ニュベクオ錠300mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイエル薬品株式会社にあります．当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません．

バイエル薬品株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5.1　起原又は発見の経緯..... 2
1.5.2　開発の経緯..... 2
1.5.2.1　非臨床開発の経緯..... 2
1.5.2.2　臨床開発の経緯..... 2
1.5.2.2.1　アンドロゲン受容体陽性唾液腺癌に対するアンドロゲン受容体阻害薬ダロルタミドの国内第II相試験（試験 20260、併用群）.. 3
1.5.3　医薬品承認事項一部変更承認申請..... 3
1.5.3.1　ADT として併用する LH-RH アゴニストについて..... 4

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ダロルタミド（INN：darolutamide、JAN：ダロルタミド）は、Orion Corporation Orion Pharmaが開発した経口投与可能な非ステロイド性アンドロゲン受容体（AR）シグナル伝達阻害薬である。ダロルタミドは、ARに高い親和性で選択的に結合し、ヒトアンドロゲン受容体（hAR）に対して強力で優れた拮抗作用を示すことから、前立腺癌を適応とした研究開発が開始された。

本邦においては、遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）患者を対象にアンドロゲン遮断療法（ADT）にダロルタミド又はプラセボを併用した国際共同第Ⅲ相試験（試験17712）の成績を主たる根拠とし、2020年1月に「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」の効能・効果でバイエル薬品がニュベクオ錠300mgの製造販売承認を取得した。更に、遠隔転移を有するホルモン感受性前立腺癌（mHSPC）を対象にADTとドセタキセルにダロルタミド又はプラセボを併用した第Ⅲ相試験（試験17777）の成績を主たる根拠とし、2023年2月に「遠隔転移を有する前立腺癌」の効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認を取得している。

1.5.2 開発の経緯

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ダロルタミドの開発の経緯を、図1.5- 1に示す。

1.5.2.1 非臨床開発の経緯

参照項目：2.4、2.6.1、2.6.4、2.6.6

本申請における申請区分は、「医療用医薬品（4）新効能医薬品」である。ダロルタミドの薬理試験（効力を裏付ける試験）及び非臨床薬物動態試験の試験成績は、初回申請時に提出済であり、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ダロルタミドの新たな非臨床試験は実施していない。

一方、欧州での初回承認時におけるEMAの要求に従ってRasH2トランスジェニックマウスを用いた26週間がん原性試験が実施された。また、がん原性試験の曝露量評価のための分析法を確立した。これらの試験成績は既に海外規制当局に提出されていることから、本邦においても当該試験及びその用量設定試験成績を本申請においても添付することとした。

なお、医薬品医療機器総合機構での審査の過程において、申請区分に「医療用医薬品（6）新用量医薬品」を追加した。

1.5.2.2 臨床開発の経緯

参照項目：2.5、2.7.6

ARは、直接的なDNA結合や他の転写因子との相互作用によって、複数のエフェクター遺伝子の転写を制御し、細胞の成長、分化、生存を促進する。ARの過剰なシグナル伝達は、幾つかの腫瘍における重要な発がん因子となっており、複数の癌腫で注目されている。唾液腺癌にはバイオマーカーとしていくつかの細胞表面蛋白の発現が知られており、その中でもAR陽性唾液腺癌については、複数の臨床報告からホルモン療法の有用性が示唆されていたこと、本邦・海外のガイドラインにおいても抗アンドロゲン療法が有望な治療であることが期待されていたこと等から、AR陽性唾液腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（Discovary、試験計画書識別番号：YCU19003、

以下、「試験 20260」）が、国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院にて、医師主導治験として計画された。

試験 20260 は、AR 陽性の根治不能かつ手術及び放射線療法の適応とならない局所進行又は再発・転移唾液腺癌の患者を対象とした国内、多施設共同、非盲検第Ⅱ相試験である。試験 20260 は、まずダロルタミド単剤の試験として 2020 年 3 月より開始され、ダロルタミドとして 1 回 600mg 1 日 2 回、食後に経口投与された。単剤群の結果として、24 例にダロルタミドが投与され、忍容性は良好であったものの、有効性については、主要評価項目が事前規定された基準を達成せず、改善の余地があると考えられた。

そのため、試験 20260 に、ADT として性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト（LH-RH アゴニスト）であるゴセレリン酢酸塩（以下、「ゴセレリン」）を用いダロルタミドと併用した際の有効性及び安全性を評価する併用群（以下、「併用群」）を追加し、[redacted]、20[redacted]年[redacted]月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）と[redacted]相談[redacted]が実施された。当該相談における機構との合意及び助言を踏まえ、[redacted]2022 年 9 月より併用群が開始された。

1.5.2.2.1 アンドロゲン受容体陽性唾液腺癌に対するアンドロゲン受容体阻害薬ダロルタミドの国内第Ⅱ相試験（試験 20260、併用群）

AR 陽性の根治不能かつ手術及び放射線療法の適応とならない局所進行又は再発・転移唾液腺癌の患者を対象に、ダロルタミド及びゴセレリン併用時の有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検非対象試験が、国内 12 施設（併用群：11 施設）で実施された。用法・用量は、ゴセレリンの併用下で、ダロルタミド 600mg を食後に 1 日 2 回経口投与とし、治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。試験 20260（併用群）に登録された 33 例全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性の解析対象とされた。また、FAS のうち、中央判定で AR 陰性となった 2 例を除いた 31 例が有効性の解析対象とされた。試験 20260（併用群）の主たる評価（primary assessment）は、併用群における最終症例登録の 1 年後までとされた。

試験 20260（併用群）の主要評価項目は、中央判定により確定された客観的奏効割合（ORR）とされた。RECIST ver1.1 による最良総合効果判定が CR 又は PR のいずれかである被験者は 14 例で、ORR は 45.2%（95%CI：27.3～64.0%、$p<0.0001$）であり、95%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（2024 年 8 月 9 日データカットオフ）。安全性について、試験 20260 におけるゴセレリン併用下でのダロルタミドの安全性プロファイルは、既報の安全性プロファイルと大きく異なることはなく、有害事象の徴候に対する十分な観察や管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応により、本併用治療は忍容性があると考えられた。

1.5.3 医薬品承認事項一部変更承認申請

上述した試験 20260 の併用群の成績より、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、LH-RH アゴニストとの併用下におけるダロルタミドの臨床的有用性が確認されたことから、当該成績を主たる根拠とし、表 1.5- 1 に示す効能・効果、用法・用量にて、医薬品承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

表 1.5- 1　製造販売承認事項一部変更承認申請の概略

申請区分	医療用医薬品（4）新効能医薬品
販売名	ニュベクオ錠 300mg
一般名	ダロルタミド
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
用法及び用量	・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 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。

下線部追加

なお、医薬品医療機器総合機構での審査の過程において、アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌の用法及び用量を変更し、申請区分に（6）新用量医薬品を追加した。

＜変更後の用法及び用量＞

・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 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。

下線部追加

20[redacted] 年 [redacted] 月[redacted]希少疾病用医薬品の申請を行い、2025 年 2 月に、予定される効能・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」として希少疾病用医薬品に指定された〔指定番号（R7 薬）第 672 号〕。

1.5.3.1 ADT として併用する LH-RH アゴニストについて

試験 20260 で併用したゴセレリンについて、本邦で承認・販売されているいずれの製剤においても唾液腺癌の適応はない。本申請において、ゴセレリンは別添に示す理由から、「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、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）における併用薬に該当すると考えた。独立行政法人医薬品医療機器総合機構との[redacted]20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日[redacted]と判断した。

なお、LH-RH アゴニストであるリュープロレリン酢酸塩と抗アンドロゲン剤であるビカルタミドの「アンドロゲン受容体陽性唾液腺癌」に対する適応外使用が、「保険診療における医薬品の取扱いについて」（昭和 55 年 9 月 3 日付保発第 51 号厚生省保険局長通知）に基づき、保険審査上認められている（令和 6 年 2 月 26 日付、保医発 0226 第 1 号）。

図 1.5- 1　開発の経緯

試験			2020年	2021年	2022年	2023年	2024年	2025年
項目		実施	R.2	R.3	R.4	R.5	R.6	R.7
臨床試験	第Ⅱ相（試験20260）	国内	3				8	[redacted]

別添

ゴセレリンが「併用薬」に該当すると考える根拠

本試験では、有効性及び安全性の主たる評価の対象となっているダロルタミドが適切に効果を発揮すること、すわなち、ダロルタミドのアンドロゲン受容体（AR）阻害作用による抗腫瘍効果を十分に発揮する目的で、アンドロゲン生成を阻害するゴセレリンを併用薬として用いている。これは、「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、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、以下、「本通知」）における「1.対象範囲」の②「主薬等の適応疾患への使用を目的として、併用薬を使用する場合」に加え、①「有効性及び安全性の主たる評価の対象となっている医薬品（以下「主薬等」という。）が適切に効果を発揮することを目的として、主薬等と同時に併用薬を使用する場合（途中省略）」にも該当すると考えられる。以下に、本通知に基づき本申請においてゴセレリンを併用薬とする根拠、及び、本通知に例示されている併用薬としての取扱いが不適切であると判断される事例には該当しないと考える根拠をそれぞれ示す。

1. 本通知に基づき本申請においてゴセレリンを併用薬とする根拠

1) 前立腺癌で確立されている抗アンドロゲン薬とアンドロゲン遮断療法（ADT）の併用

AR は、直接的な DNA 結合や他の転写因子との相互作用によって、複数のエフェクター遺伝子の転写を制御し、細胞の成長、分化、生存を促進する[1)]。AR の過剰なシグナル伝達は、幾つかの腫瘍における重要な発がん因子となっており、多くの癌腫で注目されている[2,3)]。代表的なアンドロゲン依存性腫瘍として前立腺癌があり、その治療として、複合アンドロゲン遮断療法（CAB 療法）が用いられてきた。CAB 療法は、外科的去勢又は LH-RH アゴニスト等による内科的去勢と抗アンドロゲン薬を併用することによって、アンドロゲンの分泌を抑制した上で、前立腺癌細胞内でアンドロゲンによる作用発現を抑制し、治療効果を高める治療法である。CAB 療法を行う際に行われる去勢については、外科的であるか内科的であるかは問われておらず、去勢状態を維持することが重要と考えられる。抗アンドロゲン薬については、第一世代として AR 阻害薬のビカルタミド、フルタミドなどがあり、近年では、より効果的に腫瘍増殖シグナルを阻害する第二世代としてアンドロゲン受容体シグナル阻害薬（ARSI）のエンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミドなどが臨床使用されてきている。ARSI については、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」において「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。」として、去勢との併用が必要とされている。

2) AR 陽性唾液腺癌の増殖機序に基づく LH-RH アゴニストと ARSI の併用投与による抗腫瘍効果

ARSI であるダロルタミドは、①アンドロゲン（ジヒドロテストステロン：DHT）の AR への結合を競合的に阻害し、②AR の核内移行を阻害し、③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。このように、ダロルタミドは、AR 陽性唾液腺癌の増殖機序である AR を介したシグナル伝達に直接作用している。

ゴセレリンは LH-RH アゴニストある。視床下部からの LH-RH は、下垂体からの LH の放出を促し、LH は精巣からのテストステロン分泌を促す。LH-RH アゴニストは、生体内の LH-RH に比べて LH の放出活性が非常に強く、LH-RH アゴニストの投与初期には、下垂体が常に刺激された状態になり、LH が放出され続け、テストステロンの分泌量が一時的に増加する。その後、LH-RH アゴニストによる持続刺激により、下垂体の LH-RH 受容体の数が減少し（ダウンレギュレーション）、その結果、LH-RH による刺激が入らず、精巣からのテストステロン産生が減少する。以上のように、LH-RH アゴニストは、一過性のテストステロンの上昇を引き起こすものの、その後、持続的な投与により、テストステロンの分泌を抑制する。

ARSI が適切に効果を発揮するために LH-RH アゴニストを併用して低テストステロン状態を作っていると捉えられる。

3) AR 陽性唾液腺癌に対する抗アンドロゲン療法の投与実績

唾液腺癌を対象に抗アンドロゲン療法を施行した症例報告は、1994 年にゴセレリンを投与し奏効した 1 例の症例報告として初めて報告された[4]。その後、唾液腺癌においても前立腺癌と同様 AR が癌の進行に関与していることが報告[5]されて以降、AR 陽性唾液腺癌に対する抗アンドロゲン療法が報告されるようになってきた。前向き臨床試験の報告は、前立腺癌の大規模第Ⅲ相試験において有意な予後改善が認められた薬剤（ビカルタミド＋リュープロレリン[6]、アビラテロン＋LH-RH アナログ[7]、エンザルタミド[8]、アパルタミド＋ゴセレリン[9]）であるものの、LH-RH 単剤での投与経験についても、複数の報告がある。

- ゴセレリン又はリュープロレリンの単剤投与：実臨床でのレトロスペクティブな調査における 19 例の報告[10]
- LH-RH アナログの単剤投与：実臨床でのレトロスペクティブな調査における 8 例の報告[11]
- リュープロレリンの単剤投与：アンドロゲン遮断療法（ADT）と細胞障害性化学療法の有効性を比較したレトロスペクティブな調査における 2 例の報告[12]

4) LH-RH アゴニストの女性に対する有効性の考察

ゴセレリンは LH-RH アゴニストであり、男性では精巣からのアンドロゲン生成を抑制する作用機序を有する一方、女性においても、卵巣由来で生成されるテストステロンは LH によって分泌制御されていることから、このような経路で生成されるアンドロゲンをゴセレリンが抑制することは可能であると考えられる[13]。女性唾液腺癌患者を対象に ARSI であるエンザルタミドを投与した際のテストステロンレベルの変動を調べた報告は１報あり[8]、女性患者では低アンドロゲン状態であるものの、bioactive な遊離テストステロンレベルが baseline で男性における去勢レベル以上に保持され、6 例中 4 例で 6 ヵ月を超える SD が維持されていたことから ARSI が有効であったとの推測がなされている。男女間で生成されるアンドロゲン量に差はあるものの、ゴセレリンは女性での AR 陽性唾液腺癌のようなアンドロゲン依存性腫瘍においても一定の効果が期待され、2)で示した併用ホルモン療法の機序は、女性にもあてはまると考えられる。現時点で有効性の男女差検討には限界があるものの、AR 陽性唾液腺癌の女性患者において併用ホルモン療法の有効性を示唆する報告も一部認められる（下表参照）。

なお、作用機序の観点からは、閉経前の女性に対してゴセレリンを投与した場合、テストステロン分泌抑制の他に、エストラジオールの分泌が抑制される可能性は否定できないものの、唾液腺癌に対するエストロゲン分泌抑制の作用は抗エストロゲン療法の 2 例の症例報告[14]が認められるのみであり、またエストロゲン受容体α陽性所見の認められる患者は唾液腺導管癌の 8%程度に留まる[15]ことから、女性の AR 陽性唾液腺癌患者に対してエストラジオール分泌抑制が臨床的アウトカムにどの程度の影響を与えるか評価することは困難である。

表　AR 陽性唾液腺癌に対する主な併用ホルモン療法の成績

著者	試験のタイプ	症例数	男性：女性	治療内容	ORR（全体）	ORR（男性）	ORR（女性）
Locati LD, et al.[7]	Prospective study Phase 2	24	23:1	Abiraterone + LH-RH analog	20.8%（5/24）	NA	NA
Honma Y, et al.[9]	Prospective study Phase 2	24	23:1	Apalutamide + Goserelin	25.0%（6/24）	26.1%（6/23）	0%（0/1）
Fushimi C, et al.[6]	Prospective study Phase 2	36	34:2	Bicalutamide + Leuprorelin	41.7%（15/36）	NA	NA

著者	試験のタイプ	症例数	男性：女性	治療内容	ORR（全体）	ORR（男性）	ORR（女性）
Boon E, et al.[16]	Retrospective study	35	30:5	28; Bicalutamide or 7; Bicalutamide + Goserelin	17.1%（6/35）	13.3%（4/30）	40.0%（2/5）
Locati LD, et al.[17]	Retrospective study	17	16:1	Bicalutamide + Triptorelin	64.7%（11/17）	68.8%（11/16）	0%（0/1）
Kawakita D, et al.[18]	Retrospective study	134	125:9	Bicalutamide + Leuprorelin	28.4%（38/134）	NA	NA

上記 1）及び 2）に示した併用ホルモン療法におけるゴセレリンの位置づけ、及び作用機序の観点から、本通知に基づき本申請においてゴセレリンを併用薬とすることは妥当であると考えられる。また、上記 3）のようにゴセレリンを含む LH-RH アゴニストの単剤投与の実績が報告されていることから、本申請においてはゴセレリン単剤投与へのダロルタミドの追加投与、すなわちゴセレリンを併用薬と捉えることが可能であると考える。なお、女性の AR 陽性唾液腺癌患者に対するダロルタミドとゴセレリンの併用投与の適切性や意義については、承認申請後に本試験成績に基づき議論したいと考える。

2. 本通知に例示されている併用薬としての取扱いが不適切であると判断される事例には該当しないと考える根拠

1） 併用薬が製剤として薬事承認を受けていない場合

該当しない。

ゴセレリンは、以下の効能又は効果で承認されている。

販売名	効能又は効果	用法及び用量
ゾラデックス1.8mgデポ	子宮内膜症	通常、成人には本剤1筒（ゴセレリンとして1.8mg含有）を前腹部に4週（28日）ごとに1回皮下投与する。なお、初回投与は必ず月経中に行うこと。
ゾラデックス3.6mgデポ	○前立腺癌 ○閉経前乳癌	通常、成人には本剤1筒（ゴセレリンとして3.6mg含有）を前腹部に4週（28日）ごとに1回皮下投与する。
ゾラデックスLA10.8mgデポ		通常、成人には本剤1筒（ゴセレリンとして10.8mg含有）を前腹部に12～13週ごとに1回皮下投与する。

2） 併用薬の使用の適切性を主薬等の臨床試験の成績からは評価できない場合

該当しないと考える。

本試験において、ダロルタミド単剤群の客観的奏効割合は、治験担当医判定で 8.3%（90%信頼区間：1.5～24.0%）、中央判定で 20.8%（95%信頼区間：7.1～42.2%）であり、主要評価項目として事前に規定した基準（治験担当医の判定により確定された奏効割合の 90%信頼区間の下限が閾値：15%を上回ること）には到達しなかった[19]。一方、解析対象 31 例の予備的データ（20■年■月時点）に基づくダロルタミドとゴセレリンを併用投与した群では、中央判定による客観的奏効割合は 41.9%（90%信頼区間：27.4～56.5%）であり、主要評価項目として事前に規定し

た基準を達成すると期待される。臨床的意義のある有効性を発揮するために、ダロルタミドの併用薬としてゴセレリンを投与することは適切であることが、本試験成績から示されると考える。

3) 安全性のプロファイルが大きく変わる懸念があり、別途、併用薬の審査が必要であると考えられる場合。例えば、投与経路が異なる場合や、用法及び用量が既承認のものと大きく異なる場合

該当しないと考える。

本試験で用いたゴセレリンの投与経路（前腹部への皮下投与）及び用法及び用量（ゴセレリンとして 3.6mg を 4 週ごとに 1 回投与する）は、前立腺癌及び閉経前乳癌を効能又は効果として承認されている用法及び用量と同一である。このことから、ダロルタミドと併用投与した場合のゴセレリンの安全性プロファイルが、単剤投与の場合と比べて大きく変わるとは考えにくい。また、ダロルタミドの既承認適応である遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌及び遠隔転移を有する前立腺癌に対する第Ⅲ相臨床試験である 17712 試験及び 17777 試験において併用 ADT としてゴセレリンが使用されており、当該併用療法は実臨床において前立腺癌患者に広く用いられている。

4) 対象疾患が、併用薬の既承認の効能又は効果と大きく異なる場合。大きく異なることの程度としては、例えば使用が想定される疾患領域が異なるなど、対象疾患を治療する医師の併用薬に対する使用経験がほぼ期待されない場合

該当しないと考える。

本試験の結果をもとに計画しているダロルタミドの製造販売承認事項一部変更承認申請では、追加する効能又は効果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しており、本試験と同一の用法及び用量で用いられるゴセレリンで承認されている効能又は効果には前立腺癌及び閉経前乳癌がある。癌腫は異なるものの、いずれも抗悪性腫瘍剤としての効能又は効果であることから、使用が想定される疾患領域は異ならないと考えられる。

上記 1-3）に示したように、実臨床において LH-RH 単剤での投与経験がある。さらに同様の作用機序を有するリュープロレリンについては、令和 6 年 2 月 26 日保医発 0226 第 1 号の通知（「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて」）において、「アンドロゲン受容体陽性唾液腺癌」に対して使用された場合、当該使用事例を審査上認めると通達されている。ゴセレリン及びリュープロレリンはいずれも、国内において前立腺癌及び閉経前乳癌の適応で承認されている LH-RH アゴニストである。ゴセレリンとリュープロレリンについては、前立腺癌及び乳癌患者において有効性及び安全性を比較した報告が複数あり、いずれの報告でも大きな差は認められていない[20,21,22,23]。国内外の診療ガイドライン等[24,25,26,27,28,29]においても、前立腺癌及び閉経前乳癌に対する治療選択肢として、「LH-RH アゴニスト」が記載されており、ゴセレリン及びリュープロレリンの臨床的位置づけについて明確な区別はなされていない。ゴセレリンとリュープロレリンの選択については、患者の状態、ライフサイクル等に応じて、医療現場で個々の患者に応じて判断されている。

以上のことから、「対象疾患を治療する医師の併用薬に対する使用経験がほぼ期待されない場合」には該当しないと考えられる。

5) 併用薬に係る医療現場での使用実績が十分ではない場合

該当しないと考えられる。

ゾラデックス 3.6mg デポの効能又は効果を前立腺癌とする再審査は 1997 年 6 月 27 日に、閉経前乳癌とする再審査は 1998 年 1 月 18 日にそれぞれ満了している。また、それぞれの効能又は効果を対象として使用成績調査が実施されており、3,667 例（前立腺癌）及び 2,469 例（閉経前乳癌）を対象とした使用成績調査が実施され、完了している[30]。ゴセレリンに係る医療現場での使用実績は十分であると考えられる。

以上

参考文献

1) Harris WP et al., Nat Clin Pract Urol 2009:6(2):76-85

2) Robinson D et al., Cell 2015:161(5):1215-1228

3) Narayanan R et al., Cancers (Basel) 2016:8(12):108

4) van der Hulst RW et al., Lancet 1994:344(8925):817

5) Ho AL., J Clin Oncol 2021:39(36):4069-4072

6) Fushimi C et al., Ann Oncol 2018:29(4):979-984

7) Locati LD et al., J Clin Oncol 2021:39(36):4061-4068

8) Ho AL et al., J Clin Oncol 2022:40(36):4240-4249

9) Honma Y et al., Clin Cancer Res 2024:30(16):3416-3427

10) 第21回日本臨床腫瘍学会学術集会、MO36-5：LH-RH agonist monotherapy for AR-positive recurrent and/or metastatic salivary gland cancer: A retrospective study

11) Yajima Y et al., Abs 1706P Ann Oncol 2012:23, S9:ix344

12) Viscuse PV et al., Front Oncol 2019:9:701

13) Dor J et al., Human Repro 2000:15(6):1225-1230

14) Elkin AD et al., J Cancer Res Clin Oncol 2008:134:1151-1153

15) Aquino G et al., Int J Mol Sci 2018:19(2):399

16) Boon E et al., Head Neck 2018:40(3):605-613

17) Locati LD et al., Head Neck 2016:38(5):724-731

18) Kawakita D et al., Ther Adv Med Oncol 2022:14:1-17

19) Okano S et al., J Clin Oncol 2023:41(16):S6093

20) Silva ED et al., Int Urol Nephrol 2012:44(4):1039-1044

21) Sarosdy MF et al., Urology 1998:52(1):82-88

22) Shim M et al., Investig Clin Urol 2019:60(4):244-250

23) Kim SE et al., Breast Cancer Res Treat 2023:198(2):231-237

24) National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer Version4.2024

25) National Cancer Institute Physician Data Query, Prostate Cancer Treatment <https://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-treatment-pdq> (Accessed 2024 Nov 06)

26) 日本泌尿器科学会、前立腺癌診療ガイドライン 2023 年版、メディカルレビュー社 2023

27) National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer Version5.2024

28) National Cancer Institute Physician Data Query, Breast Cancer Treatment <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq> (Accessed 2024 Nov 06)

29) 日本乳癌学会、乳癌診療ガイドライン 2022 年版 < https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/y_index/cq2/> (Accessed 2024 Nov 06)

30) ゾラデックス®3.6mg デポ；2022 年 6 月（改訂第 17 版）医薬品インタビューフォーム

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

ニュベクオ錠 300mg は、「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」を適応として、米国で 2019 年 7 月 30 日に最初の承認（販売名：NUBEQA）を取得したことを始めとして、合計 80 以上の国又は地域で承認されている（表 1.6.1-1）。

表 1.6.1-1　本剤の承認効能・効果及び承認国数（2025 年 10 月時点）

効能・効果	承認国数
遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌	米国及び欧州連合（27 ヵ国）[a]等、80 以上の国又は地域[b]
遠隔転移を有するホルモン感受性前立腺癌	米国及び欧州連合（27 ヵ国）[a]等、60 以上の国又は地域[c]

[a] 中央認可方式による承認申請
[b] 英国、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリアを含む
[c] 英国、ドイツ、フランス、カナダを含む

「アンドロゲン受容体陽性の唾液腺癌」に対しては、外国において承認されておらず、日本以外の国における承認申請予定はない（2025 年 10 月時点）。

1.6.2 主たる使用国での添付文書

米国添付文書の原文及び和訳の概要、欧州製品概要（SmPC）の原文及び和訳の概要、並びに企業中核データシート（CCDS）原文を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use NUBEQA safely and effectively. See full prescribing information for NUBEQA.

NUBEQA® (darolutamide) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2019

---------- RECENT MAJOR CHANGES ----------

Indications and Usage (1)	6/2025
Dosage and Administration (2.1)	6/2025
Warnings and Precautions (5.1, 5.2)	6/2025

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------

NUBEQA is an androgen receptor inhibitor indicated for the treatment of adult patients with:

- non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). (1)
- metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC). (1)
- metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) in combination with docetaxel. (1)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------

Recommended Dosage: NUBEQA 600 mg (two 300 mg tablets) administered orally twice daily. Swallow tablets whole. Take NUBEQA with food. (2.1)

For patients with mCSPC treated with NUBEQA in combination with docetaxel, administer the first cycle of docetaxel within 6 weeks after the start of NUBEQA treatment. (2.1)

Patients should also receive a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist or antagonist concurrently or have had bilateral orchiectomy. (2.1)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------

Tablets: 300 mg (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

None. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------

- Ischemic Heart Disease: Optimize management of cardiovascular risk factors. Monitor for signs and symptoms of coronary artery disease. Discontinue NUBEQA for Grade 3-4 events. (5.1)
- Seizure: Consider discontinuation of NUBEQA in patients who develop a seizure during treatment. (5.2)
- Embryo-Fetal Toxicity: NUBEQA can cause fetal harm and loss of pregnancy. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception. (5.3, 8.1, 8.3)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

In nmCRPC and mCSPC: The most common adverse reactions (>10% with a ≥2% increase over placebo), including laboratory test abnormalities, are increased AST, decreased neutrophil count, increased bilirubin, fatigue, and increased ALT. (6.1)
In mCSPC in combination with docetaxel: The most common adverse reactions (≥10% with a ≥2% increase over placebo) are constipation, rash, decreased appetite, hemorrhage, increased weight, and hypertension.
The most common laboratory test abnormalities (≥30%) are anemia, hyperglycemia, decreased lymphocyte count, decreased neutrophil count, increased AST, increased ALT, and hypocalcemia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. at 1-888-842-2937 or FDA at 1-800-FDA-1088 or WWW.FDA.GOV/MEDWATCH.

---------- DRUG INTERACTIONS ----------

- Combined P-gp and Strong or Moderate CYP3A Inducers: Avoid concomitant use. (7.1)
- Combined P-gp and Strong CYP3A Inhibitors: Monitor patients more frequently for NUBEQA adverse reactions. (7.1)
- BCRP Substrates: Avoid concomitant use with drugs that are BCRP substrates where possible. If used together, monitor patients more frequently for adverse reactions and consider dose reduction of the BCRP substrate drug. (7.2)
- OATP1B1 and OATP1B3 Substrates: Concomitant use of NUBEQA may increase the plasma concentrations of OATP1B1 or OATP1B3 substrates. If used together, monitor patients more frequently for adverse reactions and consider dose reduction of these drugs. (7.2)

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------

- Severe Renal Impairment (not on hemodialysis): Recommended dose is 300 mg twice daily. (8.6)
- Moderate Hepatic Impairment: Recommended dose is 300 mg twice daily. (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 6/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Dosage Modification
2.3 Recommended Dosage in Patients with Severe Renal Impairment
2.4 Recommended Dosage in Patients with Moderate Hepatic Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Ischemic Heart Disease
5.2 Seizure
5.3 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effects of Other Drugs on NUBEQA
7.2 Effects of NUBEQA on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

NUBEQA is indicated for the treatment of adult patients with:

- non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC)
- metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC)
- metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) in combination with docetaxel.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dose of NUBEQA is 600 mg (two 300 mg tablets) taken orally, twice daily, with food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity occurs.

Patients receiving NUBEQA should also receive a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist or antagonist concurrently or have had a bilateral orchiectomy.

When used in combination with docetaxel for mCSPC, administer the first of 6 cycles of docetaxel within 6 weeks after the start of NUBEQA treatment. Refer to docetaxel prescribing information for additional dosing information, including dosage modifications. Treatment with NUBEQA may be continued until disease progression or unacceptable toxicity, even if a cycle of docetaxel is delayed, interrupted, or discontinued *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Advise patients to swallow tablets whole with food, to take any missed dose as soon as they remember prior to the next scheduled dose, and not to take two doses together to make up for a missed dose.

2.2 Dosage Modification

If a patient experiences a greater than or equal to Grade 3 or an intolerable adverse reaction, withhold NUBEQA or reduce dosage to 300 mg twice daily until symptoms improve. NUBEQA may be resumed at a dose of 600 mg twice daily, when adverse reaction returns to baseline *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Dosage reduction below 300 mg twice daily is not recommended.

For patients who experience ischemic heart disease or seizure, additional dose modifications may be required [*see Warnings and Precautions (5.1 and 5.2)]*.

2.3 Recommended Dosage in Patients with Severe Renal Impairment

For patients with severe renal impairment (eGFR 15–29 mL/min/1.73 m^2) not receiving hemodialysis, the recommended dose of NUBEQA is 300 mg twice daily *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.4 Recommended Dosage in Patients with Moderate Hepatic Impairment

For patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B), the recommended dose of NUBEQA is 300 mg twice daily *[see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets (300 mg): white to off-white oval film-coated tablets marked with “300” on one side and “Bayer” on the other.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Ischemic Heart Disease

Ischemic heart disease, including fatal cases, occurred in patients receiving NUBEQA.

In a pooled analysis of ARAMIS and ARANOTE, ischemic heart disease occurred in 3.4% of patients receiving NUBEQA and 2.2% receiving placebo, including Grade 3-4 events in 1.4% and 0.3%, respectively. Ischemic events led to death in 0.4% of patients receiving NUBEQA and 0.4% receiving placebo.

In ARASENS, ischemic heart disease occurred in 3.2% of patients receiving NUBEQA with docetaxel and 2% receiving placebo with docetaxel, including Grade 3-4 events in 1.3% and 1.1%, respectively. Ischemic events led to death in 0.3% of patients receiving NUBEQA with docetaxel and 0% receiving placebo with docetaxel.

Monitor for signs and symptoms of ischemic heart disease. Optimize management of cardiovascular risk factors, such as hypertension, diabetes, or dyslipidemia. Discontinue NUBEQA for Grade 3-4 ischemic heart disease.

5.2 Seizure

Seizure occurred in patients receiving NUBEQA.

In a pooled analysis of ARAMIS and ARANOTE, Grade 1-3 seizure occurred in 0.2% of patients receiving NUBEQA. Seizure occurred from 261 to 665 days after initiation of NUBEQA.

In ARASENS, seizure occurred in 0.8% of patients receiving NUBEQA with docetaxel, including two Grade 3 events. Seizure occurred from 38 to 1754 days after initiation of NUBEQA.

It is unknown whether anti-epileptic medications will prevent seizures with NUBEQA. Advise patients of the risk of developing a seizure while receiving NUBEQA and of engaging in any activity where sudden loss of consciousness could cause harm to themselves or others. Consider discontinuation of NUBEQA in patients who develop a seizure during treatment.

5.3 Embryo-Fetal Toxicity

The safety and efficacy of NUBEQA have not been established in females. Based on its mechanism of action, NUBEQA can cause fetal harm and loss of pregnancy when administered to a pregnant female *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*.

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 1 week after the last dose of NUBEQA *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The pooled data in WARNINGS and PRECAUTIONS reflect two randomized clinical trials [ARAMIS, ARANOTE] in patients with nmCRPC (N = 954) and mCSPC (N = 445) treated with NUBEQA. In these trials, the median duration of treatment was 18.2 months (range 0.03 to 44.3) for patients who received NUBEQA [*see Clinical Studies (14)*]. In this pooled safety population, the most common adverse reactions (>10% with a ≥2% increase over placebo), including laboratory test abnormalities were increased AST, decreased neutrophil count, increased bilirubin, fatigue and increased ALT.

The safety of NUBEQA in combination with docetaxel in mCSPC is based on data from 1302 patients of whom 652 received at least one dose of NUBEQA in the ARASENS study [*see Clinical Studies (14)*].

Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer

ARAMIS

The safety of NUBEQA in nmCRPC patients was evaluated in ARAMIS, a randomized (2:1), double-blind, placebo-controlled, multi-center clinical study *[see Clinical Studies (14)]*. Patients received either NUBEQA at a dose of 600 mg, or a placebo, twice a day. All patients in the ARAMIS study received a concomitant gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog or had a bilateral orchiectomy. Among patients who received NUBEQA, the median duration of exposure was 14.8 months (range: 0 to 44.3 months).

Serious adverse reactions occurred in 25% of patients receiving NUBEQA and in 20% of patients receiving placebo. Serious adverse reactions in ≥1% of patients who received NUBEQA included urinary retention, pneumonia and hematuria. Fatal adverse reactions occurred in 3.9% of patients receiving NUBEQA and 3.2% of patients receiving placebo. Fatal adverse reactions that occurred in ≥2 patients who received NUBEQA included death (0.4%), cardiac failure (0.3%), cardiac arrest (0.2%), general physical health deterioration (0.2%), and pulmonary embolism (0.2%).

Permanent discontinuation of NUBEQA due to adverse reactions occurred in 9% of patients receiving NUBEQA. The most common adverse reactions requiring permanent discontinuation in patients who received NUBEQA included cardiac failure (0.4%), and death (0.4%).

Dosage interruptions due to adverse reactions occurred in 13% of patients treated with NUBEQA. The most common adverse reactions requiring dosage interruption in patients who received NUBEQA included hypertension (0.6%), diarrhea (0.5%), and pneumonia (0.5%).

Dosage reductions due to adverse reactions occurred in 6% of patients treated with NUBEQA. The most common adverse reactions requiring dosage reduction in patients treated with NUBEQA included fatigue (0.7%), hypertension (0.3%), and nausea (0.3%).

The most common (>2% with a ≥2% increase compared to placebo) adverse reactions, including laboratory test abnormalities, were increased AST, decreased neutrophil count, fatigue, increased bilirubin, pain in extremity, and rash.

Table 1 summarizes the adverse reactions in ARAMIS.

Table 1: Adverse Reactions (>2% with a ≥2% increase compared to placebo) in Patients with nmCRPC in ARAMIS

Adverse Reaction	NUBEQA (N=954)		Placebo (N=554)	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %	All Grades %	Grade 3 or 4 %
Fatigue[1]	16	0.6	11	1.1
Pain in extremity	6	0	3	0.2
Rash[2]	4	0.1	1.4	0

[1] Includes fatigue and asthenia
[2] Includes rash, eczema, rash maculo-papular, dermatitis, erythema multiforme, rash macular, rash papular, rash pustular, skin exfoliation

Clinically relevant adverse reactions occurring in 2% or more of patients treated with NUBEQA included ischemic heart disease (4%) and heart failure (2.1%).

Table 2 summarizes the laboratory test abnormalities in ARAMIS.

Table 2: Laboratory Test Abnormalities in ARAMIS

Laboratory Abnormality	NUBEQA (N=954)[1]		Placebo (N=554)[1]	
	All Grades %	Grade 3 or 4 %	All Grades %	Grade 3 or 4 %
AST increased	23	0.5	14	0.2

Laboratory Abnormality	NUBEQA (N=954)[1]		Placebo (N=554)[1]	
	All Grades %	Grade 3 or 4 %	All Grades %	Grade 3 or 4 %
Neutrophil count decreased	20	4	9	0.6
Bilirubin increased	16	0.1	7	0

[1] The denominator used to calculate the rate varied based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer

ARANOTE

The safety of NUBEQA in mCSPC patients was evaluated in ARANOTE, a randomized (2:1), double-blind, placebo-controlled, multi-center clinical study *[see Clinical Studies (14)]*. Patients received either NUBEQA at a dose of 600 mg, or a placebo, twice a day. All patients in the ARANOTE study received a concomitant gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist or antagonist or had a bilateral orchiectomy. Among patients who received NUBEQA, the median duration of exposure was 24 months (range: 0.03 to 39 months).

Serious adverse reactions occurred in 24% of patients receiving NUBEQA. Serious adverse reactions in ≥1% of patients who received NUBEQA included pneumonia (2%), urinary tract infection (1.8%), musculoskeletal pain (1.6%), hemorrhage (1.6%), arrhythmias (1.3%), and spinal cord compression (1.1%). Fatal adverse reactions occurred in 4.7% of patients receiving NUBEQA and those that occurred in ≥2 patients included sepsis (1.1%), craniocerebral injury (0.4%), and myocardial infarction (0.4%).

Permanent discontinuation of NUBEQA due to adverse reactions occurred in 6% of patients treated in the NUBEQA arm. The most common adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of NUBEQA were increased ALT, increased AST, craniocerebral injury, myocardial infarction, and rash (all with 0.4%).

Dosage interruptions of NUBEQA due to adverse reactions occurred in 14% of patients treated in the NUBEQA arm. The most common adverse reactions requiring dosage interruption of NUBEQA were increased AST (1.6%), increased ALT (1.3%), and rash (1.3%).

Dosage reductions of NUBEQA due to adverse reactions occurred in 3.6% of patients treated in the NUBEQA arm. The most common adverse reactions requiring dosage reduction of NUBEQA were increased AST (0.7%), rash (0.7%), increased ALT (0.4%), and hypertension (0.4%).

Table 3 summarizes the adverse reactions in ARANOTE.

Table 3: Adverse Reactions (≥10% with a ≥2% increase compared to placebo) in Patients with mCSPC in ARANOTE

Adverse Reaction	NUBEQA (N=445)		Placebo (N=221)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Urinary Tract Infection	12	1.8	8	0.5

Clinically relevant adverse reactions in <10% of patients who received NUBEQA included arrhythmia (8.8%), pneumonia (3.6%), and myocardial infarction (0.7%).

Table 4 summarizes the laboratory test abnormalities in ARANOTE.

Table 4: Laboratory Test Abnormalities (≥15% with a ≥5% increase over placebo) in ARANOTE

Laboratory Abnormality	NUBEQA (N=445)[1]		Placebo (N=221)[1]	
	All Grades[2] %	Grade 3 or 4[2] %	All Grades[2] %	Grade 3 or 4[2] %
AST increased	32	2.8	25	0.5
ALT increased	28	2.1	23	0.5
Bilirubin increased	17	0.5	7	0
Neutrophil count decreased	16	1.2	9	0.5

[1] The number of patients tested for a specific laboratory test parameter may be different. The incidence of each laboratory test abnormality was calculated accordingly.
[2] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Grade 4 laboratory test values were limited to neutrophil count decreased.

ARASENS

The safety of NUBEQA, in combination with docetaxel, in mCSPC patients was evaluated in ARASENS, a randomized (1:1), double-blind, placebo-controlled, multi-center clinical study *[see Clinical Studies (14)]*. Patients were to receive either NUBEQA at a dose of 600 mg, or a placebo, twice a day in combination with docetaxel at a dose of 75 mg/m2 every 21 days for 6 cycles. All patients in the ARASENS study received a concomitant gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist or antagonist or had a bilateral orchiectomy. Among patients who received NUBEQA, the median duration of exposure was 41 months (range: 0.1 to 56.5 months) vs. 16.7 months (range 0.3 to 55.8) with placebo. Eighty-eight percent and 86% of patients received the 6 planned cycles of docetaxel, in the NUBEQA with docetaxel arm and placebo with docetaxel arm, respectively.

Serious adverse reactions occurred in 45% of patients receiving NUBEQA with docetaxel. Serious adverse reactions in ≥ 2% of patients who received NUBEQA with docetaxel included febrile neutropenia (6%), neutrophil count decreased (2.8%), musculoskeletal pain (2.6%) and pneumonia (2.6%). Fatal adverse reactions occurred in 4% of patients receiving NUBEQA with docetaxel. Fatal adverse reactions in ≥2 patients who received NUBEQA included COVID-19/COVID-19 pneumonia (0.8%), myocardial infarction (0.3%), and sudden death (0.3%).

Permanent discontinuation of NUBEQA due to adverse reactions occurred in 14% of patients treated in the NUBEQA with docetaxel arm. The most common adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of NUBEQA were rash (1.1%), musculoskeletal pain (0.9%), and increased aspartate aminotransferase (AST) (0.9%).

Dosage interruptions of NUBEQA due to adverse reactions occurred in 23% of patients treated in the NUBEQA with docetaxel arm. The most common (>2%) adverse reactions requiring dosage interruption of NUBEQA were increased alanine aminotransferase (ALT) (3.2%), increased AST (3.1%) and febrile neutropenia (2.1%).

Dosage reductions of NUBEQA due to adverse reactions occurred in 9% of patients treated in the NUBEQA with docetaxel arm. The most common (>2%) adverse reactions requiring dosage reduction of NUBEQA were increased ALT (2.8%) and increased AST (2.5%).

The most common (≥10% with a ≥2% increase over placebo with docetaxel) adverse reactions are constipation, rash, decreased appetite, hemorrhage, increased weight, and hypertension. The most common laboratory test abnormalities

(≥30%) are anemia, hyperglycemia, decreased lymphocyte count, decreased neutrophil count, increased AST, increased ALT, and hypocalcemia.

Table 5 summarizes the adverse reactions in ARASENS.

Table 5: Adverse Reactions (≥10% with a ≥2% increase compared to placebo with docetaxel) in ARASENS

Adverse Reaction	NUBEQA with docetaxel (N=652)		Placebo with docetaxel (N=650)	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Constipation	23	0.3	20	0.3
Rash[1]	20	1.8	15	0.2
Decreased Appetite	19	0.2	13	0.6
Hemorrhage[2]	18	1.4	13	1.4
Weight Increased	18	2.1	16	1.2
Hypertension[3]	14	7	10	3.6

[1]Rash includes rash, rash maculo-papular, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, eczema, dermatitis, skin exfoliation, dermatitis acneiform, drug eruption, rash pruritic, rash erythematous, erythema multiforme, rash macular, dermatitis exfoliative generalized, penile rash, dyshidrotic eczema, rash papular, dermatitis bullous, rash follicular, rash pustular, rash vesicular, toxic skin eruption

[2]Hemorrhage includes hematuria, epistaxis, anal hemorrhage, hemorrhoidal hemorrhage, rectal hemorrhage, upper gastrointestinal hemorrhage, hemoptysis, hemorrhage urinary tract, hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, lower gastrointestinal hemorrhage, cystitis hemorrhagic, gastrointestinal hemorrhage, hemorrhage subcutaneous, intra-abdominal hemorrhage, nail bed bleeding, subdural hemorrhage

[3] Hypertension includes hypertension, blood pressure increased, hypertensive emergency and hypertensive crisis.

Clinically relevant adverse reactions in < 10% of patients who received NUBEQA with docetaxel included fractures (8%), ischemic heart disease (3.2%), seizures (0.6%), and drug-induced liver injury (0.3%).

Table 6 summarizes laboratory test abnormalities in the ARASENS study.

Table 6: Laboratory Test Abnormalities (≥30%) in ARASENS

Laboratory Abnormality	NUBEQA with docetaxel[1] (N=652)		Placebo with docetaxel[1] (N=650)	
	All Grades %	Grade 3-4 %	All Grades %	Grade 3-4 %
Anemia	72	6	71	7
Hyperglycemia	57	7	53	10
Lymphocyte count decreased	52	12	49	13
Neutrophil count decreased	49	33	44	31
AST increased[2]	40	3.6	35	2.3
ALT increased[2]	37	3.7	31	2.9
Hypocalcemia	31	2.8	28	1.9

[1]The denominator used to calculate the rate varied from 470 to 648 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

[2] ALT or AST increases to ≥5 x upper limit of normal (ULN) occurred in 5.3% of patients who received NUBEQA with docetaxel. ALT or AST increases to ≥20 x ULN occurred in 0.3% of patients who received NUBEQA with docetaxel. The median time to onset of any grade ALT or AST increases was 2.8 months (range: 0.03 to 46.9).

Clinically relevant laboratory test abnormalities in < 30% of patients who received NUBEQA with docetaxel included blood bilirubin increased (all grades 20%, Grade 3-4 0.5%) compared to placebo with docetaxel (all grades 10%, grades 3-4 0.3%).

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on NUBEQA

Combined P-gp and Strong or Moderate CYP3A4 Inducer

Concomitant use of NUBEQA with a combined P-gp and strong or moderate CYP3A4 inducer decreases darolutamide exposure which may decrease NUBEQA activity *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Avoid concomitant use of NUBEQA with combined P-gp and strong or moderate CYP3A4 inducers.

Combined P-gp and Strong CYP3A4 Inhibitors

Concomitant use of NUBEQA with a combined P-gp and strong CYP3A4 inhibitor increases darolutamide exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]* which may increase the risk of NUBEQA adverse reactions. Monitor patients more frequently for NUBEQA adverse reactions and modify NUBEQA dosage as needed *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

7.2 Effects of NUBEQA on Other Drugs

Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) and Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP) 1B1 and 1B3 Substrates

NUBEQA is an inhibitor of BCRP transporter. Concomitant use of NUBEQA increases the AUC and C_{max} of BCRP substrates *[see Clinical Pharmacology (12.3)],* which may increase the risk of BCRP substrate-related toxicities.

Avoid concomitant use with drugs that are BCRP substrates where possible. If used together, monitor patients more frequently for adverse reactions, and consider dose reduction of the BCRP substrate drug.

NUBEQA is an inhibitor of OATP1B1 and OATP1B3 transporters. Concomitant use of NUBEQA may increase the plasma concentrations of OATP1B1 or OATP1B3 substrates. Monitor patients more frequently for adverse reactions of these drugs and consider dose reduction while patients are taking NUBEQA *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*,

Review the prescribing information of the BCRP, OATP1B1 and OATP1B3 substrates when used concomitantly with NUBEQA.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

The safety and efficacy of NUBEQA have not been established in females. Based on its mechanism of action, NUBEQA can cause fetal harm and loss of pregnancy *[see Clinical Pharmacology (12.1)].* Animal embryo-fetal developmental toxicology studies were not conducted with darolutamide. There are no human data on the use of NUBEQA in pregnant females.

8.2 Lactation

Risk Summary

The safety and efficacy of NUBEQA have not been established in females. There are no data on the presence of darolutamide or its metabolites in human milk, the effect on the breastfed child, or the effect on milk production.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Males

Based on the mechanism of action, advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 1 week after the last dose of NUBEQA *[see Use in Specific Populations (8.1)].*

Infertility

Males

Based on animal studies, NUBEQA may impair fertility in males of reproductive potential *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of NUBEQA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 954 patients who received NUBEQA in ARAMIS, 88% of patients were 65 years and over, and 49% were 75 years and over. Of the 445 patients who received NUBEQA in ARANOTE, 74% of patients were 65 years and over, and 30% were 75 years and over. Of the 652 patients who received NUBEQA in ARASENS, 63% of patients were 65 years and over, and 16% were 75 years and over. No overall differences in safety or efficacy were observed between these patients and younger patients in both studies.

8.6 Renal Impairment

Patients with severe renal impairment (eGFR 15–29 mL/min/1.73 m^2) who are not receiving hemodialysis have a higher exposure to NUBEQA and reduction of the dose is recommended *[see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. No dose reduction is needed for patients with mild or moderate renal impairment (eGFR 30-89 mL/min/1.73 m^2). The effect of end stage renal disease (eGFR ≤15 mL/min/1.73 m^2) on darolutamide pharmacokinetics is unknown.

8.7 Hepatic Impairment

Patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) have a higher exposure to NUBEQA and reduction of the dose is recommended *[see Dosage and Administration (2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. No dose reduction is needed for patients with mild hepatic impairment. The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh C) on darolutamide pharmacokinetics is unknown.

10 OVERDOSAGE

There is no known specific antidote for darolutamide overdose. The highest dose of NUBEQA studied clinically was 900 mg twice daily, equivalent to a total daily dose of 1800 mg. No dose limiting toxicities were observed with this dose.

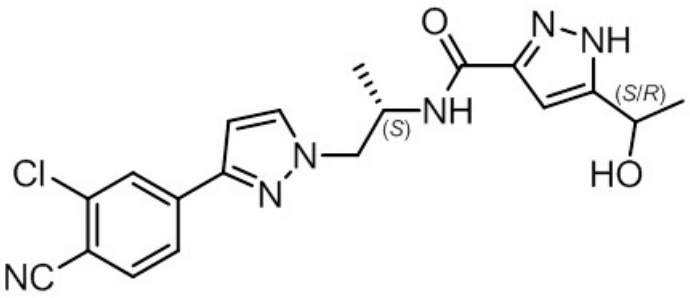
Considering the saturable absorption and the absence of evidence for acute toxicity, an intake of a higher than recommended dose of darolutamide is not expected to lead to systemic toxicity in patients with intact hepatic and renal function *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

In the event of intake of a higher than recommended dose in patients with severe renal impairment or moderate hepatic impairment, if there is suspicion of toxicity, interrupt NUBEQA treatment and undertake general supportive measures until clinical toxicity has been diminished or resolved. If there is no suspicion of toxicity, NUBEQA treatment can be continued with the next dose as scheduled.

11 DESCRIPTION

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

The molecular weight is 398.85 and the molecular formula is $C_{19}H_{19}Cl\ N_6O_2$. The structural formula is:



Darolutamide is an optically active with a specific rotation value $[\alpha]^{20}_{D}$= 72.2 °*mL/(dm*g), white to greyish- or yellowish white crystalline powder, that is soluble in tetrahydrofuran, but practically insoluble in aqueous medium. Darolutamide has a pKa of 11.75.

NUBEQA (darolutamide) is supplied as film-coated tablets containing 300 mg of darolutamide for oral use. The inactive ingredients of the tablet are: calcium hydrogen phosphate, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, povidone K 30, hypromellose 15 cP, macrogol 3350, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Darolutamide is an androgen receptor (AR) inhibitor. Darolutamide competitively inhibits androgen binding, AR nuclear translocation, and AR-mediated transcription. A major metabolite, ketodarolutamide, exhibited similar *in vitro* activity to darolutamide. In addition, darolutamide functioned as a progesterone receptor (PR) antagonist *in vitro* (approximately 1% activity compared to AR). Darolutamide decreased prostate cancer cell proliferation *in vitro* and tumor volume in mouse xenograft models of prostate cancer.

12.2 Pharmacodynamics

PSA reduction was observed in CRPC patients receiving darolutamide doses of 100-900 mg twice a day, reaching a plateau of PSA reduction at the 600 mg twice daily dose.

Twice daily dosing of 600 mg darolutamide in nmCRPC patients resulted in undetectable PSA levels in 24% of patients at 12 months compared to 0.4% of patients in the placebo arm.

Twice daily dosing of 600 mg darolutamide in mCSPC patients resulted in undetectable PSA levels (<0.2 ng/mL) in 63% of patients compared to 19% of patients in the placebo arm.

Twice daily dosing of 600 mg darolutamide in combination with docetaxel in mCSPC patients resulted in undetectable PSA levels in 60% of patients at 12 months compared to 26% of patients in the placebo with docetaxel arm.

Cardiac Electrophysiology

The effect of darolutamide (600 mg twice daily) on the QTc interval was evaluated in a subgroup of 500 patients in the ARAMIS study. No large mean increase in QTc (i.e., > 20 ms) was detected.

12.3 Pharmacokinetics

Following administration of 600 mg twice daily, darolutamide mean (%CV) steady-state peak plasma concentration (C_{max}) is 4.79 mg/L (30.9%) and area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours (AUC_{12h}) is 52.82 h•µg/mL (33.9%). Steady-state is reached 2–5 days after repeated dosing with food, with an approximate 2-fold accumulation.

The exposure (C_{max} and AUC_{12}) of the darolutamide and the active metabolite ketodarolutamide increase in a nearly dose-proportional manner in the dose range of 100 to 700 mg (0.17 to 1.17 times the approved recommended dosage). No further increase in darolutamide exposure was observed at 900 mg twice daily (1.5 times the approved recommended dosage).

Absorption

Darolutamide C_{max} is reached approximately 4 hours after administration of a single 600 mg oral dose.

The absolute bioavailability is approximately 30% following oral administration of a NUBEQA tablet containing 300 mg darolutamide under fasted conditions.

Food Effect

Bioavailability of darolutamide increased by 2.0- to 2.5-fold when administered with food. A similar increase of exposure was observed for the active metabolite ketodarolutamide.

Distribution

The apparent volume of distribution of darolutamide after intravenous administration is 119 L.

Protein binding is 92% for darolutamide and 99.8% for the active metabolite, ketodarolutamide. Serum albumin is the main binding protein for darolutamide and ketodarolutamide.

Elimination

The effective half-life of darolutamide and ketodarolutamide is approximately 20 hours in patients. The clearance (%CV) of darolutamide following intravenous administration is 116 mL/min (39.7%).

Metabolism

Darolutamide is primarily metabolized by CYP3A4, as well as by UGT1A9 and UGT1A1. Ketodarolutamide total exposure in plasma is 1.7-fold higher compared to darolutamide.

Excretion

After a single radiolabeled dose as an oral solution, a total of 63.4% of darolutamide-related material is excreted in the urine (approximately 7% unchanged) and 32.4% (approximately 30% unchanged) in the feces. More than 95% of the dose was recovered within 7 days after administration.

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of darolutamide were observed based on age (41-95 years), race (White, Asian, Black or African American), mild to moderate renal impairment (eGFR 30–89 mL/min/1.73m^2), or mild hepatic impairment.

In non-cancer subjects with severe renal impairment (eGFR 15–29 mL/min/1.73 m^2) not receiving dialysis or with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B), NUBEQA exposure increased by about 2.5- and 1.9-fold, respectively, compared to healthy subjects.

The effect of end-stage renal disease (eGFR <15 mL/min/1.73 m^2) or severe hepatic impairment (Child-Pugh C) on darolutamide pharmacokinetics has not been studied.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

Combined P-gp and Strong CYP3A4 Inducers

Concomitant use of rifampicin (a combined P-gp and strong CYP3A4 inducer) decreased mean darolutamide AUC_{0-72} by 72% and C_{max} *by 52%.* The decrease of darolutamide exposure by moderate CYP3A4 inducers is expected to be in the range of 36% – 58%.

Combined P-gp and Strong CYP3A4 Inhibitors

Itraconazole (a strong combined CYP3A4 and P-gp inhibitor) increased mean darolutamide AUC_{0-72} by 1.7- and C_{max} by 1.4-fold.

CYP3A4 substrates

Concomitant use of darolutamide decreased the mean AUC and C_{max} of midazolam (CYP3A4 substrate) by 29% and 32%, respectively. No clinically relevant differences in the pharmacokinetics of midazolam were observed when used concomitantly with darolutamide.

BCRP, OATP1B1 and OATP1B3 Substrates

Concomitant use of darolutamide increased the mean AUC and C_{max} of rosuvastatin (BCRP, OATP1B1 and OATP1B3 substrate) by approximately 5-fold.

Docetaxel

Administration of darolutamide in combination with docetaxel resulted in no clinically relevant changes in the pharmacokinetics of docetaxel in mCSPC patients. There were no clinically relevant changes in the pharmacokinetics of darolutamide, when used in combination with docetaxel.

P-gp Substrates

No clinically relevant differences in the pharmacokinetics of dabigatran (P-gp substrate) were observed when used concomitantly with darolutamide.

In vitro, darolutamide did not inhibit the major CYP enzymes (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, and 3A4) or transporters (MRP2, BSEP, OATs, OCTs, MATEs, OATP2B1, and NTCP) at clinically relevant concentrations.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Oral administration of darolutamide to male and female RasH2 transgenic mice for 26 weeks did not show carcinogenic potential at doses up to 1000 mg/kg/day.

Darolutamide was clastogenic in an *in vitro* chromosome aberration assay in human peripheral blood lymphocytes. Darolutamide did not induce mutations in the bacterial reverse mutation (Ames) assay and was not genotoxic in the *in vivo* combined bone marrow micronucleus assay and the Comet assay in the liver and duodenum of the rat.

Fertility studies in animals have not been conducted with darolutamide. In repeat-dose toxicity studies in male rats (up to 26 weeks) and dogs (up to 39 weeks), tubular dilatation of testes, hypospermia, and atrophy of seminal vesicles, testes, prostate gland and epididymides were observed at doses ≥ 100 mg/kg/day in rats (0.6 times the human exposure based on AUC) and ≥ 50 mg/kg/day in dogs (approximately 1 times the human exposure based on AUC).

14 CLINICAL STUDIES

Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer

ARAMIS (NCT02200614) was a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical trial in 1509 patients with non-metastatic castration resistant prostate cancer with a prostate-specific antigen doubling time (PSADT) of ≤ 10 months. Randomization was stratified by PSADT and use of bone-targeted therapy at study entry. Patients with pelvic lymph nodes less than 2 cm in short axis below the aortic bifurcation and patients. Absence or presence of metastasis was assessed by blinded independent central review (BICR). PSA results were not blinded and were not used for treatment discontinuation.

Patients were randomized 2:1 to receive either 600 mg NUBEQA orally twice daily (n=955) or matching placebo (n=554). Treatment continued until radiographic disease progression as assessed by CT, MRI, ^{99m}Tc bone scan by BICR, unacceptable toxicity or withdrawal. All patients received a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog concurrently or had a bilateral orchiectomy.

The median age was 74 years (range 48–95) and 9% of patients were 85 years of age or older. The racial distribution included 79% White, 13% Asian, 3% Black or African American, while ethnicity included 3.1% Hispanic or Latino patients. A majority of patients (73%) had a Gleason score of 7 or higher at diagnosis. The median PSADT was 4.5 months. Forty-two percent of patients in both treatment arms had prior surgery or radiotherapy to the prostate. Eleven

percent of patients had enlarged pelvic lymph nodes less than 2 cm at study entry. Six percent of patients were retrospectively identified by BICR as having metastases at baseline. Seventy-three percent of patients received prior treatment with an anti-androgen (bicalutamide or flutamide). All patients had an Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) score of 0 or 1 at study entry. At baseline, 47% of patients reported no pain on the Brief Pain Inventory-Short Form (a 7-day diary average of the daily worst pain item). There were 12 patients (1.3%) enrolled on the NUBEQA arm with a history of seizure.

The major efficacy endpoint was metastasis free survival (MFS), defined as the time from randomization to the time of first evidence of BICR-confirmed distant metastasis or death from any cause within 33 weeks after the last evaluable scan, whichever occurred first. Distant metastasis was defined as new bone or soft tissue lesions or enlarged lymph nodes above the aortic bifurcation. Overall survival (OS), time to pain progression, and time to initiation of cytotoxic chemotherapy, were additional efficacy endpoints.

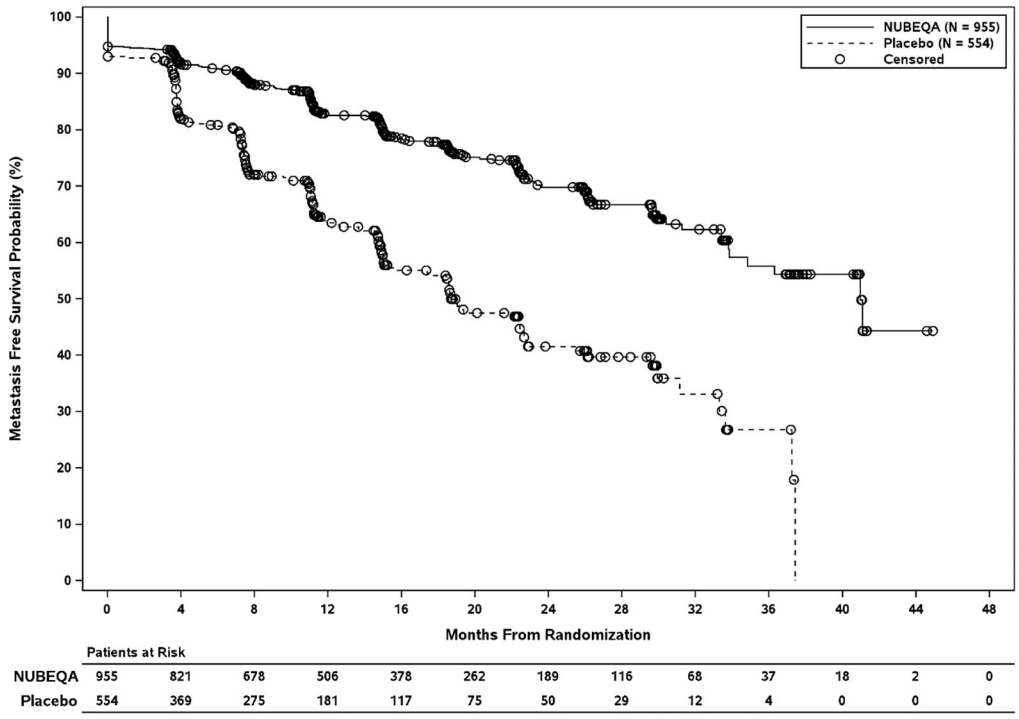
Treatment with NUBEQA resulted in a statistically significant improvement in MFS compared to placebo. At the protocol-specified final analysis of OS, treatment with NUBEQA resulted in a statistically significant improvement in OS compared to placebo. The final analysis of OS and time to initiation of cytotoxic chemotherapy was event-driven and conducted after 254 OS events had occurred. The efficacy results from ARAMIS are summarized in Table 7 and Figure 1.

Table 7: Efficacy Results from the ARAMIS Study

	NUBEQA (N=955)	**Placebo (N=554)**
Metastasis-free survival[1]		
Distant Metastasis or Death (%)	221 (23)	216 (39)
Median, months (95% CI)[2]	40.4 (34.3, NR)	18.4 (15.5, 22.3)
Hazard Ratio (95% CI)[3]	0.41 (0.34, 0.50)	
P-value[4]	<0.0001	
Overall survival[4]		
Deaths (%)	148 (15)	106 (19)
Median, months (95% CI)[2]	NR (56.1, NR)	NR (46.9, NR)
Hazard Ratio (95% CI)[3]	0.69 (0.53, 0.88)	
P-value[5]	0.003	

NR: not reached
[1] Locoregional-only progression occurred in 6% of patients overall.
[2] Based on Kaplan-Meier estimates
[3] Hazard ratio is based on a stratified Cox regression model. Hazard ratio < 1 favors NUBEQA.
[4] The pre-specified final OS analysis was event-driven and occurred 14 months after the MFS analysis
[5] P-value is based on a log-rank test stratified by PSADT (≤ 6 months vs. > 6 months) and use of osteoclast-targeted therapy (yes vs. no)

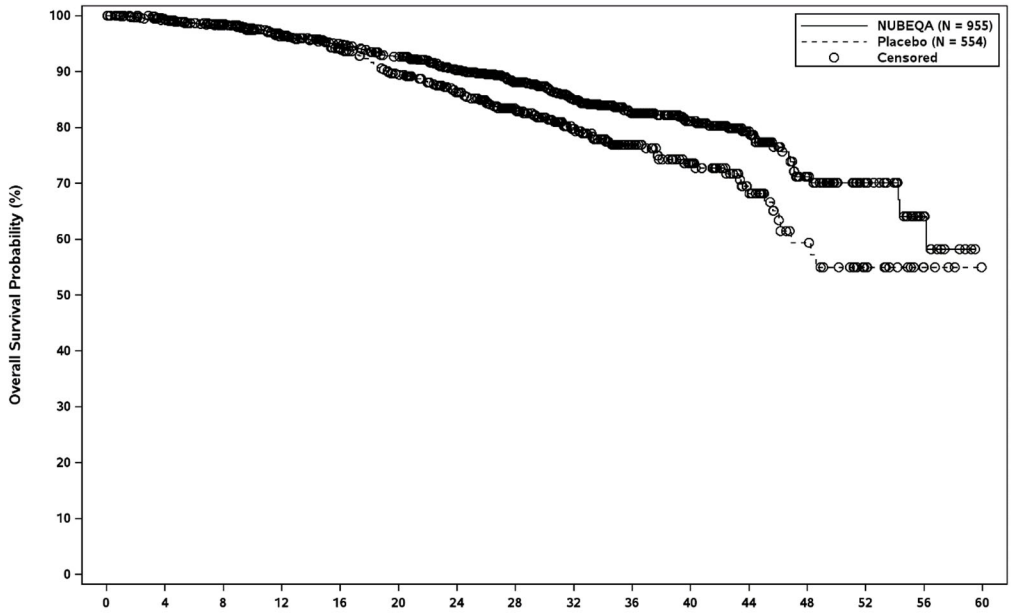
Figure 1: Kaplan-Meier Curve Metastasis Free Survival; Intent-To-Treat nmCRPC population (ARAMIS)



Patients at Risk

NUBEQA	955	821	678	506	378	262	189	116	68	37	18	2	0
Placebo	554	369	275	181	117	75	50	29	12	4	0	0	0

Figure 2: Kaplan-Meier curves of Overall Survival; Intent-To-Treat nmCRPC population (ARAMIS)



Patients at Risk

NUBEQA	955	932	908	863	816	771	680	549	425	293	214	129	69	37	12	0
Placebo	554	530	497	460	432	394	333	261	182	130	93	54	28	16	4	0

MFS results were consistent across patient subgroups for PSADT (≤ 6 months or > 6 months) or prior use of bone-targeting agents (yes or no).

Treatment with NUBEQA resulted in a statistically significant delay in time to pain progression (HR = 0.65, 95% CI= 0.53, 0.79; p < 0.0001). Time to pain progression was defined as at least a 2-point worsening from baseline of the pain score on Brief Pain Inventory Short Form or initiation of opioids and reported in 28% of all patients on study.

Treatment with NUBEQA resulted in a statistically significant delay in the initiation of cytotoxic chemotherapy (HR = 0.58, 95% CI = 0.44, 0.76; p < 0.0001).

Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer (mCSPC)

ARANOTE

ARANOTE (NCT02799602) was a multicenter, double-blind, placebo-controlled study in 669 patients with mCSPC. Patients were randomized 2:1 to receive 600 mg NUBEQA orally twice daily (n=446) or matching placebo (n=223). Patients with both high- and low-volume mCSPC were eligible for the study. High-volume disease was defined as presence of visceral metastases, or 4 or more bone lesions, with at least 1 metastasis beyond the vertebral column and pelvic bones. Randomization was stratified by presence of visceral metastasis and use of prior local therapy at study entry. All patients received a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist or antagonist concurrently or had a bilateral orchiectomy. Treatment with NUBEQA or placebo continued until progressive disease, change of antineoplastic therapy, unacceptable toxicity, death, or withdrawal.

The median age was 70 years (range 43-93) and 29% of patients were 75 years of age or older. The racial distribution was 56% White, 31% Asian, and 10% Black; while ethnicity included 24% Hispanic patients. Sixty-eight percent (68%) of patients had a Gleason score of 8 or higher at diagnosis. At study entry, ECOG PS of 0, 1, and 2 were 50%, 47%, and 3%, respectively. Seventy-three percent (73%) of patients had *de novo* disease and 22% had recurrent disease. Seventy-one percent (71%) of patients had high-volume disease, including 12% with visceral metastases, and 29% had low-volume disease. The median PSA level at baseline was 21 µg/L. One patient (0.2%) with a medical history of seizure was treated with NUBEQA in ARANOTE.

The major efficacy outcome measure was radiographic progression-free survival (rPFS), defined as the time from randomization to radiological disease progression or death by central blinded review. Radiographic disease progression was defined by identification of 2 or more new bone lesions on a bone scan with confirmation (Prostate Cancer Working Group 3 criteria) and/or progression in soft tissue disease. Additional efficacy outcome measure was overall survival (OS).

Treatment with NUBEQA resulted in a statistically significant improvement in rPFS compared to placebo. There was no statistically significant improvement in OS.

Efficacy results for ARANOTE are shown in Table 8 and Figure 3.

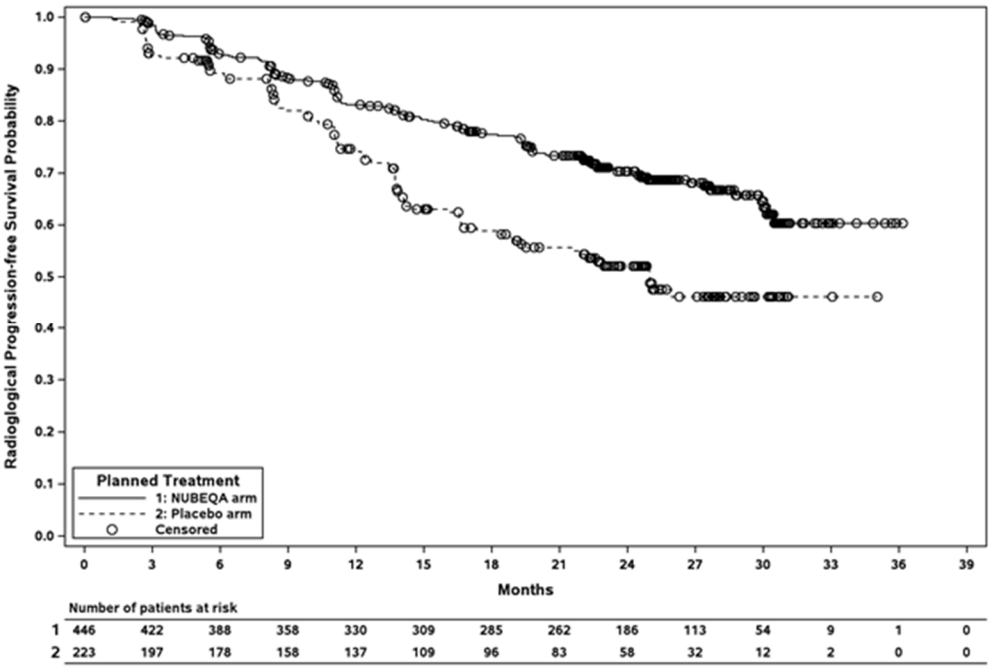
Table 8: Efficacy Results in Patients with mCSPC in ARANOTE

Efficacy Endpoint	**NUBEQA (N=446)**	**Placebo (N=223)**
Radiographic Progression-Free Survival		
Patients with event, n (%)	128 (29)	94 (42)
Median, months (95% CI)	NR (NR, NR)	25 (19, NR)
Hazard ratio (95% CI)[1]	0.54 (0.41, 0.71)	
p-value[2]	<0.0001	
Overall Survival[3]		

Patients with event, n (%)	115 (26)	70 (31)
Median, months (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Hazard Ratio (95% CI)[1]	0.78 (0.58, 1.05)	
p-value[2]	NS	

NR: not reached
NS: not statistically significant
[1] Based on stratified Cox regression model
[2] Based on stratified log-rank test

Figure 3: Kaplan-Meier Curves for Radiographic Progression-Free Survival; mCSPC population (ARANOTE)



ARASENS

ARASENS (NCT02799602) was a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical trial in 1306 patients with mCSPC. Patients were randomized 1:1 to receive 600 mg NUBEQA orally twice daily (n=651) or matching placebo (n=655), concomitantly with 75 mg/m^2 of docetaxel for 6 cycles. All patients received a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist or antagonist concurrently or had a bilateral orchiectomy. Treatment with NUBEQA or placebo continued until symptomatic progressive disease, change of antineoplastic therapy, or unacceptable toxicity. Patients with regional lymph node involvement only (M0) were excluded from the study. Patients were stratified by extent of disease (non–regional lymph nodes metastases only (M1a), bone metastases with or without lymph node metastases (M1b) or visceral metastases with or without lymph node metastases or with or without bone metastases (M1c)) and by alkaline phosphatase level (< or ≥ upper limit of normal) at study entry.

The median age was 67 years (range 41–89) and 17% of patients were 75 years of age or older. The racial distribution included 52% White, 36% Asian, 4% Black, while ethnicity included 7% Hispanic patients. Seventy-eight percent (78%) of patients had a Gleason score of ≥8 at diagnosis. Seventy one percent (71%) of patients had an ECOG performance status score of 0 and 29% patients had an ECOG performance status score of 1. There were 86% of patients with *de novo* and 13% with recurrent disease. At initial diagnosis of metastatic disease, 3% had M1a, 83% had M1b and 14% had M1c disease; alkaline phosphatase was < ULN in 45% of patients and ≥ ULN in 55% of patients; median PSA level at baseline was 30 µg/L and 24 µg/L for NUBEQA vs placebo group, respectively. Four patients (0.6%) with a medical history of seizure were treated with NUBEQA with docetaxel in ARASENS.

The major efficacy outcome measure was overall survival (OS). Time to pain progression was an additional efficacy outcome measure.

Treatment with NUBEQA with docetaxel resulted in a statistically significant improvement in OS compared to placebo with docetaxel. OS results were consistent across stratified subgroups (extent of disease and alkaline phosphatase level).

Efficacy results are shown in Table 9 and Figure 4.

Table 9: Efficacy Results from the ARASENS study

	NUBEQA with docetaxel (N=651)	**Placebo with docetaxel (N=654)[1]**
Overall survival		
Deaths (%)	229 (35)	304 (46)
Median in months (95% CI)	NR (NR, NR)	48.9 (44.4, NR)
Hazard Ratio (95% CI)[2]	0.68 (0.57, 0.80)	
P-value[3]	<0.0001	

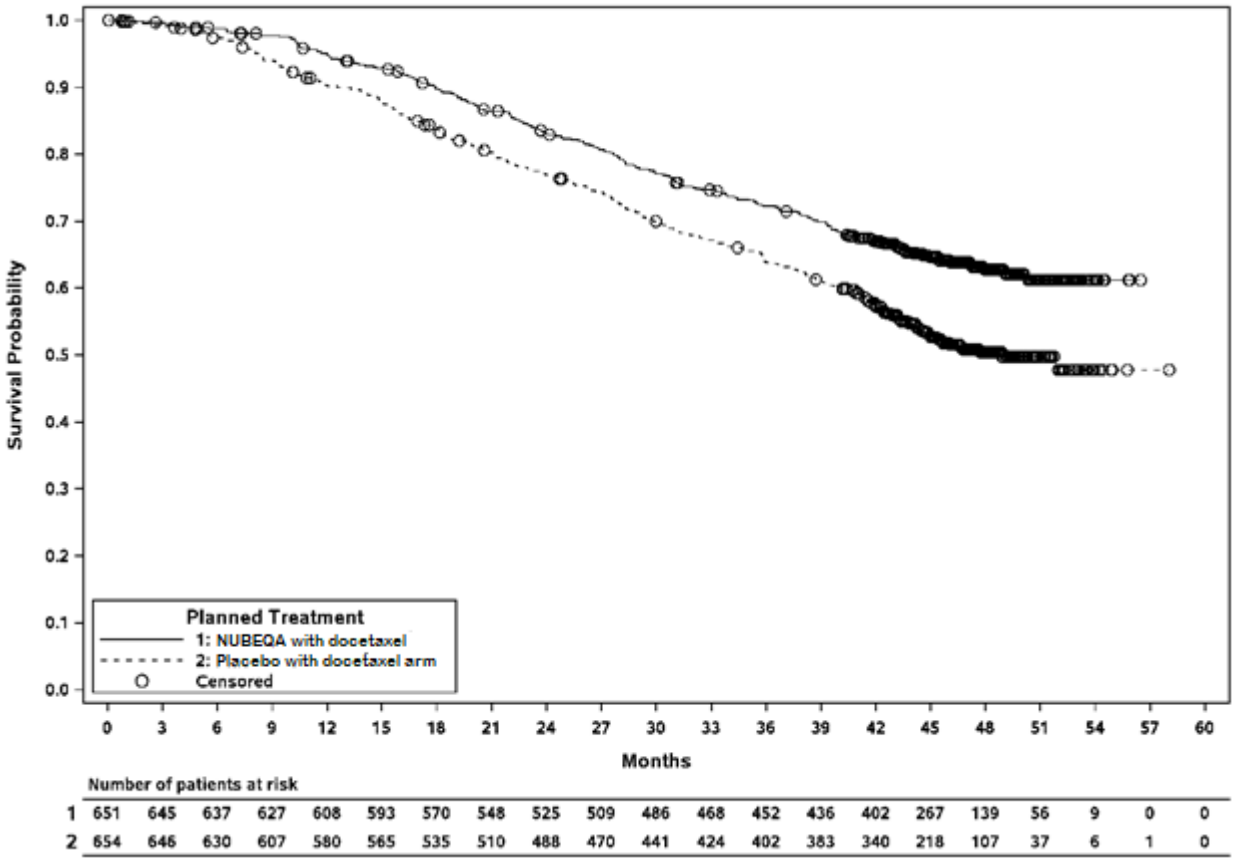
NR: not reached

[1] One patient in the placebo arm was excluded from all analyses due to the violation of Good Clinical Practices

[2] Hazard ratio < 1 favors NUBEQA

[3] P-value is one-sided, and based on a log-rank test stratified by extent of disease (non-regional lymph nodes metastases only or bone metastases with or without lymph node metastases or visceral metastases with or without lymph node metastases or with or without bone metastases) and Alkaline Phosphatase (ALP < ULN or ALP ≥ ULN)

Figure 4: Kaplan-Meier curves of Overall Survival; mCSPC population (ARASENS)



Treatment with NUBEQA with docetaxel resulted in a statistically significant delay in time to pain progression (HR = 0.79, 95% CI= 0.66, 0.95; 1-sided p value = 0.006). Time to pain progression was defined as the time from randomization to the time of pain progression. Pain progression is defined as:

- An increase of 2 or more points in the "worst pain in 24 hours" score (WPS) from nadir observed at 2 consecutive evaluations at least 4 weeks apart, or initiation of short- or long-acting opioid use for pain for at least 7 consecutive days, for asymptomatic patients (WPS=0) at baseline
- An increase of 2 or more points in the "worst pain in 24 hours" score (WPS) from nadir observed at 2 consecutive evaluations at least 4 weeks apart, and a WPS of 4 or greater, or initiation of short- or long-acting opioid use for pain for at least 7 consecutive days, for symptomatic patients (WPS ≥ 1) at baseline

Patients with opioid use within 4 weeks before randomization were censored at randomization in this analysis (125 patients (19%) in the NUBEQA with docetaxel arm and 118 patients (18%) in the placebo with docetaxel arm).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

NUBEQA (darolutamide) 300 mg film-coated tablets are white to off-white, oval shaped tablets, marked with “300” on one side, and “BAYER” on the other side. NUBEQA 300 mg tablets are available in bottles of 120 tablets.

NDC 50419-395-01

Storage and Handling

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) *[see USP Controlled Room Temperature]*.

Keep the bottle tightly closed after first opening.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information)

Ischemic Heart Disease

Inform patients that NUBEQA has been associated with an increased risk of ischemic heart disease. Advise patients to seek immediate medical attention if any symptoms suggestive of an ischemic heart disease event occur *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Seizure

Inform patients that NUBEQA has been associated with an increased risk of seizure. Discuss conditions that may predispose to seizures and medications that may lower the seizure threshold. Advise patients of the risk of engaging in any activity where sudden loss of consciousness could cause serious harm to themselves or others. Inform patients to contact their healthcare provider right away if they have loss of consciousness or seizure *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Inform patients that NUBEQA can be harmful to a developing fetus and can cause loss of pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 1 week after the last dose of NUBEQA *[see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Dosage and Administration

Inform patients receiving concomitant gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist or antagonist therapy that they need to maintain this treatment during the course of treatment with NUBEQA.

Instruct patients to take their dose of two tablets (twice daily). NUBEQA should be taken with food. Each tablet should be swallowed whole.

Inform patients that in the event of a missed daily dose of NUBEQA, to take any missed dose, as soon as they remember prior to the next scheduled dose, and not to take two doses together to make up for a missed dose *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Infertility

Advise male patients that NUBEQA may impair fertility *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Manufactured by: Orion Corporation, Orion Pharma, FI-02101 Espoo, Finland
Manufactured for: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., Whippany, NJ 07981 USA

© 2019 Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.

For more information, call Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. at Bayer at 1-888-842-2937 or go to www.NUBEQA-us.com

米国添付文書　10 項までの和訳を以下に示す。

1.　効能又は効果

下記の疾患を有する成人患者の治療

- 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）
- 遠隔転移を有する去勢感受性前立腺癌（mCSPC）
- ドセタキセルとの併用下において、遠隔転移を有する去勢感受性前立腺癌（mCSPC）

2.　用法及び用量

2.1　推奨用量

通常、成人にはダロルタミドとして 1 回 600 mg（300 mg錠を 2 錠）を 1 日 2 回、食後に経口投与する。［参照：臨床薬理（12.3）］

疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで継続する。

本剤を投与する患者は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト又はアゴニストと併用又は両側精巣摘除術施行例であること。

mCSPC に対しドセタキセルと併用して本剤を投与する場合、本剤の投与開始後 6 週間以内にドセタキセル 6 サイクルの 1 回目を投与する。用量調節を含む投与の詳細については、ドセタキセルの添付文書を参照のこと。ドセタキセルの投与が延期、休薬、又は中止となった場合でも、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで本剤の投与を継続してもよい。［参照：用法及び用量（2.2）］

食後にかまずに飲み込むこと。飲み忘れた場合には、次の服用前であれば気付いた時点で服用するが、2 回分を同時に服用しないよう指導する。

2.2　用量調節

グレード 3 以上の毒性又は忍容できない副作用があらわれた場合は、症状が回復するまで休薬又は投与量を 1 回 300 mg 1 日 2 回に減量すること。回復後は、1 回 600mg1 日 2 回の用量で治療を再開することができる。［参照：副作用（6.1）］300mg1 日 2 回を下回る減量は、推奨されない。

虚血性心疾患又は痙攣発作を発現した患者には、更なる用量調整が必要な可能性がある。［参照：警告・使用上の注意（5.1 及び 5.2）］

2.3　重度の腎機能障害患者に対する推奨用量

透析を受けていない重度の腎機能障害患者（eGFR 15～29mL/min/1.73m^2）の推奨用量は、300 mg 1 日 2 回とする。［参照：特定の背景を有する患者への投与（8.6）及び臨床薬理（12.3）］

2.4　中等度の肝機能障害患者

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）の推奨用量は、300 mgを 1 日 2 回とする。［参照：特定の背景を有する患者への投与（8.7）及び臨床薬理（12.3）］

3. 剤形・含量

錠剤（300 mg）：白～オフホワイトの楕円形フィルムコーティング錠の片面に 300、その裏面に BAYER の刻印がある。

4. 禁忌

該当なし。

5. 警告・使用上の注意

5.1 虚血性心疾患

本剤を投与された患者で、虚血性心疾患が認められており、死亡に至った例も報告されている。

ARAMIS 試験及び ARANOTE 試験の併合解析において、虚血性心疾患は本剤群で 3.4%、プラセボ群で 2.2%の患者に認められ、グレード 3 又は 4 の虚血性心疾患はそれぞれ 1.4%及び 0.3%に認められた。死亡に至った虚血性事象は本剤群で 0.4%、プラセボ群で 0.4%に認められた。

ARASENS 試験において、虚血性心疾患は本剤とドセタキセルの併用群で 3.2%、プラセボとドセタキセルの併用群で 2%の患者に認められ、グレード 3 又は 4 の虚血性心疾患はそれぞれ 1.3%及び 1.1%に認められた。死亡に至った虚血性事象は本剤とドセタキセルの併用群で 0.3%、プラセボとドセタキセルの併用群で 0%に認められた。

虚血性心疾患の徴候や症状に注意する。心血管系疾患の危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症等）を適切に管理すること。グレード 3 又は 4 の虚血性心疾患が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。

5.2 痙攣発作

本剤を投与された患者で、痙攣発作が認められている。

ARAMIS 試験及び ARANOTE 試験の併合解析において、グレード 1 から 3 の痙攣発作は本剤群の 0.2%の患者に認められた。痙攣発作は、本剤開始から 261 日後から 665 日後までに発現していた。

ARASENS 試験において、痙攣発作は本剤とドセタキセルの併用群で 0.8%（グレード 3 を 2 例含む）の患者に認められた。痙攣発作は本剤開始から 38 日後から 1754 日後までに発現していた。

抗てんかん薬の投与により本剤投与に伴う痙攣発作を予防できるかどうかは不明である。本剤投与中は痙攣発作のリスクがあること、また、突然に意識消失すれば自他に危害を及ぼす可能性のある作業に従事する際のリスクについて、患者に説明すること。本剤投与中に痙攣発作を起こした場合は投与中止を検討すること。

5.3 胚・胎児毒性

女性に対する安全性及び有効性は確立していない。妊娠中の女性に投与した場合、作用機序から胎児への障害及び流産の可能性が考えられる。［参照：臨床薬理（12.1）］

妊娠可能な女性をパートナーに持つ患者に対しては、本剤投与中及び投与終了後 1 週間は適切な避妊を行うよう指導すること。［参照：特定の背景を有する患者への投与（8.1、8.3）］

6. 副作用

6.1 臨床試験の経験

臨床試験は多種多様な条件の下で実施される。したがって、本剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできない。また、実際の医療環境下における発現率とは異なる可能性がある。

警告・使用上の注意に記載された併合解析は、二つの無作為化臨床試験（ARAMIS 試験及びARANOTE 試験）で本剤を投与された遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）患者（954例）及び遠隔転移を有する去勢感受性前立腺癌（mCSPC）患者（445 例）のデータを反映するものである。これらの試験の本剤投与患者の投与期間の中央値は 18.2 ヵ月（範囲：0.03～44.3 ヵ月）であった。［参照：臨床試験（14）］この併合解析の安全性集団で発現した臨床検査値異常を含む主な副作用（10%超に発現し、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が 2%以上高かった）は、AST 増加、好中球数減少、ビリルビン増加、疲労及び ALT 増加であった。

ドセタキセル併用下において本剤を投与された mCSPC 患者における安全性は、1302 例の患者のうち 652 例が 1 回以上本剤投与を受けた ARASENS 試験のデータを基にしている。［参照：臨床試験（14）］

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

ARAMIS 試験

本剤の安全性を遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）患者を対象とした、無作為化（2：1）、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験、ARAMIS 試験で検討した［参照：臨床試験（14）］。本試験では、本剤 600 mg又はプラセボを 1 日 2 回投与した。全患者がアンドロゲン遮断療法（両側精巣摘除術又は性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログ）を併用した。本剤投与患者の投与期間の中央値は、14.8 ヵ月（範囲：0～44.3 ヵ月）であった。

本剤群の 25%、プラセボ群では 20%の患者に重篤な副作用を認めた。本剤群で 1%以上の患者で報告された重篤な副作用は、尿閉、肺炎及び血尿だった。副作用による死亡例発現率は本剤群 3.9%、プラセボ群 3.2%で、本剤群で 2 例以上に認められた死亡の内訳は死亡（0.4%）、心不全（0.3%）、心停止（0.2%）、全身健康状態低下（0.2%）、及び肺塞栓症（0.2%）などであった。

副作用による投与中止発現率は本剤群で 9%であった。本剤群で完全な投与中止に至った主な副作用は、心不全（0.4%）及び死亡（0.4%）であった。

本剤の休薬に至った副作用の発現率は 13%であった。本剤の休薬に至った主な副作用は高血圧（0.6%）、下痢（0.5%）及び肺炎（0.5%）であった。

本剤の減量に至った副作用の発現率は 6%であった。本剤の減量に至った主な副作用は、疲労（0.7%）、高血圧（0.3%）及び悪心（0.3%）であった。

臨床検査値異常を含む主な（2%超に発現し、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が 2%以上高かった）副作用は、AST 増加、好中球数減少、疲労、ビリルビン上昇、四肢痛及び発疹であった。

表 1 に ARAMIS 試験における副作用の概要を示す。

表 1：ARAMIS 試験における副作用（2%超に発現し、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が 2%以上高かった副作用）

副作用	本剤群 (N=954)		プラセボ群 (N=554)	
	全グレード %	グレード 3-4 %	全グレード %	グレード 3-4 %
疲労 [1]	16	0.6	11	1.1
四肢痛	6	0	3	0.2
発疹 [2]	4	0.1	1.4	0

1 疲労及び無力症を含む
2 発疹、湿疹、斑丘疹状皮疹、皮膚炎、多形紅斑、斑状皮疹、丘疹状皮疹、膿疱性皮疹、皮膚剥脱を含む

また、本剤群の 2%以上に発現した臨床的に重大な副作用は、虚血性心疾患（4%）及び心不全（2.1%）であった。

表 2 に ARAMIS 試験における臨床検査値異常の概要を示す。

表 2：ARAMIS 試験における臨床検査値異常

臨床検査値異常	本剤群 (N=954) [1]		プラセボ群 (N=554) [1]	
	全グレード %	グレード 3-4 %	全グレード %	グレード 3-4 %
AST増加	23	0.5	14	0.2
好中球数減少	20	4	9	0.6
ビリルビン上昇	16	0.1	7	0

1 発現率の算出に用いた分母は、ベースライン値があり投与後の値が少なくとも 1 つ以上あった患者数であり、項目によって異なる。

遠隔転移を有する去勢感受性前立腺癌

ARANOTE 試験

本剤の安全性を遠隔転移を有する去勢感受性前立腺癌（mCSPC）患者を対象とした、無作為化（2:1）、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験である ARANOTE 試験で検討した。［参照：臨床試験（14）］本試験では、本剤 600 mg又はプラセボを 1 日 2 回投与した。本試験の参加者はすべて性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト又はアンタゴニストの投与若しくは両側精巣摘除術によるアンドロゲン遮断療法を併用した。本剤投与患者の投与期間の中央値は 24 ヵ月（範囲：0.03～39 ヵ月）であった。

本剤群の 24%の患者に重篤な副作用を認めた。本剤群で 1%以上の患者で報告された重篤な副作用は、肺炎（2%）、尿路感染症（1.8%）、筋骨格痛（1.6%）、出血（1.6%）、不整脈（1.3%）及び脊髄圧迫（1.1%）だった。副作用による死亡例発現率は本剤群の 4.7%であった。本剤群の 2 例以上で発現した死亡の内訳は敗血症（1.1%）、頭蓋脳損傷（0.4%）及び心筋梗塞（0.4%）であった。

副作用による投与中止発現率は本剤群で 6%であった。本剤の完全な投与中止に至った主な副作用は、ALT 増加、AST 増加、頭蓋脳損傷、心筋梗塞及び発疹（すべて 0.4%）であった。

本剤の休薬に至った副作用の発現率は本剤群で14%であった。本剤の休薬に至った主な副作用はAST増加（1.6%）、ALT増加（1.3%）及び発疹（1.3%）であった。

本剤の減量に至った副作用の発現率は本剤群で 3.6%であった。本剤の減量に至った主な副作用は、AST増加（0.7%）、発疹（0.7%）、ALT増加（0.4%）及び高血圧（0.4%）であった。

表3にARANOTE試験における副作用の概要を示す。

表3：ARANOTE試験のmCSPC患者における副作用（10%超に発現し、プラセボ群と比較して発現率が2%以上高かった副作用）

副作用	本剤群 (N=445)		プラセボ群 (N=221)	
	全グレード %	グレード3-4 %	全グレード %	グレード3-4 %
尿路感染症	12	1.8	8	0.5

本剤群で10%未満に発現した臨床的に重要な副作用は不整脈（8.8%）、肺炎（3.6%）及び心筋梗塞（0.7%）であった。

表4にARANOTE試験における臨床検査値異常の概要を示す。

表4：ARANOTE試験における臨床検査値異常（15%以上に発現し、プラセボ群と比較して発現率が5%以上高かった項目）

臨床検査値異常	本剤群 (N=445)[1]		プラセボ群 (N=221)[1]	
	全グレード[2] %	グレード3-4[2] %	全グレード[2] %	グレード3-4[2] %
AST増加	32	2.8	25	0.5
ALT増加	28	2.1	23	0.5
ビリルビン増加	17	0.5	7	0
好中球数減少	16	1.2	9	0.5

[1] 臨床検査を受けた患者数については検査項目によって異なる場合がある。検査値の異常はそれに応じて算出された。

[2] CTCAE v. 5.0。グレード4の検査値は好中球数減少のみ。

ARASENS試験

ドセタキセルと併用した本剤の安全性を、転移性去勢感受性前立腺癌（mCSPC）患者を対象とした、無作為化（1：1）、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験であるARASENS試験で検討した。［参照：臨床試験（14）］本試験では、本剤600 mg又はプラセボを1日2回投与し、ドセタキセルを75 mg/m^{2}の用量で21日を1サイクルとし6サイクル投与した。全患者がアンドロゲン遮断療法（両側精巣摘除術若しくは性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト又はアンタゴニスト）を併用した。本剤投与患者の投与期間の中央値は、41ヵ月（範囲：0.1～56.5ヵ月）で、プラセボ投与患者では16.7ヵ月（範囲：0.3～55.8ヵ月）であった。ドセタキセル併用本剤群（本剤群）の88%及びドセタキセル併用プラセボ群（プラセボ群）の86%が予定した6サイクルのドセタキセル投与を受けた。

本剤群の45%患者に重篤な副作用を認めた。本剤群で2%以上の患者で報告された副作用は、発熱性好中球数減少症（6%）、好中球数減少（2.8%）、筋骨格痛（2.6%）及び肺炎（2.6%）

であった。副作用による死亡例発現率は本剤群 4%であった。2 例以上で認められた死亡の内訳は COVID-19/COVID-19 肺炎（0.8%）、心筋梗塞（0.3%）及び突然死（0.3%）などであった。

副作用による投与中止発現率は本剤群で 14%であった。本剤群で完全な投与中止に至った主な副作用は、発疹（1.1%）、筋骨格痛（0.9%）及び AST 増加（0.9%）であった。

本剤の休薬に至った副作用の発現率は本剤群で 23%であった。本剤の休薬に至った主な（2%超）副作用は ALT 増加（3.2%）、AST 増加（3.1%）及び発熱性好中球数減少症（2.1%）であった。

本剤の減量に至った副作用の発現率は本剤群で 9%であった。本剤の減量に至った主な（2%超）副作用は、ALT 増加（2.8%）及び AST 増加（2.5%）であった。

主な（10%以上に発現し、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が 2%以上高かった）副作用は、便秘、発疹、食欲減退、出血、体重増加及び高血圧であった。主な（30%以上）臨床検査値異常は、貧血、高血糖、リンパ球数減少、好中球数減少、AST 増加、ALT 増加及び低カルシウム血症であった。

表 5 に ARASENS 試験における副作用の概要を示す。

表 5：ARASENS 試験における副作用（10%超に発現し、プラセボ群と比較して発現率が 2%以上高かった副作用）

副作用	本剤群＊ (N=652)		プラセボ群＊ (N=650)	
	全グレード %	グレード3-4 %	全グレード %	グレード3-4 %
便秘	23	0.3	20	0.3
発疹[1]	20	1.8	15	0.2
食欲減退	19	0.2	13	0.6
出血[2]	18	1.4	13	1.4
体重増加	18	2.1	16	1.2
高血圧[3]	14	7	10	3.6

＊：ドセタキセル併用

1 発疹、斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、湿疹、皮膚炎、皮膚剥脱、ざ瘡様皮膚炎、薬疹、そう痒性皮疹、紅斑性皮疹、多形紅斑、斑状皮疹、剥脱性全身性皮膚炎、陰茎発疹、異汗性湿疹、丘疹性皮疹、水疱性皮膚炎、毛孔性皮疹、膿疱性皮疹、小水疱性皮疹、中毒性皮疹を含む。

2 血尿、鼻出血、肛門出血、痔出血、直腸出血、上部消化管出血、喀血、尿路出血、出血性脳卒中、くも膜下出血、下部消化管出血、出血性膀胱炎、消化管出血、皮下出血、腹腔内出血、爪床出血、硬膜下出血を含む。

3 高血圧、血圧上昇、高血圧緊急症および高血圧クリーゼを含む。

また、本剤群の 10%未満で発現した臨床的に重大な副作用は、骨折（8%）、虚血性心疾患（3.2%）、痙攣発作（0.6%）及び薬物性肝障害（0.3%）であった。

表 6 に ARASENS 試験における臨床検査値異常の概要を示す。

表 6：ARASENS 試験における臨床検査値異常（30%以上に発現）

臨床検査値異常	本剤群[1]＊ (N=652)		プラセボ群[1]＊ (N=650)	
	全グレード %	グレード3-4 %	全グレード %	グレード3-4 %
貧血	72	6	71	7
高血糖	57	7	53	10
リンパ球数減少	52	12	49	13
好中球数減少	49	33	44	31
AST増加[2]	40	3.6	35	2.3
ALT増加[2]	37	3.7	31	2.9
低カルシウム血症	31	2.8	28	1.9

＊ドセタキセル併用

1 発現率の算出に用いた分母は、ベースライン値があり投与後の値が少なくとも 1 つ以上あった患者数に基づき、470 から 648 の範囲で変動した。

2 本剤群の患者の 5.3%で、ALT 又は AST が基準値上限（ULN）の 5 倍以上に上昇した。本剤群の患者の 0.3%で、ALT 又は AST が基準値上限の 20 倍以上に上昇した。いずれかのグレードの ALT 又は AST 増加が発現するまでの期間の中央値は 2.8 ヵ月（範囲：0.03～46.9 ヵ月）であった。

本剤群の患者の 30%未満に認められた臨床的に重要な臨床検査値異常は血中ビリルビン増加（全グレード 20%、グレード 3-4 0.5%）だった。プラセボ群の発現率は以下のとおりだった（全グレード 10%、グレード 3-4 0.3%）。

7. 薬物相互作用

7.1 他の薬剤の影響

P-糖タンパク（P-gp）及び強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤との併用

P-gp 及び強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤と本剤の併用により、本剤の曝露量の低下及び有効性の減弱が起こる可能性がある。［参照：臨床薬理（12.3）］P-gp 及び強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤と本剤との併用は避けること。

P-糖タンパク（P-gp）及び強い CYP3A4 阻害剤との併用

P-gp 及び強い CYP3A4 阻害剤と本剤の併用により、本剤の曝露量が増加し［参照：臨床薬理（12.3）］、本剤の副作用のリスクが上昇する可能性がある。患者の状態を慎重に観察すること。必要に応じて本剤の用量を調節すること。［参照：用法・用量（2.2）］

7.2 他の薬剤に対する影響

乳癌耐性タンパク（BCRP）並びに有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び 1B3 の基質となる薬剤

本剤は BCRP の阻害剤である。本剤と BCRP の基質となる薬剤との併用により、これらの薬剤の AUC 及び C_{max} が上昇する可能性がある。［参照：臨床薬理（12.3）］これにより、BCRP 基質に関連する毒性のリスクが上昇する可能性がある。

BCRP 基質である薬剤との併用は可能な限り避けること。併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。BCRP の基質である薬剤の減量を検討すること。

本剤は OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤である。本剤と OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる薬剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。これらの薬剤による副作用を慎重に観察し、本剤投与中は用量の減量を検討すること。［参照：臨床薬理（12.3）］

本剤と併用する場合は BCRP 並びに OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である薬剤の添付文書を確認すること。

8. 特定の背景を有する患者に関する注意

8.1 妊娠

リスクの概要

女性における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。本剤の作用機序に基づくと、胎児への障害及び流産の可能性が考えられる。［参照：臨床薬理（12.1）］本剤の動物での生殖発生毒性試験は行われていない。ヒトでの妊娠中の使用に関するデータは得られていない。

8.2 授乳

リスクの概要

女性における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。母乳中の本剤又はその代謝物の存在、母乳で育てられた子供への影響、又は母乳分泌への影響に関するデータは得られていない。

8.3 生殖能を有する者

避妊

男性

作用機序より、生殖能を有する女性パートナーを持つ男性患者には、本剤投与中及び投与終了後 1 週間は適切な避妊を行うよう指導すること。[参照：特定の背景を有する患者に関する注意（8.1）]

不妊

男性

動物実験の結果より、本剤は生殖能を有する男性の妊孕性を損なう可能性がある。［参照：非臨床毒性（13.1）］

8.4 小児等

小児に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

8.5 高齢者

ARAMIS 試験において本剤を投与された 954 例の患者のうち、88%が 65 歳以上であった。また、49%は 75 歳以上であった。ARANOTE 試験で本剤を投与された 445 例の患者のうち 74%が 65 歳以上であった。また、30%以上が 75 歳以上であった。ARASESNS 試験において本剤を投与された 652

例の患者のうち、63%が 65 歳以上、16%は 75 歳以上であった。これらの患者群と若年患者群間で、安全性及び有効性の差は認められなかった。

8.6　腎機能障害患者

透析を受けていない重度の腎機能障害を有する患者（eGFR 15～29mL/min/1.73m^2）は、本剤への曝露が増加するため、減量が推奨される［参照：用法及び用量（2.3）及び臨床薬理（12.3）］軽度又は中等度の腎機能障害患者（eGFR 30～89mL/min/1.73m^2）での減量は不要である。末期腎不全患者（eGFR ≦15mL/min/1.73m^2）における本剤の薬物動態に対する影響については不明である。

8.7　肝機能障害患者

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）は本剤への曝露が亢進するため、減量が推奨される。［参照：用法及び用量（2.4）及び臨床薬理（12.3）］軽度の肝機能障害患者での減量は不要である。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）の本剤の薬物動態への影響は不明である。

10.　過量投与

本剤の過量投与に対する特定の解毒剤はない。臨床的に検討された本剤の最高用量は 900 mg、1 日 2 回であり、1 日の合計用量は 1800 mgである。同用量における用量制限毒性は認められなかった。

吸収量の飽和及び急性毒性を示す証拠がないことから、推奨用量を超えて摂取した場合も、腎機能及び肝機能が正常な患者に全身毒性をもたらすことはないと考えられる。［参照：臨床薬理（12.3）］

重度の腎機能障害又は中等度の肝機能障害を有する患者で推奨用量を超えて摂取し、毒性の疑いがある場合は、本剤を中断し、臨床毒性が軽減又は解消されるまで一般的な対症療法を行うこと。毒性の疑いがない場合、予定どおり次の投与を継続できる。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

NUBEQA 300 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 300 mg of darolutamide.

Excipient with known effect

Each film-coated tablet contains 186 mg of lactose monohydrate (see section 4.4).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

White to off-white, oval tablets with a length of 16 mm and a width of 8 mm, marked with “300” on one side, and “BAYER” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

NUBEQA is indicated for the treatment of adult men with

- non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC) who are at high risk of developing metastatic disease (see section 5.1).
- metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with androgen deprivation therapy (see section 5.1).
- metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with docetaxel and androgen deprivation therapy (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated and supervised by a specialist physician experienced in treatment of prostate cancer.

Posology

The recommended dose is 600 mg darolutamide (two tablets of 300 mg) taken twice daily, equivalent to a total daily dose of 1200 mg (see section 5.2).

Darolutamide should be continued until disease progression or unacceptable toxicity.

Medical castration with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist or antagonist (GnRH analogue) should be continued during treatment of patients not surgically castrated.

metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) – treatment with darolutamide in combination with docetaxel
mHSPC patients should start darolutamide in combination with docetaxel (see section 5.1). The first of 6 cycles of docetaxel should be administered within 6 weeks after the start of darolutamide treatment. The recommendation in the product information of docetaxel should be followed. Treatment with darolutamide should be continued until disease progression or unacceptable toxicity even if a cycle of docetaxel is delayed, interrupted, or discontinued.

Missed dose
If a dose is missed, the dose should be taken as soon as the patient remembers prior to the next scheduled dose. The patient should not take two doses together to make up for a missed dose.

Dose modification
If a patient experiences a ≥ Grade 3 toxicity or an intolerable adverse reaction related to darolutamide (see sections 4.4 and 4.8), dosing should be withheld or reduced to 300 mg twice daily until symptoms improve. Treatment may then be resumed at a dose of 600 mg twice daily.

Dose reduction below 300 mg twice daily is not recommended, because efficacy has not been established.

Special populations

Elderly
No dose adjustment is necessary in elderly patients (see section 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate renal impairment.
For patients with severe renal impairment (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m^2) not receiving haemodialysis, the recommended starting dose is 300 mg twice daily (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is necessary for patients with mild hepatic impairment.
The available data on darolutamide pharmacokinetics in moderate hepatic impairment is limited.
Darolutamide has not been studied in patients with severe hepatic impairment.
For patients with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh Classes B and C), the recommended starting dose is 300 mg twice daily (see sections 4.4 and 5.2.).

Paediatric population
There is no relevant use of darolutamide in the paediatric population.

Method of administration

NUBEQA is for oral use.

The tablets should be taken whole with food (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
Women who are or may become pregnant (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Renal impairment

The available data in patients with severe renal impairment are limited.
As exposure might be increased those patients should be closely monitored for adverse reactions (see sections 4.2 and 5.2).

Hepatic impairment

The available data in patients with moderate hepatic impairment are limited, and darolutamide has not been studied in patients with severe hepatic impairment.
As exposure might be increased those patients should be closely monitored for adverse reactions (see sections 4.2 and 5.2).

Recent cardiovascular disease

Patients with clinically significant cardiovascular disease in the past 6 months including stroke, myocardial infarction, severe/unstable angina pectoris, coronary/peripheral artery bypass graft, and symptomatic congestive heart failure were excluded from the clinical studies. Therefore, the safety of darolutamide in these patients has not been established.
If NUBEQA is prescribed, patients with clinically significant cardiovascular disease should be treated for these conditions according to established guidelines.

Hepatotoxicity

In case of liver function test abnormalities suggestive of idiosyncratic drug-induced liver injury, permanently discontinue treatment with darolutamide (see section 4.8).

Concomitant use with other medicinal products

Use of strong CYP3A4 and P-gp inducers during treatment with darolutamide may decrease the plasma concentration of darolutamide and is not recommended, unless there is no therapeutic alternative. Selection of an alternate concomitant medicinal product with less potential to induce CYP3A4 or P-gp should be considered (see section 4.5).

Patients should be monitored for adverse reactions of BCRP, OATP1B1 and OATP1B3 substrates as co-administration with darolutamide may increase the plasma concentrations of these substrates. Co-administration with rosuvastatin should be avoided unless there is no therapeutic alternative (see section 4.5).

Androgen deprivation therapy may prolong the QT interval

In patients with a history of risk factors for QT prolongation and in patients receiving concomitant medicinal products that might prolong the QT interval (see section 4.5), physicians should assess the benefit-risk ratio including the potential for Torsade de pointes prior to initiating NUBEQA.

Information about excipients

NUBEQA contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on darolutamide

CYP3A4 and P-gp inducers
Darolutamide is a substrate of CYP3A4 and P-glycoprotein (P-gp).
Use of strong and moderate CYP3A4 inducers and P-gp inducers (e.g. carbamazepine, phenobarbital, St. John's Wort, phenytoin, and rifampicin) during treatment with darolutamide is not recommended, unless there is no therapeutic alternative. Selection of an alternate concomitant medicinal product, with no or weak potential to induce CYP3A4 or P-gp should be considered.
Repeated administration of rifampicin (600 mg), a strong CYP3A4 and a P-gp inducer, with a single dose of darolutamide (600 mg) together with food, resulted in a decrease of 72% in mean exposure (AUC_{0-72}) and a decrease of 52% in C_{max} of darolutamide.

CYP3A4, P-gp and BCRP inhibitors
Darolutamide is a substrate of CYP3A4, P-gp and breast cancer resistance protein (BCRP).
No clinically relevant drug-drug interaction is expected in case of CYP3A4, P-gp or BCRP inhibitor administration. Darolutamide may be given concomitantly with CYP3A4, P-gp or BCRP inhibitors.
Concomitant use of darolutamide with a combined P-gp and strong CYP3A4 inhibitor increases darolutamide exposure which may increase the risk of darolutamide adverse reactions. It is recommended to monitor patients more frequently for darolutamide adverse reactions and modify darolutamide dose as needed.
Administration of itraconazole (200 mg twice daily on day 1 and once daily on the following 7 days), a strong CYP3A4, P-gp and BCRP inhibitor, with a single dose of darolutamide (600 mg on day 5 together with food) resulted in a 1.7-fold increase in mean exposure (AUC_{0-72}) and a 1.4-fold increase of C_{max} of darolutamide.

UGT1A9 inhibitors
Darolutamide is a substrate of UGT1A9.
No clinically relevant drug-drug interaction is expected in case of UGT1A9 inhibitor administration. Darolutamide may be given concomitantly with UGT1A9 inhibitors.
A population pharmacokinetic analysis showed that co-administration of UGT1A9 inhibitors with darolutamide resulted in a 1.2-fold increase in exposure (AUC_{0-72}) of darolutamide.

Docetaxel
Administration of darolutamide in combination with docetaxel resulted in no clinically relevant changes in the pharmacokinetics of darolutamide in mHSPC patients (see section 5.1).

Effects of darolutamide on other medicinal products

BCRP, OATP1B1 and OATP1B3 substrates
Darolutamide is an inhibitor of breast cancer resistance protein (BCRP) and Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP) 1B1 and 1B3.
Co-administration of rosuvastatin should be avoided unless there is no therapeutic alternative. Selection of an alternative concomitant medicinal product with less potential to inhibit BCRP, OATP1B1 and OATP1B3 should be considered.
Administration of darolutamide (600 mg twice daily for 5 days) prior to co-administration of a single dose of rosuvastatin (5 mg) together with food resulted in approximately 5-fold increase in mean exposure (AUC) and C_{max} of rosuvastatin.
Co-administration of darolutamide with other BCRP substrates should be avoided where possible. Co-administration of darolutamide may increase the plasma concentrations of other concomitant BCRP, OATP1B1 and OATP1B3 substrates (e.g. methotrexate, sulfasalazine, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin). Therefore, it is recommended to monitor patients for adverse reactions of BCRP, OATP1B1 and OATP1B3 substrates. In addition, the related recommendation in the product information of these substrates should be followed when co-administered with darolutamide.

P-gp substrates
No clinically relevant drug-drug interaction is expected in case of P-gp substrate administration. Darolutamide may be given concomitantly with P-gp substrates (e.g. digoxin, verapamil or nifedipine). Co-administration of darolutamide together with the sensitive P-gp substrate dabigatran etexilate did not reveal any increase in exposure (AUC and C_{max}) of dabigatran.

CYP3A4 substrates
Darolutamide is a mild inducer of CYP3A4.
No clinically relevant drug-drug interaction is expected in case of CYP substrate administration. Darolutamide may be given concomitantly with CYP substrates (e.g. warfarin, L-thyroxine, omeprazole).
Administration of darolutamide (600 mg twice daily for 9 days) prior to co-administration of a single dose of the sensitive CYP3A4 substrate midazolam (1 mg) together with food, decreased the mean exposure (AUC) and C_{max} of midazolam by 29% and 32%, respectively.
Darolutamide did not inhibit the metabolism of selected CYP substrates *in vitro* at clinically relevant concentrations.

Docetaxel
Administration of darolutamide in combination with docetaxel resulted in no clinically relevant changes in the pharmacokinetics of docetaxel in mHSPC patients (see section 5.1).

Medicinal products that prolong the QT interval

Since androgen deprivation treatment may prolong the QT interval, the co-administration with medicinal products known to prolong the QT interval or medicinal products able to induce Torsade de pointes should be carefully evaluated. These include medicinal products such as class IA (e.g., quinidine, disopyramide) or class III (e.g., amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide) antiarrhythmic medicinal products, methadone, moxifloxacin, and antipsychotics (e.g. haloperidol).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

This medicinal product is not indicated in women of childbearing potential. It is not to be used in women who are, or may be, pregnant or breast-feeding (see sections 4.1 and 4.3).

Women of childbearing potential / contraception in males and females

It is not known whether darolutamide or its metabolites are present in semen. If the patient is engaged in sexual activity with a woman of childbearing potential, a highly effective contraceptive method (< 1% failure rate per year) should be used during and for 1 week after completion of treatment with NUBEQA to prevent pregnancy.

Pregnancy

Based on its mechanism of action, darolutamide may cause foetal harm. No non-clinical reproductive toxicity studies have been conducted (see section 5.3).
It is not known whether darolutamide or its metabolites are present in semen. If the patient is engaged in sexual activity with a pregnant woman, a condom should be used during and for 1 week after completion of treatment with NUBEQA. Exposure of the foetus to an androgen receptor inhibitor through seminal transfer to the pregnant woman has to be avoided, as this could affect development of the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether darolutamide or its metabolites are excreted in human milk. No studies in animals have been conducted to evaluate the excretion of darolutamide or its metabolites into milk (see section 5.3). A risk to the breast-fed child cannot be excluded.

Fertility

There are no human data on the effect of darolutamide on fertility.
Based on animal studies, NUBEQA may impair fertility in males of reproductive potential (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

NUBEQA has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently observed adverse reactions in patients with
- nmCRPC or mHSPC receiving darolutamide are fatigue/asthenic conditions (13.7%)
- mHSPC receiving darolutamide in combination with docetaxel are rash (16.6%) and hypertension (13.8%).

For additional safety information when darolutamide is administered in combination, refer to the product information of the individual medicinal products.

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions observed in patients with nmCRPC or mHSPC treated with darolutamide are listed in Table 1. The adverse reactions observed in patients with mHSPC treated with darolutamide in combination with docetaxel are listed in Table 2.
Adverse reactions are classified according to System Organ Class. They are grouped according to their frequencies. Frequency groups are defined by the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data).
Within each frequency group, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse reactions reported in nmCRPC and mHSPC patients treated with darolutamide in ARAMIS and ARANOTE studies[a]

System organ class (MedDRA)	Very common	Common
Cardiac disorders		Ischaemic heart disease[b] Heart failure[c]
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash[d]
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Pain in extremity Fractures
General disorders and administration site conditions	Fatigue/asthenic conditions[e]	
Investigations[f]	Neutrophil count decreased Blood bilirubin increased ALT increased AST increased	

[a] The median duration of exposure in the ARAMIS and ARANOTE studies was 18.2 months (range: 0.0 to 44.3 months) in patients treated with darolutamide and 11.6 months (range: 0.0 to 40.5 months) in patients treated with placebo.
[b] Includes arteriosclerosis coronary artery, coronary artery disease, coronary artery occlusion, coronary artery stenosis, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, angina pectoris, angina unstable, myocardial infarction, myocardial ischaemia.
[c] Includes cardiac failure, cardiac failure acute, cardiac failure chronic, cardiac failure congestive, cardiogenic shock, heart failure with preserved ejection fraction.
[d] Includes rash, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pustular, erythema, dermatitis.
[e] Includes fatigue and asthenia, lethargy and malaise.

[f] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. The incidence is based on values reported as laboratory abnormalities.

Table 2: Adverse reactions reported in mHSPC patients treated with darolutamide in combination with docetaxel in the ARASENS study[a, b]

System organ class (MedDRA)	Very common	Common
Vascular disorders	Hypertension[c]	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash[d, e]	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Fractures
Reproductive system and breast disorders		Gynaecomastia
Investigations[f]	Neutrophil count decreased Blood bilirubin increased ALT increased AST increased	

[a] The median duration of exposure was 41.0 months (range: 0.1 to 56.5 months) in patients treated with darolutamide+docetaxel and 16.7 months (range: 0.3 to 55.8 months) in patients treated with placebo+docetaxel.

[b] Adverse reactions incidences may not be attributable to darolutamide alone but may contain contributions from other medicinal products used in combination.

[c] Includes hypertension, blood pressure increased, hypertensive emergency.

[d] Includes rash, drug eruption, rash erythematous, rash follicular, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, rash vesicular, erythema, dermatitis.

[e] The incidence was highest during the first 6 months of treatment.

[f] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03. The incidence is based on values reported as laboratory abnormalities.

Description of selected adverse reactions

Liver function tests
Cases of idiosyncratic druginduced liver injury with grade 3 and 4 increases in alanine aminotransferase (ALT) and/or aspartate aminotransferase (AST) to ≥ 5 and ≥ 20 x upper limit of normal (ULN) have been reported with darolutamide treatment including increased transaminases along with a simultaneous increase in total bilirubin to ≥ 2 x ULN. Time to onset ranged from 1 month to 12 months after initiation of darolutamide. In many cases the ALT and AST elevations were reversible upon darolutamide discontinuation. For specific recommendations, see section 4.4.

non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC) and metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) - treatment with darolutamide
Fatigue
Fatigue/asthenic conditions were reported in 13.7% of patients treated with darolutamide and in 11.7% of patients treated with placebo. Events with worst grade of 3 were reported in 0.4% of patients treated with darolutamide and in 0.9% of patients treated with placebo. Fatigue (not including asthenia, lethargy or malaise) occurred in the majority of patients (10.0% of patients treated with darolutamide and 8.5% of patients treated with placebo).

Fractures
Fractures occurred in 4.1% of patients treated with darolutamide and in 3.2% of patients treated with placebo.

Ischaemic heart disease and heart failure
Ischaemic heart disease occurred in 3.4% of patients treated with darolutamide and in 2.2% of patients treated with placebo. Grade 5 events occurred in 0.4% of patients treated with darolutamide and 0.4% of patients treated with placebo. Heart failure occurred in 1.6% of patients treated with darolutamide and in 0.9% of patients treated with placebo.

Neutrophil count decreased
Neutrophil count decreased was reported as a laboratory abnormality in 17.3% of patients treated with darolutamide and in 7.4% of patients treated with placebo. The median time to nadir was 225 days. The laboratory tests abnormalities manifested predominantly as grade 1 or 2 intensity. Neutrophil count decreased of grade 3 and 4 was reported in 2.6% and 0.3% of patients, respectively. Only one patient permanently discontinued darolutamide due to neutropenia. Neutropenia was either transient or reversible (83% of patients) and were not associated with any clinically relevant signs or symptoms.

Blood bilirubin increased
Bilirubin increased was reported as a laboratory abnormality in 16.1% of patients treated with darolutamide and in 6.1% of patients treated with placebo. The episodes were predominantly of grade 1 or 2 intensity, not associated with any clinically relevant signs or symptoms, and reversible after darolutamide was discontinued. Bilirubin increased of grade 3 and 4 was reported in 0.2% of patients treated with darolutamide and in 0% of patients treated with placebo. In the darolutamide arm, the mean time to first onset of increased bilirubin was 187 days, and the mean duration of the first episode was 172 days. One patient was discontinued from treatment due to increase in bilirubin.

ALT and AST increased
ALT increased was reported as a laboratory abnormality in 13.3% of patients treated with darolutamide and in 9.7% of patients treated with placebo. AST increased was reported as a laboratory abnormality in 22.0% of patients treated with darolutamide and in 13.4% of patients treated with placebo. The episodes were predominantly of grade 1 or 2 intensity, not associated with any clinically relevant signs or symptoms, and reversible after darolutamide was discontinued. ALT increased of grade 3 and 4 was reported in 0.9% of patients treated with darolutamide and in 0.3% of patients treated with placebo. AST increased of grade 3 and 4 was reported in 1.2% of patients treated with darolutamide and in 0.3% of patients treated with placebo. In the darolutamide arm, the mean time to first onset of increased ALT was 253 days and for increased AST 257 days. The mean duration of the first episode was 122 days for ALT increase and 121 days for AST increase. Two and 3 patients were discontinued from treatment due to increase in ALT and AST, respectively.

metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) - treatment with darolutamide in combination with docetaxel
Hypertension
In the ARASENS study hypertension was reported in 13.8% of patients treated with darolutamide+docetaxel and 9.4% of patients treated with placebo+docetaxel.
Grade 3 hypertension was reported in 6.4% of patients treated with darolutamide+docetaxel compared to 3.5% of patients treated with placebo+docetaxel. One patient had grade 4 hypertension in each treatment arm.
One case was reported as grade 5 hypertension with grade 5 arteriosclerosis in the darolutamide+docetaxel arm. This patient had a long-standing history of hypertension and smoking and the case occurred more than 3 years after starting darolutamide treatment. Events of hypertension were reported more commonly in patients with no medical history of hypertension in both treatment arms.

Fractures
Fractures occurred in 7.5% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 5.1% of patients treated with placebo+docetaxel.

Neutrophil count decreased
Neutrophil count decreased was reported as a laboratory abnormality in 50.6% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 45.5% of patients treated with placebo+docetaxel. Grade 3 and 4 neutrophil count decreased was reported in 34.4% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 31.4% of patients treated with placebo+docetaxel. In both treatment arms, the incidences of neutrophil count decreased and neutropenia were highest during the first months of treatment, after which the incidence and severity of the events decreased.

Blood bilirubin increased
Bilirubin increased was reported as a laboratory abnormality in 19.6% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 10.0% of patients treated with placebo+docetaxel. The events were predominantly of grade 1 or 2 intensity. Grade 3 and 4 bilirubin increased was reported in 0.5% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 0.3% of patients treated with placebo+docetaxel.

ALT and AST increased
Alanine aminotransferase (ALT) increased was reported as a laboratory abnormality in 42.3% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 38.0% of patients treated with placebo+docetaxel. Aspartate aminotransferase (AST) increased was reported as a laboratory abnormality in 43.9% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 39.3% of patients treated with placebo+docetaxel. ALT and AST elevations were predominantly of grade 1 intensity. Grade 3 and 4 ALT increased was reported in 3.7% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 3.0% of patients treated with placebo+docetaxel. Grade 3 and 4 AST increased was reported in 3.6% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 2.3% of patients treated with placebo+docetaxel.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

The highest dose of darolutamide studied clinically was 900 mg twice daily, equivalent to a total daily dose of 1800 mg. No dose limiting toxicities were observed with this dose.
Considering the saturable absorption (see section 5.2) and the absence of evidence for acute toxicity, an intake of a higher than recommended dose of darolutamide is not expected to lead to toxicity.
In the event of intake of a higher than recommended dose, treatment with darolutamide can be continued with the next dose as scheduled.
There is no specific antidote for darolutamide and symptoms of overdose are not established.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Endocrine therapy, anti-androgens; ATC code: L02BB06

Mechanism of action

Darolutamide is an androgen receptor (AR) inhibitor with a flexible polar-substituted pyrazole structure that binds with high affinity directly to the receptor ligand binding domain.
Darolutamide competitively inhibits androgen binding, AR nuclear translocation, and AR mediated transcription. A major metabolite, keto-darolutamide, exhibited similar *in vitro* activity to darolutamide. Darolutamide treatment decreases prostate tumour cell proliferation leading to potent antitumour activity.

Pharmacodynamic effects

No prolongation of the mean QTcF interval (i.e., greater than 10 ms) was observed after oral administration of 600 mg darolutamide twice daily compared to placebo.

Clinical efficacy and safety

Efficacy and safety were established in 3 randomised placebo-controlled multicentre phase III studies in patients with nmCRPC (ARAMIS) and mHSPC (ARANOTE and ARASENS). All patients received a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist or antagonist concurrently or had a bilateral orchiectomy.

non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC) - treatment with darolutamide
The efficacy and safety of darolutamide was assessed in a randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre phase III study (ARAMIS) in patients with non-metastatic (as assessed by conventional imaging CT, bone scan, MRI) castration resistant prostate cancer with a prostate-specific antigen doubling time (PSADT) of ≤ 10 months.
Patients were included in the trial if they had 3 rising prostate-specific antigen (PSA) levels after the nadir taken at least 1 week apart during androgen deprivation therapy, PSA ≥ 2 ng/mL at screening and castrate level of serum testosterone < 1.7 nmol/L.
Patients with a medical history of seizure were allowed to enter the study. There were 12 patients (0.21%) enrolled on the darolutamide arm with a history of seizure.
Patients with uncontrolled hypertension or recent (in the past 6 months) stroke, myocardial infarction, severe/unstable angina pectoris, coronary/peripheral artery bypass graft, congestive heart failure New York Heart Association (NYHA) Class III or IV were excluded from the study.
Patients with prior treatment with second generation AR inhibitors such as enzalutamide, apalutamide and darolutamide, or CYP17 enzyme inhibitors such as abiraterone acetate as well as patients receiving systemic corticosteroid with dose greater than the equivalent 10 mg of prednisone/day within 28 days before randomisation were excluded from the study.
In total, 1509 patients were randomized 2:1 to receive either 600 mg darolutamide orally twice daily (n=955) or matching placebo (n=554).
Patients with presence of pelvic lymph nodes < 2 cm in short axis below the aortic bifurcation were allowed to enter the study. Absence or presence of metastasis was assessed by independent central radiological review. Included in these analyses were 89 patients that were retrospectively identified with metastasis at baseline. Randomization was stratified by PSADT (≤ 6 months or > 6 months) and use of osteoclast-targeted therapy at study entry (yes or no).

The following patient demographics and disease characteristics were balanced between treatment arms. The median age was 74 years (range 48-95) and 9% of patients were 85 years of age or older. The racial distribution was 79% White, 13% Asian, and 3% Black. A majority of patients had a Gleason score of 7 or higher at diagnosis (73%). The median PSADT was 4.5 months. Nine percent (9%) of patients had prior orchiectomy, 25% of patients had prior prostatectomy and 50% of patients had at least one prior radiotherapy. Seventy-six percent (76%) of patients received more than one prior anti-hormonal treatment. Patients had an Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) score of 0 (69%) or 1 (31%) at study entry.

Treatment with darolutamide continued until radiographic disease progression as assessed by conventional imaging (CT, bone scan, MRI) by blinded central review, unacceptable toxicity or withdrawal.
The primary efficacy endpoint was metastasis free survival (MFS). Secondary endpoints were overall survival (OS), time to pain progression, time to initiation of first cytotoxic chemotherapy for prostate cancer, and time to first symptomatic skeletal events (defined as occurrence of any of the following: external beam radiotherapy to relieve skeletal symptoms, new symptomatic pathologic bone fracture, spinal cord compression, or tumour-related orthopaedic surgical intervention).

Treatment with darolutamide resulted in an improvement in MFS compared to placebo (see Table 3 and Figure 1).
MFS results were consistent across patient subgroups regardless of PSADT, prior use of bone-targeting agents or loco-regional disease. Additional subgroups with consistent MFS results included PSA at baseline, Gleason score at diagnosis, age, geographical region, ECOG PS at baseline, race, and number of prior hormonal therapies.

After the primary analysis of MFS, once the study was unblinded, patients receiving placebo were offered treatment with open-label darolutamide (cross-over option). Among the 554 patients randomised to placebo, 170 (31%) crossed over to receive darolutamide treatment. The OS analysis was not adjusted for confounding effects of cross-over.

At the time of the final analysis, treatment with darolutamide resulted in a statistically significant improvement in overall survival compared to placebo (median was not reached in either arm, see Table 3 and Figure 2).
Treatment with darolutamide also resulted in statistically significant delays in time to pain progression, time to initiation of first cytotoxic chemotherapy and time to first symptomatic skeletal event compared to placebo (see Table 3).

At the time of final analysis, the median duration of treatment in patients treated with darolutamide was 33.3 months (range: 0.0 to 74.0 months) during combined double-blind and open-label period.

All analyses were performed in the full analysis set.

Table 3: Efficacy results from the ARAMIS study

Efficacy parameter	**Number (%) of patients with events**		**Median (months) (95% CI)**		**Hazard Ratio[b] (95% Confidence Interval [CI]) p-value (two-sided)**
	Darolutamide (N=955)	**Placebo[a] (N=554)**	**Darolutamide (N=955)**	**Placebo[a] (N=554)**	
Metastasis free survival[c]	221 (23.1%)	216 (39.0%)	40.4 (34.3, NR)	18.4 (15.5, 22.3)	0.413 (0.341, 0.500) <0.000001
Overall survival	148 (15.5%)	106 (19.1%)	NR (56.1, NR)	NR (46.9, NR)	0.685 (0.533, 0.881) 0.003048
Time to pain progression[c, d]	251 (26.3%)	178 (32.1%)	40.3 (33.2, 41.2)	25.4 (19.1, 29.6)	0.647 (0.533, 0.785) 0.000008
Time to initiation of first cytotoxic chemotherapy	127 (13.3%)	98 (17.7%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0.579 (0.444, 0.755) 0.000044
Time to first symptomatic skeletal event	29 (3.0%)	28 (5.1%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0.484 (0.287, 0.815) 0.005294

[a] including 170 patients who crossed over to open-label darolutamide
[b] Hazard ratio < 1 favours darolutamide
[c] for MFS and time to pain progression, the analysis performed at the time of primary completion is considered as the final analysis
[d] Patient reported outcome as evaluated by Brief Pain Inventory-Short Form questionnaire
NR: Not reached.

Treatment with darolutamide resulted in a longer progression free survival (PFS, median 36.8 vs 14.8 months, HR=0.380, nominal p<0.000001) and time to PSA progression (median 29.5 vs 7.2 months, HR=0.164, nominal p<0.000001). Consistency of effect was observed across all measures of survival (MFS, OS and PFS).

Figure 1: Kaplan-Meier curves of metastasis free survival (ARAMIS)

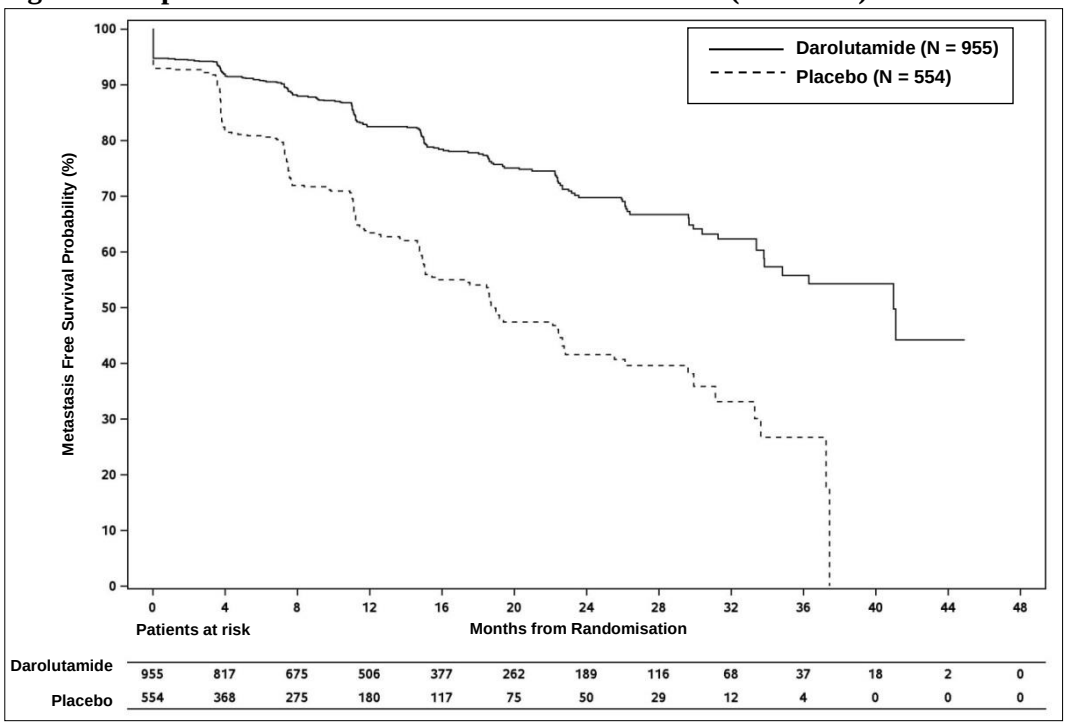
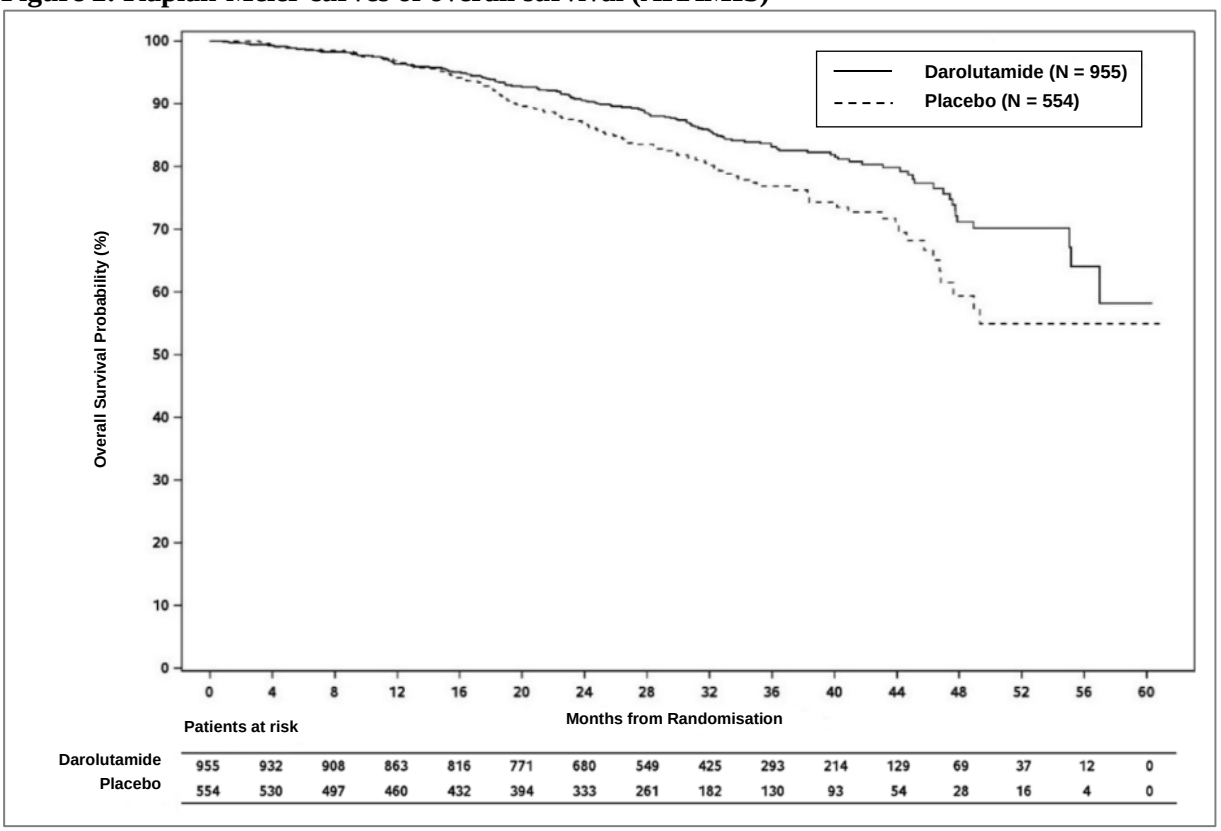


Figure 2: Kaplan-Meier curves of overall survival (ARAMIS)



Patients receiving darolutamide in the ARAMIS study (double-blind period) demonstrated a significantly higher confirmed PSA response rate (defined as a ≥ 50% reduction from baseline), compared with patients receiving placebo, 84.0% vs 7.9% (difference = 76.1%, p<0.000001 (nominal p-value, for information only)).

metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) – treatment with darolutamide
The efficacy and safety of darolutamide was assessed in a multicentre, double-blind, placebo-controlled phase III study (ARANOTE) in patients with mHSPC. In total, 669 patients were randomised 2:1 to receive 600 mg darolutamide orally twice daily (n=446) or matching placebo (n=223). Treatment with darolutamide or placebo continued until progressive disease, change of antineoplastic therapy, unacceptable toxicity, death, or withdrawal.

Presence of metastasis was assessed by independent central radiological review. Patients with regional lymph node involvement only (M0) were excluded from the study. Randomisation was stratified by presence of visceral metastases and use of prior local therapy.
Patients with prior treatment with second generation AR inhibitors such as enzalutamide, apalutamide and darolutamide, or CYP17 enzyme inhibitors such as abiraterone acetate, or chemotherapy including docetaxel were excluded from the study.

The following patient demographics and disease characteristics were balanced between treatment arms. The median age was 70 years (range 43-93) and 4.2% of patients were 85 years of age or older. The racial distribution was 56.2% White, 31.2% Asian, and 9.7% Black or African American and 2.8% Other. A majority of patients had a Gleason score of 8 or higher at diagnosis (68.3%). At study entry, ECOG PS of 0, 1 and 2 were 49.8%, 47.2% and 3.0%, respectively. There were 72.5% of patients with *de novo* and 21.7% of patients with recurrent disease. At study entry 3.8% of patients had M1a (non-regional lymph nodes metastases only), 77.1% had M1b (bone metastases with or without lymph node metastases) and 19.1% had M1c (visceral metastases with or without lymph node metastases or with or without bone metastases). Median PSA level at baseline was 21.3 µg/L. 70.6% of patients had high-volume disease and 29.4% had low-volume disease. High-volume disease was defined as presence of visceral metastases or 4 or more bone lesions, with at least 1 metastasis beyond the vertebral column and pelvic bones. Patients with a medical history of seizure were allowed to enter the study, and 1 patient (0.2%) was enrolled in the darolutamide arm.

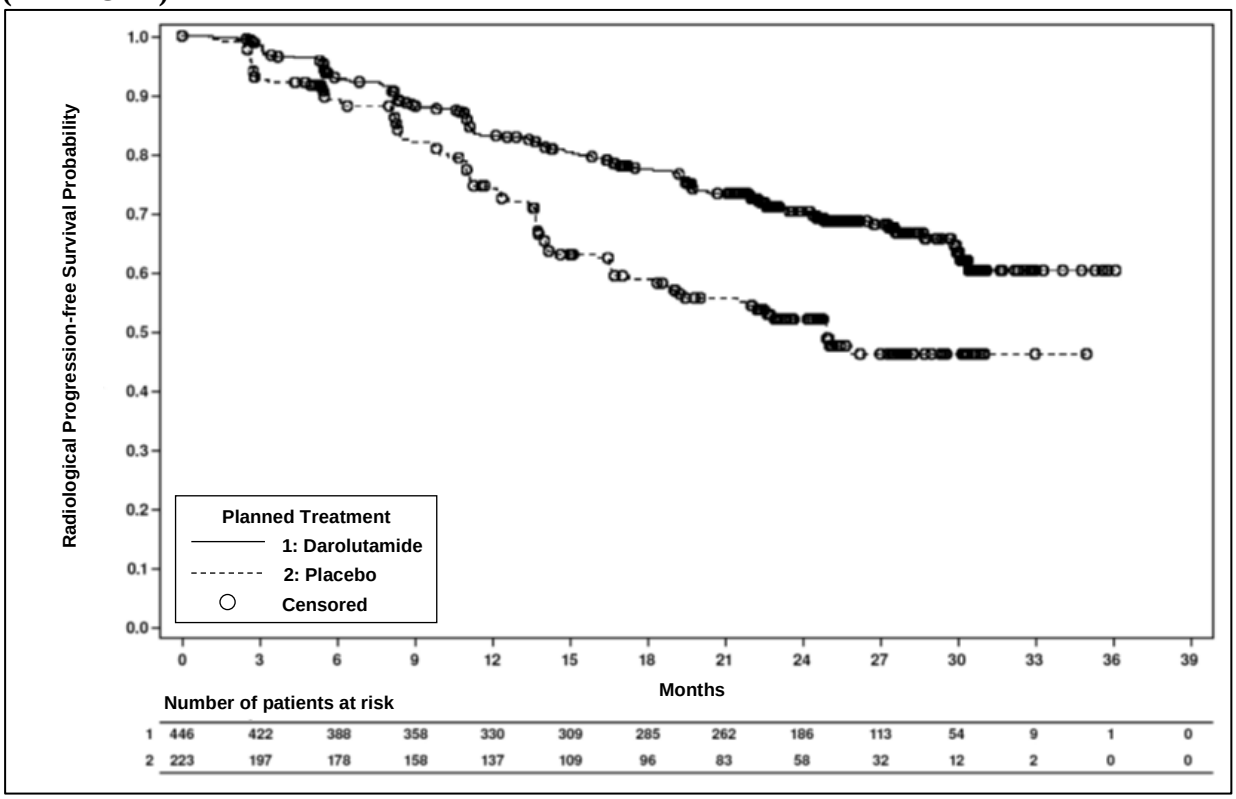
The primary efficacy endpoint was radiological progression free survival (rPFS). Secondary endpoints were overall survival (OS), time to initiation of subsequent anticancer therapy, time to castration-resistant prostate cancer, time to PSA progression, PSA undetectable rates and time to pain progression. Pain progression was assessed using the patient reported outcome (PRO) Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF), defined as at least a 2-point worsening from nadir, or initiation of short- or long-acting opioid use for malignant disease for ≥7 consecutive days. The data cut-off for the rPFS analysis was 07 Jun 2024. After the primary analysis of rPFS, once the study was unblinded, patients receiving placebo were offered treatment with open-label darolutamide (cross-over option). Among the 63 patients still on placebo treatment at the data cut-off for primary analysis 60 (95%) crossed over to receive darolutamide treatment. The data cut-off for the final OS analysis was 10 Jan 2025. The OS analysis was not adjusted for confounding effects of cross-over.

Table 4: Efficacy results from the ARANOTE study

Efficacy parameter	Number (%) of patients with events		Median (months) (95% CI)		Hazard Ratio[a] (95% Confidence Interval [CI]) p-value (one-sided)[b]
	Darolutamide (N=446)	Placebo (N=223)	Darolutamide (N=446)	Placebo (N=223)	
Radiographic progression free survival[c]	128 (28.7%)	94 (42.2%)	A (A, A)	25.0 (19.0, A)	0.541 (0.413, 0.707) <0.0001
Overall survival[d]	115 (25.8%)	70 (31.4%)	A (A, A)	A (A, A)	0.776 (0.577, 1.045)

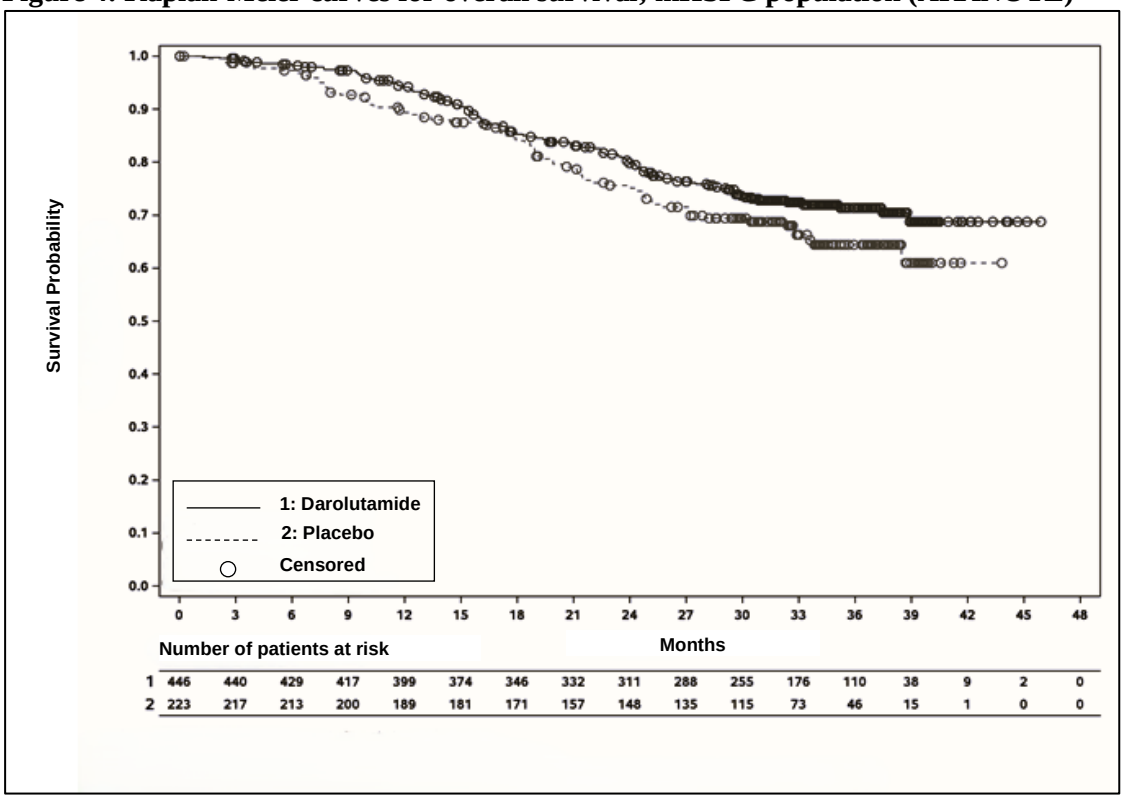
[a] Hazard ratio < 1 favours darolutamide
[b] based on stratified log-rank test
[c] the data cut-off for the rPFS analysis was 07 Jun 2024.
[d] the p-value for OS did not reach the pre-defined threshold for statistical significance at the time of the final OS analysis. The data cut-off was 10 Jan 2025.
A: value cannot be estimated due to censored data

Figure 3: Kaplan-Meier curves for radiographic progression free survival; mHSPC population (ARANOTE)[a]



[a] rPFS rate at 12 months was 83.1% (95% CI, 79.5% to 86.7%) in the darolutamide arm vs 74.1% (95% CI, 68.0% to 80.2%) in the placebo arm. rPFS rate at 24 months was 70.3% (95% CI, 65.7% to 74.9%) in the darolutamide arm vs 52.1% (95% CI, 44.7% to 59.5%) in the placebo arm. The data cut-off was 07 Jun 2024.

Figure 4: Kaplan-Meier curves for overall survival; mHSPC population (ARANOTE)[a]



[a] OS rate at 36 months was 71.4% (95% CI, 66.8% to 76.0%) in the darolutamide arm vs 64.4% (95% CI, 57.3% to 71.4%) in the placebo arm. The data cut-off was 10 Jan 2025.

metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) - treatment with darolutamide in combination with docetaxel

The efficacy and safety of darolutamide in combination with docetaxel was assessed in a multicentre, double-blind, placebo-controlled phase III study (ARASENS) in patients with mHSPC. In total, 1306 patients were randomised 1:1 to receive 600 mg darolutamide orally twice daily (n=651) or matching placebo (n=655), concomitantly with 75 mg/m^2 of docetaxel for 6 cycles. Treatment with darolutamide or placebo continued until symptomatic progressive disease, change of antineoplastic therapy, unacceptable toxicity, death, or withdrawal.

Presence of metastasis was assessed by independent central radiological review. Patients with regional lymph node involvement only (M0) were excluded from the study. Randomisation was stratified by extent of disease (non-regional lymph nodes metastases only (M1a), bone metastases with or without lymph node metastases (M1b) or visceral metastases with or without lymph node metastases or with or without bone metastases (M1c)) and by alkaline phosphatase level (< or ≥ upper limit of normal) at study entry. Patients with brain metastases were allowed to enter the study but there were no patients with brain metastasis enrolled.

The following patient demographics and disease characteristics were balanced between treatment arms. The median age was 67 years (range 41-89) and 0.5% of patients were 85 years of age or older. The racial distribution was 52% White, 36% Asian, and 4% Black. A majority of patients had a Gleason score of 8 or higher at diagnosis (78%). 71% of patients had an ECOG PS score of 0 and 29% of patients had an ECOG PS score of 1. There were 86.1% of patients with *de novo* and 12.9% of patients with recurrent disease. At study entry 3% of patients had M1a, 79.5% had M1b and 17.5% had M1c; alkaline phosphatase was < ULN in 44.5% of patients and ≥ ULN in 55.5% of patients; median PSA level at baseline was 30.3 µg/L and 24.2 µg/L for darolutamide vs the placebo group, respectively. Patients with a medical history of seizure were allowed to enter the study, and 4 patients (0.6%) were enrolled in the darolutamide+docetaxel arm.

77.0% of patients had high-volume disease and 23.0% had low-volume disease. High-volume disease was defined as presence of visceral metastases or 4 or more bone lesions, with at least 1 metastasis

beyond the vertebral column and pelvic bones. Around 25% of patients received concomitant treatment with bisphosphonates or denosumab.

The primary efficacy endpoint was overall survival (OS). Secondary endpoints were time to castration-resistant prostate cancer, time to pain progression, symptomatic skeletal event free survival (SSE-FS), time to first symptomatic skeletal event (SSE), time to initiation of subsequent antineoplastic therapy, time to worsening of disease-related physical symptoms, and time to initiation of opioid use for ≥ 7 consecutive days. Pain progression was assessed using the patient-reported outcome (PROs) Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF), defined as at least a 2-point worsening from nadir, or initiation of short- or long-acting opioid use for pain for ≥7 consecutive days.

The median duration of treatment was 41.0 months (range: 0.1 to 56.5 months) in patients treated with darolutamide+docetaxel and 16.7 months (range: 0.3 to 55.8 months) in patients treated with placebo+docetaxel. 87.6% and 85.5% of patients received full 6 cycles of docetaxel and 1.5% and 2.0% of patients did not receive docetaxel in darolutamide+docetaxel and placebo+docetaxel arm, respectively.

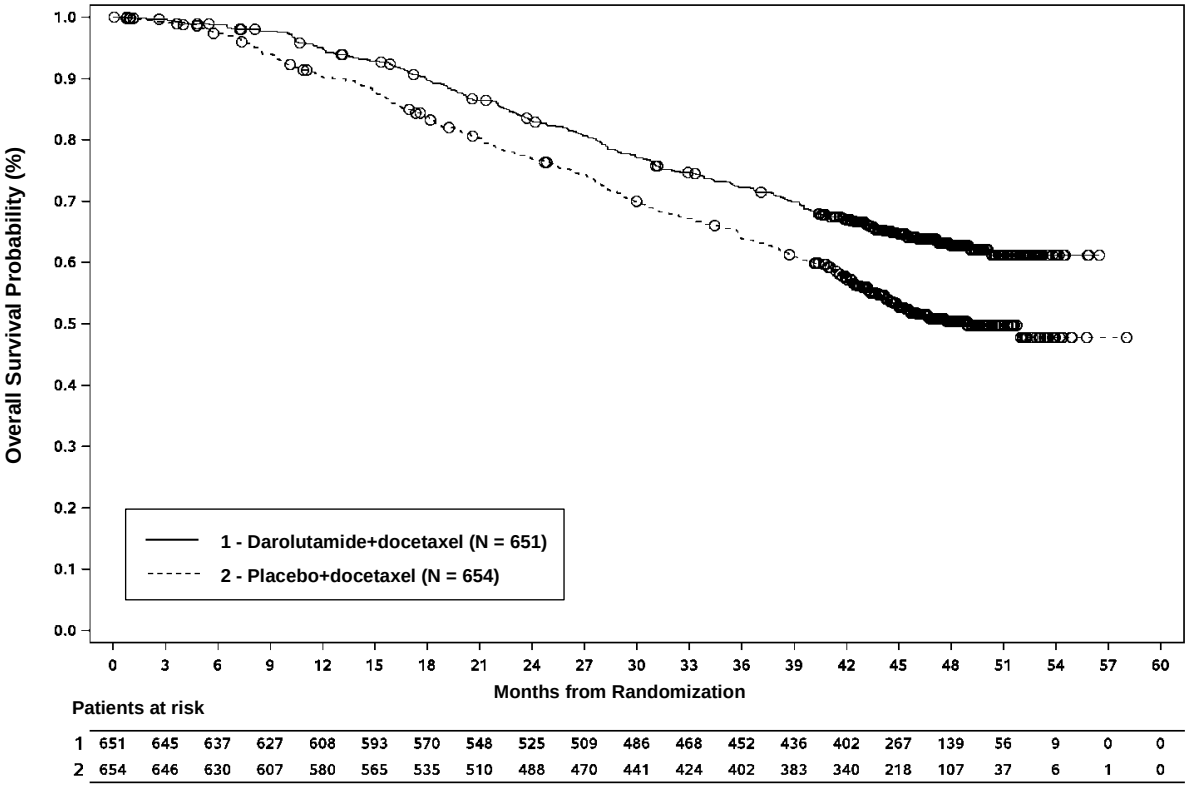
Table 5: Efficacy results from the ARASENS study

Efficacy parameter	**Number (%) of patients with events**		**Median (months) (95% CI)**		**Hazard Ratio[b] (95% Confidence Interval [CI]) p-value (one-sided)[c]**
	Darolutamide + docetaxel (N=651)	**Placebo + docetaxel (N=654)[a]**	**Darolutamide + docetaxel (N=651)**	**Placebo + docetaxel (N=654)[a]**	
Overall survival[d]	229 (35.2%)	304 (46.5%)	NR (NR, NR)	48.9 (44.4, NR)	0.675 (0.568, 0.801) <0.0001

[a] one patient in placebo arm was excluded from all analyses
[b] Hazard ratio < 1 favours darolutamide
[c] based on stratified log-rank test
[d] OS results were consistent across patient subgroups, including extent of disease and alkaline phosphatase levels
NR: not reached

The following secondary efficacy endpoints showed a statistically significant advantage in favour of the patients in the darolutamide+docetaxel arm compared to patients in the placebo+docetaxel arm: time to castration-resistant prostate cancer (median NR vs 19.1 months; HR=0.357, p<0.0001); time to first symptomatic skeletal event (median NR vs NR months; HR=0.712, p=0.0081); time to initiation of subsequent antineoplastic chemotherapy (median NR vs 25.3 months; HR=0.388, p<0.0001); time to pain progression (median NR vs 27.5 months; HR=0.792, p=0.0058); symptomatic skeletal event free survival time (median 51.2 vs 39.7 months; HR=0.609, p<0.0001).

Figure 5: Kaplan-Meier curves of overall survival (ARASENS)[a]



[a] OS rate at 36 months was 72.3% (95% CI, 68.8% to 75.8%) in the darolutamide+docetaxel arm vs 63.8% (95% CI, 60.1% to 67.6%) in the placebo+docetaxel arm.
OS rate at 48 months was 62.7% (95% CI, 58.7% to 66.7%) in the darolutamide+docetaxel arm vs 50.4% (95% CI, 46.3% to 54.6%) in the placebo+docetaxel arm.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with darolutamide in all subsets of the paediatric population in prostate malignant neoplasms (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

General introduction

Darolutamide consists of two diastereomers [(*S*,*R*)-darolutamide and (*S*,*S*)-darolutamide] which interconvert via the main circulating metabolite called keto-darolutamide. *In vitro*, all three substances show similar pharmacological activity. Darolutamide is poorly soluble in aqueous solvents over a large pH range and generally more soluble in organic solvents.

Absorption

Following oral administration of 600 mg (2 tablets of 300 mg) twice daily, peak plasma concentrations of darolutamide at steady state were 4.79 mg/L (coefficient of variation: 30.9%) in nmCRPC patients in the ARAMIS study and 3.84 mg/L (coefficient of variation: 35.6%) in mHSPC patients in the ARASENS study. Median time to achieve peak plasma concentrations was 3 to 4 hours. The ratio of the two diastereomers, (*S*,*R*)-darolutamide to (*S*,*S*)-darolutamide, changed from a 1:1 ratio in the tablet to an approximately 1:9 ratio in plasma based on AUC_{0-12} data at steady-state. Following oral administration together with food, steady-state is reached after 2-5 days of repeated twice-daily dosing.
The absolute bioavailability compared to an intravenous injection is approximately 30% following oral administration of a NUBEQA tablet containing 300 mg darolutamide under fasted conditions. Bioavailability of darolutamide was enhanced by 2.0- to 2.5-fold when administered with food. A similar increase of exposure was observed for the major metabolite keto-darolutamide.

Distribution

The apparent volume of distribution of darolutamide after intravenous administration is 119 L indicating that darolutamide is widely distributed throughout the body to both intracellular and extracellular fluid spaces.
Darolutamide is moderately (92%) bound to human plasma proteins without any difference between the two diastereomers. The major metabolite of darolutamide, keto-darolutamide, is highly (99.8%) bound to plasma proteins.
Passage of darolutamide across the blood-brain barrier has not been studied clinically. However, brain exposures to darolutamide in terms of AUC_{0-24} are very low with 4.5% of plasma exposure after single dose in rats and 1.9-3.9% after repeated dose in mice. This indicates low passage of darolutamide across the intact blood-brain barrier in rats and mice and a low likelihood that darolutamide crosses the intact blood-brain barrier in humans to a clinically relevant extent.

Biotransformation

The diastereomers (*S*,*R*)-darolutamide and (*S*,*S*)-darolutamide are able to interconvert via the metabolite keto-darolutamide with a preference for (*S*,*S*)-darolutamide.
Following single oral administration of 300 mg ^{14}C-darolutamide given as an oral solution, keto-darolutamide is the only major metabolite with about 2-fold higher total exposure in plasma compared to darolutamide. Darolutamide and keto-darolutamide accounted together for 87.4% of the ^{14}C-radioactivity in plasma indicating that all other metabolites are of minor importance.
Darolutamide is metabolised primarily by oxidative metabolism mediated mainly by CYP3A4, as well as by direct glucuronidation mediated preferentially by UGT1A9 and UGT1A1. In addition, mainly the AKR1C isoforms were shown to catalyse the reduction of keto-darolutamide to the substance diastereomers.

Elimination

The effective half-life of darolutamide and keto-darolutamide in plasma of patients is approximately 18 to 20 hours. Of the two diastereomers comprising darolutamide, (*S*,*R*)-darolutamide has a shorter effective half-life of 9 hours compared to (*S*,*S*)-darolutamide with an effective half-life of 22 hours.
The clearance of darolutamide following intravenous administration was 116 mL/min (CV: 39.7%). A total of 63.4% of substance-related material is excreted in the urine (approximately 7% unchanged), 32.4% is excreted in the faeces. More than 95% of the dose was recovered within 7 days after administration.

Linearity / Non-linearity

In the dose range of 100 to 700 mg (after single dose and at steady state), the exposure to the two diastereomers and the major metabolite keto-darolutamide increases linearly in a nearly dose-related manner. Based on a saturated absorption, no further increase in exposure to darolutamide was observed at 900 mg twice daily.

Special populations

Elderly
No clinically relevant differences in the pharmacokinetics of darolutamide were observed (65-95 years).

Renal impairment
In a clinical pharmacokinetic study, AUC and C_{max} for darolutamide were 2.5 and 1.6-fold higher in patients with severe renal impairment (estimated Glomerular Filtration Rate [eGFR] 15 to 29 mL/min/1.73 m^2) compared to healthy volunteers.
A population pharmacokinetic analysis indicates a 1.1-, 1.3- and an approximately 1.5-fold higher exposure (AUC) of darolutamide in patients with mild, moderate and severe renal impairment (eGFR 15 to 89 mL/min/1.73 m^2) compared to patients with normal renal function.
The pharmacokinetics of darolutamide has not been studied in patients with end-stage renal disease receiving dialysis (eGFR < 15 mL/min/1.73 m^2).

Hepatic impairment
In a clinical pharmacokinetic study, C_{max} and AUC for darolutamide were 1.5 and 1.9-fold higher in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) compared to healthy volunteers. There are no data for patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C).

Ethnic differences
No clinically relevant differences in the pharmacokinetics of darolutamide were observed based on ethnicity (White, Japanese, non-Japanese Asian, Black or African American). A population pharmacokinetic analysis indicated a geometric mean increase in exposure (AUC) of up to 1.56-fold (90% CI: 1.43 to 1.70) in Japanese patients compared to patients from all other regions in both the ARAMIS and ARASENS studies.

5.3 Preclinical safety data

Systemic toxicity

In repeated dose toxicity studies in rats and dogs, the main findings were changes in the male reproductive organs (decreases in organ weight with atrophy of the prostate and epididymides). These effects occurred at systemic exposures in the range of or below the anticipated human exposure (based on AUC comparison). Additional changes to reproductive tissues included minimal increase in vacuolation of the pituitary gland, atrophy and secretory reduction in seminal vesicles and mammary glands in rats as well as testicular hypospermia, seminiferous tubule dilatation and degeneration in dogs. Changes in the male reproductive organs in both species were consistent with the pharmacological activity of darolutamide and reversed or partially resolved after 4- to 8-week recovery periods.

Embryotoxicity / teratogenicity

Studies on developmental toxicity have not been performed.

Reproduction toxicity

Studies on reproductive toxicity have not been performed. However, male fertility is likely to be impaired based on the findings in repeat-dose toxicity studies in rats and dogs, which are consistent with the pharmacological activity of darolutamide.

Genotoxicity and carcinogenicity

Darolutamide did not induce mutations in the microbial mutagenesis (Ames) assay. At high concentrations, darolutamide did induce structural chromosome aberrations *in vitro* in cultured human lymphocytes. However, in the *in vivo* combined bone marrow micronucleus test and the Comet assay in the liver and duodenum of the rat, no genotoxicity was observed at exposures in excess of the maximum human exposure.
Oral administration of darolutamide to male rasH2 transgenic mice for 6 months did not show carcinogenic potential at doses up to 1000 mg/kg/day, which is 0.9-1.3 times for darolutamide and 2.1-2.3 times for keto-darolutamide the clinical exposure (AUC) at the recommended clinical daily dose of 1200 mg/day. Based on this study carcinogenic risk of darolutamide cannot be completely excluded.

Safety pharmacology

In vitro, darolutamide weakly inhibited the hERG potassium current and the L-type calcium channel. *In vivo*, in anaesthetised dogs, darolutamide slightly decreased the QT interval duration, but this effect was not found in conscious dogs.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Calcium hydrogen phosphate (E 341)
Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Magnesium stearate (E 470b)
Povidone (E 1201)

Film-coating
Hypromellose
Lactose monohydrate
Macrogol (E 1521)
Titanium dioxide (E 171)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PVC/Aluminium foil blisters containing 16 film-coated tablets.
Each pack contains 112 film-coated tablets.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1432/001 112 film-coated tablets

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 27 March 2020
Date of latest renewal: 24 October 2024

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

欧州製品概要　4.9項までの和訳を以下に示す。

1.　医薬品名

NUBEQA 300mgフィルムコーティング錠

2.　成分及び含量

フィルムコーティング錠1錠中にダロルタミド300mgを含有。

既知の効果を有する添加物

フィルムコーティング錠1錠中にラクトース一水和物186mgを含有（4.4項参照）。
添加剤の一覧は、6.1項を参照。

3.　剤形

フィルムコーティング錠（錠剤）
白～オフホワイトの楕円形錠剤（長さ16mm、幅8mm）の片面に300、その裏面にBAYERの刻印がある。

4.　臨床的特徴

4.1　効能・効果

下記の疾患を有する成人男性患者の治療

- 転移性疾患を発症するリスクの高い、遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）（5.1項参照）。
- アンドロゲン遮断療法（ADT）の併用下において、遠隔転移を有するホルモン感受性前立腺癌（mHSPC）（5.1項参照）。
- ドセタキセル及びアンドロゲン遮断療法（ADT）の併用下において、遠隔転移を有するホルモン感受性前立腺癌（mHSPC）（5.1項参照）。

4.2　用法・用量

治療は、前立腺癌の治療経験を積んだ専門医が実施及び監督すること。

用量

ダロルタミド600mg（300mg錠2錠）1日2回を推奨用量とする。1日総投与量は1200mgに相当する（5.2項参照）。

ダロルタミド投与は、疾患進行又は許容できない毒性発現まで継続する。

外科的去勢をされていない患者では、治療中、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アゴニスト又はアンタゴニスト（GnRHアナログ）による内科的去勢を継続すること。

遠隔転移を有するホルモン感受性前立腺癌（mHSPC）―ドセタキセルの併用下でのダロルタミド投与
mHSPC患者には、ドセタキセルとの併用でダロルタミド投与を開始すること（5.1項参照）。ダロルタミドの投与開始から6週間以内にドセタキセル6サイクルの投与を開始すること。ドセタキセルの製品概要の使用上の注意事項に従うこと。ドセタキセルの延期、休薬、又は中止にかかわらず、疾患進行又は許容できない毒性発現までダロルタミドは投与継続すること。

服用忘れ
飲み忘れた場合は、次の服用前に、気がついた時点で速やかに1回分を服用すること。2回分を一度に飲まないこと。

用量調節
ダロルタミドに関連するグレード3以上の毒性又は忍容できない副作用があらわれた場合（4.4項及び4.8項参照）は、症状が回復するまで休薬又は300mg1日2回に減量する。回復後、1回600mg1日2回の用量で治療を再開することができる。

300mg1日2回を下回る減量は、有効性が確立されていないため推奨されない。

特定の背景を有する患者

高齢者集団
高齢者における用量調節は不要である（5.2項参照）。

腎機能障害
軽度又は中等度の腎臓機能障害を有する患者における用量調節は不要である。
透析を受けていない重度の腎機能障害（eGFR 15～29mL/min/1.73m^2）を有する患者においては、開始用量として300mgを1日2回投与とすることが推奨される（4.4及び5.2項参照）。

肝機能障害
軽度の肝機能障害を有する患者における用量調節は不要である。
中等度の肝機能障害におけるダロルタミドの薬物動態に関するデータは限られている。なお、重度の肝機能障害患者を対象とした検討は行われていない。
中等度及び重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B及びC）に対しては、1回300mgを1日2回投与から開始することが推奨される（4.4及び5.2項参照）。

小児集団
小児集団におけるダロルタミドの使用例はない。

投与方法

本剤は経口剤である。
食後にかまずに服用すること（5.2項参照）。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又は6.1項に記載されている添加剤のいずれかに対する過敏症。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性（4.6項参照）。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

腎機能障害

重度の腎機能障害患者におけるデータは限られている。
曝露量が増加する可能性があるため、患者の副作用を注意深く観察する必要がある（4.2及び5.2項項参照）。

肝機能障害

中等度の肝機能障害患者におけるデータは限られており、重度の肝機能障害患者における検討はされていない。

曝露量が増加する可能性があるため、患者の副作用を注意深く観察する必要がある（4.2及び5.2項参照）。

心血管疾患

過去6ヵ月間に、脳卒中、心筋梗塞、重度／不安定狭心症、冠動脈・末梢動脈バイパス術及び症候性うっ血性心不全等の臨床的に重要な心血管系疾患の病歴を有する患者は臨床試験から除外された。したがって、これらの患者におけるダロルタミドの安全性は確立していない。
本剤が処方された場合、臨床的に重大な心血管疾患を有する患者は、確立されたガイドラインに沿った治療を受けること。

肝毒性

薬剤誘発性肝障害が疑われる肝機能検査値異常が認められた場合、ダロルタミドの投与を中止すること（4.8項参照）。

他の医薬品との併用

ダロルタミドによる治療中に強いCYP3A4及びP-gpの誘導薬を使用すると、ダロルタミドの血漿中濃度が減少する可能性があることから、治療上の代替薬がない場合を除き、併用は推奨されない。CYP3A4又はP-gpを誘導する可能性の低い代替併用薬の選択を検討すること（4.5項参照）。

ダロルタミドとBCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質となる薬剤の併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、副作用の発現を観察すること。
ロスバスタチンとの併用投与は、治療上の代替薬がない場合を除き避けること（4.5項参照）。

アンドロゲン遮断療法はQT間隔を延長させる可能性がある

QT延長の危険因子を有する患者及びQT間隔を延長させる可能性のある医薬品を併用している患者（4.5項参照）では、本剤を開始する前に、医師はトルサード ド ポアントの可能性を含めたベネフィット・リスク比を評価すること。

添加物について

本剤は乳糖を含有している。ガラクトース不耐症、総ラクターゼ欠損症、グルコース-ガラクトース吸収不全症などのまれな遺伝性の問題を有する患者には、本剤を服用しないこと。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

ダロルタミドに対するその他の医薬品の影響

CYP3A4及びP-gpの誘導薬
ダロルタミドはCYP3A4及びP糖タンパク（P-gp）の基質である。
本剤による治療中に、強い又は中等度のCYP3A4誘導薬及びP-gp誘導薬（カルバマゼピン、フェノバルビタール、セントジョンズワート、フェニトイン、リファンピシンなど）を使用することは、治療選択肢がない場合を除き推奨されない。CYP3A4又はP-gpを誘導作用のない又は中程度以下の代替併用薬の選択を考慮すること。
強いCYP3A4及びP-gp誘導薬であるリファンピシン（600mg）を反復経口投与した後、ダロルタミド（600mg）を食後に単回投与で併用したとき、平均曝露量（AUC_{0-72}）は72%減少し、ダロルタミドのC_{max}は52%減少した。

CYP3A4、P-gp及びBCRP阻害薬
ダロルタミドはCYP3A4、P-gp及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質である。
CYP3A4、P-gp又はBCRP阻害薬を投与した場合も、臨床的に重要な薬物間相互作用の可能性はないと考えられる。ダロルタミドはCYP3A4、P-gp又はBCRP阻害薬との併用投与が可能である。ダロル

タミドとP-gp及び強いCYP3A4阻害薬との併用により、ダロルタミドの曝露量が上昇し、ダロルタミドの副作用の発現の危険性が増大するおそれがある。ダロルタミドの副作用の有無をより頻回に確認し、必要に応じてダロルタミドの投与量を変更することが推奨される。

CYP3A4に対する強力な阻害薬であり、P-gp及びBCRPの阻害薬であるイトラコナゾール（第1日に200mgを1日2回、その後7日間1日1回）とダロルタミド単回投与（第5日に600mgを食後に投与）を併用したとき、平均曝露量（AUC_{0-72}）は1.7倍に増加し、ダロルタミドのC_{max}は1.4倍に増加した。

UGT1A9阻害薬
ダロルタミドはUGT1A9の基質である。
UGT1A9阻害薬を投与する場合、臨床的に重要な薬物間相互作用は予測されない。本剤はUGT1A9阻害薬と併用投与可能である。
母集団薬物動態解析の結果、UGT1A9阻害薬とダロルタミドとの併用投与により、ダロルタミドの曝露量（AUC_{0-72}）が1.2倍に増加した。

ドセタキセル
mHSPC患者を対象にダロルタミドとドセタキセルを併用したとき、ダロルタミドの薬物動態に臨床的に重要な変化は認められなかった（5.1項参照）。

<u>その他の医薬品に対するダロルタミドの影響</u>

BCRP、OATP1B1 及びOATP1B3の基質となる薬剤
ダロルタミドはBCRP並びに有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1及び1B3の阻害薬である。
ロスバスタチンの併用投与は、他に治療選択肢がない限り避けるべきである。BCRP、OATP1B1及びOATP1B3を阻害する可能性の低い代替併用薬の選択を考慮すること。
ダロルタミド（600mgを1日2回、5日間）とロスバスタチン（5mg）を食後に単回投与で併用したとき、ロスバスタチンの平均曝露量（AUC）及びC_{max}が約5倍に増加した。
ダロルタミドとその他のBCRPの基質となる薬剤との併用投与は、可能な限り避けること。ダロルタミドとの併用により、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質である他の併用薬（メトトレキサート、スルファサラジン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン等）の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
したがって、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質となる薬剤の副作用について患者を観察することが推奨される。さらに、ダロルタミドと併用する場合には、これらの基質となる薬剤の添付文書に従うこと。

P-gpの基質となる薬剤
P-gpの基質となる薬剤を投与する場合、臨床的に重要な薬物間相互作用は予測されない。ダロルタミドはP-gpの基質となる薬剤（ジゴキシン、ベラパミル、ニフェジピンなど）と併用投与可能である。P-gp基質であるダビガトランエテキシラートとダロルタミドを併用投与したとき、ダビガトランの曝露量（AUC及びC_{max}）の上昇は認められなかった。

CYP3A4の基質となる薬剤
ダロルタミドはCYP3A4の弱い誘導薬である。
CYP基質を投与する場合、臨床的に重要な薬物間相互作用は予測されない。ダロルタミドは、CYP基質（ワルファリン、L-チロキシン、オメプラゾール等）と併用投与可能である。
ダロルタミド（600mg 1日2回9日間）を投与後にCYP3A4の基質薬であるミダゾラム（1mg）を食後に単回投与したとき、ミダゾラムの曝露量（AUC）及びC_{max}の平均値はそれぞれ29%及び32%減少した。
ダロルタミドは、*in vitro*において臨床用量で特定のCYP基質薬の代謝を阻害しなかった。

ドセタキセル
mHSPC患者を対象にダロルタミドとドセタキセルを併用投与したとき、ドセタキセルの薬物動態

に臨床的に重要な変化は認められなかった（5.1項参照）。

QT間隔を延長する医薬品
アンドロゲン遮断療法はQT間隔を延長させる可能性があるため、QT間隔を延長させることが知られている医薬品又はトルサード ド ポアントを誘発する可能性のある医薬品との併用は慎重に検討すること。これには、クラスIA（キニジン、ジソピラミド等）又はクラスⅢ（アミオダロン、ソタロール、ドフェチリド、イブチリド等）の抗不整脈薬、メサドン、モキシフロキサシン、及び抗精神病薬（ハロペリドール等）などの医薬品が含まれる。

4.6　受胎能、妊娠、及び授乳

本剤は妊娠可能な女性には適用されない。妊婦又は妊娠している可能性のある女性、あるいは授乳中の女性には使用しないこと（4.1及び4.3項参照）。

生殖能を有する女性／男女の避妊

ダロルタミド又はその代謝物が精液に移行するかどうかは不明である。妊娠可能な女性と性行為を行う場合は、妊娠を防ぐため、本剤による治療中及び治療終了後1週間は効果の高い避妊法（年間失敗率1%未満）を用いるべきである。

妊娠

その作用機序に基づき、ダロルタミドは胎児への障害の可能性がある。非臨床生殖毒性試験は実施されていない（5.3項参照）。
ダロルタミド又はその代謝物が精液に移行するかどうかは不明である。妊婦と性行為を行う場合は、本剤による治療中及び治療終了後1週間はコンドームを使用すべきである。胎児の発育に影響を及ぼす可能性があるため、アンドロゲン受容体阻害薬の精液を介した妊婦から胎児への曝露は避けなければならない。

授乳

ダロルタミド又はその代謝物の乳汁移行については不明である。なお、乳汁中へのダロルタミド及び代謝物の移行を検討した試験は実施されていない（5.3項参照）。母乳による小児へのリスクは除外できない。

受胎能

受胎能に対するダロルタミドの影響に関する臨床データはない。
動物実験に基づくと、本剤は生殖能を有する男性の妊孕性を損なう可能性がある（5.3節項参照）。

4.7　自動車の運転及び機械操作に対する影響

本剤は、自動車の運転及び機械の操作能力に及ぼす影響がない、又はその影響が問題にならない程度である。

4.8　副作用

安全性プロファイルの概要

最も高頻度に認められた副作用は、

- ダロルタミドを投与したnmCRPC患者及びmHSPC患者では疲労・無力症状態（13.7%）である。
- ダロルタミドとドセタキセルの併用投与したmHSPC患者では発疹（16.6%）及び高血圧（13.8%）である。

ダロルタミドと併用する医薬品の安全性情報の詳細は、個々の併用薬の製品概要を参照すること。

副作用の一覧表

ダロルタミドを投与したnmCRPC患者及びmHSPC患者で認められた副作用を表1に示す。また、ダロルタミドとドセタキセルの併用投与したmHSPC患者で認められた副作用を表2に示す。
副作用は器官別大分類に従って分類している。臨床で報告された副作用を発現頻度別に分類した。頻度は、非常に高頻度（≧1/10）、高頻度（≧1/100～<1/10）、低頻度（≧1/1,000～<1/100）、まれ（≧1/10,000～<1/1,000）、非常にまれ（<1/10,000）、不明（入手可能なデータからは推定できない）と定義する。
頻度群ごとに、重篤度の高い順に副作用を示す。

表1:ARAMIS試験及びARANOTE試験においてダロルタミドを投与したnmCRPC患者及びmHSPC患者で報告された副作用[a]

器官別大分類（MedDRA）	非常に高頻度[a]	高頻度
心臓障害		虚血性心疾患[b]、心不全[c]
皮膚及び皮下組織障害		発疹[d]
筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛 骨折
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労/無力症状態[e]	
臨床検査[f]	好中球数減少、血中ビリルビン増加、ALT上昇、AST上昇	

a ARAMIS試験及びARANOTE試験における曝露期間の中央値はダロルタミド群で18.2ヵ月（範囲：0.0～44.3ヵ月）、プラセボ群で11.6ヵ月（範囲：0.0～40.5ヵ月）であった。
b 冠動脈硬化症、冠動脈疾患、冠動脈閉塞、冠動脈狭窄、急性冠症候群、急性心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、心筋虚血を含む。
c 心不全、急性心不全、慢性心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、駆出率の保たれた心不全を含む。
d 発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、膿疱性皮疹、紅斑、皮膚炎を含む。
e 疲労及び無力症並びに嗜眠及び倦怠感を含む。
f 有害事象共通用語規準（CTCAE）version 5.0。臨床検査値の異常として報告された数値をもとに発現頻度を示す。

表2:ARASENS試験でダロルタミドとドセタキセルを併用投与したmHSPC患者で報告された副作用[a, b]

器官別大分類（MedDRA）	非常に高頻度[a]	高頻度
血管障害	高血圧[c]	
皮膚及び皮下組織障害	発疹[d, e]	
筋骨格系及び結合組織障害		骨折
生殖系および乳房障害		女性化乳房
臨床検査[f]	好中球数減少、血中ビリルビン増加、ALT上昇、AST上昇	

a 曝露期間の中央値はダロルタミド＋ドセタキセル群で41.0ヵ月（範囲：0.1～56.5ヵ月）、プラセボ+ドセタキセル群で16.7ヵ月（範囲：0.3～55.8ヵ月）であった。
b 副作用の発現はダロルタミドのみに起因するのではなく、併用薬に起因するものも含まれる。
c 高血圧、血圧上昇、及び高血圧緊急症を含む。

d 発疹、薬疹、紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、掻痒性皮疹、膿疱性皮疹、小水疱性皮疹、紅斑、皮膚炎を含む。
e 投与開始から6ヵ月までの期間での発現頻度が最も高かった。
f 有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.03。臨床検査値の異常として報告された数値をもとに発現頻度を示す。

特定の副作用に関する記述

肝機能検査

ダロルタミド投与において、上限正常値（ULN）の5倍以上及び20倍以上のグレード3及び4のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び／又はアスパラギンサンアミノトランスフェラーゼ（AST）上昇を伴う特異的な薬剤誘発性肝障害が報告されている。トランスアミナーゼ上昇には総ビリルビンの正常上限値の2倍以上の増加を伴うものも報告されている。発現までの期間はダロルタミド投与開始から1ヵ月から12ヵ月であった。多くの症例でALT及びASTの上昇は可逆的であった。詳細は4.4項を参照すること。

遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）及び遠隔転移を有するホルモン感受性前立腺癌（mHSPC）―ダロルタミド投与

疲労

疲労/無力症状態は、ダロルタミド群の13.7%、プラセボ群の11.7%の患者で報告された。そのうち最悪グレード3だったのは、ダロルタミド群の0.4%、プラセボ群の0.9%だった。疲労（無力症、嗜眠又は倦怠感を除く）が患者の大部分（ダロルタミド群の10.0%及びプラセボ群の8.5%）で認められた。

骨折

骨折は、ダロルタミド群の4.1%、プラセボ群の3.2%に認められた。

虚血性心疾患と心不全

ダロルタミド群の3.4%、プラセボ群の2.2%に虚血性心疾患が認められた。グレード5の事象は、ダロルタミド群で0.4%、プラセボ群で0.4%に認められた。心不全はダロルタミド群の1.6%、プラセボ群の0.9%に認められた。

好中球数減少

臨床検査値異常として好中球数減少が報告されたのは、ダロルタミド群で17.3%、プラセボ群で7.4%であった。好中球数の最低値までの期間の中央値は225日であった。臨床検査値異常は、重症度が主にグレード1又は2の事象であった。グレード3及び4の好中球数減少は、それぞれ患者の2.6%及び0.3%で報告された。好中球減少症によりダロルタミドを完全に中止したのは1例のみであった。好中球減少症は一過性又は可逆性（患者の83%）のいずれかであり、臨床的に重要な徴候又は症状との関連は認められなかった。

血中ビリルビン増加

臨床検査値異常としてビリルビン増加がダロルタミド群で16.1%、プラセボ群で6.1%に認められた。これらの事象は主に重症度はグレード1又は2であり、臨床的に重要な徴候又は症候との関連は認められず、ダロルタミドの投与休止後に回復した。グレード3のビリルビン増加は、ダロルタミド群の0.2%、プラセボ群の0%で報告された。ダロルタミド群では、ビリルビン増加の初回発現までの平均期間は187日であり、初回発現の平均持続期間は172日であった。ビリルビン増加により1例が投与を中止した。

AST上昇及びALT上昇

臨床検査値異常としてALT上昇がダロルタミド群で13.3%、プラセボ群で9.7%に認められた。臨

床検査値異常としてAST上昇はダロルタミド群で22.0%、プラセボ群で13.4%に認められた。これらの事象は主にグレード1又は2の重症度であり、臨床的に重要な徴候又は症候との関連は認められず、ダロルタミドの投与休止後に回復した。グレード3又は4のALT上昇がダロルタミド群の0.9%、プラセボ群の0.3%で報告された。グレード3又は4のAST上昇がダロルタミド群の1.2%、プラセボ群の0.3%で報告された。ダロルタミド投与群では、ALT上昇の初回発現までの平均期間は253日であり、AST増加の初回発現までの平均期間は257日であった。ALT上昇の初回発現の平均期間は122日であり、AST上昇の初回発現の平均期間は121日であった。ALT上昇により2例が、AST上昇により3例が投与を中止した。

遠隔転移を有するホルモン感受性前立腺癌（mHSPC）―ドセタキセルの併用下でのダロルタミド投与

高血圧

ARASENS試験でダロルタミド＋ドセタキセル投与群の13.8%、プラセボ＋ドセタキセルの投与群の9.4%で高血圧が認められた。グレード3の高血圧がダロルタミド＋ドセタキセル群の6.4%、プラセボ＋ドセタキセル群の3.5%で報告された。両群で各1名のグレード4の高血圧が報告された。

ダロルタミド＋ドセタキセル群では、グレード5の動脈硬化を伴うグレード5の高血圧が報告された。同患者は、長期的な高血圧の既往と喫煙歴があり、ダロルタミド投与開始から3年以上が経過後の事象であった。両群ともに、高血圧は高血圧の病歴のない患者でより多く報告された。

骨折

ダロルタミド＋ドセタキセル群の7.5%、プラセボ＋ドセタキセル群の5.1%で骨折が認められた。

好中球数減少

ダロルタミド＋ドセタキセル群の50.6%、プラセボ＋ドセタキセル群の45.5%で好中球数減少が認められた。グレード3及び4の好中球数減少はダロルタミド＋ドセタキセル群の34.4%、プラセボ＋ドセタキセル群の31.4%で報告された。いずれの投与群でも、好中球数減少及び好中球減少症の発生頻度は、投与開始から1ヵ月までが最も高く、その後発生頻度及び重症度は低下した。

血中ビリルビン増加

ダロルタミド＋ドセタキセル群の19.6%、プラセボ＋ドセタキセル群の10.0%で血中ビリルビン増加が認められた。その多くがグレード1又は2だった。グレード3及び4のビリルビン増加は、ダロルタミド＋ドセタキセル群の0.5%及びプラセボ＋ドセタキセル群の0.3%で報告された。

ALT及びAST上昇

ダロルタミド＋ドセタキセル群の42.3%、プラセボ＋ドセタキセル群の38.0%でALT上昇が報告された。また、ダロルタミド＋ドセタキセル群の43.9%、プラセボ＋ドセタキセル群の39.3%でAST上昇が報告された。ALT及びASTの増加は主にグレード１だった。グレード3及び4のALT上昇はダロルタミド＋ドセタキセル群の3.7%、プラセボ＋ドセタキセル群の3.0%で報告された。グレード3及び4のAST上昇はダロルタミド＋ドセタキセル群の3.6%、プラセボ＋ドセタキセル群の2.3%で報告された。

副作用が疑われる事象の報告

医薬品承認後に副作用が疑われる事象を報告することは重要である。これにより本医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続してモニタリングすることが可能となる。医療従事者には、Appendix Vに示した各国の報告システムを通して、副作用が疑われる全ての症例を報告することが求められる

4.9 過量投与

臨床試験で検討したダロルタミドの最高用量は900mg 1日2回であり、これは1日量では1,800mgに

相当する。この用量で用量制限毒性は認められなかった。
飽和吸収量（5.2項参照）及び急性毒性のエビデンスがないことを考慮すると、推奨用量を超えるダロルタミドを摂取しても毒性の発現は予想されていない。
推奨用量を超えて服用した場合には、予定通り次回の服用を行い、ダロルタミドによる治療を継続することができる。
ダロルタミドに対する解毒薬はなく、過量投与による症状も確立されていない。

Company Core Data Sheet
NUBEQA

Darolutamide

300 mg, Film-coated tablets

Version [redacted]

Based on GLC decision dated: [redacted]20[redacted]

For information only

<Italic text in brackets is explanatory only>
<Section numbering is optional>
<If a statement is valid for <u>one indication</u> only, this indication is indicated prior to the respective section header. If no indication is mentioned, the chapter is relevant for <u>all indications</u>>

* examples for national product trade names (PTN): NUBEQA

2～10頁目は非公表のため省略

1.7　同種同効品一覧表

ニュベクオ錠 300mg のアンドロゲン受容体(AR)陽性唾液腺癌の効能・効果の追加を目的とした承認事項一部変更承認申請時点において、抗アンドロゲン療法に用いられ、唾液腺癌又は頭頚部癌の効能・効果で承認された薬剤はない。

AR 陽性唾液腺癌においては HER2 陽性を示す場合もあることから、抗 HER2 療法に用いられ、本邦において唯一唾液腺癌の効能・効果で承認されている「ハーセプチン注射用 60／同 150」（承認効能・効果「HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌」）を同種同効品として選択する。ハーセプチンの HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対する用法・用量で併用することとされ、唾液腺癌を含む「頭頸部癌」の効能・効果をもつドセタキセル製剤として「タキソテール点滴静注用 20mg／同 80mg」を同種同効品に含める。

また、「保険診療における医薬品の取扱いについて」（昭和 55 年 9 月 3 日付保発第 51 号厚生省保険局長通知）に基づき、社会保険診療報酬支払基金が設置する審査情報提供検討委員会において検討が行われ、「アンドロゲン受容体陽性唾液腺癌」に対するビカルタミド及びリュープロレリン酢酸塩の適応外使用が保険審査上認められることとなった（令和 6 年 2 月 26 日付保医発 0226 第 1 号）。よって、唾液腺癌又は頭頸部癌の効能・効果はないものの、「カソデックス錠 80mg／同 OD 錠 80mg」、「リュープリン注射用 1.88mg／同注射用 3.75mg／同注射用キット 1.88mg／同注射用キット 3.75mg／同 SR 注射用キット 11.25mg／同 PRO 注射用キット 22.5mg」も本剤の同種同効品として選択する。

以上の同種同効品一覧を表1.7- 1に示し、添付文書の原文及び関連通知（保医発0226第1号）を添付する。

表 1.7- 1　同種同効品一覧表

販売名	ニュベクオ®錠 300mg	ハーセプチン® 注射用 60 ハーセプチン® 注射用 150	カソデックス® 錠 80mg カソデックス® OD 錠 80mg	タキソテール® 点滴静注用 20mg タキソテール® 点滴静注用 80mg	リュープリン® 注射用 1.88mg リュープリン® 注射用 3.75mg リュープリン® 注射用キット 1.88mg リュープリン® 注射用キット 3.75mg リュープリン® SR 注射用キット 11.25mg リュープリン® PRO 注射用キット 22.5mg
一般名	ダロルタミド	トラスツズマブ (遺伝子組換え)	ビカルタミド	ドセタキセル水和物	リュープロレリン酢酸塩
会社名	バイエル薬品株式会社	中外製薬株式会社	アストラゼネカ株式会社	サノフィ株式会社	武田薬品工業株式会社
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	・HER2 過剰発現が確認された乳癌 ・HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ・HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌 ・がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	前立腺癌	・乳癌 ・非小細胞肺癌 ・胃癌 ・頭頸部癌 ・卵巣癌 ・食道癌 ・子宮体癌 ・前立腺癌	**〈注射用 1.88mg、同 3.75mg、同キット 1.88mg、同キット 3.75mg〉** ・子宮内膜症 ・過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善 ・中枢性思春期早発症 **〈注射用 3.75mg、注射用キット 3.75mg、SR 注射用キット 11.25mg、PRO 注射用キット 22.5mg〉** ・閉経前乳癌 ・前立腺癌 **〈SR 注射用キット 11.25mg〉** ・球脊髄性筋萎縮症の進行抑制
添付文書改訂日	—	2024 年 11 月	2023 年 9 月	2024 年 6 月	2023 年 5 月
備考	—	—	—	—	—

＊＊2024年11月改訂（第6版）
＊2022年12月改訂

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：4年

日本標準商品分類番号
874291

抗HER2[注1)]ヒト化モノクローナル抗体　抗悪性腫瘍剤
トラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、処方箋医薬品[注2)]

	注射用60	注射用150
承認番号	21600AMY00065	21300AMY00128
販売開始	2004年8月	2001年6月

ハーセプチン®注射用60
ハーセプチン®注射用150
HERCEPTIN® for Intravenous Infusion

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注1）HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-*erb*B-2）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察すること。特に以下の患者については、心機能検査（心エコー等）を頻回に行うこと。［8.1、9.1.1-9.1.7、11.1.1参照］

- **アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者**
- **胸部へ放射線を照射中の患者**
- **心不全症状のある患者**
- **冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者**
- **高血圧症の患者又はその既往歴のある患者**

1.3 本剤投与中又は本剤投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reactionのうち、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用（気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促迫症候群等）が発現し死亡に至った例が報告されている。これらの副作用は、特に安静時呼吸困難（肺転移、循環器疾患等による）のある患者又はその既往歴のある患者において重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。［9.1.8、11.1.2、11.1.3参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ハーセプチン注射用60	ハーセプチン注射用150
有効成分	1バイアル中 トラスツズマブ（遺伝子組換え）[注] 60mg	1バイアル中 トラスツズマブ（遺伝子組換え）[注] 150mg
添加剤	1バイアル中 トレハロース水和物　54.48mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物　1.34mg L-ヒスチジン　0.86mg ポリソルベート20　0.24mg	1バイアル中 トレハロース水和物　136.2mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物　3.36mg L-ヒスチジン　2.16mg ポリソルベート20　0.6mg

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。

＊3.2 製剤の性状

販売名	ハーセプチン注射用60	ハーセプチン注射用150
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	白色～微黄色の塊	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	1.0（日局注射用水及び日局生理食塩液にて調製後）	
日局注射用水に溶解後の性状は下記のとおり		
溶状	澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色～微黄色の液である。	
pH	5.8～6.4	
浸透圧	55～70mOsm/kg	

4．効能又は効果

○HER2過剰発現が確認された乳癌
○HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌
○HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌
○がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

5．効能又は効果に関連する注意

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

5.1 HER2過剰発現の検査は、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。

〈HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.2 HER2過剰発現の検査は、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。

5.3 本剤による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していない。

5.4 接合部領域における原発部位、組織型等に関して「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.10参照］

〈HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉

5.5 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

5.6 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.7 *RAS*遺伝子変異陽性の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.8 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.9 本剤による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していない。

5.10 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.12参照］

6．用法及び用量

HER2過剰発現が確認された乳癌にはA法又はB法を使用する。

HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でB法を使用する。

HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌にはドセタキセル製剤との併用でB法を使用する。

がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌にはペルツズマブ（遺伝子組換え）との併用でB法を使用する。

A法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には4mg/kg（体重）を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。

B法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には8mg/kg（体重）を、2回目以降は6mg/kgを90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。

なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤を投与する場合に、何らかの理由により予定された投与が遅れた際には、以下のとおり投与することが望ましい。

7.1.1 投与予定日より1週間以内の遅れで投与する際は、A法では2mg/kgを、B法では6mg/kgを投与する。

7.1.2 投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量（A法では4mg/kg、B法では8mg/kg）で投与を行う。なお、次回以降はA法では2mg/kgを1週間間隔で、B法では6mg/kgを3週間間隔で投与する。

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

7.2 術後薬物療法においては、以下の点に注意すること。

7.2.1 1年を超える投与の有効性及び安全性は確立していない。

7.2.2 本剤は「17.臨床成績」の項を熟知した上で投与すること。［17.1.9参照］

〈HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.3 本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。［17.1.10参照］

8．重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、必ず患者の心機能を確認すること。本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察し、休薬、投与再開、あるいは中止を判断すること。［1.2、9.1.1-9.1.7、11.1.1参照］

8.2 Infusion reactionの発現回避等を目的とした前投薬（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等）に関する有用性は確認されていない。

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.9参照］

8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ　エムタンシン及びトラスツズマブ　デルクステカンとの取り違えに注意すること。

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

8.5 術前薬物療法（A法、B法）、術後薬物療法のA法及び転移性乳癌のB法に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書」[1)-3)] 等）を熟読すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な心障害のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.2 アントラサイクリン系薬剤の前治療歴のある患者

心不全等の心障害があらわれやすい。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.3 胸部へ放射線を照射中の患者

胸部への放射線照射との併用時には、放射線の適切な治療計画を設定した上で、心障害の発現に留意すること。心不全等の心障害があらわれやすい。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.4 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.5 左室駆出率（LVEF）が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、臨床上重大な心臓弁膜症のある患者

症状が悪化するおそれがある。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.6 冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。又は心不全等の心障害があらわれやすい。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.7 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

心不全等の心障害があらわれやすい。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.8 安静時呼吸困難（肺転移、循環器疾患等による）のある患者又はその既往歴のある患者

Infusion reactionが重篤化しやすい。［1.3、11.1.2、11.1.3参照］

＊＊9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後7カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。動物実験（サル）において、胎盤通過（1、5、25mg/kg反復投与）が報告されている[4)]が、胎児への影響は報告されていない。［9.4参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。また、動物実験（サル）において、乳汁への移行（25mg/kg反復投与）が報告されている[5)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

特に心機能、肝・腎機能検査、血液検査を行うなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では生理機能が低下している。

10．相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アントラサイクリン系薬剤	心障害の発現頻度が上昇することが報告されているので、特に注意すること。	心障害のリスクを増強させるおそれがある。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 心障害

心不全（4.5%）（症候：呼吸困難、起座呼吸、咳嗽等、症状・異常：S3ギャロップ、駆出率低下、末梢性浮腫等）、心原性ショック（頻度不明）、肺浮腫（頻度不明）、心嚢液貯留（0.1%）、心筋症（0.4%）、心膜炎（頻度不明）、不整脈（1.4%）、徐脈（0.1%）等が報告されている。

異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与継続を検討し、適切な処置を行うこと。ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。［1.2、8.1、9.1.1-9.1.7参照］

11.1.2 Infusion reaction（頻度不明）

本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症等）が約40%の患者において報告されている（HER2過剰発現が確認された転移性乳癌の承認時）。これらの症状は、通常軽度～中等度で主に本剤の初回投与時にあらわれやすい。また、Infusion reactionのうち、ショック、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用（気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促迫症候群、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症等）が発現し死亡に至った例が報告されている。本剤投与中にこれらの異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。なお、このような症状があらわれた患者において再投与の可否を判断する基準は確立していない。

異常が認められた場合には、適切な処置（酸素吸入、β-アゴニスト・副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.3、9.1.8、11.1.3参照]

11.1.3 間質性肺炎・肺障害

間質性肺炎（0.2%）、肺線維症（頻度不明）、肺炎（アレルギー性肺炎等を含む）（0.3%）、急性呼吸促迫症候群（0.1%未満）等の肺障害があらわれることがある。[1.3、9.1.8、11.1.2参照]

11.1.4 白血球減少（4.4%）、**好中球減少**（6.9%）、**血小板減少**（1.9%）、**貧血**（3.7%）

11.1.5 肝不全（0.1%未満）、**黄疸**（0.1%）、**肝炎**（0.1%）、**肝障害**（0.5%）

11.1.6 腎障害

腎不全（0.2%）、腎障害（1.0%）があらわれることがある。

11.1.7 昏睡（頻度不明）、**脳血管障害**（0.2%）、**脳浮腫**（頻度不明）

11.1.8 敗血症（0.2%）

11.1.9 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3参照]

注）発現頻度はHER2過剰発現の腫瘍に対する海外臨床試験[H0407g試験、H0452g試験、H0453g試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する海外臨床試験［H0551g試験、H0552g試験、H0648g試験、H0649g試験、H0650g試験、H0659g試験、H0693g試験]、HER2過剰発現の進行・再発乳癌に対する国内臨床試験［MKC-454-02試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する製造販売後臨床試験、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する使用成績調査、HER2過剰発現が確認された乳癌（術後薬物療法）に対する国際共同試験［HERA試験]、HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する国際共同試験［ToGA試験]、HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対する国内臨床試験［HUON-003-01試験］及びがん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験［TRIUMPH試験］を含む。

11.2 その他の副作用

11.2.1 HER2過剰発現が確認された転移性乳癌

	10%以上	2～10%未満	2%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、めまい、味覚異常、感覚鈍麻、ニューロパチー	錯感覚、不眠症、不安、うつ病、傾眠、筋緊張亢進	運動失調、不全麻痺、しびれ(感)、思考異常
消化器	悪心・嘔吐（16.8%）	下痢、食欲不振、口内炎、便秘、腹痛	上腹部痛、消化不良、腸炎	
循環器			低血圧、頻脈、潮紅、高血圧、動悸、熱感	血管拡張
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、鼻出血	胸水、喘息	
血液				プロトロンビン減少
皮膚		発疹、脱毛症、爪の障害、瘙痒症	紅斑、皮膚乾燥、蕁麻疹、皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、発汗、痤瘡	
肝臓			ＡＳＴ増加、ALT増加	
眼			流涙増加、結膜炎、視力障害	
その他	発熱(31.5%)、悪寒(20.0%)、疲労(10.5%)	倦怠感、関節痛、疼痛、浮腫、背部痛、無力症、筋肉痛、胸痛、末梢性浮腫、四肢痛	上気道感染(鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎等)、胸部不快感、骨痛、頚部痛、尿路感染症、難聴、感染症	

注）発現頻度はHER2過剰発現の腫瘍に対する海外臨床試験[H0407g試験、H0452g試験、H0453g試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する海外臨床試験［H0551g試験、H0552g試験、H0648g試験、H0649g試験、H0650g試験、H0659g試験、H0693g試験]、HER2過剰発現の進行・再発乳癌に対する国内臨床試験［MKC-454-02試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する製造販売後臨床試験及びHER2過剰発現の転移性乳癌に対する使用成績調査を含む。

11.2.2 HER2過剰発現が確認された乳癌における術後薬物療法

	1%以上	0.2～1%未満	0.2%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛	めまい、錯感覚、振戦、嗜眠、不眠症、味覚異常、不安、うつ病、回転性眩暈		感覚鈍麻、ニューロパチー
消化器	悪心、下痢、嘔吐	口内炎、腹痛、消化不良	上腹部痛、便秘、胃炎	口内乾燥、口腔内潰瘍形成、鼓腸
循環器	動悸	高血圧、頻脈、熱感	リンパ浮腫	ほてり、低血圧、潮紅
呼吸器	呼吸困難	鼻漏、鼻出血	咽喉頭疼痛、咳嗽、副鼻腔炎、気管支炎	鼻乾燥、鼻潰瘍、鼻部不快感
皮膚	爪の障害、発疹、瘙痒症	紅斑、痤瘡		爪破損、皮膚乾燥、皮膚亀裂
腎臓			排尿困難	
その他	無力症、悪寒、発熱、疲労、関節痛、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、上気道感染(鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎等)	末梢性浮腫、背部痛、筋痙縮、胸部不快感、粘膜の炎症、倦怠感、骨痛、胸痛、インフルエンザ	浮腫、筋骨格痛、膀胱炎、尿路感染症、丹毒	帯状疱疹、乳房痛、蜂巣炎、四肢痛、流涙増加、体重増加、冷感、疼痛、粘膜乾燥、霧視、筋骨格硬直

11.2.3 HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

	10%以上	2～10%未満	2%未満
精神神経系	ニューロパチー	味覚異常、浮動性めまい、不眠症、錯感覚	頭痛、嗜眠
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、便秘	腹痛、上腹部痛	消化不良、口内乾燥、嚥下障害
循環器		高血圧	動悸、潮紅、起立性低血圧

	10%以上	2～10%未満	2%未満
呼吸器		しゃっくり、鼻出血	咳嗽、呼吸困難
血液		ヘモグロビン減少	
皮膚	手掌・足底発赤知覚不全症候群	色素沈着障害、脱毛症、爪の障害、発疹、皮膚乾燥	瘙痒症
腎臓		腎クレアチニン・クリアランス減少、中毒性ネフロパシー	
その他	疲労、無力症、粘膜の炎症、体重減少	発熱、悪寒、脱水、低カリウム血症、低ナトリウム血症、上気道感染、難聴、浮腫、末梢性浮腫、高クレアチニン血症、口腔カンジダ症、耳鳴、過敏症	倦怠感、低アルブミン血症、体重増加

11.2.4 HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

	30%以上	20～30%未満	20%未満
消化器			口内炎、上腹部痛、嘔吐、食欲不振
呼吸器		胸水	気管支炎、呼吸困難
皮膚			爪甲剥離症、皮膚乾燥、脱毛症
肝臓		ALT増加	
眼			流涙増加
血液			リンパ球数減少
その他	倦怠感、末梢性浮腫、低アルブミン血症		体重増加、顔面浮腫、発熱、低カルシウム血症、血中乳酸脱水素酵素増加

11.2.5 がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

	20%以上	10～20%未満	10%未満
消化器	下痢（36.7%）	口内炎	食欲不振
皮膚			発疹
その他		倦怠感	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の調製時には、下記の体重あたりの換算式により、投与に必要な抜き取り量を算出すること。

・A法：

$$\text{初回}\quad \text{抜き取り量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）}\times 4\ (\text{mg/kg})}{21\ (\text{mg/mL})}$$

$$\text{2回目以降}\quad \text{抜き取り量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）}\times 2\ (\text{mg/kg})}{21\ (\text{mg/mL})}$$

・B法：

$$\text{初回}\quad \text{抜き取り量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）}\times 8\ (\text{mg/kg})}{21\ (\text{mg/mL})}$$

$$\text{2回目以降}\quad \text{抜き取り量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）}\times 6\ (\text{mg/kg})}{21\ (\text{mg/mL})}$$

14.1.2 調製時には、日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

＊**14.1.3** ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こるため、日局注射用水（注射用60：3.0mL、注射用150：7.2mL）により溶解してトラスツズマブ（遺伝子組換え）21mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液250mLに希釈すること。

14.1.4 本剤はポリソルベートを含有しており、泡立ちやすいため、溶解時は静かに転倒混和し、ほぼ泡が消えるまで数分間放置する。

14.1.5 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤と5%ブドウ糖溶液を混合した場合、蛋白凝集が起こるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤投与により抗トラスツズマブ抗体が出現したとの報告（921例中1例）があるが、当該症例において副作用は認められなかった。

15.1.2 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。

15.1.3 無作為化比較試験にて、骨髄抑制を有する他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した場合、その抗悪性腫瘍剤単独と比較し発熱性好中球減少の発現率が上昇したとの報告がある。

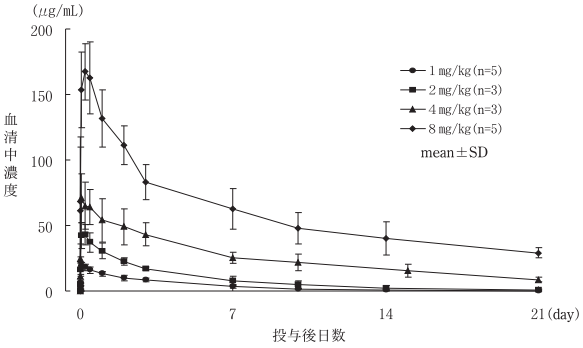
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与時

日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1～8mg/kg[注1)]を90分間点滴静注したときの血清中濃度は以下のとおりであった。トラスツズマブの血清中からの消失は緩やかで、被験者毎に1-コンパートメントモデルを当てはめて算出した半減期は投与量の増加とともに延長し、投与量1mg/kg[注1)]では2.4日、8mg/kgでは5.5日であった。最高血清中濃度（C_{max}）は用量比例的な増加傾向を示し、クリアランス（CL）は投与量の増加に伴って低下した。分布容積（V_d）では、投与量の増加に伴う変化は認められず、ほぼ血漿容量に相当した[6)]。

単回投与後の血清中トラスツズマブ濃度推移



単回投与時のトラスツズマブの薬物動態パラメータ

投与量（mg/kg）	症例数	C_{max}（μg/mL）	AUC_{inf}（μg・day/mL）	$t_{1/2}$（day）	CL（mL/day/kg）	V_d（mL/kg）
1	5	19±2.8	66±15	2.4±0.4	16±3.8	55±7.5
2	3	43±8.5	154±16	2.6±0.7	13±1.4	49±12
4	3	72±17	544±68	5.9±1.5	7.4±1.0	63±15
8	5	177±19	1,261±330	5.5±1.5	6.8±2.4	51±6.5

mean±SD

注1）承認された用法・用量は初回投与時4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回投与（A法）及び初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kgを3週間1回投与（B法）である。

16.1.2 反復投与時

(1) 日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1～8mg/kg[注1)]を90分間点滴静注後21日目より、週1回90分間点滴静注を繰り返したとき、初回投与後43日目における最低（C_{min}）及び最高血清中濃度（C_{max}）は以下のとおりであった[7)]。

反復投与時の最低及び最高血清中トラスツズマブ濃度

投与量（mg/kg）	症例数	C_{min}（μg/mL）	C_{max}（μg/mL）
1	4	6.72±0.869	26.7±3.18
2	2	2.14、24.7	60.1、64.4
4	2	74.9、116	134、220
8	4	200±20.6	327±41.6

1、8mg/kg：mean±SD

(2) HER2過剰発現乳癌の術後薬物療法において、日本人を含む患者8例にトラスツズマブとして初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kgを90分間点滴静注にて3週間に1回投与した。定常状態に達したサイクル18において、モデルに依存しない解析により算出した薬物動態パラメータは、以下のとおりであった[8)]。

反復投与時のトラスツズマブの薬物動態パラメータ

症　例	症例数	C_{min} (μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}21d}$ (μg・day/mL)	CL_{ss} (L/day)	$t_{1/2}$[注2] (day)
日本人	3	58.5±21.6	203±19	2067±551	0.171±0.058	16.7±5.3
外国人	5	71.2±23.2	215±5	2289±297	0.188±0.027	16.3±3.8

mean±SD

注2）最終相の半減期

(3) HER2過剰発現乳癌患者213例に、トラスツズマブとして初回4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回反復点滴静注したとき、shed抗原（腫瘍から遊離したHER2細胞外領域）ベースライン濃度が高値である症例のトラスツズマブ最低血清中濃度（C_{min}）は、低値を示す傾向が認められた[9]（外国人データ）。

16.1.3 母集団薬物動態解析

HER2過剰発現乳癌患者476例（ただし3例は乳癌以外の患者）にトラスツズマブとして初回4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回90分間反復点滴静注（16例は10～500mgを単回投与）したときの血清中濃度を用い、population pharmacokinetics解析を実施した。モデル検討の結果2-コンパートメントモデルが選択され、半減期（$t_{1/2}$）は28.5日（母集団平均、95%信頼区間：25.5～32.8日）であった[10]（外国人データ）。

Population pharmacokinetics解析から得られたトラスツズマブの薬物動態パラメータ

C_{min}[注3] (μg/mL)	C_{max}[注3] (μg/mL)	AUC[注3] (mg・day/L)	$t_{1/2}$ (day)	CL (L/day)
66	110	578	28.5	0.225

注3）A法で投与した際の定常状態時（約20週で到達）の予測値

16.3 分布

HER2過剰発現の腫瘍を皮下移植したヌードマウスに、^{125}I標識トラスツズマブ（10mg/kg）を単回静脈内投与したとき、放射能の正常組織への移行性は低かった。腫瘍中の放射能は投与後24時間に最高値を示した後、正常組織に比べ高く推移し、血清中濃度とほぼ同様の濃度で漸減した[11]。血清中放射能のほとんどはトラスツズマブであった[12]。

16.5 排泄

16.5.1 HER2過剰発現乳癌患者

日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1～8mg/kg[注1]を90分間点滴静注したとき、投与24時間後の未変化体の尿中排泄率は、0.01%以下であった[13]。

16.5.2 正常マウス

正常マウス（ICR系）に^{125}I標識トラスツズマブ（10mg/kg）を単回静脈内投与したとき、投与後7日までの放射能の尿中及び糞中排泄率は雄でそれぞれ31%及び2%であり、雌でそれぞれ28%及び5%であった。投与後76日まででは雄でそれぞれ83%及び12%であり、雌でそれぞれ65%及び29%であった[14]。しかし、尿中にトラスツズマブはほとんど認められなかった[12]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

17.1.1 国内第Ⅰ相臨床試験（MKC-454-02試験）

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を投与した（1～8mg/kg）[注1]。抗腫瘍効果の成績は下表のとおりであった[15]。

副作用は14/18例（77.8%）に発現した。主な副作用は、発熱44.4%、AST増加22.2%、嘔吐16.7%、悪寒16.7%、倦怠感16.7%等であった。

HER2過剰発現乳癌患者に対する抗腫瘍効果

投与量	CR	PR	MR	NC	PD	NE	計
1mg/kg	−	−	−	1	4	1	6
2mg/kg	−	−	1	−	2	−	3
4mg/kg	−	1	−	−	2	−	3
8mg/kg	1	−	2	1	1	1	6
計	2（11.1）		3	2	9	2	18

NE：Not Evaluate　　症例数（%）

上記18例における本剤の投与期間は1～10週（中央値：10週）であった。また、高齢者（65歳以上）への投与は行われなかった。

注1）承認された用法・用量は初回投与時4mg/kg、2回目以降2mg/kgを1週間間隔で投与（A法）及び初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で投与（B法）である。

17.1.2 海外第Ⅱ相臨床試験（H0551g試験）

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を単独投与した（初回250mg、2回目以降は100mgを7日毎に10週間投与）[注1]。評価可能例43例のうち奏効例は5例（11.6%）であった[16]。

副作用は28/46例（60.9%）に発現した。主な副作用は、さむけ21.7%、発熱17.4%、下痢15.2%等であった。

17.1.3 海外第Ⅱ相臨床試験（H0552g試験）

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤をシスプラチンと併用で投与した（初回250mg、2回目以降は100mgを7日毎に8週間投与）[注1]。評価可能例37例のうち奏効例は9例（24.3%）であった[17]。

副作用は22/39例（56.4%）に発現した。主な副作用は、無力症28.2%、発熱18.0%、嘔気18.0%、さむけ15.4%、白血球減少症15.4%等であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相臨床試験（H0648g試験）

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を他の化学療法と併用で投与した（初回4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で投与）。主要評価項目である病勢進行までの期間の中央値は、アントラサイクリン＋シクロホスファミド（AC）併用群が9.08カ月、AC単独群が6.48カ月、パクリタキセル併用群が6.87カ月、パクリタキセル単独群が2.89カ月であった。HER2過剰発現の程度別の病勢進行までの期間の中央値は、AC併用群では3＋群が9.05カ月、2＋群が9.11カ月、パクリタキセル併用群では3＋群が7.14カ月、2＋群が5.30カ月であった。奏効例は、AC併用群が80/143例（55.9%）、パクリタキセル併用群が38/92例（41.3%）であった[18]。

副作用はAC併用群では122/143例（85.3%）、パクリタキセル併用群では78/91例（85.7%）に発現した。主な副作用はAC併用群では、発熱28.7%、嘔気25.9%、無力症25.2%、さむけ23.8%、嘔吐18.9%、下痢18.2%、疼痛17.5%、呼吸困難16.1%等、パクリタキセル併用群では、さむけ36.3%、無力症35.2%、発熱29.7%、嘔気23.1%、疼痛22.0%、下痢19.8%、発疹17.6%、嘔吐17.6%等であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験（H0649g試験）

前化学療法1～2レジメン施行後に再発が認められたHER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を投与した（初回4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で投与）。主要評価項目である抗腫瘍効果について、ITT解析対象集団222例のうち奏効例は34例（15.3%）、評価可能例207例のうち奏効例は34例（16.4%）であった。病勢進行までの期間の中央値は3.1カ月であった。HER2過剰発現の程度別の病勢進行までの期間の中央値は、3＋群が3.3カ月、2＋群が1.9カ月であった[19]。

副作用は182/213例（85.4%）に発現した。主な副作用は、発熱36.6%、さむけ35.2%、無力症27.2%、嘔気21.1%、疼痛17.8%、頭痛15.0%等であった。

17.1.6 海外臨床試験（H0650g試験）

化学療法未治療のHER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を投与した（初回4mg/kg又は8mg/kg、2回目以降はそれぞれ2mg/kg又は4mg/kgを1週間間隔で投与[注1]）。主要評価項目である抗腫瘍効果について、評価可能例の奏効例は、4mg/kg→2mg/kg群が7/33例（21.2%）、8mg/kg→4mg/kg群が8/29例（27.6%）であった[20]。

副作用は4mg/kg→2mg/kg群では40/59例（67.8%）、8mg/kg→4mg/kg群では47/55例（85.5%）に発現した。主な副作用は4mg/kg→2mg/kg群では、無力症20.3%、疼痛20.3%、さむけ20.3%、発熱18.6%等、8mg/kg→4mg/kg群では、さむけ29.1%、発熱25.5%、無力症25.5%、嘔気18.2%、疼痛16.4%等であった。

17.1.7 海外臨床試験（H0659g試験）［H0648g試験からの継続試験］

海外第Ⅲ相臨床試験（H0648g試験）に参加し転移性乳癌の進行が確認された患者を対象に本剤を投与した（放射線療法、化学療法、免疫療法及びホルモン療法との併用可能）。評価可能例155例のうち奏効例は22例（14.2%）であった[21]。

主な副作用は、無力症18.4%、さむけ18.4%、発熱16.4%、嘔気15.6%等であった。

17.1.8 海外臨床試験（H0693g試験）

化学療法を3レジメン以上施行後に、再発が認められたHER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を標準的癌化学療法と併用で投与した（初回4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で投与）。評価可能例の奏効例は 5/154例（3.2%）であった[22]。副作用は240/360例（66.7%）に発現した。主な副作用は、発熱26.7%、さむけ25.8%、無力症10.6%、嘔気10.3%等であった。

17.1.9 国際共同第Ⅲ相試験（HERA試験）

HER2過剰発現の手術可能乳癌患者で、手術、全身的な術前又は術後薬物療法及び放射線療法（適応となる場合）を完了した患者を対象[注2]とし、本剤を初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で1年間投与した群又は2年間投与した群と、本剤を投与しない対照群とで有効性を比較した。なお、本剤投与群においては、定期的なLVEF評価に基づき、本剤の投与継続あるいは中止が判断された。

中間解析結果：観察期間中央値12カ月時点で中間解析が実施され、本剤1年投与群は対照群に比べて、無病生存に関するイベント[注3]発現率が有意に改善された。なお、本試験における国内からの登録被験者の同時点の解析におけるイベント発現率は、1年投与群7.3%（3/41）、対照群13.0%（6/46）であった[23]。

HERA試験のうち本剤が投与された1,678例において、副作用が600例（35.8%）に認められた。主な副作用は、悪寒75例（4.5%）、頭痛61例（3.6%）、発熱58例（3.5%）、悪心52例（3.1%）、疲労51例（3.0%）、駆出率低下51例（3.0%）等であった。そのうち、本試験に参加した国内症例41例において、副作用が23例（56.1%）に認められ、主な副作用は悪寒6例（14.6%）、発熱5例（12.2%）、疲労5例（12.2%）、頭痛5例（12.2%）、爪の障害5例（12.2%）等であった。

最終解析結果：観察期間中央値8年時点で最終解析が実施された。本剤1年投与群は対照群に比べて、無病生存に関するイベント発現率が有意に改善された。本剤2年投与群と1年投与群の比較は、ランダム化の12カ月後に無病かつ生存している被験者に対して実施された。本剤2年投与群の無病生存に関するイベント発現率は23.6%（367/1,553）で、1年投与群（23.6%［367/1,552］）に比べて有意な改善は認められなかった（HR：0.99、P＝0.86）[24]。

また、安全性については、3,355例（1年投与群1,682例、2年投与群1,673例）が解析対象とされ、グレード3又は4の有害事象及び無症候性又は軽度症候性の左室駆出率（LVEF）低下は、1年投与群に比べて2年投与群で発現率が高い傾向が認められた［グレード3又は4の有害事象：1年投与群16.3%（275/1,682例）、2年投与群20.4%（342/1,673例）、無症候性又は軽度症候性の左室駆出率低下：1年投与群4.1%（69/1,682例）、2年投与群7.2%（120/1,673例）］。［7.2.2参照］

注2）HERA試験では、非転移性で根治的手術が可能であった原発性乳癌患者を対象とした。なお、腋窩リンパ節転移陰性で腫瘍径1cm以下の患者、化学療法が適応されない患者は対象外であった。

注3）乳癌の再発（部位を問わない）、対側乳癌、乳癌以外の二次癌（皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌を除く）の発症、死亡（死因は問わない）

1年投与群及び対照群の無病生存に関するイベント発現率の比較

		症例数	イベント[注3]発現例数（発現率）	ハザード比	P値
観察期間中央値12カ月時点	対照群	1693	219（12.9%）	0.54	＜0.0001
	1年投与群	1693	127（ 7.5%）		
観察期間中央値8年時点	対照群[注4]	1697[注5]	570（33.6%）	0.76	＜0.0001
	1年投与群	1702[注5]	471（27.7%）		

注4）対照群には、中間解析結果発表の後、本剤の投与を開始した症例が52.1%（884/1,697）含まれた。

注5）観察期間中央値12カ月時点における解析のためのカットオフ日より後で試験にランダム化された被験者が少数含まれるため、症例数に相違がある。

〈HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

17.1.10 国際共同第Ⅲ相試験（ToGA試験）

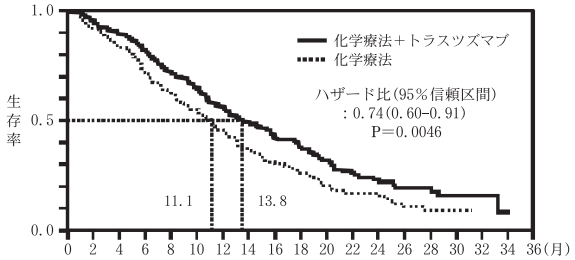
HER2過剰発現（IHC法3＋又はFISH法陽性）の進行・再発の胃又は胃食道接合部腺癌患者（化学療法未治療）584例を対象に、化学療法（カペシタビン＋シスプラチン又はフルオロウラシル＋シスプラチン）と化学療法＋本剤を比較する第Ⅲ相臨床試験を実施した。本剤は初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で、化学療法中止後も病勢進行が認められるまで同一の用法・用量で投与を継続した。化学療法は、カペシタビン1000mg/m^{2}の1日2回14日間経口投与又はフルオロウラシル800mg/m^{2}の5日間持続静脈内投与[注6]とシスプラチン80mg/m^{2}の静脈内投与を3週間間隔で行った。目標イベント数の75%時点の中間解析において、化学療法＋本剤は化学療法単独に比べて、主要評価項目である全生存期間において有意な延長が認められた。なお、化学療法の内訳は584例中、カペシタビン＋シスプラチンが511例、フルオロウラシル＋シスプラチンが73例であった。国内では、全例（101例）においてカペシタビン＋シスプラチンが使用された[25]。

ToGA試験のうち本剤が投与された294例において、副作用が283例（96.3%）に認められた。主な副作用は、悪心186例（63.3%）、好中球減少症157例（53.4%）、嘔吐129例（43.9%）、食欲不振121例（41.2%）、疲労87例（29.6%）、下痢85例（28.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群72例（24.5%）、口内炎66例（22.4%）等であった。そのうち、本試験に参加した国内症例51例において、副作用が50例（98.0%）に認められ、主な副作用は食欲不振43例（84.3%）、悪心41例（80.4%）、腎機能障害31例（60.8%）、好中球減少症30例（58.8%）、嘔吐29例（56.9%）、疲労29例（56.9%）、口内炎26例（51.0%）、しゃっくり20例（39.2%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群19例（37.3%）、便秘18例（35.3%）等であった。［5.4、7.3参照］

注6）フルオロウラシルの他の抗悪性腫瘍剤との併用における国内承認用法・用量：フルオロウラシルとして、通常成人1日5～10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤と併用し、単独で使用する場合の方法に準じ、又は間歇的に週1～2回用いる。

単独で使用する場合：フルオロウラシルとして、通常成人1日5～15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5～7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



＜リスク集合の大きさ＞

化学療法＋トラスツズマブ	294	277	246	209	173	147	113	90	71	56	43	30	21	13	12	6	4	1	0
化学療法	290	266	223	185	143	117	90	64	47	32	24	16	14	7	6	5	0	0	0

〈HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉

17.1.11 国内第Ⅱ相試験（HUON-003-01試験）

HER2陽性（IHC法3＋、又はIHC法2＋かつDISH法陽性[注7]）の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者16例を対象に、本剤をドセタキセルと併用で投与した。本剤は初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kg、ドセタキセルは70mg/m^{2}をいずれも3週間間隔で投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当しない限り、最大8サイクル継続した。主要評価項目であるRECISTver.1.1に基づく中央判定による奏効率［95%信頼区間］は60.0%［32.3,83.7］であった[26]。副作用は12/16例（75.0%）に発現した。主な副作用は、好中球数減少10例（62.5%）、貧血9例（56.3%）、白血球数減少9例（56.3%）、倦怠感6例（37.5%）、末梢性浮腫6例（37.5%）、低アルブミン血症5例（31.3%）、注入に伴う反応4例（25.0%）、ALT増加4例（25.0%）、胸水4例（25.0%）等であった。

注7）登録された16例全例がIHC法3＋であった。

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.12 国内第Ⅱ相試験（TRIUMPH試験）

化学療法歴のある[注8] HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者[注9] 30例を対象に、本剤をペルツズマブと併用で投与した。本剤は初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kg、ペルツズマブは初回840mg、2回目以降420mgを3週間間隔で投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続した。主要評価項目であるRECISTver.1.1に基づく治験担当医師判定による奏効率［95%信頼区間］は、腫瘍組織を用いた検査でHER2陽性の患者集団では29.6%［13.8,50.2］（8/27例）、血液検体を用いた検査でHER2陽性の患者集団では28.0%［12.1,49.4］（7/25例）であった。副作用は24/30例（80.0%）に発現した。主な副作用は、注入に伴う反応14例（46.7%）、下痢11例（36.7%）、口内炎4例（13.3%）、倦怠感3例（10.0%）等であった[27]。［5.10参照］

注8）フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物及び抗上皮増殖因子受容体（EGFR）抗体医薬品（セツキシマブ又はパニツムマブ）に不応又は不耐の患者が組み入れられた。

注9）腫瘍組織検体において*RAS*遺伝子野生型であることが確認されており、かつ腫瘍組織又は血液検体を用いた検査により以下のいずれかを満たす患者が対象とされた。なお、腫瘍組織を用いた検査結果に基づき組み入れられた27例全例がFISH法陽性であり、うち、IHC法3＋及び2＋はそれぞれ23例及び4例であった。

腫瘍組織を用いた検査：HER2についてIHC法3＋又はFISH法陽性

血液検体を用いた検査：次世代シークエンサー法でHER2遺伝子増幅（遺伝子コピー数が2.4以上）かつ*RAS*遺伝子野生

型（cell-free DNAにおいて、検出された最も頻度の高い遺伝子変異に対する*RAS*遺伝子変異の割合が30%以下）

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本薬はHER2に特異的に結合した後、NK細胞、単球を作用細胞とした抗体依存性細胞傷害作用（ADCC）により抗腫瘍効果を発揮する[28),29)]。

また､HER2分子数を低下させることにより細胞増殖シグナルが低減し、その結果本薬が直接的に細胞増殖を抑制するとの機序も考えられる[30)]。

18.2 抗腫瘍効果

HER2高発現のヌードマウス可移植性ヒト乳癌（MCF7-HER2、BT-474（細胞当たりのHER2レセプター数＝1.0×10^6））及びヒト胃癌（NCI-N87）に対し抗腫瘍効果が認められた[31)-33)]。また、NCI-N87において、他の抗悪性腫瘍剤との併用により、抗腫瘍効果の増強が認められた[34)]。

MCF-7-HER2に対しては総投与量3～100mg/kg（3回投与）の範囲で、NCI-N87に対しては総投与量70～280mg/kg（6回投与）の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示した[31),33)]。一方、BT-474に対しては、1日投与量0.1～30mg/kg（8～10回投与）の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示し、1mg/kg以上の高用量投与群では腫瘍の完全退縮も観察された[32)]。

18.3 抗体依存性細胞傷害作用（ADCC）

ヒトInterleukin-2で処理したヒト末梢血単核球を作用細胞として、$Na^{51}CrO_4$で予めラベルした下記の標的細胞を作用細胞：標的細胞＝25：1、12.5：1、6.25：1、3.13：1の比率で混合し、0.1μg/mLのトラスツズマブを添加し、4時間培養した（37℃、5%CO_2）。chrome release assayによりADCC活性を測定した。

ヒト乳腺上皮細胞184A1株（HER2発現レベル[注)]＝0.3）
ヒト乳癌細胞MCF7株（HER2発現レベル＝1.2）
ヒト胃癌細胞MKN7株（HER2発現レベル＝16.7）
ヒト乳癌細胞SK-BR-3株（HER2発現レベル＝33.0）

注）ヒト乳腺上皮細胞184株のHER2発現レベルを1.0としたときの相対値

その結果、いずれの作用細胞：標的細胞比率においても、細胞傷害活性とHER2発現レベルの間には高い相関が認められ（作用細胞：標的細胞＝25：1、12.5：1、6.25：1、3.13：1の時、それぞれR^2＝0.93、0.92、0.87、0.66）、トラスツズマブはHER2高発現細胞に、より強い細胞傷害活性を発揮することが示された[29)]。ただし､HER2低発現の腫瘍株（MCF7）では､*in vitro*の試験において、トラスツズマブ惹起のADCC活性は極めて微弱であり、また、直接的な細胞増殖抑制作用（トラスツズマブのマウス親抗体である4D5を用いて行われた）は認められなかった[28)]。

18.4 HER2分子数の抑制作用

ヒト乳癌細胞SK-BR-3（HER2高レベル発現株（細胞当たりのHER2レセプター数＝9.0×10^5））及びMCF7（HER2低レベル発現株（細胞当たりのHER2レセプター数＝2.2×10^4））を本薬150μg/mLの存在、非存在下で1日あるいは5日間培養した後、細胞のHER2数を求めたところ、いずれの細胞でもHER2のレベルが低下した[30)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名称：トラスツズマブ（遺伝子組換え）
（Trastuzumab（Genetical Recombination））（JAN）
分子式：軽鎖（$C_{1032}H_{1603}N_{277}O_{335}S_6$）
重鎖（$C_{2192}H_{3387}N_{583}O_{671}S_{16}$）
分子量：148,000
構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸449個の重鎖2分子からなる糖たん白質

21．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。

＊22．包装

〈ハーセプチン注射用60〉
1バイアル
〈ハーセプチン注射用150〉
1バイアル

23．主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ（遺伝子組換え）HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法
2）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ（遺伝子組換え）HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてのA法（1週間間隔投与）の用法・用量の追加
3）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ（遺伝子組換え）HER2過剰発現が確認された転移性乳癌について、3週間1回投与の用法・用量の追加
4）動物実験　胎児移行性（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-2-3）
5）動物実験　乳汁中移行（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-4-2）
6）国内第Ⅰ相試験－初回投与時の血中濃度（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.3-1-1-2）
7）国内第Ⅰ相試験－反復投与時の血中濃度（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.3-1-2-4）
8）社内資料：薬物動態〈HERA試験におけるPKサブスタディ－中間解析結果〉
9）海外第Ⅲ相試験－反復投与（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.3-1-2-3）
10）Bruno R，et al．Cancer Chemother Pharmacol．2005;56:361-9．
11）動物実験　臓器・組織中濃度（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-2-1）
12）動物実験　代謝物（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-3-1）
13）国内第Ⅰ相試験－排泄（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.3-2-1）
14）動物実験　尿糞中排泄（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-4-1）
15）国内第Ⅰ相臨床試験（MKC-454-02試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.1-1-1-1）
16）海外第Ⅱ相臨床試験（H0551g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-3-1）
17）海外第Ⅱ相臨床試験（H0552g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-3-2）
18）海外第Ⅲ相試験（H0648g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-4-1）
19）海外第Ⅲ相試験（H0649g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-4-2）
20）海外臨床試験（H0650g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-5-1）
21）海外臨床試験（H0659g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-5-2）
22）海外臨床試験（H0693g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-5-3）
23）社内資料：臨床成績〈HERA試験－中間解析結果〉
24）Goldhirsch A，et al．Lancet．2013;382:1021-8．
25）社内資料：臨床成績〈ToGA試験〉
26）社内資料：国内第Ⅱ相試験〈HUON-003-01試験〉
27）社内資料：臨床成績〈TRIUMPH試験〉
28）Lewis GD，et al．Cancer Immunol Immunother．1993;37:255-63．
29）作用機作〈抗体依存性細胞障害作用（ADCC）〉（2001年4月4日承認、申請資料概要ホ.1-1-1）
30）作用機作〈HER2受容体数抑制作用〉（2001年4月4日承認、申請資料概要ホ.1-1-5）
31）Pietras RJ，et al．Oncogene．1998;17:2235-49．
32）Baselga J，et al．Cancer Res．1998;58:2825-31．
33）Fujimoto-Ouchi K，et al．Cancer Chemother Pharmacol．2007;59:795-805．
34）社内資料：抗腫瘍効果〈ヒト胃癌xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討〉

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ 登録商標

*2023年9月改訂（第2版）
2022年3月作成

前立腺癌治療剤
*日本薬局方　ビカルタミド錠
ビカルタミド口腔内崩壊錠

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品注）

カソデックス®錠80mg
カソデックス®OD錠80mg
Casodex® Tablet 80mg
Casodex® OD Tablets 80mg

	錠80mg	OD錠80mg
承認番号	21800AMX10346	22500AMX01532
販売開始	1999年5月	2013年12月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 小児［本薬の薬理作用に基づき、男子小児の生殖器官の正常発育に影響を及ぼす恐れがある。また、本薬の毒性試験（ラット）において、雌性ラットで子宮の腫瘍性変化が認められている。］

2.3 女性［本薬の毒性試験（ラット）において、子宮の腫瘍性変化及び雄児の雌性化が報告されている。］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	錠80mg	OD錠80mg
有効成分	1錠中 ビカルタミド80mg	1錠中 ビカルタミド80mg
添加剤	乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール300、酸化チタン	ヒプロメロース、カルメロースカルシウム、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、カルメロース、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、含水二酸化ケイ素、オレンジ油、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	錠80mg	OD錠80mg
剤形	白色のフィルムコーティング錠	白色～微黄白色の素錠
外形（表面）		
外形（裏面）		
外形（側面）		
大きさ（直径）	約7.6mm	約10mm
大きさ（厚さ）	約4.3mm	約3.0mm
質量	約0.21g	約0.3g
識別コード	ZNC302：80	AZ303：OD80

4. 効能又は効果

前立腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤による治療は、根治療法ではないことに留意し、本剤投与12週後を抗腫瘍効果観察のめどとして、本剤投与により期待する効果が得られない場合、あるいは病勢の進行が認められた場合には、手術療法等他の適切な処置を考慮すること。

5.2 本剤投与により、安全性の面から容認し難いと考えられる副作用が発現した場合は、治療上の有益性を考慮の上、必要に応じ、休薬又は集学的治療法などの治療法に変更すること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはビカルタミドとして1回80mgを1日1回、経口投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 外国の臨床試験において、本剤投与例で本剤との関連性が否定できなかった前立腺癌以外の死亡例が報告されている。そのうち心・循環器系疾患による死亡は9%未満であり、その主な死因は心不全、心筋梗塞、脳血管障害等であった。これら外国の臨床試験で報告された心・循環器系疾患による死亡率は、対照の去勢術群（16%未満）より低く、高齢者で一般に予期される死亡率の範囲内であったが、本剤を投与する場合は十分に観察を行い、慎重に投与すること。

8.2 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

8.3 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.1参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

本剤は肝臓でほぼ完全に代謝を受けるため、定常状態時の血中濃度が高くなる可能性がある。［16.6.2参照］

9.8 高齢者

高齢者への投与の際には患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤の臨床試験成績から、高齢者と非高齢者において血漿中濃度及び副作用の発現に差はみられていないが、一般に高齢者では、心・循環器系の機能が低下していることが多く、心・循環器系の有害事象の発現頻度が若年層より高い。

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4を阻害する。［16.7参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血薬 ワルファリン等	クマリン系抗凝血薬の作用を増強するおそれがある。 プロトロンビン時間を測定する、又は、トロンボテストを実施するなど、血液凝固能検査等出血管理を十分に行いつつ、凝固能の変動に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	*in vitro* 試験で蛋白結合部位においてワルファリンと置換するとの報告がある。
トルブタミド	トルブタミドの作用を増強するおそれがある。 但し、相互作用に関する報告症例はない。	本剤は、*in vitro* 試験でトルブタミドの代謝を阻害した。

デキストロメトルファン	デキストロメトルファンの作用を増強するおそれがある。 但し、相互作用に関する報告症例はない。	本剤は、*in vitro* 試験でデキストロメトルファンの代謝を阻害した。
主にCYP3A4によって代謝される薬物 カルバマゼピン、シクロスポリン、トリアゾラム等	主にCYP3A4によって代謝される薬物の作用を増強するおそれがある。 但し、相互作用に関する報告症例はない。	本剤は、*in vitro* 試験でCYP3A4によるテストステロン6β-水酸化酵素活性を阻害した。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

劇症肝炎、AST、ALT、Al-P、γ-GTP、LDHの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.2 白血球減少(1.0%)、**血小板減少**(1.9%)

11.1.3 間質性肺炎(頻度不明)

11.1.4 心不全、心筋梗塞(いずれも頻度不明)

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
内分泌	乳房腫脹(44.7%)、乳房圧痛(46.6%)、ほてり			
生殖器	勃起力低下			
肝臓		AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇	γ-GTP上昇、LDH上昇	
泌尿器			腎機能障害(クレアチニン上昇、BUN上昇)	血尿、夜間頻尿
皮膚			そう痒、発疹	発汗、皮膚乾燥、脱毛、多毛、光線過敏症
精神神経系	性欲減退		傾眠	頭痛、めまい、不眠、抑うつ状態
循環器			心電図異常	
消化器		便秘	口渇	食欲不振、下痢、悪心、嘔吐、消化不良、鼓腸放屁、腹痛
筋・骨格系			胸痛	骨盤痛
過敏症				血管浮腫、蕁麻疹
その他		総コレステロール上昇、中性脂肪上昇	さむけ	貧血、浮腫、倦怠感、無力症、疲労、高血糖、体重増加・減少

注)副作用頻度は承認時までの国内臨床試験を基に集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈OD錠〉

14.1.2 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させ舌で軽くつぶすことにより崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

外国において、呼吸困難が発現したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 健康成人

健康成人男子にカソデックス錠80mg又はカソデックスOD錠80mg(水なし)をクロスオーバー法にて空腹時に単回経口投与した。R-ビカルタミド(活性体)の血漿中濃度は投与後36時間に最高値を示し、消失半減期は4.9～5.2日であった。また、カソデックス錠とOD錠は生物学的に同等であった[1)]。

表1　カソデックス錠80mg及びカソデックスOD錠80mg(水なし)を単回経口投与したときのR-ビカルタミドの薬物動態パラメータ

	n	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (日)
カソデックス錠80mg	23	1.21±0.23	36.0 (24.0～72.0)	280±80	5.2±1.4
カソデックスOD錠80mg	21	1.26±0.21	36.0 (15.0～72.0)	286±69	4.9±1.1

平均値±標準偏差[t_{max}は中央値(範囲)]

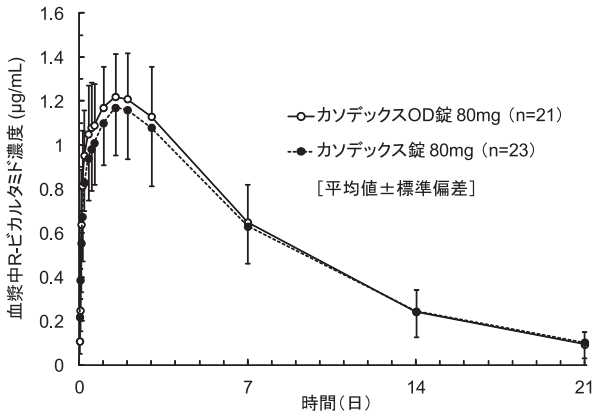


図1　カソデックス錠80mg及びカソデックスOD錠80mg(水なし)を単回経口投与したときの血漿中R-ビカルタミド濃度推移

健康成人男子にカソデックスOD錠80mgを水とともに空腹時単回経口投与し、クロスオーバー法にてカソデックス錠80mgと比較したところ、両製剤は生物学的に同等であった[1)]。

表2　カソデックス錠80mg及びカソデックスOD錠80mg(水と服用)を単回経口投与したときのR-ビカルタミドの薬物動態パラメータ

	n	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (日)
カソデックス錠80mg	22	1.25±0.27	36.0 (9.0～72.0)	262±78	4.6±0.7
カソデックスOD錠80mg	22	1.29±0.25	36.0 (5.0～72.0)	277±86	4.8±1.2

平均値±標準偏差[t_{max}は中央値(範囲)]

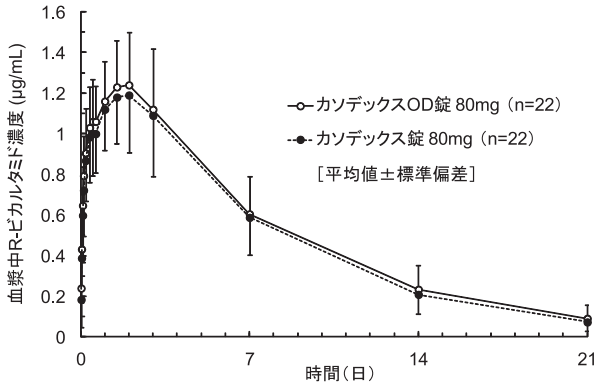


図2　カソデックス錠80mg及びカソデックスOD錠80mg（水と服用）を単回経口投与したときの血漿中R-ビカルタミド濃度推移

(2) 前立腺癌患者

前立腺癌患者にビカルタミド80mgを単回経口投与したとき、投与後6、12及び24時間の血漿中R-ビカルタミド（活性体）濃度はほぼ一定（1.5～1.7μg/mL, n=3）であった[2]。

16.1.2 反復投与

前立腺癌患者にビカルタミド80mgを1日1回反復経口投与したとき、血漿中R-ビカルタミド濃度は約8週で定常状態（18μg/mL, n=37）に達した[3]。さらに、反復投与時の血漿中濃度推移から推定したみかけの消失半減期は8.4日であった[2]。なお、定常状態における血漿中S-ビカルタミド（非活性体）濃度はR-ビカルタミド濃度の1%以下であった。

16.3 分布

In vitro におけるヒト血漿蛋白結合率（ラセミ体）は96%であった[4]。

16.4 代謝

ヒトにおけるビカルタミドの代謝は、水酸化及びグルクロン酸抱合であった。血漿中には未変化体が、尿中には未変化体のグルクロン酸抱合体及び水酸化体のグルクロン酸抱合体が、糞中には未変化体及び水酸化体が認められた[5]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人男子にビカルタミド50mgを経口投与後9日目までの累積尿中及び糞中排泄率は、それぞれ36%及び43%であった[5]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 年齢及び腎機能の影響

反復投与時の血漿中濃度は、年齢あるいはクレアチニンクリアランスとの間に相関関係を示さなかった[6]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者では、R- ビカルタミドの消失半減期が長くなる傾向が認められている[7]（外国人データ）。

[9.3参照]

16.7 薬物相互作用

本薬は*in vitro* 試験で、チトクロームP450酵素（CYP3A4）を阻害し、またそれより程度は低いが、他のチトクロームP450酵素（CYP2C9、2C19、2D6）に対しても阻害作用を示すとの報告がある[8]。海外臨床試験において、ビカルタミド150mgまで投与された患者で、アンチピリン代謝に関与するチトクロームP450酵素に対しほとんど影響は認められていない[9]。ビカルタミドは臨床の場で通常併用される薬剤とは相互作用を示す可能性は低いと考えられる。[10.参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

承認時までに前立腺癌患者（病期C/D）を対象として国内47施設で総計197例について実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験[2),3),10),11)]の概要は次のとおりである。

試験名	投与量	投与期間	症例数	有効率（部分奏効以上）
第I相試験	80mg/日	12週間	3	66.6%(2/3)
前期第II相試験	80mg/日	12週間	41	61.0%(25/41)
後期第II相試験	80mg/日	12週間	59	64.4%(38/59)
長期投与試験	80mg/日	48週間	26	76.9%(20/26)

副作用は、本剤の承認用量（80mg/日）において、第I相試験で3例中3例（100.0%）に認められ、主な副作用は、乳房圧痛（66.7%）、乳房腫脹（33.3%）、ほてり（33.3%）であった。前期第II相試験では41例中25例（61.0%）に認められ、主な副作用は、乳房圧痛（41.5%）、乳房腫脹（36.6%）、ほてり（12.2%）等であった。後期第II相試験では59例中38例（64.4%）に認められ、主な副作用は、乳房圧痛（33.9%）、乳房腫脹（33.9%）、性欲減退（11.9%）等であった。長期投与試験では26例中12例（46.2%）に認められ、主な副作用は、乳房腫脹（38.5%）、乳房圧痛（34.6%）等であった。（承認時）

また、未治療進行前立腺癌患者（病期C/D）を対象とした本剤とLH-RHアゴニストとの併用療法とLH-RHアゴニスト単独療法を比較した国内第III相二重盲験比較試験[12),13)]の成績は次のとおりである。

	本剤及びLH-RHアゴニスト併用	LH-RHアゴニスト単独	P値（95%信頼区間）	ハザード比
PSA正常化[注1)]率（投与12週時）	79.4%（81/102例）	38.6%（39/101例）	<0.001（27.6-52.0）	–
PSA正常化[注1)]までの期間（中央値）	8.1週	24.1週	<0.001（2.77-5.66）	3.96
奏効率（投与12週時）	77.5%（79/102例）	65.3%（66/101例）	0.063（-0.3-24.1）	–
TTTF[注2)]（中央値）	117.7週	60.3週	<0.001（0.38-0.77）	0.54
TTP[注3)]（中央値）	未到達	96.9週	<0.001（0.26-0.63）	0.40

注1）PSA≦4ng/mL

注2）TTTF：Time to treatment failure（治療成功期間）

注3）TTP：Time to progression（無増悪期間）

本試験において、副作用は本剤及びLH-RHアゴニスト併用療法群で66.7%に認められ、主な副作用は、ほてり（16.7%）、血中アルカリフォスファターゼ増加（10.8%）、貧血（8.8%）等であった。

17.1.2 海外臨床試験

海外において、標準治療として経過観察又は根治的治療（放射線療法、前立腺全摘除術）を施行した早期前立腺癌患者8,113例を対象とした本剤150mg/日[注4)]による無作為化プラセボ対照二重盲検比較臨床試験[14)]が実施されている。本剤投与群全体で無増悪生存率は有意に改善した（HR=0.79、95%信頼区間0.73-0.85、P<0.001）が、全生存率についてはプラセボ群との差は認めなかった（HR=0.99、95%信頼区間0.91-1.09、P=0.89）。病期別解析において、限局性前立腺癌の経過観察を行った患者における本剤投与群では、統計学的な有意差はないもののプラセボ群と比較して全生存率の減少傾向が認められた（HR=1.16、95%信頼区間0.99-1.37）（追跡期間中央値7.4年時点）。本剤投与群で認められた主な有害事象は、乳房痛（73.6%、2962/4022例）及び女性化乳房（68.8%、2766/4022例）等であった。

注4）本邦における承認用法用量は80mg/日である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ビカルタミドは、前立腺腫瘍組織のアンドロゲン受容体に対するアンドロゲンの結合を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する。なお、ビカルタミドの抗アンドロゲン活性は実質的にR体によるものであった。

なお、臨床上、本剤の投与の中止により一部の患者でＡＷＳ

(antiandrogen withdrawal syndrome)をみることがある。

18.2 抗腫瘍効果

In vitro 試験において、アンドロゲン刺激によるヒト前立腺腫瘍細胞(LNCaP)及びマウス乳腺腫瘍細胞(Shionogi S115)の増殖を抑制した[15),16)]。一方、*in vivo* 試験(ラット)において、移植されたアンドロゲン依存性ラット前立腺腫瘍(Dunning R3327)の増殖を抑制し、ラットの生存期間を延長させた。また、血漿中テストステロン及びLHの上昇の程度はごく僅かであった[17)]。

18.3 アンドロゲン受容体との結合能

ラット及びヒト前立腺アンドロゲン受容体に対する結合能は、ジヒドロテストステロンの約2%であった[18)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ビカルタミド(Bicalutamide)(JAN)(日局)

化学名

(2*RS*)-*N*-[4-Cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-2-hydroxy-2-methylpropanamide

分子式

$C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$

分子量

430.37

性状

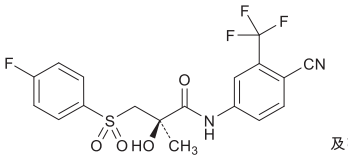
本品は白色の粉末又は結晶性の粉末である。

本品はアセトンに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品のアセトン溶液(1→100)は旋光性を示さない。

本品は結晶多形が認められる。

化学構造式



及び鏡像異性体

融点

192～197℃

22. 包装

〈カソデックス錠80mg〉

30錠[10錠(PTP)×3]

100錠[10錠(PTP)×10]

28錠[14錠(PTP)×2]

〈カソデックスOD錠80mg〉

30錠[10錠(PTP)×3]

100錠[10錠(PTP)×10]

23. 主要文献

1)鷲尾兼寿, 他. 医学と薬学. 2013;70(2):277-284

2)古武敏彦, 他. 泌尿器科紀要. 1996;42(2):143-153

3)古武敏彦, 他. 泌尿器科紀要. 1996;42(2):155-168

4)Cockshott ID, et al. Xenobiotica. 1991;21(10):1347-1355

5)McKillop D, et al. Xenobiotica. 1993;23(11):1241-1253

6)Cockshott ID, et al. Eur Urol. 1990;18(Suppl 3):10-17

7)Furr BJA, et al. Hormone Dependent Cancer. Pasqualini, JR, Katzenellenbogen BS, (Eds). Marcel Dekker, New York;1996:397-424

8)Cockshott ID. Clin Pharmacokinet. 2004;43(13):855-878

9)Kaisary A, et al. Anti-Cancer Drugs. 1996;7:54-59

10)古武敏彦, 他. 泌尿器外科. 1996;9(3):243-256

11)古武敏彦, 他. 泌尿器外科. 1996;9(4):343-355

12)Usami M, et al. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2007;10(2):194-201

13)Akaza H, et al. Jpn. J Clin Oncol. 2004;34(1):20-28

14)McLeod DG, et al. BJU Int. 2006;97(2):247-254

15)Veldscholte J, et al. Biochemistry. 1992;31:2393-2399

16)Darbre PD, et al. J. Steroid Biochem. 1990;36(5):385-389

17)Furr BJA, et al. Excerpta Med. Int Cong Series. 1994;1064:157-175

18)Furr BJA. Eur Urol. 1996;29(Suppl 2):83-95

24. 文献請求先及び問い合わせ

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者 等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ:アストラゼネカグループの登録商標です。

Ⓒ AstraZeneca 1999

AstraZeneca

2024年６月改訂（第５版）
＊2023年７月改訂（第４版）

貯　　法：室温保存
有効期間：主剤24ヵ月、添付溶解液36ヵ月

日本標準商品分類番号
87424

	タキソテール 点滴静注用80mg	タキソテール 点滴静注用20mg
承認番号	22100AMX01369	22100AMX01407
販売開始	1997年６月	1997年６月

TXTIeL02

タキソイド系抗悪性腫瘍剤

日本薬局方 注射用ドセタキセル

毒薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

タキソテール®点滴静注用80mg
タキソテール®点滴静注用20mg

TAXOTERE® for I.V. Infusion

TAXOTERE®

sanofi

1. 警告

本剤の用量規制因子（Dose Limiting Factor, DLF）は好中球減少であり、本剤の使用により重篤な骨髄抑制（主に好中球減少）、重症感染症等の重篤な副作用及び本剤との因果関係が否定できない死亡例が認められている。したがって、本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。

・重篤な骨髄抑制のある患者
・感染症を合併している患者
・発熱を有し感染症の疑われる患者

治療の開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

［2.1-2.3、7.2、8.1、9.1.1 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な骨髄抑制のある患者［重症感染症等を併発し、致命的となることがある。］［1. 参照］
2.2 感染症を合併している患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］［1. 参照］
2.3 発熱を有し感染症の疑われる患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］［1. 参照］
2.4 本剤又はポリソルベート80含有製剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者［本剤はポリソルベート80を含有する。］
2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販　売　名		タキソテール 点滴静注用80mg	タキソテール 点滴静注用20mg
タキソテール 点滴静注用 バイアル[注1)]	成　　分	１バイアル中の 分量２mL	１バイアル中の 分量0.5mL
	有効成分	日局ドセタキセル 水和物 85.35mg （ドセタキセル として80mg）	日局ドセタキセル 水和物 21.34mg （ドセタキセル として20mg）
	添　加　剤	ポリソルベート80 適量	ポリソルベート80 適量
添付溶解液 （13%エタノール溶液）[注1)]	成　　分	１バイアル中の 分量６mL	１バイアル中の 分量1.5mL
	日　局 エタノール	764.4mg	191.1mg

注1）本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販　売　名		タキソテール 点滴静注用80mg	タキソテール 点滴静注用20mg
タキソテール 点滴静注用 バイアル[注2)]	性　　状	黄色～だいだい黄色澄明の粘稠性のある液	
	pH[注3)]	3.0～4.0	
	浸透圧比[注4)]	約１（生理食塩液に対する比）	
添付溶解液 （13%エタノール溶液）[注2)]	性　　状	無色澄明の液	

注2）本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。
注3）本品の10w/w%水溶液について測定したとき
注4）添付溶解液で溶解後、生理食塩液250又は500mLに混和したとき

4. 効能又は効果

○乳癌
○非小細胞肺癌
○胃癌
○頭頸部癌
○卵巣癌
○食道癌
○子宮体癌
○前立腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈前立腺癌〉

遠隔転移を有する又は去勢抵抗性の患者に投与すること。

6. 用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量
乳癌 非小細胞肺癌 胃癌 頭頸部癌	通常、成人に１日１回、ドセタキセルとして60mg/m^2（体表面積）を１時間以上かけて３～４週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、１回最高用量は75mg/m^{2}とする。
卵巣癌	通常、成人に１日１回、ドセタキセルとして70mg/m^2（体表面積）を１時間以上かけて３～４週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、１回最高用量は75mg/m^{2}とする。
食道癌 子宮体癌	通常、成人に１日１回、ドセタキセルとして70mg/m^2（体表面積）を１時間以上かけて３～４週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。
前立腺癌	通常、成人に１日１回、ドセタキセルとして75mg/m^2（体表面積）を１時間以上かけて３週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与にあたっては、特に本剤の用量規制因子である好中球数の変動に十分留意し、投与当日の好中球数が2,000/mm^{3}未満であれば、投与を延期すること。

7.2 本剤の投与量が増加すると、骨髄抑制がより強くあらわれるおそれがあるので注意すること。[1.、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 重篤な骨髄抑制が高頻度に起こるので、下記の点に留意すること。[1.、7.2、9.1.1、11.1.1、11.1.15 参照]

・投与後は頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

・特に感染症の発現に十分注意し、好中球減少、CRP上昇、発熱等の有無を確認すること。

・本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。

8.2 脳転移病巣に対する効果は確立されていないので、脳転移病巣に対しては他の治療法を考慮すること。

8.3 本剤による重篤な過敏症状があらわれることがあるので、特に本剤の初回及び第2回目の投与時は、観察を十分に行うこと。過敏症状は本剤の投与開始から数分以内に起こることがあるので、本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数等）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な過敏症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等）が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと。[11.1.2、15.1.1 参照]

8.4 心・循環器系に対する観察を十分に行うこと。ときに心不全、血圧低下、不整脈、動悸等があらわれることがある。[11.1.6参照]

8.5 重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査の値に注意して観察を十分に行うこと。[11.1.3 参照]

8.6 重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査の値に注意して観察を十分に行うこと。[9.2、11.1.4 参照]

8.7 播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノーゲン濃度等の血液検査を適宜行うこと。[11.1.7 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増悪し、重症感染症等を併発するおそれがある。[1.、7.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 間質性肺炎又は肺線維症のある患者

症状を増悪させるおそれがある。[11.1.5 参照]

9.1.3 浮腫のある患者

浮腫を増悪させるおそれがある。[11.1.13、15.1.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

腎障害を増悪させるおそれがある。[8.6、11.1.4 参照]

9.3 肝機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[15.1.2、16.4 参照]

9.4 生殖能を有する者

＊9.4.1 以下の点に留意すること。[9.5、15.2 参照]

・投与開始にあたっては、妊娠していないことを確認すること。

・妊娠する可能性のある患者に対しては投与しないことを原則とする。やむを得ず投与する場合には、本剤が妊娠の維持、胎児の発育等に障害を与える可能性があることを十分に説明すること。また、本剤投与中及び最終投与後2ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。

・本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には直ちに投与を中止すること。

9.4.2 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。動物実験（マウス、ラット、イヌ）において精巣毒性が認められている。

＊9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2 参照]

＊9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で胚・胎児致死作用、胎児及び出生児の発育・発達遅延、催奇形性を示唆する所見が認められている。[2.5、9.4.1、15.2 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用の発現に注意し、投与間隔及び投与量に留意すること。副作用があらわれた場合には、休薬、投与間隔の延長等の適切な処置を行うこと。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意して投与すること。[16.4 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	共に骨髄抑制作用を有する。
放射線照射 [11.1.5 参照]	放射線療法を併用している患者で放射線肺臓炎があらわれることがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、肺陰影等が認められた場合には、本剤の投与及び放射線照射を中止するなど適切な処置を行うこと。	機序不明
	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	共に骨髄抑制作用を有する。
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール等 エリスロマイシン、クラリスロマイシン、シクロスポリン、ミダゾラム	副作用が強くあらわれることが考えられる。	これらの薬剤がCYP3A4を阻害又はドセタキセルとの競合により、ドセタキセルの代謝が阻害され、その結果としてドセタキセルの血中濃度が上昇することが考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（97.4%）、好中球減少（発熱性好中球減少を含む）（95.8%）、ヘモグロビン減少（53.8%）、血小板減少（14.3%）等があらわれる。［7.2、8.1、9.1.1 参照］

11.1.2 ショック症状（0.1%）**・アナフィラキシー**（0.3%）

呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等のショック症状・アナフィラキシーがあらわれることがある。［8.3 参照］

11.1.3 黄疸、肝不全、肝機能障害（頻度不明）

黄疸、肝不全、AST・ALT・Al-Pの著しい上昇等の重篤な肝障害があらわれることがある。［8.5 参照］

11.1.4 急性腎障害（0.1%）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。［8.6、9.2 参照］

11.1.5 間質性肺炎（0.4%）**、肺線維症**（頻度不明）

放射線療法を併用している患者で同様の臨床症状（放射線肺臓炎）があらわれることがある。［9.1.2、10.2、15.1.4 参照］

11.1.6 心不全（0.2%）

［8.4 参照］

11.1.7 播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.1%）

［8.7 参照］

11.1.8 腸管穿孔（0.1%）**、胃腸出血**（0.6%）**、虚血性大腸炎**（頻度不明）**、大腸炎**（0.1%）

腹痛、吐血、下血、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 イレウス（頻度不明）

11.1.10 急性呼吸促迫症候群（頻度不明）

呼吸障害等がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.11 急性膵炎（頻度不明）

血清アミラーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.12 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）**、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明）**、多形紅斑**（頻度不明）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）、多形紅斑等の水疱性・滲出性皮疹があらわれることがある。

11.1.13 心タンポナーデ（頻度不明）**、肺水腫**（頻度不明）**、浮腫・体液貯留**（0.7%[注)]）

心タンポナーデ、肺水腫、緊急ドレナージを要する胸水、腹水等の重篤な浮腫・体液貯留が報告されている。［9.1.3、15.1.1 参照］

11.1.14 心筋梗塞（頻度不明）**、静脈血栓塞栓症**（頻度不明）

11.1.15 感染症（2.3%[注)]）

敗血症、肺炎等の感染症が報告されている。発症又は増悪した場合には、直ちに抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと。日本人を対象とした臨床試験において、前立腺癌患者（70mg/m^2）では他癌腫の患者（70mg/m^2）よりも感染症等の発現割合が高かった。［8.1 参照］

11.1.16 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、痙攣、意識障害等の症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.1.17 重篤な口内炎等の粘膜炎（頻度不明）

11.1.18 血管炎（頻度不明）

11.1.19 末梢神経障害（頻度不明）

11.1.20 四肢の脱力感等の末梢性運動障害（頻度不明）

11.1.21 Radiation Recall現象（頻度不明）

注）Grade 3 以上の副作用から頻度を算出した。

11.2 その他の副作用

	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	食欲不振	悪心・嘔吐、下痢、口内炎、便潜血	腹痛、腹部膨満感、便秘、舌炎、口内乾燥	胃・十二指腸潰瘍、食道炎、しゃっくり
過敏症		アレルギー、発赤	そう痒感、潮紅	
皮膚	脱毛	皮疹	色素沈着、爪疾患（爪剥離、変形、変色、爪下出血、爪下血腫、爪下膿瘍等）	皮膚剥離、手足症候群、皮膚エリテマトーデス、強皮症様変化
精神・神経系		しびれ感	頭痛、意識喪失、見当識障害、めまい、昏迷、難聴、耳鳴、味覚異常、不眠	傾眠
眼			羞明、視力異常、流涙、結膜炎	視覚障害（閃光、光のちらつき、暗点）、涙道閉塞、黄斑浮腫
神経・筋症状			筋肉痛、関節痛、筋力低下・脱力感、背部痛、痙攣	筋炎
肝臓		AST・ALT・γ-GTP・Al-P・LDH上昇	総ビリルビン上昇	
腎臓		蛋白尿、K・Na・Cl・Caの異常、BUN上昇	クレアチニン上昇、尿糖、血尿、乏尿、頻尿	
循環器			血圧低下、血圧上昇、不整脈、動悸、頻脈	
呼吸器			呼吸困難、咽頭炎、咳嗽	血痰
その他	全身倦怠感	発熱、浮腫、総蛋白・アルブミン・A/G比・CK異常	静脈炎、疼痛、胸痛、全身痛、熱感、腰痛、鼻出血、ほてり	脱水

乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌及び前立腺癌を対象とした国内前・後期第2相臨床試験で認められた副作用に基づき算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解液に溶解後は速やかに輸液（生理食塩液又は5%ブドウ糖液）に混和すること。輸液と混和した後は速やかに使用すること。

14.1.2 他剤との混注を行わないこと。

14.1.3 本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

14.1.4 本剤は調製時の損失を考慮に入れ、表に示すように過量充填されているので、必ず下記「14.2.1 調製法①」に従い注射液の調製を行うこと。ただし、添付溶解液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な患者に投与する場合は、「14.2.2 調製法②」の方法によること。

バイアル	実充填量	
	80mg製剤	20mg製剤
本剤（ドセタキセルとして）	2.36mL（94.4mg）	0.61mL（24.4mg）
添付溶解液（日局エタノール）	7.33mL（933.8mg）	1.98mL（252.3mg）

14.2 調製法

詳しい調製法については、巻末の調製方法をご参照ください。

14.2.1 調製法①

(1) 本剤のバイアルに、添付溶解液全量（80mgバイアル；約7mL、20mgバイアル；約1.8mL）を加えて澄明で均一になるまでゆっくりと泡立てないように転倒混和する（約45秒間）。溶液が均一であることを確認後、ある程度泡が消えるまで数分間放置する。この溶液（プレミックス液）は1mL中に10mgのドセタキセルを含有する。

(2) プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。

14.2.2 調製法②

(1) 本剤の80mgバイアルには7mL、20mgバイアルには1.8mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖液を加え、液が澄明で均一になるまで激しく振り混ぜる。

ある程度泡が消えるまでバイアルを倒立させて放置（約10分間）し、溶液が均一であることを確認する。均一でない場合は均一になるまで混和を繰り返す。この溶液（プレミックス液）は1mL中に10mgのドセタキセルを含有する。

(2) プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死をおこすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall現象」が認められたとの報告がある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国における前投与

本剤の1回最大投与量を100mg/m^{2}としている欧米においては[注)]、浮腫の発現率及び重篤度が高く、浮腫並びに過敏症状の軽減を目的として、副腎皮質ホルモン剤による前投与が行われている。前投与としては、デキサメタゾン（16mg/日、8mg1日2回）等を、本剤の投与前日から3日間、単独経口投与することが望ましいとされている。なお、前投与を実施した症例においても、重篤な過敏症（アナフィラキシーショック）による死亡例が報告されている。また、浮腫に関しては以下のような報告がある。[8.3、9.1.3、11.1.13 参照]

・本剤100mg/m^{2}を3週間間隔で点滴静脈内投与したところ、上記前投与を受けた患者では累積投与量（中央値）として818.9mg/m^{2}以上、受けない患者では489.7mg/m^{2}以上投与したときに浮腫の発現率が高くなった。

・本剤の投与を中止すると、浮腫は徐々に軽快する。浮腫は下肢から発現し、3kg以上の体重増加を伴う全身性のものになる場合があるが、急性の乏尿や低血圧は伴わない。まれに脱水症及び肺水腫が報告されている。

15.1.2 外国での肝機能異常患者への投与

外国において、本剤100mg/m^{2}を3週間間隔で点滴静脈内投与[注)]したところ、血中アルカリホスファターゼ高値（正常域上限の2.5倍以上）を伴うトランスアミナーゼ高値（正常域上限の1.5倍以上）患者、又は血中ビリルビン高値（正常域上限以上）患者に本剤を投与した場合、重篤な副作用の発現や副作用の増強・増悪が認められている。報告された副作用は、Grade 4の好中球減少、発熱性好中球減少、感染症、重篤な血小板減少、重篤な口内炎、並びに皮膚剥離を伴う皮膚症状等であり、治療関連死の危険性が増加すると警告されている。[9.3 参照]

15.1.3 本剤を単独投与した患者あるいは本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

15.1.4 国内での非小細胞肺癌に対する35mg/m^{2}の週1回投与法[注)]（1日1回35mg/m^2、1、8、15日目投与、4週毎に繰り返し）による第2相臨床試験において、間質性肺炎が48例中6例に認められた。[11.1.5 参照]

15.1.5 乳癌の術後補助化学療法に関する海外臨床試験において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者で観察期間終了時点においても脱毛が継続していた症例が報告されている（3.9%（29/744）、観察期間中央値：96ヵ月）[1)]。

＊15.2 非臨床試験に基づく情報

チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞（CHO-K1）を用いる染色体異常試験において異数性誘発作用及びマウスを用いる小核試験において小核誘発作用が報告されている。[9.4.1、9.4.3、9.5 参照]

注）本剤の承認された1回用量は60、70及び75mg/m^2（体表面積）である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

国内の各種固形癌患者24例にドセタキセル10～90mg/m^{2}を60分以上かけて単回点滴静脈内投与[注2)]したとき、血漿中濃度は点滴終了後漸減した。最高血漿中濃度（C_{max}）及び$AUC_{0-\infty}$は投与量依存的に増加した[2)]。

NONMEM解析によるpopulation pharmacokinetic parameterを用い、60mg/m^2、60分点滴静脈内投与時[注2)]をシミュレーションして求めた薬物動態パラメータは以下のようであった。α1-酸性糖蛋白（AAG）と肝機能障害がドセタキセルのクリアランス（CL）の主要な変動因子と考えられ、AST又はALTが60IU/L以上の患者ではクリアランスが21%減少した。

対象	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0-\infty}$（μg·hr/mL）	$t_{1/2\alpha}$（min）	$t_{1/2\beta}$（min）	$t_{1/2\gamma}$（hr）	CL（L/hr/m^2）
母集団	2.0	2.9	6.3	46.4	18.8	20.4
肝機能障害時[注1)]	2.3	3.7	7.1	47.8	20.2	16.2

注1）AST又はALTが60IU/L以上

＊16.1.2 反復投与

国内の各種固形癌患者6例にドセタキセル20、50及び70mg/m^{2}を3又は4週間隔で2コースから最大4コースまで反復点滴静脈内投与[注2)]したとき、初回投与時と最終回投与時の血漿中濃度の推移に差はみられず、反復投与による体内動態の変化は認められなかった。

海外の各種固形癌患者24例にドセタキセル35mg/m^{2}を1週間隔、75mg/m^{2}及び100mg/m^{2}を3週間隔で反復点滴静脈内投与[注2, 注3)]したとき、終末相半減期は61～120時間であったとの報告がある[3)]。

16.3 分布

16.3.1 組織移行

担癌マウスにドセタキセルを単回静脈内投与したとき、肝等の広範な臓器・組織に速やかな分布が認められた。腫瘍組織における消失半減期（$t_{1/2\beta}$）は20hr以上で他の臓器・組織に比べ長かった[4)]。

16.3.2 血漿蛋白結合率

100mg/m^{2}を60分間単回点滴静脈内投与[注2)]した外国人の各種固形癌患者3例において、ドセタキセルの血漿蛋白結合率を検討したところ、点滴終了8時間までの測定において90%以上であった[5)]。

16.4 代謝

ドセタキセルは肝のモノオキシゲナーゼにより酸化を受けて代謝され、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験により、この代謝にはCYP3A4が関与しているものと考えられた。なお、主要代謝物の抗腫瘍効果はほとんど認められなかった[4, 6, 7)]。[9.3、10. 参照]

16.5 排泄

国内の各種固形癌患者19例にドセタキセル10～90mg/m^{2}を60～160分間かけて単回点滴静脈内投与[注2)]したときの尿中排泄率を検討した結果、未変化体の48時間までの尿中排泄率はいずれも5％以下であった。

^{14}C-ドセタキセル100mg/m^{2}を60分間単回点滴静脈内投与[注2)]した外国人の各種固形癌患者での薬物動態を検討した。投与後168時間までの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ6.0%（n=3）及び74.1%（n=2）で、主排泄経路は糞中排泄であった。

注2）本剤の承認された1回用量は60、70及び75mg/m^2（体表面積）である。

注3）ドセタキセル35mg/m^{2}及び75mg/m^{2}を投与された患者においては初回投与後、並びに100mg/m^{2}を投与された患者においては初回投与後又は2回目の投与後に測定された血漿中濃度に基づき算出された。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈乳癌〉

17.1.1 国内後期第2相臨床試験

乳癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤60mg/m^{2}の用量を3～4週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m^2）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例139例）は、48.2%（67/139例）であった。主な副作用は、137例中、脱毛89.1%（122例）、食欲不振67.9%（93例）、悪心・嘔吐60.6%（83例）、発熱44.5%（61例）、下痢25.5%（35例）、口内炎16.1%（22例）及び浮腫15.3%（21例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少98.5%（135/137例）、好中球数減少95.6%（130/136例）及びヘモグロビン減少61.3%（84/137例）であった[8,9)]。［17.1.10 参照］

〈非小細胞肺癌〉

17.1.2 国内後期第2相臨床試験

非小細胞肺癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤60mg/m^{2}の用量を3～4週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m^2）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例150例）は、21.3%（32/150例）であった。主な副作用は、149例中、脱毛81.9%（122例）、食欲不振56.4%（84例）、全身倦怠感43.0%（64例）、発熱42.3%（63例）、悪心・嘔吐34.9%（52例）、下痢15.4%（23例）及び皮疹・発赤15.4%（23例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少95.3%（142/149例）、好中球数減少96.6%（144/149例）、赤血球数異常67.8%（101/149例）、ヘモグロビン減少54.4%（81/149例）、LDH異常20.8%（31/149例）、アルブミン異常20.1%（29/144例）、総蛋白異常19.5%（29/149例）、ALT上昇15.4%（23/149例）、AST上昇12.1%（18/149例）及びγ-GTP異常10.1%（15/149例）であった[10,11)]。［17.1.10 参照］

〈胃癌〉

17.1.3 国内後期第2相臨床試験

胃癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤60mg/m^{2}の用量を3～4週間間隔で、4コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m^2）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例129例）は、17.1%（22/129例）であった。主な副作用は、124例中、脱毛74.2%（92例）、発熱54.0%（67例）、悪心・嘔吐50.8%（63例）、食欲不振49.2%（61例）及び全身倦怠感48.4%（60例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少98.4%（122/124例）、好中球数減少95.2%（118/124例）、ヘモグロビン減少32.3%（40/124例）及び赤血球数異常31.5%（39/124例）であった[12)]。［17.1.10 参照］

〈頭頸部癌〉

17.1.4 国内後期第2相臨床試験

頭頸部癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤60mg/m^{2}の用量を3～4週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m^2）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例63例）は、20.6%（13/63例）であった。主な副作用は、62例中、脱毛80.6%（50例）、全身倦怠感66.1%（41例）、食欲不振62.9%（39例）、発熱59.7%（37例）及び悪心・嘔吐43.5%（27例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少95.2%（59/62例）、好中球数減少90.3%（56/62例）、赤血球数54.8%（34/62例）、ヘモグロビン減少40.3%（25/62例）、LDH40.0%（24/60例）、アルブミン36.1%（22/61例）、総蛋白33.3%（20/60例）、ALT上昇32.3%（20/62例）及びAST上昇30.6%（19/62例）であった[13)]。［17.1.10 参照］

〈卵巣癌〉

17.1.5 国内後期第2相臨床試験

卵巣癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤70mg/m^{2}の用量を3週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与した。本剤の奏効率（有効性解析対象例63例）は、23.8%（15/63例）であった。主な副作用は、62例中、脱毛67.7%（42例）、食欲不振51.6%（32例）、全身倦怠感50.0%（31例）、悪心・嘔吐48.4%（30例）及び発熱46.8%（29例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少98.4%（61/62例）、好中球数減少98.4%（61/62例）、ヘモグロビン減少69.4%（43/62例）及び赤血球数66.1%（41/62例）であった[14)]。［17.1.10 参照］

〈食道癌〉

17.1.6 国内後期第2相臨床試験

食道癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤70mg/m^{2}の用量を3週間間隔で2コース以上単独で静脈内投与した。本剤の奏効率（有効性解析対象例49例）は、20.4%（10/49例）であった。主な副作用は、49例中、疲労89.8%（44例）、食欲不振73.5%（36例）、下痢40.8%（20例）及び悪心36.7%（18例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少及び好中球数減少が49例中全例で認められ、血小板減少28.6%（14/49例）及び発熱性好中球減少症18.4%（9例）であった[15)]。［17.1.10 参照］

〈子宮体癌〉

17.1.7 国内後期第2相臨床試験

子宮体癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤70mg/m^{2}の用量を原則として3週間間隔で最大6コース単独で静脈内投与した。本剤の奏効率（有効性解析対象例32例）は、31.3%（10/32例）であった。主な副作用は、33例中、脱毛93.9%（31例）、悪心72.7%（24例）、疲労69.7%（23例）、食欲不振69.7%（23例）及び下痢60.6%（20例）であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少97.0%（32例）、ヘモグロビン減少72.7%（24例）、リンパ球減少症78.9%（26例）及び発熱性好中球減少症18.2%（6例）であった[16)]。［17.1.10 参照］

〈前立腺癌〉

17.1.8 国内後期第2相臨床試験

ホルモン不応性転移性前立腺癌患者（対象の組織型は腺癌のみ）を対象としたプレドニゾロンとの併用下の非盲検法による後期第2相臨床試験で本剤70mg/m^2[注1)]が静脈内投与（3週毎に1回、最大10サイクル）され、奏効率（有効性解析対象例43例）は44.2%（19/43例）であった。主な副作用は、43例中、脱毛88.4%（38例）、食欲不振65.1%（28例）及び疲労53.5%（23例）で、Grade 3以上では好中球減少を伴わない感染14.0%（6例）があった。主な臨床検査値異常は、白血球減少症97.7%（42例）、好中球減少症95.3%（41例）、リンパ球減少症79.1%（34例）及びCRP増加48.8%（21例）で、Grade 3以上では発熱性好中球減少症16.3%（7例）があった[17)]。［17.1.10 参照］

17.1.9 海外第3相臨床試験

ホルモン不応性転移性前立腺癌（対象の組織型は腺癌のみ）患者を対象にプレドニゾン又はプレドニゾロンとの併用下にミトキサントロンを対照薬とした非盲検法による第3相臨床試験で、本剤75mg/m^{2}投与群（75mg/m^{2}を3週間隔で静脈内投与し、最大10サイクル）、30mg/m^{2}投与群[注1)]（30mg/m^{2}を5週連続隔週で静脈内投与後1週休薬し、最大5サイクル）の有効性及び安全性が比較検討された。本剤75mg/m^{2}投与群（有

効性解析対象例335例）は、対照群（ミトキサントロン投与群、有効性解析対象例337例）に比べ全生存期間の延長を示した[18]。

注1）前立腺癌で承認された本剤の1回用量は75mg/m^2（体表面積）である。

海外第3相試験（TAX327試験）における全生存期間に関する成績

	ドセタキセル投与群（n=335）	ミトキサントロン投与群（n=337）
生存期間中央値（月）［95%信頼区間］	18.9［17.0-21.2］	16.5［14.4-18.6］
ハザード比［95%信頼区間］	0.76［0.62-0.94］	
P値[注2)]	P=0.009	

注2）ベースラインの疼痛及びKarnofsky Performance Statusで調整した層別ログランク検定

本剤75mg/m^{2}を投与した安全性評価対象例332例中、治療関連死の疑われた症例は1例（0.3%）であった。主な副作用は、脱毛216例(65.1%)、全身倦怠感142例(42.8%)、悪心118例(35.5%)等であった。Grade 3以上の発現率では全身倦怠感13例(3.9%)が最も高かった。また、臨床検査値異常については、検査を実施した328例中、主なものはヘモグロビン減少218例（66.5%）、Al-P上昇204例（62.2%）、好中球減少134例（40.9%）、白血球減少132例（40.2%）等であった。Grade 3以上の主なものは、好中球減少105例（32.0%）、白血球減少79例（24.1%）、Al-P上昇38例（11.6%）等であった。

〈効能共通〉

17.1.10 国内前・後期第2相臨床試験

国内前・後期第2相臨床試験において、次のような臨床検査値異常が認められた。70mg/m^{2}の用量では、60mg/m^{2}投与時に比べ骨髄抑制がさらに強くあらわれ、好中球減少、ヘモグロビン減少等の発現率が高かった。［17.1.1-17.1.8 参照］

主たる臨床検査値異常発現率

検査項目		60mg/m^2	70mg/m^2[注3)]	70mg/m^2（前立腺癌）
白血球減少	全体	97.2%（733/754）	97.9%（188/192）	97.7%（42/43）
	2,000/mm^{3}未満	65.3%（492/754）	81.8%（157/192）	81.4%（35/43）
	1,000/mm^{3}未満	14.7%（111/754）	27.1%（52/192）	20.9%（9/43）
好中球減少	全体	95.2%（711/747）	98.4%（187/190）	95.3%（41/43）
	1,000/mm^{3}未満	84.6%（632/747）	90.0%（171/190）	93.0%（40/43）
	500/mm^{3}未満	60.6%（453/747）	73.7%（140/190）	74.4%（32/43）
ヘモグロビン減少	全体	50.9%（384/754）	78.1%（150/192）	76.7%（33/43）
	8.0g/dL未満	7.7%（58/754）	16.7%（32/192）	9.3%（4/43）
血小板減少	全体	11.7%（88/753）	13.0%（25/192）	9.3%（4/43）
	50×10^3/μL未満	3.2%（24/753）	1.6%（3/192）	0.0%（0/43）
AST上昇	全体	20.1%（151/752）	31.8%（61/192）	39.5%（17/43）
	501U以上	0.4%（3/752）	0.0%（0/192）	0.0%（0/43）
ALT上昇	全体	20.2%（152/753）	26.6%（51/192）	46.5%（20/43）
	501U以上	0.3%（2/753）	0.0%（0/192）	0.0%（0/43）
BUN上昇	全体	4.1%（31/754）	10.4%（20/192）	－[注4)]
	61mg/dL以上	0.7%（5/754）	0.5%（1/192）	－[注4)]

注3）卵巣癌＋食道癌＋子宮体癌

注4）前立腺癌では規定検査項目としなかった

好中球数の推移（中央値）

用量	好中球のNadir[注5)]	Nadirまでの期間	Nadirから2,000/mm^{3}以上に回復するまでの期間
60mg/m^2	527.5/mm^3	9日	8日[注7)]
70mg/m^2[注6)]	412.0/mm^3	8日	6日[注8)]
70mg/m^2（前立腺癌）	594.0/mm^3	9日	6日[注9)]

注5）コース内最低値

注6）卵巣癌＋食道癌＋子宮体癌

注7）全1544コース中587コース（38.0%）でG-CSF製剤を使用

注8）全439コース中281コース（64.0%）でG-CSF製剤を使用

注9）全120コース中70コース（58.3%）でG-CSF製剤を使用

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ドセタキセルはチューブリンの重合を促進し、安定な微小管を形成するとともに、その脱重合を抑制する。また、細胞内においては形態的に異常な微小管束を形成する。以上の作用により細胞の有糸分裂を停止させる[19]。

18.2 抗腫瘍効果

*In vivo*において、ドセタキセルはマウスのMA16/C乳癌、MA13/C乳癌、MA44乳癌、Lewis肺癌に対して退縮を含む抗腫瘍作用を示した。また、ヒト乳癌株であるMC-8-JCK（充実腺管癌）、MC-2-JCK（充実腺管癌）、H-31（乳頭腺管癌）、及びヒト非小細胞肺癌株であるLu-99（大細胞癌）、Lu-61（中分化扁平上皮癌）、LC-11-JCK（乳頭型腺癌）に対し、腫瘍増殖抑制効果にとどまらず、腫瘍縮小効果を示した。この他にヒト胃癌細胞株（MKN-28、MKN-45、KKLS）、ヒト卵巣癌株（OVCAR-3）、ヒト食道癌株（H-190、H-204）、ヒト子宮体癌株（AN3CA）、ヒト前立腺癌株（DU145）等にも抗腫瘍効果が認められている。*In vitro*において、ドセタキセルはドキソルビシン耐性P388白血病細胞では部分交叉耐性を示したが、カンプトテシン耐性株及び白金製剤耐性株に対する交叉耐性は認められなかった[4, 20~28]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ドセタキセル水和物（Docetaxel Hydrate）

化学名：(1*S*, 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*R*, 7*S*, 8*S*, 10*R*, 13*S*)-4-Acetoxy-2-benzoyloxy-5, 20-epoxy-1, 7, 10-trihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl(2*R*, 3*S*)-3-(1, 1-dimethylethyl)oxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropanoate trihydrate

分子式：$C_{43}H_{53}NO_{14}\cdot 3H_2O$

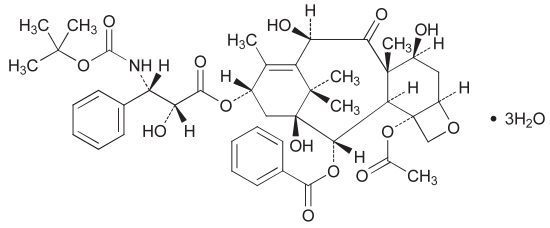
分子量：861.93

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は*N*, *N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール（99.5）に溶けやすく、メタノール又はジクロロメタンにやや溶けやすく、水にはほとんど溶けない。

本品は光によって分解する。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

遮光を保つため、包装開封後はバイアルを箱に入れて保存すること。

22. 包装

〈タキソテール点滴静注用80mg〉

2 mL × 1 バイアル（溶解液添付）

〈タキソテール点滴静注用20mg〉

0.5mL × 1 バイアル（溶解液添付）

＊23. 主要文献

1）社内資料：乳癌の術後補助化学療法に関する海外第 3 相臨床試験
2）田口鐵男　他：癌と化学療法. 1994;21(12):1997-2005
3）Baker S D, et al.：Clin Cancer Res. 2004;10(6):1976-83
4）Bissery M C, et al.：Anti-Cancer Drugs. 1995;6(3):339-68
5）de Valeriola D, et al.：Proceedings of the American Association for Cancer Research. 1993;34:373
6）Shou M, et al.：Pharmacogenetics. 1998;8:391-401
7）Sparreboom A, et al.：Drug Metab Dispos. 1996;24(6):655-8
8）田口鐵男　他：癌と化学療法. 1994;21(15):2625-32
9）Adachi I, et al.：British Journal of Cancer. 1996;73:210-6
10）工藤翔二　他：癌と化学療法. 1994;21(15):2617-23
11）大熨泰亮　他：癌と化学療法. 1995;22(1):59-65
12）社内資料：進行・再発胃癌に対する後期第 2 相臨床試験
13）社内資料：進行・再発頭頸部癌に対する後期第 2 相臨床試験
14）社内資料：卵巣癌に対する後期第 2 相臨床試験
15）Muro K, et al.：Annals of Oncology. 2004;15:955-9
16）Katsumata N, et al.：British Journal of Cancer. 2005;93:999-1004
17）Naito S, et al.：Jpn J Clin Oncol. 2008;38(5):365-72
18）Tannock I F, et al.：New England Journal of Medicine. 2004;351(15):1502-12
19）Ringel I, et al.：Journal of the National Cancer Institute. 1991;83(4):288-91
20）Bissery M C, et al.：Cancer Research. 1991;51(18):4845-52
21）Bissery M C, et al.：Proceedings of the American Association for Cancer Research. 1994;35:327
22）Riou J F, et al.：Biochemical and Biophysical Research Communications. 1992;187(1):164-70
23）Tanaka M, et al.：European Journal of Cancer. 1996;32A(2):226-30
24）Dykes D J, et al.：Investigational New Drugs. 1995;13:1-11
25）Kelland L R, et al.：Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 1992;30(6):444-50
26）赤藤修司　他：癌と化学療法. 2006;33(3):337-43
27）赤藤修司　他：癌と化学療法. 2005;32(10):1437-42
28）Kraus L A, et al.：Investigational New Drugs. 2003;21:259-68

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番 2 号
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

タキソテール®点滴静注用80mg、20mg 調製方法

本剤は注射用ドセタキセルで、最高用量は食道癌・子宮体癌では70mg/m²、その他の癌腫では75mg/m²です。

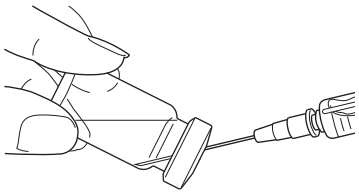
調製法①　添付溶解液を使用する場合

本剤の添付溶解液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な患者には使用しないこと。投与前に必ず問診等を実施してアルコール過敏の有無を確認し、**アルコールに過敏な患者へ投与する場合は、右記の方法（調製法②）で調製すること。**

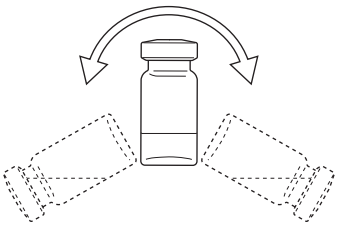
1 タキソテール点滴静注用と添付溶解液（20mg製剤と80mg製剤）
タキソテール点滴静注用バイアル及び添付溶解液を用意する。

2 調製用のシリンジとニードル
添付溶解液を全量抜き取るには、80mg製剤には10mLシリンジと18G～22Gニードルが、20mg製剤には2.5mL～５mLシリンジと21G～23Gニードルが推奨される。

3 添付溶解液の抜き取り
添付溶解液は、必ず全量（80mgバイアル；約７mL、20mgバイアル；約1.8mL）を抜き取り、タキソテール点滴静注用バイアルに注入する。抜き取る時は、バイアルを倒立させ斜めにし、バイアルの肩に溜めた溶解液を抜き取るようにする。



4 プレミックス液（タキソテール点滴静注用と添付溶解液の混合液）の調製
添付溶解液を注入した後、直ちにタキソテール点滴静注用バイアルを澄明で均一になるまで、ゆっくりと泡立てないように転倒混和する（約45秒間）。



5 プレミックス液の内容確認
タキソテール点滴静注用バイアルの混和が終わったら、溶液が澄明で均一に混和していることを確認後、ある程度泡が消えるまで数分間放置する。均一でない場合は、均一になるまで混和を繰り返す。
このプレミックス液は、１mL中に10mgのドセタキセルを含有する。

6 必要量の抜き取り
タキソテール点滴静注用の投与量に合わせ、必要量を注射筒で抜き取る。例えば、必要量が70mgのときには、プレミックス液を７mL抜き取る。

7 点滴用ボトルへの注入
抜き取ったプレミックス液を250又は500mLの生理食塩液又は５％ブドウ糖液に混和する。（調製後は速やかに使用すること）

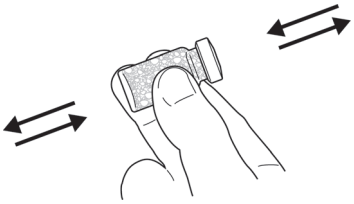
調製法②　添付溶解液を使用しない場合

アルコールに過敏な患者へ投与する場合は、下記の方法により調製すること。

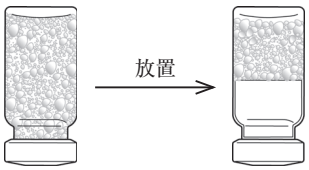
1 タキソテール点滴静注用（20mg製剤と80mg製剤）と調製用輸液
タキソテール点滴静注用バイアルと調製用の生理食塩液又は５％ブドウ糖液を用意する。

2 生理食塩液又はブドウ糖液の注入
本剤は過量充填されているため、80mgバイアルには７mL、20mgバイアルには1.8mLの生理食塩液又は５％ブドウ糖液を用いて溶解する。

3 プレミックス液（タキソテール点滴静注用と調製用輸液の混合液）の調製
タキソテール点滴静注用バイアルに生理食塩液又は５％ブドウ糖液を注入したら、直ちに激しく振り混ぜる。



4 プレミックス液の内容確認
タキソテール点滴静注用バイアルの混和が終わったら、ある程度泡が消えるまでバイアルを倒立させて放置（約10分間）し、溶液が澄明で均一に混和していることを確認する。均一でない場合（例えば、ゼリー様の塊が浮遊している場合など）、均一になるまで混和を繰り返す。
このプレミックス液は、１mL中に10mgのドセタキセルを含有する。



5 必要量の抜き取り
タキソテール点滴静注用の投与量に合わせ、必要量を注射筒で抜き取る。例えば、必要量が70mgのときには、プレミックス液を７mL抜き取る。

6 点滴用ボトルへの注入
抜き取ったプレミックス液を250又は500mLの生理食塩液又は５％ブドウ糖液に混和する。（調製後は速やかに使用すること）

調製時の注意事項：
1）　プレミックス液調製後は速やかに輸液（生理食塩液又は５％ブドウ糖液）に混和すること。輸液と混和した後は速やかに使用すること。
2）　他剤との混注を行わないこと。
3）　本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

点滴投与時の留意事項：
エアー針をゴム栓に刺すとボトル内に気泡が発生することがあるので、エアー針はボトル上部に刺すこと。

2023年5月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
872499

貯法：室温保存
有効期間：3年

LH-RH[注1)] 誘導体
マイクロカプセル型徐放性製剤
注射用リュープロレリン酢酸塩

リュープリン®注射用1.88mg
リュープリン®注射用3.75mg
リュープリン®注射用キット1.88mg
リュープリン®注射用キット3.75mg

LEUPLIN® FOR INJECTION 1.88mg, 3.75mg, KITS 1.88mg, KITS 3.75mg

規制区分：劇薬、処方箋医薬品[注2)]
注1）LH-RH：黄体形成ホルモン放出ホルモン
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

	リュープリン注射用1.88mg	リュープリン注射用3.75mg	リュープリン注射用キット1.88mg	リュープリン注射用キット3.75mg
承認番号	22700AMX00124	22700AMX00125	22700AMX00126	22700AMX00127
販売開始	1994年9月	1992年9月	1999年5月	1999年5月

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈効能共通〉
2.1 本剤の成分又は合成LH-RH、LH-RH誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.3 授乳中の患者［9.6参照］
〈子宮内膜症、子宮筋腫、中枢性思春期早発症〉
2.4 診断のつかない異常性器出血の患者[悪性疾患の可能性がある。］［8.3参照］

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	リュープリン注射用1.88mg	リュープリン注射用3.75mg
有効成分	1バイアル中 リュープロレリン酢酸塩 1.88mg	1バイアル中 リュープロレリン酢酸塩 3.75mg
添加剤	乳酸・グリコール酸共重合体（3：1）16.88mg D-マンニトール3.3mg	乳酸・グリコール酸共重合体（3：1）33.75mg D-マンニトール6.6mg
懸濁用液	D-マンニトール50mg、カルメロースナトリウム5mg及びポリソルベート80 1mg、並びに注射用水をもって1mLとする。	

販売名	リュープリン注射用キット1.88mg	リュープリン注射用キット3.75mg
有効成分	1キット中 リュープロレリン酢酸塩 1.88mg	1キット中 リュープロレリン酢酸塩 3.75mg
添加剤	乳酸・グリコール酸共重合体（3：1）16.88mg D-マンニトール3.3mg	乳酸・グリコール酸共重合体（3：1）33.75mg D-マンニトール6.6mg
液体部（懸濁用液）	D-マンニトール50mg、カルメロースナトリウム5mg及びポリソルベート80 1mg、並びに注射用水をもって1mLとする。	

3.2 製剤の性状

販売名	リュープリン注射用1.88mg	リュープリン注射用3.75mg
剤形	持続性注射剤（バイアル）	
性状	白色の粉末（バイアル）、無色澄明の液（懸濁用液）	
pH[注)]	6.0～7.5	
浸透圧比[注)]	約1（生理食塩液に対する比）	

注）1バイアルの内容物を添付の懸濁用液1mLで懸濁した溶液の場合

販売名	リュープリン注射用キット1.88mg	リュープリン注射用キット3.75mg
剤形	持続性注射剤［粉末部本体と液体部（懸濁用液1mL）が一体となるキット製品］	
性状	白色の粉末（粉末部）、無色澄明の液［液体部（懸濁用液）］	
pH[注)]	6.0～7.5	
浸透圧比[注)]	約1（生理食塩液に対する比）	

注）液体部の全量を移動させ、懸濁した溶液の場合

4．効能又は効果
〈製剤共通〉
○子宮内膜症
○過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善
○中枢性思春期早発症
〈リュープリン注射用3.75mg、リュープリン注射用キット3.75mg〉
○閉経前乳癌
○前立腺癌

5．効能又は効果に関連する注意
〈子宮筋腫〉
5.1 本剤による子宮筋腫に対する治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。なお、下腹痛、腰痛に対する効果は、投与初期には認められないので、その間は適当な対症療法を考慮すること。
〈閉経前乳癌〉
5.2 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。

6．用法及び用量
〈子宮内膜症〉
通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に投与する。ただし、体重が50kg未満の患者では1.88mgを投与することができる。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。
〈子宮筋腫〉
通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88mgを皮下に投与する。ただし、体重の重い患者、子宮腫大が高度の患者では3.75mgを投与する。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。
〈中枢性思春期早発症〉
通常、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30μg/kgを皮下に投与する。なお、症状に応じて180μg/kgまで増量できる。
〈閉経前乳癌、前立腺癌〉
通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に投与する。

バイアル品の投与に際しては、1バイアル当たり、添付の懸濁用液1mLで泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。
キット品の投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させ、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。
キット品は投与量の調節が不可能なため、1回当たり全量投与が必要な患者にのみ使用すること。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤は4週間持続の徐放性製剤であり、4週を超える間隔で投与すると下垂体－性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、4週に1回の用法を遵守すること。

〈子宮内膜症、子宮筋腫〉

7.2 一般的に投与量の増加に伴って副作用の発現率が高くなる傾向がみられる。投与量の決定にあたっては、用法・用量に示された体重、子宮腫大の程度に留意すること。[17.1.2参照]

7.3 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期1～5日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。[9.4参照]

7.4 エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6ヵ月を超える投与は原則として行わないこと。6ヵ月を超える投与の安全性は確立していない。[8.5参照]

〈中枢性思春期早発症〉

7.5 キット品の適用にあたっては、患者の体重や症状等から適切と考えられた用量を超えないように注意して使用すること。

8．重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は徐放性製剤であるので、最終投与後も薬効持続期間中は患者の状態を観察すること。

8.2 アナフィラキシーがあらわれることがあるので、問診を十分に行うこと。[11.1.2参照]

〈子宮内膜症、子宮筋腫〉

8.3 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中腫瘤が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。[2.4参照]

8.4 初回投与初期に、高活性LH-RH誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の一過性の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。

8.5 やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。[7.4参照]

〈中枢性思春期早発症〉

8.6 初回投与初期に、高活性LH-RH誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による性腺ホルモン濃度の一過性の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。

8.7 治療中は定期的にLH-RHテストを行い、血中LH及びFSHの反応性が抑制されない場合には、投与を中止すること。

〈閉経前乳癌〉

8.8 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

8.9 初回投与初期に、高活性LH-RH誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪等がみられることがある。

8.10 本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、投与を中止すること。

8.11 エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、長期にわたり投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。

〈前立腺癌〉

8.12 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

8.13 初回投与初期に、高活性LH-RH誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪がみられることがある。また、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみられるおそれがあるので慎重に投与し、投与開始1ヵ月間は十分観察を行うこと。[11.1.9参照]

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈子宮筋腫〉

9.1.1 粘膜下筋腫の患者

観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、出血症状が増悪した場合には連絡するよう患者に対し注意を与えること。出血症状が増悪することがある。

〈子宮内膜症、閉経前乳癌〉

9.1.2 粘膜下筋腫のある患者

出血症状が増悪することがある。

〈前立腺癌〉

9.1.3 脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈している患者又は新たに発生するおそれのある患者

初回投与初期の血清テストステロン濃度の上昇に伴い、原疾患の症状が悪化する可能性がある。

9.4 生殖能を有する者

〈子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌〉

治療に際しては妊娠していないことを確認し、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。[7.3、9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。LH-RH誘導体による流産の報告があり、本剤の動物試験で胎児死亡の増加及び胎児体重の低値（ラット、ウサギ）[1)] 並びに骨格異常の増加傾向（ウサギ）[1)] がみられている。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。ラットで乳汁への移行がみられている。[2.3参照]

9.7 小児等

〈中枢性思春期早発症〉

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

10．相互作用

〈子宮内膜症、子宮筋腫〉

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
性ホルモン剤 エストラジオール誘導体、 エストリオール誘導体、 結合型エストロゲン製剤、 卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤、 両性混合ホルモン剤　等	本剤の効果を減弱することがある。	本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。したがって、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 間質性肺炎（0.1%未満）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 アナフィラキシー（0.1%未満）

[8.2参照]

11.1.3 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.4 糖尿病の発症又は増悪（頻度不明）

11.1.5 下垂体卒中（頻度不明）

下垂体卒中が下垂体腺腫患者で報告されているので、初回投与直後に頭痛、視力・視野障害等があらわれた場合には、検査のうえ外科的治療等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症（頻度不明）

〈子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌〉

11.1.7 更年期障害様のうつ状態（0.1～5%未満）

エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがある。

〈前立腺癌〉

11.1.8 うつ状態（0.1%未満）

11.1.9 骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫（5%以上）

下垂体－性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫がみられることがある。[8.13参照]

11.1.10 心不全（0.1～5%未満）

11.2 その他の副作用

〈子宮内膜症、子宮筋腫、中枢性思春期早発症、閉経前乳癌〉

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
低エストロゲン症状	ほてり、熱感、のぼせ､肩こり､頭痛、不眠、めまい、発汗	性欲減退、冷感、視覚障害、情緒不安定		
女性生殖器		不正出血、腟乾燥、性交痛、腟炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・萎縮		
筋・骨格系	関節痛、骨疼痛等の疼痛	手指等のこわばり､腰痛､筋肉痛､筋痙攣、骨塩量の低下、血清リン上昇、高カルシウム血症		
皮膚		ざ瘡、皮膚乾燥、脱毛、多毛、爪の異常		
精神神経系		眠気、いらいら感、記憶力低下、注意力低下、知覚異常		
過敏症		発疹、そう痒		
肝臓		AST、ALT、AL-P、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇	黄疸	
消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、下痢､便秘､口内炎､口渇		
循環器		心悸亢進、血圧上昇		
血液		赤血球増多、貧血、白血球減少、血小板減少、部分トロンボプラスチン時間延長		
泌尿器系		頻尿、排尿困難、BUNの上昇		
投与部位[注)]		疼痛、硬結、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、そう痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応
その他		疲労、倦怠感、脱力感、口唇・四肢のしびれ、手根管症候群、耳鳴、難聴、胸部不快感、浮腫、体重増加、下肢痛、息苦しさ、発熱、総コレステロール上昇、LDLコレステロール上昇、トリグリセライド上昇、高カリウム血症	体重減少、味覚異常、甲状腺機能異常	痙攣

注）中枢性思春期早発症患者において90μg/kgを超えて投与した場合、74例中8例（10.8%）で注射部位反応がみられたとの報告がある[2)]。

〈前立腺癌〉

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓	LDH上昇	黄疸、AST、ALT、γ-GTP、AL-Pの上昇		
内分泌系	ほてり、熱感	頭痛、不眠、顔面潮紅、めまい、発汗、性欲減退、勃起障害、女性化乳房、睾丸萎縮、会陰部不快感		
筋・骨格系		関節痛、骨疼痛、肩・腰・四肢等の疼痛、歩行困難、手指等のこわばり	筋肉痛、骨塩量の低下	
皮膚		皮膚炎、頭部発毛		
泌尿器系		頻尿、血尿、BUNの上昇		
循環器		心電図異常、心胸比増大		
血液		貧血、血小板減少		
消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢	
過敏症		発疹、そう痒		
投与部位		疼痛、硬結、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、そう痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
その他		浮腫、胸部圧迫感、悪寒、倦怠感、口唇・四肢のしびれ、体重増加、知覚異常、難聴、耳鳴、発熱、総コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、尿酸上昇、高カリウム血症、血糖値上昇	脱力感	痙攣

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

14.1.2 バイアル品の懸濁液の粒子が沈降している場合は、泡立てない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射のみに使用すること。静脈注射により血栓症を誘発するおそれがある。

14.2.2 注射針は25ゲージ又はそれよりも太いものを用いること（キット品には25ゲージの注射針が装着されている）。

14.2.3 皮下注射にあたっては下記の点に注意すること。

(1) 注射部位は上腕部、腹部、臀部の皮下とすること。

(2) 注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。

(3) 注射針が血管内に入っていないことを確認すること。

(4) 注射部位をもまないように患者に指示すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットにリュープロレリン酢酸塩として4週間持続の徐放性製剤0.8、3.6及び16mg/kg/4週を1年間、並びにリュープロレリン酢酸塩水溶液注射剤0.6、1.5及び4mg/kg/日を2年間それぞれ皮下投与した試験で、良性下垂体腺腫が認められたとの報告がある[3]。

16. 薬物動態

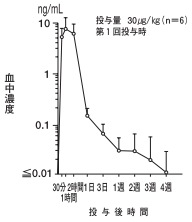
16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

〈中枢性思春期早発症〉

中枢性思春期早発症患者にリュープロレリン酢酸塩として30μg/kgを4週ごとに12回皮下投与した場合の初回投与後の未変化体の血中濃度推移は以下のとおりであった。

また、以降の未変化体の血中濃度からみて、蓄積性はないと考えられる。

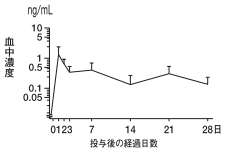


平均値（標準偏差）
血中濃度推移

〈前立腺癌〉

前立腺癌患者にリュープロレリン酢酸塩として3.75mgを単回皮下投与した場合の血中濃度推移は以下のとおりであった。

なお、前立腺癌患者（17例）にリュープロレリン酢酸塩として3.75mgを4週ごとに3回皮下投与した時の血中濃度からみて、蓄積性はないと考えられる[8]。



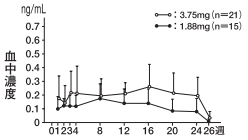
平均値（標準偏差）、n=4
血中濃度推移

16.1.2 反復投与

〈子宮内膜症〉

子宮内膜症患者にリュープロレリン酢酸塩として1.88mg又は3.75mgを4週ごとに6回皮下投与した場合の血中濃度推移は以下のとおりであった。

なお、子宮内膜症患者（77例）にリュープロレリン酢酸塩として3.75mgを4週ごとに6回皮下投与した時の未変化体と代謝物M-I（Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHC_2H_5）とを合せた血中濃度からみて、蓄積性はないと考えられる[4~6]。



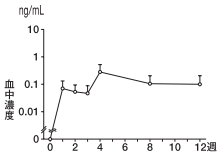
平均値（標準偏差）
血中濃度推移

〈子宮筋腫〉

子宮筋腫患者における薬物動態は子宮筋腫と同様のエストロゲン依存性疾患であり患者の年齢層も比較的類似する子宮内膜症における薬物動態と同様と考えられる。

〈閉経前乳癌〉

閉経前乳癌患者にリュープロレリン酢酸塩として3.75mgを4週ごとに3回皮下投与した場合の未変化体の血中濃度推移は以下のとおりであった。また、2回目及び3回目投与の4週後の血中濃度は初回投与4週後の血中濃度よりも高値を示さず蓄積性はないと考えられる[7]。



平均値（標準偏差）、n=11
血中濃度推移

16.5 排泄

〈子宮内膜症〉

16.5.1 子宮内膜症患者にリュープロレリン酢酸塩として3.75mgを4週間ごとに6回皮下投与した場合、初回投与後24時間及び6回目投与後24時間の未変化体及び代謝物M-Iの尿中排泄率は以下のとおりであった[6]。

投与後24時間までの尿中排泄率

初回投与後24時間		6回目投与後24時間	
未変化体	M-I	未変化体	M-I
1.1（8）	1.1（8）	1.3（7）	1.3（7）

数字は尿中排泄率（%）、（ ）内は例数

〈子宮筋腫〉

16.5.2 子宮筋腫患者における薬物動態は子宮筋腫と同様のエストロゲン依存性疾患であり患者の年齢層も比較的類似する子宮内膜症における薬物動態と同様と考えられる。

〈中枢性思春期早発症〉

16.5.3 中枢性思春期早発症患者（1例）にリュープロレリン酢酸塩として30μg/kgを単回皮下投与した場合の初回投与後28日までの未変化体及び代謝物M-Iの尿中累積排泄率はそれぞれ1.8%及び7.1%であった。

〈前立腺癌〉

16.5.4 前立腺癌患者(2例)にリュープロレリン酢酸塩として3.75mgを単回皮下投与した場合、投与後28日までの未変化体及び代謝物M-Iの尿中累積排泄率はそれぞれ2.9%及び1.5%であった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈子宮内膜症〉

17.1.1 子宮内膜症患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88mg又は3.75mgを皮下に6回投与した国内臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相一般臨床試験）における24週時点での全般改善率は以下のとおりであり、3.75mgを投与した場合の改善率（著明改善＋改善）は79.9%であった[4~6,9~14]。

全般改善度（体重別）

		1.88mg著明改善＋改善（改善率）	3.75mg著明改善＋改善（改善率）
体重	50kg未満	20/28（71.4）	107/136（78.7）
	50kg以上	31/49（63.3）	159/197（80.7）

数字は例数、（ ）内はパーセント

1.88mgの臨床効果は3.75mgと比べるとやや低かったものの、体重別に検討したところ体重50kg未満では概ね同等の改善率が得られることが示唆された[4~6,9~14]。

体重50kg未満の子宮内膜症の患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88mgを皮下に6回投与した国内第Ⅲ相一般臨床試験を更に行ったところ、82.0%（41/50例）の改善率（「改善」以上）が得られている[4~6,9~14]。

なお、子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験の結果、本剤の有用性が認められている[4~6,9~14]。

〈子宮筋腫〉

17.1.2 子宮筋腫患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88mg又は3.75mgを皮下に4回又は6回投与した国内臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相一般臨床試験）において、判定不能例を除く最終投与後4週時点での全般改善率（著明改善＋改善）は83.5%（259/310例）、著明改善率は39.7%（123/310例）であった[15~18]。

投与量、体重及び投与前の子宮の大きさ（内診による）で層別した改善以上の改善率は以下のとおりとなり、比較的体重の重い患者（55kg以上）及び子宮腫大が高度の患者（子宮の大きさが手拳大以上）では1.88mg群に比べ3.75mg群で高い改善率が得られている[15~18]。

全般改善度（体重別、子宮の大きさ別）

		著明改善＋改善（改善率）1.88mg	著明改善＋改善（改善率）3.75mg	検定結果（χ^2検定）
体重	55kg未満	49/58（84.5）	110/127（86.6）	N.S.
	55kg以上	20/32（62.5）	80/92（87.0）	P<0.01
子宮の大きさ（内診）	手拳大未満	12/14（85.7）	53/66（80.3）	N.S.
	手拳大以上	23/32（71.9）	100/113（88.5）	P<0.01

数字は例数、（ ）内はパーセント

なお、子宮筋腫患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験の結果、本剤の有用性が認められている[18]。

また、1回0.94mg、1.88mg、3.75mg又は5.63mgを4回投与した用量設定試験における集計では、それぞれ48例中35例（72.9%）、45例中36例（80.0%）、43例中39例（90.7%）及び49例中43例（87.8%）に、臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。[7.2参照]

〈中枢性思春期早発症〉

17.1.3 中枢性思春期早発症患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30μg/kg～90μg/kgを皮下に投与した国内長期投与試験において、24週、48週、96週及び144週時点での有効率は以下のとおりであった[19,20]。

全般有効度の推移

評価時期	例数	著効（有効率）	著効＋有効（有効率）
24週	102	37（36.3）	92（90.2）
48週	100	33（33.0）	90（90.0）
96週	92	30（32.6）	84（91.3）
144週	23	9（39.1）	22（95.7）

数字は例数、（ ）内はパーセント

144週までの国内長期投与試験における時期別の副作用の発現頻度は、投与開始から4週、24週、48週、96週、120週、144週までそれぞれ12.8%（12/94例）、7.4%（7/94例）、2.2%（2/92例）、3.4%（1/29例）、7.7%（2/26例）、4.0%（1/25例）であった。

〈閉経前乳癌〉

17.1.4 閉経前乳癌患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に3回投与した国内第Ⅱ相比較試験において、12週時点での完全例及び適格例に対する奏効率（CR＋PR）はそれぞれ30.4%（14/46例）、28.6%（14/49例）であった[7]。また、12週以降も引き続き本剤が単独投与され、長期投与時の評価が行われた症例及び投与開始12週時点で評価が終了した症例を合わせた完全例及び適格例全例の奏効率（全観察期間を通じてみたBest Responseによる評価）（CR＋PR）はそれぞれ37.0%（17/46例）、34.7%（17/49例）であった[21]。[「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」による評価。（CR：Complete Response（著効）、PR：Partial Response（有効））]

また、外国（欧州）においてリンパ節転移陽性の閉経前及び閉経周辺期乳癌術後患者を対象に、3ヵ月に1回リュープロレリン酢酸塩11.25mgの皮下投与又はCMF療法を行った海外第Ⅲ相無作為割付群間比較試験における無再発生存率は以下のとおりであった。

無再発生存率

投与薬剤	用法・用量	投与開始2年後の無再発生存率（主要評価項目）	投与開始5年後の無再発生存率（副次評価項目）
リュープロレリン酢酸塩11.25mg	3ヵ月に1回皮下投与・24ヵ月間投与	83.0%（224/270例）	60.5%（153/253例）
CMF療法 シクロホスファミド 500mg/m^2 メトトレキサート 40mg/m^2 フルオロウラシル 600mg/m^2	各薬剤を1ヵ月毎に2回（1日目及び8日目）静脈内投与することを1サイクルとし、6サイクル（6ヵ月間）投与	80.9%（207/256例）	60.6%（146/241例）

副作用の発現頻度は、12週時点では3.75mg群で59.2%（29/49例）、12週以降も投与された症例を含む全例では3.75mg投与で65.3%（32/49例）であり、主な症状は熱感（ほてり・のぼせ）、頭痛・頭重感、めまい及び肩こり等の更年期様症状であった[7,21]。

〈前立腺癌〉

17.1.5 前立腺癌患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に3回投与した国内第Ⅲ相比較試験において、12週時点での完全例及び適格例に対する奏効率（CR＋PR）はそれぞれ53.9%（55/102例）、48.2%（55/114例）であった[8,22,23]。また、本剤による単独治療が継続された患者を対象に、4週に1回計5～46回皮下に投与された国内長期投与試験において、評価可能例の完全例に対する奏効率（全観察期間を通じてみたBest Responseによる評価）（CR＋PR）は51.7%（15/29例）であった[23]。[「前立腺癌の薬物療法における治療効果判定基準」による評価。（CR：Complete Response（著効）、PR：Partial Response（有効））]

なお、前立腺癌患者を対象とした比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められている[22]。

副作用の発現頻度は、国内第Ⅲ相比較試験の3.75mg群で64.1%（41/64例）であり、主な症状は熱感・ほてり、性欲低下等であった[22]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

高用量のLH-RH又は高活性LH-RH誘導体であるリュープロレリン酢酸塩を反復投与すると、初回投与直後一過性に下垂体－性腺系刺激作用（急性作用）がみられた後、下垂体においては性腺刺激ホルモンの産生・放出が低下する。更に、卵巣及び精巣の性腺刺激ホルモンに対する反応性が低下し、エストラジオール及びテストステロン産生能が低下する（慢性作用）。リュープロレリン酢酸塩のLH放出活性はLH-RHの約100倍であり、そ

の下垂体－性腺機能抑制作用はLH-RHより強い。リュープロレリン酢酸塩が高活性LH-RH誘導体であり、下垂体－性腺機能抑制作用が強い理由は、リュープロレリン酢酸塩が、LH-RHと比較して蛋白分解酵素に対する抵抗性が高いこと、LH-RHリセプターに対する親和性が高いことなどによる[24~27]。更に、本剤は徐放性製剤であるので、常時血中にリュープロレリン酢酸塩を放出して効果的に卵巣及び精巣の反応性低下をもたらし、下垂体－性腺機能抑制作用を示す。

18.2 性腺ホルモン濃度抑制作用

18.2.1 子宮内膜症患者、子宮筋腫患者及び閉経前乳癌患者において、4週に1回の皮下投与により血清エストラジオール濃度は概ね閉経期レベル近くにまで低下し、卵巣機能抑制作用を認め、通常排卵は抑制され、月経は停止する[4,7,9,18,19]。

18.2.2 前立腺癌患者において4週に1回の皮下投与により血清テストステロン濃度が持続的に去勢レベル以下に低下し、薬物的去勢作用が認められる[8,22,23]。

18.2.3 中枢性思春期早発症の女児及び男児において、4週に1回の皮下投与により性腺ホルモン濃度は、前思春期レベルにまで低下し、二次性徴の進行抑制作用が認められる[19,20]。

19．有効成分に関する理化学的知見

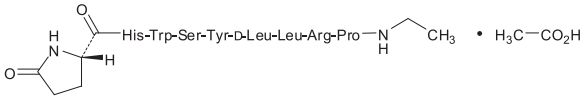
一般名：リュープロレリン酢酸塩（Leuprorelin Acetate）〔JAN〕

化学名：5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-*N*-ethyl-L-prolinamide monoacetate

分子式：$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}$・$C_2H_4O_2$

分子量：1269.45

化学構造式：



性状：リュープロレリン酢酸塩は白色～帯黄白色の粉末である。水又は酢酸(100)に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくい。吸湿性である。

22．包装

〈リュープリン注射用1.88mg〉

1バイアル（懸濁用液1mL添付）

〈リュープリン注射用3.75mg〉

1バイアル（懸濁用液1mL添付）

〈リュープリン注射用キット1.88mg〉

1キット

〈リュープリン注射用キット3.75mg〉

1キット

23．主要文献

1）大島洋次郎，他．薬理と治療．1990；18（Suppl.3）：589-607,609-623,625-631,633-639.
2）田中敏章，他．日本成長学会雑誌．2010；16（2）：85-92.
3）茶谷文雄，他．薬理と治療．1990；18（Suppl.3）：575-588.
4）水野正彦，他．産婦人科の世界．1992；44：751-788.
5）星合昊，他．産婦人科の世界．1993；45：61-82.
6）中村元一，他．薬理と治療．1992；20：3329-3341.
7）田口鐵男，他．癌と化学療法．1995；22：477-494.
8）新島端夫，他．泌尿器科紀要．1990；36：1343-1360.
9）水野正彦，他．産婦人科の世界．1992；44：923-955.
10）熊坂高弘，他．産婦人科の世界．1992；44：851-864.
11）武谷雄二，他．薬理と治療．1992；20：3343-3354.
12）松尾明美，他．臨床婦人科産科．1992；46：1140-1148.
13）水口弘司，他．日本不妊学会雑誌．1992；37：580-590.
14）武谷雄二，他．産婦人科の世界．1997；49：315-330.
15）寺川直樹，他．産科と婦人科．1995；62：569-596.
16）中村元一，他．産婦人科の世界．1995；47：323-355.
17）谷口晴記，他．産婦人科の世界．1995；47：423-442.
18）武谷雄二，他．産科と婦人科．1995；62：741-769.
19）Tanaka T，他．Endocrinologia Japonica．1991；38：369-376.
20）田中敏章，他．ホルモンと臨床．1992；40：835-841.
21）田口鐵男，他．癌と化学療法．1995；22：495-508.
22）阿曽佳郎，他．泌尿器科紀要．1991；37：305-320.
23）赤座英之，他．泌尿器外科．1991；4：527-539.
24）須藤勝一，他．薬理と治療．1990；18（Suppl.3）：515-520.
25）前多敬一郎，他．薬理と治療．1990；18：2615-2629.
26）山崎巖，他．武田研究所報．1977；36：64-70.
27）須藤勝一，他．薬理と治療．1990；18（Suppl.3）：521-528.

24．文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

R1

2023年5月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
872499

LH-RH[注1)] 誘導体
マイクロカプセル型徐放性製剤
注射用リュープロレリン酢酸塩

リューブリン®SR注射用キット11.25mg
LEUPLIN® SR FOR INJECTION KITS 11.25mg

貯法：室温保存
有効期間：3年

規制区分：劇薬、処方箋医薬品[注2)]
注1）LH-RH：黄体形成ホルモン放出ホルモン
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22700AMX00128
販売開始	2002年8月

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分又は合成LH-RH、LH-RH誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.3 授乳中の患者［9.6参照］

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	リューブリンSR注射用キット11.25mg
有効成分	1キット中 リューブロレリン酢酸塩11.25mg
添加剤	乳酸重合体99.3mg、D-マンニトール19.45mg
液体部（懸濁用液）	D-マンニトール50mg、カルメロースナトリウム5mg及びポリソルベート80 1mg、並びに注射用水をもって1mLとする。

3.2 製剤の性状

販売名	リューブリンSR注射用キット11.25mg
剤形	持続性注射剤［粉末部本体と液体部（懸濁用液1mL）が一体となるキット製品］
性状	白色の粉末（粉末部）、無色澄明の液［液体部（懸濁用液）］
pH[注)]	6.0～7.1
浸透圧比[注)]	約1（生理食塩液に対する比）

注）液体部の全量を移動させ、懸濁した溶液の場合

4．効能又は効果
○前立腺癌
○閉経前乳癌
○球脊髄性筋萎縮症の進行抑制

5．効能又は効果に関連する注意
〈閉経前乳癌〉
5.1 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。
〈球脊髄性筋萎縮症の進行抑制〉
5.2 遺伝子検査により、アンドロゲン受容体遺伝子におけるCAGリピート数の異常延長が確認された患者に投与すること。
5.3 去勢術、薬物療法等により血清テストステロン濃度が去勢レベルに低下している患者では、本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。

6．用法及び用量
通常、成人には12週に1回リューブロレリン酢酸塩として11.25mgを皮下に投与する。
投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

7．用法及び用量に関連する注意
〈前立腺癌、閉経前乳癌〉
7.1 本剤は12週間持続の徐放性製剤であり、12週を超える間隔で投与すると下垂体－性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、12週に1回の用法を遵守すること。
〈球脊髄性筋萎縮症の進行抑制〉
7.2 本剤は12週間持続の徐放性製剤であり、12週を超える間隔で投与すると下垂体－性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、疾患が進行するおそれがあるので、12週に1回の用法を遵守すること。

8．重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 本剤は12週間持続性の製剤であり、徐放性の薬剤が注射部位に長くとどまり、硬結等の注射部位反応が発現することがあるので、注射部位を毎回変更し、注射部位をもまないように患者に説明するなど十分注意して投与すること。［14.2.2参照］
8.2 本剤は徐放性製剤であるので、最終投与後も薬効持続期間中は患者の状態を観察すること。
8.3 アナフィラキシーがあらわれることがあるので、問診を十分に行うこと。［11.1.2参照］
〈前立腺癌〉
8.4 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
8.5 初回投与初期に、高活性LH-RH誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪がみられることがある。また、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみられるおそれがあるので慎重に投与し、投与開始1ヵ月間は十分観察を行うこと。［11.1.8参照］
〈閉経前乳癌〉
8.6 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
8.7 初回投与初期に、高活性LH-RH誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪等がみられることがある。
8.8 本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、投与を中止すること。
8.9 エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、長期にわたり投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。
〈球脊髄性筋萎縮症の進行抑制〉
8.10 球脊髄性筋萎縮症に関する十分な知識を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
8.11 初回投与初期に、高活性LH－RH誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って疾患が進行するおそれがあるため、本剤の初回投与初期は症状を十分に観察すること。

8.12 本剤の投与により、血清テストステロン濃度が持続的に去勢レベル以下に低下し、性欲減退、男性性機能不全等の副作用があらわれる可能性があるため、投与に際しては、患者に十分な説明を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈前立腺癌〉

9.1.1 脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈している患者又は新たに発生するおそれのある患者

初回投与初期の血清テストステロン濃度の上昇に伴い、原疾患の症状が悪化する可能性がある。

〈閉経前乳癌〉

9.1.2 粘膜下筋腫のある患者

出血症状が増悪することがある。

9.4 生殖能を有する者

治療に際しては妊娠していないことを確認し、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。LH-RH誘導体による流産の報告があり、本剤の動物試験で胎児死亡の増加及び胎児体重の低値（ラット、ウサギ）[1)] 並びに骨格異常の増加傾向（ウサギ）[1)] がみられている。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。ラットで乳汁への移行がみられている。[2.2参照]

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 間質性肺炎（0.1%未満）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 アナフィラキシー（0.1%未満）

[8.3参照]

11.1.3 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.4 糖尿病の発症又は増悪（頻度不明）

11.1.5 下垂体卒中（頻度不明）

下垂体卒中が下垂体腺腫患者で報告されているので、初回投与直後に頭痛、視力・視野障害等があらわれた場合には、検査のうえ外科的治療等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症（頻度不明）

〈前立腺癌〉

11.1.7 うつ状態（0.1%未満）

11.1.8 骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫（5%以上）

下垂体－性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫がみられることがある。[8.4参照]

11.1.9 心不全（0.1～5%未満）

〈閉経前乳癌〉

11.1.10 更年期障害様のうつ状態（0.1～5%未満）

エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがある。

〈球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合〉

11.1.11 うつ状態（0.1～5%未満）

11.1.12 心不全（0.1～5%未満）

11.2 その他の副作用

〈前立腺癌〉

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓	LDH上昇	黄疸、AST、ALT、γ-GTP、AL-Pの上昇		
内分泌系	ほてり、熱感	頭痛、不眠、顔面潮紅、めまい、発汗、性欲減退、勃起障害、女性化乳房、睾丸萎縮、会陰部不快感		
筋・骨格系		関節痛、骨疼痛、肩・腰・四肢等の疼痛、歩行困難、手指等のこわばり	筋肉痛、骨塩量の低下	
皮膚		皮膚炎、頭部発毛		
泌尿器系		頻尿、血尿、BUNの上昇		
循環器		心電図異常、心胸比増大		
血液		貧血、血小板減少		
消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢	
過敏症		発疹、そう痒		
投与部位	硬結	疼痛、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、そう痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応
その他		浮腫、胸部圧迫感、悪寒、倦怠感、口唇・四肢のしびれ、体重増加、知覚異常、難聴、耳鳴、発熱、総コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、尿酸上昇、高カリウム血症、血糖値上昇	脱力感	痙攣

〈閉経前乳癌〉

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
低エストロゲン症状	ほてり、熱感、のぼせ、肩こり、頭痛、不眠、めまい、発汗	性欲減退、冷感、視覚障害、情緒不安定		
女性生殖器		不正出血、腟乾燥、性交痛、腟炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・萎縮		

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
筋・骨格系	関節痛、骨疼痛等の疼痛	手指等のこわばり、腰痛、筋肉痛、筋痙攣、骨塩量の低下、血清リン上昇、高カルシウム血症		
皮膚		ざ瘡、皮膚乾燥、脱毛、多毛、爪の異常		
精神神経系		眠気、いらいら感、記憶力低下、注意力低下、知覚異常		
過敏症		発疹、そう痒		
肝臓		AST、ALT、AL-P、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇	黄疸	
消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、口内炎、口渇		
循環器		心悸亢進、血圧上昇		
血液		赤血球増多、貧血、白血球減少、血小板減少、部分トロンボプラスチン時間延長		
泌尿器系		頻尿、排尿困難、BUNの上昇		
投与部位	硬結	疼痛、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、そう痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応
その他		疲労、倦怠感、脱力感、口唇・四肢のしびれ、手根管症候群、耳鳴、難聴、胸部不快感、浮腫、体重増加、下肢痛、息苦しさ、発熱、総コレステロール上昇、LDLコレステロール上昇、トリグリセライド上昇、高カリウム血症	体重減少、味覚異常、甲状腺機能異常	痙攣

〈球脊髄性筋萎縮症の進行抑制〉

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
肝臓	肝機能異常		
内分泌系	ほてり、頭痛、性欲減退	めまい、発汗、不眠、男性性機能不全、勃起障害	
筋・骨格系	関節痛、背部痛、筋肉痛	骨粗鬆症、四肢痛、変形性脊椎症、筋骨格痛、筋骨格硬直	
投与部位	硬結	内出血、疼痛	膿瘍、腫脹、潰瘍、そう痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応
その他	便秘、体重増加、高脂血症、高血圧、湿疹	胸痛、頻尿、貧血、感覚鈍麻、倦怠感、トリグリセライド上昇、血清リン上昇、末梢性浮腫、鼻咽頭炎、末梢冷感、呼吸困難、下痢、胃炎、血尿	痙攣

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射のみに使用すること。静脈注射により血栓症を誘発するおそれがある。

14.2.2 皮下注射にあたっては下記の点に注意すること。[8.1参照]

(1) 注射部位は上腕部、腹部、臀部の皮下とすること。

(2) 注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。

(3) 注射針が血管内に入っていないことを確認すること。

(4) 注射部位をもまないように患者に指示すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットにリュープロレリン酢酸塩として4週間持続の徐放性製剤0.8、3.6及び16mg/kg/4週を1年間、並びにリュープロレリン酢酸塩水溶液注射剤0.6、1.5及び4mg/kg/日を2年間それぞれ皮下投与した試験で、良性下垂体腺腫が認められたとの報告がある[2)]。

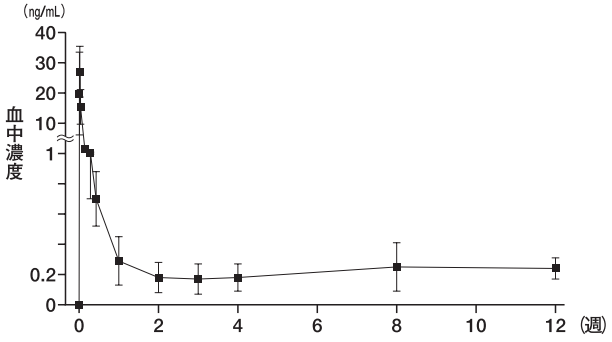
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

〈前立腺癌〉

前立腺癌患者（未治療例）に、リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを単回皮下投与した場合の血中濃度[代謝物M-I（Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHC_2H_5)[注)]を含む]は以下のとおりであった。



平均値（標準偏差）、n=10

血中濃度推移（代謝物M-Iを含む）

16.1.2 反復投与

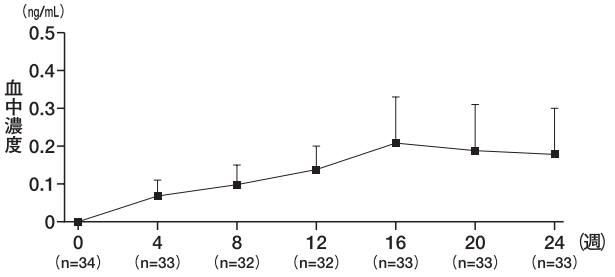
〈前立腺癌〉

前立腺癌既治療患者（リューブリン注射用3.75mgの投与により抗腫瘍効果が安定して得られている患者）51例を対象に、リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週ごとに2回皮下投与した時の血中濃度（代謝物M-I[注)]を含む）は、投与24週後までほぼ0.2～0.3ng/mLで推移した。血中濃度の推移からみて蓄積性はないと考えられる。

〈閉経前乳癌〉

閉経前乳癌患者（術後患者）に、リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週ごとに2回皮下投与（タモキシフェンクエン酸塩20mg/日を併用投与）した時の血中濃度（代謝物M-Iを含む）

は以下のとおりであり、定常状態に達した投与16週後以降、投与24週後までほぼ0.2ng/mLで推移した。



平均値（標準偏差）
血中濃度推移（代謝物M-Iを含む）

〈球脊髄性筋萎縮症の進行抑制〉

球脊髄性筋萎縮症患者（32例）にリュープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週ごとに皮下投与した時の血中濃度（代謝物M-Iを含む）は、3時間後に最高血中濃度（18.699±3.3050ng/mL）に到達して以降、12週後から48週後までの投与前値は0.153～0.213ng/mLで推移した。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈前立腺癌〉

17.1.1 前立腺癌患者を対象に、12週に1回、リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを皮下投与した国内第Ⅱ相非盲検群間比較試験及び国内第Ⅱ相非対照試験における抗腫瘍効果（奏効率）及び血清テストステロン濃度の去勢レベル維持率は以下のとおりであった。

抗腫瘍効果（奏効率）及び血清テストステロン濃度の去勢レベル維持率

対象患者	投与回数	投与・観察期間	抗腫瘍効果（奏効率）[注2)]	去勢レベル維持率[注3)]
未治療例	1回	12週	100%（10/10例）	100%（10/10例）
既治療例[注1)]	2回	24週	80.4%（41/51例）	100%（46/46例）

注1）リュープリン注射用3.75mgの投与により抗腫瘍効果が安定して得られている患者。
注2）観察期間終了時における「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」による評価。奏効率は、未治療例ではCR＋PR、既治療例ではS以上の症例の割合を示す（CR：Complete Response、PR：Partial Response、S：Stable）。
注3）観察期間終了時における血清テストステロン濃度が去勢レベル（100ng/dL）以下の症例の割合を示す。

副作用の発現頻度は、既治療例を対象とした国内第Ⅱ相非盲検群間比較試験で23.5%（12/51例）であり、主な症状は発汗、ほてり及び注射部位硬結（注射部疼痛性硬結を含む）であった。未治療例を対象とした国内第Ⅱ相非対照試験では副作用はみられなかった。

〈閉経前乳癌〉

17.1.2 閉経前乳癌患者を対象に、12週に1回、リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを皮下投与（タモキシフェンクエン酸塩20mg/日を併用投与）した国内第Ⅱ相非盲検群間比較試験及び国内第Ⅱ相非対照試験における抗腫瘍効果（奏効率）及び血清エストラジオール濃度の閉経期レベル抑制率は以下のとおりであった。

抗腫瘍効果（奏効率）及び血清エストラジオール濃度の閉経期レベル抑制率

対象患者	投与回数	投与・観察期間	抗腫瘍効果（奏効率）[注1)]	閉経期レベルへの抑制率[注2)]
閉経前進行・再発乳癌	2回	24週	22.7%（5/22例）	−
閉経前乳癌術後	2回	24週	−	98.4%（61/62例）

注1）24週間における「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」による評価（Best Response）。
奏効率は、CR＋PRの症例の割合を示す（CR：Complete Response、PR：Partial Response）
注2）24週時点における血清エストラジオール濃度が閉経期レベル（30pg/mL）未満の症例の割合。

上記の閉経前乳癌術後患者71例を対象に96週まで投与した試験における無再発生存率は93.5%であった。

また、外国（欧州）においてリンパ節転移陽性の閉経前及び閉経周辺期乳癌術後患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩の投与又はCMF療法を行った海外第Ⅲ相無作為割付群間比較試験における無再発生存率は以下のとおりであった。

無再発生存率

投与薬剤	用法用量	投与開始2年後の無再発生存率（主要評価項目）	投与開始5年後の無再発生存率（副次評価項目）
リュープロレリン酢酸塩11.25mg	3ヵ月に1回皮下投与・24ヵ月間投与	83.0%（224/270例）	60.5%（153/253例）
CMF療法 シクロホスファミド500mg/m^2、メトトレキサート40mg/m^2、フルオロウラシル600mg/m^2	各薬剤を1ヵ月毎に2回（1日目及び8日目）静脈内投与することを1サイクルとし、6サイクル（6ヵ月間）投与	80.9%（207/256例）	60.6%（146/241例）

副作用の発現頻度は、ホルモン動態及び安全性に関する国内第Ⅱ相非盲検群間比較試験では95.8%（68/71例）であり、主な症状は熱感、頭重（感）、頭痛、発汗及び腰痛であった。国内第Ⅱ相非対照試験では100%（22/22例）であり、主な症状は熱感、頭重（感）、発汗、悪心、注射部位硬結、注射部位疼痛であった。海外第Ⅲ相無作為割付群間比較試験では95.2%（280/294例）であり、主な症状はほてり、体重増加、多汗であった。

〈球脊髄性筋萎縮症の進行抑制〉

17.1.3 国内第Ⅲ相臨床試験（医師主導二重盲検比較試験）

遺伝子検査にて診断が確定した球脊髄性筋萎縮症患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週に1回、48週間皮下投与したプラセボ対照の医師主導二重盲検群間比較試験において、主要評価項目である咽頭部バリウム残留率の変化量は以下のとおりであった。解析1では群間差は有意だったが（2標本t検定：p=0.049）、本解析のみベースライン値の分布に群間で偏りがみられたため調整解析した結果、群間差は有意でなかった。解析2では群間差は有意でなく（2標本t検定：p=0.331）、解析3（開封後の追加解析）では群間差は有意であった（2標本t検定：p=0.063）[3,4)]。

咽頭部バリウム残留率変化量[注1)]

解析	投与群	N	平均値（90%信頼区間）	群間差（90%信頼区間）
解析1[注2,3)]	リュープロレリン酢酸塩11.25mg	97	-1.55%（-3.73%～0.64%）	-3.21%（-5.89%～-0.52%）
	プラセボ	96	1.66%（0.08%～3.24%）	
解析2[注2,4)]	リュープロレリン酢酸塩11.25mg	79	-1.01%（-2.69%～0.66%）	-1.27%（-3.41%～0.88%）
	プラセボ	77	0.25%（-1.11%～1.61%）	
解析3[注2,5)]	リュープロレリン酢酸塩11.25mg	98	-5.08%（-8.59%～-1.56%）	-5.26%（-9.92%～-0.60%）
	プラセボ	96	0.18%（-2.90%～3.26%）	

注1）投与終了時（投与開始48週後又は中止時）における投与開始時からの平均変化量
注2）試験計画時の検証的主解析は解析3だったが、試験途中で主解析が解析1、及び解析2（検証対象）に変更された。解析3は開封後に探索的解析として実施。（有意水準：両側10%）
注3）複数回の嚥下を考慮した一連の嚥下後の咽頭部バリウム残留率による解析（調整解析前）
注4）初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率が50%以上の被験者を除いた解析
注5）初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率が50%以上の被験者を含む解析

副作用発現頻度は、57.0%（57/100例）であり、主な副作用は、ほてり10%（10/100例）、頭痛、関節痛及び注射部位硬結が各7.0%（7/100例）、肝機能異常6.0%（6/100例）並びに背部痛、便秘及び血中トリグリセリド増加が各5.0%（5/100例）であった[3)]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

高用量のLH-RH又は高活性LH-RH誘導体であるリュープロレリン酢酸塩を反復投与すると、初回投与直後一過性に下垂体－性腺系刺激作用（急性作用）がみられた後、下垂体においては性腺刺激ホルモンの産生・放出が低下する。更に、精巣及び卵巣の性腺刺激ホルモンに対する反応性が低下し、テストステロン及びエストラジオール産生能が低下する（慢性作用）。リュープロレリン酢酸塩のLH放出活性はLH-RHの約100倍であり、その下垂体－性腺機能抑制作用はLH-RHより強い。リュープロレリン酢酸塩が高活性LH-RH誘導体であり、下垂体－性腺機能抑制作用が強い理由は、リュープロレリン酢酸塩が、LH-RHと比較して蛋白分解酵素に対する抵抗性が高いこと、LH-RHリセプターに対する親和性が高いことなどによる。更に、本剤は徐放性製剤であるので、常時血中にリュープロレリン酢酸塩を放出して効果的に精巣及び卵巣の反応性低下をもたらし、下垂体－性腺機能抑制作用を示す[5~8]。

18.2 性腺ホルモン濃度抑制作用

18.2.1 前立腺癌患者及び球脊髄性筋萎縮症患者において12週に1回の皮下投与により血清テストステロン濃度が持続的に去勢レベル以下に低下し、薬物的去勢作用が認められる。

18.2.2 閉経前乳癌患者において12週に1回の皮下投与により血清エストラジオール濃度は概ね閉経期レベル以下に低下し、卵巣機能抑制作用を認め、通常排卵は抑制され、月経は停止する。

18.3 球脊髄性筋萎縮症モデルマウスにおける薬理作用

変異アンドロゲン受容体を発現させた球脊髄性筋萎縮症モデルマウスにおいて、変異アンドロゲン受容体の核内への蓄積の低下、筋力低下の抑制が認められた[9]。

19．有効成分に関する理化学的知見

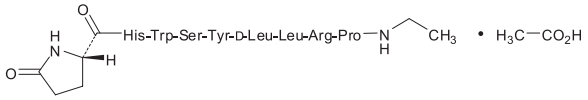
一般名：リュープロレリン酢酸塩（Leuprorelin Acetate）〔JAN〕

化学名：5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-*N*-ethyl-L-prolinamide monoacetate

分子式：$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}$・$C_2H_4O_2$

分子量：1269.45

化学構造式：



性状：リュープロレリン酢酸塩は白色～帯黄白色の粉末である。水又は酢酸（100）に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくい。吸湿性である。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈球脊髄性筋萎縮症の進行抑制〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

1キット

23．主要文献

1）大島洋次郎，他．薬理と治療．1990；18（Suppl.3）：589-607,609-623,625-631,633-639.
2）茶谷文雄，他．薬理と治療．1990；18（Suppl.3）：575-588.
3）リュープリン酢酸塩の臨床試験成績（2017年8月25日承認、CTD 2.7.6.1）
4）Katsuno M，et al．Lancet Neurol．2010；9（9）：875-884.
5）須藤勝一，他．薬理と治療．1990；18（Suppl.3）：515-520.
6）前多敬一郎，他．薬理と治療．1990；18：2615-2629.
7）山崎巖，他．武田研究所報．1977；36：64-70.
8）須藤勝一，他．薬理と治療．1990；18（Suppl.3）：521-528.
9）Katsuno M，et al．Nat Med．2003；9（6）：768-773.

24．文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

2023年5月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
872499

LH-RH[注1)] 誘導体
マイクロカプセル型徐放性製剤
注射用リュープロレリン酢酸塩

リューブリン®PRO注射用キット22.5mg
LEUPLIN® PRO FOR INJECTION KITS 22.5mg

貯法：室温保存
有効期間：3年

規制区分：劇薬、処方箋医薬品[注2)]
注1）LH-RH：黄体形成ホルモン放出ホルモン
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22700AMX01018
販売開始	2015年12月

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分又は合成LH-RH、LH-RH誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.3 授乳中の患者［9.6参照］

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	リューブリンPRO注射用キット22.5mg
有効成分	1キット中 リュープロレリン酢酸塩22.5mg
添加剤	乳酸重合体84.96mg、ステアリン酸5.05mg、D-マンニトール19.9mg
液体部（懸濁用液）	D-マンニトール50mg、カルメロースナトリウム5mg及びポリソルベート80 1mg、並びに注射用水をもって1mLとする。

3.2 製剤の性状

販売名	リューブリンPRO注射用キット22.5mg
剤形	持続性注射剤［粉末部本体と液体部（懸濁用液1mL）が一体となるキット製品］
性状	白色の粉末（粉末部）、無色澄明の液［液体部（懸濁用液）］
pH[注)]	6.0～7.0
浸透圧比[注)]	約1（生理食塩液に対する比）

注）液体部の全量を移動させ、懸濁した溶液の場合

4．効能又は効果
○前立腺癌
○閉経前乳癌

5．効能又は効果に関連する注意
〈効能共通〉
5.1 患者の治療歴等について、「17．臨床成績」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。
〈閉経前乳癌〉
5.2 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。

6．用法及び用量
通常、成人には24週に1回リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを皮下に投与する。
投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

7．用法及び用量に関連する注意
本剤は24週間持続の徐放性製剤であり、24週を超える間隔で投与すると下垂体－性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、24週に1回の用法を遵守すること。

8．重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 本剤は内分泌療法剤であり、前立腺癌及び閉経前乳癌に対し使用する場合には、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
8.2 本剤は24週間持続性の製剤であり、徐放性の薬剤が注射部位に長くとどまり、硬結等の注射部位反応が発現することがあるので、注射部位を毎回変更し、注射部位をもまないように患者に説明するなど十分注意して投与すること。［14.2.2参照］
8.3 本剤は徐放性製剤であるので、最終投与後も薬効持続期間中は患者の状態を観察すること。
8.4 アナフィラキシーがあらわれることがあるので、問診を十分に行うこと。［11.1.2参照］
〈前立腺癌〉
8.5 初回投与初期に、高活性LH-RH誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪がみられることがある。また、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみられるおそれがあるので慎重に投与し、投与開始1ヵ月間は十分観察を行うこと。［11.1.8参照］
〈閉経前乳癌〉
8.6 初回投与初期に、高活性LH-RH誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪等がみられることがある。
8.7 本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、投与を中止すること。
8.8 エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、長期にわたり投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
〈前立腺癌〉
9.1.1 脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈している患者又は新たに発生するおそれのある患者
初回投与初期の血清テストステロン濃度の上昇に伴い、原疾患の症状が悪化する可能性がある。
〈閉経前乳癌〉
9.1.2 粘膜下筋腫のある患者
出血症状が増悪することがある。
9.4 生殖能を有する者
治療に際しては妊娠していないことを確認し、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること［9.5参照］。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。LH-RH誘導体による流産の報告があり、本剤の動物試験で胎児死亡の増加及び胎児体重の低値（ラット、ウサギ）[1)] 並びに骨格異常の増加傾向（ウサギ）[1)] がみられている。［2.2、9.4参照］
9.6 授乳婦
投与しないこと。ラットで乳汁への移行がみられている。［2.3参照］

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 間質性肺炎（0.1%未満）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 アナフィラキシー（0.1%未満）

[8.4参照]

11.1.3 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.4 糖尿病の発症又は増悪（頻度不明）

11.1.5 下垂体卒中（頻度不明）

下垂体卒中が下垂体腺腫患者で報告されているので、初回投与直後に頭痛、視力・視野障害等があらわれた場合には、検査のうえ外科的治療等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症（頻度不明）

〈前立腺癌〉

11.1.7 うつ状態（0.1%未満）

11.1.8 骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫（5%以上）

下垂体－性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫がみられることがある。[8.5参照]

11.1.9 心不全（0.1～5%未満）

〈閉経前乳癌〉

11.1.10 更年期障害様のうつ状態（0.1～5%未満）

エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

〈前立腺癌〉

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓	LDH上昇	黄疸、AST、ALT、γ-GTP、AL-Pの上昇		
内分泌系	ほてり、熱感	頭痛、不眠、顔面潮紅、めまい、発汗、性欲減退、勃起障害、女性化乳房、睾丸萎縮、会陰部不快感		
筋・骨格系		関節痛、骨疼痛、肩・腰・四肢等の疼痛、歩行困難、手指等のこわばり	筋肉痛、骨塩量の低下	
皮膚		皮膚炎、頭部発毛		
泌尿器系		頻尿、血尿、BUNの上昇		
循環器		心電図異常、心胸比増大		
血液		貧血、血小板減少		
消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢	
過敏症		発疹、そう痒		
投与部位	硬結	疼痛、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、そう痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応
その他		浮腫、胸部圧迫感、悪寒、倦怠感、口唇・四肢のしびれ、体重増加、知覚異常、難聴、耳鳴、発熱、総コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、尿酸上昇、高カリウム血症、血糖値上昇	脱力感	痙攣

〈閉経前乳癌〉

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
低エストロゲン症状	ほてり、熱感、のぼせ、肩こり、頭痛、不眠、めまい、発汗	性欲減退、冷感、視覚障害、情緒不安定		
女性生殖器		不正出血、腟乾燥、性交痛、腟炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・萎縮		
筋・骨格系	関節痛、骨疼痛等の疼痛	手指等のこわばり、腰痛、筋肉痛、筋痙攣、骨塩量の低下、血清リン上昇、高カルシウム血症		
皮膚		ざ瘡、皮膚乾燥、脱毛、多毛、爪の異常		
精神神経系		眠気、いらいら感、記憶力低下、注意力低下、知覚異常		
過敏症		発疹、そう痒		
肝臓		AST、ALT、AL-P、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇	黄疸	
消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、口内炎、口渇		
循環器		心悸亢進、血圧上昇		
血液		赤血球増多、貧血、白血球減少、血小板減少、部分トロンボプラスチン時間延長		

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
泌尿器系		頻尿、排尿困難、BUNの上昇		
投与部位	硬結	疼痛、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、そう痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応
その他		疲労、倦怠感、脱力感、口唇・四肢のしびれ、手根管症候群、耳鳴、難聴、胸部不快感、浮腫、体重増加、下肢痛、息苦しさ、発熱、総コレステロール上昇、LDLコレステロール上昇、トリグリセライド上昇、高カリウム血症	体重減少、味覚異常、甲状腺機能異常	痙攣

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射のみに使用すること。静脈注射により血栓症を誘発するおそれがある。

14.2.2 皮下注射にあたっては下記の点に注意すること。[8.2参照]

(1) 注射部位は上腕部、腹部、臀部の皮下とすること。

(2) 注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。

(3) 注射針が血管内に入っていないことを確認すること。

(4) 注射部位をもまないように患者に指示すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットにリュープロレリン酢酸塩として4週間持続の徐放性製剤0.8、3.6及び16mg/kg/4週を1年間、並びにリュープロレリン酢酸塩水溶液注射剤0.6、1.5及び4mg/kg/日を2年間それぞれ皮下投与した試験で、良性下垂体腺腫が認められたとの報告がある[2]。

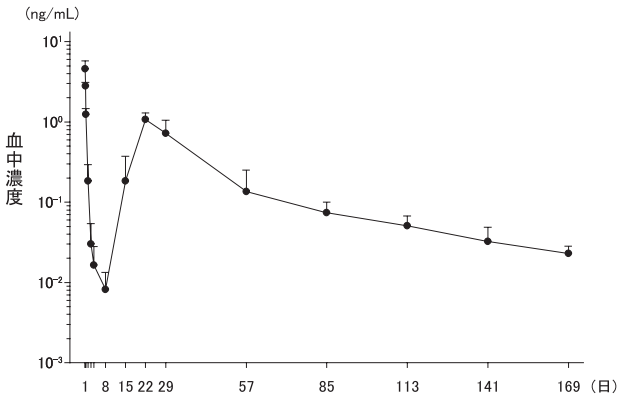
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

〈前立腺癌〉

前立腺癌患者（未治療例）を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを単回皮下投与した時、リュープロレリン未変化体の血中濃度の推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった[3,4]。



幾何平均値（幾何標準偏差）
血中濃度推移

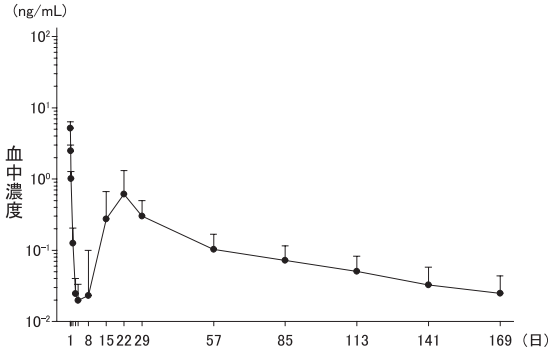
薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}168days}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
n＝6	4.65±0.97	1.00（0.92、1.05）	799.5±178.8	927.2±320.7

平均値±標準偏差、ただしT_{max}は中央値（最小値、最大値）

〈閉経前乳癌〉

閉経前乳癌術後患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを単回皮下投与（タモキシフェン20mg/日を併用投与）した時、リュープロレリン未変化体の血中濃度の推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった[5]。



幾何平均値（幾何標準偏差）
血中濃度推移

薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}168days}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
n＝22	5.20±1.03	0.97（0.77、1.40）	560.9±190.5	894.9±277.7

平均値±標準偏差、ただしT_{max}は中央値（最小値、最大値）

16.1.2 反復投与

〈前立腺癌〉

前立腺癌患者（既治療例）を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを24週に1回（計2回）皮下投与した時のリュープロレリン未変化体の血中濃度の推移を観察したが、反復投与による蓄積性は認められなかった[6]。

〈閉経前乳癌〉

閉経前乳癌術後患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを24週に1回（計2回）皮下投与した時のリュープロレリン未変化体の血中濃度の推移を観察したが、反復投与による蓄積性は認められなかった[5]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈前立腺癌〉

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（検証試験）

前立腺癌既治療患者（リューブリンSR注射用キット11.25mgの投与により抗腫瘍効果が安定している患者）を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを24週に1回（計2回）又はリュープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週に1回（計4回）皮下投与した。主要評価項目である、投与開始から48週後における血清テストステロン濃度が去勢レベル（100ng/dL以下）を維持した患者の割合は22.5mg投与群で100%（81/81例）、11.25mg投与群で98.7%（78/79例）、両群の差［95%信頼区間］は1.3%［-3.4%, 6.8%］であり、あらかじめ設定した非劣性の基準（95%信頼区間の下限値が-10%を上回る）を満たした[6]。

副作用発現頻度は、22.5mg投与群で55.6%（45/81例）であり、主な副作用は、22.5mg投与群で、注射部位硬結17.3%（14/81例）、注射部位紅斑13.6%（11/81例）、注射部位疼痛6.2%（5/81例）、糖尿病6.2%（5/81例）、ほてり6.2%（5/81例）であった[6]。

〈閉経前乳癌〉

17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験（検証試験）

閉経前乳癌術後患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを24週に1回（計2回）又はリュープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週に1回（計4回）皮下投与した（各群タモキシフェン20mg/日を併用投与）。主要評価項目である、投与4週から48週

後における血清エストラジオール濃度が閉経期レベル（30pg/mL以下）に抑制された患者の割合は、22.5mg投与群で97.6%（81/83例）、11.25mg投与群で96.4%（81/84例）、両群の差［95%信頼区間］は1.2%［-5.2%，7.8%］であり、あらかじめ設定した非劣性の基準（95%信頼区間の下限値が-10%を上回る）を満たした[5]。
副作用発現頻度は、22.5mg投与群で92.8%（77/83例）であり、主な副作用は、22.5mg投与群で、ほてり50.6%（42/83例）、注射部位硬結43.4%（36/83例）、注射部位疼痛28.9%（24/83例）であった[5]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

高用量のLH-RH又は高活性LH-RH誘導体であるリュープロレリン酢酸塩を反復投与すると、初回投与直後一過性に下垂体－性腺系刺激作用（急性作用）がみられた後、下垂体においては性腺刺激ホルモンの産生・放出が低下する。更に、精巣及び卵巣の性腺刺激ホルモンに対する反応性が低下し、テストステロン及びエストラジオール産生能が低下する（慢性作用）。リュープロレリン酢酸塩のLH放出活性はLH-RHの約100倍であり、その下垂体－性腺機能抑制作用はLH-RHより強い。リュープロレリン酢酸塩が高活性LH-RH誘導体であり、下垂体－性腺機能抑制作用が強い理由は、リュープロレリン酢酸塩が、LH-RHと比較して蛋白分解酵素に対する抵抗性が高いこと、LH-RHリセプターに対する親和性が高いことなどによる。更に、本剤は徐放性製剤であるので、常時血中にリュープロレリン酢酸塩を放出して効果的に精巣及び卵巣の反応性低下をもたらし、下垂体－性腺機能抑制作用を示す[7~10]。

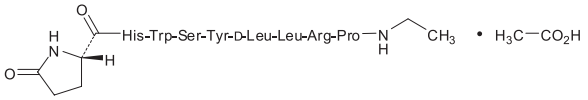
18.2 性腺ホルモン濃度抑制作用

18.2.1 前立腺癌患者において24週に1回の皮下投与により血清テストステロン濃度が持続的に去勢レベル以下に低下し、薬物的去勢作用が認められる[6]。

18.2.2 閉経前乳癌患者において24週に1回の皮下投与により血清エストラジオール濃度は概ね閉経期レベル以下に低下し、卵巣機能抑制作用を認め、通常排卵は抑制され、月経は停止する[5]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：リュープロレリン酢酸塩（Leuprorelin Acetate）〔JAN〕
化学名：5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-*N*-ethyl-L-prolinamide monoacetate
分子式：$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}$・$C_2H_4O_2$
分子量：1269.45
化学構造式：



性状：リュープロレリン酢酸塩は白色～帯黄白色の粉末である。
水又は酢酸（100）に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくい。吸湿性である。

21．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。

22．包装

1キット

23．主要文献

1）大島洋次郎，他．薬理と治療．1990；18（Suppl.3）：589-607,609-623,625-631,633-639.
2）茶谷文雄，他．薬理と治療．1990；18（Suppl.3）：575-588.
3）河村栄美子，他．癌と化学療法．2014；41：587-593.
4）リュープロレリンの臨床試験成績①（2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.1）
5）リュープロレリンの臨床試験成績③（2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.3）
6）リュープロレリンの臨床試験成績②（2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.2）
7）須藤勝一，他．薬理と治療．1990；18（Suppl.3）：515-520.
8）前多敬一郎，他．薬理と治療．1990；18：2615-2629.
9）山崎巖，他．武田研究所報．1977；36：64-70.
10）須藤勝一，他．薬理と治療．1990；18（Suppl.3）：521-528.

24．文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

保医発 0226 第 1 号
令和 6 年 2 月 26 日

地方厚生（支）局医療課長
都道府県民生主管部（局）
　国民健康保険主管課（部）長
都道府県後期高齢者医療主管部（局）
　後期高齢者医療主管課（部）長
殿

厚 生 労 働 省 保 険 局 医 療 課 長
（公　印　省　略）

厚生労働省保険局歯科医療管理官
（公　印　省　略）

医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて

保険診療における医薬品の取扱いについては、厚生労働大臣が承認した効能又は効果、用法及び用量（以下「効能効果等」という。）によることとされているところであるが、「保険診療における医薬品の取扱いについて」（昭和 55 年9月3日付保発第 51 号厚生省保険局長通知）により、有効性及び安全性の確認された医薬品（副作用報告義務期間又は再審査の終了した医薬品をいう。）が薬理作用に基づき処方された場合には、診療報酬明細書の医薬品の審査に当たり、学術的に正しく、また、全国統一的な対応が求められているところである。

これを踏まえ、今般、当該効能効果等の適応外使用の事例について、社会保険診療報酬支払基金が設置している「審査情報提供検討委員会」において検討が行われ、検討結果が取りまとめられたところである。

厚生労働省としては、別添の検討結果は妥当適切なものと考えているので、その取扱いに遺漏のないよう関係者に対し周知徹底を図られたい。

別添

審　査　情　報　提　供

社 会 保 険 診 療 報 酬 支 払 基 金

審査情報提供検討委員会

http://www.ssk.or.jp

審査情報提供事例について

審査支払機関における診療報酬請求に関する審査は、健康保険法、療養担当規則、診療報酬点数表及び関係諸通知等を踏まえ各審査委員会の医学的・歯科医学的見解に基づいて行われています。

一方、審査の公平・公正性に対する関係方面からの信頼を確保するため、審査における一般的な取扱いについて広く関係者に情報提供を行い、審査の透明性を高めることとしております。

このため、平成１６年７月に「審査情報提供検討委員会」、平成２３年６月に「審査情報提供歯科検討委員会」を設置し、情報提供事例の検討と併せ、審査上の一般的な取扱いに係る事例について、情報提供を行ってまいりました。

今後とも、当該委員会において検討協議を重ね、提供事例を逐次拡充することとしておりますので、関係者の皆様のご参考となれば幸いと考えております。

なお、情報提供する審査の一般的な取扱いについては、療養担当規則等に照らし、当該診療行為の必要性、用法・用量の妥当性などに係る医学的・歯科医学的判断に基づいた審査が行われることを前提としておりますので、本提供事例に示された適否が、すべての個別診療内容に係る審査において、画一的あるいは一律的に適用されるものではないことにご留意ください。

平成２３年９月

第 29 次審査情報提供事例

事例 No.	タイトル（申請学会）	ページ
386	パパベリン塩酸塩（脳神経外科２）	1
387	ドセタキセル水和物②・ドセタキセル②、ゲムシタビン塩酸塩②（整形外科１）	3
388	リュープロレリン酢酸塩（耳鼻咽喉頭頸部外科１）	6
389	ビカルタミド（耳鼻咽喉頭頸部外科２）	9
390	デスモプレシン酢酸塩（小児腎臓１）	11

３８６　パパベリン塩酸塩（脳神経外科２）

○　標榜薬効（薬効コード）
鎮けい剤（１２４）

○　成分名
パパベリン塩酸塩【注射薬】

○　主な製品名
パパベリン塩酸塩注 40 mg「日医工」

○　承認されている効能・効果
○　下記疾患に伴う内臓平滑筋の痙れん症状
胃炎、胆道（胆管・胆のう）系疾患
○　急性動脈塞栓、急性肺塞栓、末梢循環障害、冠循環障害における血管拡張と症状の改善

○　承認されている用法・用量
パパベリン塩酸塩として、通常成人 1 回 30～50mg（0.75～1.25mL）、1 日 100～200mg（2.5～5mL）を注射する。主として皮下注射するが、筋肉内注射することもできる。また、急性動脈塞栓には、1 回 50mg(1.25mL)を動脈内注射、急性肺塞栓には、1 回 50mg（1.25mL）を静脈内注射することができる。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

○　薬理作用
血管拡張作用

○　使用例
原則として、「パパベリン塩酸塩【注射薬】」を開頭術時の「脳血管攣縮」に対して局所に使用した場合、当該使用事例を審査上認める。

○　使用例において審査上認める根拠
薬理作用が同様であり、妥当と推定される。

○　留意事項
⑴　当該使用例の用法・用量
開頭手術の術中において 40 mgのパパベリン塩酸塩注１A を生理食塩水で計 5～20ml になるように溶解し、数滴を攣縮した血管に対し

て滴下・浸透させる。
⑵　適切な希釈液を用いること。
⑶　止血が得られていない部位には用いないこと。
⑷　大量のパパベリン塩酸塩が術野に拡散されないよう留意すること。

３８７　ドセタキセル水和物②・ドセタキセル②、ゲムシタビン塩酸塩②（整形外科１）

○　標榜薬効（薬効コード）

⑴　ドセタキセル水和物・ドセタキセル
抗腫瘍性植物成分製剤（４２４）

⑵　ゲムシタビン塩酸塩
代謝拮抗剤（４２２）

○　成分名

⑴　ドセタキセル水和物・ドセタキセル【注射薬】

⑵　ゲムシタビン塩酸塩【注射薬】

○　主な製品名

⑴　ドセタキセル水和物・ドセタキセル
タキソテール点滴静注用 20 mg、同 80 mg、他後発品あり

⑵　ゲムシタビン塩酸塩
ジェムザール注射用 200 mg、同 1g、他後発品あり

○　承認されている効能・効果

⑴　ドセタキセル水和物・ドセタキセル
乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌、前立腺癌

⑵　ゲムシタビン塩酸塩
非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫

○　承認されている用法・用量

⑴　ドセタキセル水和物・ドセタキセル

・　乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頸部癌
通常、成人に１日１回、ドセタキセルとして 60mg/m2(体表面積)を１時間以上かけて 3～4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、１回最高用量は 75mg/m2 とする。

・　卵巣癌
通常、成人に１日１回、ドセタキセルとして 70mg/m2(体表面積)を１時間以上かけて 3～4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、１回最高用量は

75mg/m2 とする。

・　食道癌、子宮体癌

通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして 70mg/m2(体表面積)を 1 時間以上かけて 3～4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

・　前立腺癌

通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして 75mg/m2(体表面積)を 1 時間以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

⑵　ゲムシタビン塩酸塩

・　膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は　難治性の悪性リンパ腫

通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000mg/m2 を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

・　非小細胞肺癌

通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000mg/m2 を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、ゲムシタビンとして 1 回 1250mg/m2 を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬を 1 コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。

・　手術不能又は再発乳癌

通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1250mg/m2 を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○　薬理作用

⑴　ドセタキセル水和物・ドセタキセル

有糸分裂阻害作用

⑵　ゲムシタビン塩酸塩

DNA 合成阻害作用

○　使用例

原則として、「ドセタキセル水和物・ドセタキセル、ゲムシタビン【注射薬】」を「進行軟部肉腫」に対して使用した場合、当該使用事例を審査上認める。

○　使用例において審査上認める根拠

薬理作用が同様であり、妥当と推定される。

○　留意事項

⑴　ドセタキセル水和物・ドセタキセル

当該使用例の用法・用量

ゲムシタビンとの併用において、ドセタキセルとして 8 日目に 1 回　70mg/m2(体表面積)を 1 時間以上かけて点滴静注する。これを 3 週 1 コースとして投与を繰り返す。

⑵　ゲムシタビン塩酸塩

当該使用例の用法・用量

ドセタキセルとの併用において、ゲムシタビンとして 1 日目および 8 日目に 1 回 900mg/m2(体表面積)を 30 分以上かけて点滴静注する。これを 3 週 1 コースとして投与を繰り返す。

○　その他参考資料

⑴　軟部腫瘍診療ガイドライン（日本整形外科学会 20201）

⑵　Soft Tissue Sarcoma（米国 National Comprehensive Cancer Network）

⑶　Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (European Society of Medical Oncology)

⑷　SEOM Clinical Guideline of management of soft-tissue sarcoma (2020) (Spanish Society of Medical Oncology)

⑸　SELNET clinical practice guidelines for soft tissue sarcoma and GIST (Sarcoma European LatinAmerica Network)

３８８　リュープロレリン酢酸塩（耳鼻咽喉頭頸部外科１）

○　標榜薬効（薬効コード）

その他のホルモン剤（ホルモン剤を含む。）（２４９）

○　成分名

リュープロレリン酢酸塩【注射薬】

○　主な製品名

リュープリン注射用 3.75mg、リュープリン注射用キット 3.75mg、リュープリン SR 注射用キット 11.25mg、リュープリン PRO 注射用キット 22.5mg、他後発品あり

○　承認されている効能・効果

⑴　リュープリン注射用 3.75mg、同キット 3.75mg

子宮内膜症、過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善、中枢性思春期早発症、閉経前乳癌、前立腺癌

⑵　リュープリン SR 注射用キット 11.25mg

前立腺癌、閉経前乳癌、球脊髄性筋萎縮症の進行抑制

⑶　リュープリン PRO 注射用キット 22.5mg

前立腺癌、閉経前乳癌

○　承認されている用法・用量

⑴　リュープリン注射用 3.75mg、同キット 3.75mg

〈子宮内膜症〉

通常、成人には 4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を皮下に投与する。

ただし、体重が 50kg 未満の患者では 1.88mg を投与することができる。

なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。

〈子宮筋腫〉

通常、成人には 4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 1.88mg を皮下に投与する。ただし、体重の重い患者、子宮腫大が高度の患者では 3.75mg を投与する。

なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。

〈中枢性思春期早発症〉

通常、4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 30μg/kg を皮下に投与する。

なお、症状に応じて180μg/kgまで増量できる。

〈閉経前乳癌、前立腺癌〉

通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に投与する。

⑵ リュープリンSR注射用キット11.25mg

通常、成人には12週に1回リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを皮下に投与する。投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

⑶ リュープリンPRO注射用キット22.5mg

通常、成人には12週に1回リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを皮下に投与する。投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

○ 薬理作用

下垂体－性腺機能抑制作用

○ 使用例

原則として、「リュープロレリン酢酸塩【注射薬】」を「アンドロゲン受容体陽性唾液腺癌」に対して使用した場合、当該使用事例を審査上認める。

○ 使用例において審査上認める根拠

薬理作用が同様であり、妥当と推定される。

○ 留意事項

⑴ 当該使用例の用法・用量

以下のいずれかで投与する。

- 通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に投与する。
- 通常、成人には12週に1回リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを皮下に投与する。
- 通常、成人には24週に1回リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを皮下に投与する。

⑵ アンドロゲン受容体陽性の場合に限り、当該使用例を認める。

○ その他参考資料

⑴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN

Guidelines®), Head and Neck Cancers, Version 2.2023 (National Comprehensive Cancer Network)
⑵ Management of Salivary Gland Malignancy: ASCO Guideline (Geiger JL, et al. and the American Society of Clinical Oncology)
⑶ Salivary gland cancer：ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up (van Herpen C, et al. and The ESMO Guidelines Committee)

３８９　ビカルタミド（耳鼻咽喉頭頸部外科２）

○　標榜薬効（薬効コード）

その他の抗腫瘍用剤（４２９）

○　成分名

ビカルタミド【内服薬】

○　主な製品名

カソデックス錠 80mg、同 OD 錠 80mg、他後発品あり

○　承認されている効能・効果

前立腺癌

○　承認されている用法・用量

通常、成人にはビカルタミドとして１回 80mg を１日１回、経口投与する。

○　薬理作用

アンドロゲン受容体に対するアンドロゲンの結合阻害作用

○　使用例

原則として、「ビカルタミド【内服薬】」を「アンドロゲン受容体陽性唾液腺癌」に対して使用した場合、当該使用事例を審査上認める。

○　使用例において審査上認める根拠

薬理作用が同様と推定される。

○　留意事項

アンドロゲン受容体陽性の場合に限り、当該使用例を認める。

○　その他参考資料

⑴　NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Head and Neck Cancers, Version 2.2023 (National Comprehensive Cancer Network)

⑵　Management of Salivary Gland Malignancy: ASCO Guideline (Geiger JL, et al. and the American Society of Clinical Oncology)

⑶　Salivary gland cancer : ESMO-EURACAN Clinical Practice

Guideline for diagnosis, treatment and follow-up (van Herpen C, et al. and The ESMO Guidelines Committee)

３９０　デスモプレシン酢酸塩（小児腎臓１）

○　標榜薬効（薬効コード）

脳下垂体ホルモン剤（２４１）

○　成分名

デスモプレシン酢酸塩【内服薬】

○　主な製品名

ミニリンメルトＯＤ錠 60μｇ

○　承認されている効能・効果

＜製剤共通＞

中枢性尿崩症

＜OD 錠 120μｇ、OD 錠 240μｇ＞

尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症

○　承認されている用法・用量

・　中枢性尿崩症

通常、デスモプレシンとして 1 回 60～120μg を 1 日 1～3 回経口投与する。投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減するが、1 回投与量は 240μg までとし、1 日投与量は 720μg を超えないこと。

・　尿浸透圧あるいは尿比重低下に伴う夜尿症

通常、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 120μg から経口投与し、効果不十分な場合は、1 日 1 回就寝前にデスモプレシンとして 240μg に増量することができる。

○　薬理作用

抗利尿作用

○　使用例

原則として、「デスモプレシン酢酸塩【内服薬】」を「尿浸透圧あるいは尿比重低下に伴う夜尿症」に対して「1 日 1 回 60μｇ製剤を経口投与」した場合、当該使用事例を審査上認める。

○　使用例において審査上認める根拠

薬理作用が同様であり、妥当と推定される。

○　その他参考資料

夜尿症診療ガイドライン 2021（日本夜尿症・尿失禁学会）

最新の添付文書を参照する。

20XX 年 XX 月改訂（第 X 版）

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤/アンドロゲン受容体阻害剤

貯法：室温保存
有効期間：36 ヵ月

承認番号	販売開始
30200AMX00029000	2020 年 5 月

ダロルタミド錠
劇薬、処方箋医薬品注）

ニュベクオ®錠300mg
NUBEQA tablets 300mg

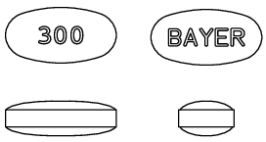
注）注意－医師等の処方箋により使用すること　　DX

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ニュベクオ錠 300mg
有効成分	1 錠中ダロルタミド 300mg 含有
添加剤	乳糖水和物、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 4000、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	ニュベクオ錠 300mg
剤形	フィルムコーティング錠
色調	白色
外形	
長径	16mm
短径	8mm
厚さ	5mm
質量	618.0mg
識別コード	300 BAYER

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意
〈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〉
5.1「17. 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。［17.1.1、17.1.2 参照］

〈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〉
5.2 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。［17.1.3 参照］

6. 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 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。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 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〉
7.2 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〉
7.3 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 3.6mg を前腹部に 4 週間間隔で皮下投与する。

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
8.2 不整脈等の心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査（心電図等）を行うなど、患者の状態を十分に確認すること。［11.1.1 参照］
8.3 本剤との関連性は明らかではないが、間質性肺疾患が報告されているので、本剤の投与にあたっては、初期

症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者に説明すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害患者

本剤は主に肝臓で代謝されて排泄されるため、重度の肝機能障害は本剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2参照］

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［9.5参照］

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。類薬のアンドロゲン受容体阻害剤を用いた動物実験において、雄胎児の雌化及び催奇形性を含む生殖発生毒性が認められている。［2.2、9.4.1、9.4.2参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、本剤はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3A4によって代謝される。また、本剤は乳癌耐性タンパク（BCRP）、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1及びOATP1B3の阻害作用を示す。［16.4参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A誘導薬 リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等 ［16.7.1参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤又は中程度以下のCYP3A誘導薬への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質となる薬剤 ロスバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン等 ［16.7.2参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がBCRP、OATP1B1及びOATP1B3を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が増加する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 心臓障害（1.2%）

不整脈等の心臓障害があらわれることがある。［8.2参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上	2～5%未満	2%未満
血液およびリンパ系障害		貧血	好中球減少
代謝および栄養障害		食欲減退	
神経系障害			頭痛、浮動性めまい、味覚障害
血管障害	ほてり	高血圧	
胃腸障害		下痢、悪心	便秘
肝胆道系障害		AST増加、ALT増加	ビリルビン増加
皮膚および皮下組織障害		発疹	そう痒症
筋骨格系および結合組織障害		関節痛	筋肉痛、筋力低下、四肢痛
生殖系および乳房障害			女性化乳房
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労		無力症、浮腫
その他			体重増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして　縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

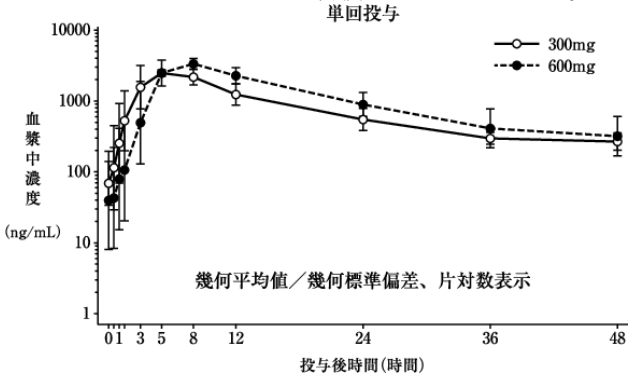
反復投与毒性試験（ラット及びイヌ）において、AUC比較で臨床曝露量に相当する用量から雄性生殖器の変化（前立腺及び精巣上体の萎縮等）が認められている。

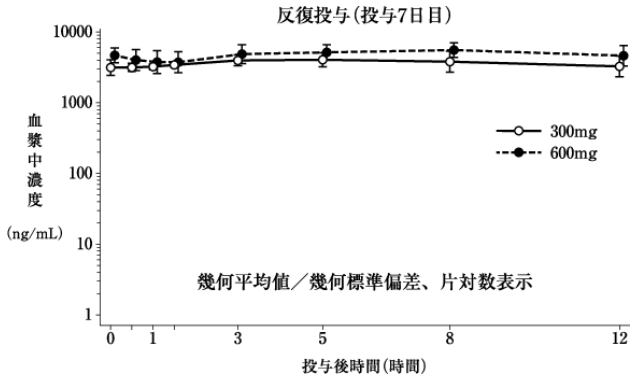
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与及び反復投与

日本人の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤300[注)]又は600mgを食後に単回及び1日2回反復経口投与したときのダロルタミドのPKパラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。また、本剤600mgを食後に1日2回反復経口投与した際の投与7日目におけるダロルタミドの蓄積率は2.34であった。





パラメータ	投与量(mg)	n	単回投与	反復投与(投与7日目)
AUC_{inf} (ng・h/mL)	300	2	38586、53686	－
	600	4	63506 (28.9)	－
AUC_{12h} (ng・h/mL)	300	3	20390 (15.3)	44436 (18.2)
	600	6	25064 (15.3)	58671 (26.9)
Cmax (ng/mL)	300	3	2585 (7.57)	4597 (10.3)
	600	6	3498 (12.1)	5799 (22.0)
$t_{1/2}$ (h)	300	2	13.2、16.6	－
	600	4	14.1 (36.7)	－
tmax※ (h)	300	3	4.92 (2.98-8.00)	4.98 (3.00-8.10)
	600	6	6.29 (4.93-7.90)	5.48 (2.87-10.9)

幾何平均値（幾何CV%）　※：中央値（範囲）
－：算出せず

去勢抵抗性前立腺癌患者にダロルタミドのカプセル剤100～900mg[注)]を食後に単回及び1日2回反復経口投与したとき、2種類のジアステレオマー（SR体及びSS体）、及び主代謝物であるケト-ダロルタミドの曝露量は100～700mgの用量範囲で用量に応じた増加を示した。ただし、900mgに増量しても曝露量に更なる増加はみられなかった（外国人データ）。
去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤600mgを食後に1日2回反復経口投与したとき、血漿中ダロルタミド濃度は投与2～5日後に定常状態に達した（外国人データ）。

16.2 吸収
16.2.1 バイオアベイラビリティ
健康成人6例に本剤300mg[注)]を空腹時に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは30%であった（外国人データ）。
16.2.2 食事の影響
遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者6例に本剤600mgを食後に単回経口投与したとき、ダロルタミドのAUC_{last}及びCmaxは、空腹時投与と比較して、それぞれ2.5及び2.8倍に増加した。

16.3 分布
*In vitro*試験において、ダロルタミドのヒト血漿タンパク結合率は92%であった。また、ケト-ダロルタミドのヒト血漿タンパク結合率は99.8%であった。
健康成人6例にダロルタミド300mgを単回経口投与し、約3時間後に［^{14}C］ダロルタミド100μg[注)]を単回静脈内投与したとき、分布容積は119Lであった（外国人データ）。

16.4 代謝
*In vitro*試験において、ダロルタミドは主にCYP3A4によって酸化的に代謝され、主にケト-ダロルタミドが産生された。また、主にUGT1A9及びUGT1A1によってグルクロン酸抱合体に代謝された。［10.参照］
健康成人6例に［^{14}C］ダロルタミド300mg[注)]を単回経口投与したとき、投与1～24時間後までの血漿中に主にダロルタミド及びケト-ダロルタミドが検出された（血漿中総放射能のAUC_{inf}に対する割合は、それぞれ28.6及び58.8%）（外国人データ）。

16.5 排泄
健康成人6例に［^{14}C］ダロルタミド300mg[注)]を単回経口投与したとき、投与1週間後までの尿及び糞中において、それぞれ投与放射能の63.4%（未変化体として7%）及び32.4%が排泄された（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者
16.6.1 腎機能障害患者
重度（eGFR15～29mL/min/1.73m^2）の腎機能障害を有する被験者10例に本剤600mgを食後に単回経口投与したとき、ダロルタミドのAUC_{48h}及びCmaxは、健康成人と比較してそれぞれ2.5及び1.6倍に増加した（外国人データ）。
透析を受けている末期腎不全患者（eGFR15mL/min/1.73m^{2}未満）における薬物動態は検討していない。
16.6.2 肝機能障害患者
中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害を有する被験者9例に本剤600mgを食後に単回経口投与したとき、ダロルタミドのAUC_{48h}及びCmaxは、健康成人と比較してそれぞれ1.9及び1.5倍に増加した（外国人データ）。［9.3.1参照］

16.7 薬物相互作用
16.7.1 リファンピシン
健康成人15例に、リファンピシン（強いCYP3A誘導薬）600mgを空腹時に反復経口投与した後、本剤600mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ダロルタミドのAUC_{72h}及びCmaxは、それぞれ72及び52%減少した（外国人データ）。［10.2参照］
16.7.2 ロスバスタチン
健康成人29例に、本剤600mgを食後に1日2回反復経口投与した後、ロスバスタチン（BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質）5mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ロスバスタチンのAUC_{24h}及びCmaxは、いずれも5倍に増加した（外国人データ）。［10.2参照］
16.7.3 その他
健康成人15例に、イトラコナゾール（強いCYP3A阻害薬）200mgを食後に反復経口投与した後、本剤600mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ダロルタミドのAUC_{72h}及びCmaxは、それぞれ1.7及び1.4倍に増加した（外国人データ）。
健康成人13例に、本剤600mgを食後に1日2回反復経口投与した後、ミダゾラム（CYP3Aの基質）1mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ミダゾラムのAUC_{inf}及びCmaxは、それぞれ29及び32%減少した（外国人データ）。
健康成人13例に、本剤600mgを食後に1日2回反復経口投与した後、ダビガトランエテキシラート（P-gpの基質）75mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ダビガトランエテキシラートのAUC_{inf}及びCmaxは、それぞれ12及び17%低下した（外国人データ）。
ダロルタミドはBCRPの基質であり、MATE1、MATE2-K及びOAT3を阻害した。また、ケト-ダロルタミドはBCRPの基質である（*in vitro*）。

注）本剤の承認用法・用量は「ダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（ARAMIS試験）

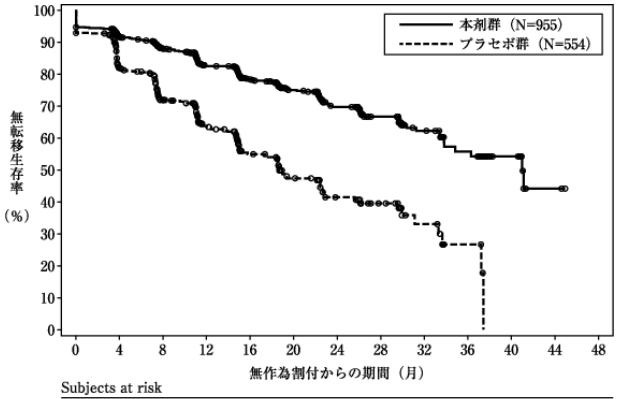
化学療法歴のない前立腺特異抗原（PSA）倍加時間が10ヵ月以下[注1)]の遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者[注2)]を対象に、アンドロゲン除去療法（ADT）[注3)]併用下で本剤（本剤群）とプラセボ（プラセボ群）を比較することを目的とした無作為化二重盲検試験が実施された（有効性解析対象例：1509例[注4)]、日本人95例を含む）。本剤群では、本剤600mgを1日2回食後に連日経口投与した。主要評価項目である無転移生存期間（MFS）の中央値は、本剤群で40.37ヵ月、プラセボ群で18.43ヵ月であり、本剤群のMFSはプラセボ群と比較して有意に延長した（ハザード比0.413、95%信頼区間：0.341～0.500、p値<0.000001、層別ログランク検定）。

注1）ADTが行われている間にPSA値を少なくとも3回測定することとされ、PSA値の倍加時間が10ヵ月以下と算出された患者が組み入れられた。

注2）①血清テストステロン値が50ng/dL未満、②PSA値が2.0ng/mL以上、及び③1週間以上の測定間隔でPSA値の上昇が3回認められた去勢抵抗性前立腺癌患者が組み入れられた。

注3）両側精巣摘除術を受けていない患者は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト又はアンタゴニスト療法を継続した。

注4）中央判定による画像再評価においてベースライン時の遠隔転移が判明した89例については、無作為化割付け時点でのイベントとした。



Subjects at risk													
本剤群	955	817	675	506	377	262	189	116	68	37	18	2	0
プラセボ群	554	368	275	180	117	75	50	29	12	4	0	0	0

副作用（臨床検査値異常を含む）は954例中（日本人62例を含む）258例（27.0%）に認められた。主な副作用は、疲労68例（7.1%）、ほてり36例（3.8%）、悪心24例（2.5%）、下痢15例（1.6%）、女性化乳房15例（1.6%）、食欲減退14例（1.5%）、頭痛13例（1.4%）であった。［5.1参照］

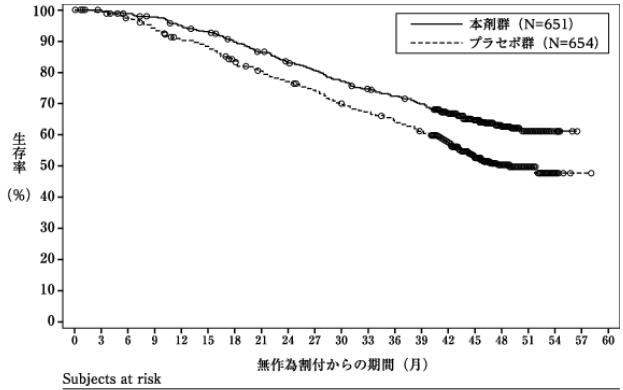
〈遠隔転移を有する前立腺癌〉

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（ARASENS試験）

遠隔転移を有する前立腺癌患者を対象に、ADT[注1)]及びドセタキセル[注2)]併用下で本剤（本剤群）とプラセボ（プラセボ群）を比較することを目的とした無作為化二重盲検試験が実施された（有効性解析対象例：1305例、日本人148例を含む）。本剤群では、本剤600mgを1日2回食後に連日経口投与した。主要評価項目である全生存期間（OS）の中央値は、本剤群で未達、プラセボ群で48.9ヵ月であり、本剤群のOSはプラセボ群と比較して有意に延長した（ハザード比0.675、95%信頼区間：0.568～0.801、p値<0.0001、層別ログランク検定）。

注1）ADT（GnRHアゴニスト/アンタゴニスト又は精巣摘除術）は無作為割付け前12週間以内に開始した。

注2）ドセタキセル（1回75mg/m^2、3週間間隔）は本剤又はプラセボ投与開始後6週間以内に開始し、6サイクル投与した。



Subjects at risk																			
本剤群	651	645	637	627	608	593	570	548	525	509	486	468	452	436	402	267	139	56	9	0	0
プラセボ群	654	646	630	607	580	565	535	510	488	470	441	424	402	383	340	218	107	37	6	1	0

副作用（臨床検査値異常を含む）は652例中（日本人63例を含む）341例（52.3%）に認められた。主な副作用は、疲労81例（12.4%）、ほてり52例（8.0%）、ALT増加48例（7.4%）、AST増加46例（7.1%）、貧血33例（5.1%）、体重増加30例（4.6%）、下痢27例（4.1%）、関節痛26例（4.0%）であった。［5.1参照］

〈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〉

17.1.3 国内第Ⅱ相試験（DISCOVARY試験）

アンドロゲン受容体陽性[注1)]の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者33例を対象に、ゴセレリン[注2)]併用下で本剤600mgを1日2回食後に連日経口投与した。主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく中央判定による奏効率［90%信頼区間］は45.2%［29.7、61.3］（14/31例[注3)]）であった。

副作用（臨床検査値異常を含む）は33例中20例（60.6%）に認められた。主な副作用は、ALT増加、AST増加各6例（18.2%）であった。［5.2参照］

注1）各治験実施施設における免疫組織化学染色検査によりアンドロゲン受容体陽性と判定された患者が対象とされた。

注2）ゴセレリンは1回3.6mgを前腹部に4週間間隔で皮下投与した。

注3）登録された33例（男性26例、女性7例）のうち、中央検査機関における免疫組織化学染色検査によりアンドロゲン受容体陰性と判定された2例（男性1例、女性1例）を除く31例が有効性解析対象とされた。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ダロルタミドは、アンドロゲン受容体（AR）のリガンド結合部位へのアンドロゲン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。

18.2 抗腫瘍効果

ダロルタミドは、ヒト前立腺癌由来 VCaP 細胞株の皮下移植後に去勢したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ダロルタミド (Darolutamide)

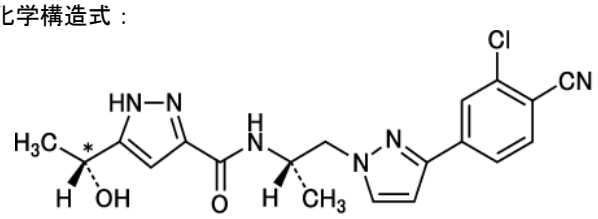
化学名：N-{(2*S*)-1-[3-(3-Chloro-4-cyanophenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-5-[(1*RS*)-1-hydroxyethyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide

分子式：$C_{19}H_{19}ClN_6O_2$

分子量：398.85

性　状：本品は白色～帯灰白色又は帯黄白色の粉末である。

化学構造式：



及び C*位エピマー

21. 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。

22. 包装

56 錠［8 錠 (PTP) ×7］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

電話 0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

1.8.1 添付文書（案）の設定根拠の目次

1.8.1.1　「効能又は効果」及びその設定根拠 2
1.8.1.1.1　効能又は効果 2
1.8.1.1.2　設定根拠 2
1.8.1.1.3　効能又は効果に関連する注意 2
1.8.1.2　「用法及び用量」及びその設定根拠 3
1.8.1.2.1　用法及び用量 3
1.8.1.2.2　設定根拠 3
1.8.1.2.3　用法及び用量に関連する注意 4
1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠 5
1.8.1.3.1　禁忌（次の患者には投与しないこと） 5
1.8.1.3.2　特定の背景を有する患者に関する注意 5
1.8.1.3.3　副作用 6

1.8.1.1　「効能又は効果」及びその設定根拠

1.8.1.1.1　効能又は効果

4.効能又は効果（案）	○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

1.8.1.1.2　設定根拠

アンドロゲン受容体（AR）陽性の根治不能かつ手術及び放射線療法の適応とならない局所進行又は再発・転移唾液腺癌の患者を対象とした国内、多施設共同、非盲検第Ⅱ相試験（試験 20260）併用群において、ダロルタミド及びゴセレリン酢酸塩（以下、ゴセレリン）併用時の有効性及び安全性が検討された。治験薬の投与を受けた 33 例のうち、中央判定で AR 陰性となった 2 例を除いた 31 例が有効性の解析対象とされ、RECIST ver1.1 による最良総合効果判定が CR 又は PR のいずれかである被験者は 14 例であった。主要評価項目である、中央判定により確定された客観的奏効割合（ORR）は 45.2%（95%CI：27.3～64.0%、p<0.0001）であり、95%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。安全性について、試験 20260 において認められた有害事象のほとんどはダロルタミド又は併用したゴセレリンの既知の事象であり、ゴセレリン併用下におけるダロルタミドの新たな安全性上のリスクは認められなかった。以上より、当該患者における臨床的有用性が確認されたことから、効能又は効果（案）として、“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”を設定した。

1.8.1.1.3　効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意（案）	設定根拠
〈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〉 5.1「17.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。［17.1.1、17.1.2 参照］	前立腺癌に対する注意事項であることから、〈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〉を追加した。
〈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〉 5.2 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。［17.1.3 参照］ 下線部追加	本剤の作用機序を考慮すると、本剤により期待される効果を得るためには、AR 陽性を適切な検査により確認することが重要であると考え、“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。”を設定することとした。

1.8.1.2　「用法及び用量」及びその設定根拠

1.8.1.2.1　用法及び用量

6.用法及び用量 （案）：申請時	〈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〉 6.1 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〉 6.2 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。 下線部追加
6.用法及び用量 （案）：審査過程での変更	〈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。 下線部追加

1.8.1.2.2　設定根拠

申請時においては、試験 20260 において、「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」の効能・効果で既承認の用法・用量を用いて、良好なベネフィット・リスクバランスが示されたことから、用法及び用量について変更不要と判断した。

PMDA による審査の結果、試験 20260 併用群ではゴセレリン酢酸塩との併用により 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ことを考慮し、用法及び用量を“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。”とすることとした。

1.8.1.2.3　用法及び用量に関連する注意

＜申請時＞

7.用法及び用量に関連する注意（案）	設定根拠
〈効能共通〉 7.1 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〉 7.2 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〉 7.3LH-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、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。［17.1.3 参照］ 下線部追加	効能共通で必要な用量調整に関する注意事項であることから、〈効能共通〉を追加した。 前立腺癌患者を対象とした試験 17712 及び試験 17777 で併用したアンドロゲン遮断療法（ADT）を踏まえた注意事項であることから、〈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〉を追加した。 AR 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌を対象とした前向き試験において、アンドロゲン受容体シグナル阻害薬との併用で有効性・安全性が検討された ADT は LH-RH アゴニストであることから、“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。”を設定した。更に、試験 20260 で併用した ADT はゴセレリンであったことから、ゴセレリンの使用方法を適切に規定することが必要と考え、試験 20260 で用いられたゴセレリンの用法・用量が記載された「臨床成績」の項を参照するため、“併用する LH-RH アゴニストについては、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。”を設定した。

＜審査過程での変更＞

7.用法及び用量に関連する注意（案）	設定根拠
〈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〉 7.3 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 3.6mg を前腹部に 4 週間間隔で皮下投与する。 下線部追加	PMDA による審査の結果等を踏まえ、併用するゴセレリン酢酸塩の用法・用量については、試験 20260 における設定等を参考に、用法及び用量に関連する注意の項において設定することとした。

1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

本承認事項一部変更承認申請おける変更箇所を下線で示す。

1.8.1.3.1　禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）（案）	設定根拠
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に対する注意事項は効能共通であることから、〈効能共通〉を追加した。
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］	9.5 項参照。

1.8.1.3.2　特定の背景を有する患者に関する注意

9.特定の背景を有する患者に関する注意（案）	設定根拠
9.4 生殖能を有する者 9.4.1 男性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［9.5 参照］ 9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］	令和 5 年 2 月に発出された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及び関連 Q&A 等に基づき、男性患者及び女性患者に本剤を投与する場合の避妊の必要性について、注意事項を設定した。（9.5 項参照） また、抗悪性腫瘍薬の生殖発生毒性試験及びラベリングに関する米国ガイダンスを参考に、本剤投与後の血漿中濃度の半減期に基づき、推奨される投与終了後の避妊期間を設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。類薬のアンドロゲン受容体阻害剤を用いた動物実験において、雄胎児の雌化及び催奇形性を含む生殖発生毒性が認められている。［2.2、9.4.1、9.4.2 参照］	類薬のアンドロゲン受容体阻害剤（エンザルタミド、ビカルタミド、アパルタミド）において、妊娠動物（ラット又はマウス）を用いた動物実験で雄胎児の雌化（肛門生殖突起間距離の短縮）や催奇形性（口蓋裂）を含む生殖発生毒性が認められており、胎児に有害作用を及ぼすリスクは否定できない。
9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、本剤は BCRP の基質であるため、乳汁移行の可能性がある。	乳汁移行に関するデータはないが、本剤は BCRP の基質であり、乳汁移行の可能性がある。授乳は推奨できないため、注意事項を設定した。

1.8.1.3.3　副作用

<table>
<tr><th>11.副作用（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11.1 重大な副作用
11.1.1 心臓障害（1.2%）
不整脈等の心臓障害があらわれることがある。［8.2 参照］</td><td>既承認効能の試験 17712 及び試験 17777 に試験 20260 を統合し、3 試験で報告された MedDRA SOC「心臓障害（Cardiac disorders）」に含まれる副作用の合計の発現頻度を 1.2%（19/1639 例）に更新した。
心臓障害の例示（不整脈等）については、3 試験での報告事象は不整脈が一番多いことから変更は行っていない。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>2～5%未満</th><th>2%未満</th></tr>
<tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td>貧血</td><td>好中球減少</td></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td>食欲減退</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td></td><td>頭痛、浮動性めまい、味覚障害</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td>ほてり</td><td>高血圧</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>下痢、悪心</td><td>便秘</td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td></td><td>AST 増加、ALT 増加</td><td>ビリルビン増加</td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td></td><td>発疹</td><td>そう痒症</td></tr>
<tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td></td><td>関節痛</td><td>筋肉痛、筋力低下、四肢痛</td></tr>
<tr><td>生殖系および乳房障害</td><td></td><td></td><td>女性化乳房</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>疲労</td><td></td><td>無力症、浮腫</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>体重増加</td></tr>
</table>
</td><td>既承認効能の試験 17712 及び試験 17777 に試験 20260 を統合し、3 試験で報告された副作用の合計の発現頻度が 1.0%（16/1639 例）以上の事象及び CCDS に記載されている事象（四肢痛）に記載を更新した。
「そう痒症」の発現頻度は 1.0%（17/1639 例）となったため新たに追加した。また、「関節痛」の発現頻度は 2.0%（32/1639 例）となったため、頻度区分を“2%未満”から“2～5%未満”に移動した。
以下の副作用については同類事象も統合した発現頻度を用いた。
・貧血：貧血、ヘモグロビン減少
・下痢：下痢、排便回数増加
・発疹：発疹、斑状丘疹状皮疹、薬疹、そう痒性皮疹、斑状皮疹、膿疱性皮疹
・浮腫：末梢性浮腫、浮腫、末梢腫脹
・ビリルビン増加：血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、抱合ビリルビン増加
・好中球減少：好中球減少症、好中球数減少
・味覚障害：味覚不全、味覚障害、味覚消失</td></tr>
</table>

表 1.8.1- 1 国際共同第Ⅲ相試験（試験 17712、試験 17777）及び国内第Ⅱ相試験（試験 20260）において報告された副作用

System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.0	System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.0	(1) 17712 Daro-arm N=954 (100%)	(2) 17777 Daro-arm N=652 (100%)	(3) 20260 Daro-arm N=33 (100%)	Total (1)+(2)+(3) N=1639 (100%)
Number of subjects (%) with at least one drug related adverse event		258 (27.0%)	341 (52.3%)	20 (60.6%)	619 (37.8%)
Blood and lymphatic system disorders		17 (1.8%)	39 (6.0%)	3 (9.1%)	59 (3.6%)
Anaemia	貧血	9 (0.9%)	33 (5.1%)	2 (6.1%)	44 (2.7%)
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	0	0	1 (3.0%)	1 (<0.1%)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Leukopenia	白血球減少症	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0	3 (0.2%)
Lymphopenia	リンパ球減少症	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
Neutropenia	好中球減少症	6 (0.6%)	4 (0.6%)	0	10 (0.6%)
Pancytopenia	汎血球減少症	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Cardiac disorders		10 (1.0%)	7 (1.1%)	2 (6.1%)	19 (1.2%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Arrhythmia	不整脈	3 (0.3%)	0	1 (3.0%)	4 (0.2%)
Arrhythmia supraventricular	上室性不整脈	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	1 (3.0%)	1 (<0.1%)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Bradycardia	徐脈	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
Conduction disorder	伝導障害	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Palpitations	動悸	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	2 (0.1%)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	2 (0.1%)
Tachycardia	頻脈	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Congenital, familial and genetic disorders		0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Frenulum breve	包皮小帯	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Ear and labyrinth disorders		1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	3 (0.2%)
Ear disorder	耳の障害	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Tinnitus	耳鳴	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	2 (0.1%)
Eye disorders		1 (0.1%)	6 (0.9%)	2 (6.1%)	9 (0.5%)
Blepharitis	眼瞼炎	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Cataract	白内障	0	0	1 (3.0%)	1 (<0.1%)
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	0	0	1 (3.0%)	1 (<0.1%)
Eczema eyelids	眼瞼湿疹	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Lacrimation increased	流涙増加	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Retinopathy	網膜症	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Vision blurred	霧視	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Gastrointestinal disorders		61 (6.4%)	83 (12.7%)	4 (12.1%)	148 (9.0%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.1%)	3 (0.5%)	1 (3.0%)	5 (0.3%)
Abdominal distension	腹部膨満	4 (0.4%)	2 (0.3%)	0	6 (0.4%)

System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.0	System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.0	(1) 17712 Daro-arm N=954 (100%)	(2) 17777 Daro-arm N=652 (100%)	(3) 20260 Daro-arm N=33 (100%)	Total (1)+(2)+(3) N=1639 (100%)
Abdominal pain	腹痛	4 (0.4%)	3 (0.5%)	0	7 (0.4%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (3.0%)	6 (0.4%)
Abdominal tenderness	腹部圧痛	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Anal haemorrhage	肛門出血	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Cheilitis granulomatosa	肉芽腫性口唇炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Colitis	大腸炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Constipation	便秘	10 (1.0%)	18 (2.8%)	0	28 (1.7%)
Defaecation urgency	便意切迫	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Diarrhoea	下痢	15 (1.6%)	27 (4.1%)	0	42 (2.6%)
Dry mouth	口内乾燥	9 (0.9%)	4 (0.6%)	0	13 (0.8%)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Dyspepsia	消化不良	3 (0.3%)	6 (0.9%)	0	9 (0.5%)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Eructation	おくび	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Flatulence	鼓腸	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	3 (0.2%)
Frequent bowel movements	排便回数増加	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Gastritis	胃炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Gastrointestinal mucosa hyperaemia	胃腸粘膜充血	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.1%)	5 (0.8%)	0	6 (0.4%)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Lip swelling	口唇腫脹	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Nausea	悪心	24 (2.5%)	18 (2.8%)	1 (3.0%)	43 (2.6%)
Oesophagitis	食道炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Oral pain	口腔内痛	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Plicated tongue	ひだ舌	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Small intestinal perforation	小腸穿孔	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Stomatitis	口内炎	0	8 (1.2%)	0	8 (0.5%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Vomiting	嘔吐	3 (0.3%)	5 (0.8%)	1 (3.0%)	9 (0.5%)
General disorders and administration site conditions		86 (9.0%)	127 (19.5%)	5 (15.2%)	218 (13.3%)
Asthenia	無力症	9 (0.9%)	21 (3.2%)	0	30 (1.8%)
Chest pain	胸痛	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	2 (0.1%)
Chills	悪寒	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
Discomfort	不快感	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Face oedema	顔面浮腫	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	3 (0.2%)
Fatigue	疲労	68 (7.1%)	81 (12.4%)	0	149 (9.1%)
Feeling abnormal	異常感	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Gait disturbance	歩行障害	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0	3 (0.2%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Injection site pain	注射部位疼痛	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Malaise	倦怠感	1 (0.1%)	11 (1.7%)	3 (9.1%)	15 (0.9%)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)

System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.0	System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.0	(1) 17712 Daro-arm N=954 (100%)	(2) 17777 Daro-arm N=652 (100%)	(3) 20260 Daro-arm N=33 (100%)	Total (1)+(2)+(3) N=1639 (100%)
Oedema	浮腫	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	5 (0.5%)	19 (2.9%)	0	24 (1.5%)
Pain	疼痛	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	2 (0.1%)
Pyrexia	発熱	1 (0.1%)	3 (0.5%)	2 (6.1%)	6 (0.4%)
Thirst	口渇	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Xerosis	乾燥症	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Hepatobiliary disorders		6 (0.6%)	10 (1.5%)	3 (9.1%)	19 (1.2%)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	3 (0.5%)	0	3 (0.2%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (0.2%)	5 (0.8%)	3 (9.1%)	10 (0.6%)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Hepatotoxicity	肝毒性	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	4 (0.4%)	0	0	4 (0.2%)
Immune system disorders		0	0	1 (3.0%)	1 (<0.1%)
Hypersensitivity	過敏症	0	0	1 (3.0%)	1 (<0.1%)
Infections and infestations		2 (0.2%)	11 (1.7%)	0	13 (0.8%)
Candida infection	カンジダ感染	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Diverticulitis	憩室炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Epididymitis	精巣上体炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Fungal balanitis	真菌性亀頭炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Mucosal infection	粘膜感染	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Osteomyelitis	骨髄炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Pyomyositis	化膿性筋炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Skin infection	皮膚感染	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Injury, poisoning and procedural complications		3 (0.3%)	7 (1.1%)	1 (3.0%)	11 (0.7%)
Contusion	挫傷	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Cystitis radiation	放射線性膀胱炎	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Eye injury	眼外傷	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Fall	転倒	0	5 (0.8%)	0	5 (0.3%)
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	1 (3.0%)	1 (<0.1%)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Spinal fracture	脊椎骨折	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Investigations		32 (3.4%)	113 (17.3%)	11 (33.3%)	156 (9.5%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.4%)	48 (7.4%)	6 (18.2%)	58 (3.5%)
Anti-thyroid antibody positive	抗甲状腺抗体陽性	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (1.0%)	46 (7.1%)	6 (18.2%)	62 (3.8%)
Bile acids increased	胆汁酸増加	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1%)	5 (0.8%)	0	6 (0.4%)

System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.0	System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.0	(1) 17712 Daro-arm N=954 (100%)	(2) 17777 Daro-arm N=652 (100%)	(3) 20260 Daro-arm N=33 (100%)	Total (1)+(2)+(3) N=1639 (100%)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	6 (0.6%)	14 (2.1%)	0	20 (1.2%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	7 (0.7%)	3 (0.5%)	0	10 (0.6%)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	4 (0.2%)
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Blood urea increased	血中尿素増加	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	2 (0.1%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1%)	7 (1.1%)	0	8 (0.5%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	1 (3.0%)	1 (<0.1%)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	4 (0.4%)	4 (0.6%)	0	8 (0.5%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	4 (0.4%)	9 (1.4%)	2 (6.1%)	15 (0.9%)
Neutrophil count increased	好中球数増加	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Platelet count decreased	血小板数減少	2 (0.2%)	8 (1.2%)	1 (3.0%)	11 (0.7%)
Protein total decreased	総蛋白減少	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	2 (0.1%)
Weight decreased	体重減少	5 (0.5%)	2 (0.3%)	3 (9.1%)	10 (0.6%)
Weight increased	体重増加	1 (0.1%)	30 (4.6%)	0	31 (1.9%)
White blood cell count decreased	白血球数減少	3 (0.3%)	6 (0.9%)	1 (3.0%)	10 (0.6%)
White blood cell count increased	白血球数増加	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Metabolism and nutrition disorders		22 (2.3%)	48 (7.4%)	2 (6.1%)	72 (4.4%)
Decreased appetite	食欲減退	14 (1.5%)	21 (3.2%)	2 (6.1%)	37 (2.3%)
Dehydration	脱水	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	3 (0.5%)	0	3 (0.2%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Gout	痛風	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Hyperferritinaemia	高フェリチン血症	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)

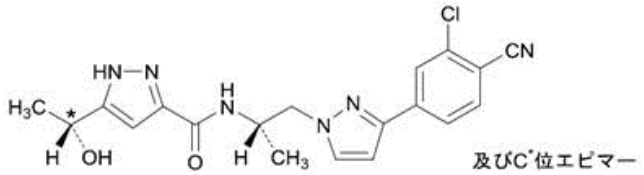
System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.0	System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.0	(1) 17712 Daro-arm N=954 (100%)	(2) 17777 Daro-arm N=652 (100%)	(3) 20260 Daro-arm N=33 (100%)	Total (1)+(2)+(3) N=1639 (100%)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (0.1%)	13 (2.0%)	0	14 (0.9%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	4 (0.4%)	0	0	4 (0.2%)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.1%)	6 (0.9%)	0	7 (0.4%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (0.2%)	3 (0.5%)	0	5 (0.3%)
Hypophosphataemia	低リン血症	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		27 (2.8%)	81 (12.4%)	2 (6.1%)	110 (6.7%)
Arthralgia	関節痛	5 (0.5%)	26 (4.0%)	1 (3.0%)	32 (2.0%)
Arthritis	関節炎	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Back pain	背部痛	7 (0.7%)	8 (1.2%)	0	15 (0.9%)
Bone pain	骨痛	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Flank pain	側腹部痛	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Joint stiffness	関節硬直	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Joint swelling	関節腫脹	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Limb discomfort	四肢不快感	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Mobility decreased	運動性低下	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Muscle atrophy	筋萎縮	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Muscle fatigue	筋肉疲労	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Muscle spasms	筋痙縮	4 (0.4%)	6 (0.9%)	0	10 (0.6%)
Muscular weakness	筋力低下	4 (0.4%)	14 (2.1%)	0	18 (1.1%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Myalgia	筋肉痛	6 (0.6%)	13 (2.0%)	1 (3.0%)	20 (1.2%)
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Osteopenia	骨減少症	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (0.1%)	10 (1.5%)	0	11 (0.7%)
Pain in extremity	四肢痛	5 (0.5%)	8 (1.2%)	0	13 (0.8%)
Spinal pain	脊椎痛	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Tendonitis	腱炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Myelofibrosis	骨髄線維症	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Nervous system disorders		31 (3.2%)	53 (8.1%)	2 (6.1%)	86 (5.2%)
Ageusia	味覚消失	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Anosmia	無嗅覚	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Balance disorder	平衡障害	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	2 (0.1%)
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Cognitive disorder	認知障害	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	2 (0.1%)
Dizziness	浮動性めまい	11 (1.2%)	8 (1.2%)	1 (3.0%)	20 (1.2%)
Dysgeusia	味覚不全	0	13 (2.0%)	0	13 (0.8%)
Headache	頭痛	13 (1.4%)	10 (1.5%)	1 (3.0%)	24 (1.5%)
Hypersomnia	過眠症	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	3 (0.2%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Lethargy	嗜眠	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Memory impairment	記憶障害	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	2 (0.1%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	6 (0.9%)	0	6 (0.4%)

System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.0	System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.0	(1) 17712 Daro-arm N=954 (100%)	(2) 17777 Daro-arm N=652 (100%)	(3) 20260 Daro-arm N=33 (100%)	Total (1)+(2)+(3) N=1639 (100%)
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.1%)	3 (0.5%)	0	4 (0.2%)
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	5 (0.8%)	0	5 (0.3%)
Presyncope	失神寸前の状態	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Somnolence	傾眠	4 (0.4%)	0	0	4 (0.2%)
Syncope	失神	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Taste disorder	味覚障害	1 (0.1%)	4 (0.6%)	0	5 (0.3%)
Tremor	振戦	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Psychiatric disorders		5 (0.5%)	17 (2.6%)	0	22 (1.3%)
Anxiety	不安	0	3 (0.5%)	0	3 (0.2%)
Depression	うつ病	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Dissociation	解離	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Insomnia	不眠症	2 (0.2%)	8 (1.2%)	0	10 (0.6%)
Irritability	易刺激性	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
Libido decreased	リビドー減退	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Mood swings	気分動揺	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Nightmare	悪夢	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Restlessness	落ち着きのなさ	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Renal and urinary disorders		11 (1.2%)	9 (1.4%)	0	20 (1.2%)
Bladder hypertrophy	膀胱壁肥厚	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Calculus bladder	膀胱結石	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Glycosuria	糖尿	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Haematuria	血尿	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	2 (0.1%)
Haemoglobinuria	ヘモグロビン尿	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Nocturia	夜間頻尿	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Pollakiuria	頻尿	3 (0.3%)	0	0	3 (0.2%)
Polyuria	多尿	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Proteinuria	蛋白尿	0	5 (0.8%)	0	5 (0.3%)
Renal failure	腎不全	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Urinary retention	尿閉	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Reproductive system and breast disorders		16 (1.7%)	15 (2.3%)	0	31 (1.9%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Breast induration	乳房硬結	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Erectile dysfunction	勃起不全	0	6 (0.9%)	0	6 (0.4%)
Gynaecomastia	女性化乳房	15 (1.6%)	9 (1.4%)	0	24 (1.5%)
Nipple pain	乳頭痛	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Pelvic pain	骨盤痛	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		10 (1.0%)	22 (3.4%)	0	32 (2.0%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Cough	咳嗽	1 (0.1%)	5 (0.8%)	0	6 (0.4%)
Dysphonia	発声障害	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Dyspnoea	呼吸困難	4 (0.4%)	3 (0.5%)	0	7 (0.4%)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	4 (0.2%)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Hiccups	しゃっくり	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Increased upper airway secretion	上気道分泌増加	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)

System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.0	System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.0	(1) 17712 Daro-arm N=954 (100%)	(2) 17777 Daro-arm N=652 (100%)	(3) 20260 Daro-arm N=33 (100%)	Total (1)+(2)+(3) N=1639 (100%)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Nasal congestion	鼻閉	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	2 (0.1%)
Nasal dryness	鼻乾燥	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Pneumonitis	肺臓炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	4 (0.2%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders		34 (3.6%)	72 (11.0%)	3 (9.1%)	109 (6.7%)
Alopecia	脱毛症	1 (0.1%)	9 (1.4%)	0	10 (0.6%)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Drug eruption	薬疹	0	2 (0.3%)	1 (3.0%)	3 (0.2%)
Dry skin	皮膚乾燥	3 (0.3%)	9 (1.4%)	0	12 (0.7%)
Eczema	湿疹	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
Eczema nummular	貨幣状湿疹	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Erythema	紅斑	0	4 (0.6%)	0	4 (0.2%)
Erythema multiforme	多形紅斑	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Hyperhidrosis	多汗症	6 (0.6%)	6 (0.9%)	0	12 (0.7%)
Hypertrichosis	多毛症	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Hypotrichosis	貧毛症	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Nail discolouration	爪変色	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Nail ridging	爪線状隆起	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Nail toxicity	爪毒性	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Night sweats	寝汗	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	2 (0.1%)
Onychoclasis	爪破損	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Onycholysis	爪甲剥離症	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Onychomadesis	爪甲脱落症	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	3 (0.5%)	0	3 (0.2%)
Petechiae	点状出血	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Pruritus	そう痒症	7 (0.7%)	8 (1.2%)	2 (6.1%)	17 (1.0%)
Pruritus allergic	アレルギー性そう痒症	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
Psoriasis	乾癬	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Rash	発疹	5 (0.5%)	15 (2.3%)	0	20 (1.2%)
Rash macular	斑状皮疹	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	2 (0.1%)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (0.1%)	12 (1.8%)	0	13 (0.8%)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Skin fragility	皮膚脆弱性	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Skin toxicity	皮膚毒性	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Urticaria	蕁麻疹	4 (0.4%)	1 (0.2%)	0	5 (0.3%)
Vascular disorders		59 (6.2%)	78 (12.0%)	2 (6.1%)	139 (8.5%)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2 (0.2%)	0	0	2 (0.1%)
Flushing	潮紅	3 (0.3%)	3 (0.5%)	0	6 (0.4%)
Hot flush	ほてり	36 (3.8%)	52 (8.0%)	2 (6.1%)	90 (5.5%)
Hypertension	高血圧	11 (1.2%)	22 (3.4%)	0	33 (2.0%)
Hypotension	低血圧	3 (0.3%)	2 (0.3%)	0	5 (0.3%)
Lymphoedema	リンパ浮腫	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	2 (0.1%)

System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.0	System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.0	(1) 17712 Daro-arm N=954 (100%)	(2) 17777 Daro-arm N=652 (100%)	(3) 20260 Daro-arm N=33 (100%)	Total (1)+(2)+(3) N=1639 (100%)
Peripheral artery thrombosis	末梢動脈血栓症	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	1 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Phlebitis	静脈炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Superficial vein thrombosis	表在性静脈血栓症	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ　［現行］

化学名・別名	*N*-{(2*S*)-1-[3-(3-Chloro-4-cyanophenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-5-[(1*RS*)-1-hydroxyethyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide・ダロルタミド（JAN）
構造式	
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
用法・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。
劇薬等の指定	原薬及び製剤：劇薬
市販名及び有効成分・分量	ニュベクオ錠300mg
毒性	急　性： 概略の致死量（mg/kg）　経口 ラット♂　>2000 イヌ♂　>1000 ♀　>1000 亜急性： 動物種 / 投与期間 / 投与経路 / 投与量（mg/kg/日） / 無毒性量 / 主な所見 ラット ♂♀ / 4週間 / 経口 / 100, 300, 1000 / 1000 / 100-1000（毒性所見なし） ♂100-：摂餌量減少傾向・体重増加量減少、前立腺（分泌減少）及び精巣上体（小型化）重量減少・胸腺重量増加（退縮遅延）・精嚢分泌減少 300-：運動性軽度低下 1000：流涎過多 イヌ ♂ / 4週間 / 経口 / 50, 200, 800 / 800 / 50-800（毒性所見なし） 50-：体重及び体重増加量軽度減少、前立腺（びまん性萎縮）及び精巣上体（上皮空胞化・精子減少症）重量減少

毒性（続き）

慢　性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量	主な所見
ラット ♂♀	26 週間	経口	100, 300, 1000	1000 (500x2)	100-1000（毒性所見なし） ♂100-: 摂餌量減少傾向・体重増加量減少、前立腺（委縮）・精巣上体（管径縮小）及び精巣重量減少・精嚢萎縮・乳腺萎縮・下垂体前葉空胞形成細胞増加
イヌ ♂♀	13 週間	経口	50, 150, 400	400 (200x2)	50-400（毒性所見なし） ♀400: 軽度体重増加減少、 ♂50-：前立腺（萎縮）及び精巣上体（管径縮小・上皮委縮）重量減少
イヌ♂♀	39 週間	経口	50, 150, 400	400 (200x2)	50-400:（毒性所見なし） ♂50-：体重増加量軽度減少、前立腺（委縮）・精巣上体（精子減少・管径縮小・輸出管拡張・上皮萎縮）重量減少、精巣-精細管管腔拡張 ♂150- ： 精巣（精細管内精子貯留・間細胞肥大）重量増加 ♂400：赤血球パラメータ軽微減少、精巣-精細管変性／萎縮・肉芽腫性炎

副作用

＜遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌＞
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国際共同第Ⅲ相試験（試験 17712／ARAMIS 試験）*1) において、副作用（臨床検査値異常を含む）は 954 例中（日本人 62 例を含む）258 例（27.0%）に認められた。

副作用発現割合（臨床検査値異常を含む）　258/954＝27.0%

副作用の種類	例数	（発現割合）
疲労	68	(7.1%)
ほてり	36	(3.8%)
悪心	24	(2.5%)
下痢	15	(1.6%)
女性化乳房	15	(1.6%)
食欲減退	14	(1.5%)
頭痛	13	(1.4%)
		等

(MeDRA Version 21.0の基本語)

*1）アンドロゲン除去療法（ADT）を併用

＜遠隔転移を有する前立腺癌＞
遠隔転移を有するホルモン感受性前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 17777／ARASENS 試験）*2) において、副作用（臨床検査値異常を含む）は 652 例中（日本人 63 例を含む）341 例（52.3%）に認められた。

副作用発現割合（臨床検査値異常を含む）　341/652＝52.3%

副作用の種類	例数	（発現割合）
疲労	81	(12.4%)
ほてり	52	(8.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	48	(7.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	46	(7.1%)
貧血	33	(5.1%)
体重増加	30	(4.6%)
下痢	27	(4.1%)
		等

(MeDRA Version 25.0の基本語)

*2）ADT 及びドセタキセルを併用

会社　バイエル薬品株式会社　製剤：輸入

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ　［追加］

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>＜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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（試験20260／DISCOVARY試験）*3)において、副作用（臨床検査値異常を含む）は33例中20例（60.6%）に認められた。

副作用発現割合（臨床検査値異常を含む）　20/33＝60.6%
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>（発現割合）</th></tr><tr><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>6</td><td>（18.2%）</td></tr><tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>6</td><td>（18.2%）</td></tr><tr><td>肝機能異常</td><td>3</td><td>（9.1%）</td></tr><tr><td>倦怠感</td><td>3</td><td>（9.1%）</td></tr><tr><td>体重減少</td><td>3</td><td>（9.1%）</td></tr><tr><td></td><td></td><td>等</td></tr></table>（MeDRA Version 27.0の基本語）

*3）ADTとして性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニストであるゴセレリン酢酸塩を併用</td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

下線部：今回の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請における追加箇所

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.1.1	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of the BAY 1841788 (Darolutamide) diastereomers BAY 1896951 and BAY 1896952, and its keto metabolite BAY 1896953 in rasH2 mouse K2-EDTA plasma - low concentration range	R-13550	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.2.1.2	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of BAY 1841788 (Darolutamide) diastereoisomers, BAY 1896951 and BAY 1896952, and its keto metabolite BAY 1896953 in CD-1 mouse K2-EDTA plasma - high concentration range	R-13701	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.3.2.1	A 7-Day Once or Twice Daily Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with BAY 1841788 in 001178-W (Wild Type) RasH2 Mice	R-14082	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.3.2.2	A 4-Week Once or Twice Daily Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with BAY 1841788 in 001178-W (Wild Type) RasH2 Mice	R-14086	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.3.4.2.1	26-Week Twice-Daily Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with BAY 1841788 in 001178-T(Hemizygous) RasH2 Mice	R-14202	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	海外	－	評価資料
4.3.1	Guideline on Bioanalytical Method Validation	EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMEA/CHMP/EWP/192217/ 2009. July 2011	EMA	－	－	－	EMEA/CHMP/EWP/192217/ 2009. July 2011	－
4.3.2	Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation	FDA, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). May 2001	FDA	－	－	－	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). May 2001	－
4.3.3	Expression of Androgen, Estrogen, and Progesterone Receptors in Salivary Gland Tumors Frequent Expression of Androgen Receptor in a Subset of Malignant Salivary Gland Tumors	Nasser SM et al., Am J Clin Pathol 2003:119:801-806	Nasser SM et al.	－	－	海外	Am J Clin Pathol 2003:119:801-806	－
4.3.4	Prediction of Drug Transfer into Milk Considering Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-Mediated Transport	Ito N et al., Pharm Res 2015:32:2527-2537	Ito N et al.	－	－	海外	Pharm Res 2015:32:2527-2537	－

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.2.1	改訂(0002)	アンドロゲン受容体陽性唾液腺癌に対するアンドロゲン受容体阻害薬Darolutamide (ODM-201)の第Ⅱ相試験	B003593	－	2020.03 - 2024.08	国内	－	評価資料	提出あり
5.3.5.2.2	変更なし	20260_add SAP	20260_add SAP	－	－	国内	－	評価資料	提出なし
5.3.5.2.3	変更なし	20260_add	20260_add	－	－	国内	－	評価資料	提出なし
5.3.5.4.1	変更なし	A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of darolutamide in addition to androgen deprivation therapy (ADT) versus placebo plus ADT in men with metastatic hormonesensitive prostate cancer (mHSPC)	21140_Protocol	－	－	－	－	－	提出なし
5.3.5.4.2	変更なし	An open-label, single arm, roll-over study to provide continued treatment with darolutamide in participants who were enrolled in previous Bayer-sponsored studies	20321_Protocol	－	－	－	－	－	提出なし
5.3.5.4.3	変更なし	A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of darolutamide plus androgen deprivation therapy (ADT) compared with placebo plus ADT in patients with high-risk biochemical recurrence (BCR) of prostate cancer	21492_Protocol	－	－	－	－	－	提出なし
5.3.6.1	変更なし	NUBEQA (Darolutamide) Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report No. 11.0	PBRER/PSUR Version 11.0	－	20[redacted] - 20[redacted]	海外	－	参考資料	提出なし
5.4.1	変更なし	Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion.	Harris WP et al., Nat Clin Pract Urol 2009:6:76-85	Harris WP et al.	－	海外	Nat Clin Pract Urol 2009:6:76-85	参考資料	－
5.4.2	変更なし	Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer.	Robinson D et al., Cell 2015:161:1215-1228	Robinson D et al.	－	海外	Cell 2015:161:1215-1228	参考資料	－
5.4.3	変更なし	Androgen Receptor: A Complex Therapeutic Target for Breast Cancer.	Narayanan R et al., Cancers (Basel) 2016:8:108	Narayanan R et al.	－	海外	Cancers (Basel) 2016:8:108	参考資料	－
5.4.4	変更なし	Androgen Receptor Signaling in Salivary Gland Cancer.	Dalin MG et al., Cancers (Basel) 2017:9:17	Dalin MG et al.	－	海外	Cancers (Basel) 2017:9:17	参考資料	－
5.4.5	変更なし	Trends in the incidence of head and neck cancer by subsite between 1993 and 2015 in Japan.	Kawakita D et al., Cancer Med 2022:11:1553-1560	Kawakita D et al.	－	海外	Cancer Med 2022:11:1553-1560	参考資料	－
5.4.6	変更なし	Salivary gland tumours.	Speight PM et al., Oral Dis 2002:8:229-240	Speight PM et al.	－	海外	Oral Dis 2002:8:229-240	参考資料	－
5.4.7	変更なし	Management of salivary gland malignancies: current and developing therapies.	Agulnik M et al., Oncol Rev 2008:2:86-94	Agulnik M et al.	－	海外	Oncol Rev 2008:2:86-94	参考資料	－
5.4.8	変更なし	Distribution and Frequency of Salivary Gland Tumours: An International Multicenter Study.	Alsanie I et al., Head Neck Pathol 2022:16:1043-1054	Alsanie I et al.	－	海外	Head Neck Pathol 2022:16:1043-1054	参考資料	－

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.9	変更なし	Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database.	Carvalho AL et al., Int J Cancer 2005:114:806-816	Carvalho AL et al.	－	海外	Int J Cancer 2005:114:806-816	参考資料	－
5.4.10	変更なし	日本唾液腺学会、唾液腺腫瘍WHO分類第5版（2024年）：日本語訳（日本唾液腺学会公認）	日本唾液腺学会、唾液腺腫瘍WHO分類第5版（2024年）：日本語訳（日本唾液腺学会公認）	日本唾液腺学会	－	国内	唾液腺腫瘍WHO分類第5版（2024年）：日本語訳（日本唾液腺学会公認）	参考資料	－
5.4.11	変更なし	日本頭頸部癌学会 全国悪性腫瘍登録報告書, 2020	日本頭頸部癌学会、全国悪性腫瘍登録報告書 2020	日本頭頸部癌学会	－	国内	全国悪性腫瘍登録報告書 2020	参考資料	－
5.4.12	変更なし	Salivary duct carcinoma.	D'heygere E et al., Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2018:26:142-151	D'heygere E et al.	－	海外	Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2018:26:142-151	参考資料	－
5.4.13	変更なし	日本頭頸部癌学会、頭頸部癌診療ガイドライン 2022年版	日本頭頸部癌学会、頭頸部癌診療ガイドライン 2022年版	日本頭頸部癌学会	－	国内	頭頸部癌診療ガイドライン 2022年版	参考資料	－
5.4.14	変更なし	NCCN Guidelines Head and Neck Cancers 2025: Version 2	NCCN, NCCN Guidelines Head and Neck Cancers 2025 Version 2	NCCN	－	海外	NCCN Guidelines Head and Neck Cancers 2025 Version 2	参考資料	－
5.4.15	変更なし	Salivary gland cancer: ESMO - European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.	van Herpen C et al., ESMO Open 2022:7:100602	van Herpen C et al.	－	海外	ESMO Open 2022:7:100602	参考資料	－
5.4.16	変更なし	Efficacy and safety of vinorelbine plus cisplatin chemotherapy for patients with recurrent and/or metastatic salivary gland cancer of the head and neck.	Hong MH et al., Head Neck 2018:40:55-62	Hong MH et al.	－	海外	Head Neck 2018:40:55-62	参考資料	－
5.4.17	変更なし	Docetaxel plus cisplatin in recurrent and/or metastatic non-squamous-cell head and neck cancer: a multicenter phase II trial.	Imamura Y et al., Med Oncol 2021:38:128	Imamura Y et al.	－	海外	Med Oncol 2021:38:128	参考資料	－
5.4.18	変更なし	Phase II Study of Enzalutamide for Patients with Androgen Receptor-Positive Salivary Gland Cancers (Alliance A091404).	Ho AL et al., J Clin Oncol 2022:40:4240-4249	Ho AL et al.	－	海外	J Clin Oncol 2022:40:4240-4249	参考資料	－
5.4.19	変更なし	Abiraterone Acetate in Patients with Castration-Resistant, Androgen Receptor-Expressing Salivary Gland Cancer: A Phase II Trial.	Locati LD et al., J Clin Oncol 2021:39:4061-4068	Locati LD et al.	－	海外	J Clin Oncol 2021:39:4061-4068	参考資料	－
5.4.20	変更なし	A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma.	Fushimi C et al., Ann Oncol 2018:29:979-984	Fushimi C et al.	－	海外	Ann Oncol 2018:29:979-984	参考資料	－
5.4.21	変更なし	Apalutamide and Goserelin for Androgen Receptor-Positive Salivary Gland Carcinoma: A Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial, YATAGARASU.	Honma Y et al., Clin Cancer Res 2024:30:3416-3427	Honma Y et al.	－	海外	Clin Cancer Res 2024:30:3416-3427	参考資料	－

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.22	変更なし	Management of Complications of Prostate Cancer Treatment	Michaelson MD et al., CA Cancer J Clin 2008:58:196-213	Michaelson MD et al.	－	海外	CA Cancer J Clin 2008:58:196-213	参考資料	－
5.4.23	変更なし	Diabetes and Cardiovascular Disease During Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer	Keating NL et al., J Clin Oncol 2006:24:4448-4456	Keating NL et al.	－	海外	J Clin Oncol 2006:24:4448-4456	参考資料	－
5.4.24	変更なし	Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer	Smith MR et al., N Engl J Med 2018:378:1408-1418	Smith MR et al.	－	海外	N Engl J Med 2018:378:1408-1418	参考資料	－