2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

本承認申請に関して、生物薬剤学試験及び関連する分析法について新たな知見は得られていない。

絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響、*in vitro* での溶出特性、並びに粒度分布及び組成を含む製剤開発などの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「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌（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。

参考文献一覧

該当なし

2.7.2　臨床薬理試験の目次

略語一覧 2
2.7.2.1　背景及び概観..... 3
2.7.2.2　個々の試験結果の要約..... 3
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析..... 3
2.7.2.4　特別な試験..... 4
参考文献一覧 4

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
AUC	area under the concentration vs. time curve from zero to infinity	投与0時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
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
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
mPC	metastatic prostate cancer	遠隔転移を有する前立腺癌
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
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ダロルタミドは、「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」（nmCRPC）の適応で2019年7月30日に米国食品医薬品局によって最初に承認され、本邦においても2020年1月23日に承認され、市販されている（販売名：ニュベクオ錠 300mg）。その後、本邦において、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）の適応が2023年2月24日に承認されている。今回の承認申請は、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（試験20260）で得られた成績に基づき、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。

ダロルタミドの臨床薬理学的プロファイルは広範囲に検討されており、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）2.7.2及び「mPC」承認時（2023年2月）申請資料（以下、CTD-mPC）2.7.2に詳細に記載している。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。しかしながら、男性患者のみを投与対象とするnmCRPC及びmPCとは異なり、唾液腺癌では女性患者も投与対象となることから、ダロルタミドの薬物動態における性差について、健康な男性及び閉経後女性被験者を対象にダロルタミド600mgを単回及び反復投与した際の薬物動態成績（試験17723、CTD-nmCRPC 2.7.2.2.4.2.1）に基づき検討し、その概要を2.7.2.2に記載する。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

試験17723は、健康男性及び閉経後女性被験者におけるダロルタミド及びM-1並びにジアステレオマー（SR体及びSS体）の薬物動態の評価を副次目的とした、単施設、非無作為化、非盲検、固定順序、国外第Ⅰ相試験である。本試験の第2期において、ダロルタミド600mgの単回及び反復投与後の薬物動態を評価した。男性15例（52.5歳）及び女性15例（57.3歳）の合計30例が治験薬の投与を受け、試験を完了した。試験17723の詳細については、CTD-nmCRPC 2.7.2.2.4.2.1に記載した。ダロルタミド600mg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M-1の薬物動態を男性と女性で比較した結果、わずかな性差が認められた。男性に比べて女性のAUC及びC_{max}はそれぞれ1.5～1.7倍及び1.3～1.5倍高く、$t_{1/2}$が延長すること（ダロルタミドの$t_{1/2}$の幾何平均値は女性15.8時間、男性11.6時間）が確認された（試験17723、CTD-nmCRPC 表 2.7.2.2-15）。また、試験17723の成績での、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（CTD-nmCRPC 2.7.4.5.1.2）。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

試験17723において、ダロルタミド600mg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M-1の曝露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。

2.7.2.4 特別な試験

CTD-mPC の提出以降、新たな成績は得られていない。

参考文献一覧

該当なし

2.7.3　臨床的有効性の目次

2.7.3.1　背景及び概観 2
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 2
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 2
2.7.3.3.1　試験対象集団 2
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 2
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 2
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 3
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 3
2.7.3.6　付録 3
参考文献一覧 3

2.7.3 臨床的有効性

本製造販売承認事項一部変更承認申請の臨床データパッケージは、医師主導治験として実施された試験 20260（Discovary）からの限られたデータのみである。試験 20260 のデータに加え申請者が行った安全性の追加解析データを含んでいる 2.7.4 とは異なり、有効性については、試験 20260 の治験総括報告書の解析データのみを評価した。したがって、本項で記載すべき内容は、すべて 2.5.1、2.5.4、2.7.6.1（併用群）及び 2.7.6.2（単剤群）の要約と内容が重複するため、本項ではそれぞれの参照先を示した。

2.7.3.1 背景及び概観

以下を参照のこと。

- 2.5.1 製品開発の根拠
- 2.5.4.1.1 試験デザイン（試験 20260）
- 2.5.4.1.2 有効性評価項目及び統計解析手法（試験 20260）
- 2.7.6.1.1 試験計画の概要（試験 20260）

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

以下を参照のこと。

- 2.7.6.1.2.1 試験対象集団（試験 20260）
- 2.7.6.1.2.2 有効性の結果（試験 20260）

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

以下を参照のこと。

- 2.5.4.1.4 被験者の内訳（試験 20260）
- 2.7.6.1.2.1.2 解析対象集団（試験 20260）
- 2.5.4.1.5 人口統計学的及びベースライン特性（試験 20260）

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

以下を参照のこと。

- 2.5.4.2.1 有効性主要評価項目（試験 20260）
- 2.5.4.2.2 有効性副次評価項目（試験 20260）

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

以下を参照のこと。

- 2.5.4.2.1.2 ORR の部分集団解析（試験 20260）

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

以下を参照のこと。

- 2.5.1.3　臨床開発計画
- 2.5.4　有効性の概括評価
- 2.5.5　安全性の概括評価

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

以下を参照のこと。

- 2.5.4.2.3　有効性のまとめ

2.7.3.6　付録

なし

参考文献一覧

該当なし

2.7.4　臨床的安全性の目次

略語一覧 4
2.7.4.1　医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験 6
2.7.4.1.1.2　データの提示 7
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.2.1　曝露状況 9
2.7.4.1.2.2　用量調節 10
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 13
2.7.4.1.3.1　被験者の内訳 13
2.7.4.1.3.2　人口統計学的及びベースライン特性 15
2.7.4.1.3.3　病歴 18
2.7.4.1.3.4　前治療薬及び併用薬 18
2.7.4.2　有害事象 19
2.7.4.2.1　有害事象の解析 19
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 20
2.7.4.2.1.1.1　よく見られる有害事象 21
2.7.4.2.1.1.2　有害事象の時期別解析 23
2.7.4.2.1.1.3　グレード３又は４の有害事象 31
2.7.4.2.1.2　死亡 31
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 32
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 33
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 36
2.7.4.2.1.6　注目すべき有害事象 38
2.7.4.2.1.6.1　疲労/無力症 43
2.7.4.2.1.6.2　骨折（病的骨折を除く） 43
2.7.4.2.1.6.3　転倒 45
2.7.4.2.1.6.4　血管拡張・潮紅 45
2.7.4.2.1.6.5　乳房障害/女性化乳房 45
2.7.4.2.1.6.6　発疹 46
2.7.4.2.1.6.7　高血圧 46
2.7.4.2.1.6.8　心臓障害 47
2.7.4.2.1.6.9　糖尿病・高血糖 48
2.7.4.2.1.6.10　精神的機能障害 48
2.7.4.2.1.6.11　抑うつ気分障害 49

2.7.4.2.1.6.12　脳血管障害 49
2.7.4.2.1.6.13　痙攣発作 49
2.7.4.2.1.6.14　体重減少 50
2.7.4.2.1.6.15　注目すべき有害事象の要約 50
2.7.4.2.1.7　部分集団別の有害事象の解析 50
2.7.4.2.1.7.1　年齢 50
2.7.4.2.1.7.2　性別 52
2.7.4.2.1.7.3　ベースラインの腎機能 53
2.7.4.2.1.7.4　ベースラインの肝機能 54
2.7.4.2.1.7.5　スタチンの併用 55
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 58
2.7.4.3　臨床検査値の評価 58
2.7.4.3.1　血液学的検査値及び血液生化学検査値異常 58
2.7.4.3.2　血液学的検査 59
2.7.4.3.2.1　ヘモグロビン 59
2.7.4.3.2.2　好中球 60
2.7.4.3.3　肝機能検査 62
2.7.4.3.3.1　アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） 62
2.7.4.3.3.2　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） 64
2.7.4.3.3.3　血中ビリルビン 65
2.7.4.3.3.4　薬剤性肝障害 67
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 67
2.7.4.4.1　バイタルサイン 67
2.7.4.4.2　12 誘導心電図 68
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 68
2.7.4.5.1　内因性要因 68
2.7.4.5.1.1　年齢 68
2.7.4.5.1.2　性別 68
2.7.4.5.1.3　人種/地域 68
2.7.4.5.1.4　体重 68
2.7.4.5.1.5　腎機能障害 68
2.7.4.5.1.6　肝機能障害 68
2.7.4.5.2　外因性要因 69
2.7.4.5.3　薬物相互作用 69
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 69
2.7.4.5.5　過量投与 69
2.7.4.5.6　薬物乱用 69

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 69
2.7.4.5.8　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 69
2.7.4.6　市販後データ 69
2.7.4.6.1　市販後の使用経験に基づく使用患者数 70
2.7.4.6.2　市販後の有害事象 70
2.7.4.6.3　市販後データに関する結論 72
参考文献一覧 73

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 aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	anatomical therapeutic chemical classification system	解剖治療化学分類法
BCR	biochemically recurrence	生化学的再発
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BMD	bone mineral density	骨密度
BMI	body mass index	体格指数
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRPC	castration-resistant prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EAIR	Exposure adjusted incidence rate	曝露期間で調整した発現率
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	米国東部腫瘍臨床試験グループの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
FPFV	first patient first visit	最初の被験者の初回来院
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
INR	international normalized ratio	国際標準化比
JCOG	Japan clinical oncology group	日本臨床腫瘍研究グループ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
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
MLG	MedDRA labeling grouping	MedDRA ラベリング分類

略語	英語名称	日本語名称
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
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
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
QOL	quality of life	生活の質
SP	safety analysis population	安全性解析対象集団
UICC	the union for international cancer control	国際対がん連合
ULN	upper limit of normal	基準値上限
WHO-DD	World Health Organization Drug Dictionary	WHO ドラッグディクショナリ

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

安全性評価に用いた主たる臨床試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示す。

安全性の解析は主に、ピボタル試験である試験 20260（Discovary）の試験開始（2020 年 3 月 ■ 日）からデータカットオフ日（2024 年 8 月 9 日）までのデータに基づき実施した。試験 20260 は、アンドロゲン受容体陽性唾液腺癌患者を対象とし、ダロルタミド単剤又はゴセレリンの併用下でダロルタミドを投与した非盲検第Ⅱ相試験である。ダロルタミド単剤群では 24 例に、併用群ではゴセレリンの併用下で 33 例にダロルタミドが投与された。臨床的安全性の項では、特に断らない限り、申請用法・用量の根拠となっている併用群の結果を示す。ダロルタミド単剤群の結果については、2.7.6.2 及び 2.7.6.2 付録を参照のこと。

進行中の試験である試験 21140〔ARANOTE、遠隔転移を有するホルモン感受性前立腺癌（mHSPC）患者を対象とした第Ⅲ相試験、5.3.5.4.1　21140_Protocol〕、試験 20321（過去にバイエル社主導試験に組入れられた患者でのダロルタミドの継続投与試験、5.3.5.4.2　20321_Protocol）及び試験 21492〔ARASTEP、前立腺癌の高リスク生化学的再発（BCR）患者を対象とした第Ⅲ相試験、5.3.5.4.3　21492_Protocol〕において認められた、死亡及び重篤な有害事象（Pharmacovigilance データベース）並びに治験薬の投与中止に至った有害事象（未固定の臨床データベース）に関し、ダロルタミドとの関連を示唆する新たな安全性情報は特定されなかった（データカットオフ日：2024 年 7 月 31 日）。

資料一覧（第 5 部添付資料へのリンク）

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた主たる臨床試験

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]/ B003593/ 5.3.5.2.1 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 completion 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

表 2.7.4.1-2　安全性に関する解析（治験総括報告書以外で実施したもの）

添付資料番号	名称・内容	試験番号	略称
5.3.5.2.2	20260 併用群追加解析 SAP	20260	20260_add SAP
5.3.5.2.3	20260 併用群追加解析	20260	20260_add
5.3.5.4.1	21140 治験実施計画書	21140	21140_Protocol
5.3.5.4.2	20321 治験実施計画書	20321	20321_Protocol
5.3.5.4.3	21492 治験実施計画書	21492	21492_Protocol

SAP：統計解析計画書

2.7.4.1.1.2　データの提示

試験 20260 の併用群では、アンドロゲン受容体陽性唾液腺癌患を対象としゴセレリンの併用下でダロルタミドを投与した。少なくとも 1 回ダロルタミドが投与された 33 例を安全性解析対象集団（SP）とした。

ゴセレリンは、1 サイクルを 28 日間とし、3.6mg を 4 週に 1 回皮下投与した。

臨床的安全性の項では、試験 20260 の併用群の最初の被験者の初回来院（FPFV）日（2022 年 9 月 ■ 日）からデータカットオフ日（2024 年 8 月 9 日）までのデータを含めた。

試験 20260 の併用群の詳細は、2.7.6.1 及び B003593 を参照のこと。

安全性評価

試験 20260 では、安全性の評価をスクリーニング期間、治験薬投与期間の各来院（2 週間ごと）及び初回追跡調査〔治験薬の最終投与後 28（＋7）日目来院又は後治療開始日までの早い日まで（±7 日）〕に実施した。追跡調査期間（12 週ごと）は、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象のみを報告することとした。

併用群の安全性評価項目は、ダロルタミド及びゴセレリンの曝露量、基本語別の有害事象（有害事象、ダロルタミド又はゴセレリンと関連のある有害事象、重篤な有害事象、死亡、ダロルタミド又はゴセレリンの投与中止に至った有害事象、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）、器官別又は症候群別の有害事象〔医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）器官別大分類別の有害事象、MedDRA 器官別大分類別の重篤な有害事象〕、注目すべき有害事象（グループ化事象）、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）及びバイタルサインであった。

なお、以下を注目すべき有害事象とした。

・疲労/無力症

・骨折（病的骨折を除く）

・転倒

・血管拡張・潮紅

・乳房障害/女性化乳房

・発疹

・高血圧

・心臓障害

・糖尿病・高血糖

・精神的機能障害

・抑うつ気分障害

・脳血管障害

・痙攣発作

・体重減少

更に、有害事象について以下の部分集団解析を行った。

・年齢（65 歳未満、65～74 歳、75～84 歳、85 歳以上）

・性別

・ベースラインの腎機能

・ベースラインの肝機能

・スタチンの併用

上記の安全性データを 2.7.4 で示す。

解析対象集団

すべての安全性評価は、SP を対象とした。SP は試験に組入れられ、治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者で、重大な医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）違反が認められた被験者を除くと定義した。

なお、被験者の内訳、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、最大の解析対象集団（FAS）を対象とした。

有害事象

有害事象の事象名及びグレード分類は、治験責任（分担）医師により、米国国立がん研究所（NCI）の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）を用いて行った。治験薬と関連のある有害事象は、MedDRA version 27.0 の器官別大分類に従って分類し、特定の反応及びその同義語、並びに関連状態を表すのに最も適した MedDRA 用語を使用した。

解析

投与中止に至った有害事象、用量調節（投与中断又は減量）に至った有害事象及び因果関係のある有害事象は、ダロルタミド及びゴセレリンに分けて要約した。

治験薬の投与期間が異なる可能性を調整するため、発現割合の高かった有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象について曝露期間で調整した発現率も要約した。曝露期間で調整した発現率は、総発現例数/すべての被験者の治験薬投与期間の合計（年）として算出し、100 人年あたりで示した（表中では EAIR per 100 PY と示した）。

よく見られる有害事象及び注目すべき有害事象は事前に定義した期間（最初の 1 年間は 3 ヵ月間隔、その後 24 ヵ月までは 6 ヵ月間隔）における発現割合（新たに認められた又は悪化した有害事象の割合）及び有病率[a)]を算出した。

注目すべき有害事象はアンドロゲン遮断療法（ADT）又は抗アンドロゲン薬の潜在的又は既知のリスクである事象/疾患として特定した。注目すべき有害事象の解析を 2.7.4.2.1.6 に示す。

発現割合の高かったゴセレリンと関連のある有害事象を 2.7.4.2.1.1.1 に示す。

有害事象の部分集団解析を 2.7.4.2.1.7 に示す。

臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査、肝機能検査及び尿検査について、測定値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率の要約統計量を来院ごとに示す。血液学的検査及び血液生化学検査の測定値は、CTCAE version 5.0 に基づいてグレード分類した。異常値の重症度のグレード分類は、CTCAE version 5.0 で規定された閾値に基づいて、臨床検査値のみを用いて実施した（臨床的評価は含めない）。有害事象の解析では、臨床検査値が有害事象として報告された場合、その有害事象のグレード分類は、CTCAE version 5.0 に従って、臨床検査値と臨床的評価の両方に基づいた。臨床検査値異常のグレード分類に関する追加の取扱いは、該当する表の脚注及び統計解析計画書に記載した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　曝露状況

ダロルタミドの曝露状況

試験 20260 では、ダロルタミド 600mg（300mg 錠×2）を 1 日 2 回（1 日投与量 1,200mg）食後投与した。

併用群におけるダロルタミドの曝露状況を、表 2.7.4.1-3 に要約する。

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。

---

a）有病率＝（有病例数/当該期間に到達した被験者の例数）×100 の計算式より算出した。なお、有病例数とは当該時期以前に事象を発現し、当該時期を通して未回復、又は当該期間中に回復若しくは死亡した被験者の例数である。

表 2.7.4.1-3 ダロルタミドの曝露状況（FAS）

		Darolutamide + Goserelin N=33
Overall time under treatment (Days)	N	33
	Mean (SD)	260.3 (215.0)
	Min, Max	14, 633
	Median	224.0
Total dose (mg)	N	33
	Mean (SD)	304,818.2 (254,639.7)
	Min, Max	13,200, 742,800
	Median	252,000.0

FAS: full analysis set, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects, SD: standard deviation
Reasons for drug interruption and dose reduction may include multiple counts for one case.
Source: B003593/表 14.1-11

ゴセレリンの曝露状況

併用群では、ゴセレリンを 4 週に 1 回、3.6mg の用量で皮下投与した。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。

ゴセレリンの曝露状況を、表 2.7.4.1-4 に示す。

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。

表 2.7.4.1-4 ゴセレリンの曝露状況（FAS）

		Darolutamide + Goserelin N=33
Overall time under treatment (Days)	N	33
	Mean (SD)	243.0 (218.4)
	Min, Max	1, 617
	Median	197.0
Total dose (mg)	N	33
	Mean (SD)	34.47 (27.94)
	Min, Max	3.6, 82.8
	Median	25.20

FAS: full analysis set, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects, SD: standard deviation
Reasons for drug interruption and dose reduction may include multiple counts for one case.
Source: B003593/表 14.1-11

2.7.4.1.2.2 用量調節

ダロルタミドの用量調節

ダロルタミドの休薬基準を表 2.7.4.1-5 に、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）に関連したダロルタミドの休薬・減量基準を表 2.7.4.1-6 に示す。

試験 20260 の治験実施計画書では、表 2.7.4.1-5 に示すダロルタミドの休薬基準に該当する事象又はダロルタミドと関連のあるグレード 3 以上の事象が発現した場合は、グレード 2 以下に改

善するまでダロルタミドを休薬することとした。ダロルタミドの投与を再開する際は、1 回 1 錠（1 錠あたり 300mg）で 1 日 2 回に減量し再開した。ダロルタミドの投与中断が連続して 28 日超必要となった場合は、中止基準（2.7.6.1.1）に従いダロルタミドの投与を中止することとした。ただし、グレード 3 以上の非血液毒性の有害事象のうち、不慮の事故等による外的要因に起因する事象については、治験責任（分担）医師が休薬の必要性を判断することとした。

表 2.7.4.1-6 に該当する事象が発現した場合は、ダロルタミドの休薬又は減量することを可能とした。当該基準に該当した場合、事象発現から 72 時間以内及びその後は治験責任（分担）医師の判断に基づいた頻度で、グレード 1 以下（肝転移がある場合はグレード 2 以下）に改善するまで肝機能検査〔例：ALT、AST、直接ビリルビン、国際標準化比（INR）等〕によるモニタリングを行った。休薬を判断した場合、事象がグレード 1 以下（肝転移がある場合はグレード 2 以下）に改善するまでダロルタミドを休薬した。ダロルタミドを再開する際は、ダロルタミドを 1 回 1 錠（1 錠あたり 300mg）、1 日 2 回に減量し再開した。事象が 28 日以内にグレード 1 以下（肝転移がある場合はグレード 2 以下）に改善せず、ダロルタミドの再開が出来ない場合は、中止基準に従いダロルタミドの投与を中止することとした。

表 2.7.4.1-5 ダロルタミドの休薬基準

	Criteria
Neutrophil count decreased	< 1,000 /mm^3
Platelet count decreased	< 50,000 /mm^3
Febrile neutropenia	Grade 3 or higher
Bilirubins total increased	> 3.0 mg/dL
Creatinine serum increased	> 3.0×ULN
Other non-hematologic toxicity*	Grade 3 or higher, uncontrollable with supportive care

ULN: upper limit of normal
*: If Grade 4 non-hematologic toxicity was observed (excluding transient laboratory abnormalities and events due to external factors), protocol treatment was to be discontinued.
Source: B003593/Section 16.1.1 Study protocol/表 6-1

表 2.7.4.1-6 ダロルタミドの休薬・減量基準（ALT、AST）

	Criteria	Outcome
ALT	> 3.0×ULN / > 5.0×ULN (Liver metastasis present)	Dose interruption / Dose reduction
AST	> 3.0×ULN / > 5.0×ULN (Liver metastasis present)	Dose interruption / Dose reduction
ALT	> 5.0×ULN* / > 8.0×ULN* (Liver metastasis present)	Dose interruption
AST	> 5.0×ULN* / > 8.0×ULN* (Liver metastasis present)	Dose interruption

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, ULN: upper limit of normal
*: If ALT or AST >5.0 × ULN continued for 2 weeks or more, or >8.0 × ULN (liver metastasis present) continued for 2 weeks or more, the “Discontinuation Criteria” was met.
Source: B003593/Section 16.1.1 Study protocol/表 6-2

FAS におけるダロルタミドの用量調節を表 2.7.4.1-7 に示す。

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。最も多くみ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。

表 2.7.4.1-7 ダロルタミドの用量調節（FAS）

		Darolutamide + Goserelin N=33
Dose interruption	Yes (%)	9 (27.3)
	No (%)	24 (72.7)
Reason	Medical need	8
	Neutrophil count decreased: <1,000/mm^3	1
	Platelet count decreased: <50,000/mm^3	0
	Febrile neutropenia: Grade3 or higher	0
	AST increased: > 5.0×ULN	0
	ALT increased: > 5.0×ULN	0
	AST increased: > 8.0×ULN (Liver metastasis present)	0
	ALT increased: > 8.0×ULN (Liver metastasis present)	0
	Bilirubins total increased: > 3.0 mg/dL	0
	Creatinine serum increased: > 3.0×ULN	0
	Other non-hematologic toxicity: Grade 3 or higher, uncontrollable with supportive care	0
	AST increased: > 3.0×ULN	0
	ALT increased: > 3.0×ULN	0
	AST increased: > 5.0×ULN (Liver metastasis present)	0
	ALT increased: > 5.0×ULN (Liver metastasis present)	0
	Occurrence of Grade 3 or higher treatment-related adverse event while the subject is on 300 mg bid	1
	Other	2
Dose reduction	Yes (%)	1 (3.0)
	No (%)	32 (97.0)
Reason	Medical need	0
	Due to the criteria for dose interruption	1
	AST increased: > 3.0×ULN	0
	ALT increased: > 3.0×ULN	0
	AST increased: > 5.0×ULN (Liver metastasis present)	0
	ALT increased: > 5.0×ULN (Liver metastasis present)	0
	Other	0

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, FAS: full analysis set, N: number of subjects, ULN: upper limit of normal
All percentages are based on the number of subjects in Darolutamide + Goserelin group.
Reasons for drug interruption and dose reduction may include multiple counts for one subject.
Source: B003593/表 14.1-11

ゴセレリンの用量調節

FAS におけるゴセレリンの用量調節（休薬）を表 2.7.4.1-8 に示す。

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。

表 2.7.4.1-8 ゴセレリンの用量調節（FAS）

		Darolutamide + Goserelin N=33
Dose interruption	Yes (%)	3 (9.1)
	No (%)	30 (90.9)
Reason	Medical need	1
	Occurrence of adverse event	1
	Other	1

FAS: full analysis set, N: number of subjects,
All percentages are based on the number of subjects in Darolutamide + Goserelin group.
Reasons for drug interruption and dose reduction may include multiple counts for one subject.
Source: B003593/表 14.1-11

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 被験者の内訳

FAS における被験者の内訳を表 2.7.4.1-9 に示す。

34 例の被験者が本試験に組入れられた。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（B003593/一覧表 16.2.3-2）。他の 33 例全例が治験薬の投与を受けた。

データカットオフ時点で 13 例（38.2%）が試験を継続中であり、他の 20 例（58.8%）は試験中止となった。

試験中止理由で最も多かったのは原疾患の増悪で 18 例であった。次いで治験担当医師による判断が 2 例にみられた。

表 2.7.4.1-9 被験者の内訳

		Darolutamide + Goserelin
Number of subjects who signed IC form		34
Enrolled subjects (%)		33 (97.1)
Analysis set (%)	Intention to treat (ITT)	33 (97.1)
	Full Analysis Set	33 (97.1)
	Modified Full Analysis Set	31 (91.2)
	Safety Analysis Population	33 (97.1)
	Per protocol set	32 (94.1)
Ongoing (%)		13 (38.2)
Premature discontinuation (%)		20 (58.8)
	Progressive disease	18
	Withdrawal by subject	0
	Grade 4 non-hematologic toxicity	0
	Inability to resume Darolutamide treatment within 28 days after interruption	0
	Requires reduction in Darolutamide dosage to less than 2 tablets per day	0
	Grade 3 or higher adverse event related to Darolutamide in subjects receiving reduced dosages of Darolutamide (one tablet [300mg] twice daily)	0
	ALT or AST re-increased > 3.0 times ULN, or > 5.0 times ULN in the presence of liver metastasis in subjects receiving reduced dosages of Darolutamide (one tablet [300mg] twice daily) after meeting drug reduction/interruption criteria for ALT or AST	0
	Indicates drug-induced liver injury related to Darolutamide	0
	Clinical laboratory values meet any of followings:	
	- ALT or AST increased > 8.0 times ULN or > 11.0 times ULN in the presence of liver metastasis	0
	- ALT or AST increased > 5.0 times ULN, or > 8.0 times ULN in the presence of liver metastasis, sustained for 2 weeks or longer	0
	- ALT or AST increased > 3.0 times ULN, or > 5.0 times ULN in the presence of liver metastasis, and total bilirubin increased > 2.0 times ULN	0
	- ALT or AST increased > 3.0 times ULN, or > 5.0 times ULN in the presence of liver metastasis, and any of fatigue, nausea, vomiting, RUQ pain or fullness, fever, rash, or eosinophilia (> 5%)	0
	Pregnancy	0
	Lost follow-up	0
	Death	0
	Other reasons: Investigator decided to discontinue protocol treatment	2
	Supply of the study drug had ended	0
Follow-up period (Month)	N	33
	Mean (SD)	14.940 (4.215)
	Min, Max	5.59, 20.73
	Median	13.700

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, IC: informed consent, SD: standard deviation, ULN: upper limit of normal
All percentages are based on the number of subjects in Darolutamide + Goserelin group.
Source: B003593/表 14.1-2

2.7.4.1.3.2 人口統計学的及びベースライン特性

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を表 2.7.4.1-10 に示す。

年齢の中央値は 63.0 歳（範囲：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 63.40kg（範囲：41.8～83.7kg）であった。

表 2.7.4.1-10 人口統計学的及びベースライン特性（FAS）

		Darolutamide + Goserelin N=33
Age*	N	33
	Mean (SD)	63.9 (11.8)
	Min, Max	40, 84
	Median	63.0
Sex	Male (%)	26 (78.8)
	Female (%)	7 (21.2)
Hight (cm)	N	33
	Mean (SD)	165.35 (9.05)
	Min, Max	149.6, 178.5
	Median	165.10
Body weight (kg)	N	33
	Mean (SD)	63.21 (10.06)
	Min, Max	41.8, 83.7
	Median	63.40
Systolic blood pressure (mmHg)	N	33
	Mean (SD)	130.2 (14.8)
	Min, Max	93, 155
	Median	130.0
Diastolic blood pressure (mmHg)	N	33
	Mean (SD)	77.5 (10.5)
	Min, Max	55, 98
	Median	78.0
Heart rate (beats/min)	N	33
	Mean (SD)	76.3 (11.7)
	Min, Max	52, 98
	Median	77.0
Body temperature (°C)	N	33
	Mean (SD)	36.53 (0.37)
	Min, Max	35.9, 37.5
	Median	36.50

FAS: full analysis set, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects, SD: standard deviation
All percentages are based on the number of subjects in Darolutamide + Goserelin group.
Recurrence and metastasis sites may include multiple counts per one subject.
*: Age when the informed consent was obtained.
Source: B003593/表 14.1-4

ベースラインの疾患特性

FAS におけるベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-11 に示す。

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（B003593/表 14.1-5）。Ki-67 陽性率が 30%以上の被験者は 24 例（72.7%）であった（B003593/表 14.1-9）。

表 2.7.4.1-11　ベースラインの疾患特性（FAS）

		Darolutamide + Goserelin N=33			Darolutamide + Goserelin N=33
ECOG PS	0 (%)	28 (84.8)	UICC-N Classification (at Initial Onset)	N0 (%)	7 (31.8)
	1 (%)	4 (12.1)		N1 (%)	2 (9.1)
	2 (%)	1 (3.0)		N2a (%)	0 (0.0)
	3 (%)	0 (0.0)		N2b (%)	8 (36.4)
	4 (%)	0 (0.0)		N2c (%)	0 (0.0)
Primary site of tumor origin	Parotid gland (%)	22 (66.7)		N3a (%)	0 (0.0)
	Submandibular gland (%)	10 (30.3)		N3b (%)	5 (22.7)
	Sublingual gland (%)	0 (0.0)		Unknown (%)	0 (0.0)
	Oral cavity (%)	0 (0.0)	UICC-M Classification (at Initial Onset)	M0 (%)	22 (100.0)
	Other (%)	1 (3.0)		M1 (%)	0 (0.0)
UICC-T Classification	T0 (%)	17 (51.5)		Unknown (%)	0 (0.0)
	T1 (%)	2 (6.1)	UICC-Staging Classification (at Initial Onset)	0 (%)	0 (0.0)
	T2 (%)	2 (6.1)		I (%)	0 (0.0)
	T3 (%)	4 (12.1)		II (%)	1 (4.5)
	T4a (%)	3 (9.1)		III (%)	5 (22.7)
	T4b (%)	4 (12.1)		IVA (%)	9 (40.9)
	Unknown (%)	1 (3.0)		IVB (%)	7 (31.8)
UICC-N Classification	N0 (%)	19 (57.6)		IVC (%)	0 (0.0)
	N1 (%)	2 (6.1)		Unknown (%)	0 (0.0)
	N2a (%)	0 (0.0)	Histological Type (Central)	SDC (%)	32 (97.0)
	N2b (%)	7 (21.2)		AC(NOS) (%)	1 (3.0)
	N2c (%)	0 (0.0)		Carcinoma Ex pleomorphic adenoma (%)	0 (0.0)
	N3a (%)	0 (0.0)		Other	0 (0.0)
	N3b (%)	4 (12.1)	AR Expression (Central)	Yes (%)	31 (93.9)
	Unknown (%)	1 (3.0)		No (%)	2 (6.1)
UICC-M Classification	M0 (%)	3 (9.1)	AR Positivity/Expression Rate (Central)	<70% (%)	4 (12.1)
	M1 (%)	30 (90.9)		≧70% (%)	29 (87.9)

		Darolutamide + Goserelin N=33
	Unknown (%)	0 (0.0)
UICC-Staging Classification	0 (%)	0 (0.0)
	I (%)	0 (0.0)
	II (%)	0 (0.0)
	III (%)	0 (0.0)
	IVA (%)	2 (6.1)
	IVB (%)	1 (3.0)
	IVC (%)	29 (87.9)
	Unknown (%)	1 (3.0)
Initial or Recurrence	Initial (%)	11 (33.3)
	Recurrence (%)	22 (66.7)
Presence of Local Recurrence	Yes (%)	6 (18.2)
	No (%)	27 (81.8)
Location of Recurrence*	Lung	14
	Liver	4
	Bone	2
	Skin	0
	Distal lymph node	8
	Cervical lymph node	2
	Parotid gland	3
	Submandibular gland	1
	Sublingual gland	0
	Oral cavity	1
	Other	1
Presence of Distant Metastasis	Yes (%)	30 (90.9)
	No (%)	3 (9.1)
Location of Metastasis*	Lung	25
	Liver	6
	Bone	7
	Skin	1
	Distant Lymph Node	14
	Cervical Lymph Node	23
	Other	6
UICC-T Classification (at Initial Onset)	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)
AR Positivity Intensity (Central)	0 (%)	0 (0.0)
	1+ (%)	0 (0.0)
	2+ (%)	3 (9.1)
	3+ (%)	30 (90.9)
	Not Evaluated (%)	0 (0.0)
History of Prior Surgery	Yes (%)	23 (69.7)
	No (%)	10 (30.3)
History of Prior Radiotherapy	Yes (%)	21 (63.6)
	No (%)	12 (36.4)
History of Prior Anticancer Therapy	Yes (%)	15 (45.5)
	No (%)	18 (54.5)
Hemoglobin (g/dL) (at Baseline)	N	33
	Mean (SD)	13.62 (1.35)
	Min, Max	10.7, 15.8
	Median	13.70
Albumin (g/dL) (at Baseline)	N	33
	Mean (SD)	4.23 (0.32)
	Min, Max	3.3, 4.7
	Median	4.30
Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) (at Baseline)	N	33
	Mean (SD)	4.04 (4.04)
	Min, Max	1.0, 22.0
	Median	2.83
Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR) (at Baseline)	N	33
	Mean (SD)	201.3 (111.8)
	Min, Max	68, 582
	Median	169.5
CRP (mg/dL) (at Baseline)	N	33
	Mean (SD)	0.477 (0.991)
	Min, Max	0.02, 3.95
	Median	0.100

AC: adenocarcinoma, AR: androgen receptor, ECOG PS: eastern cooperative oncology group performance status, CRP: C-reactive protein, FAS: full analysis set, N: number of subjects, SD: standard deviation, SDC: salivary duct carcinoma, UICC: the union for international cancer control

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

2.7.4.1.3.3 病歴

FAS における病歴を、MedDRA（version 27.0）の器官別大分類及び基本語を用いて 20260_add/Table 1-1 に示す。

ほとんどの被験者（93.9%）は試験組入れ前に少なくとも 1 つの病歴を有していた。

病歴のうち、25%超の被験者に認められた器官別大分類を以下に示す。

- 「血管障害」（60.6%）：基本語は、高血圧（60.6%）及び静脈瘤（3.0%）であった。
- 「代謝および栄養障害」（48.5%）：基本語では、高脂血症（27.3%）が最も多く、次いで、高尿酸血漿（18.2%）及び糖尿病（12.1%）が多かった。
- 「胃腸障害」（45.5%）：基本語では、便秘（30.3%）が最も多く、次いで、胃食道逆流性疾患（9.1%）が多かった。
- 「神経系障害」（39.4%）：基本語では、顔面麻痺（15.2%）が最も多く、次いで、頭痛（9.1%）が多かった。

2.7.4.1.3.4 前治療薬及び併用薬

前治療薬

FAS における前治療薬（全身性の抗腫瘍薬を除く）を、解剖治療化学分類法（ATC）クラス及びサブクラス別に 20260_add/Table1-2 に示す。

ほとんどの被験者（78.8%）が前治療薬を使用していた。多くの被験者が使用していた前治療薬（ATC サブクラス）（20％以上）は、カルシウムチャネル遮断薬（45.5％）、鎮痛薬（36.4%）、胃酸関連疾患用薬（30.3%）、便秘薬（30.3%）、レニン・アンジオテンシン系作用薬（30.3%）、脂質修飾剤（21.2%）及び眼科用薬（21.2%）であった。

骨疾患に対する治療薬は 9.1%の被験者が使用していた（20260_add/Table1-2）。

前治療としての全身性抗腫瘍療法

前治療で使用された全身性の抗腫瘍薬を、被験者ごとに B003593/一覧表 16.2.4-7 に示す。

アンドロゲン受容体阻害薬（エンザルタミド、アパルタミド、ビカルタミド、フルタミド、クロルマジノン酢酸エステルなど）、チトクローム P450（CYP）17 酵素阻害薬（アビラテロン酢酸エステル、TAK-700 など）、性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログ（アンドロゲン除去療法）、性ホルモン製剤及び性腺刺激ホルモン製剤の前治療歴のあるものは、治験実施計画書に規定した除外基準により本試験に組入れられなかった。

前治療として全身性抗腫瘍療法を受けた被験者は 15 例（45.5%）であった（表 2.7.4.1-11）。最も多くの被験者が使用していた全身性の抗腫瘍薬は、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（B003593/一覧表 16.2.4-7）。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。

唾液腺癌に対する前治療としての局所療法

試験組入れ時の唾液腺癌に対する前治療としての局所療法を、被験者ごとに B003593/一覧表 16.2.4-7 に示す。

試験組入れ時に唾液腺癌に対する前治療としての放射線療法を受けた被験者は 21 例（63.6%）、外科手術を受けた被験者は 23 例（69.7%）であった（表 2.7.4.1-11）。

併用薬の使用

FAS における併用薬の使用について、ATC クラス及びサブクラス別に 20260_add/Table 1-3 に示す。30 例（90.9%）の被験者が試験期間中に少なくとも 1 剤の併用薬を使用していた。

多くの被験者（30%以上）が使用していた併用薬（ATC サブクラス）は、鎮痛薬 19 例（57.6%）、胃酸関連疾患用薬 17 例（51.5%）、カルシウムチャネル遮断薬 15 例（45.5%）、抗炎症及び抗リウマチ製剤 14 例（42.4%）、便秘薬 13 例（39.4%）及びレニン・アンジオテンシン系作用薬 10 例（30.3%）であった。

投与期間中に骨疾患に対する治療薬を使用していた被験者は、3 例（9.1%）であった。

スタチンの併用

ダロルタミドと乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質との薬物相互作用が知られていることから、スタチンがダロルタミドの安全性に及ぼす影響を検討することとした。スタチンの併用の有無ごとの有害事象の詳細は、2.7.4.2.1.7.5 に示す。

スタチンの併用について、WHO-DD の一般名別に 20260_add/Table 1-4 に示す。

スタチンを併用していた被験者は、5 例（15.2%）であった。使用されたスタチンは、ロスバスタチンカルシウムが 2 例（6.1%）、アトルバスタチンカルシウム、ピタバスタチンカルシウム、プラバスタチンナトリウムが各 1 例（3.0%）であった。

2.7.4.2 有害事象

安全性の解析はすべて記述的解析であり、SP で実施した。安全性解析の詳細は 2.7.4.1.1.2 を参照のこと。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

併用群における有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示す。

SP において、33 例中 28 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 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 の有害事象はみられなかった。

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。

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。

発現割合が高かった有害事象の詳細を、2.7.4.2.1.1.1に示す。

表 2.7.4.2-1 有害事象の要約（SP）

Number of subjects (%) 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: number of subjects, n: number of subjects with event, SAE: serious adverse event, SP: safety analysis population
All percentages are divided by N.
Each subject is counted only once within the same category when the same subject 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

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

本項では、併用群における基本語別の有害事象の発現割合を示す。器官別大分類別の有害事象の発現割合は、2.7.4.2.1.5を参照のこと。

比較的よく見られる有害事象のうち、注目すべき有害事象に該当する事象については、2.7.4.2.1.6 に示す。

2.7.4.2.1.1.1　よく見られる有害事象

発現割合が 5%以上（2 例以上）の有害事象（よく見られる有害事象）を表 2.7.4.2-2 に示す。

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、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、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（20260_add/Table 3.5-3）。

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（20260_add/Table 3.5-4）。

発現割合が 5%以上（2 例以上）のグレード 3 又は 4 の有害事象は、みられなかった（B003593/表 14.3.1-18）。グレード 3 又は 4 の有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.1.3 に、グレード 5 の有害事象は 2.7.4.2.1.2 に示す。

ダロルタミドと関連のあるグレード 3 又は 4 の有害事象は 3 例（9.1%）みられた（20260_add/Table 3.5-1）。ゴセレリンと関連のあるグレード 3 又は 4 の有害事象は 2 例（6.1%）にみられた（20260_add/Table 3.5-2）。詳細は、2.7.4.2.1.1.3 に示す。

よく見られる有害事象のうちの多く（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、嘔吐、倦怠感、発熱及び貧血）は、ダロルタミド又はゴセレリンの服用により発現することが一般的に知られている。

疲労及び高血圧（いずれもグループ化事象）は、注目すべき有害事象として 2.7.4.2.1.6 で詳細に示す。

表 2.7.4.2-2　発現割合が 5%以上の有害事象（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)

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 (%)
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)
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)

SOC: system organ class, PT: preferred term, EAIR: exposure-adjusted incidence rate, n: number of subjects with event, MedDRA: medical dictionary for regulatory activities, 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

ダロルタミドと関連のある有害事象

ダロルタミドと関連のある有害事象の発現割合は、60.6%であった。ダロルタミドと関連のある有害事象は、多くはグレード1（33.3%）又は2（18.2%）であった（表 2.7.4.2-1）。

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（20260_add/Table 3.5-3）。これら事象のほとんどはグレード 1 又は 2 であった（20260_add/Table 3.5-1）。グレード 3 以上のダロルタミドと関連のある有害事象として、心房細動、過敏症、好中球数減少、薬疹が各 1 例（3.0%）に報告された。いずれもグレード 3 であった。

ダロルタミドと関連のあるすべての有害事象のグレード別の発現割合は 20260_add/Table 3.5-1 を参照のこと。

ゴセレリンと関連のある有害事象

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（表 2.7.4.2-1）。

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（20260_add/Table 3.5-4）。グレード 3 以上のゴセレリンと関連のある有害事象として、心房細動、好中球数減少、薬疹が各 1 例（3.0%）に報告された。いずれもグレード 3 であった。

ゴセレリンと関連のあるすべての有害事象のグレード別の発現割合は 20260_add/Table 3.5-2 を参照のこと。

2.7.4.2.1.1.2　有害事象の時期別解析

よく見られる有害事象（5%以上）の発現割合（新たに認められた又は悪化した有害事象）及び有病率を事前に定義した期間（最初の 1 年間は 3 ヵ月間隔、その後 24 ヵ月までは 6 ヵ月間隔）ごとに解析した（20260_add/Table 3.1-3、3.1-4）。

よく見られる有害事象（5%以上）の、時期別の発現割合及び有病率を表 2.7.4.2-3 に示す。

有害事象の発現割合はダロルタミドの投与開始後 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みられた。

よく見られる有害事象の多くは、ダロルタミドの投与開始から 3 ヵ月間又は 6 ヵ月間の有病率が最も高く、その後低下する傾向が示された。

以上、ゴセレリンとの併用下でダロルタミドの投与を受けた被験者において、よく見られる有害事象の発現割合及び重症度は、対象集団において各薬剤で予期されるものと合致していた。

よく見られる有害事象の時期別解析において、ダロルタミドとゴセレリンとの併用では、いずれの薬剤でも既知の予期される毒性の大部分で増大は示されなかった。

表 2.7.4.2-3 よく見られる有害事象（5%以上）の時期別発現割合及び有病率（SP）

			incidence				prevalence			
			N=33 (100%)				N=33 (100%)			
MedDRA PT (v. 27.0)	基本語	Time Interval[a)]	Number of subjects[b)]	Number (%)[c)] of subjects with worst Grade 1/2 AE	Number (%)[c)] of subjects with worst Grade 3/4 AE	Number (%)[c)] of subjects with worst Grade 4 AE	Number of subjects[b)]	Number (%)[d)] of subjects with worst Grade 1/2 AE	Number (%)[d)] of subjects with worst Grade 3/4 AE	Number (%)[d)] of subjects with worst Grade 4 AE
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Entire study	33	6 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	6 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	5 (15.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	5 (15.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	4 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	1 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	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	Entire study	33	6 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	6 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	5 (15.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	5 (15.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	4 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	2 (11.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-
Nasopharyngitis	上咽頭炎	Entire study	33	6 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	6 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	1 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	2 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-

MedDRA PT (v. 27.0)	基本語	Time Interval[a)]	incidence N=33 (100%) Number of subjects[b)]	incidence N=33 (100%) Number (%)[c)] of subjects with worst Grade 1/2 AE	incidence N=33 (100%) Number (%)[c)] of subjects with worst Grade 3/4 AE	incidence N=33 (100%) Number (%)[c)] of subjects with worst Grade 4 AE	prevalence N=33 (100%) Number of subjects[b)]	prevalence N=33 (100%) Number (%)[d)] of subjects with worst Grade 1/2 AE	prevalence N=33 (100%) Number (%)[d)] of subjects with worst Grade 3/4 AE	prevalence N=33 (100%) Number (%)[d)] of subjects with worst Grade 4 AE
Anaemia	貧血	Entire study	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	1 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	Entire study	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-
Hepatic function abnormal	肝機能異常	Entire study	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	3 (15.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	1 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-
Malaise	倦怠感	Entire study	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	1 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA PT (v. 27.0)	基本語	Time Interval[a)]	incidence N=33 (100%) Number of subjects[b)]	incidence N=33 (100%) Number (%)[c)] of subjects with worst Grade 1/2 AE	incidence N=33 (100%) Number (%)[c)] of subjects with worst Grade 3/4 AE	incidence N=33 (100%) Number (%)[c)] of subjects with worst Grade 4 AE	prevalence N=33 (100%) Number of subjects[b)]	prevalence N=33 (100%) Number (%)[d)] of subjects with worst Grade 1/2 AE	prevalence N=33 (100%) Number (%)[d)] of subjects with worst Grade 3/4 AE	prevalence N=33 (100%) Number (%)[d)] of subjects with worst Grade 4 AE
		Month 10 - 12	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-
Pyrexia	発熱	Entire study	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-
Vomiting	嘔吐	Entire study	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-
Weight decreased	体重減少	Entire study	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA PT (v. 27.0)	基本語	Time Interval[a)]	incidence N=33 (100%) Number of subjects[b)]	incidence N=33 (100%) Number (%)[c)] of subjects with worst Grade 1/2 AE	incidence N=33 (100%) Number (%)[c)] of subjects with worst Grade 3/4 AE	incidence N=33 (100%) Number (%)[c)] of subjects with worst Grade 4 AE	prevalence N=33 (100%) Number of subjects[b)]	prevalence N=33 (100%) Number (%)[d)] of subjects with worst Grade 1/2 AE	prevalence N=33 (100%) Number (%)[d)] of subjects with worst Grade 3/4 AE	prevalence N=33 (100%) Number (%)[d)] of subjects with worst Grade 4 AE
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-
Decreased appetite	食欲減退	Entire study	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	1 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-
Headache	頭痛	Entire study	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	1 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-
Hot flush	ほてり	Entire study	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	1 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-
Nausea	悪心	Entire study	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA PT (v. 27.0)	基本語	Time Interval[a)]	incidence N=33 (100%) Number of subjects[b)]	incidence N=33 (100%) Number (%)[c)] of subjects with worst Grade 1/2 AE	incidence N=33 (100%) Number (%)[c)] of subjects with worst Grade 3/4 AE	incidence N=33 (100%) Number (%)[c)] of subjects with worst Grade 4 AE	prevalence N=33 (100%) Number of subjects[b)]	prevalence N=33 (100%) Number (%)[d)] of subjects with worst Grade 1/2 AE	prevalence N=33 (100%) Number (%)[d)] of subjects with worst Grade 3/4 AE	prevalence N=33 (100%) Number (%)[d)] of subjects with worst Grade 4 AE
		Month 4 - 6	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	1 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-
Neutrophil count decreased	好中球数減少	Entire study	33	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	33	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	20	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-
Periodontal disease	歯周病	Entire study	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-
Platelet count decreased	血小板数減少	Entire study	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	1 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	1 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA PT (v. 27.0)	基本語	Time Interval[a)]	incidence N=33 (100%) Number of subjects[b)]	incidence N=33 (100%) Number (%)[c)] of subjects with worst Grade 1/2 AE	incidence N=33 (100%) Number (%)[c)] of subjects with worst Grade 3/4 AE	incidence N=33 (100%) Number (%)[c)] of subjects with worst Grade 4 AE	prevalence N=33 (100%) Number of subjects[b)]	prevalence N=33 (100%) Number (%)[d)] of subjects with worst Grade 1/2 AE	prevalence N=33 (100%) Number (%)[d)] of subjects with worst Grade 3/4 AE	prevalence N=33 (100%) Number (%)[d)] of subjects with worst Grade 4 AE
		Month 10 - 12	16	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-
Pruritus	そう痒症	Entire study	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	2 (11.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	2 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-

AE: adverse event, MedDRA: medical dictionary for regulatory activities, N: number of subjects, PT: preferred term, SP: safety analysis population
a) Month intervals are relative to the start of darolutamide treatment.
b) Total number of subjects in each time interval.
c) Incidence rate of AE over time (by time interval) is defined as number of subjects with any AE arising (new onset) in a specific interval divided by number of subjects in that time interval. A subject is counted only once within each interval.
d) Prevalence rate of AE over time (by time interval) is defined as number of subjects with any AE arising (new onset) in or continuing before a specific interval divided by number of subjects in that time interval. A subject is counted only once within each interval.
Source: 20260_add/Table 3.1-3, 3.1-4

2.7.4.2.1.1.3　グレード 3 又は 4 の有害事象

グレード 3 又は 4 の有害事象を表 2.7.4.2-4 に示す。

グレード 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 18.2%で、いずれもグレード 3 であった。

グレード 3 の有害事象の基本語は、好中球数減少、感染、過敏症、高カルシウム血漿、顎骨壊死、心房細動、薬疹が各 1 例（3.0%）であった。

表 2.7.4.2-4　グレード 3 又は 4 の有害事象（SP）

MedDRA PT v. 27.0	基本語	Darolutamide + Goserelin N=33 Grade 3/4 n (%)	EAIR
Any AEs		6 (18.2)	
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (3.0)	0.1
Infection	感染	1 (3.0)	0.1
Hypersensitivity	過敏症	1 (3.0)	0.1
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (3.0)	0.1
Osteonecrosis of jaw	顎骨壊死	1 (3.0)	0.1
Atrial fibrillation	心房細動	1 (3.0)	0.1
Drug eruption	薬疹	1 (3.0)	0.1

AE: adverse event, EAIR: exposure-adjusted incidence rate, MedDRA: medical dictionary for regulatory activities, N: number of subjects, PT: preferred term, SP: safety analysis population
A subject is counted only once within each preferred term.
Source: B003593/表 14.3.1-18, 20260_add/Table 3.1-2

ダロルタミドと関連のあるグレード 3 又は 4 の有害事象

ダロルタミドと関連のあるグレード 3 又は 4 の有害事象を 20260_add/Table 3.9-1 に示す。

ダロルタミドと関連のあるグレード 3 の有害事象は、3 例（9.1%）に発現した。ダロルタミドと関連のあるグレード 3 の有害事象の基本語は、心房細動、過敏症、好中球数減少、薬疹が各 1 例（3.0%）であった。ダロルタミドと関連のあるグレード 4 の有害事象はみられなかった。

ゴセレリンと関連のあるグレード 3 又は 4 の有害事象

ゴセレリンと関連のあるグレード 3 又は 4 の有害事象を 20260_add/Table 3.9-2 に示す。

ゴセレリンと関連のあるグレード 3 の有害事象は、2 例（6.1%）に発現した。ゴセレリンと関連のあるグレード 3 の有害事象の基本語は、心房細動、好中球数減少、薬疹が各 1 例（3.0%）であった。ゴセレリンと関連のあるグレード 4 の有害事象はみられなかった。

2.7.4.2.1.2　死亡

併用群で認められた死亡の要約を表 2.7.4.2-5 に示す。

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。

表 2.7.4.2-5 死亡の要約（ITT）

Subject ID/Sex/Age	Date of PD (Investigator) Clinical PD	Date of PD (Investigator) RECIST PD	Date of PD (Central) RECIST PD	End date or discontinuation date of treatment	Last dose (mg) per day of study drug	Date of Death (Relative day)	Cause of Death
S01-[redacted] /F/6[redacted]		20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	1200	20[redacted] (538)	Primary Disease （原病死）
S01-[redacted] /M/7[redacted]		20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	1200	20[redacted] (274)	Primary Disease （原病死）
S02-[redacted] /M/5[redacted]		20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	1200	20[redacted] (122)	Progression of Primary Disease （原病の悪化）
S03-[redacted] /M/7[redacted]		20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	1200	20[redacted] (163)	Parotid gland cancer （耳下腺がん）
S06-[redacted] /F/7[redacted]		20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	1200	20[redacted] (449)	Progression of Primary Disease （原病悪化）
S08-[redacted] /M/6[redacted]		20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	1200	20[redacted] (163)	Progression of Primary Disease （原疾患悪化による）
S09-[redacted] /M/7[redacted]		20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	1200	20[redacted] (332)	Primary Disease （原疾患）
S12-[redacted] /F/4[redacted]		20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	1200	20[redacted] (336)	Primary Disease （原疾患による）

F: female, M: male, ID: identification, ITT: intention to treatment, PD: progressive disease, RECIST: response evaluation criteria in solid tumors
Source: B003593/一覧表 14.3.2-2, 16.2.5-4, 16.2.5-2, 20260_add/Table 6-7

グレード 5 の有害事象

グレード 5 の（死亡に至った）有害事象（グレード 5 の心血管系事象を含む）の発現はなかった（表 2.7.4.2-2）。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を、表 2.7.4.2-6 に示す。

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（20260_add/Table 3.14-1）。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各 1 例（3.0%）であった（20260_add/Table 3.14-2）。

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（20260_add/Table 3.10-1）。

以下の重篤な有害事象のグレード別の発現割合を、20260_add/Table 3.11-1、3.11-2、3.12-1、3.12-2、3.13-1、3.14-1 及び 3.14-2 に示す。

- ダロルタミドの投与中止に至った重篤な有害事象（6.1%）
- ダロルタミドの投与中断に至った重篤な有害事象（12.1%）
- ダロルタミドの減量に至った重篤な有害事象（0%）

- 治験責任（分担）医師によりダロルタミドと関連ありと判断された重篤な有害事象（9.1%）
- ゴセレリンの投与中止に至った重篤な有害事象（3.0%）
- ゴセレリンの投与中断に至った重篤な有害事象（0%）
- 治験責任（分担）医師によりゴセレリンと関連ありと判断された重篤な有害事象（3.0%）

表 2.7.4.2-6 重篤な有害事象（SP）

MedDRA PT v. 27.0	基本語	Darolutamide + Goserelin N=33 Total n (%)	EAIR per 100 PY [a]
Any SAE		6 (18.2)	
Infection	感染	1 (3.0)	0.1
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (3.0)	0.1
Hypersensitivity	過敏症	1 (3.0)	0.1
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (3.0)	0.1
Osteonecrosis of jaw	顎骨壊死	1 (3.0)	0.1
Pyrexia	発熱	1 (3.0)	0.1

AE: adverse event, EAIR: exposure-adjusted incidence rate, MedDRA: medical dictionary for regulatory activities, N: number of subjects (100%), n: number of subjects with event, PT: preferred term, PY: per year, SAE: serious adverse event, SP: safety analysis population
a: EAIR of AEs, defined as the number of subjects with a given AE divided by the total darolutamide/goserelin treatment duration of all subjects in years. The rate is expressed in 100 subject years.
Note: A subject is counted only once within each preferred term.
Source: B003593/表 14.3.1-43, 20260_add/Table 3.10-2

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象

ダロルタミド又はゴセレリンの投与中止に至った有害事象の概要及び発現割合を、表 2.7.4.2-7 に示す。

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%）であり、当該被験者は、ダロルタミドの投与も中止した。

ダロルタミド及びゴセレリンの投与中止に至ったすべての有害事象のグレード別の発現割合は、それぞれ 20260_add/Table 3.2-1 及び 3.2-2 を参照のこと。

ダロルタミド及びゴセレリンの投与中止に至ったダロルタミドと関連のある有害事象及びゴセレリンと関連のある有害事象のグレード別の発現割合は、それぞれ 20260_add/Table 3.6-1 及び 3.6-2 を参照のこと。

表 2.7.4.2-7　ダロルタミド又はゴセレリンの投与中止に至った有害事象の発現割合（SP）

		Darolutamide + Goserelin N=33 n (%)
Any AE leading to discontinuation of darolutamide		2 (6.1)
Worst CTCAE grade:	Grade 1	0 (0.0)
	Grade 2	1 (3.0)
	Grade 3	1 (3.0)
	Grade 4	0 (0.0)
	Grade 5	0 (0.0)
AEs (any grade) by MedDRA PT (v. 27.0)		
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (3.0)
Pyrexia	発熱	1 (3.0)
Hypersensitivity	過敏症	1 (3.0)
Any AE leading to discontinuation of goserelin		1 (3.0)
Worst CTCAE grade:	Grade 1	0 (0.0)
	Grade 2	1 (3.0)
	Grade 3	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)
	Grade 5	0 (0.0)
AEs (any grade) by MedDRA PT (v. 27.0)		
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (3.0)
Pyrexia	発熱	1 (3.0)

AE: adverse event, CTCAE: common terminology criteria for adverse events, MedDRA: medical dictionary for regulatory activities, N: number of subjects (100%), n: number of subjects with event, PT: preferred term, SP: safety analysis population
Note: A subject may have more than one entry.
CTCAE version 5.0
Source: B003593/表 14.3.1-3, 20260_add/Table 3.2-1, 3.2-2

投与中断に至った有害事象

ダロルタミド又はゴセレリンの投与中断に至った有害事象の概要及び発現割合を、表 2.7.4.2-8 に示す。

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。

ダロルタミド及びゴセレリンの投与中断に至った有害事象のグレード別の発現割合は、それぞれ 20260_add/Table 3.3-1 及び 3.3-2 を参照のこと。

ダロルタミド及びゴセレリンの投与中断に至ったダロルタミドと関連のある有害事象及びゴセレリンと関連のある有害事象のグレード別の発現割合は、それぞれ 20260_add/Table 3.7-1 及び 3.7-2 を参照のこと。

表 2.7.4.2-8　ダロルタミド又はゴセレリンの投与中断に至った有害事象の発現割合（SP）

		Darolutamide + Goserelin N=33 n (%)
Any AE leading to interruption of darolutamide		8 (24.2)
Worst CTCAE grade:	Grade 1	2 (6.1)
	Grade 2	3 (9.1)
	Grade 3	3 (9.1)
	Grade 4	0 (0.0)
	Grade 5	0 (0.0)
AEs (any grade) by MedDRA PT (v. 27.0)		
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (3.0)
Pyrexia	発熱	2 (6.1)
Contrast media reaction	造影剤反応	1 (3.0)
Hypersensitivity	過敏症	1 (3.0)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	1 (3.0)
Infection	感染	1 (3.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.0)
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	1 (3.0)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (3.0)
Any AE leading to interruption of goserelin		1 (3.0)
Worst CTCAE grade:	Grade 1	1 (3.0)
	Grade 2	0 (0.0)
	Grade 3	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)
	Grade 5	0 (0.0)
AEs (any grade) by MedDRA PT (v. 27.0)		
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	1 (3.0)

AE: adverse event, CTCAE: common terminology criteria for adverse events, MedDRA: medical dictionary for regulatory activities, N: number of subjects (100%), n: number of subjects with event, PT: preferred term, SP: safety analysis population
Note: A subject may have more than one entry.
CTCAE version 5.0
Source: B003593/表 14.3.1-3, 20250_add/Table 3.3-1, 3,3-2

減量に至った有害事象

ダロルタミドの減量に至った有害事象の概要及び発現割合を、表 2.7.4.2-9 に示す。

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。

ダロルタミドの減量に至った有害事象のグレード別の発現割合は、20260_add/Table 3.4-1 を参照のこと。

ダロルタミドの減量に至った治験薬と関連のある有害事象は、20260_add/Table 3.8-1 を参照のこと。

表 2.7.4.2-9 ダロルタミドの減量に至った有害事象の発現割合（SP）

		Darolutamide + Goserelin N=33 n (%)
Any AE leading to dose reduction of darolutamide		1 (3.0)
Worst CTCAE grade:	Grade 1	0 (0.0)
	Grade 2	0 (0.0)
	Grade 3	1 (3.0)
	Grade 4	0 (0.0)
	Grade 5	0 (0.0)
AEs (any grade) by MedDRA PT (v. 27.0)		
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (3.0)

AE: adverse event, CTCAE: common terminology criteria for adverse events, MedDRA: medical dictionary for regulatory activities, N: number of subjects (100%), n: number of subjects with event, PT: preferred term, SP: safety analysis population
Note: A subject may have more than one entry.
CTCAE version 5.0
Source: B003593/表 14.3.1-3, 20260_add/Table 3.4-1

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

併用群での有害事象の器官別大分類及びグレード別の発現割合を表 2.7.4.2-10 に示す。

最も発現割合の高かった器官別大分類は「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」で、それぞれ 39.4%であった。

これらの器官別大分類に含まれる有害事象のうち、グレード 4 の事象が認められず、グレード 3 の事象が認められたのは、器官別大分類の「感染症および寄生虫症」「臨床検査」「皮膚および皮下組織障害」「筋骨格系および結合組織障害」「心臓障害」「免疫系障害」又は「代謝および栄養障害」において各 1 例であった。その他の事象はいずれもグレード 1 又は 2 であった。

表 2.7.4.2-10 有害事象の器官別大分類（SP）

MedDRA SOC v. 27.0	器官別大分類	Worst CTCAE grade					
		Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
All SOCs		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)
Investigations	臨床検査	13 (39.4)	8 (24.2)	4 (12.1)	1 (3.0)	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)
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)
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)
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)
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)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (9.1)	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	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)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (9.1)	3 (9.1)	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)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (6.1)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (6.1)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye disorders	眼障害	2 (6.1)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (6.1)	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)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (6.1)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: total number of subjects (100%), n: number of subjects with event, SP: safety analysis population, SOC: system organ class
CTCAE version 5.0
Source: B003593/表 14.3.1-8, 14.3.1-18

併用群での重篤な有害事象の器官別大分類別の発現割合を表 2.7.4.2-11 に示す。

重篤な有害事象の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」「血液およびリンパ系障害」「筋骨格系および結合組織障害」「一般・全身障害および投与部位の状態」「代謝および栄養障害」及び「免疫系障害」が、それぞれ 3.0%であった。

表 2.7.4.2-11 重篤な有害事象の器官別大分類（SP）

MedDRA SOC Version 27.0	器官別大分類	Darolutamide + Goserelin N=33 n (%)
All SOCs		6 (18.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (3.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (3.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (3.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (3.0)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (3.0)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: total number of subjects (100%), n: number of subjects with event, SP: safety analysis population, SOC: system organ class
Source: B003593/表 14.3.1-43

2.7.4.2.1.6 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、ADT 又は抗アンドロゲン薬に関連する潜在的又は既知のリスクである事象又は疾患と定義した。ADT に関連する有害事象には、疲労/無力症、骨折、転倒、血管拡張/潮紅、乳房障害/女性化乳房、高血圧、糖尿病・高血糖及び心臓障害、精神的機能障害、抑うつ気分障害、脳血管障害、体重減少が含まれ[1, 2, 3]、抗アンドロゲン薬に関連する有害事象には、発疹及び痙攣発作が含まれる[4, 5]。

注目すべき有害事象の解析では、同義又は病態生理学的に関連のある有害事象（基本語）をグループ化した。グループ化事象は mHSPC を対象とした第Ⅲ相試験である試験 17777 のデータに基づいて選択し、事前に定義した。

MedDRA 検索に使用した用語は、統計解析計画書第 1.0 版（20260_add/SAP/Section 7.5）に定義する。

併用群では、注目すべき有害事象について、以下の表を作成した。

- グレード別の発現割合（20260_add/Table 3.15-1）
- 発現割合が高かった事象（5%以上）の時期別発現割合（20260_add/Table 3.15-2）
- 発現割合が高かった事象（5%以上）の時期別有病率（20260_add/Table 3.15-3）
- ダロルタミド又はゴセレリンの、投与中止、投与中断又は減量に至った事象の発現割合（20260_add/Table3.17-1、3.17-2、3.18-1、3.18-2、3.19-1）
- 重篤な有害事象の発現割合（20260_add/Table 3.16-1）

更に、以下の有害事象の要約表を作成した。

- MedDRA ラベリング分類（MLG）として示される、事前に定義しカスタマイズした MedDRA 検索式を用いた有害事象の要約表。MLG は Bayer 社内のコーディングの専門家によって作成及び管理されており、所定の医学的概念を記述するために関連する MedDRA 基本語と一致している。

注目すべき有害事象の発現割合及び曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）を表 2.7.4.2-12 に示す。

表 2.7.4.2-12 ADT 又は抗アンドロゲン薬に関連する注目すべき有害事象の発現割合及び曝露期間で調整した発現率（SP）

Grouped AE term Preferred term MedDRA Version 27.0	MLGグループ化事象 基本語	Darolutamide + Goserelin N=33	
		n (%)	EAIR (per 100 subject years)
Fatigue/asthenic conditions	疲労/無力症	3 (9.1%)	
Malaise	倦怠感	3 (9.1%)	0.4
Weight decreased	体重減少	3 (9.1%)	
Weight decreased	体重減少	3 (9.1%)	0.4
Vasodilatation and flushing	血管拡張・潮紅	2 (6.1%)	
Hot flush	ほてり	2 (6.1%)	0.3
Bone fractures excluding pathological fractures	骨折（病的骨折を除く）	2 (6.1%)	
Fractured sacrum	仙骨骨折	1 (3.0%)	0.1
Rib fracture	肋骨骨折	1 (3.0%)	0.1
Cardiac disorders	心臓障害	2 (6.1%)	
Arrhythmia	不整脈	1 (3.0%)	0.1
Atrial fibrillation	心房細動	1 (3.0%)	0.1
Diabetes mellitus and hyperglycemia	糖尿病・高血糖	1 (3.0%)	
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	1 (3.0%)	0.1
Rash	発疹	1 (3.0%)	
Drug eruption	薬疹	1 (3.0%)	0.1

AE: Adverse Event, EAIR: exposure-adjusted incidence rate, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, MLG: MedDRA labeling grouping, N: total number of subjects (100%), n: number of subjects with event, SP: safety analysis population
Note: A subject is counted only once within each preferred term.
Source: 20260_add/Table 3.1-2, 3.15-1

注目すべき有害事象に関して得られた情報を、以下の各項に記載する。

注目すべき有害事象について、発現割合及び有病率の時期別解析を行った（表 2.7.4.2-13）。

表 2.7.4.2-13 ADT 又は抗アンドロゲン薬に関連する注目すべき有害事象の時期別発現割合及び有病率（SP）

			incidence				prevalence			
			N=33 (100%)				N=33 (100%)			
MedDRA PT (v. 27.0)	基本語	Time Interval[a)]	Number of subjects[b)]	Number (%) of subjects with worst Grade 1/2 AE	Number (%) of subjects with worst Grade 3/4 AE	Number (%) of subjects with worst Grade 4 AE	Number of subjects[b)]	Number (%) of subjects with worst Grade 1/2 AE	Number (%) of subjects with worst Grade 3/4 AE	Number (%) of subjects with worst Grade 4 AE
Malise	倦怠感	Entire study	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	1 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-
Weight decreased	体重減少	Entire study	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-
Hot flush	ほてり	Entire study	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	1 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-
Arrhythmia	不整脈	Entire study	33	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-

MedDRA PT (v. 27.0)	基本語	Time Interval[a)]	incidence N=33 (100%) Number of subjects[b)]	incidence N=33 (100%) Number (%) of subjects with worst Grade 1/2 AE	incidence N=33 (100%) Number (%) of subjects with worst Grade 3/4 AE	incidence N=33 (100%) Number (%) of subjects with worst Grade 4 AE	prevalence N=33 (100%) Number of subjects[b)]	prevalence N=33 (100%) Number (%) of subjects with worst Grade 1/2 AE	prevalence N=33 (100%) Number (%) of subjects with worst Grade 3/4 AE	prevalence N=33 (100%) Number (%) of subjects with worst Grade 4 AE
Atrial fibrillation	心房細動	Entire study	33	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	33	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	33	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-
Drug eruption	薬疹	Entire study	33	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	33	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	33	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-
Fractured sacrum	仙骨骨折	Entire study	33	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	Entire study	33	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-

MedDRA PT (v. 27.0)	基本語	Time Interval[a)]	incidence N=33 (100%) Number of subjects[b)]	incidence N=33 (100%) Number (%) of subjects with worst Grade 1/2 AE	incidence N=33 (100%) Number (%) of subjects with worst Grade 3/4 AE	incidence N=33 (100%) Number (%) of subjects with worst Grade 4 AE	prevalence N=33 (100%) Number of subjects[b)]	prevalence N=33 (100%) Number (%) of subjects with worst Grade 1/2 AE	prevalence N=33 (100%) Number (%) of subjects with worst Grade 3/4 AE	prevalence N=33 (100%) Number (%) of subjects with worst Grade 4 AE
Rib fracture	肋骨骨折	Entire study	33	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 1 - 3	33	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 4 - 6	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 7 - 9	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 10 - 12	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 13 - 18	14	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month 19 - 24	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Month >= 25	0	-	-	-	0	-	-	-

AE: adverse event, MedDRA: medical dictionary for regulatory activities, N: number of subjects, PT: preferred term, SP: safety analysis population
a) Month intervals are relative to the start of darolutamide or placebo treatment.
b) Total number of subjects in each time interval of treatment-emergent period.
Source: 20260_add/Table 3.15-2, 3.15-3

2.7.4.2.1.6.1 疲労/無力症

ADT を受けている患者にとって、疲労は一般的、かつよく知られた問題であるが、ADT が疲労の原因となるかを含め、この問題に関する体系的な研究はほとんど行われていない[6, 7, 8]。ADT による疲労を、癌患者全般に認められる他の原因による疲労（すなわち、癌関連疲労）と区別することは困難である。

グループ化事象「疲労/無力症」の MedDRA 検索に使用した用語及び報告された基本語を以下に示す。

Fatigue/asthenic conditions:
- MedDRA search terms (20260_add/SAP v. 1.0.00):
  - MLG: Decreased general strength and energy
  - PTs: Lethargy; Malaise
  - PT: Chronic fatigue syndrome (without LLTs: Myalgic encephalomyelitis; Post viral debility; Post viral fatigue; Post viral fatigue syndrome; Royal Free disease)

「疲労/無力症」は、3 例（9.1%）に認められた（表 2.7.4.2-12）。「疲労/無力症」に含まれた基本語はいずれも倦怠感で、その発現割合は 9.1%であった（表 2.7.4.2-2）。

「疲労/無力症」の重症度は、グレード 1 が 1 例（3.0%）、グレード 2 が 2 例（6.1%）であった。グレード 3 以上の「疲労/無力症」の発現はなかった（20260_add/Table 3.15-1）。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（20260_add/Table 3.5-3、3.5-4）。

「疲労/無力症」を時期別に解析した結果、「疲労/無力症」は最初の 3 ヵ月で 9.1%に認められたが、4 ヵ月以降は「疲労/無力症」の発現はなかった（表 2.7.4.2-13）。「疲労/無力症」の有病率は、4～6 ヵ月までは 10%程度であったが 7 ヵ月以降は低下し、10 ヵ月以降の有病率は 0%であった。

重篤な「疲労/無力症」は、みられなかった（20260_add/Table 3.16-1）。ダロルタミドの投与中止、休薬又は減量に至った「疲労/無力症」はみられなかった（20260_add/Table 3.17-1、3.18-1、3.19-1）。ゴセレリンの投与中止又は休薬に至った「疲労/無力症」はみられなかった（20260_add/Table 3.17-2、3.18-2）。

以上、ゴセレリンとの併用下でのダロルタミド投与による疲労/無力症のリスクの上昇のエビデンスは示されなかった。

2.7.4.2.1.6.2 骨折（病的骨折を除く）

ADT は骨粗鬆症及び骨減少症のリスク上昇と関連がある。ADT 開始後 1 年間の骨密度（BMD）の減少量は約 5%である[9]。ADT を受けている患者での BMD 減少及び骨粗鬆症リスク上昇は、骨折のリスク上昇につながり、ひいては死亡のリスク上昇にも関連する[1, 3, 10]。

グループ化事象「骨折（病的骨折を除く）」の MedDRA 検索に使用した用語及び報告された基本語を以下に示す。

Bone fractures (excluding pathological fractures):

- MedDRA search terms (20260_add/SAP v. 1.0.00):
  - HLT: Fractures and dislocations NEC (without PTs: Joint dislocation; Joint dislocation pathological)
  - HLT: Limb fractures and dislocations (without PT: Radial head dislocation)
  - HLT: Pelvic fractures and dislocations
  - HLT: Skull fractures; facial bone fractures and dislocations
  - HLT: Spinal fractures and dislocations (without PT: Dislocation of vertebra)
  - HLT: Thoracic cage fractures and dislocations (without PT: Dislocation of sternum)
  - Exclude PT: pathological fractures

「骨折」は、2 例（6.1%）に認められた（表 2.7.4.2-12）。「骨折」の基本語は、仙骨骨折及び肋骨骨折が各 1 例（3.0%）であった。肋骨骨折は、ダロルタミド及びゴセレリンと関連ありと判定されたが、仙骨骨折はダロルタミド及びゴセレリンと関連なしと判定された（20260_add/Table 3.5-3、3.5-4）。

「骨折」の重症度はいずれもグレード 2 であり、グレード 3 以上の「骨折」の発現はなかった（20260_add/Table 3.15-1）。

重篤な「骨折」はみられなかった（20260_add/Table 3.16-1）。ダロルタミドの投与中止、投与中断又は減量に至った「骨折」は認められなかった（20260_add/Table 3.17-1、3.18-1、3.19-1）。ゴセレリンの投与中止又は投与中断に至った「骨折」は認められなかった（20260_add/Table 3.17-2、3.18-2）。

骨保存薬の使用の有無別の「骨折」

試験組入れ時の骨保存薬の使用の有無別の「骨折」について、20260_add/Table 3.20-1 に示す。

試験組入れ前に骨保存薬の投与を受けた被験者は 4 例（12.1%）であった。骨保存薬は ATC コードに基づいた。バゼドキシフェン酢酸塩が 1 例（3.0%）に、デノスマブが 3 例（9.1%）に使用された。

試験中に「骨折」を発現した 2 例は、いずれも試験組入れ前に骨保存薬のバゼドキシフェン酢酸塩又はデノスマブの投与を受けていた。当該被験者は、試験組入れ後も継続して骨保存薬の投与を受けていた。

試験組入れ後に骨保存薬の投与を受けた被験者は、骨折を発現した 2 例を含む計 4 例（12.1%）であった。

「骨折」までの期間

最初の「骨折」までの期間の範囲（打切りデータを含む）は、1.4～20.3 ヵ月であった（20260_add/Table 3.20-2）。

まとめ

多くの被験者が試験組入れ前に骨保存薬の投与を受けていなかった。試験組入れ前に骨保存薬の投与を受けていた 4 例中 2 例は骨折したものの、他の 2 例では骨折することなく治験薬の投与を継続できた。曝露期間で調整した発現率及び経時的な発現割合の変化がみられなかったことから、ゴセレリンとの併用下でのダロルタミド投与による骨折のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

2.7.4.2.1.6.3 転倒

長期の ADT は転倒及び外傷のリスク上昇と関連があり、筋肉量の減少（サルコペニア）及び筋失調によるものと考えられている[11]。

グループ化事象「転倒」の MedDRA 検索に使用した用語及び報告された基本語を以下に示す。

Fall:
- MedDRA search terms (20260_add/SAP v. 1.0.00):
  - PT: Fall
  - PT: Accident

「転倒」を発現した被験者はいなかった（表 2.7.4.2-12）。

したがって、ゴセレリンとの併用下でのダロルタミド投与による転倒リスクの上昇は示されなかった。

2.7.4.2.1.6.4 血管拡張・潮紅

ほてりは、ADT の血管運動性の影響としてよく見られ、人によっては生活の質（QOL）に影響が及ぶこともあり、ADT の不遵守の原因になることもある[1]。

グループ化事象「血管拡張・潮紅」の MedDRA 検索に使用した用語及び報告された基本語を以下に示す。

Vasodilatation and flushing:
- MedDRA search terms (20260_add/SAP v. 1.0.00):
  - MLG: Vasodilatation and flushing

「血管拡張・潮紅」は、2 例（6.1%）に認められた（表 2.7.4.2-12）。「血管拡張・潮紅」の基本語はいずれも、ほてりであった。ほてりの重症度は、いずれもグレード 1 であった（20260_add/Table 3.15-1）。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（20260_add/Table 3.5-3、3.5-4）。

「血管拡張・潮紅」を時期別に解析した結果、「血管拡張・潮紅」は最初の 3 ヵ月で 6.1%に認められたが、4 ヵ月以降は「血管拡張・潮紅」の発現はなかった（表 2.7.4.2-13）。「血管拡張・潮紅」の有病率は、4～6 ヵ月で 10%、その後低下傾向を示した。

以上、ゴセレリンとの併用下でのダロルタミド投与による血管拡張・潮紅のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

2.7.4.2.1.6.5 乳房障害/女性化乳房

女性化乳房は ADT の副作用としてよく知られている[2]。

グループ化事象「乳房障害/女性化乳房」の MedDRA 検索に使用した用語及び報告された基本語を以下に示す。

Breast disorders/gynecomastia:
- MedDRA search terms (20260_add/SAP v. 1.0.00):
  - HLGT: Breast disorders

「乳房障害/女性化乳房」を発現した被験者はいなかった（表 2.7.4.2-12）。

したがって、ゴセレリンとの併用下でのダロルタミド投与による「乳房障害/女性化乳房」のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

2.7.4.2.1.6.6 発疹

発疹は既存の抗アンドロゲン薬の既知の副作用である[12)]。

グループ化事象「発疹」の MedDRA 検索に使用した用語及び報告された基本語を以下に示す。

Rash:
- MedDRA search terms (20260_add/SAP v. 1.0.00):
  - MLG: Rash
  - MLG: Skin erythema
  - PT: Dermatitis

「発疹」は、1 例（3.0%）に認められた（表 2.7.4.2-12）。「発疹」に含まれた基本語は、薬疹であった。

「発疹」の重症度は、グレード 3 であった（20260_add/Table 3.15-1）。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（20260_add/Table 3.5-3、3.5-4）。

「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（表 2.7.4.2-13）。

重篤な「発疹」は認められなかった（20260_add/Table 3.16-1）。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」はみられなかった（20260_add/Table 3.17-1、3.17-2、3.18-1、3.18-2、3.19-1）。

以上のことから、ゴセレリンとの併用下でのダロルタミド投与が発疹の要因となる可能性があると考えられた。

2.7.4.2.1.6.7 高血圧

FAS において、半数以上の被験者が高血圧の病歴を有していた（60.6%）（20260_add/Table 1-1）。

事前に定義したグループ化事象「高血圧」（MLG）の MedDRA 検索に使用した用語及び報告された基本語を以下に示す。

Hypertension (data-driven grouping):
- MedDRA search terms (20260_add/SAP v. 1.0.00):
  - MLG: Hypertension

「高血圧」を発現した被験者はいなかった（20260_add/Table 3.15-1）。

したがって、ゴセレリンとの併用下でのダロルタミド投与による高血圧のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

2.7.4.2.1.6.8 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[1)]。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[13)]。

注目すべき有害事象の解析において、事前に定義したグループ化事象「心臓障害」には、高位グループ語の「不整脈」、「冠動脈障害」及び「心不全」を含めた。グループ化事象「心臓障害」の MedDRA 検索に使用した用語及び報告された基本語を以下に示す。

Cardiac disorders:
- MedDRA search terms (20260_add/SAP v. 1.0.00):
  - HLGT: Cardiac arrhythmias
  - HLGT: Coronary artery disorders
  - HLGT: Heart failures

「心臓障害」は、2 例（6.1%）に認められた（表 2.7.4.2-12）。「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（20260_add/Table 3.16-1）。

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（表 2.7.4.2-10）。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（2.7.4.2.1.2）。

「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」の発現割合は、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（表 2.7.4.2-12）。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（20260_add/Table 3.15-1）。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（20260_add/Table 3.5-3、3.5-4、3.17-1、3.17-2、3.18-1、3.18-2、3.19-1）。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（B003593/一覧表 16.2.4-11）。

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（20260_add/Table 1-1）。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（2.7.4.4.2）。

以上、ゴセレリンとの併用下でのダロルタミド投与による催不整脈作用は示唆されなかった。したがって、ゴセレリンとの併用下でのダロルタミド投与による心臓障害のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

2.7.4.2.1.6.9 糖尿病・高血糖

ADT は代謝変化と関連し、インスリン抵抗性が増大し、糖尿病を誘発する[1)]。

グループ化事象「糖尿病・高血糖」の MedDRA 検索に使用した用語及び報告された基本語を以下に示す。

Diabetes mellitus and hyperglycemia:
- MedDRA search terms (20260_add/SAP v. 1.0.00):
  - MLG: Hyperglycemia
  - PTs: Diabetes mellitus; Diabetes mellitus inadequate control; Diabetic metabolic decompensation; Type 2 diabetes mellitus; Diabetic ketoacidosis

「糖尿病・高血糖」は 1 例（3.0%）に認められた（表 2.7.4.2-12）。「糖尿病・高血糖」に含まれた基本語は尿中ブドウ糖陽性であった。当該事象は非重篤で、重症度はグレード 1、ダロルタミド及びゴセレリンと関連なしと判定された（20260_add/Table 3.5-3、3.5-4、3.15-1、3.16-1）。当該事象によりダロルタミド及びゴセレリンの投与中断となった（20260_add/Table 3.18-1、3.18-2）。

時期別の解析において、「糖尿病・高血糖」の発現割合は治験薬投与開始から 3 ヵ月間が最も高く、その後低下した（表 2.7.4.2-13）。「糖尿病・高血糖」の有病率は治験薬投与開始から 4～6 ヵ月までが最も高く、その後低下した。

ダロルタミドの投与中止又は減量に至った「糖尿病・高血糖」、ゴセレリンの投与中止に至った「糖尿病・高血糖」は認められなかった（20260_add/Table 3.17-1、3.17-2、3.19-1）。

以上、ゴセレリンとの併用下でのダロルタミド投与による糖尿病・高血糖のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

2.7.4.2.1.6.10 精神的機能障害

精神的機能障害又は認知障害と ADT の関連が科学論文で報告されているが、因果関係や関連する臨床像（すなわち、影響を受ける認知機能のドメイン）は明らかになっていない[14, 15, 16)]。

グループ化事象「精神的機能障害」の MedDRA 検索に使用した用語及び報告された基本語を以下に示す。

Mental impairment disorders:
- MedDRA search terms (20260_add/SAP v. 1.0.00):
  - HLGT: Mental impairment disorders

「精神的機能障害」を発現した被験者はいなかった（表 2.7.4.2-12）。

以上、ゴセレリンとの併用下でのダロルタミド投与による精神的機能障害のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

2.7.4.2.1.6.11 抑うつ気分障害

疫学データから、約 3 分の 1 の患者は前立腺癌の診断後 12 ヵ月以内に大きな苦痛を感じることが示唆され、自殺リスクが対照と比べて 4 倍高くなることが示されている[17)]。気分変化と ADT との関連については、相反したエビデンスが得られており、作用機序は明らかになっていない。

グループ化事象「抑うつ気分障害」の MedDRA 検索に使用した用語及び報告された基本語を以下に示す。

Depressed mood disorders:
- MedDRA search terms (20260_add/SAP v. 1.0.00):
  - HLGT: Depressed mood disorders and disturbances

「抑うつ気分障害」を発現した被験者はいなかった（表 2.7.4.2-12）。

以上、ゴセレリンとの併用下でのダロルタミド投与による抑うつ気分障害のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

2.7.4.2.1.6.12 脳血管障害

グループ化事象「脳虚血」及び「脳出血・頭蓋内出血」の MedDRA 検索に使用した用語及び報告された基本語を以下に示す。

Cerebral ischaemia:
- MedDRA search terms (20260_add/SAP v. 1.0.00):
  - MLG: Cerebral infarction and stroke not specified as hemorrhagic or ischemic
  - MLG: Cerebral ischemic infarction and stroke
  - PTs: Cerebral ischaemia; Transient ischaemic attack

Cerebral and intracranial hemorrhage:
- MedDRA search terms (20260_add/SAP v. 1.0.00):
  - MLG: Cerebral and intracranial hemorrhage

「脳虚血」及び「脳出血・頭蓋内出血」を発現した被験者はいなかった（表 2.7.4.2-12）。

以上、ゴセレリンとの併用下でのダロルタミド投与による脳虚血、脳及び頭蓋内出血のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

2.7.4.2.1.6.13 痙攣発作

抗アンドロゲン薬を投与された患者では、痙攣発作リスクの上昇が認められている[4, 5)]。ダロルタミドの非臨床及び臨床データから、ダロルタミドの血液脳関門の透過性は低いと考えられ、痙攣誘発作用の可能性は示唆されなかった。したがって、試験 20260 では痙攣発作の病歴を有する患者の組入れを可能とした。

痙攣発作（MLG「痙攣発作」）の病歴を有する被験者はいなかった（20260_add/Table 6-3）。

グループ化事象「痙攣発作」の MedDRA 検索に使用した用語及び報告された基本語を以下に示す。

Seizures:
- MedDRA search terms (20260_add/SAP v. 1.0.00):
  - MLG: Seizures

「痙攣発作」を発現した被験者はいなかった（表 2.7.4.2-12）。

以上、ゴセレリンとの併用下でのダロルタミド投与による痙攣発作のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

2.7.4.2.1.6.14 体重減少

ADT は身体組成の変化に関連し、筋肉量の減少（サルコペニア）及び脂肪組織の増加を促進する[1)]。除脂肪体重の減少及びサルコペニアは、転倒及び関連する外傷のリスクを上昇させる[11)]。

グループ化事象「体重減少」の MedDRA 検索に使用した用語及び報告された基本語を以下に示す。

Weight decreased:
- MedDRA search terms (20260_add/SAP v. 1.0.00):
  - MLG: Weight decreased

「体重減少」を発現した被験者は 3 例（9.1%）であった（表 2.7.4.2-12）。いずれの事象も非重篤で、重症度はグレード 1、ダロルタミド及びゴセレリンと関連ありと判定された（20260_add/Table 3.5-3、3.5-4、3.15-1、3.16-1）。

ダロルタミドの投与中止、中断又は減量に至った「体重減少」、ゴセレリンの投与中止又は投与中断に至った「体重減少」は認められなかった（20260_add/Table 3.17-1、3.17-2、3.18-1、3.18-2、3.19-1）。

以上、ゴセレリンとの併用下でのダロルタミド投与による体重減少のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

2.7.4.2.1.6.15 注目すべき有害事象の要約

既存の ADT 及び抗アンドロゲン薬で知られている、疲労/無力症、骨折、転倒、血管拡張・潮紅、乳房障害/女性化乳房、心臓障害、糖尿病・高血糖、精神的機能障害、抑うつ気分障害、脳血管障害、痙攣発作及び体重減少といった安全性上の懸念に関し、ゴセレリンとの併用下でのダロルタミド投与によるリスク上昇はみられなかった。また、ゴセレリンとの併用下でのダロルタミド投与が発疹の要因となる可能性が示唆された。

2.7.4.2.1.7 部分集団別の有害事象の解析

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及びスタチンの併用に関して、有害事象の部分集団解析を実施した。

部分集団によっては事象を発現した被験者が少ないため、以下の項で示す結果の解釈には注意すべきである。

部分集団解析の詳細な結果については 20260_add/Table 3.24-1、3.24-3、3.24-4、3.24-5、3.24-6 を参照のこと。

2.7.4.2.1.7.1 年齢

年齢群別（65 歳未満、65～74 歳、75～84 歳、85 歳以上）の有害事象の要約を表 2.7.4.2-14 に示す。

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。

表 2.7.4.2-14　年齢別の有害事象の要約（SP）

	Darolutamide + Goserelin			
Number of subjects (%) with:	< 65 years N=18 (100%)	65 - 74 years N=8 (100%)	75 - 84 years N=7 (100%)	>= 85 years N=0 (-)
Any AE	18 (100.0%)	5 (62.5%)	5 (71.4%)	-
Worst grade				
Grade 1	6 (33.3%)	3 (37.5%)	1 (14.3%)	-
Grade 2	7 (38.9%)	2 (25.0%)	3 (42.9%)	-
Grade 3	5 (27.8%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	-
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Grade 5 (death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Grade 1 or 2	13 (72.2%)	5 (62.5%)	4 (57.1%)	-
Grade 3 or 4	5 (27.8%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	-
Grade 3, 4 or 5	5 (27.8%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	-
Serious	4 (22.2%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	-
Leading to darolutamide dose modification (interruption and reductions)	6 (33.3%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	-
Leading to permanent discontinuation of darolutamide	1 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	-
Leading to goserelin dose interruption	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Leading to permanent discontinuation of goserelin	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	-
Any darolutamide related AE	12 (66.7%)	3 (37.5%)	5 (71.4%)	-
Worst grade				
Grade 1	7 (38.9%)	1 (12.5%)	3 (42.9%)	-
Grade 2	3 (16.7%)	2 (25.0%)	1 (14.3%)	-
Grade 3	2 (11.1%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	-
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Grade 5 (death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Grade 1 or 2	10 (55.6%)	3 (37.5%)	4 (57.1%)	-
Grade 3 or 4	2 (11.1%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	-
Grade 3, 4 or 5	2 (11.1%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	-
Serious	1 (5.6%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	-
Leading to darolutamide dose modification	3 (16.7%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	-
Leading to permanent discontinuation of darolutamide	1 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	-
Any goserelin related AE	14 (77.8%)	3 (37.5%)	5 (71.4%)	-
Worst grade				
Grade 1	8 (44.4%)	1 (12.5%)	3 (42.9%)	-
Grade 2	5 (27.8%)	2 (25.0%)	1 (14.3%)	-
Grade 3	1 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	-
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Grade 5 (death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Grade 1 or 2	13 (72.2%)	3 (37.5%)	4 (57.1%)	-
Grade 3 or 4	1 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	-
Grade 3, 4 or 5	1 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	-
Serious	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	-

	Darolutamide + Goserelin			
Number of subjects (%) with:	< 65 years N=18 (100%)	65 - 74 years N=8 (100%)	75 - 84 years N=7 (100%)	>= 85 years N=0 (-)
Leading to goserelin dose modification	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Leading to permanent discontinuation of goserelin	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	-

AE: adverse event, N: number of subjects, SP: safety analysis population
Source: 20260_add/Table 3.24-1

2.7.4.2.1.7.2 性別

性別（男性、女性）の有害事象の要約を表 2.7.4.2-15 に示す。

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、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（一覧表 16.2.7-2）。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。

表 2.7.4.2-15 性別の有害事象の要約（SP）

	Darolutamide + Goserelin	
Number of subjects (%) with:	Male N=26 (100%)	Female N=7 (100%)
Any AE	22 (84.6%)	6 (85.7%)
Worst grade		
Grade 1	8 (30.8%)	2 (28.6%)
Grade 2	9 (34.6%)	3 (42.9%)
Grade 3	5 (19.2%)	1 (14.3%)
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 5 (death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 1 or 2	17 (65.4%)	5 (71.4%)
Grade 3 or 4	5 (19.2%)	1 (14.3%)
Grade 3, 4 or 5	5 (19.2%)	1 (14.3%)
Serious	5 (19.2%)	1 (14.3%)
Leading to darolutamide dose modification (interruption and reductions)	6 (23.1%)	2 (28.6%)
Leading to permanent discontinuation of darolutamide	1 (3.8%)	1 (14.3%)
Leading to goserelin dose interruption	1 (3.8%)	0 (0.0%)
Leading to permanent discontinuation of goserelin	1 (3.8%)	0 (0.0%)
Any darolutamide related AE	16 (61.5%)	4 (57.1%)
Worst grade		
Grade 1	9 (34.6%)	2 (28.6%)
Grade 2	5 (19.2%)	1 (14.3%)
Grade 3	2 (7.7%)	1 (14.3%)
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 5 (death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 1 or 2	14 (53.8%)	3 (42.9%)
Grade 3 or 4	2 (7.7%)	1 (14.3%)

	Darolutamide + Goserelin	
	Male	Female
Number of subjects (%) with:	N=26 (100%)	N=7 (100%)
Grade 3, 4 or 5	2 (7.7%)	1 (14.3%)
Serious	2 (7.7%)	1 (14.3%)
Leading to darolutamide dose modification	4 (15.4%)	1 (14.3%)
Leading to permanent discontinuation of darolutamide	1 (3.8%)	1 (14.3%)
Any goserelin related AE	17 (65.4%)	5 (71.4%)
Worst grade		
Grade 1	9 (34.6%)	3 (42.9%)
Grade 2	6 (23.1%)	2 (28.6%)
Grade 3	2 (7.7%)	0 (0.0%)
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 5 (death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 1 or 2	15 (57.7%)	5 (71.4%)
Grade 3 or 4	2 (7.7%)	0 (0.0%)
Grade 3, 4 or 5	2 (7.7%)	0 (0.0%)
Serious	1 (3.8%)	0 (0.0%)
Leading to goserelin dose modification	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Leading to permanent discontinuation of goserelin	1 (3.8%)	0 (0.0%)

AE: adverse event, N: number of subjects, SP: safety analysis population
Source: 20260_add/Table 3.24-3

2.7.4.2.1.7.3 ベースラインの腎機能

ベースラインの腎機能別の有害事象の要約を表 2.7.4.2-16 に示す。

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、高度の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。

腎機能障害の病歴別の有害事象は 20260_add/Table 3.24-8 に示す。

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。

表 2.7.4.2-16 ベースラインの腎機能別の有害事象の要約（SP）

	Darolutamide + Goserelin			
	Normal	Mild impairment	Moderate impairment	Severe impairment
Number of subjects (%) with:	N=14 (100%)	N=16 (100%)	N=3 (100%)	N=0 (-)
Any AE	11 (78.6%)	14 (87.5%)	3 (100.0%)	-
Worst grade				
Grade 1	6 (42.9%)	3 (18.8%)	1 (33.3%)	-
Grade 2	2 (14.3%)	9 (56.3%)	1 (33.3%)	-
Grade 3	3 (21.4%)	2 (12.5%)	1 (33.3%)	-
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Grade 5 (death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Grade 1 or 2	8 (57.1%)	12 (75.0%)	2 (66.7%)	-
Grade 3 or 4	3 (21.4%)	2 (12.5%)	1 (33.3%)	-
Grade 3, 4 or 5	3 (21.4%)	2 (12.5%)	1 (33.3%)	-
Serious	2 (14.3%)	3 (18.8%)	1 (33.3%)	-
Leading to darolutamide dose modification (interruption and reductions)	3 (21.4%)	4 (25.0%)	1 (33.3%)	-

	Darolutamide + Goserelin			
Number of subjects (%) with:	Normal N=14 (100%)	Mild impairment N=16 (100%)	Moderate impairment N=3 (100%)	Severe impairment N=0 (-)
Leading to permanent discontinuation of darolutamide	1 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	-
Leading to goserelin dose interruption	0 (0.0%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	-
Leading to permanent discontinuation of goserelin	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Any darolutamide related AE	8 (57.1%)	9 (56.3%)	3 (100.0%)	-
Worst grade				
Grade 1	5 (35.7%)	5 (31.3%)	1 (33.3%)	-
Grade 2	1 (7.1%)	4 (25.0%)	1 (33.3%)	-
Grade 3	2 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	-
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Grade 5 (death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Grade 1 or 2	6 (42.9%)	9 (56.3%)	2 (66.7%)	-
Grade 3 or 4	2 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	-
Grade 3, 4 or 5	2 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	-
Serious	1 (7.1%)	1 (6.3%)	1 (33.3%)	-
Leading to darolutamide dose modification	2 (14.3%)	2 (12.5%)	1 (33.3%)	-
Leading to permanent discontinuation of darolutamide	1 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	-
Any goserelin related AE	8 (57.1%)	11 (68.8%)	3 (100.0%)	-
Worst grade				
Grade 1	5 (35.7%)	6 (37.5%)	1 (33.3%)	-
Grade 2	1 (7.1%)	5 (31.3%)	2 (66.7%)	-
Grade 3	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Grade 5 (death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Grade 1 or 2	6 (42.9%)	11 (68.8%)	3 (100.0%)	-
Grade 3 or 4	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Grade 3, 4 or 5	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Serious	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Leading to goserelin dose modification	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Leading to permanent discontinuation of goserelin	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-

AE: adverse event, N: number of subjects, SP: safety analysis population
Source: 20260_add/Table 3.24-4

2.7.4.2.1.7.4 ベースラインの肝機能

ベースラインの肝機能別の有害事象の要約を表 2.7.4.2-17 に示す。肝機能の区分は National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group の分類を用いて定義した。

大部分の被験者は、ベースラインの肝機能は正常（28 例）又は軽度肝機能障害（5 例）であり、中等度又は重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

肝機能障害の病歴別の有害事象は 20260_add/Table 3.24-10 に示す。

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。

表 2.7.4.2-17 ベースラインの肝機能別の有害事象の要約（SP）

Number of subjects (%) with:	Darolutamide + Goserelin			
	Normal N=28 (100%)	Mild impairment N=5 (100%)	Moderate impairment N=0 (-)	Severe impairment N=0 (-)
Any AE	24 (85.7%)	4 (80.0%)	-	-
Worst grade				
Grade 1	8 (28.6%)	2 (40.0%)	-	-
Grade 2	10 (35.7%)	2 (40.0%)	-	-
Grade 3	6 (21.4%)	0 (0.0%)	-	-
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
Grade 5 (death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
Grade 1 or 2	18 (64.3%)	4 (80.0%)	-	-
Grade 3 or 4	6 (21.4%)	0 (0.0%)	-	-
Grade 3, 4 or 5	6 (21.4%)	0 (0.0%)	-	-
Serious	6 (21.4%)	0 (0.0%)	-	-
Leading to darolutamide dose modification (interruption and reductions)	8 (28.6%)	0 (0.0%)	-	-
Leading to permanent discontinuation of darolutamide	2 (7.1%)	0 (0.0%)	-	-
Leading to goserelin dose interruption	1 (3.6%)	0 (0.0%)	-	-
Leading to permanent discontinuation of goserelin	1 (3.6%)	0 (0.0%)	-	-
Any darolutamide related AE	17 (60.7%)	3 (60.0%)	-	-
Worst grade				
Grade 1	9 (32.1%)	2 (40.0%)	-	-
Grade 2	5 (17.9%)	1 (20.0%)	-	-
Grade 3	3 (10.7%)	0 (0.0%)	-	-
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
Grade 5 (death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
Grade 1 or 2	14 (50.0%)	3 (60.0%)	-	-
Grade 3 or 4	3 (10.7%)	0 (0.0%)	-	-
Grade 3, 4 or 5	3 (10.7%)	0 (0.0%)	-	-
Serious	3 (10.7%)	0 (0.0%)	-	-
Leading to darolutamide dose modification	5 (17.9%)	0 (0.0%)	-	-
Leading to permanent discontinuation of darolutamide	2 (7.1%)	0 (0.0%)	-	-
Any goserelin related AE	19 (67.9%)	3 (60.0%)	-	-
Worst grade				
Grade 1	10 (35.7%)	2 (40.0%)	-	-
Grade 2	7 (25.0%)	1 (20.0%)	-	-
Grade 3	2 (7.1%)	0 (0.0%)	-	-
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
Grade 5 (death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
Grade 1 or 2	17 (60.7%)	3 (60.0%)	-	-
Grade 3 or 4	2 (7.1%)	0 (0.0%)	-	-
Grade 3, 4 or 5	2 (7.1%)	0 (0.0%)	-	-
Serious	1 (3.6%)	0 (0.0%)	-	-
Leading to goserelin dose modification	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
Leading to permanent discontinuation of goserelin	1 (3.6%)	0 (0.0%)	-	-

AE: adverse event, N: number of subjects, SP: safety analysis population
Source: 20260_add/Table 3.24-5

2.7.4.2.1.7.5 スタチンの併用

ダロルタミドとロスバスタチンを併用したときロスバスタチンの曝露量が 5 倍に増加するとの報告があり[18)]、ダロルタミドとスタチンの併用によりスタチンの曝露量が増加する可能性がある。スタチンの併用ありの被験者及び併用なしの被験者集団間で有害事象プロファイルが異なるか否かの検討のために部分集団解析を実施した。スタチンの併用ありの被験者と併用なしの被験者に

おいて、発現したすべての有害事象を含めた（すなわち、治験薬とスタチンの併用投与中に発現したか否かは考慮しなかった）。

スタチン併用の有無別の有害事象の要約を表 2.7.4.2-18 に示す。

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。

表 2.7.4.2-18　スタチン併用の有無別の有害事象の要約（SP）

	Darolutamide + Goserelin	
	Statin use	Statin not use
Number of subjects (%) with:	N=5 (100%)	N=28 (100%)
Any AE	5 (100.0%)	23 (82.1%)
Worst grade		
Grade 1	3 (60.0%)	7 (25.0%)
Grade 2	2 (40.0%)	10 (35.7%)
Grade 3	0 (0.0%)	6 (21.4%)
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 5 (death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 1 or 2	5 (100.0%)	17 (60.7%)
Grade 3 or 4	0 (0.0%)	6 (21.4%)
Grade 3, 4 or 5	0 (0.0%)	6 (21.4%)
Serious	0 (0.0%)	6 (21.4%)
Leading to darolutamide dose modification (interruption and reductions)	0 (0.0%)	8 (28.6%)
Leading to permanent discontinuation of darolutamide	0 (0.0%)	2 (7.1%)
Leading to goserelin dose interruption	0 (0.0%)	1 (3.6%)
Leading to permanent discontinuation of goserelin	0 (0.0%)	1 (3.6%)
Any darolutamide related AE	4 (80.0%)	16 (57.1%)
Worst grade		
Grade 1	3 (60.0%)	8 (28.6%)
Grade 2	1 (20.0%)	5 (17.9%)
Grade 3	0 (0.0%)	3 (10.7%)
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 5 (death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 1 or 2	4 (80.0%)	13 (46.4%)
Grade 3 or 4	0 (0.0%)	3 (10.7%)
Grade 3, 4 or 5	0 (0.0%)	3 (10.7%)
Serious	0 (0.0%)	3 (10.7%)
Leading to darolutamide dose modification	0 (0.0%)	5 (17.9%)
Leading to permanent discontinuation of darolutamide	0 (0.0%)	2 (7.1%)
Any goserelin related AE	4 (80.0%)	18 (64.3%)
Worst grade		
Grade 1	3 (60.0%)	9 (32.1%)
Grade 2	1 (20.0%)	7 (25.0%)
Grade 3	0 (0.0%)	2 (7.1%)
Grade 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 5 (death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 1 or 2	4 (80.0%)	16 (57.1%)
Grade 3 or 4	0 (0.0%)	2 (7.1%)
Grade 3, 4 or 5	0 (0.0%)	2 (7.1%)
Serious	0 (0.0%)	1 (3.6%)
Leading to goserelin dose modification	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Leading to permanent discontinuation of goserelin	0 (0.0%)	1 (3.6%)

AE: adverse event, N: number of subjects, SP: safety analysis population

Source: 20260_add/Table 3.24-6

スタチン〔乳癌耐性タンパク（BCRP）基質薬〕の併用中に発現した事前に定義した有害事象の解析

事前に定義した有害事象について、スタチン（BCRP 基質薬）の併用中の発現について解析した。以下に示すように、データを限定して更に解析を実施した。

- BCRP 基質薬として知られているスタチン（アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン及びシンバスタチン）を使用している被験者
- よく見られるスタチンの副作用に基づいて事前に定義した有害事象（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、トランスアミナーゼ上昇、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、血中クレアチニン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、筋力低下、腎不全及び腎機能障害）のうち、治験薬と上記スタチンの併用投与中に発現した事象

スタチン（BCRP 基質薬）を併用した被験者の割合を 20260_add/Table 1-5 に示す。

スタチンのうち 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。

治験薬とスタチン（BCRP 基質薬）の併用投与中に発現した事前に定義した有害事象を表 2.7.4.2-19 に示す。

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。

表 2.7.4.2-19 治験薬とスタチン（BCRP 基質薬）の併用投与中に発現した事前に定義した有害事象の発現割合（SP）

MedDRA SOC MedDRA PT (v. 27.0)	MedDRA 器官別大分類 基本語	Darolutamide + Goserelin N=33, n (%)					
		Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any		1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	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	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	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	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

BCRP: breast cancer resistance protein, MedDRA: medical dictionary for regulatory activities, N: number of subjects, n: number of subjects with event, PT: preferred term, SOC: system organ class, SP: safety analysis population
A subject is counted only once within each preferred term.
Source: 20260_add/Table 3.23-1

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

試験 20260 の叙述（重篤な有害事象、死亡、投与中止に至った有害事象及びその他の臨床的に重要な事象）は、治験総括報告書（B003593/Section 16.3.1）に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

併用群において、CTCAE version 5.0 に従いグレード分類した臨床検査値（血液学的検査値及び血液生化学検査値）を以下の項に示す。グレード分類には、臨床検査の数値のみを用いた（臨床的評価は含めない）。有害事象として報告された臨床検査値異常（臨床的評価に基づくものも含む）は、有害事象の項に示す。

2.7.4.3.1 血液学的検査値及び血液生化学検査値異常

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の結果を、B003593/一覧表 16.2.8-2、16.2.8-4 及び 16.2.8-6 に示す。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。

特に注意が必要と考えられる臨床検査値として貧血、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、血中ビリルビン増加及び好中球数減少について、スクリーニング中（投与開始前）の検査値異常の頻度を 20260_add/Table 4.4-1 に、投与開始後の検査値異常を表 2.7.4.3-1 に、CTCAE 用語及びグレード別に示す。

投与開始前の異常値は、いずれもグレード 1 であった。投与開始後の異常値は、ほとんどがグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の異常値は、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が各 1 例（3.0%）に認められた。グレード 4 の異常値は認められなかった。

表 2.7.4.3-1 投与開始後の血液学的検査値異常及び血液生化学検査値異常（SP）

Event category NCI CTCAE term (version 5.0)		Darolutamide + Goserelin n (%) Worst CTCAE toxicity grade Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-4	All
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Anemia	貧血	24 (72.7%)	3 (9.1%)	0 (0.0%)	-	27 (81.8%)	33 (100%)
Investigations	臨床検査						
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (39.4%)	3 (9.1%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	17 (51.5%)	33 (100%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (54.5%)	2 (6.1%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	21 (63.6%)	33 (100%)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33 (100%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	2 (6.1%)	6 (18.2%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	9 (27.3%)	33 (100%)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, n: number of subjects with event, NCI: National Cancer Institute, SP: safety analysis population
Source: 20260_add/Table 4.4-1, Table 4.4-2

2.7.4.3.2　血液学的検査

血液学的検査値異常として、貧血、リンパ球数減少、白血球数減少及び好中球数減少が比較的高い割合でみられた（一覧表 16.2.8-2）。ヘモグロビン及び好中球について、詳細を以下に示す。

2.7.4.3.2.1　ヘモグロビン

ベースライン時にヘモグロビンが測定された被験者は 33/33 例あった（20260_add/Table 4.1-1）。ベースラインのヘモグロビンの平均値±標準偏差は 13.62±1.35g/dL であった。ベースラインの中央値は、13.70g/dL であった。

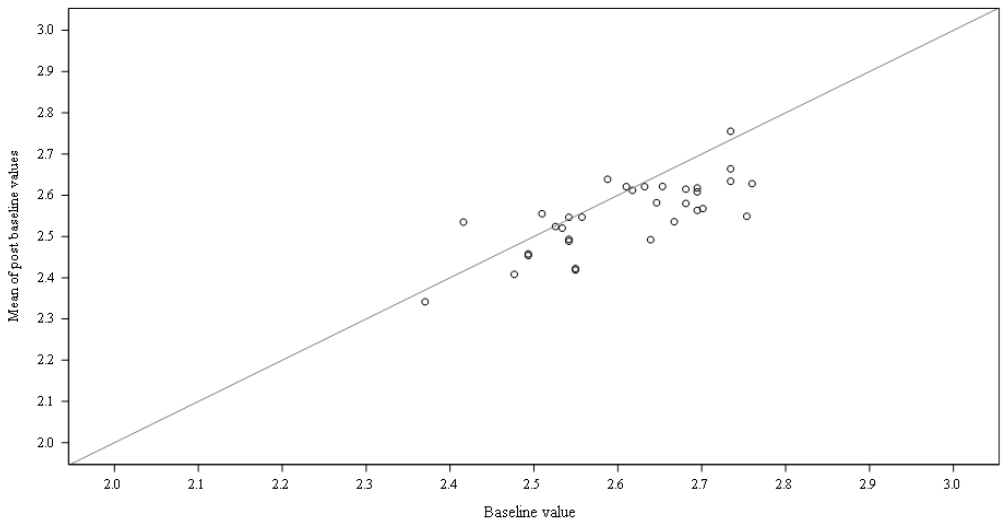
臨床検査値異常としての貧血は、治験薬投与開始前に 30.3%にみられた（20260_add/Table 4.4-1）。治験実施計画書でヘモグロビン値が 9.0g/dL 以上の場合に組入れを可としていたことから、治験薬投与開始前にみられた臨床検査値異常としての貧血はいずれもグレード 1 であった（30.3%）。

治験薬投与開始後にヘモグロビンが測定された被験者は、33/33 例であった（表 2.7.4.3-1）。貧血はいずれもグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 以上の貧血はなかった。貧血のグレード別の割合を以下に示す。

- 全グレード：81.8%
- グレード 1：72.7%
- グレード 2：9.1%
- グレード 3：0.0%
- グレード 4：0.0%

ヘモグロビン値のシフトプロット（各被験者でのベースラインに対する治験薬投与後の平均値）を図 2.7.4.3-1 に示す。

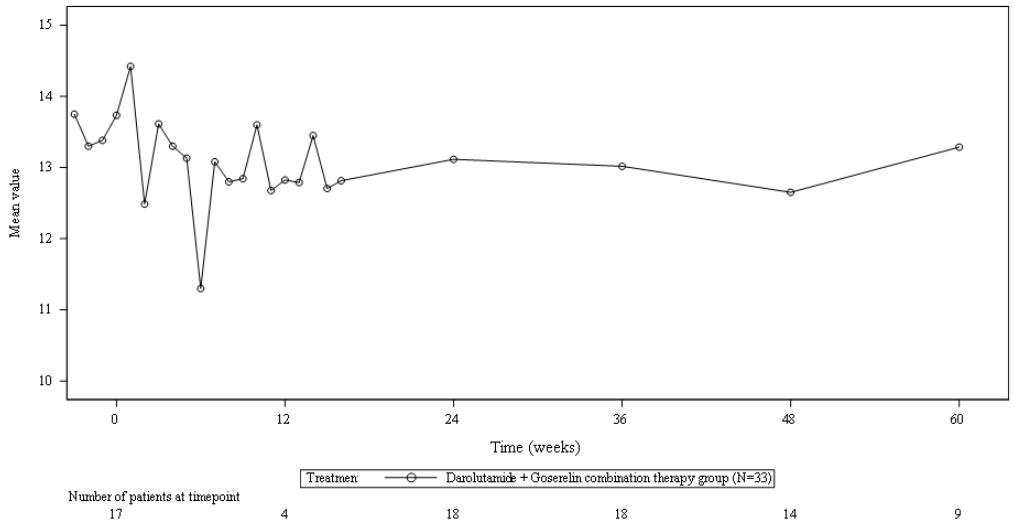
図 2.7.4.3-1　ヘモグロビン値（g/dL）のシフトプロット（SP）



SP: safety analysis population
Source: 20260_add/Figure 4.2-1

ヘモグロビン値の平均値の経時的推移を図 2.7.4.3-2 に示す。

図 2.7.4.3-2　ヘモグロビン値（g/dL）の推移（SP）



N: total number of subjects, SP: safety analysis population
Both scheduled and unscheduled assessments are included. After week 16, unscheduled visits were reported under time points of next earliest scheduled visits.
If a subject had multiple measurements of a lab parameter in a specific interval defined above, mean value of a lab parameter will be calculated for a subject in that interval. In the line plots, the mean value of available subjects' multiple (or single) measures mean, will be presented for each interval.
Source: 20260_add/Figure 4.3-1

有害事象としての貧血の発現割合は、9.1%であった（表 2.7.4.2-2）。

以上、ゴセレリンとの併用下でのダロルタミド投与により、ヘモグロビンの異常低値又はベースラインからの悪化による貧血のリスク上昇のエビデンスは示されなかった。

2.7.4.3.2.2　好中球

ベースライン時に好中球数が測定された被験者は、33/33 例であった（20260_add/Table 4.1-1）。ベースラインの好中球数の平均値±標準偏差は、4.20±2.20（10^9/L）であった。ベースラインの好中球数の中央値は 3.46（10^9/L）であった。

治験薬投与開始前の好中球数減少は 3.0%の被験者にみられ、当該事象はグレード 1 であった（20260_add/Table 4.4-1）。

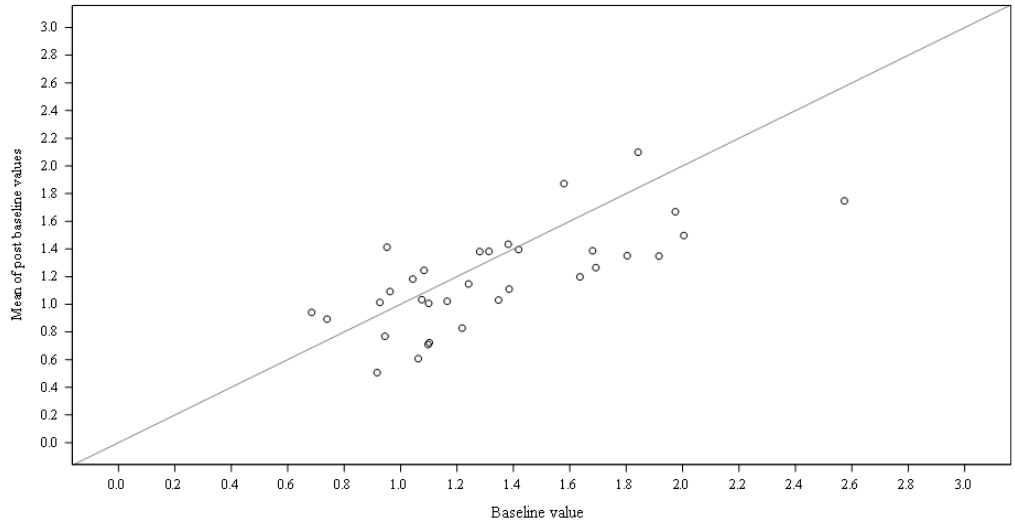
治験薬投与開始後に好中球数が測定された被験者は、33/33 例であった（表 2.7.4.3-1）。好中球数減少のほとんどは、最悪グレードはグレード 1 又は 2 であった。好中球数減少のグレード別の割合を以下に示す。

- 全グレード：27.3%
- グレード 1：6.1%

- グレード2：18.2%
- グレード3：3.0%
- グレード4：0.0%

好中球数のシフトプロット（各被験者でのベースラインに対する治験薬投与後の平均値）を図2.7.4.3-3に示す。

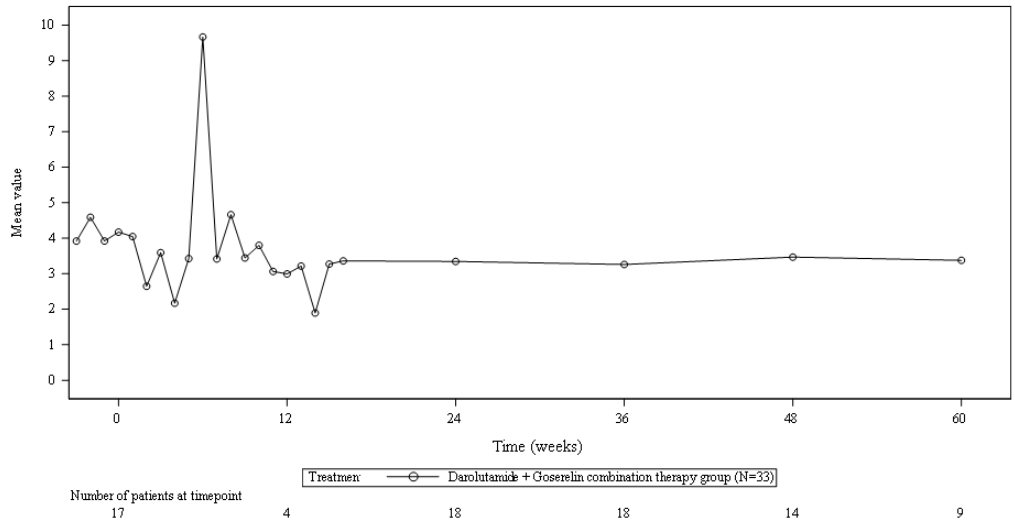
図 2.7.4.3-3　好中球数（10^9/L）のシフトプロット（SP）



SP: safety analysis population
Source: 20260_add/Figure 4.2-3

好中球数の平均値の経時的推移を図 2.7.4.3-4に示す。

図 2.7.4.3-4　好中球数（10^9/L）の推移（SP）



N: total number of subjects, SP: safety analysis population

Both scheduled and unscheduled assessments are included. After week 16, unscheduled visits were reported under time points of next earliest scheduled visits.
If a subject had multiple measurements of a lab parameter in a specific interval defined above, mean value of a lab parameter will be calculated for a subject in that interval. In the line plots, the mean value of available subjects' multiple (or single) measures mean, will be presented for each interval.
Source: 20260_add/Figure 4.3-3

有害事象としての好中球数減少の発現割合は 6.1%であった（表 2.7.4.2-2）。発熱性好中球減少症の発現はなかった（B003593/表 14.3.1-8）。

以上、ゴセレリンとの併用下でのダロルタミド投与により、好中球数減少の発現リスクがこれまでの報告よりも高くなるというエビデンスは示されなかった。

2.7.4.3.3 肝機能検査

2.7.4.3.3.1 アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）

ベースライン時に ALT が測定された被験者は、33/33 例であった（20260_add/Table 4.1-1）。ベースラインの ALT の平均値±標準偏差は、17.0±7.2U/L であった。ベースラインの ALT の中央値は 17.0U/L であった。

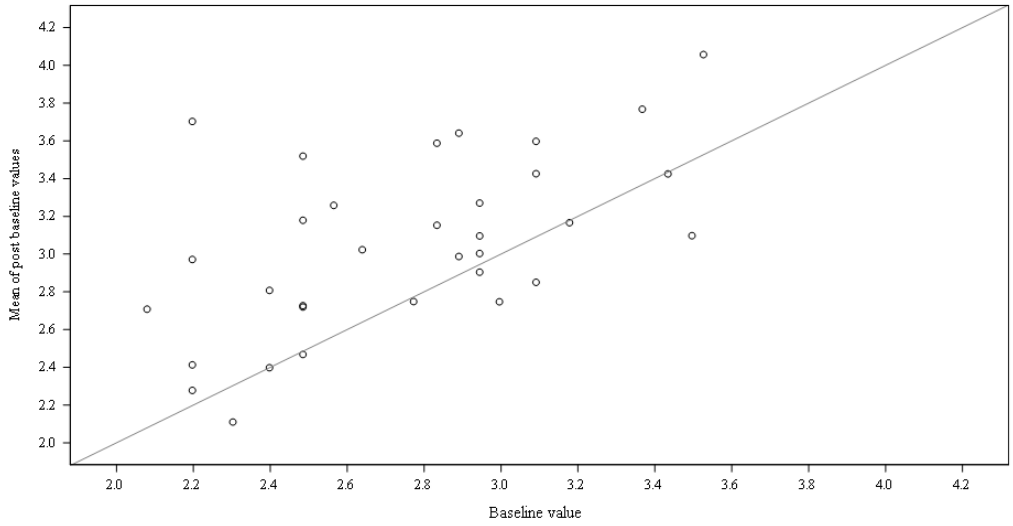
治験薬投与開始前の ALT 増加（全グレード）がみられた被験者はいなかった（20260_add/Table 4.4-1）。

治験薬投与開始後に ALT が測定された被験者は、17/33 例であった（表 2.7.4.3-1）。臨床検査値異常としての ALT 増加の割合は、51.5%であった。ALT 増加の多くはグレード 1 であった。ALT 増加のグレード別の割合を以下に示す。

- 全グレード：51.5%
- グレード 1：39.4%
- グレード 2：9.1%
- グレード 3：3.0%
- グレード 4：0.0%

ALT のシフトプロット（各被験者でのベースラインに対する治験薬投与後の平均値）を、図 2.7.4.3-5 に示す。

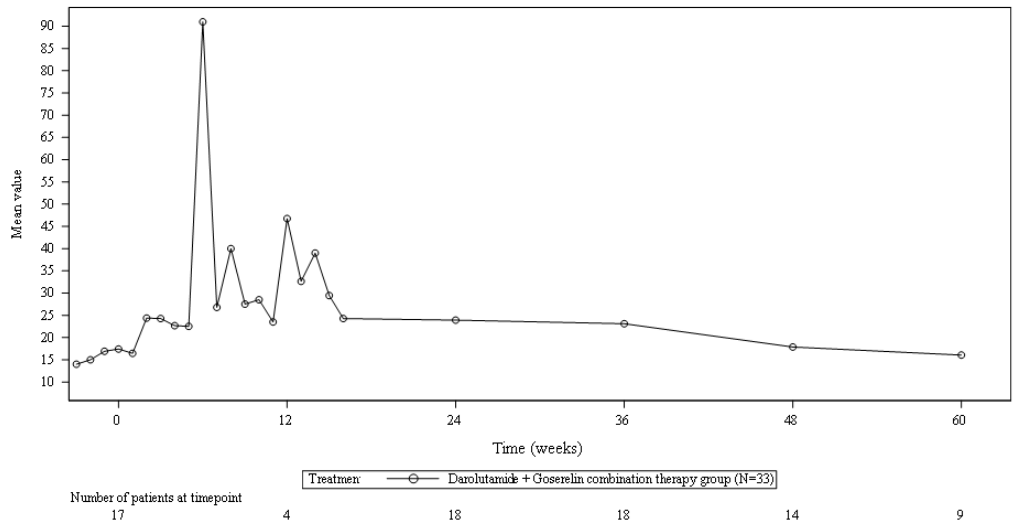
図 2.7.4.3-5　ALT (U/L) のシフトプロット (SP)



U/L=Units per liter
ALT: Alanine aminotransferase, SP: safety analysis population
Source: 20260_add/Figure 4.2-6

ALT 値の平均値の経時的推移を図 2.7.4.3-6 に示す。

図 2.7.4.3-6　ALT 値 (U/L) の推移 (SP)



U/L=Units per liter
ALT: Alanine aminotransferase, N: total number of subjects, SP: safety analysis population
Both scheduled and unscheduled assessments are included. After week 16, unscheduled visits were reported under time points of next earliest scheduled visits.
If a subject had multiple measurements of a lab parameter in a specific interval defined above, mean value of a lab parameter will be calculated for a subject in that interval. In the line plots, the mean value of available subjects' multiple (or single) measures mean, will be presented for each interval.
Source: 20260_add/Figure 4.3-6

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の発現割合は、18.2%であった（表2.7.4.2-2）。グレード3又は4のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は認められかった（表2.7.4.2-4）。

以上、ダロルタミドとゴセレリンの併用により、肝細胞性障害を示す基準値上限（ULN）の 20 倍超の ALT 増加（グレード 4）は認められなかった。

2.7.4.3.3.2　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）

ベースライン時に AST が測定された被験者は、33/33 例であった（20260_add/Table 4.1-1）。ベースラインの AST の平均値±標準偏差は、23.0±8.9U/L であった。ベースラインの AST の中央値は、20.0U/L であった。

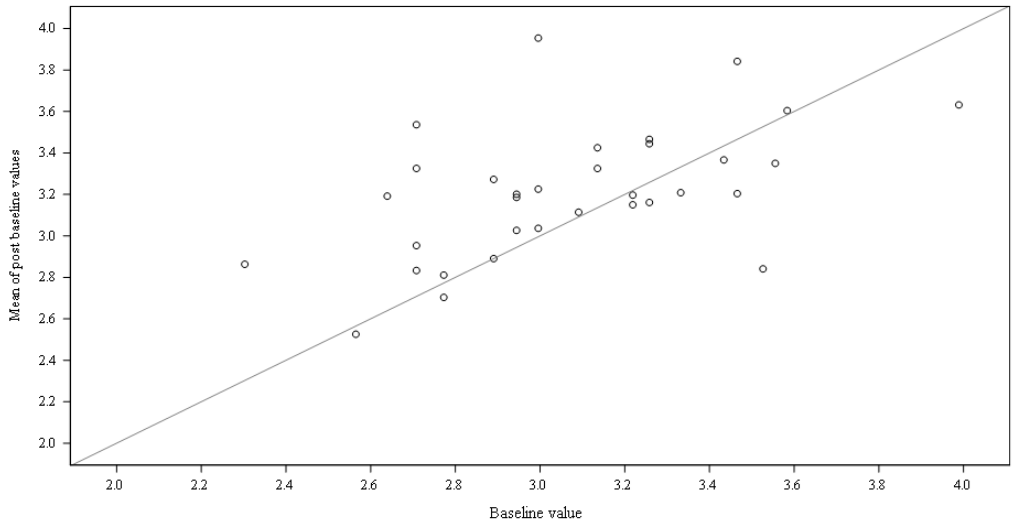
治験薬投与開始前の AST 増加は 15.2%の被験者にみられた（20260_add/Table 4.4-1）。投与前にみられた AST 増加はいずれもグレード 1 であり、グレード 3 以上の異常値はみられなかった。

治験薬投与開始後に AST が測定された被験者は、33/33 例であった（表 2.7.4.3-1）。臨床検査値異常としての AST 増加の割合は、63.6%であった。AST 増加の多くはグレード 1 であった。AST 増加のグレード別の割合を以下に示す。

- 全グレード：63.6%
- グレード 1：54.5%
- グレード 2：6.1%
- グレード 3：3.0%
- グレード 4：0.0%

AST のシフトプロット（各被験者でのベースラインに対する治験薬投与後の平均値）を図 2.7.4.3-7 に示す。

図 2.7.4.3-7　AST（U/L）のシフトプロット（SP）

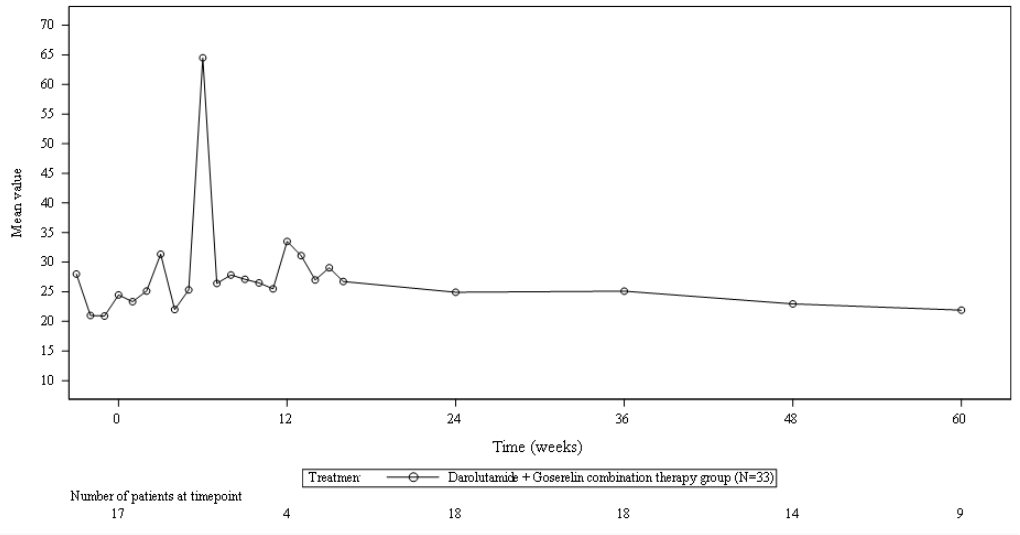


U/L=Units per liter

AST: aspartate aminotransferase, SP: safety analysis population
Source: 20260_add/Figure 4.2-5

AST 値の平均値の経時的推移を図 2.7.4.3-8 に示す。

図 2.7.4.3-8 AST 値（U/L）の推移（SP）



U/L=Units per liter
AST: aspartate aminotransferase, N: total number of subjects, SP: safety analysis population
Both scheduled and unscheduled assessments are included. After week 16, unscheduled visits were reported under time points of next earliest scheduled visits.
If a subject had multiple measurements of a lab parameter in a specific interval defined above, mean value of a lab parameter will be calculated for a subject in that interval. In the line plots, the mean value of available subjects' multiple (or single) measures mean, will be presented for each interval.
Source: 20260_add/Figure 4.3-5

治験薬投与下での臨床検査値異常としてのグレード 3 の AST 増加が 1 例（3.0%）に発現したが、グレード 4 の AST 増加はみられなかった（表 2.7.4.3-1）。

有害事象としてのすべてのグレードのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は、18.2%であった（表 2.7.4.2-2）。グレード 3 又は 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、認められかった（表 2.7.4.2-4）。

以上、ダロルタミドとゴセレリンの併用により、肝細胞性障害を示す ULN の 20 倍超の AST 増加（グレード 4）は認められなかった。

2.7.4.3.3.3 血中ビリルビン

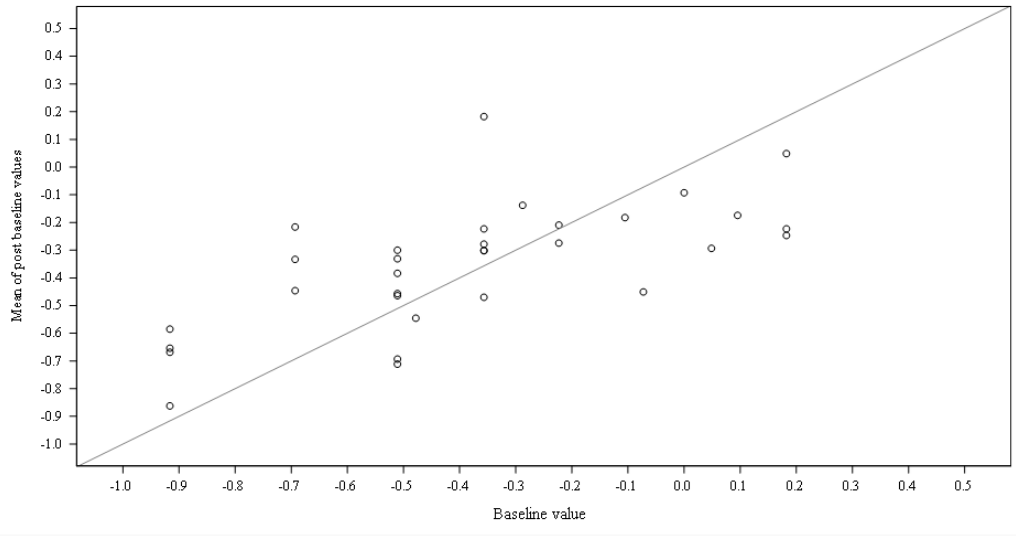
ベースライン時に血中ビリルビンが測定された被験者は、33/33 例であった（20260_add/Table 4.1-1）。ベースラインの血中ビリルビンの平均値±標準偏差は 0.71±0.25mg/dL であった。ベースラインの中央値は、0.70mg/dL であった。

投与開始前に血中ビリルビン増加のあった被験者はいなかった（20260_add/Table 4.4-1）。

治験薬投与開始後に血中ビリルビンが測定された被験者は、33/33 例であった（表 2.7.4.3-1）。治験薬投与開始後に血中ビリルビン増加を示した被験者はいなかった。

血中ビリルビンのシフトプロット（各被験者でのベースラインに対する治験薬投与後の平均値）を図 2.7.4.3-9 に示す。

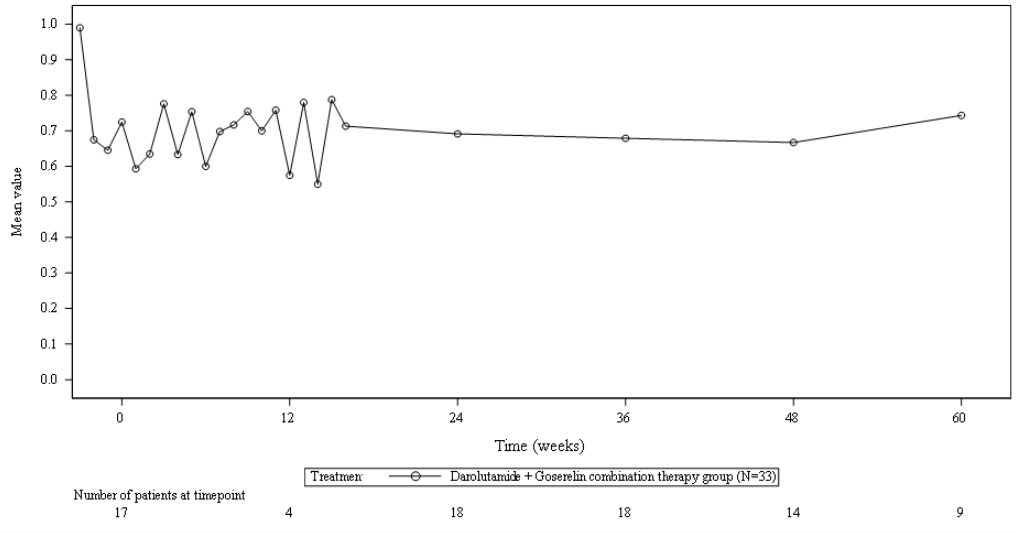
図 2.7.4.3-9　血中ビリルビン（mg/dL）のシフトプロット（SP）



SP: safety analysis population
Source: 20260_add/Figure 4.2-7

血中ビリルビンの平均値の経時的推移を図 2.7.4.3-10 に示す。

図 2.7.4.3-10　血中ビリルビン値（mg/dL）の推移（SP）



N: total number of subjects, SP: safety analysis population
Both scheduled and unscheduled assessments are included. After week 16, unscheduled visits were reported under time points of next earliest scheduled visits.
If a subject had multiple measurements of a lab parameter in a specific interval defined above, mean value of a lab parameter will be calculated for a subject in that interval. In the line plots, the mean value of available subjects' multiple (or single) measures mean, will be presented for each interval.
Source: 20260_add/Figure 4.3-7

有害事象としての血中ビリルビン増加（器官別大分類の「臨床検査」に含まれる）の発現はなかった（B003593/表14.3.1-8）。有害事象としての高ビリルビン血症（器官別大分類の「肝胆道系障害」に含まれる）の発現はなかった。

ジルベール症候群の病歴を有する被験者はいなかった（20260_add/Table 6-6）。

以上、ダロルタミドとゴセレリンの併用は血中ビリルビンの増加（臨床検査値異常）の要因とはならないことが示唆された。

2.7.4.3.3.4 薬剤性肝障害

「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（20260_add/Table 6-5）。

「肝不全」（MLG）に該当する事象は認められなかった（20260_add/Table 3.1-1）。「肝障害」（MLG）は3例（9.1%）にみられた。「肝障害」（MLG）の基本語は、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%）にみられた（20260_add/Table 3.1-1）。「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（B003593/表 14.3.1-8）。

まとめ

薬剤性肝障害に関する評価において、「肝不全」及び薬物性肝障害は認めらなかった。「肝障害」が3例、「トランスアミナーゼ増加」が6例に認められたが重症度はいずれもグレード1又は2であった。これらの事象は、ダロルタミド及びゴセレリンと関連ありと判定されたが、重篤な有害事象ではなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

試験20260では、血圧、体重、体格指数（BMI）及び心拍数のデータを収集した（20260_add/Table 5.1-1）。

血圧及び心拍数の平均値及び中央値に軽微な経時的変化が認められたが、臨床的に意味があるとは考えられなかった。心拍数の平均値及び中央値は治験薬投与日（第1日）に増加したが、すぐにベースライン付近に戻った（20260_add/Figure 5.2-5）。

体重及びBMIの平均値は、来院4以降経時的に増加する傾向が示された〔20260_add/Table 5.1-1、Figure 5.2-1（体重）、Figure 5.2-2（BMI）〕。体重減少については注目すべき有害事象として評価した（2.7.4.2.1.6.14）。

血圧及び心拍数の来院ごとの外れ値（低値及び高値）の分析を 20260_add/Table 5.3-1 に示す。試験期間中のバイタルサインの異常値はほとんどの被験者でみられなかった。

以上、試験期間中の血圧、体重、BMI 及び心拍数において平均値及び中央値の変化に意味のある差はみられなかった。

2.7.4.4.2 12 誘導心電図

併用群では、スクリーニング時に 33 例全例で 12 誘導心電図が実施された。そのうち治験責任（分担）医師により「異常所見なし」と判定された被験者は 21 例、「臨床的に意義のない異常」と判定された被験者は 12 例であった。除外基準に抵触する「臨床的に意義のある異常」と判定された被験者はいなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

併用群では、有害事象の発現割合に年齢別の部分集団（65 歳未満、65～74 歳、75～84 歳、85 歳以上）間で臨床的に意味のある差はみられなかった。この結果から、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上昇はみられないことが示唆された。

18 歳未満の小児及び青年では、ダロルタミドとゴセレリンの併用における安全性及び有効性を検討していない。

2.7.4.5.1.2 性別

併用群では、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なかった。この結果から、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。

2.7.4.5.1.3 人種/地域

試験 20260 は日本国内で実施した試験であり、安全性データの人種別及び地域別の部分集団解析は実施していない。

2.7.4.5.1.4 体重

試験 20260 では、安全性データの体重別の部分集団解析は実施しなかった。

2.7.4.5.1.5 腎機能障害

安全性データの部分集団解析（2.7.4.2.1.7.3）で、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。

2.7.4.5.1.6 肝機能障害

併用群において軽度の肝機能障害を有する被験者での曝露量及び安全性データを収集した。安全性データの部分集団解析（2.7.4.2.1.7.4）で、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。

2.7.4.5.2　外因性要因

外因性要因に基づく個別治療に関連する安全性データはない。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

薬物相互作用に基づく個別治療に関連する安全性データはない。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

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。

2.7.4.5.5　過量投与

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

併用群において、ゴセレリンの過量投与は報告されなかった。

2.7.4.5.6　薬物乱用

薬物乱用及び依存に関するデータは得られていない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

投与中止時に、離脱症状は評価しなかった。

2.7.4.5.8　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

ダロルタミドの臨床試験から、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。

2.7.4.6　市販後データ

ダロルタミドは、2019 年 7 月 30 日に米国において製造販売承認を取得し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で世界 88 ヵ国の規制当局から承認を得ている。日本では 2020 年 1 月 23 日に遠隔転移を有

しない去勢抵抗性前立腺癌（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mHSPC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（2019年7月30日）以後、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）の直近のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに、市販後において新たな安全性の懸念は認められていない（5.3.6.1 PBRER）。

2.7.4.6.1　市販後の使用経験に基づく使用患者数

2019年7月30日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのダロルタミド（NUBEQA®）の流通量は300mgフィルムコーティング錠 104,247,103 錠で、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。

ダロルタミドの投与患者数を推定する方法及び式は以下のとおりである。

- 仮定：ダロルタミドは600mg（300mgフィルムコーティング錠2錠）を1日2回投与するため、1日当たり総投与量は1,200mg＝4錠である。
- 計算：推定投与患者数（患者年）＝販売された錠剤数/推奨1日量/365

2.7.4.6.2　市販後の有害事象

PBRERの直近のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の時点における、市販後の非重篤な副作用及び重篤な副作用の報告件数を器官別大分類別に表 2.7.4.6-1に示す。報告件数が多かった（100件以上、適応外使用を除く）副作用を基本語別に表 2.7.4.6-2に示す。

表 2.7.4.6-1 市販後における副作用件数（器官別大分類別）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

MedDRA SOC (v. 27.0)	器官別大分類	Spontaneous, including regulatory authority and literature			Non-interventional post-marketing studies and other solicited sources	
		Serious	Non-Serious	Total	Serious	Total
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	137	690	827	270	1,097
Investigations	臨床検査	182	540	722	139	861
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	35	726	761	45	806
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	73	417	490	21	511
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	71	300	371	93	464
Nervous system disorders	神経系障害	94	178	272	135	407
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	277	0	277	68	345
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	34	202	236	73	309
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	137	36	173	23	196
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	71	97	168	18	186
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	68	70	138	42	180
Vascular disorders	血管障害	18	104	122	54	176
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	67	41	108	52	160
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	18	103	121	24	145
Cardiac disorders	心臓障害	64	29	93	44	137
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	63	36	99	37	136
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	13	14	27	98	125
Psychiatric disorders	精神障害	14	61	75	14	89
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	9	26	35	18	53
Eye disorders	眼障害	8	30	38	9	47
Immune system disorders	免疫系障害	6	9	15	4	19
Social circumstances	社会環境	1	2	3	5	8
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1	5	6	0	6
Endocrine disorders	内分泌障害	3	1	4	1	5
Product issues	製品の問題	0	4	4	0	4
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	1	1	0	1
Total		1,464	3,722	5,186	1,287	6,473

SOC: system organ class

表 2.7.4.6-2　市販後における副作用件数（基本語別）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

MedDRA PT (v. 27.0)	基本語	Spontaneous, including regulatory authority and literature			Non-interventional post-marketing studies and other solicited sources	
		Serious	Non-Serious	Total	Serious	Total
Fatigue	疲労	20	240	260	54	314
Rash	発疹	28	190	218	9	227
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	22	148	170	21	191
Malaise	倦怠感	8	115	123	5	128
Death	死亡	35	0	35	82	117
Neutrophil count decreased	好中球数減少	45	69	114	2	116
Diarrhoea	下痢	9	81	90	22	112
Hormone-refractory prostate cancer	ホルモン不応性前立腺癌	87	0	87	14	101
Hepatic function abnormal	肝機能異常	30	68	98	3	101

PT: preferred term

市販後の情報源から報告された副作用は 6,473 件であった。高い頻度で報告された副作用の器官別大分類は、一般・全身障害および投与部位の状態（1,097 件）、臨床検査（861 件）、傷害、中毒および処置合併症（806 件）及び皮膚および皮下組織障害（511 件）であった。高い頻度で報告された副作用の基本語は、疲労（314 件）、発疹（227 件）、前立腺特異性抗原増加（191 件）及び倦怠感（128 件）であった。

2.7.4.6.3　市販後データに関する結論

各国での発売日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで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。文献・学会情報においても、副作用発生傾向などの変化やその他安全性に関する新たな問題は認められなかった。これまでに集積した情報から、ダロルタミドのベネフィット・リスクバランスは良好に保たれていると判断した。

参考文献一覧

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

2) Rhee H et al., BJU Int. 2015:115(Suppl 5):3-13

3) Sharifi N et al.,JAMA. 2005:294:238-244

4) Hussain M et al., N Engl J Med. 2018:378:2465-2474

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

6) Nelson AM et al., Support Care Cancer. 2016:24(10):4159-4166

7) Stone P et al., Eur J Cancer. 2000:36:1134-1141

8) Storey DJ et al., Ann Oncol. 2012:23:1542-1549

9) Hamilton EJ et al., J Clin Endocrinol Metab. 2010:95:E456-463

10) Beebe-Dimmer JL et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012:21:70-78

11) Winters-Stone KM et al., J Am Geriatr Soc. 2017:65:1414-1419

12) Roumiguié M et al., Future Oncol. 2021:17:1811-1823

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

14) Gonzalez BD et al., J Clin Oncol. 2015:33:2021-2027

15) Green HJ et al., BJU Int. 2002:90:427-432

16) Sun M et al., J Urol. 2018:199:1417-1425

17) Llorente MD et al., Am J Geriatr Psychiatry. 2005:13:195-201

18) Zurth C et al., Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2019:44:747-759

2.7.5　参考文献

2.7 臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法；「参考文献一覧」の項

2.7.2 臨床薬理試験；「参考文献一覧」の項

2.7.3 臨床的有効性；「参考文献一覧」の項

2.7.4 臨床的安全性；「参考文献一覧」の項

2.7.6.1 【国内試験】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：試験 20260（報告書番号 B003593）（併用群）

参照項目：5.3.5.2.1 B003593

本試験は、始めにダロルタミド単剤群での試験を実施し、同群の全例での規定の観察終了後、併用群での試験を開始した。単剤群における試験成績は、2.7.6.2 及び 2.7.6.2 付録に示す。本項では、併用群の試験方法、成績について記載する。

2.7.6.1.1 試験計画の概要

試験の標題：

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第Ⅱ相試験（医師主導治験、治験実施計画書番号 YCU19003）

治験責任医師：田原　信（国立研究開発法人　国立がん研究センター東病院）（代表）
清田　尚臣（神戸大学医学部附属病院）
岡野　晋（国立研究開発法人　国立がん研究センター東病院）

実施医療機関：11 施設

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2022 年 9 月 ■ 日
最後の被験者の完了日：　2024 年 8 月 9 日
（データカットオフ日）

開発のフェーズ：第Ⅱ相

目的：

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て、AR 阻害薬ダロルタミドの安全性及び有効性を評価する。加えて、性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト ゴセレリンと AR 阻害薬ダロルタミドの併用療法の有効性及び安全性を評価する。

試験方法：

本試験は、スクリーニング期間（仮登録/本登録）、治験薬投与期間、追跡調査で構成された。仮登録日を含めず仮登録後 28 日以内に本登録を行い、治験薬の投与を開始した。適格基準を満たした被験者に、ダロルタミド（300mg 錠）を朝夕食後に 1 回 2 錠、1 日 2 回（1,200mg/日）経口投与した。ゴセレリンは 3.6mg を 4 週に 1 回、皮下投与した。1 サイクルを 28 日とし、治験薬投与開始日を起点として、4 週毎（Day 29）に次のサイクルを開始した。ダロルタミド及びゴセレリンの投与は、中止基準（B003593/Section 9.3.3.2.1）に該当するまで継続した。治験薬投与期間は、併用群では最終症例登録の 1 年後までとした。

治験薬の投与を受けたすべての被験者について、治験薬の最終投与日から 28 日後又は後治療開始日までのいずれか早い日まで（±7 日）に初回の追跡調査を実施した。初回の追跡調査を中止時検査の 14 日以内に実施する場合は、中止時検査と初回の追跡調査を同時に実施することが可能であった。なお、治験薬の投与中止日が治験薬投与期間の最終投与日から 28 日を超えていた場合、初回の追跡調査は不要とした。

初回の追跡調査を終了した被験者は、追跡調査期間に移行した。追跡調査は、電話又は手紙などによる調査を可能とし、定期的に〔前回の追跡調査日を起点に 12 週（±2 週）毎を目安〕、又はイベントの発生状況から必要に応じて随時調査した。

被験薬：

ダロルタミドフィルムコーティング錠 300mg

用法・用量

ダロルタミド 600mg（300mg 錠×2）を食後に 1 日 2 回経口投与

投与期間

以下の中止基準のいずれかに該当するまで継続した。

(1) 原疾患の増悪が認められた場合（画像診断による明らかな増悪及び臨床的に明らかな増悪を含む）

(2) 被験者から治験薬の投与中止の申し出があった場合

(3) グレード 4 の非血液毒性が認められた場合（ただし一過性の検査値異常や外的要因による事象はこれに該当しない）

(4) ダロルタミドの休薬後、28 日以内に投与が再開できない場合

(5) ダロルタミドを 1 回 1 錠（1 錠あたり 300mg）1 日 2 回未満への用量減量を必要とする場合

(6) ダロルタミドを 1 回 1 錠（1 錠あたり 300mg）1 日 2 回投与した被験者において、グレード 3 以上のダロルタミドとの因果関係が否定できない有害事象が発現した場合

(7) ダロルタミドの休薬・減量基準〔アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）〕に該当し、減量又は休薬後再開し、ダロルタミドを 1 回 1 錠（1 錠あたり 300mg）1 日 2 回投与した被験者において、再度 ALT 又は AST＞3.0×基準値上限（ULN）、肝転移がある場合＞5.0×ULN に上昇した場合

(8) ダロルタミドとの因果関係が否定できない薬剤性肝障害が示唆されると判断した場合

(9) 臨床検査値が下記のいずれかに該当した場合

- ALT 又は AST＞8.0×ULN、肝転移がある場合＞11.0×ULN
- ALT 又は AST＞5.0×ULN が 2 週間以上継続した場合、肝転移がある場合＞8.0×ULN が 2 週間以上継続した場合
- ALT 又は AST＞3.0×ULN、肝転移がある場合＞5.0×ULN で、かつ総ビリルビン（T-Bill）＞2.0×ULN の場合
- ALT 又は AST＞3.0×ULN、肝転移がある場合＞5.0×ULN で、かつ以下のいずれかの症状の発現を伴う場合

  倦怠感、悪心、嘔吐、右上腹部痛又は張り、発熱、発疹、好酸球増加（＞5%）

(10) 被験者が妊娠した場合

(11) 追跡不能と治験担当医師が判断した場合

(12) 治験薬投与期間中に被験者が死亡した場合

(13) その他、治験担当医師が治験薬投与の中止を判断した場合

(14) 治験薬の提供が終了となった場合

なお、併用群では当該群における最終症例登録後 1 年まで投与可能とした。

併用薬：

ゴセレリン酢酸塩（1 筒あたり 3.6mg 含有）

用法・用量

ゴセレリンとして 3.6mg を 4 週に 1 回皮下投与

投与期間

上述のダロルタミドの中止基準に該当した場合には、ゴセレリンの投与も中止した。

なお、治験担当医師は、上記中止基準の他に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、ダロルタミドの投与を継続可能と判断した場合には、ダロルタミドの投与を継続した。

対照薬：

該当なし

選択・除外基準：

選択基準

(1) 自由意思により本試験への参加について患者本人による文書同意を得たもの

(2) 同意取得日の年齢が 20 歳以上のもの

(3) 実施医療機関において、免疫組織化学染色を用いた検査により AR 陽性と判定されたもの（実施医療機関での検査により AR 陽性と判定され、その後に実施される中央判定により陰性と判定されても除外しない。）。

(4) 実施医療機関において、組織学的に唾液腺悪性腫瘍と診断されたもの（細胞診断、術中迅速診断は不可、生検は組織学的診断であれば可）。

(5) 根治目的の手術又は放射線治療が適応とならない、局所進行又は再発・転移唾液腺癌を有するもの

(6) 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）version 1.1 に基づく測定可能病変を有するもの

(7) ECOG PS が 0～2 であるもの

(8) ベースライン時の検査において以下の臓器機能を満たしているもの

- 好中球数≧1,500/mm^3
- 血小板数≧100,000/mm^3
- ヘモグロビン≧9.0g/dL
- 血清クレアチニン≦1.5×ULN
- T-Bil≦2.0mg/dL
- ALT≦3.0×ULN（肝転移を有する場合≦5.0×ULN）
- AST≦3.0×ULN（肝転移を有する場合≦5.0×ULN）

(9) 治験薬の投与期間中及び投与終了後 3 ヵ月まで、適切な方法による避妊を行うこと、精子の提供を行わないこと及び授乳を行わないことに同意しなければならない。

除外基準

(1) 唾液腺癌に対して以下の前治療歴があるもの

- AR 阻害薬（エンザルタミド、アパルタミド、ビカルタミド、フルタミド、クロルマジノン酢酸エステルなど）
- チトクローム P450（CYP）17 酵素阻害薬（アビラテロン酢酸エステル、TAK-700 など）
- 性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログ（アンドロゲン除去療法）
- 性ホルモン製剤及び性腺刺激ホルモン製剤

(2) ダロルタミド又はゴセレリンの前治療歴があるもの

(3) 中枢神経系の活動性転移やがん性髄膜炎を有するもの〔脳転移の治療を受けた患者で、その後、画像評価により脳転移が安定していることが確認された患者は除く。すなわち、再画像評価により少なくとも 4 週間以上、担当医の判断にて病状進行が認められず（再画像評価はベースライン時に実施する）、臨床的に安定しており、かつ脳転移に対する治療としてのス

テロイドを少なくとも同意取得前 14 日以内に使用しておらず、かつ同意取得後も使用予定がない場合、組入れ可能である。〕

(4) 妊娠中又は授乳中のもの

(5) 重複がんを有するもの［局所治療により治癒と判断される腫瘍〔Carcinoma in situ（上皮内癌)や粘膜内癌など〕は除く］。あるいは仮登録前 3 年以内にその他の悪性腫瘍の既往を有するもの。

(6) HIV の既知の感染を有するもの

(7) ベースライン時又は仮登録前 12 ヵ月以内に実施した肝炎ウイルス検査において以下のいずれかが確認されているもの

- B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原陽性
- HBs 抗体（Ab）陽性かつ B 型肝炎ウイルス-デオキシリボ核酸（HBV-DNA）陽性
- B 型肝炎ウイルスコア（HBc）Ab 陽性かつ HBV-DNA 陽性

(8) 重篤な活動性疾患又はコントロール不良な心疾患若しくは高血圧を有するもの

- 仮登録前 6 ヵ月以内に脳卒中、心筋梗塞、重度/不安定狭心症、冠動脈/末梢動脈バイパスグラフト術、ニューヨーク心臓協会（NYHA）のクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全の既往歴など
- ベースライン時の収縮期血圧が 160mmHg 以上又は拡張期血圧が 100mmHg 以上

(9) その他重篤な急性又は慢性の医学的に重大な異常を有するもの

(10) 治験担当医師が本試験への登録が不適であると判断するもの

(11) 治験薬ダロルタミド又はゴセレリンの投与が困難で、試験の要件を遵守できないもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

中央判定により確定された客観的奏効割合（ORR）

副次評価項目

- 治験担当医師の判定による ORR
- 奏効期間（DOR）
- 最良総合効果（BOR）
- 臨床的有用割合（CBR）
- 臨床的有用期間（CBD）
- 病勢制御割合（DCR）
- 無増悪生存期間（PFS）
- 全生存期間（OS）
- 安全性（有害事象発現割合等）
- 生活の質（QOL）：健康状態質問票（EQ-5D-5L）
- AR 検査結果の比較（施設判定と中央判定）

探索的評価項目

- Ki-67 陽性率（中央判定）

薬物動態の評価項目：

該当なし

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（収縮期・拡張期血圧、脈拍、体温）

有害事象の事象名及びグレードは、有害事象共通用語規準（CTCAE）version 5.0 及び有害事象共

通用語規準 Version5.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v5.0-JCOG）を用いた。

「CTCAE Version 5.0 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版（略称：CTCAE v5.0-JCOG）JCOG における運用」に記載されている有害事象項目における共用基準範囲については、「JCOG 共用基準範囲」として CTCAE v5.0-JCOG で使用した。

被験者数：

目標被験者数：

32 例

設定根拠：

主要評価項目である ORR の閾値を 15%、期待値を 40%と仮定し、片側有意水準を 5%、検出力を 90%と設定すると、必要症例数は 27 例と算出された（Exact test for single proportion）。若干の脱落例を考慮して 32 例を目標登録数とした。

解析方法：

解析対象集団

全登録例（ITT）：Intention to Treat の原則に基づく解析対象集団。本試験に登録された被験者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団とした。

最大の解析対象集団（FAS）：Intention to Treat の原則に可能な限り完全に近づけた解析対象集団。ITT から次のいずれかに該当する被験者を除いた集団とする。

- 治験実施計画書の規定に従い得られた情報から事後的に不適格である（選択基準のいずれかの項を満たさない、あるいは、除外基準のいずれかの項に抵触する）ことが判明した
- 登録後の情報や規定外検査から不適格性が判明した
- 治験薬が一度も投与されていない
- 登録後に本試験の登録時情報以外のデータが一切収集されていない

Modified FAS（mFAS）：FAS のうち、中央判定で AR 陰性となった症例を除いた集団。併用群の集計解析に用いる。

安全性解析対象集団（SP）：全登録例のうち、治験薬の投与を一度でも施行された集団

治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：FAS のうち、治験実施計画書をより遵守している解析対象集団。FAS から次のいずれかに該当する被験者を除いた集団とする。

- 主要評価項目の解析に用いる BOR の判定が行われていない
- 有効性の判定が行われていない
- ダロルタミド若しくはゴセレリンの relative dose intensity が 50%未満である

主要評価項目

中央判定に基づき、RECIST version 1.1 による BOR 判定が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）のいずれかである被験者の割合を ORR とした。

主要な解析として、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%信頼区間（CI）を推定した。参考として両側 95%CI を算出した。副次的な解析として、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

副次評価項目の解析を以下のように定めた。副次的な解析として、FAS 又は PPS を対象に同様の解析を行った。

(1) 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。

(2) 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 の中央値及びその 95% CI を算出した。

(3) BOR

RECIST version 1.1 に基づいて治験薬投与期間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。

(4) 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。

(5) 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。

(6) 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。

(7) 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。

(8) 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。

(9) 安全性（有害事象発現割合等）

SP を対象として、すべての有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象、グレード 3 以上の有害事象発現割合等を算出した。有害事象の事象名及びグレード分類は、治験担当医師により、National Cancer Institute（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）Version 5.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v5.0-JCOG）を用いて行った。治験薬と関連のある有害事象は、医薬品規制調

和国際会議（ICH）医薬用語集（MedDRA version 27.0）の器官別大分類に従って分類し、特定の反応及びその同義語、並びに関連状態を表すのに最も適した MedDRA 用語を使用した。

(10) QOL（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。

(11) AR 検査結果の比較（施設判定と中央判定）

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。さらに、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

Ki-67 陽性率（中央判定）

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。

2.7.6.1.2 成績

2.7.6.1.2.1 試験対象集団

2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

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（B003593/一覧表 16.2.3-2）。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 例が試験を中止した。中止理由で最も多かったも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（B003593/表 14.1-2）。

2.7.6.1.2.1.2 解析対象集団

併用群に組入れられ、スクリーニング適格となった 33 例が ITT 及び FAS に含まれた（B003593/表 14.1-2）。33 例全例が治験薬の投与を受け SP に含まれた。FAS の 33 例のうち中央判定で AR 陰性となった 2 例を除く計 31 例が mFAS に含まれた。1 例は「ダロルタミド若しくはゴセレリンの relative dose intensity が 50%未満」の基準に抵触し PPS から除外され（B003593/一覧表 16.2.3-2）、残りの 32 例が PPS に含まれた（B003593/表 14.1-2）。

2.7.6.1.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

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（B003593/表 14.1-4）。

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%）、不明が 1 例（3.0%）であった（B003593/表 14.1-4、一覧表 16.2.4-4）。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〔詳細不明（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。

2.7.6.1.2.1.3.1 AR 検査結果の比較（施設判定と中央判定）

FAS において、AR 検査結果の比較（施設判定と中央判定）を、表 2.7.6.1-1 に示す。

AR 検査結果の施設判定と中央判定が一致する割合は 93.9%で、95%CI は 79.8%～99.3%であった。

表 2.7.6.1-1 AR 検査結果の比較（施設判定と中央判定）（併用群、FAS）

	Darolutamide + Goserelin	
	N=33	95% CI*1
AR検査結果の施設判定と中央判定が一致する割合*2	31 (93.9)	[79.8 – 99.3]

AR: androgen receptor, CI: confidence interval, FAS: full analysis set
*1：Clopper-Pearson 法
*2：割合は全て N に対する割合
Source: B003593/表 14.1-5

2.7.6.1.2.1.3.2 Ki-67陽性率

FASにおけるKi-67陽性率の割合（＜30%、≧30%）を、表 2.7.6.1-2に示す。

Ki-67陽性率（中央判定）は、30%以上が24例（72.7%）、30%未満が8例（24.2%）、未確認が1例（3.0%）であった。

表 2.7.6.1-2 Ki-67陽性率の割合（＜30%、≧30%）（併用群、FAS）

		Darolutamide + Goserelin
		N=33
Ki-67陽性率（中央判定）	<30%	8 (24.2)
	≧30%	24 (72.7)
	未確認	1 (3.0)

FAS: full analysis set
割合は全てNに対する割合
Source: B003593/表 14.1-9

2.7.6.1.2.2 有効性の結果

2.7.6.1.2.2.1 治験薬の投与状況

FASにおいて、ダロルタミドの総投与期間（投与中断を含む）の中央値（範囲）は224日（14～633日）、総投与量の中央値は252,000.0mg（13,200～742,800mg）であった（B003593/表14.1-11）。ゴセレリンの総投与期間の中央値は197日（1～617日）、総投与量の中央値は25.20mg（3.6～82.8mg）であった。

ダロルタミドの用量調節（休薬又は減量）は大部分の被験者で不要であった。休薬を行った被験者は、9例（27.3%）で、理由は「医学的に必要」が8例、「1,000/mm^3未満の好中球減少があったため」、「ダロルタミドとの因果関係が否定できないグレード3以上の事象が発現したため」が各1例、及び「その他」が2例であった（B003593/表14.1-11）。減量を行った被験者は1例で、理由は「休薬基準に該当し、休薬をしたため」であった。

ゴセレリンの休薬を行った被験者は、3例（9.1%）で、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（B003593/表14.1-11）。

2.7.6.1.2.2.2 主要評価項目

中央判定により確定されたORRを表 2.7.6.1-3に示す。

mFASにおいて、中央判定により確定された客観的奏効（OR）は14例（CR 1例、PR 13例）、ORR（90%CI）は45.2%（29.7%～61.3%）であった（B003593/表14.2-16）。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、ゴセレリン併用下でのダロルタミドの投与は、AR陽性唾液腺癌に対する有効な治療法であることが示された。

表 2.7.6.1-3 中央判定により確定された客観的奏効割合（ORR）（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法
*2: 正確な二項検定（閾値0.15、片側、有意水準5.0%）

*3: 割合は全てNに対する割合
Source: B003593/表 14.2-8

2.7.6.1.2.2.3 副次評価項目

2.7.6.1.2.2.3.1 治験担当医師の判定によるORR

治験担当医師の判定によるORRを表 2.7.6.1-4に示す。

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。

mFASにおいて、治験担当医師の判定によるORは14例（CR 2例、PR 12例）、ORR（95%CI）は45.2%（27.3%～64.0%）であった（B003593/表 14.2-13）。

表 2.7.6.1-4 治験担当医師の判定による客観的奏効割合（ORR）（mFAS）

	Darolutamide + Goserelin	
	N=31	95% CI[*1]
ORR: Objective Response Rate[*2]	14 (45.2)	[27.3 - 64.0]

CI: confidence interval, mFAS: modified full analysis set
*1: Clopper-Pearson法
*2:割合は全てNに対する割合
Source: B003593/表 14.2-5

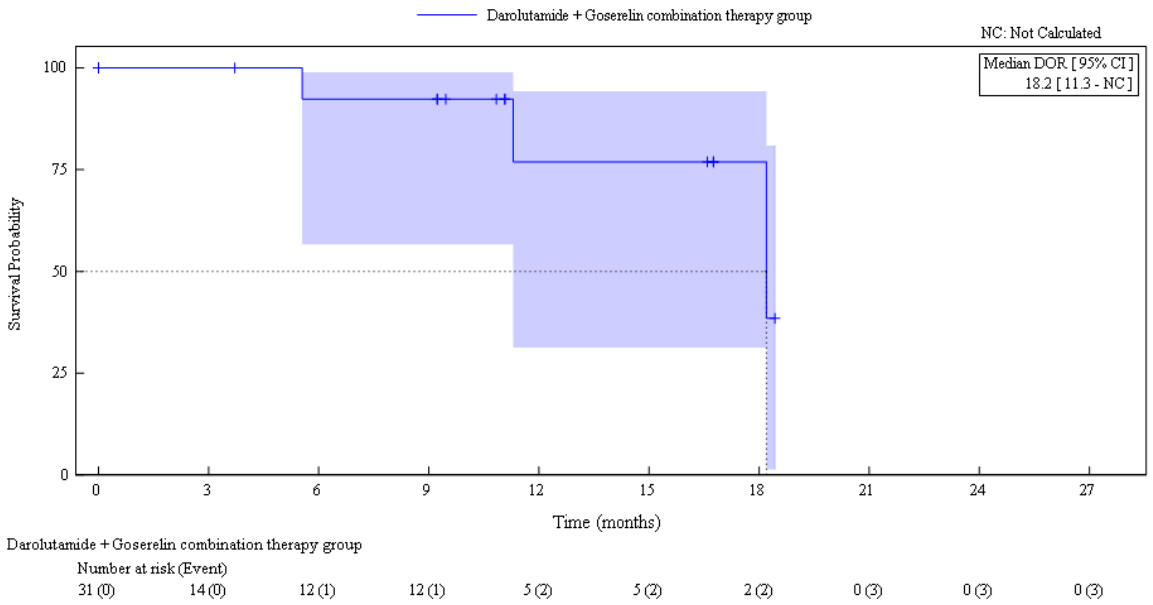
2.7.6.1.2.2.3.2 奏効期間（DOR）

中央判定によるDORのKaplan-Meier曲線を図 2.7.6.1-1に示す。

DORは、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。

図 2.7.6.1-1 中央判定による奏効期間（DOR）の Kaplan-Meier 曲線（mFAS）



非奏効例は 0 時点で打ち切りとした。帯は Kaplan-Meier 推定量の 95%CI（二重対数変換）
点線は Median DOR

CI: confidence interval, mFAS: modified full analysis set, NC: not calculated
Source: B003593/図 14.2-6

2.7.6.1.2.2.3.3 最良総合効果（BOR）

中央判定による BOR を表 2.7.6.1-5 に示す。

治験薬投与開始から記録された最良の効果を BOR とした。CR、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 において、中央判定による BOR の割合（95%CI）は CR が 3.2%（0.1%～16.7%）、PR が 41.9%（24.5%～60.9%）、SD が 19.4%（7.5%～37.5%）、PD が 32.3%（16.7%～51.4%）、評価不能（NE）が 3.2%（0.1%～16.7%）であった。

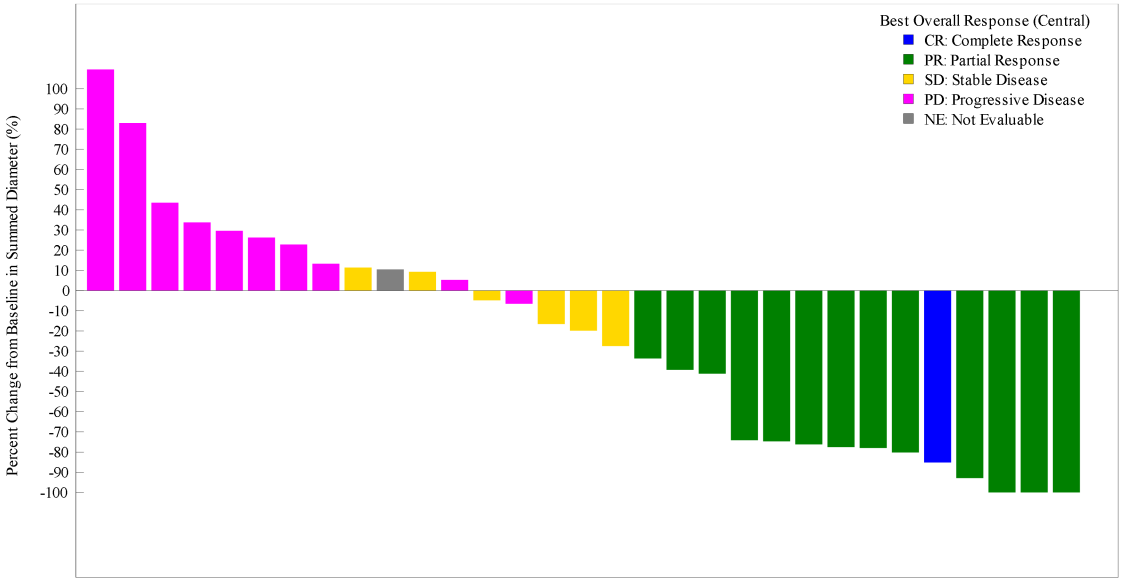
表 2.7.6.1-5 中央判定による最良総合効果（BOR）（mFAS）

	Darolutamide + Goserelin N=31	95% CI*1
CR: Complete Response	1 (3.2)	[0.1 - 16.7]
PR: Partial Response	13 (41.9)	[24.5 - 60.9]
SD: Stable Disease	6 (19.4)	[7.5 - 37.5]
PD: Progressive Disease	10 (32.3)	[16.7 - 51.4]
NE: Not Evaluable	1 (3.2)	[0.1 - 16.7]

CI: confidence interval, mFAS: modified full analysis set
*1: Clopper-Pearson 法
割合は全て N に対する割合
Source: B003593/表 14.2-16

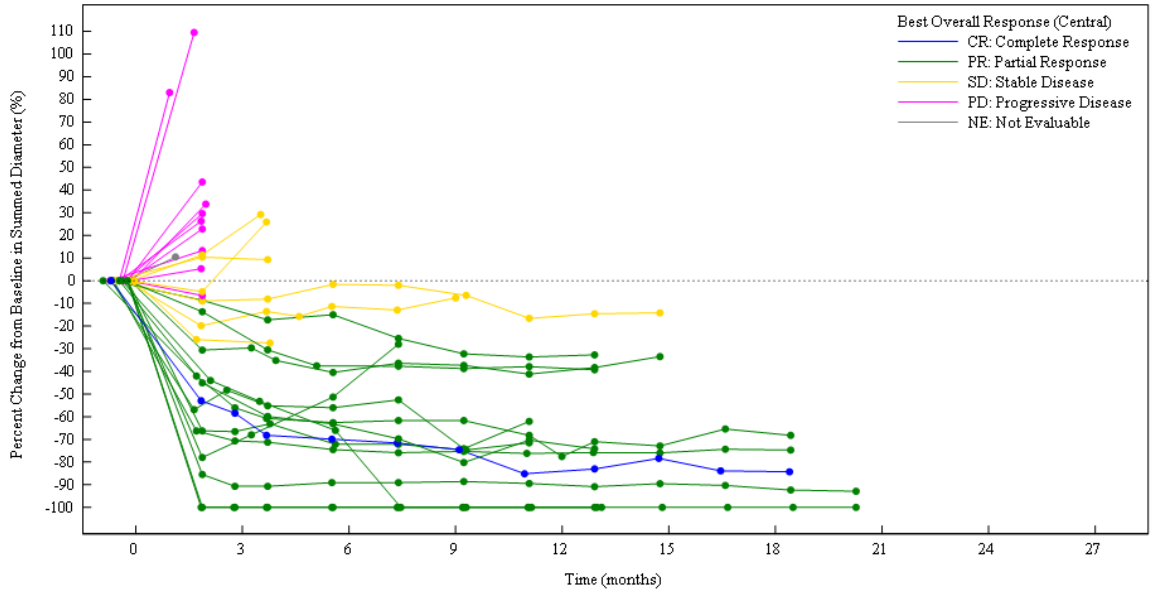
被験者ごとの結果として、中央判定による BOR の waterfall plot、spider plot 及び swimmer plot を図 2.7.6.1-2、図 2.7.6.1-3 及び図 2.7.6.1-4 に示す。

図 2.7.6.1-2 中央判定による最良総合効果（BOR）の Waterfall plot（mFAS）



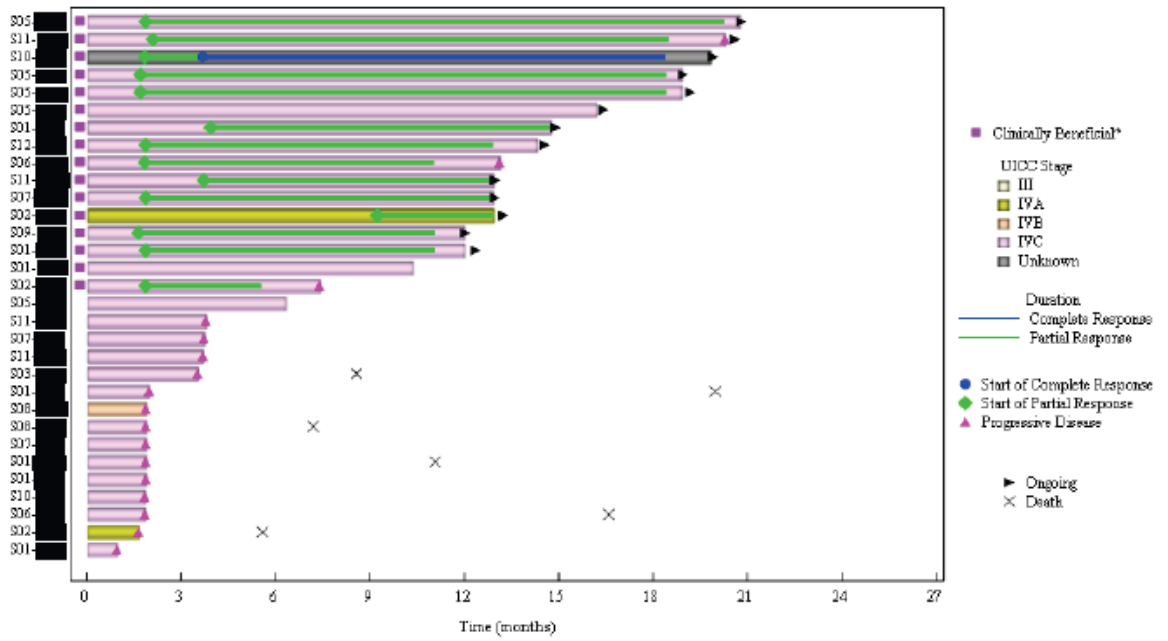
mFAS: modified full analysis set
Source: B003593/図 14.2-14

図 2.7.6.1-3 中央判定による最良総合効果（BOR）の Spider plot（mFAS）



mFAS: modified full analysis set
Source: B003593/図 14.2-22

図 2.7.6.1-4 中央判定による最良総合効果（BOR）の Swimmer plot（mFAS）



* Clinically beneficial is defined as patients who achieve CR, PR, or at least 24 weeks of SD.

CR: complete response, mFAS: modified full analysis set, NE: not evaluable PD: progressive disease, PR: partial response, SD: stable disease
Source: B003593/図 14.2-30

2.7.6.1.2.2.3.4 臨床的有用割合（CBR）

中央判定による CBR を表 2.7.6.1-6 に示す。

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を CBR とした。

mFAS において、中央判定による CBR（95%CI）は 51.6%（33.1%～69.8%）であった。

表 2.7.6.1-6 中央判定による臨床的有用割合（CBR）（mFAS）

	Darolutamide + Goserelin	
	N=31	95% CI*1
CBR: Clinical Benefit Rate*2	16 (51.6)	[33.1 – 69.8]

CI: confidence interval, mFAS: modified full analysis set
*1: Clopper-Pearson 法
*2:割合は全て N に対する割合
Source: B003593/表 14.2-24

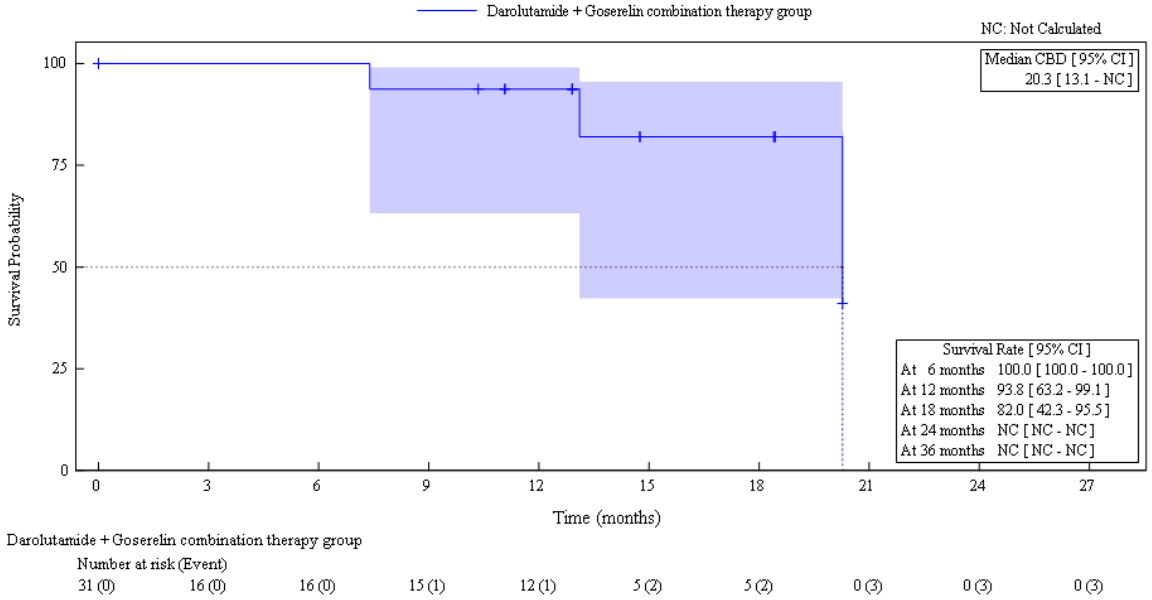
2.7.6.1.2.2.3.5 臨床的有用期間（CBD）

中央判定による CBD の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-5 に示す。

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試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 において、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。中央判定による CBR（95%CI）は、6 ヵ月時点で 100.0%（100.0%～100.0%）、12 ヵ月時点で 93.8%（63.2%～99.1%）、18 ヵ月時点で 82.0%（42.3%～95.5%）、24 ヵ月時点及び 36 ヵ月時点では推定不能であった。

図 2.7.6.1-5 中央判定による臨床的有用期間（CBD）の Kaplan-Meier 曲線（mFAS）



臨床的有用に該当しない例は 0 時点で打ち切りとした。帯は Kaplan-Meier 推定量の 95%CI（二重対数変換）
点線は Median CBD

CI: confidence interval, mFAS: modified full analysis set
Source: B003593/図 14.2-38

2.7.6.1.2.2.3.6 病勢制御割合（DCR）

中央判定による DCR を表 2.7.6.1-7 に示す。

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 において、DCR（95%CI）は 64.5%（45.4%～80.8%）であった。

表 2.7.6.1-7 中央判定による病勢制御割合（DCR）（mFAS）

	Darolutamide + Goserelin	
	N=31	95% CI*1
DCR: Disease Control Rate*2	20 (64.5)	[45.4 – 80.8]

CI: confidence interval, mFAS: modified full analysis set
*1: Clopper-Pearson 法
*2:割合は全て N に対する割合
Source: B003593/表 14.2-32

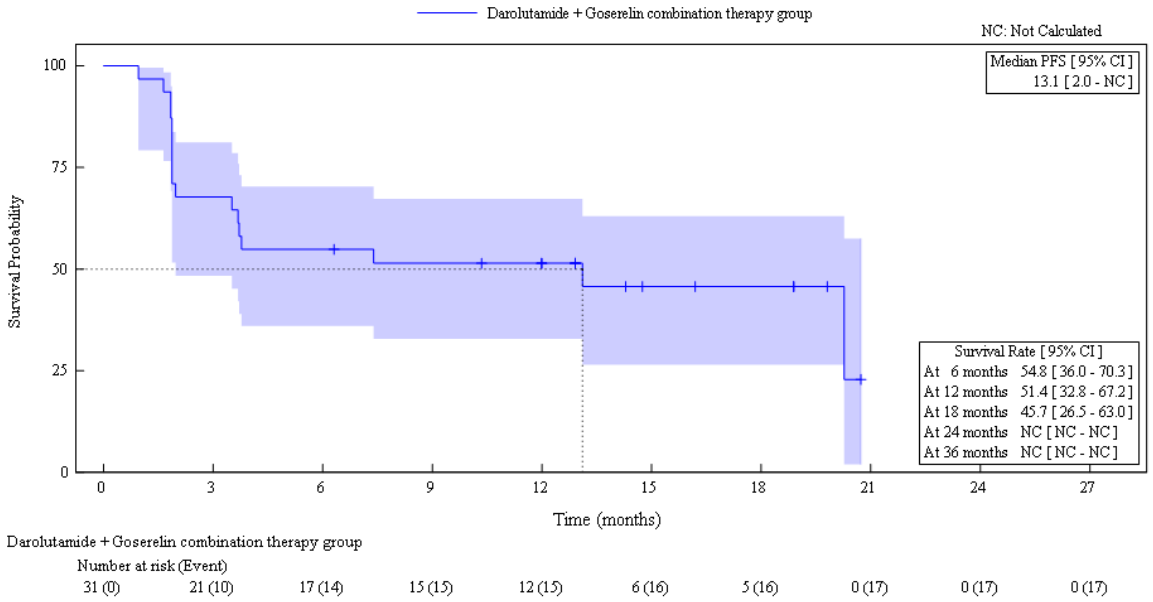
2.7.6.1.2.2.3.7 無増悪生存期間（PFS）

中央判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-6 に示す。

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 において、中央判定による PFS の中央値（95%CI）は 13.1 ヵ月（2.0 ヵ月～推定不能）であった。中央判定による無増悪生存割合（95%CI）は、6 ヵ月時点で 54.8%（36.0%～70.3%）、12 ヵ月時点で 51.4%（32.8%～67.2%）、18 ヵ月時点で 45.7%（26.5%～63.0%）、24 ヵ月時点及び 36 ヵ月時点では推定不能であった。

図 2.7.6.1-6 中央判定による無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線（mFAS）



帯は Kaplan-Meier 推定量の 95%CI（二重対数変換）、点線は Median PFS

CI: confidence interval, mFAS: modified full analysis set
Source: B003593/図 14.2-46

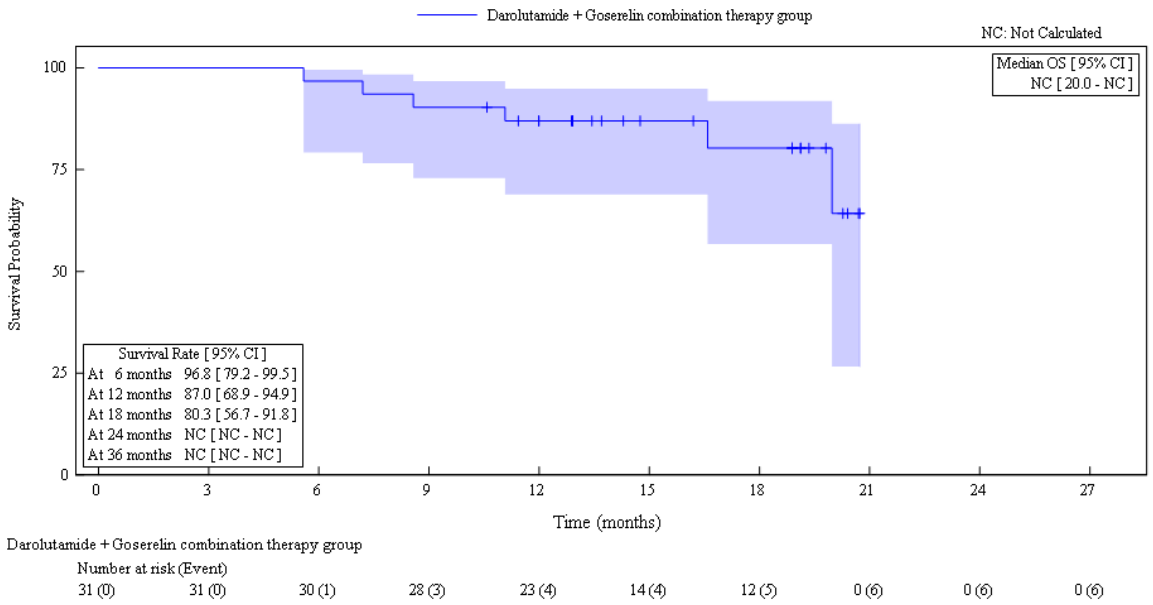
2.7.6.1.2.2.3.8 全生存期間（OS）

mFAS における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-7 に示す。

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を OS 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。

mFAS において、OS の中央値（95%CI）は推定不能（20.0 ヵ月～推定不能）であった。全生存割合（95%CI）は、6 ヵ月時点で 96.8%（79.2%～99.5%）、12 ヵ月時点で 87.0%（68.9%～94.9%）、18 ヵ月時点で 80.3%（56.7%～91.8%）、24 ヵ月時点及び 36 ヵ月時点では推定不能であった。

図 2.7.6.1-7 全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線（併用群、mFAS）



帯は Kaplan-Meier 推定量の 95%CI（二重対数変換）、点線は Median OS

CI: confidence interval, mFAS: modified full analysis set
Source: B003593/図 14.2-51

2.7.6.1.2.2.3.9 QOL：健康状態質問票（EQ-5D-5L）

mFAS における EQ-5D-5L に基づく QOL の実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を B003593/表 14.2-59 に示す。

mFAS において、QOL（EQ-5D-5L）のベースライン（本登録時）からの変化量（2～23 サイクルの各サイクル Day 1 及び治験薬の投与中止時）の中央値を算出した。「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（範囲、例数）は 23 サイクル Day 1 で-0.5（-1～0、2 例）、他時点の中央値は 0.0 であった。「今日の健康状態」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。

ベースライン（本登録時）からの変化量の各時期の平均（±標準偏差）は、B003593/図 14.2-56 を参照のこと。

2.7.6.1.2.3 安全性の結果

2.7.6.1.2.3.1 治験薬の曝露状況

2.7.6.1.2.2.1 を参照のこと。

2.7.6.1.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.1-8 に示す。

SP において、33 例中 28 例の被験者に少なくとも 1 件の有害事象が発現し、有害事象の発現割合は 84.8%であった。

有害事象の重症度は、グレード1が30.3%、グレード2が36.2%、グレード3が18.2%であった。グレード4又はグレード5の有害事象はみられなかった。

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。

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。

表 2.7.6.1-8 有害事象の要約（併用群、SP）

		Darolutamide + Goserelin N=33
全ての有害事象		28 (84.8)
Darolutamide との因果関係が否定できない有害事象		20 (60.6)
Goserelin との因果関係が否定できない有害事象		22 (66.7)
Grade 別の有害事象発現割合	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)
Darolutamide の中止に至った有害事象		2 (6.1)
Goserelin の中止に至った有害事象		1 (3.0)
Darolutamide の休薬に至った有害事象		8 (24.2)
Goserelin の休薬に至った有害事象		1 (3.0)
Darolutamide の減量に至った有害事象		1 (3.0)
臨床検査値異常の発現割合		9 (27.3)
SAE		6 (18.2)
Darolutamide との因果関係が否定できない SAE		3 (9.1)
Goserelin との因果関係が否定できない SAE		1 (3.0)
Grade 3 以上の有害事象発生割合		6 (18.2)

SAE: serious adverse event, SP: safety analysis population

※1 割合は全てNに対する割合

※2 「グレード別の有害事象発現割合」の集計においては、各被験者について最も重いGradeでカウントすることとし、被験者を重複してカウントしない。

※3 「臨床検査値異常」は、SOC：臨床検査の有害事象から、体重・バイタルサイン・心電図検査結果に関する事象を除いたもの

Source: B003593/表 14.3.1-3

2.7.6.1.2.3.3 よく見られる有害事象

よく見られる有害事象（発現割合が 5%以上）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、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、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（B003593/表 14.3.1-8）。

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、そう痒症、発熱、好中球数減少が各 2 例（6.1%）であった（B003593/表 14.3.1-13）。

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%）、好中球数減少、ほてり、そう痒症、血小板数減少、食欲減退が各 2 例（6.1%）であった（B003593/表 14.3.1-13）。

発現割合が 5%以上のグレード 3 又は 4 の有害事象は、みられなかった（B003593/表 14.3.1-18）。

2.7.6.1.2.3.4 死亡

ITT における死亡の要約を表 2.7.6.1-9 に示す。

併用群の被験者のうち 8 例が死亡した。死亡理由はいずれも原疾患によるものであった。いずれの被験者も最終投与 28 日後以降の死亡であり、治験薬との関連はなかった。グレード 5（死亡に至る）の有害事象の発現はなかった。

表 2.7.6.1-9 死亡一覧（併用群、ITT）

症例登録番号/性別/年齢	治験担当医師の判定による増悪判断日（画像診断）	中央判定による増悪判断日（画像診断）	投与終了日又は投与中止日	死亡日（相対日※1）	死亡理由
S01-[redacted]/F/6[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]（538日）	原病死
S01-[redacted]/M/7[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]（274日）	原病死
S02-[redacted]/M/5[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]（122日）	原病の悪化
S03-[redacted]/M/7[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]（163日）	耳下腺がん
S06-[redacted]/F/7[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]（449日）	原病悪化
S08-[redacted]/M/6[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]（163日）	原疾患悪化による死亡
S09-[redacted]/M/7[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]（332日）	原疾患
S12-[redacted]/F/4[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]（336日）	原疾患よる

ITT: intention to treat
*1: Relative to treatment stop = date of death - date of last darolutamide/goserelin administration + 1 (days)
Source B003593/一覧表 14.3.2-2、一覧表 16.2.5-4

2.7.6.1.2.3.5 重篤な有害事象

SP における重篤な有害事象を表 2.7.6.1-10 に示す。

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（B003593/表 14.3.1-48）。ゴセレリンと関連のある重篤な有害事象は、播種性血管内凝固の 1 例（3.0%）のみであった。

表 2.7.6.1-10 重篤な有害事象（併用群、SP）

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Darolutamide + Goserelin N=33
Serious AE	重篤な有害事象	6 (18.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (3.0)
Infection	感染	1 (3.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (3.0)
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (3.0)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (3.0)
Hypersensitivity	過敏症	1 (3.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (3.0)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (3.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (3.0)
Osteonecrosis of jaw	顎骨壊死	1 (3.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.0)
Pyrexia	発熱	1 (3.0)

SP: safety analysis population
MedDRA/J Version 27.0
割合は全てNに対する割合
Source: B003593/表 14.3.1-43

2.7.6.1.2.3.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.1.2.3.6.1 投与中止に至った有害事象

SP において、ダロルタミドの投与中止に至った有害事象は 2 例（6.1%）にみられた（B003593/表 14.3.1-23）。報告され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。いずれの事象も、ダロルタミドと関連ありと判定された（B003593/一覧表 16.2.7-2）。

ゴセレリンの投与中止に至った有害事象は1例（3.0%）にみられた（B003593/表 14.3.1-23）。報告されたゴセレリンの投与中止に至った有害事象の基本語は、播種性血管内凝固及び発熱が各1例（3.0%）であった。いずれの事象も、ゴセレリンと関連ありと判定された（B003593/一覧表 16.2.7-2）。

2.7.6.1.2.3.6.2 投与中断に至った有害事象

SP において、ダロルタミドの投与中断に至った有害事象は 8 例（24.2%）に報告された（B003593/表 14.3.1-28）。報告され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。このうち、ダロルタミドと関連のある投与中断に至った有害事象は、発熱が 2 例（6.1%）、播種性血管内凝固、過敏症、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好中球数減少が各1例（3.0%）であった（B003593/一覧表 16.2.7-2）。

ゴセレリンの投与中断に至った有害事象は1例（3.0%）にみられた（B003593/表 14.3.1-28）。報告されたゴセレリンの投与中断に至った有害事象の基本語は、尿中ブドウ糖陽性であった。ゴセレリンと関連のある投与中断に至った有害事象はなかった（B003593/一覧表 16.2.7-2）。

2.7.6.1.2.3.6.3 減量に至った有害事象

SP において、ダロルタミドの減量に至った有害事象は 1 例（3.0%）に報告された（B003593/表 14.3.1-33）。報告されたダロルタミドの減量に至った有害事象の基本語は、好中球数減少であった。当該事象は、ダロルタミドと関連ありと判定された（B003593/一覧表 16.2.7-2）。

2.7.6.1.2.3.7 臨床検査値

併用群において、血液学的検査値はほとんどの被験者でグレード 1 又は 2 であった（B003593/一覧表16.2.8-2）。血液学的検査項目でグレード3以上の異常値は好中球数減少の1例（3.0%）のみであった。生化学的検査値もほとんどの被験者でグレード 1 又は 2 であった（B003593/一覧表 16.2.8-4）。生化学的検査でグレード 3 以上の異常値は高カルシウム血症の 1 例（3.0%）のみであった。当該被験者は「入院又は入院期間の延長」のため重篤な有害事象と判定されたが、原疾患の悪化に伴うものであることから治験薬との因果関係は否定された。尿検査は特記すべき変化は認められなかった（B003593/一覧表 16.2.8-6）。

2.7.6.1.2.3.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

併用群において、試験期間中の血圧、体重、体格指数（BMI）及び心拍数において平均値及び中央値に顕著な変化はみられなかった（B003593/一覧表 16.2.9-2）。バイタルサイン、体重及び心電図に関する有害事象は、発熱及び体重減少が 3 例（9.1%）、体重増加が 1 例（3.0%）に発現したが、グレード 3 以上の事象は認められなかった。グレード 1 の発熱 1 例（3.0%）が重篤な有害事象として報告された。当該事象はダロルタミドと関連ありと判定されたが、回復した（B003593/一覧表 16.2.7-2）。

2.7.6.1.3 結論

AR 受容体陽性唾液腺癌に対する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と AR 阻害薬ダロルタミドの併用療法において、主要評価項目である 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（$p<0.0001$）ことから、本併用療法が AR 陽性唾液腺癌に対する有望な治療法であることが示唆された。副次評価項目の結果は、ORR の結果を支持するものであった。

本併用治療の安全性評価では、発現した副作用が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。

以上より、AR 陽性唾液腺癌を有する患者において、ゴセレリン併用下でのダロルタミドの有用性が示された。

2.7.6.2 【国内試験】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：試験 20260（報告書番号 B003593）（ダロルタミド単剤群）

参照項目：5.3.5.2.1 B003593

2.7.6.2.1 試験計画の概要

選択・除外基準、有効性の評価項目、被験者数、解析方法については、単剤群と併用群で異なる内容を、以下に下線で示す。

その他の試験計画の概要については、併用群の試験計画の概要（2.7.6.1.1）を参照のこと。

実施医療機関：10 施設

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2020 年 3 月 ■ 日

最後の被験者の完了日： 20■ 年 ■ 月 ■ 日

選択・除外基準：

ダロルタミド単剤群の選択基準

(1) 自由意思により本治験への参加について患者本人による文書同意を得たもの

(2) 同意取得日の年齢が 20 歳以上

(3) 実施医療機関において、組織学的に唾液腺癌（SDC）、腺癌（AC）（not otherwise specified：NOS）、多形腺腫由来癌のいずれかの唾液腺悪性腫瘍と診断されているもの（細胞診断、術中迅速診断は不可、生検は組織学的診断であれば可。また、実施医療機関以外で実施された組織学的検査結果が確認できる場合、治験担当医師の判断で組み入れ可。）。

(4) 根治目的の手術又は放射線治療が適応とならない、局所進行又は再発・転移唾液腺癌を有するもの

(5) 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）version 1.1 に基づく測定可能病変を有するもの

(6) ECOG PS が 0～2 であるもの

(7) ベースライン時の検査において以下の臓器機能を満たしているもの

- 好中球数≧1,500/mm^3
- 血小板数≧100,000/mm^3
- ヘモグロビン≧9.0g/dL
- 血清クレアチニン≦1.5×基準値上限（ULN）
- 総ビリルビン（T-Bil）≦2.0mg/dL
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）≦3.0×ULN（肝転移を有する場合≦5.0×ULN）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）≦3.0×ULN（肝転移を有する場合≦5.0×ULN）

(8) 治験薬の投与期間中及び投与終了後 3 ヵ月まで、適切な方法による避妊、及び精子の提供を行わないことに同意を得られているもの

ダロルタミド単剤群の除外基準

(1) 同意取得後に実施される中央判定により、アンドロゲン受容体（AR）陰性と判定されたもの

(2) 唾液腺癌に対して以下の前治療歴があるもの

- AR 阻害薬（エンザルタミド、アパルタミド、ビカルタミド、フルタミド、クロルマジノン酢酸エステルなど）

- チトクローム P450（CYP）17 酵素阻害薬（アビラテロン酢酸エステル、TAK-700 など）
- 性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログ（アンドロゲン除去療法）

(3) 中枢神経系の活動性転移やがん性髄膜炎を有するもの〔脳転移の治療を受けた患者で、その後、画像評価により脳転移が安定していることが確認された患者は除く。すなわち、再画像評価により少なくとも 4 週間以上、担当医の判断にて病状進行が認められず（再画像評価はベースライン時に実施する）、臨床的に安定しており、かつ脳転移に対する治療としてのステロイドを少なくとも同意取得前 14 日以内に使用しておらず、かつ同意取得後も使用予定がない場合、組み入れ可能である。〕

(4) 妊娠中又は授乳中のもの

(5) 重複がんを有するもの〔局所治療により治癒と判断される腫瘍（Carcinoma in situ＜上皮内癌＞や粘膜内癌など）は除く〕。あるいは仮登録前 3 年以内にその他の悪性腫瘍の既往を有するもの。

(6) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の既知の感染を有するもの

(7) ベースライン時又は仮登録前 12 ヵ月以内に実施した肝炎ウイルス検査において以下のいずれかが確認されているもの

- B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原陽性
- HBs 抗体（Ab）陽性かつ B 型肝炎ウイルス（HBV）-デオキシリボ核酸（DNA）陽性
- B 型肝炎ウイルスコア（HBc）Ab 陽性かつ HBV-DNA 陽性

(8) 重篤な活動性疾患又はコントロール不良な心疾患若しくは高血圧を有するもの

- 仮登録前 6 ヵ月以内に脳卒中、心筋梗塞、重度/不安定狭心症、冠動脈/末梢動脈バイパスグラフト術、ニューヨーク心臓協会（NYHA）のクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全の既往歴など
- ベースライン時の収縮期血圧が 160mmHg 以上又は拡張期血圧が 100mmHg 以上

(9) その他重篤な急性又は慢性の医学的に重大な異常を有するもの

(10) 治験担当医師が本治験への登録が不適であると判断するもの

(11) 治験薬の服薬が困難で、治験の要件を遵守できないもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

治験担当医師の判定により確定された客観的奏効割合（ORR）

副次評価項目

- 中央判定による ORR
- 奏効期間（DOR）
- 最良総合効果（BOR）
- 臨床的有用割合（CBR）
- 臨床的有用期間（CBD）
- 病勢制御割合（DCR）
- 無増悪生存期間（PFS）
- 全生存期間（OS）
- 安全性（有害事象発現割合等）
- 生活の質（QOL）：健康状態質問票（EQ-5D-5L）

被験者数：

目標被験者数：

24 例

設定根拠：

主要評価項目である ORR の閾値を 15%、期待値を 45%と仮定し、片側有意水準を 5%、検出力を 90%と設定すると、必要症例数は 21 例と算出された（二項分布に基づく正確な方法に基づく設定）。若干の脱落例を考慮して 24 例を目標登録数とした。

解析方法：

有効性の主要評価項目

治験担当医師の判定に基づき、RECIST version 1.1 による BOR 判定が完全奏効（CR）、部分奏効（PR）のいずれかである被験者の割合を ORR とする。

主要な解析として、最大の解析対象集団（FAS）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%信頼区間（CI）を推定した。参考として両側 95%CI を算出した。副次的な解析として、治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を対象に主要な解析と同様の解析を行った。

有効性副次評価項目

副次評価項目の解析を以下のように定めた。副次的な解析として、PPS を対象に同様の解析を行った。

(1) 中央判定による客観的奏効割合（ORR）

FAS を対象として、中央判定による ORR 及びその 95%CI を算出した。

(2) 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。

FAS 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。

(3) 最良総合効果（Best overall response：BOR）

RECIST version 1.1 に基づいてプロトコル治療開始から記録された最良の効果を BOR とした。CR、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。

FAS 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。

(4) 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。

FAS を対象として、CBR 及びその 95%CI を算出した。

(5) 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。

FAS 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。

(6) 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。

FAS を対象として、DCR 及びその 95%CI を算出した。

(7) 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。

FAS 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。

(8) 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。

FAS 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。

(9) 安全性（有害事象発現割合等）

安全性解析対象集団（SP）を対象として、全ての有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象、グレード 3 以上の有害事象発現割合等を算出した。有害事象の事象名及びグレード分類は、治験責任（分担）医師により、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）version 5.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v5.0-JCOG）を用いて行った。治験薬と関連のある有害事象は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA version 27.0）の器官別大分類に従って分類し、特定の反応及びその同義語、並びに関連状態を表すのに最も適した MedDRA 用語を使用した。

(10) QOL（EQ-5D-5L）

EQ-5D-5L を用いて QOL を評価した。

FAS を対象として、実測値及びベースライン（本登録時）からの変化量の要約統計量を算出した。

2.7.6.2.2 成績

2.7.6.2.2.1 試験対象集団

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（B003593/一覧表 16.2.3-1）。他の 24 例全例が治験薬の投与を受けた。単剤群では 24 例全例がプロトコル治療を中止しており、中止理由で最も多かったのは「原疾患の増悪が認められたため」が 19 例、次いで「その他、治験担当医師がプロトコル治療の中止を判断したため」及び「治験薬の提供が終了となったため」が各 2 例、「ダロルタミドを 1 回 1 錠（1 錠あたり 300mg）1 日 2 回投与した被験者において、グレード 3 以上のダロルタミドとの因果関係が否定できない有害事象が発現したため」が 1 例であった（B003593/表 14.1-1）。

単剤群の FAS において、年齢の中央値（範囲）は 67.0（35～79）歳であり、男性が 95.8%（23 例）であった（B003593/表 14.1-3）。ECOG PS は PS 0 が 75.0%（18 例）、PS 1 が 25.0%（6 例）であった。原発部位は耳下腺が 66.7%（16 例）、顎下腺が 29.2%（7 例）、口腔が 4.2%（1 例）、国際対がん連合（UICC）-病期（ステージ）分類はⅣC が 75.0%（18 例）、ⅣB が 8.3%（2 例）、Ⅲが 4.2%（1 例）であり、再発が 70.8%（17 例）、遠隔転移有が 95.8%（23 例）であった。組織型（実施医療機関判定）は唾液腺導管癌が 66.7%（16 例）、腺癌 NOS が 16.7%（4 例）、多形腺腫由来癌（癌腫成分の組織型の記載なし）が 16.7%（4 例）であり、AR 陽性率（発現率）（中央判定）は 70%以上が 95.8%（23 例）、70%未満が 4.2%（1 例）であった。前治療は、手術有が 83.3%（20 例）、放射線療法有が 70.8%（17 例）、抗がん治療有が 62.5%（15 例）であった。

2.7.6.2.2.2 有効性の結果

FAS において、ダロルタミドの総投与期間（投与中断を含む）の中央値は、148.0 日（範囲：29～603 日）であった（B003593/表 14.1-10）。

主要評価項目

FAS において、治験担当医師の判定による ORR（90%CI）は 8.3%（1.5%～24.0%）であった（B003593/表 14.2-1）。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（p＝0.8941）ことより、本プロトコル治療は無効であると判断された。

副次評価項目

- 中央判定による ORR（95%CI）は 20.8%（7.1%～42.2%）であった（B003593/表 14.2-3）。
- 治験担当医師の判定による DOR の中央値（95%CI）は 14.7 ヵ月（14.4～15.1 ヵ月）であった（B003593/図 14.2-2）。
- 治験担当医師の判定による BOR の割合（95%CI）は CR が 0.0%（0.0%～14.2%）（0 例）、PR が 8.3%（1.0%～27.0%）（2 例）、SD が 45.8%（25.6%～67.2%）（11 例）、PD が 37.5%（18.8%～59.4%）（9 例）、評価不能が 8.3%（1.0%～27.0%）（2 例）であった（B003593/表 14.2-11）。
- 治験担当医師の判定による CBR（95%CI）は 41.7%（22.1%～63.4%）（10 例）であった（B003593/表 14.2-19）。

- 治験担当医師の判定による CBD の中央値（95%CI）は 16.4 ヵ月（7.5～17.0 ヵ月）であった（B003593/図 14.2-33）。治験担当医師の判定による CBR（95%CI）は、6 ヵ月時点で 100.0%（100.0%～100.0%）、12 ヵ月時点で 70.0%（32.9%～89.2%）、18 ヵ月時点で 20.0%（3.1%～47.5%）、24 ヵ月時点及び 36 ヵ月時点では推定不能であった。

- 治験担当医師の判定による DCR（95%CI）は 54.2%（32.8%～74.4%）（13 例）であった（B003593/表 14.2-27）。

- 治験担当医師の判定による PFS の中央値（95%CI）は 5.7 ヵ月（1.9～15.2 ヵ月）であった（B003593/図 14.2-41）。治験担当医師による無増悪生存割合（95%CI）は、6 ヵ月時点で 48.9%（27.8%～67.0%）、12 ヵ月時点で 31.1%（14.0%～50.0%）、18 ヵ月時点で 8.9%（1.5%～24.6%）、24 ヵ月時点及び 36 ヵ月時点では推定不能であった。

- OS の中央値（95%CI）は推定不能（15.5 ヵ月～推定不能）であった（B003593/図 14.2-49）。全生存割合（95%CI）は、6 ヵ月時点で 95.7%（72.9%～99.4%）、12 ヵ月時点で 91.3%（69.5%～97.8%）、18 ヵ月時点で 69.6%（46.6%～84.2%）、24 ヵ月時点では 51.7%（22.7%～74.6%）、36 ヵ月時点では推定不能であった。

- QOL（EQ-5D-5L）のベースライン（本登録時）からの変化量（2～22 サイクルの各サイクル Day 1 及びプロトコル治療中止時）の中央値を算出した（B003593/表 14.2-57）。「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（範囲、例数）は 18 サイクル Day 1 で－0.5（－1～0、6 例）、19 サイクル Day 1 で－0.5（－1～0、4 例）、他時点の中央値は 0.0 であった。「今日の健康状態」では 19 サイクル Day 1 まで 5.0 以下を推移していた。

2.7.6.2.2.3 安全性の結果

- 有害事象が 91.7%（22 例）、ダロルタミドと関連のある有害事象が 75.0%（18 例）に発現した（B003593/表 14.3.1-1）。

- 5%以上（2/24 例以上）の被験者に発現した有害事象は、女性化乳房が 5 例（20.8%）、悪心及び発熱が各 4 例（16.7%）、貧血、便秘、湿疹、疲労、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%）、食欲減退、下痢、顔面浮腫、倦怠感、血中クレアチニン増加、リンパ球数減少及び好中球数減少が各 2 例（8.3%）であった（B003593/表 14.3.1-6）。

- ダロルタミドと関連のある有害事象は、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（B003593/表 14.3.1-11）。

- グレード別の有害事象発現割合は、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%）、グレード 5 が 0 例（0.0%）であった（B003593/表 14.3.1-16）。グレード 3 の有害事象は、帯状疱疹、尿路感染、アナフィラキシーショック、薬疹、関節炎、横紋筋融解症、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、リンパ球数減少及び好中球数減少が各 1 例（4.2%）、グレード

4 の有害事象は、喉頭浮腫及びリンパ球数減少が各 1 例（4.2%）で、グレード 5 の有害事象は発現しなかった。

- 9 例の死亡が確認された。死亡理由はいずれも原疾患によるものであった（B003593/一覧表 14.3.2-1）。いずれの被験者も最終投与 28 日後以降の死亡であり、治験薬との関連はなかった。グレード 5（死亡に至る）の有害事象の発現はなかった。

- 6 例（25.0%）に重篤な有害事象が発現した（B003593/表 14.3.1-41）。その内訳は、帯状疱疹、尿路感染、アナフィラキシーショック、喉頭浮腫、薬疹、関節炎及び横紋筋融解症が各 1 例（4.2%）であった。いずれも重篤と判断された理由は「入院又は入院期間の延長」であった。ダロルタミドの因果関係が否定できない重篤な副作用は、アナフィラキシーショック、薬疹及び横紋筋融解症が各 1 例（4.2%）のみであった（B003593/表 14.3.1-46）。

- ダロルタミドの投与中止に至った有害事象は 3 例（12.5%）で、その内訳は、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（B003593/表 14.3.1-21）。

- ダロルタミドの休薬に至った有害事象は 6 例（25.0%）で、その内訳は、アナフィラキシーショック、食欲減退、下痢、悪心、薬疹、関節痛、関節炎、横紋筋融解症、倦怠感、発熱、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び好中球数減少が各 1 例（4.2%）であった（B003593/表 14.3.1-26）。

- ダロルタミドの減量に至った有害事象は 4 例（16.7%）で、その内訳は、薬疹、関節炎、発熱及び好中球数減少が各 1 例（4.2%）であった（B003593/表 14.3.1-31）。

- 臨床検査値異常の有害事象の発現割合は 6 例（25.0%）であった（B003593/表 14.3.1-36）。

2.7.6.2.3 結論

単剤群で、主要評価項目である治験担当医師の判定による ORR の 90%CI の下限（1.5%）は、閾値奏効割合（15%）を下回った（p＝0.8941）ことより、本プロトコル治療は無効であると判断され、単独療法を有望な治療であると統計学的に判断することはできなかった。

本プロトコル治療の安全性プロファイルは、これまでに実施された臨床試験の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かった。

2.7.6.2.a 付録

試験 20260 のダロルタミド単剤群における解析結果を本項に示す。

2.7.6.2.a.1 付表 3
付表 2.7.6.2.a.1-1 対象被験者の内訳（同意取得例） 3
付表 2.7.6.2.a.1-2 人口統計学的及びベースライン特性（FAS） 4
付表 2.7.6.2.a.1-3 ダロルタミドの投与状況（FAS） 7
付表 2.7.6.2.a.1-4 治験担当医師の判定による客観的奏効割合：ORR（FAS） 9
付表 2.7.6.2.a.1-5 客観的奏効割合及び病勢制御割合の部分集団解析（FAS） 9
付表 2.7.6.2.a.1-6 中央判定による客観的奏効割合（FAS） 9
付図 2.7.6.2.a.1-1 治験担当医師の判定による奏効期間：DOR（FAS） 10
付表 2.7.6.2.a.1-7 治験担当医師の判定による最良総合効果：BOR（FAS） 10
付図 2.7.6.2.a.1-2 治験担当医師の判定による最良総合効果：Waterfall plot（FAS） 11
付図 2.7.6.2.a.1-3 治験担当医師の判定による最良総合効果：Spider plot（FAS） 11
付図 2.7.6.2.a.1-4 治験担当医師の判定による最良総合効果：Swimmer plot（FAS） 12
付表 2.7.6.2.a.1-8 治験担当医師の判定による臨床的有用割合：CBR（FAS） 12
付図 2.7.6.2.a.1-5 治験担当医師の判定による臨床的有用期間：CBD（FAS） 13
付表 2.7.6.2.a.1-9 治験担当医師の判定による病勢制御割合：DCR（FAS） 13
付図 2.7.6.2.a.1-6 治験担当医師の判定による無増悪生存期間：PFS（FAS） 14
付図 2.7.6.2.a.1-7 全生存期間：OS（FAS） 14
付表 2.7.6.2.a.1-10 有害事象発現割合の要約（SP） 15
付表 2.7.6.2.a.1-11 有害事象（SP） 16
付表 2.7.6.2.a.1-12 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SP） 17
付表 2.7.6.2.a.1-13 Grade 別の有害事象（SP） 18
付表 2.7.6.2.a.1-14 治験薬の中止に至った有害事象（SP） 20
付表 2.7.6.2.a.1-15 休薬に至った有害事象（SP） 21
付表 2.7.6.2.a.1-16 減量に至った有害事象（SP） 21

付表 2.7.6.2.a.1-17 臨床検査値異常の有害事象（SP） 22
付表 2.7.6.2.a.1-18 SAE（SP） 22
付表 2.7.6.2.a.1-19 治験薬との因果関係が否定できないSAE（SP） 22
付表 2.7.6.2.a.1-20 Grade 3以上の有害事象（SP） 23
付図 2.7.6.2.a.1-8 QOL（EQ-5D-5L）のベースライン（本登録時）から
の変化量の各時期の平均±SD（FAS） 23

2.7.6.2.a.1 付表

付表 2.7.6.2.a.1-1 対象被験者の内訳（同意取得例）

項目		
同意取得例数		30
登録症例数 (%)		24 (80.0)
各解析対象集団例数 (%)	Intention to treat (ITT)	24 (80.0)
	Full Analysis Set	24 (80.0)
	Safety Analysis Population	24 (80.0)
	Per protocol set	21 (70.0)
中止例数 (%)		24 (80.0)
	1. 原疾患の増悪が認められたため	19
	2. 被験者からプロトコル治療中止の申し出があったため	0
	3. Grade 4の非血液毒性が認められたため	0
	4. Darolutamideの休薬後、28日以内に投与が再開できなかったため	0
	5. Darolutamideを1回1錠1日2回未満への用量減量が必要となったため	0
	6. Darolutamideを1回1錠（1錠あたり300 mg）1日2回投与した被験者において、Grade 3以上のDarolutamideとの因果関係が否定できない有害事象が発現したため	1
	7. ALT・ASTの減量・休薬基準に該当して減量又は休薬後再開し、Darolutamideを1回1錠1日2回投与した被験者において、再度ALT又はAST>3.0×ULN、肝転移がある場合 >5.0×ULNに上昇したため	0
	8. Darolutamideとの因果関係が否定できない薬剤性肝障害が示唆されると判断したため	0
	9. 臨床検査値が下記のいずれかに該当したため	
	- ALT又はAST>8.0×ULN、肝転移がある場合>11.0×ULNに該当したため	0
	- ALT又はAST>5.0×ULNが2週間以上継続したため、肝転移がある場合>8.0×ULNが2週間以上継続したため	0
	- ALT又はAST>3.0×ULN、肝転移がある場合>5.0×ULNで、かつT-Bill>2.0×ULNに該当したため	0
	- ALT又はAST>3.0×ULN、肝転移がある場合>5.0×ULNで、かつ倦怠感、悪心、嘔吐、右上腹部痛又は張り、発熱、発疹、好酸球増加（>5%）のいずれかの症状の発現を伴うため	0
	10. 被験者が妊娠したため	0
	11. 追跡不能と治験担当医師が判断したため	0
	12. 被験者が死亡したため	0
	13. その他、治験担当医師がプロトコル治療の中止を判断したため	2
	14. 治験薬の提供が終了となったため	2
追跡期間 (月)	例数	24
	平均値	16.865
	標準偏差 (SD)	5.831
	最小値 - 最大値	1.87 - 24.41
	中央値	19.072

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, T-Bill: total bilirubin, ULN: upper limit of normal

割合は全て同意取得例数に対する割合

Source: B003593/表 14.1-1

付表 2.7.6.2.a.1-2 人口統計学的及びベースライン特性（FAS）

項目		N=24
年齢（同意取得時）	例数	24
	平均値	64.6
	標準偏差 (SD)	11.6
	最小値 - 最大値	35 - 79
	中央値	67.0
性別	男 (%)	23 (95.8)
	女 (%)	1 (4.2)
身長 (cm)	例数	24
	平均値	166.77
	標準偏差 (SD)	9.21
	最小値 - 最大値	144.5 - 186.5
	中央値	167.85
体重 (kg)	例数	24
	平均値	65.03
	標準偏差 (SD)	14.06
	最小値 - 最大値	44.2 - 93.0
	中央値	64.25
収縮期血圧 (mmHg)	例数	24
	平均値	131.5
	標準偏差 (SD)	11.8
	最小値 - 最大値	103 - 155
	中央値	133.5
拡張期血圧 (mmHg)	例数	24
	平均値	79.9
	標準偏差 (SD)	11.4
	最小値 - 最大値	62 - 98
	中央値	79.5
脈拍数（回/分）	例数	24
	平均値	78.9
	標準偏差 (SD)	15.3
	最小値 - 最大値	60 - 115
	中央値	74.5
体温（℃）	例数	24
	平均値	36.55
	標準偏差 (SD)	0.40
	最小値 - 最大値	35.7 - 37.1
	中央値	36.65
ECOG PS	0 (%)	18 (75.0)
	1 (%)	6 (25.0)
	2 (%)	0 (0.0)
	3 (%)	0 (0.0)
	4 (%)	0 (0.0)

2.7.6.2.a 付録

項目		N=24
原発部位	耳下腺 (%)	16 (66.7)
	顎下腺 (%)	7 (29.2)
	舌下腺 (%)	0 (0.0)
	口腔 (%)	1 (4.2)
	その他 (%)	0 (0.0)
UICC-T分類	T0 (%)	11 (45.8)
	T1 (%)	0 (0.0)
	T2 (%)	1 (4.2)
	T3 (%)	2 (8.3)
	T4a (%)	4 (16.7)
	T4b (%)	3 (12.5)
	Unknown (%)	3 (12.5)
UICC-N分類	N0 (%)	13 (54.2)
	N1 (%)	0 (0.0)
	N2a (%)	0 (0.0)
	N2b (%)	5 (20.8)
	N2c (%)	1 (4.2)
	N3a (%)	0 (0.0)
	N3b (%)	2 (8.3)
	Unknown (%)	3 (12.5)
UICC-M分類	M0 (%)	3 (12.5)
	M1 (%)	19 (79.2)
	Unknown (%)	2 (8.3)
UICC-病期（ステージ）分類	0 (%)	0 (0.0)
	I (%)	0 (0.0)
	II (%)	0 (0.0)
	III (%)	1 (4.2)
	IVA (%)	0 (0.0)
	IVB (%)	2 (8.3)
	IVC (%)	18 (75.0)
	Unknown (%)	3 (12.5)
初発・再発	初発 (%)	7 (29.2)
	再発 (%)	17 (70.8)
局所領域再発有無	有 (%)	4 (16.7)
	無 (%)	20 (83.3)
再発確認部位※2	肺	12
	肝	1
	骨	2
	皮膚	0
	遠位リンパ節	3
	近位リンパ節	1
	耳下腺	3
	顎下腺	0
	舌下腺	0
	口腔	0
	その他	3

2.7.6.2.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 6 of 26

項目		N=24
遠隔転移有無	有 (%)	23 (95.8)
	無 (%)	1 (4.2)
転移部位※2	肺	18
	肝	4
	骨	5
	皮膚	1
	遠位リンパ節	10
	近位リンパ節	16
	その他	5
初発時UICC-T分類	T0 (%)	0 (0.0)
	T1 (%)	1 (5.9)
	T2 (%)	3 (17.6)
	T3 (%)	2 (11.8)
	T4a (%)	10 (58.8)
	T4b (%)	0 (0.0)
	Unknown (%)	1 (5.9)
初発時UICC-N分類	N0 (%)	2 (11.8)
	N1 (%)	0 (0.0)
	N2a (%)	0 (0.0)
	N2b (%)	11 (64.7)
	N2c (%)	0 (0.0)
	N3a (%)	0 (0.0)
	N3b (%)	3 (17.6)
	Unknown (%)	1 (5.9)
初発時UICC-M分類	M0 (%)	16 (94.1)
	M1 (%)	0 (0.0)
	Unknown (%)	1 (5.9)
初発時UICC-病期（ステージ）分類	0 (%)	0 (0.0)
	I (%)	0 (0.0)
	II (%)	0 (0.0)
	III (%)	0 (0.0)
	IVA (%)	13 (76.5)
	IVB (%)	3 (17.6)
	IVC (%)	0 (0.0)
	Unknown (%)	1 (5.9)
組織型（実施医療機関）	唾液腺導管癌 (%)	16 (66.7)
	腺癌, NOS (%)	4 (16.7)
	多形腺腫由来癌（癌腫成分の組織型の記載なし）(%)	4 (16.7)
	その他 (%)	0 (0.0)
AR陽性率（発現率）（中央判定）	<70% (%)	1 (4.2)
	≧70% (%)	23 (95.8)
前治療歴有無（手術）	有 (%)	20 (83.3)
	無 (%)	4 (16.7)
前治療歴有無（放射線療法）	有 (%)	17 (70.8)
	無 (%)	7 (29.2)
前治療歴有無（抗がん治療）	有 (%)	15 (62.5)
	無 (%)	9 (37.5)

項目		N=24
Hb (g/dL)（ベースライン時）	例数	24
	平均値	13.19
	標準偏差 (SD)	1.36
	最小値 - 最大値	10.2 - 15.4
	中央値	13.25
Alb (g/dL)（ベースライン時）	例数	24
	平均値	4.08
	標準偏差 (SD)	0.24
	最小値 - 最大値	3.7 - 4.5
	中央値	4.05
好中球数/リンパ球数比 (NLR)（ベースライン時）	例数	24
	平均値	3.60
	標準偏差 (SD)	3.34
	最小値 - 最大値	1.0 - 18.1
	中央値	2.95
血小板数/リンパ球数比 (PLR)（ベースライン時）	例数	24
	平均値	216.1
	標準偏差 (SD)	134.7
	最小値 - 最大値	82 - 768
	中央値	190.9
CRP (mg/dL)（ベースライン時）	例数	24
	平均値	0.361
	標準偏差 (SD)	0.849
	最小値 - 最大値	0.01 - 4.21
	中央値	0.100

Alb: albumin, AR: androgen receptor, CRP: C-reactive protein, ECOG PS: eastern cooperative oncology group performance status, Hb: hemoglobin, UICC-TNM: The Union for International Cancer Control tumor, nodes, metastasis

※1 割合は全て N に対する割合

※2 再発確認部位・転移部位については、同一症例が複数の部位に該当する場合はそれぞれで 1 例としてカウント

Source: B003593/表 14.1-3

付表 2.7.6.2.a.1-3 ダロルタミドの投与状況（FAS）

治験薬	項目		N=24
ダロルタミド	終了または中止までの投与期間（日）	例数	24
		平均値	225.6
		標準偏差 (SD)	206.1
		最小値 - 最大値	29 - 603
		中央値	148.0
	総投与量 (mg)	例数	24
		平均値	254150.0
		標準偏差 (SD)	235993.9
		最小値 - 最大値	15000 - 690600
		中央値	177600.0

治験薬	項目		N=24
	休薬有無	有 (%)	6 (25.0)
		無 (%)	18 (75.0)
	休薬理由	医学的に必要	5
		1,000 /mm^{3}未満の好中球数減少があったため	1
		50,000 /mm^{3}未満の血小板数減少があったため	0
		Grade 3の発熱性好中球減少症のため	0
		ASTの検査値が施設基準値上限の5倍より高くなったため	0
		ALTの検査値が施設基準値上限の5倍より高くなったため	0
		肝転移が認められているかつASTの検査値が施設基準値上限の8倍より高くなったため	0
		肝転移が認められているかつALTの検査値が施設基準値上限の8倍より高くなったため	0
		T-Billが3.0mg/dLより高くなったため	0
		血清クレアチニン値が施設基準値上限の3倍より高くなったため	0
		支持療法にてコントロール不能なGrade 3のその他の非血液毒性が認められたため	2
		ASTの検査値が施設基準値上限の3倍より高くなったため	0
		ALTの検査値が施設基準値上限の3倍より高くなったため	0
		肝転移が認められているかつASTの検査値が施設基準値上限の5倍より高くなったため	0
		肝転移が認められているかつALTの検査値が施設基準値上限の5倍より高くなったため	0
		Darolutamideとの因果関係が否定できないGrade 3以上の事象が発現したため	0
		その他	0
	減量の有無	有 (%)	4 (16.7)
		無 (%)	20 (83.3)
	減量理由	医学的に必要	1
		休薬基準に該当し、休薬をしたため	3
		ASTの検査値が施設基準値上限の3倍より高くなったため	0
		ALTの検査値が施設基準値上限の3倍より高くなったため	0
		肝転移が認められているかつASTの検査値が施設基準値上限の5倍より高くなったため	0
		肝転移が認められているかつALTの検査値が施設基準値上限の5倍より高くなったため	0
		その他	0

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, T-Bill: total bilirubin

※1 割合は全て N に対する割合

※2 投与期間には最終投与日以前の休薬期間が含まれる。

※3 休薬理由・減量理由について、同一症例が複数項目に該当する場合はそれぞれで 1 例としてカウント（同じ項目内では重複してカウントしない）

Source: B003593/表 14.1-10

付表 2.7.6.2.a.1-4 治験担当医師の判定による客観的奏効割合：ORR（FAS）

	N=24	90%信頼区間※1	95%信頼区間※1	P値※2
ORR: Objective Response Rate※3	2 (8.3)	[1.5 - 24.0]	[1.0 - 27.0]	0.8941

※1 Clopper-Pearson 法
※2 正確な二項検定（閾値 0.15、片側、有意水準 5.0%）
※3 割合は全て N に対する割合

Source: B003593/表 14.2-1

付表 2.7.6.2.a.1-5 客観的奏効割合及び病勢制御割合の部分集団解析（FAS）

		ORR: Objective Response Rate※2		DCR: Disease Control Rate※2	
サブグループ因子	水準	n (%)	95%CI※1	n (%)	95%CI※1
性別	男 (N=23)	2 (8.7)	[1.1 - 28.0]	13 (56.5)	[34.5 - 76.8]
	女 (N=1)	0 (0.0)	[0.0 - 97.5]	0 (0.0)	[0.0 - 97.5]
前治療歴（手術）	有 (N=20)	1 (5.0)	[0.1 - 24.9]	12 (60.0)	[36.1 – 80.9]
	無 (N=4)	1 (25.0)	[0.6 - 80.6]	1 (25.0)	[0.6 - 80.6]
前治療歴（放射線療法）	有 (N=17)	1 (5.9)	[0.1 - 28.7]	9 (52.9)	[27.8 – 77.0]
	無 (N=7)	1 (14.3)	[0.4 - 57.9]	4 (57.1)	[18.4 - 90.1]
前治療歴（抗がん治療）	有 (N=15)	1 (6.7)	[0.2 - 31.9]	6 (40.0)	[16.3 – 67.7]
	無 (N=9)	1 (11.1)	[0.3 - 48.2]	7 (77.8)	[40.0 - 97.2]
ECOG PS	0-1 (N=24)	2 (8.3)	[1.0 - 27.0]	13 (54.2)	[32.8 – 74.4]
	≧2 (N=0)	-	[NC - NC]	-	[NC - NC]
病状（局所領域再発例）	該当 (N=4)	0 (0.0)	[0.0 – 60.2]	2 (50.0)	[6.8 – 93.2]
	非該当 (N=20)	2 (10.0)	[1.2 – 31.7]	11 (55.0)	[31.5 - 76.9]
病状（遠隔転移例）	該当 (N=23)	2 (8.7)	[1.1 - 28.0]	13 (56.5)	[34.5 – 76.8]
	非該当 (N=1)	0 (0.0)	[0.0 - 97.5]	0 (0.0)	[0.0 - 97.5]
病状（局所領域再発かつ遠隔転移例）	該当 (N=4)	0 (0.0)	[0.0 – 60.2]	2 (50.0)	[6.8 – 93.2]
	非該当 (N=20)	2 (10.0)	[1.2 – 31.7]	11 (55.0)	[31.5 - 76.9]
組織型（施設判定）	SDC (N=16)	2 (12.5)	[1.6 - 38.3]	9 (56.3)	[29.9 – 80.2]
	その他 (N=8)	0 (0.0)	[0.0 - 36.9]	4 (50.0)	[15.7 - 84.3]
AR陽性率（中央判定）（%）	<70% (N=1)	0 (0.0)	[0.0 - 97.5]	0 (0.0)	[0.0 - 97.5]
	≧70% (N=23)	2 (8.7)	[1.1 - 28.0]	13 (56.5)	[34.5 – 76.8]

AR: androgen receptor, CI: confidence interval, ECOG PS: eastern cooperative oncology group performance status, NC: not calculated, SDC: salivary duct carcinoma

※1 Clopper-Pearson 法

※2 割合は全て N に対する割合

Source: B003593/表 14.2-35、14.2-37、14.2-39、14.2-41、14.2-43、14.2-45、14.2-47、14.2-49、14.2-51、14.2-53

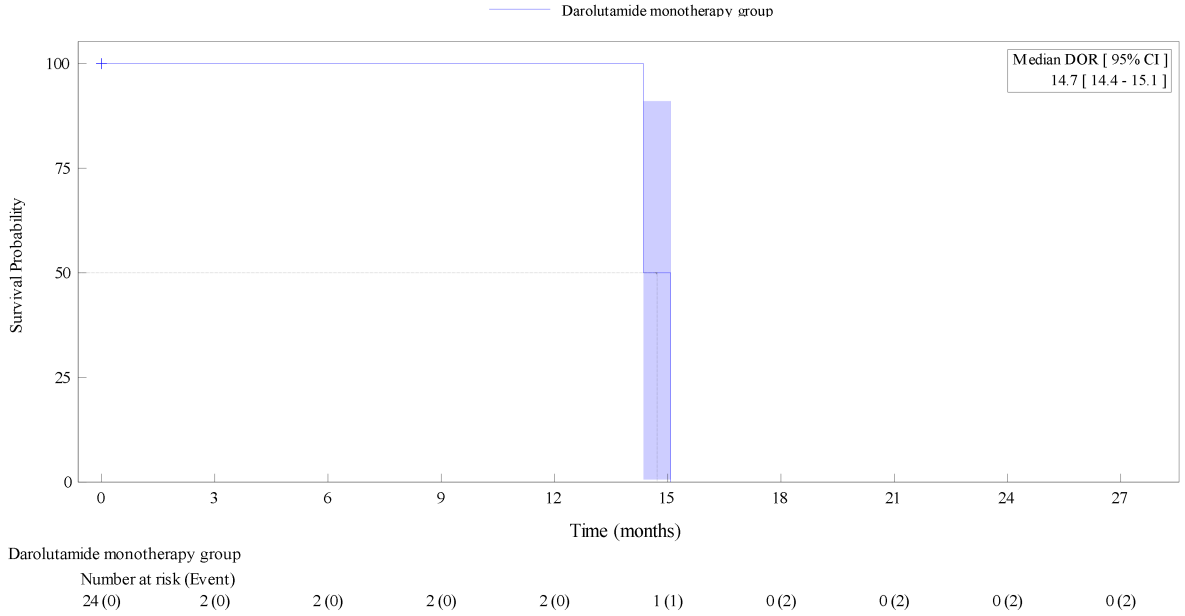
付表 2.7.6.2.a.1-6 中央判定による客観的奏効割合（FAS）

	N=24	95%信頼区間※1
ORR: Objective Response Rate※2	5 (20.8)	[7.1 - 42.2]

※1 Clopper-Pearson 法
※2 割合は全て N に対する割合

Source: B003593/表 14.2-3

付図 2.7.6.2.a.1-1 治験担当医師の判定による奏効期間：DOR（FAS）



CI: confidence interval

非奏効例は 0 時点で打ち切りとした。帯は Kaplan-Meier 推定量の 95%信頼区間（二重対数変換）、点線は Median DOR

Source: B003593/図 14.2-1

付表 2.7.6.2.a.1-7 治験担当医師の判定による最良総合効果：BOR（FAS）

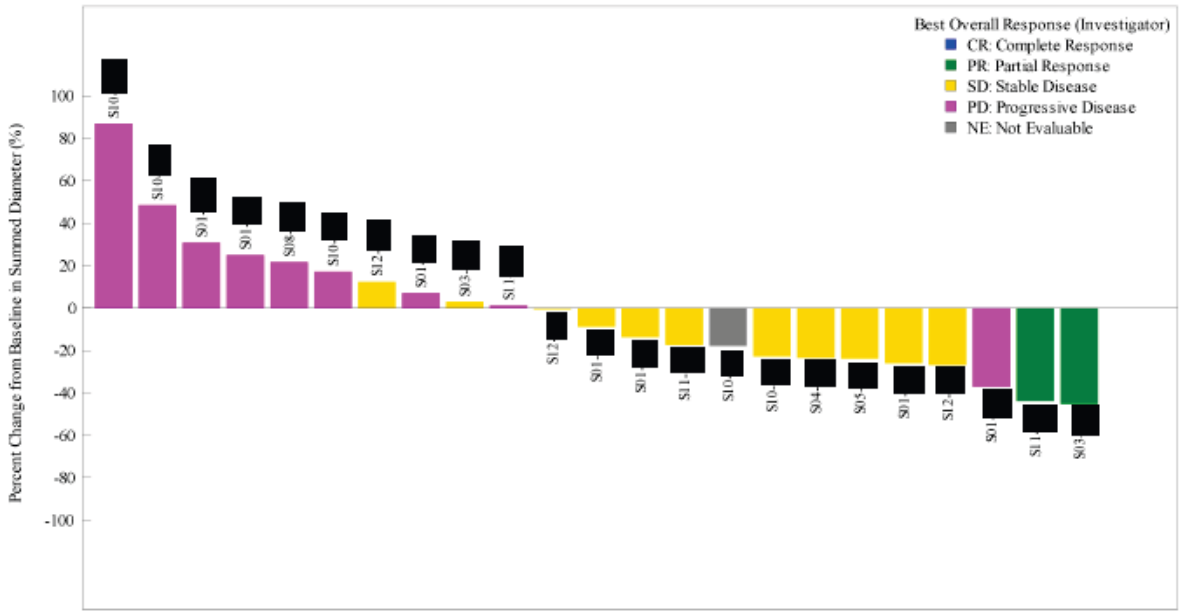
	N=24	95%信頼区間※1
CR: Complete Response	0 (0.0)	[0.0 - 14.2]
PR: Partial Response	2 (8.3)	[1.0 - 27.0]
SD: Stable Disease	11 (45.8)	[25.6 - 67.2]
PD: Progressive Disease	9 (37.5)	[18.8 - 59.4]
NE: Not Evaluable	2 (8.3)	[1.0 - 27.0]

※1 Clopper-Pearson 法

※2 割合は全て N に対する割合

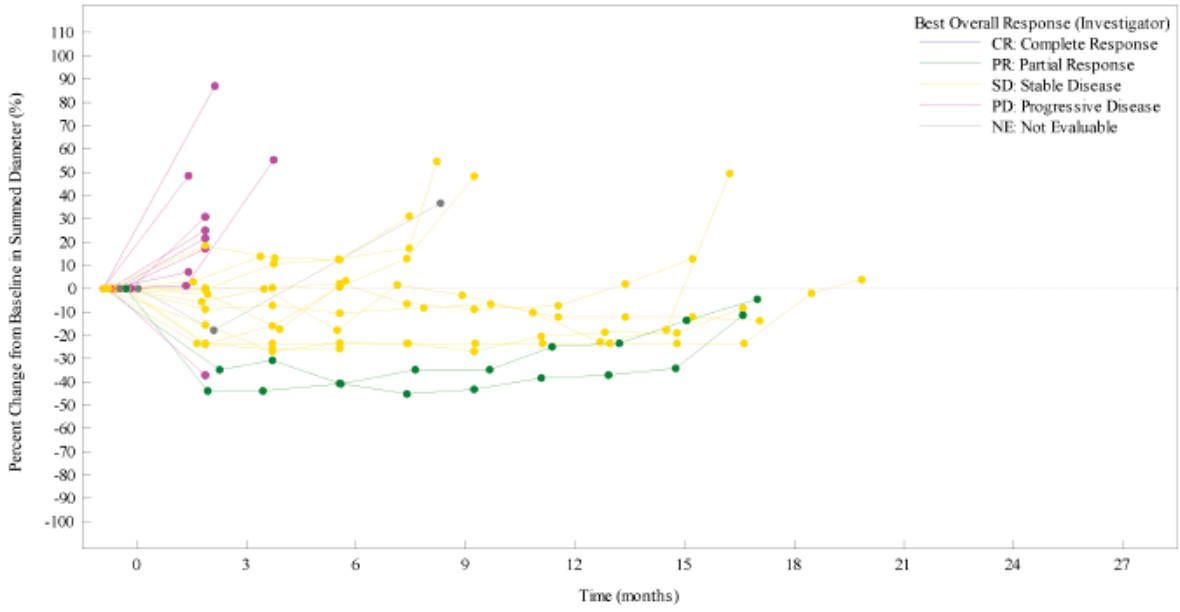
Source: B003593/表 14.2-11

付図 2.7.6.2.a.1-2 治験担当医師の判定による最良総合効果：Waterfall plot (FAS)



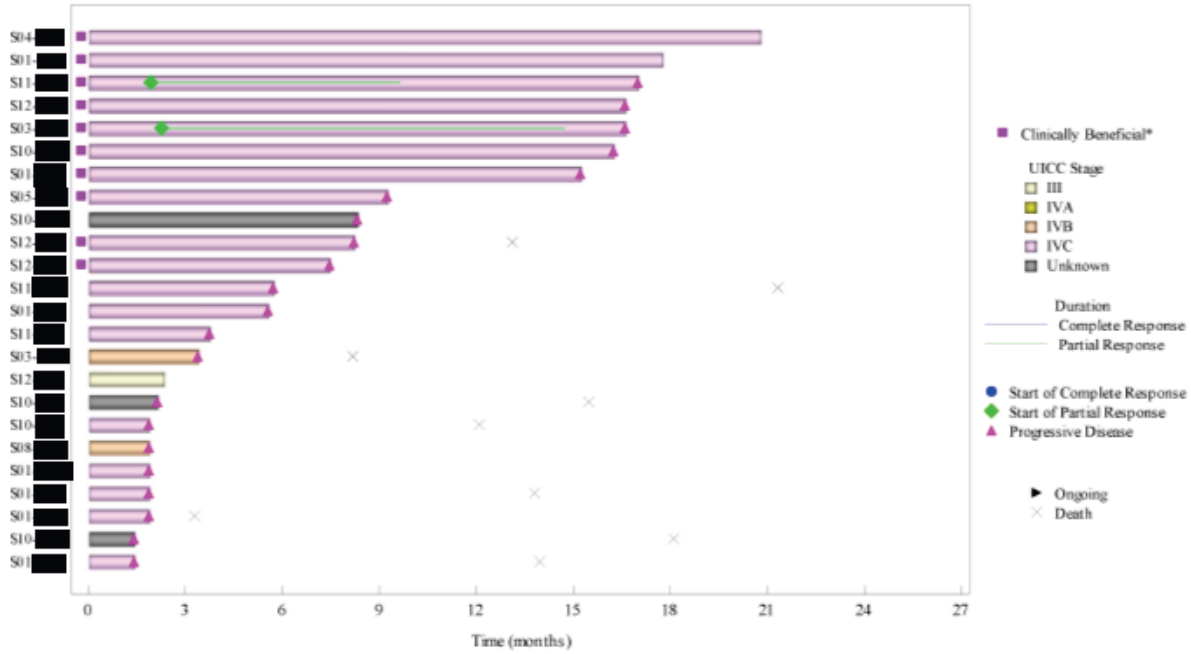
Source: B003593/図 14.2-9

付図 2.7.6.2.a.1-3 治験担当医師の判定による最良総合効果：Spider plot (FAS)



Source: B003593/図 14.2-17

付図 2.7.6.2.a.1-4 治験担当医師の判定による最良総合効果：Swimmer plot（FAS）



* Clinically beneficial is defined as patients who achieve CR, PR, or at least 24 weeks of SD.

Source: B003593/図 14.2-25

付表 2.7.6.2.a.1-8 治験担当医師の判定による臨床的有用割合：CBR（FAS）

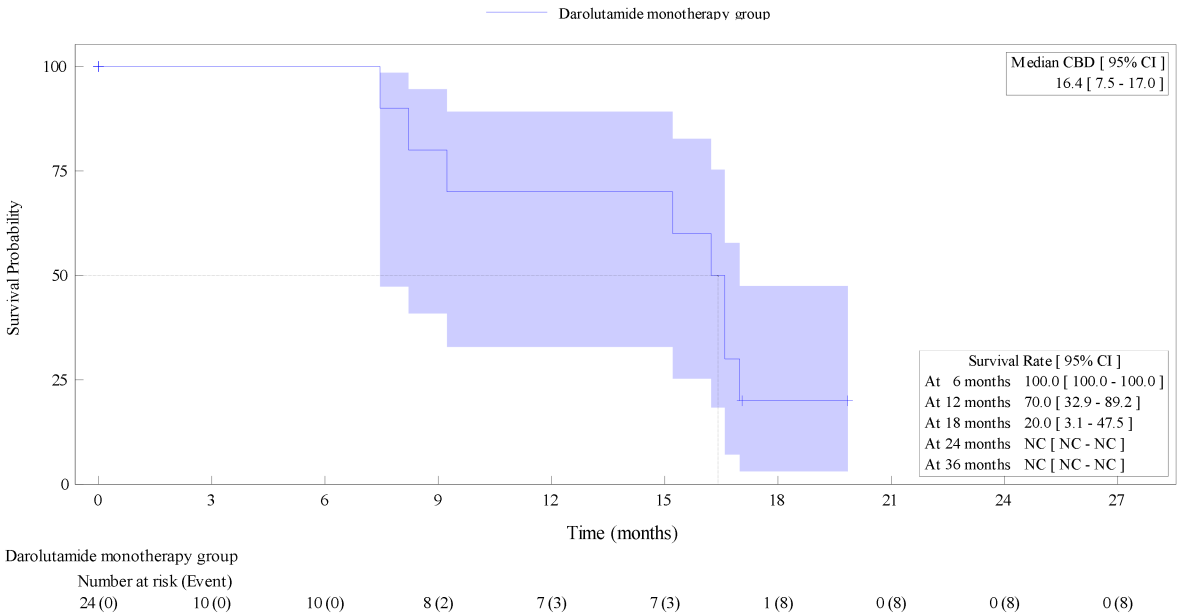
	N=24	95%信頼区間※1
CBR: Clinical Benefit Rate※2	10 (41.7)	[22.1 - 63.4]

※1 Clopper-Pearson 法

※2 割合は全て N に対する割合

Source: B003593/表 14.2-19

付図 2.7.6.2.a.1-5 治験担当医師の判定による臨床的有用期間：CBD（FAS）



CI: confidence interval, NC: not calculated

臨床的有用に該当しない例は 0 時点で打ち切りとした。帯は Kaplan-Meier 推定量の 95%信頼区間（二重対数変換）、点線は Median CBD

Source: B003593/図 14.2-33

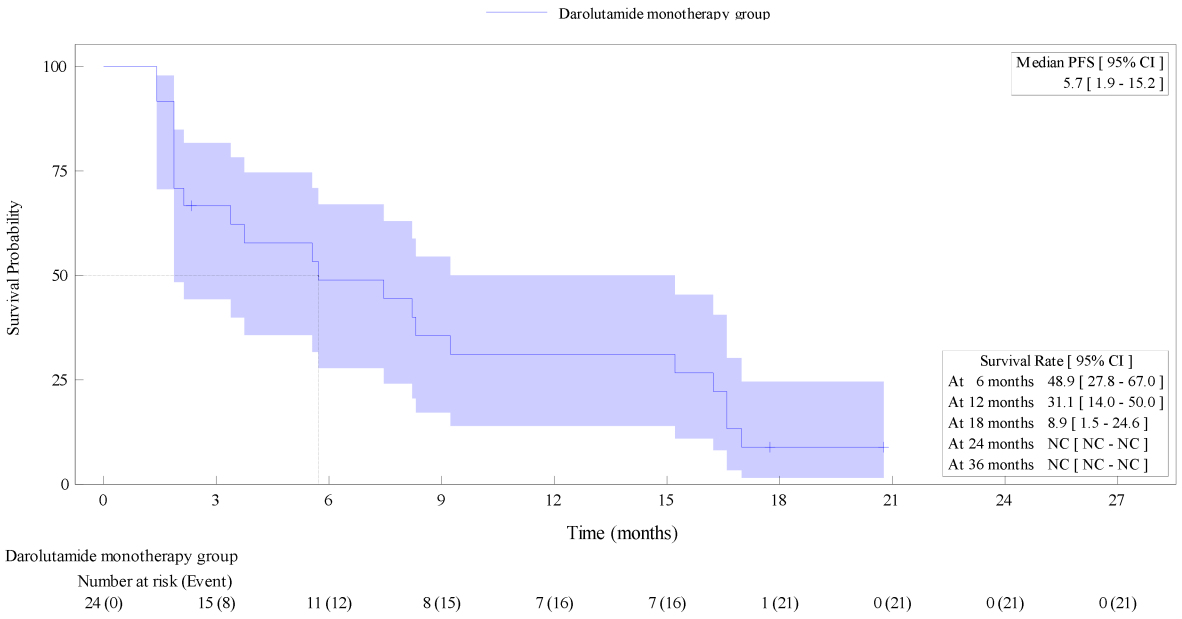
付表 2.7.6.2.a.1-9 治験担当医師の判定による病勢制御割合：DCR（FAS）

	N=24	95%信頼区間※1
DCR: Disease Control Rate※2	13 (54.2)	[32.8 - 74.4]

※1 Clopper-Pearson 法
※2 割合は全て N に対する割合

Source: B003593/表 14.2-27

付図 2.7.6.2.a.1-6 治験担当医師の判定による無増悪生存期間：PFS（FAS）

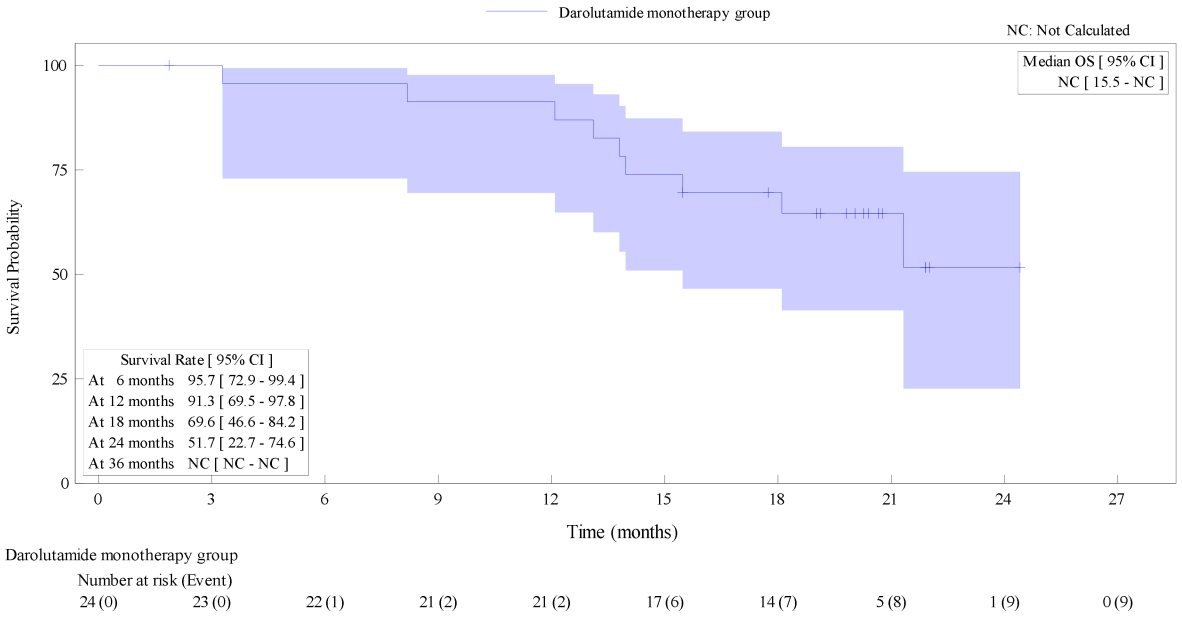


CI: confidence interval, NC: not calculated

帯は Kaplan-Meier 推定量の 95%信頼区間（二重対数変換）、点線は Median PFS

Source: B003593/図 14.2-41

付図 2.7.6.2.a.1-7 全生存期間：OS（FAS）



CI: confidence interval, NC: not calculated

帯は Kaplan-Meier 推定量の 95%信頼区間（二重対数変換）、点線は Median OS

Source: B003593/図 14.2-49

付表 2.7.6.2.a.1-10 有害事象発現割合の要約（SP）

		N=24
全ての有害事象		22 (91.7)
Darolutamideとの因果関係が否定できない有害事象		18 (75.0)
Grade別の有害事象発現割合	Grade 1	4 (16.7)
	Grade 2	9 (37.5)
	Grade 3	7 (29.2)
	Grade 4	2 (8.3)
	Grade 5	0 (0.0)
Darolutamideの中止に至った有害事象		3 (12.5)
Darolutamideの休薬に至った有害事象		6 (25.0)
Darolutamideの減量に至った有害事象		4 (16.7)
臨床検査値異常の発現割合		6 (25.0)
SAE		6 (25.0)
Darolutamideとの因果関係が否定できないSAE		2 (8.3)
Grade 3以上の有害事象発生割合		9 (37.5)

SAE: serious adverse event

※1 割合は全て N に対する割合

※2 「Grade 別の有害事象発現割合」の集計においては、各被験者について最も重い Grade でカウントすることとし、被験者を重複してカウントしない。

※3 「臨床検査値異常」は、SOC：臨床検査の有害事象から、体重・バイタルサイン・心電図検査結果に関する事象を除いたもの

Source: B003593/表 14.3.1-1

付表 2.7.6.2.a.1-11 有害事象（SP）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	器官別大分類 基本語	N=24
Any AEs	有害事象	22 (91.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (16.7)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (4.2)
Gingivitis	歯肉炎	1 (4.2)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (4.2)
Hordeolum	麦粒腫	1 (4.2)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (4.2)
Otitis externa	外耳炎	1 (4.2)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (4.2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (12.5)
Anaemia	貧血	3 (12.5)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (4.2)
Anaphylactic shock	アナフィラキシーショック	1 (4.2)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	4 (16.7)
Dehydration	脱水	1 (4.2)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (4.2)
Decreased appetite	食欲減退	2 (8.3)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (4.2)
Insomnia	不眠症	1 (4.2)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (4.2)
Facial paralysis	顔面麻痺	1 (4.2)
Headache	頭痛	1 (4.2)
Eye disorders	眼障害	2 (8.3)
Keratitis	角膜炎	1 (4.2)
Punctate keratitis	点状角膜炎	1 (4.2)
Entropion	眼瞼内反	1 (4.2)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (4.2)
Angina pectoris	狭心症	1 (4.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.2)
Laryngeal oedema	喉頭浮腫	1 (4.2)
Nasal congestion	鼻閉	1 (4.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	10 (41.7)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (4.2)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (4.2)
Colitis	大腸炎	1 (4.2)
Constipation	便秘	3 (12.5)
Diarrhoea	下痢	2 (8.3)
Dry mouth	口内乾燥	1 (4.2)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (4.2)
Nausea	悪心	4 (16.7)
Vomiting	嘔吐	1 (4.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	7 (29.2)
Drug eruption	薬疹	1 (4.2)
Eczema	湿疹	3 (12.5)
Pruritus	そう痒症	1 (4.2)
Rash	発疹	1 (4.2)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (4.2)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (4.2)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	器官別大分類 基本語	N=24
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (12.5)
Arthralgia	関節痛	1 (4.2)
Arthritis	関節炎	1 (4.2)
Pain in extremity	四肢痛	1 (4.2)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	1 (4.2)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (4.2)
Pollakiuria	頻尿	1 (4.2)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	5 (20.8)
Gynaecomastia	女性化乳房	5 (20.8)
Prostatic atrophy	前立腺萎縮	1 (4.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	11 (45.8)
Face oedema	顔面浮腫	2 (8.3)
Fatigue	疲労	3 (12.5)
Malaise	倦怠感	2 (8.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (4.2)
Pain	疼痛	1 (4.2)
Pyrexia	発熱	4 (16.7)
Investigations	臨床検査	7 (29.2)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (12.5)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (4.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (12.5)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (8.3)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	2 (8.3)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	2 (8.3)
Weight decreased	体重減少	1 (4.2)
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (4.2)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (4.2)
Muscle strain	肉離れ	1 (4.2)

割合は全て N に対する割合

Source: B003593/表 14.3.1-6

付表 2.7.6.2.a.1-12 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SP）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	器官別大分類 基本語	N=24 with Darolutamide
Any drug related AEs	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	18 (75.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (4.2)
Otitis externa	外耳炎	1 (4.2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (8.3)
Anaemia	貧血	2 (8.3)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (4.2)
Anaphylactic shock	アナフィラキシーショック	1 (4.2)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (12.5)
Dehydration	脱水	1 (4.2)
Decreased appetite	食欲減退	2 (8.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (33.3)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (4.2)
Colitis	大腸炎	1 (4.2)
Constipation	便秘	3 (12.5)
Diarrhoea	下痢	1 (4.2)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	器官別大分類 基本語	N=24 with Darolutamide
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (4.2)
Nausea	悪心	2 (8.3)
Vomiting	嘔吐	1 (4.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (20.8)
Drug eruption	薬疹	1 (4.2)
Eczema	湿疹	2 (8.3)
Rash	発疹	1 (4.2)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (4.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (8.3)
Pain in extremity	四肢痛	1 (4.2)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	1 (4.2)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	5 (20.8)
Gynaecomastia	女性化乳房	5 (20.8)
Prostatic atrophy	前立腺萎縮	1 (4.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	8 (33.3)
Fatigue	疲労	3 (12.5)
Malaise	倦怠感	2 (8.3)
Pyrexia	発熱	3 (12.5)
Investigations	臨床検査	6 (25.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (12.5)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (4.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (12.5)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (4.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	2 (8.3)
Weight decreased	体重減少	1 (4.2)
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (4.2)

割合は全て N に対する割合

Source: B003593/表 14.3.1-11

付表 2.7.6.2.a.1-13 Grade 別の有害事象（SP）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	器官別大分類 基本語	N=24 Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any AEs	Grade 別の有害事象	4 (16.7)	9 (37.5)	7 (29.2)	2 (8.3)	0 (0.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctivitis	結膜炎	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gingivitis	歯肉炎	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Herpes zoster	帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hordeolum	麦粒腫	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Otitis externa	外耳炎	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urinary tract infection	尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anaemia	貧血	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immune system disorders	免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anaphylactic shock	アナフィラキシーショック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

2.7.6.2.a 付録

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	器官別大分類 基本語	N=24 Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (4.2)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dehydration	脱水	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypoglycaemia	低血糖	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Decreased appetite	食欲減退	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Insomnia	不眠症	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Facial paralysis	顔面麻痺	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	頭痛	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Keratitis	角膜炎	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Punctate keratitis	点状角膜炎	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Entropion	眼瞼内反	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Angina pectoris	狭心症	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
Laryngeal oedema	喉頭浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
Nasal congestion	鼻閉	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (20.8)	5 (20.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Colitis	大腸炎	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	便秘	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	下痢	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	悪心	3 (12.5)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vomiting	嘔吐	1 (4.2)	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	2 (8.3)	4 (16.7)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Drug eruption	薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eczema	湿疹	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus	そう痒症	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash	発疹	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (4.2)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthralgia	関節痛	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthritis	関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain in extremity	四肢痛	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pollakiuria	頻尿	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	4 (16.7)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gynaecomastia	女性化乳房	4 (16.7)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prostatic atrophy	前立腺萎縮	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	器官別大分類 基本語	N=24				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	8 (33.3)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Face oedema	顔面浮腫	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatigue	疲労	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Malaise	倦怠感	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain	疼痛	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pyrexia	発熱	3 (12.5)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	3 (12.5)	0 (0.0)	3 (12.5)	1 (4.2)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (4.2)	0 (0.0)	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	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight decreased	体重減少	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscle strain	肉離れ	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

割合は全て N に対する割合

同一被験者に同一カテゴリーに分類される有害事象が 2 件以上発現した場合、最も重い Grade でカウントすることとし、被験者を重複してカウントしない。

Source: B003593/表 14.3.1-16

付表 2.7.6.2.a.1-14 治験薬の中止に至った有害事象（SP）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	器官別大分類 基本語	N=24 of Darolutamide
AEs leading to permanent discontinuation of study drug	治験薬の中止に至った有害事象	3 (12.5)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (4.2)
Anaphylactic shock	アナフィラキシーショック	1 (4.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (4.2)
Drug eruption	薬疹	1 (4.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.2)
Pyrexia	発熱	1 (4.2)

割合は全て N に対する割合

Source: B003593/表 14.3.1-21

付表 2.7.6.2.a.1-15 休薬に至った有害事象（SP）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	器官別大分類 基本語	N=24 of Darolutamide
AEs leading to dose interruption of study drug	休薬に至った有害事象	6 (25.0)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (4.2)
Anaphylactic shock	アナフィラキシーショック	1 (4.2)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (4.2)
Decreased appetite	食欲減退	1 (4.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (4.2)
Diarrhoea	下痢	1 (4.2)
Nausea	悪心	1 (4.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (4.2)
Drug eruption	薬疹	1 (4.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (8.3)
Arthralgia	関節痛	1 (4.2)
Arthritis	関節炎	1 (4.2)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	1 (4.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (8.3)
Malaise	倦怠感	1 (4.2)
Pyrexia	発熱	1 (4.2)
Investigations	臨床検査	2 (8.3)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (4.2)

割合は全て N に対する割合

Source: B003593/表 14.3.1-26

付表 2.7.6.2.a.1-16 減量に至った有害事象（SP）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	器官別大分類 基本語	N=24 of Darolutamide
AEs leading to dose reduction of study drug	減量に至った有害事象	4 (16.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (4.2)
Drug eruption	薬疹	1 (4.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (4.2)
Arthritis	関節炎	1 (4.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.2)
Pyrexia	発熱	1 (4.2)
Investigations	臨床検査	1 (4.2)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (4.2)

割合は全て N に対する割合

Source: B003593/表 14.3.1-31

付表 2.7.6.2.a.1-17 臨床検査値異常の有害事象（SP）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	器官別大分類 基本語	N=24
AEs due of abnormal clinical laboratory test results	臨床検査値異常の有害事象	6 (25.0)
Investigations	臨床検査	6 (25.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (12.5)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (4.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (12.5)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (8.3)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	2 (8.3)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	2 (8.3)
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (4.2)

割合は全て N に対する割合

「臨床検査値異常の有害事象」は、SOC：臨床検査の有害事象から、体重・バイタルサイン・心電図検査結果に関する事象を除いたもの

Source: B003593/表 14.3.1-36

付表 2.7.6.2.a.1-18 SAE（SP）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	器官別大分類 基本語	N=24
Any SAEs	重篤な有害事象	6 (25.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (8.3)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (4.2)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (4.2)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (4.2)
Anaphylactic shock	アナフィラキシーショック	1 (4.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.2)
Laryngeal oedema	喉頭浮腫	1 (4.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (4.2)
Drug eruption	薬疹	1 (4.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (8.3)
Arthritis	関節炎	1 (4.2)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	1 (4.2)

SAE: serious adverse event

割合は全て N に対する割合

Source: B003593/表 14.3.1-41

付表 2.7.6.2.a.1-19 治験薬との因果関係が否定できない SAE（SP）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	器官別大分類 基本語	N=24 of Darolutamide
Study drug related SAEs	治験薬との因果関係が否定できない SAE	2 (8.3)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (4.2)
Anaphylactic shock	アナフィラキシーショック	1 (4.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (4.2)
Drug eruption	薬疹	1 (4.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (4.2)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	1 (4.2)

SAE: serious adverse event

割合は全て N に対する割合

Source: B003593/表 14.3.1-46

付表 2.7.6.2.a.1-20 Grade 3 以上の有害事象（SP）

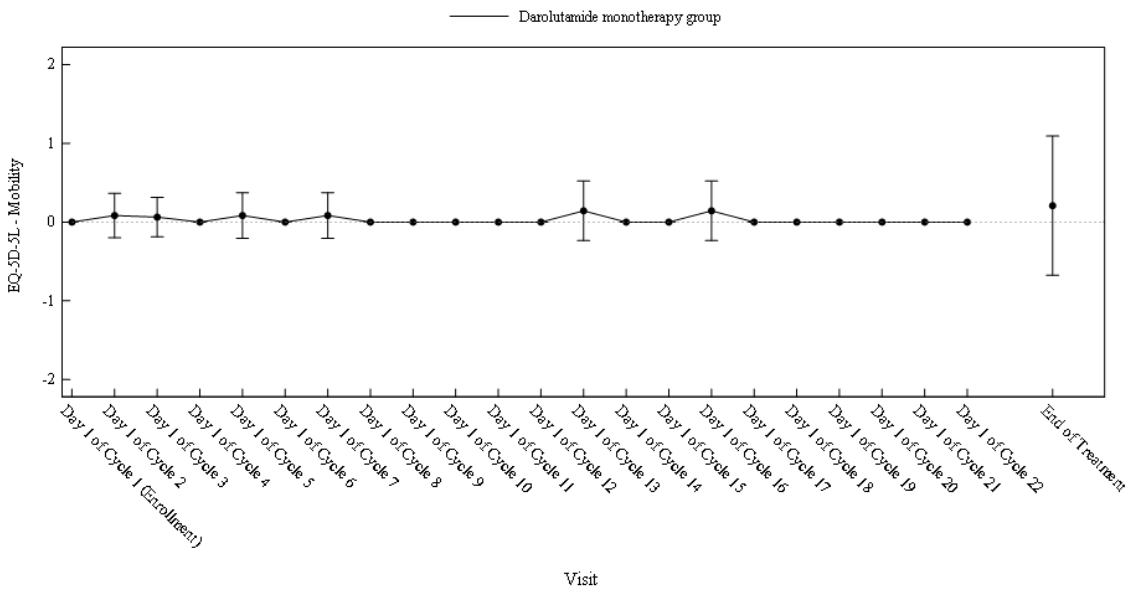
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	器官別大分類 基本語	N=24
AEs with Grade 3, 4, and 5	Grade 3 以上の有害事象	9 (37.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (8.3)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (4.2)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (4.2)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (4.2)
Anaphylactic shock	アナフィラキシーショック	1 (4.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.2)
Laryngeal oedema	喉頭浮腫	1 (4.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (4.2)
Drug eruption	薬疹	1 (4.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (8.3)
Arthritis	関節炎	1 (4.2)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	1 (4.2)
Investigations	臨床検査	4 (16.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	2 (8.3)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (4.2)

割合は全て N に対する割合

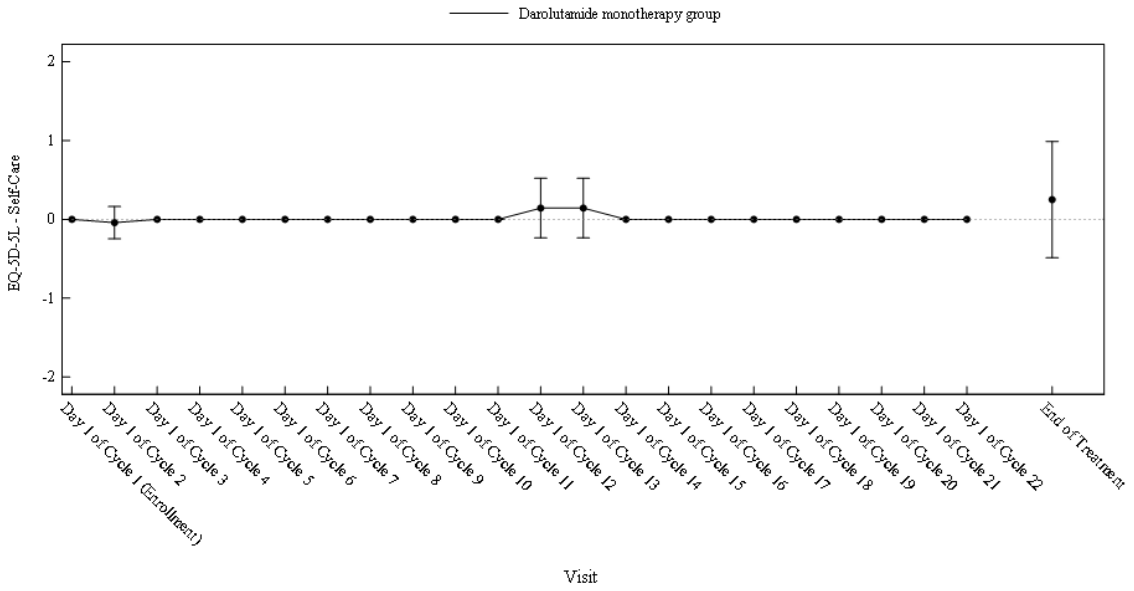
Source: B003593/表 14.3.1-51

付図 2.7.6.2.a.1-8 QOL（EQ-5D-5L）のベースライン（本登録時）からの変化量の各時期の平均±SD（FAS）

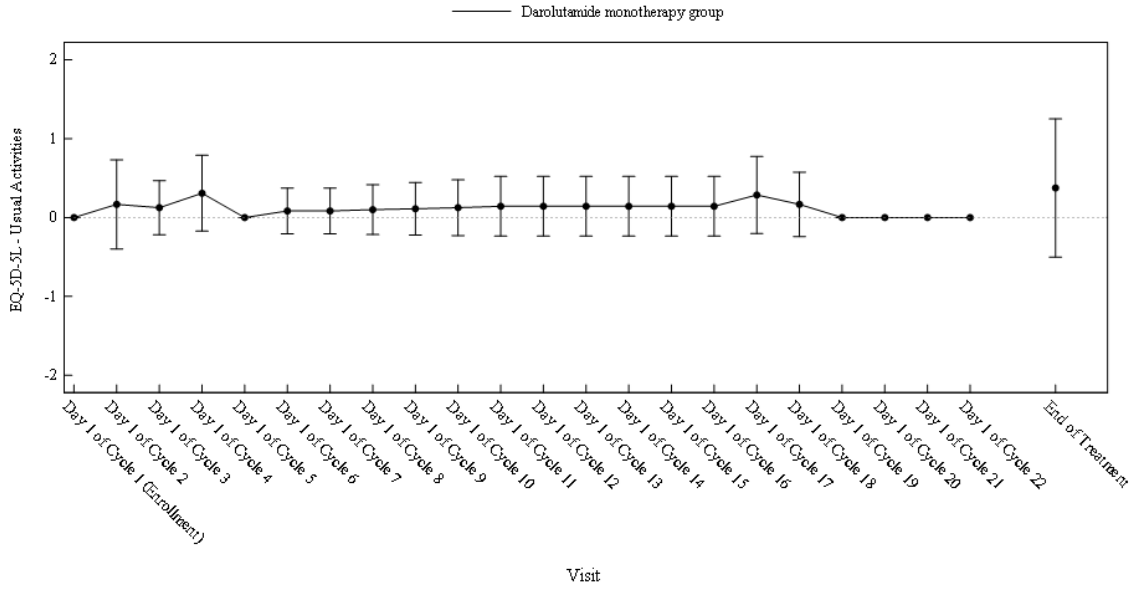
移動の程度



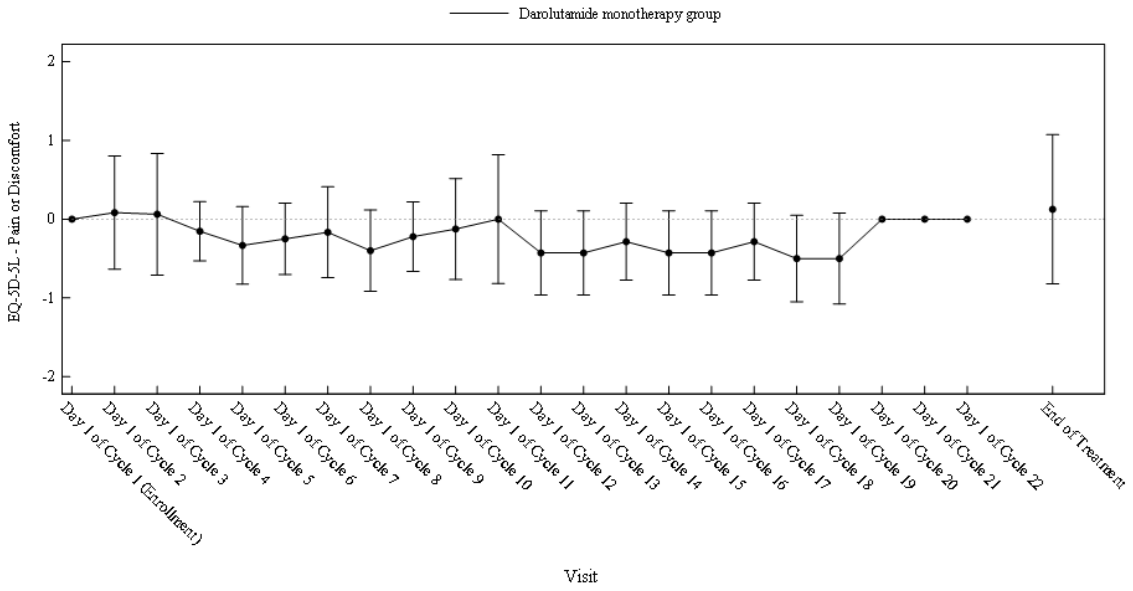
身の回りの管理



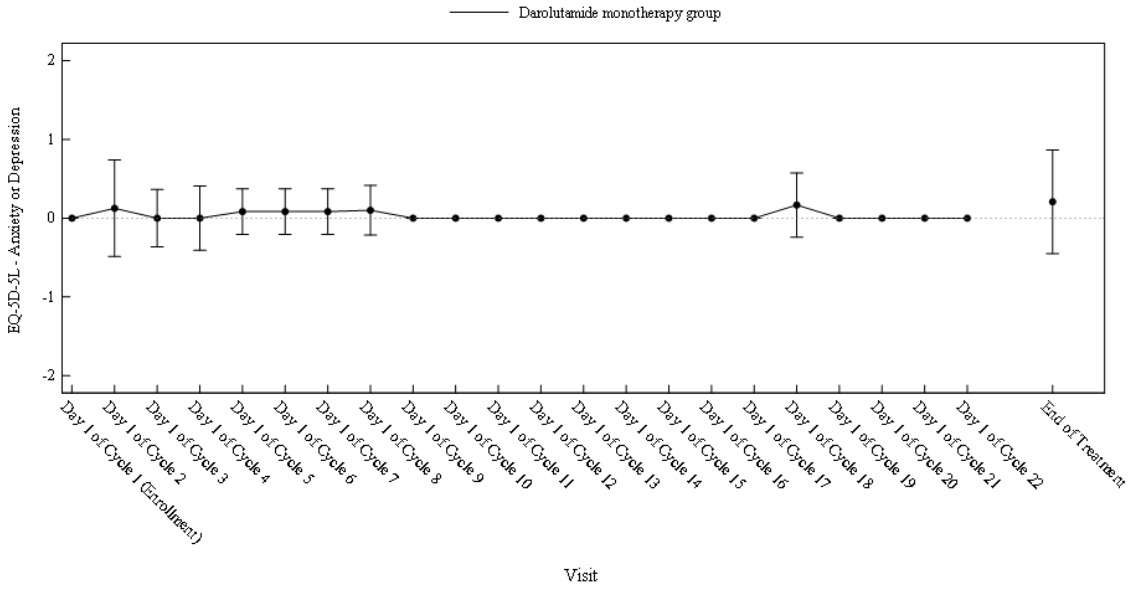
ふだんの活動



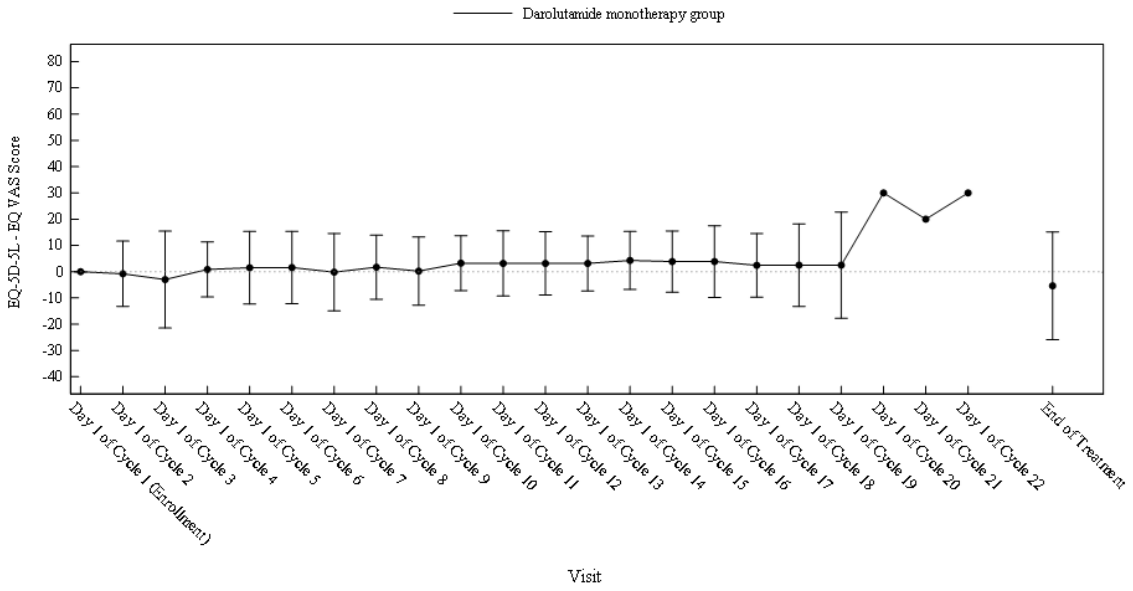
痛み/不快感



不安/ふさぎ込み



今日の健康状態



QOL: quality of life, SD: standard deviation

Source: B003593/図 14.2-54