

審査報告書

令和5年1月11日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ニュベクオ錠 300 mg
[一般名] ダロルタミド
[申請者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和4年3月11日
[剤形・含量] 1錠中にダロルタミド 300 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の遠隔転移を有する前立腺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、心臓障害について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[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

(下線部追加)

[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 600 mg 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 600 mg 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。

(下線部追加)

[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。

審査報告(1)

令和4年11月17日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	ニューベクオ錠 300 mg
[一般名]	ダロルタミド
[申請者]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	令和4年3月11日
[剤形・含量]	1錠中にダロルタミド 300 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌 <u>遠隔転移を有する前立腺癌</u>
	(下線部追加)
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはダロルタミドとして1回 600 mg 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。
	(変更なし)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	2
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	20
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	20

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Orion Corporation Orion Pharma 社により創製された AR を介したシグナル伝達を阻害する低分子化合物であり、アンドロゲンの AR のリガンド結合部位への結合を競合的に阻害するとともに、転写因子である AR の核内移行を阻害し、標的遺伝子の転写を阻害することにより、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と考えられる。

本邦において、本薬は、2020 年 1 月に「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

遠隔転移を有する前立腺癌に対する本薬の臨床開発として、申請者により、遠隔転移を有する前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARASENS 試験）が 2016 年 11 月から実施された。

米国及び EU では、ARASENS 試験を主要な試験成績として 2022 年 3 月に承認申請が行われ、米国では 2022 年 8 月に「NUBEQA is indicated for the treatment of adult patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with docetaxel.」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。

なお、2022 年 9 月時点において、本薬は遠隔転移を有する前立腺癌に係る効能・効果にて、2 カ国で承認されている。

本邦においては、ARASENS 試験への患者の組入れが 20■年 ■月から開始された。

今般、ARASENS 試験を主要な試験成績として、遠隔転移を有する前立腺癌に係る効能・効果を追加する本薬の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

癌患者に対する本薬と DTX との併用投与時における、本薬及び DTX の PK について検討された。

6.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : ARASENS 試験<2016 年 11 月～実施中 [データカットオフ日 : 2021 年 10 月 25 日] >)

遠隔転移を有する前立腺癌患者 1,305 例 (PK 解析対象は 25 例) を対象に、ADT 及び DTX の併用下で、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、DTX 75 mg/m² を Q3W で静脈内投与との併用において、本薬 600 mg 又はプラセボを BID で経口投与することとされ、本薬及び DTX の血漿中濃度が検討された。

本薬及び DTX の PK パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 本薬及び DTX の PK パラメータ

群	測定対象	例数	C _{max} (mg/L)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ^{*2} (mg·h/L)
本薬群	本薬	12	4.33 (50)	3.83 (0.00, 8.13)	35.5 (75)
	DTX	11	1.93 (23)	1.00 (0.33, 1.50)	2.10 (30)
プラセボ群	DTX	12	1.68 (54)	0.967 (0.167, 2.25)	1.99 (33)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、*1 : 中央値 (最小値, 最大値)、*2 : 本薬では AUC_{12h}、DTX では AUC_{last}

申請者は、本薬と DTX との間の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

PPK 解析¹⁾ により推定された ARASENS 試験における本薬の AUC_{12h,ss} (38.2 mg·h/L) は、遠隔転移を有しない CRPC 患者を対象に ADT 併用下における本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験 (ARAMIS 試験) の AUC_{12h,ss} (52.8 mg·h/L) と比較して、低い傾向が認められた。しかしながら、患者背景因子²⁾ で調整した結果、ARAMIS 試験に対する ARASENS 試験における本薬の AUC_{12h,ss} の比は 0.90 であったことを考慮すると、上記の差異は試験間の患者背景の差異に起因すると考えられること等から、本薬と DTX との間に薬物動態学的相互作用は認められないと考える。

6.1.2 曝露量と有効性及び安全性との関連

申請者は、ARASENS 試験の結果に基づき、本薬の曝露量と①有効性及び②安全性との関連について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 曝露量と PSA 奏効³⁾ との間に明確な関連は認められなかった。
- ② 曝露量とヘモグロビン値及び総ビリルビン値との間に明確な関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

¹⁾ ARAMIS 試験及び ARASENS 試験で得られた本薬の PK データに基づき実施された。

²⁾ 年齢、人種、体重、血清クレアチニン及び AST。

³⁾ PSA 値がベースラインから 90%以上低下することと定義された。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 2 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験及び海外第Ⅰ相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。なお、参考資料として提出された臨床試験のうち、ARAMIS 試験については、本薬の初回承認時に評価済みであることから記載を省略する（「令和元年 11 月 14 日付け審査報告書 ニュベクオ錠 300 mg」参照）。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	ARASENS 試験	Ⅲ	遠隔転移を有する前立腺癌患者	1,306 ①651 ②655	ADT 及び DTX*との併用で ①本薬 600 mg を食後に BID 経口投与 ②プラセボを食後に BID 経口投与	有効性 安全性
参考	国際共同	ARAMIS 試験	Ⅲ	PSA 倍加時間が 10 カ月以下の遠隔転移を有しない CRPC 患者	1,509 ①955 ②554	ADT との併用で ①本薬 600 mg を食後に BID 経口投与 ②プラセボを食後に BID 経口投与	有効性 安全性
	海外	18426 試験	Ⅰ	健康成人	26	本薬 300 mg、エンザルタミド 160 mg 又はプラセボを食後に単回投与	脳血流量 PK 安全性

*：3 週間を 1 サイクルとして、75 mg/m² を第 1 日目に静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで最大 6 サイクル継続することとされた。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：ARASENS 試験＜2016 年 11 月～実施中 [データカットオフ日：2021 年 10 月 25 日]＞）

ADT 開始後 12 週間以内⁴⁾ の遠隔転移を有する前立腺癌患者（目標症例数：約 1,300 例）を対象に、ADT⁵⁾ 及び DTX⁶⁾ の併用下で、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む 23 の国又は地域、301 施設で実施された。

用法・用量は、ADT 及び DTX の併用下で、本薬 600 mg 又はプラセボを食後に BID で経口投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 1,306 例のうち、GCP 違反⁷⁾ のため除外されたプラセボ群の 1 例を除いた 1,305 例（本薬群 651 例、プラセボ群 654 例）が FAS とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 63 例、プラセボ群 85 例）。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかったプラセ

4) 限局性前立腺癌に対する ADT の治療歴を有する患者は組み入れられなかった。なお、ADT 開始後から無作為化までの間に増悪を確認するための評価は規定されていなかった。

5) 治験責任医師が選択した LH-RH アゴニスト/アンタゴニスト又は外科的去勢術を用いることとされた。LH-RH アゴニスト投与患者では、抗アンドロゲン剤（ピカルタミド、フルタミド、nilutamide（本邦未承認）又は cyproterone acetate（本邦未承認）等）を無作為割付け前に 4 週間以上併用することが推奨された。また、当該抗アンドロゲン剤は無作為割付け時まで中止することとされた。

6) DTX は、本薬の投与開始から 6 週間以内に開始することとされた。また、治験責任医師の判断で prednisone 又はプレドニゾンとの併用投与が可能とされた。

7) 血液検査結果等に係る原資料が保管されていなかった。

ボ群の3例を除く1,302例（本薬群652例、プラセボ群650例⁸⁾）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群63例、プラセボ群85例）。

本試験の主要評価項目はOSと設定され、試験開始時の計画ではOSに関するイベントが①約153件、②約357件、③約509件発生した時点で、それぞれ①無益性評価を目的とした1回目の中間解析、②無益性及び有効性の評価を目的とした2回目の中間解析、③最終解析を実施することとされた。しかしながら、COVID-19の感染拡大に伴い、2回目の中間解析は実施しない計画に変更され（治験実施計画書第7版（2020年11月15日付け））、最終解析において有意水準（片側）0.025とした仮説検定が実施された。

有効性について、OSの最終解析（2021年10月25日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線はそれぞれ表3及び図1のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表3 OSの最終解析結果（FAS、2021年10月25日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	651	654
イベント数 (%)	229 (35.2)	304 (46.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	48.9 [44.4, —]
3年OS率 [95%CI] (%)	72.3 [68.8, 75.8]	63.8 [60.1, 67.6]
ハザード比 [95%CI] *1	0.675 [0.568, 0.801]	
p値 (片側) *2	<0.0001	

—：推定不能、*1：転移部位（非所属リンパ節転移のみ、骨転移あり（リンパ節転移の有無を問わない）、内臓転移あり（リンパ節転移及び骨転移の有無を問わない））及びALP値（基準値上限未満、基準値上限以上）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2：層別log-rank検定（Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（片側）0.025

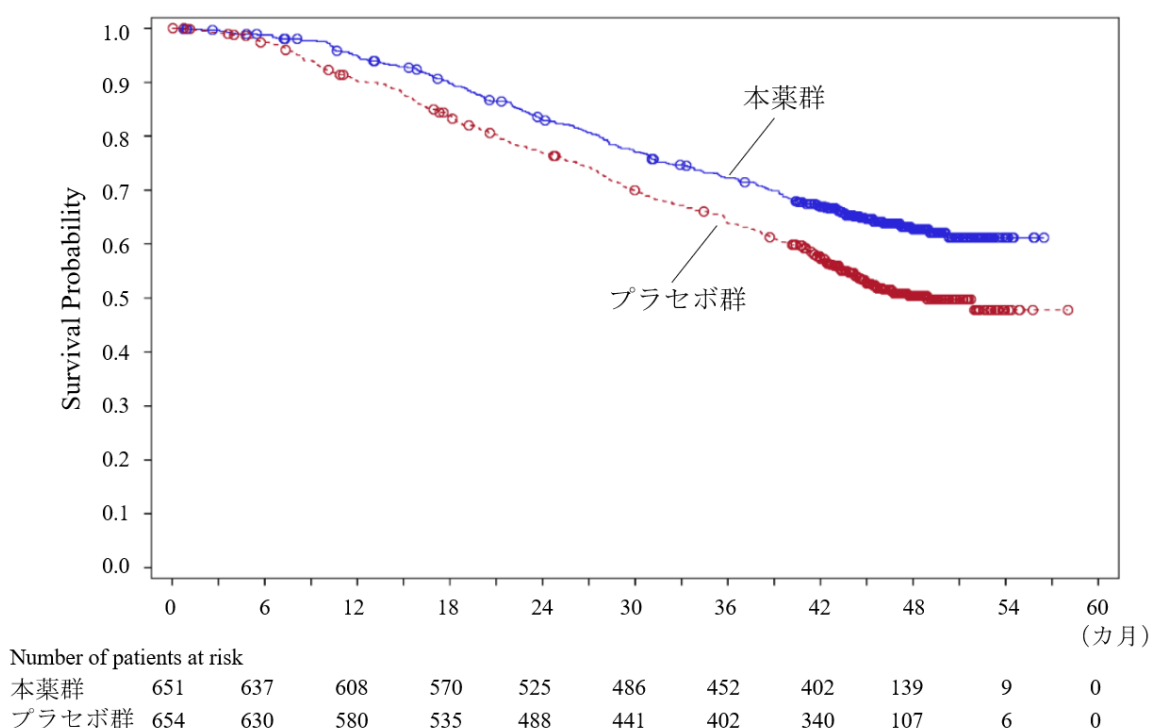


図1 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線（FAS、2021年10月25日データカットオフ）

⁸⁾ プラセボ群に割り付けられた1例に本薬が投与され、当該症例は有効性の解析ではプラセボ群、安全性の解析では本薬群として取り扱われた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 30/652 例 (4.6%)、プラセボ群 27/650 例 (4.2%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は本薬群 3/63 例、プラセボ群 2/85 例)。疾患進行による死亡 (本薬群 7 例、プラセボ群 11 例) を除く患者の死因は、本薬群で COVID-19 肺炎 3 例、突然死 2 例、心停止、死亡、急性心筋梗塞、麻酔による心臓合併症、COVID-19、心障害、急性心不全、胃癌、喀血、動脈硬化症/高血圧、COVID-19 肺炎/低酸素症、心筋梗塞、パーキンソン病、肺臓炎、呼吸窮迫、敗血症性ショック、くも膜下出血及び移行上皮癌各 1 例、プラセボ群で突然死、心停止及び死亡各 2 例、肺敗血症、急性腎障害/肺敗血症、間質性肺疾患/肺炎、肺炎、COVID-19 肺炎、心不全、脳血管発作、穿孔性胃潰瘍、全身健康状態悪化及び敗血症各 1 例であった。このうち、プラセボ群の心停止 1 例はプラセボとの因果関係が否定されなかった (日本人患者における疾患進行による死亡例 (プラセボ群 2 例) を除く死因は、本薬群で COVID-19 肺炎、急性心不全及び肺臓炎各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された)。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験において、治験薬投与期間中又は投与終了後 42 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1.1 : 18426 試験<2018 年 10 月~2019 年 10 月>)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、本薬の有効性及び安全性については ARASENS 試験の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」の一部改正について (令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号)等を踏まえ、ARASENS 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、ADT 開始後 12 週間以内の遠隔転移を有する前立腺癌患者に対して、ADT 及び DTX との併用下における本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対象患者及び対照群の設定について

申請者は、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした ARASENS 試験における対象患者及び対照群の設定について、以下のように説明している。

遠隔転移を有する前立腺癌患者等を対象とした CHAARTED 試験⁹⁾ 及び STAMPEDE 試験¹⁰⁾ の結果に基づき、ARASENS 試験の計画時点における海外診療ガイドラインにおいて、下記の旨が記載されていたことを踏まえ、ADT と DTX との併用投与を行う ARASENS 試験の対照群としてプラセボを設定した。

- 高腫瘍量の遠隔転移を有する前立腺癌患者に対して、ADT 及び DTX の併用投与が推奨される (NCCN ガイドライン (2015 年版))。
- 化学療法の適応がある遠隔転移を有する前立腺癌患者に対して、ADT 及び DTX の併用投与が推奨される (ESMO ガイドライン (2015 年版))

また、上記のとおり、腫瘍量にかかわらず ADT と DTX との併用投与が推奨されているガイドラインも確認されたことから、対象患者を高腫瘍量の患者に限定しないこととした。

なお、ARASENS 試験の計画時点の国内診療ガイドラインには、ADT 及び DTX の併用投与に関する記載は認められなかったものの、その後、2016 年版の国内診療ガイドラインにおいて、遠隔転移を有する前立腺癌患者に対して ADT 及び DTX を併用することが推奨される旨が記載された。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。ただし、CHAARTED 試験⁹⁾ の部分集団解析において、腫瘍量が多い患者で DTX の有効性が高い傾向が示されており、当該結果に基づき NCCN ガイドラインでは高腫瘍量の患者に対して ADT 及び DTX の併用投与が推奨されていることから、ARASENS 試験における腫瘍量別の本薬の有効性についても確認する必要があると判断した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

ARASENS 試験において、主要評価項目とされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。

また、日本人集団における OS の主要解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 4 及び図 2 のとおりであった。

表 4 日本人集団における OS の最終解析結果 (FAS、2021 年 10 月 25 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	63	85
イベント数 (%)	19 (30.2)	28 (32.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [—, —]
3 年 OS 率 [95%CI] (%)	77.4 [66.9, 87.8]	78.3 [69.4, 87.2]
ハザード比 [95%CI] *	0.905 [0.500, 1.639]	

—: 推定不能、*: 転移部位 (非所属リンパ節転移のみ、骨転移あり (リンパ節転移の有無を問わない)、内臓転移あり (リンパ節転移及び骨転移の有無を問わない)) 及び ALP 値 (基準値上限未満、基準値上限以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

⁹⁾ 遠隔転移を有する前立腺癌患者を対象に、ADT の併用下での DTX の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験 (N Engl J Med 2015; 373: 737-46)。

¹⁰⁾ 遠隔転移の有無を問わない前立腺癌患者を対象に、標準的内分泌療法の併用下での DTX 等の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験 (Lancet 2016; 387: 1163-77)。

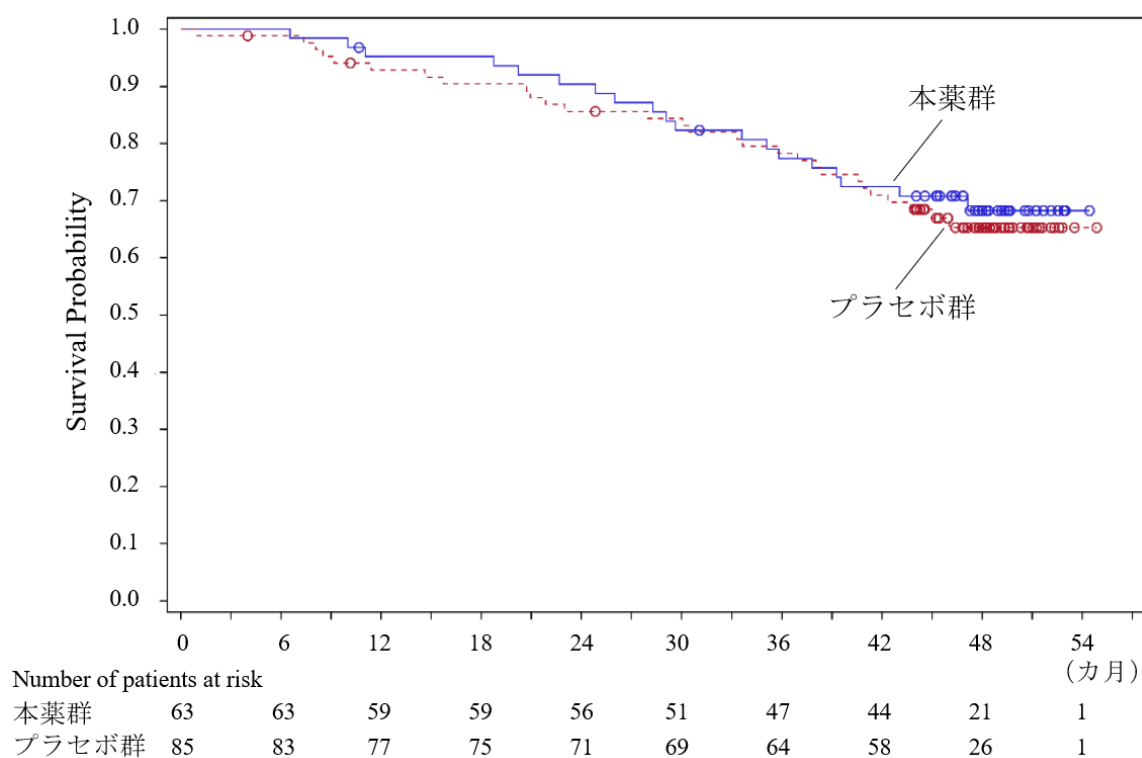


図2 日本人集団におけるOSの最終解析時のKaplan-Meier曲線
(FAS、2021年10月25日データカットオフ)

機構は「7.R.2.1 対象患者及び対照群の設定について」の項における検討を踏まえ、ARASENS 試験における本薬の腫瘍量別の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CHAARTED 試験の基準¹¹⁾に基づく腫瘍量別のOSは、表5及び図3のとおりであった。

高腫瘍量集団及び低腫瘍量集団ともにプラセボ群と比較して本薬群におけるOSの延長傾向が認められたことから、腫瘍量にかかわらず本薬の有効性は期待できると考える。

表5 腫瘍量別のOSの最終解析結果 (FAS、2021年10月25日データカットオフ)

患者集団	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
高腫瘍量	本薬群	497	203 (40.8)	— [50.3, —]	0.685
	プラセボ群	508	268 (52.8)	42.4 [39.7, 46.0]	[0.571, 0.822]
低腫瘍量	本薬群	154	26 (16.9)	— [—, —]	0.682
	プラセボ群	146	36 (24.7)	— [—, —]	[0.412, 1.130]

— : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

¹¹⁾ 骨転移病変を4つ以上（うち、1つは椎体・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された。

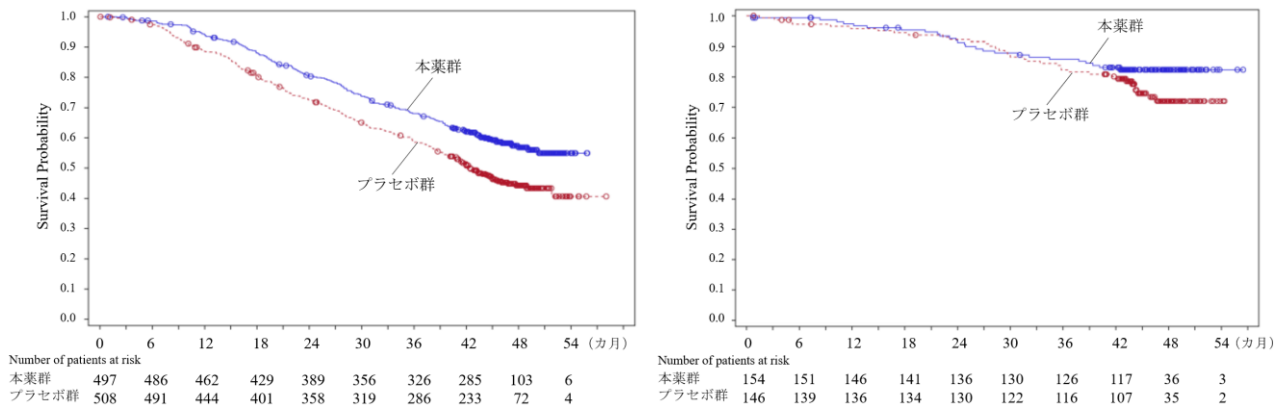


図3 腫瘍量別のOSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (FAS、2021年10月25日データカットオフ)
(左図：高腫瘍量集団、右図：低腫瘍量集団)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、ADT開始後12週間以内の遠隔転移を有する前立腺癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- ARASENS試験において、主要評価項目とされたOSについて、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと。
- ARASENS試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、日本人集団のOSの結果についてプラセボ群と比較して本薬群で明らかに短縮される傾向は認められなかったこと。

ただし、上記のARASENS試験における腫瘍量別のOSの結果について、高腫瘍量集団と低腫瘍量集団で明確な差異は認められていないものの、低腫瘍量の集団におけるイベント数は限られていること等から、低腫瘍量集団における本薬の有効性の評価には限界があると考えられる。したがって、当該結果について、資材等を用いて医療現場に情報提供することが適切であると判断した。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、遠隔転移を有する前立腺癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要とされた事象(心臓障害) (「令和元年11月14日付け審査報告書 ニュベクオ錠 300mg」参照)であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん薬物療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬及び併用薬の用量調整等の適切な対応がなされるのであれば、遠隔転移を有する前立腺癌患者に対しても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、ARASENS試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

ARASENS試験における安全性の概要は、表6のとおりであった。

表 6 安全性の概要 (安全性解析対象集団)

	例数 (%)	
	本薬群 652 例	プラセボ群 650 例
全有害事象	649 (99.5)	643 (98.9)
Grade 3 以上の有害事象	460 (70.6)	439 (67.5)
死亡に至った有害事象	27 (4.1)	26 (4.0)
重篤な有害事象	293 (44.9)	275 (42.3)
投与中止に至った有害事象		
本薬又はプラセボ	89 (13.7)	69 (10.6)
DTX	52 (8.0)	67 (10.3)
休薬に至った有害事象		
本薬又はプラセボ	149 (22.9)	102 (15.7)
DTX	144 (22.1)	134 (20.6)
減量に至った有害事象		
本薬又はプラセボ	57 (8.7)	28 (4.3)
DTX	130 (19.9)	127 (19.5)

ARASENS 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、食欲減退（本薬群：121 例（18.6%）、プラセボ群：86 例（13.2%）、以下、同順）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、白血球数減少（110 例（16.9%）、97 例（14.9%））及び高血圧（43 例（6.6%）、20 例（3.1%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった本薬又はプラセボの休薬に至った有害事象は、AST 増加（20 例（3.1%）、7 例（1.1%））であった。

プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象及び本薬又はプラセボの減量に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、遠隔転移を有する前立腺癌患者（ARASENS 試験）と既承認の効能・効果である遠隔転移を有しない CRPC に係る審査時に評価された臨床試験（ARAMIS 試験）との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

ARASENS 試験及び ARAMIS 試験の本薬群における安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

表 7 安全性の概要 (ARASENS 試験及び ARAMIS 試験、本薬群)

	例数 (%)	
	ARASENS 試験 652 例	ARAMIS 試験 954 例
全有害事象	649 (99.5)	794 (83.2)
Grade 3 以上の有害事象	460 (70.6)	273 (28.6)
死亡に至った有害事象	27 (4.1)	37 (3.9)
重篤な有害事象	293 (44.9)	237 (24.8)
本薬の投与中止に至った有害事象	89 (13.7)	85 (8.9)
本薬の休薬に至った有害事象	149 (22.9)	119 (12.5)
本薬の減量に至った有害事象	57 (8.7)	46 (4.8)

ARAMIS 試験と比較して、ARASENS 試験で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象、本薬の休薬に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は表 8 のとおりであった。ARASENS 試験で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 8 ARAMIS 試験と比較して ARASENS 試験で発現率の高かった有害事象 (本薬群)

	例数 (%)	
	ARASENS 試験 652 例	ARAMIS 試験 954 例
全有害事象		
脱毛症	266 (40.8)	1 (0.1)
疲労	221 (33.9)	115 (12.1)
貧血	185 (28.4)	53 (5.6)
末梢性浮腫	175 (26.8)	39 (4.1)
好中球数減少	171 (26.2)	11 (1.2)
白血球数減少	155 (23.8)	8 (0.8)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球数減少	152 (23.3)	7 (0.7)
白血球数減少	110 (16.9)	0
好中球減少症	56 (8.6)	4 (0.4)
発熱性好中球減少症	51 (7.8)	0
重篤な有害事象		
発熱性好中球減少症	40 (6.1)	0
好中球数減少	18 (2.8)	0
本薬の休薬に至った有害事象		
ALT 増加	21 (3.2)	1 (0.1)
AST 増加	20 (3.1)	2 (0.2)
発熱性好中球減少症	14 (2.1)	0
本薬の減量に至った有害事象		
ALT 増加	18 (2.8)	0
AST 増加	16 (2.5)	1 (0.1)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ARASENS 試験の本薬群において、プラセボ群と比較して発現率の高い Grade 3 以上の有害事象等が認められ、また、ARAMIS 試験と比較して発現率の高い Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象等が認められたものの、ほとんどが本薬又は併用投与された ADT 若しくは DTX の既知の有害事象であったことを考慮すると、引き続き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、本薬及び併用薬の用量調整等の適切な対応がなされるのであれば、遠隔転移を有する前立腺癌患者に対しても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、ARASENS 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

ARASENS 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 9 のとおりであった。

表9 国内外の安全性の概要（本薬群）

	例数 (%)	
	日本人患者 63 例	外国人患者 589 例
全有害事象	63 (100)	586 (99.5)
Grade 3 以上の有害事象	58 (92.1)	402 (68.3)
死亡に至った有害事象	3 (4.8)	24 (4.1)
重篤な有害事象	37 (58.7)	256 (43.5)
投与中止に至った有害事象		
本薬	11 (17.5)	78 (13.2)
DTX	9 (14.3)	43 (7.3)
休薬に至った有害事象		
本薬	29 (46.0)	120 (20.4)
DTX	31 (49.2)	113 (19.2)
減量に至った有害事象		
本薬	11 (17.5)	46 (7.8)
DTX	33 (52.4)	97 (16.5)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象及び発現率が 5%以上高かった本薬の減量に至った有害事象は表 10 のとおりであった。日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 10 外国人患者と比較して日本人患者で発現率の高かった有害事象（本薬群）

	例数 (%)	
	日本人患者 63 例	外国人患者 589 例
全有害事象		
好中球数減少	40 (63.5)	131 (22.2)
白血球数減少	39 (61.9)	116 (19.7)
脱毛症	37 (58.7)	229 (38.9)
末梢性浮腫	26 (41.3)	149 (25.3)
味覚不全	23 (36.5)	48 (8.1)
倦怠感	23 (36.5)	34 (5.8)
便秘	22 (34.9)	127 (21.6)
食欲減退	21 (33.3)	100 (17.0)
末梢性感覚ニューロパチー	19 (30.2)	46 (7.8)
皮膚乾燥	18 (28.6)	30 (5.1)
発熱	15 (23.8)	71 (12.1)
上咽頭炎	14 (22.2)	33 (5.6)
そう痒症	13 (20.6)	32 (5.4)
上気道感染	12 (19.0)	43 (7.3)
斑状丘疹状皮疹	8 (12.7)	15 (2.5)
注射部位反応	8 (12.7)	3 (0.5)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球数減少	39 (61.9)	113 (19.2)
白血球数減少	35 (55.6)	75 (12.7)
発熱性好中球減少症	9 (14.3)	42 (7.1)
本薬の減量に至った有害事象		
ALT 増加	6 (9.5)	12 (2.0)
AST 増加	5 (7.9)	11 (1.9)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ARASENS 試験において検討された日本人症例数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を踏まえると、本薬の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、ほとんどが本薬又は併用投与された ADT 若しくは DTX において既知の有害事象であったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。

機構は、以下の項では、ARASENS 試験等における安全性の結果を基に、本薬群で発現率の高かった有害事象、本薬の作用機序から推測される有害事象、本薬と同様の作用機序を有する抗アンドロゲン剤において注意が必要とされている有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.3 肝障害

肝障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、「非感染性肝炎」及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」（いずれも狭域）に該当する事象を集計した。

ARASENS 試験における肝障害の発現状況は、表 11 のとおりであった。

表 11 肝障害の発現状況（2 例以上に認められた事象）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	全体集団			
	本薬群 652 例		プラセボ群 650 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝障害	157 (24.1)	30 (4.6)	132 (20.3)	19 (2.9)
ALT 増加	103 (15.8)	18 (2.8)	84 (12.9)	11 (1.7)
AST 増加	91 (14.0)	18 (2.8)	68 (10.5)	7 (1.1)
血中ビリルビン増加	32 (4.9)	1 (0.2)	19 (2.9)	0
GGT 増加	13 (2.0)	2 (0.3)	8 (1.2)	0
肝機能異常	10 (1.5)	1 (0.2)	16 (2.5)	2 (0.3)
脂肪肝	7 (1.1)	0	6 (0.9)	0
薬物性肝障害	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.6)	1 (0.2)
抱合ビリルビン増加	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0
総胆汁酸増加	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0
肝酵素上昇	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0
腹水	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.3)	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	2 (0.3)	1 (0.2)

ARASENS 試験において、死亡に至った肝障害はプラセボ群で 1/650 例（0.2%：高トランスアミナーゼ血症 1 例）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な肝障害は、本薬群で 12/652 例（1.8%：ALT 増加 6 例、AST 増加 5 例、薬物性肝障害 3 例、血中ビリルビン増加及び肝機能異常各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 14/650 例（2.2%：ALT 増加 8 例、AST 増加 4 例、肝機能異常及び高ビリルビン血症各 2 例、薬物性肝障害及び高トランスアミナーゼ血症各 1 例（重複あり））に認められ、うち、本薬群の ALT 増加及び AST 増加各 4 例、薬物性肝障害 3 例、血中ビリルビン増加及び肝機能異常各 1 例、

プラセボ群の ALT 増加 2 例、AST 増加、肝機能異常、薬物性肝障害及び高ビリルビン血症各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った肝障害は、本薬群で 9/652 例（1.4% : AST 増加 6 例、ALT 増加 5 例、肝機能異常 2 例、GGT 増加及び薬物性肝障害各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 3/650 例（0.5% : AST 増加 2 例、ALT 増加及び高トランスアミナーゼ血症各 1 例（重複あり））に認められた。治験薬の休薬に至った肝障害は、本薬群で 29/652 例（4.4% : ALT 増加 21 例、AST 増加 20 例、血中ビリルビン増加 3 例、肝機能異常 2 例、GGT 増加、黄疸、肝機能検査値上昇各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 17/650 例（2.6% : ALT 増加 10 例、AST 増加 7 例、GGT 増加及び高ビリルビン血症各 2 例、肝機能異常、高トランスアミナーゼ血症、総胆汁酸増加、肝酵素上昇及び血中非抱合ビリルビン増加各 1 例（重複あり））に認められた。治験薬の減量に至った肝障害は、本薬群で 27/652 例（4.1% : ALT 増加 18 例、AST 増加 16 例、肝機能異常 4 例、血中ビリルビン増加 2 例、薬物性肝障害及び肝機能検査値上昇各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 10/650 例（1.5% : ALT 増加 8 例、AST 増加 5 例、高ビリルビン血症 2 例、GGT 増加及び肝機能異常各 1 例（重複あり））に認められた。

また、ARASENS 試験において、Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）の臨床検査値に関する基準に該当する肝障害は本薬群 2 例、プラセボ群 1 例に認められ、うち、本薬群の 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

また、本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝障害の発現が認められた患者の詳細は表 12 のとおりであった。

表 12 重篤な肝障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	DTX との因果 関係	本薬の処置	転帰
ARASENS	7■	男	外国人	ALT 増加	3	32	34	なし	中止	回復
				AST 増加	2	32	34	なし	中止	回復
	5■	男	外国人	ALT 増加	1	22	21	なし	なし	回復
				ALT 増加	1	24	5	なし	なし	回復
				AST 増加	1	24	5	なし	なし	回復
	6■	男	外国人	薬物性肝障害	2	25	14	なし	減量	回復
	6■	男	外国人	血中ビリルビン増加	1	27	4	なし	なし	回復
	6■	男	外国人	薬物性肝障害	4	36	65	あり	中止	回復
	7■	男	日本人	肝機能異常	3	72	35	なし	中止	回復
	6■	男	外国人	薬物性肝障害	1	30	2	あり	なし	軽快
	7■	男	外国人	AST 増加	3	57	23	あり	休薬	回復
	5■	男	外国人	AST 増加	4	253	71	なし	中止	回復
				ALT 増加	4	253	71	なし	中止	回復
ARAMIS	8■	男	外国人	ALT 増加	3	223	53	—	中止	回復
				AST 増加	3	223	53	—	中止	回復
	7■	男	日本人	肝機能異常	4	50	21	—	休薬	回復
19218*2	7■	男	外国人	肝細胞融解	4	322	21	—	中止	回復
20418*3	7■	男	外国人	AST 増加	3	93	24	—	休薬	回復

*1 : MedDRA ver.25.0、*2 : 遠隔転移を有する CRPC 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（NCT03314324）、*3 : 前立腺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（NCT04136353）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

重篤な肝障害について、臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない事象が認められたものの、プラセボ群の発現率と比較して明確な差異は認められなかったことから、本薬との関連について明

確に結論付けることは困難である。したがって、当該事象について、現時点では特別な注意喚起は必要ないと考えるが、臨床試験における発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に情報提供した上で、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本申請に係る本薬の効能・効果は「遠隔転移を有する前立腺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨が設定されていた。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本申請に係る本薬の効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、遠隔転移を有する前立腺患者に対する本薬投与に関する記載は認められなかった。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

新たに内分泌療法を開始する遠隔転移を有する前立腺癌患者として、無作為割付け前の12週間以内にADTを開始した患者⁴⁾を対象としたARASENS試験の結果、本薬の臨床的有用性が示された(7.R.2及び7.R.3参照)ことから、本薬、ADT及びDTXの併用投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

一方、遠隔転移を有するCRPC患者に対して、本薬の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対して本薬投与は推奨されない。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「遠隔転移を有する前立腺癌」と設定した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

なお、内分泌療法歴のない遠隔転移を有する前立腺癌において、本薬はDTXとの併用投与が実施可能と判断される患者のみが対象とされること、及びアピラテロンはハイリスクの予後因子を有する¹²⁾患者が対象とされることが考えられるものの、既承認のアピラテロン、エンザルタミド又はアパルタミド及びADTの併用投与と、本薬、ADT及びDTXの併用投与との使い分けについては、いずれも有効性及

¹²⁾ 3つの予後因子((1) Gleasonスコアが8以上、(2) 骨スキャンで3カ所以上の骨病変あり、(3) 内臓転移あり(リンパ節転移を除く))のうち、2つ以上を有する。

び安全性を比較した臨床試験成績が得られていないことから現時点では不明であり、それぞれの薬剤の有効性及び安全性等を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、遠隔転移を有する CRPC 患者に対して本薬の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、ARASENS 試験で対象とされた患者の ADT に係る治療歴について、添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本申請に係る本薬の効能・効果を「遠隔転移を有する前立腺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

7.R.5 用法・用量について

本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、本申請後に申請者より以下のように設定する旨が説明された。

<用法・用量> (既承認の内容に下線部追記)

<遠隔転移を有しない CRPC>

通常、成人には本薬として 1 回 600 mg を BID、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>

DTX との併用において、通常、成人には本薬として 1 回 600 mg を BID、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・用量に関連する注意> (既承認の内容に下線部追記)

<効能共通>

- 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。
- 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 300 mg 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。

<遠隔転移を有する前立腺癌>

- DTX の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本申請に係る用法・用量を上記のとおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意> (既承認の内容と同一)

- 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。

- 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。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本申請に係る本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

CHAARTED 試験⁹⁾ 及び STAMPEDE 試験¹⁰⁾ において、ADTと比較してADTとDTXとの併用投与がOSの延長を示したことから、ARASENS試験では、ADT及びDTXの併用下で、既承認の用法・用量である本薬600mg BID投与の有効性及び安全性を検討することとした。その結果、ARASENS試験の対象患者における本薬の臨床的有用性が示された(7.R.2及び7.R.3参照)ことから、ARASENS試験の設定に基づき本申請に係る本薬の用法・用量を設定した上で、ADT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旨について用法・用量に関連する注意の項に記載することとした。

また、ARASENS試験においては、既承認の内容と同様の副作用発現時の用量調節基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意に既承認の内容と同一の副作用発現時の用量調節基準を設定した。

加えて、ARASENS試験におけるDTXの用法・用量、投与開始時期、投与サイクル数等の規定(表2及び7.1.1.1参照)を添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、DTXの投与に際して当該内容を熟知した上で投与する旨を用法・用量に関連する注意の項に記載することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、併用する薬剤に関して「臨床成績」の項の内容を熟知し投与する旨については一般的な内容であることから、用法・用量に関連する注意の項に記載する必要はないと考える。

以上より、用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本申請に係る用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 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。
- 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。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

ARASENS試験の本薬群において、プラセボ群と比較して発現率が高い有害事象が認められたものの、当該事象のほとんどは本薬又は併用投与されたADT若しくはDTXの既知の有害事象であり、新たな安全性上の懸念は認められていないと考える(7.R.3.1参照)。しかしながら、下記の理由等から、本調査の安全性検討事項として心臓障害を設定し、使用実態下における本薬、ADT及びDTXの併用投与の心臓障害の発現状況を確認することを目的とした製造販売後調査の実施を計画している。

- 心臓障害は、本薬の重要な潜在的リスクであり、本薬、ADT及びDTXの併用投与時のリスクに関する情報は限られていること。

- 遠隔転移を有しない CRPC 患者を対象とした使用成績調査において現時点までに収集された安全性情報¹³⁾ から、特段の懸念は認められていないものの、現時点で得られている情報は限られていること。

調査予定症例数については、心臓障害の ARASENS 試験における発現率を考慮し、100 例と設定した。観察期間については、以下の点を考慮し、本薬の投与開始から DTX 最終投与の 30 日後までと設定した。

- ARASENS 試験において、DTX の投与は本薬の投与開始から 6 週間以内に開始し、3 週間で 1 サイクルとして、最大 6 サイクル投与することとされていたこと。
- ARASENS 試験における本薬群の有害事象の多くが本薬投与開始から 6 カ月以内に発現していたこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の遠隔転移を有する前立腺癌患者に対し、本薬、ADT 及び DTX を併用投与した際の安全性情報は限られていること、及び遠隔転移を有しない CRPC 患者を対象とした使用成績調査において現時点で得られている情報は限られていることから、使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項及び調査予定症例数については、申請者の計画した内容で差し支えないと判断した。一方、観察期間については、ARASENS 試験における心臓障害の発現状況を考慮した上で設定する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のために提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験 (ARASENS 試験)

有害事象は、本薬群で 649/652 例 (99.5%)、プラセボ群で 643/650 例 (98.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 341/652 例 (52.3%)、プラセボ群で 309/650 例 (47.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が 15% 以上の有害事象は表 13 のとおりであった。

¹³⁾ 2022 年 7 月 30 日までに調査票が回収された 101 例 (調査票が固定されたのは 0 例) に対して安全性解析が実施された。

表 13 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA Ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 652 例		プラセボ群 650 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	649 (99.5)	460 (70.6)	643 (98.9)	439 (67.5)
血液およびリンパ系障害				
貧血	185 (28.4)	31 (4.8)	164 (25.2)	33 (5.1)
胃腸障害				
便秘	149 (22.9)	2 (0.3)	131 (20.2)	2 (0.3)
下痢	169 (25.9)	8 (1.2)	157 (24.2)	7 (1.1)
悪心	117 (17.9)	3 (0.5)	133 (20.5)	2 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の 状態				
疲労	221 (33.9)	11 (1.7)	216 (33.2)	12 (1.8)
末梢性浮腫	175 (26.8)	3 (0.5)	170 (26.2)	1 (0.2)
臨床検査				
ALT 増加	103 (15.8)	18 (2.8)	84 (12.9)	11 (1.7)
好中球数減少	171 (26.2)	152 (23.3)	155 (23.8)	140 (21.5)
体重増加	116 (17.8)	14 (2.1)	105 (16.2)	8 (1.2)
白血球数減少	155 (23.8)	110 (16.9)	143 (22.0)	97 (14.9)
代謝および栄養障害				
食欲減退	121 (18.6)	1 (0.2)	86 (13.2)	4 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	182 (27.9)	8 (1.2)	176 (27.1)	9 (1.4)
背部痛	127 (19.5)	12 (1.8)	122 (18.8)	11 (1.7)
四肢痛	102 (15.6)	2 (0.3)	78 (12.0)	2 (0.3)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	266 (40.8)	1 (0.2)	264 (40.6)	2 (0.3)
血管障害				
ほてり	127 (19.5)	0	122 (18.8)	1 (0.2)

重篤な有害事象は本薬群で 293/652 例 (44.9%)、プラセボ群で 275/650 例 (42.3%) に認められた。各群で 1%以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で発熱性好中球減少症 40 例 (6.1%)、好中球数減少 18 例 (2.8%)、肺炎 16 例 (2.5%)、好中球減少症 12 例 (1.8%)、発熱 9 例 (1.4%)、尿路感染及び COVID-19 肺炎各 7 例 (1.1%)、プラセボ群で発熱性好中球減少症 39 例 (6.0%)、肺炎 21 例 (3.2%)、発熱 15 例 (2.3%)、好中球減少症 14 例 (2.2%)、好中球数減少 10 例 (1.5%)、ALT 増加 8 例 (1.2%)、尿路感染及び脊髄圧迫各 7 例 (1.1%) であった。このうち、本薬群の好中球数減少 2 例、発熱性好中球減少症及び発熱各 1 例、プラセボ群の発熱性好中球減少症 5 例、ALT 増加及び肺炎各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 89/652 例 (13.7%)、プラセボ群で 69/650 例 (10.6%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で AST 増加 6 例 (0.9%)、ALT 増加 5 例 (0.8%)、COVID-19 肺炎 4 例 (0.6%)、斑状丘疹状皮疹 3 例 (0.5%)、プラセボ群で骨痛 9 例 (1.4%)、背部痛、間質性肺疾患及び肺炎各 3 例 (0.5%) であった。このうち、本薬群の AST 増加 6 例、ALT 増加 5 例、斑状丘疹状皮疹 3 例、プラセボ群の間質性肺疾患 3 例、骨痛 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 海外第 I 相試験 (18426 試験)

有害事象は①本薬投与時で 6/24 例 (25.0%)、②エンザルタミド投与時で 7/24 例 (29.2%)、③プラセボ投与時で 7/25 例 (28.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①1/24 例 (4.2%)、②3/24 例 (12.5%) ③4/25 例 (16.0%) に認められた。発現率が 5%以上の有害事象は①頭痛 3 例 (12.5%)、②頭痛 3 例 (12.5%)、③頭痛 5 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は本薬投与時で 1/24 例 (4.2%) に認められた。認められた重篤な有害事象は脳梗塞であり、治験薬との因果関係が否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ投与時で 1/25 例 (4.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は咳嗽であり、治験薬との因果関係が否定された。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の遠隔転移を有する前立腺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、遠隔転移を有する前立腺癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、臨床的位置付け、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和5年1月11日

申請品目

[販売名] ニュベクオ錠 300 mg
[一般名] ダロルタミド
[申請者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和4年3月11日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、ADT開始後12週間以内の遠隔転移を有する前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ARASENS試験)において、主要評価項目とされたOSについて、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対するADT及びDTX併用下における本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、遠隔転移を有する前立腺癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象(心臓障害)であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん薬物療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬及び併用薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、遠隔転移を有する前立腺癌患者に対しても本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、遠隔転移を有する前立腺癌に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のとおり設定することが適切であると判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
遠隔転移を有する前立腺癌	「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のとおり設定することが適切であると判断した(既承認の用法・用量に下線部追記)。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<u>〈遠隔転移を有しないCRPC〉</u> 通常、成人には本薬として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。 <u>〈遠隔転移を有する前立腺癌〉</u> <u>DTXとの併用において、通常、成人には本薬として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。</u>	<ul style="list-style-type: none"> 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。 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、遠隔転移を有する前立腺癌患者を対象に、調査予定症例数を100例とした製造販売後調査の実施を計画している。なお、当該調査の観察期間は、ARASENS試験における本薬群の有害事象の発現状況等を踏まえ、本薬の投与開始からDTX最終投与の30日後までと計画されていた。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断し

た。また、本調査の安全性検討事項及び調査予定症例数については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。一方、観察期間については、ARASENS 試験における心臓障害の発現状況を考慮した上で設定する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、観察期間については、ARASENS 試験における心臓障害の発現状況を考慮した上で設定するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する心臓障害の臨床試験における発現状況を考慮し、本薬の投与開始から DTX 最終投与の 30 日後までと設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 14 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 15 及び表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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	<ul style="list-style-type: none"> 心臓障害 間質性肺疾患 <u>肝機能障害</u> 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線：今般の申請において追加

表 15 追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> CRPC 患者を対象とした使用成績調査 <u>遠隔転移を有する前立腺癌患者を対象とした使用成績調査</u> 	該当なし	該当なし

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 16 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬、ADT 及び DTX 併用投与時の心臓障害の発現状況等を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬、ADT 及び DTX を併用投与された遠隔転移を有する前立腺癌患者
観察期間	本薬の投与開始から DTX 最終投与の 30 日後まで
調査予定症例数	100 例
主な調査項目	安全性検討事項：心臓障害 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、ECOG PS、原疾患に対する治療歴、既往歴、併存症等）、本薬の投与状況、併用療法等

2. 審査報告 (1) の訂正事項

ARASENS 試験において未報告の有害事象が確認された旨が申請者から報告された。当該報告に基づき、審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	箇所	訂正前	訂正後
19	表 13 プラセボ群 全 Grade	悪心 <u>133</u> (20.5)	悪心 <u>134</u> (20.6)
		背部痛 <u>122</u> (18.8)	背部痛 <u>123</u> (18.9)

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間 (令和 10 年 1 月 22 日まで) と設定する。

[効能・効果] (下線部追加)

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

[用法・用量] (下線部追加)

・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 600 mg 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 600 mg 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。

[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。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

「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。

[用法・用量に関連する注意] (変更なし)

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。
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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADT	androgen deprivation therapy	アンドロゲン除去療法
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	bis in die	1日2回
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2による感染症
CRPC	castration-resistance prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物又はドセタキセル
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ESMO ガイドライン	Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HLGT	high level group term	高位グループ語
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
LH-RH	luteinizing hormone-releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer	
OS	overall survival	全生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PSA	prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
PT	preferred term	基本語
Q3W	quaque 3 week	3週間間隔
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		前立腺癌診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編
ARAMIS 試験		17712 試験
ARASENS 試験		17777 試験
申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
本薬		ダロルタミド