2.4　非臨床試験の概括評価の目次

2.4.1　非臨床試験計画概略..... 2
2.4.2　薬理試験..... 3
2.4.3　薬物動態試験..... 3
2.4.4　毒性試験..... 3
2.4.5　総括及び結論..... 4
2.4.6　参考文献一覧..... 4

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

ダロルタミドは、強力かつ選択的なアンドロゲン受容体シグナル伝達阻害薬であり、「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」（以下 nmCRPC）の効能・効果で 2020 年 1 月に承認され、その後、「遠隔転移を有する前立腺癌」の効能・効果にて 2023 年 2 月に承認されている。本申請は、「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」に対する効能・効果を追加する承認事項一部変更承認申請である。

これまでに唾液腺癌細胞を用いた効力薬理試験は実施していないが、多くの唾液腺癌ではアンドロゲン受容体が発現しており[1)]、ダロルタミドがアンドロゲン受容体の核内移行及びそれに続く転写活性を抑制することにより、前立腺癌細胞の増殖を抑制する作用機序は既に明らかになっている〔初回承認時申請資料（以下、CTD-nmCRPC）2.6.2.2〕。したがって、アンドロゲン受容体陽性の唾液腺癌に対するダロルタミドの効力が期待できることから、唾液腺癌細胞を用いた効力薬理試験は実施しなかった。また、唾液腺癌患者には女性も含まれるが、ダロルタミドはこれまでに前立腺癌の効能・効果で開発を行ってきたため、女性患者への投与を想定した非臨床薬物動態試験及び毒性試験は実施していない。しかしながら、ICH S9 ガイドライン及びその Q&A、併用されるゴセレリン酢酸塩を含む LH-RH アゴニストの投与条件、更にダロルタミド及び類薬の試験成績に基づいて、胎盤通過試験、乳汁移行試験及び生殖発生毒性試験（胚・胎児発生毒性試験）の実施は不要と判断した。一方、初回承認時における欧州医薬品庁（EMA）からの要求に基づき RasH2 トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験を実施した（2.4.4）。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（2.4.3）。

なお、薬理試験及び非臨床薬物動態試験の既提出の試験成績は CTD-nmCRPC 2.6.2～2.6.5 を、毒性試験の既提出の試験成績とその考察は CTD-nmCRPC 2.6.6、2.6.7 及び 2.4 を参照。

2.4.2　薬理試験

既提出の試験成績は CTD-nmCRPC 2.6.2 を参照。

2.4.3　薬物動態試験

がん原性試験において、ダロルタミドの 2 種のジアステレオマー、(*S,R*)-ダロルタミド（以下、SR 体）及び(*S,S*)-ダロルタミド（以下、SS 体）、並びに代謝物ケト-ダロルタミドの血漿中濃度を測定するために、低濃度範囲及び高濃度範囲の 2 種類の液体クロマトグラフィタンデム質量分析（LC-MS/MS）法を確立し、バリデーションを実施した。低濃度範囲の分析法では、すべての分析対象物質の定量範囲は 1～2500ng/mL 及び高濃度範囲の分析法では、SR 体及び SS 体の定量範囲は 5～12500ng/mL、ケト-ダロルタミドの定量範囲は 20～50000ng/mL であった。分析対象物質の CD-1 マウス又は RasH2 マウスの血漿試料における分析単位間又は分析単位内の精度は 10%以内（変動係数）、真度は 92.8%～112.1%であり、関連する生体試料中薬物濃度分析法ガイドラインで求められる範囲内であった。ダロルタミドの SR 体及び SS 体、並びにケト-ダロルタミドは、試料採取から保存、分析に供するまでの取扱いに関する種々条件下で安定であることが示された（2.6.4.2.1）。

既提出の試験成績は CTD-nmCRPC 2.6.4 を参照。

2.4.4　毒性試験

本申請においてがん原性試験の実施はガイドライン上求められていないが、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。当該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ける添付資料とした。

RasH2 野生型マウスを用いた 7 日間及び 4 週間反復投与による 2 つの用量設定試験から、1000mg/kg/日（500mg/kg 1 日 2 回投与:BID）が曝露量の飽和する最大用量であることが示された（2.6.6.3.1.1）。

雌雄各群 25 例の RasH2 トランスジェニックマウスに、0、100、500 及び 1000mg/kg/日（0、50、250 及び 500mg/kg BID）のダロルタミドを 26 週間反復強制経口投与した。更に、雌雄各 10 例に N-Methyl-N-nitrosourea（MNU）75mg/kg を 1 回腹腔内投与する陽性対照群を設けた。その結果、1000mg/kg/日（500mg/kg BID）の最高用量までダロルタミド投与に関連した死亡、一般症状、体重及び摂餌量減少、剖検所見、器官重量及び病理組織学的検査所見への影響は認められなかった。陽性対照 MNU 投与群では予測されたように、悪性リンパ腫、組織球肉腫又は血管肉腫などの発生又は発生率の増加が観察された。一方、ダロルタミド投与群に薬剤投与に関連した特定の腫瘍型発生及び腫瘍発生率の増加は認められなかった（2.6.6.5.1）。

既提出の試験成績は CTD-nmCRPC 2.6.6 及び 2.6.7 を参照。

2.4.5　総括及び結論

雌雄各群 25 例の RasH2 トランスジェニックマウスに、0、100、500 及び 1000mg/kg/日（0、50、250 及び 500mg/kg BID）のダロルタミドを 26 週間反復強制経口投与した。その結果、1000mg/kg/日（500mg/kg BID）の最高用量までダロルタミド投与に関連した死亡、一般症状、体重及び摂餌量減少、剖検所見、器官重量及び病理組織学的検査所見への影響は認められず、ダロルタミド投与に関連した特定の腫瘍型発生及び腫瘍発生率の増加は認められなかった。

ダロルタミドの胎盤通過試験及び乳汁移行試験は実施していないが、ICH S9 ガイドラインの Q&A よると、抗悪性腫瘍薬であるダロルタミドではこれらの試験は必要とされない。また、雌動物を用いた臓器・組織分布試験は実施していないものの、ラット及びイヌのいずれの反復投与毒性試験においても雌動物の生殖腺に対する影響は認められていないことから（CTD-nmCRPC 2.6.6.3）、雌の生殖腺における分布を検討する意義は低いと考え、追加の分布試験は実施しなかった。

動物及びヒトの乳汁中にダロルタミドが移行するか否かは不明である。しかしながら、pH 分配仮説に従い、ダロルタミドの pKa（約 11.8）、血漿の pH を 7.4、乳汁の pH を 6.8～7.2 とした場合には、非結合型薬物濃度は血漿から乳汁に約 2～4 倍に濃縮されることが推測される。また、ダロルタミドは乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質であることから乳汁に能動輸送され[2]、更に濃縮される可能性もある。したがって、哺乳児に対する影響を避けるため、ダロルタミド投与中の授乳は避けさせるべきである。女性における薬物動態試験成績は閉経後の女性被験者で限定的に得られているのみであり、女性被験者の曝露量は男性と比較して 1.3 倍～1.7 倍高く、$t_{1/2}$が延長した。女性被験者の $t_{1/2}$ の幾何平均値の 15.8 時間（男性 11.6 時間）を用いると（CTD-nmCRPC 2.7.2.1.3.2）、最終投薬後 4 日間程度の授乳中断が必要である。なお、本効能・効果において併用されるゴセレリン酢酸塩を含む性腺刺激ホルモン放出ホルモン（LH-RH）アゴニストは、妊婦又は妊娠している可能性のある女性、並びに授乳中の女性には投与禁忌である[3]。

ダロルタミドはこれまで前立腺癌の効能・効果で開発を行ってきたため、女性患者も含む唾液腺癌患者への適応を想定した胚・胎児発生毒性試験は実施していない。しかしながら、本申請においてダロルタミドは、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与禁忌と規定されているゴセレリン酢酸塩[3]を含む LH-RH アゴニストの併用下でのみ投与され、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は想定されないことから、胚・胎児発生毒性試験の実施は不要と判断した。更に、ダロルタミドと同様の抗アンドロゲン薬は妊娠動物への投与により胎児への悪影響（エンザルタミドではマウス胚・胎児発生毒性試験で胎児に肛門生殖突起間距離の短縮及び口蓋裂の発生が、ビカルタミドではラット試験で胎児に肛門生殖突起間距離の短縮が観察されている等）[4]が報告されている。したがって、ダロルタミドについても妊娠動物への投与は胎児に悪影響を及ぼす可能性が否定できないため、妊婦及び妊娠している可能性のある女性への投与は推奨されない。

2.4.6　参考文献一覧

1) Nasser SM et al., Am J Clin Pathol 2003:119:801-806

2) Ito N et al., Pharm Res 2015:32:2527-2537

3) ゾラデックス®3.6mg デポ；2022 年 6 月改訂（第 1 版）添付文書

4) イクスタンジカプセル 40mg／エンザルタミド、2.4 非臨床に関する概括評価（p.22）；
アステラス製薬株式会社（2014）医薬品医療機器総合機構：公開申請資料概要