算）に相当するダロルタミドの最高用量まで、QT／QTc 間隔の延長及び QT／QTc に関連した不整脈は認められなかった（2.6.2.6）。しかしながら、ダロルタミド又は SS 体を麻酔イヌに静脈内投与したときの心血管機能に及ぼす影響を検討したところ、SS 体を最高用量で投与した 1 例で一過性の完全ＡＶブロックがみられたことから（2.6.2.1.3）、第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験 17829 の 700 及び 900mg コホート（各 6 例）でホルター心電図を追加測定した。その結果、投与前及び投与後のホルター心電図の解析では、ダロルタミドの AV 伝導に対する影響は認められず、催不整脈傾向の徴候はみられなかった。

ダロルタミドの臨床試験においてすべての前立腺癌患者は、治験薬に加えて ADT を実施しており、GnRH アナログを併用投与されていたか又は両側精巣摘除術を受けていた。一般的に ADT は QTc に対するわずかな延長作用を示すことから、ダロルタミドの臨床試験における被験者は、既に ADT による QT 間隔延長への影響を受けていると考えられる。したがって、QTc の評価については、ADT の影響に上乗せされたダロルタミドの影響として検討した。

第二度又は第三度のＡＶブロックの発現は、試験 17829 又はその継続試験 18035 では認められていない。試験 17830 では、Mobitz Ⅰ型の第 2 度ＡＶブロックの発現が 1 件報告されている。当該被験者は、徐脈頻脈症候群によるペースメーカー埋め込み術の既往があり、ダロルタミド 600mg を単回投与 24 時間後に（第 1 期）、一定の 3：1 AV 伝導を有する上室性頻脈を呈した。当該被験者では、試験中のそれまでに測定された ECG ではすべてペースメーカーリズムであった。次の投与 48 時間後に測定された ECG では、ペースメーカーリズムを再び示した。治験責任（分担）医師はこの ECG 所見を臨床的に意味のあるものではないと判断し、有害事象として報告しなかった。本被験者は試験の継続パートで投与を継続し、第二度ＡＶブロックの再発は認められなかった。

第Ⅰ相及び第Ⅱ試験では、PR 又は QTc 間隔の用量依存的な延長は認められていない。

更に、QTc に関する解析を、試験 17712 のデータを用いて実施した。PK サブセットにおいて、ダロルタミドの心脱分極及ぼす影響を検討するため、薬物動態評価用の採血と一致させた時点の ECG を評価した。薬物動態評価用の採血ポイントには、C_{max} 付近の時点も含めた（2.7.2.2.5.5）。試験 17712 の PK サブセットにおけるダロルタミド濃度と QTcF の関係を評価した結果、すべての分析対象物において濃度－QTcF 関係に負の相関関係が認められ、いずれの濃度においても QTcF のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差（ΔΔQTcF）の推定値及び 90%CI の上限値

は、10ms を超えることはなかった。また、ダロルタミドによる心拍数への影響は認められなかった（2.7.2.2.5.4）。

中心傾向解析の結果、心拍数、PR 間隔により測定される AV 伝導、又は QRS 間隔により測定される心臓脱分極に対するダロルタミドの影響の明確なシグナルは認められなかった（表 2.7.2.3-17）。ダロルタミド群で心房細動及び心房粗動の発現割合が高かったことを除き、臨床的に意味のある形態的変化は、ダロルタミド群及びプラセボ群の両群で同様の割合であった。

また、時点解析の結果から、心臓再分極に及ぼすダロルタミドの影響のシグナルは認められなかった。200 例以上の ECG データによる時点解析では、いずれも片側 95%CI は 1.0ms 未満であった。時間平均及び外れ値の解析結果は、ダロルタミドが QTc 間隔に対して影響を及ぼさないことが示された(2.7.2.2.5.5)。これらのことから、ADT による QTc 間隔延長に上乗せされるダロルタミドの影響はないと考えられる。

試験 17712 における PK サブセットの解析結果は、安全性解析対象集団（全体集団）の結果を反映していると考えられる。PK サブセットに含まれない患者では、ベースラインを除き、ECG を 3 回連続測定ではなく、1 回の測定で行った。480 又は 500ms を超える QTc 間隔延長を示した被験者の割合は、PK サブセットと全体集団で同様であった（5.3.5.1.1, Report PH-39723, Table 14.3.5/16 and Table 14.3.5/17）。また、12 誘導 ECG が正常又は異常と判読された患者の割合は、ベースライン時と投与中の来院時で顕著な差はみられなかった。更に、QTc がベースライン時から変化した患者の割合又は QTc 間隔が延長した患者の割合にも、群間で顕著な差はなかった（2.7.4.4.1.3）。

表 2.7.2.3-17 ベースラインからの平均変化時間、外れ値のカテゴリカル解析及び形態的解析（試験 17712）（ECG／薬物動態部分集団）

	Darolutamide 600mg b.i.d	Placebo
Total N	337	183
Heart Rate in bpm (mean change from baseline)	0.1	0.5
Heart Rate tachycardic outliers, N (%)	3 (1%)	2 (1%)
Heart Rate bradycardic outliers, N (%)	2 (1%)	0
PR in ms (mean change from baseline)	-0.4	-1.1
PR outliers, N (%)	4 (1%)	1 (1%)
QRS in ms (mean change from baseline)	-0.8	0.3
QRS outliers, N (%)	2 (1%)	0
QT in ms (mean change from baseline)	-1.3	-0.4
QT new >500 ms, N (%)	7 (2%)	3 (2%)
QTcF in ms (mean change from baseline)	-1.3	0.7
QTcF new >500 ms, N (%)	2 (1%)	2 (1%)
QTcF new >480 ms, N (%)	11 (3%)	6 (3%)
QTcF >30-60 ms inc, N (%)	17 (5%)	8 (4%)
QTcF >60 ms inc, N (%)	0	0
QTcB in ms (mean change from baseline)	-1.3	1.2
QTcB new >500 ms, N (%)	4 (1%)	3 (2%)
QTcB new >480 ms, N (%)	14 (4%)	8 (4%)
QTcB >30-60 ms inc, N (%)	28 (8%)	17 (9%)
QTcB >60 ms inc, N (%)	1 (0%)	0
New Atrial Fibrillation, N (%)	4 (1%)	0
New Atrial Flutter, N (%)	3 (1%)	0
New abnormal U waves, N (%)	1 (0%)	0
New ST segment depression changes, N (%)	28 (8%)	10 (5%)
New ST segment elevation changes, N (%)	2 (1%)	0
New T wave inverted, N (%)	16 (5%)	11 (6%)
New 2nd Degree Heart Block, N (%)	1 (0%)	2 (1%)
New 3rd Degree Heart Block, N (%)	0	1 (1%)
New complete RBBB, N (%)	1 (0%)	0
New complete LBBB, N (%)	0	0
New MI, N (%)	0	0

Bpm: beats per minute; MI: myocardial infarction; QTcB: QT interval corrected by Bazett's formula; RBBB: right bundle branch block;

LBBB: left bundle branch block "new" means not present at baseline and only seen after baseline

Source: 5.3.4.2.3 R-12824/Table 7-1

参考文献

1) Kim J et al., J Cell Biochem 2004:93:233-241
2) Desmee S et al., AAPS J 2015:17:691-699
3) Halabi S et al., J Clin Oncol 2003:21:1232-1237
4) Hong JH et al., Korean J Urol 2014:55:153-160
5) Hussain M et al., N Engl J Med 2018:378:2465-2474
6) Shibata SI et al., Clin Cancer Res 2013:19:3631-3639
7) Briganti A et al., Cancer Treat Rev 2014:40:3-11
8) Smith MR et al., N Engl J Med 2018:378:1408-1418
9) Garnett C et al., J Pharmacokinet Pharmacodyn 2018:45:383-397
10) Sahin S et al., Pharm Res 2008:25:2869-2877
11) Murakami K et al., Nutrients. 2018:10(10)
12) Vermeer LM et al., Drug Metab Dispos 2016:44:453-459
13) Isoherranen N, et al., Drug Metab Dispos 2004:32:1121-1131
14) Martin PD et al., Clin Ther 2003:25:2553-2563
15) McLean CC et al, Clin Pharmacol Ther 2018:104:525-533
16) Antonarakis ES et al., Cancer 2012:118:1533-1542
17) Smith MR et al., J Clin Oncol 2005:23:2918-2925
18) Saad F et al., J Urol 2018:199:e229

2.7.3　臨床的有効性の目次

略語一覧 2
2.7.3.1　背景及び概観 4
2.7.3.1.1　有効性を検討した臨床試験の概要 4
2.7.3.1.2　有効性評価項目 6
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 8
2.7.3.2.1　試験 17712（報告書番号 PH-39723） 8
2.7.3.2.2　試験 17829（報告書番号 R-9584） 8
2.7.3.2.3　試験 18035（報告書番号 R-11102） 10
2.7.3.2.4　試験 17830（報告書番号 R-9789） 11
2.7.3.2.5　試験 17719（報告書番号 PH-39192） 12
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.3.3.1　試験対象集団 13
2.7.3.3.1.1　選択／除外基準 13
2.7.3.3.1.2　解析対象集団 14
2.7.3.3.1.2.1　試験 17712（報告書番号 PH-39723） 14
2.7.3.3.1.2.2　第Ⅰ／Ⅱ相試験 26
2.7.3.3.2　試験結果の比較検討 33
2.7.3.3.2.1　試験 17712（報告書番号 PH-39723） 33
2.7.3.3.2.1.1　有効性主要評価項目 33
2.7.3.3.2.1.2　有効性副次評価項目 40
2.7.3.3.2.1.3　その他の有効性評価項目 50
2.7.3.3.2.2　全有効性試験の結果の比較 64
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 68
2.7.3.3.3.1　MFS の部分集団解析（試験 17712） 69
2.7.3.3.3.2　OS の部分集団解析（試験 17712） 71
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 72
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 72

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
AR	Androgen receptor	アンドロゲン受容体
AUC	area under the concentration vs. time curve from 0 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
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）
CI	Confidence interval	信頼区間
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法
CTC	Circulating tumor cell	血中循環腫瘍細胞
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
EBRT	External beam radiation therapy	外照射放射線療法
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東部腫瘍臨床試験グループ
ECOG-PS	ECOG performance status	ECOG パフォーマンスステータス
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
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, 3 Level	—
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate	—
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
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
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
LHRH	Luteinizing hormone-releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer	転移性去勢抵抗性前立腺癌
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
MID	Minimally important difference	最小重要差
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MTD	Maximum Tolerated Dose	最大耐用量
OS	Overall survival	全生存期間
PCS	Prostate cancer-related symptoms	前立腺癌と関連のある症状
PCWG2	Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2	—
PD	Progressive disease	病勢進行
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
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

略語	英語名称	日本語名称
PRO	Patient reported outcomes	患者報告アウトカム
PSA	Prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
PSADT	Prostate-specific antigen doubling time	前立腺特異抗原倍加時間
QOL	Quality of life	生活の質
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	画像診断による無増悪生存期間
SAF	Safty analisis set	安全性解析対象集団
SD	Stable disease	安定
SSE	Symptomatic skeletal event	症候性骨関連事象
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
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログスケール

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性を検討した臨床試験の概要

非転移性去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）患者又は転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者に対するダロルタミド単剤療法の有効性を検討した臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。いずれの試験においても対象となった被験者は、試験を通してアンドロゲン遮断療法（ADT）、すなわち、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アナログの併用投与や両側精巣摘除術を受けていた。

ダロルタミドの臨床的有効性は、転移のリスクが高い nmCRPC（ハイリスク[1)] の nmCRPC）を有する患者における無作為化、二重盲検、プラセボ対照、国際共同、第Ⅲ相試験（試験 17712、ピボタル試験）の結果に基づき評価した。本試験では、従来の画像検査〔コンピュータ断層撮影法（CT）、磁気共鳴画像診断法（MRI）、骨シンチグラフィなど〕で転移が認められないアンドロゲン遮断療法（ADT）下の合計 1,509 例（日本人 95 例を含む）の被験者を、ダロルタミド群（ダロルタミドを 600mg 1 日 2 回投与）又はプラセボ群に二重盲検下で 2：1 の割合で無作為に割付けた。主要目的は、無転移生存期間（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。本試験の詳細については、2.7.3.3.2.1 を参照のこと。なお、日本人の部分集団解析を探索的に行った。

更に、mCRPC 患者を対象とした非対照試験の第Ⅰ／Ⅱ相試験〔試験 17829、試験 18035、試験 17830 及び試験 17719（国内試験）〕についても、有効性評価に用いた。これらの試験結果は、2.7.3.2.2、2.7.3.2.3、2.7.3.2.4 及び 2.7.3.2.5 を参照のこと。

第Ⅲ相試験と第Ⅰ／Ⅱ相試験では患者集団及び試験デザインが異なることを考慮し、有効性に関する併合解析は実施しなかった。

本申請のデータパッケージを構成する試験は、すべて ICH-GCP、ヘルシンキ宣言、及び試験実施時点で適用を受ける当該国の法規制に従って実施した。治験実施計画書及びその改訂版は、独立倫理委員会又は治験審査委員会の審査を受けて承認された。

1）PSA 倍加時間（PSADT）が 10 ヵ月以下で血清中 PSA 値が 2ng/mL 以上の患者をハイリスクの nmCRPC 患者とした。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた試験

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量
国際共同第Ⅲ相	17712／PH-39723／5.3.5.1.1 5.3.5.1.3 2.7.6.9	評価資料	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	ハイリスクの nmCRPC 患者	ダロルタミド群：954 例[a] プラセボ群：554 例[a] 日本人集団 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
国外第Ⅰ／Ⅱ相	17829／R-9584／5.3.3.2.1 2.7.6.3	評価資料	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：24 例 第Ⅱ相：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	評価資料	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 を参照
国外第Ⅰ相	17830／R-9789／5.3.1.1.1 2.7.6.1	評価資料	非盲検、無作為化、非対照、2 コンポーネント	mCRPC 患者	30 例[b]	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
国内第Ⅰ相	17719／PH-39192 PH-40296／5.3.3.2.2 5.3.3.2.3 2.7.6.4	評価資料	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[c]	ダロルタミド 300 又は 600mg を単回投与（絶食下又は食後）及び 1 日 2 回投与 ADT 併用

ADT：アンドロゲン遮断療法、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

a: 2018 年 9 月 3 日の primary completion 時点で、815 例が試験継続中であった。
b: 2017 年 4 月 30 日のデータカットオフ日時点で、6 例が試験継続中であった。
c: 2016 年 5 月 9 日の primary completion 時点で、1 例が試験継続中であり、LPLV は 2017 年 12 月 21 日であった。

進行中の試験

データカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で進行中の試験（primary completion に達していない）は、有効性評価を目的とした第Ⅲ相試験である試験 17777 のみであった。試験 17777 の治験実施計画書を 5.3.5.4.1 に示す。試験 17777 は転移性ホルモン感受性前立腺癌患者を対象とし、標準的 ADT 及びドセタキセルを併用した際のダロルタミドとプラセボを比較評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験である。主要目的は、標準的 ADT とドセタキセルの併用に、ダロルタミド又はプラセボを上乗せした際の全生存期間（OS）について、ダロルタミドの優越性を検討することである。[redacted]年[redacted]月において、[redacted]例の被験者がダロルタミド又はプラセボの投与群に割付けられ、登録は完了した。

2.7.3.1.2　有効性評価項目

各試験で用いた有効性評価項目を表 2.7.3.1-2 に示す。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。

試験 17712 では、MFS 及び OS における人口統計学的及びベースライン特性の影響を評価するため、部分集団解析を行った。結果は、2.7.3.3.3.1 及び 2.7.3.3.3.2 を参照のこと。

なお、試験 17712 については、日本人の部分集団解析を探索的に行った。ただし、健康関連 QOL については、日本人の部分集団解析は行っていない。

表 2.7.3.1-2 有効性評価項目

Variables	17712	17829	18035	18030	17719
Primary:					
Metastasis-free survival (MFS)	●				
Secondary:					
Overall survival (OS)	●				
Time to pain progression	●				
Time to initiation of first cytotoxic chemotherapy	●				
Time to first symptomatic skeletal event (SSE)	●				
Additional:					
Progression-free survival (PFS)	●		●a	●a	
Time to radiographic progression			●b	●	
Change in PSA level	●	●	●	●	●
Time to PSA progression	●		●b	●	
Change in ECOG-PS	●c	●	●d	●	●
Time to ECOG-PS deterioration	●				
Clinical progression		●	●	●e	
Soft tissue response		●	●	●	●
Bone response		●	●	●	
EOD grade (i.e. reduction in bone metastases)					●
Time on treatment			●b	●	
Time to first prostate cancer-related invasive procedures	●				
Time to initiation of subsequent antineoplastic therapy	●				
Time to first opioid use for cancer pain	●				
HRQoL [f]	●				
CTC response		●			

CTC = Circulating tumor cell; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EOD = Extent of disease; 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, 3 Level; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate questionnaire; HRQoL = Health-related quality of life; MFS = Metastasis-free survival; OS = Overall survival; PCS = Prostate cancer-related symptoms; PFS = Progression-free survival; rPFS = Radiographic progression-free survival; SSE = Symptomatic skeletal event; PSA = Prostate-specific antigen.

a: rPFS

b: Time to event analyses included all patients who started treatment in study 17829 (N=134) regardless of whether they then entered the extension study 18035, except for time to PSA progression analyses that included evaluable patients only (N=133).

c: Percent of patients with ECOG-PS deterioration.

d: Changes from baseline of study 17829 were evaluated.

e: Since no patients had clinical disease progression, no calculation of time to clinical disease progression could be made.

f: HRQoL variables include percent of patients with deterioration of FACT-P total score at 16 weeks, time to deterioration in PCS subscale score, percent of patients with improvement of EORTC-QLQ-PR25 urinary symptoms, time to worsening of EORTC-QLQ-PR25 urinary symptom score, and percent of patients with deterioration of EQ-5D-3L index score at 16 weeks.

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 試験 17712（報告書番号 PH-39723）

参照項目：2.7.6.9

試験 17712 は、ハイリスクの nmCRPC 患者を対象とし、ダロルタミドの有効性及び安全性を検討した無作為化、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計 1,509 例の ADT 施行中の nmCRPC 患者を、二重盲検下で 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）。割付け時には、前立腺特異抗原倍加時間（PSADT、6 ヵ月以下又は 6 ヵ月超）及び破骨細胞標的薬の使用の有無を層別因子とした。

被験者に転移が確認されるまで又は死亡が認められるまで（最長 72 ヵ月間）、ダロルタミド 600mg 又はプラセボを 1 日 2 回食後に経口投与した。ダロルタミド群 954 例、プラセボ群 554 例の計 1,508 例が治験薬の投与を受けた。投与期間（投与中断を含む）の中央値は、ダロルタミド群（14.80 ヵ月）がプラセボ群（11.04 ヵ月）より長かった。

1,509 例のうち、白人が 1,194 例（79.1%）、アジア人が 193 例（12.8%）であった。年齢の中央値（範囲）は 74.0 歳（48～95 歳）であった。人口統計学的及びベースライン特性のいずれの項目についても、両投与群で同様であった。既往歴、手術歴、前治療歴及び併用療法歴、放射線療法の前治療歴についても両投与群間で差異はみられなかった。

主な有効性評価結果

MFS の中央値はダロルタミド群で 40.37 ヵ月〔95%信頼区間（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）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 0.413（0.341～0.500）であった（p＜0.000001）。

OS については、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。

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。疼痛増悪までの期間のハザード比の推定値は 0.647（0.533～0.785、p＝0.000008）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、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）でたった。細胞傷害性薬剤による化学療法の開始までの時間のハザード比の推定値は 0.433（95%CI：0.314～0.595、p＜0.000001）であった。

症候性骨関連事象（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、ハザード比の推定値 0.428（95%CI：0.218～0.842、p＝0.011262）であった。

2.7.3.2.2 試験 17829（報告書番号 R-9584）

参照項目：2.7.6.3

試験 17829 は、ADT 施行中の mCRPC 患者を対象とし、ダロルタミドの安全性及び薬物動態を検討した非盲検、非無作為化、非対照、反復投与、用量漸増、第Ⅰ相試験、及び無作為化、第Ⅱ相

拡大試験である。第Ⅰ相パートでは、ダロルタミドの安全性及び忍容性を、用量制限毒性（DLT）及び最大耐用量（MTD）を含めて評価した。第Ⅱ相パートでは、有効性及び安全性を 3 つの用量で評価した。なお、有効性については、ダロルタミドの抗腫瘍効果を前立腺特異抗原（PSA）、軟部組織病変及び骨病変、循環腫瘍細胞（CTC）数、全身状態〔米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス（ECOG-PS）〕及び投与期間により評価した。

第Ⅰ相パートでは、計 24 例の被験者にダロルタミド 100、200、300、500、700 又は 900mg を 1 日 2 回食後に経口投与した。第Ⅱ相パートでは、計 110 例の被験者にダロルタミド 100、200 又は 700mg を 1 日 2 回食後に経口投与した。本試験（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験）では、第 12 週（84 日間）まで、又は病勢進行まで、若しくは DLT 発現まで治療薬の投与を継続した。

第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートの併合データ（134 例）において、被験者の年齢の中央値（範囲）は 69.0 歳（53～89 歳）であり、65～74 歳の割合（44.0%）が最も高かった（表 2.7.3.3-10）。人種は、全体の 95.5%が白人であった。ベースラインの ECOG-PS が 0 及び 1 の被験者の割合は、53.7%及び 46.3%であった（表 2.7.3.3-11）。血液 7.5mL あたりの CTC 数が 5 個未満の被験者の割合（48.5%）と CTC 数が 5 個以上の被験者の割合（42.5%）は同程度であった。ベースラインの PSA 値の中央値は 98.9ng/mL（3～5,000ng/mL）であった。

134 例中 54 例（40.3%）は化学療法を受けていなかった。119 例（88.8%）は、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）療法を受けていた。全例（100%）が第一世代の抗アンドロゲン療法を受けていた。7 例（5.2%）は、全身性ケトコナゾール治療を受けていた。57 例（42.5%）は、チトクローム P450（CYP）17i 治療を受けていた。

主な有効性評価結果

特に明記しない限り、以下の有効性評価結果は、第 12 週における第Ⅰ相と第Ⅱ相を併合した治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）の 117 例のうち、100mg（37 例）、200mg（38 例）及び 700mg（33 例）の 1 日 2 回投与群ごとに提示する。

血清 PSA 値は、化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なしの被験者で用量依存的な効果が認められ、血清 PSA 値が 50%以上減少した被験者の割合は 100mg 群で 45.5%、200mg 群で 69.2%、700mg 群で 85.7%であった。血清 PSA 値の減少は CYP17i 投与歴なしの被験者で CYP17i 投与歴ありの被験者と比べて大きかった。

軟部組織に対する効果については、117 例中 79 例で固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST） Ver.1.1 に基づく評価が可能であった。100mg 群で完全奏効（CR）が 1 例（1.3%）に認められた。部分奏効（PR）は、9 例（11.4%）（100mg 群 1 例、200mg 群 6 例、700mg 群 2 例）に認められた。また、予想されたとおり、奏効例の多くは化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なしの被験者（CR 1 例、PR 5 例）であった。骨病変に対する効果は 700mg 群の化学療法歴あり／CYP17i 投与歴なしの被験者で最も高かった。

いずれの用量群でも、大部分の被験者は試験期間中に ECOG-PS が安定していた。ECOG-PS の 3 点以上の悪化は、CYP17i 投与歴ありの被験者で第 8 週及び第 12 週に各 1 例認められた。

第 12 週までに臨床的病勢進行は 117 例中 25 例（21.4%）で認められた。最も多く認められた臨床的病勢進行の理由は、疼痛の悪化／鎮痛薬の使用増加（17 例、14.5%）であり、次いで食欲減退（9 例、7.7%）、体重減少（7 例、6.0%）、悪液質／全身状態の低下（7 例、6.0%）であった。

ベースライン時の血液 7.5mL あたりの CTC 数が 5 個以上であった評価可能例 40 例のうち、第 12 週に CTC 数がベースラインから 30%以上減少した被験者は 25 例（62.5%）であり、ベースラ

インから 50%以上減少した被験者は 23 例（57.5%）であった。減少を認めたほとんどの被験者は化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なしの集団であり、13 例中 11 例（84.6%）で 50%以上減少した。

2.7.3.2.3　試験 18035（報告書番号 R-11102）

参照項目：2.7.6.10

試験 18035 は、ADT 施行中の mCRPC 患者を対象とし、ダロルタミドの安全性及び忍容性を検討した非盲検、非無作為化、非対照、第Ⅱ相試験であり、試験 17829 の長期継続試験である。試験 18035 において、ダロルタミドの長期的な安全性及び忍容性を検討すると共に、ダロルタミドの抗腫瘍効果を、PSA の奏効、軟組織及び骨病変の変化、ECOG-PS 及び投与期間に基づき評価した。

試験 18035 では、ダロルタミド 100、200 又は 700mg を 1 日 2 回食後に経口投与した。各被験者の開始用量は、試験 17829 の第 12 週と同じ用量とし、忍容できない有害事象の発現又は治験責任医師が病勢進行と評価するまで継続した。1 回あたりの最高用量は 700mg（試験 17829 の第Ⅱ相パートでの最高用量）とし、増量を 1 回のみ認めた。

計 76 例の被験者（安全性解析集団：SAF）が試験 17829 の第 I 相パート又は第Ⅱ相パートから本試験に移行し、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた。

被験者の年齢の中央値（範囲）は 68.0 歳（55～83 歳）であった。黒人及びアジア人の各 1 例以外はすべて白人であった。ベースラインの ECOG-PS が 0 であった被験者は 67.1%であり、1 であった被験者は 32.9%であった。血液 7.5mL あたりの CTC 数が 5 個未満の被験者の割合（47 例、61.8%）は、5 個以上の被験者の割合（23 例、30.3%）より高かった。ベースラインの PSA 値の中央値は 69.1ng/mL（3～1,294ng/mL）であった。

初回治療として、被験者の多くは薬物による去勢（39 例、51.3%）、放射線治療（15 例、19.7%）又は前立腺切除術（11 例、14.5%）を受けていた。全例が前治療歴として少なくとも 1 つの第 1 世代抗アンドロゲン療法を受けていた。

主な有効性評価結果

SAF の 76 例全例において、試験期間中に臨床的に意味のある血清 PSA 値の減少が認められた。血清 PSA 値は、化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なしの被験者で最も減少した。また、この部分集団では最高用量である 700mg 群で血清 PSA 値が最も減少した。

イベント発現までの期間のすべての解析には、試験 18035 に組入れにかかわらず、試験 17829 で治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者（134 例）を対象とし、試験 17829 の治験薬投与開始からイベント発現までの期間を評価した。

PSA 増悪までの期間（TTPP）の解析は評価可能な 133 例を用いた。TTPP の中央値は 100mg と 200mg 群が同程度（100mg 群で 20.4 週間、200mg 群で 24.1 週間）であり、700mg 群が顕著に長かった（33.1 週間）。TTPP の中央値は、化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なしの被験者（41 例）で治験薬初回投与開始から 49.1 週間、化学療法歴あり／CYP17i 投与歴なしの被験者（35 例）で 20.1 週間、CYP17i 投与歴ありの被験者（57 例）で 19.3 週間であった。

画像診断に基づく無増悪期間（TTP）の解析は評価可能な 134 例を用いた。TTP の中央値は 100mg と 200mg 群が同程度（100mg 群で 35.4 週間、200mg 群で 34.0 週間）であり、700mg 群が特に長かった（48.0 週間）。

画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）は 134 例を対象とした。rPFS の中央値は、100mg 群で 23.6 週間、200mg 群で 34.0 週間、700mg 群で 48.0 週間であった。

投与期間の解析は 134 例を対象とした。試験 17829 の投与開始からの投与期間の中央値は 23.6 週間であり、治験薬投与開始から試験終了来院時までの中央値は 28.7 週間であった。

軟部組織の標的病変及び非標的病変を SAF の 76 例で評価した結果、第 12 週に 9 例（18.0%）に PR が認められた。大部分の奏効は標的病変で認められた。骨病変を SAF の 76 例で評価した結果、第 12 週に 67 例（88.2%）で新たな骨病変は認められなかった。第 12 週以降の各評価時点を通して、ほとんどの被験者で新たな骨病変は認められなかった。

SAF の 76 例の大部分は、各評価時点を通して ECOG-PS が安定していた。ほとんどの変化は－1 又は＋1 であった。

治験薬投与期間中に 76 例中 18 例（23.7%）に臨床的病勢進行が認められた。臨床的病勢進行と判断された症状及びその割合は、用量群間及び部分集団間で概して同様であった。

2.7.3.2.4　試験 17830（報告書番号 R-9789）

参照項目：2.7.6.1

試験 17830 は、ADT 施行中で化学療法未施行の mCRPC 患者を対象とした非盲検、無作為化、第Ⅰ相試験である。薬物動態パートでは、ダロルタミドカプセル剤（参照製剤）に対するダロルタミドの 2 種類の素剤（錠剤 A 及び錠剤 B）の相対的バイオアベイラビリティを検討すると共に、ダロルタミド錠剤 A 及び錠剤 B の薬物動態に及ぼす食事の影響、並びにダロルタミドの短期安全性及び忍容性を評価した。継続パートでは、ダロルタミドの安全性及び忍容性を検討した。

薬物動態パートでは、ダロルタミド 600mg を、錠剤（300mg 錠×2）で食後単回投与、錠剤（300mg 錠×2）で空腹時単回投与及びカプセル剤（100mg カプセル×6）で食後単回投与した。各投与の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。薬物動態パート第 3 期の第 3 日を完了した後、被験者は継続パートに移行し、第 3 期単回投与 4 日後からダロルタミド 600mg（100mg カプセル×6）の 1 日 2 回食後投与を開始した。2015 年 3 月の治験実施計画書の改訂以降、カプセル剤からフィルムコーティング錠（300mg 錠×2）に置き換えた。継続パートでのダロルタミド 600mg 1 日 2 回の全反復投与期間（中央値）は 66.4 週間であった。

SAF の 30 例全例とも白人男性であった。年齢の中央値（範囲）は 68 歳（54～86 歳）であり、被験者の 60%は年齢が 65～74 歳であった。体重の中央値（範囲）は 88.3kg（67.9～118.7kg）であり、体格指数（BMI）の中央値（範囲）は 28.5kg/m^2（22.3～40.1kg/m^2）であった。

スクリーニング時の血清テストステロン値の中央値（範囲）は 0.8nmol/L（0.4～1.6nmol/L）であり、すべての被験者で選択基準の去勢レベル（1.7nmol/L 未満）であった。ベースライン時（薬物動態パート来院 1 の投与前）の血清 PSA 値の中央値（範囲）は 18.2μg/L（3.5～554.8μg/L）であった。

すべての被験者は、治験実施計画書に従って、LHRH の前治療を受けており、化学療法又はエストラムスチンの前治療は受けていなかった。22 例（73.3%）は前治療として第 1 世代の抗アンドロゲン療法は受けていた。ケトコナゾールの前治療を受けた被験者はいなかった。17 例（56.7%）は放射線療法の前治療を受けていた。

主な有効性評価結果

投与 3 ヵ月後の血清 PSA 値はベースライン時と比べ、30 例中 9 例（30.0%）で 90%以上、25 例（83.3%）で 50%以上、26 例（86.7%）で 30%以上減少した。

PSA 増悪（血清 PSA 値が最低値から 25%以上増加）までの期間（中央値）は 54.4 週（95% CI：23.4～151.3）であった。

投与 3 ヵ月後に軟部組織病変が測定可能であった 13 例の最良総合効果は、CR が 1 例（7.7%）、PR が 4 例（30.8%）であった。6 例（46.2%）が安定（SD）、2 例（15.4%）のみが進行を示した。投与 9 ヵ月後までに 10 例中 3 例（30.0%）が CR を達成した。投与 3 ヵ月後、30 例中 3 例（10.0%）が骨病変の改善、21 例（70.0%）が変化なし、6 例（20.0%）が増悪を示した。画像診断による病勢進行までの期間の中央値は 66.7 週（95%CI：40.6～104.7 週）であった。

投与 3 ヵ月後の ECOG-PS に、わずかな変化がみられた。18 ヵ月の継続パートを通じて臨床的病勢進行は認められなかった。

全投与期間（継続パートでの治験薬投与開始から投与中止までの期間）の中央値は 66.4 週であり、治験薬投与開始から全追跡調査期間終了までの中央値は 70.4 週であった。

2.7.3.2.5　試験 17719（報告書番号 PH-39192）

参照項目：2.7.6.4

試験 17719 は、ADT 施行中の日本人 mCRPC 患者を対象とし、ダロルタミドの安全性、忍容性及び薬物動態を検討した非盲検、非無作為化、用量漸増、第 I 相試験である。有効性については、ダロルタミドの抗腫瘍効果を、PSA の奏効、軟組織及び骨病変の変化、ECOG-PS 及び投与期間に基づき評価した。

本試験は、スクリーニング期（最大 4 週間）、単回投与期（第－6 日～第－1 日に 2 回のダロルタミド単回投与）、反復投与期（12 週間の 1 日 2 回反復投与）、及び追跡調査期（4 週間）からなる。12 週間の反復投与期終了後、投与継続が可能であると治験責任（分担）医師が判断した場合は、中止基準のいずれかに該当するまで、治験薬の投与を継続可とした（継続投与期）。本試験には計 12 例の日本人が組入れられ、9 例が適格となった。その内訳はコホート 1（ダロルタミド 300mg）に 3 例、コホート 2（ダロルタミド 600mg）に 6 例であった。

全 9 例が単回投与期に 2 回のダロルタミドの単回投与を受け、反復投与期の第 1 日よりダロルタミドの反復投与を開始した。データカットオフ日（2016 年 5 月 9 日）時点では、9 例中 8 例（88.9%）が反復投与を終了し、安全性の追跡調査を完了した。1 例（11.1%）がダロルタミド投与継続中であった。ダロルタミドの総投与期間（投与中断を含む）の中央値は、コホート 1 で 59.0 日（31～141 日）、コホート 2 で 130.5 日（79～328 日）であった。

年齢の平均値（標準偏差）は 72.2 歳（6.6 歳）、身長の平均値は 162.3cm（6.18cm）、体重の平均値は 61.8kg（8.19kg）、BMI の平均値は 23.4kg/m^2（2.28kg/m^2）であった。人口統計学的特性は、平均年齢がコホート 2（73.7 歳）と比較してコホート 1 で低かった（69.3 歳）ことを除き、2 コホート間で同様であった。

主な有効性評価結果

RECIST Ver.1.1 に基づき軟部組織病変が評価可能であった 3 例では、CR 又は PR は認められず、SD が 1 例、病勢進行（PD）が 2 例であった。骨転移のみが認められた全 6 例は、非 CR／非 PD であった。用量依存的な腫瘍縮小効果は示されなかった。

コホート 1 では、治験薬の投与を受けた 3 例中 1 例で、投与開始後に骨シンチグラフィが実施された。コホート 2 では、治験薬の投与を受けた 6 例中 5 例で、投与開始後に骨シンチグラフィが実施された。骨病変の進行は、前回の骨シンチグラフィの結果と比較して 2 つ以上の新規病変の出現と定義した。骨シンチグラフィの結果から、骨病変の進行は認められなかった。

コホート 1 では、平均血清 PSA 値はベースラインでの 132.0μg/L（3 例）から第 8 週での 276.6μg/L（2 例）へと増加し、第 12 週では 93.1μg/L（1 例）であった。ベースラインから第 12 週までのいずれかの時点における平均変化率（標準偏差）は 84.8%（14.62%）（3 例）であった。コホート 2 では、平均血清 PSA 値はベースラインでの 97.0μg/L（6 例）から第 12 週での 178.1μg/L（5 例）へと増加し、ベースラインから第 12 週までのいずれかの時点における平均変化率（標準偏差）は 55.2%（95.68%）（6 例）であった。

血清 PSA 値の変化は、被験者間変動が大きかった。第 12 週でのベースラインからの変化率の範囲は、コホート 1 で＋72.3%～＋100.9%、コホート 2 で－84.6%～＋211.1%であった。両コホート共に、平均血清 PSA 値は、ベースラインと比較して試験終了時来院で著しく高く、ベースラインの約 2 倍に増加した。追跡調査来院時でも高く、ベースラインの約 3 倍に増加した。

コホート 1 の 3 例のうち、血清 PSA 値がベースラインから 30%以上減少した被験者はいなかった。ダロルタミド 600mg 1 日 2 回で投与を受けたコホート 2 の 6 例中 2 例（33.3%）で血清 PSA 値がベースラインよりも 30%以上減少した。

9 例中 5 例（55.6%）で ECOG-PS のベースラインからの変化は認められなかった。4 例（44.4%）でベースラインからの ECOG-PS の悪化がみられ、そのうち 3 例が 1 段階の悪化（スコア 0 から 1 又は 1 から 2）、1 例が 2 段階の悪化（スコア 1 から 3）であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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しなかった。試験 17712 では、ダロルタミド群の被験者に、ダロルタミドを 600mg の用量で 1 日 2 回投与したが、第Ⅰ／Ⅱ相試験では、ダロルタミドは 100～900mg の範囲で 1 日 2 回投与した。更に、試験 17712 では、ダロルタミド群は 954 例であったが、第Ⅰ／Ⅱ相試験ではダロルタミドは合計 173 例に投与された。詳細は、試験デザイン及び投与量についてはを 2.7.3.2、解析対象集団については 2.7.3.3.1.2 を参照のこと。

各試験における有効性評価項目については、表 2.7.3.1-2 を参照のこと。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 選択／除外基準

臨床的有効性の評価に用いた全試験の主な選択／除外基準を、表 2.7.3.6-2 及び表 2.7.3.6-3 に示す。

2.7.3.3.1.2　解析対象集団

2.7.3.3.1.2.1　試験 17712（報告書番号 PH-39723）

2.7.3.3.1.2.1.1　被験者の内訳

参照項目：2.7.6.9.2.1.1

試験 17712〔全体及び日本人集団（以下、日本人）〕における投与群ごとの被験者の内訳を、表 2.7.3.3-1 に示す。

2014 年 9 月 12 日（最初の被験者の初回来院日）から 2018 年 2 月 19 日（最終投与被験者の初回来院日）までに計 2,696 例が試験 17712 に組入れられ、1,187 例がスクリーニング不適格となった。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）。無作為割付けされた被験者のうち、1,508 例（99.9%）〔954 例（99.9%）、554 例（100.0%）〕が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。ダロルタミド群に無作為割付けされた被験者のうち 1 例は、治験薬の投与を受けなかった。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。治験薬の投与を中止した被験者は、693 例（45.9%）〔339 例（35.5%）、354（63.9%）〕であった。投与期間（投与中断を含む）の中央値は、ダロルタミド群（14.80 ヵ月）がプラセボ群（11.04 ヵ月）より長かった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.9/1）。

データカットオフ時点で 623 例（41.3%）〔ダロルタミド群 291 例（30.5%）、プラセボ群 332 例（59.9%）〕が追跡調査に移行した。このうち、286 例（45.9%）〔117 例（40.2%）、169 例（50.9%）〕[2)]は、追跡調査期間を継続中であった。337 例（54.1%）〔174 例（59.8%）、163 例（49.1%）〕[2)]は、追跡調査期間を中止した。最も多かった主な中止理由は個人的な理由で、153 例（45.4%）〔81 例（46.6%）、72 例（44.2%）〕[3)]でみられた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/15）。

試験 17712 に組入れられた日本人は、121 例であった。このうち、95 例（ダロルタミド群 62 例、プラセボ群 33 例）が無作為割付けされ、全例が治験薬の投与を受けた。データカットオフ時点で、57 例（60.0%）〔43 例（69.4%）、14 例（42.4%）〕が治験薬の投与を継続中であった。治験薬の投与を中止した被験者は、38 例（40.0%）〔19 例（30.6%）、19（57.6%）〕であった。投与期間（投与中断を含む）の中央値は、ダロルタミド群（14.78 ヵ月）がプラセボ群（10.87 ヵ月）より長かった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.3/1）。

データカットオフ時点で 30 例（31.6%）〔ダロルタミド群 12 例（19.4%）、プラセボ群 18 例（54.5%）〕が追跡調査に移行した。このうち、23 例（76.7%）〔8 例（66.7%）、15 例（83.3%）〕[2)]は、追跡調査期間を継続中であった。7 例（23.3%）〔4 例（33.3%）、3 例（16.7%）〕[2)]の被験者は、追跡調査期間を中止した。最も多かった主な中止理由は死亡で、4 例（57.1%）〔2 例（50.0%）、2 例（66.7%）〕[3)]でみられた（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.1/15）。

---

2) 追跡調査に移行した被験者数を分母として計算した。

3) 追跡調査を中止した被験者数を分母として計算した。

表 2.7.3.3-1 被験者の内訳（試験 17712、組入れられた全被験者）

	Overall		Japanese	
Disposition				
Screened [a]	2696		121	
Screening failures [b]	1187		26	
	Darolutamide	Placebo	Darolutamide	Placebo
Randomized (N=1509) (included in FAS)	955/955 (100.0%)	554/554 (100.0%)	62/62 (100.0%)	33/33 (100.0%)
Study drug never administered	1/955 (0.1%)	0/554	0/62	0/33
Started treatment	954/955 (99.9%)	554/554 (100.0%)	62/62 (100.0%)	33/33 (100.0%)
Ongoing with treatment (as of the cut-off date)	615/955 (64.4%)	200/554 (36.1%)	43/62 (69.4%)	14/33 (42.4%)
Discontinued study treatment	339/955 (35.5%)	354/554 (63.9%)	19/62 (30.6%)	19/33 (57.6%)
Entered follow-up [c]	291/955 (30.5%)	332/554 (59.9%)	12/62 (19.4%)	18/33 (54.5%)
Ongoing with follow-up [d]	117/291 (40.2%)	169/332 (50.9%)	8/12 (66.7%)	15/18 (83.3%)
Discontinued follow-up [d]	174/291 (59.8%)	163/332 (49.1%)	4/12 (33.3%)	3/18 (16.7%)

a: Screened = number of patients enrolled, i.e. number of patients who signed informed consent. Re-screened patients are only considered once (last enrollment captured).
b: One patient received two doses of darolutamide but was not randomized and was included as a screening failure (more than 28 days between screening and central imaging review), and therefore was not included in any analysis set.
c: Patients with end of treatment visit and/or follow-up visit and/or documented reason of discontinuation of follow-up were considered to have entered follow-up. Not all of the patients performed the first follow-up visit.
d: Percentages for patients ongoing with follow-up and patients who discontinued follow-up were manually calculated by treatment arm from patients who entered follow-up.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/5, 14.1.1/15, 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.1/3, 14.1.1/15

治験薬投与中止の主な理由

試験 17712（全体及び日本人）における治験薬投与及び追跡調査の主な中止理由を、表 2.7.3.3-2 に示す。

試験 17712 の全体において、治験薬投与中止の主な理由で最も多かったのは、中央判定による転移確認で、ダロルタミド群の 112 例（33.0%）、プラセボ群の 129 例（36.4%）で報告され、発現割合はプラセボ群の方が約 2 倍高かった〔FAS に対する割合は、11.7%（112／955 例）、23.3%（129／554 例）〕。治験実施計画書で規定したとおり、転移が確認された被験者は試験を中止することになっていた。中央判定で転移が確認された被験者は、ダロルタミド群で 180 例（18.8%）[4]、プラセボ群の 197 例（35.6%）[5]であった。このうち、ベースライン時に既に転移があったことが有効性評価の中央判定で確認された被験者は、ダロルタミド群で 50 例、プラセボ群で 39 例であった。ダロルタミド群の 168 例（17.6%）、プラセボ群の 188 例（33.9%）は、中央判定の評価に基づき転移が確認されたものの、試験を継続した（5.3.5.1.1 PH-39723/14.2.1/156）。中央判定による転移の確認後、ダロルタミド群では 2～1,146 日、プラセボ群では 2～1,012 日の期間内に試験を中止した（5.3.5.1.1 PH-39723/14.2.1/158）。

治験責任（分担）医師の判断による中止は、ダロルタミド群の 54 例（15.9%）、プラセボ群の 91 例（25.7%）で報告され、そのうち、臨床的病勢進行〔ダロルタミド群：54 例中 37 例

[4] 表 2.7.3.3-13 の Metastasis post baseline と Metastasis at baseline の合計

[5] 表 2.7.3.3-13 の Metastasis post baseline と Metastasis at baseline の合計

（68.5%）、プラセボ群 91 例中 60 例（65.9%）〕、PSA 増加〔54 例中 6 例（11.1%）、91 例中 16 例（17.6%）〕を含む治験責任（分担）医師の判断〔54 例中 6 例（11.1%）、91 例中 6 例（6.6%）〕が多かった（5.3.5.1.1 PH-39723/14.1/3s3）。

個人的な理由による中止は、ダロルタミド群の 68 例（20.1%）、プラセボ群の 78 例（22.0%）で報告され、そのうち、PSA 増加〔ダロルタミド群：68 例中 2 例（2.9%）、プラセボ群：78 例中 6 例（7.7%）〕及び新規の前立腺癌治療の開始〔68 例中 1 例（1.5%）、78 例中 8 例（10.3%）〕を含む同意撤回〔68 例中 52 例（76.5%）、78 例中 49 例（62.8%）〕が最も多かった（5.3.5.1.1 PH-39723/14.1/3s3）。次いで、PSA 増加〔ダロルタミド群：68 例中 0 例（0.0%）、プラセボ群：78 例中 4 例（5.1%）〕及び新規の前立腺癌治療の開始〔68 例中 5 例（7.4%）、78 例中 4 例（5.1%）〕を含む被験者判断〔68 例中 11 例（16.2%）、78 例中 24 例（30.8%）〕が多かった。

その他〔ダロルタミド群：6 例（1.8%）、プラセボ群：2 例（0.6%）〕に分類された理由として、最も多かったのは 28 日以上の治験薬投与の中止であった（5.3.5.1.1 PH-39723/14.1.1/9）。

試験 17712 の日本人において、治験薬投与中止の主な理由で最も多かったのは、個人的な理由によるもので、ダロルタミド群の 7 例（36.8%）、プラセボ群の 8 例（42.1%）に報告された。そのうち、新規の前立腺癌治療の開始〔ダロルタミド群：7 例中 0 例（0.0%）、プラセボ群：8 例中 3 例（37.5%）〕、PSA 増加及び病勢進行〔各々、7 例中 1 例（14.3%）、8 例中 0 例（0.0%）〕を含む同意撤回〔7 例中 4 例（57.1%）、8 例中 4 例（50.0%）〕が多かった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1/1s3）。次いで、新規の前立腺癌治療の開始〔7 例中 3 例（42.9%）、8 例中 2 例（25.0%）〕を含む被験者判断〔7 例中 3 例（42.9%）、8 例中 3 例（37.5%）〕が多かった。

表 2.7.3.3-2　治験薬投与の中止理由（試験 17712、FAS）

	Overall		Japanese	
	Darolutamide N = 955 n (%)	Placebo N = 554 n (%)	Darolutamide N = 62 n (%)	Placebo N = 33 n (%)
Discontinued study treatment, n (%), primary reason:	339/955 (35.5%)	354/554 (63.9%)	19/62 (30.6%)	19/33 (57.6%)
Primary reason: [a]				
AE	86/339 (25.4%)	47/354 (13.3%)	5/19 (26.3%)	2/19 (10.5%)
Confirmed metastasis	112/339 (33.0%)	129/354 (36.4%)	5/19 (26.3%)	8/19 (42.1%)
Judgement of the investigator	54/339 (15.9%)	91/354 (25.7%)	1/19 (5.3%)	1/19 (5.3%)
Other	6/339 (1.8%)	2/354 (0.6%)	0/19	0/19
Personal reason	68/339 (20.1%)	78/354 (22.0%)	7/19 (36.8%)	8/19 (42.1%)
Protocol deviation	13/339 (3.8%)	7/354 (2.0%)	1/19 (5.3%)	0/19

N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event.
a: Percentages for the primary reasons for discontinuation were manually calculated by treatment arm from the number of patients who discontinued study treatment.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/8, 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.1/7

治験薬の投与中止に至った主な理由として、PSA 増加が電子症例報告書（eCRF）に記載されていないことを考慮すると、PSA 増加が治験薬の投与を中止した主な理由であった被験者の例数及び割合を、直接比較することはできなかった。したがって、中央判定による転移報告はないが治験薬の投与を中止したすべての被験者について、PSA の変化を分析した。これらの被験者におけ

る、血清 PSA 値の最低値から治験薬投与終了前の最終測定値の増加範囲を、表 2.7.3.3-3 に示す。

転移報告はないが治験薬の投与を中止した被験者は、ダロルタミド群で 188 例（19.7%）、プラセボ群で 175 例（31.6%）であった。これらの被験者のうち、ダロルタミド群では、100 例（53.2%）の被験者で PSA の増加はみられなかった。プラセボ群では、39 例（22.3%）の被験者で PSA の増加はみられなかった。総じて、プラセボ群では PSA が増加した被験者（77.7%）が多かったが、ダロルタミド群では PSA 増加がみられない被験者の方が多かった（53.2%）。

日本人では、治験薬投与を中止した被験者のうち転移報告がない被験者は、ダロルタミド群の 12 例（19.4%）、プラセボ群の 8 例（24.2%）であった（表 2.7.3.3-3）。これらの被験者のうち、ダロルタミド群では、3 例（25.0%）の被験者で PSA の増加はみられなかった。プラセボ群では、1 例（12.5%）の被験者で PSA の増加はみられなかった。

表 2.7.3.3-3 最小値から治験薬投与終了前の最終測定値までの PSA の増加割合 – 中央判定による転移報告がない被験者（試験 17712、FAS）

	Overall		Japanese	
Patients with study drug discontinuation without documented metastasis	Darolutamide N = 955 n (%)	Placebo N = 554 n (%)	Darolutamide N = 62 n (%)	Placebo N = 33 n (%)
Not applicable [a]	767/955 (80.3%)	379/544 (68.4%)	50/62 (80.6%)	25/33 (75.8%)
Discontinued study drug without documented metastasis [b]	188/955 (19.7%)	175/544 (31.6%)	12/62 (19.4%)	8/33 (24.2%)
No increase of PSA from nadir [c]	100/188 (53.2%)	39/175 (22.3%)	3/12 (25.0%)	1/8 (12.5%)
Increase of PSA from nadir: [d]	88/188 (46.8%)	136/175 (77.7%)	9/12 (75.0%)	7/8 (87.5%)
>0 to <10% [e]	8/88 (9.1%)	0/136	1/ 9 (11.1%)	0/7
≥10 to <20% [e]	5/88 (5.7%)	3/136 (2.2%)	1/ 9 (11.1%)	1/7 (14.3%)
≥20 to <25% [e]	0/88	2/136 (1.5%)	0/ 9	0/7
≥25 to <50% [e]	7/88 (8.0%)	13/136 (9.6%)	0/ 9	0/7
≥50 to <100% [e]	8/88 (9.1%)	30/136 (22.1%)	1/ 9 (11.1%)	4/7 (57.1%)
≥100 to <150% [e]	11/88 (12.5%)	16/136 (11.8%)	2/ 9 (22.2%)	1/7 (14.3%)
≥150% [e]	49/88 (55.7%)	72/136 (52.9%)	4/ 9 (44.4%)	1/7 (14.3%)

PSA = prostate-specific antigen.
a: Patients with "no study-drug discontinuation and without metastasis" or "no study-drug discontinuation and with metastasis" or "with study-drug discontinuation and with metastasis".
b: Numbers and percentages were derived from manual calculations.
c: Percentages were manually calculated by treatment arm from the number of patients who discontinued study drug without documented metastasis.
d: Number of patients and percentages were derived from the number of patients who discontinued study drug without documented metastasis.
e: Percentages were manually calculated by treatment arm from the number of patients in the category "Increase of PSA from nadir".
Notes: Baseline PSA selected from central laboratory, last PSA value before end of study drug administration selected from all available laboratory.
Nadir is defined as lowest baseline or post baseline value up to each visit.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/12, 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.1/11

2.7.3.3.1.2.1.2 人口統計学的及びベースライン特性

参照項目：2.7.6.9.2.1.3.1

試験 17712（全体及び日本人）における人口統計学的特性を、表 2.7.3.3-4 に示す。

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。全被験者のうち、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（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/19）。なお、民族がヒスパニック系又はラテン系の場合、人種のデータは収集しなかった。更に、人種及び民族のそれぞれのデータ収集は、一部の国で認められていなかった。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。

試験 17712 の日本人において、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。年齢の中央値はダロルタミド群で 77.0 歳、プラセボ群で 76.0 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。

表 2.7.3.3-4 人口統計学的特性（試験 17712、FAS）

	Overall		Japanese	
	Darolutamide N = 955	Placebo N = 554	Darolutamide N = 62	Placebo N = 33
Age (years)				
n	955	554	62	33
Mean	73.9	73.2	77.0	75.0
StD	7.8	8.2	8.0	7.4
Min	48	50	56	56
Median	74.0	74.0	77.0	76.0
Max	95	92	90	87
Age group (years), n (%)				
<65	113 (11.8%)	84 (15.2%)	3 (4.8%)	3 (9.1%)
65-74	373 (39.1%)	216 (39.0%)	20 (32.3%)	10 (30.3%)
75-84	384 (40.2%)	209 (37.7%)	27 (43.5%)	18 (54.5%)
≥85	85 (8.9%)	45 (8.1%)	12 (19.4%)	2 (6.1%)
Race, n (%)				
Missing [a]	36 (3.8%)	19 (3.4%)	0	0
Asian	122 (12.8%)	71 (12.8%)	62 (100.0%)	33 (100.0%)
Black or African American	28 (2.9%)	24 (4.3%)	0	0
Other	9 (0.9%)	6 (1.1%)	0	0
White	760 (79.6%)	434 (78.3%)	0	0
Ethnicity, n (%)				
Not reported [a]	923 (96.6%)	539 (97.3%)	62 (100.0%)	33 (100.0%)
Hispanic or Latino	32 (3.4%)	15 (2.7%)	0	0
Geographical region, n (%)				
North America	108 (11.3%)	76 (13.7%)	0	0
Asia Pacific	119 (12.5%)	67 (12.1%)	62 (100.0%)	33 (100.0%)
Rest of the World [b]	728 (76.2%)	411 (74.2%)	0	0

N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; StD = Standard deviation.
a: Race was not collected if ethnicity was documented as "Hispanic or Latino". Data collection for race and ethnicity was not permitted in some countries, e.g. France.
b: Rest of the world comprises Argentina, Austria, Australia, Belarus, Belgium, Brazil, Bulgaria, Colombia, Czech Republic, Estonia, Finland, France, Germany, Hungary, Israel, Italy, Latvia, Lithuania, Peru, Poland, Portugal, Romania, Russian Federation, Serbia, Slovakia, South Africa, Spain, Sweden, Turkey, Ukraine and UK
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/19, 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.1/19

2.7.3.3.1.2.1.3　病歴及び手術歴

参照項目：2.7.6.9.2.1.3.2

試験 17712（全体及び日本人）における、ベースラインの疾患特性を、表 2.7.3.3-5 に示す。

試験 17712 の全体において、ベースラインの疾患特性は、概して投与群間で同様であった。無作為割付け時に、PSADT（6 ヵ月以下、6 ヵ月超）及び破骨細胞標的薬の使用（有、無）で層別化した。PSADT の中央値〔症例報告書（CRF）で収集されたデータに基づく〕は、ダロルタミド群が 4.39 ヵ月、プラセボ群が 4.65 ヵ月で、ダロルタミド群（669 例、70.1%）及びプラセボ群（371 例、67.0%）のほとんどの被験者でベースライン時の PSADT は 6 ヵ月以下であった。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（CRF で収集されたデータに基づく）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。

試験 17712 の全体において、ベースライン時の PSA の中央値は、ダロルタミド群で 9.030ng/mL、プラセボ群で 9.670ng/mL であり、ほとんどの被験者は PSA が 10ng/mL 以下であった（ダロルタミド群：508 例 53.2%、プラセボ群：285 例 51.4%）。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%）。両投与群の大多数の被験者（771 例 74.5%、395 例 71.3%）で、初回診断時の Gleason スコアが 7 以上であった。ほとんどの被験者は、初回診断時の腫瘍病期が T3（415 例 43.5%、216 例 39.0%）[6] 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（792 例 82.9%、396 例 71.5%）。すべての被験者は、スクリーニング時の適格性審査において、転移は認められなかった。しかし、有効性評価のため中央判定による画像評価（ベースライン画像を含む）において、ダロルタミド群 50 例（5.2%）及びプラセボ群 39 例（7.0%）にベースライン時に転移が存在していたと判定された（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2/7s2）。

試験 17712 の全体において、ほとんどの被験者が 2 回以上のホルモン療法を受けていた（ダロルタミド群：727 例 76.1%、プラセボ群：420 例 75.8%）。去勢抵抗性となって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 5.54 ヵ月（範囲：0.03～170.37 ヵ月）、プラセボ群で 5.95 ヵ月（0.10～233.02 ヵ月）であった。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〔GnRH アゴニスト又はアンタゴニスト、両側精巣摘除及び抗アンドロゲン薬（AR 阻害薬）を含む〕の開始から治験薬投与開始までの期間は、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。

試験 17712 の日本人において、PSADT の中央値（CRF で収集されたデータに基づく）は、ダロルタミド群が 4.20 ヵ月、プラセボ群が 4.38 ヵ月で、ダロルタミド群（51 例、82.3%）及びプラセボ群（24 例、72.7%）のほとんどの被験者でベースライン時の PSADT は 6 ヵ月以下であった。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 5 例（8.1%）、プラセボ群で 3 例（9.1%）であった。

試験 17712 の日本人において、ベースライン時の PSA の中央値は、ダロルタミド群で 4.465ng/mL、プラセボ群で 4.150ng/mL であり、ほとんどの被験者は PSA が 10ng/mL 以下であった（ダロルタミド群：50 例 80.6%、プラセボ群：28 例 84.8%）。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：55 例 88.7%、プラセボ群：31 例 93.9%）。両投与群の大多数の被験者（58 例 93.5%、30 例 90.9%）で、初回診断時の Gleason スコアが 7

[6] 表 2.7.3.3-5 の T3、T3a、T3b の合計。

以上であった。約半数の被験者は、初回診断時の腫瘍病期が T3（38 例 61.3%、16 例 48.5%）[6)] であった。大多数の被験者は、中央判定で局所リンパ節転移は認められなかった（52 例 83.9%、27 例 81.8%）。すべての被験者は、スクリーニング時の適格性審査において、転移は認められなかった。しかし、有効性評価のため中央判定機関による画像評価（ベースライン画像を含む）において、ダロルタミド群 2 例（3.2%）及びプラセボ群 3 例（9.1%）にベースライン時に転移が存在していたと判定された（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.2/13s1）。

試験 17712 の日本人において、ほとんどの被験者が 2 回以上のホルモン療法を受けていた（ダロルタミド群：61 例 98.4%、プラセボ群：32 例 97.0%）。去勢抵抗性となって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 3.42 ヵ月（範囲：0.03～88.14 ヵ月）、プラセボ群で 3.91 ヵ月（0.558～93.561 ヵ月）であった。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 71.09 ヵ月、プラセボ群で 82.56 ヵ月であった。初回 ADT の開始から治験薬投与開始までの期間は、ダロルタミド群で 64.84 ヵ月、プラセボ群で 53.58 ヵ月であった。

表 2.7.3.3-5　ベースラインの疾患特性（試験 17712、FAS）

	Overall		Japanese	
	Darolutamide N = 955	Placebo N = 554	Darolutamide N = 62	Placebo N = 33
PSA central laboratory (ng/mL)				
Mean	18.651	19.755	8.402	8.621
StD	37.198	45.171	12.032	17.123
Min	0.31	1.46	1.91	1.77
Median	9.030	9.670	4.465	4.150
Max	858.30	885.21	66.12	99.53
Categories, n (%)				
≤10 ng/mL	508 (53.2%)	285 (51.4%)	50 (80.6%)	28 (84.8%)
>10 to ≤20 ng/mL	215 (22.5%)	122 (22.0%)	7 (11.3%)	3 (9.1%)
>20 ng/mL	232 (24.3%)	147 (26.5%)	5 (8.1%)	2 (6.1%)
Baseline value of PSADT [a], n (%)				
≤ 6 months	669 (70.1%)	371 (67.0%)	51 (82.3%)	24 (72.7%)
>6 months	286 (29.9%)	183 (33.0%)	11 (17.7%)	9 (27.3%)
PSADT (months) [b]				
n	955	554	62	33
Mean	4.8425	4.8876	4.3425	4.5483
StD	2.3555	2.2755	1.8184	1.5669
Min	0.744	0.662	1.205	1.401
Median	4.3890	4.6500	4.1955	4.3760
Max	10.991	13.194	9.423	7.072
Baseline osteoclast-targeted therapy [c], n (%)				
No	919 (96.2%)	526 (94.9%)	57 (91.9%)	30 (90.9%)
Yes	36 (3.8%)	28 (5.1%)	5 (8.1%)	3 (9.1%)
ECOG PS, n (%)				
0	650 (68.1%)	391 (70.6%)	55 (88.7%)	31 (93.9%)
1	305 (31.9%)	163 (29.4%)	7 (11.3%)	2 (6.1%)
Gleason total score at diagnosis (Factor1+Factor2), n (%)				
Missing	27 (2.8%)	17 (3.1%)	0	1 (3.0%)
<7	217 (22.7%)	142 (25.6%)	4 (6.5%)	2 (6.1%)
≥7	711 (74.5%)	395 (71.3%)	58 (93.5%)	30 (90.9%)
Primary tumor classification at diagnosis, n (%)				
Missing [d]	26 (2.7%)	15 (2.7%)	0	0

表 2.7.3.3-5 ベースラインの疾患特性（試験 17712、FAS）（続き）

	Overall		Japanese	
	Darolutamide N = 955	Placebo N = 554	Darolutamide N = 62	Placebo N = 33
T1 Clinically inapparent tumor neither palpable not visible by imaging	19 (2.0%)	13 (2.3%)	2 (3.2%)	1 (3.0%)
T1a Tumor incidental histological finding in >5% of tissue resected	5 (0.5%)	0	0	0
T1b Tumor incidental histological finding in >5% of tissue resected	9 (0.9%)	1 (0.2%)	0	0
T1c Tumor identified by needle biopsy	99 (10.4%)	53 (9.6%)	4 (6.5%)	3 (9.1%)
T2 Tumor confined within prostate	110 (11.5%)	58 (10.5%)	1 (1.6%)	1 (3.0%)
T2a Tumor involves = one-half of one lobe	32 (3.4%)	27 (4.9%)	4 (6.5%)	1 (3.0%)
T2b Tumor involves > one-half of one lobe but not both lobes	55 (5.8%)	38 (6.9%)	4 (6.5%)	5 (15.2%)
T2c Tumor involves both lobes	97 (10.2%)	72 (13.0%)	3 (4.8%)	3 (9.1%)
T3 Tumor extends through the prostate capsule	172 (18.0%)	87 (15.7%)	2 (3.2%)	3 (9.1%)
T3a Extracapsular extension (unilateral or bilateral)	113 (11.8%)	49 (8.8%)	25 (40.3%)	6 (18.2%)
T3b Tumor invades seminal vesicle(s)	130 (13.6%)	80 (14.4%)	11 (17.7%)	7 (21.2%)
T4 Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles such as external	42 (4.4%)	26 (4.7%)	6 (9.7%)	3 (9.1%)
TX Primary tumor cannot be assessed	46 (4.8%)	35 (6.3%)	0	0
Baseline presence of regional pathological lymph nodes by central imaging review, n (%) [e]				
No	792 (82.9%)	396 (71.5%)	52 (83.9%)	27 (81.8%)
Yes	163 (17.1%)	158 (28.5%)	10 (16.1%)	6 (18.2%)
Number of prior hormonal therapies [f]				
1	177 (18.5%)	103 (18.6%)	1 (1.6%)	1 (3.0%)
≥2	727 (76.1%)	420 (75.8%)	61 (98.4%)	32 (97.0%)
Not applicable	51 (5.3%)	31 (5.6%)	0	0
Time since becoming castration-resistant to start of study treatment (months)				
n	954	553	62	33
Mean	11.7117	12.7736	10.1463	11.1745
StD	19.0278	22.8391	16.4264	18.7960
Min	0.033	0.099	0.033	0.558
Median	5.5355	5.9461	3.4166	3.9093
Max	170.368	233.016	88.141	93.561
Time since initial diagnosis to start of study treatment (months) [g]				
n	950	548	62	33
Mean	94.75	94.89	77.49	82.87
StD	55.33	59.44	46.09	52.72
Min	2.6	0.5	11.9	15.2
Median	86.15	84.23	71.09	82.56
Max	337.5	344.7	230.9	206.3

表 2.7.3.3-5 ベースラインの疾患特性（試験 17712、FAS）（続き）

	Overall		Japanese	
	Darolutamide N = 955	Placebo N = 554	Darolutamide N = 62	Placebo N = 33
Time from start of first prior antiandrogen (AR inhibitors[h]) to start of study treatment (months)				
n	633	349	57	31
Mean	61.956	64.276	62.811	60.318
StD	45.752	48.129	38.518	44.724
Min	2.23	2.96	11.14	13.93
Median	51.150	50.820	53.290	49.210
Max	232.82	229.57	174.57	206.80
Time from start of first prior ADT[i] to start of study treatment (months)				
n	953	551	62	33
Mean	76.138	75.981	70.140	64.169
StD	56.124	54.170	44.207	45.844
Min	0.92	2.92	9.86	14.75
Median	64.160	61.860	64.835	53.580
Max	644.35	386.63	234.95	206.80

ADT = Androgen deprivation therapy; AR = Androgen receptor; CRF = Case report form; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GnRH = Gonadotropin-releasing hormone; IVRS = Interactive voice response system; PCWG2 = Prostate cancer Clinical Trials Working Group 2; PSA = Prostate-specific antigen; PSADT = Prostate-specific antigen doubling time; StD = Standard deviation.

a: Values based on CRF data.

b: For 14 patients, the time interval for collection of PSA samples for calculation of PSADT was between 12 and 14 months, which was slightly beyond the timelines required by PCWG2 criteria but has no meaningful impact on the results of the study.

c: Values based on CRF data. For the definition (ATC codes) of osteoclast-targeted therapies (bone sparing agents), see 5.3.5.1.1 PH-39723/16.1.9. Patients receiving osteoclast-targeted therapy to prevent skeletal related events within 12 weeks before randomization were excluded per protocol. Patients receiving osteoclast-targeted therapy to prevent bone loss at a dose and schedule indicated for osteoporosis prior to study entry could continue treatment at the same dose and schedule.

d: Missing: for two patients tumor classification was not made at first diagnosis, for one patient the classification was reported as T3c, and for all others the original records were not available to the sites.

e: Local assessment of regional lymph node classification is available in 5.3.5.1.1/PH-39723/Table 14.1.1/20.

f: Not applicable = patients who underwent surgical castration were not required to have been/be treated with hormonal drug therapy. For the definition (ATC codes) of hormonal therapies, see 5.3.5.1.1/PH-39723/Section 16.1.9.1.

g: The earlier date between the clinical stage date and the Gleason assessment date was considered as the initial diagnosis date.

h: For the definition (ATC codes) of AR inhibitors, see 5.3.5.1.1/PH 39723/Section 16.1.9.1.

i: Prior ADT is defined by GnRH agonist/antagonist, orchiectomy, antiandrogens (AR inhibitors). For the definitions (ATC codes) of AR inhibitors and GnRH agonists/antagonists, see 5.3.5.1.1/PH 39723/Section 16.1.9.1.

Notes: Time variable is missing if only year was documented.

Baseline data are taken from the non-missing observation before or on the first date of study drug intake. Baseline values for PSADT and osteoclast-targeted therapy collected on CRF are based on randomization date.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/20, 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.1/21

2.7.3.3.1.2.1.4 前治療

参照項目：2.7.6.9.2.1.3.4

試験 17712（全体及び日本人）における、前立腺癌の放射線療歴及び一次治療を表 2.7.3.3-6 に示す。

試験 17712 の全体において、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〔ダロルタミド群：490 例（51.3%）、プラセボ群：266 例（48.0%）〕。前立腺癌に対する治療として実施された一次治療は、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。最もよくみられた治療は、化学的去勢〔403 例（42.2%）、252 例（45.5%）〕及び前立腺摘除術〔239 例（25.0%）、134 例（24.2%）〕であった。精巣摘除術を受けた被験者の割合は投与群間で同程度であった〔91 例（9.5%）、50 例（9.0%）〕。

試験 17712 の日本人において、約 40%の被験者に前立腺癌に対する放射線療法歴があった〔ダロルタミド群：25 例（40.3%）、プラセボ群：14 例（42.4%）〕。すべての日本人に、前立腺癌に対する一次治療があった。最もよくみられた治療は、化学的去勢〔40 例（64.5%）、19 例（57.6%）〕及び前立腺摘除術〔8 例（12.9%）、8 例（24.2%）〕であった。

表 2.7.3.3-6 前立腺癌に対する放射線療法歴及び一次治療（試験 17712、FAS）

	Overall		Japanese	
	Darolutamide N = 955 n (%)	Placebo N = 554 n (%)	Darolutamide N = 62 n (%)	Placebo N = 33 n (%)
Any prior radiotherapy	490 (51.3%)	266 (48.0%)	25 (40.3%)	14 (42.4%)
Prior procedures as primary therapy	954 (99.9%)	554 (100.0%)	62 (100.0%)	33 (100.0%)
Active surveillance	12 (1.3%)	7 (1.3%)	2 (3.2%)	0
Chemical castration	403 (42.2%)	252 (45.5%)	40 (64.5%)	19 (57.6%)
Orchiectomy	91 (9.5%)	50 (9.0%)	1 (1.6%)	0
Other, specify	32 (3.4%)	22 (4.0%)	8 (12.9%)	1 (3.0%)
Prostatectomy	239 (25.0%)	134 (24.2%)	8 (12.9%)	8 (24.2%)
Radiotherapy	177 (18.5%)	89 (16.1%)	3 (4.8%)	5 (15.2%)

N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event.
Note: A patient may have more than one entry.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/37, 14.1.1/39, 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.1/53, 14.1.1/55

試験 17712（全体及び日本人）における、前治療としてのホルモン療法及び両側精巣摘除術を表 2.7.3.3-7 に示す。

試験 17712 の全体において、前治療としてのホルモン療法及び両側精巣摘除術は、投与群間で同様であった。いずれの投与群においても、大部分の被験者は 2 つ以上のホルモン治療歴があった〔ダロルタミド群：727 例（76.1%）、プラセボ群：420 例（75.8%）〕。ホルモン治療歴が 1 つであった被験者は、ダロルタミド群で 177 例（18.5%）、プラセボ群で 103 例（18.6%）であった。

試験 17712 の日本人においても、前治療としてのホルモン療法及び両側精巣摘除術は、投与群間で同様であった。いずれの投与群においても、大部分の被験者は 2 つ以上のホルモン治療歴があった〔ダロルタミド群：61 例（98.4%）、プラセボ群：32 例（97.0%）〕。ホルモン治療歴

が1つであった被験者は、ダロルタミド群で1例（1.6%）、プラセボ群で1例（3.0%）であった。

表 2.7.3.3-7 前治療としてのホルモン療法及び両側精巣摘除術（試験 17712、FAS）

	Overall		Japanese	
	Darolutamide N = 955 n (%)	Placebo N = 554 n (%)	Darolutamide N = 62 n (%)	Placebo N = 33 n (%)
1 hormonal therapy	177/955 (18.5%)	103/554 (18.6%)	1/62 (1.6%)	1/33 (3.0%)
With bilateral orchiectomy [a]	35/177 (19.8%)	16/103 (15.5%)	0/ 1	0/ 1
Without bilateral orchiectomy [a]	142/177 (80.2%)	87/103 (84.5%)	1/ 1 (100.0%)	1/ 1 (100.0%)
≥ 2 hormonal therapies	727/955 (76.1%)	420/554 (75.8%)	61/62 (98.4%)	32/33 (97.0%)
With bilateral orchiectomy [b]	65/727 (8.9%)	36/420 (8.6%)	3/61 (4.9%)	1/32 (3.1%)
Without bilateral orchiectomy [b]	662/727 (91.1%)	384/420 (91.4%)	58/61 (95.1%)	31/32 (96.9%)
Not applicable [c]	51/955 (5.3%)	31/554 (5.6%)	0/62	0/33
Bilateral orchiectomy [d]	50/ 51 (98.0%)	28/ 31 (90.3%)	0	0
No bilateral orchiectomy [e]	1/ 51 (2.0%)	3/ 31 (9.7%)	0	0

N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event.
a: Percentages were manually calculated by treatment arm from the number of patients with 1 prior hormonal therapy.
b: Percentages were manually calculated by treatment arm from the number of patients with ≥2 prior hormonal therapies.
c: Not applicable: patients who underwent surgical castration were not required to have been/be treated with hormonal drug therapy. For patients with no prior bilateral orchiectomy and classified with no prior hormonal therapy - patients received anti-androgen therapy with a start date unknown.
d: Patients with prior hormonal treatment “not applicable” and bilateral orchiectomy were confirmed to have castrate levels of testosterone at screening. Percentages were manually calculated by treatment arm from the number of patients in the “not applicable” category.
e: Patients with prior hormonal treatment “not applicable” and no bilateral orchiectomy had prior hormonal therapy captured in the database, although due to missing start/stop dates they were recorded as “not applicable” in the table (5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.2.4). These patients also had castrate levels of testosterone at screening. Percentages were manually calculated by treatment arm from the number of patients in the “not applicable” category.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/21, 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.1/23

試験 17712（全体及び日本人）における、前立腺癌に対して使用された前治療薬を表 2.7.3.3-8 に示す。

試験 17712 の全体において、よく使用されてい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%）〕、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%）〕、ゴセレリン又はゴセレリン酢酸塩〔309 例（32.4%）、174 例（31.4%）〕、トリプトレリン、トリプトレリン酢酸塩又はトリプトレリンエンボン酸塩〔286 例（29.9%）、155 例（28.0%）〕、フルタミド〔121 例（12.7%）、79 例（14.3%）〕であった。ドセタキセルは、ダロルタミド群の 1 例（0.1%）、プラセボ群の 2 例（0.4%）に前治療として使用されていた（非転移性腫瘍の用法及び期間での使用で、治験実施計画書の逸脱ではない）。ダロルタミド群の 30 例（3.1%）及びプラセボ群の 15 例（2.7%）は、少なくとも 1 回以上、がん疼痛のためにオピオイドの投与を受けていた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/30）。

試験 17712 の日本人において、よく使用されてい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：56 例（90.3%）、プラセボ群：31 例（93.9%）〕、リュープロレリン又はリュープロレリン酢酸塩〔39 例（62.9%）、17 例（51.5%）〕、ゴセレリン又はゴセレリン酢酸塩〔30 例（48.4%）、22 例（66.7%）〕及びフルタミド〔28 例（45.2%）、11 例（33.3%）〕であった。日本人では、ダロルタミド群の 1 例（1.6%）でのみ、少なくとも 1 回以上、がん疼痛のためにオピオイドの投与を受けていた（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.1/41）。

表 2.7.3.3-8　抗がん療法の前治療歴（試験 17712、FAS）

	Overall		Japanese	
Preferred drug names [a] WHO-DD Version (SEP2018)	Darolutamide N = 955 n (%)	Placebo N = 554 n (%)	Darolutamide N = 62 n (%)	Placebo N = 33 n (%)
At least one medication [b,c]	**916 (95.9%)**	**530 (95.7%)**	**62 (100.0%)**	**33 (100.0%)**
Abarelix	0	1 (0.2%)	0	0
Anti-androgens [d]	2 (0.2%)	0	0	0
Antiandrogens [d]	1 (0.1%)	0	0	0
Antineoplastic agents	0	1 (0.2%)	0	0
Bicalutamide	642 (67.2%)	358 (64.6%)	56 (90.3%)	31 (93.9%)
Buserelin, Buserelin acetate	40 (4.2%)	29 (5.2%)	0	0
Chlormadinone acetate	6 (0.6%)	5 (0.9%)	6 (9.7%)	5 (15.2%)
Cyproterone, Cyproterone acetate	110 (11.5%)	60 (10.8%)	0	0
Degarelix, Degarelix acetate	61 (6.4%)	34 (6.1%)	12 (19.4%)	2 (6.1%)
Denosumab	1 (0.1%)	0	0	0
Dexamethasone	5 (0.5%)	3 (0.5%)	0	0
Dienestrol	2 (0.2%)	0	0	0
Diethylstilbestrol	11 (1.2%)	5 (0.9%)	0	0
Docetaxel [c]	1 (0.1%)	2 (0.4%)	0	0
Doxazosin, Doxazosin mesilate	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
Dutasteride	4 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (1.6%)	0
Dutasteride;Tamsulosin hydrochloride	1 (0.1%)	0	0	0
Estradiol	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
Estramustine, Estramustine phosphate sodium	1 (0.1%)	2 (0.4%)	0	0
Ethinylestradiol	0	1 (0.2%)	0	0
Finasteride	10 (1.0%)	5 (0.9%)	0	0
Flutamide	121 (12.7%)	79 (14.3%)	28 (45.2%)	11 (33.3%)
Gefitinib [c]	0	1 (0.2%)	0	0
Gonadorelin, Gonadorelin diacetate tetrahydrate	4 (0.4%)	3 (0.5%)	0	0
Goserelin, Goserelin acetate	309 (32.4%)	174 (31.4%)	30 (48.4%)	22 (66.7%)
Griseofulvin [e]	1 (0.1%)	0	0	0
Hexestrol	4 (0.4%)	0	0	0
Histrelin, Histrelin acetate	6 (0.6%)	6 (1.1%)	0	0
Hydrocortisone	1 (0.1%)	0	0	0
Investigational drug [c]	2 (0.2%)	2 (0.4%)	0	0
Ketoconazole	0	1 (0.2%)	0	0

表 2.7.3.3-8 抗がん療法の前治療歴（試験 17712、FAS）（続き）

Preferred drug names [a] WHO-DD Version (SEP2018)	Overall Darolutamide N = 955 n (%)	Overall Placebo N = 554 n (%)	Japanese Darolutamide N = 62 n (%)	Japanese Placebo N = 33 n (%)
Leuprorelin, Leuprorelin acetate	483 (50.6%)	295 (53.2%)	39 (62.9%)	17 (51.5%)
Liarozole	0	1 (0.2%)	0	0
Megestrol acetate	0	1 (0.2%)	0	0
Mepivacaine hydrochloride;Nicotinamide ;polyestradiol phosphate	0	1 (0.2%)	0	0
Nilutamide	4 (0.4%)	5 (0.9%)	0	0
Octreotide	3 (0.3%)	0	0	0
Prednisolone	2 (0.2%)	0	0	0
Prednisone	3 (0.3%)	3 (0.5%)	0	0
Tamoxifen	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
Tamsulosin, Tamsulosin hydrochloride	3 (0.3%)	0	0	0
Terazosin hydrochloride	1 (0.1%)	0	0	0
Triptorelin, Triptorelin acetate, Triptorelin embonate	286 (29.9%)	155 (28.0%)	0	0

N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; WHO-DD = World Health Organization Drug Dictionary.
a: Preferred drug name was defined based on WHO-DD drug number, sequence #1 and sequence #2='001'. Different preferred drug names listed under the same WHO-DD drug record number were combined.
b: The table includes data captured as prior anti-cancer medication. Some medications are indicated for relief of cancer symptoms.
c: Non-hormonal treatments were confirmed for the non-metastatic stetting and/or correct time window, and were not protocol deviations.
d: Separate entries due to spelling difference.
e: Due to data error, this drug is shown in the table (see database errata in 5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.4.2.
Note: Medications that began before the start of study drug (regardless of when they ended) were included in this table.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/27, 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.1/35

2.7.3.3.1.2.2 第Ⅰ／Ⅱ相試験

2.7.3.3.1.2.2.1 被験者の内訳

参照項目： 2.7.6.1.2.1.1、2.7.6.4.2.1.1、2.7.6.10.2.1.1

臨床的有効性評価に用いた第Ⅰ／Ⅱ相試験の被験者の内訳を、表 2.7.3.3-9 に示す。

試験 17829 では、計 201 例がスクリーニングを受け、そのうち 134 例が投与を開始した。その内訳は 100mg 群 42 例、200mg 群 44 例、300mg 群 3 例、500mg 群 4 例、700mg 群 38 例及び 900mg 群 3 例であった（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.1.3）。前治療歴別では、化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なしが 31.3%、化学療法歴あり／CYP17i 投与歴なしが 26.1%、及び CYP17i 投与歴ありが 42.5%であった。計 14 例（10.4%）の被験者が第 12 週以前（すなわち試験完了前）に本試験を中止した。中止の理由で最も多かったのは、病勢進行（5.1%）であった。ITT にお

ける投与期間の中央値は、85.0 日（範囲：1～97 日）であった（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.6）。

試験 17829 の第Ⅰ相パート又は第Ⅱ相パートから計 76 例が試験 18035 に移行した。その内訳は、100mg 群 25 例、200mg 群 25 例、300mg 群 3 例、500mg 群 2 例、700mg 群 18 例及び 900mg 群 3 例であった。なお、被験者 1 例では、カプセルから錠剤への製剤変更により、第 28 ヵ月に 700mg から 600mg の 1 日 2 回投与へ変更した。前治療歴別では、化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なしが 42.1%、化学療法歴あり／CYP17i 投与歴なしが 27.6%、及び CYP17i 投与歴ありが 30.3%であった。計 72 例（94.7%）の被験者が試験を中止した。中止の理由で最も多かったのは、画像診断による病勢進行（89.5%）であった。試験 18035 における投与期間の中央値は 335.0 日（範囲：104～1,076 日）であった（5.3.5.2.1 R-11102/Table 14.1.6）。

試験 17830 では、計 50 例がスクリーニングを受け、その後に 30 例が投与を受けた。計 24 例（80.0%）の被験者が試験を中止した。中止の理由で最も多かったのは病勢進行（87.5%）であった。データカットオフ日（2017 年 4 月 30 日）の時点で、6 例の被験者が本試験を継続中であった。継続パートでの治験薬投与期間の中央値は、464.5 日（範囲：107～1,333 日）であった（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.1）[7)]。

試験 17719 では、12 例がスクリーニングを受け、そのうち 9 例が治験薬の投与を受けた。3 例がコホート 1（300mg 1 日 2 回投与）、6 例がコホート 2（600mg 1 日 2 回投与）に割付けられた。このうち 8 例（88.9%）が治験薬の投与を中止し、最も多かった中止の理由は画像診断による病勢進行（中止した被験者の 44.4%）であった。カットオフ日（2016 年 5 月 9 日）時点で、1 例が投与を継続していた。投与期間の中央値は 84.0 日（範囲：31～328 日）であった（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.3/1）。

表 2.7.3.3-9 被験者の内訳（第Ⅰ／Ⅱ相試験）

Cut-off date Disposition, n (%)	17829 09 JUL 2013	18035 21 OCT 2015	17830 30 APR 2017	17719 09 MAY 2016
Screened [a]	201	NA	50	12
Screening failures	65	NA	20	3
Assigned to treatment	136	76	30 (100.0%) [f]	9 (100.0%)
Started treatment	134 (100.0%) [b]	76 (100.0%)	30 (100.0%)	9 (100.0%)
Included in ITT population	134 (100.0%)	NA	30 (100.0%)	NA
Included in FAS population	NA	NA	NA	9 (100.0%)
Included in PP population	117 (87.3%)	NA	NA	NA
Included in SAF population	134 (100.0%)	76 (100.0%)	30 (100.0%)	9 (100.0%)
Chemo-/CYP17i-naïve patients	42 (31.3%)	32 (42.1%)	NA	NA
Post-chemo/CYP17i-naïve patients	35 (26.1%)	21 (27.6%)	NA	NA
Post-CYP17i patients	57 (42.5%)	23 (30.3%)	NA	NA
Discontinued study treatment, primary reason:	14 (10.4%) [c]	72 (94.7%)	24 (80.0%)	8 (88.9%)
AE	5 (3.7%)	3 (3.9%)	3 (12.5%)	1 (11.1%) [h]
Disease progression	7 (5.1%)	68 (89.5%)	21 (87.5%) [g]	7 (77.7%) [i]
Progressive disease - Radiological Progression	NA	NA	NA	4 (44.4%)
Progressive disease - Clinical Progression	NA	NA	NA	3 (33.3%)

7) 1 ヵ月を 30.44 日として、月表記を日表記に変換した。

表 2.7.3.3-9 被験者の内訳（第Ⅰ／Ⅱ相試験）（続き）

Cut-off date Disposition, n (%)	17829 09 JUL 2013	18035 21 OCT 2015	17830 30 APR 2017	17719 09 MAY 2016
Personal reason	-	1 (1.3%)	-	-
Protocol deviation/violation	1 (0.7%)	-	-	-
Other	1 (0.7%)	-	-	-
Completed study	120 (89.6%)[d]	4 (5.3%)[e]	NA	NA
Ongoing with treatment (as of the cut-off date)	-	-	6 (20.0%)	1 (11.1%)[j]

CYP17i = Cytochrome P450 17A1 inhibitor; NA = not applicable
a: Number of patients who signed informed consent.
b: Out of the total of 134 treated patients in the study 17829, 24 patients were treated in the Phase 1 part and 110 patients were treated in the Phase 2 part of the study (5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.1.1 and Table 14.1.1.2).
c: Discontinued study before week 12, i.e. before completion of the study 17829.
d: 76 of the 120 patients who completed study 17829 (i.e. 12 weeks of treatment) continued to the extension study 18035.
e: Started compassionate use of darolutamide after the study (5.3.5.2.1 R-11102/in-text Table 2).
f: All 30 patients assigned to study treatment completed the PK Component and entered the Extension Component of the study (5.3.1.1.1 R-9789/in-text Table 5)..
g: Includes one patient who died of SAE prostate cancer (grade 5) (5.3.1.1.1 R-9789/in-text Table 5).
h: AE not associated with (clinical) disease progression.
i: Manually calculated ('Progressive disease - Radiological Progression' + 'Progressive disease - Clinical Progression').
j: Manually calculated (N assigned to treatment - N discontinued treatment).
Sources: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.1.3, 5.3.5.2.1 R-11102/Table 14.1.1.3, 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.1.1, 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.1/2, 14.1/3, 14.1/5.

2.7.3.3.1.2.2.2 人口統計学的及びベースライン特性

参照項目： 2.7.6.1.2.1.3.1、2.7.6.4.2.1.3.1、2.7.6.10.2.1.3.1

臨床的有効性評価に用いた第Ⅰ／Ⅱ相試験の人口統計学的特性を、表 2.7.3.3-10 に示す。

いずれの試験においても、組入れ基準に従い被験者はすべて男性であった。

試験 17829 では、134 例（ITT）の年齢の中央値は 69.0 歳（範囲：53～89 歳）で、65～74 歳の年齢層の被験者が最も多かった（59 例、44.0%）。人種は、白人が 128 例（95.5%）であった。概して、人口統計学的特性は、用量群間及び化学療法歴／CYP17i 投与歴別の部分集団間で類似していた（5.3.3.2.1 R-9584/Section 11.2 参照）。

試験 18035 では、試験 17829 から移行した 76 例（SAF）の年齢の中央値は 68.0 歳（範囲：55～83 歳）で、各年齢層の被験者の割合は同様であった。人種は、白人が 74 例（97.4%）であった。

試験 17830 では、30 例（SAF）の年齢の中央値は 68.0 歳（範囲：54～86 歳）で、65～74 歳の年齢層が最大（18 例、60.0%）であった。人種はすべてが白人（100%）であった。

試験 17719 では、9 例（SAF）の日本人の年齢の中央値は 70.0 歳（範囲：64～83 歳）であった。コホート 1 とコホート 2 の被験者の人口統計学的特性は同様であったが、コホート 1 の年齢の中

央値（68 歳）はコホート 2（73 歳）と比較してわずかに低かった（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.1/9）。

表 2.7.3.3-10　人口統計学的特性（第Ⅰ／Ⅱ相試験）

Demographics	17829 N = 134 (ITT)	18035 N = 76 (SAF)	17830 N = 30 (SAF)	17719 N = 9 (SAF)
Age (years)				
Min	53	55	54	64
Median	69.0	68.0	68.0	70.0
Max	89	83	86	83
Age group (years), n (%)				
<65	36 (26.9%)	23 (30.3%)	6 (20.0%)	1 (11.1%)
65-74	59 (44.0%)	30 (39.5%)	18 (60.0%)	5 (55.6%)
≥75	39 (29.1%)	23 (30.3%)	6 (20.0%)	3 (33.3%)
Race, n (%)				
Caucasian / White	128 (95.5%)	74 (97.4%)	30 (100.0%)	-
Black	5 (3.7%)	1 (1.3%)	-	-
Asian	1 (0.7%)	1 (1.3%)	-	9 (100.0%)

n = Number of patients with event; N = Total number of patients.
Sources: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.3.1.3, 5.3.5.2.1 R-11102/Table 14.1.3.1.3, 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.1.2, 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.1/9

2.7.3.3.1.2.2.3　　病歴及び手術歴

臨床的有効性評価に用いた第Ⅰ／Ⅱ相試験のベースライン疾患特性を、表 2.7.3.3-11 に示す。

すべての第Ⅰ／Ⅱ相試験において、組入れ基準（表 2.7.3.6-2）により、被験者の ECOG-PS スコアは 0 又は 1 と規定されていた。いずれの試験においても、被験者の大多数で ECOG-PS は 0 であった。診断時の Gleason スコアの中央値は、試験 17719 では 8 であったが、その他の第Ⅰ／Ⅱ相試験では 7 であった。試験間で異なる Gleason スコアのカテゴリー分類が使用された（試験 17719 では Gleason スコアのカテゴリー分類は行わなかった）。試験 17829 では、Gleason スコア 5～7 の被験者は 46.3%、Gleason スコア 8～10 の被験者は 44.8%であった。試験 18035 及び試験 17830 では、被験者の多くが Gleason スコア 7（試験 18035：40.3%、試験 17830：40.0%）又は Gleason スコア 8～10（45.8%、40.0%）であった（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.3.2.3、5.3.5.2.1 R-11102/Table 14.1.3.2.3 、 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.1.3 、 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.1/11）。

ベースライン時の血清 PSA 値の中央値は、試験 17829 で 98.9ng/mL、試験 18035 で 69.1ng/mL、試験 17830 で 18.2ng/mL、試験 17719 で 39.1ng/mL であった。

前立腺癌診断から試験開始までの期間の中央値は、試験 18035 が最も長く（70.5 ヵ月）、試験 17830 が最も短かった（39.0 ヵ月）。

試験 17829、試験 18035 及び試験 17830 では、スクリーニング時に、被験者の約 40%が病変を骨及び軟部組織の両方に有していた（40.0%～47.8%）。試験 17829 では、49 例（36.6%）で骨のみ、20 例（14.9%）で軟部組織のみに病変が局在していた。試験 18035 では、26 例（34.2%）で骨のみ、16 例（21.1%）で軟部組織のみに病変が局在していた。試験 17830 では、15 例（50.0%）で骨のみ、3 例（10.0%）で軟部組織のみに病変が局在していた。

表 2.7.3.3-11 ベースラインの疾患特性（第Ⅰ／Ⅱ相試験）

Characteristic at baseline [a]	17829 N = 134 (ITT)	18035 N = 76 (SAF)	17830 N = 30 (SAF)	17719 N = 9 (FAS)
PSA value [ng/mL]:				
Median	98.9	69.1	18.20 [b]	39.14 [c]
(range)	(3-5000)	(3-1294)	(3.50-554.80)	(4.6-289.5)
ECOG PS, n (%)				
0	72 (53.7%)	51 (67.1%)	20 (66.7%) [c]	6 (66.7%) [c]
1	62 (46.3%)	25 (32.9%)	10 (33.3%) [c]	3 (33.3%) [c]
Gleason score at diagnosis				
Median	7	7	7	8
(range)	(3-10)	(3-10)	(3-9)	(7-9)
Time from prostate cancer diagnosis to start of study treatment (months)				
Median	68.9	70.5	39.0	58.6
(range)	(10-231)	(10-228)	(7.0-133.0) [d]	(7.8-139.8) [e]
Initial treatment of primary tumor, n (%)				NA
Chemical castration	66 (49.3%)	39 (51.3%)	16 (53.3%)	
Radiotherapy	23 (17.2%)	15 (19.7%)	9 (30.0%)	
Prostatectomy	21 (15.7%)	11 (14.5%)	4 (13.3%)	
Hormonal therapy	8 (6.0%)	4 (5.3%)	1 (3.3%)	
Orchiectomy	7 (5.2%)	5 (6.6%)	-	
Other [f]	7 (5.2%)	-	-	
Not assessed	2 (1.5%)	-	-	
Disease localization at screening, n (%)				NA
Bone only	49 (36.6%)	26 (34.2%)	15 (50.0%)	
Soft tissue only	20 (14.9%)	16 (21.1%)	3 (10.0%)	
Bone and soft tissue	64 (47.8%)	33 (43.4%)	12 (40.0%)	
None	1 (0.7%) [g]	1 (1.3%) [g]	-	
Soft tissue metastasis site at screening, n (%)				NA
None	50 (37.3%)	27 (35.5%)	15 (50.0%)	
Other	57 (42.5%)	35 (46.1%)	13 (43.3%)	
Visceral [h]	15 (11.2%)	8 (10.5%)	-	
Visceral [h] and Other	12 (9.0%)	6 (7.9%)	2 (6.7%)	
Number of bone metastases at screening, n (%)				NA
0	23 (17.2%)	18 (23.7%)	3 (10.0%)	
1	7 (5.2%)	3 (3.9%)	6 (20.0%)	
2-4	25 (18.7%)	16 (21.1%)	3 (10.0%)	
5-9	25 (18.7%)	18 (23.7%)	2 (6.7%)	
10-20	10 (7.5%)	5 (6.6%)	2 (6.7%)	
>20 or non-countable	44 (32.8%)	16 (21.1%)	14 (46.7%)	
Primary Tumor (T) Classification at the time of diagnosis, n (%)				NA
T1	3 (2.2%)	2 (2.8%)	-	
T1b	1 (0.7%)	1 (1.4%)	-	
T1c	12 (9.0%)	4 (5.6%)	1 (3.3%)	
T2	7 (5.2%)	6 (8.3%)	3 (10.0%)	
T2a	3 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (6.7%)	

表 2.7.3.3-11 ベースラインの疾患特性（第Ⅰ／Ⅱ相試験）（続き）

Characteristic at baseline [a]	17829 N = 134 (ITT)	18035 N = 76 (SAF)	17830 N = 30 (SAF)	17719 N = 9 (FAS)
T2b	5 (3.7%)	3 (4.2%)	1 (3.3%)	
T2c	3 (2.2%)	-	1 (3.3%)	
T3	36 (26.9%)	25 (34.7%)	8 (26.7%)	
T3a	16 (11.9%)	10 (13.9%)	5 (16.7%)	
T3b	11 (8.2%)	4 (5.6%)	6 (20.0%)	
T4	18 (13.4%)	7 (9.7%)	2 (6.7%)	
TX	14 (10.4%)	9 (12.5%)	1 (3.3%)	
Not assessable		4		
Regional Lymph Node (N) classification at the time of diagnosis, n (%)				NA
N0	54 (40.3%)	25 (34.7%)	8 (26.7%)	
N1	21 (15.7%)	12 (16.7%)	4 (13.3%)	
NX	54 (40.3%)	35 (48.6%)	18 (60.0%)	
Not assessable	-	4 (5.6%)	-	
Distant Metastases (M) classification at the time of diagnosis, n (%)				NA
M0	77 (57.5%)	43 (62.3%)	11 (36.7%)	
M1	27 (20.1%)	15 (21.7%)	4 (13.3%)	
M1a	1 (0.7%)	1 (1.4%)	1 (3.3%)	
M1b	19 (14.2%)	9 (13.0%)	5 (16.7%)	
M1c	2 (1.5%)	1 (1.4%)	-	
MX	-	-	9 (30.0%)	
Not assessable	-	7	-	
CTC count			NA	NA
< 5 cells/7.5 mL of blood	65 (48.5%)	47 (61.8%)		
≥ 5 cells/7.5 mL of blood	57 (42.5%)	23 (30.3%)		

CTC = Circulating tumor cell; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; eCRF = Electronic case report form; NA = Not applicable; PS = Performance status; PSA = Prostate-specific antigen.

ECOG PS0 = fully active; PS1 = restricted active.

a: Some baseline characteristics were not analyzed in all studies, such cases are indicated with NA.

b: Baseline laboratory assessment; source 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.1.6.

c: Value at screening.

d: Time from initial diagnosis is the time from the clinical staging date to the first first study treatment administration.

e: Time since initial diagnosis was not calculated for 2 patients because only the year of initial diagnosis was recorded in the eCRF. The value was reported as weeks in the source; manually converted to months using the following formula: 1 month = 30.44 days = 4.35 weeks.

f: Other includes active surveillance, ablathermia, brachytherapy, casodex & enantone, cryosurgery, prostate brachytherapy, zoladex as part of stampede clinical trial (all given in 1 patient each). The sum was manually calculated.

g: One patient did not have metastases recorded at baseline but bone metastases were noted in the patient's medical history.

h: Visceral included metastases in one or more of the following organs: liver, lung, kidney.

Sources: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.3.1.3, 14.1.3.2.3, 5.3.5.2.1 R-11102/Table 14.1.3.1.3, 14.1.3.2.3, 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.1.3, 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.1/11

2.7.3.3.1.2.2.4 前治療

臨床的有効性評価に用いた第Ⅰ／Ⅱ相試験の抗がん療法の前治療歴を、表 2.7.3.3-12 に示す。原発性腫瘍に対する初回治療及び手術については、表 2.7.3.3-11 を参照のこと。

試験 17829 では、Intent-to-treat（ITT）の 134 例中 54 例（40.3%）は化学療法を受けていなかった。119 例（88.8%）は、LHRH 療法を受けていた。全例（100%）が第一世代の抗アンドロゲン療法を受けていた。7 例（5.2%）は、全身性ケトコナゾール治療を受けていた。57 例（42.5%）は、CYP17i 治療を受けていた。

試験 18035 では、SAF の 76 例中 37 例（48.7%）は、化学療法を受けていなかった。67 例（88.2%）は、LHRH 療法を受けていた。全例（100%）が第一世代の抗アンドロゲン療法を受けていた。3 例（3.9%）は、全身性ケトコナゾール治療を受けていた。23 例（30.3%）は、CYP17i 治療を受けていた。

試験 17830 では、SAF の 30 例全例（100%）が化学療法を受けていなかった。30 例全例（100%）が LHRH 療法を受けていた。22 例（73.3%）は、第一世代の抗アンドロゲン療法を受けていた。ケトコナゾール治療を既に受けていた被験者はいなかった。

試験 17719 では、末期の患者を対象としており、前治療歴が多かった。最大の解析集団（FAS）の 9 例全例（100%）が試験組入れ前に前立腺癌に対するホルモン療法（最大 11 レジメン）を受けていた（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.1/16）。ホルモン療法は、1 レジメンが 1 例（11.1%）、3 レジメンが 2 例（22.2%）、6 レジメンが 1 例（11.1%）、7 レジメンが 3 例（33.3%）、10 レジメンが 1 例（11.1%）、11 レジメンが 1 例（11.1%）であった。更に、前立腺癌に対する全身療法として、2 レジメンの化学療法 1 例（11.1%）、最大 3 レジメンのホルモン療法＋化学療法 3 例（33.3%）、前立腺癌に対する従来型治療以外（代替）の 1 レジメンの治療 4 例（44.4%）が含まれた（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.1/16）。

表 2.7.3.3-12 抗がん療法の前治療歴（第Ⅰ／Ⅱ相試験）

Prior therapy	17829 N = 134 (ITT) n (%)	18035 N = 76 (SAF) n (%)	17830 N = 30 (SAF) n (%)	17719 N = 9 (FAS) n (%)
Chemotherapy, yes	80 (59.7%)[b]	39 (51.3%)[b]	0 [d]	1 (11.1%)
...1 line	70 (52.2%)	37 (48.7%)	NA	0
...2 lines	10 (7.5%)	2 (2.6%)	NA	1 (11.1%)
Chemotherapy, no (i.e. chemotherapy-naïve)	54 (40.3%)	37 (48.7%)	30 (100.0%)[d]	8 (88.9%)[f]
LHRH	119 (88.8%)	67 (88.2%)	30 (100.0%)	NA
1st generation antiandrogen therapy [a]	134 (100.0%)	76 (100.0%)	22 (73.3%)	9 (100.0%)[g]
Ketoconazole therapy	7 (5.2%)	3 (3.9%)	0 [e]	NA
CYP17A1 inhibitor	57 (42.5%)[c]	23 (30.3%)[c]	NA	NA

CYP17A1 = Cytochrome P450 17A1; CYP17i = Cytochrome P450 17A1 inhibitor; GnRH = Gonadotropin releasing hormone; LHRH = Luteinizing hormone-releasing hormone; NA = Not applicable.
a: Bicalutamide, nilutamide, flutamide, or cyproterone acetate.
b: Use of estramustine was not considered chemotherapy.
c: Number of patients included in the post-CYP17i subgroup (source for 17829: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.1.3, for 18035: 5.3.5.2.1 R-11102/Table 14.1.1.3).
d: Manually calculated. All patients in Study 17830 were chemotherapy-naïve as per study exclusion criteria.
e: Source: 5.3.1.1.1 R-9789 (number not found in the source tables).
f: Manually calculated.

g: Manually calculated. (All patients were to be treated with antiandrogen to be eligible to the study entry).
Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.3.2.3, 5.3.5.2.1 R-11102/Table 14.1.3.2.3, 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.1.3, 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.1/16

2.7.3.3.2 試験結果の比較検討

有効性評価項目の定義については、表 2.7.3.6-1 を参照のこと。

2.7.3.3.2.1 試験 17712（報告書番号 PH-39723）

試験 17712 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位性を検討することである。MFS の解析は、437 件のイベントが観察された時点で実施した。

主解析及びすべての感度解析は、CRF からの情報を基に層別化した感度解析 3 を除き、自動音声応答システム（IVRS）データに基づく情報により層別化した（5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.1.9 参照）。

主解析のためのカットオフ日（2018 年 9 月 3 日）の時点で、無作為化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〔ダロルタミド群 18.43 ヵ月（範囲：0.1～46.0 ヵ月）、プラセボ群 16.80 ヵ月（0.1～45.6 ヵ月）〕（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2/6s2）。

2.7.3.3.2.1.1 有効性主要評価項目

カットオフ時点で、437 件の MFS イベント〔ダロルタミド群 955 例中 221 例（23.1%）、プラセボ群 554 例中 216 例（39.0%）〕が観察された時点で実施した。

MFS イベントの内訳を、表 2.7.3.3-13 に示す。

試験 17712 の全体において、盲検下での中央判定により、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）。このうち、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。盲検下での中央判定により、ベースライン時点で既に転移があったと判定された被験者は、ダロルタミド群で 50 例（22.6%）、プラセボ群で 39 例（18.1%）であった（FAS の例数に対する割合では、ダロルタミド群 5.2%、プラセボ群 7.0%）。いずれの群においても、転移部位は骨〔34 例（68.0%）、24 例（61.5%）〕が多かった。

試験 17712 の全体において、MFS イベントのうち死亡は、ダロルタミド群で 41 例（18.6%）、プラセボ群で 19 例（8.8%）であった。MFS の解析では、遠隔転移がない被験者が最終の画像診断による評価を受けてから 33 週間以内に死亡した場合にのみ、死亡がイベントとしてカウントされた。最終の画像診断による評価は、平均して、ダロルタミド群の方がプラセボ群よりも遅かったため、プラセボ群と比較して、ダロルタミド群の方が評価期間中の MFS イベントとして死亡件数が高くなった。OS の解析では、死亡はダロルタミド群で 78 例（8.2%）、プラセボ群で 58 例（10.5%）であった（2.7.3.3.2.1.2.1）。

日本人では、カットオフ日時点で、ダロルタミド群の 9 例（14.5%）、プラセボ群の 11 例（33.3%）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）。このうち、ベースラ

イン後の転移は、ダロルタミド群で 6 例（66.7%）、プラセボ群で 8 例（72.7%）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：3 例（50.0%）、プラセボ群：5 例（62.5%）〕又は遠隔リンパ節〔3 例（50.0%）、2 例（25.0%）〕が多かった。ベースライン時点で既に転移があったと判定された被験者は、ダロルタミド群で 2 例（22.2%）、プラセボ群で 3 例（27.2%）であった（FAS の例数に対する割合では、ダロルタミド群 3.2%、プラセボ群 9.1%）。いずれの群においても、転移部位は骨〔ダロルタミド群：2 例（100%）、プラセボ群：2 例（66.7%）〕が多かった。

日本人では、MFS イベントのうち死亡は、ダロルタミド群で 1 例（11.1%）のみ報告され、プラセボ群で、MFS イベントとしての死亡はなかった。OS の解析では、死亡はダロルタミド群で 3 例（4.8%）、プラセボ群で 2 例（6.1%）であった（2.7.3.3.2.1.2.1）。

表 2.7.3.3-13 MFS イベントの内訳（試験 17712、FAS）

	Overall		Japanese	
	Darolutamide N = 955	Placebo N = 554	Darolutamide N = 62	Placebo N = 33
Any event [a]	221/955 (23.1%)	216/554 (39.0%)	9/62 (14.5%)	11/33 (33.3%)
Metastasis post baseline [b]	130/221 (58.8%)	158/216 (73.1%)	6/ 9 (66.7%)	8/11 (72.7%)
Bone [c]	60/130 (46.2%)	62/158 (39.2%)	3/ 6 (50.0%)	5/ 8 (62.5%)
Distant lymph nodes [c]	41/130 (31.5%)	63/158 (39.9%)	3/ 6 (50.0%)	2/ 8 (25.0%)
Distant lymph nodes, and bone [c]	17/130 (13.1%)	22/158 (13.9%)	0/ 6	0/ 8
Distant lymph nodes, and visceral and/or soft tissue [c]	2/130 (1.5%)	4/158 (2.5%)	0/ 6	1/ 8 (12.5%)
Distant lymph nodes, and visceral and/or soft tissue, and bone [c]	0/130	1/158 (0.6%)	0/ 6	0/ 8
Visceral and/or soft tissue [c]	9/130 (6.9%)	4/158 (2.5%)	0/ 6	0/ 8
Visceral and/or soft tissue, and bone [c]	1/130 (0.8%)	2/158 (1.3%)	0/ 6	0/ 8
Metastasis at baseline [b]	50/221 (22.6%)	39/216 (18.1%)	2/ 9 (22.2%)	3/11 (27.2%)
Bone [d]	34/ 50 (68.0%)	24/ 39 (61.5%)	2/ 2 (100.0%)	2/ 3 (66.7%)
Distant lymph nodes [d]	10/ 50 (20.0%)	8/ 39 (20.5%)	0/ 2	1/ 3 (33.3%)
Distant lymph nodes, and bone [d]	3/ 50 (6.0%)	4/ 39 (10.3%)	0/ 2	0/ 3
Distant lymph nodes, and visceral and/or soft tissue [d]	1/ 50 (2.0%)	0/ 39	0/ 2	0/ 3
Distant lymph nodes, and visceral and/or soft tissue, and bone [d]	0/ 50	0/ 39	0/ 2	0/ 3
Visceral and/or soft tissue [d]	1/ 50 (2.0%)	3/ 39 (7.7%)	0/ 2	0/ 3
Visceral and/or soft tissue, and bone [d]	1/ 50 (2.0%)	0/ 39	0/ 2	0/ 3
Death [b]	41/221 (18.6%)	19/216 (8.8%)	1/ 9 (11.1%)	0/11

MFS = Metastasis-free survival; N = Total number of patients (100%)

a: Patients with documented metastases at baseline were considered to have an MFS event at randomization.

b: Percentages for the type of MFS event were manually calculated by treatment arm from the number of patients with event.

c: Percentages for the type of metastasis were calculated by treatment arm from the number of patients with metastasis.

d: Percentages for the type of baseline metastasis were calculated by treatment arm from the number of patients with baseline metastasis.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.1/1, 14.2.1/5, 14.2/7s2, 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.2.1/1, 14.2/13s1, 14.2/15s1

MFS は、無作為割付け時点の PSADT（6 ヵ月以下又は 6 ヵ月超）及び破骨細胞標的療法の使用の有無で層別し（IVRS データに基づく）、Log-rank 検定を用いて群間比較した（有意水準、両側 0.05）。

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（主解析）

試験 17712（全体及び日本人）における、MFS の主解析の結果を表 2.7.3.3-14 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 に示す。

試験 17712 の全体において、ハザード比は 0.413（95%CI：0.341～0.500、p＜0.000001）となり、顕著な投与効果がみられた。これは、プラセボ群と比較してダロルタミド群で遠隔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。

4、8、12、24 及び 36 ヵ月時点での非イベント発現率は、ダロルタミド群の方がプラセボ群よりも高い傾向が示された（表 2.7.3.3-14）。Kaplan-Meier 曲線により、プラセボ群と比較してダロルタミド群の MFS が延長することが示された（図 2.7.3.3-1）。

日本人の MFS の主解析において、ハザード比は 0.278（95%CI：0.110～0.698、p＝0.003469）となり、顕著な投与効果がみられた。これは、プラセボ群と比較してダロルタミド群で遠隔転移又は死亡のリスクが約 72%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。

日本人においても、4、8、12、24 及び 36 ヵ月時点での非イベント発現率は、ダロルタミド群の方がプラセボ群よりも高い傾向が示された（表 2.7.3.3-14）。Kaplan-Meier 曲線により、プラセボ群と比較してダロルタミド群の MFS が延長することが示された（図 2.7.3.3-1）。

表 2.7.3.3-14 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）

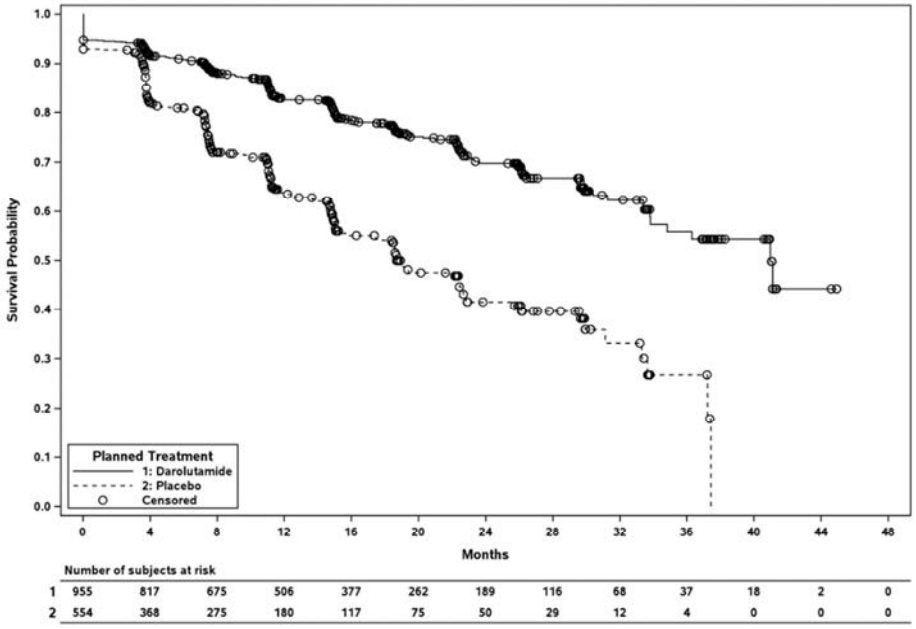
	Overall		Japanese	
	Darolutamide N = 955	Placebo N = 554	Darolutamide N = 62	Placebo N = 33
Number (%) of patients with event [a]	221 (23.1%)	216 (39.0%)	9 (14.5%)	11 (33.3%)
Number (%) of patients censored	734 (76.9%)	338 (61.0%)	53 (85.5%)	22 (66.7%)
MFS (months)				
Median [95% CI]	40.37 [34.33; A]	18.43 [15.51; 22.34]	A [A; A]	18.20 [14.52; A]
Range (including censored values)	(0.03-44.28**)	(0.03-36.89)	(0.03-25.99**)	(0.03-18.66**)
Range (without censored values)	(0.03-40.51)	(0.03-36.89)	(0.03-21.91)	(0.03-18.2)
4-month event-free rate [95% CI]	0.916 [0.898; 0.934]	0.820 [0.786; 0.853]	0.968 [0.924; 1.000]	0.780 [0.635; 0.924]
8-month event-free rate [95% CI]	0.879 [0.858; 0.901]	0.720 [0.679; 0.761]	0.916 [0.845; 0.987]	0.739 [0.581; 0.897]
12-month event-free rate [95% CI]	0.825 [0.799; 0.851]	0.635 [0.588; 0.681]	0.851 [0.753; 0.948]	0.739 [0.581; 0.897]
24-month event-free rate [95% CI]	0.698 [0.658; 0.738]	0.415 [0.351; 0.480]	0.773 [0.604; 0.943]	A [A; A]
36-month event-free rate [95% CI]	0.543 [0.466; 0.620]	0.268 [0.160; 0.375]	A [A; A]	A [A; A]

表 2.7.3.3-14　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）（続き）

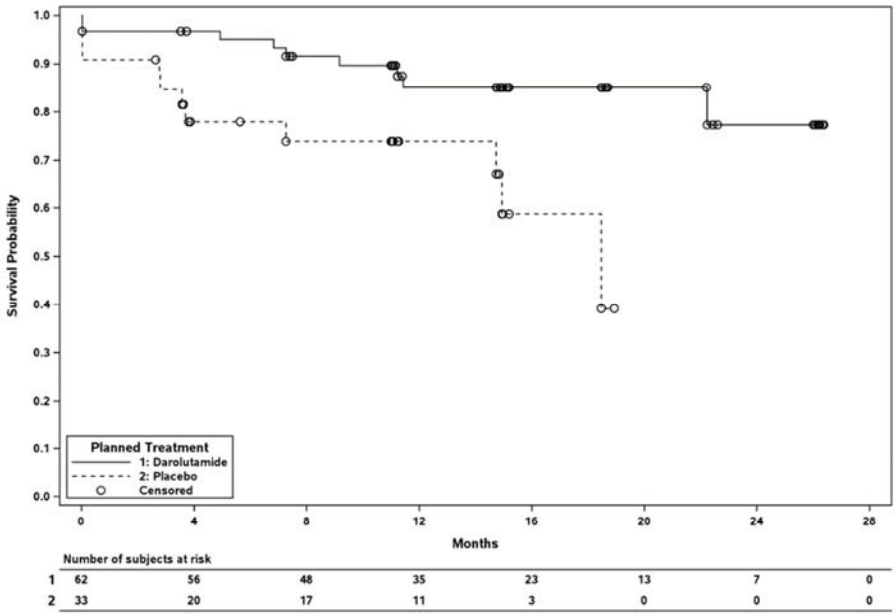
	Overall		Japanese	
	Darolutamide N = 955	Placebo N = 554	Darolutamide N = 62	Placebo N = 33
48-month event-free rate [95% CI]	A [A; A]	0.000 [A; A]	A [A; A]	A [A; A]
Hazard ratio: (Darolutamide/Placebo) [95% CI]	0.413 [b] [0.341; 0.500]		0.278 [c] [0.110; 0.698]	
Two sided p-value from log rank test	<0.000001		0.003469	

A = Value cannot be estimated due to censored data; CI = Confidence interval; MFS = Metastasis-free survival; N = Total number of patients (100%); PSADT = Prostate-specific antigen doubling time.
** Censored observation.
a: Patients with documented metastases at baseline were considered to have an MFS event at randomization.
b: A hazard ratio <1 indicates superiority of darolutamide over placebo. Hazard ratio and 95% CI was based on Cox Regression Model, stratified by PSADT (≤ 6 months vs. > 6 months) and use of osteoclast-targeted therapy.
c: A hazard ratio <1 indicates superiority of darolutamide over placebo. Hazard ratio and 95% CI was based on Cox Regression Model (unstratified).
Note: Median and 95% CIs computed using Kaplan-Meier estimates.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.1/1, 14.2.1/2, 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.2.1/1, 14.2.1/3.

全体集団



日本人集団



Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.1/1, 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.2.1/1

図 2.7.3.3-1 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）の Kaplan-Meier 曲線（試験 17712、FAS）

2.7.3.3.2.1.1.2 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）

試験 17712（全体及び日本人）における、ベースライン時の転移を無作為割付け時点で打ち切る MFS の感度解析の結果を表 2.7.3.3-15 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-2 に示す。

ベースライン時の転移を打ち切りとした場合の感度解析においても、主解析と同様の結果が得られた（ハザード比 0.356）。日本人においても主解析と同様の結果が得られた。

表 2.7.3.3-15 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（試験 17712、FAS）

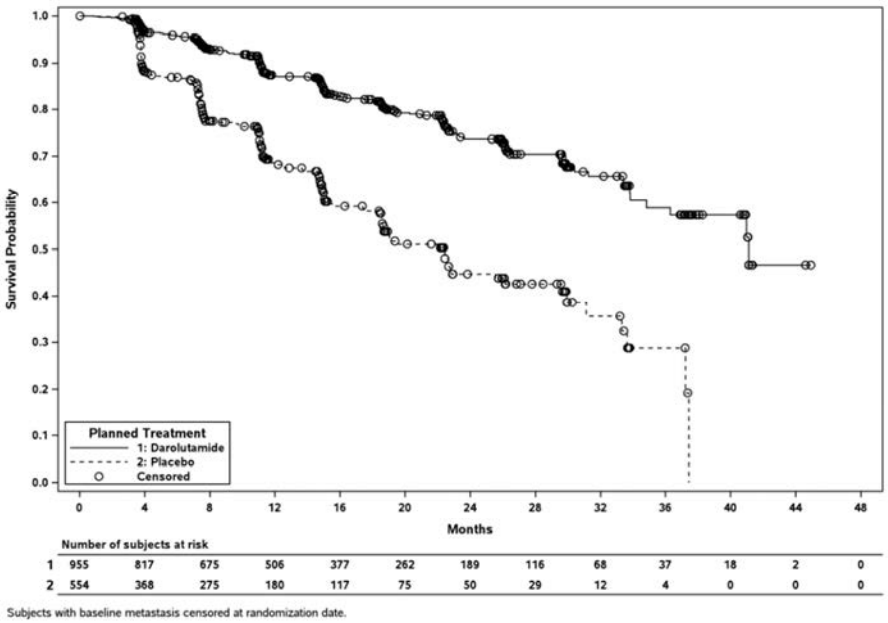
	Overall		Japanese	
	Darolutamide N = 955	Placebo N = 544	Darolutamide N = 62	Placebo N = 33
Number (%) of patients with event	171 (17.9%)	177 (31.9%)	7 (11.3%)	8 (24.2%)
Number (%) of patients censored [a]	784 (82.1%)	377 (68.1%)	55 (88.7%)	25 (75.8%)
MFS (months)				
Median [95% CI]	40.51 [35.78; A]	22.08 [18.33; 25.76]	A [A; A]	18.2 [14.52; A]
Range (including censored values)	(0.03**-44.28**)	(0.03**-36.89)	(0.03**-25.99**)	(0.03**-18.66**)
Range (without censored values)	(0.85-40.51)	(1.08-36.89)	(4.86-21.91)	(2.73-18.2)
4-month event-free rate [95% CI]	0.967 [0.955; 0.978]	0.882 [0.852; 0.911]	1.000 [1.000; 1.000]	0.858 [0.728; 0.987]

表 2.7.3.3-15　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（試験 17712、FAS）（続き）

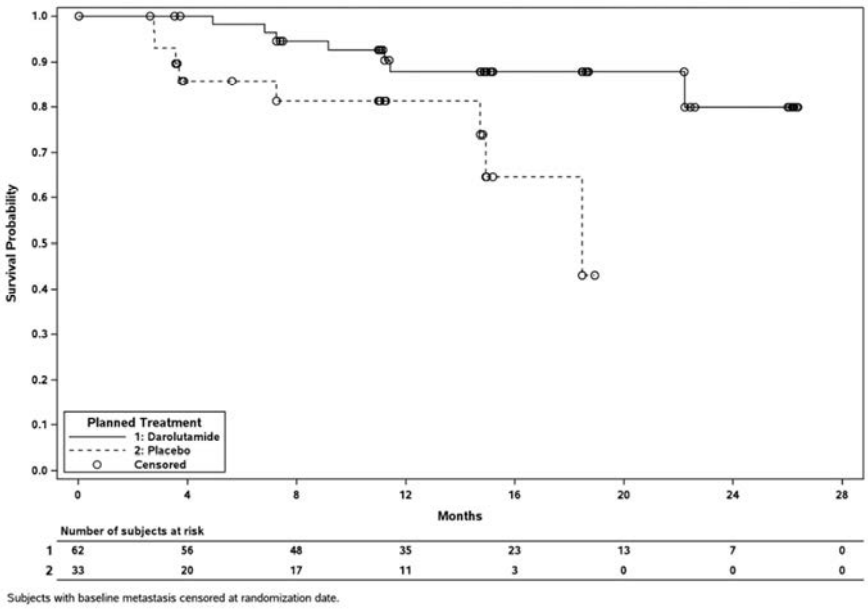
	Overall		Japanese	
	Darolutamide N = 955	Placebo N = 544	Darolutamide N = 62	Placebo N = 33
8-month event-free rate	0.928	0.774	0.946	0.812
[95% CI]	[0.910; 0.946]	[0.734; 0.815]	[0.887; 1.000]	[0.662; 0.962]
12-month event-free rate	0.871	0.683	0.879	0.812
[95% CI]	[0.847; 0.895]	[0.635; 0.730]	[0.787; 0.971]	[0.662; 0.962]
24-month event-free rate	0.737	0.447	0.799	A
[95% CI]	[0.696; 0.777]	[0.378; 0.515]	[0.628; 0.970]	[A; A]
36-month event-free rate	0.573	0.288	A	A
[95% CI]	[0.492; 0.654]	[0.172; 0.403]	[A; A]	[A; A]
48-month event-free rate	A	0.000	A	A
[95% CI]	[A; A]	[A; A]	[A; A]	[A; A]
Hazard ratio: (Darolutamide/Placebo) [95% CI]	0.356 [b] [0.287; 0.441]		0.255 [c] [0.087; 0.744]	
Two sided p-value from log rank test	<0.000001		0.007050	

A = Value cannot be estimated due to censored data; MFS = Metastasis-free survival; N = Total number of patients (100%); PSADT = Prostate-specific antigen doubling time.
** Censored observation.
a: Patients with baseline metastasis were censored at the randomization date.
b: Hazard ratio <1 indicates superiority of darolutamide over placebo. Hazard ratio and 95% CI was based on Cox Regression Model, stratified by PSADT (≤ 6 months vs. > 6 months) and use of osteoclast-targeted therapy.
c: Hazard ratio <1 indicates superiority of darolutamide over placebo. Hazard ratio and 95% CI was based on Cox Regression Model (unstratified).
Note: Median and 95% CIs computed using Kaplan-Meier estimates.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.1/65, 14.2.1/66, 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.2.1/9, 14.2.1/11

全体集団



日本人集団



Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.1/32, 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.2.1/5

図 2.7.3.3-2 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）の Kaplan-Meier 曲線（試験 17712、FAS）

2.7.3.3.2.1.1.3 MFS の感度解析

MFS の主解析で得られた結果の頑健性を評価するため、以下の感度解析を実施した。感度解析の結果を、表 2.7.3.3-16 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、ダロルタミド群とプラセボ群の間で類似していた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.1/148、14.2.1/149）。

表 2.7.3.3-16 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

表 2.7.3.3-16 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 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
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; FAS = Full analysis set; 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

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 においても、同様の感度解析（1～7）を実施したところ、同様の結果が得られた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.1/67、14.2.1/68、14.2.1/130、14.2.1/131、14.2.1/134、14.2.1/135、14.2.1/138、14.2.1/139、14.2.1/142、14.2.1/143、14.2.1/146、14.2.1/147、Figure 14.2.1/64、14.2.1/66、14.2.1/68、14.2.1/70、14.2.1/72）。

2.7.3.3.2.1.2 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、以下の順に解析した。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
- 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

主要評価項目である MFS の検定が有意であった場合にのみ、上記の順序で副次評価項目の有意性を検討することになっていた。MFS の解析で有意とならない場合、これらの副次評価についても有意でないと判断する。主要評価項目の解析と同様、副次評価項目の有意水準は両側 0.05 とした。副次評価項目の解析においては、α消費関数を用いて中間解析及び最終解析における有意水準を規定した（5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.1.9 参照）。

有効性の全副次評価項目について、無作為割付け時点での PSADT（6 ヵ月以下又は 6 ヵ月超）及び破骨細胞標的療法の使用歴の有無で層別化した Log-rank 検定を用いて、ダロルタミド群とプラセボ群を比較した。

副次的評価項目については、MFS 解析時に統計学的有意性を検討するものの、OS イベント数が約 240 に達した時点で、再評価することとした。したがって、副次評価項目については、MFS 解析時に実施する解析を中間解析とし、その後に実施する解析を統計学的有意性に関する最終解析とした。

2.7.3.3.2.1.2.1　OS

参照項目：2.7.6.9.2.2.3.1

試験 17712（全体及び日本人）における、OS の結果を表 2.7.3.3-17 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-3 に示す。

FAS の 1,509 例において 136 例（9.0%）の死亡が報告された。その内訳は、ダロルタミド群 78 例（8.2%）、プラセボ群 58 例（10.5%）であった。

最終的に OS の解析は 240 イベントで計画されていたが、データカットオフの時点での死亡数が 136 例であった。このため、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。

日本人では、FAS の 95 例において 5 例（5.3%）の死亡が報告された。その内訳は、ダロルタミド群 3 例（4.8%）、プラセボ群 2 例（6.1%）であった。

日本人においても、ダロルタミド群における OS の改善が示唆された（ハザード比 0.717、95%CI：0.119～4.311、p＝0.715283）。

表 2.7.3.3-17 OS（試験 17712、FAS）

	Overall		Japanese	
	Darolutamide N = 955	Placebo N = 554	Darolutamide N = 62	Placebo N = 33
Number (%) of patients with event	78 (8.2%)	58 (10.5%)	3 (4.8%)	2 (6.1%)
Number (%) of patients censored	877 (91.8%)	496 (89.5%)	59 (95.2%)	31 (93.9%)
OS (months)				
Median	A	A	A	A
[95% CI]	[44.45; A]	[A; A]	[A; A]	[21.06; A]
Range (including censored values)	(0.07**-46.02**)	(0.1**-45.57**)	(3.71**-29.17**)	(3.15-28.78**)
Range (without censored values)	(0.85-44.45)	(3.15-34.53)	(11.27-22.11)	(3.15-21.06)
4-month survival rate	0.993	0.994	1.000	0.970
[95% CI]	[0.987; 0.998]	[0.988; 1.000]	[1.000; 1.000]	[0.911; 1.000]
8-month survival rate	0.983	0.985	1.000	0.970
[95% CI]	[0.975; 0.991]	[0.974; 0.995]	[1.000; 1.000]	[0.911; 1.000]
12-month survival rate	0.961	0.966	0.981	0.970
[95% CI]	[0.948; 0.974]	[0.950; 0.983]	[0.943; 1.000]	[0.911; 1.000]
24-month survival rate	0.900	0.855	0.884	0.848
[95% CI]	[0.875; 0.925]	[0.814; 0.897]	[0.749; 1.000]	[0.620; 1.000]
36-month survival rate	0.828	0.728	A	A
[95% CI]	[0.779; 0.877]	[0.647; 0.809]	[A; A]	[A; A]
48-month survival rate	A	A	A	A
[95% CI]	[A; A]	[A; A]	[A; A]	[A; A]
Hazard ratio: (Darolutamide/Placebo) [95% CI]	0.706 [a] [0.501; 0.994]		0.717 [b] [0.119; 4.311]	
Two sided p-value from log rank test	0.045210		0.715283	

A = Value cannot be estimated due to censored data; N = Total number of patients (100%); OS = Overall survival; PSADT = Prostate-specific antigen doubling time.

** Censored observation.

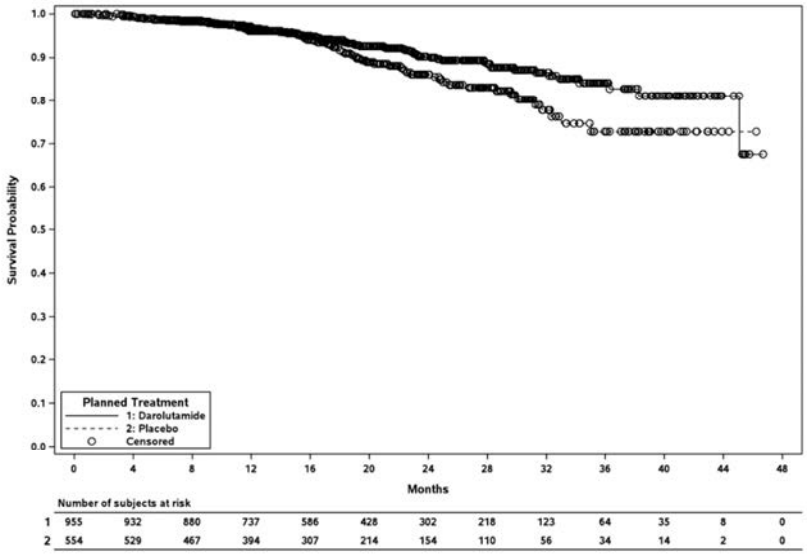
a: A hazard ratio <1 indicates superiority of darolutamide over placebo. Hazard ratio and its 95% CI were based on Cox Regression Model, stratified by PSADT (≤ 6 months vs. > 6 months) and use of osteoclast-targeted therapy.

b: A hazard ratio <1 indicates superiority of darolutamide over placebo. Hazard ratio and its 95% CI were based on Cox Regression Model (unstratified).

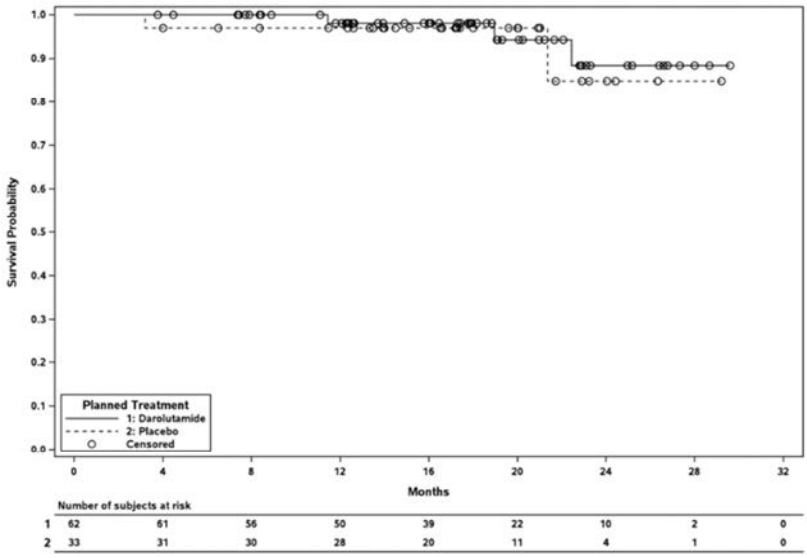
Median and 95% CIs were computed using Kaplan-Meier estimates.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.2/1, 14.2.2/2, 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.2.2/1, 14.2.2/3

全体集団



日本人集団



OS = overall survival.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.2/1, 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.2.2/1

図 2.7.3.3-3　OS の Kaplan-Meier 曲線（試験 17712、FAS）

2.7.3.3.2.1.2.2　その他の有効性副次評価項目

以下に示すその他の有効性副次評価項目は、MFS と OS の両方が有意である場合に、逐次的ゲートキーピング法を用いて、有意性を検定することが事前に規定されていた。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、p 値は参考としてのみ示す。

2.7.3.3.2.1.2.2.1　疼痛増悪までの期間

参照項目：2.7.6.9.2.2.3.2.1

試験 17712（全体及び日本人）における、疼痛増悪までの期間の結果を表 2.7.3.3-18 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-4 に示す。

試験 17712 の全体において、カットオフ日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傾向がみられた。

日本人では、カットオフ日時点で、ダロルタミド群の 13 例（21.0%）及びプラセボ群の 10 例（30.3%）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。ハザード比の推定値は 0.516（0.221～1.205、p＝0.116605）であった。

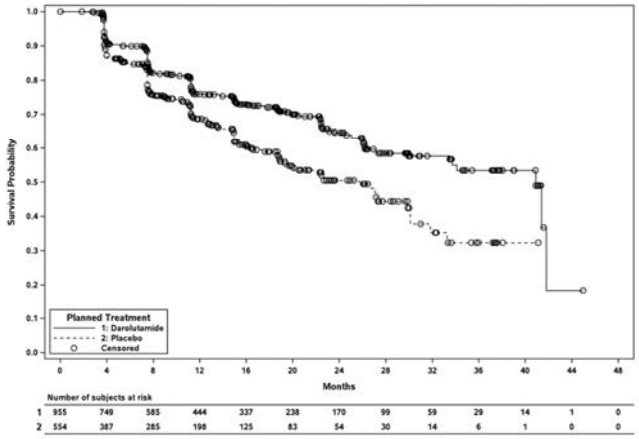
表 2.7.3.3-18　疼痛増悪までの期間（試験 17712、FAS）

	Overall		Japanese	
	Darolutamide N = 955	Placebo N = 554	Darolutamide N = 62	Placebo N = 33
Number (%) of patients with event	251 (26.3%)	178 (32.1%)	13 (21.0%)	10 (30.3%)
Number (%) of patients censored	704 (73.7%)	376 (67.9%)	49 (79.0%)	23 (69.7%)
Time to pain progression (months)				
Median [95% CI]	40.31 [33.21; 41.20]	25.36 [19.09; 29.63]	A [22.11; A]	19.09 [14.72; A]
Range (including censored values)	(0.03**-44.32**)	(0.03**-40.51**)	(0.03**-27.37**)	(0.03**-23.29**)
Range (without censored values)	(2.1-41.2)	(2.76-32.79)	(3.71-22.11)	(3.81-19.09)
4-month event-free rate	0.909	0.867	0.900	0.903
[95% CI]	[0.889; 0.928]	[0.837; 0.898]	[0.824; 0.976]	[0.799; 1.000]
8-month event-free rate	0.821	0.754	0.864	0.795
[95% CI]	[0.795; 0.848]	[0.714; 0.795]	[0.776; 0.952]	[0.648; 0.942]
12-month event-free rate	0.760	0.686	0.825	0.755
[95% CI]	[0.729; 0.790]	[0.641; 0.732]	[0.726; 0.924]	[0.596; 0.914]
24-month event-free rate	0.646	0.504	0.663	A
[95% CI]	[0.604; 0.687]	[0.441; 0.567]	[0.480; 0.846]	[A; A]
36-month event-free rate	0.534	0.323	A	A
[95% CI]	[0.468; 0.601]	[0.216; 0.430]	[A; A]	[A; A]
48-month event-free rate	A	A	A	A
[95% CI]	[A; A]	[A; A]	[A; A]	[A; A]
Hazard ratio: (darolutamide/placebo) [95% CI]	0.647 [a] [0.533; 0.785]		0.516 [b] [0.221; 1.205]	
Two sided p-value from log rank test [c]	0.000008		0.116605	

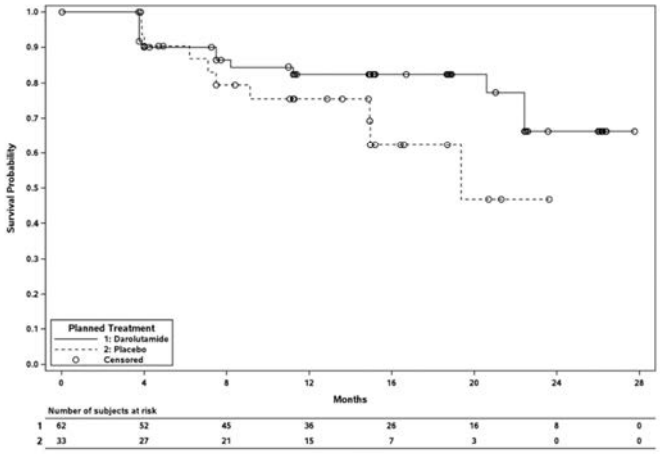
A = Value cannot be estimated due to censored data; CI = Confidence interval; FAS = Full analysis set; N = Total number of patients (100%); PSADT = Prostate-specific antigen doubling time.
** Censored observation

a: A hazard ratio <1 indicates superiority of darolutamide over placebo. Hazard ratio and 95% CI was based on Cox Regression Model, stratified by PSADT (≤ 6 months vs. > 6 months) and use of osteoclast-targeted therapy.
b: A hazard ratio <1 indicates superiority of darolutamide over placebo. Hazard ratio and 95% CI was based on Cox Regression Model (unstratified).
c: Nominal p-value, for information only.
Note: Median and 95% CIs computed using Kaplan-Meier estimates.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.2/62, 14.2.2/63, 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.2.2/7, 14.2.2/9

全体集団



日本人集団



Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.2/32, 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.2.2/5

図 2.7.3.3-4 疼痛増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 17712、FAS）

2.7.3.3.2.1.2.2.2 細胞傷害性薬剤による化学療法の初回開始までの期間

参照項目：2.7.6.9.2.2.3.2.2

試験 17712（全体及び日本人）における、細胞傷害性薬剤による化学療法の初回開始までの期間の結果を表 2.7.3.3-19 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-5 に示す。

試験 17712 の全体において、ダロルタミド群の 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時間の中央値は、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時間については、ダロルタミド群でプラセボ群よりも延長する傾向がみられた（ハザード比 0.433、95%CI：0.314～0.595、p＜0.000001）。

日本人において、ダロルタミド群の患者の 3 例（4.8%）及びプラセボ群の 3 例（9.1%）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時間の中央値は、いずれの投与群においても推定不能であった。ハザード比の推定値は 0.457（95%CI：0.092～2.273、p＝0.326712）であった。

表 2.7.3.3-19　細胞傷害性薬剤による化学療法の初回開始までの期間（試験 17712、FAS）

	Overall		Japanese	
	Darolutamide N = 955	Placebo N = 554	Darolutamide N = 62	Placebo N = 33
Number (%) of patients with event	73 (7.6%)	79 (14.3%)	3 (4.8%)	3 (9.1%)
Number (%) of patients censored	882 (92.4%)	475 (85.7%)	59 (95.2%)	30 (90.9%)
Time to initiation of first cytotoxic chemotherapy (months)				
Median [95% CI]	A [A; A]	38.21 [35.55; 41.89]	A [A; A]	A [A; A]
Range (including censored values)	(0.03**-44.32**)	(0.03**-41.89)	(0.95**-27.37**)	(1.05**-23.29**)
Range (without censored values)	(4.01-31.04)	(3.58-41.89)	(4.01-15.47)	(4.17-9.92)
4-month event rate	1.000	0.996	1.000	1.000
[95% CI]	[1.000; 1.000]	[0.991; 1.000]	[1.000; 1.000]	[1.000; 1.000]
8-month event rate	0.979	0.945	0.966	0.966
[95% CI]	[0.969; 0.988]	[0.925; 0.966]	[0.920; 1.000]	[0.899; 1.000]
12-month event rate	0.960	0.898	0.966	0.882
[95% CI]	[0.947; 0.974]	[0.870; 0.927]	[0.920; 1.000]	[0.755; 1.000]
24-month event rate	0.887	0.773	0.929	A
[95% CI]	[0.858; 0.915]	[0.720; 0.825]	[0.845; 1.000]	[A; A]
36-month event rate	0.835	0.629	A	A
[95% CI]	[0.790; 0.879]	[0.496; 0.763]	[A; A]	[A; A]
48-month event rate	A	0.000	A	A
[95% CI]	[A; A]	[A; A]	[A; A]	[A; A]
Hazard ratio: (Darolutamide/Placebo) [95% CI]	0.433 [a] [0.314; 0.595]		0.457 [b] [0.092; 2.273]	
Two sided p-value from log rank test [c]	<0.000001		0.326712	

A = Value cannot be estimated due to censored data; N = Total number of patients (100%); PSADT = Prostate-specific antigen doubling time.

** Censored observation

a: A hazard ratio <1 indicates superiority of darolutamide over placebo. Hazard ratio and its 95% CI were based on Cox Regression Model, stratified by PSADT (≤ 6 months vs. > 6 months) and use of osteoclast-targeted therapy.

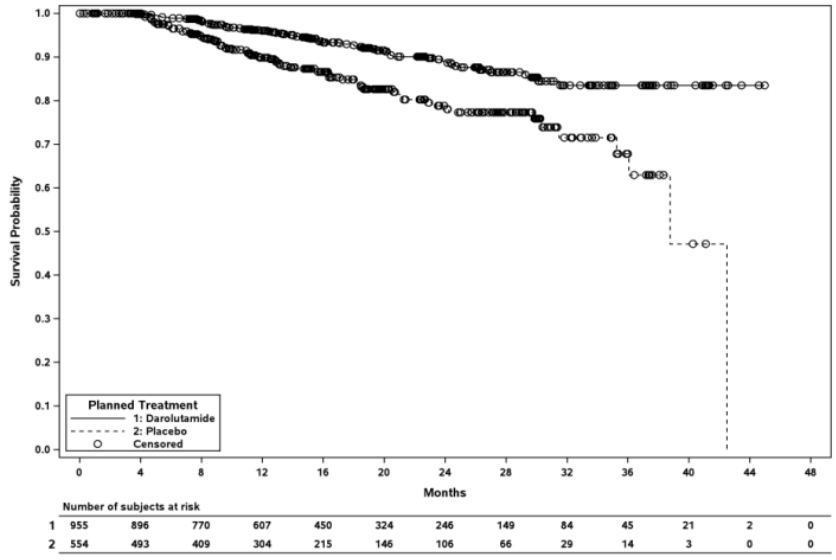
b: A hazard ratio <1 indicates superiority of darolutamide over placebo. Hazard ratio and its 95% CI were based on Cox Regression Model (unstratified).

c: Nominal p-value, for information only.

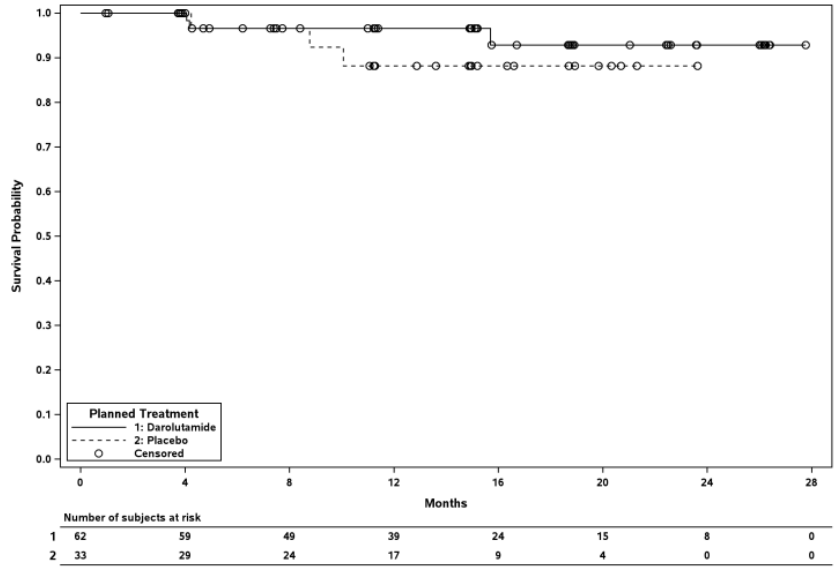
Note: Median and 95% CIs computed using Kaplan-Meier estimates.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.2/64, 14.2.2/65, 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.2.2/11, 14.2.2/13

全体集団



日本人集団



Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.2/33, 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.2.2/7

図 2.7.3.3-5　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（試験 17712、FAS）

2.7.3.3.2.1.2.2.3　　SSE の初回発現までの期間

参照項目：2.7.6.9.2.2.3.2.3

試験 17712（全体及び日本人）における、SSE の初回発現までの期間の結果を表 2.7.3.3-20 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-6 に示す。

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%）と少数であった。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傾向がみられた（ハザード比 0.428、95% CI：0.218～0.842、p＝0.011262）。

日本人において、SSE を有する被験者は、ダロルタミド群で 1 例（1.6%）、プラセボ群で 2 例（6.1%）であった。骨症状を緩和するための EBRT 及び新規症候性病的骨折は、プラセボ群で各 1 例（50.0%）報告された。腫瘍関連の整形外科的介入がダロルタミド群の 1 例（100.0%）でみられた。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。ハザード比の推定値は 0.224（95%CI：0.020～2.481、p＝0.181773）であった。

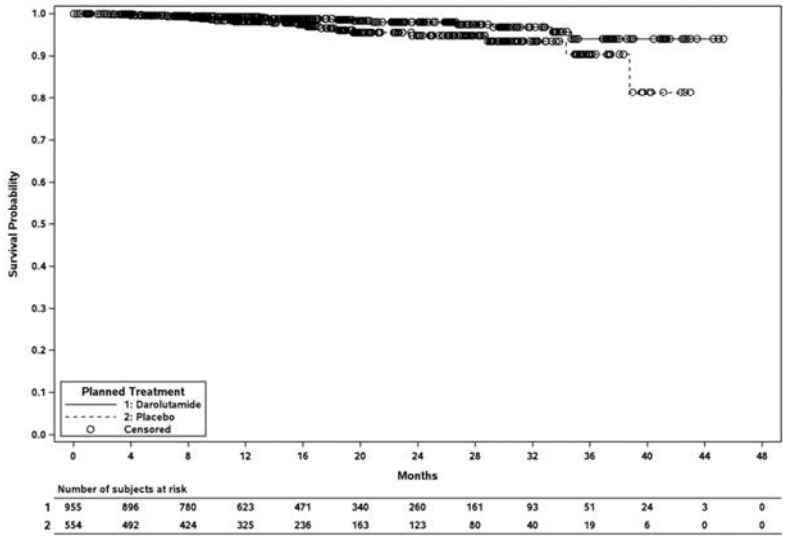
表 2.7.3.3-20　SSE の初回発現までの期間（試験 17712、FAS）

	Overall		Japanese	
	Darolutamide N = 955	Placebo N = 554	Darolutamide N = 62	Placebo N = 33
Number (%) of patients with event	16/955 (1.7%)	18/554 (3.2%)	1/62 (1.6%)	2/33 (6.1%)
EBRT to relieve skeletal symptoms [a]	12/ 16 (75.0%)	11/ 18 (61.1%)	0/ 1	1/ 2 (50.0%)
New symptomatic pathologic bone fracture [a]	2/ 16 (12.5%)	2/ 18 (11.1%)	0/ 1	1/ 2 (50.0%)
Occurrence of spinal cord compression [a]	0/ 16	3/ 18 (16.7%)	0/ 1	0/ 2
Tumor-related orthopedic surgical intervention [a]	2/16 (12.5%)	2/ 18 (11.1%)	1/ 1 (100.0%)	0/ 2
Number (%) of patients censored	939/955 (98.3%)	536/554 (96.8%)	61/62 (98.4%)	31/33 (93.9%)
Time to first SSE (months)				
Median [95% CI]	A [A; A]	A [A; A]	A [A; A]	A [19.22; A]
Range (including censored values)	(0.03**-44.65**)	(0.03**-42.38**)	(0.95**-27.37**)	(1.05**-23.29**)
Range (without censored values)	(1.58 - 34.2)	(2.33 - 38.21)	(1.58 - 1.58)	(8.77 - 19.22)
4-month event rate	0.999	0.996	0.984	1.000
[95% CI]	[0.997; 1.000]	[0.991; 1.000]	[0.952; 1.000]	[1.000; 1.000]
8-month event rate	0.996	0.992	0.984	1.000
[95% CI]	[0.991; 1.000]	[0.983; 1.000]	[0.952; 1.000]	[1.000; 1.000]
12-month event rate	0.993	0.982	0.984	0.957
[95% CI]	[0.987; 0.999]	[0.969; 0.994]	[0.952; 1.000]	[0.873; 1.000]
24-month event rate	0.980	0.948	0.984	A
[95% CI]	[0.968; 0.992]	[0.920; 0.976]	[0.952; 1.000]	[A; A]
36-month event rate	0.940	0.904	A	A
[95% CI]	[0.896; 0.984]	[0.834; 0.974]	[A; A]	[A; A]
48-month event rate	A	A	A	A
[95% CI]	[A; A]	[A; A]	[A; A]	[A; A]
Hazard ratio: (Darolutamide/Placebo) [95% CI]	0.428 [b] [0.218; 0.842]		0.224 [c] [0.020; 2.481]	
Two sided p-value from log rank test [d]	0.011262		0.181773	

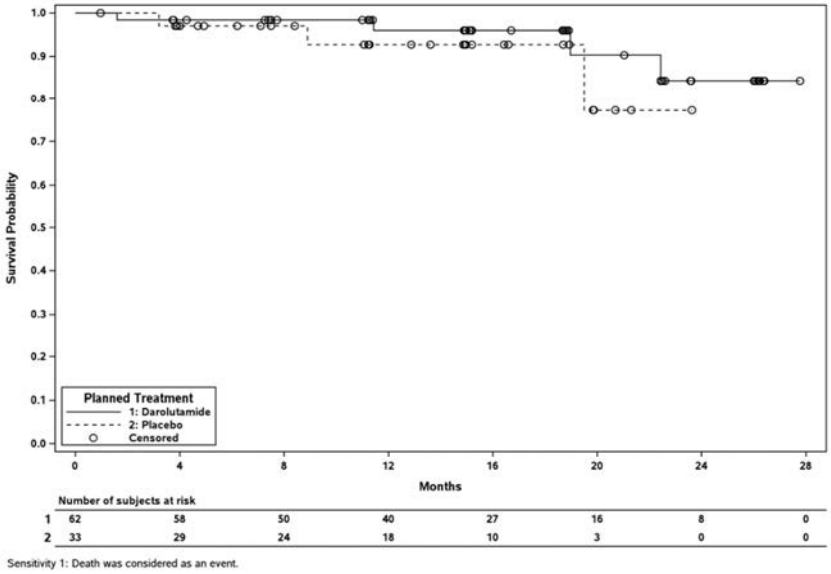
A = Value cannot be estimated due to censored data; EBRT = External beam radiation therapy; N = Total number of patients (100%); PSADT = Prostate-specific antigen doubling time; SSE = Symptomatic skeletal event.
** Censored observation

a: Percentages for the type of SSE were manually calculated from the number of patients with event.
b: Hazard ratio <1 indicates superiority of darolutamide over placebo. Hazard ratio and 95% CI was based on Cox Regression Model, stratified by PSADT (≤ 6 months vs. > 6 months) and use of osteoclast-targeted therapy.
c: Hazard ratio <1 indicates superiority of darolutamide over placebo. Hazard ratio and 95% CI was based on Cox Regression Model (unstratified).
d: Nominal p-value, for information only.
Note: Median and 95% CIs computed using Kaplan-Meier estimates.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.2/66, 14.2.2/67, 14.2.2/70, 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.2.2/15, 14.2.2/17, 14.2.2/23

全体集団



日本人集団



Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.2/34, 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.2.2/11

図 2.7.3.3-6 SSE の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 17712、FAS）

2.7.3.3.2.1.3　その他の有効性評価項目

その他の有効性評価項目において、以下のイベント発現までの期間を表 2.7.3.3-21 に示す。

- 無増悪生存期間（PFS）（2.7.3.3.2.1.3.1）
- 前立腺癌関連の初回侵襲的処置までの期間（2.7.3.3.2.1.3.4）
- 次の抗腫瘍療法の開始までの期間（2.7.3.3.2.1.3.4）
- 癌性疼痛に対する初回オピオイド使用までの期間（2.7.3.3.2.1.3.4）
- PSA の増悪までの期間〔Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2（PCWG2）基準による〕（2.7.3.3.2.1.3.2）
- ECOG-PS 悪化までの期間（2.7.3.3.2.1.3.3）

その他の有効性評価項目において、以下の結果を、表 2.7.3.3-22 に示す。

- PSA の奏効がみられた被験者の割合（2.7.3.3.2.1.3.2）
- ECOG-PS 悪化がみられた被験者の割合（2.7.3.3.2.1.3.3）

表 2.7.3.3-21 その他の有効性評価項目 – イベント発現までの期間（試験 17712、FAS）

	PFS [a] with BL metastasis as event		Time to first prostate cancer-related invasive procedure		Time to initiation of subsequent antineoplastic therapy [b]		Time to first opioid use for cancer pain		Time to PSA progression		Time to ECOG deterioration	
Overall	Daro N = 955	Pla N =554	Daro N = 955	Pla N =554	Daro N = 955	Pla N =554	Daro N = 955	Pla N =554	Daro N = 955	Pla N =554	Daro N = 955	Pla N =554
Number (%) of patients with event	255 (26.7%)	258 (46.6%)	34 (3.6%)	44 (7.9%)	48 (5.0%)	70 (12.6%)	26 (2.7%)	21 (3.8%)	226 (23.7%)	368 (66.4%)	22 (2.3%)	18 (3.2%)
Number (%) of patients censored	700 (73.3%)	296 (53.4%)	921 96.4%)	510 (92.1%)	907 (95.0%)	484 (87.4%)	929 (97.3%)	533 (96.2%)	729 (76.3%)	186 (33.6%)	933 (97.7%)	536 (96.8%)
Median [95% CI] (months)	36.83 [32.92; A]	14.82 [11.83; 18.43]	A [A; A]	A [A; A]	A [A; A]	A [A; A]	A [40.80; A]	A [A; A]	33.15 [25.89; A]	7.33 [3.94; 7.39]	44.65 [A; A]	A [39.03; A]
Range (months) (including censored values)	(0.03- 44.28**)	(0.03- 36.83**)	(0.03** - 44.65**)	(0.03**- 42.38**)	(0.03**- 44.32**)	(0.03**- 42.38**)	(0.03**- 44.32**)	(0.03**- 42.38**)	(0.03**- 44.32**)	(0.03**- 33.18)	(0.03**- 44.65)	(0.03**- 42.38**)
Range (months) (without censored values)	(0.03 - 40.37)	(0.03 - 36.7)	(1.08 - 32.82)	(0.43 - 34.2)	(4.27 - 33.84)	(3.02 - 34.95)	(5.65 - 41.2)	(3.32 - 34.99)	(3.55 - 40.51)	(3.48 - 33.18)	(7.39 - 44.65)	(6.27 - 39.03)
Hazard ratio: (Dar/Pla) [95% CI] [c]	0.380 [0.319; 0.454]		0.389 [0.248; 0.609]		0.328 [0.226; 0.474]		0.575 [0.322; 1.027]		0.130 [0.109; 0.156]		0.564 [0.299; 1.064]	
Two sided p-value from log rank test [d]	<0.000001		0.000020		<0.000001		0.058490		<0.000001		0.073207	

表 2.7.3.3-21 その他の有効性評価項目 – イベント発現までの期間（試験 17712、FAS）（続き）

Japanese	PFS [a] with BL metastasis as event		Time to first prostate cancer-related invasive procedure		Time to initiation of subsequent antineoplastic therapy [b]		Time to first opioid use for cancer pain		Time to PSA progression		Time to ECOG deterioration	
	Daro N = 62	Pla N = 33	Daro N = 62	Pla N = 33	Daro N = 62	Pla N = 33	Daro N = 62	Pla N = 33	Daro N = 62	Pla N = 33	Daro N = 62	Pla N = 33
Number (%) of patients with event	14 (22.6%)	12 (36.4%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	5 (8.1%)	7 (21.2%)	1 (1.6%)	2 (6.1%)	8 (12.9%)	17 (51.5%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)
Number (%) of patients censored	48 (77.4%)	21 (63.6%)	62 (100.0%)	32 (97.0%)	57 (91.9%)	26 (78.8%)	61 (98.4%)	31 (93.9%)	54 (87.1%)	16 (48.5%)	61 (98.4%)	33 (100.0%)
Median [95% CI] (months)	25.99 [21.91; 25.99]	18.20 [14.52; A]	A [A; A]	A [A; A]	A [A; A]	A [14.85; A]	A [A; A]	A [19.09; A]	A [22.11; A]	7.42 [3.71; A]	A [A; A]	A [A; A]
Range (months) (including censored values)	(0.03 - 25.99)	(0.03 - 18.66**)	(0.95** - 27.37**)	(1.05** - 23.29**)	(0.95** - 26.02**)	(1.05** - 23.29**)	(0.95** - 27.37**)	(1.05** - 23.29**)	(0.03** - 25.95**)	(0.03** - 18.66**)	(0.03** - 27.37**)	(0.03** - 23.29**)
Range (months) (without censored values)	(0.03 - 25.99)	(0.03 - 18.2)	NA	(3.02 - 3.02)	(4.86 - 11.53)	(4.89 - 19.55)	(16.36 - 16.36)	(8.31 - 19.09)	(7.16 - 22.11)	(3.52 - 11.1)	(7.39 - 7.39)	NA
Hazard ratio: (Daro/Pla) [95% CI] [e]	0.358 [0.157; 0.819]		0.000 [0.000; NA]		0.309 [0.098; 0.977]		0.212 [0.019; 2.341]		0.133 [0.054; 0.326]		1.63E7 [0.000; NA]	
Two sided p-value from log rank test [d]	0.010764		0.167380		0.034212		0.162568		<0.000001		0.504036	

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical classification system; Daro = Darolutamide; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS = Interactive voice response system; NA = not applicable; PFS = Progression-free survival; Pla = Placebo; PSA = Prostate-specific antigen; PSADT = prostate-specific antigen doubling time.

** Censored observation

a: Patients with documented metastases at baseline were considered to have an PFS event at randomization.

b: For the definition (ATC codes) of antineoplastic therapy, see 5.3.5.1.1/PH 39723/Section 16.1.9.1.

c: Hazard ratio <1 indicates superiority of darolutamide over placebo. Hazard ratio and 95% CI was based on Cox Regression Model, stratified by PSADT (≤ 6 months vs. > 6 months) and use of osteoclast-targeted therapy.

d: Nominal p-value, for information only.

e: Hazard ratio <1 indicates superiority of darolutamide over placebo. Hazard ratio and 95% CI was based on Cox Regression Model (unstratified).

Note: Median and 95% CIs computed using Kaplan-Meier estimates.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.3/1, 14.2.3/2 (PFS), 14.2.3/5, 14.2.3/6 (time to invasive procedure), 14.2.3/7, 14.2.3/8 (time to antineoplastic therapy), 14.2.3/21, 14.2.3/22 (time to opioid use), 14.2.3/11, 14.2.3/12 (PSA progression), 14.2.3/19, 14.2.3/20 (time to ECOG deterioration), 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.2.3/1, 14.2.3/3 (PFS), 14.2.3/9, 14.2.3/11 (time to invasive procedure), 14.2.3/13, 14.2.3/15 (time to antineoplastic therapy), 14.2.3/41, 14.2.3/43 (time to opioid use), 14.2.3/21, 14.2.3/23 (PSA progression), 14.2.3/37, 14.2.3/39 (time to ECOG deterioration).

表 2.7.3.3-22 その他の有効性評価項目 – 発現割合（試験 17712、FAS）

	Darolutamide N = 955		Placebo N = 554	
Overall	n (%)	[95% CI]	n (%)	[95% CI]
Patients with PSA response [a] during treatment	798 (83.6%)	[81.1% - 85.9%]	42 (7.6%)	[5.5% - 10.1%]
Difference (Darolutamide vs. Placebo) [95% CI] [b]	-76.04 [-79.27%; -72.82%]			
Two sided p-value [c]	<0.000001			
ECOG PS deterioration [d]	22 (2.3%)	[1.4% - 3.5%]	18 (3.2%)	[1.9% - 5.1%]
Difference (Darolutamide vs. Placebo) [95% CI] [b]	0.95 [-0.81%; 2.70%]			
Two sided p-value [c]	0.272285			
	Darolutamide N = 62		Placebo N = 33	
Japanese	n (%)	[95% CI]	n (%)	[95% CI]
Patients with PSA response [a] during treatment	48 (77.4%)	[65.0% - 87.1%]	4 (12.1%)	[3.4% - 28.2%]
Difference (Darolutamide vs. Placebo) [95% CI] [e]	-65.30 [-80.72%; -49.87%]			
Two sided p-value [c]	<0.000001			
ECOG PS deterioration [d]	1 (1.6%)	[0.0% - 8.7%]	0 (0.0%)	[NA - 10.6%]
Difference (Darolutamide vs. Placebo) [95% CI] [e]	-1.61 [-4.77%; 1.55%]			
Two sided p-value [c]	0.465659			

ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IVRS = Interactive voice response system; PSA = Prostate-specific antigen; PSADT = Prostate-specific antigen doubling time.
a: PSA response is defined as decline of ≥50% from baseline in serum PSA.
b: Deterioration rate Differences and CI based on Cochran Mantel-Haenszel Test adjusting for PSADT (≤ 6 months vs. > 6 months) and use of osteoclast-targeted therapy (IVRS).
Difference = darolutamide vs. placebo.
c: Nominal p-value, for information only.
d: ECOG PS deterioration: increase to grade 3 or higher, with an increase of at least 2 from baseline.
e: Deterioration rate Differences and CI based on Cochran Mantel-Haenszel Test.
Difference = darolutamide vs. placebo.
Note: Response/deterioration rate differences and CI based on Cochran Mantel-Haenszel Test adjusting for PSADT (≤ 6 months vs. > 6 months) and use of osteoclast-targeted therapy (IVRS).
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.3/1A, 14.2.3/2A, 14.2.3/17, 14.2.3/18, 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.2.3/25, 14.2.3/27, 14.2.3/33, 14.2.3/35

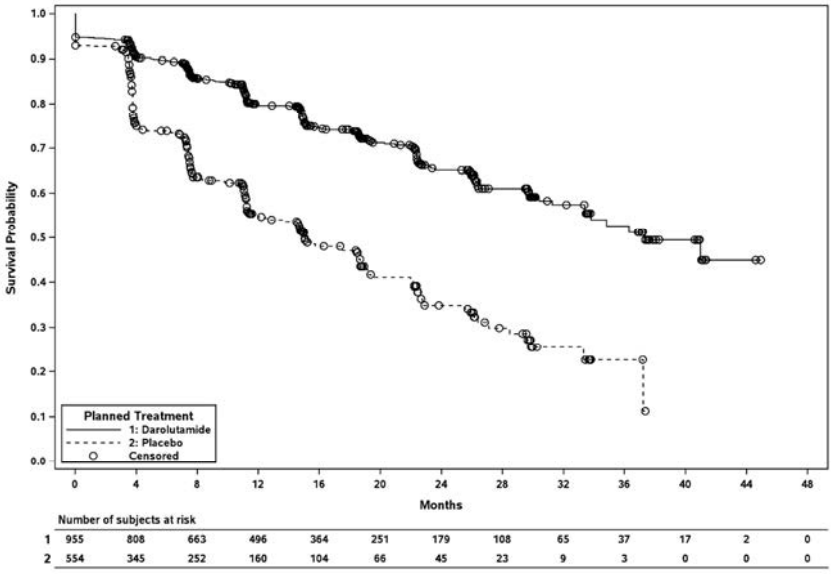
2.7.3.3.2.1.3.1 PFS

ベースライン時の転移をイベントとして用いた PFS 解析

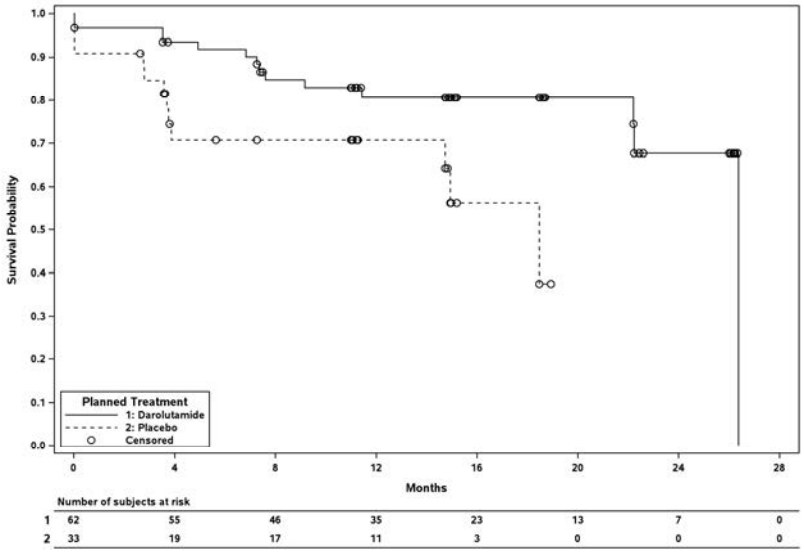
試験 17712 の全体において、画像診断に基づく病勢進行又は死亡した被験者は、ダロルタミド群で 255 例（26.7%）、プラセボ群で 258 例（46.6%）であった。PFS の中央値はダロルタミド群で 36.83 ヵ月（95%CI：32.92 ヵ月～推定不能）、プラセボ群で 14.82 ヵ月（11.83～18.43 ヵ月）であり、ダロルタミド群の方がプラセボ群よりも PFS が長かった（表 2.7.3.3-21）。プラセボ群と比較してダロルタミド群では増悪のリスクが低下した（ハザード比：0.380、95%CI：0.319～0.454、p＜0.000001）。Kaplan-Meier 曲線において、プラセボ群と比較してダロルタミド群の PFS が延長することが示された（図 2.7.3.3-7）。

日本人では、画像診断に基づく病勢進行又は死亡した被験者は、ダロルタミド群で 14 例（22.6%）、プラセボ群で 12 例（36.4%）であった。PFS の中央値はダロルタミド群で 25.99 ヵ月（95%CI：21.91～25.99 ヵ月）、プラセボ群で 18.20 ヵ月（14.52 ヵ月～推定不能）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（表 2.7.3.3-21）。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：0.358、95%CI：0.157～0.819、p＝0.010764）。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 PFS が延長することが示された（図 2.7.3.3-7）。

全体集団



日本人集団



Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.3/1, 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.2.3/1

図 2.7.3.3-7　ベースライン時の転移をイベントとして用いた PFS の Kaplan-Meier 曲線（試験 17712、FAS）

ベースライン時の転移を打ち切りとしたPFS解析

ベースライン時の転移を打ち切りとしたPFS解析において、ベースライン時の転移をイベントとして用いたPFS解析と同様の結果が得られた。PFS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18.30ヵ月（14.72～21.65ヵ月）であった（ハザード比：0.331、95%CI：0.273～0.402、p＜0.000001）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.3/3、14.2.3/4、Figure 14.2.3/2）。

日本人では、PFSの中央値はダロルタミド群で25.99ヵ月（95%CI：21.91～25.99ヵ月）、プラセボ群で18.20ヵ月（14.52ヵ月～推定不能）であった（ハザード比：0.359、95%CI：0.141～0.913、p＝0.024842）（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.2.3/5、14.2.3/7、Figure 14.2.3/3）。

2.7.3.3.2.1.3.2　血清PSA値

血清PSA値はスクリーニング時、投与期間中及び試験終了時来院に、16週間ごとに測定することとした。血清PSA値の再測定は、社内医学専門家と相談の上で可とした。

血清PSA値の変化

試験17712（全体及び日本人）における、ベースライン及び第16週の血清PSA値、並びにベースラインからの変化を表 2.7.3.3-23に示す。

試験17712の全体において、ベースラインの血清PSA値の中央値は、両投与群で同程度であったが（ダロルタミド群：9.030ng/mL、プラセボ群：9.670ng/mL）、第16週のダロルタミド群のベースラインからの減少率の中央値は、プラセボ群と比較して大きかった（ダロルタミド群：87.359%減少、プラセボ群：47.266%増加）。いずれかの時点における血清PSA値の最大変化（%）の中央値は、ダロルタミド群で－91.667%（減少）、プラセボ群で31.915%（増加）であった。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（表 2.7.3.3-23）。

日本人では、ベースラインの血清PSA値の中央値は、両投与群で同程度であったが（ダロルタミド群：4.465ng/mL、プラセボ群：4.150ng/mL）、第16週のダロルタミド群のベースラインからの減少率の中央値は、プラセボ群と比較して大きかった（ダロルタミド群：88.596%減少、プラセボ群：39.886%増加）。いずれかの時点における血清PSA値の最大変化（%）の中央値は、ダロルタミド群で－89.574%（減少）、プラセボ群で32.370%（増加）であった。ダロルタミド群では27例（43.5%）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、23例（69.7%）の被験者では投与期間中にPSAの減少はみられなかった（表 2.7.3.3-23）。

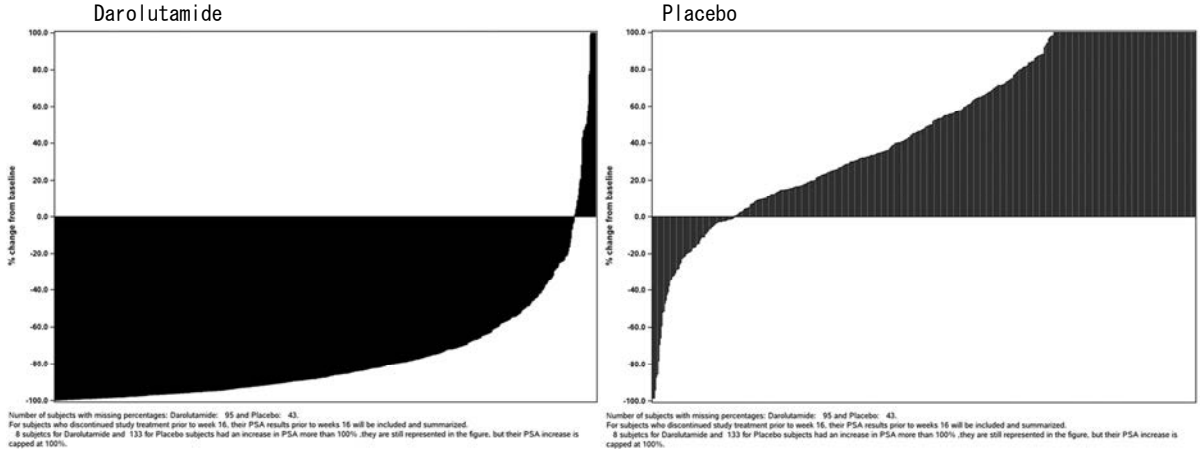
表 2.7.3.3-23 血清 PSA 値の変化（試験 17712、FAS）

	Overall		Japanese	
	Darolutamide N=955	Placebo N=554	Darolutamide N=62	Placebo N=33
PSA at baseline (ng/mL)				
Min	0.31	1.46	1.91	1.77
Median	9.030	9.670	4.465	4.150
Max	858.30	885.21	66.12	99.53
PSA at 16 weeks (or EOT) (ng/mL) [a]				
Min	0.02	0.06	0.02	1.71
Median	1.225	15.580	0.530	4.910
Max	320.83	363.11	26.44	265.30
Percent change from baseline at 16 weeks (or EOT)				
Min	-99.90	-98.55	-99.68	-51.32
Median	-87.359	47.266	-88.596	39.886
Max	1065.52	2910.71	152.53	277.08
Maximum percent decline from baseline at any time on study [b]				
Min	-99.96	-99.87	-99.68	-83.61
Median	-91.667	31.915	-89.574	32.370
Max	1065.52	6681.03	152.53	277.08
Categories, n (%)				
Missing [c]	53 (5.5%)	24 (4.3%)	6 (9.7%)	1 (3.0%)
No decline	34 (3.6%)	383 (69.1%)	3 (4.8%)	23 (69.7%)
<30%	30 (3.1%)	84 (15.2%)	4 (6.5%)	3 (9.1%)
≥30% and <50%	38 (4.0%)	21 (3.8%)	1 (1.6%)	2 (6.1%)
≥50% and <90%	312 (32.7%)	32 (5.8%)	21 (33.9%)	4 (12.1%)
≥90%	486 (50.9%)	10 (1.8%)	27 (43.5%)	0

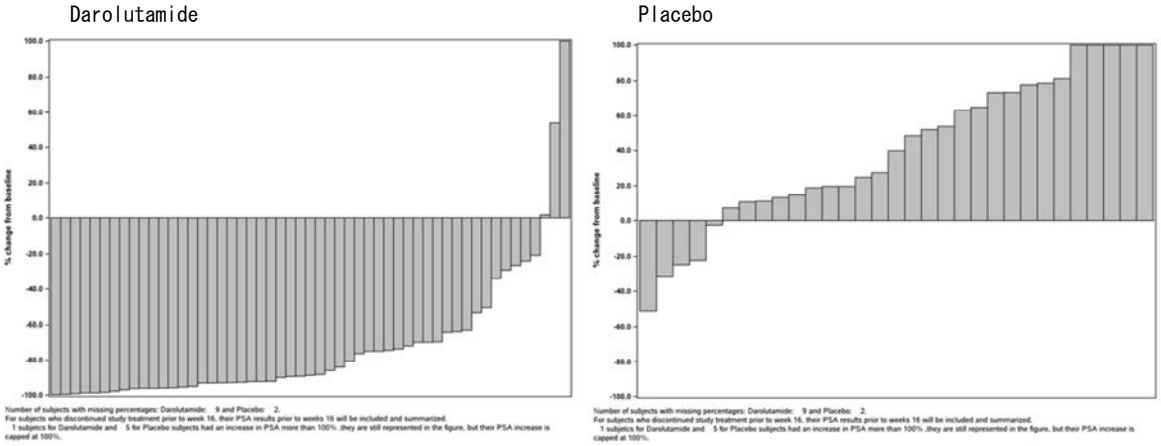
N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PSA = Prostate-specific antigen.
a: For patients who discontinued study treatment prior to week 16, their PSA results prior to week 16 were included and summarized.
b: A negative percent indicated a decline in PSA, whereas a positive percent indicated that the patient never had a decline in PSA.
c: No post-baseline value.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.3/15, 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.2.3/29

第 16 週における PSA のベースラインからの変化率（%）の Waterfall プロットを図 2.7.3.3-8 に示す。

全体集団



日本人集団



Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2/2s3, 14.2/3s3, 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.2/1s2, 14.2/2s2

図 2.7.3.3-8 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（試験 17712、FAS）

PSA の奏効がみられた被験者の割合

試験 17712 の全体において、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（表 2.7.3.3-22）。

日本人では、PSA の奏効がみられた被験者は、ダロルタミド群で 48 例（77.4%、95%CI：65.0%～87.1%）、プラセボ群で 4 例（12.1%、3.4%～28.2%）で、その差は－65.30%（95%CI：－80.72%～－49.87%、p＜0.000001）であった（表 2.7.3.3-22）。

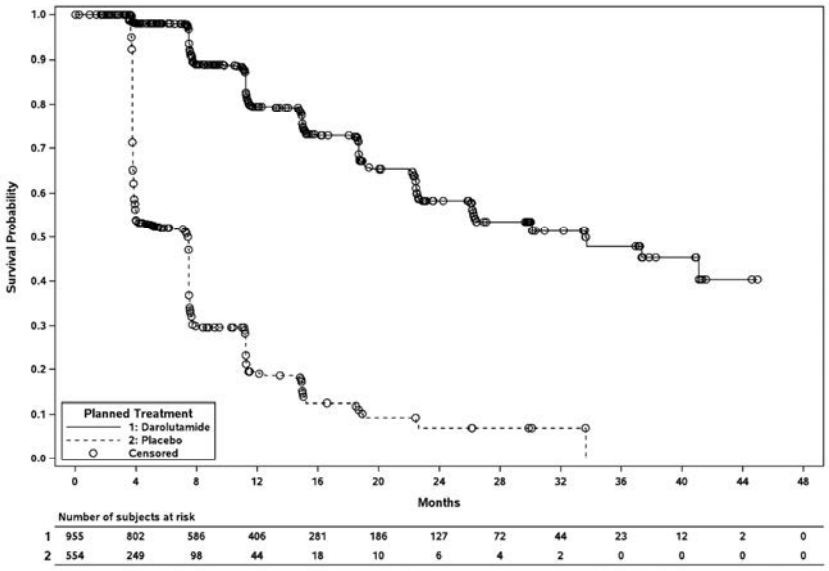
PSA 増悪までの期間

試験 17712（全体及び日本人）における、PSA 増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線を、図 2.7.3.3-9 に示す。

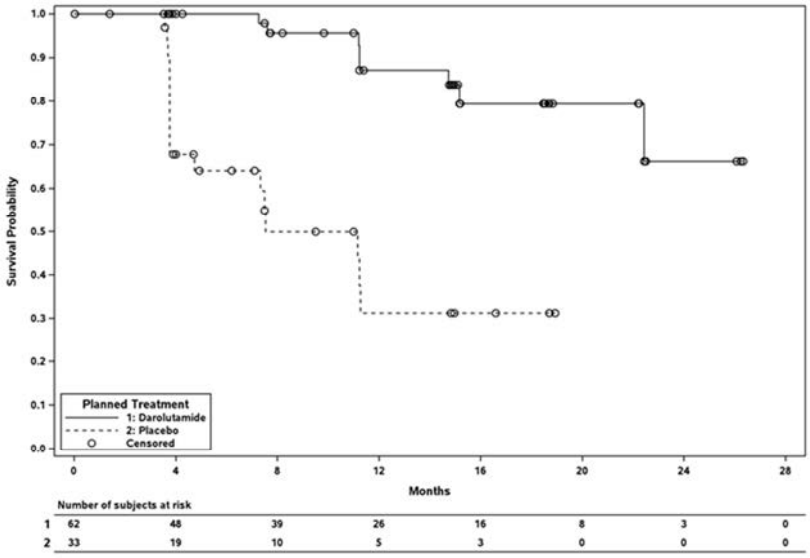
試験 17712 の全体において、PSA の増悪（ベースラインから変化率で 25%以上、かつ、実測値で 2ng/mL 以上増加）がみられた被験者は、ダロルタミド群で 226 例（23.7%）、プラセボ群で 368 例（66.4%）であった（表 2.7.3.3-21）。PSA 増悪までの期間の中央値はダロルタミド群で 33.15 ヵ月（95%CI：25.89 ヵ月～推定不能）、プラセボ群で 7.33 ヵ月（3.94～7.39 ヵ月）で、ダロルタミド群の方がプラセボ群より長かった（ハザード比：0.130、95%CI：0.109～0.156、p＜0.000001）。

日本人では、PSA の増悪がみられた被験者は、ダロルタミド群で 8 例（12.9%）、プラセボ群で 17 例（51.5%）であった（表 2.7.3.3-21）。PSA 増悪までの期間の中央値はダロルタミド群で推定不能（95%CI：22.11 ヵ月～推定不能）、プラセボ群で 7.42 ヵ月（3.71 ヵ月～推定不能）であった（ハザード比：0.133、95%CI：0.054～0.326、 p＜0.000001）。

全体集団



日本人集団



Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.3/5, 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.2.3/9

図 2.7.3.3-9　PSA 増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 17712、FAS）

2.7.3.3.2.1.3.3 ECOG-PS

ECOG-PS の悪化

試験 17712 の全体において、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、悪化率の差は 0.95%あった（95%CI：－0.81%～2.70%、p＝0.272285）（表 2.7.3.3-22）。

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 は 0 又は 1 に維持されていた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.3/16）。最終来院時に ECOG-PS が 0 を維持していた被験者は、ダロルタミド群で 220 例中 103 例（46.8%）、プラセボ群で 282 例中 141 例（50.0%）であり、1 を維持していた被験者は、ダロルタミド群で 220 例中 54 例（24.5%）、プラセボ群で 282 例中 60 例（21.3%）であった。いずれかの来院時に ECOG-PS が 2 以上であった被験者は、いずれの投与群においても 10%未満であった。

日本人において、ECOG-PS の悪化がみられた被験者は、ダロルタミド群で 1 例（1.6%、95% CI：0.0%～8.7%）、プラセボ群で 0 例（0.0%、推定不能～10.6%）で、悪化率の差は－1.61%であった（95%CI：－4.77%～1.55%、p＝0.465659）（表 2.7.3.3-22）。

日本人において、試験期間中のすべての来院で、両投与群の大多数の被験者で ECOG-PS は 0 又は 1 に維持されていた（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.2.3/31）。最終来院時に ECOG-PS が 0 を維持していた被験者は、ダロルタミド群で 10 例中 6 例（60.0%）、プラセボ群で 17 例中 13 例（76.5%）であり、1 を維持していた被験者は、ダロルタミド群で 10 例中 2 例（20.0%）、プラセボ群で 17 例中 0 例（0.0%）であった。いずれかの来院時に ECOG-PS が 2 以上であった被験者は、いずれの投与群でもいなかった。

ECOG-PS 悪化までの期間

試験 17712 の全体において、ECOG-PS 悪化までの期間の中央値はダロルタミド群で 44.65 ヵ月（95%CI：推定不能）、プラセボ群で推定不能（39.03 ヵ月～推定不能）であった（表 2.7.3.3-21）。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）。

日本人では、ECOG-PS 悪化までの期間は、いずれの投与群においても推定不能であった（表 2.7.3.3-21）。

2.7.3.3.2.1.3.4 前立腺癌関連の侵襲的処置

前立腺癌関連の初回侵襲的処置までの期間

試験 17712 の全体において、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）（表 2.7.3.3-21）。

日本人において、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り、投与群間の比較はできなかった（ハザード比：0.000、95%CI：0.000～推定不能、p＝0.167380）（表 2.7.3.3-21）。

次の抗腫瘍療法の開始までの期間

試験 17712 の全体において、次の抗腫瘍療法の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）（表 2.7.3.3-21）。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）。

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%）は次の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）。

最もよくみられた抗悪性腫瘍薬又は細胞傷害性薬剤による治療は、ドセタキセル〔ダロルタミド群：49 例（49.0%）、プラセボ群：66 例（50.8%）〕[8)]、エンザルタミド〔18 例（18.0%）、19 例（14.6%）〕[8)]及びアビラテロン又は酢酸アビラテロン〔13 例（13.0%）、23 例（17.7%）〕[8)]であった。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。

日本人において、次の抗腫瘍療法の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：0.309 、95%CI：0.098～ 0.977、p＝0.034212）（表 2.7.3.3-21）。ダロルタミド群の 5 例（8.1%）及びプラセボ群の 7 例（21.2%）は、次の抗腫瘍療法を受けていた（細胞傷害性薬剤以外）。

ダロルタミド群の 6 例（9.7%）及びプラセボ群の 7 例（21.2%）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、そのすべての被験者は次の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（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.2/9s1）。最もよくみられた抗悪性腫瘍薬又は細胞傷害性薬剤による治療は、エンザルタミド〔ダロルタミド群：4 例（66.7%）、プラセボ群：2 例（28.6%）〕及びドセタキセル〔2 例（33.3%）、2 例（28.6%）〕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

試験 17712 の全体において、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）（表 2.7.3.3-21）。試験期間中、癌性疼痛に対してオピオイドを使用した被験者は、ダロルタミド群で 26 例（2.7%）、プラセボ群で 21 例（3.8%）であった。全体として、治験薬投与を中止した被験者におけるその後の抗腫瘍療法又は細胞傷害性薬剤による化学療法の導入は、投与群間で同様であった。

日本人において、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：0.212、95%CI：0.019～2.341、p＝0.162568）（表 2.7.3.3-21）。試験期間中、癌性疼痛に対してオピオイドを使用した被験者は、ダロルタミド群で 1 例（1.6%）、プラセボ群で 2 例（6.1%）であった。

[8)] 抗悪性腫瘍薬又は細胞傷害性薬剤による治療を受けた被験者数を分母として計算。

2.7.3.3.2.1.3.5 健康関連 QOL

FACT-P 総スコア及び PCS 下位尺度スコア

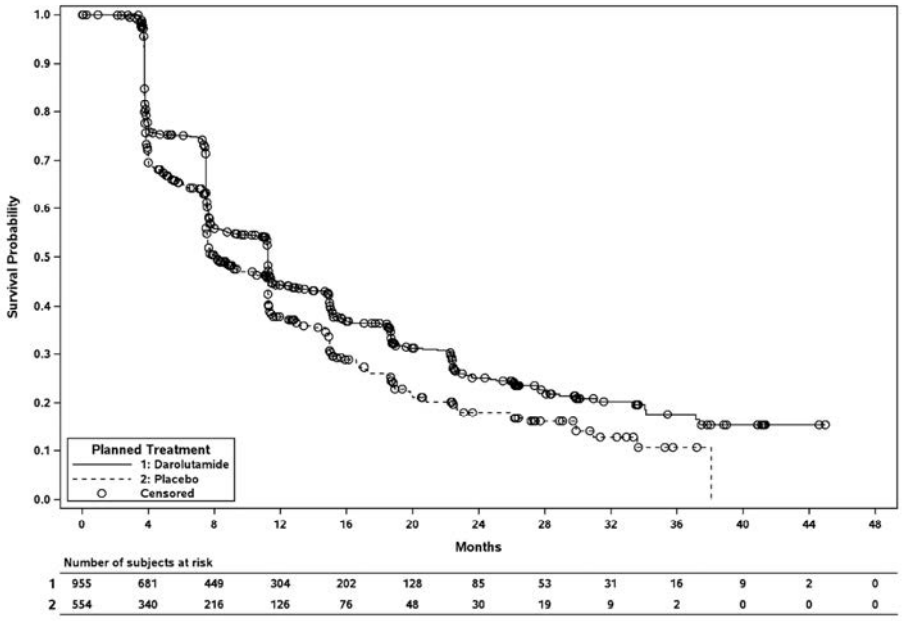
第 16 週の Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) 総スコアの悪化は、ダロルタミド群で 167 例 (17.5%、95%CI：15.1%～20.0%) 、プラセボ群で 117 例 (21.1%、17.8%～24.8%) でみられた (5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/25) 。悪化した被験者割合の群間差 (プラセボ群－ダロルタミド群) は 3.45% (95%CI：－0.72%～7.62%、p＝0.099804) であり、ダロルタミドによる改善傾向がみられたものであったが、臨床的に意味のあるものではなかった (5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/27) 。すなわち、投与群間の差は最小重要差 (MID) 閾値 (10 ポイント以上) を下回っており、健康関連 QOL は第 16 週まで投与群間で同様に維持されることが示唆された。

ベースライン時、総合スコアの平均は投与群間で同様であった (5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/20、Figure 14.2.4/9) 。総合スコア及び下位尺度の平均値のベースラインからのわずかな変化が、いずれの投与群でも観察されたが、いずれの時点おいても投与群間に臨床的に意味のある差はなかった (5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/14～14.2.4/21、Figure 14.2.4/3～14.2.4/10) 。

時間調整した AUC の共分散分析で、すべての下位尺度スコアについてダロルタミドによる改善傾向がみられた (5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/23) 。いくつかの結果は統計的に有意ではあったが、最小二乗平均での投与群間の差は、MID 閾値を下回っていたため、健康関連 QOL は FACT-P 総スコア及び下位尺度スコアについて群間で同様に維持されることが示唆された。

ベースライン時の、FACT-P 質問票の前立腺癌と関連のある症状 (PCS) 下位尺度の平均スコアは、投与群間で同様であった (5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/18) 。両投与群において、PCS 下位尺度スコア平均値のベースラインからの全般的な低下がみられたが、いずれの時点においても、投与群間に臨床的に意味のある MID 閾値 (3 ポイント以上) を下回った。

PCS 下位尺度スコアにおいて悪化までの期間の中央値は、ダロルタミド群で 11.07 ヵ月 (95% CI：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、ダロルタミドによる改善傾向がみられた (ハザード比：0.796、95％CI：0.697～0.908、p＝0.000517) (5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/29、14.2.4/30) 。PCS 下位尺度スコアの悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-10 に示す。



PCS = Prostate cancer-related symptoms.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.4/11

図 2.7.3.3-10 PCS 下位尺度スコアの悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 17712、FAS）

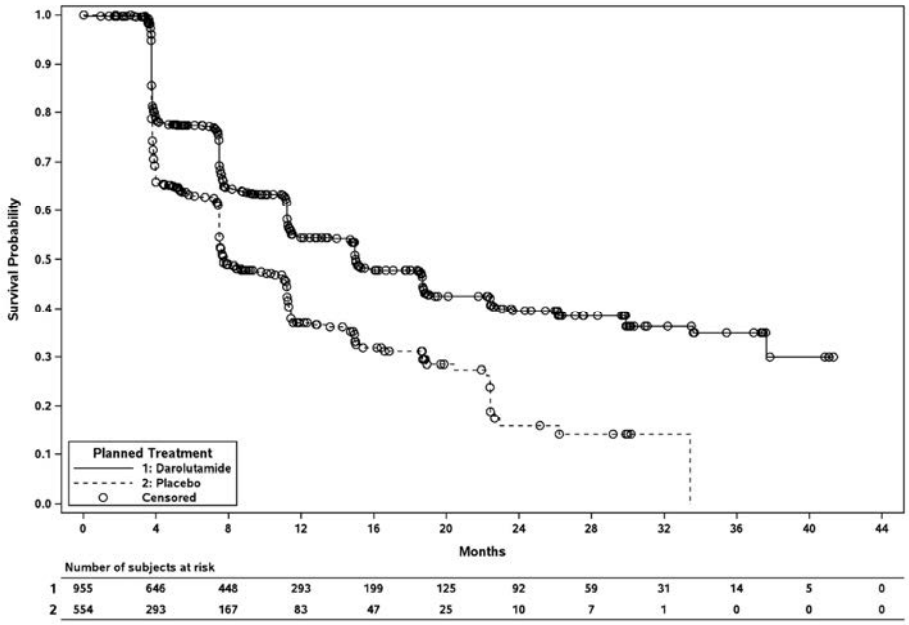
EORTC-QLQ-PR25 尿路症状スコア

EORTC-QLQ-PR25 尿路症状の改善のあった被験者は、ダロルタミド群で 443 例（46.4%、95% CI：43.2%～49.6%）、プラセボ群で 193 例（34.8%、30.9%～39.0%）であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/49）。改善率の差（プラセボ群－ダロルタミド群）は－11.35%（95% CI：－16.44%～－6.26%、p＝0.000018）であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/50）。

ベースラインにおいて、EORTC-QLQ-PR25 の尿路症状スコアは投与群間で同様であった。尿路症状スコアのベースラインからの平均値の変化はいずれの投与群でもみられ、特にダロタミドによる改善傾向が観察された。しかしながら、いずれの時点においても尿路症状スコアに臨床的に意味のある MID 閾値（8 ポイント以上）を下回った（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/45）。

時間調整した AUC の共分散分析で、尿路症状スコアについてダロルタミドによる改善傾向が示され、統計学的に有意なものであった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/47）。しかしながら、最小二乗平均における投与群間の差は、MID 閾値（8 ポイント以上）を下回っており、臨床的に意味があるとは考えられなかった。

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、ダロルタミドによる改善傾向が示された（ハザード比：0.619、95％CI：0.530～0.721、p＜0.000001）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/51、14.2.4/52）。泌尿器症状の悪化までの期間についての Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-11 に示す。



EORTC-QLQ-PR25 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Prostate cancer module.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.4/15

図 2.7.3.3-11 泌尿器症状の悪化までの期間についての Kaplan-Meier 曲線（試験 17712、FAS）

EQ-5D-3L 有用性スコア

第 16 週に EQ-5D-3L 有用性スコアの悪化がみられた被験者は、ダロルタミド群で 209 例（21.9%、95%CI：19.3%～24.6%）、プラセボ群で 136 例（24.5%、21.0%～28.4%）であり、悪化率の差は 2.47%（95%CI:－1.99%～6.93%、p＝0.272198）であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/8、14.2.4/10）。

ベースライン時の EQ-5D-3L 有用性スコア及び視覚的アナログスケール（VAS）スコアは、投与群間で同様であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/3、14.2.4/4）。両スコアについて、ベースラインからの変化はいずれの投与群においても小さく、いずれの時点においても臨床的に意味のある投与群間差は MID 閾値（EQ-5D-3L 有用性スコアとして 0.06 ポイント以上の悪化、VAS スコアとして 7 ポイント以上）を下回った（5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.4/1、14.2.4/2）。EQ-5D-3L 有用性スコア及び VAS スコアについて、ダロルタミドによるわずかな改善傾向がみられたが、統計学的な有意差及び臨床的に意味のある差はみられなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/6）。

BPI-SF 疼痛調査

ベースライン時（来院 1、第 1 日）の簡易疼痛調査用紙（縮小版）（BPI-SF）の疼痛重症度及び疼痛緩和スコアは、投与群間で同様であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/33、14.2.4/34）。BPI-SF 疼痛重症度及び疼痛緩和スコアにベースラインからの変化がみられたが、いずれの時点においても投与群間で臨床的に意味のある MID 閾値（2 ポイント以上）を下回った（5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.4/12、14.2.4/13）。

BPI-SF 疼痛重症度及び疼痛緩和スコアは、ダロルタミドによる改善傾向がみられたが、臨床的に意味のある MID 閾値（2 ポイント以上）を下回った（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.4/36）。

2.7.3.3.2.2 全有効性試験の結果の比較

試験デザイン及び、異なる病態（第Ⅰ／Ⅱ相試験では mCRPC 患者、第Ⅲ相試験では nmCRPC 患者を対象）を考慮し、限られた有効性の評価項目でのみ比較可能であった。しかしながら、これらの病態間で PSA への影響に大きな違いはないと想定された。また、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（2.7.3.3.2.2.1.1）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Ⅰ／Ⅱ相試験で評価されたが、第Ⅰ／Ⅱ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。

第Ⅰ／Ⅱ相試験から、軟部組織及び骨病変における腫瘍縮小効果について、mCRPC 患者におけるダロルタミドの有効性を示す結果が得られた。これらの結果は、2.7.3.3.2.2.1.2 に示す。

2.7.3.3.2.2.1.1 血清 PSA 値

第Ⅰ／Ⅱ相試験では複数の用量で試験を行ったが、血清 PSA の比較では、試験 17712 の用量（600mg 1 日 2 回）に最も近い用量を選択した。更に、これらの試験では、特定の部分集団において PSA 奏効に顕著な差が認められたが、血清 PSA の比較では全体集団の値を用いた。

血清 PSA 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）の解析結果を、表 2.7.3.3-24 に示す。

試験 17712 では、血清 PSA 奏効がみられた被験者は、ダロルタミド群で 798 例（83.6%）、プラセボ群では 42 例（7.6%）であり、ダロルタミド群で顕著な血清 PSA 奏効が認められた。第Ⅰ／Ⅱ相試験では、PSA 奏効が認められた被験者の割合は、試験 17829 の 34.5%から試験 17830 の 83.3%（第 12 週）の範囲であった。試験 17829 では、ダロルタミド 700mg 1 日 2 回投与を受けた化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なしの部分集団で最良の血清 PSA 奏効がみられ、7 例中 6 例（85.7%）で PSA が 50%以上減少した（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.3.1.1.2.3.1）。PSA 50%以上の減少は、化学療法歴あり／CYP17i 投与歴なしの部分集団 11 例中 4 例（36.4%）、CYP17i 投与歴ありの部分集団 15 例中 1 例（6.7%）にみられた（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.3.1.1.2.3.2、14.2.3.1.1.2.3.3）。

多くの治療歴を有する患者集団を対象とした試験 17719 では、9 例中 1 例（11.1%）のみが第 4 週に 50%以上の血清 PSA 減少を達成し、第 7 ヵ月には更に減少（90%以上の減少）した（5.3.3.2.2 PH-39192/Listing 16.2.6/4）。本被験者はダロルタミド 600mg を 1 日 2 回投与されていた。

表 2.7.3.3-24 血清 PAS 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) [c]	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 [d]	4 wk [d]
N	955	554	38	134	30	3	6
n (%)	798 (83.6%)	42 (7.6%)	11 (33.3%)	41 (34.5%)	25 (83.3%)	0	1 (16.7%)[e]

b.i.d. = Twice daily; Daro = Darolutamide; FAS = full analysis set; ITT = Intent-to-treat; mo = Month(s); n = Number of patients with event; N = Total number of patients; Pla = Placebo; PP = Per protocol set; 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, the total population comprising all dose groups is shown as well as the closest dose group of 700 mg b.i.d. to the Study 17712 (600 mg b.i.d.) are presented in this table.

c: Including dose groups 100, 200, 300, 500, 700 and 900 mg b.i.d.

d: Week 4 = Visit 5.

e: The patient received 600 mg b.i.d. darolutamide. The PSA response (≥50% reduction) observed at Week 4 (Visit 5) continued to improve further (≥90% reduction) at Month 7 (Visit 12) (5.3.3.2.2 PH-39192/Section 9.3.1.2 and Listing 16.2.6/4). No other patients showed PSA response.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.3/1A, 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、表 2.7.3.3-25 に示す。

試験 17712 では第 16 週にダロルタミド群で－87.359%の血清 PSA 値の減少が認められた。臨床的に意味のある血清 PSA 値の減少は、mCRPC を対象とした試験 18035 及び試験 17830 でも認められた。

試験 18035 で、化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なしの部分集団において、より大きな血清 PSA 値の減少が認められ、そのうち 700mg 1 日 2 回投与群で最も大きな減少がみられた（5.3.5.2.1 R-11102/Table 14.2.1.1.3、14.2.1.1.3.1-3）。

表 2.7.3.3-25 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（試験 17712、試験 17829、試験 18035 及び試験 17830）

	17712 (FAS)		17829 (Phase 1+2, ITT)		18035 (Phase 1+2, SAF)		17830 (ITT)
	Dar 600 mg b.i.d.	Pla	700 mg b.i.d. [a]	Total (all dose groups) [b]	700 mg b.i.d. [a]	Total (all dose groups) [b]	600 mg b.i.d.
N	955	554	38	134	18	76	30
Week 12 / Month 3	NA	NA					
N_e			33	119	18	76	30
Median %			8.87	-13.19	-66.71	-48.67	-80.5
(min; max) %			(-99.7; 356.5)	(-99.7; 356.5)	(-99.7; 283.0)	(-99.7; 283.0)	(-99.1; 42.9)
Week 16 / Month 4			NA	NA			
N_e	860	511			18	70	28
Median %	-87.359	47.266			-68.22	-35.24	-80.1
(min; max) %	(-99.90; 1065.52)	(-98.55; 2910.71)			(-99.4; 435.3)	(-99.4; 435.3)	(-99.6; 48.0)

b.i.d. = Twice daily; Daro = Darolutamide; N = Total number of patients; NA = Not applicable; N_e = Number of evaluable patients; Pla = Placebo; PSA = Prostate-specific antigen
a: For Study 17829 and Study 18035, the total population comprising all dose groups as well as the closest dose group of 700 mg b.i.d. to the Study 17712 (600 mg b.i.d.) are presented in this table.
b: Including dose groups 100, 200, 300, 500, 700 and 900 mg b.i.d.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.3/15, 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.1.3, 14.2.3.1.3.1.3, 5.3.5.2.1 R-11102/Table 14.1.1.3, 14.2.1.1.3, 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.4.9

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（21 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 14.2.1.2.1）。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。

表 2.7.3.3-26 PSA 増悪までの期間（試験 17712、試験 18035 及び試験 17830）

	17712 FAS		18035 All evaluable patients who started study 17829(Phase 1+2) [a]	17830 ITT
	Darolutamide 600 mg b.i.d.	Placebo	700 mg b.i.d.	600 mg b.i.d.
N	**955**	**554**	**37**	**30**
Number of patients with event, n (%)	226 (23.7%)	368 (66.4%)	17 (45.9%)	19 (63.3%)
Number of patients censored, n (%)	729 (76.3%)	186 (33.6%)	20 (54.1%)	11 (36.7%)
Median time to event (months) [95% CI] [b]	33.15 [25.89 - A]	7.33 [3.94 - 7.39]	7.6 [4.6 – 13.8]	12.5 [5.4 – 34.8]

表 2.7.3.3-26 PSA 増悪までの期間（試験 17712、試験 18035 及び試験 17830）（続き）

	17712 FAS		18035 All evaluable patients who started study 17829(Phase 1+2)[a]	17830 ITT
	Darolutamide 600 mg b.i.d.	Placebo	700 mg b.i.d.	600 mg b.i.d.
Range (months) (without censored values)	3.55 – 40.51	3.48 – 33.18	2.6 – 22.0	3.3 – 34.8
Range (months) (including censored values)	0.03[c] – 44.32[c]	0.03[c] – 33.18	0.02 – 22.0	3.3 – 45.8

A = Value cannot be estimated due to censored data; b.i.d. = Twice daily; n = Number of patients with event; N = Total number of patients; PSA = Prostate-specific antigen.

a: The time to PSA progression was analyzed in all evaluable patients who started treatment in study 17829 regardless of whether they then entered the extension Study 18035 (N=133). The closest dose group of 700 mg b.i.d. to the Study 17712 (600 mg b.i.d.) is presented in this table.

b: Median and 95% CIs computed using Kaplan-Meier estimates.

Notes: Weeks were manually converted to months in Study 18035 and Study 17830: 1 month = 30.44 days = 4.35 weeks.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.3/11, 5.3.5.2.1 R-11102/Table 14.2.1.2.1, 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.4.16

2.7.3.3.2.2.1.2 軟部組織及び骨病変における腫瘍縮小効果

第Ⅰ／Ⅱ相試験（試験 17829、試験 18035 及び試験 17830）について、軟部組織及び骨病変における腫瘍縮小効果を表 2.7.3.3-27 に示す。

第 12 週／第 3 ヵ月において、試験 17719 を除き全試験で軟部組織における奏効（CR 又は PR）が認められ、大半は PR であった（11.4%～30.8%）。SD は、46.2%～72.0%の被験者にみられ、試験 17719 では 1 例（11.1%）にみられた。試験 18035 及び試験 17830 では、より後の時点でも奏効が認められた。試験 18035 では、第 6 ヵ月に 1 例（2.3%）が CR となり（奏効は 15 ヵ月まで持続）、第 6 ヵ月に 9 例（20.9%）が PR、第 12 ヵ月に 4 例（14.8%）が PR、第 18 ヵ月に 6 例（42.9%）が PR となった（5.3.5.2.1 R-11102/Table 14.2.1.3.1.3）。試験 17830 では、第 9 ヵ月に評価可能であった 10 例中 3 例が CR、1 例が PR であり、第 15 ヵ月に評価可能であった 5 例中 2 例が CR、1 例が PR であった（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.4.5）。試験 17719 では、軟部組織における奏効はみられなかった。

骨病変の奏効については、評価した 3 試験（試験 17829、試験 18035 及び試験 17830）において一貫した結果が得られた。第 3 ヵ月に骨シンチグラフィの改善（すなわち、病変数の減少）が 1.8%～10.0%の被験者にみられ、SD 又は変化なしは 67.5%～88.2%の被験者にみられた。試験 18035 及び試験 17830 では、より後の時点（第 9 ヵ月及び第 15 ヵ月）で同様の傾向がみられた（5.3.5.2.1 R-11102/Table 14.2.1.5.3.3、5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.4.5）。試験 17719 では、600mg を 1 日 2 回投与された 9 例中 1 例（11.1%）において、9 ヵ月間の投与後に病変の広がり（EOD）グレードの改善が認められ、骨転移数が低下し、ベースライン時の EOD グレード 2（骨転移巣 6～20 個）から EOD グレード 1（骨転移巣 6 個未満）に改善した（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.2/6）。

表 2.7.3.3-27 軟部組織及び骨病変における腫瘍縮小効果（試験 17829、試験 18035 及び試験 17830）

	17829 N=117 (PP)	18035 N=76 (SAF)	17830 N=30 (ITT)
Response	100, 200, 300, 500, 700, 900 mg b.i.d.	100, 200, 300, 500, 700, 900 mg b.i.d	600 mg b.i.d.
Soft tissue response (overall RECIST response)			
12 weeks / Month 3			
CR, n (%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)
PR, n (%)	9 (11.4%)	9 (18.0%)	4 (30.8%)
SD, n (%)	43 (54.4%)	36 (72.0%)	6 (46.2%)
PD, n (%)	26 (32.9%)	5 (10.0%)	2 (15.4%)
Non-CR/Non-PR, n (%)	-	-	-
Bone response			
12 weeks / Month 3			
Improvement, n (%)	2 (1.8%)	2 (2.6%)	3 (10.0%)
Stable/no change, n (%)	77 (67.5%)	67 (88.2%)	21 (70.0%)
Progression, n (%)	35 (30.7%)	7 (9.2%)	6 (20.0%)

b.i.d. = Twice daily; CR = complete response; NA = not applicable; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease.
Notes: Number of evaluable patients not available in the source tables and cannot be derived.
Improvement = Reduction in the number of lesions, Progression = Appearance of at least 2 or more lesions compared to a prior scan.
Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.3.3.1.3, 5.3.5.2.1 R-11102/Table 14.2.1.3.1.3, 14.2.1.5.3.3, 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.4.5

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

本申請において有効性の評価に用いた試験間の被験者集団の違い及び試験デザインが異なることから、全試験を通した比較及び部分集団解析は実施しなかった。本項では試験 17712 の部分集団解析のみを示す。

人口統計学的特性又はベースライン特性が投与効果に及ぼす影響の有無を検討するため、有効性主要評価項目である MFS 及び主な副次評価項目の OS について、部分集団解析を実施した。部分集団解析には FAS を用いた。

部分集団解析は、以下のようにグループ分けした被験者集団を用いて実施した。

- ベースライン時の PSADT（CRF に基づく、6 ヵ月超及び 6 ヵ月以下）
- ベースライン時の破骨細胞標的薬の治療歴（CRF に基づく、有、無）
- ベースライン時の中央検査機関による血清 PSA 値（ng/mL）（10 以下、10 超 20 以下、20 超）
- ベースライン時の中央検査機関による血清 PSA 値（ng/mL）〔中央値以下又は中央値超（全被験者の中央値）〕
- 診断時の Gleason スコア（7 以上又は 7 未満）
- 年齢（歳）（65 歳未満、65～74 歳、75～84 歳、85 歳以上）

- 地域（北米、アジア太平洋、その他）
- 中央判定によるベースライン時の所属リンパ節転移（有、無）
- ベースライン時の ECOG-PS（0、1）
- 人種〔白人、アジア人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、その他（民族性「ヒスパニック系又はラテンアメリカ系」）〕
- 過去のホルモン治療回数（1 回、2 回以上）

2.7.3.3.3.1　MFS の部分集団解析（試験 17712）

参照項目：2.7.6.9.2.2.2

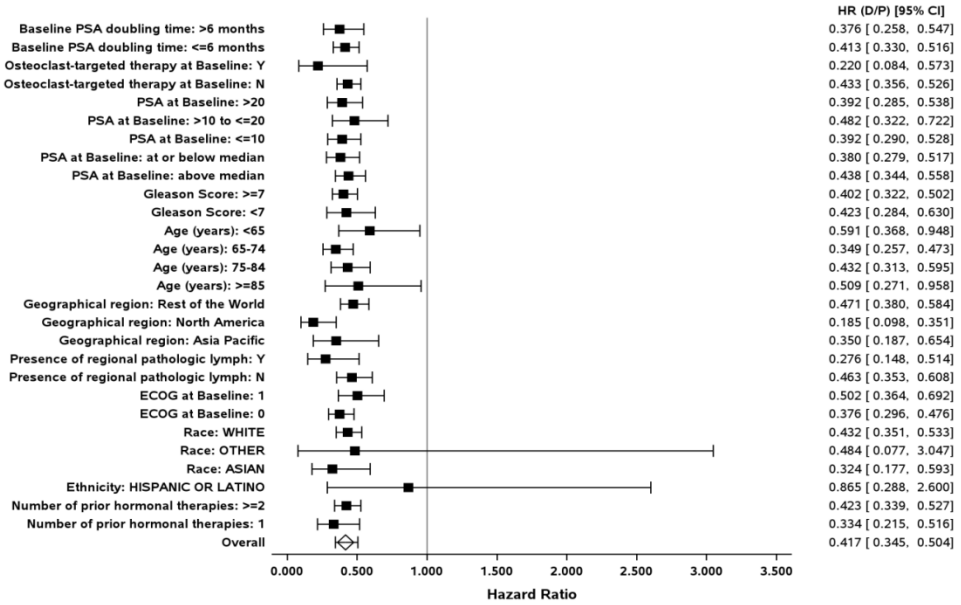
ベースライン時の転移を無作為割付け時点でのイベントとして用いた MFS（主解析）の部分集団解析におけるハザード比の推定値の Forest プロットを図 2.7.3.3-12 に示す。

MFS 主解析においても、ほとんどの部分集団においてハザード比は 1 未満であった。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（47 例、イベント数 14 件）及び人種：その他（15 例、イベント数 5 件）〕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（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.1/64）。

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）。ダロルタミドの投与効果は、すべての年齢の部分集団、所属リンパ節転移の部分集団、及び過去のホルモン治療歴の部分集団においても認められた。部分集団解析の結果は、ベースライン時に転移を無作為割付け時点でのイベントとして用いた解析、又は無作為割付け時点で打ち切る解析のいずれにおいても、一貫していた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.1/64、14.2.1/127）。

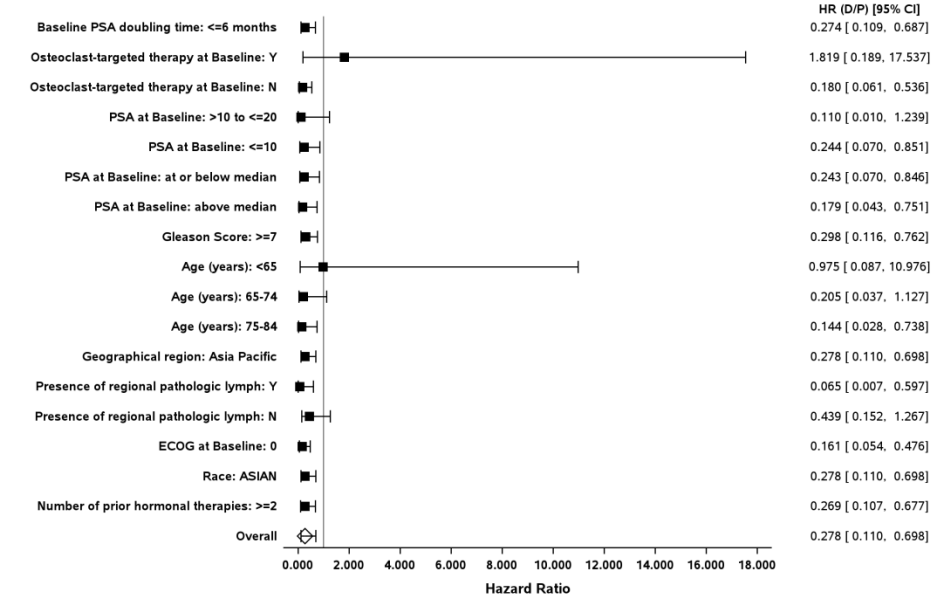
日本人における MFS の部分集団解析についても、ほとんどの部分集団においてハザード比は 1 未満であった。被験者数及びイベント数が少ないいくつかの部分集団（年齢 65 歳未満（6 例、イベント数 3 件）、破骨細胞標的薬の治療歴あり（8 例、イベント数 4 件）〕では、信頼区間が広く、これらの部分集団では結果の解釈に注意が必要である（5.3.5.1.3 17712_JP/14.2.1/7）。部分集団解析の結果は、ベースライン時の転移を無作為割付け時点でのイベントとして用いた解析、又は無作為割付け時点で打ち切る解析のいずれにおいても、一貫していた（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.2.1/7、14.2.1/15）。

全体集団



A Hazard ratio < 1 indicates superiority of Darolutamide over Placebo.
Hazard ratio and CI were obtained from univariate analysis using Cox regression (unstratified).
Subgroups which can not be displayed due to their results are missing.

日本人集団



A Hazard ratio < 1 indicates superiority of Darolutamide over Placebo.
Hazard ratio and CI were obtained from univariate analysis using Cox regression (unstratified).
Subgroups which can not be displayed due to their results are missing.
Ethnicity: HISPANIC OR LATINO is not applicable for Japan subgroup.

D = darolutamide; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; MFS = Metastasis-free survival; P = placebo; PSA = prostate-specific antigen.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.1/31, 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.2.1/3

図 2.7.3.3-12 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）

2.7.3.3.3.2　　OS の部分集団解析（試験 17712）

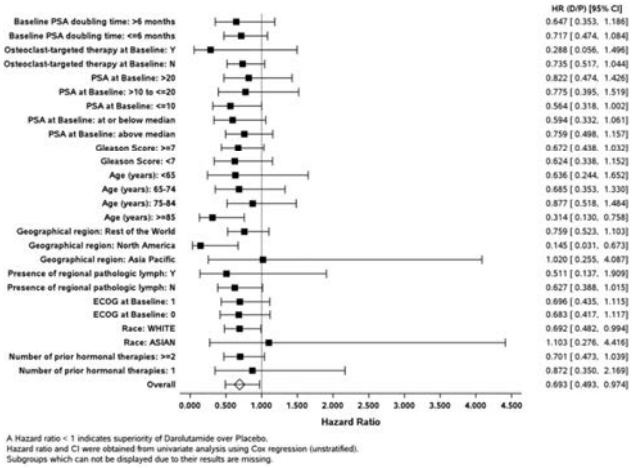
参照項目：2.7.6.9.2.2.3.1

OS の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 2.7.3.3-13 に示す。

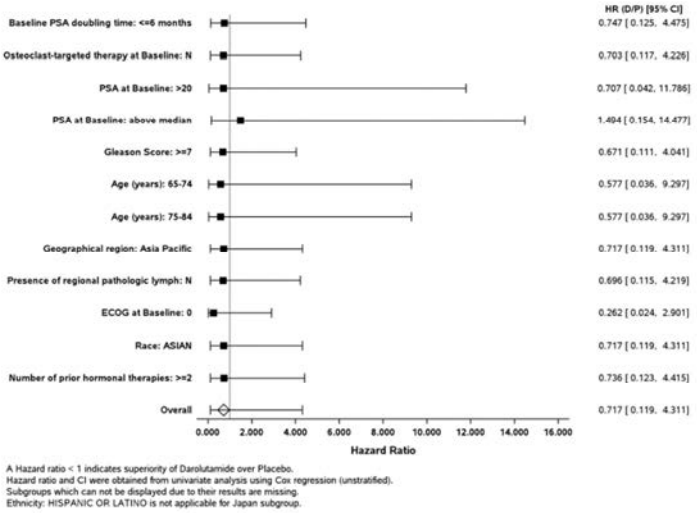
ほとんどの部分集団においてもハザード比が 1 未満となり、ダロルタミドによる OS の延長傾向が示された。イベント数が少ないいくつかの部分集団〔地域：アジア太平洋（186 例、イベント数 9 件）、民族：ヒスパニック系又はラテン系（47 例、イベント数 1 件）、及びほとんどの人種〕ではハザード比は 1 に近い、又は信頼区間が広いため、これらの部分集団では結果の解釈に注意が必要である（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2.2/61）。

日本人においても、ほとんどの部分集団においてもハザード比が 1 未満であったが、信頼区間が広いため、結果の解釈に注意が必要である（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.2.2/5）。

全体集団



日本人集団



D = darolutamide; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; OS = Overall survival; P = placebo; PSA = prostate-specific antigen.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.2.2/31、 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.2.2/3

図 2.7.3.3-13　OS の部分集団解析の Forest プロット（試験 17712、FAS）

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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 1,200mg 推奨用量は、mCRPC 患者を対象とした試験 17719、17829 及び 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 値の関係の解析結果も考慮した。詳細については、2.7.2.3.5.4 を参照のこと。

第Ⅲ相試験（試験 17712）において、ダロルタミド 600mg の用量で 1 日 2 回投与することで、ダロルタミド投与により有効性主要評価項目である MFS に 21.94 ヵ月の延長が認められ、転移又は死亡のリスクが 58.7%低下した（2.7.3.3.2.1.1.1）。副次評価項目である OS については、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が観察された（2.7.3.3.2.1.2.1）。ダロルタミドの忍容性は良好であった。TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、プラセボ群と同様であった（2.7.4.2.1）。試験 17712 の日本人集団においても、全体集団と同様の有効性及び安全性が示されたことから、日本人の nmCRPC 患者において、ダロルタミド 600mg 1 日 2 回の忍容性が確認され、有効性が示唆された。

第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験（試験 17829 及び試験 17830）の有効性成績並びに第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トは得られず、選択した 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。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。詳細については、2.7.2.3.5.4 を参照のこと。

第Ⅲ相試験（試験 17712）において、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）の分布が大きく重なっていた（2.7.2.1.3.2）。日本人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。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

nmCRPC 患者におけるダロルタミドの効果の持続、耐薬性は、投与期間が長い被験者の割合が多いことで示される。試験 17712 では、12 ヵ月超 30 ヵ月以下の期間、治験薬の投与を継続した被験者は、ダロルタミド群の 51.7%（SAF）、プラセボ群の 36.8%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.9/1）。30 ヵ月超の期間、治験薬の投与を継続した被験者は、ダロルタミド群で 9.1%、プラセボ群で 3.2%であり、ダロルタミド群の方が多かった。

2.7.3.6　付録

2.7.3.6　付録の目次

2.7.3.6.1　有効性評価項目の定義 2
2.7.3.6.2　選択／除外基準 6

2.7.3.6.1　有効性評価項目の定義

各試験の有効性評価項目の定義を表 2.7.3.6-1 に示す。

表 2.7.3.6-1　各試験の有効性評価項目の定義

試験 17712	
無転移生存期間（MFS）	無作為割付け日から、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までの期間。転移確認前で、腫瘍評価が 2 回以上連続で行われなかった後の死亡は打ち切りとした。MFS は独立した盲検下の中央判定により判定された。骨転移は中央画像評価により確認された新病変が 1 つ以上出現することと定義した。骨以外の組織への転移は、RECIST Ver 1.1 に基づく遠隔リンパ節病変又はその他の病変と定義した。新規の局所リンパ節転移又は既存の局所リンパ節転移の増大は、転移とは定義しなかった。
全生存期間（OS）	無作為割付け日からあらゆる原因による死亡日までの期間。死亡が確認されていない場合、生存が確認された最後の日又はデータベースのカットオフ日のいずれか早い方で打ち切りとした。
疼痛増悪までの期間	無作為割付け日から疼痛増悪までの時間。疼痛増悪とは、BPI-SF の質問 3 におけるベースライン（第 1 日のスコア）からベースライン後のスコア（過去 24 時間の最悪の痛みの 7 日間の平均値）の 2 点以上の増加、又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のいずれか早い方と定義した。他の非オピオイド鎮痛薬の使用開始又は変更は、疼痛増悪の評価には使用しない。
細胞傷害性薬剤による化学療法の初回開始までの期間	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。細胞障害性薬剤による化学療法を受けなかった被験者は、最終来院時に打ち切りとした。CM dataset（ATC 分類コード L01A、L01B、L01C、L01D 及び L01X）で細胞障害性抗腫瘍薬を選択した。
症候性骨関連事象（SSE）の初回発現までの期間	無作為割付け日から SSE の初回発現までの期間。SSE は骨関連症状の緩和のための体外照射療法（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までの期間と定義した。SSE が発現しなかった被験者は、最終来院日又は SSE 評価日で打ち切りとした。
無増悪生存期間（PFS）	無作為割付け日から盲検下の中央判定による画像診断に基づく病勢進行（骨盤リンパ節の増大及び大動脈分岐の上方又は下方の新規のリンパ節転移を含む）が認められた日、又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。PFS の画像診断に基づく病勢進行は、MFS と同様の遠隔転移及び RECIST に基づく局所の病勢進行を含み、いずれもが認められる場合は早い方を選択した。
前立腺癌関連の初回侵襲的処置までの期間	無作為割付け日から前立腺癌関連の初回侵襲的処置の実施日までの期間。前立腺癌関連の侵襲的処置とは、前立腺癌の進行に起因する症状、徴候又は所見の緩和のため必要となった処置（例：膀胱のカテーテル挿入、水腎症の経皮的ドレナージ、前立腺の緩和的な電気切除など）と定義する。
次の抗腫瘍療法の開始までの期間	無作為割付け日から最初の抗腫瘍療法の開始までの期間。 CM dataset から抗悪性腫瘍療法を選択した。 • ATC 分類クラス L（抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬）： L01 抗悪性腫瘍薬（細胞障害性抗腫瘍薬を除く、L01A、L01B、L01C、L01D 及び L01X）、L02 内分泌療法及び L03 免疫賦活薬。 • ATC 分類クラス H：H02 全身用副腎皮質ステロイド

表 2.7.3.6-1　各試験の有効性評価項目の定義（続き）

PSA の増悪までの期間	無作為割付け日から初回の PSA 増悪までの期間。PSA の増悪は、Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2（PCWG2）に基づいて以下の通りに定義した。 • 第 16 週にベースラインから減少した被験者の場合： PSA がベースライン以降の最小値から、変化率で 25%以上、かつ、実測値で 2ng/mL 以上増加。なお、増加を認めた時点から 3 週間以降に得られた 2 回目の測定値によって確定する。 • 第 16 週にベースラインから減少しなかった被験者の場合： PSA が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。なお、増加を認めた時点から 3 週間以降に得られた 2 回目の測定値によって確定する。 第 16 週以前に認められる PSA の増加は、PSA の増悪とはみなさなかった。 試験終了時来院後に記録された PSA については検討しなかった。中央検査により評価した。
PSA の奏効が認められた被験者の割合	PSA にベースラインから 50%以上の低下がみられた被験者の割合。PSA は、治験薬投与終了来院時まで測定した。
米国東部腫瘍臨床試験グループ（ECOG）の一般状態（PS）	ECOG-PS は、投与期間中の被験者の日常生活能力に疾患がどのように影響したかを測定するために用いた。本基準では、0（全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える）から 4（全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす）に分類される。
ECOG-PS の悪化が認められるまでの期間	無作為割付け日から ECOG-PS の悪化までの時間と定義した。ECOG-PS の悪化とは、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 以上への上昇と定義した。
がん性疼痛に対するオピオイド使用までの期間	無作為割付け日からがん性疼痛に対する初回オピオイド投与までの期間と定義した。オピオイド治療は CM dataset（ATC 分類コードで N02A で始まる）で選択した。
健康関連 QOL	BPI－SF、FACT－P、EQ－5D－3L 及び EORTC－QLQ－PR25 質問票で測定した患者報告アウトカムをデータ解析し、利用可能なすべてのデータを用いて、時間調整した曲線下面積（AUC）に基づいて投与群間の健康関連 QOL 及び健康上の有用性のスコアの差を評価した。
第 16 週時点で FACT－P の総スコアが悪化した被験者の割合	ベースラインと比較して第 16 週時点で FACT－P 総スコアが 10 ポイント以上減少した場合、全体的な QOL が悪化したと定義した。
PCS 下位尺度スコアの悪化までの期間	FACT－P スコアリングガイドに従い、全ての下位尺度項目を合計して下位尺度スコアとする。QOL は FACT－P 質問票の前立腺癌特異的（PCS）下位尺度でも評価した。 無作為割付け日から PCS 下位尺度スコアの悪化までの期間を、悪化までの期間と定義した。ベースラインと比較して PCS 下位尺度スコアが 3 ポイント以上変化した場合、QOL 悪化が生じたものと定義した。
EORTC-QLQ-PR25 尿路症状改善率	EORTC－QLQ－PR25 尿路症状尺度／スコアがベースラインから 8 ポイント以上減少した場合、がん関連尿路器症状が改善したものと定義した。
EORTC-QLQ-PR25 尿路症状スコアの悪化までの期間	無作為割付け日から EORTC-QLQ-PR25 尿路症状が悪化するまでの時間を、悪化までの時間と定義した。ベースラインから EORTC-QLQ-PR25 尿路症状スコアが 8 ポイント以上増加した場合、EORTC-QLQ-PR25 尿路症状が悪化したと定義した。
第 16 週時点で EQ-5D-3L の有用性スコアが悪化した被験者の割合	投与開始から 16 週間後にベースラインと比較して 0.06 ポイント以上悪化した場合、EQ-5D-3L 指数スコアが悪化したものと定義した。
試験 17829 及び試験 18035	
画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）	試験 17829 の治験薬投与開始から、試験 17829 又は試験 18035 における画像診断に基づく軟部組織又は骨における初回増悪、又は死亡までの期間と定義した。

表 2.7.3.6-1　各試験の有効性評価項目の定義（続き）

画像診断に基づく無増悪期間（TTP）	試験 17829 の治験薬投与開始から、画像診断に基づく軟部組織又は骨における初回増悪までの期間と定義した。 軟部組織病変（内臓及びリンパ節）の病勢進行の評価には、RECIST Ver. 1.1 を用いた。骨病変の病勢進行は、PCWG2 基準に基づき、骨シンチグラフィ上で以前の画像と比較して 2 つ以上の新規骨病変の出現がみられた場合と定義した。
血清 PSA 値のベースラインからの変化	血清 PSA 値測定のため、試験 17829 の第 4 週、8 週、12 週、その後 6 ヶ月間は月 1 回、その後は 3 ヶ月間隔（フランスでは第 19 回来院後は 4 ヶ月間隔）、及び治験薬投与終了時来院時に血液サンプルを採取した。 試験 17829 では、第 12 週における血清 PSA 値のベースラインからの変化率（%）及び投与後のいずれかの評価時点におけるベースラインからの最大変化率を算出した。PSA 値がベースラインから 90%以上、50%以上及び 30%以上低下した被験者の割合を集計した。 試験 18035 では、試験 17829 のベースラインから試験 18035 を中止するまでの PSA の変化率を算出した。また、PSA のベースラインからの最大変化率を評価した。
PSA 増悪までの期間	PSA 増悪までの期間は、試験 17829 の治験薬投与開始から PSA 増悪がみられるまでの期間と定義した。PSA の増悪は、PCWG2 の基準(Scher HI ら、2008）に従って評価した。 PSA 増悪は以下のように定義した。 • PSA がベースライン（試験 17829 のベースライン）から減少した被験者の場合： PSA がベースライン以降の最小値から変化率で 25%以上、かつ、実測値で 2ng/mL 以上増加。なお、増加を認めた時点から 3 週以降に得られた 2 回目の測定値によって確定する。 • PAS がベースライン（試験 17829 のベースライン）から減少しなかった被験者の場合： PSA が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。
ECOG-PS	試験 17829 のベースラインからの変化を、試験 17829 の第 12 週とその後 3 ヵ月ごと（フランスでは第 19 回来院後 4 ヵ月ごと）に評価した。
臨床的病勢進行までの期間	治験責任（分担）医師判定による臨床的病勢進行までの時間を評価した。試験 17829 の治験薬投与開始から臨床的病勢進行までの期間とした。臨床的病勢進行とは、食欲減少、体重減退、骨痛の変化又は骨痛の悪化、鎮痛薬使用の増加、悪液質又は ECOG-PS の低下（ECOG スコアの増加）及び進行性 CRPC の他の症状に基づいて判断した。治験責任（分担）医師は、これらすべての項目の総合結果に基づき、臨床的病勢進行の有無を判断した。
軟部組織病変の評価	胸部、腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像（MRI）を 3 ヵ月ごと（フランスでは第 19 回来院後 4 ヵ月ごと）に実施した。 軟部組織病変は、RECIST Ver. 1.1 により評価した。リンパ節の標的病変は、PCWG2 の基準に従い長軸 2cm 以上、短軸は 1.5cm 以上の病変を選択した。標的病変の変化を RECIST Ver. 1.1 に従い評価した。 試験 17829 では、RECIST Ver. 1.1（4 段階の効果判定基準、CR、PR、SD 又は PD）に従い、軟部組織における奏効率を、第Ⅰ相パートでは用量群別、第Ⅱ相パートでは用量群別及び前治療別に評価した。

表 2.7.3.6-1　各試験の有効性評価項目の定義（続き）

骨病変の評価	放射性核種骨シンチグラフィを実施し、治験責任（分担）医師が PCWG2 の基準に従い、骨シンチグラフィ上の骨病変数のベースラインからの変化を改善、安定／変化なし、又は増悪として判定した。 試験 17829 の第 12 週に骨転移又は骨痛が認められなかった被験者（その場合は、放射性核種骨シンチグラフィを 6 ヵ月ごとに実施）を除き、放射性核種骨シンチグラフィを 3 ヵ月ごと（フランスでは第 19 回来院後 4 ヵ月ごと）に実施した。 試験 17829 では、骨シンチグラフィにおける病変数のベースラインからの変化を、第Ⅰ相パートでは用量別、第Ⅱ相パートでは用量群別及び前治療別に、「新規病変なし」又は「新規病変あり」と評価した。
投与期間	試験 18035 について、試験 17829 の治験薬投与開始から投与中止までの期間を算出した。
CTC 数	血液 7.5mL あたりの CTC 数が 5 個以上（好ましくない）又は 5 個未満（好ましい）の被験者の割合を評価した。ベースラインから第 12 週の CTC のカテゴリー変化の割合（5 個以上 - 5 個未満、5 個以上 - 5 個以上、5 個未満 - 5 個以上、及び 5 個未満 - 5 個未満）を、第Ⅰ相パートでは用量別、第Ⅱ相パートでは用量群別及び前治療別に評価した。CTC 数が 30%以上低下した被験者の割合を、第Ⅰ相パートでは用量別、第Ⅱ相パートでは用量群別及び前治療別に集計した。
試験 17830	
画像診断による病勢進行（rPFS）及び rPFS までの期間	軟部組織病変（内臓及びリンパ節）については、RECIST Ver. 1.1 を病勢進行の評価に用いた。例外として、リンパ節の大きさの変化の評価には、ベースラインのリンパ節が直径 2cm 以上のもののみを用いた。 骨の進行は、ベースラインのスキャンと比較して 2 つ以上の新規病変の出現によって定義した。
血清 PSA 値のベースラインからの変化	血清総 PSA 濃度の測定のため、薬物動態パートの第 1 期の初回投与前、第 4 週の来院時から継続パートの各来院時及び試験終了時来院時に血液検体を採取した。 ベースラインから被験者が試験を中止するまでの PSA の変化率を算出した。
PSA 増悪までの期間	PSA 増悪までの期間は継続パートにおける治験薬投与開始から PSA 増悪までの期間と定義し、PSA 増悪までの期間の中央値を算出した。PSA 増悪は PCWG2 基準に基づき、以下のように定義した。 • PSA がベースラインから減少した被験者の場合： PSA がベースライン以降の最小値から変化率で 25%以上、かつ、実測値で 2ng/mL 以上増加。なお、増加を認めた時点から 3～4 週間後に得られた 2 回目の測定値によって確定する。 • PSA がベースラインから減少しなかった被験者の場合： ベースラインの PSA 値を最低値とし、PSA が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。1 回目の測定値が PSA 増悪の規定値を超えた場合、3～4 週間あけて 2 回目を測定する必要はない。 他に臨床的又は画像診断による病勢進行の判定がない限り、第 12 週の投与終了以前の PSA 値の早期上昇は、PSA 増悪とは判断しない。
ECOG-PS	ECOG-PS は、スクリーニング時及び継続パートの第 2 ヵ月、その後は各来院時に評価した。ベースラインからの変化を評価した。
臨床的病勢進行	臨床的病勢進行は、被験者の ECOG スコアの上昇、ベースラインから 10%を超える体重減少、臨床的に有意な食欲減少、及び疼痛の増加によって評価した。 一般に、臨床的評価に PCWG2 の基準から臨床的に許容されたエンドポイントを用いたが、治験責任（分担）医師は臨床的に妥当な主観的評価を用いることも可能であった。 治験責任（分担）医師は、これらすべての項目の総合結果に基づき、被験者が臨床的病勢進行を示したかどうかを判断した。

表 2.7.3.6-1　各試験の有効性評価項目の定義（続き）

軟部組織病変の評価	スクリーニング時と継続パートの第 12 週から 3 ヵ月ごとに、胸部、腹部及び骨盤の CT 又は MRI を実施した。 軟部組織病変は、RECIST Ver. 1.1 により評価した。リンパ節の標的病変は、PCWG2 の基準に従い長軸 2cm 以上、短軸は 1.5cm 以上の病変を選択した。
骨病変の評価	スクリーニング時及び継続パートでは 3 ヵ月ごとに骨シンチグラフィを実施した。継続パートの第 12 週に骨転移や骨痛が認められなかった場合は、6 ヵ月ごとに放射性核種骨シンチグラフィを実施した。病変の変化は、2008 年の Scher らの報告（Scher HI ら、2008）に従った。骨病変の進行は、ベースラインの骨シンチグラフィと比較して 2 つ以上の新規病変の出現と定義した。
投与期間	継続投与の開始から投与中止までの時間の中央値を算出した。
試験 17719	
血清 PSA 値のベースラインからの変化	血清 PSA 値は、評価時点ごとに記述統計量を用いて要約した。血清 PSA 値がベースラインから 90%以上、50%以上及び 30%以上低下した被験者の割合を集計した。第 12 週（又は治験薬投与を中止した被験者ではそれ以前）における血清 PSA 値のベースラインからの変化率及びいずれかの評価時点におけるベースラインからの最大変化率を評価した。
ECOG-PS	被験者の日常生活の活動能力を、ECOG-PS を用いて評価した。 被験者の ECOG-PS は、スクリーニング時（ベースライン）、反復投与期の第 1 回来院（第 2 日）、第 2 回来院（第 8 日）、第 8 回来院（第 12 週）及び試験終了時来院時に評価した。継続投与期に参加した被験者については、3 ヵ月間隔でさらなる ECOG-PS 評価を行った。ベースラインからの変化を評価した。
軟部組織病変の評価	非標的病変及び新病変（内臓及びリンパ節）を含む軟部組織病変については、RECIST Ver. 1.1 を用いて評価した。 奏効率は、RECIST Ver. 1.1 に従い、治験薬投与終了までの投与期間中に CR 又は PR の最良総合効果を示した被験者の割合と定義した。効果の確定は不要とした。
骨病変の評価	骨病変の進行は、以前の骨シンチグラフィ画像と比較して少なくとも 2 つ以上の新規病変の出現と定義した。 骨転移は、骨シンチグラフィ画像上の病変を視覚的に評価した。病変の広がり（EOD）は、骨転移巣の数に基づく 5 つのグレード（EOD 0：正常、又は良性骨疾患による異常、EOD 1：骨転移巣 6 個未満、EOD 2：骨転移巣 6～20 個、EOD 3：骨転移巣 20 個超かつスーパースキャン未満、EOD 4：スーパースキャン）に分類した。

2.7.3.6.2　　選択／除外基準

有効性評価に用いた試験の主な選択基準を表 2.7.3.6-2 に、主な除外基準を表 2.7.3.6-3 に示す。

表 2.7.3.6-2　有効性評価に用いた試験の主な選択基準

選択基準	試験 17712	試験 17829 及び試験 18035	試験 17830	試験 17719
試験対象集団（及びプロトコールでの定義）	非転移性去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC） CRPC 患者は以下と定義： • 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 • 抗アンドロゲン薬の使用歴がある患者の場合は、抗アンドロゲン薬の中止から 4 週間以上が経過した最新の PSA を測定しなければならない。 性腺刺激ホルモン放出ホルモン（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。両側精巣摘除術を受けていない患者は、試験期間中、GnRH アゴニスト療法若しくはアンタゴニスト療法を継続しなければならない。 スクリーニング時に PSADT が 10 ヵ月以下かつスクリーニング時の PSA が 2ng/mL 以上であるもの。	転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC） ADT 施行中、抗アンドロゲン剤療法後及び抗アンドロゲン剤中止後の進行性の転移性疾患で、以下の 1 つ以上の基準に該当するもの： • 測定可能な病変又は測定不能な病変（すなわち、標的病変がない）を有し、新規の軟部組織病変の出現又は 1 週間以上の間隔の連続計測で PSA 値が 2ng/mL 以上かつ 2 回以上連続した増加で定義された進行性のもの。確認のための PSA 値がスクリーニング時の PSA 値未満の場合は、進行を実証するため追加検査を実施して PSA 値上昇を確認する。 • RECIST Ver. 1.1 の規定で定義された測定可能な進行病変を有するもの。 • 骨シンチグラフィで確認された 2 つ以上の新たな病変と定義される、進行性の骨病変を有するもの。 LHRH 類似体又は外科的去勢による ADT を受けており、スクリーニング時の血清テストステロン値が 50ng/dL（0.5ng/mL 又は 1.7nmol/L）未満のもの。	mCRPC ADT 施行中に病勢進行を認め、下記の基準を 1 項目以上満たすもの。 a) 血清 PSA 値の上昇：1 週間以上の間隔で 2 回連続して血清 PSA 値が前回の値より上昇し、最低値が 2ng/ml であるもの。3 回目の PSA 値が 2 回目より低値であった場合は、追加で 4 回目の測定にて確認しても良い。 b) RECIST 1.1 の基準に基づく画像上の進行が認められた軟部組織病変を有するもの又は 2 箇所以上の新規の骨病変が骨シンチグラフィで認められたもの。 外科的去勢術による治療歴を有する又は薬物による内科的去勢術（LHRH アナログ療法など）を併用しており、かつスクリーニング時の血清テストステロン値が 50ng/dL 未満又は 1.7nmol/L 未満のもの。	mCRPC CRPC 患者は以下をすべて満たすものと定義: • LHRH アナログ療法又は抗アンドロゲン剤、又は両側精巣摘除術による ADT 施行中、かつスクリーニング時の血清テストステロン値が去勢レベル〔1.7nmol/L（50ng/dL）未満〕にあるもの。 及び • 病勢進行が認められる又は 1 週間以上の間隔で 3 回連続して血清 PSA 値が上昇したもの。 及び • スクリーニング時の血清 PSA 値が 2ng/mL を超えているもの。
組織学的／細胞学的基準	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	組織学的に前立腺癌が確認されたもの	組織学的に前立腺癌が確認されたもの	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

表 2.7.3.6-2　有効性評価に用いた試験の主な選択基準（続き）

選択基準	試験 17712	試験 17829 及び試験 18035	試験 17830	試験 17719
性別及び年齢	18 歳以上の男性	18 歳以上の男性	18 歳以上の男性	20 歳以上の日本人男性
ECOG-PS	0～1	0～1	0～1	0～1
期待余命	定義なし	3 ヵ月以上	6 ヵ月以上	3 ヵ月以上
前治療／併用治療	定義なし	抗アンドロゲン剤の前治療歴を有するもの。ビカルタミド又は nilutamide（日本では未承認）を中止後 6 週以上かつその他の抗アンドロゲン療法を中止後 4 週以上経過しているもの。 対象患者： • 1 又は 2 種類の化学療法歴があるもの、又は、 • 化学療法に不適格なもの、又は、 • 化学療法に忍容性のないもの、又は、 • 化学療法を辞退したもの、又は、 • 化学療法を受ける必要性がまだないもの。	ビカルタミド又は nilutamide（日本では未承認）を中止後 6 週以上かつその他の抗アンドロゲン療法を中止後 4 週以上経過しているもの。	抗アンドロゲン剤の前治療歴を有するもの。ビカルタミド又は nilutamide（日本では未承認）を中止後 6 週以上かつその他の抗アンドロゲン療法を中止後 4 週以上経過しているもの。
骨髄、肝臓、腎臓の十分な機能	必要	必要	必要	必要

ADT：アンドロゲン遮断療法、CRPC：去勢抵抗性前立腺癌、ECOG-PS：米国東部腫瘍臨床試験グループの一般状態、GnRH：性腺刺激ホルモン放出ホルモン、LHRH：黄体形成ホルモン放出ホルモン、PSA：前立腺特異抗原、PSADT：前立腺特異抗原倍加時間、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
引用元：5.3.5.1.1 PH-39723/16.1.1、5.3.3.2.1 R-9584/16.1.1、5.3.5.2.1 R-11102/16.1.1、5.3.1.1.1 R-9789/16.1.1、5.3.3.2.2 PH-39192/16.1.1

表 2.7.3.6-3　有効性評価に用いた試験の主な除外基準

除外基準	試験 17712	試験 17829 及び試験 18035	試験 17830	試験 17719
転移	転移の既往（時期は不問とする）又は治験薬投与開始前 42 日以内に撮像した画像上に、盲検下の中央判定により検知可能な転移が存在するもの。大動脈分岐部下の短径 2cm 未満の骨盤リンパ節の存在は可とする。	脳に転移の認められるもの	脳に転移の認められるもの	脳に転移の認められるもの
過去 5 年以内の他の悪性腫瘍の既往歴	X （適切に治療された皮膚の基底細胞癌若しくは扁平上皮癌、又は結合組織層を越えて浸潤していない表在性膀胱癌（すなわち、pTis、pTa 及び pT1）は可とする。また、それ以外の癌で、5 年以上前に治療が完了し、それ以降、患者が無病状態を維持している場合も可とする。）	X （皮膚の基底細胞癌は可とする。）	X （皮膚の基底細胞癌は可とする。）	X （皮膚の基底細胞癌は可とする。また、それ以外の癌で、5 年以上前に治療が完了し、それ以降、患者が無病状態を維持している場合も可とする。）
心血管疾患の既往歴	治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に以下のいずれかの既往歴があるもの： 脳卒中、心筋梗塞、高度又は不安定狭心症、冠動脈又は抹消動脈バイパス移植、うっ血性心不全（NYHA 分類、クラスⅢ又はクラスⅣ）。	うっ血性心不全（NYHA 分類、クラスⅢ又はクラスⅣ）の既往歴又はスクリーニング時に管理不可能な高血圧症を有するもの。 QT 延長症候群の家族歴を有するもの。	うっ血性心不全（NYHA 分類、クラスⅢ又はクラスⅣ）の既往歴又はスクリーニング時に管理不可能な高血圧症を有するもの	治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に以下のいずれかの病歴があるもの： 脳卒中、心筋梗塞、高度又は不安定狭心症、冠動脈又は抹消動脈バイパス移植、うっ血性心不全（NYHA 分類、クラスⅢ又はクラスⅣ）。
心電図異常	該当せず	X	X	X
前治療による急性毒性が CTCAE グレード 1 以下又はベースラインにまで回復していない	X	X	X	X
胃腸障害を有するもの又は治験薬の吸収を著しく障害することが予想される処置	X	X	X	X

表 2.7.3.6-3　有効性評価に用いた試験の主な除外基準（続き）

除外基準	試験 17712	試験 17829 及び試験 18035	試験 17830	試験 17719
除外すべき前治療又は併用療法	以下による前治療： • 第 2 世代 AR 阻害薬〔エンザルタミド、apalutamide、ダロルタミド、その他の治験実施中の AR 阻害薬、チトクローム P450（CYP）17 酵素阻害薬（アビラテロン酢酸エステル）、orteronel 等〕又は、28 日間を超えるケトコナゾールの経口投与。 • 前立腺癌に対する化学療法又は免疫療法の施行歴、無作為割付けの 2 年より前に完了した術前／術後補助療法は除く。 • 無作為割付け前 28 日以内の prednisone 換算 10mg/日超のコルチコステロイドの全身投与。 • 無作為割付け前 12 週以内の骨関連事象の予防を目的とした破骨細胞標的薬（ビスホスホネート又はデノスマブ）の投与。骨粗鬆症に適応される用量及びスケジュールで骨量減少の予防を目的として破骨細胞標的薬の投与を受けている患者は、同じ用量及びスケジュールで投与を継続できる。	エンザルタミド又は臨床試験中の AR 阻害薬による治療歴を有するもの。 治験薬投与開始前 4 週間以内（nitrosoureas 及びマイトマイシン C は 6 週間以内）に化学療法、放射線療法又は研究的治療のいずれかを受けたもの。 治験薬投与開始前 4 週間以内にビスホスホネート治療を開始したもの。治験薬投与開始前に一定用量のビスホスホネートが 30 日以上投与された患者は、本試験中に投与を継続できる。 治験薬投与開始前 30 日以内に、エストロゲン療法を受けたもの。 治験薬投与開始前 30 日以内のケトコナゾール経口剤又は CYP17 阻害薬の投与〔CYP17 阻害薬（アビラテロン及び orteronel など）不応の患者は治験参加可とする。〕。 治験薬投与開始前 30 日以内に、prednisone 換算 10mg/日超のコルチコステロイドの全身投与。10mg／日以下の一定の維持用量のコルチコステロイドは、本試験中は継続することができる。 治験薬投与開始前 30 日以内に、PSA レベルを低下させることが知られているハーブ製剤（PC-SPES 及び saw palmetto など）を服用したもの。	前立腺癌に対する化学療法の前治療。 他の治験薬及びフルタミド、ビカルタミド、ニルタミド以外の承認されている AR 阻害薬の治療歴又は併用投与。 CYP17A1 阻害薬の併用投与又は治験薬投与開始前 4 週間以内の前治療。	治験薬投与開始前 4 週間以内に以下の前治療を受けた場合。 • 免疫療法 • アンドロゲン受容体阻害薬 • CYP17 酵素阻害薬 • ケトコナゾール経口剤 • エストロゲン • 5α還元酵素阻害薬 • 治験薬 治験薬投与開始前 6 週間以内のビカルタミド又は nilutamide（日本未承認）投与。 治験薬投与開始前 4 週間以内に、prednisone 換算 10mg／日超の全身性コルチコステロイドを服薬したもの。10mg／日以下の一定の維持用量のコルチコステロイドは、本試験中は継続することができる。 治験薬投与開始前 4 週間以内にビスフォスフォネート又はデノスマブ治療を開始したもの。治験薬投与開始 4 週間以前から一定の維持用量のビスフォスフォネート又はデノスマブによる治療を受けているものは、本試験中は継続することができる。 治験薬投与開始前 4 週間以内に放射線療法（EBRT、密封小線源療法又は放射性医薬品）或いは化学療法（nitrosoureas 及びマイトマイシン C を除く）を受けたもの。nitrosoureas 及びマイトマイシン C に関しては治験薬投与開始前 6 週間以内とする。 治験薬投与開始前 4 週間以内に、PSA レベルを低下させることが知られているハーブ製剤（PC-SPES 及び saw palmetto など）を服用したもの。

表 2.7.3.6-3　有効性評価に用いた試験の主な除外基準（続き）

除外基準	試験 17712	試験 17829 及び試験 18035	試験 17830	試験 17719
継続中の重篤な感染症	X 〔治験責任（分担）医師の判断により患者の組入れが不適切と思われる高度又は管理不可能な併発症、感染症又は併存疾患〕	X （治験薬投与開始前 14 日以内）	X （治験薬投与開始前 14 日以内）	X 〔治験責任（分担）医師の判断により患者の組入れが不適切と思われる高度又は管理不可能な併発症、感染症又は併存疾患〕
HIV 感染	X	該当せず	X	該当せず
B 型又は C 型肝炎	X （慢性肝疾患）	X	X	X
治験責任（分担）医師の判断による重篤な症状又は精神状態	X 〔治験責任（分担）医師の判断により患者の組入れが不適切と思われる高度又は管理不可能な併発症、感染症又は併存疾患〕	X	X	X 〔治験責任（分担）医師の判断により患者の組入れが不適切と思われる高度又は管理不可能な併発症、感染症又は併存疾患〕
大手術	無作為割付け前 28 日以内に大手術を受けたもの	治験薬投与開始前 4 週間以内に大手術を受けたもの	治験薬投与開始前 4 週間以内に大手術を受けたもの	治験薬投与開始前 4 週間以内に大手術を受けたもの
他の治験薬の投与状況	無作為割付け前 28 日以内に他の治験薬投与を受けたもの	治験薬投与開始前 30 日以内に他の治験薬投与を受けたもの	治験薬投与開始前 4 週間以内に他の治験薬投与を受けたもの	治験薬投与開始前 4 週間以内に他の治験薬の投与を受けたもの
管理不可能な高血圧患者（スクリーニング時の安静時収縮期血圧が 160mmHg 以上又は拡張時血圧が 100mmHg 以上）	X	該当せず	該当せず	X
発熱性好中球減少症 CTCAE グレード 3 以上	該当せず	該当せず	該当せず	X

AR：アンドロゲン受容体、CTCAE：有害事象共通用語規準、CYP：チトクローム P450、EBRT：外部照射療法、ECG：心電図、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、NYHA：ニューヨーク心臓協会、PC-SPES：Prostate cancer-SPES（前立腺を健康に保つための栄養補助食品として販売された 8 つのハーブの混合物）、X：各試験の除外基準に含まれる基準
引用元：5.3.5.1.1 PH-39723/16.1.1、5.3.3.2.1 R-9584/16.1.1、5.3.5.2.1 R-11102/16.1.1、5.3.1.1.1 R-9789/16.1.1、5.3.3.2.2 PH-39192/16.1.1