

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

前立腺癌治療剤

ニユベクオ[®]錠 300mgNUBEQA[®] tablets 300mg ダロルタミド錠

劇薬, 処方箋医薬品* (*注意- 医師等の処方箋により使用すること)

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	劇薬, 処方箋医薬品 ^注 注) 注意- 医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中 ダロルタミド300mg含有
一般名	和名: ダロルタミド (JAN) 洋名: Darolutamide (JAN) darolutamide (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2020年1月23日 薬価基準収載年月日: 2020年4月22日 販売開始年月日: 2020年5月26日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元: バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター  TEL: 0120-106-398 受付時間: 9:00~17:30 (土・日・祝日・弊社休日を除く) 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本 I F は 2024 年 1 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD Aの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
(1)承認条件	3
(2)流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	4
(1)和名	4
(2)洋名	4
(3)名称の由来	4
2. 一般名	4
(1)和名(命名法)	4
(2)洋名(命名法)	4
(3)ステム	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名(命名法)又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	5
(1)外観・性状	5
(2)溶解性	5
(3)吸湿性	5
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	5
(5)酸塩基解離定数	5
(6)分配係数	5
(7)その他の主な示性値	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	7
(1)剤形の区別	7
(2)製剤の外観及び性状	7
(3)識別コード	7
(4)製剤の物性	7
(5)その他	7
2. 製剤の組成	7
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	7
(2)電解質等の濃度	7
(3)熱量	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
(1)注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	8
(2)包装	8
(3)予備容量	8
(4)容器の材質	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
(1)用法及び用量の解説	9
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	12
(1)臨床データパッケージ	12
(2)臨床薬理試験	14
(3)用量反応探索試験	15
(4)検証的試験	17
1)有効性検証試験	17
2)安全性試験	28
(5)患者・病態別試験	28
(6)治療的使用	28
1)使用成績調査(一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査)、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	28
2)承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要	28
(7)その他	28
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	29
2. 薬理作用	29
(1)作用部位・作用機序	29
(2)薬効を裏付ける試験成績	29
(3)作用発現時間・持続時間	32
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	33
(1)治療上有効な血中濃度	33
(2)臨床試験で確認された血中濃度	33
(3)中毒域	34
(4)食事・併用薬の影響	35
2. 薬物速度論的パラメータ	37
(1)解析方法	37
(2)吸収速度定数	37
(3)消失速度定数	37
(4)クリアランス	37
(5)分布容積	37
(6)その他	37

目次

3. 母集団（ポピュレーション）解析	37	IX. 非臨床試験に関する項目	
(1) 解析方法	37	1. 薬理試験	64
(2) パラメータ変動要因	37	(1) 薬効薬理試験	64
4. 吸収	39	(2) 安全性薬理試験	64
5. 分布	39	(3) その他の薬理試験	65
(1) 血液－脳関門通過性	39	2. 毒性試験	65
(2) 血液－胎盤関門通過性	39	(1) 単回投与毒性試験	65
(3) 乳汁への移行性	39	(2) 反復投与毒性試験	65
(4) 髄液への移行性	39	(3) 遺伝毒性試験	66
(5) その他の組織への移行性	39	(4) がん原性試験	66
(6) 血漿蛋白結合率	39	(5) 生殖発生毒性試験	66
6. 代謝	40	(6) 局所刺激性試験	66
(1) 代謝部位及び代謝経路	40	(7) その他の特殊毒性	66
(2) 代謝に関する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	41	X. 管理的事項に関する項目	
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	41	1. 規制区分	67
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	41	2. 有効期間	67
7. 排泄	41	3. 包装状態での貯法	67
8. トランスポーターに関する情報	42	4. 取扱い上の注意	67
9. 透析等による除去率	42	5. 患者向け資材	67
10. 特定の背景を有する患者	42	6. 同一成分・同効薬	67
11. その他	44	7. 国際誕生年月日	67
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	67
1. 警告内容とその理由	45	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	67
2. 禁忌内容とその理由	45	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	68
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	45	11. 再審査期間	68
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	45	12. 投薬期間制限に関する情報	68
5. 重要な基本的注意とその理由	45	13. 各種コード	68
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	46	14. 保険給付上の注意	68
(1) 合併症・既往歴等のある患者	46	XI. 文献	
(2) 腎機能障害患者	46	1. 引用文献	69
(3) 肝機能障害患者	46	2. その他の参考文献	70
(4) 生殖能を有する者	46	XII. 参考資料	
(5) 妊婦	46	1. 主な外国での発売状況	71
(6) 授乳婦	47	2. 海外における臨床支援情報	74
(7) 小児等	47	XIII. 備考	
(8) 高齢者	47	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	75
7. 相互作用	47	(1) 粉砕	75
(1) 併用禁忌とその理由	47	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	75
(2) 併用注意とその理由	47	2. その他の関連資料	75
8. 副作用	48		
(1) 重大な副作用と初期症状	48		
(2) その他の副作用	50		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	63		
10. 過量投与	63		
11. 適用上の注意	63		
12. その他の注意	63		
(1) 臨床使用に基づく情報	63		
(2) 非臨床試験に基づく情報	63		

略語表

略語	英語	日本語
ADT	androgen deprivation therapy	アンドロゲン遮断療法（外科的又は内科的去勢術）
AKR	member of the aldo keto reductase family	アルド-ケト還元酵素
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AR	androgen receptor	アンドロゲン受容体
ASL-MRI	arterial spin labeling MRI	—
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1日2回
BPI-SF	brief pain inventory – short form	簡易疼痛調査用紙（縮小版）
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸トランスポーター
CBF	cerebral blood flow	脳血流量
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	total body clearance of drug calculated after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRPC	castration-resistant prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
CSPC	castration-sensitive prostate cancer	去勢感受性前立腺癌
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	シトクロムP450
EBRT	external beam radiation therapy	外照射放射線療法
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
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
FWE	familywise error	ファミリーワイズエラー
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
Ki	inhibition constant	阻害定数
LHRH	Luteinizing hormone releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer	転移性去勢抵抗性前立腺癌
mCSPC	metastatic castration-sensitive prostate cancer	転移性去勢感受性前立腺癌
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MFS	metastasis-free survival	無転移生存期間
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連タンパク
nmCRPC	non-metastatic castration-resistant prostate cancer	非転移性去勢抵抗性前立腺癌
NTCP	sodium taurocholate cotransporting polypeptide	ナトリウム・タウロコール酸共輸送ポリペプチド
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PSA	prostate-specific antigen	前立腺特異抗原

略語表

略語	英語	日本語
PSADT	PSA doubling time	前立腺特異抗原倍加時間
QD	quaque die	1日1回
QT	QT interval	QT間隔
QTc	QT interval corrected	補正したQT間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SOC	system organ class	器官別大分類
SSE	symptomatic skeletal event	症候性骨関連事象
SSE-FS	symptomatic skeletal event-free survival	症候性骨関連事象無発症生存期間
$t_{1/2}$	half-life	半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験薬投与下で発現した有害事象
t_{last}	time of last concentration	測定値が検出された最終時点
t_{max}	time to reach maximum drug concentration	最高濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal	基準値上限

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ニューベクオ[®]錠300mg（一般名:ダロルタミド:以下、本剤）は、Orion Corporation Orion Pharma社（以下、Orion社）で開発された非ステロイド性抗アンドロゲン剤である。本剤は、極性基を有するピラゾール環等を有し、従来の抗アンドロゲン剤とは異なる特徴的な化学構造を持つ薬剤である。

本剤は、*in vitro* 試験において、アンドロゲン受容体（AR）へのアンドロゲンの結合を競合的に阻害し、ARの核内移行と転写活性を抑制した。続く動物試験では、ヒト前立腺癌細胞株を移植した去勢抵抗性マウスモデルにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

本剤の臨床開発は、2011年にOrion社により開始され、2014年からはBayer社との共同開発となった。転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者を対象とした海外第I/II相試験では、100～900mg 1日2回投与の用法・用量において、用量制限毒性は認められなかった。さらに、同試験の第II相パートでは、100mg、200mg、700mgの用量において、1日2回投与での有効性及び安全性が評価された。その後のmCRPC患者を対象とした海外第I相試験では、600mg 1日2回投与の有効性と安全性が検討され、600mg投与時のPSA奏効割合が700mg投与時と同程度であったことから、以後の試験での用法・用量を600mg 1日2回投与に設定した。

2014年からは、化学療法歴のない前立腺特異抗原（PSA）倍加時間が10ヵ月以下の非転移性去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）患者を対象に、アンドロゲン遮断療法（ADT）併用下で本剤群とプラセボ群を比較することを目的とした国際共同第III相試験〔試験17712（ARAMIS試験）〕が開始された。本邦では、2015年に日本人のmCRPC患者を対象とした第I相試験が実施され、日本人患者における本剤の忍容性、薬物動態が検討された。本試験結果より、当時実施中のARAMIS試験への参加が妥当と判断され、95例の日本人患者がARAMIS試験に参加した。ARAMIS試験の成績に基づき、各国で承認申請が行われ、優先審査品目に指定された米国では、2019年7月に早期の承認を取得した。本邦では、2019年3月に承認申請を行い、2020年1月に「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」を適応として製造販売承認を取得した。

2016年からは、ADT開始後12週間以内の転移性去勢感受性前立腺癌（mCSPC）患者を対象に、ADT及びドセタキセル（1回75mg/m²を3週間間隔で6サイクル）併用下で本剤群とプラセボ群を比較することを目的とした国際共同第III相試験〔試験17777（ARASENS試験）〕が開始された。本邦からは、148例の日本人患者がARASENS試験に参加した。ARASENS試験の成績に基づき、本邦では、2022年3月に製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2023年2月に「遠隔転移を有する前立腺癌」に対する効能又は効果の追加承認を取得した。

承認された効能又は効果：○遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

○遠隔転移を有する前立腺癌

承認された用法及び用量：〈遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌〉

6.1 通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

〈遠隔転移を有する前立腺癌〉

6.2 ドセタキセルとの併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- 本剤は、従来とは異なる特徴的な構造*を有する非ステロイド性抗アンドロゲン剤である。
(「II.3. 構造式又は示性式」の項参照) *: 極性基を有するピラゾール環など
- 本剤は、アンドロゲン受容体 (AR) のリガンド結合部位へのアンドロゲン結合を競合的に阻害し (*in vitro*)、去勢抵抗性前立腺癌マウスモデルにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した (マウス)。(「VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- マウスでの薬物動態試験において、マウスにダロルタミド25、50、100mg/kgを1日2回7日間反復経口投与したとき、ダロルタミドの脳AUC_{0-tlast}は、血漿の1.9~3.9%であった。(「VII.5. (1) 血液-脳関門通過性」の項参照)
- 化学療法歴のない前立腺特異抗原 (PSA) 倍加時間が10ヵ月以下の非転移性去勢抵抗性前立腺癌 (nmCRPC) 患者1,509例を対象とした国際共同第III相試験 (ARAMIS試験)において、主要評価項目である無転移生存期間について、プラセボ群 (プラセボ+ADT) に対する本剤群 (本剤+ADT) の優越性が検証された (ハザード比 0.413 [95%CI: 0.341~0.500]、 $p < 0.000001$ 、検証的解析結果)*¹。(「V.5. (4) 検証的試験」の項参照)
*1: ハザード比及び95%CIは層別Cox比例ハザードモデル、p値は層別log-rank test [有意水準: 両側0.05、層別化因子: PSADT (≤6ヵ月 vs >6ヵ月)、ベースライン時の骨修飾薬投与 (あり vs なし)] により算出した。
- ADT開始後12週間以内の転移性去勢感受性前立腺癌 (mCSPC) 患者1,305例を対象とした国際共同第III相試験 (ARASENS試験)において、主要評価項目である全生存期間について、プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) に対する本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) の優越性が検証された (ハザード比 0.675 [95%CI: 0.568~0.801]、 $p < 0.0001$ 、検証的解析結果)*²。(「V.5. (4) 検証的試験」の項参照)
*2: ハザード比及び95%CIは層別Cox比例ハザードモデル、p値は層別log-rank test [有意水準: 片側0.025、層別化因子: 病変の進展度 (M1a vs M1b vs M1c)、ALP (ULN 以上 vs ULN 未満)] により算出した。
- 重大な副作用として、心臓障害が報告されている。(「VIII.8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

ARAMIS試験 (安全性解析対象954例) の本剤群における主な副作用 (2%以上) は、疲労68例 (7.1%)、ほてり36例 (3.8%)、悪心24例 (2.5%) であった。また、ARASENS試験 (安全性解析対象652例) の本剤群における主な副作用 (5%以上) は、疲労81例 (12.4%)、ほてり52例 (8.0%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加48例 (7.4%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加46例 (7.1%)、貧血33例 (5.1%) であった。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I.6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I.6. RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（提出年月：令和5年4月）

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
● 該当なし	● 心臓障害 ● 間質性肺疾患 ● 肝機能障害	● 該当なし
有効性に関する検討事項		
● 該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ● 自発報告 ● 文献報告 ● 学会報告 ● 外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動 ● 特定使用成績調査（長期使用）－遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌－ ● 一般使用成績調査－遠隔転移を有する前立腺癌－
有効性に関する調査・試験の計画
● 該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ● 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起
追加のリスク最小化活動 ● 該当なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ニューベクオ[®]錠300mg

(2) 洋名

NUBEQA[®] tablets 300mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ダロルタミド (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

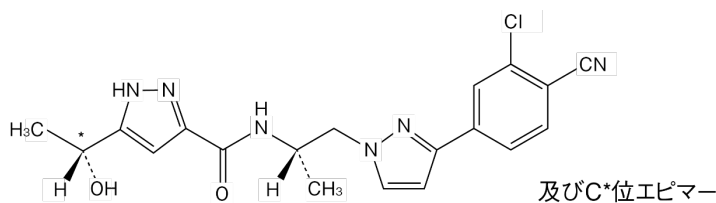
Darolutamide (JAN)

darolutamide (INN)

(3) ステム

非ステロイド性抗アンドロゲン薬: -lutamide

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₉H₁₉ClN₆O₂

分子量: 398.85

5. 化学名 (命名法) 又は本質

N-{(2*S*)-1-[3-(3-Chloro-4-cyanophenyl)-1*H*pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-5-[(1*RS*)-1-hydroxyethyl]-1*H*pyrazole-3-carboxamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号: BAY 1841788、ODM-201

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯灰白色又は帯黄白色の粉末

(2) 溶解性

(測定温度: 25°C)

溶媒	溶解度 (mg/mL)
アセトン	10
2-プロパノール	2
エタノール (99.5%)	6
酢酸エチル	2
メタノール	17
アセトニトリル	17
10%水/メタノール混液	14
10%水/エタノール (99.5%) 混液	14
テトラヒドロフラン	35
水	0.014

(3) 吸湿性

吸湿性はない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点:180°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=11.75±0.06 (UV滴定法)

(6) 分配係数

Log D_{o/w}=2.4 (n-オクタノール/pH2.0のリン酸緩衝液)

Log D_{o/w}=2.4 (n-オクタノール/pH7.4のリン酸緩衝液)

(7) その他の主な示性値

比旋光度 (20°C、D線) : 72.2° · mL / (dm · g)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレン袋	24ヵ月	粒子径は増加傾向が認められたが、すべての項目で規格内であった。
加速試験	40°C/75%RH	ポリエチレン袋	6ヵ月	粒子径は増加傾向が認められたが、すべての項目で規格内であった。
苛酷試験 (光・固体)	白色蛍光灯ランプ 紫外照射ランプ	石英セル	12 ^a 、24 ^b 日	規格内
苛酷試験 (光・液体)		ガラス容器		12日間で分解物 [有効成分合成工程の中間体 (活性代謝物)] が規格外となった。その他の項目は規格内であった。

測定項目 (長期保存、加速) : 性状、類縁物質、乾燥減量、粒子径、含量等

a: 総照度120万lx · hr、総近紫外放射エネルギー200W · h/m²照射

b: 総照度240万lx · hr、総近紫外放射エネルギー400W · h/m²照射

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法、定量法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 液体クロマトグラフィー




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

剤形	フィルムコーティング錠		
色調	白色		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ	長径	短径	厚さ
	16mm	8mm	5mm
質量	618.0mg		

(3) 識別コード

表示部位: 錠剤 表面 / 表示内容: 300

表示部位: 錠剤 裏面 / 表示内容: BAYER

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ニューベクオ [®] 錠300mg
有効成分	1錠中ダロルタミド300mg
添加剤	乳糖水和物、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール4000、酸化チタン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来分解物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTP包装 ^a	36ヵ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6ヵ月	規格内
苛酷試験 (光)	白色蛍光灯ランプ 紫外照射ランプ	シャーレ (開放)	94～98 ^b 時間	規格内

測定項目 (長期保存・加速) : 性状、類縁物質、溶出性、含量等

a: ポリ塩化ビニル及びアルミニウム箔からなるPTPシート

b: 総照度130万lx・hr、総近紫外放射エネルギー204W・h/m²照射

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

日本薬局方パドル法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

PTP: 56錠 (8錠×7)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPシート: ポリ塩化ビニル/アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌
- 遠隔転移を有する前立腺癌

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。特に遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について確認すること。〔17.1.1、17.1.2 参照〕

【解説】

本剤の有効性及び安全性は、主として、非転移性去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARAMIS試験）及び転移性去勢感受性前立腺癌（mCSPC）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARASENS試験）の成績に基づいて評価された。ARAMIS試験は、化学療法歴のないPSA倍加時間（PSADT）が10ヵ月以下^{注1}のnmCRPC患者^{注2}を対象に、ADT^{注3}併用下で実施された。ARASENS試験は、ADT開始後12週間以内のmCSPC患者^{注4}を対象に、ADT^{注3,5}及びドセタキセル（1回75mg/m²を3週間間隔で6サイクル）^{注6}併用下で実施された。

適応患者の選択にあたっては、電子添文の「17. 臨床成績」の項に記載された内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適切に行うこと。特に、遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について「17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（ARASENS試験）」を確認すること。

注1: ADTが行われている間にPSA値を少なくとも3回測定することとされ、PSADTが10ヵ月以下と算出された患者が組み入れられた。

注2: ①血清テストステロン値が50ng/dL未満、②PSA値が2.0ng/mL以上、及び③1週間以上の測定間隔でPSA値の上昇が3回認められたCRPC患者が組み入れられた。

注3: 両側精巣摘除術を受けていない患者は、LHRHアナログによる治療を継続した。

注4: 骨シンチグラフィ陽性、若しくは、軟部組織転移又は内臓転移については腹部/骨盤/胸部造影CT又はMRI検査により放射線学的に転移が確定された患者が組み入れられた。所属リンパ節以外のリンパ節転移（M1a）、及び/又は骨転移（M1b）、及び/又は骨転移の有無を問わず他の部位に遠隔転移（M1c）を認める患者のみを適格とする（所属リンパ節転移のみ〔N1、大動脈分岐部の下部〕の患者は除外）。

注5: 第一世代抗アンドロゲン剤の併用/非併用を問わずADT（LHRHアゴニスト/アンタゴニスト又は精巣摘除術）を無作為割付け前12週間以内に開始していること。LHRHアゴニスト投与患者では、第一世代抗アンドロゲン剤を無作為割付け前4週間以上併用することが推奨された。ただし、第一世代抗アンドロゲン剤は無作為割付け時には中止していること。

注6: ドセタキセルは試験薬投与開始後6週間以内に開始し、治験担当医師の判断でprednisone（国内未承認）/プレドニゾロンと併用投与可とした。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌〉

6.1 通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈遠隔転移を有する前立腺癌〉

6.2 ドセタキセルとの併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

V. 治療に関する項目

【解説】

消失半減期が14～15時間であることより、1日2回投与する。（「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照）

食物の影響を受けるため、食後に経口投与する。（「VII.1. (4) 食事・併用薬の影響」の項を参照）

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）の男性を対象とした海外第I/II相試験（試験17829）において、第I相パートでは、100mg、200mg、300mg、500mg、700mg、900mgの6つの用量を用いた用量漸増試験とし、本剤の安全性及び忍容性を評価した。第II相パートでは、第I相パートで検討した用量のうち100mg、200mg、700mgの3つの用量を用いて有効性及び安全性を評価した。

第I相パートにおいて、いずれの用量でも用量制限毒性（DLT）はみられず、mCRPC患者における忍容性は良好であることが確認された。第II相パートから、700mgの1日2回投与が、100及び200mgの1日2回投与と同様に安全で忍容性が良好であることが示された。また、PSAの低下は、100及び200mg 1日2回投与の低用量と比較して、700mg 1日2回投与でより大きく、高用量の方が抑制効果に優れることが示唆された。

その後、mCRPC患者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（試験17830）を、本剤600mg 1日2回投与の用法・用量を用いて実施した。試験17830の結果より、本剤600mg 1日2回投与の忍容性が良好であることが確認され、抗腫瘍活性が示された。また、700mg 1日2回投与と比較して、PSAの減少程度及び奏効期間において差はなかった。これらの結果より、以後の試験の検討用量を600mg 1日2回投与と設定した。

国内では、日本人mCRPC患者を対象とした国内第I相試験（試験17719）を実施し、本剤の安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。日本人mCRPC患者9例で得られた本剤の薬物動態及び薬力学的作用は、白人mCRPC患者での薬物動態及び薬力学と同様であり、民族的要因に基づく本剤の用量調節は必要ないことが示唆された。また、日本人mCRPC患者の忍容性は良好であり、ダロルタミドの既知の安全性プロファイルと大きく異なる結果であった。以上の成績より、ダロルタミド600mg 1日2回投与は、日本人患者においても臨床試験の用法・用量として妥当とされた。

注：本剤の承認されている効能又は効果は「○遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌、○遠隔転移を有する前立腺癌」であり、承認されている用法及び用量は「〈遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌〉6.1 通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。（遠隔転移を有する前立腺癌）6.2 ドセタキセルとの併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

〈遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌〉

国際共同第III相試験（ARAMIS試験）において、ADT併用下で本剤600mg 1日2回投与の良好なベネフィット・リスクバランスが示されたことから、本剤の用量を「通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する」とした。

〈遠隔転移を有する前立腺癌〉

国際共同第III相試験（ARASENS試験）において、ADT及びドセタキセル（1回75mg/m²を3週間間隔で6サイクル）併用下で本剤600mg 1日2回投与の良好なベネフィット・リスクバランスが示されたことから、本剤の用量を「ドセタキセルとの併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する」とした。

〈効能共通〉

試験17830及び試験17719において、錠剤を食後投与した場合の曝露量は、空腹時投与に比べ約2.5倍高かったことから、「食後に」投与することとした。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 グレード3以上又は忍容できない副作用があらわれた場合は、回復するまで休薬するとともに、回復後は1回300mg 1日2回に減量した用量での再開を考慮すること。ただし、患者の状態により、通常用量に増量することができる。

【解説】

- 7.1 国際共同第Ⅲ相試験（ARAMIS試験及びARASENS試験）は、両側精巣摘除術が施行された患者、又はLHRHアナログによる治療が継続されている患者を対象とした。外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していないため、本剤使用にあたっては留意すること。
- 7.2 国際共同第Ⅲ相試験（ARAMIS試験及びARASENS試験）で用いた用量調節基準を踏まえ、上記の注意を設定した。

〈参考〉ARAMIS試験及びARASENS試験における用量調節基準

重症度グレード*	用量調節	試験薬の投与中止
グレード0～2	予定通りに投与する。 試験責任（分担）医師の判断に従い試験薬の投与を中断又は減量する ^{注1, 2} 。	—
グレード3又は4	グレード2以下に回復するまで投与を中断する ^{注1} 。 グレード2以下に回復した後、300mg 1日2回に減量し、投与を再開する ^{注2, 3} 。	試験薬の用量を一時的に又は完全に300mg 1日2回に減量し、300mg 1日2回投与時に試験薬と因果関係が否定できないグレード3以上の有害事象が発現した場合、試験薬の投与を中止する。

臨床的に重要でなく、症状を伴わない臨床検査値異常は除外する。

※：NCI-CTCAE Ver 4.03による。

注1：28日間を超えて回復が認められない場合、投与を完全に中止すること。

注2：有害事象がベースラインまで回復、又は消失した場合は、試験責任（分担）医師の判断で600mg 1日2回投与への増量を検討してもよい。

注3：用量を600mgに増量した後で、2回目の試験薬との因果関係を否定できないグレード3以上の有害事象が発現した場合は、永久的に減量する。3回目のグレード3以上の試験薬との因果関係を否定できない有害事象が発現した場合は、試験薬の投与を完全に中止する。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌の承認時

前立腺癌患者を対象とした試験

Phase	試験番号	対象	試験概要	資料区分
国内 第I相	17719	mCRPC患者 9例	非無作為化・用量漸増試験 ● 単回投与期: ADTとの併用で、本剤300mg又は600mgを空腹時に単回経口投与、その後3日間空けて本剤300mg又は600mgを食後に単回経口投与した。 ● 反復投与期: ADTとの併用で、本剤300mg又は600mgを食後にBID経口投与した。	◎
海外 第I相	17830	化学療法歴のないmCRPC患者 30例	非盲検・無作為化試験 ADTとの併用で、ダロルタミド(カプセル剤、素錠A又はB)を、空腹時と食後をクロスオーバーさせて単回経口投与、その後7日間以上空けてダロルタミド600mg(カプセル剤)を食後にBID経口投与した。	◎
海外 第I/II相	17829	mCRPC患者 134例 第I相パート 24例 第II相パート 110例	〈第I相パート〉 非無作為化・用量漸増試験 ADTとの併用で、ダロルタミド100、200、300、500、700、900mgを食後にBID経口投与した。 〈第II相パート〉 非盲検・無作為化試験 ADTとの併用で、ダロルタミド100、200、700mgを食後にBID経口投与した。	◎
海外 第II相	18035	mCRPC患者 76例*	試験17829の継続投与試験 ADTとの併用で、ダロルタミド100、200、300、500、700、900mgを食後にBID経口投与した。	◎
国際共同 第III相	17712	化学療法歴のないPSADTが10ヵ月以下のnmCRPC患者 1,509例 (うち日本人患者:95例)	無作為化・二重盲検・プラセボ対照比較試験 ADTとの併用で、 ● 本剤600mgを食後にBID経口投与した。 ● プラセボを食後にBID経口投与した。	◎

*: 試験17829の第I相パート及び第II相パート後の患者が組み入れられた。

◎評価資料

ADT: アンドロゲン遮断療法(両側精巣摘除術を受けていない患者は、LHRHアナログを併用)

癌患者以外を対象とした試験

Phase	試験番号	対象	試験概要	資料区分
海外 第I相	17721	健康成人、腎機能あるいは肝機能障害を有する被験者 29例 中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害を有する被験者9例 重度の腎機能障害を有する被験者 10例	非無作為化・並行群間試験 本剤600mgを食後に単回経口投与した。	◎
海外 第I相	17723	健康成人 30例	非無作為化・固定順序試験 ロスバスタチン5mgを食後に単回経口投与、その後6日間以上空け、第1日目に本剤600mgをQDにて、第4~8日目に600mgをBIDで経口投与し、第8日目にロスバスタチン5mgを単回経口投与した。	◎

V. 治療に関する項目

Phase	試験番号	対象	試験概要	資料区分
海外第I相	17726	健康成人 15例	非無作為化・固定順序試験 <ul style="list-style-type: none"> ● 第1期: 本剤600mgを食後に単回経口投与した。 ● 第2期: イトラコナゾール200mgを第1日目に食後にBIDにて、第2～7日目に食後にQDにて経口投与するとともに、本剤600mgを第5日目に食後に単回経口投与した。 ● 第3期: リファンピシン600mgを第1～10日目に空腹時にQDにて経口投与するとともに、本剤600mgを第8日目に食後に単回経口投与した。 	◎
海外第I相	17831	健康成人 12例 パート1 6例 パート2 6例	非無作為化・2パート試験 <ul style="list-style-type: none"> ● パート1: 本剤300mg（錠剤）を単回経口投与後、^[14C] 標識したダロルタミド100μgを単回静脈内投与した。 ● パート2: ^[14C] 標識したダロルタミド300mg（液剤）を単回経口投与した。 	○
海外第I相	18860	健康成人 15例	非無作為化・固定順序試験 ミダゾラム1mgとDABE75mgを食後に単回投与、その後4日以上空け、本剤600mgを第1～11日目に食後にBID経口投与するとともに、第3と第9日目にDABE75mgを、第9日目にミダゾラム1mgを単回経口投与した。	◎

DABE: ダビガトランエテキシラート

◎評価資料、○参考資料

2) 遠隔転移を有する前立腺癌の承認時

前立腺癌患者を対象とした試験

Phase	試験番号	対象	試験概要	資料区分
国際共同第III相	17777	ADT開始後12週間以内のmCSPC患者 1,305例 (うち日本人患者:148例)	無作為化・二重盲検・プラセボ対照比較試験 ドセタキセル（75mg/m ² を3週間間隔で6サイクル）・ADTとの併用で、 <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤600mgを食後にBID経口投与した。 ● プラセボを食後にBID経口投与した。 	◎
国際共同第III相	17712	化学療法歴のないPSADTが10ヵ月以下のnmCRPC患者 1,509例 (うち日本人患者:95例)	無作為化・二重盲検・プラセボ対照比較試験 ADTとの併用で、 <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤600mgを食後にBID経口投与した。 ● プラセボを食後にBID経口投与した。 	○

ADT: アンドロゲン遮断療法（両側精巣摘除術を受けていない患者は、LHRHアナログを併用）

◎評価資料、○参考資料

癌患者以外を対象とした試験

Phase	試験番号	対象	試験概要	資料区分
海外第I相	18426	健康成人 26例	無作為化・非盲検・プラセボ対照、クロスオーバー試験 <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤300mg、エンザルタミド160mg、又はプラセボを各投与期（第1期～第3期）の第1日に単回経口投与した。 	○

○参考資料

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第 I 相試験 (試験17719) ¹⁾

日本人の転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) 患者9例に対して、ADTの併用下で本剤 300mg (3例) 又は600mg (6例) を投与した。

本試験は、単回投与期 (約1週間) と反復投与期 (12週間) からなり、単回投与期では本剤 300又は600mgを3日間の間隔を空けて空腹時及び食後に単回経口投与した。反復投与期では本剤300又は600mgを食後に1日2回 (BID) 12週間経口投与した。

単回投与及び反復投与期間中、9例中4例で副作用が認められたが、グレード3の悪心1件を除き、いずれもグレード1、2の事象であった。

本試験の安全性評価項目には、12誘導心電図及びホルター心電図が含まれたが、臨床的に意味のある心電図異常は、投与前、投与期間中及び投与後のいずれにおいても認められなかった。心室率、PR間隔、QRS間隔、QTc間隔に、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

注: 本剤の承認されている効能又は効果は「○遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌、○遠隔転移を有する前立腺癌」であり、承認されている用法及び用量は「〈遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌〉6.1 通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。〈遠隔転移を有する前立腺癌〉6.2 ドセタキセルとの併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2) 海外第 I / II 相試験 (試験17829) ²⁾

mCRPC患者134例を対象として、本剤の海外第 I / II 相試験が実施された。

本試験の第 I 相パートは、非無作為化・用量漸増試験であり、ADT併用下での本剤の安全性・忍容性・薬物動態を検討した。ダロルタミドの投与は、100mg BIDを開始用量とし、200、300、500、700、900mg BIDと漸増にて行われた。1用量につき3例以上の患者に対して28日間投与され、安全性が確認された後に、次の用量での投与が開始され、計24例の患者が登録された。ダロルタミドの忍容性は良好であり、最高用量である900mg BIDにおいても、最大耐用量に達しなかった。用量制限毒性は報告されず、有害事象の発現に用量依存性は認められなかった。

本試験の第 II 相パートでは、対象患者110例を3用量 (100、200、700mgを食後にBIDで12週間経口投与) に無作為に割り付け、有効性・安全性が検討された。

本試験の安全性評価項目には、12誘導心電図が含まれたが、試験期間中、いずれの心電図パラメータにおいても、ベースラインからの顕著な変化はみられず、用量群間で大きな差は認められなかった。PR間隔に臨床的に意味のある変化及び用量による影響は認められず、QTc間隔においても臨床的に意味のある影響はみられなかった。

第 I 相パートでは、700mg又は900mgの投与を受けた6例で投与前後のホルター心電図が記録されたが、ダロルタミドの房室伝導に対する影響はなく、催不整脈傾向の徴候もみられなかった。

注: 本剤の承認されている効能又は効果は「○遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌、○遠隔転移を有する前立腺癌」であり、承認されている用法及び用量は「〈遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌〉6.1 通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。〈遠隔転移を有する前立腺癌〉6.2 ドセタキセルとの併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

3) 海外第 I 相試験 (試験18426) ³⁾

健康男性被験者26例を対象として、本剤又はエンザルタミドを単回投与したときの脳血流

V. 治療に関する項目

(CBF) への影響を、無作為化、非盲検、プラセボ対照、3期クロスオーバー試験にて検討した。試験はクロスオーバー法による3つの投与期で構成された。被験者を3つの投与期で試験薬の投与順序が異なる6つのグループのいずれかに無作為割付けした。各投与期の第1日の標準食摂取開始約30分後に本剤300mg、エンザルタミド160mg又はプラセボのいずれかを単回経口投与した。

主要評価項目は、投与4時間(±30分)後のASL-MRIを用いたボクセル単位での灰白質CBFの変化とし、記述的解析、回帰分析及びt検定を用いて統計解析を実施した。各検定における未補正の閾値を $p < 0.005$ とし、検定全体に基づいたpファミリーワイズエラー(FWE)補正で残った場合(FWE < 0.05)のみ、有意であると判断した。

ダロルタミドを投与したときの全脳灰白質におけるCBF(平均値)は、プラセボを投与したときと比較して0.14%低かったが、統計学的に有意な変化はみられなかった。ダロルタミドを投与したときの側頭-後頭皮質におけるCBFは、プラセボ投与と比較して0.73%高かったが、統計学的に有意な変化はみられなかった($p = 0.536$)。

注: 本剤の承認されている効能又は効果は「○遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌、○遠隔転移を有する前立腺癌」であり、承認されている用法及び用量は「〈遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌〉6.1 通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。〈遠隔転移を有する前立腺癌〉6.2 ドセタキセルとの併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(3) 用量反応探索試験

海外第I/II相試験(試験17829)²⁾

mCRPC患者134例を対象として、本剤の海外第I/II相試験が実施された。

本試験の第II相パートは無作為化拡大試験であり、対象患者110例を100、200、700mg BID投与の3用量群に無作為化し、有効性・安全性を検討した。その結果、本剤の有効性は、CYP17阻害薬投与歴なし/化学療法歴なしの患者で最も高く、なかでも700mg BIDで優れたPSA奏効率が得られた。

試験デザイン	第I相パート: 非無作為化・用量漸増試験 第II相パート: 非盲検・無作為化試験
対象	化学療法歴なし又は化学療法歴ありのmCRPC患者 第I相パート: 24例 第II相パート: 110例 用量ごとにCYP17阻害薬(アピラテロン酢酸エステル等)又は化学療法の前治療歴の有無により、対象患者を以下の3集団に層別化した。 ① CYP17阻害薬投与歴なし/化学療法歴なし ② CYP17阻害薬投与歴なし/化学療法歴あり ③ CYP17阻害薬投与歴あり
主な選択基準	● 第一世代抗アンドロゲン剤(ビカルタミド等)の治療歴あり ● 以下の3つの基準のうち、1つ以上を満たす患者 ① 測定可能病変又は測定不能病変を有する進行性の患者(進行性の定義: 1週間以上の測定間隔でPSA値の上昇が2.0ng/mLを超える範囲で連続して2回以上認められる又は新規軟部組織病変の出現) ② RECIST v1.1で定義される測定可能病変あり ③ 骨シンチグラフィーで2ヵ所以上の新規骨病変の出現あり ● ECOG PS 0又は1
主な除外基準	● 投与開始前4週間以内に化学療法、放射線療法等を受けた患者 ● 第二世代抗アンドロゲン受容体阻害薬(エンザルタミド等)の治療歴あり

V. 治療に関する項目

試験方法	<p>第I相パート： ADTとの併用でダロルタミド100、200、300、500、700、900mgを食後にBIDで経口投与した（病勢進行又は用量制限毒性が発現しない限り、12週間まで投与継続した）。</p> <p>第II相パート： ADTとの併用でダロルタミド100、200、700 mg^{*1}を食後にBIDで12週間経口投与した。 *1: 第II相パートの用量は、第I相パートの結果に基づき決定された。</p>																
評価項目	<p>第I相パート： 安全性・忍容性・薬物動態</p> <p>第II相パート： 12週時のPSA奏効率^{*2}、PSA増悪までの期間、画像上の病勢進行までの期間等 *2: [PSA奏効] はベースラインのPSA値から50%以上の低下と定義した。</p>																
結果	<p>● 第I相パート： いずれの用量においても用量制限毒性の発現は認められず、最大耐用量は決定されなかった。</p> <p>● 有効性（第I相パートと第II相パートの併合データ）： 12週時のPSA奏効率の結果は、下表のとおりであり、CYP17阻害薬投与歴なし/化学療法歴なしの患者で最も有効性が高く、700mg BIDの投与で最も高いPSA奏効率を得られた。</p> <p>mCRPC患者におけるPSA奏効率</p> <table border="1" data-bbox="459 808 1358 1088"> <thead> <tr> <th></th> <th>100mg BID (n=37)</th> <th>200mg BID (n=38)</th> <th>700mg BID (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP17阻害薬投与歴なし/ 化学療法歴なし</td> <td>45.5% (5/11)</td> <td>69.2% (9/13)</td> <td>85.7% (6/7)</td> </tr> <tr> <td>CYP17阻害薬投与歴なし/ 化学療法歴あり</td> <td>45.5% (5/11)</td> <td>11.1% (1/9)</td> <td>36.4% (4/11)</td> </tr> <tr> <td>CYP17阻害薬投与歴あり</td> <td>0% (0/15)</td> <td>18.8% (3/16)</td> <td>6.7% (1/15)</td> </tr> </tbody> </table> <p>● 安全性（第I相パートと第II相パートの併合データ）： 安全性解析対象134例における副作用発現例は38例（28.4%）であり、主な副作用は、疲労11例（8.2%）、ほてり7例（5.2%）、下痢5例（3.7%）等であった。本剤に関連した死亡及び重篤な副作用の発現は確認されず、用量依存的な副作用発現率の上昇も認められなかった。</p>		100mg BID (n=37)	200mg BID (n=38)	700mg BID (n=33)	CYP17阻害薬投与歴なし/ 化学療法歴なし	45.5% (5/11)	69.2% (9/13)	85.7% (6/7)	CYP17阻害薬投与歴なし/ 化学療法歴あり	45.5% (5/11)	11.1% (1/9)	36.4% (4/11)	CYP17阻害薬投与歴あり	0% (0/15)	18.8% (3/16)	6.7% (1/15)
	100mg BID (n=37)	200mg BID (n=38)	700mg BID (n=33)														
CYP17阻害薬投与歴なし/ 化学療法歴なし	45.5% (5/11)	69.2% (9/13)	85.7% (6/7)														
CYP17阻害薬投与歴なし/ 化学療法歴あり	45.5% (5/11)	11.1% (1/9)	36.4% (4/11)														
CYP17阻害薬投与歴あり	0% (0/15)	18.8% (3/16)	6.7% (1/15)														

注: 本剤の承認されている効能又は効果は「○遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌、○遠隔転移を有する前立腺癌」であり、承認されている用法及び用量は「〈遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌〉6.1 通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。〈遠隔転移を有する前立腺癌〉6.2 ドセタキセルとの併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

V. 治療に関する項目

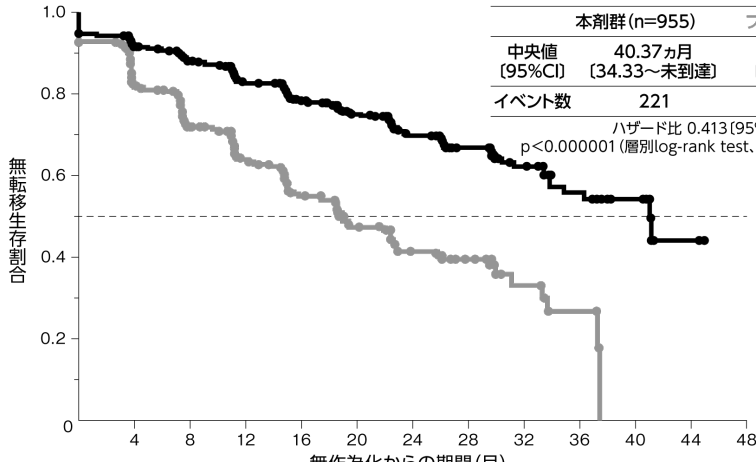
(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

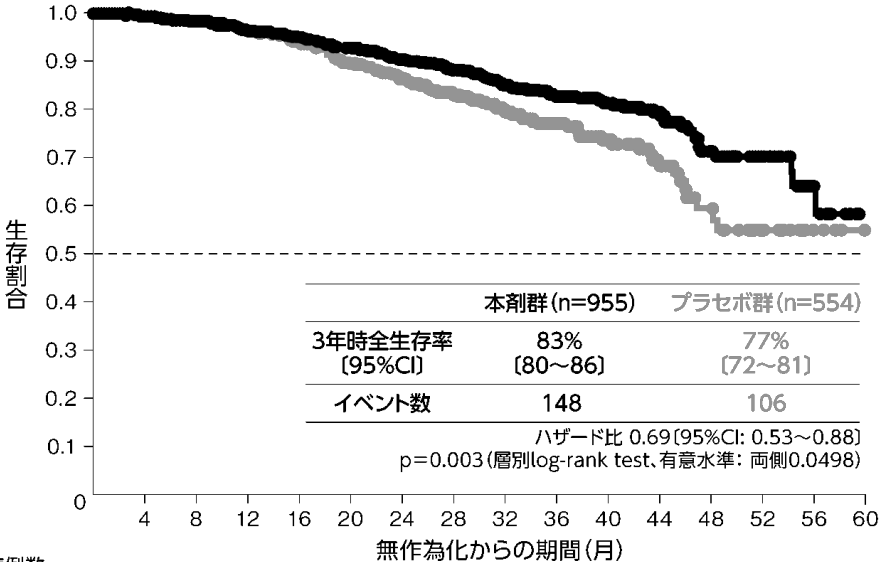
国際共同第Ⅲ相試験（試験17712: ARAMIS試験, Fizazi K, et al.: N Engl J Med.,380; 1235-1246 (2019) , Fizazi K, et al.: N Engl J Med., 383; 1040-1049 (2020))⁴⁻¹¹⁾

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験
対象	<p>化学療法歴のないPSADTが10ヵ月以下*1の非転移性去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）患者: 1,509例 [日本人患者95例を含む]</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤群 : 955例 [日本人62例] ● プラセボ群: 554例 [日本人33例] <p>*1: ADTが行われている間にPSA値を少なくとも3回測定することとされ、PSADTが10ヵ月以下と算出された患者が組み入れられた。</p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ● ADTの継続下において、血清テストステロン値が去勢レベル [1.7nmol/L (50ng/dL) 未満] である患者 ● PSADT ≤ 10ヵ月かつスクリーニング時のPSA値 ≥ 2ng/mLである患者 ● ECOG PSが0又は1の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 転移の既往（時期は不問）又は試験薬投与開始前42日以内に撮像した画像で盲検下の中央判定により検知可能な転移が存在する患者（ただし、大動脈分岐部下の短径2cm未満の骨盤内リンパ節転移は許容） ● 前立腺癌に起因する中等度/重度の尿路閉塞又は水腎症など、医学的処置を要する症候性の局所的病態を有する患者 ● 以下の前治療歴がある患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 第二世代アンドロゲン受容体阻害薬 ・ CYP17阻害薬 ・ 28日間を超えるケトコナゾールの経口投与 ● 前立腺癌に対する化学療法又は免疫療法の施行歴がある患者 ● 胃腸障害を有する患者又は試験薬の吸収を著しく障害することが予想される処置を受けた患者
試験方法	<p>対象患者を二重盲検下にて2:1の割合で、本剤群（ADT併用下*2で本剤600mgを1日2回投与）又はプラセボ群（ADT併用下*2でプラセボを1日2回投与）に無作為に割付けた。PSADT（≤6ヵ月 vs >6ヵ月）、骨修飾薬の使用（有 vs 無）を割付け時の層別化因子とした。CT/MRI及び骨シンチグラフィーをベースライン時及び転移が認められるまで16週ごとに実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 試験薬及び投与方法 <ul style="list-style-type: none"> ・ 試験薬:ダロルタミド300mgを含有するフィルムコーティング錠、あるいは外観同一のプラセボ錠 ・ 用法・用量: 試験薬（本剤・プラセボ錠）2錠（600mg）を食後に1日2回経口投与した。 ・ 投与期間: 転移が確認されるまで、あるいは忍容できない有害事象が認められるまで継続した。 <p>*2: 両側精巣摘除術を受けていない患者は、LHRHアナログによる治療を継続した。</p>
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 無転移生存期間（MFS）（検証的な解析項目） 無作為割付け時点から、転移が確認された日又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い方が認められるまでの期間
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 全生存期間（OS） ● 疼痛増悪までの期間 [簡易疼痛質問票（BPI-SF）のスコア、又は初回のオピオイド使用により判定した] ● 化学療法の初回開始までの期間 ● 症候性骨関連事象（SSE）*3発現までの期間 <p>*3: 骨関連症状の緩和のためのEBRT、症候性の病的骨折、脊髄圧迫の発現、腫瘍関連の整形外科的処置と定義した。</p>
その他の評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 無増悪生存期間（PFS） ● 前立腺癌関連の侵襲的治療開始までの期間 ● PSA奏効率 ● 抗腫瘍薬による後治療開始までの期間 ● 生活の質（QOL）等

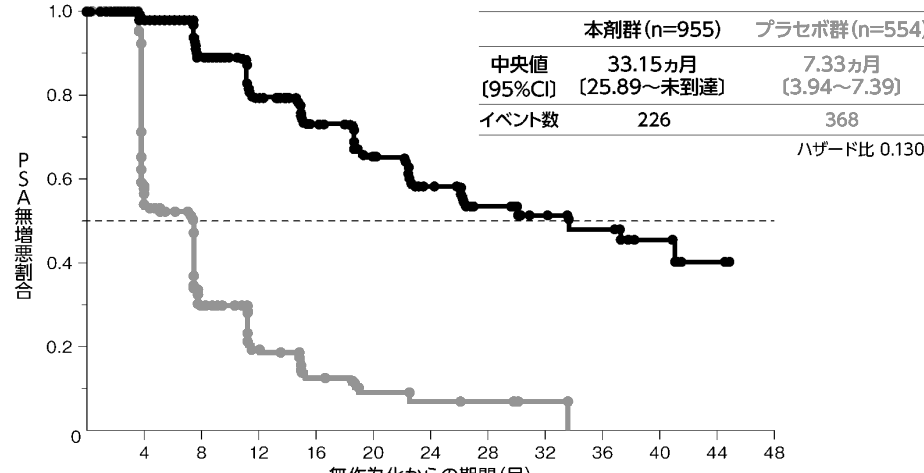
V. 治療に関する項目

<p>安全性 評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 有害事象 ● バイタルサイン（血圧及び心拍数） ● 12誘導心電図 ● 理学的検査 ● 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査） 																																																			
<p>解析方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● MFSの解析は約385件のイベントが観察された時点で実施し、正式な中間解析は計画していなかった。 ● 主要評価項目・副次評価項目の群間比較は、層別化因子を用いた層別log-rank test（有意水準：両側0.05）により解析した。また、Kaplan-Meier法を用いて中央値（95%CIを含む）を推定し、ハザード比（95%CIを含む）を層別Cox比例ハザードモデルにより算出した。 ● MFSとOS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規定されていた。 ● 副次評価項目は、MFS解析時に中間解析を行い、それ以降に最終解析を行うことが事前に規定された。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、rho-family spending function (rho=10)を用いた。有意水準は試験全体（中間解析及び最終解析）で両側0.05と設定し、最終解析は両側0.0498と設定した。最終解析は、約240件の死亡が観察された時点で実施することが事前に計画されていた。 ● 副次評価項目は、逐次的ゲートキーピング法を用いて解析した（順序：OS→疼痛増悪までの期間→化学療法の初回開始までの期間→SSE発現までの期間）。 ● 試験薬投与開始から試験薬投与終了後30日までに発現した有害事象を試験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）とした。 																																																			
<p>結果 患者背景</p>	<p>両群の患者背景に大きな差は認められなかった。 年齢の中央値は、両群ともに74歳、PSADTの中央値は、本剤群で4.4ヵ月、プラセボ群で4.7ヵ月であった。</p>																																																			
<p>有効性</p>	<p>〈主要評価項目〉</p> <p>■ 無転移生存期間（MFS）：主解析時（検証的解析結果） 本剤群のプラセボ群に対するハザード比は0.413 [95%CI: 0.341~0.500]、$p < 0.000001$であり、MFSについて本剤群の優越性が検証された。MFSの中央値は、本剤群で40.37ヵ月、プラセボ群で18.43ヵ月であった。</p> <div style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 (n=955)</th> <th>プラセボ群 (n=554)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中央値 (95%CI)</td> <td>40.37ヵ月 [34.33~未到達]</td> <td>18.43ヵ月 [15.51~22.34]</td> </tr> <tr> <td>イベント数</td> <td>221</td> <td>216</td> </tr> </tbody> </table> <p>ハザード比 0.413 [95%CI: 0.341~0.500] $p < 0.000001$ (層別log-rank test, 有意水準: 両側0.05)</p> </div>  <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>評価症例数</th> <th>955</th> <th>817</th> <th>675</th> <th>506</th> <th>377</th> <th>262</th> <th>189</th> <th>116</th> <th>68</th> <th>37</th> <th>18</th> <th>2</th> <th>0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>955</td> <td>817</td> <td>675</td> <td>506</td> <td>377</td> <td>262</td> <td>189</td> <td>116</td> <td>68</td> <td>37</td> <td>18</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>554</td> <td>368</td> <td>275</td> <td>180</td> <td>117</td> <td>75</td> <td>50</td> <td>29</td> <td>12</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>層別化因子：PSADT（≤6ヵ月 vs >6ヵ月）、ベースライン時の骨修飾薬投与（あり vs なし） 追跡期間中央値：17.9ヵ月（主解析時のデータカットオフ：2018年9月3日）</p> <p>■ 無転移生存期間（MFS）の日本人部分集団解析：主解析時 日本人部分集団（本剤群62例、プラセボ群33例）におけるMFSの中央値は、本剤群で未到達、プラセボ群で18.2ヵ月であった [ハザード比 0.28 (95%CI: 0.11~0.70)]。</p>		本剤群 (n=955)	プラセボ群 (n=554)	中央値 (95%CI)	40.37ヵ月 [34.33~未到達]	18.43ヵ月 [15.51~22.34]	イベント数	221	216	評価症例数	955	817	675	506	377	262	189	116	68	37	18	2	0	本剤群	955	817	675	506	377	262	189	116	68	37	18	2	0	プラセボ群	554	368	275	180	117	75	50	29	12	4	0	0	0
	本剤群 (n=955)	プラセボ群 (n=554)																																																		
中央値 (95%CI)	40.37ヵ月 [34.33~未到達]	18.43ヵ月 [15.51~22.34]																																																		
イベント数	221	216																																																		
評価症例数	955	817	675	506	377	262	189	116	68	37	18	2	0																																							
本剤群	955	817	675	506	377	262	189	116	68	37	18	2	0																																							
プラセボ群	554	368	275	180	117	75	50	29	12	4	0	0	0																																							

V. 治療に関する項目

有効性	<p>〈副次評価項目〉</p> <p>■ 全生存期間 (OS) : 最終解析時</p> <p>最終解析において、プラセボ群に対する本剤群のハザード比は0.69 [95%CI: 0.53~0.88]、$p=0.003$であり、本剤群でOSの有意な延長が認められた。OSの中央値は両群ともに未到達で、3年時点での全生存率は本剤群83%、プラセボ群77%であった。</p>																																												
	 <table border="1" data-bbox="842 703 1401 846"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 (n=955)</th> <th>プラセボ群 (n=554)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3年時全生存率 [95%CI]</td> <td>83% [80~86]</td> <td>77% [72~81]</td> </tr> <tr> <td>イベント数</td> <td>148</td> <td>106</td> </tr> </tbody> </table> <p>ハザード比 0.69 [95%CI: 0.53~0.88] $p=0.003$ (層別log-rank test, 有意水準: 両側0.0498)</p> <p>評価症例数 本剤群 955 932 908 863 816 771 680 549 425 293 214 129 69 37 12 0 プラセボ群 554 530 497 460 432 394 333 261 182 130 93 54 28 16 4 0</p> <p>Fizazi K, et al. N Engl J Med 2020; 383(11): 1040-1049 Copyright ©2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.</p> <p>層別化因子: PSADT (≤6ヵ月 vs >6ヵ月)、ベースライン時の骨修飾薬投与 (あり vs なし) 追跡期間中央値: 29.0ヵ月 (最終解析時のデータカットオフ: 2019年11月15日)</p>		本剤群 (n=955)	プラセボ群 (n=554)	3年時全生存率 [95%CI]	83% [80~86]	77% [72~81]	イベント数	148	106																																			
	本剤群 (n=955)	プラセボ群 (n=554)																																											
3年時全生存率 [95%CI]	83% [80~86]	77% [72~81]																																											
イベント数	148	106																																											
	<p>■ 副次評価項目の結果概要: 最終解析時</p> <table border="1" data-bbox="440 1279 1439 1626"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">副次評価項目^{※2}</th> <th colspan="2">本剤群</th> <th colspan="2">プラセボ群</th> <th rowspan="2">ハザード比</th> <th rowspan="2">p値^{※1}</th> </tr> <tr> <th>3年時成績</th> <th>イベント数</th> <th>3年時成績</th> <th>イベント数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>OS</td> <td>83% [80~86]</td> <td>148</td> <td>77% [72~81]</td> <td>106</td> <td>0.69 [0.53~0.88]</td> <td>0.003</td> </tr> <tr> <td></td> <td>疼痛増悪までの期間^{※3}</td> <td>53% [47~60]</td> <td>251</td> <td>32% [22~43]</td> <td>178</td> <td>0.65 [0.53~0.79]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td></td> <td>化学療法の初回開始までの期間</td> <td>83% [80~86]</td> <td>127</td> <td>75% [69~80]</td> <td>98</td> <td>0.58 [0.44~0.76]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td></td> <td>SSE発現までの期間</td> <td>96% [95~98]</td> <td>29</td> <td>92% [89~96]</td> <td>28</td> <td>0.48 [0.29~0.82]</td> <td>0.005</td> </tr> </tbody> </table> <p>[] : 95%CI ^{※1}: 層別log-rank test (副次評価項目の有意水準: 両側0.0498) ^{※2}: 最終解析時 (データカットオフ: 2019年11月15日) ^{※3}: 最終解析時に、主解析時のデータ (データカットオフ: 2018年9月3日) を用いて実施した。 層別化因子: PSADT (≤6ヵ月 vs >6ヵ月)、ベースライン時の骨修飾薬投与 (あり vs なし)</p>		副次評価項目 ^{※2}	本剤群		プラセボ群		ハザード比	p値 ^{※1}	3年時成績	イベント数	3年時成績	イベント数		OS	83% [80~86]	148	77% [72~81]	106	0.69 [0.53~0.88]	0.003		疼痛増悪までの期間 ^{※3}	53% [47~60]	251	32% [22~43]	178	0.65 [0.53~0.79]	<0.001		化学療法の初回開始までの期間	83% [80~86]	127	75% [69~80]	98	0.58 [0.44~0.76]	<0.001		SSE発現までの期間	96% [95~98]	29	92% [89~96]	28	0.48 [0.29~0.82]	0.005
	副次評価項目 ^{※2}			本剤群		プラセボ群				ハザード比	p値 ^{※1}																																		
		3年時成績	イベント数	3年時成績	イベント数																																								
	OS	83% [80~86]	148	77% [72~81]	106	0.69 [0.53~0.88]	0.003																																						
	疼痛増悪までの期間 ^{※3}	53% [47~60]	251	32% [22~43]	178	0.65 [0.53~0.79]	<0.001																																						
	化学療法の初回開始までの期間	83% [80~86]	127	75% [69~80]	98	0.58 [0.44~0.76]	<0.001																																						
	SSE発現までの期間	96% [95~98]	29	92% [89~96]	28	0.48 [0.29~0.82]	0.005																																						

V. 治療に関する項目

有効性	<p>〈その他の評価項目〉</p> <p>■ PSA奏効率: 主解析時 16週時点でのPSA変化率の中央値は、本剤群では-87.359%、プラセボ群では+47.266%であった。 試験全体のPSA奏効率（ベースラインから50%以上低下）は、本剤群で83.6%（798/955例）、プラセボ群で7.6%（42/554例）であった。</p> <p>■ PSA増悪までの期間: 主解析時 PSA増悪までの期間の中央値は、本剤群で33.15ヵ月、プラセボ群で7.33ヵ月であった（ハザード比 0.130*）。</p>  <table border="1" data-bbox="957 560 1420 694"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群(n=955)</th> <th>プラセボ群(n=554)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中央値 (95%CI)</td> <td>33.15ヵ月 [25.89~未到達]</td> <td>7.33ヵ月 [3.94~7.39]</td> </tr> <tr> <td>イベント数</td> <td>226</td> <td>368</td> </tr> </tbody> </table> <p>ハザード比 0.130*</p> <table border="1" data-bbox="446 1030 1276 1097"> <thead> <tr> <th>評価症例数</th> <th>955</th> <th>802</th> <th>586</th> <th>406</th> <th>281</th> <th>186</th> <th>127</th> <th>72</th> <th>44</th> <th>23</th> <th>12</th> <th>2</th> <th>0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>955</td> <td>802</td> <td>586</td> <td>406</td> <td>281</td> <td>186</td> <td>127</td> <td>72</td> <td>44</td> <td>23</td> <td>12</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>554</td> <td>249</td> <td>98</td> <td>44</td> <td>18</td> <td>10</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>追跡期間中央値：17.9ヵ月（主解析時のデータカットオフ：2018年9月3日）</p> <p>■ 無増悪生存期間（PFS）：主解析時 PFSの中央値は、本剤群で36.83ヵ月、プラセボ群で14.82ヵ月であった（ハザード比 0.380*）。</p> <p>*: その他の評価項目の検定結果は参考値になるため、ハザード比のみを記載した。</p>		本剤群(n=955)	プラセボ群(n=554)	中央値 (95%CI)	33.15ヵ月 [25.89~未到達]	7.33ヵ月 [3.94~7.39]	イベント数	226	368	評価症例数	955	802	586	406	281	186	127	72	44	23	12	2	0	本剤群	955	802	586	406	281	186	127	72	44	23	12	2	0	プラセボ群	554	249	98	44	18	10	6	4	2	0	0	0	0
	本剤群(n=955)	プラセボ群(n=554)																																																		
中央値 (95%CI)	33.15ヵ月 [25.89~未到達]	7.33ヵ月 [3.94~7.39]																																																		
イベント数	226	368																																																		
評価症例数	955	802	586	406	281	186	127	72	44	23	12	2	0																																							
本剤群	955	802	586	406	281	186	127	72	44	23	12	2	0																																							
プラセボ群	554	249	98	44	18	10	6	4	2	0	0	0	0																																							
安全性	<p>副作用 [本剤/プラセボとの因果関係が否定できない事象、主解析時（データカットオフ：2018年9月3日）]</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤群の安全性解析対象例954例中258例（27.0%）、プラセボ群554例中110例（19.9%）に副作用が認められた。このうち、グレード3以上の副作用は、本剤群で28例（2.9%）、プラセボ群で16例（2.9%）であった。 ● 本剤群における主な副作用（2%以上）は、疲労68例（7.1%）、ほてり36例（3.8%）、悪心24例（2.5%）であった。 																																																			

V. 治療に関する項目

安全性	副作用（いずれかの投与群で発現率が1%以上のもの）				
	MedDRA Ver.21.0	本剤群（n=954）		プラセボ群（n=554）	
		全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
全副作用	258 (27.0%)	28 (2.9%)	110 (19.9%)	16 (2.9%)	
疲労	68 (7.1%)	2 (0.2%)	24 (4.3%)	1 (0.2%)	
ほてり	36 (3.8%)	0	15 (2.7%)	0	
悪心	24 (2.5%)	0	17 (3.1%)	0	
下痢	15 (1.6%)	0	9 (1.6%)	0	
女性化乳房	15 (1.6%)	0	3 (0.5%)	0	
食欲減退	14 (1.5%)	0	6 (1.1%)	0	
頭痛	13 (1.4%)	0	4 (0.7%)	1 (0.2%)	
浮動性めまい	11 (1.2%)	1 (0.1%)	4 (0.7%)	0	
高血圧	11 (1.2%)	4 (0.4%)	4 (0.7%)	3 (0.5%)	
便秘	10 (1.0%)	0	5 (0.9%)	0	
アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	10 (1.0%)	3 (0.3%)	0	0	
無力症	9 (0.9%)	0	7 (1.3%)	1 (0.2%)	
関節痛	5 (0.5%)	1 (0.1%)	6 (1.1%)	0	

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

【試験薬投与期間中央値】本剤群：14.8ヵ月、プラセボ群：11.0ヵ月

- 重篤な副作用は、本剤群で10例(1.0%)、プラセボ群で6例(1.1%)に報告された。
 [本剤群における重篤例:尿閉、肺塞栓症、完全房室ブロック、伝導障害、小腸穿孔、肝機能異常、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、虚血性脳卒中、深部静脈血栓症、末梢性虚血 各1例(重複あり)]
 [プラセボ群における重篤例:心筋梗塞、胃炎、高血糖、頭蓋内出血、一過性脳虚血発作、尿閉、肺塞栓症 各1例(重複あり)]
- 投与中止に至った副作用は、本剤群で15例(1.6%)、プラセボ群で13例(2.3%)に報告された。
 [本剤群における投与中止例:血中クレアチニン増加 2例、貧血、腹部不快感、下痢、悪心、小腸穿孔、歩行障害、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少、トランスアミンアゼ上昇、浮動性めまい、蕁麻疹、深部静脈血栓症、低血圧、末梢性虚血 各1例(重複あり)]
 [プラセボ群における投与中止例:心筋梗塞、腹部膨満、上腹部痛、胃炎、悪心、疲労、頭蓋内出血、頭痛、一過性脳虚血発作、肺塞栓症、そう痒症、高血圧、血管炎 各1例]
- 死亡に至った副作用は、本剤群で1例(小腸穿孔)、プラセボ群で2例(心筋梗塞、頭蓋内出血 各1例)であった。

日本人部分集団の副作用 [本剤/プラセボとの因果関係が否定できない事象、主解析時(データカットオフ:2018年9月3日)]

- 本剤群の62例中14例(22.6%)、プラセボ群の33例中4例(12.1%)に副作用が認められた。このうち、グレード3以上の副作用は、本剤群で2例(3.2%)、プラセボ群では認められなかった。
- 本剤群における副作用は、悪心、食欲減退 各3例(4.8%)、疲労、下痢、貧血、発疹、肝機能異常 各2例(3.2%)、好中球減少症、腹部不快感、便秘、顔面浮腫、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少、血小板数減少、体重減少、白血球数減少、脱水、脂質異常症、高カリウム血症、高尿酸血症、関節痛、腎機能障害、深部静脈血栓症、末梢動脈閉塞性疾患 各1例(1.6%) (重複あり)であった。

V. 治療に関する項目

安全性	日本人部分集団における副作用（本剤群で発現率が3%以上のもの）				
	MedDRA Ver.21.0	本剤群 (n=62)		プラセボ群 (n=33)	
		全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
	全副作用	14 (22.6%)	3 (4.8%)	4 (12.1%)	0
	悪心	3 (4.8%)	0	0	0
	食欲減退	3 (4.8%)	0	0	0
	疲労	2 (3.2%)	0	0	0
	下痢	2 (3.2%)	0	0	0
	貧血	2 (3.2%)	0	0	0
	発疹	2 (3.2%)	0	0	0
肝機能異常	2 (3.2%)	1 (1.6%)	1 (3.0%)	0	
<p>グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。</p> <p>【試験薬投与期間中央値】本剤群：14.8ヵ月、プラセボ群：10.9ヵ月</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 重篤な副作用は、本剤群で2例（3.2%）に報告され、プラセボ群では認められなかった。 [本剤群における重篤例：肝機能異常、深部静脈血栓症 各1例（重複あり）] ● 投与中止に至った副作用は、本剤群で2例（3.2%）に報告され、プラセボ群では認められなかった。 [本剤群における投与中止例：腹部不快感、悪心、深部静脈血栓症 各1例（重複あり）] ● 死亡に至った副作用は、本剤群、プラセボ群ともに認められなかった。 					

V. 治療に関する項目

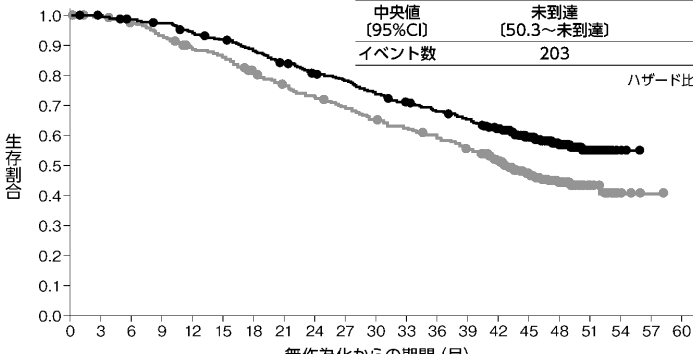
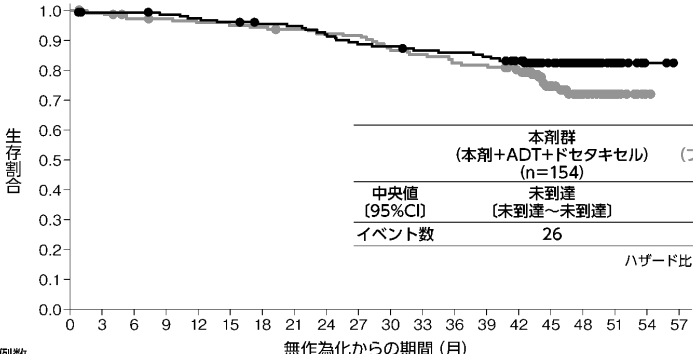
国際共同第Ⅲ相試験（試験17777: ARASENS試験, Smith MR, et al.: N Engl J Med.,386; 1132-1142 (2022))¹²⁻¹⁵⁾

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験
対象	ADT開始後12週間以内の転移性去勢感受性前立腺癌（mCSPC）患者: 1,305例 [日本人患者148例を含む] <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤群（本剤+ADT+ドセタキセル）： 651例 [日本人63例] ● プラセボ群（プラセボ+ADT+ドセタキセル）： 654例 [日本人85例]^{*1} <p>*1:プラセボ群に無作為割付けされた654例のうち3例は、投与を受けなかった。</p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 骨シンチグラフィ陽性、若しくは、腹部/骨盤/胸部造影コンピュータ断層撮影法（CT）又は磁気共鳴画像法（MRI）検査により放射線学的に転移が確定されている患者。所属リンパ節以外のリンパ節転移（M1a）、及び/又は骨転移（M1b）、及び/又は骨転移の有無を問わず他の部位に遠隔転移（M1c）を認める患者のみを適格とした。 ● ADT及びドセタキセル治療の実施が適切（治験担当医師による判断） ● 第一世代抗アンドロゲン剤の併用/非併用を問わずADT（LHRHアゴニスト/アンタゴニスト又は精巣摘除術）を無作為割付け前12週間以内に開始している患者。LHRHアゴニスト投与患者では、第一世代抗アンドロゲン剤を無作為割付け前4週間以上併用することが推奨された。ただし、第一世代抗アンドロゲン剤は無作為割付け時には中止していること。 ● ECOG PSが0又は1の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 以下の前治療歴がある患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 無作為割付けの12週間以上前よりLHRHアゴニスト/アンタゴニスト ・ 第二世代アンドロゲン受容体阻害薬 ・ CYP17阻害薬 ・ 前立腺癌に対する無作為割付け前の化学療法又は免疫療法 ● 無作為割付け前2週以内に放射線療法 [外部照射（EBRT）、小線源療法、放射性医薬品] を受けた患者 ● コントロール不良の高血圧患者 ● 胃腸障害を有するもの又は試験薬の吸収を著しく障害することが予想される処置を受けた患者
試験方法	<p>本剤群又はプラセボ群に1:1の割合で無作為化し、ADTとドセタキセル（6サイクル）併用下で盲検にて投与した。病変の進展度（M1a vs M1b vs M1c）、ベースラインのアルカリホスファターゼ [基準値上限（ULN）未満 vs ULN以上] を割付け時の層別化因子とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤群：本剤600mgを1日2回食後に経口投与 +ADT+ドセタキセル75mg/m²を3週間間隔で6サイクル静脈内投与^{*2} ● プラセボ群：プラセボを1日2回食後に経口投与 +ADT+ドセタキセル75mg/m²を3週間間隔で6サイクル静脈内投与^{*2} ● 試験薬及び投与方法 <ul style="list-style-type: none"> ・ 試験薬:ダロルタミド300mgを含有するフィルムコーティング錠、あるいは外観同一のプラセボ錠 ・ 用法・用量: 試験薬（本剤・プラセボ錠）2錠（600mg）を食後に1日2回経口投与した。 ・ 投与期間: 症候性の疾患進行、抗腫瘍薬の変更、忍容できない毒性、被験者の同意撤回、治験担当医師から指名を受けた者の判断による試験の中止、死亡又は不遵守のいずれかの時点で該当するまで投与を継続した。 <p>*2:ドセタキセルは試験薬投与開始後6週間以内に開始し、治験担当医師の判断でprednisone（国内未承認）/プレドニゾンと併用投与可とした。</p>
主要評価項目	● 全生存期間（OS）（検証的な解析項目）
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● CRPCとなるまでの期間 ● 疼痛増悪までの期間 [簡易疼痛質問票（BPI-SF）のスコア、又は初回のオピオイド使用により判定した] ● 症候性骨関連事象^{*3}無発症生存期間（SSE-FS） ● 症候性骨関連事象（SSE）の初回発現までの期間 ● 後治療開始までの期間 ● 疾患の身体症状の悪化までの期間 ● 7日間以上連続するオピオイド使用の開始までの期間 <p>*3:骨関連症状の緩和のためのEBRT、症候性病的骨折の新規発症、脊髄圧迫の発現、腫瘍関連の整形外科的介入と定義した。</p>

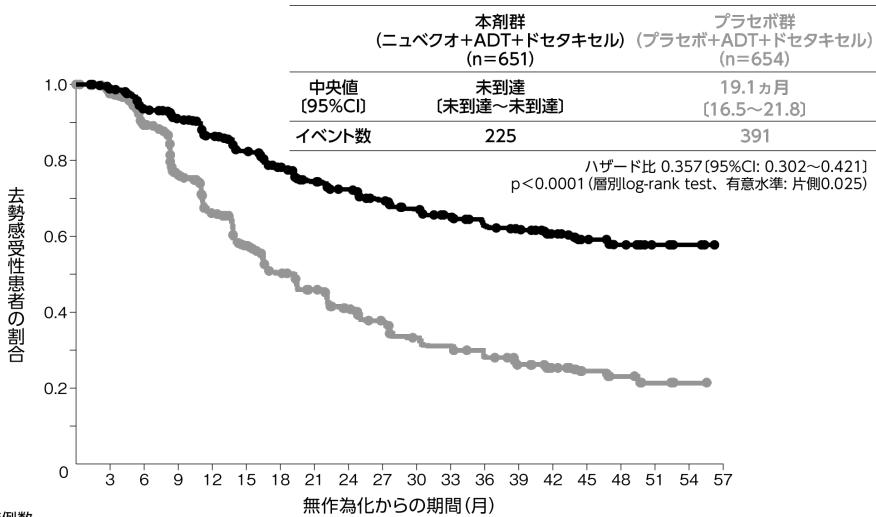
V. 治療に関する項目

その他の評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● PSA奏効率 ● PSA増悪までの期間 ● 健康関連QOL ● 薬物動態など 									
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 有害事象 ● バイタルサイン（血圧及び心拍数） ● 12誘導心電図 ● 理学的検査 ● 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査） 									
解析方法	<ul style="list-style-type: none"> ● OSの解析は約509件のイベントが観察された時点で実施し、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。 ● 主要評価項目・副次評価項目の群間比較は、層別化因子を用いた層別log-rank test（有意水準：片側0.025）により解析した。また、Kaplan-Meier法を用いて中央値（95%CIを含む）を推定し、ハザード比（95%CIを含む）を層別Cox比例ハザードモデルにより算出した。 ● 副次評価項目は、逐次的ゲートキーピング法を用いて解析した（順序：CRPCとなるまでの期間→疼痛増悪までの期間→SSE-FS → SSEの初回発現までの期間→後治療開始までの期間→疾患の身体症状の悪化までの期間→7日間以上連続するオピオイド使用の開始までの期間）。 ● 試験薬投与開始から試験薬投与終了後30日までに発現した有害事象を試験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）とした。 									
結果	<p>患者背景</p> <p>患者背景は両群で同様であった。 年齢の中央値は、両群ともに67.0歳、ベースライン時のPSA値の中央値は、本剤群で30.30ng/mL、プラセボ群で24.20ng/mLであった。 ベースライン時の病変の進展度は、M1b（骨転移±リンパ節転移）が多く、本剤群で517例（79.4%）、プラセボ群で520例（79.5%）であった。 初回診断時に転移ありが、本剤群で558例（85.7%）、プラセボ群で566例（86.5%）であった。</p>									
有効性	<p>〈主要評価項目〉</p> <p>■ 全生存期間（OS）（検証的解析結果）</p> <p>本剤のプラセボ群に対するハザード比は0.675 [95%CI: 0.568~0.801]、$p < 0.0001$であり、OSについて、優越性が検証された。OSの中央値は、本剤群で未到達、プラセボ群で48.9ヵ月であった。48ヵ月時点での生存率は、本剤群62.7%、プラセボ群50.4%であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 (ニューベクオ+ADT+ドセタキセル) (n=651)</th> <th>プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=654)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中央値 [95%CI]</td> <td>未到達</td> <td>48.9ヵ月 (44.4~未到達)</td> </tr> <tr> <td>イベント数</td> <td>229</td> <td>304</td> </tr> </tbody> </table> <p>ハザード比 0.675 (95%CI: 0.568~0.801) $p < 0.0001$ (層別log-rank test, 有意水準: 片側0.025)</p> <p>評価症例数 本剤群 651 645 637 627 608 593 570 548 525 509 486 468 452 436 402 267 139 56 9 0 0 プラセボ群 654 646 630 607 580 565 535 510 488 470 441 424 402 383 340 218 107 37 6 1 0</p> <p>層別化因子：病変の進展度（M1a vs M1b vs M1c）、ALP（ULN 以上 vs ULN 未満）</p> <p>追跡期間中央値：本剤群43.7ヵ月、プラセボ群42.4ヵ月（データカットオフ：2021年10月25日）</p>		本剤群 (ニューベクオ+ADT+ドセタキセル) (n=651)	プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=654)	中央値 [95%CI]	未到達	48.9ヵ月 (44.4~未到達)	イベント数	229	304
	本剤群 (ニューベクオ+ADT+ドセタキセル) (n=651)	プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=654)								
中央値 [95%CI]	未到達	48.9ヵ月 (44.4~未到達)								
イベント数	229	304								

V. 治療に関する項目

<p>有効性</p>	<p>〈CHAARTED試験の基準に基づく腫瘍量別OSのサブグループ解析（事後解析*）〉 ※ 本結果は事前規定されていなかった事後解析であるが、当局の指示のもと、適正使用のために掲載している。</p> <p>■ CHAARTED試験の基準に基づく高腫瘍量患者集団 本剤群のプラセボ群に対するハザード比は0.685〔95%CI: 0.571~0.822〕であった。 3年時点での生存率は、本剤群で68.1%、プラセボ群で58.6%であった。</p> <div style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (n=497)</th> <th>プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=508)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中央値 [95%CI]</td> <td>未到達 [50.3~未到達]</td> <td>42.4ヵ月 [39.7~46.0]</td> </tr> <tr> <td>イベント数</td> <td>203</td> <td>268</td> </tr> </tbody> </table> <p>ハザード比 0.685 [95%CI: 0.571~0.822]</p> </div>  <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>評価症例数</th> <th>0</th><th>3</th><th>6</th><th>9</th><th>12</th><th>15</th><th>18</th><th>21</th><th>24</th><th>27</th><th>30</th><th>33</th><th>36</th><th>39</th><th>42</th><th>45</th><th>48</th><th>51</th><th>54</th><th>57</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>497</td><td>494</td><td>486</td><td>479</td><td>462</td><td>449</td><td>429</td><td>408</td><td>389</td><td>378</td><td>356</td><td>341</td><td>326</td><td>312</td><td>285</td><td>193</td><td>103</td><td>43</td><td>6</td><td>0</td><td>0</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>508</td><td>502</td><td>491</td><td>469</td><td>444</td><td>430</td><td>401</td><td>378</td><td>358</td><td>341</td><td>319</td><td>304</td><td>286</td><td>269</td><td>233</td><td>153</td><td>72</td><td>23</td><td>4</td><td>1</td><td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>■ CHAARTED試験の基準に基づく低腫瘍量患者集団 本剤群のプラセボ群に対するハザード比は0.682〔95%CI: 0.412~1.130〕であった。 3年時点での生存率は、本剤群で85.9%、プラセボ群で82.3%であった。</p> <div style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (n=154)</th> <th>プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=146)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中央値 [95%CI]</td> <td>未到達 [未到達~未到達]</td> <td>未到達 [未到達~未到達]</td> </tr> <tr> <td>イベント数</td> <td>26</td> <td>36</td> </tr> </tbody> </table> <p>ハザード比 0.682 [95%CI: 0.412~1.130]</p> </div>  <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>評価症例数</th> <th>0</th><th>3</th><th>6</th><th>9</th><th>12</th><th>15</th><th>18</th><th>21</th><th>24</th><th>27</th><th>30</th><th>33</th><th>36</th><th>39</th><th>42</th><th>45</th><th>48</th><th>51</th><th>54</th><th>57</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>154</td><td>151</td><td>151</td><td>148</td><td>146</td><td>144</td><td>141</td><td>140</td><td>136</td><td>131</td><td>130</td><td>127</td><td>126</td><td>124</td><td>117</td><td>74</td><td>36</td><td>13</td><td>3</td><td>0</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>146</td><td>144</td><td>139</td><td>138</td><td>136</td><td>135</td><td>134</td><td>132</td><td>130</td><td>129</td><td>122</td><td>120</td><td>116</td><td>114</td><td>107</td><td>65</td><td>35</td><td>14</td><td>2</td><td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>〈CHAARTED試験における腫瘍量の基準〉 骨転移病変を4ヵ所以上（うち、少なくとも1ヵ所は椎体・骨盤以外の骨転移病変）又は内臓転移を有する場合に高腫瘍量と定義した。これに該当しない場合、低腫瘍量に分類した¹⁶⁾。</p>		本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (n=497)	プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=508)	中央値 [95%CI]	未到達 [50.3~未到達]	42.4ヵ月 [39.7~46.0]	イベント数	203	268	評価症例数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	本剤群	497	494	486	479	462	449	429	408	389	378	356	341	326	312	285	193	103	43	6	0	0	プラセボ群	508	502	491	469	444	430	401	378	358	341	319	304	286	269	233	153	72	23	4	1	0		本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (n=154)	プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=146)	中央値 [95%CI]	未到達 [未到達~未到達]	未到達 [未到達~未到達]	イベント数	26	36	評価症例数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	本剤群	154	151	151	148	146	144	141	140	136	131	130	127	126	124	117	74	36	13	3	0	プラセボ群	146	144	139	138	136	135	134	132	130	129	122	120	116	114	107	65	35	14	2	0
	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (n=497)	プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=508)																																																																																																																																																	
中央値 [95%CI]	未到達 [50.3~未到達]	42.4ヵ月 [39.7~46.0]																																																																																																																																																	
イベント数	203	268																																																																																																																																																	
評価症例数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57																																																																																																																															
本剤群	497	494	486	479	462	449	429	408	389	378	356	341	326	312	285	193	103	43	6	0	0																																																																																																																														
プラセボ群	508	502	491	469	444	430	401	378	358	341	319	304	286	269	233	153	72	23	4	1	0																																																																																																																														
	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (n=154)	プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=146)																																																																																																																																																	
中央値 [95%CI]	未到達 [未到達~未到達]	未到達 [未到達~未到達]																																																																																																																																																	
イベント数	26	36																																																																																																																																																	
評価症例数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57																																																																																																																															
本剤群	154	151	151	148	146	144	141	140	136	131	130	127	126	124	117	74	36	13	3	0																																																																																																																															
プラセボ群	146	144	139	138	136	135	134	132	130	129	122	120	116	114	107	65	35	14	2	0																																																																																																																															

V. 治療に関する項目

有効性	<p>〈副次評価項目〉</p> <p>■ CRPCとなるまでの期間</p> <p>CRPCとなるまでの期間の中央値は、本剤群で未到達、プラセボ群で19.1ヵ月であった。本剤群のプラセボ群に対するハザード比は0.357〔95%CI: 0.302～0.421〕、$p < 0.0001$であり、本剤群でCRPCとなるまでの期間の有意な延長が認められた。</p>																																																												
	 <table border="1" data-bbox="805 392 1396 548"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 (ニューベクオ+ADT+ドセタキセル) (n=651)</th> <th>プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=654)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中央値 (95%CI)</td> <td>未到達 (未到達～未到達)</td> <td>19.1ヵ月 (16.5～21.8)</td> </tr> <tr> <td>イベント数</td> <td>225</td> <td>391</td> </tr> </tbody> </table> <p>ハザード比 0.357(95%CI: 0.302～0.421) $p < 0.0001$ (層別log-rank test, 有意水準: 片側0.025)</p> <p>評価症例数 本剤群 651 616 567 537 496 465 433 401 380 358 340 325 308 292 211 132 54 18 5 0 プラセボ群 654 613 533 425 348 289 242 215 185 165 143 120 105 79 38 14 4 1 0</p> <p>層別化因子: 病変の進展度 (M1a vs M1b vs M1c)、ALP (ULN 以上 vs ULN 未満) 追跡期間中央値: 本剤群43.7ヵ月、プラセボ群42.4ヵ月 (データカットオフ: 2021年10月25日)</p>		本剤群 (ニューベクオ+ADT+ドセタキセル) (n=651)	プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=654)	中央値 (95%CI)	未到達 (未到達～未到達)	19.1ヵ月 (16.5～21.8)	イベント数	225	391																																																			
	本剤群 (ニューベクオ+ADT+ドセタキセル) (n=651)	プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=654)																																																											
中央値 (95%CI)	未到達 (未到達～未到達)	19.1ヵ月 (16.5～21.8)																																																											
イベント数	225	391																																																											
	<p>■ 副次評価項目の結果概要</p> <table border="1" data-bbox="443 1093 1417 1863"> <thead> <tr> <th rowspan="2">副次評価項目</th> <th colspan="2">本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル)</th> <th colspan="2">プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル)</th> <th rowspan="2">ハザード比 〔〕:95%CI</th> <th rowspan="2">p値^{※1}</th> </tr> <tr> <th>中央値</th> <th>イベント数</th> <th>中央値</th> <th>イベント数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CRPCとなるまでの期間</td> <td>未到達</td> <td>225</td> <td>19.1ヵ月</td> <td>391</td> <td>0.357 〔0.302～0.421〕</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>疼痛増悪までの期間</td> <td>未到達</td> <td>222</td> <td>27.5ヵ月</td> <td>248</td> <td>0.792 〔0.660～0.950〕</td> <td>0.0058</td> </tr> <tr> <td>SSE-FS</td> <td>51.2ヵ月</td> <td>257</td> <td>39.7ヵ月</td> <td>329</td> <td>0.609 〔0.516～0.718〕</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>SSEの初回発現までの期間</td> <td>未到達</td> <td>95</td> <td>未到達</td> <td>108</td> <td>0.712 〔0.539～0.940〕</td> <td>0.0081</td> </tr> <tr> <td>後治療開始までの期間</td> <td>未到達</td> <td>219</td> <td>25.3ヵ月</td> <td>395</td> <td>0.388 〔0.328～0.458〕</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>疾患の身体症状の悪化までの期間</td> <td>19.3ヵ月</td> <td>351</td> <td>19.4ヵ月</td> <td>308</td> <td>1.043 〔0.894～1.217〕</td> <td>0.7073</td> </tr> <tr> <td>7日間以上連続するオピオイド使用の開始までの期間^{※2}</td> <td>未到達</td> <td>92</td> <td>未到達</td> <td>117</td> <td>0.688</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1: 層別log-rank test (副次評価項目の有意水準: 片側0.025) ※2: 副次評価項目の解析には、逐次的ゲートキーピング法が用いられた。今回の解析では、疾患の身体症状の悪化までの期間が事前に規定した有意水準 (片側0.025) を満たさなかったため、7日間以上連続するオピオイド使用の開始までの期間の検定は行わず、ハザード比のみを記載した。 層別化因子: 病変の進展度 (M1a vs M1b vs M1c)、ALP (ULN 以上 vs ULN 未満)</p>	副次評価項目	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル)		プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル)		ハザード比 〔〕:95%CI	p値 ^{※1}	中央値	イベント数	中央値	イベント数	CRPCとなるまでの期間	未到達	225	19.1ヵ月	391	0.357 〔0.302～0.421〕	<0.0001	疼痛増悪までの期間	未到達	222	27.5ヵ月	248	0.792 〔0.660～0.950〕	0.0058	SSE-FS	51.2ヵ月	257	39.7ヵ月	329	0.609 〔0.516～0.718〕	<0.0001	SSEの初回発現までの期間	未到達	95	未到達	108	0.712 〔0.539～0.940〕	0.0081	後治療開始までの期間	未到達	219	25.3ヵ月	395	0.388 〔0.328～0.458〕	<0.0001	疾患の身体症状の悪化までの期間	19.3ヵ月	351	19.4ヵ月	308	1.043 〔0.894～1.217〕	0.7073	7日間以上連続するオピオイド使用の開始までの期間 ^{※2}	未到達	92	未到達	117	0.688	—
副次評価項目	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル)		プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル)		ハザード比 〔〕:95%CI	p値 ^{※1}																																																							
	中央値	イベント数	中央値	イベント数																																																									
CRPCとなるまでの期間	未到達	225	19.1ヵ月	391	0.357 〔0.302～0.421〕	<0.0001																																																							
疼痛増悪までの期間	未到達	222	27.5ヵ月	248	0.792 〔0.660～0.950〕	0.0058																																																							
SSE-FS	51.2ヵ月	257	39.7ヵ月	329	0.609 〔0.516～0.718〕	<0.0001																																																							
SSEの初回発現までの期間	未到達	95	未到達	108	0.712 〔0.539～0.940〕	0.0081																																																							
後治療開始までの期間	未到達	219	25.3ヵ月	395	0.388 〔0.328～0.458〕	<0.0001																																																							
疾患の身体症状の悪化までの期間	19.3ヵ月	351	19.4ヵ月	308	1.043 〔0.894～1.217〕	0.7073																																																							
7日間以上連続するオピオイド使用の開始までの期間 ^{※2}	未到達	92	未到達	117	0.688	—																																																							

V. 治療に関する項目

安全性	副作用 [本剤/プラセボとの因果関係が否定できない事象 (データカットオフ：2021年10月25日)]				
	<ul style="list-style-type: none"> ● 本剤群の安全性解析対象例652例中341例 (52.3%)、プラセボ群650例中309例 (47.5%) に副作用が認められた。このうち、グレード3以上の副作用は、本剤群62例 (9.5%)、プラセボ群41例 (6.3%) であった。 ● 本剤群における主な副作用 (5%以上) は、疲労81例 (12.4%)、ほてり52例 (8.0%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加48例 (7.4%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加46例 (7.1%) 及び貧血33例 (5.1%) であった。 <p>主な副作用 (いずれかの投与群で発現率が5%以上のもの)</p>				
	MedDRA Ver.25.0	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (n=652 ^{*1})	プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (n=650 ^{*2})		
		全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
	全副作用	341 (52.3%)	62 (9.5%)	309 (47.5%)	41 (6.3%)
	疲労	81 (12.4%)	2 (0.3%)	82 (12.6%)	4 (0.6%)
	ほてり	52 (8.0%)	0	52 (8.0%)	1 (0.2%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	48 (7.4%)	12 (1.8%)	31 (4.8%)	3 (0.5%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	46 (7.1%)	11 (1.7%)	25 (3.8%)	2 (0.3%)
	貧血	33 (5.1%)	4 (0.6%)	7 (1.1%)	1 (0.2%)
	<p>グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。</p> <p>※1: プラセボ群に無作為化されたが本剤を投与された1例は本剤群の安全性解析対象集団とされた。</p> <p>※2: プラセボ群に無作為化されたが治療を受けなかった3例は、安全性解析対象集団から除外された。</p>				
	【試験薬投与期間中央値】 本剤群：41.0ヵ月、プラセボ群：16.7ヵ月				
	<ul style="list-style-type: none"> ● 重篤な副作用は、本剤群で29例 (4.4%)、プラセボ群で23例 (3.5%) に報告された。 [本剤群における重篤例：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 各4例、薬物性肝障害 3例、好中球数減少 2例、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、急性心筋梗塞、便秘、上部消化管出血、疲労、発熱、肝機能異常、憩室炎、帯状疱疹、骨髄炎、化膿性筋炎、血中ビリルビン増加、高フェリチン血症、低ナトリウム血症、筋力低下、骨髄線維症、失神、膀胱結石、間質性肺疾患、肺塞栓症、肺臓炎、薬疹、皮膚潰瘍、末梢動脈閉塞性疾患 各1例 (重複あり)] [プラセボ群における重篤例：発熱性好中球減少症 5例、肺炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、間質性肺疾患 各2例、心房細動、心停止、胸痛、全身健康状態悪化、薬物性肝障害、肝機能異常、高ビリルビン血症、丹毒、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退、高血糖、失神、肺塞栓症、急性呼吸窮迫症候群、高血圧クリーゼ 各1例 (重複あり)] ● 本剤又はプラセボの投与中止に至った副作用は、本剤群で25例 (3.8%)、プラセボ群で13例 (2.0%) に報告された。 [本剤群における投与中止例：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5例、斑状丘疹状皮疹 3例、肝機能異常 2例、好中球減少症、汎血球減少症、急性心筋梗塞、網膜症、消化不良、胃食道逆流性疾患、発熱、薬物性肝障害、憩室炎、骨髄炎、血中アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球数減少、高フェリチン血症、低ナトリウム血症、筋力低下、骨髄線維症、間質性肺疾患、肺臓炎、肺塞栓症、薬疹、発疹、皮膚潰瘍 各1例 (重複あり)] [プラセボ群における投与中止例：間質性肺疾患 3例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2例、心停止、全身健康状態悪化、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、体重増加、高血糖、骨痛、四肢痛、脳虚血、認知障害、女性化乳房、急性呼吸窮迫症候群、ほてり 各1例 (重複あり)] ● 死亡に至った副作用は、本剤群で0例、プラセボ群で3例 (心停止、全身健康状態悪化、間質性肺疾患 各1例) に報告された。 				

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査（長期使用）－遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌－（実施中）
遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者を対象として、本剤の長期使用実態下における心臓障害の発現状況に関する情報収集を行い、安全性及び有効性を検討する。

一般使用成績調査－遠隔転移を有する前立腺癌－（実施中）

遠隔転移を有する前立腺癌患者を対象として、本剤の使用実態下における、本剤とドセタキセル及びADT併用時の心臓障害の発現状況に関する情報収集を行い、安全性及び有効性を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

非ステロイド性抗アンドロゲン薬

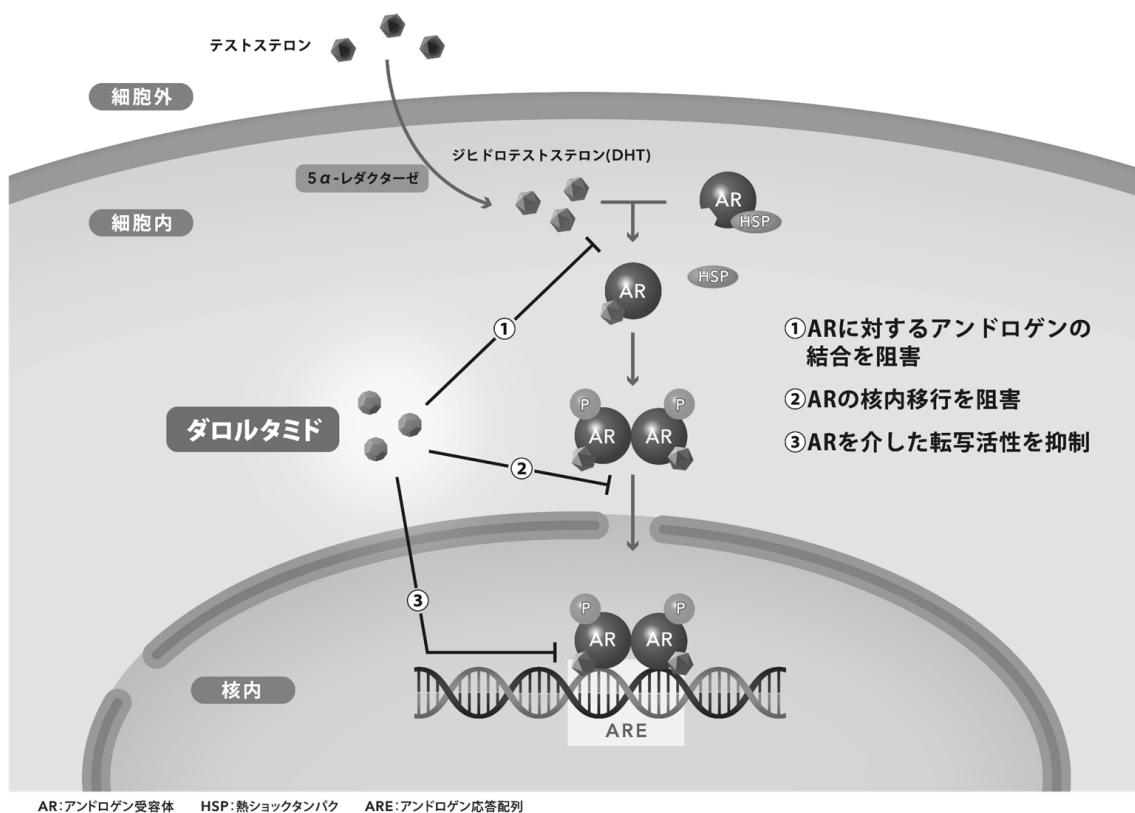
一般名: エンザルタミド、アパルタミド、ビカルタミド、フルタミド

注意: 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{17,18)}

ダロルタミドは、アンドロゲン受容体 (AR) のリガンド結合部位へのアンドロゲンの結合を競合的に阻害するとともに、ARの核内移行と転写活性を抑制する。これにより、ARを介したシグナル伝達を阻害し、アンドロゲン依存性腫瘍の増殖を抑制する。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ARに対する結合活性 (*in vitro*)¹⁸⁾

ラットのARに対するダロルタミドの結合活性を、³H] ミボレロンを用いた競合的結合試験法により検討した。

ダロルタミド、ダロルタミドのジアステレオマー (SR体及びSS体)、活性代謝物であるケト-ダロルタミド、類薬であるビカルタミドの結合活性は、以下の通りであった。

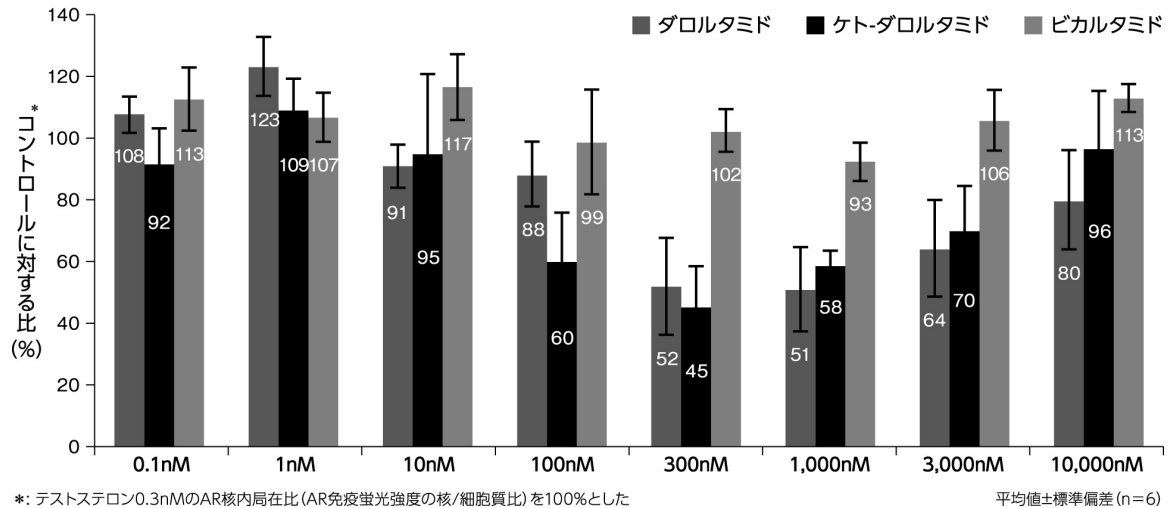
ラットARに対する結合活性

	ダロルタミド	SR-ダロルタミド	SS-ダロルタミド	ケト-ダロルタミド	ビカルタミド
Ki (nM)	9	9	19	8	12

VI. 薬効薬理に関する項目

2) ARの核内移行阻害作用 (in vitro) ¹⁸⁾

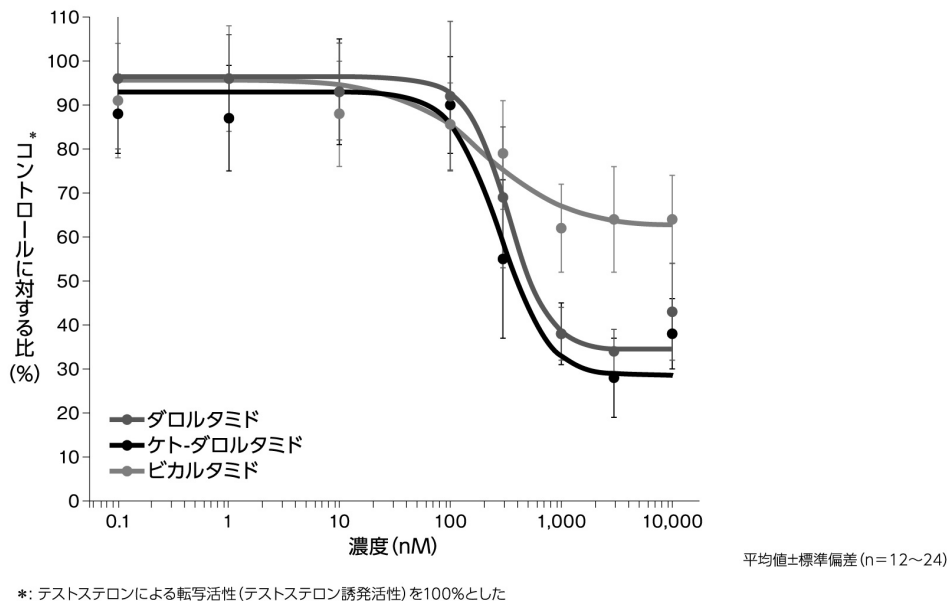
ARを過剰発現させたヒト胎児由来腎臓細胞 (HS-HEK293細胞) において、テストステロン 0.3nMで誘発されるARの核内移行に対し、ダロルタミド及び活性代謝物のケト-ダロルタミドは、300nMの濃度で、それぞれ48%、55%のAR核内移行阻害作用を示した。



[試験方法] ARを過剰発現しているHS-HEK293細胞*において、ARの免疫標識により、各薬剤のAR核内移行阻害作用を検討した。テストステロン0.3nMでAR核内移行を誘発し、ダロルタミド、ケト-ダロルタミド、ピカルタミドの種々の濃度におけるAR核内局在比 (AR免疫蛍光強度の核/細胞質比) を検討した。
*: AR-HEK293細胞のクローンであり、AR発現レベルは約5倍である。

3) AR活性化に対する阻害作用 (in vitro) ¹⁸⁾

ARを過剰発現させたHS-HEK293細胞において、ダロルタミドは300nM以上の濃度で、テストステロンが誘発する転写活性を阻害した。また、ダロルタミドの活性代謝物であるケト-ダロルタミドも、同様の阻害作用を示した。



[試験方法] ヒトAR及びアンドロゲン応答性ルシフェラーゼを発現させたHS-HEK293細胞*を用い、最大効果を発揮する濃度未満 (0.45nM) のテストステロンの存在下で、ダロルタミド、ケト-ダロルタミド、ピカルタミドのAR活性化に対する阻害作用を、ルシフェラーゼ活性を指標に検討した。
*: AR-HEK293細胞のクローンであり、AR発現レベルは約5倍である。

VI. 薬効薬理に関する項目

4) 変異型ARに対する作用 (*in vitro*)¹⁸⁾

ダロルタミド及び活性代謝物であるケト-ダロルタミドは、変異型ARに対して阻害活性を示した。

変異型ARに対する阻害作用 (IC₅₀値: μM)

	AR W742L	AR F877L	AR T878A
ダロルタミド*	1.5/1.1	0.07/0.085	1.8/2.6
ケト-ダロルタミド*	1.2/1.1	0.05/0.047	0.7/1.4
エンザルタミド	>10	アゴニスト作用	0.3
アパルタミド	>10	アゴニスト作用	1.1
ビカルタミド	アゴニスト作用	データなし	0.8

※：2種類の試験結果を併記した。

[試験方法] 変異型ARであるW742L、F877L、T878A*をコードする遺伝子及びアンドロゲン応答性ルシフェラーゼレポーター遺伝子を組込んだ発現ベクターを導入したヒト骨肉腫細胞株U2-OSを用いて、各抗アンドロゲン剤の変異型ARに対する阻害作用をトランスアクチベーションアッセイにより検討した。

*: 新命名法に基づく。以前の変異型名では、それぞれ、W741L、F876L、T877Aに相当する。

5) 前立腺癌細胞に対する増殖抑制作用 (*in vitro*)¹⁸⁾

ヒト前立腺癌由来VCaP細胞株を用いて、生細胞の還元酵素活性を指標に増殖抑制作用を検討した。ミボレロン存在下におけるダロルタミド、ケト-ダロルタミド（活性代謝物）のIC₅₀値は、以下のとおりであった。

VCaP細胞における増殖抑制作用

	ダロルタミド n=3	ケト-ダロルタミド n=3	ビカルタミド n=2
IC ₅₀ (μM)	0.52±0.08	0.66±0.12	1.36/1.09

平均値±標準偏差、n=2の場合は個別値

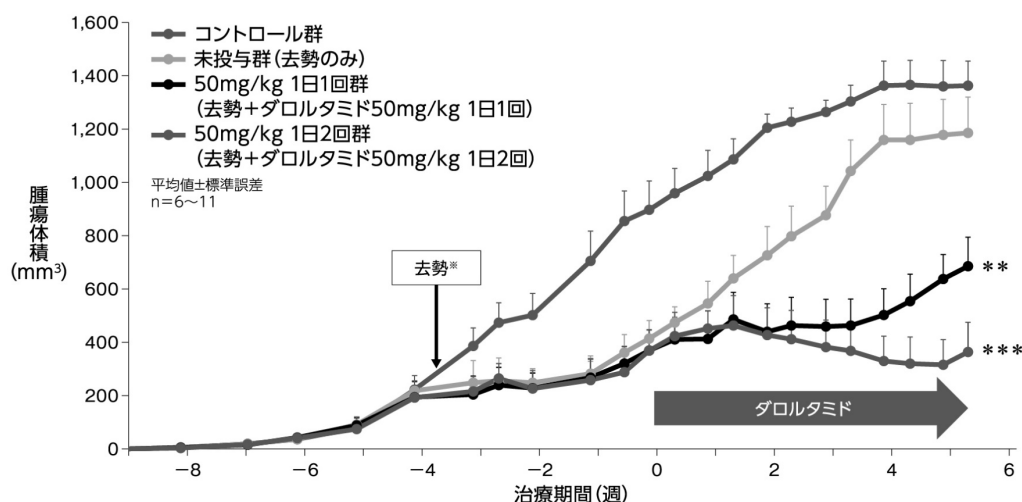
VI. 薬効薬理に関する項目

6) 前立腺癌移植モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス)¹⁹⁾

ダロルタミドは、ヒト前立腺癌由来VCaP細胞株を皮下移植し、その後去勢したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

ダロルタミド50mg/kgの1日1回投与群は、未投与群(去勢のみ)と比べ腫瘍増殖を有意に抑制した。ダロルタミド50mg/kgの1日2回投与群では、未投与群と比べ抗腫瘍作用が認められた($p < 0.001$ 、一元配置分散分析)。

去勢抵抗性前立腺癌マウスモデルにおける抗腫瘍効果



** : $p < 0.01$ vs 未投与群 (ANOVA)

*** : $p < 0.001$

※: コントロール群に対しては、見せかけの手術のみで去勢は施行せず

[試験方法] 雄性ヌードマウスの皮下にヒト前立腺癌細胞株VCaP (2×10^6)を移植し、8週間後、腫瘍体積が200mm³以上となった時点で外科的に去勢した。腫瘍が再度増殖し始めた時点(去勢4週後)からダロルタミド50mg/kgを1日1回又は1日2回(7~8時間間隔)経口投与を開始し、37日間投与した。媒体として、マクロゴール+プロピレングリコール+5%グルコース(50:30:20, v/v/v)を用いた。

7) 主要代謝産物の薬理作用

ダロルタミドの主要代謝産物であるケト-ダロルタミドは、*in vitro*においてダロルタミドと同様の薬理活性を示した。(「VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

しかしながら、ケト-ダロルタミドのヒト血漿タンパク結合率(*in vitro*)は99.8%で、非結合型分率は0.2%であり、ダロルタミドの非結合型分率8%と比べて低いことから、ケト-ダロルタミドが薬理的に実質的に寄与する可能性は低いと考えられる。(「VII.5. (6) 血漿蛋白結合率」の項参照)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

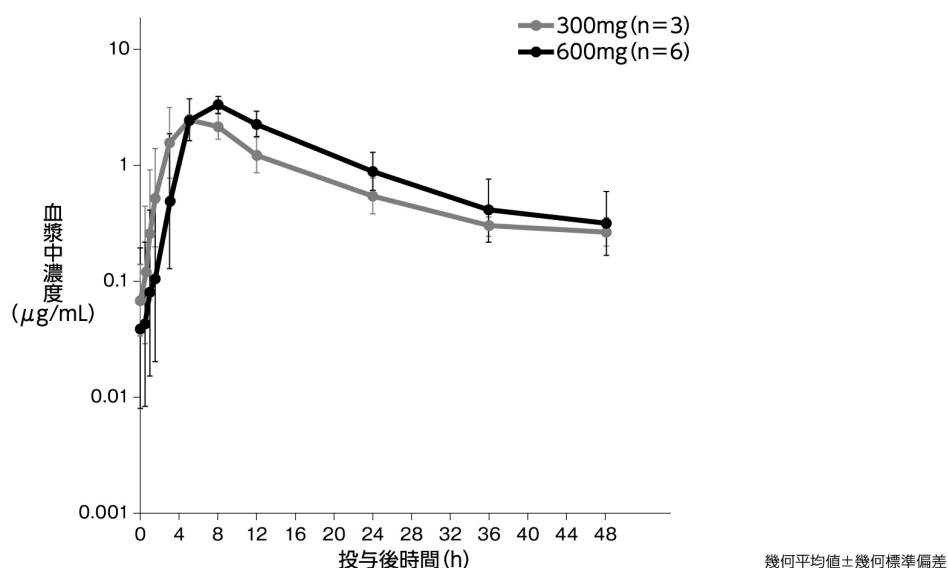
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与²⁰⁾

日本人の転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者に、本剤300mg又は600mgを食後に単回経口投与した際、ダロルタミドの血漿中濃度は投与後約5～6時間（中央値）で最高血漿中濃度（C_{max}）に達し、消失半減期（t_{1/2}）は14～15時間であった。



単回投与時のダロルタミド及びケト-ダロルタミド（活性代謝物）の薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC (μg·h/mL)	AUC _{0-tlast} (μg·h/mL)	AUC _{0-12h} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
ダロルタミド	300	3	2.59 [7.57]	4.92 <2.98~8.00>	45.5 ^{注1} [23.7]	39.0 [20.1]	20.4 [15.3]	14.8 ^{注1} [16.4]
	600	6	3.50 [12.1]	6.29 <4.93~7.90>	63.5 ^{注2} [28.9]	55.6 [24.0]	25.1 [15.3]	14.1 ^{注2} [36.7]
ケト- ダロルタミド	300	3	3.58 [79.7]	4.92 <2.98~5.00>	79.4 [63.0]	51.6 [85.8]	27.4 [87.6]	13.0 [12.6]
	600	6	5.84 [31.8]	6.29 <4.93~7.90>	96.5 ^{注3} [54.7]	89.2 [50.0]	41.8 [38.9]	12.4 ^{注3} [24.7]

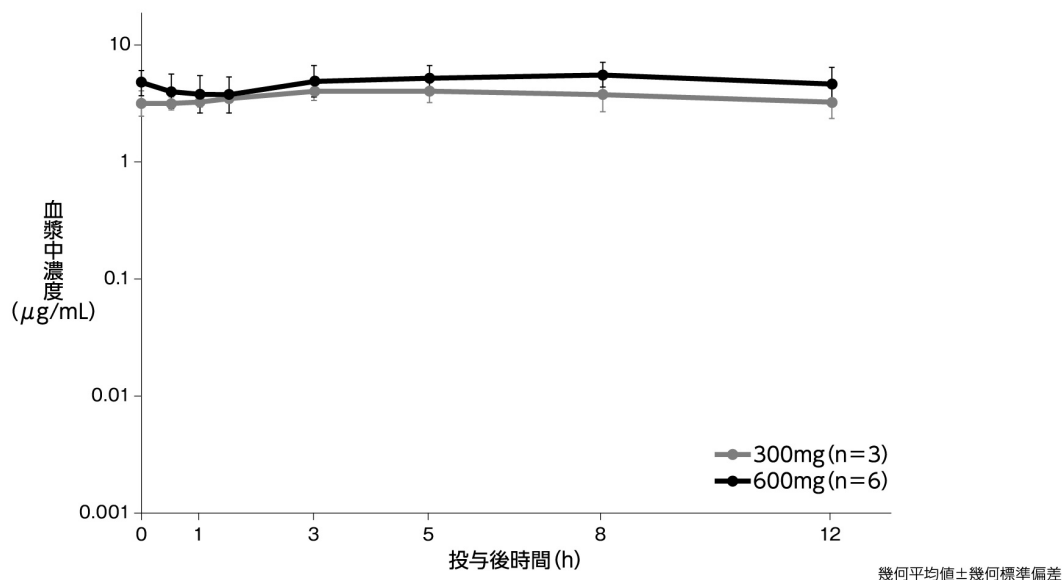
幾何平均値 [幾何CV%] t_{max}: 中央値 <範囲> 注1: n=2 注2: n=4 注3: n=5

注: 本剤の承認されている効能又は効果は「○遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌、○遠隔転移を有する前立腺癌」であり、承認されている用法及び用量は「<遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌> 6.1 通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。<遠隔転移を有する前立腺癌> 6.2 ドセタキセルとの併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与²⁰⁾

日本人のmCRPC患者に、本剤300mg又は600mgを1日2回食後に反復経口投与した。定常状態（投与開始7日目）における単回投与時に対するダロルタミドの蓄積比（ R_A ）は、 C_{max} で約1.7～1.8倍、AUCで約2.2～2.3倍であった。



反復投与時のダロルタミド及びケト-ダロルタミド（活性代謝物）の薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	n	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-12h} (μg·h/mL)	$R_A AUC$	$R_A C_{max}$
ダロルタミド	300	3	4.60 [10.3]	4.98 <3.00~8.10>	44.4 [18.2]	2.18 [26.0]	1.78 [17.8]
	600	6	5.80 [22.0]	5.48 <2.87~10.9>	58.7 [26.9]	2.34 [27.8]	1.66 [24.6]
ケト- ダロルタミド	300	3	6.72 [54.6]	4.98 <3.00~8.10>	62.0 [62.2]	2.26 [28.9]	1.88 [19.6]
	600	6	11.05 [47.2]	4.89 <2.87~7.93>	104.0 [48.8]	2.48 [27.5]	1.89 [24.8]

幾何平均値 [幾何CV%] t_{max} : 中央値 <範囲> R_A : 蓄積比

注: 本剤の承認されている効能又は効果は「○遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌、○遠隔転移を有する前立腺癌」であり、承認されている用法及び用量は「<遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌> 6.1 通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。<遠隔転移を有する前立腺癌> 6.2 ドセタキセルとの併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 ²⁰⁾

ダロルタミドは、食後投与により高い曝露量が得られる。

日本人のmCRPC患者に、本剤300mg又は600mgを食後（標準的な日本食）に単回経口投与した際、空腹時投与と比較して t_{max} の遅延が認められた。

食後投与時の C_{max} は空腹時投与と比べて約2.5～2.8倍、 $AUC_{0-tlast}$ は約2.5倍であった。

空腹時投与と食後投与における薬物動態パラメータ

パラメータ	用量 (mg)	n	空腹時投与	食後投与
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	300	3	1.05 [92.9]	2.59 [7.57]
	600	6	1.26 [41.3]	3.50 [12.1]
t_{max} (h)	300	3	3.05 (2.95~4.97)	4.92 (2.98~8.00)
	600	6	4.85 (3.05~4.92)	6.29 (4.93~7.90)
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	300	2	24.2 [36.7]	45.5 [23.7]
	600	4	19.0 [34.8]	63.5 [28.9]
$AUC_{0-tlast}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	300	3	15.7 [69.6]	39.0 [20.1]
	600	6	22.0 [41.4]	55.6 [24.0]
AUC_{0-12h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	300	3	8.1 [84.8]	20.4 [15.3]
	600	6	10.8 [38.9]	25.1 [15.3]
$t_{1/2}$ (h)	300	2	15.2 [2.84]	14.8 [16.4]
	600	4	10.1 [21.2]	14.1 [36.7]

幾何平均値 [幾何CV%] t_{max} : 中央値 (範囲)

注: 本剤の承認されている効能又は効果は「○遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌、○遠隔転移を有する前立腺癌」であり、承認されている用法及び用量は「(遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌) 6.1 通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。(遠隔転移を有する前立腺癌) 6.2 ドセタキセルとの併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2) 併用薬の影響

「VIII.7. 相互作用」の項参照

(参考) 「VIII.7. 相互作用」の項に記載されていない薬剤に関する情報

① イトラコナゾールとの併用 (外国人データ) ²¹⁾

健康成人15例に、イトラコナゾール (強いCYP3A阻害薬) 200mgを食後に反復経口投与した後、本剤600mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ダロルタミドの AUC_{72h} 及び C_{max} は、それぞれ1.7及び1.4倍に増加した。

② ミダゾラムとの併用 (外国人データ) ²²⁾

健康成人13例に、本剤600mgを食後に1日2回反復経口投与した後、ミダゾラム (CYP3Aの基質) 1mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ミダゾラムの AUC_{inf} 及び C_{max} は、それぞれ29及び32%減少した。

③ ダビガトランエテキシラートとの併用 (外国人データ) ²²⁾

健康成人13例に、本剤600mgを食後に1日2回反復経口投与した後、ダビガトランエテキシラート (P-gpの基質) 75mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ダビガトランエテキシラートの AUC_{inf} 及び C_{max} は、それぞれ12及び17%減少した。

VII. 薬物動態に関する項目

④ ドセタキセルとの併用（外国人データを含む）^{23,24)}

1) ドセタキセルの薬物動態に対する影響

国際共同第Ⅲ相試験（ARASENS試験）において、転移性去勢感受性前立腺癌（mCSPC）患者25例に、本剤600mg又はプラセボを食後に1日2回反復経口投与した後、ドセタキセル（CYP3A4、OATP1B1及びOATP1B3の基質）75mg/m²を静脈内持続投与で併用したとき、本剤併用時のドセタキセルのAUC_{last}及びC_{max}は、プラセボ併用時と比較して、それぞれ6%及び15%高かったが、ドセタキセルの曝露量のばらつき〔変動係数（CV）%：23%～54%〕を考慮すると、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

ARASENS試験の母集団薬物動態解析では、本剤と併用したときのドセタキセルのクリアランスはプラセボと併用したときと比較して5%（90%CI：1%～8%）高いことが示された。しかし、ドセタキセルのクリアランスのばらつき（幾何CV%）が本剤群38.9%及びプラセボ群36.6%であることを考慮すると、臨床的に意味がある可能性は低いと考えられた。

全体として、mCSPC患者において、ドセタキセルの薬物動態に対する本剤の臨床的に意味のある影響は認められなかった。

2) ドセタキセルがダロルタミドの薬物動態に及ぼす影響

ARASENS試験でmCSPC患者にドセタキセルと併用して本剤を投与したときの本剤の曝露量（定常状態におけるAUC_{0-12h}の幾何平均値）は、非転移性去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARAMIS試験）でドセタキセルを併用せずに本剤を投与したときの曝露量と比較して低かった〔それぞれ38.2mg・h/L（n=652）及び52.8mg・h/L（n=388）〕。

ARASENS試験及びARAMIS試験の薬物動態データを併合した母集団薬物動態解析より、両試験における本剤の薬物動態の差は、薬物動態に統計学的に有意な影響を及ぼす内因性のベースライン共変量の分布の差の一部起因している可能性が示された。そのため、2試験間の共変量の分布の差を考慮し、ベースラインの共変量の特性が同じ被験者（年齢、体重、AST、血清クレアチニン濃度及び地域が同じ被験者）における薬物動態を検討した結果、ARASENS試験の定常状態におけるAUC_{0-12h}の推定値は、ARAMIS試験の共変量特性が同じである被験者と比較して10%低いと推定された〔定常状態におけるAUC_{0-12h}の比：0.90（90%CI：0.87～0.94）〕。

両試験でみられた曝露量のわずかな差異は、有効性及び安全性のいずれに対しても臨床的に意味はないものと考えられたことから、mCSPC患者における本剤とドセタキセルの併用投与は、本剤の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス（外国人データ）²⁵⁾

健康成人6例に [¹⁴C] ダロルタミド100 μ gを静脈内投与したときの全身クリアランス（幾何平均値）は116mL/minであった。

(5) 分布容積（外国人データ）²⁵⁾

健康成人6例に [¹⁴C] ダロルタミド100 μ gを静脈内投与したときの分布容積（幾何平均値）は119Lであった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

線形消失の1-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因（日本人、外国人データ）

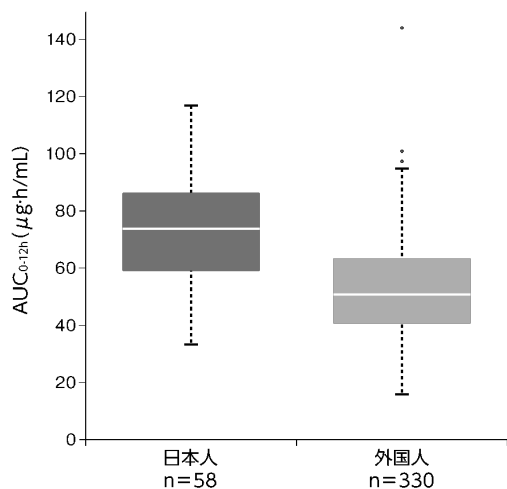
1) 非転移性去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）患者^{26,27)}

nmCRPC患者388例（ARAMIS試験のPKサブユニット：日本人58例を含む）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、薬物動態パラメータに影響を及ぼす共変量として、年齢、血清クレアチニン、人種（日本人/外国人）、AST値が同定された。

年齢又は血清クレアチニンの増加に伴いCL/F（見かけの全身クリアランス）の減少が認められた。AST高値の患者では、ケト-ダロルタミド（活性代謝物）からSR-ダロルタミドへの逆変換が多く、SS-ダロルタミドへの逆変換は少なかった。日本人患者では、外国人患者と比較してCL/Fが低かった。本剤600mgを1日2回反復投与した際、日本人患者の定常状態におけるAUC_{0-12h}の中央値は、外国人患者の約1.4倍であったが、曝露量の個別値の分布は次のとおりであり、日本人と外国人間での投与量の調節は不要と考えられた。

VII. 薬物動態に関する項目

ARAMIS試験における日本人及び外国人におけるAUC_{0-12h}の分布（母集団薬物動態解析）



箱は四分位範囲、箱の中の水平線は中央値を示す。

箱から延びるひげは、四分位範囲の1.5倍の範囲内にある最大値あるいは最小値を示す。

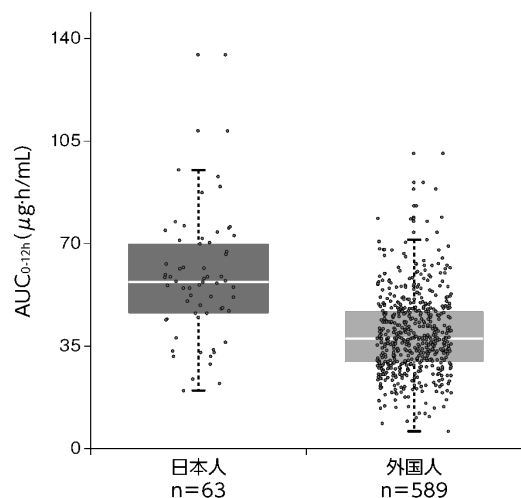
ARAMIS試験は四分位範囲の1.5倍の範囲外の個別値を、承認時評価資料に従って示している。

2) 転移性去勢感受性前立腺癌（mCSPC）患者^{24,28)}

mCSPC患者652例（ARASENS試験のPKサブユニット：日本人63例を含む）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、これまでにARAMIS試験でダロルタミドの薬物動態に対して統計学的に有意な共変量として特定された因子は、ARASENS試験のデータにおいても統計学的に有意な共変量として特定された。

年齢の増加に伴いCL/F（見かけの全身クリアランス）の減少が認められた。年齢の高い被験者及びAST値の低い被験者では、ケト-ダロルタミド（活性代謝物）からSS-ダロルタミドへの変換率が高い傾向にあった。日本人患者では、外国人患者と比較してCL/Fが低かった。本剤600mgを1日2回反復投与した際、日本人患者の定常状態におけるAUC_{0-12h}の中央値は、外国人患者の約1.48倍であったが、曝露量の個別値の分布は次のとおりであり、日本人と外国人間での投与量の調節は不要と考えられた。

ARASENS試験における日本人及び外国人におけるAUC_{0-12h}の分布（母集団薬物動態解析）



箱は四分位範囲、箱の中の水平線は中央値を示す。

箱から延びるひげは、四分位範囲の1.5倍の範囲内にある最大値あるいは最小値を示す。

ARASENS試験は全ての個別値を、承認時評価資料に従って示している。

VII. 薬物動態に関する項目

4. 吸収

バイオアベイラビリティ（外国人データ）²⁹⁾

健康成人6例に本剤300mgを空腹時に単回経口投与したとき、静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは約30%であった。

食後投与時の本剤の曝露量は、空腹時の約2～2.5倍であることから、食後投与時の本剤のバイオアベイラビリティは、60～75%と推測された。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性（マウス・ラット）³⁰⁾

雄性アルビノラットに [¹⁴C] ダロルタミドを経口単回投与したとき、脳の放射能AUC_{0-24h}は血漿の4.5%であった。

マウスにダロルタミド25、50、100mg/kgを1日2回7日間反復経口投与したとき、ダロルタミドの脳AUC_{0-tlast}は、血漿の1.9～3.9%であった。

マウスにおけるダロルタミドの脳内移行性

ダロルタミド投与量	血漿AUC _{0-tlast} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	脳AUC _{0-tlast} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/g}$)	脳/血漿比率
25mg/kg BID	108.6	2.026	1.9%
50mg/kg BID	174.8	6.819	3.9%
100mg/kg BID	224.9	6.197	2.8%

BID: 1日2回投与

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性（ラット）³⁰⁾

雄性アルビノラットに [¹⁴C] ダロルタミドを経口投与後、大半の臓器・組織では投与12時間後に最高濃度に到達し、各臓器・組織の最高濃度は血液と同程度であった。

放射能は血液から全身の臓器・組織に広範かつ均一に分布し、多くの臓器・組織の曝露量AUC_{0-24h}は血液と同程度かそれよりも低かった。

排泄器官である肝臓及び腎臓のAUC_{0-24h}は血液よりも高かったが、その程度は顕著ではなかった。精巣の曝露量は、血液の0.34倍で、血液から精巣への移行性は中等度であることが示唆された。

(6) 血漿蛋白結合率（*in vitro*）³¹⁾

ダロルタミドとケト-ダロルタミドは、主に血清アルブミンと結合する。

In vitro 試験において、ダロルタミドのヒト血漿タンパク結合率は92%であり、ジアステレオマー間（SS-ダロルタミドとSR-ダロルタミド）では差を認めなかった。ケト-ダロルタミドのヒト血漿タンパク結合率は99.8%であった。

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 (*in vitro*、外国人データ)³²⁾

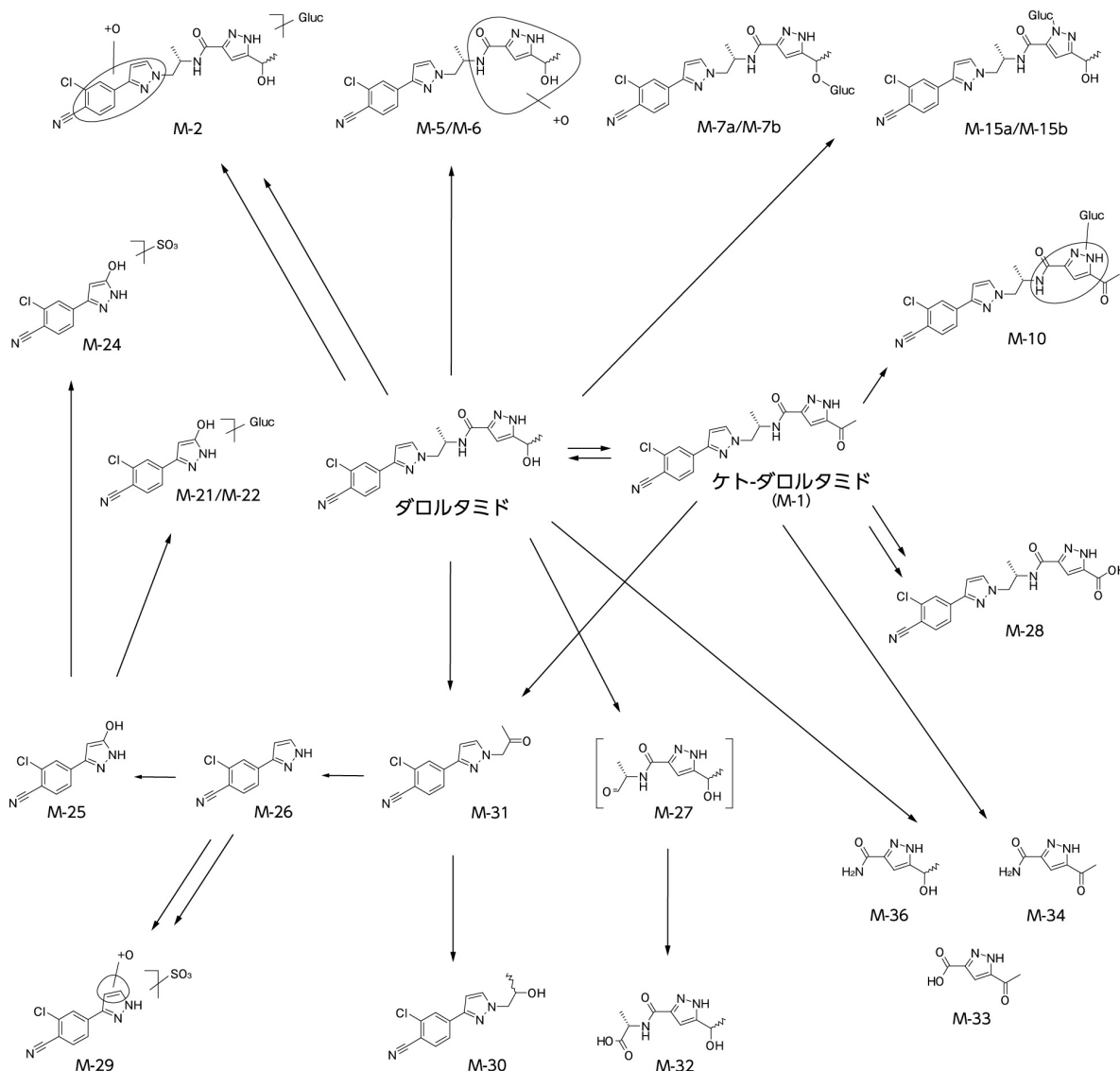
In vitro 試験より、ダロルタミドは、酸化及びグルクロン酸抱合による代謝を受けることが示唆された。

ダロルタミドは、主にCYP3A4により活性代謝物（ケト-ダロルタミド: M-1）へ酸化される一方で、ケト-ダロルタミドはAKR1C3によりダロルタミドへ還元される。ダロルタミドのSR体とSS体は、ケト-ダロルタミドを介して相互変換するが、ヒトにおいては、SS体への変換が優勢であると報告されている。

ダロルタミドのグルクロン酸抱合には、UGT1A9、UGT1A1、UGT1A3等が関与すると考えられている。

健康成人男性6例に [¹⁴C] ダロルタミド300mgを液剤として単回経口投与したとき、投与1～24時間後までの血漿中に主にダロルタミド及びケト-ダロルタミドが検出され、血漿中総放射能に占める割合は、それぞれ28.6%及び58.8%であった。

ダロルタミドの推定代謝経路



VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率（*in vitro*）³³⁾

ダロルタミドの代謝酵素を同定するために、ヒト肝細胞、ヒト肝ミクロソーム等を用いて*in vitro*試験を実施した。

ダロルタミドのヒト血漿中における主要代謝物ケト-ダロルタミドへの酸化は、CYP分子種（主にCYP3A4、わずかにCYP1A1）により触媒された。ヒト肝細胞において、ケト-ダロルタミドは極めて速やかにダロルタミドに再変換され、SS-ダロルタミドの産生が明らかに優勢であった。この還元は、サイトゾールに存在する還元酵素によって主に触媒され、その中心はAKR1C3が担っており、AKR1D1の関与も認められた。

ケト-ダロルタミドは、ダロルタミドへの還元に加えて、更なる酸化的代謝を受けたが、これは主にCYP3A4によって触媒され、程度は低かったがCYP1A1によっても触媒された。

また、*O*-グルクロン酸抱合体（M-7a及びM-7b）の産生は、主にUGT1A9、UGT1A1、UGT1A3により、*N*-グルクロン酸抱合体（M-15a及びM-15b）の産生は、主にUGT2B10により触媒されることが示唆された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

〈参考〉

健康成人6例に [¹⁴C]ダロルタミド300mgを経口液剤として空腹時投与したとき、静脈内投与時に対する絶対的バイオアベイラビリティは約100%であり、ダロルタミドを経口投与した際の初回通過効果は限定的であることが示唆された（外国人データ）²⁵⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

1) 代謝物の活性の有無及び活性比

主要代謝物であるケト-ダロルタミドは、*in vitro*においてダロルタミドと同様の薬理活性を示した。（「VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

2) 代謝物の存在比率（外国人データ）

健康成人6例に [¹⁴C]ダロルタミド300mgを単回経口投与したとき、投与1～24時間後までの血漿中に主にダロルタミド及びケト-ダロルタミドが検出され、血漿中総放射能に占める割合は、それぞれ28.6%及び58.8%であった。

3) 代謝物の血漿タンパク結合率

ケト-ダロルタミドのヒト血漿タンパク結合率（*in vitro*）は99.8%で、非結合型分率は0.2%であり、ダロルタミドの非結合型分率8%と比べて低いことから、ケト-ダロルタミドが薬理的に実質的に寄与する可能性は低いと考えられる。（「VII.5. (6) 血漿蛋白結合率」の項参照）

7. 排泄（外国人データ）²⁵⁾

健康成人6例に [¹⁴C]ダロルタミド300mgを液剤として単回経口投与したとき、投与7日後までの尿中排泄率は投与量の63.4%、糞中排泄率は32.4%であった。

尿中には主に代謝物として排泄され、未変化体の排泄率は投与量の6.7%であった。糞中には主に未変化体として排泄された（投与量の30.3%）。

VII. 薬物動態に関する項目

投与後7日目までの投与量に対する排泄率

		投与量に対する排泄率
尿中	ダロルタミド	6.7%
	M-7 (O-グルクロン酸抱合体)	25.5%
	M-15 (N-グルクロン酸抱合体)	5.8%
	M-29 (ピラゾール硫酸抱合体)	6.2%
	累積排泄率	63.4%
糞中	ダロルタミド	30.3%
	M-1 (ケト-ダロルタミド)	0.6%
	M-28 (カルボン酸体)	1.0%
	累積排泄率	32.4%

8. トランスポーターに関する情報 (*in vitro*)³⁴⁾

ダロルタミド及び活性代謝物であるケト-ダロルタミドは、*in vitro*でP-gp及びBCRPの基質であったが、高い膜透過性を考慮すると、P-gp及びBCRPの阻害薬を併用してもダロルタミドの曝露量に対して臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

ダロルタミド及びケト-ダロルタミドは、取り込みトランスポーターであるOATP1B1、OATP1B3及びOCT1の基質ではなかった。

ダロルタミドは、複数のトランスポーターに対して阻害作用を示し、その強さはBCRP (IC₅₀値: 1.3μM)、OATP1B1 (3.8μM)*、OAT3 (4.5μM)、OATP1B3 (5.0μM)*、MATE2K (9.5μM)、P-gp (16.4μM)、MATE1 (32.3μM)の順であった。ケト-ダロルタミドは、BCRP (0.6μM)、P-gp (2.6μM)、MATE2K (3.0μM)に対して阻害作用を示した。

ダロルタミド及びケト-ダロルタミドは、MRP2、BSEP、OAT1、OCT1、OCT2、OATP2B1、NTCPに対する阻害作用を示さなかった。

*: 審査の過程で照会事項に対する回答として提出し了承された資料より記載した。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者における薬物動態

1) 重度腎機能障害被験者 (外国人データ)³⁵⁾

重度 (eGFR 15~29mL/min/1.73m²) の腎機能障害を有する被験者 (非癌患者、外国人) 10例に本剤600mgを食後に単回経口投与したとき、ダロルタミドのAUC_{0-48h}及びC_{max}は、健康成人と比較して、それぞれ約2.5倍及び約1.6倍に増加した。

重度腎機能障害被験者における薬物動態パラメータ (非癌患者)

	eGFR (mL/min/1.73m ²)	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-48h} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
健康成人	eGFR > 90	10	1.56 [37.3]	4.00 <3.02~12.0>	21.3 [41.9]	13.6 [18.2]
重度腎機能障害被験者	15 ≤ eGFR ≤ 29	10	2.47 [30.7]	4.00 <3.00~12.0>	52.5 [38.9]	17.7* [16.1]

幾何平均値 [幾何CV%] t_{max}: 中央値 <範囲> *: n=7

VII. 薬物動態に関する項目

2) 腎機能別の母集団薬物動態解析 (外国人データを含む) ^{24,26)}

非転移性去勢抵抗性前立腺癌 (nmCRPC) 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ARAMIS 試験) において本剤600mgを1日2回反復投与した際、軽度腎機能障害患者の定常状態におけるAUC_{0-12h}は腎機能正常患者の約1.1倍、中等度腎機能障害患者では約1.3倍であり、ダロルタミドの曝露量に臨床的に意味のある影響はみられなかった。

なお、本解析における重度腎機能障害患者は1例のみであり、AUC_{0-12h}は腎機能正常患者の約1.5倍であった。

ARAMIS試験における腎機能別のAUC_{0-12h} (母集団薬物動態解析)

	eGFR (mL/min/1.73m ²)	n	AUC _{0-12h} [*] (μg・h/mL)	腎機能正常患者に 対する比
腎機能正常患者	eGFR ≥ 90	122	47.1 [33.9]	—
軽度腎機能障害患者	60 ≤ eGFR < 90	209	53.9 [32.3]	1.1
中等度腎機能障害患者	30 ≤ eGFR < 60	56	63.2 [30.1]	1.3
重度腎機能障害患者	15 ≤ eGFR < 30	1	70.1 [NA]	1.5

*: 幾何平均値 [幾何CV%] NA: データなし

転移性去勢感受性前立腺癌 (mCSPC) 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ARASENS試験) において本剤600mgを1日2回反復投与した際、軽度腎機能障害患者の定常状態におけるAUC_{0-12h}は腎機能正常患者の約1.11倍、中等度腎機能障害患者では約1.27倍であり、ダロルタミドの曝露量に臨床的に意味のある影響はみられなかった。

なお、本解析における重度腎機能障害患者は1例のみであり、AUC_{0-12h}は腎機能正常患者の約2.6倍であった。

ARASENS試験における腎機能別のAUC_{0-12h} (母集団薬物動態解析)

	eGFR (mL/min/1.73m ²)	n	AUC _{0-12h} ^{*1} (μg・h/mL)	腎機能正常患者に 対する比
腎機能正常患者	eGFR ≥ 90	354	35.9 [36.6]	—
軽度腎機能障害患者	60 ≤ eGFR < 90	249	40.0 [39.5]	1.11
中等度腎機能障害患者	30 ≤ eGFR < 60	48	45.8 [43.2]	1.27
重度腎機能障害患者	15 ≤ eGFR < 30	1	93.1 [NA]	2.6 ^{*2}

*1: 幾何平均値 [幾何CV%] *2: 引用文献24の文中より記載した。 NA: データなし

(2) 肝機能障害患者における薬物動態

1) 中等度肝機能障害被験者 (外国人データ) ³⁵⁾

中等度 (Child-Pugh分類B) の肝機能障害を有する被験者 (非癌患者、外国人) 9例に本剤600mgを食後に単回経口投与したとき、ダロルタミドのAUC_{0-48h}及びC_{max}は、健康成人と比較して、それぞれ約1.9倍及び約1.5倍に増加した。

なお、重度 (Child-Pugh分類C) の肝機能障害被験者における薬物動態は検討していない。

(「VIII.6. (3) 肝機能障害患者」の項参照)

中等度肝機能障害被験者における薬物動態パラメータ (非癌患者)

	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-48h} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)
健康成人	10	1.56 [37.3]	4.00 <3.02~12.0>	21.3 [41.9]	13.6 [18.2]
中等度肝機能障害被験者	9	2.27 [38.7]	4.00 <4.00~8.00>	39.4 [36.5]	13.7 [35.4] *

幾何平均値 [幾何CV%] t_{max}: 中央値 <範囲> *: n=7

VII. 薬物動態に関する項目

2) 肝機能別の母集団薬物動態解析（外国人データを含む）^{24,26)}

nmCRPC患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARAMIS試験）のNCI-ODWG基準^注を用いた肝機能別母集団薬物動態解析では、対象患者388例中356例が肝機能正常患者、32例が軽度肝機能障害患者に分類され、中等度以上の肝機能障害患者は含まれなかった。

本剤600mgを1日2回反復投与した際、軽度肝機能障害患者の定常状態におけるAUC_{0-12h}は、肝機能正常患者と同程度であった。

ARAMIS試験における肝機能別のAUC_{0-12h}（母集団薬物動態解析）

	n	AUC _{0-12h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)
肝機能正常患者	356	52.8 [33.9]
軽度肝機能障害患者	32	53.5 [34.6]
中等度肝機能障害患者	0	NA

幾何平均値 [幾何CV%] NA: データなし

mCSPC患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARASENS試験）のNCI-ODWG基準^注を用いた肝機能別母集団薬物動態解析では、対象患者652例中602例が肝機能正常患者、48例が軽度肝機能障害患者、2例が中等度肝機能障害患者に分類された。

本剤600mgを1日2回反復投与した際、軽度肝機能障害患者の定常状態におけるAUC_{0-12h}は、肝機能正常患者と同程度であり、中等度肝機能障害患者の定常状態におけるAUC_{0-12h}は、肝機能正常患者より低値であった。

ARASENS試験における肝機能別のAUC_{0-12h}（母集団薬物動態解析）

	n	AUC _{0-12h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)
肝機能正常患者	602	38.2 [38.8]
軽度肝機能障害患者	48	37.4 [44.0]
中等度肝機能障害患者	2	34.4 [10.7]

幾何平均値 [幾何CV%]

注: NCI-ODWG基準

	AST (GOT)	総ビリルビン
肝機能正常	\leq ULN	\leq ULN
軽度肝機能障害	$>$ ULN	\leq ULN
	規定なし	$>1.0 \sim 1.5 \times$ ULN
中等度肝機能障害	規定なし	$>1.5 \sim 3.0 \times$ ULN
高度肝機能障害	規定なし	$>3.0 \times$ ULN

NCI-ODWG: 米国国立がん研究所 Organ Dysfunction Working Group

ULN: 基準値上限 (Upper Limit of Normal)

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者においては、過敏症を惹起する可能性が考えられるため、本剤の投与は行わないこと。

本剤の組成は以下のとおりである。

- 有効成分: 1錠中ダロルタミド300mg含有
- 添加剤: 乳糖水和物、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール4000、酸化チタン

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

【解説】

本剤はがん薬物療法に使用される内分泌療法剤であり、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本剤の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされる必要がある。

また、本剤の有効性及び安全性は、試験で規定された背景を持つ患者を対象とした臨床試験でのみ確認されており、患者選択にあたっては、電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適切に適応患者を選択すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.2 不整脈等の心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査（心電図等）を行うなど、患者の状態を十分に確認すること。

【解説】

非転移性去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARAMIS試験）及び転移性去勢感受性前立腺癌（mCSPC）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARASENS試験）において、本剤との因果関係が否定できない重篤な心臓障害がそれぞれ2例及び1例認められたこと、本剤の投与対象となる患者には心臓障害のリスクとなる高血圧等の慢性疾患を有する患

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

者が高頻度に認められること等から設定した。

本剤の投与に際しては、不整脈等の心臓障害に関連する症状を観察し、必要に応じて心臓機能検査を行うなど適切な措置を講じ、心臓障害の発現に注意すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.3 本剤との関連性は明らかではないが、間質性肺疾患が報告されているので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者に説明すること。

【解説】

nmCRPC患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARAMIS試験）において、本剤との因果関係は否定されているが、本剤群でのみに間質性肺疾患（ILD）の発現が認められたこと、また、mCSPC患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARASENS試験）において本剤との因果関係が否定できない重篤なILD関連事象が2例（ILD、肺臓炎、各1例）認められたこと等から設定した。本剤の投与に際しては、ILDに関連する症状の確認や胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察し、早期発見に留意すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害患者

本剤は主に肝臓で代謝されて排泄されるため、重度の肝機能障害は本剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）患者への使用経験はないため設定した。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していないことから、当該患者への本剤の投与は推奨されない。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

小児等を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A誘導薬 リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等 [16.7.1参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤又は中程度以下のCYP3A誘導薬への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質となる薬剤 ロスバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がBCRP、OATP1B1及びOATP1B3を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が増加する可能性がある。

【解説】

〈強いCYP3A誘導薬〉

本剤は、主にCYP3A4によって代謝される。

健康成人15例に、リファンピシン（強いCYP3A誘導薬）600mgを空腹時に反復経口投与した後、本剤600mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ダロルタミドのAUC_{72h}及びC_{max}は、それぞれ72及び52%減少した（外国人データ²¹⁾。

強いCYP3A誘導薬との併用により、本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、CYP3A誘導作用のない薬剤又は中程度以下のCYP3A誘導薬への代替を考慮すること。

〈BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質となる薬剤〉

本剤は、乳癌耐性タンパク（BCRP）、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1及びOATP1B3の阻害作用を示す。

健康成人29例に、本剤600mgを食後に1日2回反復経口投与した後、ロスバスタチン（BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質）5mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ロスバスタチンのAUC_{24h}及びC_{max}は、いずれも5倍に増加した（外国人データ³⁶⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤がBCRP、OATP1B1及びOATP1B3を阻害することにより、これらのトランスポーターの基質薬剤の血漿中濃度が増加し、副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 心臓障害（1.1%）

不整脈等の心臓障害があらわれることがある。

【解説】

非転移性去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARAMIS試験）及び転移性去勢感受性前立腺癌（mCSPC）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARASENS試験）においてMedDRA SOC「心臓障害（Cardiac disorders）」に含まれる事象の合計の頻度1.1%（17/1,606例）を用いた。

ARAMIS試験において、本剤との因果関係を否定できない心臓障害の副作用は、本剤群で1.0%（10/954例、うちグレード3以上は2例）、プラセボ群で0.5%（3/554例、うちグレード3以上は1例）に認められた。本剤との因果関係が否定できないグレード3の重篤例が2例認められているため、患者の状態を十分に確認し、心臓障害の発現に注意すること。

ARAMIS試験における心臓障害関連の副作用発現状況を下表に示す。

ARAMIS試験における心臓障害関連の副作用発現状況

MedDRA Ver.21.0	副作用発現例数（%）											
	本剤群（954例）						プラセボ群（554例）					
	全 グレード	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全 グレード	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
心臓障害	10 (1.0)	6 (0.6)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	3 (0.5)	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
不整脈	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上室性不整脈	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
完全房室 ブロック	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
伝導障害	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)
動悸	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ARASENS試験において、本剤との因果関係を否定できない心臓障害の副作用は、本剤群で1.1%（7/652例、うちグレード3以上は1例）、プラセボ群で0.9%（6/650例、うちグレード3以上は1例）に認められた。本剤との因果関係が否定できないグレード3の重篤例が1例認められているため、患者の状態を十分に確認し、心臓障害の発現に注意すること。

ARASENS試験における心臓障害関連の副作用発現状況を下表に示す。

ARASENS試験における心臓障害関連の副作用発現状況

MedDRA Ver.25.0	副作用発現例数 (%)							
	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (652例)				プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (650例)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
心臓障害	7 (1.1)	1 (0.2)	0	0	6 (0.9)	0	0	1 (0.2)
洞性徐脈	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
第一度 房室ブロック	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心停止	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
心嚢液貯留	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
上室性頻脈性 不整脈	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

なお、ARAMIS試験及びARASENS試験への組み入れにおける心血管関連の除外基準は以下のとおりであった。

- ・無作為割付け前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がある者
- ・コントロール不良の高血圧（スクリーニング時の収縮期血圧が160mmHg以上又は拡張期血圧が100mmHg以上）を有する者

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	2～5%未満	2%未満
血液およびリンパ系障害		貧血	好中球減少
代謝および栄養障害		食欲減退	
神経系障害			頭痛、浮動性めまい、味覚障害
血管障害	ほてり	高血圧	
胃腸障害		下痢、悪心	便秘
肝胆道系障害		AST増加、ALT増加	ビリルビン増加
皮膚および皮下組織障害		発疹	
筋骨格系 および結合組織障害			関節痛、筋肉痛、筋力低下、四肢痛
生殖系および乳房障害			女性化乳房
一般・全身障害 および投与部位の状態	疲労		無力症、浮腫
その他			体重増加

【解説】

nmCRPC患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARAMIS試験）及びmCSPC患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARASENS試験）において本剤と関連があると判断された有害事象（副作用）のうち、発現頻度が1.0%以上（16/1,606例以上）の事象及び企業中核データシート（CCDS）で副作用として取り上げられている事象を記載し、頻度区分を3区分（5%、2～5%未満、2%未満）とした。

なお、以下の副作用については同類事象も統合した発現頻度を用いた。

- ・ 貧血：貧血、ヘモグロビン減少
- ・ 下痢：下痢、排便回数増加
- ・ 発疹：発疹、斑状丘疹状皮疹、薬疹、そう痒性皮疹、斑状皮疹、膿疱性皮疹
- ・ 浮腫：末梢性浮腫、浮腫、末梢腫脹
- ・ ビリルビン増加：血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、抱合ビリルビン増加
- ・ 好中球減少：好中球減少症、好中球数減少
- ・ 味覚障害：味覚不全、味覚障害、味覚消失

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

nmCRPC患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARAMIS試験）における全副作用
（本剤／プラセボとの因果関係が否定できない事象）

[主解析時（データカットオフ：2018年9月3日）]

副作用の概況	本剤群	プラセボ群
安全性解析例数	954	554
副作用発現例数（%）	258（27.0）	110（19.9）
グレード3以上の副作用発現例数（%）	28（2.9）	16（2.9）

MedDRA Ver.21.0	副作用発現例数（%）							
	本剤群（954例）				プラセボ群（554例）			
器官別大分類/基本語	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
全副作用	258(27.0)	24 (2.5)	3 (0.3)	1 (0.1)	110(19.9)	14 (2.5)	0	2 (0.4)
血液およびリンパ系障害	17 (1.8)	3 (0.3)	0	0	4 (0.7)	1 (0.2)	0	0
貧血	9 (0.9)	1 (0.1)	0	0	2 (0.4)	0	0	0
白血球減少症	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
好中球減少症	6 (0.6)	2 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心臓障害	10 (1.0)	2 (0.2)	0	0	3 (0.5)	0	0	1 (0.2)
不整脈	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
上室性不整脈	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
完全房室ブロック	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
徐脈	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
伝導障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	1 (0.2)
動悸	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
耳鳴	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
眼障害	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
視力低下	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胃腸障害	61 (6.4)	0	0	1 (0.1)	37 (6.7)	2 (0.4)	0	0
腹部不快感	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
腹部膨満	4 (0.4)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
腹痛	4 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
上腹部痛	3 (0.3)	0	0	0	4 (0.7)	1 (0.2)	0	0
肛門出血	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
便秘	10 (1.0)	0	0	0	5 (0.9)	0	0	0
下痢	15 (1.6)	0	0	0	9 (1.6)	0	0	0
口内乾燥	9 (0.9)	0	0	0	5 (0.9)	0	0	0
十二指腸潰瘍	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
排便回数増加	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
びらん性胃炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸粘膜充血	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
悪心	24 (2.5)	0	0	0	17 (3.1)	0	0	0
食道痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
ひだ舌	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.21.0	副作用発現例数 (%)							
	本剤群 (954例)				プラセボ群 (554例)			
器官別大分類/基本語	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
直腸出血	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
小腸穿孔	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
嘔吐	3 (0.3)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	86 (9.0)	2 (0.2)	0	0	32 (5.8)	2 (0.4)	0	0
無力症	9 (0.9)	0	0	0	7 (1.3)	1 (0.2)	0	0
胸痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	2 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
不快感	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
疲労	68 (7.1)	2 (0.2)	0	0	24 (4.3)	1 (0.2)	0	0
歩行障害	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
末梢性浮腫	5 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)	0	0	0
末梢腫脹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
発熱	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
口渇	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肝胆道系障害	6 (0.6)	0	1 (0.1)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
肝機能異常	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0
肝胆道系疾患	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
高ビリルビン血症	4 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
放射線性膀胱炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	32 (3.4)	6 (0.6)	0	0	5 (0.9)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.4)	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (1.0)	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	6 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	7 (0.7)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中尿素増加	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心電図QT延長	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
国際標準比増加	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	4 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	4 (0.4)	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
総蛋白減少	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	5 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.21.0	副作用発現例数 (%)							
	本剤群 (954例)				プラセボ群 (554例)			
器官別大分類/基本語	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
体重増加	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
白血球数減少	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	22 (2.3)	3 (0.3)	0	0	8 (1.4)	1 (0.2)	0	0
食欲減退	14 (1.5)	0	0	0	6 (1.1)	0	0	0
脱水	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
脂質異常症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
痛風	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
高血糖	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
高カリウム血症	4 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
高尿酸血症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
低ナトリウム血症	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	27 (2.8)	3 (0.3)	0	0	10 (1.8)	0	0	0
関節痛	5 (0.5)	1 (0.1)	0	0	6 (1.1)	0	0	0
背部痛	7 (0.7)	1 (0.1)	0	0	2 (0.4)	0	0	0
関節腫脹	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋痙縮	4 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋力低下	4 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格痛	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋肉痛	6 (0.6)	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
変形性関節症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	5 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	31 (3.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	15 (2.7)	2 (0.4)	0	1 (0.2)
健忘	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
平衡障害	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
認知障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	11 (1.2)	1 (0.1)	0	0	4 (0.7)	0	0	0
味覚異常	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
頭痛	13 (1.4)	0	0	0	4 (0.7)	1 (0.2)	0	0
感覚鈍麻	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
嗅覚減退	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0
記憶障害	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
錯感覚	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
精神運動機能障害	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
傾眠	4 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
振戦	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	5 (0.5)	0	0	0	5 (0.9)	0	0	0
うつ病	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
不眠症	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
易刺激性	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
中期不眠症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
悪夢	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
腎および尿路障害	11 (1.2)	1 (0.1)	0	0	6 (1.1)	0	0	0
膀胱壁肥厚	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
糖尿	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.21.0	副作用発現例数 (%)							
	本剤群 (954例)				プラセボ群 (554例)			
器官別大分類/基本語	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
血尿	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	3 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
多尿	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
腎不全	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
尿閉	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	2 (0.4)	0	0	0
尿路障害	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	16 (1.7)	0	0	0	6 (1.1)	0	0	0
良性前立腺肥大症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
乳房硬結	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
乳房痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
乳房圧痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
女性化乳房	15 (1.6)	0	0	0	3 (0.5)	0	0	0
乳頭痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
会陰痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
呼吸器、 胸郭および縦隔障害	10 (1.0)	0	1 (0.1)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	4 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	34 (3.6)	1 (0.1)	0	0	10 (1.8)	0	0	0
脱毛症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
貨幣状湿疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	6 (0.6)	0	0	0	4 (0.7)	0	0	0
貧毛症	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
寝汗	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
そう痒症	7 (0.7)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
アレルギー性そう痒症	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
乾癬	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
発疹	5 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	4 (0.4)	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血管障害	59 (6.2)	5 (0.5)	0	0	20 (3.6)	4 (0.7)	0	0
深部静脈血栓症	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
潮紅	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
ほてり	36 (3.8)	0	0	0	15 (2.7)	0	0	0
高血圧	11 (1.2)	4 (0.4)	0	0	4 (0.7)	3 (0.5)	0	0
低血圧	3 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
起立性低血圧	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
末梢動脈血栓症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性虚血	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.21.0	副作用発現例数 (%)							
	本剤群 (954例)				プラセボ群 (554例)			
器官別大分類/基本語	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
血管炎	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

【試験薬投与期間中央値】 本剤群：14.8ヵ月、プラセボ群：11.0ヵ月

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

mCSPC患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARASENS試験）における全副作用
（本剤／プラセボとの因果関係が否定できない事象）

（データカットオフ：2021年10月25日）

副作用の概況	本剤群（本剤＋ADT＋ドセタキセル）	プラセボ群（プラセボ＋ADT＋ドセタキセル）
安全性解析例数	652	650
副作用発現例数（%）	341（52.3）	309（47.5）
グレード3以上の副作用発現例数（%）	62（9.5）	41（6.3）

MedDRA Ver.25.0	副作用発現例数（%）							
	本剤群（本剤＋ADT＋ドセタキセル） （652例）				プラセボ群（プラセボ＋ADT＋ドセタキセル） （650例）			
器官別大分類/基本語	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
全副作用	341(52.3)	53 (8.1)	9 (1.4)	0	309(47.5)	31 (4.8)	7 (1.1)	3 (0.5)
血液およびリンパ系障害	39 (6.0)	7 (1.1)	0	0	15 (2.3)	8 (1.2)	1 (0.2)	0
貧血	33 (5.1)	4 (0.6)	0	0	7 (1.1)	1 (0.2)	0	0
好中球減少症	4 (0.6)	1 (0.2)	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0
発熱性好中球減少症	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	5 (0.8)	5 (0.8)	0	0
白血球減少症	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
汎血球減少症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心臓障害	7 (1.1)	1 (0.2)	0	0	6 (0.9)	0	0	1 (0.2)
洞性徐脈	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心停止	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
心嚢液貯留	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
上室性頻脈性不整脈	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
先天性、家族性および 遺伝性障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
包皮小帯	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
耳鳴	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
耳の障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
眼障害	6 (0.9)	1 (0.2)	0	0	5 (0.8)	0	0	0
流涙増加	2 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
霧視	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼湿疹	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
網膜症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
ドライアイ	0	0	0	0	3 (0.5)	0	0	0
羞明	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胃腸障害	83(12.7)	4 (0.6)	0	0	62 (9.5)	3 (0.5)	0	0
下痢	27 (4.1)	0	0	0	21 (3.2)	1 (0.2)	0	0
悪心	18 (2.8)	1 (0.2)	0	0	23 (3.5)	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.25.0	副作用発現例数 (%)							
	本剤群（本剤+ADT+ドセタキセル） （652例）				プラセボ群（プラセボ+ADT+ドセタキセル） （650例）			
器官別大分類/基本語	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
便秘	18 (2.8)	1 (0.2)	0	0	10 (1.5)	1 (0.2)	0	0
口内炎	8 (1.2)	1 (0.2)	0	0	4 (0.6)	1 (0.2)	0	0
消化不良	6 (0.9)	0	0	0	4 (0.6)	0	0	0
嘔吐	5 (0.8)	0	0	0	7 (1.1)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	5 (0.8)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
口内乾燥	4 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
腹痛	3 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
腹部不快感	3 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	2 (0.3)	0	0	0	3 (0.5)	0	0	0
鼓腸	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
上腹部痛	2 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
口腔内痛	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
腹部圧痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肉芽腫性口唇炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
慢性胃炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
便意切迫	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
おくび	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
消化管運動障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
痔出血	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口唇腫脹	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
食道炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
上部消化管出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
胃拡張	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
唾液管の炎症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	127(19.5)	2 (0.3)	0	0	121(18.6)	3 (0.5)	0	1 (0.2)
疲労	81(12.4)	2 (0.3)	0	0	82(12.6)	4 (0.6)	0	0
無力症	21 (3.2)	0	0	0	15 (2.3)	0	0	0
末梢性浮腫	19 (2.9)	0	0	0	18 (2.8)	0	0	0
倦怠感	11 (1.7)	0	0	0	13 (2.0)	0	0	0
発熱	3 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)	0	0	0
疼痛	2 (0.3)	0	0	0	4 (0.6)	0	0	0
粘膜の炎症	2 (0.3)	0	0	0	3 (0.5)	0	0	0
浮腫	2 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
顔面浮腫	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.5)	0	0	0
胸痛	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
歩行障害	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
異常感	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
乾燥症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
全身健康状態悪化	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
粘膜乾燥	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.25.0	副作用発現例数 (%)							
	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (652例)				プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (650例)			
器官別大分類/基本語	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
活動状態低下	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肝胆道系障害	10 (1.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	12 (1.8)	2 (0.3)	0	0
肝機能異常	5 (0.8)	1 (0.2)	0	0	9 (1.4)	1 (0.2)	0	0
薬物性肝障害	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	3 (0.5)	1 (0.2)	0	0
脂肪肝	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肝毒性	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	11 (1.7)	5 (0.8)	0	0	5 (0.8)	2 (0.3)	1 (0.2)	0
結膜炎	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
带状疱疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
カンジダ感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
憩室炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
精巣上体炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
真菌性龟头炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
粘膜感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
骨髄炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
化膿性筋炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
気管支炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
丹毒	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (1.1)	0	0	0	3 (0.5)	1 (0.2)	0	0
転倒	5 (0.8)	0	0	0	3 (0.5)	0	0	0
眼外傷	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎骨折	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
ストレス骨折	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
臨床検査	113(17.3)	19 (2.9)	6 (0.9)	0	73(11.2)	5 (0.8)	1 (0.2)	0
アラニンアミノ トランスフェラーゼ増加	48 (7.4)	11 (1.7)	1 (0.2)	0	31 (4.8)	3 (0.5)	0	0
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	46 (7.1)	10 (1.5)	1 (0.2)	0	25 (3.8)	2 (0.3)	0	0
体重増加	30 (4.6)	3 (0.5)	0	0	18 (2.8)	0	0	0
血中ビリルビン増加	14 (2.1)	0	0	0	5 (0.8)	0	0	0
好中球数減少	9 (1.4)	1 (0.2)	4 (0.6)	0	4 (0.6)	0	1 (0.2)	0
血小板数減少	8 (1.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	0	0	0
γ-グルタミル トランスフェラーゼ増加	7 (1.1)	0	0	0	6 (0.9)	0	0	0
白血球数減少	6 (0.9)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	6 (0.9)	2 (0.3)	0	0
血中アルカリ ホスファターゼ増加	5 (0.8)	0	0	0	3 (0.5)	0	0	0
リンパ球数減少	4 (0.6)	1 (0.2)	0	0	3 (0.5)	0	0	0
血中クレアチニン増加	3 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
血中乳酸脱水素 酵素増加	2 (0.3)	0	0	0	3 (0.5)	0	0	0
体重減少	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
総胆汁酸増加	2 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心電図QT延長	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
抱合ビリルビン増加	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.25.0	副作用発現例数 (%)							
	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (652例)				プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (650例)			
器官別大分類/基本語	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
好中球数増加	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
白血球数増加	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
抗甲状腺抗体陽性	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
アポリポ蛋白B増加	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
血中非抱合ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血中コレステロール増加	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心電図ST部分下降	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
国際標準比増加	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
代謝および栄養障害	48 (7.4)	3 (0.5)	1 (0.2)	0	27 (4.2)	3 (0.5)	1 (0.2)	0
食欲減退	21 (3.2)	0	0	0	7 (1.1)	1 (0.2)	0	0
高血糖	13 (2.0)	1 (0.2)	0	0	8 (1.2)	0	1 (0.2)	0
低カリウム血症	6 (0.9)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
低ナトリウム血症	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	2 (0.3)	0	0
糖尿病	3 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
高トリグリセリド血症	2 (0.3)	0	0	0	5 (0.8)	0	0	0
高脂血症	2 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
高フェリチン血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
低リン血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
高ナトリウム血症	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
食欲障害	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
高リン血症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
低マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	81(12.4)	2 (0.3)	0	0	58 (8.9)	1 (0.2)	0	0
関節痛	26 (4.0)	1 (0.2)	0	0	27 (4.2)	1 (0.2)	0	0
筋力低下	14 (2.1)	1 (0.2)	0	0	14 (2.2)	0	0	0
筋肉痛	13 (2.0)	0	0	0	8 (1.2)	0	0	0
骨粗鬆症	10 (1.5)	0	0	0	3 (0.5)	0	0	0
四肢痛	8 (1.2)	0	0	0	6 (0.9)	0	0	0
背部痛	8 (1.2)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
筋痙縮	6 (0.9)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
関節炎	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
骨減少症	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
骨痛	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
関節可動域低下	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋肉疲労	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.25.0	副作用発現例数 (%)							
	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (652例)				プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (650例)			
器官別大分類/基本語	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
筋骨格硬直	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
側腹部痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
関節硬直	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
四肢不快感	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
運動性低下	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
筋萎縮	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腱炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
頸部痛	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
滑液包炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
腱鞘炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
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)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
骨髄線維症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	53 (8.1)	5 (0.8)	0	0	48 (7.4)	1 (0.2)	0	0
味覚不全	13 (2.0)	0	0	0	11 (1.7)	0	0	0
頭痛	10 (1.5)	1 (0.2)	0	0	3 (0.5)	0	0	0
浮動性めまい	8 (1.2)	0	0	0	6 (0.9)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	6 (0.9)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
末梢性 感覚ニューロパチー	5 (0.8)	0	0	0	6 (0.9)	0	0	0
味覚障害	4 (0.6)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
錯感覚	3 (0.5)	1 (0.2)	0	0	3 (0.5)	0	0	0
感覚鈍麻	2 (0.3)	0	0	0	4 (0.6)	0	0	0
末梢性 運動ニューロパチー	2 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
失神寸前の状態	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
記憶障害	1 (0.2)	0	0	0	4 (0.6)	0	0	0
味覚消失	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.5)	0	0	0
認知障害	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
平衡障害	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
嗜眠	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
失神	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)		
慢性炎症性脱髄性多発根 ニューロパチー	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
過眠症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
脳虚血	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
注意力障害	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋痙直	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
精神障害	17 (2.6)	0	0	0	12 (1.8)	0	0	0
不眠症	8 (1.2)	0	0	0	5 (0.8)	0	0	0
不安	3 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
気分動揺	2 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
うつ病	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
リビドー減退	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
解離	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
易刺激性	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
神経過敏	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.25.0	副作用発現例数 (%)							
	本剤群（本剤+ADT+ドセタキセル） （652例）				プラセボ群（プラセボ+ADT+ドセタキセル） （650例）			
器官別大分類/基本語	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
腎および尿路障害	9 (1.4)	1 (0.2)	0	0	4 (0.6)	0	0	0
蛋白尿	5 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血尿	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
膀胱結石	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
慢性腎臓病	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン尿	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
失禁	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
尿臭異常	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	15 (2.3)	0	0	0	9 (1.4)	0	0	0
女性化乳房	9 (1.4)	0	0	0	6 (0.9)	0	0	0
勃起不全	6 (0.9)	0	0	0	3 (0.5)	0	0	0
骨盤痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
乳房圧痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
呼吸器、 胸郭および縦隔障害	22 (3.4)	3 (0.5)	1 (0.2)	0	23 (3.5)	5 (0.8)	2 (0.3)	1 (0.2)
咳嗽	5 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
呼吸困難	3 (0.5)	0	0	0	5 (0.8)	1 (0.2)	0	0
肺塞栓症	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	3 (0.5)	3 (0.5)	0	0
労作性呼吸困難	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
発声障害	2 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
鼻出血	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.5)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
鼻乾燥	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肺臓炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
鼻漏	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
しゃっくり	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
上気道分泌増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
胸水症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胸水	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胸膜痛	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	72(11.0)	8 (1.2)	1 (0.2)	0	48 (7.4)	0	0	0
発疹	15 (2.3)	1 (0.2)	0	0	7 (1.1)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	12 (1.8)	3 (0.5)	0	0	7 (1.1)	0	0	0
脱毛症	9 (1.4)	0	0	0	7 (1.1)	0	0	0
皮膚乾燥	9 (1.4)	0	0	0	4 (0.6)	0	0	0
そう痒症	8 (1.2)	0	0	0	12 (1.8)	0	0	0
多汗症	6 (0.9)	0	0	0	3 (0.5)	0	0	0
紅斑	4 (0.6)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚 不全症候群	3 (0.5)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
薬疹	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
爪甲脱落症	2 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
爪毒性	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
爪破損	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
爪甲剥離症	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
爪変色	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.5)	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.25.0	副作用発現例数 (%)							
	本剤群 (本剤+ADT+ドセタキセル) (652例)				プラセボ群 (プラセボ+ADT+ドセタキセル) (650例)			
器官別大分類/基本語	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
寝汗	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.5)	0	0	0
爪線状隆起	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
多形紅斑	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
多毛症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
点状出血	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
乾癬	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚脆弱性	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚毒性	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
中毒性皮疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
毛髪成長速度異常	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
手皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
皮膚灼熱感	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血管障害	78(12.0)	7 (1.1)	0	0	71(10.9)	3 (0.5)	1 (0.2)	0
ほてり	52 (8.0)	0	0	0	52 (8.0)	1 (0.2)	0	0
高血圧	22 (3.4)	6 (0.9)	0	0	17 (2.6)	2 (0.3)	0	0
潮紅	3 (0.5)	0	0	0	3 (0.5)	0	0	0
低血圧	2 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
リンパ浮腫	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
動脈硬化症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
静脈炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
表在性静脈血栓症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0

グレードはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

【試験薬投与期間中央値】 本剤群：41.0ヵ月、プラセボ群：16.7ヵ月

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

【解説】

PTPシートの誤飲対策のために設定した(平成8年3月27日付日薬連発第240号及び平成8年4月18日付日薬連発第304号)。

患者がPTPシートをそのまま服用し、食道や気管を損傷するという事故例が増加してきたことに伴い、日本気管食道科学会からその対応について検討するよう日本製薬団体連合会等に要望があった。これを受けて、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項として、業界の統一した対応に基づき上記内容を記載している。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

反復投与毒性試験（ラット及びイヌ）において、AUC比較で臨床曝露量に相当する用量から雄性生殖器の変化（前立腺及び精巣上体の萎縮等）が認められている。

【解説】

ラット及びイヌの反復投与毒性試験において生殖器の病理組織学的検査を実施したところ、ラット及びイヌの雄性生殖器では、臨床曝露量に相当する用量から本剤の抗アンドロゲン作用による変化がみられたため設定した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 ³⁷⁾

試験項目	動物種/系統等	性別 (n/群)	投与量 [投与経路・方法]	結果
hERGカリウムチャンネル阻害作用	hERG 発現ヒト胎児腎臓 (HEK) 細胞	(2~6)	ダロルタミド、SR体、SS体、M-1: 1、3、10、30μM [<i>in vitro</i>]	<ul style="list-style-type: none"> hERG電流を濃度依存的に阻害 ダロルタミド、SR体、SS体、M-1のIC₅₀はそれぞれ87.9、11.5、30.2、8.0μM
L型カルシウムチャンネル阻害作用	L型カルシウムチャンネル発現ヒト神経芽腫 (IMR-32) 細胞	—	ダロルタミド、SR体、SS体、M-1: 1、3、10、30、100μM [<i>in vitro</i>]	<ul style="list-style-type: none"> 塩化カリウムにより誘導した細胞内カルシウム濃度の増加を濃度依存的に阻害 ダロルタミド、SR体、SS体、M-1のIC₅₀はそれぞれ37.4、42.5、46.6、22.5μM
心血管系	麻酔下イヌ (ビーグル)	雄 (4)	ダロルタミド: 0、3、10、20mg/kg [30分間隔で順次静脈内投与]	<ul style="list-style-type: none"> 10、20mg/kg: 動脈血圧低下及び平均冠血流量の一過性の増加 20mg/kg: 心拍出量の一過性の増加、心室再分極時間の短縮
	麻酔下イヌ (ビーグル)	雄 (4)	SS体: 0、1、3、10mg/kg [30分間隔で順次静脈内投与]	<ul style="list-style-type: none"> 1mg/kg: 動脈血圧、平均大腿血流量の一過性の低下 3、10mg/kg: 動脈血圧の低下、心拍数で補正したQTc間隔の短縮 10mg/kg: 平均冠血流量の一過性の顕著な増加、1例で可逆性の房室結節異常
	イヌ (ビーグル)	雄 (4)	ダロルタミド: 0、50、200、800mg/kg/日 [4週間反復経口投与]	<ul style="list-style-type: none"> 影響なし
反復投与時の動脈血圧、心電図に対する影響	イヌ (ビーグル)	雌雄 (8~12)	ダロルタミド: 0、25、75、200mg/kg×2回/日 [13週間あるいは39週間反復経口投与]	<ul style="list-style-type: none"> 影響なし
呼吸器系	ラット	雄 (5)	ダロルタミド: 0、100、300、1,000mg/kg [単回経口投与]	<ul style="list-style-type: none"> 影響なし
中枢神経系	ラット	雌雄 (20)	ダロルタミド: 0、100、300、1,000mg/kg/日 [4週間反復経口投与]	<ul style="list-style-type: none"> 300、1,000mg/kg: 自発運動の低下傾向
胃腸管系	ラット	雄 (7~8)	ダロルタミド (溶液): 0、30、100mg/kg [単回経口投与]	<ul style="list-style-type: none"> 用量依存的な腸管内輸送の低下と胃内容排出の抑制
	ラット	雄 (8)	ダロルタミド (懸濁液): 0、30、100、300、1,000mg/kg [単回経口投与]	<ul style="list-style-type: none"> 影響なし^注

M-1: ケト-ダロルタミド (活性代謝物)

注: 300、1,000mg/kgを投与したすべてのラットにおいて、腸管内に不溶性の試験薬を確認した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) その他の薬理試験

各種受容体・酵素に対する作用（参考情報）³⁸⁾

ダロルタミド及び主要代謝物であるケト-ダロルタミドの*in vitro* オフターゲット作用を検討するために、100種類以上の受容体及び酵素を用いて、放射性リガンド結合試験及び酵素分析試験を実施した。

ダロルタミドの10 μ Mの濃度における受容体結合阻害作用は、高いものから、ヒトのセロトニン（5-HT）トランスポーター（85%阻害）、ヒトのプロゲステロン受容体（76%阻害）、ラットの中枢性ベンゾジアゼピン受容体（58%阻害）であった。ケト-ダロルタミドの10 μ Mの濃度における阻害作用は、高いものから、5-HTトランスポーター（86%阻害）、ヒトのプロゲステロン受容体（62%阻害）、ヒトのアデノシンA3受容体（53%阻害）であった。

さらに、ヒトのプロゲステロン受容体、ラットの5-HTトランスポーターとGABA_A受容体に対する*in vitro* 機能試験を実施したところ、ダロルタミドのIC₅₀値は、それぞれ5.1 μ M、3.4 μ M、5.5 μ Mであった。

ヒトのプロゲステロン受容体、ラットのGABA_A受容体に対するケト-ダロルタミドのIC₅₀値は、それぞれ4.5 μ M、3.4 μ Mであった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁹⁾

単回投与毒性試験は実施していない。

ラット・イヌにおける短期反復投与による用量設定試験では毒性所見は認められず、単回経口投与時の概略の致死量は以下のように考えられる。

動物種 投与期間	投与 経路	投与量 (mg/kg)	主な所見	単回投与時の概略 の致死量(mg/kg)
ラット (Wistar、雄) 3日間投与	経口	500、1,000、2,000 QD	2,000mg/kg： 一過性の体重増加量の減少	>2,000
イヌ (ビーグル、雄) 3日間投与	経口	50、200、400、800、1,000 QD	毒性変化なし	>1,000
イヌ (ビーグル、雌) 3日間投与	経口	200、400 BID 200、400、800、1,000 QD	毒性変化なし	>1,000

QD：1日1回投与　　BID：1日2回投与

(2) 反復投与毒性試験⁴⁰⁾

動物種 (系統、性別、n/群)	投与 期間	投与量 [投与方法]	主な所見
ラット (Wistar、雌雄、20)	4週間	0、100、300、1,000mg/kg/日 [1日1回経口投与]	≥100mg/kg/日（雄のみ）： ・前立腺重量の減少 ・精巣上体重量の減少 ・前立腺及び精囊における分泌減少 ・胸腺重量の増加
ラット (Wistar、雌雄、20)	26週間	0、100、300、1,000mg/kg/日 [2回に分けて経口投与]	≥100mg/kg/日（雄のみ）： ・前立腺重量の減少 ・精巣重量の減少 ・前立腺及び精囊の萎縮 ・精巣上体重量の減少 ・精巣上体管径の縮小 ・下垂体前葉における空胞形成の増加 (軽微) ・乳腺の萎縮（軽微～軽度）
イヌ (ビーグル、雄、4)	4週間	0、50、200、800mg/kg/日 [1日1回給餌後に経口投与]	≥50mg/kg/日： ・前立腺：重量の減少、萎縮 ・精巣上体：重量の減少、精子の減少、 上皮の空胞化

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

動物種 (系統、性別、n/群)	投与 期間	投与量 [投与方法]	主な所見
イヌ (ビーグル、雌雄、8)	13週間	0、50、150、400mg/kg/日 [2回に分けて経口投与]	<ul style="list-style-type: none"> ≥50mg/kg/日 (雄のみ) : <ul style="list-style-type: none"> 前立腺: 重量の減少、萎縮 精巣上皮: 重量の減少、管径の縮小、上皮の萎縮
イヌ (ビーグル、雌雄、8)	39週間	0、50、150、400mg/kg/日 [2回に分けて経口投与]	<ul style="list-style-type: none"> ≥50mg/kg/日 (雄のみ) : <ul style="list-style-type: none"> 前立腺: 重量の減少、萎縮 精巣上皮: 重量の減少、管径の縮小、上皮の萎縮、精子の減少 50mg/kg/日 (雄のみ) : <ul style="list-style-type: none"> 精巣: 重量の増加、軽微な精細管拡張 150mg/kg/日 (雄のみ) : <ul style="list-style-type: none"> 精巣: 重量の増加、精子貯留 400mg/kg/日 (雄のみ) : <ul style="list-style-type: none"> 精巣: 重量の増加、精細管拡張、精細管の変性/萎縮、肉芽腫性炎症を伴う精細管内精子貯留

(3) 遺伝毒性試験 ⁴¹⁾

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*) では、突然変異誘発性は認められなかった。

一方、培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 (*in vitro*) において、ダロルタミドは高濃度 (200µg/mL以上) で染色体異常の発現頻度を増加させた。

In vitro 試験の結果を受け、ラットを用いた小核試験及びコメット試験を実施した。

雄性ラットに対し、ダロルタミド100～1,000mg/kg/日を3日間経口投与し、骨髄の多染色赤血球における小核誘発性、肝臓及び十二指腸におけるDNA損傷誘発性を検討したが、小核誘発性・DNA損傷誘発性ともに認められなかった。

(4) がん原性試験 ⁴²⁾

本剤は進行癌の治療を目的とした薬剤であることから、がん原性試験は実施していない。

なお、ラット及びイヌの長期反復投与毒性試験では、オフターゲットの毒性や増殖性病変は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験 ⁴³⁾

本剤の適応は男性患者に限られるため、胚・胎児発生毒性試験は実施していない。

雄性ラットを用いた受胎能試験は実施していないが、ラット及びイヌの反復投与毒性試験において、雄性生殖組織の萎縮性変化が認められ、本剤による受胎能の低下が予測された。

(6) 局所刺激性試験 ⁴⁴⁾

局所刺激性を検討するための独立した試験は実施していない。

なお、ラット及びイヌの反復投与毒性試験において、胃腸管の組織学的検討を行ったが、局所刺激性の所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験 (*in vitro*) ⁴⁵⁾

ダロルタミド及びその代謝物ケト・ダロルタミドは、290～320nmの光を吸収することから、光毒性試験を実施した。

培養マウス線維細胞を用いた *in vitro* 3T3 ニュートラルレッド取り込み光毒性試験を300nm以上の波長の光で実施したが、光毒性を示す所見は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: ニュベクオ[®]錠300mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分: ダロルタミド 劇薬

2. 有効期間

有効期間: 36ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当資料なし

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: あり

くすりのしおり: あり

その他の患者向け資材: ニュベクオを服用される方へ

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬: なし

同 効 薬: アーリーダ[®]錠60mg

イクスタンジ[®]錠40mg

イクスタンジ[®]錠80mg

ザイティガ[®]錠250mg

ザイティガ[®]錠500mg

7. 国際誕生年月日

2019年7月30日 (米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日: 2020年1月23日

承 認 番 号: 30200AMX00029000

薬価基準収載年月日: 2020年4月22日

販 売 開 始 年 月 日: 2020年5月26日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果の追加及び用法及び用量の追加: 2023年2月24日

追加された効能又は効果: 遠隔転移を有する前立腺癌

追加された用法及び用量: 〈遠隔転移を有する前立腺癌〉

ドセタキセルとの併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
該当しない

11. 再審査期間
8年: 2020年1月23日～2028年1月22日

12. 投薬期間制限に関する情報
該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ニューベクオ [®] 錠300mg	4291063F1025	4291063F1025	127963401	622796301

14. 保険給付上の注意
該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

番号	書 誌 事 項	PMID	資料番号
1)	バイエル薬品社内資料 [日本人の転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第 I 相試験 (試験17719)] 承認時評価資料	—	NUB0049
2)	バイエル薬品社内資料 [転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第 I/II 相試験 (試験17829)] 承認時評価資料	—	NUB0050
3)	バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験 (試験18426)] 承認時評価資料	—	NUB0373
4)	バイエル薬品社内資料 [非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験 (試験17712)] 承認時評価資料	—	NUB0044
5)	バイエル薬品社内資料 [試験17712: 有効性評価項目] 承認時評価資料	—	NUB0047
6)	バイエル薬品社内資料 [非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験 (試験17712) (最終解析)] 承認時評価資料	—	NUB0374
7)	Fizazi K, et al.: N Engl J Med.,380; 1235-1246 (2019)	30763142	—
8)	Fizazi K, et al.: N Engl J Med.,383; 1040-1049 (2020)	32905676	—
9)	バイエル薬品社内資料 [非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験 (試験17712) (日本人データ_臨床的有効性)] 承認時評価資料	—	NUB0158
10)	バイエル薬品社内資料 [非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験 (試験17712) (日本人データ_臨床的安全性)] 承認時評価資料	—	NUB0159
11)	バイエル薬品社内資料 [非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験 (試験17712) (治験薬と関連のある TEAEの発現例数及び割合_日本人集団、外国人集団)] 承認時評価資料	—	NUB0165
12)	バイエル薬品社内資料 [転移性去勢感受性前立腺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験 (試験17777)] 承認時評価資料	—	NUB0375
13)	バイエル薬品社内資料 [試験17777: 有効性評価項目] 承認時評価資料	—	NUB0376
14)	バイエル薬品社内資料 [試験17777: 安全性評価項目] 承認時評価資料	—	NUB0377
15)	Smith MR, et al.: N Engl J Med.,386; 1132-1142 (2022)	35179323	—
16)	Sweeney CJ, et al.: N Engl J Med. 373; 737-746 (2015)	26244877	—
17)	Moilanen AM, et al.: Sci Rep., 5; 12007 (2015)	26137992	—
18)	バイエル薬品社内資料 [<i>in vitro</i> における特性] 承認時評価資料	—	NUB0037
19)	バイエル薬品社内資料 [去勢雄マウスのVCaP異種移植モデル] 承認時評価資料	—	NUB0038
20)	Matsubara N, et al.: Cancer Chemother Pharmacol., 80; 1063-1072 (2017)	28801852	—
21)	バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたイトラコナゾール及びリファンピシンの薬物相互作用試験 (試験17726)] 承認時評価資料	—	NUB0052
22)	バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたミダゾラム及びダビガトランとの薬物相互作用試験 (試験18860)] 承認時評価資料	—	NUB0053
23)	バイエル薬品社内資料 [ドセタキセルとの薬物相互作用 (試験17777)] 承認時評価資料	—	NUB0378
24)	バイエル薬品社内資料 [母集団薬物動態解析 (試験17777)] 承認時評価資料	—	NUB0379

XI. 文 献

番号	書 誌 事 項	PMID	資料番号
25)	バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたマスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティ試験 (国外第 I 相試験17831)] 承認時評価資料	—	NUB0034
26)	バイエル薬品社内資料 [母集団薬物動態解析 (試験17712)] 承認時評価資料	—	NUB0029
27)	バイエル薬品社内資料 [薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 (試験17712)] 承認時評価資料	—	NUB0031
28)	バイエル薬品社内資料 [薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 (試験17777)] 承認時評価資料	—	NUB0380
29)	バイエル薬品社内資料 [バイオアベイラビリティ及び吸収] 承認時評価資料	—	NUB0032
30)	バイエル薬品社内資料 [臓器・組織分布] 承認時評価資料	—	NUB0035
31)	バイエル薬品社内資料 [分布] 承認時評価資料	—	NUB0033
32)	バイエル薬品社内資料 [代謝] 承認時評価資料	—	NUB0036
33)	バイエル薬品社内資料 [<i>in vitro</i> における代謝] 承認時評価資料	—	NUB0055
34)	バイエル薬品社内資料 [その他の薬物動態試験] 承認時評価資料	—	NUB0056
35)	バイエル薬品社内資料 [肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者を対象とした海外第 I 相臨床試験 (試験17721)] 承認時評価資料	—	NUB0030
36)	バイエル薬品社内資料 [健康男女被験者を対象としたロスバスタチンとの薬物相互作用試験 (試験17723)] 承認時評価資料	—	NUB0051
37)	バイエル薬品社内資料 [安全性薬理試験] 承認時評価資料	—	NUB0039
38)	バイエル薬品社内資料 [副次的薬理試験] 承認時評価資料	—	NUB0057
39)	バイエル薬品社内資料 [単回投与毒性試験] 承認時評価資料	—	NUB0040
40)	バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性試験] 承認時評価資料	—	NUB0041
41)	バイエル薬品社内資料 [遺伝毒性試験] 承認時評価資料	—	NUB0042
42)	バイエル薬品社内資料 [がん原性試験] 承認時評価資料	—	NUB0064
43)	バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性] 承認時評価資料	—	NUB0063
44)	バイエル薬品社内資料 [局所刺激性試験] 承認時評価資料	—	NUB0065
45)	バイエル薬品社内資料 [光毒性] 承認時評価資料	—	NUB0043

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国又は地域名	米国
会社名	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
販売名	NUBEQA [®] tablets 300mg
剤形・規格	1錠中ダロルタミド300mg含有
承認年月	2019年7月
効能・効果	1 INDICATIONS AND USAGE NUBEQA is indicated for the treatment of adult patients with: · non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC) · metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with docetaxel.
用法・用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Recommended Dosage <u>nmCRPC and mHSPC</u> The recommended dose of NUBEQA is 600 mg (two 300 mg tablets) taken orally, twice daily, with food. Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity occurs. Patients receiving NUBEQA should also receive a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog concurrently or have had a bilateral orchiectomy. Advise patients to swallow tablets whole with food, to take any missed dose as soon as they remember prior to the next scheduled dose, and not to take two doses together to make up for a missed dose. <u>mHSPC</u> For patients with mHSPC treated with NUBEQA in combination with docetaxel, administer the first of 6 cycles of docetaxel within 6 weeks after the start of NUBEQA treatment. Refer to docetaxel prescribing information for additional dosing information, including dosage modifications. Treatment with NUBEQA may be continued until disease progression or unacceptable toxicity, even if a cycle of docetaxel is delayed, interrupted, or discontinued. 2.2 Dosage Modification If a patient experiences a greater than or equal to Grade 3 or an intolerable adverse reaction, withhold NUBEQA or reduce dosage to 300 mg twice daily until symptoms improve. NUBEQA may be resumed at a dose of 600 mg twice daily, when adverse reaction returns to baseline. Dosage reduction below 300 mg twice daily is not recommended. For patients who experience ischemic heart disease or seizure, additional dose modifications may be required. 2.3 Recommended Dosage in Patients with Severe Renal Impairment For patients with severe renal impairment (eGFR 15–29 mL/min/1.73 m ²) not receiving hemodialysis, the recommended dose of NUBEQA is 300 mg twice daily. 2.4 Recommended Dosage in Patients with Moderate Hepatic Impairment For patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B), the recommended dose of NUBEQA is 300 mg twice daily.

XII. 参考資料

国又は地域名	EU
会社名	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
販売名	NUBEQA [®] tablets 300mg
剤形・規格	1錠中ダロルタミド300mg含有
承認年月	2020年3月
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>NUBEQA is indicated for the treatment of adult men with</p> <ul style="list-style-type: none"> - non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC) who are at high risk of developing metastatic disease. - metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with docetaxel and androgen deprivation therapy.
用法・用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Treatment should be initiated and supervised by a specialist physician experienced in treatment of prostate cancer.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>The recommended dose is 600 mg darolutamide (two tablets of 300 mg) taken twice daily, equivalent to a total daily dose of 1200 mg.</p> <p>Darolutamide should be continued until disease progression or unacceptable toxicity.</p> <p>Medical castration with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogue should be continued during treatment of patients not surgically castrated.</p> <p><u>metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC)</u></p> <p>mHSPC patients should start darolutamide in combination with docetaxel. The first of 6 cycles of docetaxel should be administered within 6 weeks after the start of darolutamide treatment. The recommendation in the product information of docetaxel should be followed. Treatment with darolutamide should be continued until disease progression or unacceptable toxicity even if a cycle of docetaxel is delayed, interrupted, or discontinued.</p> <p><u>Missed dose</u></p> <p>If a dose is missed, the dose should be taken as soon as the patient remembers prior to the next scheduled dose. The patient should not take two doses together to make up for a missed dose.</p> <p><u>Dose modification</u></p> <p>If a patient experiences a \geq Grade 3 toxicity or an intolerable adverse reaction related to darolutamide, dosing should be withheld or reduced to 300 mg twice daily until symptoms improve. Treatment may then be resumed at a dose of 600 mg twice daily.</p> <p>Dose reduction below 300 mg twice daily is not recommended, because efficacy has not been established.</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><u>Elderly</u></p> <p>No dose adjustment is necessary in elderly patients.</p> <p><u>Renal impairment</u></p> <p>No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate renal impairment.</p> <p>For patients with severe renal impairment (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m²) not receiving haemodialysis, the recommended starting dose is 300 mg twice daily.</p> <p><u>Hepatic impairment</u></p> <p>No dose adjustment is necessary for patients with mild hepatic impairment. The available data on darolutamide pharmacokinetics in moderate hepatic impairment is limited. Darolutamide has not been studied in patients with</p>

XII. 参考資料

	<p>severe hepatic impairment. For patients with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh Classes B and C), the recommended starting dose is 300 mg twice daily.</p> <p><i>Paediatric population</i> There is no relevant use of darolutamide in the paediatric population.</p> <p><u>Method of administration</u> NUBEQA is for oral use. The tablets should be taken whole with food.</p>
--	--

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果

- 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌
- 遠隔転移を有する前立腺癌

「効能又は効果に関連する注意」は「V.2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

用法及び用量

〈遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌〉

通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈遠隔転移を有する前立腺癌〉

ドセタキセルとの併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

「用法及び用量に関連する注意」は「V.4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する記載

日本の電子添文では、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項は、設定されていない。

米国の添付文書の記載は、以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年10月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> The safety and efficacy of NUBEQA have not been established in females. Based on its mechanism of action, NUBEQA can cause fetal harm and loss of pregnancy. Animal embryo-fetal developmental toxicology studies were not conducted with darolutamide. There are no human data on the use of NUBEQA in pregnant females. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> The safety and efficacy of NUBEQA have not been established in females. There are no data on the presence of darolutamide or its metabolites in human milk, the effect on the breastfed child, or the effect on milk production. 8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Contraception</u> <i>Males</i> Based on the mechanism of action, advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 1 week after the last dose of NUBEQA. <u>Infertility</u> <i>Males</i> Based on animal studies, NUBEQA may impair fertility in males of reproductive potential.

(2) 小児に関する記載

日本の電子添文の記載は、以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
--

米国の添付文書では、小児に対する安全性と有効性は確立していないことが記載されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年10月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of NUBEQA in pediatric patients have not been established.

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

ニューベクオ錠 電子添文



(01)14987341113343

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。

<https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi.HowToUse.pdf>



Bayer

製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://pharma.bayer.jp>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)