2.7.6 個々の試験のまとめの目次

CTD 項番号	項題名
2.7.6.1	【国外試験】去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験：試験 17830（報告書番号 R-9789）
2.7.6.2	【国外試験】健康被験者を対象としたマスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティ試験：試験 17831（報告書番号 R-11003）
2.7.6.3	【国外試験】去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第 I／Ⅱ相試験：試験 17829（報告書番号 R-9584）
2.7.6.4	【国内試験】日本人転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第 I 相試験：試験 17719（報告書番号 PH-39192、PH-40296）
2.7.6.5	【国外試験】肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者を対象とした薬物動態試験：試験 17721（報告書番号 PH-39976）
2.7.6.6	【国外試験】健康男女被験者を対象としたロスバスタチンとの薬物相互作用試験：試験 17723（報告書番号 PH-39412）
2.7.6.7	【国外試験】健康被験者を対象としたイトラコナゾール及びリファンピシンとの薬物相互作用試験：試験 17726（報告書番号 PH-40010）
2.7.6.8	【国外試験】健康被験者を対象としたミダゾラム及びダビガトランとの薬物相互作用試験：試験 18860（報告書番号 PH-40257）
2.7.6.9	【国際共同試験】非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 17712（報告書番号 PH-39723）
2.7.6.10	【国外試験】去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験 18035（報告書番号 R-11102）

2.7.6.1 【国外試験】去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験：試験 17830（報告書番号 R-9789）

参照項目：5.3.1.1.1 R-9789

2.7.6.1.1 試験計画の概要

試験の標題：

化学療法未施行の転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者を対象としたダロルタミド製剤の相対的バイオアベイラビリティ試験及び継続パートでのダロルタミドの安全性及び忍容性の検討

実施医療機関：9 施設、3 ヵ国（フィンランド、フランス、ラトビア）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2013 年 3 月 14 日
最後の被験者の完了日： 2017 年 4 月 30 日
（データカットオフ日）

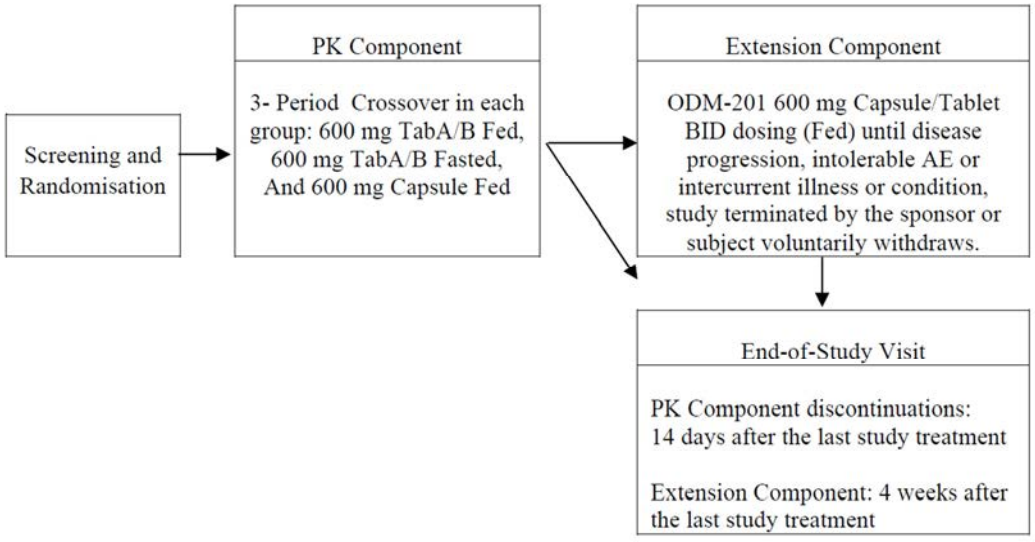
開発のフェーズ：第 I 相

目的：主要目的

- 薬物動態パートで、ダロルタミドカプセル剤（参照製剤）に対するダロルタミドの 2 種類の錠剤（錠剤 A 及び錠剤 B）の相対的バイオアベイラビリティを検討する。
- 薬物動態パートで、ダロルタミド錠剤 A 及び錠剤 B の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する。
- 薬物動態パートで、ダロルタミドの短期安全性及び忍容性を評価する。
- 継続パートで、ダロルタミドの長期安全性及び忍容性を評価する。

試験方法：

本試験は、非盲検、無作為化、多施設共同、第 I 相試験である。ダロルタミドを錠剤又はカプセル剤で単回投与したときの薬物動態を検討する 3 期クロスオーバーデザインの薬物動態パート、並びに長期安全性及び忍容性を検討する継続パートの 2 パートからなる。
被験者は、治験薬初回投与前 14 日以内にスクリーニング検査のために来院した。



ODM-201: ダロルタミド

<u>薬物動態パート</u>

薬物動態パートでは、並行する 2 群（錠剤 A 群及び錠剤 B 群）においてカプセル剤を参照製剤としてダロルタミドの 2 種類の試験製剤（それぞれ、錠剤 A 及び錠剤 B）の相対的バイオアベイラビリティ

を評価した。被験者は、錠剤A群又は錠剤B群の3つの投与順序（1、2又は3、下表を参照）のいずれかに無作為割付けされた。各被験者は、実施医療機関にて、ダロルタミド600mgの錠剤による食後投与、錠剤による空腹時投与及びカプセル剤による食後投与の計3回の単回経口投与を受けた。各回投与の間には7日間以上の休薬期間を設けた。薬物動態パートを完了しなかった又は継続パートに移行しなかった被験者は治験薬最終投与後14日目に来院し、試験終了時の評価を行うこととした。

	Treatment Sequence	PK Component Period			N
		1	2	3	
TabA group	1	A2	A1	C	5
	2	C	A2	A1	5
	3	A1	C	A2	5
TabB group	1	B2	B1	C	5
	2	C	B2	B1	5
	3	B1	C	B2	5

A1=TabA fed, A2=TabA fasted, B1=TabB fed, B2=TabB fasted, C=Capsule fed

薬物動態測定用血液検体の採取スケジュールは、5.3.1.1.1 R-9789/Table 2に示す。

SR体とSS体の血漿中濃度の合計をダロルタミドの血漿中濃度として表した。
定量方法は、5.3.1.1.1 R-9789/Section 9.5.1.1及び9.5.1.2を参照。

継続パート

薬物動態パート第3期の第3日を完了した後、被験者は継続パートに移行した。第3期単回投与4日後からダロルタミド600mgの1日2回食後投与を開始した。ただし、2015年3月の治験実施計画書の改訂以降、カプセル剤からフィルムコーティング錠に置き換えた。なお、治験薬は実施医療機関外で服薬した。被験者は、投与開始1ヵ月後までは週1回、6ヵ月後までは月1回、それ以降は3～4ヵ月ごとに来院した。また、被験者は治験薬最終投与4週間後に来院し、試験終了時の評価を行うこととした。治験薬の投与中止又は減量基準は5.3.1.1.1 R-9789/Section 9.4.5.3を参照。

有効性評価項目の前立腺特異抗原（PSA）に基づく増悪（PSA増悪）は、前立腺がんワーキンググループ2（PCWG2）の基準に従い評価した。PSA増悪までの期間は、以下のとおり、継続パートでの治験薬投与開始からPSA増悪までの経過時間と定義した。

PSA増悪の定義：

- 試験期間中に血清PSA値がベースラインから減少した場合：血清PSA値が最低値から25%以上増加かつ増加幅が2ng/mL以上である場合にPSA増悪と判断した。PSA増加は、1回目の測定から3～4週あけて2回目を測定し確認した。
- 試験期間中に血清PSA値がベースラインから減少しなかった場合：ベースラインのPSA値を最低値とし、かつ第12週の血清PSA値が最低値から25%以上増加かつ増加幅が2ng/mLである場合にPSA増悪と判断した。1回目の測定値がPSA増悪の規定値を超えた場合、3～4週あけて2回目を測定する必要はない。

軟部組織病変は、胸部、腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像法（MRI）を実施し、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（RECIST）Ver.1.1を用いて病変の変化を評価した。ただし、リンパ節の標的病変については、最長径2cm以上（PCWG2推奨）かつ最短径1.5cm以上（RECIST Ver.1.1推奨）は測定可能とし、標的病変の変化をRECIST Ver.1.1を用いて評価した。

骨病変は、^{99m}Tc骨シンチグラフィを実施し、病変の変化を評価した。

米国東部腫瘍臨床試験グループの一般状態（ECOG-PS）をスクリーニング時及び継続パート第2ヵ月以後の各来院時にベースラインと比較して評価した。

病勢進行の定義は5.3.1.1.1 R-9789/Section 9.3.1、臨床的病勢進行の定義は5.3.1.1.1 R-9789/Section 9.1.3.3を参照。

被験薬：

- ダロルタミド素錠 300mg（錠剤 A 及び錠剤 B）
- カプセル剤 100mg（0 号硬ゼラチンカプセル）
- フィルムコーティング錠 300mg

錠剤 A と錠剤 B は同一の組成だが、錠剤 A に比べて錠剤 B は粒度の大きいダロルタミド原末を用いた。

用法・用量：

薬物動態パート

ダロルタミド 600mg を、錠剤（300mg 錠×2）で食後単回投与、錠剤（300mg 錠×2）で空腹時単回投与及びカプセル剤（100mg カプセル×6）で食後単回投与した。

継続パート

ダロルタミド 600mg を、カプセル剤（100mg カプセル×6）で 1 日 2 回食後反復投与した。2015 年 3 月の治験実施計画書の改訂以降、カプセル剤からフィルムコーティング錠（300mg 錠×2）に置き換えた。

投与期間：

薬物動態パート

ダロルタミド 600mg の単回投与を 3 回行った。各回投与の間に 7 日間以上の休薬期間を設けた。

継続パート

以下の事象が認められるまで治験薬の投与を継続した。

- 病勢進行
- 治験責任（分担）医師の判断に基づく忍容できない有害事象
- 治験責任（分担）医師の判断に基づきダロルタミドの継続投与を避けるに至った合併症若しくは全体又は部分的な健康状態の変化
- 治験依頼者の判断に基づく治験薬に対する安全性の懸念又は製剤開発の中止
- 同意撤回

対照薬：なし

主な選択基準：

- 書面による同意が得られた 18 歳以上の男性で、組織学的に前立腺癌が確認されたもの
- 骨シンチグラフィ、CT 又は MRI により転移性病変が確認されたもの
- 無症候性又は軽度症候性の前立腺癌を有するもの
- 外科的去勢術による治療歴を有する又は薬物による内科的去勢術を併用しており、かつスクリーニング時の血清テストステロン値が 50ng/dL 未満又は 1.7nmol/L 未満のもの
- 病勢進行が認められるもの
- 6 ヵ月以上の生存が期待できるもの

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.1.1.1 R-9789/Section 9.3.1 及び 9.3.2 を参照。

有効性の評価項目：

継続パートにおける病勢進行の評価

- 血清 PSA 値
- 軟部組織病変及び骨病変
- ECOG-PS

薬物動態の評価項目：

血漿中ダロルタミド〔ダロルタミドのジアステレオマーである(*S,R*) - ダロルタミド（以下、SR 体）及び(*S,S*) - ダロルタミド（以下、SS 体）の合計〕、SR 体及び SS 体、並びにその主代謝物ケト - ダロルタミド（M-1）の C_{max}、t_{max}、AUC(0-48)、AUC、λ_z、$t_{1/2}$

安全性の評価項目：

有害事象、心拍数、血圧、体重、口腔温又は鼓膜温、12 誘導心電図（ECG）、理学的検査及び臨床検査

被験者数：

目標被験者数：

最低 30 例（薬物動態パート各群 15 例）

設定根拠：

薬物動態パートの被験者数は、個体内変動係数（CV）が 30%、個体間の相関係数が 0.35 と仮定したとき、AUC 又は C_{max} の比の点推定値の 90%信頼区間（CI）の範囲が（0.8；1.25）に確実に収まる総被験者数として 30 例（各群 15 例）を設定した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験薬の投与を受け、薬物動態の結果に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱／違反がなく、薬物動態パラメータの算出ができる十分なデータポイント数がある被験者

Intent-To-Treat 集団（ITT）：継続パートで治験薬の投与を継続したすべての被験者

薬物動態の解析（薬物動態パート）

血漿中ダロルタミド、ジアステレオマー及び M-1 の薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法に基づき解析し、パラメータの算出には Phoenix WinNonlin® Ver. 6.3 （Pharsight, Certara LP 社）を用いた。

相対的バイオアベイラビリティ：

2 種類の錠剤（試験製剤）のカプセル剤（参照製剤）に対する相対的バイオアベイラビリティは、試験製剤と参照製剤の AUC の幾何平均の比（試験製剤／参照製剤）及びその両側 90%CI により評価した。

食事の影響：

錠剤 A 及び錠剤 B の薬物動態〔AUC(0-48)、AUC 及び C_{max}〕に及ぼす食事の影響は、空腹時投与を参照として、食後投与の錠剤 A 及び錠剤 B それぞれについて評価した。AUC(0-48)、AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（食後／空腹時）及びその両側 90%CI を算出した。

有効性の追加解析（継続パート）

継続パートにおける追加解析の結果を、用量別及び評価時点別に、記述統計量又は頻度分布により要約した。

- 軟部組織の病変の変化及び新規の病変数
- 新規の骨病変数
- 臨床的病勢進行の有無及び ECOG-PS のベースラインからの変化

画像診断による病勢進行までの期間及び PSA 増悪までの期間に関する Kaplan-Meier 分析を行った。全投与期間の評価では、継続パートでの治験薬の投与開始から投与中止までの期間（中央値）を算出し、全調査期間の評価では、継続パートでの治験薬投与開始から追跡調査期間終了までの期間（中央値）を算出した。

安全性の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.20.0 を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で分類し、集計表で示した。有害事象の重症度（最悪グレード）は、米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）Ver.4.03 を用いてグレード分類した。CTCAE

Ver.4.03 に示されていない有害事象は、重症度を軽度、中等度、高度に分類した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。有害事象の解析は、以下の 5 つの期間に分けて実施した：

治験薬初回投与前に発現した有害事象、薬物動態パート（薬物動態パートでの初回投与後から薬物動態パートでの最終投与まで）に発現した有害事象、治験薬初回投与後から試験終了時来院まで（薬物動態パート及び継続パートを含む）に発現した有害事象、治験薬投与期間中（薬物動態パートでの初回投与後から継続パートでの最終投与まで）に発現した有害事象、治験薬投与終了後（最終投与日の翌日以降）に発現した有害事象

重篤な有害事象として報告されているもの以外で、臨床的に重要であるが病勢進行とは関連がない、以下のような事象を重要な有害事象とみなした：

診断又は治療的介入、治験薬治療の中止、治験薬の減量、重要な併用療法の追加、及び著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常

本試験では、以下の事象は重篤な有害事象として報告しない：

病勢進行（疾患の進行に明白に起因する事象。ただし、試験中に死に至るもの又は入院の延長が必要となるものは除く）、試験中に悪化しなかった既往歴治療のための入院及び待機的手術、処置又は治療手順を簡素化するために予定されていた入院

2.7.6.1.1.1 試験スケジュール

薬物動態パート及び継続パートの試験スケジュールを、それぞれ表 2.7.6.1-1 及び表 2.7.6.1-2 に示す。

表 2.7.6.1-1 試験スケジュール（薬物動態パート）

Activities	Screening visit (within 14days of Day 1)	Periods 1-3															End of study[8] disc. PK
		PK Day 1													PK Day 2	PK Day 3	
		Pre-dose	0hr	30min	1hr	1.5hr	2hr	2.5hr	3hr	4hr	5hr	6hr	8hr	12hr			
Informed consent	x																
Medical history	x																
Eligibility criteria and decision of entry		x															
Study treatment (single dose)			x														
Demography	x																
Weight	x																x
Height and BMI	x																
Heart rate and blood pressure[1]	x	x							x		x			x	x	x	x
Centrally read 12-lead ECG[1]	x[2]	x[3]							x		x			x	x	x	x
Oral or tympanic temperature		x													x	x	
Physical examination	x	x															x
Clinical stage of disease	x																
Gleason score	x																
Haematology and clinical chemistry	x	x															x
Urine sample for urinalysis	x	x															x
Blood samples for PK		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x[9]	x[12]	
Blood sample for testosterone	x																
Blood sample for exploratory analyses		x[10]															
Blood sample for PSA	x[4]	x[11]															
Blood sample for PG										x[5]							
Chest, abdomen and pelvic CT (or MRI)	x[6]																
Radionuclide bone scan	x[6]																

表 2.7.6.1-1 試験スケジュール（薬物動態パート）（続き）

Activities	Screening visit (within 14days of Day 1)	Periods 1-3															End of study[8] disc. PK
		PK Day 1													PK Day 2	PK Day 3	
		Pre-dose	0hr	30min	1hr	1.5hr	2hr	2.5hr	3hr	4hr	5hr	6hr	8hr	12hr			
ECOG performance status	x																
Dispense study treatment																x[7]	
AEs and SAEs		x															
Current medical conditions		x															
Concomitant treatments		x															

1: After 10minutes rest in the supine position

2: For all subjects, 3 ECG registrations at 5minute intervals were done at screening

3: 3 baseline recordings in 5minute intervals

4: Not taken if previous assessment within 28days prior to start of the first PK period

5: The sample was to be taken once during the PK Component of the study from subjects who had signed the PG IC

6: Not taken if previous assessment within 30days prior to start of the first PK period

7: Only if the subject was enrolled into the Extension Component

8: 14days after the last study treatment administration for subjects discontinuing or not continuing into the Extension Component

9: On Day 2 of each period, PK samples taken at 24 and 30hours post-dose

10: One exploratory sample taken pre-dose Period 1 only

11: Sample taken pre-dose Period 1 only

12: Day 3 PK sample taken 48hours post-dose

AE=adverse event, BMI=body mass index, PG=pharmacogenomics, PK=pharmacokinetic(s), SAE=serious adverse event

表 2.7.6.1-2 試験スケジュール（継続パート）

Activities	Continuous treatment extension[6]										End of Study[5]
	Vis 4 Week 1	Vis 5 Week 2	Vis 6 Week 3	Vis 7 Week 4	Vis 8 Month 2	Vis 9 Month 3	Vis 10 Month 4	Vis 11 Month 5	Vis 12 Month 6	Vis 13+ Month 9+[7]	
Study treatment (continuous)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Weight	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
HR and BP[1]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Centrally read 12-lead ECG[1]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Physical examination		x		x	x	x	x	x	x	x	x
Haematology and clinical chemistry	x	x	x	x	x	x[2]	x[2]	x[2]	x[2]	x[2]	x
Urine sample for urinalysis	x	x	x	x	x	x[2]	x[2]	x[2]	x[2]	x[2]	x
Blood sample for exploratory analyses											x
Blood sample for testosterone						x[2]			x[2]	x[2]	
Blood sample for PSA				x	x	x[2]	x[2]	x[2]	x[2]	x[2]	x
Chest, abdomen and pelvic CT (or MRI)						x[2]			x[2]	x[2]	
Radionuclide bone scan[3]						x[2]			x[2]	x[2]	
ECOG performance status					x	x	x	x	x	x	
Dispense study treatment[4]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Return study treatment	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
AEs and SAEs	x										
Current medical conditions	x										
Concomitant treatments	x										

1: After 10minutes rest in the supine position

2: Performed within 1 week prior to the visit date every 3/4months after 12weeks

3: Radionuclide bone scan every 3/4months, except for subjects with no bone lesions or bone pain at week 12 in which case radionuclide bone scans were performed every 6months

4: Study treatment was supplied in containers of 65 capsules/140 film-coated tablets each. An appropriate amount of capsules/tablets was dispensed at each study visit for continuous dosing outside the centre until the next scheduled centre visit

5: End of study assessments for the Extension Component was performed 4weeks after the last study treatment administration

6: Visit windows in the Extension Component were as follows: Visits 4-7:±2days, Visits 8-11:±4days, Visits 12-13+:±7days

7: Period between visits is 4months (changed by protocol amendment 3)

BP=blood pressure, HR=heart rate

2.7.6.1.2 成績

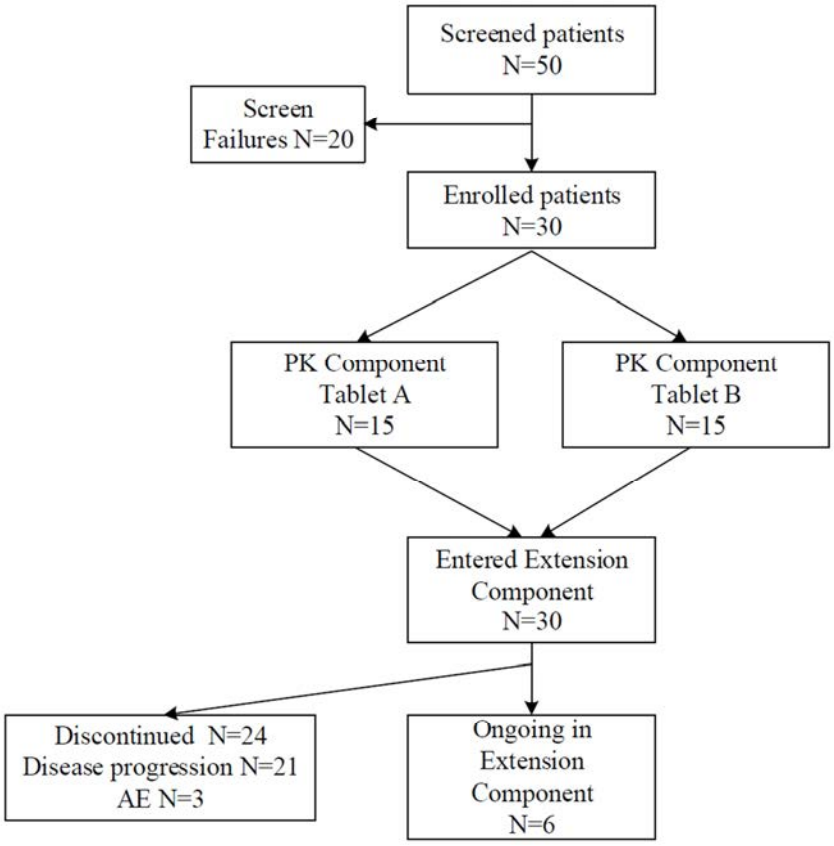
2.7.6.1.2.1 試験対象集団

2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1-1 に示す。

計 50 例がスクリーニングを受け、そのうち 30 例が本試験に組入れられた。

30 例全例が薬物動態パートを完了し、継続パートに移行した。データカットオフ時点では、6 例がダロルタミド継続投与中であり、24 例が試験を中止した。試験中止の理由は、21 例が病勢進行、3 例が有害事象（神経内分泌癌、呼吸不全及び肺腺癌各 1 例）であった（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.17、Listing 16.2.1.1、16.2.1.2）。



Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Figure 3

図 2.7.6.1-1 被験者の内訳

2.7.6.1.2.1.2 解析対象集団

各解析対象集団の被験者数を表 2.7.6.1-3 に示す。

本試験に組入れられた 30 例全例を SAF 及び ITT に採用した。

第 1 期及び第 2 期で 28 例、第 3 期で 29 例を PKS に採用した。1 例（被験者番号[redacted]）は併用禁止薬（胃腸運動性に影響を及ぼす薬）を服用したため、3 期すべての PKS から除外した。1 例（被験者番号[redacted]）は併用禁止薬（胃腸運動性に影響を及ぼす薬）を服用したため、第 2 期の PKS から除外した。1 例（被験者番号[redacted]）は標準食摂取の不遵守により、第 1 期の PKS から除外した（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.1.1、Listing 16.2.2.1、16.2.3.1）。

表 2.7.6.1-3 解析対象集団

	Number of subjects (%)
ITT population	30 (100.0)
Safety population	30 (100.0)
PK data set (Period 1)	28 (93.3)
PK data set (Period 2)	28 (93.3)
PK data set (Period 3)	29 (96.7)

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.1.1

2.7.6.1.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

2.7.6.1.2.1.3.1 人口統計学的及びベースラインの特性

SAF での人口統計学的特性を表 2.7.6.1-4 に示す。

30 例全例が白人男性であった。年齢の中央値（範囲）は 68 歳（54～86 歳）であり、被験者の 60%が 65～74 歳であった。体重の中央値（範囲）は 88.3kg（67.9～118.7kg）であり、BMI の中央値（範囲）は 28.5kg/m^2（22.3～40.1kg/m^2）であった。

表 2.7.6.1-4 人口統計学的特性（SAF）

	Treatment arm		Total
	Tablet A (N=15)	Tablet B (N=15)	(N=30)
Age (years)			
Mean±sd	68.1±6.0	68.9±8.6	68.5±7.3
Median (range)	66.0 (59-82)	69.0 (54-86)	68.0 (54-86)
<65years, n (%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	6 (20.0%)
65-74years, n (%)	10 (66.7%)	8 (53.3%)	18 (60.0%)
≥75years, n (%)	2 (13.3%)	4 (26.7%)	6 (20.0%)
Weight (kg)			
Mean±sd	89.6±14.3	89.6±10.8	89.6±12.5
Median (range)	87.0 (67.9-115.6)	89.5 (74.0-118.7)	88.3 (67.9-118.7)
Height (cm)			
Mean±sd	175.7±7.1	175.1±5.7	175.4±6.3
Median (range)	176.0 (159.0-186.0)	175.0 (165.0-184.0)	176.0 (159.0-186.0)
BMI (kg/m^2)			
Mean±sd	28.9±3.6	29.3±3.7	29.1±3.6
Median (range)	28.7 (22.3-34.7)	27.7 (25.6-40.1)	28.5 (22.3-40.1)

sd=standard deviation

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.1.2

スクリーニング時の血清テストステロン値の中央値（範囲）は 0.8nmol/L（0.4～1.6nmol/L）であり、すべての被験者で選択基準の去勢レベル（1.7nmol/L 未満）であった。ベースライン時

（薬物動態パート来院 1 の投与前）の血清 PSA 値の中央値（範囲）は 18.2μg/L（3.5～554.8μg/L）であった（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.1.6）。

ベースライン時の血中ヘモグロビン濃度の平均値は 130.1g/L であり、53.3%の被験者で基準値下限未満であった。ベースライン時の血清 ALP の平均値は 119.8U/L であり、40.0%の被験者で基準値上限を上回っており、3.3%の被験者では基準値下限未満であった。ベースライン時の血清 LDH 値の平均値は 343.0U/L であり、40.0%の被験者で基準値上限を上回っており、3.3%の被験者では基準値下限未満であった。ベースライン時の血清アルブミン値の平均値は 41.4g/L であり、13.3%の被験者で基準値下限未満であった。

2.7.6.1.2.1.3.2 ベースラインの疾患特性

SAF でのベースラインの疾患特性を表 2.7.6.1-5 に示す。

前立腺癌の診断から治験薬投与開始までの期間の中央値（範囲）は 39 ヵ月（7～133 ヵ月）であり、アンドロゲン遮断療法の開始から治験薬の初回投与までの中央値（範囲）は 35 ヵ月（7.6～126.6 ヵ月）であった。大半の被験者で診断時の Gleason スコアが 7（12 例、40.0%）又は 8 以上（12 例、40.0%）であった。診断時に 10 例（33.3%）が遠隔転移（M1、M1a 又は M1b）、4 例（13.3%）がリンパ節転移（N1）を有していた。選択基準に従って、すべての被験者は組入れ時の ECOG スコアが 0（20 例、66.7%）又は 1（10 例、33.3%）であった。

スクリーニング時では、27 例（90.0%）が骨病変、15 例（50.0%）が軟部組織病変を有していた。スクリーニング時の病変局在は、12 例（40.0%）が骨及び軟部組織、15 例（50.0%）が骨のみ（軟部組織に病変なし）、3 例（10.0%）が軟部組織のみ（骨に病変なし）であった。14 例（46.7%）はスクリーニング時に 20 を超える骨病変を有していた（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.4.3）。

表 2.7.6.1-5 ベースラインの疾患特性（SAF）

	Treatment arm		Total
	Tablet A (N=15)	Tablet B (N=15)	(N=30)
Time from initial diagnosis (mths)[1]			
Mean±sd	39.1±29.0	67.9±42.0	53.5±38.3
Median (range)	28.0 (7.0-117.0)	57.0 (14.0-133.0)	39.0 (7.0-133.0)
Time from start of ADT to first study treatment (mths)[2, 3]			
Mean±sd	35.4±24.7	54.9±39.1	45.5±33.9
Median (range)	28.8 (7.6-94.2)	39.7 (14.2-126.6)	35.0 (7.6-126.6)
Initial treatment of primary tumour			
Chemical castration, n (%)	9 (60.0)	7 (46.7)	16 (53.3)
Hormonal therapy, n (%)	1 (6.7)	0	1 (3.3)
Prostatectomy, n (%)	1 (6.7)	3 (20.0)	4 (13.3)
Radiotherapy, n (%)	4 (26.7)	5 (33.3)	9 (30.0)
Gleason score at diagnosis			
Mean±sd	7.53±1.64	6.93±1.28	7.23±1.48
Median (range)	8 (4-9)	7 (3-9)	7 (3-9)
Total PSA (μg/L) at screening			
Mean±sd	43.64±53.01	70.05±128.99	56.85±97.82
Median (range)	27.40 (3.81-212.80)	15.70 (3.13-483.10)	19.60 (3.13-483.10)
≤20μg/L, n (%)	7 (46.7)	8 (53.3)	15 (50.0)
>20μg/L, n (%)	8 (53.3)	7 (46.7)	15 (50.0)
ECOG at screening			
0, n (%)	9 (60.0)	11 (73.3)	20 (66.7)
1, n (%)	6 (40.0)	4 (26.7)	10 (33.3)
Lesions at screening			
Bone, n (%)	14 (93.3)	13 (86.7)	27 (90.0)
Soft tissue, n (%)	8 (53.3)	7 (46.7)	15 (50.0)
Disease localisation at screening			
Bone only, n (%)	7 (46.7)	8 (53.3)	15 (50.0)
Soft tissue only, n (%)	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (10.0)
Bone and soft tissue, n (%)	7 (46.7)	5 (33.3)	12 (40.0)
Soft tissue metastasis site at screening			
None, n (%)	7 (46.7)	8 (53.3)	15 (50.0)
Other, n (%)	7 (46.7)	6 (40.0)	13 (43.3)
Visceral and Other, n (%)	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (6.7)
Previous therapy[4]			
LHRH, n (%)	15 (100)	15 (100)	30 (100)
Radiotherapy, n (%)	7 (46.7)	10 (66.7)	17 (56.7)
First generation antiandrogen, n (%)	11 (73.3)	11 (73.3)	22 (73.3)
Systemic corticosteroids, n (%)	1 (6.7)	0	1 (3.3)
Bone drugs, n (%)	0	1 (6.7)	1 (3.3)
Prior estrogens, n (%)	1 (6.7)	0	1 (3.3)

1: Time from initial diagnosis is the time from the clinical staging date to the first dose of study medication

2: Time from start of ADT to the first dose of the study medication

3: Tablet A: N=14, Total: N=29

4: Prior therapy continuing during the study

ADT=androgen deprivation therapy, LHRH=luteinising hormone-releasing hormone

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.1.3

2.7.6.1.2.1.3.3 病歴及び合併症

30 例中 16 例（53.3%）が病歴を有していた。最も多かった病歴（MedDRA 基本語）は、前立腺摘除〔前立腺摘除が 2 例（6.7%）、根治的前立腺摘除が 3 例（10.0%）、経尿道的前立腺摘除が 4 例（13.3%）〕であり、次いで単径ヘルニア（3 例、10.0%）及び経皮的冠インターベンション（3 例、10.0%）が多かった。ほとんどの病歴が 1～2 例で認められた（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.1.4.1）。

30 例中 29 例（96.7%）が合併症を有していた。最も多かった合併症（MedDRA 基本語）は高血圧（19 例、63.3%）であり、次いで腎嚢胞（8 例、26.7%）、冠動脈疾患（5 例、16.7%）及び不眠症（5 例、16.7%）が多かった（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.1.4.2）。

2.7.6.1.2.1.3.4 前治療及び併用療法

2.7.6.1.2.1.3.4.1 前治療薬及び併用薬（抗がん療法以外）

治験薬初回投与前によく用いられた前治療薬〔解剖治療化学分類法（ATC）クラス 2〕は、内分泌療法（30 例、100%）、レニンーアンギオテンシン系作用剤（18 例、60.0%）、β遮断剤（12 例、40.0%）、抗血栓剤（9 例、30.0%）、骨疾患治療剤（9 例、30.0%）、ミネラルサプリメント（8 例、26.7%）、脂質修飾剤（7 例、23.3%）及び精神抑制剤（6 例、20.0%）であった。

継続中の前治療及び治験薬投与期間に新たに使用を開始した薬剤を含め、治験薬投与期間中によく用いられた併用薬（ATC クラス 2）は、内分泌療法（30 例、100%）、レニンーアンギオテンシン系作用剤（19 例、63.3%）、β遮断剤（12 例、40.0%）、抗血栓剤（12 例、40.0%）、鎮痛剤（11 例、36.7%）、骨疾患治療剤（9 例、30.0%）、ミネラルサプリメント（8 例、26.7%）、脂質修飾剤（8 例、26.7%）、抗炎症性及び抗リウマチ薬（8 例、26.7%）であった（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.1.5.2）。

2.7.6.1.2.1.3.4.2 抗がん療法の前治療歴

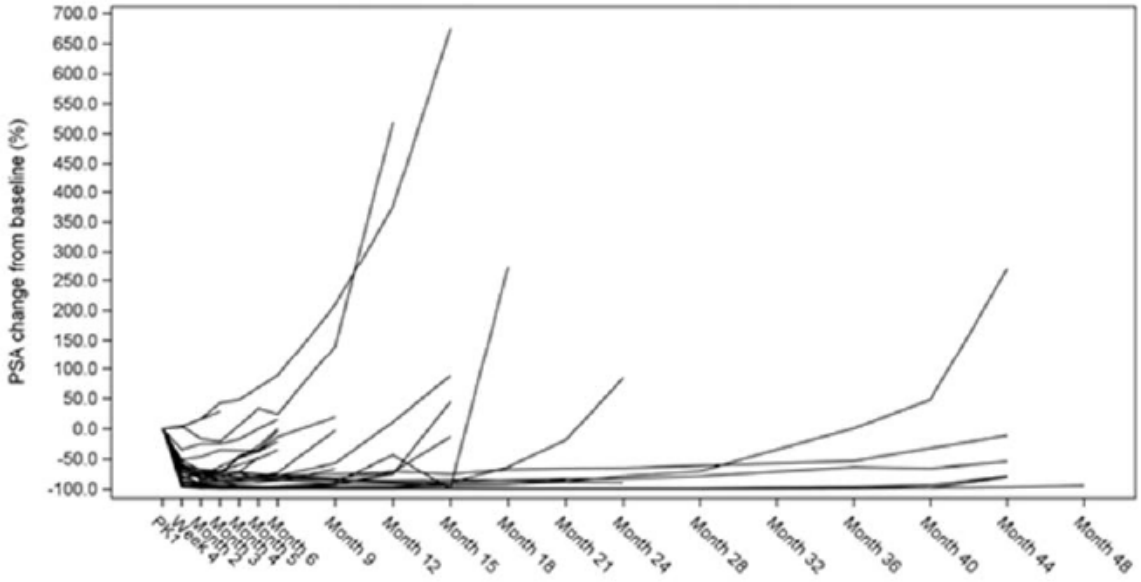
すべての被験者は、治験実施計画書に従って、LHRH の前治療を受けており、化学療法又はエストラムスチンの前治療を受けていなかった。22 例（73.3%）は前治療として第 1 世代の抗アンドロゲン療法（ビカルタミド、nilutamide、フルタミド又は cyproterone acetate）を受けていた。ケトコナゾールの前治療を受けた被験者はいなかった。17 例（56.7%）は放射線療法の前治療を受けていた（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.1.3）。

2.7.6.1.2.2 有効性の結果

2.7.6.1.2.2.1 血清 PSA 値

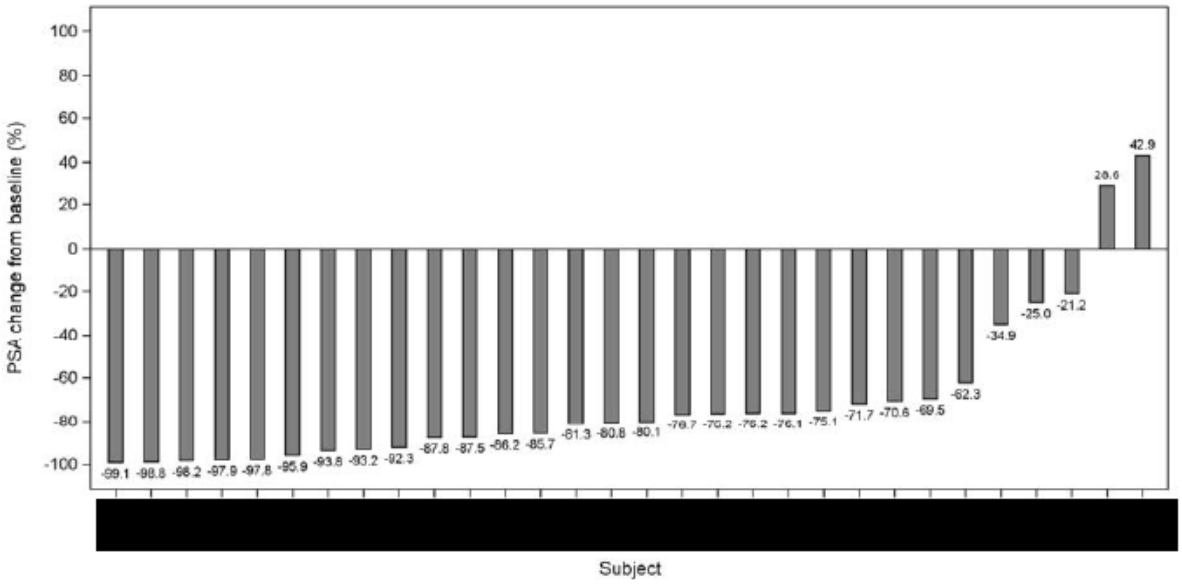
継続パートでの個々の被験者における血清 PSA 値のベースラインからの変化率の推移を図 2.7.6.1-2 に、継続パートでの個々の被験者における投与 3 ヵ月後の血清 PSA 値のベースラインからの変化率の Waterfall プロットを図 2.7.6.1-3 に示す。また、投与 3 ヵ月後の血清 PSA 値のベースラインからの変化率を表 2.7.6.1-6 に示す。

投与 3 ヵ月後の血清 PSA 値がベースライン時と比べ、30 例中 9 例（30.0%）で 90%以上、25 例（83.3%）で 50%以上、26 例（86.7%）で 30%以上減少した。また、継続パートの最初 3 ヵ月間における血清 PSA 値のベースラインからの最大減少率は、30 例中 10 例（33.3%）が 90%以上、26 例（86.7%）が 50%以上、27 例（90.0%）が 30%以上であった。



Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Figure 14.5.5.7

図 2.7.6.1-2 個々の被験者における血清 PSA 値のベースラインからの変化率の推移（ITT）



Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Figure 14.5.5.8

図 2.7.6.1-3 個々の被験者における投与 3 ヵ月後の血清 PSA 値のベースラインからの変化率の Waterfall プロット（ITT）

表 2.7.6.1-6 投与 3 ヵ月後の血清 PSA 値のベースラインからの変化率（ITT）

Decrease from baseline	Category	n (%)
≥30% decrease from baseline	No	4 (13.3%)
	Yes	26 (86.7%)
≥50% decrease from baseline	No	5 (16.7%)
	Yes	25 (83.3%)
≥90% decrease from baseline	No	21 (70.0%)
	Yes	9 (30.0%)
Maximum Decrease from baseline		
≥30% decrease from baseline	No	3 (10.0%)
	Yes	27 (90.0%)
≥50% decrease from baseline	No	4 (13.3%)
	Yes	26 (86.7%)
≥90% decrease from baseline	No	20 (66.7%)
	Yes	10 (33.3%)

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.4.7, 14.4.8

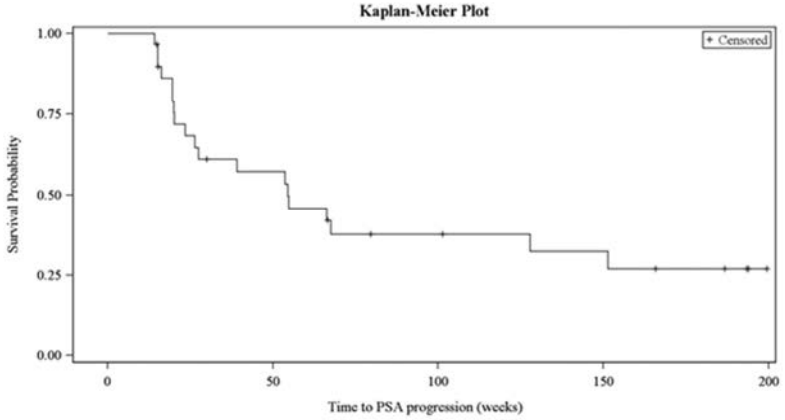
2.7.6.1.2.2.2 PSA 増悪までの期間

PSA 増悪までの期間を表 2.7.6.1-7 に、その Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-4 に示す。PCWG2 基準に基づく PSA 増悪（血清 PSA 値が最低値から 25%以上増加）までの期間（中央値）は 54.4 週（95%CI：23.4；151.3）であった。

表 2.7.6.1-7 PSA 増悪までの期間（ITT）

	Time to PSA progression by PCWG2
Number of subjects with event, n (%)	19 (63.3)
Number of subjects censored, n (%)	11 (36.7)
Median time to event (weeks) (95% CI)	54.43 (23.43-151.29)
Range (weeks) (without censored values)	14.14-151.29
Range (weeks) (with censored values)	14.14-199.43

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.4.16



Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Figure 14.5.5.12

図 2.7.6.1-4 PSA 増悪までの期間における Kaplan-Meier 曲線（ITT）

2.7.6.1.2.2.3 軟部組織病変

投与 3、9 及び 15 ヵ月後の RECIST Ver.1.1 に基づく軟部組織病変に対する腫瘍縮小効果を表 2.7.6.1-8 に示す。

投与 3 ヵ月後に軟部組織病変が測定可能であった 13 例の最良総合効果は、完全奏効（CR）が 1 例（7.7%）、部分奏効（PR）が 4 例（30.8%）であった。6 例（46.2%）が病変の安定、2 例（15.4%）のみが進行を示した。投与 9 ヵ月後までに 10 例中 3 例（30.0%）が CR を達成した。

表 2.7.6.1-8 RECIST に基づく軟部組織病変に対する腫瘍縮小効果（ITT）

Response	Category	Month 3 n (%)	Month 9 n (%)	Month 15 n (%)
Soft tissue target lesion response, n		6	4	2
	CR	1 (16.7)	3 (75.0)	1 (50.0)
	PR	4 (66.7)	1 (25.0)	1 (50.0)
	SD	1 (16.7)	0	0
Soft tissue non-target lesion response, n		19	16	11
	CR	1 (5.3)	2 (12.5)	3 (27.3)
	Non-CR/Non-PD	16 (84.2)	13 (81.3)	8 (72.7)
	PD	2 (10.5)	1 (6.3)	0
Soft tissue RECIST overall response, n		13	10	5
	CR	1 (7.7)	3 (30.0)	2 (40.0)
	PR	4 (30.8)	1 (10.0)	1 (20.0)
	SD	6 (46.2)	5 (50.0)	2 (40.0)
	PD	2 (15.4)	1 (10.0)	0

CR=complete response; PD=progressive disease; PR=partial response; SD=stable disease

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.4.5

2.7.6.1.2.2.4 骨病変

投与 3、9 及び 15 ヵ月後の骨病変への効果を表 2.7.6.1-9 に示す。

投与 3 ヵ月後、30 例中 3 例（10.0%）が骨病変の改善、21 例（70.0%）が変化なし、6 例（20.0%）が増悪を示した。

表 2.7.6.1-9 骨病変への効果（ITT）

Response	Category	Month 3 n (%)	Month 9 n (%)	Month 15 n (%)
Bone response, n		30	21	16
	Improvement	3 (10.0)	1 (4.8)	1 (6.3)
	Stable/no change	21 (70.0)	17 (81.0)	11 (68.8)
	Progression	6 (20.0)	3 (14.3)	4 (25.0)

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.4.5

2.7.6.1.2.2.5 画像診断による病勢進行

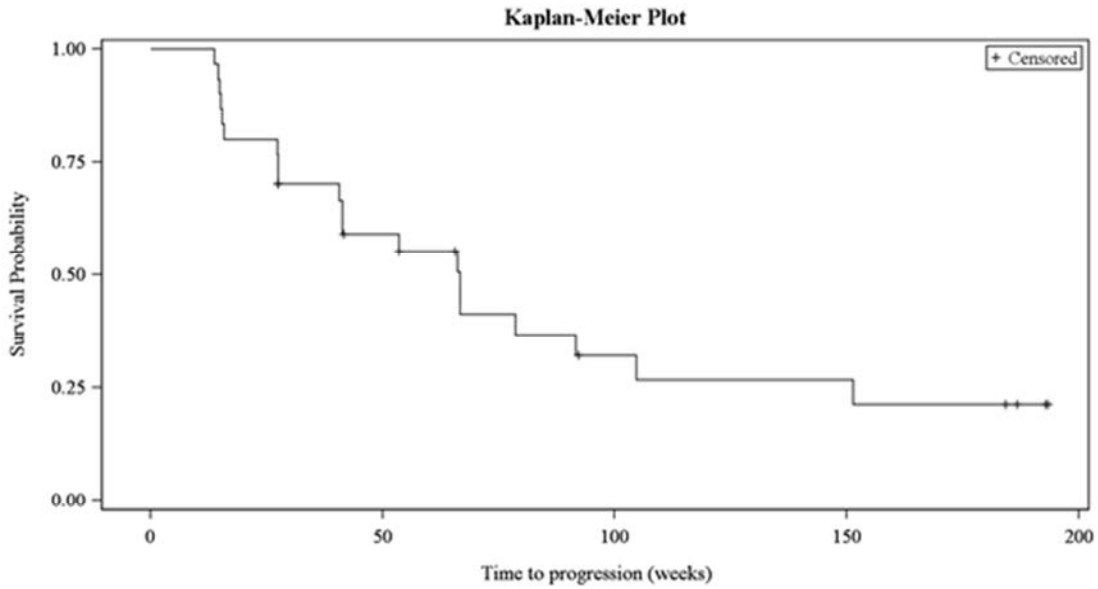
画像診断による病勢進行までの期間を表 2.7.6.1-10 に、その Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-5 に示す。

画像診断による病勢進行までの期間の中央値は 66.7 週（95%CI：40.6；104.7）であった。

表 2.7.6.1-10 画像診断による病勢進行までの期間（ITT）

	Time to radiographic progression
Number and percentage of subjects with event, n (%)	20 (66.7)
Number and percentage of subjects censored, n (%)	10 (33.3)
Median time to event (weeks) (95% CI)	66.71 (40.57-104.71)
Range (weeks) (without censored values)	13.71-151.29
Range (weeks) (with censored values)	13.71-193.29

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.4.15



Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Figure 14.5.5.11.1

図 2.7.6.1-5 画像診断による病勢進行までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT）

2.7.6.1.2.2.6 ECOG-PS

スクリーニング時の ECOG-PS は、30 例中 20 例（66.7%）が 0、10 例（33.3%）が 1 であった（表 2.7.6.1-5）。投与 3 ヵ月後、30 例中 1 例（3.3%）が 1 段階悪化し、1 例が 1 段階改善した。投与 15 ヵ月後、16 例中 1 例（6.3%）が 1 段階悪化し、2 例（12.5%）が 1 段階改善した（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.4.13）。各評価時点で 2～4 例が ECOG 進行を示したが、18 ヵ月の継続パートを通じて臨床的病勢進行は認められなかった（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.4.14）。

2.7.6.1.2.2.7 イベントの発生（投与中止及び追跡調査終了）までの期間

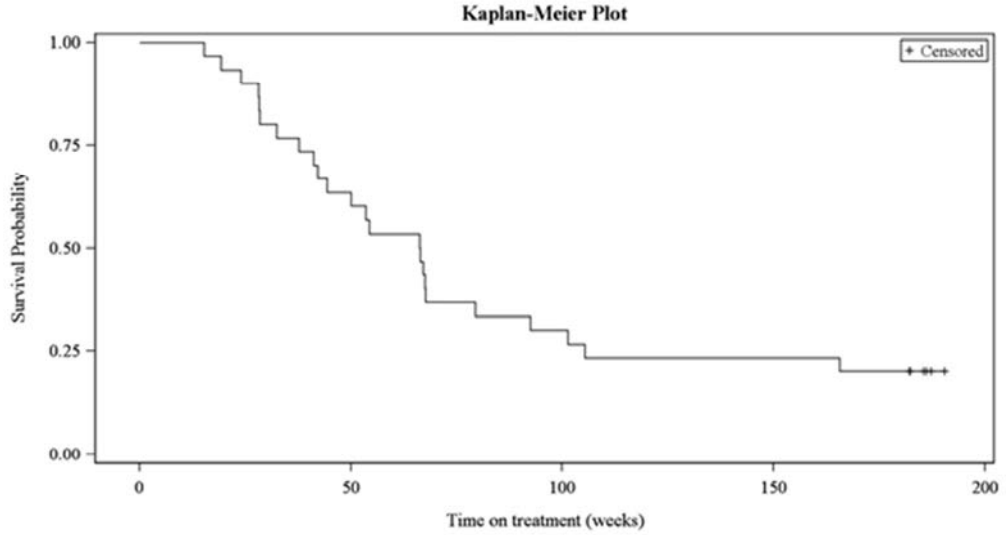
イベントの発生（投与中止及び追跡調査終了）までの期間を表 2.7.6.1-11 に、その Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-6 及び図 2.7.6.1-7 に示す。

全投与期間（継続パートでの治験薬投与開始から投与中止までの期間）の中央値は 66.4 週であり、全調査期間（継続パートでの治験薬投与開始から追跡調査期間終了まで）の中央値は 70.4 週であった。

表 2.7.6.1-11 イベント発生までの期間（ITT）

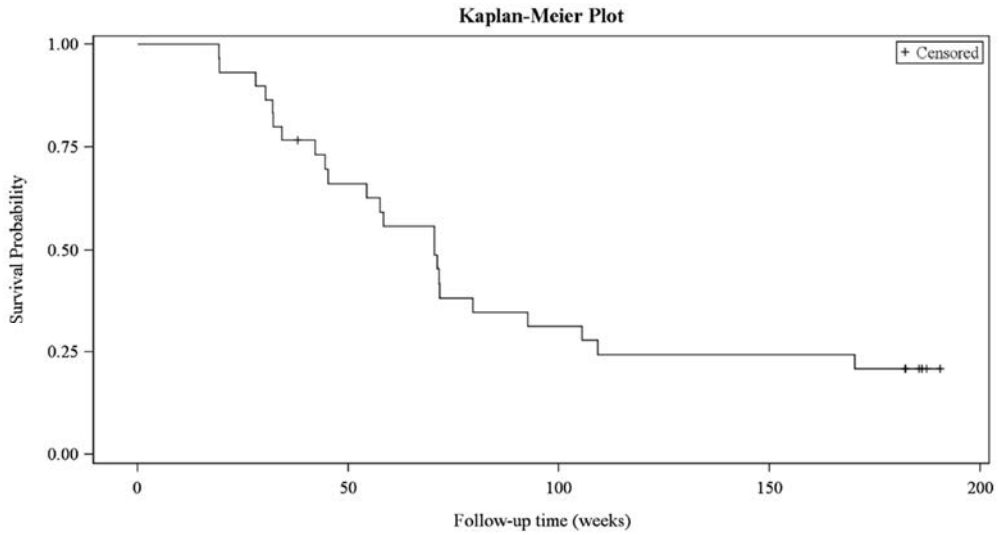
	Time to end of treatment	Follow-up time from start of study treatment
Number of subjects with event, n (%)	24 (80.0)	23 (76.7)
Number of subjects censored, n (%)	6 (20.0)	7 (23.3)
Median time to event (weeks) (95% CI)	66.36 (42.14-92.43)	70.43 (44.57-92.57)
Range (weeks) (without censored values)	15.29-165.57	19.29-170.14
Range (weeks) (with censored values)	15.29-190.43	19.29-190.43

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.4.18, 14.4.19



Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Figure 14.5.5.14

図 2.7.6.1-6 全投与期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT）



Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Figure 14.5.5.15

図 2.7.6.1-7 全調査期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT）

2.7.6.1.2.3 薬物動態の結果

薬物動態パートにおいて、ダロルタミドのカプセル剤（参照製剤）に対するダロルタミドの 2 種類の錠剤（錠剤 A 及び錠剤 B）の相対的バイオアベイラビリティ及びダロルタミドの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した。

2.7.6.1.2.3.1 血漿中濃度

2.7.6.1.2.3.1.1 ダロルタミド（SR 体と SS 体の合計）

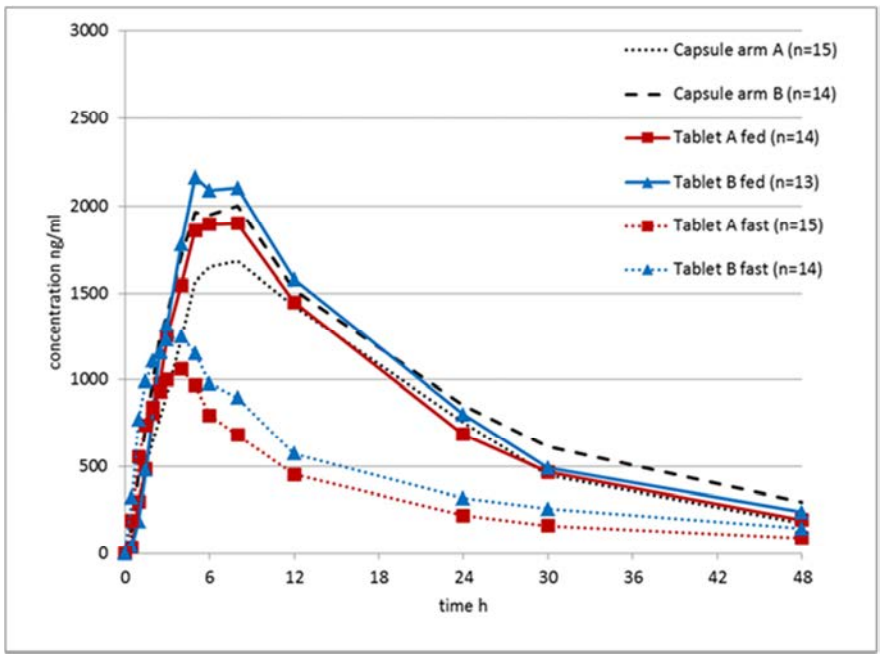
ダロルタミド 600mg をカプセル剤又は錠剤（錠剤 A 又は錠剤 B）として単回投与したときのダロルタミド（SR 体＋SS 体）の平均血漿中濃度推移（算術平均値）を図 2.7.6.1-8 に、ダロルタミドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-12 に示す。

ダロルタミド錠を高カロリー・高脂肪標準食摂取後に単回投与したとき、ダロルタミドの吸収は空腹時投与に比べて遅延した。t_{max} の平均値は、両錠剤とも空腹時投与で約 4 時間、食後投与で 5～6 時間であった（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.2.1.5）。

食後に単回投与時のダロルタミドの C_{max} は、空腹時投与に比べて約 2 倍に増加した。

ダロルタミド錠を食後に単回投与したときのダロルタミドの平均血漿中曝露量〔AUC(0-48)及び AUC〕は、空腹時投与に比べて約 2 倍に増加した。ダロルタミド 600mg をカプセル剤又は錠剤（錠剤 A 又は錠剤 B）として食後投与したときのダロルタミドの平均血漿中曝露量〔AUC(0-48)及び AUC〕は、カプセル剤と錠剤（錠剤 A 又は錠剤 B）で同程度であった。

ダロルタミドを単回投与後の終末相半減期の平均値は 11.5～18.9 時間であり、錠剤とカプセル剤の間及び両錠剤の食後投与と空腹時投与の間で差はみられなかった。



Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Figure 4

図 2.7.6.1-8 ダロルタミド 600mg をカプセル剤又は錠剤（錠剤 A 又は錠剤 B）として単回投与したときのダロルタミド（SR 体＋SS 体の合計）の平均血漿中濃度（算術平均値）（ng/mL）（PKS）

表 2.7.6.1-12 ダロルタミド 600mg をカプセル剤又は錠剤（錠剤 A 又は錠剤 B）として単回投与したときのダロルタミド（SR 体＋SS 体の合計）の薬物動態パラメータ（算術平均値、標準偏差）（PKS）

Formulation	Arm		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC(0-48) (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)
Capsule fed	A	Mean	2020	6.4	37300	40400	0.064	11.5
(N=15)		sd	428	2.8	10600	12300	0.016	2.9
Capsule fed	B	Mean	2380	5.8	45400	52700	0.048	15.7
(N=14)		sd	571	1.8	18600	23800	0.014	5.5
Tablet A fasted	A	Mean	1130	3.4	16100	18700	0.048	16.1
(N=15)		sd	383	1.0	6870	8710	0.017	5.6
Tablet A fed	A	Mean	2290	5.6	39200	42900	0.059	12.1
(N=14)		sd	372	1.9	10600	12800	0.014	2.5
Tablet B fasted	B	Mean	1340	3.6	21600	26000	0.039	18.9
(N=14)		sd	456	1.0	6950	10200	0.009	7.2
Tablet B fed	B	Mean	2410	5.9	42600	47000[a]	0.050[a]	15.4[a]
(N=13)		sd	723	2.3	13100	15400[a]	0.015[a]	5.8[a]

sd=standard deviation

a: N=12

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.2.1.2～7

2.7.6.1.2.3.1.2 ジアステレオマーSR 体及び SS 体

ダロルタミド 600mg をカプセル剤又は錠剤（錠剤 A 又は錠剤 B）として単回投与したときのダロルタミドの 2 種のジアステレオマー（SR 体及び SS 体）の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-13 及び表 2.7.6.1-14 に示す。また、主な薬物動態パラメータの各ジアステレオマーのダロルタミド（SR 体＋SS 体）に対する比を表 2.7.6.1-15 に示す。

ジアステレオマーSS 体の t_{max} の平均値は SR 体よりも長かった（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.2.1.19-26）。ジアステレオマーの t_{max} に及ぼす食事の影響は、ダロルタミドでみられたものと同様であり、食後投与時の各ジアステレオマーの薬物動態特性はカプセル剤と錠剤で類似すると考えられた。

C_{max} のジアステレオマー比（SR 体：SS 体）は約 0.3：0.7 であり、食事はジアステレオマー比に影響を及ぼさないことが示された。同様に、AUC のジアステレオマー比（SR 体：SS 体）は約 0.15：0.85 であり、食事の影響はみられなかった。

SR 体の消失は SS 体より速いようにみえるが、SR 体及び SS 体は代謝物ケト-ダロルタミド（M-1）を経由して相互変換されるため、それぞれの分析対象物（SR 体、SS 体及び M-1）の $t_{1/2}$ は同程度であると考えられた。

表 2.7.6.1-13 ダロルタミド 600mg をカプセル剤又は錠剤（錠剤 A 又は錠剤 B）として単回投与したときのジアステレオマーSR 体の薬物動態パラメータ（算術平均値、標準偏差）（PKS）

Formulation	Arm		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC(0-48) (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)
Capsule fed	A	Mean	620	5.5	5660	5770	0.089	8.66
(N=15)		sd	166	3.3	1470	1490	0.026	2.77
Capsule fed	B	Mean	750	4.1	7060	7440	0.058	13.8
(N=14)		sd	122	2.0	2430	2540	0.022	5.70
Tablet A fasted	A	Mean	331	2.4	2340	2510	0.066	14.0
(N=15)		sd	134	1.3	832	842	0.040	8.52
Tablet A fed	A	Mean	689	4.8	5640	5790	0.076	10.3
(N=14)		sd	162	1.8	1260	1320	0.026	3.49
Tablet B fasted	B	Mean	457	2.1	3730	4370	0.057	23.1
(N=14)		sd	215	1.2	2340	2840	0.036	22.8
Tablet B fed	B	Mean	806	4.6	7270	7040[a]	0.074[a]	10.9[a]
(N=13)		sd	283	1.8	3850	3750[a]	0.039[a]	3.66[a]

sd=standard deviation

a: N=12

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.2.1.16～21

表 2.7.6.1-14 ダロルタミド 600mg をカプセル剤又は錠剤（錠剤 A 又は錠剤 B）として単回投与したときのジアステレオマーSS 体の薬物動態パラメータ（算術平均値、標準偏差）（PKS）

Formulation	Arm		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC(0-48) (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)
Capsule fed	A	Mean	1500	8.0	31600	34500[a]	0.062[a]	11.7[a]
(N=15)		sd	338	5.2	9500	11500[a]	0.015[a]	2.95[a]
Capsule fed	B	Mean	1760	6.7	38300	45400	0.047	16.2
(N=14)		sd	521	2.7	17000	22200	0.013	5.26
Tablet A fasted	A	Mean	848	3.9	13800	16300	0.047	16.3
(N=15)		sd	293	0.82	6130	8040	0.015	6.35
Tablet A fed	A	Mean	1700	6.8	33600	37400	0.057	12.8
(N=14)		sd	312	2.9	9690	12100	0.014	3.09
Tablet B fasted	B	Mean	972	4.1	17800	22000	0.041	19.1
(N=14)		sd	289	1.3	5550	8280	0.011	8.36
Tablet B fed	B	Mean	1750	7.2	35300	40000[b]	0.048[b]	15.8[b]
(N=13)		sd	483	2.5	10300	12900[b]	0.015[b]	5.32[b]

sd=standard deviation

a: N=14

b: N=12

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.2.1.23～28

表 2.7.6.1-15 ダロルタミド 600mg をカプセル剤又は錠剤（錠剤 A 又は錠剤 B）として単回投与したときの薬物動態パラメータの各ジアステレオマー／ダロルタミド（SR 体＋SS 体の合計）比（PKS）

SR 体	Treatment	C_{max} parent ratio			AUC(0-48) parent ratio			AUC parent ratio		
		N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
	Capsule A	15	0.306	0.0533	15	0.154	0.0271	15	0.146	0.0250
	Capsule B	14	0.323	0.0551	14	0.165	0.0554	14	0.152	0.0537
	Tab A fasted	15	0.293	0.0529	15	0.152	0.0300	15	0.144	0.0337
	Tab A fed	14	0.301	0.0541	14	0.148	0.0255	14	0.140	0.0263
	Tab B fasted	14	0.339	0.0739	14	0.170	0.0626	14	0.164	0.0512
	Tab B fed	13	0.335	0.0568	13	0.167	0.0437	12	0.150	0.0417
SS 体	Treatment	C_{max} parent ratio			AUC(0-48) parent ratio			AUC parent ratio		
		N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
	Capsule A	15	0.744	0.0282	15	0.845	0.0271	14	0.857	0.0232
	Capsule B	14	0.730	0.0634	14	0.835	0.0549	14	0.850	0.0538
	Tab A fasted	15	0.748	0.0338	15	0.847	0.0303	15	0.858	0.0382
	Tab A fed	14	0.738	0.0641	14	0.852	0.0258	14	0.865	0.0300
	Tab B fasted	14	0.734	0.0769	14	0.829	0.0621	14	0.845	0.0508
	Tab B fed	13	0.733	0.0496	13	0.832	0.0437	12	0.851	0.0411

SD=standard deviation

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.2.1.33

2.7.6.1.2.3.1.3 代謝物ケト-ダロルタミド（M-1）

ダロルタミド 600mg をカプセル剤又は錠剤（錠剤 A 又は錠剤 B）として単回投与したときのダロルタミドの代謝物 M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-16 に、主な薬物動態パラメータの M-1／ダロルタミド（SR 体＋SS 体）比を表 2.7.6.1-17 に示す。

M-1 の t_{max} の平均値は、ダロルタミドの t_{max} の平均値と同程度であった（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.2.1.12）。ダロルタミド錠の空腹時投与と食後投与を比較したとき、ダロルタミドの C_{max} と同様、M-1 の C_{max} においても差がみられた。ダロルタミド錠を食後に投与したときの M-1 の曝露量〔AUC(0-48)及び AUC〕は、空腹時投与に比べて増加した。

C_{max} の M-1／ダロルタミド（SR 体＋SS 体）比の平均値は 1.5～1.8 であり、両錠剤の食後と空腹時投与の間及び錠剤とカプセル剤の間で同程度であった。同様に、AUC の M-1／ダロルタミド（SR 体＋SS 体）比の平均値は 1.4～1.8 であった。

ダロルタミドを単回投与したときの M-1 の終末相半減期の平均値は 11.1～25.9 時間であり、錠剤及びカプセル剤として投与したときのダロルタミドの終末相半減期と同程度であった。

表 2.7.6.1-16 ダロルタミド 600mg をカプセル剤又は錠剤（錠剤 A 又は錠剤 B）として単回投与したときの代謝物 M-1 の薬物動態パラメータ（算術平均値、標準偏差）（PKS）

Formulation	Arm		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC(0-48) (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)
Capsule A fed	A	Mean	3430	6.6	60200	64800	0.065	11.1
(N=15)		sd	1260	3.7	25100	27600	0.019	2.4
Capsule B fed	B	Mean	3790	5.8	66300	74800	0.050	15.3
(N=14)		sd	1050	3.2	16700	17900	0.015	5.3
Tablet A fasted	A	Mean	1760	3.1	24200	27300	0.051	15.3
(N=15)		sd	953	1.7	14800	17400	0.014	5.2
Tablet A fed	A	Mean	4080	5.6	63800	68200	0.063	11.3
(N=14)		sd	1570	1.9	24700	26500	0.014	2.2
Tablet B fasted	B	Mean	2020	2.6	30900	41700	0.039	25.9
(N=14)		sd	856	1.6	11400	24800	0.015	27.5
Tablet B fed	B	Mean	3900	6.0	67000	78100[a]	0.051[a]	15.1[a]
(N=13)		sd	936	2.5	18200	19600[a]	0.014[a]	6.9[a]

sd=standard deviation

a: N=12

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.2.1.9～14

表 2.7.6.1-17 ダロルタミド 600mg をカプセル剤又は錠剤（錠剤 A 又は錠剤 B）として単回投与したときの薬物動態パラメータの M-1／ダロルタミド（SR 体＋SS 体）比（PKS）

Treatment	C_{max} parent ratio			AUC(0-48) parent ratio			AUC parent ratio		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Capsule A	15	1.70	0.458	15	1.61	0.504	15	1.60	0.483
Capsule B	14	1.68	0.663	14	1.61	0.598	14	1.59	0.584
Tab A fasted	15	1.51	0.376	15	1.45	0.364	15	1.43	0.395
Tab A fed	14	1.75	0.519	14	1.60	0.367	14	1.57	0.366
Tab B fasted	14	1.62	0.675	14	1.52	0.634	14	1.64	0.644
Tab B fed	13	1.79	0.726	13	1.71	0.657	12	1.78	0.597

SD=standard deviation

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.2.1.33

2.7.6.1.2.3.2 相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響評価

ダロルタミド錠剤 A 及び錠剤 B のカプセル剤に対する相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響に関する評価結果を表 2.7.6.1-18 に示す。

食後投与時の AUC(0-48)に基づいて評価したダロルタミドのカプセル剤（参照製剤）に対する 2 種類の錠剤の相対的バイオアベイラビリティは、錠剤 A が 106%（比の 90%CI：0.906；1.24）、錠剤 B が 96.8%（比の 90%CI：0.824；1.14）であった。

錠剤 A の食後投与時の AUC(0-48)は、空腹時投与に比べ 2.56 倍（比の 90%CI：2.19；3.00）に増加し、C_{max} は 2.13 倍（比の 90%CI：1.82；2.50）に増加した。錠剤 B の食後投与時の AUC(0-48)は、空腹時投与に比べ 2.01 倍（比の 90%CI：1.71；2.36）に増加し、C_{max} は 1.81 倍（比の 90%CI：1.57；2.10）に増加した。

表 2.7.6.1-18 ダロルタミド錠剤 A と錠剤 B の相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響評価（PKS）

	AUC(0-48) (ng·h/mL)			C_{max} (ng/mL)		
Formulation	Ratio estimate	Lower 90%CI	Upper 90%CI	Ratio estimate	Lower 90%CI	Upper 90%CI
Tablet A fed/capsule fed	1.06	0.906	1.24	1.16	0.986	1.36
Tablet B fed/capsule fed	0.968	0.824	1.14	0.996	0.860	1.15
	AUC(0-48) (ng·h/mL)			C_{max} (ng/mL)		
Formulation	Ratio estimate	Lower 90%CI	Upper 90%CI	Ratio estimate	Lower 90%CI	Upper 90%CI
Tablet A fed/fasted	2.56	2.19	3.00	2.13	1.82	2.50
Tablet B fed/fasted	2.01	1.71	2.36	1.81	1.57	2.10

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

事後解析

ダロルタミドカプセル剤の曝露量で補正した錠剤 A と錠剤 B の相対的バイオアベイラビリティの結果を表 2.7.6.1-19 に示す。

被験者は、錠剤 A 群又は錠剤 B 群のいずれかに無作為割付けされ、ダロルタミド 600mg の錠剤による食後投与、錠剤による空腹時投与及びカプセル剤による食後投与の計 3 回の単回経口投与を受けた。錠剤 B 群におけるカプセル剤の曝露量は、錠剤 A 群に比べて高かったが、当初計画していた錠剤 A と錠剤 B の比較の解析ではこの差を考慮していなかった。このことから、追加解析として、錠剤 A と錠剤 B のバイオアベイラビリティをカプセル剤の曝露量の差を考慮した上で間接的に比較することにした。錠剤投与時のダロルタミドの曝露量をカプセル投与時の曝露量で補正すると、食後投与における錠剤 B に対する錠剤 A の AUC(0-48)、AUC 及び C_{max} の比は標準的な生物学的同等性の判定基準内（0.8；1.25）にあり、錠剤 A と錠剤 B は同等であることが示された。

表 2.7.6.1-19 ダロルタミドカプセル剤の曝露量で補正した錠剤 A と錠剤 B の相対的バイオアベイラビリティ（食後投与）

		Geometric means			Average bioavailability (A/B)		
Parameter	Formulation	Estimated mean	Lower 95%CI	Upper 95%CI	Ratio estimate	Lower 90%CI	Upper 90%CI
AUC(0-48) (ng·h/mL)	Tablet A	39300	35400	43600	1.01	0.869	1.18
	Tablet B	38900	34900	43300			
AUC (ng·h/mL)	Tablet A	42800	38200	47900	0.995	0.840	1.18
	Tablet B	43000	38000	48600			
C_{max} (ng/mL)	Tablet A	2360	2150	2580	1.06	0.931	1.22
	Tablet B	2220	2020	2430			

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Listing 16.1.15 (Table 1.1～3)

2.7.6.1.2.4 安全性の結果

2.7.6.1.2.4.1 治験薬の曝露状況

薬物動態パートでは、30 例にダロルタミドカプセル（100mg×6 カプセル）を食後に単回投与した。また、30 例中 15 例に錠剤 A、他の 15 例に錠剤 B を食後及び空腹時に計 2 回（1 回当たり 300mg×2 錠、総投与量 1200mg）投与した。継続パートでのダロルタミド 600mg 1 日 2 回の全反復投与期間（中央値）は 66.4 週間であった（表 2.7.6.1-11）。データカットオフ時点では、30 例中 6 例がダロルタミド継続投与中であった（図 2.7.6.1-1）。

2.7.6.1.2.4.2 有害事象の要約

治験薬初回投与後から試験終了時来院（継続投与中の被験者についてはデータカットオフ日）までに発現した有害事象の要約を表 2.7.6.1-20 に示す。

治験薬初回投与後から試験終了時来院までに、30 例中 23 例（76.7%）に 1 つ以上の有害事象が認められた。治験薬と関連のある有害事象は 30 例中 6 例（20.0%）に認められ、すべてグレード 1 であった。重篤な有害事象は 30 例中 11 例（36.7%）で認められた。投与中止に至った有害事象は 30 例中 3 例（10.0%）に認められ、いずれも重篤な有害事象であった。大半の有害事象はグレード 1（30 例中 22 例、73.3%）又はグレード 2（30 例中 15 例、50.0%）であり、グレード 3 以上の有害事象は 30 例中 8 例（26.7%）で認められた。試験期間中に 1 例が死亡したが、治験薬と関連なしと判断された。

ほとんどの有害事象が継続パートで認められたのは、継続パートの投与期間が長いためであった。薬物動態パートでは、有害事象が 30 例中 11 例（36.7%）に認められ、治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 30 例中 1 例（3.3%）で認められた。いずれの錠剤も、食後と空腹時で有害事象の発現割合に顕著な差はみられなかった。2 つのパートの有害事象プロファイルはおおむね類似していた。

表 2.7.6.1-20 治験薬初回投与後から試験終了時来院までに発現した有害事象の要約（SAF）

	Total N=30 Number of subjects (%)
AEs	23 (76.7)
Related AEs	6 (20.0)
SAEs	11 (36.7)
AEs leading to discontinuation	3 (10.0) *
Grade 1 AEs	22 (73.3)
Grade 2 AEs	15 (50.0)
Grade 3 AEs	6 (20.0)
Grade 4 AEs	2 (6.7)
Grade 5 AEs	1 (3.3)

*Excluding 1 death leading to discontinuation

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.2

2.7.6.1.2.4.3 有害事象

2.7.6.1.2.4.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象

治験薬初回投与後から試験終了時来院までに発現したすべての有害事象を表 2.7.6.1-21 に示す。

治験薬初回投与後から試験終了時来院までに最も発現割合の高かった有害事象は腹痛、悪心、下痢及び疲労で、それぞれ 30 例中 4 例（13.3%）に認められ、そのほとんどがグレード 1 又はグレード 2 であった（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.12a）。

表 2.7.6.1-21 治験薬初回投与後から試験終了時来院までに発現した有害事象（SAF）

MedDRA SOC PT MedDRA Ver.20.0	器官別大分類 基本語	Total N=30 Number of subjects (%)
Total		23 (76.7)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	9 (30.0)
Erysipelas	丹毒	2 (6.7)
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (6.7)
Infection	感染	2 (6.7)
Influenza	インフルエンザ	2 (6.7)
Lung infection	肺感染	1 (3.3)
Oral infection	口腔感染	1 (3.3)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (3.3)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (3.3)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (3.3)
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 (16.7)
Lung adenocarcinoma	肺腺癌	1 (3.3)
Neuroendocrine carcinoma	神経内分泌癌	1 (3.3)
Prostate cancer	前立腺癌	3 (10.0)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	3 (10.0)
Anaemia	貧血	2 (6.7)
Leukopenia	白血球減少症	1 (3.3)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	4 (13.3)
Decreased appetite	食欲減退	1 (3.3)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (3.3)
Gout	痛風	1 (3.3)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (3.3)
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	1 (3.3)
Nervous system disorders	**神経系障害**	6 (20.0)
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.3)
Dysgeusia	味覚異常	1 (3.3)
Headache	頭痛	2 (6.7)
Paraesthesia	錯感覚	1 (3.3)
Spinal cord compression	脊髄圧迫	1 (3.3)
Eye disorders	**眼障害**	2 (6.7)
Cataract	白内障	1 (3.3)
Lacrimation increased	流涙増加	1 (3.3)

表 2.7.6.1-21 治験薬初回投与後から試験終了時来院までに発現した有害事象（SAF）（続き）

MedDRA SOC PT MedDRA Ver.20.0	**器官別大分類** 基本語	Total N=30 Number of subjects (%)
Visual impairment	視力障害	1 (3.3)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	1 (3.3)
Tinnitus	耳鳴	1 (3.3)
Cardiac disorders	**心臓障害**	2 (6.7)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (3.3)
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	1 (3.3)
Vascular disorders	**血管障害**	4 (13.3)
Aortic stenosis	大動脈狭窄	1 (3.3)
Hot flush	ほてり	1 (3.3)
Hypertension	高血圧	2 (6.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	5 (16.7)
Cough	咳嗽	3 (10.0)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (3.3)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (3.3)
Rhinorrhoea	鼻漏	2 (6.7)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	13 (43.3)
Abdominal pain	腹痛	4 (13.3)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (3.3)
Constipation	便秘	1 (3.3)
Diarrhoea	下痢	4 (13.3)
Dyspepsia	消化不良	1 (3.3)
Flatulence	鼓腸	1 (3.3)
Haemorrhoids	痔核	1 (3.3)
Nausea	悪心	4 (13.3)
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (3.3)
Toothache	歯痛	1 (3.3)
Vomiting	嘔吐	2 (6.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	7 (23.3)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (3.3)
Eczema	湿疹	1 (3.3)
Erythema	紅斑	1 (3.3)
Rash	発疹	1 (3.3)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	2 (6.7)
Solar dermatitis	日光皮膚炎	2 (6.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	10 (33.3)
Arthralgia	関節痛	1 (3.3)
Arthritis	関節炎	1 (3.3)
Back pain	背部痛	3 (10.0)
Bone pain	骨痛	3 (10.0)
Dupuytren's contracture	デュプイトラン拘縮	1 (3.3)
Joint swelling	関節腫脹	1 (3.3)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (3.3)

表 2.7.6.1-21 治験薬初回投与後から試験終了時来院までに発現した有害事象（SAF）（続き）

MedDRA SOC PT MedDRA Ver.20.0	器官別大分類 基本語	Total N=30 Number of subjects (%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (6.7)
Neck pain	頚部痛	1 (3.3)
Osteonecrosis of jaw	顎骨壊死	1 (3.3)
Pain in extremity	四肢痛	2 (6.7)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	7 (23.3)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (3.3)
Bladder cyst	膀胱嚢胞	1 (3.3)
Bladder tamponade	膀胱タンポナーデ	1 (3.3)
Dysuria	排尿困難	3 (10.0)
Haematuria	血尿	2 (6.7)
Hydronephrosis	水腎症	1 (3.3)
Pollakiuria	頻尿	1 (3.3)
Renal cyst	腎嚢胞	1 (3.3)
Urinary retention	尿閉	1 (3.3)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	1 (3.3)
Breast pain	乳房痛	1 (3.3)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	6 (20.0)
Chest pain	胸痛	1 (3.3)
Fatigue	疲労	4 (13.3)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (3.3)
Investigations	**臨床検査**	2 (6.7)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (3.3)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (3.3)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1 (3.3)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	7 (23.3)
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (3.3)
Burns second degree	第２度熱傷	1 (3.3)
Contusion	挫傷	1 (3.3)
Fall	転倒	2 (6.7)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1 (3.3)
Joint dislocation	関節脱臼	1 (3.3)
Muscle strain	肉離れ	1 (3.3)
Radiation proctitis	放射線性直腸炎	1 (3.3)
Rib fracture	肋骨骨折	2 (6.7)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (3.3)

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.10a

治験薬投与期間中（薬物動態パートでの初回投与後から継続パートでの最終投与まで）に有害事象は 30 例中 23 例（76.7%）で認められ、試験終了時来院までに発現した有害事象と同様のプロファイルを示した（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.10b）。薬物動態パートでは、有害事象は 30 例中 11 例（36.7%）で認められた。最も発現割合の高かった有害事象は悪心で、30 例中 2 例（6.7%）で認められた。その他の有害事象はいずれも 1 例で認められた（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.4）。

治験薬初回投与後から試験終了時来院までに発現したグレード 3 以上の有害事象を表 2.7.6.1-22 に示す。

治験薬初回投与後から試験終了時来院までに、グレード 3 の有害事象が 30 例中 6 例（20.0%）、グレード 4 の有害事象が 30 例中 2 例（6.7%）、グレード 5 の有害事象が 30 例中 1 例（3.3%）で認められた。

表 2.7.6.1-22 治験薬初回投与後から試験終了時来院までに発現したグレード 3 以上の有害事象（SAF）

AE by PT MedDRA Ver.20.0	器官別大分類 基本語	Number of subjects (%) Grade 3	 Grade 4	 Grade 5
Total number and percentage of subjects with AEs		6 (20.0)	2 (6.7)	1 (3.3)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**			
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (3.3)	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）**			
Lung adenocarcinoma	肺腺癌	1 (3.3)	0	0
Neuroendocrine carcinoma	神経内分泌癌	0	1 (3.3)	0
Prostate cancer	前立腺癌	1 (3.3)	0	1 (3.3)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**			
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (3.3)	0	0
Vascular disorders	**血管障害**			
Hypertension	高血圧	1 (3.3)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**			
Respiratory failure	呼吸不全	0	1 (3.3)	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**			
Nausea	悪心	1 (3.3)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**			
Back pain	背部痛	1 (3.3)	0	0
Bone pain	骨痛	1 (3.3)	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**			
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	1 (3.3)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**			
Fall	転倒	1 (3.3)	0	0
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1 (3.3)	0	0

AE=adverse event

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.12a

治験薬投与期間中に発現した有害事象（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.12b）と治験薬投与期間中に発現した重症度（最悪グレード）別の有害事象（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.13b）のプロファイルは同様であった。

薬物動態パートでは、グレード 3 以上の有害事象は認められなかった（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.6、14.3.7）。

2.7.6.1.2.4.3.2 治験薬と関連のある有害事象

治験薬初回投与後から試験終了時来院までに発現した治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.6.1-23 に示す。

治験薬初回投与後から試験終了時来院までに発現した治験薬と関連のある有害事象は 30 例中 6 例（20.0%）で認められた。その内訳は食欲減退、味覚異常、頭痛、耳鳴、腹痛、日光皮膚炎及び疲労が各 1 例で、いずれもグレード 1 であった（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.11a、14.3.14a）。これらの治験薬と関連のある有害事象は治験薬投与期間中（薬物動態パートでの初回投与後から継続パートでの最終投与まで）にも認められた（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.11b）。薬物動態パートでは、治験薬と関連のある有害事象は認められなかった（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.5）。

表 2.7.6.1-23 治験薬初回投与後から試験終了時来院までに発現した治験薬と関連のある有害事象（SAF）

MedDRA SOC PT MedDRA Ver.20.0	**器官別大分類** 基本語	Total N=30 Number of subjects (%)
Total		6 (20.0)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	1 (3.3)
Decreased appetite	食欲減退	1 (3.3)
Nervous system disorders	**神経系障害**	2 (6.7)
Dysgeusia	味覚異常	1 (3.3)
Headache	頭痛	1 (3.3)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	1 (3.3)
Tinnitus	耳鳴	1 (3.3)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	1 (3.3)
Abdominal pain	腹痛	1 (3.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	1 (3.3)
Solar dermatitis	日光皮膚炎	1 (3.3)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	1 (3.3)
Fatigue	疲労	1 (3.3)

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.11a

2.7.6.1.2.4.4 死亡

治験薬投与期間中（薬物動態パートでの初回投与後から継続パートでの最終投与まで）に死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.1-24 に示す。

継続パートの治験薬投与期間中に 1 例（被験者番号 [redacted]）が全身健康状態低下及び前立腺癌の進行により死亡した。いずれの有害事象も治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。

追跡調査期間（治験薬最終投与から試験終了時来院まで）中に 2 例が死亡した。いずれも治験薬投与期間中に発現した重篤な有害事象による死亡であった。1 例（被験者番号 [redacted]）は、神経内分泌癌（重篤な有害事象）により治験薬投与中止 2 ヵ月後に死亡した。1 例（被験者番号 [redacted]）は、呼吸不全（重篤な有害事象）により治験薬投与中止 3.5 ヵ月後に死亡した（5.3.1.1.1 R-9789/Listing 16.3.2. Narratives）。

表 2.7.6.1-24 治験薬投与期間中（薬物動態パートでの初回投与後から継続パートでの最終投与まで）に死亡に至った有害事象の一覧（SAF）

Patient	Age	Study drug start date/ stop date	AE start date/ AE stop date	Date of death	MedDRA PT (Ver.20.0)	基本語	Grade (Outcome)	Causality
Extension component								
[redacted]	[redacted]	Day 1* / Day 264*	Day 251*	Day 266*	General physical health deterioration	全身健康状態低下	Grade 5 (Death)	No
			Day 251*	Day 266*	Prostate cancer	前立腺癌	Grade 5 (Death)	No

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.17, Listing 16.3.2. Narratives

2.7.6.1.2.4.5 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.1-25 に示す。

試験期間中に重篤な有害事象（死亡例を含む）は 30 例中 11 例（36.7%）で認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は 3 例で認められた。治験薬の投与中断に至った重篤な有害事象は 1 例で認められた。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.1-25 重篤な有害事象の一覧 (SAF)

Patient	Age	MedDRA PT (Ver.20.0))	基本語	AE start date/AE end date	Grade	Causality	Action taken	Outcome
PK component(Period 2, TabB Fed)								
[redacted]	[redacted]	Bladder tamponade	膀胱タンポナーデ	Day 14* /Day 17*	Grade 2	No	None	Resolved
Extension component (Capsule fed)								
[redacted]	[redacted]	Visual impairment	視力障害	Day 151*/Day 151*	Grade 2	No	None	Resolved
[redacted]	[redacted]	Pyelonephritis	腎盂腎炎	DAY 704*/DAY 722*	Grade 3	No	None	Resolved
		Bladder cyst	膀胱嚢胞	DAY 982*/DAY 1003*	Grade 2	No	None	Resolved
[redacted]	[redacted]	Respiratory failure	呼吸不全	DAY 351*/-	Grade 4	No	Discontinued permanently	Unchanged [a]
		Prostate cancer	前立腺癌	DAY 351*/-	Grade 2	No	None	Unchanged
		Spinal cord compression	脊髄圧迫	DAY 351*/-	Grade 2	No	None	Unchanged
[redacted]	[redacted]	Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	DAY 379*/DAY 384*	Grade 3	No	Interrupted	Improved
		Fall	転倒	DAY 379*/DAY 379*	Grade 3	No	Interrupted	Improved
[redacted]	[redacted]	Back pain	背部痛	DAY 227*/-	Grade 2	No	None	Unchanged
[redacted]	[redacted]	Lung adenocarcinoma	肺腺癌	DAY 668*/-	Grade 3	No	Discontinued permanently	-
[redacted]	[redacted]	Burns second degree	第２度熱傷	DAY 532*/DAY 765*	Grade 2	No	None	Improved
[redacted]	[redacted]	Back pain	背部痛	DAY 136*/DAY 154*	Grade 3	No	None	Resolved
		Erysipelas	丹毒	DAY 192*/DAY 195*	Grade 2	No	None	Improved
		Bone pain	骨痛	DAY 276*/-	Grade 3	No	None	Unchanged
		Prostate cancer	前立腺癌	DAY 276*/-	Grade 3	No	None	Unchanged
[redacted]	[redacted]	Bladder tamponade	膀胱タンポナーデ	DAY 28* /DAY 29*	Grade 2	No	None	Resolved
		Haematuria	血尿	DAY 28* /DAY 29*	Grade 2	No	None	Resolved
		Haematuria	血尿	DAY 196*/DAY 199*	Grade 2	No	None	Resolved
		Haematuria	血尿	DAY 236*/DAY 238*	Grade 2	No	None	Resolved
		General physical health deterioration	全身健康状態低下	DAY 251*/-	Grade 5	No	None	Death [b]
		Prostate cancer	前立腺癌	DAY 251*/-	Grade 5	No	Discontinued permanently	Death [b]

a: Subject subsequently died

b: Subject died

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.1

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 33 of 37

表 2.7.6.1-25 重篤な有害事象の一覧（SAF）（続き）

Patient	Age	MedDRA PT (Ver.20.0))	基本語	AE start date/AE end date	Grade	Causality	Action taken	Outcome
After last treatment administration								
[redacted]	[redacted]	Neuroendocrine carcinoma	神経内分泌癌	DAY 207/-	Grade 4	No	Discontinued permanently	Deteriorated [a]
[redacted]	[redacted]	Nausea	悪心	DAY 302/DAY 305*	Grade 2	No	None	Resolved
		Vomiting	嘔吐	DAY 302/DAY 305*	Grade 2	No	None	Resolved

a: Subject subsequently died

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.17, Listing 16.3.2. Narratives

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.1.2.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.1.2.4.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.1-26 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 例で認められた。1 例（被験者番号 [redacted]）は、継続パートの治験薬投与開始約 6 ヵ月後に肝臓及び肺に複数の病変が認められ、治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止 9 日後に肝生検で消化器に原発する可能性の高い神経内分泌腫瘍である二次がんが発見された。当該二次がんにより、治験薬最終投与から約 2 ヵ月後に被験者は死亡した。1 例（被験者番号 [redacted]）は、継続パートでの治験薬投与開始から約 11 ヵ月後に呼吸不全の発現により治験薬の投与を中止した。治験責任（分担）医師は、前立腺癌の病勢進行が脊髄圧迫の原因となり、呼吸不全を引き起こしたと考えた。被験者は治験薬の投与中止から約 3.5 ヵ月後に呼吸不全の悪化により死亡した。1 例（被験者番号 [redacted]）は、継続パートの治験薬投与開始約 1 年 9 ヵ月後に肺腺癌を発現し、その約 1 ヵ月後に治験薬の投与を中止した。1 例（被験者番号 [redacted]）は、全身健康状態低下及び前立腺癌進行により死亡したため、継続パートで治験薬の投与を中止した。当該 4 例はいずれも治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。

表 2.7.6.1-26 治験薬の投与中止に至った有害事象（SAF）

Patient	MedDRA PT (Ver.20.0)	基本語	AE start date/ AE end date	Grade	Causality	Action taken	Outcome
Extension component							
[redacted]	Respiratory failure	呼吸不全	DAY 351*/-	Grade 4	No	Discontinued permanently	Unchanged[a]
[redacted]	Lung adenocarcinoma	肺腺癌	DAY 668*/-	Grade 3	No	Discontinued permanently	-
[redacted]	Prostate cancer	前立腺癌	DAY 251*/-	Grade 5	No	Discontinued permanently	Death[b]
After last treatment administration							
[redacted]	Neuroendocrine carcinoma	神経内分泌癌	DAY 207*/-	Grade 4	No	Discontinued permanently	Deteriorated[a]

a: Subject subsequently died

b: Subject died

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.17, Listing 16.3.2. Narratives

2.7.6.1.2.4.6.2 グレード 3 以上の臨床的に意味のある有害事象

重篤な有害事象以外のグレード 3 以上の治験責任（分担）医師により臨床的に意味があると判断された有害事象もその他の重要な有害事象とした。その一覧を表 2.7.6.1-27 に示す。

表 2.7.6.1-27 グレード 3 以上の臨床的に意味のある有害事象（SAF）

Patient	MedDRA PT (Ver.20.0)	基本語	AE start date/ AE end date	Grade	Causality	Action taken
Extension component						
[redacted]	Nausea	悪心	DAY 101*/DAY 101*	Grade 3	No	None
[redacted]	Hyponatraemia	低ナトリウム血症	DAY 28*/DAY 29*	Grade 3	No	None

Source : 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.17, Listing 16.3.2. Narratives

＊新薬承認情報提供時に置換

グレード 3 以上の臨床的に意味のある有害事象は 2 例で認められた。うち 1 例（被験者番号[redacted]）で、グレード 3 の悪心が認められ、特に注目すべき有害事象と判断された〔当該被験者には 2 件の重篤な有害事象（腎盂腎炎及び膀胱嚢胞）が発現した〕。別の 1 例（被験者番号[redacted]）で、グレード 3 の低ナトリウム血症が認められた。当該被験者には複数の重篤な有害事象が発現し、最終的に死亡に至った。

2.7.6.1.2.4.7 臨床検査

いずれの臨床検査値においても、ベースラインからの臨床的に意味のある急性又は慢性の変化は認められなかった。3 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）でグレード 2 以上の AST、ALT 又はビリルビン値上昇がみられたが、治験責任（分担）医師により、臨床的に意味のある変化ではないと判断された（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.18）。

治験薬初回投与後に臨床的に意味のある臨床検査値異常が 7 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）で認められた。2 例（被験者番号[redacted]及び[redacted]）で認められたアルカリホスファターゼ上昇及び 1 例（被験者番号[redacted]）で認められたヘモグロビン減少を除き、すべて有害事象として報告された。

2.7.6.1.2.4.8 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

2.7.6.1.2.4.8.1 バイタルサイン

試験期間中の心拍数又は体温に顕著な変化はみられなかった（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.20.1、Figure 14.5.5.1.1～14.5.5.2.7）。ダロルタミド単回投与 3～5 時間後に平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧の低下がみられたが（5.3.1.1.1 R-9789/Figure 14.5.5.1.2、14.5.5.1.3）、治験責任（分担）医師により臨床的に意味のある変化ではないと判断され、有害事象として扱わなかった。

2.7.6.1.2.4.8.2 理学的検査

試験期間中の体重に顕著な変化はみられなかった（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.20.2）。

薬物動態パートでは、30 例中 2 例（6.7%）で外皮（皮膚、毛髪、指の爪）に、30 例中 3 例（10.0%）で筋骨格に、30 例中 1 例（3.3%）で呼吸器に新たな所見がみられた（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.20.3）。

継続パートでは、30 例中 8 例（26.7%）で筋骨格に、30 例中 5 例（16.7%）で外皮（皮膚、毛髪、指の爪）に、30 例中 4 例（13.3%）で消化器に、30 例中各 2 例（6.7%）で心血管系、中枢神経系及び呼吸器に、30 例中各 1 例（3.3%）で内分泌系、尿生殖器系、血液学／リンパ／免疫系に新たな所見がみられた（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.20.3）。臨床的に意味のある新たな異常所見は有害事象として報告された（表 2.7.6.1-21）。

2.7.6.1.2.4.8.3 12 誘導 ECG

試験期間中にいずれの ECG パラメータにおいても、ベースラインからの急性又は慢性の目立った変化はみられなかった（5.3.1.1.1 R-9789/Listing 16.2.9.3、Figure 14.5.5.5.8、14.5.5.5.12）。

薬物動態パートでは、ECG パラメータの変化に製剤間の違いはみられなかった。

治験薬投与後の新たな ECG 異常は、薬物動態パートでは 90 例中 14 例（15.6%）、継続パートでは 30 例中 5 例（16.7%）で認められた（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.21）。このうち、治

験薬投与後に臨床的に意味のある ECG 所見が認められたのは 1 例のみであり、錠剤 B の食後投与 3 時間後に心房細動が認められた。ただし、心房細動は投与前にもみられていた（5.3.1.1.1 R-9789/Listing 16.2.9.4）。

試験期間中に ECG 間隔（平均値）の明らかな変化はみられなかった。PR 間隔及び QTc 間隔のカテゴリーの変化を表 2.7.6.1-28 に示す。

表 2.7.6.1-28 PR 間隔及び QTc 間隔のカテゴリーの変化（SAF）

Time point	PR >200ms n (%)	QTcB >450ms n (%)	QTcB >480ms n (%)	QTcB >500ms n (%)	QTcB ΔBL >30ms n (%)	QTcF >450ms n (%)	QTcF >480ms n (%)	QTcF ΔBL >30ms n (%)
Pre-dose 1	7 (9.7)	15 (18.5)	4 (4.9)	0	-	10 (12.3)	2 (2.5)	-
Pre-dose 2	8 (11.3)	17 (21.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	-	10 (12.5)	0	-
Pre-dose 3	7 (10.0)	12 (15.4)	1 (1.3)	0	-	9 (11.4)	0	-
Baseline	8 (10.8)	15 (18.1)	2 (2.4)	0	-	11 (13.3)	0	-
3 hours	5 (6.8)	15 (18.1)	0	0	0	9 (10.8)	0	0
5 hours	3 (4.1)	16 (19.3)	3 (3.6)	1 (1.2)	3 (3.7)	9 (10.8)	3 (3.6)	1 (1.2)
12 hours	8 (11.0)	8 (9.8)	3 (3.7)	1 (1.2)	0	9 (11.0)	1 (1.2)	0
24 hours	11 (14.7)	11 (12.9)	2 (2.4)	0	2 (2.4)	6 (7.1)	1 (1.2)	0
48 hours	7 (9.3)	9 (10.8)	0	0	3 (3.7)	3 (3.6)	0	0
Week 1	1 (4.0)	4 (14.3)	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)	0	0
Week 2	2 (8.0)	3 (10.7)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Week 3	1 (4.0)	5 (18.5)	0	0	0	3 (11.1)	0	0
Week 4	1 (4.0)	4 (14.8)	0	0	1 (3.8)	2 (7.4)	0	0
Month 2	1 (4.0)	4 (14.3)	2 (7.1)	0	0	2 (7.1)	0	0
Month 3	0	5 (17.9)	0	0	1 (3.7)	1 (3.6)	0	1 (3.7)
Month 4	1 (4.5)	3 (12.0)	0	0	0	0	0	0
Month 5	2 (8.7)	3 (11.5)	0	0	2 (8.0)	1 (3.8)	0	0
Month 6	2 (10.0)	2 (8.7)	0	0	1 (4.3)	0	0	0
Month 9	2 (11.8)	3 (15.8)	0	0	0	1 (5.3)	0	0
Month 12	2 (13.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0
Month 15	2 (13.3)	2 (12.5)	0	0	0	1 (6.3)	0	0
Month 18	0	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	1 (9.1)	0	0
Month 21	0	3 (30.0)	0	0	0	1 (10.0)	0	0
Month 24	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0
Month 28	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (14.3)	0	0
Month 32	0	2 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0	0
Month 36	0	2 (40.0)	0	0	0	1 (20.0)	0	0
Month 40	0	3 (42.9)	0	0	0	1 (14.3)	0	0
Month 44	0	2 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0	0
End of study	2 (13.3)	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0

ΔBL=change from baseline

Source: 5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.22.13, 14.3.22.14, 14.3.22.16, 14.3.22.17, 14.3.22.19

試験期間中に 200msec を超える PR 間隔延長の発現割合に変化はみられなかった（PR 間隔の組入れ基準は治験実施計画書改訂 2 で広げられたことに留意すること）。200msec を超える PR 間隔延長の発現割合は、薬物動態パートの 3 期すべての治験薬投与前で約 10%であり、治験薬投与後の評価時点では 4%～15%であった。

QT 間隔延長がいくつかの評価時点でみられたが、治験薬投与後に QT 間隔延長の発現割合の明らかな増加はみられなかった。320msec 未満の QTcB 及びベースラインからの 60msec を超える

QTcB 延長は治験薬投与後のいずれの評価時点でも認められなかった（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.22.15、14.3.22.16）。QTcF の評価では、500msec を超える QTcF 延長はいずれの評価時点でも認められなかった（5.3.1.1.1 R-9789/Table 14.3.22.17）。それ以外は QTcB と同様の評価結果であった。

2.7.6.1.3 結論

ダロルタミド錠投与後のダロルタミド（SR 体＋SS 体）、ジアステレオマー及び M-1 の曝露量は、カプセル剤投与後の曝露量と同程度であった。追加の事後解析の結果から、錠剤 A と錠剤 B は生物学的に同等であることが示された。高カロリー・高脂肪標準食摂取後に単回投与したときの AUC 及び C_{max} は、空腹時投与に比べて約 2 倍に増加した。

血清 PSA 値に意味のある低下が認められ、病勢進行を遅延させたことから、軟部組織及び骨病変に対するダロルタミドの有望な抗腫瘍活性が示された。

CRPC 患者を対象としたダロルタミド 600mg を 1 日 2 回投与したときの忍容性が良好であること、ダロルタミドを 2 種類の錠剤又はカプセル剤で投与したときのバイオアベイラビリティは製剤間で同程度であることが示された。

2.7.6.2 【国外試験】健康被験者を対象としたマスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティ試験：試験 17831（報告書番号 R-11003）

参照項目：5.3.1.1.2 R-11003

2.7.6.2.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象としたダロルタミドの絶対的バイオアベイラビリティ（パート 1）、マスバランス、薬物動態及び代謝（パート 2）を検討する単施設、非盲検試験

実施医療機関：1 施設、1 ヵ国（英国）

試験期間：	**開発のフェーズ**：
最初の被験者の組入れ日：2015 年 3 月 26 日 最後の被験者の完了日： 2015 年 5 月 20 日	第 I 相

目的：

パート 1 の主要目的

- ダロルタミドの絶対的バイオアベイラビリティを検討する。

パート 1 のその他の目的

- マイクロトレーサー量（100μg、37kBq）の[^{14}C]ダロルタミドを静脈内（IV）投与したときの血漿中総放射能、[^{14}C]ダロルタミド、そのジアステレオマーである[^{14}C](*S,R*)-ダロルタミド（[^{14}C]SR 体）及び[^{14}C](*S,S*)-ダロルタミド（[^{14}C]SS 体）及びその主代謝物[^{14}C]ケト-ダロルタミド（[^{14}C]M-1）の薬物動態を検討する。
- ダロルタミド 300mg 錠剤を単回経口投与したときの血漿中 SR 体、SS 体、その合計（血漿中ダロルタミド）、M-1 並びに尿中 SR 体、SS 体及びその合計（尿中ダロルタミド）の薬物動態を検討する。
- マイクロトレーサー量（100μg、37kBq）の[^{14}C]ダロルタミドを単回 IV 投与したときのマスバランス（総放射能の尿及び糞中排泄率）を検討する。
- ダロルタミドの安全性及び忍容性を評価する。

パート 2 の主要目的

- [^{14}C]ダロルタミド 300mg 液剤を単回経口投与したときのマスバランス（総放射能の尿及び糞中排泄率）を検討する。

パート 2 のその他の目的

- [^{14}C]ダロルタミド 300mg 液剤を単回経口投与したときの血漿中総放射能、SR 体、SS 体、その合計（血漿中ダロルタミド）及び M-1 の薬物動態を検討する。
- [^{14}C]ダロルタミド 300mg 液剤を単回経口投与したときの尿中総放射能、SR 体、SS 体及びその合計（尿中ダロルタミド）の薬物動態を検討する。
- 総放射能の血球移行性を検討する。
- [^{14}C]ダロルタミドを経口投与したときの吸収率を算出する。
- ダロルタミドの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法：

本試験は、健康男性被験者を対象とした単回経口投与後の吸収、分布及び排泄並びにバイオアベイラビリティを検討する単施設、非無作為化、非盲検、第 I 相試験である。被験者はパート 1 又はパート 2 に組入れられ、投与前 28 日以内にスクリーニング検査を受けた。被験者は投与前日（第－1 日）の

夜9時頃に実施医療機関に入院した。

パート1

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

パート2

一晩絶食後、第1日に[^{14}C]ダロルタミド300mg（6.3MBq）液剤を経口投与した（レジメンC）。所定の時間に血液、尿及び糞検体を採取した。被験者は、最短で168時間（第8日）まで、それ以降は放射能の回収率が90%を超えるまで、又は連続した2日間での回収率が1%未満となるまで、実施医療機関に入院することとした。すべての被験者は放射能の排泄基準を満たしていたので、第8日に退院した。

定量方法の詳細は、5.3.1.1.2 R-11003/Section 9.5.1.4を参照。なお、ダロルタミドを単回経口投与時の定量下限は各分析対象物とも5.00ng/mL、マイクロトレーサー量の[^{14}C]ダロルタミドを単回IV投与時の各分析対象物の定量下限は12.9～22.1pg-eq/mLであった。

被験薬：

パート1

- レジメンA：ダロルタミドフィルムコーティング錠300mg
- レジメンB：[^{14}C]ダロルタミド（名目投与量：100μg、37kBq）の注射剤

パート2

- レジメンC：[^{14}C]ダロルタミド（名目投与量：300mg、6.3MBq）の経口液剤

用法・用量：

パート1：一晩絶食後、ダロルタミド300mg錠剤を単回投与した（レジメンA）。2時間45分後に[^{14}C]ダロルタミド（100μg、37kBq）を15分かけてIV投与した（レジメンB）。

パート2：一晩絶食後、[^{14}C]ダロルタミド300mg（6.3MBq）液剤を単回経口投与した。

投与期間：

パート1：第1日にレジメンA及びレジメンBの単回投与

パート2：第1日にレジメンCの単回投与

主な選択基準：

- 年齢50歳以上65歳以下の健康男性で、投与後6ヵ月以内に子作りの計画がないもの。
- 体格指数（BMI）が18.5超32.0kg/m^{2}未満で体重が55kg以上100kg以下のもの。

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.1.1.2 R-11003/Section 9.3.1及び9.3.2を参照。

薬物動態及びマスバランスの評価項目：

パート1

SR体、SS体、その合計及びM-1（以上、レジメンA）、並びに総放射能、[^{14}C]SR体、[^{14}C]SS体、その合計（[^{14}C]ダロルタミド）及び[^{14}C]M-1（以上、レジメンB）について、以下の薬物動態パラメータを求めた。SR体及びSS体濃度の合計をダロルタミド濃度として、血漿中及び尿中濃度を表した。

血漿中：C_{max}、t_{max}、AUC(0-t_{last})、AUC、%AUC(t_{last}-∞)、λ_z、$t_{1/2}$、CL、CL/F、CL_R、V_Z、V_Z/F、F（ダロルタミドのみ）及びf_{rel}

尿中：排泄量（$A_{E,ur}$）、排泄率（%$A_{E,ur}$）、CL_R及び尿中排泄速度の半減期

糞中：排泄量（$A_{E,fec}$）及び排泄率（%$A_{E,fec}$）

パート 2

総放射能、SR 体、SS 体、その合計（ダロルタミド）及び M-1（以上、レジメン C）について、以下の薬物動態パラメータを求めた。

血漿中：C_{max}、t_{max}、AUC(0-t_{last})、AUC、%AUC(t_{last}-∞)、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F、CL_R、V_Z/F、F（ダロルタミドのみ）及び f_{abs}(AUC)

尿中：$A_{E,ur}$、%$A_{E,ur}$、CL_R、尿中排泄速度の半減期及び f_{abs}($A_{E,u}$)

糞中：$A_{E,fec}$ 及び%$A_{E,fec}$

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、臨床検査値及び理学的検査

被験者数：

目標被験者数：

12 例（パート 1：6 例、パート 2：6 例）

設定根拠：

本試験は探索的試験であり、統計学的手法を用いた被験者数の正式な算出は行わず、1 パート当たり少なくとも 4 例の評価可能例を得るために、各パートに 6 例を組入れるのが適切と考えた。評価可能例は、主要目的の評価に十分なデータを有する被験者と定義した。

解析方法：

解析対象集団

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験薬の投与を受け、治験実施計画書からの重大な逸脱／違反がなく、薬物動態データが十分で、かつ解釈が可能と考えられたすべての被験者

マスバランス解析対象集団：^{14}C 標識された治験薬の投与を受け、治験実施計画書からの重大な逸脱／違反がなく、マスバランスデータが十分で、かつ解釈が可能と考えられたすべての被験者

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態の解析

血漿中濃度－時間データの薬物動態解析には、Phoenix WinNonlin v6.3（Certara USA,Inc.,USA）によるノンコンパートメント解析法を用いた。

安全性の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.18.0 を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で分類し、集計表で示した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。有害事象の重症度は、軽度、中等度、高度に分類した。有害事象の重症度又は治験薬との関連性が未記入の場合、有害事象を高度、治験薬との関連性を「関連あり」とした。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、パート 1 では治験薬投与開始後から最終来院まで、パート 2 では治験薬投与開始後から退院までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。

2.7.6.2.1.1 試験スケジュール

パート 1 及びパート 2 の試験スケジュールを、それぞれ表 2.7.6.2-1 及び表 2.7.6.2-2 に示す。

表 2.7.6.2-1 試験スケジュール（パート 1）

Study Day	-28 to -2	-1	1														
	Screening	Admission	Pre-dose	Times After Dosing (h:min)													
Time Point Post Oral Dose				0	0:30	1	1:30	2	2:45	2:55	3	3:10	3:20	3:40	4	4:30	5
Time Point Post IV Dose											0	0:10	0:20	0:40	1	1:30	2
Informed Consent	X																
Medical History	X	X															
Weight and Height	X	X															
Vein Assessment	X																
Carbon Monoxide Breath Test	X	X															
Drug Screen	X	X															
Alcohol Breath Test	X	X															
Creatinine Clearance Estimate	X																
Darolutamide Oral Tablet Administration				X													
[^{14}C]Darolutamide IV 15min Infusion									◄	►							
Physical Examination	X		X[a]														
Safety Labs[b]	X		X														
Urinalysis	X		X														
12-Lead ECG	X[c]		X[c]								X						X
Vital Signs[d]	X		X								X						X
Adverse Events	◄																►
Plasma Samples for Darolutamide[e] and M-1			X		X	X	X	X			X				X		X
Plasma Samples for TR, [^{14}C]Darolutamide and [^{14}C]M-1									X[f]	X	X[g]	X	X	X	X	X	X
Urine Samples for TR and Darolutamide[e,h]			X	◄													►
Faecal Samples for TR[i]			X	◄													►

表 2.7.6.2-1 試験スケジュール（パート 1）（続き）

Study Day	1							2		3	Discharge	End of Study Visit
	Times After Dosing (h:min)											
Time Point Post Oral Dose	6	7	8	10	12	16	18	24	36	48	72	168
Time Point Post IV Dose	3	4	5	7	9	13	15	21	33	45	69	165
Physical Examination											X[a]	X
Safety Labs[b]								X		X		X
Urinalysis								X		X		X
ECG					X			X	X	X		X
Vital Signs[d]					X			X	X	X		X
Adverse Events	◄											►
Plasma Samples for Darolutamide[e] and M-1	X		X		X	X		X		X	X	
Plasma Samples for TR, [^{14}C]Darolutamide and [^{14}C]M-1	X	X	X	X	X		X	X		X	X	
Urine Samples for TR and Darolutamide[e, h]	◄										►	
Faecal Samples for TR[i]	◄										►	

ID: Identification, TR: total radioactivity

a: Targeted examination only

b: Haematology and clinical chemistry at each time point, virology at screening only

c: ECG taken in triplicate

d: BP, HR and oral temperature

e: Diastereomers (*S*,*R*)-darolutamide and (*S*,*S*)-darolutamide

f: Sample taken at start of IV infusion

g: Sample taken at end of IV infusion

h: Urine was collected for the following intervals: 0 to 12h and 12 to 24h after drug administration, and then 24h collections up to 72h post-dose

i: Faeces was collected every 24h up to 72h post-dose

表 2.7.6.2-2 試験スケジュール（パート 2）

Study Day	-28 to -2	-1	1													
					Times After Dosing (h)											
	Screening	Admission	Pre-dose	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	12	16
Informed Consent	X															
Medical History	X	X														
Weight and Height	X	X														
Vein Assessment	X															
Carbon Monoxide Breath Test	X	X														
Drug Screen	X	X														
Alcohol Breath Test	X	X														
Creatinine Clearance Estimate	X															
[^{14}C]Darolutamide Oral Solution Administration				X												
Physical Examination	X		X[a]													
Safety Labs[b]	X		X													
Urinalysis	X		X													
12-Lead ECG	X[c]		X[c]							X		X			X	
Vital Signs[d]	X		X							X		X			X	
Adverse Events	◄															►
Plasma Samples for Darolutamide[e] and M-1			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Plasma Samples for TR			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Whole Blood Samples TR			X			X	X	X		X				X		
Plasma Samples for Metabolite Profiling and ID			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urine Samples for TR, Darolutamide[e] and Metabolite Profiling and ID[f]			X	◄												►
Faecal Samples for TR and Metabolite Profiling and ID[g]			X	◄												►
Vomit Samples for TR[h]				◄												►

表 2.7.6.2-2 試験スケジュール（パート 2）（続き）

Study Day	2		3	4	5	6	7	8*
	Times After Dosing (h)							
	24	36	48	72	96	120	144	168
Physical Examination								X
Safety Labs[b]	X		X					X
Urinalysis	X		X					X
12-Lead ECG	X	X	X					X
Vital Signs[d]	X	X	X					X
Adverse Events	◄							►
Plasma Samples for Darolutamide[e] and M-1	X		X	X	X	X	X	X
Plasma Samples for TR	X		X	X	X	X	X	X
Whole Blood Samples TR	X							
Plasma Samples for Metabolite Profiling and ID	X		X	X	X	X	X	X
Urine Samples for TR, Darolutamide[e] and Metabolite Profiling and ID[f]	◄							►
Faecal Samples for TR and Metabolite Profiling and ID[g]	◄							►
Vomit Samples for TR[h]	◄							►

ID: Identification, TR: total radioactivity

a: Targeted examination only

b: Haematology and clinical chemistry at each time point, virology at screening only

c: ECG taken in triplicate

d: BP, HR and oral temperature

e: Diastereomers (*S,R*)-darolutamide and (*S,S*)-darolutamide

f: Urine was collected for the following intervals: 0 to 12h and 12 to 24h after drug administration, and then 24h collections up to 168h post-dose

g: Faeces was collected every 24h up to 168h post-dose

h: Vomit samples were to be collected for TR, however, no vomiting occurred

* All subjects met radioactivity release criteria (mass balance recovery of >90%) and were discharged from the clinic on Day 8

2.7.6.2.2 成績

2.7.6.2.2.1 試験対象集団

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

計 12 例（パート 1：6 例、パート 2：6 例）が本試験に組入れられた。12 例全例が治験薬投与を受け、試験を完了した（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.1.1.1、14.1.2.1）。

2.7.6.2.2.1.2 解析対象集団

12 例（パート 1：6 例、パート 2：6 例）全例を、PKS、マスバランス解析対象集団及び SAF に採用した（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.1.1.1、14.1.2.1）。

2.7.6.2.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

SAF での人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.6.2-3 に示す。

被験者の人口統計学的特性にパート間で顕著な違いはみられなかった。

表 2.7.6.2-3 人口統計学的特性及びその他の特性（SAF）

		Part 1 N=6	Part 2 N=6
Age (years)	Mean	55.5	53.0
	SD	5.54	2.68
	Min	50	50
	Max	65	56
Sex – n (%)	Male	6 (100.0)	6 (100.0)
Race – n (%)	Caucasian	6 (100.0)	5 (83.3)
	Black	-	1 (16.7)
Weight (kg)	Mean	83.30	82.68
	SD	12.851	9.706
Height (cm)	Mean	172.17	174.50
	SD	5.565	8.337
BMI (kg/m^2)	Mean	27.97	27.12
	SD	2.856	2.328
Drug screen	Negative	6 (100.0)	6 (100.0)
Alcohol breath test	Negative	6 (100.0)	6 (100.0)
Carbon monoxide breath test (ppm)	1	1 (16.7)	3 (50.0)
	2	3 (50.0)	1 (16.7)
	3	-	1 (16.7)
	5	2 (33.3)	1 (16.7)

BMI: body mass index, Min: minimum, Max:maximum, SD: standard deviation

Source：5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.1.1.2, 14.1.2.2

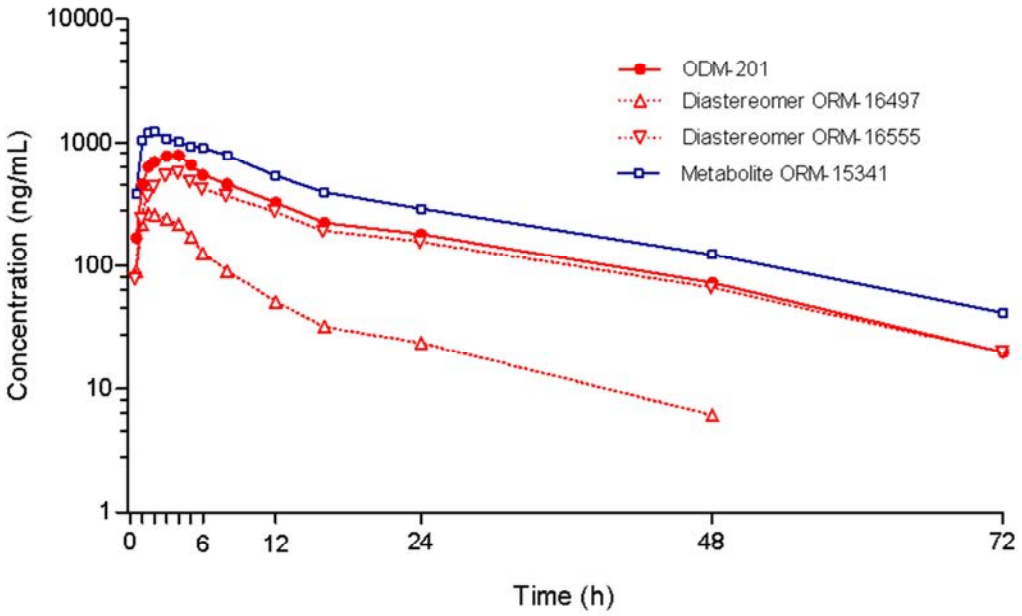
2.7.6.2.2.2 薬物動態及びマスバランスの結果

2.7.6.2.2.2.1 パート 1（レジメン A 及びレジメン B）

2.7.6.2.2.2.1.1 血漿中濃度

<u>レジメン A（ダロルタミド 300mg 錠剤の経口投与）</u>

ダロルタミド 300mg 錠剤を単回経口投与後の SR 体、SS 体、その合計（ダロルタミド）及び M-1 の血漿中濃度推移（算術平均値）を図 2.7.6.2-1 に示す。



N=6

ODM-201=Darolutamide, ORM-16497=(*S*,*R*)-darolutamide, ORM-16555=(*S*,*S*)-darolutamide, ORM-15341=keto-darolutamide

Source：5.3.1.1.2 R-11003/Figure 4

図 2.7.6.2-1 ダロルタミド 300mg 錠剤を単回経口投与後の SR 体、SS 体、その合計（ダロルタミド）及び M-1 の血漿中濃度推移（算術平均値）（PKS）

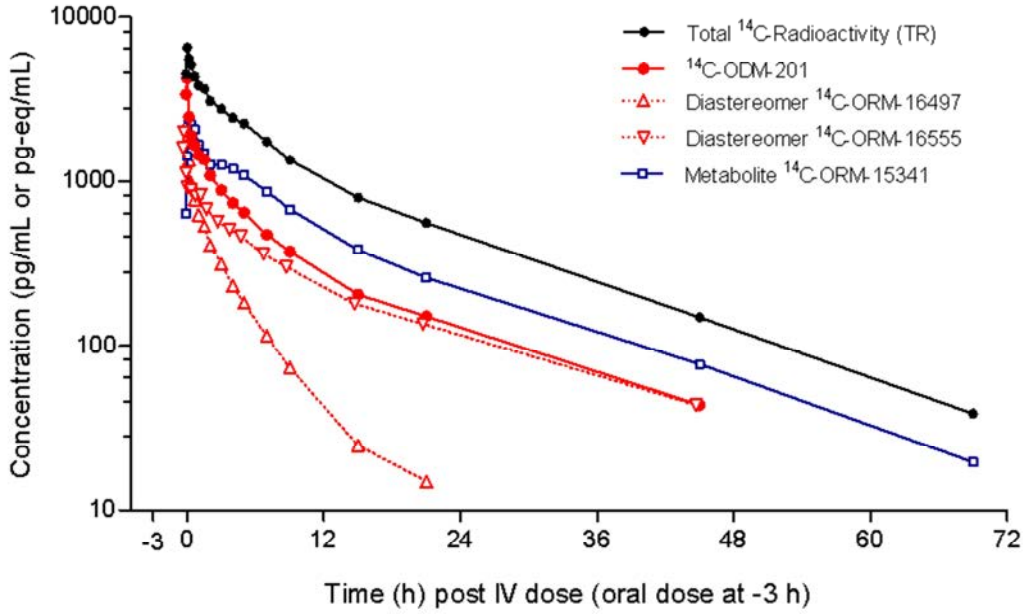
一晩絶食した健康被験者 6 例にダロルタミド 300mg 錠剤を単回投与したとき、ダロルタミド（SR 体＋SS 体）の血漿中濃度は、投与 2.00～4.10 時間後に最高濃度（幾何平均値 800ng/mL）に達した。その後、二相性を示して低下し、すべての被験者で投与 72 時間後（最終採血時点）まで定量可能であった（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.1.2.1）。

SR 体及び SS 体の血漿中濃度は、それぞれ投与 1.00～3.00 時間後及び投与 2.00～4.10 時間後に最高濃度に達した後、いずれも二相性を示して低下した。SS 体はすべての被験者で投与 72 時間後（最終採血時点）まで定量可能であり、SR 体は 6 例中 4 例で投与 48 時間後まで、残りの 2 例では投与 24 時間後まで定量可能であった（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.1.2.5、14.2.1.2.7）。

M-1 の血漿中濃度は、投与 1.00～6.03 時間後に最高濃度に達した後、二相性を示して低下し、すべての被験者で投与 72 時間後（最終採血時点）まで定量可能であった（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.1.2.3）。血漿中 M-1 の消失の傾きは血漿中 SS 体及び血漿中ダロルタミド（SR 体＋SS 体）と同様であった。

<u>レジメン B（[14C]ダロルタミドの IV 投与）</u>

ダロルタミド 300mg 錠剤を経口投与した被験者に、マイクロトレーサー量（100μg、37kBq）の[14C]ダロルタミドを単回 IV 投与（レジメン B）により併用投与した。LC-AMS で測定した総放射能、[14C]SR 体、[14C]SS 体、その合計（[14C]ダロルタミド）及び[14C]M-1 の血漿中濃度推移（算術平均値）を図 2.7.6.2-2 に示す。



N=6

Source：Figure 9

図 2.7.6.2-2 ダロルタミド 300mg 錠剤を投与した被験者に、[14C]ダロルタミド（100μg、37kBq）を単回 IV 投与したときの総放射能、[14C]SR 体、[14C]SS 体、その合計（[14C]ダロルタミド）及び[14C]M-1 の血漿中濃度推移（算術平均値）（PKS）

ダロルタミド 300mg 錠剤を投与した被験者にマイクロトレーサー量（100μg、37kBq）の[14C]ダロルタミドを 15 分かけて IV 投与したとき、総放射能の血漿中濃度は投与開始 0.25 時間後（投与終了時）～0.42 時間後に最高濃度に達した後、二相性を示して低下し、すべての被験者で投与開始 69.3 時間後（最終採血時点）まで定量可能であった（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.1.1.1）。

[14C]SR 体と[14C]SS 体の合計（[14C]ダロルタミド）の血漿中濃度は、投与開始 0.25 時間後（投与終了時）に最高濃度に達した後、二相性を示して低下し、6 例中 5 例で投与開始 45.3 時間後（最終採血時点）まで定量可能で、残りの 1 例では投与 21.3 時間後まで定量可能であった（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.1.1.3）。

[14C]SR 体及び[14C]SS 体の血漿中濃度は、いずれも投与開始 0.25 時間後（投与終了時）に最高濃度に達した。[14C]SR 体及び[14C]SS 体の血漿中濃度はいずれも二相性を示して低下し、[14C]SS 体は 6 例中 5 例で投与開始 45.3 時間後まで定量可能であり、[14C]SR 体は 6 例中 3 例で投与開始 21.3 時間後まで、1 例では投与開始 15.3 時間後まで、残りの 2 例では投与開始 9.25 時間後まで定量可能であった（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.1.1.7、14.2.1.1.9）。

[14C]M-1 の血漿中濃度は、投与開始 0.42～0.97 時間後に最高濃度に達した後、二相性を示して低下し、6 例中 4 例で投与開始 69.3 時間後（最終採血時点）まで、残りの 2 例で投与開始 45.3 時間後まで定量可能であった（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.1.1.5）。血漿中[14C]M-1 の消失の傾きは血漿中[14C]SS 体及び血漿中[14C]ダロルタミド（[14C]SS 体＋[14C]SR 体）と同様であった。

2.7.6.2.2.2.1.2 薬物動態パラメータ

レジメン A（ダロルタミド 300mg 錠剤の経口投与）

ダロルタミド 300mg 錠剤を空腹時に経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-4 に示す。

表 2.7.6.2-4 ダロルタミド 300mg 錠剤を単回経口投与したときの血漿中 SR 体、SS 体、SR 体と SS 体の合計（ダロルタミド）及び M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（CV%）〕（PKS）

Plasma PK Parameter	Darolutamide (SR+SS form)	SR form	SS form	M-1
t_{max} (h)[a]	3.50 (2.00-4.10)	1.75 (1.00-3.00)	3.50 (2.00-4.10)	2.00 (1.00-6.03)
C_{max} (ng/mL)	800 (25.0)	277 (29.5)	561 (25.9)	1260 (36.2)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	12400 (35.6)	2190 (44.1)	10000 (36.2)	20500 (38.0)
AUC (ng·h/mL)	12900 (36.2)	2420 (39.9)	10500 (37.3)	21600 (39.9)
%AUC(t_{last}-∞) (%)	2.79 (96.2)	8.72 (52.3)	3.66 (94.9)	3.79 (92.9)
λ_z (1/h)	0.045 (29.3)	0.051 (50.7)	0.042 (29.8)	0.041 (32.6)
$t_{1/2}$ (h)	15.3 (29.3)	13.6 (50.7)	16.4 (29.8)	16.9 (32.6)
CL/F (mL/min)	388 (36.2)	1030 (39.9)	237 (37.3)	NC
CL_R (mL/min)	6.52 (10.2)	8.49 (11.0)	5.99 (10.0)	NC
V_z/F (L)	514 (38.1)	1220 (63.8)	337 (37.8)	NC
F	0.299 (19.4)	NC	NC	NC
f_{rel}[b]	0.28[c]	NC	NC	NC
Analyte to parent ratio[d]	0.229 (26.7)[e]	0.187 (21.9)	0.817 (4.7)	1.67 (24.4)

NC: not calculated

a: median (range)

b: Part 2 oral solution dose used as reference

c: estimation based on mean values

d: ratio based on AUC

e: diastereomer ratio, calculated as SR/SS form

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

血漿中ダロルタミド（SR 体と SS 体の合計）の C_{max}、AUC(0-t_{last})、AUC の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 800ng/mL（25.0%）、12,400ng·h/mL（35.6%）及び 12,900ng·h/mL（36.2%）であった。血漿中ダロルタミドの $t_{1/2}$ の幾何平均値（CV%）は 15.3 時間（29.3%）であった。

[^{14}C]ダロルタミド IV 投与後の AUC を用量補正して求めた錠剤投与後の血漿中ダロルタミドの絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値（CV%）は、29.9%（19.4%）であった。

血漿中 SR 体の C_{max}、AUC($0\text{-}t_{last}$)及び AUC の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 277ng/mL（29.5%）、2,190ng･h/mL（44.1%）及び 2,420ng･h/mL（39.9%）であった。血漿中 SS 体の C_{max}、AUC($0\text{-}t_{last}$)及び AUC の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 561ng/mL（25.9%）、10,000ng･h/mL（36.2%）及び 10,500ng･h/mL（37.3%）であった。すべての被験者における血漿中 SS 体及び SR 体の消失半減期は、それぞれ 6.99～25.9 時間及び 12.0～26.4 時間の範囲にあり、幾何平均値（CV%）は SR 体で 13.6 時間（50.7%）、SS 体で 16.4 時間（29.8%）であった（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.1.2.6、14.2.1.2.8）。

投与したダロルタミドのジアステレオマー比は 1：1 であるが、血漿中では SS 体の比率が高かった。各ジアステレオマーの AUC に基づいて求めた 300mg 錠剤を単回経口投与後のジアステレオマー比（SR 体／SS 体）の幾何平均値は、0.229 であった。

血漿中 M-1 の C_{max}、AUC($0\text{-}t_{last}$)及び AUC の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 1,260ng/mL（36.2%）、20,500ng･h/mL（38.0%）及び 21,600ng･h/mL（39.9%）であった。血漿中 M-1 は血漿中 SR 体と SS 体の合計より量的に多く存在し、M-1／(SR 体＋SS 体) の AUC 比の幾何平均値は 1.67 であった。すべての被験者の M-1 の終末相消失半減期は、12.3～27.1 時間の範囲にあり、幾何平均値（CV%）は、16.9 時間（32.6%）であった（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.1.2.4）。

<u>レジメン B（[^{14}C]ダロルタミドの IV 投与）</u>

ダロルタミド 300mg 錠剤を投与した被験者にマイクロトレーサー量（100μg、37kBq）の[^{14}C]ダロルタミドを IV 投与したときの、血漿中総放射能、[^{14}C]SS 体、[^{14}C]SR 体、その合計（[^{14}C]ダロルタミド）及び[^{14}C]M-1 の薬物動態パラメータの幾何平均値（CV%）を表 2.7.6.2-5 に示す。

血漿中総放射能の C_{max}、AUC($0\text{-}t_{last}$)及び AUC の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 6,360pg-eq/mL（29.1%）、43,900pg-eq･h/mL（31.6%）及び 44,600pg-eq･h/mL（31.6%）であった。血漿中総放射能の $t_{1/2}$ の幾何平均値（CV%）は 12.4 時間（15.2%）であった。CL 及び CL_R の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 35.5mL/min（31.9%）及び 18.0mL/min（29.8%）であり、V_z は 38.2L（36.6%）であった。

血漿中[^{14}C]SR 体と[^{14}C]SS 体の合計（[^{14}C]ダロルタミド）の C_{max}、AUC($0\text{-}t_{last}$)、AUC の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 4,130pg-eq/mL（27.4%）、12,700pg-eq･h/mL（38.2%）及び 13,600pg-eq･h/mL（39.5%）であった。血漿中[^{14}C]SR 体と[^{14}C]SS 体の合計（[^{14}C]ダロルタミド）の $t_{1/2}$ の幾何平均値（CV%）は 11.8 時間（31.1%）であった。血漿からの消失に関係するパラメータ V_z 及び CL の幾何平均値（CV%）は 119L（28.9%）及び 116mL/min（39.7%）であった。

血漿中[^{14}C]SR 体の C_{max}、AUC($0\text{-}t_{last}$)及び AUC の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 2,180pg-eq/mL（26.8%）、3,370pg-eq･h/mL（36.8%）及び 3,560pg-eq･h/mL（35.9%）であった。血漿中[^{14}C]SS 体の C_{max}、AUC($0\text{-}t_{last}$)及び AUC の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 1,940pg-eq/mL（28.3%）、9,060pg-eq･h/mL（39.0%）及び 10,300pg-eq･h/mL（40.4%）であった。$t_{1/2}$ の幾何平均値（CV%）は[^{14}C]SR 体で 3.98 時間（48.9%）、[^{14}C]SS 体で 14.2 時間（28.5%）であった。血漿からの消失に関係するパラメータ V_z 及び CL の幾何平均値（CV%）は、[^{14}C]SR 体で 76.5L（44.6%）及び 222mL/min（36.3%）、[^{14}C]SS 体で 94.8L（29.1%）及び 77.1mL/min（40.5%）であった。

投与したダロルタミドのジアステレオマー比は 1：1 であるが、血漿中では SS 体の比率が高くなった。[14C]ダロルタミド（37kBq）を IV 投与したときの血漿中ジアステレオマーの AUC 比（[14C]SR 体／[14C]SS 体）の幾何平均値は、0.347 であった。

血漿中[14C]M-1 の C_{max}、AUC(0-t_{last})及び AUC の幾何平均値（CV％）は、それぞれ 2,350pg-eq/mL（34.3％）、19,800pg-eq･h/mL（40.4％）及び 20,400pg-eq･h/mL（40.1％）であった。[14C]M-1 の $t_{1/2}$の幾何平均値（CV％）は 12.9 時間（15.5％）であった。[14C]M-1 の血漿中濃度は、[14C]ダロルタミド（[14C]SS 体＋[14C]SR 体）より高く、[14C]M-1／([14C]SS 体＋[14C]SR 体）の AUC 比は 1.50 であった。

表 2.7.6.2-5 ダロルタミド 300mg 錠剤を投与した被験者に、[14C]ダロルタミド（100μg、37kBq）を単回 IV 投与したときの血漿中総放射能、[14C]SR 体、[14C]SS 体、その合計（[14C]ダロルタミド）及び[14C]M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（CV%）〕（PKS）

Plasma PK Parameter	Total radioactivity	[14C]Darolutamide ([14C]SR+[14C]SS form)	[14C]SR form	[14C]SS form	[14C]M-1
t_{max} (h)[a]	0.25 (0.25-0.42)	0.25 (0.25-0.25)	0.25 (0.25-0.25)	0.25 (0.25-0.25)	0.50 (0.42-0.97)
C_{max} (pg-eq/mL)	6360 (29.1)	4130 (27.4)	2180 (26.8)	1940 (28.3)	2350 (34.3)
AUC(0-t_{last}) (pg-eq･h/mL)	43900 (31.6)	12700 (38.2)	3370 (36.8)	9060 (39.0)	19800 (40.4)
AUC (pg-eq･h/mL)	44600 (31.6)	13600 (39.5)	3560 (35.9)	10300 (40.4)	20400 (40.1)
%AUC(t_{last}-∞) (%)	1.41 (58.1)	6.12 (64.4)	5.24 (29.1)	9.75 (66.8)	2.88 (32.9)
λ_z (1/h)	0.056 (15.2)	0.059 (31.1)	0.174 (48.9)	0.049 (28.5)	0.054 (15.5)
$t_{1/2}$ (h)	12.4 (15.2)	11.8 (31.1)	3.98 (48.9)	14.2 (28.5)	12.9 (15.5)
CL (mL/min)	35.5 (31.9)	116 (39.7)	222 (36.3)	77.1 (40.5)	NC
CL_R (mL/min)	18.0 (29.8)	NC	NC	NC	NC
V_z (L)	38.2 (36.6)	119 (28.9)	76.5 (44.6)	94.8 (29.1)	NC
Analyte to parent ratio[b]	NC	0.347 (16.3)[c]	0.261 (11.3)	0.752 (5.4)	1.50 (31.4)

a: median (range)

b: ratio based on AUC

c: diastereomer ratio, calculated as SR/SS form based on AUC

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

2.7.6.2.2.2.1.3 尿及び糞中排泄

レジメン A（ダロルタミド 300mg 錠剤の経口投与）

ダロルタミド 300mg 錠剤を単回経口投与したときの、SR 体、SS 体及びその合計（ダロルタミド）の累積尿中排泄量、累積尿中排泄率、尿中排泄速度及びその半減期を表 2.7.6.2-6 に示す。

ダロルタミド 300mg 錠剤を単回投与したとき、投与 72 時間後（尿採取の最終時点）までに投与量の 1.67%がダロルタミド（SR 体＋SS 体）として尿中に排泄された。SR 体及び SS 体それぞれの尿中排泄率（算術平均値）は 0.427%及び 1.24%であった）。尿中排泄速度の半減期の算術平均値（CV%）は、ダロルタミド（SR 体＋SS 体）で 19.7 時間（25.9%）、SR 体で 18.1 時間（48.7%）、SS 体では 20.4 時間（24.6%）であった。

表 2.7.6.2-6 ダロルタミド 300mg 錠剤を単回経口投与したときの SR 体、SS 体及びその合計（ダロルタミド）の累積尿中排泄量、累積尿中排泄率、尿中排泄速度及びその半減期〔算術平均値（CV%）〕（PKS）

Analyte	Collection Time (h)	Mean Cumulative $A_{E,ur}$ (mg)	Mean Cumulative $\%A_{E,ur}$ (%)	Excretion Rate (mg/h)	$t_{1/2}$ (Urine) (h)
Darolutamide (SR+SS form)	0-12	2.48 (23.9)	0.825 (23.8)	0.207 (23.9)	
	0-24	3.38 (22.7)	1.13 (22.6)	0.075 (21.5)	
	0-48	4.59 (26.3)	1.53 (26.3)	0.051 (37.6)	
	0-72	5.00 (26.7)	1.67 (26.8)	0.017 (42.6)	19.7 (25.9)
SR form	0-12	0.837 (29.5)	0.278 (29.6)	0.070 (29.5)	
	0-24	1.01 (29.3)	0.337 (28.8)	0.014 (32.4)	
	0-48	1.22 (30.4)	0.405 (30.8)	0.009 (37.9)	
	0-72	1.28 (29.8)	0.427 (30.2)	0.002 (46.1)	18.1 (48.7)
SS form	0-12	1.64 (23.1)	0.548 (23.4)	0.137 (23.1)	
	0-24	2.37 (22.3)	0.788 (22.5)	0.060 (22.6)	
	0-48	3.37 (26.5)	1.13 (26.3)	0.042 (39.1)	
	0-72	3.72 (27.3)	1.24 (27.4)	0.015 (43.8)	20.4 (24.6)

Source：5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.1.3.1, 14.2.1.3.2, 14.2.1.3.3

レジメン B（[14C]ダロルタミドの IV 投与）

ダロルタミド 300mg 錠剤を投与した被験者に、[14C]ダロルタミド（100μg、37kBq）を IV 投与したときの総放射能の尿中、糞中及びその合計の累積排泄量及び累積排泄率、並びに尿中排泄速度の半減期の算術平均値（CV%）を表 2.7.6.2-7 に示す。

[14C]ダロルタミド（100μg、37kBq）を IV 投与したとき、1 例（被験者番号[redacted]）を除いて投与 72 時間後までに投与放射能の 82.4～90.0%が回収された。被験者番号[redacted]では、投与 72 時間後までに、投与放射能の 57.9%が回収された（5.3.1.1.2 R-11003/Listing 16.2.1.5）。投与放射能の尿中排泄率（算術平均値）は 50.1%、糞中排泄率は 32.1%であった。放射能の尿中排泄速度の半減期の算術平均値（CV%）は 12.3 時間（11.5%）であった。

表 2.7.6.2-7 ダロルタミド 300mg 錠剤を投与した被験者に、[14C]ダロルタミド（100μg、37kBq）を IV 投与したときの総放射能の尿中、糞中及びその合計の累積排泄量及び累積排泄率、並びに尿中排泄速度の半減期〔算術平均値（CV%）〕（マスバランス解析対象集団）

Matrix	Collection Time (h)	Mean Cumulative $A_{E,ur}$ or $A_{E,fec}$ (μg equivalents)	Mean Cumulative $\%A_{E,ur}$ or $\%A_{E,fec}$ (%)	$t_{1/2}$ (Urine) (h)
Urine	0-24	36.5 (9.2)	38.4 (8.7)	
	0-48	45.5 (9.4)	47.9 (8.8)	
	0-72	47.6 (9.1)	50.1 (8.6)	12.3 (11.5)
Faeces	0-24	3.56 (231.0)	3.81 (231.0)	
	0-48	14.9 (75.9)	15.8 (77.0)	
	0-72	30.4 (37.4)	32.1 (37.8)	NC
Total	0-72	78.0 (14.6)	82.2 (14.9)	NC

Source：5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.1.4.1, 14.2.1.4.2

2.7.6.2.2.2.2 パート 2（レジメン C）

2.7.6.2.2.2.2.1 [14C]ダロルタミド 300mg 液剤の経口投与後の血漿中濃度

[14C]ダロルタミド 300mg（6.3MBq）液剤を空腹時単回経口投与したときの総放射能、SR 体、SS 体、その合計（ダロルタミド）及び M-1 の血漿中濃度推移（算術平均値）を図 2.7.6.2-3 に、薬物動態パラメータの幾何平均値（CV%）を表 2.7.6.2-8 に示す。

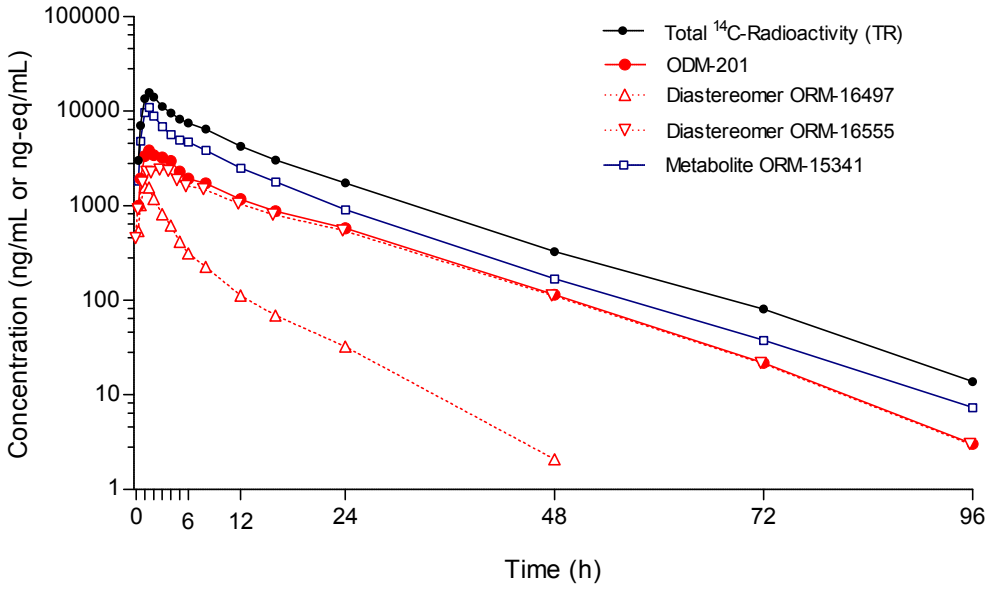
健康被験者に[14C]ダロルタミド 300mg 液剤を空腹時経口投与したとき、総放射能の血漿中濃度は投与 1.00～2.00 時間後に最高濃度に達した後、二相性を示して低下した。$t_{1/2}$ の幾何平均値（CV%）は 11.5 時間（24.5%）であった。血漿中総放射能の C_{max}、AUC(0-t_{last})、AUC の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 16,500ng/mL（17.9%）、158,000ng・h/mL（20.1%）及び 159,000ng･h/mL（20.1%）であった。血漿中総放射能の CL/F 及び CL_R の幾何平均値（CV%）は、31.5mL/min（20.0%）及び 20.0mL/min（21.9%）であった。総放射能の全血／血漿中濃度比の幾何平均値は、投与 1、3 及び 24 時間後でそれぞれ 0.646、0.647 及び 0.669 であり、時間の経過に伴って分配比が変動する傾向はみられなかった（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.2.4.1）。[14C]ダロルタミド IV 投与後の総放射能 AUC から求めた吸収率〔f_{abs}(AUC)〕の幾何平均値は 109%（20.0%）であった。

[14C]ダロルタミド 300mg 液剤を経口投与したとき、ダロルタミド（SR 体＋SS 体）の血漿中濃度は投与 1.02～3.00 時間後に最高濃度に到達した後、二相性を示して低下し、6 例中 4 例で投与 72 時間後まで、残りの 2 例では投与 96 時間後まで血漿中濃度は定量可能であった（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.2.2.3）。血漿中ダロルタミド濃度の C_{max}、AUC(0-t_{last})、AUC の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 3,820ng/mL（19.0%）、45,300ng･h/mL（21.2%）及び 45,600ng･h/mL（21.3%）であった。血漿中ダロルタミドの $t_{1/2}$ の幾何平均値（CV%）は 10.6 時間（22.6%）で、CL/F 及び CL_R の幾何平均値（CV%）は、110mL/min（21.3%）及び 7.73mL/min（20.5%）であった。液剤を経口投与したときの血漿中ダロルタミド濃度は錠剤投与時に比べて最高濃度に早く到達し、C_{max} 及び AUC の幾何平均値はそれぞれ約 4.8 倍及び約 3.5 倍高くなった。[14C]ダロルタミド IV 投与後の血漿中ダロルタミド AUC から求めた液剤の絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値（CV%）は、98.9%（21.3%）であった。

SR 体及び SS 体の血漿中濃度は、それぞれ投与 0.50～1.50 時間後及び投与 1.50～4.00 時間後に最高濃度に達した。SR 体及び SS 体の血漿中濃度はいずれも二相性を示して低下し、SR 体は 6 例中 2 例で投与 48 時間後まで、SS 体は 6 例中 2 例で投与 96 時間後（最終採血時点）まで定量可能であった（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.2.2.7、14.2.2.2.9）。$t_{1/2}$ の幾何平均値（CV%）は SR 体で 6.58 時間（20.7%）、SS 体で 10.7 時間（20.5%）であった。

経口投与したダロルタミドのジアステレオマー比は 1：1 であるが、血漿中では SS 体の比率が高くなった。[14C]ダロルタミド 300mg 液剤を単回経口投与したときの血漿中ジアステレオマーの AUC 比（SR 体／SS 体）の幾何平均値は、0.185 であった。

[14C]ダロルタミド 300mg 液剤を単回経口投与したとき、M-1 の血漿中濃度は、投与 1.00～1.50 時間後に最高濃度に達した後、二相性を示して低下し、6 例中 3 例で投与 96 時間後まで定量可能であった（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.2.2.5）。M-1 の $t_{1/2}$ の幾何平均値（CV%）は 10.7 時間（31.4%）であった。AUC に基づく M-1／(SR 体＋SS 体）比の幾何平均値（CV%）は 2.06（11.1%）であった。



N=6

Source：Figure 16

図 2.7.6.2-3 [14C]ダロルタミド 300mg 液剤を単回経口投与したときの総放射能、SR 体、SS 体、その合計（ダロルタミド）及び M-1 の血漿中濃度推移（算術平均値）（PKS）

表 2.7.6.2-8 [14C]ダロルタミド 300mg 液剤を単回経口投与したときの血漿中総放射能、SR 体、SS 体、その合計（ダロルタミド）及び M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（CV%）〕（PKS）

PK Parameter	Total radioactivity	Darolutamide (SR+SS form)	SR form	SS form	M-1
t_{max} (h)[a]	1.50 (1.00-2.00)	1.50 (1.02-3.00)	1.01 (0.50-1.50)	3.00 (1.50-4.00)	1.50 (1.00-1.50)
C_{max} (ng/mL)	16500 (17.9)	3820 (19.0)	1800 (16.8)	2490 (17.0)	11700 (16.8)
AUC(0-t_{last}) (ng･h/mL)	158000 (20.1)	45300 (21.2)	6920 (30.0)	38100 (20.4)	93400 (25.1)
AUC (ng･h/mL)	159000 (20.1)	45600 (21.3)	7110 (29.3)	38300 (20.5)	93700 (24.9)
%AUC(t_{last}-∞) (%)	0.625 (29.4)	0.501 (51.0)	2.19 (88.4)	0.602 (48.5)	0.293 (84.0)
λ_z (1/h)	0.060 (24.5)	0.066 (22.6)	0.105 (20.7)	0.065 (20.5)	0.065 (31.4)
$t_{1/2}$ (h)	11.5 (24.5)	10.6 (22.6)	6.58 (20.7)	10.7 (20.5)	10.7 (31.4)
CL/F (mL/min)	31.5 (20.0)	110 (21.3)	354 (29.3)	65.6 (20.5)	NC
CL_R (mL/min)	20.0 (21.9)	7.73 (20.5)	10.3 (27.7)	7.23 (19.8)	NC
V_Z/F (L)	31.4 (43.0)	101 (39.2)	201 (25.6)	60.6 (35.4)	NC
f_{abs} (AUC)	1.09 (20.0)	NC	NC	NC	NC
f_{abs}($A_{E,ur}$)	1.27 (4.9)	NC	NC	NC	NC
F	NC	0.989	NC	NC	NC
Analyte to parent ratio[b]	NC	0.185 (14.7)[c]	0.156 (12.4)	0.841 (2.2)	2.06 (11.1)

a: median (range)
b: ratio based on AUC
c: diastereomer ratio, calculated as SR/SS form based on AUC
Source：5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.2.2.2, 14.2.2.2.4, 14.2.2.2.6, 14.2.2.2.8, 14.2.2.2.10, 14.2.2.3.1

2.7.6.2.2.2.2.2 [14C]ダロルタミド 300mg 液剤の経口投与後の尿及び糞中排泄

[14C]ダロルタミド 300mg（6.3MBq）液剤を経口投与したときの総放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する%）並びに総回収率（尿と糞の合計）の算術平均値（CV%）を表 2.7.6.2-9 に示す。

[14C]ダロルタミド 300mg 液剤を単回投与したとき、投与 168 時間後までに投与放射能の 92.6～98.1%が回収された（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.2.1.2）。投与放射能の算術平均値として 63.4%が尿中に、32.4%が糞中に排泄された。総放射能の尿中排泄速度の半減期の算術平均値（CV%）は 11.9 時間（10.0%）であった。

[14C]ダロルタミド IV 投与後の総放射能の尿中排泄率から求めた吸収率〔$f_{abs}(A_{E,ur})$〕の幾何平均値は 127%（4.9%）であった。

表 2.7.6.2-9 [14C]ダロルタミド 300mg 液剤を経口投与したときの総放射能の尿中、糞中及びその合計の累積排泄量及び累積排泄率、並びに排泄速度の半減期〔算術平均値（CV%）〕（マスバランス解析対象集団）

Matrix	Collection Time (h)	Mean Cumulative $A_{E,ur}$ or $A_{E,fec}$ (mg equivalents)	Mean Cumulative $\%A_{E,ur}$ or $\%A_{E,fec}$ (%)	$t_{1/2}$ (Urine) (h)
Urine	0- 24	151 (5.2)	50.0 (5.2)	
	0- 48	182 (3.9)	60.4 (3.9)	
	0- 72	189 (4.7)	62.7 (4.6)	
	0- 96	191 (4.9)	63.2 (4.8)	
	0-120	191 (5.0)	63.4 (5.0)	
	0-144	191 (5.0)	63.4 (5.0)	
	0-168	191 (5.0)	63.4 (5.0)	11.9 (10.0)
Faeces	0- 24	11.9 (117.0)	3.94 (117.0)	
	0- 48	35.6 (89.2)	11.8 (89.2)	
	0- 72	74.3 (28.1)	24.6 (28.1)	
	0- 96	87.2 (16.5)	28.9 (16.5)	
	0-120	96.6 (9.3)	32.0 (9.3)	
	0-144	97.5 (9.3)	32.3 (9.3)	
	0-168	97.9 (9.3)	32.4 (9.3)	NC
Total	0-168	289 (2.2)	95.9 (2.1)	NC

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

[14C]ダロルタミド 300mg 液剤を単回経口投与後の SR 体、SS 体及びその合計（ダロルタミド）の累積尿中排泄率（投与量に対する%）、累積尿中排泄量、尿中排泄速度及びその半減期の算術平均値（CV%）を表 2.7.6.2-10 に示す。

[14C]ダロルタミド 300mg 液剤を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに投与量の 7.16%が SR 体及び SS 体として尿中に排泄された。SR 体及び SS 体それぞれの累積尿中排泄率（算術平均値）は、それぞれ投与量の 1.51%及び 5.66%であった。ダロルタミド（SR 体＋SS 体）、SR 体及び SS 体の尿中排泄速度の半減期の算術平均値（CV%）は、それぞれ 10.8 時間（17.2%）、10.5 時間（20.9%）及び 11.0 時間（17.4%）であった。

表 2.7.6.2-10 [^{14}C]ダロルタミド 300mg 液剤を単回経口投与したときの SR 体、SS 体及びその合計（尿中ダロルタミド）の累積排泄量、累積尿中排泄率、尿中排泄速度及びその半減期〔算術平均値（CV%）〕（PKS）

Analyte	Collection Time (h)	Mean Cumulative $A_{E,ur}$ (mg)	Mean Cumulative $\%A_{E,ur}$ (%)	Excretion Rate (mg/h)	$t_{1/2}$ (Urine) (h)
Darolutamide (SR+SS form)	0- 12	12.6 (19.9)	4.17 (19.9)	1.05 (19.9)	
	0- 24	17.3 (23.1)	5.73 (23.1)	0.392 (34.2)	
	0- 48	20.6 (22.5)	6.85 (22.5)	0.140 (29.3)	
	0- 72	21.4 (22.3)	7.09 (22.3)	0.031 (37.5)	
	0- 96	21.6 (22.2)	7.15 (22.2)	0.007 (41.5)	
	0-120	21.6 (22.1)	7.16 (22.2)	0.002 (73.0)	
	0-144	21.6 (22.1)	7.16 (22.2)	0.000 (156.0)	
	0-168	21.6 (22.1)	7.16 (22.2)	NC	10.8 (17.2)
SR form	0- 12	3.72 (22.0)	1.24 (22.1)	0.310 (22.0)	
	0- 24	4.24 (22.9)	1.40 (22.9)	0.043 (36.2)	
	0- 48	4.50 (22.4)	1.49 (22.5)	0.011 (33.9)	
	0- 72	4.55 (22.2)	1.51 (22.2)	0.002 (31.1)	
	0- 96	4.56 (22.1)	1.51 (22.2)	0.000 (116.0)	
	0-120	4.56 (22.1)	1.51 (22.2)	NC	
	0-144	4.56 (22.1)	1.51 (22.2)	NC	
	0-168	4.56 (22.1)	1.51 (22.2)	NC	10.5 (20.9)
SS form	0- 12	8.86 (20.2)	2.94 (20.2)	0.738 (20.2)	
	0- 24	13.0 (24.2)	4.33 (24.2)	0.349 (34.4)	
	0- 48	16.1 (23.4)	5.35 (23.4)	0.129 (29.2)	
	0- 72	16.8 (23.3)	5.58 (23.3)	0.029 (38.2)	
	0- 96	17.0 (23.2)	5.64 (23.2)	0.007 (39.4)	
	0-120	17.0 (23.1)	5.65 (23.1)	0.002 (73.0)	
	0-144	17.1 (23.0)	5.66 (23.0)	0.000 (156.0)	
	0-168	17.1 (23.0)	5.66 (23.0)	NC	11.0 (17.4)

Source：5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.2.2.3.2, 14.2.2.3.3, 14.2.2.3.4

2.7.6.2.2.3 安全性の結果

2.7.6.2.2.3.1 治験薬の曝露状況

パート 1 では、6 例すべてが計画どおりにレジメン A（ダロルタミド 300mg 錠剤の単回投与）に引き続き、レジメン B（37kBq を超えない ^{14}C を含有する[^{14}C]ダロルタミド約 100μg を 15 分かけて IV 投与）を受けた（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.3.1.1）。レジメン B の IV 投与における[^{14}C]ダロルタミドの実際の投与量の平均値（SD）は 95.0μg（0.927μg）であり、範囲は 93.3～95.7μg であった。投与放射能の平均値（SD）は 27.4kBq（0.270kBq）であり、範囲は 26.9～27.6kBq であった（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.1.1.4）。

パート 2 では、6 例すべてが計画どおりにレジメン C（6.3MBq を超えない ^{14}C を含有する[^{14}C]ダロルタミドの 300mg 経口液剤の単回投与）を受けた（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.3.2.1）。[^{14}C]ダロルタミドの実際の投与量の平均値（SD）は 302mg（0.305mg）であり、範囲は 301～302mg であった。投与放射能の平均値（SD）は 5.42MBq（0.00561MBq）、範囲は 5.41～5.43MBq であった（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.1.2.4）。

2.7.6.2.2.3.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.2-11 に示す。

TEAE の発現割合は 2 つのパートで共に低かった。

パート 1 では、6 例中 2 例（33.3%）に TEAE が発現し、うち 1 例（16.7%）に重篤な TEAE が認められた。パート 2 では、6 例中 1 例（16.7%）に TEAE が発現した。治験薬と関連のある TEAE は、パート 1 及びパート 2 で各 1 例（16.7%）に認められた。

死亡例はなく、TEAE により試験を中止した被験者もなかった。

表 2.7.6.2-11 TEAE の要約（SAF）

	Part 1 N=6	Part 2 N=6
	Subject count n (%)	Subject count n (%)
Any AEs	2 (33.3)	1 (16.7)
Any related AEs	1 (16.7)	1 (16.7)
Any SAEs	1 (16.7)	0 (0.0)
Any discontinuations due to AEs	0 (0.0)	0 (0.0)

SAE: serious adverse event

Source : 5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.3.1.2, 14.3.2.2

2.7.6.2.2.3.3 有害事象

2.7.6.2.2.3.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

パート 1 及びパート 2 の TEAE の発現状況を、それぞれ表 2.7.6.2-12 及び表 2.7.6.2-13 に示す。

パート 1 では 2 例で TEAE が発現した。うち 1 例（被験者番号 [redacted]）では、第 1 日に軽度の傾眠が発現し、処置なしで発現 6 時間後に消失した。本事象は治験薬と関連があると判断された（5.3.1.1.2 R-11003/Listing 16.2.1.1.4, 16.2.1.7）。他の 1 例（被験者番号 [redacted]）では、治験薬投与 7 日後の試験終了日に中等度の心房粗動を発現した。当該被験者は心房粗動の治療のため入院し、発現 3 日後に症状が安定し退院となった。本事象は治験薬と関連のない重篤な TEAE と判断された（2.7.6.2.2.3.5）。

表 2.7.6.2-12 パート 1 での TEAE（SAF）

MedDRA SOC PT (Ver.18.0)	器官別大分類 基本語	Total N=6 Causality	Subject count n (%)
Any SOC		Not related	1 (16.7)
		Related	1 (16.7)
Cardiac disorders	心臓障害	Not related	1 (16.7)
Atrial flutter	心房粗動	Not related	1 (16.7)
Nervous system disorders	神経系障害	Related	1 (16.7)
Somnolence	傾眠	Related	1 (16.7)

Source : 5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.3.1.4

パート 2 では 1 例（被験者番号 [redacted]）で、第 1 日に下痢、第 3 日にリンパ節症が発現した。両 TEAE はいずれも軽度で、治験薬と関連があると判断された（5.3.1.1.2 R-11003/Listing

16.2.2.1.4、16.2.2.7）。いずれも無処置で、下痢は発現当日に、リンパ節症は発現 4 日後に、それぞれ消失した。

表 2.7.6.2-13 パート 2 での TEAE（SAF）

MedDRA SOC PT（Ver.18.0）	器官別大分類 基本語	Causality	Total N=6 Subject count n（%）
Any SOC		Related	1（16.7）
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	Related	1（16.7）
Lymphadenopathy	リンパ節症	Related	1（16.7）
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Related	1（16.7）
Diarrhoea	下痢	Related	1（16.7）

Source：5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.3.2.4

2.7.6.2.2.3.4 死亡

死亡例はなかった。

2.7.6.2.2.3.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE を表 2.7.6.2-14 に示す。

パート 1 で 1 例（被験者番号[redacted]）に重篤な TEAE（心房粗動）が認められた。当該被験者はパート 1 に組入れられ、2015 年[redacted]月[redacted]日にレジメン A 及びレジメン B の投与を受けた。当該被験者で試験終了日に中等度の TEAE（心房粗動）が認められ、入院に至ったため重篤な TEAE と判断された。被験者の症状は発現 3 日後に改善し、ワルファリン及びビソプロロールを処方され退院し、継続的に TEAE の管理が行われた。心房粗動は治験薬と関連のない、来院時の偶発的所見と判断された。

表 2.7.6.2-14 重篤な TEAE の一覧（SAF）

Subject	Age	MedDRA PT (Ver.18.0)	基本語	Start date	End date	Severity	Causality	Action taken with study treatment	Final outcome
[redacted]	[redacted]	Atrial flutter	心房粗動	Day 8*	-	Moderate	Not related	None	Improved

Source：5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.3.1.5, Section 12.3.2, Listing 16.2.1.7

2.7.6.2.2.3.6 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.3.1.5、14.3.2.5）。

2.7.6.2.2.3.7 臨床検査

パート 1 及びパート 2 のいずれにおいても、治験薬投与後の各評価時点での血液学的及び血液生化学検査の平均値に、ベースライン（第 1 日）からの臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.3.1.7、14.3.2.7）。

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.2.2.3.8 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

2.7.6.2.2.3.8.1 バイタルサイン

パート 1 及びパート 2 のいずれにおいても、治験薬投与後の各評価時点での収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数及び体温の平均値に、ベースラインからの明らかな変化はみられなかった（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.3.1.8.1、14.3.2.8.1）。

1 例（被験者番号 ■■、パート 1）を除くすべての被験者で、臨床的に意味のあるバイタルサインの所見は認められなかった。当該被験者で試験終了日に心房粗動が認められ、重篤な有害事象として報告された（2.7.6.2.2.3.5）。

2.7.6.2.2.3.8.2 12 誘導 ECG

パート 1 及びパート 2 のいずれにおいても、各 ECG パラメータの平均値に、ベースラインからの明らかな変化はみられなかった（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.3.1.8.4、14.3.2.8.4）。1 例（被験者番号 ■■、パート 1）を除くすべての被験者で、治験薬投与後の各評価時点におけるベースラインからの変化は「正常」又は「臨床的に意味のない異常」であった（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.3.1.8.3、14.3.2.8.3）。当該被験者で試験終了日に心房粗動が認められ、重篤な TEAE として報告された（2.7.6.2.2.3.5）。

2.7.6.2.2.3.8.3 理学的検査

1 例（被験者番号 ■■、パート 1）を除き、治験薬投与後の理学的検査で臨床的に意味のある所見は認められなかった（5.3.1.1.2 R-11003/Table 14.3.1.8.2、14.3.2.8.2）。当該被験者で試験終了日に心房粗動が認められ、重篤な TEAE として報告された（2.7.6.2.2.3.5）。

2.7.6.2.3 結論

2.7.6.2.3.1 薬物動態及びマスバランスの結論

ダロルタミド 300mg（錠剤）及び[^{14}C]ダロルタミド 300mg（液剤）の経口投与

- 一晩絶食した健康被験者に錠剤を単回経口投与したとき、ダロルタミドはラグタイムなく吸収され、t_{max}（中央値）は 3.5 時間、$t_{1/2}$は約 15 時間であった。ダロルタミド錠剤の絶対的バイオアベイラビリティは約 30%であったが、経口液剤はほぼ 100%であった。ダロルタミド錠剤のバイオアベイラビリティが低い理由は、錠剤からの溶出が制限されたためと考えられる。

- 錠剤投与後の血漿中には SS 体が SR 体より高濃度に存在し、ジアステレオマーの AUC 比（SR 体／SS 体）は約 1：5 であった。SR 体の消失は SS 体に比べて速かった。

- 血漿中に M-1 は SS 体と SR 体の合計より量的に多く存在し、M-1／(SS 体＋SR 体）の AUC 比の幾何平均値は 1.67 であった。M-1 の $t_{1/2}$はダロルタミド（SR 体＋SS 体）と同程度であった。

- [^{14}C]ダロルタミド 300mg（6.3MBq）液剤を単回経口投与したとき、血漿中総放射能 AUC の約 87%が SS 体、SR 体及び M-1 で説明可能であった。

- [^{14}C]ダロルタミド 300mg 液剤投与後、総放射能は投与 168 時間後までに尿中に 63.4%、糞中に 32.4%が排泄され、全体で 95.9%が回収された。投与量の約 7%が SR 体及び SS 体として尿中に排泄された。

- [^{14}C]ダロルタミド 300mg 液剤投与後、総放射能の全血／血漿中濃度比はほぼ一定（0.646～0.669）で、総放射能の血球への移行は少なかった。

[^{14}C]ダロルタミド（100μg、37kBq）の IV 投与

- マイクロトレーサー量（100μg、37kBq）の[^{14}C]ダロルタミドを単回 IV 投与したとき、[^{14}C]ダロルタミド（[^{14}C]SR 体＋[^{14}C]SS 体）の血漿中濃度は二相性を示して低下し、$t_{1/2}$ は 11.8 時間で、V_z 及び CL はそれぞれ 119L 及び 116mL/min であった。

- IV 投与後の血漿中のジアステレオマーの AUC 比（[^{14}C]SR 体／[^{14}C]SS 体）は、約 1：3 であった。

- 血漿中[^{14}C]M-1 の AUC は、[^{14}C]ダロルタミド（[^{14}C]SR 体＋[^{14}C]SS 体）に比べて約 1.5 倍大きかった。[^{14}C]M-1 の $t_{1/2}$ は、[^{14}C]ダロルタミドと同程度であった。

- IV 投与 72 時間後までの総放射能の回収率は、尿中に 50.1%、糞中に 32.1%、全体で 82.2%であった。

2.7.6.2.3.2 安全性の結論

- ダロルタミドはおおむね良好な忍容性を示した。死亡例はなく、有害事象により試験を中止した被験者もなかった。

- パート 1 では、TEAE は 6 例中 2 例（33.3%）に認められた。その内訳は、治験薬と関連のある軽度の傾眠及び治験薬と関連のない重篤な TEAE と判断された中等度の心房粗動であった。パート 2 では、TEAE は 6 例中 1 例（16.7%）に認められた。その内訳は、治験薬と関連のある軽度のリンパ節症及び下痢であった。

- 臨床検査の評価で臨床的に意味のある所見は認められなかった。

- 心房粗動が発現した 1 例を除き、バイタルサイン、ECG 又は理学的検査で臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.7.6.3 【国外試験】去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験：試験 17829（報告書番号 R-9584）

参照項目：5.3.3.2.1 R-9584、17829_Ad-hoc PK

2.7.6.3.1 試験計画の概要

試験の標題：

去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）患者を対象としたダロルタミドの安全性及び薬物動態を検討する非盲検、非無作為化、非対照、多施設共同、反復投与、用量漸増試験及び無作為化、第Ⅱ相拡大試験

実施医療機関：

23 施設（チェコ、エストニア、フィンランド、フランス、英国、米国）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2011 年 3 月 28 日

最後の被験者の完了日：2013 年 7 月 9 日

開発のフェーズ：第Ⅰ／Ⅱ相

目的：

主要目的

第Ⅰ相パートでは、ダロルタミドの安全性及び忍容性を、可能であれば用量制限毒性（DLT）及び最大耐用量（MTD）を含めて評価する。第Ⅱ相パートでは、有効性及び安全性を 3 つの用量で評価する。

副次目的

第Ⅰ相パートでは、ダロルタミドを異なる用量で食後に単回及び反復投与したときの薬物動態を、血漿中ダロルタミド〔ジアステレオマーである(*S,R*)－ダロルタミド（以下、SR 体）と(*S,S*)－ダロルタミド（以下、SS 体）の合計〕及びその主代謝物ケト－ダロルタミド（以下、M-1）濃度に基づいて評価する。

第Ⅰ相及び第Ⅱ相パートでは、ダロルタミドの抗腫瘍効果を前立腺特異抗原（PSA）、軟部組織病変及び骨病変、循環腫瘍細胞（CTC）数、全身状態〔米国東海岸がん臨床試験グループの全身状態（ECOG-PS）〕及び投与期間により評価する。また、以降の臨床試験に用いるダロルタミドの用量を定める。

試験方法：

本試験は、ダロルタミドの安全性並びに単回及び反復投与後の薬物動態を検討する多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増、第Ⅰ／Ⅱ相試験である。

第Ⅰ相パートは、非無作為化用量漸増試験とし、第Ⅱ相パートは、3 つの用量による無作為化拡大試験とした。本試験は、スクリーニング期間（最大 14 日間）、12 週間の治験薬投与期間（7 回の来院及び 1 回の電話）及び 4 週間の追跡観察期間（試験 18035 へ移行しない被験者を対象）からなる。

第Ⅰ相パートでは、最初の 28 日間の投与期間に DLT（定義は 2.7.6.3.1.2 を参照）が認められなかった被験者に、同じ用量又は 1 段階低い用量で更に 8 週間の投与を行った。用量漸増、投与中断及び中止については 2.7.6.3.1.2 及び 2.7.6.3.1.3 を参照。

第Ⅱ相パートでは、3 つの用量のいずれかに無作為割付けされた被験者に、忍容できない有害事象又は病勢進行が認められない限り、12 週間の投与を行った。

第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートでは、12 週間の投与後、被験者は非盲検継続試験（試験 18035）で投与を継続できることとした（試験 18035 の結果は 2.7.6.10 に示す）。

薬物動態解析用サンプルの採血は、第Ⅰ相パートで第 1 日（投与前、投与後 0.5、1、1.5、3、5、8 及び 12 時間）、第 7 日（投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、4、6 及び 8 時間）、第 14、21 及び 28 日（単回採血）に、第Ⅱ相パートで第 28 日及び第 12 週に行い、SR 体、SS 体及び M-1 の血漿中濃度を

測定した。治験薬投与前の採血（第1、7日の投与前及び第1日の12時間目）は朝食前に、投与後の採血は午前9～11時（投与後1～3時間）に実施した。

SR体、SS体及びM-1の血漿中濃度は液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて測定した。定量下限値はいずれの分析対象物質も5.00ng/mLであった。血漿中のSR体とSS体の合計の濃度を、血漿中ダロルタミド濃度として表した。

被験薬：

ダロルタミドカプセル100mg

用法・用量：

第Ⅰ相パートでは、100、200、300、500、700又は900mgを1日2回、食後に経口投与した。

第Ⅱ相パートでは、100、200又は700mgを、1日2回食後に経口投与した。

用量の設定については、2.7.6.3.1.2を参照。

投与期間：

第Ⅰ相パートでは、初回投与後24時間以内にDLTが発現しなかった被験者は、DLTが発現しない限り28日間投与を継続した。投与28日後までDLTが発現しなかった被験者は、病勢進行又はDLTが発現しない限り同じ用量（又は1段階低い用量）で更に8週間投与を継続した（合計12週間）。

第Ⅱ相パートの投与期間は、病勢進行又は忍容できない有害事象が発現しない限り12週間とした。

対照薬：なし

選択・除外基準：

化学療法歴なし又は化学療法歴ありの進行性転移性CRPC（mCRPC）患者

主な選択基準

- 18歳以上の男性
- 組織学的に前立腺癌が確認されたもの
- 黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）類似体又は外科的去勢によるアンドロゲン遮断療法（ADT）を受けており、スクリーニング時の血清テストステロン値が50ng/dL未満のもの
- 抗アンドロゲン剤の前治療歴を有するもの。ビカルタミド又はnilutamideを中止後6週以上かつその他の抗アンドロゲン療法を中止後4週以上経過しているもの。
- ADT中、抗アンドロゲン剤療法後及び抗アンドロゲン剤中止後の進行性の転移性疾患で、以下の1つ以上の基準に該当するもの
    - 測定可能な病変又は測定不能な病変（すなわち、標的病変がない）を有し、新規の軟部組織病変の出現又は1週間以上の間隔の連続計測でPSA値が2ng/mL以上かつ2回以上連続した増加で定義された進行性のもの。確認のためのPSA値がスクリーニング時のPSA値未満の場合は、進行を実証するため追加検査を実施してPSA値増加を確認することとした。
    - 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）Ver. 1.1の規定で定義された測定可能な進行病変を有するもの
    - 骨シンチグラフィで確認された2つ以上の新たな病変により定義される、進行性の骨病変を有するもの
- スクリーニング時点のECOG-PSが0又は1のもの
- 3ヵ月以上の生存が期待できるもの

主な除外基準

- 投与開始前4週間以内（nitrosoureas及びマイトマイシンCは6週間以内）に化学療法、放射線療法又は研究的治療のいずれかを受けたもの
- エンザルタミド又は臨床試験中のアンドロゲン受容体（AR）阻害薬による治療歴を有するもの
- 投与開始前4週間以内にビスホスホネート治療を開始したもの。投与開始前に30日以上一定用

量のビスホスホネートが投与された患者は、本試験中に投与を継続できることとした。

- 投与開始前 30 日以内に、エストロゲン療法を受けたもの
- 投与開始前 30 日以内に、ケトコナゾール経口剤又は CYP17 阻害剤（CYP17i）による治療を受けたもの
- 投与開始前 30 日以内に、prednisone 換算 10mg／日超の全身性コルチコステロイドを服薬したもの。10mg／日以下の一定の維持用量のコルチコステロイドは、本試験中は継続することができることとした。

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.2.1 R-9584/Section 9.3.1, 9.3.2 を参照。

有効性の評価項目：

- 血清 PSA 値：採血し、血清中 PSA 濃度を測定した。ベースラインから第 12 週（投与中止した被験者は投与終了時）の PSA 値の変化率を評価した。
- 軟部組織及び骨病変の評価：
  - 軟部組織：胸部、腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影又は磁気共鳴画像診断を実施し、病変の変化を評価した。軟部病変の評価には、RECIST Ver.1.1[1]を用いた。リンパ節の標的病変は、前立腺がんワーキンググループ 2（PCWG2）の基準[2]に従い、長径 2cm 以上とし、短径は RECIST Ver.1.1 に基づき 1.5cm 以上の病変を選択した。
  - 骨：放射性核種骨シンチグラフィを実施し、病変の変化を評価した。
- ECOG-PS：ベースラインからの変化を評価した。
- 臨床的病勢進行：第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートの第 12 週に評価した。臨床的病勢進行とは、食欲減退、体重減少、骨痛の変化又は骨痛の悪化、鎮痛薬使用の増加、悪液質又は ECOG-PS の低下（例：患者の ECOG スコアの増加）及び進行性 CRPC の他の症状とした。
- CTC 数：血液 7.5mL あたりの CTC 数を評価した。
- 薬力学：採血し、血清テストステロン、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）及びヒドロテストステロン（DHT）濃度を測定した。

薬物動態の評価項目：

単回経口投与後の血漿中 SR 体、SS 体及びその合計（ダロルタミド）並びに M-1 について、以下の薬物動態パラメータを算出した：

- C_{max}、t_{max}、$AUC(0\text{-}t_{last})$、$AUC(0\text{-}12)$、AUC、λ_z 及び $t_{1/2}$

反復経口投与後（7 日間）の血漿中 SR 体、SS 体及びその合計（ダロルタミド）並びに M-1 について、以下の薬物動態パラメータを算出した：

- C_{max}、t_{max}、$AUC(0\text{-}12)$、AUC、$t_{1/2}$ 及び $C_{av,md}$

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン（心拍数、血圧、体温）、12 誘導心電図（ECG）、ホルターECG（第Ⅰ相パートで 700 及び 900mg の投与を行った被験者のみ実施）、理学的検査及び臨床検査

被験者数：

<u>目標被験者数</u>

計画時：約 130 例

第Ⅰ相パート：約 24 例

第Ⅱ相パート：約 105 例（各用量 35 例：3 用量）

用量ごとに化学療法又は CYP17i による前治療歴の有無により、被験者を以下の 3 つの集団に層別した。

化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なし：9 例

化学療法歴あり／CYP17i 投与歴なし：9 例

CYP17i 投与歴あり：17 例（化学療法歴ありが 8 例以上）

設定根拠

第Ⅰ相パートの被験者数は、3＋3 デザインに基づいた。第Ⅱ相パートでは、真の PSA 奏効率（血清 PSA 値のベースラインから第 12 週までの減少が 50%以上であった被験者の割合）を 0.70 と仮定し、各用量の評価可能例を 8 例とすると、PSA 奏効率が 0.55 未満である可能性を 80%の確率で除外できる。従って、必要な被験者数を約 130 例とした。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた被験者。安全性の解析には SAF を用いた。

単回投与薬物動態解析対象集団（PK1）：治験薬の投与を受け、薬物動態の結果に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱／違反はなく、薬物動態パラメータの解析ができるような十分なデータポイント数がある被験者。単回投与の薬物動態解析及び要約には PK1 を用いた。

反復投与薬物動態解析対象集団（PK2）：十分な回数の治験薬の投与を受け、薬物動態の結果に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱／違反はなく、薬物動態パラメータの解析ができるような十分なデータポイント数がある被験者。反復投与の薬物動態解析及び要約には PK2 を用いた。

Intent-To-Treat（ITT）：第Ⅰ相パートで少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた被験者、又は第Ⅱ相パートで無作為割付けされ、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた被験者[a]

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PP）：第Ⅰ相パートに組入れられた被験者又は第Ⅱ相パートで無作為割付けされた被験者のうち、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、ベースライン時及び第 12 週の PSA 検査値があり、かつ治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者

有効性の解析

- PSA 値の評価：第 12 週における血清 PSA 値のベースラインからの変化率（%）及び投与後のいずれかの評価時点におけるベースラインからの最大変化率を、記述統計量を用いて用量群別及び部分集団別に要約した。PSA 値がベースラインから 90%以上、50%以上及び 30%以上減少した被験者の割合を集計した。
- 軟部組織及び骨における効果の評価：奏効例を RECIST Ver.1.1 に基づき、第Ⅰ相パートにおいて用量群別、第Ⅱ相パートにおいて用量別及び前治療の有無別で評価した。骨シンチグラフィによる骨病変数のベースラインからの変化を、用量別に「新病変なし」又は「新病変」と報告した。骨病変の増悪は、前回のシンチグラフィ結果と比べて 2 つ以上の病変の出現と定義した。
- ECOG-PS の評価：ECOG-PS 及びベースラインからの変化は、第Ⅰ相パートにおいて用量群別、第Ⅱ相パートにおいて用量別及び前治療歴の有無別で集計した。
- 臨床的病勢進行の評価：投与効果は、第Ⅰ相パートにおいて用量群別、第Ⅱ相パートにおいて用量別及び前治療の有無別で記述統計量を用いて要約した。
- CTC 数の評価：CTC 数及びベースラインからの変化量は、第Ⅰ相パートにおいて用量群別、第Ⅱ相パートにおいて用量別及び前治療歴の有無別で記述統計量を用いて要約した。血液 7.5mL あたりの CTC 数が 5 個以上（≧5 個/7.5mL、好ましくない）及び 5 個未満（＜5 個/7.5mL、好ましい）である被験者の頻度を示した。CTC 数がベースラインから 30%以上及び 50%以上低下した被験者の割合を集計した。

a 総括報告書の改訂（2017 年 12 月 21 日）により、定義が修正された。データの変更はない。

- 薬力学の評価：ホルモン濃度の絶対値及びベースラインからの変化量を記述統計量で要約した。

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法に基づいて算出し初回単回投与後及び反復投与後ごとに記述統計量で要約した。対数変換した AUC($0\text{-}t_{last}$)及び C_{max} について線形回帰モデルを用いて、SR 体、SS 体及びその合計（血漿中ダロルタミド）並びに M-1 の用量依存性を第 1 日及び第 7 日ごとに解析した。

安全性の解析

本試験期間中に報告された有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.16.0 を用いてコーディングし、各有害事象の発現例数及び発現割合を集計した。有害事象のグレードは、NCI-CTCAE Ver.4.03 を用いて評価した。CTCAE に示されていない有害事象は、重症度を軽度、中等度及び高度で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。有害事象の解析は、治験薬投与開始前に発現したもの、治験薬投与期間中に発現したもの及び追跡観察期間（治験薬投与終了後から試験終了時まで）に発現したものに分けて実施した。治験薬投与期間中に発現した有害事象は、治験薬投与開始から最終投与までに発現した有害事象と定義した。

心拍数、血圧、12 誘導 ECG 及びホルターECG パラメータの絶対値並びにベースラインからの変化量を記述統計量で要約した。補正 QT（QTc）間隔延長が認められた被験者数を集計した。理学的検査の正常及び異常な所見の頻度を要約した。

臨床検査値の絶対値及びベースラインからの変化量を記述統計量で要約した。

2.7.6.3.1.1 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.3-1（第 I 相パート）及び表 2.7.6.3-2（第Ⅱ相パート）に示す。

表 2.7.6.3-1 試験スケジュール（第Ⅰ相パート）

	Screening period	Treatment period										Post-treatment period
	Screening visit (within 14 days)	Visit 1[a]			Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	TC	Visit 6	Visit 7	End-of-study/ discontinuation visit
Protocol activities		Day -1	Day 1 pre-dose (0 h)	Day 1[k]	Day 2	Day 7[l] (Wk 1)	Day 14 (Wk 2)	Day 21 (Wk 3)	Day 28 (Wk 4)	Wk 6	Wk 8	Wk 12 (Month 3)	
Informed consent	x												
Eligibility criteria and decision of entry			x										
Study treatment				x									
Demography	x												
Weight	x											x	x
Height and BMI	x												
HR and BP[c]	x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x
Central 12-lead ECG[c]	x[a]		x[b]	x	x	x	x	x	x		x	x	x
Central Holter ECG[h]		x	x			x							
Oral or tympanic temperature			x	x	x								
Physical examination	x						x		x		x	x	x
Clinical stage	x												
Blood sample for haematology and clinical chemistry	x		x[d]			x	x	x	x		x	x	x
Urine sample for urinalysis	x		x[d]			x	x	x	x		x	x	x
Blood samples for PK			x	x		x	x[m]	x[m]	x[m]				
Blood samples for metabolite screening			x	x		x							
Urine collection for metabolite screening				x[e]		x[f]							
Blood sample for testosterone	x		x[d]						x			x[j]	

表 2.7.6.3-1 試験スケジュール（第Ⅰ相パート）（続き）

Protocol activities	Screening period	Treatment period										Post-treatment period
	Screening visit (within 14 days)	Visit 1[a]			Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	TC	Visit 6	Visit 7	End-of-study/ discontinuation visit
		Day -1	Day 1 pre-dose (0 h)	Day 1[k]	Day 2	Day 7[l] (Wk 1)	Day 14 (Wk 2)	Day 21 (Wk 3)	Day 28 (Wk 4)	Wk 6	Wk 8	Wk 12 (Month 3)	
Blood sample for LH, FSH, and DHT			x[d]						x			x[j]	
Blood sample for PSA	x[g]		x[d]						x		x	x[j]	x
Blood sample for CTC			x									x	
Blood sample for bone markers (BAP and PINP)			x[d]						x			x[j]	
Blood sample for PG			x[i]										
Collection of prostate cancer archival tissue sample, if available			x[n]										
Chest, abdomen and pelvic CT (or MRI)	x[g]											x[j]	
Radionuclide bone scan	x[g]											x[j]	
ECOG performance status	x								x		x	x	
Response to treatment												x	
Dispense study treatment					x	x	x	x	x		x		
Return study treatment						x	x	x	x		x	x	
Dispense of patient diary card					x	x	x	x					
Return of patient diary card						x	x	x	x				
AEs and SAEs	x												
Medical history and current medical conditions	x												
Concomitant treatments	x												

a: If QTc interval was >450 ms, 2 additional registrations at 5 min intervals were done
b: 3 baseline recordings in 5 min intervals
c: After 10 minutes rest in the supine position
d: Could have been taken on day -1 instead
e: Urine collected between 0-12 hours
f: Urine collected between 0-8 hours
g: Not taken if previous assessment within 28 days prior to start of study treatment
h: Only for dose levels higher than 500 mg twice-daily
i: Sample was taken once during the study from patients who signed the PG IC
j: Performed within 1 week prior to the visit date
k: Note that multiple assessments could have been required at this visit
l: Note that multiple assessments could have been required at this visit
m: Drawn 1-3 hours post-morning dose
n: Optional
AE = adverse event, BAP = bone-specific alkaline phosphatase, BMI = body mass index, BP = blood pressure, CT = computed tomography, CTC = circulating tumour cell, DHT = dihydrotestosterone, ECG = electrocardiogram, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, FSH = follicle-stimulating hormone, HR = heart rate, LH = luteinising hormone, MRI = magnetic resonance imaging, PG = pharmacogenomics, PINP = type I procollagen N-terminal propeptide, PK = pharmacokinetic, PSA = prostate specific antigen, SAE = serious adverse event, TC = Telephone contact, Wk = week

表 2.7.6.3-2 試験スケジュール（第Ⅱ相パート）

	Screening period	Treatment period								Post-treatment period
		Visit 1		Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	TC	Visit 6	Visit 7	End-of-study/ discontinuation visit
Protocol activities	Screening visit (within 14 d)	Day 1 pre-dose (0 h)	Day 1[e]	Day 7 (Wk 1)	Day 14 (Wk 2)	Day 21 (Wk 3)	Day 28 (Wk 4)	Wk 6	Wk 8	Wk 12 (Month 3)	
Informed consent	x										
Eligibility criteria and decision of entry		x									
Study treatment			x								
Demography	x										
Weight	x									x	x
Height and BMI	x										
HR and BP[c]	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x
Central 12-lead ECG[c]	x[a]	x[b]	x	x	x	x	x		x	x	x
Oral or tympanic temperature		x	x								
Physical examination	x						x		x	x	x
Clinical stage	x										
Blood sample for haematology and clinical chemistry	x	x[d]		x	x	x	x		x	x	x
Urine sample for urinalysis	x	x[d]		x	x	x	x		x	x	x
Blood samples for PK							x[h]			x[h]	
Blood sample for testosterone	x	x[d]					x			x[j]	
Blood sample for LH, FSH, and DHT		x[d]					x			x[j]	
Blood sample for PSA	x[g]	x[d]					x		x	x[j]	x
Blood samples for CTC		x[k]								x	
Blood sample for bone markers (BAP and PINP)		x[d]					x			x[j]	
Blood samples for SPINK1 and CgA		x[d]					x			x[j]	
Blood sample for PG		x[i]									

表 2.7.6.3-2 試験スケジュール（第Ⅱ相パート）（続き）

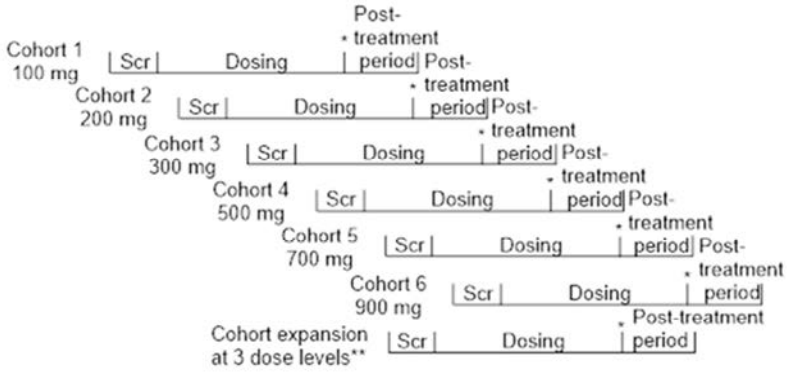
	Screening period	Treatment period								Post-treatment period
		Visit 1		Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	TC	Visit 6	Visit 7	End-of-study/ discontinuation visit
Protocol activities	Screening visit (within 14 d)	Day 1 pre-dose (0 h)	Day 1[e]	Day 7 (Wk 1)	Day 14 (Wk 2)	Day 21 (Wk 3)	Day 28 (Wk 4)	Wk 6	Wk 8	Wk 12 (Month 3)	
Collection of prostate cancer archival tissue sample, if available		x[f]									
Chest, abdomen and pelvic CT (or MRI)	x[g]									x[j]	
Radionuclide bone scan	x[g]									x[j]	
ECOG performance status	x						x		x	x	
Response to treatment										x	
Dispense study treatment			x				x		x		
Return study treatment							x		x	x	
AEs and SAEs	x										
Medical history and current medical conditions	x										
Concomitant treatments	x										

a: If QTc interval was > 450 ms, 2 additional registrations at 5 min intervals were to be done
b: 3 baseline recordings in 5 min intervals
c: After 10 minutes rest in the supine position
d: Could be taken on day -1 instead
e: Note that multiple assessments could have been required at this visit - for actual timepoints of assessments
f: Optional
g: Not taken if previous assessment was within 28 days prior to start of study treatment
h: Drawn at the same time as PSA sample
i: Sample taken once during the study from patients who signed the PG IC

j: Performed within 1 week prior to the visit date
k: Two blood samples taken
AE = adverse event, BAP = bone-specific alkaline phosphatase, BMI = body mass index, BP = blood pressure, CgA = chromogranin A CT = computed tomography, CTC = circulating tumour cell, DHT = dihydrotestosterone, ECG = electrocardiogram, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, FSH = follicle-stimulating hormone, HR = heart rate, LH = luteinising hormone, MRI = magnetic resonance imaging, PG = pharmacogenomics, PINP = type I procollagen N-terminal propeptide, PK = pharmacokinetic, PSA = prostate specific antigen, SAE = serious adverse event, SPINK1 = serine peptidase inhibitor, TC = Telephone contact, Wk = week

2.7.6.3.1.2 用量漸増

試験デザインを図 2.7.6.3-1 に示す。



Note: in each cohort the dosing was sequential and the patients could not be recruited at the same time, with at least a 24-hour interval between the administrations of the first dose of the study treatment for each patient
* Start of the post-treatment period for patients not continuing in the extension study 18035
** Phase II expansion component at 100 mg and 200 mg dose levels could start in parallel with the phase I dose escalation at 700 mg.

図 2.7.6.3-1 試験デザイン

第Ⅰ相パートにおける用量漸増は、MTD に到達又は血漿中ダロルタミド（SR 体＋SS 体の合計）濃度の上昇がプラトーになることが確認されるまで、若しくは治験実施計画書で予め定めた最大用量に達するまで継続することとした。

被験者 3～6 例を各用量群に組入れた。各用量群で少なくとも 3 例の被験者が 28 日間投与を完了した後、次の用量に 3 例を組入れる前に、独立データ安全性モニタリング委員会が安全性及び忍容性を評価した。最初の 3 例中 1 例に DLT が発現した場合は、新たに 3 例に同じ用量で投与することとした。3 例又は 6 例の用量群中 2 例以上に DLT が発現した場合、用量漸増を中止することとした。

DLT は、治験薬との関連があると判断された以下の毒性と定義した。

- グレード 3 以上の毒性（血液毒性、悪心、嘔吐及び下痢を除く）
- 制吐剤及び／又は抗下痢療法で制御できないグレード 3 以上の悪心、嘔吐及び下痢
- 7 日以上持続するグレード 3 以上の血液毒性
- グレード 4 以上の血小板減少症及び好中球減少症

MTD は、6 例のコホート中 33%以上の被験者に DLT が発現する用量と定義した。MTD の決定にあたり、評価可能な被験者は、28 日間の投与を受けた被験者又は DLT 発現のため 28 日間よりも早く投与を中止した被験者とした。

第Ⅱ相パートは、第Ⅰ相パートにおいて、血清 PSA 値のベースラインから第 4 週までの減少が 50%以上であった被験者が 50%以上認められた用量を選択した。選択した 3 つの用量のうちより低用量の 2 つは第Ⅰ相パートの実施中に決定した。最高用量となる 3 つ目の用量は、第Ⅰ相パートの終了後に決定した。MTD に到達した場合、3 つ目の用量は MTD の 1 段階低い用量とすることとした。MTD に到達せず、ダロルタミドへの全身曝露がプラトーになることが確認された場合は、3 つ目の用量は 200mg 超で最大の PSA の奏効が認められた用量とすることとした。MTD に到達せず、血漿中ダロルタミドの濃度がプラトーに達しなかった場合は、第Ⅰ相パートで投与した最高用量とすることとした。

第Ⅱ相パートの用量は、独立データモニタリング委員会により 100 及び 200mg 1 日 2 回が選択され、第Ⅰ相パートと並行して 100 及び 200mg の投与を開始した。第Ⅰ相パートで 900mg まで用量漸増が完了した時点で、700mg 超でダロルタミド及び活性代謝物への全身曝露がプラトーに達したこと、PSA の奏効が同様であり、安全性及び忍容性が良好であったことから、第Ⅱ相パートの 3 つ目の用量を 700mg と設定した。

2.7.6.3.1.3 投与中断及び減量

被験者が治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象を発現した際は治験薬投与を中断することとした。14 日以内にグレード 1 以下に回復した場合、1 段階低い用量で治験薬投与を再開できることとした。14 日以内にグレード 1 以下に回復しなかった場合、又は減量後にグレード 3 以上の有害事象が再発した場合、被験者は試験を中止することとした。グレード 4 の心伝導障害又は QTc 延長を認めた被験者は、試験を中止することとした。

2.7.6.3.2 成績

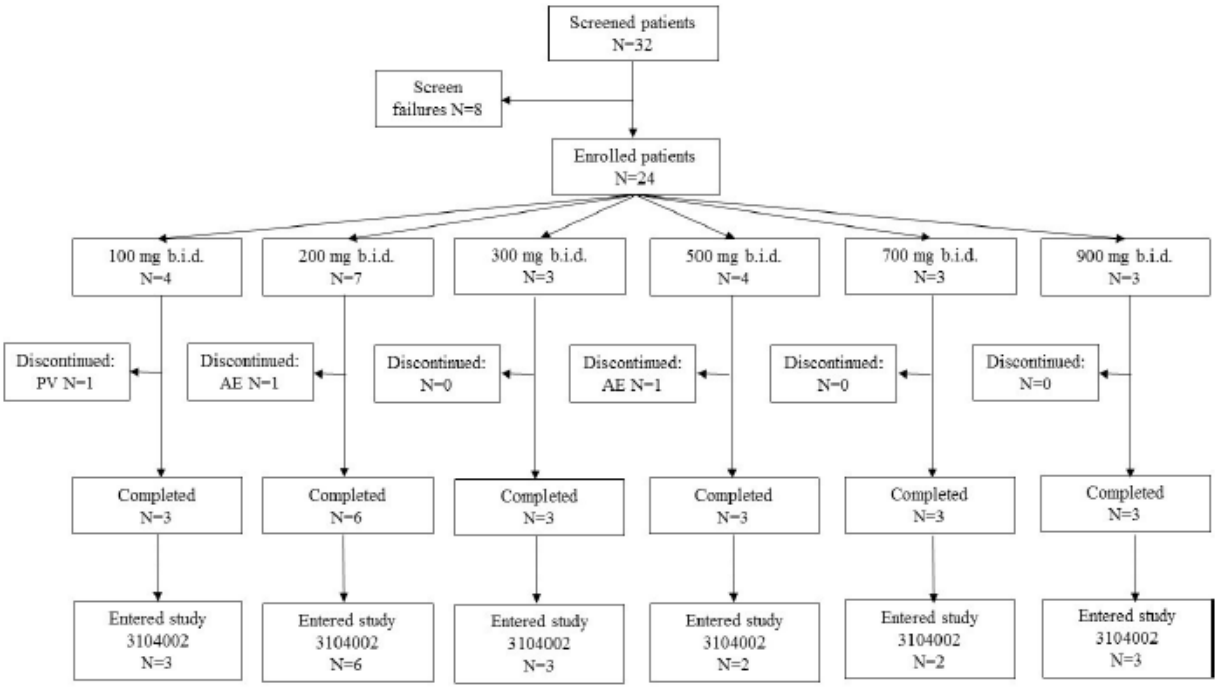
2.7.6.3.2.1 試験対象集団

2.7.6.3.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3-2（第Ⅰ相パート）及び図 2.7.6.3-3（第Ⅱ相パート）に示す。

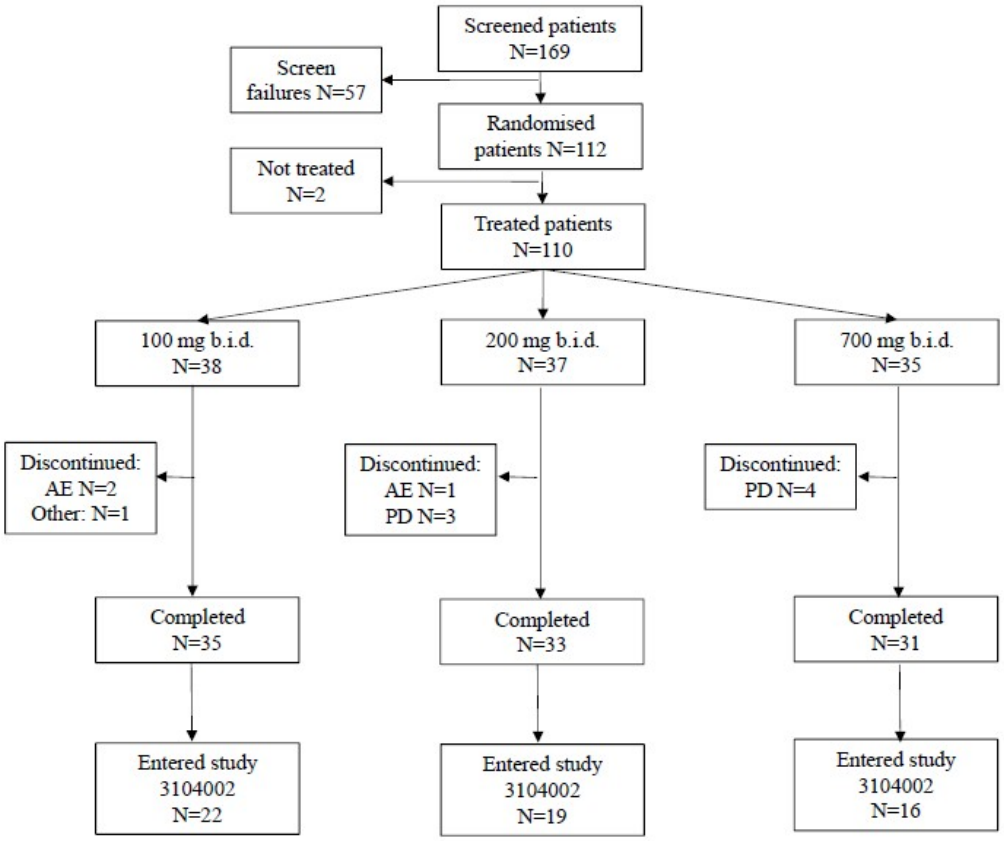
第Ⅰ相パートでは計 32 例の被験者がスクリーニングされ、そのうち 24 例に治験薬が投与された。21 例が最初の 28 日間の投与を完了し、同じ用量で残りの 8 週間の投与を継続し、全 12 週間の投与期間を完了した。3 例は第 12 週より前に試験を中止した。中止理由は、治験実施計画書違反（1 例）及び有害事象（2 例）であった。投与を完了した 21 例のうち、19 例が試験 18035 で投与を継続した。

第Ⅱ相パートでは計 169 例の被験者がスクリーニングされ、そのうち 112 例が無作為割付けされ、110 例に治験薬が投与された。99 例が全 12 週間の投与期間を完了した。11 例は第 12 週より前に試験を中止した。中止理由は、病勢進行（7 例）、有害事象（3 例）及び同意撤回（1 例）であった。投与を完了した 99 例のうち、57 例が試験 18035 で投与を継続した。



PV = protocol violation, Study 3104002 = Study 18035
Note: In the 200 mg b.i.d. dose group 3 patients were initially treated but one patient withdrew due to an AE and was replaced by a 4th patient. However, because of the death of one patient (patient [redacted] who had 2 to 3 times higher plasma levels than the other 2 patients at the same dose level, a decision was made by the sponsor to expand this cohort and treat a further 3 patients as a precautionary measure to obtain further safety data on the 200 mg dose level before continuing dose escalation to the 300 mg b.i.d. dose. The death of patient [redacted] was not considered related to treatment with darolutamide.
Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.1.1

図 2.7.6.3-2 被験者の内訳（第Ⅰ相パート）



PD = progressive disease, Study 3104002 = Study 18035
Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.1.2

図 2.7.6.3-3 被験者の内訳（第Ⅱ相パート）

2.7.6.3.2.1.2 解析対象集団

各解析対象集団の被験者数を表 2.7.6.3-3（第 I 相パート）及び表 2.7.6.3-4（第Ⅱ相パート）に示す。

第 I 相パートに組入れられた 24 例全例が SAF 及び ITT に採用された。治験実施計画書からの重大な逸脱を認めた 3 例は PP から除外され、PP には 21 例が採用された（5.3.3.2.1 R-9584/Listing 16.2.3.1）。PK1 には 24 例全例が採用された。PK2 には試験を中止し、薬物動態データが欠測であった 2 例を除いた 22 例が採用された。24 例中半数以上（58.3%）の被験者は化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なしであり、CYP17i 投与歴ありの被験者は 3 例（12.5%）であった。

第Ⅱ相パートで無作為割付けされた 112 例のうち、治験薬投与を受けなかった 2 例を除く 110 例が SAF 及び ITT に採用された。治験実施計画書からの重大な逸脱を認めた 14 例は PP から除外され、PP には 96 例が採用された。PK2 には薬物動態データが欠測であった 11 例を除いた 99 例が採用された。110 例中約半数（49.1%）の被験者は CYP17i 投与歴ありで、化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なし、化学療法歴あり／CYP17i 投与歴なしの被験者は各 28 例（25.5%）であった。

表 2.7.6.3-3 解析対象集団（第Ⅰ相パート）

	100mg b.i.d.	200mg b.i.d.	300mg b.i.d.	500mg b.i.d.	700mg b.i.d.	900mg b.i.d.	Total
Enrolled patients							24
Safety population	4 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	24 (100.0)
ITT population	4 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	24 (100.0)
PP population	3 (75.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	3 (75.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	21 (87.5)
Single dose PK (PK1) population	4 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	24 (100.0)
Multiple dose PK (PK2) population	3 (75.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	3 (75.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	22 (91.7)
Chemo-/CYP17i-naïve patients	2 (50.0)	6 (85.7)	2 (66.7)	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	14 (58.3)
Post-chemo/CYP17i-naïve patients	2 (50.0)	1 (14.3)	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	7 (29.2)
Post-CYP17i patients	0	0	0	2 (50.0)	1 (33.3)	0	3 (12.5)

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.1.1

表 2.7.6.3-4 解析対象集団（第Ⅱ相パート）

	100mg b.i.d.	200mg b.i.d.	700mg b.i.d.	Total
Randomised patients	38	38	36	112
Safety population	38 (100.0)	37 (100.0)	35 (100.0)	110 (100.0)
ITT population	38 (100.0)	37 (100.0)	35 (100.0)	110 (100.0)
PP population	34 (89.5)	32 (86.5)	30 (85.7)	96 (87.3)
Multiple dose PK (PK2) population	36 (94.7)	32 (86.5)	31 (88.6)	99 (90.0)
Chemo-/CYP17i-naïve patients	11 (28.9)	9 (24.3)	8 (22.9)	28 (25.5)
Post-chemo/CYP17i-naïve patients	9 (23.7)	9 (24.3)	10 (28.6)	28 (25.5)
Post-CYP17i patients	18 (47.4)	19 (51.4)	17 (48.6)	54 (49.1)

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.1.2

2.7.6.3.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

2.7.6.3.2.1.3.1 人口統計学的及びベースラインの特性

ITT における人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.6.3-5（第Ⅰ相パート）及び表 2.7.6.3-6（第Ⅱ相パート）に示す。

第Ⅰ相パートの被験者の年齢の中央値は 69.0 歳（範囲：57～82 歳）であり、65～74 歳の被験者の割合（41.7%）が最も大きかった。人種は、白人が 91.7%であった。ベースラインの ECOG-PS は、0 が 70.8%であり、1 が 29.2%であった。血液 7.5mL あたりの CTC 数が 5 個以上の被験者の割合は 37.5%であった。ベースラインの PSA 値の中央値は 27.4ng/mL（3～651ng/mL）であった。

第Ⅱ相パートの被験者の年齢の中央値は 68.5 歳（範囲：53～89 歳）であり、65～74 歳の被験者の割合（44.5%）が最も大きかった。人種は、白人が 96.4%であった。ベースラインの ECOG-

PS が 0 及び 1 の被験者の割合は各 50.0%であった。血液 7.5mL あたりの CTC 数が 5 個未満の被験者の割合（47.3%）と CTC 数が 5 個以上の被験者の割合（43.6%）は同程度であった。ベースラインの PSA 値の中央値は 111.4ng/mL（4～5000ng/mL）であった（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.3.1.2）。

第Ⅰ相パートと第Ⅱ相パートを併合した結果は 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.3.1.3 を参照。

2.7.6.3

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 18 of 55

表 2.7.6.3-5 人口統計学的特性及びその他の特性（第Ⅰ相パート、ITT）

	100mg b.i.d. (N=4)	200mg b.i.d. (N=7)	300mg b.i.d. (N=3)	500mg b.i.d. (N=4)	700mg b.i.d. (N=3)	900mg b.i.d. (N=3)	Total (N=24)
Age (years), n	4	7	3	4	3	3	24
Mean±SD	73.0±1.4	71.9±8.5	65.3±3.5	65.8±11.2	67.7±5.5	67.7±3.2	69.2±7.0
Median (range)	72.5 (72-75)	75.0 (59-82)	65.0 (62-69)	62.0 (57-82)	68.0 (62-73)	69.0 (64-70)	69.0 (57-82)
<65 years, n (%)	0	2 (28.6)	1 (33.3)	3 (75.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	8 (33.3)
65-74 years, n (%)	3 (75.0)	1 (14.3)	2 (66.7)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	10 (41.7)
≥75 years, n (%)	1 (25.0)	4 (57.1)	0	1 (25.0)	0	0	6 (25.0)
Race, n	4	7	3	4	3	3	24
Caucasian, n (%)	3 (75.0)	6 (85.7)	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	22 (91.7)
Black, n (%)	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (4.2)
Asian, n (%)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
BMI (kg/m^2), n	4	7	3	4	3	3	24
Mean±SD	27.1±3.6	26.5±2.8	27.2±2.1	26.0±4.6	30.3±1.7	28.6±1.5	27.3±3.0
ECOG, n	4	7	3	4	3	3	24
0, n (%)	2 (50.0)	4 (57.1)	3 (100.0)	2 (50.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	17 (70.8)
1, n (%)	2 (50.0)	3 (42.9)	0	2 (50.0)	0	0	7 (29.2)
PSA (ng/mL), n	4	7	3	4	3	3	24
Mean±SD	185.1±310.8	125.4±155.9	82.3±119.1	47.4±61.1	37.9±19.8	20.8±8.1	92.9±154.8
Median (range)	39.3 (11-651)	24.6 (3-394)	22.0 (5-219)	21.5 (9-138)	44.5 (16-54)	16.2 (16-30)	27.4 (3-651)
CTC count per 7.5mL blood, n	4	6	3	4	2	3	22
<5 cells, n (%)	2 (50.0)	3 (42.9)	2 (66.7)	2 (50.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	13 (54.2)
≥5 cells, n (%)	2 (50.0)	3 (42.9)	1 (33.3)	2 (50.0)	0	1 (33.3)	9 (37.5)
Haemoglobin (g/L), n	4	7	3	4	3	3	24
Mean±SD	122.8±10.6	123.6±17.0	138.0±10.6	124.5±15.4	130.3±5.9	130.7±4.9	127.1±12.8
Median	124.0	128.0	142.0	125.5	128.0	133.0	128.0
(range)	(109-134)	(87-136)	(126-146)	(105-142)	(126-137)	(125-134)	(87-146)
Serum alkaline phosphatase (U/L), n	4	7	3	4	3	3	24
Mean±SD	82.5±29.6	172.1±71.8	134.7±91.2	77.3±35.6	69.3±19.9	279.0±310.6	137.2±124.6
Median	73.5	154.0	105.0	73.0	61.0	139.0	98.5
(range)	(58-125)	(87-309)	(62-237)	(39-124)	(55-92)	(63-635)	(39-635)

表 2.7.6.3-5 人口統計学的特性及びその他の特性（第Ⅰ相パート、ITT）（続き）

	100mg b.i.d. (N=4)	200mg b.i.d. (N=7)	300mg b.i.d. (N=3)	500mg b.i.d. (N=4)	700mg b.i.d. (N=3)	900mg b.i.d. (N=3)	Total (N=24)
LDH (U/L), n	3	7	3	4	2	1	20
Mean±SD	243.0±52.8	356.9±167.0	271.0±124.2	284.5±107.5	220.5±37.5	326.0	297.3±123.3
Median	250.0	421.0	209.0	274.5	220.5	326.0	248.5
(range)	(187-292)	(172-563)	(190-414)	(179-410)	(194-247)	(326-326)	(172-563)
Albumin (g/L), n	4	7	3	3	3	3	23
Mean±SD	36.3±1.0	38.1±7.7	42.7±5.1	36.7±4.9	39.0±3.6	41.7±10.1	38.8±6.0
Median (range)	36.5 (35-37)	40.0 (23-45)	44.0 (37-47)	39.0 (31-40)	38.0 (36-43)	47.0 (30-48)	38.0 (23-48)

Source：5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.3.1.1

表 2.7.6.3-6 人口統計学的特性及びその他の特性（第Ⅱ相パート、ITT）

	100mg b.i.d. (N=38)	200mg b.i.d. (N=37)	700mg b.i.d. (N=35)	Total (N=110)
Age (years), n	38	37	35	110
Mean±SD	68.3±7.0	69.1±7.4	71.3±8.0	69.5±7.5
Median (range)	67.0 (55-89)	68.0 (55-83)	73.0 (53-82)	68.5 (53-89)
<65 years, n (%)	9 (23.7)	10 (27.0)	9 (25.7)	28 (25.5)
65-74 years, n (%)	21 (55.3)	17 (45.9)	11 (31.4)	49 (44.5)
≥75 years, n (%)	8 (21.1)	10 (27.0)	15 (42.9)	33 (30.0)
Race, n	38	37	35	110
Caucasian, n (%)	37 (97.4)	35 (94.6)	34 (97.1)	106 (96.4)
Black, n (%)	1 (2.6)	2 (5.4)	1 (2.9)	4 (3.6)
BMI (kg/m^2), n	38	36	35	109
Mean±SD	27.7±4.1	28.5±5.7	28.3±4.8	28.2±4.9
ECOG, n	38	37	35	110
0, n (%)	19 (50.0)	20 (54.1)	16 (45.7)	55 (50.0)
1, n (%)	19 (50.0)	17 (45.9)	19 (54.3)	55 (50.0)
PSA (ng/mL), n	38	36	34	108
Mean±SD	400.7±848.3	225.7±305.6	364.7±752.9	331.0±678.2
Median	109.3	94.6	154.6	111.4
(range)	(4-5000)	(8-1207)	(9-4295)	(4-5000)
CTC count per 7.5mL blood, n	35	35	30	100
<5 cells, n (%)	18 (47.4)	18 (48.6)	16 (45.7)	52 (47.3)
≥5 cells, n (%)	17 (44.7)	17 (45.9)	14 (40.0)	48 (43.6)
Haemoglobin (g/L), n	38	37	35	110
Mean±SD	125.7±16.5	125.2±12.8	124.6±12.6	125.2±14.0
Median	126.0	126.0	126.0	126.0
(range)	(72-151)	(101-152)	(100-147)	(72-152)
Serum alkaline phosphatase (U/L), n	38	37	35	110
Mean±SD	158.2±183.2	165.1±310.3	244.9±257.0	188.1±255.6
Median	110.0	76.0	139.0	106.0
(range)	(40-1064)	(45-1867)	(40-1017)	(40-1867)
LDH (U/L), n	37	37	34	108
Mean±SD	248.5±73.0	266.0±96.4	254.0±80.9	256.2±83.6
Median	220.0	232.0	225.5	225.5
(range)	(148-472)	(147-598)	(145-428)	(145-598)
Albumin (g/L), n	38	37	35	110
Mean±SD	38.7±4.7	38.7±4.1	39.2±5.1	38.8±4.6
Median (range)	38.0 (31-51)	38.0 (32-49)	40.8 (28-46)	39.0 (28-51)

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.3.1.2

2.7.6.3.2.1.3.2 ベースラインの疾患特性

ITT におけるベースラインの疾患特性を表 2.7.6.3-7（第Ⅰ相パート）及び表 2.7.6.3-8（第Ⅱ相パート）に示す。

第Ⅰ相パートの 24 例では、最初の診断から治験薬投与までの期間の平均値は 86.7 ヵ月（範囲：10～231 ヵ月）であった。初回治療として、被験者の多くは化学的去勢（9 例、37.5%）又は前立腺切除術（6 例、25.0%）を受けていた。

第Ⅱ相パートの 110 例では、最初の診断から治験薬投与までの期間の平均値は 78.1ヵ月（範囲：11～228 ヵ月）であった。初回治療として、被験者の多くは化学的去勢（57 例、51.8%）、放射線治療（20 例、18.2%）又は前立腺切除術（15 例、13.6%）を受けていた。

表 2.7.6.3-7 ベースラインの疾患特性（第Ⅰ相パート、ITT）

	100mg b.i.d. (N=4)	200mg b.i.d. (N=7)	300mg b.i.d. (N=3)	500mg b.i.d. (N=4)	700mg b.i.d. (N=3)	900mg b.i.d. (N=3)	Total (N=24)
Time from initial diagnosis (mths)[a], n	4	7	3	4	3	3	24
Mean±SD	93.3±84.3	91.0±41.2	41.7±47.4	131.9±82.6	58.3±42.6	80.7±12.4	86.7±58.0
Initial treatment of primary tumour, n	4	7	3	4	3	3	24
Chemical castration, n (%)	1 (25.0)	3 (42.9)	2 (66.7)	1 (25.0)	2 (66.7)	0	9 (37.5)
Prostatectomy, n (%)	1 (25.0)	1 (14.3)	0	3 (75.0)	0	1 (33.3)	6 (25.0)
Radiotherapy, n (%)	0	0	0	0	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (12.5)
Hormonal therapy, n (%)	0	2 (28.6)	0	0	0	0	2 (8.3)
Other[b], n (%)	2 (50.0)	1 (14.3)	1 (33.3)	0	0	0	4 (16.7)
Gleason score at diagnosis, n	4	6	2	4	3	3	22
Mean±SD	7.3±0.5	7.0±0.6	8.0±1.4	6.8±0.5	8.7±1.5	8.0±1.0	7.5±1.0
Median (min – max)	7.0 (7-8)	7.0 (6-8)	8.0 (7-9)	7.0 (6-7)	9.0 (7-10)	8.0 (7-9)	7.0 (6-10)
Medium (5-7), n (%)	3 (75.0)	5 (71.4)	1 (33.3)	4 (100.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	15 (62.5)
High (8-10), n (%)	1 (25.0)	1 (14.3)	1 (33.3)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	7 (29.2)
Type of progression at study entry, n	4	7	3	4	3	3	24
PSA only, n (%)	1 (25.0)	1 (14.3)	0	2 (50.0)	0	1 (33.3)	5 (20.8)
Radiographic with PSA, n (%)	2 (50.0)	5 (71.4)	3 (100.0)	2 (50.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	17 (70.8)
Radiographic without PSA, n (%)	1 (25.0)	1 (14.3)	0	0	0	0	2 (8.3)
Distant Metastases (M)	4	7	2	4	2	2	21
Classification at diagnosis, n							
M0	4 (100.0)	6 (85.7)	0	4 (100.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	17 (70.8)
M1	0	1 (14.3)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	3 (12.5)
M1b	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (4.2)
Disease localisation at screening, n	4	7	3	4	3	3	24
Bone only, n (%)	0	2 (28.6)	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (33.3)	0	6 (25.0)
Soft tissue only, n (%)	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (66.7)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	8 (33.3)
Both bone and soft tissue, n (%)	3 (75.0)	3 (42.9)	0	2 (50.0)	0	1 (33.3)	9 (37.5)
None, n (%)[c]	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (4.2)

表 2.7.6.3-7 ベースラインの疾患特性（第Ⅰ相パート）（ITT）（続き）

	100mg b.i.d. (N=4)	200mg b.i.d. (N=7)	300mg b.i.d. (N=3)	500mg b.i.d. (N=4)	700mg b.i.d. (N=3)	900mg b.i.d. (N=3)	Total (N=24)
Soft tissue disease metastasis site at screening, n	4	7	3	4	3	3	24
No metastases, n (%)	0	3 (42.9)	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (33.3)	0	7 (29.2)
Visceral[d] and Other, n (%)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)
Other, n (%)	4 (100.0)	4 (57.1)	2 (66.7)	1 (25.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	16 (66.7)
Previous chemotherapy, n	4	7	3	4	3	3	24
No, n (%)	2 (50.0)	6 (85.7)	2 (66.7)	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	14 (58.3)
Yes, n (%)	2 (50.0)	1 (14.3)	1 (33.3)	3 (75.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	10 (41.7)
1 line, n (%)	2 (50.0)	1 (14.3)	1 (33.3)	2 (50.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	9 (37.5)
2 lines, n (%)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)
LHRH therapy, n[e]	4	7	3	4	3	3	24
Yes, n (%)	3 (75.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	23 (95.8)
Previous antiandrogen therapy, n	4	7	3	4	3	3	24
Yes, n (%)	4 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	24 (100.0)
Previous ketoconazole therapy, n	4	7	3	4	3	3	24
Yes, n (%)	1 (25.0)	1 (14.3)	0	1 (25.0)	0	0	3 (12.5)

a: Time from initial diagnosis is the time from the initial diagnosis of prostate cancer to the first dose of study medication
b: Other includes orchiectomy, ablathermia, brachytherapy, and casodex & enantone (all given in 1 patient each)
c: This patient had a history of bone metastases although they were not detectable at baseline
d: Visceral included metastases in one or more of the following organs: liver, lung, kidney
e: The patient who did not receive LHRH therapy had a prior orchiectomy
Source : 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.3.2.1

表 2.7.6.3-8 ベースラインの疾患特性（第Ⅱ相パート、ITT）

	100mg b.i.d. (N=38)	200mg b.i.d. (N=37)	700mg b.i.d. (N=35)	Total (N=110)
Time from initial diagnosis (months)[a], n	38	37	35	110
Mean±SD	72.4±48.2	88.8±57.7	72.9±55.1	78.1±53.8
Initial treatment of primary tumour, n	38	37	35	110
Chemical castration, n (%)	23 (60.5)	16 (43.2)	18 (51.4)	57 (51.8)
Radiotherapy, n (%)	3 (7.9)	10 (27.0)	7 (20.0)	20 (18.2)
Prostatectomy, n (%)	5 (13.2)	8 (21.6)	2 (5.7)	15 (13.6)
Hormonal therapy, n (%)	1 (2.6)	2 (5.4)	3 (8.6)	6 (5.5)
Orchiectomy, n (%)	3 (7.9)	1 (2.7)	2 (5.7)	6 (5.5)
Active surveillance, n (%)	1 (2.6)	0	0	1 (0.9)
Cryosurgery, n (%)	0	0	1 (2.9)	1 (0.9)
Not assessed, n (%)	1 (2.6)	0	1 (2.9)	2 (1.8)
Prostate brachytherapy, n (%)	1 (2.6)	0	0	1 (0.9)
Zoladex as part of stampede clinical trial, n (%)	0	0	1 (2.9)	1 (0.9)
Gleason score at diagnosis, n	36	34	33	103
Mean±SD	7.9±1.3	7.3±1.6	7.8±1.2	7.7±1.4
Median (min - max)	8.0 (4-10)	7.0 (3-10)	8.0 (5-10)	8.0 (3-10)
Low (2-4), n (%)	1 (2.6)	2 (5.4)	0	3 (2.7)
Medium (5-7), n (%)	14 (36.8)	18 (48.6)	15 (42.9)	47 (42.7)
High (8-10), n (%)	21 (55.3)	14 (37.8)	18 (51.4)	53 (48.2)
Type of progression at study entry, n	38	37	35	110
PSA only, n (%)	8 (21.1)	7 (18.9)	10 (28.6)	25 (22.7)
Radiographic with PSA, n (%)	28 (73.7)	25 (67.6)	23 (65.7)	76 (69.1)
Radiographic without PSA, n (%)	2 (5.3)	5 (13.5)	2 (5.7)	9 (8.2)
Distant Metastases (M) Classification at diagnosis, n	38	37	35	110
M0	19 (50.0)	27 (73.0)	14 (40.0)	60 (54.5)
M1	11 (28.9)	7 (18.9)	6 (17.1)	24 (21.8)
M1a	0	0	1 (2.9)	1 (0.9)
M1b	5 (13.2)	3 (8.1)	10 (28.6)	18 (16.4)
M1c	1 (2.6)	0	1 (2.9)	2 (1.8)
Disease localisation at screening, n	38	37	35	110
Bone only, n (%)	12 (31.6)	11 (29.7)	20 (57.1)	43 (39.1)
Soft tissue only, n (%)	4 (10.5)	5 (13.5)	3 (8.6)	12 (10.9)
Both bone and soft tissue, n (%)	22 (57.9)	21 (56.8)	12 (34.3)	55 (50.0)
Soft tissue disease metastasis site at screening, n	38	37	35	110
No metastases, n (%)	12 (31.6)	11 (29.7)	20 (57.1)	43 (39.1)
Visceral[b], n (%)	7 (18.4)	2 (5.4)	6 (17.1)	15 (13.6)
Visceral[b] and Other, n (%)	3 (7.9)	6 (16.2)	2 (5.7)	11 (10.0)
Other, n (%)	16 (42.1)	18 (48.6)	7 (20.0)	41 (37.3)

表 2.7.6.3-8 ベースラインの疾患特性（第Ⅱ相パート）（ITT）（続き）

	100mg b.i.d. (N=38)	200mg b.i.d. (N=37)	700mg b.i.d. (N=35)	Total (N=110)
Previous chemotherapy, n	38	37	35	110
No, n (%)	14 (36.8)	12 (32.4)	14 (40.0)	40 (36.4)
LHRH therapy, n	38	37	35	110
Yes, n (%)	34 (89.5)	34 (91.9)	28 (80.0)	96 (87.3)
Previous antiandrogen therapy, n	38	37	35	110
Yes, n (%)	38 (100.0)	37 (100.0)	35 (100.0)	110 (100.0)
Previous ketoconazole therapy, n	38	37	34	106
Yes, n (%)	3 (7.9)	0	1 (2.9)	4 (3.6)

a: Time from initial diagnosis is the time from the initial diagnosis of prostate cancer to the first dose of study medication

b: Visceral included metastases in one or more of the following organs: liver, lung, kidney

Source：5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.3.2.2

2.7.6.3.2.1.3.3 病歴及び合併症

第Ⅰ相パートでは、ITT に採用された 24 例について、主な病歴又は合併症は高血圧（11 例、45.8%）であり、次いで高コレステロール血症（7 例、29.2%）、骨痛、前立腺切除術及び経尿道的前立腺摘除術（各 4 例、16.7%）であった（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.4.1）。

第Ⅱ相パートでは、ITT に採用された 110 例について、主な病歴又は合併症は高血圧（70 例、63.6%）であり、次いで疲労（22 例、20.0%）、背部痛（20 例、18.2%）及び高コレステロール血症（18 例、16.4%）であった（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.4.2）。

2.7.6.3.2.1.3.4 前治療及び併用療法

本試験では、被験者が外科的去勢を受けなかった場合、LHRH による治療を必須とした。

第Ⅰ相パートでは、ITT に採用された 24 例全例が 1 つ以上の抗アンドロゲン療法の前治療歴を有しており、23 例（95.8%）がビカルタミド、5 例（20.8%）が Cyproterone、1 例（4.2%）がフルタミドの投与を受けていた。また、3 例（12.5%）が CYP17i（アビラテロン）、3 例（12.5%）がエストラムスチン、2 例（8.3%）がグルココルチコイドの投与を受けていた（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.5.1.1）。

24 例全例が試験期間中に併用薬の投与を受けていた。よく用いられた併用薬は、パラセタモール（7 例、29.2%）、アムロジピン（5 例、20.8%）、ゾレドロン酸、predonisone 及びモルヒネ（各 4 例、16.7%）であった（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.5.2.1）。

第Ⅱ相パートでは、ITT に採用された 110 例全例が 1 つ以上の抗アンドロゲン療法の前治療歴を有しており、105 例（95.5%）がビカルタミド、13 例（11.8%）が Cyproterone、10 例（9.1%）がフルタミド、1 例（0.9%）が Nilutamide の投与を受けていた。また、49 例（44.5%）がアビラテロン、10 例（9.1%）がグルココルチコイド、8 例（7.3%）がエストラムスチン、2 例（1.8%）がサマリウム（^{153}Sm）レキシドロナムの投与を受けていた（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.5.1.2）。

110 例全例が試験期間中に併用薬の投与を受けていた。よく用いられた併用薬は、パラセタモール（35 例、31.8%）、オメプラゾール（30 例、27.3%）、デノスマブ（28 例、25.5%）、アセチルサリチル酸（26 例、23.6%）であった（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.5.2.2）。

2.7.6.3.2.2 有効性の結果

有効性の結果は、特記しない限り、第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートの PP の併合データを用い、選択された用量群別（100、200 及び 700mg）に示す。

2.7.6.3.2.2.1 血清 PSA 値

PP での第 12 週における血清 PSA 値のベースラインからの減少（変化率）が認められた被験者の割合を、用量群別及び部分集団別に表 2.7.6.3-9 に示す。第 12 週における血清 PSA 値のベースラインからの用量群別の変化率を、部分集団ごとに図 2.7.6.3-4、図 2.7.6.3-5 及び図 2.7.6.3-6 に示す。また、化学療法歴の有無別の変化率を、CYP17i 投与歴の有無ごとに図 2.7.6.3-7 及び図 2.7.6.3-8 に示す。

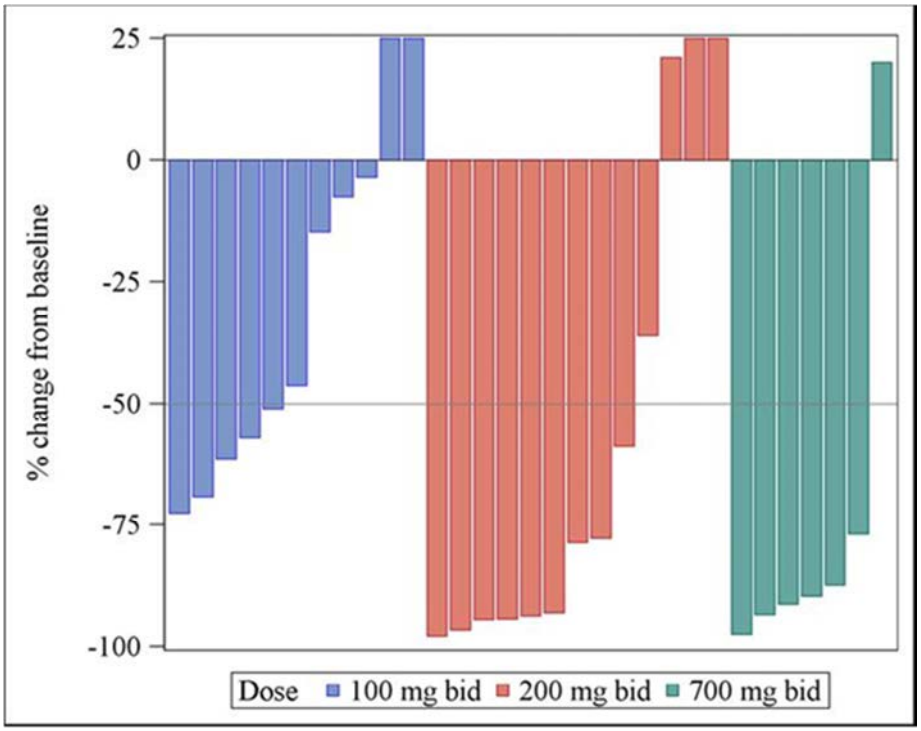
化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なしの被験者で用量依存的な効果が認められ、血清 PSA 値が 50%以上減少した被験者の割合は 100mg 群で 45.5%、200mg 群で 69.2%、700mg 群で 85.7%であった。血清 PSA 値の減少は CYP17i 投与歴なしの被験者（図 2.7.6.3-7）で CYP17i 投与歴ありの被験者（図 2.7.6.3-8）と比べて大きかった。

表 2.7.6.3-9 第 12 週における血清 PSA 値のベースラインからの減少（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート、PP）

	100mg b.i.d. (N=37)	200mg b.i.d. (N=38)	700mg b.i.d. (N=33)
All patients, N	37	38	33
≥90% decrease from baseline, n (%)	0	6 (15.8)	5 (15.2)
≥50% decrease from baseline, n (%)	10 (27.0)	13 (34.2)	11 (33.3)
≥30% decrease from baseline, n (%)	18 (48.6)	16 (42.1)	13 (39.4)
Chemo-/CYP17i-naïve subgroup, N	11	13	7
≥90% decrease from baseline, n (%)	0	6 (46.2)	3 (42.9)
[60% CIs]	[0.0, 0.0]	[34.5, 57.8]	[27.1, 58.6]
≥50% decrease from baseline, n (%)	5 (45.5)	9 (69.2)	6 (85.7)
[60% CIs]	[32.8, 58.1]	[58.5, 80.0]	[74.6, 96.8]
≥30% decrease from baseline, n (%)	6 (54.4)	10 (76.9)	6 (85.7)
[60% CIs]	[41.9, 67.2]	[67.1, 86.8]	[74.6, 96.8]
Post-chemo/CYP17i-naïve subgroup, N	11	9	11
≥90% decrease from baseline, n (%)	0	0	2 (18.2)
[60% CIs]	[0.0, 0.0]	[0.0, 0.0]	[8.4, 28.0]
≥50% decrease from baseline, n (%)	5 (45.5)	1 (11.1)	4 (36.4)
[60% CIs]	[32.8, 58.1]	[2.3, 19.9]	[24.2, 48.6]
≥30% decrease from baseline, n (%)	8 (72.7)	2 (22.2)	6 (54.5)
[60% CIs]	[61.4, 84.0]	[10.6, 33.9]	[41.9, 67.2]
Post-CYP17i subgroup, N	15	16	15
≥90% decrease from baseline, n (%)	0	0	0
[60% CIs]	[0.0, 0.0]	[0.0, 0.0]	[0.0, 0.0]
≥50% decrease from baseline, n (%)	0	3 (18.8)	1 (6.7)
[60% CIs]	[0.0, 0.0]	[10.5, 27.0]	[1.2, 12.1]
≥30% decrease from baseline, n (%)	4 (26.7)	4 (25.0)	1 (6.7)
[60% CIs]	[17.1, 36.3]	[15.9, 34.1]	[1.2, 12.1]

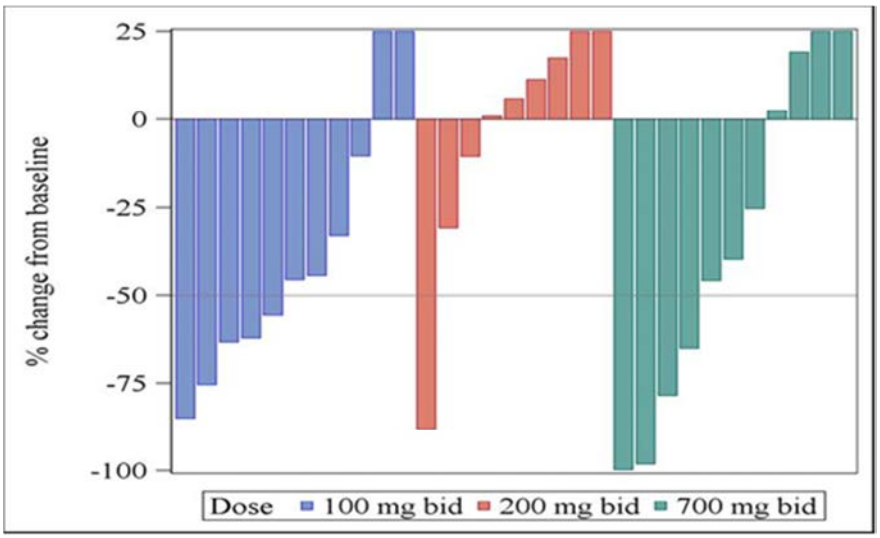
2-sided 60% lower CI is equal to 1-sided 80% lower CI

Source：5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.3.1.1.2.3, 14.2.3.1.1.2.3.1, 14.2.3.1.1.2.3.2, 14.2.3.1.1.2.3.3, 14.2.3.1.2.2.2



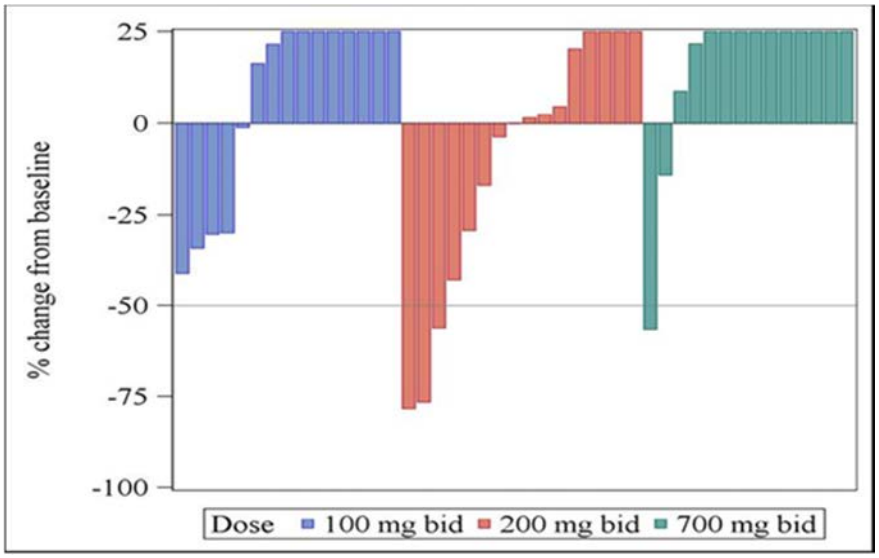
Note: PSA changes are truncated at 25% for display purposes
Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Figure 14.4.1.2.3

図 2.7.6.3-4 第 12 週における用量群別 PSA 値のベースラインからの変化率 - Waterfall プロット、化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なしの被験者（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート、PP）



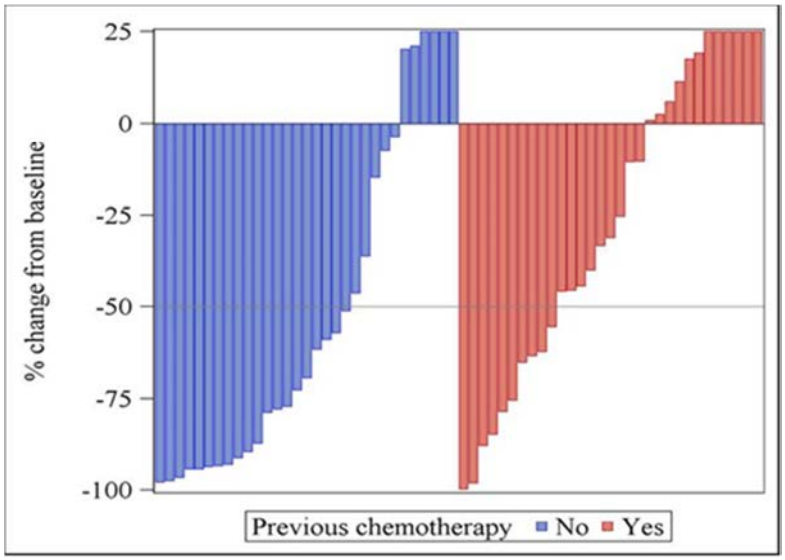
Note: PSA changes are truncated at 25% for display purposes
Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Figure 14.4.1.2.3

図 2.7.6.3-5 第 12 週における用量群別 PSA 値のベースラインからの変化率 - Waterfall プロット、化学療法歴あり／CYP17i 投与歴なしの被験者（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート、PP）



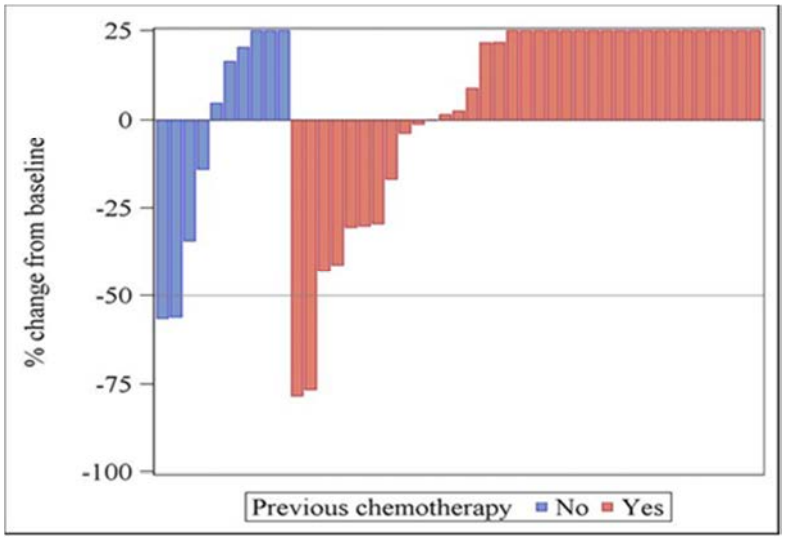
Note: PSA changes are truncated at 25% for display purposes
Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Figure 14.4.1.2.3

図 2.7.6.3-6 第 12 週における用量群別 PSA 値のベースラインからの変化率
- Waterfall プロット、CYP17i 投与歴ありの被験者
（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート、PP）



Note: PSA changes are truncated at 25% for display purposes
Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Figure 14.4.1.2.3

図 2.7.6.3-7 第 12 週における化学療法歴有無別 PSA 値のベースラインからの変化率
- Waterfall プロット、CYP17i 投与歴なしの被験者
（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート、PP）



Note: PSA changes are truncated at 25% for display purposes
Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Figure 14.4.1.2.3

図 2.7.6.3-8 第 12 週における化学療法歴有無別 PSA 値のベースラインからの変化率 - Waterfall プロット、CYP17i 投与歴ありの被験者 （第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート、PP）

2.7.6.3.2.2.2 軟部組織における効果

PP での第 12 週における軟部組織に対する効果を用量群別及び部分集団別に表 2.7.6.3-10 に示す。

表 2.7.6.3-10 第 12 週における軟部組織に対する効果（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート、PP）

	100mg b.i.d. (N=37)	200mg b.i.d. (N=38)	700mg b.i.d. (N=33)
All patients, N	29	28	16
Overall RECIST response - CR+PR, n (%)	2[a] (6.9)	6 (21.4)	2 (12.5)
Overall RECIST response - SD, n (%)	16 (55.2)	12 (42.9)	10 (62.5)
Overall RECIST response - PD, n (%)	11 (37.9)	10 (35.7)	4 (25.0)
Chemo-/CYP17i-naïve subgroup, N	8	9	2
Overall RECIST response - CR+PR, n (%)	1 (12.5)	4 (44.4)	1 (50.0)
Overall RECIST response - SD, n (%)	7 (87.5)	2 (22.2)	1 (50.0)
Overall RECIST response - PD, n (%)	0	3 (33.3)	0
Post-chemo/CYP17i-naïve subgroup, N	8	7	5
Overall RECIST response - CR+PR, n (%)	1[b] (12.5)	0	1 (20.0)
Overall RECIST response - SD, n (%)	4 (50.0)	3 (42.9)	3 (60.0)
Overall RECIST response - PD, n (%)	3 (37.5)	4 (57.1)	1 (20.0)
Post-CYP17i subgroup, N	13	12	9
Overall RECIST response - CR+PR, n (%)	0	2 (16.7)	0
Overall RECIST response - SD, n (%)	5 (38.5)	7 (58.3)	6 (66.7)
Overall RECIST response - PD, n (%)	8 (61.5)	3 (25.0)	3 (33.3)

CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease, PD = progressive disease
a：1 CR included
b：PR
Source：5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.3.3.1.3, 14.2.3.3.1.3.1, 14.2.3.3.1.3.2, 14.2.3.3.1.3.3, 14.2.3.3.2.2

100mg 群で 1 例の CR が認められた。PR は、100mg 群で 1 例、200mg 群で 6 例、700mg 群で 2 例に認められた。また、予想された通り、奏効例の多くは化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なしの被験者（CR 1 例、PR 5 例）に認められた。

2.7.6.3.2.2.3 骨病変における効果

ベースライン時に骨転移のあった被験者を対象として、PP での第 12 週における骨病変に対する効果を用量群別及び部分集団別に表 2.7.6.3-11 に示す。

骨病変に対する効果は 700mg 群の化学療法歴あり／CYP17i 投与歴なしの被験者で最も高かった。

表 2.7.6.3-11 第 12 週における骨病変に対する効果（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート、PP）

	100mg b.i.d. (N=37)	200mg b.i.d. (N=38)	700mg b.i.d. (N=33)
All patients			
Evaluable patients, N	30	31	27
Bone scan improvement, n (%)[a]	0	0	2 (7.4)
Bone scan stable/no change, n (%)[a]	19 (63.3)	19 (61.3)	16 (59.3)
Bone scan progression, n (%)[a]	11 (36.7)	12 (38.7)	9 (33.3)
Chemo-/CYP17i-naïve subgroup			
Evaluable patients, N	10	10	6
Bone scan improvement, n (%)[a]	0	0	0
Bone scan stable/no change, n (%)[a]	9 (90.0)	7 (70.0)	5 (83.3)
Bone scan progression, n (%)[a]	1 (10.0)	3 (30.0)	1 (16.7)
[2-sided 60% CIs for response]	[82.0, 98.0]	[57.8, 82.2]	[70.5, 96.1]
Post-chemo/CYP17i-naïve subgroup			
Evaluable patients, N	9	7	10
Bone scan improvement, n (%)[a]	0	0	2 (20.0)
Bone scan stable/no change, n (%)[a]	5 (55.6)	4 (57.1)	5 (50.0)
Bone scan progression, n (%)[a]	4 (44.4)	3 (42.9)	3 (30.0)
[2-sided 60% CIs for response]	[41.6, 69.5]	[41.4, 72.9]	[57.8, 82.2]
Post-CYP17i subgroup			
Evaluable patients, N	11	14	11
Bone scan improvement, n (%)[a]	0	0	0
Bone scan stable/no change, n (%)[a]	5 (45.5)	8 (57.1)	6 (54.5)
Bone scan progression, n (%)[a]	6 (54.5)	6 (42.9)	5 (45.5)
[2-sided 60% CIs for response]	[32.8, 58.1]	[46.0, 68.3]	[41.9, 67.2]

Progression in bone was defined by the appearance of at least 2 or more lesions compared to a prior scan.
Bone response = improvement + stable/no change
a: Percentages based on the number of evaluable patients with bone metastases at baseline
2-sided 60% lower CI is equal to 1-sided 80% lower CI
Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.3.3.1.3, 14.2.3.3.1.3.1, 14.2.3.3.1.3.2, 14.2.3.3.1.3.3, 14.2.3.3.2.2

2.7.6.3.2.2.4 ECOG-PS

いずれの用量群でも、大部分の被験者は試験期間中に ECOG-PS が安定していた。ECOG-PS の 3 点以上の悪化は、CYP17i 投与歴ありの被験者で第 8 週及び第 12 週に各 1 例認められた（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.3.4.2.3、Table 14.2.3.4.2.3.1-3）。

2.7.6.3.2.2.5 臨床的病勢進行

臨床的病勢進行の有無は、食欲減退、体重減少、悪液質／全身状態の低下又は疼痛の悪化／鎮痛薬の使用増加により評価した。

PP では、第 12 週までに臨床的病勢進行は 117 例中 25 例（21.4%）で認められた。最も多く認められた臨床的病勢進行の理由は、疼痛の悪化／鎮痛薬の使用増加（17 例、14.5%）であり、次いで食欲減退（9 例、7.7%）、体重減少（7 例、6.0%）、悪液質／全身状態の低下（7 例、6.0%）であった（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.3.5.3）。部分集団別では、多くの臨床的病勢進行は、CYP17i 投与歴ありの被験者で認められ（47 例中 14 例、29.8%）、次いで化学療法歴あり／CYP17i 投与歴なしの被験者（34 例中 9 例、26.5%）で、化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なしの被験者では 36 例中 2 例（5.6%）のみに認められた（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.3.5.3.1-3）。

2.7.6.3.2.2.6 CTC 数

PP でベースライン時の血液 7.5mL あたりの CTC 数が 5 個以上であった評価可能例 40 例のうち、第 12 週に CTC 数がベースラインから 30%以上減少した被験者は 25 例（62.5%）であり、ベースラインから 50%以上減少した被験者は 23 例（57.5%）であった（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.3.6.2.3）。CTC 数減少が認められた被験者の割合は、化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なしの部分集団で最も高く〔30%以上減少が 13 例中 12 例（92.3%）、50%以上減少が 11 例（84.6%）〕、CYP17i 投与歴ありの部分集団で最も低かった〔30%以上減少、50%以上減少が共に 13 例中 2 例（15.4%）〕（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.3.6.2.3.1-3）。

第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートの併合データでは、第 12 週における CTC 数のベースラインからの変化率は、CYP17i 投与歴の有無別で比較すると、CYP17i 投与歴なしの被験者は CYP17i 投与歴ありの被験者と比べ、明らかに良好な効果を示した（5.3.3.2.1 R-9584/Figure 14.4.1.9.3）。

全体として、第 12 週における CTC 数がベースライン時の 5 個以上（好ましくない）から 5 個未満（好ましい）に減少した被験者は 48 例中 17 例（35.4%）であり、5 個未満から 5 個以上に増加した被験者は 59 例中 9 例（15.3%）であった。ベースラインでは 5 個未満で、第 12 週に不変であった被験者は 59 例中 45 例（76.3%）であり、ベースラインでは 5 個以上で、第 12 週に不変であった被験者は 48 例中 23 例（47.9%）であった（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.3.6.3.3）。5 個以上から 5 個未満への減少例はすべて化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なし（15 例中 8 例、53.3%）又は化学療法歴あり／CYP17i 投与歴なしの被験者（15 例中 9 例、60.0%）であった。CYP17i 投与歴ありの被験者では CTC 数の改善は認められなかった（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.3.6.3.3.1-3）。

2.7.6.3.2.2.7 薬力学の結果

第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートの併合データでは、すべての被験者のベースライン時のテストステロン平均値は 0.52nmol/L であった（去勢はテストステロン値が 1.7nmol/L 未満と定義される）。テストステロン平均値は全試験期間を通して低く維持されていた。LH、FSH 及び DHT の値に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

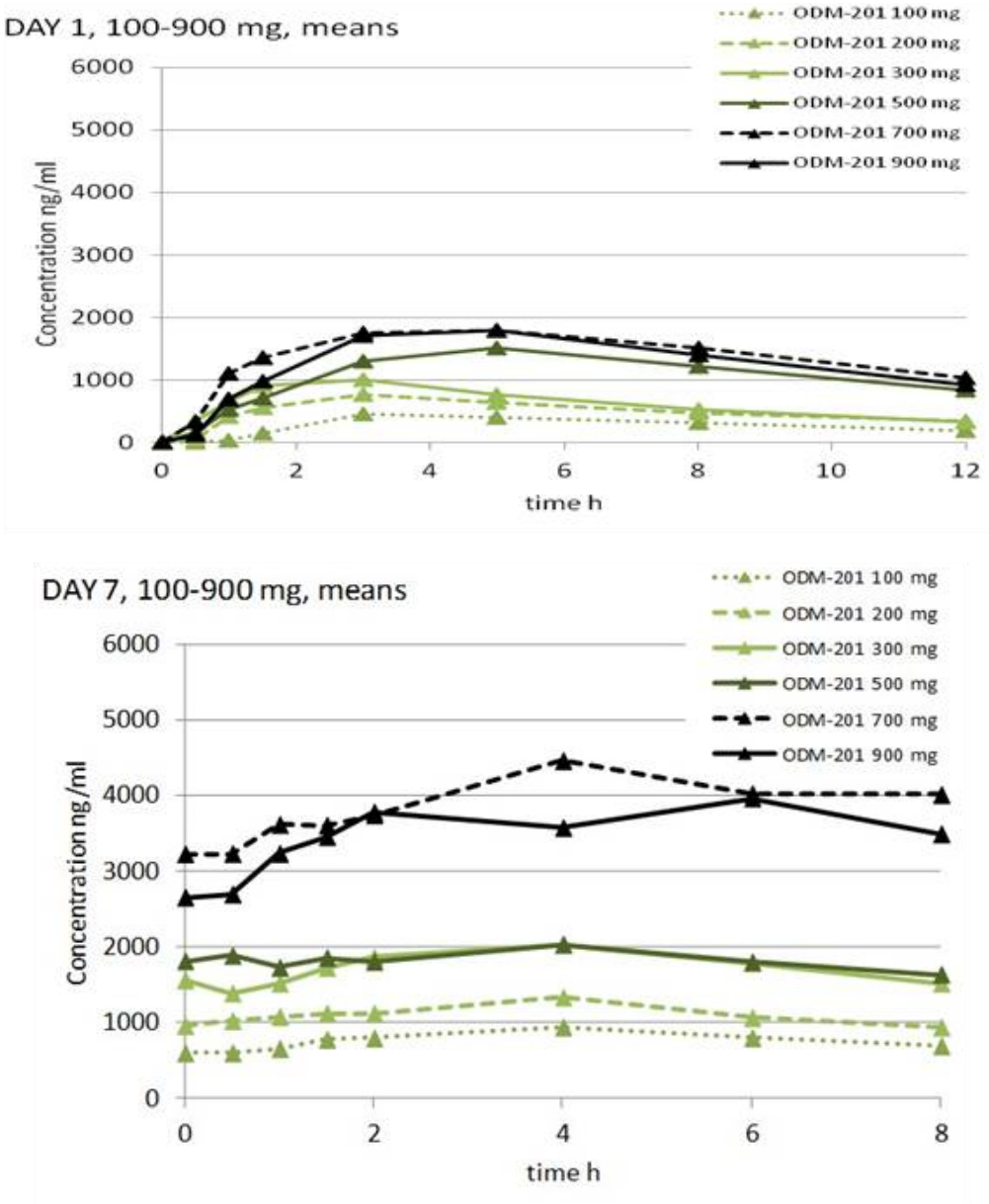
2.7.6.3.2.3 薬物動態の結果

<u>血漿中濃度</u>

ダロルタミド 100～900mg を反復経口投与したときの、第 1 日及び第 7 日の血漿中ダロルタミド（SS 体＋SR 体）の濃度推移を図 2.7.6.3-9 に示す。ダロルタミドを朝食後単回経口投与（第

1 日）したとき、ダロルタミドは速やかに吸収され、血漿中ダロルタミドの t_{max}（中央値）は投与後 2～5 時間であった。SS 体の t_{max} 中央値（3～6.5 時間）は、SR 体（1.5～3 時間）に比べ遅延する傾向がみられた。

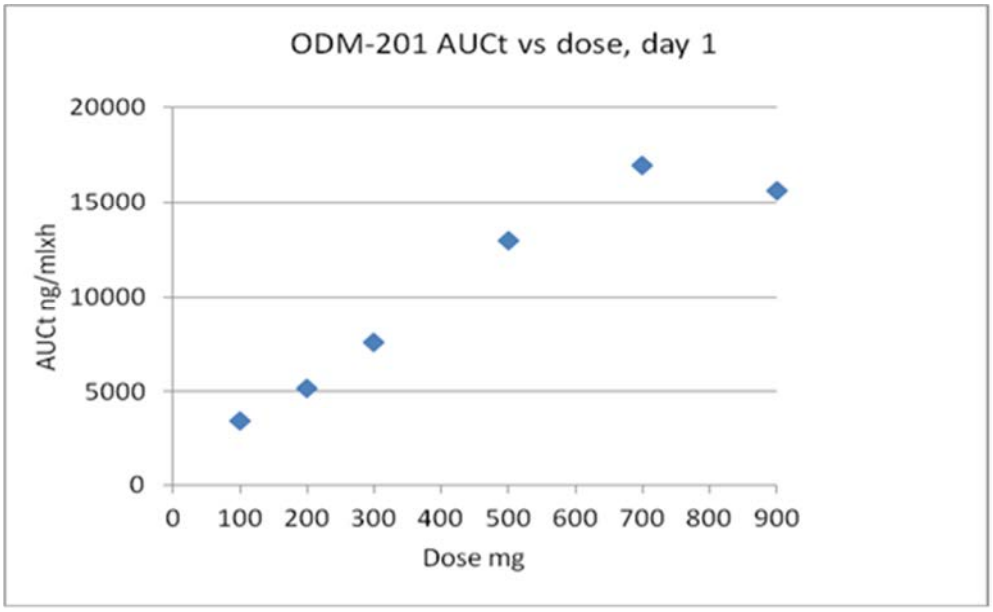
反復投与後（第 7 日）の血漿中ダロルタミド（SR 体＋SS 体）の濃度推移は、単回投与時に比べ 2～2.5 倍高値になり、反復投与第 7 日には定常状態に到達していた（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.1.1.1.2、Table 14.2.1.2.1.2、Table 14.2.1.3.1.2、Table 14.2.1.4.1.2）。定常状態における血漿中ダロルタミド濃度は、900mg 投与時と 700mg 投与時で同程度であった。

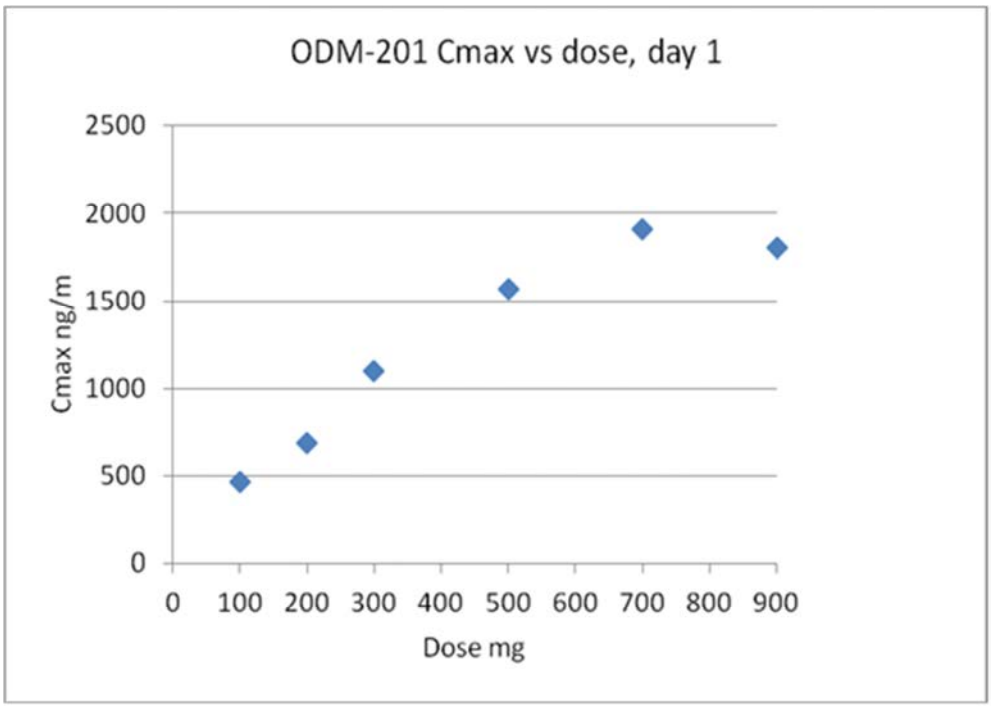


Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.1.1.1.1

図 2.7.6.3-9 ダロルタミド 100、200、300、500、700 又は 900mg 投与後の平均血漿中ダロルタミド（SS 体＋SR 体）濃度推移：単回投与（第 1 日）（上図）及び 1 日 2 回反復投与（第 7 日）（下図）

単回投与後（第 1 日）の血漿中ダロルタミドの AUC(0-t_{last})及び C_{max} を図 2.7.6.3-10 に示す。単回投与後の AUC(0-t_{last})及び C_{max} は 100～700mg の用量範囲で用量増加に伴って増加した。ダロルタミド 900mg 群では 700mg 群と比べ、ダロルタミド単回投与後の AUC(0-t_{last})及び C_{max} の増加はみられなかった。





Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.1.1.2

図 2.7.6.3-10 ダロルタミド 100、200、300、500、700 又は 900mg 単回投与後の血漿中ダロルタミド（SS 体＋SR 体）の平均 AUC(0-t_{last})（上図）及び平均 C_{max}（下図）

薬物動態パラメータ

ダロルタミド 100～900mg を単回投与（第 1 日）及び 1 日 2 回反復投与後（第 7 日）の、血漿中 SR 体、SS 体及びその合計（血漿中ダロルタミド）並びに M-1 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.3-12 及び表 2.7.6.3-13 に示す。

血漿中の SR 体と SS 体の AUC(0-t_{last})の割合は、単回投与後で約 0.25：0.75、反復投与後で約 0.15：0.85 であった。

ダロルタミド単回投与後の血漿中ダロルタミド（SR 体＋SS 体）の平均消失半減期は約 5～9 時間であり、反復投与後の定常状態では約 10～30 時間であったが、この値は消失相での検体採取期間が短かったことに留意する必要がある。血漿中 SS 体の消失半減期が、SR 体に比べ 2～3 倍長かったので、ダロルタミドの半減期として示した値は、SS 体に負うところが大きい。定常状態における SR 体の血漿中での蓄積が小さいのは、この短い半減期のためと考えられる。血漿中 M-1 の消失半減期の平均値は、血漿中ダロルタミドと同様であり、単回投与後で約 5～8 時間、反復投与後で約 7～13 時間であった。

血漿中 M-1 濃度は SR 体及び SS 体の濃度よりも高く、M-1／(SR 体＋SS 体)の AUC 比の平均値は 1.6～2.4 であった（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.1.4.1.1）。血漿中 M-1 濃度は、投与 1.50～5.00 時間（中央値）後に最高値に達した（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.1.4.2）。

第Ⅱ相パートでダロルタミド 100、200 及び 700mg を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態での、血漿中 SR 体、SS 体及びその合計（血漿中ダロルタミド）並びに M-1 濃度は、第 I 相パートで観察された濃度と同様であった。

血漿中及び尿中代謝物の予備的検討

LC-MS を用いた代謝物の予備的検討の結果、血漿中には 4 種の代謝物及び尿中には 11 種の代謝物が検出された。血漿中の主な代謝物は酸化反応によって生成するケトン体（M-1）であった。尿中には N-グルクロン酸抱合体、水酸化又は N-酸化及び N-脱アルキル化代謝物が検出された。

表 2.7.6.3-12 ダロルタミド単回投与後の血漿中ダロルタミド（SR 体＋SS 体）、SR 体、SS 体及び M-1 の薬物動態パラメータ

Compound	Dose (mg)	t_{max} (h) Median (Min-Max)	C_{max} (ng/mL) Mean (SD)	AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL) Mean (SD)	AUC(0-12) (ng·h/mL) Mean (SD)	$t_{1/2}$ (h) Mean (SD)
ダロルタミド	100	3.00 (1.0-5.0)	443 (80.8)	3110 (639)	3090 (644)	5.69 (1.70)
M-1	100	3.00 (1.0-5.0)	707 (184)	4940 (1940)	4930 (1980)	6.70 (2.93)
SR 体	100	3.00 (1.0-3.0)	172 (43.1)	836 (160)	816 (153)	3.11 (0.32)
SS 体	100	4.04 (3.0-5.0)	293 (38.5)	2270 (531)	2260 (539)	7.21 (2.77)
ダロルタミド	200	3.00 (1.5-3.0)	771 (276)	5950 (2380)	5970 (2390)	7.84 (1.61)
M-1	200	1.52 (1.5-5.0)	1170 (315)	8540 (2330)	8570 (2420)	7.09 (2.94)
SR 体	200	1.52 (1.5-3.0)	301 (135)	1460 (667)	1430 (656)	3.77 (0.97)
SS 体	200	3.00 (3.0-5.0)	527 (170)	4490 (1730)	4530 (1750)	10.2 (3.31)
ダロルタミド	300	3.00 (1.5-3.2)	1100 (311)	7570 (2170)	7480 (2160)	5.72 (0.10)
M-1	300	3.00 (1.5-3.2)	1620 (207)	11100 (1900)	10900 (1920)	4.86 (0.64)
SR 体	300	1.50 (1.0-3.2)	407 (114)	1880 (379)	1830 (378)	3.04 (0.19)
SS 体	300	3.00 (1.5-3.2)	736 (211)	5690 (1860)	5630 (1850)	6.96 (0.37)
ダロルタミド	500	5.08 (5.0-8.0)	1570 (444)	13000 (3180)	12900 (3130)	5.11[a] (2.86)
M-1	500	5.04 (3.0-8.0)	2660 (138)	21700 (2810)	21600 (2960)	6.39[a] (3.53)
SR 体	500	3.00 (1.0-3.0)	438 (172)	2930 (1000)	2870 (967)	4.68 (3.53)
SS 体	500	6.54 (5.1-12.0)	1250 (307)	10100 (2300)	9980 (2290)	7.32[a] (3.24)
ダロルタミド	700	3.00 (3.0-5.0)	1910 (449)	17000 (4900)	16900 (4880)	8.72 (1.79)
M-1	700	3.00 (3.0-5.0)	3300 (751)	28300 (7050)	28200 (6990)	8.00 (1.27)
SR 体	700	1.50 (1.5-5.0)	646 (203)	4720 (2030)	4660 (2020)	4.14 (0.72)
SS 体	700	5.00 (3.0-5.0)	1310 (260)	12200 (2870)	12200 (2860)	12.4 (3.92)
ダロルタミド	900	5.00 (3.0-6.0)	1800 (320)	15600 (3020)	15500 (2990)	7.01 (2.17)
M-1	900	5.00 (5.0-6.0)	4550 (2110)	39100 (20200)	39000 (20100)	7.50 (2.86)
SR 体	900	3.00 (3.0-6.0)	704 (191)	4570 (481)	4490 (448)	3.26 (0.45)
SS 体	900	5.00 (5.0-6.0)	1250 (261)	11000 (2540)	11000 (2520)	10.3 (4.24)

n = 4 (100mg), n = 7 (200mg), n = 3 (300mg), n = 4 (500mg), n = 3 (700mg), n = 3 (900mg)

a: n = 3

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.1.1.2, 14.2.1.2.2, 14.2.1.3.2, 14.2.1.4.2, 5.3.3.2.1 17829_Ad-hoc PK/Table 1-6～9

表 2.7.6.3-13 ダロルタミド1日2回反復投与後の血漿中ダロルタミド（SR体＋SS体）、SR体、SS体及びM-1の薬物動態パラメータ

Compound	Dose (mg)	t_{max} (h) Median (Min-Max)	C_{max} (ng/mL) Mean (SD)	AUC(0-12) (ng·h/mL) Mean (SD)	AUC(0-24) (ng·h/mL) Mean (SD)	$t_{1/2}$ (h) Mean (SD)	$C_{av,md}$ (ng/mL) Mean (SD)
ダロルタミド	100	4.00 (1.0-4.0)	1010 (169)	8930[b] (770)	17600 (1670)	11.2 (6.25)	798 (92.8)
M-1	100	4.00 (1.5-4.0)	1850 (655)	16500[b] (7610)	32600 (15300)	9.30 (5.14)	1470 (645)
SR体	100	2.00 (1.0-4.0)	234 (66.7)	1340[b] (230)	2630 (470)	3.44 (1.42)	137 (26.9)
SS体	100	4.00 (4.0-6.0)	787 (117)	7580[b] (590)	14800 (1140)	11.5 (6.90)	662 (71.7)
ダロルタミド	200	2.03 (0.5-4.0)	1760 (859)	16600[c] (9560)	30600 (17000)	11.6 (6.73)	1370 (742)
M-1	200	2.03 (1.0-6.0)	2490 (329)	21700[c] (4410)	45600 (10300)	11.4 (3.77)	1940 (344)
SR体	200	1.50 (1.0-4.0)	332 (149)	2090[c] (1130)	2670 (661)	4.06 (1.40)	199 (96.7)
SS体	200	3.98 (0.5-4.0)	1440 (710)	14500[c] (8450)	26800 (15200)	16.3 (11.2)	1170 (649)
ダロルタミド	300	4.00 (4.0-4.0)	2030 (278)	20400 (3240)	39100 (7500)	10.1 (3.79)	1780 (266)
M-1	300	4.00 (1.5-4.0)	3960 (1940)	35400 (17800)	67000 (34000)	7.35 (1.14)	3110 (1520)
SR体	300	2.00 (1.5-4.0)	433 (101)	3030 (1030)	5880 (1960)	4.05 (0.61)	295 (93.5)
SS体	300	4.00 (4.0-6.0)	1660 (176)	17300 (2680)	33200 (6060)	17.5 (12.7)	1480 (215)
ダロルタミド	500	4.00 (0.8-6.0)	2390 (407)	21600[b] (5210)	41300 (13400)	20.7 (22.8)	1850 (524)
M-1	500	4.00 (2.0-4.0)	4640 (1340)	42500[b] (16900)	81200 (35300)	9.12 (5.54)	3750 (1460)
SR体	500	2.00 (1.6-4.0)	400 (139)	2650[b] (1250)	5100 (2690)	3.77 (0.97)	252 (119)
SS体	500	4.00 (0.8-8.0)	2100 (377)	19000[b] (4500)	36600[a] (16000)	8.89[a] (4.24)	1600 (451)
ダロルタミド	700	4.00 (4.0-4.1)	4460 (1160)	46100 (13500)	93900 (27600)	29.7 (26.5)	3970 (1090)
M-1	700	4.00 (4.0-4.1)	9340 (2050)	90200 (23900)	170000 (39000)	7.32 (2.79)	7940 (1970)
SR体	700	4.00 (2.1-4.0)	900 (303)	7510 (3220)	15000 (6440)	6.35 (3.73)	700 (253)
SS体	700	4.08 (4.0-8.0)	3570 (870)	38500 (10300)	68200 (13600)	39.5[a] (37.7)	3270 (837)
ダロルタミド	900	4.00 (1.5-6.0)	4240 (618)	40800 (7340)	82400 (12700)	15.1 (8.11)	3610 (613)
M-1	900	4.00 (1.5-4.0)	9410 (3170)	91200 (33500)	176000 (63300)	12.5 (6.41)	8050 (2870)
SR体	900	2.00 (1.5-4.0)	1020 (153)	7410 (1370)	14600 (2230)	31.1 (46.8)	720 (98.8)
SS体	900	6.00 (4.0-6.0)	3360 (456)	33400 (6030)	67100 (10200)	22.4 (19.5)	2890 (522)

n = 4 (100mg), n = 7 (200mg), n = 3 (300, 500, 700, 900mg)

a: n = 2, b: n = 3, c: n = 6

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.2.1.1.2, 14.2.1.2.2, 14.2.1.3.2, 14.2.1.4.2, 5.3.3.2.1 17829_Ad-hoc PK/Table 1-6～9

2.7.6.3.2.4 安全性の結果

2.7.6.3.2.4.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を、表 2.7.6.3-14（第 I 相パート）及び表 2.7.6.3-15（第Ⅱ相パート）に示す。

第 I 相パートの投与日数の平均値は 76.0 日で、中央値は 85.0 日であり、治験薬の曝露状況は用量群間で同程度であった。大部分の被験者は 12 週間の投与を完了した。

表 2.7.6.3-14 治験薬の曝露状況（第 I 相パート、ITT）

	100mg b.i.d. (N=4)	200mg b.i.d. (N=7)	300mg b.i.d. (N=3)	500mg b.i.d. (N=4)	700mg b.i.d. (N=3)	900mg b.i.d. (N=3)	Total (N=24)
Days on treatment, n	4	7	3	4	3	3	24
Mean±SD	67.8±40.8	76.6±28.1	84.7±0.6	64.0±41.3	86.0±2.0	83.3±0.6	76.0±26.7
Median	86.0	85.0	85.0	84.5	86.0	83.0	85.0
(range)	(7-92)	(14-95)	(84-85)	(2-85)	(84-88)	(83-84)	(2-95)

Note: The median is greater than the protocol-defined 84 days due to the way days are counted i.e. this does not mean that patients exceeded the required dosing period.
Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.6

第Ⅱ相パートの投与日数の平均値は、化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なしの被験者及び化学療法歴あり／CYP17i 投与歴なしの被験者が共に 84.9 日、CYP17i 投与歴ありの被験者が 77.1 日であり、中央値はいずれの部分集団も 85.0 日であった。治験薬の曝露状況は、部分集団間で同程度であった。大部分の被験者は 12 週間の投与を完了した。用量群別の治験薬の曝露状況は、5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.6 を参照。

表 2.7.6.3-15 治験薬の曝露状況（第Ⅱ相パート、ITT）

	Chemo-/CYP17i-naïve sugroup (N=28)	Post-chemo/CYP17i-naïve subgroup (N=28)	Post-CYP17i subgroup (N=54)	Total (N=110)
Days on treatment, n	28	28	54	110
Mean±SD	84.9±4.8	84.9±4.8	77.1±21.6	81.1±15.9
Median (range)	85.0 (74-97)	85.0 (64-93)	85.0 (1-92)	85.0 (1-97)

Note: The median is greater than the protocol-defined 84 days due to the way days are counted i.e. this does not mean that patients exceeded the required dosing period.
Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.1.6

2.7.6.3.2.4.2 有害事象の要約

第 I 相パート及び第Ⅱ相パートの併合データにおける有害事象の要約を表 2.7.6.3-16 に示す。

SAF に採用された 134 例のうち、第 I 相パートと第Ⅱ相パートを合わせて、治験薬投与期間中に発現した有害事象は計 117 例（87.3%）に認められた。有害事象の発現割合に用量依存的な傾向はみられなかった。治験薬と関連のある有害事象は、38 例（28.4%）に認められた。重篤な有害事象は 13 例（9.7%）に発現し、そのうち 2 例が死亡、5 例が有害事象により試験を中止し

た。大部分の有害事象の重症度は、グレード 1（101 例、75.4%）であり、グレード 3 以上の有害事象を発現した被験者は 17 例（12.7%）であった。

いずれの部分集団（化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なし、化学療法歴あり／CYP17i 投与歴なし、CYP17i 投与歴あり）においても、有害事象の発現割合の傾向は同様であった（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.3.1.1.3.1-3）。

表 2.7.6.3-16 治験薬投与期間中に発現した有害事象の要約（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート、SAF）

	100mg b.i.d. (N=42) n (%)	200mg b.i.d. (N=44) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=38) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=134) n (%)
Patient count, n (%)							
AEs	37 (88.1)	40 (90.9)	2 (66.7)	4 (100.0)	32 (84.2)	2 (66.7)	117 (87.3)
Related AEs	10 (23.8)	13 (29.5)	1 (33.3)	1 (25.0)	11 (28.9)	2 (66.7)	38 (28.4)
SAEs	2 (4.8)	5 (11.4)	0	1 (25.0)	5 (13.2)	0	13 (9.7)
Grade 5 AEs	0[a]	1 (2.3)	0	0	1 (2.6)	0	2 (1.5)
Grade 4 AEs	0	0	0	0	0	0	0
Grade 3 AEs	2 (4.8)	8 (18.2)	1 (33.3)	1 (25.0)	3 (7.9)	0	15 (11.2)
Grade 2 AEs	20 (47.6)	28 (63.6)	0	2 (50.0)	19 (50.0)	0	69 (51.5)
Grade 1 AEs	33 (78.6)	33 (75.0)	1 (33.3)	4 (100.0)	28 (73.7)	2 (66.7)	101 (75.4)
AEs Grade ≥3	2 (4.8)	9 (20.5)	1 (33.3)	1 (25.0)	4 (10.5)	0	17 (12.7)
AEs leading to death	0[a]	1 (2.3)	0	0	1 (2.6)	0	2 (1.5)
AEs leading to discontinuation of study	2 (4.8)	2 (4.5)	0	1 (25.0)	0	0	5 (3.7)

a: Patient [redacted] took the last dose of study medication in the evening and died the next morning. This patient is not included in the above table but they are included in 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.3.1.3.2.3 (AEs occurring after the end of study treatment).
Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.3.1.1.3

2.7.6.3.2.4.3 有害事象

2.7.6.3.2.4.3.1 治験薬投与期間中及び追跡観察期間中に発現した有害事象

第Ⅰ相パートにおいて、DLT は、いずれの用量でも認められなかった。

第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートの併合データにおける、全体の 5%以上に認められた治験薬投与期間中に発現した有害事象を表 2.7.6.3-17 に、グレード 3 以上の有害事象を表 2.7.6.3-18 に示す。すべての有害事象の集計表を 2.7.6.3.a.1 に示す。

SAF に採用された 134 例のうち、第Ⅰ相パートと第Ⅱ相パートを合わせて、投与期間中に最も多く認められた有害事象は疲労（24 例、17.9%）であり、次いで背部痛及び便秘（各 16 例、11.9%）、悪心（14 例、10.4%）であった。有害事象の発現割合に用量依存的な傾向はみられなかった。グレード 3 以上の有害事象は 17 例（12.7%）で認められ、そのうちグレード 3 は 15 例（11.2%）、グレード 5 は 2 例（1.5%）に認められた。2 例以上の被験者で認められたグレード 3 以上の有害事象は貧血及び全身健康状態低下であった。グレード 5 の有害事象の内訳は、全身健康状態低下、ブドウ球菌感染、前立腺癌及び髄膜転移各 1 例であった。いずれの部分集団においても、有害事象の発現割合の傾向は、疲労を除いて同様であった。疲労の発現割合は、化

学療法歴なし／CYP17i 投与歴なしの被験者で他の 2 集団よりも低かった（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.3.1.2.1.3.1-3）。

第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートの併合データにおける、全体の 2 例以上に認められた追跡観察期間中に発現した有害事象を表 2.7.6.3-19 に示す。

表 2.7.6.3-17 治験薬投与期間中に発現した有害事象（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート、全体の5%以上、SAF）

MedDRA PT (Ver. 16.0) Patients, n (%)	基本語	100mg b.i.d. (N=42) n (%)	200mg b.i.d. (N=44) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=38) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=134) n (%)
Total number of AEs		37 (88.1)	40 (90.9)	2 (66.7)	4 (100.0)	32 (84.2)	2 (66.7)	117 (87.3)
Fatigue	疲労	7 (16.7)	9 (20.5)	0	1 (25.0)	6 (15.8)	1 (33.3)	24 (17.9)
Back pain	背部痛	5 (11.9)	7 (15.9)	0	0	4 (10.5)	0	16 (11.9)
Constipation	便秘	6 (14.3)	7 (15.9)	0	0	2 (5.3)	1 (33.3)	16 (11.9)
Nausea	悪心	5 (11.9)	4 (9.1)	0	1 (25.0)	3 (7.9)	1 (33.3)	14 (10.4)
Pain	疼痛	4 (9.5)	5 (11.4)	0	0	4 (10.5)	0	13 (9.7)
Diarrhoea	下痢	3 (7.1)	5 (11.4)	1 (33.3)	0	1 (2.6)	2 (66.7)	12 (9.0)
Decreased appetite	食欲減退	4 (9.5)	3 (6.8)	0	0	5 (13.2)	0	12 (9.0)
Arthralgia	関節痛	4 (9.5)	4 (9.1)	0	0	2 (5.3)	0	10 (7.5)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	4 (9.5)	2 (4.5)	0	0	3 (7.9)	0	9 (6.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (9.5)	0	0	0	5 (13.2)	0	9 (6.7)
Insomnia	不眠症	3 (7.1)	4 (9.1)	0	0	2 (5.3)	0	9 (6.7)
Hot flush	ほてり	2 (4.8)	4 (9.1)	0	0	2 (5.3)	1 (33.3)	9 (6.7)
Weight decreased	体重減少	1 (2.4)	2 (4.5)	0	0	5 (13.2)	0	8 (6.0)
Anaemia	貧血	3 (7.1)	4 (9.1)	0	0	1 (2.6)	0	8 (6.0)

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.3.1.1.3, 14.3.1.2.1.3

表 2.7.6.3-18 治験薬投与期間中に発現したグレード3以上の有害事象（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート、SAF）

≥Grade 3 AEs by PT (Ver. 16.0) Patients, n (%)	基本語	100mg b.i.d. (N=42) n (%)	200mg b.i.d. (N=44) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=38) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=134) n (%)
Total number of ≥Grade 3 AEs		2 (4.8)	9 (20.5)	1 (33.3)	1 (25.0)	4 (10.5)	0	17 (12.7)
Anaemia	貧血	0	2 (4.5)	0	0	1 (2.6)	0	3 (2.2)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	2 (4.5)	0	0	0	0	2 (1.5)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Liver abscess	肝膿瘍	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Headache	頭痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Cardiac failure	心不全	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Colitis ulcerative	潰瘍性大腸炎	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Diverticulitis	憩室炎	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Arthralgia	関節痛	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Spinal cord compression	脊髄圧迫	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Hypertension	高血圧	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Lymphoedema	リンパ浮腫	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (0.7)
Hand fracture	手骨折	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (0.7)
Laceration	裂傷	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (0.7)
Muscle injury	筋損傷	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (0.7)
Pain	疼痛	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Back pain	背部痛	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Metastases to meninges	髄膜転移	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Prostate cancer	前立腺癌	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Urinary retention	尿閉	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.3.1.1.3, 14.3.1.2.2.3

表 2.7.6.3-19 追跡観察期間中に発現した有害事象（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート、全体で2例以上、SAF）

MedDRA PT (Ver. 16.0) Patients, n (%)	基本語	100mg b.i.d. (N=42) n (%)	200mg b.i.d. (N=44) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=38) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=134) n (%)
Fatigue	疲労	0	0	0	0	3 (7.9)	0	3 (2.2)
Anaemia	貧血	1 (2.4)	2 (4.5)	0	0	0	0	3 (2.2)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (2.4)	0	0	1 (25.0)	1 (2.6)	0	3 (2.2)
Back pain	背部痛	1 (2.4)	1 (2.3)	0	0	0	0	2 (1.5)
Nausea	悪心	0	0	0	0	2 (5.3)	0	2 (1.5)
Arthralgia	関節痛	0	1 (2.3)	0	1 (25.0)	0	0	2 (1.5)
Weight decreased	体重減少	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.6)	0	2 (1.5)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.6)	0	2 (1.5)
Thrombocytopenia	血小板減少症	2 (4.8)	0	0	0	0	0	2 (1.5)

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.3.1.3.2.3

2.7.6.3.2.4.3.2 治験薬投与期間中に発現した治験薬と関連のある有害事象

第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートの併合データにおける、治験薬投与期間中に発現した治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.6.3-20 に示す。

SAF に採用された 134 例のうち、第Ⅰ相パートと第Ⅱ相パートを合わせて、治験薬と関連のある有害事象は 38 例（28.4%）で認められた。よくみられた治験薬と関連のある有害事象は疲労（11 例、8.2%）、ほてり（7 例、5.2%）及び下痢（5 例、3.7%）であった。治験薬と関連のある有害事象の発現割合に用量依存的な傾向はみられなかった。疲労の発現割合が化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なしの被験者で低かった（1 例、2.4%）ことを除き、部分集団間で治験薬投与期間中に発現した有害事象のプロファイルに顕著な違いはみられなかった（5.3.3.2.1 R-9584/Table14.3.1.2.3.3.1-3）。

表 2.7.6.3-20 治験薬投与期間中に発現した治験薬と関連のある有害事象（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート、SAF）

MedDRA SOC PT (Ver. 16.0) Patients, n (%)	器官別大分類 基本語	100mg b.i.d. (N=42) n (%)	200mg b.i.d. (N=44) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=38) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=134) n (%)
Total number of drug-related AEs		10 (23.8)	13 (29.5)	1 (33.3)	1 (25.0)	11 (28.9)	2 (66.7)	38 (28.4)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (2.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**
Anaemia	貧血	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Eye disorders	**眼障害**	**1 (2.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**3 (7.1)**	**2 (4.5)**	**1 (33.3)**	**1 (25.0)**	**2 (5.3)**	**2 (66.7)**	**11 (8.2)**
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (0.7)
Abnormal faeces	異常便	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Constipation	便秘	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (0.7)
Diarrhoea	下痢	1 (2.4)	1 (2.3)	1 (33.3)	0	1 (2.6)	1 (33.3)	5 (3.7)
Flatulence	鼓腸	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	2 (1.5)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Nausea	悪心	1 (2.4)	0	0	1 (25.0)	1 (2.6)	1 (33.3)	4 (3.0)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**4 (9.5)**	**3 (6.8)**	**0**	**1 (25.0)**	**5 (13.2)**	**1 (33.3)**	**14 (10.4)**
Asthenia	無力症	1 (2.4)	1 (2.3)	0	0	0	0	2 (1.5)
Fatigue	疲労	3 (7.1)	2 (4.5)	0	0	5 (13.2)	1 (33.3)	11 (8.2)
Pyrexia	発熱	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (0.7)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (33.3)**	**1 (0.7)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (0.7)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**2 (4.8)**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**1 (2.6)**	**0**	**4 (3.0)**
Decreased appetite	食欲減退	2 (4.8)	1 (2.3)	0	0	1 (2.6)	0	4 (3.0)

表 2.7.6.3-20 治験薬投与期間中に発現した治験薬と関連のある有害事象（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート、SAF）（続き）

MedDRA SOC PT (Ver. 16.0) Patients, n (%)	器官別大分類 基本語	100mg b.i.d. (N=42) n (%)	200mg b.i.d. (N=44) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=38) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=134) n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**2 (4.8)**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**2 (5.3)**	**0**	**5 (3.7)**
Arthralgia	関節痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Back pain	背部痛	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Muscular weakness	筋力低下	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Myalgia	筋肉痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (2.4)**	**2 (4.5)**	**0**	**1 (25.0)**	**3 (7.9)**	**1 (33.3)**	**8 (6.0)**
Ageusia	味覚消失	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (0.7)
Dysgeusia	味覚異常	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Headache	頭痛	0	1 (2.3)	0	1 (25.0)	2 (5.3)	0	4 (3.0)
Somnolence	傾眠	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**
Pollakiuria	頻尿	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**2 (5.3)**	**0**	**3 (2.2)**
Breast pain	乳房痛	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Gynaecomastia	女性化乳房	0	0	0	0	2 (5.3)	0	2 (1.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**
Cough	咳嗽	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**
Night sweats	寝汗	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (2.4)**	**3 (6.8)**	**0**	**0**	**2 (5.3)**	**1 (33.3)**	**7 (5.2)**
Hot flush	ほてり	1 (2.4)	3 (6.8)	0	0	2 (5.3)	1 (33.3)	7 (5.2)
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)

Source：5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.3.1.1.3, 14.3.1.2.3.3

2.7.6.3.2.4.4 死亡

第 I 相パート及び第Ⅱ相パートの併合データにおける、死亡の一覧を表 2.7.6.3-21 に示す。SAF に採用された 134 例のうち、第 I 相パートと第Ⅱ相パートを合わせて、投与期間中に 2 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]）が死亡した。また、追跡観察期間中に 2 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]）が死亡した。いずれの死亡も治験薬との関連はないと考えられた。

第 I 相パートでは、200mg 群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は全身状態が低下し、尿路からのブドウ球菌の全身感染並びに転移性前立腺癌の増悪により死亡した。

第Ⅱ相パートでは 3 例が死亡し、いずれも CYP17i 投与歴ありの被験者であった。そのうち 100mg 群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は、全身健康状態低下及び前立腺癌の増悪により死亡した。100mg 群の他の 1 例（被験者番号[redacted]）は、治験薬投与開始後 11 日に自宅で死亡していた。死因は、転移性前立腺癌と判定され、被験者は広く転移した進行性前立腺癌（血清 PSA 値が 5,000ng/mL 超）を有し、治験薬投与開始日の臨床検査では、疾患の急速な増悪に関連する異常が示されていた。700mg 群の 1 例（被験者番号[redacted]）は、髄膜転移のため死亡した。

表 2.7.6.3-21 治験薬投与期間中及び追跡観察期間中の死亡の一覧（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート、SAF）

Patient number	Age	Study drug start/stop date	AE Start date	Period	Date of death	Cause of death	MedDRA PT (Ver. 16.0)	基本語	Drug-related
Phase I dose escalation, Pre-chemo pre-CYP17i, 200 mg b.i.d.									
[redacted]		Day 1* / Day 14*	Day 14*	Follow-up	Day 19*	General infection with Staphylococcus from urinary tract associated with global health alteration and progression metastatic prostatic adenocarcinoma	Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	No
							Prostate cancer	前立腺癌	No
							General physical health deterioration	全身健康状態低下	No
Phase II cohort expansion, Post-chemo post-CYP17i, 100 mg b.i.d.									
[redacted]		Day 1* / Day 84*	Day 104*	Follow-up	Day 127*	Major degeneration in the general condition	General physical health deterioration	全身健康状態低下	No
			Day 104*			Progression of prostate cancer	Prostate cancer	前立腺癌	No
		Day 1*	Day 12*	100mg bid	Day 12*	Death from widely metastasised prostate cancer	Prostate cancer metastatic	遠隔転移を伴う前立腺癌	No
Phase II cohort expansion, Pre-chemo post-CYP17i, 700 mg b.i.d.									
[redacted]		Day 1*	Day 1*	700mg bid	Day 13*	Dural mass (mets from PCA)	Metastases to meninges	髄膜転移	No

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.3.2.2, 14.3 Narratives

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.3.2.4.5 重篤な有害事象

第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートの併合データにおける、治験薬投与期間中に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.3-22 に示す。

SAF に採用された 134 例のうち、第Ⅰ相パートと第Ⅱ相パートを合わせて、治験薬投与期間中に発現した重篤な有害事象は 13 例（9.7%）で認められた。治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、背部痛（2 例、1.5%）を除いて各 1 例（0.7%）で認められた。

表 2.7.6.3-22 治験薬投与期間中に発現した重篤な有害事象（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート、SAF）

MedDRA SOC PT (Ver.16.0) Patients	器官別大分類 基本語	100mg b.i.d. (N=42) n (%)	200mg b.i.d. (N=44) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=38) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=134) n (%)
Total number of SAEs		2 (4.8)	5 (11.4)	0	1 (25.0)	5 (13.2)	0	13 (9.7)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**
Anaemia	貧血	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**
Cardiac failure	心不全	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**
Colitis ulcerative	潰瘍性大腸炎	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**	**2 (4.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.5)**
Fatigue	疲労	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**2 (4.8)**	**2 (4.5)**	**0**	**0**	**1 (2.6)**	**0**	**5 (3.7)**
Bacteraemia	菌血症	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Diverticulitis	憩室炎	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Liver abscess	肝膿瘍	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**0**	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**1 (0.7)**
Hand fracture	手骨折	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (0.7)
Laceration	裂傷	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (0.7)
Muscle injury	筋損傷	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (0.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**2 (5.3)**	**0**	**3 (2.2)**
Back pain	背部痛	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.6)	0	2 (1.5)
Bone pain	骨痛	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)

表 2.7.6.3-22 治験薬投与期間中に発現した重篤な有害事象（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート、SAF）（続き）

MedDRA SOC PT (Ver.16.0) Patients	器官別大分類 基本語	100mg b.i.d. (N=42) n (%)	200mg b.i.d. (N=44) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=38) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=134) n (%)
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）**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**1 (2.6)**	**0**	**2 (1.5)**
Metastases to meninges	髄膜転移	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Prostate cancer	前立腺癌	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.6)**	**0**	**1 (0.7)**
Urinary retention	尿閉	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**
Lymphoedema	リンパ浮腫	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)

Source：5.3.3.2.1 R-9584/ Table 14.3.1.1.3, 14.3.1.4.1.3

2.7.6.3.2.4.6 その他の重要な有害事象

第 I 相パート及び第Ⅱ相パートの併合データにおける、治験薬投与期間中に発現したその他の重要な有害事象を表 2.7.6.3-23 に示す。

本試験では、SAE 以外の、治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象、又は治験責任（分担）医師によりその他の重要な有害事象と評価されたものを、その他の重要な有害事象とした。

SAF に採用された 134 例のうち、第 I 相パートと第Ⅱ相パートを合わせて、治験薬投与期間中に発現したその他の重要な有害事象は 12 例（9.0%）で認められ、10 例がグレード 1 又は 2 であった。重症度がグレード 3 以上の有害事象は 2 例でのみ認められ、その内訳は、血中アルカリホスファターゼ増加及び貧血が各 1 例であった。その他の重要な有害事象は、2 例を除いてすべて治験薬との関連はないと判断された。治験薬と関連があると判断された有害事象の内訳は、発熱及び下痢であった。

表 2.7.6.3-23 その他の重要な有害事象の一覧表（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート、SAF）

Patient	MedDRA PT (Ver. 16.0)	基本語	Time from first study treatment start (days)	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with study treatment	Final outcome
[redacted]	Pyrexia	発熱	1	-	Grade 1	Related	Interrupted	Unchanged
	Bone pain	骨痛	1	-	Grade 2	Not related	Discontinued permanently	Unchanged
	Protein urine present	尿中蛋白陽性	111	-	Grade 1	Not related	None	Unchanged
	Atrial fibrillation	心房細動	7	15	Grade 2	Not related	Interrupted	Improved
	Diarrhoea	下痢	65	1	Grade 1	Related	Interrupted	Resolved
	Vomiting	嘔吐	65	1	Grade 1	Not related	Interrupted	Resolved
	Cauda equina syndrome	馬尾症候群	69	-	Grade 2	Not related	Discontinued permanently	Unchanged
	Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	21	-	Grade 3	Not related	Interrupted	Unchanged
	Anaemia	貧血	8	1	Grade 3	Not related	Interrupted	Resolved
	Dyspnoea	呼吸困難	56	23	Grade 2	Not related	Interrupted	Resolved
	Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	21	35	Grade 1	Not related	None	Resolved
	Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	0	1	Grade 1	Not related	Interrupted	Resolved
	Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	5	1	Grade 1	Not related	Interrupted	Resolved
	Heart rate increased	心拍数増加	5	1	Grade 1	Not related	Interrupted	Resolved
	Arthralgia	関節痛	30	17	Grade 2	Not related	None	Resolved
	Chest pain	胸痛	47	0	Grade 2	Not related	None	Resolved
	Exposed bone in jaw	顎骨露出	48	-	Grade 2	Not related	None	Unchanged

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.3.2.5, Listing 16.2.1.3

2.7.6.3.2.4.7 臨床検査

臨床検査値異常の大半は、治験責任（分担）医師により臨床的に意味のあるものではないと判断された。臨床検査パラメータには、ベースラインからの臨床的に意味のある急性又は慢性の変化は認められず、用量群間で臨床的に意味のある違いはなかった（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.3.5.1.2.1-3 、 Table 14.3.5.2.2.1-3 、 Table 14.3.5.3.2.1-3 、 Figure 14.4.2.2.1-3 、 Figure 14.4.2.4.1-3）。

試験期間中にグレード 2 以上の肝機能検査値異常が 2 例に認められた（5.3.3.2.1 R-9584/Listing 16.2.8.1）。

治験薬投与期間中に発現した有害事象として報告された最も多かった臨床検査値異常は、貧血（8 例、6.0%）であり、次いで血尿（4 例、3.0%）及び血中アルカリホスファターゼ増加（2 例、1.5%）であった。その他、高カリウム血症、低血糖症、低カリウム血症及び尿中血陽性（各 1 例、0.7%）が報告された（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.3.1.2.1.3.1-3）。

2.7.6.3.2.4.8 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

2.7.6.3.2.4.8.1 バイタルサイン

試験期間中、ベースラインからの心拍数の顕著な変化はみられず、用量群間で違いはみられなかった（5.3.3.2.1 R-9584/Figure 14.4.3.2.3）。

第Ⅰ相パートでは、第 1 日の単回投与後 1 及び 5 時間の時点で、血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）がベースラインより低下する傾向がみられた。血圧の低下傾向は、反復投与第 7 日の 1 及び 4 時間の時点でもみられた（5.3.3.2.1 R-9584/Figure 14.4.3.2.1）。血圧の低下は臨床的に意味のあるものではなく、治験薬投与期間中に発現した有害事象として取り扱わなかった。血圧の慢性的な変化及び血圧に対する明らかな用量による影響は認められなかった。

第Ⅱ相パートの試験期間中、血圧のベースラインからの意味のある変化はみられず、血圧に対する明らかな用量による影響は認められなかった（5.3.3.2.1 R-9584/Figure 14.4.3.2.2）。

2.7.6.3.2.4.8.2 12 誘導 ECG

試験期間中、いずれの ECG パラメータにおいても、ベースラインからの急性又は慢性の顕著な変化はみられなかった。ECG パラメータの変化には、用量群間で大きな違いはなかった（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.3.8.2.2.1-3、Table 14.3.8.3.2.1-3、Table 14.3.8.4.2.1-3、Table 14.3.8.5.2.1-3、Table 14.3.8.6.2.1-3、Table 14.3.8.7.2.1-2, Table 14.3.8.7.3.1）。

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、治験薬投与後の ECG 異常は 3 例で認められ、いずれもグレード 1 又は 2 の治験薬投与期間中に発現した有害事象として報告された。ECG 異常に用量依存的な傾向はみられなかった（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.3.8.1.1-3）。

ベースラインからの変化では、PR 間隔に臨床的に意味のある変化及び用量による影響はいずれもみられなかった（5.3.3.2.1 R-9584/Figure 14.4.4.1.3、Figure 14.4.4.2.3）。QTcB 間隔及び QTcF 間隔においても臨床的に意味のある影響はみられなかった（5.3.3.2.1 R-9584/Figure 14.4.4.10.3、Figure 14.4.4.12.3）。

QT／QTc 間隔のカテゴリ別変化を表 2.7.6.3-24 に示す。

QTcB 間隔が 450ms を超えた被験者は 61 例（45.5%）であり、そのうち 3 例（2.2%）が 480ms を超えた。QTcB 間隔が 500ms を超えた被験者はなかった（5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.3.8.9.2.3）。QTcF 間隔が 450ms を超えた被験者は 14 例（10.4%）であり、480ms を超えた被験者はなかった。

また、QTcB 間隔のベースラインからの変化が 30ms を超えた被験者は 18 例（14.3%）で、QTcF 間隔のベースラインからの変化が 30ms を超えた被験者は 7 例（5.6%）であった。ベースラインからの変化が 60ms を超えた被験者はなかった。

表 2.7.6.3-24 QT／QTc 間隔のカテゴリ別変化（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート、SAF）

QT/QTc interval category	100mg b.i.d. (N=42) n (%)	200mg b.i.d. (N=44) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=38) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=134) n (%)
QTc (Bazett) interval							
＞450 ms	21 (50.0)	17 (38.6)	2 (66.7)	2 (50.0)	18 (47.4)	1 (33.3)	61 (45.5)
＞480 ms	2 (4.8)	1 (2.3)	0	0	0	0	3 (2.2)
QTc (Fridericia) interval							
＞450 ms	5 (11.9)	4 (9.1)	1 (33.3)	1 (25.0)	3 (7.9)	0	14 (10.4)
＞480 ms	0	0	0	0	0	0	0
QTc (Bazett) categorical change from baseline							
＞30 ms	4 (10.0)	8 (19.5)	0	1 (25.0)	5 (14.3)	0	18 (14.3)
＞60 ms	0	0	0	0	0	0	0
QTc (Fridericia) categorical change from baseline							
＞30 ms	0	4 (9.8)	0	0	3 (8.6)	0	7 (5.6)
＞60 ms	0	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.3.8.9.2.3, 14.3.8.9.4.3, 14.3.8.10.2.3, 14.3.8.10.4.3

第Ⅰ期パートで 700 又は 900mg の投与を受けた 6 例の投与前後のホルターECG 記録において、ダロルタミドの房室伝導に対する影響はなく、催不整脈傾向の徴候もみられなかった（5.3.3.2.1 R-9584/Listing 16.2.9.3.3-4）。

2.7.6.3.3 結論

第Ⅰ相パートでは、最初の 28 日の投与期間に DLT は認められなかった。第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートにおいて、12 週間の投与でみられた有害事象プロファイルは、進行性前立腺癌の患者集団で予想される有害事象プロファイルを反映したものであった。治験薬投与期間中に発現した有害事象の大部分は、重症度がグレード 1 又は 2 であり、治験薬と関連のない有害事象と判断された。治験薬投与期間中に発現した有害事象のプロファイルに用量依存的な傾向は示されなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG パラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

第Ⅰ相パートにおいて、本剤を朝食摂取後に投与したとき、ダロルタミドは速やかに吸収された。単回投与後の曝露量は 100～700mg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加したが、900mg 投与時の曝露量は 700mg 投与時の曝露量と比べて増加しなかった。ダロルタミドのヒトでの主代謝経路は M-1 への酸化であり、代謝物の生成割合は用量間、単回投与と反復投与の間で変動しなかった。

第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートにおいて、PSA 値、CTC 数並びに軟部組織及び骨病変の評価では、ダロルタミドの有意な抗腫瘍効果が各用量及び各部分集団で認められた。ダロルタミドの投

与は、化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なしの被験者で最も有効であり、700mg 1 日 2 回の投与で最も高い奏効が得られた。

本試験の結果から、ダロルタミドは CRPC 患者にとって安全かつ有効な治療法であることが示唆された。更に、700mg の 1 日 2 回投与は、100 又は 200mg の 1 日 2 回と同様に安全で忍容性を有すること、化学療法歴なし／CYP17i 投与歴なしの被験者において 100 又は 200mg よりも有効であることが示唆された。

参考文献

1) Eisenhauer EA et al., Eur J Cancer 2009:45(2):228-247

2) Scher HI et al., J Clin Oncol 2008:26(7):1148-1159

2.7.6.3.a 付録

2.7.6.3.a.1 付表..... 2

付表 2.7.6.3.a.1-1 治験薬投与期間中に発現した有害事象（第Ⅰ相パート）(SAF)..... 2

付表 2.7.6.3.a.1-2 治験薬投与期間中に発現した有害事象（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート）（SAF）..... 6

付表 2.7.6.3.a.1-3 治験薬投与期間中に発現した治験薬と関連のある有害事象（第Ⅰ相パート）（SAF）..... 14

付表 2.7.6.3.a.1-4 治験薬投与期間中に発現した治験薬と関連のある有害事象（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート）（SAF）..... 15

2.7.6.3.a.1 付表

付表 2.7.6.3.a.1-1 治験薬投与期間中に発現した有害事象（第Ⅰ相パート）(SAF)

MedDRA SOC PT (Ver. 16.0) Patients, n (%)	器官別大分類 基本語	100mg b.i.d. (N=4) n (%)	200mg b.i.d. (N=7) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=3) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=24) n (%)
Total number of AEs		**4 (100.0)**	**5 (71.4)**	**2 (66.7)**	**4 (100.0)**	**3 (100.0)**	**2 (66.7)**	**20 (83.3)**
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (33.3)**	**0**	**1 (4.2)**
Motion sickness	乗物酔い	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (4.2)
Eye disorders	**眼障害**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**0**	**1 (33.3)**	**0**	**2 (8.3)**
Eye pruritus	眼そう痒症	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (4.2)
Visual acuity reduced	視力低下	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**3 (75.0)**	**2 (28.6)**	**1 (33.3)**	**2 (50.0)**	**0**	**2 (66.7)**	**10 (41.7)**
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (4.2)
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)
Constipation	便秘	1 (25.0)	1 (14.3)	0	0	0	1 (33.3)	3 (12.5)
Diarrhoea	下痢	3 (75.0)	1 (14.3)	1 (33.3)	0	0	2 (66.7)	7 (29.2)
Dry mouth	口内乾燥	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
Dysphagia	嚥下障害	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (4.2)
Flatulence	鼓腸	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	2 (8.3)
Nausea	悪心	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	3 (12.5)
Stomatitis	口内炎	2 (50.0)	0	0	0	0	0	2 (8.3)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**3 (75.0)**	**2 (28.6)**	**0**	**2 (50.0)**	**2 (66.7)**	**1 (33.3)**	**10 (41.7)**
Asthenia	無力症	2 (50.0)	2 (28.6)	0	0	0	0	4 (16.7)
Fatigue	疲労	0	0	0	1 (25.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (12.5)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (4.2)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (50.0)	0	0	0	1 (33.3)	0	3 (12.5)
Pain	疼痛	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
Pyrexia	発熱	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)

付表 2.7.6.3.a.1-1 治験薬投与期間中に発現した有害事象（第Ⅰ相パート）(SAF)（続き）

MedDRA SOC PT (Ver. 16.0) Patients, n (%)	器官別大分類 基本語	100mg b.i.d. (N=4) n (%)	200mg b.i.d. (N=7) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=3) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=24) n (%)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (25.0)**	**1 (14.3)**	**1 (33.3)**	**1 (25.0)**	**1 (33.3)**	**1 (33.3)**	**6 (25.0)**
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (4.2)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (4.2)
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (4.2)
Tinea cruris	股部白癬	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (4.2)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
Viral infection	ウイルス感染	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (4.2)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**0**	**1 (14.3)**	**0**	**1 (25.0)**	**0**	**1 (33.3)**	**3 (12.5)**
Hand fracture	手骨折	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)
Infusion related reaction	注入に伴う反応	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (4.2)
Laceration	裂傷	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)
Muscle injury	筋損傷	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)
Sunburn	サンバーン	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (4.2)
Investigations	**臨床検査**	**1 (25.0)**	**2 (28.6)**	**0**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**4 (16.7)**
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
Cardiac murmur	心雑音	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)
Urine output increased	尿量増加	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (4.2)
Weight decreased	体重減少	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (4.2)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**2 (8.3)**
Decreased appetite	食欲減退	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**4 (100.0)**	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**1 (33.3)**	**0**	**6 (25.0)**
Arthralgia	関節痛	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
Bone pain	骨痛	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (25.0)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (8.3)

付表 2.7.6.3.a.1-1 治験薬投与期間中に発現した有害事象（第Ⅰ相パート）(SAF) （続き）

MedDRA SOC PT (Ver. 16.0) Patients, n (%)	器官別大分類 基本語	100mg b.i.d. (N=4) n (%)	200mg b.i.d. (N=7) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=3) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=24) n (%)
Myalgia	筋肉痛	2 (50.0)	0	0	0	0	0	2 (8.3)
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）**	**0**	**3 (42.9)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (12.5)**
Cancer pain	癌疼痛	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (4.2)
Meningioma	髄膜腫	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (4.2)
Prostate cancer	前立腺癌	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (4.2)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (25.0)**	**2 (28.6)**	**1 (33.3)**	**2 (50.0)**	**1 (33.3)**	**1 (33.3)**	**8 (33.3)**
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (4.2)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (4.2)
Headache	頭痛	0	1 (14.3)	0	1 (25.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (16.7)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (4.2)
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (4.2)
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)
Somnolence	傾眠	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (4.2)**
Insomnia	不眠症	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**1 (33.3)**	**0**	**3 (12.5)**
Haematuria	血尿	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
Urinary incontinence	尿失禁	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)
Urinary retention	尿閉	0	0	0		1 (33.3)	0	1 (4.2)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**0**	**2 (66.7)**	**0**	**3 (12.5)**
Erectile dysfunction	勃起不全	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
Gynaecomastia	女性化乳房	0	0	0	0	2 (66.7)	0	2 (8.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**1 (33.3)**	**1 (33.3)**	**4 (16.7)**
Cough	咳嗽	0	0	0	1 (25.0)	1 (33.3)	0	2 (8.3)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0	0	2 (8.3)
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (4.2)

付表 2.7.6.3.a.1-1 治験薬投与期間中に発現した有害事象（第Ⅰ相パート）(SAF) （続き）

MedDRA SOC PT (Ver. 16.0) Patients, n (%)	器官別大分類 基本語	100mg b.i.d. (N=4) n (%)	200mg b.i.d. (N=7) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=3) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=24) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**2 (8.3)**
Dry skin	皮膚乾燥	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
Erythema	紅斑	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**0**	**1 (33.3)**	**0**	**0**	**1 (33.3)**	**2 (8.3)**
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (4.2)
Hypertension	高血圧	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (4.2)

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.3.1.1.1, 14.3.1.2.1.1

付表 2.7.6.3.a.1-2 治験薬投与期間中に発現した有害事象（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート）（SAF）

MedDRA SOC PT (Ver. 16.0) Patients, n (%)	器官別大分類 基本語	100mg b.i.d. (N=42) n (%)	200mg b.i.d. (N=44) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=38) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=134) n (%)
Total number of AEs		**37 (88.1)**	**40 (90.9)**	**2 (66.7)**	**4 (100.0)**	**32 (84.2)**	**2 (66.7)**	**117 (87.3)**
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**4 (9.5)**	**4 (9.1)**	**0**	**0**	**1 (2.6)**	**0**	**9 (6.7)**
Anaemia	貧血	3 (7.1)	4 (9.1)	0	0	1 (2.6)	0	8 (6.0)
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**2 (4.8)**	**3 (6.8)**	**0**	**0**	**3 (7.9)**	**0**	**8 (6.0)**
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Atrial flutter	心房粗動	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Cardiac failure	心不全	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Tachycardia	頻脈	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.6)	0	2 (1.5)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (5.3)**	**0**	**2 (1.5)**
Ear pain	耳痛	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Motion sickness	乗物酔い	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Eye disorders	**眼障害**	**2 (4.8)**	**0**	**0**	**0**	**2 (5.3)**	**0**	**4 (3.0)**
Eye pruritus	眼そう痒症	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Visual acuity reduced	視力低下	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Visual acuity reduced transiently	一過性視力低下	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**14 (33.3)**	**16 (36.4)**	**1 (33.3)**	**2 (50.0)**	**8 (21.1)**	**2 (66.7)**	**43 (32.1)**
Abdominal distension	腹部膨満	1 (2.4)	1 (2.3)	1 (33.3)	0	0	0	3 (2.2)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (2.3)	0	1 (25.0)	0	0	2 (1.5)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Abnormal faeces	異常便	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)

付表 2.7.6.3.a.1-2 治験薬投与期間中に発現した有害事象（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート）（SAF）（続き）

MedDRA SOC PT (Ver. 16.0) Patients, n (%)	器官別大分類 基本語	100mg b.i.d. (N=42) n (%)	200mg b.i.d. (N=44) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=38) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=134) n (%)
Chapped lips	口唇のひび割れ	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Colitis ulcerative	潰瘍性大腸炎	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Constipation	便秘	6 (14.3)	7 (15.9)	0	0	2 (5.3)	1 (33.3)	16 (11.9)
Diarrhoea	下痢	3 (7.1)	5 (11.4)	1 (33.3)	0	1 (2.6)	2 (66.7)	12 (9.0)
Dry mouth	口内乾燥	2 (4.8)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.6)	0	2 (1.5)
Dysphagia	嚥下障害	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Eructation	おくび	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Faecal incontinence	便失禁	1 (2.4)	1 (2.3)	0	0	0	0	2 (1.5)
Flatulence	鼓腸	0	0	1 (33.3)	0	1 (2.6)	1 (33.3)	3 (2.2)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Lip dry	口唇乾燥	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Nausea	悪心	5 (11.9)	4 (9.1)	0	1 (25.0)	3 (7.9)	1 (33.3)	14 (10.4)
Oral pain	口腔内痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (2.4)	1 (2.3)	0	0	0	0	2 (1.5)
Stomatitis	口内炎	2 (4.8)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Toothache	歯痛	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Vomiting	嘔吐	0	3 (6.8)	0	0	3 (7.9)	0	6 (4.5)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**16 (38.1)**	**19 (43.2)**	**0**	**2 (50.0)**	**15 (39.5)**	**1 (33.3)**	**53 (39.6)**
Asthenia	無力症	2 (4.8)	3 (6.8)	0	0	0	0	5 (3.7)
Catheter site phlebitis	カテーテル留置部位静脈炎	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Chest pain	胸痛	0	3 (6.8)	0	0	2 (5.3)	0	5 (3.7)
Face oedema	顔面浮腫	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Fatigue	疲労	7 (16.7)	9 (20.5)	0	1 (25.0)	6 (15.8)	1 (33.3)	24 (17.9)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	2 (4.5)	0	0	0	0	2 (1.5)

付表 2.7.6.3.a.1-2 治験薬投与期間中に発現した有害事象（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート）（SAF）（続き）

MedDRA SOC PT (Ver. 16.0) Patients, n (%)	器官別大分類 基本語	100mg b.i.d. (N=42) n (%)	200mg b.i.d. (N=44) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=38) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=134) n (%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	2 (4.5)	0	0	0	0	2 (1.5)
Local swelling	局所腫脹	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Malaise	倦怠感	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (9.5)	0	0	0	5 (13.2)	0	9 (6.7)
Pain	疼痛	4 (9.5)	5 (11.4)	0	0	4 (10.5)	0	13 (9.7)
Pyrexia	発熱	0	1 (2.3)	0	1 (25.0)	0	0	2 (1.5)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**6 (14.3)**	**8 (18.2)**	**1 (33.3)**	**1 (25.0)**	**6 (15.8)**	**1 (33.3)**	**23 (17.2)**
Bacteraemia	菌血症	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (0.7)
Diverticulitis	憩室炎	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Influenza	インフルエンザ	0	1 (2.3)	0	0	2 (5.3)	0	3 (2.2)
Liver abscess	肝膿瘍	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (2.4)	1 (2.3)	0	0	1 (2.6)	1 (33.3)	4 (3.0)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (0.7)
Otitis externa	外耳炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Tinea cruris	股部白癬	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (2.4)	1 (2.3)	0	0	0	0	2 (1.5)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (2.4)	2 (4.5)	0	0	0	0	3 (2.2)
Viral infection	ウイルス感染	1 (2.4)	0	1 (33.3)	0	0	0	2 (1.5)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**2 (4.8)**	**2 (4.5)**	**0**	**1 (25.0)**	**2 (5.3)**	**1 (33.3)**	**8 (6.0)**
Contusion	挫傷	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)

付表 2.7.6.3.a.1-2 治験薬投与期間中に発現した有害事象（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート）（SAF）（続き）

MedDRA SOC PT (Ver. 16.0) Patients, n (%)	器官別大分類 基本語	100mg b.i.d. (N=42) n (%)	200mg b.i.d. (N=44) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=38) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=134) n (%)
Fall	転倒	2 (4.8)	0	0	0	2 (5.3)	0	4 (3.0)
Hand fracture	手骨折	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (0.7)
Infusion related reaction	注入に伴う反応	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Laceration	裂傷	0	1 (2.3)	0	1 (25.0)	1 (2.6)	0	3 (2.2)
Muscle injury	筋損傷	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (0.7)
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Sunburn	サンバーン	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (0.7)
Investigations	**臨床検査**	**6 (14.3)**	**6 (13.6)**	**0**	**1 (25.0)**	**6 (15.8)**	**0**	**19 (14.2)**
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.4)	1 (2.3)	0	0	0	0	2 (1.5)
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Blood urine present	尿中血陽性	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Cardiac murmur	心雑音	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (0.7)
Electrocardiogram PR prolongation	心電図PR延長	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図QT延長	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Electrocardiogram change	心電図変化	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Heart rate increased	心拍数増加	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Liver palpable subcostal	季肋下肝触知	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Urine output increased	尿量増加	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Weight decreased	体重減少	1 (2.4)	2 (4.5)	0	0	5 (13.2)	0	8 (6.0)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**4 (9.5)**	**4 (9.1)**	**0**	**1 (25.0)**	**6 (15.8)**	**0**	**15 (11.2)**
Decreased appetite	食欲減退	4 (9.5)	3 (6.8)	0	0	5 (13.2)	0	12 (9.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (0.7)
Hypoglycaemia	低血糖症	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)

付表 2.7.6.3.a.1-2 治験薬投与期間中に発現した有害事象（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート）（SAF）（続き）

MedDRA SOC PT (Ver. 16.0) Patients, n (%)	器官別大分類 基本語	100mg b.i.d. (N=42) n (%)	200mg b.i.d. (N=44) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=38) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=134) n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**18 (42.9)**	**14 (31.8)**	**0**	**1 (25.0)**	**16 (42.1)**	**0**	**49 (36.6)**
Arthralgia	関節痛	4 (9.5)	4 (9.1)	0	0	2 (5.3)	0	10 (7.5)
Back pain	背部痛	5 (11.9)	7 (15.9)	0	0	4 (10.5)	0	16 (11.9)
Bone pain	骨痛	0	2 (4.5)	0	1 (25.0)	2 (5.3)	0	5 (3.7)
Exposed bone in jaw	顎骨露出	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Flank pain	側腹部痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (2.4)	0	0	0	2 (5.3)	0	3 (2.2)
Muscular weakness	筋力低下	2 (4.8)	1 (2.3)	0	0	3 (7.9)	0	6 (4.5)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.6)	0	2 (1.5)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	4 (9.5)	2 (4.5)	0	0	3 (7.9)	0	9 (6.7)
Myalgia	筋肉痛	3 (7.1)	0	0	0	0	0	3 (2.2)
Neck pain	頚部痛	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Pain in extremity	四肢痛	1 (2.4)	1 (2.3)	0	0	4 (10.5)	0	6 (4.5)
Pain in jaw	顎痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
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）**	**0**	**4 (9.1)**	**0**	**0**	**3 (7.9)**	**0**	**7 (5.2)**
Cancer pain	癌疼痛	0	2 (4.5)	0	0	1 (2.6)	0	3 (2.2)
Meningioma	髄膜腫	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Metastases to meninges	髄膜転移	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Metastatic pain	転移部痛	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Prostate cancer	前立腺癌	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**5 (11.9)**	**7 (15.9)**	**1 (33.3)**	**2 (50.0)**	**6 (15.8)**	**1 (33.3)**	**22 (16.4)**
Ageusia	味覚消失	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Cauda equina syndrome	馬尾症候群	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.6)	1 (33.3)	3 (2.2)
Dysgeusia	味覚異常	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Headache	頭痛	1 (2.4)	1 (2.3)	0	1 (25.0)	2 (5.3)	1 (33.3)	6 (4.5)

付表 2.7.6.3.a.1-2 治験薬投与期間中に発現した有害事象（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート）（SAF）（続き）

MedDRA SOC PT (Ver. 16.0) Patients, n (%)	器官別大分類 基本語	100mg b.i.d. (N=42) n (%)	200mg b.i.d. (N=44) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=38) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=134) n (%)
Hyperaesthesia	知覚過敏	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.6)	0	2 (1.5)
Hypokinesia	運動低下	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Intracranial venous sinus thrombosis	頭蓋内静脈洞血栓症	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (0.7)
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (0.7)
Sensory loss	感覚消失	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Somnolence	傾眠	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.6)	0	2 (1.5)
Spinal cord compression	脊髄圧迫	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.6)	0	2 (1.5)
Tremor	振戦	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**4 (9.5)**	**4 (9.1)**	**0**	**0**	**2 (5.3)**	**0**	**10 (7.5)**
Anxiety	不安	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Depression	うつ病	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Insomnia	不眠症	3 (7.1)	4 (9.1)	0	0	2 (5.3)	0	9 (6.7)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**9 (21.4)**	**5 (11.4)**	**0**	**1 (25.0)**	**1 (2.6)**	**0**	**16 (11.9)**
Dysuria	排尿困難	1 (2.4)	1 (2.3)	0	0	0	0	2 (1.5)
Haematuria	血尿	4 (9.5)	0	0	0	0	0	4 (3.0)
Haemorrhage urinary tract	尿路出血	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Hydronephrosis	水腎症	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Micturition frequency decreased	排尿回数減少	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Nocturia	夜間頻尿	1 (2.4)	1 (2.3)	0	0	0	0	2 (1.5)
Pollakiuria	頻尿	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Urinary incontinence	尿失禁	1 (2.4)	0	0	1 (25.0)	0	0	2 (1.5)
Urinary retention	尿閉	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Urine flow decreased	尿流量減少	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)

付表 2.7.6.3.a.1-2 治験薬投与期間中に発現した有害事象（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート）（SAF）（続き）

MedDRA SOC PT (Ver. 16.0) Patients, n (%)	器官別大分類 基本語	100mg b.i.d. (N=42) n (%)	200mg b.i.d. (N=44) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=38) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=134) n (%)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**2 (4.8)**	**2 (4.5)**	**0**	**0**	**2 (5.3)**	**0**	**6 (4.5)**
Breast pain	乳房痛	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Breast tenderness	乳房圧痛	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Erectile dysfunction	勃起不全	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Gynaecomastia	女性化乳房	1 (2.4)	1 (2.3)	0	0	2 (5.3)	0	4 (3.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**3 (7.1)**	**9 (20.5)**	**0**	**1 (25.0)**	**4 (10.5)**	**1 (33.3)**	**18 (13.4)**
Cough	咳嗽	0	2 (4.5)	0	1 (25.0)	1 (2.6)	0	4 (3.0)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (4.8)	3 (6.8)	0	1 (25.0)	0	0	6 (4.5)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.6)	1 (33.3)	3 (2.2)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.6)	0	2 (1.5)
Pharyngeal erythema	咽頭紅斑	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Wheezing	喘鳴	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**2 (4.8)**	**4 (9.1)**	**0**	**1 (25.0)**	**4 (10.5)**	**0**	**11 (8.2)**
Actinic keratosis	日光性角化症	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Erythema	紅斑	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (0.7)
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Night sweats	寝汗	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Onychoclasis	爪破損	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Rash	発疹	1 (2.4)	1 (2.3)	0	0	2 (5.3)	0	4 (3.0)
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Vascular disorders	**血管障害**	**3 (7.1)**	**9 (20.5)**	**1 (33.3)**	**0**	**4 (10.5)**	**1 (33.3)**	**18 (13.4)**
Circulatory collapse	循環虚脱	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Flushing	潮紅	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Hot flush	ほてり	2 (4.8)	4 (9.1)	0	0	2 (5.3)	1 (33.3)	9 (6.7)

付表 2.7.6.3.a.1-2 治験薬投与期間中に発現した有害事象（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート）（SAF）（続き）

MedDRA SOC PT (Ver. 16.0) Patients, n (%)	器官別大分類 基本語	100mg b.i.d. (N=42) n (%)	200mg b.i.d. (N=44) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=38) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=134) n (%)
Hypertension	高血圧	1 (2.4)	1 (2.3)	1 (33.3)	0	1 (2.6)	0	4 (3.0)
Lymphoedema	リンパ浮腫	0	2 (4.5)	0	0	0	0	2 (1.5)
Lymphostasis	リンパうっ滞	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Varicose vein	静脈瘤	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.3.1.1.3, 14.3.1.2.1.3

付表 2.7.6.3.a.1-3 治験薬投与期間中に発現した治験薬と関連のある有害事象（第Ⅰ相パート）（SAF）

MedDRA SOC PT (Ver. 16.0) Patients, n (%)	器官別大分類 基本語	100mg b.i.d. (N=4) n (%)	200mg b.i.d. (N=7) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=3) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=24) n (%)
Total number of drug-related AEs		**3 (75.0)**	**2 (28.6)**	**1 (33.3)**	**1 (25.0)**	**3 (100.0)**	**2 (66.7)**	**12 (50.0)**
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (25.0)**	**1 (14.3)**	**1 (33.3)**	**1 (25.0)**	**0**	**2 (66.7)**	**6 (25.0)**
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (4.2)
Constipation	便秘	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (4.2)
Diarrhoea	下痢	1 (25.0)	1 (14.3)	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	4 (16.7)
Flatulence	鼓腸	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	2 (8.3)
Nausea	悪心	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	2 (8.3)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**1 (33.3)**	**1 (33.3)**	**4 (16.7)**
Asthenia	無力症	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
Fatigue	疲労	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (8.3)
Pyrexia	発熱	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (33.3)**	**1 (4.2)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (4.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**0**	**1 (33.3)**	**0**	**2 (8.3)**
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (4.2)
Myalgia	筋肉痛	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**1 (14.3)**	**0**	**1 (25.0)**	**1 (33.3)**	**1 (33.3)**	**4 (16.7)**
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (4.2)
Headache	頭痛	0	1 (14.3)	0	1 (25.0)	1 (33.3)	0	3 (12.5)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (66.7)**	**0**	**2 (8.3)**
Gynaecomastia	女性化乳房	0	0	0	0	2 (66.7)	0	2 (8.3)
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (33.3)**	**1 (4.2)**
Hot flush	ほてり	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (4.2)

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.3.1.1.1, 14.3.1.2.3.1

付表 2.7.6.3.a.1-4 治験薬投与期間中に発現した治験薬と関連のある有害事象（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート）（SAF）

MedDRA SOC PT (Ver. 16.0) Patients, n (%)	器官別大分類 基本語	100mg b.i.d. (N=42) n (%)	200mg b.i.d. (N=44) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=38) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=134) n (%)
Total number of drug-related AEs		**10 (23.8)**	**13 (29.5)**	**1 (33.3)**	**1 (25.0)**	**11 (28.9)**	**2 (66.7)**	**38 (28.4)**
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (2.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**
Anaemia	貧血	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Eye disorders	**眼障害**	**1 (2.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**3 (7.1)**	**2 (4.5)**	**1 (33.3)**	**1 (25.0)**	**2 (5.3)**	**2 (66.7)**	**11 (8.2)**
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (0.7)
Abnormal faeces	異常便	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Constipation	便秘	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (0.7)
Diarrhoea	下痢	1 (2.4)	1 (2.3)	1 (33.3)	0	1 (2.6)	1 (33.3)	5 (3.7)
Flatulence	鼓腸	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	2 (1.5)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Nausea	悪心	1 (2.4)	0	0	1 (25.0)	1 (2.6)	1 (33.3)	4 (3.0)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**4 (9.5)**	**3 (6.8)**	**0**	**1 (25.0)**	**5 (13.2)**	**1 (33.3)**	**14 (10.4)**
Asthenia	無力症	1 (2.4)	1 (2.3)	0	0	0	0	2 (1.5)
Fatigue	疲労	3 (7.1)	2 (4.5)	0	0	5 (13.2)	1 (33.3)	11 (8.2)
Pyrexia	発熱	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (0.7)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (33.3)**	**1 (0.7)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (0.7)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**2 (4.8)**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**1 (2.6)**	**0**	**4 (3.0)**
Decreased appetite	食欲減退	2 (4.8)	1 (2.3)	0	0	1 (2.6)	0	4 (3.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**2 (4.8)**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**2 (5.3)**	**0**	**5 (3.7)**
Arthralgia	関節痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Back pain	背部痛	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)

付表 2.7.6.3.a.1-4 治験薬投与期間中に発現した治験薬と関連のある有害事象（第Ⅰ相パート＋第Ⅱ相パート）（SAF）（続き）

MedDRA SOC PT (Ver. 16.0) Patients, n (%)	器官別大分類 基本語	100mg b.i.d. (N=42) n (%)	200mg b.i.d. (N=44) n (%)	300mg b.i.d. (N=3) n (%)	500mg b.i.d. (N=4) n (%)	700mg b.i.d. (N=38) n (%)	900mg b.i.d. (N=3) n (%)	Total (N=134) n (%)
Muscular weakness	筋力低下	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Myalgia	筋肉痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (2.4)**	**2 (4.5)**	**0**	**1 (25.0)**	**3 (7.9)**	**1 (33.3)**	**8 (6.0)**
Ageusia	味覚消失	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (33.3)	1 (0.7)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (0.7)
Dysgeusia	味覚異常	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Headache	頭痛	0	1 (2.3)	0	1 (25.0)	2 (5.3)	0	4 (3.0)
Somnolence	傾眠	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**
Pollakiuria	頻尿	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**2 (5.3)**	**0**	**3 (2.2)**
Breast pain	乳房痛	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Gynaecomastia	女性化乳房	0	0	0	0	2 (5.3)	0	2 (1.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**
Cough	咳嗽	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**
Night sweats	寝汗	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (2.4)**	**3 (6.8)**	**0**	**0**	**2 (5.3)**	**1 (33.3)**	**7 (5.2)**
Hot flush	ほてり	1 (2.4)	3 (6.8)	0	0	2 (5.3)	1 (33.3)	7 (5.2)
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)

Source: 5.3.3.2.1 R-9584/Table 14.3.1.1.3, 14.3.1.2.3.3