2.7.4　臨床的安全性の目次

略語一覧 4
2.7.4.1　医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概要 7
2.7.4.1.1.2　データの提示及び併合 11
2.7.4.1.1.2.1　試験 17712（nmCRPC） 11
2.7.4.1.1.2.2　mCRPC 患者の併合解析（mCRPC プール） 12
2.7.4.1.1.2.3　癌患者以外の併合解析（癌患者以外のプール） 13
2.7.4.1.1.2.4　安全性評価項目 14
2.7.4.1.1.2.5　進行中の試験／投与継続中の被験者 17
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 18
2.7.4.1.2.1　試験 17712（nmCRPC） 18
2.7.4.1.2.2　併合解析（mCRPC プール） 23
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 25
2.7.4.1.3.1　被験者の内訳 25
2.7.4.1.3.1.1　試験 17712（nmCRPC） 25
2.7.4.1.3.1.2　併合解析（mCRPC プール） 27
2.7.4.1.3.2　人口統計学的及びベースライン特性 28
2.7.4.1.3.2.1　試験 17712（nmCRPC） 28
2.7.4.1.3.2.2　併合解析（mCRPC プール） 41
2.7.4.1.3.3　病歴 43
2.7.4.1.3.3.1　試験 17712（nmCRPC） 43
2.7.4.1.3.3.2　併合解析（mCRPC プール） 45
2.7.4.1.3.4　前治療薬及び併用薬 46
2.7.4.1.3.4.1　試験 17712（nmCRPC） 46
2.7.4.1.3.4.2　併合解析（mCRPC プール） 52
2.7.4.1.3.5　癌患者以外のプールでの人口統計学的特性及びその他の特性 54
2.7.4.2　有害事象 56
2.7.4.2.1　有害事象の解析 56
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 58
2.7.4.2.1.1.1　よく見られる TEAE 58
2.7.4.2.1.1.2　TEAE の経時的分析 69
2.7.4.2.1.1.3　グレード 3 又は 4 の TEAE 69
2.7.4.2.1.2　死亡 76

2.7.4.2.1.2.1　試験 17712（nmCRPC）..... 76
2.7.4.2.1.2.2　併合解析（mCRPC プール）..... 82
2.7.4.2.1.2.3　進行中の試験／投与継続中の被験者..... 83
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象..... 88
2.7.4.2.1.3.1　試験 17712（nmCRPC）..... 88
2.7.4.2.1.3.2　併合解析（mCRPC プール）..... 91
2.7.4.2.1.3.3　進行中の試験／投与継続中の被験者..... 92
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象..... 93
2.7.4.2.1.4.1　試験 17712（nmCRPC）..... 93
2.7.4.2.1.4.2　併合解析（mCRPC プール）..... 99
2.7.4.2.1.4.3　進行中の試験／投与継続中の被験者..... 100
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析..... 101
2.7.4.2.1.5.1　器官別大分類別の発現割合..... 101
2.7.4.2.1.5.2　グループ化した有害事象の解析：試験 17712（nmCRPC）..... 109
2.7.4.2.1.6　注目すべき有害事象..... 116
2.7.4.2.1.6.1　試験 17712（nmCRPC）..... 116
2.7.4.2.1.6.2　併合解析（mCRPC プール）..... 141
2.7.4.2.1.7　部分集団解析..... 142
2.7.4.2.1.7.1　年齢..... 142
2.7.4.2.1.7.2　ベースラインの腎機能..... 146
2.7.4.2.1.7.3　ベースラインの肝機能..... 149
2.7.4.2.1.7.4　スタチンの併用..... 151
2.7.4.2.1.7.5　地域：試験 17712（nmCRPC）..... 156
2.7.4.2.1.8　癌患者以外のプールでの有害事象の解析..... 157
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明..... 163
2.7.4.3　臨床検査値の評価..... 164
2.7.4.3.1　試験 17712（nmCRPC）..... 164
2.7.4.3.1.1　血液学的検査値及び血液生化学検査値異常..... 165
2.7.4.3.1.2　血液学的検査..... 169
2.7.4.3.1.3　血液生化学検査..... 176
2.7.4.3.1.4　肝機能検査..... 182
2.7.4.3.2　併合解析（mCRPC プール）..... 195
2.7.4.3.2.1　血液学的検査値及び血液生化学検査値異常..... 196
2.7.4.3.2.2　血液学的検査..... 197
2.7.4.3.2.3　血液生化学検査..... 199
2.7.4.3.2.4　肝機能検査..... 201
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目..... 206

2.7.4.4.1　試験 17712（nmCRPC）.....206
2.7.4.4.1.1　バイタルサイン.....206
2.7.4.4.1.2　理学的検査.....206
2.7.4.4.1.3　12 誘導心電図.....206
2.7.4.4.1.4　QT の解析.....208
2.7.4.4.2　併合解析（mCRPC プール）.....208
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性.....209
2.7.4.5.1　内因性要因.....209
2.7.4.5.1.1　年齢.....209
2.7.4.5.1.2　性別.....210
2.7.4.5.1.3　人種／民族.....210
2.7.4.5.1.4　体重.....210
2.7.4.5.1.5　腎障害.....210
2.7.4.5.1.6　肝障害.....211
2.7.4.5.2　外因性要因.....212
2.7.4.5.3　薬物相互作用.....212
2.7.4.5.3.1　他の薬剤がダロルタミドに及ぼす影響.....212
2.7.4.5.3.1.1　イトラコナゾール（強力な CYP3A4 阻害薬かつ P-gp 及び BCRP の阻害薬）による影響.....212
2.7.4.5.3.2　ダロルタミドが他の薬剤に及ぼす影響.....212
2.7.4.5.3.2.1　CYP 基質薬.....212
2.7.4.5.3.2.2　トランスポーター基質薬.....213
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用.....214
2.7.4.5.5　過量投与.....214
2.7.4.5.6　薬物乱用.....214
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象.....214
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....214
2.7.4.6　市販後データ.....214
2.7.4.7　付録.....214
参考文献.....220

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
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
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(0-12)	AUC from time 0 to 12 hours	投与0時間後から12時間後までのAUC
$AUC(0-12)_{ss}$	AUC(0-12) at steady-state	定常状態におけるAUC(0-12)
AUC(0-48)	AUC from time 0 to 48 hours	投与0時間後から48時間後までのAUC
AUC(0-72)	AUC from time 0 to 72 hours	投与0時間後から72時間後までのAUC
AV	atrioventricular	房室
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BMD	bone mineral density	骨密度
BMI	body mass index	体格指数
BSEP	bile salt export pump	―
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
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
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
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
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
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

略語	英語名称	日本語名称
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IVRS	interactive voice response system	自動音声応答システム
LLN	lower limit of normal	基準値下限
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mHSPC	metastatic hormone-sensitive prostate cancer	転移性ホルモン感受性前立腺癌
MLG	MedDRA labeling grouping	MedDRA ラベリング分類
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MRP2	multidrug resistance-associated protein 2	多剤耐性関連タンパク質 2
NCI	National Cancer Institute	—
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
ODWG	Organ Dysfunction Working Group	—
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
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期間
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected by Bazett's formula	補正 QT 間隔 (Bazett 法)
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	補正 QT 間隔 (Fridericia 法)
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式

略語	英語名称	日本語名称
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
ULN	upper limit of normal	基準値上限

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

本申請のためのデータカットオフ日とした[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、前立腺癌患者を対象とした臨床試験において、約[redacted]例（推定）にダロルタミドが投与された。内訳は、primary completion に達した 5 試験の計 1,127 例（表 2.7.4.1-1）、盲検下で進行中の 1 試験（ドセタキセル併用下）の[redacted]例（推定）（表 2.7.4.1-2）であった。いずれの前立腺癌患者も、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。

また、癌患者以外（健康被験者及び腎又は肝障害を有する被験者）を対象とした臨床試験（第Ⅰ相試験）では、完了した 5 試験で計 101 例にダロルタミドが投与された（表 2.7.4.1-3）。

ダロルタミドの安全性評価は主として、ピボタル試験である試験 17712 のデータに基づいた（2.7.4.1.1.2.1）。試験 17712 は、転移リスクが高い非転移性去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）患者（ハイリスクの nmCRPC 患者）を対象とした、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験であり（5.3.5.1.1 PH-39723）、ADT 下で治験薬が 1,508 例（ダロルタミド 954 例、プラセボ 554 例）に投与された。なお、試験 17712 では日本人も組入れられ、治験薬が 95 例（ダロルタミド 62 例、プラセボ 33 例）に投与された。

また、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者（173 例）を対象とした第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験の併合解析を実施し、このデータもダロルタミドの安全性評価に用いた（2.7.4.1.1.2.2）。以下に mCRPC 患者の併合解析（mCRPC プール）に含めた試験を示す。

- 試験 17829〔試験 18035（継続投与試験）を含む〕（134 例）
- 試験 17830（30 例）
- 試験 17719（日本人を対象とした第Ⅰ相試験）（9 例）

癌患者以外を対象とした第Ⅰ相試験の併合解析も実施した（2.7.4.1.1.2.3）。以下に癌患者以外の併合解析（癌患者以外のプール）に含めた試験を示す。

- 単回投与プール（56 例）：試験 17721、試験 17726、試験 17831
- 反復投与プール（45 例）：試験 17723、試験 18860

更に、前立腺癌患者を対象とした、進行中の試験（primary completion に達していない）、及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日以前に primary completion に達した試験で投与継続中であった被験者について、死亡、重篤な有害事象（SAE）及び投与中止に至った治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を評価した（2.7.4.1.1.2.5）。試験 17777 及び試験 17830 がこれらに該当した。試験 17777 は、転移性ホルモン感受性前立腺癌（mHSPC）患者を対象とした、プラセボ対照、第Ⅲ相試験であり、標準的な ADT 及びドセタキセルの併用下で治験薬が投与された（盲検下で進行中）。無作為割付けされた[redacted]例のうち、推定で[redacted]例にダロルタミドが投与された。試験 17830 は、

mCRPC 患者を対象とした第Ⅰ相試験であり、治験総括報告書のデータカットオフ日（2017 年 4 月 30 日）以降も 6 例が投与を継続した。

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。

表 2.7.4.1-1　前立腺癌患者を対象とした primary completion に達した試験

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数（[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）	用法、用量[a]
nmCRPC 患者を対象とした試験							
国際共同第Ⅲ相	17712／PH-39723／5.3.5.1.1 2.7.6.9	評価	有効性、安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	ハイリスクの nmCRPC 患者	全被験者： ダロルタミド群 954 例 プラセボ群 554 例 （全被験者で 815 例が投与継続中） 日本人： ダロルタミド群 62 例 プラセボ群 33 例 （日本人で 57 例が投与継続中）	ダロルタミド 600mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与 ADT 併用
mCRPC 患者を対象とした試験							
国外第Ⅰ／Ⅱ相	17829／R-9584／5.3.3.2.1 2.7.6.3	評価	第Ⅰ相パート：安全性、忍容性（DLT 及び MTD を含む）、薬物動態 第Ⅱ相パート：有効性、安全性（3 用量）	第Ⅰ相：非盲検、非無作為化、非対照、ヒト初回投与、用量漸増 第Ⅱ相：非盲検、無作為化、非対照	mCRPC 患者	134 例 第Ⅰ相パート：24 例 第Ⅱ相パート：110 例 （投与継続中の被験者はなし）	第Ⅰ相パート：ダロルタミド 100～900mg を 1 日 2 回投与 第Ⅱ相パート：ダロルタミド 100、200 又は 700mg を 1 日 2 回投与 いずれの相も ADT 併用
国外第Ⅱ相	18035／R-11102／5.3.5.2.1 2.7.6.10	評価	長期投与時の安全性、忍容性及び抗腫瘍効果	試験 17829 の継続投与試験	mCRPC 患者	試験 17829 で 12 週間の投与を完了した 76 例[b] 第Ⅰ相パート：19 例 第Ⅱ相パート：57 例 （投与継続中の被験者はなし）	試験 17829 の第 12 週と同じ用量を投与 病勢進行が認められた場合、1 回増量可能

表 2.7.4.1-1　前立腺癌患者を対象としたprimary completionに達した試験（続き）

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数（[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）	用法、用量[a]
国外 第Ⅰ相	17830／ R-9789／ 5.3.1.1.1 2.7.6.1	評価	薬物動態コンポーネント：バイオアベイラビリティ及び食事の影響（カプセル剤と錠剤2種） 継続コンポーネント：長期投与時の安全性及び忍容性	非盲検、無作為化、非対照、2コンポーネント	mCRPC患者	30例 各錠剤で15例 （うち3例は投与継続中）	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	PH-39192：評価 PH-40296：参考	単回投与：薬物動態、食事の影響 反復投与：安全性、忍容性、薬物動態	非盲検、非無作為化、非対照、用量漸増	日本人のmCRPC患者	日本人9例 コホート1：3例 コホート2：6例 （投与継続中の被験者はなし）	ダロルタミド300mg（コホート1）又は600mg（コホート2）を単回投与（絶食下又は食後）及び1日2回投与 ADT併用
合計	ダロルタミドが投与された被験者数					1,127例	
	プラセボが投与された被験者数					554例	

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

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

b：安全性の併合解析（mCRPCプール）では、試験18035のデータ（試験17829の12週間の投与期間の後、投与を継続した76例での長期投与時の安全性の追跡）を試験17829のデータに含めた（2.7.4.1.1.2.2）。

表 2.7.4.1-2　前立腺癌患者を対象とした進行中の試験

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（[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）	用法、用量[a]
mHSPC 患者を対象とした試験（盲検下、primary completion に達していない）							
国際共同第Ⅲ相	17777／－／5.3.5.4.1（治験実施計画書）	－	有効性、安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	mHSPC 患者	全被験者：[redacted]例 ダロルタミド群[redacted]例（推定） （全被験者で[redacted]例が投与継続中） 日本人：[redacted]例 ダロルタミド群[redacted]例（推定） （[redacted]例が投与継続中）	ダロルタミド 600mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与 ADT、ドセタキセル（75mg/m^2、6 サイクル）併用

ADT：アンドロゲン遮断療法、GnRH：性腺刺激ホルモン放出ホルモン、mHSPC：転移性ホルモン感受性前立腺癌
a：試験を通して ADT、すなわち、GnRH アナログの併用投与や両側精巣摘除術を受けていた。

表 2.7.4.1-3　癌患者以外を対象とした試験

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

表 2.7.4.1-3　癌患者以外を対象とした試験（続き）

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数（[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）	用法、用量
国外 第Ⅰ相	17831／ R-11003／ 5.3.1.1.2 2.7.6.2	参考	バイオアベイラビリティ、マスバランス、薬物動態、バイオトランスフォーメーション	非盲検、非無作為化、2パート	健康被験者	12例 パート1：6例 パート2：6例	パート1： ダロルタミド300mg錠剤を単回経口投与した後、100μgを超えない用量の[^{14}C]ダロルタミドを単回静脈内投与 パート2： [^{14}C]ダロルタミド300mg液剤を単回経口投与
第Ⅰ相反復投与試験							
国外 第Ⅰ相	17723／ PH-39412／ 5.3.3.4.1 2.7.6.6	評価	薬物動態、安全性、忍容性	非盲検、非無作為化、固定順序	健康被験者	30例 男性：15例 女性：15例	1期： ロスバスタチン単剤 2期： ダロルタミド600mgを第1日に単回投与した後、600mgを1日2回5日間（第4～8日）投与（第8日にロスバスタチンの単回投与と併用）
国外 第Ⅰ相	18860／ PH-40257／ 5.3.3.4.3 2.7.6.8	評価	薬物動態、安全性、忍容性	非盲検、非無作為化、固定順序	健康被験者	15例	1期： DABE及びMDZ単剤 2期： ダロルタミド600mgを1日2回11日間投与（第3日及び第9日にDABE、第9日にMDZと併用）
合計	ダロルタミドが投与された被験者数					101例	

DABE：ダビガトランエテキシラート、MDZ：ミダゾラム

2.7.4.1.1.2　データの提示及び併合

2.7.4.1.1.2.1　試験17712（nmCRPC）

試験17712は、画像診断法〔コンピュータ断層撮影法（CT）、磁気共鳴画像法（MRI）、骨シンチグラフィ〕によって転移が検出されず、ADTを受けている去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）患者を対象とした。1,509例をダロルタミド又はプラセボに2：1の比で無作為に割付け、ADT下で600mg（300mg錠×2）を1日2回（1日投与量1,200mg、推奨用量）食後投与した。治験薬が投与された1,508例（ダロルタミド群954例、プラセボ群554例）を安全性解析対象集団（SAF）に採用した。

試験 17712 のデータは、mCRPC 患者を対象とした第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験のデータと以下の点が異なることから、併合しなかった。

- 対象集団（nmCRPC 患者と mCRPC 患者）
- 試験デザイン（プラセボ対照と非対照）

したがって、試験 17712 単独で、プラセボと比較したダロルタミドの安全性の結果を示す。本申請では、最初の被験者の来院日（2014 年 9 月 12 日）から primary completion のデータカットオフ日（2018 年 9 月 3 日）までのデータを含めた。

また、日本人集団及び外国人集団についての部分集団解析を実施した（5.3.5.1.2 17712_JP_SAP、5.3.5.1.3 17712_JP）。日本人集団（以下、日本人）には日本で組入れられたアジア人被験者を含め、外国人集団（以下、外国人）にはそれ以外の被験者を含めた。2.7.4 では、全体集団の結果に加えて日本人集団の結果を示す。

2.7.4.1.1.2.2　mCRPC 患者の併合解析（mCRPC プール）

mCRPC プールには、以下の基準を満たす、すべての試験を含めた。

- バイエル社又は Orion Corporation Orion Pharma（以下、Orion 社）主導の試験
- 前立腺癌患者にダロルタミドを投与した第Ⅰ相又は第Ⅱ相試験
- Primary completion に達し、データベースが固定されている試験（中間解析のデータベース又は最終のデータベース）

mCRPC プールに含めた試験を表 2.7.4.1-4 に示す。

表 2.7.4.1-4　mCRPC プールに含めた試験

試験番号	相	対象	最初の被験者の初回来院日	最後の被験者の最終来院日又は最新のカットオフ日	報告書番号	試験の状況	用量（mg 1日2回投与）	mCRPCプールに含めた投与例数（SAF）
17829	第Ⅰ／Ⅱ相	mCRPC患者	2011年3月28日	2013年7月9日	R-9584	完了	100	42
18035 [a]			2011年6月30日	2015年10月21日	R-11102		200	44
							300	3
							500	4
							700	38
							900	3
							合計	134
17830	第Ⅰ相	mCRPC患者	2013年3月14日	2017年4月30日	R-9789	完了	600	30
17719	第Ⅰ相	mCRPC患者	2015年2月23日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	PH-39192	完了	300	3
			2015年2月23日 [b]	2017年12月21日	PH-40296		600	6
							合計	9
プールに含めた被験者数						ダロルタミド		173

mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; SAF = Safety analysis set

a: 安全性の併合解析（mCRPC プール）では、試験 18035 のデータ（試験 17829 の 12 週間の投与期間の後、投与を継続した 76 例での長期投与時の安全性の追跡）を試験 17829 のデータに含めた。

b: 治験総括報告書追補版（5.3.3.2.3/PH-40296）には、治験総括報告書のデータカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時に投与を継続していた 1 例の[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降から 2017 年 12 月 21 日（最終来院日）までのデータのみを含めた。

これらの試験における用量設定については、2.7.2.3.5.4 を参照のこと。

第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で、用量制限毒性（DLT）並びに有害事象と用量との関連性が認められなかったため、併合解析ではすべての用量群を併合した。

2.7.4.1.1.2.3　癌患者以外の併合解析（癌患者以外のプール）

癌患者以外のプールには、健康被験者及び腎又は肝障害を有する被験者を対象としたすべての試験を含めた（表 2.7.4.1-5）。

表 2.7.4.1-5 癌患者以外のプールに含めた試験

試験番号	対象	最初の被験者の初回来院日	最後の被験者の最終来院日	報告書番号	試験の状況	投与例数（SAF） 単回投与プール	反復投与プール
17721	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	2016 年 9 月 13 日	2017 年 4 月 10 日	PH-39976	完了	10 9 10	
17726	健康被験者	2017 年 2 月 15 日	2017 年 5 月 4 日	PH-40010	完了	15	
17831	健康被験者	2015 年 3 月 26 日	2015 年 5 月 20 日	R-11003	完了	12	
17723	健康被験者	2016 年 2 月 9 日	2016 年 5 月 11 日	PH-39412	完了		30
18860	健康被験者	2017 年 8 月 2 日	2017 年 10 月 26 日	PH-40257	完了		15
プールに含めた被験者数				ダロルタミド		56	45

単回投与試験と反復投与試験で別々に安全性を評価した。各試験のすべての用量群を併合した。ダロルタミド投与後に発現した有害事象に着目するため、試験 17723 の 1 期（ロスバスタチンのみ投与）及び試験 18860 の 1 期（ダビガトランエテキシラート及びミダゾラムのみ投与）に発現した事象は併合解析には含めなかった。

女性被験者を組入れた試験は 1 試験（試験 17723）のみ、腎又は肝障害を有する被験者を組入れた試験は 1 試験（試験 17721）のみであったことから、併合解析で性別や腎又は肝障害別の解析を行うことに意味はないと考えた。女性被験者及び腎又は肝障害を有する被験者の詳細な情報は、各試験の治験総括報告書に示す。

2.7.4.1.1.2.4 安全性評価項目

2.7.4 に示した安全性評価項目の概要を表 2.7.4.1-6 に示す。

試験 17712（nmCRPC）及び mCRPC プールについては、被験者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性、病歴、前治療薬及び併用薬、並びに治験薬の曝露状況も示す（2.7.4.1.2～2.7.4.1.3.4）。癌患者以外のプールについては、被験者の内訳、人口統計学的及びその他の特性を 2.7.4.1.3.5 に示す（病歴、前治療薬及び併用薬、並びに治験薬の曝露状況は 2.7.6 を参照）。

安全性評価の詳細は、以下の統計解析計画書を参照。

- 試験 17712：5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.1.9、5.3.5.1.2 17712_JP_SAP
- mCRPC プール：5.3.5.3.3 IA_mCRPC_SAP, version 1.1
- 癌患者以外のプール：5.3.5.3.1 IA_HV_SAP, version 1.0

表 2.7.4.1-6　2.7.4 で示した安全性評価項目の概要

安全性評価項目	試験 17712 (nmCRPC)	試験 17712 の日本人	mCRPC プール	癌患者以外のプール
MedDRA 基本語別の有害事象				
TEAE	○	○	○	○
治験薬と関連のある TEAE	○	○	○	○
重篤な TEAE	○	○	○	○
死亡	○	○	○	○
投与中止に至った TEAE	○	○	○	○
用量調節に至った TEAE	○	○	○	○
器官別又は症候群別の有害事象				
MedDRA 器官別大分類別の TEAE	○	○	○	○
MedDRA 器官別大分類別の重篤な TEAE	○	○	○	-
グループ化した有害事象	○	○	-	-
注目すべき有害事象（グループ化事象）				
骨折	○	○	○	-
転倒	○	○	○	-
疲労／無力症	○	○	○	-
体重減少	○	○	○	-
痙攣発作	○	○	○	-
発疹	○	○	-	-
心血管障害	○	○	-	-
高血圧	○	○	-	-
血管拡張・潮紅	○	○	-	-
糖尿病・高血糖	○	○	-	-
精神的機能障害	○	○	○	-
抑うつ気分障害	○	○	-	-
乳房障害／女性化乳房	○	○	-	-
有害事象の部分集団解析				
年齢	○	-	○	-
ベースラインの腎機能	○	-	○	-
ベースラインの肝機能	○	-	○	-
スタチンの併用	○	-	○	-
地域	○	-	-	-
臨床検査値				
血液生化学検査	○	○	○	-
血液学的検査	○	○	○	-
尿検査	○	○	-	-
その他の安全性評価項目				
バイタルサイン	○	○	○	-
理学的検査	○	○	-	-
12 誘導心電図及び QTc	○	○	○	-

mCRPC：転移性去勢抵抗性前立腺癌、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、nmCRPC：非転移性去勢抵抗性前立腺癌、QTc：補正 QT 間隔、TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象

解析対象集団

いずれの安全性評価でも、以下に定義する SAF を対象とした。

- 試験 17712：割付けられ、治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者
- mCRPC プール及び癌患者以外のプール：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者

有害事象

Orion 社主導試験（試験開始時）とバイエル社主導試験で、有害事象データの入力方法が異なるため、異なる TEAE の定義を用いた。

- Orion 社主導試験：試験 17712（nmCRPC）、試験 17829、試験 18035 及び試験 17830（いずれも mCRPC プール）、並びに試験 17831（癌患者以外のプール）

  有害事象のグレードが変化した場合、個別の事象として入力され、最初の有害事象にリンクされなかったため、同一の有害事象に対して異なる報告用語が使用される可能性があった。このデータ収集の限界を考慮した上で、治験薬投与中又は治験薬最終投与後 30 日以内に発現した有害事象を TEAE と定義した。

- バイエル社主導試験：試験 17719（mCRPC プール）、並びに試験 17721、試験 17726、試験 17723 及び試験 18860（いずれも癌患者以外のプール）

  有害事象の発現時に 1 回のみ事象名が入力され、グレードが変化した場合は記録され、かつ最初の有害事象に自動的にリンクされた。これによって、1 つの有害事象に関連するすべての記録がグループ化され、ベースラインからのグレードの変化を評価することが可能であった。治験薬投与中又は治験薬最終投与後 30 日以内に発現した有害事象、あるいは治験薬投与開始前に発現し、治験薬投与中又は治験薬最終投与後 30 日以内に重症度又はグレードが悪化した有害事象を TEAE と定義した。また、治験薬投与開始前に発現し、試験中に重篤又は治験薬と関連ありと判断された有害事象も TEAE とした。

解析

2.7.4 では、特に断らない限り、TEAE を示す。治験薬との因果関係にかかわらず、すべての TEAE を示す。表及び文章では、特に断らない限り、TEAE を発現した被験者数に基づき示す。TEAE の記述的な要約表（発現例数及び発現割合）を提示する。

試験 17712 では、TEAE 及び注目すべき有害事象について、投与群間での治験薬の投与期間の不均衡（2.7.4.1.2.1）を調整するため、曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）も要約した。曝露期間で調整した発現率は、総発現例数／総投与期間（年）として算出し、100 人年あたりで表示した（表中では EAIR per 100 PY と示した）。

試験 17712 における、同義又は病態生理学的に関連のある TEAE をグループ化した解析を 2.7.4.2.1.5.2 に示す。

試験 17712 及び mCRPC プールにおける、注目すべき有害事象（ADT 又は新規の抗アンドロゲン薬の潜在的又は既知のリスクである事象／疾患）の解析を 2.7.4.2.1.6 に示す。

試験 17712 及び mCRPC プールにおける、TEAE の部分集団解析を 2.7.4.2.1.7 に示す。

重症度

- 試験 17712 及び mCRPC プール：治験責任（分担）医師が National Cancer Institute（NCI）-有害事象共通用語規準（CTCAE）Ver. 4.03 を用いてグレード分類した。

- 癌患者以外のプール：治験責任（分担）医師が軽度、中等度、高度のいずれかに分類した。

特に断らない限り、有害事象の重症度は、各被験者における最悪重症度を示す。

有害事象のコーディング

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコーディングした。各試験及び併合解析において、それぞれ最新の MedDRA バージョンを使用したため、すべてが同じバージョンではなかった。

- 試験 17712：MedDRA Ver. 21.0 を用いて解析した。
- mCRPC プール及び癌患者以外のプール：プールされた試験間で異なるバージョンが用いられていた。癌患者以外のプールでは MedDRA Ver. 20.1、mCRPC プールでは MedDRA Ver. 21.0 を用いて、コーディングを更新した。Orion 社主導の試験（mCRPC プールに含まれる試験 17829 及び試験 17830 及び癌患者以外のプールに含まれる試験 17831）では、Bayer 社のコーディングガイドラインに従って、すべての有害事象のデータを再コーディングした。

臨床検査値

臨床検査値の評価を、試験 17712 及び mCRPC プールで実施した。

血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査（mCRPC プールでは尿検査は含めず）について、測定値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率の要約統計量を来院ごとに示した。血液学的検査及び血液生化学検査の測定値は、CTCAE Ver. 4.03 に基づいてグレード分類した。異常値の重症度のグレード分類は、CTCAE Ver. 4.03 で規定された閾値に基づいて、臨床検査値のみを用いて実施した（臨床的評価は含めない）。臨床検査値が有害事象として報告された場合、その有害事象のグレード分類は、CTCAE Ver. 4.03 に従って、臨床検査値と臨床的評価の両方に基づいた。臨床検査値のグレード分類に関する追加の取扱いは、該当する表の脚注及び統計解析計画書に記載した。

2.7.4.1.1.2.5 進行中の試験／投与継続中の被験者

以下の試験での死亡、SAE（Pharmacovigilance データベースから）及び投与中止に至った TEAE（固定していない臨床データベースから）の要約を、それぞれ 2.7.4.2.1.2.3、2.7.4.2.1.3.3 及び 2.7.4.2.1.4.3 に示す。

- 試験 17777（5.3.5.4.1 17777_Protocol）：mHSPC 患者を対象とした盲検化、プラセボ対照、第Ⅲ相試験であり、標準的な ADT 及びドセタキセルの併用下でダロルタミドを投与した。Primary completion には達していない。治験薬（ダロルタミド又はプラセボ）が投与された [redacted] 例で、最初の被験者の来院日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から本申請のためのデータカットオフ日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに発現した事象を示す。
- 試験 17830（5.3.1.1.1 R-9789）：mCRPC 患者を対象とした非盲検、無作為化、非対照、薬物動態試験であり、継続コンポーネントで安全性を評価した。治験総括報告書のデータカットオフ日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の後に投与を継続した 6 例で、本申請のためのデータカットオフ日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに発現した事象を示す。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、前立腺癌患者を対象とした臨床試験において、primary completion に達した 5 試験で計 1,127 例、進行中の 1 試験（ドセタキセル併用下）で[redacted]例（推定）の約[redacted]例（推定）にダロルタミドが投与された。いずれの前立腺癌患者も、試験を通して ADT を併用していた。また、癌患者以外を対象とした臨床試験では、完了した 5 試験で計 101 例にダロルタミドが投与された。

2.7.4.1.2.1　試験 17712（nmCRPC）

試験 17712 では、ダロルタミド 600mg（300mg 錠×2）を 1 日 2 回（1 日投与量 1,200mg）食後投与した。臨床的に重要な毒性が発現した場合は、治験薬投与を延期又は減量することを可能とした。グレード 3 又は 4 の治験薬と関連のある TEAE が発現した被験者は、TEAE がグレード 2 以下に改善するまで投与を中断することとし、投与を再開するときは 300mg の 1 日 2 回投与とした。300mg の 1 日 2 回投与より低用量に減量することは不可とした。有害事象がベースラインの状態に回復又は消失したとき、治験責任（分担）医師の判断で 600mg の 1 日 2 回投与に戻すことを可とした。28 日を超えて投与中断が必要となった被験者は、投与を中止することとした。

試験 17712 での治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-7 に示す。

投与期間はダロルタミド群でプラセボ群に比べて長かった。投与期間の中央値（最小値～最大値）は、ダロルタミド群（954 例）で 14.8 ヵ月（0.1 未満～44.3 ヵ月）、プラセボ群（554 例）で 11.0 ヵ月（0.1～40.5 ヵ月）であった。

両投与群共に、投与期間が 6 ヵ月超 12 ヵ月以下の被験者の割合が最も高かった（ダロルタミド群 29.4%、プラセボ群 33.8%）。投与期間が 12 ヵ月超 30 ヵ月以下の被験者の割合は、ダロルタミド群で 51.7%、プラセボ群で 36.8%であった。投与期間が 30 ヵ月超の被験者の割合は、それぞれ 9.1%、3.2%であった。データカットオフ日の時点で、ダロルタミド群で 64.4%、プラセボ群で 36.1%の被験者が投与を継続していた（2.7.4.1.3.1.1）。

予定された投与量に対する実投与量の割合の平均値は、両投与群共に約 99%（中央値 100.00%）であった。

用量調節を行った被験者の割合は、ダロルタミド群で 15.2%、プラセボ群で 9.7%であった。各被験者の用量調節の回数は、投与群間で同様であり、ほとんどの被験者で 1 又は 2 回であった。用量調節のうち、有害事象が理由であった割合は、ダロルタミド群で 84.0%（184/219 件）、プラセボ群で 73.1%（57/78 件）であった。用量調節に至った TEAE の詳細は 2.7.4.2.1.4.1 参照。用量調節の理由の「その他」の内訳は、絶食を必要とする手順及び入院、規定外の来院、治験実施医療機関の過誤、被験者の判断又は治験責任（分担）医師の判断であり、投与群間で同様であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.9/4）。

用量調節を行った被験者〔ダロルタミド群 145 例（15.2%）、プラセボ群 54 例（9.7%）〕のうち、投与中断を行った被験者の割合はそれぞれ 79.3%、87.0%、減量を行った被験者の割合はそれぞれ 44.1%、35.2%であった。なお、試験中に投与中断と減量の両方を行った被験者がいた。両投与群共に、用量調節を行った被験者の大部分（91.7%、88.9%）が、減量又は投与中断後に 600mg（又は相当するプラセボ）の 1 日 2 回投与に戻した。

表 2.7.4.1-7 治験薬の曝露状況（試験 17712、SAF）

	Darolutamide N = 954	Placebo N = 554
Overall time under treatment (months) [a]		
N	954	554
Mean	16.79	12.30
StD	9.46	8.32
Min	0.0	0.1
Median	14.80	11.04
Max	44.3	40.5
Overall time under treatment (months) - categories, n (%) [a]		
≤1	16 (1.7%)	9 (1.6%)
>1 to ≤6	78 (8.2%)	136 (24.5%)
>6 to ≤12	280 (29.4%)	187 (33.8%)
>12 to ≤18	172 (18.0%)	93 (16.8%)
>18 to ≤24	188 (19.7%)	67 (12.1%)
>24 to ≤30	133 (13.9%)	44 (7.9%)
>30 to ≤36	46 (4.8%)	9 (1.6%)
>36	41 (4.3%)	9 (1.6%)
Actual daily dose (mg/day) [b]		
N	954	554
Mean	1186.61	1192.47
StD	64.64	49.56
Min	550.0	596.8
Median	1200.00	1200.00
Max	1200.0	1200.0
Percent of planned dose [c]		
N	954	554
Mean	98.88	99.37
StD	5.39	4.13
Min	45.8	49.7
Median	100.00	100.00
Max	100.0	100.0
Percent of planned dose - categories, n (%) [c]		
>30 to 60%	7 (0.7%)	3 (0.5%)
>60 to 90%	20 (2.1%)	6 (1.1%)
>90 to 100%	927 (97.2%)	545 (98.4%)
Dose modifications [d]		
Number of patients with dose modification, n (%)	145/954 (15.2%)	54/554 (9.7%)
Number of dose modifications	219	78
Primary reason for dose modification, number (%)of events [e]		
TEAE	184/219 (84.0%)	57/78 (73.1%)
Other	35/219 (16.0%)	21/78 (26.9%)
Number of dose modifications per patient, n (%)		
1	97/145 (66.9%)	37/54 (68.5%)
2	35/145 (24.1%)	12/54 (22.2%)
3	5/145 (3.4%)	3/54 (5.6%)
4	6/145 (4.1%)	2/54 (3.7%)
5	1/145 (0.7%)	0
8	1/145 (0.7%)	0
Dose interruptions or delays		
Number of patients with dose interruptions or delays, n (%) [f]	115/145 (79.3%)	47/54 (87.0%)
Number of dose interruptions or delays	136	55
Dose reductions		
Number of patients with dose reduction, n (%) [f]	64/145 (44.1%)	19/54 (35.2%)
Number of dose reductions	83	23

表 2.7.4.1-7 治験薬の曝露状況（試験 17712、SAF）（続き）

	Darolutamide N = 954	Placebo N = 554
Dose re-escalation [g]		
Number of patients with dose re-escalation, n (%) [f]	133/145 (91.7%)	48/54 (88.9%)
Number of dose re-escalations	155	56

b.i.d. = Twice daily; Max = Maximum; Min = Minimum; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set, StD = Standard deviation; TEAE = Treatment-emergent adverse event

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

b: For actual dose calculations, the average per patient was used and actual dose for dose reduction was included. In the placebo arm, 4 placebo tablets were recorded as 1200 mg.

c: Percent of planned dose = actual dose received (sum of dose received over total time span) / planned dose per protocol (sum of planned dose over total time span).

d: Only modifications after start of treatment and before end of treatment are included. Patients who had both dose interruption and dose reduction were counted only once under the dose modifications.

e: Only “adverse event” or “other” was reported per CRF as a reason for dose modification under study drug exposure page. For details of the dose modification when the reason was “other”, see 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.9/4.

f: Percentages for the numbers of patients with dose interruption/delay, reduction and re-escalation were manually calculated by treatment arm from the number of patients with dose modification.

g: Re-escalation when the planned dose was reduced and/or delayed and then re-escalated to full dose (600 mg b.i.d.).

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.9/1, 14.1.9/2, 14.1.9/3

年齢及び地域別の治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況について年齢（65 歳未満、65～74 歳、75～84 歳及び 85 歳以上）による部分集団解析を実施した。年齢別の投与期間を表 2.7.4.1-8 に示す。

両投与群共に、65 歳未満及び 85 歳以上の部分集団では、他の年齢別の部分集団に比べて被験者が少なかった。投与期間の中央値は、年齢別の部分集団間で同様であり、いずれの年齢別の部分集団でも、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて長かった。

ダロルタミド群では、投与期間の中央値は 12.6～15.4 ヵ月の範囲であり、85 歳以上の被験者で最も短く、65～74 歳の被験者で最も長かった。プラセボ群では、投与期間の中央値は 9.2～11.4 ヵ月の範囲であった。

年齢別の治験薬の曝露状況の詳細は 5.3.5.1.1 PH-39723/Section 14.1.11 を参照。

地域（北米、アジア太平洋、その他の地域）別の治験薬の曝露状況の要約は 5.3.5.1.1 PH-39723/Section 14.1.10 を参照。ダロルタミド群では、治験薬の曝露状況に地域間で顕著な差はなかった。プラセボ群での投与期間の中央値は、北米（8.2 ヵ月）で他の地域（その他の地域及びアジア太平洋共に 11.0 ヵ月）に比べて短かった。

表 2.7.4.1-8 年齢別の投与期間（試験 17712、SAF）

	Darolutamide Age (years)				Placebo Age (years)			
	<65 N = 113	65-74 N = 373	75-84 N = 383	≥85 N = 85	<65 N = 84	65-74 N = 216	75-84 N = 209	≥85 N = 45
Overall time under treatment (months) [a]								
Mean	15.88	17.45	16.94	14.44	12.52	11.54	13.00	12.28
StD	8.31	9.19	10.03	9.11	7.71	8.23	8.69	8.00
Min	0.4	0.1	0.0	0.2	3.4	0.1	0.2	0.3
Median	14.72	15.44	14.75	12.58	11.37	9.23	11.07	11.04
Max	36.8	44.3	41.4	43.9	36.9	40.5	39.8	32.4

Max = Maximum; Min = Minimum; N = Total number of patients; SAF = Safety analysis set, StD = Standard deviation
a: Months = (day of last dose minus day of first dose +1)/30.44.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.11/1 to 14.1.11/4

試験 17712 の日本人

試験 17712 の日本人における治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-9 に示す。

投与期間はダロルタミド群でプラセボ群に比べて長かった。投与期間の中央値（最小値～最大値）は、ダロルタミド群（62 例）で 14.8 ヵ月（0.4～26.1 ヵ月）、プラセボ群（33 例）で 10.9 ヵ月（2.1～18.6 ヵ月）であった。

両投与群共に、投与期間が 6 ヵ月超 12 ヵ月以下の被験者の割合が最も高かった（ダロルタミド群 27.4%、プラセボ群 36.4%）。投与期間が 12 ヵ月超 30 ヵ月以下の被験者の割合は、ダロルタミド群で 62.9%、プラセボ群で 36.4%であった。投与期間が 30 ヵ月超の被験者はいなかった。データカットオフ日の時点で、ダロルタミド群で 69.4%、プラセボ群で 42.4%の被験者が投与を継続していた（2.7.4.1.3.1.1）。

予定された投与量に対する実投与量の割合の平均値は、ダロルタミド群で 97.37%、プラセボ群で 98.11%（中央値は両投与群共に 100.00%）であった。

用量調節を行った被験者の割合は、ダロルタミド群で 22.6%、プラセボ群で 18.2%であった。各被験者の用量調節の回数は、ほとんどの被験者で 1 又は 2 回であった。用量調節のうち、有害事象が理由であった割合は、ダロルタミド群で 86.7%（26/30 件）、プラセボ群で 57.1%（4/7 件）であった。用量調節を行った被験者（ダロルタミド群 14 例、プラセボ群 6 例）のうち、投与中断を行った被験者の割合はそれぞれ 57.1%、33.3%、減量を行った被験者の割合はそれぞれ 85.7%、83.3%であった。なお、試験中に投与中断と減量の両方を行った被験者がいた。両投与群共に、用量調節を行った被験者のほとんど（78.6%、66.7%）が、減量又は投与中断後に 600mg の 1 日 2 回投与に戻した。

表 2.7.4.1-9 治験薬の曝露状況（試験 17712、SAF、日本人）

	Darolutamide N = 62	Placebo N = 33
Overall time under treatment (months) [a]		
N	62	33
Mean	15.00	10.10
StD	6.80	5.13
Min	0.4	2.1
Median	14.78	10.87
Max	26.1	18.6
Overall time under treatment (months) - categories, n (%) [a]		
≤1	1 (1.6%)	0
>1 to ≤6	5 (8.1%)	9 (27.3%)
>6 to ≤12	17 (27.4%)	12 (36.4%)
>12 to ≤18	16 (25.8%)	9 (27.3%)
>18 to ≤24	16 (25.8%)	3 (9.1%)
>24 to ≤30	7 (11.3%)	0
>30 to ≤36	0	0
>36	0	0
Actual daily dose (mg/day) [b]		
N	62	33
Mean	1168.41	1177.33
StD	113.40	88.99
Min	581.9	706.3
Median	1200.00	1200.00
Max	1200.0	1200.0
Percent of planned dose [c]		
N	62	33
Mean	97.37	98.11
StD	9.45	7.42
Min	48.5	58.9
Median	100.00	100.00
Max	100.0	100.0
Percent of planned dose - categories, n (%) [c]		
>30 to 60%	2 (3.2%)	1 (3.0%)
>60 to 90%	2 (3.2%)	1 (3.0%)
>90 to 100%	58 (93.5%)	31 (93.9%)
Dose modifications [d]		
Number of patients with dose modification, n (%)	14/62 (22.6%)	6/33 (18.2%)
Number of dose modifications	30	7
Primary reason for dose modification, number (%)of events [e]		
TEAE	26/30 (86.7%)	4/7 (57.1%)
Other	4/30 (13.3%)	3/7 (42.9%)
Number of dose modifications per patient, n (%)		
1	6/14 (42.9%)	5/6 (83.3%)
2	6/14 (42.9%)	1/6 (16.7%)
4	1/14 (7.1%)	0
8	1/14 (7.1%)	0
Dose interruptions or delays		
Number of patients with dose interruptions or delays, n (%) [f]	8/14 (57.1%)	2/6 (33.3%)
Number of dose interruptions or delays	11	2
Dose reductions		
Number of patients with dose reduction, n (%) [f]	12/14 (85.7%)	5/6 (83.3%)
Number of dose reductions	19	5

表 2.7.4.1-9 治験薬の曝露状況（試験 17712、SAF、日本人）（続き）

	Darolutamide N = 62	Placebo N = 33
Dose re-escalation [g]		
Number of patients with dose re-escalation, n (%) [f]	11/14 (78.6%)	4/6 (66.7%)
Number of dose re-escalations	13	4

b.i.d. = Twice daily; Max = Maximum; Min = Minimum; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set, StD = Standard deviation; TEAE = Treatment-emergent adverse event
a: Months = (day of last dose minus day of first dose +1)/30.44.
b: For actual dose calculations, the average per patient was used and actual dose for dose reduction was included. In the placebo arm, 4 placebo tablets were recorded as 1200 mg.
c: Percent of planned dose = actual dose received (sum of dose received over total time span) / planned dose per protocol (sum of planned dose over total time span).
d: Only modifications after start of treatment and before end of treatment are included. Patients who had both dose interruption and dose reduction were counted only once under the dose modifications.
e: Only “adverse event” or “other” was reported per CRF as a reason for dose modification under study drug exposure page. For details of the dose modification when the reason was “other”, see 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.9/4.
f: Percentages for the numbers of patients with dose interruption/delay, reduction and re-escalation were manually calculated by treatment arm from the number of patients with dose modification.
g: Re-escalation when the planned dose was reduced and/or delay and then re-escalated to full dose (600 mg b.i.d.).
Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.3/1, 14.1.3/3, 14.1.3/5

2.7.4.1.2.2 併合解析（mCRPC プール）

mCRPC プールに含めた試験では、投与量の範囲が広く、試験 17829（用量漸増・用量設定試験、継続試験である試験 18035 も含む）ではダロルタミド 100～900mg の 1 日 2 回投与、試験 17719（日本人を対象とした用量漸増試験）ではダロルタミド 300 又は 600mg の 1 日 2 回投与、試験 17830 ではダロルタミド 600mg の 1 日 2 回投与が行われた。併合解析ではすべての用量群を併合した。試験 17829 及び試験 17830 でのデータ収集方法（予定投与量が投与されたか否かを収集）により、mCRPC プールでは投与期間のみを評価した（5.3.5.3.3 IA_mCRPC_SAP version 1.1/Section 6.3.1）。

mCRPC プール（全体集団及び年齢別の部分集団）での投与期間を表 2.7.4.1-10 に示す。投与を継続している被験者では、各試験の治験総括報告書のデータカットオフ日を用いて投与期間を算出した。

投与期間の中央値（最小値～最大値）は 6.5 ヵ月（0.03～46.0 ヵ月）であった。多くの被験者では、投与期間が 1 ヵ月超 6 ヵ月以下（43.9%）又は 6 ヵ月超 12 ヵ月以下（23.1%）であった。投与期間が 36 ヵ月超の被験者は 7 例（4.0%）であった。

年齢別の部分集団解析では、85 歳以上の被験者は 2 例のみであった。65 歳未満（43 例）、65～74 歳（82 例）及び 75～84 歳（46 例）の被験者では、投与期間の中央値は 5.6～8.3 ヵ月の範囲であり、65 歳未満の被験者で最も長かった。

表 2.7.4.1-10 投与期間（mCRPC プール、SAF）

	Total	Age group (years)			
	N = 173	<65 N = 43	65-74 N = 82	75-84 N = 46	≥85 N = 2
Duration of treatment (months)[a, b]					
Mean	9.793	11.351	9.337	9.364	4.911
StD	9.827	11.206	10.222	7.682	6.435
Min	0.03	0.07	0.43	0.03	0.36
Median	6.505	8.311	5.552	8.032	4.911
Max	45.99	44.42	45.99	30.81	9.46
Duration of treatment – categories (months), n (%)					
≤1	8 (4.6%)	2 (4.7%)	2 (2.4%)	3 (6.5%)	1 (50.0%)
>1 to ≤6	76 (43.9%)	16 (37.2%)	43 (52.4%)	17 (37.0%)	0
>6 to ≤12	40 (23.1%)	10 (23.3%)	18 (22.0%)	11 (23.9%)	1 (50.0%)
>12 to ≤18	23 (13.3%)	7 (16.3%)	9 (11.0%)	7 (15.2%)	0
>18 to ≤24	13 (7.5%)	3 (7.0%)	4 (4.9%)	6 (13.0%)	0
>24 to ≤30	4 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (2.4%)	1 (2.2%)	0
>30 to ≤36	2 (1.2%)	1 (2.3%)	0	1 (2.2%)	0
>36	7 (4.0%)	3 (7.0%)	4 (4.9%)	0	0

mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set, StD = Standard deviation

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

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

Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 2/1 to 2/5

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

前立腺癌患者（試験 17712 及び mCRPC プール）における人口統計学的特性及びその他の特性を、2.7.4.1.3.1～2.7.4.1.3.4 に試験 17712 と mCRPC プールで別々に示す。癌患者以外のプールでの人口統計学的特性及びその他の特性を、2.7.4.1.3.5 に示す。

2.7.4.1.3.1 被験者の内訳

2.7.4.1.3.1.1 試験 17712（nmCRPC）

試験 17712 での被験者の内訳を表 2.7.4.1-11 に示す。

無作為割付けされた被験者は 1,509 例であり、2：1 の比でダロルタミド群（955 例）及びプラセボ群（554 例）に割付けられた。割付けられた被験者のうち、ダロルタミド群では 99.9%の被験者、プラセボ群ではすべての被験者に治験薬が投与された。ダロルタミド群の 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時点で、ダロルタミド群の 64.4%及びプラセボ群の 36.1%の被験者が投与を継続していた。

治験薬の投与を中止した被験者の割合は、ダロルタミド群（35.5%）でプラセボ群（63.9%）に比べて低かった。中央評価により転移が確定した被験者は治験薬の投与を中止することが治験実施計画書で規定されていた。「転移の確定」による治験薬の投与中止の詳細は 5.3.5.1.1 PH-39723/Section 8.1 参照。「有害事象」により投与を中止した被験者の割合は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 9.0%、プラセボ群 8.5%）。

中止理由のうち、「被験者の都合」（ダロルタミド群 20.1%、プラセボ群 22.0%）、「治験責任（分担）医師の判断」（15.9%、25.7%）の詳細は、症例報告書でコメントとして収集された（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/10）。以下に要約を示す。

- 「被験者の都合」で最も多かった理由は、同意撤回（ダロルタミド群 76.5%、プラセボ群 62.8%）であり、このカテゴリーには前立腺特異抗原（PSA）の増加（2.9%、7.7%）及び新たな前立腺癌治療の開始（1.5%、10.3%）が含まれた。次いで多かった理由は、被験者の判断（16.2%、30.8%）であり、このカテゴリーにも PSA の増加（0%、5.1%）及び新たな前立腺癌治療の開始（7.4%、5.1%）が含まれた。
- 「治験責任（分担）医師の判断」では、治験責任（分担）医師の評価による病勢進行（ダロルタミド群 68.5%、プラセボ群 65.9%）が最も多く、次いで PSA の増加（11.1%、17.6%）及び治験責任（分担）医師の判断（11.1%、6.6%）が多かった。

「その他の理由」（ダロルタミド群 1.8%、プラセボ群 0.6%）では、28 日を超える投与中断が最も多かった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/9）。

表 2.7.4.1-11 被験者の内訳（試験 17712、FAS）

	Darolutamide		Placebo	
Number of patients	**Total**	**Discontinued treatment**	**Total**	**Discontinued treatment**
	N = 955 n (%)	**N = 339 [a] n (%)**	**N = 554 n (%)**	**N = 354 [a] n (%)**
Randomized (N = 1509)	**955 (100.0%)**		**554 (100.0%)**	
Study drug never administered	1 (0.1%)		0	
Started study treatment (SAF)	**954 (99.9%)**		**554 (100.0%)**	
Ongoing with study treatment (as of the report cut-off)	615 (64.4%)		200 (36.1%)	
Discontinued study treatment, primary reason:	**339 (35.5%)**	**339 (100%)**	**354 (63.9%)**	**354 (100%)**
Confirmed metastasis	112 (11.7%)	112 (33.0%)	129 (23.3%)	129 (36.4%)
AE	86 (9.0%)	86 (25.4%)	47 (8.5%)	47 (13.3%)
Personal reason	68 (7.1%)	68 (20.1%)	78 (14.1%)	78 (22.0%)
Judgment of the investigator	54 (5.7%)	54 (15.9%)	91 (16.4%)	91 (25.7%)
Protocol deviation	13 (1.4%)	13 (3.8%)	7 (1.3%)	7 (2.0%)
Other	6 (0.6%)	6 (1.8%)	2 (0.4%)	2 (0.6%)

AE = Adverse event; FAS = Full analysis set; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set

a: Percentages in this column were manually calculated from the number of patients who discontinued study treatment.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/5, 14.1.1/8

<u>試験 17712 の日本人</u>

試験 17712 の日本人における被験者の内訳を表 2.7.4.1-12 に示す。

無作為割付けされた被験者は 95 例であり、2：1 の比でダロルタミド群（62 例）及びプラセボ群（33 例）に割付けられた。両投与群共に、割付けられた被験者すべてに治験薬が投与された。データカットオフ日時点で、ダロルタミド群の 69.4%及びプラセボ群の 42.4%の被験者が投与を継続していた。

治験薬の投与を中止した被験者の割合は、ダロルタミド群（30.6%）でプラセボ群（57.6%）に比べて低かった。「有害事象」により治験薬の投与を中止した被験者の割合はそれぞれ 8.1%、6.1%であった。

表 2.7.4.1-12 被験者の内訳（試験 17712、FAS、日本人）

	Darolutamide		Placebo	
Number of patients	**Total**	**Discontinued treatment**	**Total**	**Discontinued treatment**
	N = 62	**N = 19 [a]**	**N = 33**	**N = 19 [a]**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Randomized (N = 95)	**62 (100.0%)**		**33 (100.0%)**	
Study drug never administered	0		0	
Started study treatment (SAF)	**62 (100.0%)**		**33 (100.0%)**	
Ongoing with study treatment (as of the report cut-off)	43 (69.4%)		14 (42.4%)	
Discontinued study treatment, primary reason:	**19 (30.6%)**	**19 (100%)**	**19 (57.6%)**	**19 (100%)**
Confirmed metastasis	5 (8.1%)	5 (26.3%)	8 (24.2%)	8 (42.1%)
AE	5 (8.1%)	5 (26.3%)	2 (6.1%)	2 (10.5%)
Personal reason	7 (11.3%)	7 (36.8%)	8 (24.2%)	8 (42.1%)
Judgment of the investigator	1 (1.6%)	1 (5.3%)	1 (3.0%)	1 (5.3%)
Protocol deviation	1 (1.6%)	1 (5.3%)	0	0
Other	0	0	0	0

AE = Adverse event; FAS = Full analysis set; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set

a: Percentages in this column were manually calculated from the number of patients who discontinued study treatment.

Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.1/3, 14.1.1/7

2.7.4.1.3.1.2 併合解析（mCRPC プール）

mCRPC プールでの被験者の内訳を表 2.7.4.1-13 に示す。

投与群に割付けられた被験者 175 例のうち 173 例（98.9%）に治験薬が投与された。個々の試験の治験総括報告書のデータカットオフ日の時点で、6 例（3.4%）が投与を継続していた。

多くの被験者（95.4%）が治験薬の投与を中止し、最も多かった中止理由は「病勢進行」（治験薬の投与を中止した被験者の 87.4%）であり、次いで「有害事象」（同 7.2%）であった。

mCRPC プールの試験ごと及び国ごとの被験者数を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 1.1/1、1.1/2 に示す。

表 2.7.4.1-13 被験者の内訳（mCRPC プール、投与群に割付けられた被験者）

	Darolutamide	
Number of patients	**Total** **N = 175** **n (%)**	**Discontinued treatment** **N = 167 [b]** **n (%)**
Study drug never administered	2 (1.1%)	
Started study treatment (SAF)	**173 (98.9%)**	
Ongoing with study treatment (as of the report cut-off)	6 (3.4%)[a]	
Discontinued study treatment, primary reason:	**167 (95.4%)**	**167 (100%)**
Progressive disease	146 (83.4%)	146 (87.4%)
Adverse event	12 (6.9%)	12 (7.2%)
Withdrawal by subject	4 (2.3%)	4 (2.4%)
Other: compassionate use	4 (2.3%)	4 (2.4%)
Protocol violation	1 (0.6%)	1 (0.6%)

mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set
a: As of the submission cut-off date 03 SEP 2018, 3 of the 6 patients had discontinued the study treatment. The reason for discontinuation was disease progression in all 3 patients.
b: Percentages in this column were manually calculated from the number of patients who discontinued study treatment.
Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 1.1/3

2.7.4.1.3.2 人口統計学的及びベースライン特性

2.7.4.1.3.2.1 試験 17712（nmCRPC）

人口統計学的及びベースライン特性

試験 17712 の SAF での人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.4.1-14 に示す。

人口統計学的及びベースライン特性は、投与群間で同様であり、いずれの項目についても明らかな差はみられなかった。

年齢の中央値は両投与群共に 74.0 歳であり、ほとんどの被験者が 65～74 歳又は 75～84 歳であった。全被験者（1,508 例）のうち、大部分は白人であり（79.1%）、アジア人が 12.8%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 3.4%、ヒスパニック又はラテン系が 3.1%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.5/1）。なお、民族がヒスパニック又はラテン系の場合は、人種のデータは収集しなかった。また、人種及び民族のデータの収集が認められていない国があった。

ベースラインの体格指数（BMI）は、20kg/m^{2}以上 25kg/m^{2}未満が 22.3%、25kg/m^{2}以上 30kg/m^{2}未満が 43.0%、30kg/m^{2}以上が 32.7%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.5/1）。

ほとんどの被験者で、ベースラインの腎機能は正常（42.6%）又は軽度腎障害（44.4%）であり、ベースラインの肝機能は正常（91.0%）であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.5/2）。

表 2.7.4.1-14 人口統計学的及びベースライン特性（試験 17712、SAF）

Characteristic	Darolutamide N = 954	Placebo N = 554
Age (years)		
n	954	554
Mean	73.9	73.2
StD	7.9	8.2
Min	48	50
Median	74.0	74.0
Max	95	92
Age group (years), n (%)		
<65	113 (11.8%)	84 (15.2%)
65-74	373 (39.1%)	216 (39.0%)
75-84	383 (40.1%)	209 (37.7%)
≥85	85 (8.9%)	45 (8.1%)
Race, n (%) [a]		
White	759 (79.6%)	434 (78.3%)
Asian	122 (12.8%)	71 (12.8%)
Missing	36 (3.8%)	19 (3.4%)
Black or African American	28 (2.9%)	24 (4.3%)
Other	9 (0.9%)	6 (1.1%)
Ethnicity, n (%) [a]		
Not reported	922 (96.6%)	539 (97.3%)
Hispanic or Latino	32 (3.4%)	15 (2.7%)
Geographical region, n (%)		
ROW [b]	728 (76.3%)	411 (74.2%)
Asia Pacific	119 (12.5%)	67 (12.1%)
North America	107 (11.2%)	76 (13.7%)
Baseline BMI category (kg/m^2), n (%)		
Missing	2 (0.2%)	3 (0.5%)
<20	16 (1.7%)	9 (1.6%)
20 to <25	217 (22.7%)	120 (21.7%)
25 to <30	414 (43.4%)	234 (42.2%)
≥30	305 (32.0%)	188 (33.9%)
Renal function at baseline (eGFR), n (%) [c]		
Normal (eGFR ≥ 90 mL/min)	412 (43.2%)	230 (41.5%)
Mild impairment (60 ≤ eGFR < 90 mL/min)	422 (44.2%)	248 (44.8%)
Moderate impairment (30 ≤ eGFR < 60 mL/min)	119 (12.5%)	76 (13.7%)
Severe impairment (15 ≤ eGFR < 30 mL/min)	1 (0.1%)	0
Hepatic function at baseline, n (%)		
Missing	0	1 (0.2%)
Normal (total bilirubin and AST ≤ ULN)	863 (90.5%)	509 (91.9%)
Mild impairment (total bilirubin > ULN to 1.5 x ULN or total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN)	89 (9.3%)	43 (7.8%)
Moderate impairment (total bilirubin > 1.5 to 3 x ULN, any AST)	2 (0.2%)	1 (0.2%)

AST = Aspartate aminotransferase; BMI = Body mass index; eGFR = Estimated glomerular filtration rate; Max = Maximum; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; Min = Minimum; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; ROW = Rest of the world; SAF = Safety analysis set; SCR= Serum creatinine; StD = Standard deviation; UK = United Kingdom; ULN = Upper limit of normal

Note: Baseline data were taken from the non-missing observation before or on the first day of study drug intake.

a: Data collection for race and ethnicity was not permitted in some countries. Race was not collected if ethnicity was documented as 'Hispanic or Latino'.

b: ROW 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 the UK.

c: eGFR was calculated according to the MDRD formula, where SCR is measured in mg/dL: eGFR (mL/min/1.73m^2) = 186 x $SCR^{-1.154}$ x $age^{-0.203}$ x (0.742 if female) x (1.212 if Black or African American) x (0.881 if Japanese) x [1.227 if Chinese (mainland China, Taiwan and Hongkong)].

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.5/1, 14.1.5/2

地域別の人口統計学的及びベースライン特性

地域は、SAF（1,508 例）のうち、北米（カナダ及び米国）が 12.1%、アジア太平洋（日本、韓国及び台湾）が 12.3%、その他の地域（国名は表 2.7.4.1-14）が 75.5%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.5/1）。

- 北米では、多くの被験者（北米で割付けられた被験者の 75.4%）が米国で組入れられた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.6/2、14.1.6/5、14.1.8/1、14.1.8/4）。
  - 年齢の中央値は北米で 74.0 歳、米国で 75.0 歳であった。多くの被験者が 65～84 歳であった。
  - 人種は、白人が大部分であった。民族は、ヒスパニック又はラテン系が北米で 2.7%、米国で 3.6%であった。
  - 全体集団と同様に、BMI はほとんどの被験者が 25 kg/m^2 以上であった。
  - 全体集団と同様に、ほとんどの被験者で、ベースラインの腎機能は正常又は軽度腎障害であり、ベースラインの肝機能は正常であった。
- アジア太平洋では、日本で 51.1%、韓国で 40.9%、台湾で 8.1%の被験者が組入れられた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.2/3、14.1.6/3、14.1.6/6）。
  - すべての被験者がアジア人であり、年齢の中央値は 77.0 歳であった。多くの被験者が 65～84 歳であった。
  - BMI は、約半数（53.8%）の被験者が 20 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満であった。
  - 全体集団と同様に、ほとんどの被験者で、ベースラインの腎機能は正常又は軽度腎障害であり、ベースラインの肝機能は正常であった。
- その他の地域では、ほとんどの被験者（その他の地域で割付けられた被験者の 84.9%、ダロルタミド群 85.3%、プラセボ群 84.2%）がヨーロッパで組入れられた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1/2s3、14.1.6/1、14.1.6/4）。
  - 年齢の中央値は 74.0 歳で、多くの被験者が 65～84 歳であった。
  - 人種は多くの被験者が白人であり、民族はヒスパニック又はラテン系が 3.7%であった。
  - 全体集団と同様に、BMI はほとんどの被験者が 25 kg/m^2 以上であった。
  - 全体集団と同様に、ほとんどの被験者で、ベースラインの腎機能は正常又は軽度腎障害であり、ベースラインの肝機能は正常であった。

試験 17712 の SAF における地域別の人口統計学的及びベースライン特性の詳細は、5.3.5.1.1 PH-39723/Section 14.1.6 を参照。

ベースラインの疾患特性

試験 17712 の SAF でのベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-15 に示す。

ベースラインの疾患特性は、投与群間で概ね同様であった。

前立腺特異抗原倍加期間（PSADT）（6 ヵ月以内、6 ヵ月超）及び破骨細胞標的薬の使用（あり、なし）を無作為割付け時の層別因子とした。PSADT の中央値は、ダロルタミド群で 4.39 ヵ月、プラセボ群で 4.65 ヵ月であり、多くの被験者（ダロルタミド群 70.0%、プラセボ群 67.0%）でベースラインの PSADT は 6 ヵ月以内であった。破骨細胞標的薬は、治験実施計画書で骨粗鬆症の治療に使用可能とされており、割付け時に使用していた被験者は、ダロルタミド群で 3.8%、プラセボ群で 5.1%であった（症例報告書で収集したデータに基づく）。

ベースライン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）は、両投与群共に多くの被験者（ダロルタミド群 68.0%、プラセボ群 70.6%）で 0 であった。初回診断時の Gleason スコアは、両投与群共に多くの被験者（74.4%、71.3%）で 7 以上であった。初回診断時のステージは、T3（43.4%、39.0%）が最も多かった。治験実施計画書に合致して、多くの被験者（82.9%、71.5%）では中央画像評価で所属リンパ節転移は認められなかった。中央評価による適格性確認時には、選択基準に基づき、転移が認められた被験者はいなかったが、有効性評価のためにすべての画像（ベースライン画像を含む）を事後的に中央評価した結果、ダロルタミド群の 5.2%、プラセボ群の 7.0%がベースライン時に転移ありと分類された（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.2/7s2、最大の解析対象集団（FAS）での解析）。

両投与群共に、多くの被験者（ダロルタミド群 76.1%、プラセボ群 75.8%）が前治療として 2 つ以上のホルモン療法を受けていた。去勢抵抗性になった時点から治験薬投与開始までの期間は、中央値（最小値～最大値）がダロルタミド群で 5.54 ヵ月（0.03～170.37 ヵ月）、プラセボ群で 5.95 ヵ月（0.10～233.02 ヵ月）と投与群間で同様であり、平均値は両投与群共に約 12 ヵ月であった。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。前治療としての初回の ADT〔GnRH アゴニスト／アンタゴニスト、精巣摘除術、抗アンドロゲン薬（アンドロゲン受容体阻害薬）を含む〕の開始から治験薬投与開始までの期間の中央値は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 64.16 ヵ月、プラセボ群 61.86 ヵ月）。

表 2.7.4.1-15 ベースラインの疾患特性（試験 17712、SAF）

Cancer characteristic	Darolutamide N = 954	Placebo N = 554
PSADT (CRF) (months) [a]		
n	954	554
Mean	4.8462	4.8876
StD	2.3540	2.2755
Min	0.744	0.662
Median	4.3920	4.6500
Max	10.991	13.194
Baseline value of PSADT (CRF), n (%) [b]		
≤6 months	668 (70.0%)	371 (67.0%)
>6 months	286 (30.0%)	183 (33.0%)
Baseline osteoclast-targeted therapy (CRF), n (%) [b, c]		
No	918 (96.2%)	526 (94.9%)
Yes	36 (3.8%)	28 (5.1%)
ECOG performance status, n (%)		
0	649 (68.0%)	391 (70.6%)
1	305 (32.0%)	163 (29.4%)
Gleason total score at initial diagnosis (Factor1+Factor2), n (%)		
Missing	27 (2.8%)	17 (3.1%)
<7	217 (22.7%)	142 (25.6%)
≥7	710 (74.4%)	395 (71.3%)
Primary tumor classification at initial diagnosis, n (%)		
Missing [d]	26 (2.7%)	15 (2.7%)
T1 Clinically inapparent tumor neither palpable not visible by imaging	19 (2.0%)	13 (2.3%)
T1a Tumor incidental histological finding in > 5% of tissue resected	5 (0.5%)	0
T1b Tumor incidental histological finding in > 5% of tissue resected	9 (0.9%)	1 (0.2%)
T1c Tumor identified by needle biopsy	99 (10.4%)	53 (9.6%)
T2 Tumor confined within prostate	110 (11.5%)	58 (10.5%)
T2a Tumor involves = one-half of one lobe	32 (3.4%)	27 (4.9%)
T2b Tumor involves > one-half of one lobe but not both lobes	55 (5.8%)	38 (6.9%)
T2c Tumor involves both lobes	97 (10.2%)	72 (13.0%)
T3 Tumor extends through the prostate capsule	172 (18.0%)	87 (15.7%)
T3a Extracapsular extension (unilateral or bilateral)	112 (11.7%)	49 (8.8%)
T3b Tumor invades seminal vesicle(s)	130 (13.6%)	80 (14.4%)
T4 Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles such as external	42 (4.4%)	26 (4.7%)
TX Primary tumor cannot be assessed	46 (4.8%)	35 (6.3%)
Baseline presence of regional pathological lymph nodes by central imaging review, n (%) [e]		
No	791 (82.9%)	396 (71.5%)
Yes	163 (17.1%)	158 (28.5%)
Number of prior hormonal therapies [f]		
1	177 (18.6%)	103 (18.6%)
≥2	726 (76.1%)	420 (75.8%)
Not applicable	51 (5.3%)	31 (5.6%)
Time since becoming castration-resistant to start of study treatment (months)		
n	954	553
Mean	11.7117	12.7736
StD	19.0278	22.8391
Min	0.033	0.099
Median	5.5355	5.9461
Max	170.368	233.016

表 2.7.4.1-15 ベースラインの疾患特性（試験 17712、SAF）（続き）

Cancer characteristic	Darolutamide N = 954	Placebo N = 554
Time since initial diagnosis [g] to start of study treatment (months)		
n	950	548
Mean	94.75	94.89
StD	55.33	59.44
Min	2.6	0.5
Median	86.15	84.23
Max	337.5	344.7
Time from start of first prior anti-androgen (AR inhibitors) [h] to start of study drug (months)		
n	633	349
Mean	61.956	64.276
StD	45.752	48.129
Min	2.23	2.96
Median	51.150	50.820
Max	232.82	229.57
Time from start of first prior ADT [i] to start of study drug (months)		
n	953	551
Mean	76.138	75.981
StD	56.124	54.170
Min	0.92	2.92
Median	64.160	61.860
Max	644.35	386.63

ADT = Androgen deprivation therapy; AR = Androgen receptor; ATC = Anatomical therapeutic chemical; CRF = Case report form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GnRH = Gonadotropin releasing hormone; IVRS = Interactive voice response system; Max = Maximum; Min = Minimum; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PCWG2 = Prostate cancer Clinical Trials Working Group 2; PSA = Prostate-specific antigen; PSADT = Prostate-specific antigen doubling time; SAF = Safety analysis set; StD = Standard deviation

Note: 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.

a: 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.

b: For the analysis of baseline patient information, CRF data was used. For IVRS-based data that was used for randomization/stratification, see 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.5/2.

c: 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 initial diagnosis, for one patient the classification was reported as T3c, and for all others the original records were not available to the sites (data on file).

e: Local assessment of regional lymph node classification is available in 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.5/2.

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, Section 9.13.

g: The earlier date between clinical stage date and Gleason assessment date is consider as initial diagnosis date.

h: For the definition (ATC codes) of AR inhibitors, see 5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.1.9, Section 9.11.

i: Prior ADT is defined by GnRH agonist/antagonist, orchiectomy and anti-androgens (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, Section 9.11 and 9.12, respectively.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.5/2

地域別のベースラインの疾患特性

各地域（北米、アジア太平洋、その他の地域）のベースラインの疾患特性は、以下に示す例外はあったものの、全体集団と同様であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.6/4～14.1.6/6）。

- 初回診断から治験薬投与開始までの期間の中央値は、北米ではその他の地域（全体集団と同様）に比べて約 20 ヵ月長く、アジア太平洋と比べたときの差は大きかった。

- 初回診断時のステージは、北米では T2 が最も多く、アジア太平洋、その他の地域及び全体集団では T3 が最も多かった。

- 前治療としての初回の ADT の開始時及び去勢抵抗性になった時点からの期間は、地域間で同様であった。

- ベースライン時に破骨細胞標的薬を使用していた被験者の割合には、顕著な差があり、北米で最も高く、その他の地域で最も低かった。

試験 17712 の SAF における地域別のベースラインの疾患特性の詳細は、5.3.5.1.1 PH-39723/Section 14.1.6 を参照。

ベースラインの臨床検査パラメータ

試験 17712 での疾患に関連する臨床検査パラメータのベースライン値を表 2.7.4.1-16 に示す。

疾患に関連する臨床検査パラメータのベースライン値は、投与群間で同様であった。地域間でも顕著な差はなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.6/4～14.1.6/6）。

表 2.7.4.1-16 疾患に関連する臨床検査パラメータのベースライン値（試験 17712、SAF）

	Darolutamide N = 954	Placebo N = 554
PSA central laboratory (ng/mL)		
Mean	18.661	19.755
StD	37.216	45.171
Min	0.31	1.46
Median	9.020	9.670
Max	858.30	885.21
PSA central laboratory (ng/mL) - categories, n (%)		
≤10	507 (53.1%)	285 (51.4%)
>10 to ≤20	215 (22.5%)	122 (22.0%)
>20	232 (24.3%)	147 (26.5%)
Hemoglobin (g/dL)		
n	953	553
Mean	13.080	13.028
StD	1.184	1.235
Min	7.10	7.10
Median	13.100	13.100
Max	16.70	16.80
Lactate dehydrogenase (U/L)		
n	954	554
Mean	186.313	186.334
StD	42.675	35.197
Min	80.00	89.00
Median	181.000	182.000
Max	908.00	359.00
Alkaline phosphatase (U/L)		
n	954	554
Mean	80.145	81.787
StD	24.591	25.445
Min	23.00	26.00
Median	76.000	78.000
Max	317.00	223.00
Testosterone (nmol/L)		
n	950	549
Mean	0.663	0.632
StD	1.135	0.412
Min	0.16	0.15
Median	0.550	0.550
Max	25.89	7.25

Max = Maximum, Min = Minimum; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PSA = Prostate-specific antigen; SAF = Safety analysis set; StD = Standard deviation; U = units
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.5/2

<u>試験 17712 の日本人</u>

人口統計学的及びベースライン特性

試験 17712 の SAF の日本人における人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.4.1-17 に示す。

人口統計学的及びベースライン特性は、投与群間で同様であり、いずれの項目についても明らかな差はみられなかった。

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 歳又は 75～84 歳であった。すべての被験者がアジア人であった。

ベースラインの BMI は、全被験者（95 例）で、20kg/m^2 未満が 9.5%、20kg/m^2 以上 25kg/m^2 未満が 56.8%、25kg/m^2 以上 30kg/m^2 未満が 28.4%、30kg/m^2 以上が 5.3%であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.2/1）。

ほとんどの被験者で、ベースラインの腎機能は正常（25.3%）又は軽度腎障害（62.1%）であり、ベースラインの肝機能は正常（90.5%）であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.2/3）。

表 2.7.4.1-17 人口統計学的及びベースライン特性（試験 17712、SAF、日本人）

Characteristic	Darolutamide N = 62	Placebo N = 33
Age (years)		
n	62	33
Mean	77.0	75.0
StD	8.0	7.4
Min	56	56
Median	77.0	76.0
Max	90	87
Age group (years), n (%)		
<65	3 (4.8%)	3 (9.1%)
65-74	20 (32.3%)	10 (30.3%)
75-84	27 (43.5%)	18 (54.5%)
≥85	12 (19.4%)	2 (6.1%)
Race, n (%) [a]		
White	0	0
Asian	62 (100.0%)	33 (100.0%)
Missing	0	0
Black or African American	0	0
Other	0	0
Geographical region, n (%)		
ROW [b]	0	0
Asia Pacific	62 (100.0%)	33 (100.0%)
North America	0	0
Baseline BMI category (kg/m^2), n (%)		
Missing	0	0
<20	7 (11.3%)	2 (6.1%)
20 to <25	34 (54.8%)	20 (60.6%)
25 to <30	18 (29.0%)	9 (27.3%)
≥30	3 (4.8%)	2 (6.1%)
Renal function at baseline (eGFR), n (%) [c]		
Normal (eGFR ≥ 90 mL/min)	16 (25.8%)	8 (24.2%)
Mild impairment (60 ≤ eGFR < 90 mL/min)	39 (62.9%)	20 (60.6%)
Moderate impairment (30 ≤ eGFR < 60 mL/min)	7 (11.3%)	5 (15.2%)
Severe impairment (15 ≤ eGFR < 30 mL/min)	0	0
Hepatic function at baseline, n (%)		
Missing	0	0
Normal (total bilirubin and AST ≤ ULN)	57 (91.9%)	29 (87.9%)
Mild impairment (total bilirubin > ULN to 1.5 x ULN or total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN)	5 (8.1%)	4 (12.1%)
Moderate impairment (total bilirubin > 1.5 to 3 x ULN, any AST)	0	0

AST = Aspartate aminotransferase; BMI = Body mass index; eGFR = Estimated glomerular filtration rate; Max = Maximum; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; Min = Minimum; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; ROW = Rest of the world; SAF = Safety analysis set; SCR= Serum creatinine; StD = Standard deviation; UK = United Kingdom; ULN = Upper limit of normal

Note: Baseline data were taken from the non-missing observation before or on the first day of study drug intake.

a: Data collection for race and ethnicity was not permitted in some countries. Race was not collected if ethnicity was documented as 'Hispanic or Latino'.

b: ROW 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 the UK.

c: eGFR was calculated according to the MDRD formula, where SCR measured in mg/dL: eGFR (mL/min/1.73m^2) = 186 x $SCR^{-1.154}$ x $age^{-0.203}$ x (0.742 if female) x (0.881 if Japanese).

Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.2/1, 14.1.2/3

ベースラインの疾患特性

試験 17712 の SAF の日本人におけるベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-18 に示す。

ベースラインの疾患特性は、投与群間で概ね同様であった。

PSADT の中央値は、ダロルタミド群で 4.20 ヵ月、プラセボ群で 4.38 ヵ月であり、ほとんどの被験者（ダロルタミド群 82.3%、プラセボ群 78.8%）でベースラインの PSADT は 6 ヵ月以内であった。破骨細胞標的薬を割付け時に使用していた被験者は、ダロルタミド群で 8.1%、プラセボ群で 9.1%であった（症例報告書で収集したデータに基づく）。

ベースラインの ECOG-PS は、両投与群共に多くの被験者（ダロルタミド群 88.7%、プラセボ群 93.9%）で 0 であった。初回診断時の Gleason スコアは、両投与群共に多くの被験者（93.5%、90.9%）で 7 以上であった。初回診断時のステージは、T3（61.3%、48.5%）が最も多く、治験実施計画書に従い、多くの被験者（83.9%、81.8%）では中央画像評価で所属リンパ節転移は認められなかった。中央評価による適格性確認時には、選択基準に基づき、転移が認められた被験者はいなかったが、有効性評価のためにすべての画像（ベースライン画像を含む）を事後的に中央評価した結果、ダロルタミド群の 3.2%、プラセボ群の 9.1%がベースライン時に転移ありと分類された（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.2/13s1、FAS での解析）。

両投与群共に、多くの被験者（ダロルタミド群 98.4%、プラセボ群 97.0%）が前治療として 2 つ以上のホルモン療法を受けていた。去勢抵抗性になった時点から治験薬投与開始までの期間は、中央値（最小値～最大値）がダロルタミド群で 3.42 ヵ月（0.03～88.14 ヵ月）、プラセボ群で 3.91 ヵ月（0.56～93.56 ヵ月）と投与群間で同様であり、平均値はダロルタミド群で 10.15 ヵ月、プラセボ群で 11.17 ヵ月であった。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。前治療としての初回の ADT の開始から治験薬投与開始までの期間の中央値は、ダロルタミド群で 64.84 ヵ月、プラセボ群で 53.58 ヵ月であった。

表 2.7.4.1-18 ベースラインの疾患特性（試験 17712、SAF、日本人）

Cancer characteristic	Darolutamide N = 62	Placebo N = 33
PSADT (CRF) (months) [a]		
n	62	33
Mean	4.3425	4.5483
StD	1.8184	1.5669
Min	1.205	1.401
Median	4.1955	4.3760
Max	9.423	7.072
Baseline value of PSADT (CRF), n (%) [b]		
≤6 months	51 (82.3%)	26 (78.8%)
>6 months	11 (17.7%)	7 (21.2%)
Baseline osteoclast-targeted therapy (CRF), n (%) [b, c]		
No	57 (91.9%)	30 (90.9%)
Yes	5 (8.1%)	3 (9.1%)
ECOG performance status, n (%)		
0	55 (88.7%)	31 (93.9%)
1	7 (11.3%)	2 (6.1%)
Gleason total score at initial diagnosis (Factor1+Factor2), n (%)		
Missing	0	1 (3.0%)
<7	4 (6.5%)	2 (6.1%)
≥7	58 (93.5%)	30 (90.9%)
Primary tumor classification at initial diagnosis, n (%)		
Missing	0	0
T1 Clinically inapparent tumor neither palpable not visible by imaging	2 (3.2%)	1 (3.0%)
T1a Tumor incidental histological finding in > 5% of tissue resected	0	0
T1b Tumor incidental histological finding in > 5% of tissue resected	0	0
T1c Tumor identified by needle biopsy	4 (6.5%)	3 (9.1%)
T2 Tumor confined within prostate	1 (1.6%)	1 (3.0%)
T2a Tumor involves = one-half of one lobe	4 (6.5%)	1 (3.0%)
T2b Tumor involves > one-half of one lobe but not both lobes	4 (6.5%)	5 (15.2%)
T2c Tumor involves both lobes	3 (4.8%)	3 (9.1%)
T3 Tumor extends through the prostate capsule	2 (3.2%)	3 (9.1%)
T3a Extracapsular extension (unilateral or bilateral)	25 (40.3%)	6 (18.2%)
T3b Tumor invades seminal vesicle(s)	11 (17.7%)	7 (21.2%)
T4 Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles such as external	6 (9.7%)	3 (9.1%)
TX Primary tumor cannot be assessed	0	0
Baseline presence of regional pathological lymph nodes by central imaging review, n (%) [d]		
No	52 (83.9%)	27 (81.8%)
Yes	10 (16.1%)	6 (18.2%)
Number of prior hormonal therapies [e]		
1	1 (1.6%)	1 (3.0%)
≥2	61 (98.4%)	32 (97.0%)
Not applicable	0	0
Time since becoming castration-resistant to start of study treatment (months)		
n	62	33
Mean	10.1463	11.1745
StD	16.4264	18.7960
Min	0.033	0.558
Median	3.4166	3.9093
Max	88.141	93.561

表 2.7.4.1-18 ベースラインの疾患特性（試験 17712、SAF、日本人）（続き）

Cancer characteristic	Darolutamide N = 62	Placebo N = 33
Time since initial diagnosis [f] to start of study treatment (months)		
n	62	33
Mean	77.49	82.87
StD	46.09	52.72
Min	11.9	15.2
Median	71.09	82.56
Max	230.9	206.3
Time from start of first prior anti-androgen (AR inhibitors) [g] to start of study drug (months)		
n	57	31
Mean	62.811	60.318
StD	38.518	44.724
Min	11.14	13.93
Median	53.290	49.210
Max	174.57	206.80
Time from start of first prior ADT [h] to start of study drug (months)		
n	62	33
Mean	70.140	64.169
StD	44.207	45.844
Min	9.86	14.75
Median	64.835	53.580
Max	234.95	206.80

ADT = Androgen deprivation therapy; AR = Androgen receptor; ATC = Anatomical therapeutic chemical; CRF = Case report form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GnRH = Gonadotropin releasing hormone; IVRS = Interactive voice response system; Max = Maximum; Min = Minimum; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PCWG2 = Prostate cancer Clinical Trials Working Group 2; PSA = Prostate-specific antigen; PSADT = Prostate-specific antigen doubling time; SAF = Safety analysis set; StD = Standard deviation

Note: 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.

a: 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.

b: For the analysis of baseline patient information, CRF data was used. For IVRS-based data that was used for randomization/stratification, see 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.2/3.

c: 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: Local assessment of regional lymph node classification is available in 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.2/3.

e: 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, Section 9.13.

f: The earlier date between clinical stage date and Gleason assessment date is consider as initial diagnosis date.

g: For the definition (ATC codes) of AR inhibitors, see 5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.1.9, Section 9.11.

h: Prior ADT is defined by GnRH agonist/antagonist, orchiectomy and anti-androgens (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, Section 9.11 and 9.12, respectively.

Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.2/3

ベースラインの臨床検査パラメータ

試験 17712 の日本人における疾患に関連する臨床検査パラメータのベースライン値を表 2.7.4.1-19 に示す。

疾患に関連する臨床検査パラメータのベースライン値は、投与群間で同様であった。

表 2.7.4.1-19 疾患に関連する臨床検査パラメータのベースライン値（試験 17712、SAF、日本人）

	Darolutamide N = 62	Placebo N = 33
PSA central laboratory (ng/mL)		
Mean	8.402	8.621
StD	12.032	17.123
Min	1.91	1.77
Median	4.465	4.150
Max	66.12	99.53
PSA central laboratory (ng/mL) - categories, n (%)		
≤10	50 (80.6%)	28 (84.8%)
>10 to ≤20	7 (11.3%)	3 (9.1%)
>20	5 (8.1%)	2 (6.1%)
Hemoglobin (g/dL)		
n	62	33
Mean	12.784	12.933
StD	1.073	1.065
Min	10.30	11.30
Median	12.800	12.700
Max	15.50	15.00
Lactate dehydrogenase (U/L)		
n	62	33
Mean	198.935	206.424
StD	34.160	28.155
Min	131.00	142.00
Median	194.000	202.000
Max	295.00	265.00
Alkaline phosphatase (U/L)		
n	62	33
Mean	77.565	78.879
StD	23.534	17.516
Min	39.00	45.00
Median	75.000	77.000
Max	144.00	119.00
Testosterone (nmol/L)		
n	62	33
Mean	0.671	0.655
StD	0.240	0.237
Min	0.28	0.18
Median	0.640	0.590
Max	1.40	1.37

Max = Maximum, Min = Minimum; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PSA = Prostate-specific antigen; SAF = Safety analysis set; StD = Standard deviation; U = units
Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.2/3

2.7.4.1.3.2.2 併合解析（mCRPC プール）

人口統計学的及びベースライン特性

mCRPC プールでの人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.4.1-20 に示す。

被験者の多くは白人（91.3%）であった。多くの被験者（83.8%）がアジア太平洋及び北米以外の地域で組入れられた。年齢の中央値は 69.0 歳であり、約半分の被験者（47.4%）が 65～74

歳であった。ベースラインの腎機能は、正常が 56.6%、軽度腎障害が 32.9%であった。ベースラインの肝機能は、ほとんどの被験者（87.9%）で正常であった。

表 2.7.4.1-20 人口統計学的及びベースライン特性（mCRPC プール、SAF）

Characteristic	Darolutamide N = 173
Race, n (%)	
White	158 (91.3%)
Asian	10 (5.8%)
Black or African American	5 (2.9%)
Ethnicity, n (%)	
Missing [a]	164 (94.8%)
Not Hispanic or Latino	9 (5.2%)
Geographical region, n (%)	
Asia Pacific	9 (5.2%)
North America	19 (11.0%)
ROW [b]	145 (83.8%)
Age (years)	
Mean	69.4
StD	7.3
Min	53
Median	69.0
Max	89
Age group (years), n (%)	
<65	43 (24.9%)
65-74	82 (47.4%)
75-84	46 (26.6%)
≥85	2 (1.2%)
Baseline BMI category (kg/m^2), n (%)	
Missing	1 (0.6%)
<20	4 (2.3%)
20 to <25	34 (19.7%)
25 to <30	88 (50.9%)
≥30	46 (26.6%)
Renal function at baseline (eGFR), n (%) [c]	
Missing	2 (1.2%)
Normal (eGFR ≥ 90 mL/min)	98 (56.6%)
Mild impairment (60 ≤ eGFR < 90 mL/min)	57 (32.9%)
Moderate impairment (30 ≤ eGFR < 60 mL/min)	16 (9.2%)
Hepatic function at baseline, n (%)	
Normal (total bilirubin and AST ≤ ULN)	152 (87.9%)
Mild impairment (total bilirubin > ULN to 1.5 x ULN or total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN)	21 (12.1%)

AST = Aspartate aminotransferase; BMI = Body mass index; eGFR = Estimated glomerular filtration rate; mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease ; Max = Maximum; Min = Minimum; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; ROW = Rest of the world; SAF = Safety analysis set; SCR = Serum creatinine; StD = Standard deviation; UK = United Kingdom; ULN = Upper limit of normal

a: Ethnicity was not collected separately in Orion-sponsored studies 17829 and 17830 (see 5.3.5.3.3 IA_mCRPC_SAP version 1.1/Section 4.1).

b: ROW comprised Czech Republic, Estonia, Finland, France, Latvia and the UK.

c: eGFR was calculated according to the MDRD formula, where SCR measured in mg/dL: eGFR (mL/min/1.73m^2) = 186 x $SCR^{-1.154}$ x $age^{-0.203}$ x (0.742 if female) x (1.212 if Black or African American) x (0.881 if Japanese), x [1.227 if Chinese (mainland China, Taiwan, Hongkong)].

Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 1.2/1

ベースラインの疾患特性

mCRPC プールでのベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-21 に示す。

ベースラインの ECOG-PS は、0 が 56.6%、1 が 43.4%であった。診断時の Gleason スコアは、多くの被験者（82.1%）で 7 以上であった。

mCRPC プールの各試験におけるベースラインの疾患特性の詳細は 2.7.3.3.1.2.1.3 を参照。

表 2.7.4.1-21 ベースラインの疾患特性（mCRPC プール、SAF）

Characteristic	Darolutamide N = 173 n (%)
Baseline ECOG performance status	
0	98 (56.6%)
1	75 (43.4%)
Gleason score at diagnosis	
Missing	9 (5.2%)
<7	22 (12.7%)
≥7	142 (82.1%)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set
Note: Percentages are calculated including missing values.
Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 1.2/2

2.7.4.1.3.3 病歴

2.7.4.1.3.3.1 試験 17712（nmCRPC）

試験 17712 では、病歴を、既往歴（スクリーニング時に認められない病歴：開始日及び終了日があり、スクリーニング日より前である）と、合併症（スクリーニング時に継続している病歴：開始日のみがある）で別々に収集した。FAS における病歴を、MedDRA の器官別大分類、高位語及び基本語を用いてそれぞれ 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/22～14.1.1/25 に示す。

ほぼすべての被験者（両投与群共に 98.4%）が合併症を有していた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/24）。合併症のうち、いずれかの群で 20%超の被験者に認められた器官別大分類を以下に示す。

- 代謝および栄養障害（ダロルタミド群 74.9%、プラセボ群 75.8%）：基本語では、肥満（59.5%、60.1%）が最も多く、次いで、高コレステロール血症（13.1%、12.6%）及び糖尿病（10.6%、12.3%）が多かった。
- 血管障害（71.7%、70.0%）：基本語では、高血圧（64.6%、64.4%）が最も多かった。
- 心臓障害（46.1%、40.3%）：投与群間でやや差がみられ、高位語では心伝導障害（19.1%、16.6%）、冠動脈疾患 NEC（9.6%、8.3%）、虚血性冠動脈障害（10.5%、8.8%）及び心拍障害 NEC（6.5%、3.6%）にやや差がみられた。
- 筋骨格系および結合組織障害（39.0%、39.7%）：基本語では、変形性関節症（12.8%、11.7%）、関節痛（7.4%、4.9%）及び背部痛（6.5%、6.9%）が多かった。

- 腎および尿路障害（33.8%、31.6%）：基本語では、腎嚢胞（6.7%、6.7%）及び夜間頻尿（6.3%、5.2%）が多かった。

- 胃腸障害（27.3%、25.3%）：基本語では、便秘（7.3%、4.7%）及び胃食道逆流性疾患（5.2%、6.9%）が多かった。

- 生殖系および乳房障害（22.3%、23.3%）：基本語では、良性前立腺肥大症（10.8%、11.4%）及び勃起不全（5.1%、6.5%）が多かった。

病歴は投与群間で概ね同様であった。

痙攣発作の病歴を有する患者の組入れは可能であった。ダロルタミド群では 12 例に痙攣発作〔MedDRA ラベリング分類（MLG）の「痙攣発作」〕の病歴があり、そのうち 2 例（0.2%）は試験組入れ前に痙攣発作があり、10 例（1.0%）はスクリーニング時にてんかんが継続していた（終了日が試験組入れ前ではない）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/24、14.3.1/38）。プラセボ群の 1 例では試験組入れ時に外傷後てんかんが継続していた。

スクリーニング時に骨粗鬆症が継続していた被験者は、ダロルタミド群で 4.3%、プラセボ群で 4.2%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/24）。

<u>試験 17712 の日本人</u>

試験 17712 の FAS の日本人における病歴を、MedDRA の器官別大分類、高位語及び基本語を用いてそれぞれ 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.1/25、14.1.1/27、14.1.1/29、14.1.1/31 に示す。

ほぼすべての被験者（ダロルタミド群 100.0%、プラセボ群 93.9%）が合併症を有していた（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.1/29）。合併症のうち、いずれかの群で 20%超の被験者に認められた器官別大分類を以下に示す。

- 血管障害（ダロルタミド群 62.9%、プラセボ群 60.6%）：基本語では、高血圧（59.7%、57.6%）が最も多かった。

- 胃腸障害（58.1%、33.3%）：基本語では、便秘（41.9%、15.2%）が最も多く、次いで、慢性胃炎（14.5%、9.1%）及び胃食道逆流性疾患（11.3%、3.0%）であった。

- 代謝および栄養障害（51.6%、60.6%）：基本語では、肥満（25.8%、33.3%）、高脂血症（17.7%、15.2%）及び糖尿病（8.1%、18.2%）が多かった。

- 筋骨格系および結合組織障害（48.4%、39.4%）：基本語では、背部痛（14.5%、15.2%）、骨粗鬆症（9.7%、12.1%）及び変形性関節症（8.1%、12.1%）が多かった。

- 心臓障害（38.7%、39.4%）：基本語では、右脚ブロック（11.3%、9.1%）、心房細動（9.7%、9.1%）及び第一度房室ブロック（6.5%、15.2%）が多かった。

- 腎および尿路障害（30.6%、24.2%）：基本語では、排尿困難（8.1%、6.1%）及び緊張性膀胱（6.5%、6.1%）が多かった。

- 生殖系および乳房障害（22.6%、24.2%）：基本語では、良性前立腺肥大症（22.6%、24.2%）のみであった。

- 眼障害（21.0%、24.2%）：基本語では、緑内障（9.7%、6.1%）及び白内障（8.1%、9.1%）が多かった。

- 精神障害（17.7%、27.3%）：基本語では、不眠症（12.9%、24.2%）が多かった。
- 感染症および寄生虫症（17.7%、24.2%）：基本語では、足部白癬（4.8%、6.1%）及び結膜炎（4.8%、0%）が多かった。
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害（17.7%、21.2%）：基本語では、アレルギー性鼻炎（4.8%、6.1%）及び慢性閉塞性肺疾患（4.8%、3.0%）が多かった。

痙攣発作の病歴がある被験者はいなかった。

スクリーニング時に骨粗鬆症が継続していた被験者は、ダロルタミド群で 9.7%、プラセボ群で 12.1%であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.1/29）。

2.7.4.1.3.3.2　併合解析（mCRPC プール）

mCRPC プールでの病歴を、MedDRA の器官別大分類、高位語及び基本語を用いて 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 1.2/3～1.2/6 に示す。なお、試験 17829（試験 18035 を含む）及び試験 17830 では、既往歴と合併症が別々に収集されたが、併合解析では病歴としてまとめた。

ほぼすべての被験者（98.8%）がベースライン時に 1 つ以上の病歴を有していた（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 1.2/5）。20%超の被験者に認められた病歴の器官別大分類を以下に示す。

- 血管障害（69.9%）：基本語では、高血圧（60.1%）が最も多く、次いで、ほてり（10.4%）が多かった。
- 外科および内科処置（50.3%）：基本語では、前立腺摘除（11.6%）、経尿道的前立腺摘除（10.4%）、精巣摘除（7.5%）及び根治的前立腺摘除（5.2%）が多かった。
- 胃腸障害（41.6%）：基本語では、便秘（12.1%）、胃食道逆流性疾患（6.9%）、鼠径ヘルニア（5.8%）及び悪心（5.2%）が多かった。
- 代謝および栄養障害（39.9%）：基本語では、高コレステロール血症（16.2%）、糖尿病（10.4%）、2 型糖尿病（7.5%）及び高脂血症（5.2%）が多かった。
- 筋骨格系および結合組織障害（35.3%）：基本語では、背部痛（12.1%）、関節痛（8.1%）、変形性関節症（6.9%）及び骨痛（6.4%）が多かった。
- 腎および尿路障害（31.8%）：基本語では、夜間頻尿（6.4%）及び腎嚢胞（5.8%）が多かった。
- 神経系障害（25.4%）：基本語では、末梢性ニューロパチー（4.6%）が多かった。
- 一般・全身障害および投与部位の状態（24.9%）：基本語では、疲労(13.9%）及び疼痛（5.8%）が多かった。
- 心臓障害（22.0%）：基本語では、冠動脈疾患（8.1%）及び心房細動（6.4%）が多かった。
- 臨床検査（20.8%）：基本語では、血中コレステロール増加（9.2%）が多かった。
- 精神障害（20.2%）：基本語では、不眠症（9.8%）、うつ病（8.1%）及び不安（5.8%）が多かった。

2.7.4.1.3.4 前治療薬及び併用薬

2.7.4.1.3.4.1 試験 17712（nmCRPC）

試験 17712 の前治療薬及び併用薬の詳細は 5.3.5.1.1 PH-39723/Section 8.7 を参照。

前立腺癌に対する放射線療法歴及び一次治療

両投与群共に約半数（ダロルタミド群 51.3%、プラセボ群 48.0%）の被験者が、前立腺癌に対する前治療として放射線療法を受けていた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/37）。この解析には、すべての放射線療法を含めた。

放射線療法歴の一覧を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/38 に示す。

試験 17712 の FAS における前立腺癌に対する一次治療を表 2.7.4.1-22 に示す。

ほぼすべての被験者（ダロルタミド群 99.9%、プラセボ群 100.0%）が前立腺癌に対する一次治療を受けていた。多くの被験者が受けていた一次治療は、両投与群共に、化学的去勢（42.2%、45.5%）及び前立腺摘除術（25.0%、24.2%）であった。精巣摘除術を受けていた被験者の割合は、投与群間で同様であった（9.5%、9.0%）。

表 2.7.4.1-22 前立腺癌に対する一次治療（試験 17712、FAS）

	Darolutamide N = 955 n (%)	Placebo N = 554 n (%)
Prior procedures (as primary therapy)	**954 (99.9%)**	**554 (100.0%)**
Chemical castration	403 (42.2%)	252 (45.5%)
Prostatectomy	239 (25.0%)	134 (24.2%)
Radiotherapy	177 (18.5%)	89 (16.1%)
Orchiectomy	91 (9.5%)	50 (9.0%)
Other, specify	32 (3.4%)	22 (4.0%)
Active surveillance	12 (1.3%)	7 (1.3%)

FAS = Full analysis set; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event
Note: Patient may have more than one entry.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/39

前治療としてのホルモン療法及び精巣摘除術

試験 17712 の SAF における前治療としてのホルモン療法及び精巣摘除術を表 2.7.4.1-23 に示す。

前治療としてホルモン療法及び精巣摘除術を受けていた被験者の割合は、投与群間で同様であった。両投与群共に、多くの被験者（ダロルタミド群 76.1%、プラセボ群 75.8%）が 2 つ以上のホルモン療法を受けており、次いで、1 つのホルモン療法を受けていた被験者が多かった（両投与群共に 18.6%）。

「該当せず」のうち、両側精巣摘除術を受けていた被験者は、テストステロンが去勢レベルに維持されていたことから、ホルモン療法が必要とされなかった。「該当せず」のうち、両側精巣摘除術を受けず、ホルモン療法歴なしに分類された被験者は、開始日は不明であるが ADT を受けていた（5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.2.4）。

表 2.7.4.1-23 前治療としてのホルモン療法及び精巣摘除術（試験 17712、SAF）

	Darolutamide N = 954 n (%)	Placebo N = 554 n (%)
1 hormonal therapy [a]	**177 (18.6%)**	**103 (18.6%)**
With bilateral orchiectomy [b]	35/177 (19.8%)	16/103 (15.5%)
Without bilateral orchiectomy [b]	142/177 (80.2%)	87/103 (84.5%)
≥ 2 hormonal therapies [a]	**726 (76.1%)**	**420 (75.8%)**
With bilateral orchiectomy [c]	65/726 (9.0%)	36/420 (8.6%)
Without bilateral orchiectomy [c]	661/726 (91.0%)	384/420 (91.4%)
Not applicable	**51 (5.3%)**	**31 (5.6%)**
Bilateral orchiectomy [d]	50/51 (98.0%)	28/31 (90.3%)
No bilateral orchiectomy [d]	1/51 (2.0%)	3/31 (9.7%)

ATC = Anatomical therapeutic chemical classification system; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set
a: For the definition (ATC codes) of hormonal therapies, see 5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.1.9, Section 9.13.
b: Percentages were manually calculated from the number of patients with 1 prior hormonal therapy.
c: Percentages were manually calculated from the number of patients with ≥2 prior hormonal therapies.
d: Percentages were manually calculated from the number of patients in the 'not applicable' category.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.5/3

前立腺癌に対する前治療薬

試験 17712 の SAF における前立腺癌に対する前治療薬を表 2.7.4.1-24 に示す。

多くの被験者が使用していた前立腺癌に対する前治療薬を以下に示す。

- ビカルタミド：ダロルタミド群 67.2%、プラセボ群 64.6%
- リュープロレリン、リュープロレリン酢酸塩：50.5%、53.2%
- ゴセレリン、ゴセレリン酢酸塩：32.4%、31.4%
- triptorelin, triptorelin acetate, triptorelin embonate：30.0%、28.0%
- フルタミド：12.7%、14.3%

ドセタキセルを前治療薬として使用していた被験者は、ダロルタミド群で 0.1%、プラセボ群で 0.4%であった（転移がないこと、投与時期が適切であることが確認され、組入れ基準に基づき治験実施計画書からの逸脱ではなかった）。

すべての前治療薬を、解剖治療化学分類法（ATC）のクラス及びサブクラス別に 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.5/4 に示す。なお、前立腺癌以外に対する前治療薬は、治験薬投与開始時に継続していた場合のみ、収集した。

表 2.7.4.1-24 前立腺癌に対する前治療薬（試験 17712、SAF）

Preferred drug name [a] WHO-DD Version SEP2018	Darolutamide N = 954 n (%)	Placebo N = 554 n (%)
At least one prior prostate cancer medication [b]	**915 (95.9%)**	**530 (95.7%)**
Bicalutamide	641 (67.2%)	358 (64.6%)
Leuprorelin, leuprorelin acetate	482 (50.5%)	295 (53.2%)
Goserelin, goserelin acetate	309 (32.4%)	174 (31.4%)
Triptorelin, triptorelin acetate, triptorelin embonate	286 (30.0%)	155 (28.0%)
Flutamide	121 (12.7%)	79 (14.3%)
Cyproterone, cyproterone acetate	110 (11.5%)	60 (10.8%)
Degarelix, degarelix acetate	61 (6.4%)	34 (6.1%)
Buserelin, buserelin acetate	40 (4.2%)	29 (5.2%)
Diethylstilbestrol	11 (1.2%)	5 (0.9%)
Finasteride	10 (1.0%)	5 (0.9%)
Chlormadinone acetate	6 (0.6%)	5 (0.9%)
Histrelin, histrelin acetate	6 (0.6%)	6 (1.1%)
Dexamethasone	5 (0.5%)	3 (0.5%)
Dutasteride	4 (0.4%)	2 (0.4%)
Gonadorelin, gonadorelin diacetate tetrahydrate	4 (0.4%)	3 (0.5%)
Hexestrol	4 (0.4%)	0
Nilutamide	4 (0.4%)	5 (0.9%)
Octreotide	3 (0.3%)	0
Prednisone	3 (0.3%)	3 (0.5%)
Tamsulosin, tamsulosin hydrochloride	3 (0.3%)	0
Anti-androgens [c]	2 (0.2%)	0
Dienestrol	2 (0.2%)	0
Estradiol	2 (0.2%)	1 (0.2%)
Investigational drug [d]	2 (0.2%)	2 (0.4%)
Prednisolone	2 (0.2%)	0
Antiandrogens [c]	1 (0.1%)	0
Denosumab	1 (0.1%)	0
Docetaxel [d]	1 (0.1%)	2 (0.4%)
Doxazosin, doxazosin mesilate	1 (0.1%)	1 (0.2%)
Dutasteride, tamsulosin hydrochloride	1 (0.1%)	0
Estramustine, estramustine phosphate sodium	1 (0.1%)	2 (0.4%)
Griseofulvin [e]	1 (0.1%)	0
Hydrocortisone	1 (0.1%)	0
Tamoxifen	1 (0.1%)	1 (0.2%)
Terazosin hydrochloride	1 (0.1%)	0
Abarelix	0	1 (0.2%)
Antineoplastic agents	0	1 (0.2%)
Ethinylestradiol	0	1 (0.2%)
Gefitinib [d]	0	1 (0.2%)
Ketoconazole	0	1 (0.2%)
Liarozole	0	1 (0.2%)
Megestrol acetate	0	1 (0.2%)
Mepivacaine hydrochloride, nicotinamide, polyestradiol phosphate	0	1 (0.2%)

N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set; 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: Medications that began before the start of study drug (regardless of when they ended) were included in this table. The table includes data captured as prior anti-cancer medication. Some medications are indicated for relief of cancer symptoms.

c: Separate entries due to spelling difference.

d: Non-hormonal treatments were confirmed for the non-metastatic setting and/or correct time window, and were not protocol deviations.

e: Due to data error, this drug is shown in the table (see 5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.4.2).

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.5/5

併用薬

試験 17712 のいずれかの群で 30%以上（ATC サブクラス）の被験者で使用された併用薬を、ATC のクラス及びサブクラス別に表 2.7.4.1-25 に示す。1 薬剤に複数の ATC コードを付けることができるため、一人の被験者で同一の薬剤が複数のカテゴリーで計上される可能性があった。

併用薬は、投与群間で同様であった。

いずれかの群で 50%超の被験者で使用された併用薬は、内分泌療法（ダロルタミド群 84.5%、プラセボ群 86.6%）、レニン・アンジオテンシン系作用薬（54.7%、49.8%）及び鎮痛薬（53.9%、50.4%）であった。

試験 17712 でのスタチンの併用は 2.7.4.2.1.7.4.1 を参照。

表 2.7.4.1-25 いずれかの群で 30%以上（ATC サブクラス）の被験者で使用された併用薬（試験 17712、SAF）

ATC Class, WHO-DD Version SEP2018 [a] ATC subclass	Darolutamide N = 954 n (%)	Placebo N = 554 n (%)
At least one concomitant medication [b]	943 (98.8%)	543 (98.0%)
Alimentary tract and metabolism	661 (69.3%)	382 (69.0%)
Drugs for acid related disorders	281 (29.5%)	170 (30.7%)
Stomatological preparations	396 (41.5%)	220 (39.7%)
Antineoplastic and immunomodulating agents	817 (85.6%)	488 (88.1%)
Endocrine therapy	806 (84.5%)	480 (86.6%)
Blood and blood forming organs	486 (50.9%)	274 (49.5%)
Antithrombotic agents	409 (42.9%)	220 (39.7%)
Cardiovascular system	771 (80.8%)	439 (79.2%)
Agents acting on the renin-angiotensin system	522 (54.7%)	276 (49.8%)
Lipid modifying agents	329 (34.5%)	218 (39.4%)
Genito urinary system and sex hormones	421 (44.1%)	229 (41.3%)
Urologicals	299 (31.3%)	176 (31.8%)
Musculo-skeletal system	482 (50.5%)	275 (49.6%)
Topical products for joint and muscular pain	408 (42.8%)	206 (37.2%)
Nervous system	597 (62.6%)	317 (57.2%)
Analgesics	514 (53.9%)	279 (50.4%)
Sensory organs	414 (43.4%)	232 (41.9%)
Ophthalmologicals	410 (43.0%)	229 (41.3%)

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical classification system; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set; WHO-DD = World Health Organization Drug Dictionary

a: Multiple ATC codes per drug were possible. Therefore, the same drug may have been counted in more than one category for the same patient.

b: Concomitant: Medications that were ongoing, began after the start of study drug, or medications that were started after end of study drug.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.5/6

試験 17712 の日本人

前立腺癌に対する放射線療法歴及び一次治療

前立腺癌に対する前治療として放射線療法を受けていた被験者は、ダロルタミド群で 40.3%、プラセボ群で 42.4%であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.1/53）。この結果には、すべての放射線療法が含まれる。

試験 17712 の FAS の日本人における前立腺癌に対する一次治療を表 2.7.4.1-26 に示す。

両投与群共に、すべての被験者が前立腺癌に対する一次治療を受けていた。多くの被験者が受けていた一次治療は、両投与群共に、化学的去勢（64.5%、57.6%）及び前立腺摘除術（12.9%、24.2%）であった。精巣摘除術を受けていた被験者は、ダロルタミド群の 1 例のみであった。

表 2.7.4.1-26　前立腺癌に対する一次治療（試験 17712、FAS、日本人）

	Darolutamide N = 62 n (%)	Placebo N = 33 n (%)
Prior procedures (as primary therapy)	**62 (100.0%)**	**33 (100.0%)**
Chemical castration	40 (64.5%)	19 (57.6%)
Prostatectomy	8 (12.9%)	8 (24.2%)
Radiotherapy	3 (4.8%)	5 (15.2%)
Orchiectomy	1 (1.6%)	0
Other, specify	8 (12.9%)	1 (3.0%)
Active surveillance	2 (3.2%)	0

FAS = Full analysis set; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event.
Note: Patient may have more than one entry.
Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.1/55

前治療としてのホルモン療法及び精巣摘除術

試験 17712 の SAF の日本人における前治療としてのホルモン療法及び精巣摘除術を表 2.7.4.1-27 に示す。

前治療としてホルモン療法及び精巣摘除術を受けていた被験者の割合は、投与群間で同様であった。ほぼすべての被験者（ダロルタミド群 98.4%、プラセボ群 97.0%）が 2 つ以上のホルモン療法を受けており、1 つのホルモン療法を受けていた被験者は各群 1 例であった。

表 2.7.4.1-27　前治療歴としてのホルモン療法及び精巣摘除術（試験 17712、SAF、日本人）

	Darolutamide N = 62 n (%)	Placebo N = 33 n (%)
1 hormonal therapy [a]	**1 (1.6%)**	**1 (3.0%)**
With bilateral orchiectomy [b]	0	0
Without bilateral orchiectomy [b]	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)
≥ 2 hormonal therapy [a]	**61 (98.4%)**	**32 (97.0%)**
With bilateral orchiectomy [c]	3/61 (4.9%)	1/32 (3.1%)
Without bilateral orchiectomy [c]	58/61 (95.1%)	31/32 (96.9%)

ATC = Anatomical therapeutic chemical classification system; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set
a: For the definition (ATC codes) of hormonal therapies, see 5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.1.9, Section 9.13.
b: Percentages were manually calculated from the number of patients with 1 prior hormonal therapy.
c: Percentages were manually calculated from the number of patients with ≥2 prior hormonal therapies.
Source: 5.3.5.1.3 17712_JP, Table 14.1.2/5

前立腺癌に対する前治療薬

試験 17712 の SAF の日本人における前立腺癌に対する前治療薬を表 2.7.4.1-28 に示す。

多くの被験者が使用していた前立腺癌に対する前治療薬を以下に示す。

- ビカルタミド：ダロルタミド群 90.3%、プラセボ群 93.9%
- リュープロレリン、リュープロレリン酢酸塩：62.9%、51.5%
- ゴセレリン、ゴセレリン酢酸塩：48.4%、66.7%
- フルタミド：45.2%、33.3%

すべての前治療薬を、ATC のクラス及びサブクラス別に 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.1/33 に示す。

表 2.7.4.1-28　前立腺癌に対する前治療薬（試験 17712、SAF、日本人）

Preferred drug name [a] WHO-DD Version SEP2018	Darolutamide N = 62 n (%)	Placebo N = 33 n (%)
At least one prior prostate cancer medication [b]	**62 (100.0%)**	**33 (100.0%)**
Bicalutamide	56 (90.3%)	31 (93.9%)
Leuprorelin, leuprorelin acetate	39 (62.9%)	17 (51.5%)
Goserelin, goserelin acetate	30 (48.4%)	22 (66.7%)
Flutamide	28 (45.2%)	11 (33.3%)
Degarelix, degarelix acetate	12 (19.4%)	2 (6.1%)
Chlormadinone acetate	6 (9.7%)	5 (15.2%)
Dutasteride	1 (1.6%)	0

N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set; 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: Medications that began before the start of study drug (regardless of when they ended) were included in this table. The table includes data captured as prior anti-cancer medication. Some medications are indicated for relief of cancer symptoms.
Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.2/9

併用薬

試験 17712 の日本人における、いずれかの群で 30%以上（ATC サブクラス）の被験者で使用された併用薬を、ATC のクラス及びサブクラス別に表 2.7.4.1-29 に示す。

併用薬は、投与群間で同様であった。

いずれかの群で 50%超の被験者で使用された併用薬は、内分泌療法（91.9%、97.0%）、眼科用薬（74.2%、57.6%）、胃酸関連疾患用薬（66.1%、45.5%）、口腔科用製剤（64.5%、54.5%）、関節・筋肉痛用局所薬剤（61.3%、42.4%）、抗炎症及び抗リウマチ製剤（58.1%、39.4%）、血管保護薬（53.2%、54.5%）、泌尿器科用薬（53.2%、48.5%）及び便秘薬（50.0%、30.3%）であった。

スタチン（ATC サブクラス：脂質修飾剤）を併用した被験者は、ダロルタミド群で 29.0%、プラセボ群で 33.3%であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.2/11）。

表 2.7.4.1-29 いずれかの群で 30%以上（ATC サブクラス）の被験者で使用された併用薬（試験 17712、SAF、日本人）

ATC Class, WHO-DD Version SEP2018 [a] ATC subclass	Darolutamide N = 62 n (%)	Placebo N = 33 n (%)
At least one concomitant medication [b]	62 (100.0%)	33 (100.0%)
Alimentary tract and metabolism	54 (87.1%)	24 (72.7%)
Antidiarrheals, intestinal antiinflammatory/antiinfective agents	24 (38.7%)	11 (33.3%)
Drugs for acid related disorders	41 (66.1%)	15 (45.5%)
Drugs for constipation	31 (50.0%)	10 (30.3%)
Mineral supplements	26 (41.9%)	10 (30.3%)
Stomatological preparations	40 (64.5%)	18 (54.5%)
Antiinfectives for systemic use	30 (48.4%)	17 (51.5%)
Antibacterials for systemic use	25 (40.3%)	15 (45.5%)
Antineoplastic and immunomodulating agents	58 (93.5%)	33 (100.0%)
Endocrine therapy	57 (91.9%)	32 (97.0%)
Blood and blood forming organs	40 (64.5%)	17 (51.5%)
Antithrombotic agents	26 (41.9%)	9 (27.3%)
Cardiovascular system	53 (85.5%)	25 (75.8%)
Agents acting on the renin-angiotensin system	26 (41.9%)	13 (39.4%)
Calcium channel blockers	24 (38.7%)	14 (42.4%)
Lipid modifying agents	18 (29.0%)	11 (33.3%)
Vasoprotectives	33 (53.2%)	18 (54.5%)
Dermatologicals	39 (62.9%)	21 (63.6%)
Corticosteroids, dermatological preparations	20 (32.3%)	10 (30.3%)
Genito urinary system and sex hormones	38 (61.3%)	18 (54.5%)
Other gynecologicals	12 (19.4%)	12 (36.4%)
Urologicals	33 (53.2%)	16 (48.5%)
Musculo-skeletal system	44 (71.0%)	20 (60.6%)
Antiinflammatory and antirheumatic products	36 (58.1%)	13 (39.4%)
Topical products for joint and muscular pain	38 (61.3%)	14 (42.4%)
Nervous system	39 (62.9%)	16 (48.5%)
Analgesics	27 (43.5%)	12 (36.4%)
Psycholeptics	21 (33.9%)	11 (33.3%)
Respiratory system	44 (71.0%)	20 (60.6%)
Cough and cold preparations	22 (35.5%)	11 (33.3%)
Nasal preparations	22 (35.5%)	13 (39.4%)
Throat preparations	29 (46.8%)	10 (30.3%)
Sensory organs	46 (74.2%)	19 (57.6%)
Ophthalmological and ontological preparations	18 (29.0%)	11 (33.3%)
Ophthalmologicals	46 (74.2%)	19 (57.6%)
Otologicals	26 (41.9%)	15 (45.5%)

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical classification system; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set; WHO-DD = World Health Organization Drug Dictionary

a: Multiple ATC codes per drug were possible. Therefore, the same drug may have been counted in more than one category for the same patient.

b: Concomitant: Medications that were ongoing, began after the start of study drug, or medications that were started after end of study drug.

Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.1.2/11

2.7.4.1.3.4.2 併合解析（mCRPC プール）

前立腺癌に対する前治療薬

mCRPC プールでの前立腺癌に対する前治療薬を表 2.7.4.1-30 に示す。

173 例全例（100%）が前立腺癌に対する前治療薬を使用していた。多くの被験者が使用していた前立腺癌に対する前治療薬は、ビカルタミド（91.9%）、ゴセレリン／ゴセレリン酢酸塩（44.5%）、リュープロレリン／リュープロレリン酢酸塩（43.4%）及びアビラテロン／アビラテロン酢酸エステル（32.9%）であった。

すべての前治療薬を、ATC のクラス及びサブクラス別に 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 1.2/7 に示す。

表 2.7.4.1-30 前立腺癌に対する前治療薬（mCRPC プール、SAF）

Preferred drug name [a] WHO-DD Version SEP2017	Darolutamide N = 173 n (%)
At least one prior prostate cancer medication [b]	**173 (100%)**
Bicalutamide	159 (91.9%)
Goserelin, goserelin acetate	77 (44.5%)
Leuprorelin, leuprorelin acetate	75 (43.4%)
Abiraterone, abiraterone acetate	57 (32.9%)
Cyproterone, cyproterone acetate	21 (12.1%)
Flutamide	21 (12.1%)
Triptorelin acetate, triptorelin embonate	20 (11.6%)
Degarelix, degarelix acetate	9 (5.2%)
Enzalutamide	6 (3.5%)
Gonadotropin releasing hormone analogues	4 (2.3%)
Gonadorelin diacetate tetrahydrate	2 (1.2%)
Histrelin acetate	2 (1.2%)
Buserelin acetate	1 (0.6%)
Nilutamide	1 (0.6%)

mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set; 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: Medications that began before the start of study drug (regardless of when they ended) were included in this table.
Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 1.2/9

併用薬

mCRPC プールの 30%以上（ATC サブクラス）の被験者で使用された併用薬を ATC クラス及びサブクラス別に表 2.7.4.1-31 に示す。

173 例全例（100%）が併用薬を使用していた。最も多く使用された併用薬の ATC クラスは抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬（89.0%）であり、その ATC サブクラスの内訳は内分泌療法（86.1%）、抗悪性腫瘍薬（5.2%）及び免疫賦活薬（0.6%）であった（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 1.2/8）。その他に 50%以上の被験者が使用していた併用薬の ATC サブクラスは、鎮痛薬（71.7%）、眼科用薬（60.1%）及び口腔科用製剤（52.6%）であった。

mCRPC プールのスタチンの併用は 2.7.4.2.1.7.4.2 を参照。

表 2.7.4.1-31 30%以上（ATC サブクラス）の被験者で使用された併用薬（mCRPC プール、SAF）

ATC Class, WHO-DD Version SEP2017 [a] ATC Subclass	Darolutamide N = 173 n (%)
At least one concomitant medication [b]	173 (100.0%)
Alimentary tract and metabolism	146 (84.4%)
Antidiarrheals, intestinal antiinflammatory/antiinfective agents	68 (39.3%)
Drugs for acid related disorders	79 (45.7%)
Mineral supplements	71 (41.0%)
Stomatological preparations	91 (52.6%)
Blood and blood forming organs	95 (54.9%)
Antithrombotic agents	76 (43.9%)
Cardiovascular system	146 (84.4%)
Agents acting on the renin-angiotensin system	79 (45.7%)
Lipid modifying agents	61 (35.3%)
Vasoprotectives	54 (31.2%)
Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins	72 (41.6%)
Corticosteroids for systemic use	69 (39.9%)
Antiinfectives for systemic use	59 (34.1%)
Antibacterials for systemic use	53 (30.6%)
Antineoplastic and immunomodulating agents	154 (89.0%)
Endocrine therapy	149 (86.1%)
Musculo-skeletal system	119 (68.8%)
Antiinflammatory and antirheumatic products	53 (30.6%)
Drugs for treatment of bone diseases	69 (39.9%)
Topical products for joint and muscular pain	80 (46.2%)
Nervous system	129 (74.6%)
Analgesics	124 (71.7%)
Sensory organs	105 (60.7%)
Ophthalmologicals	104 (60.1%)
Otologicals	58 (33.5%)

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical classification system; mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set; WHO-DD = World Health Organization Drug Dictionary

a: Multiple ATC codes per drug were possible. Therefore, the same drug may have been counted in more than one category for the same patient.

b: Concomitant: Medications that were ongoing, began after the start of study drug, or medications that were started after end of study drug.

Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 1.2/8

2.7.4.1.3.5 癌患者以外のプールでの人口統計学的特性及びその他の特性

癌患者以外のプールの試験ごと及び国ごとの被験者数を 5.3.5.3.2 IA_HV/Table 1/1 に示す。治験薬が投与され、SAF に採用された被験者は、単回投与プールで 56 例、反復投与プールで 45 例であった。

癌患者以外のプールでの人口統計学的特性を表 2.7.4.1-32 に示す（詳細は 5.3.5.3.2 IA_HV/Table 1/2）。

単回投与プール（56 例）では、すべての被験者（100%）が男性であり、多くの被験者（73.2%）が 65 歳未満であった。黒人又はアフリカ系アメリカ人の 1 例（1.8%）を除き、98.2%の被験者が白人であった。

反復投与プール（45 例）では、男性が 66.7%、女性が 33.3%であった。すべての被験者（100%）が白人で、65 歳未満であった。

表 2.7.4.1-32 人口統計学的特性（癌患者以外のプール、SAF）

	Single dose	Multiple dose
Characteristic	**N = 56** **n (%)**	**N = 45** **n (%)**
Sex		
Male	56 (100.0%)	30 (66.7%)
Female	0	15 (33.3%)
Race		
White	55 (98.2%)	45 (100.0%)
Black or African American	1 (1.8%)	0
Ethnicity		
Not Hispanic or Latino	44 (78.6%)	28 (62.2%)
Missing	12 (21.4%)	0
Not reported	0	17 (37.8%)
Age group (years)		
<65	41 (73.2%)	45 (100.0%)
65-74	11 (19.6%)	0
75-84	4 (7.1%)	0

SAF = Safety analysis set
Source: 5.3.5.3.2 IA_HV/Table 1/2

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

ADT の併用下でダロルタミド又はプラセボが投与された前立腺癌患者での TEAE の要約を表 2.7.4.2-1（試験 17712 及び mCRPC プール）及び表 2.7.4.2-2（試験 17712 の日本人）に示す。TEAE の詳細は、2.7.4.2.1.1～2.7.4.2.1.7 に試験 17712 と mCRPC プールで別々に示す。試験 17712 及び mCRPC プールでは、TEAE は MedDRA Ver. 21.0 を用いて示し、グレードは CTCAE Ver. 4.03 で評価した。

癌患者以外のプールでの安全性データを、2.7.4.2.1.8 に単回投与プールと反復投与プールで別々に、MedDRA Ver. 20.1 を用いて示す。

安全性解析の詳細（例：TEAE の定義）は 2.7.4.1.1.2.4 を参照。

試験 17712（nmCRPC）

TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 83.2%、プラセボ群で 76.9%であった。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 27.0%、プラセボ群で 19.9%であった。

TEAE の重症度（最悪グレード、以下同様）は、多くの被験者でグレード 1 又は 2 であり、その発現割合は投与群間で同様であった（ダロルタミド群 54.6%、プラセボ群 54.2%）。

グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 24.7%、プラセボ群で 19.5%であり、グレード 4 の TEAE の発現割合はそれぞれ 2.2%、1.6%であった。

グレード 5 の（死亡に至った）TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 3.9%、プラセボ群で 3.2%であった。治験薬と関連のあるグレード 5 の TEAE は、ダロルタミド群で 1 例（0.1%）、プラセボ群で 2 例（0.4%）に発現した。死亡（理由及び時期を問わない）は、ダロルタミド群で 8.3%、プラセボ群で 10.5%に認められた。

重篤な TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 24.8%、プラセボ群で 20.0%であった。

用量調節（投与中断及び減量）に至った TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 14.2%、プラセボ群で 9.4%であった。

投与中止に至った TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 8.9%、プラセボ群で 8.7%であった。

併合解析（mCRPC プール）

TEAE の発現割合は 93.6%、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は 35.3%であった。TEAE の重症度は、多くの被験者（65.3%）でグレード 1 又は 2 であった。グレード 5 の TEAE は 7 例（4.0%）に発現し、いずれの事象も治験薬と関連はないと判断された。重篤な TEAE の発現割合は 27.7%、用量調節に至った TEAE の発現割合は 11.6%、投与中止に至った TEAE の発現割合は 7.5%であった。

まとめ

TEAE の発現割合は、併合解析（mCRPC プール）で試験 17712（nmCRPC 患者）に比べて高く、患者集団の違いによるものと考えられた。グレード 3 以上の TEAE の発現割合は、両集団間で同様

であった。重篤な TEAE、用量調節に至った TEAE 及び投与中止に至った TEAE の発現割合も両集団間で同様であった。

表 2.7.4.2-1 TEAE の要約（試験 17712 及び mCRPC プール、SAF）

		nmCRPC study 17712 Darolutamide	nmCRPC study 17712 Placebo	mCRPC pool Darolutamide
Number of patients (%) with		**N = 954 n (%)**	**N = 554 n (%)**	**N = 173 n (%)**
Any TEAE [a]		**794 (83.2%)**	**426 (76.9%)**	**162 (93.6%)**
Worst CTCAE grade:	Grade 1	219 (23.0%)	134 (24.2%)	32 (18.5%)
	Grade 2	302 (31.7%)	166 (30.0%)	81 (46.8%)
	Grade 3	215 (22.5%)	99 (17.9%)	37 (21.4%)
	Grade 4	21 (2.2%)	9 (1.6%)	5 (2.9%)
	Grade 5 (death/fatal)	37 (3.9%)[d]	18 (3.2%)	7 (4.0%)[e]
	Grade 1 or 2	521 (54.6%)	300 (54.2%)	113 (65.3%)
	Grade 3 or 4	236 (24.7%)	108 (19.5%)	42 (24.3%)
	Grade 3, 4 or 5	273 (28.6%)	126 (22.7%)	49 (28.3%)
SAE		237 (24.8%)	111 (20.0%)	48 (27.7%)
TEAE leading to dose modification [b]		135 (14.2%)	52 (9.4%)	20 (11.6%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		85 (8.9%)	48 (8.7%)	13 (7.5%)
Any drug-related TEAE [a, c]		**258 (27.0%)**	**110 (19.9%)**	**61 (35.3%)**
Worst CTCAE grade:	Grade 1	132 (13.8%)	68 (12.3%)	43 (24.9%)
	Grade 2	98 (10.3%)	26 (4.7%)	16 (9.2%)
	Grade 3	24 (2.5%)	14 (2.5%)	2 (1.2%)
	Grade 4	3 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Grade 5 (death/fatal)	1 (0.1%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)
	Grade 1 or 2	230 (24.1%)	94 (17.0%)	59 (34.1%)
	Grade 3 or 4	27 (2.8%)	14 (2.5%)	2 (1.2%)
	Grade 3, 4 or 5	28 (2.9%)	16 (2.9%)	2 (1.2%)
Drug-related SAE		10 (1.0%)	6 (1.1%)	1 (0.6%)
Drug-related TEAE leading to dose modification [b]		49 (5.1%)	14 (2.5%)	3 (1.7%)
Drug-related TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		15 (1.6%)	13 (2.3%)	2 (1.2%)
Any death		**79 (8.3%)**	**58 (10.5%)**	**7 (4.0%)**

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

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

b: Modifications include dose interruptions and reductions.

c: Based on investigator's assessment.

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

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

CTCAE version 4.03.

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

表 2.7.4.2-2 TEAE の要約（試験 17712、SAF、日本人）

		Darolutamide	Placebo
Number of patients (%) with		**N = 62** **n (%)**	**N = 33** **n (%)**
Any TEAE [a]		**53 (85.5%)**	**21 (63.6%)**
Worst CTCAE grade:	Grade 1	11 (17.7%)	8 (24.2%)
	Grade 2	24 (38.7%)	9 (27.3%)
	Grade 3	16 (25.8%)	3 (9.1%)
	Grade 4	1 (1.6%)	1 (3.0%)
	Grade 5 (death/fatal)	1 (1.6%)	0 (0.0%)
	Grade 1 or 2	35 (56.5%)	17 (51.5%)
	Grade 3 or 4	17 (27.4%)	4 (12.1%)
	Grade 3, 4 or 5	18 (29.0%)	4 (12.1%)
SAE		20 (32.3%)	3 (9.1%)
TEAE leading to dose modification [b]		12 (19.4%)	4 (12.1%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		5 (8.1%)	2 (6.1%)
Any drug-related TEAE [a, c]		**14 (22.6%)**	**4 (12.1%)**
Worst CTCAE grade:	Grade 1	7 (11.3%)	1 (3.0%)
	Grade 2	4 (6.5%)	3 (9.1%)
	Grade 3	2 (3.2%)	0 (0.0%)
	Grade 4	1 (1.6%)	0 (0.0%)
	Grade 5 (death/fatal)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Grade 1 or 2	11 (17.7%)	4 (12.1%)
	Grade 3 or 4	3 (4.8%)	0 (0.0%)
	Grade 3, 4 or 5	3 (4.8%)	0 (0.0%)
Drug-related SAE		2 (3.2%)	0 (0.0%)
Drug-related TEAE leading to dose modification [b]		4 (6.5%)	2 (6.1%)
Drug-related TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		2 (3.2%)	0 (0.0%)
Any death		**3 (4.8%)**	**2 (6.1%)**

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

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

b: Modifications include dose interruptions and reductions.

c: Based on investigator's assessment.

CTCAE version 4.03.

Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/1, 14.3.2/19, 5.3.5.1.1 PH-39723/Listing 16.2.7/1.

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1 では、MedDRA 基本語別の TEAE の発現割合を、発現割合が高かった TEAE を中心に示す。MedDRA 器官別大分類別の TEAE の発現割合は 2.7.4.2.1.5.1 に示す。

2.7.4.2.1.1.1 よく見られる TEAE

2.7.4.2.1.1.1.1 試験 17712（nmCRPC）

試験 17712 のいずれかの群で発現割合が 2%以上の TEAE（よくみられる TEAE）を表 2.7.4.2-3 に示す。投与群間での治験薬の投与期間の不均衡を調整するため、曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）も示す。

TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 83.2%、プラセボ群で 76.9%であった（表 2.7.4.2-1）。

いずれかの群で発現割合が 10%以上の TEAE は、疲労（ダロルタミド群 12.1%、プラセボ群 8.7%）のみであった。

よくみられる TEAE のうち、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて発現割合が 1%以上高かった TEAE を以下に示す。

- 疲労（ダロルタミド群 12.1%、プラセボ群 8.7%）（2.7.4.2.1.6.1.3 参照）
- 下痢（6.9%、5.6%）
- 高血圧（6.6%、5.2%）（2.7.4.2.1.6.1.8 参照）
- 四肢痛（5.8%、3.2%）
- 貧血（5.6%、4.5%）（臨床検査の 2.7.4.3.1.2 参照）
- ほてり（5.2%、4.2%）（2.7.4.2.1.6.1.9 参照）
- 末梢性浮腫（4.1%、3.1%）
- 頻尿（4.0%、2.9%）
- 頭痛（3.9%、2.5%）
- 筋骨格痛（3.9%、2.0%）
- 浮動性めまい（3.7%、2.5%）
- 体重減少（3.6%、2.2%）（2.7.4.2.1.6.1.4 参照）
- 咳嗽（3.0%、2.0%）
- インフルエンザ（2.8%、1.6%）
- 上気道感染（2.6%、1.6%）
- 発熱（2.0%、0.9%）

これらの事象の多くでは、曝露期間で調整した発現率は投与群間で同様であった。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）がダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かった事象（すなわち、発現リスク比が 1.5 以上）は、筋骨格痛（ダロルタミド群 2.8、プラセボ群 1.9、発現リスク比 1.5）及び発熱（1.4、0.9、発現リスク比 1.6）であった。

更に、高位語の「筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感」について、発現割合が高く、投与群間差がみられた基本語を分析した結果、四肢痛の発現割合がダロルタミド群（5.8%）でプラセボ群（3.2%）に比べて高かった。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 4.1、3.2 であった（発現リスク比 1.3）。

筋骨格痛及び四肢痛は、多くがグレード 1 又は 2 であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/3）。グレード 3 の筋骨格痛の発現割合はダロルタミド群で 0.1%、プラセボ群で 0.2%、グレード 3 の四肢痛の発現割合はそれぞれ 0%、0.2%と、投与群間で同様であった。筋骨格痛及び四肢痛について、重篤な TEAE、投与中止又は減量に至った TEAE の発現はなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/1、14.3.1/17、14.3.1/23）。ダロルタミド群の 1 例

（0.1%）がグレード 3 の筋骨格痛のため、投与を中断した（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/20）。

発熱の分析は 2.7.4.2.1.5.2（グループ化した有害事象の解析）で示す。

よくみられる TEAE のうち、ダロルタミド群に比べてプラセボ群で発現割合が 1%以上高かった TEAE を以下に示す。

- 関節痛（ダロルタミド群 8.1%、プラセボ群 9.2%）
- 尿閉（3.5%、6.5%）
- 排尿困難（2.2%、4.7%）
- 上腹部痛（1.3%、2.3%）
- 水腎症（1.0%、2.3%）

よくみられる TEAE では、グレード 3 以上の TEAE の発現割合は低かった。いずれかの群で発現割合が 1%以上のグレード 3、4 又は 5 の TEAE は、グレード 3 の高血圧（ダロルタミド群 3.1%、プラセボ群 2.2%）、グレード 3 の尿閉（1.6%、2.0%）及びグレード 3 の血尿（1.0%、1.3%）であった。グレード 3 又は 4 の TEAE の詳細は 2.7.4.2.1.1.3.1 を参照。グレード 5 の TEAE は 2.7.4.2.1.2.1 に示す。

同義又は病態生理学的に関連のある TEAE をグループ化した解析を 2.7.4.2.1.5.2 に示す。注目すべき有害事象（ADT 又は新規の抗アンドロゲン薬の潜在的又は既知のリスクである事象／疾患を含む）を 2.7.4.2.1.6.1 に示す。

すべての TEAE のグレード別の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/3（2.7.6.9 付表 2.7.6.9.a.1-1）に、グレード 3 以上の TEAE の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/4（2.7.6.9 付表 2.7.6.9.a.1-3）に示す。発現割合が 1%及び 5%以上の TEAE の発現割合をそれぞれ 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/5、14.3.1/6 に示す。すべての TEAE の曝露期間で調整した発現率を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/28 に示す。

以上、試験 17712 では、概して TEAE の発現割合は低く、認められた TEAE は患者集団の基礎疾患及び年齢によりみられるものであった。しかしながら、いくつかの事象（上記参照）の発現割合には投与群間で差が認められた。

表 2.7.4.2-3 いずれかの群で発現割合が 2%以上の TEAE（試験 17712、SAF）

		Darolutamide N = 954					Placebo N = 554				
MedDRA PT Version 21.0	MedDRA 基本語			Worst CTCAE grade					Worst CTCAE grade		
		Total n (%)	EAIR per 100 PY [a]	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	EAIR per 100 PY [a]	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Fatigue	疲労	115 (12.1)	8.6	4 (0.4)	0	0	48 (8.7)	8.5	5 (0.9)	0	0
Back pain	背部痛	84 (8.8)	6.3	4 (0.4)	0	0	50 (9.0)	8.8	1 (0.2)	0	0
Arthralgia	関節痛	77 (8.1)	5.8	3 (0.3)	0	0	51 (9.2)	9.0	2 (0.4)	0	0
Diarrhoea	下痢	66 (6.9)	4.9	0	0	1 (0.1)	31 (5.6)	5.5	1 (0.2)	0	0
Hypertension	高血圧	63 (6.6)	4.7	30 (3.1)	0	0	29 (5.2)	5.1	12 (2.2)	0	0
Constipation	便秘	60 (6.3)	4.5	0	0	0	34 (6.1)	6.0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	55 (5.8)	4.1	0	0	0	18 (3.2)	3.2	1 (0.2)	0	0
Anaemia	貧血	53 (5.6)	4.0	8 (0.8)	0	0	25 (4.5)	4.4	2 (0.4)	0	0
Hot flush	ほてり	50 (5.2)	3.7	0	0	0	23 (4.2)	4.1	0	0	0
Nausea	悪心	48 (5.0)	3.6	2 (0.2)	0	0	32 (5.8)	5.6	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	47 (4.9)	3.5	6 (0.6)	0	0	28 (5.1)	4.9	3 (0.5)	0	0
Haematuria	血尿	41 (4.3)	3.1	10 (1.0)	0	0	27 (4.9)	4.8	7 (1.3)	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	39 (4.1)	2.9	0	0	0	17 (3.1)	3.0	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	38 (4.0)	2.8	1 (0.1)	0	0	16 (2.9)	2.8	1 (0.2)	0	0
Headache	頭痛	37 (3.9)	2.8	0	0	0	14 (2.5)	2.5	1 (0.2)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	37 (3.9)	2.8	1 (0.1)	0	0	11 (2.0)	1.9	1 (0.2)	0	0
Asthenia	無力症	36 (3.8)	2.7	2 (0.2)	0	0	19 (3.4)	3.3	2 (0.4)	0	0
Fall	転倒	36 (3.8)	2.7	8 (0.8)	0	0	23 (4.2)	4.1	4 (0.7)	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	36 (3.8)	2.7	0	0	0	21 (3.8)	3.7	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	35 (3.7)	2.6	2 (0.2)	0	0	14 (2.5)	2.5	1 (0.2)	0	0
Weight decreased	体重減少	34 (3.6)	2.5	0	0	0	12 (2.2)	2.1	0	0	0
Urinary retention	尿閉	33 (3.5)	2.5	15 (1.6)	0	0	36 (6.5)	6.3	11 (2.0)	0	0
Cough	咳嗽	29 (3.0)	2.2	1 (0.1)	0	0	11 (2.0)	1.9	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	28 (2.9)	2.1	2 (0.2)	0	0	16 (2.9)	2.8	1 (0.2)	0	0
Influenza	インフルエンザ	27 (2.8)	2.0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	9 (1.6)	1.6	0	0	0
Insomnia	不眠症	26 (2.7)	1.9	0	0	0	10 (1.8)	1.8	1 (0.2)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	25 (2.6)	1.9	0	0	0	9 (1.6)	1.6	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	24 (2.5)	1.8	0	1 (0.1)	0	12 (2.2)	2.1	1 (0.2)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	24 (2.5)	1.8	2 (0.2)	0	1 (0.1)	15 (2.7)	2.6	3 (0.5)	0	0

表 2.7.4.2-3 いずれかの群で発現割合が 2%以上の TEAE（試験 17712、SAF）（続き）

		Darolutamide N = 954					Placebo N = 554				
MedDRA PT Version 21.0	MedDRA 基本語			Worst CTCAE grade					Worst CTCAE grade		
		Total n (%)	EAIR per 100 PY [a]	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	EAIR per 100 PY [a]	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Atrial fibrillation	心房細動	22 (2.3)	1.6	5 (0.5)	1 (0.1)	0	8 (1.4)	1.4	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	22 (2.3)	1.6	1 (0.1)	0	0	14 (2.5)	2.5	0	2 (0.4)	0
Dysuria	排尿困難	21 (2.2)	1.6	1 (0.1)	0	0	26 (4.7)	4.6	5 (0.9)	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	19 (2.0)	1.4	0	0	0	6 (1.1)	1.1	0	0	0
Pneumonia	肺炎	19 (2.0)	1.4	8 (0.8)	1 (0.1)	1 (0.1)	11 (2.0)	1.9	3 (0.5)	1 (0.2)	0
Pyrexia	発熱	19 (2.0)	1.4	1 (0.1)	0	0	5 (0.9)	0.9	0	0	0
Pruritus	そう痒症	16 (1.7)	1.2	0	0	0	11 (2.0)	1.9	0	0	0
Urinary incontinence	尿失禁	14 (1.5)	1.0	0	0	0	12 (2.2)	2.1	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	12 (1.3)	0.9	1 (0.1)	0	0	13 (2.3)	2.3	1 (0.2)	0	0
Pelvic pain	骨盤痛	12 (1.3)	0.9	0	0	0	12 (2.2)	2.1	0	0	0
Hydronephrosis	水腎症	10 (1.0)	0.7	7 (0.7)	0	0	13 (2.3)	2.3	3 (0.5)	0	0

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAIR = Exposure-adjusted incidence rate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term; PY = patient year; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event

a: EAIR of TEAEs, defined as the number of patients with a given TEAE divided by the total treatment duration of all patients in years. The rate is expressed in 100 patient years.

Note: A patient may have more than one entry.

CTCAE version 4.03.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/3, 14.3.1/7

治験薬と関連のある TEAE

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 27.0%、プラセボ群で 19.9%であった（表 2.7.4.2-1）。すべての治験薬と関連のある TEAE の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/15 に示す。いずれかの群で発現割合が 2%以上の治験薬と関連のある TEAE は、疲労（ダロルタミド群 7.1%、プラセボ群 4.3%）、ほてり（3.8%、2.7%）及び悪心（2.5%、3.1%）であった。

すべての治験薬と関連のある TEAE のグレード別の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/12（2.7.6.9 付表 2.7.6.9.a.1-2）に、グレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/13（2.7.6.9 付表 2.7.6.9.a.1-4）に示す。発現割合が 5%以上の治験薬と関連のある TEAE の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/14 に示す。

試験 17712 の日本人

試験 17712 の日本人における、いずれかの群で発現割合が 5%以上（よくみられる TEAE）の TEAE を表 2.7.4.2-4 に示す。投与群間での治験薬の投与期間の不均衡を調整するため、曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）も示す。

TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 85.5％、プラセボ群で 63.6％であった（表 2.7.4.2-2）。

いずれかの群で発現割合が 10%以上の TEAE は、上咽頭炎（ダロルタミド群 19.4%、プラセボ群 12.1%）、便秘（12.9%、3.0%）、転倒（12.9%、3.0%）、食欲減退（11.3%、3.0%）及び下痢（4.8%、12.1%）であった。

ダロルタミド群でプラセボ群に比べて発現割合が 5%以上高かった TEAE を以下に示す。

- 上咽頭炎（ダロルタミド群 19.4%、プラセボ群 12.1%）
- 便秘（12.9%、3.0%）
- 転倒（12.9%、3.0%）
- 食欲減退（11.3%、3.0%）
- 背部痛（8.1%、3.0%）
- インフルエンザ（6.5%、0%）
- 悪心（6.5%、0%）
- 発熱（6.5%、0%）
- 発疹（6.5%、0%）

これらの事象のうち、曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）がダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かった事象（すなわち、発現リスク比が 1.5 以上）は、便秘（ダロルタミド群 10.3、プラセボ群 3.6）、転倒（10.3、3.6）、食欲減退（9.0、3.6）及び背部痛（6.5、3.6）であった。

ダロルタミド群に比べてプラセボ群で発現割合が5%以上高かったTEAEを以下に示す。

- 下痢（ダロルタミド群4.8%、プラセボ群12.1%）
- 造影剤アレルギー（0%、6.1%）
- 湿疹（0%、6.1%）
- 創合併症（0%、6.1%）

よくみられるTEAEでは、グレード3以上のTEAEは少なかった。ダロルタミド群では、グレード3の転倒、食欲減退及び血尿が各1例（1.6%）、グレード4の肝機能異常が1例（1.6%）及びグレード5のインフルエンザが1例（1.6%）に、プラセボ群ではグレード3の食欲減退及び下痢が各1例（3.0%）に発現した。

試験 17712 の日本人におけるすべての TEAE のグレード別の発現割合を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/5（2.7.6.9 付表 2.7.6.9.a.1-7）に、グレード3以上のTEAEの発現割合を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/7（2.7.6.9 付表 2.7.6.9.a.1-11）に示す。発現割合が 1%及び 5%以上の TEAE の発現割合をそれぞれ 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/9、14.3.1/11 に示す。また、試験 17712 の外国人におけるすべての TEAE のグレード別の発現割合を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/6（2.7.6.9 付表 2.7.6.9.a.1-8）に、グレード 3 以上の TEAE の発現割合を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/8（2.7.6.9 付表 2.7.6.9.a.1-12）に示す。試験 17712 の日本人におけるすべての TEAE の曝露期間で調整した発現率を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/51 に示す。

表 2.7.4.2-4 いずれかの群で発現割合が 5%以上の TEAE（試験 17712、SAF、日本人）

		Darolutamide N = 62					Placebo N = 33				
MedDRA PT Version 21.0	MedDRA 基本語			Worst CTCAE grade					Worst CTCAE grade		
		Total n (%)	EAIR per 100 PY [a]	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	EAIR per 100 PY [a]	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	12 (19.4)	15.5	0	0	0	4 (12.1)	14.4	0	0	0
Constipation	便秘	8 (12.9)	10.3	0	0	0	1 (3.0)	3.6	0	0	0
Fall	転倒	8 (12.9)	10.3	1 (1.6)	0	0	1 (3.0)	3.6	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	7 (11.3)	9.0	1 (1.6)	0	0	1 (3.0)	3.6	1 (3.0)	0	0
Back pain	背部痛	5 (8.1)	6.5	0	0	0	1 (3.0)	3.6	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (8.1)	6.5	0	0	0	3 (9.1)	10.8	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	4 (6.5)	5.2	0	1 (1.6)	0	1 (3.0)	3.6	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	4 (6.5)	5.2	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	4 (6.5)	5.2	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	4 (6.5)	5.2	0	0	0	0	0	0	0	0
Rash	発疹	4 (6.5)	5.2	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	3 (4.8)	3.9	0	0	0	4 (12.1)	14.4	1 (3.0)	0	0
Haematuria	血尿	2 (3.2)	2.6	1 (1.6)	0	0	2 (6.1)	7.2	0	0	0
Arthralgia	関節痛	1 (1.6)	1.3	0	0	0	2 (6.1)	7.2	0	0	0
Pain	疼痛	1 (1.6)	1.3	0	0	0	2 (6.1)	7.2	0	0	0
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	0	0	0	0	0	2 (6.1)	7.2	0	0	0
Eczema	湿疹	0	0	0	0	0	2 (6.1)	7.2	0	0	0
Wound complication	創合併症	0	0	0	0	0	2 (6.1)	7.2	0	0	0

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAIR = Exposure-adjusted incidence rate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term; PY = patient year; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event

a: EAIR of TEAEs, defined as the number of patients with a given TEAE divided by the total treatment duration of all patients in years. The rate is expressed in 100 patient years.

Note: A patient may have more than one entry.

CTCAE version 4.03.

Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/5, 14.3.1/13

治験薬と関連のある TEAE

試験 17712 の日本人における、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 22.6%、プラセボ群で 12.1%であった（表 2.7.4.2-2）。すべての治験薬と関連のある TEAE の発現割合を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/27 に示す。いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は、食欲減退及び悪心〔ダロルタミド群 4.8%（3 例）、プラセボ群 0%〕、肝機能異常〔3.2%（2 例）、3.0%（1 例）〕、貧血、下痢、疲労及び発疹〔3.2%（2 例）、0%〕であった。

試験 17712 の日本人におけるすべての治験薬と関連のある TEAE のグレード別の発現割合を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/21（2.7.6.9 付表 2.7.6.9.a.1-9）に、グレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現割合を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/23（2.7.6.9 付表 2.7.6.9.a.1-13）に示す。発現割合が 5%以上の治験薬と関連のある TEAE の発現割合を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/25 に示す。また、試験 17712 の外国人におけるすべての治験薬と関連のある TEAE のグレード別の発現割合を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/22（2.7.6.9 付表 2.7.6.9.a.1-10）に、グレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE の発現割合を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/24（2.7.6.9 付表 2.7.6.9.a.1-14）に示す。

2.7.4.2.1.1.1.2 併合解析（mCRPC プール）

mCRPC プールで発現割合が 2%以上の TEAE（よくみられる TEAE）を表 2.7.4.2-5 に示す。

TEAE の発現割合は 93.6%であった（表 2.7.4.2-1）。

発現割合が 10%以上の TEAE は、疲労（25.4%）、背部痛（20.8%）、悪心（17.3%）、関節痛（15.6%）、食欲減退（15.0%）、疼痛（13.9%）、便秘（13.3%）及び下痢（12.1%）であった。

よくみられる TEAE では、グレード 3 以上の TEAE は少なかった。グレード 3 又は 4 の TEAE の詳細は 2.7.4.2.1.1.3.2 を参照。グレード 5 の TEAE は 2.7.4.2.1.2.2 に示す。

注目すべき有害事象を 2.7.4.2.1.6.2 に示す。

患者集団が異なるにもかかわらず、TEAE のプロファイルは mCRPC プールと試験 17712（2.7.4.2.1.1.1.1）で同様であった。mCRPC プールにおける TEAE の発現割合は試験 17712 に比べて高かったが、転移を有する患者集団であることから想定できるものであった。

すべての TEAE のグレード別の発現割合を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/8 に示す。発現割合が 10%、5%及び 1%以上の TEAE の発現割合をそれぞれ 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/10～3.1/12 に示す。

表 2.7.4.2-5 発現割合が 2%以上の TEAE（mCRPC プール、SAF）

			Darolutamide N = 173 n (%)		
MedDRA PT Version 21.0	MedDRA 基本語	Total	Worst CTCAE grade Grade 3	Grade 4	Grade 5
Fatigue	疲労	44 (25.4%)	3 (1.7%)	0	0
Back pain	背部痛	36 (20.8%)	4 (2.3%)	0	0
Nausea	悪心	30 (17.3%)	3 (1.7%)	0	0
Arthralgia	関節痛	27 (15.6%)	2 (1.2%)	0	0
Decreased appetite	食欲減退	26 (15.0%)	0	0	0
Pain	疼痛	24 (13.9%)	3 (1.7%)	0	0
Constipation	便秘	23 (13.3%)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	21 (12.1%)	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	17 (9.8%)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	17 (9.8%)	1 (0.6%)	0	0
Anaemia	貧血	16 (9.2%)	6 (3.5%)	0	0
Insomnia	不眠症	15 (8.7%)	1 (0.6%)	0	0
Headache	頭痛	14 (8.1%)	1 (0.6%)	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	13 (7.5%)	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	12 (6.9%)	1 (0.6%)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	12 (6.9%)	0	0	0
Bone pain	骨痛	11 (6.4%)	1 (0.6%)	0	0
Hot flush	ほてり	11 (6.4%)	0	0	0
Hypertension	高血圧	11 (6.4%)	2 (1.2%)	0	0
Weight decreased	体重減少	11 (6.4%)	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	10 (5.8%)	0	1 (0.6%)	0
Fall	転倒	10 (5.8%)	1 (0.6%)	0	0
Haematuria	血尿	10 (5.8%)	0	1 (0.6%)	0
Cough	咳嗽	9 (5.2%)	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	9 (5.2%)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	8 (4.6%)	1 (0.6%)	0	0
Asthenia	無力症	8 (4.6%)	0	0	0
Chest pain	胸痛	8 (4.6%)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	8 (4.6%)	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	8 (4.6%)	0	0	0
Pyrexia	発熱	8 (4.6%)	0	0	0
Rash	発疹	8 (4.6%)	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	8 (4.6%)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	7 (4.0%)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	7 (4.0%)	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	6 (3.5%)	3 (1.7%)	0	0
Contusion	挫傷	6 (3.5%)	0	0	0
Dysuria	排尿困難	6 (3.5%)	0	0	0
Flatulence	鼓腸	6 (3.5%)	0	0	0
Hydronephrosis	水腎症	6 (3.5%)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	6 (3.5%)	0	0	0
Urinary incontinence	尿失禁	6 (3.5%)	0	0	0

表 2.7.4.2-5 発現割合が 2%以上の TEAE（mCRPC プール、SAF）（続き）

			Darolutamide N = 173 n (%)		
MedDRA PT Version 21.0	MedDRA 基本語	Total	Worst CTCAE grade Grade 3	Grade 4	Grade 5
Abdominal distension	腹部膨満	5 (2.9%)	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	5 (2.9%)	1 (0.6%)	0	0
Infection	感染	5 (2.9%)	2 (1.2%)	0	0
Laceration	裂傷	5 (2.9%)	1 (0.6%)	0	0
Myalgia	筋肉痛	5 (2.9%)	0	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	5 (2.9%)	0	0	0
Prostate cancer	前立腺癌	5 (2.9%)	1 (0.6%)	0	3 (1.7%)
Urinary retention	尿閉	5 (2.9%)	2 (1.2%)	0	0
Acute kidney injury	急性腎障害	4 (2.3%)	3 (1.7%)	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	4 (2.3%)	0	0	0
Blood urine present	尿中血陽性	4 (2.3%)	0	0	0
Cancer pain	癌疼痛	4 (2.3%)	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	4 (2.3%)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	4 (2.3%)	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	4 (2.3%)	0	0	0
Erythema	紅斑	4 (2.3%)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	4 (2.3%)	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	4 (2.3%)	1 (0.6%)	0	3 (1.7%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	4 (2.3%)	0	0	0
Lymphoedema	リンパ浮腫	4 (2.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
Malaise	倦怠感	4 (2.3%)	0	0	0
Neck pain	頚部痛	4 (2.3%)	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	4 (2.3%)	0	0	0
Pelvic pain	骨盤痛	4 (2.3%)	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	4 (2.3%)	0	0	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	4 (2.3%)	2 (1.2%)	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	4 (2.3%)	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	4 (2.3%)	0	0	0

mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/8, 3.1/13

治験薬と関連のある TEAE

発現割合が 2%以上の治験薬と関連のある TEAE は、疲労（9.2%）、食欲減退（4.6%）、ほてり（4.0%）、悪心（4.0%）、頭痛（3.5%）及び下痢（2.9%）であった（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/40）。

すべての治験薬と関連のある TEAE のグレード別の発現割合を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/38 に示す。発現割合が 5%以上の治験薬と関連のある TEAE の発現割合を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/39 に示す。

2.7.4.2.1.1.2 TEAE の経時的分析

TEAE の時期別の発現割合、累積発現割合及び有病率によって、TEAE の発現及び持続を経時的又は時期ごとに分析した。

2.7.4.2.1.1.2.1 試験 17712（nmCRPC）

試験 17712 の全体集団で発現割合が 5%以上の TEAE（貧血、背部痛、関節痛、下痢、疲労、高血圧、便秘及び悪心）の時期別の発現割合及び累積発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/26 に、有病率を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/27 に示す。プラセボ群では投与期間がより短く、後期の来院時に投与を継続している被験者が少なかったため、第 10 回来院（第 112 週）以降は意味のある比較はできなかった。

貧血、背部痛、関節痛、下痢、高血圧、便秘及び悪心については、時期別の発現割合及び有病率に、投与群間で明らかな差がみられないか、プラセボ群の方が高い場合があった。

疲労については、高位語の「無力症」でみられたパターン（基本語の無力症、疲労及び倦怠感を含む）と同様に、時期別の発現割合及び有病率に差がみられた（2.7.4.2.1.6.1.3 参照）。

<u>試験 17712 の日本人</u>

試験 17712 の日本人における、全被験者で発現割合が 5%以上の TEAE（背部痛、便秘、食欲減退、下痢、転倒、肝機能異常、上咽頭炎及び上気道感染）の時期別の発現割合及び累積発現割合を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/47 に、有病率を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/49 に示す。

いずれの事象についても、時期別の発現割合及び有病率に、投与群間で明らかな差はみられなかった。

2.7.4.2.1.1.2.2 併合解析（mCRPC プール）

mCRPC プールで発現割合が 5%以上の TEAE の時期別の発現割合及び累積発現割合を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/48 に示す。時期別の発現割合は、関節痛では投与後 1～2 ヵ月（第 5～8 週）で最も高かったが、その他の TEAE では投与後 1 ヵ月以内（第 1～4 週）で最も高かった。

2.7.4.2.1.1.3 グレード 3 又は 4 の TEAE

2.7.4.2.1.1.3.1 試験 17712（nmCRPC）

試験 17712 のいずれかの群で 3 例以上に発現したグレード 3 の TEAE を表 2.7.4.2-6 に示す。

グレード 3 の TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 22.5%、プラセボ群で 17.9%であった（表 2.7.4.2-1）。

最も発現割合が高かったグレード 3 の TEAE は、両投与群共に高血圧であり、その発現割合はダロルタミド群で 3.1%、プラセボ群で 2.2%であった。高血圧の詳細を、注目すべき有害事象として 2.7.4.2.1.6.1.8 に示す。次いで発現割合が高かったグレード 3 の TEAE は、両投与群共に尿閉（ダロルタミド群 1.6%、プラセボ群 2.0%）及び血尿（1.0%、1.3%）であった。その他のグレード 3 の TEAE の発現割合は、両投与群共に 1%未満であった。

表 2.7.4.2-6 いずれかの群で 3 例以上に発現したグレード 3 の TEAE（試験 17712、SAF）

		Darolutamide	Placebo
MedDRA PT Version 21.0	**MedDRA 基本語**	**N = 954 n (%)**	**N = 554 n (%)**
Hypertension	高血圧	30 (3.1%)	12 (2.2%)
Urinary retention	尿閉	15 (1.6%)	11 (2.0%)
Haematuria	血尿	10 (1.0%)	7 (1.3%)
Anaemia	貧血	8 (0.8%)	2 (0.4%)
Fall	転倒	8 (0.8%)	4 (0.7%)
Pneumonia	肺炎	8 (0.8%)	3 (0.5%)
Hydronephrosis	水腎症	7 (0.7%)	3 (0.5%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	6 (0.6%)	0
Urinary tract infection	尿路感染	6 (0.6%)	3 (0.5%)
Atrial fibrillation	心房細動	5 (0.5%)	1 (0.2%)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	5 (0.5%)	0
Osteoarthritis	変形性関節症	5 (0.5%)	1 (0.2%)
Urinary tract obstruction	尿路閉塞	5 (0.5%)	1 (0.2%)
Acute kidney injury	急性腎障害	4 (0.4%)	2 (0.4%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.4%)	0
Back pain	背部痛	4 (0.4%)	1 (0.2%)
Fatigue	疲労	4 (0.4%)	5 (0.9%)
Intestinal obstruction	腸閉塞	4 (0.4%)	0
Neutropenia	好中球減少症	4 (0.4%)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3%)	0
Arthralgia	関節痛	3 (0.3%)	2 (0.4%)
Bladder neoplasm	膀胱新生物	3 (0.3%)	0
Cataract	白内障	3 (0.3%)	1 (0.2%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	3 (0.3%)	3 (0.5%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	3 (0.3%)	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	3 (0.3%)	1 (0.2%)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	3 (0.3%)	0
Dyspnoea	呼吸困難	2 (0.2%)	3 (0.5%)
Lymphopenia	リンパ球減少症	2 (0.2%)	3 (0.5%)
Syncope	失神	2 (0.2%)	3 (0.5%)
Dysuria	排尿困難	1 (0.1%)	5 (0.9%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event

Note: A patient may have more than one entry.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/8

試験 17712 のグレード 4 の TEAE を表 2.7.4.2-7 に示す。

グレード 4 の TEAE の発現割合は低く、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 2.2%、プラセボ群 1.6%）（表 2.7.4.2-1）。

ダロルタミド群で 2 例以上に発現したグレード 4 の TEAE は、急性心筋梗塞、高血糖、虚血性脳卒中及び呼吸不全であった（各ダロルタミド群 0.2%、プラセボ群 0%）。プラセボ群で 2 例以上に発現したグレード 4 の TEAE は、腎不全（0.1%、0.5%）及び血中クレアチニン増加（0%、0.4%）であった。

すべてのグレード 3 及び 4 の TEAE の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/4 に示す。グレード 5 の TEAE は 2.7.4.2.1.2.1 を参照。

表 2.7.4.2-7 グレード 4 の TEAE（試験 17712、SAF）

		Darolutamide	Placebo
MedDRA PT Version 21.0	**MedDRA 基本語**	**N = 954 n (%)**	**N = 554 n (%)**
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	2 (0.2%)	0
Hyperglycaemia	高血糖	2 (0.2%)	0
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	2 (0.2%)	0
Respiratory failure	呼吸不全	2 (0.2%)	0
Abdominal pain	腹痛	1 (0.1%)	0
Acute endocarditis	急性心内膜炎	1 (0.1%)	0
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.1%)	0
Angina pectoris	狭心症	1 (0.1%)	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.1%)	1 (0.2%)
Bradycardia	徐脈	1 (0.1%)	0
Cardiac failure	心不全	1 (0.1%)	0
Dehydration	脱水	1 (0.1%)	0
Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1 (0.1%)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (0.1%)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (0.1%)	0
Incarcerated inguinal hernia	嵌頓鼠径ヘルニア	1 (0.1%)	0
Influenza	インフルエンザ	1 (0.1%)	0
Large intestine perforation	大腸穿孔	1 (0.1%)	0
Lymphoma	リンパ腫	1 (0.1%)	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (0.1%)	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (0.1%)	0
Pneumonia	肺炎	1 (0.1%)	1 (0.2%)
Pneumoperitoneum	気腹	1 (0.1%)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.1%)	0
Renal failure	腎不全	1 (0.1%)	3 (0.5%)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (0.1%)	0
Azotaemia	高窒素血症	0	1 (0.2%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	2 (0.4%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	1 (0.2%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.2%)
Neutropenia	好中球減少症	0	1 (0.2%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term, SAF = safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event
Note: A patient may have more than one entry.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/9

治験薬と関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE

試験 17712 での治験薬と関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/13 に示す。

治験薬と関連のあるグレード 3 の TEAE の発現割合は、両投与群共に 2.5%であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬と関連のあるグレード 3 の TEAE のうち、高血圧（ダロルタミド群 0.4%、プラセボ群 0.5%）及び疲労（0.2%、0.2%）の発現割合は投与群間で同様で

あった。ダロルタミド群では、治験薬と関連のあるグレード 3 の TEAE としてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び好中球数減少（各 0.3%）、好中球減少症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び低ナトリウム血症（各 0.2%）が発現し、プラセボ群ではこれらの事象の発現はなかった。

治験薬と関連のあるグレード 4 の TEAE は、ダロルタミド群で 3 例（0.3%）に発現し、内訳は、肝機能異常、虚血性脳卒中及び肺塞栓症であった。プラセボ群では治験薬と関連のあるグレード 4 の TEAE の発現はなかった。

試験 17712 の日本人

試験 17712 の日本人におけるグレード 3 の TEAE を表 2.7.4.2-8 に示す。

グレード 3 の TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 25.8%、プラセボ群で 9.1%であった（表 2.7.4.2-2）。

いずれかの群で 2 例以上に発現したグレード 3 の TEAE は、膀胱新生物及び水腎症（各ダロルタミド群 3.2%、プラセボ群 0%）であった。

表 2.7.4.2-8 グレード3の TEAE（試験 17712、SAF、日本人）

		Darolutamide	Placebo
MedDRA PT Version 21.0	**MedDRA 基本語**	**N = 62 n (%)**	**N = 33 n (%)**
Bladder neoplasm	膀胱新生物	2 (3.2%)	0
Hydronephrosis	水腎症	2 (3.2%)	0
Abscess	膿瘍	1 (1.6%)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6%)	0
Anaemia	貧血	1 (1.6%)	0
Angina pectoris	狭心症	1 (1.6%)	0
Arrhythmia	不整脈	1 (1.6%)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6%)	0
Asthma	喘息	1 (1.6%)	0
Bronchitis	気管支炎	1 (1.6%)	0
Cataract	白内障	1 (1.6%)	0
Colon cancer	結腸癌	1 (1.6%)	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (1.6%)	1 (3.0%)
Fall	転倒	1 (1.6%)	0
Fracture	骨折	1 (1.6%)	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (1.6%)	0
Haematuria	血尿	1 (1.6%)	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (1.6%)	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (1.6%)	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (1.6%)	0
Pancreatic carcinoma	膵癌	1 (1.6%)	0
Pneumonia	肺炎	1 (1.6%)	0
Postoperative ileus	術後イレウス	1 (1.6%)	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	1 (1.6%)	0
Rectal cancer	直腸癌	1 (1.6%)	1 (3.0%)
Urinary retention	尿閉	1 (1.6%)	0
Diarrhoea	下痢	0	1 (3.0%)
Fatigue	疲労	0	1 (3.0%)
Gastric cancer	胃癌	0	1 (3.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (3.0%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event

Note: A patient may have more than one entry.

Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/15

試験 17712 の日本人におけるグレード4の TEAE を表 2.7.4.2-9 に示す。

グレード4の TEAE は、各群で1例（ダロルタミド群 1.6%、プラセボ群 3.0%）に発現し（表 2.7.4.2-2）、ダロルタミド群では肝機能異常、プラセボ群では血中クレアチニン増加及び腎不全が発現した。

グレード5の TEAE は 2.7.4.2.1.2.1 を参照。

表 2.7.4.2-9 グレード 4 の TEAE（試験 17712、SAF、日本人）

		Darolutamide	Placebo
MedDRA PT Version 21.0	**MedDRA 基本語**	**N = 62 n (%)**	**N = 33 n (%)**
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (1.6%)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (3.0%)
Renal failure	腎不全	0	1 (3.0%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term, SAF = safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event
Note: A patient may have more than one entry.
Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/17

治験薬と関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE

試験 17712 の日本人における治験薬と関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/23 に示す。

治験薬と関連のあるグレード 3 の TEAE は、ダロルタミド群で 2 例（3.2%）に発現し、内訳は、好中球減少症及び好中球数減少であった。プラセボ群では治験薬と関連のあるグレード 3 の TEAE の発現はなかった。

治験薬と関連のあるグレード 4 の TEAE として、ダロルタミド群で 1 例（1.6%）に肝機能異常が発現した。プラセボ群では治験薬と関連のあるグレード 4 の TEAE の発現はなかった。

2.7.4.2.1.1.3.2 併合解析（mCRPC プール）

mCRPC プールで 3 例以上に発現したグレード 3 の TEAE を表 2.7.4.2-10 に示す。

グレード 3 の TEAE の発現割合は 21.4%であった（表 2.7.4.2-1）。最も発現割合の高かったグレード 3 の TEAE は貧血（6 例、3.5%）で、次いで背部痛（4 例、2.3%）であった。

グレード 4 の TEAE の発現割合は低く、5 例（2.9%）に発現した（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/14）。グレード 4 の TEAE はいずれも各 1 例（0.6%）に発現し、その内訳は、呼吸困難、血尿、出血、高尿酸血症、低リン酸血症、リンパ浮腫、神経内分泌癌、会陰痛、血小板数減少及び呼吸不全であった。

グレード 5 の TEAE は 2.7.4.2.1.2.2 を参照。

表 2.7.4.2-10 3例以上に発現したグレード3の TEAE（mCRPC プール、SAF）

MedDRA PT Version 21.0	MedDRA 基本語	Darolutamide N = 173 n (%)
Anaemia	貧血	6 (3.5%)
Back pain	背部痛	4 (2.3%)
Acute kidney injury	急性腎障害	3 (1.7%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.7%)
Fatigue	疲労	3 (1.7%)
Nausea	悪心	3 (1.7%)
Pain	疼痛	3 (1.7%)

mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/14

治験薬と関連のあるグレード3又は4の TEAE

治験薬と関連のあるグレード3の TEAE は2例（1.2%）に発現し、その内訳は、悪心及び疲労であった（各 1 例、0.6%）。治験薬と関連のあるグレード 4 の TEAE の発現はなかった（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/38）。

2.7.4.2.1.2 死亡

2.7.4.2.1.2.1 試験 17712（nmCRPC）

すべての死亡

試験 17712 のデータカットオフ日の時点で認められたすべての死亡の要約を表 2.7.4.2-11 に示す。

データカットオフ日の時点で、ダロルタミド群で 79 例（8.3%）、プラセボ群で 58 例（10.5%）が死亡した。

投与期間中（初回投与から最終投与まで）に死亡した被験者は、ダロルタミド群で 1.5%、プラセボ群で 1.3%であった。最終投与後 30 日以内に死亡した被験者はそれぞれ 2.2%、2.0%であり、最終投与後 30 日より後に死亡した被験者はそれぞれ 4.6%、7.2%であった。

治験薬投与開始前に死亡した被験者はいなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/15）。

表 2.7.4.2-11 死亡の要約（試験 17712、SAF）

	Darolutamide N = 954 n (%)	Placebo N = 554 n (%)
All deaths	**79 (8.3%)**	**58 (10.5%)**
Deaths during first to last dose of study drug	14 (1.5%)	7 (1.3%)
Deaths up to 30 days after last dose of study drug	21 (2.2%)	11 (2.0%)
Deaths later than 30 days after last dose of study drug	44 (4.6%)	40 (7.2%)

N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/12

死亡理由を表 2.7.4.2-12 に示す。

最も多かった死亡理由は、両投与群共に前立腺癌（ダロルタミド群 3.1%、プラセボ群 4.5%）であり、次いで「その他」（2.4%、1.8%）、心血管疾患（1.9%、2.0%）であった。すべての死亡した被験者のうち、死亡理由が前立腺癌であった被験者の割合はダロルタミド群で 38.0%、プラセボ群で 43.1%であった。試験の時期（投与期間中、最終投与後 30 日以内、最終投与後 30 日より後）別の死亡理由を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/12 に示す。

表 2.7.4.2-12 死亡理由（試験 17712、SAF）

		Darolutamide		Placebo	
		Total N = 954 n (%)	All deaths N = 79 [a] n (%)	Total N = 554 n (%)	All deaths N = 58 [a] n (%)
All deaths		**79 (8.3%)**	**79 (100.0%)**	**58 (10.5%)**	**58 (100.0%)**
Cause of death:	Prostate cancer	30 (3.1%)	30 (38.0%)	25 (4.5%)	25 (43.1%)
	Other, specify	23 (2.4%)	23 (29.1%)	10 (1.8%)	10 (17.2%)
	Cardiovascular disease	18 (1.9%)	18 (22.8%)	11 (2.0%)	11 (19.0%)
	Respiratory disease	5 (0.5%)	5 (6.3%)	6 (1.1%)	6 (10.3%)
	Cerebrovascular disease	2 (0.2%)	2 (2.5%)	5 (0.9%)	5 (8.6%)
	Other cancer	1 (0.1%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0
	Diabetes	0 (0.0%)	0	1 (0.2%)	1(1.7%)

N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set
a: Percentages in this column were manually calculated from the total number of patients who died.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/12

投与期間中又は最終投与後 30 日以内に死亡し、死亡理由が「その他」であった被験者の一覧を表 2.7.4.2-13 に示す。投与期間中又は最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の一覧を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/13 に、叙述を 5.3.5.1.1 PH-39723/Section 15 に示す。

表 2.7.4.2-13 投与期間中又は最終投与後 30 日以内に死亡し、死亡理由が「その他」であった被験者の一覧（試験 17712、SAF）

Patient	Age/ race	Study drug start / stop date / weeks on treatment	Date of death	Relative days to study drug start/stop	Cause of death	MedDRA PT (v. 21.0)	MedDRA 基本語
Darolutamide							
[redacted]	W	2016 / 2017 / 10.7	[redacted]	69 / 1	Other, specify	Heart injury	心臓損傷
	W	2017 / 2018 / 11.6		75 / 1	Other, specify	Multiple injuries	多発性外傷
	W	2016 / 2018 / 75.4		523 / 2	Other, specify	Death	死亡
	W	2015 / 2015 / 41.1		284 / 3	Other, specify	Meningitis bacterial	細菌性髄膜炎
	W	2017 / 2018 / 46.4		333 / 15	Other, specify	General physical health deterioration	全身健康状態低下
	W	2016 / 2016 / 48.1		330 / 0	Other, specify	Death	死亡
	W	2017 / 2018 / 69.4		482 / 3	Other, specify	Diarrhoea	下痢
	A	2016 / 2016 / 26.9		183 / 2	Other, specify	Death	死亡
	W	2016 / 2016 / 16.7		111 / 1	Other, specify	Angina pectoris	狭心症
	W	2016 / 2017 / 30.4		207 / 1	Other, specify	General physical health deterioration	全身健康状態低下
	W	2016 / 2017 / 47.1		354 / 31	Other, specify	Pancreatic carcinoma	膵癌
	A	2016 / 2017 / 83.6		580 / 2	Other, specify	Alcohol poisoning	アルコール中毒
	W	2017 / 2018 / 62.9		445 / 12	Other, specify	Small intestinal perforation	小腸穿孔
	A	2017 / 2018 / 49.9		343 / 1	Other, specify	Influenza	インフルエンザ
Placebo							
[redacted]	W	2015 / 2015 / 20.6	[redacted]	141 / 4	Other, specify	Cellulitis gangrenous	壊疽性蜂巣炎
	W	2016 / 2017 / 70.4		488 / 2	Other, specify	Cardiac arrest	心停止
	B	2015 / 2017 / 75.3		522 / 2	Other, specify	Death	死亡

A = Asian; B = Black or African American; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred term; SAF = safety analysis set; W = White
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/13

最終投与後 30 日より後に死亡した被験者の一覧を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/14 に示す。これらの被験者のうち死亡理由が「その他」であった被験者の死亡の詳細を 5.3.5.1.1 PH-39723/Listing 16.2.8.2/1 に示し、要約を以下に示す。

死亡理由の「その他」の内訳は、ダロルタミド群では肺血栓塞栓症（1 例）、脳卒中（1 例）、好中球減少性発熱を伴う敗血症性ショック、急性腎障害及びドセタキセル後の肺炎（1 例）、左脚動脈人工血管合併症（1 例）、不明（5 例）であり、プラセボ群では腎不全（1 例）、心停止に至る腎不全（1 例）、骨髄機能不全（1 例）、不明（4 例）であった。

ダロルタミド群の 1 例（0.1%）では、死亡理由が「その他の癌」と報告された（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/14）。本被験者（被験者番号[redacted] は、2016 年第229日* に重篤なグレード 3 の中皮腫を発現し、治験薬の投与を中止した。死亡の時点（2016 年 第352日* ）で中皮腫は消失せず、継続していた（5.3.5.1.1 PH-39723/Section 15、Listing 16.2.7/1）。

グレード 5 の TEAE

試験 17712 で発現したグレード 5 の（死亡に至った）TEAE（初回投与から最終投与後 30 日まで）を表 2.7.4.2-14 に示す。

グレード 5 の TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 3.9%、プラセボ群で 3.2%であった。2 例以上に発現したグレード 5 の TEAE は、ダロルタミド群では死亡（0.4%）、心不全（0.3%）、心停止、全身健康状態低下及び肺塞栓症（各 0.2%）であり、プラセボ群では心不全及び心停止（各 0.5%）、急性呼吸不全（0.4%）であった。ダロルタミド群の死亡（基本語）の 4 例について、死亡理由に関する更なる情報は得られていない。

ダロルタミド群の数例は、グレード 5 の TEAE の発現日は最終投与後 30 日以内であったが、最終投与後 30 日より後又はデータカットオフ日より後に死亡した。

表 2.7.4.2-14 グレード 5 の TEAE（試験 17712、SAF）

MedDRA PT Version 21.0	MedDRA 基本語	Darolutamide N = 954 n (%)	Placebo N = 554 n (%)
Any grade 5 TEAE		**37 (3.9%)**	**18 (3.2%)**
Death	死亡	4 (0.4%)	1 (0.2%)
Cardiac failure	心不全	3 (0.3%)	3 (0.5%)
Cardiac arrest	心停止	2 (0.2%)	3 (0.5%)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	2 (0.2%)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	2 (0.2%)	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.1%)	0
Alcohol poisoning	アルコール中毒	1 (0.1%)	0
Angina pectoris	狭心症	1 (0.1%)	0
Aortic dissection	大動脈解離	1 (0.1%)	0
Brain oedema	脳浮腫	1 (0.1%)	0
Cardiac disorder	心障害	1 (0.1%)	0
Cardiac failure acute	急性心不全	1 (0.1%)	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (0.1%)	0
Diarrhoea	下痢	1 (0.1%)	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.1%)	0
Endocarditis	心内膜炎	1 (0.1%)	0
Heart injury	心臓損傷	1 (0.1%)	0
Influenza	インフルエンザ	1 (0.1%)	0
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (0.1%)	1 (0.2%)
Liver disorder [a]	肝障害	1 (0.1%)	0
Lung infection	肺感染	1 (0.1%)	0
Meningitis bacterial	細菌性髄膜炎	1 (0.1%)	0
Multiple injuries	多発性外傷	1 (0.1%)	0
Oncologic complication	腫瘍合併症	1 (0.1%)	0
Pancreatic carcinoma	膵癌	1 (0.1%)	0
Pneumonia	肺炎	1 (0.1%)	0
Small intestinal perforation	小腸穿孔	1 (0.1%)	0
Sudden cardiac death	心突然死	1 (0.1%)	0
Sudden death	突然死	1 (0.1%)	0
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	0	2 (0.4%)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	1 (0.2%)
Cellulitis gangrenous	壊疽性蜂巣炎	0	1 (0.2%)
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	1 (0.2%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	1 (0.2%)
Circulatory collapse	循環虚脱	0	1 (0.2%)
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	0	1 (0.2%)
Hypertensive heart disease	高血圧性心疾患	0	1 (0.2%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	1 (0.2%)
Prostate cancer	前立腺癌	0	1 (0.2%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event

Note: A patient may have more than one entry.

a: The reported term was liver disease progression (see 5.3.5.1.1 PH-39723/Listing 16.2.7/1, patient 2604013).

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/10

治験薬と関連のあるグレード 5 の TEAE

治験薬と関連のあるグレード 5 の TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 0.1%（1 例、小腸穿孔）、プラセボ群で 0.4%（心筋梗塞及び頭蓋内出血が各 1 例）であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/12）。

ダロルタミド群での治験薬と関連のあるグレード 5 の TEAE の要約を以下に示す。本被験者の詳細な叙述及びプラセボ群の 2 例での治験薬と関連のあるグレード 5 の TEAE の叙述は 5.3.5.1.1 PH-39723/Section 15 を参照。

- 被験者番号[redacted]は[redacted]歳の白人男性であり、小腸穿孔のため死亡した。関連する病歴は結腸切除（1990 年）、胆嚢切開術（1995 年）及び便秘（2013 年～）であった。スクリーニング時の ECOG-PS は 1、PSA 値は 3.25ng/mL であった。

  2017 年[redacted]月[redacted]日（第 1 日）にダロルタミド 600mg の 1 日 2 回投与を開始し、2018 年[redacted]月[redacted]日（第 434 日）に最終投与が行われた。グレード 2 の非重篤な高血圧のため、2018 年 第258*日から 2018 年 第434日*まで、300mg の 1 日 2 回投与に減量していた。

  2018 年 第434日*、腹痛、腹部膨満及び嘔吐の症状があり、グレード 4 の小腸穿孔のため入院した。胃腸虚血の所見があり、2018 年 第434日*に実施した臨床検査で C-反応性蛋白増加、血中ブドウ糖増加及び血中ナトリウム減少が認められた。小腸穿孔と診断され、同日、回腸切除が行われた。術後は呼吸補助が必要であり、集中治療室に入った。本事象のため 2018 年 （第 435 日）から治験薬の投与が中断された。2018 年第435日*及び 2018 年第436日*に、開腹術が行われた。

  2018 年[redacted]月[redacted]日（第 445 日）、被験者の状態は悪化し、小腸穿孔のため死亡した。治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。

試験 17712 の日本人

すべての死亡

試験 17712 の日本人におけるデータカットオフ日の時点で認められたすべての死亡の要約を表 2.7.4.2-15 に示す。

データカットオフ日の時点で、ダロルタミド群で 3 例（4.8%）、プラセボ群で 2 例（6.1%）が死亡した。

投与期間中に死亡した被験者は、ダロルタミド群の 1 例であり、最終投与後 30 日より後に死亡した被験者は、ダロルタミド群で 2 例（3.2%）、プラセボ群で 2 例（6.1%）であった。

死亡理由は、前立腺癌がダロルタミド群で 2 例、プラセボ群で 1 例、「その他」が各群で 1 例であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/19）。

ダロルタミド群で死亡理由が「その他」であった被験者は、投与期間中に死亡した被験者であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/19）。死亡に関連する TEAE として、インフルエンザが報告された（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/21）。

プラセボ群で死亡理由が「その他」であった被験者は、最終投与後 30 日より後に死亡した被験者であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/19）。死亡理由の詳細は、腎不全であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Listing 16.2.8.2/1）。

表 2.7.4.2-15 死亡の要約（試験 17712、SAF、日本人）

	Darolutamide N = 62 n (%)	Placebo N = 33 n (%)
All deaths	**3 (4.8%)**	**2 (6.1%)**
Deaths during first to last dose of study drug	1 (1.6%)	0 (0.0%)
Deaths up to 30 days after last dose of study drug	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Deaths later than 30 days after last dose of study drug	2 (3.2%)	2 (6.1%)

N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set
Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/19

グレード 5 の TEAE

試験 17712 の日本人で発現したグレード 5 の（死亡に至った）TEAE（初回投与から最終投与後 30 日まで）を表 2.7.4.2-16 に示す。

グレード 5 の TEAE として、ダロルタミド群で 1 例（1.6%）にインフルエンザが発現した。プラセボ群ではグレード 5 の TEAE の発現はなかった。

表 2.7.4.2-16 グレード 5 の TEAE（試験 17712、SAF、日本人）

MedDRA PT Version 21.0	MedDRA 基本語	Darolutamide N = 62 n (%)	Placebo N = 33 n (%)
Any grade 5 TEAE		**1 (1.6%)**	**0**
Influenza	インフルエンザ	1 (1.6%)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/19

治験薬と関連のあるグレード 5 の TEAE

試験 17712 の日本人で治験薬と関連のあるグレード 5 の TEAE は、両投与群共に発現しなかった（表 2.7.4.2-2）。

2.7.4.2.1.2.2 併合解析（mCRPC プール）

mCRPC プールでの死亡例は 173 例中 7 例（4.0%）であり、すべてグレード 5 の TEAE として報告された（表 2.7.4.2-17）。このうち 6 例は投与期間中又は最終投与後 30 日以内に死亡した（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.2/1）。1 例はグレード 5 の TEAE の発現日が最終投与後 30 日以内であったが、最終投与後 30 日より後に死亡した（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.2/3）。

グレード 5 の TEAE のほとんどは、前立腺癌の進行に関連する事象であった（表 2.7.4.2-17）。治験薬と関連のあるグレード 5 の TEAE の発現はなかった（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/38）。

最終投与後 30 日以内及び最終投与後 30 日より後に死亡した被験者の一覧をそれぞれ 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.2/2、3.2/3 に示す。詳細な叙述は治験総括報告書に示す。

表 2.7.4.2-17 グレード 5 の TEAE（mCRPC プール、SAF）

MedDRA PT Version 21.0	MedDRA 基本語	Darolutamide N = 173 n (%)
Any grade 5 TEAE [a,b]		**7 (4.0%)**
General physical health deterioration	全身健康状態低下	3 (1.7%)
Prostate cancer	前立腺癌	3 (1.7%)
Prostate cancer metastatic	遠隔転移を伴う前立腺癌	2 (1.2%)
Completed suicide	自殺既遂	1 (0.6%)
Metastases to meninges	髄膜転移	1 (0.6%)
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.6%)

mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event
a: For 1 patient, the start of the fatal grade 5 event was reported within 30 days of the last dose, but death occurred after 30 days of treatment discontinuation (see 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.2/3).
b: More than 1 grade 5 event may have been reported for the same patient.
Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/15

2.7.4.2.1.2.3 進行中の試験／投与継続中の被験者

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

死亡

試験 17777 が盲検下で進行中であり、データカットオフ日（2018 年[redacted]月[redacted]日）の時点で mHSPC 患者[redacted]例にダロルタミド又はプラセボが投与され、52 例の死亡に関連する安全性報告があった（Pharmacovigilance データベースより）。

死亡した 52 例のうち、2 例は投与開始前に死亡し、16 例は投与終了時来院より後に病勢進行のため死亡し、32 例では死亡に至った TEAE が発現し、2 例は治験実施中に発現した有害事象により死亡した可能性があった。死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2-18 に、各被験者の詳細な叙述を 5.3.5.4.2 17777_Narratives に示す。

被験者番号[redacted]及び[redacted]は、最終投与後 30 日より後に死亡し、死亡に至った TEAE としては報告されていないが、入手可能な情報（臨床データベース）から、試験中に発現した有害事象により死亡した可能性が示唆された。これらの被験者の要約を以下に示し、詳細は叙述を 5.3.5.4.2 17777_Narratives に示す。

- 被験者番号[redacted]は[redacted]歳のアジア人男性であり、2017 年第101日* 〔ダロルタミド又はプラセボの投与開始後 101 日、併用されたドセタキセルの投与開始後 92 日（第 5 サイクルの約 1 週間後）〕に、入院を要するグレード 3 の発熱性好中球減少症及びグレード 4 の間質性肺疾患（報告用語は、薬剤性間質性肺臓炎の強い疑い）が発現した。ダロルタミド又はプラセボ及びドセタキセルの投与は中止された。2017 年第104日* 、発熱性好中球減少症は消失したが、間質性肺疾患は改善が認められず、入院の継続が必要であった。間質性肺疾患の診断の約 5 ヵ月後に肺炎及び呼吸不全（報告用語）が発現し、2018 年第261日* に死亡に至った。

- 被験者番号[redacted]は[redacted]歳の白人男性であり、2017 年第8日* 〔ダロルタミド又はプラセボの投与開始後 8 日、併用されたドセタキセルの投与開始後 8 日（第 1 サイクル）〕に、入院を要するグレード 4 の好中球減少症が発現した。レノグラスチムによる治療が行われ、

2017 年 第11日*　に退院し、2017 年第12日*　に好中球減少症は消失した。治験薬投与の不遵守のため、試験を中止した。最終投与日は、ダロルタミド又はプラセボが 2017 年 第14日*　、ドセタキセルが 2017 年 第1日*　であった。2018 年 第55日* 、被験者は死亡し、死亡理由は両側性肺炎であった。

表 2.7.4.2-18 死亡に至った TEAE（試験 17777）

Patient ID	MedDRA PT	MedDRA 基本語	Causality assessment [a]	
			Darolutamide/placebo	Docetaxel
[redacted]	Hepatic failure	肝不全	Unrelated	Unrelated
	Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	Related (unrelated)	Related (unrelated)
	Cardiac arrest	心停止	Unrelated	Unrelated
	Dyspnoea	呼吸困難	Unrelated	Unrelated
	Asthenia	無力症	Unrelated	Unrelated
	Interstitial lung disease	間質性肺疾患	Related (unrelated)	Related
	Anaemia	貧血	Unrelated	Unrelated
	Dyspnoea	呼吸困難	Unrelated	Unrelated
	Pneumonitis	肺臓炎	Unrelated	Unrelated
	Pulmonary sepsis	肺敗血症	Unrelated	Related
	Septic shock	敗血症性ショック	Unrelated	Unrelated
	General physical health deterioration	全身健康状態低下	Related (unrelated)	Related (unrelated)
	Septic shock	敗血症性ショック	Unrelated	Unrelated (related)
	Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	Unrelated	Related
	Hypoxia	低酸素症	Unrelated	Unrelated
	General physical health deterioration	全身健康状態低下	Unrelated	Unrelated
	Small intestine adenocarcinoma	小腸腺癌	Unrelated	Unrelated
	Death	死亡	Unrelated	Unrelated
	Cerebrovascular accident	脳血管発作	Unrelated	Unrelated
	Sudden death	突然死	Unrelated	Unrelated
	General physical health deterioration	全身健康状態低下	Unrelated	Unrelated
	Haemorrhagic stroke	出血性卒中	Unrelated	Unrelated
	Hormone-dependent prostate cancer	ホルモン依存性前立腺癌	Unrelated	Unrelated
	Pneumonia	肺炎	Unrelated	Unrelated (related)
	Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	Unrelated	Unrelated
	Urinary bladder haemorrhage	膀胱出血	Unrelated	Unrelated
	Cachexia	悪液質	Unrelated	Unrelated
	General physical health deterioration	全身健康状態低下	Unrelated	Unrelated
	Prostate cancer stage IV	前立腺癌第 4 期	Unrelated	Unrelated
	Haemoptysis	喀血	Unrelated	Related (unrelated)
	Sepsis	敗血症	Unrelated	Unrelated
	Cardiac arrest	心停止	Unrelated	Unrelated
	Cardiac arrest	心停止	Related (unrelated)	Related (unrelated)
	Pneumonia	肺炎	Unrelated	Unrelated (related)
	Interstitial lung disease	間質性肺疾患	Related (unrelated)	Related
	Pneumonia	肺炎	Unrelated	Unrelated
	Acute respiratory failure	急性呼吸不全	Unrelated	Unrelated

AE = Adverse event; ID = Identification number; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred term; PV = Pharmacovigilance

a: Causality assessed by the investigator, company assessment in parentheses when company assessment is inconsistent with investigator assessment.

Source: PV database (narratives for these patients are provided in 5.3.5.4.2 17777_Narratives)

死亡に至った治験薬と関連のある TEAE

試験 17777 でダロルタミド又はプラセボと関連ありと評価された死亡 5 例について、以下に要約する。各被験者の詳細な叙述を 5.3.5.4.2 17777_Narratives に示す。いずれの死亡も、治験依頼者はダロルタミド又はプラセボと関連なしと評価した。

- 被験者番号[redacted]は[redacted]歳の白人男性であり、急性呼吸窮迫症候群のため死亡した。2017 年 第1日* 、ダロルタミド 600mg 又はプラセボの 1 日 2 回投与及びドセタキセル 75mg/m^2 の併用投与を開始した。

  2017 年 第40日* （治験薬の投与開始後 40 日）、入院を要するグレード 4 の急性呼吸窮迫症候群が発現した。前日に行われた胸部 X 線で、両側の肺浸潤がみられた。本事象のため、ダロルタミド又はプラセボの投与は 2017 年第41日* から 2017 年 第97日* まで中断され、2017 年 第98日* に中止された。ダロルタミド又はプラセボの最終投与日は 2017 年第40日* であった。ドセタキセルの投与は本事象のため 2017 年 第50日* に中止され、最終投与日は 2017 年 第29日* であった。本事象に対して薬物治療が行われた。2017 年 第98日* 、本事象はグレード 5 に悪化した。治験責任（分担）医師は、本事象はダロルタミド／プラセボ及びドセタキセルのいずれとも関連ありと評価した。

- 被験者番号[redacted]は[redacted]歳のアジア人男性であり、間質性肺疾患のため死亡した。2017 年第1日* にダロルタミド 600mg 又はプラセボの 1 日 2 回投与を開始し、2017 年 第23日* にドセタキセル 75mg/m^2 の併用投与を開始した。

  2018 年 第143日* （ダロルタミド又はプラセボの投与開始後 143 日、ドセタキセルの投与開始後 121 日）に、グレード 4 の間質性肺疾患が発現し、入院した。2018 年第79日* から非重篤でグレード 1 の呼吸困難、2018 年第142日* からグレード 1 の間質性肺疾患が継続していた。ダロルタミド又はプラセボの投与は 2018 年 第144日* から 2018 年第155日*まで中断され、2018 年 第156日*に中止された。ダロルタミド又はプラセボの最終投与日は 2018 年 3 第143日*であった。ドセタキセルの最終投与日は 2018 年第135日* であった。本事象に対して薬物治療及び酸素療法が行われた。2018 年 第200日* 、本事象のため被験者は死亡した（グレード 5）。治験責任（分担）医師は、本事象はダロルタミド／プラセボ及びドセタキセルのいずれとも関連ありと評価した。

- 被験者番号[redacted]は[redacted]歳の白人男性であり、全身健康状態低下のため死亡した。2017 年第1日* にダロルタミド 600mg 又はプラセボの 1 日 2 回投与を開始し、2017 年 第42日* にドセタキセル 75mg/m^2 の併用投与を開始した。

  2017 年 第124日* （ダロルタミド又はプラセボの投与開始後 124 日、ドセタキセルの投与開始後 83 日）、入院を要するグレード 3 の全身健康状態低下が発現した。血液及び尿培養検査、頭部 CT 及び胸部 X 線は、いずれも陰性所見であった。本事象のため、ダロルタミド又はプラセボの投与は 2017 年 第125日* から 2017 年 第141日* まで中断され、2017 年 第142日*に中止された。ダロルタミド又はプラセボの最終投与日は 2017 年 第124日* であった。ドセタキセルの投与は本事象のため 2017 年 第126日* に中断、2017 年 第142日* に中止され、最終投与日は 2017 年 第105日* であった。本事象に対して薬物治療が行われた。2017 年第139日* 、本事象はグレード 4 に悪化し、2017 年 第142日* 死亡に至った（グレード 5）。治験責任（分担）医師は、本事象はダロルタミド／プラセボ及びドセタキセルのいずれとも関連ありと評価した。

- 被験者番号[redacted]は[redacted]歳の白人男性であり、心停止のため死亡した。関連する病歴として、発作性心房頻脈（2015 年[redacted]から継続、ビソプロロールフマル酸塩によって治

療）があった。2017 年第1日*　こダロルタミド 600mg 又はプラセボの 1 日 2 回投与を開始し、2017 年 第6日*　にドセタキセル 75mg/m² の併用投与を開始した。

2018 年 第105日*（ダロルタミド又はプラセボの投与開始後 105 日、ドセタキセルの投与開始後 100 日）、グレード 5 の心停止が発現した。同日、被験者は疲れていると言っていた。救急隊員が蘇生したが、数時間後に心停止となり、死亡した。更なる情報は得られなかった。ダロルタミド又はプラセボ及びドセタキセルの投与は、本事象のため 2018 年 第105日* に中止され、最終投与日はダロルタミド又はプラセボが 2018 年 第104日*　、ドセタキセルが 2018 年 第92日*　であった。本事象に対して薬物治療は行われなかった。治験責任（分担）医師は、本事象はダロルタミド／プラセボ及びドセタキセルのいずれとも関連ありと評価した。

- 被験者番号[redacted]は[redacted]歳のアジア人男性であり、肺炎及び間質性肺疾患のため死亡した。被験者は 1957 年から 2017 年 7 月まで喫煙しており、関連する病歴として慢性閉塞性肺疾患（2013 年[redacted]から）があった。2017 年 第1日*　にダロルタミド 600mg 又はプラセボの 1 日 2 回投与を開始し、2017 年 第2日*　にドセタキセル 75mg/m² の併用投与を開始した。

  2018 年第163日*（ダロルタミド又はプラセボの投与開始後 163 日、ドセタキセルの投与開始後 162 日）、入院を要するグレード 3 の肺炎及び非重篤なグレード 2 の間質性肺疾患が発現した。2018 年 第167日*、重篤でグレード 4 の敗血症性ショックが発現した。肺炎及び敗血症性ショックに対して薬物治療が行われた。

  2018 年 第193日*（ダロルタミド又はプラセボの投与開始後 193 日、ドセタキセルの投与開始後 192 日）、入院の延長を要するグレード 5 の間質性肺疾患が発現した。本事象に対して薬物治療は行われなかった。ダロルタミド又はプラセボの投与は、肺炎のため 2018 年 第167日* から 2018 年 第192日* まで中断され、肺炎及び間質性肺疾患のため 2018 年 第193日* に中止された。ダロルタミド又はプラセボの最終投与日は 2018 年 第167日* であった。2018 年 第193日*　、被験者は肺炎（グレード 5 に悪化）及び間質性肺疾患のため死亡した。治験責任（分担）医師は、肺炎はダロルタミド／プラセボ及びドセタキセルのいずれとも関連なし、間質性肺疾患はダロルタミド／プラセボ及びドセタキセルのいずれとも関連ありと評価した。

試験 17777 の治験薬投与下の死亡（死亡に至った TEAE が発現した 32 例及び治験実施中に発現した有害事象により死亡した可能性がある 2 例）は、主に呼吸器／肺障害、好中球減少症／敗血症及び心血管又は脳血管障害に関連していた。死亡に至った呼吸器／肺障害はいずれも、ドセタキセル投与下で発現し、よく知られているドセタキセルによる肺毒性（すなわち、肺臓炎、急性呼吸窮迫症候群）又は好中球減少症による易感染性、及びドセタキセルによる肺損傷の後遺症に合致した臨床症状を示した。死亡に至った好中球減少症／敗血症も、ドセタキセルの投与に関連して発現しており、よく知られているドセタキセル投与の副作用である。死亡に至った心血管又は脳血管障害には、突然死又は原因不明の死亡が含まれ、進行癌を有する高齢者の集団での死亡率を反映していると考えられる。

以上、盲検下の試験 17777 における治験薬投与下の死亡に関する報告書を確認した結果、ダロルタミドの関連を示唆する新たな安全性情報は得られなかった。また、試験 17777 の非盲検の安全性データを独立データモニタリング委員会（DMC）によって定期的（6 ヵ月ごと）に確認しているが、[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で DMC により安全性の問題は特定されていない。

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

試験 17830（5.3.1.1.1 R-9789）で、治験総括報告書のデータカットオフ日の後に投与を継続した 6 例について、本申請のためのデータカットオフ日までに死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

重篤な TEAE には、グレード 5 の（死亡に至った）TEAE も含まれる。グレード 5 の TEAE の詳細は 2.7.4.2.1.2 を参照。

2.7.4.2.1.3.1 試験 17712（nmCRPC）

試験 17712 のいずれかの群で 3 例以上に発現した重篤な TEAE を表 2.7.4.2-19 に示す。

重篤な TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 24.8%、プラセボ群で 20.0%であった。これらの過半数がグレード 3 であり、その発現割合はダロルタミド群で 13.8%、プラセボ群で 11.0%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/1）。グレード 4 の重篤な TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 2.0%、プラセボ群で 1.6%であった。グレード 5 の TEAE は 2.7.4.2.1.2.1 を参照。

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

すべての重篤な TEAE のグレード別の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/1（2.7.6.9 付表 2.7.6.9.a.1-5）に示す。すべての重篤な TEAE の曝露期間で調整した発現率を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/10 に示す。

以下のカテゴリーの重篤な TEAE のグレード別の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/3～14.3.2/7 に示す（Table 14.3.2/7 は 2.7.6.9 付表 2.7.6.9.a.1-6 を参照）。

- 投与中止に至った重篤な TEAE（ダロルタミド群 6.3%、プラセボ群 6.0%）
- 減量に至った重篤な TEAE（0.9%、0.2%）
- 投与中断に至った重篤な TEAE（6.3%、5.6%）
- 減量又は投与中断に至った重篤な TEAE（6.6%、5.6%）
- 治験薬と関連のある重篤な TEAE（1.0%、1.1%）

注目すべき有害事象での重篤な TEAE の発現割合を 2.7.4.2.1.6.1 に示す。

重篤な TEAE が発現した被験者の一覧を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/8 に示す。重篤な TEAE が発現した被験者の叙述を 5.3.5.1.1 PH-39723/Section 15 に示す。

表 2.7.4.2-19 いずれかの群で 3 例以上に発現した重篤な TEAE（試験 17712、SAF）

		Darolutamide	Placebo
MedDRA PT Version 21.0	**MedDRA 基本語**	**N = 954 n (%)**	**N = 554 n (%)**
Any treatment-emergent SAE		**237 (24.8%)**	**111 (20.0%)**
Urinary retention	尿閉	15 (1.6%)	18 (3.2%)
Pneumonia	肺炎	13 (1.4%)	6 (1.1%)
Haematuria	血尿	10 (1.0%)	6 (1.1%)
Atrial fibrillation	心房細動	8 (0.8%)	3 (0.5%)
Cardiac failure	心不全	8 (0.8%)	4 (0.7%)
Urinary tract infection	尿路感染	7 (0.7%)	0
Urinary tract obstruction	尿路閉塞	6 (0.6%)	2 (0.4%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	5 (0.5%)	0
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	5 (0.5%)	2 (0.4%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	5 (0.5%)	1 (0.2%)
Acute kidney injury	急性腎障害	4 (0.4%)	3 (0.5%)
Angina pectoris	狭心症	4 (0.4%)	2 (0.4%)
Death	死亡	4 (0.4%)	1 (0.2%)
Decreased appetite	食欲減退	4 (0.4%)	0
Dyspnoea	呼吸困難	4 (0.4%)	1 (0.2%)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	4 (0.4%)	0
Intestinal obstruction	腸閉塞	4 (0.4%)	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	4 (0.4%)	2 (0.4%)
Bladder neoplasm	膀胱新生物	3 (0.3%)	0
Chest pain	胸痛	3 (0.3%)	0
Colon cancer	結腸癌	3 (0.3%)	0
Fall	転倒	3 (0.3%)	1 (0.2%)
Hydronephrosis	水腎症	3 (0.3%)	3 (0.5%)
Hyperglycaemia	高血糖	3 (0.3%)	1 (0.2%)
Osteoarthritis	変形性関節症	3 (0.3%)	1 (0.2%)
Pancreatic carcinoma	膵癌	3 (0.3%)	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	3 (0.3%)	0
Cardiac arrest	心停止	2 (0.2%)	3 (0.5%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	2 (0.2%)	3 (0.5%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	2 (0.2%)	3 (0.5%)
Dysuria	排尿困難	1 (0.1%)	3 (0.5%)
Renal failure	腎不全	1 (0.1%)	4 (0.7%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term; SAE = Serious adverse event; SAF = Safety analysis set
Note: A patient may have more than one entry.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/1, 14.3.2/2

<u>試験 17712 の日本人</u>

試験 17712 の日本人における重篤な TEAE を表 2.7.4.2-20 に示す。

重篤な TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 32.3%、プラセボ群で 9.1%であった。ほとんどの重篤な TEAE はグレード 2（ダロルタミド群 11.3%、プラセボ群 0%）又はグレード 3（17.7%、6.1%）であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/1）。グレード 4 の重篤な TEAE は、各群で 1 例（1.6%、3.0%）に発現した。グレード 5 の TEAE は 2.7.4.2.1.2.1 を参照。

ダロルタミド群で 2 例以上に発現した重篤な TEAE は、狭心症、膀胱新生物及び食欲減退（ダロルタミド群 3.2%、プラセボ群 0%）であった。プラセボ群では、いずれの重篤な TEAE も 1 例での発現であった。

試験 17712 の日本人におけるすべての重篤な TEAE のグレード別の発現割合を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/1（2.7.6.9 付表 2.7.6.9.a.1-15）に示す。すべての重篤な TEAE の曝露期間で調整した発現率を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/15 に示す。また、試験 17712 の外国人におけるすべての重篤な TEAE のグレード別の発現割合を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/2（2.7.6.9 付表 2.7.6.9.a.1-16）に示す。

以下のカテゴリーの重篤な TEAE のグレード別の発現割合を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/5、14.3.2/7、14.3.2/9、14.3.2/11、14.3.2/13（2.7.6.9 付表 2.7.6.9.a.1-17）に示す。

- 投与中止に至った重篤な TEAE（ダロルタミド群 6.5%、プラセボ群 6.1%）
- 減量に至った重篤な TEAE（4.8%、0%）
- 投与中断に至った重篤な TEAE（11.3%、3.0%）
- 減量又は投与中断に至った重篤な TEAE（14.5%、3.0%）
- 治験薬と関連のある重篤な TEAE（3.2%、0%）

表 2.7.4.2-20 重篤な TEAE（試験 17712、SAF、日本人）

MedDRA PT Version 21.0	MedDRA 基本語	Darolutamide N = 62 n (%)	Placebo N = 33 n (%)
Any treatment-emergent SAE		**20 (32.3%)**	**3 (9.1%)**
Angina pectoris	狭心症	2 (3.2%)	0
Bladder neoplasm	膀胱新生物	2 (3.2%)	0
Decreased appetite	食欲減退	2 (3.2%)	0
Anaemia	貧血	1 (1.6%)	0
Arrhythmia	不整脈	1 (1.6%)	0
Cardiac failure	心不全	1 (1.6%)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (1.6%)	0
Chest pain	胸痛	1 (1.6%)	0
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (1.6%)	0
Colon cancer	結腸癌	1 (1.6%)	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (1.6%)	0
Fracture	骨折	1 (1.6%)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (1.6%)	0
Hydronephrosis	水腎症	1 (1.6%)	0
Influenza	インフルエンザ	1 (1.6%)	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (1.6%)	0
Pancreatic carcinoma	膵癌	1 (1.6%)	0
Pneumonia	肺炎	1 (1.6%)	0
Postoperative ileus	術後イレウス	1 (1.6%)	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	1 (1.6%)	0
Pyrexia	発熱	1 (1.6%)	0
Rectal cancer	直腸癌	1 (1.6%)	1 (3.0%)
Road traffic accident	交通事故	1 (1.6%)	0
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1 (1.6%)	0
Subdural haematoma	硬膜下血腫	1 (1.6%)	0
Urinary retention	尿閉	1 (1.6%)	0
Gastric cancer	胃癌	0	1 (3.0%)
Renal failure	腎不全	0	1 (3.0%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term; SAE = Serious adverse event; SAF = Safety analysis set
Note: A patient may have more than one entry.
Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/1, 14.3.2/3

2.7.4.2.1.3.2 併合解析（mCRPC プール）

mCRPC プールで 2 例以上に発現した重篤な TEAE を表 2.7.4.2-21 に示す。

重篤な TEAE は 173 例中 48 例（27.7%）に発現した。最も発現割合の高かった重篤な TEAE は背部痛及び前立腺癌（各 5 例、2.9%）で、次いで悪心及び腎盂腎炎（各 4 例、2.3%）であった。ほとんどの重篤な TEAE はグレード 2（15 例、8.7%）又はグレード 3（24 例、13.9%）であった（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/42）。グレード 5 の TEAE は 2.7.4.2.1.2.2 を参照。

治験薬と関連のある重篤な TEAE は 1 例（0.6%）に発現し、グレード 3 の悪心であった（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/45）。

すべての重篤な TEAE、発現割合が 1%以上の重篤な TEAE、治験薬と関連のある重篤な TEAE、発現割合が 1%以上の治験薬と関連のある重篤な TEAE のグレード別の発現割合を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/42～3.1/47 に示す。

重篤な TEAE が発現した被験者の一覧を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.2/4 に示す。

表 2.7.4.2-21　2 例以上に発現した重篤な TEAE（mCRPC プール、SAF）

		Darolutamide
MedDRA PT Version 21.0	**MedDRA 基本語**	**N = 173 n (%)**
Any treatment-emergent SAE		**48 (27.7%)**
Back pain	背部痛	5 (2.9%)
Prostate cancer	前立腺癌	5 (2.9%)
Nausea	悪心	4 (2.3%)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	4 (2.3%)
Acute kidney injury	急性腎障害	3 (1.7%)
Fatigue	疲労	3 (1.7%)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	3 (1.7%)
Urosepsis	尿路性敗血症	3 (1.7%)
Atrial fibrillation	心房細動	2 (1.2%)
Bone pain	骨痛	2 (1.2%)
Cardiac failure	心不全	2 (1.2%)
Constipation	便秘	2 (1.2%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2 (1.2%)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (1.2%)
Fall	転倒	2 (1.2%)
Haematuria	血尿	2 (1.2%)
Hydronephrosis	水腎症	2 (1.2%)
Ileus paralytic	麻痺性イレウス	2 (1.2%)
Infection	感染	2 (1.2%)
Laceration	裂傷	2 (1.2%)
Pneumonia	肺炎	2 (1.2%)
Prostate cancer metastatic	遠隔転移を伴う前立腺癌	2 (1.2%)
Pyrexia	発熱	2 (1.2%)
Vomiting	嘔吐	2 (1.2%)

mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term; SAE = Serious adverse event; SAF = Safety analysis set
Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/44

2.7.4.2.1.3.3　進行中の試験／投与継続中の被験者

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

試験 17777 の mHSPC 患者[redacted]例において、本申請のためのデータカットオフ日の時点で、366 例に投与期間中又は最終投与後 30 日以内に重篤な TEAE が発現した（固定していない臨床データベースより）。重篤な TEAE が発現した被験者の叙述を 5.3.5.4.2 17777_Narratives に示す。

すべての SAE の発現件数を表 2.7.4.7-1 に示す。

多くみられた器官別大分類は、血液およびリンパ系障害（135 件）、感染症および寄生虫症（110 件）であった。データカットオフ日までに報告された SAE は、ドセタキセルで既知の副作用及び進行性の前立腺癌を有する高齢者集団での背景疾患と合致している。

以上、盲検下の試験 17777 における SAE 報告を確認した結果、ダロルタミドの関連を示唆する新たな安全性情報は得られなかった。また、[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、DMC により安全性の問題は特定されていない。

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

試験 17830（5.3.1.1.1 R-9789）で、治験総括報告書のデータカットオフ日の後に投与を継続した 6 例のうち 1 例に、本申請のためのデータカットオフ日までに SAE が発現した（5.3.1.1.1 17830_CIOMS）。発現した SAE は、全身健康状態低下及び腫瘍随伴症候群であった。両事象共に、治験薬の投与中止後に発現し、消失した。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 試験 17712（nmCRPC）

投与中止に至った TEAE

試験 17712 のいずれかの群で 2 例以上に発現した投与中止に至った TEAE を表 2.7.4.2-22 に示す。

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

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

すべての投与中止に至った TEAE 及び投与中止に至った治験薬と関連のある TEAE のグレード別の発現割合をそれぞれ 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/17、14.3.1/19 に示す。投与中止に至った重篤な TEAE の要約を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/3 に示す。

表 2.7.4.2-22 いずれかの群で 2 例以上に発現した投与中止に至った TEAE（試験 17712、SAF）

		Darolutamide N = 954 n (%)	Placebo N = 554 n (%)
Any TEAE leading to permanent discontinuation		**85 (8.9%)**	**48 (8.7%)**
Worst CTCAE grade:	Grade 1	1 (0.1%)	2 (0.4%)
	Grade 2	23 (2.4%)	8 (1.4%)
	Grade 3	22 (2.3%)	19 (3.4%)
	Grade 4	10 (1.0%)	5 (0.9%)
	Grade 5 (death)	29 (3.0%)	14 (2.5%)
TEAEs (any grade) occurring in >1 patient in either arm by MedDRA PT (v. 21.0)			
Cardiac failure	心不全	4 (0.4%)	4 (0.7%)
Death	死亡	4 (0.4%)	1 (0.2%)
Abdominal pain	腹痛	2 (0.2%)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (0.2%)	0
Cardiac arrest	心停止	2 (0.2%)	2 (0.4%)
Cerebral infarction	脳梗塞	2 (0.2%)	0
Diarrhoea	下痢	2 (0.2%)	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	2 (0.2%)	0
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	2 (0.2%)	2 (0.4%)
Pancreatic carcinoma	膵癌	2 (0.2%)	0
Pneumonia	肺炎	2 (0.2%)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	2 (0.2%)	1 (0.2%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (0.1%)	2 (0.4%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	2 (0.4%)
Hypertension	高血圧	0	2 (0.4%)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event; v. = Version

Note: A patient may have more than one entry.

CTCAE version 4.03.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/17, 14.3.1/18

投与中断に至った TEAE

試験 17712 のいずれかの群で 2 例以上に発現した投与中断に至った TEAE を表 2.7.4.2-23 に示す。

投与中断に至った TEAE の発現割合は、ダロルタミド群（12.5%）でプラセボ群（8.8%）に比べて高かった。

ダロルタミド群で発現割合が 0.5%以上の投与中断に至った TEAE は、高血圧（ダロルタミド群 0.6%、プラセボ群 0%）、下痢（0.5%、0.2%）及び肺炎（0.5%、0.4%）であった。プラセボ群で発現割合が 0.5%以上の投与中断に至った TEAE は、尿閉（ダロルタミド群 0.1%、プラセボ群 0.9%）、悪心（0.3%、0.5%）及び疲労（0.3%、0.5%）であった。

すべての投与中断に至った TEAE 及び投与中断に至った治験薬と関連のある TEAE のグレード別の発現割合をそれぞれ 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/20、14.3.1/22 に示す。投与中断に至った重篤な TEAE の要約を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/5 に示す。

投与中断（理由を問わない）の詳細は 2.7.4.1.2.1 を参照。

表 2.7.4.2-23 いずれかの群で 2 例以上に発現した投与中断に至った TEAE（試験 17712、SAF）

		Darolutamide	Placebo
		N = 954 n (%)	N = 554 n (%)
Any TEAE leading to dose interruption		**119 (12.5%)**	**49 (8.8%)**
Worst CTCAE grade:	Grade 1	14 (1.5%)	3 (0.5%)
	Grade 2	32 (3.4%)	16 (2.9%)
	Grade 3	63 (6.6%)	24 (4.3%)
	Grade 4	10 (1.0%)	6 (1.1%)
	Grade 5 (death)	0	0
TEAEs (any grade) occurring in >1 patient in either arm by MedDRA PT (v. 21.0)			
Hypertension	高血圧	6 (0.6%)	0
Diarrhoea	下痢	5 (0.5%)	1 (0.2%)
Pneumonia	肺炎	5 (0.5%)	2 (0.4%)
Atrial fibrillation	心房細動	4 (0.4%)	1 (0.2%)
Decreased appetite	食欲減退	4 (0.4%)	1 (0.2%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	4 (0.4%)	0
Abdominal pain	腹痛	3 (0.3%)	0
Chest pain	胸痛	3 (0.3%)	0
Fatigue	疲労	3 (0.3%)	3 (0.5%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	3 (0.3%)	0
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	3 (0.3%)	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	3 (0.3%)	2 (0.4%)
Nausea	悪心	3 (0.3%)	3 (0.5%)
Acute kidney injury	急性腎障害	2 (0.2%)	1 (0.2%)
Anaemia	貧血	2 (0.2%)	0
Appendicitis	虫垂炎	2 (0.2%)	1 (0.2%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2%)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (0.2%)	0
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	2 (0.2%)	0
Dehydration	脱水	2 (0.2%)	1 (0.2%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (0.2%)	1 (0.2%)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (0.2%)	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	2 (0.2%)	0
Headache	頭痛	2 (0.2%)	1 (0.2%)
Influenza	インフルエンザ	2 (0.2%)	0
Neutropenia	好中球減少症	2 (0.2%)	0
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (0.2%)	1 (0.2%)
Syncope	失神	2 (0.2%)	1 (0.2%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	2 (0.2%)	0
Urticaria	蕁麻疹	2 (0.2%)	1 (0.2%)
Vomiting	嘔吐	2 (0.2%)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.1%)	2 (0.4%)
Renal failure	腎不全	1 (0.1%)	2 (0.4%)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (0.1%)	2 (0.4%)
Urinary retention	尿閉	1 (0.1%)	5 (0.9%)
Urinary tract obstruction	尿路閉塞	1 (0.1%)	2 (0.4%)
Azotaemia	高窒素血症	0	2 (0.4%)
Cardiac failure	心不全	0	2 (0.4%)
Eye pain	眼痛	0	2 (0.4%)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event; v. = Version

Note: A patient may have more than one entry.

CTCAE version 4.03.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/20, 14.3.1/21

減量に至った TEAE

試験 17712 のいずれかの群で 2 例以上に発現した減量に至った TEAE を表 2.7.4.2-24 に示す。

減量に至った TEAE の発現割合は、ダロルタミド群（4.8%）でプラセボ群（1.6%）に比べてやや高かった。

いずれかの群で 3 例以上に発現した減量に至った TEAE は、疲労（ダロルタミド群 0.7%、プラセボ群 0.4%）、高血圧（0.3%、0.2%）及び悪心（0.3%、0.4%）であった。その他の減量に至った TEAE はいずれかの群で 1 例又は 2 例の発現であった。

すべての減量に至った TEAE 及び減量に至った治験薬と関連のある TEAE のグレード別の発現割合をそれぞれ 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/23、14.3.1/24 に示す。投与中断又は減量に至った治験薬と関連のある TEAE のグレード別の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/25 に示す。減量に至った重篤な TEAE の要約を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/4 に示す。

表 2.7.4.2-24 いずれかの群で 2 例以上に発現した減量に至った TEAE（試験 17712、SAF）

		Darolutamide	Placebo
		N = 954 n (%)	N = 554 n (%)
Any TEAE leading to dose reduction		**46 (4.8%)**	**9 (1.6%)**
Worst CTCAE grade:	Grade 1	6 (0.6%)	5 (0.9%)
	Grade 2	22 (2.3%)	3 (0.5%)
	Grade 3	18 (1.9%)	0
	Grade 4	0	1 (0.2%)
	Grade 5 (death)	0	0
TEAEs (any grade) occurring in >1 patient in either arm by MedDRA PT (v. 21.0)			
Fatigue	疲労	7 (0.7%)	2 (0.4%)
Hypertension	高血圧	3 (0.3%)	1 (0.2%)
Nausea	悪心	3 (0.3%)	2 (0.4%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (0.2%)	0
Decreased appetite	食欲減退	2 (0.2%)	0
Dehydration	脱水	2 (0.2%)	0
Hot flush	ほてり	2 (0.2%)	0
Neutropenia	好中球減少症	2 (0.2%)	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	2 (0.2%)	0
Muscle spasms	筋痙縮	2 (0.2%)	0
Renal impairment	腎機能障害	2 (0.2%)	0
Urticaria	蕁麻疹	2 (0.2%)	0

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event; v. = Version
Note: A patient may have more than one entry.
CTCAE version 4.03.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/23

試験 17712 の日本人

投与中止に至った TEAE

試験 17712 の日本人における、投与中止に至った TEAE を表 2.7.4.2-25 に示す。

投与中止に至った TEAE の発現割合は、ダロルタミド群で 8.1%、プラセボ群で 6.1%であった。

すべての投与中止に至った TEAE は、いずれかの群で 1 例のみの発現であった。

すべての投与中止に至った TEAE 及び投与中止に至った治験薬と関連のある TEAE のグレード別の発現割合をそれぞれ 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/29、14.3.1/33 に示す。投与中止に至った重篤な TEAE の要約を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/5 に示す。

表 2.7.4.2-25 投与中止に至った TEAE（試験 17712、SAF、日本人）

		Darolutamide N = 62 n (%)	Placebo N = 33 n (%)
Any TEAE leading to permanent discontinuation		**5 (8.1%)**	**2 (6.1%)**
Worst CTCAE grade:	Grade 1	0	0
	Grade 2	3 (4.8%)	0
	Grade 3	1 (1.6%)	2 (6.1%)
	Grade 4	0	0
	Grade 5 (death)	1 (1.6%)	0
TEAEs (any grade) by MedDRA PT (v. 21.0)			
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (1.6%)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (1.6%)	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (1.6%)	0
Influenza	インフルエンザ	1 (1.6%)	0
Nausea	悪心	1 (1.6%)	0
Pancreatic carcinoma	膵癌	1 (1.6%)	0
Gastric cancer	胃癌	0	1 (3.0%)
Rectal cancer	直腸癌	0	1 (3.0%)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event; v. = Version
Note: A patient may have more than one entry.
CTCAE version 4.03.
Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/29, 14.3.1/31

投与中断に至った TEAE

試験 17712 の日本人における、投与中断に至った TEAE を表 2.7.4.2-26 に示す。

投与中断に至った TEAE の発現割合は、ダロルタミド群（14.5%）でプラセボ群（6.1%）に比べて高かった。

いずれかの群で 2 例以上に発現した投与中断に至った TEAE は、食欲減退（ダロルタミド群 3.2%、プラセボ群 3.0%）であった。

すべての投与中断に至った TEAE 及び投与中断に至った治験薬と関連のある TEAE のグレード別の発現割合をそれぞれ 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/35、14.3.1/39 に示す。投与中断に至った重篤な TEAE の要約を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/9 に示す。

表 2.7.4.2-26 投与中断に至った TEAE（試験 17712、SAF、日本人）

		Darolutamide N = 62 n (%)	Placebo N = 33 n (%)
Any TEAE leading to dose interruption		**9 (14.5%)**	**2 (6.1%)**
Worst CTCAE grade:	Grade 1	1 (1.6%)	0
	Grade 2	2 (3.2%)	1 (3.0%)
	Grade 3	5 (8.1%)	0
	Grade 4	1 (1.6%)	1 (3.0%)
	Grade 5 (death)	0	0
TEAEs (any grade) by MedDRA PT (v. 21.0)			
Decreased appetite	食欲減退	2 (3.2%)	1 (3.0%)
Anaemia	貧血	1 (1.6%)	0
Bladder neoplasm	膀胱新生物	1 (1.6%)	0
Chest pain	胸痛	1 (1.6%)	0
Dehydration	脱水	1 (1.6%)	0
Fatigue	疲労	1 (1.6%)	1 (3.0%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (1.6%)	0
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	1 (1.6%)	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (1.6%)	0
Pancreatic carcinoma	膵癌	1 (1.6%)	0
Postoperative ileus	術後イレウス	1 (1.6%)	0
Rectal cancer	直腸癌	1 (1.6%)	0
Renal failure	腎不全	0	1 (3.0%)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (3.0%)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event; v. = Version
Note: A patient may have more than one entry.
CTCAE version 4.03.
Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/35, 14.3.1/37

減量に至った TEAE

試験 17712 の日本人における減量に至った TEAE を表 2.7.4.2-27 に示す。

減量に至った TEAE の発現割合は、ダロルタミド群（12.9%）でプラセボ群（6.1%）に比べて高かった。

いずれかの群で 2 例以上に発現した減量に至った TEAE は、食欲減退及び脱水（各ダロルタミド群 3.2%、プラセボ群 0%）であった。その他の減量に至った TEAE はいずれかの群で 1 例の発現であった。

すべての減量に至った TEAE 及び減量に至った治験薬と関連のある TEAE のグレード別の発現割合をそれぞれ 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/41、14.3.1/43 に示す。投与中断又は減量に至った治験薬と関連のある TEAE のグレード別の発現割合を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/45 に示す。減量に至った重篤な TEAE の要約を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/7 に示す。

表 2.7.4.2-27 減量に至った TEAE（試験 17712、SAF、日本人）

		Darolutamide	Placebo
		N = 62 n (%)	N = 33 n (%)
Any TEAE leading to dose reduction		**8 (12.9%)**	**2 (6.1%)**
Worst CTCAE grade:	Grade 1	1 (1.6%)	0
	Grade 2	3 (4.8%)	2 (6.1%)
	Grade 3	4 (6.5%)	0
	Grade 4	0	0
	Grade 5 (death)	0	0
TEAEs (any grade) by MedDRA PT (v. 21.0)			
Decreased appetite	食欲減退	2 (3.2%)	0
Dehydration	脱水	2 (3.2%)	0
Arthralgia	関節痛	1 (1.6%)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6%)	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (1.6%)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (1.6%)	1 (3.0%)
Hydronephrosis	水腎症	1 (1.6%)	0
Nausea	悪心	1 (1.6%)	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (1.6%)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (1.6%)	0
Pneumonia	肺炎	1 (1.6%)	0
Pyrexia	発熱	1 (1.6%)	0
Rash	発疹	1 (1.6%)	0
Rectal cancer	直腸癌	1 (1.6%)	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (1.6%)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (1.6%)	0
Hypertension	高血圧	0	1 (3.0%)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event; v. = Version
Note: A patient may have more than one entry.
CTCAE version 4.03.
Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/41

2.7.4.2.1.4.2 併合解析（mCRPC プール）

投与中止に至った TEAE

mCRPC プールでの投与中止に至った TEAE を表 2.7.4.2-28 に示す。

投与中止に至った TEAE は 173 例中 13 例（7.5%）に発現した。該当事象は前立腺癌が 2 例（1.2%）であり、その他はいずれも各 1 例（0.6%）での発現であった。

投与中止に至った TEAE のグレード別の発現割合を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/16 に示す。

投与中止に至った TEAE が発現した被験者の一覧を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.2/5 に示す。

表 2.7.4.2-28 投与中止に至った TEAE（mCRPC プール、SAF）

MedDRA PT Version 21.0	MedDRA 基本語	Darolutamide N = 173 n (%)
Any TEAE leading to permanent discontinuation		13 (7.5%)
Prostate cancer	前立腺癌	2 (1.2%)
Bone pain	骨痛	1 (0.6%)
Cauda equina syndrome	馬尾症候群	1 (0.6%)
Colitis ulcerative	潰瘍性大腸炎	1 (0.6%)
Fatigue	疲労	1 (0.6%)
Lung adenocarcinoma	肺腺癌	1 (0.6%)
Nausea	悪心	1 (0.6%)
Neuroendocrine carcinoma	神経内分泌癌	1 (0.6%)
Prostate cancer metastatic	遠隔転移を伴う前立腺癌	1 (0.6%)
Rectal adenocarcinoma	直腸腺癌	1 (0.6%)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (0.6%)
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.6%)

mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/17

治験薬の用量調節に至った TEAE

mCRPC プールでは、治験薬の用量調節（投与中断及び減量）に至った TEAE は 20 例（11.6%）に発現した（表 2.7.4.2-1）。試験 17829 及び試験 17830 では、最悪の処置のみが記録されたため、mCRPC プールでは、投与中断に至った TEAE 及び減量に至った TEAE を別々には評価しなかった。

2.7.4.2.1.4.3 進行中の試験／投与継続中の被験者

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

本申請のためのデータカットオフ日の時点で、治験薬が投与された[redacted]例のうち 73 例が TEAE のため治験薬の投与を中止した（固定していない臨床データベースより）。

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

治験総括報告書のデータカットオフ日の後に投与を継続した 6 例に、本申請のためのデータカットオフ日までに、投与中止に至った TEAE は発現しなかった（固定していない臨床データベースより）。6 例のうち、3 例は病勢進行のため投与を中止し、3 例は投与を継続中である。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 器官別大分類別の発現割合

2.7.4.2.1.5.1.1 試験 17712（nmCRPC）

試験 17712 での TEAE の器官別大分類及びグレード別の発現割合を表 2.7.4.2-29 に示す。

TEAE の発現割合がダロルタミド群でプラセボ群に比べて 2%以上高かった器官別大分類を以下に示す。

- 胃腸障害（ダロルタミド群 28.9%、プラセボ群 25.5%）
- 筋骨格系および結合組織障害（28.3%、24.4%）
- 一般・全身障害および投与部位の状態（25.6%、18.8%）
- 感染症および寄生虫症（23.8%、21.7%）
- 血管障害（15.9%、12.3%）
- 神経系障害（15.4%、13.4%）
- 臨床検査（15.1%、11.4%）
- 傷害、中毒および処置合併症（12.5%、8.3%）
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害（12.5%、9.7%）
- 心臓障害（11.8%、7.4%）
- 皮膚および皮下組織障害（9.4%、7.2%）

これらの器官別大分類に含まれる TEAE は、両投与群共に、多くの被験者でグレード 1 又は 2 であった。概して、これらの器官別大分類でのグレード 3、4 又は 5 の TEAE の発現割合は低く、投与群間で同様であった。投与群間で発現割合に最も大きな差がみられた器官別大分類は「心臓障害」であり、グレード 3 の「心臓障害」はダロルタミド群で 3.1%、プラセボ群で 0.7%、グレード 4 ではそれぞれ 0.6%、0.2%であった。「心臓障害」の詳細は 2.7.4.2.1.6.1.7 を参照。

TEAE の発現割合がダロルタミド群でプラセボ群に比べて 2%以上低かった器官別大分類は、「腎および尿路障害」（ダロルタミド群 20.8%、プラセボ群 25.3%）であった。

器官別大分類の「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「臨床検査」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「皮膚および皮下組織障害」に含まれる事象の詳細は、グループ化した有害事象として 2.7.4.2.1.5.2 に示す。

表 2.7.4.2-29 TEAE の器官別大分類（試験 17712、SAF）

MedDRA SOC Version 21.0	MedDRA 器官別大分類	Darolutamide N = 954 n (%)						Placebo N = 554 n (%)					
		Worst CTCAE grade						Worst CTCAE grade					
		Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	**276 (28.9)**	173 (18.1)	81 (8.5)	16 (1.7)	4 (0.4)	2 (0.2)	**141 (25.5)**	85 (15.3)	45 (8.1)	11 (2.0)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	**270 (28.3)**	150 (15.7)	102 (10.7)	18 (1.9)	0	0	**135 (24.4)**	79 (14.3)	50 (9.0)	6 (1.1)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	**244 (25.6)**	151 (15.8)	72 (7.5)	13 (1.4)	0	8 (0.8)	**104 (18.8)**	76 (13.7)	21 (3.8)	6 (1.1)	0	1 (0.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**227 (23.8)**	66 (6.9)	120 (12.6)	32 (3.4)	4 (0.4)	5 (0.5)	**120 (21.7)**	43 (7.8)	60 (10.8)	15 (2.7)	1 (0.2)	1 (0.2)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	**198 (20.8)**	86 (9.0)	65 (6.8)	45 (4.7)	2 (0.2)	0	**140 (25.3)**	49 (8.8)	54 (9.7)	32 (5.8)	5 (0.9)	0
Vascular disorders	血管障害	**152 (15.9)**	76 (8.0)	39 (4.1)	36 (3.8)	0	1 (0.1)	**68 (12.3)**	28 (5.1)	21 (3.8)	17 (3.1)	0	2 (0.4)
Nervous system disorders	神経系障害	**147 (15.4)**	77 (8.1)	50 (5.2)	16 (1.7)	2 (0.2)	2 (0.2)	**74 (13.4)**	39 (7.0)	20 (3.6)	11 (2.0)	0	4 (0.7)
Investigations	臨床検査	**144 (15.1)**	70 (7.3)	55 (5.8)	18 (1.9)	1 (0.1)	0	**63 (11.4)**	36 (6.5)	21 (3.8)	4 (0.7)	2 (0.4)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	**119 (12.5)**	48 (5.0)	51 (5.3)	17 (1.8)	0	3 (0.3)	**46 (8.3)**	15 (2.7)	21 (3.8)	10 (1.8)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**119 (12.5)**	64 (6.7)	33 (3.5)	16 (1.7)	3 (0.3)	3 (0.3)	**54 (9.7)**	36 (6.5)	8 (1.4)	8 (1.4)	0	2 (0.4)
Cardiac disorders	心臓障害	**113 (11.8)**	39 (4.1)	28 (2.9)	30 (3.1)	6 (0.6)	10 (1.0)	**41 (7.4)**	13 (2.3)	15 (2.7)	4 (0.7)	1 (0.2)	8 (1.4)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	**95 (10.0)**	34 (3.6)	38 (4.0)	19 (2.0)	4 (0.4)	0	**49 (8.8)**	24 (4.3)	15 (2.7)	10 (1.8)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	**90 (9.4)**	63 (6.6)	24 (2.5)	3 (0.3)	0	0	**40 (7.2)**	30 (5.4)	9 (1.6)	1 (0.2)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	**75 (7.9)**	36 (3.8)	24 (2.5)	15 (1.6)	0	0	**37 (6.7)**	12 (2.2)	18 (3.2)	6 (1.1)	1 (0.2)	0
Psychiatric disorders	精神障害	**57 (6.0)**	34 (3.6)	22 (2.3)	1 (0.1)	0	0	**28 (5.1)**	14 (2.5)	13 (2.3)	1 (0.2)	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**48 (5.0)**	10 (1.0)	14 (1.5)	20 (2.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	**26 (4.7)**	7 (1.3)	9 (1.6)	9 (1.6)	0	1 (0.2)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	**46 (4.8)**	32 (3.4)	13 (1.4)	1 (0.1)	0	0	**35 (6.3)**	23 (4.2)	11 (2.0)	1 (0.2)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	**31 (3.2)**	21 (2.2)	4 (0.4)	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	**10 (1.8)**	6 (1.1)	1 (0.2)	3 (0.5)	0	0
Eye disorders	眼障害	**20 (2.1)**	11 (1.2)	4 (0.4)	5 (0.5)	0	0	**19 (3.4)**	8 (1.4)	6 (1.1)	5 (0.9)	0	0

表 2.7.4.2-29 TEAE の器官別大分類（試験 17712、SAF）（続き）

MedDRA SOC Version 21.0	MedDRA 器官別大分類	Darolutamide N = 954 n (%) Worst CTCAE grade Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Placebo N = 554 n (%) Worst CTCAE grade Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	**14 (1.5)**	10 (1.0)	4 (0.4)	0	0	0	**11 (2.0)**	8 (1.4)	3 (0.5)	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	**14 (1.5)**	6 (0.6)	8 (0.8)	0	0	0	**6 (1.1)**	4 (0.7)	2 (0.4)	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	**10 (1.0)**	1 (0.1)	1 (0.1)	8 (0.8)	0	0	**5 (0.9)**	0	2 (0.4)	3 (0.5)	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	**9 (0.9)**	6 (0.6)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	**0**	0	0	0	0	0
Product issues	製品の問題	**9 (0.9)**	3 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.4)	0	0	**3 (0.5)**	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	**5 (0.5)**	4 (0.4)	1 (0.1)	0	0	0	**2 (0.4)**	0	2 (0.4)	0	0	0

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = safety analysis set; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event

CTCAE version 4.03.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/3

試験 17712 での重篤な TEAE の器官別大分類別の発現割合を表 2.7.4.2-30 に示す。

重篤な TEAE の器官別大分類別の発現割合に投与群間で顕著な差はなかった。重篤な TEAE の発現割合がダロルタミド群でプラセボ群に比べて 2%以上高かった器官別大分類は、「心臓障害」（5.3%、3.2%）であった。重篤な TEAE の発現割合がダロルタミド群でプラセボ群に比べて 2%以上低かった器官別大分類は、「腎および尿路障害」（4.5%、7.2%）であった。

表 2.7.4.2-30 重篤な TEAE の器官別大分類（試験 17712、SAF）

		Darolutamide	Placebo
MedDRA SOC Version 21.0	**MedDRA 器官別大分類**	**N = 954 n (%)**	**N = 554 n (%)**
Any SOC		**237 (24.8)**	**111 (20.0)**
Cardiac disorders	心臓障害	51 (5.3)	18 (3.2)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	43 (4.5)	40 (7.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	42 (4.4)	19 (3.4)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	28 (2.9)	8 (1.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	28 (2.9)	9 (1.6)
Nervous system disorders	神経系障害	20 (2.1)	12 (2.2)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	19 (2.0)	10 (1.8)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	17 (1.8)	1 (0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (1.8)	9 (1.6)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	12 (1.3)	1 (0.2)
Vascular disorders	血管障害	12 (1.3)	5 (0.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (0.8)	2 (0.4)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	5 (0.5)	2 (0.4)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	5 (0.5)	2 (0.4)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	5 (0.5)	3 (0.5)
Product issues	製品の問題	4 (0.4)	1 (0.2)
Investigations	臨床検査	3 (0.3)	3 (0.5)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (0.2)	0
Eye disorders	眼障害	2 (0.2)	1 (0.2)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.1)	1 (0.2)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.1)	1 (0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.1)	1 (0.2)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (0.2)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAE = Serious adverse event; SAF = Safety analysis set; SOC = System organ class
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/1

以上、TEAE の器官別大分類のうちいずれかの群で発現割合が 20%以上のものは、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」及び「腎および尿路障害」であった。重篤な TEAE の発現割合が高かった器官別大分類は、「心臓障害」、「腎および尿路障害」及び「感染症および寄生虫症」であった。この結果は、試験対象の患者集団の基礎疾患及びよくみられる合併症と合致している。

試験 17712 の日本人

試験 17712 の日本人における TEAE の器官別大分類及びグレード別の発現割合を表 2.7.4.2-31 に示す。

TEAE の発現割合がダロルタミド群でプラセボ群に比べて 5%以上高かった器官別大分類を以下に示す。

- 感染症および寄生虫症（35.5%、27.3%）
- 胃腸障害（33.9%、24.2%）
- 傷害、中毒および処置合併症（25.8%、12.1%）
- 一般・全身障害および投与部位の状態（22.6%、12.1%）
- 筋骨格系および結合組織障害（19.4%、12.1%）
- 代謝および栄養障害（16.1%、6.1%）
- 臨床検査（14.5%、6.1%）
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害（9.7%、0%）
- 血管障害（9.7%、3.0%）
- 血液およびリンパ系障害（8.1%、0%）
- 心臓障害（8.1%、3.0%）
- 肝胆道系障害（8.1%、3.0%）

これらの器官別大分類に含まれる TEAE は、多くの被験者でグレード 1 又は 2 であった。

TEAE の発現割合がダロルタミド群でプラセボ群に比べて 5%以上低かった器官別大分類は、「耳および迷路障害」（0%、6.1%）であった。

器官別大分類の「胃腸障害」、「肝胆道系障害」、「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」、「代謝および栄養障害」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「腎および尿路障害」に含まれる事象の詳細は、グループ化した有害事象として 2.7.4.2.1.5.2 に示す。

表 2.7.4.2-31 TEAE の器官別大分類（試験 17712、SAF、日本人）

MedDRA SOC Version 21.0	MedDRA 器官別大分類	Darolutamide N = 62 n (%)						Placebo N = 33 n (%)					
		Worst CTCAE grade						Worst CTCAE grade					
		Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	22 (35.5)	8 (12.9)	9 (14.5)	4 (6.5)	0	1 (1.6)	9 (27.3)	3 (9.1)	5 (15.2)	1 (3.0)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	21 (33.9)	15 (24.2)	6 (9.7)	0	0	0	8 (24.2)	3 (9.1)	4 (12.1)	1 (3.0)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	16 (25.8)	4 (6.5)	9 (14.5)	3 (4.8)	0	0	4 (12.1)	1 (3.0)	3 (9.1)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	14 (22.6)	9 (14.5)	5 (8.1)	0	0	0	4 (12.1)	3 (9.1)	0	1 (3.0)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	12 (19.4)	7 (11.3)	5 (8.1)	0	0	0	4 (12.1)	3 (9.1)	1 (3.0)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	10 (16.1)	3 (4.8)	6 (9.7)	1 (1.6)	0	0	2 (6.1)	1 (3.0)	0	1 (3.0)	0	0
Investigations	臨床検査	9 (14.5)	4 (6.5)	3 (4.8)	2 (3.2)	0	0	2 (6.1)	0	1 (3.0)	0	1 (3.0)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	9 (14.5)	3 (4.8)	2 (3.2)	4 (6.5)	0	0	4 (12.1)	2 (6.1)	1 (3.0)	0	1 (3.0)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	9 (14.5)	5 (8.1)	4 (6.5)	0	0	0	6 (18.2)	4 (12.1)	2 (6.1)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (9.7)	2 (3.2)	2 (3.2)	2 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	6 (9.7)	3 (4.8)	3 (4.8)	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (3.0)	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	5 (8.1)	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	5 (8.1)	1 (1.6)	2 (3.2)	2 (3.2)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	5 (8.1)	3 (4.8)	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	1 (3.0)	0	1 (3.0)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (8.1)	0	0	5 (8.1)	0	0	3 (9.1)	1 (3.0)	0	2 (6.1)	0	0
Eye disorders	眼障害	3 (4.8)	0	2 (3.2)	1 (1.6)	0	0	3 (9.1)	1 (3.0)	2 (6.1)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	3 (4.8)	2 (3.2)	1 (1.6)	0	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	2 (6.1)	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (3.2)	2 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (3.0)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	2 (6.1)	0	2 (6.1)	0	0	0

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = safety analysis set; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event
CTCAE version 4.03.
Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/5

試験 17712 の日本人における重篤な TEAE の器官別大分類別の発現割合を表 2.7.4.2-32 に示す。

重篤な TEAE の発現割合がダロルタミド群でプラセボ群に比べて 5%以上高かった器官別大分類は、「心臓障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」（各ダロルタミド群 6.5%、プラセボ群 0%）であった。重篤な TEAE の発現割合がダロルタミド群でプラセボ群に比べて 5%以上低かった器官別大分類はなかった。

表 2.7.4.2-32 重篤な TEAE の器官別大分類（試験 17712、SAF、日本人）

		Darolutamide	Placebo
MedDRA SOC Version 21.0	**MedDRA 器官別大分類**	**N = 62 n (%)**	**N = 33 n (%)**
Any SOC		**20 (32.3)**	**3 (9.1)**
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (8.1)	2 (6.1)
Cardiac disorders	心臓障害	4 (6.5)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (6.5)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.2)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (3.2)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (3.2)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (3.2)	1 (3.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.2)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (1.6)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (1.6)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (1.6)	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (1.6)	0
Vascular disorders	血管障害	1 (1.6)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set; SOC = System organ class
Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/1

以上、TEAE の器官別大分類のうちいずれかの群で発現割合が 20%以上のものは、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。重篤な TEAE の発現割合が高かった器官別大分類は、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」、「心臓障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」であった。

2.7.4.2.1.5.1.2 併合解析（mCRPC プール）

mCRPC プールでの TEAE の器官別大分類別の発現割合を表 2.7.4.2-33 に示す。

TEAE の器官別大分類のうち発現割合が 20%以上のものは、「一般・全身障害および投与部位の状態」（54.3%）、「筋骨格系および結合組織障害」（53.2%）、「胃腸障害」（47.4%）、「感染症および寄生虫症」（34.1%）、「神経系障害」（30.1%）、「腎および尿路障害」（26.0%）、「臨床検査」（21.4%）及び「代謝および栄養障害」（20.2%）であった。これらの器官別大分類に含まれる TEAE は、ほとんどの被験者でグレード 1 又は 2 であった。

治験薬と関連のある TEAE の器官別大分類別の発現割合を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/41 に示す。

表 2.7.4.2-33 TEAE の器官別大分類（mCRPC プール、SAF）

MedDRA SOC Version 21.0	MedDRA 器官別大分類	Darolutamide N =173 n (%) Worst CTCAE grade Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any SOC		**162 (93.6)**	**32 (18.5)**	**81 (46.8)**	**37 (21.4)**	**5 (2.9)**	**7 (4.0)**
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	94 (54.3)	49 (28.3)	36 (20.8)	6 (3.5)	0	3 (1.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	92 (53.2)	41 (23.7)	44 (25.4)	7 (4.0)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	82 (47.4)	47 (27.2)	28 (16.2)	7 (4.0)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	59 (34.1)	20 (11.6)	30 (17.3)	8 (4.6)	0	1 (0.6)
Nervous system disorders	神経系障害	52 (30.1)	35 (20.2)	11 (6.4)	6 (3.5)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	45 (26.0)	22 (12.7)	17 (9.8)	5 (2.9)	1 (0.6)	0
Investigations	臨床検査	37 (21.4)	26 (15.0)	6 (3.5)	4 (2.3)	1 (0.6)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	35 (20.2)	24 (13.9)	8 (4.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	34 (19.7)	27 (15.6)	4 (2.3)	1 (0.6)	2 (1.2)	0
Vascular disorders	血管障害	34 (19.7)	15 (8.7)	13 (7.5)	4 (2.3)	2 (1.2)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	29 (16.8)	22 (12.7)	6 (3.5)	1 (0.6)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	27 (15.6)	15 (8.7)	9 (5.2)	3 (1.7)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	21 (12.1)	10 (5.8)	9 (5.2)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
Cardiac disorders	心臓障害	20 (11.6)	9 (5.2)	8 (4.6)	3 (1.7)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	19 (11.0)	3 (1.7)	10 (5.8)	6 (3.5)	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	17 (9.8)	3 (1.7)	4 (2.3)	3 (1.7)	1 (0.6)	6 (3.5)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	17 (9.8)	14 (8.1)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
Eye disorders	眼障害	8 (4.6)	6 (3.5)	2 (1.2)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	3 (1.7)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event
CTCAE version 4.03.
Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/9

mCRPC プールでの重篤な TEAE の器官別大分類別の発現割合を表 2.7.4.2-34 に示す。

重篤な TEAE の器官別大分類のうち発現割合が 5%以上のものは、「感染症および寄生虫症」（8.1%）、「胃腸障害」及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含

む）」（各 6.4%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（5.8%）及び「腎および尿路障害」（5.2%）であった。

表 2.7.4.2-34 重篤な TEAE の器官別大分類（mCRPC プール、SAF）

MedDRA SOC Version 21.0	MedDRA 器官別大分類	Darolutamide N = 173 n (%)
Any SOC		**48 (27.7%)**
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	14 (8.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	11 (6.4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11 (6.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	10 (5.8%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	9 (5.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	6 (3.5%)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (2.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (2.9%)
Vascular disorders	血管障害	5 (2.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (1.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.7%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (1.2%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (1.2%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.6%)
Eye disorders	眼障害	1 (0.6%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.6%)

mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAE = Serious adverse event; SAF = Safety analysis set
Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/42

以上、mCRPC プールで発現割合が高かった器官別大分類は、試験 17712（2.7.4.2.1.5.1.1）と同様であった。

2.7.4.2.1.5.2 グループ化した有害事象の解析：試験 17712（nmCRPC）

試験 17712 では、解析の感度を高めるため、各器官別大分類の中で同義又は病態生理学的に関連のある TEAE を高位グループ語又は高位語のレベルでグループ化して解析した。データを確認した後、更に以下のグループ化による解析も実施した。

- MedDRA ラベリング分類（MLG）

  事前に定義し、カスタマイズした MedDRA 検索式であり、Bayer 社内のコーディングの専門家によって作成及び管理されている。検索に使用した用語を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/5s1 に示す。

- データに基づくグループ化

  事前に定義したグループが使用できない又は適切でないと考えられる場合に実施した。検索に使用した用語を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/6s1 に示す。

以下のデータについて、MedDRA の器官別大分類、高位グループ語、高位語及び基本語による解析、MLG による解析並びにデータに基づくグループ化による解析の結果をそれぞれ示す。

- グレード別の発現割合（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1～14.3.1/3s1）
- 発現割合及びリスク比（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/7s1、14.3.1/9s1、14.3.1/10s1）
- 発現割合が高かったグループ化事象の時期別の発現割合及び累積発現割合（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/12s1～14.3.1/14s1）
- 発現割合が高かったグループ化事象の有病率（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/15s1～14.3.1/17s1）
- MLG 又はデータに基づくグループ化で対応できない基本語の TEAE の発現割合（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/4s1）

上述の方法によって、各グループ化事象からその下位の基本語レベルまでの発現割合を表に示し、投与群間の差を確認した。

発現割合がいずれかの群で 2%以上かつ曝露期間で調整した発現率のリスク比（ダロルタミド群／プラセボ群）が 1.5 以上であったグループ化事象を表 2.7.4.2-35 に示す。投与群間での治験薬の投与期間の不均衡を調整するため、（100 人年あたり）も示す。

表 2.7.4.2-35 発現割合がいずれかの群で 2%以上かつ曝露期間で調整した発現率のリスク比（ダロルタミド群／プラセボ群）が 1.5 以上であったグループ化事象（試験 17712、SAF）

		Darolutamide		Placebo		
Grouped TEAE term		N = 954 n (%)	EAIR per 100 PY [a]	N = 554 n (%)	EAIR per 100 PY [a]	Incidence risk ratio for EAIR
Abdominal hernias and other abdominal wall conditions (HLGT)	腹部ヘルニアおよびその他の腹壁状態（高位グループ語）	22 (2.31%)	1.6	5 (0.90%)	0.9	1.87
Fever (MLG)	発熱（MLG）	20 (2.10%)	1.5	5 (0.90%)	0.9	1.70
Haematology investigations (incl blood groups) (HLGT)	血液学的検査（血液型検査を含む）（高位グループ語）	28 (2.94%)	2.1	6 (1.08%)	1.0	1.98
White blood cell analyses (HLT)	白血球検査（高位語）	22 (2.31%)	1.6	1 (0.18%)	0.2	9.36
Leukopenia (MLG) [b]	白血球減少症（MLG）	41 (4.30%)	3.1	9 (1.62%)	1.6	1.94
Liver function analyses (HLT) [b]	肝機能検査（高位語）	22 (2.31%)	1.6	1 (0.18%)	0.2	9.36
Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection) (HLGT)	下気道障害（閉塞および感染を除く）（高位グループ語）	24 (2.52%)	1.8	6 (1.08%)	1.0	1.70
Rashes, eruptions and exanthems NEC (HLT)	発疹および皮疹 NEC（高位語）	23 (2.41%)	1.7	4 (0.72%)	0.7	2.45
Rash (data-driven grouping) [b]	発疹（データに基づくグループ）	28 (2.94%)	2.1	5 (0.90%)	0.9	2.38
Rate and rhythm disorders NEC (HLT)	心拍障害 NEC（高位語）	32 (3.35%)	2.4	6 (1.08%)	1.0	2.27

AE = Adverse event; EAIR = Exposure-adjusted incidence rate; excl = Excluding; incl = Including; HLGT = High level group term; HLT = High level term; MLG = MedDRA labeling grouping; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; NEC = Not elsewhere classified; PY = Patient year; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event

Note: The table contains counts of patients. If a patient experienced more than one episode of an AE, the patient is counted only once within a grouped term.

a: EAIR of grouped events, defined as the number of patients with a given event divided by the total treatment duration of all patients in years. The rate is expressed in 100 patient years.

b: Redundant grouped terms such as neutropenia (MLG), hepatobiliary investigations (HLGT) and rash (MLG) are not displayed in the table.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/7s1, 14.3.1/9s1, 14.3.1/10s1

器官別大分類「胃腸障害」

高位グループ語の「腹部ヘルニアおよびその他の腹壁状態」における投与群間の発現割合の差（ダロルタミド群 2.31%、プラセボ群 0.90%）は、高位語の「鼠径ヘルニア」の発現割合の差（1.36%、0.18%）によるものであり、基本語では鼠径ヘルニア（1.2%、0.2%）及び嵌頓鼠径ヘルニア（0.2%、0%）が含まれていた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1 及び 14.3.1/7s1）。ベースライン時の鼠径ヘルニアの有病率（すなわち既往歴又は合併症、5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/22、Table 14.1.1/24）は投与群間で同様であった。ダロルタミド群での投与開始前の有害事象としての鼠径ヘルニアの発現割合は 0.5%であり、プラセボ群での発現はなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/2）。

その他の種類のヘルニアの発現割合は投与群間で同様であった。ADT と鼠径ヘルニアの発現の病態生理学的な関連は知られていないことから、認められた発現割合の差はダロルタミドの影響によるものではないと考えられる。

器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」

MLG の「発熱」（ダロルタミド群 2.10%、プラセボ群 0.90%）には、器官別大分類の「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」の関連用語、すなわち、基本語の発熱及び体温上昇が含まれる（表 2.7.4.2-35 及び 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/5s1）。1 例を除き、すべてが基本語の発熱（2.0%、0.9%）であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/2s1）。多くの被験者（1.6%、0.5%）でグレード 1 であり、群間差はグレード 1 の事象によるものであった。ダロルタミド群では、グレード 2 が 0.3%、グレード 3 が 0.1%の被験者で認められた。被験者ごとに分析した結果、多くの発熱は、細菌感染（丹毒、心内膜炎、膀胱炎、肺炎など）や発熱を説明できるその他の状態又は症状（下痢、咳嗽、排尿困難、急性胆嚢炎、C-反応性蛋白増加など）と近い時期に発現していた（5.3.5.1.1 PH-39723/Listing 16.2.7/1）。

以上、これらの情報及び ADT と発熱の関連は知られていないことを考慮すると、認められた発現割合の差はダロルタミドに関連するものではないと考えられる。

器官別大分類「臨床検査」

高位グループ語の「血液学的検査（血液型検査を含む）」における投与群間の発現割合の差（ダロルタミド 2.94%、プラセボ群 1.08%）は、高位語の「白血球検査」の発現割合の差（2.31%、0.18%）によるものであった（表 2.7.4.2-35 及び 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/7s1）。この高位語での差は、主に、基本語の好中球数減少（1.2%、0%）及びリンパ球数減少（0.9%、0%）によるものであった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1）。

MLG の「白血球減少症」でも、発現割合がダロルタミド群（4.30%）でプラセボ群（1.62%）に比べて高かった（表 2.7.4.2-35）。MLG の「白血球減少症」には、器官別大分類の「臨床検査」及び「血液およびリンパ系障害」の関連用語、すなわち、基本語の白血球減少症、リンパ球数減少、リンパ球減少症、好中球減少症、好中球数減少及び白血球数減少が含まれる（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/5s1）。

各臨床検査値の解析（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/2）では、好中球数減少及び白血球数減少について、臨床検査値異常のグレード別の頻度に投与群間で差がみられた。リンパ球数減少の頻度は投与群間で同様であった。血液学的検査値異常の詳細は 2.7.4.3.1.2 参照。

以上、白血球数減少及び各 TEAE の発現割合の差は、臨床検査値としての好中球数減少によるものとみられた。リンパ球数はダロルタミドの投与による影響を受けないと考えられる。

高位グループ語の「肝胆道系検査」における投与群間の発現割合の差（ダロルタミド群 2.31%、プラセボ群 0.18%）は、高位語の「肝機能検査」の発現割合の差（2.31%、0.18%）によるものであった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/7s1）。この高位語での差は、主に、基本語のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1.4%、0.2%）及び血中ビリルビン増加（1.3%、0%）によるものであった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1）。

有害事象の発現割合が高かったアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加について、臨床検査値とあわせて分析した（2.7.4.3.1.3 及び 2.7.4.3.1.4）。

器官別大分類「呼吸器、胸郭および縦隔障害」

高位グループ語の「下気道障害（閉塞および感染を除く）」における投与群間の発現割合の差（ダロルタミド群 2.52%、プラセボ群 1.08%）は、高位語の「肺実質障害 NEC」（1.89%、0.72%）及び「下気道炎症および免疫異常」（0.52%、0%）の発現割合の差によるものであった（表 2.7.4.2-35 及び 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/7s1）。

高位語の「肺実質障害 NEC」に含まれる基本語で、発現割合がダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かったものは、嚢胞性肺疾患（ダロルタミド群 0.4%、プラセボ群 0%）、肺気腫（1.0%、0.4%）、肺石灰化（0.6%、0.2%）及び肺線維症（0.3%、0%）であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1）。1 例を除き、すべての事象がグレード 1 であった。病歴を含めてベースラインの状態を分析した結果、ベースライン時に高位語の「気管支痙攣および閉塞」の事象を有する被験者の割合は、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かった（9.0%、8.1%）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/24）。

高位語の「下気道炎症および免疫異常」について、主にみられた事象は基本語の肺臓炎（0.3%、0%）であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1）。

対象集団に関連する呼吸器障害を更に分析するため、肺炎及び肺臓炎に関連する基本語をグループ化した（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/6s1）。このグループ化事象「肺炎・肺臓炎」は、器官別大分類の「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の関連用語、すなわち、基本語の下気道感染、下気道の炎症、肺感染、肺炎、肺炎球菌性肺炎、ブドウ球菌性肺炎及び肺臓炎が含まれる。グループ化事象「肺炎・肺臓炎」の発現割合は、ダロルタミド群で 3.25%、プラセボ群で 2.17%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/10s1）。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は投与群間で同様であった（ダロルタミド群 2.3、プラセボ群 2.1、発現リスク比 1.10）。器官別大分類「呼吸器、胸郭および縦隔障害」について、その他の発現割合が高かった事象〔例、高位グループ語の「呼吸器系障害 NEC」（7.44%、7.04%）〕や関連する事象〔例、高位語の「呼吸不全（新生児を除く）」（0.52%、0.54%）〕では、発現割合に投与群間の差はみられなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/7s1）。ADT と呼吸器障害の関連は知られていない。

以上、ADT 併用下でのダロルタミド投与は、プラセボ群（ADT 単独）に比べて、下気道障害のリスクを上昇させないと考えられる。

器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」

高位語の「発疹および皮疹 NEC」における投与群間の発現割合の差（ダロルタミド群 2.41%、プラセボ群 0.72%）は、基本語の発疹（1.8%、0.7%）の発現割合の差によるものであった（表 2.7.4.2-35 及び 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1。データに基づくグループ化の「発疹」も含めた詳細な解析は、2.7.4.2.1.6.1.6 に示す。

器官別大分類「心臓障害」

高位語の「心拍障害 NEC」を含む器官別大分類「心臓障害」については、2.7.4.2.1.6.1.7 に示す。

試験 17712 の日本人

試験 17712 の日本人における、MLG の検索に使用した用語を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3/13s1 に、データに基づくグループの検索に使用した用語を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3/14s1 に示す。

以下のデータについて、MedDRA の器官別大分類、高位グループ語、高位語及び基本語による解析、MLG による解析並びにデータに基づくグループによる解析による結果をそれぞれ示す。

- グレード別の発現割合（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3/5s1、14.3/7s1、14.3/9s1）
- 発現割合及びリスク比（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3/17s1、14.3/20s1、14.3/21s1）
- 発現割合が高かったグループ化事象の時期別の発現割合及び累積発現割合（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3/27s1、14.3/29s1、14.3/31s1）
- 発現割合が高かったグループ化事象の有病率（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3/33s1、14.3/35s1、14.3/37s1）
- MLG 又はデータに基づくグループで対応できない基本語の TEAE の発現割合（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3/11s1）

上述の方法によって、各グループ化事象からその下位の基本語レベルまでの発現割合を表に示し、投与群間の差を確認した。

曝露期間で調整した発現率のリスク比（ダロルタミド群／プラセボ群）が 1.5 以上であったグループ化事象を表 2.7.4.2-36 に示す。

表 2.7.4.2-36 曝露期間で調整した発現率のリスク比（ダロルタミド群／プラセボ群）が 1.5 以上であったグループ化事象（試験 17712、SAF、日本人）

		Darolutamide		Placebo		
Grouped TEAE term		N = 62 n (%)	EAIR per 100 PY [a]	N = 33 n (%)	EAIR per 100 PY [a]	Incidence risk ratio for EAIR
Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC (HLT)	消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC（高位語）	8 (12.90%)	10.2	1 (3.03%)	3.5	2.87
Hepatic and hepatobiliary disorders (HLGT)	肝および肝胆道系障害（高位グループ語）	5 (8.06%)	6.4	1 (3.03%)	3.5	1.79
Viral infectious disorders (HLGT)	ウイルス感染症（高位グループ語）	5 (8.06%)	6.4	1 (3.03%)	3.5	1.79
Bone and joint injuries (HLGT)	骨および関節損傷（高位グループ語）	8 (12.90%)	10.2	1 (3.03%)	3.5	2.87
Appetite and general nutritional disorders (HLGT)	食欲および総合的栄養摂取障害（高位グループ語）	7 (11.29%)	8.9	1 (3.03%)	3.5	2.51
Appetite disorders (HLT)	食欲障害（高位語）	7 (11.29%)	8.9	1 (3.03%)	3.5	2.51
Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC (HLGT)	筋骨格系および結合組織障害 NEC（高位グループ語）	8 (12.90%)	10.2	1 (3.03%)	3.5	2.87
Musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort (HLT)	筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感（高位語）	8 (12.90%)	10.2	1 (3.03%)	3.5	2.87
Bladder and urethral symptoms (HLT)	膀胱および尿道症状（高位語）	5 (8.06%)	6.4	1 (3.03%)	3.5	1.79
Constipation (MLG)	便秘（MLG）	8 (12.90%)	10.3	1 (3.03%)	3.6	2.87
Fall (MLG)	転倒（MLG）	8 (12.90%)	10.3	1 (3.03%)	3.6	2.87
Decreased appetite and food intake (MLG)	食欲減退及び食物摂取減少（MLG）	7 (11.29%)	9	1 (3.03%)	3.6	2.51

AE = Adverse event; EAIR = Exposure-adjusted incidence rate; HLGT = High level group term; HLT = High level term; MLG = MedDRA labeling grouping; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; NEC = Not elsewhere classified; PY = Patient year; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event

Note: The table contains counts of patients. If a patient experienced more than one episode of an AE, the patient is counted only once within a grouped term.

a: EAIR of grouped events, defined as the number of patients with a given event divided by the total treatment duration of all patients in years. The rate is expressed in 100 patient years.

Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3/17s1, 14.3/20s1, 14.3/21s1

器官別大分類「胃腸障害」

高位語の「消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC」の発現割合は、ダロルタミド群で 12.90%、プラセボ群で 3.03%であった。MLG の「便秘」の発現割合は、ダロルタミド群で 12.90%、プラセボ群で 3.03%であった。

器官別大分類「肝胆道系障害」

高位グループ語の「肝および肝胆道系障害」の発現割合は、ダロルタミド群で 8.06%、プラセボ群で 3.03%であった。

器官別大分類「感染症および寄生虫症」

高位グループ語の「ウイルス感染症」の発現割合は、ダロルタミド群で 8.06%、プラセボ群で 3.03%であった。

器官別大分類「傷害、中毒および処置合併症」

高位グループ語の「骨および関節損傷」の発現割合は、ダロルタミド群で 12.90%、プラセボ群で 3.03%であった。MLG の「転倒」の発現割合は、ダロルタミド群で 12.90%、プラセボ群で 3.03%であった。

器官別大分類「代謝および栄養障害」

高位グループ語の「食欲および総合的栄養摂取障害」の発現割合は、ダロルタミド群で 11.29%、プラセボ群で 3.03%であり、高位語はいずれも「食欲障害」であった。MLG の「食欲減退及び食物摂取減少」の発現割合は、ダロルタミド群で 11.29%、プラセボ群で 3.03%であった。

器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」

高位グループ語の「筋骨格系および結合組織障害 NEC」の発現割合は、ダロルタミド群で 12.90%、プラセボ群で 3.03%であり、高位語はいずれも「筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感」であった。

器官別大分類「腎および尿路障害」

高位語の「膀胱および尿道症状」の発現割合は、ダロルタミド群で 8.06%、プラセボ群で 3.03%であった。

2.7.4.2.1.6 注目すべき有害事象

2.7.4.2.1.6.1 試験 17712（nmCRPC）

注目すべき有害事象の解析では、同義又は病態生理学的に関連のある TEAE（基本語レベル）を 1 つにまとめて、発現割合及び曝露期間で調整した発現率を算出した。グループ化事象の MedDRA 検索に使用した用語及び報告された基本語は、以下の項で注目すべき有害事象ごとに記載する。

注目すべき有害事象として、ADT 又は新規の抗アンドロゲン薬の潜在的又は既知のリスクである事象／疾患を定義した。ADT に関連する有害事象には、骨折、転倒、疲労／無力症、体重減少、心血管障害、高血圧、血管拡張・潮紅、糖尿病・高血糖、精神的機能障害、抑うつ気分障害、乳房障害／女性化乳房が含まれ[1, 2, 3]、新規の抗アンドロゲン薬に関連する有害事象には、痙攣発作及び発疹が含まれる[4, 5]。

試験 17712 の全体集団及び日本人での、注目すべき有害事象の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を表 2.7.4.2-37 及び表 2.7.4.2-38 に示す。また、骨折、転倒、疲労／無力症、痙攣発作及び体重減少について、以下の表を作成した。

- グレード別の発現割合（全体集団：5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/29）（日本人：5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/53）

- 発現割合及びリスク比（全体集団：5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/8s1）（日本人：5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3/19s1）
- 曝露期間で調整した発現率（全体集団：5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/31）（日本人：5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/57）
- 発現割合が高かった事象の有病率（全体集団：5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3/2s2）（日本人：5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3/3s1）
- 投与中止に至った TEAE の発現割合（全体集団：5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/33）（日本人：5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/59）
- 投与中断に至った TEAE の発現割合（全体集団：5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/34）（日本人：5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/61）
- 減量に至った TEAE の発現割合（全体集団：5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/35）（日本人：5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/63）
- 重篤な TEAE の発現割合（全体集団：5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/11）（日本人：5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/17）

表 2.7.4.2-37 注目すべき有害事象（試験 17712、SAF）

Grouped TEAE term [a]		Darolutamide N = 954 n (%)	Darolutamide EAIR per 100 PY [b]	Placebo N = 554 n (%)	Placebo EAIR per 100 PY [b]	Incidence risk ratio for EAIR
Bone fracture	骨折	40 (4.19%)	3.0	20 (3.61%)	3.5	0.85
Fall [c]	転倒	40 (4.19%)	3.0	26 (4.69%)	4.6	0.65
Fatigue/asthenic conditions	疲労／無力症	151 (15.83%)	11.3	63 (11.37%)	11.1	1.02
Weight decreased	体重減少	34 (3.56%)	2.5	12 (2.17%)	2.1	1.21
Seizures	痙攣発作	2 (0.21%)	0.1	1 (0.18%)	0.2	0.85
Rash	発疹	28 (2.94%)	2.1	5 (0.90%)	0.9	2.38
Cardiac disorders (SOC)	心臓障害（器官別大分類）	113 (11.8%)	N/A	41 (7.4%)	N/A	N/A
Cardiac arrhythmias	不整脈	64 (6.71%)	4.7	22 (3.97%)	3.8	1.24
Coronary artery disorders	冠動脈障害	31 (3.25%)	2.3	14 (2.53%)	2.4	0.94
Heart failures	心不全	18 (1.89%)	1.3	5 (0.90%)	0.9	1.53
CNS vascular disorders	中枢神経系血管障害	16 (1.68%)	1.2	10 (1.81%)	1.7	0.68
Cerebral ischaemia	脳虚血	13 (1.36%)	1.0	8 (1.44%)	1.4	0.69
Cerebral and intracranial hemorrhage	脳及び頭蓋内出血	2 (0.21%)	0.1	2 (0.36%)	0.4	0.43
Hypertension	高血圧	70 (7.34%)	5.2	33 (5.96%)	5.8	0.90
Vasodilatation and flushing	血管拡張・潮紅	54 (5.66%)	4.0	23 (4.15%)	4.1	1.00
Diabetes mellitus and hyperglycemia	糖尿病・高血糖	22 (2.31%)	1.6	12 (2.17%)	2.1	0.78
Mental impairment disorders	精神的機能障害	16 (1.68%)	1.2	10 (1.81%)	1.7	0.68
Depressed mood disorders	抑うつ気分障害	17 (1.78%)	1.3	8 (1.44%)	1.4	0.90
Breast disorders/ gynecomastia	乳房障害／女性化乳房	22 (2.31%)	1.6	9 (1.62%)	1.6	1.04

CNS = Central nervous system; EAIR = Exposure-adjusted incidence rate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; N/A = Not available; nc = Not calculable; PT = Preferred term; PY = Patient year; SAF = Safety analysis set; SAP = Statistical analysis plan; SOC = System organ class; TEAE = Treatment-emergent adverse event

Note: The table contains counts of patients. If a patient experienced more than one episode of an AE, the patient is counted only once within a grouped term.

a: The specific terms used for MedDRA searches and reported PTs for grouped TEAE terms are described separately for each special topic in the subsections below.

b: EAIR of grouped events, defined as the number of patients with events divided by treatment duration in years. The rate is expressed in 100 patient years.

c: After review of the data, the search term for “Fall” was extended to include also the MedDRA PT “Accident” by SAP supplement 1.0 (5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.1.9, Section 6.4).

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/3, 14.3.1/7s1, 14.3.1/8s1, 14.3.1/9s1, 14.3.1/10s1

表 2.7.4.2-38 注目すべき有害事象（試験 17712、SAF、日本人）

Grouped TEAE term [a]		Darolutamide N = 62 n (%)	Darolutamide EAIR per 100 PY [b]	Placebo N = 33 n (%)	Placebo EAIR per 100 PY [b]	Incidence risk ratio for EAIR
Bone fracture	骨折	7 (11.29%)	9.0	1 (3.03%)	3.6	2.51
Fall [c]	転倒	8 (12.90%)	10.3	1 (3.03%)	3.6	2.87
Fatigue/asthenic conditions	疲労／無力症	4 (6.45%)	5.2	1 (3.03%)	3.6	1.43
Weight decreased	体重減少	3 (4.84%)	3.9	0 (0.00%)	0.0	n.c
Seizures	痙攣発作	0 (0.00%)	0.0	0 (0.00%)	0.0	n.c
Rash	発疹	4 (6.45%)	5.2	1 (3.03%)	3.6	1.43
Cardiac disorders (SOC)	心臓障害（器官別大分類）	5 (8.1)	N/A	1 (3.0%)	N/A	N/A
Cardiac arrhythmias	不整脈	1 (1.61%)	1.3	1 (3.03%)	3.5	0.36
Coronary artery disorders	冠動脈障害	2 (3.23%)	2.5	0 (0.00%)	0.0	n.c
Heart failures	心不全	1 (1.61%)	1.3	0 (0.00%)	0.0	n.c
CNS vascular disorders	中枢神経系血管障害	2 (3.23%)	2.5	0 (0.00%)	0.0	n.c
Cerebral ischaemia	脳虚血	2 (3.23%)	2.6	0 (0.00%)	0.0	n.c
Cerebral and intracranial hemorrhage	脳及び頭蓋内出血	2 (3.23%)	2.6	0 (0.00%)	0.0	n.c
Hypertension	高血圧	2 (3.23%)	2.6	1 (3.03%)	3.6	0.72
Vasodilatation and flushing	血管拡張・潮紅	1 (1.61%)	1.3	0 (0.00%)	0.0	n.c
Diabetes mellitus and hyperglycemia	糖尿病・高血糖	1 (1.61%)	1.3	0 (0.00%)	0.0	n.c
Mental impairment disorders	精神的機能障害	0 (0.00%)	0.0	0 (0.00%)	0.0	n.c
Depressed mood disorders	抑うつ気分障害	0 (0.00%)	0.0	0 (0.00%)	0.0	n.c
Breast disorders/ gynecomastia	乳房障害／女性化乳房	0 (0.00%)	0.0	0 (0.00%)	0.0	n.c

CNS = Central nervous system; EAIR = Exposure-adjusted incidence rate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; N/A = Not available; nc = Not calculable; PT = Preferred term; PY = Patient year; SAF = Safety analysis set; SAP = Statistical analysis plan; SOC = System organ class; TEAE = Treatment-emergent adverse event

Note: The table contains counts of patients. If a patient experienced more than one episode of an AE, the patient is counted only once within a grouped term.

a: The specific terms used for MedDRA searches and reported PTs for grouped TEAE terms are described separately for each special topic in the subsections below.

b: EAIR of grouped events, defined as the number of patients with events divided by treatment duration in years. The rate is expressed in 100 patient years.

c: After review of the data, the search term for “Fall” was extended to include also the MedDRA PT “Accident” by SAP supplement 1.0 (5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.1.9, Section 6.4).

Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/5, 14.3/17s1, 14.3/19s1, 14.3/20s1, 14.3/21s1

特に注目すべき有害事象の各事象の要約を以下に示す。

2.7.4.2.1.6.1.1 骨折

ADT は骨粗鬆症及び骨減少症のリスク上昇と関連がある。ADT 開始後 1 年間の骨密度（BMD）の減少量は約 5%である[6)]。前立腺癌患者での ADT による BMD 減少及び骨粗鬆症のリスク上昇は、骨折のリスク上昇につながり、ひいては死亡のリスク上昇にも関連する[1, 3, 7)]。

試験 17712 のグループ化事象「骨折」の MedDRA の検索用語及び報告された基本語を以下に示す〔5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.1.9（統計解析計画書 Section 6.5.2）、Table 14.3.1/29〕。

Bone fracture:

- MedDRA search terms:
  - HLT Fractures and dislocations NEC (without PTs: Joint dislocation, Joint dislocation pathological)
  - HLT Limb fractures and dislocations (without PT: Radial head dislocation)
  - HLT Skull fractures, facial bone fractures and dislocations
  - HLT Spinal fractures and dislocations (without PT: Dislocation of vertebra)
  - HLT Thoracic cage fractures and dislocations (without PT: Dislocation of sternum)
  - HLT Pelvic fractures and dislocations
- Reported PTs:
  - Fracture, Traumatic fracture, Ankle fracture, Clavicle fracture, Femoral neck fracture, Femur fracture, Fibula fracture, Foot fracture, Hand fracture, Hip fracture, Humerus fracture, Patella fracture, Radius fracture, Scapula fracture, Ulna fracture, Upper limb fracture, Wrist fracture, Facial bones fracture, Skull fracture, Cervical vertebral fracture, Lumbar vertebral fracture, Spinal compression fracture, Spinal fracture, Rib fracture

「骨折」の発現割合には、投与群間でやや差がみられた（ダロルタミド群 4.19%、プラセボ群 3.61%）（表 2.7.4.2-37）。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は、ダロルタミド群で 3.0、プラセボ群で 3.5 であった（発現リスク比 0.85）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/8s1）。なお、プラセボ群の 1 例（0.2%）に病的骨折（グループ化事象に含まれない）が発現した（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/3）。

「骨折」は、ほとんどの被験者でグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の「骨折」の発現割合は、両投与群共に 0.9%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/29）。

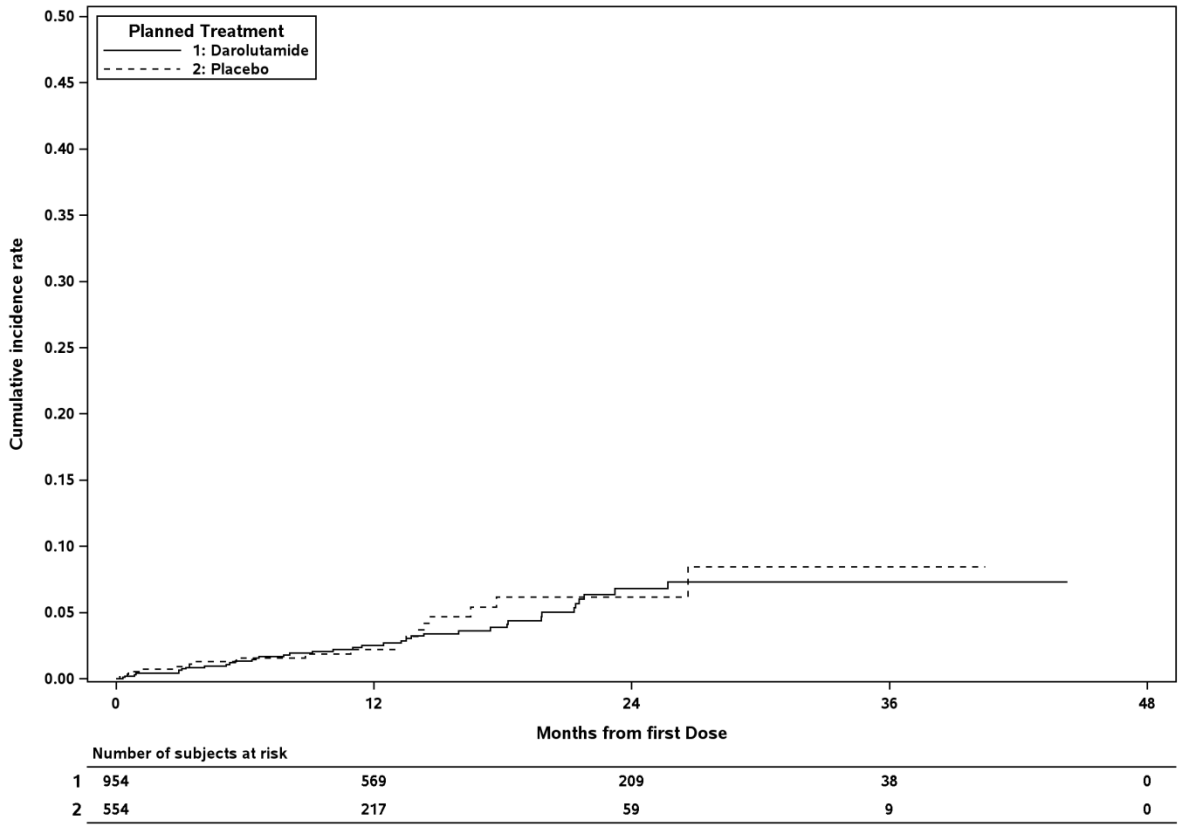
重篤な「骨折」の発現割合は、ダロルタミド群で 0.8%、プラセボ群で 1.1%であった。プラセボ群の 1 例（0.2%）が「骨折」（グレード 3 の顔面骨骨折）のため、治験薬の投与を中止した。投与中断に至った「骨折」は各群で 1 例に発現した（ダロルタミド群 0.1%、プラセボ群 0.2%）。減量に至った「骨折」の発現はなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/11、14.3.1/33、14.3.1/34、14.3.1/35）。

試験組入れ時の骨保存薬の使用（試験組入れ前から使用していた薬剤及び組入れ時に継続していた薬剤を含む）の有無別の「骨折」の要約を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/36 に示す。骨保存薬を使用していた被験者の割合は、投与群間で同様であった〔ダロルタミド群 12.9%（123 例）、プラセボ群 13.0%（72 例）〕。骨保存薬には、ATC コードに基づいて、骨構造とミネラル化に影響する薬剤（ビスホスホネート及びデノスマブなど）、ビタミン D 及びアナログ製剤、カルシウム及びカルシウム配合剤、フッ化物並びにカルシトニンを含めた。ダロルタミド群で 123 例中 38 例、プラセボ群で 72 例中 28 例がビスホスホネート又はデノスマブの投与を受けていた。残りの被験者はその他のカテゴリーの薬剤（ビタミン D 及びアナログ製剤、カルシウム及びカルシウム配合剤、フッ化物並びにカルシトニン）の投与を受けていた。

骨保存薬の使用がなく、試験中に「骨折」が発現した被験者の割合は、ダロルタミド群で 4.0%、プラセボ群で 2.7%であり、骨保存薬の使用があり、試験中に「骨折」が発現した被験者の割合はそれぞれ 0.2%、0.9%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/36）。破骨細胞標的薬は、治験実施計画書で骨粗鬆症の治療に使用可能と規定されており、割付け時に使用していた被験者は、ダロルタミド群で 3.8%、プラセボ群で 5.1%であった（表 2.7.4.1-15）。層別因子である破骨細胞標的薬として症例報告書での収集を行っており、薬剤名は特定しなかった。

「骨折」の累積発現割合を図 2.7.4.2-1 に示す。

「骨折」の累積発現割合に投与群間で差はみられなかった。



SAF = Safety analysis set

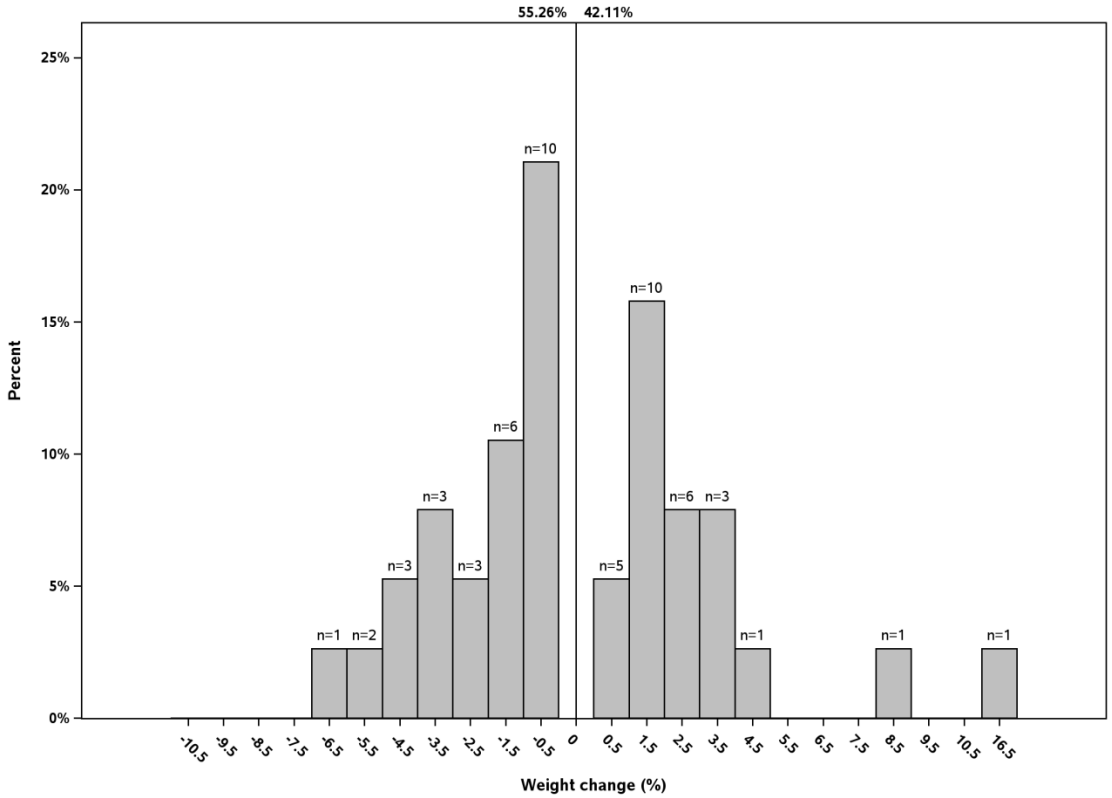
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.3.1/1

図 2.7.4.2-1　骨折の累積発現割合（試験 17712、SAF）

体重の変化率別の「骨折」の発現割合を図 2.7.4.2-2（ダロルタミド群）、図 2.7.4.2-3（プラセボ群）に示す。

両投与群共に、「骨折」が発現した被験者での体重の変化率は、増加及び減少に同様に分布していた。このことから、両投与群共に、骨折のリスクは体重減少と関連しないことが示された。体重減少の発現割合はダロルタミド群で 3.56％、プラセボ群で 2.17％であった（2.7.4.2.1.6.1.4）。

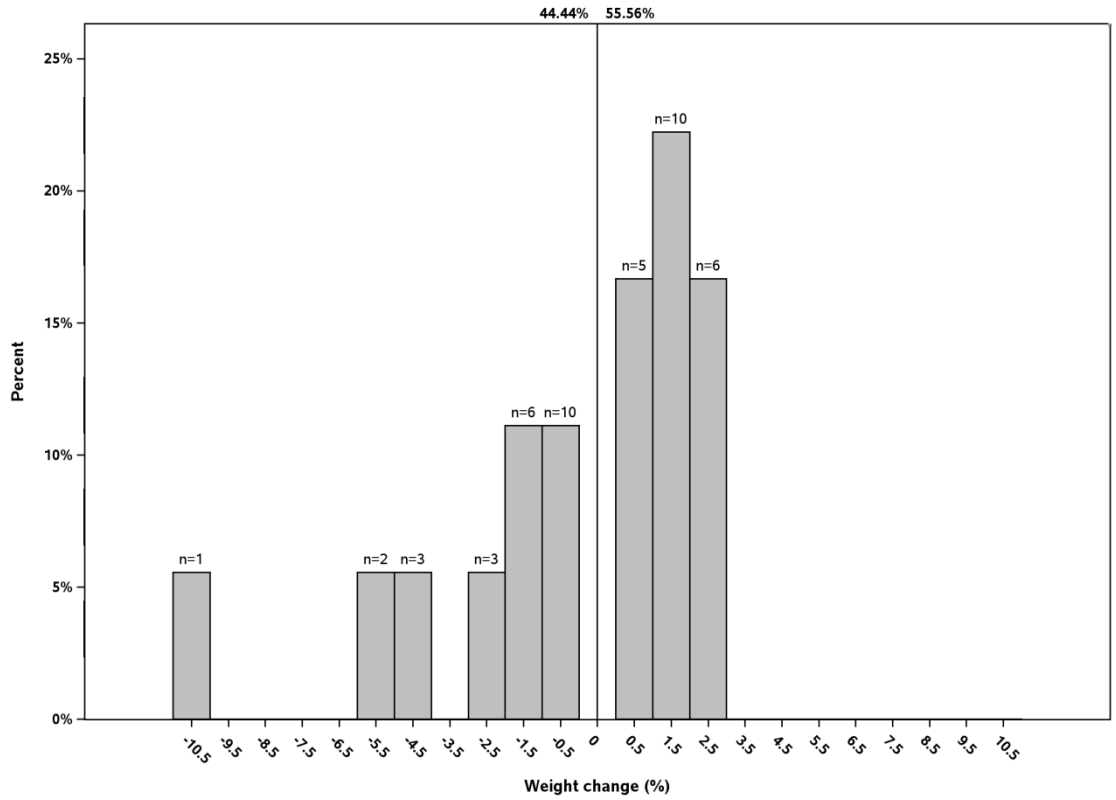
以上、ダロルタミドと ADT の併用による骨折のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。



n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.3.1/2

図 2.7.4.2-2　体重の変化率別の骨折の発現割合（試験 17712、SAF、ダロルタミド群）



n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.3.1/3

図 2.7.4.2-3 体重の変化率別の骨折の発現割合（試験 17712、SAF、プラセボ群）

<u>試験 17712 の日本人</u>

試験 17712 の日本人での「骨折」の発現割合は、ダロルタミド群（11.29%）でプラセボ群（3.03%）に比べて高かった（表 2.7.4.2-38）。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は、ダロルタミド群で 9.0、プラセボ群で 3.6 であった（発現リスク比 2.51）（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3/19s1）。

「骨折」は、ほとんどの被験者でグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の「骨折」は、ダロルタミド群の 1 例（1.6%）に発現した（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/53）。

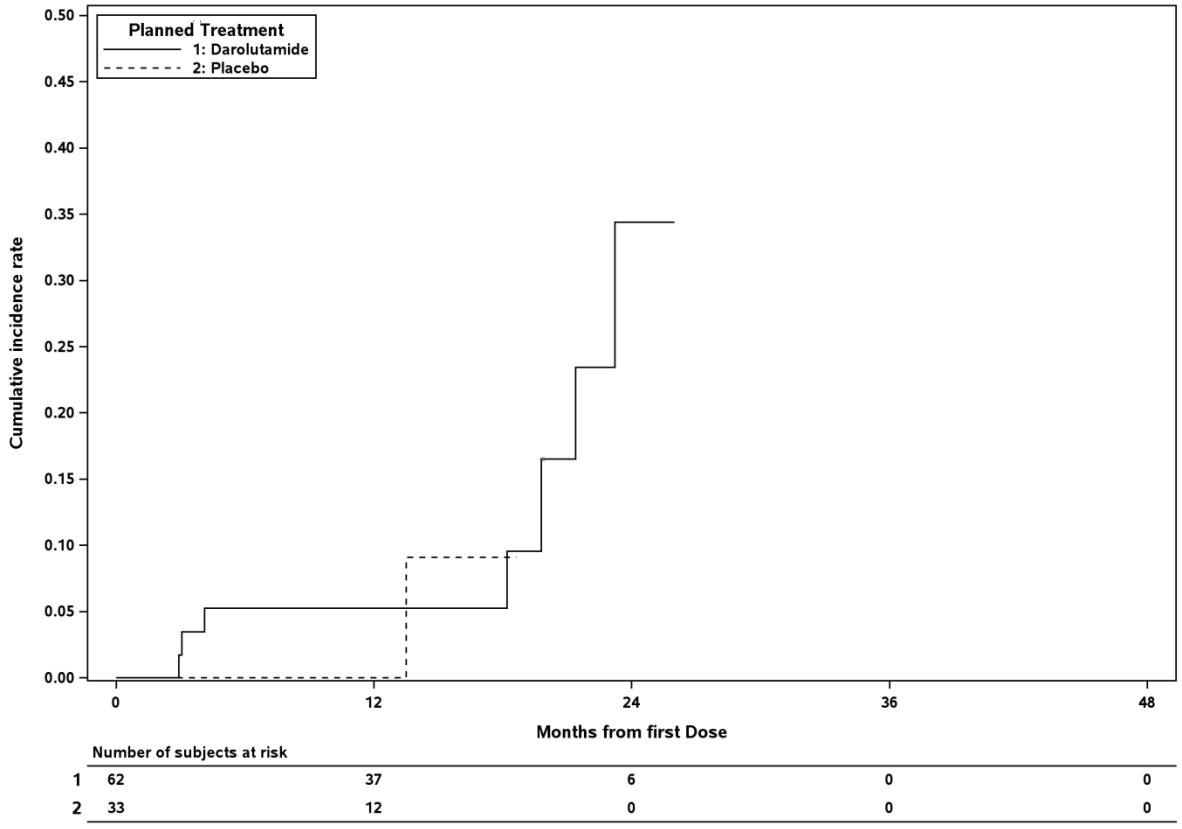
重篤な「骨折」は、ダロルタミド群の 1 例（1.6%）に発現した。投与中止、投与中断及び減量に至った「骨折」の発現はなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/17、14.3.1/59、14.3.1/61、14.3.1/63）。

試験組入れ時の骨保存薬の使用（試験組入れ前から使用していた薬剤及び組入れ時に継続していた薬剤を含む）の有無別の「骨折」の要約を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/65 に示す。骨保存薬を使用していた被験者の割合は、投与群間で同様であった〔ダロルタミド群 14.5%（9 例）、プラセボ群 12.1%（4 例）〕。

骨保存薬の使用がなく、試験中に「骨折」が発現した被験者の割合は、ダロルタミド群で 11.3%、プラセボ群で 3.0%であり、骨保存薬の使用があり、試験中に「骨折」が発現した被験

者はいなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/65）。破骨細胞標的薬を割付け時に使用していた被験者は、ダロルタミド群で8.1%、プラセボ群で9.1%であった（表 2.7.4.1-18）。

試験17712の日本人での「骨折」の累積発現割合を図 2.7.4.2-4に示す。



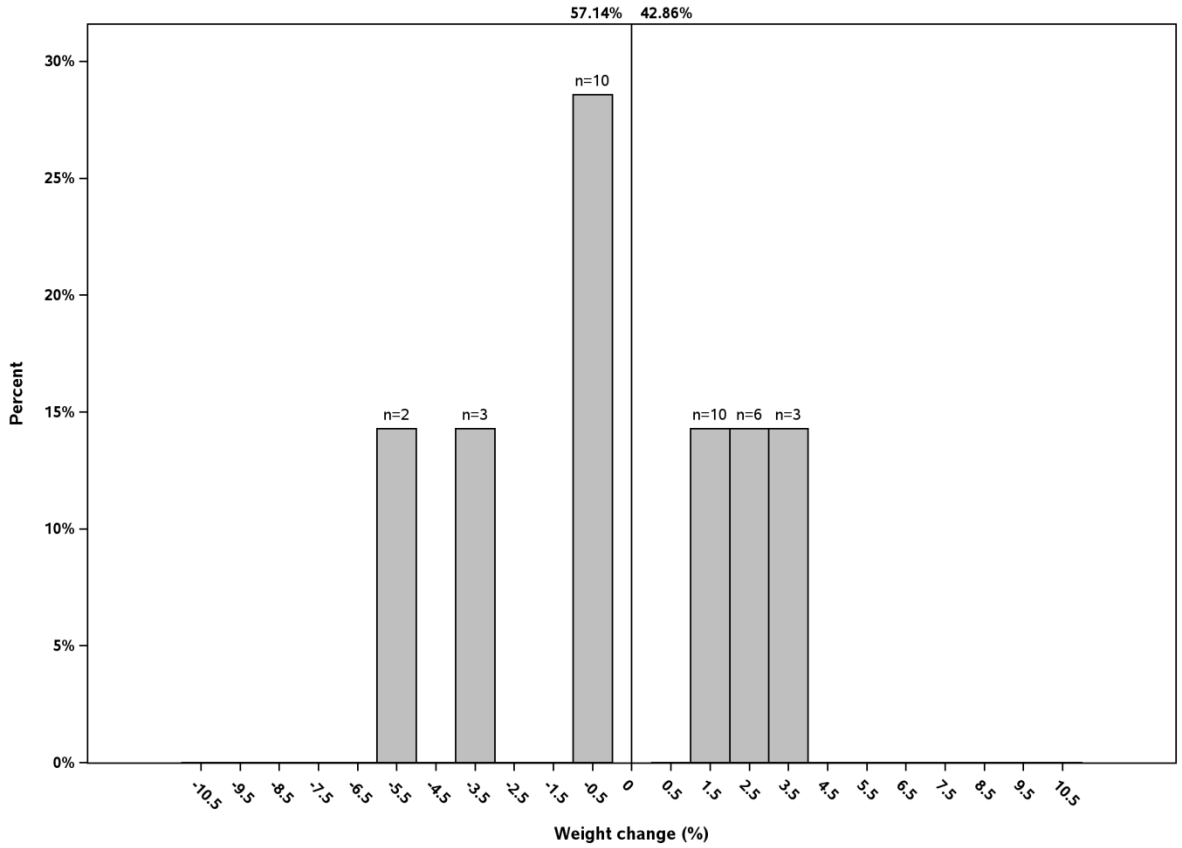
SAF = Safety analysis set

Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.3.1/1

図 2.7.4.2-4　骨折の累積発現割合（試験17712、SAF、日本人）

試験17712の日本人での体重の変化率別の「骨折」の発現割合を図 2.7.4.2-5（ダロルタミド群）、図 2.7.4.2-6（プラセボ群）に示す。

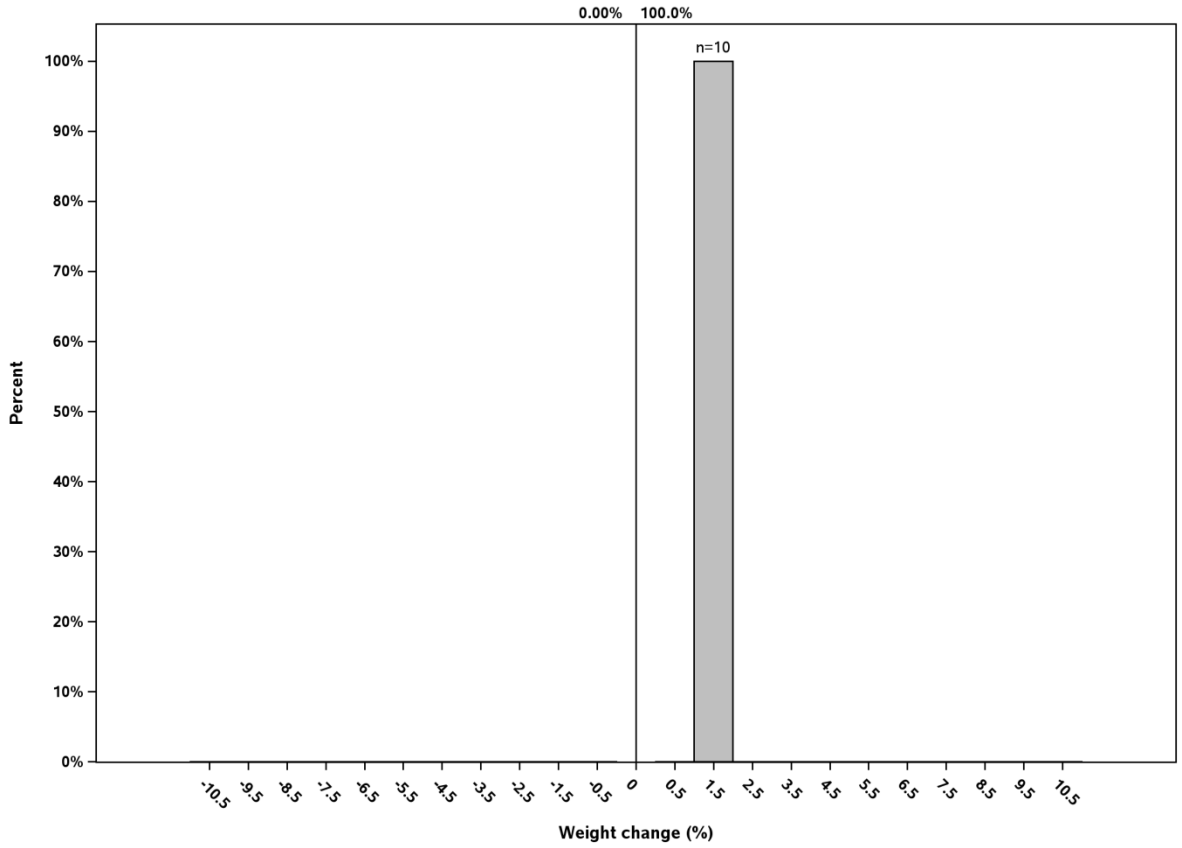
両投与群共に、骨折のリスクは体重減少と関連しないことが示された。体重減少はダロルタミド群で3例（4.84%）に発現し、プラセボ群では発現がなかった（2.7.4.2.1.6.1.4）。



n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set

Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.3.1/3

図 2.7.4.2-5 体重の変化率別の骨折の発現割合（試験 17712、SAF、ダロルタミド群、日本人）



n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set

Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.3.1/5

図 2.7.4.2-6 体重の変化率別の骨折の発現割合（試験 17712、SAF、プラセボ群、日本人）

2.7.4.2.1.6.1.2 転倒

長期の ADT は転倒及び関連する外傷のリスク上昇と関連があり、筋肉量の減少（サルコペニア）及び筋失調によるものと考えられている[8)]。

転倒（単一の基本語）の発現割合は、ダロルタミド群で 3.8%、プラセボ群で 4.2%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/29）。

転倒は、ほとんどの被験者でグレード 1 又は 2 であり、外傷には至らないほどの軽いもの又は非侵襲的処置を要する症候性のものであった。グレード 3（CTCAE での転倒の最悪グレード）の発現割合は投与群間で同様であった（ダロルタミド群 0.8%、プラセボ群 0.7%）。

重篤な転倒の発現割合は、ダロルタミド群で 0.3%、プラセボ群で 0.2%であった。投与中止に至った転倒の発現はなかった。プラセボ群の 1 例（0.2%）が転倒のため、投与を中断した。減量に至った転倒の発現はなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/11、14.3.1/33、14.3.1/34、14.3.1/35）。

データを確認した結果、基本語の事故の全例で報告用語が転倒であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.2.7）ため、MedDRA 検索の範囲を広げ、基本語の事故を含めた〔5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.1.9（統計解析計画書 supplement 1.0/Section 6.4）〕。変更後のグルー

プ化事象「転倒」の発現割合は、ダロルタミド群で 4.19%、プラセボ群で 4.69%であった（表 2.7.4.2-37）。

「転倒」（転倒、事故）と失神又は意識消失との関連を分析した（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/11s1）。プラセボ群の 1 例で、治験薬投与期間中の同日に、偶発的転倒と失神（報告用語）が発現した。

以上、ダロルタミドと ADT の併用による転倒のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

<u>試験 17712 の日本人</u>

試験 17712 の日本人での転倒（単一の基本語）の発現割合は、ダロルタミド群で 12.9%、プラセボ群で 3.0%であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/53）。

転倒は、ほとんどの被験者でグレード 1 又は 2 であり、外傷には至らないほどの軽いもの又は非侵襲的処置を要する症候性のものであった。グレード 3（CTCAE での転倒の最悪グレード）の転倒は、ダロルタミド群の 1 例（1.6%）に発現した（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/53）。

重篤な転倒、投与中止、投与中断及び減量に至った転倒の発現はなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/17、14.3.1/59、14.3.1/61、14.3.1/63）。

試験 17712 の日本人では、基本語の事故の発現はなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/5）ため、グループ化事象「転倒」には基本語の転倒のみが含まれた。「転倒」の発現割合は、ダロルタミド群（12.90%）でプラセボ群（3.03%）に比べて高かった（表 2.7.4.2-38）。

「転倒」と失神又は意識消失の両方が発現した被験者はいなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3/25s1）。

2.7.4.2.1.6.1.3 疲労／無力症

ADT を受けている前立腺癌患者にとって、疲労は一般的、かつよく知られた問題であるが、ADT が疲労の原因となるかを含め、この問題に関する体系的な研究はほとんど行われていない[9, 10, 11]。特に、ADT による疲労を、癌患者に関連する疲労の原因（すなわち、癌関連疲労）と区別することは困難である。

試験 17712 でグループ化事象「疲労／無力症」として報告された基本語を以下に示す〔5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.1.9（統計解析計画書 Section 6.5.2）、Table 14.3.1/29〕。

Fatigue/asthenic conditions:
- MedDRA search terms:
  - MLG Decreased general strength and energy
  - PTs Lethargy, Malaise, Chronic fatigue syndrome
- Reported PTs:
  - Asthenia, Fatigue, Lethargy, Malaise

「疲労／無力症」の発現割合は、ダロルタミド群で 15.83%、プラセボ群で 11.37%であった（表 2.7.4.2-37）。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は投与群間で同様であった（ダロルタミド群 11.3、プラセボ群 11.1、発現リスク比 1.02）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/8s1）。

「疲労／無力症」は、ほとんどの被験者でグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の「疲労／無力症」の発現割合は、ダロルタミド群で 0.6%、プラセボ群で 1.1%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/29）。

重篤な「疲労／無力症」（グレード 3 の無力症）がダロルタミド群の 1 例に発現した。投与中止に至った「疲労／無力症」の発現割合は、ダロルタミド群で 0.3%、プラセボ群で 0.2%であった。投与中断に至った「疲労／無力症」の発現割合は 0.3%、0.7%、減量に至った「疲労／無力症」の発現割合は 0.8%、0.5%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/11、14.3.1/33、14.3.1/34、14.3.1/35）。

経時的な発現状況を分析するため、MedDRA 高位語の「無力症」（基本語の無力症、疲労及び倦怠感を含む）の時期別の発現割合及び有病率を検討した。基本語の嗜眠の発現は各群で 1 件のみであったため、MedDRA 高位語の「無力症」と事前に定義したグループ化事象「疲労／無力症」の差は無視できる（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1）。

概して、「無力症」の時期別の発現割合は投与群間で同様であり、最も高い発現割合（ダロルタミド群 4.5%、プラセボ群 2.8%）は投与開始後 1 ヵ月以内にみられ、投与開始後 1 年より後は低くなった。投与開始後 16 週間の発現割合は、ダロルタミド群の方がやや高かった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/12s1）。

「無力症」の有病率は、両投与群共に投与開始後 1 年以内が最も高く、その後はプラセボ群の方がより早期に低くなった。有病率は、常にダロルタミド群でプラセボ群に比べて高く、投与開始後 1 年間は 1.6%～2.9%の差がみられた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/15s1）。

以上、「疲労／無力症」の有病率がダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かったことから、ダロルタミドが「疲労／無力症」の要因となることが示された。

試験 17712 の日本人

試験 17712 の日本人での「疲労／無力症」の発現割合は、ダロルタミド群で 6.45%、プラセボ群で 3.03%であった（表 2.7.4.2-38）。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は、ダロルタミド群で 5.2、プラセボ群で 3.6 であった（発現リスク比 1.43）（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3/19s1）。

「疲労／無力症」は、ほとんどの被験者でグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の「疲労／無力症」はプラセボ群の 1 例（3.0%）に発現した（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/53）。

投与中断に至った「疲労／無力症」が各群で 1 例（ダロルタミド群 1.6%、プラセボ群 3.0%）に発現した。重篤な「疲労／無力症」、投与中止及び減量に至った「疲労／無力症」の発現はなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/17、14.3.1/59、14.3.1/61、14.3.1/63）。

2.7.4.2.1.6.1.4 体重減少

ADT は身体組成の変化に関連し、筋肉量の減少（サルコペニア）及び脂肪組織の増加を促進する [1]。除脂肪体重の減少及びサルコペニアは、転倒及び関連する外傷のリスクを上昇させる [8]。

試験 17712 で MLG の「体重減少」として報告された基本語は、体重減少のみであった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/29）。「体重減少」の発現割合は、ダロルタミド群で 3.56%、プラセボ群で 2.17%であった（表 2.7.4.2-37）。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 2.5、プラセボ群 2.1、発現リスク比 1.21）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/8s1）。

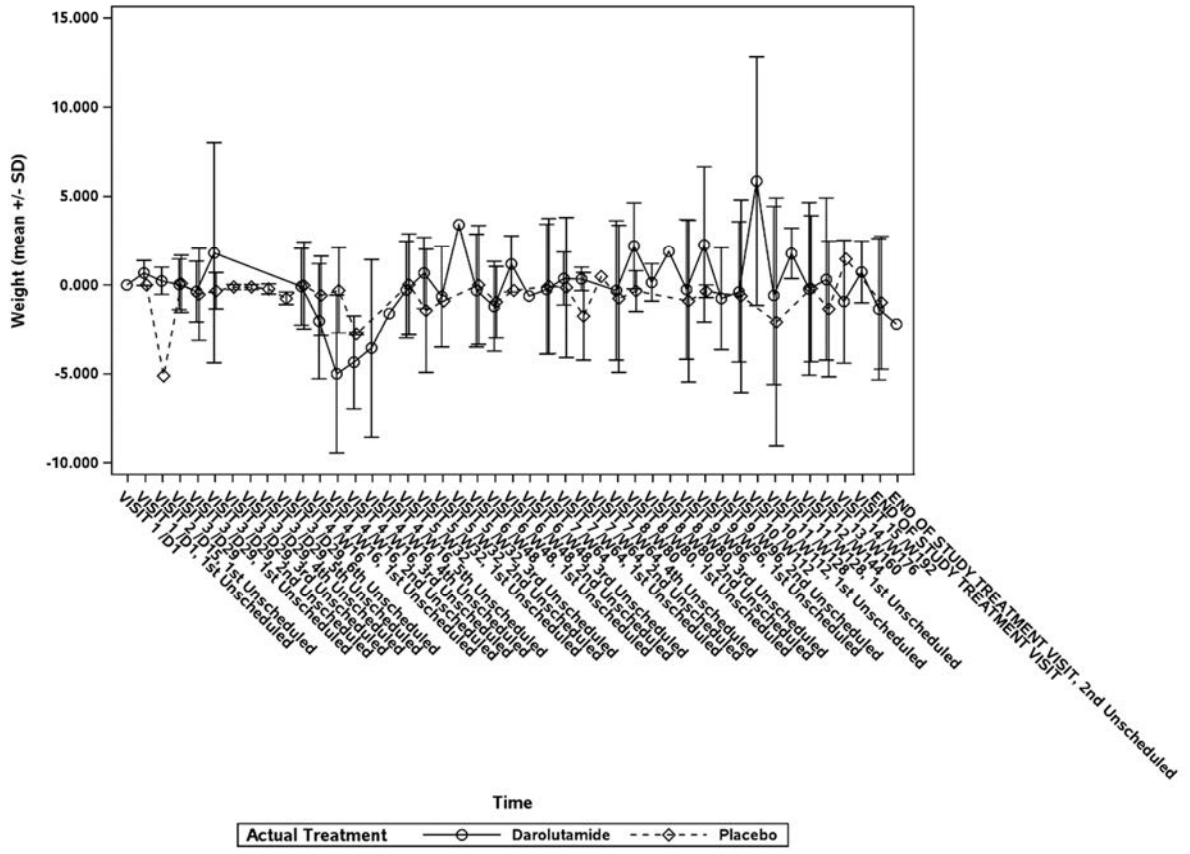
両投与群共に、「体重減少」はいずれもグレード 1（ダロルタミド群 2.3%、プラセボ群 1.8%）又はグレード 2（1.3%、0.4%）であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/29）。

重篤な「体重減少」及び投与中止に至った「体重減少」の発現はなかった。投与中断に至った「体重減少」及び減量に至った「体重減少」は、それぞれプラセボ群の 1 例（0.2%）に発現した（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/11、14.3.1/33、14.3.1/34、14.3.1/35）。

体重のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.4.2-7 に示す。体重の来院ごとの測定値及びベースラインからの変化量の平均値及び中央値を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.5/1 に示す。

体重のベースラインからの変化量の平均値の推移に、投与群間で差はみられなかった（2.7.4.4.1.1）。

以上、有害事象の解析及びバイタルサインのデータから、ダロルタミドと ADT の併用による体重減少のリスク上昇について十分なエビデンスは得られなかった。



D = Day; SAF = Safety analysis set; SD = Standard deviation; W = Week
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.3.5/6

図 2.7.4.2-7　体重のベースラインからの変化量の平均値（試験 17712、SAF）

<u>試験 17712 の日本人</u>

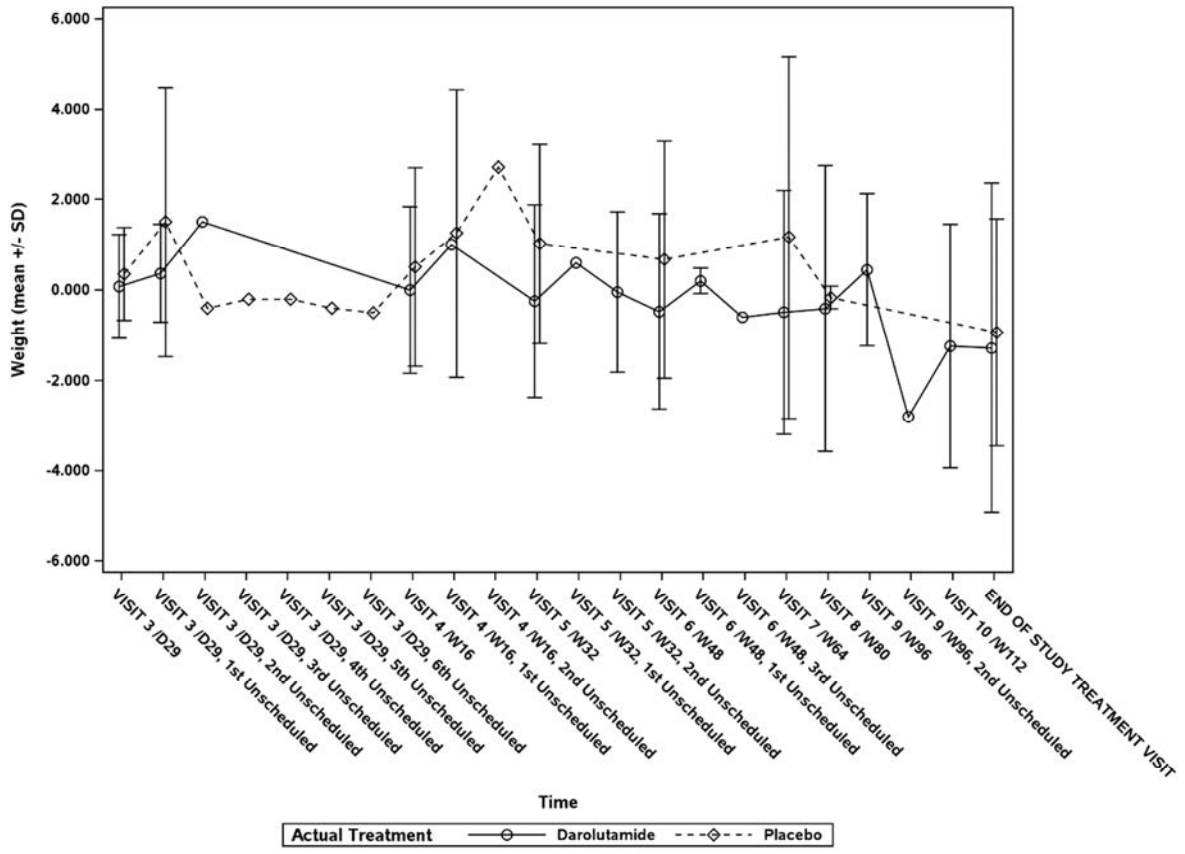
試験 17712 の日本人では、「体重減少」がダロルタミド群の 3 例（4.84%）に発現し、プラセボ群での発現はなかった（表 2.7.4.2-38）。

ダロルタミド群で発現した「体重減少」は、2 例がグレード 1、1 例がグレード 2 であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/53）。

重篤な「体重減少」、投与中止、投与中断及び減量に至った「体重減少」の発現はなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/17、14.3.1/59、14.3.1/61、14.3.1/63）。

体重のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.4.2-8 に示す。体重の来院ごとの測定値及びベースラインからの変化量の平均値及び中央値を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.5/1 に示す。

体重のベースラインからの変化量の平均値の推移に、投与群間で差はみられなかった（2.7.4.4.1.1）。



D = Day; SAF = Safety analysis set; SD = Standard deviation; W = Week
Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.3.5/11

図 2.7.4.2-8　体重のベースラインからの変化量の平均値（試験 17712、SAF、日本人）

2.7.4.2.1.6.1.5　　痙攣発作

新規の抗アンドロゲン薬が投与された患者では、痙攣発作のリスクが高くなる[4, 5]。ダロルタミドの非臨床及び臨床データから、ダロルタミドの血液脳関門の透過性は低いと考えられ、痙攣の可能性は示唆されなかった。したがって、試験 17712 では痙攣発作の病歴を有する被験者の組入れを可能とした。ダロルタミド群では 12 例に痙攣発作（MLG の「痙攣発作」）の病歴があり、そのうち 2 例（0.2%）は痙攣発作、10 例（1.0%）はてんかんであった（2.7.4.1.3.3.1、

5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/38）。プラセボ群の 1 例（0.2%）ではスクリーニング時点で外傷後てんかんが継続していた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/24）。

試験 17712 で MLG の「痙攣発作」として報告された基本語は、部分発作及び痙攣発作であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/29）。治験薬投与中の「痙攣発作」の発現割合は投与群間で同様であり、両投与群共に低く、ダロルタミド群で 2 例（0.21%）、プラセボ群で 1 例（0.18%）に発現した（表 2.7.4.2-37、5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/8s1）。ダロルタミド群では、痙攣発作の病歴を有する被験者に「痙攣発作」の発現はなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/38、14.3.1/39）。

両投与群共に、「痙攣発作」はグレード 1 又は 2 であった。ダロルタミド群で発現した「痙攣発作」はいずれも重篤な TEAE であった。投与中止、投与中断又は減量に至った「痙攣発作」の発現はなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/11、14.3.1/33、14.3.1/34、14.3.1/35）。

ダロルタミド群で「痙攣発作」が発現した 2 例の要約を以下に示す。

- 被験者番号[redacted]は[redacted]歳の白人男性であり、病歴に失神（1988 年）があり、試験中に痙攣発作が発現した。スクリーニング時の ECOG-PS は 0 であり、PSA 値は 2.72ng/mL であった。2017 年[redacted]月[redacted]日（第 1 日）にダロルタミド 600mg の 1 日 2 回投与を開始し、2018 年[redacted]月[redacted]日（第 480 日）に重篤な下痢のため投与を中止した。

  2017 年[redacted]月[redacted]日（第 108 日）、重篤なグレード 3 の虚血性脳卒中が発現し、アセチルサリチル酸の経口投与及びアトルバスタチンカルシウムの経口投与による治療を受けた。本事象のため、2017 年[redacted]月[redacted]日（第 109 日）から 2017 年[redacted]月[redacted]日（第 127 日）まで治験薬の投与を中断した。本事象は、2017 年[redacted]月[redacted]日（第 119 日）に消失した。

  2018 年[redacted]月[redacted]日（第 457 日）、重篤なグレード 2 の痙攣発作のため入院した。臨床検査を実施した結果、いずれも正常範囲内であった。痙攣発作に対して、ラコサミド及びクロナゼパムによる治療が行われた。本事象に対して治験薬の処置は行われなかった。下痢のため死亡した時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日、第 482 日）で、痙攣発作は未回復と報告されたが、更なる痙攣発作の発現の報告はなかった。治験責任（分担）医師は、重篤な痙攣発作と治験薬の関連はなく、神経学的障害によるものと評価した。

- 被験者番号[redacted]は[redacted]歳の白人男性であり、試験組入れ時に関連する病歴はなく、試験中に部分発作が発現した。スクリーニング時の ECOG-PS は 0 であり、PSA 値は 4.44ng/mL であった。2016 年[redacted]月[redacted]日（第 1 日）にダロルタミド 600mg の 1 日 2 回投与を開始し、2018 年第870日* に転移の確定のため投与を中止した（同日が最終投与日）。

  2016 年[redacted]月[redacted]日（第 262 日）、重篤なグレード 1 の部分発作が発現し、評価のため（てんかんの疑い）入院した。2016 年 第69日* から非常に短い意識消失があった（数分間で、倒れることはなかった）ことが、被験者から報告された。2016 年 第263日* に臨床検査を実施した結果、いずれも正常範囲内であった。入院中、脳波検査でてんかん様形状の潜在的徴候がみられ、頭部 CT スキャンではその他の病的所見は指摘されなかった。部分発作に対して、カルバマゼピンの経口投与による治療が行われた。治験薬の処置は行われず、試験は継続された。2016 年[redacted]月[redacted]日（第 264 日）、部分発作は消失と判断された。治験責任（分担）医師は、重篤な部分発作と治験薬の関連はないと評価した。

詳細な叙述は 5.3.5.1.1 PH-39723/Section 15 に示す。

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

試験 17712 の日本人

試験 17712 の日本人で MLG の「痙攣発作」の発現はなかった（表 2.7.4.2-38）。

2.7.4.2.1.6.1.6 発疹

発疹は既存の抗アンドロゲン薬の既知の副作用である[12, 13]。

試験 17712 でグループ化事象「発疹」として報告された基本語を以下に示す（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/5s1、14.3.1/6s1）。

Rash:
- MedDRA search terms:
  - MLG Rash
  - MLG Skin erythema
  - PT Dermatitis
- Reported PTs
  - Rash, Rash macular, Rash maculo-papular, Rash papular, Rash pustular, Erythema, Dermatitis

「発疹」の発現割合はダロルタミド群（2.94%）でプラセボ群（0.90%）に比べて高く、曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）はダロルタミド群で 2.1、プラセボ群で 0.9 であった（発現リスク比 2.38）（表 2.7.4.2-37、5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/10s1）。

ダロルタミド群の 1 例（0.1%）で試験中にグレード 3 の発疹が発現したことを除き、いずれの「発疹」もグレード 1 又は 2 であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/3s1）。

重篤な「発疹」及び投与中止に至った「発疹」の発現はなかった。ダロルタミド群では、投与中断に至った発疹、斑状丘疹状皮疹及び膿疱性皮疹が各 1 例（0.1%）に、減量に至った発疹が 1 例（0.1%）に発現した。プラセボ群では、用量調節に至った「発疹」の発現はなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/1、14.3.1/17、14.3.1/20、14.3.1/23）。

投与群間差の要因となった主な基本語は、発疹（ダロルタミド群 1.8%、プラセボ群 0.7%）であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/3s1）。次いで発現割合が高かった基本語は斑状丘疹状皮疹（0.4%、0%）であり、その他の事象の発現割合は両投与群共に更に低かった。

以上、発現割合も曝露期間で調整した発現率もダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かったことから、ダロルタミドが発疹の要因となることが示された。

試験 17712 の日本人

試験 17712 の日本人での「発疹」の発現割合は、ダロルタミド群で 6.45%、プラセボ群で 3.03%であった（表 2.7.4.2-38）。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は、ダロルタミド群で 5.2、プラセボ群で 3.6 であった（発現リスク比 1.43）（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3/21s1）。

いずれの「発疹」もグレード 1 又は 2 であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/9s1）。重篤な「発疹」、投与中止、投与中断及び減量に至った「発疹」の発現はなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/17、14.3.1/59、14.3.1/61、14.3.1/63）。

ダロルタミド群の「発疹」の基本語は、いずれも発疹であり、プラセボ群の「発疹」の基本語は皮膚炎であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/9s1）。

2.7.4.2.1.6.1.7 心血管障害

心臓障害

ADT は、インスリン抵抗性及び脂質異常症の要因となる代謝変化と関連し、心血管障害のリスクの上昇傾向をもたらす[1)]。疫学データから、GnRH アゴニストが投与された患者で、ADT を受けていない患者に比べて、冠動脈性心疾患や心筋梗塞のリスクが高くなることが示された[14)]。

試験 17712 では、器官別大分類「心臓障害」の発現割合は、ダロルタミド群（11.8%）でプラセボ群（7.4%）に比べて高かった。グレード 5 の TEAE の発現割合が投与群間で同様であった（ダロルタミド群 1.0%、プラセボ群 1.4%）ことを除き、いずれのグレードでもダロルタミド群でプラセボ群に比べて発現割合が高かった（表 2.7.4.2-29）。また、死亡理由が心血管疾患であった被験者の割合は、投与群間で同様であった（1.9％、2.0％）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/12）。

器官別大分類での投与群間差の要因となった主な高位グループ語は、「不整脈」（6.71%、3.97%）、「冠動脈障害」（3.25%、2.53%）及び「心不全」（1.89%、0.90%）であった（表 2.7.4.2-37、5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/7s1）。

試験 17712 で高位グループ語「不整脈」、「冠動脈障害」及び「心不全」として報告された基本語を以下に示す（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1）。

Cardiac arrhythmias:

- MedDRA search terms:
  - HLGT Cardiac arrhythmias
- Reported PTs:
  - Atrioventricular block, Atrioventricular block complete, Atrioventricular block first degree, Atrioventricular block second degree, Bundle branch block left, Bundle branch block right, Conduction disorder, Defect conduction intraventricular, Arrhythmia, Bradycardia, Cardiac flutter, Extrasystoles, Tachycardia, Tachycardia paroxysmal, Arrhythmia supraventricular, Atrial fibrillation, Atrial flutter, Sinus arrhythmia, Sinus bradycardia, Sinus node dysfunction, Supraventricular extrasystoles, Cardiac arrest, Ventricular extrasystoles, Ventricular fibrillation, Ventricular tachycardia

Coronary artery disorders:

- MedDRA search terms:
  - HLGT Coronary artery disorders
- Reported PTs:
  - Arteriosclerosis coronary artery, Coronary artery disease, Coronary artery occlusion, Coronary artery stenosis, Acute coronary syndrome, Acute myocardial infarction, Angina pectoris, Angina unstable, Myocardial infarction, Myocardial ischaemia

Heart failures:

- MedDRA search terms:
  - HLGT Heart failures
- Reported PTs:
  - Cardiac failure, Cardiac failure acute, Cardiac failure chronic, Cardiac failure congestive, Cardiogenic shock

「不整脈」の分析

高位グループ語「不整脈」の投与群間差の要因となった主な高位語は、「心伝導障害」（ダロルタミド群 0.94%、プラセボ群 0.36%）、「心拍障害 NEC」（3.35%、1.08%）及び「上室性不整脈」（3.04%、1.62%）であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/7s1）。多くの事象はグレード 1 又は 2 であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1）。発現割合が高かった基本語は、心房細動（2.3%、1.4%）、不整脈（1.5%、0.5%）及び徐脈（1.0%、0.2%）であった。高位語「心室性不整脈および心停止」では、投与群間で差はみられなかった（0.6%、0.9%）。

「不整脈」を分析するため、TEAE の解析に加えて、心電図データを解析した。

mCRPC プールでは、いずれの心電図パラメータについても、顕著なベースラインからの変化は認められず、PR 又は補正 QT 間隔（QTc）の用量依存的な延長もみられなかった（2.7.4.4.2）。

試験 17712 の一部の被験者において、ダロルタミドの心臓再分極への影響を解析した結果、臨床的に意味のある心臓再分極（QTc）への影響はみられなかった（2.7.4.4.1.4）。

試験 17712 試験の全体集団での心電図データの解析において、ダロルタミドによる心拍数、PR 間隔及び QRS 幅、又は波形への影響はみられなかった。不整脈の病歴を有する被験者の割合、及びベースライン時に頻度が高かった心電図の異常所見が認められた被験者の割合は、いずれもダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/24、2.7.4.4.1.3）。試験 17712 の心電図所見の経時変化（来院ごと）を分析した結果、投与群間差及びベースラインからの変化はみられなかった。この結果から、ダロルタミドは心臓の電気伝導系、異所性活動、心調律及び ST 部分に対し、臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された（2.7.4.4.1.3）。

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

「冠動脈障害」及び「心不全」の分析

高位グループ語「冠動脈障害」の主な高位語は、「冠動脈疾患 NEC」（ダロルタミド群 1.36%、プラセボ群 0.54%）及び「虚血性冠動脈障害」（2.52%、1.99%）であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/7s1）。ダロルタミド群において高位グループ語「冠動脈障害」の事象は多くがグレード 3 以上であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1）。発現割合が高かった基本語は、冠動脈疾患（1.0%、0.2%）及び狭心症（1.3%、0.7%）であった。

高位グループ語「心不全」に含まれる高位語は「心不全 NEC」のみであり、主な基本語は心不全（ダロルタミド群 1.4%、プラセボ群 0.9%）であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1）。

発現割合の差の要因として、以下のバイアス／交絡因子が考えられた。

- 投与群間での投与期間の差（中央値：ダロルタミド群 14.8 ヵ月、プラセボ群 11.0 ヵ月）によるバイアス。調整リスク比を算出することで対処した（2.7.4.1.2.1、表 2.7.4.2-37、5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/7s1）。

- 器官別大分類「心臓障害」（ダロルタミド群 46.1%、プラセボ群 40.3%）及びその下位レベル〔「心伝導障害」（19.1%、16.6%）、「冠動脈疾患 NEC」（9.6%、8.3%）、「虚血性冠動脈障害」（10.5%、8.8%）及び「心拍障害 NEC」（6.5%、3.6%）など〕

について、病歴を有する被験者の割合がダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かったこと（2.7.4.1.3.3.1、5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/24）。

上述のとおり、投与群間に差がみられたため、器官別大分類「心臓障害」の病歴（スクリーニング時に継続しているもの）の有無による TEAE の部分集団解析を実施した（表 2.7.4.2-39）。

- 両投与群共に、「冠動脈障害」又は「心不全」を発現した被験者の多くは、「心臓障害」の病歴を有する被験者であった。
- 高位グループ語「冠動脈障害」の発現割合は、病歴の有無にかかわわず、投与群間で同様であった。
- 高位グループ語「心不全」の曝露期間で調整した発現率は、投与群間で同様であった。
- 「心臓障害」の病歴を有さない被験者での「冠動脈障害」又は「心不全」の発現割合は、両投与群共に、「心臓障害」の病歴を有する被験者のプラセボ群での発現割合に比べて低かった。

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

表 2.7.4.2-39 「心臓障害」の病歴の有無別の高位グループ語の「冠動脈障害」又は「心不全」の発現割合（試験 17712、SAF）

		Patients with history of cardiac disorders		Patients without history of cardiac disorders		Total	
MedDRA (v. 21.0) HLGT HLT	**MedDRA 高位グループ語** 高位語	**Darolutamide N=440 n (%)**	**Placebo N=223 n (%)**	**Darolutamide N=514 n (%)**	**Placebo N=331 n (%)**	**Darolutamide N=954 n (%)**	**Placebo N=554 n (%)**
Coronary artery disorders	**冠動脈障害**	23 (5.2%)	12 (5.4%)	8 (1.6%)	2 (0.6%)	31 (3.2%)	14 (2.5%)
Coronary artery disorders NEC	冠動脈疾患 NEC	10 (2.3%)	2 (0.9%)	3 (0.6%)	1 (0.3%)	13 (1.4%)	3 (0.5%)
Ischaemic coronary artery disorders	虚血性冠動脈障害	17 (3.9%)	10 (4.5%)	7 (1.4%)	1 (0.3%)	24 (2.5%)	11 (2.0%)
Heart failures	**心不全**	13 (3.0%)	5 (2.2%)	5 (1.0%)	0	18 (1.9%)	5 (0.9%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; HLGT = High level grouped term; HLT = High level term; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; NEC = Not elsewhere classified; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/1s3, 14.3.1/1s1

脳血管障害

試験 17712 のグループ化事象「脳虚血」及び「脳及び頭蓋内出血」として報告された基本語を以下に示す（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/5s1、Table 14.3.1/6s1）。

Cerebral ischemia:

- MedDRA search terms:
  - MLG Cerebral infarction and stroke not specified as hemorrhagic or ischemic
  - MLG Cerebral ischemic infarction and stroke
  - PTs Cerebral infarction, Cerebral ischaemia, Transient ischaemic attack
- Reported PTs:
  - Cerebral infarction, Cerebrovascular accident, Ischemic stroke, Cerebral ischaemia, Transient ischaemic attack

Cerebral and intracranial hemorrhage:

- MedDRA search terms:
  - MLG Cerebral and intracranial hemorrhage
- Reported PTs:
  - Haemorrhage intracranial, Subarachnoid haemorrhage, Subdural haematoma

高位グループ語「中枢神経系血管障害」の発現割合は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 1.68%、プラセボ群 1.81%）（表 2.7.4.2-37）。また、グループ化事象の「脳虚血」（1.36%、1.44%）及び「脳及び頭蓋内出血」（0.21%、0.36%）の発現割合も、ダロルタミド群の方が高くはなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/9s1、14.3.1/10s1）。

死亡理由が脳血管疾患であった被験者の割合はダロルタミド群で 0.2%、プラセボ群で 0.9%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/12）。

以上、ダロルタミドと ADT の併用による脳血管障害のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

試験 17712 の日本人

心臓障害

試験 17712 の日本人では、器官別大分類「心臓障害」の発現割合は、ダロルタミド群で 8.1%、プラセボ群で 3.0%であった。死亡理由が心血管疾患であった被験者はいなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/19）。

器官別大分類「心臓障害」の高位グループ語の内訳は、ダロルタミド群では「冠動脈障害」が 2 例（いずれも基本語の狭心症）、「不整脈」、「心障害徴候および症状」及び「心不全」が各 1 例（基本語の不整脈、動悸及び心不全）であり、プラセボ群では「不整脈」が 1 例（基本語の心室性期外収縮）であった（表 2.7.4.2-38、5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3/5s1）。

ダロルタミド群では、不整脈及び狭心症の各 1 例がグレード 3、狭心症及び心不全がグレード 2、動悸はグレード 1 であった。プラセボ群の心室性期外収縮はグレード 1 であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3/5s1）。

脳血管障害

試験 17712 の日本人では、高位グループ語「中枢神経系血管障害」は、ダロルタミド群で 2 例（3.23%）に発現し、プラセボ群での発現はなかった（表 2.7.4.2-38）。また、グループ化事象の「脳虚血」及び「脳及び頭蓋内出血」も、ダロルタミド群で 2 例（3.23%）に発現し、プラセボ群での発現はなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/20s1、14.3.1/21s1）。

死亡理由が脳血管疾患であった被験者はいなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.2/19）。

2.7.4.2.1.6.1.8 高血圧

試験 17712 で MLG の「高血圧」として報告された基本語は、血圧上昇、収縮期血圧上昇、本態性高血圧症及び高血圧であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/5s1）。「高血圧」の発現割合はダロルタミド群で 7.34%、プラセボ群で 5.96%であった（表 2.7.4.2-37）。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 5.2、プラセボ群 5.8、発現リスク比 0.90）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/9s1）。

グレード 3 の「高血圧」の発現割合は、ダロルタミド群で 3.4%、プラセボ群で 2.3%であった（主な基本語は高血圧）。グレード 4 の「高血圧」の発現はなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/2s1）。

「高血圧」の時期別の発現割合及び累積発現割合（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/13s1）並びに有病率（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/16s1）に、投与群間で意味のある差はなかった。

血圧の平均値及び中央値の推移において、投与群間で顕著な差はみられなかった（2.7.4.4.1.1）。

以上、有害事象の分析及びバイタルサインのデータから、ダロルタミドと ADT の併用による高血圧のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

試験 17712 の日本人

試験 17712 の日本人では、「高血圧」がダロルタミド群で 2 例（3.23%）、プラセボ群で 1 例（3.03%）に発現した（表 2.7.4.2-38）。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は、ダロルタミド群で 2.6、プラセボ群で 3.6 であった（発現リスク比 0.72）（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3/20s1）。

「高血圧」はいずれもグレード 1 又は 2 の高血圧であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3/7s1）。

血圧の平均値及び中央値の推移において、投与群間で顕著な差はみられなかった（2.7.4.4.1.1）。

2.7.4.2.1.6.1.9 血管拡張・潮紅

ほてりは、ADT の血管運動性の影響としてよくみられ、人によっては QOL に影響が及ぶこともあり、ADT の不遵守の原因になることもある[1, 15]。

試験 17712 で MLG の「血管拡張・潮紅」として報告された基本語は、潮紅及びほてりであった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/5s1）。「血管拡張・潮紅」の発現割合は、ダロルタミド群で 5.66%、プラセボ群で 4.15%であった（表 2.7.4.2-37）。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 4.0、プラセボ群 4.1、発現リスク比 1.0）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/9s1）。

累積発現割合には意味のある差はみられなかったが、時期別の発現割合及び有病率はダロルタミド群でプラセボ群に比べてやや高かった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/13s1、14.3.1/16s1）。

潮紅及びほてりによる投与中止はなかった。ダロルタミド群では、1 例（0.1%）が潮紅のために投与を中断し、2 例（0.2%）がほてりのために減量した（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/17、14.3.1/20、14.3.1/23）。

以上、ダロルタミド群で投与中止に至った潮紅及びほてりの発現がなく、投与中断又は減量に至った潮紅及びほてりの発現が少なかった（それぞれ 1 例、2 例）ことから、時期別の発現割合及び有病率にみられたわずかな差は、臨床的に意味はないと考えられた。

試験 17712 の日本人

試験 17712 の日本人では、MLG の「血管拡張・潮紅」はダロルタミド群の 1 例（1.61%）に発現し、プラセボ群での発現はなかった（表 2.7.4.2-38）。

ダロルタミド群で発現した MLG の「血管拡張・潮紅」は、基本語のほてりであり、投与中止、投与中断又は減量には至らなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/59、14.3.1/61、14.3.1/63）。

2.7.4.2.1.6.1.10 糖尿病・高血糖

ADT は代謝変化と関連し、インスリン抵抗性が増大し、糖尿病を誘発する[1)]。

試験 17712 でグループ化事象「糖尿病・高血糖」として報告された基本語を以下に示す（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/5s1、14.3.1/6s1）。

Diabetes mellitus and hyperglycemia:

- MedDRA search terms:
  - MLG Hyperglycemia
  - PTs Diabetes mellitus, Diabetes mellitus inadequate control, Diabetic metabolic decompensation, Type 2 diabetes mellitus, Diabetic ketoacidosis
- Reported PTs:
  - Blood glucose increased, Glucose urine present, Glycosuria, Hyperglycaemia, Diabetes mellitus, Diabetes mellitus inadequate control, Diabetic metabolic decompensation, Type 2 diabetes mellitus, Diabetic ketoacidosis

「糖尿病・高血糖」の発現割合に、投与群間で差はみられなかった（ダロルタミド群 2.31%、プラセボ群 2.17%）（表 2.7.4.2-37）。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は、ダロルタミド群で 1.6、プラセボ群で 2.1 であった（発現リスク比 0.78）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/10s1）。試験 17712 では、血糖値の定期的な測定は行わなかった。

以上、ダロルタミドと ADT の併用によるインスリン抵抗性又は糖尿病のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

試験 17712 の日本人

試験 17712 の日本人では、「糖尿病・高血糖」は、ダロルタミド群で 1 例（1.61%）に発現し、プラセボ群での発現はなかった（表 2.7.4.2-38）。

2.7.4.2.1.6.1.11 精神的機能障害

精神障害又は認知障害と ADT の関連が科学論文で報告されているが、因果関係や関連する臨床像（すなわち、影響を受ける認知機能のドメイン）は明らかになっていない[16, 17, 18)]。

試験 17712 で高位グループ語の「精神的機能障害」として報告された基本語を以下に示す（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1）。

Mental impairment disorders:
- MedDRA search terms:
  - HLGT Mental impairment disorders
- Reported PTs:
  - Dementia Alzheimer's type, Dementia, Senile dementia, Vascular dementia, Amnesia, Memory impairment, Cognitive disorder, Disturbance in attention

高位グループ語「精神的機能障害」の発現割合は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 1.68%、プラセボ群 1.81%）（表 2.7.4.2-37）。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は、ダロルタミド群で 1.2、プラセボ群で 1.7 であった（発現リスク比 0.68）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/7s1）。

高位語は様々であったが、発現割合が最も高かった高位語は「記憶喪失（認知症を除く）」（ダロルタミド群 0.63%、プラセボ群 1.62%）であり、基本語の健忘（0.1%、0.5%）及び記憶障害（0.5%、1.3%）が含まれていた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1、14.3.1/7s1）。

次いで発現割合が高かった高位語は「精神的機能障害（認知症および記憶喪失を除く）」（ダロルタミド群 0.42%、プラセボ群 0.36%）であり、基本語の認知障害（0.4%、0.2%）及び注意力障害（0%、0.2%）が含まれていた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1、14.3.1/7s1）。

ダロルタミド群のみで高位語の「認知症（アルツハイマー型を除く）」（0.52%）及び「アルツハイマー病（亜型を含む）」（0.10%）が発現し、基本語の認知症（0.2%）、老年認知症（0.2%）、血管性認知症（0.1%）及びアルツハイマー型認知症（0.1%）が含まれていた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1、14.3.1/7s1）。

以上、ダロルタミドと ADT の併用による精神的機能障害のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

試験 17712 の日本人

試験 17712 の日本人で、高位グループ語「精神的機能障害」の発現はなかった（表 2.7.4.2-38）。

2.7.4.2.1.6.1.12 抑うつ気分障害

疫学データから、約 3 分の 1 の患者は前立腺癌の診断後 12 ヵ月以内に大きな苦痛を感じることが示唆され、自殺のリスクが対照と比べて 4 倍高くなることが示されている[19)]。気分変化と ADT との関連について、相反したエビデンスが得られており、作用機序は明らかになっていない。

試験 17712 で高位グループ語の「抑うつ性気分障害」として報告された基本語は、うつ病及び抑うつ気分であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1）。高位グループ語の「抑うつ性気分障害」の発現割合は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 1.78%、プラセボ群 1.44%）（表 2.7.4.2-37）。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は、ダロルタミド群で 1.3、プラセボ群で 1.4 であった（発現リスク比 0.90）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/7s1）。

基本語は、ほとんどがうつ病（ダロルタミド群 1.7%、プラセボ群 1.3%）であり、抑うつ気分が各群で1例（0.1%、0.2%）に発現した（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1）。

自殺傾向に関する報告はなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/3）。

以上、ダロルタミドと ADT の併用による抑うつ気分障害のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

試験 17712 の日本人

試験 17712 の日本人で、高位グループ語の「抑うつ性気分障害」の発現はなかった（表 2.7.4.2-38）。

2.7.4.2.1.6.1.13 乳房障害／女性化乳房

女性化乳房は ADT の副作用としてよく知られている[2)]。

試験 17712 でグループ化事象「乳房障害／女性化乳房」として報告された基本語を以下に示す（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1）。

Breast disorders/gynecomastia:
- MedDRA search terms:
  - HLGT Breast disorders
- Reported PTs:
  - Gynaecomastia, Breast discomfort, Breast induration, Breast pain, Breast tenderness, Nipple pain

「乳房障害／女性化乳房」の発現割合は、ダロルタミド群で 2.31%、プラセボ群で 1.62%であった（表 2.7.4.2-37）。曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は、ダロルタミド群で 1.6、プラセボ群で 1.6 であった（発現リスク比 1.04）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/7s1）。

基本語の女性化乳房の発現割合には、投与群間でやや差がみられた（ダロルタミド群 2.0%、プラセボ群 1.1%）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1）。

ダロルタミド群では投与中止又は投与中断に至った女性化乳房の発現はなかった。ダロルタミド群の 1 例（0.1%）に減量に至った女性化乳房が発現した（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/17、14.3.1/20、14.3.1/23）。

以上、基本語の女性化乳房の発現割合にみられたわずかな差は、臨床的に意味はないと考えられた。

試験 17712 の日本人

試験 17712 の日本人で、グループ化事象「乳房障害／女性化乳房」の発現はなかった（表 2.7.4.2-38）。

2.7.4.2.1.6.1.14 注目すべき有害事象の要約

骨折、転倒、痙攣発作、高血圧、体重減少、精神的機能障害、糖尿病・高血糖、心血管障害、脳血管障害、血管拡張・潮紅、抑うつ気分障害及び乳房障害／女性化乳房について、ダロルタミドと ADT の併用によるリスク上昇はみられなかった。

ダロルタミドと ADT の併用により、発疹の発現割合が高くなり（ダロルタミド群 2.9%、プラセボ群 0.9%）、疲労／無力症の有病率が高くなった。

試験 17712 の日本人

注目すべき有害事象を発現した被験者は、両投与群共に少なく、痙攣発作、精神的機能障害、抑うつ気分障害及び乳房障害／女性化乳房の発現はなかった。

疲労／無力症、体重減少、発疹、心血管障害、高血圧、血管拡張・潮紅、糖尿病・高血糖については、発現割合に投与群間で明らかな差はみられなかった。

骨折及び転倒の発現割合は、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高く、曝露期間で調整した発現率もダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かった。

2.7.4.2.1.6.2　併合解析（mCRPC プール）

mCRPC プールでは、注目すべき有害事象として、グループ化事象の「骨折」、「転倒（単一の基本語）」、「疲労／無力症」、「体重減少」、「痙攣発作」及び「精神的機能障害」を分析した。MedDRA 検索に使用した用語を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/50 に示す。注目すべき有害事象の発現割合をグレード別に表 2.7.4.2-40 に示す。

注目すべき有害事象は、ほとんどの被験者でグレード 1 又は 2 であった。グレード 4 又は 5 の注目すべき有害事象は発現しなかった。

mCRPC プールでは「精神的機能障害」の発現がなかったことを除き、注目すべき有害事象の発現割合は mCRPC プールで試験 17712（表 2.7.4.2-37）に比べて高かった。これは、患者集団の違い（転移を有する）から想定できるものである。

以上、注目すべき有害事象に関して、その他の意味のある情報は特定されなかった。

表 2.7.4.2-40 注目すべき有害事象（mCRPC プール、SAF）

		Darolutamide N =173 n (%)					
Grouped term MedDRA PT, Version 21.0	**グループ化事象** MedDRA 基本語	**Total**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
Bone fractures	**骨折**	**9 (5.2%)**	**3 (1.7%)**	**3 (1.7%)**	**3 (1.7%)**	**0**	**0**
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Cervical vertebral fracture	頚椎骨折	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
Facial bones fracture	顔面骨骨折	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
Foot fracture	足骨折	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
Hand fracture	手骨折	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	4 (2.3%)	4 (2.3%)	0	0	0	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
Fall (single PT)	**転倒（単一の基本語）**	**10 (5.8%)**	**6 (3.5%)**	**3 (1.7%)**	**1 (0.6%)**	**0**	**0**
Fatigue/asthenic conditions	**疲労／無力症**	**54 (31.2%)**	**36 (20.8%)**	**15 (8.7%)**	**3 (1.7%)**	**0**	**0**
Asthenia	無力症	8 (4.6%)	5 (2.9%)	3 (1.7%)	0	0	0
Fatigue	疲労	44 (25.4%)	30 (17.3%)	11 (6.4%)	3 (1.7%)	0	0
Lethargy	嗜眠	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0
Malaise	倦怠感	4 (2.3%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	0	0	0
Weight decreased	**体重減少**	**11 (6.4%)**	**10 (5.8%)**	**1 (0.6%)**	**0**	**0**	**0**
Weight decreased	体重減少	11 (6.4%)	10 (5.8%)	1 (0.6%)	0	0	0
Seizure	**痙攣発作**	**1 (0.6%)**	**1 (0.6%)**	**0**	**0**	**0**	**0**
Petit mal epilepsy	小発作てんかん	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
Mental impairment disorders	**精神的機能障害**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**

mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/49

2.7.4.2.1.7 部分集団解析

試験 17712 及び mCRPC プールにおいて、年齢、ベースラインの腎機能、ベースラインの肝機能及びスタチンの併用についての TEAE の部分集団解析を実施した。更に、試験 17712 では、地域による部分集団解析を実施した。

いくつかの部分集団では事象を発現した被験者が少ないため、以下に示すデータの解釈には注意が必要である。

2.7.4.2.1.7.1 年齢

以下の部分集団を用いて、年齢による部分集団解析を実施した。

- 65 歳未満

- 65～74 歳
- 75～84 歳
- 85 歳以上

2.7.4.2.1.7.1.1 試験 17712（nmCRPC）

試験 17712 での年齢別の TEAE の要約を表 2.7.4.2-41 に示す。

両投与群共に、65 歳未満（ダロルタミド群 113 例、プラセボ群 84 例）及び 85 歳以上（85 例、45 例）の部分集団では、他の年齢別の部分集団に比べて被験者が少なかった。

TEAE、グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合に、年齢別の部分集団間及び投与群間で意味のある差はみられなかった。

概して、グレード 5 の TEAE、重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE 及び用量調節に至った TEAE の発現割合は、両投与群共に、年齢が高いほど高かった。

カテゴリー別の有害事象については、いずれの年齢別の部分集団でも、投与群間の差は概ね意味のないものであった。なお、心臓障害（器官別大分類）の発現割合は、いずれの部分集団でも、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高く、両投与群共に、年齢が高いほど発現割合が高かった。注目すべき有害事象の心血管障害については 2.7.4.2.1.6.1.7 を参照。

治験薬と関連のある TEAE 及び重篤な TEAE の年齢別の要約を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1.2/1～14.3.1.2/4 に、カテゴリー〔MedDRA 器官別大分類、MedDRA 標準検索式（SMQ）など〕別の治験薬と関連のある TEAE の年齢別の要約を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/16 に示す。

年齢別の発現割合に投与群間で 5%以上の差がみられた TEAE を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1.2/14 に示す。

すべての TEAE の年齢及びグレード別の発現割合、グレード 3 以上の TEAE の年齢別の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1.2/5～14.3.1.2/13 に示す。

すべての重篤な TEAE の年齢及びグレード別の発現割合、グレード 3 以上の重篤な TEAE の年齢別の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2.2/1～14.3.2.2/5 に示す。

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

表 2.7.4.2-41 年齢別の TEAE の要約（試験 17712、SAF）

		Darolutamide				Placebo			
		Age (years)				Age (years)			
		<65	65-74	75-84	≥85	<65	65-74	75-84	≥85
Number of patients (%) with:		N = 113 n (%)	N = 373 n (%)	N = 383 n (%)	N = 85 n (%)	N = 84 n (%)	N = 216 n (%)	N = 209 n (%)	N = 45 n (%)
Any TEAE, worst grade:		93 (82.3)	310 (83.1)	321 (83.8)	70 (82.4)	67 (79.8)	156 (72.2)	163 (78.0)	40 (88.9)
Grade 1		41 (36.3)	83 (22.3)	86 (22.5)	9 (10.6)	22 (26.2)	55 (25.5)	44 (21.1)	13 (28.9)
Grade 2		29 (25.7)	135 (36.2)	107 (27.9)	31 (36.5)	31 (36.9)	63 (29.2)	58 (27.8)	14 (31.1)
Grade 3		21 (18.6)	75 (20.1)	94 (24.5)	25 (29.4)	11 (13.1)	31 (14.4)	49 (23.4)	8 (17.8)
Grade 4		1 (0.9)	7 (1.9)	12 (3.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (0.9)	5 (2.4)	1 (2.2)
Grade 5 (death/fatal)		1 (0.9)	10 (2.7)	22 (5.7)	4 (4.7)	2 (2.4)	5 (2.3)	7 (3.3)	4 (8.9)
Serious TEAE		21 (18.6)	79 (21.2)	109 (28.5)	28 (32.9)	10 (11.9)	36 (16.7)	51 (24.4)	14 (31.1)
Fatal (grade 5)		1 (0.9)	10 (2.7)	22 (5.7)	4 (4.7)	2 (2.4)	5 (2.3)	7 (3.3)	4 (8.9)
Requires or prolongs hospitalization		20 (17.7)	72 (19.3)	93 (24.3)	24 (28.2)	7 (8.3)	30 (13.9)	46 (22.0)	14 (31.1)
Life-threatening		1 (0.9)	9 (2.4)	18 (4.7)	1 (1.2)	0 (0.0)	6 (2.8)	7 (3.3)	3 (6.7)
Disability/incapacity		0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	3 (1.4)	1 (2.2)
Other (medically significant)		4 (3.5)	21 (5.6)	14 (3.7)	5 (5.9)	2 (2.4)	10 (4.6)	9 (4.3)	1 (2.2)
TEAE leading to dose modification [a]		6 (5.3)	42 (11.3)	71 (18.5)	16 (18.8)	6 (7.1)	17 (7.9)	21 (10.0)	8 (17.8)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		7 (6.2)	22 (5.9)	42 (11.0)	14 (16.5)	5 (6.0)	12 (5.6)	23 (11.0)	8 (17.8)
Specific categories									
Psychiatric disorders (SOC)	精神障害（器官別大分類）	9 (8.0)	26 (7.0)	19 (5.0)	3 (3.5)	6 (7.1)	9 (4.2)	9 (4.3)	4 (8.9)
Nervous system disorders (SOC)	神経系障害（器官別大分類）	11 (9.7)	56 (15.0)	64 (16.7)	16 (18.8)	10 (11.9)	20 (9.3)	36 (17.2)	8 (17.8)
Accidents and injuries (SMQ)	事故および損傷（SMQ）	7 (6.2)	42 (11.3)	45 (11.7)	9 (10.6)	3 (3.6)	12 (5.6)	19 (9.1)	8 (17.8)
Cardiac disorders (SOC)	心臓障害（器官別大分類）	11 (9.7)	37 (9.9)	53 (13.8)	12 (14.1)	4 (4.8)	11 (5.1)	20 (9.6)	6 (13.3)
Vascular disorders (SOC)	血管障害（器官別大分類）	23 (20.4)	63 (16.9)	54 (14.1)	12 (14.1)	13 (15.5)	19 (8.8)	30 (14.4)	6 (13.3)
Central nervous system vascular disorders (SMQ)	中枢神経系血管障害（SMQ）	2 (1.8)	4 (1.1)	10 (2.6)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (0.9)	7 (3.3)	3 (6.7)
Anticholinergic syndrome (SMQ) [b]	抗コリン作動性症候群（SMQ）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Infections and infestations (SOC)	感染症および寄生虫症（器官別大分類）	17 (15.0)	98 (26.3)	86 (22.5)	26 (30.6)	13 (15.5)	47 (21.8)	51 (24.4)	9 (20.0)
Quality of life decreased (PT)	QOL 低下（基本語）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sum of postural hypotension, falls, black outs, syncope, dizziness, ataxia, fractures	体位性低血圧、転倒、意識消失、失神、浮動性めまい、運動失調、骨折の合計	9 (8.0)	38 (10.2)	51 (13.3)	11 (12.9)	5 (6.0)	19 (8.8)	27 (12.9)	9 (20.0)

AE = Adverse event; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred term; SAF = Safety analysis set; SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = System organ class; TEAE = Treatment-emergent adverse event

a: Modifications include dose interruptions and reductions.

b: The algorithm approach was used per MedDRA guidance on the SMQ Anticholinergic syndrome.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/11, 14.3.1.2/1 to 14.3.1.2/4, 14.3/1s2.

2.7.4.2.1.7.1.2 併合解析（mCRPC プール）

mCRPC プールでの年齢別の TEAE の要約を表 2.7.4.2-42 に示す。

mCRPC プールでは 85 歳以上の被験者は 2 例のみであった。

TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は年齢別の部分集団間で同様であった。グレード 5 の TEAE は、年齢が高いほど発現割合が高かった。

カテゴリー別の TEAE の発現割合では、器官別大分類の「血管障害」の発現割合が 65 歳未満で高かったことを除き、年齢別の部分集団間で明らかな差はみられなかった。

治験薬と関連のある TEAE 及び重篤な TEAE の年齢別の要約を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/2 に、カテゴリー別（MedDRA 器官別大分類、SMQ など）の治験薬と関連のある TEAE の年齢別の要約を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/7 に示す。

すべての TEAE の年齢及びグレード別の発現割合を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/18～3.1/21 に示す。年齢別のいずれかの部分集団間で、発現割合に 10%以上の差がみられた TEAE を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/30、3.1/34（被験者数 10 例以上の部分集団）に示す。

以上、TEAE の発現割合は、年齢別の部分集団間で同様であった。

表 2.7.4.2-42 年齢別の TEAE の要約（mCRPC プール、SAF）

		Darolutamide			
		Age (years)			
		<65	65-74	75-84	≥85
Number of patients (%) with:		**N = 43 n (%)**	**N = 82 n (%)**	**N = 46 n (%)**	**N = 2 n (%)**
Any TEAE [a], worst grade:		**40 (93.0%)**	**75 (91.5%)**	**45 (97.8%)**	**2 (100.0%)**
Grade 1		4 (9.3%)	16 (19.5%)	12 (26.1%)	0 (0.0%)
Grade 2		23 (53.5%)	37 (45.1%)	20 (43.5%)	1 (50.0%)
Grade 3		10 (23.3%)	20 (24.4%)	7 (15.2%)	0 (0.0%)
Grade 4		2 (4.7%)	1 (1.2%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)
Grade 5 (death/fatal)		1 (2.3%)	1 (1.2%)	4 (8.7%)	1 (50.0%)
Serious TEAE		**12 (27.9%)**	**22 (26.8%)**	**12 (26.1%)**	**2 (100.0%)**
Fatal (grade 5)		1 (2.3%)	1 (1.2%)	4 (8.7%)	1 (50.0%)
Requires or prolongs hospitalization		1 (2.3%)	4 (4.9%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
Life-threatening		1 (2.3%)	1 (1.2%)	3 (6.5%)	0 (0.0%)
Disability/incapacity		0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other (medically significant) [b]		10 (23.3%)	17 (20.7%)	10 (21.7%)	1 (50.0%)
TEAE leading to dose modification [c]		8 (18.6%)	8 (9.8%)	4 (8.7%)	0 (0.0%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		2 (4.7%)	6 (7.3%)	4 (8.7%)	1 (50.0%)
Specific categories					
Psychiatric disorders (SOC)	精神障害（器官別大分類）	6 (14.0%)	10 (12.2%)	5 (10.9%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders (SOC)	神経系障害（器官別大分類）	13 (30.2%)	20 (24.4%)	19 (41.3%)	0 (0.0%)
Accidents and injuries (SMQ)	事故および損傷（SMQ）	4 (9.3%)	13 (15.9%)	8 (17.4%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders (SOC)	心臓障害（器官別大分類）	5 (11.6%)	11 (13.4%)	3 (6.5%)	1 (50.0%)
Vascular disorders (SOC)	血管障害（器官別大分類）	14 (32.6%)	13 (15.9%)	7 (15.2%)	0 (0.0%)
Central nervous system vascular disorders (SMQ)	中枢神経系血管障害（SMQ）	1 (2.3%)	2 (2.4%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
Anticholinergic syndrome (SMQ) [d]	抗コリン作動性症候群（SMQ）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations (SOC)	感染症および寄生虫症（器官別大分類）	17 (39.5%)	25 (30.5%)	16 (34.8%)	1 (50.0%)
Quality of life decreased (PT)	QOL 低下（基本語）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Sum of postural hypotension, falls, black outs, syncope, dizziness, ataxia, fractures [e]	体位性低血圧、転倒、意識消失、失神、浮動性めまい、運動失調、骨折の合計	4 (9.3%)	11 (13.4%)	9 (19.6%)	0 (0.0%)

AE = Adverse event; N = Total number of patients (100%); mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; n = Number of patients with event; PT = Preferred term; SAF = Safety analysis set; SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = System organ class; TEAE = Treatment-emergent adverse event

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

b: Reasons for seriousness not available for studies 17829 and 17830.

c: Modifications include dose interruptions and reductions.

d: The algorithm approach was used per MedDRA guidance of the syndrome on the SMQ Anticholinergic syndrome.

e: Defined by: grouped term Bone fractures, PT Orthostatic hypotension, PT Fall, PT Accident, PT Loss of consciousness, PT Syncope, MLG Dizziness , PT Vertigo and PT Gait disturbance.

Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/2, 3.1/6

2.7.4.2.1.7.2 ベースラインの腎機能

以下の部分集団を用いて、ベースラインの腎機能による部分集団解析を実施した。

- 正常〔推算糸球体ろ過量（eGFR）が 90mL/min 以上〕
- 軽度の腎障害（eGFR が 60mL/min 以上 90mL/min 未満）
- 中等度の腎障害（eGFR が 30mL/min 以上 60mL/min 未満）、重度の腎障害（eGFR が 15mL/min 以上 30mL/min 未満）、末期の腎疾患（eGFR が 15mL/min 未満かつ透析なし、又は透析を要する）

末期の腎疾患を有する被験者は、試験 17712 及び mCRPC プール共にいなかった。重度の腎障害を有する被験者は、試験 17712 では 1 例（ダロルタミド群）であり（表 2.7.4.1-14）、mCRPC プールではいなかった（表 2.7.4.1-20）。

2.7.4.2.1.7.2.1　試験 17712（nmCRPC）

試験 17712 でのベースラインの腎機能別の TEAE の要約を表 2.7.4.2-43 に示す。

両投与群共に、中等度又は重度の腎障害の部分集団（ダロルタミド群 120 例、プラセボ群 76 例）では、他の腎機能別の部分集団に比べて被験者が少なかった。

TEAE、グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合に、腎機能別の部分集団間及び投与群間で意味のある差はみられなかった。グレード 5、重篤な TEAE、用量調節又は投与中止に至った TEAE の発現割合は、両投与群共に、中等度又は重度の腎障害を有する被験者で高かった。

ベースラインの腎機能別の発現割合に投与群間で 5%以上の差がみられた TEAE を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1.3/28 に示す。

すべての TEAE のベースラインの腎機能及びグレード別の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1.3/9～14.3.1.3/11 に示す。グレード 3 以上の TEAE のベースラインの腎機能別の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1.3/17～14.3.1.3/19、14.3.1.3/25 に示す。

すべての重篤な TEAE のベースラインの腎機能及びグレード別の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2.3/1～14.3.2.3/3 に示す。グレード 3 以上の重篤な TEAE のベースラインの腎機能別の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2.3/9 に示す。

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

表 2.7.4.2-43 ベースラインの腎機能別の TEAE の要約（試験 17712、SAF）

		Darolutamide			Placebo		
		eGFR at baseline			eGFR at baseline		
		Normal	Mildly impaired	Moderately/ severely [a] impaired	Normal	Mildly impaired	Moderately/ severely [a] impaired
Number of patients (%) with		**N = 412 n (%)**	**N = 422 n (%)**	**N = 120 n (%)**	**N = 230 n (%)**	**N = 248 n (%)**	**N = 76 n (%)**
Any TEAE		342 (83.0)	350 (82.9)	102 (85.0)	178 (77.4)	182 (73.4)	66 (86.8)
Worst grade:	Grade 1	105 (25.5)	88 (20.9)	26 (21.7)	67 (29.1)	53 (21.4)	14 (18.4)
	Grade 2	132 (32.0)	136 (32.2)	34 (28.3)	77 (33.5)	65 (26.2)	24 (31.6)
	Grade 3	87 (21.1)	98 (23.2)	30 (25.0)	27 (11.7)	56 (22.6)	16 (21.1)
	Grade 4	10 (2.4)	8 (1.9)	3 (2.5)	0 (0.0)	4 (1.6)	5 (6.6)
	Grade 5 (death)	8 (1.9)	20 (4.7)	9 (7.5)	7 (3.0)	4 (1.6)	7 (9.2)
SAE		89 (21.6)	109 (25.8)	39 (32.5)	36 (15.7)	51 (20.6)	24 (31.6)
TEAE leading to dose modification [b]		50 (12.1)	59 (14.0)	26 (21.7)	13 (5.7)	26 (10.5)	13 (17.1)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		20 (4.9)	47 (11.1)	18 (15.0)	11 (4.8)	23 (9.3)	14 (18.4)
Any drug-related TEAE [c]		112 (27.2)	113 (26.8)	33 (27.5)	44 (19.1)	51 (20.6)	15 (19.7)
Worst grade:	Grade 1	54 (13.1)	65 (15.4)	13 (10.8)	29 (12.6)	30 (12.1)	9 (11.8)
	Grade 2	43 (10.4)	40 (9.5)	15 (12.5)	12 (5.2)	11 (4.4)	3 (3.9)
	Grade 3	11 (2.7)	8 (1.9)	5 (4.2)	3 (1.3)	9 (3.6)	2 (2.6)
	Grade 4	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 5 (death)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.3)
Drug-related SAE		7 (1.7)	1 (0.2)	2 (1.7)	1 (0.4)	4 (1.6)	1 (1.3)
Drug-related TEAE leading to dose modification [b]		22 (5.3)	18 (4.3)	9 (7.5)	3 (1.3)	7 (2.8)	4 (5.3)
Drug-related TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		4 (1.0)	8 (1.9)	3 (2.5)	2 (0.9)	8 (3.2)	3 (3.9)

eGFR = estimated glomerular filtration rate; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAE = Serious adverse event; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event

a: There was 1 patient with severely impaired renal function in the darolutamide arm, and no patients in the placebo arm with severely impaired renal function. No patients had end stage renal disease.

b: Modifications include dose interruptions and reductions.

c: Based on investigator's assessment.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1.3/1 to 14.3.1.3/3

2.7.4.2.1.7.2.2 併合解析（mCRPC プール）

mCRPC プールでのベースラインの腎機能別の TEAE の要約を表 2.7.4.2-44 に示す。

中等度の腎障害の部分集団（16 例）では、他の腎機能別の部分集団に比べて被験者が少なかった。

TEAE の発現割合は、腎機能別の部分集団間で同様であった。グレード 5 の TEAE の発現割合は、中等度の腎障害を有する被験者で高かった。重篤な TEAE の発現割合は、軽度の腎障害を有する被験者で他の腎機能別の部分集団に比べて高かった。

すべての TEAE のベースラインの腎機能及びグレード別の発現割合を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/22～3.1/25 に示す。腎機能別のいずれかの部分集団間で、発現割合に 10%以上の差がみられた TEAE を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/31、3.1/35（被験者数 10 例以上の部分集団）に示す。

以上、TEAE の発現割合は、腎機能別の部分集団間で同様であった。

表 2.7.4.2-44 ベースラインの腎機能別の TEAE の要約（mCRPC プール、SAF）

		Darolutamide		
		eGFR at baseline [d]		
		Normal	Mildly impaired	Moderately impaired
Number of patients (%) with		**N = 98 n (%)**	**N = 57 n (%)**	**N = 16 n (%)**
Any TEAE [a]		**93 (94.9%)**	**53 (93.0%)**	**14 (87.5%)**
Worst grade:	Grade 1	18 (18.4%)	11 (19.3%)	3 (18.8%)
	Grade 2	48 (49.0%)	26 (45.6%)	5 (31.3%)
	Grade 3	23 (23.5%)	12 (21.1%)	2 (12.5%)
	Grade 4	2 (2.0%)	2 (3.5%)	1 (6.3%)
	Grade 5 (death)	2 (2.0%)	2 (3.5%)	3 (18.8%)
SAE		30 (30.6%)	12 (21.1%)	6 (37.5%)
TEAE leading to dose modification [b]		12 (12.2%)	6 (10.5%)	2 (12.5%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		8 (8.2%)	2 (3.5%)	3 (18.8%)
Any drug-related TEAE [a, c]		**35 (35.7%)**	**19 (33.3%)**	**6 (37.5%)**
Worst grade:	Grade 1	26 (26.5%)	13 (22.8%)	3 (18.8%)
	Grade 2	8 (8.2%)	5 (8.8%)	3 (18.8%)
	Grade 3	1 (1.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
	Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Grade 5 (death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Drug-related SAE		1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Drug-related TEAE leading to dose modification [b]		1 (1.0%)	1 (1.8%)	1 (6.3%)
Drug-related TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		1 (1.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)

eGFR = estimated glomerular filtration rate; N = Total number of patients (100%); mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; n = Number of patients with event; SAE = Serious adverse event; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event

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

b: Modifications include dose delays, interruptions, and reductions.

c: Based on investigator's assessment.

d: eGFR data at baseline is missing for 2 patients.

Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/3

2.7.4.2.1.7.3 ベースラインの肝機能

以下の部分集団を用いて、ベースラインの肝機能による部分集団解析を実施した。

- 正常〔総ビリルビン及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限（ULN）以下〕
- 軽度の肝障害（「総ビリルビンが ULN 超、ULN の 1.5 倍以下」又は「総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 超」）
- 中等度の肝障害（総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超 3 倍以下、AST は問わない）又は重度の肝障害（総ビリルビンが ULN の 3 倍超、AST は問わない）

重度の肝障害を有する被験者は、試験 17712 及び mCRPC プール共にいなかった。中等度の肝障害を有する被験者は、試験 17712 ではダロルタミド群の 2 例及びプラセボ群の 1 例であり（表 2.7.4.1-14）、mCRPC プールではいなかった（表 2.7.4.1-20）。

2.7.4.2.1.7.3.1 試験 17712（nmCRPC）

試験 17712 でのベースラインの肝機能別の TEAE の要約を表 2.7.4.2-45 に示す。

両投与群共に、軽度の肝障害の部分集団（ダロルタミド群 89 例、プラセボ群 43 例）及び中等度の肝障害の部分集団（2 例、1 例）では、正常の部分集団に比べて被験者が少なかった。

TEAE、グレード 3、4 又は 5 の TEAE の発現割合に、肝機能別の部分集団間及び投与群間で意味のある差はみられなかった。

ベースラインの肝機能別の発現割合に投与群間で 5%以上の差がみられた TEAE を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1.3/29 に示す。

すべての TEAE のベースラインの肝機能及びグレード別の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1.3/12～14.3.1.3/14 に示す。グレード 3 以上の TEAE のベースラインの肝機能別の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1.3/20～14.3.1.3/22、14.3.1.3/26 に示す。

すべての重篤な TEAE のベースラインの肝機能及びグレード別の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2.3/4～14.3.2.3/6 に示す。グレード 3 以上の重篤な TEAE のベースラインの肝機能別の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2.3/10 に示す。

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

表 2.7.4.2-45 ベースラインの肝機能別の TEAE の要約（試験 17712、SAF）

		Darolutamide			Placebo [a]		
		Hepatic function at baseline			Hepatic function at baseline		
		Normal	Mildly impaired	Moderately impaired [b]	Normal	Mildly impaired	Moderately impaired [b]
Number of patients (%) with		**N = 863 n (%)**	**N = 89 n (%)**	**N = 2 n (%)**	**N = 509 n (%)**	**N = 43 n (%)**	**N = 1 n (%)**
Any TEAE		719 (83.3)	73 (82.0)	2 (100.0)	393 (77.2)	32 (74.4)	1 (100.0)
Worst grade:	Grade 1	197 (22.8)	20 (22.5)	2 (100.0)	123 (24.2)	10 (23.3)	1 (100.0)
	Grade 2	271 (31.4)	31 (34.8)	0 (0.0)	150 (29.5)	16 (37.2)	0 (0.0)
	Grade 3	198 (22.9)	17 (19.1)	0 (0.0)	96 (18.9)	3 (7.0)	0 (0.0)
	Grade 4	19 (2.2)	2 (2.2)	0 (0.0)	8 (1.6)	1 (2.3)	0 (0.0)
	Grade 5 (death)	34 (3.9)	3 (3.4)	0 (0.0)	16 (3.1)	2 (4.7)	0 (0.0)
SAE		221 (25.6)	16 (18.0)	0 (0.0)	102 (20.0)	9 (20.9)	0 (0.0)
TEAE leading to dose modification [c]		125 (14.5)	10 (11.2)	0 (0.0)	46 (9.0)	6 (14.0)	0 (0.0)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		80 (9.3)	5 (5.6)	0 (0.0)	41 (8.1)	6 (14.0)	1 (100.0)
Any drug-related TEAE [d]		229 (26.5)	29 (32.6)	0 (0.0)	99 (19.4)	11 (25.6)	0 (0.0)
Worst grade:	Grade 1	117 (13.6)	15 (16.9)	0 (0.0)	61 (12.0)	7 (16.3)	0 (0.0)
	Grade 2	86 (10.0)	12 (13.5)	0 (0.0)	22 (4.3)	4 (9.3)	0 (0.0)
	Grade 3	22 (2.5)	2 (2.2)	0 (0.0)	14 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 5 (death)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Drug-related SAE		10 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Drug-related TEAE leading to dose modification [c]		44 (5.1)	5 (5.6)	0 (0.0)	12 (2.4)	2 (4.7)	0 (0.0)
Drug-related TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		14 (1.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	13 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAE = Serious adverse event; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event

a: In the placebo arm, 1 patient had a missing hepatic function measurement.

b: There were no patients with severely impaired hepatic function.

c: Modifications include dose interruptions and reductions.

d: Based on investigator's assessment.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1.3/4 to 14.3.1.3/6

2.7.4.2.1.7.3.2 併合解析（mCRPC プール）

mCRPC プールでのベースラインの肝機能別の TEAE の要約を表 2.7.4.2-46 に示す。

軽度の肝障害の部分集団（21 例）では、正常の部分集団に比べて被験者が少なかった。

TEAE の発現割合は、肝機能別の部分集団間で同様であった。グレード 5 の TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は、軽度の肝障害を有する被験者で正常の被験者に比べて高かった。

すべての TEAE のベースラインの肝機能及びグレード別の発現割合を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/26、3.1/27 に示す。肝機能別のいずれかの部分集団間で、発現割合に 10%以上の差がみられた TEAE を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/32、3.1/36（被験者数 10 例以上の部分集団）に示す。

以上、TEAE の発現割合は、肝機能別の部分集団間で同様であった。

表 2.7.4.2-46 ベースラインの肝機能別の TEAE の要約（mCRPC プール、SAF）

		Darolutamide	
		Hepatic function at baseline	
		Normal	Mildly impaired
Number of patients (%) with		**N = 152**	**N = 21**
		n (%)	**n (%)**
Any TEAE [a]		**141 (92.8%)**	**21 (100.0%)**
Worst grade:	Grade 1	30 (19.7%)	2 (9.5%)
	Grade 2	76 (50.0%)	5 (23.8%)
	Grade 3	28 (18.4%)	9 (42.9%)
	Grade 4	4 (2.6%)	1 (4.8%)
	Grade 5 (death)	3 (2.0%)	4 (19.0%)
SAE		36 (23.7%)	12 (57.1%)
TEAE leading to dose modification [b]		16 (10.5%)	4 (19.0%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		8 (5.3%)	5 (23.8%)
Any drug-related TEAE [a, c]		55 (36.2%)	6 (28.6%)
Worst grade:	Grade 1	39 (25.7%)	4 (19.0%)
	Grade 2	14 (9.2%)	2 (9.5%)
	Grade 3	2 (1.3%)	0 (0.0%)
	Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Grade 5 (death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Drug-related SAE		1 (0.7%)	0 (0.0%)
Drug-related TEAE leading to dose modification [b]		2 (1.3%)	1 (4.8%)
Drug-related TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		2 (1.3%)	0 (0.0%)

N = Total number of patients (100%); mCRPC =Metastatic castration-resistant prostate cancer; n = Number of patients with event; SAE = Serious adverse event; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event

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

b: Modifications include dose delays, interruptions, and reductions.

c: Based on investigator's assessment.

Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/4

2.7.4.2.1.7.4 スタチンの併用

第Ⅰ相の薬物相互作用試験である試験 17723（5.3.3.4.1 PH-39412）では、ダロルタミドがロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。両薬剤を併用投与したとき、ロスバスタチンの曝露量が約 5 倍に増加し、その曝露量の増加は主に乳癌耐性タンパク（BCRP）の阻害によるものであると考えられた。スタチン系薬剤のいくつかは BCRP の基質であり、スタチンは前立腺癌患者で合併症のためよく使用されている。したがって、スタチンの併用によって有害事象のプロファイルが異なるかどうかを検討するため、部分集団解析を実施した。

2.7.4.2.1.7.4.1 試験 17712（nmCRPC）

試験 17712 では、TEAE の発現割合についてスタチンの併用の有無による部分集団解析を実施した。この解析には、TEAE の発現時期にかかわらず、スタチンの併用ありの被験者と併用なしの被験者でそれぞれ発現したすべての TEAE を含めた（すなわち、治験薬とスタチンの併用投与中に発現したかどうかは考慮しなかった）。スタチンは Standardized Drug Grouping 分類の「スタチン」を用いて特定した。試験 17712 でのスタチンの併用の有無別の TEAE の要約を表 2.7.4.2-47 に示す。

試験 17712 の FAS において、スタチン（ATC サブクラス：脂質修飾剤）を併用した被験者の割合は、ダロルタミド群で 32.0%、プラセボ群で 36.5%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/29）。地域別のスタチンの併用の要約は 5.3.5.1.1 PH-39723/Section 8.7.4 参照。

TEAE の発現割合は、両投与群共に、スタチンの併用なしの被験者と併用ありの被験者で同様であった。

すべての TEAE のスタチン併用の有無及びグレード別の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1.3/15、14.3.1.3/16 に示す。スタチンの併用ありの被験者では、器官別大分類又は基本語に、投与群間で顕著な差はみられなかった。スタチン併用ありの被験者では、疲労の発現割合がダロルタミド群（15.0%）でプラセボ群（9.4%）に比べて 5%以上高かった。スタチン併用なしの被験者での疲労の発現割合は、ダロルタミド群で 10.6%、プラセボ群で 8.2%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1.3/30）。横紋筋融解症の発現はなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/5s1）。

グレード 3、4 及び 5 の TEAE のスタチン併用の有無別の発現割合をそれぞれ 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1.3/23、14.3.1.3/24、14.3.1.3/27 に示す。すべての重篤な TEAE のスタチン併用の有無及びグレード別の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2.3/7、14.3.2.3/8 に示す。グレード 3 以上の重篤な TEAE のスタチン併用の有無別の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2.3/11 に示す。注目すべき有害事象の骨折、転倒、疲労／無力症、痙攣発作及び体重減少について、スタチン併用の有無別の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/30 に示す。

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の来院ごとの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を、スタチンの併用の有無別に 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/59 に示す。ALT の測定値に、スタチン併用ありの被験者と併用なしの被験者で意味のある差はみられなかった。ALT の測定値の平均値は、ベースライン及び投与期間中を通して、スタチン併用ありの被験者で併用なしの被験者に比べてやや高かった。

表 2.7.4.2-47 スタチンの併用の有無別の TEAE の要約（試験 17712、SAF）

		Darolutamide		Placebo	
		Concomitant statin use		Concomitant statin use	
		No	Yes	No	Yes
Number of patients (%) with		**N = 648** n (%)	**N = 306** n (%)	**N = 352** n (%)	**N = 202** n (%)
Any TEAE		524 (80.9%)	270 (88.2%)	260 (73.9%)	166 (82.2%)
Worst grade:	Grade 1	146 (22.5%)	73 (23.9%)	83 (23.6%)	51 (25.2%)
	Grade 2	207 (31.9%)	95 (31.0%)	97 (27.6%)	69 (34.2%)
	Grade 3	139 (21.5%)	76 (24.8%)	63 (17.9%)	36 (17.8%)
	Grade 4	11 (1.7%)	10 (3.3%)	4 (1.1%)	5 (2.5%)
	Grade 5 (death)	21 (3.2%)	16 (5.2%)	13 (3.7%)	5 (2.5%)
SAE		140 (21.6%)	97 (31.7%)	69 (19.6%)	42 (20.8%)
TEAE leading to dose modification [a]		84 (13.0%)	51 (16.7%)	32 (9.1%)	20 (9.9%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		57 (8.8%)	28 (9.2%)	32 (9.1%)	16 (7.9%)
Any drug-related TEAE [b]		177 (27.3%)	81 (26.5%)	67 (19.0%)	43 (21.3%)
Worst grade:	Grade 1	90 (13.9%)	42 (13.7%)	37 (10.5%)	31 (15.3%)
	Grade 2	68 (10.5%)	30 (9.8%)	19 (5.4%)	7 (3.5%)
	Grade 3	16 (2.5%)	8 (2.6%)	10 (2.8%)	4 (2.0%)
	Grade 4	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Grade 5 (death)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)
Drug-related SAE		7 (1.1%)	3 (1.0%)	3 (0.9%)	3 (1.5%)
Drug-related TEAE leading to dose modification [a]		34 (5.2%)	15 (4.9%)	9 (2.6%)	5 (2.5%)
Drug-related TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		12 (1.9%)	3 (1.0%)	8 (2.3%)	5 (2.5%)

N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAE = Serious adverse event; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event
a: Modifications include dose interruptions and reductions.
b: Based on investigator's assessment.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1.3/7, 14.3.1.3/8

スタチン（BCRP 基質薬）の併用中に発現した事前に定義した有害事象の解析

以下に示すように、データを限定して更に解析を実施した。

- BCRP 基質薬として知られているスタチン（アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン及びシンバスタチン）を使用している被験者
- よくみられるスタチンの副作用に基づいて事前に定義した TEAE（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、血中クレアチニン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、筋力低下、腎不全及び腎機能障害）のうち、治験薬と上記スタチンの併用投与中に発現した事象
- 併用期間を、スタチンと治験薬を併用した日数＋いずれかの薬剤の中止後 14 日と定義

試験 17712 でスタチン（BCRP 基質薬）を併用した被験者の割合を表 2.7.4.2-48 に示す。

スタチン（BCRP 基質薬）を併用した被験者の割合は、両投与群共に約 30%であった。最も多く併用されたスタチンは、アトルバスタチン（アトルバスタチンカルシウムを含む）（全被験者の 15.1%）であり、次いでシンバスタチン（10.3%）及びロスバスタチン(ロスバスタチンカルシウムを含む)（5.3%）であった。フルバスタチン及びフルバスタチンナトリウムを併用した被験者は少なかった。

スタチン（BCRP 基質薬）を併用した被験者の一覧を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3/2s3 に示す。

表 2.7.4.2-48 スタチン（BCRP 基質薬）を併用した被験者の割合（試験 17712、SAF）

Standardized medication name	Darolutamide N = 954 n (%)	Placebo N = 554 n (%)
Any concomitant statin (BCRP substrate)	280 (29.4%)	171 (30.9%)
Atorvastatin	75 (7.9%)	51 (9.2%)
Atorvastatin calcium	61 (6.4%)	40 (7.2%)
Simvastatin	92 (9.6%)	64 (11.6%)
Rosuvastatin	23 (2.4%)	7 (1.3%)
Rosuvastatin calcium	38 (4.0%)	12 (2.2%)
Fluvastatin	2 (0.2%)	1 (0.2%)
Fluvastatin sodium	1 (0.1%)	0

BCRP = Breast cancer resistance protein; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3/1s3

スタチン（BCRP 基質薬）の併用投与中に発現した事前に定義した TEAE を表 2.7.4.2-49 に示す。

スタチン（BCRP 基質薬）の併用投与中に、事前に定義した TEAE は、ダロルタミドで 24 例（8.6%）、プラセボ群で 6 例（3.5%）に発現した。ダロルタミド群で発現割合が高かった基本語は、血中クレアチニン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加／高ビリルビン血症であった。事前に定義した TEAE の投与群間の発現割合の差は、基本語のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加／高ビリルビン血症の発現割合（いずれもダロルタミド群 2.9%、プラセボ群 0%）の差によるものであった。血中クレアチニン増加の発現割合は、投与群間で同様であった（3.6%、2.9%）。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加／高ビリルビン血症は、全体集団（スタチン併用の有無によらない）のダロルタミド群でプラセボ群に比べて発現割合が高かった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は、ダロルタミド群で 1.4%、プラセボ群で 0.2%であった。血中ビリルビン増加及び高ビリルビン血症の発現割合は、それぞれダロルタミド群で 1.3%及び 0.6%であり、プラセボ群での発現はなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/3、2.7.4.2.1.5.2）。臨床検査値異常の AST 増加及び血中ビリルビン増加の頻度も、スタチン併用の有無にかかわわず、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かった（2.7.4.3.1.3、2.7.4.3.1.4）。

スタチン（BCRP 基質薬）の併用投与中に発現した事前に定義した TEAE を、スタチンの薬剤別に 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3/4s3～14.3/7s3 に示す。

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

表 2.7.4.2-49 スタチン（BCRP 基質薬）の併用投与中に発現した事前に定義した TEAE（試験 17712、SAF）

		Darolutamide	Placebo
MedDRA SOC MedDRA PT Version 21.0	**MedDRA 器官別大分類** MedDRA 基本語	**N = 280** **n (%)**	**N = 171** **n (%)**
Any		24 (8.6%)	6 (3.5%)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	3 (1.1%)	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	3 (1.1%)	0
Investigations	**臨床検査**	20 (7.1%)	5 (2.9%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	10 (3.6%)	5 (2.9%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (2.9%)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	5 (1.8%)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.4%)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.7%)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	1 (0.4%)	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.4%)	0

BCRP = Breast cancer resistance protein; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; PT = Preferred term; SAF = Safety analysis set; SOC = System organ class; TEAE = Treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3/3s3

2.7.4.2.1.7.4.2 併合解析（mCRPC プール）

mCRPC プールでのスタチンの併用の有無別の TEAE の要約を表 2.7.4.2-50 に示す。スタチンは Standardized Drug Grouping 分類の「スタチン」を用いて特定した。

mCRPC プール（173 例）では、51 例（29.5%）がスタチンを併用していた（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 1.2/1）。TEAE の発現割合は、スタチンの併用ありの被験者で 100.0%、併用なしの被験者で 91.0%であった。グレード 4 又は 5 の TEAE、投与中止に至った TEAE については、発現割合は併用なしの被験者で高かったが、発現した被験者は少なかった。他の TEAE のプロファイルは 2 つの部分集団間で同様であった。

すべての TEAE のスタチンの併用の有無及びグレード別の発現割合を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/28、3.1/29 に示す。スタチンの併用の有無別の部分集団間で、発現割合に 10%以上の差がみられた TEAE を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/33、Table 3.1/37（被験者数 10 例以上の部分集団）に示す。

ALT の来院ごとの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を、スタチンの併用の有無別に 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.3/33、3.3/34 に示す。ALT の測定値の平均値は、ベースライン及び投与期間中を通して、スタチン併用ありの被験者で併用なしの被験者に比べてやや高かった。

以上、TEAE の発現割合に、スタチンの併用の有無により臨床的に意味のある差はみられなかった。

表 2.7.4.2-50 スタチンの併用の有無別の TEAE の要約（mCRPC プール、SAF）

		Darolutamide	
		Concomitant statin use	
		No	Yes
Number of patients (%) with		**N = 122** n (%)	**N = 51** n (%)
Any TEAE [a]		**111 (91.0%)**	**51 (100.0%)**
Worst grade:	Grade 1	23 (18.9%)	9 (17.6%)
	Grade 2	51 (41.8%)	30 (58.8%)
	Grade 3	26 (21.3%)	11 (21.6%)
	Grade 4	5 (4.1%)	0 (0.0%)
	Grade 5 (death)	6 (4.9%)	1 (2.0%)
SAE		34 (27.9%)	14 (27.5%)
TEAE leading to dose modification [b]		13 (10.7%)	7 (13.7%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		11 (9.0%)	2 (3.9%)
Any drug-related TEAE [a, c]		41 (33.6%)	20 (39.2%)
Worst grade:	Grade 1	30 (24.6%)	13 (25.5%)
	Grade 2	10 (8.2%)	6 (11.8%)
	Grade 3	1 (0.8%)	1 (2.0%)
	Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Grade 5 (death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Drug-related SAE		1 (0.8%)	0 (0.0%)
Drug-related TEAE leading to dose modification [b]		1 (0.8%)	2 (3.9%)
Drug-related TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		1 (0.8%)	1 (2.0%)

eGFR = estimated glomerular filtration rate; N = Total number of patients (100%); mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; n = Number of patients with event; SAE = Serious adverse event; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event

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

b: Modifications include dose delays, interruptions, and reductions.

c: Based on investigator's assessment.

Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.1/5

2.7.4.2.1.7.5 地域：試験 17712（nmCRPC）

試験 17712 では、以下の地域による部分集団解析を実施した。

- 北米
- アジア太平洋
- その他の地域

試験 17712 での地域別の TEAE の要約を表 2.7.4.2-51 に示す。

試験 17712 では、北米、アジア太平洋及びその他の地域で被験者を組入れた（2.7.4.1.3.2.1）。

両投与群共に、北米（ダロルタミド群 107 例、プラセボ群 76 例）及びアジア太平洋（119 例、67 例）では、その他の地域に比べて被験者が少なかった。その他の地域では、ほとんどの被験者（その他の地域で割付けられた被験者の 84.9%）がヨーロッパで組入れられた。

TEAE、グレード 3、4 又は 5 の TEAE の発現割合に、地域別の部分集団間及び投与群間で意味のある差はみられなかった。

地域別の発現割合に投与群間で 5%以上の差がみられた TEAE を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1.1/11 に示す。

すべての TEAE の地域及びグレード別の発現割合、並びにグレード 3 以上の TEAE の地域別の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1.1/4～14.3.1.1/10 に示す。

すべての重篤な TEAE の地域及びグレード別の発現割合、並びにグレード 3 以上の重篤な TEAE の地域別の発現割合を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2.1/1～14.3.2.1/4 に示す。

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

表 2.7.4.2-51 地域別の TEAE の要約（試験 17712、SAF）

		Darolutamide			Placebo		
		Geographical region			Geographical region		
		ROW	North America	Asia Pacific	ROW	North America	Asia Pacific
Number of patients (%) with		**N = 728 n (%)**	**N = 107 n (%)**	**N = 119 n (%)**	**N = 411 n (%)**	**N = 76 n (%)**	**N = 67 n (%)**
Any TEAE		592 (81.3)	101 (94.4)	101 (84.9)	319 (77.6)	66 (86.8)	41 (61.2)
Worst grade:	Grade 1	173 (23.8)	28 (26.2)	18 (15.1)	107 (26.0)	16 (21.1)	11 (16.4)
	Grade 2	211 (29.0)	46 (43.0)	45 (37.8)	118 (28.7)	29 (38.2)	19 (28.4)
	Grade 3	159 (21.8)	22 (20.6)	34 (28.6)	74 (18.0)	16 (21.1)	9 (13.4)
	Grade 4	16 (2.2)	4 (3.7)	1 (0.8)	7 (1.7)	0 (0.0)	2 (3.0)
	Grade 5 (death)	33 (4.5)	1 (0.9)	3 (2.5)	13 (3.2)	5 (6.6)	0 (0.0)
SAE		174 (23.9)	24 (22.4)	39 (32.8)	83 (20.2)	17 (22.4)	11 (16.4)
TEAE leading to dose modification [a]		99 (13.6)	12 (11.2)	24 (20.2)	31 (7.5)	12 (15.8)	9 (13.4)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		65 (8.9)	9 (8.4)	11 (9.2)	35 (8.5)	9 (11.8)	4 (6.0)
Any drug-related TEAE [b]		183 (25.1)	44 (41.1)	31 (26.1)	78 (19.0)	23 (30.3)	9 (13.4)
Worst grade:	Grade 1	90 (12.4)	28 (26.2)	14 (11.8)	52 (12.7)	13 (17.1)	3 (4.5)
	Grade 2	75 (10.3)	14 (13.1)	9 (7.6)	14 (3.4)	7 (9.2)	5 (7.5)
	Grade 3	15 (2.1)	2 (1.9)	7 (5.9)	11 (2.7)	2 (2.6)	1 (1.5)
	Grade 4	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 5 (death)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (1.3)	0 (0.0)
Drug-related SAE		8 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.7)	4 (1.0)	1 (1.3)	1 (1.5)
Drug-related TEAE leading to dose modification [a]		32 (4.4)	4 (3.7)	13 (10.9)	7 (1.7)	3 (3.9)	4 (6.0)
Drug-related TEAE leading to permanent discontinuation of study drug		9 (1.2)	2 (1.9)	4 (3.4)	10 (2.4)	2 (2.6)	1 (1.5)

N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; ROW = Rest of the world; SAE = Serious adverse event; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event

a: Modifications include dose interruptions and reductions.

b: Based on investigator's assessment.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1.1/1 to 14.3.1.1/3

2.7.4.2.1.8 癌患者以外のプールでの有害事象の解析

癌患者以外のプールでの TEAE の要約を表 2.7.4.2-52 に示す。

単回投与プール（56 例）では、TEAE の発現割合は 37.5%であり、重症度はほとんどの被験者（33.9%）で軽度であった。高度の TEAE は発現しなかった。重篤な TEAE は 1 例（1.8%）に発現した。ダロルタミドと関連のある TEAE の発現割合は 10.7%であり、いずれの事象も非重篤で、重症度は軽度であった。

反復投与プール（45 例）では、TEAE の発現割合は 64.4%であり、重症度はほとんどの被験者（46.7%）で軽度であった。高度の TEAE、重篤な TEAE、用量調節に至った TEAE は発現しなかった。ダロルタミドと関連のある TEAE の発現割合は 48.9%であった。ダロルタミドの投与中止に

至った TEAE は 1 例（2.2%）に発現し、投与（ダロルタミド及び薬物相互作用を検討したダビガトランエテキシラート）と関連ありと判断された（5.3.3.4.3 PH-40257）。

表 2.7.4.2-52 TEAE の要約（癌患者以外のプール、SAF）

		Single dose	Multiple dose
Number of subjects (%) with		**N = 56 n (%)**	**N = 45 n (%)**
Any TEAE [a]		21 (37.5%)	29 (64.4%)
Worst severity	Mild	19 (33.9%)	21 (46.7%)
	Moderate	2 (3.6%)	8 (17.8%)
	Severe	0	0
SAE		1 (1.8%)	0
TEAE leading to dose modification of darolutamide [b]		0	0
TEAE leading to permanent discontinuation of darolutamide		0	1 (2.2%)
Any darolutamide-related TEAE [a]		6 (10.7%)	22 (48.9%)
Worst severity	Mild	6 (10.7%)	17 (37.8%)
	Moderate	0	5 (11.1%)
	Severe	0	0
Darolutamide-related SAE		0	0
Darolutamide-related TEAE leading to dose modification of darolutamide [b]		0	0
Darolutamide-related TEAE leading to permanent discontinuation of darolutamide		0	1 (2.2%)

N = Total number of subjects (100%); n = Number of subjects with event; SAE = Serious adverse event; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event
a: Includes also subjects with grade not available for all adverse events
b: Leading to dose reduction or drug interruption
Source: 5.3.5.3.2 IA_HV/Table 1/3

器官別大分類別の発現割合

癌患者以外のプールでの TEAE の器官別大分類別の発現割合を表 2.7.4.2-53 に示す。

単回投与プールにおいて TEAE の器官別大分類で 10 例以上に発現したものは、「腎および尿路障害」（26.8%）及び「神経系障害」（17.9%）であった。

反復投与プールにおいて TEAE の器官別大分類で 10 例以上に発現したものは、「神経系障害」（33.3%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（31.1%）及び「胃腸障害」（26.7%）であった。

表 2.7.4.2-53 TEAE の器官別大分類（癌患者以外のプール、SAF）

		Single dose	Multiple dose	Total
MedDRA SOC Version 20.1	**MedDRA 器官別大分類**	**N = 56 n (%)**	**N = 45 n (%)**	**N = 101 n (%)**
Nervous system disorders	神経系障害	10 (17.9%)	15 (33.3%)	25 (24.8%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (8.9%)	14 (31.1%)	19 (18.8%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (7.1%)	12 (26.7%)	16 (15.8%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	15 (26.8%)	0	15 (14.9%)
Investigations	臨床検査	2 (3.6%)	6 (13.3%)	8 (7.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (3.6%)	2 (4.4%)	4 (4.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (3.6%)	1 (2.2%)	3 (3.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8%)	2 (4.4%)	3 (3.0%)
Eye disorders	眼障害	0	2 (4.4%)	2 (2.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (1.8%)	0	1 (1.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.8%)	0	1 (1.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	1 (2.2%)	1 (1.0%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of subjects (100%); n = Number of subjects with event; SAF = Safety analysis set; SOC = System organ class; TEAE = Treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.5.3.2 IA_HV/Table 1/6

よく見られる TEAE

癌患者以外のプールで 2 例以上に発現した TEAE を表 2.7.4.2-54 に示す。

単回投与プールで最も発現割合が高かった TEAE は、着色尿（15 例、26.8%）であり、次いで頭痛（8 例、14.3%）であった。着色尿は、15 例すべてでリファンピシンと関連ありと判断された（5.3.3.4.2 PH-40010）。その他の TEAE は 2 例（3.6%）又は 1 例（1.8%）での発現であった。

反復投与プールで最も発現割合が高かった TEAE は、頭痛及び疲労（各 10 例、22.2%）であり、次いで悪心及び浮動性めまい（各 4 例、8.9%）、リパーゼ増加（3 例、6.7%）であった。その他の TEAE は 2 例（4.4%）又は 1 例（2.2%）での発現であった。

癌患者以外のプールでのすべての TEAE の重症度別の発現割合を 5.3.5.3.2 IA_HV/Table 1/4 に示す。いずれかのプールで発現割合が 5%以上の TEAE の発現割合を 5.3.5.3.2 IA_HV/Table 1/5 に示す。TEAE の初回発現までの期間の要約統計量を 5.3.5.3.2 IA_HV/Table 1/15 に示す。

表 2.7.4.2-54 2例以上に発現したTEAE（癌患者以外のプール、SAF）

MedDRA PT Version 20.1	MedDRA 基本語	Single dose N = 56 n (%)	Multiple dose N = 45 n (%)	Total N = 101 n (%)
Headache	頭痛	8 (14.3%)	10 (22.2%)	18 (17.8%)
Chromaturia	着色尿	15 (26.8%)	0	15 (14.9%)
Fatigue	疲労	2 (3.6%)	10 (22.2%)	12 (11.9%)
Nausea	悪心	1 (1.8%)	4 (8.9%)	5 (5.0%)
Dizziness	浮動性めまい	0	4 (8.9%)	4 (4.0%)
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	2 (3.6%)	2 (4.4%)	4 (4.0%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.6%)	1 (2.2%)	3 (3.0%)
Diarrhoea	下痢	1 (1.8%)	2 (4.4%)	3 (3.0%)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	3 (6.7%)	3 (3.0%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (1.8%)	2 (4.4%)	3 (3.0%)
Aphasia	失語症	0	2 (4.4%)	2 (2.0%)
Back pain	背部痛	1 (1.8%)	1 (2.2%)	2 (2.0%)
Constipation	便秘	0	2 (4.4%)	2 (2.0%)
Dyspepsia	消化不良	0	2 (4.4%)	2 (2.0%)
Somnolence	傾眠	1 (1.8%)	1 (2.2%)	2 (2.0%)
Vomiting	嘔吐	0	2 (4.4%)	2 (2.0%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of subjects (100%); n = Number of subjects with event; PT = Preferred term; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event

Source: 5.3.5.3.2 IA_HV/Table 1/7

重症度別のTEAE

癌患者以外のプールでは、高度の TEAE は発現しなかった（表 2.7.4.2-52）。中等度の TEAE を表 2.7.4.2-55 に示す。

単回投与プールでは、中等度の TEAE は 2 例（3.6%）に発現し、内訳は心房粗動及び背部痛が各 1 例であった。

反復投与プールでは、中等度の TEAE は 8 例（17.8%）に発現した。頭痛が 5 例（11.1%）、その他の TEAE が各 1 例（2.2%）に発現した。

表 2.7.4.2-55 中等度の TEAE（癌患者以外のプール、SAF）

		Single dose	Multiple dose
MedDRA PT Version 20.1	**MedDRA 基本語**	**N = 56 n (%)**	**N = 45 n (%)**
Any moderate TEAE		2 (3.6%)	8 (17.8%)
Headache	頭痛	0	5 (11.1%)
Nausea	悪心	0	1 (2.2%)
Toothache	歯痛	0	1 (2.2%)
Fatigue	疲労	0	1 (2.2%)
Ascariasis	回虫症	0	1 (2.2%)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (2.2%)
Atrial flutter	心房粗動	1 (1.8%)	0
Back pain	背部痛	1 (1.8%)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of subjects (100%); n = Number of subjects with event; PT = Preferred term; SAF = Safety analysis set; TEAE = Treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.5.3.2 IA_HV/Table 1/4

ダロルタミドと関連のある TEAE

癌患者以外のプールでのダロルタミドと関連のある TEAE を 5.3.5.3.2 IA_HV/Table 1/12 に示す。

単回投与プールで発現したダロルタミドと関連のある TEAE は、頭痛が 4 例（7.1%）、悪心、下痢、傾眠、冷感及びリンパ節症が各 1 例（1.8%）であった。

反復投与プールで発現したダロルタミドと関連のある TEAE は、頭痛が 9 例（20.0%）、疲労が 8 例（17.8%）、悪心及び浮動性めまいが各 4 例（8.9%）などであった。

癌患者以外のプールでのすべてのダロルタミドと関連のある TEAE の重症度別の発現割合を 5.3.5.3.2 IA_HV/Table 1/9 に示す。いずれかのプールで発現割合が 5%以上のダロルタミドと関連のある TEAE の発現割合を 5.3.5.3.2 IA_HV/Table 1/10 に、ダロルタミドと関連のある TEAE の器官別大分類別の発現割合を 5.3.5.3.2 IA_HV/Table 1/11 に示す。

死亡

死亡は認められなかった（5.3.3.3.1 PH-39976、5.3.3.4.2 PH-40010、5.3.1.1.2 R-11003、5.3.3.4.1 PH-39412、5.3.3.4.3 PH-40257）。

その他の重篤な TEAE

単回投与プールでは、重篤な TEAE が 1 件発現した（5.3.5.3.2 IA_HV/Table 1/8、1/13、Listing 1/1）。65 歳の男性で、ダロルタミド投与後 8 日に重篤な心房粗動が発現した。重症度は中等度であり、ダロルタミドとの関連はないと判断された。転帰は軽快であった。詳細は、試験 17831 の治験総括報告書を参照（5.3.1.1.2 R-11003）。

反復投与プールでは、重篤な TEAE は発現しなかった。

投与中止に至った TEAE

反復投与プールの 1 例に、投与中止に至った TEAE が発現した（5.3.5.3.2 IA_HV/Table 1/14、Listing 1/2）。64 歳の男性で、複数の非重篤の TEAE（中等度の浮動性めまい及び悪心、軽度の嘔吐）が発現した。いずれの事象もダロルタミド及び薬物相互作用を検討したダビガトランエテキシラートと関連ありと判断された。治験薬の投与が中止され、被験者は回復した。詳細は、試験 18860 の治験総括報告書を参照（5.3.3.4.3 PH-40257）。

まとめ

癌患者以外の被験者では、単回投与及び反復投与共に、TEAE の重症度はほとんどが軽度であり、ダロルタミドは安全で、忍容性は良好であった。TEAE の発現割合は反復投与プールで単回投与プールに比べて高かったが、曝露期間及び観察期間が長いことによるものと考えられる。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

試験 17712 及びプール（mCRPC、癌患者以外）に含めたすべての試験について、すべての叙述（重篤な TEAE、死亡、投与中止に至った有害事象及びその他の臨床的に重要な事象）を各試験の治験総括報告書に示す。

進行中で盲検下にある試験 17777 については、重篤な TEAE、死亡、投与中止に至った有害事象の叙述を 5.3.5.4.2 17777_Narratives に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

CTCAE Ver. 4.03 に従ってグレード分類した臨床検査値を以下の項に示す。グレード分類には、臨床検査の数値のみを用いた（臨床的評価は含めない）。有害事象として報告された臨床検査値異常（臨床的評価に基づくものも含む）は、有害事象の項に示す。

2.7.4.3.1 試験 17712（nmCRPC）

試験 17712 では、以下の臨床検査のカテゴリーについて、測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を来院ごとに示す。

- 血液学的検査（全体集団：5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/23～14.3.4/52、日本人：5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/28～14.3.4/50）（2.7.4.3.1.2）
- 血液生化学検査（全体集団：5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/7～14.3.4/22、14.3.4/59、日本人：5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/12～14.3.4/27、14.3.4/108）（2.7.4.3.1.3）
- ホルモン検査（テストステロン）（全体集団：5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/53、日本人：5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/51）
- 免疫検査（PSA）（全体集団：5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/54～14.3.4/56、日本人：5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/52～14.3.4/54）
- 尿検査（尿糖及び尿タンパク）（全体集団：5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/57、14.3.4/58、日本人：5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/55、14.3.4/56）
- 凝固検査（全体集団：5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/6、日本人：5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/11）

  なお、プロトロンビン時間（国際標準比として表示）については、治験実施計画書第 2 版（5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.1.1）にて、ビタミン K アンタゴニスト療法を受けている被験者での測定の記載を削除したため、ほとんどの被験者で測定されなかった。

血液学的検査及び尿検査の定性検査の来院ごとの要約を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/60、14.3.4/61（全体集団）、5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/110、14.3.4/111（日本人）に示す。

臨床検査値のシフトプロット及びボックスプロットを 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.3.4/1～14.3.4/84（全体集団）、5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.3.4/1～14.3.4/34、14.3.4/73～14.3.4/113（日本人）に示す。

投与開始後に異常値（基準値範囲に対して）を示した被験者の割合を来院ごとに示す。

- 投与開始後に高値を示した被験者（ベースラインでは正常又は低値）（全体集団：5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/62～14.3.4/112、日本人：5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/114～14.3.4/157）
- 投与開始後に低値を示した被験者（ベースラインでは正常又は高値）（全体集団：5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/113 ～ 14.3.4/163 、日本人：5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/207～14.3.4/250）

2.7.4.3.1.1　血液学的検査値及び血液生化学検査値異常

試験 17712 でのスクリーニング中（投与開始前）の血液学的検査値及び血液生化学検査値異常の頻度を、CTCAE 用語及びグレード別に 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/1 に示す。投与開始前の異常値は、ほとんどの被験者でグレード 1 又は 2 であった。グレード 4 の異常値（高カリウム血症）がプラセボ群の 1 例（0.2%）でみられた。概して、投与開始前の異常値の頻度は投与群間で同様であった。

いずれかの群で頻度が 5%超の投与開始後の血液学的検査値及び血液生化学検査値異常を、CTCAE 用語及びグレード別に表 2.7.4.3-1 に示す。すべての投与開始後の血液学的検査値及び血液生化学検査値異常の頻度を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/2 に示す。

投与開始後の異常値は、ほとんどの被験者でグレード 1 又は 2 であった。概して、グレード 3 又は 4 の異常値がみられた被験者は少なかった。

臨床検査値異常の投与前からのグレード変化（投与前の最終のグレードとベースライン後の最悪グレードを比較）を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/4 に示す。臨床検査値異常の投与中のグレード変化（改善）（投与中の最悪グレードと最終のグレードを比較）を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/5 に示す。好中球数減少（2.7.4.3.1.2）を除き、血液学的検査値及び血液生化学検査値異常のグレードが 3 又は 4 段階悪化した被験者の割合に、投与群間で顕著な差はなかった。

表 2.7.4.3-1 いずれかの群で頻度が 5%超の投与開始後の血液学的検査値及び血液生化学検査値異常（試験 17712、SAF）

	Darolutamide n (%)						Placebo n (%)					
		Worst CTCAE toxicity grade						Worst CTCAE toxicity grade				
Event category [b] CTCAE term (version 4.03)	N [a]	Grade 1-4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	N [a]	Grade 1-4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Blood and lymphatic system disorders												
Anemia	817 (100.0)	817 (100.0)	745 (91.2)	65 (8.0)	7 (0.9)	0	426 (100.0)	426 (100.0)	395 (92.7)	26 (6.1)	5 (1.2)	0
Investigations												
Alanine aminotransferase increased	947 (100.0)	79 (8.3)	73 (7.7)	3 (0.3)	3 (0.3)	0	552 (100.0)	38 (6.9)	36 (6.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Alkaline phosphatase increased	952 (100.0)	52 (5.5)	47 (4.9)	4 (0.4)	1 (0.1)	0	552 (100.0)	46 (8.3)	37 (6.7)	7 (1.3)	2 (0.4)	0
Aspartate aminotransferase increased	952 (100.0)	214 (22.5)	206 (21.6)	3 (0.3)	5 (0.5)	0	552 (100.0)	75 (13.6)	73 (13.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Blood bilirubin increased	951 (100.0)	156 (16.4)	113 (11.9)	42 (4.4)	1 (0.1)	0	552 (100.0)	38 (6.9)	31 (5.6)	7 (1.3)	0	0
Creatinine increased	952 (100.0)	271 (28.5)	207 (21.7)	58 (6.1)	5 (0.5)	1 (0.1)	552 (100.0)	158 (28.6)	126 (22.8)	27 (4.9)	2 (0.4)	3 (0.5)
Lymphocyte count decreased	951 (100.0)	503 (52.9)	334 (35.1)	135 (14.2)	32 (3.4)	2 (0.2)	552 (100.0)	259 (46.9)	167 (30.3)	73 (13.2)	19 (3.4)	0
Neutrophil count decreased	951 (100.0)	186 (19.6)	72 (7.6)	81 (8.5)	24 (2.5)	9 (0.9)	552 (100.0)	52 (9.4)	26 (4.7)	23 (4.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
Platelet count decreased	951 (100.0)	181 (19.0)	178 (18.7)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	551 (100.0)	91 (16.5)	89 (16.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
White blood cell decreased	951 (100.0)	187 (19.7)	83 (8.7)	93 (9.8)	10 (1.1)	1 (0.1)	552 (100.0)	65 (11.8)	36 (6.5)	23 (4.2)	6 (1.1)	0
Metabolism and nutrition disorders												
Hypocalcemia	952 (100.0)	184 (19.3)	178 (18.7)	6 (0.6)	0	0	552 (100.0)	92 (16.7)	84 (15.2)	8 (1.4)	0	0
Hyponatremia	952 (100.0)	117 (12.3)	102 (10.7)	0	14 (1.5)	1 (0.1)	552 (100.0)	70 (12.7)	64 (11.6)	0	6 (1.1)	0
Hypercalcemia	946 (100.0)	80 (8.5)	80 (8.5)	0	0	0	550 (100.0)	61 (11.1)	60 (10.9)	1 (0.2)	0	0
Hyperkalemia	951 (100.0)	192 (20.2)	139 (14.6)	42 (4.4)	6 (0.6)	5 (0.5)	552 (100.0)	93 (16.8)	65 (11.8)	21 (3.8)	5 (0.9)	2 (0.4)
Hypernatremia	941 (100.0)	64 (6.8)	63 (6.7)	1 (0.1)	0	0	549 (100.0)	32 (5.8)	30 (5.5)	0	0	2 (0.4)

AE = Adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; INR = International normalized ratio; N = Total number of patients; n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set.

a: Number of patients with a specific laboratory value available. It does not include 'not graded'.

b: The requirement for monitoring the prothrombin time (expressed as INR) was removed in protocol amendment 2 (see 5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.1.1). The measurement was not performed for most patients and therefore associated laboratory abnormalities (increased INR) are not presented in this table.

Note: A patient was considered at risk for toxicity if the patient had laboratory measurement for the toxicity.

Denominator and rates for each laboratory is the number of patients with specific laboratory value available.

Only laboratory values (no clinical assessments) were used for the grading.

Laboratory toxicities reported as AEs that include clinical assessments can be found in AE tables.

If the reference ranges or other information necessary to derive grades are unavailable or result has a special character (such as > or <) then the grade is set to 'not graded'.
In the event of overlapping CTCAE criteria ranges for specific laboratory tests, the algorithm assigns the higher grade.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/3

試験 17712 の日本人

試験 17712 の日本人におけるスクリーニング中（投与開始前）の血液学的検査値及び血液生化学検査値異常の頻度を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/1 に示す。投与開始前の異常値は、ダロルタミド群の 1 例（1.6%）にみられたグレード 3 の異常値（好中球数減少）を除き、いずれもグレード 1 又は 2 であった。

いずれかの群で頻度が 5%超の投与開始後の血液学的検査値及び血液生化学検査値異常を、CTCAE 用語及びグレード別に表 2.7.4.3-2 に示す。すべての投与開始後の血液学的検査値及び血液生化学検査値異常の頻度を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/3 に示す。

投与開始後の異常値は、ほとんどの被験者でグレード 1 又は 2 であった。概して、グレード 3 の異常値がみられた被験者は少なく、グレード 4 の異常値はみられなかった。

臨床検査値異常の投与前からのグレード変化（投与前の最終のグレードとベースライン後の最悪グレードを比較）を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/7 に示す。臨床検査値異常の投与中のグレード変化（改善）（投与中の最悪グレードと最終のグレードを比較）を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/9 に示す。両投与群共に、血液学的検査値及び血液生化学検査値異常のグレードが 3 段階悪化した被験者は少なく、4 段階悪化した被験者はいなかった。

表 2.7.4.3-2 いずれかの群で頻度が 5%超の投与開始後の血液学的検査値及び血液生化学検査値異常（試験 17712、SAF、日本人）

	Darolutamide n (%)						Placebo n (%)					
		Worst CTCAE toxicity grade						Worst CTCAE toxicity grade				
Event category [b] CTCAE term (version 4.03)	N [a]	Grade 1-4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	N [a]	Grade 1-4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Blood and lymphatic system disorders												
Anemia	61 (100.0)	61 (100.0)	51 (83.6)	9 (14.8)	1 (1.6)	0	25 (100.0)	25 (100.0)	24 (96.0)	1 (4.0)	0	0
Investigations												
Alanine aminotransferase increased	62 (100.0)	5 (8.1)	5 (8.1)	0	0	0	33 (100.0)	5 (15.2)	5 (15.2)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	62 (100.0)	17 (27.4)	17 (27.4)	0	0	0	33 (100.0)	10 (30.3)	9 (27.3)	1 (3.0)	0	0
Blood bilirubin increased	62 (100.0)	4 (6.5)	4 (6.5)	0	0	0	33 (100.0)	5 (15.2)	4 (12.1)	1 (3.0)	0	0
Creatinine increased	62 (100.0)	8 (12.9)	6 (9.7)	2 (3.2)	0	0	33 (100.0)	5 (15.2)	5 (15.2)	0	0	0
Lymphocyte count decreased	62 (100.0)	51 (82.3)	25 (40.3)	18 (29.0)	8 (12.9)	0	33 (100.0)	22 (66.7)	13 (39.4)	7 (21.2)	2 (6.1)	0
Neutrophil count decreased	62 (100.0)	28 (45.2)	10 (16.1)	15 (24.2)	3 (4.8)	0	33 (100.0)	6 (18.2)	4 (12.1)	2 (6.1)	0	0
Platelet count decreased	62 (100.0)	22 (35.5)	22 (35.5)	0	0	0	33 (100.0)	8 (24.2)	8 (24.2)	0	0	0
White blood cell decreased	62 (100.0)	35 (56.5)	14 (22.6)	17 (27.4)	4 (6.5)	0	33 (100.0)	8 (24.2)	4 (12.1)	4 (12.1)	0	0
Metabolism and nutrition disorders												
Hypocalcemia	62 (100.0)	24 (38.7)	24 (38.7)	0	0	0	33 (100.0)	11 (33.3)	11 (33.3)	0	0	0
Hyponatremia	62 (100.0)	21 (33.9)	20 (32.3)	0	1 (1.6)	0	33 (100.0)	4 (12.1)	4 (12.1)	0	0	0
Hyperkalemia	62 (100.0)	5 (8.1)	5 (8.1)	0	0	0	33 (100.0)	0	0	0	0	0

AE = Adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; INR = International normalized ratio; N = Total number of patients; n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set.

a: Number of patients with a specific laboratory value available. It does not include 'not graded'.

b: The requirement for monitoring the prothrombin time (expressed as INR) was removed in protocol amendment 2 (see 5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.1.1). The measurement was not performed for most patients and therefore associated laboratory abnormalities (increased INR) are not presented in this table.

Note: A patient was considered at risk for toxicity if the patient had laboratory measurement for the toxicity.

Denominator and rates for each laboratory is the number of patients with specific laboratory value available.

Only laboratory values (no clinical assessments) were used for the grading.

Laboratory toxicities reported as AEs that include clinical assessments can be found in AE tables.

If the reference ranges or other information necessary to derive grades are unavailable or result has a special character (such as > or <) then the grade is set to 'not graded'.

In the event of overlapping CTCAE criteria ranges for specific laboratory tests, the algorithm assigns the higher grade.

Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/5

2.7.4.3.1.2 血液学的検査

試験 17712 で頻度に投与群間で差がみられた血液学的検査値異常は、好中球数減少（以下に記載）、白血球数減少〔ダロルタミド群 19.7%（187/951 例）、プラセボ群 11.8%（65/552 例）〕であった（表 2.7.4.3-1）。リンパ球数減少の頻度は投与群間で同様であった〔52.9%（503/951 例）、46.9%（259/552 例）〕。器官別大分類「臨床検査」に含まれる TEAE は 2.7.4.2.1.5.2 を参照。

ヘモグロビン

試験 17712 でベースライン時にヘモグロビンが測定された被験者は、ダロルタミド群で 953 例、プラセボ群で 553 例であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/35）。ベースラインのヘモグロビンの平均値±標準偏差は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 13.080±1.184g/dL、プラセボ群 13.028±1.235g/dL）。ベースラインの中央値は、両投与群共に 13.100g/dL であった。

安全性のための臨床検査値の測定はすべて中央検査機関で行った。ヘモグロビンの ULN は 17g/dL、基準値下限（LLN）は 13.2g/dL であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Section 16.2.8.1）。CTCAE Ver. 4.03 では、グレード 1 の貧血は、10g/dL 以上 LLN 未満とされている。ベースライン時の平均値及び中央値が LLN 未満であったことから、多くの被験者はベースライン時に貧血であったことが示された（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/1）。貧血の多くはグレード 1 であった。

貧血は最も頻度が高い臨床検査値異常であり、投与中に測定値が得られた被験者（ダロルタミド群 817 例、プラセボ群 426 例）のすべてで貧血がみられた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/2）。

貧血のグレード別の頻度は投与群間で同様であり、グレード 4 の異常値はみられなかった（表 2.7.4.3-1）。

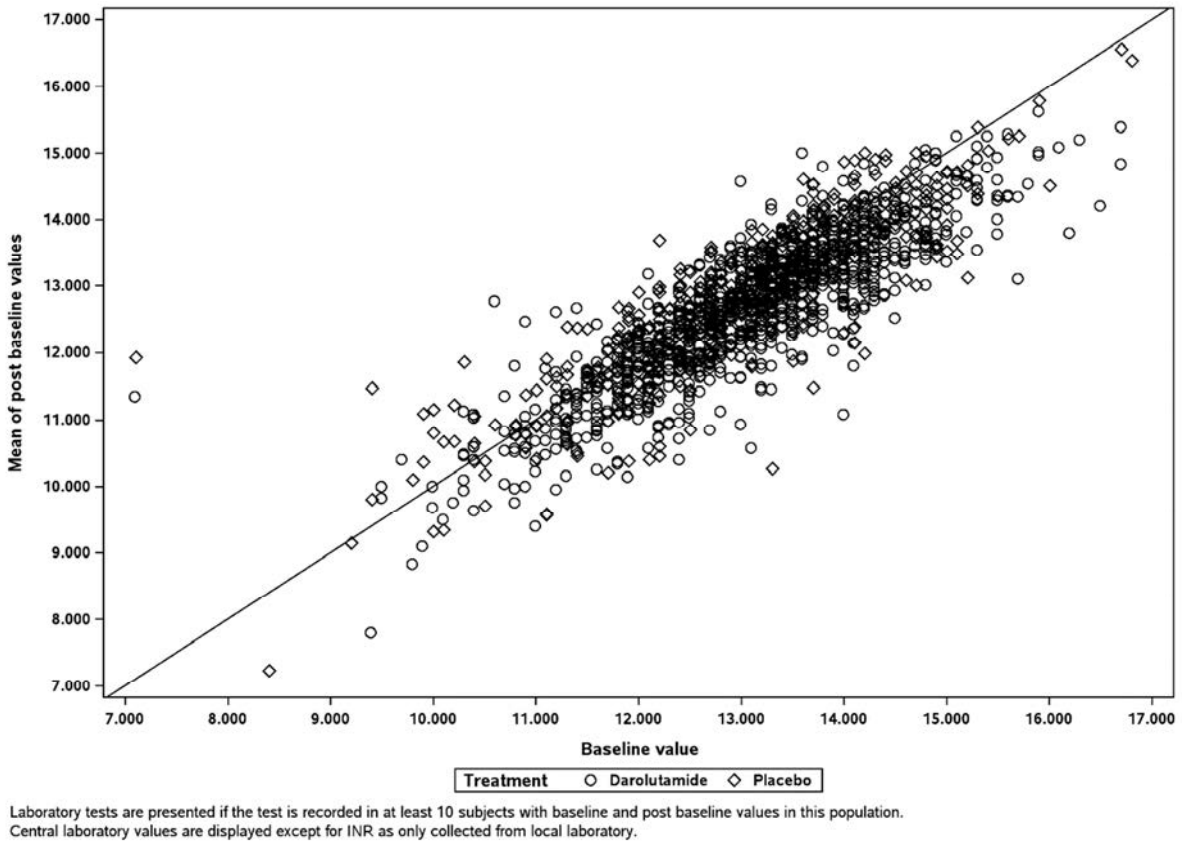
- グレード 1：91.2%、92.7%
- グレード 2：8.0%、6.1%
- グレード 3：0.9%、1.2%

貧血のグレード（ベースライン後の最悪グレード）は、過半数の被験者（ダロルタミド群 57.5%、プラセボ群 69.0%）で、投与前から変化しなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/4）。投与前からグレードの 1 又は 2 段階の悪化がみられたが、3 又は 4 段階の悪化はなかった。

- 1 段階悪化：7.2%、4.9%
- 2 段階悪化：0.5%、0.7%

グレードが 1 段階改善した被験者の割合はダロルタミド群で 0.1%、プラセボ群で 0.5%であり、2 段階の改善がプラセボ群で 0.2%にみられた。

試験 17712 のヘモグロビンのシフトプロットを図 2.7.4.3-1 に示す。



INR = International normalized ratio; SAF = Safety analysis set

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.3.4/22

図 2.7.4.3-1　ヘモグロビン（g/dL）のシフトプロット（試験 17712、SAF）

高位グループ語の「非溶血性貧血と骨髄抑制」の発現割合（基本語の鉄欠乏性貧血、貧血及び腎性貧血を含む）は、ダロルタミド群で 5.9%、プラセボ群で 4.7%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1）。

MLG の「貧血」の発現割合（基本語の貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少及び赤血球数減少を含む）は、ダロルタミド群で 6.0%、プラセボ群で 4.7%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/2s1）。

以上、ヘモグロビンの異常低値又はベースラインからの悪化の頻度が、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高いというエビデンスは示されなかった。

好中球

試験 17712 でベースライン時に好中球が測定された被験者は、ダロルタミド群で 953 例、プラセボ群で 553 例であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/47）。ベースラインの好中球の平均値±標準偏差は、投与群間で同様であった〔ダロルタミド群 3.898±1.430（10^9/L）、プラセボ群 4.060±1.440（10^9/L）〕。

投与開始前の好中球数減少の頻度は、ダロルタミド群で 4.5%、プラセボ群で 3.6%であり、ほとんどはグレード 1 又は 2 であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/1）。

投与中に好中球が測定された被験者は、ダロルタミド群で 951 例、プラセボ群で 552 例であった（表 2.7.4.3-1）。投与中の好中球数減少の頻度は、ダロルタミド群（19.6%）でプラセボ群（9.4%）に比べて高かった。

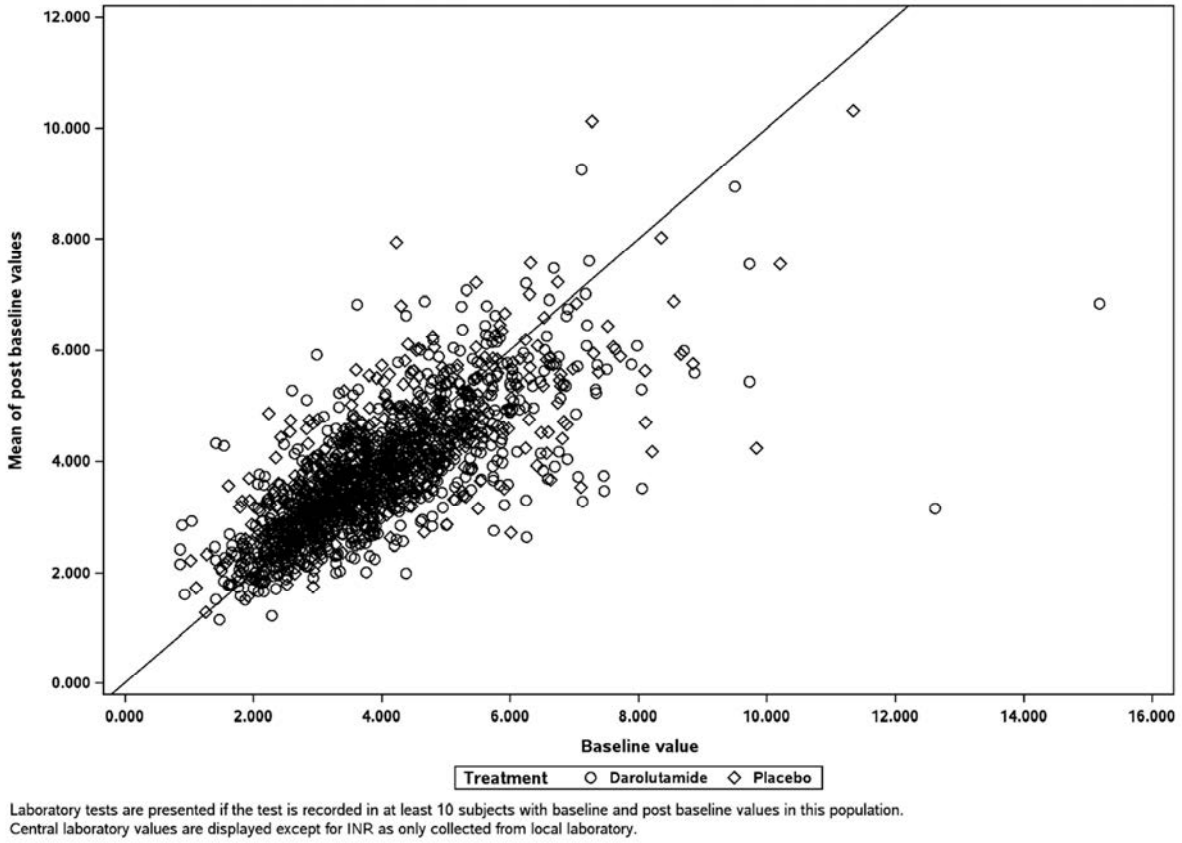
- グレード 1：7.6%、4.7%
- グレード 2：8.5%、4.2%
- グレード 3：2.5%、0.2%
- グレード 4：0.9%、0.4%（好中球数減少はダロルタミド群のグレード 4 の異常値の中で最も頻度が高かった）

投与前からグレードが悪化した被験者の割合は、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/4）。

- 1 段階悪化：7.5%、3.8%
- 2 段階悪化：7.6%、3.8%
- 3 段階悪化：2.1%、0.2%
- 4 段階悪化：0.9%、0.4%

グレードが 1 段階改善した被験者の割合はダロルタミド群で 0.3%、プラセボ群で 0.7%、2 段階改善した被験者の割合は両投与群共に 0.2%であった。

試験 17712 の好中球のシフトプロットを図 2.7.4.3-2 に示す。



INR = International normalized ratio; SAF = Safety analysis set
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.3.4/29

図 2.7.4.3-2　好中球（10^9/L）のシフトプロット（試験 17712、SAF）

高位語の「好中球減少症」の発現割合（基本語の発熱性好中球減少症及び好中球減少症を含む）は、ダロルタミド群で 1.4％、プラセボ群で 1.1％であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/1s1）。

基本語の好中球数減少及び好中球数増加のダロルタミド群での発現割合は、それぞれ 1.2%及び 0.1％であり、いずれもプラセボ群での発現はなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/3）。

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

試験 17712 の日本人

試験 17712 の日本人で、頻度に投与群間で差がみられた血液学的検査値異常は、好中球数減少（以下に記載）、白血球数減少〔ダロルタミド群 56.5%（35/62 例）、プラセボ群 24.2%（8/33 例）〕であった（表 2.7.4.3-2）。リンパ球数減少の頻度はダロルタミド群で 82.3%（51/62 例）、プラセボ群で 66.7%（22/33 例）であった。

ヘモグロビン

試験 17712 の日本人で、ベースライン時にヘモグロビンが測定された被験者は、ダロルタミド群で 62 例、プラセボ群で 33 例であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/40）。ベースラインのヘモグロビンの平均値±標準偏差は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 12.784±1.073g/dL、プラセボ群 12.933±1.065g/dL）。ベースラインの中央値は、ダロルタミド群で 12.800g/dL、プラセボ群で 12.700g/dL であった。

ベースライン時の平均値及び中央値が LLN 未満であったことから、多くの被験者はベースライン時に貧血であったことが示された（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/1）。貧血はすべてグレード 1 であった。

貧血は最も頻度が高い臨床検査値異常であり、投与中に測定値が得られた被験者（ダロルタミド群 61 例、プラセボ群 25 例）のすべてで貧血がみられた（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/3）。

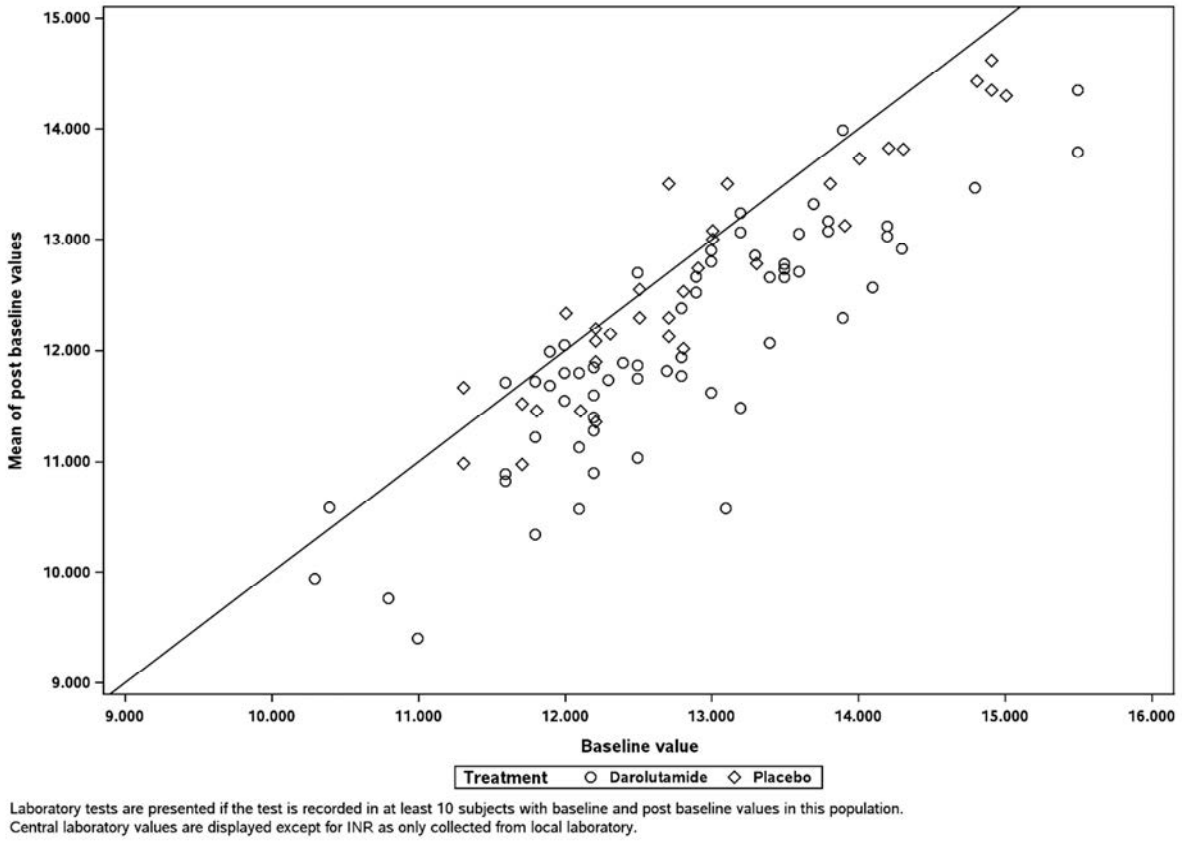
貧血のほとんどはグレード 1 又は 2 であり、グレード 4 の異常値はみられなかった（表 2.7.4.3-2）。

- グレード 1：83.6%、96.0%
- グレード 2：14.8%、4.0%
- グレード 3：1.6%、0%

貧血のグレード（ベースライン後の最悪グレード）は、過半数の被験者（ダロルタミド群 57.4%、プラセボ群 84.0%）で、投与前から変化しなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/7）。投与前からグレードが 1 段階悪化した被験者の割合は、ダロルタミド群で 14.8%、プラセボ群で 4.0%であり、ダロルタミド群の 1 例（1.6%）では 2 段階悪化した。3 又は 4 段階の悪化はなかった。

グレードが改善した被験者はいなかった。

試験 17712 の日本人のヘモグロビンのシフトプロットを図 2.7.4.3-3 に示す。



INR = International normalized ratio; SAF = Safety analysis set
Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.3.4/20

図 2.7.4.3-3　ヘモグロビン（g/dL）のシフトプロット（試験 17712、SAF、日本人）

高位グループ語の「非溶血性貧血と骨髄抑制」は、ダロルタミド群で 4 例（6.5%）に発現（基本語の鉄欠乏性貧血及び貧血を含む）し、プラセボ群での発現はなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3/5s1）。

MLG の「貧血」は、ダロルタミド群で 3 例（4.8%）に発現（基本語の貧血のみを含む）し、プラセボ群での発現はなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3/7s1）。

好中球

試験 17712 の日本人で、ベースライン時に好中球が測定された被験者は、ダロルタミド群で 62 例、プラセボ群で 33 例であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/48）。ベースラインの好中球の平均値±標準偏差は、投与群間で同様であった〔ダロルタミド群 2.892±0.871（10^9/L）、プラセボ群 3.313±1.193（10^9/L）〕。

投与開始前の好中球数減少の頻度は、ダロルタミド群で 14.5%、プラセボ群で 15.2%であり、ほとんどはグレード 1 又は 2 であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/1）。

投与中に好中球が測定された被験者は、ダロルタミド群で 62 例、プラセボ群で 33 例であった（表 2.7.4.3-2）。投与中の好中球数減少の頻度は、ダロルタミド群（45.2%）でプラセボ群（18.2%）に比べて高かった。グレード 4 の異常値はみられなかった。

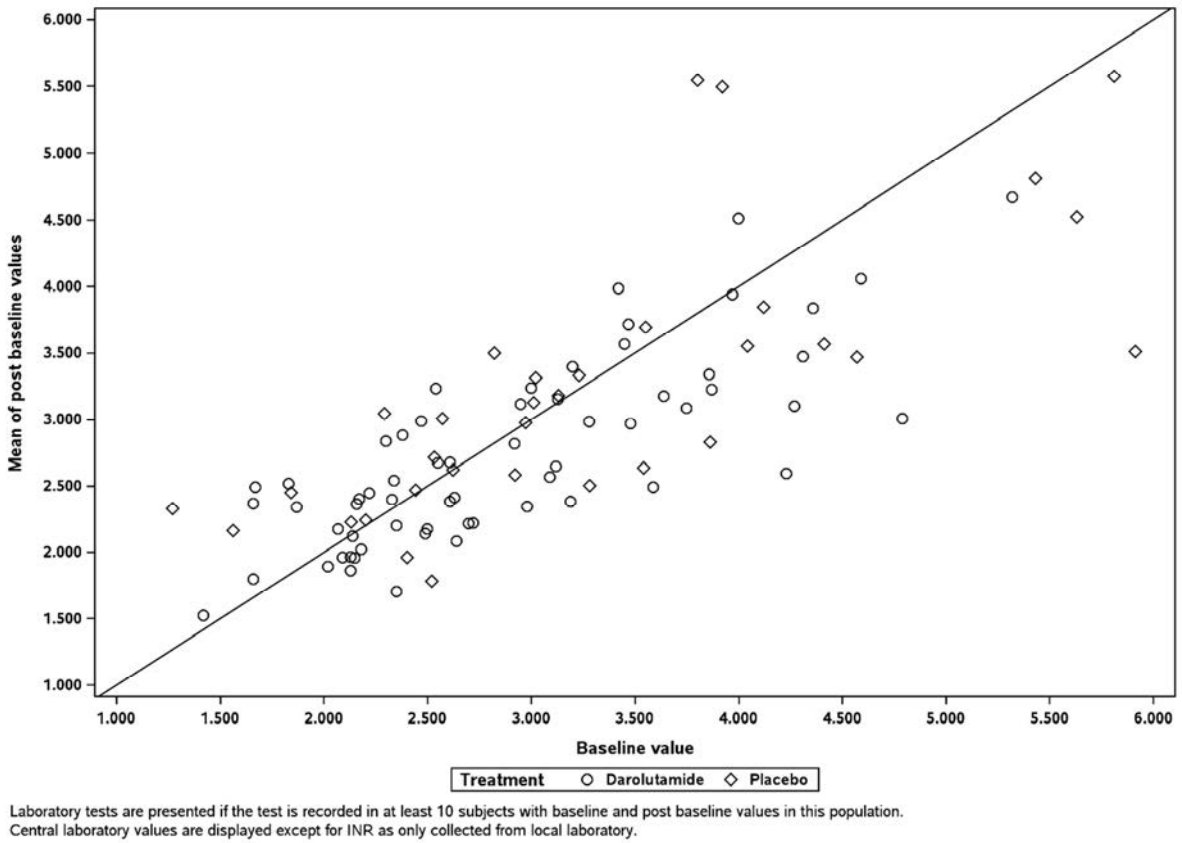
- グレード 1：16.1%、12.1%
- グレード 2：24.2%、6.1%
- グレード 3：4.8%、0%

投与前からグレードが悪化した被験者の割合は、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かった。4 段階の悪化はなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/7）。

- 1 段階悪化：16.1%、9.1%
- 2 段階悪化：22.6%、6.1%
- 3 段階悪化：3.2%、0%

プラセボ群の 1 例（3.0%）ではグレードが 2 段階改善した。

試験 17712 の日本人の好中球のシフトプロットを図 2.7.4.3-4 に示す。



INR = International normalized ratio; SAF = Safety analysis set
Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.3.4/27

図 2.7.4.3-4　好中球（10^9/L）のシフトプロット（試験 17712、SAF、日本人）

高位語の「好中球減少症」は、ダロルタミド群で 1 例（1.6%）に発現（基本語の好中球減少症のみを含む）し、プラセボ群での発現はなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3/5s1）。

基本語の好中球数減少は、ダロルタミド群で 1 例（1.6%）に発現し、プラセボ群での発現はなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/5）。

2.7.4.3.1.3　血液生化学検査

試験 17712 では、概して、血液生化学検査値異常の頻度に投与群間で顕著な差はなかったが、AST 増加（以下に記載）及び高カリウム血症〔ダロルタミド群 20.2%（192/951 例）、プラセボ群 16.8%（93/552 例）〕については、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて頻度が高かった（表 2.7.4.3-1）。肝機能検査〔ALT、アルカリホスファターゼ（ALP）及び血中ビリルビン〕の解析は 2.7.4.3.1.4 を参照。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）

試験 17712 でベースライン時に AST が測定された被験者は、ダロルタミド群で 954 例、プラセボ群で 554 例であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/10）。ベースラインの AST の平均値±標準偏差は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 22.148±8.271U/L、プラセボ群 22.292±9.839U/L）。ダロルタミド群での投与中の AST の平均値又は中央値は、ベースラインの値又はプラセボ群での対応する値と比べて差はなかった。

投与開始前のグレード 1 の AST 増加の頻度は、ダロルタミド群で 8.5%、プラセボ群で 7.0%であり、グレード 2 の AST 増加がプラセボ群の 1 例（0.2%）にみられた（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/1）。

投与中に AST が測定された被験者は、ダロルタミド群で 952 例、プラセボ群で 552 例であった（表 2.7.4.3-1）。投与中の AST 増加の頻度は、ダロルタミド群（22.5%）でプラセボ群（13.6%）に比べて高かった。AST 増加の多くはグレード 1 であり、グレード 4 の異常値はみられなかった。

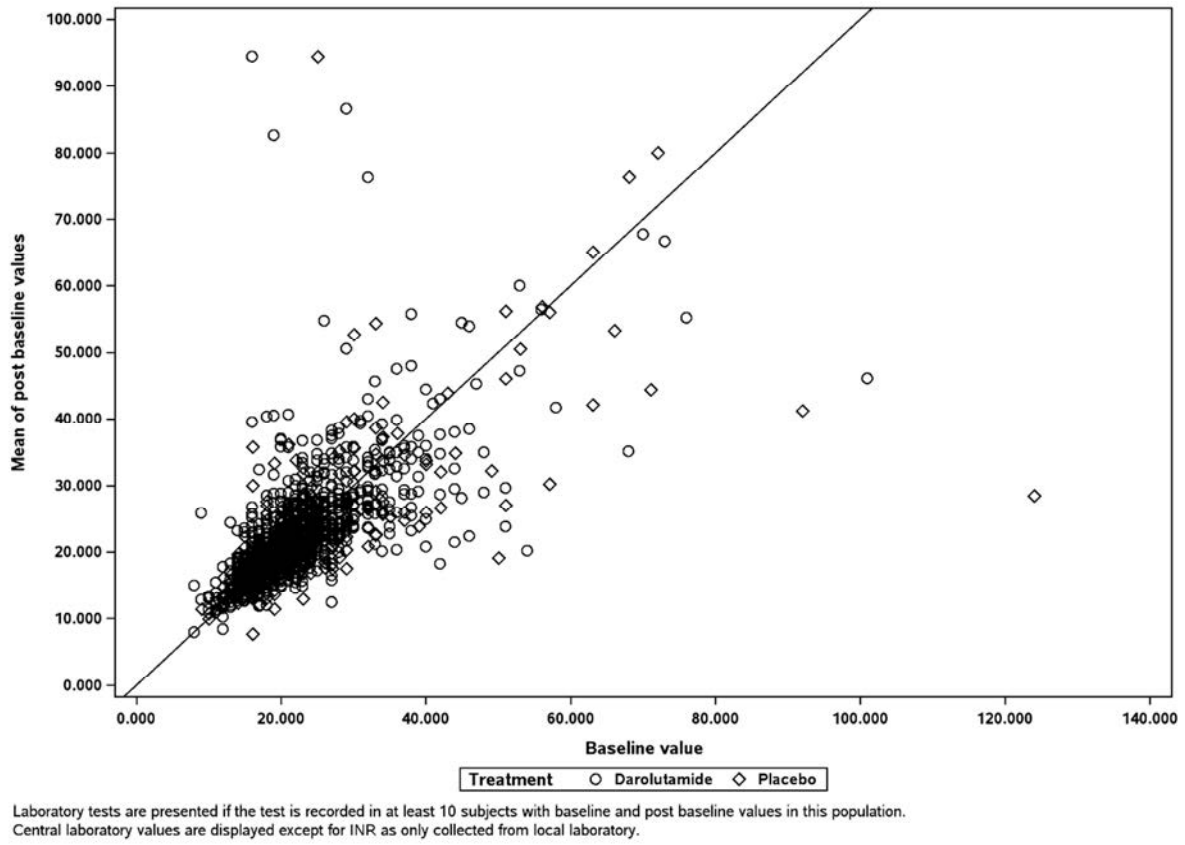
- グレード 1：21.6%、13.2%
- グレード 2：0.3%、0.2%
- グレード 3：0.5%、0.2%

投与前からグレードが悪化した被験者の割合は、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かった。4 段階の悪化はなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/4）。

- 1 段階悪化：16.5%、9.6%
- 2 段階悪化：0.3%、0%
- 3 段階悪化：0.5%、0.2%

グレードが 1 段階改善した被験者の割合は、ダロルタミド群で 1.4%、プラセボ群で 1.3%であった。

試験 17712 の AST のシフトプロットを図 2.7.4.3-5 に示す。



AST = Aspartate aminotransferase; INR = International normalized ratio; SAF = Safety analysis set; U/L = Units per liter

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.3.4/5

図 2.7.4.3-5 AST (U/L) のシフトプロット（試験 17712、SAF）

TEAE のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は、ダロルタミド群で 1.4%、プラセボ群で 0.2%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/3）。グループ化した有害事象の解析は 2.7.4.2.1.5.2 を参照。

以上、AST 増加の異常値の頻度がダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かったことから、ダロルタミドが一過性の AST 増加の要因であることが示唆された。

血清クレアチニン

試験 17712 でベースライン時に血清クレアチニンが測定された被験者は、ダロルタミド群で 954 例、プラセボ群で 554 例であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/16）。ベースラインのクレアチニンの平均値±標準偏差は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 0.969±0.247mg/dL、プラセボ群 0.979±0.260mg/dL）。

投与開始前のクレアチニン増加の頻度は、ダロルタミド群で 17.6%、プラセボ群で 21.7%であり、多くはグレード 1 であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/1）。

投与中に血清クレアチニンが測定された被験者は、ダロルタミド群で 952 例、プラセボ群で 552 例であった（表 2.7.4.3-1）。クレアチニン増加は、頻度が高かった血液生化学検査値異常

の 1 つであり、その頻度は投与群間で同様であった（ダロルタミド群 28.5%、プラセボ群 28.6%）。グレード別の頻度を以下に示す。

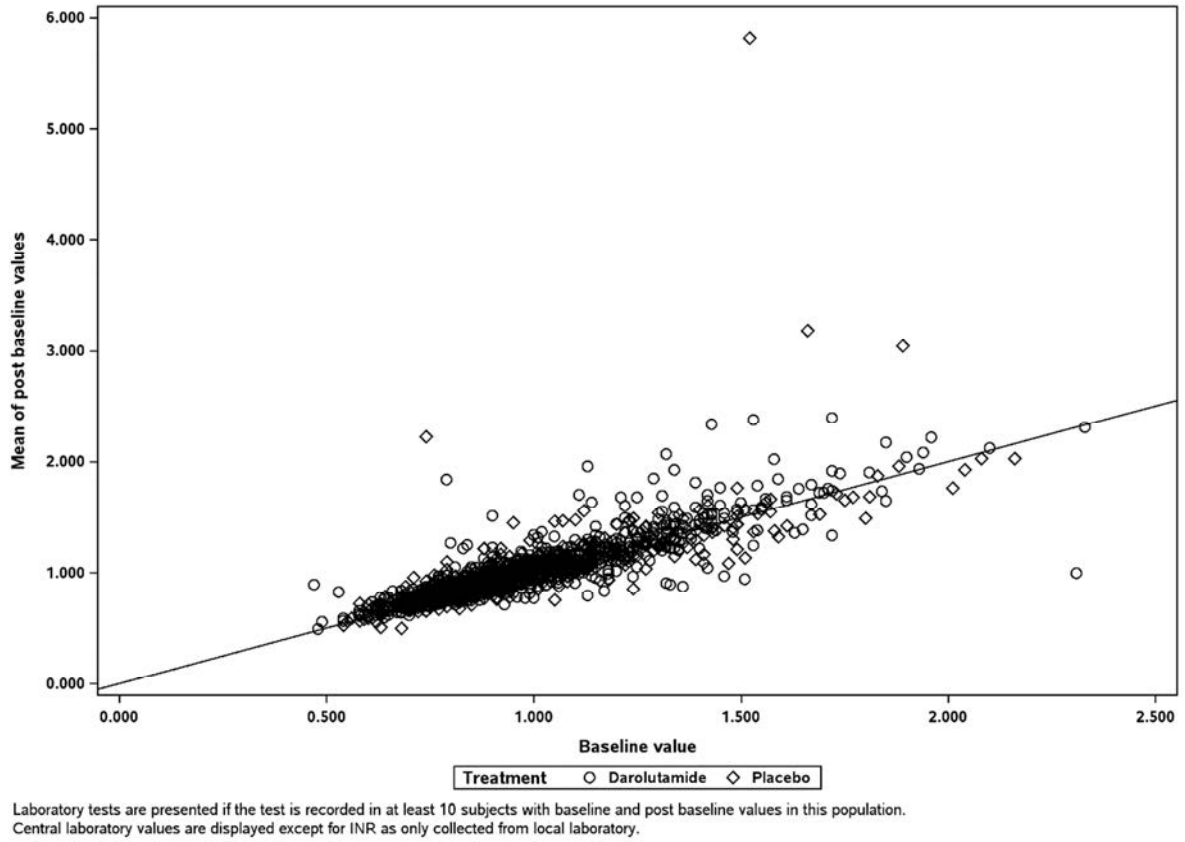
- グレード 1：21.7%、22.8%
- グレード 2：6.1%、4.9%
- グレード 3：0.5%、0.4%
- グレード 4：0.1%、0.5%

投与前からグレードが悪化した被験者の割合を以下に示す（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/4）。

- 1 段階悪化：17.0%、11.4%
- 2 段階悪化：1.3%、2.2%
- 3 段階悪化：0.3%、0.2%
- 4 段階悪化：0.1%、0.2%

グレードが 1 段階改善した被験者の割合はダロルタミド群で 1.1%、プラセボ群で 0.7%であり、2 段階の改善がダロルタミド群で 0.1%にみられた。

試験 17712 の血清クレアチニンのシフトプロットを図 2.7.4.3-6 に示す。



INR = International normalized ratio; SAF = Safety analysis set
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.3.4/13

図 2.7.4.3-6 血清クレアチニン（mg/dL）のシフトプロット（試験 17712、SAF）

TEAE の血中クレアチニン増加の発現割合は、ダロルタミド群で 2.3%、プラセボ群で 2.5%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/3）。

以上、クレアチニンの異常値又はベースラインからの悪化の頻度が、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高いというエビデンスは示されなかった。

試験 17712 の日本人

試験 17712 の日本人では、概して、血液生化学検査値異常の頻度に投与群間で顕著な差はなかったが、低ナトリウム血症〔33.9%（21/62 例）、12.1%（4/33 例）〕及び高カリウム血症〔8.1%（5/62 例）、0%（0/33 例）〕については、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて頻度が高かった（表 2.7.4.3-2）。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）

試験 17712 の日本人で、ベースライン時に AST が測定された被験者は、ダロルタミド群で 62 例、プラセボ群で 33 例であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/15）。ベースラインの AST の平均値±標準偏差は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 23.903±5.947U/L、プラセボ群 24.515±11.652U/L）。

投与開始前の AST 増加の頻度は、ダロルタミド群で 9.7%、プラセボ群で 12.1%であり、すべてグレード 1 であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/1）。

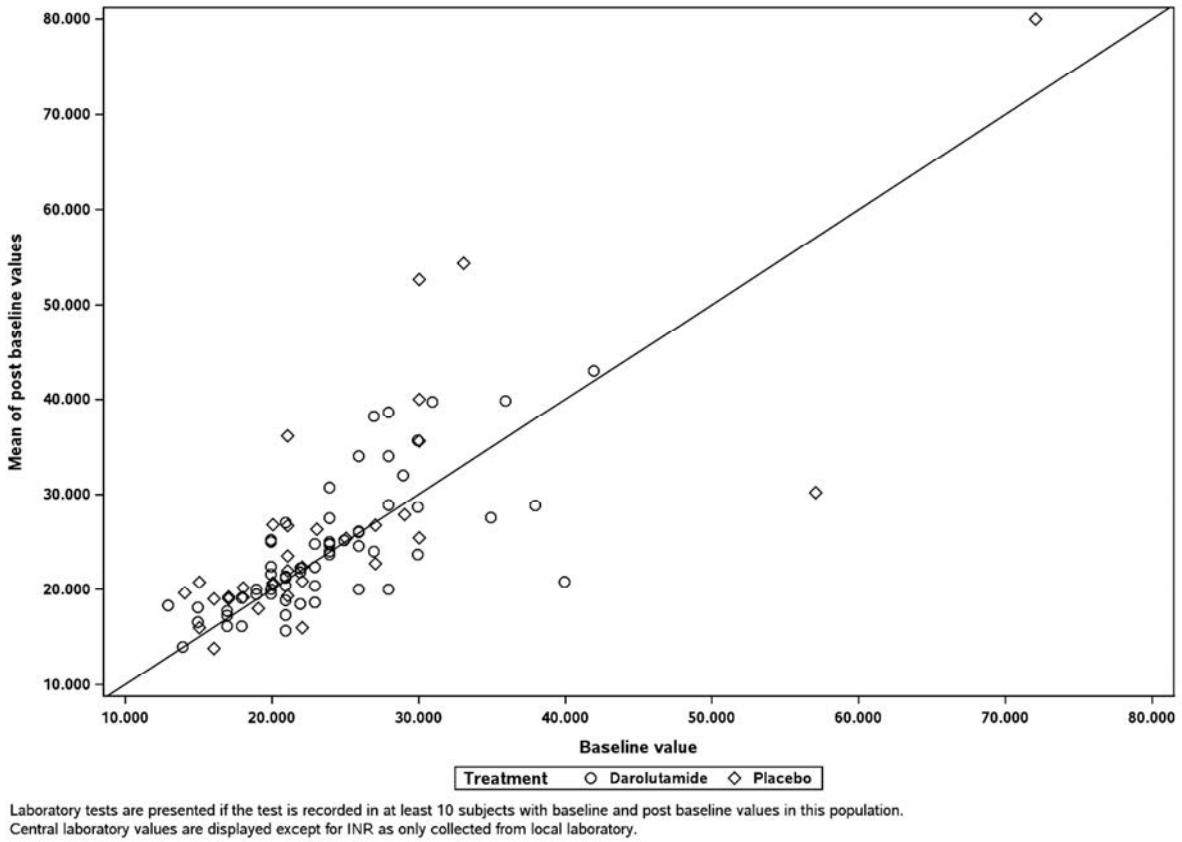
投与中に AST が測定された被験者は、ダロルタミド群で 62 例、プラセボ群で 33 例であった（表 2.7.4.3-2）。投与中の AST 増加の頻度は投与群間で同様であった（ダロルタミド群 27.4%、プラセボ群 30.3%）。グレード 2 の AST 増加がプラセボ群の 1 例にみられた以外は、すべてグレード 1 であった。

- グレード 1：27.4%、27.3%
- グレード 2：0%、3.0%

投与前からグレードが 1 段階悪化した被験者の割合は、ダロルタミド群で 24.2%、プラセボ群で 27.3%であった。2 段階以上の悪化はなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/7）。

ダロルタミド群の 3 例（4.8%）では、グレードが 1 段階改善した。

試験 17712 の日本人の AST のシフトプロットを図 2.7.4.3-7 に示す。



AST = Aspartate aminotransferase; INR = International normalized ratio; SAF = Safety analysis set; U/L = Units per liter

Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.3.4/5

図 2.7.4.3-7　AST（U/L）のシフトプロット（試験 17712、SAF、日本人）

TEAE のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、ダロルタミド群で 3 例（4.8%）に発現し、プラセボ群での発現はなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/5）。グループ化した有害事象の解析は 2.7.4.2.1.5.2 を参照。

血清クレアチニン

試験 17712 の日本人で、ベースライン時に血清クレアチニンが測定された被験者は、ダロルタミド群で 62 例、プラセボ群で 33 例であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/21）。ベースラインのクレアチニンの平均値±標準偏差は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 0.915±0.207mg/dL、プラセボ群 0.913±0.198mg/dL）。

投与開始前のクレアチニン増加の頻度は、ダロルタミド群で 9.7%、プラセボ群で 12.1%であり、すべてグレード 1 であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/1）。

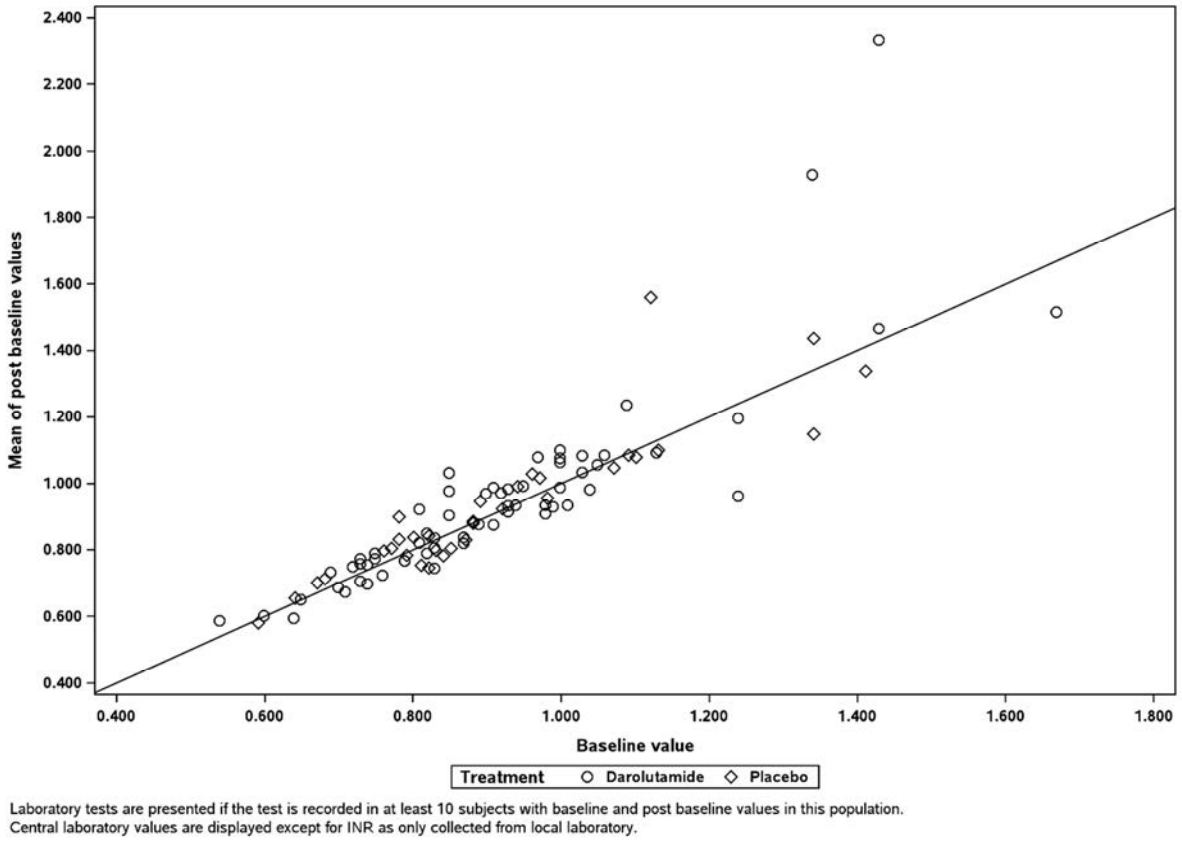
投与中に血清クレアチニンが測定された被験者は、ダロルタミド群で 62 例、プラセボ群で 33 例であった（表 2.7.4.3-2）。投与中のクレアチニン増加の頻度は投与群間で同様であった（ダロルタミド群 12.9%、プラセボ群 15.2%）。多くはグレード 1 であり、グレード 3 及び 4 の異常値はみられなかった。

- グレード 1：9.7%、15.2%
- グレード 2：3.2%、0%

投与前からグレードが 1 段階悪化した被験者の割合は、ダロルタミド群で 8.1%、プラセボ群で 6.1%であった。2 段階以上の悪化はなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/7）。

ダロルタミド群の 1 例（1.6%）では、グレードが 1 段階改善した。

試験 17712 の日本人の血清クレアチニンのシフトプロットを図 2.7.4.3-8 に示す。



INR = International normalized ratio; SAF = Safety analysis set
Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.3.4/12

図 2.7.4.3-8　血清クレアチニン（mg/dL）のシフトプロット（試験 17712、SAF、日本人）

TEAE の血中クレアチニン増加は、各群で 1 例に発現した（ダロルタミド群 1.6%、プラセボ群 3.0%）（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/5）。

2.7.4.3.1.4　　肝機能検査

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）

試験 17712 でベースライン時に ALT が測定された被験者は、ダロルタミド群で 951 例、プラセボ群で 553 例であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/7）。ベースラインの ALT の平均値±標準偏差は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 20.892±12.540U/L、プラセボ群 21.005±13.964U/L）。ダロルタミド群での投与中の ALT の平均値又は中央値は、ベースラインの値又はプラセボ群での対応する値と比べて差はなかった。

投与開始前の ALT 増加の頻度は、投与群間で同様であった。グレード 1 の頻度はダロルタミド群で 3.7%、プラセボ群で 3.1%、グレード 2 の頻度はそれぞれ 0.1%、0.2%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/1）。グレード 3 以上の異常値はみられなかった。

投与中に ALT が測定された被験者は、ダロルタミド群で 947 例、プラセボ群で 552 例であった（表 2.7.4.3-1）。投与中のグレード 1 の ALT 増加の頻度は、ダロルタミド群でプラセボ群に比

べてやや高かったが、グレード 2 又は 3 の頻度は投与群間で同様であった。グレード 4 の異常値はみられなかった。

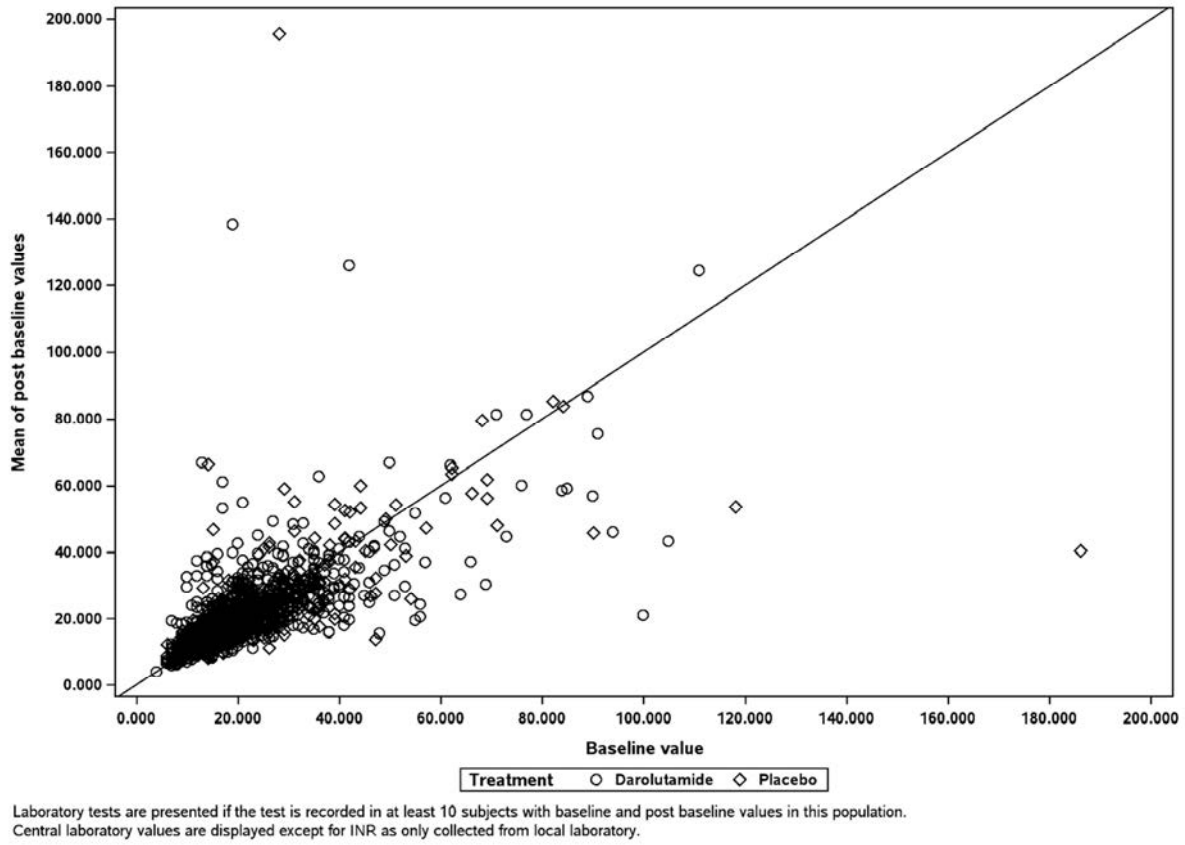
- グレード 1：7.7%、6.5%
- グレード 2：0.3%、0.2%
- グレード 3：0.3%、0.2%

投与前からグレードが悪化した被験者の割合は、ダロルタミド群でプラセボ群に比べてやや高かった。4 段階の悪化はなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/4）。

- 1 段階悪化：6.0%、4.0%
- 2 段階悪化：0.3%、0.2%
- 3 段階悪化：0.3%、0.2%

グレードが 1 段階改善した被験者の割合は、ダロルタミド群で 0.6%、プラセボ群で 0.4%であった。

試験 17712 の ALT のシフトプロットを図 2.7.4.3-9 に示す。



ALT = Alanine aminotransferase; INR = International normalized ratio; SAF = Safety analysis set; U/L = Units per liter

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.3.4/2

図 2.7.4.3-9 ALT（U/L）のシフトプロット（試験 17712、SAF）

TEAE のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は、ダロルタミド群で 0.7%、プラセボ群で 0.2%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/3）。

以上、ALT の異常値又はベースラインからの悪化の頻度が、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高いというエビデンスは示されなかった。

アルカリホスファターゼ（ALP）

試験 17712 でベースライン時に ALP が測定された被験者は、ダロルタミド群で 954 例、プラセボ群で 554 例であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/9）。ベースラインの ALP の平均値±標準偏差は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 80.145±24.591U/L、プラセボ群 81.787±25.445U/L）。ダロルタミド群での投与中の ALP の平均値又は中央値は、ベースラインの値又はプラセボ群での対応する値と比べて差はなかった。

投与開始前のグレード 1 の ALP 増加の頻度は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 1.8%、プラセボ群 2.3%）（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/1）。グレード 2 以上の異常値はみられなかった。

投与中に ALP が測定された被験者は、ダロルタミド群で 952 例、プラセボ群で 552 例であった（表 2.7.4.3-1）。投与中の ALP 増加の頻度は、ダロルタミド群でプラセボ群に比べてやや低く、グレード 4 の異常値はみられなかった。

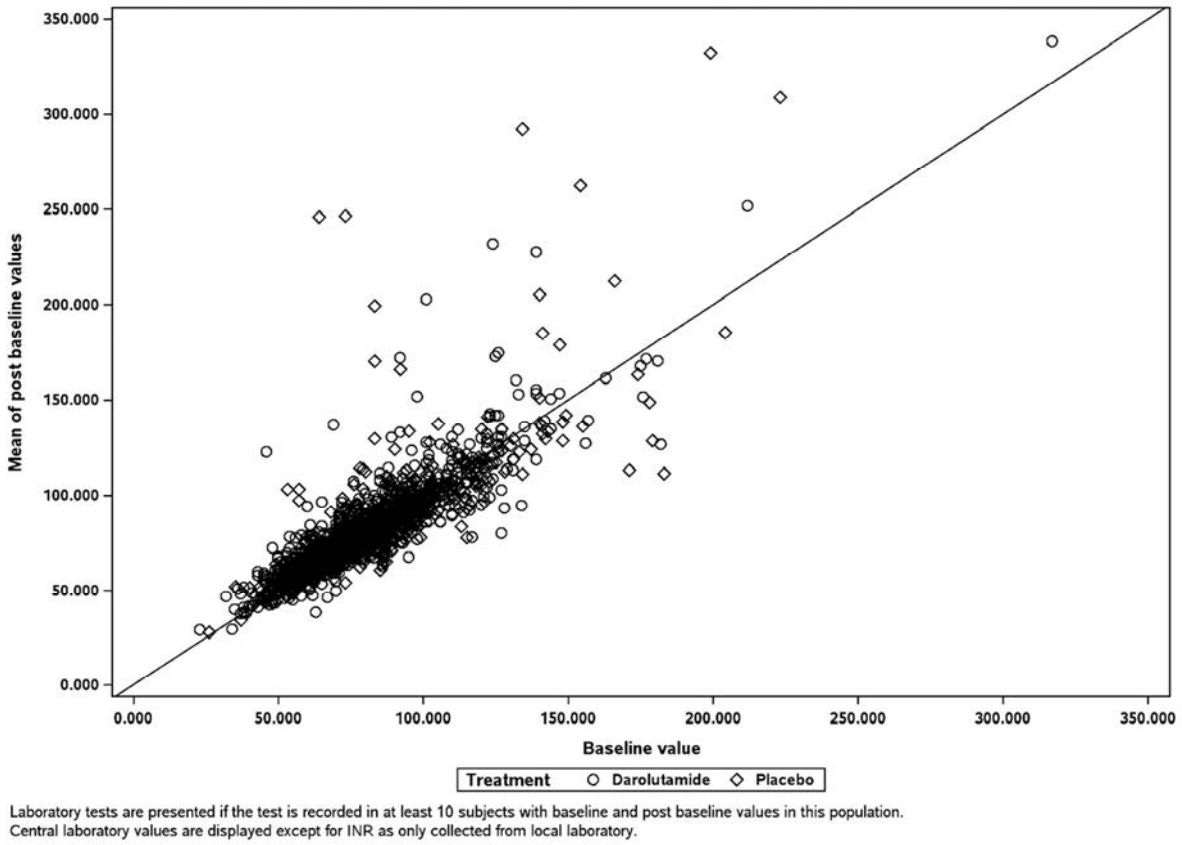
- グレード 1：4.9%、6.7%
- グレード 2：0.4%、1.3%
- グレード 3：0.1%、0.4%

投与前からグレードが悪化した被験者の割合は、ダロルタミド群でプラセボ群に比べてやや低かった。4 段階の悪化はなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/4）。

- 1 段階悪化：4.0%、6.2%
- 2 段階悪化：0.3%、0.7%
- 3 段階悪化：0.1%、0.4%

グレードが 1 段階改善した被験者の割合は、ダロルタミド群で 0.1%、プラセボ群で 0.4%であった。

試験 17712 の ALP のシフトプロットを図 2.7.4.3-10 に示す。



ALP = Alkaline phosphatase; INR = International normalized ratio; SAF = Safety analysis set; U/L = Units per liter

Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.3.4/4

図 2.7.4.3-10 ALP（U/L）のシフトプロット（試験 17712、SAF）

TEAE の血中アルカリホスファターゼ増加の発現割合は、ダロルタミド群で 0.1%、プラセボ群で 0.5%であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/3）。

以上、ALP の異常値又はベースラインからの悪化の頻度が、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高いというエビデンスは示されなかった。

血中ビリルビン

試験 17712 でベースライン時に血中ビリルビンが測定された被験者は、ダロルタミド群で 954 例、プラセボ群で 553 例であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/11）。ベースラインの血中ビリルビンの平均値±標準偏差は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 0.559±0.256mg/dL、プラセボ群 0.549±0.281mg/dL）。投与中の血中ビリルビンの平均値及び中央値は、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かった。この投与群間の差は、第 2 来院から始まり、経時的に徐々に大きくなり、投与終了時に最も大きくなった。投与終了時の来院（ダロルタミド群 200 例、プラセボ群 261 例）でのダロルタミド群の血中ビリルビンの平均値及び中央値は、ベースラインのレベルに回復し、プラセボ群の値と同様であった。ビリルビンの平均値及び中央値は、ダロルタミドの投与終了後に正常値になった。

投与開始前の血中ビリルビン増加の頻度は、投与群間で同様であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/1）。グレード 1 の頻度はダロルタミド群で 5.3%、プラセボ群で 4.2%、グレード 2 の頻度はそれぞれ 0.4%、0.7%であった。グレード 3 以上の異常値はみられなかった。

投与中に血中ビリルビンが測定された被験者は、ダロルタミド群で 951 例、プラセボ群で 552 例であった（表 2.7.4.3-1）。投与中の血中ビリルビン増加の頻度は、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高く、グレード 4 の異常値はみられなかった。

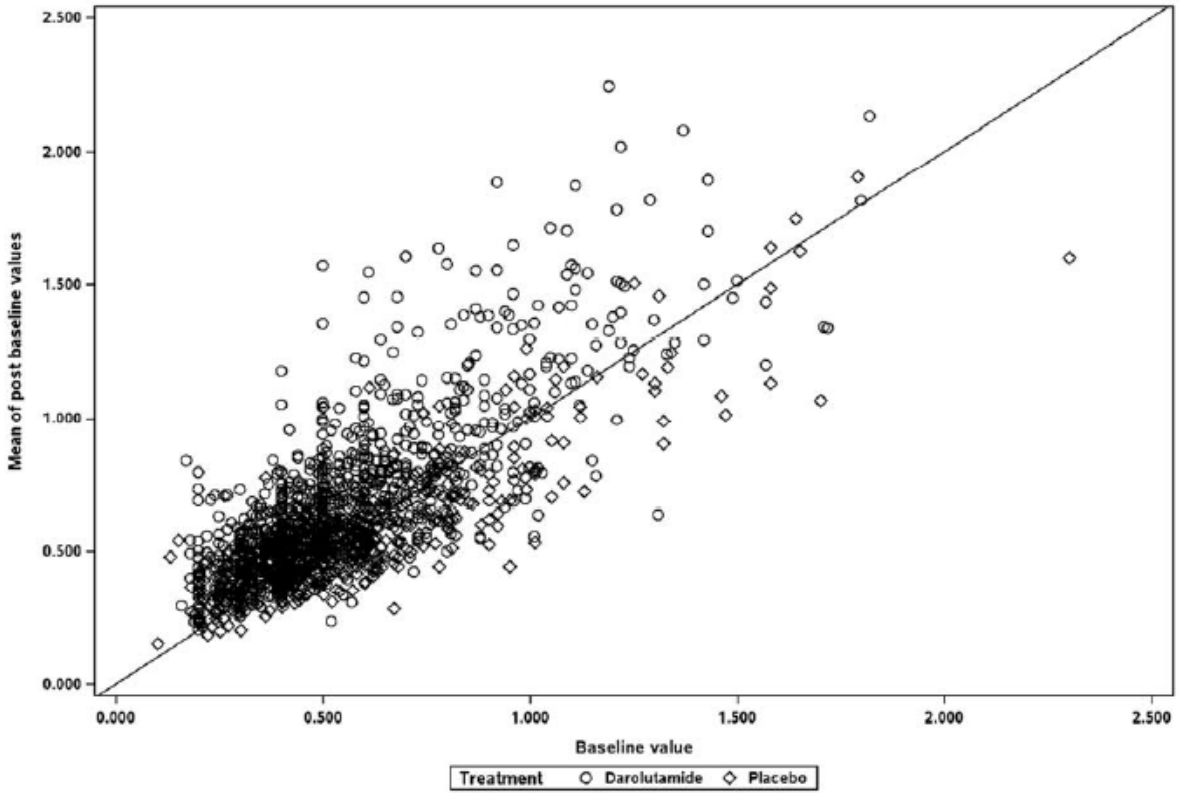
- グレード 1：11.9%、5.6%
- グレード 2：4.4%、1.3%
- グレード 3：0.1%、0%

投与前からグレードが悪化した被験者の割合は、ダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かった。4 段階の悪化はなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/4）。

- 1 段階悪化：12.0%、4.2%
- 2 段階悪化：2.8%、0.4%
- 3 段階悪化：0.1%、0%

グレードが 1 段階改善した被験者の割合は、ダロルタミド群で 0.1%、プラセボ群で 0.4%であった。

試験 17712 の血中ビリルビンのシフトプロットを図 2.7.4.3-11 に示す。



INR = International normalized ratio; SAF = Safety analysis set
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.3.4/8

図 2.7.4.3-11　血中ビリルビン（mg/dL）のシフトプロット（試験 17712、SAF）

TEAE の血中ビリルビン増加（器官別大分類の「臨床検査」に含まれる）及び高ビリルビン血症（器官別大分類の「肝胆道系障害」に含まれる）について、ダロルタミド群での発現割合はそれぞれ 1.3%及び 0.6%であり、プラセボ群での発現はなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.1/3）。血中ビリルビン増加のグレード別の発現割合は、グレード 1 が 0.7%、グレード 2 が 0.4%、グレード 3 が 0.1%であった。高ビリルビン血症のグレード別の発現割合は、グレード 1 が 0.4%、グレード 2 が 0.2%であった。グループ化した有害事象の解析は 2.7.4.2.1.5.2 を参照。

外れ値を更に分析するため、血清中総ビリルビンが 2.3mg/dL 超であった被験者の臨床検査値のプロファイルを確認した（5.3.5.1.1 PH-39723/Listing 16.2.8.1/3、16.2.8.1/4）。これらの被験者の要約を総ビリルビン値が高い順にビリルビン分画の値と共に表 2.7.4.3-3 に示す。

最も高い総ビリルビン値（8.74mg/dL、グレード 3）は、ダロルタミド群の被験者（被験者番号 [redacted]）にみられ、本被験者には膵新生物に関連して黄疸を伴う胆管閉塞が発現した（5.3.5.1.1 PH-39723/Listing 16.2.7/1）。総ビリルビンの異常値は 1 回の来院（第 12 来院／第 144 週）のみでみられ（5.3.5.1.1 PH-39723/Listing 16.2.8.1/3）、主に直接ビリルビンの増加（6.06mg/dL）によるものであった。また、同じ来院で、ALP の増加（ULN の 8.5 倍）及び ALT の増加（ULN の 8.3 倍）もみられた。

2 番目に高い総ビリルビン値（2.96mg/dL、グレード 2）は、ダロルタミド群の被験者（被験者番号[redacted]）に第 3 来院／第 29 日でみられた。スクリーニングの来院で総ビリルビンの増加（2.31mg/dL）がみられ、投与中のすべての来院で 1.85～2.96mg/dL の範囲で変動する総ビリルビンの増加がみられた。ビリルビン分画を分析した結果、高ビリルビン血症は、主に間接ビリルビンの増加によるものであった〔例、第 3 来院の直接ビリルビン 0.82mg/dL（ULN の 1.6 倍）、間接ビリルビン 2.14mg/dL（約 3 倍）〕。投与中の ALP 及び ALT は正常範囲内であった。ダロルタミド群の被験者（被験者番号[redacted]及び[redacted]、2 例ともジルベール症候群の病歴を有する）並びにプラセボ群の被験者（被験者番号[redacted]）でも、同様の高ビリルビン血症の経過及びパターンがみられた。ジルベール症候群の病歴を有するすべての被験者の肝機能検査値の一覧を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/165 に示す。

3 番目に高い総ビリルビン値（2.88mg/dL、グレード 2）は、ダロルタミド群の被験者（被験者番号[redacted]）に第 12 来院／第 144 週でみられた。ベースライン（第 1 来院）で総ビリルビンがやや増加し（1.22mg/dL）、第 3 来院を除き、すべての投与中の来院で 1.25～2.88mg/dL の範囲で変動する総ビリルビンの増加がみられた。高ビリルビン血症は、主に間接ビリルビンの増加（約 3 倍）によるものであった。投与中の ALP 及び ALT は正常範囲内であった。残りの被験者（ダロルタミド群の被験者番号[redacted]、[redacted]及び[redacted]、プラセボ群の被験者番号[redacted]）でも、ベースラインの高値も含め、同様の高ビリルビン血症の経過及びパターンがみられた。

胆汁うっ滞性の高ビリルビン血症であるダロルタミド群の被験者（被験者番号[redacted]）を除き、ジルベール症候群の病歴の有無にかかわらず、以下に示す高ビリルビン血症の経過及びパターンが同様にみられた。

- 3mg/dL 未満で変動する総ビリルビンの増加（亜黄疸レベル）
- 間接ビリルビンの増加による高ビリルビン血症
- ALP 及び ALT 値の多くは正常範囲内

血清中総ビリルビンの 2.3mg/dL 以下の増加がみられた被験者の臨床検査値のプロファイルを確認した結果、高ビリルビン血症の経過及びパターンは上述のパターンと同様であった。ビリルビンは、投与中又は投与終了時の来院で正常値になったことから、一過性で、この項目に限定的な異常値であると示唆される。

結論を以下に示す。

- ダロルタミド群での投与中の血中総ビリルビンの平均値及び中央値が、ベースラインや投与終了時の値と比べて、又はプラセボ群と比べて高かったこと、並びに外れ値の頻度がダロルタミド群でプラセボ群に比べて高かったことから、ダロルタミドが血中ビリルビンの増加（臨床検査値異常）の要因となることが示された。
- ALP 及び ALT が正常値であったこと、並びに高ビリルビン血症（すなわち血中ビリルビンの増加）が主に間接ビリルビンによるものであったことから、胆汁うっ滞性又は肝細胞型の肝障害や更なる肝機能障害は示唆されない。
- ビリルビン値は黄疸のレベル以下で変動し、投与中又は投与終了時の来院で正常値になったことから、高ビリルビン血症はこの項目に限定的なものと示唆される。

表 2.7.4.3-3 血清中総ビリルビンが 2.3mg/dL 超であった被験者の臨床検査値（試験 17712、SAF）

Patient ID	Treatment	Visit [a]	Total bilirubin mg/dL[b]	Direct bilirubin mg/dL	Indirect bilirubin mg/dL	Elevated ALP or ALT	Comments, other abnormalities
[redacted]	Darolutamide	Visit 12/ Week 144	8.74	6.06	2.68	Yes, ALP and ALT	Bile duct obstruction with jaundice
	Darolutamide	Visit 3/ Day 29	2.96	0.82	2.14	No	Baseline bilirubin abnormal
	Darolutamide	Visit 12/ Week 144	2.88	0.75	2.13	No	Baseline bilirubin abnormal
	Placebo	End-of-treatment visit	2.8	0.4	2.4	No	Baseline bilirubin abnormal
	Darolutamide	Visit 4/ Week 16	2.54	0.55	1.99	No	Baseline bilirubin abnormal
	Darolutamide	Visit 2/ Day 15	2.53	0.67	1.86	No	Baseline bilirubin abnormal
	Darolutamide	Visit 4/ Week 16	2.53	0.71	1.82	No	Gilbert's syndrome
	Darolutamide	Visit 6/ Week 48	2.49	0.59	1.90	ALT slightly increased at visits 5 and 6	Gilbert's syndrome
	Darolutamide	Visit 5/ Week 32	2.31	0.64	1.67	No	Baseline bilirubin abnormal
	Placebo	Visit 3/ Day 29	2.31	0.61	1.70	ALT slightly increased at visits 1, 2 and 3	Baseline bilirubin abnormal

ALP = Alkaline phosphatase; ALT = Alanine aminotransferase; ID = Identification number
a: Visit with a highest value of total bilirubin observed.
b: The highest value observed.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/165, Listing 16.2.7/1, 16.2.8.1/3, 16.2.8.1/4

Hy's Law

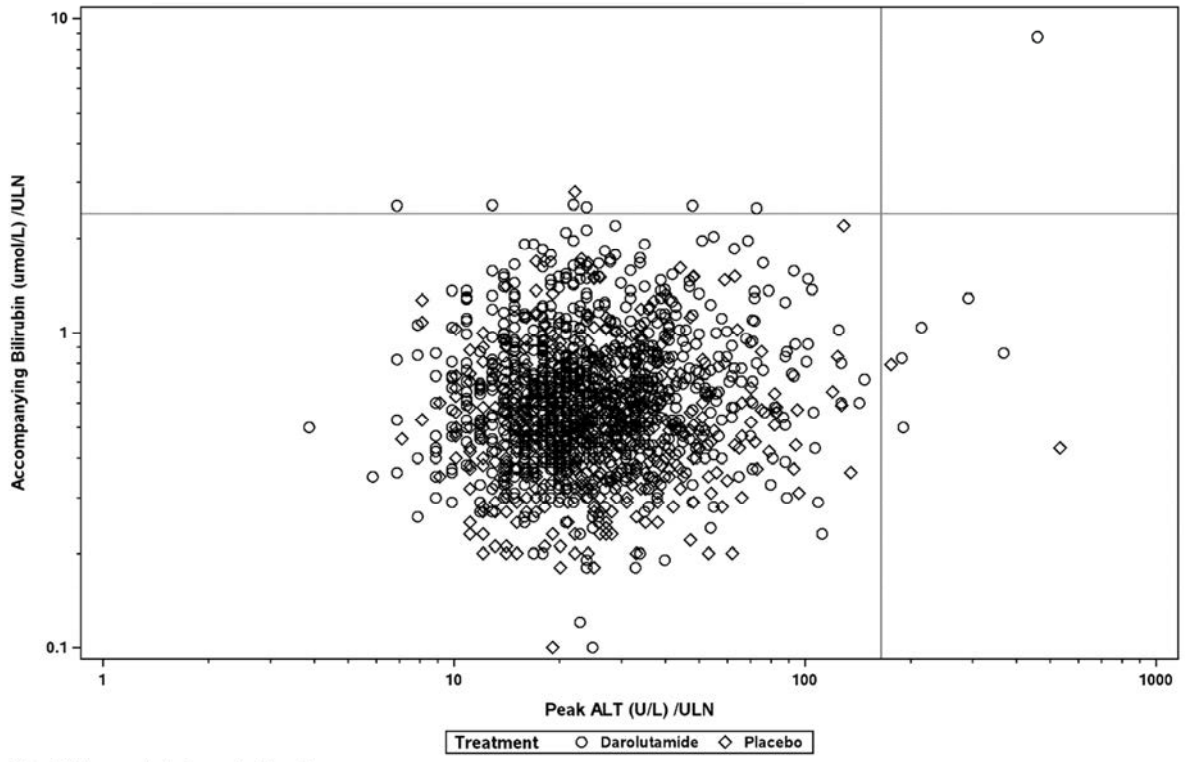
一連の肝機能検査の結果から肝毒性が示唆される可能性がある。Hy's Law 基準（AST 及び／又は ALT が ULN の 3 倍超、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上）を満たし、ALP が ULN の 2 倍未満の被験者を、possible Hy's Law 症例と定義した[20]。

試験 17712 で SAF のうち欠測値がないすべての被験者における、肝障害のリスクカテゴリー（Hy's Law 基準）に該当する臨床検査値を図 2.7.4.3-12 に示す。

ダロルタミド群の 1 例（被験者番号[redacted]）で、ALT の増加（ULN の 8.3 倍）及び血清ビリルビンの増加（ULN の 7.3 倍）がみられ、Hy's Law の可能性があるパターンが示された（表 2.7.4.3-3、第 12 来院／第 144 週にあたる 2018 年 2 月 26 日のデータ）（5.3.5.1.1 PH-39723/Listing 16.2.8.1/3）。その他の関連する肝機能検査値も増加し、いずれも治験責任（分担）医師により臨床的に意味があると判断された。これらの増加は、ALT の増加、並びに有害事象の胆管閉塞（SAE）及び膵新生物に関連した。本被験者には、有害事象として胆汁うっ滞が先に発現し、継続していた（初めは SAE で、その後は有害事象として継続）（5.3.5.1.1 PH-39723/Listing 16.2.7/1）。

Hy's Law 基準を満たし、同時に ALP が ULN の 2 倍未満であった被験者はいなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/164）。

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



ALT = Alanine aminotransferase; U/L = Units per liter; ULN = Upper limit of normal
Source: 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.3.4/85

図 2.7.4.3-12　ALT による Hy's Law プロット（試験 17712）

<u>試験 17712 の日本人</u>

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）

試験 17712 の日本人で、ベースライン時に ALT が測定された被験者は、ダロルタミド群で 62 例、プラセボ群で 33 例であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/12）。ベースラインの ALT の平均値±標準偏差は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 18.871±9.310U/L、プラセボ群 22.000±12.334U/L）。

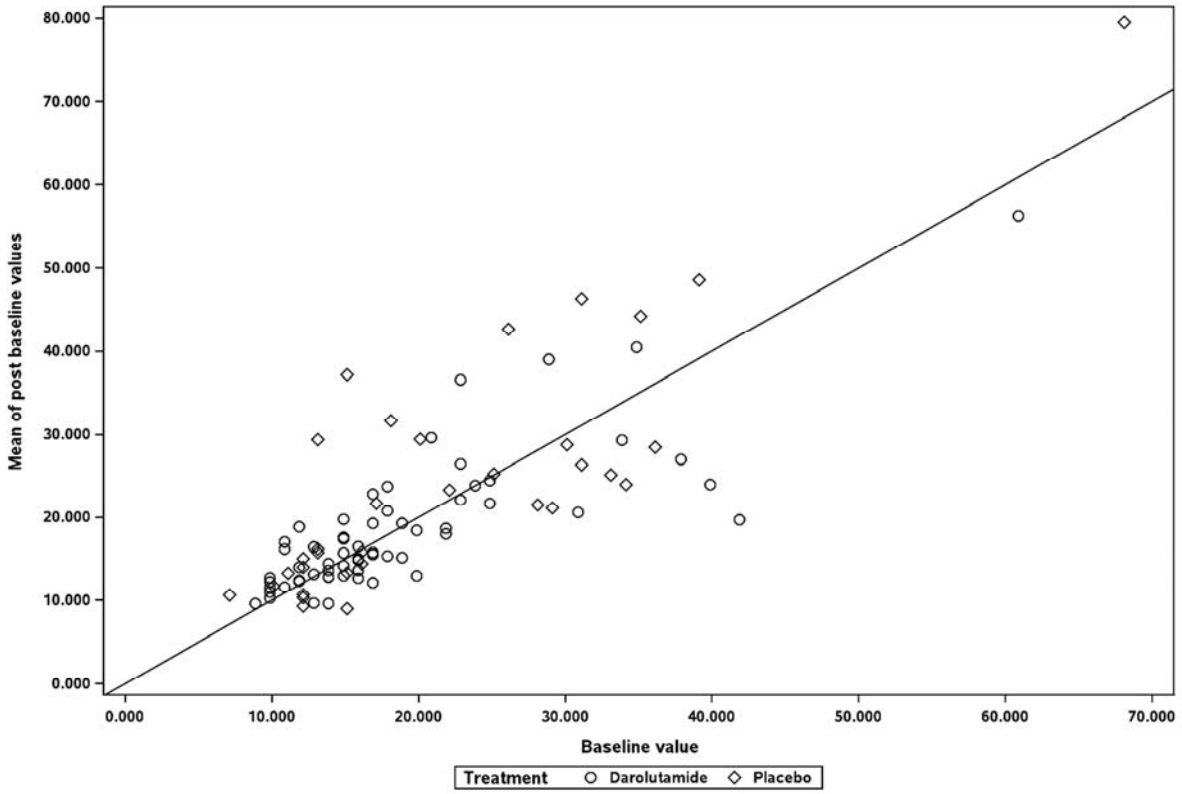
投与開始前の ALT 増加の頻度は、ダロルタミド群で 3.2%、プラセボ群で 6.1%であり、すべてグレード 1 であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/1）。

投与中に ALT が測定された被験者は、ダロルタミド群で 62 例、プラセボ群で 33 例で（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/3）。投与中の ALT 増加の頻度は、ダロルタミド群で 8.1%、プラセボ群で 15.2%であり、すべてグレード 1 であった。

投与前からグレードが 1 段階悪化した被験者の割合は、ダロルタミド群で 6.5%、プラセボ群で 12.1%であった。2 段階以上の悪化はなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/7）。

グレードが改善した被験者はいなかった。

試験 17712 の日本人の ALT のシフトプロットを図 2.7.4.3-13 に示す。



ALT = Alanine aminotransferase; INR = International normalized ratio; SAF = Safety analysis set; U/L = Units per liter

Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.3.4/2

図 2.7.4.3-13　ALT（U/L）のシフトプロット（試験 17712、SAF、日本人）

TEAE のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は、ダロルタミド群で 2 例（3.2%）に発現し、プラセボ群での発現はなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/5）。

アルカリホスファターゼ（ALP）

試験 17712 の日本人で、ベースライン時に ALP が測定された被験者は、ダロルタミド群で 62 例、プラセボ群で 33 例であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/14）。ベースラインの ALP の平均値±標準偏差は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 77.565±23.534U/L、プラセボ群 78.879±17.516U/L）。

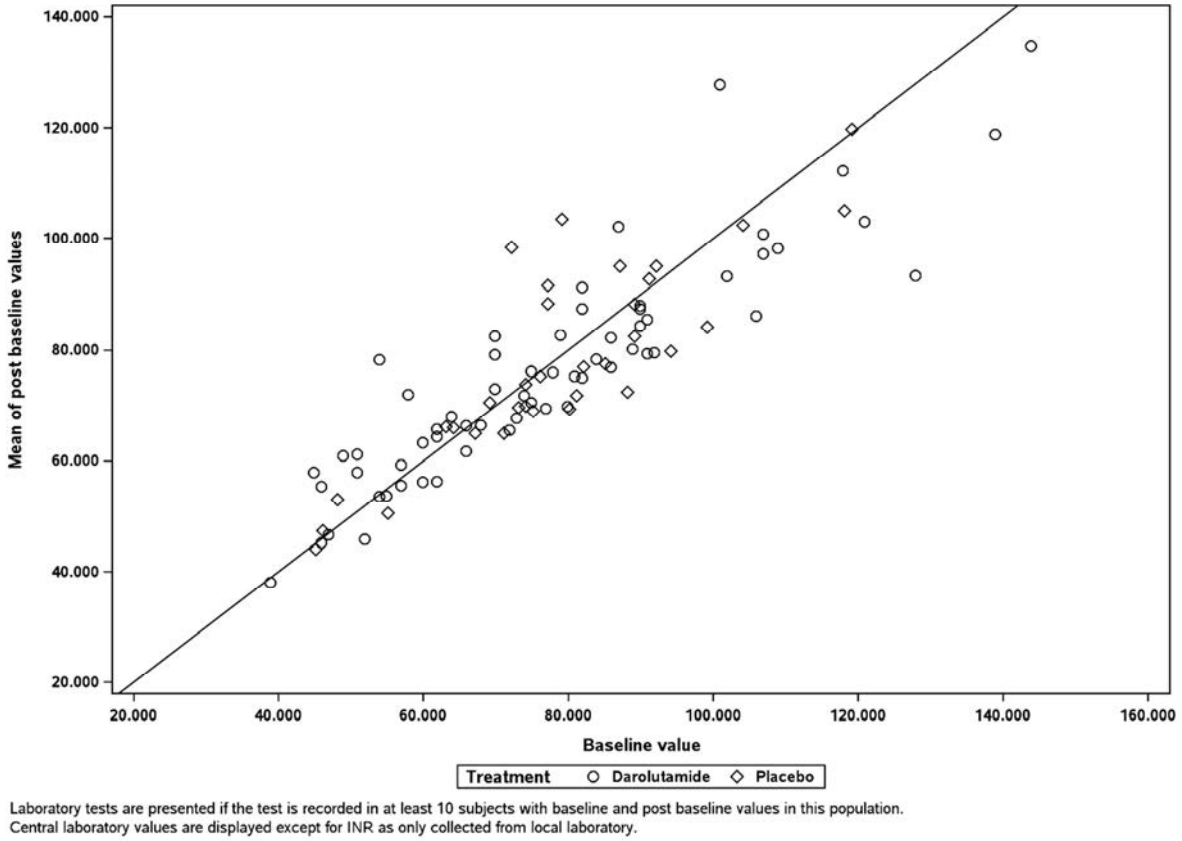
投与開始前には ALP 増加はみられなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/1）。

投与中に ALP が測定された被験者は、ダロルタミド群で 62 例、プラセボ群で 33 例であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/3）。投与中の ALP 増加の頻度は、ダロルタミド群で 3.2%、プラセボ群で 6.1%であり、すべてグレード 1 であった。

投与前からグレードが 1 段階悪化した被験者の割合は、ダロルタミド群で 3.2%、プラセボ群で 6.1%であった。2 段階以上の悪化はなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/7）。

グレードが改善した被験者はいなかった。

試験 17712 の日本人の ALP のシフトプロットを図 2.7.4.3-14 に示す。



ALP = Alkaline phosphatase; INR = International normalized ratio; SAF = Safety analysis set; U/L = Units per liter

Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.3.4/4

図 2.7.4.3-14　ALP（U/L）のシフトプロット（試験 17712、SAF、日本人）

血中ビリルビン

試験 17712 の日本人で、ベースライン時に血中ビリルビンが測定された被験者は、ダロルタミド群で 62 例、プラセボ群で 33 例であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/16）。ベースラインの血中ビリルビンの平均値±標準偏差は、投与群間で同様であった（ダロルタミド群 0.552±0.204mg/dL、プラセボ群 0.614±0.282mg/dL）。

投与開始前の血中ビリルビン増加の頻度は、ダロルタミド群で 1.6%、プラセボ群で 6.1%であり、すべてグレード 1 であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/1）。

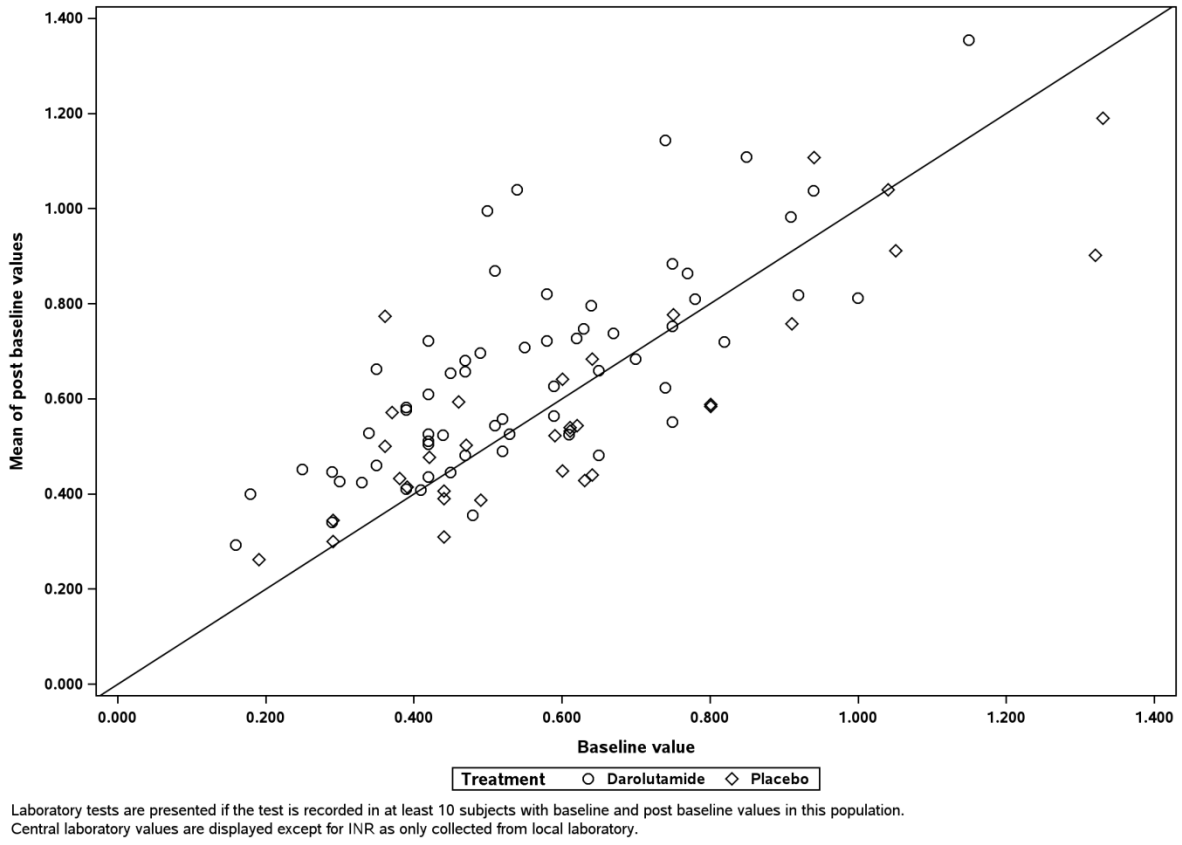
投与中に血中ビリルビンが測定された被験者は、ダロルタミド群で 62 例、プラセボ群で 33 例であった（表 2.7.4.3-2）。投与中の血中ビリルビン増加の頻度は、ダロルタミド群で 6.5%、プラセボ群で 15.2%であった。グレード 3 及び 4 の異常値はみられなかった。

- グレード 1：6.5%、12.1%
- グレード 2：0%、3.0%

投与前からグレードが 1 段階悪化した被験者の割合は、ダロルタミド群で 6.5%、プラセボ群で 9.1%であり、プラセボ群の 1 例（3.0%）では 2 段階悪化した。3 又は 4 段階の悪化はなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.4/7）。

プラセボ群の 1 例（3.0%）ではグレードが 1 段階改善した。

試験 17712 の日本人の血中ビリルビンのシフトプロットを図 2.7.4.3-15 に示す。



INR = International normalized ratio; SAF = Safety analysis set
Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.3.4/8

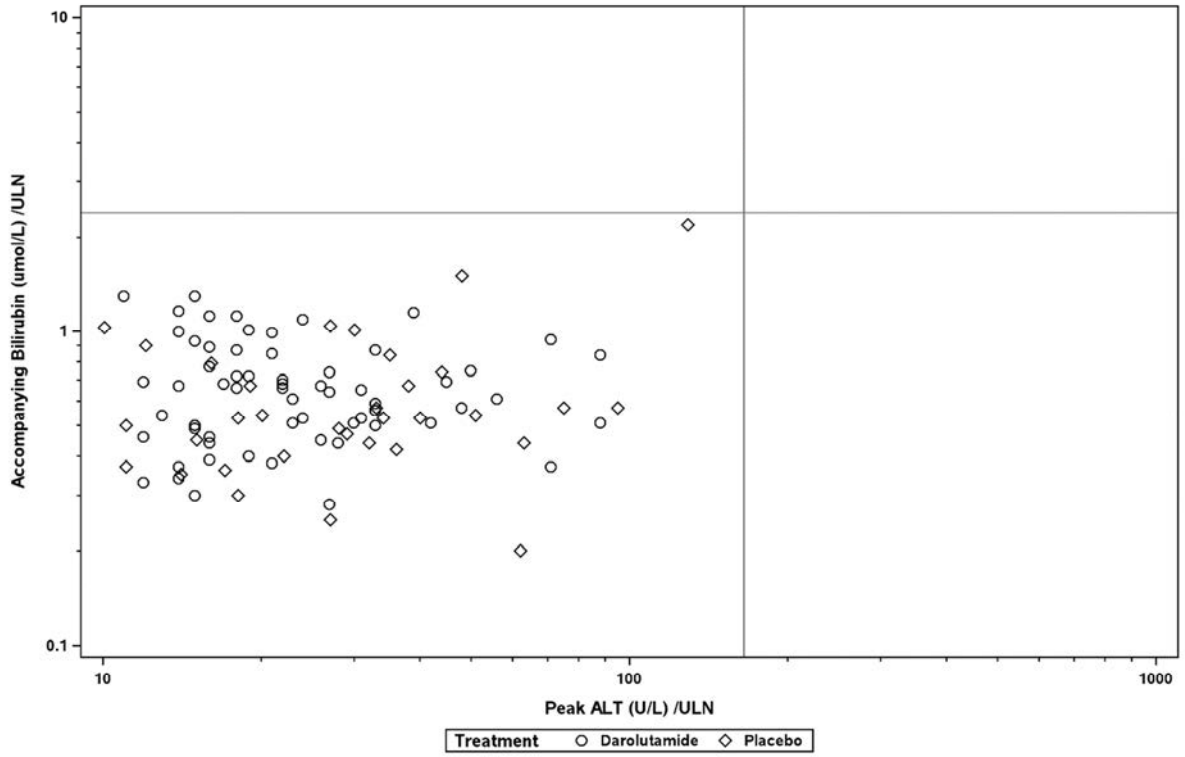
図 2.7.4.3-15　血中ビリルビン（mg/dL）のシフトプロット（試験 17712、SAF、日本人）

両投与群共に、TEAE の血中ビリルビン増加（器官別大分類の「臨床検査」に含まれる）及び高ビリルビン血症（器官別大分類の「肝胆道系障害」に含まれる）の発現はなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.1/5）。

Hy's Law

試験 17712 の SAF の日本人のうち欠測値がないすべての被験者における、肝障害のリスクカテゴリー（Hy's Law 基準）に該当する臨床検査値を図 2.7.4.3-16 に示す。

Hy's Law 基準を満たし、同時に ALP が ULN の 2 倍未満であった被験者はいなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.4/164）。



ALT = Alanine aminotransferase; U/L = Units per liter; ULN = Upper limit of normal
Source: 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.3.4/160

図 2.7.4.3-16　ALT による Hy's Law プロット（試験 17712、日本人）

2.7.4.3.2　　併合解析（mCRPC プール）

mCRPC プールでは、2 試験以上、かつ各試験で 50%超の被験者（ベースライン及びベースライン後の 1 時点以上）にて実施された臨床検査のみを示す。尿検査のデータは検討しなかった。

mCRPC プールでは、以下の臨床検査のカテゴリーについて、測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を来院ごとに示す。

- 血液学的検査（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.3/5～3.3/16）
- 血液生化学検査（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.3/17～3.3/27）

- ホルモン検査（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.3/28～3.3/31）
- 免疫検査（PSA）（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.3/32）

治験薬投与下で臨床検査の高値及び低値（基準値範囲に対して）を示した被験者の割合を、カテゴリー別に 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.3/3、3.3/4 に示す。

ボックスプロットを 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Figure 3.3/1～3.3/37 に示す。

臨床検査値のシフトプロットを 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Figure 3.3/38～3.3/65 に示す。

2.7.4.3.2.1　　血液学的検査値及び血液生化学検査値異常

mCRPC プールでの投与開始後の血液学的検査値及び血液生化学検査値異常の頻度を、CTCAE 用語及びグレード別に表 2.7.4.3-4 に示す。

mCRPC プールでは 170 例から臨床検査値が得られた。頻度が 50%以上の臨床検査値異常は、貧血（90.0%）、ALP 増加（52.9%）及びリンパ球数減少（51.2%）であった。異常値のほとんどはグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 又は 4 の異常値の頻度は概ね低かった（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.3/2）。

mCRPC プールでの臨床検査値の変化は、試験 17712 の結果（2.7.4.3.1）と同様であった。mCRPC プールの解析から、ダロルタミドの影響を示唆する臨床検査値異常が更に特定されることはなかった。

表 2.7.4.3-4 投与開始後の血液学的検査値及び血液生化学検査値異常（mCRPC プール、SAF）

		Darolutamide Worst CTCAE toxicity grade				
Event category CTCAE term (version 4.03)	**N** [a]	**Grade 1-4**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**
Blood and lymphatic system disorders						
Anemia	170 (100.0%)	153 (90.0%)	128 (75.3%)	20 (11.8%)	5 (2.9%)	0
Leukocytosis	170 (100.0%)	0	0	0	0	0
Investigations						
Alanine aminotransferase increased	170 (100.0%)	15 (8.8%)	14 (8.2%)	1 (0.6%)	0	0
Alkaline phosphatase increased	170 (100.0%)	90 (52.9%)	62 (36.5%)	14 (8.2%)	14 (8.2%)	0
Aspartate aminotransferase increased	170 (100.0%)	41 (24.1%)	38 (22.4%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0
Blood bilirubin increased	170 (100.0%)	13 (7.6%)	11 (6.5%)	2 (1.2%)	0	0
Creatinine increased	170 (100.0%)	34 (20.0%)	27 (15.9%)	7 (4.1%)	0	0
Hemoglobin increased	170 (100.0%)	0	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	170 (100.0%)	87 (51.2%)	48 (28.2%)	31 (18.2%)	8 (4.7%)	0
Lymphocyte count increased	170 (100.0%)	3 (1.8%)	0	3 (1.8%)	0	0
Neutrophil count decreased [b]	170 (100.0%)	17 (10.0%)	11 (6.5%)	5 (2.9%)	0	1 (0.6%)
Platelet count decreased	170 (100.0%)	20 (11.8%)	19 (11.2%)	0	1 (0.6%)	0
White blood cell decreased	170 (100.0%)	26 (15.3%)	21 (12.4%)	5 (2.9%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders						
Hypoalbuminemia	170 (100.0%)	70 (41.2%)	59 (34.7%)	11 (6.5%)	0	0
Hypocalcemia	170 (100.0%)	33 (19.4%)	30 (17.6%)	3 (1.8%)	0	0
Hypokalemia	170 (100.0%)	15 (8.8%)	0	15 (8.8%)	0	0
Hyponatremia	170 (100.0%)	43 (25.3%)	38 (22.4%)	0	5 (2.9%)	0
Hypercalcemia	170 (100.0%)	24 (14.1%)	24 (14.1%)	0	0	0
Hyperkalemia	170 (100.0%)	31 (18.2%)	25 (14.7%)	5 (2.9%)	1 (0.6%)	0
Hypernatremia	170 (100.0%)	16 (9.4%)	16 (9.4%)	0	0	0

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; mCRPC = metastatic castration-resistant prostate cancer;
N = Total number of patients (100%); n = Number of patients with event; SAF = Safety analysis set
a: Number of patients with values available. Only laboratory values (no clinical assessments) were used for the grading.
b: Data reported as missing for 1 patient.
CTCAE Version 4.03
Patient is considered at risk for toxicity if subject had lab measurement for the toxicity.
Denominator and rates for each laboratory based on number of patients with specific laboratory value available.
Laboratory toxicities reported as AEs that include clinical assessments can be found in AE tables.
In the event of overlapping CTCAE criteria ranges for specific laboratory tests, the algorithm assigns the worst grade.
Results with special characters (such as < or >) are not graded.
For change from baseline calculations, the condition 'if on anti-coagulation' is not considered in grading.
Laboratory tests recorded in more than 50% of all patients per study, and at least collected in two studies, are presented. Only subjects with values at baseline and for at least one post-baseline time point are included.
Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.3/1

2.7.4.3.2.2 血液学的検査

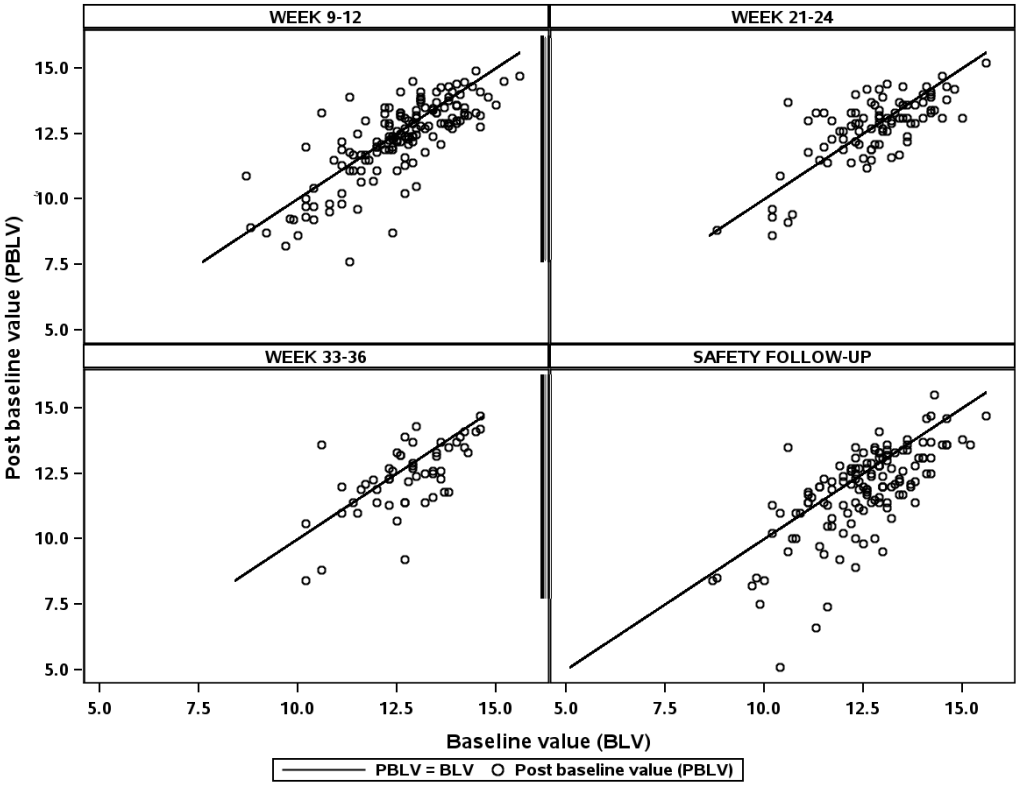
ヘモグロビン

mCRPC プールでのヘモグロビンの平均値±標準偏差は、ベースラインで 12.517±1.309g/dL（173 例）、試験終了時の来院（安全性の追跡）で 11.879±1.688g/dL（137 例）であった（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.3/6）。投与中に、ヘモグロビンの平均値又は中央値に顕著な変化はみられなかった。

試験 17712（2.7.4.3.1.2）と同様に mCRPC プールでも、貧血は最も頻度が高い臨床検査値異常であり、投与中（測定値が得られた 170 例）の貧血の頻度は 90.0％であった（表 2.7.4.3-4）。

- グレード 1：75.3%
- グレード 2：11.8%
- グレード 3：2.9%

mCRPC プールのヘモグロビンのシフトプロットを図 2.7.4.3-17 に示す。



BLV = Baseline value; mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; PBLV = Post-baseline value; SAF = Safety analysis set

Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Figure 3.3/51

図 2.7.4.3-17　ヘモグロビン（g/dL）のシフトプロット（mCRPC プール、SAF）

好中球

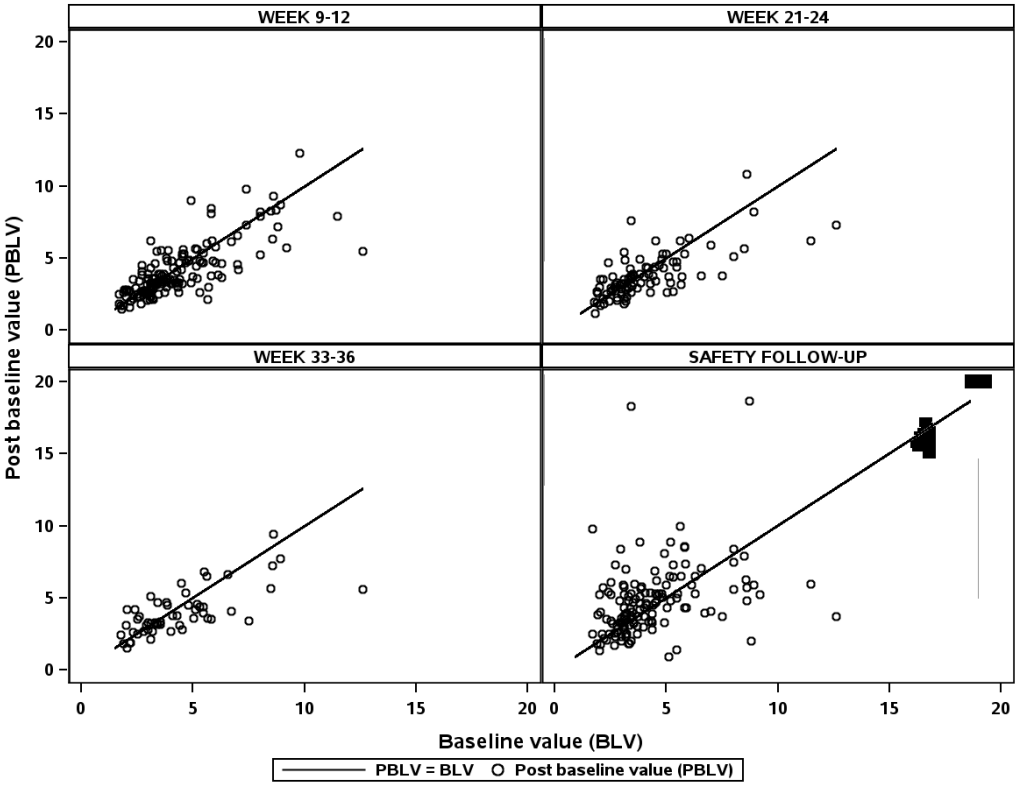
mCRPC プールでの好中球の平均値±標準偏差は、ベースラインで 4.4163±2.0338（10^9/L）（173 例）、試験終了時の来院（安全性の追跡）で 4.7565±2.5190（10^9/L）（137 例）であった（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.3/15）。投与中に、好中球の平均値又は中央値に顕著な変化はみられなかった。

投与中（170 例、うち 1 例は欠測）の好中球数減少の頻度は 10.0%であった（表 2.7.4.3-4）。

- グレード 1：6.5%

- グレード 2：2.9%
- グレード 3：0%
- グレード 4：0.6%（1 例、その他に mCRPC プールではグレード 4 の臨床検査値異常はみられなかった）

mCRPC プールの好中球のシフトプロットを図 2.7.4.3-18 に示す。



BLV = Baseline value; mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; PBLV = Post-baseline value; SAF = Safety analysis set

Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Figure 3.3/59

図 2.7.4.3-18　好中球（10^9/L）のシフトプロット（mCRPC プール、SAF）

2.7.4.3.2.3　　血液生化学検査

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）

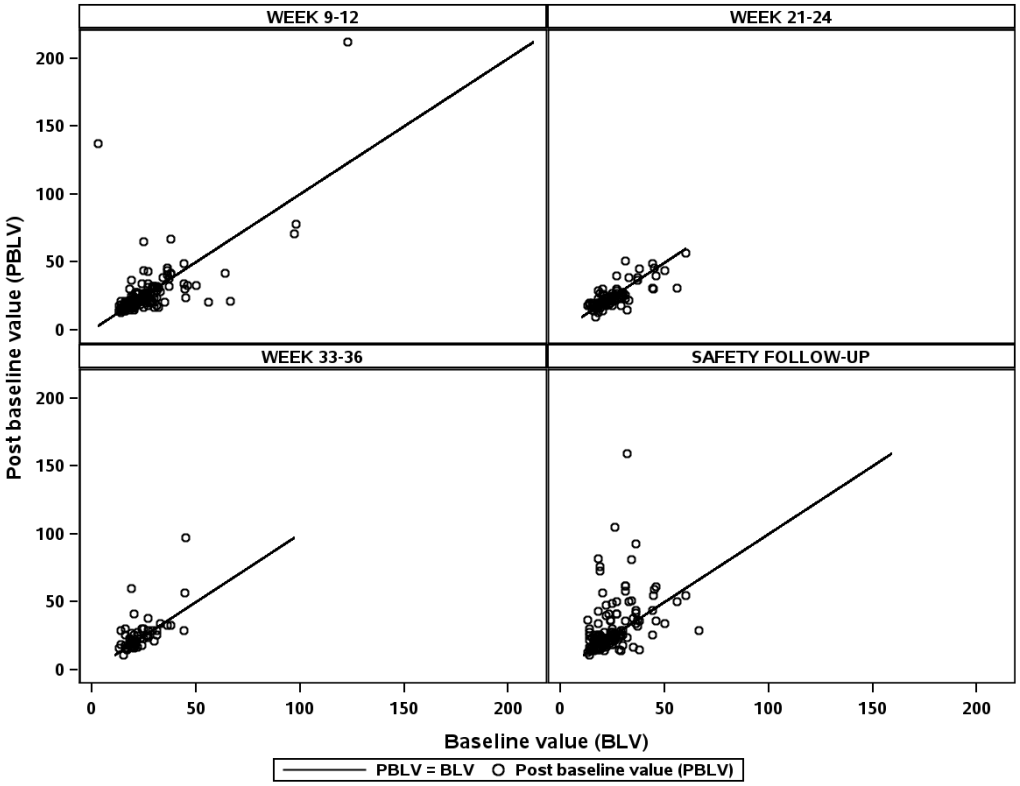
mCRPC プールでの AST の平均値±標準偏差は、ベースラインで 28.123±22.442U/L（173 例）、試験終了時の来院（安全性の追跡）で 31.485±20.346U/L（132 例）であった（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.3/25）。試験 17712（2.7.4.3.1.3）と同様に、投与中の AST の平均値又は中央値に、ベースラインの値と比べて変化はなかった。

投与中（測定値が得られた 170 例）の AST 増加の頻度は 24.1%であり、多くはグレード 1 であった（表 2.7.4.3-4）。

- グレード 1：22.4%
- グレード 2：1.2%
- グレード 3：0.6%（1 例）

投与中の AST 増加の頻度は、試験 17712 のダロルタミド群と同様であった（2.7.4.3.1.3）。

mCRPC プールの AST のシフトプロットを図 2.7.4.3-19 に示す。



The subject-specific mean per time interval is used.

In case of several safety follow-up visits, the first one was chosen for analysis.

In Orion studies, the safety follow-up visit was denoted as 'End of study' visit.

AST = Aspartate aminotransferase; BLV = Baseline value; mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; PBLV = Post-baseline value; SAF = Safety analysis set

Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Figure 3.3/41

図 2.7.4.3-19　AST（U/L）のシフトプロット（mCRPC プール、SAF）

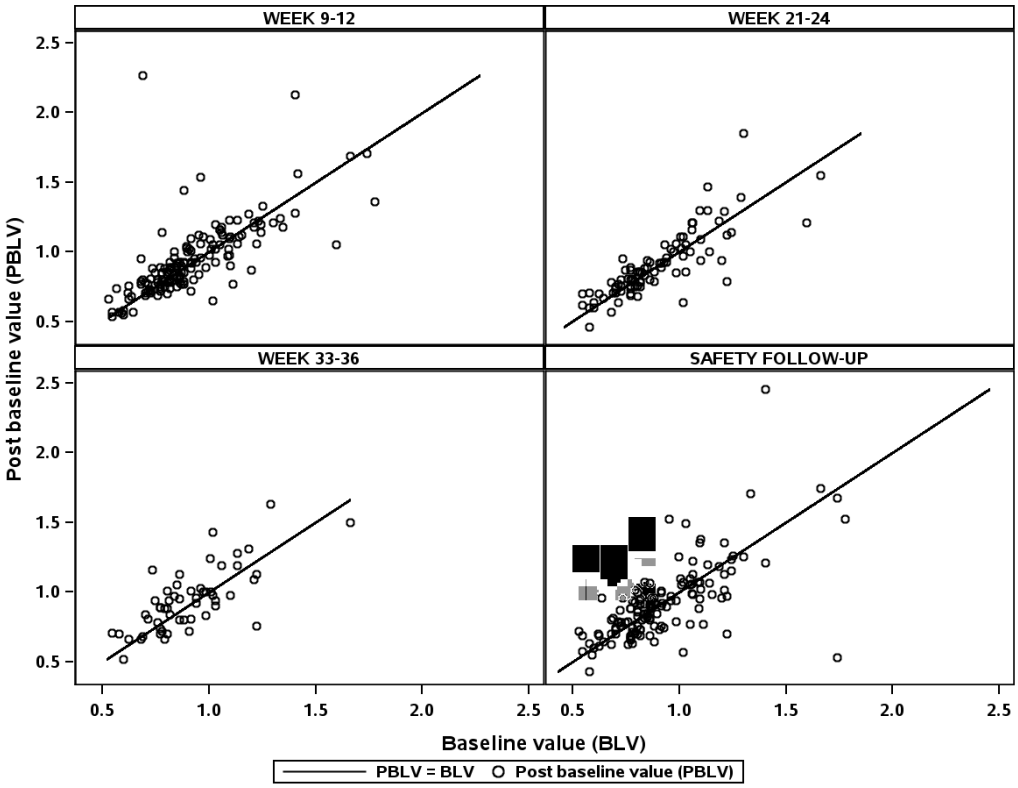
血清クレアチニン

mCRPC プールでの血清クレアチニンの平均値±標準偏差は、ベースラインで 0.929±0.249mg/dL（173 例）、試験終了時の来院（安全性の追跡）で 0.920±0.273mg/dL（136 例）で

あった（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.3/22）。投与中に、クレアチニンの平均値又は中央値に顕著な変化はみられなかった。

投与中（測定値が得られた 170 例）のクレアチニン増加の頻度は 20.0%であり、グレード 1 が 15.9%、グレード 2 が 4.1%であった（表 2.7.4.3-4）。

mCRPC プールの血清クレアチニンのシフトプロットを図 2.7.4.3-20 に示す。



BLV = Baseline value; mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; PBLV = Post-baseline value; SAF = Safety analysis set

Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Figure 3.3/46

図 2.7.4.3-20　血清クレアチニン（mg/dL）のシフトプロット（mCRPC プール、SAF）

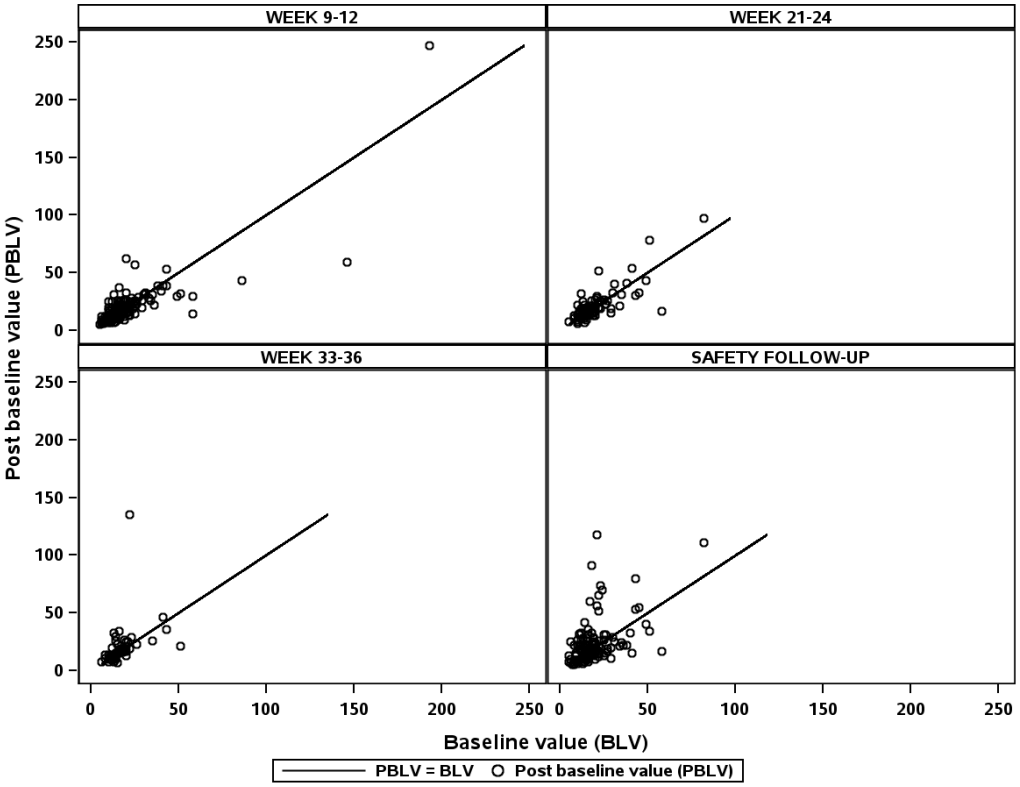
2.7.4.3.2.4　　肝機能検査

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）

mCRPC プールでの ALT の平均値±標準偏差は、ベースラインで 20.894±20.362U/L（173 例）、試験終了時の来院（安全性の追跡）で 23.076±18.698U/L（135 例）であった（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.3/24）。試験 17712（2.7.4.3.1.4）と同様に、投与中の ALT の平均値又は中央値にベースラインの値と比べて変化はなかった。

投与中（測定値が得られた 170 例）の ALT 増加の頻度は 8.8%であり、グレード 2 の ALT 増加が 1 例（0.6%）にみられた以外は、すべて（8.2%）グレード 1 であった（表 2.7.4.3-4）。

mCRPC プールの ALT のシフトプロットを図 2.7.4.3-21 に示す。



The subject-specific mean per time interval is used.

In case of several safety follow-up visits, the first one was chosen for analysis.

In Orion studies, the safety follow-up visit was denoted as 'End of study' visit.

ALT = Alanine aminotransferase; BLV = Baseline value; mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; PBLV = Post-baseline value; SAF = Safety analysis set

Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Figure 3.3/40

図 2.7.4.3-21　ALT（U/L）のシフトプロット（mCRPC プール、SAF）

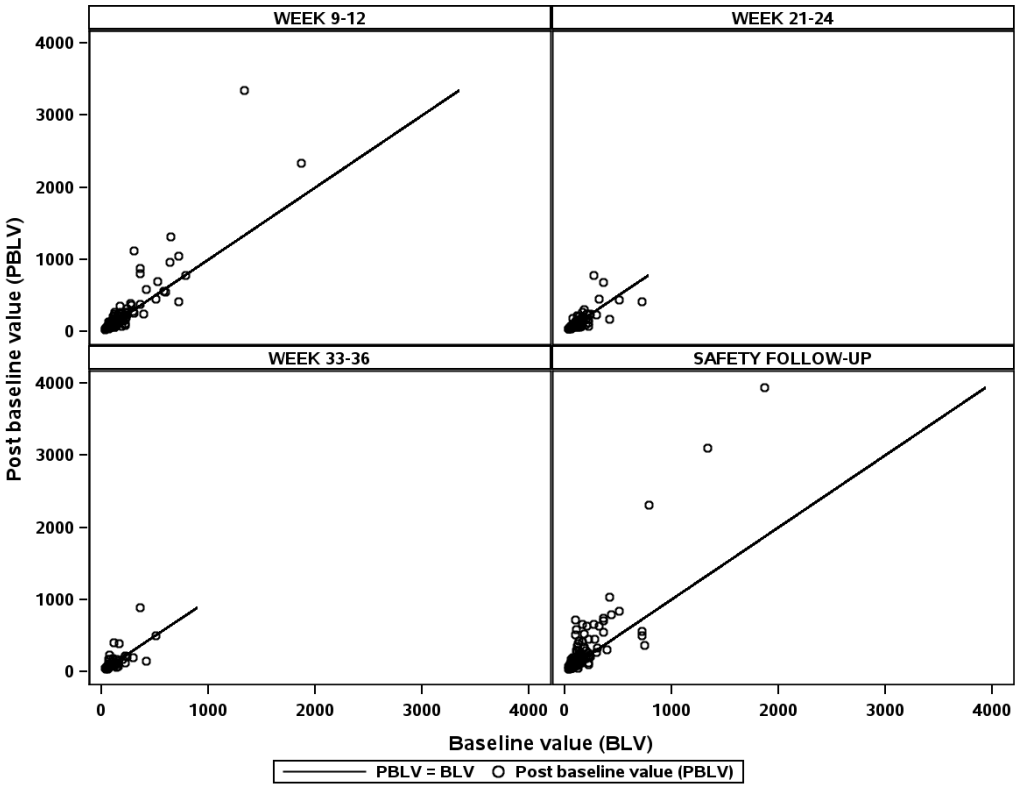
アルカリホスファターゼ（ALP）

mCRPC プールでのベースラインの ALP の平均値±標準偏差は 178.857±218.452U/L（173 例）であった（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.3/23）。投与中の ALP の平均値及び中央値は、第 16 週までベースラインの値と比べて高かった。これは外れ値によるものであり、試験終了時の来院（安全性の追跡）の値（136 例）にも反映された。第 16 週より後は、ALP の平均値及び中央値はベースラインの値より低かった。試験 17712 のダロルタミド群では、投与中の ALP の平均値又は中央値に、変化はみられなかった（2.7.4.3.1.4）。ALP の増加は、転移性前立腺癌の経過と合致している（すなわち、骨病変により ALP 増加が引き起こされることが知られている）。

投与中（測定値が得られた 170 例）の ALP 増加の頻度は 52.9%であり、多くはグレード 1 であった（表 2.7.4.3-4）。

- グレード 1：36.5%
- グレード 2：8.2%
- グレード 3：8.2%（mCRPC プールでのグレード 3 の臨床検査値異常で最も頻度が高かった）

mCRPC プールの ALP のシフトプロットを図 2.7.4.3-22 に示す。



ALP = Alkaline phosphatase; BLV = Baseline value; mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; PBLV = Post-baseline value; SAF = Safety analysis set

Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Figure 3.3/39

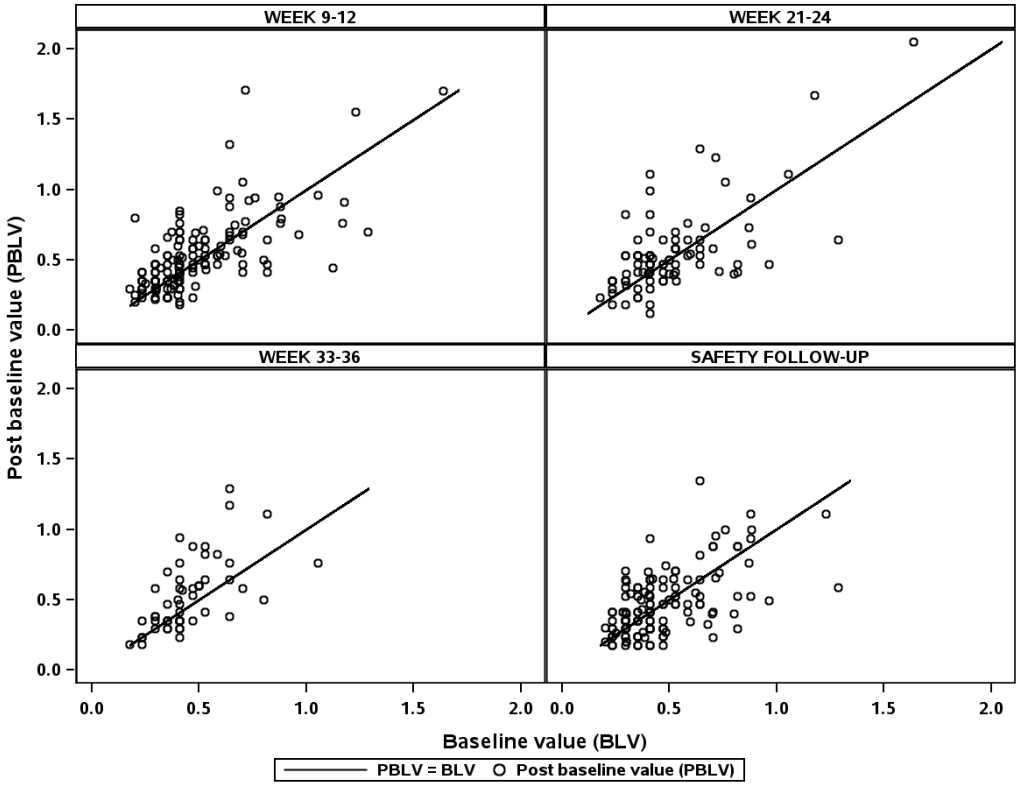
図 2.7.4.3-22　ALP（U/L）のシフトプロット（mCRPC プール、SAF）

血中ビリルビン

mCRPC プールでは、ベースラインの血中ビリルビンの平均値±標準偏差は 0.484±0.234mg/dL（173 例）であった（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.3/27）。投与中のビリルビンの平均値及び中央値は、ベースラインの値と比べて高かった。その差は経時的に大きくなり、投与 3 年目に最も高値になったが、これらの来院では測定値が得られた被験者は少なかった。試験終了時の来院（安全性の追跡）ではベースラインのレベルに回復し、平均値±標準偏差は 0.468±0.228mg/dL（134 例）であった。この結果は試験 17712（2.7.4.3.1.4）と一致していた。

投与中（測定値が得られた 170 例）の血中ビリルビン増加の頻度は 7.6%であり、グレード 1 が 6.5%、グレード 2 が 1.2%であった（表 2.7.4.3-4）。

mCRPC プールの血中ビリルビンのシフトプロットを図 2.7.4.3-23 に示す。



The subject-specific mean per time interval is used.

In case of several safety follow-up visits, the first one was chosen for analysis.

In Orion studies, the safety follow-up visit was denoted as 'End of study' visit.

BLV = Baseline value; mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; PBLV = Post-baseline value; SAF = Safety analysis set

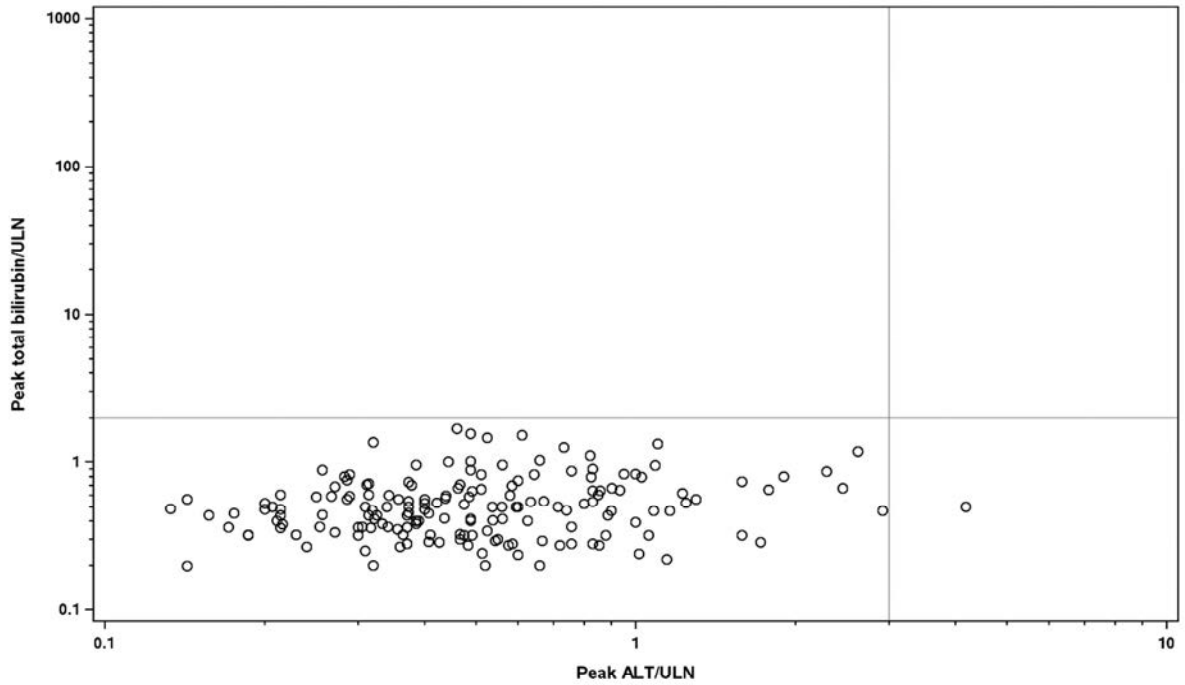
Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Figure 3.3/43

図 2.7.4.3-23　血中ビリルビン（mg/dL）のシフトプロット（mCRPC プール、SAF）

Hy's Law

ALT のピーク値／ULN 及びビリルビン値／ULN を用いた Hy's Law プロット〔肝障害のリスクカテゴリーに該当する（Hy's Law 基準を満たす）可能性がある被験者〕を図 2.7.4.3-24 に示す。

Hy's Law の基準を満たす被験者はいなかった（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.3/35）。



Note: ULN = upper limit of normal of the reference range
Note: If a patient has any total bilirubin >= 2x ULN then maximum ALT amongst the total bilirubin >= 2xULN is plotted. Otherwise, the overall maximum ALT for the patient is plotted.

ALT = Alanine aminotransferase; mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; ULN = Upper limit of normal

Source: 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Figure 3.3/66

図 2.7.4.3-24 ALT による Hy's Law プロット（mCRPC プール、SAF）

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 試験 17712（nmCRPC）

2.7.4.4.1.1 バイタルサイン

試験 17712 では、血圧、体重、BMI 及び心拍数のデータを収集した。来院ごとの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.5/1～14.3.5/5 に示す。ボックスプロットを 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.3.5/1～14.3.5/5 に示す。血圧及び心拍数の来院ごとの外れ値（低値及び高値）の分析を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.5/6 に示す。

血圧、体重、BMI 及び心拍数の測定値について、平均値及び中央値の経時変化に、投与群間で差はみられなかった。体重減少及び血圧については、注目すべき有害事象として 2.7.4.2.1.6.1.4 及び 2.7.4.2.1.6.1.8 にそれぞれ記載する。

バイタルサインの異常値に、投与群間で顕著な差はなかった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.5/6）。

<u>試験 17712 の日本人</u>

試験 17712 の日本人における、体重、BMI、血圧及び心拍数の来院ごとの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.5/1～14.3.5/5 に示す。ボックスプロットを 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.3.5/1～14.3.5/5 に示す。血圧及び心拍数の来院ごとの外れ値（低値及び高値）の分析を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.5/11 に示す。

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

バイタルサインの異常値に、投与群間で顕著な差はなかった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.5/11）。

2.7.4.4.1.2 理学的検査

試験 17712 での理学的検査の来院ごとの所見の要約を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.5/7 に示す。心血管系及び筋骨格系の検査を除き、概して投与群間で顕著な差はみられなかった。心血管系及び筋骨格系の検査では、スクリーニング時に異常所見がみられた被験者の割合が、ダロルタミド群（12.8%及び 11.8%）でプラセボ群（9.7%及び 8.3%）に比べて高かった。

被験者ごとの理学的検査所見の一覧を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.5/8 に示す。

<u>試験 17712 の日本人</u>

試験 17712 の日本人における、理学的検査の来院ごとの所見の要約を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.5/13 に示す。概して、投与群間で顕著な差はみられなかった。

2.7.4.4.1.3 12 誘導心電図

試験 17712 では、スクリーニング時にすべての被験者（ダロルタミド群 954 例、プラセボ群 554 例）で 12 誘導心電図が実施され、そのうち中央検査で異常所見が認められた被験者はダロルタミド群で 56.2%、プラセボ群で 56.1%であった。来院ごとの心電図所見の要約を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.5/19 に示す。

心電図の異常所見が認められた被験者の割合を、投与群間及びベースライン（スクリーニング又は第 1 来院／第 1 日）と比較した。ベースライン時によくみられた心電図の異常所見（5%超、T 波の評価は除く）のカテゴリーを以下に示す。

- 伝導の評価〔主な所見：第 1 度の房室（AV）ブロック、左脚前枝ブロック、右脚ブロック、心室内伝導障害〕
- 異所性評価（主な所見：心房性期外収縮、心室性期外収縮）
- 調律の評価（主な所見：心房細動、洞性徐脈）
- ST セグメントの評価（主な所見：ST 低下）

ベースライン時のこれらの心電図の異常所見は、第 1 度の AV ブロック及び心房細動が投与群間で同様の頻度であったことを除き、いずれもダロルタミド群でプラセボ群に比べて高頻度に認められた。この結果は、心臓障害に関連する病歴を有する被験者の割合がダロルタミド群でプラセボ群に比べて高いこと（2.7.4.1.3.3.1）と一致する。心電図の異常所見について、ベースラインでみられた差は、投与期間を通して認められた。

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

補正 QT 間隔（Fridericia 法）（QTcF）及び補正 QT 間隔（Bazett 法）（QTcB）のベースライン値は投与群間で同様であった（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.5/9、14.3.5/10）。

QTc のベースラインからの変化量（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.5/9、14.3.5/10）、QTc 間隔の延長がみられた被験者の割合（5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.5/16、14.3.5/17）に、投与群間で顕著な差はなかった。試験 17712 の一部の被験者を対象に実施した QTc の解析は 2.7.4.4.1.4 を参照。

心電図パラメータの来院ごとの測定値及びベースラインからの変化量について、要約統計量を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.5/9～14.3.5/15 に、平均値の経時推移を 5.3.5.1.1 PH-39723/Figure 14.3.5/7～14.3.5/13 に示す。QTc 間隔の延長がみられた被験者の要約を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.5/16、14.3.5/17 に示す。治験薬投与下で QTc 間隔の延長がみられた被験者の一覧を 5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.5/18 に示す。

試験 17712 の日本人

試験 17712 の日本人では、スクリーニング時にすべての被験者（ダロルタミド群 62 例、プラセボ群 33 例）で 12 誘導心電図が実施され、そのうち中央検査で異常所見が認められた被験者はダロルタミド群で 50.0％、プラセボ群で 51.5％であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.5/33）。

心電図所見の経時変化（来院ごと）を分析した結果、ベースラインからの意味のある変化はみられなかった。

QTcF 及び QTcB のベースライン値は投与群間で同様であった（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.5/15、14.3.5/16）。

QTc のベースラインからの変化量（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.5/15、14.3.5/16）、QTc 間隔の延長がみられた被験者の割合（5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.5/29、14.3.5/31）に、投与群間で顕著な差はなかった。

心電図パラメータの来院ごとの測定値及びベースラインからの変化量について、要約統計量を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.5/15～14.3.5/21 に、平均値の経時推移を 5.3.5.1.3 17712_JP/Figure 14.3.5/13～14.3.5/19 に示す。QTc 間隔の延長がみられた被験者の要約を 5.3.5.1.3 17712_JP/Table 14.3.5/29、14.3.5/31 に示す。

2.7.4.4.1.4 QT の解析

ダロルタミドが心臓再分極に及ぼす影響を検討するための解析を、試験 17712 の一部の被験者で実施した。血漿中ダロルタミド濃度と QTc 延長との関係の評価を 2.7.2.2.5.4 に、ダロルタミド及び主要代謝物であるケトーダロルタミドの心臓再分極（QTc）及びその他の心電図パラメータに対する影響の評価を 2.7.2.2.5.5 に示す。ダロルタミドの曝露量が心拍数に影響を及ぼすというエビデンスは得られなかったことから、最終的に、いずれの解析でも QTcF に注目して心臓再分極を評価した。結論として、ダロルタミドは心臓再分極（QTc）に対して臨床的に重要な作用を示さなかった。

試験 17712 の一部の被験者での解析の結果は試験 17712 の全体集団を反映していると考えられる。480ms 超又は 500ms 超の QTc 延長が認められた被験者の割合は、一部の被験者と全体集団で同様であった（2.7.4.4.1.3）。また、投与中に 12 誘導心電図の正常及び異常所見が認められた被験者の割合に、ベースラインと比べて顕著な差はみられなかった。QTc 間隔のベースラインからの変化がみられた被験者の割合及び QTc 間隔の延長がみられた被験者の割合にも、投与群間で顕著な差はなかった（2.7.4.4.1.3）。

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

2.7.4.4.2 併合解析（mCRPC プール）

バイタルサイン

mCRPC プールでの、血圧、心拍数及び体重の来院ごとの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.4/1～3.4/4 に示す。ボックスプロットを 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Figure 3.4/1～3.4/4 に示す。

投与中に血圧又は心拍数の異常値を示した被験者は少なかった（5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.4/5）。

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

理学的検査

mCRPC プールでは、理学的検査のすべての情報が有害事象又は病歴として収集されているため、評価しなかった。

12 誘導心電図

ダロルタミド、ジアステレオマーである SR 体及び SS 体並びにケトーダロルタミドの QTc 延長のリスクを検討するため、*in vitro* 及び非臨床の *in vivo* 試験を実施した。これらの試験では、QT/QTc 延長に関する特定のリスクは示されなかった。しかしながら、麻酔下のイヌ 1 匹に、高用量で完全 AV ブロックが認められた。試験 17829（5.3.3.2.1 R-9584）の第Ⅰ相の用量漸増コンポーネントの 700 及び 900mg のコホート（6 例）に参加した被験者では、ホルター心電図検査を行った。投与前後のホルター心電図記録の解析から、ダロルタミドの AV 伝導への影響は示されなかった。催不整脈傾向の徴候はなかった。

試験 17829 及びその継続試験である試験 18035（5.3.5.2.1 R-11102）では、第 2 度又は第 3 度の AV ブロックは認められなかった。試験 17830（5.3.1.1.1 R-9789）では、Mobitz Ⅰ型の第 2 度の AV ブロックが 1 件認められた。治験責任（分担）医師がこの心電図所見について臨床的に重要ではないと評価したため、有害事象としては報告されていない。被験者は、試験の継続コンポーネントで投与を継続し、第 2 度の AV ブロックは再発しなかった。

mCRPC プールでの、心電図パラメータの来院ごとの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.4/6～3.4/11 に、平均値の経時推移を 5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Figure 3.4/5～3.4/10 に示す。

mCRPC プールでの QTcF 及び QTcB 間隔の延長の要約を、5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.4/12、3.4/13 に示す。

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

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

CRPC 患者を対象とした臨床試験では、TEAE の発現割合に年齢別の部分集団（65 歳未満、65～74 歳、75～84 歳、85 歳以上）の間で臨床的に意味のある差はなかった。この結果から、ダロルタミドによる望ましくない影響のリスクは年齢によって高くならないことが示唆された（2.7.4.2.1.7.1）。

18 歳未満の小児及び青年では、ダロルタミドの安全性及び有効性を検討していない。

試験 17712 の一部の被験者のデータを用いた母集団薬物動態解析（試験 18651、2.7.2.2.5.1）において、4 つの年齢層（65 歳未満、65～74 歳、75～84 歳、85 歳以上）別に解析した結果、年齢の増加に伴ってダロルタミドの曝露量［定常状態における AUC(0-12)〔$AUC(0\text{-}12)_{ss}$〕］は有意に増加した（図 2.7.2.3-14）。曝露量の幾何平均値及び中央値は、85 歳以上で 65 歳未満の約 1.6 倍であったが、臨床的に重要ではないと考えられた。

年齢とダロルタミドの薬物動態との関連の詳細は 2.7.2.3.3.1 を参照。

2.7.4.5.1.2 性別

データの完全性のために、男性及び女性における薬物動態の情報を示す。しかしながら、薬物動態の性差は臨床的に重要ではなく、CRPC は男性のみにみられる疾患である。

試験 17723 のダロルタミド、その主代謝物であるケトーダロルタミド及びジアステレオマーの薬物動態の成績から、性別による影響は小さく、女性では男性に比べて、曝露量（AUC）は 1.7 倍、最高血漿中濃度は 1.3～1.5 倍で、半減期が長くなることが示された（5.3.3.4.1 PH-39412）。

試験 17723 では、ダロルタミドのリスクプロファイルに男性と女性の間で差はみられなかった。

性別とダロルタミドの薬物動態との関連の詳細は 2.7.2.3.3.2 を参照。

2.7.4.5.1.3 人種／民族

民族差に関する安全性データの解析は実施しなかった。試験 17712 での地域（北米、アジア太平洋、その他の地域）による部分集団解析を 2.7.4.2.1.7.5 に示す。TEAE の発現割合に地域別の部分集団間又は投与群間で意味のある差は認められなかった。

試験 17719（5.3.3.2.2 PH-39192）で日本人の mCRPC 患者 9 例を対象にダロルタミドの曝露量を検討した結果、過去の試験の白人の mCRPC 患者での曝露量と同じ範囲に分布していたが、日本人での曝露量は他の地域の被験者での曝露量の範囲の上方に分布していた。

試験 17712 でも同様のデータがみられた。試験 17712 の母集団薬物動態解析（試験 18651、2.7.2.2.5.1）において、ダロルタミドの $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ の平均値は、日本（地域）の被験者で日本以外の地域の被験者の約 1.4 倍であった。しかしながら、日本人と他の地域の被験者で曝露量の分布は大きく重なっていた。日本人の mCRPC 又は nmCRPC 患者では曝露量がやや増大するが、臨床的に意味はないと考えられる。

人種／民族とダロルタミドの薬物動態との関連の詳細は 2.7.2.3.3.3 を参照。

2.7.4.5.1.4 体重

試験 17712 の母集団薬物動態解析（試験 18651、2.7.2.2.5.1）において、体重はダロルタミドの薬物動態にほとんど影響を及ぼさないことが示された。$AUC(0\text{-}12)_{ss}$ の幾何平均値は、75 kg 以上 80 kg未満、80 kg以上 90 kg未満及び 90 kg以上の体重区分の被験者では同様であったが、75kg 未満の被験者では他の体重区分に比べて高かった。

体重とダロルタミドの薬物動態との関連の詳細は 2.7.2.3.3.4 を参照。

2.7.4.5.1.5 腎障害

第Ⅰ相試験の試験 17721（5.3.3.3.1 PH-39976）において、eGFR により腎障害を分類したとき、重度の腎障害を有する被験者（癌患者ではない）では健康男性被験者に比べて、ダロルタミド 600mg 単回投与後の投与 0 時間後から 48 時間後までの AUC〔AUC(0-48)〕の平均値は約 2.5 倍、最高濃度（C_{max}）の平均値は約 1.6 倍であり、半減期が長くなることが示された（2.7.2.3.3.5）。

試験 17712 の母集団薬物動態解析（試験 18651、2.7.2.2.5.1）において、ダロルタミド 600mg の 1 日 2 回反復投与後の $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ の平均値は、腎機能正常の nmCRPC 患者に比べて、軽度の腎障害を有する nmCRPC 患者で 1.1 倍、中等度の腎障害を有する nmCRPC 患者で 1.3 倍であった。ダ

ロルタミドの曝露量は糸球体ろ過量の減少に伴って比例的に増加すると考えられることから、重度の腎障害を有する nmCRPC 患者での曝露量の増加は 2 倍未満と想定された。母集団薬物動態解析には 1 例の重度の腎障害を有する nmCRPC 患者が含まれており、その結果は想定の範囲内であった〔$AUC(0\text{-}12)_{ss}$は腎機能正常の nmCRPC 患者の 1.5 倍〕（2.7.2.3.3.5）。

mCRPC プール及び試験 17712 で腎機能による部分集団解析を実施した結果、TEAE の発現割合は腎機能別の部分集団間で同様であり、試験 17712 の投与群間でも同様であった（2.7.4.2.1.7.2）。

試験 17712 での安全性の解析結果に基づき、軽度又は中等度の腎障害を有する nmCRPC 患者での曝露量の増加は、臨床的に重要ではないと考えられる。また、上記のように、第Ⅲ相試験から推定される重度の腎障害を有する nmCRPC 患者での曝露量の増加は、臨床的に重要でないと考えられた。曝露量が 2.5 倍に増加した場合でも、nmCRPC 患者での良好な安全性プロファイルにより、臨床的なリスクとは考えられない。以上のデータから、軽度又は中等度の腎障害を有する nmCRPC 患者においてダロルタミドの投与を制限する必要はなく、重度の腎障害を有する nmCRPC 患者でも同様であることが示唆される（2.7.2.3.3.5）。

腎機能とダロルタミドの薬物動態との関連の詳細は 2.7.2.3.3.5 を参照。

2.7.4.5.1.6 肝障害

CRPC 患者を対象とした臨床試験では、TEAE の発現割合に肝機能別の部分集団間で臨床的に意味のある差はなかった。試験 17712 では、中等度の肝障害を有する被験者は少なかったが、いずれの肝機能別の部分集団でも、TEAE の発現割合は投与群間で同様であった（2.7.4.2.1.7.3）。

第Ⅰ相試験の試験 17721（5.3.3.3.1 PH-39976）では、Child-Pugh 基準により肝障害を分類したとき、中等度の肝障害を有する被験者（癌患者ではない）9 例では、年齢及び体重を一致させた健康被験者 10 例に比べて、ダロルタミドの C_{max} の幾何平均値は約 1.5 倍、AUC(0-48)の幾何平均値は約 1.9 倍であった（2.7.2.3.3.6）。

NCI-Organ Dysfunction Working Group（ODWG）基準により分類したとき、中等度の肝障害を有する被験者（癌患者ではない）9 例のうち、軽度の肝障害に分類された被験者は 1 例、中等度の肝障害に分類された被験者は 1 例であった。これら 2 例の被験者の AUC(0-48)は、健康被験者（10 例）の AUC(0-48)の平均値の約 3 倍であった。その他の 7 例は、NCI-ODWG 基準では肝機能正常に分類された（2.7.2.3.3.6）。

試験 17712 では、母集団薬物動態解析（試験 18651、2.7.2.2.5.1）に基づく肝機能（NCI-ODWG 基準による分類）の影響は、nmCRPC 患者でそれほど顕著ではなかった。nmCRPC 患者では、ダロルタミドの曝露量 $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ の平均値は、軽度の肝障害を有する被験者（356 例）と肝機能正常の被験者（32 例）で同様であった。軽度又は中等度の肝障害を有する被験者（癌患者ではない）2 例の AUC(0-48)は、肝機能正常又は軽度の肝障害を有する nmCRPC 患者の $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ に比べて、高くはなかった（2.7.2.3.3.6）。

以上より、軽度又は中等度（NCI-ODWG 基準又は Child-Pugh 基準のいずれかで分類）の肝障害を有する nmCRPC 患者にダロルタミド 600mg の 1 日 2 回投与を行っても、ダロルタミドの曝露量に臨床的に重要な影響はないと考えられる。

肝機能とダロルタミドの薬物動態との関連の詳細は 2.7.2.3.3.6 を参照。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因に基づく個別治療に関連する安全性データはない。試験 17712 の母集団薬物動態解析（試験 18651、2.7.2.2.5.1）によると、プロトンポンプ阻害薬はダロルタミドのクリアランスに影響を及ぼさない（2.7.2.3.4.1.5）。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

2.7.4.5.3.1 他の薬剤がダロルタミドに及ぼす影響

In vitro 試験の結果によると、ダロルタミドの生体内での酸化はチトクローム P450（CYP）3A4 によって特異的に触媒される。ダロルタミドの代謝には、酸化に加えて、*O*-グルクロン酸抱合も関与し、*O*-グルクロン酸抱合は主に UGT1A9 を介して行われ、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A8 及び UGT2B17 を介するものは少ない。ケトーダロルタミドからジアステレオマーである SR 体及び SS 体への逆変換は主に AKR1C3 を介して行われる（2.7.2.3.2.3）。更に、ダロルタミドは P-糖タンパク（P-gp）及び BCRP の基質であり、P-gp の方が特異性は高い（2.7.2.3.2.2）。

UGT 阻害薬がダロルタミドに及ぼす影響については、ダロルタミドは複数の経路により消失するため、臨床的重要性を詳細に検討しなかった。したがって、UGT 阻害薬の併用によって臨床的に意味のある薬物相互作用がみられるリスクは低いと考えられる（2.7.2.3.4.1.2）。

AKR 阻害薬がダロルタミドに及ぼす影響については、臨床的に使用されている AKR1C3 の選択異的阻害薬がないため、臨床的重要性を詳細に検討しなかった（2.7.2.3.4.1.3）。

In vitro 試験の結果に基づき、臨床試験の試験 17726（5.3.3.4.2 PH-40010）では、CYP3A4、P-gp 及び BCRP の阻害薬並びに CYP3A4 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について検討した。

安全性に関連する薬物相互作用のみを以下に示す。他の薬剤がダロルタミドの薬物動態に及ぼす影響の詳細は 2.7.2.3.4.1 を参照。

2.7.4.5.3.1.1 イトラコナゾール（強力な CYP3A4 阻害薬かつ P-gp 及び BCRP の阻害薬）による影響

強力な CYP3A4 阻害薬かつ P-gp 及び BCRP の阻害薬であるイトラコナゾール（200mg、第 1 日に 1 日 2 回投与した後、1 日 1 回 7 日間投与）を、ダロルタミド（600mg、第 5 日に単回食後投与）と併用投与したとき、ダロルタミドの曝露量［投与 0 時間後から 72 時間後までの AUC〔AUC(0-72)〕］の平均値は 1.75 倍、C_{max} は 1.36 倍となった。ダロルタミドの安全性プロファイルにおける忍容性を考慮すると、この曝露量の増加に臨床的な意味はないと考えられる（2.7.2.3.4.1.1.1）。

2.7.4.5.3.2 ダロルタミドが他の薬剤に及ぼす影響

安全性に関連する薬物相互作用のみを以下に示す。ダロルタミドが他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響の詳細は 2.7.2.3.4.2 を参照。

2.7.4.5.3.2.1 CYP 基質薬

in vitro では、ダロルタミドは主要な CYP 基質薬（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4）の代謝を臨床的有効濃度で阻害しなかった（2.7.2.3.4.2.1）。

2.7.4.5.3.2.2 トランスポーター基質薬

In vitro では、ダロルタミドが多剤耐性関連タンパク質 2（MRP2）、bile salt export pump（BSEP）、OAT1、OCT1、OCT2、OATP2B1 及び Na^+-依存的胆汁酸トランスポーター（NTCP）を阻害する可能性は示されなかった。ダロルタミドは、能動輸送タンパクの BCRP、OAT3、有機カチオン/H+交換輸送体（MATE）2K、P-gp、OATP1B1、MATE1 及び OATP1B3 の阻害薬である〔関連の強い順、すなわち、50%阻害濃度（IC_{50}）の低い順〕。IC_{50} によると、OATP1B1、OATP1B3、OAT3 又は MATE の阻害による、臨床的に意味のある薬物相互作用のリスクは低いと考えられる（2.7.2.3.4.2.4）。BCRP 及び P-gp は腸壁に存在し、腸管内ではダロルタミドの濃度が明らかに高いと予測されるため、これら 2 つのトランスポーターとの相互作用について、2 つの臨床試験（試験 17723：5.3.3.4.1 PH-39412 及び試験 18860：5.3.3.4.3 PH-40257）で検討した。

2.7.4.5.3.2.2.1 ロスバスタチン（BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 の基質薬）に及ぼす影響

ダロルタミドは BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 の阻害薬であるが、臨床的に意味のある薬物相互作用が予測されるのは BCRP のみである。ダロルタミド 600mg を 1 日 2 回 5 日間投与した後、ロスバスタチン（5mg、単回投与）を食後に併用投与したとき、ロスバスタチンの曝露量は約 5 倍となった（2.7.2.1.3.3.2、2.7.2.3.4.2.4.1）。

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。試験 17723（5.3.3.4.1 PH-39412）の結果から、ダロルタミドはロスバスタチンの腎クリアランスに影響を及ぼさないことが示された〔ロスバスタチンの腎クリアランスの比（ダロルタミドの併用あり／併用なし）の点推定値 0.97〕。BCRP に及ぼす影響が主であると仮定すると、認められた曝露量の増加は、公表されているロスバスタチンの経口投与の絶対的バイオアベイラビリティ（約 20%）及び推定吸収率（約 50%）[21] に比べて大きい。しかしながら、ロスバスタチンは食後に投与され、最新の文献では低脂肪食及び高脂肪食によりロスバスタチンの曝露量が約 40%減少することが示されている[22]。両方の影響を要約すると、認められたロスバスタチンの曝露量の増加は、主にダロルタミドが BCRP に及ぼす影響によるもので、その他のトランスポーターに及ぼす影響によるものは小さいと考えられる。したがって、ダロルタミドの併用投与は、BCRP 基質薬の血漿中濃度を増加させる可能性がある（2.7.2.3.4.2.4.1）。

対象となる患者集団ではスタチンがよく使用され（試験 17712 では全体集団の 33.7%がスタチンを使用、5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.1.1/29）、いくつかのスタチンは BCRP 基質薬であることから、スタチンの併用の有無による TEAE の部分集団解析を実施した。その結果から、ダロルタミドとスタチンの薬物相互作用によって説明できるような投与群間差は示されなかった（2.7.4.2.1.7.4.1）。

2.7.4.5.3.2.2.2 ダビガトランエテキシラート（P-gp 基質薬）に及ぼす影響

ダビガトランエテキシラートは P-gp 基質薬であり、ダロルタミドが非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの曝露量に及ぼす影響を検討した。ダロルタミドとダビガトランエテキシラートを併用投与（食後に同時投与又は絶食下で少し間隔を空けて投与）したとき、ダビガトランエテキシラート単独を食後投与したときに比べて、非抱合型又は総ダビガトランの曝露量は増加せず、わずかに減少した。この結果から、ダロルタミドは P-gp 基質薬に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.4.2.4.2）。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

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

2.7.4.5.5　過量投与

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

2.7.4.5.6　薬物乱用

薬物乱用及び依存に関するデータは得られていない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

投与中止時に、離脱症状は評価しなかった。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ダロルタミドの臨床試験から、ダロルタミドが自動車運転又は機械操作の能力に影響を及ぼすというエビデンスは得られていない。

2.7.4.6　市販後データ

ダロルタミドはいずれの国でも承認されていない。

2.7.4.7　付録

死亡、SAE の一覧は、5.3.5.1.1 PH-39723/Table 14.3.2/8、14.3.2/13、14.3.2/14（試験 17712）、5.3.5.3.4 IA_mCRPC/Table 3.2/2、3.2/3、3.2/4（mCRPC プール）、5.3.5.3.2 IA_HV/Listing 1/1（癌患者以外のプール）に示す。

表 2.7.4.7-1 本申請のためのデータカットオフ日までに発現した SAE（試験 17777）

		Darolutamide/placebo + docetaxel
MedDRA SOC MedDRA PT	**MedDRA 器官別大分類** MedDRA 基本語	**Number of events**
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**135**
Anaemia	貧血	7
Bicytopenia	二血球減少症	1
Bone marrow failure	骨髄機能不全	3
Bone marrow oedema syndrome	骨髄浮腫症候群	1
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	82
Granulocytopenia	顆粒球減少症	1
Leukopenia	白血球減少症	3
Lymphadenopathy	リンパ節症	1
Neutropenia	好中球減少症	34
Pancytopenia	汎血球減少症	1
Thrombocytopenia	血小板減少症	1
Cardiac disorders	**心臓障害**	**25**
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	2
Aortic valve incompetence	大動脈弁閉鎖不全症	2
Atrial fibrillation	心房細動	2
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	2
Cardiac arrest	心停止	3
Cardiac failure	心不全	1
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	1
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	1
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	1
Left ventricular failure	左室不全	2
Myocardial infarction	心筋梗塞	4
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**1**
Vertigo	回転性めまい	1
Eye disorders	眼障害	**3**
Cataract	白内障	3
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**36**
Abdominal discomfort	腹部不快感	2
Abdominal pain	腹痛	3
Anal fistula	痔瘻	3
Colitis	大腸炎	1
Diarrhoea	下痢	7
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	1
Dysphagia	嚥下障害	1
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	2
Gastrointestinal toxicity	胃腸毒性	1
Ileus	イレウス	1
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1
Intestinal obstruction	腸閉塞	2
Intestinal strangulation	腸絞扼	1
Large intestine perforation	大腸穿孔	1
Nausea	悪心	2
Oesophageal haemorrhage	食道出血	1
Pancreatitis	膵炎	2
Peptic ulcer	消化性潰瘍	1
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1

表 2.7.4.7-1 本申請のためのデータカットオフ日までに発現した SAE（試験 17777）（続き）

		Darolutamide/placebo + docetaxel
MedDRA SOC MedDRA PT	**MedDRA 器官別大分類** MedDRA 基本語	**Number of events**
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1
Vomiting	嘔吐	1
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**49**
Adverse event	有害事象	1
Asthenia	無力症	3
Catheter site phlebitis	カテーテル留置部位静脈炎	1
Chest pain	胸痛	4
Death	死亡	2
Fatigue	疲労	4
General physical health deterioration	全身健康状態低下	4
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4
Pain	疼痛	3
Pyrexia	発熱	21
Sudden death	突然死	1
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**13**
Bile duct obstruction	胆管閉塞	1
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	4
Hepatic failure	肝不全	1
Hepatic function abnormal	肝機能異常	3
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	3
Immune system disorders	**免疫系障害**	**1**
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**110**
Abdominal abscess	腹部膿瘍	1
Anal abscess	肛門膿瘍	4
Bacteraemia	菌血症	1
Bronchitis	気管支炎	1
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1
Device related infection	医療機器関連感染	1
Diverticulitis	憩室炎	6
Epididymitis	精巣上体炎	1
Epstein-Barr virus infection	エプスタイン・バーウイルス感染	1
Gastroenteritis	胃腸炎	2
Gingivitis	歯肉炎	1
Herpes zoster	帯状疱疹	3
Infection	感染	2
Infective exacerbation of bronchiectasis	感染による気管支拡張症の増悪	1
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1
Influenza	インフルエンザ	2
Laryngitis	喉頭炎	1
Lung infection	肺感染	7
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1
Neutropenic sepsis	好中球減少性敗血症	3
Peritonitis	腹膜炎	1
Pneumonia	肺炎	23
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1
Pulmonary sepsis	肺敗血症	1

表 2.7.4.7-1 本申請のためのデータカットオフ日までに発現した SAE（試験 17777）（続き）

		Darolutamide/placebo + docetaxel
MedDRA SOC MedDRA PT	**MedDRA 器官別大分類** MedDRA 基本語	**Number of events**
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1
Pyomyositis	化膿性筋炎	2
Respiratory tract infection	気道感染	1
Sepsis	敗血症	7
Septic shock	敗血症性ショック	5
Tonsillitis	扁桃炎	1
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5
Urinary tract infection	尿路感染	17
Urosepsis	尿路性敗血症	1
West Nile viral infection	ウエストナイルウイルス感染	1
Wound infection	創傷感染	1
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**12**
Ankle fracture	足関節部骨折	2
Fall	転倒	1
Femur fracture	大腿骨骨折	1
Fracture	骨折	1
Hip fracture	股関節部骨折	1
Laceration	裂傷	1
Snake bite	蛇咬傷	1
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1
Tendon rupture	腱断裂	1
Tibia fracture	脛骨骨折	1
Wound dehiscence	創離開	1
Investigations	**臨床検査**	**72**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	3
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1
Neutrophil count decreased	好中球数減少	34
Platelet count decreased	血小板数減少	1
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	1
White blood cell count decreased	白血球数減少	8
White blood cell count increased	白血球数増加	1
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**17**
Cachexia	悪液質	1
Decreased appetite	食欲減退	2
Dehydration	脱水	2
Diabetes mellitus	糖尿病	1
Gout	痛風	1
Hyperferritinaemia	高フェリチン血症	1
Hyperglycaemia	高血糖	3
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1
Hypoglycaemia	低血糖	1
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2
Type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病	1

表 2.7.4.7-1 本申請のためのデータカットオフ日までに発現した SAE（試験 17777）（続き）

		Darolutamide/placebo + docetaxel
MedDRA SOC MedDRA PT	**MedDRA 器官別大分類** MedDRA 基本語	**Number of events**
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**28**
Arthralgia	関節痛	3
Back pain	背部痛	4
Bone pain	骨痛	5
Intervertebral disc compression	椎間板圧迫	1
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1
Muscle spasms	筋痙縮	1
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1
Osteoporosis	骨粗鬆症	1
Pain in extremity	四肢痛	2
Pathological fracture	病的骨折	5
Periarthritis	関節周囲炎	1
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	2
Spinal pain	脊椎痛	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**25**
Cancer pain	癌疼痛	4
Central nervous system lymphoma	中枢神経系リンパ腫	1
Hormone-dependent prostate cancer	ホルモン依存性前立腺癌	2
Metastases to bone	骨転移	1
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	1
Metastatic malignant melanoma	遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1
Pancreatic carcinoma	膵癌	1
Prostate cancer	前立腺癌	2
Prostate cancer stage IV	前立腺癌第 4 期	1
Rectal adenocarcinoma	直腸腺癌	1
Small intestine adenocarcinoma	小腸腺癌	3
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	1
Tumour associated fever	腫瘍熱	1
Tumour pain	腫瘍疼痛	5
Nervous system disorders	**神経系障害**	**21**
Cerebral infarction	脳梗塞	2
Cerebrovascular accident	脳血管発作	2
Haemorrhagic stroke	出血性卒中	1
IIIrd nerve paralysis	第 3 脳神経麻痺	1
Paraplegia	対麻痺	1
Sciatica	坐骨神経痛	2
Seizure	痙攣発作	1
Spinal cord compression	脊髄圧迫	5
Syncope	失神	6
Product issues	**製品の問題**	**2**
Device dislocation	医療機器位置異常	1
Device occlusion	医療機器閉塞	1
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**40**
Acute kidney injury	急性腎障害	6
Bladder dilatation	膀胱拡大	1
Calculus bladder	膀胱結石	2
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	1
Haematuria	血尿	3
Hydronephrosis	水腎症	3
Malignant urinary tract obstruction	悪性尿路閉塞	1

表 2.7.4.7-1 本申請のためのデータカットオフ日までに発現した SAE（試験 17777）（続き）

		Darolutamide/placebo + docetaxel
MedDRA SOC MedDRA PT	**MedDRA 器官別大分類** MedDRA 基本語	**Number of events**
Postrenal failure	腎後性腎不全	1
Renal failure	腎不全	4
Renal impairment	腎機能障害	1
Ureterolithiasis	尿管結石症	3
Urinary bladder haemorrhage	膀胱出血	1
Urinary retention	尿閉	5
Urinary tract obstruction	尿路閉塞	8
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**2**
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1
Pelvic pain	骨盤痛	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**31**
Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	1
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	1
Dyspnoea	呼吸困難	4
Haemoptysis	喀血	1
Hypoxia	低酸素症	3
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	5
Pneumonitis	肺臓炎	6
Pneumothorax	気胸	2
Pulmonary embolism	肺塞栓症	6
Respiratory failure	呼吸不全	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**3**
Drug eruption	薬疹	1
Rash	発疹	1
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**	**2**
Coronary arterial stent insertion	冠動脈ステント挿入	1
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	1
Vascular disorders	**血管障害**	**8**
Arterial occlusive disease	動脈閉塞性疾患	1
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2
Hypotension	低血圧	1
Lymphoedema	リンパ浮腫	2
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1
Phlebitis	静脈炎	1

PV = Pharmacovigilance; PT = Preferred term; SAE = Serious adverse event; SOC = System organ class
Of note, event counts and not patient counts are displayed in this table.
Source: PV database (see 5.3.5.4.3 17777_CIOMS line listings).

参考文献

1) Michaelson MD et al., CA Cancer J Clin 2008:58:196-213

2) Rhee H et al., BJU Int 2015:115,S5:3-13

3) Sharifi N et al., JAMA 2005:294:238-244

4) Hussain M et al., N Engl J Med 2018:378:2465-2474

5) Smith MR et al., N Engl J Med 2018:378:1408-1418

6) Hamilton EJ et al., J Clin Endocrinol Metab 2010:95:E456-463

7) Beebe-Dimmer JL et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012:21:70-78

8) Winters-Stone KM et al., J Am Geriatr Soc 2017:65:1414-1419

9) Nelson AM et al., Support Care Cancer 2016:24:4159-4166

10) Stone P et al., Eur J Cancer 2000:36:1134-1141

11) Storey DJ et al., Ann Oncol 2012:23:1542-1549

12) ERLEADA™ Prescribing information. US Prescribing information for ERLEADA™ (apalutamide). Revised: 02/2018

13) Zytiga SmPC. EU Summary of Product Characteristics for Zytiga, dated 20 Nov 2017

14) Keating NL et al., J Clin Oncol 2006:24:4448-4456

15) Walker LM et al., Clin Genitourin Cancer 2013:11:375-384

16) Green HJ et al., BJU Int 2002:90:427-432

17) Gonzalez BD et al., J Clin Oncol 2015:33:2021-2027

18) Sun M et al., J Urol 2018:199:1417-1425

19) Llorente MD et al., Am J Geriatr Psychiatry 2005:13:195-201

20) Aithal GP et al., Clin Pharmacol Ther 2011:89:806-815

21) Martin PD et al., Clin Ther 2003:25:2553-2563

22) McLean CC et al., Clin Pharmacol Ther 2018:104:525-533

2.7.5　参考文献

2.7 臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法；「参考文献」の項

2.7.2 臨床薬理試験；「参考文献」の項

2.7.4 臨床的安全性；「参考文献」の項