

審議結果報告書

令和 8 年 3 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ニュベクオ錠300mg
[一 般 名] ダロルタミド
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 5 月 14 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 3 月 2 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和8年2月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ニュベクオ錠 300 mg
[一般名] ダロルタミド
[申請者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和7年5月14日
[剤形・含量] 1錠中にダロルタミド 300 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R7薬) 第672号、令和7年2月28日付け医薬薬審発第3号)
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のアンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

遠隔転移を有する前立腺癌

アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

(下線部追加)

[用法及び用量]

- ・遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

通常、成人にはダロルタミドとして1回 600 mg を1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- ・遠隔転移を有する前立腺癌

ドセタキセルとの併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回 600 mg を1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

・アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

ゴセレリン酢酸塩との併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回 600 mg を1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和7年12月16日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	ニューベクオ錠 300 mg
[一般名]	ダロルタミド
[申請者]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	令和7年5月14日
[剤形・含量]	1錠中にダロルタミド 300 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

遠隔転移を有する前立腺癌

アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

・遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌、アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

通常、成人にはダロルタミドとして1回 600 mg を1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

・遠隔転移を有する前立腺癌

ドセタキセルとの併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回 600 mg を1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	16

9. 審査報告（1）作成時における総合評価	17
-----------------------------	----

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Orion Corporation Orion Pharma 社により創製された AR を介したシグナル伝達を阻害する低分子化合物であり、アンドロゲンの AR のリガンド結合部位への結合を競合的に阻害するとともに、転写因子である AR の核内移行を阻害し、標的遺伝子の転写を阻害することにより、AR を介したシグナル伝達を阻害し、アンドロゲン依存性腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

本邦において、本薬は、2020 年 1 月に「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」、2023 年 2 月に「遠隔転移を有する前立腺癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

AR 陽性の唾液腺癌に対する本薬の臨床開発として、国立研究開発法人国立がん研究センター東病院等により、医師主導治験として、AR 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（DISCOVERY 試験）が 2020 年 3 月から実施された。

なお、2025 年 10 月時点において、AR 陽性の唾液腺癌に係る効能・効果で本薬が承認されている国又は地域はない。

今般、DISCOVERY 試験を主要な試験成績として、AR 陽性の唾液腺癌に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、2025 年 2 月に「アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品（指定番号：（R7 薬）第 672 号）に指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるが（「令和元年 11 月 14 日付け審査報告書 ニュベクオ錠 300 mg」参照）、新たな資料として、rasH2 野生型マウスを用いた本薬の 4 週間反復経口投与毒性試験及び rasH2 Tg マウスを用いた 26 週間がん原性試験の成績が提出された。

5.1 反復投与毒性試験

rasH2 野生型マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験が実施された (表 1)。本試験は rasH2 Tg マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験の用量設定のために実施された。無毒性量は最高用量である 500 mg/kg BID 又は 1,000 mg/kg QD と判断され、かつ当該用量が曝露量の飽和する最大用量であることが示された。

表 1 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄マウス (rasH2 野生型マウス)	経口	4 週間	0*、50、250、500 (BID)、1,000 (QD)	≥250 : MCH 高値 (雌) 1,000 : Hb 高値 (雌)	500 (BID) 1,000 (QD)	4.2.3.2.2

* : 0.5% (w/v) メチルセルロース及び 0.5% (v/v) ポリソルベート 80 含有精製水

5.2 がん原性試験

rasH2 Tg マウスを用いた 26 週間がん原性試験が実施された (表 2)。腫瘍性病変は認められず、非発がん量は 1,000 mg/kg/日と判断された。当該用量投与 182 日目の本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{24h}) は、①雄及び②雌でそれぞれ①7.49 $\mu\text{g/mL}$ 及び 90.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 並びに②7.62 $\mu\text{g/mL}$ 及び 146 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、臨床曝露量¹⁾と比較してそれぞれ①2.2 倍及び 1.6 倍並びに②1.7 倍及び 1.7 倍であった。

表 2 rasH2 Tg マウスを用いたがん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/回)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD			
					溶媒		本薬						
					0* (BID)	50 (BID)	250 (BID)	500 (BID)					
雌雄マウス (rasH2 Tg)	経口	26 週間	特記すべき腫瘍性病変	雄	—	—	—	—	1,000 (500 mg/kg BID)	4.2.3.4.2.1			
				雌	—	—	—	—					
			その他所見				雄	96			92	100	100
			生存率 (%)				雌	92			100	96	96

* : 0.5% (w/v) メチルセルロース及び 0.5% (v/v) ポリソルベート 80 含有精製水

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 生殖能を有する者、妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦に対する本薬の投与について

申請者は、唾液腺癌に係る効能・効果が追加されることを踏まえ、①生殖能を有する者、妊婦又は妊娠している可能性のある女性、並びに②授乳婦に対する添付文書における注意喚起について、それぞれ以下のように説明している。

¹⁾ 健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (17723 試験) において、本薬 600 mg を BID 経口投与した際の本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は、①男性及び②女性でそれぞれ①3.33 $\mu\text{g/mL}$ 及び 57.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 並びに②4.47 $\mu\text{g/mL}$ 及び 83.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

① 生殖能を有する者並びに妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について

既承認の抗アンドロゲン剤では、臨床曝露量の 0.03～2 倍の用量で、胚・胎児死亡、催奇形性（口蓋裂等）、雄胎児の雌性化等の重篤な影響が報告されている²⁾。本薬の遺伝毒性は陰性であるものの（「令和元年 11 月 14 日付け審査報告書 ニュベクオ錠 300 mg」参照）、薬理作用から類薬と同様の胚・胎児発生毒性リスクが懸念されることを踏まえ、妊娠する可能性のある女性及び男性には本薬投与中及び最終投与後 1 週間³⁾ は適切な避妊を行うよう指導する旨を注意喚起する。また、AR 陽性の切除不能な進行・再発の唾液腺癌は治療選択肢が限られる重篤な疾患であるものの、胎児への危険性が治療上の有益性を上回ると考えることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本薬を投与しない旨を注意喚起する。

② 授乳婦への投与について

本薬の乳汁への移行については検討されていないものの、本薬は BCRP の基質であることから（「令和元年 11 月 14 日付け審査報告書 ニュベクオ錠 300 mg」参照）、乳汁中に移行する可能性がある。乳汁を介して曝露された場合、本薬の薬理作用（抗アンドロゲン作用）により、特に男児の生殖腺や身体の正常な発達を妨げる懸念があることを考慮すると、授乳しないことが望ましい旨を注意喚起することが適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す試験が提出された。

表 3 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号)	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	DISCOVERY 試験 (jRCT2031190 241)	II	AR 陽性の根治切除不能な 進行・再発の唾液腺癌患者	57 ①24 ②33	①本薬 600 mg を食後に BID 経口投与 ②ゴセレリン*との併用で、本薬 600 mg を食後に BID 経口投与	有効性 安全性

*: 3.6 mg を Q4W で皮下投与

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.R.2 安全性について」の項に記載した。

²⁾ 「カソデックス錠 80 mg、同 OD 錠 80 mg」医薬品インタビューフォーム（2025 年 2 月改訂、第 20 版）、「平成 26 年 1 月 15 日付け審査報告書 イクスタンジカプセル 40 mg」、「アーリーダ錠 60 mg」医薬品インタビューフォーム（2025 年 9 月改訂、第 12 版）、「平成 26 年 4 月 21 日付け審査報告書 ザイティガ錠 250 mg」等

³⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、閉経後女性に本薬 600 mg を経口投与した際の血中半減期（15.8 時間）の 5 倍（約 3.3 日）を超える期間として設定された。

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.2.1 : DISCOVERY 試験<2020年3月～実施中(データカットオフ: 2024年8月9日)>)

AR 陽性⁴⁾の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者⁵⁾を対象に、本薬単独投与及び本薬/ゴセレリン投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内12施設で実施された。

DISCOVERY 試験は、①本薬単独投与パート及び②本薬/ゴセレリン投与パートで構成され、目標症例数はそれぞれ①24例⁶⁾及び②32例⁷⁾と設定された。①本薬単独投与パートでは奏効率の結果が事前に設定された閾値奏効率を下回った⁸⁾ため、本薬単独投与は無効であると判断された。したがって、本報告書では、DISCOVERY 試験の有効性について、②本薬/ゴセレリン投与パートの結果を記載する。

用法・用量は以下のとおりとされ、疾患進行等の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

- 本薬単独投与パート：本薬 600 mg を BID 経口投与
- 本薬/ゴセレリン投与パート：本薬 600 mg を BID 経口投与及びゴセレリン 3.6 mg を Q4W で皮下投与

本薬単独投与パートでは、登録された30例のうち、不適格例6例を除く24例に治験薬が投与され、安全性及び有効性の解析対象とされた。また、本薬/ゴセレリン投与パートでは、登録された34例のうち、不適格例1例を除く33例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、安全性の解析対象のうち、中央検査機関におけるAR検査によりAR陰性と判定された2例を除く31例が有効性の解析対象とされた。

本薬/ゴセレリン投与パートの主要評価項目はRECIST ver.1.1に基づく中央判定による奏効率とされ、最後の患者の登録後1年が経過した時点で主要解析を実施することとされた。

⁴⁾ 本薬単独投与パートでは中央判定によりAR陽性と判定された患者が組み入れられた。本薬/ゴセレリン投与パートでは治験実施施設におけるAR検査によりAR陽性と判定された患者が組み入れられ、その後に実施される中央検査機関におけるAR検査によりAR陰性と判定された場合も除外しないこととされた。中央検査機関においてはロシュ・ダイアグノスティックス社のVENTANA SP107抗体を用いて自動染色機で染色され、腫瘍細胞核の1%以上の陽性細胞が認められた場合にAR陽性と定義された。

⁵⁾ 化学療法歴にかかわらず対象とされた。ただし、唾液腺癌に対するAR阻害剤、CYP17阻害剤、性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログ、性ホルモン製剤又は性腺刺激ホルモン製剤による治療歴のある患者、及び本薬又はゴセレリンによる治療歴のある患者は除外された。

⁶⁾ 根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者を対象とした臨床試験におけるパクリタキセル、カルボプラチンとパクリタキセルとの併用投与及びペムプロリズマブの奏効率が11.5～26.0%であったこと(Head Neck 2006; 28: 197-204等)を参考に、閾値奏効率は15%と設定された。また、根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者を対象とした臨床試験におけるシスプラチンとビノレルビンとの併用投与の奏効率が44%であったこと(Cancer 2001; 91: 541-47)等を参考に、期待奏効率は45%とされた。当該仮定の下、有意水準(片側)を0.05、検出力を90%とした場合に必要な症例数は21例と算出されたことから、脱落例を考慮し目標症例数は24例と設定された。

⁷⁾ 本薬単独投与パートと同様に、閾値奏効率は15%と設定された。また、AR陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者を対象とした臨床試験におけるビカルタミドとリュープロレリンとの併用投与の奏効率が41.7%であったこと(Ann Oncol 2018; 29: 979-84)を参考に、期待奏効率は40%とされた。当該仮定の下、有意水準(片側)を0.05、検出力を90%とした場合に必要な症例数は27例と算出されたことから、脱落例を考慮し目標症例数は32例と設定された。

⁸⁾ 本薬単独投与パートにおける主要評価項目とされたRECIST ver.1.1に基づく治験担当医師判定による奏効率[90%CI] (%)は8.3 [1.5, 24.0] (2/24例)であり、事前に設定された閾値(15%)を下回った。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率の主要解析（2024年8月9日データカットオフ）の結果は表4のとおりであり、奏効率の90%CIの下限值は、事前に設定された閾値奏効率（15%⁹⁾）を上回った。

表4 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、中央判定、有効性解析集団、2024年8月9日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	31 例
CR	1 (3.2)
PR	13 (41.9)
SD	6 (19.4)
PD	10 (32.3)
NE	1 (3.2)
奏効 (CR+PR)	14
(奏効率 [90%CI*] (%))	(45.2 [29.7, 61.3])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、AR 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対する本薬/ゴセレリン投与の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.1.1 有効性の評価項目及び有効性の評価結果について

申請者は、DISCOVERY 試験における主要評価項目及び AR 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対する本薬/ゴセレリン投与の有効性について、以下のように説明している。

唾液腺癌を含む頭頸部癌患者において、奏効が得られることにより、呼吸、摂食、発声等の機能が温存され、QOL の向上が期待できる旨の報告 (BMC Cancer 2020; 20: 933-43) を踏まえると、唾液腺癌患者において奏効が得られることは臨床的意義があると考えことから、DISCOVERY 試験における主要評価項目として奏効率を設定した。

DISCOVERY 試験において、主要評価項目とされた中央判定による奏効率 [90%CI] (%) は 45.2 [29.7, 61.3] (14/31 例) であり、奏効率の 90%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率 (15%) を上回った (7.1.1.1 参照)。

DISCOVERY 試験における中央判定による標的病変の腫瘍径和の最良変化率は、図 1 のとおりであった。また、副次評価項目とされた中央判定による奏効期間⁹⁾の中央値 [95%CI] (カ月) は、18.2 [11.3, 未達] であった。

⁹⁾ 奏効 (CR 又は PR) が確定した患者において、最初に奏効が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。

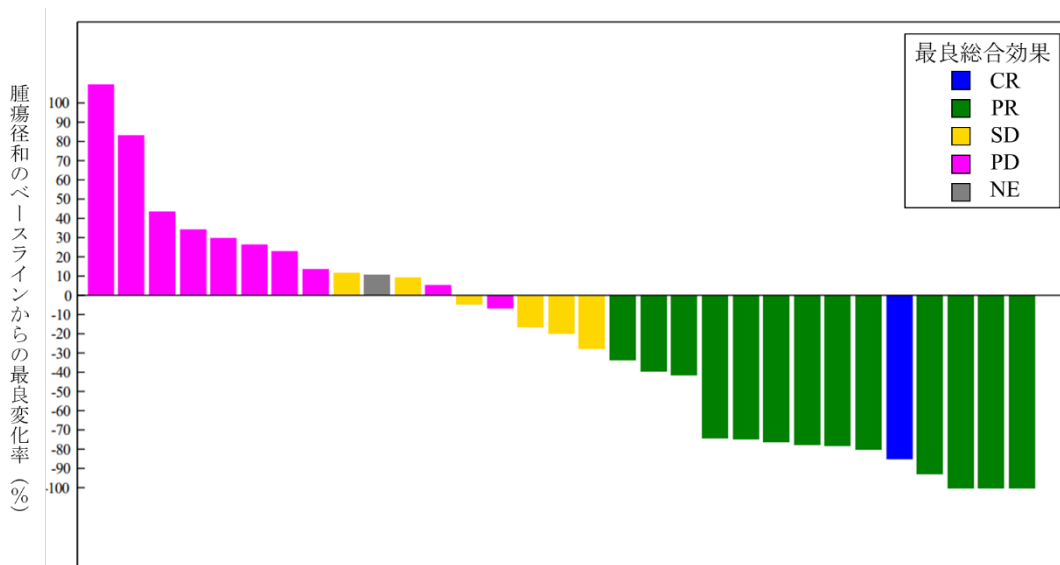


図1 標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最良変化率 (RECIST ver.1.1、中央判定、有効性解析集団、2024年8月9日データカットオフ)

また、DISCOVERY 試験における AR 陽性割合¹⁰⁾ 別の中央判定による奏効率の結果は表5のとおりであった。AR 陽性割合が1~89%の患者数は限られていることから、当該患者における有効性の評価には限界があるものの、6週間以上SDを維持した患者が1例¹¹⁾認められたことを考慮すると、AR 陽性割合にかかわらず、本薬/ゴセリン投与の有効性は期待できると考える。

表5 AR 陽性割合別の奏効率 (RECIST ver.1.1、中央判定、有効性解析集団、2024年8月9日データカットオフ)

AR 陽性割合 (%) *	例数	奏効率 (%)
1~9	1	0
20~29	1	0
70~79	3	0
80~89	2	0
90~99	18	44.4
100	6	100

*: 中央検査機関における AR 検査による判定。なお、AR 陽性割合が10~19%又は30~69%に該当する患者は認められなかった。

本薬は、既承認の効能・効果である患者が男性のみの前立腺癌において、ゴセリン投与等によるテストステロン抑制下で臨床的有用性が示されていることを踏まえ、機構は、女性患者における本薬/ゴセリン投与の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

女性においても、ゴセリン投与によるテストステロン抑制効果が報告されている (J Clin Endocrinol Metab 1988; 66: 672-7 等)。DISCOVERY 試験の本薬/ゴセリン投与パートにおける男女別の奏効率の結果は表6のとおりであった。女性の患者数は限られていることから有効性の評価には限界があるものの、女性患者においても本薬/ゴセリン投与の有効性は期待できると考える。

¹⁰⁾ 細胞核が染色された腫瘍細胞の割合

¹¹⁾ 当該患者の AR 陽性割合は70%であった。

表 6 男女別の奏効率
(RECIST ver.1.1、中央判定、有効性解析集団、2024年8月9日データカットオフ)

性別	例数	奏効率 (%)
男性	25	52.0
女性	6	16.7

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

主要評価項目の設定に係る申請者の説明は理解可能であり、提示された DISCOVERY 試験の結果に基づき、下記の点を考慮すると、AR 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対する本薬/ゴセレリン投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- DISCOVERY 試験の本薬/ゴセレリン投与パートにおける奏効率の 90%CI の下限値が閾値奏効率を上回ったことに加え、AR 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対する標準的治療は確立していないことを考慮すると、当該試験結果には、臨床的意義があると考えること
- AR 陽性割合の低い患者及び女性患者に対する本薬/ゴセレリン投与の有効性に関する申請者の説明について、一定の理解は可能であること

ただし、DISCOVERY 試験における AR 陽性割合別の有効性の結果については、本薬/ゴセレリン投与を行う上で参考となる情報と考えることから、資材等を用いて医療現場に情報提供することが適切と判断した。

7.R.2 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、AR 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対する本薬/ゴセレリン投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象¹²⁾であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬又はゴセレリンの休薬等の適切な対応がなされる場合には、AR 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者においても本薬/ゴセレリン投与は忍容可能と判断した。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、DISCOVERY 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/ゴセレリン投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

DISCOVERY 試験における安全性の概要は表 7 のとおりであった。また、DISCOVERY 試験において一定以上¹³⁾の発現が認められた有害事象は表 8 のとおりであった。なお、発現割合が 5%以上の死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

¹²⁾ 心臓障害、間質性肺疾患及び肝機能障害（「令和 5 年 1 月 11 日付け審査報告書 ニュベクオ錠 300 mg」等参照）

¹³⁾ 全有害事象は 10%以上、その他は 5%以上

表7 安全性の概要 (安全性解析集団、2024年8月9日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬単独投与パート 24例	本薬/ゴセレリン投与パート 33例
全有害事象	22 (91.7)	28 (84.8)
Grade 3以上の有害事象	9 (37.5)	6 (18.2)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	6 (25.0)	6 (18.2)
投与中止に至った有害事象*1	3 (12.5)	2 (6.1)
本薬	3 (12.5)	2 (6.1)
ゴセレリン	—	1 (3.0)
休薬に至った有害事象*1	6 (25.0)	8 (24.2)
本薬	6 (25.0)	8 (24.2)
ゴセレリン	—	1 (3.0)
本薬の減量に至った有害事象*2	4 (16.7)	1 (3.0)

—：該当なし、*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：ゴセレリンの減量は不可とされた

表8 いずれかのパートで発現割合が一定以上の有害事象* (安全性解析集団、2024年8月9日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	本薬単独投与パート 24例	本薬/ゴセレリン投与パート 33例
全有害事象		
上咽頭炎	1 (4.2)	6 (18.2)
貧血	3 (12.5)	3 (9.1)
悪心	4 (16.7)	2 (6.1)
便秘	3 (12.5)	1 (3.0)
湿疹	3 (12.5)	0
女性化乳房	5 (20.8)	0
発熱	4 (16.7)	3 (9.1)
疲労	3 (12.5)	0
ALT 増加	3 (12.5)	6 (18.2)
AST 増加	3 (12.5)	6 (18.2)
Grade 3以上の有害事象		
リンパ球数減少	2 (8.3)	0
本薬の休薬に至った有害事象		
発熱	1 (4.2)	2 (6.1)

*：全有害事象は発現割合が10%以上、その他は発現割合が5%以上の事象

また、申請者は、既承認の効能・効果に対する承認時に評価された臨床試験のうち、DISCOVERY試験と同様に本薬/ゴセレリン投与が行われた、遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ARAMIS 試験) と、DISCOVERY 試験との間の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

DISCOVERY 試験の本薬/ゴセレリンパート及び ARAMIS 試験の本薬/ゴセレリン投与集団 (データカットオフ日：2019年11月15日) における有害事象の発現状況を比較した結果は表9のとおりであった。

表 9 DISCOVERY 試験及び ARAMIS 試験の安全性の概要

	例数 (%)	
	DISCOVERY 試験	ARAMIS 試験
	本薬/ゴセレリン投与パート	本薬/ゴセレリン投与集団
	33 例	239 例
全有害事象	28 (84.8)	192 (80.3)
Grade 3 以上の有害事象	6 (18.2)	57 (23.8)
死亡に至った有害事象	0	11 (4.6)
重篤な有害事象	6 (18.2)	51 (21.3)
本薬の投与中止に至った有害事象	2 (6.1)	19 (7.9)
本薬の休薬に至った有害事象	8 (24.2)	24 (10.0)
本薬の減量に至った有害事象	1 (3.0)	3 (1.3)

ARAMIS 試験の本薬/ゴセレリン投与集団と比較して、DISCOVERY 試験の本薬/ゴセレリン投与パートで発現割合が一定以上¹⁴⁾ 高かった有害事象は表 10 のとおりであった。なお、ARAMIS 試験の本薬/ゴセレリン投与集団と比較して、DISCOVERY 試験の本薬/ゴセレリン投与パートで発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象、本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 10 ARAMIS 試験と比較して DISCOVERY 試験で発現割合が一定以上高かった有害事象*

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	DISCOVERY 試験	ARAMIS 試験
	本薬/ゴセレリン投与パート	本薬/ゴセレリン投与集団
	33 例	239 例
全有害事象		
上咽頭炎	6 (18.2)	3 (1.3)
AST 増加	6 (18.2)	3 (1.3)
ALT 増加	6 (18.2)	2 (0.8)
本薬の休薬に至った有害事象		
発熱	2 (6.1)	0

*：全有害事象は発現割合が 10%以上、その他は発現割合が 5%以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DISCOVERY 試験の本薬/ゴセレリン投与パートにおいて、一定以上の発現割合で認められた有害事象は、本薬/ゴセレリン投与時に発現する可能性があるため、本薬/ゴセレリン投与時には本薬との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要がある。しかしながら、当該事象は本薬の休薬、減量等により対処可能であったことを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬又はゴセレリンの休薬等の適切な対応がなされる場合には、AR 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者においても本薬/ゴセレリン投与は忍容可能と判断した。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は下表のように設定されていた。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌	アンドロゲン受容体陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

¹⁴⁾ 全有害事象は 10%以上、その他は 5%以上

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切と判断した。

7.R.3.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドライン¹⁵⁾における、AR陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対する本薬投与に関する記載は認められなかった。

申請者は、DISCOVERY試験において、本薬とゴセレリンを併用投与することとした経緯・理由について、以下のように説明している。

下記の理由から、DISCOVERY試験において、本薬とゴセレリンを併用投与することとした。

- 本薬はARを介したシグナル伝達を阻害し、アンドロゲン依存性腫瘍の増殖を抑制すると考えられていることに加えて、以下の点を踏まえると、LH-RHアゴニストによりテストステロンの分泌を抑制することで、本薬単独投与より高い抗腫瘍効果が得られると考えたこと
 - ▶ AR陽性唾液腺癌と同様にアンドロゲン依存性腫瘍である前立腺癌において、抗アンドロゲン薬と外科的去勢又はLH-RHアゴニスト等による内科的去勢との併用による治療が行われていること

申請者は、AR陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者における本薬/ゴセレリン投与の併用意義、臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

DISCOVERY試験において、本薬単独投与及び本薬/ゴセレリン投与の奏効率は、それぞれ8.3% (2/24例、治験担当医師判定) 及び45.2% (14/31例、中央判定) であった。また、AR陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者を対象に、LH-RHアゴニストの有効性を検討したレトロスペクティブ研究において、LH-RHアゴニスト単独投与の奏効率は15.8~25%と報告されている (Int J Clin Oncol. 2025; 30: 1562-71 等)。限られた症例数の臨床試験等の成績に基づき併用意義について検討することには限界があるものの、上記の臨床試験等の成績を踏まえると、AR陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対して本薬とゴセレリンを併用する意義はあると考える。

AR陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対する標準的治療は確立しておらず、当該患者を対象としたDISCOVERY試験の結果、当該患者に対する本薬/ゴセレリン投与の臨床的有用性が示されたこと (7.R.1 及び 7.R.2 参照) から、本薬/ゴセレリン投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

以上より、本薬の効能・効果を「アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌」と設定した。

なお、ARとHER2は共陽性を示すことがあると報告されており (Oncotarget 2017; 8: 59023-35)、本邦においてはHER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対するトラスツズマブ/ドセタキセル投与が承認されている (「令和3年10月21日付け審査報告書 ハーセプチン注射用60、同注射用150」参照) もの、下記の点を考慮すると、腫瘍増勢が急速な場合等を除き、AR及びHER2が共陽性を示す場合には本薬/ゴセレリン投与が優先されると考える。

¹⁵⁾ NCI-PDQ (2025年5月13日版)、NCCNガイドライン (v.5.2025)、ASCOガイドライン (2021年版)、ESMOガイドライン (2022年版) 及び国内診療ガイドライン (2025年版)

- 唾液腺癌に対する本薬/ゴセリン投与とトラスツズマブ/ドセタキセル投与の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないものの、トラスツズマブ/ドセタキセル投与で認められる有害事象（骨髄抑制、感染症、悪心、嘔吐、脱毛等）と比較して、本薬/ゴセリン投与で認められる有害事象は身体的負担が比較的軽く、十分な有効性を示したと考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬/ゴセリン投与とトラスツズマブ/ドセタキセル投与との使い分けについては、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきか結論付けることは困難であるものの、それぞれの薬剤の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されるものとする。

7.R.3.2 AR 検査について

申請者は、唾液腺癌患者における AR 検査について、以下のように説明している。

AR 検査を含む分子病理診断は唾液腺癌の病理組織診断において必要な検査と位置付けられており、国内外のガイドラインにおいて推奨されている。

DISCOVERY 試験の本薬/ゴセリン投与パートにおいては、各治験実施施設の検査システム¹⁶⁾を用いて、各治験実施施設の判定基準により AR 陽性と判定された患者が組み入れられた。中央検査機関における AR 検査では、ロシュ・ダイアグノスティクス社の VENTANA SP107 抗体が用いられ、腫瘍細胞核の 1%以上¹⁷⁾に AR タンパクの発現が認められた場合に陽性と判定された。結果として、組み入れられた患者の 93.9% (31/33 例) は、中央検査機関の AR 検査においても AR 陽性と判定された。

したがって、DISCOVERY 試験の本薬/ゴセリン投与パートの結果 (7.R.1 及び 7.R.2 参照) を踏まえると、AR 陽性の唾液腺癌と診断された患者に対して本薬の臨床的有用性が期待できると考えることから、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起することとした。

- アンドロゲン受容体陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のように設定されていた (唾液腺癌に係る部分を抜粋)。

¹⁶⁾ 各実施医療機関においては、ライカマイクロシステムズ社の AR27 抗体、アジレント・テクノロジー社の AR441 抗体、BIOCARE Medical 社の AR441 抗体、ロシュ・ダイアグノスティクス社の VENTANA SP107 抗体又は Cell Marque 社の SP107 抗体が用いられた。

¹⁷⁾ 乳癌診療ガイドライン (2022 年版) においてエストロゲン受容体及びプロゲステロン受容体の判定のカットオフ値として 1%が推奨されていることを参考に、カットオフ値は 1%と設定された。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>〈アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉 通常、成人にはダロルタミドとして1回 600 mg を1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> グレード3以上又は忍容できない副作用があらわれた場合は、回復するまで休薬するとともに、回復後は1回 300 mg 1日2回に減量した用量での再開を考慮すること。ただし、患者の状態により、通常用量に増量することができる。 <p>〈アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉</p> <ul style="list-style-type: none"> LH-RH アゴニストと併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。併用する LH-RH アゴニストについては、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>〈アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉 ゴセレリン酢酸塩との併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回 600 mg を1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> グレード3以上又は忍容できない副作用があらわれた場合は、回復するまで休薬するとともに、回復後は1回 300 mg 1日2回に減量した用量での再開を考慮すること。ただし、患者の状態により、通常用量に増量することができる。 <p>〈アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ゴセレリン酢酸塩との併用に際しては、通常、成人にはゴセレリン 1回 3.6 mg を前腹部に4週間間隔で皮下投与する。

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、AR 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の点を踏まえ、ゴセレリンとの併用で本薬 600 mg を BID 食後に経口投与と設定した DISCOVERY 試験において、AR 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、DISCOVERY 試験における設定に基づき本薬の用法・用量を「通常、成人にはダロルタミドとして1回 600 mg を1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

- 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした ARAMIS 試験において、ADT の併用下における本薬 600 mg の併用の有効性が確認されたこと（「令和元年 11 月 14 日付け審査報告書 ニュベクオ錠 300 mg」参照）

なお、肝機能障害が本薬の重要な潜在的リスクであることから、DISCOVERY 試験においては、有害事象発現時の本薬の用量調節基準として、肝機能障害に対する既承認の内容よりも厳格な規定が設定されたものの、中止又は減量に至った有害事象は認められなかった。また、DISCOVERY 試験において、既承認の内容である減量後の再増量は規定されていなかったものの、DISCOVERY 試験と既承認の効能・効果に係る臨床試験との間で安全性プロファイルに明確な差異は認められなかった（7.R.2.1 参照）。以上より、本一変申請における用法・用量に関連する注意の項の本薬投与時の休薬・中止の目安は、既承認の効能・効果に対する内容と同一の設定とする。

また、既承認の効能・効果においては、ADT と併用する旨を添付文書の用法・用量に関連する注意の項及び臨床成績の項に記載していること、AR 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対して、本

薬とゴセレリン以外の LH-RH アゴニストを併用した臨床試験成績は得られていないこと等から、添付文書の臨床成績の項で、DISCOVERY 試験において本薬と併用された LH-RH アゴニストを情報提供した上で、用法・用量に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起する。

- LH-RH アゴニストと併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。併用する LH-RH アゴニストについては、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DISCOVERY 試験の本薬/ゴセレリン投与パートにおいて、ゴセレリンとの併用により AR 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対して臨床的有用性が示されたことから、ゴセレリンとの併用において本薬を投与する旨については、用法・用量で明確に設定することが適切であり、用法・用量に関連する注意の項における併用する LH-RH アゴニストに関する注意喚起は不要と判断した。また、用法・用量に関連する注意の項における有害事象発現時の本薬の用量調節基準については、申請者の説明を了承した。

以上より、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下記のとおり設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

- ゴセレリン酢酸塩との併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回 600 mg を1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- グレード3以上又は忍容できない副作用があらわれた場合は、回復するまで休薬するとともに、回復後は1回 300 mg 1日2回に減量した用量での再開を考慮すること。ただし、患者の状態により、通常用量に増量することができる。

7.R.4.2 ゴセレリンの用法・用量について

申請者は、AR 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌において本薬と併用するゴセレリンの用法・用量について、以下のように説明している。

DISCOVERY 試験では、ADT として広く用いられている用法・用量として、ゴセレリン 3.6 mg を Q4W で皮下投与することとされた。ゴセレリンは本邦において唾液腺癌に係る効能・効果で承認されていないことから、「他の医薬品を併用する医薬品、医療機器及び再生医療等製品の承認申請等の取扱いについて」（令和6年5月31日付け医薬薬審発 0531 第1号、医薬機審発 0531 第3号、医薬安発 0531 第1号）を踏まえ、本薬の添付文書の臨床成績の項に DISCOVERY 試験におけるゴセレリンの用法・用量を記載した上で、用法・用量に関連する注意の項で、併用する LH-RH アゴニストは「臨床成績」の内容を熟知して選択する旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

AR 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対して本薬/ゴセレリン投与する際のゴセレリンの用法・用量については、DISCOVERY 試験における設定等を参考に、本薬の用法・用量に関連する注意の項において下記のように設定することが適切と判断した。

- ゴセレリン酢酸塩との併用に際しては、通常、成人にはゴセレリン 1回 3.6 mg を前腹部に4週間間隔で皮下投与する。

7.R.5 RMP (案) について

本薬は、初回審査を踏まえ、RMP が公表されている。

機構は、「7.R.2 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP (案) について、表 11 のとおり、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項から変更する必要はないと判断した。

表 11 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項*

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
なし	<ul style="list-style-type: none">心臓障害間質性肺疾患肝機能障害	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

*: 今般の一変申請において変更なし

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、現時点では AR 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対して、本薬/ゴセリン投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請の承認後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動において安全性情報を収集する旨を説明している。

- DISCOVERY 試験と、既承認の効能・効果に係る臨床試験との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと (7.R.2.1 参照)
- 既承認の効能・効果を対象とした製造販売後調査において、日本人患者における本薬の安全性情報は一定程度収集されており¹⁸⁾、収集された安全性情報からは新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること

機構は、申請者の説明を了承した。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

¹⁸⁾ ①遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者及び②遠隔転移を有する前立腺癌患者を対象とした製造販売後調査が実施中であり、それぞれ①154 例及び②35 例の調査票が回収されている (2025 年 7 月 30 日時点)。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の AR 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、AR 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、本薬の臨床的位置付け等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 2 月 12 日

申請品目

[販 売 名] ニュベクオ錠 300 mg
[一 般 名] ダロルタミド
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 5 月 14 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、AR 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者を対象とした国内第 II 相試験 (DISCOVERY 試験) の本薬/ゴセリン投与パートにおいて、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率 [90%CI] (%) は 45.2 [29.7, 61.3] であり、奏効率の 90%CI の下限値が閾値奏効率 (15%) を上回ったこと等から、当該患者に対する本薬/ゴセリン投与の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- DISCOVERY 試験において、AR 陽性割合が 90%未満の集団では奏効例が認められておらず、当該患者に対する本薬/ゴセリン投与の有効性は不明と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DISCOVERY 試験における AR 陽性割合が 90%未満の集団の症例数は限られていることから、DISCOVERY 試験の成績に基づき当該患者に対する本薬/ゴセリン投与の有効性を評価することには限界があり、根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対する標準的治療は確立していないこと等を考慮すると、当該患者に対する本薬/ゴセリン投与を制限する必要まではないと判断した。また、上記の専門協議における意見を踏まえ、DISCOVERY 試験における AR 陽性割合別の有効性の結果について、資材等を用いて医療現場に情報提供することに加え、AR 陽性割合が 90%未満の患者に対する本薬/ゴセリン投与の有効性について、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

以上より、機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、AR陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対する本薬/ゴセレリン投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象¹⁹⁾であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬又はゴセレリンの休薬等の適切な対応がなされるのであれば、AR陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対する本薬/ゴセレリン投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を、申請者の設定どおり下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌	アンドロゲン受容体陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した（唾液腺癌に係る部分を抜粋）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
〈アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉 ゴセレリン酢酸塩との併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	〈効能共通〉 • グレード3以上又は忍容できない副作用があらわれた場合は、回復するまで休薬するとともに、回復後は1回300mg1日2回に減量した用量での再開を考慮すること。ただし、患者の状態により、通常用量に増量することができる。 〈アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉 • ゴセレリン酢酸塩との併用の際には、通常、成人にはゴセレリン1回3.6mgを前腹部に4週間間隔で皮下投与する。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

¹⁹⁾ 心臓障害、間質性肺疾患及び肝機能障害（「令和5年1月11日付け審査報告書 ニュベクオ錠 300mg」等参照）

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 RMP（案）について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬のRMP（案）において、現在公表されているRMPにおける安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表12）を変更する必要はないと判断した。

表12 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
なし	<ul style="list-style-type: none"> • 心臓障害 • 間質性肺疾患 • 肝機能障害 	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点では、AR陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対して、本薬/ゴセレリン投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請の承認後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬のRMP（案）について、表13に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を変更する必要はないと判断した。

表13 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした使用成績調査 • 遠隔転移を有する前立腺癌患者を対象とした使用成績調査 	なし	なし

今般の一変申請において変更なし

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は「アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] (下線部追加)

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

遠隔転移を有する前立腺癌

アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

[用法・用量] (下線部追加)

・遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

・遠隔転移を有する前立腺癌

ドセタキセルとの併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

・アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

ゴセレリン酢酸塩との併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[禁忌] (下線部追加)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

〈遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌、遠隔転移を有する前立腺癌〉

1. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。特に遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について確認すること。

〈アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉

2. アンドロゲン受容体陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

〈効能共通〉

12. グレード3以上又は忍容できない副作用があらわれた場合は、回復するまで休薬するとともに、回復後は1回300mg1日2回に減量した用量での再開を考慮すること。ただし、患者の状態により、通常用量に増量することができる。

〈遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌、遠隔転移を有する前立腺癌〉

24. 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

〈アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉

3. ゴセレリン酢酸塩との併用に際しては、通常、成人にはゴセレリン1回 3.6 mg を前腹部に4週間間隔で皮下投与する。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADT	Androgen deprivation therapy	アンドロゲン除去療法
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AR	androgen receptor	アンドロゲン受容体
ASCO	American Society of Clinical Oncology	
ASCO ガイドライン	Management of Salivary Gland Malignancy: ASCO Guideline	
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1日2回
CI	confidence interval	信頼区間
CR	Complete Response	完全奏効
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	Salivary gland cancer: ESMO European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up	
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
LH-RH	Luteinizing hormone-releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球血色素量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancers	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query, Salivary Gland Cancer Treatment -Health Professional Version	
NE	not evaluable	評価不能
OS	overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	病勢進行
PR	Partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔
QD	quaque die	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SD	Stable disease	安定
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構

略語	英語	日本語
国内診療ガイドライン		頭頸部癌診療ガイドライン 2025 年版 日本頭頸部癌学会編
ゴセレリン		ゴセレリン酢酸塩
ドセタキセル		ドセタキセル水和物
トラスツズマブ		トラスツズマブ（遺伝子組換え）
トラスツズマブ/ドセタキセル		トラスツズマブとドセタキセルとの併用
ARAMIS 試験		17712 試験
DISCOVERY 試験		20260 試験
ビノレルビン		ビノレルビン酒石酸塩
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
本薬		ダロルタミド
本薬/ゴセレリン		本薬とゴセレリンとの併用
リュープロレリン		リュープロレリン酢酸塩