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）

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

2.7.6.4.1 試験計画の概要

試験の標題：

日本人転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者を対象にダロルタミドの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する非盲検第Ⅰ相試験

実施医療機関：1ヵ国1施設（日本）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2015年2月23日

最後の被験者の完了日：2017年12月21日

開発のフェーズ：

第Ⅰ相

目的：

主要目的

- 日本人mCRPC患者を対象として、ダロルタミドの安全性及び忍容性を検討する。
- ダロルタミド及びその主代謝物ケト-ダロルタミド（M-1）の薬物動態を検討する。

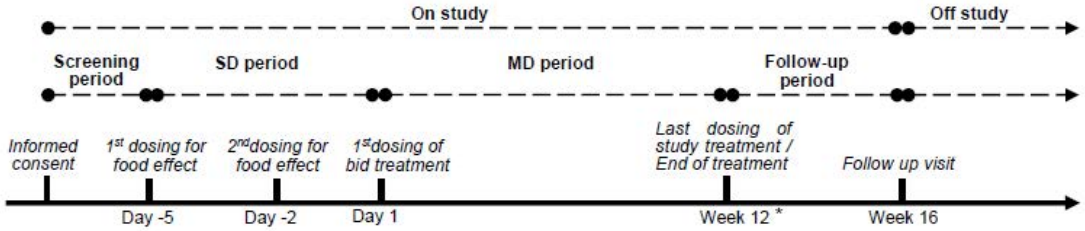
副次目的

- ダロルタミドの有効性及び薬力学的作用を評価する。
- 薬物動態に及ぼす食事の影響を探索的に検討する。

試験方法：

本試験は、日本人mCRPC患者を対象として、ダロルタミドの安全性、忍容性及び薬物動態を主要目的として検討する単施設、非盲検、非無作為化、用量漸増、第Ⅰ相試験である。

本試験は、スクリーニング期（最大4週間）、単回投与期（SD期：第－6日～第－1日に2回のダロルタミド単回投与）、反復投与期（MD期：12週間の1日2回反復投与）、及び追跡調査期（4週間）からなる。12週間のMD期終了後、投与継続が可能であると治験責任（分担）医師が判断した場合は、中止基準のいずれかに該当するまで、治験薬の投与を継続可とした（継続投与期）。SD期の第－6日からMD期の第2日（第1回来院）まで、及び第6日から第8日（第2回来院）まで被験者を実施医療機関に入院させた。第2日及び第8日は、実施医療機関において朝食後に被験者に治験薬投与を行い、その後退院させた。治験責任（分担）医師の判断により、第1回来院から第2回来院まで、入院を継続可とした。試験デザインの概要を下図に示す。



本試験は2用量からなる。適格被験者は、ダロルタミド300mg（開始用量、コホート1）又はダロルタミド600mg（コホート2）の投与を受けた。コホート1の最後の被験者がMD期で28日間の投与を完了した後、安全性に問題のある有害事象がないことを確認した上でコホート2を開始した。必要に応じて、コホート1に追加の被験者を組入れて投与を行い、安全性及び忍容性を十分に評価することとした。

SD 期：食事の影響の評価

投与の 10 時間以上前から絶食した後、第－5 日にダロルタミド 300mg（コホート 1）又は 600mg（コホート 2）を経口で単回投与した。また、第－2 日の朝食後にダロルタミド 300mg（コホート 1）又は 600mg（コホート 2）を経口で単回投与した。いずれの場合も、投与後 4 時間は食物の摂取を禁止した。

MD 期：安全性、薬力学的作用及び薬物動態の評価

MD 期は各被験者で単回投与の安全性プロファイルを確認した後、SD 期終了後 2 日以内に開始した。MD 期ではダロルタミド 300mg（コホート 1）又は 600mg（コホート 2）を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与した。ダロルタミドは、MD 期の第 1 日及び第 2 日に実施医療機関で投与し、第 3 日から第 12 週の最終投与まで被験者自身が自宅で服薬した。12 週間の MD 期が終了したとき、本試験への参加の終了を可とした。この場合は追跡調査を行い、試験の終了とした。しかし、ダロルタミドの投与は、被験者の意思及び治験責任（分担）医師の判断で臨床的有用性がある場合に限り、12 週間の MD 期終了後も投与を継続した。ダロルタミド投与は、固定用量（300mg 又は 600mg、1 日 2 回）で、中止基準のいずれかに該当するまで継続した。

治験薬の用量漸増及びコホート移行の基準は、5.3.3.2.2 PH-39192/Section 7.3.4.3 を参照。

有効性の評価

ダロルタミドの有効性は、血清前立腺特異抗原（PSA）値の変化、コンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像法（MRI）を用いた軟部組織病変の画像評価及び ^{99m}Tc 骨シンチグラフィを用いた骨病変の画像評価に基づいて評価した。

血清 PSA 値はスクリーニング期、SD 期の第－6 日又は第－5 日の単回投与前（ベースライン）、MD 期の第 28 日（第 4 週）、第 56 日（第 8 週）及び第 84 日（第 12 週）、追跡調査来院時及び最終来院時に採血し評価した。

軟部組織病変は、治験責任（分担）医師が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〔前立腺がんワーキンググループ 2（PCWG2）推奨〕かつ最短径 1.5cm 以上（RECIST Ver.1.1 推奨）を測定可能病変とし、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 骨シンチグラフィ画像上の病変を視覚的に評価した。病変の広がり（EOD）は、骨転移巣の数に基づく 5 つのグレード（EOD 0：正常、又は良性骨疾患による異常、EOD 1：骨転移巣 6 個未満、EOD 2：骨転移巣 6～20 個、EOD 3：骨転移巣 20 個超かつスーパースキャン未満、EOD 4：スーパースキャン）に分類した。

病勢進行は、PCWG2 及び RECIST Ver.1.1 の推奨に従い、血清 PSA 値、骨転移及び軟部組織病変のベースラインからの変化に基づいて評価した。臨床的病勢進行は、進行性 CRPC の徴候と症状（食欲不振、体重減少、骨の痛みの悪化、鎮痛薬の使用の増加、悪液質など）及び被験者の日常生活の活動能力〔米国東部腫瘍臨床試験グループの一般状態（ECOG-PS）の悪化など〕をベースラインと比較して評価した。

薬物動態の評価

血漿中 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。定量方法は、5.3.3.2.2 PH-39192/Section 9.4.1.1 を参照。なお、定量下限は各分析対象物とも 5.00ng/mL であった。

薬力学的作用の評価

薬力学的作用評価用検体の採取スケジュールは表 2.7.6.4-1～表 2.7.6.4-5 に示す。

安全性及び忍容性の評価

ダロルタミドの心毒性及び QT/QTc 間隔延長の潜在的可能性を評価するため、標準的な 12 誘導心電図（ECG）及びホルターECG を実施した。測定スケジュールは表 2.7.6.4-1～表 2.7.6.4-5 に示す。

被験薬：ダロルタミドフィルムコーティング錠 300mg

用法・用量

用量：コホート 1：300mg（1 錠）開始用量

コホート 2：600mg（2 錠）

投与経路：経口

投与期間：

単回投与期（SD 期）：第－5 日の朝食前及び第－2 日の朝食後に単回投与した。

反復投与期（MD 期）：1 日 2 回、朝食後及び夕食後に 12 週間反復投与した。

継続投与期：MD 期終了後、投与継続が可能であると治験責任（分担）医師が判断した場合、中止基準のいずれかに該当するまで、治験薬の投与を継続した。

主な選択基準：

- 20 歳以上の日本人男性
- 組織学的又は細胞学的に前立腺癌が確認されており、神経内分泌分化及び小細胞癌が認められないもの
- mCRPC 患者。CRPC 患者は以下のすべてを満たすものと定義した。
  - 黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アナログを用いたアンドロゲン遮断療法（ADT）施行中又は両側精巣摘除術を受けており、かつスクリーニング時の血清テストステロン値が去勢レベル〔1.7nmol/L（50ng/dL）未満〕にあるもの
  - 病勢進行が認められる又は 1 週間以上の間隔で 3 回連続して血清 PSA 値が増加したもの
  - スクリーニング時の血清 PSA 値が 2ng/mL を超えているもの
- 抗アンドロゲン剤による前治療歴があるもの。ビカルタミド又は nilutamide（日本では未承認）は治験薬投与開始 6 週間以上前に中止、その他の抗アンドロゲン剤は治験薬投与開始 4 週間以上前に中止することとした。

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.2.2 PH-39192/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

有効性／薬力学的作用の評価項目：

有効性

- 病勢進行
  - 第 12 週における血清 PSA 値のベースラインからの変化率
  - RECIST Ver.1.1 に基づく軟部組織病変の腫瘍縮小効果、及び骨病変における EOD の視覚的分析
- 臨床的病勢進行
  - ECOG-PS の悪化

薬理学的作用

- ホルモン値〔テストステロン、ジヒドロテストステロン（DHT）、黄体形成ホルモン（LH）及び卵胞刺激ホルモン（FSH）〕のベースラインからの変化量

薬物動態の評価項目：

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 について以下の薬物動態パラメータ

- 単回投与（空腹時：第－5 日、食後：第－2 日）
  AUC、C_{max}、$AUC(0\text{-}12)$、$C_{max,norm}$、AUC_{norm}、$AUC(0\text{-}12)_{norm}$、C_{max}/D、AUC/D、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC(0\text{-}t_{last})$、$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$、$AUC(0\text{-}t_{last})/D$、$CL/F$、$V_z/F$、$t_{last}$

- 反復投与（第 7 日）
  $C_{max,md}$、$C_{max,md,norm}$、$C_{max,md}/D$、$AUC_{tau}(0\text{-}12)_{md}$、$AUC_{tau}(0\text{-}12)_{md,norm}$、$AUC_{tau}(0\text{-}12)_{md}/D$、$t_{max,md}$、$t_{1/2}$、$R_AAUC$、$R_AC_{max}$ 及び R_{LIN}

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査、尿検査）、ECOG-PS、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、理学的検査（体重を含む）、12 誘導 ECG 及びホルターECG

被験者数：

目標被験者数

9 例（コホート 1：3 例、コホート 2：6 例）

設定根拠

本試験では、統計学的手法を用いた被験者数の正式な算出は行わなかった。コホートごとの被験者数は、毒性を評価する一般的な第 I 相試験のデザインに基づいて選択した。

解析方法：

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）：投与適格とされたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：有効な薬物動態データを有するすべての被験者

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

有効性の解析

- 血清 PSA 値の評価：血清 PSA 値は、評価時点ごとに記述統計量を用いて要約した。血清 PSA 値がベースラインから 90%以上、50%以上及び 30%以上減少した被験者の割合を集計した。第 12 週（又は治験薬投与中止時）における血清 PSA 値のベースラインからの変化率及び各評価時点におけるベースラインからの最大変化率を評価した。
- 軟部組織病変及び骨病変の評価：軟部組織の腫瘍縮小効果及び骨シンチグラフィの結果を用量コホート別に、記述統計量を用いて要約した。最良総合効果の割合及び奏効率の推定値並びにその 95%信頼区間（CI）を算出し、頻度数、奏効率及びその正確 95%CI（二項分布に基づく）を示した。
- ECOG-PS の評価：評価時点ごとに頻度数及び割合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、WinNonlin（Version 5.3 Pharsight 社）を用いてノンコンパートメント解析法により算出した。

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 濃度をコホート別に要約した。食事の影響評価では、C_{max} 及び AUC について、幾何平均比（食後投与／空腹時投与）及びその 90%CI 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.19.0 及び米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）Ver.4.03 を用いてコーディングし、集計した。有害事象の重症度（最悪グレード）は、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、重症度をグレード 1（軽度）、グレード 2（中等度）、グレード 3（高度）、グレード 4（生命を脅かす）、グレード 5（死亡）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。有害事象は、同意取得から追跡調査来院日まで収集した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬投与開始後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。

2.7.6.4.1.1 試験スケジュール

試験スケジュールをスクリーニング期、SD 期、MD 期、継続投与期及び投与終了後の追跡調査期別に、それぞれ表 2.7.6.4-1、表 2.7.6.4-2、表 2.7.6.4-3、表 2.7.6.4-4 及び表 2.7.6.4-5 に示す。

表 2.7.6.4-1 試験スケジュール（スクリーニング期）

Study period	Screening period
Study day	Screening visit
Informed consent	X
Clinical stage	X
AE assessments[a]	X
Concomitant medication[a]	X
Medical history and current medical conditions	X
Gleason score	X[c]
Demography	X
Physical examination	X
Body weight	X
Vital signs[b]	X
12-lead ECG[b]	X[d]
Blood sampling for laboratory examinations	X
Urine sampling for urinalysis	X
Immunological tests	X
Blood sampling for testosterone	X
Blood sampling for PSA	X[e]
Chest, abdomen and pelvic CT (or MRI) and soft tissue assessment	X[e]
^{99m}Tc bone scintigraphy and bone assessment	X[e]
ECOG-PS assessment	X
Contact card dispensing	X

a: AE assessment and concomitant medication review was to be updated after the subject had signed the informed consent until the follow-up visit

b: After 10 minutes rest in the supine position

c: At the time of diagnosis

d: Three 12-lead ECGs recordings in intervals of 2 minutes

e: Not necessary, if previous assessment within 4 weeks prior to the first study drug administration

表 2.7.6.4-2 試験スケジュール (SD 期)

Study period		SD period							
Visit No.		1							
Study day	Week	-1							
	Day	-6	-5 (pre-dose)	-5	-4	-3	-2 (pre-dose)	-2	-1
Eligibility criteria and decision of entry			X						
Study drug administration				X				X	
AE assessments[a]		◄	———	———	———	———	———	———	►
Concomitant medication[a]		◄	———	———	———	———	———	———	►
Medical history and current medical conditions		◄	———	———	———	———	———	———	►
Physical examination			X		X	X	X		X
Body weight			X						
Vital signs[b]			X	X	X	X	X	X	X
Body temperature			X		X	X	X		X
12-lead ECG[b]			X[c]	X	X	X	X	X	X
Holter ECG[e]		◄	——— ► (24 hours)						
Blood sampling for laboratory examinations			X[d]				X		
Urine sampling for urinalysis			X[d]				X		
Blood sampling for PK			X	X	X	X	X	X	X
Blood sampling for testosterone			X[d]						
Blood sampling for LH, FSH, DHT			X[d]						
Blood sampling for PSA			X[d]						
Blood sampling for AR gene amplification			X[d]						
Blood sampling for PGt			X[d,f]						
Drug dispensing			X				X		

a: AE assessment and concomitant medication were to be updated after the subject had signed the informed consent until the follow-up visit

b: After 10minutes rest in the supine position

c: Three 12-lead ECGs recordings in intervals of 2 minutes

d: Could be taken on Day -6 instead

e: If the subject had previous Holter ECG performed within the screening period, no new measurement was needed

f: Only in case written consent for PGt (pharmacogenetic) had been obtained

表 2.7.6.4-3 試験スケジュール（MD 期）

Study period		MD period										
Visit No.		1 (continued)			2		3	4	5	6	7	8
Study day	Week	1					2	3	4	6	8	12[g]
	Day	1 (pre-dose)	1	2	7	8	14	21	28	42	56	84
Study drug administration		←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
AE assessments[a]		→	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
Concomitant medication[a]		→	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
Medical history and current medical conditions		→	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
Physical examination		X[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Body weight												X
Vital signs[b]		X[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Body temperature		X[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG[b]		X[c, e]	X[c]	X[c]	X[c]		X	X	X	X	X	X
Holter ECG		← (24 hours)	―	→	← (8 hours)	→						
Blood sampling for laboratory examinations		X			X		X	X	X	X	X	X
Urine sampling for urinalysis		X			X		X	X	X	X	X	X
Blood sampling for PK		X[f]			X							
Blood sampling for testosterone									X			X
Blood sampling for LH, FSH, DHT									X			X
Blood sampling for PSA									X		X	X[d]
Blood sampling for AR gene amplification												X
Chest, abdomen and pelvic CT (or MRI) and soft tissue assessment												X[d]
^{99m}Tc bone scintigraphy and bone assessment												X[d]
ECOG-PS assessment				X		X						X
Response to treatment												X
Drug dispensing		X				X	X	X	X	X	X	
Return study drug						X	X	X	X	X	X	X

Time windows for visits: Visit 2 (PK profile day): Day 7 within ＋ 2 days, Visit 3: Day 14 ± 2 days, Visit 4: Day 21 ± 2 days, Visit 5: Day 28 ± 2 days, Visit 6: Week 6: Day 42 ± 3 days), Visit 7: Day 56 ±4 days,
Visit 8: Day 84 ± 4 days

a: AE assessment and concomitant medication were to be updated after the subject had signed the informed consent until the follow-up visit

b: After 10minutes rest in the supine position

c: Three 12-lead ECGs recordings in intervals of 2 minutes

d: Was to be performed within 1 week prior to the visit date, the result had to be available at the visit

e: Was to be performed 48 hours after the dosing on Day -2 (48 h post Day -2; SD period) and pre-dose on Day 1 (MD period). In case 48 h post Day -2 and Day 1 was the same day, the items were used not only as pre-dose of Day 1, but also as 48 h post Day -2.

f: Was to be collected 48 h post Day -2. In case 48 h post Day -2 (SD period) and Day 1 (MD period) was the same day, blood sampling for PK was done before the morning dose on Day 1.

g: If the investigator judged that treatment could be continued on the current dose, then the subject could receive darolutamide until criteria for withdrawal were met.

表 2.7.6.4-4 試験スケジュール（継続投与期）

Study period	Continuation period								
Visit No.	8[a]	9	10	11	12	13	14	15	16 or subsequent
Month	3 (Week 12)	4	5	6	7	8	9	12	Every 3 months
Visit window			± 4 days						± 1 week
Study drug administration	→	→	→	→	→	→	→	→	→
AE assessments	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Concomitant medications	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Medical history and current medical conditions	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Physical examination	X[b]	X	X	X	X	X	X	X	X
Body temperature	X[b]								
Vital signs	X[b]	X	X	X	X	X	X	X	X
Body weight	X[b]								
12-lead ECG	X[b]	X	X	X	X	X	X	X	X
Blood sampling for laboratory examinations	X[b]	X	X	X	X	X	X	X	X
Urine sampling for urinalysis	X[b]	X	X	X	X	X	X	X	X
Blood sampling for testosterone, LH, FSH, DHT	X[b]								
Blood sampling for PSA	X[b,e]	X	X	X	X	X	X	X	X
Blood sampling for AR gene amplification	X[b]								
Chest, abdomen and pelvic CT or MRI and soft tissue assessment	X[b,e]			X[c,e]			X[c,e]	X[c,e]	X[c,e]
^{99m}Tc bone scintigraphy and bone assessment	X[b,e]						X[d,e]		X[d,e]
ECOG-PS assessment	X[b]			X			X	X	X
Response to treatment	X[b]								
Drug dispensing	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Return study drug	X[b]	X	X	X	X	X	X	X	X

a: Visit numbering continuing from MD period

b: As a part of Week 12 procedures of MD period

c: Every 3 months

d: Every 6 months

e: Was to be performed within 1 week prior to the visit date

表 2.7.6.4-5 試験スケジュール（試験終了時及び追跡調査期）

Study period	End-of-treatment	Follow-up period
Visit	End-of-treatment visit	Follow-up/ discontinuation visit
Physical examination	X	X
Body weight	X	X
Vital signs[a]	X	X
Body temperature	X	X
12-lead ECG[a]	X	X
Blood sampling for laboratory examinations	X	X
Urine sampling for urinalysis	X	X
Blood sampling for PSA	X	X
ECOG-PS assessment	X	
Return study drug	X	

a: After 10 minutes rest in the supine position

2.7.6.4.2 成績

2.7.6.4.2.1 試験対象集団

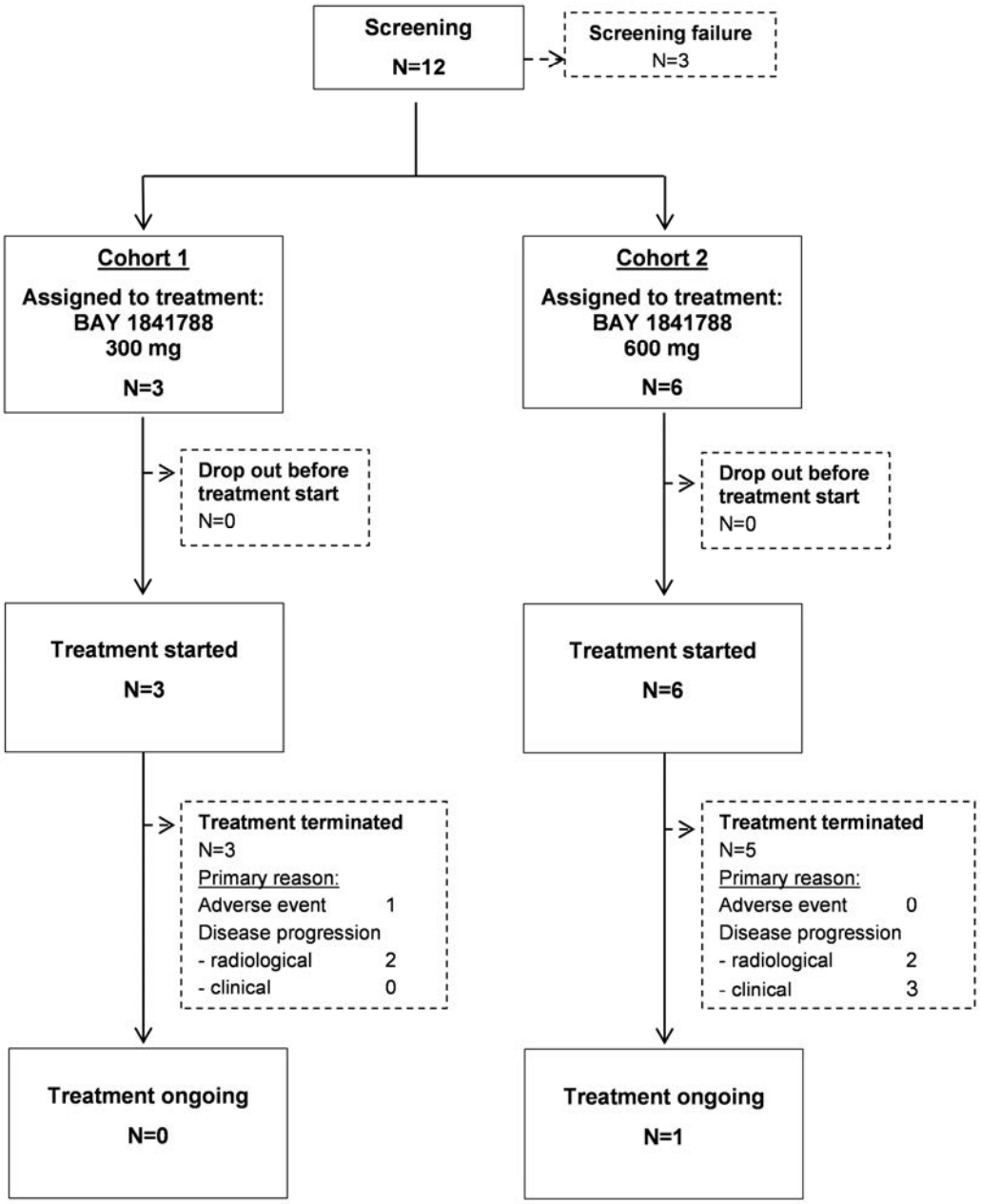
2.7.6.4.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.4-1 に示す。

本試験には計 12 例の被験者が組入れられた。スクリーニングの結果、9 例が適格となり、その内訳はコホート 1（ダロルタミド 300mg、開始用量）に 3 例、コホート 2（ダロルタミド 600mg）に 6 例であった。

全 9 例が SD 期に 2 回のダロルタミドの単回投与を受け、MD 期の第 1 日よりダロルタミドの反復投与を開始した。

データカットオフ時点では、9 例中 8 例（88.9%）が反復投与を終了し、安全性の追跡調査を完了しており、1 例（11.1%）がダロルタミド継続投与中であった。投与中止の主な理由は病勢進行（7 例、77.8%）であり、そのうち 4 例が画像診断による病勢進行、3 例が臨床的病勢進行であった。他の 1 例の投与中止の理由は、病勢進行と関連のない有害事象（グレード 3 の悪心）であった（2.7.6.4.2.4.6.2）。



BAY 1841788 = Darolutamide

Source：5.3.3.2.2 PH-39192/Figure 8-1

図 2.7.6.4-1 被験者の内訳（データカットオフ日：2016 年 5 月 9 日）

2.7.6.4.2.1.2 解析対象集団

治験薬投与を受けた全 9 例をダロルタミドの安全性の解析対象（SAF）、有効性及び薬力学的作用の解析対象（FAS）、並びに薬物動態の解析対象（PKS）に採用した。

2.7.6.4.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

2.7.6.4.2.1.3.1 人口統計学的特性

SAF 及び PKS での人口統計学的特性を表 2.7.6.4-6 に示す。

表 2.7.6.4-6 人口統計学的特性（SAF 及び PKS）

	Darolutamide		
	Cohort 1 300mg b.i.d.	Cohort 2 600mg b.i.d.	Total
	N=3 (100%)	N=6 (100%)	N=9 (100%)
Sex			
Male	3 (100.0%)	6 (100.0%)	9 (100.0%)
Race			
Asian	3 (100.0%)	6 (100.0%)	9 (100.0%)
Ethnicity			
Not Hispanic or Latino	3 (100.0%)	6 (100.0%)	9 (100.0%)
Age [years]			
n	3	6	9
Mean	69.3	73.7	72.2
STD	3.2	7.6	6.6
Min	67	64	64
Median	68.0	73.0	70.0
Max	73	83	83
Age Group			
<65 years	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
65-74 years	3 (100.0%)	2 (33.3%)	5 (55.6%)
≧75 years	0	3 (50.0%)	3 (33.3%)
Weight [kg]			
n	3	6	9
Mean	63.2	61.1	61.8
STD	4.98	9.78	8.19
Min	59.0	52.6	52.6
Median	61.90	58.90	61.90
Max	68.7	76.5	76.5
Height [cm]			
n	3	6	9
Mean	166.1	160.5	162.3
STD	3.58	6.59	6.18
Min	162.8	152.2	152.2
Median	165.50	158.70	162.80
Max	169.9	169.7	169.9
BMI [kg/m^2]			
n	3	6	9
Mean	23.0	23.6	23.4
STD	2.38	2.43	2.28
Min	20.4	21.3	20.4
Median	23.40	22.95	23.20
Max	25.1	27.5	27.5

Source：5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.1/9

年齢の平均値（STD）は 72.2 歳（6.6 歳）、身長の平均値（STD）は 162.3cm（6.18cm）、体重の平均値（STD）は 61.8kg（8.19kg）、BMI の平均値（STD）は 23.4kg/m^2（2.28kg/m^2）であった。

人口統計学的特性は、平均年齢がコホート 2（73.7 歳）と比較してコホート 1 で低かった（69.3 歳）のを除き、2 コホート間で同様であった。

2.7.6.4.2.1.3.2 ベースラインの疾患特性

FAS でのベースラインの疾患特性を表 2.7.6.4-7 に示す。

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

表 2.7.6.4-7 ベースラインの疾患特性（FAS）

	Darolutamide		
	Cohort 1 300mg b.i.d.	Cohort 2 600mg b.i.d.	Total
	N=3 (100%)	N=6 (100%)	N=9 (100%)
ECOG performance status at screening			
PS0	2 (66.7%)	4 (66.7%)	6 (66.7%)
PS1	1 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (33.3%)
Prostate cancer: Time since initial diagnosis [weeks][a]			
n	1	6	7
Mean	276.0	285.7	284.3
STD	-	220.9	201.7
Min	276	34	34
Median	276.0	252.0	255.0
Max	276	608	608
Gleason score at initial diagnosis			
n	3	6	9
Mean	7.7	8.2	8.0
STD	0.6	0.8	0.7
Min	7	7	7
Median	8.0	8.0	8.0
Max	8	9	9
Prostate specific antigen (PSA) [µg/L] at screening			
n	3	6	9
Mean	130.0	98.82	109.2
STD	138.56	117.70	117.05
Min	39.1	4.6	4.6
Median	61.42	32.15	39.14
Max	289.5	260.1	289.5
Extent of disease (EOD) at screening			
EOD 0	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
EOD 1	0	0	0
EOD 2	1 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (33.3%)
EOD 3	1 (33.3%)	4 (66.7%)	5 (55.6%)
EOD 4	0	0	0

Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG-PS):

PS0 = fully active, PS1 = restricted active, PS2 = ambulatory and capable of all self-care, PS3 = capable of limited selfcare, PS4 = completely disabled

Extent of disease (bone scan findings):

EOD 0 = Normal or abnormal because of benign bone disease, EOD 1 = Fewer than 6 metastatic sites; EOD 2 = 6 to 20 metastatic sites, EOD 3 = More than 20 lesions but not a “superscan”, EOD 4 = “superscan” (i.e., more than 75% of the ribs, vertebrae and pelvic bones)

Percentages were calculated including missing values

a：Time since initial diagnosis [weeks] was not calculated for 2 subjects because only the year of initial diagnosis was recorded in the eCRF

Source：5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.1/11

2.7.6.4.2.1.3.3 病歴及び合併症

全 9 例が合併症を 1 つ以上有していた（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.1/19）。主な合併症（CTCAE category）は、「胃腸障害」（7 例、77.8%）、「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）」（6 例、66.7%）、「代謝および栄養障害」（4 例、44.4 例）及び「血管障害」（4 例、44.4%）であった。9 例中 3 例（33.3%）以上で認められた合併症（CTCAE term）は、便秘（66.7%）、腫瘍疼痛（66.7%）、高血圧（44.4%）、貧血（33.3%）並びに腎および尿路障害、その他（33.3%）であった。

2.7.6.4.2.1.3.4 前治療及び併用療法

2.7.6.4.2.1.3.4.1 抗がん療法及び処置の前治療歴

全身抗がん療法の前治療歴

全 9 例が、全身抗がん療法の前治療として、前立腺癌のホルモン療法（最大 11 レジメン）を受けていた。また、2 レジメンによる化学療法（1 例、11.1%）、最大 3 レジメンによるホルモン療法＋化学療法（3 例、33.3%）、1 レジメンによるその他の治療（4 例、44.4%）が行われた（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.1/16）。

放射線療法の前治療歴

9 例中 3 例（33.3%）が試験開始前に放射線療法を 1 回以上受けていた（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.1/12）。放射線の治療部位は仙骨（緩和目的、1 例）、骨盤骨（緩和目的、1 例）及び前立腺（根治目的、1 例）であった（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.1/17、Listing 16.2.4/7）。

治療的処置又は診断的処置の前治療歴

全 9 例が治療的処置又は診断的処置を 1 つ以上受けていた。最もよく行われた処置は、生検（8 例、88.9%）であった。また、2 例（22.2%）は前立腺癌の手術を、1 例（11.1%）は経カテーテル動脈塞栓術を受けていた（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.1/13）。

2.7.6.4.2.1.3.4.2 併用薬（抗がん療法以外）

全 9 例が併用薬を 1 つ以上使用した（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.1/21）。9 例中 5 例（55.6%）以上で使用された併用薬〔解剖治療化学分類法（ATC）分類〕は、消化管と代謝作用、筋骨格系、神経系（各 100.0%）、血液と造血器官、循環器系、抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬、感覚器（各 66.7%）に対する薬剤であった。

最もよく使用された併用薬（ATC サブクラス）は、胃酸関連疾患用薬（9 例、100.0%）であり、次いでミネラルサプリメント、骨疾患治療薬及び鎮痛薬（各 8 例、88.9%）、便秘薬、抗炎症及び抗リウマチ製剤（各 7 例、77.8%）、抗悪性腫瘍薬及び眼科用薬（各 6 例、66.7%）、代用血液と灌流液（5 例、55.6%）であった。

2.7.6.4.2.2 有効性／薬力学的作用の結果

2.7.6.4.2.2.1 腫瘍縮小効果

RECIST Ver.1.1 に基づく軟部組織病変の評価

RECIST Ver.1.1 に基づく腫瘍縮小効果を表 2.7.6.4-8 に示す。

スクリーニング時の腫瘍評価で、骨転移のみが 9 例中 6 例（66.7%）、内臓転移のみが 1 例（11.1%）、骨転移と内臓転移の両方が 2 例（22.2%）に認められた（5.3.3.2.2 PH-39192/Listing 16.2.6/1）。

RECIST Ver.1.1 に基づき軟部組織病変が評価可能であった 3 例では、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）は認められず、安定（SD）が 1 例、病勢進行（PD）が 2 例であった。骨転移のみが認められた全 6 例は、非 CR／非 PD であった。コホート 1 とコホート 2 の結果を比較すると、奏効率（CR 又は PR）は 0.0%と 0.0%、病勢コントロール率（CR、PR 又は SD）は 33.3%と 0.0%であり、用量依存的な腫瘍縮小効果は示されなかった。

表 2.7.6.4-8 RECIST 1.1 基準に基づく腫瘍縮小効果（FAS）

	Darolutamide		
	Cohort 1 300mg b.i.d.	Cohort 2 600mg b.i.d.	Total
	N=3 (100%)	N=6 (100%)	N=9 (100%)
Best overall response RECIST			
Complete response (CR)	0	0	0
Partial response (PR)	0	0	0
Stable disease (SD)	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
Non-CR/Non-PD	1 (33.3%)[c]	5 (83.3%)[c]	6 (66.7%)
Progressive disease (PD)	1 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)
not evaluable	0	0	0
Response rate[a]			
yes	0	0	0
no	3 (100.0%)	6 (100.0%)	9 (100.0%)
Disease control rate[b]			
yes	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
no	2 (66.7%)	6 (100.0%)	8 (88.9%)

Evaluation of target lesions : CR, PR, PD, SD; Evaluation of non-target lesions: CR, Non-CR/Non-PD, PD

a : Response rate: Subject with <CR or PR>

b : Disease control rate: Subject with <CR or PR or SD>

c : All subjects had no measurable soft tissue metastases at screening (only bone metastases)

Source : 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.2/5

骨病変の評価（EOD グレード）

^{99m}Tc 骨シンチグラフィで示された骨転移の程度を表 2.7.6.4-9 に示す。

コホート 1 では、治験薬の投与を受けた 3 例中 1 例で、投与開始後に骨シンチグラフィが実施された。当該被験者（被験者番号 [redacted]）では、スクリーニング時及び第 8 回来院（投与

開始 12 週後）とも EOD グレードは 3 であり、EOD グレードに変化は認められなかった（5.3.3.2.2 PH-39192/Listing 16.2.6/5）。

コホート 2 では、治験薬の投与を受けた 6 例中 5 例で、投与開始後に骨シンチグラフィが実施された。1 例（被験者番号 [redacted]）では、スクリーニング時及び第 8 回来院とも EOD グレードは 2 であったが、第 14 回来院（投与開始 9 ヵ月後）では、EOD グレードは 1 に変化（改善）した。残りの 4 例では、スクリーニング時と比較して第 8 回来院で EOD グレードに変化は認められなかった。

骨病変の進行は、前回の骨シンチグラフィの結果と比較して 2 つ以上の新規病変の出現と定義した。骨シンチグラフィの結果から、骨病変の進行は認められなかった。

表 2.7.6.4-9 ^{99m}Tc 骨シンチグラフィで示された骨転移の程度（EOD グレード）（FAS）

Darolutamide	Visit	N	Extent of Disease (EOD)				
			0	1	2	3	4
Cohort 1	Screening	3	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0
300mg b.i.d.	Visit 8	1	0	0	0	1 (100.0%)	0
(N=3)	Visit 14	0	0	0	0	0	0
Cohort 2	Screening	6	0	0	2 (33.3%)	4 (66.7%)	0
600mg b.i.d.	Visit 8	5	0	0	2 (40.0%)	3 (60.0%)	0
(N=6)	Visit 14	1	0	1 (100.0%)	0	0	0
Total	Screening	9	1 (11.1%)	0	3 (33.3%)	5 (55.6%)	0
(N=9)	Visit 8	6	0	0	2 (33.3%)	4 (66.7%)	0
	Visit 14	1	0	1 (100.0%)	0	0	0

Visit 8 = Week 12

Visit 14 = Month 9

EOD 0 = Normal or abnormal because of benign bone disease

EOD 1 = Fewer than 6 metastatic sites

EOD 2 = 6 to 20 metastatic sites

EOD 3 = More than 20 lesions but not a superscan

EOD 4 = Superscan

Source : 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.2/6

2.7.6.4.2.2.2 血清 PSA 値

血清 PSA 値のベースラインからの変化を表 2.7.6.4-10 に示す。

コホート 1（300mg 1 日 2 回）では、平均血清 PSA 値はベースラインでの 132.0μg/L（N＝3）から第 8 週での 276.6μg/L（N＝2）へと増加し、第 12 週では 93.1μg/L（N＝1）であった（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.2/1）。ベースラインから第 12 週までのいずれかの時点における平均変化率（STD）は 84.8%（14.62%）（N＝3）であった。

コホート 2（600mg 1 日 2 回）では、平均血清 PSA 値はベースラインでの 97.0μg/L（N＝6）から第 12 週での 178.1μg/L（N＝5）へと増加し（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.2/1、Figure 14.3.4/1）、ベースラインから第 12 週までのいずれかの時点における平均変化率（STD）は 55.2%（95.68%）（N＝6）であった。

血清 PSA 値の変化は、被験者間変動が大きかった。ベースラインから第 12 週までのいずれかの時点における変化率の範囲は、コホート 1 で＋72.3%～＋100.9%、コホート 2 で－84.6%～＋211.1%であった。両コホート共に、平均血清 PSA 値は、ベースラインと比較して試験終了時来院で著しく高く、ベースラインの約 2 倍に増加した。追跡調査来院時でも高く、ベースラインの約 3 倍に増加した（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.2/1）。

ダロルタミド 300mg 1 日 2 回で投与を受けたコホート 1 の 3 例のうち、血清 PSA 値がベースラインから 30%以上減少した被験者はいなかった（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.2/4）。

ダロルタミド 600mg 1 日 2 回で投与を受けたコホート 2 の 6 例中 2 例（33.3%）で血清 PSA 値がベースラインよりも減少した（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.2/4）。このうち 1 例（被験者番号 [redacted]）では、第 12 回来院（投与開始 7 ヵ月後）にベースラインから 50%以上低下し、更に第 14 回来院（投与開始 9 か月後）まで継続的に血清 PSA 値が減少し、ベースラインから 90%以上低下した（5.3.3.2.2 PH-39192/Listing 16.2.6/4）。当該被験者の EOD グレードは第 14 回来院で 1 グレード改善した（2.7.6.4.2.2.1）。

表 2.7.6.4-10 血清 PSA 値のベースラインからの変化（FAS）

	Descriptive statistics	Darolutamide		
		Cohort 1 300mg b.i.d.	Cohort 2 600mg b.i.d.	Total
		N=3 (100%)	N=6 (100%)	N=9 (100%)
Change from baseline at Week 12 [µg/L]	N	1	5	6
	Mean	39.1	67.14	62.46
	STD	-	94.20	85.03
	Minimum	39.1	-21.9	-21.9
	Median	39.1	10.47	24.77
	Maximum	39.1	173.9	173.9
Percentage of change from baseline at any time until Week 12 (LOCF)[a]	N	3	6	9
	Mean %	84.8	55.2	65.1
	STD %	14.62	95.68	77.42
	Minimum %	72.3	-84.6	-84.6
	Median %	81.3	53.0	72.3
	Maximum %	100.9	211.1	211.1
Maximum percentage change from baseline at any time (LOCF)[a]	N	3	6	9
	Mean %	56.6	6.9	23.5
	STD %	52.05	55.58	56.81
	Minimum %	-0.7	-84.6	-84.6
	Median %	69.7	17.4	38.3
	Maximum %	100.9	72.2	100.9

a : The last observation carried forward (LOCF) method was used for calculation of percent changes from baseline in PSA based on the data of all 9 subjects included in the FAS

Source : 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.2/1-3

2.7.6.4.2.2.3 ECOG-PS

9 例中 5 例（55.6%）で ECOG-PS のベースラインからの変化は認められなかった。4 例（44.4%）でベースラインからの ECOG-PS の悪化がみられ、そのうち 3 例が 1 段階の悪化（スコ

ア 0 から 1 又は 1 から 2）、1 例が 2 段階の悪化（スコア 1 から 3）であった（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.2/7、Listing 16.2.6/3）。

コホート 1 では、1 例で ECOG-PS の悪化が認められ、ベースラインのスコア 1（活動は制限される）から投与終了来院ではスコア 3（限られた自分の身の回りのことしかできない）に悪化した。

コホート 2 では、3 例で ECOG-PS の悪化が認められた。このうち 2 例はベースラインのスコア 0（全く問題なく活動できる）から、1 例は第 8 回来院（第 12 週）時、もう 1 例は最終来院時でそれぞれスコア 1（活動は制限される）に悪化した。別の 1 例は、ベースラインではスコア 1 であり、第 1 回来院から第 11 回来院までスコア 0（全く問題なく活動できる）に改善したものの、投与終了来院ではスコア 2（歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能）に悪化した。

2.7.6.4.2.2.4 薬力学的作用

ダロルタミドを投与された 9 例中 5 例でベースラインの血清 FSH 値は基準範囲内であったが、残りの 4 例は基準範囲よりも低値であった（5.3.3.2.2 PH-39192/Listing 16.2.6/6）。ダロルタミド投与期間中、コホート 2 の 1 例で血清 FSH 値がベースラインの「低値」から第 8 回来院（第 12 週）で「正常」となった。残りの 8 例では、ベースラインのままであった。

血清 LH、テストステロン及び DHT 値は、全 9 例でダロルタミド投与前及び投与後のすべての評価時点を通して、定量下限値未満又は基準範囲よりも低値であった（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.2/9、Listing 16.2.6/6）。

2.7.6.4.2.3 薬物動態の結果

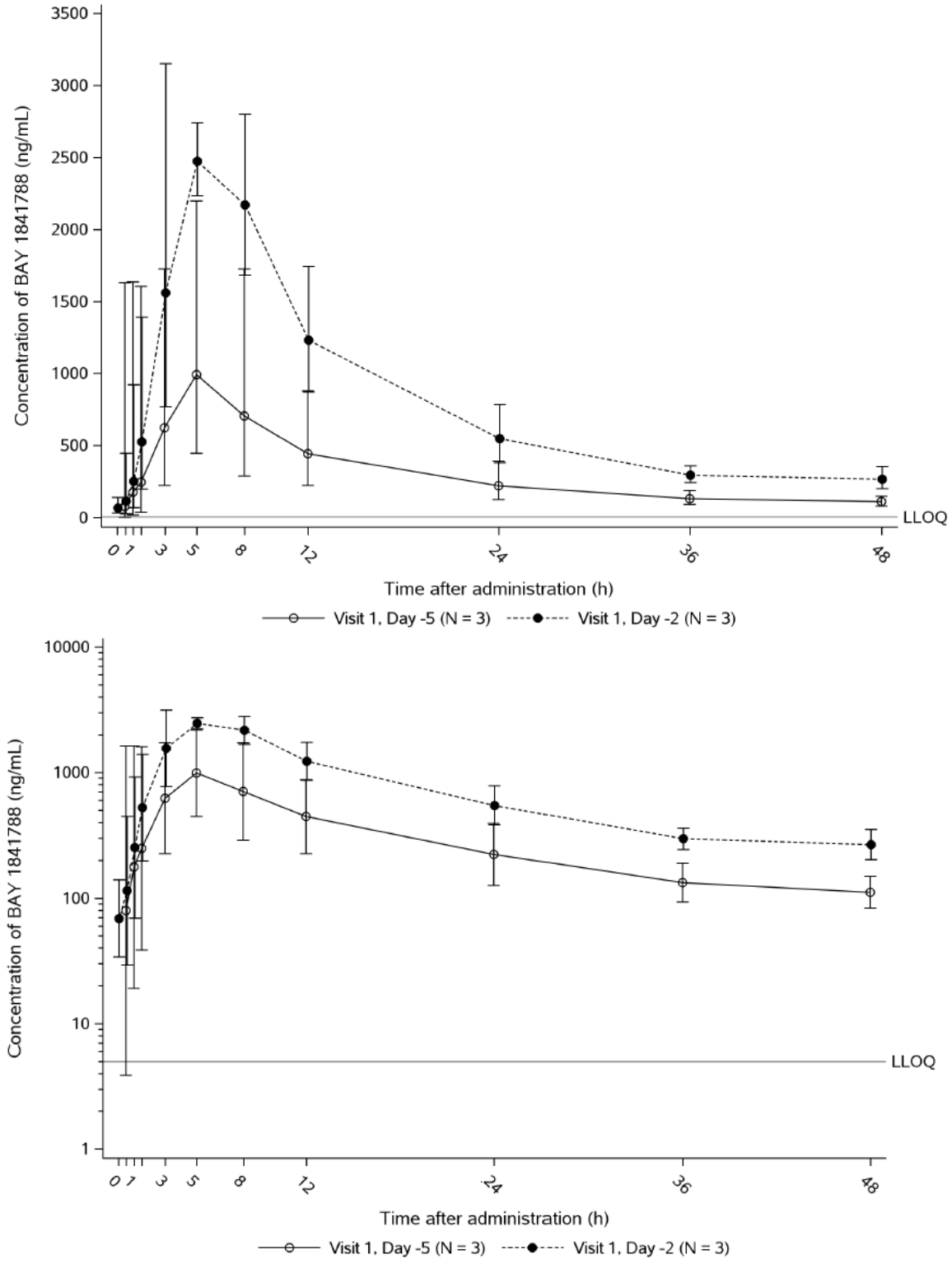
ダロルタミドは 2 種のジアステレオマー（SR 体と SS 体）の等量混合物である。薬物動態評価では、血漿中 SR 体と SS 体をそれぞれ測定し、その合計を血漿中ダロルタミド濃度として表した。ダロルタミドの 2 用量（300 及び 600mg）について、最初に空腹時投与、その後食後投与を実施し、食事の影響を評価した。また、単回投与終了後、1 日 2 回の反復投与を実施した。血漿中 SR 体、SS 体及びその合計（血漿中ダロルタミド）並びに M-1 の薬物動態を評価した。

2.7.6.4.2.3.1 血漿中濃度

2.7.6.4.2.3.1.1 ダロルタミド（SR 体と SS 体の合計）

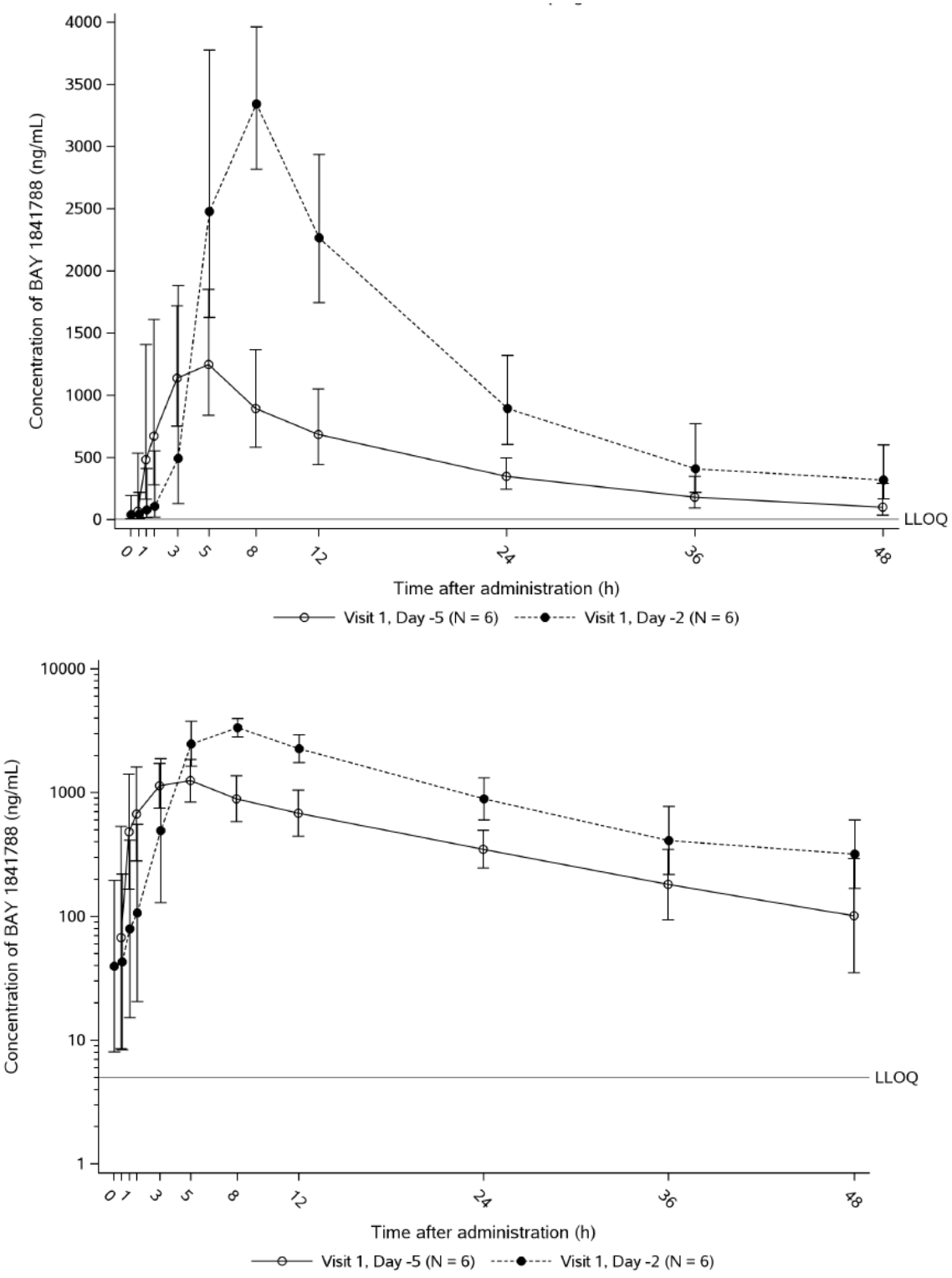
ダロルタミド 300 又は 600mg を経口投与（空腹時及び食後）したときのダロルタミド（SR 体＋SS 体）の血漿中濃度推移（幾何平均値）を図 2.7.6.4-2（300mg）及び図 2.7.6.4-3（600mg）に示す。

ダロルタミド（300 及び 600mg）は経口投与後緩徐に吸収され、空腹時投与で投与約 5 時間後、食後投与では投与約 5～8 時間後に C_{max} に達した。血漿中ダロルタミドの C_{max} は、食後投与の方が空腹時投与に比べて約 2.5 倍高値を示した。C_{max} 到達後、ダロルタミドの血漿中濃度は二相性の消失パターンを示して減少した。ダロルタミド 300 及び 600mg を単回経口投与したときのダロルタミドの血漿中濃度推移は、空腹時投与と食後投与で類似し、血漿中濃度はいずれも用量に応じて上昇した（図 2.7.6.4-2）。片対数プロットにおけるダロルタミドの終末相での消失の傾きは、空腹時投与及び食後投与とも 2 用量間で類似し、血漿中濃度は並行して減少した（図 2.7.6.4-3）。



Source：5.3.3.2.2 PH-39192/Figure 14.4/3

図 2.7.6.4-2 ダロルタミド 300mg（コホート 1）を空腹時（第－5 日）及び食後（第－2 日）に単回投与したときのダロルタミド（SR 体＋SS 体）の血漿中濃度（幾何平均値／STD）（ng/mL）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（PKS）



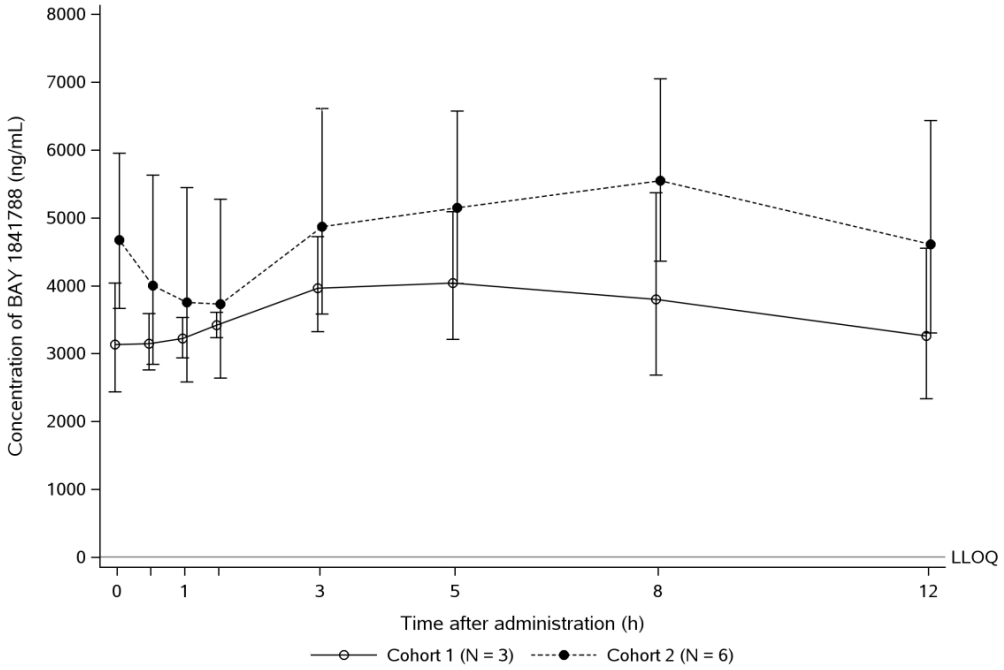
Source：5.3.3.2.2 PH-39192/Figure 14.4/3

図 2.7.6.4-3 ダロルタミド 600mg（コホート 2）を空腹時（第－5 日）及び食後（第－2 日）に単回投与したときのダロルタミド（SR 体＋SS 体）の血漿中濃度（幾何平均値／STD）（ng/mL）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（PKS）

反復投与後の血漿中濃度

ダロルタミド 300 又は 600mg を食後に 1 日 2 回反復投与したときのダロルタミドの血漿中濃度推移（幾何平均値）を図 2.7.6.4-4 に示す。

ダロルタミド（300 及び 600mg）を 1 日 2 回 6 日間反復投与した後、第 7 日の朝に食後投与したときのダロルタミドの血漿中濃度は 300mg 群（コホート 1）では持続的に上昇し、投与約 5 時間後で最高値に達した。一方、600mg 群（コホート 2）では最初の 1.5 時間までダロルタミドの血漿中濃度は減少し、その後上昇して投与約 8 時間後で最高値に達した。投与後 1.5 時間以降のダロルタミドの血漿中濃度推移は 2 用量間で類似し、用量に応じて上昇した。



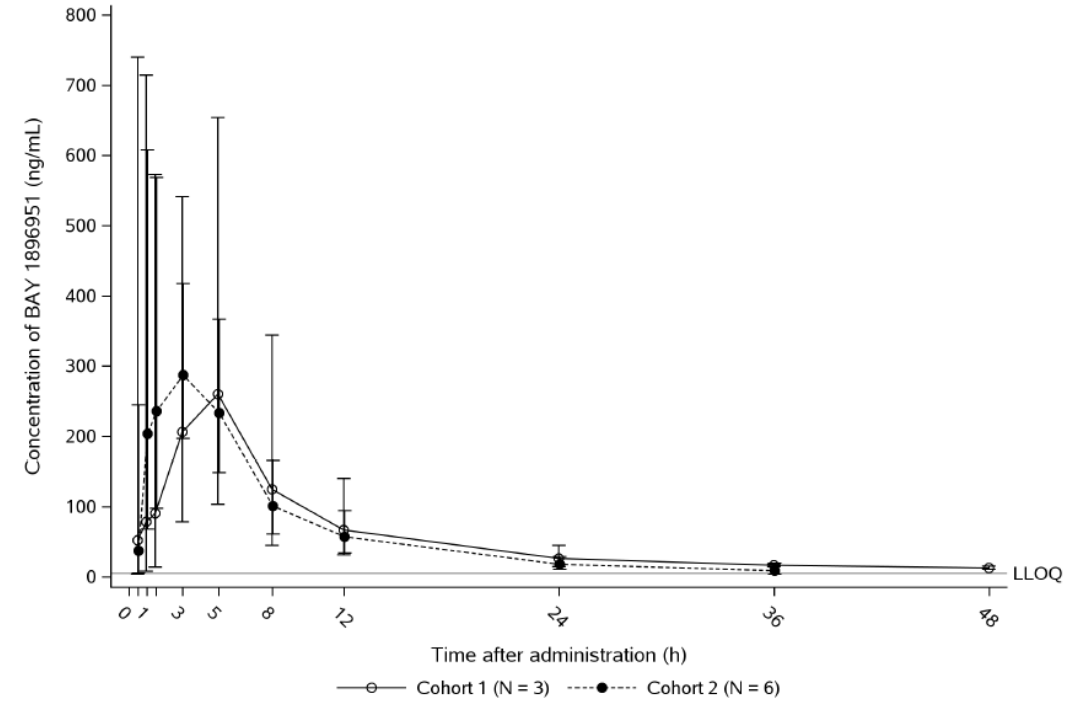
Source : 5.3.3.2.2 PH-39192/Figure 14.4/1

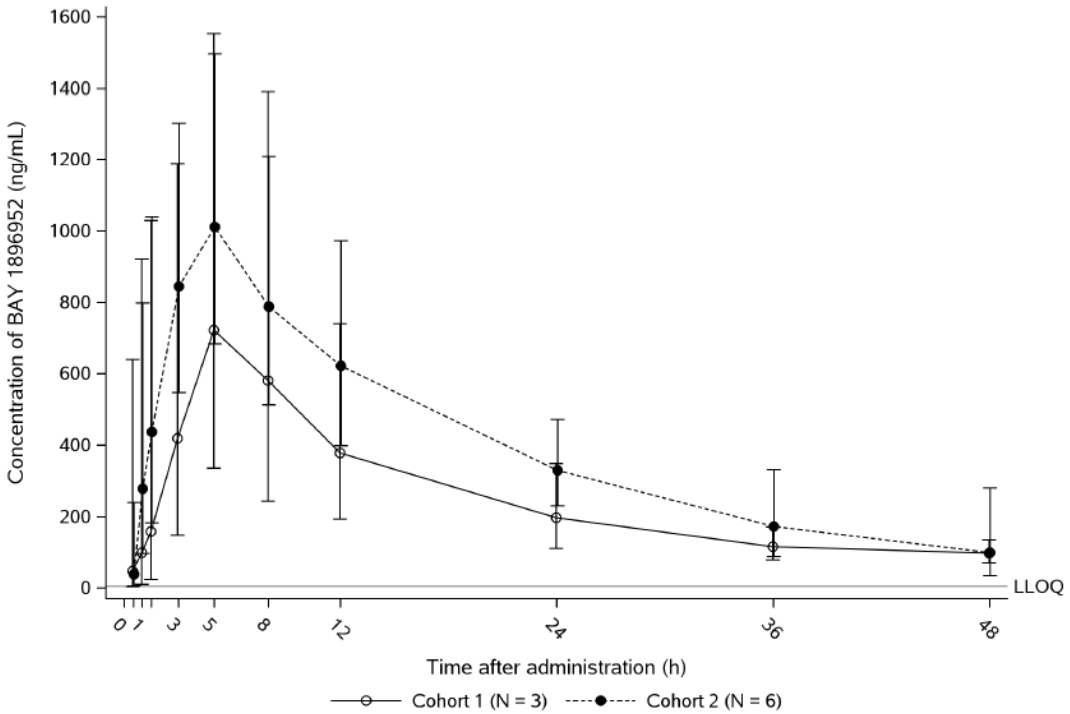
図 2.7.6.4-4 ダロルタミド 300mg（コホート 1）又は 600mg（コホート 2）を 1 日 2 回、7 日間反復経口投与したときのダロルタミド（SR 体＋SS 体）の血漿中濃度（幾何平均値／STD）（ng/mL）〔線形目盛〕（PKS）

2.7.6.4.2.3.1.2 SR 体及び SS 体

ダロルタミド（300 及び 600mg）を単回投与したときの、SR 体及び SS 体の血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-5（空腹時投与）及び図 2.7.6.4-6（食後投与）に示す。

いずれのジアステレオマーも食事の影響により最高濃度到達時間が遅延したが、SR 体に比べて SS 体の方がより遅延する傾向がみられた。

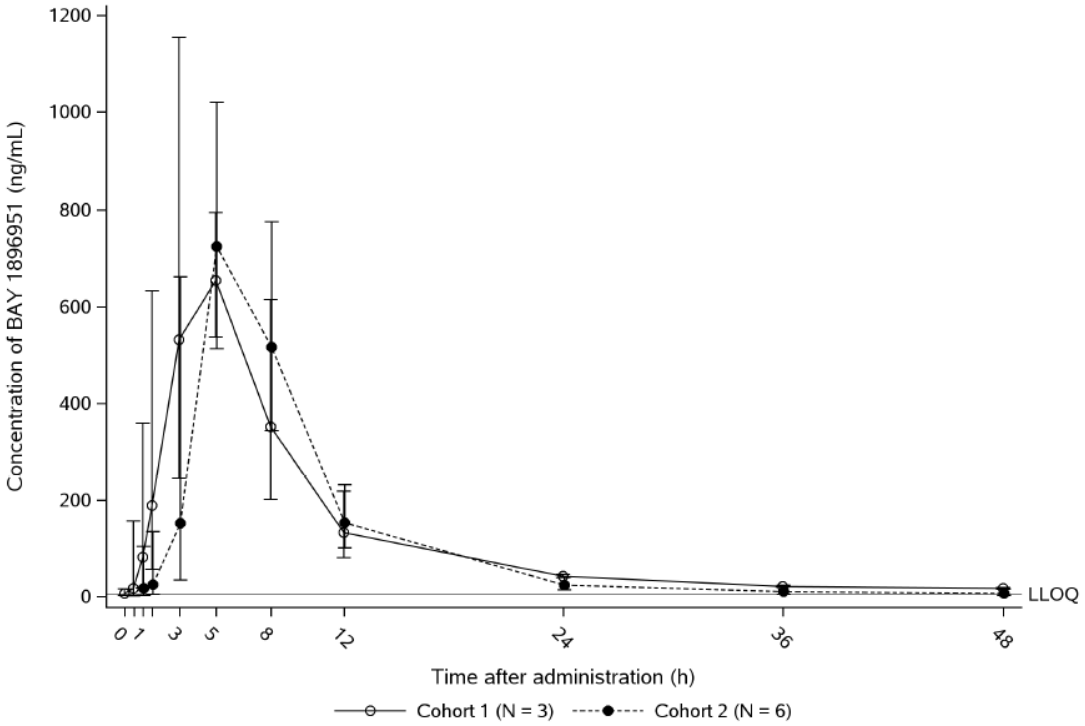


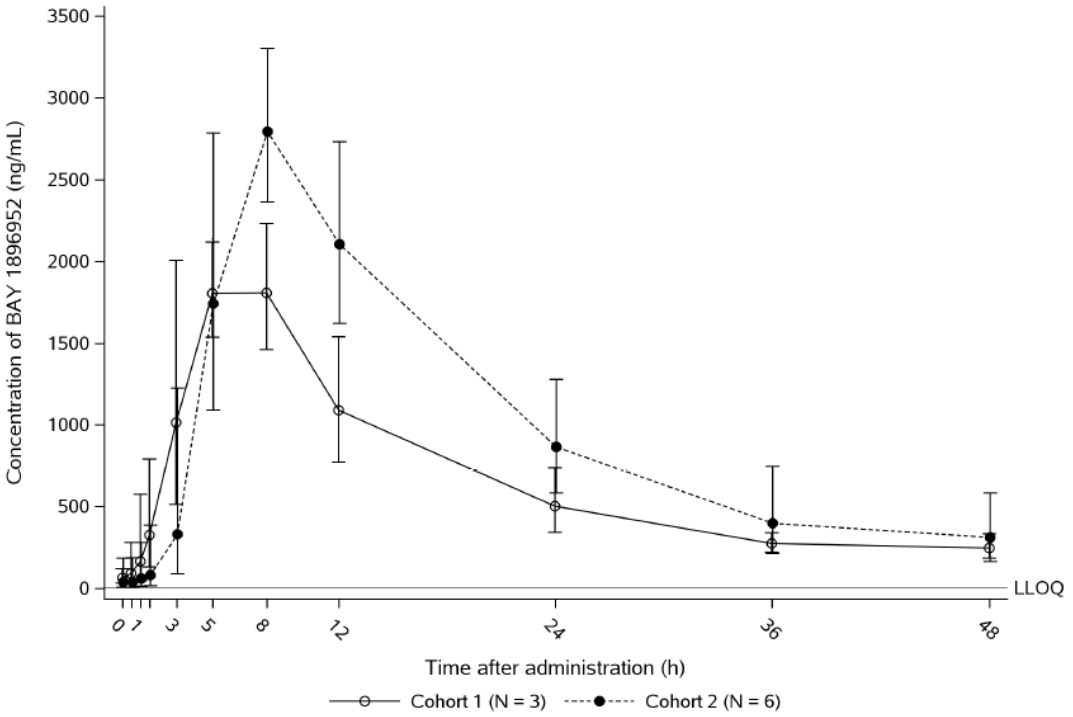


BAY 1896951 = (*S*,*R*)-darolutamide, BAY 1896952 = (*S*,*S*)-darolutamide

Source：5.3.3.2.2 PH-39192/Figure 14.4/1

図 2.7.6.4-5 ダロルタミド 300mg（コホート 1）又は 600mg（コホート 2）を空腹時（第－5 日）に単回投与したときの SR 体及び SS 体の血漿中濃度（幾何平均値／STD）（ng/mL）〔線形目盛〕〔SR 体（上図）及び SS 体（下図）〕（PKS）





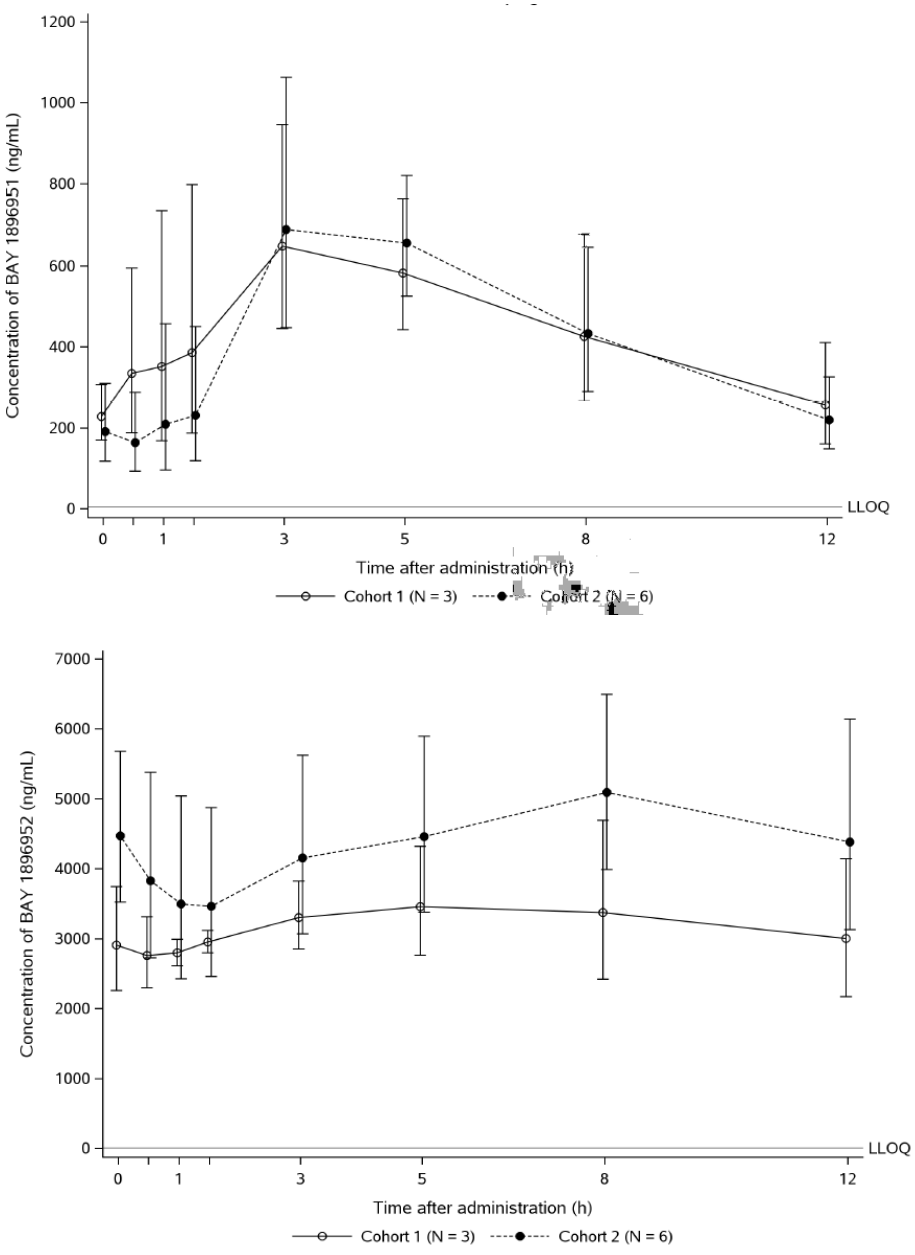
Source：5.3.3.2.2 PH-39192/Figure 14.4/1

図 2.7.6.4-6 ダロルタミド 300mg（コホート 1）又は 600mg（コホート 2）を食後（第－2 日）に単回投与したときの SR 体及び SS 体の血漿中濃度（幾何平均値／STD）（ng/mL）〔線形目盛〕〔SR 体（上図）及び SS 体（下図）〕（PKS）

反復投与後の血漿中濃度

ダロルタミド（300 及び 600mg）を食後に 1 日 2 回反復経口投与したときの、SR 体及び SS 体の血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-7 に示す。

1 日 2 回反復投与したときの血漿中 SS 体の最高濃度は、SR 体に比べて約 5～6 倍高かった。反復経口投与後の SS 体の血漿中濃度は、用量比に応じて上昇したが、SR 体の血漿中濃度の用量相関的な上昇は、SS 体に比べて小さかった。



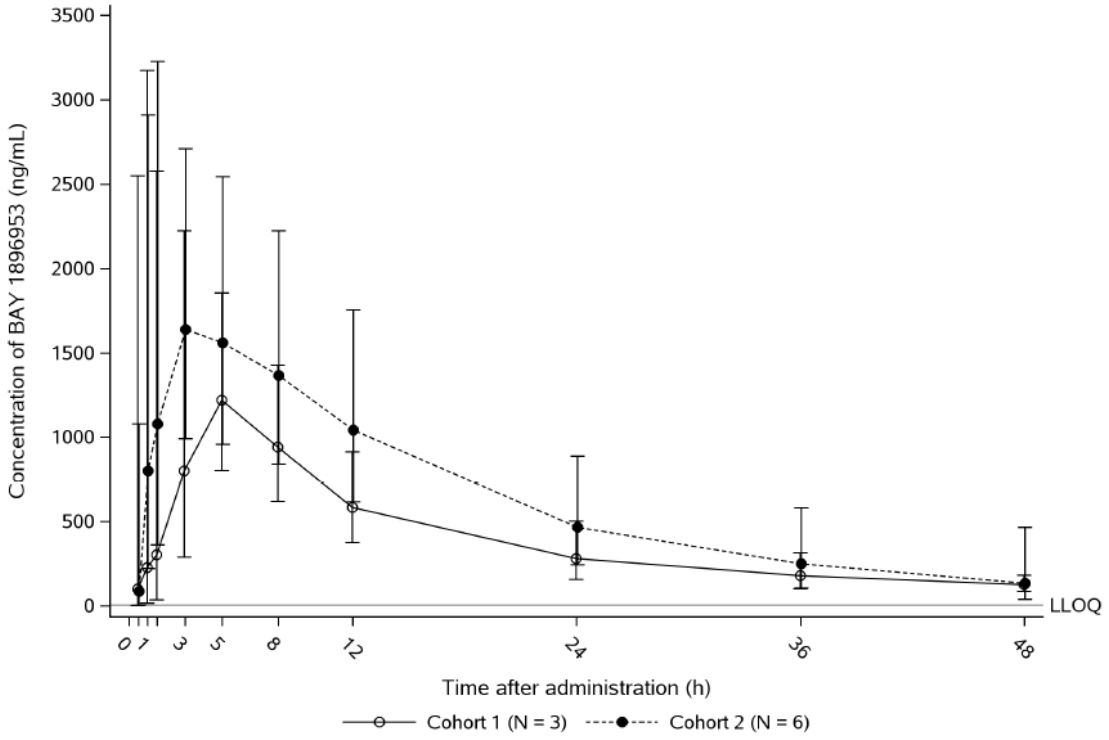
Source：5.3.3.2.2 PH-39192/Figure 14.4/1

図 2.7.6.4-7 ダロルタミド 300mg（コホート 1）又は 600mg（コホート 2）を 1 日 2 回反復投与したときの SR 体及び SS 体の血漿中濃度（幾何平均値／STD）（ng/mL）〔線形目盛〕〔SR 体（上図）及び SS 体（下図）〕（PKS）

2.7.6.4.2.3.1.3 M-1

ダロルタミド（300mg 及び 600mg）を空腹時又は食後に単回投与したときの M-1 の血漿中濃度推移を、図 2.7.6.4-8（空腹時投与）及び図 2.7.6.4-9（食後投与）に示す。また、ダロルタミドを 1 日 2 回反復投与したときの M-1 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-10 に示す。

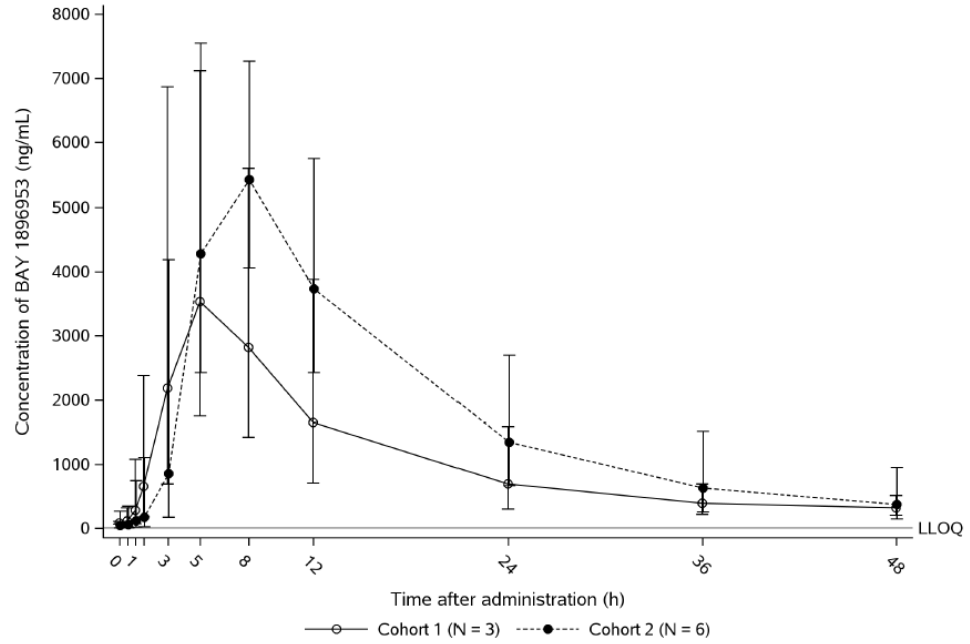
M-1 の血漿中濃度推移は、ダロルタミド（SR 体＋SS 体）の血漿中濃度推移（図 2.7.6.4-2、図 2.7.6.4-3 及び図 2.7.6.4-4）と類似していた。



BAY 1896953 = keto-darolutamide

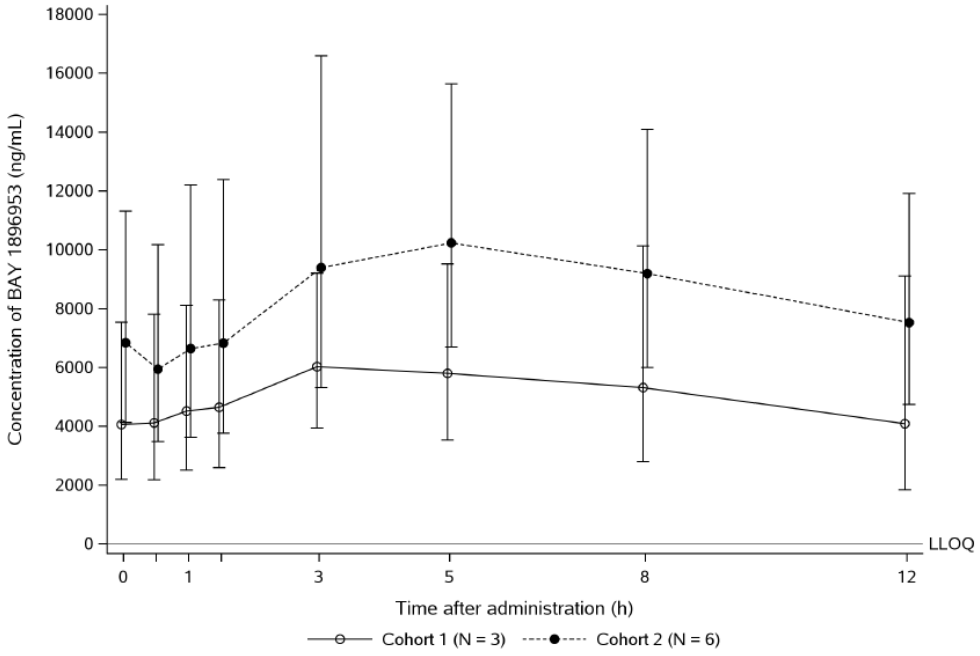
Source：5.3.3.2.2 PH-39192/Figure 14.4/1

図 2.7.6.4-8 ダロルタミド 300mg（コホート 1）又は 600mg（コホート 2）を空腹時（第－5 日）に単回投与したときの M-1 の血漿中濃度（幾何平均値／STD）（ng/mL）〔線形目盛〕（PKS）



Source：5.3.3.2.2 PH-39192/Figure 14.4/1

図 2.7.6.4-9 ダロルタミド 300mg（コホート 1）又は 600mg（コホート 2）を食後（第－2 日）に単回投与したときの M-1 の血漿中濃度（幾何平均値／STD）（ng/mL）〔線形目盛〕（PKS）



Source：5.3.3.2.2 PH-39192/Figure 14.4/1

図 2.7.6.4-10 ダロルタミド 300mg（コホート 1）又は 600mg（コホート 2）を 1 日 2 回反復投与したときの M-1 の血漿中濃度（幾何平均値／STD）（ng/mL）〔線形目盛〕（PKS）

2.7.6.4.2.3.2 薬物動態パラメータ

2.7.6.4.2.3.2.1 ダロルタミド（SR 体と SS 体の合計）

ダロルタミド 300mg（コホート 1）又は 600mg（コホート 2）を空腹時（第－5 日）及び食後（第－2 日）に単回投与したときの血漿中ダロルタミド（SR 体＋SS 体）の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-11 に示す。

ダロルタミド（300 及び 600mg）を空腹時に単回投与したとき、ダロルタミドは緩徐に吸収され、血漿中ダロルタミド濃度は投与約 3～5 時間後で C_{max} に到達した。t_{max} の中央値は 300mg 投与時に 3.05 時間、600mg 投与時に 4.85 時間であった。一方、ダロルタミド（300 及び 600mg）を食後に単回経口投与したとき、血漿中ダロルタミド濃度は投与 3～8 時間後で C_{max} に到達し、t_{max} の中央値は 300mg 投与時に 4.92 時間、600mg 投与時に 6.29 時間であった。空腹時投与に比べ食後投与時に t_{max} の中央値が遅延した（図 2.7.6.4-2、図 2.7.6.4-3 及び表 2.7.6.4-11）。

ダロルタミドを空腹時に単回投与したとき、C_{max} の幾何平均値は 300mg 投与時に 1,050μg/L、600mg 投与時に 1,260μg/L であり、用量が 2 倍になっても C_{max} の上昇はわずかであった。血漿中ダロルタミドの AUC(0-t_{last})の幾何平均値は 300mg 投与時に 15,700μg·h/L、600mg 投与時に 22,000μg·h/L であった。AUC(0-t_{last})の幾何変動係数（G-CV%）は 600mg（41.4%）と比べて 300mg（69.6%）で大きかった。一方、ダロルタミドを食後に単回投与したとき、ダロルタミドの AUC(0-t_{last})の幾何平均値は 300mg 投与時に 39,000μg·h/L、600mg 投与時に 55,600μg·h/L であり、AUC(0-t_{last})の食後投与時の G-CV%は 2 用量共に小さかった（それぞれ 20.1%及び 24.0%）。

投与量で除したパラメータ C_{max}/D、AUC/D 及び AUC(0-t_{last})は、300mg 投与時に比べて 600mg 投与時で小さい傾向にあったが、2 用量（300 及び 600mg）間で大きな違いはみられなかった。

空腹時に単回投与したときの CL/F の幾何平均値は 300mg で 12.4L/h、600mg で 31.5L/h であり、CL/F の G-CV%はそれぞれ 36.7%及び 34.8%と同程度であった（表 2.7.6.4-11）。食後投与後の CL/F の幾何平均値は、300mg で 6.59L/h、600mg で 9.45L/h であり、空腹時投与の CL/F 値（それぞれ 12.4 及び 31.5L/h）に比べて著しく小さかった。食後に単回投与したときの CL/F の G-CV%は 300mg 投与時が 23.7%、600mg 投与時が 28.9%であった。

表 2.7.6.4-11 ダロルタミド 300mg（コホート 1）又は 600mg（コホート 2）を空腹時及び食後に単回投与したときの血漿中ダロルタミド（SR 体＋SS 体）の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（G-CV%）〕（PKS）

Parameter	Unit	Dose	n	Day -5 (fasting)		Day -2 (fed)	
				Geom. mean	(G-CV%)	Geom. mean	(G-CV%)
AUC	μg·h/L	300mg	2	24200	(36.7)	45500	(23.7)
		600mg	4	19000	(34.8)	63500	(28.9)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	300mg	3	15700	(69.6)	39000	(20.1)
		600mg	6	22000	(41.4)	55600	(24.0)
AUC(0-t_{last})/D	h/L	300mg	3	0.0522	(69.6)	0.130	(20.1)
		600mg	6	0.0367	(41.4)	0.0927	(24.0)
AUC(0-t_{last})$_{norm}$	kg·h/L	300mg	3	3.28	(67.6)	8.18	(20.8)
		600mg	6	2.19	(45.0)	5.54	(34.5)
AUC/D	h/L	300mg	2	0.0806	(36.7)	0.152	(23.7)
		600mg	4	0.0317	(34.8)	0.106	(28.9)
AUC_{norm}	kg·h/L	300mg	2	5.11	(24.9)	9.14	(27.7)
		600mg	4	1.85	(24.8)	6.75	(41.7)
AUC(0-12)	μg·h/L	300mg	3	8080	(84.8)	20400	(15.3)
		600mg	6	10800	(38.9)	25100	(15.3)
AUC(0-12)/D	h/L	300mg	3	0.0269	(84.8)	0.0680	(15.3)
		600mg	6	0.0180	(38.9)	0.0418	(15.3)
AUC(0-12)$_{norm}$	kg·h/L	300mg	3	1.69	(82.6)	4.27	(12.2)
		600mg	6	1.08	(36.2)	2.50	(19.3)
CL/F	L/h	300mg	2	12.4	(36.7)	6.59	(23.7)
		600mg	4	31.5	(34.8)	9.45	(28.9)
C_{max}	μg/L	300mg	3	1050	(92.9)	2590	(7.57)
		600mg	6	1260	(41.3)	3500	(12.1)
C_{max}/D	/L	300mg	3	0.00351	(92.9)	0.00862	(7.57)
		600mg	6	0.00210	(41.3)	0.00583	(12.1)
$C_{max,norm}$	kg/L	300mg	3	0.220	(92.6)	0.542	(3.48)
		600mg	6	0.125	(37.6)	0.348	(24.0)
V_Z/F	L	300mg	2	272	(39.9)	141	(41.2)
		600mg	4	460	(19.6)	192	(20.2)
$t_{1/2}$	h	300mg	2	15.2	(2.84)	14.8	(16.4)
		600mg	4	10.1	(21.2)	14.1	(36.7)
t_{max}	h	300mg	3	3.05[a]	2.95 - 4.97[b]	4.92[a]	2.98 - 8.00[b]
		600mg	6	4.85[a]	3.05 - 4.92[b]	6.29[a]	4.93 - 7.90[b]

a = median, b = range

G-CV = geometric coefficient of variation

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

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

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

反復投与後の薬物動態

ダロルタミド（300 及び 600mg）を 1 日 2 回 6 日間反復投与した後、第 7 日の朝に食後投与したときの血漿中ダロルタミド（SR 体＋SS 体）の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-12 に示す。

表 2.7.6.4-12 ダロルタミド 300mg（コホート 1）又は 600mg（コホート 2）を 1 日 2 回反復投与したときの血漿中ダロルタミド（SR 体＋SS 体）の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（G-CV%）、範囲〕（PKS）

Parameter	Unit	Dose	n	Geom. mean	G-CV(%)	Range
$AUC_{tau}(0\text{-}12)_{md}$	μg·h/L	300mg b.i.d.	3	44400	18.2	
		600mg b.i.d.	6	58700	26.9	
$AUC_{tau}(0\text{-}12)_{md}/D$	h/L	300mg b.i.d.	3	0.148	18.2	
		600mg b.i.d.	6	0.0978	26.9	
$AUC_{tau}(0\text{-}12)_{md,norm}$	kg·h/L	300mg b.i.d.	3	9.31	25.7	
		600mg b.i.d.	6	5.84	37.2	
$C_{max,md}$	μg/L	300mg b.i.d.	3	4600	10.3	
		600mg b.i.d.	6	5800	22.0	
$C_{max,md}/D$	/L	300mg b.i.d.	3	0.0153	10.3	
		600mg b.i.d.	6	0.00967	22.0	
$C_{max,md,norm}$	kg/L	300mg b.i.d.	3	0.963	18.2	
		600mg b.i.d.	6	0.578	32.2	
R_AAUC		300mg b.i.d.	3	2.18	26.0	
		600mg b.i.d.	6	2.34	27.8	
R_AC_{max}		300mg b.i.d.	3	1.78	17.8	
		600mg b.i.d.	6	1.66	24.6	
R_{LIN}		300mg b.i.d.	2	0.910	4.56	
		600mg b.i.d.	4	0.961	13.9	
$t_{max,md}$	h	300mg b.i.d.	3	4.98[a]	-	(3.00 - 8.10)
		600mg b.i.d.	6	5.48[a]	-	(2.87 - 10.9)

a = median

Darolutamide 300 mg (1 tablet) b.i.d. = 600 mg/day (Cohort 1)

Darolutamide 600 mg (2 tablets) b.i.d. = 1200 mg/day (Cohort 2)

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

反復投与期の第 7 日の朝に食後投与したとき、ダロルタミドの血漿中濃度は投与 3～11 時間後に C_{max} に到達した。1 日 2 回反復投与後の $t_{max,md}$ の中央値は、300mg 投与で 4.98 時間、600mg 投与で 5.48 時間であった。$C_{max,md}$ の幾何平均値は 300mg 投与で 4,600 μg/L、600mg 投与で 5,800 μg/L であり、食後単回投与したときの C_{max}〔それぞれ 2,590 及び 3,500 μg/L（表 2.7.6.4-11）〕に比べて、それぞれ約 1.8 倍及び約 1.7 倍高値であった。$AUC_{tau}(0\text{-}12)_{md}$ の幾何平均値は、300mg 投与で 44,400 μg·h/L、600mg 投与で 58,700 μg·h/L であり、600mg を反復経口投与後の曝露量は 300mg の反復経口投与に比べて約 1.3 倍増加した。

$C_{max,md}/D$ 及び $AUC_{tau}(0\text{-}12)_{md}/D$ は、2 用量間（300mg 1 日 2 回投与と 600mg 1 日 2 回投与）で大きな差はみられなかった。

ダロルタミドを反復投与後の蓄積比（R_AC_{max} 及び R_AAUC）及び線形係数（R_{LIN}）の幾何平均値は、300mg と 600mg の 2 用量間で類似していた（R_AC_{max}：1.78 vs. 1.66、R_AAUC：2.18 vs. 2.34、R_{LIN}：0.910 vs. 0.961）。

2.7.6.4.2.3.2.2 SR 体及び SS 体

ダロルタミド 300mg（コホート 1）又は 600mg（コホート 2）を空腹時（第－5 日）又は食後（第－2 日）に単回経口投与したときの血漿中 SR 体及び SS 体の薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.6.4-13 及び表 2.7.6.4-14 に示す。

ダロルタミド（300 及び 600mg）を標準的な日本食摂取後に投与すると、空腹時投与に比べてダロルタミドのバイオアベイラビリティが著しく増加した（2.7.6.4.2.3.2.1）。同様の影響が、血漿中 SR 体及び SS 体の薬物動態にもみられた。

ダロルタミド単回投与時の血漿中ジアステレオマーについて、用量（300 及び 600mg）のいずれにおいても、SR 体の t_{max} の中央値は SS 体に比べて短縮した（SR 体 vs. SS 体）（300mg 空腹時投与 t_{max}：3.05 vs. 4.97 時間、300mg 食後投与 t_{max}：2.98 vs. 7.95 時間、600mg 空腹時投与 t_{max}：1.26 vs. 4.89 時間、600mg 食後投与 t_{max}：5.00 vs. 7.80 時間）。

SR 体の曝露量の幾何平均値は、SS 体に比べて低値であった〔300mg 空腹時投与 AUC(0-t_{last})：3,060 vs. 12,600 μg·h/L、300mg 食後投与 AUC(0-t_{last})：6,200 vs. 32,700 μg·h/L、600mg 空腹時投与 AUC(0-t_{last})：2,660 vs. 19,300 μg·h/L、600mg 食後投与 AUC(0-t_{last})：5,810 vs. 49,500 μg·h/L〕。

AUC(0-t_{last})に基づいて算出した SR 体／SS 体の比は、300mg 単回投与時で約 1：4（空腹時投与）及び 1：5（食後投与）、600mg 単回投与時で約 1：7（空腹時投与）及び 1：8（食後投与）であった（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 9-13、Listing 16.1.9.1/3）。

表 2.7.6.4-13 ダロルタミド 300mg（コホート 1）又は 600mg（コホート 2）を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 SR 体の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（G-CV%）〕（PKS）

Parameter	Unit	Dose	n	Day -5 (fasting)		Day -2 (fed)	
				Geom. mean	(G-CV%)	Geom. mean	(G-CV%)
AUC	μg·h/L	300mg	3	3460	(59.7)	[n=2] 6490	(16.4)
		600mg	3	2140	(30.1)	[n=6] 6020	(19.9)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	300mg	3	3060	(69.8)	6200	(13.5)
		600mg	6	2660	(36.5)	5810	(17.6)
AUC(0-12)	μg·h/L	300mg	3	2060	(81.9)	4610	(14.4)
		600mg	6	1990	(37.2)	4600	(14.9)
C_{max}	μg/L	300mg	3	376	(73.0)	791	(9.09)
		600mg	6	335	(44.7)	856	(17.4)
$t_{1/2}$	h	300mg	3	19.0	(37.4)	[n=2] 13.4	(30.0)
		600mg	3	8.15	(22.3)	[n=6] 10.5	(94.7)
t_{max}	h	300mg	3	3.05[a]	0.433 - 4.97[b]	2.98[a]	2.82 - 5.00[b]
		600mg	6	1.26[a]	0.950 - 4.90[b]	5.00[a]	4.80 - 7.90[b]

a = median; b = range

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

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

Source：5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.4/3, 14.4/7

表 2.7.6.4-14 ダロルタミド 300mg（コホート 1）又は 600mg（コホート 2）を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 SS 体の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（G-CV%）〕（PKS）

Parameter	Unit	Dose	n	Day -5 (fasting)		Day -2 (fed)	
				Geom. mean	(G-CV%)	Geom. mean	(G-CV%)
AUC	µg·h/L	300mg	3	15200	(55.7)	[n=2] 39000	(24.9)
		600mg	4	16700	(36.4)	57300	(30.6)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	300mg	3	12600	(69.9)	32700	(21.7)
		600mg	6	19300	(43.0)	49500	(25.6)
AUC(0-12)	µg·h/L	300mg	3	6000	(86.2)	15700	(16.7)
		600mg	6	8770	(39.9)	20300	(16.4)
C_{max}	µg/L	300mg	3	722	(89.3)	2010	(9.21)
		600mg	6	1030	(41.4)	2810	(16.4)
$t_{1/2}$	h	300mg	3	18.8	(32.3)	[n=2] 15.0	(15.2)
		600mg	4	10.5	(20.1)	13.9	(38.7)
t_{max}	h	300mg	3	4.97[a]	4.97 - 5.12[b]	7.95[a]	4.97 - 8.00[b]
		600mg	6	4.89[a]	4.77 - 7.80[b]	7.80[a]	5.03 - 12.1[b]

a = median; b = range

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

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

Source：5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.4/4, 14.4/8

反復投与後の薬物動態

ダロルタミド（300 及び 600mg）を 1 日 2 回反復投与したときの血漿中 SR 体及び SS 体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-15 及び表 2.7.6.4-16 に示す。

表 2.7.6.4-15 ダロルタミド 300mg（コホート 1）又は 600mg（コホート 2）を 1 日 2 回反復投与したときの血漿中 SR 体の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（G-CV%）、範囲〕（PKS）

Parameter	Unit	Dose	n	Geom. mean	G-CV(%)	Range
$AUC_{tau}(0-12)_{md}$	µg·h/L	300mg b.i.d.	3	5600	7.52	
		600mg b.i.d.	6	5360	18.8	
$C_{max,md}$	µg/L	300mg b.i.d.	3	731	23.7	
		600mg b.i.d.	6	865	18.3	
R_AAUC		300mg b.i.d.	3	1.21	18.0	
		600mg b.i.d.	6	1.17	22.7	
R_AC_{max}		300mg b.i.d.	3	0.924	29.4	
		600mg b.i.d.	6	1.01	24.8	
R_{LIN}		300mg b.i.d.	2	0.826	15.0	
		600mg b.i.d.	6	0.891	24.9	
$t_{max,md}$	h	300mg b.i.d.	3	4.87[a]	-	(3.00 - 4.98)
		600mg b.i.d.	6	3.94[a]	-	(2.87 - 5.05)

a = median

Darolutamide 300 mg (1 tablet) b.i.d. = 600 mg/day (Cohort 1)

Darolutamide 600 mg (2 tablets) b.i.d. = 1200 mg/day (Cohort 2)

Source：5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.4/3, 14.4/7

表 2.7.6.4-16 ダロルタミド 300mg（コホート 1）又は 600mg（コホート 2）を 1 日 2 回反復投与したときの血漿中 SS 体の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（G-CV%）、範囲〕（PKS）

Parameter	Unit	Dose	n	Geom. mean	G-CV(%)	Range
$AUC_{tau}(0-12)_{md}$	μg·h/L	300mg b.i.d.	3	38800	20.0	
		600mg b.i.d.	6	53100	28.4	
$C_{max,md}$	μg/L	300mg b.i.d.	3	3900	12.9	
		600mg b.i.d.	6	5150	25.7	
R_AAUC		300mg b.i.d.	3	2.47	29.9	
		600mg b.i.d.	6	2.62	29.4	
R_AC_{max}		300mg b.i.d.	3	1.94	18.2	
		600mg b.i.d.	6	1.83	31.1	
R_{LIN}		300mg b.i.d.	2	0.923	3.28	
		600mg b.i.d.	4	0.969	13.5	
$t_{max,md}$	h	300mg b.i.d.	3	4.98[a]	-	(3.00 - 11.0)
		600mg b.i.d.	6	7.96[a]	-	(2.87 - 10.9)

a = median

Darolutamide 300 mg (1 tablet) b.i.d. = 600 mg/day (Cohort 1)

Darolutamide 600 mg (2 tablets) b.i.d. = 1200 mg/day (Cohort 2)

Source：5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.4/4, 14.4/8

ダロルタミド反復投与時の血漿中ジアステレオマーについて、用量（300 及び 600mg）間で比較すると、300mg 投与時の SR 体の t_{max} の中央値は SS 体と同様であったが、600mg 投与時では SS 体に比べて短縮した（300mg b.i.d. $t_{max,md}$：4.87 vs. 4.98 時間、600mg b.i.d. $t_{max,md}$：3.94 vs. 7.96 時間）。また、SR 体の曝露量の幾何平均値は、SS 体に比べて低値であった（300mg b.i.d. $AUC_{tau}(0-12)_{md}$：5,600 vs. 38,800 μg·h/L、600mg b.i.d. $AUC_{tau}(0-12)_{md}$：5,360 vs. 53,100 μg·h/L）。

2.7.6.4.2.3.2.3 M-1

ダロルタミド 300mg（コホート 1）又は 600mg（コホート 2）を空腹時（第－5 日）又は食後（第－2 日）に単回経口投与したときの血漿中 M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-17 に示す。

ダロルタミド（300 及び 600mg）を標準的な日本食摂取後に投与すると、空腹時投与に比べて血漿中ダロルタミド（SR 体＋SS 体）のバイオアベイラビリティが著しく増加した（2.7.6.4.2.3.2.1）が、同様の影響が M-1 の薬物動態にもみられた。

単回投与後の血漿中 M-1 の C_{max} をそれぞれの用量（300 及び 600mg）について、血漿中ダロルタミド（SR 体＋SS 体）の C_{max}（表 2.7.6.4-11）と比較すると、いずれの用量においても M-1 の C_{max} の幾何平均値はダロルタミド（SR 体＋SS 体）に比べて高かった（300mg 空腹時投与 C_{max}：1,290 vs. 1,050 μg/L、300mg 食後投与 C_{max}：3,580 vs. 2,590 μg/L、600mg 空腹時投与 C_{max}：1,770 vs. 1,260 μg/L、600mg 食後投与 C_{max}：5,840 vs. 3,500 μg/L）。血漿中 M-1 の C_{max} 及び $C_{max,md}$ の G-CV%は中程度～高値であった（31.8%～79.7%）。また、血漿中ダロルタミドの曝露量と比較しても、M-1 が高値を示した〔300mg 空腹時投与 $AUC(0-t_{last})$：19,900 vs. 15,700 μg·h/L、300mg 食後投与 $AUC(0-t_{last})$：51,600 vs. 39,000 μg·h/L、600mg 空腹時投与 $AUC(0-t_{last})$：31,500 vs. 22,000 μg·h/L、600mg 食後投与 $AUC(0-t_{last})$：89,200 vs. 55,600 μg·h/L〕。M-1 の $AUC(0-t_{last})$ の G-CV%は、中程度～高値であった（50.0%～85.8%）。

血漿中ダロルタミドに対する M-1 の AUC(0-t_{last})比〔M-1／（SR 体＋SS 体）〕は、300mg 単回投与時で 1.28（空腹時）及び 1.33（食後）、600mg 単回投与時で 1.44（空腹時）及び 1.61（食後）であった（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 9-16、Listing 16.1.9.1/2）。

表 2.7.6.4-17 ダロルタミド 300mg（コホート 1）又は 600mg（コホート 2）を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（G-CV%）、範囲〕（PKS）

Parameter	Unit	Dose	n	Day -5 (fasting)		Day -2 (fed)	
				Geom. mean	(G-CV%)	Geom. mean	(G-CV%)
AUC	µg·h/L	300mg	3	22700	(49.9)	[n=2] 79400	(63.0)
		600mg	5	31500	(71.4)	[n=6] 96500	(54.7)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	300mg	3	19900	(51.6)	51600	(85.8)
		600mg	6	31500	(59.4)	89200	(50.0)
AUC(0-t_{last})/D	h/L	300mg	3	0.0668	(51.6)	0.173	(85.8)
		600mg	6	0.0528	(59.4)	0.149	(50.0)
AUC(0-t_{last})$_{norm}$	kg·h/L	300mg	3	4.20	(42.9)	10.9	(79.5)
		600mg	6	3.16	(58.5)	8.93	(52.1)
AUC/D	h/L	300mg	3	0.0762	(49.9)	0.266	(63.0)
		600mg	5	0.0527	(71.4)	0.162	(54.7)
AUC_{norm}	kg·h/L	300mg	3	4.79	(41.0)	16.0	(68.0)
		600mg	5	3.00	(61.9)	9.67	(56.9)
AUC(0-12)	µg·h/L	300mg	3	10300	(51.0)	27400	(87.6)
		600mg	6	15700	(53.0)	41800	(38.9)
AUC(0-12)/D	h/L	300mg	3	0.0344	(51.0)	0.0919	(87.6)
		600mg	6	0.0263	(53.0)	0.0701	(38.9)
AUC(0-12)$_{norm}$	kg·h/L	300mg	3	2.16	(42.8)	5.78	(80.0)
		600mg	6	1.57	(46.7)	4.19	(34.9)
C_{max}	µg/L	300mg	3	1290	(36.5)	3580	(79.7)
		600mg	6	1770	(59.2)	5840	(31.8)
C_{max}/D	/L	300mg	3	0.00433	(36.5)	0.0120	(79.7)
		600mg	6	0.00297	(59.2)	0.00978	(31.8)
$C_{max,norm}$	kg/L	300mg	3	0.272	(31.0)	0.754	(72.4)
		600mg	6	0.178	(51.7)	0.584	(31.7)
$t_{1/2}$	h	300mg	3	16.2	(15.8)	[n=2] 13.0	(12.6)
		600mg	5	11.1	(38.5)	[n=6] 12.4	(24.7)
t_{max}	h	300mg	3	4.97[a]	2.95 – 5.12[b]	4.92[a]	2.98 – 5.00[b]
		600mg	6	2.88[a]	1.47 – 7.80[b]	6.29[a]	4.93 – 7.90[b]

a = median; b = range

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

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

Source：5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.4/5, 14.4/9

反復投与後の薬物動態

ダロルタミド（300 及び 600mg）を 1 日 2 回反復投与したときの血漿中 M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-18 に示す。

反復投与後の血漿中 M-1 の C_{max} 及び AUC は、いずれの用量（300 及び 600mg）においても、血漿中ダロルタミド（SR 体＋SS 体）に比べ、高値を示した〔300mg b.i.d. $C_{max,md}$：6,720 vs. 4,600 μg/L、600mg b.i.d. $C_{max,md}$：11,100 vs. 5,800 μg/L、300mg b.i.d. $AUC_{tau}(0-12)_{md}$：

62,000 vs. 44,400 μg·h/L、600mg b.i.d. $AUC_{tau}(0-12)_{md}$：104,000 vs. 58,700 μg·h/L〕（表 2.7.6.4-12）。

表 2.7.6.4-18 ダロルタミド 300mg（コホート 1）又は 600mg（コホート 2）を 1 日 2 回反復投与したときの血漿中 M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（G-CV%）、範囲〕（PKS）

Parameter	Unit	Dose	n	Geom. mean	G-CV(%)	Range
$AUC_{tau}(0-12)_{md}$	μg·h/L	300mg b.i.d.	3	62000	62.2	
		600mg b.i.d.	6	104000	48.8	
$AUC_{tau}(0-12)_{md}/D$	h/L	300mg b.i.d.	3	0.208	62.2	
		600mg b.i.d.	6	0.174	48.8	
$AUC_{tau}(0-12)_{md,norm}$	kg·h/L	300mg b.i.d.	3	13.1	58.8	
		600mg b.i.d.	6	10.4	50.9	
$C_{max,md}$	μg/L	300mg b.i.d.	3	6720	54.6	
		600mg b.i.d.	6	11100	47.2	
$C_{max,md}/D$	/L	300mg b.i.d.	3	0.0225	54.6	
		600mg b.i.d.	6	0.0185	47.2	
$C_{max,md,norm}$	kg/L	300mg b.i.d.	3	1.41	49.1	
		600mg b.i.d.	6	1.11	47.9	
R_AAUC		300mg b.i.d.	3	2.26	28.9	
		600mg b.i.d.	6	2.49	27.5	
R_AC_{max}		300mg b.i.d.	3	1.88	19.6	
		600mg b.i.d.	6	1.89	24.8	
R_{LIN}		300mg b.i.d.	2	0.981	0.42	
		600mg b.i.d.	6	1.08	22.9	
$t_{max,md}$	h	300mg b.i.d.	3	4.98[a]	-	(3.00 - 8.10)
		600mg b.i.d.	6	4.89[a]	-	(2.87 - 7.93)

a = median

Darolutamide 300 mg (1 tablet) b.i.d. = 600 mg/day (Cohort 1)

Darolutamide 600 mg (2 tablets) b.i.d. = 1200 mg/day (Cohort 2)

Source：5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.4/5, 14.4/9

2.7.6.4.2.3.3 食事の影響に関する統計学的評価

血漿中ダロルタミド（SR 体＋SS 体）、SR 体、SS 体及び M-1 の薬物動態に及ぼす食事の影響を統計学的に検討した結果を表 2.7.6.4-19 に示す。

ダロルタミド 300 及び 600mg を空腹時に単回投与したときの血漿中ダロルタミドの C_{max} は、それぞれ 1,050 及び 1,260 μg/L であり、食後投与後の C_{max} は、それぞれ 2,590 及び 3,500 μg/L であった（表 2.7.6.4-11）。ダロルタミドは食後投与により C_{max} が著しく上昇した（300mg 投与後 246%、600mg 投与後 278%）。ダロルタミド空腹時投与後の $AUC(0-t_{last})$ は、それぞれ 15,700 及び 22,000 μg·h/L であり、食後投与後の $AUC(0-t_{last})$ は、それぞれ 39,000 及び 55,600 μg·h/L であった（表 2.7.6.4-11）。血漿中ダロルタミドの $AUC(0-t_{last})$ は食後投与により、著しく増加した（300mg 投与後 249%、600mg 投与後 253%）。M-1 の C_{max} 及び $AUC(0-t_{last})$ に対しても同様な食事の影響がみられた。

表 2.7.6.4-19 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に及ぼす食事の影響

Dose	Parameter	n	Ratio fed/fast	[90%CI]
Darolutamide (SR form＋SS form)				
300mg	C_{max}	3	2.46	[0.617; 9.79]
	AUC(0-t_{last})	3	2.49	[0.628; 9.89]
600mg	C_{max}	6	2.78	[2.00 ; 3.88]
	AUC(0-t_{last})	6	2.53	[1.99 ; 3.21]
SR form				
300mg	C_{max}	3	2.11	[0.637; 6.95]
	AUC(0-t_{last})	3	2.02	[0.561; 7.30]
600mg	C_{max}	6	2.56	[1.81 ; 3.62]
	AUC(0-t_{last})	6	2.18	[1.76 ; 2.70]
SS form				
300mg	C_{max}	3	2.78	[0.679;11.4]
	AUC(0-t_{last})	3	2.60	[0.645;10.5]
600mg	C_{max}	6	2.74	[1.98 ; 3.80]
	AUC(0-t_{last})	6	2.57	[2.02 ; 3.28]
M-1				
300mg	C_{max}	3	2.77	[0.727;10.6]
	AUC(0-t_{last})	3	2.59	[0.729; 9.18]
600mg	C_{max}	6	3.29	[2.41 ; 4.49]
	AUC(0-t_{last})	6	2.83	[2.34 ; 3.42]

Darolutamide 300mg (single dose) (Cohort 1)

Darolutamide 600mg (single dose) (Cohort 2)

90%CI = 90% confidence interval

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

2.7.6.4.2.4 安全性の結果

2.7.6.4.2.4.1 治験薬の曝露状況

SAF での治験薬の投与期間及び 1 日当たりの実投与量を、それぞれ表 2.7.6.4-20 及び表 2.7.6.4-21 に示す。

ダロルタミドの総投与期間（投与中断を含む）の中央値（範囲）は、コホート 1 で 59.0 日（31～141 日）、コホート 2 で 130.5 日（79～328 日）であった。また、1 日当たりの実投与量（平均値）はコホート 1 で 595.1mg、コホート 2 で 1,142.9mg であった。

表 2.7.6.4-20 治験薬の投与期間（SAF）

Overall time under treatment	Descriptive statistics	Darolutamide		
		Cohort 1 300mg b.i.d.	Cohort 2 600mg b.i.d.	Total
		N=3 (100%)	N=6 (100%)	N=9 (100%)
Number of days[a] (including interruptions/ delays and drug holidays)	N	3	6	9
	Minimum	31	79	31
	Median	59.0	130.5	84.0
	Maximum	141	328	328
	Mean	77.0	160.2	132.4
	SD	57.2	99.3	93.3
	Categories N (%)			
	≤42 days	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
	>42 to 84 days	1 (33.3%)	3 (50.0%)	4 (44.4%)
	>84 days	1 (33.3%)	3 (50.0%)	4 (44.4%)

a : Day of last dose minus day of first dose +1
Source : 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.3/1

表 2.7.6.4-21 治験薬の 1 日当たりの実投与量（SAF）

Dosages	Descriptive statistics	Darolutamide		
		Cohort 1 300mg b.i.d.	Cohort 2 600mg b.i.d.	Total
		N=3 (100%)	N=6 (100%)	N=9 (100%)
Actual dose per day [mg]	N	3	6	9
	Minimum	590	879	590
	Median	594.9	1194.7	1192.4
	Maximum	600	1200	1200
	Mean	595.1	1142.9	960.3
	SD	4.8	129.5	292.4
	Categories N (%)			
	<600 mg	2 (66.7%)	0	2 (22.2%)[a]
	600 mg	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
	>600 to <1200 mg	0	5 (83.3%)	5 (55.6%)[b]
	1200mg	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)

Actual Dose = amount of active drug actually administered (derived from total amount actually administered)
a : Two subjects in Cohort 1 (300mg b.i.d.) received less than 600mg/day because they did not administer the evening dose on the day of withdrawal
b : Five subjects in Cohort 2 (600mg b.i.d.) received less than 1200mg/day because they did not administer the evening dose on the day of withdrawal
Source : 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.3/2

2.7.6.4.2.4.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.4-22 に示す。

SAF の全 9 例（100%）で有害事象が認められた。治験薬と関連のある TEAE が 9 例中 4 例（44.4%）で認められ、その内訳はコホート 1 の 3 例中 2 例（66.7%）、コホート 2 の 6 例中 2 例（33.3%）であった。グレード 3 以上の TEAE が 9 例中 4 例（44.4%）、グレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE が 9 例中 1 例（11.1%）で認められた。

死亡例はなかった。重篤な TEAE が 9 例中 3 例（33.3%）で認められ、そのうちコホート 1 の 3 例中 1 例（33.3%）に発現したグレード 3 の悪心は、治験薬と関連のある重篤な TEAE と判断された。

治験薬の用量調節に至った TEAE は、9 例中 1 例（11.1%）に発現した。当該被験者はコホート 2 で投与を受けていた（600mg 1 日 2 回投与の投与中断）。治験薬の投与中止に至った TEAE は 9 例中 1 例（11.1%）に発現した。当該被験者はコホート 1 で投与を受けていた（300mg 1 日 2 回投与の重篤な TEAE による投与中止）。

表 2.7.6.4-22 TEAE の要約（SAF）

	Darolutamide		
	Cohort 1 300mg b.i.d.	Cohort 2 600mg b.i.d.	Total
	N=3 (100%)	N=6 (100%)	N=9 (100%)
Number (%) of subjects with:			
Any AE	3 (100.0%)	6 (100.0%)	9 (100.0%)
Worst grade			
Grade 1	1 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)
Grade 2	1 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (33.3%)
Grade 3	1 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)
Grade 4	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)
Grade 5 (death)	0	0	0
Missing	0	0	0
Grade 1 or 2	2 (66.7%)	3 (50.0%)	5 (55.6%)
Grade 3 or 4	1 (33.3%)	3 (50.0%)	4 (44.4%)
Grade 3, 4 or 5	1 (33.3%)	3 (50.0%)	4 (44.4%)
Serious	2 (66.7%)	1 (16.7%)	3 (33.3%)
Leading to dose modification	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Leading to permanent discontinuation of study drug	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
Related to protocol-required procedure	0	0	0
Any drug-related AE	2 (66.7%)	2 (33.3%)	4 (44.4%)
Worst grade			
Grade 1	1 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)
Grade 2	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Grade 3	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
Grade 4	0	0	0
Grade 5 (death)	0	0	0
Grade 1 or 2	1 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (33.3%)
Grade 3 or 4	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
Grade 3, 4 or 5	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
Serious	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
Leading to dose modification	0	0	0
Leading to permanent discontinuation of study drug	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)

"Any AE" also includes subjects with grade not available for all adverse events

CTCAE Version 4.03

Subjects are counted by TEAEs of worst grade. For example, if a subject has Grade 3 and Grade 4 TEAEs in a category, he is only counted for Grade 4

Source : 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.3.1/1

1 例（被験者番号 [redacted]）は、データカットオフ日（2016 年 5 月 9 日）以降も治験薬投与を継続した。当該被験者でいくつか TEAE が認められたが、いずれもグレード 1 又は 2 であり、治験薬と関連のある TEAE、重篤な TEAE 及びその他の重要な TEAE は認められなかった（5.3.3.2.2 PH-40296/Listing 16.2.7）。

2.7.6.4.2.4.3 有害事象

2.7.6.4.2.4.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象

TEAE を表 2.7.6.4-23 に示す。

9 例中 2 例（22.2%）以上で認められた TEAE は、悪心、食欲減退（各 44.4%）、貧血、嘔吐、発熱（各 33.3%）、倦怠感、浮腫（末梢性浮腫を含む）、転倒、リパーゼ増加、筋骨格痛及び不眠症（各 22.2%）であった。

グレード 3 以上の TEAE を表 2.7.6.4-24 に示す。

グレード 3 以上の TEAE は 9 例中 4 例（44.4%）で認められ、その内訳はコホート 1 の 3 例中 1 例（33.3%）、コホート 2 の 6 例中 3 例（50.0%）であった。グレード 3 及び 4 の TEAE は 9 例中各 2 例（22.2%）で認められた。グレード 4 の TEAE は、コホート 2 の 6 例中 2 例（33.3%）で認められた。

グレード 3 の TEAE は、貧血（9 例中 2 例、22.2%）、悪心、リパーゼ増加、好中球数減少、白血球数減少及び低カルシウム血症（9 例中各 1 例、11.1%）であった。

グレード 4 の TEAE は、血小板数減少、高尿酸血症及び低リン酸血症（9 例中各 1 例、11.1%）であった。

表 2.7.6.4-23 TEAE (SAF)

MedDRA SOC PT (Ver.19.0)	器官別大分類 基本語	Darolutamide Cohort 1 300mg b.i.d. N=3 (100%)	Darolutamide Cohort 2 600mg b.i.d. N=6 (100%)	Darolutamide Total N=9 (100%)
Number (%) of subjects				
All SOCs		3 (100.0%)	6 (100.0%)	9 (100.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	3 (50.0%)	3 (33.3%)
Anaemia	貧血	0	3 (50.0%)	3 (33.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (66.7%)	4 (66.7%)	6 (66.7%)
Dental caries	齲歯	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Enterocolitis	腸炎	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
Melaena	メレナ	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Nausea	悪心	2 (66.7%)	2 (33.3%)	4 (44.4%)
Vomiting	嘔吐	1 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (33.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3%)	5 (83.3%)	6 (66.7%)
Malaise	倦怠感	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)
Oedema	浮腫	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Pyrexia	発熱	1 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (33.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)
Crush injury	挫滅	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Fall	転倒	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)
Investigations	臨床検査	0	3 (50.0%)	3 (33.3%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)

表 2.7.6.4-23 TEAE (SAF) (続き)

MedDRA SOC PT (Ver.19.0)	器官別大分類 基本語	Darolutamide Cohort 1 300mg b.i.d. N=3 (100%)	Darolutamide Cohort 2 600mg b.i.d. N=6 (100%)	Darolutamide Total N=9 (100%)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (66.7%)	3 (50.0%)	5 (55.6%)
Decreased appetite	食欲減退	2 (66.7%)	2 (33.3%)	4 (44.4%)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (33.3%)
Arthralgia	関節痛	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
Headache	頭痛	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (66.7%)	0	2 (22.2%)
Insomnia	不眠症	2 (66.7%)	0	2 (22.2%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (33.3%)
Glycosuria	糖尿	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Nephrolithiasis	腎結石症	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Urinary retention	尿閉	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Dysphonia	発声障害	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)

Source : 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.3.1/25

表 2.7.6.4-24 グレード3以上の TEAE (SAF)

MedDRA SOC PT (Ver.19.0)	器官別大分類 基本語	CTCAE grade[a]	Darolutamide Cohort 1 300mg b.i.d.	Darolutamide Cohort 2 600mg b.i.d.	Darolutamide Total
			N=3 (100%)	N=6 (100%)	N=9 (100%)
Number (%) of subjects					
All SOCs		Grade 3	1 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)
		Grade 4	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)
		Grade 5	0	0	0
		Any Grade ≥3	1 (33.3%)	3 (50.0%)	4 (44.4%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害				
Anaemia	貧血	Grade 3	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Nausea	悪心	Grade 3	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
Investigations	臨床検査				
Lipase increased	リパーゼ増加	Grade 3	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	Grade 3	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Platelet count decreased	血小板数減少	Grade 4	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
White blood cell count decreased	白血球数減少	Grade 3	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害				
Hyperuricaemia	高尿酸血症	Grade 4	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	Grade 3	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	Grade 4	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)

a: CTCAE Version 4.03

Source : 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.3.1/2, 14.3.1/26

2.7.6.4.2.4.3.2 治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.6.4-25 に示す。

治験薬と関連のある TEAE が 9 例中 4 例（44.4%）で認められ、その内訳はコホート 1 の 3 例中 2 例（66.7%）、コホート 2 の 6 例中 2 例（33.3%）であった。

治験薬と関連のある TEAE は、コホート 1 の 1 例に発現した悪心（グレード 3）、嘔吐（グレード 2）、頭痛及び食欲減退（いずれもグレード 1）、コホート 1 の他の 1 例に発現した食欲減退（グレード 1）、コホート 2 の 1 例に発現したアミラーゼ増加（グレード 2）及びコホート 2 の他の 1 例に発現した発熱（グレード 1）であった（5.3.3.2.2 PH-39192/Listing 16.2.7/1）。グレード 4 又は 5 の治験薬と関連のある TEAE は認められなかった。

2.7.6.4.2.4.4 死亡

死亡例はなかった（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.3.2/3-5）。

2.7.6.4.2.4.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE を表 2.7.6.4-26 に、重篤な TEAE の一覧表を表 2.7.6.4-27 に示す。

重篤な TEAE は 9 例中 3 例（33.3%）で認められた。コホート 1 の 3 例中 2 例（66.7%）にグレード 3 の悪心及びグレード 2 の腸炎〔各 1 例（33.3%）〕、コホート 2 の 6 例中 1 例（16.7%）にグレード 2 の倦怠感が発現した。いずれも入院に至ったため、重篤な TEAE と判断された。（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.3.1/31、Section 15、Listing 16.2.7/1）。

このうち、コホート 1 の 1 例（被験者番号 [redacted]）は、第 37 日にグレード 3 の悪心が発現し、入院に至った。本事象は治験薬と関連のある重篤な TEAE と判断され、第 40 日に治験薬の投与中止に至った（2.7.6.4.2.4.6.2、5.3.3.2.2 PH-39192/Section 15）。

表 2.7.6.4-25 治験薬と関連のある TEAE (SAF)

MedDRA SOC PT (Ver. 19.0)	器官別大分類 基本語	CTCAE grade[a]	Darolutamide Cohort 1 300mg b.i.d. N=3 (100%)	Darolutamide Cohort 2 600mg b.i.d. N=6 (100%)	Darolutamide Total N=9 (100%)
Number (%) of subjects					
All SOCs			2 (66.7%)	2 (33.3%)	4 (44.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害		1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
Nausea	悪心	Grade 3	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
Vomiting	嘔吐	Grade 2	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態		0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Pyrexia	発熱	Grade 1	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Investigations	臨床検査		0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	Grade 2	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害		2 (66.7%)	0	2 (22.2%)
Decreased appetite	食欲減退	Grade 1	2 (66.7%)	0	2 (22.2%)
Nervous system disorders	神経系障害		1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
Headache	頭痛	Grade 1	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)

a: CTCAE Version 4.03

Source : 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.3.1/27

表 2.7.6.4-26 重篤な TEAE (SAF)

MedDRA SOC PT (Ver.19.0)	器官別大分類 基本語	Darolutamide Cohort 1 300mg b.i.d N=3 (100%)	Darolutamide Cohort 2 600mg b.i.d. N=6 (100%)	Darolutamide Total N=9 (100%)
Number (%) of subjects				
All SOCs		2 (66.7%)	1 (16.7%)	3 (33.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (66.7%)	0	2 (22.2%)
Enterocolitis	腸炎	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
Nausea	悪心	1 (33.3%)	0	1 (11.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Malaise	倦怠感	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)

Source : 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.3.1/29

表 2.7.6.4-27 重篤な TEAE の一覧表 (SAF)

Subject	Age	MedDRA PT (Ver.19.0)	基本語	AE start date/ AE end date	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with study treatment	Final outcome
Cohort 1 (300mg b.i.d.)									
[redacted]	[redacted]	Nausea	悪心	Day 37* /-	-	Grade 3	Yes	Drug withdrawn	
				Day 42* /-	-	Grade 2	Yes	Not applicable	Resolving
[redacted]	[redacted]	Enterocolitis	腸炎	Day 25* / Day 33*	9	Grade 2	No	Dose not changed	Resolved
Cohort 2 (600mg b.i.d.)									
[redacted]	[redacted]	Malaise	倦怠感	Day 231*/-	-	Grade 2	No	Not applicable	Not resolved

Source : 5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.3.2/1

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.4.2.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.4.2.4.6.1 治験薬の用量調節に至った有害事象

治験薬の投与中断に至った TEAE は 9 例中 1 例（11.1%）で認められた。当該被験者（被験者番号 [redacted]）はコホート 2 で投与を受け、第 66 日にグレード 2 の発熱が発現し、その 2 日後にグレード 1 に改善した。本事象は治験薬と関連なしと判断されたが、治験薬は 21 日間投与中断され、その後、病勢進行のため投与中止に至った（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.3.1/39、Listing 16.2.5/1、16.2.7/1）。

治験薬の減量に至った TEAE は認められなかった（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.3.1/41-42）。

2.7.6.4.2.4.6.2 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 TEAE は 9 例中 1 例（11.1%）で認められた。（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.3.1/37-38、Table 14.3.2/2、2.7.6.4.2.4.5）。

2.7.6.4.2.4.7 臨床検査

ほとんどの臨床検査毒性は、グレード 1 又は 2 であった。9 例中 2 例（22.2%）以上で認められたグレード 3 の臨床検査毒性（CTCAE 用語）は、貧血（33.3%）であった。グレード 4 の臨床検査毒性は、コホート 2 の 2 例で認められ、血小板数減少が 1 例（被験者番号 [redacted]）、高尿酸血症及び低リン酸血症が他の 1 例（被験者番号 [redacted]）であった（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.3.4/1、Listing 16.2.7/1、16.2.8.1/8）。

投与開始前から 3 グレード悪化した臨床検査毒性は、好中球数減少、白血球減少及び高尿酸血症（各 9 例中 1 例、11.1%）であった。投与開始前から 4 グレード悪化した臨床検査毒性は、血小板数減少（9 例中 1 例、11.1%）であった（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.3.4/2）。

TEAE として報告された臨床検査毒性（5.3.3.2.2 PH-39192/Section 10.6.2.5.3）のうち、コホート 2 の 1 例（被験者番号 [redacted]）で認められたグレード 2 のアミラーゼ増加（CTCAE 用語：血清アミラーゼ増加）を除き、すべて治験薬と関連なしと判断された。当該被験者（被験者番号 [redacted]）では、治験薬と関連のないグレード 4 の血小板数減少（CTCAE 用語：血小板数減少）も認められ、TEAE として報告された（5.3.3.2.2 PH-39192/Listing 16.2.7/1）。

2.7.6.4.2.4.8 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

2.7.6.4.2.4.8.1 バイタルサイン

血圧（収縮期圧及び拡張期圧）、脈拍数及び体温に、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.3.5/1）。

TEAE として報告された血圧の変化（高血圧又は低血圧）又は脈拍数の変化（頻脈又は徐脈）はなかった（表 2.7.6.4-23）。コホート 1 の 1 例及びコホート 2 の 2 例で認められた発熱は、グレード 1 又は 2 の TEAE として報告された（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.3.1/25）。このうち、コホート 2 の 1 例（被験者番号 [redacted]）に発現したグレード 2 の発熱は、治験薬と関連なしと判断されたが、治験薬の投与中断に至り、その後、病勢進行のため治験薬の投与中止に至った（2.7.6.4.2.4.6.1）。

2.7.6.4.2.4.8.2 12 誘導 ECG

臨床的に意味のある ECG 異常は、投与前、投与期間中及び投与後のいずれにおいても認められなかった（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.3.5/9-10）。いずれの ECG の変化も TEAE として報告されなかった（表 2.7.6.4-23）。

心室率、PR 間隔、QRS 間隔、QTcB 又は QTcF 間隔に、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.3.5/3-8）。

2.7.6.4.2.4.8.3 理学的検査

体重の平均値に、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（5.3.3.2.2 PH-39192/Table 14.3.5/1）。体重の減少又は増加のいずれも TEAE として報告されなかった（表 2.7.6.4-23）。

2.7.6.4.3 結論

- 食後投与により、血漿中ダロルタミド（SR 体＋SS 体）の AUC 及び C_{max} の幾何平均値は約 2.5 倍増加し、t_{max} は遅延した。

- 日本人 mCRPC 患者 9 例で得られたダロルタミドの薬物動態及び薬力学的作用の結果は、先行試験で評価された白人 mCRPC 患者の結果と明らかな差は認められず、民族的要因に基づくダロルタミドの用量調節は必要ないことが示唆された。

- 日本人 mCRPC 患者 9 例に空腹時及び食後条件下でダロルタミド 300 及び 600mg を単回経口投与及び 1 日 2 回投与〔投与期間の中央値（範囲）84 日間（31～328 日）〕したとき、忍容性は良好であった。日本人 mCRPC 患者でみられた毒性は、概してダロルタミドの既知の安全性プロファイルと大きくは異ならなかった。

- ダロルタミド 600mg 1 日 2 回投与で臨床効果が認められた（1 例で EOD が 1 グレード改善し、投与開始後から継続的に血清 PSA 値が減少した）。ダロルタミド 300 又は 600mg のいずれの用量でも、RECIST Ver.1.1 に基づく腫瘍評価で CR 又は PR は認められず、非 CR／非 PD が 6 例、SD 又は PD が 3 例であった。なお、SD 又は PD であった 3 例の被験者は化学療法（ドセタキセル及びカバジタキセル）及び新規の抗アンドロゲン剤（アビラテロン及びエンザルタミド）による多くの前治療歴を有していた。

- 血清 FSH、LH、テストステロン及び DHT 値に対する治験薬の作用は認められなかった。

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）

参照項目：5.3.3.3.1 PH-39976

2.7.6.5.1 試験計画の概要

試験の標題：

肝機能障害又は腎機能障害を有する男性被験者並びに肝機能及び腎機能が正常な男性被験者を対象にダロルタミドの薬物動態、安全性及び忍容性を検討する非無作為化、非盲検、単回投与、第Ⅰ相試験

実施医療機関：2 施設 1 ヵ国（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2016 年 9 月 13 日

最後の被験者の完了日： 2017 年 4 月 10 日

開発のフェーズ：第Ⅰ相

目的：

主要目的

- ダロルタミドの薬物動態に対する肝機能障害又は腎機能障害の影響を評価する。

副次目的

- 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（SR 体）及び(*S,S*) - ダロルタミド（SS 体）及びその主代謝物ケト - ダロルタミド（M-1）の薬物動態に対する肝機能障害又は腎機能障害の影響を評価する。
- ダロルタミドの安全性及び忍容性を評価する。

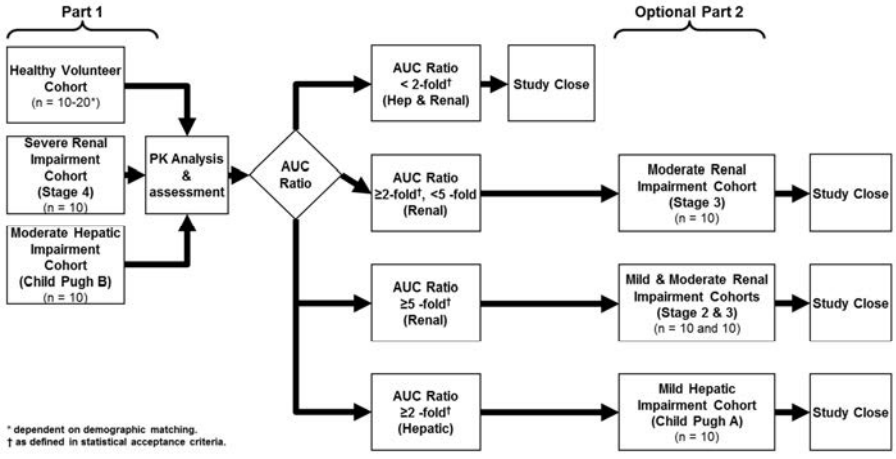
試験方法：

本試験は、多施設共同、非無作為化、非盲検、並行群間、第Ⅰ相試験である。本試験は 2 つのパートから構成され、各パートは、スクリーニング来院、1 つの投与期及び追跡調査来院からなる。

パート 1 では、健康被験者、重度腎機能障害を有する被験者及び中等度肝機能障害を有する被験者を対象とした 3 つのコホートにおいて、ダロルタミド 600mg を単回投与した。中等度肝機能障害又は重度腎機能障害を有する被験者と健康被験者（対照群）を比較した。

パート 2 の開始はパート 1 の薬物動態中間解析結果があらかじめ規定された基準を満たすか否かによって決定することとした（結果的に、本試験はパート 1 完了後に終了し、上記規定に従いパート 2 は実施しなかった）。

試験デザインの概要を下図に示す。



薬物動態解析用血液検体の採取スケジュールを表 2.7.6.5-1～表 2.7.6.5-3 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、5.3.3.3.1 PH-39976/Section 9.4.1.1 を参照。なお、SR 体、SS 体及び M-1 の定量下限はそれぞれ 4.94、5.06 及び 10.0ng/mL であった。

被験薬：

ダロルタミドフィルムコーティング錠 300mg

用法・用量

600mg（300mg 錠、2 錠）を食後（標準食摂取開始 30 分後）に単回投与

投与期間

第 0 日に単回投与

主な選択基準：

すべての被験者

- 年齢が 45～79 歳で体格指数（BMI）が 18～34kg/m^2 の白人男性。対照群（健康被験者）と肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者のコホートの年齢及び体重の平均値の差は、それぞれ±10 年及び±10kg 以内とした。

中等度肝機能障害を有する被験者（パート 1）

- 肝生検、腹腔鏡検査、超音波検査又はフィブロスキャンなどの病理組織学的検査に基づいた肝硬変の診断記録があり、かつ中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者

重度腎機能障害を有する被験者（パート 1）

- 推算糸球体濾過量（eGFR）が 15～29mL/min/1.73m^2 で重度腎機能障害（ステージ 4）を有するが、透析療法を受けておらず、今後 3 ヵ月以内に透析療法を開始する予定がない被験者

健康被験者

- 既往歴、理学的検査、臨床検査、心臓モニタリング及び eGFR＞90mL/min/1.73m^2〔Modified Diet of Renal Disease（MDRD）Study 方程式〕などの医学的評価に基づき、治験責任（分担）医師又はそれに代わる医療従事者により健康であると判断された被験者

パート 2 の対象被験者を含むその他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.3.1 PH-39976/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

主要パラメータ：

- ダロルタミド（SR 体と SS 体の合計）の C_{max}、AUC(0-48)

副次パラメータ：

- SR 体、SS 体及び M-1 の C_{max}、AUC(0-48)
- ダロルタミド及び M-1 の f_u、$C_{max,unbound}$、$AUC(0-48)_{unbound}$
- SR 体、SS 体、ダロルタミド及び M-1 の $AUC(0-t_{last})$、AUC、CL/F、V_z/F、MRT、$t_{1/2}$、t_{max}、t_{last}

その他のパラメータ：

- SR 体、SS 体、ダロルタミド及び M-1 の%$AUC(t_{last}-\infty)$、points terminal

安全性の評価項目：

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温）及び 12 誘導心電図（ECG）

被験者数：

目標被験者数：

パート 1：約 30 例（各コホート 10 例）

パート 2：約 30 例（各コホート 10 例）

設定根拠：

1 コホートあたり 8 例が試験を完了すると予想した。ダロルタミドの薬物動態の評価可能例 24 例（各コホート 8 例）を得るために、30 例（各コホート 10 例）を各パートに組入れることとした。

詳細は 5.3.3.3.1 PH-39976/Section 7.6.7 を参照。

解析方法：

解析対象集団

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

ノンコンパートメント解析の薬物動態解析対象集団（NCA-PKS）：ノンコンパートメント解析が可能な薬物動態プロファイルを有するすべての被験者

腎機能障害評価の薬物動態解析対象集団（PKREN）：薬物動態の主要及び副次パラメータの算出を可能とする薬物動態プロファイルを有するすべての腎機能障害被験者並びに年齢及び体重を一致させた健康被験者

肝機能障害評価の薬物動態解析対象集団（PKHEP）：薬物動態の主要及び副次パラメータの算出を可能とする薬物動態プロファイルを有するすべての肝機能障害被験者並びに年齢及び体重を一致させた健康被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、WinNonlin（Version 5.3 Pharsight 社)を用いてノンコンパートメント解析法により算出した。

パート 1 完了後に試験を終了するか、パート 2 を継続するかを決定するために、薬物動態の主要評価項目であるダロルタミドの AUC(0-48)について、あらかじめ計画された探索的な中間解析を行った。

2 つの水準間の比較（年齢及び体重を一致させた健康被験者と重度腎機能障害を有する被験者、又は年齢及び体重を一致させた健康被験者と中等度肝機能障害を有する被験者）を要因とした分散分析（ANOVA）により、薬物動態パラメータの対数変換値を解析し、重度腎機能障害及び中等度肝機能障害を有する被験者における薬物動態を、年齢及び体重を一致させた健康被験者と比較した。これらの解析に基づき、「重度腎機能障害被験者／年齢及び体重を一致させた健康被験者」比及び「中等度肝機能障害被験者／年齢及び体重を一致させた健康被験者」比の点推定値（最小二乗平均値）並びに 90%信頼区間（CI）を算出した。2 つの比の点推定値（最小二乗平均値）がいずれも 2 未満の場合、パート 2 を実施せずに本試験を終了することとした。

腎機能障害に関する解析

薬物動態の主要評価項目であるダロルタミドの AUC(0-48)及び C_{max} が対数正規分布に従うと仮定し、コホート別に箱ひげ図で示した。腎機能障害の影響についてコホート間比較を行うため、ANOVA により AUC(0-48)及び C_{max} の対数値を解析した。ダロルタミドの AUC(0-48)及び C_{max} とスクリーニング時の eGFR との相関性を散布図で示した。スピアマンの順位相関係数及びその 95%CI を算出し、薬物動態の主要評価項目とスクリーニング時の eGFR との間の単調関係を探索した。ダロルタミドの AUC(0-48)及び C_{max} とスクリーニング時の eGFR の線形回帰分析の結果を示した。薬物動態の副次パラメータである SR 体、SS 体及び M-1 の AUC(0-48)及び C_{max} についても同様に解析した。

肝機能障害に関する解析

薬物動態の主要評価項目であるダロルタミドの AUC(0-48)及び C_{max} が対数正規分布に従うと仮定し、コホート別に箱ひげ図で示した。肝機能障害の影響についてコホート間比較を行うため、ANOVA により AUC(0-48)及び C_{max} の対数値を解析した。薬物動態の副次パラメータである SR 体、SS 体及び M-1 の AUC(0-48)及び C_{max} についても同様に解析した。

安全性の解析

被験者ごとの有害事象一覧表を作成した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.20.1 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、コホート別に集計表で示した。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」と評価した。有害事象の重症度は、軽度、中等度及び高度に分類した。治験薬投与開始後から投与終了 30

日後までに発現又は悪化したすべての事象を TEAE と定義した。

2.7.6.5.1.1 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.5-1～表 2.7.6.5-3 に示す。

表 2.7.6.5-1 試験スケジュール：スクリーニング及び投与前（第－1 日）

Actions/Measures		Screening[a]	Pre-dose (in the morning)
Relative time	Day(s)	- 28 to -01	-01
	Hour(s)		00
	Minute(s)		00
Inclusion (date of written informed consent)		X[b]	
Check of inclusion/exclusion criteria		→	→
Allocation of screening number		X	
Demographic data		X	
Height, weight, body mass index		X	
Smoking history, alcohol		X	
Caffeine consumption		X	
Medical and surgical history		X	
Current and previous medication		→	→
Physical examination		X	X[f]
Adverse events		→	→
Blood pressure[b,c], heart rate[b,c], body temperature		X	X
12-lead electrocardiogram[c]		X	X
Blood/urine sample for laboratory examination[d]		X	X
HIV, HBsAg, anti-HCV serology		X	
Urine drug screen		X	X[e]
Child-Pugh Scoring (for hepatic impaired subjects)		X	
eGFR calculation (for renal impaired subjects)		X	
Number Connection Test (for hepatic impaired subjects)		X	
Alcohol breath test		X	X[e]
Final check of inclusion/exclusion criteria			X[e]

anti-HCV=antibodies to hepatitis C virus, HBsAg=hepatitis B surface antigen, HIV=human immunodeficiency virus

X: Was to be done at the time point indicated

→: Was to be done continuously, starting from the time point indicated

a: Screening visit within 4weeks before study drug administration

b: Before any study specific tests or procedures were done

c: After at least 15min rest in supine position

d: In fasted state

e: In the evening

f: Abbreviated physical examination

Note: Creatinine clearance was also calculated at screening

表 2.7.6.5-2 試験スケジュール：ダロルタミド単回投与の薬物動態：第 0 日～第 2 日

Relative time		Day 0											Day 1		Day 2
	Day(s)	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	01	02
	Hour(s)	00	00	01	01	02	02	03	04	06	08	12	00	12	00
	Minute(s)	00	30	00	30	00	30	00	00	00	00	00	00	00	00
24h clock time 1st subject		08:00	08:30	09:00	09:30	10:00	10:30	11:00	12:00	14:00	16:00	20:00	08:00	20:00	08:00
Action/Measures															
Pharmacokinetics		X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blood sampling for protein binding/fraction unbound (f_u) calculation										X			X		
Darolutamide administration[b]		X													
Blood pressure, heart rate[e]		X[a]										X	X		X
Body temperature		X[a]											X		X
12-lead electrocardiogram		X[a]										X	X		X
Blood/urine sample for laboratory examination		X[a]							X[c]				X		X
Adverse events and concomitant medication questioning		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
In-house		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Discharge[d]															X

X: Was to be done at the time point indicated

→: Was to be done continuously, starting from the time point indicated

a: Before study drug administration

b: Darolutamide was administered orally always 30min after start of a standardized breakfast and with 240mL of water

c: Only blood sample for creatine kinase and liver enzymes (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma glutamyl transpeptidase)

d: Subjects had to be advised to promptly report any symptoms, e.g. symptoms indicating liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice, especially before the end of the in-house phase within this study

e: After at least 15min rest in supine position

Note: In case more than one measure/action was to be performed coincide at a given time point, the following order was adhered to:
blood pressure/heart rate, ECG, blood sample for PK at defined time points, blood sample for safety
Any meal will be served after the study-related measures/actions for a given time point have been completed

eGFR and creatinine clearance were also calculated on Day 0

表 2.7.6.5-3 試験スケジュール：追跡検査（治験薬最終投与後 14±3 日以内）

Action/Measures	Follow-up visit
Adverse events	X[a]
Concomitant medication	X
Physical examination	X
Blood/urine sample for laboratory examination	X
12-lead electrocardiogram[b]	X
Blood pressure[b], heart rate[b], body temperature	X

X: Was to be done at the time point indicated

a: All adverse events had to be followed up until resolution or stabilization (until the investigator did not expect any further improvement or worsening)

b: After at least 15min rest in supine position

Note: If required in case of elevated or decreased laboratory parameters out of the normal range, additional visits were performed after the follow-up visit

eGFR and creatinine clearance were also calculated at the follow-up visit

2.7.6.5.2 成績

2.7.6.5.2.1 試験対象集団

2.7.6.5.2.1.1 被験者の内訳

本試験のパート 1 には合計 45 例が組入れられた（5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.1/2）。スクリーニングの結果、29 例（重度腎機能障害被験者 10 例、中等度肝機能障害被験者 9 例、健康被験者 10 例）が適格となり、29 例全例が計画どおり治験薬の投与を受け、試験を完了した（5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.1/4-6）。

2.7.6.5.2.1.2 解析対象集団

治験薬投与を受けた 29 例全例を SAF に採用した（5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.1/3）。また、29 例全例ともノンコンパートメント解析が可能な薬物動態プロファイルを有していたことから、NCA-PKS にも採用した。PKHEP には、19 例（中等度肝機能障害 9 例、年齢及び体重を一致させた健康被験者 10 例）を採用した。PKREN には、20 例（重度腎機能障害被験者 10 例、年齢及び体重を一致させた健康被験者 10 例）を採用した。

2.7.6.5.2.1.3 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 2.7.6.5-4 に示す。

治験薬の投与を受けた中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 B）9 例のうち、National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）分類で 7 例は肝機能正常（グループ A）、1 例は軽度（グループ B2）、1 例は中等度の肝機能障害（グループ C）被験者であった（5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.3.4/77-78）。重度腎機能障害被験者（eGFR で分類）10 例のうち 7 例（70%）は CL_{CR} が 15～29mL/min であり、3 例（30%）は CL_{CR} が 30～59mL/min であった（5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.3.4/79-80）。他の 10 例（健康被験者）の年齢及び体重は、肝機能障害又は腎機能障害被験者と一致していた。

表 2.7.6.5-4 人口統計学的特性及びその他の特性（SAF）

	Moderate hepatic impairment N=9 (100%)	Severe renal impairment N=10 (100%)	Healthy volunteers N=10 (100%)	Total N=29 (100%)
Sex				
Male	9 (100.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)	29 (100.0%)
Race				
White	9 (100.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)	29 (100.0%)
Ethnicity				
Not Hispanic or Latino	9 (100.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)	29 (100.0%)
Age[a] [years]				
n	9	10	10	29
Mean	64.3	67.3	61.5	64.4
SD	8.8	8.6	6.5	8.1
Min	52	53	55	52
Median	63.0	69.5	59.5	63.0
Max	78	76	73	78
Weight[a] [kg]				
n	9	10	10	29
Mean	91.2	87.1	90.2	89.5
SD	14.88	11.47	9.52	11.74
Min	67.8	72.5	77.8	67.8
Median	91.3	85.9	92.0	88.7
Max	109.7	113.6	105.2	113.6
Height[a] [cm]				
n	9	10	10	29
Mean	179.1	174.3	175.6	176.2
SD	2.71	7.36	5.58	5.81
Min	173.0	166.5	168.0	166.5
Median	180.0	172.5	174.0	175.0
Max	182.0	191.0	185.0	191.0
Body Mass Index[a] [kg/m^2]				
n	9	10	10	29
Mean	28.4	28.7	29.3	28.8
SD	4.29	3.58	2.77	3.46
Min	21.4	22.5	24.4	21.4
Median	28.8	29.4	30.1	29.4
Max	33.1	33.3	32.3	33.3
Smoking History				
Never	1 (11.1%)	6 (60.0%)	5 (50.0%)	12 (41.4%)
Former	4 (44.4%)	3 (30.0%)	2 (20.0%)	9 (31.0%)
Current	4 (44.4%)	1 (10.0%)	3 (30.0%)	8 (27.6%)
Other Tobacco				
Never	9 (100.0%)	10 (100.0%)	9 (90.0%)	28 (96.6%)
Former	0	0	1 (10.0%)	1 (3.4%)
Alcohol Use				
Abstinent	8 (88.9%)	4 (40.0%)	5 (50.0%)	17 (58.6%)
Light	1 (11.1%)	6 (60.0%)	5 (50.0%)	12 (41.4%)
Caffeinated Coffee				
Current	6 (66.7%)	7 (70.0%)	8 (80.0%)	21 (72.4%)
Caffeinated Tea				
Current	3 (33.3%)	3 (30.0%)	0	6 (20.7%)
Cola-Type Beverage				
Current	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)	2 (6.9%)

a: at screening

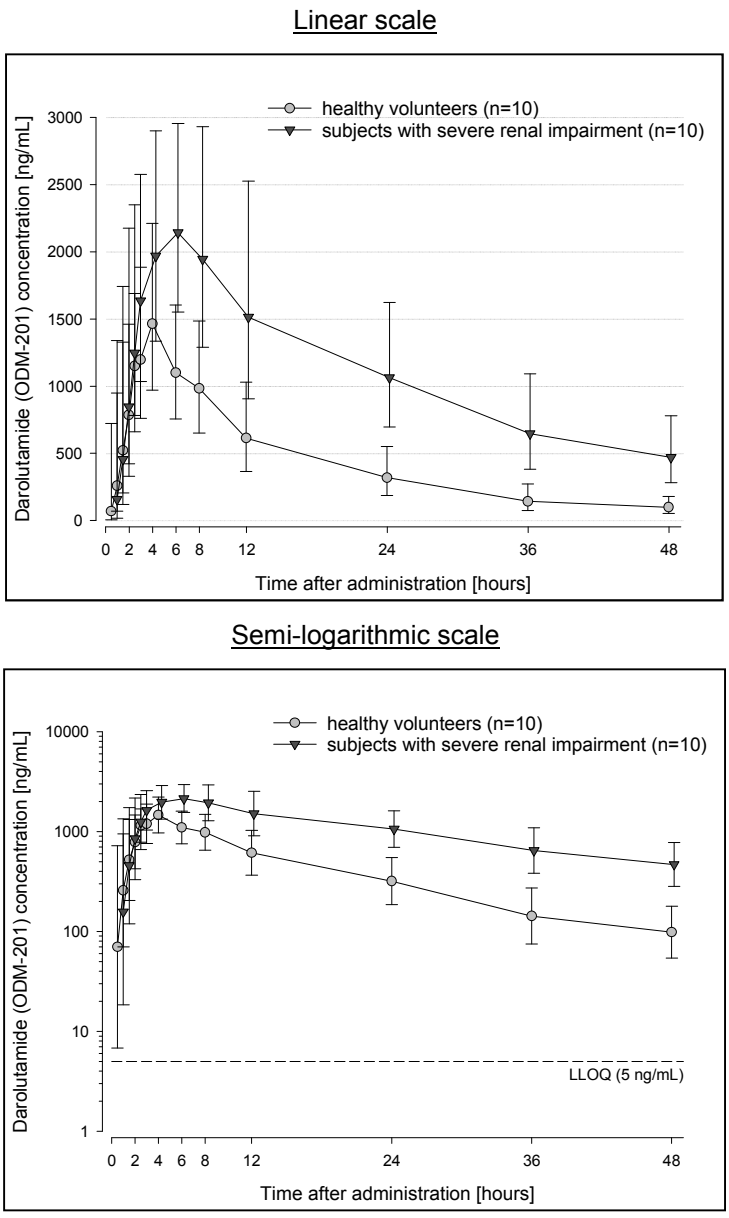
Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.1/10

2.7.6.5.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.5.2.2.1 血漿中濃度

2.7.6.5.2.2.1.1 ダロルタミド

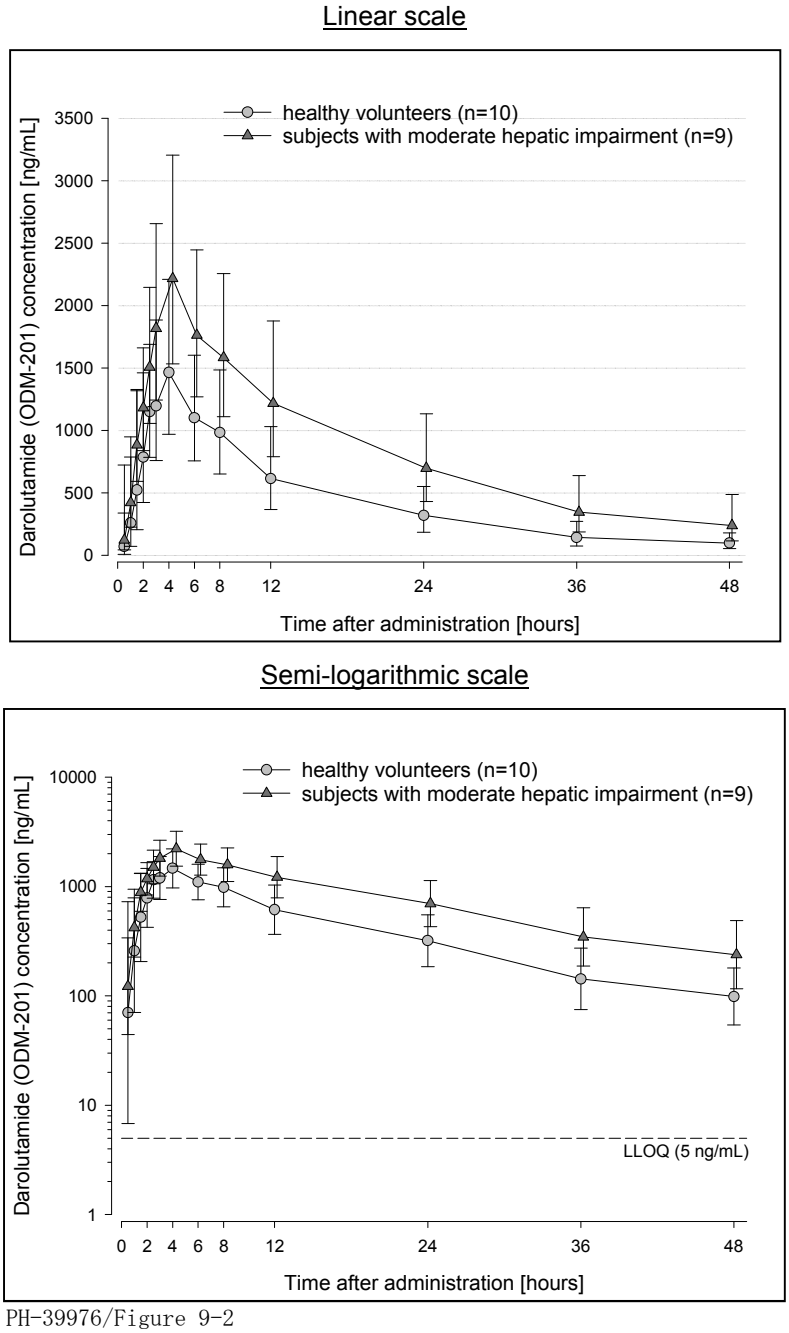
ダロルタミド 600mg を食後に単回投与したときのダロルタミドの血漿中濃度（幾何平均値）を図 2.7.6.5-1（重度腎機能障害被験者 10 例、健康被験者 10 例）及び図 2.7.6.5-2（中等度肝機能障害被験者 9 例、健康被験者 10 例）に示す。



Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Figure 9-1

図 2.7.6.5-1 重度腎機能障害被験者及び健康被験者（対照群）にダロルタミド 600mg を単回投与したときのダロルタミドの血漿中濃度（ng/mL）（幾何平均値／SD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（NCA-PKS）

ダロルタミド 600mg を食後に単回投与し、重度腎機能障害の影響を検討した。健康被験者ではダロルタミドの血漿中濃度は投与約 4 時間後に C_{max} に到達したが、重度腎機能障害被験者では t_{max} がわずかに遅延した。ダロルタミドの血漿中濃度は、健康被験者に比べて重度腎機能障害被験者で上昇した。ダロルタミド 600mg を単回投与したときのダロルタミドの血漿中濃度推移から、終末相は健康被験者に比べて重度腎機能障害被験者で延長し、消失が遅いことが示唆された。



Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Figure 9-2

図 2.7.6.5-2 中等度肝機能障害被験者及び健康被験者（対照群）にダロルタミド 600mg を単回投与したときのダロルタミドの血漿中濃度（ng/mL）（幾何平均値／SD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（NCA-PKS）

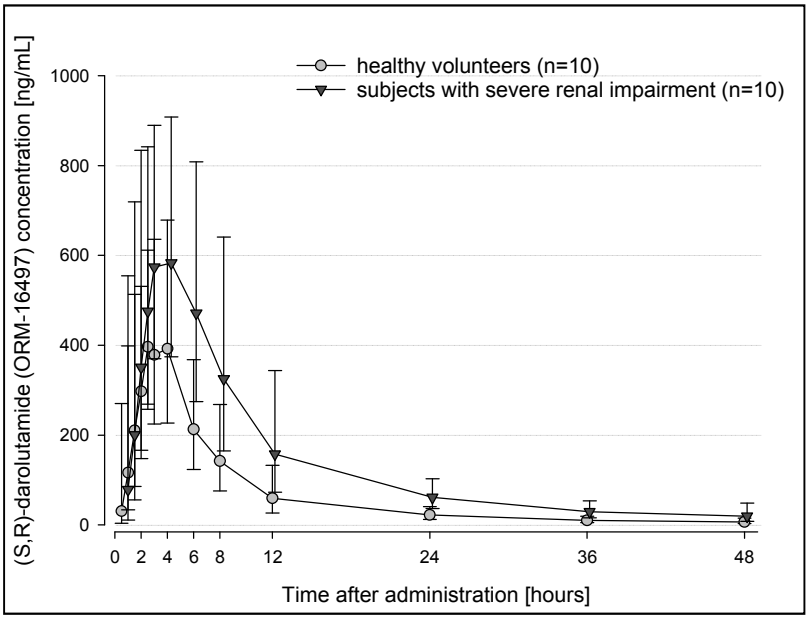
ダロルタミド 600mg を食後に単回投与し、中等度肝機能障害の影響を検討した。ダロルタミドの血漿中濃度は、健康被験者及び中等度肝機能障害被験者のいずれも投与約 4 時間後に C_{max} に到達した。ダロルタミドの血漿中濃度は、健康被験者に比べて中等度肝機能障害被験者で上昇した。ダロルタミドの消失は 2 つのコホートで類似し、血漿中濃度プロファイルの終末相ではダロルタミドの血漿中濃度はほぼ平行して低下した（図 2.7.6.5-2、片対数目盛）。

2.7.6.5.2.2.1.2 SR 体

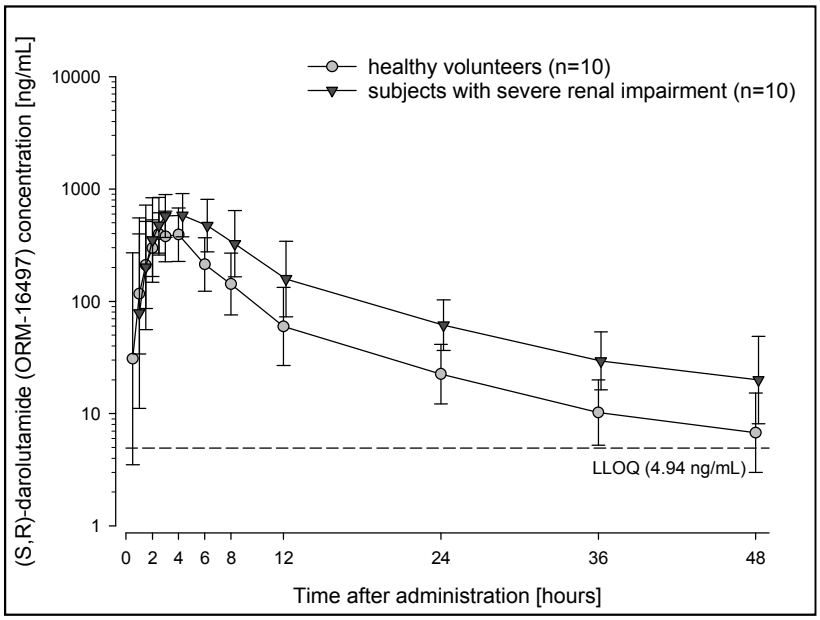
ダロルタミド 600mg を食後に単回投与したときの SR 体の血漿中濃度（幾何平均値）を図 2.7.6.5-3（重度腎機能障害被験者 10 例、健康被験者 10 例）及び図 2.7.6.5-4（中等度肝機能障害被験者 9 例、健康被験者 10 例）に示す。

ダロルタミド 600mg を単回投与したときの SR 体の血漿中濃度 - 時間曲線の推移は、3 つのコホートで類似していた。

Linear scale

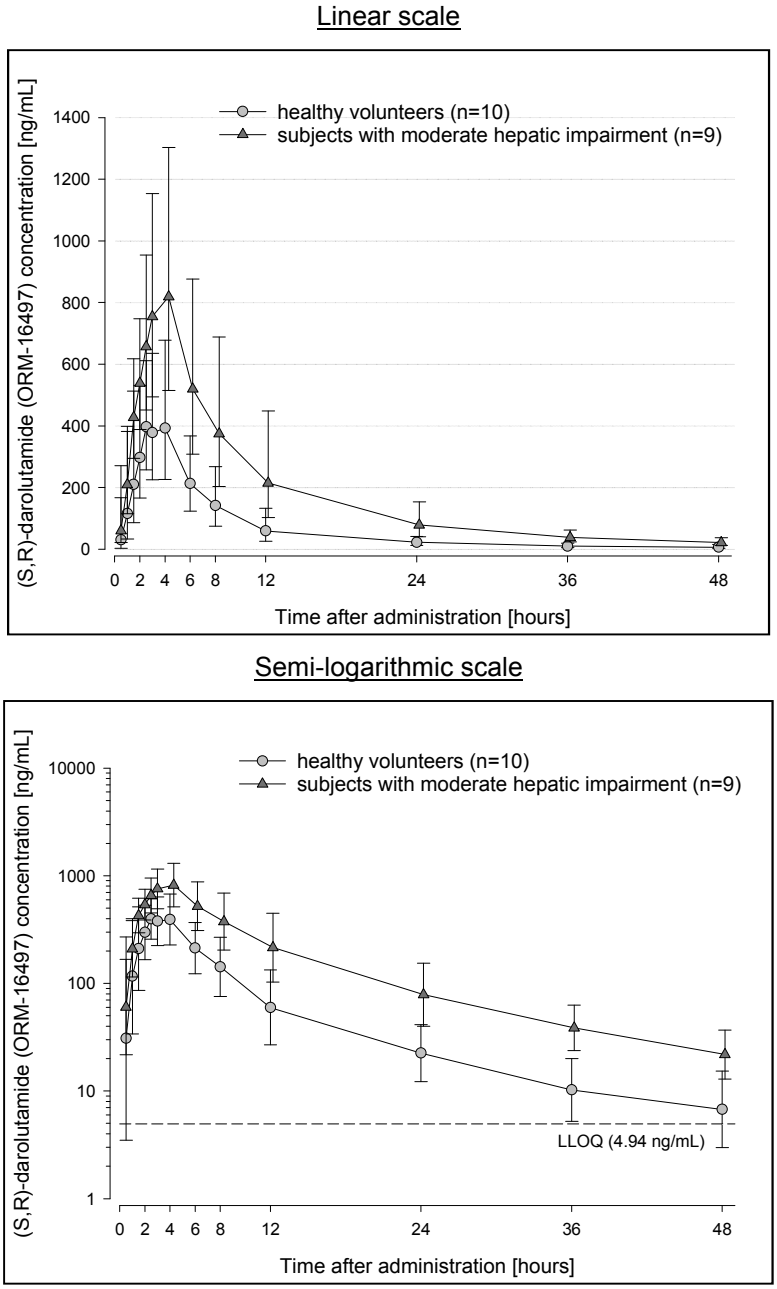


Semi-logarithmic scale



Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Figure 9-3

図 2.7.6.5-3 重度腎機能障害被験者及び健康被験者（対照群）にダロルタミド 600mg を単回投与したときの SR 体の血漿中濃度（ng/mL）（幾何平均値／SD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（NCA-PKS）



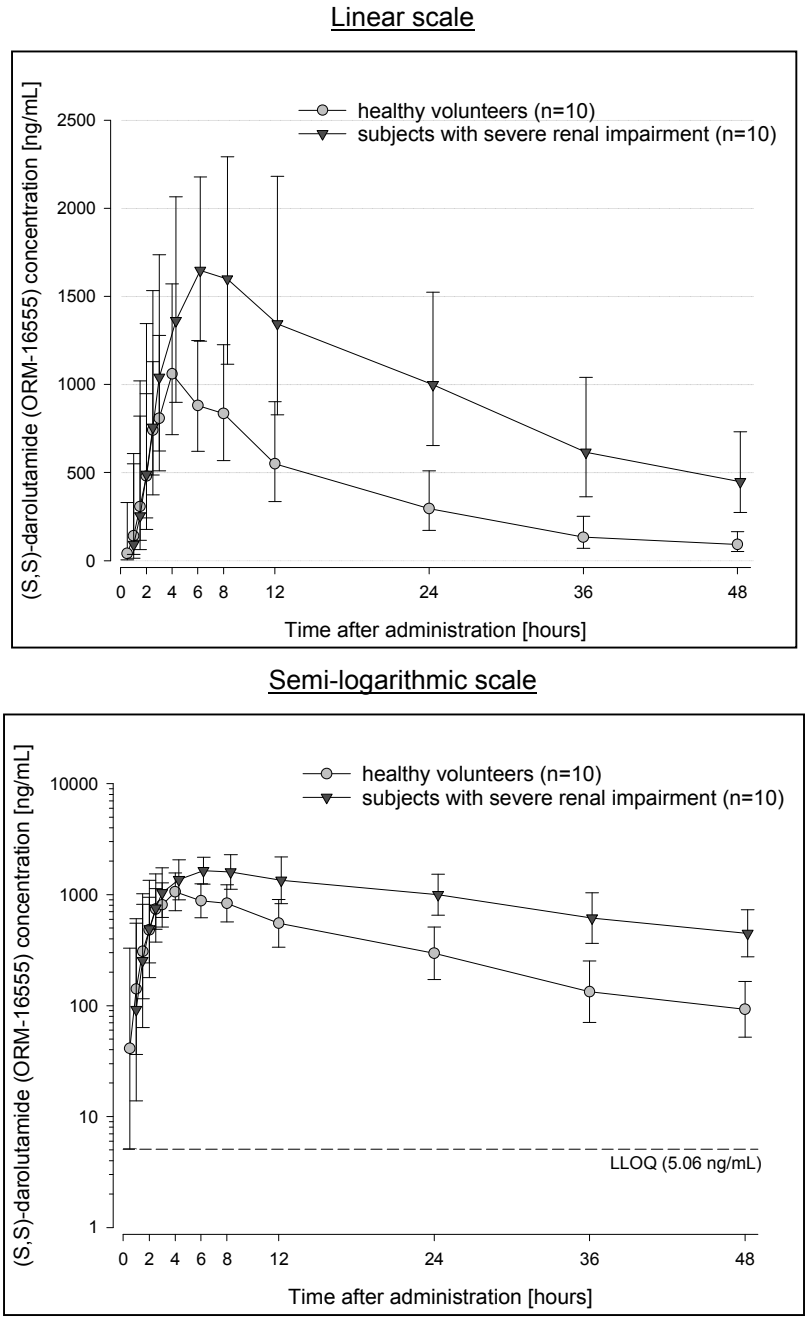
Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/ Figure 9-4

図 2.7.6.5-4 中等度肝機能障害被験者及び健康被験者（対照群）にダロルタミド 600mg を単回投与したときの SR 体の血漿中濃度（ng/mL）（幾何平均値／SD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（NCA-PKS）

2.7.6.5.2.2.1.3 SS 体

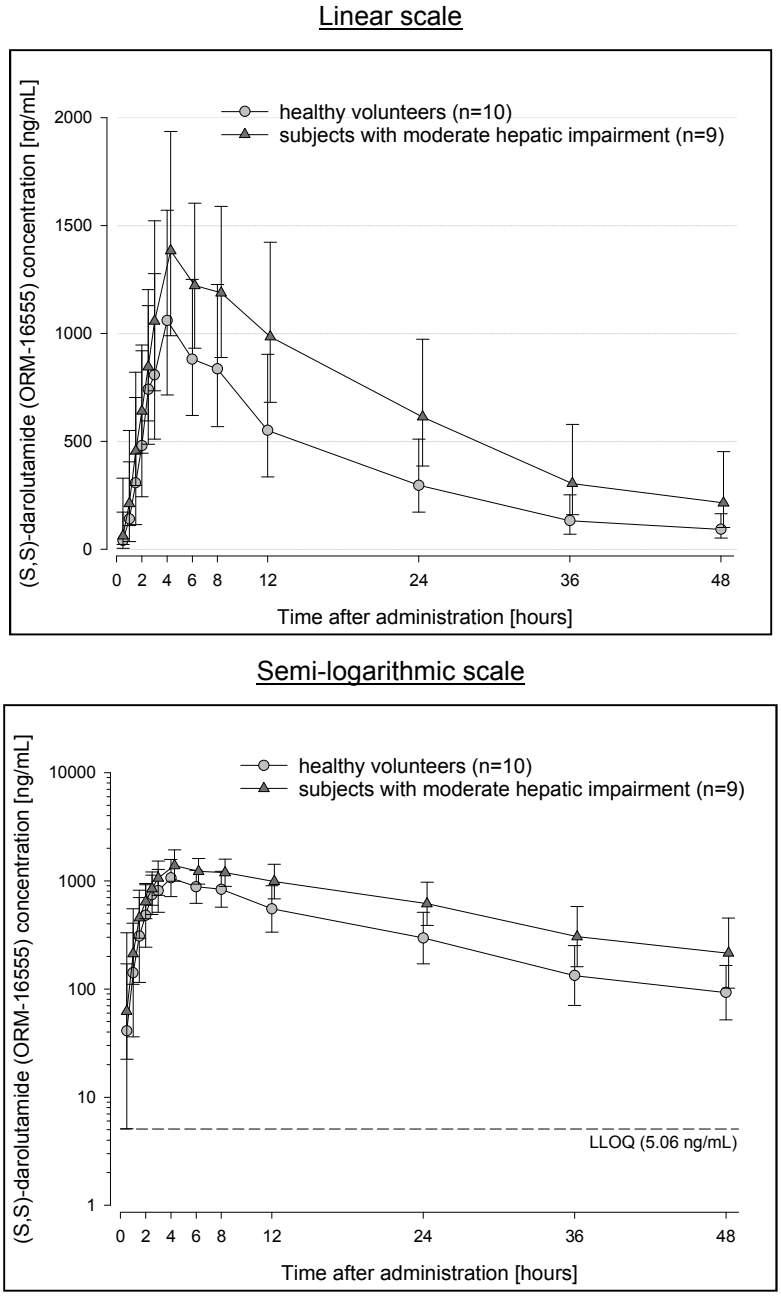
ダロルタミド 600mg を食後に単回投与したときの SS 体の血漿中濃度（幾何平均値）を図 2.7.6.5-5（重度腎機能障害被験者 10 例、健康被験者 10 例）及び図 2.7.6.5-6（中等度肝機能障害被験者 9 例、健康被験者 10 例）に示す。

ダロルタミド 600mg を単回投与したときの SS 体の血漿中濃度－時間曲線の推移は、3 つのコホートで類似していた。血漿中 SS 体の消失は、重度腎機能障害被験者で緩やかであると考えられた。



Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Figure 9-5

図 2.7.6.5-5 重度腎機能障害被験者及び健康被験者（対照群）にダロルタミド 600mg を単回投与したときの SS 体の血漿中濃度（ng/mL）（幾何平均値／SD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（NCA-PKS）



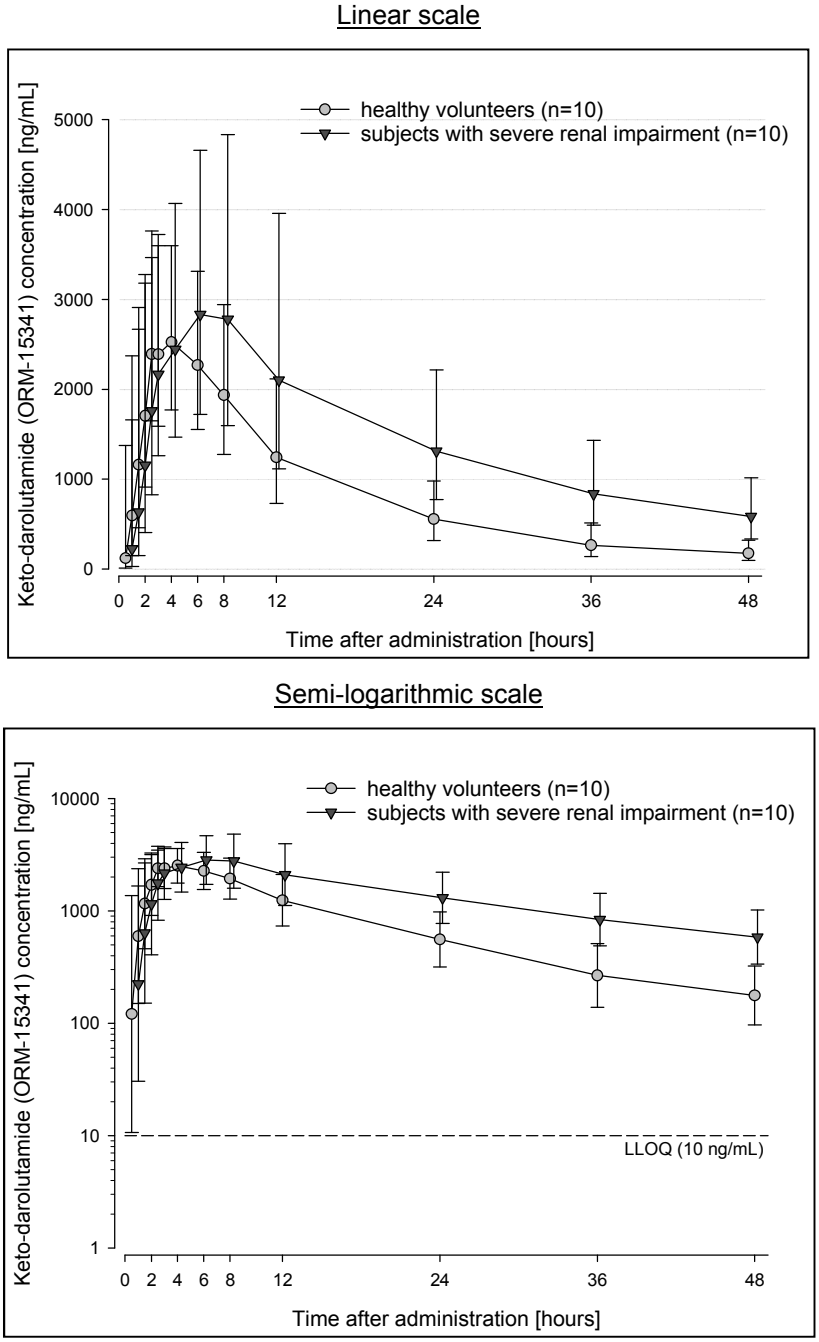
Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/ Figure 9-6

図 2.7.6.5-6 中等度肝機能障害被験者及び健康被験者（対照群）にダロルタミド 600mg を単回投与したときの SS 体の血漿中濃度（ng/mL）（幾何平均値／SD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（NCA-PKS）

2.7.6.5.2.2.1.4 M-1

ダロルタミド 600mg を食後に単回投与したときの M-1 の血漿中濃度（幾何平均値）を図 2.7.6.5-7（重度腎機能障害被験者 10 例、健康被験者 10 例）及び図 2.7.6.5-8（中等度肝機能障害被験者 9 例、健康被験者 10 例）に示す。

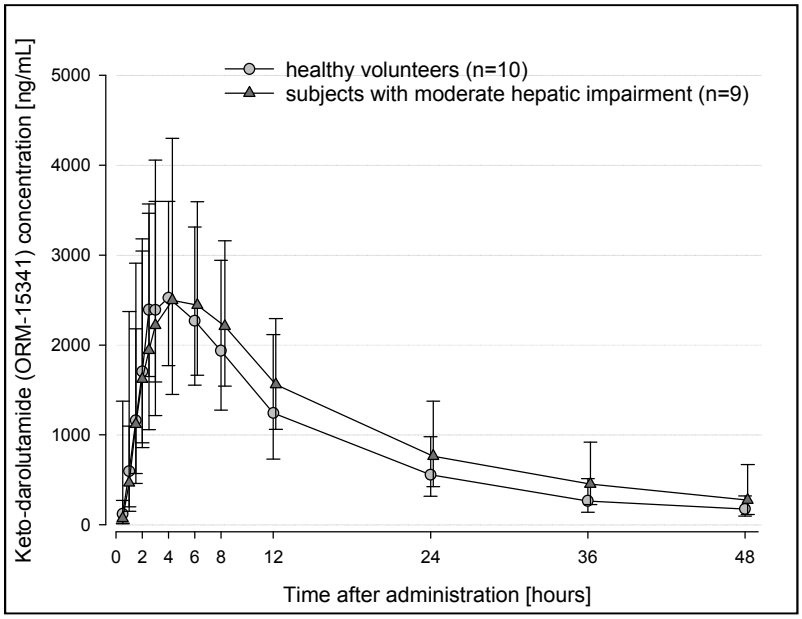
ダロルタミド 600mg を単回投与したときの M-1 の血漿中濃度－時間曲線の推移は、3 つのコホートで類似していた。中等度肝機能障害被験者及び健康被験者に比べて、重度腎機能障害被験者で C_{max} が増加した。M-1 の消失は、重度腎機能障害被験者で緩やかであると考えられた。



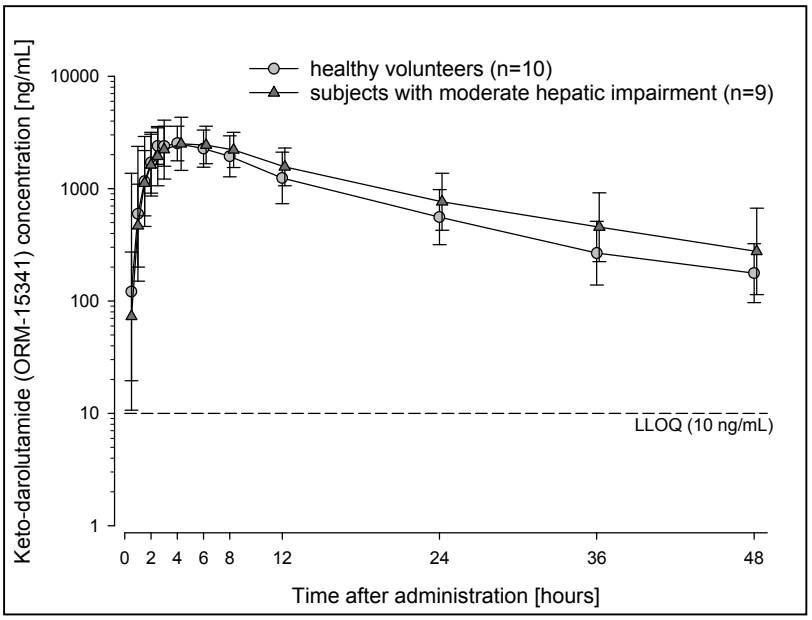
Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Figure 9-7

図 2.7.6.5-7 重度腎機能障害被験者及び健康被験者（対照群）にダロルタミド 600mg を単回投与したときの M-1 の血漿中濃度（ng/mL）（幾何平均値／SD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（NCA-PKS）

Linear scale



Semi-logarithmic scale



Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Figure 9-8

図 2.7.6.5-8 中等度肝機能障害被験者及び健康被験者（対照群）にダロルタミド 600mg を単回投与したときの M-1 の血漿中濃度（ng/mL）（幾何平均値／SD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（NCA-PKS）

2.7.6.5.2.2.2 薬物動態パラメータ

2.7.6.5.2.2.2.1 ダロルタミド

血漿中ダロルタミドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-5 に示す。

ダロルタミド 600mg を食後に単回投与したとき、ダロルタミドは緩徐に吸収され、これまでの試験成績と一致した。ダロルタミドの t_{max}（中央値）は、健康被験者、重度腎機能障害被験者及び中等度肝機能障害被験者で同程度（いずれも 4.00 時間）であった。

ダロルタミド 600mg を食後に単回投与したときのダロルタミドの曝露量〔AUC(0-48)〕の幾何平均値は、健康被験者（21.3μg·h/mL）に比べて、重度腎機能障害被験者（52.5μg·h/mL）で約 2.5 倍、中等度肝機能障害被験者（39.4μg·h/mL）で約 1.9 倍に増加した。NCI-ODWG 基準で肝機能障害と判定された被験者は 2 例のみであり（5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.3.4/78）、この 2 例における AUC(0-48)の値（それぞれ 61.1μg·h/mL 及び 67.0μg·h/mL）は健康被験者 10 例の AUC(0-48)の幾何平均値よりも約 3 倍に増加した（5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.4/17）。C_{max} 及び AUC(0-48)の%CV（範囲）は、C_{max} が 30.7%～38.7%、AUC(0-48)が 36.5%～41.9%であった。肝機能障害被験者における腎機能障害の潜在的影響について、本試験では詳細に検討しなかった。

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

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

血漿中ダロルタミドの非結合型分率（幾何平均値）は、健康被験者で 7.79%であり、中等度肝機能障害被験者（8.79%）及び重度腎機能障害被験者（8.06%）でわずかに高かった。幾何変動係数（%CV）はそれぞれ 8.78%、11.1%及び 11.8%であった。中等度肝機能障害又は重度腎機能障害においても、ダロルタミドのタンパク結合率に顕著な変化はみられなかった。

2.7.6.5.2.2.2.2 SR 体

血漿中 SR 体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-6 に示す。

SR 体の t_{max}（中央値）は、中等度肝機能障害被験者（4.00 時間）に比べて、健康被験者（3.04 時間）及び重度腎機能障害被験者（3.00 時間）で短縮したが、個別値は同じ範囲に分布していた。

SR 体の C_{max} 及び AUC(0-48)の幾何平均値は、中等度肝機能障害被験者（それぞれ 0.842μg/mL 及び 8.27μg·h/mL）で最も増加し、次いで重度腎機能障害被験者（それぞれ 0.730μg/mL 及び 6.74μg·h/mL)で増加した。健康被験者の C_{max} 及び AUC(0-48)（それぞれ 0.458μg/mL 及び 3.37μg·h/m）は最も減少した。C_{max} 及び AUC(0-48)の%CV は、3 つのコホートで、いずれも中程度〔範囲：C_{max} が 36.1%～46.2%、AUC(0-48)が 45.8%～53.8%〕であった。

2.7.6.5.2.2.2.3 SS 体

血漿中 SS 体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-7 に示す。

SS 体の t_{max}（中央値）は、中等度肝機能障害被験者（4.02 時間）及び健康被験者（4.00 時間）に比べて、重度腎機能障害被験者（6.00 時間）で遅延した。

SS 体の C_{max} 及び AUC(0-48)の幾何平均値は、中等度肝機能障害被験者（それぞれ 1.49μg/mL 及び 30.8μg･h/mL）に比べて、重度腎機能障害被験者（それぞれ 1.88μg/mL 及び 45.6μg･h/mL）で増加し、健康被験者（それぞれ 1.15μg/mL 及び 17.8μg･h/mL）では著しく減少した。C_{max} 及び AUC(0-48)の%CV は、3 つのコホートでいずれも中程度〔範囲：C_{max} が 30.1%～35.7%、AUC(0-48)が 34.5%～41.8%〕であった。

2.7.6.5.2.2.2.4 M-1

血漿中 M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-8 に示す。

M-1 の t_{max}（中央値）は、中等度肝機能障害被験者（4.02 時間）及び健康被験者（3.04 時間）に比べると、重度腎機能障害被験者（5.00 時間)で遅延したが、個別値はほぼ同じ範囲に分布していた。

M-1 の C_{max} 及び AUC(0-48)の幾何平均値は、中等度肝機能障害被験者（2.71μg/mL 及び 48.8μg･h/mL）及び健康被験者（2.92μg/mL 及び 41.0μg･h/mL）に比べると、重度腎機能障害被験者（3.51μg/mL 及び 69.5μg･h/mL)で増加した。C_{max} 及び AUC(0-48)の%CV は、3 つのコホートで、いずれも中程度（範囲：C_{max} が 30.4%～48.1%、AUC(0-48)が 42.0%～51.6%）であった。

血漿中 M-1 の非結合型分率の幾何平均値は、健康被験者（0.124%）に比べ、中等度肝機能障害被験者（0.151%）及び重度腎機能障害被験者（0.149%）でわずかに高かった。中等度肝機能障害又は重度腎機能障害においても、M-1 のタンパク結合率に顕著な変化はみられなかった。

表 2.7.6.5-5 健康被験者（対照群）、中等度肝機能障害被験者及び重度腎機能障害被験者にダロルタミド 600mg を単回投与したときの血漿中ダロルタミド（SS 体と SR 体の合計）の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）〕（NCA-PKS）

Parameter	Unit	n	Healthy volunteers N=10	n	Moderate hepatic impairment N=9	n	Severe renal impairment N=10
C_{max}	µg/mL	10	1.56 / 37.3 (0.675-2.37)	9	2.27 / 38.7 (1.30-4.72)	10	2.47 / 30.7 (1.44-3.33)
AUC(0-48)	µg·h/mL	10	21.3 / 41.9 (8.25-37.8)	9	39.4 / 36.5 (23.2-67.0)	10	52.5 / 38.9 (28.3-82.3)
AUC(0-t_{last})	µg·h/mL	10	21.3 / 41.9 (8.25-37.8)	9	39.5 / 36.7 (23.2-67.8)	10	52.6 / 38.9 (28.3-82.3)
AUC	µg·h/mL	10	23.3 / 43.4 (8.93-42.6)	7	45.9 / 44.6 (24.0-72.9)	7	67.6 / 41.9 (31.2-107)
$t_{1/2}$	h	10	13.6 / 18.2 (10.8-20.7)	7	13.7 / 35.4 (9.63-24.6)	7	17.7 / 16.1 (13.8-22.8)
t_{max}[a]	h	10	4.00 (3.02-12.0)	9	4.00 (4.00-8.00)	10	4.00 (3.00-12.0)
t_{last}[a]	h	10	48.1 (48.0-48.4)	9	48.1 (48.0-50.2)	10	48.0 (48.0-48.0)
CL/F	L/h	10	25.8 / 43.4 (14.1-67.2)	7	13.1 / 44.6 (8.23-25.0)	7	8.87 / 41.9 (5.60-19.2)
V_Z/F	L	10	507 / 45.3 (275-1390)	7	259 / 38.9 (135-348)	7	226 / 33.8 (159-382)
MRT	h	10	18.5 / 23.4 (14.3-28.4)	7	20.7 / 33.5 (14.6-35.0)	7	27.7 / 16.7 (21.0-34.5)
fraction unbound	%	10	7.79 / 8.78 (6.49-8.81)	9	8.79 / 11.1 (7.29-10.6)	10	8.06 / 11.8 (6.36-8.95)
$C_{max,unbound}$	µg/mL	10	0.121 / 35.0 (0.0561-0.185)	9	0.200 / 38.4 (0.114-0.371)	10	0.199 / 33.6 (0.117-0.295)
AUC(0-48)$_{unbound}$	µg·h/mL	10	1.66 / 43.4 (0.686-3.33)	9	3.47 / 38.7 (1.95-7.12)	10	4.24 / 43.8 (2.45-7.23)

a: Data are presented as median (range)

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

All values are presented with 3 significant digits

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

表 2.7.6.5-6 健康被験者（対照群）、中等度肝機能障害被験者及び重度腎機能障害被験者にダロルタミド 600mg を単回投与したときの血漿中 SR 体の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）〕（NCA-PKS）

Parameter	Unit	n	Healthy volunteers N=10	n	Moderate hepatic impairment N=9	n	Severe renal impairment N=10
C_{max}	µg/mL	10	0.458 / 43.1 (0.192-0.721)	9	0.842 / 46.2 (0.500-1.94)	10	0.730 / 36.1 (0.391-1.12)
AUC(0-48)	µg·h/mL	10	3.37 / 46.2 (1.10-4.84)	9	8.27 / 53.8 (4.36-20.5)	10	6.74 / 45.8 (2.98-11.6)
AUC(0-t_{last})	µg·h/mL	10	3.34 / 48.1 (1.04-4.84)	9	8.27 / 53.9 (4.36-20.6)	10	6.73 / 46.3 (2.92-11.6)
AUC	µg·h/mL	10	3.51 / 47.5 (1.11-5.06)	9	8.88 / 49.0 (5.45-21.2)	8	7.01 / 49.2 (3.02-12.0)
$t_{1/2}$	h	10	11.9 / 29.5 (6.77-19.3)	9	13.7 / 40.5 (9.03-28.7)	8	13.6 / 34.9 (8.86-24.9)
t_{max}[a]	h	10	3.04 (1.00-4.00)	9	4.00 (2.00-4.02)	10	3.00 (1.00-8.00)
t_{last}[a]	h	10	48.0 (24.1-48.4)	9	48.1 (48.0-50.2)	10	48.0 (36.1-48.0)
MRT	h	10	10.9 / 33.7 (7.11-20.1)	9	15.1 / 35.2 (9.96-31.5)	8	13.6 / 23.3 (9.71-20.1)

a: Data are presented as median (range)

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

All values are presented with 3 significant digits

(S,R)-darolutamide is stated as BAY 1896951 (ORM-16497) in Section 14

Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.4/6, 14.4/14, 14.4/18

表 2.7.6.5-7 健康被験者（対照群）、中等度肝機能障害被験者及び重度腎機能障害被験者にダロルタミド 600mg を単回投与したときの血漿中 SS 体の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）〕（NCA-PKS）

Parameter	Unit	n	Healthy volunteers N=10	n	Moderate hepatic impairment N=9	n	Severe renal impairment N=10
C_{max}	µg/mL	10	1.15 / 35.7 (0.529-1.76)	9	1.49 / 32.6 (0.892-2.77)	10	1.88 / 30.1 (1.05-2.46)
AUC(0-48)	µg·h/mL	10	17.8 / 41.8 (7.18-33.3)	9	30.8 / 34.5 (17.8-46.3)	10	45.6 / 38.3 (25.3-71.7)
AUC(0-t_{last})	µg·h/mL	10	17.8 / 41.8 (7.18-33.3)	9	30.8 / 34.7 (17.8-46.9)	10	45.6 / 38.3 (25.3-71.7)
AUC	µg·h/mL	10	19.7 / 43.3 (7.88-38.0)	7	35.7 / 45.6 (18.5-54.9)	7	60.5 / 41.1 (28.3-94.3)
$t_{1/2}$	h	10	14.0 / 17.7 (11.0-20.9)	7	14.1 / 34.5 (9.65-23.9)	8	19.3 / 18.6 (14.2-26.0)
t_{max}[a]	h	10	4.00 (3.02-12.0)	9	4.02 (4.00-8.02)	10	6.00 (3.00-12.1)
t_{last}[a]	h	10	48.1 (48.0-48.4)	9	48.1 (48.0-50.2)	10	48.0 (48.0-48.0)
MRT	h	10	20.1 / 22.0 (15.1-30.1)	7	22.8 / 32.3 (15.7-37.1)	7	30.1 / 15.9 (22.5-35.6)

a: Data are presented as median (range)

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

All values are presented with 3 significant digits

(*S,S*)-darolutamide is stated as BAY 1896952 (ORM-16555) in Section 14

Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.4/7, 14.4/15, 14.4/19

表 2.7.6.5-8 健康被験者（対照群）、中等度肝機能障害被験者及び重度腎機能障害被験者にダロルタミド 600mg を単回投与したときの血漿中 M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）〕（NCA-PKS）

Parameter	Unit	n	Healthy volunteers N=10	n	Moderate hepatic impairment N=9	n	Severe renal impairment N=10
C_{max}	µg/mL	10	2.92 / 30.4 (1.48-4.41)	9	2.71 / 48.1 (1.19-4.61)	10	3.51 / 38.8 (1.62-5.41)
AUC(0-48)	µg·h/mL	10	41.0 / 42.0 (17.0-83.0)	9	48.8 / 49.9 (22.0-88.3)	10	69.5 / 51.6 (30.1-145)
AUC(0-t_{last})	µg·h/mL	10	41.0 / 42.0 (17.0-83.0)	9	48.8 / 49.7 (22.0-88.3)	10	69.5 / 51.6 (30.1-145)
AUC	µg·h/mL	10	44.5 / 43.7 (18.3-93.7)	8	52.2 / 53.4 (24.3-99.5)	8	99.7 / 44.2 (49.8-189)
$t_{1/2}$	h	10	13.4 / 19.1 (9.39-18.3)	8	16.1 / 31.7 (9.87-24.5)	9	19.8 / 23.1 (13.5-28.2)
t_{max}[a]	h	10	3.04 (1.50-12.0)	9	4.02 (3.00-8.00)	10	5.00 (1.50-12.1)
t_{last}[a]	h	10	48.1 (48.0-48.4)	9	48.1 (48.0-50.2)	10	48.0 (48.0-48.0)
MRT	h	10	17.8 / 22.1 (13.0-25.1)	8	22.6 / 32.2 (14.2-33.4)	8	28.3 / 18.0 (20.9-34.4)
fraction unbound	%	10	0.124 / 7.26 (0.111-0.140)	9	0.151 / 33.4 (0.106-0.272)	10	0.149 / 19.3 (0.104-0.188)
$C_{max,unbound}$	µg/mL	10	0.00361 / 31.4 (0.00194-0.00578)	9	0.00410 / 35.2 (0.00204-0.00695)	10	0.00521 / 34.1 (0.00304-0.00900)
AUC(0-48)$_{unbound}$	µg·h/mL	10	0.0507 / 42.1 (0.0222-0.100)	9	0.0738 / 36.4 (0.0322-0.100)	10	0.103 / 48.2 (0.0565-0.247)

a: Data are presented as median (range)

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

All values are presented with 3 significant digits

M-1 is stated as BAY 1896953 (ORM-15341) in Section 14.

Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.4/8, 14.4/10, 14.4/12, 14.4/16, 14.4/20, 14.4/22, 14.4/24

2.7.6.5.2.2.3 統計学的評価

2.7.6.5.2.2.3.1 腎機能障害

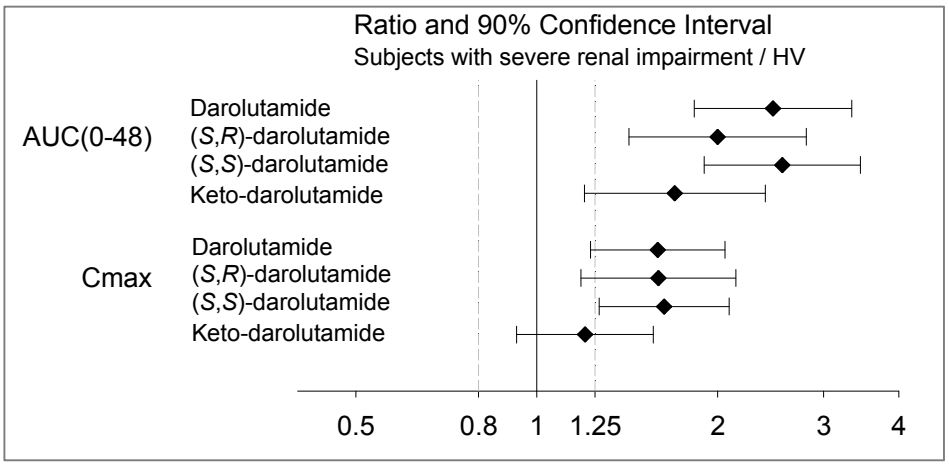
SR 体、SS 体、ダロルタミド及び M-1 の AUC(0-48)及び C_{max} について、健康被験者に対する重度腎機能障害被験者の比の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.6.5-9 及び図 2.7.6.5-9 に示す。

ダロルタミドの AUC(0-48)及び C_{max} に関する比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 2.47（90%CI：1.83；3.34）及び 1.59（1.23；2.06）であった。

表 2.7.6.5-9 血漿中 SR 体、SS 体、ダロルタミド及び M-1 の薬物動態パラメータに関する比（重度腎機能障害被験者／健康被験者）の点推定値及び両側 90%CI（PKREN、N＝20）

Parameter	n	Geom. CV (%)	Estimated Ratio	90% Confidence Interval
Darolutamide				
AUC(0-48)	20	40.4	2.47	[1.83 ; 3.34]
C_{max}	20	34.1	1.59	[1.23 ; 2.06]
(S,R)-darolutamide				
AUC(0-48)	20	46.0	2.00	[1.42 ; 2.81]
C_{max}	20	39.8	1.59	[1.18 ; 2.14]
(*S,S*)-darolutamide				
AUC(0-48)	20	40.0	2.56	[1.90 ; 3.45]
C_{max}	20	33.0	1.63	[1.27 ; 2.09]
M-1				
AUC(0-48)	20	47.0	1.70	[1.20 ; 2.40]
C_{max}	20	34.8	1.20	[0.925 ; 1.56]

Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.4/25～32

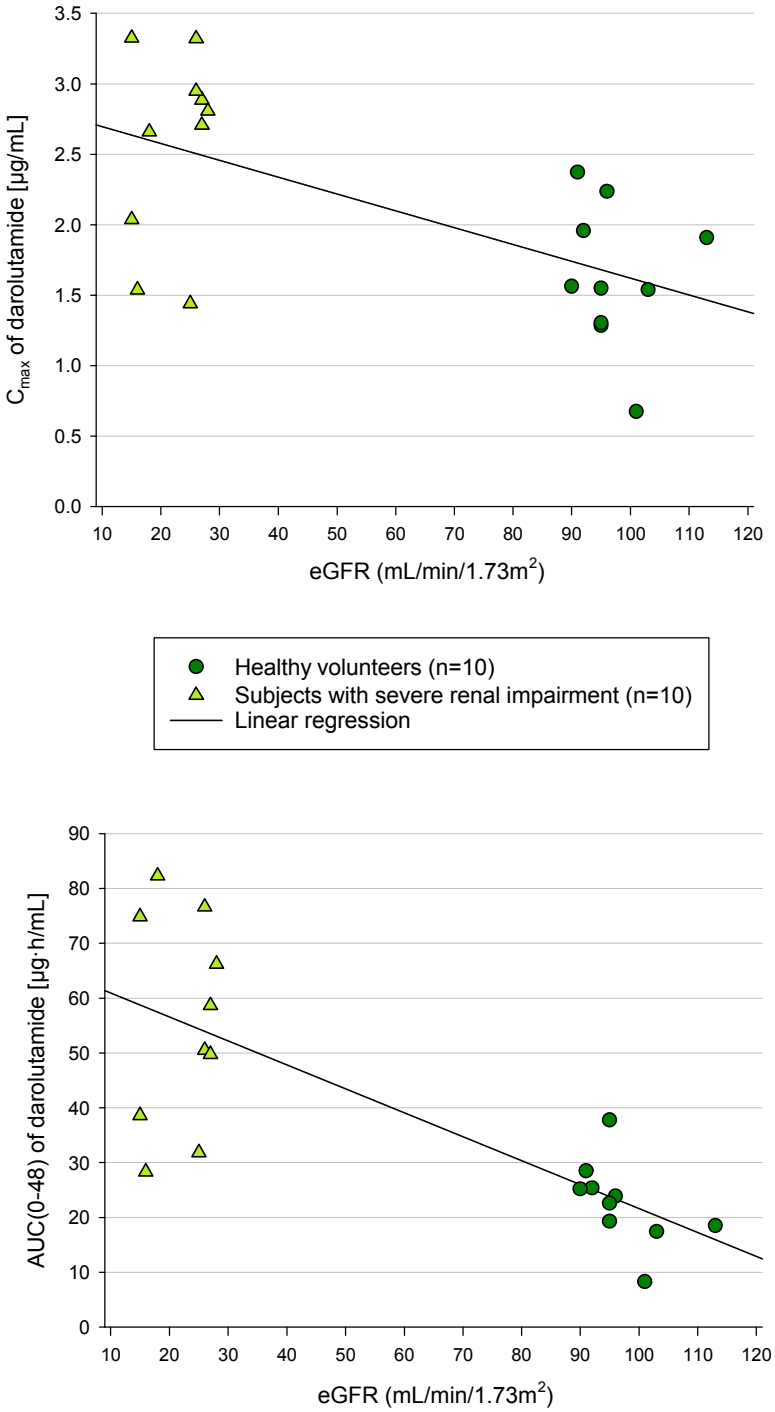


Dashed lines mark the generally accepted range for bioequivalence of [0.80,1.25]

Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Figure 9-13

図 2.7.6.5-9 血漿中 SR 体、SS 体、ダロルタミド及び M-1 の薬物動態パラメータに関する比（重度腎機能障害被験者／健康被験者）の点推定値及び両側 90%CI（PKREN、N＝20）

健康被験者（対照群）及び重度腎機能障害被験者において、主要薬物動態パラメータであるダロルタミドの C_{max} 及び AUC(0-48)と eGFR との相関関係を線形回帰分析により検討し、回帰直線付き散布図を図 2.7.6.5-10 に示す。



Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Figure 9-14

Spearman's correlation coefficient; -0.50 for C_{max}, -0.78 for AUC(0-48)

図 2.7.6.5-10 健康被験者（対照群）及び重度腎機能障害被験者における主要薬物動態パラメータであるダロルタミドの C_{max} 及び AUC(0-48)と eGFR との相関関係（PKREN）

線形回帰分析の結果から、ダロルタミドの曝露量〔AUC(0-48)〕及び C_{max} は eGFR の低下に応じて増加する傾向（負の相関）が認められた。なお、中等度又は軽度腎機能障害被験者のデータが得られていないことに留意する必要がある。

AUC(0-48)と eGFR の間の負の相関性（スピアマンの相関係数）は、SR 体（-0.64）及び M-1（-0.49）に比べ、ダロルタミド（-0.78）及び SS 体（-0.79）で強かった（5.3.3.3.1 PH-39976/Figure 14.4/17、14.4/19、14.4/21、14.4/23）。

線形回帰モデルに基づき、各薬物動態パラメータの変動性の 10.5%～60.2%が eGFR により説明された〔決定係数（R^2）の範囲：0.1045～0.6017〕（5.3.3.3.1 PH-39976/Figure 14.4/17-24)。最も小さい R^2 は M-1 の C_{max} の値（R^2＝0.1045）であり、最も大きい R^2 はダロルタミド及び SS 体の AUC(0-48)の値（それぞれ R^2=0.5881 及び R^2=0.6017）であった。

2.7.6.5.2.2.3.2 肝機能障害

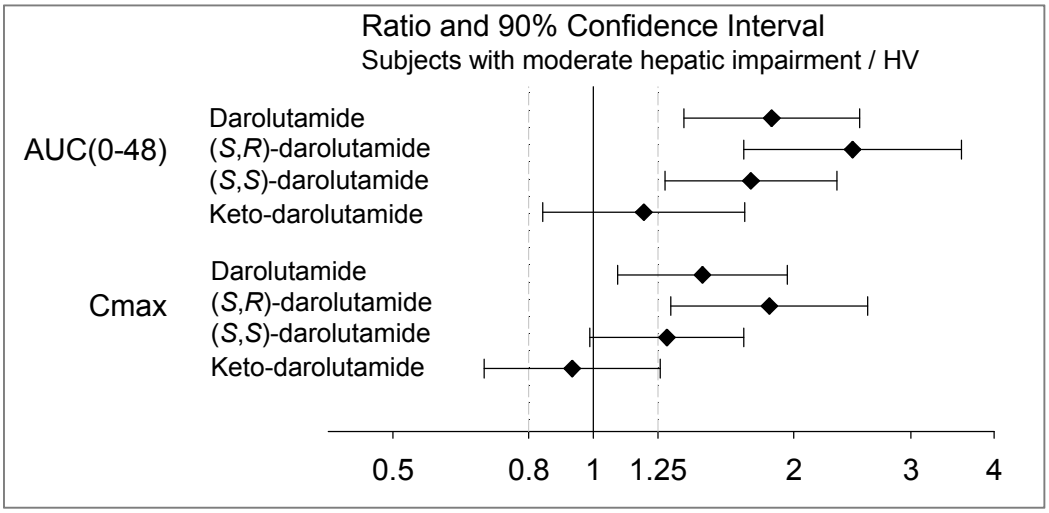
SR 体、SS 体、ダロルタミド及び M-1 の AUC(0-48)及び C_{max} について、健康被験者に対する中等度肝機能障害被験者の比の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.6.5-10 及び図 2.7.6.5-11 に示す。

ダロルタミドの AUC(0-48)及び C_{max} に関する比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 1.85（90%CI：1.37；2.51）及び 1.46（90%CI：1.09；1.96）であった。

表 2.7.6.5-10 血漿中 SR 体、SS 体、ダロルタミド及び M-1 の薬物動態パラメータに関する比（中等度肝機能障害被験者／健康被験者）の点推定値及び両側 90%CI（PKHEP、N＝19）

Parameter	n	Geom. CV (%)	Estimated Ratio	90% Confidence Interval
Darolutamide				
AUC(0-48)	19	39.4	1.85	[1.37 ; 2.51]
C_{max}	19	38.0	1.46	[1.09 ; 1.96]
(*S,R*)-darolutamide				
AUC(0-48)	19	49.8	2.45	[1.68 ; 3.57]
C_{max}	19	44.6	1.84	[1.31 ; 2.58]
(*S,S*)-darolutamide				
AUC(0-48)	19	38.5	1.73	[1.28 ; 2.32]
C_{max}	19	34.3	1.29	[0.988 ; 1.68]
M-1				
AUC(0-48)	19	45.8	1.19	[0.840 ; 1.69]
C_{max}	19	39.4	0.930	[0.686 ; 1.26]

Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.4/33～40



Dashed lines mark the generally accepted range for bioequivalence of [0.80,1.25]

Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Figure 9-15

図 2.7.6.5-11 血漿中 SR 体、SS 体、ダロルタミド及び M-1 の薬物動態パラメータに関する比（中等度肝機能障害被験者／健康被験者）の点推定値及び両側 90%CI（PKHEP、N＝19）

2.7.6.5.2.3 安全性の結果

2.7.6.5.2.3.1 治験薬の曝露状況

各被験者は、ダロルタミド 600mg の単回投与を受けた（5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.3/1、14.3/2）。

2.7.6.5.2.3.2 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

TEAE を表 2.7.6.5-11 に示す。

表 2.7.6.5-11 TEAE（SAF）

	Moderate hepatic impairment N=9 (100%)	Severe renal impairment N=10 (100%)	Healthy volunteers N=10 (100%)	Total N=29 (100%)
Number of subjects (%) with the specified TEAE:				
Any TEAE	0	1 (10.0%)	2 (20.0%)	3 (10.3%)
Drug-related TEAEs	0	0	0	0
AEs related to procedures required by the protocol	0	0	1 (10.0%)	1 (3.4%)
Maximum intensity of TEAEs				
- mild	0	1 (10.0%)	2 (20.0%)	3 (10.3%)
Any serious TEAE	0	0	0	0
Discontinuation due to TEAE	0	0	0	0

Source: 5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.3.1/3

TEAE は、29 例中 3 例（10.3%）に発現した頭痛のみであり、重度腎機能障害被験者 1 例及び健康被験者 2 例に発現した（5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.3.1/6）。頭痛は 3 例全例とも軽度であり、発現後 2 時間以内に消失し、治験薬と関連なしと判断された（5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.3.1/4、14.3.1/7）。

死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は、いずれも認められなかった（5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.3.2/1-3）。

2.7.6.5.2.3.3 臨床検査

血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固パラメータ及び尿検査において、スクリーニングから追跡調査まで臨床的に意味のある変動はみられなかった（5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.3.4/12～36、14.3.4/63～76）。

2.7.6.5.2.3.4 バイタルサイン

血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）、心拍数及び体温のベースラインからの平均変化量に、臨床的に問題となるような変動は認められなかった（5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.3.5/1-4）。

2.7.6.5.2.3.5 12 誘導 ECG

心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある変動はみられなかった（5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.3.5/5-10）。

ペースメーカー使用中の重度腎機能障害被験者 1 例に ECG 異常が認められたが（5.3.3.3.1 PH-39976/Table 14.3.5/12）、ECG 記録紙の所見では臨床的に重要でない所見と判断された（5.3.3.3.1 PH-39976/Section 8.4）。

臨床的に意味のある QT 間隔の延長はみられなかった。

2.7.6.5.3 結論

- ダロルタミド 600mg を食後に単回投与したとき、すべての被験者（中等度肝機能障害被験者 9 例、重度腎機能障害被験者 10 例、健康被験者 10 例）で忍容性は良好であった。

- ダロルタミド 600mg を食後に単回投与したとき、中等度肝機能障害及び重度腎機能障害は、ダロルタミドの薬物動態に影響を及ぼした。

  - 中等度肝機能障害被験者では、健康被験者に比べダロルタミドの C_{max} の平均値が約 1.5 倍に増加し、AUC(0-48)の平均値が約 1.9 倍に増加した。

  - 重度腎機能障害被験者では、健康被験者に比べダロルタミドの C_{max} の平均値が約 1.6 倍に増加し、AUC(0-48)の平均値が約 2.5 倍に増加し、$t_{1/2}$ が延長した。ダロルタミドの曝露量及び C_{max} は、eGFR の低下に応じて増加する傾向（負の相関）が認められた。なお、すべての回帰直線で決定係数が総じて小～中程度であったため、結果は慎重に評価する必要がある。

- 中等度腎機能障害被験者を対象とした検討（パート 2）の実施は、倫理的又は科学的に妥当ではないと判断し、パート 1 完了後に試験を終了した。

2.7.6.6 【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）

参照項目：5.3.3.4.1 PH-39412

2.7.6.6.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男女被験者を対象に薬物トランスポーター基質（ロスバスタチン）の薬物動態に及ぼすダロルタミドの影響、並びにダロルタミドの薬物動態及び安全性を検討する非盲検、固定順序の薬物相互作用試験

実施医療機関：1 施設、1 ヵ国（ドイツ）

試験期間：	**開発のフェーズ**：
最初の被験者の組入れ日：2016 年 2 月 9 日 最後の被験者の完了日： 2016 年 5 月 11 日	第 I 相

目的：

主要目的

- ロスバスタチンの薬物動態に及ぼすダロルタミドの影響を評価する。

副次目的

- 健康男性及び閉経後女性被験者におけるダロルタミド単回投与及び反復投与後の血漿中ダロルタミド、そのジアステレオマーである(*S,R*)-ダロルタミド（SR 体）、(*S,S*)-ダロルタミド（SS 体）及び並びにその主代謝物ケト-ダロルタミド（M-1）の薬物動態を明らかにする。
- 安全性を検討する。
- ダロルタミド投与後の薬物動態に及ぼす性差の影響を検討する。

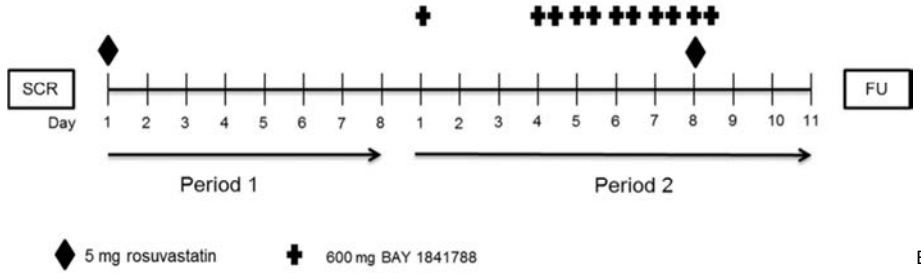
その他の目的

- ダロルタミドの薬物動態に及ぼすロスバスタチンの影響を検討する。
- ロスバスタチンの腎排泄に及ぼすダロルタミドの影響を検討する。

試験方法：

本試験は、単施設、非無作為化、非盲検、固定順序、薬物相互作用試験である。本試験は、スクリーニング期、第 1 期及び第 2 期の 2 つの投与期並びに追跡調査期からなる。

第 1 期の第 1 日及び第 2 期の第 8 日にロスバスタチン 5mg を単回投与した。第 2 期の第 1 日にダロルタミド 600mg を単回投与し、第 4～8 日に 600mg を 1 日 2 回（1,200mg/日）反復投与した。ロスバスタチン及びダロルタミドは常に食後投与とし、標準食摂取開始から 30 分後に 240mL の水と共に経口投与した。第 1 期のロスバスタチン単回投与と第 2 期のダロルタミド単回投与の間には 6 日間以上の休薬期間を設けた。試験デザインの概要を下図に示す。



BAY 1841788=ダロルタミド

第1期の第－1日の夕方から第3日の朝まで、並びに第2期の第－1日の夕方から第3日の朝まで及び第6日の夕方から第10日の朝まで、被験者を実施医療機関に入院させた。

薬物動態測定用血液検体及び尿検体の採取スケジュールは、表 2.7.6.6-1～表 2.7.6.6-7 に示す。

血漿中SR体とSS体濃度の合計を血漿中ダロルタミド濃度として表した。

定量方法は、5.3.3.4.1 PH-39412/Section 9.4.1.1 を参照。なお、SR体、SS体及びM-1の定量下限はそれぞれ4.94、5.06及び10.0ng/mLであった。

被験薬：

ダロルタミドフィルムコーティング錠300mg

用法・用量

単回投与：600mg（2錠）

反復投与：600mg（2錠）1日2回（1,200mg/日）

投与期間

第1期：投与なし

第2期：第1日に600mgを単回投与し、第4日から第8日まで600mgを1日2回5日間反復投与した。

併用薬：ロスバスタチン5mg（市販薬：クレストール5mg、AstraZeneca社）

用法・用量

5mg経口投与

投与期間

第1期：第1日に5mgを単回投与した。

第2期：第8日に5mgを単回投与した。

主な選択基準：

年齢が45～65歳で体格指数（BMI）が18.0～29.9kg/m^2の健康白人男性又は閉経後女性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.4.1 PH-39412/Section 7.2.1及び7.2.2を参照。

薬物動態の評価項目：

主要パラメータ：

- ロスバスタチン：第1期及び第2期の単回投与後のC_{max}、AUC(0-24)
  （第1期ロスバスタチン単剤投与後、第2期ダロルタミドとの併用投与後）

副次パラメータ：

- ロスバスタチン：第1期及び第2期の単回投与後のAUC(0-t_{last})、t_{max}、t_{last}
  （第1期ロスバスタチン単剤投与後、第2期ダロルタミドとの併用投与後）
- SR体、SS体、その合計（ダロルタミド）及びM-1：第2期第1日の単回投与後のC_{max}、t_{max}、t_{last}、AUC(0-12)、AUC(0-24)、AUC(0-t_{last})、AUC、$t_{1/2}$、CL/F、V_Z/F、MRT
- SR体、SS体、その合計（ダロルタミド）及びM-1：第2期第7日及び第8日の反復投与後の$C_{max,md}$、$t_{max,md}$、$t_{last,md}$、AUC(0-12)$_{md}$

その他のパラメータ：

- SR体、SS体、その合計（ダロルタミド）及びM-1：第2期第1日の単回投与後の%AUC(t_{last}-∞)、points terminal
- ロスバスタチン：%$A_{E,ur}$(0-6)、%$A_{E,ur}$(6-24)、%$A_{E,ur}$(0-24)、CL_R

安全性の評価項目：
有害事象、臨床検査、12 誘導心電図（ECG）、バイタルサイン及び併用薬

被験者数：
目標被験者数：
30 例（男女各 15 例）
設定根拠：
第 1 期及び第 2 期のロスバスタチンの薬物動態評価可能例 24 例を得るために、30 例（男女各 15 例）を第 1 期に組入れることとした。詳細は 5.3.3.4.1 PH-39412/Section 7.6.7 を参照。

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（ダロルタミド又はロスバスタチン）の投与を受けたすべての被験者
ノンコンパートメント解析のための薬物動態解析対象集団（NCA-PKS）：ノンコンパートメント解析が可能な血漿中濃度プロファイルを有するすべての被験者
ロスバスタチンの薬物相互作用評価のための薬物動態解析対象集団（PK-DDI）：2 回の投与日（第 1 期の第 1 日の単剤投与、第 2 期の第 8 日のダロルタミドとの併用投与）における主要薬物動態パラメータの算出が可能な血漿中濃度プロファイルを有するすべての被験者
ダロルタミドの性差評価のための薬物動態解析対象集団（PK-SEX）：第 2 期の第 1 日（単回投与）の AUC(0-24)及び C_{max} 並びに第 2 期の第 7 日（反復投与）の $AUC(0\text{-}12)_{md}$ 及び $C_{max,md}$ の算出が可能な血漿中濃度プロファイルを有するすべての被験者
薬物動態の解析
薬物動態パラメータは、WinNonlin（Version 5.3、Pharsight 社）を用いてノンコンパートメント解析法により算出した。
ロスバスタチンの薬物動態に及ぼすダロルタミドの影響は AUC(0-24)、C_{max} 及び CL_R の対数値を用いて線形混合効果モデルにより解析した。ダロルタミドの薬物動態に及ぼす性差の影響は AUC(0-24)及び $AUC(0\text{-}12)_{md}$、C_{max} 及び $C_{max,md}$ を用いて、ダロルタミドの薬物動態に及ぼすロスバスタチンの影響は $AUC(0\text{-}12)_{md}$ 及び $C_{max,md}$ を用いて同様に解析した。それぞれのパラメータの比の点推定値（最小二乗平均）及びその 90%信頼区間（CI）並びに 95%予測区間を求めた。
安全性の解析
有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.19.0 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。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の投与開始後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。

2.7.6.6.1.1 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.6-1～表 2.7.6.6-7 に示す。

2.7.6.6

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 4 of 40

表 2.7.6.6-1 試験スケジュール：スクリーニング及び投与前（第－1 日）

		--	Screening[a]	Pre-dose (in the morning)	Pre-dose (in the evening)
INITIATOR	Time (d)	--	-28 - -01	-01	-00
	Time (h)	--		00	14
	Time (min)	--		00	00
Relative time	Time (d)	--	- 28 - -01	-01	-00
	Time (h)	--		00	14
	Time (min)	--		00	00
24h clock time 1st subject				8:00	18:00
Inclusion (date of written informed consent)		X			
Females only: gynecological examination, cervical smear			X		
Check of inclusion/exclusion criteria			→	→	→
Allocation of screening number			X		
Demographic data			X		
Height, weight, BMI			X		
Smoking history, alcohol			X		
Medical and surgical history			X		
Current and previous medication			→	→	→
Physical examination			X		
AEs (before treatment)			X	X	X
Blood pressure[b], HR[b], body temperature			X	X	
12-lead ECG[b]			X	X	
Blood/urine sample for laboratory examination			X	X	
Blood sample for genotyping[c]				X	
Serology			X		
Urine drug screen			X		X
Alcohol breath test			X		X
Final check of inclusion/exclusion criteria, allocation of treatment number					X
Start of in-house period in the evening					→

X: Done at the time point indicated

→: Done continuously, starting from the time point indicated

a: Screening visit within 4weeks before first study drug administration in Study Period 1

b: After at least 15min rest in supine position

c: Blood sample was taken from all subjects eligible for treatment

2.7.6.6

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 5 of 40

表 2.7.6.6-2 試験スケジュール：第 1 期—ロスバスタチン単剤投与（第 1 日～第 3 日）

INITIATOR	Time (d)	-00	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	02	03
	Time (h)	00	00	00	01	01	02	02	03	04	06	08	12	00	00
	Time (min)	30	00	30	00	30	00	30	00	00	00	00	00	00	00
Relative time	Time (d)	-00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	02
	Time (h)	00	00	00	01	01	02	02	03	04	06	08	12	00	00
	Time (min)	30	00	30	00	30	00	30	00	00	00	00	00	00	00
24h clock time 1st subject			8:00	8:30	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	14:00	16:00	20:00	8:00	8:00
Assignment to study		X													
Plasma sample for PK of rosuvastatin			X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Urine sampling for PK of rosuvastatin			X[f]	→	→	→	→	→	→	→	X	→	→	X	
Rosuvastatin administration[b]			X												
Blood pressure, HR			X[a]				X			X			X	X	
Body temperature			X[a]											X	
12-lead ECG			X[a]				X			X			X	X	
Blood/urine sample for laboratory examination										X[c]				X	
AEs+concomitant medication			X		X		X			X	X	X	X	X	X
In-house			→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Discharge[d]															X[e]

a: Before study drug administration

b: Rosuvastatin was administered orally always 30min after start of a standardized breakfast and with 240mL of water

c: Only blood sample for CK and liver enzymes (AST, ALT, GGT)

d: Subjects were advised to promptly report any symptoms, e.g. symptoms indicating liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice, especially before the end of any in-house phase within this study

e: After discharge, there was a period of at least 6 drug-free days (first drug-free day=Day 02)

f: Additional urine sample before dosing of rosuvastatin

表 2.7.6.6-3 試験スケジュール：第 2 期―ダロルタミド単回投与〔第－1 日～第 2 日（朝）〕

INITIATOR	Time (d)	-01	-00	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	02
	Time (h)	00	14	00	00	01	01	02	02	03	04	06	08	12	00
	Time (min)	00	00	00	30	00	30	00	30	00	00	00	00	00	00
Relative time	Time (d)	-01	-00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01
	Time (h)	00	14	00	00	01	01	02	02	03	04	06	08	12	00
	Time (min)	00	00	00	30	00	30	00	30	00	00	00	00	00	00
24h clock time 1st subject		8:00	18:00	8:00	8:30	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	14:00	16:00	20:00	8:00
Plasma sample for PK of darolutamide				X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Darolutamide administration[b]				X											
Blood pressure, HR		X		X[a]		X					X			X	X
Body temperature		X		X[a]											X
12-lead ECG		X		X[a]		X					X			X	X
Blood/urine sample for laboratory examination		X[c]													X
Alcohol breath test			X												
Urine drug screen			X												
AEs/concomitant medication		X	X	X		X		X			X	X	X	X	X
In-house			→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→

a: Before study drug administration

b: Darolutamide (600mg single dose) was administered orally in non-fasted condition 30min after start of a standardized breakfast (morning dose) or standardized dinner (evening dose) and with 240mL of water

c: Results were checked the same day (latest in the evening) to decide about subject's further participation in the study

2.7.6.6

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 7 of 40

表 2.7.6.6-4 試験スケジュール：第 2 期―ダロルタミド反復投与〔第 2 日（夜）～第 6 日（夜）〕

INITIATOR	Time (d)	02	03	03	04	04	05	05	06	06
	Time (h)	12	00	12	00	12	00	12	00	12
	Time (min)	00	00	00	00	00	00	00	00	00
Relative time	Time (d)	01	02	02	03	03	04	04	05	05
	Time (h)	12	00	12	00	12	00	12	00	12
	Time (min)	00	00	00	00	00	00	00	00	00
24h clock time 1st subject		20:00	8:00	20:00	8:00	20:00	8:00	20:00	8:00	20:00
Plasma sample for PK of darolutamide		X	X	X	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]
Darolutamide administration (twice a day)					X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]
Blood pressure, HR					X[a]					
Body temperature					X[a]					
12-lead ECG					X[a]					
Blood/urine sample for laboratory examination					X[a]					
AEs/concomitant medication			X		X	X	X	X	X	X
In-house		→	→							→
Discharge			X[c]							

a: Before darolutamide administration

b: Darolutamide was always administered orally 30min after start of a standardized breakfast (morning dose) or standardized dinner (evening dose) and with 240mL of water

c: Subjects were advised before discharge to promptly report any symptoms to the investigator and to ask for advice in case they consider concomitant medication to be necessary (before taking any concomitant medication)

表 2.7.6.6-5 試験スケジュール：第 2 期―ダロルタミド反復投与（第 7 日）

INITIATOR	Time (d)	07	07	07	07	07	07	07	07	07	07	07
	Time (h)	00	00	01	01	02	02	03	04	06	08	12
	Time (min)	00	30	00	30	00	30	00	00	00	00	00
Relative time	Time (d)	06	06	06	06	06	06	06	06	06	06	06
	Time (h)	00	00	01	01	02	02	03	04	06	08	12
	Time (min)	00	30	00	30	00	30	00	00	00	00	00
24h clock time 1st subject		8:00	8:30	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	14:00	16:00	20:00
Plasma sample for PK of darolutamide		X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[a]
Darolutamide administration[b]		X										X
Blood pressure, HR		X[a]		X					X			X
Body temperature		X[a]										
12-lead ECG		X[a]		X					X			X
Blood/urine sample for laboratory examination		X[c]										
AEs/concomitant medication		X		X		X			X	X	X	X
In-house		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→

a: Before study drug administration

b: Darolutamide (600mg b.i.d.) was administered orally in non-fasted condition 30min after start of a standardized breakfast (morning dose) or standardized dinner (evening dose) and with 240mL of water

c: Results were checked the same day (latest in the evening) to decide about subject’s further participation in the study

表 2.7.6.6-6 試験スケジュール：第 2 期—ロスバスタチン単回投与＋ダロルタミド反復投与（第 8 日～第 11 日、定常状態）

INITIATOR	Time (d)	08	08	08	08	08	08	08	08	08	08	08	09	10	11
	Time (h)	00	00	01	01	02	02	03	04	06	08	12	00	00	00
	Time (min)	00	30	00	30	00	30	00	00	00	00	00	00	00	00
Relative time	Time (d)	07	07	07	07	07	07	07	07	07	07	07	08	09	10
	Time (h)	00	00	01	01	02	02	03	04	06	08	12	00	00	00
	Time (min)	00	30	00	30	00	30	00	00	00	00	00	00	00	00
24h clock time 1st subject		8:00	8:30	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	14:00	16:00	20:00	8:00	8:00	8:00
Plasma sample for PK of rosuvastatin		X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Urine sampling for PK of rosuvastatin		X[g]	→	→	→	→	→	→	→	X	→	→	X		
Plasma sample for PK of darolutamide		X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[a]	X	X	X
Rosuvastatin administration[b]		X													
Darolutamide administration[c]		X										X[d]			
Blood pressure, HR		X[a]		X		X			X			X	X		X
Body temperature		X[a]											X		X
12-lead ECG		X[a]		X		X			X			X	X		X
Blood/urine sample for laboratory examination		X							X[e]				X		
AEs+concomitant medication		X		X		X			X	X	X	X	X	X	X
In-house		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
Discharge														X[f]	

a: Before study drug administration

b: Rosuvastatin was administered orally 30min after start of a standardized breakfast and with 240mL of water

c: Darolutamide was administered orally always 30 min after start of a standardized breakfast (morning dose) or standardized dinner (evening dose) and with 240mL of water

d: Last darolutamide dose in the evening of Day 08

e: Blood sample for CK and liver enzymes

f: Subjects were advised to promptly report any symptoms, e.g. symptoms indicating liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice, especially before the end of any in-house phase within this study

g: Additional urine sample before dosing of rosuvastatin

表 2.7.6.6-7 試験スケジュール：追跡検査（治験薬最終投与後 14±3 日以内）

	Follow-up visit
AEs	X[a]
Concomitant medication	→
Physical examination	X
Blood/urine sample for laboratory examination	X
12-lead ECG	X
Blood pressure, HR, body temperature	X

a：All AEs were followed up until resolution or reach the chronic and/or stable conditions

2.7.6.6.2 成績

2.7.6.6.2.1 試験対象集団

2.7.6.6.2.1.1 被験者の内訳

本試験には合計 67 例が組入れられた。スクリーニングの結果、30 例が適格となり、30 例全例が計画どおり治験薬の投与を受け、試験を完了した。

2.7.6.6.2.1.2 解析対象集団

30 例全例が治験薬の投与を受け、SAF に採用された。30 例中 29 例は、薬物動態評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱なく 2 つの投与期を完了し、薬物動態解析対象集団（NCA-PKS、PK-DDI 及び PK-SEX）に採用された。女性被験者 1 例（被験者番号 [redacted]）は第 2 期の投与を完了したが、治験実施計画書からの重大な逸脱（除外基準に抵触：治験薬投与開始前 30 日以内又は本試験と並行して治験薬を用いた別の臨床試験に参加した疑い）が認められたため、薬物動態解析対象集団（NCA-PKS、PK-DDI 及び PK-SEX）から除外された（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.1/3、14.1/11）。

2.7.6.6.2.1.3 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を表 2.7.6.6-8 に示す。

平均年齢（範囲）は 54.9 歳（47～62 歳)であり、すべて白人被験者であった。体重及び身長の平均値（範囲）は、それぞれ 72.9kg（53.7～100kg）及び 171cm（155～190cm)であった。BMI の平均値（範囲）は 24.8kg/m^2（20.3～28.8kg/m^2)であった。平均年齢は、女性被験者（57.3 歳）と比較して男性被験者（52.5 歳）で低く、体重及び身長の平均値は、女性被験者（67.8kg、165cm）と比較して男性被験者（78.0kg、177cm）で大きかった。年齢、体重及び身長に性差がみられたが、BMI は男女で同程度であった。30 例のうち、元喫煙者は 11 例（男性 4 例、女性 7 例）、非喫煙者は 19 例（男性 11 例、女性 8 例）であった（5.3.3.4.1 PH-39412/Listing 16.2.4/6）。また、少量飲酒者は 28 例（男女各 14 例）、非飲酒者は 2 例（男女各 1 例）であった（5.3.3.4.1 PH-39412/Listing 16.2.4/7）。

表 2.7.6.6-8 人口統計学的特性及びその他の特性（SAF）

Parameter			Male N=15 (100%)	Female N=15 (100%)	Total N=30 (100%)
Sex	Male	n	15 (100%)		15 (50%)
	Female	n		15 (100%)	15 (50%)
Race	White	n	15 (100%)	15 (100%)	30 (100%)
Age (years)		Arithmetic mean	52.5	57.3	54.9
		STD	3.4	3.5	4.2
		Range	47 – 58	49 – 62	47 – 62
Weight (kg)		Arithmetic mean	78.0	67.8	72.9
		STD	9.5	9.2	10.6
		Range	58.9 – 100.0	53.7 – 88.7	53.7 – 100.0
Height (cm)		Arithmetic mean	177	165	171
		STD	7.8	7.8	9.7
		Range	163 – 190	155 – 182	155 – 190
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	24.8	24.7	24.8
		STD	2.0	1.8	1.9
		Range	22.2 – 28.8	20.3 – 26.8	20.3 – 28.8

Source : 5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.1/12

NCA-PKS 29 例の平均年齢（範囲）は 54.8 歳（47～62 歳)であった。体重及び身長の平均値（範囲）はそれぞれ 73.2kg（53.7～100kg）及び 172cm（155～190cm）であった。BMI の平均値（範囲）は 24.7kg/m^2（20.3～28.8kg/m^2）であった（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.1/13）。29 例のうち、元喫煙者は 11 例（男性 4 例、女性 7 例）、非喫煙者は 18 例（男性 11 例、女性 7 例）であった。また、少量飲酒者は 27 例（男性 14 例、女性 13 例）、非飲酒者は 2 例（男女各 1 例）であった。

2.7.6.6.2.2 薬物動態の結果

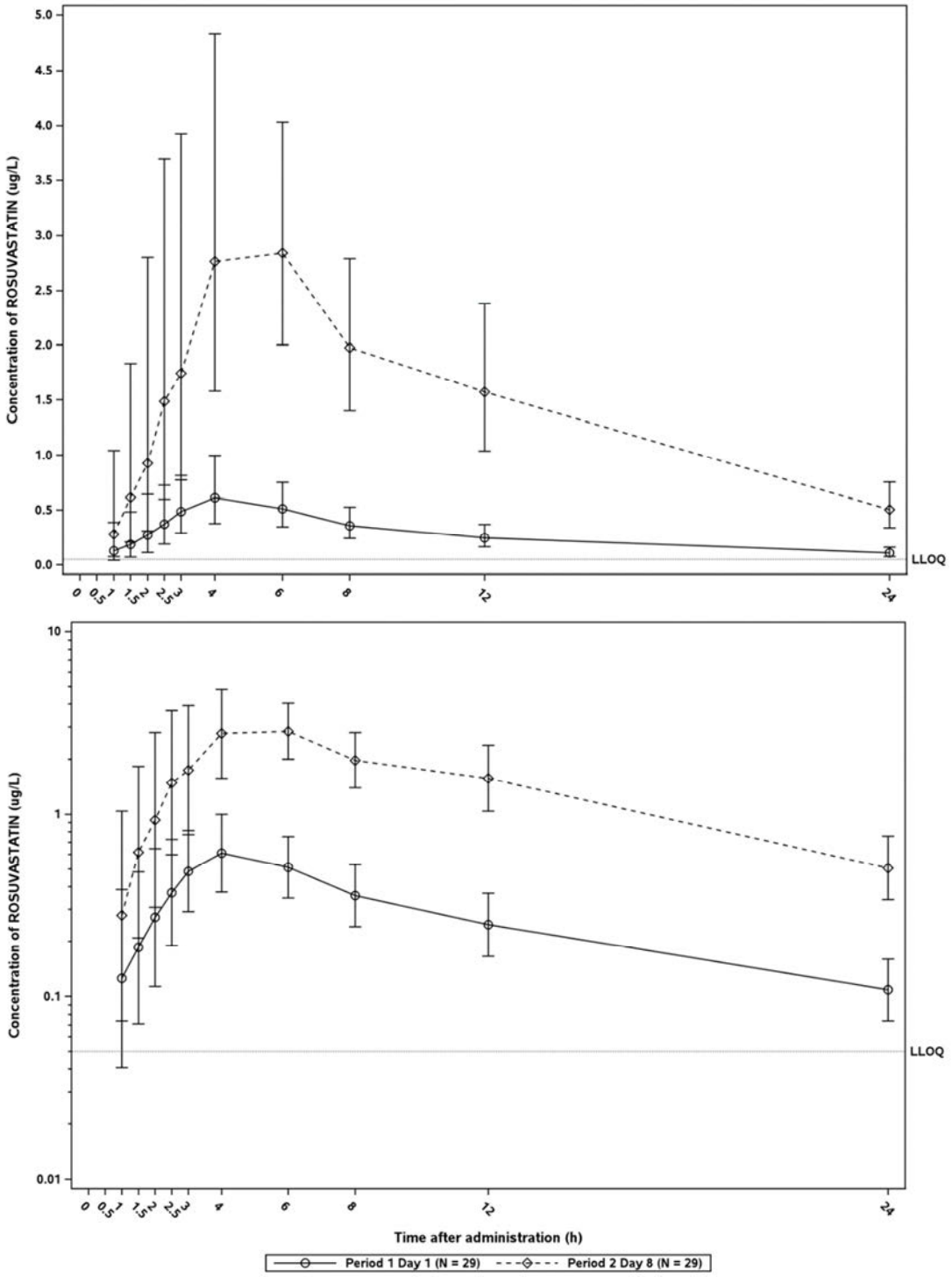
2.7.6.6.2.2.1 血漿中濃度

2.7.6.6.2.2.1.1 ロスバスタチン

健康男女被験者を対象にロスバスタチン 5mg を単剤投与（第 1 期）、又はダロルタミド（600mg）と併用投与（第 2 期）したときのロスバスタチンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.6-1 に示す。

ロスバスタチン 5mg を単剤又はダロルタミドとの併用で単回投与したとき、いずれの場合も血漿中ロスバスタチン濃度は投与約 4 時間（t_{max}、中央値）後に C_{max} に到達した。t_{max} の範囲は 2.00～8.00 時間であった。C_{max} 以降、血漿中ロスバスタチン濃度は一相性の消失パターンを示して低下した。

ダロルタミドと併用投与したときのロスバスタチンの血漿中濃度及び曝露量は、単剤投与時に比べて高値を示した。単剤投与と併用投与時の終末相での血漿中濃度は、ほぼ並行に推移したことから、ロスバスタチンの体内からの消失は、ダロルタミドの併用投与の影響を受けないことが示された。



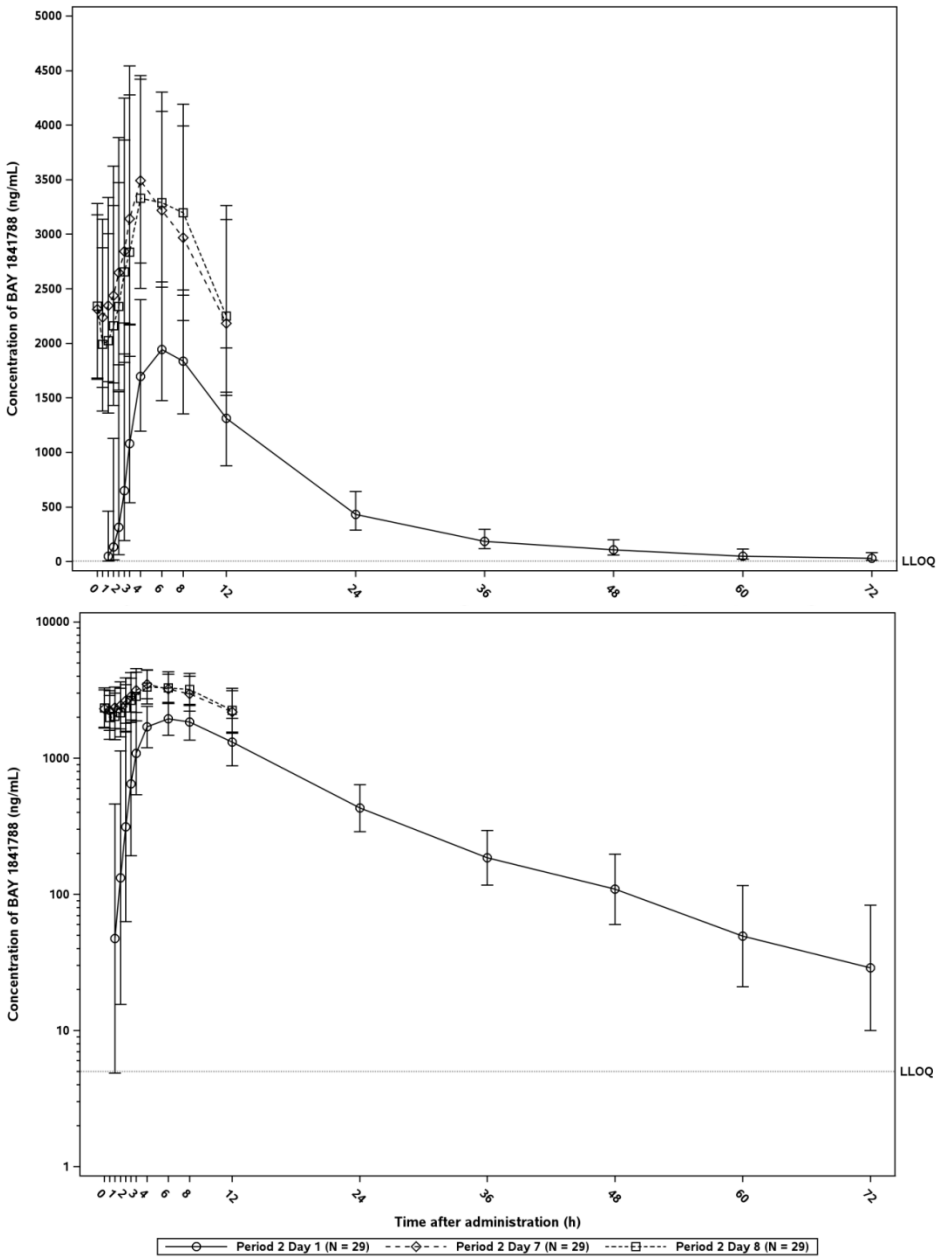
LLOQ=0.05μg/L

Source：5.3.3.4.1 PH-39412/Figure 14.4/1

図 2.7.6.6-1 ロスバスタチン 5mg を単剤投与（第 1 期）又はダロルタミド 600mg 1 日 2 回と併用投与（第 2 期）したときの血漿中ロスバスタチン濃度（μg/L）（幾何平均値／STD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（NCA-PKS）

2.7.6.6.2.2.1.2 ダロルタミド（SR 体と SS 体の合計）

健康男女被験者を対象にダロルタミド 600mg 単剤を単回投与（第 2 期第 1 日）又は 1 日 2 回反復投与（第 2 期第 7 日）及びロスバスタチン 5mg と併用投与（第 2 期第 8 日）したときのダロルタミド（SR 体＋SS 体）の血漿中濃度推移を図 2.7.6.6-2 に示す。



BAY 1841788=Darolutamide
LLOQ=5ng/mL
Source：5.3.3.4.1 PH-39412/Figure 14.4/6

図 2.7.6.6-2 ダロルタミド 600mg 単剤を単回投与（第 2 期第 1 日）又は 1 日 2 回反復投与（第 2 期第 7 日）及びロスバスタチン 5mg と併用投与（第 2 期第 8 日）したときの血漿中ダロルタミド濃度（ng/mL）（幾何平均値／STD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（NCA-PKS）

ダロルタミド 600mg を単回投与したとき、血漿中ダロルタミド濃度は投与約 6 時間（t_{max}、中央値）後に C_{max} に到達した。t_{max} の範囲は 2.50～8.02 時間であった（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.4/24）。C_{max} 以降、血漿中ダロルタミド濃度は一相性の消失パターンを示して低下した。血漿中ダロルタミド濃度は、29 例中 27 例で投与 72 時間後（第 2 期第 4 日：次の投与時間）まで定量可能（LLOQ：5μg/L 以上）であった（5.3.3.4.1 PH-39412/Listing 16.2.5/2）。

血漿中ダロルタミド濃度は、単回投与時に比べて反復投与時で高かった。ダロルタミド 600mg 単剤を 1 日 2 回反復投与したときの血漿中ダロルタミド濃度－時間曲線（第 2 期第 7 日）は、ロスバスタチンと併用投与（第 2 期第 8 日）後の濃度－時間曲線とほぼ重なっていた。

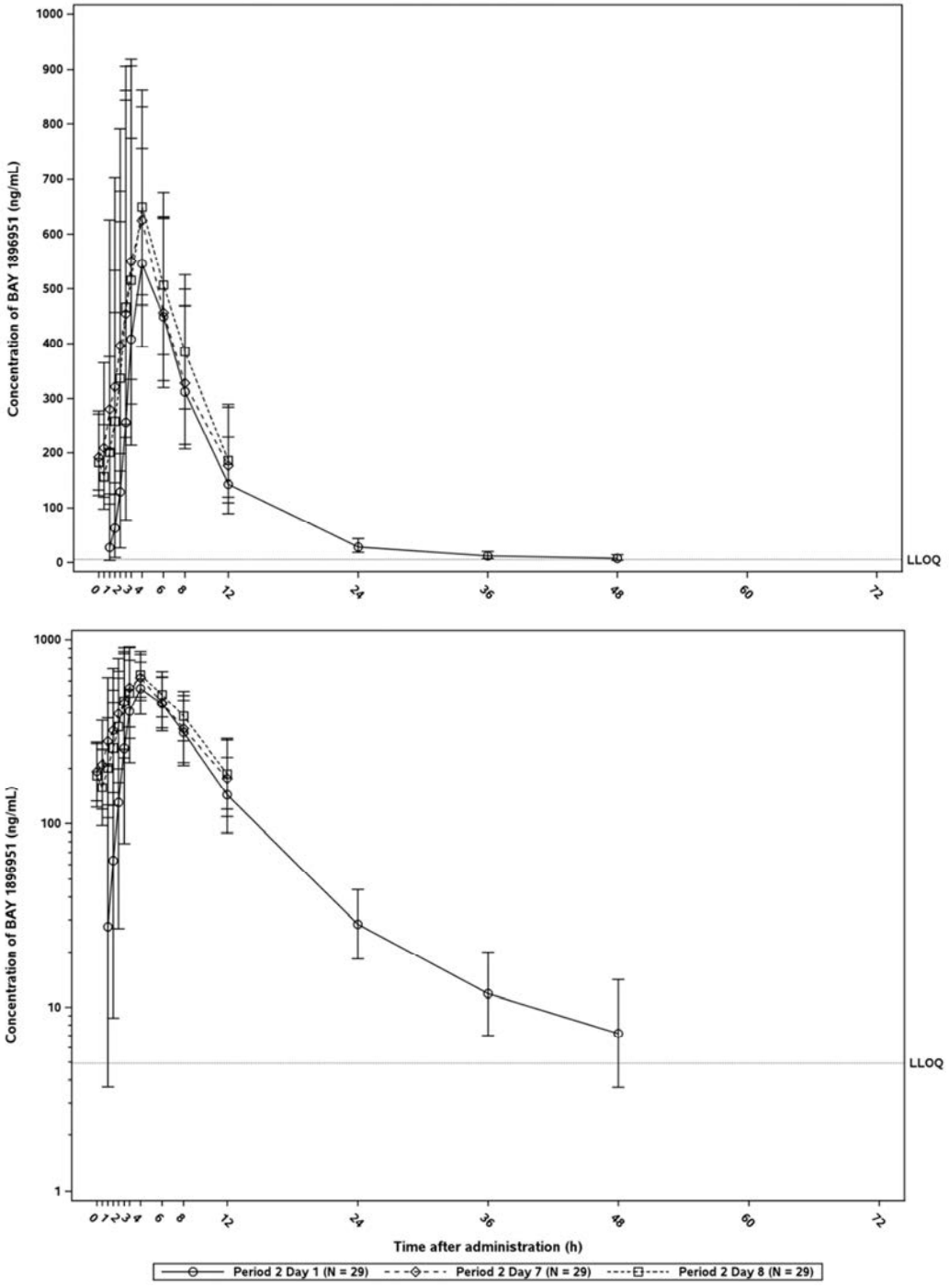
2.7.6.6.2.2.1.3 SR 体、SS 体及び代謝物 M-1

SR 体

健康男女被験者を対象にダロルタミド 600mg 単剤を単回投与（第 2 期第 1 日）又は 1 日 2 回反復投与（第 2 期第 7 日）及びロスバスタチン 5mg と併用投与（第 2 期第 8 日）したときの SR 体の血漿中濃度推移を図 2.7.6.6-3 に示す。

ダロルタミド 600mg を単回投与したとき、血漿中 SR 体濃度は投与約 4 時間（t_{max}、中央値）後に C_{max} に到達した。t_{max} の範囲は 1.02～6.02 時間であった（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.4/25）。C_{max} 以降、血漿中 SR 体濃度は二相性の消失パターンを示して低下し、血漿中 SR 体濃度は、投与 23.6～71.8 時間後まで定量可能であった（5.3.3.4.1 PH-39412/Listing 16.2.5/2）。

ダロルタミドを反復投与したときの血漿中 SR 体濃度（幾何平均値）は、単回投与時に比べてわずかに高かった（5.3.3.4.1 PH-39412/Figure 14.4/7）。ダロルタミド 600mg 単剤を 1 日 2 回反復投与（第 2 期第 7 日）したときの血漿中 SR 体濃度－時間曲線は、ロスバスタチンと併用投与（第 2 期第 8 日）後とで差は認められなかった。

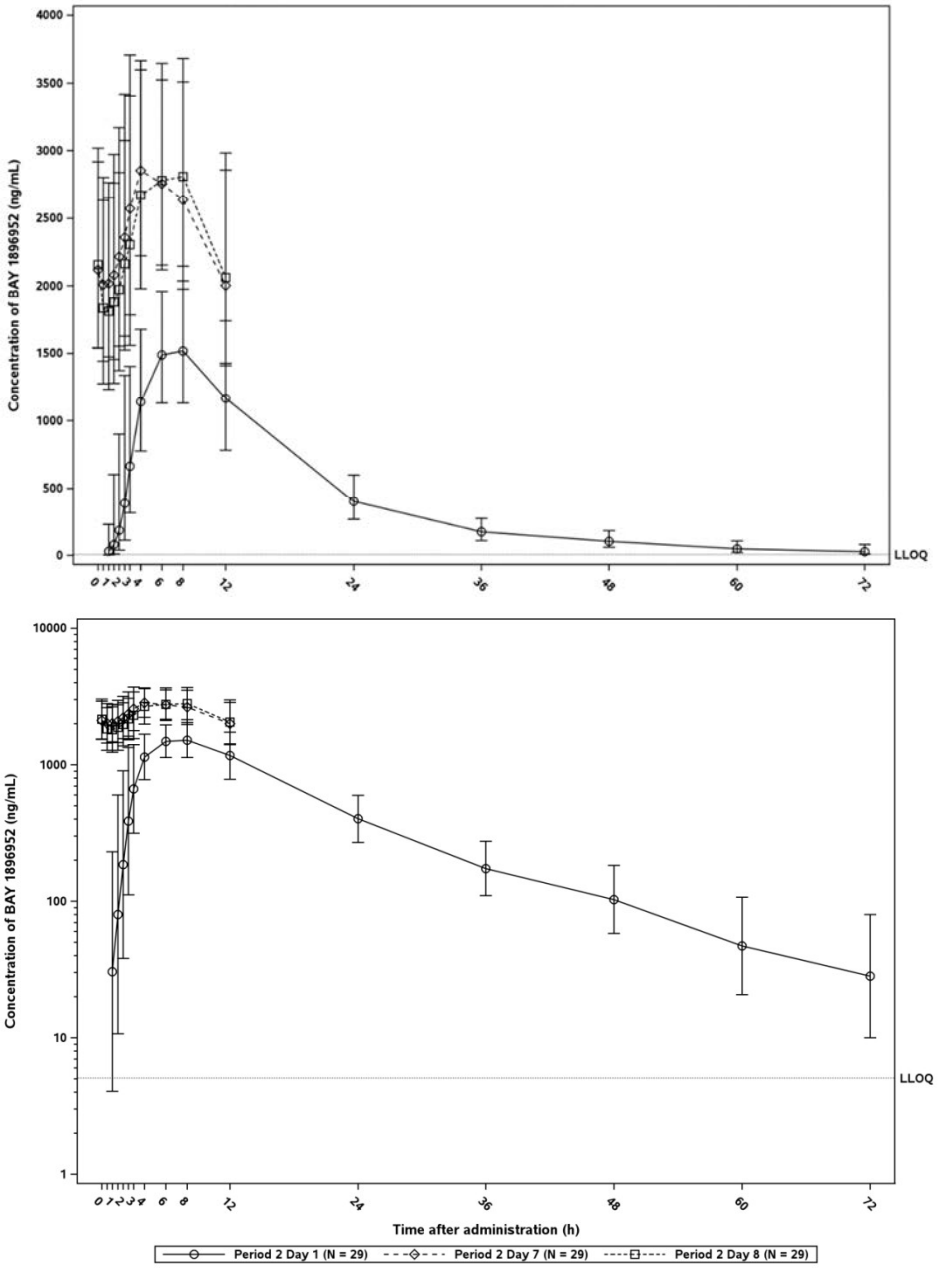


BAY 1896951=(*S*,*R*)-darolutamide
LLOQ=4.94ng/mL
Source：5.3.3.4.1 PH-39412/Figure 14.4/7

図 2.7.6.6-3 ダロルタミド 600mg 単剤を単回投与（第 2 期第 1 日）又は 1 日 2 回反復投与（第 2 期第 7 日）及びロスバスタチン 5mg と併用投与（第 2 期第 8 日）したときの血漿中 SR 体濃度（ng/mL）（幾何平均値／STD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（NCA-PKS）

SS 体

健康男女被験者を対象にダロルタミド 600mg 単剤を単回投与（第 2 期第 1 日）又は 1 日 2 回反復投与（第 2 期第 7 日）及びロスバスタチン 5mg と併用投与（第 2 期第 8 日）したときの SS 体の血漿中濃度推移を図 2.7.6.6-4 に示す。



BAY 1896952=(*S*,*S*)-darolutamide
LLOQ=5.06ng/mL
Source：5.3.3.4.1 PH-39412/Figure 14.4/8

図 2.7.6.6-4 ダロルタミド 600mg 単剤を単回投与（第 2 期第 1 日）又は 1 日 2 回反復投与（第 2 期第 7 日）及びロスバスタチン 5mg と併用投与（第 2 期第 8 日）したときの血漿中 SS 体濃度（ng/mL）（幾何平均値／STD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（NCA-PKS）

ダロルタミド 600mg を単回投与したとき、血漿中 SS 体濃度は投与約 8 時間（t_{max}、中央値）後に C_{max} に到達した。t_{max} の範囲は 2.50～12.1 時間であった（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.4/26）。C_{max} 以降、血漿中 SS 体濃度は一相性の消失パターンを示して低下し、29 例中 27 例で血漿中 SS 体濃度は投与 72 時間後（第 2 期第 4 日：次の投与時間）まで定量可能であった（5.3.3.4.1 PH-39412/Listing 16.2.5/2）。

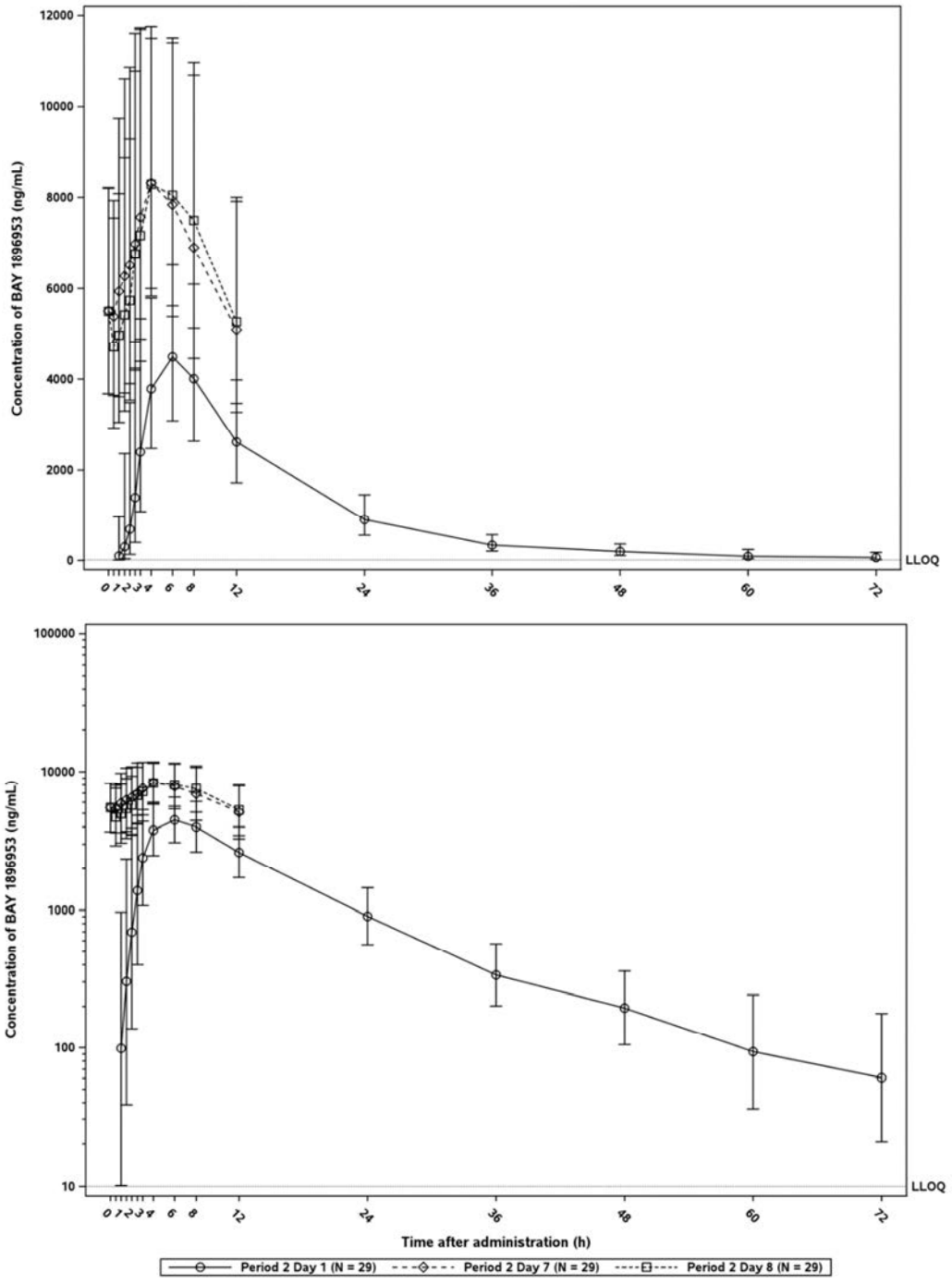
ダロルタミドを反復投与したときの血漿中 SS 体濃度（幾何平均値）は、単回投与時に比べて高かった（5.3.3.4.1 PH-39412/Figure 14.4/8）。ダロルタミド 600mg 単剤を 1 日 2 回反復投与（第 2 期第 7 日）したときの血漿中 SS 体濃度－時間曲線は、ロスバスタチンとの併用投与（第 2 期第 8 日）後とで差は認められなかった。

M-1

健康男女被験者を対象にダロルタミド 600mg 単剤を単回投与（第 2 期第 1 日）又は 1 日 2 回反復投与（第 2 期第 7 日）及びロスバスタチン 5mg と併用投与（第 2 期第 8 日）したときの M-1 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.6-5 に示す。

ダロルタミド 600mg を単回投与したとき、血漿中 M-1 濃度は、投与約 6 時間（t_{max}、中央値）後に C_{max} に到達した（t_{max} の範囲：1.50～8.02 時間）（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.4/27）。C_{max} 以降、血漿中 M-1 濃度は一相性の消失パターンを示して低下し、29 例中 27 例で血漿中 M-1 濃度は投与 72 時間後（第 2 期第 4 日：次の投与の時間）まで定量可能であった（5.3.3.4.1 PH-39412/Listing 16.2.5/2）。

ダロルタミド 600mg を 1 日 2 回反復投与したときの血漿中 M-1 濃度（幾何平均値）は、単回投与時に比べて高かった（5.3.3.4.1 PH-39412/Figure 14.4/9）。ダロルタミド単剤を反復投与（第 2 期第 7 日）したときの血漿中 M-1 濃度－時間曲線は、ロスバスタチンとの併用投与（第 2 期第 8 日）後とほぼ重なっていた。



BAY 1896953=keto-darolutamide
LLOQ=10ng/mL
Source：5.3.3.4.1 PH-39412/Figure 14.4/9

図 2.7.6.6-5 ダロルタミド 600mg 単剤を単回投与（第 2 期第 1 日）又は 1 日 2 回反復投与（第 2 期第 7 日）及びロスバスタチン 5mg と併用投与（第 2 期第 8 日）したときの血漿中 M-1 濃度（ng/mL）（幾何平均値／STD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（NCA-PKS）

2.7.6.6.2.2.2 薬物動態パラメータ

2.7.6.6.2.2.2.1 血漿中及び尿中ロスバスタチン

健康男女被験者を対象にロスバスタチン 5mg を単回投与又はダロルタミド（600mg 1 日 2 回反復投与後）と併用投与したときの血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータ及び尿中排泄率をそれぞれ表 2.7.6.6-9 及び表 2.7.6.6-10 に示す。

ロスバスタチンをダロルタミドと併用投与したとき、血漿中ロスバスタチンの曝露量は約 5 倍に増加した〔AUC(0-24)の幾何平均値は単剤投与時 6.52μg･h/L、併用投与時 33.8μg･h/L、幾何変動係数(%CV) はそれぞれ 40.5%及び 41.3%〕。同様に、C_{max} の幾何平均値も単剤投与時と比べ 5 倍に増加した（単剤投与時 0.660μg/L、併用投与時 3.31μg/L、%CV はそれぞれ 47.4%及び 42.5%）。血漿中ロスバスタチンの t_{max} の中央値は、単剤投与時と併用投与時のいずれも約 4 時間（範囲：2.00～8.00 時間）であり、ダロルタミドとの併用投与による影響は認められなかった。

女性被験者は概して男性被験者に比べて血漿中ロスバスタチンの曝露量が大きかった（5.3.3.4.1 PH-39412/Figure 14.4/20-21、14.4/22-23）。

ロスバスタチン 5mg を単回投与後 24 時間までの尿中未変化体排泄率は、投与量の約 1.6%であった。ロスバスタチンの尿中排泄率は男性被験者と女性被験者で同程度であった。

ダロルタミドと併用投与時の尿中排泄率は、ロスバスタチン単剤投与時に比べて約 5 倍高くなった。しかし、ロスバスタチンの腎クリアランス（CL_R）は、単剤投与時と併用投与時で変化しなかった（2.7.6.6.2.2.3.1）。

表 2.7.6.6-9 ロスバスタチン 5mg を単回投与又はダロルタミド（600mg 1 日 2 回反復投与）と併用投与したときの血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）〕（NCA-PKS）

Parameter	Unit		n	Rosuvastatin 5mg SD		Darolutamide 600mg+Rosuvastatin 5mg	
AUC(0-24)	μg·h/L	Male	15	5.60 /38.0	(3.35 -11.6)	27.3 /37.1	(14.7 -51.4)
		Female	14	7.67 /36.9	(4.81 -14.7)	42.6 /30.8	(20.3 -74.3)
		Total	29	6.52 /40.5	(3.35 -14.7)	33.8 /41.3	(14.7 -74.3)
C_{max}	μg/L	Male	15	0.594/41.5	(0.351- 1.32)	2.79/42.6	(1.49- 6.41)
		Female	14	0.739/52.0	(0.325- 1.69)	3.97/33.8	(2.00- 6.70)
		Total	29	0.660/47.4	(0.325- 1.69)	3.31/42.5	(1.49- 6.70)
t_{max}[a]	h	Male	15	4.00	(2.95 - 6.03)	5.93	(2.52- 8.00)
		Female	14	4.00	(2.00 - 6.00)	4.04	(2.48- 6.05)
		Total	29	4.00	(2.00 - 6.03)	4.07	(2.48- 8.00)

SD: single dose

a: Median (range)

Source：5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.4/23

表 2.7.6.6-10 ロスバスタチン 5mg を単回投与又はダロルタミド（600mg 1 日 2 回反復投与）と併用投与したときのロスバスタチンの尿中排泄率〔算術平均値／STD（範囲）〕（NCA-PKS）

Parameter	Unit		n	Rosuvastatin 5mg SD		Darolutamide 600mg+Rosuvastatin 5mg	
$A_{E,ur}$(0-6)	%	Male	15	0.577/0.317	(0.312-1.54)	2.29/3.44	(0.136-14.4)
		Female	14	0.661/0.334	(0.241-1.17)	2.54/1.21	(0.927- 4.76)
		Total	29	0.617/0.322	(0.241-1.54)	2.41/2.57	(0.136-14.4)
$A_{E,ur}$(6-24)	%	Male	15	0.952/0.496	(0.441-2.02)	5.17/1.83	(2.81 -8.28)
		Female	14	0.973/0.317	(0.505-1.48)	6.00/1.81	(2.94 -9.38)
		Total	29	0.962/0.412	(0.441-2.02)	5.57/1.84	(2.81 -9.38)
$A_{E,ur}$(0-24)	%	Male	15	1.53 /0.691	(0.808-3.20)	7.46/3.86	(2.95 -19.1)
		Female	14	1.63 /0.575	(0.942-2.65)	8.54/2.35	(3.87 -12.0)
		Total	29	1.58 /0.629	(0.808-3.20)	7.98/3.21	(2.95 -19.1)

Source：5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.4/57-58

2.7.6.6.2.2.2.2 血漿中ダロルタミド（SR 体と SS 体の合計）

健康男女被験者を対象にダロルタミド 600mg を単回投与（第 2 期第 1 日）又は 1 日 2 回反復投与（第 2 期第 7 日）及びロスバスタチン 5mg と併用投与（第 2 期第 8 日）したときの血漿中ダロルタミド（SR 体＋SS 体）の薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-11 に示す。

血漿中ダロルタミドの薬物動態パラメータに性差が認められ、男性被験者に比べて女性被験者での曝露量（AUC 及び C_{max}）が大きかった（単回投与後の AUC の幾何平均値は男性 26.2μg·h/mL、女性 44.9μg·h/mL、C_{max} の幾何平均値は男性 1.77μg/mL、女性 2.53μg/mL）。また、単回投与後の AUC(0-12)及び C_{max} における女性／男性の比は、それぞれ約 1.5 及び約 1.4 であり、ダロルタミドを反復投与及びロスバスタチンとの併用投与したときの $AUC(0\text{-}12)_{md}$ 及び $C_{max,md}$ の比も同程度であった（表 2.7.6.6-16）。$t_{1/2}$ は男性被験者に比べて女性被験者で長く（幾何平均値は男性 11.6 時間、女性 15.8 時間）、CL/F 及び V_Z/F は男性被験者に比べて女性被験者で低かった（CL/F の幾何平均値は男性 22.9L/h、女性 13.4L/h、V_Z/F の幾何平均値は男性 383L、女性 305L）。

ダロルタミド 600mg を 1 日 2 回反復投与したとき、血漿中ダロルタミドの AUC(0-12)及び C_{max} に増加がみられた。単回投与時に比べ、反復投与時の AUC(0-12)の幾何平均値は約 2.1 倍（単回投与時 16.7μg·h/mL、反復投与時 34.5μg·h/mL）に、C_{max} の幾何平均値は約 1.8 倍（単回投与時 2.10μg/mL、反復投与時 3.84μg/mL）に増加し、t_{max} の中央値はわずかに短縮した（単回投与時 5.97 時間、反復投与時 4.00 時間）。

ダロルタミド反復投与時にロスバスタチンを併用投与したときの血漿中ダロルタミドの曝露量は、単剤投与時と併用投与時で同程度であった〔$AUC(0\text{-}12)_{md}$ の幾何平均値は単剤投与時 34.5μg·h/mL、併用投与時 34.1μg·h/mL〕。個体間変動は、単剤投与と併用投与で共に中程度であった（幾何%CV は単剤投与時 27.8%、併用投与時 28.9%）。$C_{max,md}$ についても、単剤投与時と併用投与時で同程度であった〔幾何平均値（幾何%CV）は、単剤投与時 3.84μg/mL（25.1%）、併用投与時 3.72μg/mL（25.3%）〕。t_{max} の中央値は単剤投与時と併用投与時でいずれも 4 時間（範囲：1.50～8.30 時間）であり、血漿中ダロルタミドの t_{max} にロスバスタチンは影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.6.6-11 ダロルタミド 600mg を単回（第 1 日）又は 1 日 2 回反復投与（第 7 日）及びロスバスタチン 5mg 単回投与と併用投与（第 8 日）したときの血漿中ダロルタミド（SR 体＋SS 体）の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）〕（NCA-PKS）

Parameter	Unit	Day	Male N=15		Female N=14		Total N=29	
AUC	μg·h/mL	1	26.2 /22.4	(16.7 -36.0)	44.9 /17.7	(33.9 - 68.9)	34.0 /34.6	(16.7 - 68.9)
AUC(0-t_{last})	μg·h/mL	1	25.8 /22.1	(16.5 -35.0)	43.4 /17.5	(33.3 - 65.5)	33.2 /33.7	(16.5 - 65.5)
AUC(0-12)	μg·h/mL	1	13.6 /25.7	(8.90-21.1)	20.8 /13.9	(17.2 - 29.7)	16.7 /30.2	(8.90- 29.7)
AUC(0-24)	μg·h/mL	1	20.9 /22.4	(13.6 -29.6)	33.7 /16.8	(26.4 - 49.0)	26.3 /31.7	(13.6 - 49.0)
C_{max}	μg/mL	1	1.77/26.4	(1.14- 3.05)	2.53/12.8	(2.14- 3.30)	2.10/27.7	(1.14- 3.30)
t_{max}[a]	h	1	5.97	(2.50- 7.95)	6.00	(3.97- 8.02)	5.97	(2.50- 8.02)
$t_{1/2}$	h	1	11.6 /32.7	(6.63-18.9)	15.8 /26.3	(10.2 - 25.3)	13.5 /33.4	(6.63- 25.3)
t_{last}[a]	h	1	71.5	(59.6 -72.2)	71.4	(71.2 - 71.8)	71.5	(59.6 - 72.2)
CL/F	L/h	1	22.9 /22.4	(16.7 -35.9)	13.4 /17.7	(8.71- 17.7)	17.6 /34.6	(8.71- 35.9)
MRT	h	1	16.4 /19.1	(11.7 -21.5)	19.7 /12.9	(16.0 - 25.3)	18.0 /18.6	(11.7 - 25.3)
V_Z/F	L	1	383 /34.2	(199 -585)	305 /28.7	(207 -513)	343 /33.4	(199 -585)
AUC(0-12)$_{md}$	μg·h/mL	7	28.8 /22.1	(20.2 -37.1)	41.9 /17.8	(27.8 - 56.9)	34.5 /27.8	(20.2 - 56.9)
$C_{max,md}$	μg/mL	7	3.33/20.8	(2.28- 4.31)	4.47/19.6	(3.50- 6.38)	3.84/25.1	(2.28- 6.38)
$t_{max,md}$[a]	h	7	3.98	(2.00- 5.98)	4.02	(2.00- 8.30)	4.00	(2.00- 8.30)
$t_{last,md}$[a]	h	7	11.9	(11.9 -12.0)	12.0	(11.9 - 12.0)	12.0	(11.9 - 12.0)
AUC(0-12)$_{md}$	μg·h/mL	8	28.6 /25.2	(18.6 -45.1)	41.2 /18.1	(27.8 - 54.3)	34.1 /28.9	(18.6 - 54.3)
$C_{max,md}$	μg/mL	8	3.22/24.4	(2.07- 4.81)	4.34/14.8	(3.35- 5.44)	3.72/25.3	(2.07- 5.44)
$t_{max,md}$[a]	h	8	4.00	(2.52- 7.92)	5.01	(1.50- 8.15)	4.05	(1.50- 8.15)
$t_{last,md}$[a]	h	8	11.9	(11.6 -12.2)	11.9	(11.8 - 12.0)	11.9	(11.6 - 12.2)

a: Median (range)

Source：5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.4/24

2.7.6.6.2.2.2.3 血漿中 SR 体、SS 体及び M-1

健康男女被験者を対象にダロルタミド 600mg を単回投与（第 2 期第 1 日）、又は 1 日 2 回反復投与（第 2 期第 7 日）及びロスバスタチン 5mg と併用投与（第 2 期第 8 日）したときの血漿中 SR 体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-12 に、血漿中 SS 体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-13 に、血漿中 M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-14 に示す。

ダロルタミド単回投与後の血漿中 SR 体の曝露量は、男性被験者に比べて女性被験者で大きい傾向がみられた（AUC の幾何平均値は男性 4.26μg･h/mL、女性 6.52μg･h/mL 及び C_{max} の幾何平均値は男性 553ng/mL、女性 710ng/mL）。単回投与後の AUC(0-24)及び C_{max} における女性／男性の比は、それぞれ約 1.5 及び約 1.3 であった（表 2.7.6.6-16）。この比は、ダロルタミドの反復投与及びロスバスタチンとの併用投与によっても変化しなかった。

ダロルタミドを反復投与することにより、血漿中 SR 体濃度のわずかな上昇が認められた〔AUC(0-12)及び C_{max} の幾何平均値が約 1.2 倍に増加〕。血漿中 SR 体の薬物動態パラメータに、ロスバスタチン併用投与による明らかな影響はみられなかった（5.3.3.4.1 PH-39412/Figure 14.4/26-27）。血漿中 SR 体の t_{max} は性別、反復投与及びロスバスタチンとの併用による影響は認められなかった。

ダロルタミド単回投与後の血漿中 SS 体の曝露量は、男性被験者に比べて女性被験者で高かった（AUC の幾何平均値は男性 22.1μg･h/mL、女性 38.5μg･h/mL、C_{max} の幾何平均値は男性 1.33μg/mL、女性 1.99μg/mL）。単回投与後の AUC(0-24)及び C_{max} における女性／男性の比は、それぞれ約 1.6 及び約 1.5 であった（表 2.7.6.6-16）。この比は、ダロルタミドの反復投与及びロスバスタチンとの併用投与によっても変化しなかった。

ダロルタミドを反復投与することにより、血漿中 SS 体の AUC(0-12)及び C_{max} に増加がみられ、単回投与時に比べ、反復投与時の AUC(0-12)の幾何平均値は約 2.3 倍に、C_{max} の幾何平均値は約 2.0 倍に増加した。ダロルタミドの定常状態において、ロスバスタチンと併用投与しても血漿中 SS 体の薬物動態パラメータに明らかな影響はみられなかった（5.3.3.4.1 PH-39412/Figure 14.4/28-29）。t_{max} は男性被験者と比べて女性被験者で延長し、また単回投与に比べて反復投与で短縮した。

血漿中ダロルタミド及びジアステレオマーでみられたのと同様、血漿中 M-1 の曝露量及び C_{max} は、男性被験者に比べて女性被験者で大きかった（AUC の幾何平均値は男性 53.9μg･h/mL、女性 98.1μg･h/mL、C_{max} の幾何平均値は男性 3.96μg/mL、女性 6.13μg/mL）。単回投与後の AUC(0-24)及び C_{max} における女性／男性の比は、それぞれ約 1.70 及び約 1.50 であった（表 2.7.6.6-16）。この比は、ダロルタミドの反復投与及びロスバスタチンとの併用投与によっても変化しなかった。t_{max} 及び $t_{1/2}$ も男性被験者に比べて女性被験者で大きかった（t_{max} の中央値は男性 4.00 時間、女性 5.97 時間、$t_{1/2}$ の幾何平均値は男性 12.9 時間、女性 20.3 時間）。

ダロルタミドを反復投与することにより、血漿中 M-1 濃度の上昇がみられ、単回投与時と比べて AUC(0-12)の幾何平均値が約 2.2 倍に増加し、C_{max} の幾何平均値が 1.9 倍に増加した（5.3.3.4.1 PH-39412/Figure 14.4/30-31）。ロスバスタチンの併用投与によって、血漿中 M-1 の薬物動態に影響はみられなかった。

表 2.7.6.6-12 ダロルタミド 600mg 単回投与（第 1 日）又は 1 日 2 回反復投与（第 7 日）及びロスバスタチン 5mg と併用投与（第 8 日）したときの血漿中 SR 体の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）〕（NCA-PKS）

Parameter	Unit	Day	Male N=15		Female N=14		Total N=29	
AUC	μg·h/mL	1	4.26/25.9	(2.53 - 6.93)	6.52/21.4	(4.79- 10.5)	5.23/32.5	(2.53 - 10.5)
AUC(0-t_{last})	μg·h/mL	1	4.11/26.2	(2.46 - 6.63)	6.28/21.5	(4.61- 10.0)	5.04/32.5	(2.46 - 10.0)
AUC(0-12)	μg·h/mL	1	3.15/29.1	(1.85 - 5.42)	4.53/19.4	(3.68- 7.03)	3.76/31.1	(1.85 - 7.03)
AUC(0-24)	μg·h/mL	1	3.83/26.6	(2.32 - 6.22)	5.66/21.6	(4.15- 8.84)	4.63/31.5	(2.32 - 8.84)
C_{max}	ng/mL	1	553 /33.5	(340 -1010)	710 /21.7	(479 -1100)	624 /30.9	(340 -1100)
t_{max}[a]	h	1	3.97	(1.02 - 6.02)	4.00	(1.50- 6.02)	3.98	(1.02 - 6.02)
$t_{1/2}$	h	1	[n=11] 14.5 /70.0	(4.03 - 31.3)	[n=13] 19.3 /47.5	(10.0 - 39.5)	[n=24] 16.9 /59.2	(4.03 - 39.5)
t_{last}[a]	h	1	47.6	(23.6 - 59.8)	65.4	(47.9 - 71.8)	59.0	(23.6 - 71.8)
MRT	h	1	11.2 /28.3	(7.07 - 17.0)	14.3 /26.4	(9.66- 24.5)	12.6 /29.8	(7.07 - 24.5)
AUC(0-12)$_{md}$	μg·h/mL	7	3.91/30.1	(2.07 - 5.85)	5.65/21.5	(4.12- 8.01)	4.67/32.4	(2.07 - 8.01)
$C_{max,md}$	ng/mL	7	684 /31.5	(417 -1050)	777 /22.4	(580 -1140)	727 /27.7	(417 -1140)
$t_{max,md}$[a]	h	7	3.00	(0.967- 4.00)	4.01	(1.00- 8.30)	3.98	(0.967- 8.30)
$t_{last,md}$[a]	h	7	11.9	(11.9 - 12.0)	12.0	(11.9 - 12.0)	12.0	(11.9 - 12.0)
AUC(0-12)$_{md}$	μg·h/mL	8	4.07/27.2	(2.46 - 6.59)	5.61/19.4	(4.45- 7.79)	4.75/28.8	(2.46 - 7.79)
$C_{max,md}$	ng/mL	8	646 /25.8	(387 -1100)	788 /16.8	(598 -1000)	711 /23.9	(387 -1100)
$t_{max,md}$[a]	h	8	3.98	(2.02 - 5.98)	4.00	(1.50- 6.03)	3.98	(1.50 - 6.03)
$t_{last,md}$[a]	h	8	11.9	(11.6 - 12.2)	11.9	(11.8 - 12.0)	11.9	(11.6 - 12.2)

a: Median (range)

Source : 5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.4/25

表 2.7.6.6-13 ダロルタミド 600mg を単回投与（第 1 日）又は 1 日 2 回反復投与（第 7 日）及びロスバスタチン 5mg と併用投与（第 8 日）したときの血漿中 SS 体の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）〕（NCA-PKS）

Parameter	Unit	Day	Male N=15		Female N=14		Total N=29	
AUC	μg·h/mL	1	22.1 /22.5	(13.6 -29.4)	38.5 /17.7	(28.6 -59.1)	28.9 /35.6	(13.6 -59.1)
AUC(0-t_{last})	μg·h/mL	1	21.6 /22.0	(13.4 -28.9)	37.0 /17.3	(28.1 -55.4)	28.0 /34.4	(13.4 -55.4)
AUC(0-12)	μg·h/mL	1	10.4 /25.4	(6.60 -15.6)	16.2 /13.2	(13.5 -22.6)	12.9 /30.6	(6.60 -22.6)
AUC(0-24)	μg·h/mL	1	17.0 /22.1	(10.7 -23.3)	27.9 /16.3	(21.8 -40.1)	21.6 /32.3	(10.7 -40.1)
C_{max}	μg/mL	1	1.33/22.4	(0.910- 2.04)	1.99/11.4	(1.70- 2.45)	1.61/27.4	(0.910- 2.45)
t_{max}[a]	h	1	5.98	(2.50 - 8.00)	7.94	(5.90-12.1)	7.90	(2.50 -12.1)
$t_{1/2}$	h	1	12.4 /37.0	(6.63 -20.8)	16.7 /29.1	(10.3 -25.2)	14.3 /36.5	(6.63 -25.2)
t_{last}[a]	h	1	71.5	(59.6 -72.2)	71.4	(71.2 -71.8)	71.5	(59.6 -72.2)
MRT	h	1	17.9 /19.5	(12.8 -24.0)	21.3 /12.9	(17.3 -26.4)	19.5 /18.6	(12.8 -26.4)
$AUC(0-12)_{md}$	μg·h/mL	7	24.8 /21.7	(17.6 -31.8)	36.2 /18.1	(23.8 -48.9)	29.8 /27.8	(17.6 -48.9)
$C_{max,md}$	μg/mL	7	2.71/18.8	(1.93 - 3.58)	3.74/19.4	(2.78- 5.24)	3.17/25.1	(1.93 - 5.24)
$t_{max,md}$[a]	h	7	3.98	(0.00 - 6.02)	5.98	(2.00-12.0)	4.00	(0.00 -12.0)
$t_{last,md}$[a]	h	7	11.9	(11.9 -12.0)	12.0	(11.9 -12.0)	12.0	(11.9 -12.0)
$AUC(0-12)_{md}$	μg·h/mL	8	24.4 /25.4	(15.7 -38.5)	35.5 /18.7	(23.2 -46.9)	29.3 /29.4	(15.7 -46.9)
$C_{max,md}$	μg/mL	8	2.64/25.7	(1.70 - 4.01)	3.65/15.5	(2.64- 4.51)	3.09/27.0	(1.70 - 4.51)
$t_{max,md}$[a]	h	8	4.00	(0.00 - 8.08)	6.08	(4.00- 8.15)	5.95	(0.00 - 8.15)
$t_{last,md}$[a]	h	8	11.9	(11.6 -12.2)	11.9	(11.8 -12.0)	11.9	(11.6 -12.2)

a: Median (range)

Source：5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.4/26

表 2.7.6.6-14 ダロルタミド 600mg 単回投与（第 1 日）又は 1 日 2 回反復投与（第 7 日）及びロスバスタチン 5mg と併用投与（第 8 日）したときの血漿中 M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）〕（NCA-PKS）

Parameter	Unit	Day	Male N=15		Female N=14		Total N=29	
AUC	μg·h/mL	1	53.9 /28.5	(32.6 - 91.3)	98.1 /24.1	(75.6 -166)	72.0 /41.4	(32.6 -166)
AUC(0-t_{last})	μg·h/mL	1	52.8 /28.4	(32.4 - 88.7)	93.5 /23.5	(74.1 -159)	69.6 /40.0	(32.4 -159)
AUC(0-12)	μg·h/mL	1	29.3 /29.9	(19.0 - 58.2)	47.4 /21.1	(35.3 - 69.2)	37.0 /36.2	(19.0 - 69.2)
AUC(0-24)	μg·h/mL	1	43.8 /28.7	(27.8 - 76.4)	74.1 /21.9	(58.9 -116)	56.5 /37.7	(27.8 -116)
C_{max}	μg/mL	1	3.96/32.4	(2.51- 8.66)	6.13/21.2	(4.87- 9.31)	4.89/35.6	(2.51- 9.31)
t_{max}[a]	h	1	4.00	(2.50- 6.02)	5.97	(1.50- 8.02)	5.93	(1.50- 8.02)
$t_{1/2}$	h	1	12.9 /54.4	(5.69- 34.6)	20.3 /43.6	(10.7 - 37.1)	16.1 /55.0	(5.69- 37.1)
t_{last}[a]	h	1	71.5	(47.4 - 72.2)	71.4	(71.2 - 71.8)	71.5	(47.4 - 72.2)
MRT	h	1	16.2 /22.2	(11.5 - 24.2)	20.6 /16.7	(15.7 - 28.2)	18.1 /23.1	(11.5 - 28.2)
AUC(0-12)$_{md}$	μg·h/mL	7	65.9 /33.6	(29.1 -110)	106 /27.5	(61.6 -152)	82.8 /39.5	(29.1 -152)
$C_{max,md}$	μg/mL	7	7.98/33.4	(3.66- 12.3)	11.2 /28.1	(7.49- 16.7)	9.40/35.4	(3.66- 16.7)
$t_{max,md}$[a]	h	7	3.00	(1.48- 5.97)	4.01	(2.00- 12.0)	3.98	(1.48- 12.0)
$t_{last,md}$[a]	h	7	11.9	(11.9 - 12.0)	12.0	(11.9 - 12.0)	12.0	(11.9 - 12.0)
AUC(0-12)$_{md}$	μg·h/mL	8	64.3 /30.7	(38.0 -100)	108 /23.7	(74.9 -152)	82.5 /38.7	(38.0 -152)
$C_{max,md}$	μg/mL	8	7.49/26.9	(4.35- 10.8)	11.5 /22.9	(8.31- 16.2)	9.20/33.3	(4.35- 16.2)
$t_{max,md}$[a]	h	8	4.05	(2.52- 7.92)	4.02	(2.50- 8.12)	4.02	(2.50- 8.12)
$t_{last,md}$[a]	h	8	11.9	(11.6 - 12.2)	11.9	(11.8 - 12.0)	11.9	(11.6 - 12.2)

a: Median (range)

Source : 5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.4/27

2.7.6.6.2.2.3 統計学的手法による評価

2.7.6.6.2.2.3.1 ロスバスタチンの薬物動態に及ぼすダロルタミドの影響

ロスバスタチンの薬物動態パラメータに関する比（ロスバスタチン＋ダロルタミド併用投与／ロスバスタチン単剤投与）の点推定値及びその 90%CI 並びに 95%予測区間を表 2.7.6.6-15 に示す。

ロスバスタチンの AUC(0-24)及び C_{max} における比（ロスバスタチン＋ダロルタミド併用投与／ロスバスタチン単剤投与）の点推定値はいずれも約 5 であり、生物学的同等性の判定基準（0.80；1.25）に照らし合わせたとき、90%CI はいずれも上限（1.25）を超えており、ロスバスタチンの曝露量及び C_{max} はダロルタミドとの併用投与により大きな影響を受けることが示された。

一方、ロスバスタチンの CL_R における比（ロスバスタチン＋ダロルタミド併用投与／ロスバスタチン単剤投与）の点推定値は約 1 であり、生物学的同等性の判定基準（0.80；1.25）に照らし合わせたとき、90%CI は基準範囲内に収まっていた。このことから、ダロルタミドとの併用投与はロスバスタチンの腎クリアランスに影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.6.6-15 ロスバスタチンの薬物動態パラメータに関する比（ロスバスタチン＋ダロルタミド併用投与／ロスバスタチン単剤投与）の点推定値及びその 90%CI 並びに 95%予測区間（PK-DDI）

Parameter	n	Estimated Ratio	90%CI	95% Prediction Interval	Geom.CV(%)
AUC(0-24)	29	5.19	[4.76, 5.66]	[2.93, 9.21]	19.6
C_{max}	29	5.01	[4.48, 5.61]	[2.38, 10.6]	25.7
CL_R	29	0.975	[0.894, 1.06]	[0.552, 1.72]	19.4

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

2.7.6.6.2.2.3.2 血漿中 SR 体、SS 体、その合計（血漿中ダロルタミド）及び代謝物 M-1 の薬物動態パラメータに及ぼす性差の影響

血漿中 SR 体、SS 体、その合計（血漿中ダロルタミド）及び M-1 の薬物動態パラメータに関する性別比（女性／男性）の点推定値及びその 90%CI 並びに 95%予測区間を表 2.7.6.6-16 に示す。

血漿中 SR 体、SS 体、その合計（血漿中ダロルタミド）及び M-1 の AUC(0-24)、C_{max}、$AUC(0\text{-}12)_{md}$ 及び $C_{max,md}$ における性別比（女性／男性）の点推定値は約 1.30～1.70 であり、90%CI はすべて 1 より大きかったことから、女性被験者は男性被験者に比べて曝露量及び C_{max} が大きく、血漿中 SR 体、SS 体、その合計（血漿中ダロルタミド）及び M-1 の薬物動態パラメータに性差が示された。

表 2.7.6.6-16 血漿中 SR 体、SS 体、その合計（血漿中ダロルタミド）及び代謝物 M-1 の単回投与後及び反復投与後の薬物動態パラメータの性別比（女性／男性）の点推定値並びにその 90%CI 及び 95%予測区間（PK-SEX）

Parameter	n	Estimated Ratio	90%CI	95% Prediction Interval	Geom.CV(%)
ダロルタミド（SR 体＋SS 体）					
AUC(0-24)	29	1.61	[1.42, 1.82]	[0.892, 2.90]	19.9
C_{max}	29	1.43	[1.25, 1.63]	[0.768, 2.66]	20.9
$AUC(0-12)_{md}$	29	1.45	[1.28, 1.65]	[0.799, 2.65]	20.1
$C_{max,md}$	29	1.34	[1.18, 1.52]	[0.736, 2.45]	20.2
SR 体					
AUC(0-24)	29	1.48	[1.27, 1.72]	[0.719, 3.03]	24.3
C_{max}	29	1.29	[1.08, 1.53]	[0.558, 2.96]	28.4
$AUC(0-12)_{md}$	29	1.45	[1.23, 1.70]	[0.667, 3.14]	26.3
SS 体					
AUC(0-24)	29	1.64	[1.45, 1.85]	[0.919, 2.93]	19.5
C_{max}	29	1.50	[1.34, 1.68]	[0.878, 2.55]	17.9
$AUC(0-12)_{md}$	29	1.46	[1.28, 1.65]	[0.803, 2.64]	20.0
$C_{max,md}$	29	1.38	[1.22, 1.55]	[0.782, 2.43]	19.1
M-1					
AUC(0-24)	29	1.69	[1.44, 1.98]	[0.794, 3.60]	25.6
C_{max}	29	1.55	[1.30, 1.83]	[0.688, 3.48]	27.5
$AUC(0-12)_{md}$	29	1.60	[1.32, 1.94]	[0.650, 3.95]	30.8
$C_{max,md}$	29	1.41	[1.16, 1.70]	[0.567, 3.48]	30.9

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

2.7.6.6.2.2.3.3 血漿中 SR 体、SS 体、その合計（血漿中ダロルタミド）及び代謝物 M-1 の薬物動態パラメータに及ぼすロスバスタチンの影響

血漿中 SR 体、SS 体、その合計（血漿中ダロルタミド）及び M-1 の薬物動態パラメータに関する比（ロスバスタチン＋ダロルタミド併用投与／ダロルタミド単剤投与）の点推定値、その 90%CI 及び 95%予測区間を表 2.7.6.6-17 に示す。

$AUC(0-12)_{md}$ 及び $C_{max,md}$ における比（ロスバスタチン＋ダロルタミド併用投与／ダロルタミド単剤投与）の点推定値は約 1 であり、生物学的同等性の判定基準（0.80；1.25）に照らし合わせたとき、90%CI はいずれも基準範囲内に収まっていたことから、ダロルタミドをロスバスタチンと併用投与しても、血漿中 SR 体、SS 体、その合計（血漿中ダロルタミド）及び M-1 の曝露量及び C_{max} に影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.6.6-17 血漿中 SR 体、SS 体、その合計（血漿中ダロルタミド）及び代謝物 M-1 の反復投与後の薬物動態パラメータの比（ロスバスタチン＋ダロルタミド併用投与／ダロルタミド単剤投与）の点推定値並びにその 90%CI 及び 95%予測区間（NCA-PKS）

Parameter	n	Estimated Ratio	90%CI	95% Prediction Interval	Geom.CV(%)
ダロルタミド（SR 体＋SS 体）					
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	29	0.988	[0.946, 1.03]	[0.742, 1.32]	9.73
$C_{max,md}$	29	0.969	[0.918, 1.02]	[0.678, 1.38]	12.2
SR 体					
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	29	1.02	[0.962, 1.08]	[0.698, 1.49]	12.9
$C_{max,md}$	29	0.978	[0.918, 1.04]	[0.648, 1.48]	14.1
SS 体					
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	29	0.983	[0.942, 1.03]	[0.744, 1.30]	9.46
$C_{max,md}$	29	0.974	[0.923, 1.03]	[0.685, 1.39]	12.0
M-1					
$AUC(0\text{-}12)_{md}$	29	0.996	[0.953, 1.04]	[0.744, 1.33]	9.94
$C_{max,md}$	29	0.978	[0.929, 1.03]	[0.698, 1.37]	11.5

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

2.7.6.6.2.2.4 薬物動態の結果と考察

In vitro の試験成績により、ダロルタミドは BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 に対して阻害作用を有することが示されている。本試験の主要目的として、ダロルタミドの薬物トランスポーター BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 に対する阻害作用を検討するため、これらトランスポーターの基質であるロスバスタチンの薬物動態に及ぼすダロルタミドの影響を評価した。

ダロルタミドの反復投与後の定常状態においてロスバスタチンを単回併用投与したとき、ロスバスタチンの AUC(0-24)及び C_{max} は、ロスバスタチン単剤投与時に比べ約 5 倍に増加した。一方、t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、ダロルタミドの併用投与の影響を受けなかった。

ダロルタミドの BCRP に対する阻害定数（IC_{50}）は 1.3μM で、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する IC_{50} はそれぞれ 16.8μM 及び 39.3μM であった。ダロルタミドの FeSSIF（食後状態をシミュレートした人工腸液）中での溶解度〔92mg/mL（231μM）〕を考慮すると、ダロルタミドの腸内濃度は BCRP に対する IC_{50} の約 178 倍高く、吸収過程における BCRP の阻害が考えられた。一方、ロスバスタチン併用時の血漿中ダロルタミド（SR 体＋SS 体）の C_{max} 3.72μg/mL（9.3μM）は、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する IC_{50} のそれぞれ 1/2 及び 1/4 であり、OATP1B1 及び OATP1B3 による肝取込み阻害の影響は小さい。このことは、ダロルタミドとロスバスタチンを併用投与しても、ロスバスタチンの消失速度が変化しないことと一致している。以上より、ロスバスタチンの血漿中濃度の著しい上昇は、主に腸管吸収過程でのロスバスタチンの BCRP による排出阻害に起因すると考えられた。

ロスバスタチンは腎取込みトランスポーターOAT3 が関与して、わずかに尿中に排泄される。本試験結果から、ダロルタミドはロスバスタチンの CL_R に影響しなかったことから、ダロルタミドによる OAT3 阻害を介した薬物相互作用はないと考えられる。

2.7.6.6.2.3 安全性の結果

2.7.6.6.2.3.1 治験薬の曝露状況

30 例全例が計画どおり第 1 期及び第 2 期にロスバスタチン 5mg の単回投与を受け、第 2 期の第 1 日にダロルタミド 600mg の単回投与及び第 4～8 日（5 日間）にダロルタミド 600mg の 1 日 2 回反復投与を受けた。ロスバスタチンの総投与量は 10mg、ダロルタミドの総投与量は 6,600mg であった（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.3/1-4）。

2.7.6.6.2.3.2 有害事象の要約

TEAE を表 2.7.6.6-18 に示す。30 例中 21 例（70.0%）に TEAE が認められた。TEAE は、ロスバスタチン単剤投与時では 11 例（36.7%）、ダロルタミド単剤投与時（ダロルタミド 600mg の単回投与及びダロルタミド 600mg の 1 日 2 回反復投与）では 15 例（50.0%）、ダロルタミドとロスバスタチンの併用投与時では 8 例（26.7%）に発現した。

ダロルタミドと関連のある TEAE は 13 例（43.3%）、ロスバスタチンと関連のある TEAE は 10 例（33.3%）に認められた。試験手技に関連のある TEAE は 14 例（46.7%）に認められた。

死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は、いずれも認められなかった。

2.7.6.6

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 31 of 40

表 2.7.6.6-18 TEAE の要約 (SAF)

	Treatment with Rosuvastatin 5mg SD N=30 (100%)	Treatment with Darolutamide 600mg alone N=30 (100%)	Treatment with Darolutamide+ rosuvastatin N=30 (100%)	Total N=30 (100%)
Number of subjects (%) with the specified TEAE				
Any AE	11 (36.7%)	15 (50.0%)	8 (26.7%)	21 (70.0%)
Any darolutamide related AE	0	12 (40.0%)	3 (10.0%)	13 (43.3%)
Any rosuvastatin-related AE	7 (23.3%)	1 (3.3%)[a]	3 (10.0%)	10 (33.3%)
Any AE related to procedures required by the protocol	8 (26.7%)	7 (23.3%)	2 (6.7%)	14 (46.7%)
Maximum intensity for any AE				
MILD	10 (33.3%)	10 (33.3%)	7 (23.3%)	14 (46.7%)
MODERATE	1 (3.3%)	5 (16.7%)	1 (3.3%)	7 (23.3%)
Maximum intensity for darolutamide related AE				
MILD	0	8 (26.7%)	3 (10.0%)	9 (30.0%)
MODERATE	0	4 (13.3%)	0	4 (13.3%)
Maximum intensity for rosuvastatin-related AE				
MILD	6 (20.0%)	1 (3.3%)[a]	3 (10.0%)	9 (30.0%)
MODERATE	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Any SAEs	0	0	0	0
Discontinuation of study treatment due to AE or SAE	0	0	0	0

SAE: serious adverse event

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods, this is not the sum of the other columns

a : AE (mild dyspepsia) was erroneously assessed as related to rosuvastatin (5.3.3.4.1 PH-39412/Listing 16.1.9.2)

Source : 5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.3.1/3

2.7.6.6.2.3.3 有害事象

2.7.6.6.2.3.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

TEAE を表 2.7.6.6-19 に示す。

SAF の 5%以上に発現した TEAE は、頭痛（30 例中 12 例、40.0%）、疲労（4 例、13.3%）、浮動性めまい（3 例、10.0%）、消化不良、悪心、医療機器使用部位そう痒感、血管穿刺部位血腫、リパーゼ増加、口腔咽頭痛（各 2 例、6.7%）であった。その他の TEAE はすべて 1 例に認められた。

TEAE の重症度は、軽度（14 例、46.7%）又は中等度（7 例、23.3%）であり、高度の TEAE は認められなかった（表 2.7.6.6-18）。重症度が中等度の TEAE の内訳は、頭痛（ロスバスタチン単剤投与時に 1 例、ダロルタミド単剤投与時に 4 例、ダロルタミドとロスバスタチンの併用投与時に 1 例）及び歯痛（ダロルタミド単剤投与時に 1 例）であった（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.3.1/7）。

TEAE の大半は発現後 24 時間以内で消失し、すべての TEAE は試験終了時までに消失した（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.3.1/4）。

TEAE の発現割合は、男性被験者（15 例中 9 例、60.0%）と比較して女性被験者（15 例中 12 例、80.0%）で高かった（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.3.1/3）。また、中等度の TEAE の発現割合は、男性被験者（2 例、13.3%）と比較して女性被験者（5 例、33.3%）で高かった。女性被験者で認められた中等度の TEAE はすべて、治験薬と関連のある TEAE（ロスバスタチンと関連のある頭痛が 1 例、ダロルタミドと関連のある頭痛が 4 例）であった（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.3.1/4、14.3.1/7-9）。

表 2.7.6.6-19 TEAE (SAF)

MedDRA SOC PT (Ver.19.0)	器官別大分類 基本語	Treatment with Rosuvastatin 5mg SD N=30 (100%)	Treatment with Darolutamide 600mg alone N=30 (100%)	Treatment with Darolutamide+ rosuvastatin N=30 (100%)	Total N=30 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE		11 (36.7%)	15 (50.0%)	8 (26.7%)	21 (70.0%)
Eye disorders	眼障害	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	2 (6.7%)
Conjunctival irritation	結膜刺激	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Eye swelling	眼部腫脹	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	8 (26.7%)	0	8 (26.7%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Constipation	便秘	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Dyspepsia	消化不良	0	2 (6.7%)	0	2 (6.7%)
Faeces soft	軟便	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Flatulence	鼓腸	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Nausea	悪心	0	2 (6.7%)	0	2 (6.7%)
Toothache	歯痛	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Vomiting	嘔吐	0	1 (3.3%)	0	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%)	7 (23.3%)	2 (6.7%)	9 (30.0%)
Application site erythema	適用部位紅斑	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Fatigue	疲労	0	4 (13.3%)	0	4 (13.3%)

表 2.7.6.6-19 TEAE (SAF) (続き)

MedDRA SOC PT (Ver.19.0)	器官別大分類 基本語	Treatment with Rosuvastatin 5mg SD N=30 (100%)	Treatment with Darolutamide 600mg alone N=30 (100%)	Treatment with Darolutamide+ rosuvastatin N=30 (100%)	Total N=30 (100%)
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	2 (6.7%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (6.7%)	0	0	2 (6.7%)
Bacteriuria	細菌尿	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Fall	転倒	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Investigations	臨床検査	1 (3.3%)	3 (10.0%)	2 (6.7%)	5 (16.7%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (3.3%)	2 (6.7%)	0	2 (6.7%)

表 2.7.6.6-19 TEAE (SAF) (続き)

MedDRA SOC PT (Ver.19.0)	器官別大分類 基本語	Treatment with Rosuvastatin 5mg SD N=30 (100%)	Treatment with Darolutamide 600mg alone N=30 (100%)	Treatment with Darolutamide+ rosuvastatin N=30 (100%)	Total N=30 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	2 (6.7%)
Back pain	背部痛	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	7 (23.3%)	8 (26.7%)	4 (13.3%)	13 (43.3%)
Dizziness	浮動性めまい	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	3 (10.0%)
Headache	頭痛	7 (23.3%)	7 (23.3%)	1 (3.3%)	12 (40.0%)
Paraesthesia	錯感覚	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Somnolence	傾眠	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Leukocyturia	白血球尿	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	2 (6.7%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	2 (6.7%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Tooth extraction	抜歯	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods, this is not the sum of the other columns

Source : 5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.3.1/6

2.7.6.6.2.3.3.2 治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある有害事象

ロスバスタチンと関連のある TEAE を表 2.7.6.6-20、ダロルタミドと関連のある TEAE を表 2.7.6.6-21 に示す。

SAF の 5%以上に発現したロスバスタチンと関連のある TEAE は、頭痛（6 例、20.0%）、浮動性めまい（2 例、6.7%）であった。SAF の 5%以上に発現したダロルタミドと関連のある TEAE は、頭痛（7 例、23.3%）、疲労（4 例、13.3%）、浮動性めまい（3 例、10.0%）及び悪心（2 例、6.7%）であった。

ロスバスタチンと関連のある TEAE の発現割合は、ロスバスタチン単剤投与時と比較して、ダロルタミドとの併用投与時で増加しなかった。一方、ダロルタミドと関連のある TEAE の発現割合は、ロスバスタチンとの併用投与時と比較して、ダロルタミド単剤投与時で高い傾向がみられた。治験薬の投与回数は、ダロルタミド単剤投与では 9 回（計 5 日間）であったのに対し、ロスバスタチンとの併用投与では 2 回（1 日）であった。TEAE の発現割合がロスバスタチンとの併用投与時と比較してダロルタミド単剤投与時で高かったことは、ロスバスタチンとの併用投与時と比較してダロルタミド単剤投与時で投与期間が長かったことが原因である可能性がある。

ロスバスタチンと関連のある TEAE のうち、男性被験者と比較して女性被験者で発現割合が高かった TEAE は、浮動性めまい〔男性 0%、女性 13.3%（15 例中 2 例）〕及び頭痛〔男性 6.7%（1 例）、女性 33.3%（5 例）〕であった（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.3.1/9）。ダロルタミドと関連のある TEAE のうち、男性被験者と比較して女性被験者で発現割合が高かった TEAE は、悪心〔男性 0%、女性 13.3%（2 例）〕、浮動性めまい〔男性 0%、女性 20.0%（3 例）〕及び頭痛〔男性 6.7%（1 例）、女性 40.0%（6 例）〕であった（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.3.1/8）。

表 2.7.6.6-20 ロスバスタチンと関連のある TEAE (SAF)

MedDRA SOC PT (Ver. 19.0)	器官別大分類 基本語	Treatment with Rosuvastatin 5mg SD N=30 (100%)	Treatment with Darolutamide 600mg alone N=30 (100%)	Treatment with Darolutamide+ rosuvastatin N=30 (100%)	Total N=30 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE		7 (23.3%)	1 (3.3%)[a]	3 (10.0%)	10 (33.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (3.3%)[a]	0	1 (3.3%)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (3.3%)[a]	0	1 (3.3%)
Investigations	臨床検査	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)	2 (6.7%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	6 (20.0%)	0	2 (6.7%)	8 (26.7%)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)
Headache	頭痛	6 (20.0%)	0	0	6 (20.0%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods, this is not the sum of the other columns

a: AE (mild dyspepsia) was erroneously assessed as related to rosuvastatin

Source : 5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.3.1/9

表 2.7.6.6-21 ダロルタミドと関連のある TEAE (SAF)

MedDRA SOC PT (Ver.19.0)	器官別大分類 基本語	Treatment with Rosuvastatin 5mg SD N=30 (100%)	Treatment with Darolutamide 600mg alone N=30 (100%)	Treatment with Darolutamide+ rosuvastatin N=30 (100%)	Total N=30 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE		0	12 (40.0%)	3 (10.0%)	13 (43.3%)
Eye disorders	眼障害	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Eye swelling	眼部腫脹	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	6 (20.0%)	0	6 (20.0%)
Constipation	便秘	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Faeces soft	軟便	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Flatulence	鼓腸	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Nausea	悪心	0	2 (6.7%)	0	2 (6.7%)
Vomiting	嘔吐	0	1 (3.3%)	0	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	0	5 (16.7%)	0	5 (16.7%)
Fatigue	疲労	0	4 (13.3%)	0	4 (13.3%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Investigations	臨床検査	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	2 (6.7%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	8 (26.7%)	2 (6.7%)	8 (26.7%)
Dizziness	浮動性めまい	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	3 (10.0%)
Headache	頭痛	0	7 (23.3%)	0	7 (23.3%)
Somnolence	傾眠	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods, this is not the sum of the other columns

Source : 5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.3.1/8

2.7.6.6.2.3.4 死亡

死亡例は認められなかった（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.3.2/1）。

2.7.6.6.2.3.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE は認められなかった（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.3.2/2）。

2.7.6.6.2.3.6 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（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.3.2/3）。

2.7.6.6.2.3.7 臨床検査

ロスバスタチンとダロルタミドの併用投与による影響の可能性が考えられる臨床検査値の変動又は全般的な傾向は認められなかった（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.3.4/10-57）。

1 例（被験者番号 [redacted]）で、第 2 期のロスバスタチンとダロルタミドの併用投与の翌日に ALT が基準値上限（ULN）の約 1.3 倍の値に上昇し、ロスバスタチン及びダロルタミドと関連のある軽度の TEAE と判断された。1 例（被験者番号 [redacted]）で第 1 期のロスバスタチン単回投与の翌日にリパーゼが ULN の約 2.0 倍の値に上昇し、ロスバスタチンと関連のある軽度の TEAE と判断された。いずれの TEAE も追跡調査時までに回復した（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.3.1/4、14.3.4/8、14.3.4/45、14.3.4/54）。

2.7.6.6.2.3.8 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

2.7.6.6.2.3.8.1 バイタルサイン

血圧（収縮期圧及び拡張期圧）及び心拍数の平均値及び中央値は、2 つの投与期及び追跡調査期を通して基準範囲内であった（5.3.3.4.1 PH-39412/Section 8.5.5、Table 14.3.5/1-3）。

1 例（被験者番号 [redacted]）で、第 2 期のダロルタミド単回投与約 12 時間後に血圧の上昇（164／86mmHg）がみられ、約 45 分間持続した。本事象は、ダロルタミドと関連のある TEAE と判断された（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.3.1/4、Listing 16.2.8.2/1）。

2.7.6.6.2.3.8.2 12 誘導 ECG

2 つの投与期の各評価時点で、ECG は正常又は臨床的に意味のない異常と判断された（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.3.5/11）。治験薬投与が起因した可能性のある臨床的に意味のある ECG の変化はみられなかった（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.3.5/13）。

QTcB のベースラインからの 30ms 超 60ms 以下の延長が 5 例に認められた。2 つの投与期及び追跡調査期を通して QTcB のベースラインからの 60ms を超える延長は認められなかった（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.3.5/18）。

QTcF のベースラインからの 30 超 60ms 以下の延長が 1 例でダロルタミド単回投与 1 時間後に認められた。2 つの投与期及び追跡調査期を通して QTcF のベースラインからの 60ms を超える延長は認められなかった（5.3.3.4.1 PH-39412/Table 14.3.5/19）。

2.7.6.6.3 結論

- ダロルタミド 600mg 1 日 2 回反復投与時にロスバスタチン 5mg 単回併用投与したとき、ロスバスタチン（BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 基質）の薬物動態に影響がみられた。ロス

バスタチンの曝露量及びC_{max}が約5倍に増加したが、主としてダロルタミドによる腸管吸収過程におけるBCRPの阻害に起因すると考えられた。OATP1B1及びOATP1B3に対するダロルタミドによる阻害の臨床的意義は小さいと考えられる。ロスバスタチンのCL_Rは、ダロルタミド併用投与によって変化しなかったことから、ダロルタミドはOAT3に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

- ダロルタミド600mgを1日2回反復投与することにより、血漿中SR体、SS体、その合計（血漿中ダロルタミド）及び血漿中M-1濃度は約1.2～2.3倍に上昇した。ただし、これらの増加は$t_{1/2}$から予測されるものであり、ダロルタミドの薬物動態は時間に対して線形であることが示された。

- 血漿中SR体、SS体、その合計（血漿中ダロルタミド）及びM-1の薬物動態に性差が認められた。女性被験者は男性被験者に比べ、曝露量及びC_{max}が約1.3～1.7倍高く、また$t_{1/2}$が延長した。

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

- 本試験の安全性データから、ロスバスタチン5mg単回投与とダロルタミド600mg 1日2回（1,200mg/日）反復投与の併用の安全性及び良好な忍容性が確認された。ロスバスタチン及びダロルタミドの安全性プロファイルに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

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）

参照項目：5.3.3.4.2 PH-40010

2.7.6.7.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、ダロルタミドの薬物動態に対する CYP3A4 阻害薬（イトラコナゾール）及び誘導薬（リファンピシン）の影響を検討する非無作為化、非盲検、固定順序、第 I 相試験

実施医療機関：1 施設 1 ヵ国（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2017 年 2 月 15 日

最後の被験者の完了日： 2017 年 5 月 4 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- ダロルタミド、そのジアステレオマーである（*S,R*）- ダロルタミド（SR 体）、（*S,S*）- ダロルタミド（SS 体）及びその主代謝物ケト-ダロルタミド（M-1）の薬物動態に対するイトラコナゾール（CYP3A4 の強い阻害薬）及びリファンピシン（CYP3A4 の強い誘導薬）の影響を評価する。

副次目的

- 健康男性被験者におけるダロルタミドの安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的

- CYP3A 活性の内因性バイオマーカーである 4β - ヒドロキシコレステロール（4β - OHC）及びコレステロールに及ぼすイトラコナゾール及びリファンピシンの影響を探索的に検討する。

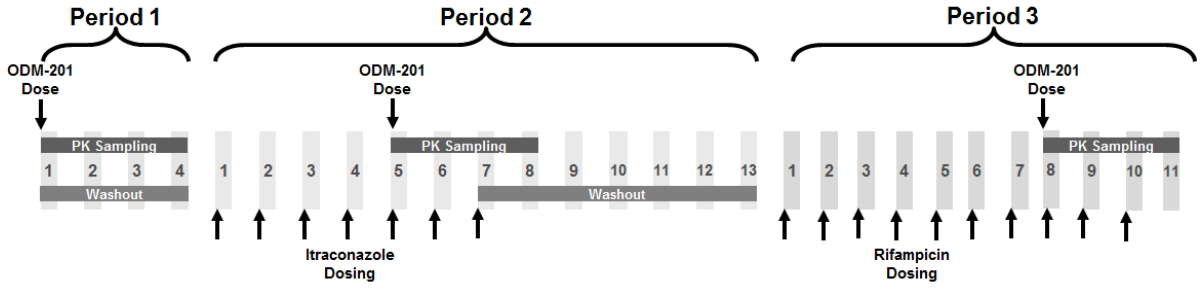
試験方法：

本試験は、前向き、単施設、非無作為化、非盲検、固定順序、第 I 相試験であり、スクリーニング来院、投与前日（第－1 日）、3 つの投与期（第 1～3 期）及び追跡調査来院からなる。

第 1 期の第 1 日の朝にダロルタミド 600mg を単回投与した。第 2 期の第 1 日に CYP3A4 及び P-gp 阻害薬であるイトラコナゾール 200mg を 1 日 2 回（朝夕）反復投与、第 2 日～第 7 日の朝にイトラコナゾール 200mg を 1 日 1 回反復投与し、第 5 日の朝にダロルタミド 600mg を単回投与した。第 3 期の第 1 日～第 10 日の朝に CYP3A4 の誘導薬であるリファンピシン 600mg を 1 日 1 回反復投与し、第 8 日の朝にダロルタミド 600mg を単回投与した。なお、第 8 日のリファンピシン 600mg は、ダロルタミドの投与 12 時間後に投与した。

第 1 期と第 2 期の間に 4 日間以上、第 2 期と第 3 期の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。

試験デザインの概要を下図に示す。



ODM-201:ダロルタミド

薬物動態解析用血液検体の採取スケジュールを、表 2.7.6.7-1～表 2.7.6.7-7 に示した。

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、5.3.3.4.2 PH-40010/Section 9.4.1.1 を参照。なお、SR 体、SS 体及び M-1 の定量下限はそれぞれ 4.94、5.06 及び 10.0ng/mL であった。

被験薬：

ダロルタミドフィルムコーティング錠 300mg

用法・用量

600mg（300mg 錠、2 錠）を食後（標準食摂取開始 30 分後）に経口投与

投与期間

第 1 期：第 1 日に 600mg を単回投与した。

第 2 期：第 5 日に 600mg を単回投与した。

第 3 期：第 8 日に 600mg を単回投与した。

併用薬：

イトラコナゾール硬質カプセル 100mg（市販薬：Itraconazol-ratiopharm® 100mg、Ratiopharm 社）

用法・用量

200mg（100mg カプセル、2 カプセル）を食後（標準食摂取開始 30 分後）に経口投与した。

投与期間

第 1 期：投与なし

第 2 期：第 1 日に 1 日 2 回、第 2 日～第 7 日に 1 日 1 回反復投与した。

第 3 期：投与なし

リファンピシンフィルムコーティング錠 600mg（市販薬：EREMFAT® 600mg、Riemser pharma 社）

用法・用量

600mg（600mg 錠、1 錠）を空腹時〔標準食（朝食又は夕食）摂取開始 1 時間前〕に経口投与。なお、朝の投与前 10 時間は一晩絶食、第 8 日の夕方の投与前 2 時間は絶食した。

投与期間

第 1 期：投与なし

第 2 期：投与なし

第 3 期：第 1 日～第 10 日に 1 日 1 回反復投与した。

主な選択基準：

年齢が 45～65 歳で体格指数（BMI）が 18.0～30.0kg/m^2 の健康白人男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.4.2 PH-40010/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

第 1 期、第 2 期及び第 3 期における SR 体、SS 体、その合計（ダロルタミド）及び M-1 の以下の薬物動態パラメータ

主要パラメータ：C_{max}、AUC(0-72)

副次パラメータ：AUC(0-t_{last})、AUC、AUC(0-12)、t_{max}、t_{last}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、MRT

その他のパラメータ：%AUC(t_{last}-∞)、Rstart、Rend、points terminal

安全性の評価項目：

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）及び臨床検査

被験者数：

目標被験者数：

15 例

設定根拠：

主要目的に合わせて、SR 体、SS 体、ダロルタミド及び M-1 の薬物動態の評価可能例 12 例を得るために、15 例を本試験に組入れることとした。詳細は 5.3.3.4.2 PH-40010/Section 7.6.7 を参照。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬（ダロルタミド、イトラコナゾール又はリファンピシン）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）：ダロルタミドの投与を少なくとも 1 回受け、第 1 期に妥当な薬物動態プロファイルを有し、かつ第 2 期又は第 3 期にも妥当な薬物動態プロファイルを有するすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、WinNonlin (Version 5.3 Pharsight 社)を用いてノンコンパートメント解析法により算出した。

SR 体、SS 体、ダロルタミド及び M-1 の薬物動態に対するイトラコナゾール及びリファンピシンの影響の有無を以下の方法で検討した。ダロルタミドの AUC(0-72)及び C_{max} の対数変換値について、投与方法（ダロルタミド単剤、イトラコナゾールとダロルタミドの併用及びリファンピシンとダロルタミドの併用）を固定効果、被験者をランダム効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。このモデル解析に基づき、個体内標準偏差（SD）を考慮した「イトラコナゾール＋ダロルタミド併用投与／ダロルタミド単剤投与」比及び「リファンピシン＋ダロルタミド併用投与／ダロルタミド単剤投与」比の点推定値（最小二乗平均値）及びその 90%信頼区間（CI）並びに 95%予測区間を逆変換により算出した。SR 体、SS 体及び M-1 についても同様の解析を行った。検証的データ解析は実施しなかった。

安全性の解析

被験者ごとの有害事象一覧表を作成した。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。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、薬剤ごとに「関連あり」又は「関連なし」と評価した。有害事象の重症度は、軽度、中等度、高度に分類した。治験薬投与開始後から最終投与後 30 日までに発現又は悪化したすべての事象を TEAE と定義した。

2.7.6.7.1.1 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.7-1～表 2.7.6.7-7 に示す。

表 2.7.6.7-1 試験スケジュール：スクリーニング及び投与前（第－1 日）

		--	Screening[a]	Pre-dose (in the morning)	Pre-dose (in the evening)
Study Day			-28 - -1	-1	-1
Relative time	Time (d)	--	-28 - -01	-01	-00
	Time (h)	--		00	14
	Time (min)	--		00	00
24h clock time 1st subject				8:00	18:00
Inclusion (date of written informed consent)		X			
Check of inclusion/exclusion criteria			→	→	→
Allocation of screening number			X		
Demographic data			X		
Height, weight, BMI			X		
Smoking history, alcohol			X		
Medical and surgical history			X		
Current and previous medication			→	→	→
Physical examination			X		
AEs			→	→	→
BP[b], HR[b], body temperature			X	X	
12-lead ECG[b]			X	X	
Blood/urine sample for laboratory examination			X	X	
Serology (HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1+2)			X		
Urine drug screen and cotinine test			X	X	
Alcohol breath test			X	X	
Final check of inclusion/exclusion criteria					X
Admission				X	

X：Done at the time point indicated

→：Done continuously, starting from the time point indicated

a：Screening visit within 4weeks before first study drug administration in Study Period 1

b：After at least 10min rest in supine position

表 2.7.6.7-2 試験スケジュール：ダロルタミド単剤 第1期：第1日～第4日

Treatment Period		1																
Study Day		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	4
Relative time	Time (d)	-00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	01	02	02	03
	Time (h)	-00	00	00	01	01	02	02	03	04	06	08	12	00	12	00	12	00
	Time (min)	-30	00	30	00	30	00	30	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
24h clock time 1st subject		07:30	08:00	08:30	09:00	09:30	10:00	10:30	11:00	12:00	14:00	16:00	20:00	08:00	20:00	08:00	20:00	08:00
Plasma samples for PK of darolutamide		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Plasma sample for 4β-OHC and cholesterol		X																
Darolutamide administration[a]			X															
BP, HR		X			X					X			X	X		X		X
Body temperature		X												X		X		X
12-lead ECG		X			X					X			X	X		X		X
Blood/urine sample for laboratory examination		X								X[b]						X		X
AEs and concomitant medication questioning		X	X		X		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X
In-house		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→		
Discharge[c]																X[d]		
Ambulant visit																	X	X

a：Darolutamide was administered orally 30min after start of a standardized breakfast and with 240mL of water

b：Only blood sample for creatine kinase (CK), liver enzymes (AST, ALT, gamma glutamyl transpeptidase [GGT]), and alkaline phosphatase (AP)

c：Subjects were advised to promptly report any symptoms, e.g. symptoms indicating liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice, esp. before the end of the in-house phase within this study

d：Subjects were discharged from the study site after the last measurement in the morning, provided there were no medical objections

表 2.7.6.7-3 試験スケジュール：ダロルタミド＋イトラコナゾール 第 2 期：第 1 日～第 5 日

Treatment Period		2															
Study Day		1	1	2	3	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Relative time	Time (d)	00	00	01	02	03	03	04	04	04	04	04	04	04	04	04	04
	Time (h)	00	12	00	00	00	23	00	00	01	01	02	02	03	04	06	08
	Time (min)	00	00	00	00	00	30	00	30	00	30	00	30	00	00	00	00
24h clock time 1st subject		08:00	20:00	08:00	08:00	08:00	07:30	08:00	08:30	09:00	09:30	10:00	10:30	11:00	12:00	14:00	16:00
Plasma sample for PK of darolutamide							X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Plasma sample for PK of itraconazole							X								X		
Plasma sample for 4β-OHC and cholesterol							X										
Darolutamide administration[a]								X									
Itraconazole administration		X	X	X	X	X		X									
BP, HR							X			X					X		
Body temperature							X										
12-lead ECG							X			X					X		
Blood/urine sample for laboratory examination		X[b]				X[b,c]	X								X[c]		
Urine drug screen, alcohol breath test, cotinine test							X										
AEs and concomitant medication questioning		X	X	X	X	X	X	X		X		X			X	X	X
Ambulant visit		X	X	X	X	X											
In-house							→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→

a：Darolutamide was administered orally 30min after start of a standardized breakfast and with 240mL of water

b：Before study drug administration

c：Only blood sample for CK, liver enzymes (AST, ALT, GGT), and AP

表 2.7.6.7-4 試験スケジュール：ダロルタミド＋イトラコナゾール 第 2 期：第 5 日～第 8 日

Treatment Period		2					
Study Day		5	6	6	7	7	8
Relative time	Time (d)	04	05	05	06	06	07
	Time (h)	12	00	12	00	12	00
	Time (min)	00	00	00	00	00	00
24h clock time 1st subject		20:00	08:00	20:00	08:00	20:00	08:00
Plasma sample for PK of darolutamide		X	X[a]	X	X[a]	X	X
Plasma sample for PK of itraconazole			X[a]		X[a]		X
Itraconazole administration			X		X		
BP, HR		X	X[a]		X[a]		X
Body temperature			X[a]		X[a]		X
12-lead ECG		X	X[a]		X[a]		X
Blood/urine sample for laboratory examination			X[a]		X[a]		X
AEs and concomitant medication questioning		X	X[a]	X	X[a]	X	X
In-house		→	→	→	→		
Ambulant visit						X	X
Discharge[b]					X[c]		

a：Before study drug administration

b：Subjects should be advised to promptly report any symptoms, e.g. symptoms indicating liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice, esp. before the end of the in-house phase within this study

c：Subjects were discharged from the study site after the last measurement in the morning, provided there are no medical objections

表 2.7.6.7-5 試験スケジュール：ダロルタミド＋リファンピシン 第3期：第1日～第8日

Treatment Period		3																	
Study Day		1	2	3	4	5	6	7	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Relative time	Time (d)	00	01	02	03	04	05	06	06	07	07	07	07	07	07	07	07	07	07
	Time (h)	00	00	00	00	00	00	00	23	00	00	01	01	02	02	03	04	06	08
	Time (min)	00	00	00	00	00	00	00	30	00	30	00	30	00	30	00	00	00	00
24h clock time 1st subject		08:00	08:00	08:00	08:00	08:00	08:00	08:00	07:30	08:00	08:30	09:00	09:30	10:00	10:30	11:00	12:00	14:00	16:00
Plasma sample for PK of darolutamide									X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Plasma sample for PK of rifampicin									X										
Plasma sample for 4β-OHC and cholesterol									X										
Darolutamide administration[a]										X									
Rifampicin administration		X	X	X	X	X	X	X											
BP, HR									X			X					X		
Body temperature									X										
12-lead ECG									X			X					X		
Blood/urine sample for laboratory examination		X[b]			X[c]			X[c]	X								X[c]		
Urine drug screen, cotinine test, and alcohol breath test									X										
AEs and concomitant medication questioning		X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X			X	X	X
Ambulant visit		X	X	X	X	X	X	X											
In-house									→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→

a：Darolutamide was administered orally 30min after start of a standardized breakfast and with 240mL of water

b：Before study drug administration

c：Only blood sample for CK, liver enzymes (AST, ALT, GGT), and AP

表 2.7.6.7-6 試験スケジュール：ダロルタミド＋リファンピシン 第3期：第8日～第11日

Treatment Period		3					
Study Day		8	9	9	10	10	11
Relative time	Time (d)	07	08	08	09	09	10
	Time (h)	12	00	12	00	12	00
	Time (min)	00	00	00	00	00	00
24h clock time 1st subject		20:00	08:00	20:00	08:00	20:00	08:00
Plasma sample for PK of darolutamide		X[a]	X[a]	X	X[a]	X	X
Plasma sample for PK of rifampicin			X[a]		X[a]		X
Rifampicin administration		X	X		X		
BP, HR		X	X		X		X
Body temperature			X		X		X
12-lead ECG		X	X		X		X
Blood/urine sample for laboratory examination			X		X		X
AEs and concomitant medication questioning		X[a]	X[a]	X	X[a]	X	X
In-house		→	→	→	→		
Ambulant visit						X	X
Discharge[b]					X[c]		

a：Before study drug administration

b：Subjects were advised to promptly report any symptoms, e.g. symptoms indicating liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice, esp. before the end of the in-house phase within this study

c：Subjects were discharged from the study site after the last measurement in the morning, provided there were no medical objections

表 2.7.6.7-7 試験スケジュール：追跡調査（治験薬最終投与後 14±3 日以内）

	Follow-up visit
AEs	X[a]
Concomitant medication	X
Physical examination	X
Blood/urine sample for laboratory examination	X
12-lead ECG	X
BP, HR, body temperature	X

a：All AEs should have been followed up until resolution or reach the chronic and/ or stable conditions

2.7.6.7.2 成績

2.7.6.7.2.1 試験対象集団

2.7.6.7.2.1.1 被験者の内訳

本試験には合計 35 例が組入れられた。スクリーニングの結果、15 例が適格となり、15 例全例が計画どおり治験薬の投与を受け、試験を完了した（5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.1/4-12）。

2.7.6.7.2.1.2 解析対象集団

治験薬投与を受けた 15 例全例を SAF 及び PKS に採用した（5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.1/3）。

2.7.6.7.2.1.3 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を表 2.7.6.7-8 に示す。

表 2.7.6.7-8 人口統計学的特性（SAF）

Parameter			Total N=15 (100%)
Sex	Male	n	15 (100%)
Race	White	n	15 (100%)
Age (years)		Arithmetic mean	52.4
		SD	4.8
		Range	45 – 61
Weight (kg)		Arithmetic mean	77.9
		SD	7.89
		Range	69.7 – 95.5
Height (cm)		Arithmetic mean	178
		SD	5.77
		Range	167 – 190
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	24.5
		SD	1.94
		Range	21.1 – 27.9
Smoking History	Never	n	11 (73.3%)
	Former	n	4 (26.7%)
Other Tobacco	Never	n	14 (93.3%)
	Former	n	1 (6.7%)
Alcohol Use	Light	n	15 (100%)

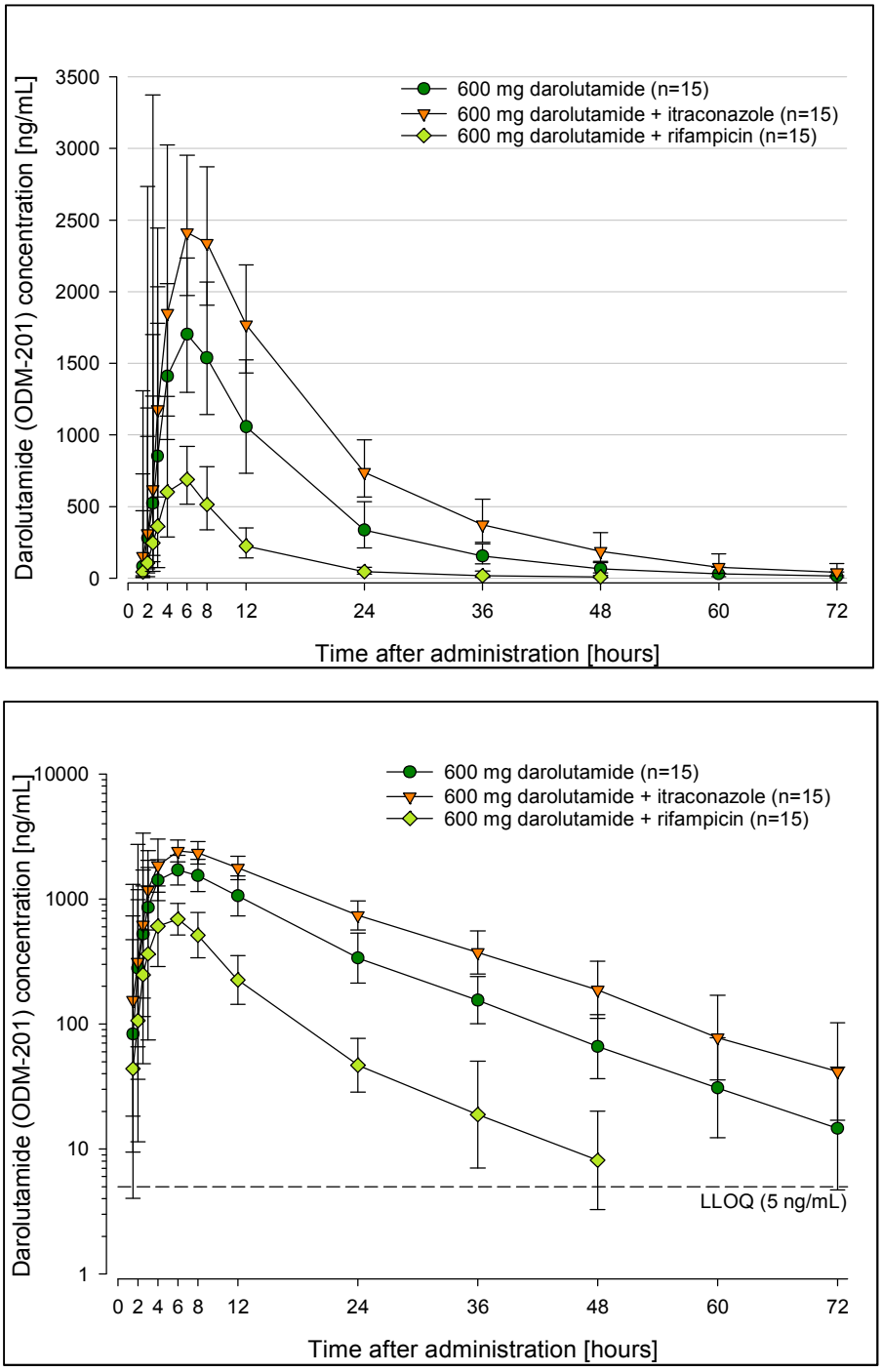
Source：5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.1/15

2.7.6.7.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.7.2.2.1 血漿中濃度

2.7.6.7.2.2.1.1 ダロルタミド（SR 体と SS 体の合計）

ダロルタミド 600mg を単剤投与（第 1 期）及びイトラコナゾールと併用投与（第 2 期）又はリファンピシンと併用投与（第 3 期）したときのダロルタミドの血漿中濃度を図 2.7.6.7-1 に示す。



LLOQ=5ng/mL

Source：5.3.3.4.2 PH-40010/Figure 9-1

図 2.7.6.7-1 ダロルタミド 600mg を単剤投与（第 1 期）及びイトラコナゾール（第 2 期）又はリファンピシン（第 3 期）と併用投与したときのダロルタミドの血漿中濃度（ng/mL）（幾何平均値／SD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（PKS）

第 1 期にダロルタミド 600mg を食後に単回投与したとき、ダロルタミドの血漿中濃度は投与約 6 時間後（中央値）に C_{max} に到達した（t_{max} の範囲：1.48～8.02 時間）。C_{max} 以降、ダロルタミドの血漿中濃度は一相性の消失パターンで低下し、15 例全例で投与 60 時間後まで、15 例中 12 例で投与 72 時間後まで定量可能であった（5.3.3.4.2 PH-40010/Listing 16.2.5/2）。

イトラコナゾール反復投与の定常状態下でダロルタミドを単回併用投与したとき（第 2 期）、ダロルタミドの血漿中濃度は単剤投与時に比べて上昇し、15 例全例で投与 72 時間後まで定量可能であった（5.3.3.4.2 PH-40010/Listing 16.2.5/2）。

一方、リファンピシン反復投与の定常状態下でダロルタミドを単回併用投与したとき（第 3 期）、ダロルタミドの血漿中濃度は単剤投与時に比べて低下し、15 例中 11 例で投与 48 時間後まで、15 例中 3 例で投与 72 時間後まで定量可能であった（5.3.3.4.2 PH-40010/Listing 16.2.5/2）。

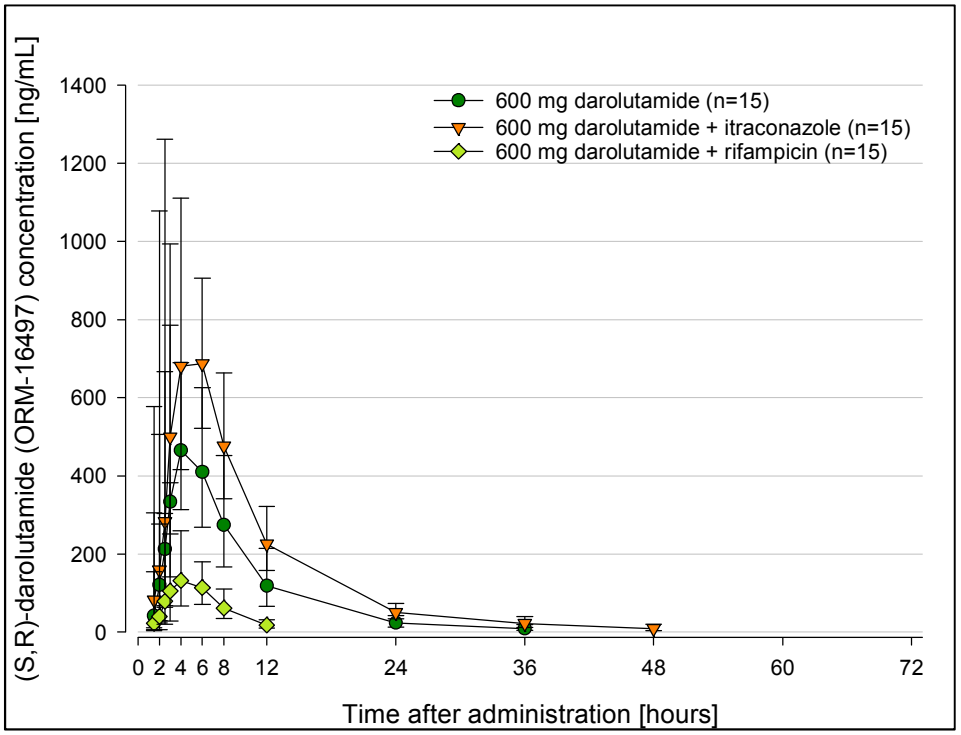
2.7.6.7.2.2.1.2 SR 体及び SS 体

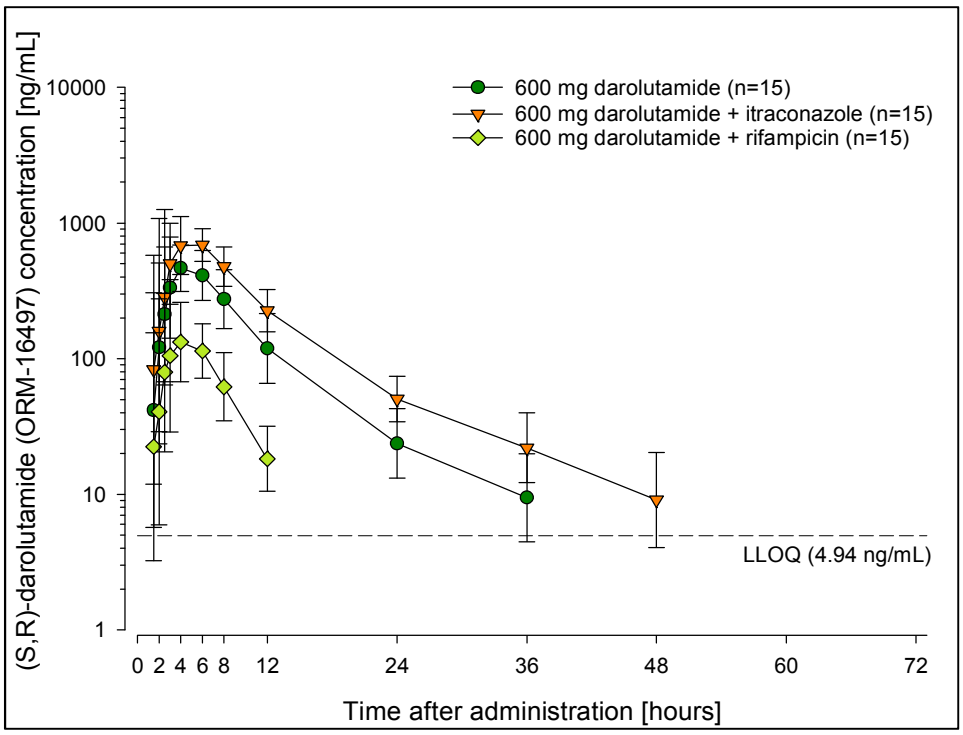
ダロルタミド 600mg を単剤投与（第 1 期）及びイトラコナゾール（第 2 期）又はリファンピシン（第 3 期）と併用投与したときの SR 体及び SS 体の血漿中濃度をそれぞれ図 2.7.6.7-2 及び図 2.7.6.7-3 に示す。

SR 体の血漿中濃度は、ダロルタミド 600mg を単回投与約 4 時間後（中央値）に C_{max} に到達した（t_{max} の範囲：1.48～6.00 時間）。SR 体の血漿中濃度は、投与 24 時間後から 72 時間後まで定量可能であった（5.3.3.4.2 PH-40010/Listing 16.2.5/2）。

SS 体の血漿中濃度は、ダロルタミド 600mg を単回投与約 8 時間後（中央値）で C_{max} に到達した（t_{max} の範囲：4.02～8.02 時間）。SS 体の血漿中濃度は 15 例中全例で投与 60 時間後まで、15 例中 12 例で投与 72 時間後まで定量可能であった（5.3.3.4.2 PH-40010/Listing 16.2.5/2）。

ダロルタミドとイトラコナゾールを併用投与すると、単剤投与時に比べて SR 体及び SS 体の曝露量〔AUC(0-72)〕が増加した。一方、ダロルタミドとリファンピシンを併用投与すると、単剤投与時に比べて SR 体及び SS 体の血漿中濃度が低下した。

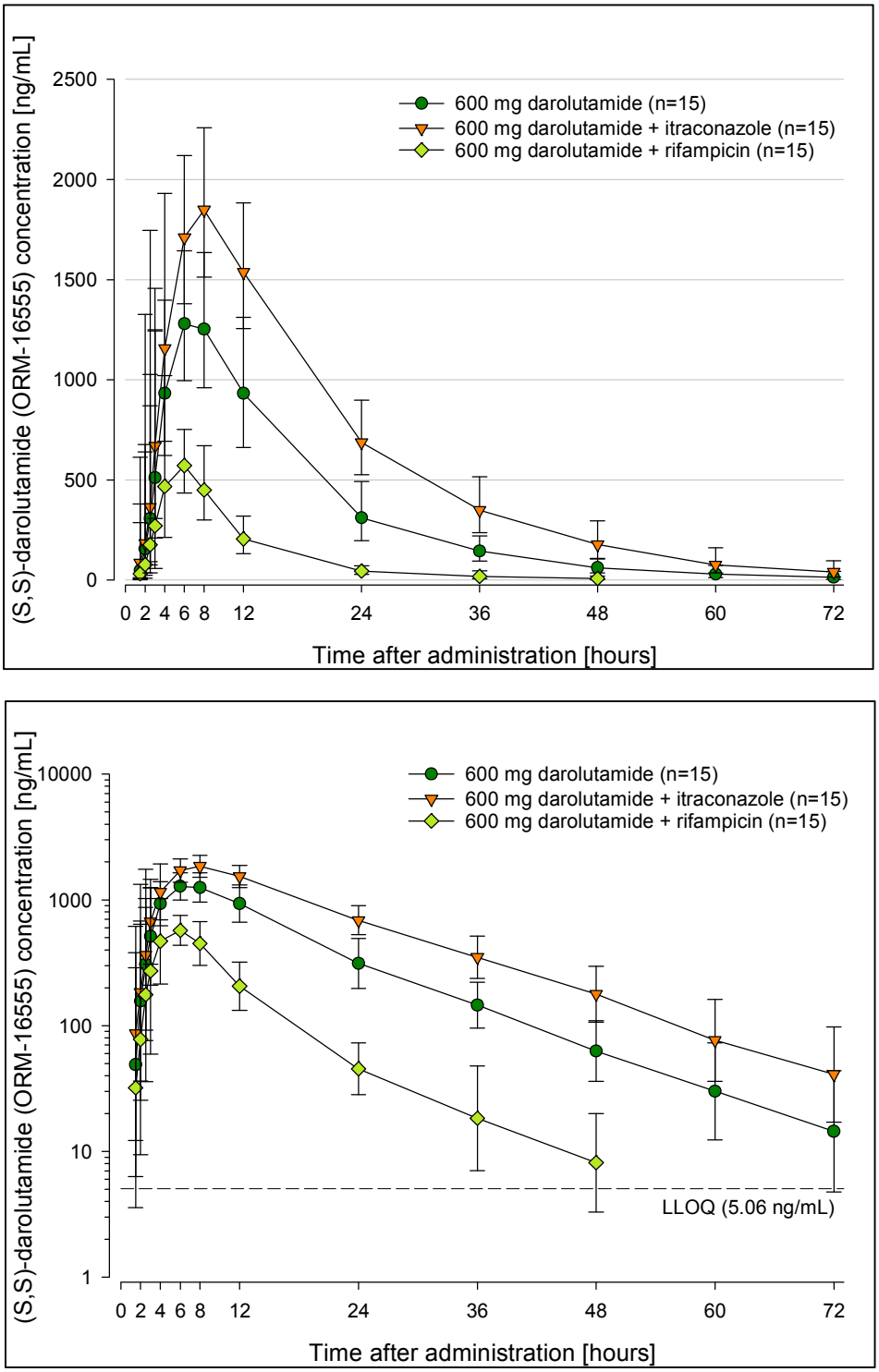




LLOQ=4.94ng/mL

Source：5.3.3.4.2 PH-40010/ Figure 9-2

図 2.7.6.7-2 ダロルタミド 600mg を単剤投与（第 1 期）及びイトラコナゾール（第 2 期）又はリファンピシン（第 3 期）と併用投与したときの SR 体の血漿中濃度（ng/mL）（幾何平均値／SD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（PKS）



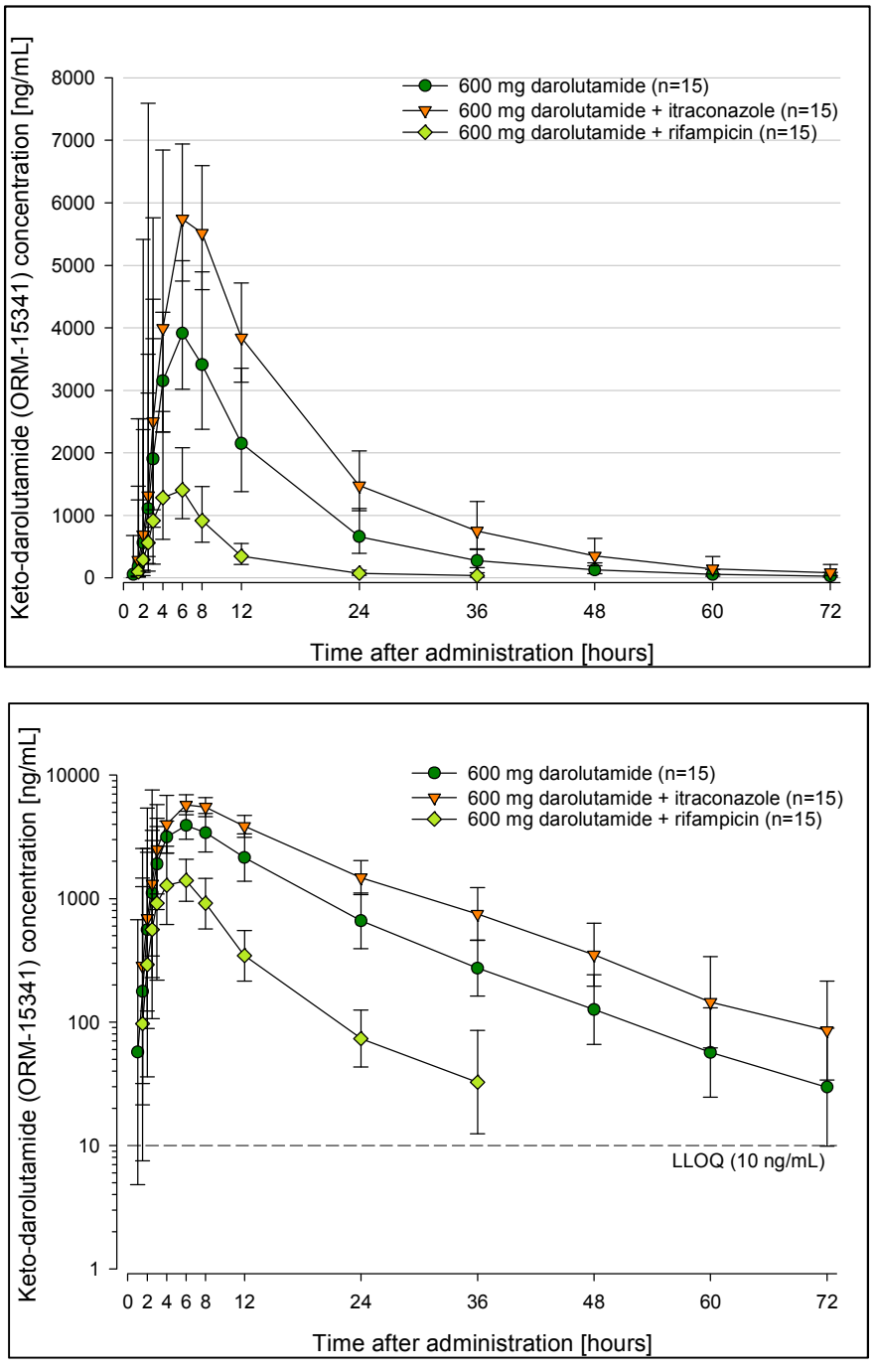
LLOQ=5.06ng/mL

Source：5.3.3.4.2 PH-40010/ Figure 9-3

図 2.7.6.7-3 ダロルタミド 600mg を単剤投与（第 1 期）及びイトラコナゾール（第 2 期）又はリファンピシン（第 3 期）と併用投与したときの SS 体の血漿中濃度（ng/mL）（幾何平均値／SD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（PKS）

2.7.6.7.2.2.1.3 代謝物 M-1

ダロルタミド 600mg を単剤投与（第 1 期）及びイトラコナゾールと併用投与（第 2 期）又はリファンピシンと併用投与（第 3 期）したときの M-1 の血漿中濃度を図 2.7.6.7-4 に示す。



LLOQ=10.0ng/mL

Source：5.3.3.4.2 PH-40010/ Figure 9-4

図 2.7.6.7-4 ダロルタミド 600mg を単剤投与（第 1 期）及びイトラコナゾール（第 2 期）又はリファンピシン（第 3 期）と併用投与したときの M-1 の血漿中濃度（ng/mL）（幾何平均値／SD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（PKS）

第 1 期にダロルタミド 600mg を食後に単回投与したとき、M-1 の血漿中濃度は投与約 6 時間後（中央値）に C_{max} に到達した（t_{max} の範囲：1.48～8.02 時間）。C_{max} 以降、M-1 の血漿中濃度は一相性の消失パターンで低下し、15 例全例で投与 60 時間後まで、15 例中 13 例で投与 72 時間後まで定量可能であった（5.3.3.4.2 PH-40010/Listing 16.2.5/2）。

単剤投与時に比べ、定常状態下のイトラコナゾールと併用投与すると M-1 の血漿中濃度は上昇し、定常状態下のリファンピシンと併用投与すると低下した。

2.7.6.7.2.2.1.4 イトラコナゾール

第 2 期におけるイトラコナゾールの血漿中トラフ濃度及びダロルタミドと併用投与（第 5 日）4 時間後の血漿中濃度（幾何平均値／SD）を 5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.4/5 に示す。

CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾールの血漿中濃度は、第 5 日にダロルタミドと併用投与するまでに定常状態に達しており、継続的な全身曝露が得られていると考えられた（5.3.3.4.2 PH-40010/Figure 9-5）。

2.7.6.7.2.2.1.5 リファンピシン

第 2 期の第 8 日～第 11 日の朝のリファンピシンの血漿中濃度（幾何平均値／SD）を 5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.4/6 に示す。

第 8 日の朝にダルロタミドを、夕方にリファンピシンを投与した。第 8 日、第 10 日及び第 11 日（最終投与の 24 時間後）に一部の被験者でリファンピシンの血漿中濃度が測定できなかったが、第 9 日の朝（前日のリファンピシン投与 12 時間後）の被験者別血漿中濃度は 42.0～505μg/L であり（5.3.3.4.2 PH-40010/Listing 16.2.5/2）、CYP3A4 誘導薬を反復投与時に十分な曝露量が得られていると考えられた。

2.7.6.7.2.2.1.6 CYP3A バイオマーカー

ダロルタミド 600mg とイトラコナゾールを併用投与すると、4β－OHC の血漿中濃度は低下した（幾何平均値：投与前 21.9ng/mL、投与後 17.0ng/mL）。対照的に、ダロルタミド 600mg とリファンピシンを併用投与すると 4β－OHC の血漿中濃度は上昇した。（幾何平均値：投与前 21.9ng/mL、投与後 68.2ng/mL）（5.3.3.4.2 PH-40010/Table14.5/1、Figure9-7、9-8）。

ダロルタミド 600mg とイトラコナゾール又はリファンピシンを併用投与すると、コレステロールの血漿中濃度は低下した（幾何平均値：投与前 4.66mmol/L、イトラコナゾール投与後 3.91mmol/L、リファンピシン投与後 4.28mmol/L）が、イトラコナゾール及びリファンピシンの明らかな影響はみられなかった（中央値：4.5mmol/mL）（5.3.3.4.2 PH-40010/Table14.5/2、Figure9-7、9-8）。

2.7.6.7.2.2.2 薬物動態パラメータ

2.7.6.7.2.2.2.1 血漿中ダロルタミド（SR 体と SS 体の合計）

ダロルタミド 600mg を単剤投与（第 1 期）及びイトラコナゾールと併用投与（第 2 期）又はリファンピシンと併用投与（第 3 期）したときの血漿中ダロルタミドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-9 に示す。

イトラコナゾールと併用投与すると、ダロルタミド単剤投与時に比べてダロルタミドの C_{max} が 36%増加し（幾何平均値：単剤投与時 1.86μg/mL、併用投与時 2.53μg/mL）、曝露量〔AUC(0-72)〕が 75%増加した（幾何平均値：単剤投与時 26.9μg·h/mL、併用投与時 47.1μg·h/mL）。一方、

t_{max}は単剤投与時と併用投与時で類似した（中央値：約 6 時間）。$t_{1/2}$は単剤投与時と併用投与時で同程度であった（幾何平均値：単剤投与時 11.4 時間、併用投与時 12.1 時間）。イトラコナゾール併用投与時ではダロルタミドの CL/F（幾何平均値：単剤投与時 21.9L/h、併用投与時 12.3L/h）及びV_Z/F（幾何平均値：単剤投与時 360L、併用投与時 215L）が低下した。

反復投与中のリファンピシンと併用投与すると、単剤投与時に比べてダロルタミドの C_{max} が 53%減少し（幾何平均値：単剤投与時 1.86μg/mL、併用投与時 0.883μg/mL）、曝露量〔AUC(0-72)〕が 72%減少した（幾何平均値：単剤投与時 26.9μg·h/mL、併用投与時 7.61μg·h/mL）。t_{max}は、単剤投与時に比べて併用投与時で短かったが（中央値：単剤投与時 6.00 時間、併用投与時 4.00 時間）、個別値は同じ範囲に分布していた。CYP3A4 誘導薬リファンピシンと併用投与すると、ダロルタミドの $t_{1/2}$ がわずかに短縮し（幾何平均値：単剤投与時 11.4 時間、併用投与時 9.13 時間）、CL/F（幾何平均値：単剤投与時 21.9L/h、併用投与時 78.1L/h）及びV_Z/F（幾何平均値：単剤投与時 360L、併用投与時 1,030L）が増加した。

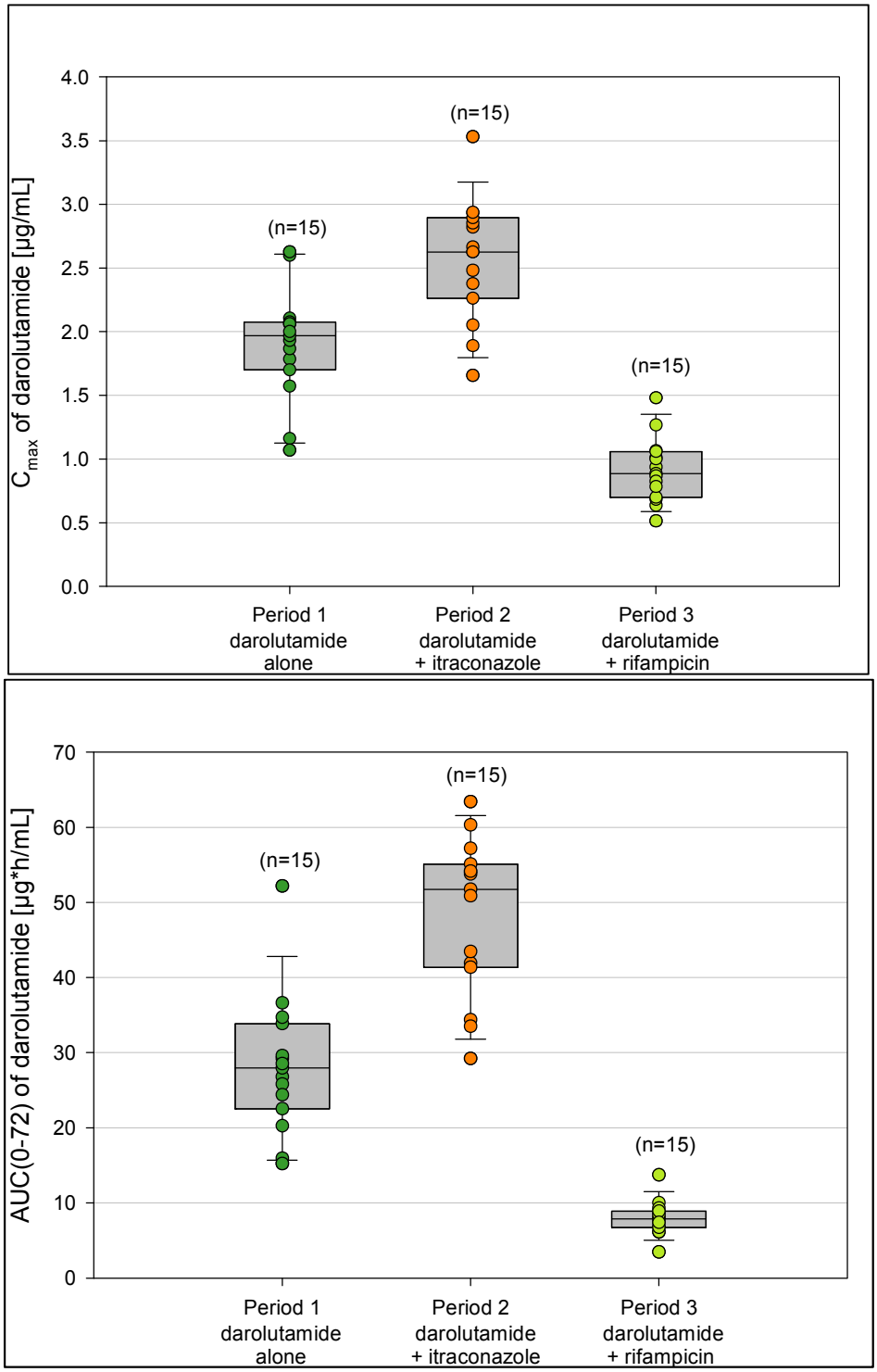
表 2.7.6.7-9 ダロルタミド 600mg を単剤投与（第 1 期）及びイトラコナゾール（第 2 期）又はリファンピシン（第 3 期）と併用投与したときの血漿中ダロルタミド（SR 体と SS 体の合計）の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Darolutamide alone Period 1 n=15	Darolutamide + itraconazole Period 2 n=15	Darolutamide + rifampicin Period 3 n=15
C_{max}	μg/mL	1.86/25.1 (1.07- 2.63)	2.53/19.6 (1.66- 3.53)	0.883/27.8 (0.514- 1.48)
AUC(0-72)	μg·h/mL	26.9 /32.3 (15.2 - 52.1)	47.1 /23.7 (29.2 -63.4)	7.61 /30.9 (3.44 - 13.7)
AUC(0-t_{last})	μg·h/mL	26.9 /32.4 (15.2 - 52.1)	47.1 /23.6 (29.2 -63.3)	7.52 /31.7 (3.30 - 13.7)
AUC	μg·h/mL	27.4 /32.5 (15.8 - 52.6)	48.6 /25.8 (29.8 -69.0)	7.69 /30.8 (3.44 - 13.7)
AUC(0-12)	μg·h/mL	14.1 /29.5 (7.41- 22.0)	20.7 /24.1 (12.1 -27.7)	5.42 /31.7 (2.51 - 9.23)
$t_{1/2}$	h	11.4 /35.9 (5.58- 18.2)	12.1 /41.1 (7.66-31.9)	9.13 /58.1 (3.96 - 22.3)
t_{max}[a]	h	6.00 (1.48- 8.02)	5.98 (2.98- 8.02)	4.00 (1.48 - 7.98)
t_{last}[a]	h	71.6 (59.6 - 72.5)	71.7 (70.3 -72.0)	47.7 (23.6 - 72.5)
CL/F	L/h	21.9 /32.5 (11.4 - 37.9)	12.3 /25.8 (8.69-20.1)	78.1 /30.8 (43.6 -175)
V_Z/F	L	360 /48.9 (162 -897)	215 /36.8 (123 -427)	1030 /62.3 (386 -3020)
MRT	h	16.6 /20.6 (11.7 - 22.6)	20.1 /25.2 (14.7 -38.5)	11.7 /27.2 (8.12 - 18.5)

a：Median (range)

C_{max} and AUC values are presented in μg instead of ng for better readability; all values are presented with 3 significant digits

Source：5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.4/15



Box : 25th to 75th percentile, horizontal solid line: median, whiskers (error bars): 10th to 90th percentile, circles: individual values; C_{max} and AUC(0-72) values are presented in µg

Source : 5.3.3.4.2 PH-40010/ Figure 9-9

図 2.7.6.7-5 ダロルタミド 600mg を単剤投与（第 1 期）及びイトラコナゾール（第 2 期）又はリファンピシン（第 3 期）と併用投与したときの血漿中ダロルタミドの C_{max} 及び AUC(0-72)の箱ひげ図（PKS）

2.7.6.7.2.2.2.2 SR 体及び SS 体

ダロルタミド 600mg を単剤投与（第 1 期）及びイトラコナゾール（第 2 期）又はリファンピシン（第 3 期）と併用投与したときの血漿中 SR 体及び SS 体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-10 及び図 2.7.6.7-6（SR 体）、並びに表 2.7.6.7-11 及び図 2.7.6.7-7（SS 体）に示す。

併用投与が 2 種のジアステレオマーの血漿中薬物動態に及ぼす影響は、概してダロルタミドでみられた傾向と同様であり、CYP3A4 阻害薬イトラコナゾール併用投与時で曝露量〔AUC(0-72)〕及び C_{max} が増加し、CYP3A4 誘導薬リファンピシン併用投与時では曝露量〔AUC(0-72)〕及び C_{max} が減少した。

表 2.7.6.7-10 ダロルタミド 600mg を単剤投与（第 1 期）及びイトラコナゾール（第 2 期）又はリファンピシン（第 3 期）と併用投与したときの血漿中 SR 体の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Darolutamide alone Period 1 n=15	Darolutamide+ itraconazole Period 2 n=15	Darolutamide+ rifampicin Period 3 n=15
C_{max}	µg/mL	0.573/31.0 (0.269- .835)	0.862/26.6 (0.539-1.33)	0.210/39.3 (0.0957-0.412)
AUC(0-72)	µg·h/mL	4.44 /41.3 (2.29 - 8.78)	7.53 /27.5 (4.55 -10.8)	1.08/38.6 (0.442 -2.06)
AUC(0-t_{last})	µg·h/mL	4.37 /42.3 (2.21 - 8.67)	7.44 /28.3 (4.40 -10.7)	1.02/41.4 (0.386 -2.01)
AUC	µg·h/mL	4.47 /41.4 (2.28 - 8.79)	7.63 /28.0 (4.62 -11.1)	1.08/38.7 (0.442 -2.05)
AUC(0-12)	µg·h/mL	3.34 /38.1 (1.77 - 5.83)	5.32 /28.7 (3.02 -7.30)	0.934/42.2 (0.360 -1.76)
$t_{1/2}$	h	8.83 /65.9 (3.67 -20.2)	10.5 /56.1 (4.76 -31.8)	3.42/58.4 (1.77 -12.1)
t_{max}[a]	h	4.07 (1.48 - 6.00)	4.00 (2.00 -6.02)	3.93 (1.00 -6.00)
t_{last}[a]	h	47.7 (23.6 -72.0)	47.6 (35.4 -71.8)	12.2 (11.8 -36.0)
MRT	h	10.5 /26.0 (6.39 -17.0)	12.2 /27.7 (7.69 -23.2)	6.81/25.1 (5.18 -12.8)

a：Median (range)

C_{max} and AUC values are presented in µg instead of ng for better readability; all values are presented with 3 significant digits

Source：5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.4/16

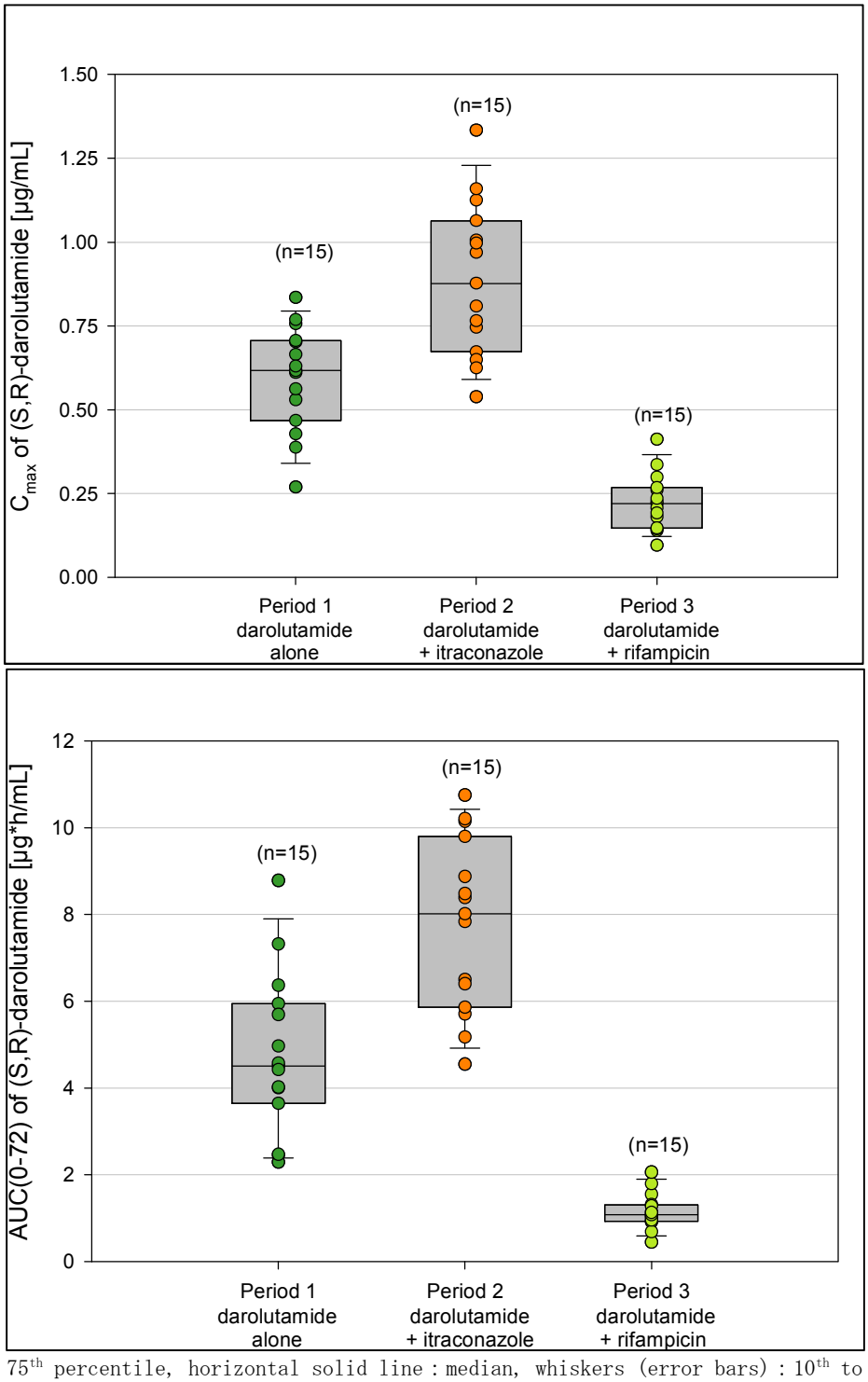
表 2.7.6.7-11 ダロルタミド 600mg を単剤投与（第 1 期）及びイトラコナゾール（第 2 期）又はリファンピシン（第 3 期）と併用投与したときの血漿中 SS 体の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Darolutamide alone Period 1 n=15	Darolutamide+ itraconazole Period 2 n=15	Darolutamide+ rifampicin Period 3 n=15
C_{max}	µg/mL	1.36/23.5 (0.794- 1.94)	1.87/20.0 (1.30- 2.64)	0.696/25.8 (0.418-1.07)
AUC(0-72)	µg·h/mL	22.4 /31.3 (12.8 -43.3)	39.4 /24.2 (24.7 -52.6)	6.51 /30.3 (3.01 -11.7)
AUC(0-t_{last})	µg·h/mL	22.4 /31.5 (12.8 -43.3)	39.4 /24.1 (24.7 -52.5)	6.42 /31.2 (2.86 -11.6)
AUC	µg·h/mL	22.9 /31.5 (13.4 -43.7)	40.8 /26.5 (25.3 -57.9)	6.59 /30.2 (3.01 -11.7)
AUC(0-12)	µg·h/mL	10.7 /27.8 (5.61 -16.3)	15.2 /24.0 (9.06-20.3)	4.45 /30.4 (2.12 - 7.46)
$t_{1/2}$	h	11.7 /35.5 (5.70 -18.2)	12.3 /40.4 (7.82-31.9)	9.27 /55.6 (4.12 -22.3)
t_{max}[a]	h	7.97 (4.02 - 8.02)	8.00 (4.00- 8.02)	4.02 (1.48 - 8.02)
t_{last}[a]	h	71.6 (59.6 -72.5)	71.7 (70.3 -72.0)	47.7 (23.6 -72.5)
MRT	h	17.9 /19.8 (12.8 -23.8)	21.7 /24.6 (16.2 -41.0)	12.4 /27.1 (8.72 -19.9)

a：Median (range)

C_{max} and AUC values are presented in µg instead of ng for better readability; all values are presented with 3 significant digits

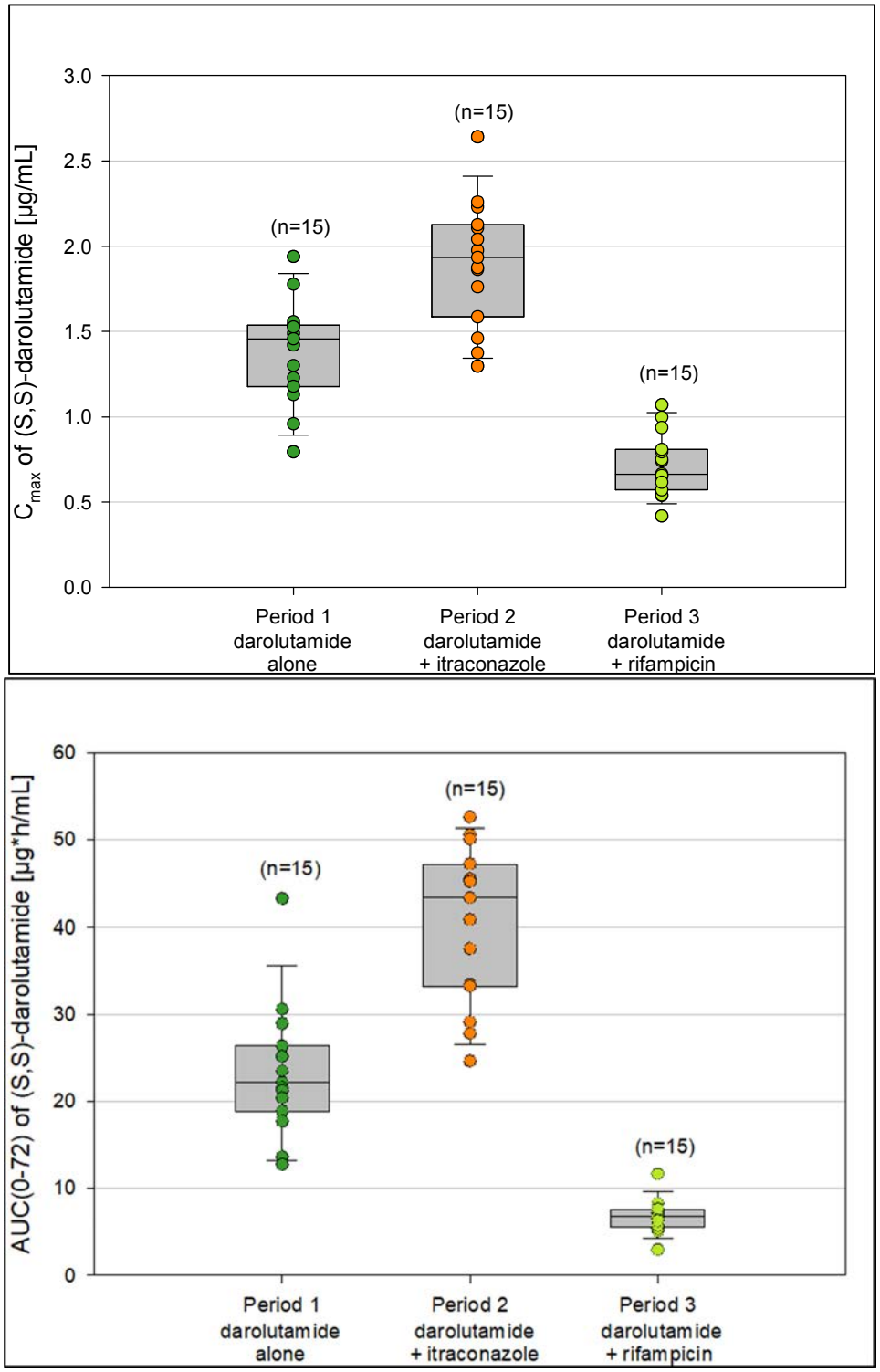
Source：5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.4/17



Box : 25th to 75th percentile, horizontal solid line : median, whiskers (error bars) : 10th to 90th percentile, circles : individual values; C_{max} and AUC(0-72) values are presented in µg

Source : 5.3.3.4.2 PH-40010/ Figure 9-11

図 2.7.6.7-6 ダロルタミド 600mg を単剤投与（第 1 期）及びイトラコナゾール（第 2 期）又はリファンピシン（第 3 期）と併用投与したときの血漿中 SR 体の C_{max} 及び AUC(0-72)の箱ひげ図（PKS）



Box : 25th to 75th percentile, horizontal solid line : median, whiskers (error bars) : 10th to 90th percentile, circles : individual values; C_{max} and AUC(0-72) values are presented in µg

Source : 5.3.3.4.2 PH-40010/ Figure 9-13

図 2.7.6.7-7 ダロルタミド 600mg を単剤投与（第 1 期）及びイトラコナゾール（第 2 期）又はリファンピシン（第 3 期）と併用投与したときの血漿中 SS 体の C_{max} 及び AUC(0-72)の箱ひげ図（PKS）

2.7.6.7.2.2.2.3 代謝物 M-1

ダロルタミド 600mg を単剤投与（第 1 期）及びイトラコナゾール（第 2 期）又はリファンピシン（第 3 期）と併用投与したときの血漿中 M-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-12 及び図 2.7.6.7-8 に示す。

M-1 の C_{max} 及び曝露量〔AUC(0-72)〕は、ダロルタミド及びそのジアステレオマーと同様、イトラコナゾール併用投時で増加し〔C_{max} の幾何平均値：単剤投与時 4.32μg/mL、併用投与時 5.99μg/mL、AUC（0-72）の幾何平均値：単剤投与時 56.4μg･h/mL、併用投与時 101μg･h/mL〕、CYP3A4 誘導薬リファンピシン併用投与時で減少した〔C_{max} の幾何平均値：単剤投与時 4.32μg/mL、併用投与時 2.04μg/mL、AUC(0-72)の幾何平均値：単剤投与時 56.4μg･h/mL、併用投与時 14.3μg･h/mL〕。

M-1 の t_{max} は、単剤投与時とイトラコナゾール併用投与時で類似し（中央値：6.00 時間）、リファンピシン併用投与時で短縮した（中央値：単剤投与時 6.00 時間、併用投与時 3.95 時間）。M-1 の $t_{1/2}$ は単剤投与時とイトラコナゾール併用投与時で同程度であり（幾何平均値：単剤投与時 12.2 時間、併用投与時 11.9 時間）、リファンピシン併用投与時では短縮した（幾何平均値：単剤投与時 12.2 時間、併用投与時 9.29 時間）。

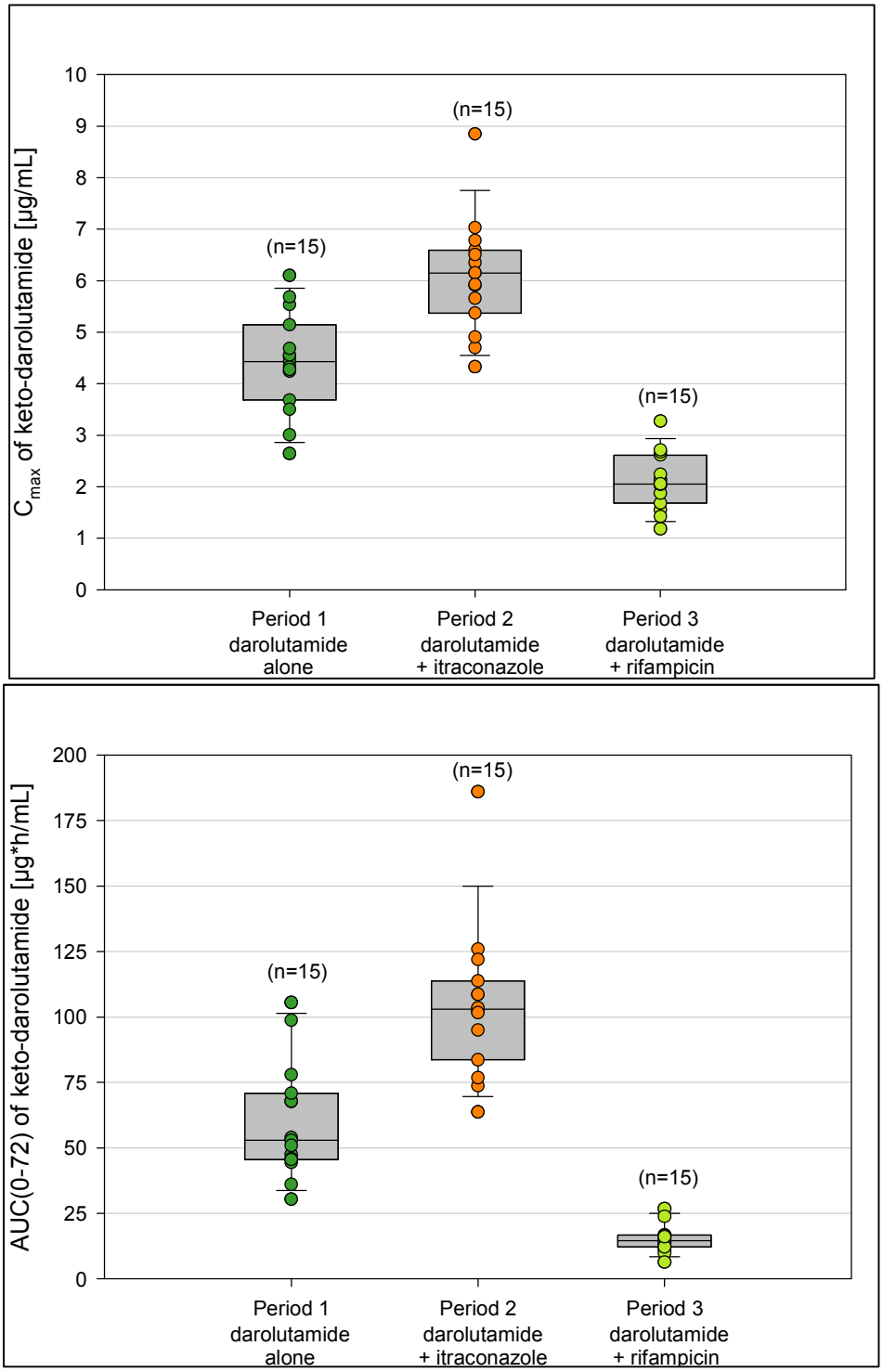
表 2.7.6.7-12 ダロルタミド 600mg を単剤投与（第 1 期）及びイトラコナゾール（第 2 期）又はリファンピシン（第 3 期）と併用投与したときの血漿中 M-1 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Darolutamide alone Period 1 n=15	Darolutamide + itraconazole Period 2 n=15	Darolutamide + rifampicin Period 3 n=15
C_{max}	μg/mL	4.32/23.3 (2.64- 6.10)	5.99/17.7 (4.33- 8.85)	2.04/27.2 (1.18- 3.27)
AUC(0-72)	μg·h/mL	56.4 /36.0 (30.4 -105)	101 /25.9 (63.7 -186)	14.3 /35.4 (6.33-26.7)
AUC(0-t_{last})	μg·h/mL	56.3 /36.1 (30.2 -105)	101 /25.9 (63.7 -186)	14.1 /35.6 (6.23-26.4)
AUC	μg·h/mL	57.5 /36.9 (30.6 -116)	104 /27.6 (64.0 -199)	14.4 /35.4 (6.33-26.8)
AUC(0-12)	μg·h/mL	31.4 /29.1 (17.7 - 45.3)	47.2 /24.3 (29.8 - 77.8)	10.8 /36.5 (4.81-20.0)
$t_{1/2}$	h	12.2 /46.3 (5.84- 33.5)	11.9 /36.7 (7.44- 26.1)	9.29/71.4 (2.99-22.1)
t_{max}[a]	h	6.00 (1.48- 8.02)	6.00 (2.98- 8.02)	3.95 (1.48- 6.00)
t_{last}[a]	h	71.8 (59.6- 72.5)	71.7 (70.3 - 72.0)	47.5 (23.5 -72.5)
MRT	h	16.0 /23.6 (10.8 - 27.9)	19.0 /22.2 (14.2 - 31.7)	10.9 /29.3 (6.88-17.6)

a：Median (range);

C_{max} and AUC values are presented in μg instead of ng for better readability; all values are presented with 3 significant digits

Source：5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.4/18



Box : 25th to 75th percentile, horizontal solid line : median, whiskers (error bars) : 10th to 90th percentile, circles : individual values; C_{max} and AUC(0-72) values are presented in µg; keto-darolutamide=M-1

Source : 5.3.3.4.2 PH-40010/ Figure 9-15

図 2.7.6.7-8 ダロルタミド 600mg を単剤投与（第 1 期）及びイトラコナゾール（第 2 期）又はリファンピシン（第 3 期）と併用投与したときの血漿中 M-1 の C_{max} 及び AUC(0-72)の箱ひげ図（PKS）

2.7.6.7.2.2.2.4 統計学的評価

結果の要約を表 2.7.6.7-13 に示す。

SR 体、SS 体、ダロルタミド及び M-1 の AUC(0-72)及び C_{max} について「イトラコナゾール＋ダロルタミド併用投与（第 2 期）／ダロルタミド単剤投与（第 1 期）」の比の点推定値は 1.36～1.80 であった。また、90%CI が生物学的同等性の許容域（0.80;1.25）の範囲の上限を超えたことから、イトラコナゾールは SR 体、SS 体、ダロルタミド及び M-1 の薬物動態に対して影響を及ぼすことが示された。

SR 体、SS 体、ダロルタミド及び M-1 の AUC(0-72)及び C_{max} について「リファンピシン＋ダロルタミド併用投与（第 3 期）／ダロルタミド単剤投与（第 1 期）」の比の点推定値は 0.24～0.51 であった。また、90%CI が生物学的同等性の許容域（0.80;1.25）の範囲の下限未満であったことから、CYP3A4 誘導薬リファンピシンの併用投与により、SR 体、SS 体、ダロルタミド及び M-1 の C_{max} 及び曝露量〔AUC(0-72)〕が減少することが示された。

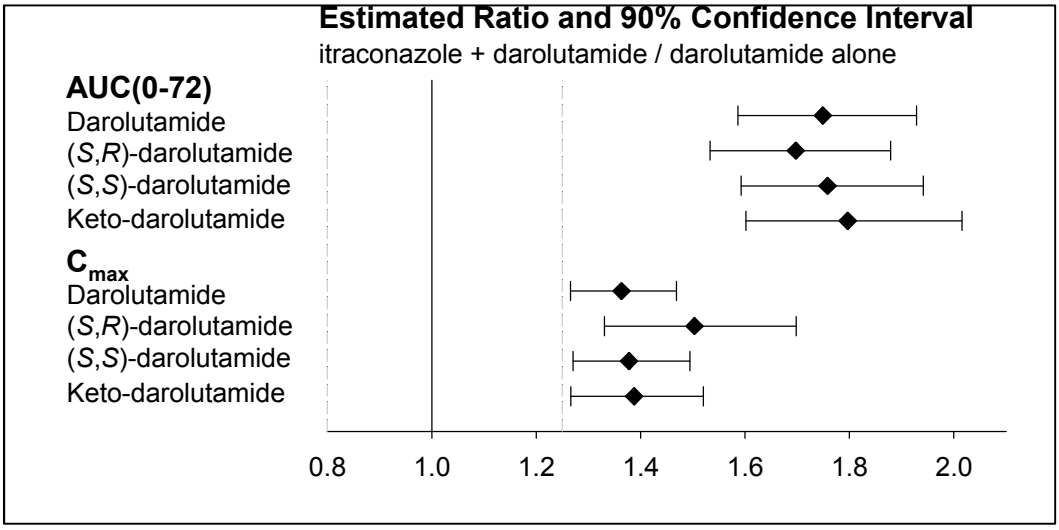
表 2.7.6.7-13 血漿中 SR 体、SS 体、ダロルタミド及び M-1 の薬物動態パラメータに関する「イトラコナゾール＋ダロルタミド併用投与／ダロルタミド単剤投与(B/A)」及び「リファンピシン＋ダロルタミド併用投与／ダロルタミド単剤投与(C/A)」の比の点推定値及びその 90%CI（PKS）

Parameter	Geometric CV (%)	Ratio	Estimated Ratio	90%CI
Darolutamide				
AUC(0-72)	15.8	B/A	1.75	[1.59 ; 1.93]
		C/A	0.282	[0.256 ; 0.311]
C_{max}	12.0	B/A	1.36	[1.27 ; 1.47]
		C/A	0.476	[0.442 ; 0.513]
(*S,R*)-darolutamide				
AUC(0-72)	16.5	B/A	1.70	[1.53 ; 1.88]
		C/A	0.244	[0.221 ; 0.271]
C_{max}	19.8	B/A	1.50	[1.33 ; 1.70]
		C/A	0.367	[0.325 ; 0.414]
(*S,S*)-darolutamide				
AUC(0-72)	16.0	B/A	1.76	[1.59 ; 1.94]
		C/A	0.291	[0.263 ; 0.321]
C_{max}	13.1	B/A	1.38	[1.27 ; 1.49]
		C/A	0.513	[0.473 ; 0.557]
M-1				
AUC(0-72)	18.7	B/A	1.80	[1.60 ; 2.02]
		C/A	0.254	[0.226 ; 0.284]
C_{max}	14.8	B/A	1.39	[1.27 ; 1.52]
		C/A	0.472	[0.431 ; 0.518]

A : darolutamide alone, B : itraconazole+darolutamide, C : rifampicin+darolutamide;

Corresponding 95% prediction intervals can be found in 5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.4/19-26

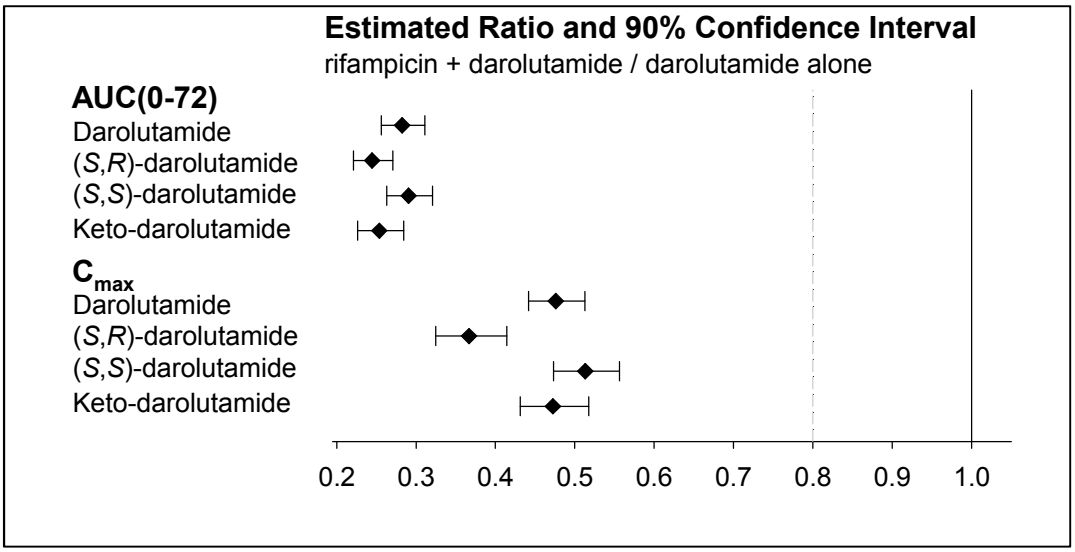
Source : 5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.4/19-26



Dashed lines mark the no-effect boundary [0.80;1.25]

Source：5.3.3.4.2 PH-40010/ Figure 9-17

図 2.7.6.7-9 薬物動態パラメータに関する「ダロルタミド＋イトラコナゾール併用投与（第 2 期）／ダロルタミド単剤投与（第 1 期）」の比の点推定値及びその 90%CI（PKS）



Dashed line marks the lower end of the no-effect boundary of [0.80;1.25]

Source：5.3.3.4.2 PH-40010/ Figure 9-18

図 2.7.6.7-10 薬物動態パラメータに関する「ダロルタミド＋リファンピシン併用投与（第 2 期）／ダロルタミド単剤投与（第 1 期）」の比の点推定値及びその 90%CI（PKS）

2.7.6.7.2.3 安全性の結果

2.7.6.7.2.3.1 治験薬の曝露状況

15 例全例は、計画どおり第 1 期から第 3 期の各期にダロルタミド 600mg の単回投与、第 2 期にイトラコナゾール 200mg の 1 日 2 回（第 1 日）及び 1 日 1 回（第 2～7 日）の反復投与、第 3 期にリファンピシン 600mg の 1 日 1 回（第 1～10 日）の反復投与を受けた。総投与量はダロルタミドが 1,800mg、イトラコナゾールが 1,600mg、リファンピシンが 6,000mg であった（5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.3/1-6）。

2.7.6.7.2.3.2 治験薬投与下で発現した有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.7-14 に示す。

治験薬の投与を受けた 15 例全例（100%）に 1 件以上の TEAE が認められた。

ダロルタミドと関連のある TEAE は 4 例（26.7%）、イトラコナゾールと関連のある TEAE は 2 例（13.3%）、リファンピシンと関連のある TEAE は 15 例全例（100%）に認められた。試験手技に関連のある TEAE は 15 例中 5 例（33.3%）に認められた。

死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE はいずれも認められなかった。

2.7.6.7.2.3.3 有害事象

2.7.6.7.2.3.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象

TEAE を表 2.7.6.7-15 に示す。

SAF 全体で 2 例以上に発現した TEAE は、着色尿（15 例、100%）、頭痛（5 例、33.3%）、疲労（2 例、13.3%）、医療機器使用部位そう痒感（2 例、13.3%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2 例、13.3%）であった（5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.3.1/6）。

TEAE は、中等度の背部痛（1 例）を除いてすべて軽度であった。背部痛はリファンピシン投与期間中に発現し、治験薬と関連のない TEAE と判断された。重症度が高度の TEAE の発現はなかった（5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.3.1/7）。

すべての TEAE は試験終了時までに消失した（5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.3.1/4）。1 例で口腔咽頭痛の治療のために Kamillosan 喉スプレーが投与されたが（5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.3.1/5）、その他の TEAE はいずれも無処置で回復した。

表 2.7.6.7-14 TEAE の要約（SAF）

	Darolutamide 600mg alone N=15 (100%)	Itraconazole 200mg alone N=15 (100%)	Darolutamide+ itraconazole N=15 (100%)	Rifampicin 600mg alone N=15 (100%)	Darolutamide+ rifampicin N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Number of subjects (%) with the specified TEAE						
Any AE	2 (13.3%)	2 (13.3%)	5 (33.3%)	15 (100.0%)	6 (40.0%)	15 (100.0%)
Any darolutamide-related AE	0	0	1 (6.7%)	0	4 (26.7%)	4 (26.7%)
Any itraconazole-related AE	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	2 (13.3%)
Any rifampicin-related AE	0	0	0	15 (100.0%)	3 (20.0%)	15 (100.0%)
Any AE related to protocol-required procedures	0	0	3 (20.0%)	0	3 (20.0%)	5 (33.3%)
Maximum intensity for any AE						
MILD	2 (13.3%)	2 (13.3%)	5 (33.3%)	14 (93.3%)	6 (40.0%)	14 (93.3%)
MODERATE	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Maximum intensity for darolutamide-related AE						
MILD	0	0	1 (6.7%)	0	4 (26.7%)	4 (26.7%)
Maximum intensity for itraconazole-related AE						
MILD	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	2 (13.3%)
Maximum intensity for rifampicin-related AE						
MILD	0	0	0	15 (100.0%)	3 (20.0%)	15 (100.0%)
Any SAEs	0	0	0	0	0	0
Discontinuation of study treatment due to AE or SAE	0	0	0	0	0	0

Note：The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods, this is not the sum of the other columns

Source：5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.3.1/3

表 2.7.6.7-15 TEAE (SAF)

MedDRA Primary SOC PT MedDRA version 20.0	器官別大分類 基本語	Darolutamide 600mg alone N=15 (100%)	Itraconazole 200mg alone N=15 (100%)	Darolutamide+ itraconazole N=15 (100%)	Rifampicin 600mg alone N=15 (100%)	Darolutamide+ rifampicin N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE		2 (13.3%)	2 (13.3%)	5 (33.3%)	15 (100.0%)	6 (40.0%)	15 (100.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (6.7%)	0	2 (13.3%)	1 (6.7%)	3 (20.0%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (6.7%)	0	0	0	1 (6.7%)
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Functional gastrointestinal disorder	機能性胃腸障害	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Nausea	悪心	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	5 (33.3%)
Fatigue	疲労	0	0	0	2 (13.3%)	0	2 (13.3%)
Feeling cold	冷感	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	0	2 (13.3%)	0	0	2 (13.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0	2 (13.3%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (6.7%)	0	0	0	1 (6.7%)
Rhinitis	鼻炎	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Investigations	臨床検査	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0	0	2 (13.3%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0	0	2 (13.3%)

表 2.7.6.7-15 TEAE (SAF) (続き)

MedDRA Primary SOC PT MedDRA version 20.0	器官別大分類 基本語	Darolutamide 600mg alone N=15 (100%)	Itraconazole 200mg alone N=15 (100%)	Darolutamide+ itraconazole N=15 (100%)	Rifampicin 600mg alone N=15 (100%)	Darolutamide+ rifampicin N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)	0	2 (13.3%)
Back pain	背部痛	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (6.7%)	0	0	0	0	1 (6.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)	6 (40.0%)
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Headache	頭痛	0	0	1 (6.7%)	0	5 (33.3%)	5 (33.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	0	15 (100.0%)	0	15 (100.0%)
Chromaturia	着色尿	0	0	0	15 (100.0%)	0	15 (100.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (6.7%)	0	0	0	0	1 (6.7%)

Note : The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods, this is not the sum of the other columns

Source : 5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.3.1/6

2.7.6.7.2.3.3.2 治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある有害事象

ダロルタミドと関連のある TEAE を表 2.7.6.7-16、イトラコナゾールと関連のある TEAE を表 2.7.6.7-17、リファンピシンと関連のある TEAE を表 2.7.6.7-18 に示す。

ダロルタミドと関連のある TEAE は 15 例中 4 例（26.7%）に認められた。その内訳は、ダロルタミドとイトラコナゾール併用投与時に頭痛が 15 例中 1 例（6.7%）、ダロルタミドとリファンピシン併用投与時に頭痛が 15 例中 4 例（26.7%）、悪心及び冷感が 15 例中各 1 例（6.7%）であった。

表 2.7.6.7-16 ダロルタミドと関連のある TEAE（SAF）

MedDRA Primary SOC PT MedDRA version 20.0	器官別大分類 基本語	Darolutamide 600mg alone N=15 (100%)	Darolutamide+ itraconazole N=15 (100%)	Darolutamide+ rifampicin N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE		0	1 (6.7%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Nausea	悪心	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Feeling cold	冷感	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (6.7%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)
Headache	頭痛	0	1 (6.7%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)

Note：The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods, this is not the sum of the other columns

Source：5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.3.1/8

イトラコナゾールと関連のある TEAE は 15 例中 2 例（13.3%）に認められた。その内訳は、イトラコナゾール単剤投与時に腹部不快感が 15 例中 1 例（6.7%）、ダロルタミドとイトラコナゾール併用投与時に頭痛が 15 例中 1 例（6.7%）であった。

表 2.7.6.7-17 イトラコナゾールと関連のある TEAE（SAF）

MedDRA Primary SOC PT MedDRA version 20.0	器官別大分類 基本語	Itraconazole 200mg alone N=15 (100%)	Darolutamide+ itraconazole N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE		1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Headache	頭痛	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)

Note：The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods, this is not the sum of the other columns

Source：5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.3.1/9

リファンピシンと関連のある TEAE は 15 例全例に認められた。その内訳は、リファンピシン単剤投与時に着色尿が 15 例全例（100%）、疲労が 15 例中 2 例（13.3%）、口内乾燥、機能性胃腸障害及び味覚異常が 15 例中各 1 例（6.7%）であり、ダロルタミドとリファンピシン併用投与時に頭痛が 15 例中 3 例（20.0%）、悪心及び冷感が 15 例中各 1 例（6.7%）であった。

表 2.7.6.7-18 リファンピシンと関連のある TEAE（SAF）

MedDRA Primary SOC PT MedDRA version 20.0	器官別大分類 基本語	Rifampicin 600mg alone N=15 (100%)	Darolutamide+ rifampicin N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE		15 (100.0%)	3 (20.0%)	15 (100.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (13.3%)	1 (6.7%)	3 (20.0%)
Dry mouth	口内乾燥	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Functional gastrointestinal disorder	機能性胃腸障害	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Nausea	悪心	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (13.3%)	1 (6.7%)	3 (20.0%)
Fatigue	疲労	2 (13.3%)	0	2 (13.3%)
Feeling cold	冷感	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (6.7%)	3 (20.0%)	4 (26.7%)
Dysgeusia	味覚異常	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Headache	頭痛	0	3 (20.0%)	3 (20.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	15 (100.0%)	0	15 (100.0%)
Chromaturia	着色尿	15 (100.0%)	0	15 (100.0%)

Note：The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods, this is not the sum of the other columns

Source：5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.3.1/10

2.7.6.7.2.3.4 死亡

死亡例はなかった（5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.3.2/1）。

2.7.6.7.2.3.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE の発現はなかった（5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.3.2/2）。

2.7.6.7.2.3.6 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現はなかった（5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.3.2/3）。

2.7.6.7.2.3.7 臨床検査

ダロルタミド単剤投与時及びイトラコナゾール又はリファンピシン併用投与時のいずれにおいても、臨床的に意味のある臨床検査値の変動はなかった（5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.3.4/10-57）。

1 例（被験者番号 [redacted]）で、第 2 期（ダロルタミドとイトラコナゾールの併用投与期）のイトラコナゾール最終投与日（第 7 日）にクレアチンホスホキナーゼ（CK）値が基準値上限（ULN）の約 2.96 倍に上昇し、軽度の TEAE として報告された。当該被験者では、CK は第 2 期と第 3 期の間の休薬期間中に正常範囲に回復し、治験薬との関連はないと判断された（5.3.3.4.2

PH-40010/Table 14.3.1/4、Table 14.3.4/8）。別の 1 例（被験者番号 [redacted]）では、第 2 期のイトラコナゾール投与開始前日に CK が ULN の 1.87 倍、第 3 日には 2.50 倍の値に上昇し、軽度の TEAE として報告された。当該被験者では、CK は追跡調査時までに正常範囲（ULN の 1.01 倍）に回復し、治験薬との関連はないと判断された。

2.7.6.7.2.3.8 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

2.7.6.7.2.3.8.1 バイタルサイン

投与期間中、バイタルサインの個別値のいくつかは基準範囲の上限値超又は下限値未満であったが（5.3.3.4.2 PH-40010/Figure 14.3.5/5-8）、血圧又は心拍数の変動に関連した臨床的に意味のある所見又は TEAE は報告されなかった。

ダロルタミド単剤投与時及びイトラコナゾール又はリファンピシン併用投与時において、バイタルサインのパターンに臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.3.4.2 PH-40010/Figure 14.3.5/1-4）。

2.7.6.7.2.3.8.2 12 誘導 ECG

ダロルタミドを単剤として、又はイトラコナゾール若しくはリファンピシンと併用して投与したときの全評価時点で、ECG は正常又は臨床的に意味のない異常と判定された（5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.3.5/12）。

ECG 所見から、治験薬投与に起因すると考えられる臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.3.4.2 PH-40010/Table 14.3.5/14）。また、単剤投与時と併用投与時で、ECG パラメータのパターンに臨床的に意味のある差はみられなかった。

2.7.6.7.3 結論

- 本試験の結果から、ダロルタミドの薬物動態に CYP3A4 が関与することが示され、CYP3A4 阻害薬及び誘導薬がダロルタミドの薬物動態に影響を及ぼす可能性がある。また、ダロルタミドの薬物動態に及ぼす P-糖タンパク阻害の影響も否定できない。

- イトラコナゾール及びリファンピシンを併用投与しても、ダロルタミドに対するジアステレオマー及び M-1 の量的存在比に変化はなかった。

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

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

- 健康被験者を対象としてダロルタミド 600mg を単剤投与及び CYP3A4 の強い阻害薬イトラコナゾール又は CYP3A4 の強い誘導薬リファンピシンと併用投与したときの安全性及び良好な忍容性が確認された。ダロルタミドの安全性プロファイルに、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

- CYP3A のバイオマーカーである 4β - OHC の血漿中濃度は、イトラコナゾールを投与すると低下し（幾何平均値：投与前 21.9ng/mL、投与後 17.0ng/mL）、リファンピシンを投与すると上昇した（幾何平均値:投与前 21.9ng/mL、投与後 68.2ng/mL）。

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）

参照項目：5.3.3.4.3 PH-40257

2.7.6.8.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康成人男性被験者を対象に CYP3A4 基質（ミダゾラム）及び P-gp 基質（ダビガトラン）の薬物動態に及ぼすダロルタミドの影響を検討する非無作為化、非盲検、固定順序、第 I 相試験

実施医療機関：1 施設、1 ヵ国（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2017 年 8 月 2 日

最後の被験者の完了日： 2017 年 10 月 26 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- ミダゾラム（MDZ）の薬物動態に及ぼすダロルタミドの影響を検討する。
- 非抱合型ダビガトランの薬物動態に及ぼすダロルタミドの影響を検討する。

副次目的

- 1-OH MDZ の薬物動態に及ぼすダロルタミドの影響を検討する。
- 総ダビガトラン（非抱合型＋抱合型）の薬物動態に及ぼすダロルタミドの影響を検討する。
- 健康男性被験者におけるダロルタミドの安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的

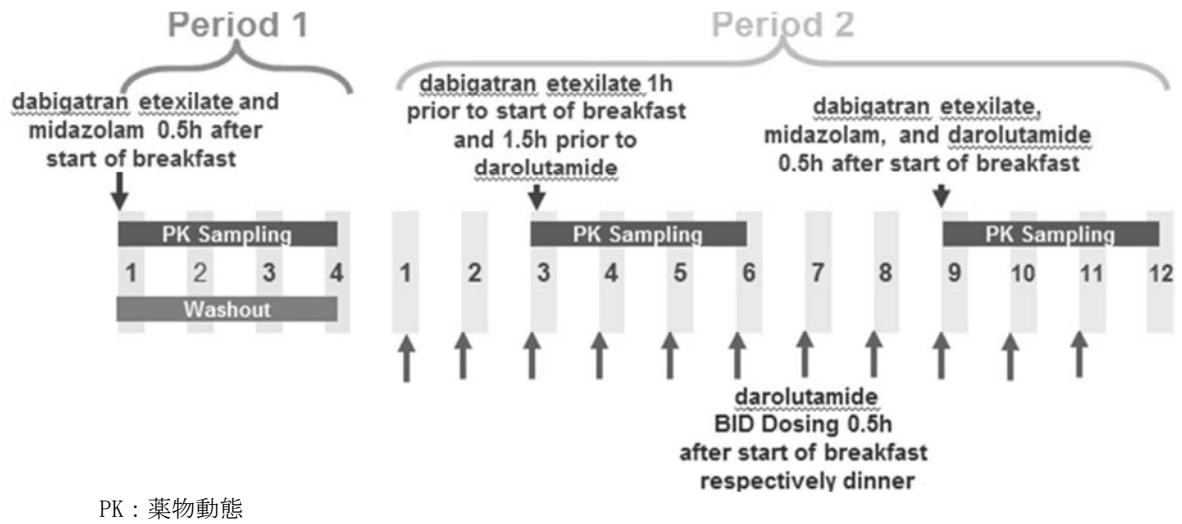
- CYP3A 活性の内因性バイオマーカーである 4β-ヒドロキシコレステロール（4β-OHC）及びコレステロールに及ぼすダロルタミドの影響を探索的に検討する。

試験方法：

本試験は、前向き、非盲検、非無作為化、固定順序、単施設、第 I 相臨床試験である。本試験は、スクリーニング来院、投与前日（第－1 日）、2 つの投与期（入院及び外来を含む）及び追跡調査来院からなる。

第 1 期の第 1 日に、ダビガトラン・エテキシラート（DABE）75mg 及び MDZ 1mg を朝食摂取開始 30 分後に同時投与した。第 1 期の投与と第 2 期の最初の投与との間に 4 日間以上の休薬期間を設けた。第 2 期の第 1 日及び第 2 日にダロルタミド 600mg を 1 日 2 回投与した。第 2 期の第 3 日には前日と同じ時間にダロルタミド 600mg を 1 日 2 回投与した。朝食摂取開始の 1 時間前（すなわち、ダロルタミド投与の 1.5 時間前）に DABE 75mg を単回投与した。第 2 期の第 4 日～第 8 日に引き続きダロルタミド 600mg を 1 日 2 回投与した。第 2 期の第 9 日に、2 回目の DABE 75mg 及び MDZ 1mg をダロルタミドと同時に（すなわち、朝食摂取開始 30 分後）投与した。第 2 期の第 10 日及び第 11 日に引き続きダロルタミド 600mg を 1 日 2 回投与した。

試験デザインの概要を下図に示す。



PK：薬物動態

BID：1 日 2 回

薬物動態解析用血液検体の採取スケジュールは、表 2.7.6.8-2、表 2.7.6.8-4、表 2.7.6.8-5 及び表 2.7.6.8-6 に示した。

血漿中ダロルタミドのジアステレオマー［(*S,R*)-ダロルタミド（以下、SR 体）及び(*S,S*)-ダロルタミド（以下、SS 体）］濃度の合計を血漿中ダロルタミド濃度として表した。

定量方法は、5.3.3.4.3 PH-40257/Section 9.4.1.1 を参照。なお、SR 体、SS 体、代謝物ケト - ダロルタミド（以下、M-1）の定量下限値は、それぞれ 4.94、5.06 及び 10.0ng/mL であった。

被験薬：

ダロルタミドフィルムコーティング錠 300mg

用法・用量

600mg（2 錠）を食後（標準食摂取開始 30 分後）に 1 日 2 回経口投与

投与期間

第 1 期：投与なし

第 2 期：第 1 日～第 11 日に反復投与

併用薬：

- DABE メシル酸塩硬質カプセル 75mg（市販薬：Pradaxa 75mg、Boehringer Ingelheim 社）

用法・用量

第 1 期の第 1 日に、75mg（1 カプセル）を MDZ と併用にて、食後（標準食摂取開始 30 分後）に経口投与

第 2 期の第 3 日に、75mg（1 カプセル）をダロルタミド投与 1.5 時間前に、空腹時（投与 10 時間前から一晩絶食後）に経口投与

第 2 期の第 9 日に、75mg（1 カプセル）を MDZ 及びダロルタミドと併用にて、食後（標準食摂取開始 30 分後）に経口投与

投与期間

第 1 期：第 1 日に単回投与

第 2 期：第 3 日及び第 9 日に、単回投与

- MDZ 内服液 2mg/mL（市販薬：Midazolam-ratiopharm® 2mg/mL、Ratiopharm 社）

用法・用量

第 1 期：第 1 日に、1mg（2mg/mL 内服液の 0.5mL）を DABE と併用にて、食後（標準食摂取開始 30 分後）に経口投与

第 2 期：第 9 日に、1mg（2mg/mL 内服液の 0.5mL）を DABE 及びダロルタミドと併用にて、食後（標準食摂取開始 30 分後）に経口投与

投与期間

第 1 期：第 1 日に単回投与

第 2 期：第 9 日に単回投与

主な選択基準：

年齢が 45～65 歳で体格指数（BMI）が 18.0～30.0kg/m^2 の健康白人男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.4.3 PH-40257/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

主要パラメータ：

- 血漿中非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの C_{max} 及び AUC〔AUC を正確に算出できなかった場合は AUC(0-t_{last})〕
- 血漿中 MDZ 及び 1-OH MDZ の C_{max} 及び AUC〔AUC を正確に算出できなかった場合は AUC(0-t_{last})〕

副次パラメータ：

- 血漿中非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの AUC（主要パラメータでない場合）、AUC(0-t_{last})（主要パラメータでない場合）、t_{last}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、MRT
- 血漿中 MDZ の AUC（主要パラメータでない場合）、AUC(0-t_{last})（主要パラメータでない場合）、t_{last}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、MRT
- 血漿中 1-OH MDZ の AUC（主要パラメータでない場合）、AUC(0-t_{last})（主要パラメータでない場合）、t_{last}、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT

その他のパラメータ：

- 血漿中非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの%AUC(t_{last}-∞)、R_{start}、R_{end} 及び points terminal
- 血漿中 MDZ 及び 1-OH MDZ の%AUC(t_{last}-∞)、R_{start}、R_{end} 及び points terminal
- 血漿中の CYP3A バイオマーカー（4β-OHC 及びコレステロール）

安全性の評価項目：

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図（ECG）

被験者数：

目標被験者数：

15 例

設定根拠：

本試験は探索的試験であり、統計学的な被験者数の設定は行わなかった。各投与期間中に MDZ 及び非抱合型ダビガトランの薬物動態評価で評価可能な被験者 12 例を得るために、最低 15 例を組入れることとした。

詳細は 5.3.3.4.3 PH-40257/Section 7.6.7 を参照。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬（ダロルタミド、DABE 又は MDZ）の投与を受けたすべての被験者とした。

薬物動態解析対象集団（PKS）：少なくとも1回の治験薬（ダロルタミド、DABE及びMDZ）の投与を受け、第1期にダビガトラン及びMDZについて解析が可能な薬物動態プロファイルを有し、かつ第2期に解析が可能な薬物動態プロファイルを有するすべての被験者とした。

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、WinNonlin（Version 5.3 Pharsight社）を用いてノンコンパートメント解析法により算出した。

非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの薬物動態：

非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの主要薬物動態パラメータであるC_{max}及びAUCが対数正規分布に従うと仮定して解析を行った。これらの薬物動態パラメータの対数変換値を、投与「MDZ＋DABE（第1期の第1日）、DABE＋ダロルタミド（第2期の第3日）及びMDZ＋DABE＋ダロルタミド（第2期の第9日）」を固定効果、被験者をランダム効果として解析した。C_{max}及びAUCの「MDZ＋DABE＋ダロルタミド（第2期の第9日）／MDZ＋DABE（第1期の第1日）」比及び「DABE＋ダロルタミド（第2期の第3日）／MDZ＋DABE（第1期の第1日）」比の点推定値（最小二乗平均値）及びその90%信頼区間（CI）並びに95%予測区間を、被験者内標準偏差（SD）を用いて算出し、元のスケールに逆対数変換した。検証的統計解析は実施しなかった。

MDZ及び1-OH MDZの薬物動態：

MDZ及び1-OHMDZの主要薬物動態パラメータであるC_{max}及びAUCが対数正規分布に従うと仮定して解析を行った。これらの薬物動態パラメータの対数変換値を、投与「MDZ＋DABE（第1期の第1日）及びMDZ＋DABE＋ダロルタミド（第2期の第9日）」を固定効果、被験者をランダム効果として解析した。C_{max}及びAUCの「MDZ＋DABE＋ダロルタミド（第2期の第9日）／MDZ＋DABE（第1期の第1日）」比の点推定値（最小二乗平均値）及びその90% CI並びに95%予測区間を、被験者内SDを用いて算出し、元のスケールに逆対数変換した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象〔治験薬投与開始後から最終投与後30日までに発現又は悪化したすべての事象（TEAE）〕は、ICH国際医薬用語集（MedDRA）Ver.20.1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、コホート別に集計表で示した。治験薬（ダロルタミド、DABE及びMDZ）との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、薬剤ごとに「関連あり」又は「関連なし」と評価した。有害事象の重症度は、軽度、中等度、高度に分類した。

2.7.6.8.1.1 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.8-1～表 2.7.6.8-7に示す。

表 2.7.6.8-1 試験スケジュール：スクリーニング及び投与前（第－1 日）

		--	Screening[b]	Pre-dose (in the morning)	Pre-dose (in the evening)
Study Day			-28 - -1	-1	-1
Relative time	Time (d)	--	-28 - -01	-01	-00
	Time (h)	--		00	14
	Time (min)	--		00	00
24h clock time 1st subject				8:00	18:00
Inclusion (date of written informed consent)		X			
Check of inclusion/exclusion criteria			→	→	→
Allocation of SNR			X		
Demographic data			X		
Height, weight, BMI			X		
Smoking history, alcohol consumption, dietary habits, etc.			X		
Medical and surgical history			X		
Current and previous medication			→	→	→
Physical examination			X		
AEs			→	→	→
BP[a], HR[a], body temperature			X	X	
12-lead ECG[a]			X	X	
Blood/urine sample for laboratory examination[j]			X	X	
Serology			X		
Urine drug screen and cotinine test			X	X	
Alcohol breath test			X	X	
Eligibility check			X		
Final check of inclusion/exclusion criteria					X
Study decision point[c]					X
Allocation to TNR					X
Admission				X	
In-house				→	→

X: Done at the time point indicated

→: Done continuously, starting from the time point indicated

a: After at least 15min rest in supine position, at screening BP was measured at both arms

b: Screening visit within 4weeks before study drug administration in Treatment Period 1

c: Only subjects with laboratory results, vital signs, 12-lead ECG recording, and all other examinations without clinical relevant changes (see inclusion criteria) were eligible and were allowed to continue

j: In fasted state

表 2.7.6.8-2 試験スケジュール：第 1 期（第 1 日～第 4 日）

Treatment Period		1																			
Study Day		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	4
Relative time to	Time (d)	-00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	01	02	03
DABE and MDZ	Time (h)	00	00	00	00	01	01	02	02	03	04	05	06	08	10	12	15	00	12	00	00
administration	Time (min)	30	00	15	30	00	30	00	30	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
24h clock time 1st subject		7:30	8:00	8:15	8:30	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	14:00	16:00	18:00	20:00	23:00	8:00	20:00	8:00	8:00
MDZ administration[d]			X																		
DABE administration[d]			X																		
Standardized breakfast		X																			
Blood samples for PK MDZ		X[l]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Blood samples for PK dabigatran		X[l]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blood sample for 4β-OHC and cholesterol		X[l]																			
BP, HR[a]		X[l]									X					X		X		X	X
Body temperature		X[l]																X		X	X
12-lead ECG[a]		X[l]									X					X		X		X	X
Blood/urine sample for safety laboratory examination[j]		X[l]																X[e]			
AEs and concomitant medication questioning (update)			X[k]			X		X			X		X	X		X		X	X	X	X
In-house		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
Discharge[f]																				X[g]	
Ambulant visit																					X

X: Done at the time point indicated, →: Done continuously, starting from the time point indicated

a: After resting at least 15min in a supine position

d: MDZ and DABE were administered orally 30min after start of consumption of at least 50% of a standardized meal and with 240mL of water

e: Only blood sample for creatine kinase (CK), liver enzymes (AST, ALT, gamma glutamyl transpeptidase [GGT]), and alkaline phosphatase (AP)

f: Subjects were advised to promptly report any symptoms, e.g. symptoms indicating liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice, esp. before the end of the in-house phase within this study

g: Subjects were discharged from the study site after the last measurement in the morning, provided there were no medical objections

j: In fasted state, k: Pre-dose, l: Measures/actions completed before start of standardized breakfast

表 2.7.6.8-3 試験スケジュール：第 2 期（第 1 日～第 2 日）

Treatment Period		2						
Study Day		1	1	1	1	2	2	2
Relative time to first darolutamide administration	Time (d)	-00	00	00	00	01	01	01
	Time (h)	01	00	11	12	00	11	12
	Time (min)	00	00	00	00	00	00	00
24h clock time 1st subject		07:00	08:00	19:00	20:00	08:00	19:00	20:00
Darolutamide administration[d]			X		X	X		X
BP, HR[a]		X		X				
Body temperature		X						
12-lead ECG[a]		X		X				
Blood/urine sample for safety laboratory examination [j]		X						
Urine drug screen and cotinine test							X	
Alcohol breath test							X	
AEs and concomitant medication questioning (update)			X[k]		X[k]	X[k]		X[k]
Ambulant visit		X		X		X		
Admission							X	
In-house							→	→

X: Done at the time point indicated

→: Done continuously, starting from the time point indicated

a: After resting at least 15min in a supine position

d: Darolutamide will be administered orally 30min after start of consumption of at least 50% of a standardized meal and with 240mL of water

j: In fasted state

k: Pre-dose

表 2.7.6.8-4 試験スケジュール：第 2 期（第 3 日～第 4 日）

Treatment Period														2										
Study Day		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4
Relative time to	Time (d)	01	01	01	01	02	02	02	02	02	02	02	02	02	02	02	02	02	02	03	03	03	03	03
first darolutamide	Time (h)	22	22	23	23	00	00	01	01	02	02	03	04	06	08	10	12	13	22	00	02	10	12	14
administration	Time (min)	30	45	00	30	00	30	00	30	00	30	30	30	30	30	30	00	30	30	00	00	30	00	00
24h clock time 1st subject		6:30	6:45	7:00	7:30	8:00	8:30	9:00	9:30	10:00	10:30	11:30	12:30	14:30	16:30	18:30	20:00	21:30	6:30	8:00	10:00	18:30	20:00	22:00
DABE administration[d]		X																						
Darolutamide administration[d]						X											X			X			X	
Standardized breakfast					X																			
Blood samples for PK dabigatran		X[k]	X	X	X[l]	X[k]	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X			X		
Blood sample for 4β-OHC and cholesterol		X[k]																						
Blood samples for PK darolutamide, its diastereomers, and major metabolite		X[k]																						
BP, HR[a]		X[k]											X				X[k]			X[k]				
Body temperature		X[k]																		X[k]				
12-lead ECG[a]		X[k]											X				X[k]			X[k]			X[k]	
Blood/urine sample for safety laboratory examination[j]		X[k]																		X[e,k]				
AEs and concomitant medication questioning (update)		X[k]				X[k]		X		X			X	X	X		X[k]			X[k]	X		X[k]	X
In-house		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→

X: Done at the time point indicated

→: Done continuously, starting from the time point indicated

a: After resting at least 15min in a supine position

d: DABE was administered orally 1h before start of a standardized breakfast and with 240mL of water. Darolutamide was administered orally 30min after start of consumption of at least 50% of a standardized meal and with 240mL of water

e: Only blood sample for CK, liver enzymes (AST, ALT, GGT) and AP

j: In fasted state, k: Pre-dose

l: Sample taken before start of standardized breakfast

表 2.7.6.8-5 試験スケジュール：第 2 期（第 5 日～第 8 日）

Treatment Period		2											
Study Day		5	5	5	6	6	6	6	7	7	8	8	8
Relative time to first darolutamide administration	Time (d)	03	04	04	04	04	05	05	06	06	07	07	07
	Time (h)	22	00	12	22	23	00	12	00	12	00	11	12
	Time (min)	30	00	00	30	30	00	00	00	00	00	00	00
24h clock time 1st subject		6:30	8:00	20:00	6:30	7:30	8:00	20:00	8:00	20:00	8:00	19:00	20:00
Darolutamide administration[d]			X	X			X	X	X	X	X		X
Blood samples for PK dabigatran		X			X								
Blood samples for PK darolutamide, its diastereomers, and major metabolite							X[k]						
BP, HR[a]						X[l]							
Body temperature						X[l]							
12-lead ECG[a]						X[l]							
Blood/urine sample for safety laboratory examination[j]						X[e,l]							
Urine drug screen and cotinine test												X	
Alcohol breath test												X	
AEs and concomitant medication questioning (update)			X[k]	X[k]			X[k]	X[k]	X[k]	X[k]	X[k]		X[k]
In-house			→	→									
Discharge[f]				X[g]									
Ambulant visit					X			X	X	X	X		
Admission												X	
In-house		→	→	→								→	→

X: Done at the time point indicated, →: Done continuously, starting from the time point indicated

a: After resting at least 15min in a supine position

d: Darolutamide was administered orally 30min after start of consumption of at least 50% of a standardized meal and with 240mL of water

e: Only blood sample for CK, liver enzymes (AST, ALT, GGT) and AP

f: Subjects were advised to promptly report any symptoms, e.g. symptoms indicating liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice, esp. before the end of the in-house phase within this study

g: Subjects were discharged from the study site after the last measurement, provided there were no medical objections

j: In fasted state, k: Pre-dose

l: Measures/actions completed before start of standardized breakfast

表 2.7.6.8-6 試験スケジュール：第 2 期（第 9 日～第 12 日）

Treatment Period		2																					
Study Day		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	10	10	11	11	12
Relative time to 1st darolutamide administration	Time (d)	07	08	08	08	08	08	08	08	08	08	08	08	08	08	08	08	08	09	09	10	10	11
	Time (h)	23	00	00	00	01	01	02	02	03	04	05	06	08	10	11	12	15	00	12	00	12	00
	Time (min)	30	00	15	30	00	30	00	30	00	00	00	00	00	00	30	00	00	00	00	00	00	00
24h clock time 1st subject		7:30	8:00	8:15	8:30	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	14:00	16:00	18:00	19:30	20:00	23:00	8:00	20:00	8:00	20:00	8:00
Darolutamide administration[d]			X														X		X	X	X	X	
MDZ administration[d]			X																				
DABE administration[d]			X																				
Standardized breakfast		X																					
Blood samples for PK MDZ			X[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X[k]	X	X[k]				
Blood samples for PK dabigatran			X[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X[k]	X	X[k]	X[k]	X[k]		X
Blood sample for 4β-OHC and cholesterol																							X
Blood samples for PK darolutamide, its diastereomers, and major metabolite			X[k]																				X
BP, HR [a]		X[l]									X					X[l]			X[k]				X
Body temperature		X[l]																	X[k]				X
12-lead ECG[a]		X[l]									X					X[l,k]			X[k]				X
Blood/urine sample for safety laboratory examination[j]		X[l]																	X[e,k]				X[e]
AEs and concomitant medication questioning (update)			X[k]			X		X				X					X[k]		X[k]		X[k]		X
In-house		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→		→	→	→	→	→	→	
Discharge [f]																						X[g]	
Ambulant visit																							X

X: To be done at the time point indicated, →: To be done continuously, starting from the time point indicated, a: After resting at least 15min in a supine position, d: The study drugs were administered orally 30min after start of consumption of at least 50% of a standardized meal and with 240mL of water, e: Only blood sample for CK, liver enzymes (AST, ALT, GGT) and AP, f: Subjects were advised to promptly report any symptoms, e.g. symptoms indicating liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice, esp. before the end of the in-house phase within this study, g: Subjects were discharged from the study site after the last measurement, provided there were no medical objections, j: In fasted state, k: Pre-dose, l: Measures/actions completed before start of standardized meal

表 2.7.6.8-7 試験スケジュール：追跡調査（治験薬最終投与後 14±3 日以内）

	Follow-up visit[h]
AE questioning (update)	X[i]
Concomitant medication questioning (update)	X
Physical examination	X
Blood/urine sample for safety laboratory examination[j]	X
12-lead ECG[a]	X
BP[a], HR[a], body temperature	X

a: After resting at least 15min in a supine position

h: 14±3 days after last dosing

i: AEs should have been followed up until resolution or reach the chronic and/or stable conditions

j: In fasted state

2.7.6.8.2 成績

2.7.6.8.2.1 試験対象集団

2.7.6.8.2.1.1 被験者の内訳

本試験には合計 34 例が組入れられた。スクリーニングの結果、15 例が適格となり、15 例全例が計画された第 1 期及び第 2 期に治験薬の投与を受けた。

15 例中 14 例は試験を完了し、1 例は有害事象（浮動性めまい、悪心及び嘔吐）の発現により、第 2 期の第 10 日に試験を中止した。15 例全例が追跡調査を受けた（5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.1/4-9、16.2.1.2/1、16.2.5/1）。

2.7.6.8.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた 15 例全例を SAF に採用した。また、15 例中 13 例は第 1 期にダビガトラン及び MDZ について解析が可能な薬物動態プロファイルを有し、第 2 期にも解析が可能な薬物動態プロファイルを有したため、PKS に採用した。PKS から除外した 2 例のうち、1 例（被験者番号 [redacted]）は、下痢及び軟便に関する事象を発現したため第 2 期に有効な薬物動態プロファイルが得られなかった（すべての血漿中ダビガトラン濃度及び大部分の血漿中ダロルタミド濃度は LLOQ 未満）。もう 1 例（被験者番号 [redacted]）は、悪心及び嘔吐により食事の摂取量が 50%未満であった（5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.1/3、Listing 16.2.3/1）。

2.7.6.8.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

SAF 及び PKS での人口統計学的特性を表 2.7.6.8-8 に示す。

表 2.7.6.8-8 人口統計学的特性（SAF 及び PKS）

Parameter			SAF N=15 (100%)	PKS N=13 (100%)
Sex	Male	N	15 (100%)	13 (100%)
Race	White	N	15 (100%)	13 (100%)
Age (years)		Arithmetic mean	57.5	57.6
		SD	4.8	4.1
		Range	49 – 64	51 – 64
Weight (kg)		Arithmetic mean	77.6	76.8
		SD	8.00	7.93
		Range	62.5 – 89.0	62.5 – 86.5
Height (cm)		Arithmetic mean	174	174
		SD	5.17	5.57
		Range	167 – 183	167 – 183
BMI (kg/m^2)		Arithmetic mean	25.6	25.3
		SD	2.33	2.28
		Range	21.4 – 29.9	21.4 – 29.9

Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.1/12, 14.1/13

2.7.6.8.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.8.2.2.1 血漿中濃度

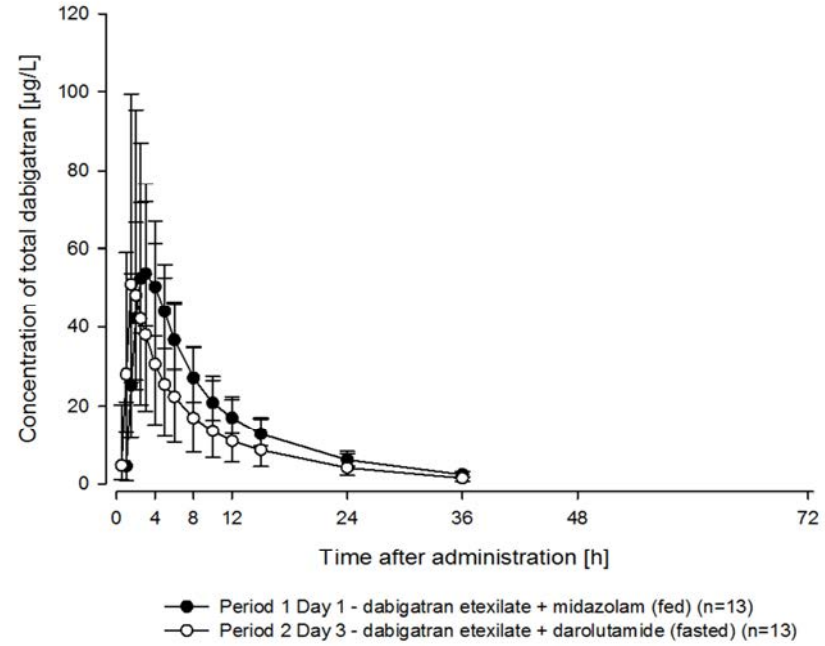
2.7.6.8.2.2.1.1 非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトラン

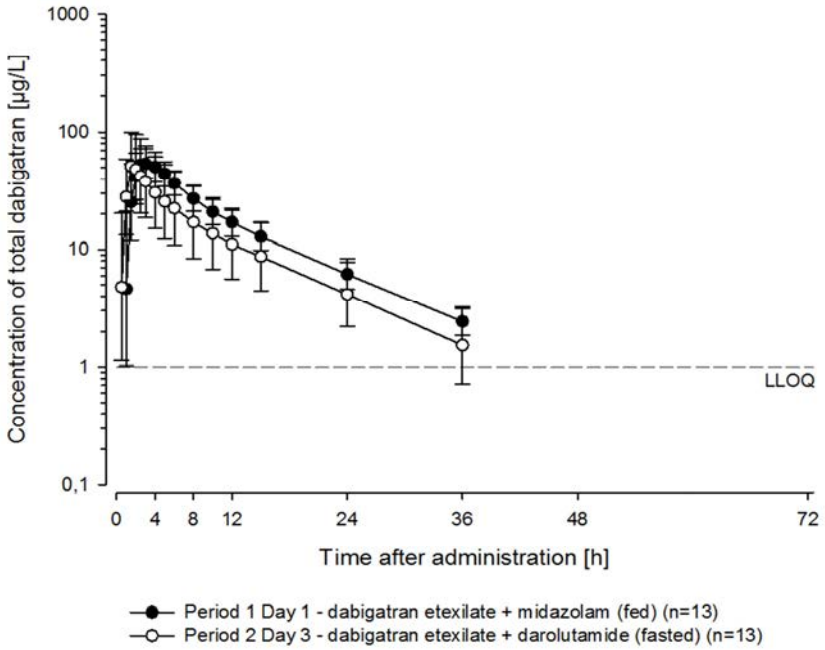
DABE 75mg を単回投与（第 1 期の第 1 日、食後）したとき及びダロルタミド 600mg 反復投与下（定常状態下）で単回投与（第 2 期の第 3 日、空腹時、ダロルタミドの投与 1.5 時間前）したときの総ダビガトランの血漿中濃度を図 2.7.6.8-1 に、非抱合型ダビガトランの血漿中濃度を図 2.7.6.8-2 に示す。また、DABE を単回投与（第 1 期の第 1 日、食後）したとき及びダロルタミド反復投与下（定常状態下）でダロルタミドとともに単回併用投与（第 2 期の第 9 日、食後）したときの総ダビガトランの血漿中濃度を図 2.7.6.8-3 に、非抱合型ダビガトランの血漿中濃度を図 2.7.6.8-4 に示す。

第 1 期の第 1 日に DABE を単回投与したときの総ダビガトラン及び非抱合型ダビガトランの血漿中濃度は、C_{max} 到達以降、一相性の消失パターンで低下した。

第 2 期の第 3 日に DABE 75mg をダロルタミド反復投与下で単回投与したときの総ダビガトラン及び非抱合型ダビガトランの曝露量は、DABE 75mg の単回投与時（第 1 期の第 1 日）に比べてわずかに減少した。

第 2 期の第 9 日に DABE 75mg をダロルタミドの反復投与下で単回併用投与したときの総ダビガトラン及び非抱合型ダビガトランの血漿中濃度は、DABE の単回投与時（第 1 期の第 1 日）に比べてわずかに低下した。

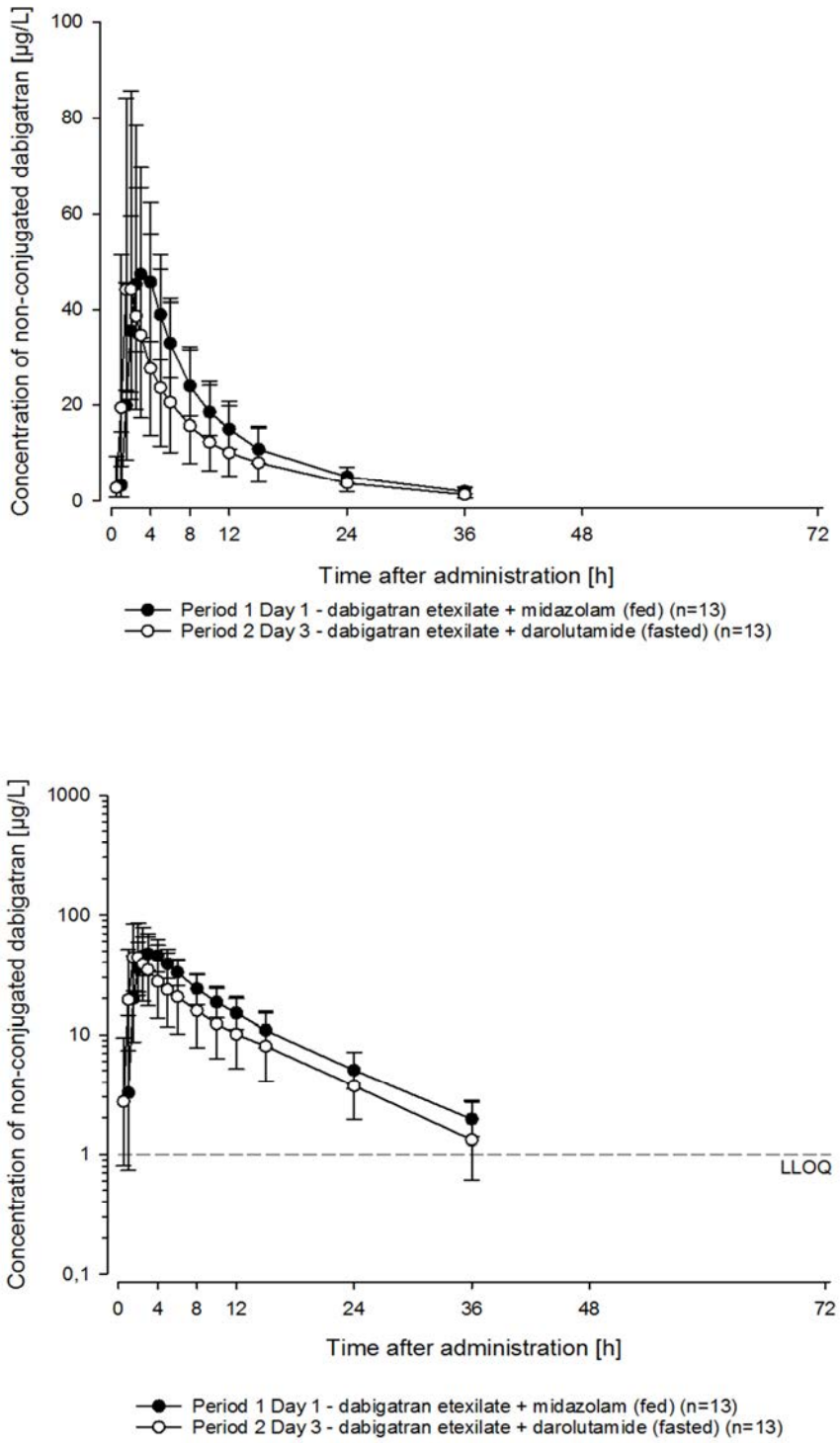




LLOQ=1μg/L

Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Figure 9-1

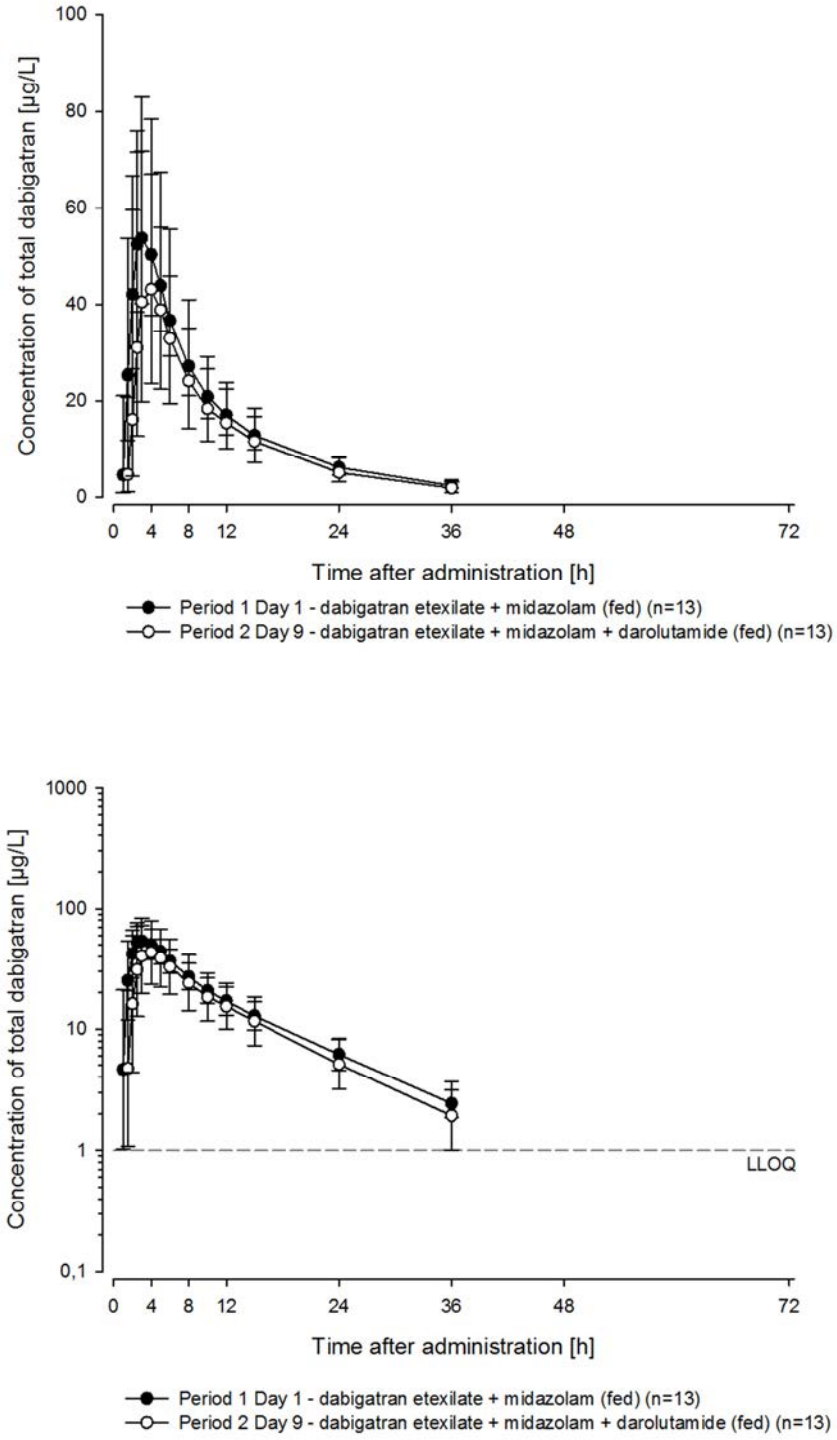
図 2.7.6.8-1 DABE 75mg を単回投与（第 1 期の第 1 日、食後）したとき及びダロルタミド 600mg 反復投与下で単回投与（第 2 期の第 3 日、空腹時、ダロルタミドの投与 1.5 時間前）したときの総ダビガトランの血漿中濃度（μg/L）（幾何平均値／SD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（PKS）



LLOQ=1μg/L

Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Figure 9-2

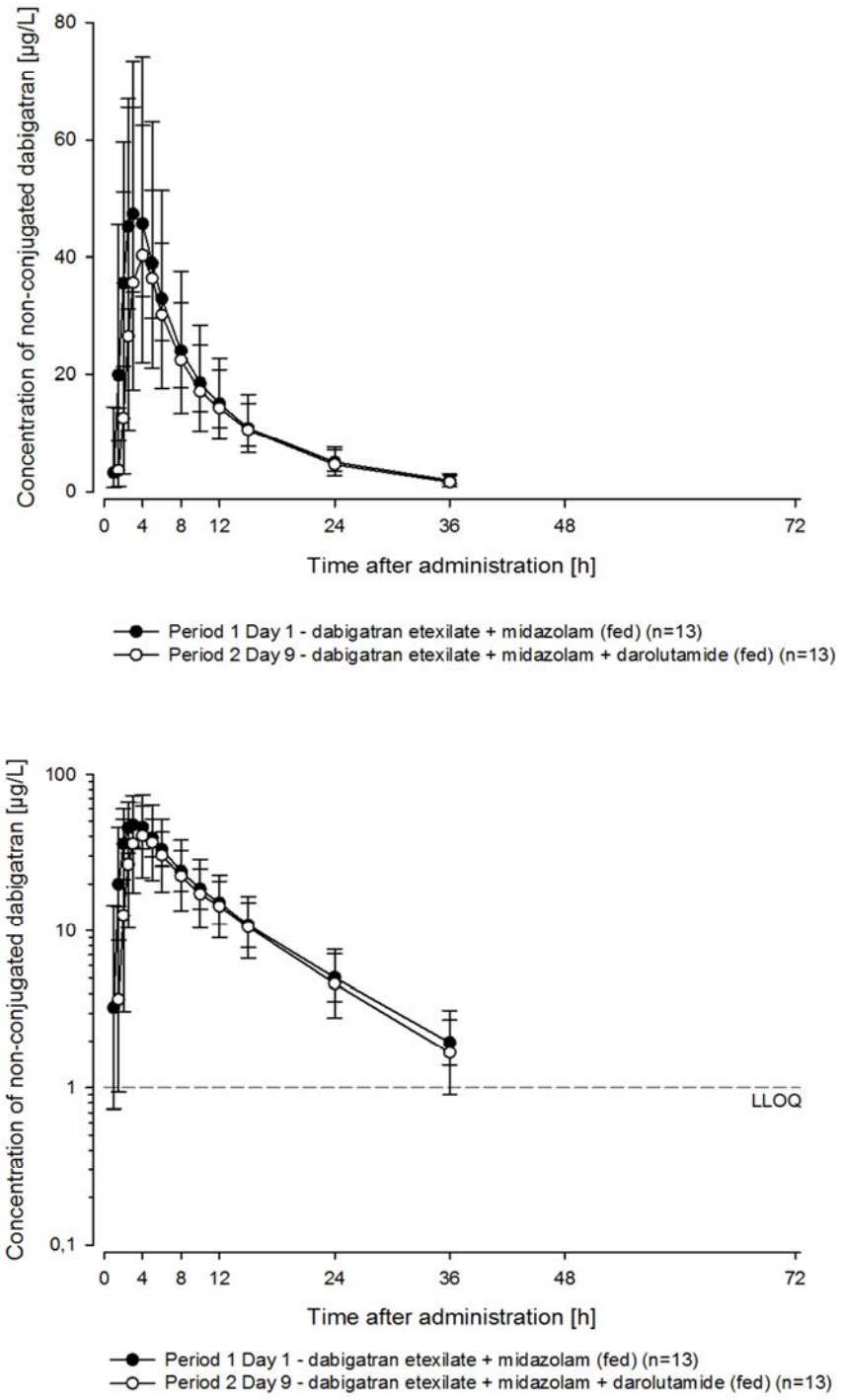
図 2.7.6.8-2 DABE 75mg を単回投与（第 1 期の第 1 日、食後）したとき及びダロルタミド 600mg 反復投与下で単回投与（第 2 期の第 3 日、空腹時、ダロルタミドの投与 1.5 時間前）したときの非抱合型ダビガトランの血漿中濃度（μg/L）（幾何平均値／SD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（PKS）



LLOQ=1μg/L

Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Figure 9-3

図 2.7.6.8-3 DABE 75mg を単回投与（第 1 期の第 1 日、食後）したとき及びダロルタミド 600mg 反復投与下でダロルタミドとともに単回併用投与（第 2 期の第 9 日、食後）したときの総ダビガトランの血漿中濃度（μg/L）（幾何平均値／SD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（PKS）



LLOQ=1μg/L

Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Figure 9-4

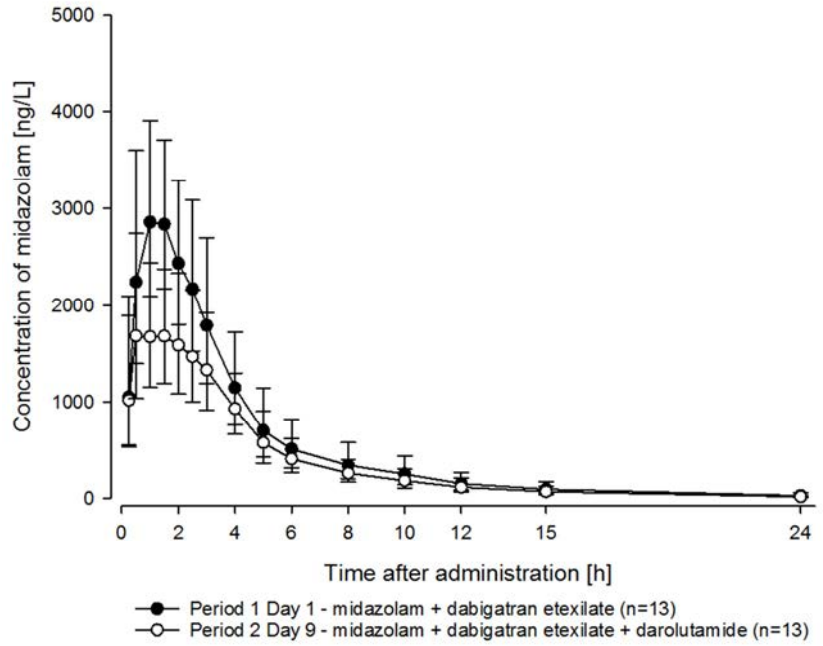
図 2.7.6.8-4 DABE 75mg を単回投与（第 1 期の第 1 日、食後）したとき及びダロルタミド 600mg 反復投与下でダロルタミドとともに単回併用投与（第 2 期の第 9 日、食後）したときの非抱合型ダビガトランの血漿中濃度（μg/L）（幾何平均値／SD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（PKS）

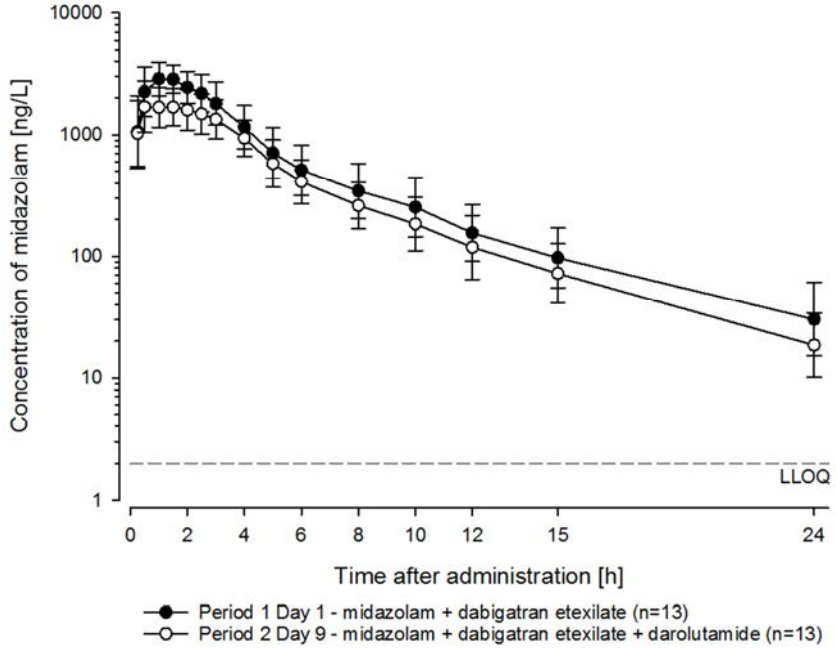
2.7.6.8.2.2.1.2 MDZ 及び 1-OH MDZ

MDZ 1mg を単回投与（第 1 期の第 1 日、食後）したとき及びダロルタミド 600mg 反復投与下（定常状態下）でダロルタミドとともに単回併用投与（第 2 期の第 9 日、食後）したときの MDZ 及び 1-OH MDZ の血漿中濃度をそれぞれ図 2.7.6.8-5 及び図 2.7.6.8-6 に示す。

第 1 期の第 1 日に MDZ 1mg を単回投与したときの MDZ 及び 1-OH MDZ の血漿中濃度は、C_{max} 到達以降、速やかな分布相とその後の緩やかな消失相から成る二相性の低下を示した。

第 2 期の第 9 日に MDZ 1mg をダロルタミドの反復投与下で単回併用投与したときの MDZ 及び 1-OH MDZ の血漿中濃度は、MDZ の単回投与（第 1 期の第 1 日）に比べて明らかに低かった。

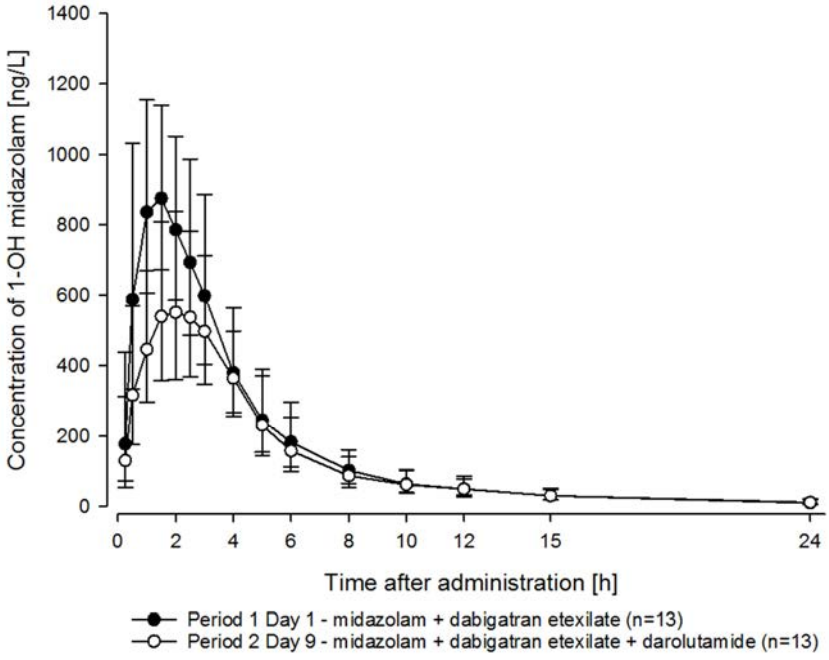


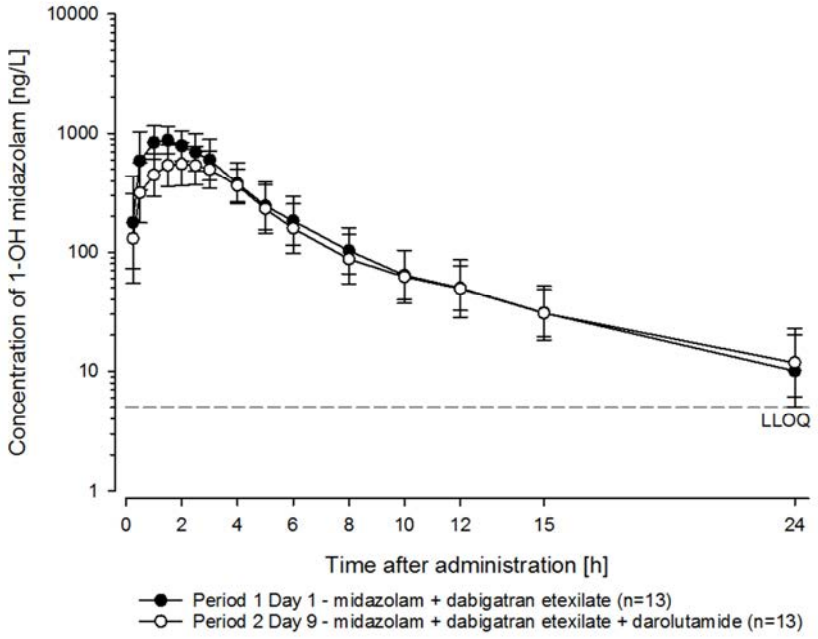


LLOQ=2ng/L

Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Figure 9-5

図 2.7.6.8-5 MDZ 1mg を単回投与（第 1 期の第 1 日、食後）したとき及びダロルタミド 600mg 反復投与下で単回併用投与（第 2 期の第 9 日、食後）したときの MDZ の血漿中濃度（ng/L）（幾何平均値／SD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（PKS）





LLOQ=5ng/L

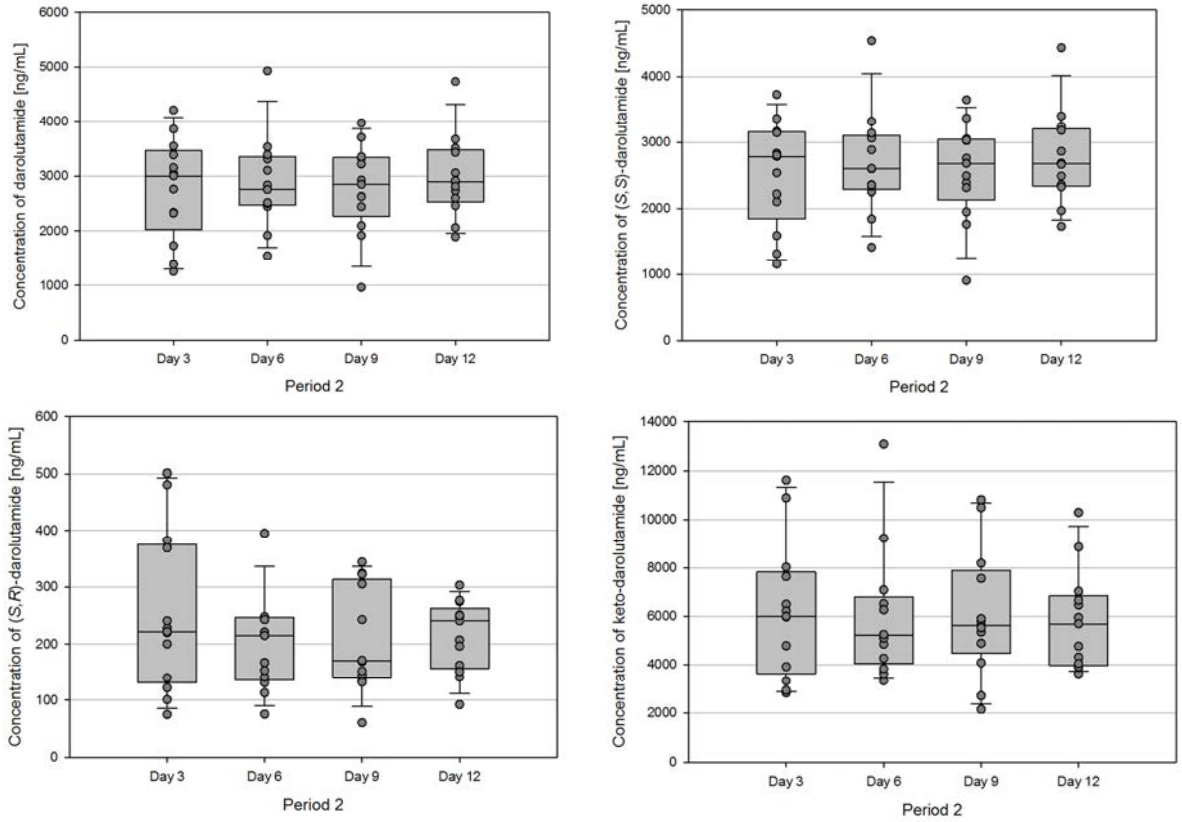
Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Figure 9-6

図 2.7.6.8-6 MDZ 1mg を単回投与（第 1 期の第 1 日、食後）したとき及びダロルタミド 600mg 反復投与下で単回併用投与（第 2 期の第 9 日、食後）したときの 1-OH MDZ の血漿中濃度（ng/L）（幾何平均値／SD）〔線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）〕（PKS）

2.7.6.8.2.2.1.3 ダロルタミド、そのジアステレオマー（SR 体及び SS 体）及び主代謝物ケト - ダロルタミド（M-1）

第 2 期にダロルタミド 600mg を 1 日 2 回投与したときのダロルタミド、ジアステレオマー（SR 体及び SS 体）及び M-1 の血漿中トラフ濃度を図 2.7.6.8-7 に示す。

ダロルタミド、ジアステレオマー及び M-1 の血漿中トラフ濃度（幾何平均値）は、第 2 期における採血時点をとおしてほぼ同程度であり、DABE 又は MDZ との併用投与時までに定常状態に到達していると考えられた。ダロルタミド、SR 体及び SS 体並びに M-1 の被験者別トラフ濃度の範囲は、それぞれ 965～4929ng/mL、59.9～501ng/mL、905～4534ng/mL 及び 2137～13090ng/mL であった。



Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Figure 9-7～9-10

図 2.7.6.8-7 第 2 期にダロルタミド 600mg を 1 日 2 回単回投与したときのダロルタミド（左上）、SR 体（左下）、SS 体（右上）及び M-1（右下）の血漿中トラフ濃度の箱ひげ図（ng/mL）（中央値、10、25、75 及び 90 パーセンタイル）（PKS）

2.7.6.8.2.2.1.4 CYP3A バイオマーカー

ダロルタミド 600mg 反復投与下（第 2 期の第 12 日、定常状態下）での 4β-OHC の血漿中濃度（幾何平均値）は、ダロルタミド未投与下（第 1 期の第 1 日）に比べわずかに上昇した。第 2 期の第 12 日及び第 1 期の第 1 日の 4β-OHC の血漿中濃度（幾何平均値）は、それぞれ 29.60 及び 24.92ng/mL であった（5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.5/1、Figure 9-11）。

第 1 期及び第 2 期中のコレステロールの血漿中濃度（幾何平均値）の範囲は、4.38～4.84mmol/L であり（5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.5/2、Figure 9-11）、コレステロールの血漿中濃度（幾何平均値）には、ダロルタミドの明らかな影響はみられなかった。

2.7.6.8.2.2.2 薬物動態パラメータ

2.7.6.8.2.2.2.1 血漿中非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトラン

DABE 75mg を単回投与（第 1 期の第 1 日、食後）、ダロルタミド 600mg 反復投与下（定常状態下）で単回投与（第 2 期の第 3 日、空腹時、ダロルタミドの投与 1.5 時間前）並びにダロルタミド 600mg 反復投与下（定常状態下）でダロルタミドと単回併用投与（第 2 期の第 9 日、食後）したときの非抱合型ダビガトランの薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-9 に、総ダビガトランの薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-10 に示す。

血漿中非抱合型ダビガトラン

DABE の食後投与（第 1 期の第 1 日）に比べ、ダロルタミド反復投与下で空腹時（第 2 期の第 3 日）又は食後（第 2 期の第 9 日）に DABE を併用投与すると、非抱合型ダビガトランの C_{max}（幾何平均値）はわずかに減少し（DABE 食後投与 52.6μg/L、DABE 空腹時及び食後投与にダロルタミドを併用投与 45.6 及び 44.1μg/L）、曝露量はわずかに減少した（AUC の幾何平均値：それぞれ 502、379 及び 475μg·h/L）。

非抱合型ダビガトランの t_{max} は、DABE を食後投与した第 1 期の第 1 日及び第 2 期の第 9 日では同程度（中央値：約 3 及び 4 時間）であったが、DABE を空腹時投与した第 2 期の第 3 日では、食後投与に比べわずかに早く C_{max} に到達した（t_{max} の中央値：1.42 時間）。

非抱合型ダビガトランの半減期は、いずれの投与でも同程度（$t_{1/2}$ の幾何平均値：DABE 食後投与 8.58 時間、DABE 空腹時及び食後投与にダロルタミドを併用投与 8.70 及び 8.56 時間）であった。

非抱合型ダビガトランの CL/F 及び V_Z/F（幾何平均値）は、DABE を食後投与した第 1 期の第 1 日及び第 2 期の第 9 日では同程度であったが（CL/F：112 及び 118L/h、V_Z/F：1390 及び 1460L）、DABE を空腹時投与した第 2 期の第 3 日では、食後投与に比べわずかに増加した（CL/F：DABE 食後投与時 112L/h、DABE 空腹時投与時 148L/h、V_Z/F：それぞれ 1390、1860L）。

血漿中総ダビガトラン

総ダビガトランの薬物動態プロファイルは、概して非抱合型ダビガトランでみられた傾向と同様であった。

DABE の食後投与（第 1 期の第 1 日）に比べ、ダロルタミド反復投与下で空腹時（第 2 期の第 3 日）又は食後（第 2 期の第 9 日）に DABE を併用投与すると、総ダビガトランの C_{max}（幾何平均値）はわずかに減少し（DABE 食後投与 58.5μg/L、DABE 空腹時及び食後投与にダロルタミドを併用投与 51.7 及び 48.4μg/L）、曝露量はわずかに減少した（AUC の幾何平均値：それぞれ 584、474 及び 529μg·h/L）。

総ダビガトランの t_{max} は、DABE を食後投与した第 1 期の第 1 日及び第 2 期の第 9 日では同程度（中央値：約 2.5 及び 3 時間）であったが、DABE を空腹時投与した第 2 期の第 3 日では、食後投与に比べわずかに早く C_{max} に到達した（t_{max} の中央値：1.42 時間）。

総ダビガトランの半減期は、いずれの投与でも同程度（$t_{1/2}$の幾何平均値：DABE 食後投与 9.19 時間、DABE 空腹時及び食後投与にダロルタミドを併用投与 9.22 及び 9.21 時間）であった。

総ダビガトランの CL/F 及び V_Z/F（幾何平均値）は、DABE を食後投与した第 1 期の第 1 日に比べ、DABE を空腹時投与した第 2 期の第 3 日及び食後投与した第 2 期の第 9 日では、わずかに増加した（CL/F：DABE 食後投与 128L/h、DABE 空腹時及び食後投与にダロルタミドを併用投与 158 及び 142L/h、V_Z/F：それぞれ 1700、2100 及び 1880L）。

表 2.7.6.8-9 DABE 75mg を単回投与（第 1 期の第 1 日、食後）したとき、ダロルタミド 600mg 反復投与下で単回投与（第 2 期の第 3 日、空腹時、ダロルタミドの投与 1.5 時間前）並びにダロルタミド 600mg 反復投与下でダロルタミドと単回併用投与（第 2 期の第 9 日、食後）したときの非抱合型ダビガトランの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	DABE without darolutamide fed condition Period 1 Day 1 (n=13)	DABE 1.5h prior to darolutamide fasted condition Period 2 Day 3 (n=13)	DABE with darolutamide fed condition Period 2 Day 9 (n=13)
C_{max}	µg/L	52.6 / 28.8 (32.2-87.3)	45.6 / 73.5 (11.3-132)	44.1 / 60.1 (13.1-88.8)
AUC	µg·h/L	502 / 27.9 (338-929)	379 / 74.8 (104-1170)	475 /39.9 (214-818)[b]
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	481 / 28.8 (321-909)	355 / 80.9 (86.5-1140)	417 / 53.6 (142-806)
t_{max}[a]	h	3.00 (2.00-6.00)	1.42 (1.42-2.50)	4.00 (2.50-11.9)
t_{last}[a]	h	36.0 (36.0-48.0)	36.0 (24.0-48.0)	35.9 (23.9-47.9)
$t_{1/2}$	h	8.58 / 7.82 (7.56-9.69)	8.70 / 8.83 (6.96-9.78)	8.56 / 16.4 (5.79-10.7)[b]
CL/F	L/h	112 / 27.9 (60.6-167)	148 / 74.8 (48.1-542)	118 / 39.9 (68.8-263)[b]
V_Z/F	L	1390 / 27.9 (762-2130)	1860 / 72.4 (679-7560)	1460 / 34.7 (834-3020)[b]
MRT	h	12.0 / 8.83 (10.4-13.6)	11.4 / 9.78 (9.48-13.4)	12.7 / 14.6 (9.71-16.6)[b]

a: Median (range), b: n=12

Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.4/17

表 2.7.6.8-10 DABE 75mg を単回投与（第 1 期の第 1 日、食後）したとき、ダロルタミド 600mg 反復投与下で単回投与（第 2 期の第 3 日、空腹時、ダロルタミドの投与 1.5 時間前）並びにダロルタミド 600mg 反復投与下でダロルタミドと単回併用投与（第 2 期の第 9 日、食後）したときの総ダビガトランの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	DABE without darolutamide fed condition Period 1 Day 1 (n=13)	DABE 1.5h prior to darolutamide fasted condition Period 2 Day 3 (n=13)	DABE with darolutamide fed condition Period 2 Day 9 (n=13)
C_{max}	µg/L	58.5 / 25.2 (36.5-92.6)	51.7 / 76.6 (11.9-146)	48.4 / 61.2 (14.4-91.8)
AUC	µg·h/L	584 / 23.2 (400-978)	474 / 61.4 (213-1240)[b]	529 / 37.3 (247-876)[b]
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	563 / 24.0 (378-955)	399 / 82.4 (90.9-1200)	461 / 53.2 (148-862)
t_{max}[a]	h	2.50 (2.00-6.00)	1.42 (1.42-2.50)	3.00 (2.50-11.9)
t_{last}[a]	h	48.0 (36.0-48.0)	36.0 (24.0-48.0)	47.9 (23.9-47.9)
$t_{1/2}$	h	9.19 / 9.49 (7.59-10.5)	9.22 / 13.5 (7.15-11.9)[b]	9.21 / 17.4 (6.14-11.6)[b]
CL/F	L/h	128 / 23.2 (76.7-188)	158 / 61.4 (60.6-353)[b]	142 / 37.3 (85.6-303)[b]
V_Z/F	L	1700 / 24.7 (990-2440)	2100 / 52.7 (864-4060)[b]	1880/ 34.9 (1020-3720)[b]
MRT	h	12.6 / 9.68 (10.5-14.1)	11.5 / 9.03 (9.58-12.8)[b]	13.1 / 14.6 (9.80-17.2)[b]

a: Median (range), b: n=12

Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.4/18

2.7.6.8.2.2.2.2 MDZ 及び 1-OH MDZ の薬物動態

MDZ 1mg を、単回投与（第 1 期の第 1 日、食後）及びダロルタミド 600mg 反復投与下（定常状態下）でダロルタミドと単回併用投与（第 2 期の第 9 日、食後）したときの MDZ の薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-11 に、1-OH MDZ の薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-12 に示す。

表 2.7.6.8-11 MDZ 1mg を単回投与（第 1 期の第 1 日、食後）及びダロルタミド 600mg 反復投与下でダロルタミドと単回併用投与 （第 2 期の第 9 日、食後）したときの MDZ の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	MDZ without darolutamide fed condition Period 1 Day 1 (n=13)	MDZ with darolutamide fed condition Period 2 Day 9 (n=13)
C_{max}	ng/L	3170 / 27.8 (2220-4680)	2150 / 31.4 (1220-2990)
AUC	ng·h/L	12900 / 35.2 (5900-20100)	9220 / 34.0 (4750-14000)
AUC(0-t_{last})	ng·h/L	12700 / 34.8 (5830-19600)	9100 / 33.9 (4700-13800)
t_{max}[a]	h	1.00 (0.500-2.50)	1.02 (0.500-3.00)
t_{last}[a]	h	24.0 (24.0-24.1)	23.9 (23.9-24.0)
$t_{1/2}$	h	4.69 / 14.7 (3.14-5.64)	4.28 / 18.4 (3.21-6.53)
CL/F	L/h	77.4 / 35.2 (49.8-170)	108 / 34.0 (71.6-211)
V_z/F	L	523 / 32.6 (370-1230)	669 / 39.7 (399-1400)
MRT	h	4.68 / 15.1 (3.55-5.81)	4.72 / 16.9 (3.40-6.54)

a: Median (range)

Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.4/19

表 2.7.6.8-12 MDZ 1mg を単回投与（第 1 期の第 1 日、食後）及びダロルタミド 600mg 反復投与下（定常状態下）でダロルタミドと単回併用投与（第 2 期の第 9 日、食後）したときの 1-OH MDZ の薬物動態パラメータ〔幾何平均値／%CV（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	MDZ without darolutamide fed condition Period 1 Day 1 (n=13)	MDZ with darolutamide fed condition Period 2 Day 9 (n=13)
C_{max}	ng/L	994 / 24.4 (701-1760)	670 / 36.5 (400-992)
AUC	ng·h/L	4080 / 29.6 (2460-7810)	3120 / 28.5 (1910-4880)[b]
AUC(0-t_{last})	ng·h/L	3980 / 29.8 (2410-7620)	3150 / 31.5 (1830-5510)
t_{max}[a]	h	1.50 (0.500-3.00)	2.00 (0.500-4.00)
t_{last}[a]	h	24.0 (15.0-24.1)	23.9 (15.0-24.0)
$t_{1/2}$	h	5.27 / 25.7 (3.30-7.78)	5.60 / 24.8 (3.32-7.65)[b]
MRT	h	4.91 / 19.4 (3.18-6.41)	5.86 / 16.2 (4.67-7.75)[b]

a: Median (range)

b: n=11

Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.4/20

MDZ 及び 1-OH MDZ の C_{max} は、ダロルタミドの併用により減少した（ダロルタミドとの併用投与有り及び無しの MDZ の C_{max} 幾何平均値：それぞれ 3170 及び 2150ng/L、1-OH MDZ の C_{max} 幾何平均値：それぞれ 994 及び 670ng/L）。同様にダロルタミドの併用により曝露量も減少した（ダロルタミドとの併用投与有り及び無しの MDZ の AUC 幾何平均値：それぞれ 12900 及び 9220ng·h/L、1-OH MDZ の AUC 幾何平均値：それぞれ 4080 及び 3120ng·h/L）。

MDZ 及び 1-OH MDZ の t_{max}（中央値）は、ダロルタミドとの併用投与の有り及び無しによらず同程度（それぞれ約 1 及び 1.5～2 時間）であった。また、MDZ 及び 1-OH MDZ の半減期も同程度

（$t_{1/2}$の幾何平均値：MDZ がそれぞれ 4.69 及び 4.28 時間、1-OH MDZ がそれぞれ 5.27 及び 5.60 時間）であった。MDZ の CL/F 及び V_Z/F は、MDZ とダロルタミドの併用投与でわずかに増加した（CL/F の幾何平均値はそれぞれ 77.4 及び 108L/h、V_Z/F はそれぞれ 523 及び 669L）。

2.7.6.8.2.2.2.3 統計学的評価

結果の要約を表 2.7.6.8-13 に示す。

表 2.7.6.8-13 非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトラン、MDZ 及び 1-OH MDZ の主要薬物動態パラメータに関する「第 2 期の第 3 日／第 1 期の第 1 日」及び「第 2 期の第 9 日／第 1 期の第 1 日」比の点推定値及びその両側 90% CI（PKS）

Parameter	Geometric CV (%)	Ratio	Estimated Ratio	90% CI
Non-conjugated dabigatran				
AUC	37.51	B/A	0.756	[0.592; 0.965]
		C/A	0.911	[0.709; 1.17]
C_{max}	37.79	B/A	0.868	[0.680; 1.11]
		C/A	0.840	[0.657; 1.07]
Total dabigatran				
AUC	33.56	B/A	0.787	[0.626; 0.990]
		C/A	0.878	[0.698; 1.10]
C_{max}	38.59	B/A	0.885	[0.689; 1.14]
		C/A	0.827	[0.644; 1.06]
Midazolam				
AUC	21.28	C/A	0.714	[0.616; 0.827]
C_{max}	19.12	C/A	0.678	[0.594; 0.774]
1-OH midazolam				
AUC	11.01	C/A	0.780	[0.716; 0.849]
C_{max}	19.32	C/A	0.674	[0.590; 0.771]

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

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

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

Corresponding 95% prediction intervals can be found in 5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.4/21-28

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

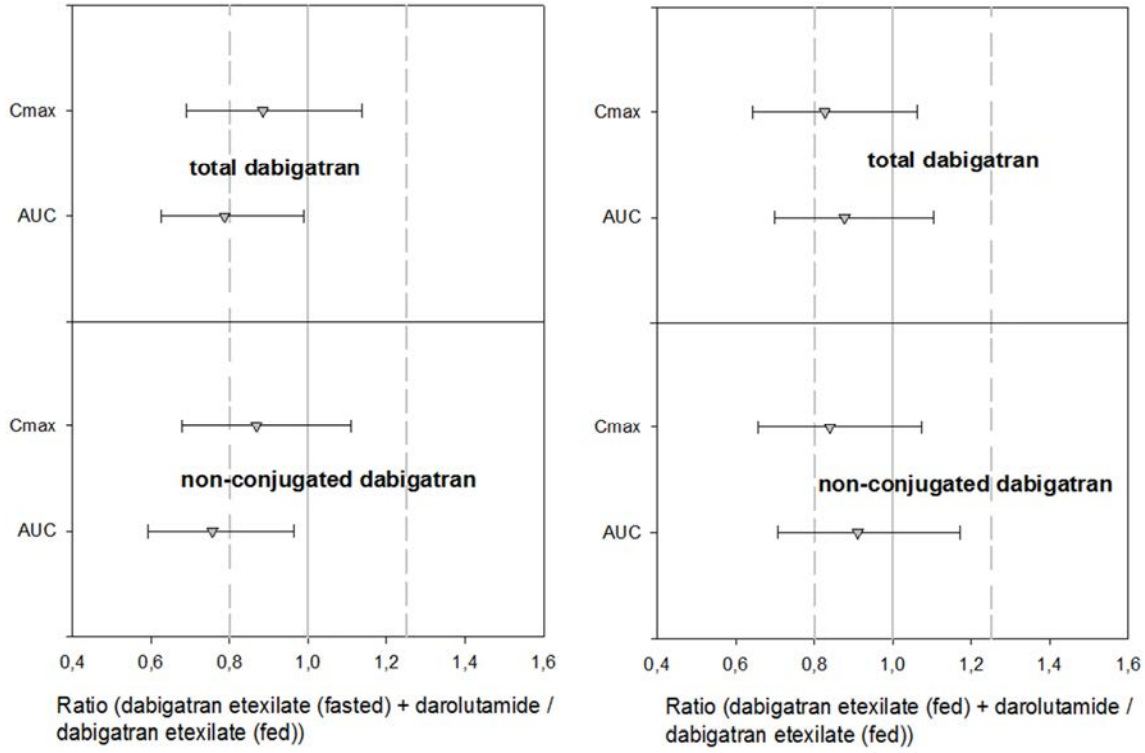
非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの AUC 及び C_{max} の「DABE（ダロルタミド投与 1.5 時間前）（第 2 期の第 3 日）／DABE（第 1 期の第 1 日）」比の点推定値は、0.756～0.885 であり、「DABE＋ダロルタミド（第 2 期の第 9 日）／DABE（第 1 期の第 1 日）」比の点推定値は、0.827～0.911 であった。

線形混合効果モデルを用いた統計解析の結果から、定常状態の血漿中ダロルタミド濃度下で P-gp 基質の DABE とダロルタミド 600mg 1 日 2 回を併用投与すると、非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの薬物動態に影響を及ぼすことが示された。予想に反して、ダロルタミドとの併用投与では空腹時投与（ダロルタミド投与 1.5 時間前の DABE 単回投与）及び食後投与（ダロルタミドとの併用投与）にかかわらず、非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの曝露量及び C_{max} は減少した。朝食前（ダロルタミド投与 1.5 時間前）に DABE を単回投与すると、非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの AUC はそれぞれ約 24%及び 21%減少し、C_{max} はそれぞれ約 13%及び 12%減少した。食後に DABE をダロルタミドと併用投与したときの AUC への影響は顕著ではなく（非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランでそれぞれ 9%及び 12%減少）、C_{max} への

影響はわずかに大きかった（非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランでそれぞれ 16%及び 17%減少）。

DABE 単回投与についてダロルタミド併用投与時との比の 90% CI の下限値は、いずれも薬物相互作用の判定基準［0.80；1.25］の範囲外であったことから（図 2.7.6.8-8）、非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの薬物動態に対してダロルタミドがわずかながら影響を及ぼすことが示された。留意点として、食後投与同士で比較したとき、すべての 90% CI に 1 が含まれた。一方、空腹時投与と食後投与の AUC の比較では、90% CI はすべて 1 未満となり、これらの比には、ダロルタミド併用投与による影響よりも食事による影響が起因している可能性も考えられた。

以上のデータから、総じてダロルタミドは P-gp の阻害剤でないと考えられた。



Dashed lines mark the no-effect boundary [0.80; 1.25]

Period 1 Day 1=DABE+MDZ (fed)

Period 2 Day 3=DABE (fasted) 1.5h before darolutamide

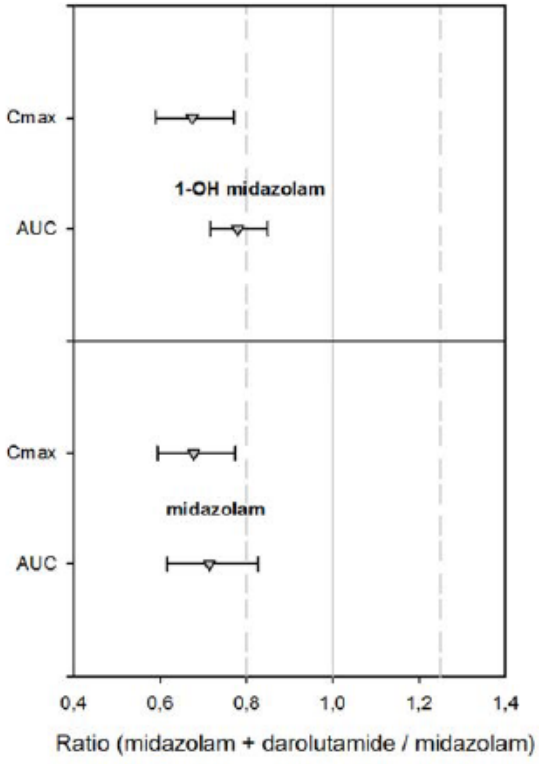
Period 2 Day 9=DABE+MDZ+darolutamide (fed)

Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Figure 9-16

図 2.7.6.8-8　非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの主要薬物動態パラメータに関する「第 2 期の第 3 日／第 1 期の第 1 日」及び「第 2 期の第 9 日／第 1 期の第 1 日」比の点推定値及びその両側 90% CI（PKS）

MDZ 及び 1-OH MDZ の AUC 及び C_{max} の「ダロルタミド＋MDZ（第 2 期の第 9 日）／MDZ（第 1 期の第 1 日）」比の点推定値は、0.674～0.780 であった（図 2.7.6.8-9）。これらの 90% CI はすべて薬物相互作用の判定基準［0.80；1.25］の範囲外かつ 1 未満であったことから、ダロルタミドと併用投与すると MDZ 及び 1-OH MDZ の C_{max} 及び曝露量が減少することが示された。

MDZ とダロルタミドの併用投与（第 2 期の第 9 日）では、MDZ の単回投与（第 1 期の第 1 日）に比べ、MDZ 及び 1-OH MDZ の AUC はそれぞれ約 29%及び 22%減少し、C_{max} はいずれも約 32%減少した。この解析結果から、ダロルタミドは CYP3A4 の弱い誘導薬と考えられる。



Dashed lines mark the no-effect boundary [0.80;1.25]

Period 1 Day 1=DABE+MDZ (fed)

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

Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Figure 9-17

図 2.7.6.8-9 MDZ 及び 1-OH MDZ の主要薬物動態パラメータに関する「第 2 期の第 9 日／第 1 期の第 1 日」の比の点推定値及びその両側 90% CI（PKS）

2.7.6.8.2.3 安全性の結果

2.7.6.8.2.3.1 治験薬の曝露状況

15 例全例が、DABE 75mg を 3 回（第 1 期に 1 回、第 2 期に 2 回）及び MDZ 1mg を 2 回（第 1 期及び第 2 期に各 1 回）計画どおり投与を受け、総投与量は DABE が 225mg、MDZ が 2mg であった。また、15 例中 14 例は、計画どおりダロルタミド 600mg の 1 日 2 回の反復投与を 11 日間受け、ダロルタミドの総投与量は 13200mg であった。1 例（[redacted]）は第 2 期に投与が中止され、DABE 及び MDZ の投与は計画どおり受けたが、ダロルタミドの投与は全 22 回中 18 回しか受けておらず、ダロルタミドの総投与量は 10800mg であった（5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.3/1-6、Listing 16.2.5/1）。

2.7.6.8.2.3.2 治験薬投与下で発現した有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.8-14 に示す。

治験薬を投与された 15 例中 11 例（73.3%）に 1 件以上の TEAE が認められた。

ダロルタミドと関連のある TEAE は 9 例（60.0%）、DABE と関連のある TEAE は 6 例（40.0%）、MDZ と関連のある TEAE は 5 例（33.3%）に認められた。試験手技に関連のある TEAE（採血前の皮膚消毒と関連のある紅斑及びそう痒症）は 15 例中 1 例（6.7%）に認められた（5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.3.1/5）。

本試験で重症度が高度の TEAE は認められなかった。中等度の TEAE は 2 例（13.3%）で 5 件認められた。1 例（[redacted]）ではダロルタミドと関連のある疲労、ダロルタミド及び DABE と関連のある悪心及び浮動性めまいが認められた。別の 1 例（[redacted]）では治験薬と関連のない回虫症及び背部痛が認められた。その他の TEAE はすべて軽度であった（5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.3.1/4、14.3.1/7）。

死亡及び重篤な有害事象はいずれも認められなかった。1 例がダロルタミド及び DABE と関連のある複数の TEAE（浮動性めまい、悪心及び嘔吐）により治験薬の投与を中止した（5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.3.2/1-3）。

2.7.6.8.2.3.3 有害事象

2.7.6.8.2.3.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象

TEAE を表 2.7.6.8-15 に示す。

SAF で最も多く認められた TEAE は疲労（6 例、40.0%）であり、次いで下痢（3 例、20.0%）、便秘、悪心、失語症、浮動性めまい及び頭痛（各 2 例、13.3%）であった。それ以外の TEAE は各 1 例（6.7%）に認められた。

すべての TEAE は試験終了時までに消失した。TEAE の治療のために治療薬の投与を受けた 4 例以外のすべての TEAE は、無処置で消失した（5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.3.1/4）。

表 2.7.6.8-14 TEAE の要約 (SAF)

	MDZ + DABE N=15 (100%)	Darolutamide alone N=15 (100%)	DABE 1.5h prior to darolutamide N=15 (100%)	Darolutamide + MDZ + DABE N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Number of subjects (%) with the specified TEAE					
Any AE	6 (40.0%)	5 (33.3%)	6 (40.0%)	7 (46.7%)	11 (73.3%)
Any darolutamide-related AE	0	4 (26.7%)	6 (40.0%)	5 (33.3%)	9 (60.0%)
Any DABE-related AE	3 (20.0%)	0	2 (13.3%)	4 (26.7%)	6 (40.0%)
Any MDZ-related AE	5 (33.3%)	0	0	4 (26.7%)	5 (33.3%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Maximum intensity for any AE					
MILD	5 (33.3%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)	9 (60.0%)
MODERATE	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
Maximum intensity for darolutamide-related AE					
MILD	0	4 (26.7%)	5 (33.3%)	4 (26.7%)	8 (53.3%)
MODERATE	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Maximum intensity for DABE-related AE					
MILD	3 (20.0%)	0	2 (13.3%)	3 (20.0%)	5 (33.3%)
MODERATE	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Maximum intensity for MDZ-related AE					
MILD	5 (33.3%)	0	0	4 (26.7%)	5 (33.3%)
Any SAE	0	0	0	0	0
Discontinuation of darolutamide due to AE	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Discontinuation of DABE due to AE	0	0	0	0	0
Discontinuation of MDZ due to AE	0	0	0	0	0

Note: The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods, this is not the sum of the other columns

Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.3.1/3

表 2.7.6.8-15 TEAE (SAF)

MedDRA Primary SOC PT MedDRA version 20.1	器官別大分類 基本語	MDZ + DABE N=15 (100%)	Darolutamide alone N=15 (100%)	Darolutamide + DABE N=15 (100%)	Darolutamide + DABE + MDZ N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE		6 (40.0%)	5 (33.3%)	6 (40.0%)	7 (46.7%)	11 (73.3%)
Eye disorders	眼障害	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Ocular discomfort	眼部不快感	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (20.0%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)
Constipation	便秘	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0	2 (13.3%)
Diarrhoea	下痢	2 (13.3%)	2 (13.3%)	0	0	3 (20.0%)
Nausea	悪心	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	2 (13.3%)
Vomiting	嘔吐	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7%)	1 (6.7%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	6 (40.0%)
Fatigue	疲労	1 (6.7%)	1 (6.7%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	6 (40.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Ascariasis	回虫症	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Investigations	臨床検査	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)	2 (13.3%)
Back pain	背部痛	1 (6.7%)	0	0	0	1 (6.7%)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (13.3%)	1 (6.7%)	4 (26.7%)	3 (20.0%)	5 (33.3%)
Aphasia	失語症	1 (6.7%)	0	2 (13.3%)	0	2 (13.3%)
Disturbance in attention	注意力障害	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)

表 2.7.6.8-15 TEAE (SAF) (続き)

MedDRA Primary SOC PT MedDRA version 20.1	器官別大分類 基本語	MDZ + DABE N=15 (100%)	Darolutamide alone N=15 (100%)	Darolutamide + DABE N=15 (100%)	Darolutamide + DABE + MDZ N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Head discomfort	頭部不快感	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Headache	頭痛	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)
Nystagmus	眼振	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (13.3%)	0	0	0	2 (13.3%)
Libido increased	リビドー亢進	1 (6.7%)	0	0	0	1 (6.7%)
Logorrhoea	言葉もれ	1 (6.7%)	0	0	0	1 (6.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Erythema	紅斑	0	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Pruritus	そう痒症	0	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)

Note: The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods, this is not the sum of the other columns

Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.3.1/6

2.7.6.8.2.3.3.2 治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある有害事象

ダロルタミドと関連のある TEAE を表 2.7.6.8-16 に、DABE と関連のある TEAE を表 2.7.6.8-17 に、MDZ と関連のある TEAE を表 2.7.6.8-18 に示す。

ダロルタミドと関連のある TEAE は 15 例中 9 例（60.0%）に認められ、内訳は疲労（4 例、26.7%）、下痢、悪心、失語症及び頭痛（各 2 例、13.3%）、眼部不快感、便秘、嘔吐、筋肉痛、注意力障害、浮動性めまい及び眼振（各 1 例、6.7%）であった。

表 2.7.6.8-16 ダロルタミドと関連のある TEAE（SAF）

MedDRA Primary SOC PT MedDRA version 20.1	器官別大分類 基本語	Darolutamide alone N=15 (100%)	DABE 1.5h prior to darolutamide N=15 (100%)	Darolutamide + MDZ + DABE N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE		4 (26.7%)	6 (40.0%)	5 (33.3%)	9 (60.0%)
Eye disorders	眼障害	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Ocular discomfort	眼部不快感	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	4 (26.7%)
Constipation	便秘	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Diarrhoea	下痢	2 (13.3%)	0	0	2 (13.3%)
Nausea	悪心	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	2 (13.3%)
Vomiting	嘔吐	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)	4 (26.7%)
Fatigue	疲労	1 (6.7%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)	4 (26.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Myalgia	筋肉痛	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (6.7%)	4 (26.7%)	2 (13.3%)	5 (33.3%)
Aphasia	失語症	0	2 (13.3%)	0	2 (13.3%)
Disturbance in attention	注意力障害	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Headache	頭痛	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)
Nystagmus	眼振	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For cross-over designs, this is not the sum of the other columns

Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.3.1/8

DABE と関連のある TEAE は 15 例中 6 例（40.0%）に認められ、内訳は下痢及び頭痛（各 2 例、13.3%）、眼部不快感、便秘、悪心、嘔吐、疲労、失語症、浮動性めまい及び眼振（各 1 例、6.7%）であった。

表 2.7.6.8-17 DABE と関連のある TEAE（SAF）

MedDRA Primary SOC PT MedDRA version 20.1	器官別大分類 基本語	MDZ + DABE N=15 (100%)	DABE 1.5h prior to darolutamide N=15 (100%)	Darolutamide + MDZ + DABE N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE		3 (20.0%)	2 (13.3%)	4 (26.7%)	6 (40.0%)
Eye disorders	眼障害	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Ocular discomfort	眼部不快感	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (20.0%)	0	1 (6.7%)	4 (26.7%)
Constipation	便秘	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Diarrhoea	下痢	2 (13.3%)	0	0	2 (13.3%)
Nausea	悪心	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Vomiting	嘔吐	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Fatigue	疲労	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)	4 (26.7%)
Aphasia	失語症	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Headache	頭痛	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)
Nystagmus	眼振	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For cross-over designs, this is not the sum of the other columns

Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.3.1/9

MDZ と関連のある TEAE は 15 例中 5 例（33.3%）に認められ、最も多く認められたのは疲労（3 例、20.0%）であり、その他の TEAE（眼部不快感、便秘、下痢、失語症、浮動性めまい、頭部不快感、頭痛及び言葉もれ）は各 1 例（6.7%）に認められた。

表 2.7.6.8-18 MDZ と関連のある TEAE（SAF）

MedDRA Primary SOC PT MedDRA version 20.1	器官別大分類 基本語	MDZ + DABE N=15 (100%)	Darolutamide + MDZ + DABE N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such AE		5 (33.3%)	4 (26.7%)	5 (33.3%)
Eye disorders	眼障害	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Ocular discomfort	眼部不快感	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (13.3%)	0	2 (13.3%)
Constipation	便秘	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Diarrhoea	下痢	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
Fatigue	疲労	1 (6.7%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (13.3%)	2 (13.3%)	4 (26.7%)
Aphasia	失語症	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Head discomfort	頭部不快感	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Headache	頭痛	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Logorrhoea	言葉もれ	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For cross-over designs, this is not the sum of the other columns

Source: 5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.3.1/10

2.7.6.8.2.3.4 死亡

本試験では、死亡例は認められなかった（5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.3.2/1）。

2.7.6.8.2.3.5 重篤な有害事象

本試験では、重篤な有害事象は認められなかった（5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.3.2/2）。

2.7.6.8.2.3.6 その他の重要な有害事象

1 例の被験者（[redacted]）でダロルタミド、DABE 及び MDZ の併用投与後に、軽度及び中等度の一連の TEAE（浮動性めまい、悪心、嘔吐及び眼振）が認められ、治験薬の投与が中止となった。これらの TEAE はいずれもダロルタミド及び DABE に関連し、MDZ に関連しないと判定された。嘔吐は 1 回のみであり、悪心は約 8 時間持続し、浮動性めまい及び眼振は発現後 1 日以内に消失した（5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.3.1/4）。

2.7.6.8.2.3.7 臨床検査

安全性に関する臨床検査では、ダロルタミド単独投与又は DABE 及び MDZ との併用投与で臨床的に意味のある変化は示されなかった（5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.3.4/6-53、Figure 14.3.4/1-46）。

2.7.6.8.2.3.8 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

2.7.6.8.2.3.8.1 バイタルサイン

試験期間をとおして、体温の平均値は 36.25～36.67℃ の範囲であった（5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.3.5/4、Figure 14.3.5/4）。投与期間中及び追跡調査来院時での収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値及び中央値はすべて基準範囲内であった。また、心拍数の平均値及び中央値は試験期間中の各検査時点及び追跡調査来院時において基準範囲内にあった（5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.3.5/1-3、Figure 14.3.5/1-3）。

投与期間中、個々の被験者のバイタルサイン値の多くは基準範囲の上限値又は下限値を超えたが（5.3.3.4.3 PH-40257/Figure 14.3.5/5-8）、血圧又は心拍数の変化に関連する臨床的に意味のある所見又は有害事象は報告されなかった。

ダロルタミド単独投与又は DABE 及び MDZ との併用投与では、バイタルサインのパターンに概して明らかな差はみられなかった（5.3.3.4.3 PH-40257/Figure 14.3.5/1-4）。

2.7.6.8.2.3.8.2 12 誘導 ECG

全投与群及び全評価時点で、ECG は正常又は臨床的に意味のない異常と判定された（5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.3.5/12）。ECG の所見から、治験薬投与に起因すると考えられる臨床的に意味のある変化は示されなかった（5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.3.5/14）。

QTcB 間隔又は QTcF 間隔が 480ms を超えた被験者はいなかった（5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.3.5/22、Table 14.3.5/23）。また、投与期間中及び追跡調査来院時に、QTcB 間隔又は QTcF 間隔のベースラインからの変化が 60ms を超えた被験者はいなかった（5.3.3.4.3 PH-40257/Table 14.3.5/19、14.3.5/20）。

ECG パラメータの全般的なパターンについて、ダロルタミド単独投与又は DABE 及び MDZ との併用投与では、臨床的に意味のある差は示されなかった。

2.7.6.8.3 結論

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

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

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

- CYP3A 活性のバイオマーカーである 4β-OHC の血漿中濃度は、CYP3A4 に対して臨床的に弱い誘導を示すダロルタミドの反復投与によりわずかに上昇した（約 1.2 倍）。