2.5　臨床に関する概括評価の目次

略語一覧 4
用語の定義一覧 6
2.5.1　製品開発の根拠 7
2.5.1.1　申請医薬品の薬理学的分類及び効能・効果 7
2.5.1.2　科学的背景 7
2.5.1.2.1　アンドロゲンシグナル経路とアンドロゲン依存性腫瘍 7
2.5.1.2.2　唾液腺癌の背景 7
2.5.1.2.3　唾液腺癌の治療の現状 9
2.5.1.2.4　開発の根拠 11
2.5.1.3　臨床開発計画 11
資料一覧（第5部添付資料へのリンク） 12
2.5.1.4　規制当局との協議の概要 13
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.4　有効性の概括評価 13
2.5.4.1　有効性評価に関連する試験 13
2.5.4.1.1　試験デザイン 14
2.5.4.1.2　有効性評価項目及び統計解析手法 14
2.5.4.1.3　試験対象集団 15
2.5.4.1.4　被験者の内訳 15
2.5.4.1.5　人口統計学的及びベースライン特性 16
2.5.4.1.6　前治療歴 19
2.5.4.1.7　曝露状況 19
2.5.4.2　解析結果 19
2.5.4.2.1　有効性主要評価項目 19
2.5.4.2.1.1　ORRの主要解析 19
2.5.4.2.1.2　ORRの部分集団解析 20
2.5.4.2.2　有効性副次評価項目 21
2.5.4.2.3　効果の持続、耐薬性について 23
2.5.4.2.4　有効性のまとめ 23
2.5.5　安全性の概括評価 23
2.5.5.1　安全性評価 24
2.5.5.2　曝露状況 24
2.5.5.3　人口統計学的及びベースライン特性 25
2.5.5.4　有害事象 25

2.5.5.4.1 有害事象の要約 25
2.5.5.4.2 よく見られる有害事象 26
2.5.5.4.2.1 有害事象の発現割合及び曝露期間で調整した発現率 26
2.5.5.4.2.2 よく見られる有害事象の時期別の解析 28
2.5.5.4.2.2.1 発現時期 28
2.5.5.5 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 29
2.5.5.5.1 死亡 29
2.5.5.5.2 その他の重篤な有害事象 29
2.5.5.5.3 治験薬の投与中止、投与中断、減量に至った有害事象 29
2.5.5.6 注目すべき有害事象 30
2.5.5.7 有害事象の部分集団解析 31
2.5.5.7.1 年齢 31
2.5.5.7.2 性別 31
2.5.5.7.3 ベースラインの腎機能 32
2.5.5.7.4 ベースラインの肝機能 32
2.5.5.7.5 スタチンの併用 32
2.5.5.8 長期投与時の安全性 33
2.5.5.9 臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図 33
2.5.5.9.1 臨床検査値 33
2.5.5.9.2 トランスアミナーゼ増加 33
2.5.5.9.3 血中ビリルビン増加 34
2.5.5.9.4 薬剤性肝障害 34
2.5.5.9.5 バイタルサイン 34
2.5.5.10 ダロルタミド単剤群における安全性 34
2.5.5.11 特別な状況下の安全性 36
2.5.5.11.1 内因性要因・外因性要因 36
2.5.5.11.2 妊娠及び授乳時の使用 36
2.5.5.11.3 過量投与 36
2.5.5.11.4 薬物乱用、離脱症状及び反跳現象 37
2.5.5.11.5 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 37
2.5.5.12 市販後の使用経験 37
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 37
2.5.6.1 治療の背景 37
2.5.6.1.1 疾患又は症状 37
2.5.6.1.2 現行の治療 38
2.5.6.2 ベネフィット 38
2.5.6.3 リスク 39

2.5.6.4　　ベネフィット・リスク評価..... 41
2.5.7　　参考文献..... 42

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ADT	Androgen deprivation therapy	アンドロゲン遮断療法
ALT	Alanine minotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AR	Androgen receptor	アンドロゲン受容体
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BOR	Best overall response	最良総合効果
CAB	Combined androgen blockade	複合アンドロゲン遮断療法
CBD	Clinical benefit duration	臨床的有用期間
CBR	Clinical benefit rate	臨床的有用割合
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CR	Complete Response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DCR	Disease control rate	病勢制御割合
DHT	Dihydrotestosterone	ジヒドロテストステロン
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOR	Duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東部腫瘍臨床試験グループ
ECOG-PS	ECOG-performance status	ECOG パフォーマンスステータス
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IDMC	Independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
LH-RH	Luteinizing hormone-releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン

略語	英語名称	日本語名称
M-1	Keto darolutamide	ケトーダロルタミド
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mFAS	Modified FAS	―
MLG	MedDRA labeling grouping	MedDRA ラベリング分類
mCRPC	Metastatic castration-resistant prostate cancer	遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌
mHSPC	Metastatic hormone-sensitive prostate cancer	遠隔転移を有するホルモン感受性前立腺癌
mOS	Median overall survival	全生存期間の中央値
mPC	Metastatic prostate cancer	遠隔転移を有する前立腺癌
mPFS	Median progression-free survival	無増悪生存期間の中央値
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NOS	Not otherwise specified	詳細不明
nmCRPC	Non-metastatic castration-resistant prostate cancer	遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
ORR	Overall response rate	客観的奏効割合
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	病勢進行
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	Partial response	部分奏効
QOL	Quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SD	Stable disease	安定
SP	Safety analysis population	安全性解析対象集団
ULN	Upper limit of normal	基準値上限

用語の定義一覧

用語	定義
CTD-nmCRPC	ニュベクオ錠 300mg の効能又は効果「nmCRPC」承認時（2020 年 1 月）申請資料
CTD-mPC	ニュベクオ錠 300mg の効能又は効果「mPC」承認時（2023 年 2 月）申請資料

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類及び効能・効果

ダロルタミドは、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り、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。また、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。ダロルタミドは、これまで代表的なアンドロゲン依存性腫瘍である前立腺癌の適応で開発が行われてきた。本邦においてはニュベクオ錠300mgが、2020年1月に「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」（nmCRPC）の効能・効果で承認され、その後、2023年2月にドセタキセルとの併用による「遠隔転移を有する前立腺癌」（mPC）の効能・効果が承認されている。本申請は、AR陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者に対する効能・効果を追加する承認事項一部変更承認申請である。

2.5.1.2 科学的背景

2.5.1.2.1 アンドロゲンシグナル経路とアンドロゲン依存性腫瘍

アンドロゲンとは男性器の形成・発達や第二次性徴などに関与するステロイドホルモンの総称であり、テストステロン、ジヒドロテストステロン（DHT）など数種類が知られている[1)]。細胞に取り込まれたアンドロゲン（テストステロン）はDHTへ変換され、細胞質でARはDHTと結合することにより活性型となる。活性型ARは二量体を形成し核内へ移行し、特定のデオキシリボ核酸（DNA）結合領域に結合することにより、標的遺伝子の転写を活性化させる[1)]。

前立腺癌や一部の唾液腺癌などのアンドロゲン依存性腫瘍では、細胞増殖のためにアンドロゲンが必要で、アンドロゲンが遮断されたり、アンドロゲンとARの結合が阻害されたり、あるいは二量体化したARの核内移行が阻害されたりすると、腫瘍細胞のアポトーシスが誘導される[1)]。

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、いく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[2, 3)]。唾液腺癌の幾つかの組織型ではAR高発現が知られており、AR陽性唾液腺癌に対するホルモン療法の有用性については幾つかの臨床報告も存在する[4)]。

2.5.1.2.2 唾液腺癌の背景

唾液腺癌の発症頻度は本邦では男性0.68例、女性0.44例/100,000人/年とされ[5)]、全臓器の癌の約0.5～1%[6, 7)]、頭頸部癌の約2%～8.1%[6, 8, 9)]を占める希少癌である。唾液腺癌は、組織学的に世界保健機関（WHO）（第5版、2024年）[10)]により良性腫瘍15種類、悪性腫瘍21種類に分類され、それぞれの生物学的特徴が異なる多様な癌の集合体である。

日本頭頸部癌学会癌登録データ[11)]に基づく本邦における2020年の頭頸部癌の組織型別の発症例数を表2.5.1-1に示す。

表 2.5.1-1　頭頸部癌の組織型別の発症例数（原発部位：大唾液腺）

組織型	症例数
腺系癌	
唾液腺導管癌	165
腺様嚢胞癌	124
粘表皮癌	101
多形腺腫由来癌	62
腺癌 NOS	40
上皮筋上皮癌	28
腺房細胞癌	23
筋上皮癌	20
基底細胞腺癌	8
粘液癌	6
嚢胞腺癌	3
多型腺癌	2
分泌癌	2
小細胞癌 NOS	1
基底細胞癌 NOS	1
明細胞癌 NOS	1
大細胞癌 NOS	0
乳頭腺癌 NOS	0
扁平上皮癌 NOS	62
リンパ腫 NOS	13
悪性黒色腫 NOS	0
その他	63
合　計	725

NOS: not otherwise specified

（症例数；2020 年 日本頭頸部癌学会癌登録データ[11]より改変）

唾液腺癌の中でも多形腺腫由来癌、扁平上皮癌（SCC）、唾液腺導管癌（SDC）などは予後不良である[8]。唾液腺癌の中で罹患率の高い組織型である SDC は AR の発現率が高いとされる唾液腺癌の一つであり、病勢進行が早くリンパ節転移及び遠隔転移の割合が高いこと、また生存期間が3～4 年であることなどから臨床的に悪性度が高いことが知られている[12]。唾液腺癌のうち、AR 陽性率が報告されている 6 つの組織型について、その AR 陽性率を表 2.5.1-2 に示す。

表 2.5.1-2　組織型別 AR 陽性率

組織型	AR 陽性率[4]
唾液腺導管癌	43-100%
腺癌 NOS	21-33%
腺房細胞癌	0-31%
粘表皮癌	0-20%
腺様嚢胞癌	0-20%
多形腺腫由来癌	90%

AR: androgen receptor, NOS: not otherwise specified

2.5.1.2.3　　唾液腺癌の治療の現状

１）唾液腺癌一般

Ⅰ・Ⅱ期では、組織型によらず第一選択は外科的切除であり、根治可能な場合に適応され、腫瘍の完全切除を目指す。放射線療法が追加されることがある。

局所進行のⅢ・ⅣA 期では、外科的切除が適応されるが、追加治療が必要で、術後放射線治療や薬物療法の併用が必要になることが多い。

進行・遠隔転移のⅣB・ⅣC 期では、原則として外科的切除は適応外となる。薬物療法・放射線療法が主な治療法となる。

２）切除不能又は再発・転移唾液腺癌に対する治療法

切除不能又は再発・転移唾液腺癌のステージでは手術の適応はなく、薬物療法又は放射線療法が選択される。本邦の頭頸部癌診療ガイドライン（2022 年版）[13]では、「再発・転移唾液腺癌に対する薬物療法の有効性は確立していないが、AR 陽性、ヒト上皮増殖因子受容体 2 型（HER2）陽性、神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体（NTRK）融合遺伝子陽性唾液腺癌に対しては適用となる薬物療法を行うことを考慮する」と記載されている（2024 年 4 月 18 日付）。後述のとおり、多くは依然標準的なレジメンの確立に至っていないのが現状であり、HER2 陽性や NTRK 融合遺伝子陽性と異なり、特に AR 陽性唾液腺癌に対するホルモン療法で未だ薬事承認されたものはない。

また、NCCN ガイドライン（2025 年版）[14]では、AR 陽性唾液腺癌に対する AR 療法として Leuprolide、Bicalutamide、Abiraterone、Goserelin が特定の条件下で有用として記載されている。更に、ESMO ガイドライン（2022 年版）[15]では、SDC で AR 陽性の場合にアンドロゲン遮断療法（ADT）を考慮することが推奨として記載されている。

下記に、薬剤カテゴリー別の治療法について詳述する。

殺細胞性抗がん薬

殺細胞性抗がん薬に関しては様々な薬物の単剤又は併用療法が報告されている。客観的奏効割合〔ORR：完全奏効（CR）＋部分奏効（PR）〕が 30%以上の前向き試験の報告として、シスプラチンとビノレルビンの併用（第Ⅱ相試験、n＝40、ORR 35%）[16]（対象は唾液腺癌限定）、シスプラチンとドセタキセルの併用（第Ⅱ相試験、n＝23、ORR 45%）[17]（対象の 52%は唾液腺癌を含む）があるが、本邦の頭頸部癌診療ガイドライン[13]ではエビデンスレベルは弱く、限定的と

の評価である。使用可能な薬剤があるものの、「唾液腺癌」としての効能・効果で薬事承認されている薬剤は存在せず、また、毒性が強いために治療選択されないこともある。

分子標的薬と免疫療法

唾液腺導管癌、多形腺腫由来癌、腺癌 NOS などは HER2 の過剰発現を示すため、HER2 陽性唾液腺癌に対して抗 HER2 薬であるトラスツズマブとドセタキセルの併用第Ⅱ相試験が報告され、良好な結果であった。当該結果をもとに、2021 年 11 月にドセタキセルとの併用療法でトラスツズマブの「HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌」の効能・効果が承認された。

NTRK 融合遺伝子が高頻度に認められる分泌癌に関しては、同陽性の場合、TRK 阻害剤であるラロトレクチニブ及びエヌトレクチニブが使用可能であるが、実際の患者数は極めて少なく、かつ AR 陽性例との重複例に関してその重複する頻度は不明である。

そのほか、頭頸部癌に使用可能な薬剤として、抗 EGFR 抗体であるセツキシマブは唾液腺癌に対しては有効性が期待できない[13)]。

免疫療法としては、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブとペムブロリズマブは頭頸部癌の適応をもつことから使用可能ではあるが、唾液腺癌に対するプロスペクティブな報告において、高い有効性を示したものは知られていない。

ホルモン療法

AR 陽性唾液腺癌に対するホルモン療法については、いくつかの後方視的研究と 4 つの前向き第Ⅱ相試験の結果（表 2.5.1-3）[18, 19, 20, 21)] が報告されている。

再発・転移根治不能な AR 陽性唾液腺癌 46 例（SDC 41 例、その他 5 例）を対象にエンザルタミド（AR 阻害薬）単独療法を行った海外第Ⅱ相試験では ORR 4.3%であった[18)]。ADT 後の再発 AR 陽性唾液腺癌 24 例（SDC 19 例、腺癌 NOS 5 例）に対する 2 次治療としてアビラテロン（CYP17 阻害剤）、プレドニゾロン及び LH-RH アゴニストを併用した海外第Ⅱ相試験では ORR 21%、無増悪生存期間の中央値（mPFS） 3.65 ヵ月、全生存期間の中央値（mOS） 22.47 ヵ月であった[19)]。また、AR 陽性唾液腺癌 24 例（SDC 20 例、その他 4 例）を対象にアパルタミド（AR 阻害薬）とゴセレリン（LH-RH アゴニスト）を併用した国内第Ⅱ相試験では ORR 25.0%、臨床的有用割合（CBR） 50.0%、mPFS 7.4 ヵ月と報告された[21)]。更に、AR 陽性唾液腺癌 36 例（SDC 34 例、腺癌 2 例）を対象にビカルタミド（AR 阻害薬）とリュープロレリン（LH-RH アゴニスト）を併用した国内第Ⅱ相試験では ORR 41.7%、CBR 75.0%、mPFS 8.8 ヵ月、mOS 30.5 ヵ月であり、CAB 療法の優れた有効性と安全性が報告された[20)]（表 2.5.1-3）。

このように、AR 阻害薬単剤での奏効率は十分でないものの、CAB 療法では良好な結果が報告されている。なお、2024 年 2 月に AR 陽性唾液腺癌に対するリュープロレリンとビカルタミドの適応外使用が保険審査上認められた（1.7）が、薬事承認に至った治療薬は未だないのが現状である。

表 2.5.1-3 再発・転移根治不能 AR 陽性唾液腺癌に対するホルモン療法の前向き試験の成績

著者	試験のタイプ	症例数	治療内容	治療効果	mPFS	mOS
Ho AL, et al.[18]	Prospective study Phase 2	46	Enzalutamide	CR: 0/46 Confirmed PR: 2/46 Unconfirmed PR: 5/46 SD: 24/46 PD: 15/46 ORR: 4.3%	5.6m	17.0m
Locati LD, et al.[19]	Prospective study Phase 2	24	Abiraterone + LH-RH analog	CR: 0/24 PR: 5/24 SD: 10/24 PD: 9/24 ORR: 20.8%	3.65m	22.47m
Fushimi C, et al.[20]	Prospective study Phase 2	36	Bicalutamide + Leuprorelin	CR: 4/36 PR: 11/36 SD: 16/36 PD: 5/36 ORR: 41.7%	8.8m	30.5m
Honma Y, et al.[21]	Prospective study Phase 2	24	Apalutamide + Goserelin	CR: 0/24 PR: 6/24 SD: 11/24 PD: 7/24 ORR: 25.0%	7.4m	NR

CR: complete response, mOS: median overall survival, mPFS: median progression-free survival, ORR: overall response rate, PD: progressive disease, PR: partial response, SD: stable disease

以上のように、頭頸部癌又は唾液腺癌に対する薬物療法は存在するものの、HER2 陽性や NTRK 融合遺伝子陽性を除いて、特に唾液腺癌に対して有効性が高いとは言い難い。AR 陽性唾液腺癌に対するホルモン療法の有効性を示唆する報告が散見されるが、本邦における唾液腺癌に対するホルモン療法で薬事承認に至ったものは未だない。AR 陽性唾液腺癌に対する安全かつ有効な新規治療薬の開発が期待されている。

2.5.1.2.4 開発の根拠

2.5.1.1 で示したとおり、AR は治療標的として有用であると考えられている上、AR 陽性唾液腺癌に対する AR 阻害薬及び LH-RH アゴニストの臨床経験・臨床研究（表 2.5.1-3）が幾つか報告されており、AR 陽性唾液腺癌に対する AR 阻害薬の開発の可能性が示唆された。これらを踏まえ、AR 陽性唾液腺癌患者を対象としたダロルタミドの医師主導治験（試験 YCU19003、以下、「試験 20260」）が計画され、実施された。

2.5.1.3 臨床開発計画

国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院を主導として、AR 陽性唾液腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（試験 20260）が、医師主導治験として実施された。なお、試験 20260 におけるバイエル薬品の主な責務は、試験実施への資金提供、試験実施のための情報提供、主たる被験薬（ダロルタミド）の無償提供であった。本申請の主たる評価に用いた試験を以下に示す（表 2.5.1-4）。

資料一覧（第5部添付資料へのリンク）

表 2.5.1-4　ダロルタミドの唾液腺癌患者を対象とした主たる臨床試験

試験番号 試験略称 報告書番号 参照項目	試験デザイン	用法・用量	主要目的	対象	投与例数 （2024年8月9日時点）
アンドロゲン受容体陽性唾液腺癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（ピボタル試験）					
試験20260/ Discovary/ YCU19003[b]/ 5.3.5.2.1 B003593/ 2.7.6.1 （併用群） 2.7.6.2 （単剤群）	非盲検	単剤群： ダロルタミド600mgを1日2回投与 併用群： ダロルタミド600mgを1日2回投与 ゴセレリン酢酸塩（ゴセレリンとして3.6mg）を4週に1回、皮下投与	有効性、安全性、忍容性	アンドロゲン受容体陽性唾液腺癌患者	単剤群：24例 併用群：33例[a]

a: Primary assessment のデータカットオフ時点（2024年8月9日）で、13例が投与を継続中であった。
b: 治験実施計画書番号

試験20260は、まずダロルタミド単剤での試験として開始された。単剤群の試験成績について、有効性に関しては、主要評価項目である治験担当医師の判定による ORR〔90%信頼区間（CI）〕は8.3%（1.5%～24.0%）であった。治験担当医師の判定により確定された ORR の 90%CI の下限（1.5%）は、閾値奏効割合（15%）を下回ったことより、ダロルタミドの単剤投与は無効であると判断された。安全性に関しては、有害事象が 91.7%、治験薬と関連のある有害事象が75.0%、グレード3以上の有害事象が37.5%であった。ダロルタミドとの因果関係を否定できない死亡は報告されなかった。死亡例はすべて病勢進行によるものであった。単剤群で認められたダロルタミドの安全性プロファイルは、これまでに実施されたダロルタミド臨床試験成績に基づく安全性プロファイルと大きく異なることはないと判断された（2.5.5.10）。ダロルタミド単剤は、安全性プロファイルは良好と考えられるものの、治療効果については満足できるものではなく、改善の余地があると考えられた。

一方、複合アンドロゲン遮断療法（CAB 療法）は、ADT と抗アンドロゲン薬を併用することによって、精巣と副腎の両方に作用し、テストステロンの作用を抑えることで治療効果を高める治療法であり、前立腺癌の標準治療の 1 つとして推奨されている。ダロルタミドの臨床開発として完了又は進行中である前立腺癌患者対象の第 I 相から第Ⅲ相臨床試験においては、すべての試験で ADT 併用下でのダロルタミド投与が行われており、ダロルタミドと ADT の併用療法の有効性及び安全性が確認されている。更に、ダロルタミドを含む第二世代 AR 阻害剤についてはいずれも、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、臨床使用において ADT 併用が必要とされている。また、唾液腺癌の領域でも、先述のとおり AR 陽性唾液腺癌に対して LH-RH アゴニストを併用した CAB 療法がより有効であると報告されている。以上を踏まえ、本試験においても LH-RH アゴニストであるゴセレリンとダロルタミドを併用する群を追加することとした。

本申請は、ピボタル試験である試験 20260 の併用群で確認された有効性及び安全性を主要な根拠とした、ADT として LH-RH アゴニストを併用する投与法でのダロルタミドの効能追加申請であ

る。そのため、臨床に関する概括評価では、併用群の成績を要約し、それに対する臨床的考察と解釈を行った。単剤群の結果については、2.5.5.10、2.7.6.2 及び 2.7.6.2 付録を参照のこと。

2.5.1.4　規制当局との協議の概要

[redacted]独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）[redacted]相談（[redacted]）が、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施された。[redacted]について、[redacted]との機構見解が示された。一方で、[redacted]との見解が示された。[redacted]議論するため、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、機構と[redacted]が行われた。[redacted]

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

ダロルタミドの化学的、物理的及び生物薬剤学的特性に関する広範な情報は、ニュベクオ錠 300mg の効能又は効果「nmCRPC」承認時（2020 年 1 月）申請資料（以下、CTD-nmCRPC）2.7.1 に記載した。CTD-nmCRPC の提出以降、これらの特性について更なる評価は実施していない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

参照項目：2.7.2

ニュベクオ錠 300mg の効能又は効果「mPC」承認時（2023 年 2 月）申請資料（CTD-mPC）の提出以降、今回の承認申請に用いた試験 20260 を含め、新たな臨床薬理成績は得られていない。唾液腺癌では前立腺癌とは異なり女性患者も存在することから、既存の臨床試験成績を用いてダロルタミドの薬物動態における性差について検討した。健康男女被験者を対象としたロスバスタチンとの薬物相互作用試験（試験 17723）において、ダロルタミドを単回及び反復投与したときのダロルタミド、ジアステレオマー及びケトーダロルタミド（M-1）の曝露量は男性に比べて女性で高かったものの、ダロルタミドの安全性プロファイルに男女間で違いは認められず、忍容性は良好であった。また、試験 20260 においても、ダロルタミドとゴセレリンの併用群での有害事象の発現割合に性別の部分集団間で臨床的に意味のある差はみられず、ダロルタミドとゴセレリンの併用による性別に関連したリスク上昇はみられないことが示唆された。以上のことから、ダロルタミドの薬物動態における性差は、唾液腺癌患者に投与する上で、臨床上意義のない程度と考えられた。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価に関連する試験

AR 陽性唾液腺癌患者における臨床的有効性は、試験 20260（ピボタル試験）の併用群の結果に基づき評価した。詳細は、2.7.6.1 を参照のこと。

2.5.4.1.1 試験デザイン

参照項目：2.7.6.1.1

試験 20260（併用群）は、AR 陽性唾液腺癌患者を対象に、ゴセレリンを併用した際のダロルタミド（600mg 1 日 2 回、食後経口投与）の有効性及び安全性を検討した第Ⅱ相試験である。試験デザインの概要については、2.5.1.3 を参照のこと。

本試験では、治験調整医師代表により独立データモニタリング委員会（IDMC）が設置された。IDMC は、治験調整医師の求め等に応じて治験薬提供者から提供された重大な情報及び本試験における有害事象の報告内容を検討し、治験継続の可否、治験実施計画書、同意説明文書等の改訂の要否などを含む対応について、治験調整医師に文書で提言することと取り決められていた。治験継続に関する勧告は、安全性データ評価における安全性の検討から導かれ、安全性又は効果評価項目に基づく治験の中止又は被験者組入れの終了に関する判断は、IDMC からの勧告後に行うことと取り決められていた。

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（2024 年 8 月 9 日）までとした。

2.5.4.1.2 有効性評価項目及び統計解析手法

参照項目：2.7.6.1.1

併用群における有効性評価項目及び定義を表 2.5.4-1 に示す。

有効性の主たる解析には、最大の解析対象集団（FAS）から中央判定で AR 陰性となった症例を除いた集団（mFAS）を用いた。副次的な解析として、FAS 又は治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を対象に主たる解析と同様の解析を行った。AR 検査結果の比較及び Ki-67 陽性率の解析には、FAS を用いた。

表 2.5.4-1 試験 20260 の有効性評価項目（併用群）

主要評価項目	定義
中央判定により確定された客観的奏効割合（ORR）	RECIST version 1.1 による最良総合効果（BOR）判定が CR 又は PR のいずれかである被験者の割合を ORR とした。 主解析 mFAS を対象とし、ORR の閾値を 0.15 とする正確な二項検定を行った。有意水準は片側 5.0%とした。また、ORR 及び Clopper and Pearson の方法に基づく両側 90%CI を推定した。参考として両側 95%CI を算出した。 副次的な解析 FAS 又は PPS を対象に主要な解析と同様の解析を行った。
副次評価項目	**定義**
治験担当医師の判定による ORR	mFAS を対象として、治験担当医師の判定による ORR 及びその 95%CI を算出した。
奏効期間（DOR）	RECIST version 1.1 による総合効果で初めて CR 又は PR が確認された日から、増悪〔画像診断に基づく病勢進行（PD）〕と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とした。 mFAS を対象として、Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を推定し、DOR 中央値及びその 95%CI を算出した
最良総合効果（BOR）	RECIST version 1.1 に基づいて治験薬の投与開始から記録された最良の効果を BOR とした。CR 又は PR の判定は、最初にその基準を満たしたときから 4 週間以降に行われる次点の評価によって確定を要するものとした。 mFAS を対象として、BOR の頻度集計を行い、各効果判定の割合及びその 95%CI を算出した。

臨床的有用割合（CBR）	RECIST version 1.1 による BOR が CR 若しくは PR であった被験者、又は安定（SD）が 24 週以上持続した被験者の割合を CBR とした。 mFAS を対象として、CBR 及びその 95%CI を算出した。
臨床的有用期間（CBD）	RECIST version 1.1 による BOR が CR 若しくは PR であった被験者、又は SD が 24 週以上持続した被験者について、本登録日（投与開始日）を起算日とし、増悪と判断された日、あらゆる原因による死亡日又は治験実施期間終了日のうち早い日までの期間を CBD とした。 mFAS を対象として、CBD について、生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合等の推定を Kaplan-Meier 法を用いて行った。
病勢制御割合（DCR）	RECIST version 1.1 による BOR が CR 若しくは PR であった被験者、又は SD が 6 週以上持続した被験者の割合を DCR とした。 mFAS を対象として、DCR 及びその 95%CI を算出した。
無増悪生存期間（PFS）	本登録日（投与開始日）を起算日とし、増悪と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間を PFS とした。 mFAS を対象として、PFS について、生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合等の推定を Kaplan-Meier 法を用いて行った。
全生存期間（OS）	本登録日（投与開始日）を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間とした。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとした（電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことを診療録等に記録すること）。追跡不能被験者では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとした。 mFAS を対象として、OS について、生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合等の推定を Kaplan-Meier 法を用いて行った。
生活の質（QOL） （健康状態質問票：EQ-5D-5L）	EQ-5D-5L を用いて QOL を評価した。 mFAS を対象として、実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。
AR 検査結果の比較	施設判定と中央判定の AR 検査結果（陽性・陰性の別）を比較した。 FAS を対象として、AR 検査結果の施設判定と中央判定が一致する割合及びその 95%CI を算出した。また、AR の陽性強度別に同様の集計を行った。更に、病理組織診断名や染色に使用した機器、AR の陽性強度等を被験者一覧に表示し、一致性に影響を及ぼす因子を検討した。
探索的評価項目	**定義**
Ki-67 陽性率	中央判定における Ki-67 陽性率を評価した。 FAS を対象として、Ki-67 陽性率が 30%以上又は 30%未満の症例の割合を算出した。

2.5.4.1.3 試験対象集団

併用群における主な適格基準は、組織学的に唾液腺悪性腫瘍と確定診断され、施設判定で免疫組織化学染色を用いた検査により AR 陽性と判定された 20 歳以上の男性又は女性であった。

RECIST version 1.1 に基づく測定可能病変を有し、ECOG-PS は 0～2 で適切な骨髄、肝機能及び腎機能を有する患者を適格とした。

併用群の選択/除外基準については、2.7.6.1.1 を参照のこと。

2.5.4.1.4 被験者の内訳

参照項目：2.7.6.1.2.1.1

34 例の被験者が併用群に組入れられた。そのうち 1 例は高血圧が認められ、除外基準 8 に抵触すると判断され不適格となった。他の 33 例全例が治験薬の投与を受けた。

データベースカットオフ（2024 年 8 月 9 日）時点で、20 例が試験を中止していた。中止理由で最も多かったのは原疾患の増悪で 18 例にみられ、次いで治験担当医師による判断が 2 例にみられた。

2.5.4.1.5　人口統計学的及びベースライン特性

参照項目：2.7.6.1.2.1.3

併用群の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.5.4-2 に示す。

FAS において、年齢の中央値（範囲）は 63.0 歳（40～84 歳）、性別は男性が 26 例（78.8%）、女性が 7 例（21.2%）であった。体重の中央値は 63.4kg（41.8～83.7kg）であった。

ECOG-PS は PS 0 が 28 例（84.8%）、PS 1 が 4 例（12.1%）、PS 2 が 1 例（3.0%）であった。原発部位は耳下腺が 22 例（66.7%）、顎下腺が 10 例（30.3%）、その他（副咽頭間隙間の小唾液腺）が 1 例（3.0%）、UICC-病期（ステージ）分類はⅣC が 29 例（87.9%）、ⅣA が 2 例（6.1%）、ⅣB が 1 例（3.0%）であった。再発が 22 例（66.7%）、遠隔転移有が 30 例（90.9%）であった。組織型（中央判定）は唾液腺導管癌が 32 例（97.0%）、腺癌 NOS が 1 例（3.0%）であり、AR 陽性率（発現率）（中央判定）は 70%以上が 29 例（87.9%）、70%未満が 4 例（12.1%）であった。前治療は、手術有が 23 例（69.7%）、放射線療法有が 21 例（63.6%）、抗がん治療有が 15 例（45.5%）であった。

FAS において、AR 検査結果の施設判定と中央判定が一致した被験者は 31 例（93.9%）で、95% CI は 79.8%～99.3%であった。Ki-67 陽性率が 30%以上の被験者は 24 例（72.7%）であった。

表 2.5.4-2 人口統計学的及びベースライン特性（併用群、FAS）

		Darolutamide + Goserelin N = 33
Age (years)	Mean (SD)	63.9 (11.8)
	Min - Max	40 - 84
	Median	63.0
Sex	Male (%)	26 (78.8)
	Female (%)	7 (21.2)
Height (cm)	Mean (SD)	165.35 (9.05)
	Min - Max	149.6 - 178.5
	Median	165.10
Weight (kg)	Mean (SD)	63.21 (10.06)
	Min - Max	41.8 - 83.7
	Median	63.40
Systolic blood pressure (mmHg)	Mean (SD)	130.2 (14.8)
	Min - Max	93 - 155
	Median	130.0
Diastolic blood pressure (mmHg)	Mean (SD)	77.5 (10.5)
	Min - Max	55 - 98
	Median	78.0
Pulse rate (beats/min)	Mean (SD)	76.3 (11.7)
	Min - Max	52 - 98
	Median	77.0
Body temperature (°C)	Mean (SD)	36.53 (0.37)
	Min - Max	35.9 - 37.5
	Median	36.50
ECOG-PS	0 (%)	28 (84.8)
	1 (%)	4 (12.1)
	2 (%)	1 (3.0)
	3 (%)	0 (0.0)
	4 (%)	0 (0.0)
Primary site of tumor origin	Parotid gland (%)	22 (66.7)
	Submandibular gland (%)	10 (30.3)
	Sublingual gland (%)	0 (0.0)
	Oral cavity (%)	0 (0.0)
	Other (%)	1 (3.0)
UICC-T Classification	T0 (%)	17 (51.5)
	T1 (%)	2 (6.1)
	T2 (%)	2 (6.1)
	T3 (%)	4 (12.1)
	T4a (%)	3 (9.1)
Presence of Distant Metastasis	Yes (%)	30 (90.9)
	No (%)	3 (9.1)
Location of Metastasis[*2]	Lung	25
	Liver	6
	Bone	7
	Skin	1
	Distant lymph node	14
	Cervical lymph node	23
	Other	6
UICC-T Classification (at Initial Onset)[*1]	T0 (%)	0 (0.0)
	T1 (%)	0 (0.0)
	T2 (%)	6 (27.3)
	T3 (%)	8 (36.4)
	T4a (%)	5 (22.7)
	T4b (%)	3 (13.6)
	Unknown (%)	0 (0.0)
UICC-N Classification (at Initial Onset)[*1]	N0 (%)	7 (31.8)
	N1 (%)	2 (9.1)
	N2a (%)	0 (0.0)
	N2b (%)	8 (36.4)
	N2c (%)	0 (0.0)
	N3a (%)	0 (0.0)
	N3b (%)	5 (22.7)
	Unknown (%)	0 (0.0)
UICC-M Classification (at Initial Onset)[*1]	M0 (%)	22 (100.0)
	M1 (%)	0 (0.0)
	Unknown (%)	0 (0.0)
UICC-Staging Classification (at Initial Onset)[*1]	0 (%)	0 (0.0)
	I (%)	0 (0.0)
	II (%)	1 (4.5)
	III (%)	5 (22.7)
	IVA (%)	9 (40.9)
	IVB (%)	7 (31.8)
	IVC (%)	0 (0.0)
	Unknown (%)	0 (0.0)

		Darolutamide + Goserelin N = 33			Darolutamide + Goserelin N = 33
	T4b (%)	4 (12.1)	Histological type (Central)	SDC (%)	32 (97.0)
	Unknown (%)	1 (3.0)		AC(NOS) (%)	1 (3.0)
UICC-N Classification	N0 (%)	19 (57.6)		Carcinoma Ex pleomorphic adenoma (%)	0 (0.0)
	N1 (%)	2 (6.1)		Other	0 (0.0)
	N2a (%)	0 (0.0)	AR Expression (Central)	Yes (%)	31 (93.9)
	N2b (%)	7 (21.2)		No (%)	2 (6.1)
	N2c (%)	0 (0.0)	AR Positivity/ Expression Rate (Central)	<70% (%)	4 (12.1)
	N3a (%)	0 (0.0)		>=70% (%)	29 (87.9)
	N3b (%)	4 (12.1)	AR Positivity Intensity (Central)	0 (%)	0 (0.0)
	Unknown (%)	1 (3.0)		1+ (%)	0 (0.0)
UICC-M Classification	M0 (%)	3 (9.1)		2+ (%)	3 (9.1)
	M1 (%)	30 (90.9)		3+ (%)	30 (90.9)
	Unknown (%)	0 (0.0)		Not Evaluated (%)	0 (0.0)
UICC-Staging Classification	0 (%)	0 (0.0)	History Of Prior Surgery	Yes (%)	23 (69.7)
	I (%)	0 (0.0)		No (%)	10 (30.3)
	II (%)	0 (0.0)	History Of Prior Radiotherapy	Yes (%)	21 (63.6)
	III (%)	0 (0.0)		No (%)	12 (36.4)
	IVA (%)	2 (6.1)	History Of Prior Anticancer Therapy	Yes (%)	15 (45.5)
	IVB (%)	1 (3.0)		No (%)	18 (54.5)
	IVC (%)	29 (87.9)	Hemoglobin (g/dL) (at Baseline)	Mean (SD)	13.62 (1.35)
	Unknown (%)	1 (3.0)		Min - Max	10.7 - 15.8
Initial or Recurrence	Initial (%)	11 (33.3)		Median	13.70
	Recurrence (%)	22 (66.7)	Albumin (g/dL) (at Baseline)	Mean (SD)	4.23 (0.32)
Presence of Local Recurrence	Yes (%)	6 (18.2)		Min - Max	3.3 - 4.7
	No (%)	27 (81.8)		Median	4.30
Location of Recurrence[*2]	Lung	14	Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) (at Baseline)	Mean (SD)	4.04 (4.04)
	Liver	4		Min - Max	1.0 - 22.0
	Bone	2		Median	2.83
	Skin	0	Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR) (at Baseline)	Mean (SD)	201.3 (111.8)
	Distant lymph node	8		Min - Max	68 - 582
	Cervical lymph node	2		Median	169.5
	Parotid gland	3	CRP (mg/dL) (at Baseline)	Mean (SD)	0.477 (0.991)
	Submandibular gland	1		Min - Max	0.02 - 3.95
	Sublingual gland	0		Median	0.100
	Oral cavity	1			
	Other	1			

AC: adenocarcinoma, AR: androgen receptor, CRP: C-reactive protein, ECOG-PF: Eastern Cooperative Oncology Group-performance status, FAS: full analysis set, N: number of subjects, NOS: not otherwise specified, SD: standard deviation, SDC: salivary duct carcinoma, UICC: Union for International Cancer Control

*1: The percentage of UICC classification at initial onset is divided by number of the recurrence patients, while for other items, the percentage is divided by N.
*2: For the location of recurrence or metastasis, if the same patients correspond to multiple locations, counted once for each location.
Source: B003593/表 14.1-4

2.5.4.1.6 前治療歴

参照項目：2.7.4.1.3.4

FAS において、前治療として手術歴のある被験者は 23 例（69.7%）、放射線治療歴のある被験者は 21 例（63.6%）、抗がん治療歴のある被験者は 15 例（45.5%）であった（表 2.5.4-2）。

最もよく用いられた全身性抗腫瘍療法による前治療（WHO-DD2 の一般名別）は、ドセタキセル、パクリタキセル及びシスプラチンで、各 6 例（18.2%）に使用された。次いで、カルボプラチン及びニボルマブの使用頻度が高く、各 5 例（15.2%）に治療歴があった。

2.5.4.1.7 曝露状況

参照項目：2.7.4.1.2.1

ダロルタミドは 600mg（300mg 錠×2）を食後に 1 日 2 回経口投与した（1 日総投与量 1,200mg）。ゴセレリンは 4 週に 1 回 3.6mg の用量で皮下投与した。

FAS において、ダロルタミドの総投与期間（投与中断及び延期を含む）の中央値は 224 日（範囲：14～633 日）であった。

ゴセレリンの投与期間（投与中断及び延期を含む）の中央値は、197 日（範囲：1～617 日）であった。

2.5.4.2 解析結果

2.5.4.2.1 有効性主要評価項目

2.5.4.2.1.1 ORR の主要解析

参照項目：2.7.6.1.2.2.2

中央判定により確定された ORR を、表 2.5.4-3 に示す。

中央判定において、RECIST version 1.1 による BOR 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%であった（95%CI：27.3%～64.0%、p＜0.0001）。

表 2.5.4-3 中央判定により確定された ORR（併用群、mFAS）

		Darolutamide + Goserelin		
	N=31	90% CI[*1]	95% CI[*1]	p-value[*2]
ORR: Objective Response Rate[*3]	14 (45.2)	[29.7 - 61.3]	[27.3 - 64.0]	<0.0001

CI: confidence interval, mFAS: modified full analysis set
*1: Clopper-Pearson method
*2: Exact binomial test (threshold 0.15, one-sided, significance level 5.0%)
*3: All percentages are divided by N
Source: B003593/表 14.2-8

2.5.4.2.1.2 ORR の部分集団解析

mFAS を対象として、性別（男性、女性）、手術歴（有、無）、放射線治療歴（有、無）、抗がん治療歴（有、無）、ECOG-PS（0 又は 1、2 以上）、病状（局所領域再発例、遠隔転移例）、組織型（唾液腺導管癌、その他）、AR 陽性率（70%未満、70%以上）、AR 陽性強度（0、1＋、2＋、3＋）、Ki-67 陽性率（30%未満、30%以上）に基づく ORR の部分集団解析を行った。

中央判定により確定された ORR の部分集団解析の結果を表 2.5.4-4 に示す。

ほとんどの部分集団において ORR は全体集団の結果（表 2.5.4-3）と類似していた。

いくつかの部分集団（女性、ECOG-PS：2 以上、AR 陽性率：70%未満、組織型：その他の部分集団等）では、部分集団に含まれる例数が少なかった。詳細については、2.5.6.2 を参照のこと。

表 2.5.4-4 中央判定により確定された ORR の部分集団解析（併用群、mFAS）

		ORR: Objective Response Rate[*2]		DCR: Disease Control Rate[*2]	
Subgroup		n (%)	95%CI[*1]	n (%)	95%CI[*1]
Sex	Male (N=25)	13 (52.0)	[31.3 – 72.2]	18 (72.0)	[50.6 – 87.9]
	Female (N=6)	1 (16.7)	[0.4 – 64.1]	2 (33.3)	[4.3 – 77.7]
History of prior surgery	Yes (N=21)	9 (42.9)	[21.8 – 66.0]	13 (61.9)	[38.4 – 81.9]
	No (N=10)	5 (50.0)	[18.7 – 81.3]	7 (70.0)	[34.8 – 93.3]
History of prior radiation therapy	Yes (N=20)	9 (45.0)	[23.1 – 68.5]	12 (60.0)	[36.1 – 80.9]
	No (N=11)	5 (45.5)	[16.7 – 76.6]	8 (72.7)	[39.0 – 94.0]
History of prior anticancer therapy	Yes (N=13)	6 (46.2)	[19.2 – 74.9]	9 (69.2)	[38.6 – 90.9]
	No (N=18)	8 (44.4)	[21.5 – 69.2]	11 (61.1)	[35.7 – 82.7]
ECOG-PS	0-1 (N=30)	14 (46.7)	[28.3 – 65.7]	20 (66.7)	[47.2 – 82.7]
	>=2 (N=1)	0 (0.0)	[0.0 – 97.5]	0 (0.0)	[0.0 – 97.5]
Local recurrence	Yes (N=6)	3 (50.0)	[11.8 – 88.2]	3 (50.0)	[11.8 – 88.2]
	No (N=25)	11 (44.0)	[24.4 – 65.1]	17 (68.0)	[46.5 – 85.1]
Distant metastasis	Yes (N=28)	13 (46.4)	[27.5 – 66.1]	19 (67.9)	[47.6 – 84.1]
	No (N=3)	1 (33.3)	[0.8 – 90.6]	1 (33.3)	[0.8 – 90.6]
Both of local reccurence and distant metastasis	Yes (N=4)	3 (75.0)	[19.4 – 99.4]	3 (75.0)	[19.4 – 99.4]
	No (N=27)	11 (40.7)	[22.4 – 61.2]	17 (63.0)	[42.4 – 80.6]
Histological type	SDC (N=30)	14 (46.7)	[28.3 – 65.7]	20 (66.7)	[47.2 – 82.7]
(Central)	Other (N=1)	0 (0.0)	[0.0 – 97.5]	0 (0.0)	[0.0 – 97.5]
AR positivity/expression rate	<70% (N=2)	0 (0.0)	[0.0 – 84.2]	0 (0.0)	[0.0 – 84.2]
(Central)	>=70% (N=29)	14 (48.3)	[29.4 – 67.5]	20 (69.0)	[49.2 – 84.7]
AR positivity intensity (Central)	0 (N=0)	–	[NC – NC]	–	[NC – NC]
	1+ (N=0)	–	[NC – NC]	–	[NC – NC]
	2+ (N=1)	0 (0.0)	[0.0 – 97.5]	0 (0.0)	[0.0 – 97.5]
	3+ (N=30)	14 (46.7)	[28.3 – 65.7]	20 (66.7)	[47.2 – 82.7]
Ki-67 positivity rate (Central)	<30% (N=8)	5 (62.5)	[24.5 – 91.5]	6 (75.0)	[34.9 – 96.8]
	>=30% (N=22)	9 (40.9)	[20.7 – 63.6]	13 (59.1)	[36.4 – 79.3]
	Not Evaluated (N=1)	0 (0.0)	[0.0 – 97.5]	1 (100.0)	[2.5 – 100.0]

AR: androgen receptor CI: confidence interval, mFAS: modified full analysis set, N: total number of subjects, n: number of subjects with event, NC: not calculated, SDC: salivary duct carcinoma
*1: Clopper-Pearson method
*2: All percentages are divided by N
Source: B003593/表 14.2-36, 14.2-38, 14.2-40, 14.2-42, 14.2-44, 14.2-46, 14.2-48, 14.2-50, 14.2-52, 14.2-54, 14.2-55, 14.2-56

2.5.4.2.2　　有効性副次評価項目

参照項目：2.7.6.1.2.2.3

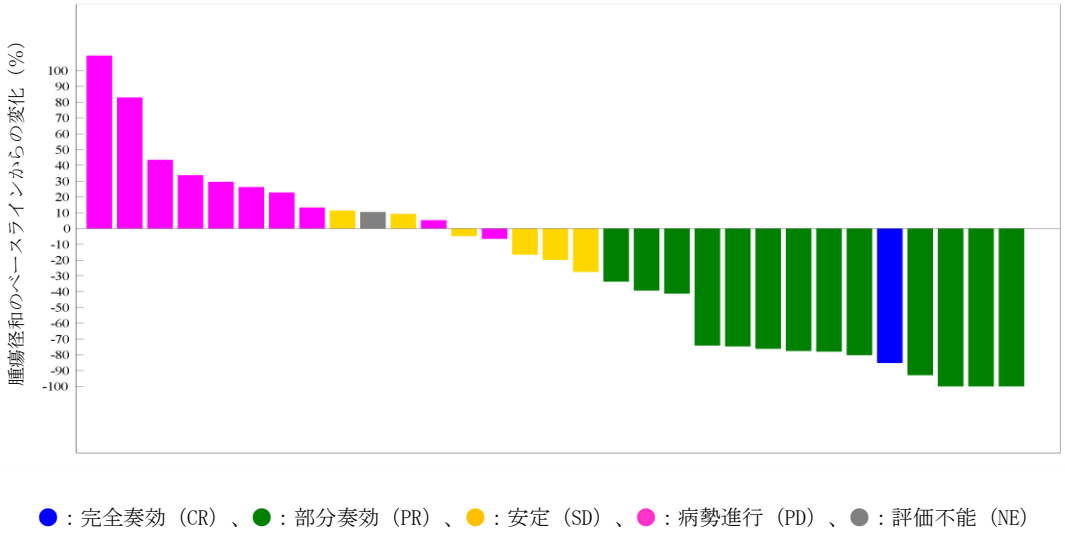
治験担当医師の判定において、RECIST version 1.1 による BOR 判定が CR 又は PR のいずれかである被験者は 14 例で、ORR は 45.2%であった（95%CI：27.3%～64.0%）。

mFAS において、Kaplan-Meier 曲線より推定した DOR の中央値は 18.2 ヵ月で、95%CI は 11.3 ヵ月～推定不能であった。

BOR が CR であった被験者は 1 例で、PR であった被験者は 13 例であった。

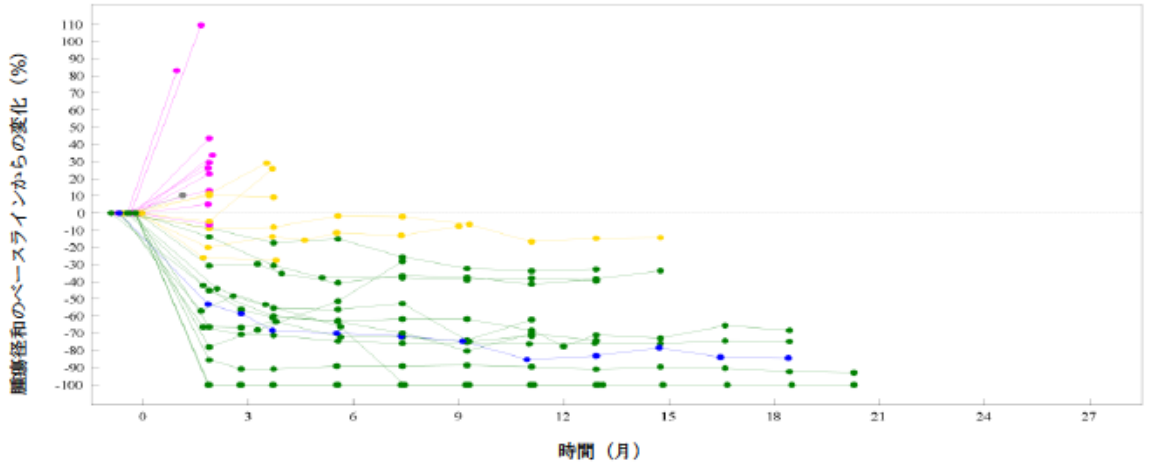
併用群の中央判定による BOR の Waterfall plot を図 2.5.4-1 に、Spider plot を図 2.5.4-2 に、Swimmer plot を図 2.5.4-3 に示す。

図 2.5.4-1　中央判定による最良総合効果（BOR）の Waterfall plot（併用群、mFAS）



Source: B003593/図 14.2-14

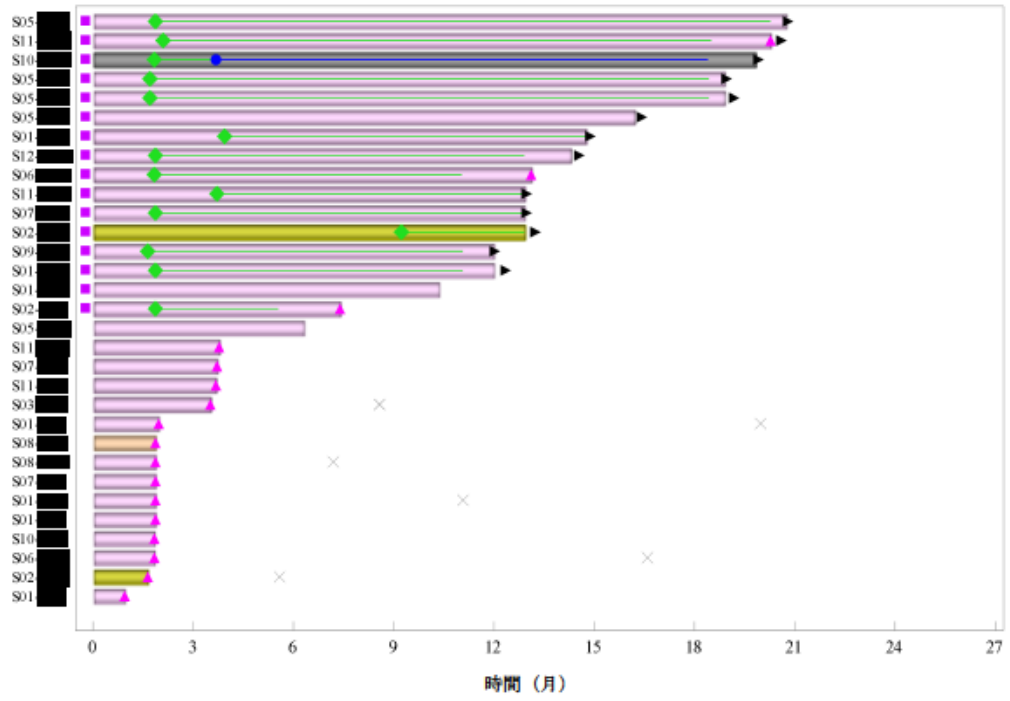
図 2.5.4-2　中央判定による最良総合効果（BOR）の Spider plot（併用群、mFAS）



●：完全奏効（CR）、●：部分奏効（PR）、●：安定（SD）、●：病勢進行（PD）、●：評価不能（NE）

Source: B003593/図 14.2-22

図 2.5.4-3　中央判定による最良総合効果（BOR）の Swimmer plot（併用群、mFAS）



■: UICC Stage Ⅲ、■: UICC Stage ⅣA、■: UICC Stage ⅣB、■: UICC Stage ⅣC、■: UICC Stage Unknown、■：臨床的に有用な病勢制御〔BOR が完全奏効（CR）若しくは部分奏効（PR）であった被験者、又は安定（SD）が 24 週以上持続した被験者〕、青線：CR、緑線：PR、●：CR の開始時点、◆：PR の開始時点、▲：病勢進行（PD）、►：継続中、×：死亡

Source: B003593/図 14.2-30

mFAS において、BOR が CR 若しくは PR であった被験者、又は SD が 24 週以上持続した被験者は 16 例で、CBR は 51.6%であった（95%CI：33.1%～69.8%）。

mFAS において、Kaplan-Meier 曲線より推定した CBD の中央値は 20.3 ヵ月で、95%CI は 13.1 ヵ月～推定不能であった。

mFAS において、BOR が CR 若しくは PR であった被験者、又は SD が 6 週以上持続した被験者は 20 例で、DCR は 64.5%であった（95%CI：45.4%～80.8%）。

mFAS において、Kaplan-Meier 曲線より推定した PFS の中央値は 13.1 ヵ月で、95%CI は 2.0 ヵ月～推定不能であった。

mFAS において、Kaplan-Meier 曲線より推定した OS の中央値は推定不能で、95%CI は 20.0 ヵ月～推定不能であった。

mFAS において、EQ-5D-5L に基づく QOL のベースラインからの変化量を観察した。「移動の程度」、「身の回りの管理」、「ふだんの活動」、「不安／ふさぎ込み」の変化量の中央値は全時点で 0.0 であった。「痛み／不快感」の変化量の中央値は 23 サイクル Day 1 で-0.5、他時点の中央値は 0.0 であった。「今日の健康状態」の変化量の中央値は 22 サイクル Day 1 まで 5.0 以下を推移していた（B003593/表 14.2-59）。

2.5.4.2.3 効果の持続、耐薬性について

試験 20260 の併用群において、DOR の中央値が 18.2 ヵ月、CBD の中央値が 20.3 ヵ月及び PFS の中央値が 13.1 ヵ月、CBR が 51.6%及び 18 ヵ月時点での全生存割合が 80.3%であったことから、局所進行又は再発・転移唾液腺癌の患者におけるダロルタミドの効果が継続して期待できることが示された。

2.5.4.2.4 有効性のまとめ

本試験の併用群では、主要評価項目である中央判定により確定された ORR（90%CI）は 45.2%（29.7%～61.3%）であった。中央判定により確定された ORR の 90%CI の下限（29.7%）が、閾値奏効割合（15%）を有意に上回った（$p<0.0001$）ことより、ゴセレリンの併用下でのダロルタミドの投与が AR 陽性唾液腺癌に有効であると判断された。また、中央判定により確定された ORR（45.2%）は、期待奏効割合（40%）を達成したため、本併用療法は臨床的意義が十分にあると判断された。

副次評価項目については、治験担当医師の判定による ORR は 45.2%であり、中央判定による BOR の割合は CR が 3.2%、PR が 41.9%、SD が 19.4%、PD が 32.3%、評価不能が 3.2%であった。CBR は 51.6%、CBD の中央値は 20.3 ヵ月であり、CBR は 6 ヵ月時点で 100.0%、12 ヵ月時点で 93.8%、18 ヵ月時点で 82.0%であった。DCR は 64.5%で、PFS の中央値は 13.1 ヵ月であった。無増悪生存割合は、6 ヵ月時点で 54.8%、12 ヵ月時点で 51.4%、18 ヵ月時点で 45.7%であった。全生存割合は、6 ヵ月時点で 96.8%、12 ヵ月時点で 87.0%、18 ヵ月時点で 80.3%であった。従って、副次評価項目の結果は、主要評価項目の結果を支持するものであった。

2.5.5 安全性の概括評価

臨床的安全性は、主に試験 20260（ピボタル試験）の併用群の結果に基づき評価した。試験 20260 の併用群における安全性の評価結果の詳細は、2.7.4 を参照のこと。

2.5.5.1 安全性評価

試験 20260（併用群）の安全性成績に基づき、AR 陽性唾液腺癌患者におけるゴセレリンを併用した際のダロルタミドの安全性を評価した。

安全性の解析は、安全性解析対象集団（SP）を対象とした。SP には治験薬の投与が一度でも施行された被験者を含めた。曝露状況、人口統計学的及びベースライン特性、病歴、前治療薬及び併用薬は、FAS を用いて評価した。

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値（血液学、血液生化学、尿検査）、バイタルサイン（収縮期/拡張期血圧、脈拍数、体温）であった。

有害事象の重症度は、米国国立がん研究所（NCI） - 有害事象共通用語規準（CTCAE）Version 5.0 日本語訳 JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）版（CTCAE v5.0-JCOG）に基づき評価した。特に断らない限り、有害事象の重症度は最悪グレードとした。有害事象は、解析時の最新 Version の医薬品規制調和国際会議（ICH）医薬用語集（MedDRA）（Version 27.0）を用いてコード化した。

投与期間の違いを調整するため、よく見られる有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象について、100 人年あたりの発現率〔イベントを発現した被験者数と全被験者の総投与期間（年）を基に算出〕も示した。

発現時期別（最初の 1 年間は 3 ヵ月ごと、その後 24 ヵ月までは 6 ヵ月ごと）の発現割合（新たに発現又は悪化）及び有病率の解析を、よく見られる有害事象及び注目すべき有害事象について行った。

進行中の前立腺癌を対象とした試験（試験 21140、試験 20321 及び試験 21492）において見られた死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象について、特に懸念すべき事象は見られなかった。

2.5.5.2 曝露状況

参照項目：2.7.4.1.2.1

ダロルタミド

ダロルタミドは 600mg（300mg 錠×2）を 1 日 2 回、1 日用量 1,200mg を食後に経口投与した。ダロルタミドの投与中止基準は、2.7.6.1.1 を参照のこと。

FAS において、投与期間（投与中断及び延期を含む）の中央値は、224 日（範囲：14～633 日）であった。

ゴセレリン

ゴセレリンは、4 週に 1 回 3.6mg を皮下投与した。ダロルタミドの投与中止基準を満たしダロルタミドの投与を中止した場合、ゴセレリンの投与も中止した。ゴセレリンとの因果関係が否定できない有害事象の発現により治験担当医師の判断でゴセレリンの投与を中止した。なお、治験担当医師の判断でゴセレリンの投与を中止した場合であっても、ダロルタミドの投与は継続可能と判断した場合は、ダロルタミドの投与は継続可能とした。

FAS において、ゴセレリンの投与期間（投与中断及び延期を含む）の中央値は、197 日（範囲：1～617 日）であった。

用量調節

ダロルタミドの用量調節（休薬又は減量）の基準は、2.7.4.1.2.2 を参照のこと。

大部分の被験者においてダロルタミドの用量調節は行われず、治験薬投与の忍容性が示された。少なくも 1 回のダロルタミドの用量調節（休薬又は減量）を行った被験者は、9 例（27.3%）であった（20260_add/Table 2-1）。被験者あたりのダロルタミドの用量調節の回数は、1 回が 5 例（15.2%）、2 回が 2 例（6.1%）、3 回が 2 例（6.1%）であった。

ダロルタミドの休薬（理由を問わず）を行った被験者は 9 例（27.3%）であった。最も多く見られた休薬の理由は「医学的に必要」が 8 例であった。ダロルタミドの減量（理由を問わず）を行った被験者は 1 例（3.0%）であった。減量の理由は、「休薬基準に該当し休薬をしたため」であった。

大部分の被験者においてゴセレリンの休薬は行われず、治験薬投与の忍容性が示された。少なくとも 1 回のゴセレリンの休薬を行った被験者は、3 例（9.1%）であった。休薬の理由は、「医師判断」、「有害事象発現のため」、「その他」が各 1 例であった。

2.5.5.3 人口統計学的及びベースライン特性

FAS における人口統計学的及びベースライン特性は、2.5.4.1.5 を参照のこと。

2.5.5.4 有害事象

2.5.5.4.1 有害事象の要約

参照項目：2.7.4.2.1

併用群で認められた有害事象の要約を表 2.5.5-1 に示す。

SP において、有害事象の発現割合は 84.8%であった。有害事象の重症度（最悪重症度）は、グレード 1（30.3%）、グレード 2（36.4%）又はグレード 3（18.2%）であった。グレード 4 又はグレード 5 の有害事象は見られなかった。

ダロルタミドと関連のある有害事象の発現割合は 60.6%、ゴセレリンと関連のある有害事象の発現割合は 66.7%であった。

ダロルタミドの投与中止に至った有害事象の発現割合は 6.1%、ゴセレリンの投与中止に至った有害事象の発現割合は 3.0%であった。

表 2.5.5-1 有害事象の要約（併用群、SP）

Number of patients (%) with:	Darolutamide+ Goserelin arm N=33 n (%)
Any AE	**28 (84.8)**
Worst Grade 1	10 (30.3)
Grade 2	12 (36.4)
Grade 3	6 (18.2)
Grade 4	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)
Grade 3, 4 or 5	6 (18.2)
SAE	6 (18.2)
AE leading to permanent discontinuation of darolutamide	2 (6.1)
AE leading to permanent discontinuation of goserelin	1 (3.0)
AE leading to dose interruption of darolutamide	8 (24.2)
AE leading to dose interruption of goserelin	1 (3.0)
AE leading to dose reduction of darolutamide	1 (3.0)
Any darolutamide-related AE	**20 (60.6)**
Worst Grade 1	11 (33.3)
Grade 2	6 (18.2)
Grade 3	3 (9.1)
Grade 4	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)
Grade 3, 4 or 5	3 (9.1)
Darolutamide-related SAE	3 (9.1)
Darolutamide-related AE leading to permanent discontinuation of darolutamide	2 (6.1)
Darolutamide-related AE leading to dose interruption of darolutamide	5 (15.2)
Darolutamide-related AE leading to dose reduction of darolutamide	1 (3.0)
Any goserelin-related AE	**22 (66.7)**
Worst Grade 1	12 (36.4)
Grade 2	8 (24.2)
Grade 3	2 (6.1)
Grade 4	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)
Grade 3, 4 or 5	2 (6.1)
Goserelin-related SAE	1 (3.0)
Goserelin-related AE leading to permanent discontinuation of goserelin	1 (3.0)
Goserelin-related AE leading to dose interruption of goserelin	0 (0.0)

AE: adverse event, N: total number of subjects, n: number of subjects with event, SAE: serious adverse event, SP: safety analysis population
All percentages are divided by N.
Each patient is counted only once within the same category when the same patient experiences two or more adverse events classified in that category.
Source: B003593/表 14.3.1-3, 20260_add/Table 3.5-1, 3.5-2, 3.6-1, 3.6-2, 3.7-1, 3.7-2, 3.8-1, 3.9-1, 3.9-2

2.5.5.4.2 よく見られる有害事象

2.5.5.4.2.1 有害事象の発現割合及び曝露期間で調整した発現率

参照項目：2.7.4.2.1.1.1

発現割合が 5%以上（2 例以上）の有害事象を表 2.5.5-2 に示す。曝露期間で調整した発現率（100 人年）の算出も行った。

よく見られる有害事象の基本語は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び上咽頭炎が各 6 例（18.2%）、ＣＯＶＩＤ－１９、体重減少、嘔吐、倦怠感、発熱、貧血及び肝機能異常が各 3 例（9.1%）、好中球数減少、血小板数減少、悪心、歯周病、そう痒症、頭痛、食欲減退及びほてりが各 2 例（6.1%）であった。

発現割合が 5%以上のダロルタミドと関連のある有害事象の基本語は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 6 例（18.2%）、肝機能異常、倦怠感、体重減少が各 3 例（9.1%）、貧血、食欲減退、ほてり、好中球数減少、そう痒症、発熱が各 2 例（6.1%）であった。

発現割合が 5%以上のゴセレリンと関連のある有害事象の基本語は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 6 例（18.2%）、貧血、肝機能異常、倦怠感、体重減少が各 3 例（9.1%）、食欲減退、ほてり、好中球数減少、血小板数減少、そう痒症が各 2 例（6.1%）であった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（18.2%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（18.2%）については、2.5.5.9.1 を参照のこと。

グレード 3 又は 4 の有害事象のうち、発現割合が 5%以上（2 例以上）の事象は、見られなかった。

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、各薬剤及び対象患者集団（AR 陽性唾液腺癌患者）で予想される安全性プロファイルと合致していた。

表 2.5.5-2　発現割合が 5%以上の有害事象（併用群、SP）

SOC PT	器官別大分類 基本語	Total n (%)	EAIR (per 100 PY)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Adverse Event	有害事象	28 (84.8)		10 (30.3)	12 (36.4)	6 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	13 (39.4)		7 (21.2)	5 (15.2)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	6 (18.2)	0.8	4 (12.1)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	3 (9.1)	0.4	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	13 (39.4)		8 (24.2)	4 (12.1)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (18.2)	0.8	4 (12.1)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (18.2)	0.8	4 (12.1)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight decreased	体重減少	3 (9.1)	0.4	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	2 (6.1)	0.3	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	2 (6.1)	0.3	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (36.4)		9 (27.3)	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vomiting	嘔吐	3 (9.1)	0.4	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC PT	器官別大分類 基本語	Total n (%)	EAIR (per 100 PY)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Nausea	悪心	2 (6.1)	0.3	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Periodontal disease	歯周病	2 (6.1)	0.3	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	7 (21.2)		4 (12.1)	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Malaise	倦怠感	3 (9.1)	0.4	1 (3.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pyrexia	発熱	3 (9.1)	0.4	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (18.2)		4 (12.1)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus	そう痒症	2 (6.1)	0.3	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4 (12.1)		1 (3.0)	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anaemia	貧血	3 (9.1)	0.4	1 (3.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (9.1)		3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	3 (9.1)	0.4	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (9.1)		3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	頭痛	2 (6.1)	0.3	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (6.1)		1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Decreased appetite	食欲減退	2 (6.1)	0.3	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorders	血管障害	3 (9.1)		3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hot flush	ほてり	2 (6.1)	0.3	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

EAIR: exposure-adjusted incidence rate, MedDRA: medical dictionary for regulatory activities, n: number of subjects with event, PT: preferred term, SOC: system organ class, SP: safety analysis population
MedDRA/J Version 27.0
All percentages are based on the number of subjects in Darolutamide + Goserelin group.
If the same subject experienced two or more adverse events classified as the same category, the adverse event with the worst grade was counted, and the subject was not counted twice.
Source: B003593/表 14.3.1-8, 14.3.1-18, 20260_add/Table 3.1-2

2.5.5.4.2.2 よく見られる有害事象の時期別の解析

2.5.5.4.2.2.1 発現時期

参照項目：2.7.4.2.1.1.2

併用群において、有害事象の発現割合が治験薬投与開始後 6 ヵ月以降に経時的に低下する傾向が認められた。有害事象の重症度については、グレード 3 の発現は投与開始初期に多く、6 ヵ月以降は経時的に発現が低下する傾向が見られた。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、上咽頭炎、貧血、ＣＯＶＩＤ－１９、肝機能異常、倦怠感、発熱、嘔吐、体重減少、食欲減退、頭痛、ほてり、悪心、好中球数減少、歯周病、血小板数減少、そう痒症を含むよく見られる有害事

象のほとんどは、ダロルタミドの投与開始から3ヵ月間の発現割合が最も高く、4～6ヵ月には低下し、その後のダロルタミドの投与期間中はほぼ一定となる傾向が見られあった。

2.5.5.5　死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.5.5.5.1　死亡

参照項目：2.7.4.2.1.2

併用群において、計8例（24.2%）の死亡が報告された。いずれの死亡も病勢進行によるもので、治験薬の最終投与 28 日後以降の死亡であり、治験薬に関連のある死亡ではなかった。グレード5の（死亡に至った）有害事象の発現はなかった。

2.5.5.5.2　その他の重篤な有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.3

併用群の被験者のうち6例（18.2%）に重篤な有害事象が発現した。報告された重篤な有害事象の基本語は、感染、播種性血管内凝固、過敏症、高カルシウム血症、顎骨壊死、発熱が各1例（3.0%）であった。このうち、ダロルタミドと関連のある重篤な有害事象は、播種性血管内凝固、過敏症、発熱が各 1 例（3.0%）であった。ゴセレリンと関連のある重篤な有害事象は、播種性血管内凝固が1例（3.0%）であった。

重篤な有害事象の重症度の内訳は、グレード1及びグレード2が各1例（3.0%）、グレード3が4例（12.1%）、グレード4の重篤な有害事象の発現はなかった。

2.5.5.5.3　治験薬の投与中止、投与中断、減量に至った有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.4

投与中止

ダロルタミドの投与中止に至った有害事象の発現割合は、6.1%であった。ダロルタミドの投与中止に至った有害事象の基本語は、播種性血管内凝固、発熱、過敏症が各 1 例（3.0%）であった。

ゴセレリンの投与中止に至った有害事象の発現割合は、3.0%であった。ゴセレリンの投与中止に至った有害事象の基本語は、播種性血管内凝固、発熱が各1例（3.0%）であった。

投与中断

ダロルタミドの投与中断に至った有害事象の発現割合は、24.2%であった。ダロルタミドの投与中断に至った有害事象の基本語は、発熱が 2 例（6.1%）、播種性血管内凝固、造影剤反応、過敏症、ＣＯＶＩＤ－１９、感染、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、尿中ブドウ糖陽性及び好中球数減少が各 1 例（3.0%）であった。

ゴセレリンの投与中断に至った有害事象の発現割合は、3.0%であった。ゴセレリンの投与中断に至った有害事象の基本語は、尿中ブドウ糖陽性が1例（3.0%）のみであった。

減量

ダロルタミドの減量に至った有害事象の発現割合は、3.0%であった。ダロルタミドの減量に至った有害事象の基本語は、好中球数減少の 1 例（3.0%）のみであった。

2.5.5.6 注目すべき有害事象

ADT 及び抗アンドロゲン薬に関連する有害事象について、同義又は病態生理学的に関連する事象をグループ化することにより、注目すべき有害事象の評価を行った。

ADT 及び抗アンドロゲン薬に関連する有害事象として、疲労/無力症、骨折、転倒、体重減少、痙攣発作、心臓障害、脳血管障害、血管拡張/潮紅、糖尿病/高血糖、精神的機能障害、抑うつ気分障害、発疹、高血圧及び乳房障害/女性化乳房について、評価を行った。

発疹及び心臓障害にグレード 3 の事象が発現した。以下に詳述する。

発疹事象

参照項目：2.7.4.2.1.6.6

「発疹」は、1 例（3.0%）に認められた。「発疹」に含まれた基本語は薬疹で、重症度はグレード 3 であったが、重篤な有害事象ではなかった。当該事象は、ダロルタミド及びゴセレリンと関連ありと判定された。

「発疹」の時期別解析において、発現割合及び有病率のいずれもダロルタミドの投与開始から 3 ヵ月間が最も高く、その後低下した。ダロルタミド及びゴセレリンの投与中止、投与中断又は減量に至った「発疹」は見られなかった。

心臓障害

参照項目：2.7.4.2.1.6.8
2.7.4.4.2

「心臓障害」は、2 例（6.1%）に認められた。「心臓障害」に含まれた基本語は、不整脈及び心房細動が各 1 例（3.0%）であった。重篤な「心臓障害」の発現は、認められなかった。

グループ化事象の「心臓障害」と同様に、器官別大分類「心臓障害」は、2 例（6.1%）に認められた。器官別大分類「心臓障害」の重症度は、グレード 1 及びグレード 3 が各 1 例（3.0%）であり、グレード 5 の事象は認められなかった。

「心臓障害」（グループ化事象）の発現割合を器官別大分類「心臓障害」の病歴別に 20260_add/Table 3.24-7 に示す。4 例が治験薬投与開始前に心臓障害の病歴を有していた。器官別大分類「心臓障害」は、心臓障害の病歴を有する被験者の 4 例中 1 例（25.0%）、病歴のない被験者の 29 例中 1 例（3.4%）に発現した。

「心臓障害」として報告された高位グループ語は「不整脈」のみで、「冠動脈障害」及び「心不全」の事象の報告はなかった。

高位グループ語「不整脈」は、2 例（6.1%）に認められた。高位グループ語「不整脈」に含まれた基本語は、不整脈、心房細動が各 1 例（3.0%）であった。高位グループ語「不整脈」の重症度は、グレード 1（不整脈）及びグレード 3（心房細動）が各 1 例（3.0%）であった。いずれの事象も、ダロルタミド及びゴセレリンと関連ありと判定されたが、治験薬の投与中止、中断、

減量の必要はなかった。グレード 3 の心房細動を発現した被験者では、エドキサバントシル酸塩水和物及びビソプロロールの併用により管理可能であった。

なお、高位グループ語「不整脈」に含まれる既往歴（不整脈、徐脈、右脚ブロック、洞性徐脈、洞性頻脈、上室性頻脈、心室性頻脈、第一度房室ブロック、心室内伝導障害、心房頻脈など）を有する被験者が 2 例（6.1%）（不整脈、上室性期外収縮、各 1 例）報告された。ベースライン時に心電図異常が認められた被験者は 12 例（36.4%）であった。

2.5.5.7 有害事象の部分集団解析

参照項目：2.7.4.2.1.7

有害事象の部分集団解析は、年齢、性別、ベースラインの腎機能、ベースラインの肝機能、及びスタチンの併用について実施した。部分集団間で臨床的に意味のある差は見られなかった。

2.5.5.7.1 年齢

参照項目：2.7.4.2.1.7.1

年齢別（65 歳未満、65～74 歳、75～84 歳及び 85 歳以上）の部分集団を行った。

85 歳以上の部分集団に含まれる被験者はいなかった。65～74 歳の部分集団及び 75～84 歳の部分集団に含まれる被験者数は、65 歳未満の部分集団の半分以下であったため、結論を出すのは困難であった。いずれの年齢層においても、グレード 3 の有害事象が 1 例以上に発現し、大部分の有害事象はグレード 1 又は 2 であった。

また、重篤な有害事象の発現割合は 65 歳未満の部分集団で 22.2%、65～74 歳の部分集団で 12.5%、75～84 歳の部分集団で 14.3%であった。ダロルタミドの投与中止に至った有害事象の発現割合は、65 歳未満の部分集団及び 75～84 歳の部分集団で各 1 例報告された。

以上、有害事象の発現割合は年齢別部分集団間で臨床的に意味のある差は認められず、ダロルタミドとゴセレリンの併用による年齢に関連したリスクの上昇はないことが示唆された。

2.5.5.7.2 性別

参照項目：2.7.4.2.1.7.2

性別（男性、女性）の部分集団解析を行った。

SP に含まれる被験者の性別は男性が 26 例、女性が 7 例であり、女性の被験者が少なかったことから、性別の部分集団間の比較には注意を要する。

有害事象の発現割合は、男性が 84.6%、女性が 85.7%であり、臨床的に意味のある差は認められなかった。グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、いずれも男性が 19.2%、女性が 14.3%であった。ダロルタミドの投与中止に至った有害事象は、男性及び女性の部分集団で各 1 例に報告された。なお、当該女性被験者では、グレード 2 の過敏症が認められたが、同症例においてダロルタミドを再投与したところ、グレード 3 の過敏症が認められた。過敏症が認められた患者においては、再投与により症状が再び現れ、重症化する恐れがある。ダロルタミドの添付文書では、過敏症の既往歴がある患者は投与禁忌であることが記載されている。

以上、有害事象の発現について性別部分集団間で、ダロルタミドとゴセレリンの併用による性別に関連したリスクの上昇はないことが示唆された。

2.5.5.7.3 ベースラインの腎機能

参照項目：2.7.4.2.1.7.3

ベースライン時の腎機能（正常、軽度、中等度又は高度の腎機能障害）別の有害事象の解析を行った。

ベースライン時に中等度の腎機能障害を有する被験者（3 例）は腎機能が正常な被験者（14 例）又は軽度の腎機能障害（16 例）を有する被験者より少なく、高度腎機能障害の被験者はいなかった。したがって、腎機能別の部分集団間の比較は注意を要する。

概して、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び用量調節に至った有害事象の発現割合は、中等度の腎機能障害の部分集団で高くなる傾向が示されたが、中等度の腎機能の部分集団に含まれる被験者数は少なく、結論を出すのは困難であった。

以上、腎機能別の部分集団間で有害事象の発現割合に臨床的に意味のある差はなく、ダロルタミドとゴセレリンの併用による腎機能に関連したリスク上昇はみられないことが示唆された。

2.5.5.7.4 ベースラインの肝機能

参照項目：2.7.4.2.1.7.4

ベースライン時の肝機能（正常、軽度、中等度又は高度の肝機能障害）別の有害事象の解析を行った。大部分の被験者は、ベースライン時の肝機能は正常（28 例）又は軽度肝機能障害（5 例）であり、中等度又は高度の肝機能障害を有する被験者はいなかった。したがって、肝機能別の部分集団間の比較には注意を要する。

概して、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び用量調節に至った有害事象の発現割合は、肝機能の悪化に伴い上昇する傾向は示されなかった。

以上、肝機能別の部分集団間で有害事象の発現割合に臨床的に意味のある差はなく、ダロルタミドとゴセレリンの併用による肝機能に関連したリスク上昇はみられないことが示唆された。

2.5.5.7.5 スタチンの併用

参照項目：2.7.4.2.1.7.5

ダロルタミドとスタチンの併用により、スタチンの曝露を増加させる可能性があることから、スタチンの併用の有無別の解析を行った。スタチンの併用の有無別の有害事象の解析は、有害事象の発現時期は考慮しなかった（ダロルタミドとスタチンの併用期間中にイベントが発現したか否かは考慮していない）。

スタチンを併用した被験者（5 例）は併用しなかった被験者（28 例）に比べて少なかった。したがって、スタチン併用の有無別の部分集団間の比較には注意を要する。

有害事象の発現割合は、スタチンを併用した被験者集団で 5 例中 5 例（100.0%）、併用しない集団で 28 例中 23 例（82.1%）であった。スタチンを併用した被験者集団で見られた有害事象は、いずれもグレード 1 又は 2 であり、治験薬の投与中止、中断又は減量に至る有害事象ではなかった。

スタチンのうち乳癌耐性タンパク（BCRP）基質薬を併用していた被験者は 3 例（9.1%）であった。併用された薬剤は、アトルバスタチンカルシウムが 1 例（3.0%）、ロスバスタチンカ

ルシウムが 2 例（6.1%）であった。スタチン（BCRP 基質薬）の併用投与中に、1 例（3.0%）が事前に定義した有害事象を発現した。有害事象の基本語は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。

以上の結果から、本試験においてスタチン併用による安全性上の大きな懸念は認められなかったが、添付文書の併用注意の記載も考慮して、併用する際には患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意することが必要である。

2.5.5.8 長期投与時の安全性

併用群におけるダロルタミドの投与期間（投与中断及び延期を含む）の中央値は、224 日（範囲：14～633 日）であった。このうち、365 日以上投与を継続した被験者は 14 例（42.4%）で、投与期間の中央値は 458 日であった。ダロルタミドの投与中止に至った有害事象は 2 例（6.1%）にのみ見られたが、投与初期（投与開始 14 日目又は 36 日目）の発現であった。これらのことから、ダロルタミドの長期的な安全性が示された（B003593/一覧表 16.2.5-4）。

2.5.5.9 臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図

2.5.5.9.1 臨床検査値

参照項目：2.7.4.3.1

治験薬投与開始後に見られた臨床検査値異常の多くはグレード 1 又は 2 であった。治験薬投与後によく見られた（75%以上の被験者に発現）検査値異常は、血中ブドウ糖増加（28 例、84.8%）、ヘモグロビン減少（27 例、81.8%）、ヘマトクリット減少（26 例、78.8%）であった。

2.5.5.9.2 トランスアミナーゼ増加

参照項目：2.7.4.3.3.1
2.7.4.3.3.2

臨床検査値異常としてのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の頻度は、51.5%及び 63.6%であった。多くのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加はグレード 1 又は 2 であった。

有害事象としてのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 6 例（18.2%）発現したが、いずれもグレード 1 又は 2 であった。「トランスアミナーゼ増加」〔MedDRA ラベリング分類（MLG）〕の発現は 6 例（18.2%）であった。

肝細胞性障害を示すグレード 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は見られず、肝機能障害は示されなかった。

以上のことから、ゴセレリン併用下でのダロルタミド投与によりアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の臨床検査値異常を誘発する可能性が示されたが、いずれもグレード 1 又は 2 であり、重篤な有害事象ではなかった。

2.5.5.9.3 血中ビリルビン増加

参照項目：2.7.4.3.3.3

血中ビリルビン増加の臨床検査値異常は見られず、有害事象としての血中ビリルビン増加の発現はなかった。

上記の結果から、ゴセレリンとの併用下でのダロルタミド投与により、血中ビリルビン増加を引き起こす可能性は示されなかった。

2.5.5.9.4 薬剤性肝障害

参照項目：2.7.4.3.3.4

「肝障害」（MLG）、「肝不全」（MLG）、「トランスアミナーゼ増加」（MLG）及び薬物性肝障害（基本語）に基づき、有害事象としての肝損傷を評価した。

「肝不全」（MLG）に該当する事象は認められなかった。「肝障害」（MLG）は 3 例（9.1%）に見られた。「肝障害」（MLG）の基本語は、いずれも肝機能異常又は肝酵素上昇で、臨床検査に関連したものであった。「肝障害」（MLG）の重症度はすべてグレード 1 であった。いずれの事象もダロルタミド及びゴセレリンと関連ありと判定されたが、重篤な有害事象ではなかった。

「トランスアミナーゼ増加」（MLG）は、6 例（18.2%）に見られた。「トランスアミナーゼ増加」（MLG）の重症度は、グレード 1 が 4 例（12.1%）、グレード 2 が 2 例（6.1%）で、グレード 3 以上の「トランスアミナーゼ増加」（MLG）の発現はなかった。いずれの事象もダロルタミド及びゴセレリンと関連ありと判定されたが、重篤な有害事象ではなかった。

薬物性肝障害（基本語、器官別大分類の「肝胆道系障害」に含まれる）を発現した被験者はいなかった。

2.5.5.9.5 バイタルサイン

参照項目：2.7.4.4.1

バイタルサインとして、収縮期及び拡張期血圧、脈拍数及び体重を評価した。いずれの評価項目においても、ベースラインからの変化の平均値及び中央値に意味のある変動は認められなかった。

2.5.5.10 ダロルタミド単剤群における安全性

参照項目：2.7.6.2.2

試験 20260 の単剤群において、30 例の被験者が本試験に組入れられた。そのうち 2 例は除外基準 1（中央判定により AR 陰性）、3 例は除外基準 3（脳転移）、1 例は除外基準 10（原疾患悪化）により不適格となった。他の 24 例全例が治験薬の投与を受け、SP に含まれた。

ダロルタミドは 600mg（300mg 錠×2）を 1 日 2 回、1 日用量 1,200mg を食後に経口投与した。FAS において、ダロルタミドの投与期間（投与中断を含む）の中央値は、148.0 日（範囲：29～603 日）であった。

単剤群における人口統計学的及びベースライン特性は、2.7.6.2.2.1 を参照のこと。

SP において 24 例中 22 例の被験者に少なくとも 1 件の有害事象が発現し、発現割合は 91.7%であった。有害事象の重症度（最悪重症度）は、グレード 1 が 4 例（16.7%）、グレード 2 が 9 例（37.5%）、グレード 3 が 7 例（29.2%）、グレード 4 が 2 例（8.3%）であった。グレード 5 の有害事象は見られなかった。

ダロルタミドと関連のある有害事象は 18 例（75.0%）に見られた。当該事象の基本語は、女性化乳房が 5 例（20.8%）、便秘、疲労、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 3 例（12.5%）、貧血、食欲減退、悪心、湿疹、倦怠感及び好中球数減少が各 2 例（8.3%）、外耳炎、アナフィラキシーショック、脱水、腹部不快感、大腸炎、下痢、鼠径ヘルニア、嘔吐、薬疹、発疹、斑状丘疹状皮疹、四肢痛、横紋筋融解症、前立腺萎縮、アミラーゼ増加、血中クレアチニン増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、体重減少及び白血球数減少が各 1 例（4.2%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例（12.5%）に見られた。当該事象の基本語は、アナフィラキシーショック、薬疹及び発熱が各 1 例（4.2%）であった。

単剤群において、9 例（37.5%）の被験者が死亡した。死亡理由は、すべて原疾患によるものであった。

グレード 3 の有害事象は、リンパ球減少症、好中球減少症、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アナフィラキシーショック、帯状疱疹、尿路感染症、薬疹、関節炎及び横紋筋融解症が各 1 例（4.2%）に認められ、グレード 4 の有害事象は、リンパ球減少症及び喉頭浮腫が各 1 例（4.2%）に認められた。ほとんどの事象は回復又は軽快しており、治療薬に関連する死亡例は発現していない（B003593/一覧表 16.2.7-1）。

治験薬と関連のある重篤な有害事象は 2 例（8.3%）に発現した。その内訳は、横紋筋融解症及びアナフィラキシーショック、薬疹が各 1 件（各 4.2%）であった。

それぞれの事象について、以下詳述する。

横紋筋融解症及びアナフィラキシーショックを発現した被験者は 6[redacted] 歳男性で、既往歴として脂質異常症に対して 20[redacted] 年からロスバスタチンを内服していた。

横紋筋融解症については、ダロルタミド投与開始後 13 日目に同症を発現した。稀に同症を生じることが知られているロスバスタチン〔BCRP、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 の基質薬〕が当該症例において併用されており、ダロルタミドがロスバスタチンの代謝に影響しロスバスタチンの血中濃度が上昇したことが原因と考えられた（ダロルタミドと BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質薬の薬物相互作用は既知であり、本内容は既にダロルタミド添付文書に記載されている）。ダロルタミドの中断とロスバスタチンの中止により横紋筋融解症は約 1 週間後に軽快がみられ、発症から 2 週間後には回復した。

アナフィラキシーショックについては、上記と同一症例において、横紋筋融解症軽快後 9 日目にダロルタミド（半量）を再投与したところ、投与 25 分後に呼吸困難、血圧低下、発熱を呈し、アナフィラキシーショックと判定された。その後の対症療法により軽快した。ダロルタミドとの因果関係有りと判断された。

薬疹を発現した被験者は 6[redacted] 歳女性で、薬剤アレルギーの既往歴はなかった。ダロルタミド投与開始後 12 日目に発熱と全身性紅斑を生じたため治験薬の投与を中断した。軽快したため、約 3 週後にダロルタミド（半量）の再投与を試みたところ、数時間後に下痢、嘔吐、発熱を生じ、ダロルタミドによるアレルギー反応と判断され、ダロルタミドの投与を中止した。翌日には全身性紅斑の再燃を認め、ダロルタミドによる薬疹と診断された。ステロイド等による対処で軽快した。

上述した事象は、ダロルタミドの添付文書に基づく適正使用が遵守されるのであれば管理可能と考えられ、医学的に重大な新たな懸念は生じていないことが示唆された。

2.5.5.11　特別な状況下の安全性

2.5.5.11.1　内因性要因・外因性要因

参照項目：2.7.4.5.1
2.7.4.5.2

併用群において、年齢、性別、ベースラインの腎機能、ベースラインの肝機能に関する部分集団間で、有害事象の発現割合に臨床的に意味のある差は見られなかった。

スタチンの併用

参照項目：2.7.4.2.1.7.5

重篤な有害事象及びダロルタミド又はゴセレリンの用量調節に至った有害事象の発現割合は、スタチンを併用した被験者集団で 5 例中 5 例（100.0%）、併用しない集団で 28 例中 23 例（82.1%）であった。その他ではスタチンの併用の有無別の部分集団間に注目すべき差は見られなかった（2.5.5.7.5）。

2.5.5.11.2　妊娠及び授乳時の使用

参照項目：2.7.4.5.4

ダロルタミドと ADT の併用療法は、妊娠中又は授乳中の女性あるいは妊娠又は授乳の可能性がある女性には使用しない。

2.5.5.11.3　過量投与

参照項目：2.7.4.5.5

ダロルタミド

試験 20260 では、各サイクル偶数来院時に治験薬ボトルに残っている錠剤数をカウントすることで、服薬状況を確認した。想定される返却数よりも少ない場合、過量投与とみなした。

併用群の被験者のうち、ダロルタミドの過量投与が 6 例に 8 件報告された。その内訳は、1 錠の過量投与が 1 件、2 錠の過量投与が 3 件、4 錠の過量投与が 2 件、8 錠の過量投与が 1 件であった。但し、4 錠又は 8 錠の過量投与が同日に発生したかは不明である。その他、錠数不明の過量投与が 1 件報告された。4 錠の過量投与が同日に発生した場合の 1 日用量は 2,400mg、8 錠の過量投与が同日に発生した場合の 1 日用量は 3,600mg となる。これらの被験者において、過量投与に伴う有害事象の報告はなかった。

ゴセレリン

試験 20260 では、ゴセレリンの過量投与による有害事象は報告されていない。

2.5.5.11.4　薬物乱用、離脱症状及び反跳現象

参照項目：2.7.4.5.6
2.7.4.5.7

試験 20260 では、離脱症状及び反跳現象の評価は行っていない。ダロルタミド及びゴセレリンによる、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象に関する懸念は想定されない。

2.5.5.11.5　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

参照項目：2.7.4.5.8

ダロルタミドが自動車運転又は機械操作の能力に影響を及ぼすというエビデンスは得られていない。

2.5.5.12　市販後の使用経験

参照項目：2.7.4.6

ダロルタミドは、nmCRPC 患者の治療薬として 2019 年 7 月 30 日に米国において最初の製造販売承認を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で 88 ヵ国で承認されている。日本では 2020 年 1 月 23 日に nmCRPC を適応として承認され（2020 年 5 月に販売開始）、2023 年 2 月に mPC に対する効能・効果の追加承認を取得した。

最初の製造販売承認から定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）のカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの全世界の市販医薬品の推定投与患者数は、71,402 患者年であった。市販後の情報源から、計 6,473 件の有害事象が報告された。6,473 件のうち、5,186 件（80.1%）が規制当局、文献からの報告を含む自発報告であった。5,186 件のうち、1,464 件（28.2%）が重篤、3,722 件（71.8%）が非重篤な事象であった。残りの 1,287 件は非介入の製造販売後調査及び他の非自発的情報源から報告された重篤な事象であった（5.3.6.1 PBRER）。

市販後に報告された副作用は、臨床試験でみられた安全性プロファイルに矛盾せず、ダロルタミドの安全性情報について新たな懸念は認められていない。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

唾液腺癌の発病割合は、本邦では年間人口 10 万人あたり男性 0.68 例、女性 0.44 例であり[5]、頭頸部癌全体の 2～8.1%程度[6, 8, 9]を占める稀な癌である。唾液腺は、耳下腺、顎下腺及び舌下腺が大唾液腺、その他は小唾液腺と分類され、唾液腺悪性腫瘍の半数以上が耳下腺由来である。組織学的な悪性度分類では、多形腺腫由来癌、SCC、SDC などは、局所再発や遠隔転移のリスクが高く予後不良であることから、高悪性度とされている[12]。唾液腺癌の症状として、疼痛、嚥下障害など患者の QOL を悪化させるものが挙げられる。

SDC は AR の発現率が高いとされる唾液腺癌の一つであり、病勢進行が早くリンパ節転移及び遠隔転移の割合が高いこと、また D'heygere らの報告によると SDC 患者の生存期間は 3～4 年と推定されていることなどから、臨床的に悪性度が高いことが知られている[12]。

2.5.6.1.2 現行の治療

組織型によらず治療の第一選択は外科的切除であり、術後病理所見によっては放射線療法が追加される。根治不能な再発・転移例に対しては、化学療法（及び放射線療法）の使用が考慮されるべきとされているが、放射線療法への感受性は低く、標準治療として確立したものはない。

2.5.1.2.3 に述べたとおり、唾液腺癌に対する薬物療法の多くは依然標準的なレジメンの確立に至っていないのが現状であり、本邦の頭頸部癌診療ガイドライン（2022 年版）[13] では、「再発・転移唾液腺癌に対する薬物療法の有効性は確立していないが、AR 陽性、HER2 陽性、NTRK 融合遺伝子陽性唾液腺癌に対しては適用となる薬物療法を行うことを考慮する」と記載されている（2024 年 4 月 18 日付）。HER2 陽性や NTRK 融合遺伝子陽性に対する薬剤としては、唾液腺癌患者を含む臨床試験成績を基に承認され利用可能な薬剤がある一方、AR 陽性唾液腺癌に対するホルモン療法で未だ薬事承認されたものはない。また、化学療法を用いるのであればプラチナ系やタキサン系が主に用いられるが、「唾液腺癌」としての効能・効果で薬事承認されている薬剤は存在せず、毒性が強いために治療選択されないこともある。十分な科学的根拠には乏しいものの、使用可能な薬剤の中から比較的良好な成績が報告されている薬剤が使用されているのが現状である。

近年、唾液腺癌の各組織型においてさまざまな分子メカニズムが解明されてきており、分子病理診断により治療標的を特定することへの期待が高まっている。中でも AR 陽性唾液腺癌に対するホルモン療法の有効性を示唆する報告が散見されるなど AR は治療標的として注目されている一方、唾液腺癌は希少かつ組織型が多岐にわたるため、大規模な臨床試験の実施は困難であることから使用可能な薬剤が限られており、安全かつ有効な新規治療の開発が期待されている。

2.5.6.2 ベネフィット

ダロルタミドは、経口投与可能な第二世代の AR シグナル伝達阻害薬である。AR 陽性腫瘍の中でも根治切除不能な進行・再発の AR 陽性唾液腺癌を有し、アンメットメディカルニーズの高い患者集団において、ダロルタミドは効果的な治療選択肢となりうる。申請用法・用量でのダロルタミド投与による主要なベネフィットは以下のとおりである。

臨床的に意義のある奏効

本併用療法において、中央判定による ORR を主要評価項目とした。AR 陽性唾液腺癌患者 31 例（mFAS）における ORR は 45.2%（90%CI：29.7%～61.3%）であった。主要評価項目である ORR が事前に設定した基準（ORR の 90%CI の下限が閾値：15%を上回ること）を達成したことから、併用療法が有効であると考えられた。また、spider plot（2.7.6.1 参照）から、奏効した患者の大半は、ベースライン後の最初の腫瘍評価時までに奏効していた。

化学療法の試験結果との比較では、直接比較ではないため限界はあるものの、唾液腺癌患者のみを対象とした臨床試験であるシスプラチンとビノレルビンの併用 [16]（第Ⅱ相試験、n＝40、ORR 35%）の ORR と同等かそれ以上の成績と考えられた。

ホルモン療法の試験結果との比較では、同様に直接比較ではないため限界があるが、Fushimi ら [20] の報告したビカルタミドとリュープロレリンの併用（適応外であるものの保険償還されている）では ORR 41.7%であった。なお、当該試験は、単一施設試験であり、ORR 評価は医師判定であった。また、Honma ら [21] の報告したアパルタミドとゴセレリンの併用（適応外）では ORR 25.0%であった。本併用療法の ORR は、これらホルモン療法の試験で得られた成績と同等かそれ以上の成績と考えられた。

中央判定による奏効期間（DOR）の中央値は18.2ヵ月（95%CI：11.3ヵ月～推定不能）であった。本併用療法により得られる奏効は長期に持続することが期待される。

以上より、本併用療法により臨床的に意義のある奏効が期待される。

臨床的に有用な病勢制御

中央判定によるDCR（BORがCR若しくはPRであった被験者、又はSDが6週以上持続した被験者の割合）（95%CI）は64.5%（45.4%～80.8%）であった。中央判定によるCBR（BORがCR若しくはPRであった被験者、又はSDが24週以上持続した被験者の割合）（95%CI）は51.6%（33.1%～69.8%）であった。半数以上の被験者で奏効又は長期の病勢の安定が得られた。また、中央判定によるCBDの中央値（95%CI）は20.3ヵ月（13.1ヵ月～推定不能）であった。臨床的有用に該当した被験者では、そのベネフィットが持続する傾向が認められた。

本併用療法により、長期の病勢安定及び長期の病勢の制御が期待される。

本併用療法におけるPFSの中央値は13.1ヵ月であり、過去のAR療法のPFS中央値（表 2.5.1-3）と比較しても、良好な傾向が示された。

部分集団解析

ORR及びDCRについて部分集団解析を実施した。前治療歴別のORR及びDCRは、手術有で42.9%及び61.9%、手術無で50.0%及び70.0%、放射線治療有で45.0%及び60.0%、放射線治療無で45.5%及び72.7%、抗がん治療有で46.2%及び69.2%、抗がん治療無で44.4%及び61.1%であった。これらいずれの部分集団においても、本併用療法による有効性は一貫していることが示唆される。一方、性別、組織型、AR陽性率など一部の部分集団においては、部分集団別の症例数に偏りが生じていた。

性別に関する部分集団解析について、女性患者における有効性は、CRが0例、PRが1例、SDが1例、PDが4例で、ORRは16.7%（1/6例）であった。女性患者6例のうち、1例のPRを含め、2例で病勢制御（CR若しくはPR、又は6週以上持続したSD）が認められたことから、女性患者においても臨床的な有用性が期待されることが示唆された。

組織型についてはほとんどの症例がSDCであり、SDC以外の症例は1例（PD）のみであった。SDC以外の症例の有効性を評価できる情報はごく限られており、奏効は認められなかったものの、ダロルタミドの作用機序はARシグナル伝達阻害であることから、本併用療法による有効性は、組織型に影響される可能性は低いと考えられる。

AR陽性率についてはほとんどの症例が70%以上であり、70%未満の症例は2例（いずれもPD）のみであった。また、AR染色強度についてはほとんどの症例が3+であり、2+以下の症例は1例〔NE（評価不能）〕のみであった。AR陽性率・染色強度の低い症例が限られていたことから、AR陽性率・染色強度と本併用療法の有効性との関連性を検討することは困難であった。

本併用療法の有効性が期待されない部分集団は特定されなかった。患者背景や特性によらず、本併用療法によるベネフィットが期待されると考えられる。

2.5.6.3　リスク

併用群における主要な安全性解析対象集団を、ダロルタミド及びゴセレリンの投与を1回以上受けたすべての患者（SP）とした。SPの患者数は33例、投与期間の中央値は、ダロルタミド、ゴセレリンの順に、224日（範囲：14～633日）、197日（範囲：1～617日）であった。有害事

象の発現割合は 84.8%（28 例）、ダロルタミドと関連のある有害事象の発現割合は 60.6%（20 例）であり、ゴセレリンと関連のある有害事象の発現割合は 66.7%（22 例）であった。グレード別の有害事象発現割合は、グレード 1 が 30.3%（10 例）、グレード 2 が 36.4%（12 例）、グレード 3 が 18.2%（6 例）、グレード 4 及び 5 では各 0.0%（0 例）で、大半はグレード 1 又は 2 であった。

ダロルタミドの中止に至った有害事象の発現割合は 6.1%（2 例）、ゴセレリンでは 3.0%（1 例）であったが、いずれの事象も回復に至った。ダロルタミドの休薬に至った有害事象の発現割合は 24.2%（8 例）、ゴセレリンでは 3.0%（1 例）であった。ダロルタミドの減量に至った有害事象の発現割合は3.0%（1例）であった。臨床検査値異常の発現割合は27.3%（9例）であった。SAE の発現割合は 18.2%（6 例）であり、そのうちダロルタミドの重篤な有害事象の発現割合は 9.1%（3 例）〔DIC （播種性血管内凝固）、過敏症及び発熱〕、ゴセレリンの重篤な有害事象の発現割合は 3.0%（1 例）（DIC）であった。最も頻回に認められた有害事象は ALT 増加、AST 増加及び上咽頭炎（各 6 例、18.2%）であった。最も高いグレードの有害事象はグレード 3 の心房細動、薬疹、過敏症及び好中球減少症（各 1 例、3.0%）であった。死亡（計 8 例）はいずれも原疾患の増悪によるものであった。

AR 陽性唾液腺癌患者における本併用療法の忍容性及び安全性プロファイルは、前立腺癌患者と同様に良好であった。

以下、注目すべき有害事象として、前立腺癌患者を対象とした試験で既に同定されている項目について詳述する。

心臓障害

ADT は、インスリン抵抗性及び脂質異常症の原因となる代謝変化と関連があり、心血管障害リスクの上昇傾向をもたらす[22)]。疫学データから、性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニストが投与された患者で、ADT を受けていない患者に比べて、冠動脈性心疾患や心筋梗塞のリスクが高くなる可能性が示されている[23)]。試験 20260 において、MedDRA の器官別大分類「心臓障害」に分類される有害事象を発現した被験者の割合は 6.1%（2/33 例）であった。グレード 1 の不整脈を発現した被験者 1 例は、既往歴として当該事象を有していたものの、ダロルタミド及びゴセレリンとの因果関係は否定されなかった。いずれも当該事象による治験薬の中止、休薬には至っておらず管理可能であったと考えられる。

以上より、「心臓障害」に関して、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

皮膚及び皮下組織障害

ダロルタミドの類薬（アパルタミド）において、発疹の有害事象が高頻度に報告されていた[24)]。試験 20260 において、MedDRA の器官別大分類「皮膚及び皮下組織障害」に分類される有害事象を発現した被験者の割合は 18.2%（6/33 例）であった。グレード 3 以上の事象は 1 例に見られた薬疹であり、ダロルタミド及びゴセレリンとの因果関係は否定されなかった。「皮膚及び皮下組織障害」に分類される有害事象はいずれも治験薬の中止、休薬には至っておらず管理可能であったと考えられる。

以上より、「皮膚及び皮下組織障害」に関して、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

肝機能障害

肝機能障害に分類される有害事象を発現した被験者の割合は、ALT 増加及び AST 増加が各 18.2%（6/33 例）、肝機能異常 9.1%（3/33 例）であり、ダロルタミド及びゴセレリンとの因果

関係は否定されなかったが、いずれもグレード 2 以下の事象であり、治験薬の中止、休薬には至っておらず管理可能であったと考えられる。薬剤性肝炎や重篤な肝疾患は認められなかった。

以上より、肝機能障害に関して、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

間質性肺疾患

間質性肺疾患に分類される有害事象を発現した被験者は認められなかった。

以上より、間質性肺疾患に関して、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

切除不能又は再発・転移の AR 陽性唾液腺癌患者にダロルタミド及びゴセレリンを投与した結果、45.2%の症例で臨床的に意義のある奏効が得られ、また 50%超の症例で迅速かつ高い腫瘍縮小効果並びに持続的な病勢コントロール（DCR 及び CBR）が認められた。

試験 20260 で報告された有害事象は概して軽度及び管理可能であり、本併用療法は良好な安全性プロファイルを有していると考えられる。AR 陽性唾液腺癌患者を対象として収集されたダロルタミドの安全性プロファイルは、これまでに前立腺癌患者を対象として蓄積された安全性プロファイルと同様と考えられた。また、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

AR 陽性唾液腺癌は希少疾患であり、また患者数が僅少である点から、検証的な試験を計画することは極めて困難であった。本試験は単群オープンラベル試験であったものの本試験結果及び蓄積されている他癌腫における安全性データも含め、AR 陽性唾液腺癌患者に対する本併用療法の有効性及び安全性の評価は可能であると考える。

本併用療法によるベネフィットはリスクを上回り、良好なベネフィット・リスクバランスを有すると考えられる。本併用療法は、AR 陽性唾液腺癌患者への新規治療法に対するアンメットメディカルニーズを満たす有望な治療選択肢となることが期待される。

2.5.7 参考文献

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

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

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

4) Dalin MG et al., Cancers (Basel) 2017:9:17

5) Kawakita D et al., Cancer Med 2022:11:1553-1560

6) Speight PM et al., Oral Dis 2002:8:229-240

7) Agulnik M et al., Oncol Rev 2008:2:86-94

8) Alsanie I et al., Head Neck Pathol 2022:16:1043-1054

9) Carvalho AL et al., Int J Cancer 2005:114:806-816

10) 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）https://www.daekisen.org/pdf/who2024.pdf

11) 日本頭頸部癌学会、全国悪性腫瘍登録報告書 2020
http://www.jshnc.umin.ne.jp/pdf/HNCreport_2020.pdf

12) D'heygere E et al., Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2018:26:142-151

13) 日本頭頸部癌学会、頭頸部癌診療ガイドライン 2022 年版

14) NCCN, NCCN Guidelines Head and Neck Cancers 2025 Version 2

15) van Herpen C et al., ESMO Open 2022:7:100602

16) Hong MH et al., Head Neck 2018:40:55-62

17) Imamura Y et al., Med Oncol 2021:38:128

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

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

20) Fushimi C et al., Ann Oncol 2018:29:979-984

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

22) Michaelson MD et al., CA Cancer J Clin 2008:58:196-213

23) Keating NL et al., J Clin Oncol 2006:24:4448-4456

24) Smith MR et al., N Engl J Med 2018:378:1408-1418