日本標準商品分類番号：874291

医薬品リスク管理計画対象製品

総合製品情報概要

2026年3月作成

効能・効果追加※

抗悪性腫瘍剤/アンドロゲン受容体阻害剤

ニュベクオ®錠300mg

NUBEQA® tablets 300mg　ダロルタミド錠

薬価基準収載

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）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

※：アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

Bayer

INDEX

開発の経緯 1

特徴 2

製品情報（ドラッグインフォメーション） 3

禁忌 …… 3
組成・性状 …… 3
効能又は効果・効能又は効果に関連する注意 …… 3
用法及び用量・用法及び用量に関連する注意 …… 4
重要な基本的注意 …… 4
特定の背景を有する患者に関する注意 …… 5
相互作用 …… 5
副作用 …… 6
適用上の注意 …… 6
その他の注意 …… 6

臨床成績 7

〈非転移性去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）〉
国際共同第Ⅲ相試験：ARAMIS …… 7
国際共同第Ⅲ相試験（ARAMIS）における全副作用 …… 17
〈転移性去勢感受性前立腺癌（mCSPC）〉
国際共同第Ⅲ相試験：ARASENS …… 21
国際共同第Ⅲ相試験（ARASENS）における全副作用 …… 33
〈アンドロゲン受容体（AR）陽性唾液腺癌〉
国内第Ⅱ相試験：DISCOVARY（併用群） …… 39
国内第Ⅱ相試験［DISCOVARY（併用群）］における全副作用 …… 48

薬物動態 49

血中濃度 …… 49
吸収 …… 56
分布 …… 56
代謝 …… 57
排泄 …… 58

薬効薬理 59

作用機序 59
非臨床試験 60

安全性薬理試験及び毒性試験 63

安全性薬理試験 63
毒性試験 64

有効成分に関する理化学的知見 66

製剤学的事項 66

取扱い上の注意 66

包装 67

関連情報 67

主要文献 68

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 69

開発の経緯

ニュベクオ®錠300mg（一般名 ダロルタミド：以下、ニュベクオ）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す。ニュベクオは、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す。

ニュベクオは、*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ました。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ました。

ニュベクオの臨床開発は、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りました。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相試験及び海外第Ⅰ相試験の検討から、以後の試験での用法・用量を600mg 1日2回投与に設定しました。

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）併用下でニュベクオ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）］が開始されました。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ニュベクオの忍容性、薬物動態が検討されました。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試験に参加しました。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ました。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ました。

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/m^{2}を3週間間隔で6サイクル）併用下でニュベクオ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）］が開始されました。本邦からは、148例の日本人患者がARASENS試験に参加しました。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が追加されました。

また、2020年からは、AR陽性の根治不能かつ手術及び放射線療法の適応とならない局所進行又は再発・転移唾液腺癌患者を対象に、ニュベクオの有効性及び安全性を評価することを目的とした医師主導の国内第Ⅱ相試験［試験20260（DISCOVARY試験）］が開始され、2022年からは、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（LH-RH）アゴニストであるゴセレリン酢酸塩（以下、ゴセレリン）との併用群が追加されました。DISCOVARY試験（併用群）の成績に基づき、本邦では、2025年5月に製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2026年3月に「アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌」に対する効能又は効果が追加されました。

4. 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
○アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

特 徴

1. ニュベクオは、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す（p66参照）。

*：極性基を有するピラゾール環など

2. ニュベクオは、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、腫瘍増殖抑制効果を示しました（マウス）（p60、62参照）。

3. 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$AUC_{0\text{-}t_{last}}$は、血漿の1.9～3.9%でした（p56参照）。

4. 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）に対するニュベクオ群（ニュベクオ+ADT）の優越性が検証されました（ハザード比 0.413〔95%CI：0.341～0.500〕、p＜0.000001、検証的解析結果）*1（p9参照）。

＊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。

5. ADT開始後12週間以内の転移性去勢感受性前立腺癌患者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）に対するニュベクオ群（ニュベクオ+ADT+ドセタキセル）の優越性が検証されました（ハザード比 0.675〔95%CI：0.568～0.801〕、p＜0.0001、検証的解析結果）*2（p23参照）。

＊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。

6. AR陽性の根治不能かつ手術及び放射線療法の適応とならない局所進行又は再発・転移唾液腺癌患者33例を対象とした国内第Ⅱ相試験［DISCOVARY試験：併用群（ニュベクオ＋ゴセレリン）］において、主要評価項目である中央判定により確定された客観的奏効率は45.2%〔90% CI：29.7～61.3〕であり、90% CIの下限は閾値奏効率である15%を上回りました（p＜0.0001、検証的解析結果）*3（p41参照）。

＊3：p値は正確な二項検定（有意水準：片側0.05）により算出した。

7. 重大な副作用として、心臓障害が報告されています。主な副作用（発現頻度5%以上）は、ほてり及び疲労でした。
詳細については、電子添文（副作用及び臨床成績の安全性の結果）をご参照ください。

製品情報（ドラッグインフォメーション）

**2026年3月改訂（第7版、効能変更、用法及び用量変更）
*2024年1月改訂（第6版）

禁忌

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

** 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

組成・性状

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

剤形	フィルムコーティング錠	色調	白色
外形			
長径	16mm	短径	8mm
厚さ	5mm	質量	618.0mg
識別コード	300 BAYER		

効能又は効果

4. 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
** ○アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

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

〈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〉

5.1 「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］

〈アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉

** 5.2 アンドロゲン受容体陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。［17.1.3参照］

用法及び用量

6. 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。
〈アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉
** ゴセレリン酢酸塩との併用において、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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 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300mg1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。
〈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〉
7.2 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。
〈アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉
** 7.3 ゴセレリン酢酸塩との併用に際しては、通常、成人にはゴセレリン1回3.6mgを前腹部に4週間間隔で皮下投与する。

重要な基本的注意

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。
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。[11.1.1参照]
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。

特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。[16.6.2参照]

** 9.4 生殖能を有する者

9.4.1 男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[9.5参照]

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

** 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。類薬のアンドロゲン受容体阻害剤を用いた動物実験において、雄胎児の雌化及び催奇形性を含む生殖発生毒性が認められている。[2.2、9.4.1、9.4.2参照]

** 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、本剤はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

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。

相互作用

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3A4によって代謝される。また、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。[16.4参照]

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。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

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）。[10.2参照]

16.7.2 ロスバスタチン

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）。[10.2参照]

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。

11.1 重大な副作用

** 11.1.1 心臓障害（1.2%）

不整脈等の心臓障害があらわれることがある。[8.2参照]

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	そう痒症
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

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ　ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ

適用上の注意

14. 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。

その他の注意

15. その他の注意

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。

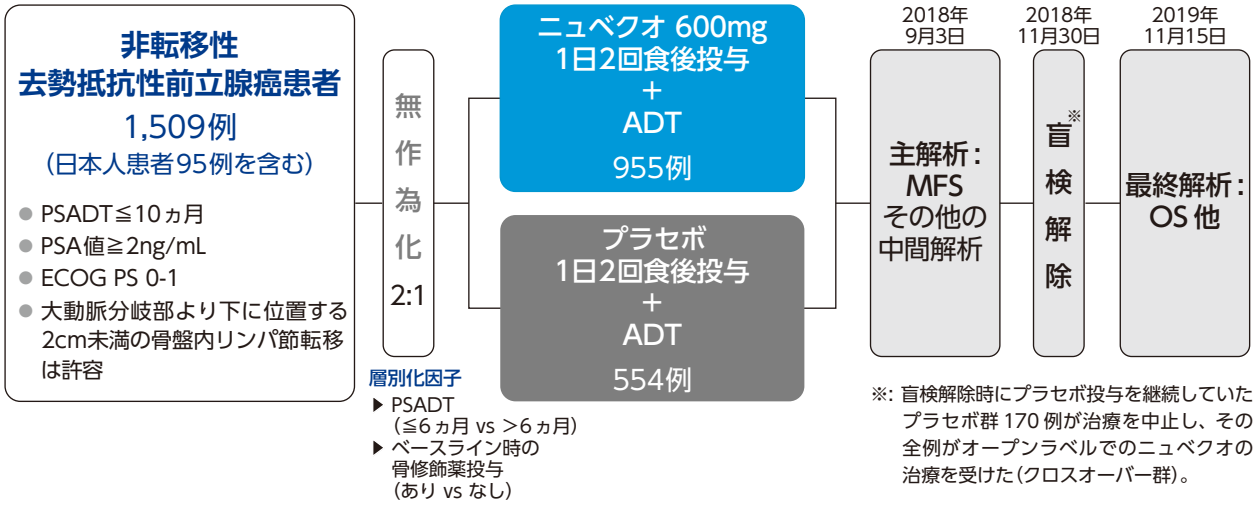
臨床成績

ARAMIS試験（nmCRPC）

国際共同第Ⅲ相試験：ARAMIS（海外データ、日本人データを含む）[1～5)]

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



※：盲検解除時にプラセボ投与を継続していたプラセボ群170例が治療を中止し、その全例がオープンラベルでのニュベクオの治療を受けた（クロスオーバー群）。

目的	ハイリスクの非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象として、無転移生存期間（MFS）についてニュベクオのプラセボに対する優越性を検討する。
対象	化学療法歴のないPSA倍加時間（PSADT）が10ヵ月以下の非転移性*1去勢抵抗性前立腺癌患者
投与方法	ニュベクオ群又はプラセボ群に2:1の割合で無作為化し、アンドロゲン遮断療法（ADT）継続下で盲検にて投与した。 ●ニュベクオ群：ニュベクオ600mgを1日2回食後に経口投与＋ADT ●プラセボ群　：プラセボを1日2回食後に経口投与＋ADT 遠隔転移が確認されるまで、又は忍容できない有害事象が認められるまで投与を継続した。
評価項目	［主要評価項目］　無転移生存期間（MFS）*2（検証的な解析項目） ［副次評価項目］　全生存期間（OS）、疼痛増悪までの期間、化学療法の初回開始までの期間、症候性骨関連事象（SSE）発現までの期間 ［その他の評価項目］無増悪生存期間（PFS）、PSA増悪までの期間、PSA奏効率、前立腺癌関連の侵襲的治療開始までの期間、抗腫瘍薬による後治療開始までの期間、QOLなど ［安全性の評価項目］有害事象、バイタルサイン、心電図、理学的検査、臨床検査
解析計画	●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事前規定されていた。 ●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。

*1：試験薬投与開始前42日以内に撮像した画像（骨シンチグラフィー、CT/MRI）で検知可能な転移が存在する患者、又は転移の既往のある患者は除外された（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）。

*2：無作為化時点から、転移が確認された日又は死亡日（死因は問わず）のいずれか早い時点までの期間と定義した。

MFS: Metastasis-Free Survival　PSADT: PSA Doubling Time　SSE: Symptomatic Skeletal Event

1）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
2）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
3）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
4）Fizazi K, et al.: N Engl J Med., 380; 1235-1246（2019）本研究はバイエル、共同開発したOrion Corporation Orion Pharma（Orion社）の資金により実施された。著者には、バイエル、Orion社から講演料・コンサルタント料等を受領した者、およびバイエルの社員2名、Orion社の社員2名が含まれる。
5）Fizazi K, et al.: N Engl J Med., 383; 1040-1049（2020）本研究はバイエル、共同開発したOrion Corporation Orion Pharma（Orion社）の資金により実施された。著者には、バイエル、Orion社から講演料・コンサルタント料等を受領した者、およびバイエルの社員3名、Orion社の社員2名が含まれる。

ARAMIS試験（nmCRPC）

患者背景

解析対象となった1,509例の患者背景は、以下のとおりです。
なお、アジア太平洋地域の186例のうち、日本人は95例でした。

		ニュベクオ群（n＝955）	プラセボ群（n＝554）
年齢 中央値［範囲］		74歳［48～95］	74歳［50～92］
地域	北米	108　(11%)	76　(14%)
	アジア太平洋	119　(12%)	67　(12%)
	その他*1	728　(76%)	411　(74%)
初回診断からの期間 中央値［範囲］		86.2ヵ月［2.6～337.5］	84.2ヵ月［0.5～344.7］
診断時のGleasonスコア	＜7	217 (22.7%)	142 (25.6%)
	≧7	711 (74.5%)	395 (71.3%)
	不明	27　(2.8%)	17　(3.1%)
診断時の原発巣の進行度（T分類）	T1※	132 (13.8%)	67 (12.1%)
	T2※	294 (30.8%)	195 (35.2%)
	T3※	415 (43.5%)	216 (39.0%)
	T4	42　(4.4%)	26　(4.7%)
	TX	46　(4.8%)	35　(6.3%)
	不明	26　(2.7%)	15　(2.7%)
ベースライン時のリンパ節転移	あり	100 (10.5%)	66 (11.9%)
	なし	855 (89.5%)	488 (88.1%)
ベースライン時のPSA値 中央値［範囲］		9.0ng/mL［0.3～858.3］	9.7ng/mL［1.5～885.2］
ベースライン時のPSADT	中央値［範囲］	4.4ヵ月［0.7～11.0］	4.7ヵ月［0.7～13.2］
	≦6ヵ月	667　(70%)	371　(67%)
	＞6ヵ月	288　(30%)	183　(33%)
血清テストステロン値 中央値［範囲］*2		0.6nmol/L［0.2～25.9］	0.6nmol/L［0.2～7.3］
ECOG PS	0	650　(68%)	391　(71%)
	1	305　(32%)	163　(29%)
ベースライン時の骨修飾薬投与	あり	31　(3%)	32　(6%)
	なし	924　(97%)	522　(94%)
ホルモン療法の前治療数*3	1レジメン	177　(19%)	103　(19%)
	≧2レジメン	727　(76%)	420　(76%)
	該当なし*4	51　(5%)	31　(6%)

＊1：主に欧州諸国が含まれる（欧州諸国以外の国の患者は15%）。

＊2：スクリーニング時又はDay1に測定したテストステロン値を使用。すべての患者でテストステロン1.7nmol/L未満で選択基準を満たした。

＊3：使用頻度が高いホルモン療法（全患者の10%以上が使用）は、リュープロレリン（52%）、ゴセレリン（32%）、triptorelin（29%・国内未承認）、ビカルタミド（66%）、フルタミド（13%）、cyproterone（11%・国内未承認）であった。

＊4：両側精巣摘除術を受けた患者が含まれる。

※：T1、T2、T3の内訳は下記の通りであった。

［ニュベクオ群のT1］T1:19例（2.0%）、T1a:5例（0.5%）、T1b:9例（0.9%）、T1c:99例（10.4%）

［プラセボ群のT1］T1:13例（2.3%）、T1a:0例、T1b:1例（0.2%）、T1c:53例（9.6%）

［ニュベクオ群のT2］T2:110例（11.5%）、T2a:32例（3.4%）、T2b:55例（5.8%）、T2c:97例（10.2%）

［プラセボ群のT2］T2:58例（10.5%）、T2a:27例（4.9%）、T2b:38例（6.9%）、T2c:72例（13.0%）

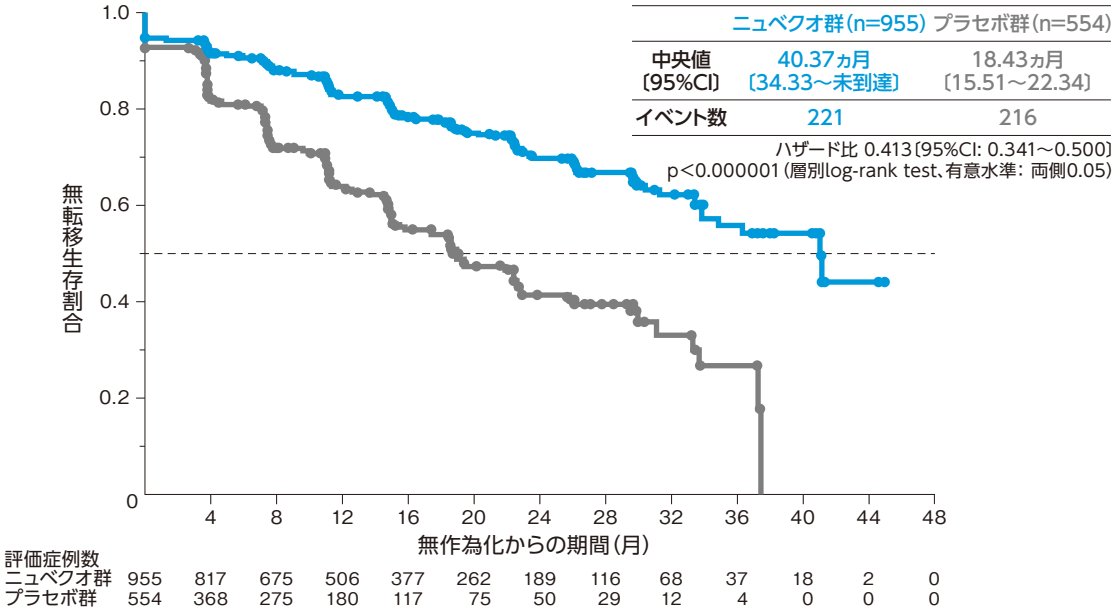
［ニュベクオ群のT3］T3:172例（18.0%）、T3a:113例（11.8%）、T3b:130例（13.6%）

［プラセボ群のT3］T3:87例（15.7%）、T3a:49例（8.8%）、T3b:80例（14.4%）

ARAMIS試験（nmCRPC）

無転移生存期間（MFS）*【主要評価項目：主解析時、検証的解析結果】

ニュベクオ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、優越性が検証されました。MFSの中央値は、ニュベクオ群で40.37ヵ月、プラセボ群で18.43ヵ月でした。



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）

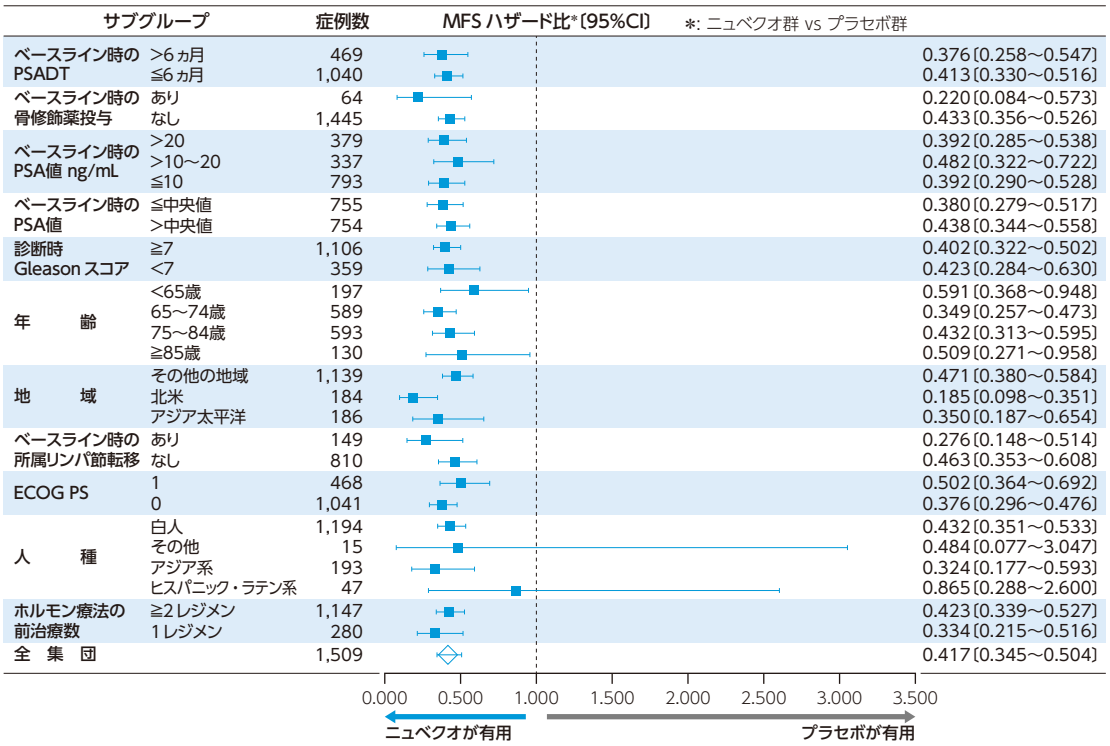
MFS：無作為割付け時点から、転移が確認された日又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い方が認められるまでの期間と定義した。転移確認前で、腫瘍評価が2回以上連続で行われなかった後の死亡は打ち切りとした。

＊：中央判定による画像再評価においてベースライン時の遠隔転移が判明した89例（ニュベクオ群50例、プラセボ群39例）については、無作為割付け時点でのイベントとした。

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）

MFSのサブグループ解析【主解析時】

ベースライン時のPSA倍加時間（PSADT）、PSA値、Gleasonスコアを含む、事前に規定された全てのサブグループにおいて、点推定値が1を下回りました。

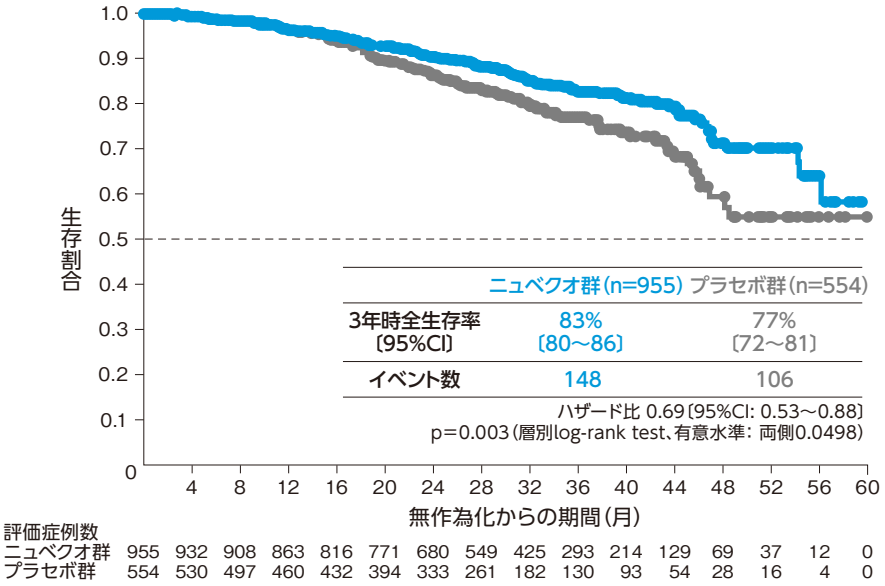


層別化をしていない単変量でのCox回帰モデルによる。

ARAMIS試験（nmCRPC）

全生存期間（OS）【副次評価項目：最終解析時】

最終解析において、プラセボ群に対するニュベクオ群のハザード比は0.69〔95%CI: 0.53～0.88〕、p＝0.003であり、ニュベクオ群で有意なOSの延長が認められました。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ニュベクオ群83%、プラセボ群77%でした。



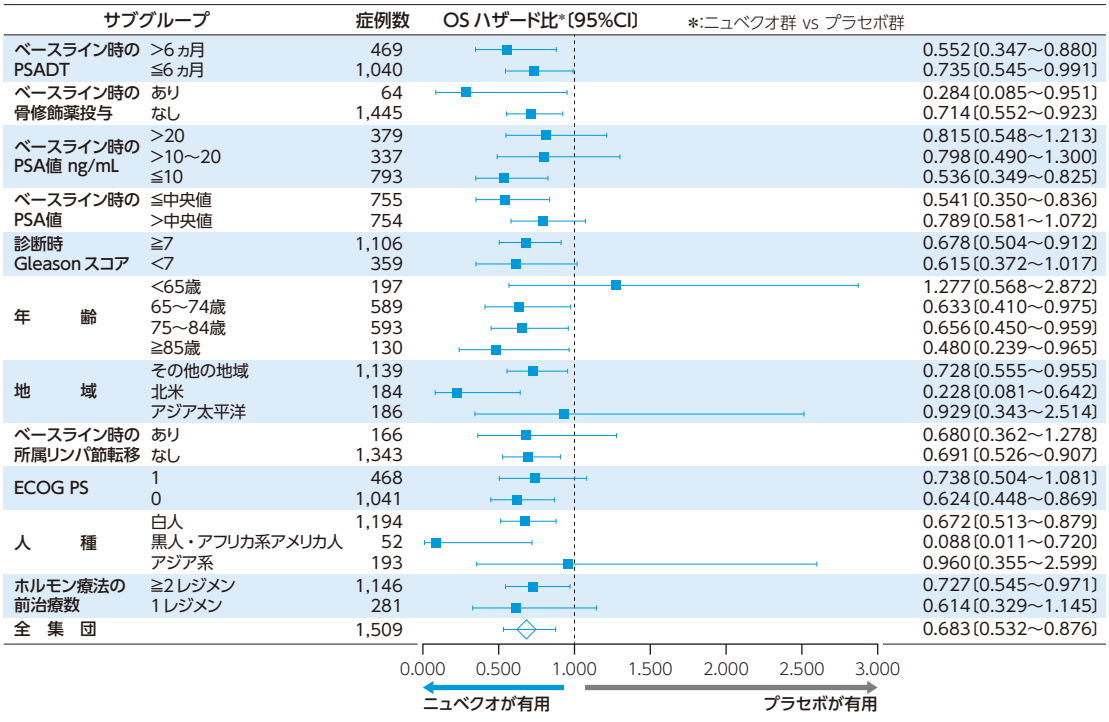
Fizazi K, et al. N Engl J Med 2020; 383(11): 1040-1049
Copyright ©2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

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）
OS：無作為割付け日からあらゆる原因による死亡までの期間と定義した。

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）

OSのサブグループ解析【最終解析時】

事前に規定されたサブグループ解析の結果は、次のとおりでした。



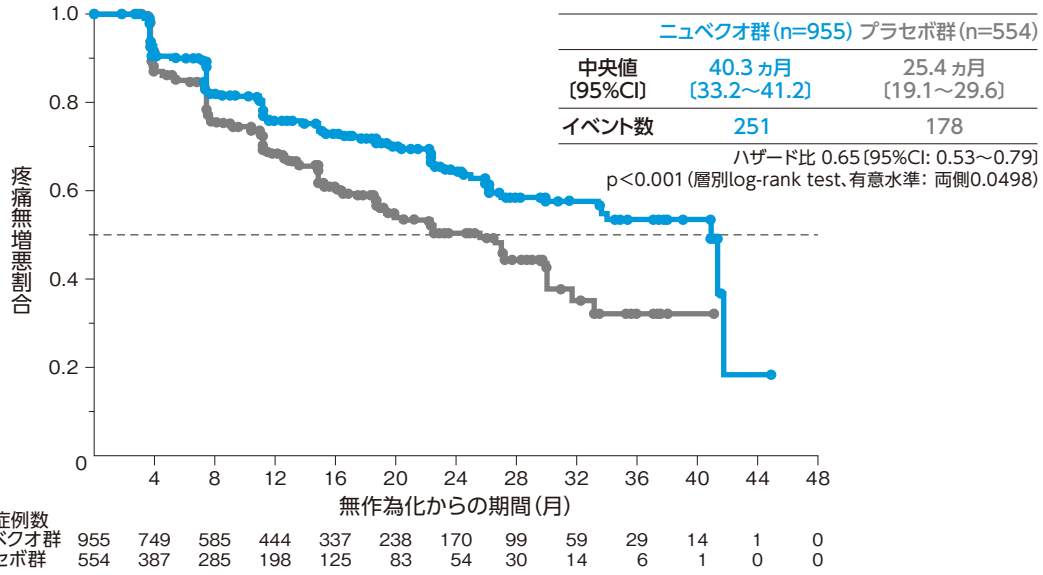
Fizazi K, et al. N Engl J Med 2020; 383(11): 1040-1049
Copyright ©2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

層別化をしていない単変量でのCox回帰モデルによる。

ARAMIS試験（nmCRPC）

疼痛増悪までの期間【副次評価項目：最終解析時*】

ニュベクオ群のプラセボ群に対するハザード比は0.65〔95%CI: 0.53～0.79〕、p＜0.001であり、ニュベクオ群で疼痛増悪までの期間の有意な延長が認められました。疼痛増悪までの期間の中央値は、ニュベクオ群で40.3ヵ月、プラセボ群で25.4ヵ月でした。



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）

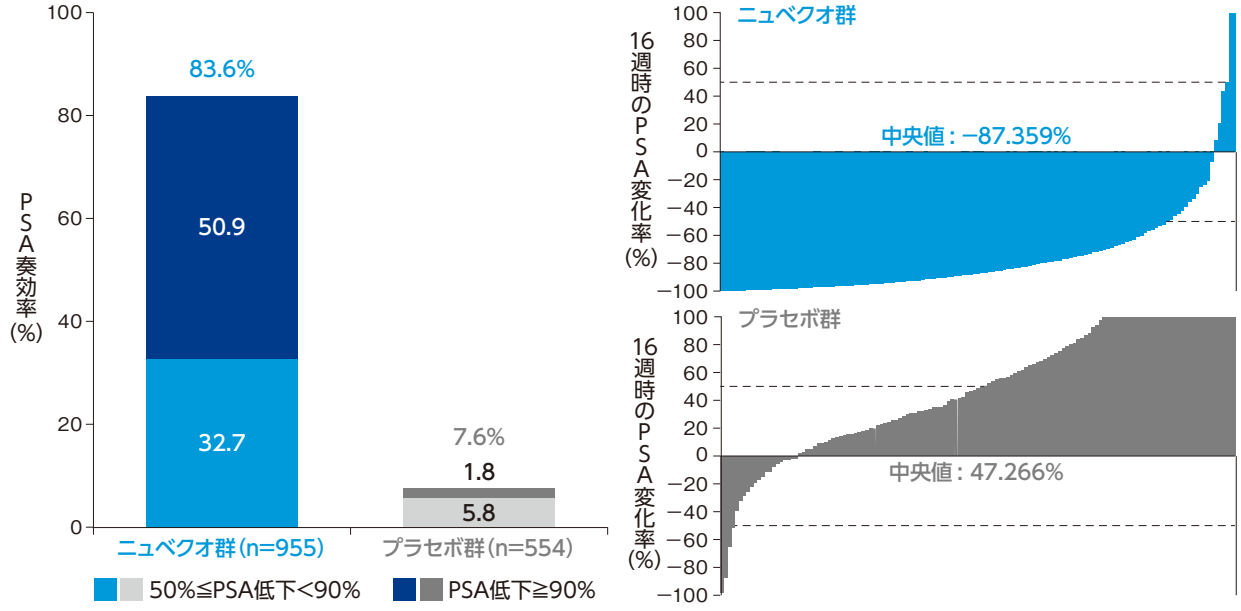
疼痛増悪までの期間：無作為割付け日から疼痛増悪までの期間と定義した。疼痛増悪とは、BPI-SFの質問3におけるベースライン（第1日のスコア）からベースライン後のスコア（過去24時間の最悪の痛みの7日間の平均値）の2点以上の増加、又は疼痛に対する短時間作用型又は長時間作用型のオピオイドの投与開始のいずれか早い方と定義した。他の非オピオイド鎮痛薬の使用開始又は変更は、疼痛増悪の評価には使用しない。

*：主解析時（データカットオフ：2018年9月3日）のデータを使用して解析した。

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）

PSA奏効率*【その他の評価項目：主解析時】

16週時のPSA変化率の中央値は、ニュベクオ群で−87.359%、プラセボ群で47.266%でした。
試験全体のPSA奏効率（ベースラインから50%以上低下）は、ニュベクオ群で83.6%（798/955例）、プラセボ群で7.6%（42/554例）でした。



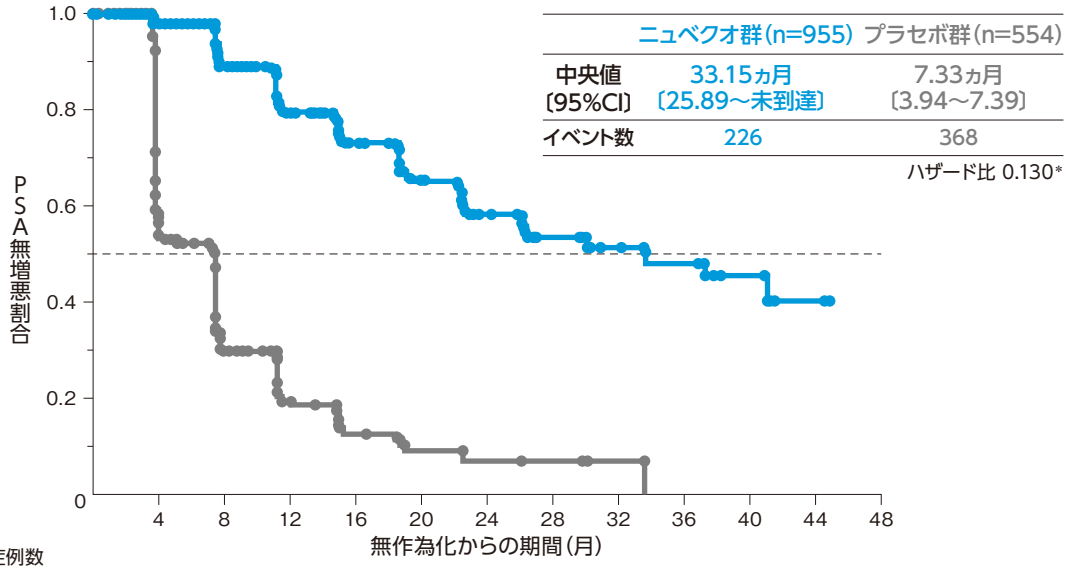
PSA奏効：ベースラインから50%以上のPSA値の低下と定義した。

*：ニュベクオ群の95例、プラセボ群の43例で、PSA変化率が測定不能であった。16週より前に試験薬が中止された患者については、16週時前のPSA値にて評価した。16週時のPSA変化率におけるPSA上昇例の測定値は、上限を100%として図示した。

ARAMIS試験（nmCRPC）

PSA増悪までの期間【その他の評価項目：主解析時】

PSA増悪までの期間の中央値は、ニュベクオ群で33.15ヵ月、プラセボ群で7.33ヵ月でした（ハザード比 0.130*）。



	ニュベクオ群（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

ハザード比 0.130*

評価症例数													
ニュベクオ群	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

PSA増悪までの期間：無作為割付けから、PSA増悪が最初に認められるまでの期間と定義した。PSA増悪とは、PCWG2基準に従い、ベースライン時又はベースライン後の最低値から変化率で25%以上、かつ実測値で2ng/mL以上の上昇を認めた場合と定義した。これを、3週間以上が経過してから連続して測定する2回目の測定値により確認する。なお、16週時以前に認められるPSAの上昇は、PSA増悪とはみなさない。

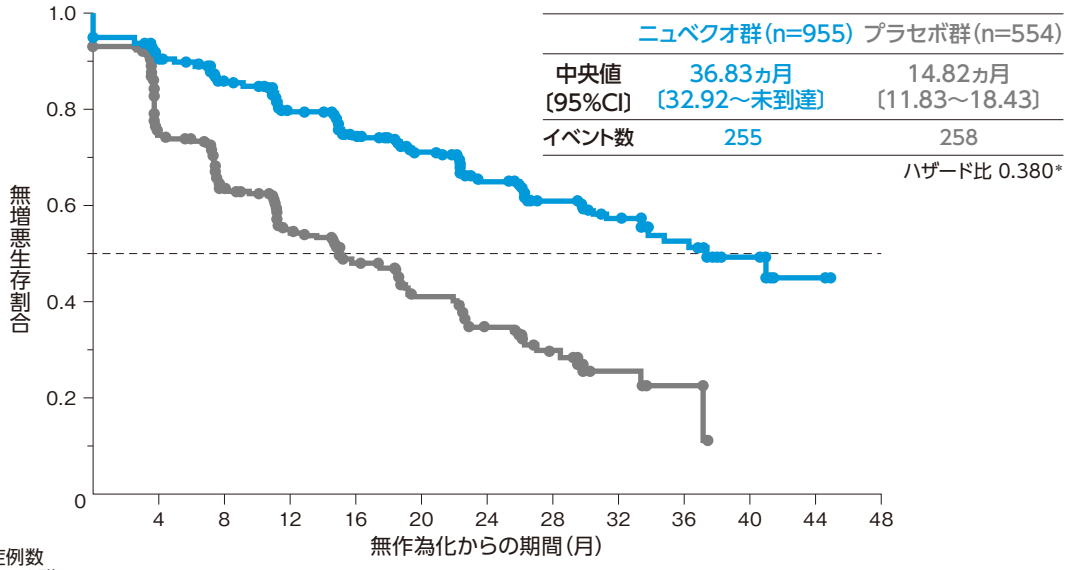
PCWG2：Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2

*：その他の評価項目の検定結果は参考値であるため、ハザード比のみを記載した。

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）

無増悪生存期間（PFS）【その他の評価項目：主解析時】

PFSの中央値は、ニュベクオ群で36.83ヵ月、プラセボ群で14.82ヵ月でした（ハザード比 0.380*）。



	ニュベクオ群（n=955）	プラセボ群（n=554）
中央値〔95%CI〕	36.83ヵ月〔32.92～未到達〕	14.82ヵ月〔11.83～18.43〕
イベント数	255	258

ハザード比 0.380*

評価症例数													
ニュベクオ群	955	808	663	496	364	251	179	108	65	37	17	2	0
プラセボ群	554	345	252	160	104	66	45	23	9	3	0	0	0

PFS：無作為割付け日から盲検下の中央判定による画像診断に基づく病勢進行（骨盤リンパ節の増大及び大動脈分岐の上方又は下方の新規のリンパ節転移を含む）が認められた日、又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。

*：その他の評価項目の検定結果は参考値であるため、ハザード比のみを記載した。

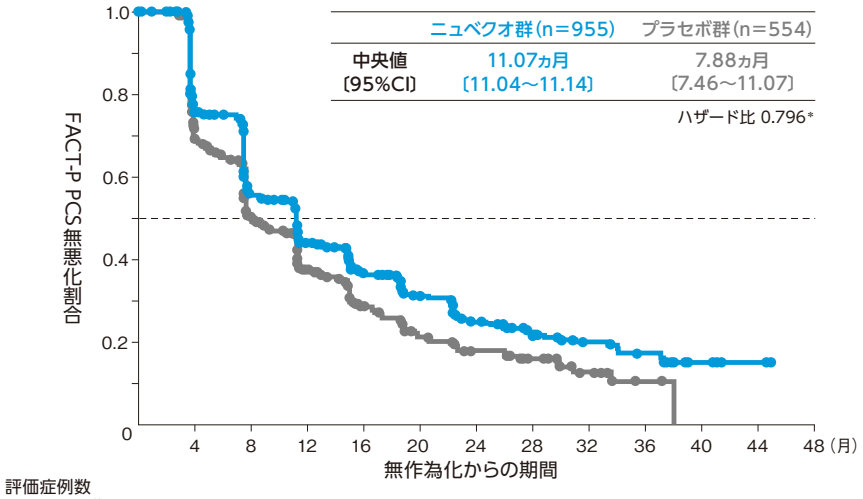
追跡期間中央値：17.9ヵ月（主解析時のデータカットオフ：2018年9月3日）

ARAMIS試験（nmCRPC）

【参考情報：健康関連QOLアウトカム】

FACT-P PCS悪化までの期間【その他の評価項目：主解析時】

FACT-P PCS悪化までの期間の中央値は、ニュベクオ群で11.07ヵ月、プラセボ群で7.88ヵ月でした（ハザード比 0.796*）。



FACT-P PCS悪化までの期間：ベースラインと比較してPCSスコアが3ポイント以上低下した場合、前立腺癌関連QOL悪化が生じたものと定義した。FACT-P PCSは、前立腺癌に特異的な下位尺度である「腸症状2項目」「前立腺癌関連症状8項目」「尿症状2項目」から成るQOL質問票であり、患者自身が5段階で評価する。スコアの範囲は0～48であり、スコアが高いほど、前立腺癌関連QOLが良好であることを示す。

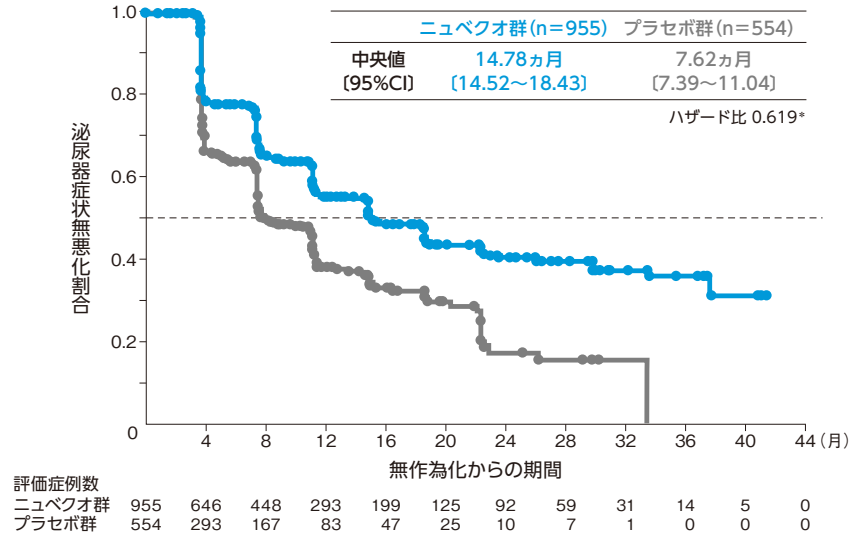
FACT-P PCS：Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Prostate Cancer Subscale

*：その他の評価項目の検定結果は参考値であるため、ハザード比のみを記載した。

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）

EORTC-QLQ-PR25 泌尿器症状悪化までの期間【その他の評価項目：主解析時】

泌尿器症状悪化までの期間の中央値は、ニュベクオ群で14.78ヵ月、プラセボ群で7.62ヵ月でした（ハザード比 0.619*）。



泌尿器症状悪化までの期間：ベースラインからEORTC-QLQ-PR25 泌尿器症状スコアが8ポイント以上上昇した場合、泌尿器症状の悪化が生じたものと定義した。EORTC-QLQ-PR25は、前立腺癌に特異的な下位尺度である「尿症状8項目」「失禁補助具の使用1項目」「腸症状4項目」「ホルモン療法関連症状6項目」「性的活動2項目」「性的機能4項目」から成るQOL質問票であり、患者自身が4段階で評価する。スコアの範囲は0～100であり、スコアが高いほど、症状のレベルが高いことを示す。

EORTC-QLQ-PR25：European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Prostate 25

*：その他の評価項目の検定結果は参考値であるため、ハザード比のみを記載した。

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）

ARAMIS試験（nmCRPC）

副次評価項目とその他の評価項目【最終解析時】

ニュベクオ群、プラセボ群における、副次評価項目とその他の評価項目の最終解析時の結果は、次のとおりでした。

		ニュベクオ群（n＝955）		プラセボ群（n＝554）		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		
副次評価項目[*2]	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[*4]	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
その他の評価項目[*2, 3]	前立腺癌関連の侵襲的治療開始までの期間	94%	45	87%	53	0.42	―
	抗腫瘍薬による後治療開始までの期間	88%	85	70%	105	0.36	―

〔 〕: 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: その他の評価項目の検定結果は参考値であるため、ハザード比のみを記載した。
*4: 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）
化学療法の初回開始までの期間：前立腺癌に対する細胞傷害性薬剤による化学療法の初回開始までの期間と定義した。
SSE発現までの期間：無作為割付け日からSSEの初回発現までの期間。SSEは、骨関連症状の緩和のための外部照射の使用、新規の症候性病的骨折の発現、脊髄圧迫の出現、又は腫瘍関連の整形外科的処置のいずれか早く認められたものと定義した。SSEが発現しなかった被験者は、最終来院日又はSSE評価日で打ち切りとした。
前立腺癌関連の侵襲的治療開始までの期間：無作為割付け日から前立腺癌関連の初回侵襲的治療の実施日までの期間と定義した。前立腺癌関連の侵襲的治療とは、前立腺癌の進行に起因する症状、徴候又は所見の緩和のため必要となった処置（例：膀胱のカテーテル挿入、水腎症の経皮的ドレナージ、前立腺の緩和的な電気切除など）と定義した。
抗腫瘍薬による後治療開始までの期間：無作為割付け日から最初の抗腫瘍薬の開始までの期間と定義した。

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）

ARAMIS試験（nmCRPC）

副作用

［ニュベクオ/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）］

●ニュベクオ群の安全性解析対象954例中258例（27.0%）、プラセボ群の安全性解析対象554例中110例（19.9%）に副作用が認められました。このうち、グレード3以上の副作用は、ニュベクオ群28例（2.9%）、プラセボ群16例（2.9%）でした。

●ニュベクオ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%）でした。

主な副作用（いずれかの投与群で発現率が1%以上のもの）

MedDRA Ver.21.0	ニュベクオ群（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
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】
ニュベクオ群：14.8ヵ月、プラセボ群：11.0ヵ月

●重篤な副作用は、ニュベクオ群で10例（1.0%）、プラセボ群で6例（1.1%）に報告されました。
［ニュベクオ群における重篤例：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）］

●ニュベクオ又はプラセボの投与中止に至った副作用は、ニュベクオ群で15例（1.6%）、プラセボ群で13例（2.3%）に報告されました。
［ニュベクオ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、トランスアミナーゼ上昇、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、ニュベクオ群で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）に報告されました。

ARAMIS試験（nmCRPC）

国際共同第Ⅲ相試験（ARAMIS）における全副作用
［ニュベクオ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）］

ARAMIS試験において、ニュベクオ群954例中258例（27.0%）に副作用が確認されました。このうち、グレード3以上の副作用は28例（2.9%）に認められました。
また、ニュベクオ群に含まれた日本人患者62例中14例（22.6%）で副作用が認められ、グレード3以上の副作用は3例（4.8%）で確認されました。

MedDRA Ver.21.0	ニュベクオ群							
	全患者（n＝954）				日本人患者（n＝62）			
器官別大分類／基本語	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）
全副作用	258（27.0%）	24（2.5%）	3（0.3%）	1（0.1%）	14（22.6%）	2（3.2%）	1（1.6%）	0
血液およびリンパ系障害	17（1.8%）	3（0.3%）	0	0	3（4.8%）	1（1.6%）	0	0
貧血	9（0.9%）	1（0.1%）	0	0	2（3.2%）	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	0	0	0	0
好中球減少症	6（0.6%）	2（0.2%）	0	0	1（1.6%）	1（1.6%）	0	0
心臓障害	10（1.0%）	2（0.2%）	0	0	0	0	0	0
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
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
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	0	0	0	0
耳鳴	1（0.1%）	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	1（0.1%）	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	1（0.1%）	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	61（6.4%）	0	0	1（0.1%）	5（8.1%）	0	0	0
腹部不快感	1（0.1%）	0	0	0	1（1.6%）	0	0	0
腹部膨満	4（0.4%）	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	4（0.4%）	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	3（0.3%）	0	0	0	0	0	0	0
肛門出血	1（0.1%）	0	0	0	0	0	0	0
便秘	10（1.0%）	0	0	0	1（1.6%）	0	0	0
下痢	15（1.6%）	0	0	0	2（3.2%）	0	0	0
口内乾燥	9（0.9%）	0	0	0	0	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	0	0	0	0
排便回数増加	1（0.1%）	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0
悪心	24（2.5%）	0	0	0	3（4.8%）	0	0	0
ひだ舌	1（0.1%）	0	0	0	0	0	0	0
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	0	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	5（8.1%）	0	0	0
無力症	9（0.9%）	0	0	0	0	0	0	0
胸痛	1（0.1%）	0	0	0	0	0	0	0

ARAMIS試験（nmCRPC）

MedDRA Ver.21.0	ニュベクオ群							
	全患者（n＝954）				日本人患者（n＝62）			
器官別大分類／基本語	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）
悪寒	2（0.2%）	0	0	0	0	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	1（1.6%）	0	0	0
疲労	68（7.1%）	2（0.2%）	0	0	2（3.2%）	0	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	1（1.6%）	0	0	0
末梢性浮腫	5（0.5%）	0	0	0	1（1.6%）	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	1（1.6%）	0	0	0
口渇	1（0.1%）	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	6（0.6%）	0	1（0.1%）	0	2（3.2%）	0	1（1.6%）	0
肝機能異常	2（0.2%）	0	1（0.1%）	0	2（3.2%）	0	1（1.6%）	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	0	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
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	2（3.2%）	1（1.6%）	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	1（1.6%）	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	0	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	0	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	1（1.6%）	1（1.6%）	0	0
血小板数減少	2（0.2%）	0	0	0	1（1.6%）	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	1（1.6%）	0	0	0
体重増加	1（0.1%）	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	3（0.3%）	0	0	0	1（1.6%）	0	0	0
代謝および栄養障害	22（2.3%）	3（0.3%）	0	0	5（8.1%）	0	0	0
食欲減退	14（1.5%）	0	0	0	3（4.8%）	0	0	0
脱水	1（0.1%）	0	0	0	1（1.6%）	0	0	0
脂質異常症	1（0.1%）	0	0	0	1（1.6%）	0	0	0
痛風	1（0.1%）	0	0	0	0	0	0	0
高血糖	1（0.1%）	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	4（0.4%）	0	0	0	1（1.6%）	0	0	0
高尿酸血症	1（0.1%）	0	0	0	1（1.6%）	0	0	0
低カリウム血症	1（0.1%）	1（0.1%）	0	0	0	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	1（1.6%）	0	0	0
関節痛	5（0.5%）	1（0.1%）	0	0	1（1.6%）	0	0	0
背部痛	7（0.7%）	1（0.1%）	0	0	0	0	0	0

ARAMIS試験（nmCRPC）

MedDRA Ver.21.0	ニュベクオ群							
	全患者（n＝954）				日本人患者（n＝62）			
器官別大分類/基本語	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
筋痙縮	4 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下	4 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	6 (0.6%)	1 (0.1%)	0	0	0	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	0	0	0	0
平衡障害	1 (0.1%)	0	0	0	0	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	0	0	0	0
味覚異常	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	13 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.1%)	0	0	0	0	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	0	0	0	0
錯感覚	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	4 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
振戦	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	5 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
易刺激性	2 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
悪夢	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	11 (1.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (1.6%)	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
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	0	0	0	0
多尿	1 (0.1%)	0	0	0	0	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	1 (1.6%)	0	0	0
尿閉	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	16 (1.7%)	0	0	0	0	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
女性化乳房	15 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
乳頭痛	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (1.0%)	0	1 (0.1%)	0	0	0	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	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	34 (3.6%)	1 (0.1%)	0	0	2 (3.2%)	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	0	0	0	0

ARAMIS試験（nmCRPC）

MedDRA Ver.21.0	ニュベクオ群							
	全患者（n＝954）				日本人患者（n＝62）			
器官別大分類/基本語	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）
貧毛症	1（0.1%）	0	0	0	0	0	0	0
寝汗	1（0.1%）	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	7（0.7%）	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性そう痒症	2（0.2%）	0	0	0	0	0	0	0
発疹	5（0.5%）	0	0	0	2（3.2%）	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	0	0	0	0
血管障害	59（6.2%）	5（0.5%）	0	0	2（3.2%）	0	0	0
深部静脈血栓症	2（0.2%）	0	0	0	1（1.6%）	0	0	0
潮紅	3（0.3%）	0	0	0	0	0	0	0
ほてり	36（3.8%）	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	11（1.2%）	4（0.4%）	0	0	0	0	0	0
低血圧	3（0.3%）	0	0	0	0	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	1（1.6%）	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

グレードはNCI-CTCAE Ver.4.03に準じる。

【全患者の試験薬投与期間中央値】
ニュベクオ群：14.8ヵ月、プラセボ群：11.0ヵ月

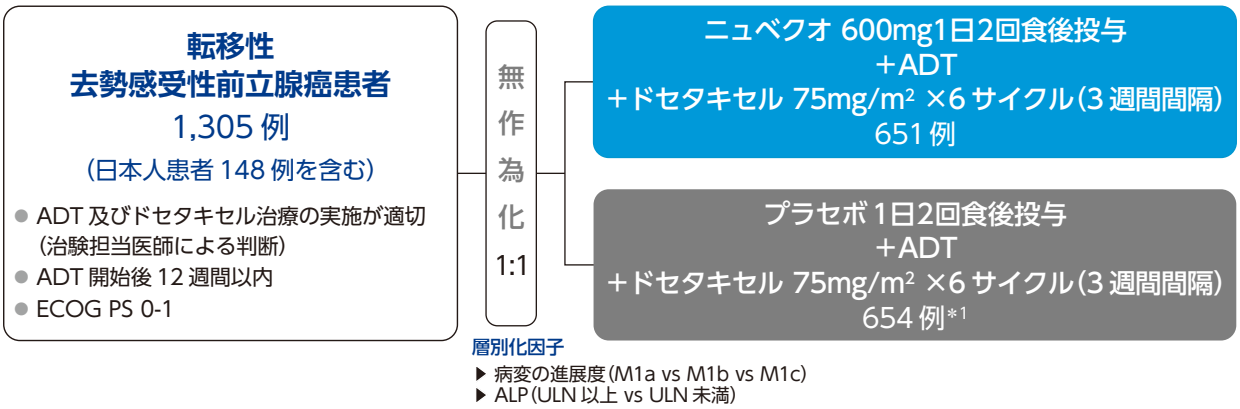
【日本人患者の試験薬投与期間中央値】
ニュベクオ群：14.8ヵ月、プラセボ群：10.9ヵ月

ARASENS試験（mCSPC）

国際共同第Ⅲ相試験：ARASENS（海外データ、日本人データを含む）[6〜9]

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



目的	標準的アンドロゲン遮断療法（ADT）とドセタキセルの併用にニュベクオ又はプラセボを上乗せした際のニュベクオの全生存期間（OS）の優越性を検討する。
対象	ADT開始後12週間以内の転移性*2去勢感受性前立腺癌患者
投与方法	ニュベクオ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。 ●ニュベクオ群：ニュベクオ600mgを1日2回食後に経口投与 ＋ADT*3＋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*4 ●プラセボ群　：プラセボを1日2回食後に経口投与 ＋ADT*3＋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*4 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に該当するまで投与を継続した。
評価項目	[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]　去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）となるまでの期間、疼痛増悪までの期間、症候性骨関連事象無発症生存期間（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 [その他の評価項目]　PSA奏効率、PSA増悪までの期間、健康関連QOL、薬物動態 など [安全性の評価項目]　有害事象、バイタルサイン、12誘導心電図、理学的検査、臨床検査
解析計画	●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）。 ●全ての安全性の評価項目は記述的に要約した。

＊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。
＊2: 骨シンチグラフィー陽性、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を適格とした。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した［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］。
＊3: 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。
＊4: 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。
SSE-FS: Symptomatic Skeletal Event-Free Survival　　ULN: Upper Limit of Normal

6）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
7）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
8）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
9）Smith MR, et al.: N Engl J Med., 386; 1132-1142（2022）本研究はバイエル、共同開発したOrion Corporation Orion Pharma（Orion社）の資金により実施された。著者には、バイエル、Orion社から講演料・コンサルタント料等を受領した者、およびバイエルの社員3名、Orion社の社員1名が含まれる。

ARASENS試験（mCSPC）

患者背景

解析対象となった1,305例の患者背景は、以下のとおりです。
なお、アジア人の475例のうち、日本人は148例でした。

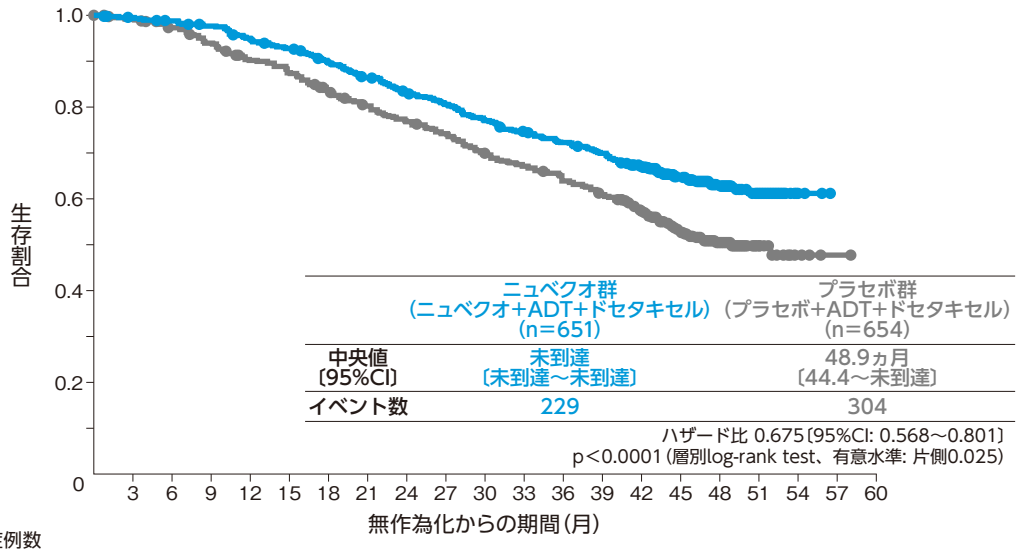
		ニュベクオ群 （ニュベクオ+ADT+ドセタキセル） （n＝651）	プラセボ群 （プラセボ+ADT+ドセタキセル） （n＝654）
年齢 中央値［範囲］		67.0歳［41～89］	67.0歳［42～86］
年齢群	＜65歳	243（37.3%）	234（35.8%）
	65～74歳	303（46.5%）	306（46.8%）
	75～84歳	102（15.7%）	110（16.8%）
	≧85歳	3　（0.5%）	4　（0.6%）
地域	北米	125（19.2%）	119（18.2%）
	アジア・太平洋	229（35.2%）	244（37.3%）
	その他	297（45.6%）	291（44.5%）
人種	白人	345（53.0%）	333（50.9%）
	黒人／アフリカ系アメリカ人	26　（4.0%）	28　（4.3%）
	アジア人	230（35.3%）	245（37.5%）
	その他／報告なし	50　（7.7%）	48　（7.3%）
ECOG PS	0	466（71.6%）	462（70.6%）
	1	185（28.4%）	190（29.1%）
	不明	0	2　（0.3%）
初回診断時のGleasonスコア	＜8	122（18.7%）	118（18.0%）
	≧8	505（77.6%）	516（78.9%）
	不明	24　（3.7%）	20　（3.1%）
初回診断時の転移	あり	558（85.7%）	566（86.5%）
	なし	86（13.2%）	82（12.5%）
	不明	7　（1.1%）	6　（0.9%）
ベースライン時の病変の進展度	M1a（非所属リンパ節転移のみ）	23　（3.5%）	16　（2.4%）
	M1b（骨転移±リンパ節転移）	517（79.4%）	520（79.5%）
	M1c（内臓転移±リンパ節転移又は骨転移）	111（17.1%）	118（18.0%）
ベースライン時のPSA値 中央値［範囲］		30.30ng/mL［0.0～9219.0］	24.20ng/mL［0.0～11947.0］
ベースライン時のALP値*1 中央値［範囲］		148.5U/L［40～4885］*2	140.0U/L［36～7680］*3
ベースライン時のALP値	＜ULN	290（44.5%）	291（44.5%）
	≧ULN	361（55.5%）	363（55.5%）

＊1: IFCC法で測定した。　＊2: n＝652　＊3: n＝650

ARASENS試験（mCSPC）

全生存期間（OS）【主要評価項目、検証的解析結果】

ニュベクオ群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、優越性が検証されました。OSの中央値は、ニュベクオ群で未到達、プラセボ群で48.9ヵ月でした。48ヵ月時点での生存率は、ニュベクオ群で62.7%、プラセボ群で50.4%でした。



評価症例数

ニュベクオ群	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

層別化因子：病変の進展度（M1a vs M1b vs M1c）、ALP（ULN以上 vs ULN未満）

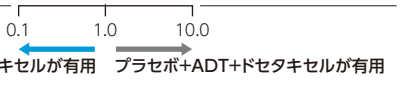
OS：無作為割付け日からあらゆる原因による死亡までの期間と定義した。死亡が確認されていない被験者のOSは、生存が確認された最後の日又はデータベースのカットオフ日のいずれか早い方で打ち切った。

追跡期間中央値：ニュベクオ群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）

OSのサブグループ解析

事前に規定された全てのサブグループにおいて、点推定値が1を下回りました。

サブグループ		ニュベクオ群 イベント数／症例数	プラセボ群 イベント数／症例数	ニュベクオ群 OS中央値（月）	プラセボ群 OS中央値（月）	OSハザード比〔95%CI〕
全体		229/651	304/654	NE	48.9	0.689〔0.580～0.818〕
ベースライン時の病変の進展度	M1a	5/23	5/16	NE	NE	0.651〔0.188～2.249〕
	M1b	171/517	237/520	NE	NE	0.668〔0.548～0.813〕
	M1c	53/111	62/118	49.0	42.0	0.792〔0.549～1.143〕
ベースライン時のALP値	<ULN	62/290	93/291	NE	NE	0.636〔0.461～0.877〕
	≧ULN	167/361	211/363	NE	38.1	0.692〔0.564～0.847〕
年齢	65歳未満	80/243	117/234	NE	43.9	0.592〔0.446～0.787〕
	65～74歳	107/303	124/306	NE	NE	0.821〔0.634～1.064〕
	75～84歳	40/102	60/110	NE	43.3	0.606〔0.406～0.904〕
	85歳以上	2/3	3/4	33.7	27.8	
人種	白人	131/345	173/333	NE	43.3	0.633〔0.504～0.794〕
	アジア人	74/230	93/245	NE	NE	0.838〔0.617～1.137〕
	黒人・アフリカ系	8/26	16/28	NE	38.7	0.460〔0.196～1.077〕
	その他／不明	16/50	22/48	NE	45.7	0.579〔0.303～1.107〕
地域	北アメリカ	42/125	56/119	NE	43.9	0.611〔0.409～0.913〕
	アジア	74/229	92/244	NE	NE	0.849〔0.625～1.153〕
	その他の地域	113/297	156/291	NE	43.2	0.612〔0.480～0.780〕
ベースライン時のPSA値	<中央値	110/315	142/337	NE	NE	0.765〔0.596～0.981〕
	≧中央値	119/336	162/316	NE	44.3	0.618〔0.488～0.783〕
ECOG PS	0	150/466	188/462	NE	NE	0.753〔0.608～0.934〕
	1	79/185	115/190	NE	35.8	0.575〔0.432～0.766〕
Gleasonスコア	<8	33/122	44/118	NE	NE	0.653〔0.416～1.025〕
	≧8	187/505	248/516	NE	46.0	0.708〔0.586～0.856〕
初回診断時の転移の有無	あり	206/558	271/566	NE	46.7	0.707〔0.590～0.848〕
	なし	22/86	30/82	NE	NE	0.605〔0.348～1.052〕

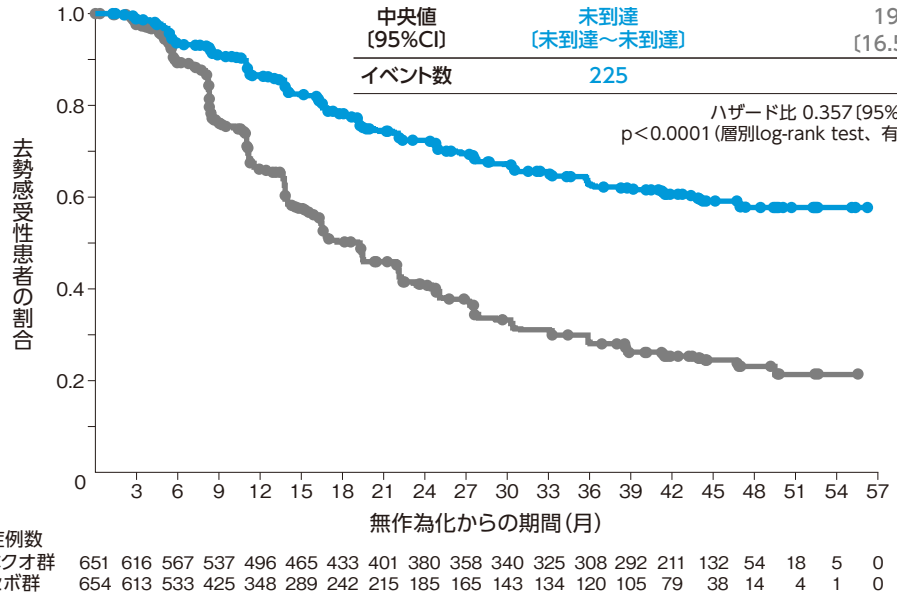


層別化をしていない単変量でのCox回帰モデルによる。　ULN: Upper Limit of Normal

ARASENS試験（mCSPC）

CRPCとなるまでの期間【副次評価項目】

CRPCとなるまでの期間の中央値は、ニュベクオ群で未到達、プラセボ群で19.1ヵ月でした。ニュベクオ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、ニュベクオ群でCRPCとなるまでの期間の有意な延長が認められました。



	ニュベクオ群（ニュベクオ+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

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）

評価症例数																			
ニュベクオ群	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	134	120	105	79	38	14	4	1	0

層別化因子：病変の進展度（M1a vs M1b vs M1c）、ALP（ULN以上 vs ULN未満）
CRPCとなるまでの期間：無作為割付け日からのPSA無増悪期間（血清中テストステロンが去勢レベルの0.50ng/mL未満の状態でのPSA増悪が最初に認められるまでの期間）、又は軟部組織／内臓の病変に基づく無増悪期間、又は骨病変に基づく無増悪期間のうち、いずれか短い方の期間と定義した。
・PSA増悪とは、PCWG3基準に従い、ベースライン時又はベースライン後の最低値から変化率で25%以上、かつ実測値で2ng/mL以上の上昇を認めた場合と定義した。
・軟部組織／内臓の病変に基づく無増悪期間は、治験担当医師が行う胸部、腹部及び骨盤のCT／MRI検査に基づき、PCWG3基準に従い、RECIST ver1.1に準じて判定した。
・骨病変に基づく無増悪期間は、治験担当医師が行う^{99m}Tcメチレンジホスホン酸を用いた全身骨シンチグラフィーに基づき、PCWG3基準に従い判定した。

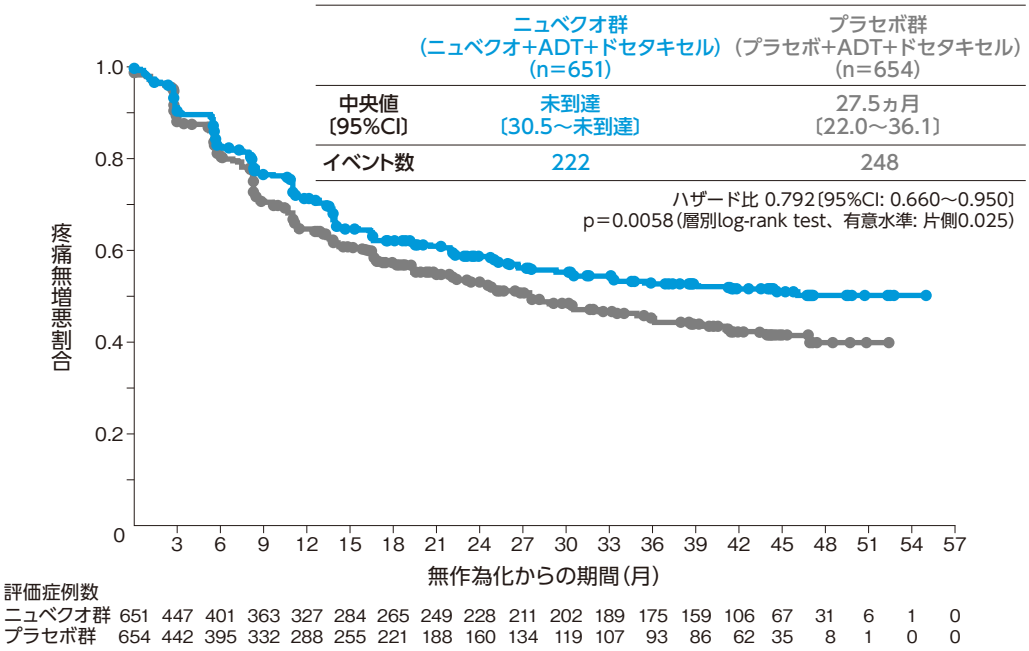
PCWG3：Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3

追跡期間中央値：ニュベクオ群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）

ARASENS試験（mCSPC）

疼痛増悪までの期間【副次評価項目】

疼痛増悪までの期間の中央値は、ニュベクオ群で未到達、プラセボ群で27.5ヵ月でした。ニュベクオ群のプラセボ群に対するハザード比は0.792〔95%CI: 0.660～0.950〕、p＝0.0058であり、ニュベクオ群で疼痛増悪までの期間の有意な延長が認められました。



層別化因子：病変の進展度（M1a vs M1b vs M1c）、ALP（ULN以上 vs ULN未満）

疼痛増悪までの期間：無作為割付けから、被験者が疼痛増悪を最初に経験した日までの期間と定義した。疼痛は、BPI-SFの項目の3（過去24時間で最悪の疼痛）におけるWPSスコア（0～10）により評価した。解析時点で疼痛増悪を経験していなかった被験者については、その被験者に進行がないことが確認された最終日で打ち切りとした。治験下での評価又はベースラインの評価が行われていない被験者は、割付け日に打ち切りとした。

・無症候性の被験者（ベースライン時のWPSスコアが0）の疼痛増悪は、4週間以上あけた2回の連続する評価で、2点以上のWPSスコアの増加、又は疼痛に対するオピオイド使用の開始と定義した。

・症候性の被験者（ベースライン時のWPSスコアが0以外）の疼痛増悪は、4週間以上あけた2回の連続する評価で、2点以上のWPSスコアの増加かつWPSスコアが4点以上になること、又は疼痛に対するオピオイドの使用開始と定義した。

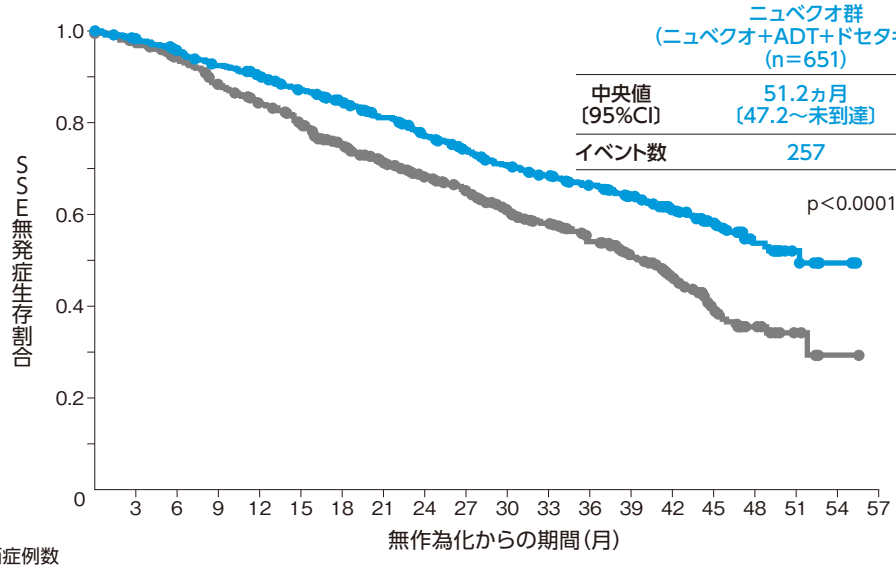
BPI-SF：Brief Pain Inventory-Short Form　　WPS：Worst pain subscale

追跡期間中央値：ニュベクオ群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）

ARASENS試験（mCSPC）

症候性骨関連事象無発症生存期間（SSE-FS）【副次評価項目】

SSE-FSの中央値は、ニュベクオ群で51.2ヵ月、プラセボ群で39.7ヵ月でした。ニュベクオ群のプラセボ群に対するハザード比は0.609〔95%CI: 0.516～0.718〕、p＜0.0001であり、ニュベクオ群でSSE-FSの有意な延長が認められました。



	ニュベクオ群（ニュベクオ+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〕	51.2ヵ月〔47.2～未到達〕	39.7ヵ月〔36.0～42.3〕
イベント数	257	329

ハザード比 0.609〔95%CI: 0.516～0.718〕
p＜0.0001（層別log-rank test、有意水準: 片側0.025）

評価症例数

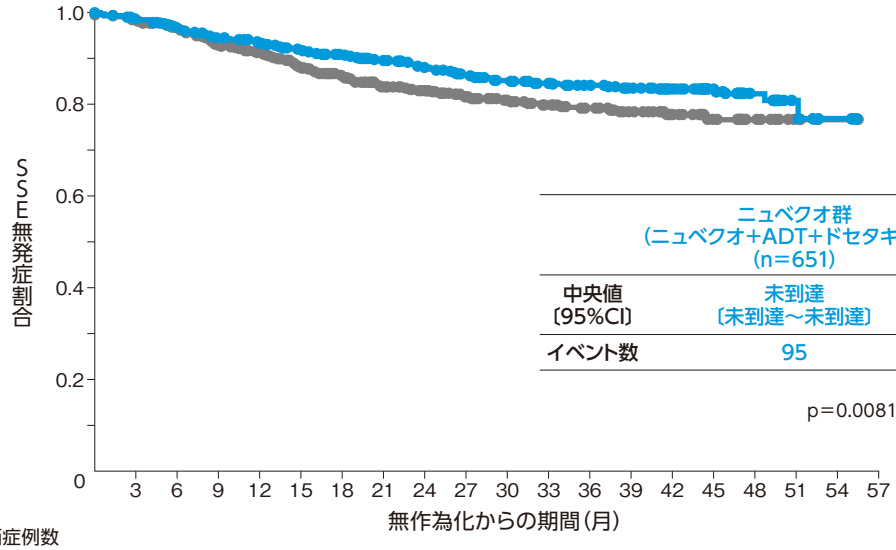
ニュベクオ群	651	632	611	589	569	542	518	491	462	437	415	398	380	349	252	161	62	20	5	0
プラセボ群	654	632	603	560	529	494	451	412	375	345	305	281	251	223	159	79	29	8	1	0

層別化因子：病変の進展度（M1a vs M1b vs M1c）、ALP（ULN以上 vs ULN未満）
SSE-FS：無作為割付けから、SSE初回発現又は死亡（原因を問わない）のいずれか早い方までの期間と定義した。SSEは、骨症状緩和のための外部照射の使用、新規の症候性病的骨折の発現、脊髄圧迫の出現、腫瘍関連の整形外科的処置のいずれか早く認められたものと定義した。

追跡期間中央値：ニュベクオ群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）

症候性骨関連事象（SSE）の初回発現までの期間【副次評価項目】

SSEの初回発現までの期間の中央値は、いずれの投与群においても未到達でした。ニュベクオ群のプラセボ群に対するハザード比は0.712〔95%CI: 0.539～0.940〕、p＝0.0081であり、ニュベクオ群でSSEの初回発現までの期間の有意な延長が認められました。



	ニュベクオ群（ニュベクオ+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〕	未到達〔未到達～未到達〕
イベント数	95	108

ハザード比 0.712〔95%CI: 0.539～0.940〕
p＝0.0081（層別log-rank test、有意水準: 片側0.025）

評価症例数

ニュベクオ群	651	620	595	570	546	518	486	457	431	407	388	372	353	327	239	155	61	20	5	0
プラセボ群	654	618	582	535	494	439	399	349	309	268	238	219	202	183	134	72	28	7	1	0

層別化因子：病変の進展度（M1a vs M1b vs M1c）、ALP（ULN以上 vs ULN未満）
SSEの初回発現までの期間：無作為割付けからSSEの初回発現までの期間と定義した。SSEは、骨症状緩和のための外部照射の使用、新規の症候性病的骨折の発現、脊髄圧迫の出現、腫瘍関連の整形外科的処置のいずれか早く認められたものと定義した。

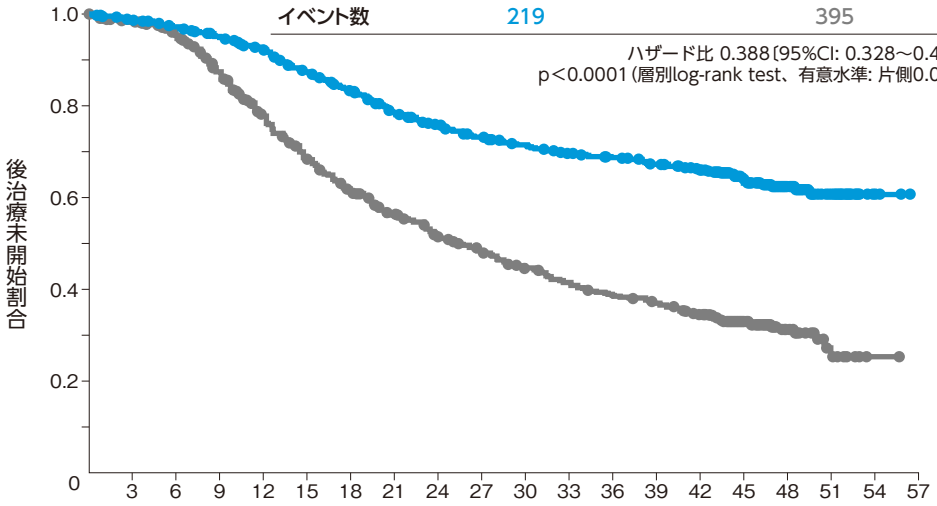
追跡期間中央値：ニュベクオ群43.7ヵ月、プラセボ群42.4ヵ月（データカットオフ：2021年10月25日）

ARASENS試験（mCSPC）

後治療開始までの期間【副次評価項目】

後治療開始までの期間の中央値は、ニュベクオ群で未到達、プラセボ群で25.3ヵ月でした。ニュベクオ群のプラセボ群に対するハザード比は0.388〔95%CI: 0.328～0.458〕、p＜0.0001であり、ニュベクオ群で後治療開始までの期間の有意な延長が認められました。

	ニュベクオ群（ニュベクオ+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〕	25.3ヵ月〔23.1～28.8〕
イベント数	219	395



評価症例数

ニュベクオ群	651	638	621	600	570	536	503	466	442	422	406	390	380	367	342	220	113	42	8	0
プラセボ群	654	636	605	535	465	403	355	317	284	259	237	219	205	191	167	105	48	14	1	0

層別化因子：病変の進展度（M1a vs M1b vs M1c）、ALP（ULN以上 vs ULN未満）
後治療開始までの期間：無作為割付けから、前立腺癌に対する後治療の開始までの期間と定義した。

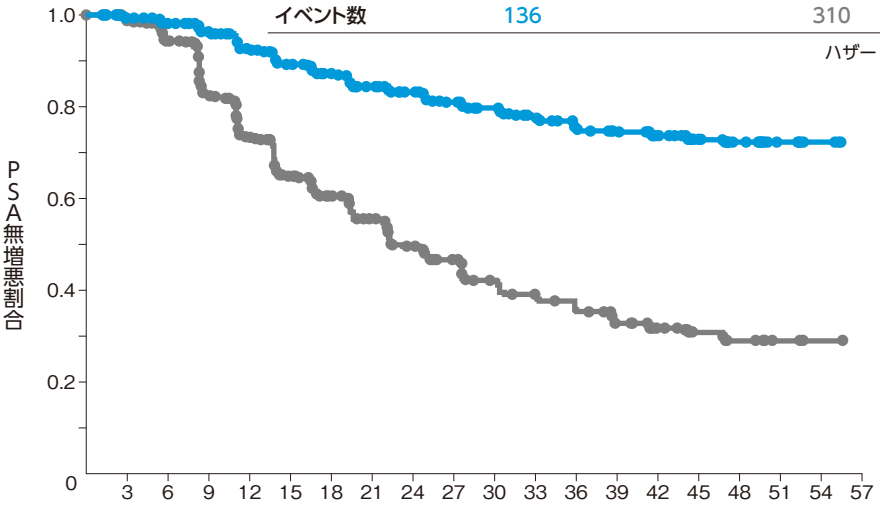
追跡期間中央値：ニュベクオ群43.7ヵ月、プラセボ群42.4ヵ月（データカットオフ：2021年10月25日）

ARASENS試験（mCSPC）

PSA増悪までの期間【その他の評価項目】

PSA増悪までの期間の中央値は、ニュベクオ群で未到達、プラセボ群で22.4ヵ月であり、ハザード比は0.255*でした。

	ニュベクオ群（ニュベクオ+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〕	22.4ヵ月〔22.1～27.6〕
イベント数	136	310



評価症例数

ニュベクオ群	651	608	585	552	513	477	449	416	393	373	358	339	319	295	214	139	55	17	5	0
プラセボ群	654	605	542	432	354	293	253	220	186	167	144	132	119	104	77	38	14	4	1	0

PSA増悪までの期間：無作為割付け日から、血清中テストステロンが去勢レベルの0.50ng/mL未満の状態で、PSA増悪が最初に認められるまでの期間と定義した。PSA増悪とは、PCWG3基準に従い、ベースライン時又はベースライン後の最低値から変化率で25%以上、かつ実測値で2ng/mL以上の上昇を認めた場合と定義した。これを、3週間以上が経過してから連続して測定する2回目の測定値により確認した。なお、最初の評価日は無作為化から少なくとも12週間後とした。

*：その他の評価項目の検定結果は参考値であるため、ハザード比のみを記載した。

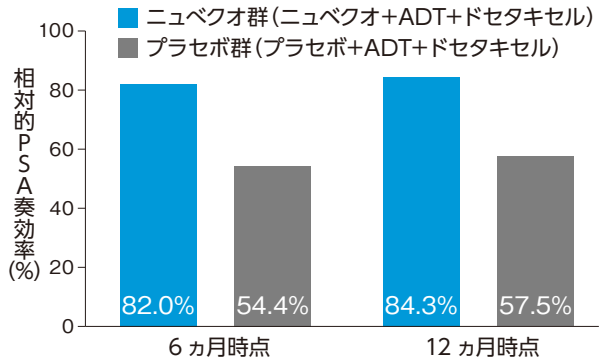
追跡期間中央値：ニュベクオ群43.7ヵ月、プラセボ群42.4ヵ月（データカットオフ：2021年10月25日）

ARASENS試験（mCSPC）

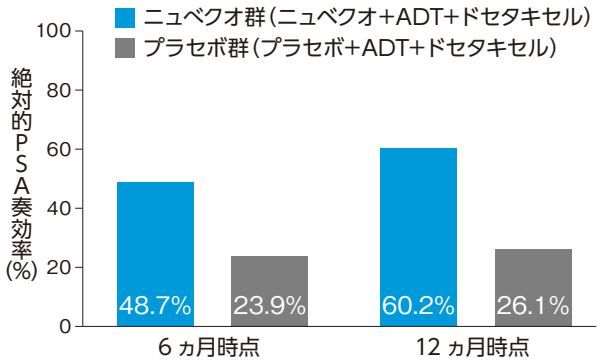
PSA奏効率【その他の評価項目】

6ヵ月時点の相対的PSA奏効率（ベースラインから90%以上低下）は、ニュベクオ群で82.0%（534/651例）、プラセボ群で54.4%（356/654例）であり、12ヵ月時点の相対的PSA奏効率は、ニュベクオ群で84.3%（549/651例）、プラセボ群で57.5%（376/654例）でした。
6ヵ月時点の絶対的PSA奏効率（PSA値0.2ng/mL未満）は、ニュベクオ群で48.7%（317/651例）、プラセボ群で23.9%（156/654例）であり、12ヵ月時点の絶対的PSA奏効率は、ニュベクオ群で60.2%（392/651例）、プラセボ群で26.1%（171/654例）でした。

相対的PSA奏効率
（ベースラインから90%以上低下）



絶対的PSA奏効率
（PSA値0.2ng/mL未満）



相対的PSA奏効率：相対的PSA奏効（ベースラインから30%以上、50%以上及び90%以上の血中PSAの低下）は、初回から3週後以降に行う2回目のPSA測定で確認した。相対的PSA奏効率を、無作為割付け後3、6及び12ヵ月後までの被験者データに基づき評価した。
絶対的PSA奏効率：絶対的PSA奏効（血中PSA濃度が0.2ng/mL未満）は、初回から3週後以降に行う2回目のPSA測定で確認した。絶対的PSA奏効率を、無作為割付け後6及び12ヵ月後までの被験者データに基づき評価した。

試験薬投与期間中のベースラインからの最大のPSA低下の中央値（範囲）は、ニュベクオ群で−99.69%（−100.0%～+198.6%）、プラセボ群で−96.34%（−100.0%～+2,053.2%）でした。
ニュベクオ群の88.6%（577/651例）、プラセボ群の68.7%（449/654例）は、ベースラインからの最大PSA低下が90%以上でした。

試験薬投与期間中の最大のPSA低下

	ニュベクオ群 （ニュベクオ＋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）
PSA低下なし	8（1.2%）	22（3.4%）
＜30%	1（0.2%）	11（1.7%）
≧30%～＜50%	5（0.8%）	19（2.9%）
≧50%～＜90%	44（6.8%）	135（20.6%）
≧90%	577（88.6%）	449（68.7%）
データなし	16（2.5%）	17（2.6%）

ARASENS試験（mCSPC）

副次評価項目とその他の評価項目

ニュベクオ群、プラセボ群における、副次評価項目とその他の評価項目の結果は、次のとおりでした。

		ニュベクオ群（ニュベクオ＋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）		ハザード比〔95%CI〕	p値*1
		中央値〔95%CI〕	イベント数	中央値〔95%CI〕	イベント数		
副次評価項目	CRPCとなるまでの期間	未到達〔未到達～未到達〕	225	19.1ヵ月〔16.5～21.8〕	391	0.357〔0.302～0.421〕	＜0.0001
	疼痛増悪までの期間	未到達〔30.5～未到達〕	222	27.5ヵ月〔22.0～36.1〕	248	0.792〔0.660～0.950〕	0.0058
	SSE-FS	51.2ヵ月〔47.2～未到達〕	257	39.7ヵ月〔36.0～42.3〕	329	0.609〔0.516～0.718〕	＜0.0001
	SSEの初回発現までの期間	未到達〔未到達～未到達〕	95	未到達〔未到達～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〔未到達～未到達〕	219	25.3ヵ月〔23.1～28.8〕	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〔13.8～24.8〕	351	19.4ヵ月〔15.4～27.6〕	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〔未到達～未到達〕	92	未到達〔未到達～未到達〕	117	0.688	—
その他の評価項目*3	PSA増悪までの期間	未到達〔未到達～未到達〕	136	22.4ヵ月〔22.1～27.6〕	310	0.255	—

＊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。
＊3: その他の評価項目の検定結果は参考値であるため、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）
疾患の身体症状の悪化までの期間：無作為割付けから、NCCN-FACT FPSI-17質問票に基づく身体的症状の悪化を最初に経験するまでの期間と定義した。疾患の身体症状の悪化は、4週間以上あけた2回の連続する評価で、疾患の身体症状サブスケール（FPSI-DRS-Pサブスケール）がベースラインから3ポイント低下すること（スコアが低いほど症状負荷が高いことを示す）と定義した。
7日間以上連続するオピオイド使用の開始までの期間：無作為割付けから、7日以上連続するオピオイド使用の開始までの期間と定義した。

NCCN-FACT FPSI-17：Functional assessment of cancer therapy / National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire

追跡期間中央値：ニュベクオ群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）

ARASENS試験（mCSPC）

副作用

［ニュベクオ/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）］

●ニュベクオ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ました。このうち、グレード3以上の副作用は、ニュベクオ群62例（9.5%）、プラセボ群41例（6.3%）でした。

●ニュベクオ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%）でした。

主な副作用（いずれかの投与群で発現率が5%以上のもの）

MedDRA Ver.25.0	ニュベクオ群（ニュベクオ＋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
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%）

グレードはNCI-CTCAE Ver.4.03に準じる。
＊1：プラセボ群に無作為化されたがニュベクオを投与された1例はニュベクオ群の安全性解析対象集団とされた。
＊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。

【試験薬投与期間中央値】
ニュベクオ群：41.0ヵ月、プラセボ群：16.7ヵ月

●重篤な副作用は、ニュベクオ群で29例（4.4%）、プラセボ群で23例（3.5%）に報告されました。
［ニュベクオ群における重篤例：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）］

●ニュベクオ又はプラセボの投与中止に至った副作用は、ニュベクオ群で25例（3.8%）、プラセボ群で13例（2.0%）に報告されました。
［ニュベクオ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、ニュベクオ群で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）に報告されました。

ARASENS試験（mCSPC）

国際共同第Ⅲ相試験（ARASENS）における全副作用
［ニュベクオとの因果関係が否定できない事象（データカットオフ：2021年10月25日）］

ARASENS試験において、ニュベクオ群652例中341例（52.3%）に副作用が確認されました。このうち、グレード3以上の副作用は62例（9.5%）に認められました。
また、ニュベクオ群に含まれた日本人患者63例中28例（44.4%）で副作用が認められ、グレード3以上の副作用は9例（14.3%）で確認されました。

MedDRA Ver.25.0	ニュベクオ群（ニュベクオ＋ADT＋ドセタキセル）							
	全患者（n＝652）				日本人患者（n＝63）			
器官別大分類／基本語	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）
全副作用	341（52.3%）	53（8.1%）	9（1.4%）	0	28（44.4%）	7（11.1%）	2（3.2%）	0
血液およびリンパ系障害	39（6.0%）	7（1.1%）	0	0	6（9.5%）	0	0	0
貧血	33（5.1%）	4（0.6%）	0	0	5（7.9%）	0	0	0
好中球減少症	4（0.6%）	1（0.2%）	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	2（0.3%）	2（0.3%）	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	1（0.2%）	0	0	0	0	0	0	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	1（1.6%）	0	0	0
心臓障害	7（1.1%）	1（0.2%）	0	0	1（1.6%）	0	0	0
洞性徐脈	2（0.3%）	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	1（0.2%）	0	0	0	1（1.6%）	0	0	0
心室性期外収縮	1（0.2%）	0	0	0	0	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
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	0	0	0	0
耳鳴	1（0.2%）	0	0	0	0	0	0	0
耳の障害	1（0.2%）	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	6（0.9%）	1（0.2%）	0	0	0	0	0	0
流涙増加	2（0.3%）	0	0	0	0	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
胃腸障害	83（12.7%）	4（0.6%）	0	0	5（7.9%）	1（1.6%）	0	0
下痢	27（4.1%）	0	0	0	0	0	0	0
悪心	18（2.8%）	1（0.2%）	0	0	0	0	0	0
便秘	18（2.8%）	1（0.2%）	0	0	0	0	0	0
口内炎	8（1.2%）	1（0.2%）	0	0	0	0	0	0
消化不良	6（0.9%）	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	5（0.8%）	0	0	0	1（1.6%）	0	0	0
胃食道逆流性疾患	5（0.8%）	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	4（0.6%）	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	3（0.5%）	0	0	0	0	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	0	0	0	0
鼓腸	2（0.3%）	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	2（0.3%）	0	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	1（0.2%）	0	0	0	0	0	0	0

ARASENS試験（mCSPC）

MedDRA Ver.25.0	ニュベクオ群（ニュベクオ＋ADT＋ドセタキセル）							
	全患者（n＝652）				日本人患者（n＝63）			
器官別大分類/基本語	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
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	1 (1.6%)	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	1 (1.6%)	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	1 (1.6%)	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	1 (1.6%)	1 (1.6%)	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	8 (12.7%)	0	0	0
疲労	81 (12.4%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
無力症	21 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	19 (2.9%)	0	0	0	2 (3.2%)	0	0	0
倦怠感	11 (1.7%)	0	0	0	3 (4.8%)	0	0	0
発熱	3 (0.5%)	0	0	0	2 (3.2%)	0	0	0
疼痛	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
浮腫	2 (0.3%)	0	0	0	0	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	0	0	0	0
胸痛	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
歩行障害	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
異常感	1 (0.2%)	0	0	0	1 (1.6%)	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
肝胆道系障害	10 (1.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	3 (4.8%)	1 (1.6%)	0	0
肝機能異常	5 (0.8%)	1 (0.2%)	0	0	3 (4.8%)	1 (1.6%)	0	0
薬物性肝障害	3 (0.5%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	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
感染症および寄生虫症	11 (1.7%)	5 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
結膜炎	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	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
真菌性亀頭炎	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
傷害、中毒および処置合併症	7 (1.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
転倒	5 (0.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	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

ARASENS試験（mCSPC）

MedDRA Ver.25.0

器官別大分類/基本語	ニュベクオ群（ニュベクオ＋ADT＋ドセタキセル） 全患者（n＝652） 全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)	日本人患者（n＝63） 全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
臨床検査	113 (17.3%)	19 (2.9%)	6 (0.9%)	0	15 (23.8%)	3 (4.8%)	1 (1.6%)	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	7 (11.1%)	3 (4.8%)	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	8 (12.7%)	3 (4.8%)	0	0
体重増加	30 (4.6%)	3 (0.5%)	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
血中ビリルビン増加	14 (2.1%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
好中球数減少	9 (1.4%)	1 (0.2%)	4 (0.6%)	0	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0
血小板数減少	8 (1.2%)	2 (0.3%)	0	0	2 (3.2%)	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	1 (1.6%)	0	0	0
白血球数減少	6 (0.9%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	0	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (0.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
リンパ球数減少	4 (0.6%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	3 (0.5%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	2 (0.3%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
総胆汁酸増加	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.2%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
抱合ビリルビン増加	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	1 (0.2%)	0	0	0	0	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	1 (1.6%)	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
代謝および栄養障害	48 (7.4%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0	4 (6.3%)	1 (1.6%)	0	0
食欲減退	21 (3.2%)	0	0	0	3 (4.8%)	0	0	0
高血糖	13 (2.0%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	6 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
糖尿病	3 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
高フェリチン血症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	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
筋骨格系および結合組織障害	81 (12.4%)	2 (0.3%)	0	0	3 (4.8%)	0	0	0
関節痛	26 (4.0%)	1 (0.2%)	0	0	2 (3.2%)	0	0	0
筋力低下	14 (2.1%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	13 (2.0%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
骨粗鬆症	10 (1.5%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
四肢痛	8 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	8 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	6 (0.9%)	0	0	0	0	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	0	0	0	0

ARASENS試験（mCSPC）

MedDRA Ver.25.0	ニュベクオ群（ニュベクオ＋ADT＋ドセタキセル）							
	全患者（n＝652）				日本人患者（n＝63）			
器官別大分類/基本語	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
関節可動域低下	1（0.2%）	0	0	0	0	0	0	0
筋肉疲労	1（0.2%）	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1（0.2%）	0	0	0	0	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
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	2（3.2%）	0	0	0
味覚不全	13（2.0%）	0	0	0	1（1.6%）	0	0	0
頭痛	10（1.5%）	1（0.2%）	0	0	1（1.6%）	0	0	0
浮動性めまい	8（1.2%）	0	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	6（0.9%）	1（0.2%）	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	5（0.8%）	0	0	0	0	0	0	0
味覚障害	4（0.6%）	0	0	0	0	0	0	0
錯感覚	3（0.5%）	1（0.2%）	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	2（0.3%）	0	0	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	2（0.3%）	0	0	0	0	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	0	0	0	0
味覚消失	1（0.2%）	0	0	0	0	0	0	0
認知障害	1（0.2%）	0	0	0	0	0	0	0
平衡障害	1（0.2%）	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	1（0.2%）	0	0	0	0	0	0	0
失神	1（0.2%）	1（0.2%）	0	0	0	0	0	0
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
精神障害	17（2.6%）	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	8（1.2%）	0	0	0	0	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	0	0	0	0
うつ病	1（0.2%）	0	0	0	0	0	0	0
リビドー減退	1（0.2%）	0	0	0	0	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
腎および尿路障害	9（1.4%）	1（0.2%）	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	5（0.8%）	0	0	0	0	0	0	0
血尿	1（0.2%）	0	0	0	0	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
生殖系および乳房障害	15（2.3%）	0	0	0	1（1.6%）	0	0	0
女性化乳房	9（1.4%）	0	0	0	1（1.6%）	0	0	0
勃起不全	6（0.9%）	0	0	0	0	0	0	0
骨盤痛	1（0.2%）	0	0	0	0	0	0	0

ARASENS試験（mCSPC）

MedDRA Ver.25.0	ニュベクオ群（ニュベクオ＋ADT＋ドセタキセル）							
	全患者（n＝652）				日本人患者（n＝63）			
器官別大分類/基本語	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (3.4%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0
咳嗽	5 (0.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
呼吸困難	3 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0
鼻乾燥	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
肺臓炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (0.2%)	0	0	0	0	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
皮膚および皮下組織障害	72 (11.0%)	8 (1.2%)	1 (0.2%)	0	10 (15.9%)	3 (4.8%)	0	0
発疹	15 (2.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	12 (1.8%)	3 (0.5%)	0	0	4 (6.3%)	1 (1.6%)	0	0
脱毛症	9 (1.4%)	0	0	0	2 (3.2%)	0	0	0
皮膚乾燥	9 (1.4%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
そう痒症	8 (1.2%)	0	0	0	3 (4.8%)	0	0	0
多汗症	6 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	4 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
薬疹	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
爪甲脱落症	2 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.3%)	0	0	0	0	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	0	0	0	0
寝汗	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
爪線状隆起	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
多形紅斑	1 (0.2%)	0	0	0	1 (1.6%)	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	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
蕁麻疹	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
血管障害	78 (12.0%)	7 (1.1%)	0	0	5 (7.9%)	0	0	0
ほてり	52 (8.0%)	0	0	0	3 (4.8%)	0	0	0
高血圧	22 (3.4%)	6 (0.9%)	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
潮紅	3 (0.5%)	0	0	0	0	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	1 (1.6%)	0	0	0

ARASENS試験（mCSPC）

MedDRA Ver.25.0	ニュベクオ群（ニュベクオ＋ADT＋ドセタキセル）							
	全患者（n＝652）				日本人患者（n＝63）			
器官別大分類/基本語	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）
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

グレードはNCI-CTCAE Ver.4.03に準じる。

【全患者の試験薬投与期間中央値】
ニュベクオ群：41.0ヵ月、プラセボ群：16.7ヵ月

【日本人患者の試験薬投与期間中央値】
ニュベクオ群：43.3ヵ月、プラセボ群：15.4ヵ月

DISCOVARY試験（AR陽性唾液腺癌）

国内第Ⅱ相試験：DISCOVARY（併用群）[10)]

試験デザイン

多施設共同・非盲検・非対照・第Ⅱ相試験（医師主導治験）

アンドロゲン受容体陽性唾液腺癌患者
33例
- 根治不能かつ手術及び放射線療法の適応とならない局所進行又は再発・転移唾液腺癌
- RECIST Ver.1.1に基づく測定可能病変あり
- ECOG PS 0-2

→ ニュベクオ 600mg1日2回食後投与
＋
ゴセレリン 3.6mg（4週間間隔）

目的	アンドロゲン受容体（AR）陽性の根治不能かつ手術及び放射線療法の適応とならない局所進行又は再発・転移唾液腺癌患者を対象として、ニュベクオとゴセレリン（性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト）の併用療法の有効性及び安全性を評価する。
対象	AR陽性の根治不能かつ手術及び放射線療法の適応とならない局所進行又は再発・転移唾液腺癌患者 〈AR陽性に関する選択基準〉 ●治験実施施設において、免疫組織化学染色（IHC）を用いた検査（施設判定）によりAR陽性と判定された患者（施設判定では、使用する試薬及びAR陽性判定基準は治験実施施設により異なる） ●試験組み入れ後に実施される中央検査機関における検査（中央判定）によりAR陰性と判定された患者も含む（中央判定では、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社のSP107抗体を用いた自動染色装置によるIHC法により、腫瘍細胞核の1％以上のAR陽性細胞をもってAR陽性と判定した）
投与方法	●ニュベクオ：600mgを1日2回食後に経口投与 ●ゴセレリン：3.6mgを4週間間隔で皮下投与 ニュベクオは中止基準*に該当するまで投与を継続し、中止基準に該当した場合にはゴセレリンの投与も中止した。ゴセレリンの副作用によりゴセレリンの投与を中止し、ニュベクオの投与は継続可能と判断した場合には、ニュベクオの投与を継続した。
評価項目	[主要評価項目]　中央判定により確定された客観的奏効率（ORR）（検証的な解析項目） [副次評価項目]　治験担当医師判定によるORR、奏効期間、最良総合効果、臨床的有用率、病勢制御率、臨床的有用期間、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、安全性、QOL（EQ-5D-5L）、AR検査結果の比較（施設判定と中央判定） [探索的評価項目]　Ki-67陽性率（中央判定） [安全性の評価項目]　有害事象、臨床検査値、バイタルサイン
解析計画	●有効性の主たる解析には最大の解析対象集団（FAS）から中央判定でAR陰性となった患者を除いた集団（mFAS）、安全性の解析には試験薬を1回以上投与された患者を用いた。 ●主要評価項目の主解析として、ORRの閾値を15％とする正確な二項検定（有意水準：片側0.05）を実施した。また、ORR及びClopper-Pearson法に基づく両側90％信頼区間（CI）を推定し、参考として両側95％CIを算出した。 ●ORRと病勢制御率については、患者背景別のサブグループ解析を行うことが事前規定されていた。 ●奏効期間、臨床的有用期間、PFS、OSはKaplan-Meier法を用いて生存曲線及び中央値を推定し、臨床的有用期間、PFS、OSでは年次生存率等も推定した。

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

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

DISCOVARY試験（AR陽性唾液腺癌）

患者背景【FAS】

解析対象となった33例の患者背景は、以下のとおりです。

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

●AR検査結果の比較（施設判定と中央判定）【副次評価項目、FAS】

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

＊1：施設判定では、使用する試薬及びAR陽性判定基準は治験実施施設により異なる。
＊2：中央判定では、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社のSP107抗体を用いた自動染色装置によるIHC法により、腫瘍細胞核の1%以上のAR陽性細胞をもってAR陽性と判定した。

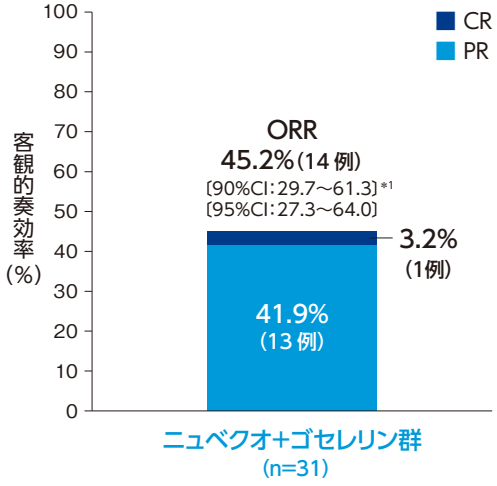
●Ki-67陽性率（中央判定）【探索的評価項目、FAS】

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

DISCOVARY試験（AR陽性唾液腺癌）

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

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



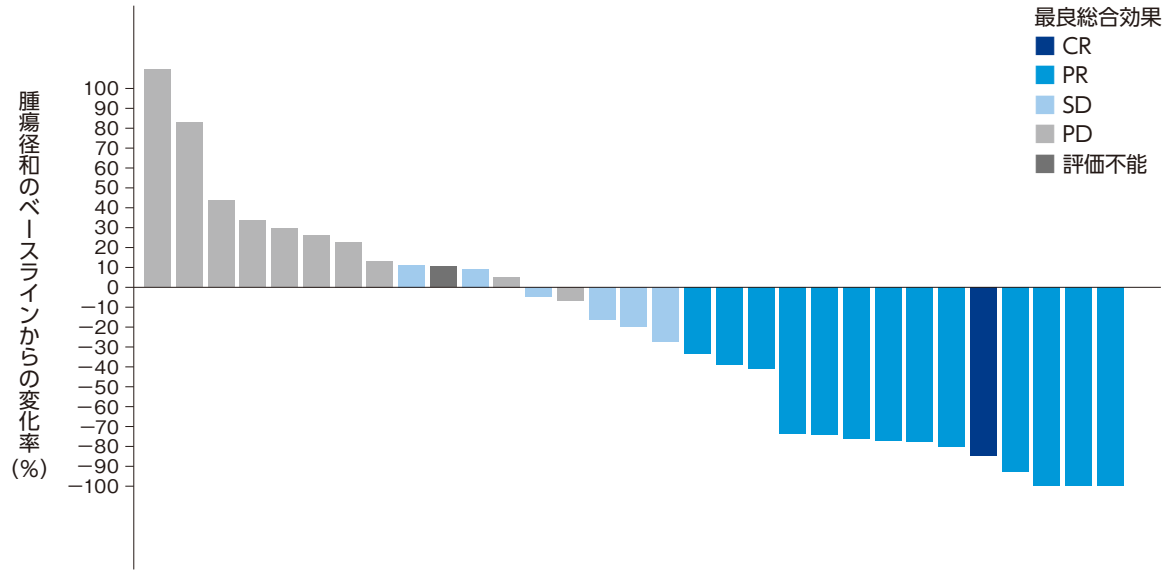
		ニュベクオ＋ゴセレリン群（n＝31）
ORR（CR＋PR）		14（45.2%）〔90%CI：29.7～61.3〕*1 〔95%CI：27.3～64.0〕
最良総合効果*2	CR	1（3.2%）〔0.1～16.7〕
	PR	13（41.9%）〔24.5～60.9〕
	SD	6（19.4%）〔7.5～37.5〕
	PD	10（32.3%）〔16.7～51.4〕
	評価不能	1（3.2%）〔0.1～16.7〕

＊1：p＜0.0001（正確な二項検定、閾値：15%、有意水準：片側0.05）
＊2：〔 〕は95%CI

RECIST Ver.1.1に基づく中央判定
CR：完全奏効　PR：部分奏効　SD：安定　PD：進行
ORR：最良総合効果判定がCR又はPRのいずれかである患者の割合と定義した。
最良総合効果：試験薬の投与開始から記録された最良の効果と定義した。CR又はPRの判定は、最初にその基準を満たしたときから4週間以降に行われる次点の評価によって確定を要するものとした。

データカットオフ：2024年8月9日

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

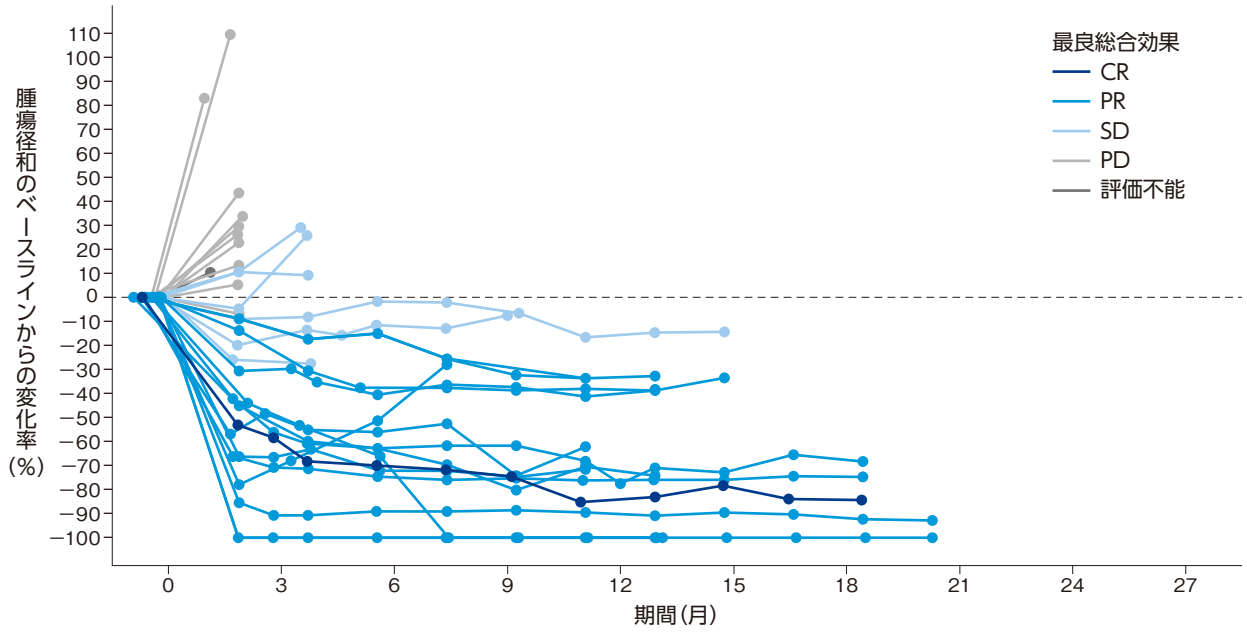


RECIST Ver.1.1に基づく中央判定

データカットオフ：2024年8月9日

DISCOVARY試験（AR陽性唾液腺癌）

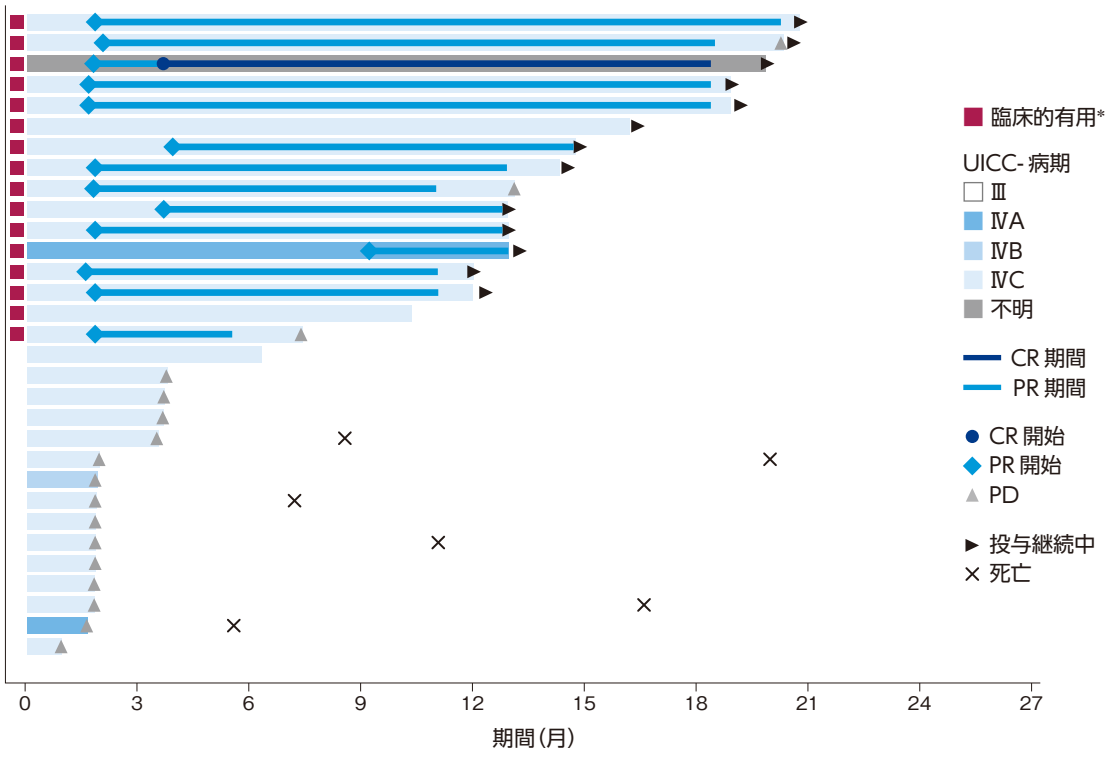
中央判定による最良総合効果のspider plotは、以下のとおりでした。



RECIST Ver.1.1に基づく中央判定

データカットオフ：2024年8月9日

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



RECIST Ver.1.1に基づく中央判定

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

データカットオフ：2024年8月9日

DISCOVARY試験（AR陽性唾液腺癌）

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

参　考

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

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

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

RECIST Ver.1.1に基づく中央判定
最良総合効果：試験薬の投与開始から記録された最良の効果と定義した。CR又はPRの判定は、最初にその基準を満たしたときから4週間以降に行われる次点の評価によって確定を要するものとした。

データカットオフ：2024年8月9日

治験担当医師判定による客観的奏効率（ORR）【副次評価項目、mFAS】

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

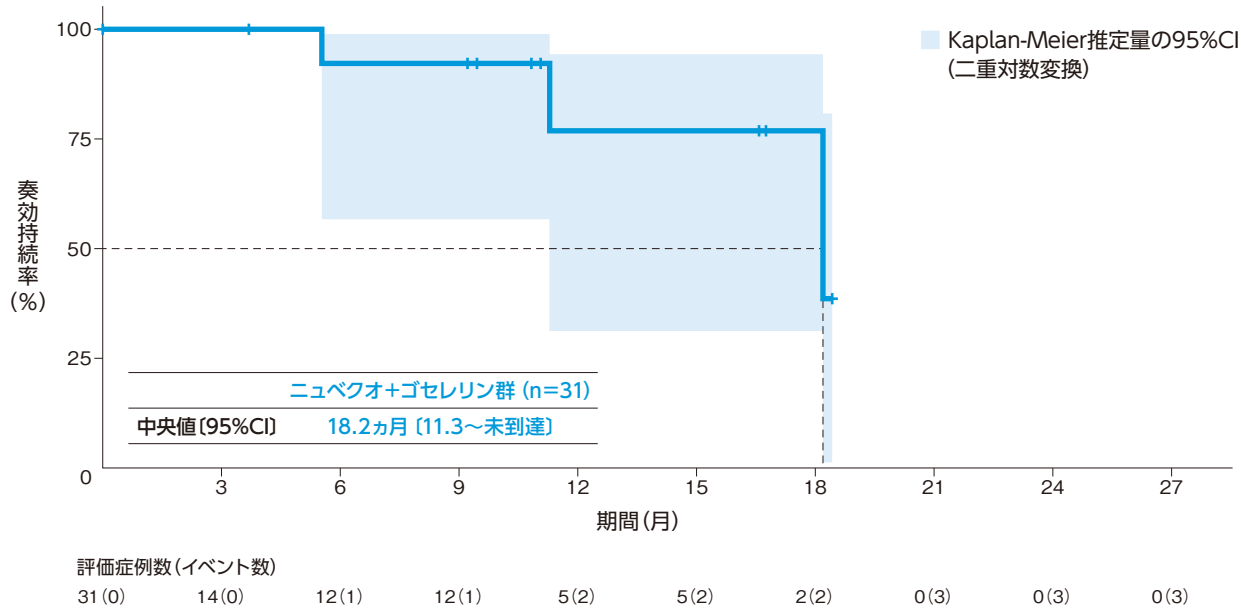
RECIST Ver.1.1に基づく治験担当医師判定

データカットオフ：2024年8月9日

DISCOVARY試験（AR陽性唾液腺癌）

奏効期間*【副次評価項目、mFAS】

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



RECIST Ver.1.1に基づく中央判定
奏効期間：総合効果で初めてCR又はPRが確認された日から増悪（画像診断に基づくPD）と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間と定義した。
＊：非奏効例は0時点で打ち切りとした。

データカットオフ：2024年8月9日

DISCOVARY試験（AR陽性唾液腺癌）

臨床的有用率及び病勢制御率【副次評価項目、mFAS】

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

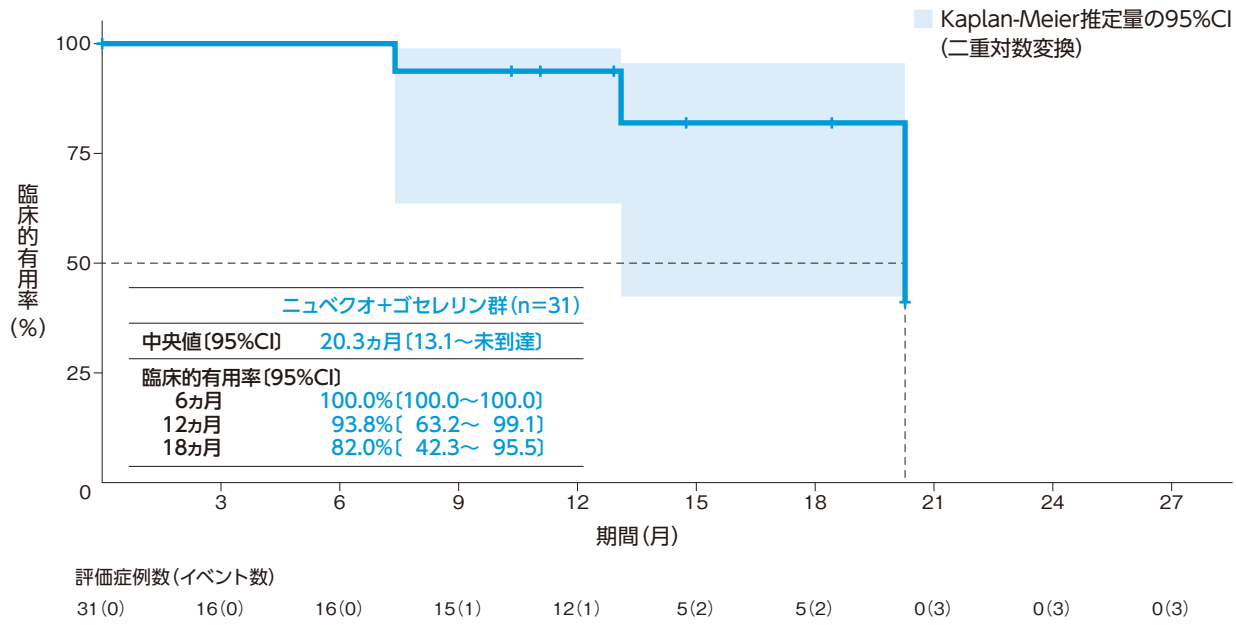
	ニュベクオ＋ゴセレリン群（n＝31）
臨床的有用率 （CR＋PR＋24週以上持続したSD）	16（51.6%） 〔95% CI：33.1～69.8〕
病勢制御率 （CR＋PR＋6週以上持続したSD）	20（64.5%） 〔95% CI：45.4～80.8〕

RECIST Ver.1.1に基づく中央判定
臨床的有用率：最良総合効果がCR若しくはPRであった患者、又はSDが24週以上持続した患者の割合と定義した。
病勢制御率：最良総合効果がCR若しくはPRであった患者、又はSDが6週以上持続した患者の割合と定義した。

データカットオフ：2024年8月9日

臨床的有用期間*【副次評価項目、mFAS】

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



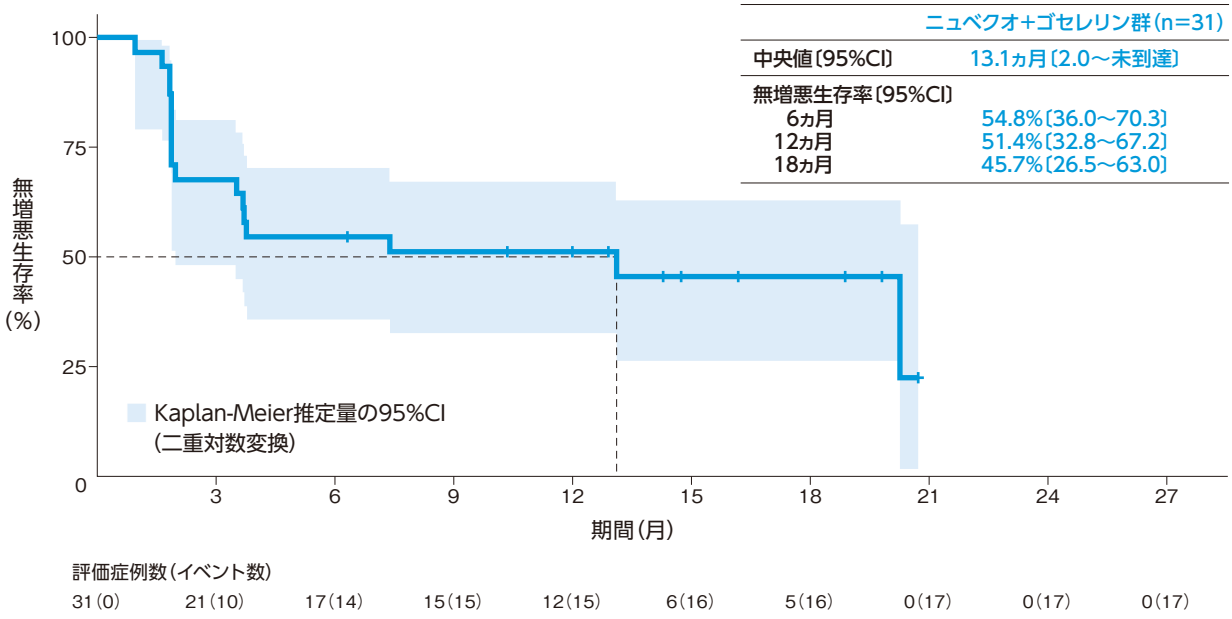
RECIST Ver.1.1に基づく中央判定
臨床的有用期間：最良総合効果がCR若しくはPRであった患者、又はSDが24週以上持続した患者について、本登録日（投与開始日）を起算日とし、増悪（画像診断に基づくPD）と判断された日、あらゆる原因による死亡日又は治験実施期間終了日のうち早い日までの期間と定義した。
＊：臨床的有用に該当しない患者は0時点で打ち切りとした。

データカットオフ：2024年8月9日

DISCOVARY試験（AR陽性唾液腺癌）

無増悪生存期間（PFS）【副次評価項目、mFAS】

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

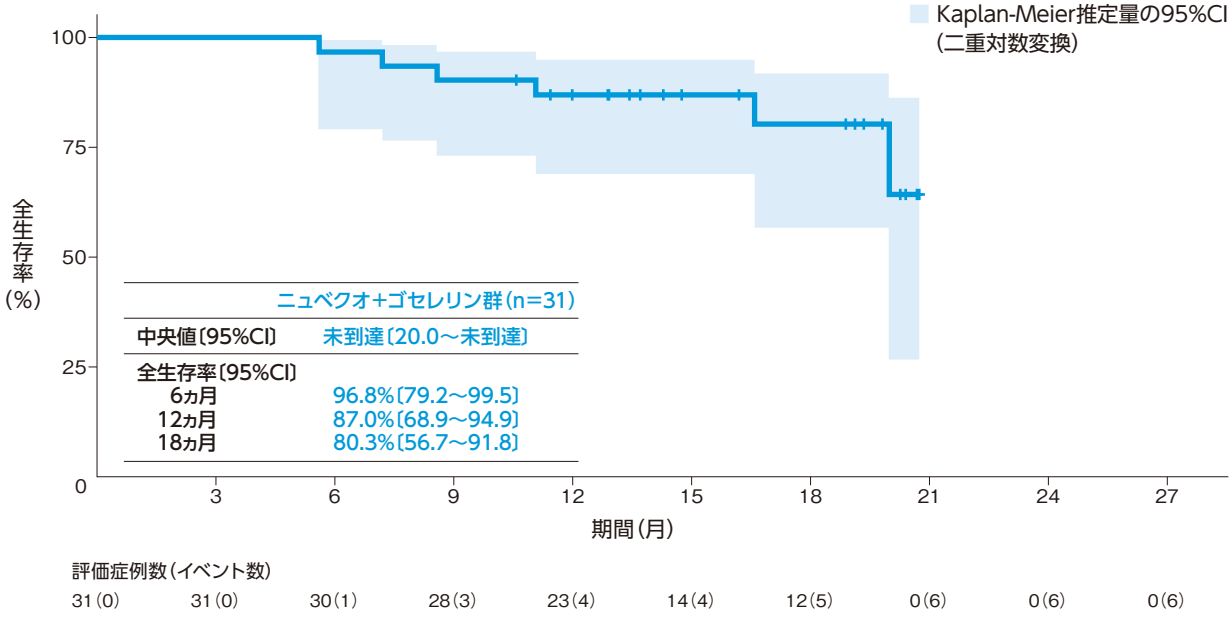


RECIST Ver.1.1に基づく中央判定
PFS：本登録日（投与開始日）を起算日とし、増悪（画像診断に基づくPD又は臨床的増悪）と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間と定義した。

データカットオフ：2024年8月9日

全生存期間（OS）【副次評価項目、mFAS】

OSの中央値は、未到達〔95％CI：20.0～未到達〕でした。



OS：本登録日（投与開始日）を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間と定義した。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとし（電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことを診療録等に記録すること）、追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとした。

データカットオフ：2024年8月9日

DISCOVARY試験（AR陽性唾液腺癌）

副作用

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

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

●主な副作用（5%以上）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各6例（18.2%）、肝機能異常、倦怠感、体重減少が各3例（9.1%）、貧血、食欲減退、ほてり、そう痒症、発熱、好中球数減少が各2例（6.1%）でした。

主な副作用（発現率5%以上）

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

グレードはNCI-CTCAE Ver.5.0に準じる。

【試験薬投与期間中央値】

ニュベクオ：224.0日、ゴセレリン：197.0日

●重篤な副作用は、3例（9.1%）に報告されました。
［播種性血管内凝固、過敏症、発熱 各1例］

●ニュベクオの投与中止に至った副作用は、2例（6.1%）に報告されました。
［播種性血管内凝固、発熱、過敏症 各1例（重複あり）］

●死亡に至った副作用は、報告されませんでした。

DISCOVARY試験（AR陽性唾液腺癌）

国内第Ⅱ相試験［DISCOVARY（併用群）］における全副作用

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

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

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

グレードはNCI-CTCAE Ver.5.0に準じる。

【試験薬投与期間中央値】
ニュベクオ：224.0日、ゴセレリン：197.0日

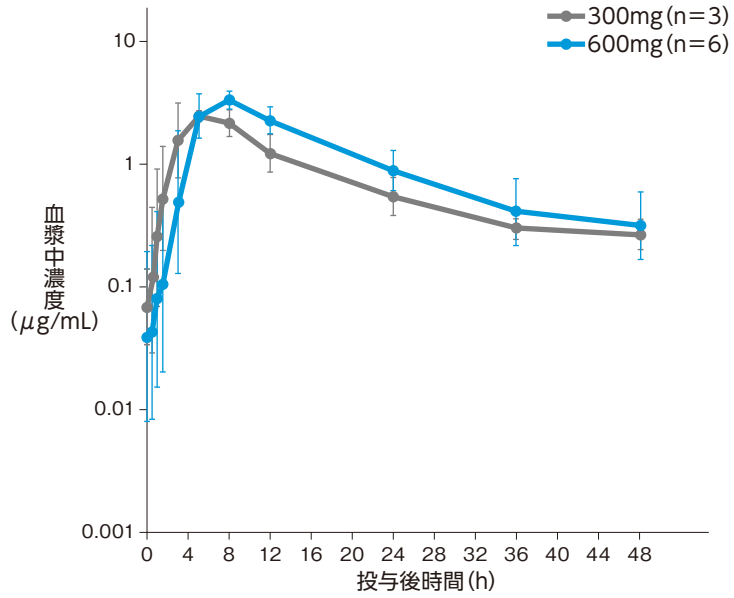
薬物動態

血中濃度

1. 単回投与[11)]

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時間でした。

単回投与時の血漿中濃度の推移



幾何平均値±幾何標準偏差

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

	用量（mg）	n	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）	AUC（μg・h/mL）	$AUC_{0\text{-}t_{last}}$（μg・h/mL）	$AUC_{0\text{-}12h}$（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 *1 [23.7]	39.0 [20.1]	20.4 [15.3]	14.8 *1 [16.4]
	600	6	3.50 [12.1]	6.29 〈4.93～7.90〉	63.5 *2 [28.9]	55.6 [24.0]	25.1 [15.3]	14.1 *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 *3 [54.7]	89.2 [50.0]	41.8 [38.9]	12.4 *3 [24.7]

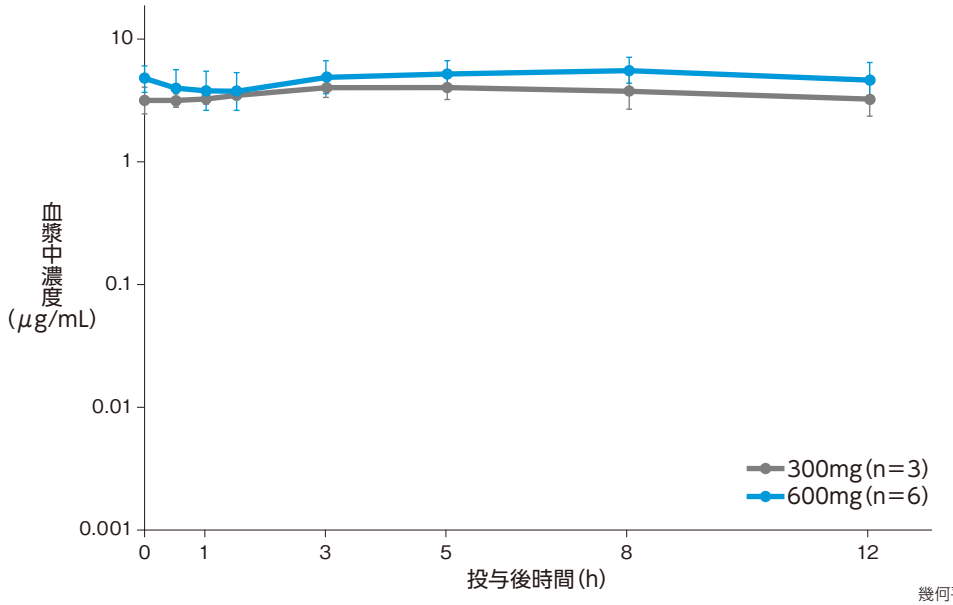
幾何平均値［幾何CV%］　t_{max}：中央値〈範囲〉　*1：n＝2　*2：n＝4　*3：n＝5

4. 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
○アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

2. 反復投与[11)]

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ました。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倍でした。

反復投与時の血漿中濃度の推移



幾何平均値±幾何標準偏差

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

	用量（mg）	n	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0\text{-}12h}$（μg・h/mL）	R_AAUC	R_AC_{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

6. 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。
〈アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉
ゴセレリン酢酸塩との併用において、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。

3. 食事の影響[11)]

本剤は、食後投与により高い曝露量が得られます。
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}の遅延が認められました。
食後投与時のC_{max}は空腹時投与と比べて約2.5～2.8倍、$AUC_{0\text{-}t_{last}}$は約2.5倍でした。

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} (μg/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 (μg·h/mL)	300	2	24.2 [36.7]	45.5 [23.7]
	600	4	19.0 [34.8]	63.5 [28.9]
$AUC_{0\text{-}t_{last}}$ (μg·h/mL)	300	3	15.7 [69.6]	39.0 [20.1]
	600	6	22.0 [41.4]	55.6 [24.0]
$AUC_{0\text{-}12h}$ (μg·h/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〉

4. 腎機能障害患者における薬物動態（外国人データを含む）[12～14)]

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$AUC_{0\text{-}48h}$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倍に増加しました。

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、外国人データ）

	eGFR (mL/min/1.73m²)	n	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}48h}$ (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

4. 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
○アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

ARAMIS試験（nmCRPC）

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）の腎機能別母集団薬物動態解析において、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$AUC_{0\text{-}12h}$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ませんでした。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、$AUC_{0\text{-}12h}$は腎機能正常患者の約1.5倍でした。

ARAMIS試験における腎機能別に見た定常状態での$AUC_{0\text{-}12h}$（母集団薬物動態解析、外国人データを含む）

	eGFR (mL/min/1.73m²)	n	$AUC_{0\text{-}12h}$ * (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

ARASENS試験（mCSPC）

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）の腎機能別母集団薬物動態解析において、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$AUC_{0\text{-}12h}$は腎機能正常患者の1.11倍、中等度腎機能障害患者では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ませんでした。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、$AUC_{0\text{-}12h}$は腎機能正常患者の約2.6倍でした。

ARASENS試験における腎機能別に見た定常状態での$AUC_{0\text{-}12h}$（母集団薬物動態解析、外国人データを含む）

	eGFR (mL/min/1.73m²)	n	$AUC_{0\text{-}12h}$ *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14）の文中より記載した。　NA: データなし

6. 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。
〈アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉
ゴセレリン酢酸塩との併用において、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。

5. 肝機能障害患者における薬物動態（外国人データを含む）[12～14]

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$AUC_{0\text{-}48h}$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倍に増加しました。
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ません。

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、外国人データ）

	n	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0\text{-}48h}$（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

ARAMIS試験（nmCRPC）

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ませんでした。
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$AUC_{0\text{-}12h}$は、肝機能正常患者と同程度でした。

ARAMIS試験におけるNCI-ODWG基準[注]に基づく肝機能別に見た定常状態での$AUC_{0\text{-}12h}$（母集団薬物動態解析、外国人データを含む）

	n	$AUC_{0\text{-}12h}$ *（μg·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

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

	AST（GOT）	総ビリルビン
肝機能正常	≦ULN	≦ULN
軽度肝機能障害	＞ULN	≦ULN
	規定なし	＞1.0～1.5×ULN
中等度肝機能障害	規定なし	＞1.5～3.0×ULN
重度肝機能障害	規定なし	＞3.0×ULN

ULN：基準値上限

ARASENS試験（mCSPC）

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ました。

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$AUC_{0\text{-}12h}$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$AUC_{0\text{-}12h}$は、肝機能正常患者より低値でした。

ARASENS試験におけるNCI-ODWG基準注に基づく肝機能別に見た定常状態での$AUC_{0\text{-}12h}$（母集団薬物動態解析、外国人データを含む）

	n	$AUC_{0\text{-}12h}$* (μg·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（米国国立がん研究所 Organ Dysfunction Working Group）基準

	AST (GOT)	総ビリルビン
肝機能正常	≦ULN	≦ULN
軽度肝機能障害	＞ULN	≦ULN
	規定なし	＞1.0～1.5×ULN
中等度肝機能障害	規定なし	＞1.5～3.0×ULN
重度肝機能障害	規定なし	＞3.0×ULN

ULN: 基準値上限

6. 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。

〈アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉

ゴセレリン酢酸塩との併用において、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。[16.6.2参照]

6. 薬物動態の民族間比較（外国人データを含む）[15, 16]

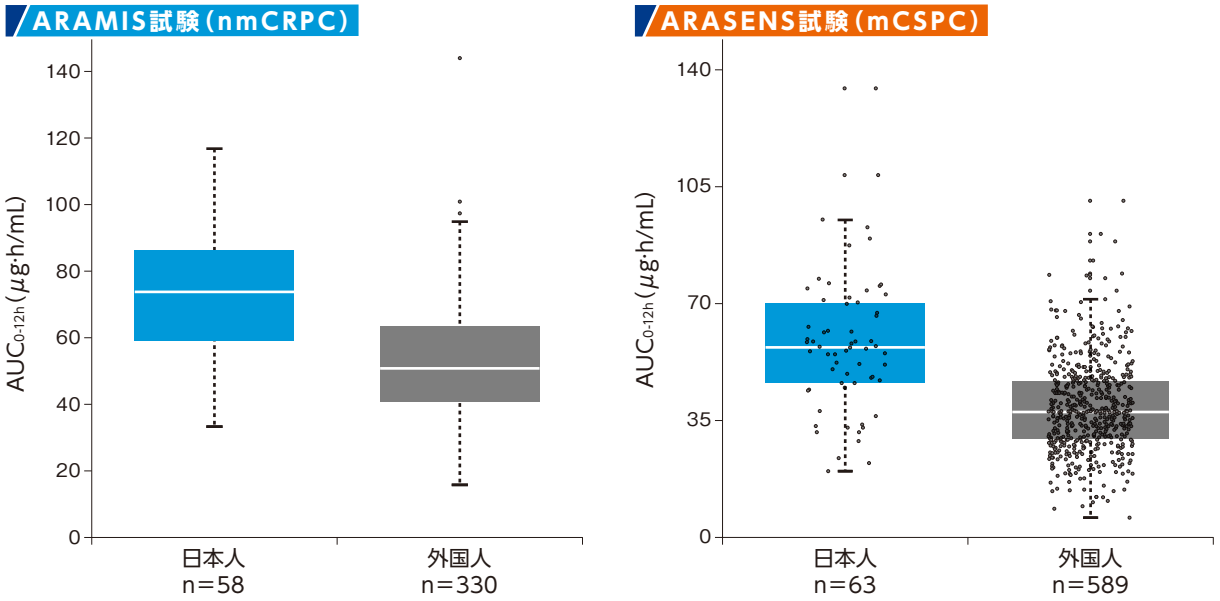
nmCRPC患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARAMIS試験）及びmCSPC患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARASENS試験）において、日本人患者と外国人患者の母集団薬物動態解析をそれぞれで行いました。

ARAMIS試験において本剤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$AUC_{0\text{-}12h}$の中央値は、外国人患者の約1.4倍でした。

ARASENS試験において本剤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$AUC_{0\text{-}12h}$の中央値は、外国人患者の1.48倍でした。

各解析における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ました。

ARAMIS試験及びARASENS試験における日本人及び外国人における$AUC_{0\text{-}12h}$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、ARASENS試験は全ての個別値を、それぞれ承認時評価資料に従って示している

吸収

バイオアベイラビリティ（外国人データ）[17)]

健康成人男性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%でした。
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%と推測されました。

分布

1. 分布容積（外国人データ）[18)]

健康成人男性6例に［^{14}C］ダロルタミド100 μgを静脈内投与したときの分布容積（幾何平均値）は119Lでした。

2. 血漿タンパク結合率（*in vitro*）[19)]

ダロルタミドとその活性代謝物（ケト-ダロルタミド）は、主に血清アルブミンに結合します。
*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）で差は認められませんでした。活性代謝物（ケト-ダロルタミド）のヒト血漿タンパク結合率は99.8%でした。

3. 脳内移行性（マウス・ラット）[20)]

ラットに［^{14}C］ダロルタミドを単回経口投与したとき、脳の放射能$AUC_{0\text{-}24h}$は血漿の4.5%でした。
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$AUC_{0\text{-}tlast}$は血漿の1.9～3.9%でした。

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$AUC_{0\text{-}tlast}$（μg·h/mL）	脳$AUC_{0\text{-}tlast}$（μg·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

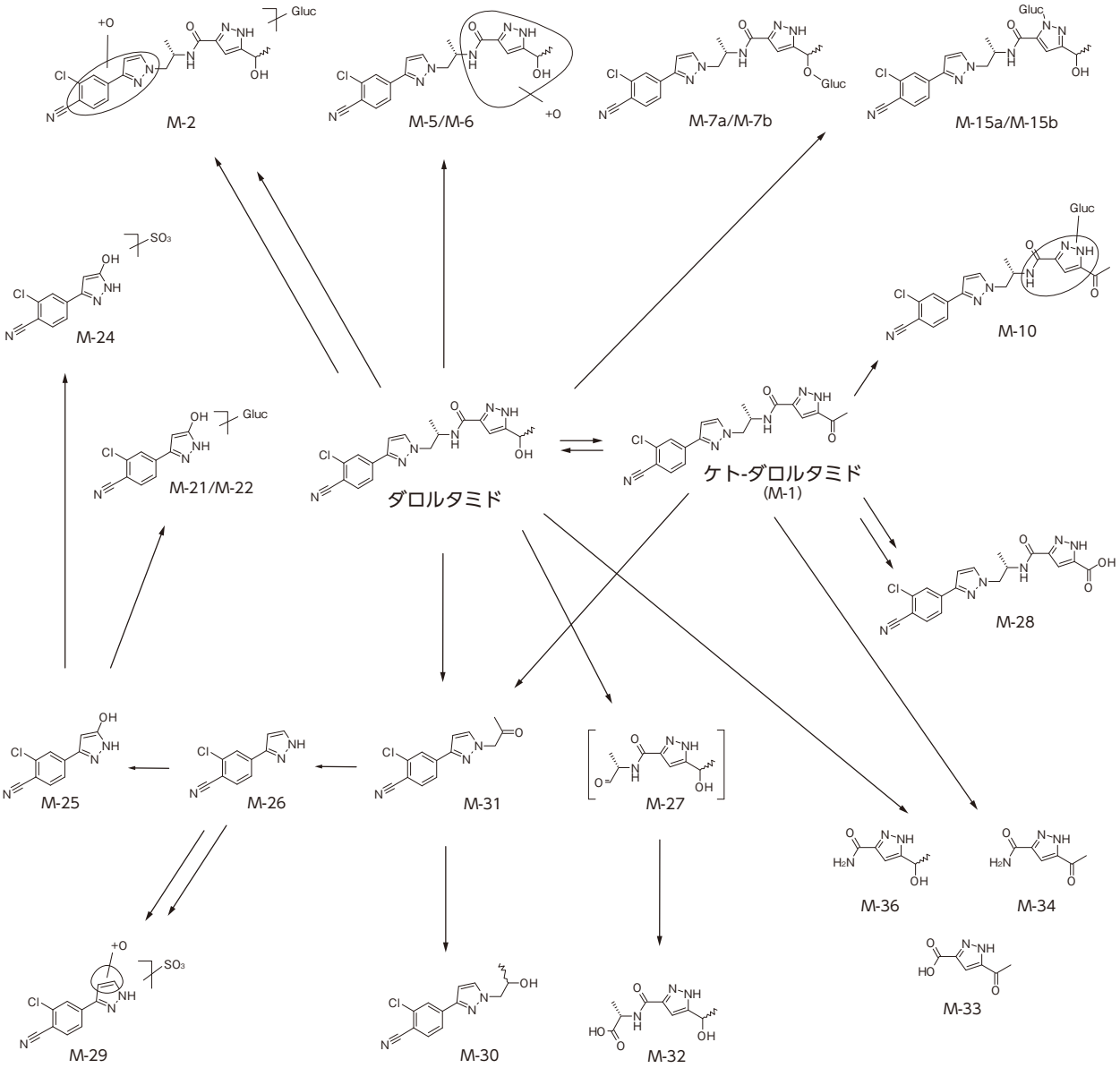
6. 用法及び用量
〈遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌〉
通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
〈遠隔転移を有する前立腺癌〉
ドセタキセルとの併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
〈アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉
ゴセレリン酢酸塩との併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

代謝（*in vitro*、外国人データ）[21)]

*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ました。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ます。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しますが、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ます。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ます。

健康成人男性6例に［^{14}C］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として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%でした。

ダロルタミドの推定代謝経路



排泄（外国人データ）[18)]

健康成人男性6例に［^{14}C］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%でした。
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%でした。糞中には主に未変化体として排泄されました（投与量の30.3%）。

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%

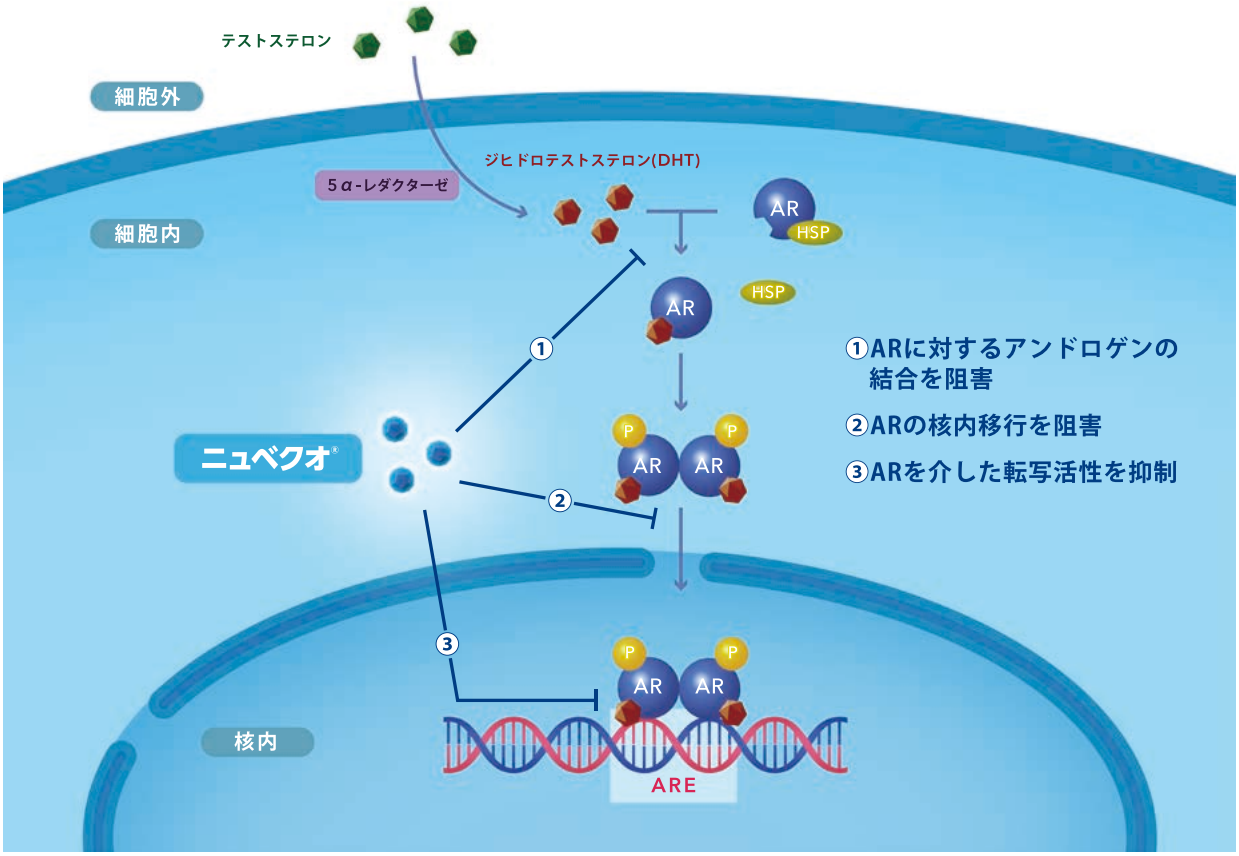
6. 用法及び用量
〈遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌〉
通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
〈遠隔転移を有する前立腺癌〉
ドセタキセルとの併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
〈アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉
ゴセレリン酢酸塩との併用において、通常、成人にはダロルタミドとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

薬効薬理

作用機序[22, 23]

ニュベクオは、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します。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します。

ニュベクオの作用機序



AR：アンドロゲン受容体　HSP：熱ショックタンパク　ARE：アンドロゲン応答配列

22) Moilanen AM, et al.: Sci Rep., 5; 12007（2015）本研究は共同開発したOrion Corporation Orion Pharma（Orion社）の資金により実施された。著者には、共同開発したOrion社の社員9名が含まれる。
23) バイエル薬品社内資料［*in vitro*における特性］承認時評価資料

非臨床試験

1. ARに対する結合活性（*in vitro*）[23)]

ラットのアンドロゲン受容体（AR）に対するダロルタミドの結合活性を、[^{3}H]ミボレロンを用いた競合的結合試験法により検討しました。
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、以下のとおりでした。

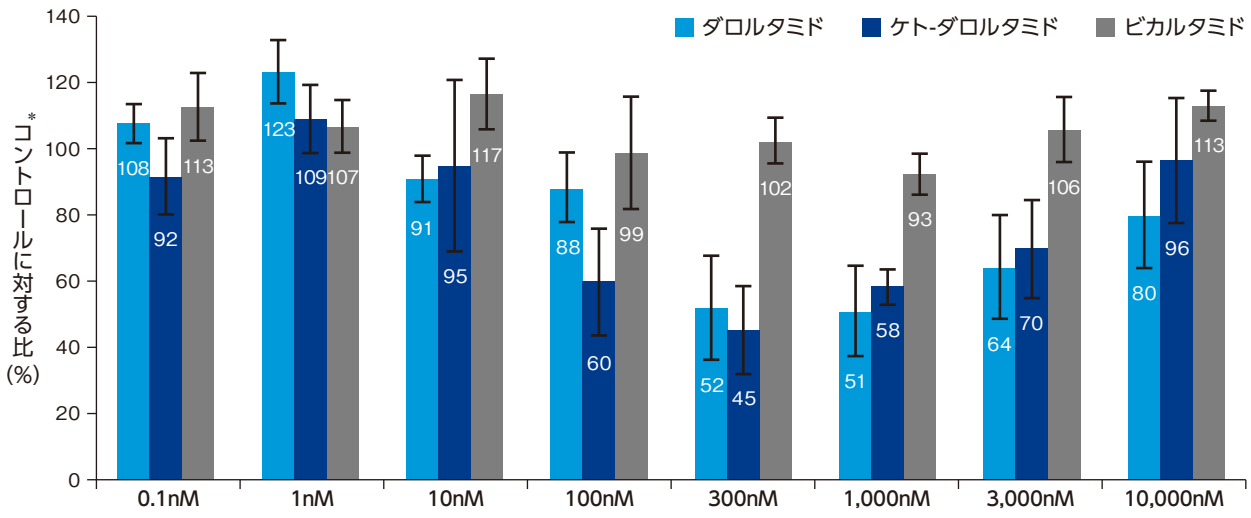
ラットARに対する結合活性

	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

2. ARの核内移行阻害作用（*in vitro*）[23)]

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ました。

HS-HEK293細胞におけるAR核内移行阻害作用



*: テストステロン0.3nMのAR核内局在比（AR免疫蛍光強度の核/細胞質比）を100%とした

平均値±標準偏差（n=6）

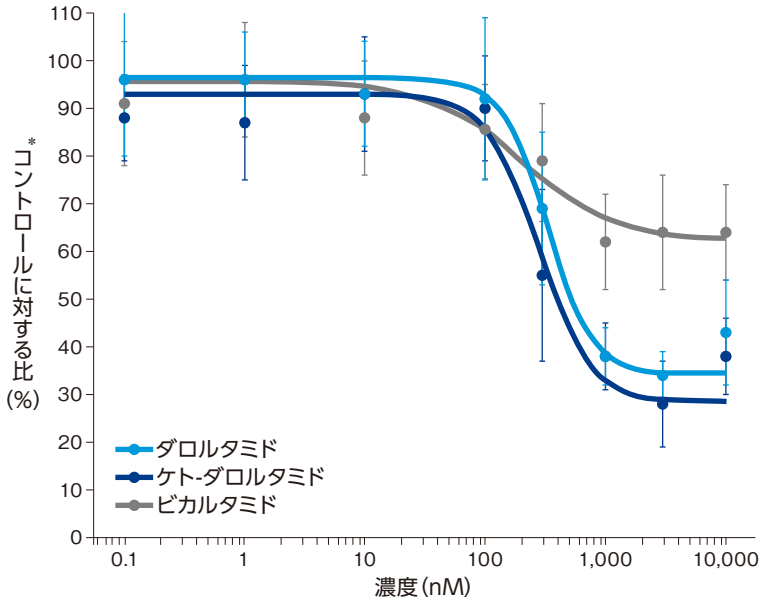
【試験方法】
ARを過剰発現しているHS-HEK293細胞*において、ARの免疫標識により、各薬剤のAR核内移行阻害作用を検討した。テストステロン0.3nMでAR核内移行を誘発し、ダロルタミド、ケト-ダロルタミド、ビカルタミドの種々の濃度におけるAR核内局在比（AR免疫蛍光強度の核/細胞質比）を検討した。

*: 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*）[23)]

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ました。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ました。

HS-HEK293細胞における転写活性阻害



平均値±標準偏差（n＝12～24）

*：テストステロンによる転写活性（テストステロン誘発活性）を100%とした

【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、ビカルタミドの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。

4. 変異型ARに対する作用（*in vitro*）[23)]

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ました。

変異型ARに対するIC$_{50}$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	n.d.	0.8

n.d.：データなし

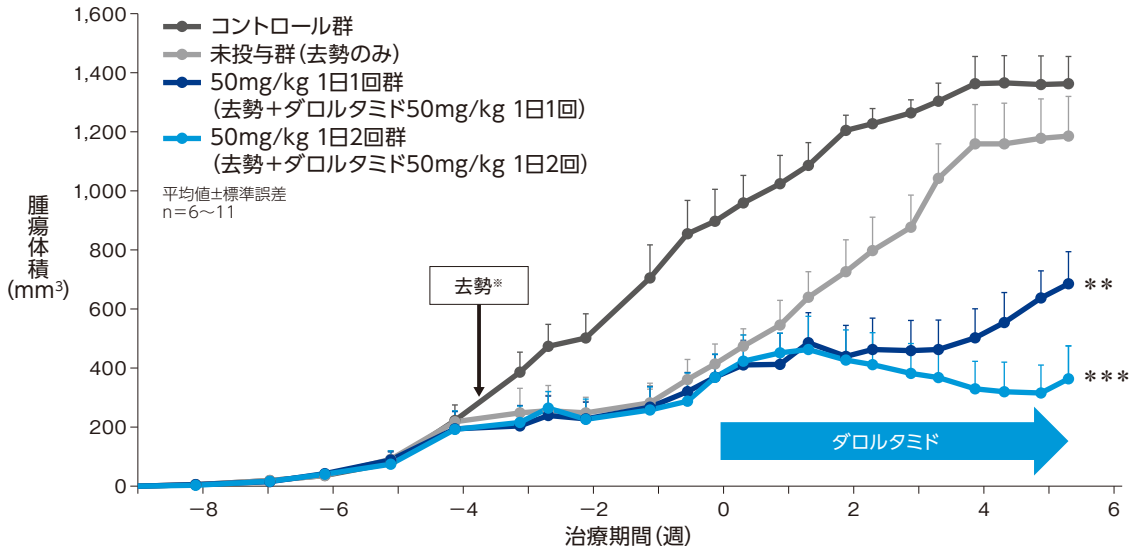
【試験方法】
変異型ARであるW742L、F877L、T878A*をコードする遺伝子及びアンドロゲン応答性ルシフェラーゼレポーター遺伝子を組込んだ発現ベクターを導入したヒト骨肉腫細胞株U2-OSを用いて、各抗アンドロゲン剤の変異型ARに対する阻害作用をトランスアクチベーションアッセイにより検討した。

*：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. 前立腺癌移植モデルにおける抗腫瘍効果（マウス）[24)]

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ました。
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）と比べ腫瘍増殖が有意に抑制されました。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ました（$p < 0.001$、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
***: p<0.001
vs 未投与群（ANOVA）

※: 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。

6. 主要代謝物の薬理作用

ダロルタミドの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ました（p60～61参照）。
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作用において実質的に寄与する可能性は低いと考えられます（p56参照）。

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験[25)]

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
心血管系	hERGカリウムチャネル阻害作用	hERG発現ヒト胎児由来腎臓 (HEK) 細胞	(2～6)	ダロルタミド、SR体、SS体、M-1: 1、3、10、30 μM [*in vitro*]	・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IC$_{50}$はそれぞれ87.9、11.5、30.2、8.0 μM
	L型カルシウムチャネル阻害作用	L型カルシウムチャ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、100 μM [*in vitro*]	・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IC$_{50}$はそれぞれ37.4、42.5、46.6、22.5 μM
	心血管パラメータ、動脈血液ガスへの影響	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]	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]	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
	反復投与時の動脈圧、心電図に対する影響	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]	・影響なし
		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]	・影響なし
呼吸器系	呼吸数、1回換気量、分時換気量	ラット	雄 (5)	ダロルタミド: 0、100、300、1,000mg/kg [単回経口投与]	・影響なし
中枢神経系	一般状態、体温、握力、痛覚認知、着地開脚幅、自発運動	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]	300、1,000mg/kg: ・自発運動の低下傾向
胃腸管系	腸管内輸送能、胃内容排出能	ラット	雄 (7～8)	ダロルタミド (溶液): 0、30、100mg/kg [単回経口投与]	・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]	・影響なし*

M-1: ケト-ダロルタミド

*: 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。

毒性試験

1. 単回投与毒性試験[26)]

単回投与毒性試験は実施していません。
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ます。

動物種 投与期間	投与 経路	投与量 (mg/kg)	主な所見	単回経口投与時の 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 (ラット・イヌ)[27)]

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 ・前立腺及び精嚢における分泌減少 ・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 ・前立腺及び精嚢の萎縮 ・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
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]	≧50mg/kg/日 (雄のみ): ・前立腺: 重量の減少、萎縮 ・精巣上体: 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]	≧50mg/kg/日 (雄のみ): ・前立腺: 重量の減少、萎縮 ・精巣上体: 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): ・精巣: 重量の増加、軽微な精細管拡張 150mg/kg/日 (雄のみ): ・精巣: 重量の増加、精子貯留 400mg/kg/日 (雄のみ): ・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. 生殖発生毒性試験[28)]

胚・胎児発生毒性試験は実施していません。
ラットを用いた受胎能試験は実施していませんが、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ました。

4. その他の特殊毒性試験

1) 遺伝毒性試験（*in vitro*、ラット）[29)]

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ませんでした。
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上昇させました。
*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ました。
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ましたが、小核誘発性・DNA損傷誘発性ともに認められませんでした。

2) がん原性試験[30)]

欧州医薬品庁（EMA）の要求に基づき短期がん原性試験を実施しました。
ダロルタミドは、500mg/kg 1日2回（1,000mg/kg/日）までの用量をRasH2トランスジェニックマウスへ26週間反復強制経口投与した短期がん原性試験において、がん原性を示しませんでした。

3) 局所刺激性試験[31)]

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ません。
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いましたが、局所刺激性の所見は認められませんでした。

4) 光毒性試験（*in vitro*）[32)]

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ました。
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ましたが、光毒性を示す所見は認められませんでした。

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ダロルタミド (Darolutamide)

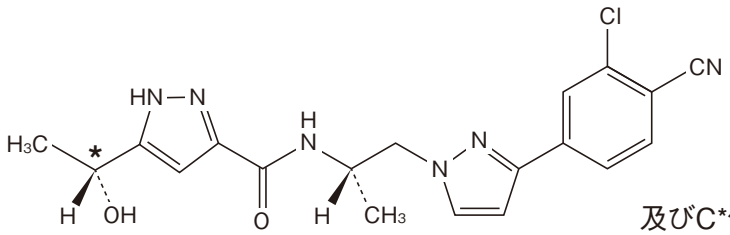
化　学　名: *N*-{(2*S*)-1-[3-(3-Chloro-4-cyanophenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]propan-2-yl}-5-[(1*RS*)-1-hydroxyethyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide

分　子　式: $C_{19}H_{19}ClN_6O_2$

分　子　量: 398.85

性　　状: 本品は白色～帯灰白色又は帯黄白色の粉末である。

化学構造式:



及びC*位エピマー

製剤学的事項

ニュベクオ錠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

取扱い上の注意

規制区分

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

貯法

室温保存

有効期間

36ヵ月

包装 / 関連情報

包装

56錠〔8錠 (PTP) × 7〕

関連情報

承認番号：30200AMX00029000
承認年月：2020年1月
国際誕生年月：2019年7月
薬価基準収載年月：2020年4月
販売開始年月：2020年5月
効能又は効果追加承認年月：2023年2月 (遠隔転移を有する前立腺癌)
：2026年3月 (アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌)
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。
再審査期間満了年月：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌
2028年1月 (8年)
遠隔転移を有する前立腺癌
2028年1月 (残余期間)
アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌
2036年3月 (10年)

主要文献

1) 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
2) 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
3) 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
4) Fizazi K, et al.: N Engl J Med., 380; 1235-1246 (2019)
5) Fizazi K, et al.: N Engl J Med., 383; 1040-1049 (2020)
6) 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
7) 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
8) 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
9) Smith MR, et al.: N Engl J Med., 386; 1132-1142 (2022)
10) バイエル薬品社内資料［アンドロゲン受容体陽性唾液腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（試験20260）］承認時評価資料
11) Matsubara N, et al.: Cancer Chemother Pharmacol., 80; 1063-1072 (2017)
本研究はバイエルの資金により実施された。著者には、バイエルから講演料・コンサルタント料等を受領した者、およびバイエルの社員5名が含まれる。
12) 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
13) 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
14) 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
15) 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
16) 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
17) 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
18) 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
19) バイエル薬品社内資料［分布］承認時評価資料
20) バイエル薬品社内資料［臓器・組織分布］承認時評価資料
21) バイエル薬品社内資料［代謝］承認時評価資料
22) Moilanen AM, et al.: Sci Rep., 5; 12007 (2015)
23) バイエル薬品社内資料［*in vitro*における特性］承認時評価資料
24) 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
25) バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験］承認時評価資料
26) 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
27) 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
28) バイエル薬品社内資料［生殖発生毒性］承認時評価資料
29) バイエル薬品社内資料［遺伝毒性試験］承認時評価資料
30) バイエル薬品社内資料［がん原性試験］承認時評価資料（唾液腺癌承認時）
31) バイエル薬品社内資料［局所刺激性試験］承認時評価資料
32) バイエル薬品社内資料［光毒性］承認時評価資料

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製　造　販　売　元：バイエル薬品株式会社
〒530-0001　大阪市北区梅田二丁目４番９号

文　献　請　求　先：バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001　大阪市北区梅田二丁目４番９号

お問い合わせ先：バイエル薬品株式会社　コンタクトセンター
0120-106-398
受付時間：9:00-17:30（土・日・祝日・弊社休業日を除く）

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.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

---

弊社医療関係者向け情報サイト（https://pharma-navi.bayer.jp/）をご参照ください

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）

（202604）NUB-5.0（SZ/HH）
PP-NUB-JP-0796-11-03

2026年3月作成
資材番号 NUB262802