2.6.1 緒言

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 月に承認された。

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り、申請区分は「新効能医薬品」である。この申請区分においては効力薬理試験が必要とされる。しかしながら、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は、初回承認時申請資料（以下、CTD-nmCRPC）において既に明らかにされており（CTD-nmCRPC 2.6.2.2）、アンドロゲン受容体陽性の唾液腺癌に対する効力が期待されることから、唾液腺癌細胞を用いた効力薬理試験は実施しなかった。ダロルタミドの包括的な非臨床薬物動態試験成績は CTD-nmCRPC において提出済み（CTD-nmCRPC 2.6.4）であることから、新たな非臨床薬物動態試験は実施しなかった。しかしながら、がん原性試験の実施に伴い、曝露量評価のために新たな分析法を確立したことから、分析法バリデーションの要約を 2.6.4.2 に記載した。

今回の申請区分では毒性試験は必要ではないが、欧州での初回承認時における欧州医薬品庁（EMA）からの要求に従って実施した RasH2 マウスを用いた短期がん原性試験及びその用量設定のための反復投与毒性試験の試験成績の要約を 2.6.6.5 及び 2.6.6.3 に記載した。初回承認時に提出した毒性試験成績は CTD-nmCRPC 2.6.6 を参照。

本申請に係る添付文書の更新部分を下表に示す。また、非臨床試験の概括評価（2.4）及び概要（2.6.1 及び 2.6.4～2.6.7）に使用した略語一覧を文末に示す。

本申請区分	医療用医薬品：新効能医薬品
申請効能・効果	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
申請用法・用量	〈遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌、アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉 通常、成人にはダロルタミドとして 1 回 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。
申請用法・用量に関連する注意	〈アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉 LH-RH アゴニストと併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。併用する LH-RH アゴニストについては、「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］

下線部は本申請に関わる追加の記載案

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・用量を変更し、申請区分に新用量医薬品を追加した。変更後の用法・用量については 1.5 を参照。

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
AUC	Area under the plasma concentration vs. time curve from zero to infinity	0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	Twice daily (bis in die)	1日2回
C_{max}	Maximum drug concentration in plasma	最高血漿中薬物濃度
CTD-nmCRPC	-	既承認非転移性去勢抵抗性前立腺癌に対する初回承認申請書添付資料
DRF	Dose-range finding	用量設定
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
LH-RH	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
M-1	Metabolite-1, keto-darolutamide	M-1、ケト-ダロルタミド
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MOE	Margin of Exposure	曝露マージン
NMU	N-Methyl-N-Nitrosourea	N-ニトロソ-N-ニトロソ尿素
PO	Per os, oral(ly)	経口
QD	Once daily (quaque die)	1日1回
SR体	(*S,R*)-darolutamide	(*S,R*)-ダロルタミド
SS体	(*S,S*)-darolutamide	(*S,S*)-ダロルタミド
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス