2.6.4 薬物動態試験の概要文の目次

2.6.4.1　まとめ..... 2
2.6.4.2　分析法..... 2
2.6.4.2.1　マウス血漿中ダロルタミド及びケト-ダロルタミド濃度の分析法..... 2
2.6.4.3　吸収..... 3
2.6.4.4　分布..... 3
2.6.4.5　代謝..... 3
2.6.4.6　排泄..... 3
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用..... 3
2.6.4.8　その他の薬物動態試験..... 3
2.6.4.9　考察及び結論..... 3
2.6.4.10　図表..... 3
引用文献一覧..... 3

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

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。ダロルタミドは、物理化学的特性及び薬理活性がいずれも同様の 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）の等量混合物である。また、ヒト及び動物の血漿中で唯一の主要な代謝物ケト-ダロルタミドは、*in vitro* においてダロルタミド（SR 体及び SS 体）と同様の薬理活性を有するが、非結合型分率はダロルタミドと比べて著しく低い。

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。ダロルタミドの包括的な非臨床薬物動態試験成績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いるが、これまで前立腺癌の適応症にて開発を進めてきたことから、雌動物の独立した薬物動態試験成績はない。しかしながら、ICH S9 ガイドラインの Q&A 及びこれまでに得られているダロルタミドの試験成績に基づき、雌動物を用いた非臨床薬物動態試験の追加実施は不要と判断した。一方、初回承認申請後に実施した、がん原性試験の曝露量評価のために、マウス血漿中における SR 体及び SS 体、並びにケト-ダロルタミドの新たな分析法を確立したことから、その分析法バリデーションの要約を 2.6.4.2 に記載する。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　マウス血漿中ダロルタミド及びケト-ダロルタミド濃度の分析法

参照項目：4.2.2.1.1　R-13550
4.2.2.1.2　R-13701

がん原性試験に用いた CD-1 及び RasH2 マウスの曝露量を評価するために、これらのマウス系統の血漿中におけるダロルタミドの SR 体及び SS 体、並びにケト-ダロルタミドの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法を確立し、バリデーションを実施した。この方法では、キラルカラムにより SR 体及び SS 体を分離し、検量線は ^{13}C 標識の内標準物質を用いて重みつき線形回帰により作成した。

分析法バリデーション及び実試料の分析は、生体試料中薬物濃度分析法ガイドラインに従って実施した[1, 2]。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内又は分析単位間の真度及び精度を 2.6.5.2 Table 2-2 に示す。低濃度範囲の分析法における定量範囲は、すべての測定対象物質で 1～2500ng/mL（4.2.2.1.1　R-13550）、高濃度範囲の分析法における定量範囲は、SR 体及び SS 体で 5～12500ng/mL、ケト-ダロルタミドで 20～50000ng/mL であった（4.2.2.1.2　R-13701）。分析単位内又は分析単位間の精度は 10%以内、同じく真度は 92.8%～112.1%であり、ガイドラインで求められる範囲内であった（2.6.5.2 Table 2-2）。

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、室温放置及び凍結保存のマウス血漿中で安定であり、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。保存安定性の結果を 2.6.5.2 Table 2-3 に示す。

2.6.4.3　吸収

CTD-nmCRPC 2.6.4.3 参照

2.6.4.4　分布

CTD-nmCRPC 2.6.4.4 参照

2.6.4.5　代謝

CTD-nmCRPC 2.6.4.5 参照

2.6.4.6　排泄

CTD-nmCRPC 2.6.4.6 参照

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

CTD-nmCRPC 2.6.4.7 参照

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

CTD-nmCRPC 2.6.4.8 参照

2.6.4.9　考察及び結論

該当なし

2.6.4.10　図表

該当なし

引用文献一覧

1) EMA, Guideline on Bioanalytical Method Validation. 2011

2) FDA, Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. 2001

2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表

Test article: Darolutamide

Table 1–1: Overview on pharmacokinetic studies

Type of study	Species / strain	Route of administration / method	Administered compound/ analytes	Report no.	Location
Analytical methods					
Analytical Methods	Mouse / CD-1 Mouse / RasH2	n.a. / LC-MS/MS	(*S*,*R*)-darolutamide (*S*,*S*)-darolutamide Keto-darolutamide	R-13550	4.2.2.1.1
Analytical Methods	Mouse / CD-1	n.a. / LC-MS/MS	(*S*,*R*)-darolutamide (*S*,*S*)-darolutamide Keto-darolutamide	R-13701	4.2.2.1.2
Pharmacokinetics No additional studies conducted					
Distribution No additional studies conducted					
Metabolism No additional studies conducted					
Excretion No additional studies conducted					
Pharmacokinetic drug interactions No additional studies conducted					
Other PK studies No additional studies conducted					

n.a. – not applicable
Studies were conducted at [redacted], Germany.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Test article: Darolutamide

Table 2–1: Pharmacokinetics: Analytical Methods and Validation Reports

Overview on Bioanalytical Methods

Type of Study	Method	Analyte	Matrix	Testing Facility	Report no./ Location	Applied to studies study no.
Bioanalytical methods and validation for preclinical and toxicokinetic studies	Method no: MOP_N-A-BIO-20-047 Liquid Extraction followed by HPLC-separation and MS/MS-detection	(*S*,*R*)-darolutamide (*S*,*S*)-darolutamide Keto-darolutamide	Mouse plasma	[redacted], Germany	R-13550/ 4.2.2.1.1	T104828-3
Bioanalytical methods and validation for preclinical and toxicokinetic studies	Method no: MOP_N-A-BIO-20-174 Liquid Extraction followed by HPLC-separation and MS/MS-detection	(*S*,*R*)-darolutamide (*S*,*S*)-darolutamide Keto-darolutamide	Mouse plasma	[redacted], Germany	R-13701 4.2.2.1.2	T104865-4, T104877-7

Test article: Darolutamide

Table 2–2: Method specification for various species matrices

Matrix	**Report no./Location**	**Range (ng/mL)**	**(*S*,*R*)-darolutamide Accuracy (%)**	**Precision (%)**
CD-1 Mouse Plasma	R-13550/4.2.2.1.1	1.00 – 2500	95.0 – 100.2	2.8 – 4.4
RasH2 Mouse Plasma	R-13550/4.2.2.1.1	1.00 – 2500	94.4 – 101.2	1.1 – 9.4
CD-1 Mouse Plasma	R-13701/4.2.2.1.2	5.00 – 12500	99.9 – 106.2	2.9 – 4.6
Matrix	**Report no./Location**	**Range (ng/mL)**	**(*S*,*S*)-darolutamide Accuracy (%)**	**Precision (%)**
CD-1 Mouse Plasma	R-13550/4.2.2.1.1	1.00 – 2500	94.5 – 99.8	2.9 – 5.6
RasH2 Mouse Plasma	R-13550/4.2.2.1.1	1.00 – 2500	93.9 – 106.8	1.0 – 10.0
CD-1 Mouse Plasma	R-13701/4.2.2.1.2	5.00 – 12500	99.3 – 109.5	3.0 – 7.5
Matrix	**Report no./Location**	**Range (ng/mL)**	**Keto-darolutamide Accuracy (%)**	**Precision (%)**
CD-1 Mouse Plasma	R-13550/4.2.2.1.1	1.00 – 2500	92.8 – 100.8	2.7 – 5.0
RasH2 Mouse Plasma	R-13550/4.2.2.1.1	1.00 – 2500	93.8 – 112.1	2.0 – 9.8
CD-1 Mouse Plasma	R-13701/4.2.2.1.2	20.0 – 50000	101.2 – 107.5	3.2 – 6.3

Intra-assay accuracy and precision are shown for RasH2 mouse plasma. Inter-assay accuracy and precision are shown for CD-1 mouse plasma.

Test article: Darolutamide

Table 2–3: Darolutamide and related analytes: Stability in non-clinical matrices

Report no. /Location	Matrix	Condition	(*S*,*R*)-darolutamide	(*S*,*S*)-darolutamide	Keto-darolutamide
R-13550 /4.2.2.1.1	CD-1 and RasH2 Mouse Plasma	Benchtop, RT	24 h	24 h	24 h
	RasH2 Mouse Plasma	4 Freeze/Thaw Cycles (-20°C)	Yes	Yes	Yes
	CD-1 Mouse Plasma	4 Freeze/Thaw Cycles (-20°C and -75°C)	Yes	Yes	Yes
	CD-1 Mouse Plasma	Autosampler, 10°C	129 h	129 h	129 h
	CD-1 Mouse Plasma	Frozen storage stability (-20°C and -75°C)	208 d	208 d	208 d
	Stock solution	RT	24 h	24 h	24 h
	Stock solution	5°C	56 d	56 d	56 d
R-13701 /4.2.2.1.2	CD-1 Mouse Plasma	Benchtop, RT	24 h	24 h	24 h
	CD-1 Mouse Plasma	4 Freeze/Thaw Cycles (-20°C and -75°C)	Yes	Yes	Yes
	CD-1 Mouse Plasma	Autosampler, 10°C	153 h	153 h	153 h
	CD-1 Mouse Plasma	Frozen storage stability (-20°C and -75°C)	346 d	346 d	346 d
	Stock solution	RT	24 h	24 h	24 h
	Stock solution	5°C	278 d	278 d	278 d

RT = Room temperature

以降は試験成績の記載がないため、項番号を省略した。