

DISCOVERY試験 (AR陽性唾液腺癌)

国内第Ⅱ相試験: DISCOVERY (併用群)¹⁰⁾

試験デザイン

多施設共同・非盲検・非対照・第Ⅱ相試験 (医師主導治験)

アンドロゲン受容体陽性唾液腺癌患者 33例

- 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
- RECIST Ver.1.1に基づく測定可能病変あり
- ECOG PS 0-2

ニューベクオ 600mg 1日2回食後投与
+
ゴセレリン 3.6mg (4週間間隔)

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・転移唾液腺癌患者を対象として、ニューベクオとゴセレリン (性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト) の併用療法の有効性及び安全性を評価する。
対象	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・転移唾液腺癌患者 (AR陽性に関する選択基準) ● 治験実施施設において、免疫組織化学染色 (IHC) を用いた検査 (施設判定) によりAR陽性と判定された患者 (施設判定では、使用する試薬及びAR陽性判定基準は治験実施施設により異なる) ● 試験組み入れ後に実施される中央検査機関における検査 (中央判定) によりAR陰性と判定された患者も含む (中央判定では、ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社のSP107抗体を用いた自動染色装置によるIHC法により、腫瘍細胞核の1%以上のAR陽性細胞をもってAR陽性と判定した)
投与方法	● ニュベクオ: 600mgを1日2回食後に経口投与 ● ゴセレリン: 3.6mgを4週間間隔で皮下投与 ニューベクオは中止基準*に該当するまで投与を継続し、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。ゴセレリンの副作用によりゴセレリンの投与を中止し、ニューベクオの投与は継続可能と判断した場合には、ニューベクオの投与を継続した。
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率 (ORR) (検証的な解析項目) [副次評価項目] 治験担当医師判定によるORR、奏効期間、最良総合効果、臨床的有用率、病勢制御率、臨床的有用期間、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、安全性、QOL (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) [安全性の評価項目] 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン
解析計画	● 有効性の主たる解析には最大の解析対象集団 (FAS) から中央判定でAR陰性となった患者を除いた集団 (mFAS)、安全性の解析には試験薬を1回以上投与された患者を用いた。 ● 主要評価項目の主解析として、ORRの閾値を15%とする正確な二項検定 (有意水準: 片側0.05) を実施した。また、ORR及びClopper-Pearson法に基づく両側90%信頼区間 (CI) を推定し、参考として両側95% CIを算出した。 ● ORRと病勢制御率については、患者背景別のサブグループ解析を行うことが事前規定されていた。 ● 奏効期間、臨床的有用期間、PFS、OSはKaplan-Meier法を用いて生存曲線及び中央値を推定し、臨床的有用期間、PFS、OSでは年次生存率等も推定した。

*: 以下のいずれかに該当する場合: 原疾患の増悪、被験者希望による投与中止、グレード4の非血液毒性の発現、休業後28日以内の再開不能、ニューベクオ300mg 1日2回未満への減量の必要性、ニューベクオ300mg 1日2回への減量後のグレード3以上のニューベクオとの因果関係が否定できない有害事象の発現、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 上昇による減量後又は休業・減量再開後のALT又はASTの再上昇、ニューベクオとの因果関係が否定できない薬剤性肝障害の示唆、ALT又はASTの上昇 (著明又は持続的な上昇等)、妊娠、追跡不能、死亡、治験担当医師による判断、試験薬の提供終了

10) バイエル薬品社内資料 [アンドロゲン受容体陽性唾液腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験 (試験20260)] 承認時評価資料

DISCOVERY試験 (AR陽性唾液腺癌)

患者背景【FAS】

解析対象となった33例の患者背景は、以下のとおりです。

		ニューベクオ+ゴセレリン群 (n = 33)
年齢 中央値 [範囲]		63.0歳 [40~84]
性別	男性	26 (78.8%)
	女性	7 (21.2%)
体重 中央値 [範囲]		63.4kg [41.8~83.7]
ECOG PS	0	28 (84.8%)
	1	4 (12.1%)
	2	1 (3.0%)
原発部位	耳下腺	22 (66.7%)
	顎下腺	10 (30.3%)
	その他 (副咽頭間隙間の小唾液腺)	1 (3.0%)
UICC-病期 (ステージ) 分類	IV A	2 (6.1%)
	IV B	1 (3.0%)
	IV C	29 (87.9%)
	不明	1 (3.0%)
初発・再発	初発	11 (33.3%)
	再発	22 (66.7%)
遠隔転移	あり	30 (90.9%)
	なし	3 (9.1%)
組織型 (中央判定)	唾液腺導管癌	32 (97.0%)
	腺癌 NOS	1 (3.0%)
AR陽性率 (発現率) (中央判定)	< 70%	4 (12.1%)
	≥ 70%	29 (87.9%)
前治療歴	手術歴あり	23 (69.7%)
	放射線療法歴あり	21 (63.6%)
	抗がん治療歴あり	15 (45.5%)

● AR検査結果の比較 (施設判定と中央判定)【副次評価項目、FAS】

施設判定*1と中央判定*2のAR検査結果一致率 (施設判定と中央判定の結果が一致した患者数/施設判定による陽性患者数) は、93.9% (31/33例) [95% CI: 79.8~99.3] でした。

* 1: 施設判定では、使用する試薬及びAR陽性判定基準は治験実施施設により異なる。

* 2: 中央判定では、ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社のSP107抗体を用いた自動染色装置によるIHC法により、腫瘍細胞核の1%以上のAR陽性細胞をもってAR陽性と判定した。

● Ki-67陽性率 (中央判定)【探索的評価項目、FAS】

中央判定によるKi-67陽性率は、30%以上が24例 (72.7%)、30%未満が8例 (24.2%)、未確認が1例 (3.0%) でした。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学上の事項/
取扱い上の注意

包装/
関連情報

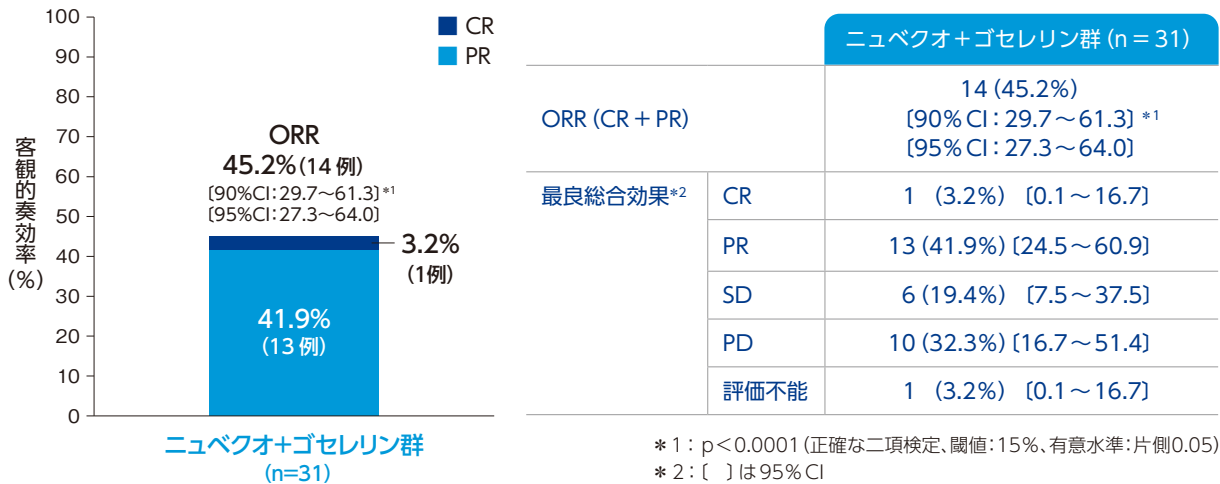
主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

DISCOVERY試験 (AR陽性唾液腺癌)

中央判定により確定された客観的奏効率 (ORR) 【主要評価項目：検証的解析結果、mFAS】 / 最良総合効果 【副次評価項目、mFAS】

中央判定により確定されたORRは45.2% [90% CI : 29.7 ~ 61.3] であり、90% CIの下限は閾値奏効率である15%を上回りました ($p < 0.0001$)。



RECIST Ver.1.1に基づく中央判定

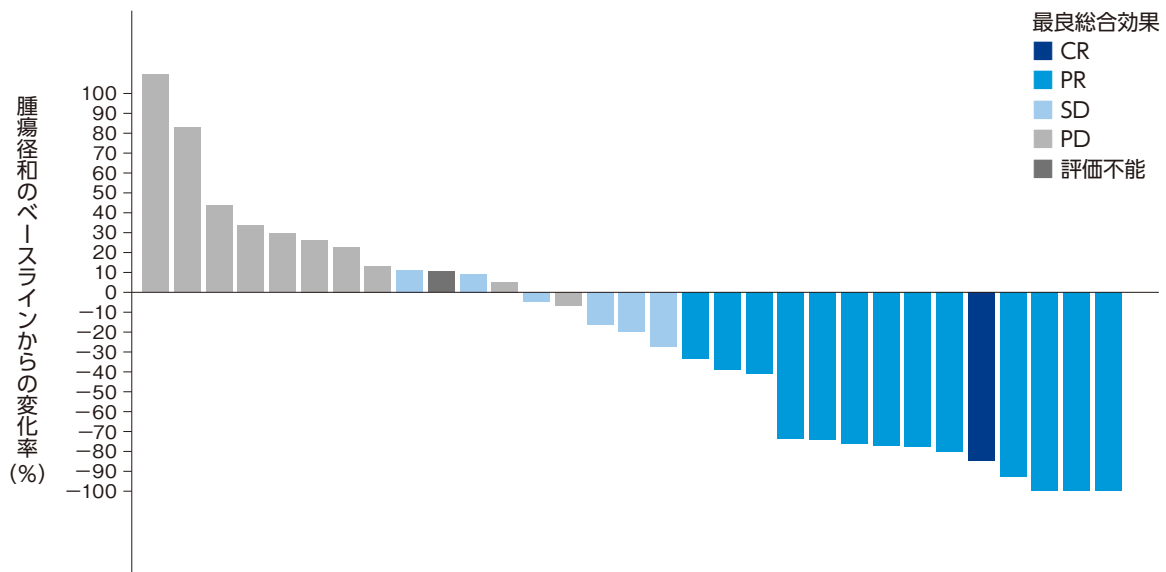
CR: 完全奏効 PR: 部分奏効 SD: 安定 PD: 進行

ORR: 最良総合効果判定がCR又はPRのいずれかである患者の割合と定義した。

最良総合効果: 試験薬の投与開始から記録された最良の効果と定義した。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。

データカットオフ: 2024年8月9日

中央判定による最良総合効果のwaterfall plotは、以下のとおりでした。

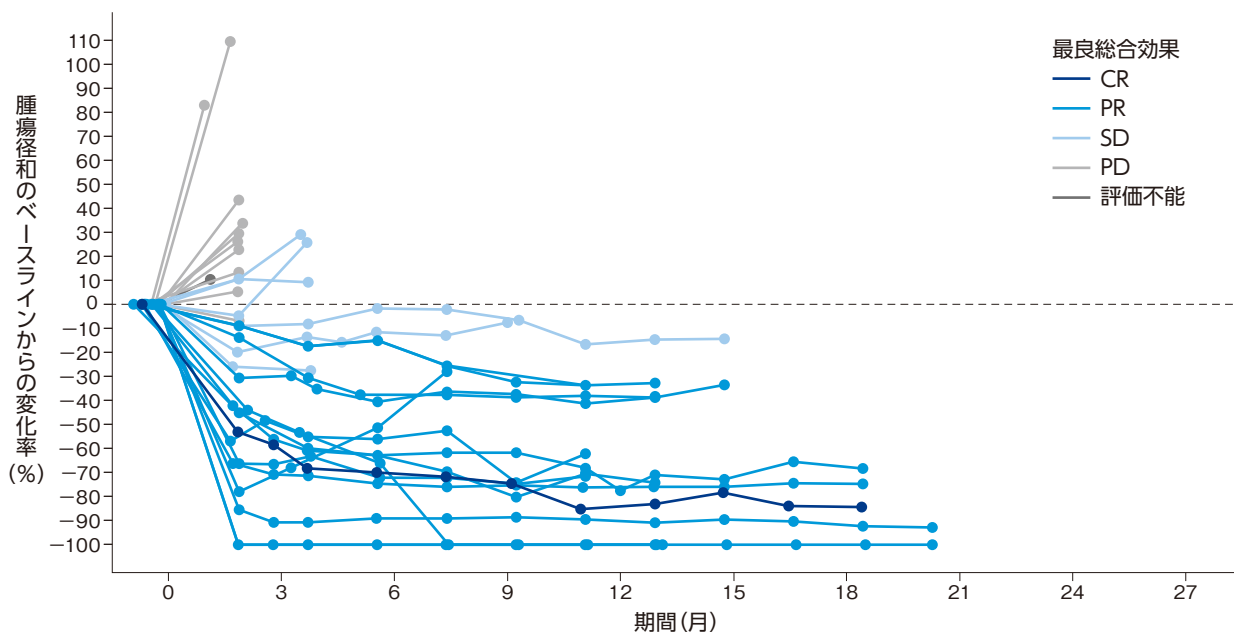


RECIST Ver.1.1に基づく中央判定

データカットオフ: 2024年8月9日

DISCOVERY試験 (AR陽性唾液腺癌)

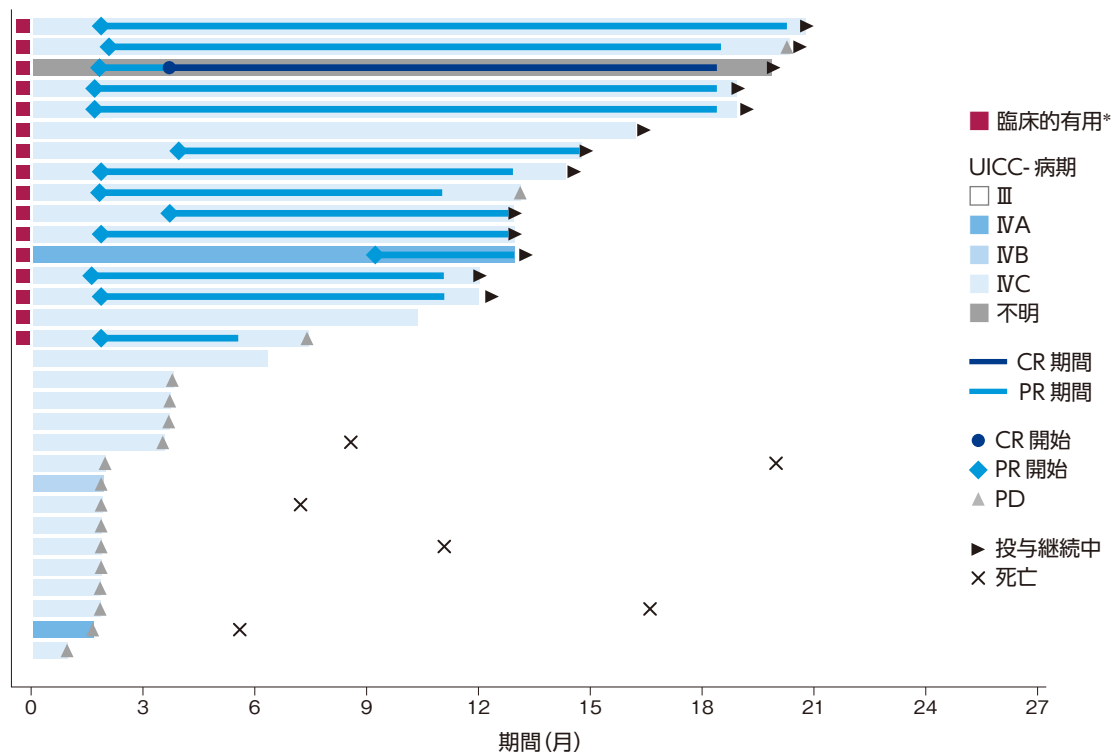
中央判定による最良総合効果のspider plotは、以下のとおりでした。



RECIST Ver.1.1に基づく中央判定

データカットオフ：2024年8月9日

中央判定による最良総合効果のswimmer plotは、以下のとおりでした。



RECIST Ver.1.1に基づく中央判定

*：「臨床的有用」は、最良総合効果がCR若しくはPRであった患者、又はSDが24週以上持続した患者と定義した。

データカットオフ：2024年8月9日

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装／関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

DISCOVERY試験 (AR陽性唾液腺癌)

※本結果は事前規定されていなかった事後解析であるが、当局指示のもと、適正使用のために掲載している。

参 考

AR陽性率*別の中央判定による最良総合効果 (事後解析*) は、以下のとおりでした。

AR陽性率 (%) (中央判定)*	症例数	最良総合効果				
		CR	PR	SD	PD	評価不能
1以上10未満	1	0	0	0	1	0
10以上20未満	0	0	0	0	0	0
20以上30未満	1	0	0	0	1	0
30以上40未満	0	0	0	0	0	0
40以上50未満	0	0	0	0	0	0
50以上60未満	0	0	0	0	0	0
60以上70未満	0	0	0	0	0	0
70以上80未満	3	0	0	1	1	1
80以上90未満	2	0	0	0	2	0
90以上100未満	18	1	7	5	5	0
100	6	0	6	0	0	0
合計	31	1	13	6	10	1

*：中央判定。ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社のSP107抗体を用いた自動染色装置によるIHC法により、腫瘍細胞核の1%以上のAR陽性細胞をもってAR陽性と判定した。

RECIST Ver.1.1に基づく中央判定

最良総合効果：試験薬の投与開始から記録された最良の効果と定義した。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。

データカットオフ：2024年8月9日

治験担当医師判定による客観的奏効率 (ORR) 【副次評価項目、mFAS】

治験担当医師判定による客観的奏効は14例 (CR 2例、PR 12例) に認められ、ORRは45.2% [95% CI: 27.3~64.0] でした。

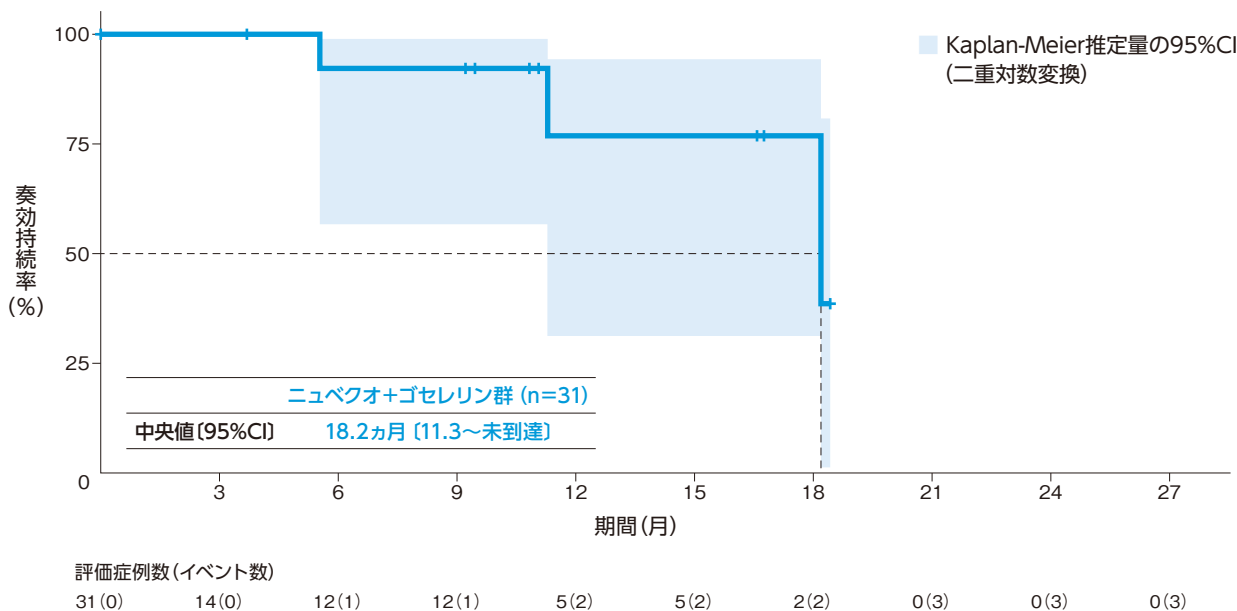
RECIST Ver.1.1に基づく治験担当医師判定

データカットオフ：2024年8月9日

DISCOVERY試験 (AR陽性唾液腺癌)

奏効期間*【副次評価項目、mFAS】

中央判定による奏効期間の中央値は、18.2ヵ月 [95% CI: 11.3~未到達] でした。



RECIST Ver.1.1に基づく中央判定

奏効期間：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定義した。

*：非奏効例は0時点で打ち切りとした。

データカットオフ：2024年8月9日

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱い上の注意

包装/
関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

DISCOVERY試験 (AR陽性唾液腺癌)

臨床的有用率及び病勢制御率【副次評価項目、mFAS】

中央判定による臨床的有用率は51.6% [95% CI: 33.1 ~ 69.8] であり、病勢制御率は64.5% [95% CI: 45.4 ~ 80.8] でした。

	ニューベクオ+ゴセレリン群 (n = 31)
臨床的有用率 (CR + PR + 24週以上持続したSD)	16 (51.6%) [95% CI: 33.1 ~ 69.8]
病勢制御率 (CR + PR + 6週以上持続したSD)	20 (64.5%) [95% CI: 45.4 ~ 80.8]

RECIST Ver.1.1に基づく中央判定

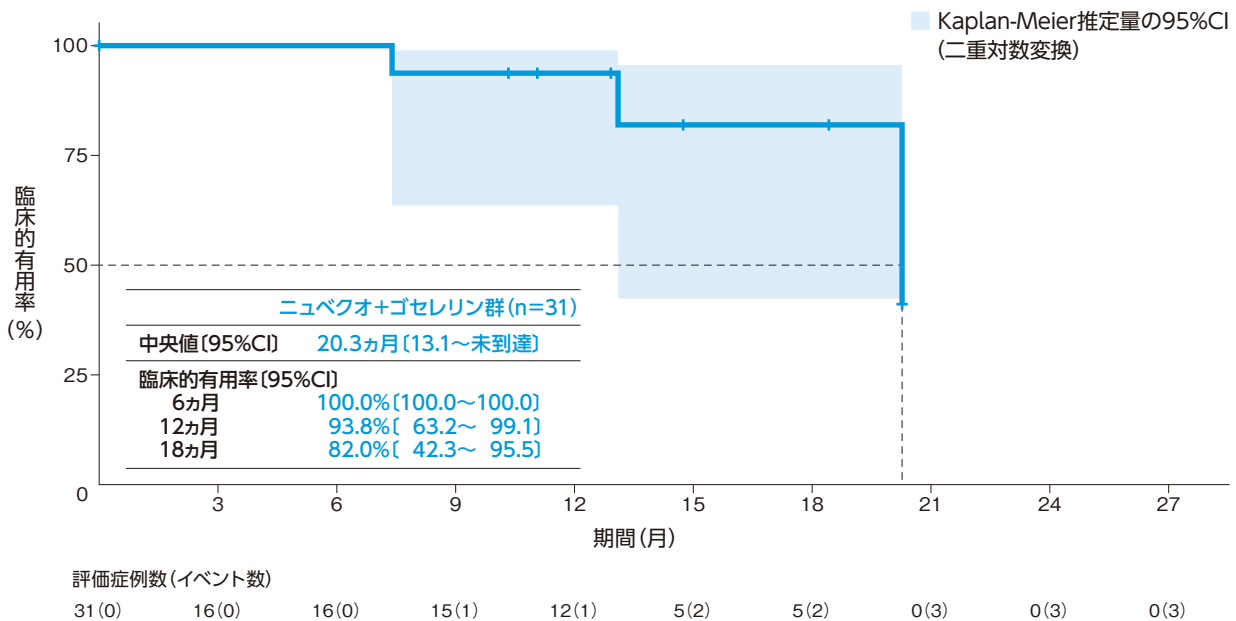
臨床的有用率：最良総合効果がCR若しくはPRであった患者、又はSDが24週以上持続した患者の割合と定義した。

病勢制御率：最良総合効果がCR若しくはPRであった患者、又はSDが6週以上持続した患者の割合と定義した。

データカットオフ：2024年8月9日

臨床的有用期間*【副次評価項目、mFAS】

中央判定による臨床的有用期間の中央値は、20.3ヵ月 [95% CI: 13.1 ~ 未到達] でした。



RECIST Ver.1.1に基づく中央判定

臨床的有用期間：最良総合効果がCR若しくはPRであった患者、又はSDが24週以上持続した患者について、本登録日 (投与開始日) を起算日とし、増悪 (画像診断に基づくPD) 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と定義した。

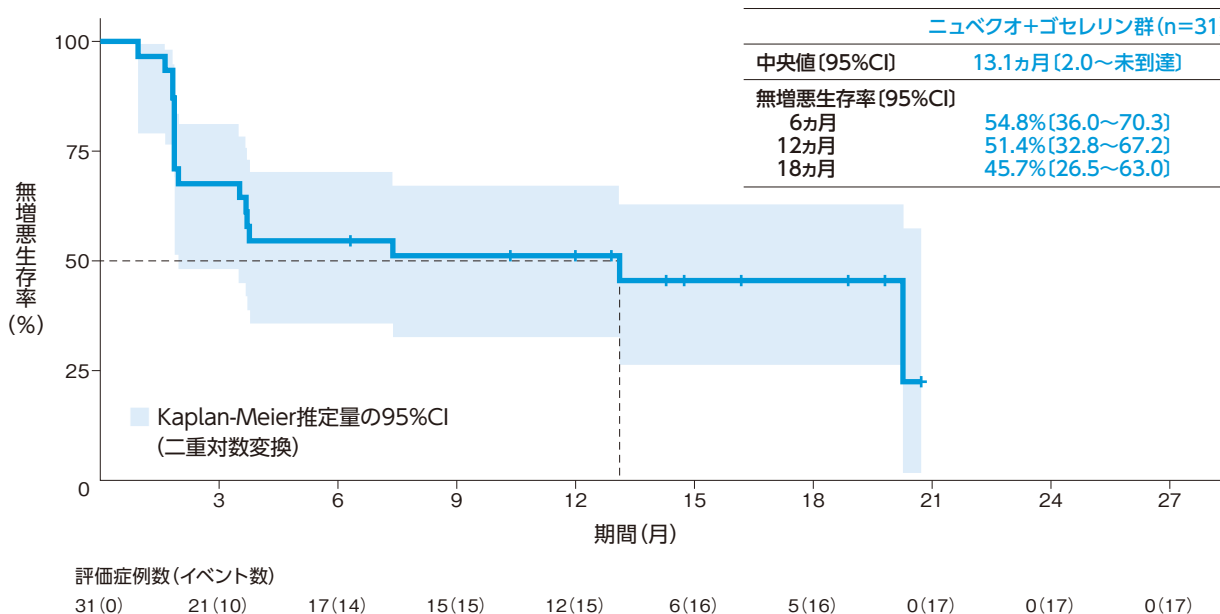
*：臨床的有用に該当しない患者は0時点で打ち切りとした。

データカットオフ：2024年8月9日

DISCOVERY試験 (AR陽性唾液腺癌)

無増悪生存期間 (PFS) 【副次評価項目、mFAS】

中央判定によるPFSの中央値は、13.1ヵ月 [95% CI: 2.0~未到達] でした。



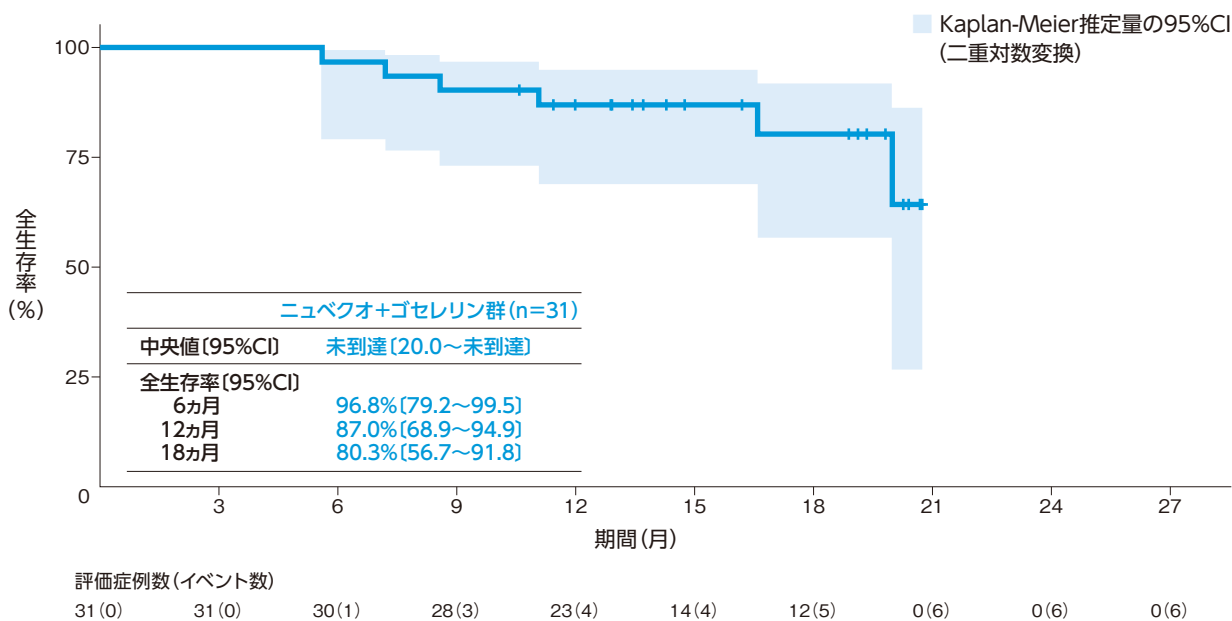
RECIST Ver.1.1 に基づく中央判定

PFS: 本登録日 (投与開始日) を起算日とし、増悪 (画像診断に基づくPD又は臨床的増悪) 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と定義した。

データカットオフ: 2024年8月9日

全生存期間 (OS) 【副次評価項目、mFAS】

OSの中央値は、未到達 [95% CI: 20.0~未到達] でした。



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定義した。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとし (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)、追跡不能例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。

データカットオフ: 2024年8月9日

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項/
取扱い上の注意

包装/
関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

DISCOVERY試験 (AR陽性唾液腺癌)

副作用

【ニューベクオとの因果関係が否定できない事象 (データカットオフ: 2024年8月9日)】

- 安全性解析対象例 33 例中 20 例 (60.6%) に副作用が認められました。このうち、グレード 3 以上の副作用は 3 例 (9.1%) に認められ、いずれもグレード 3 でした。
- 主な副作用 (5%以上) 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%) でした。

主な副作用 (発現率 5%以上)

MedDRA Ver.27.0	ニューベクオ+ゴセレリン群 (n = 33)	
	全グレード	グレード 3 以上
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (18.2%)	0
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
肝機能異常	3 (9.1%)	0
倦怠感	3 (9.1%)	0
体重減少	3 (9.1%)	0
貧血	2 (6.1%)	0
食欲減退	2 (6.1%)	0
ほてり	2 (6.1%)	0
そう痒症	2 (6.1%)	0
発熱	2 (6.1%)	0
好中球数減少	2 (6.1%)	1 (3.0%)

グレードはNCI-CTCAE Ver.5.0に準じる。

【試験薬投与期間中央値】

ニューベクオ: 224.0日、ゴセレリン: 197.0日

- 重篤な副作用は、3 例 (9.1%) に報告されました。
[播種性血管内凝固、過敏症、発熱 各 1 例]
- ニューベクオの投与中止に至った副作用は、2 例 (6.1%) に報告されました。
[播種性血管内凝固、発熱、過敏症 各 1 例 (重複あり)]
- 死亡に至った副作用は、報告されませんでした。

DISCOVERY試験 (AR陽性唾液腺癌)

国内第Ⅱ相試験 [DISCOVERY (併用群)] における全副作用

[ニューベクオとの因果関係が否定できない事象 (データカットオフ: 2024年8月9日)]

DISCOVERY試験において、ニューベクオ+ゴセレリン群 33例中20例 (60.6%) に副作用が確認されました。このうち、グレード3以上の副作用は3例 (9.1%) に認められ、いずれもグレード3でした。

MedDRA Ver.27.0 器官別大分類/基本語	ニューベクオ+ゴセレリン群 (n = 33)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
全副作用	20 (60.6%)	3 (9.1%)	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (9.1%)	0	0	0
貧血	2 (6.1%)	0	0	0
播種性血管内凝固	1 (3.0%)	0	0	0
心臓障害	2 (6.1%)	1 (3.0%)	0	0
不整脈	1 (3.0%)	0	0	0
心房細動	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0	0
眼障害	2 (6.1%)	0	0	0
白内障	1 (3.0%)	0	0	0
結膜充血	1 (3.0%)	0	0	0
胃腸障害	4 (12.1%)	0	0	0
腹部不快感	1 (3.0%)	0	0	0
上腹部痛	1 (3.0%)	0	0	0
悪心	1 (3.0%)	0	0	0
嘔吐	1 (3.0%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (15.2%)	0	0	0
倦怠感	3 (9.1%)	0	0	0
発熱	2 (6.1%)	0	0	0
肝胆道系障害	3 (9.1%)	0	0	0
肝機能異常	3 (9.1%)	0	0	0
免疫系障害	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0	0
過敏症	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.0%)	0	0	0
肋骨骨折	1 (3.0%)	0	0	0
臨床検査	11 (33.3%)	1 (3.0%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (18.2%)	0	0	0
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	0	0
肝酵素上昇	1 (3.0%)	0	0	0
好中球数減少	2 (6.1%)	1 (3.0%)	0	0
血小板数減少	1 (3.0%)	0	0	0
体重減少	3 (9.1%)	0	0	0
白血球数減少	1 (3.0%)	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (6.1%)	0	0	0
食欲減退	2 (6.1%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.1%)	0	0	0
関節痛	1 (3.0%)	0	0	0
筋肉痛	1 (3.0%)	0	0	0
神経系障害	2 (6.1%)	0	0	0
浮動性めまい	1 (3.0%)	0	0	0
頭痛	1 (3.0%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (9.1%)	1 (3.0%)	0	0
薬疹	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0	0
そう痒症	2 (6.1%)	0	0	0
血管障害	2 (6.1%)	0	0	0
ほてり	2 (6.1%)	0	0	0

グレードはNCI-CTCAE Ver.5.0に準じる。

【試験薬投与期間中央値】

ニューベクオ: 224.0日、ゴセレリン: 197.0日

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装/関連情報

主要文献

製薬販売業者の
氏名又は名称
及び住所