



治験実施計画書

治験課題名

転移性ホルモン感受性前立腺癌患者を対象とした標準的アンドロゲン遮断療法及びドセタキセルと併用した際の darolutamide (ODM-201) とプラセボを比較評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相臨床試験

(略称：ARASENS)

治験薬／被験薬：BAY 1841788 (darolutamide / ODM-201)

開発の相：第 III 相

作成日：2022 年 8 月 2 日

治験実施計画書番号：17777

版数：国特有改訂 9 版 (日本)

治験依頼者：米国以外

Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Germany

米国内

Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., 100 Bayer Boulevard,
P.O. Box 915, Whippany NJ 07981-0915, USA

本邦における治験依頼者：バイエル薬品株式会社

治験依頼者の医学専門家：氏名

住所

Muellerstrasse 178
13353 Berlin, Germany

電話番号

本文書では電子署名を使用している。電子署名 (eSignature) は Trial Master File (TMF) に保管され、要請があれば提供可能である。

本治験は、治験実施計画書、ICH-GCP 及び適用される規制要件に従って実施する。

秘密保持について

本書に記載する情報は機密事項であり、本治験を実施するためのガイダンスとしてのみ使用されることを目的としている。よって、治験依頼者に文書で事前に合意することなく、本書の一部又はすべてを複製することや第三者へ開示すること、並びに当該目的以外にこれを使用することを固く禁じる。

本文中では商標名を示す記号 (®、™) は表示しない場合がある。商品名にこれらの記号表示がなくとも、これらの商品名が保護されていないことを意味するものではない。

2. 概要

治験課題名	転移性ホルモン感受性前立腺癌患者を対象とした標準的アンドロゲン遮断療法及びドセタキセルと併用した際の darolutamide (ODM-201) とプラセボを比較評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相臨床試験
略称	ARASENS
開発の相	第 III 相
治験の目的	<p>本治験の主要目的は、以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> 標準的 ADT とドセタキセルの併用に BAY 1841788 (darolutamide) 又はプラセボを上乗せした際の BAY 1841788 (darolutamide) の全生存期間 (OS) の優越性を検討する。 <p>本治験の副次目的は、以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> 去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) となるまでの期間 後治療開始までの期間 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 7 日間以上のオピオイド連続使用の開始までの期間 疼痛増悪までの期間 Functional assessment of cancer therapy / National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire (NCCN-FACT FPSI-17) に基づく、疾患の身体症状の悪化までの期間 安全性 <p>本治験の探索的目的は、以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> 生活の質 医療資源の利用 前立腺特異抗原 (PSA) の評価 薬物動態学的及び曝露量応答解析 治験薬 (作用機序に関連した効果、及び/又は安全性) 及び/又は疾患の病理学的機序を検討するためのバイオマーカーの評価
被験薬	BAY 1841788 (darolutamide)
有効成分の名称	BAY 1841788 (darolutamide)
用量	BAY 1841788 (darolutamide) 600 mg (300 mg、2 錠/1 回) を 1 日 2 回、食後投与、1 日総投与量 1200 mg
投与経路	経口
投与期間	症候性の疾患進行、抗腫瘍療法の変更、忍容できない毒性、被験者の同意撤回、治験担当医師 (治験責任医師又は治験分担医師) 又はその治験責任医師から指名を受けた者の判断による試験の中止、死亡又は不遵守のいずれかの時点で該当するまで投与を継続する。
対照薬	プラセボ
有効成分の名称	該当せず

用量	プラセボの用法・用量は BAY 1841788 (darolutamide) と同一とする。上述参照。
投与経路	経口
投与期間	症候性の疾患進行、抗腫瘍療法の変更、忍容できない毒性、被験者の同意撤回、治験担当医師又はその治験責任医師から指名を受けた者の判断による試験の中止、死亡又は不遵守のいずれかの時点で該当するまで投与を継続する。
基礎治療	ADT [黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH) アゴニスト/アンタゴニスト又は精巣摘除術] 及び 6 サイクルのドセタキセル
対象疾患	転移性ホルモン感受性前立腺癌 (mHSPC)
組入れのための診断及び 主な選択除外基準	<p>選択基準</p> <ul style="list-style-type: none"> 文書による同意を得たもの 18 歳以上の男性 組織学的又は細胞学的に前立腺の腺癌と確定診断されたもの 骨スキャン陽性、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/胸部造影コンピュータ断層撮影法 (CT) 又は磁気共鳴画像法 (MRI) 検査により記録され、治験担当医師による評価、及び中央検査機関により放射線学的に転移が確定されていること。転移は、骨スキャンによる悪性病変、又は固形がんの治療効果判定のためのガイドライン (RECIST) 1.1 に準じた大動脈分岐部腰部の測定可能なリンパ節又は軟部組織/内臓の病変と定義される。リンパ節は短径 15 mm 以上を測定可能とし、軟部組織/内臓の病変は長径 10 mm 以上を測定可能とする。 <p>所属リンパ節転移のみ (N1、大動脈分岐部の下部) の患者は、本治験に適切としない。所属リンパ節以外の転移 (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を認める患者 (M1c) のみを適切とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ADT 及びドセタキセル療法の実施が適切であると治験担当医師により判断されるもの 第一世代抗アンドロゲン薬の併用/非併用で 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薬を無作為割付け前 4 週間以上併用していることが推奨される。ただし、第一世代抗アンドロゲン薬は無作為割付け時には中止していること 米国東海岸癌臨床試験グループ基準による performance status (ECOG PS) が 0 又は 1 であるもの スクリーニング時の血球数: ヘモグロビン 9.0 g/dL 以上、好中球絶対数 $1.5 \times 10^9/L$ 以上、血小板数 $100 \times 10^9/L$ 以上 (スクリーニング時の血液学的検査用検体の採取前 4 週間以内の造血成長因子の投与及び 7 日以内の輸血は許容されない) 血清アラニンアミノトランスフェラーゼ及び/又はアスパラギン酸トランスアミナーゼのスクリーニング時の値が基準値上限 (ULN) の 1.5 倍以下、総ビリルビンが ULN 以下、及びクレアチニンが ULN の 2.0 倍以下 生殖能のある男性患者は BAY 1841788 (darolutamide) / プラセボ投与期間中、BAY 1841788 (darolutamide) / プラセボ投与後 3 ヶ月以内並

びにドセタキセル投与後 6 ヶ月以内には有効なバリア法としてコンドームを使用すること、精子提供を行わないこと、及び生殖能のある女性パートナーが有効な避妊法をとることに同意しなければならない。

除外基準

- 以下の前治療歴があるもの
 - 無作為割付けの 12 週間以上前より LHRH アゴニスト／アンタゴニストを開始している。
 - 第二世代 AR 阻害薬 [エンザルタミドなど、ARN-509、BAY 1841788 (darolutamide)、その他の治験中の AR 阻害薬等]
 - 前立腺癌の抗悪性腫瘍薬としてアピラテロン酢酸エステル又は経ロケトコナゾールなどのチトクロム P17 酵素阻害薬
 - 前立腺癌に対する無作為割付け前の化学療法又は免疫療法
- 無作為割付け前 2 週間以内の放射線療法を受けたもの (体外照射療法、密封小線源治療又は放射性医薬品)
- 治験薬、治験薬と同種の薬剤又はその製剤に含まれる成分に対する過敏症の既往があるもの
- CT 及び MRI のいずれの造影剤も禁忌であるもの
- 無作為割付け前 6 ヶ月以内に次のいずれかが認められたもの：脳卒中、心筋梗塞、重症／不安定狭心症、冠動脈／末梢動脈バイパスグラフト術、うっ血性心不全 [ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 心機能分類で III 又は IV 度]
- 医学的管理をしているにもかかわらず安静時収縮期血圧が 160 mmHg 以上又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上であるコントロール不良の高血圧を有するもの
- 悪性腫瘍の既往歴があるもの。適切に治療された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌、又は結合組織層を超えて浸潤していない表在性膀胱癌 (すなわち、pTis、pTa 及び pT1) は組入れ可とする。また、他の癌種の患者であるが、無作為割付け 5 年以上前に治療が完了し、それ以降無病状態を維持しているものも可とする。
- 治験薬の吸収が顕著に困難と予想される胃腸障害又は処置を行ったもの
- 活動性ウイルス性肝炎、ウイルス量が検出可能なヒト免疫不全ウイルス、又は治療を要する慢性肝疾患を有するもの
- 治験薬を用いた他の臨床試験に現在参加している、若しくは過去 (治験薬投与開始前 28 日以内又は前試験の治験薬の半減期の 5 倍以内のいずれか長い方) に参加したもの
- 被験者の安全性を損なう、治験実施計画書の遵守が困難である、又は本治験参加又は結果の評価に支障を及ぼす可能性のあるその他の重篤又は不安定な疾患、又は医学的、社会的又は心理的状態を伴うもの
- 治験薬の服用 (経口) が困難なもの
- 治験実施医療機関と密接な関係にあるもの [治験担当医師の近親者、依存関係があるもの (治験実施医療機関の従業員又は学生) など]
- 過去に本治験において治験薬が割付けられたもの

<p>治験デザイン</p>	<p>無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同第 III 相臨床試験。約 1,300 例の被験者を次のいずれかの投与群に（1：1 の比率で）無作為に割付ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● BAY 1841788 (darolutamide) 600 mg (300 mg、2 錠／1 回) を 1 日 2 回、食後投与、1 日総投与量 1200 mg ● BAY 1841788 (darolutamide) 錠と外観上識別不能のプラセボを 1 日 2 回、食後投与 <p>すべての被験者に、標準療法として治験担当医師が選択した ADT（LHRH アゴニスト／アンタゴニスト又は精巣摘除術）が、無作為割付け前 12 週間以内に開始されている必要がある。LHRH アゴニスト投与患者では、第一世代抗アンドロゲン薬を無作為割付け前 4 週間以上併用していることが望ましい。</p> <p>無作為割付け後にドセタキセルを 6 サイクル投与する。</p> <p>ドセタキセルは、治験担当医師の判断でプレドニゾン／プレドニゾンと併用投与してもよい。</p> <p>被験者は以下のとおり層別割付けする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 病変の進展度 <ul style="list-style-type: none"> ○ 非所属リンパ節転移のみ ○ 骨転移（リンパ節転移の有無にかかわらず） ○ 内臓転移（リンパ節転移及び骨転移の有無にかかわらず） ● アルカリホスファターゼ（ALP） <ul style="list-style-type: none"> ○ ALP が ULN 未満 ○ ALP が ULN 以上 <p>注：層別化のための ALP 値測定用血液検体は、中央検査機関にて分析する。</p>
<p>治験方法</p>	<p>本治験は以下の連続する 4 期間から構成される：スクリーニング期、治験薬投与期、アクティブフォローアップ期、長期（生存確認）フォローアップ期。</p> <p>スクリーニング期：</p> <p>治験関連のすべての手順及び評価は、必ず被験者が参加に同意し同意文書に署名した後に実施する。スクリーニング期は、無作為割付け前 28 日以内に実施する複数の評価で構成され、すべての適格性基準が満たされていることを確保する。</p> <p>適格性が確認され記録された時点で、適格な被験者を BAY 1841788 (darolutamide) 又はプラセボを投与する群に 1：1 の比率で無作為割付けする。</p> <p>治験薬投与期：</p> <p>治験薬を次のいずれかの時点で該当するまですべての被験者に 1 日 2 回投与する：症候性の疾患進行、抗腫瘍療法の変更、忍容できない毒性、被験者の同意撤回、治験担当医師又はその治験責任医師から指名を受けた者の判断による試験の中止、死亡及び不遵守。</p> <p>被験者を 12 週間ごとに以下について評価する：去勢抵抗性前立腺癌、後治療の開始、SSE、7 日間以上のオピオイド連続使用、疼痛増悪、NCCN-FACT FPSI-17 に基づく疾患の身体症状の悪化、有害事象及び重篤な有害事象、生活の質（QoL）及び PSA。</p> <p>アクティブフォローアップ期：</p>

	<p>投与中止後、被験者はアクティブフォローアップ期に移行し、以下の来院をする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治験薬投与終了時来院 <p>治験薬投与終了時（EOT）来院は、治験薬最終投与後 30 日（+7 日）に実施する。EOT 来院時には次の評価を行う：QoL、疼痛評価、鎮痛剤の投与量、前立腺癌に対する後治療薬〔開始日、終了日及び変更理由（PSA 増悪、臨床的進行、放射線学的増悪、毒性、その他）〕、SSE、すべての有害事象及び重篤な有害事象（因果関係を問わない）。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● アクティブフォローアップ来院 <p>アクティブフォローアップ期には、約 12 週間ごとに最長 1 年間、標準診療の来院時に以下の評価を行う：QoL、疼痛評価、鎮痛剤の投与量、生存状況、前立腺癌に対する後治療薬〔開始日、終了日及び変更理由（PSA 増悪、臨床的進行、放射線学的増悪、毒性、その他）〕、SSE、治験薬と関連のある重篤な有害事象。約 1 年間のアクティブフォローアップ期の後、被験者は長期（生存確認）フォローアップ期に移行する。アクティブフォローアップ期は投与中止から、1 年後、又は被験者の通院が不可能となる、死亡、追跡不能、又は同意撤回及び追加データの収集の拒否のいずれかの時点で該当するまで継続する。</p> <p>長期（生存確認）フォローアップ期：</p> <p>アクティブフォローアップ期の後、前立腺癌に対するすべての抗悪性腫瘍薬〔開始日、終了日及び変更理由（PSA 増悪、臨床的進行、放射線学的増悪、毒性、その他）〕、治験薬と関連のある重篤な有害事象、並びに生存状況を記録するため、被験者に約 12 週間ごとに（電話で）連絡をとる。長期フォローアップ期は、死亡、追跡不能、同意撤回又は治験の終了のいずれかの時点で該当するまで継続する。</p> <p>生存状況の確認：</p> <p>OS の正式な解析ごとに、生存状況の確認を追加で行い、生存データを収集する。データベースカットオフ日時点及び以降の追加解析前に生存していると考えられるすべての被験者に連絡をとり、生存状況を確認する。</p> <p>本治験の主要解析後：</p> <p>BAY 1841788（darolutamide）を投与中の被験者に対して、少なくとも特定の国で BAY 1841788（darolutamide）が承認及び保険償還の対象となるまで、治験依頼者は別のプログラムにより BAY 1841788（darolutamide）の投与を継続する。</p> <p>治験の結果とは関係なく、治験責任医師が当該被験者に有益であると判断した場合、Bayer 社は日本人被験者に治療継続の機会を提供する。日本で本治験の盲検が解除された後、直ちに別のプログラムが利用できない場合、BAY 1841788（darolutamide）を投与中の日本人被験者は同意書に再度署名した後、簡略化された評価スケジュールに従って本治験を継続することができる。</p>
対照の種類	プラセボ
データモニタリング委員会	あり
被験者数	合計約 1,300 例を無作為割付けする予定である
主要変数	全生存期間：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（日数）として定義される。

<p>主要変数の評価時期又は期間</p>	<p>主解析は、2群を併せて約 509 例の死亡が確認された時点で行う。509 例の死亡までの予測治験期間は、約 70 ヶ月である。</p>
<p>統計解析計画</p>	<p>無作為割付けされた全被験者を、有効性の主要評価項目である全生存期間 (OS) の解析に含める。</p> <p>有効性の主要評価項目である OS は、試験全体の α を片側 0.025 とし、層別ログランク検定にて解析する。無作為割付けされた投与群に従い、層別因子として病変の進展度及びアルカリホスファターゼ値を用いて解析を行う。ハザード比 (HR) [BAY 1841788 (darolutamide) / プラセボ] 及びその 95%信頼区間を、無作為割付けの際に用いた因子により層別化した Cox モデルにより算出する。Kaplan-Meier 推定値及びプロットを各投与群について示す。</p> <p>有効性の副次的評価項目であるイベント発生までの期間については、無作為割付けの際の層別因子を用いた層別ログランク検定により解析する。HR 及びその 95%信頼区間を Cox モデルにより示す。</p> <p>無益性に関する中間解析を、予定イベント数の約 30%が認められた時点で行う。</p>

目次

1. 表紙	1
2. 概要	2
目次.....	8
表一覧.....	13
図一覧.....	13
略語の一覧.....	14
用語の定義.....	17
3. 緒言	18
3.1 背景.....	18
3.2 BAY 1841788 (darolutamide) の概要	19
3.2.1 薬理作用	19
3.2.2 非臨床薬物動態及び代謝	20
3.2.3 安全性薬理試験及び毒性試験.....	22
3.2.4 薬物相互作用	23
3.2.5 BAY 1841788 (darolutamide) の臨床試験.....	23
3.3 本治験実施の根拠.....	25
3.4 リスク・ベネフィットの評価	27
4. 治験の目的	28
5. 治験のデザイン	28
6. 治験対象集団	32
6.1 選択基準.....	32
6.2 除外基準.....	33
6.3 選択除外基準の設定根拠	34
6.4 個々の被験者における治験の中止	34
6.4.1 中止	34
6.4.2 中止した被験者の補充	36
6.5 被験者の識別	36
7. 本治験における治験薬投与	36
7.1 治験薬.....	36
7.2 治験薬の同定.....	37
7.2.1 BAY 1841788 (darolutamide) 及びプラセボ.....	37
7.2.2 ドセタキセルによる基礎治療.....	38
7.3 治験薬の割当て	38
7.4 用量及び投与方法	39
7.4.1 治験薬の用量調節	39
7.4.1.1 投与中断.....	39
7.4.1.2 用量減量.....	39

7.4.1.3	治験薬の用量調節のための一般推奨事項	39
7.4.2	基礎治療の用量及び投与方法	40
7.4.3	ドセタキセル基礎治療の用量調節	40
7.5	盲検化	41
7.6	治験薬の供給及び管理	42
7.7	治験薬投与の遵守	43
8.	治験以外の治療	43
8.1	前治療及び併用療法	43
8.1.1	前治療	43
8.1.2	併用可能治療及び併用可能薬	44
8.1.3	併用禁止治療及び併用禁止薬	45
8.2	治験終了後の治療	45
9.	治験の手順及び変数	46
9.1	治験スケジュール表	46
9.2	来院	51
9.2.1	スクリーニング期	51
9.2.2	治験薬投与期	54
9.2.2.1	来院1 (Day 1)	54
9.2.2.2	来院2 及びそれ以降の来院 [12 週間 (±7 日) ごと]	55
9.2.2.3	治験薬投与期における胸部、腹部及び骨盤の CT/MRI 検査並びに骨スキャンの要件	57
9.2.3	アクティブフォローアップ期	57
9.2.4	長期 (生存確認) フォローアップ期	60
9.2.5	規定外来院	60
9.3	被験者集団の特性	61
9.3.1	人口統計学的特性	61
9.3.2	病歴	61
9.3.3	その他のベースライン特性	61
9.4	有効性	62
9.5	薬物動態及び薬理作用	62
9.5.1	薬物の測定	62
9.5.2	薬物動態評価	63
9.6	安全性	65
9.6.1	有害事象	65
9.6.1.1	有害事象の定義	65
9.6.1.2	有害事象の評価	66
9.6.1.2.1	重篤度	66
9.6.1.2.2	重症度	66
9.6.1.2.3	因果関係	67

9.6.1.2.4	有害事象発現時の治験薬の投与	68
9.6.1.2.5	有害事象に対するその他の治療	68
9.6.1.2.6	転帰	68
9.6.1.3	有害事象の評価及び記録	69
9.6.1.4	重篤な有害事象の報告	69
9.6.1.5	予測できる有害事象	71
9.6.1.6	安全性の観点から特に注目すべき有害事象	71
9.6.2	妊娠	71
9.6.3	その他の安全性	71
9.6.3.1	安全性に関する臨床検査	71
9.6.3.2	身体的所見	73
9.6.3.3	12 誘導心電図	74
9.6.3.4	バイタルサイン	74
9.6.3.5	医療機器の不具合報告	74
9.7	その他の手順及び変数	74
9.7.1	バイオマーカーの評価	74
9.7.1.1	血漿中バイオマーカー解析	75
9.7.1.2	循環腫瘍細胞	76
9.7.1.3	腫瘍組織を用いたバイオマーカー解析	76
9.7.1.4	全血からの遺伝的バイオマーカー解析	77
9.7.2	医療資源の利用	77
9.7.3	患者報告アウトカム	77
9.8	治験の手順及び測定項目の適切性	78
10.	統計解析の方法及び被験者数の決定	79
10.1	一般的事項	79
10.2	解析対象集団	79
10.3	変数及び統計解析計画	79
10.3.1	有効性の主要変数	79
10.3.2	有効性の副次変数	80
10.3.3	安全性変数	82
10.3.4	その他の探索的変数	82
10.3.5	薬物動態	83
10.3.6	バイオマーカー解析	84
10.3.7	医療資源の利用	84
10.3.8	患者報告アウトカム	84
10.3.9	ベースライン及び人口統計学的特性	84
10.4	被験者数の決定	85
10.5	中間解析の計画	85
11.	データの取扱い及び品質保証	85

11.1	データの記録.....	85
11.2	モニタリング.....	87
11.3	データ処理.....	87
11.4	欠測データ.....	88
11.5	監査及び査察.....	88
11.6	記録の保管.....	88
12.	治験の中止.....	89
13.	倫理的配慮及び法規の遵守.....	90
13.1	治験組織.....	90
13.1.1	独立データモニタリング委員会.....	91
13.2	資金提供及び利益相反状況の開示.....	91
13.3	倫理的配慮及び法規を遵守した治験の実施.....	92
13.4	被験者への説明及び同意.....	92
13.5	公表に関する取決め及びデータの使用.....	94
13.6	被験者の健康被害に対する補償／保険.....	94
13.7	被験者の秘密保持.....	94
14.	参考文献.....	95
15.	治験実施計画書の改訂.....	97
15.1	改訂 2.....	97
15.1.1	本治験の変更の概要.....	98
15.1.2	治験実施計画書本文の変更.....	99
15.2	改訂 5.....	99
15.2.1	本治験の変更の概要.....	99
15.2.2	治験実施計画書本文の変更.....	104
15.3	改訂 6.....	104
15.3.1	本治験の変更の概要.....	104
15.3.2	治験実施計画書本文の変更.....	107
15.4	改訂 7.....	108
15.4.1	本治験の変更の概要.....	108
15.4.2	治験実施計画書本文の変更.....	108
15.5	改訂 8：国特有の変更（日本のみ適応）.....	109
15.5.1	変更の概要.....	109
15.5.2	治験実施計画書の記載の変更.....	110
15.5.2.1	2 項：概要.....	110
15.5.2.2	5 項：治験のデザイン.....	110
15.5.2.3	8.2 項：治験終了後の治療.....	111
15.5.2.4	9.1 項：治験スケジュール表.....	111
15.5.2.5	9.2.2.2 項：来院 2 及びそれ以降の来院 [12 週間（±7 日）ごと].....	112

15.5.2.6	9.2.2.3 項：治験薬投与期における胸部、腹部及び骨盤の CT/MRI 検査並びに骨スキンの要件	112
15.5.2.7	9.2.3 項：アクティブフォローアップ期	112
15.5.2.8	9.7 項：その他の手順及び変数	113
15.6	改訂 9：国特有の変更（日本のみ適応）	113
15.6.1	変更の概要	113
15.6.2	治験実施計画書の記載の変更	114
16.	添付資料	116
16.1	米国東海岸がん臨床研究グループ基準による performance status	116
16.2	米国国立がん研究所策定、有害事象共通用語規準	116
16.3	NCCN-FACT FPSI-17	116
16.4	Brief Pain Inventory - Short Form (BPI-SF)	118
16.5	CYP3A4 の強力な誘導剤の一覧	120
16.6	被験者への投与中止	120

表一覧

表 7-1 : 治験薬の同定 / BAY 1841788 (darolutamide) 錠 300 mg 及びプラセボ.....	37
表 7-2 : 治験薬の用量調節.....	40
表 9-1 : 評価スケジュール.....	47
表 9-2 : Primary Completion による盲検解除後の評価スケジュール.....	51

図一覧

図 5-1 : 治験期間の概略図.....	29
-----------------------	----

略語の一覧

5-HT	5-hydroxytryptamine	5-ヒドロキシトリプタミン
ADT	Androgen deprivation therapy	アンドロゲン遮断療法
AE	Adverse event	有害事象
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
ANC	Absolute neutrophil count	好中球絶対数
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
AUC	The area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC(0-t _{last})	The area under the concentration-time curve from time zero to the last sample with the quantifiable concentration	0 時間から濃度定量可能最終時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC(0-8)	The area under the concentration-time curve from time zero to 8 h	0 時間から 8 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC(0-12)	The area under the concentration-time curve from time zero to 12 h	0 時間から 12 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC(0-24)	The area under the concentration-time curve from time zero to 24 h	0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC(0-72)	The area under the concentration-time curve from time zero to 72 h	0 時間から 72 時間までの濃度-時間曲線下面積
AV	Atrioventricular	房室ブロック
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form	—
CAB	Complete androgen blockade	完全アンドロゲン遮断
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CRF	Case report form	症例報告書
CRO	Contract research organization	開発業務受託機関
CRPC	Castration-resistant prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影法
CTC	Circulating tumor cell	循環腫瘍細胞
ctDNA	Circulating tumor DNA	血中循環腫瘍 DNA
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P	チトクロム P
dL	Deciliter	デシリットル
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EBRT	External beam radiation therapy	体外照射療法
ECG	Electrocardiogram	心電図

ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	米国東海岸癌臨床試験グループ基準による performance status
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
EDC	Electronic data capture	電子的データ収集
EOT	End of treatment	投与終了時
ePRO	Electronic patient reported outcome	電子患者報告アウトカム
ESMO	European Society of Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FPSI-DRS-P	FACT/NCCN FPSI-17 disease-related symptoms – physical	FACT/NCCN FPSI-17 項目の疾患関連症状 – 身体的
g	Gram	グラム
GABA _A	Type-A γ -aminobutyric acid	A 型 γ -アミノ酪酸
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準
HDPE	High density polyethylene	高密度ポリエチレン
HR	Hazard ratio, heart rate	ハザード比、心拍数
IC	Informed consent	インフォームド・コンセント
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICF	Informed consent form	同意説明文書及び同意書
IEC	Independent Ethics Committee	独立倫理委員会
INN	International nonproprietary name	国際一般名
IRB	Institutional Review Board	治験審査委員会
ISF	Investigator Site File	医療機関で保管すべき必須文書ファイル
IV	Intravenous	静脈内（投与）
IXRS	Interactive Voice/Web Response System	音声/Web 応答システム
KM	Kaplan-Meier	—
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法
LHRH	Luteinizing hormone releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
M&S	Modeling & Simulation	モデリング・シミュレーション
mCRPC	Metastatic castration-resistant prostate cancer	転移性去勢抵抗性前立腺癌
mCSPC	Metastatic castration-sensitive prostate cancer	転移性去勢感受性前立腺癌
mHSPC	Metastatic hormone-sensitive prostate cancer	転移性ホルモン感受性前立腺癌
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制用語集
mg	Milligram	ミリグラム
mL	Milliliter	ミリリットル
mmHg	Millimeter of mercury	水銀柱ミリメートル
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法

NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合がん情報ネットワーク
NCCN-FACT FPSI-17	Functional assessment of cancer therapy / National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire	—
NCI-CTCAE v 4.03	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; version 4.03	米国国立がん研究所策定、有害事象共通用語規準 第 4.03 版
ng	Nanogram	ナノグラム
nM	Nanomolar	ナノモル
OS	Overall survival	全生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PCWG3	Prostate Cancer Clinical Trials Working Group	前立腺癌臨床試験ワーキンググループ
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PI	Principal investigator	治験責任医師
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha	ホスファチジルイノシトール-4,5-ビスリン酸 3-キナーゼ、触媒サブユニット α
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PKS	Pharmacokinetic Analysis Set	薬物動態解析対象集団
PRO	Subject-reported outcomes	患者報告アウトカム
PSA	Prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
PTEN	Phosphatase and tensin homolog	ホスファターゼ・テンシン・ホモログ
QoL	Quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画
SAS	Statistical Analysis Software	統計解析ソフトウェア
SD	Standard deviation	標準偏差
SHBG	Sex hormone-binding globulin	性ホルモン結合グロブリン
SNP	Single gene polymorphism	一遺伝子多型
SSE	Symptomatic skeletal event	症候性骨関連事象
SSE-FS	Symptomatic skeletal event free survival	症候性骨関連事象無発症生存期間
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse reaction	未知重篤な有害事象（疑いのあるものを含む）
t_{last}	Time to the last quantifiable concentration	濃度定量可能最終時点までの時間
t_{max}	Time to the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
UVB	Ultraviolet B	紫外線 B 波
VCaP	Vertebral cancer of the prostate	—
WPS	Worst pain subscale	最悪の疼痛サブスケール

用語の定義

INNに darolutamide が記載されたことに伴い、オリオン社の薬剤名（ODM-201）を本治験実施計画書全体にわたって darolutamide に置き換えた。さらに、darolutamide のジアステレオマー及び代謝物に対するオリオン社コードを本文書全体にわたって下表のように慣用名で置き換えた。

	オリオン社名	INN／慣用名
原薬及び製剤	ODM-201	Darolutamide (INN)
ジアステレオマー	ORM-16497	(<i>S,R</i>)-darolutamide
ジアステレオマー	ORM-16555	(<i>S,S</i>)-darolutamide
代謝物	ORM-15341	Keto-darolutamide

3. 緒言

3.1 背景

前立腺癌は世界の男性において2番目に頻度の高いがんであり、また男性のがんによる死因の第5位である(1)。欧州(2)及び米国(3)では、男性における非上皮性の癌の中で最も多く、癌関連死亡原因の第2位である。

初回診断時にはほとんどの患者で限局性病変であり、根治目的の手術又は放射線療法により治療することができる。しかし、一部の患者では局所再発又は遠隔転移を来す。さらに、ホルモン感受性前立腺癌患者の約5%では、初診時に遠隔転移を伴う。転移の好発部位は骨であるが、軟部組織及び内臓にも転移が生じる(4)。転移の発現時の治療は姑息的なものであり、その目標は生存期間の延長及び生活の質の維持である(5; 6; 7)。

初発の転移性ホルモン感受性前立腺癌[mHSPC。別名、転移性去勢感受性前立腺癌(mCSPC)]の主な治療は、現在アンドロゲン遮断療法(ADT)であり、これは米国臨床腫瘍学会、全米総合がん情報ネットワーク(NCCN)及び欧州泌尿器学会の前立腺癌ガイドラインにより推奨されている(8; 9; 10)。ADTは外科的な精巣摘除術(去勢)又は内科的去勢[黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)アゴニスト又はLHRHアンタゴニストを用いる]のいずれかにより行うことができる。LHRH治療開始後に黄体ホルモンが一過性に増加し、血清中テストステロンのサージを引き起こすことがあり、これが前立腺癌の増悪を促進する場合がある。この再燃現象は、ADTに、血清中テストステロンの増加作用を阻害する抗アンドロゲン薬を上乗せすること(すなわち完全アンドロゲン遮断)により、効果的に予防することができる(8; 9; 10)。

ADT改良の取り組みが長年にわたり行われている。すなわち、投与時期の変更(早期又は遅延投与)、スケジュールの変更(断続又は連続)、補助薬の上乗せなどが行われたが、この疾患に対する最適な治療法は依然として確立されていない。mHSPC初期治療としてLHRHアゴニストと抗アンドロゲン薬を併用した併用アンドロゲン遮断療法(Combined androgen blockade)が広く研究されている(6; 7; 11)。数本のメタアナリシスから、毒性は高まるものの、CABは去勢に比べ5年生存率を2~5%とわずかに改善することが明らかにされた。最大規模のメタアナリシスの一つは、27試験から8,275例の個人レベルのデータを含むものであった。CABによる5年生存率は去勢に比べ全体に改善する傾向があったものの、統計学的有意差は認められなかった($P=0.11$)(12; 13; 14)。NCCNの前立腺癌診療ガイドライン2014によれば、転移性疾患の患者における去勢単独と比べたCABの有益性は皆無又は軽度である。

ADTはmHSPC患者において抗腫瘍活性を示し長期間の病勢制御が得られるものの、不幸なことに最終的には耐性が生じ、患者は去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)となり死亡する。前立腺癌患者の約10~20%は5年以内(中央値12~24ヵ月)(15)にCRPCとなり、推定余命中央値は9~30ヵ月と短い(16)。転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)については、近年、様々な機序

を持つ新たな治療薬が販売され、臨床的転帰は顕著に改善している。これらの治療薬には、化学療法薬（カバジタキセル）、アンドロゲン受容体標的薬（アピラテロン、エンザルタミド）、免疫療法薬（sipuleucel-T）及び放射性医薬品（ラジウム-223）（17; 18; 19; 20; 21; 22; 23）などがある。これに対し、mHSPCの全般的な治療パラダイムはほとんど変化しておらず、ごく最近まで積極的に検討されていなかった。最近、無作為化対照CHAARTED試験において、転移性ホルモン感受性疾患に対する標準的ADTへの化学療法の上乗せ（すなわち、歴史的なホルモン療法単独の領域に化学療法が持ち込まれた）が検討された。このCHAARTED試験から、転移性ホルモン感受性疾患患者（高腫瘍量の病変を有する患者）において、6サイクルのドセタキセル+標準的ADTの併用はADT単独に比べ、全生存期間（OS）の点で統計学的に有意なベネフィットを持つことが実証された（24; 25）。欧州で現在実施されている別の試験（Medical Research CouncilのSTAMPEDE試験）で最近得られたデータから、高リスクの局所進行性又は初発の転移性疾患において、ドセタキセル+ADTの併用はADT単独に比べてOSについて有意なベネフィットを有することが確認された（26; 27）。

化学ホルモン療法は現在、高腫瘍量mHSPCの第一選択療法としてNCCNにより推奨されており（11）、またESMO診療ガイドラインでは、化学療法に十分適していれば転移性ホルモン未治療疾患患者における第一選択療法として推奨されている（33）。

3.2 BAY 1841788 (darolutamide) の概要

3.2.1 薬理作用

BAY 1841788 (darolutamide) は、既知の第二世代抗アンドロゲン薬と比較して高い選択性と結合親和性（9 nM）でアンドロゲン受容体（AR）に結合する、新規の非ステロイド性AR阻害薬である。BAY 1841788 (darolutamide) は2種類の薬理活性を有するジアステレオマーである（*S,R*）-darolutamide及び（*S,S*）-darolutamideの1:1の混合物である。AR過剰発現細胞において、これらのジアステレオマーのほかBAY 1841788 (darolutamide) 主要血中代謝物であるketo-darolutamideも、薬理的活性及び機能の点でアンタゴニストと大差を示さない。

内因性AR遺伝子を増幅させARを過剰発現させているVertebral cancer of the prostate（VCaP）細胞株（CRPC患者の骨転移由来細胞株）において、BAY 1841788 (darolutamide) はビカルタミドに比べて効率的に、アンドロゲン誘導性のVCaP細胞の増殖を用量依存性に抑制した。

ARのW741L変異（トリプトファン→ロイシン）が、ビカルタミドの耐性機構に働いていることが明らかにされている。この突然変異体においてビカルタミドは純粋なアゴニストであったが、既述のとおりBAY 1841788 (darolutamide) はアンタゴニストとして機能した。

さらに、BAY 1841788 (darolutamide) はAR過剰発現細胞において、テストステロンを介したARの核内移行を阻害する。BAY 1841788 (darolutamide) 及びketo-darolutamideはそれぞれ

100 nM 以上及び 300 nM 以上の濃度で、0.3 nM テストステロンにより誘導される核内移行を抑制することが認められた。一方、ピカルタミドは試験した全濃度でも、テストステロンにより誘導される AR の核内移行を抑制することはできなかった。

未成熟ラット試験において BAY 1841788 (darolutamide) は、6 日間の経口投与後に、腹側前立腺及び精囊のアンドロゲン感受性組織のテストステロン誘導性増殖を用量依存性かつ有意に拮抗することで抗アンドロゲン活性を示し、100 mg/kg/日で最大阻害が得られた。

BAY 1841788 (darolutamide) は去勢抵抗性 VCaP 異種移植モデルにおいて、顕著な抗腫瘍活性を示した。50 mg/kg の BAY 1841788 (darolutamide) を 1 日 1 回、37 日間経口投与したマウスでは未投与の去勢マウスに比べ、VCaP 腫瘍の増殖は著しく緩徐であり、一方、50 mg/kg を 1 日 2 回経口投与したマウスでは腫瘍増殖が完全に阻害された。

同所性前立腺癌モデル (VCaP 細胞を未処置の雄性ヌードマウスの前立腺に接種したモデル) を用いたとき、50 mg/kg の BAY 1841788 (darolutamide) を 1 日 2 回、3 週間経口投与したマウスでは溶媒対照マウスに比べ腫瘍増殖が阻害され、血清中前立腺特異抗原 (PSA) 濃度の増加が抑制された。BAY 1841788 (darolutamide) は血清中テストステロン濃度に影響を及ぼさなかった。

3.2.2 非臨床薬物動態及び代謝

非臨床試験用製剤を投与したマウス及びラットにおいて、BAY 1841788 (darolutamide) は速やかに吸収された。イヌを用いた試験から絶食下と食後では BAY 1841788 (darolutamide) の吸収が異なり、食後では絶食下に比べ総曝露量が高いことが示されている。反復投与後の蓄積は認められなかった。BAY 1841788 (darolutamide) の全身曝露量は用量比を下回って増加したことから高用量では溶解律速性の吸収が生じることが示唆された。

BAY 1841788 (darolutamide) にはジアステレオマーである (*S,R*)-darolutamide 及び (*S,S*)-darolutamide が 1 : 1 の比率で含まれており、これらのジアステレオマーは相互変換し、動物の体内では異なる比率で存在する。ラットの血漿中ではジアステレオマーは約 1 : 1 の割合を維持しているが、マウス及びイヌでは (*S,R*)-darolutamide の方が高い曝露量を示す (すなわち、これらの動物種では (*S,S*)-darolutamide が (*S,R*)-darolutamide よりも速やかに排泄される)。ヒトでは (*S,S*)-darolutamide が主要なジアステレオマーである (約 85%)。

主要血中代謝物である keto-darolutamide は、第二級アルコールの酸化によるケトンの形成によって生成される。ジアステレオマーである (*S,R*)-darolutamide 及び (*S,S*)-darolutamide は、keto-darolutamide を介して相互変換する。親化合物 BAY 1841788 (darolutamide) に対する代謝物の比率は、ラット及びイヌにおいて 1 に近く、マウス及びヒトでは約 2~3 である。今までのところ、ヒト特異的に不均衡に存在する代謝物は認められていない。

非臨床試験で検討した動物種における BAY 1841788 (darolutamide) の全身クリアランスは低く (イヌで 0.2 L/h/kg)、これは培養肝細胞を用いた *in vitro* 試験における結果と一致している。イヌにおける BAY 1841788 (darolutamide) の終末相分布容積は 1.8 L/kg である。

In vitro データに基づくと、BAY 1841788 (darolutamide) は P-糖蛋白質 (P-gp) 及び乳癌耐性蛋白質 (BCRP) の基質かつ阻害剤である。その他の *in vitro* データによれば、BAY 1841788 (darolutamide) は取り込みトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤でもある。これらの *in vitro* データに加え、予備的な臨床試験結果に基づいて *in vivo* で Pgp 又は BCRP との相互作用が推察される (3.2.4 項参照)。

一般に、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、BAY 1841788 (darolutamide) の CYP 代謝経路に対する阻害能は低い。CYP2C9 の IC₅₀ 最低値は 30 µM であった。BAY 1841788 (darolutamide) の薬理活性代謝物である keto-darolutamide について、K_i 値は 27 µM であった。機構的静的モデルを応用すると、*in vivo* における CYP2C9 の阻害能は予想されない。

3 例のドナーから採取したヒト肝細胞を初代培養した *in vitro* 試験において、BAY 1841788 (darolutamide) 及び keto-darolutamide の CYP450 誘導能を評価した。これらのデータに基づくと、臨床において BAY 1841788 (darolutamide) により軽度～中等度の CYP3A4 誘導が生じるリスクを否定することはできない。

ヒト、ラット及びマウスの血漿を用いた *in vitro* 試験において、BAY 1841788 (darolutamide) の非結合型分率は 4.5～8% である。イヌ血漿中の非結合型分率は BAY 1841788 (darolutamide) の濃度に依存する (0.3～11%)。主要な結合蛋白質は血清アルブミンである。ジアステレオマー間に血漿蛋白結合率の差はない。主要血中代謝物 keto-darolutamide の非結合型分率は、大半の動物種において 1% 未満である。

げっ歯類を用いた組織分布試験から、BAY 1841788 (darolutamide) とその代謝物である keto-darolutamide は、脳内にほとんど移行しないことが示唆されている (脳/血漿比は 0.05 未満)。前立腺及び心臓では、BAY 1841788 (darolutamide) の組織/血漿比が明らかに高い。BAY 1841788 (darolutamide) の腎臓/血漿比は約 1 で、肝臓/血漿比は約 3 である。ラットを用いた全身オートラジオグラフィ試験の結果から、組織中 (肝臓以外) の ¹⁴C-darolutamide 関連放射能濃度は血漿中に比べて低いことが確認されている。

ラットを用いた生体内マスバランス試験から、BAY 1841788 (darolutamide) 関連放射能の約 3 分の 2 は糞便中に排泄され、残りは尿に排泄されることが示唆されている。最大で 45% の BAY 1841788 (darolutamide) は未変化体として排泄される。静脈内投与後と経口投与後で排泄パターンが類似していることは、検討した低用量 (11 mg/kg) において経口吸収率が 100% であることを裏付けている。投与後 48 時間までにほぼ 100% 排泄された。

3.2.3 安全性薬理試験及び毒性試験

BAY 1841788 (darolutamide) の反復投与毒性試験を、ラットでは最長 26 週間、イヌでは最長 39 週間実施している。いずれの動物種でも BAY 1841788 (darolutamide) は最高用量まで忍容性が良好であった。無毒性量はラットで 500 mg/kg/日の 2 倍超、イヌでは 200 mg/kg/日の 2 倍超と判断された。観察された作用はすべて、BAY 1841788 (darolutamide) の抗アンドロゲンの作用機序と直接関連しており、いずれの動物種でも想定外の毒性は確認できなかった。これらの作用は、BAY 1841788 (darolutamide) 投与中止後に回復することも確認された。ラット及びイヌにおいて BAY 1841788 (darolutamide) 曝露量は用量比を下回って増加し、蓄積は認められなかった。ラット及びイヌにおける最高用量での BAY 1841788 (darolutamide) 曝露量は、第 I/II 相 ARADES 試験 (17829 / 3104001 試験) において mCRPC 患者に 700 mg 1 日 2 回投与したときの AUC(0-24)の、それぞれ約 3 倍及び 1.8 倍以下であった。同様に、ラット及びイヌにおける代謝物 keto-darolutamide の曝露量は、それぞれ約 1.5 倍及び 0.7 倍以下であった。

BAY 1841788 (darolutamide) の独立した生殖発生毒性試験は実施していない。抗アンドロゲン薬に確認されている薬理作用 (11; 12; 13; 14) に基づき、男性における生殖能の低下及び発生毒性が予想される。また、本臨床試験の被験者は生殖能に影響する LHRH アゴニスト又はアンタゴニスト薬の使用、又は両側精巣摘除術を受けているかについて考慮する必要がある。

完了した *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験の結果に基づき、BAY 1841788 (darolutamide) はヒトに対する顕著な遺伝毒性を持たないと判断される。BAY 1841788 (darolutamide) 及びその代謝物である keto-darolutamide はいずれも 290~320 nm の波長の UVB を吸収し、290 nm で最大の吸収を示す。また、*In vitro* の 3T3 ニュートラルレッド取り込み光毒性試験からは、BAY 1841788 (darolutamide) に光毒性がないことが実証されている。

イヌを用いた全身毒性試験の一部で BAY 1841788 (darolutamide) の心血管安全性が評価されているが、経口投与後にはその最高試験用量まで顕著な心血管作用は認められなかった。イヌの 28 日間、13 週間及び 39 週間の毒性試験において最高用量を投与したとき、BAY 1841788 (darolutamide) の血漿中最高濃度 (C_{max}) 平均値はそれぞれ 9,990、6,030~8,350 及び 12,070~12,440 ng/mL であった。

麻酔下でイヌに急速静脈内 (IV) 投与したとき、BAY 1841788 (darolutamide) 及びその主要なヒトジアステレオマーである (S,S)-darolutamide の血漿中平均 C_{max} はそれぞれ 9,300 ng/mL 及び 4,000 mg/mL を上回り、特に末梢レベルの血管拡張を誘発し、それにより動脈圧の低下が認められた。これは、mCRPC を対象とした第 I/II 相試験において 700 mg を 1 日 2 回投与したときに認められた遊離型の最高血漿中濃度よりも、3 倍以上高い最高血漿中濃度 (遊離型) で認められたことから、生物学的意義はないものとみなされる。

(S,S)-darolutamide を用いたイヌ試験において、最高用量を急速 IV 投与した 4 例中 1 例において可逆性の完全房室 (AV) ブロックが発現した。この用量を投与したイヌにおける (S,S)-darolutamide 血漿中 C_{max} 平均値は 27,200 ng/mL であり、全身曝露量が非常に高いとき房室伝導に影響する可能性があることを示している。血管拡張及び AV ブロックの機序及び原因は不明であるが、いくつかの要因があると考えられ、少なくとも一部には使用した麻酔薬の相乗効果、並びに BAY 1841788 (darolutamide) とその主要ヒトジアステレオマーである (S,S)-darolutamide の副次的薬力学 (PD) 作用が関係していると思われる。ヒト ether-a-go-go-関連遺伝子及びカルシウムチャンネル阻害に関する *in vitro* 試験、並びにイヌを用いた *in vivo* 試験に基づくと、QT 間隔延長が発現するリスクは低い。

副次的 PD 作用を評価した機能的 *in vitro* 試験から、BAY 1841788 (darolutamide) が 5-ヒドロキシトリプタミン (5-HT) の取り込み及び A 型 γ -アミノ酪酸 ($GABA_A$) 受容体を阻害することが明らかになっている。しかし、脳/血漿比が低いことから、5-HT の取り込みと $GABA_A$ 阻害を介した中枢神経系 (CNS) 作用は予想されない。*In vivo* の安全性薬理試験から、BAY 1841788 (darolutamide) は CNS 又は呼吸機能に顕著な影響を持たないことが確認されている。消化管内に高用量/高濃度で存在する BAY 1841788 (darolutamide) は、胃内容排出及び腸管通過時間に影響する可能性がある。

3.2.4 薬物相互作用

BAY 1841788 (darolutamide) の薬物相互作用に関する情報は、BAY 1841788 (darolutamide) の最新版の治験薬概要書に記載する。

ドセタキセルは無作為割付け後に標準的な診療に沿って投与される。ドセタキセルは主に CYP3A4 により代謝される。したがって、CYP3A4 の誘導剤/阻害剤はドセタキセルの PK を変化させる可能性がある。BAY 1841788 (darolutamide) は CYP3A4 の基質に対する阻害作用を持たないが、若干の誘導作用を有している可能性がある。ドセタキセルは P-gp 及び OATP1B3 の基質でもある。したがって、ドセタキセルの PK に対する BAY 1841788 (darolutamide) の影響は除外できない可能性がある。無作為割付けされ、少なくとも 1 サイクルのドセタキセルの投与を受けた最初の 20 例の被験者を対象に、ドセタキセルの PK に及ぼす BAY 1841788 (darolutamide) の潜在的影響、及び安全性に及ぼすそれぞれの影響を、初回ドセタキセル投与日に検討した。データにより、ドセタキセルの PK に対する BAY 1841788 (darolutamide) の重大な影響は示されなかった。

3.2.5 BAY 1841788 (darolutamide) の臨床試験

2015 年 10 月 2 日の時点で、173 例の mCRPC 患者に BAY 1841788 (darolutamide) が投与されている。

BAY 1841788 (darolutamide) は次の7試験において検討されている。拡大コホートを設定した first-in-man 試験 (17829 / 3104001、ARADES 試験)、first-in-man 試験の長期安全性継続投与試験 (18035 / 3104002、ARADES-EXT 試験)、バイオアベイラビリティ試験 (17830 / 3104003、ARAFOR 試験)、非転移性進行性 CRPC のリスクが高い男性を対象にした BAY 1841788 (darolutamide) の有効性及び安全性第 III 相試験 (17712 / 3104007、ARAMIS 試験)、健康男性被験者を対象にしたマスバランス及びバイオアベイラビリティに関する第 I 相試験 (17831 / 3104005、ARIADME 試験)、mCRPC の日本人被験者を対象にした第 I 相試験 (17719 試験)、並びに男女の健康被験者を対象にした薬物相互作用に関する第 I 相試験 (17723 試験) である。

BAY 1841788 (darolutamide) は、事前に規定した最高用量である 900 mg 1 日 2 回まで良好な忍容性を示した。第 I 相用量漸増試験において最大耐量は未到達で、用量制限毒性は認められなかった。第 I 相試験において BAY 1841788 (darolutamide) のバイオアベイラビリティがプラトーに達したことから、用量の漸増は中止された。

軽い朝食後に 100、200、300、500、700 及び 900 mg の BAY 1841788 (darolutamide) を 1 日 2 回経口投与したとき、いずれのジアステレオマー [(S,R)-darolutamide 及び(S,S)-darolutamide] も緩徐に吸収され、 t_{max} 中央値は 2~5 時間であった。

100~700 mg 1 日 2 回の用量範囲において、BAY 1841788 (darolutamide)、(S,R)-darolutamide 及び(S,S)-darolutamide の AUC 並びに C_{max} はほぼ用量に比例して増加した。900 mg 1 日 2 回の投与では 700 mg 1 日 2 回投与に比べ、 C_{max} 又は AUC の更なる増加は認められなかった。活性代謝物 keto-darolutamide の濃度は、親化合物 BAY 1841788 (darolutamide) の濃度の 1.6~2.4 倍であった。この比率は用量依存性であった。BAY 1841788 (darolutamide) 反復経口投与後には、遅くても 7 日後までには定常状態に達すると考えられた。(S,R)-darolutamide の(S,S)-darolutamide に対するジアステレオマー比は、定常状態で約 1 : 6 であった。BAY 1841788 (darolutamide) を錠剤として単回経口投与した後の終末相半減期は、11.5~16.1 時間の範囲であった。

標準化した高脂肪/高カロリーの朝食後に BAY 1841788 (darolutamide) を投与したとき、食事の影響が認められた。絶食下で投与したとき、BAY 1841788 (darolutamide) の曝露量及び C_{max} は約 50%低下した。

2015 年 10 月 2 日時点で 17829 / 3104001 試験 (ARADES)、17830 / 3104003 試験 (ARAFOR) 及び 18035 / 3104002 試験 (ARADES-EXT) において BAY 1841788 (darolutamide) が投与されている mCRPC 患者 164 例を検討した併合安全性データから、被験者の 93.3%に少なくとも 1 件の有害事象が発現し、被験者の 28%はグレード 3 以上の有害事象を報告したことが示された。最も多く認められた有害事象は疲労 (26.8%) 及び背部痛 (22%) であった。治験担当医師が治験薬投与と関連があると判断した有害事象で最も多く認められた事象は、疲労 (9.8%) 及びほてり

(4.3%) であった。大部分 (91%) の有害事象はグレード 1~2 に分類された。いずれの有害事象の発現についても用量依存傾向は認められなかった。

治験薬の投与開始後に 45 例 (27.4%) の被験者に合計 125 件の重篤な有害事象が発現し、7 例 (4%) が死亡した。これらの事象のうち、治験担当医師又は治験依頼者によって治験薬投与と関連があると判断された事象はなかった。

11 例 (6.7%) が有害事象により試験中止に至った。これらの有害事象のうち、治験担当医師によって治験薬投与と関連があると判断された事象は 1 件のみ (疲労、グレード 2) であった。

BAY 1841788 (darolutamide) の投与期間中の痙攣発作は報告されていない。

7 例 (7/164 例) に転倒又は偶発的転倒が生じた。転倒又は偶発的転倒が生じたこれら 7 例中 2 例は、重篤な有害事象と判断された。すべての重篤な有害事象は投与後に消失/改善した。9 例 (9/164 例) に非病的骨折が発現した。これらのうち 4 例について重篤な有害事象と判断された。骨折の重篤な有害事象はすべて転倒、偶発的創傷又は失神に続発したものであった。非重篤な骨折が発現した他の 5 例中、1 例のみに転倒が生じていた。BAY 1841788 (darolutamide) 投与と関連ありと判断された事象はなく、事象のために永続的に試験中止となった被験者はいなかった。

現在進行中の諸試験から、安全性の懸念は生じていない。日本人を対象とした第 I 相試験において、1 件の重篤な有害事象 (グレード 3 の悪心) が治験担当医師により BAY 1841788

(darolutamide) と関連ありと報告されたが、治験前からの交絡因子が存在していたことから、治験依頼者は当該事象を BAY 1841788 (darolutamide) 投与と関連なしと評価した。

有効性に関する結果から、BAY 1841788 (darolutamide) は mCRPC 患者において、PSA 無増悪期間並びに投与 12 週時における血清 PSA 値、軟部組織病変、骨病変及び循環腫瘍細胞 (CTC) 数のベースラインからの変化に関して、顕著な抗腫瘍活性を有することが確認されている。抗腫瘍効果はすべての用量で観察された。化学療法歴なし/CYP17i 投与歴なしの被験者では、化学療法歴あり/CYP17i 投与歴なしの被験者及び CYP17i 投与歴ありの被験者に比べて抗腫瘍活性が高かった。高用量ほど奏効率が高いようであり、特に化学療法歴なし/CYP17i 投与歴なしの被験者で顕著であった。

詳細については治験薬に関する包括的な情報を記載した最新の治験薬概要書を参照すること。

3.3 本治験実施の根拠

進行前立腺癌の治療は近年著しく進歩し、多様な作用機序を持つ新薬の誕生により治療パラダイムが劇的に変化している。しかし、この進歩のほとんどは mCRPC の患者におけるものであり、比較的早期のホルモン反応性の段階にある転移性疾患では、その進歩はわずかに過ぎない。

mHSPC の治療の主力は依然として ADT である。しかし、mHSPC における ADT の抗腫瘍活性が実証されているとはいえ、疾患は進行し、患者は最終的には CRPC により死亡する (5; 6; 7)。

ADT の実施時期や投与スケジュールを変動させても、臨床的転帰の本質的な改善には至っていない。同様に、LHRH アゴニストと抗アンドロゲン薬を用いた CAB は、去勢術に比べて生存率のベネフィットがわずかに優れるものの、高い毒性と費用が高いことが明らかにされている (12; 13; 14)。

mHSPC の治療計画の検討が始まったのはごく最近である。すなわち、無作為化対照 CHARTED 試験では、mHSPC の男性において、先行化学療法（ドセタキセル）と ADT の併用により標準的 ADT 療法に比べて生存率が改善され、高腫瘍量の患者では 17 ヶ月後の OS 中央値の点でベネフィットが示されている (25)。STAMPEDE 試験の最近のデータからは、mHSPC における先行化学療法ホルモンの役割が確認され、転移を有する患者では ADT に上乗せしたドセタキセル治療により OS が有意に改善することが示されている (26; 27)。

したがって、ドセタキセルと ADT の併用は、mHSPC 患者に対する新たな標準治療になることが予想される。

ADT が治療の基幹であり、先行化学療法と ADT の併用が生存率を顕著に改善することは明らかであるものの、ホルモン感受性疾患は依然として研究開発が必要な領域である。疾病管理及び生存率を改善し、去勢抵抗性に至ることを遅らせるためには、新たな治療法が必要である。

BAY 1841788 (darolutamide) は、第一世代の抗アンドロゲン薬とは異なり AR に対する顕著なアゴニスト作用を有さない、新規の非ステロイド性 AR 阻害薬である。これは AR 過剰発現細胞において AR に高い結合親和性を持ち、テストステロンを介した核内移行を明確に抑制することができる。第 I 相から第 II 相試験において BAY 1841788 (darolutamide) は非常に好ましい安全性プロファイルを示し、用量制限毒性は認められず、mCRPC 患者において顕著な抗腫瘍活性を示し、血清 PSA 及び軟部組織／骨病変の両方に作用することが実証された。non-mCRPC の男性患者を対象に、BAY 1841788 (darolutamide) とプラセボを比較評価する第 III 相試験が現在進められている。

これまでに mCRPC 患者を対象にした第 I/II 相試験において優れた忍容性及び臨床効果が実証されており、このことが、去勢抵抗性が生じる前に患者の転帰を改善する新規の治療戦略が必要な mHSPC において、より早い段階で BAY 1841788 (darolutamide) の有効性を検討することの根拠である。

本無作為化第 III 相試験の目的は、mHSPC 患者において ADT とドセタキセル化学療法に BAY 1841788 (darolutamide) を上乗せすることで、プラセボに比べて OS が有意に延長するかを検討することである。

In vitro 試験で認められた BAY 1841788 (darolutamide) によるトランスポーター阻害並びに CYP3A4 誘導の結果に基づき、BAY 1841788 (darolutamide) の併用投与がドセタキセルの曝露量にわずかに影響することは否定できない。そこで、無作為割付けされ、少なくとも 1 サイクルのドセタキセルの投与を受けた最初の 20 例の被験者を対象に、ドセタキセルの PK に及ぼす BAY 1841788 (darolutamide) の潜在的影響、及び初回ドセタキセル投与日の安全性に及ぼすそれぞれの影響を、特別に検討することが計画されている (13.1.1 項参照)。上述の機序並びに BAY 1841788 (darolutamide) とドセタキセルの既知の安全性プロファイルに基づき、この併用療法による毒性は適切に管理されるものと予想される。したがって、本試験では、この PK・安全性評価期間においても被験者の登録を継続する予定である。

3.4 リスク・ベネフィットの評価

mCRPC の被験者を対象とした臨床試験において、BAY 1841788 (darolutamide) の良好な忍容性が確認されている。重要なリスクは特定されていない。現在、転倒及び非病的骨折が重要な潜在的风险と考えられている。第 I 相用量漸増試験において用量制限毒性は認められていない。観察されている有害事象プロファイルは、進行前立腺癌を有する患者集団において予想されるプロファイルを反映したものである。大半の有害事象はグレード 1~2 で、治験担当医師により治験薬と関連なしと評価されている。有害事象プロファイルに用量依存傾向は認められなかった。PSA、CTC 数及び軟部組織/骨病変画像検査に基づき評価したとき、すべての用量で抗腫瘍活性が認められている。化学療法又は CYP17i 治療を行っていない被験者において、BAY 1841788 (darolutamide) 治療の最善の奏効が認められた。

BAY 1841788 (darolutamide) の強力な抗アンドロゲン性プロファイルは、mHSPC を有する被験者において BAY 1841788 (darolutamide) が病勢進行及び死亡を遅らせることを検討する上で強力な根拠とされている。入手した安全性及び有効性のデータから、本治験に参加した被験者に過度なリスクは生じないことが示唆される。

前項に述べたとおり、ADT 及びドセタキセルは忍容可能な毒性及び生存期間に顕著なベネフィットを示していることから、mHSPC 患者に対する新たな標準治療になることが予想される。

BAY 1841788 (darolutamide) の臨床試験において、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が ULN の 5 倍以上に増加した特異体質性の肝反応の症例が報告されており、ULN の 20 倍以上に増加した症例も報告されている。発現までの期間は、BAY 1841788 (darolutamide) 投与開始 1~10.5 ヶ月後であった。ALT 及び AST の上昇は BAY 1841788 (darolutamide) の投与を中止した後に改善した。6.4.1 項及び 7.4.1.3 項を参照のこと。

標準的な ADT 及びドセタキセル療法に上乗せする BAY 1841788 (darolutamide) のベネフィット及びリスク評価は、全体として良好である。

4. 治験の目的

本治験の主要目的は、以下のとおりである。

- 標準的 ADT とドセタキセルの併用に BAY 1841788 (darolutamide) 又はプラセボを上乗せした際の BAY 1841788 (darolutamide) の OS の優越性を検討する。

本治験の副次目的は、以下のとおりである。

- CRPC となるまでの期間
- 後治療開始までの期間
- 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
- 7 日間以上のオピオイド連続使用の開始までの期間
- 疼痛増悪までの期間
- NCCN-FACT FPSI-17 に基づく、疾患の身体症状の悪化までの期間
- 安全性

本治験の探索的目的は、以下のとおりである。

- 生活の質
- 医療資源の利用
- 前立腺特異抗原 (PSA) の評価
- 薬物動態学的及び曝露量応答解析
- 治験薬 (作用機序に関連した効果、及び／又は安全性) 及び／又は疾患の病理学的機序を検討するためのバイオマーカーの評価

5. 治験のデザイン

治験デザインの概要

本治験は mHSPC 患者を対象に BAY 1841788 (darolutamide) を検討する国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相臨床試験である。

約 1,300 例の被験者に投与することを予定している (10.4 項参照)。

治験期間の開始は、同意書 (ICF) への署名により規定される。最長 28 日間のスクリーニング期の後、適格基準を満たした被験者 [すべての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも抵触しない (6.1 項及び 6.2 項参照)] を、いずれかの治験薬 [BAY 1841788 (darolutamide) 又はプラセボ] 投与群に 1 : 1 の比率で無作為割付けする。

- BAY 1841788 (darolutamide) 600 mg (300 mg、2錠/1回) を1日2回、食後投与 (1日総投与量 1200 mg)
- BAY 1841788 (darolutamide) 錠と外観上識別不能のプラセボを1日2回、食後投与
すべての被験者に対し、標準療法として治験担当医師が選択した ADT (LHRH アゴニスト/アンタゴニスト又は精巣摘除術) が、無作為割付け前 12 週間以内に開始されている必要がある。LHRH アゴニスト投与患者では、第一世代抗アンドロゲン薬を無作為割付け前 4 週間以上併用していることが望ましい。

無作為割付け後にドセタキセルを 6 サイクル投与する。

ドセタキセルは、治験担当医師の判断でプレドニゾン/プレドニゾロンと併用投与してもよい。

詳細な PK 解析を必須とする最初の 20 例の被験者については、無作為割付けされ、無作為割付け (治験薬投与開始) 後の少なくとも 14 日以降にドセタキセルの投与を開始し、少なくとも 1 サイクルの投与を受けている必要がある。

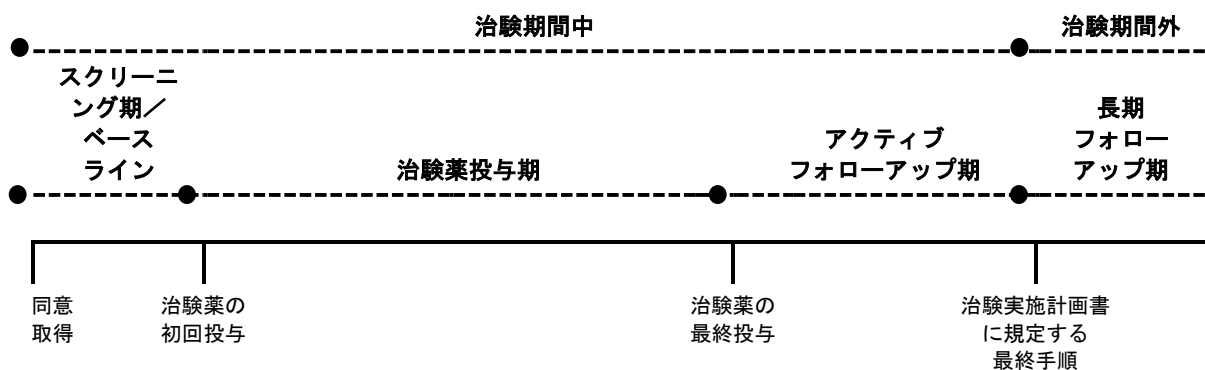
被験者は以下のとおり層別割付けする。

- 病変の進展度
 - 非所属リンパ節転移のみ
 - 骨転移 (リンパ節転移の有無にかかわらず)
 - 内臓転移 (リンパ節転移及び骨転移の有無にかかわらず)
- アルカリホスファターゼ (ALP)
 - ALP が基準値上限 (ULN) 未満
 - ALP が ULN 以上

注：層別化のための ALP 値測定用血液検体は、中央検査機関にて分析する。

治験期間の概略図を図 5-1 に示す。

図 5-1：治験期間の概略図



本治験は以下の連続する4期間から構成される：スクリーニング期、治験薬投与期、アクティブフォローアップ期、長期（生存確認）フォローアップ期。

スクリーニング期：

治験関連のすべての手順及び評価は、必ず被験者が参加に同意しICFに署名した後に実施する。スクリーニング期は、無作為割付け前28日以内に実施する複数の評価で構成され、すべての適格性基準が満たされていることを確保する。

適格性が確認され記録された時点で、適格な被験者をBAY 1841788 (darolutamide) 又はプラセボを投与する群に1:1の比率で無作為割付けする。

治験薬投与期：

治験薬投与期の開始は治験薬の初回投与により規定する。治験薬を次のいずれかの時点で該当するまですべての被験者に1日2回投与する：病勢進行（症候性の疾患進行、抗腫瘍療法の変更）、忍容できない毒性、被験者の同意撤回、治験担当医師又はその治験責任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。

被験者を12週間ごとに以下について評価する：CRPC、後治療の開始、SSE、7日間以上のオピオイド連続使用、疼痛増悪、NCCN-FACT FPSI-17に基づく疾患の身体症状の悪化、有害事象及び重篤な有害事象、QoL及びPSA。

アクティブフォローアップ期：

アクティブフォローアップ期は、治験薬の最終投与から、治験実施計画書が規定する治験薬投与後の介入をすべて終了するまでの期間である。

以下の来院をする。

- 投与終了時来院（EOT）

EOT来院は、治験薬最終投与後30日（+7日）に実施する。次の評価を行う：QoL、疼痛評価、鎮痛剤の投与量、前立腺癌に対する後治療薬〔開始日、終了日及び変更理由（PSA増悪、臨床的進行、放射線学的増悪、毒性、その他）〕、SSE、すべての有害事象及び重篤な有害事象（因果関係を問わない）。

- アクティブフォローアップ来院

アクティブフォローアップ期には、約12週間ごとに最長1年間、標準診療の来院時に以下の評価を行う：QoL、疼痛評価、鎮痛剤の投与量、生存状況、前立腺癌に対する後治療薬〔開始日、終了日及び変更理由（PSA増悪、臨床的進行、放射線学的増悪、毒性、その他）〕、SSE、治験薬と関連のある重篤な有害事象（併用薬と併せて示す）。約1年間のアクティブフォローアップ期の後、被験者は長期（生存確認）フォローアップ期に移行する。アクティブフォロー

アップ期は投与中止から、1年後、又は被験者の通院が不可能となる、死亡、追跡不能、又は同意撤回及び追加データの収集の拒否のいずれかの時点で該当するまで継続する。

長期フォローアップ期：

アクティブフォローアップ期の後、前立腺癌に対するすべての抗悪性腫瘍薬〔開始日、終了日及び変更理由（PSA 増悪、臨床的進行、放射線学的増悪、毒性、その他）〕、治験薬と関連のある重篤な有害事象（併用薬と併せて示す）、並びに生存状況を記録するため、被験者に約 12 週間ごとに（電話で）連絡をとる。長期フォローアップ期は、死亡、追跡不能、同意撤回又は治験の終了のいずれかの時点で該当するまで継続する。

生存状況の確認

OS の正式な解析ごとに、生存状況の確認を追加で行い、生存データを収集する。データベースカットオフ日時点及び以降の追加解析前に生存していると考えられるすべての被験者に連絡をとり、生存状況を確認する。

治験の終了

全参加国（EU 及び EU 以外）における全治験実施医療機関の最後の被験者の最終来院日を治験全体の終了日とする。

本治験は、BAY 1841788（darolutamide）を投与中のすべての被験者が BAY 1841788（darolutamide）の投与を継続するために別のプログラムに移行した（8.2 項参照）又はその他の理由〔例：死亡、追跡不能、同意撤回（追加データの収集不可）〕により治験を中止した時点、及びプラセボを投与中のすべての被験者が投与を中止した時点で終了する。

BAY 1841788（darolutamide）を投与中の被験者は、別のプログラムに移行するまで、最新版の治験実施計画書に規定するすべての検査・観察等及び来院に継続的に従うものとする。本治験の結果とは関係なく、治験責任医師が当該被験者に有益であると判断した場合、Bayer 社は日本人被験者に治療継続の機会を提供する。日本で本治験の盲検が解除された後、直ちに別のプログラムが利用できない場合、BAY 1841788（darolutamide）を投与中の日本人被験者は同意書に再度署名した後、簡略化された評価スケジュール（表 9-2 参照）に従って本治験を継続することができる。別のプログラムへの移行が可能となった被験者は、本治験における治験薬投与をそれ以上受けることができない。

Primary Completion

OS の初回解析は、約 153 例の死亡が確認された時点で中間無益性解析として行われる予定である。この無益性解析後にも治験が継続される場合、OS の最終有効性解析を約 509 例の死亡が確認された時点で行い、Primary Completion とみなす。この解析のためのデータベースカットオフ日が Primary Completion Date となる。

6. 治験対象集団

6.1 選択基準

被験者はスクリーニング時に以下の基準を満たしている必要がある。

1. 文書による同意を得たもの
2. 18歳以上の男性
3. 組織学的又は細胞学的に前立腺の腺癌と確定診断されたもの
4. 骨スキャン陽性、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／胸部造影コンピュータ断層撮影法（CT）又は磁気共鳴画像法（MRI）検査により記録され、治験担当医師による評価、及び中央検査機関により放射線学的に転移が確定されていること。転移は、骨スキャンによる悪性病変、又は固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（RECIST） 1.1 に準じた大動脈分岐部腰部の測定可能なリンパ節又は軟部組織／内臓の病変と定義される（31）。リンパ節は短径 15 mm 以上を測定可能とし、軟部組織／内臓の病変は長径 10 mm 以上を測定可能とする。
 - 所属リンパ節転移のみ（N1、大動脈分岐部の下部）の患者は、本治験に適格としない。所属リンパ節以外の転移（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を認める患者（M1c）のみを適格とする。
5. ADT 及びドセタキセル療法の実施が適切であると治験担当医師により判断されるもの
6. 第一世代抗アンドロゲン薬の併用／非併用で 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薬を無作為割付け前 4 週間以上併用していることが推奨される。ただし、第一世代抗アンドロゲン薬は無作為割付け時には中止していること
7. 米国東海岸癌臨床試験グループ基準による performance status（ECOG PS）が 0 又は 1 であるもの
8. スクリーニング時の血球数：ヘモグロビン 9.0 g/dL 以上、好中球絶対数 $1.5 \times 10^9/L$ 以上、及び血小板数 $100 \times 10^9/L$ 以上（スクリーニング時の血液学的検査用検体の採取前 4 週間以内の造血成長因子の投与及び 7 日以内の輸血は許容されない）
9. 血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び／又はアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）のスクリーニング時の値が ULN の 1.5 倍以下、総ビリルビンが ULN 以下、及びクレアチニンが ULN の 2.0 倍以下
10. 生殖能のある男性患者は BAY 1841788（darolutamide）／プラセボ投与期間中、BAY 1841788（darolutamide）／プラセボ投与後 3 ヶ月以内並びにドセタキセル投与後 6 ヶ月以

内には、有効なバリア法としてコンドームを使用すること、精子提供を行わないこと、及び生殖能のある女性パートナーが有効な避妊法をとることに同意しなければならない。

6.2 除外基準

スクリーニング時に以下の基準に抵触する被験者は除外される。

1. 以下の前治療歴があるもの
 - 無作為割付けの12週間以上前よりLHRHアゴニスト/アンタゴニストを開始している。
 - 第二世代AR阻害薬 [エンザルタミド、ARN-509、BAY 1841788 (darolutamide)、その他の治験中のAR阻害薬等]
 - 前立腺癌の抗悪性腫瘍薬としてアピラテロン酢酸エステル又は経口ケトコナゾールなどのCYP17酵素阻害薬
 - 前立腺癌に対する無作為割付け前の化学療法又は免疫療法
2. 無作為割付け前2週間以内の放射線療法を受けたもの [体外照射療法 (EBRT)、密封小線源治療又は放射性医薬品]
3. 治験薬、治験薬と同種の薬剤又はその製剤に含まれる成分に対する過敏症の既往があるもの
4. CT及びMRIのいずれの造影剤も禁忌であるもの
5. 無作為割付け前6ヵ月以内に次のいずれかが認められたもの：脳卒中、心筋梗塞、重症／不安定狭心症、冠動脈／末梢動脈バイパスグラフト術、うっ血性心不全 [ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 心機能分類でIII又はIV度]
6. 医学的管理をしているにもかかわらず安静時収縮期血圧が160 mmHg以上又は拡張期血圧が100 mmHg以上であるコントロール不良の高血圧を有するもの
7. 悪性腫瘍の既往歴があるもの。適切に治療された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌、又は結合組織層を超えて浸潤していない表在性膀胱癌 (すなわち、pTis、pTa及びpT1) は組入れ可とする。また、他の癌種の患者であるが、無作為割付け5年以上前に治療が完了し、それ以降無病状態を維持しているものも可とする。
8. 治験薬の吸収が顕著に困難と予想される胃腸障害又は処置を行ったもの
9. 活動性ウイルス性肝炎、ウイルス量が検出可能なヒト免疫不全ウイルス、又は治療を要する慢性肝疾患を有するもの
10. 治験薬を用いた他の臨床試験に現在参加している、若しくは過去 (治験薬投与開始前28日以内又は前試験の治験薬の半減期の5倍以内のいずれか長い方) に参加したもの

11. 被験者の安全性を損なう、治験実施計画書の遵守が困難である、又は本治験参加又は結果の評価に支障を及ぼす可能性のあるその他の重篤又は不安定な疾患、又は医学的、社会的又は心理的状态を伴うもの
12. 治験薬の服用（経口）が困難なもの
13. 治験実施医療機関と密接な関係にあるもの [治験担当医師の近親者、依存関係があるもの（治験実施医療機関の従業員又は学生）など]
14. 過去に本治験において治験薬が割付けられたもの
併用禁止療法については 8.1.3 項を参照のこと。

6.3 選択除外基準の設定根拠

上述及び 8.1 項に述べる本治験に使用する選択／除外基準（合併症、併用薬など）は、検討する薬物の既知の毒性プロファイル、及び前立腺癌に関連する合併症を考慮し設定された。さらに、被験者が mHSPC のごく初期で、去勢抵抗性が生じていないことを確実にするため、無作為割付け前 12 週間以内に ADT 投与を開始していることを選択基準として設定した。

選択基準は、治験依頼者が可能な限りにおいて、本治験への参加が考えられる被験者の安全性を確保するために設定している。

6.4 個々の被験者における治験の中止

6.4.1 中止

中止基準

中止手順

中止理由は、症例報告書（CRF）及び当該被験者の診療録に記録する。

13.4 項に記載したように、被験者が中止後のデータの分析及び処理を拒否する場合がある。

治験全体（あるいは治験の一部）の中止に関する詳細は、12 章に示す。

治験薬投与の中止

以下に該当する場合、被験者における治験薬投与を中止する。

- 治験担当医師が、治験薬投与の継続が被験者の健康に影響を及ぼすと判断した場合
- 病勢進行（症候性の病勢進行、抗腫瘍療法の変更）
- 忍容できない毒性が発現した場合
- 連続で 28 日を超える治験薬の中断が必要な場合
- 300 mg 1 日 2 回未満への用量減量を必要とする場合
- 300 mg 1 日 2 回を投与した被験者における、グレード 3 以上の治療に関連した有害事象が発現した場合

- 特異体質性薬物性肝障害（DILI）が示唆される肝トランスアミナーゼ上昇が発現し、治験薬との因果関係があると判断された場合（添付資料 16.6 参照）

注：治験薬の中止（治験薬投与期間中の中止）は治験の中止を意味するものではない。いかなる理由で治験薬投与期間中に中止した被験者も、治験に継続して参加するよう促す。これらの被験者に対して主要、副次及び探索的評価項目の追跡のため、治験に継続して参加するよう（すなわち、アクティブフォローアップ期及び長期フォローアップ期で継続するよう）促す。被験者が明確に拒否しない限り、被験者はフォローアップ期に参加する。同意撤回は当該被験者の診療録に記録すること。ドセタキセルの基礎治療に関する手引きは、7.4.3 項を参照のこと。

治験の中止

以下に該当する場合、被験者における治験を中止する。

- 被験者又は代諾者からの申し出があった場合
被験者は治験中いつでも、理由を説明することなくそれ以降の治験への参加を取りやめることができる。被験者はこれによるいかなる不利益も受けない。
- 治験依頼者から特別な申し出があり、治験担当医師が合意した場合（例えば、明らかな不遵守、安全性上の問題）
- 治験依頼者が治験を終了させた場合

被験者における治験を中止する時期により、以下の定義に従い「スクリーニング時の不適格例」若しくは「中止例」として取り扱う。

スクリーニング時の不適格例

理由（選択除外基準を満たさない等）にかかわらず、「中止例」（下記参照）の定義に用いられる時点前に治験を中止した被験者は、スクリーニング時の不適格例として取り扱う。この理由を原資料及び電子症例報告書（eCRF）に記録し、当該被験者はその後の追跡調査を求められることなく治験への参加を中止する。

適格性基準を満たさなかった被験者の再スクリーニングは、以前のスクリーニング不適格判定日から2週間以内であれば許容される。被験者の再スクリーニングを行う場合、新たなスクリーニング番号を割付け、同一被験者のスクリーニング番号間を関連づける。

スクリーニング不適格例の再スクリーニングは、バイエル社が指定する担当者又は治験依頼者と協議し、さらに治験依頼者による承認を得た後に初めて可能になる。スクリーニング不適格例の再スクリーニングに関する治験依頼者からの承認を記録しておく。

また、再スクリーニングする場合、被験者から同意書に再度署名を入手しなければならない。

いかなる場合においても、治験担当医師は、再スクリーニングのために被験者を不当な健康上のリスクにさらしてはならない。

中止例

個々の被験者で早期に治験を中止する場合、被験者が既に無作為割付けされていれば、理由にかかわらず、当該被験者を中止例として取り扱う。

6.4.2 中止した被験者の補充

治験薬投与を中止した被験者の補充は行わない。

6.5 被験者の識別

被験者識別番号は次の9桁の番号で構成する。

1～2桁目 = 国別コード

3～5桁目 = 治験実施医療機関番号
(1～5桁目=治験単位)

6～9桁目 = 治験実施医療機関ごとの被験者番号

7. 本治験における治験薬投与

7.1 治験薬

治験薬

本治験では以下の投与群を規定する。

- BAY 1841788 (darolutamide) 600 mg (300 mg、2錠/1回) を1日2回、食後経口投与、
(1日総投与量 1200 mg)
- BAY 1841788 (darolutamide) 錠と外観上識別不能のプラセボを1日2回、食後経口投与

基礎治療

すべての被験者に、標準療法として治験担当医師が選択した ADT (LHRH アゴニスト/アンタゴニスト又は精巣摘除術) が開始されていなくてはならない。

無作為割付け後はドセタキセルを6サイクル投与する。ドセタキセルは治験担当医師の判断でプレドニゾン/プレドニゾロンと併用投与してもよい。ドセタキセルのサイクル1は、治験薬投与開始後6週間以内に行う。詳細な PK 解析を必須とする最初の20例の被験者については、無作為割付けされ、無作為割付け(治験薬投与開始)後の少なくとも14日以降にドセタキセルの投与を開始し、少なくとも1サイクルの投与を受けている必要がある。ドセタキセルは製品情報及び/又は各国の基準に従って治験実施医療機関で調製し、抗癌化学療法を行う資格を有する医師の監督下で、治験薬投与後1時間以内に投与すること。これら20例の被験者における治験薬の投与は、ドセタキセル投与前に行うこと。

7.2 治験薬の同定

7.2.1 BAY 1841788 (darolutamide) 及びプラセボ

治験薬のラベルは各国の関連法規に従って表示する。ラベルの内容は、治験依頼者が定める手順に従って承認され、必要に応じてその写しを治験実施医療機関に提供する。

すべての治験薬は、GMPに準拠した製造番号管理により、それぞれの治験薬の成分のバルクをたどれるようにする。すべての番号を関連づけるリストは、治験依頼者が保管する。

治験薬の製造番号、使用期限及びラベルに関するすべての記録は、治験依頼者が管理する。

BAY 1841788 (darolutamide) 及びプラセボはバイエル社によって提供される。

治験薬の詳細を表 7-1 に示す。

表 7-1 : 治験薬の同定／BAY 1841788 (darolutamide) 錠 300 mg 及びプラセボ

名称	BAY 1841788 (darolutamide)	プラセボ
製剤	経口投与用フィルムコーティング錠	経口投与用フィルムコーティング錠
外観	楕円形の青い錠剤で、「OR-300」と刻印	楕円形の青い錠剤で、「OR-300」と刻印
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
組成	有効成分： BAY 1841788 300 mg 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 青色フィルムコーティング剤	添加剤： 乳糖水和物結晶乳糖セルロース 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 青色フィルムコーティング剤
用量	300 mg	該当せず
バイエル番号 (成分記号)	BAY 1841788	該当せず
包装形態	HDPE 製白色プラスチックボトル、 140 錠入り	HDPE 製白色プラスチックボトル、 140 錠入り

略語：HDPE＝高密度ポリエチレン

7.2.2 ドセタキセルによる基礎治療

ドセタキセルは市販されている。参加する治験担当医師は、ドセタキセルの製品情報を確認しなければならない。

治験依頼者が提供する治験薬にはすべて、各国の関連法規に従ってラベルを貼付する。ラベルの内容は、治験依頼者が定める手順に従って作成し、必要に応じてその写しを治験実施医療機関に提供する。治験依頼者が提供するすべての治験薬は、GMPに準拠した製造番号管理により、それぞれの成分のバルクをたどれるようにする。すべての番号を関連づけるリストは、治験依頼者が保管する。治験依頼者が提供するすべての治験薬の製造番号、使用期限及びラベルに関するすべての記録は、治験依頼者が管理する。

7.3 治験薬の割当て

スクリーニング期の終了時点で、すべての選択基準を満たし、かついずれの除外基準にも抵触しなかったすべての被験者を、ADT及びドセタキセルにBAY 1841788 (darolutamide) を上乗せする群、又はプラセボを上乗せする群に1:1の比率で無作為割付けする。さらに、以下を層別因子として無作為割付けする。

- 病変の進展度
 - 非所属リンパ節転移のみ
 - 骨転移（リンパ節転移の有無にかかわらず）
 - 内臓転移（リンパ節転移及び骨転移の有無にかかわらず）
- アルカリホスファターゼ
 - ALPがULN未満
 - ALPがULN以上

注：層別化のためのALP値測定用血液検体は、中央検査機関にて分析する。

バイエル社の無作為割付け担当者がコンピュータで無作為割付け表を作成する。この割付け番号に基づいて被験者の投与群及び薬剤包装番号を関連づける。

治験担当医師（又はその治験責任医師から指名を受けた者）は、当該被験者がすべての選択基準を満たし、かついずれの除外基準にも抵触しないことを確認した後、音声/Web応答システム（IXRS）にアクセスして被験者に割り当てられる無作為割付け番号と薬剤包装番号を入手する。

治験実施医療機関には、IXRSに関する説明及び手順書が、提供される。

7.4 用量及び投与方法

7.4.1 治験薬の用量調節

治験薬は 300 mg 経口錠として投与する。治験薬は 600 mg (300 mg、2 錠/1 回) を 1 日 2 回、食後に投与し、1 日総投与量は 1200 mg とする。BAY 1841788 (darolutamide) 錠と外観上識別不能のプラセボを、1 日 2 回、食後に投与する。

治験薬の用量及び投与スケジュールは、臨床的に意義のある有害事象の発現に伴い調整してもよい。治験担当医師によって治験薬と関連ありと判定された、臨床的に意義のある毒性が認められた場合、治験薬の投与を遅らせるか減量してもよい。毒性は米国国立がん研究所策定、有害事象共通用語規準 (NCI-CTCAE) v 4.03 に準拠してグレード判定を行う。すべての用量調節は、毒性との関係を問わず eCRF に記録する。同一の被験者で、治験薬と関連のある異なるグレードの毒性を数回経験した場合、最も悪いグレードを用いる。

治験薬の服用時刻が遅れた場合は、予定された服用時間後 6 時間以内にその分の治験薬を食後に服用することは可能である。

7.4.1.1 投与中断

最長投与中断期間は連続 28 日間とする。連続で 28 日を超える投与中断を要する被験者は、治験薬投与を中止しなければならない。

7.4.1.2 用量減量

被験者の安全性のために必要と判断された場合、治験薬の用量を 300 mg 1 日 2 回まで減量することができる。いかなる BAY 1841788 (darolutamide) の用量減量も、メディカルモニターに通知しなければならない。

300 mg 1 日 2 回未満で治験薬を投与することはできない。300 mg 1 日 2 回の投与中にグレード 3 以上の投与に関連した有害事象が発現した場合、当該被験者は治験薬投与を中止しなければならない。

7.4.1.3 治験薬の用量調節のための一般推奨事項

投与に関連したグレード 3 又は 4 の有害事象が発現した被験者では、事象がグレード 2 以下に改善するまで治験薬を中断する。その後、300 mg 1 日 2 回で治験薬投与を再開する。

特異体質性薬物性肝障害 (DILI) が示唆される肝トランスアミナーゼ上昇が発現し、治験薬との因果関係があると判断された被験者は、治験薬を中止する。6.4.1 項を参照のこと。

詳細を表 7-2 に示す。

表 7-2 : 治験薬の用量調節

重症度グレード (NCI-CTCAE v 4.03)	用量調節	治験薬の中止
グレード 0~2	予定日に投与 治験担当医師の判断で治験薬の中断又は減量 ^{a,b}	---
グレード 3 又は 4	グレード 2 以下になるまで中断 ^a グレード 2 以下になった時点で 300 mg 1 日 2 回に減量した用量で再開 ^{b,c}	治験薬の投与が一時的又は永続的に 300 mg 1 日 2 回に減量され、かつ 300 mg 1 日 2 回の投与中にグレード 3 以上の治験薬の投与に関連した有害事象が発現した場合、当該被験者は治験薬投与を中止しなければならない。

臨床的に有意ではなくかつ無症候性の臨床検査値異常は除く。

略語：NCI-CTCAE v 4.03＝米国国立がん研究所策定、有害事象共通用語規準第 4.03 版。

- a 連続で 28 日以内に回復しなかった場合は、治験薬投与を永久に中止する。
- b 有害事象がベースラインまで回復又は消失した場合、600 mg 1 日 2 回への増量も治験担当医師の判断で検討することができる。
- c 用量減量の後に 600 mg 1 日 2 回に増量し、その後グレード 3 以上の治験薬の投与に関連した有害事象が再度認められた場合、300 mg 1 日 2 回への永続的な減量が必要となる。3 回目のグレード 3 以上の投与に関連した有害事象が認められた場合、治験薬投与は永続的に中止しなければならない。

7.4.2 基礎治療の用量及び投与方法

すべての被験者に、標準療法として治験担当医師が選択した ADT（LHRH アゴニスト／アンタゴニスト又は精巣摘除術）を投与する。

ドセタキセルは、製品概要に従って用量 75 mg/m² で、Day 1 に 1 時間で静脈内持続投与し、21 日ごとに投与する。治験担当医師の判断で、医学的理由により投与時間を延長してもよい。このサイクルを 3 週間ごと（21 日ごと）に 6 サイクル繰り返す。ドセタキセルは、治験担当医師の判断でプレドニゾン／プレドニゾロンと併用投与してもよい。過敏反応及び体液貯留を防ぐため、推奨する前投与レジメンは、ドセタキセル点滴静注前 12 時間、3 時間及び 1 時間にデキサメタゾン 8 mg を経口投与することである。各治験実施医療機関の標準診療に従った制吐剤を推奨する。

7.4.3 ドセタキセル基礎治療の用量調節

ドセタキセルの用量調節は、特定の種類の毒性に基づいて行う。NCI-CTCAE v 4.03 に基づきグレードを判定する。

好中球数が 1,500 /mm³ 以上である場合にドセタキセルを投与する。好中球減少症は、重度化し感染に至る可能性があるため、ドセタキセルを投与したすべての被験者について血球数測定を頻回に行い、観察する。

ビリルビンが ULN を超える、又は AST 及び/又は ALT が ULN の 1.5 倍を超える被験者には、ドセタキセルを投与しない。ビリルビン、AST 及び ALT は、毎回のドセタキセル投与サイクル前に測定する。ドセタキセル治療期間中に発熱性好中球減少症、500 /mm³ 未満の好中球数が 1 週間を超えて持続、重度又は累積的皮膚反応、又は重度末梢性ニューロパチーが発現した場合、ドセタキセルの投与量を 75 mg/m² から 60 mg/m² に減量する。60 mg/m² の投与量でもこのような反応が持続した場合、ドセタキセル投与を中止する。6 サイクルが完了する前にドセタキセル投与を中止した場合でも、その理由を問わず治験薬の投与は続けることができる。

7.5 盲検化

二重盲検法にて被験者を BAY 1841788 (darolutamide) 又はプラセボ投与群に無作為割付けする。治験担当医師、治験依頼者及び被験者のいずれにも被験者がどちらの投与群に割付けられたかは通知されない。無作為割付けされた時点で治験担当医師によって提供された情報に基づき、IXRS を介して割付け番号を付与する。

盲検性確保のため BAY 1841788 (darolutamide) とプラセボの外観は全く同じとする。盲検性を維持するため、治験薬 [BAY 1841788 (darolutamide) 又はプラセボ] の各ボトルには個別の番号が印字されたラベルが貼付される。IXRS を介して各被験者に薬剤包装番号が付与される。

DMC は無作為割付けされ、少なくとも 1 サイクルのドセタキセルの投与を受けた最初の 20 例の被験者について、非盲検下で安全性データ及び PK を評価する。ただし、治験担当医師、被験者及び治験依頼者には盲検性が維持される。

BAY 1841788 (darolutamide) 及びドセタキセルに関する PK 評価用検体の生物分析は、外部検査機関において非盲検下の生物分析担当者が行う。

SUSAR の盲検解除

盲検下の治験薬と関連する未知重篤な有害事象（疑いのあるものを含む）（SUSAR、9.6.1.4 項参照）が発現した場合、通常、規制当局、中央倫理委員会へ非盲検で報告する前に、バイエル社（Global Pharmacovigilance）は当該被験者の盲検を解除する。欧州委員会の、In compliance with the European Commission's Detailed Guidance on the collection and verification of presentation of AE/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use（ヒト用医薬品の臨床試験で発生する有害事象/副作用報告書の収集、検証及び提示に関する詳細なガイドライン）に従い、治験担当医師及び治験の継続的实施に責任を有する者は通常、安全性の理由のため非盲

検的情報が必要であると判断されない限り、SUSAR の非盲検下の情報の写しを受け取ることはない。

緊急時の盲検の解除

緊急時に限り、治験担当医師による盲検解除を実施することができる。被験者が治験担当医師によって盲検解除された場合、治験薬を中止しなければならない。

治験担当医師は、実際の治験薬投与群が不明であるために適切に救急治療が実施できないような場合ではない限り、緊急盲検解除は行うべきでないことに注意する。

重篤な有害事象が認められた場合であっても、通常、ラベルの即時盲検解除を行うべきではない。病勢進行自体は通常、緊急事態には該当しない。そのため、次治療を決定する目的でラベルの盲検解除を行うことはできない。

重篤な有害事象を発現した被験者の治療のために緊急盲検解除が必要な場合は、IXRS を介して盲検解除する（方法は IXRS マニュアル参照のこと）。治験実施医療機関は IXRS の投与コードを、無制限かつ即時に開鍵することができる。被験者の盲検コードが解除された場合、メディカルモニター又は代理人が、早期に盲検解除した理由を確認するため、盲検解除された 1 営業日以内に治験責任医師（PI）と連絡をとる。

7.6 治験薬の供給及び管理

すべての治験薬は、GCP 及び GMP の要件及び治験依頼者〔又は関連企業あるいは開発業務受託機関（CRO）〕の治験薬管理部署が提供する治験薬管理に関する手順書に従い、治験実施医療機関にて保管し、許可のない者はアクセスできない。治験依頼者は、特別な貯蔵条件、製造番号及び使用期限の記録を治験依頼者の治験ファイルに保管する。また、これらのうち治験実施医療機関での治験薬に関連する文書は、Investigator Site File（ISF）に保管する。

治験実施医療機関の治験薬管理者は、治験薬の受領を IXRS にて受領当日に確認し、治験薬は、本治験実施計画書に従って本治験に組入れた被験者のみに使用する。治験薬の受領、払い出し、返却及び廃棄（該当する場合）は、治験依頼者が合意した特定の手順に従って行い、適切に記録しなければならない。

治験薬廃棄に関する手順書は、必要に応じ、関係者に配付する。

治験担当医師又はその治験責任医師から指名を受けた者は治験薬〔BAY 1841788（darolutamide）又はプラセボ〕の交付に責任がある。

また治験担当医師は治験薬の払い出し及び使用の管理に責任がある。すべての未使用薬と併せ、ボトルは治験担当医師に返却される。治験期間を通して、すべての未使用の治験薬は出納管理しなければならない。この情報は治験薬管理表に記録する。

治験薬の管理及び適切な廃棄のため、被験者には次の治験来院日にすべての未使用の錠剤を治験実施医療機関に返却するよう指示する。また未使用の錠剤を自身で廃棄しないように指示する。被験者がボトルを返却した時点で治験薬管理を行う。不一致が認められた場合、直ちに報告する。

7.7 治験薬投与の遵守

実際に返却された治験薬の数量と予定返却数量が一致しない場合、来院時に被験者にその理由を確認し、原資料に記録する。

8. 治験以外の治療

8.1 前治療及び併用療法

すべての被験者は治験担当医師が選択した 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 週以内に標準療法として開始していなければならない [第一世代抗アンドロゲン薬（例えばビカルタミド、フルタミド、nilutamide 又は酢酸シプロテロン）と併用していた場合は、無作為割付け時に中止しなければならない]。LHRH アゴニスト投与患者では、第一世代抗アンドロゲン薬を無作為割付け前 4 週間以上併用していることが望ましい。

無作為割付け後にドセタキセルを 6 サイクル投与する。

ドセタキセルは、治験担当医師の判断でプレドニゾン／プレドニゾロンと併用投与してもよい。

8.1.1 前治療

無作為割付け前 28 日以内に服用したすべての薬物（開始日／終了日、投与頻度、投与経路、適応症を含め）を被験者の原資料と、eCRF の該当ページに記録する。同意取得（IC）前の前立腺癌に対する局所治療（手術又は放射線療法）は可能であり、診療録及び eCRF の該当ページに記録する。無作為割付け前 12 週間を超えての RH アゴニスト／アンタゴニストによる前治療、第二世代の AR 阻害薬、他の治験薬である AR 阻害薬、前立腺癌に対する抗悪性腫瘍薬としての CYP17 酵素阻害薬（アピラテロン酢酸エステル、経ロケトコナゾールなど）は許容されない。前立腺癌に対する無作為割付け前の化学療法又は免疫療法は許容されない。無作為割付け前 2 週間以内の放射線治療（EBRT、密封小線源治療又は放射性医薬品）は許容されない。スクリーニング時の血液学的検査用検体採取の前 7 日以内の輸血、及び 4 週間以内の造血成長因子の投与は許容されない。禁止薬及び禁止治療の詳細なリストは 6.2 項及び 8.1.3 項を参照のこと。

8.1.2 併用可能治療及び併用可能薬

同意取得時から投与終了時来院までのすべての併用治療を CRF に記録する。被験者が治験薬投与を中止した後、新たに発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象、又は消失していない関連のある有害事象及び前立腺癌に対する全身性の抗腫瘍療法として用いられた薬剤について記録する。

鎮痛薬の使用は eCRF を介して記録する。前回の来院以降に使用されたオピオイド薬及び非オピオイド薬を医師が記録する場合、来院前 24 時間以内に投与された各鎮痛薬の正確な 1 日量を記録すること（鎮痛薬の 24 時間投与記録－eCRF）。Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) を用いて疼痛評価を行う各来院時に、鎮痛剤を eCRF の該当ページに記録する。

治験薬投与期間中、必要に応じて緩和的放射線治療又は外科的介入を行ってもよい。ビスホスホネート系製剤及びデノスマブによる治療は可能である。

すべての被験者は治験担当医師が選択した ADT（LHRH アゴニスト／アンタゴニスト又は精巣摘除術）を、標準療法として開始していなければならない。ADT の LHRH アゴニストから LHRH アンタゴニストへの切り替えは、治験薬投与期間中は許容される。

ドセタキセルの前投与については 7.4.2 項を参照する。ドセタキセルに関連した毒性が認められた場合、標準診療（各治験実施医療機関の）に従い支持療法（顆粒球コロニー刺激因子や顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などの生体応答調節剤などを含む）を行う。

薬物相互作用試験（17726 試験）の結果に基づき、CYP3A4 の強力な誘導剤（添付資料 16.5 の薬剤リスト参照）を BAY 1841788 (darolutamide) と反復投与後に併用投与すると、BAY 1841788 (darolutamide) の血漿中濃度が低下すると予想される。したがって、CYP3A4 の強力な誘導剤との併用投与は避け、代替治療を行うことが推奨される。なお、短期間の併用は許容される。

17723 試験において、食後に BAY 1841788 (darolutamide) 600 mg を 4 日間にわたり 1 日 2 回投与した後、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるロスバスタチン 5 mg を単回投与したところ、ロスバスタチンの曝露量 [AUC(0–24)] 平均値に 5.2 倍の増加、C_{max} に 4.9 倍の上昇がみられた。この結果から、BAY 1841788 (darolutamide) の併用投与により他の BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質（メトトレキサート、スルファサラジン、フルバスタチン、アトルバスタチンなど）の血漿中濃度も上昇する可能性が示唆された。したがって、患者における BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質の曝露量増加による徴候や症状について注意深く観察する必要がある。処方者向け情報にしたがってこれらの基質の用量調節を考慮するか、あるいはこのような薬物の使用を避ける。

8.1.3 併用禁止治療及び併用禁止薬

治験期間を通じた ADT の投与、及び無作為割付け後の 6 サイクルのドセタキセル投与を除き、他の全身性抗腫瘍療法又は他の治験薬の併用投与を行ってはならない。

治験薬投与期間中において以下の薬物の投与を開始してはならない。

- 他の治験薬
- 放射性医薬品
- 免疫療法薬（sipuleucel-T など）
- 無作為割付け後の 6 サイクルのドセタキセル以外の細胞傷害性化学療法
- エンザルタミド、ARN-509、ビカルタミド、フルタミド、nilutamide
- アピラテロン酢酸エステル、TAK-700、又はその他の CYP17 阻害薬
- 前立腺癌の抗悪性腫瘍薬としてのケトコナゾールの全身投与
- ADT の LHRH アンタゴニストから LHRH アゴニストへの切り替え
- 治験薬最終投与後 7 日以降であれば、他の全身抗腫瘍療法を開始してもよい。

禁止前治療については 6.2 項を参照のこと。

8.2 治験終了後の治療

投与中止後、被験者はアクティブフォローアップ期に移行し、さらに長期（生存確認）フォローアップ期に移行する。治験薬投与中止後の治療に関する情報は以下のとおり収集する。

アクティブフォローアップ期間中（EOT 来院及びアクティブフォローアップ来院を含む）：

- EOT 来院：疼痛及び QoL に関連した投薬の情報、及び治験薬に関連する重篤な有害事象に対する投薬の情報を収集する。
- アクティブフォローアップ来院：前立腺癌に対する後治療薬の情報をすべて収集する [開始日、終了日及び変更理由（PSA 増悪、臨床的進行、放射線学的増悪、毒性、その他）]。疼痛及び QoL に関連する投薬の情報、並びに治験薬に関連する重篤な有害事象に対する投薬の情報を収集する。

長期（生存確認）フォローアップ期：

- 長期フォローアップ来院：前立腺癌に対する後治療薬の情報を収集する [開始日、終了日及び変更理由（PSA 増悪、臨床的進行、放射線学的増悪、毒性、その他）を併せて示す]。さらに、治験薬に関連する重篤な有害事象に対する投薬の情報を収集する。

本治験の主要解析後：

- BAY 1841788 (darolutamide) を投与中の被験者に対して、治験依頼者は別のプログラムにより BAY 1841788 (darolutamide) の投与を継続する。治験の結果とは関係なく、治験責任医師が当該被験者に有益であると判断した場合、Bayer 社は日本人被験者に治療継続の機会を提供する。日本で本治験の盲検が解除された後、直ちに別のプログラムが利用できない場合、BAY 1841788 (darolutamide) を投与中の日本人被験者は同意書に再度署名した後、簡略化された評価スケジュールに従って本治験を継続することができる。
- プラセボを投与中の被験者は、投与を中止し本治験を終了する。その後の治療は治験担当医師の判断で行う。
- アクティブフォローアップ期又は長期フォローアップ期の被験者は本治験を終了する。

9. 治験の手順及び変数

9.1 治験スケジュール表

治験中に行う有効性及び安全性の測定を含むすべての手順のスケジュールを示す（表 9-1）。なお、Primary Completion による盲検解除後は簡略化された手順に従う（表 9-2）。

表 9-1 : 評価スケジュール

手順	スクリーニング期		治験薬投与期 ^a		フォローアップ期		
			来院 1	来院 2 及び その後の 来院	EOT 来院	アクティブ フォロー アップ来院	長期フォローアップ期
	無作為割 付け前 28 日 以内	無作為割 付け前 7 日以内	Day 1 (+3 日)	Week 12 (±7 日) 及び 12 週間 ごと	治験薬最終 投与 30 日後 (+7 日) ^u	投与中止 後、約 12 週 間ごとに 最長 1 年間	アクティブフォローアップ の後、死亡、追跡不能、同 意撤回又は治験の終了まで 約 12 週間ごと
同意取得	○						
薬理遺伝学的試験に関する同意 (全血のみ)	○						
人口統計学的データ	○						
病歴	○						
前立腺癌の既往 ^b	○						
適格性基準	○	○					
医療資源の利用			○	○	○	○	
症状/QoL 質問票 NCCN-FACT FPSI-17 ^c		○	○ ^d	○	○	○	
疼痛質問票 BPI-SF ^{c,e}		○	○ ^d	○	○	○	
鎮痛薬の 24 時間投与記録-eCRF (医師が過去 24 時間に行った鎮痛薬投 与を記録する) ^{c,e}		○	○ ^d	○	○	○	
無作為割付け			○ ^s				
身体的所見 (体重及び身長を含む) ^f	○		○ ^g	○	○		
12 誘導心電図検査		○	○ ^g	○	○		
バイタルサイン (血圧、心拍数)		○	○ ^g	○	○		

手順	スクリーニング期		治験薬投与期 ^a		フォローアップ期		
			来院 1	来院 2 及び その後の 来院	EOT 来院	アクティブ フォロー アップ来院	長期フォローアップ期
	無作為割 付け前 28 日 以内	無作為割 付け前 7 日以内	Day 1 (+3 日)	Week 12 (±7 日) 及び 12 週間 ごと	治験薬最終 投与 30 日後 (+7 日) ^u	投与中止 後、約 12 週 間ごとに 最長 1 年間	アクティブフォローアップ の後、死亡、追跡不能、同 意撤回又は治験の終了まで 約 12 週間ごと
安全性に関する臨床検査（血液学的検査、一般生化学的検査、尿検査） ^h		○		○	○		
血清 PSA ^h	○			○	○		
テストステロン	○ ^h			○ ^h	○ ^h		
スクリーニングのためのアルカリホスファターゼ ^h	○						
PK 評価用検体採取 ⁱ			○	○			
遺伝的バイオマーカー評価用血漿検体採取		○	○	○	○		
非遺伝的バイオマーカー評価用血漿検体採取		○	○	○	○		
CTC 分析用全血検体採取			○	○ ^j	○		
薬理遺伝学的試験用の全血検体採取 (薬理遺伝学的試験の同意が得られている場合)			○	(○) ^t			
腫瘍組織の採取（生検など）	○ ^k				○ ^k		
ECOG PS	○		○	○	○		
CT/MRI ^l	○ ^m			(○) ⁿ			
骨スキャン ^l	○ ^o			(○) ^p			
初回 SSE				○	○	○	

手順	スクリーニング期		治験薬投与期 ^a		フォローアップ期		
			来院1	来院2及びその後の来院	EOT 来院	アクティブフォローアップ来院	長期フォローアップ期
	無作為割付け前 28日以内	無作為割付け前 7日以内	Day 1 (+3日)	Week 12 (±7日)及び12週間ごと	治験薬最終投与30日後 (+7日) ^u	投与中止後、約12週間ごとに 最長1年間	アクティブフォローアップの後、死亡、追跡不能、同意撤回又は治験の終了まで 約12週間ごと
SSE-FS				○	○	○	
治験後の抗腫瘍療法 ^q						○	○
生存状況の確認 ^v						○	○
有害事象/重篤な有害事象	○	○	○	○	○	○ ^r	○ ^r
併用治療	○	○	○	○	○	○ ^r	○ ^r
治験薬の交付			○	○			

BPI-SF=Brief Pain Inventory - Short Form、CT=コンピュータ断層撮影、CTC=循環腫瘍細胞、ECOG PS=米国東海岸癌臨床試験グループ基準による performance status、eCRF=電子症例報告書、MRI=磁気共鳴画像検査、NCCN-FACT FPSI-17=Functional assessment of cancer therapy / National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire、PK=薬物動態、PSA=前立腺特異抗原、QoL=生活の質、SSE=症候性骨関連事象、SSE-FS=症候性骨関連事象無発症生存期間

- a 被験者には通常の血液学的検査及び生化学的検査の確認後、6サイクルのドセタキセル投与を行う（1サイクル=21日）（9.6.3.1項参照）。ドセタキセルのサイクル1は、治験薬投与開始後6週間以内に行う。詳細なPK解析を必須とする最初の20例の被験者については、無作為割付けされ、無作為割付け（治験薬投与開始）後の少なくとも14日以降にドセタキセルの投与を開始し、少なくとも1サイクルの投与を受けている必要がある。
- b 治療及び手技を含む。
- c 質問票は、治験関連のすべての手順又はその他の臨床的な検査又は手順を行う前に、来院の最初の時点で記入させる。
- d スクリーニング来院で収集できなかった場合。
- e 鎮痛剤の投与量の評価及び疼痛評価質問票の記入は、同日に行う。
- f 身長はスクリーニングにのみ測定する。
- g 過去に実施しなかった場合。
- h PSA及びテストステロン値は、治験期間中に中央検査機関にて評価する。約300例の部分集団では、スクリーニング時、6ヵ月ごと（来院3、来院5など）及びEOT来院時に総テストステロン及び遊離テストステロン値を追加評価する。総テストステロンの解析には液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法を用いる。非蛋白結合（遊離）テストステロンを分析するとともに、同時に測定する性ホルモン結合グロブリン及びアルブミン濃度によっても算出する。層別化のためのアルカリホスファターゼ検査用血液検体は中央検査機関で分析し、その後の検体は院内検査機関で分析する。その他の臨床検査は院内検査機関で行う。具体的な臨床検査については9.6.3.1項に詳述する。

- i 無作為割付けされ、少なくとも1サイクルのドセタキセルの投与を受けた最初の20例の被験者について、初回ドセタキセル投与日（治験薬投与開始後の少なくとも14日以降）に血液検体を数本採取する。同日、以下の時点で血液検体を採取する：投与前 [BAY 1841788 (darolutamide) 及びドセタキセル投与前]、ドセタキセル点滴静注開始20±10分後の時点、ドセタキセル点滴静注開始後1時間（点滴静注終了前5分以内）、90分、2、3、4、6及び8時間後。90分から8時間の予定測定時点において、血液検体は予定時点の±15分に採取する。その他のすべての無作為割付けされた被験者については、ドセタキセルの投与にかかわらず、治験薬投与初日にPK測定用血液検体を2回（少なくとも1時間の間隔をあけて）採取する。初回の検体は、初回治験薬投与後少なくとも30分以上経過した時点で採取すること。無作為割付けされたすべての被験者において、追加血液検体を2回採取する。採取は、連続したドセタキセル投与サイクルで2回行わなければならない（1回のドセタキセル投与サイクルで1検体を採取）。採血は、ドセタキセル投与後、同日中の任意の時点に実施する。無作為割付けされ、少なくとも1サイクルのドセタキセルの投与を受けた最初の20例の被験者について、初回の追加血液検体は、ドセタキセルのサイクル2以降で採取しなければならない。詳細は9.5.1項を参照のこと。
- j 来院2のみで行う。
- k スクリーニング時に腫瘍組織を採取する（可能な場合のみ）。病勢進行時の生検採取は任意であり、可能な場合に行う。
- l 胸部、腹部及び骨盤のCT/MRI並びに骨スキャンを、ドセタキセル投与終了時（ドセタキセルの最終サイクルから30日以内）及びその後は年1回行うこと。
- m 治験薬投与開始前42日以内に行った胸部、腹部及び骨盤の造影CT/MRI検査は、画像検査マニュアルに準じた標準画像取得手順に従っていた場合、スクリーニング検査結果として用いることができる。
- n 胸部、腹部及び骨盤のCT/MRI検査はPSA増悪、症候性の病勢進行、又は抗腫瘍療法の変更が認められた時点で、又は治験担当医師により適切と判断された場合行うことができる。（○）は任意の評価を示す。
- o 治験薬投与開始前42日以内に行った骨スキャンは、画像検査マニュアルに準じた標準画像取得手順に従っていた場合、スクリーニング検査結果として利用可能である。
- p 骨スキャンはPSA増悪、症候性の疾患進行、又は抗腫瘍療法の変更が認められた時点で、若しくは治験担当医師の判断で適切と考えられた場合行うことができる。（○）は任意の評価を示す。
- q 治験後の抗腫瘍療法を記録する際は、各治療の開始日と終了日、及び治療変更の理由（PSA増悪、臨床的病勢進行、放射線学的増悪、毒性、その他）も記載することに注意する。
- r 併用薬の投与を伴う治験薬に関連する重篤な有害事象のみ情報収集する。
- s 無作為割付けはICFへの署名から28日以内に行わなければならない。
- t 来院1で実施できなかった場合。
- u 詳細は9.2.3項を参照のこと。
- v OSの正式な解析ごとに、生存状況の確認を追加で行い、生存データを収集する。データベースカットオフ日時点及び以降の追加解析前に生存していると考えられるすべての被験者に連絡をとり、生存状況を確認する。

9.1 項に表 9-2 を追加した。

本改訂版では、Primary Completion による盲検解除後、安全性に関する評価のみを実施するように本治験の手順を簡略化している。盲検解除後は、EOT 来院でバイオマーカー評価用検体を採取しない。

表 9-2 : Primary Completion による盲検解除後の評価スケジュール

手順	治験薬投与期	フォローアップ期	備考
	<u>その後のすべての来院</u>	EOT	
	<u>Week 12 (±7 日) 及び 12 週間ごと</u>	<u>最終投与後 30 (+7) 日以内</u>	
再同意取得	X ^a		
治験薬の交付／返却	X	X	
バイタルサイン (体重を含む)	X	X	
身体的所見	X		
ECOG performance status	X	X	
安全性に関する臨床検査	X	X	
有害事象／重篤な有害事象の評価	X	X	
併用薬の確認	X	X	

略語：ECOG = 米国東海岸癌臨床試験グループ、EOT = 投与終了時

a：簡略化した評価スケジュールの初回来院時に 1 回のみ、同意書に再度署名する。

9.2 来院

被験者の治験来院は、無作為割付け以降 12 週間 (±7 日) ごとに行う。EOT 来院は、治験薬最終投与後、30 日 (+7 日) 後に行うこと。

これらの来院の詳細は表 9-1 に記載する。

9.2.1 スクリーニング期

候補患者に文書及び口頭で治験に関する説明を行い、質問する機会、及び本治験への参加又は不参加を判断するための十分な時間を与える。署名及び日付を記入した ICF の原本は ISF に保管し、写しを被験者に提供する。

同意手順が完了したすべての被験者に、被験者番号を割り当てる。

スクリーニングは、無作為割付け前 28 日以内に行う。スクリーニング手順は、28 日間の許容期間内であれば複数回に分けて来院時に行うこともできる。医学的又は配送上の理由がある場合にのみ、28 日間の期限内で再スクリーニングを行うことができる。この 28 日間の許容期間外

に、スクリーニング手順を再度実施する必要がある場合、当該被験者はスクリーニング不適格例と判断する。安全性に関する臨床検査、テストステロン及びPSAの結果を得るためには、7～14日間を要すると想定される。

被験者の適格性は、バイエル社が指定する担当者の書面による同意で確認される。治験担当医師が選択及び除外基準を確認して適格性確認用紙に記入する。これをバイエル社が指定する担当者に、評価及び適格性確認のため送付する。担当者は、中央検査機関による適格性に関する画像検査の結果を考慮に入れる。被験者は治験固有の被験者番号によってのみ特定される。

無作為割付け前に治験を中止した被験者は、いかなる理由（選択基準を満たさなかったなど）においても、「スクリーニング不適格例」とみなされる。

再スクリーニングの手順は、6.4.1項を参照のこと。

以下の手順をスクリーニング期に行う。

無作為割付け前 **28** 日以内：

- ICF への署名及び日付の記入
- 薬理遺伝学的試験に関する同意取得（全血のみ）
- 人口統計学的データ（生年月日、年齢、人種）
- 既往歴及び合併症
- 前立腺癌の既往（前治療及び処置を含む）
- 適格性基準の評価
 - 適格性は、バイエル社が指定する担当者からの書面による同意によって確認される。
- ECOG PS
- 身体的所見（体重及び身長を含む）
- PSA
- テストステロン
 - テストステロンについて：約 300 例の部分集団では、スクリーニング時、6 ヶ月ごと（来院 3、来院 5 など）及び EOT 来院時に総テストステロン及び遊離テストステロン値を追加評価する。総テストステロンの解析には液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いる。非蛋白結合（遊離）テストステロンを分析するとともに、同時に測定する性ホルモン結合グロブリン（SHBG）及びアルブミン濃度によっても算出する。
- スクリーニング（層別化）のためのアルカリホスファターゼ

- スクリーニング期のアルカリホスファターゼ試験について：層別化を目的とするアルカリホスファターゼ検査用の血液検体は中央検査機関により分析される。また、治験薬投与期間中は院内検査機関により分析される。
- 胸部、腹部及び骨盤の造影 CT/MRI 検査。治験薬投与開始前 42 日以内に行った CT/MRI 検査は、画像検査マニュアルの要件を満たしていた場合、スクリーニング検査結果として用いることができる。
腫瘍の放射線学的評価には胸部、腹部及び骨盤が含まれ、治験実施医療機関の院内評価と中央検査機関による評価を受ける。初回の放射線学的評価では、静脈内 [及び経口 (画像検査マニュアルに指示がある場合)] 造影剤を用いた、胸部、腹部及び骨盤の CT/MRI 検査を行う。初回投与前 42 日以内に行った検査は、画像検査マニュアルの要件を満たしていた場合、ベースラインの画像として用いることができる。各国の規制要件がある、又は CT 造影剤に対するアレルギーがあり予定どおりに CT を用いることができない場合、治験スケジュールに従い CT の代わりに造影 MRI を行う。検査結果の写しを、独立評価のため中央画像検査機関に送付する。CT 及び MRI のいずれの造影剤も禁忌の患者は、本治験に組入れることはできない (除外基準 4 参照)。
- 治験薬投与開始前 42 日以内に行った骨スキャンは、画像検査マニュアルに準じていた場合、スクリーニング検査結果として用いることができる。検査結果の写しを、独立評価のため中央画像検査機関に送付する。
- 有害事象／重篤な有害事象及び併用薬 (疼痛に対するオピオイドの使用を含む) の確認
- 任意の保存腫瘍組織検体の採取—各国のガイドライン [独立倫理委員会 (IEC) / 治験審査委員会 (IRB) 又は規制当局など] に従い実施可能な場合は、バイオマーカー解析用に採取する。

無作為割付け前 7 日以内：

- Functional assessment of cancer therapy/National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index (NCCN-FACT FPSI-17) 質問票 [電子患者報告アウトカム (ePRO) 端末により収集]
- 疼痛質問票 BPI-SF (ePRO 端末により収集)
- 鎮痛薬の 24 時間投与記録-eCRF (医師が、前回の来院以降に被験者がオピオイド治療を開始したか否かを記録し、被験者が使用した鎮痛薬を記録する)。疼痛評価質問票への記入と同日に収集すること
- 12 誘導心電図検査

- バイタルサイン（血圧、心拍数）
- 安全性に関する臨床検査（血液学的検査、生化学的検査及び尿検査）（9.6.3.1 項参照）
- 各国のガイドライン（IEC/IRB 又は規制当局など）に従い実施可能な場合、適格性が確認されていれば、腫瘍関連（遺伝的及び非遺伝的）バイオマーカー解析用の血液（血漿）検体の採取（13 章参照）
- 有害事象／重篤な有害事象の確認
- 併用薬（疼痛に対するオピオイドの使用を含む）の確認
- 適格性の確認

注：質問票に記入するすべての来院で、質問票は、治験関連のすべての手順又はその他の臨床的な検査又は手順を行う前に、来院の最初の時点で記入させる。

スクリーニング期の終了時点で、被験者を無作為割付けする。

9.2.2 治験薬投与期

9.2.2.1 来院 1 (Day 1)

無作為割付けは ICF への署名から 28 日以内に行わなければならない。被験者は Day 1（+3 日）の朝に治験実施医療機関に来院する。治験薬の初回投与は、治験実施医療機関にて朝食後に行う。以下の手順を行う。

- 医療資源の利用
- 2 回の PK 評価用検体のため血液を採取する（少なくとも 1 時間の間隔をあけて採取）。また、最初の検体は、BAY 1841788 (darolutamide) 初回投与後少なくとも 30 分以上経過した時点で採取すること

無作為割付けされ、少なくとも 1 サイクルのドセタキセルの投与を受けた最初の 20 例の被験者では、BAY 1841788 (darolutamide)、(S,S)-darolutamide、(S,R)-darolutamide、keto-darolutamide 及びドセタキセルの詳細な PK 解析を必須とする血液検体採取を初回ドセタキセル投与日〔無作為割付け（治験薬投与開始）後の少なくとも 14 日以降〕に行う（9.5 項参照）。

- 各国のガイドライン（IEC/IRB 又は規制当局など）に従い実施可能な場合は、腫瘍関連（遺伝的及び非遺伝的）バイオマーカー解析用の血液（血漿）検体（13 章参照）
- CTC 評価用の全血検体採取
- 各国のガイドライン（IEC/IRB 又は規制当局など）に従い実施可能な場合は、薬理遺伝学的試験の実施に関する ICF の同意があれば、ゲノム薬理学的解析用の全血検体を採取（13 章参照）
- ECOG PS

- 合併症、有害事象、重篤な有害事象、及び併用治療の確認
- 治験薬を 12 週間分交付する。

スクリーニングで行わなかった場合：

- Functional assessment of cancer therapy/National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index (NCCN-FACT FPSI-17) 質問票 (ePRO 端末により収集)
- 疼痛質問票 BPI-SF (ePRO 端末により収集)
- 鎮痛薬の 24 時間投与記録-eCRF (医師が、前回の来院以降に被験者がオピオイド治療を開始したか否かを記録し、被験者が過去 24 時間に使用した鎮痛薬を記録する)。疼痛評価質問票への記入と同日に収集すること
 - 鎮痛薬の使用の評価を円滑に行うため、被験者に対して、毎回の来院時に使用したすべての鎮痛薬を持参するように求めること
- 身体的所見 (体重を含む)
- 12 誘導心電図検査
- バイタルサイン (血圧、心拍数)

治験薬投与期間中、被験者は自宅にて治験薬の服用を継続する。

注：質問票に記入するすべての来院で、質問票は、治験関連のすべての手順又はその他の臨床的な検査又は手順を行う前に、来院の最初の時点で記入させる。

ドセタキセル投与に関する注意：被験者には通常の血液学的検査及び生化学的検査の確認後、6 サイクルのドセタキセル投与を行う (1 サイクル=21 日) (9.6.3.1 項参照)。ドセタキセルのサイクル 1 は、治験薬投与開始後 6 週間以内に行う。詳細な PK 解析を必須とする最初の 20 例の被験者については、無作為割付けされ、無作為割付け (治験薬投与開始) 後の少なくとも 14 日以降にドセタキセルの投与を開始し、少なくとも 1 サイクルの投与を受けている必要がある。

9.2.2.2 来院 2 及びそれ以降の来院 [12 週間 (±7 日) ごと]

以下の手順を行う。

- 医療資源の利用
- 症状/QoL 質問票 NCCN-FACT FPSI-17
- 疼痛質問票 BPI-SF
- 鎮痛薬の 24 時間投与記録-eCRF (医師が、前回の来院以降に被験者がオピオイド治療を開始したか否かを記録し、被験者が過去 24 時間に使用した鎮痛薬を記録する)。疼痛評価質問票への記入と同日に収集すること

- 鎮痛薬の使用の評価を円滑に行うため、被験者に対して、毎回の来院時に使用したすべての鎮痛薬を持参するように求めること
- 身体的所見（体重を含む）
- 12 誘導心電図検査
- バイタルサイン（血圧、心拍数）
- 安全性に関する臨床検査（血液学的検査、生化学的検査及び尿検査）（9.6.3.1 項参照）
- PSA
- テストステロン
 - テストステロンについて：約 300 例の部分集団では、スクリーニング時、6 ヶ月ごと（来院 3、来院 5 など）及び EOT 来院時に総テストステロン及び遊離テストステロン値を追加評価する。総テストステロンの解析には LC-MS/MS 分析法を用いる。非蛋白結合（遊離）テストステロンを分析するとともに、同時に測定する SHBG 及びアルブミン濃度によっても算出する。
- 2 回の来院時に PK 解析用の血液検体を追加採取（9.5 項参照）
- 各国のガイドライン（IEC/IRB 又は規制当局など）に従い実施可能な場合は、腫瘍関連（遺伝的及び非遺伝的）バイオマーカー解析用の血液（血漿）検体（13 章参照）の採取
- CTC 評価用の血液検体を採取（来院 2 のみ）
- ECOG PS
- 胸部、腹部及び骨盤の CT/MRI 検査（9.2.2.3 項を参照のこと）
- 骨スキャン（9.2.2.3 項を参照のこと）
- 初回 SSE 日（該当する場合）
- 合併症、有害事象、重篤な有害事象、及び併用治療
- 治験薬を 12 週間分交付する。
- 来院 1 で実施できなかった場合、薬理遺伝学的試験用の全血検体採取（薬理遺伝学的試験の同意が得られている場合のみ）

注：質問票に記入するすべての来院で、質問票は、治験関連のすべての手順又はその他の臨床的な検査又は手順活動を行う前に、来院の最初の時点で記入させる。Primary Completion による盲検解除後は、簡略化された評価スケジュールに従う（表 9-2 参照）。

各治験実施医療機関での治験薬投与期は、当該機関で BAY 1841788（darolutamide）を投与中のすべての被験者が BAY 1841788（darolutamide）の投与を継続するために別のプログラムに移

行した（8.2 項参照）又はその他の理由（例：追跡不能、同意撤回）により治験を中止した時点、及びプラセボを投与中のすべての被験者が投与を中止した時点で終了する。

9.2.2.3 治験薬投与期における胸部、腹部及び骨盤の CT/MRI 検査並びに骨スキンの要件

軟部組織／内臓の病変の評価のための、胸部、腹部及び骨盤の造影 CT/MRI、並びに骨病変の評価のための骨スキンを、ドセタキセル投与終了時（ドセタキセルの最終サイクルから 30 日以内）及びその後は 1 年ごとに行う。Primary Completion による盲検解除後は、これらの定期的な CT/MRI 及び骨スキンは不要である（表 9-2 参照）。

さらに、胸部、腹部及び骨盤の造影 CT/MRI 検査並びに骨スキンを、PSA 増悪、症候性の病勢進行、又は抗腫瘍療法の変更が認められた時点で、又は治験担当医師により適切と判断された場合に行うことができる（9.2.5 項）。

治験中、ベースラインの画像検査後に CT 造影剤の投与が禁忌となった場合、MRI を実施すること。CT と MRI 造影剤の投与の両方に禁忌となった場合、ベースライン後の画像検査を造影剤なしで続けることができる。

治験期間を通してベースライン時に選択した検査法と同一の手技を用いる。すべての画像検査には、治験薬投与期を通して同一の手技（スライス厚、視野角など）を用いる。治験中のすべての画像結果は、可能な限り同一の治験担当医師／放射線科医が評価することが望ましい。

軟部組織／内臓の病変の放射線学的増悪は、治験担当医師が行う胸部、腹部及び骨盤の MRI/CT 検査に基づき、前立腺癌臨床試験ワーキンググループ（PCWG3）（32）の推奨に従い RECIST 規準 ver 1.1（31）に準じて判定する。

骨病変は軟部組織／内臓の病変とは別に記録する。骨病変による放射線学的増悪は、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スキんに基づき、PCWG3 基準に準じて判定する。

画像の取得及び判定規則の詳細な手順は、画像検査マニュアルに記載する。

9.2.3 アクティブフォローアップ期

投与終了時来院

被験者は治験薬最終投与後 30 日（+7 日）に EOT 来院を行う。治験薬最終投与後 7 日以降であれば、他の全身抗腫瘍療法を開始してもよい。

本治験の主要解析後には以下の手順を行う。

- BAY 1841788 (darolutamide) 群の被験者で、別のプログラムで BAY 1841788 (darolutamide) 投与を継続することを決定したものは、別のプログラムでの初回投与来院と同時に本治験の EOT 来院を実施する。日本で本治験の盲検が解除された後、直ちに別のプログラムが利用できない場合、BAY 1841788 (darolutamide) を投与中の日本人被験者は同意書に再度署名した後、簡略化された評価スケジュールに従って本治験を継続することができる。
- BAY 1841788 (darolutamide) 群の被験者で、投与を継続しないことを決定したものは、最終投与後 30 日 (+7 日) に EOT 来院を実施する。
- プラセボ群の被験者は、投与を中止し、可能な限り早期かつ遅くとも最終投与後 30 日 (+7 日) に EOT 来院を実施する。

EOT 来院では以下の手順を行う。

- 医療資源の利用
- 症状/QoL 質問票 NCCN-FACT FPSI-17
- 疼痛質問票 BPI-SF
- 鎮痛薬の 24 時間投与記録-eCRF (医師が、前回の来院以降に被験者がオピオイド治療を開始したか否かを記録し、被験者が過去 24 時間に使用した鎮痛薬を記録する)。疼痛評価質問票への記入と同日に収集すること
- 身体的所見 (体重を含む)
- 12 誘導心電図検査
- バイタルサイン (血圧、心拍数)
- 安全性に関する臨床検査 (血液学的検査、生化学的検査及び尿検査) (9.6.3.1 項参照)
- PSA
- テストステロン
 - テストステロンについて：約 300 例の部分集団では、スクリーニング時、6 ヶ月ごと (来院 3、来院 5 など) 及び EOT 来院時に総テストステロン及び遊離テストステロン値を追加評価する。総テストステロンの解析には LC-MS/MS 分析法を用いる。非蛋白結合 (遊離) テストステロンを分析するとともに、同時に測定する SHBG 及びアルブミン濃度によっても算出する。
- 各国のガイドライン (IEC/IRB 又は規制当局など) に従い実施可能な場合は、腫瘍関連 (遺伝的及び非遺伝的) バイオマーカー解析用の血液 (血漿) 検体の採取
- CTC 評価用の全血検体採取

- 疾患進行時には、各国のガイドライン（IEC/IRB 又は規制当局など）に従い実施可能な場合は、組織バイオマーカー解析用の生検組織を任意に採取する。
- ECOG PS
- 初回 SSE 日（該当する場合）
- 合併症、有害事象、重篤な有害事象、及び併用治療

注：質問票に記入するすべての来院で、質問票は、治験関連のすべての手順又はその他の臨床的な検査又は手順を行う前に、来院の最初の時点で記入させる。

アクティブフォローアップ来院

投与中止後、被験者はアクティブフォローアップ期に移行する。アクティブフォローアップ来院は約 12 週間ごとに最長 1 年間、標準診療の来院として行われ、以下の情報を収集する。

- 医療資源の利用
- 携帯端末又はタブレットを点検し、被験者が以下の回答を行っていることを確認する。
 - 症状/QoL 質問票 NCCN-FACT FPSI-17
 - 疼痛質問票 BPI-SF
 - 鎮痛薬の 24 時間投与記録-eCRF（医師が、前回の来院以降に被験者がオピオイド治療を開始したか否かを記録し、被験者が過去 24 時間に使用した鎮痛薬を記録する）。疼痛評価質問票への記入と同日に収集する。
 - 鎮痛薬の使用の評価を円滑に行うため、被験者に対して、毎回の来院時に使用したすべての鎮痛薬を持参するように求める。
- SSE（該当する場合）
- 前立腺癌に対する後治療薬の確認 [開始日、終了日及び治療変更の理由（PSA 増悪、臨床的進行、放射線学的増悪、毒性、その他）]
- 生存状況の記録
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象（併用薬と併せて示す）の確認

注：質問票に記入するすべての来院で、質問票は、治験関連のすべての手順又はその他の臨床的な検査又は手順を行う前に、来院の最初の時点で記入させる。

約 1 年間のアクティブフォローアップ期の後、被験者は長期（生存確認）フォローアップ期に移行する。アクティブフォローアップ期は投与中止から、1 年後、被験者の通院が不可能となる、死亡、追跡不能、又は同意の撤回及び追加情報の収集の拒否のいずれかに該当するまで継続する。

本治験の主要解析後、アクティブフォローアップ期のすべての被験者は治験を終了する。

9.2.4 長期（生存確認）フォローアップ期

アクティブフォローアップ期の終了後、被験者は長期フォローアップ期に移行する。被験者に対して約 12 週ごとに電話で連絡する。生存状況の評価の目的で追加の連絡が必要な場合もある。

以下の情報を収集する。

- 前立腺癌に対する後治療薬の確認 [開始日、終了日及び治療変更の理由 (PSA 増悪、臨床的進行、放射線学的増悪、毒性、その他)]
- 生存状況の記録
- 治療薬と関連のある重篤な有害事象（併用薬と併せて示す）の確認

この情報は被験者から電話で収集するため、治験実施医療機関において、電話で収集した情報を記録し、閲覧可能とした上で、eCRF に記録しなくてはならない。

本治験の主要解析後、長期フォローアップ期のすべての被験者は治験を終了する。

9.2.5 規定外来院

安全性上の重大な異常、又は病勢進行が疑われた場合は、治験担当医師の判断で治療薬投与期間中にいつでも管理のための評価を行うことができる。必要に応じて、規定外の来院で以下の手順（一つあるいは複数）行うことができる。

- 身体的所見（体重を含む）
- 12 誘導心電図検査
- バイタルサイン（血圧、心拍数）
- 安全性に関する臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、尿検査）
- 生存状況の評価
- 有害事象、重篤な有害事象、合併症、併用治療
- 胸部、腹部及び骨盤の CT/MRI 検査
- 骨スキャン

治験担当医師の判断でその他の手順を行ってもよい。

ドセタキセルの各投与サイクル前に行われた通常の臨床検査の結果は、規定外の血液学的検査及び生化学的検査の eCRF で報告しなければならない。

OSの正式な解析ごとに、生存状況の確認を追加で行い、生存データを収集する。データベースカットオフ日時点及び以降の追加解析前に生存していると考えられるすべての被験者に連絡をとり、生存状況を確認する。

9.3 被験者集団の特性

9.3.1 人口統計学的特性

生年月日（年齢）、性別及び人種／民族性の人口統計学的特性をeCRFに入力すること。

9.3.2 病歴

病歴（診断、疾患あるいは手術など）については、以下のすべての基準を満たしたものを記録する。

- 本治験の対象疾患と関連しないもの
- 同意書に署名する前より存在したもの
- 本治験に関連すると考えられるもの

病歴と有害事象の区別については、9.6.1.1項を参照のこと。

前立腺癌の病歴は、一般病歴と別に収集する。これには以下が含まれるが、これらに限られない。

- 診断日
- 病期分類（診断時の分類）
- 前立腺癌の既往
- 治験組入れ時の疾患の状態
- 以前の診断歴及び治療法
- 前立腺癌に対する前治療（現在も継続されている治療は、併用療法として報告する）

9.3.3 その他のベースライン特性

疾患因子と関連するベースライン特性は以下のとおりである。

- QoLの評価（NCCN-FACT FPSI-17）
- ECOG PS
- 癌性疼痛の評価

スクリーニング期（無作為割付け前28日間）に継続されたすべての薬物及び重要な非薬物療法は、eCRFに入力する。これには以下を含む。

- 薬物の商品名及び投与量

- 投薬理由
- 開始日及び終了日、又は治験組入れ時に継続されていたか。

9.4 有効性

有効性の主要変数は OS である。

生存状況は無作為割付け時点から長期フォローアップ期の終了時まで評価する。死亡日及び主な死因を記録する。

主要変数の定義及び解析、並びに副次及び探索的変数の説明は、10.3 項を参照のこと。

9.5 薬物動態及び薬理作用

9.5.1 薬物の測定

ジアステレオマーである(*S,R*)-darolutamide (BAY 1896951) 及び(*S,S*)-darolutamide (BAY 1896952)、代謝物である keto-darolutamide (BAY 1896953)、及びドセタキセルの血漿中濃度を、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法 (LC-MS/MS) などによるバリデートされた方法で測定する。BAY 1841788 (darolutamide) 濃度は、ジアステレオマーである(*S,R*)-darolutamide と(*S,S*)-darolutamide の濃度の合計として算出する。

PK 評価用検体は、盲検性を維持するためすべての被験者から採取する。ただし、プラセボ群から採取した PK 評価用検体は分析に供さない。

無作為割付けされ、少なくとも 1 サイクルのドセタキセルの投与を受けた**最初の 20 例の被験者**では、BAY 1841788 (darolutamide)、(*S,S*)-darolutamide、(*S,R*)-darolutamide、keto-darolutamide 及びドセタキセルの詳細な PK 解析を必須とする血液検体採取を初回ドセタキセル投与日 [無作為割付け (治験薬投与開始) 後の少なくとも 14 日以降] に行う。

同日、以下の時点で血液検体を採取する。

投与前 (治験薬及びドセタキセル投与前)、ドセタキセル点滴静注開始 20±10 分後の時点、ドセタキセル点滴静注開始後 1 時間 (点滴静注終了前 5 分以内)、90 分、2、3、4、6 及び 8 時間後。90 分から 8 時間の予定測定時点で、血液検体は予定時点の±15 分に採取する。

ドセタキセル投与サイクル 2 以降で、連続したサイクルで追加血液検体を 2 回採取する。すなわち、1 回のドセタキセル投与サイクルで 1 検体を採取するが、採血は、ドセタキセル投与後、同日中の任意の時点に実施する。これらの検体は、BAY 1841788 (darolutamide) の定常状態における変動に関する情報を得るため、加えて、ドセタキセルの PK に及ぼす BAY 1841788 (darolutamide) の影響を検討するために使用する。

PK の計算は投与時間に対する正確なサンプリング時間に基づくことから、検体採取、治験薬投与及びドセタキセル投与の正確な日時を eCRF に記録する。

その他のすべての無作為割付けされた被験者では、母集団 PK 評価のための少数回採血を行い、BAY 1841788 (darolutamide)、ジアステレオマーである(*S,S*)-darolutamide 及び(*S,R*)-darolutamide、代謝物 keto-darolutamide、並びにドセタキセルの曝露量(定常状態における投与区間の曲線下面積)を求め、さらに対象被験者集団における変動について検討する。

治験薬初回投与日[来院 1 (Day 1)] の治験薬初回投与後少なくとも 30 分以上経過した時点で、約 1 時間間隔で 2 回の検体採取を行い、BAY 1841788 (darolutamide) の吸収に関するデータを収集する。

追加血液検体を 2 回、2 回のドセタキセル投与サイクルで採取する。すなわち、ドセタキセルのサイクル 1 以降で、1 回のドセタキセル投与サイクルで 1 検体を採取するが、採血は、ドセタキセル投与後、同日中の任意の時点に実施する。これらの検体は、BAY 1841788 (darolutamide) の定常状態における変動に関する情報を得るため、加えて、ドセタキセルの PK に及ぼす BAY 1841788 (darolutamide) の影響を検討するために使用する。この部分集団の被験者では、前日に既に治験薬を少なくとも 1 回投与している限り、初回の追加検体は、ドセタキセルのサイクル 1 の投与日に採取することができる。

投薬及び検体採取時刻は、正確に記録する。

検体の採取、処理、保管及び発送に関する詳細は別途提供する文書(例えば、サンプルハンドリングシート又はラボマニュアル)に詳述する。

9.5.2 薬物動態評価

ノンコンパートメント法による PK 解析

無作為割付けされ、少なくとも 1 サイクルのドセタキセルの投与を受けた最初の 20 例の被験者：

バイエルの現行ガイドラインに従い、Win-Nonlin ソフトウェアを用いてノンコンパートメント法により薬物動態パラメータを算出する。使用したバージョンの詳細は、治験総括報告書に記載する。

血漿中濃度-時間データに基づき、BAY 1841788 (darolutamide)、(*S,S*)-darolutamide、(*S,R*)-darolutamide、keto-darolutamide 及びドセタキセルについて以下の PK パラメータを推定する。

主要なパラメータ：

BAY 1841788 (darolutamide)、(S,S)-darolutamide、(S,R)-darolutamide、keto-darolutamide：
AUC(0-12)¹⁾

¹⁾ 投与前の血漿検体を12時間の検体としても用いる。

ドセタキセル：AUC(0-t_{last})

追加パラメータ：

BAY 1841788 (darolutamide)、(S,S)-darolutamide、(S,R)-darolutamide、keto-darolutamide：
AUC(0-8)、AUC(0-t_{last})、C_{max}、t_{max}、t_{last}

ドセタキセル：C_{max}、t_{max}、t_{last}

PK 評価者の盲検性を確保するため、DMC による予備的 PK 結果の評価の間、濃度データはマスクされた被験者 ID で薬物濃度測定施設より提供される。この評価結果はその後、DMC の非盲検下の統計解析担当者に転送される。

母集団 PK の評価

無作為に割付けられたその他すべての被験者：

BAY 1841788 (darolutamide)、(S,S)-darolutamide、(S,R)-darolutamide 及び keto-darolutamide の個々の濃度-時間データは、治験総括報告書の別添として提供される。本第 III 相試験集団における BAY 1841788 (darolutamide)、ジアステレオマーである(S,S)-darolutamide 及び (S,R)-darolutamide、並びに代謝物 keto-darolutamide の PK の変動を評価するため、本治験から収集した濃度データ（他試験からの PK データを加えて補足される場合もある）を解析する。これらの化合物の PK に及ぼす共変量の影響についても評価する。さらに有効性、PD 又は安全性パラメータ（OS、PSA 奏効率など）の探索的な曝露量応答解析も計画している。また、二つの投与群でドセタキセル曝露量を比較する。これらの評価は、母集団 PK の手法を用いて行う。これらの評価の詳細は、別途作成する計画書（Modeling & Simulation Plan）に示す。その評価結果も別途作成する報告書（M&S Report）に記載する。

9.6 安全性

9.6.1 有害事象

9.6.1.1 有害事象の定義

有害事象の定義

治験における有害事象とは、同意書に署名した後に被験者に生じた好ましくない医療上のあらゆるできごと、すなわち、好ましくなく意図しない徴候（臨床検査値の異常所見を含む）、症状あるいは疾病である。したがって、必ずしも当該治験薬投与との時間的な相関を含む因果関係が明らかなもののみを示すものではない。

被験者の治療のため、本治験開始前から医師により計画されていた外科処置は有害事象として記録しない（外科処置が必要な状態は有害事象とみなされる可能性がある）。

以下に示す病歴と有害事象の区別において、「状態」とは、例えば、身体的所見、症状、疾病、臨床検査値、心電図における異常所見を含む。

- 同意書に署名する前に始まった「状態」で、署名時まで症状あるいは治療が継続しなかった場合は、病歴として記録する（例：急性症状を伴わない季節性アレルギー）。
- 同意書に署名する前に始まった「状態」で、同意書に署名した後にも症状がある、あるいは治療が行われているが、その重症度が変わらない場合は、病歴として記録する（例：花粉症）。
- 同意書に署名した後に発現あるいは悪化した病歴として記録されたものも含む「状態」は、有害事象として記録する。これには併発症の悪化も含まれる。

重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、治験薬の投与にかかわらず、治験実施中に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のいずれかのものをいう。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの

生命を脅かす有害事象とは、事象が起こった際にその反応により被験者が死の危険にさらされていたという意味である。すなわち、その事象がもっと重症なものであったならば死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。

- 治療のための入院、又は入院期間の延長が必要となるもの

以下のいずれかの要件を満たす入院、又は入院期間の延長は重篤な有害事象とはみなさない。

- 12時間未満の病院滞在（入院とはみなさない）
- 事前に予定されていた入院（治験開始前に随意の又は予定されていた手術によるものなど。）
- 有害事象とは関連のない入院（例えば、一時療養目的の入院）

ただし、入院中に行われる侵襲的治療は、医学的に重大とみなされることがあり、重篤な有害事象として報告すべきかを臨床的根拠に基づいて判断する。さらに、各国の規制当局がより厳格に規定している場合は、各国の規制要件に従うこと。

- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
正常な日常生活を送る能力が著しく阻害されることを意味する。
- 先天異常を来すもの
- その他、治験担当医師により、医学的に重大なため重篤な有害事象と判断されたもの

9.6.1.2 有害事象の評価

すべての有害事象は、以下に示す分類に基づいて治験担当医師が評価し、記録する。

9.6.1.2.1 重篤度

各有害事象については、9.6.1.1項に示す基準に従って重篤度を判定する。

9.6.1.2.2 重症度

有害事象の重症度についてはNCI-CTCAE v 4.03に基づき判定すること。NCI-CTCAE v 4.03で確認できないAEが発現した場合、以下の基準に基づいて評価する。

- グレード1=軽症のAEで、一過性であり、かつ、一般に日常生活の支障とならないもの
- グレード2=中等症のAEで、日常生活の支障となるほどの不快感をもたらすもの
- グレード3=重症のAEで、日常生活に支障があるもの
- グレード4=生命を脅かすもの（その事象が発現した時点で、患者が死の危険にさらされていたもの）
- グレード5=死に至るもの（致命的）

9.6.1.2.3 因果関係

有害事象と治験薬との因果関係は、CRFに記録する時点で知り得たすべての情報に基づいて、治験担当医師が評価する。因果関係は、BAY 1841788 (darolutamide) / プラセボについても基礎治療のドセタキセルについても、個別に評価する。

この評価は、BAY 1841788 (darolutamide) / プラセボ又はドセタキセルとの「合理的な因果関係」があったか否かに基づいて行い、「関連なし」又は「関連あり」に分類する。

「関連なし」：次のような場合が該当する。

1. 他に明確な原因が存在する（例えば、手術部位における機械的な出血）
2. 妥当性がない（例えば、被験者が車にひかれたが、BAY 1841788 (darolutamide) / プラセボ又はドセタキセルはその誘因であるかもしれない見当識障害を起こさないと考えられる場合、あるいはBAY 1841788 (darolutamide) / プラセボ又はドセタキセル初回投与の数日後にがんが発現した場合など）

「関連あり」：BAY 1841788 (darolutamide) / プラセボ又はドセタキセル投与と有害事象発現との関連性を疑うことが合理的であるもの。

有害事象とBAY 1841788 (darolutamide) / プラセボ又はドセタキセルとの因果関係を評価する際には、特に次の点について考慮する。

- 治験薬投与との時間的關係
関連のある有害事象は治験薬投与開始後に発現するものである。治験薬投与から当該事象発現までの経過時間について、当該事象の臨床的経過を踏まえて評価する。
- 治験薬の投与中止による回復、治験薬再投与による再発
治験薬投与中止後あるいは治験薬再投与後の被験者の反応については、当該事象の通常の臨床的経過を考慮した上で評価する。
- 基礎疾患、合併症、併発症
治療中の疾患の自然経過及び被験者が併発している可能性のある他のあらゆる疾患を考慮し、当該事象を評価する。
- 併用薬又は併用療法
被験者が服用中の他の薬剤又は被験者が受けている他の治療が、当該事象の原因となり得るかどうかを検討する。
- 同種の薬剤における既知の反応（臨床又は非臨床）

- 身体的又は精神的ストレスへの曝露
ストレスによって生じた好ましくない変化が、当該事象を論理的かつ適切に説明できる場合がある。
- 治験薬の薬理作用及び薬物動態
治験薬の薬物動態学的特性（吸収、分布、代謝、排泄）と各被験者に認められた薬理作用とを併せて考慮する。
- 評価不可能な場合

治験実施計画書に規定する検査・観察等との因果関係

有害事象と治験実施計画書に規定する検査・観察等との関連性については、合理的な因果関係の有無に基づいて、「関連あり」又は「関連なし」に分類する。

9.6.1.2.4 有害事象発現時の治験薬の投与

有害事象が発現した際に、治験薬投与に関して、どのように対処したかを以下から選択して記録する。

- 中止
- 中断
- 減量
- 変更せず
- 該当せず
- 不明

9.6.1.2.5 有害事象に対するその他の治療

- なし
- 薬物治療
- その他

9.6.1.2.6 転帰

有害事象の転帰を以下から選択して記録する。

- 回復／消失
- 軽快
- 回復／消失したが後遺症あり

- 未回復／未消失
- 死亡
- 不明

9.6.1.3 有害事象の評価及び記録

治験担当医師は、同意書に署名した時点から治験薬最終投与後 30 日（+7 日）までの期間に発現したすべての有害事象を eCRF に記録する。治験薬投与下で発現したすべての有害事象を、回復又は安定するまで可能な限り追跡する。

各有害事象に関して、治験担当医師が評価及び記録すべき情報は、9.6.1.2 項に記載する。

病勢進行自体は有害事象とはみなさないが、関連する徴候や症状は有害事象として記録する必要がある。

「死亡」は、有害事象として CRF には記録しない。「死亡」は、原因となっている有害事象の転帰である。

すべての重篤な有害事象について、治験依頼者は、予測性、重篤度及び治験薬との因果関係を別途評価する。

被験者に臨床的に意義があると考えられる臨床検査値異常（例えば、治験中止の原因となる、治療を要する、明らかな臨床症状を来す、又は治験担当医師により重要と判断されるものなど）は、有害事象として報告する。

有害事象は、被験者の診療録に記録されていなければならない。

各有害事象は、開始日、消失日、重症度、治験薬との因果関係、措置及び転帰と併せて詳細に記述する。

9.6.1.4 重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象の定義は 9.6.1.1 項を参照のこと。重篤な有害事象について、治験担当医師はその状態が消失又は安定するまで追跡調査を行い、指定された報告先に最新の情報を報告する。

治験担当医師による治験依頼者への報告

すべての治験担当医師には、重篤な有害事象の報告義務を担うためのトレーニングを実施する。詳細な報告先等を含む重篤な有害事象の報告に関する情報は、ISF に保管する。当該内容は必要に応じて更新する。

治験担当医師は、9.6.1.1 項に記載する観察期間に発現したすべての重篤な有害事象を、指定された報告先に速やかに（知り得てから 24 時間以内に）報告する。重篤な有害事象報告書は、治

験担当医師が知り得てから 24 時間以内に作成し、指定された報告先に報告する。重篤な有害事象についてはそれぞれ、治験担当医師はその状態が消失又は安定するまで追跡調査を行い、指定された報告先に最新の情報を報告する。

治験薬最終投与 30 日 (+7 日) 後以降、つまりアクティブフォローアップ期又は長期フォローアップ期に発現した重篤な有害事象については、報告する必要はないが、治験担当医師により治験への参加との関連性が示唆される場合、治験担当医師の判断で重篤な有害事象報告書を用い報告する。この場合、重篤な有害事象はすべての適用される規制に従い、治験依頼者が対応する。

原疾患の進行に伴う徴候及び症状（入院など）が重篤な有害事象の基準のいずれかを満たす場合には、徴候及び症状を重篤な有害事象として記録し報告する。ただし、原疾患の進行自体は重篤な有害事象として報告しない。なお、重篤な有害事象報告書上で「本事象に対する他の説明」として再発性又は転移性疾患を記載すること。

臨床症状や他覚・検査所見を伴わない臨床検査値の異常変動で NCI-CTCAE v 4.03 のグレード 4 に該当するものであっても、治験担当医師が ICH-GCP で定義される重篤な有害事象に合致していると判断しなければ、重篤な有害事象の報告対象にはならない。同様に、疾患によるベースライン時の臨床検査値異常は、CTCAE のグレード 4 に該当すると判断されたときでも治験実施計画書の選択/除外基準に抵触しない（すなわち除外対象でない）場合、重篤な有害事象として報告しない（6.1 及び 6.2 項参照）。報告義務の有無を治験担当医師が判断できない場合、治験依頼者の指名する治験モニターと相談すること。NCI-CTCAE v 4.03 のグレード 4 の臨床検査値異常を記録し、定期的に確認する。

独立倫理委員会（IEC）／治験審査委員会（IRB）への報告

各国の規制要件に従い、すべての報告すべき有害事象（例：重篤な有害事象、SUSAR）について、治験依頼者／代理人、治験責任医師又はその両者が IEC/IRB に報告する。

規制当局への報告

各国の規制スケジュールに従い、迅速な報告を必要とするすべての予測できない重篤な有害事象（疑いのあるものを含む）、SUSAR 及び他の安全性上の問題について、治験依頼者が迅速に規制当局に報告する。

治験依頼者による治験実施医療機関への報告

各国の規制要件に従い、規制当局に報告した重篤な副作用（例：SUSAR）について、治験依頼者／代理人が当該治験のすべての治験実施医療機関に報告する。

9.6.1.5 予測できる有害事象

予測できる有害事象については、最新版の治験薬概要書を参照する。

これまでに報告された比較的良好とみられる有害事象は、最新版の治験薬概要書に要約している。重要な新たな安全性情報が得られた場合、治験薬概要書を更新して、治験に参加しているすべての治験実施医療機関に提供する。

有害事象の予測性は、治験薬概要書及び各国の規制要件に従って治験依頼者が判断する。

9.6.1.6 安全性の観点から特に注目すべき有害事象

なし。

9.6.2 妊娠

生殖能のある男性被験者は、治験期間中、BAY 1841788 (darolutamide) 投与終了後 3 ヶ月以内及びドセタキセル投与終了後 6 ヶ月以内に、有効なバリア法としてコンドームを使用し精子提供を行わないこと、及び生殖能のある女性パートナーが有効な避妊法をとることに同意している必要がある（選択基準）。

治験期間中に意図せず男性被験者のパートナーが妊娠した場合には、各国の法規で実施可能であれば、バイエルの妊娠モニタリング書式を用いて報告し追跡する。

男性被験者のパートナーが妊娠した場合には、被験者のパートナーの同意に基づき、妊娠の経過と転帰について同様の情報を得よう努める。

なお、これらの報告には専用の書式を用いること。妊娠自体は重篤な有害事象とはみなさないが、治験担当医師は重篤な有害事象と同じ期限内に治験依頼者に報告を行う。

9.6.3 その他の安全性

9.6.3.1 安全性に関する臨床検査

PSA 及びテストステロン値は、治験期間中に中央検査機関にて評価する。層別化のためのアルカリホスファターゼ検査用血液検体は中央検査機関で分析し、その後の検体は院内検査機関で分析する。その他の臨床検査は院内検査機関で行う。

検体の採取、処理、ラベリング、保管及び発送に関する詳細は、臨床検査マニュアルに示す。

スクリーニング期、治験薬投与期及び投与終了時に来院にて、以下の安全性に関する臨床検査を行う。

スクリーニング時には、以下の検査をすべて無作為割付け前7日以内に行う（ただし、PSAを除く）。

血液学的検査：

- ヘモグロビン
- ヘマトクリット
- 赤血球数
- 白血球数
- 白血球分画（リンパ球、単球、好酸球、好中球、好塩基球）
- 平均赤血球ヘモグロビン量
- 平均赤血球容積
- 平均赤血球ヘモグロビン濃度
- 血小板数

生化学的検査：

- アルブミン
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）
- アスパルギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）
- アルカリホスファターゼ
 - 注：層別化のためのアルカリホスファターゼ検査用血液検体は中央検査機関で分析し、その後の検体は院内検査機関で分析する。
- 総ビリルビン（総ビリルビンがULNの1.0倍を超える場合は、間接及び直接ビリルビンも加えて評価する）
- カルシウム
- 血中尿素窒素
- クレアチニン
- 血清中ブドウ糖
- 総蛋白
- 乳酸デヒドロゲナーゼ
- カリウム
- ナトリウム
- テストステロン

- テストステロンについて：約 300 例の部分集団では、スクリーニング時、6 ヶ月ごと（来院 3、来院 5 など）及び EOT 来院時に総テストステロン及び遊離テストステロン値を追加評価する。総テストステロンの解析には LC-MS/MS 分析法を用いる。この方法により、ADT 中の被験者における低濃度のテストステロンも正確に定量化できる。非蛋白結合（遊離）テストステロンを分析するとともに、同時に測定する性ホルモン結合グロブリン（SHBG）及びアルブミン濃度によっても算出する。
- PSA（トータル）（スクリーニング時に、PSA 用血液検体を無作為割付け前 28 日以内に採取する）
- クロモグラニン A（スクリーニング時のみ）
- ビタミン K 拮抗薬が投与されている被験者では国際標準比プロトロンビン時間（PT-INR）（各治験実施医療機関にて評価する）

尿検査：

- ブドウ糖
- 蛋白
- 赤血球
- 白血球

ドセタキセルの安全性に関する検査：血液学的検査（ANC の確認のため）、ALT、AST、総ビリルビン（総ビリルビンが ULN の 1.0 倍を超える場合は、間接及び直接ビリルビンも加えて評価する）は、安全性に関する必須の検査項目であり、ドセタキセルの各サイクルの投与前に行う。その他の安全性に関する臨床検査は、治験担当医師の判断で行ってもよい。

検査結果に疑義が生じた場合、臨床検査測定施設は、検体の品質（凝固や溶血等）の評価及び結果の検証のため、追加測定を行う場合がある。このような追加分析で得られた結果は、本治験の臨床データベースには格納せず、更なる評価も行わない。分析結果によっては、治験担当医師は本治験実施計画書に定められた以外の追跡調査を行う場合がある。

9.6.3.2 身体的所見

各来院で身体的所見の評価、及び体重の測定を行う（スクリーニング時に既に実施していた場合は Day 1 の来院では不要）。身長はスクリーニング時のみ測定する。

理学的検査の異常所見は、病歴又は有害事象として記録する（9.6.1.1 項を参照）。

9.6.3.3 12誘導心電図

すべての12誘導心電図は、少なくとも10分間安静にした後、仰臥位にて測定する。

9.6.3.4 バイタルサイン

すべてのバイタルサインは、少なくとも10分間安静にした後、仰臥位にて測定する。

9.6.3.5 医療機器の不具合報告

治験担当医師は、国内未承認の医療機器の不具合が発生し、その不具合により健康被害が発生するおそれのあるもの、あるいは健康被害のうち国内未承認の医療機器の不具合による影響が疑われるものについては、専用の書式を用いて指定された報告先に速やかに報告する。

9.7 その他の手順及び変数

本治験の他の探索的変数は、BPI-SFからの疼痛強度及び疼痛による障害のスコア、医療資源の利用、並びにバイオマーカーの評価である。

さらに、BPI-SF上の最悪の痛みに対する質問票に基づく疼痛スコア〔最悪の痛みの点数(WPS)〕(添付資料16.4)に加え、BPI-SF上の被験者の回答を用いて、疼痛強度スコア及び疼痛による障害のスコアを算出することもできる(29)。Primary Completionによる盲検解除後は、簡略化された評価スケジュールに従い(表9-2参照)、以降は探索的変数に関する評価は行わない。

9.7.1 バイオマーカーの評価

何らかの生物学的な指標(バイオマーカー)を用いて、BAY 1841788(darolutamide)に特に感受性がある又は特に耐性のある被験者集団を規定できるか否かを検討するため、バイオマーカーの状態を臨床的転帰と関連づける。バイオマーカー解析の詳細は別途作成する統計解析計画書(SAP)へ記述することがあり、これらの解析結果は別途作成するバイオマーカー報告書に示すことがある。

mHSPC患者におけるBAY 1841788(darolutamide)の作用に関連する分子機序を検討するため、腫瘍バイオマーカー試験を行う。この試験では血漿中の循環腫瘍バイオマーカーを用いるか、又は可能な場合は生検組織検体を用いる。いずれの場合も、治験組入れ前又は疾患進行時に採取した検体を用いる。

腫瘍バイオマーカーは「非遺伝的（蛋白質）」及び「遺伝的 [リボ核酸（RNA）又はデオキシリボ核酸（DNA）]」なものに分類することができる。本治験においては、非遺伝的と遺伝的の両方のバイオマーカーの解析を計画している。原発巣及び転移巣から採取した組織検体を用い、腫瘍部の DNA シーケンシングや遺伝子発現解析を行うことで、腫瘍の遺伝的マーカーを解析し、この結果は、治療に対する臨床効果に寄与するバイオマーカーの同定に役立たせることができる。バイオマーカー解析の間、被験者の個人情報保護を細心の注意を払う。

全血を用い、特定の遺伝子の塩基配列を解析し、薬物の安全性、有効性又は作用機序に関連するバイオマーカーを解析する。特定の遺伝子検査では、肝毒性、代謝又は薬物活性に関連する標的など（これらに限られない）に関係する遺伝子について一遺伝子多型を中心に検討する。遺伝子変異を同定することの目的は、毒性の回避又は良好なベネフィットを得るために、治療に最適な患者を予測することである。

上述のバイオマーカーに加え、他の進行中の試験や文献データから新たに得られたデータに基づき、疾患の病理学的機序又は薬物（薬物の有効性又は安全性に関連した作用機序）をより深く知るために有用と思われるバイオマーカーも測定され得る。

バイオマーカー評価用検体の採取、処理、保管及び発送に関する詳細は、サンプルハンドリングシートやラボマニュアルなど別途作成する資料に記載する。

9.7.1.1 血漿中バイオマーカー解析

被験者に対し、バイオマーカー解析用に血液検体を提供するよう求める。これは、他の規定臨床検査のための来院時に入手する。

血漿中の遺伝的バイオマーカー：

これらの検体は、血中循環腫瘍 DNA（ctDNA）や血中循環腫瘍 RNA など血中を循環している腫瘍マーカーを検討するために、血漿を分離することを意図している。ctDNA を用いて評価する遺伝子候補は AR、PIK3CA 及びホスファターゼ・テンシン・ホモログ（PTEN）である。解析対象には、突然変異やスプライスバリエーションの同定などが含まれる。さらに、血漿検体から、治療効果を示すマーカー候補としてノンコーディングマイクロ RNA も採取され得る。

血漿中の非遺伝的バイオマーカー：

薬物効果と相関する蛋白質の発現パターンの同定のため、血漿検体を用いて目的とする種々の蛋白質の血中濃度が定量される。

腫瘍バイオマーカー（遺伝的及び非遺伝的バイオマーカー）の解析用の血漿検体は、以下の時点で得られた血液検体から調製する。

- スクリーニング来院及び来院 1（Day 1、投与前）、適格性基準が確認された後
- 来院 2 及びその後の来院
- 投与終了時来院

治験薬投与期間中は、可能であれば投与前の血漿検体の調製のため血液を採取する。

上述の蛋白質及び遺伝子に加え、本治験に関連すると判断されるその他のバイオマーカーも測定する。

バイオマーカー解析のデータを、本治験で得られた臨床効果又は毒性の指標と関連づけることもある。

9.7.1.2 循環腫瘍細胞

循環腫瘍細胞（CTC）は、血中を循環する転移性腫瘍を構成しており、腫瘍の表現型又は遺伝子型を反映すると考えられる。CTC の総数は、腫瘍の大きさを反映する量となる。

CTC 数の減少に及ぼす BAY 1841788（darolutamide）の影響を評価するため、さらには CTC の表現型又は遺伝子型（AR 変異、AR スプライスバリエント及びその他のゲノムマーカーなど）を特徴づけるため、種々の時点で採取した全血検体を用いて、CTC の詳細な解析を行う。

CTC 解析用の全血検体は、来院 1（適格性基準が判定された後）、来院 2 及び EOT で採取する。

9.7.1.3 腫瘍組織を用いたバイオマーカー解析

生検などから腫瘍組織検体が入手できた被験者については、以下の腫瘍に固有なバイオマーカー解析を行う：（1）腫瘍組織検体から抽出した DNA を用いて、既知の癌遺伝子（AR、TMPRSS、cMYC、PI3K 及び CYP17 など）の突然変異、コピー数又は遺伝子再構成を評価する。（2）腫瘍組織検体から抽出した RNA を用いて、着目する遺伝子（AR、cMYC、PTEN、PI3K 及び AR 制御遺伝子）の遺伝子発現を解析する。（3）マイクロ RNA のようなノンコーディング腫瘍関連 RNA の発現を評価する。

組織の質及び量が十分である場合は、腫瘍組織検体を用いて着目する蛋白質の発現を定量化し、薬物効果と関連する蛋白質発現パターンの同定を試みる。

治験担当医師の判断に従い、また技術的に可能である場合は、疾患再発時の生検を採取することを強く勧める。この検体により、治療抵抗性において働く腫瘍バイオマーカーに関する情報が

得られ、これは今後の指針により被験者に有益であると考えられる。ただし、これは本治験実施計画書で必須のものとはみなされない。

9.7.1.4 全血からの遺伝的バイオマーカー解析

全血を用い、測定対象を限定した薬理遺伝学的試験を行って、薬物の安全性、有効性又は作用機序に関連するバイオマーカーを解析する。この試験の目的は、BAY 1841788 (darolutamide) の治療効果と関連する遺伝子変異を見いだし、毒性の回避又は良好なベネフィットを得るために、治療に最適な患者を予測することである。

測定対象を限定した薬理遺伝学的試験では、肝毒性、代謝又は薬物活性に関連する標的などの遺伝子（これらに限られない）について一遺伝子多型（SNP）を中心に検討する。

各国ガイドラインに従い実施可能な場合は、被験者には別途、薬理遺伝学的試験の ICF に署名するよう求める。薬理遺伝学的試験用の全血検体は、来院 1（適格性基準が判定された後）で採取するのが望ましい。来院 1 以外で実施する場合、治験薬投与時間にかかわらず治験薬投与期間中のその他の来院で採取する。検体は、別途、薬理遺伝学的試験の ICF に署名した被験者からのみ採取できる。これらの血液検体から DNA を分離し、これを CYP17 などの遺伝子の SNP 解析に用いる。

9.7.2 医療資源の利用

有害事象の管理、並びに治験実施計画書で規定されていない被験者のモニタリングに関連した医療資源の利用（入院のための来院、往診など）は、毎回の来院時に医師が eCRF を用いて記録する。

9.7.3 患者報告アウトカム

本治験では、NCCN-FACT FPSI-17 を用いて健康関連 QoL を測定する。

NCCN-FACT FPSI-17 は前立腺癌の症状、前立腺癌の治療効果、及び前立腺癌患者の健康関連 QoL を評価するために開発され、バリデーションされている調査票である。この質問票は、最近の ePRO 用質問票開発のための米国食品医薬品局ガイドラインに準拠して開発された。これには 17 項目が含まれ、項目ごとに Likert 型尺度で五つの選択肢から評価される (30)。10 項目では疾患に関連する身体症状を示し、各項目の回答点数を加算して疾患関連身体症状サブスケールスコアを算出する。1 項目は疾患の感情的症状を示し、この項目への回答を用いて疾患関連感情的症状サブスケールスコアとする。4 項目は治療に関連した症状を示し、この項目への回答を加算して副作用サブスケールスコアを算出する。最後の 2 項目は機能性の健全さを示し、この項目へ

の回答を加算して機能・活動性の健全さのサブスケールスコアを算出する。NCCN-FACT FPSI-17は被験者が ePRO 端末を用いて自身で行う。被験者の中には、項目が自身に該当しないと考えて回答しない者もいると考えられる。この質問票への記入はベースライン時 [無作為割付け前 7 日以内又は来院 1 (Day 1)]、すべての治療来院時 (来院 2 及びそれ以降の来院)、治験薬投与終了時 (EOT)、並びにアクティブフォローアップ期の約 12 週ごとに行う。

Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) は痛みの程度を自己記入式で評価する合計 15 項目から成るバリデーション済みの質問票であり、本質問票で得られる結果に基づくラベル表示を得ることを目的に、以前の臨床試験で使用されていた前例がある。本治験では簡略化した 11 項目を用いる。この簡易質問票は自己記入式で、疼痛の強度及びそれによる障害を評価するよう設計されている。BPI-SF の全項目は評価尺度を用いてスコア化する。4 項目は痛みの程度 (現在の痛み、平均の痛み、最も強い痛み、最も軽い痛み) を、数値的評価スケールで 0 点 (痛みなし) から 10 点 (これ以上考えられないほどの痛み) で評価し、7 項目は疼痛により支障が生じたレベル (全般的活動、気分、歩行能力、通常の仕事、対人関係、睡眠、生活を楽しむこと) を 0 点 (支障なし) から 10 点 (完全な支障) で評価する。

評価項目は、(1) 痛みの程度に関する 4 項目の平均を用いた疼痛の重症度の指標、及び (2) 疼痛による障害に関する 7 項目の平均を用いた機能障害の指標の二つの側面に集約される。疼痛の重症度の指数を求めるため、重症度に関する 4 項目のすべてに回答しなければならない。機能障害の指標は、50%を超える項目あるいは、7 項目中 4 項目が回答されていれば、対象項目の平均スコアを 7 倍換算した値とする。

この質問票には、ベースライン時 (スクリーニング時又は来院 1)、すべての治療来院時 (来院 2 及びそれ以降の来院)、EOT、並びにアクティブフォローアップ期間中約 12 週ごとに、ePRO を用いて入力する。

質問票への記入/未記入にかかわらず、質問票への記入が予定されていた毎回の来院時に、入力状況、実施日、質問票未記入の理由、未評価などの質問票の評価に関する情報を記録するため、各質問票について、治験コーディネーター又は治験担当医師が毎回の来院時に患者報告アウトカム (PRO) 情報シートを作成する。

9.8 治験の手順及び測定項目の適切性

すべての有効性・安全性変数、及びそれらの評価方法は、臨床試験や臨床現場において一般的な項目/方法である。これらは広く使用され、信頼性があり、適切であると認識されている。

NCCN-FACT FPSI-17 は前立腺癌の症状、前立腺癌の治療効果、及び前立腺癌患者の健康関連 QoL を評価するために開発され、バリデーションされている調査票である (28)。

Brief Pain Inventory – Short Form は疼痛レベルを自己記入式で評価するバリデーション済みの質問票であり、本質問票で得られる結果に基づくラベル表示を得ることを目的に、以前の臨床試験で使用されていた前例がある。

NCI-CTCAE v 4.03 は、有害事象用語レベルで医薬品規制用語集 (MedDRA) により統一された有害事象用語リストで、重症度のグレード判定尺度が記載されている。これはがん研究に関わるものの中で、がん研究において発生した有害事象の記録及び解析のための基準として広く用いられている。このツールは治験薬の最大耐量の判定、治験薬の用量調節及び投与スケジュールに関する推奨の決定、及び治療的介入の安全性プロファイルの比較に有用である。

10. 統計解析の方法及び被験者数の決定

10.1 一般的事項

統計解析は SAS を用いて行う。使用するバージョンを統計解析計画書に記載する。

10.2 解析対象集団

最大の解析対象集団 (FAS) : 無作為割付けされたすべての被験者。FAS はすべての有効性評価項目の解析に用いる。被験者は、無作為割付けされた投与群に準じて FAS に含める。

安全性解析対象集団 (SAF) : 無作為割付けされ治験薬が少なくとも 1 回投与されたすべての被験者。この安全性解析対象集団を、すべての安全性評価項目の解析に用いる。被験者は、実際に受けた投与に準じてこの解析に含める。

薬物動態解析対象集団 (PKS) : 無作為割付けされ、少なくとも 1 サイクルのドセタキセルの投与を受けた、詳細な PK 解析用検体採取を必須とする最初の 20 例の被験者を、薬物動態解析対象集団に含める。ただし、治験薬を少なくとも 3 回連続して投与し、1 サイクルのドセタキセル投与を行い、投与後に少なくとも 1 回の PK 測定を行っている必要がある。

10.3 変数及び統計解析計画

本試験で解析する変数の一覧を SAP に示す。

10.3.1 有効性の主要変数

有効性の主要変数は OS であり、これは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 (日数) として定義される。

OS の解析

無作為割付けされた全被験者（FAS）を、有効性の主要評価項目である OS の主解析に含める。約 509 例の死亡が観察された時点で解析を行う。OS の主解析は、無作為割付けに使用したものと同一層別因子による層別ログランク検定とする。

投与群間で OS に差がない、すなわちハザード比（HR）が 1 に等しいという帰無仮説を、プラセボに対する BAY 1841788（darolutamide）の HR は 1 未満であるという対立仮説に対して検証する。

OS の HR [BAY 1841788（darolutamide）／プラセボ] 及びその 95%信頼区間を、上述の因子により層別化した Cox モデルにより算出する。OS の Kaplan-Meier（KM）推定値を各投与群について示す。3 ヶ月後、6 ヶ月後などの時点における KM 推定値を、その 95%信頼区間（CI）と併せて提示し、さらに BAY 1841788（darolutamide）群とプラセボ群の間のこれらの推定値の差を提示する。

OS の解析に関する全体の第 1 種の過誤確率（片側）は 0.025 である。無益性に関する OS の正式な中間解析を、1 回計画した。DMC は中間解析の実施を監督していた。中間解析に関する詳細を 10.5 項に示す。

10.3.2 有効性の副次変数

有効性の副次変数は以下のとおりである。

- **去勢抵抗性前立腺癌までの期間**：PSA 無増悪期間（血清中テストステロンが去勢レベルの 0.50 ng/mL 未満の状態での PSA 無増悪期間、10.3.4 項）、又は軟部組織／内臓の病変に基づく無増悪期間（9.2.2.3 項）、又は骨病変に基づく無増悪期間（9.2.2.3 項）のうち、いずれか短い方の期間と定義する。
- **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する。
- **症候性骨関連事象無発症生存期間**：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する。SSE は、骨症状緩和のための EBRT、症候性病的骨折の新規発症、脊髄圧迫の発現、若しくは腫瘍関連の整形外科的介入のいずれか早く認められたものと定義する。
- **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する。SSE は、骨症状緩和のための EBRT、症候性病的骨折の新規発症、脊髄圧迫の発現、若しくは腫瘍関連の整形外科的介入のいずれか早く認められたものと定義する。

- **7日以上連続するオピオイド使用開始までの期間**：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する。オピオイド使用開始までの期間は、eCRFのオピオイドの使用記録に基づき算出する（オピオイドの記録、評価スケジュール参照）。
- **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と定義する。疼痛は、来院中の、医師によるいかなる処置又は検査より前に行うBPI-SF質問票（添付資料16.4）により評価する。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する。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する。

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、以下のとおり定義する。

「24時間における最も強い痛み」がベースラインに比べ、4週間以上あけた2回の連続する評価で、2点以上増加（WPSスコアが2点以上増加）すること

又は

疼痛に対する短時間又は長時間作用型のオピオイド使用開始

症候性の被験者（ベースライン時のWPSスコアが0ではない）の疼痛増悪は、以下のとおり定義する。

「24時間における最も強い痛み」がベースラインに比べ、4週間以上あけた2回の連続する評価で、2点以上増加（WPSスコアが2点以上増加）し、かつWPSスコアが4点以上になること

又は

疼痛に対する短時間又は長時間作用性のオピオイド使用開始

- **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した日までと定義する。症状及びQoLは、来院中の、医師による何らかの手順又は検査前に行うNCCN-FACT FPSI-17質問票（添付資料16.3）により評価する。疾患の身体症状の増加は、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（NCCN-FACT FPSI-17質問票のFPSI-DRS-Pサブスケール）がベースラインから3点減少すること（スコアが低いほど症状負荷が高いことを示す）と定義する。

有効性の副次変数の解析

有効性の副次変数は SAP に特記のない限り、FAS 集団に関して解析する。イベント発生までの期間は、無作為割付けの際の層別因子を用いた層別ログランク検定により解析する。ハザード比及び 95% CI を、上述と同じ因子を用いて層別化した Cox モデルにより求める。副次評価項目の詳細な解析方法及び副次評価項目の順位付けを含む第 1 種の過誤の制御について SAP に詳述する。

10.3.3 安全性変数

安全性変数は以下のとおりである。

- 投与終了時来院までの有害事象
- 投与終了時来院までの重篤な有害事象
- 長期フォローアップ期の最後までの特効薬に関連する重篤な有害事象
- バイタルサイン：血圧及び心拍数（HR）
- 12 誘導心電図（ECG）
- 身体的所見
- 安全性に関する臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、尿検査）

安全性の解析

有害事象は MedDRA を用いてコード化する。すべての安全性パラメータについて、記述統計的方法を用いて投与群別に要約する。安全性評価期間は特効薬初回投与から、BAY 1841788（darolutamide）／プラセボの最終投与後 30 日（+7 日）までである。被験者の有害事象を NCI-CTCAE v 4.03 を用いてモニタリングする。

有害事象及び安全性に関する臨床検査パラメータは、最も悪い NCI-CTCAE v 4.03 グレードで示す（16.2 項）。

10.3.4 その他の探索的変数

- 6 ヶ月及び 12 ヶ月時点における絶対的 PSA 奏効率

絶対的 PSA 奏効とは、血中 PSA 濃度が 0.2 ng/mL 未満と定義し、これは初回から 3 週後以降に行う 2 回目の PSA 測定で確認する。絶対的 PSA 奏効率は、絶対的 PSA 奏効が認められた被験者数を、絶対的 PSA 奏効が評価可能である全被験者数で割った値と定義する。絶対的 PSA 奏効率を、無作為割付け後 6 ヶ月及び 12 ヶ月後までの被験者データに基づき評価する。

- **3、6及び12ヵ月時点における相対的 PSA 奏効率**

相対的 PSA 奏効とは、スクリーニング値との比較において、血中 PSA 濃度の 30%以上の低下と定義し、これは 3 週間以降に行う 2 回目の PSA 測定で確認する。相対的 PSA 奏効率は、相対的 PSA 奏効が認められた被験者数を、相対的 PSA 奏効が評価可能である全被験者数で割った値と定義する。相対的 PSA 奏効率を、無作為割付け後 3、6 及び 12 ヶ月後までの被験者データに基づき評価する。

- **PSA 無増悪期間**

前立腺特異抗原による増悪とは、ベースラインから少なくとも 12 週間、最低値（スクリーニング又はベースラインの最低値）から 25%以上増加し（3 週間以降に行う 2 回目の測定で確認）、絶対値が最低値より 2 ng/mL 以上高いことと定義する。

PSA 無増悪期間とは、無作為割付け日から PSA 増悪が最初に認められる日までの期間（日数）と定義する。データベースカットオフ時点で PSA 増悪が認められない被験者は、その生存状態を問わず、総 PSA 濃度の最終評価日で打ち切りとする。

- **NCCN-FACT FPSI-17 質問票に基づく症状負荷及び QoL の変化（10.3.8 項参照）**

- **医療資源の利用（9.7.2 項参照）**

- **薬物動態（9.5.2 項参照）**

- **バイオマーカー評価（9.7.1 項参照）**

本治験で解析する探索的変数の解析の詳細は、SAP に示す。

欠測データ／中止例

治験薬投与期間を何らかの理由で中止した被験者も、治験に留めるよう努めること。これらの被験者に対し、主要、副次及び探索的評価項目の追跡のため治験に継続して参加するよう促すこと。

欠測データの補完法は SAP に記述する（11.4 項）。

10.3.5 薬物動態

無作為割付けされ、少なくとも 1 サイクルのドセタキセルの投与を受けた最初の 20 例の被験者の薬物動態

すべての分析対象の濃度推移を投与群別に示す。それぞれの検体採取時点について以下の統計量を算出する：算術平均、標準偏差（SD）、変動係数（CV）、幾何平均、幾何 SD（再変換した対数値の SD）、CV、最小値、中央値、最大値、測定値の数。

3分の2以上の被験者で測定値が得られ、かつ定量下限（LLOQ）を上回っていた場合にのみ、その時点の統計量を算出する。算出の際、LLOQを下回るデータは下限値LLOQの1/2の値に置き換えて算出する。平均値を示した表で、平均値の算出にLLOQ未満の数値が含まれているものには印をつけて表示する。

すべての分析対象の個別の濃度-時間曲線及び幾何平均濃度-時間曲線（個別濃度のプロットでは実際の検体採取時間、平均プロットでは予定採取時間を用いる）を、投与群別に線形目盛及び片対数目盛を用いてプロットする。

薬物動態特性（ t_{max} 、 t_{last} を除く）についても、上述の統計量を用いて要約する。 t_{max} 、 t_{last} は最小値、最大値及び中央値とともに頻度を記述する。

すべての被験者における薬物動態

BAY 1841788（darolutamide）、(S,S)-darolutamide、(S,R)-darolutamide及びketo-darolutamideの個々の濃度-時間データは、治験総括報告書の別添として提供する。その他の全パラメータは、別途作成するM&S報告書に記載する。

10.3.6 バイオマーカー解析

探索的バイオマーカー試験の結果は、別途作成するバイオマーカー報告書に報告する。

10.3.7 医療資源の利用

医療資源の利用は9.7.2項に記述する。

10.3.8 患者報告アウトカム

患者報告アウトカムの手順は9.7.3項に記述する。

10.3.9 ベースライン及び人口統計学的特性

ベースライン及び人口統計学的特性を、FAS集団について投与群別に記述統計量を用いて要約する。

さらに有効性、PD又は安全性パラメータ（OS、PSA奏効率など）の探索的な曝露量応答解析も計画している。

10.4 被験者数の決定

被験者数は、有効性の主要評価項目である OS に基づいて設定された。本治験は、プラセボと比較した BAY 1841788 (darolutamide) による OS 中央値の 33% の延長 (60 ヶ月から 80 ヶ月への延長、HR=0.75 に相当) を、片側有意水準 $\alpha=0.025$ で 90% の検出力で検出するようデザインされている。約 509 例の死亡が観察された時点で、十分な OS データが得られたと判断する。

加えて、1 ヶ月当たり 50 例の被験者を組入れること、OS 期間が指数分布すること、対照群における OS の中央値が 60 ヶ月、脱落率 5%、及び組入れの立ち上げ期間を 6 ヶ月と仮定すると、約 1,300 例を組入れて約 70 ヶ月後に 509 例の死亡が観察されると考えられる。

10.5 中間解析の計画

OS の正式な中間解析を 1 回行うことを計画した。この無益性に関する中間解析は、約 153 例の死亡が観察された後に行うこととした。DMC (13.1.1 項参照) はこの中間解析の実施を監督していた。詳細な解析法及び治験の中止基準を、SAP 及び DMC の手順書に規定する。

無益性の中間解析及び最終解析では、試験全体の β を片側 0.1 とする。中止基準は、カットオフ日までに観察された実際のイベント数に基づき、O'Brien-Fleming 型の β 消費関数を用いて算出する。約 153 例の死亡が観察された時点で、無益性の中間解析を行うことを計画した (情報分数 : 0.3)。

本治験から得られるデータの独立したレビューのため、別途作成される DMC の手順書に従い、DMC (13.1.1 項参照) を設置する。DMC は治験依頼者及び治験担当医師とは独立した立場で機能する。

DMC は別途作成される DMC の手順書に従い、安全性データを審査する。

11. データの取扱い及び品質保証

11.1 データの記録

本治験では eCRF (バリデートされた EDC システムである RAVE) を用いてデータを収集する。解析及び報告に必要な被験者データはバリデートされたデータベースあるいはデータ管理システム (CIE/TOSCA ; SAS) に格納又は転送される。

本治験実施計画書で収集することが規定されたデータは、治験実施医療機関の担当者が RAVE に入力する。RAVE とは治験依頼者が Medidata Solutions Worldwide 社よりライセンス許諾を得たインターネット EDC システムであり、治験依頼者の治験で使用できるように、Medidata Solutions Worldwide 社及び治験依頼者によりバリデートされている。また、RAVE の機能によ

り、データ入力画面及びデータチェックが設定され、治験実施医療機関の担当者が入力したデータが完全で正確であることを保証している。治験依頼者は本データチェックを広範囲に設定し、入力されたデータが完全で本治験で規定された要件を満たすことを保証している。データチェックにより生じたデータに対する問合せは、治験実施医療機関の担当者が回答する。データは Medidata Solutions Worldwide 社が維持管理する安全なデータセンターで保管されており、Virtual Private Network を介して治験依頼者の社内コンピューターシステムに定期的に転送される。

RAVE へのアクセスはすべてパスワードで保護された RAVE のセキュリティシステムを介して行う。RAVE を利用する治験依頼者及び治験実施医療機関の全担当者は、RAVE トレーニングを修了した後、RAVE へのアクセス権が付与される。また、修了したトレーニングの記録は適切に保管する。

サービスデスクが RAVE の利用者に対するサポートを行う。トレーニングを受けたサービスデスク担当者は、データ入力滞りなく行われるよう利用者からの質問への回答やアクセス管理を行う。

RAVE には、監査証跡の機能があり、データ入力欄に対するあらゆる変更（変更者、変更理由、変更日時を含む）をシステムが自動で記録する。この情報は、治験実施医療機関及び治験依頼者のいずれにおいても参照できる。RAVE EDC 入力画面に入力されたデータは、本治験に組み入れられた全被験者の原資料により裏付けられる。

原資料

CRF に記録した主要なデータには、治験実施医療機関において原資料が存在しなければならない。被験者の通常の診療には不要な治験固有のデータ（QoL 関連データ、NCCN-FACT FPSI-17 及び BPI-SF 質問票）は、その原資料の有無にかかわらず、バリデーション済みのデータベース又はデータシステムに直接入力することができる。

治験実施医療機関は、必要とされるすべての原資料が存在することを保証するためのプロセスを定める。治験実施医療機関は Source Document Checklist を使用し、収集すべき主要なデータの原資料を特定する。モニターは治験実施医療機関と協力して当該チェックリストを作成する。

スクリーニング不適格例のデータ

スクリーニングのみ実施した被験者のデータは、中止理由が特定できる場合、原データとして記録する。eCRF に記録すべき最小限のデータを以下に示す。

- 人口統計学的特性（被験者識別番号、生年／年齢、性別、該当する場合は人種／民族性）

- 該当する選択除外基準
- 同意取得日
- 中止理由
- 最終来院日

これらのデータは所定のデータベースに転送される。

重篤な有害事象が認められたスクリーニング時の不適格例については、上述のデータに加え、以下の情報を収集し CRF に記録する。

- 重篤な有害事象に関連する情報。以下に例を示す。
 - 併用薬
 - 病歴
 - その他 SAE complementary page に必要な情報

11.2 モニタリング

規制要件、倫理面及び治験依頼者の要求事項を満たすため、モニターは、適用される規制、GCP 及び治験依頼者又は CRO の手順に従い、治験実施前に治験実施医療機関を訪問し、治験実施計画書、治験の要件及び治験実施医療機関のスタッフの責務について治験実施医療機関のスタッフに説明する。また、原データの特定と記録も含め、データの収集方法について検討する。

治験依頼者又は CRO は、治験実施医療機関を訪問し、次のことを確認する。

- データが信頼でき、正確で完全であること（例えば、糖尿病の診断を裏付けるための血糖測定値などの裏付けデータが要求されることがある）
- 被験者の権利と安全が守られていること
- 治験が最新の治験実施計画書に従って実施されていること
（治験実施計画書に従って治験薬が使用されていることを含む）
- その他の治験に関する取決め、GCP、すべての規制要件を満たしていること

治験責任医師及び治験実施医療機関の長（適用される場合）は、モニターがすべての関連する資料を直接閲覧することを許可しなくてはならない。

11.3 データ処理

データは 11.1 項に記載のとおり収集する。治験データ管理は、治験依頼者又は CRO が規定する標準及びデータクレンジング手順に従って行われる。これは、CRF に記録されたデータに加

え、その他の情報源 [例えば、IXRS、臨床検査値、心電図、ePRO（電子患者報告アウトカム）、判定委員会] からのデータにも適用される。

データのコード化（例えば、有害事象、薬剤名）には、国際的に認知され受け入れられている辞書を用いる。

バイオメトリクス解析用に初回のリリース後、追加データ（薬物動態データ、抗体データ）をデータベースに取り込むため、データベースの固定解除及び再固定を予定している。

11.4 欠測データ

主要評価項目の解析は intent to treat 集団に基づく。投与を早期中止した、又は治験を早期中止した被験者の補充はしない。

イベント発生までの期間（主要変数及び副次変数）において、イベントが観察されない場合の欠測データは、これらの被験者を打ち切りとする統計手法（ログランク検定、Cox モデル）を用いることで暗黙的に取り扱われる。欠測データの取扱いの詳細は、SAP に記載する。

11.5 監査及び査察

GCP 及びその他の規制要件の遵守を確保するため、治験依頼者（あるいは指定された CRO）の監査担当者は、治験実施医療機関の治験実施状況と必須文書の調査を目的に、監査を申し入れることがある。監査担当者は、治験責任医師又は治験実施医療機関へ監査結果を通知する。

また、規制当局の担当官及び IEC/IRB による査察も実施されることがある。治験責任医師は、この種のいかなる査察を受ける場合、治験依頼者に速やかに通知すること。

治験責任医師及び治験実施医療機関は、監査担当者や査察担当者によるすべての治験関連記録の直接閲覧を受け入れる。また、治験責任医師及びスタッフは、監査担当者及び査察担当者との所見及びその他の問題点について討議するための時間をとる。治験実施中あるいは終了後のいずれの時期においても、監査・査察を行う可能性がある。

11.6 記録の保管

必須文書は規制当局の要請に応じて速やかに提示できるように適切に保管する。

被験者（病院）の文書は、各国の規制に従い、治験実施医療機関が認容する最長期間保管しなければならない。治験実施医療機関の記録の保管規定が、治験依頼者が求める必要最小限の保管期間を満たさない場合、その期間の原資料の保管について代替手段をとらなければならない。

治験責任医師及び治験実施医療機関は、記録の保管に変更がある場合（例えば、移転あるいは所有権の移譲）、治験依頼者に通知する。

ISF は、治験依頼者の承認なしに破棄してはならない。

記録の保管に関する取決めは、治験責任医師あるいは治験実施医療機関との契約に含める。

12. 治験の中止

治験依頼者は、以下の理由（ただし、以下に限定しない）により、いつでも治験（又は治験の一部、すなわち投与群、用量ステップ、治験実施医療機関など）を中止できる。

- ベネフィットに対するリスクの割合が、以下の例示等により、認容できないと判断された場合
 - 本治験の安全性の知見（例えば、重篤な有害事象）
 - 中間解析の結果
 - 並行して実施中の治験の成績
 - 並行して実施中の非臨床試験の成績（例えば、毒性、催奇形性、がん原性又は生殖毒性試験）
- 本治験に実施上（例えば、被験者の組入れ状況、中止・脱落率、データの品質、治験実施計画書の遵守）の問題があり、本治験が妥当な期間内に完了しないと考えられる場合

治験責任医師は、各治験実施医療機関において、いつでも治験を中止できる。

治験を中止する場合には、以下の対応をとる。

- あらかじめ、関係者間（治験責任医師及び治験依頼者）で協議した上で中止する。中止に関する最終決定は、文書化する。
- 各国の関連法規に従い、必要な報告先（例えば、IEC/IRB、規制当局、治験実施医療機関、治験実施医療機関の長）に通知する。
- すべての治験資料（治験実施医療機関で保管すべき文書を除く）を治験依頼者に返却する。その他のすべての文書は、治験依頼者から廃棄可能の連絡を受けるまで、治験責任医師が保管する。
- 治験の一部を中止する場合、治験参加中及び治験終了後の追跡調査中の被験者については、倫理面に配慮する。

個々の被験者における治験の中止の詳細は 6.4.1 項を参照のこと。

13. 倫理的配慮及び法規の遵守

13.1 治験組織

治験依頼者の医学専門家

氏名： ██████████
住所： Muellerstrasse 178
13353 Berlin, Germany
電話番号： ██████████

治験調整医師

氏名： ██████████
住所： ██████████
██████████ United States

氏名： ██████████
住所： ██████████
██████████ Belgium

本項に記載していない治験関係者は、必要に応じて別途作成するリスト（本治験実施計画書には含めない）にすべて記載する。このリストは、必要に応じて随時更新する。治験実施医療機関に関わる簡略化した治験組織のリストは、各治験実施医療機関の ISF に保管する。

本治験実施計画書では、治験実施医療機関の治験責任医師あるいは資格のある、訓練され、委任された個人のことを治験担当医師と記載する。

治験実施医療機関の治験責任医師は、当該医療機関での被験者の組入れ開始前に治験実施計画書の合意文書に署名し、規制当局や治験審査委員会、治験依頼者等から必要な承認を得ること。同様に、治験実施計画書のすべての改訂版についても当該医療機関で適用される前に、治験責任医師は合意文書に署名し、上述した必要な承認を得ること。

すべての治験実施医療機関と治験責任医師の一覧は、必要とされるすべての署名文書と共に、治験依頼者が管理する。

本治験の治験依頼者は、本治験実施計画書の表紙に記載しているが、各国の関連法規に従い、必要に応じ、実施国における治験依頼者を定める（日本における治験依頼者は、バイエル薬品株式会社である）。

13.1.1 独立データモニタリング委員会

定期的にデータを審査する委員会を通じて、リスク／ベネフィット評価に関し被験者の継続的な安全性を確保するために、独立データモニタリング委員会（DMC）を設置する。DMCは予定した中間解析からの結果を評価し、治験の継続／中止に関する正式な勧告を与え、治験の全体的な完全性の維持を確保するために、治験の実施状況をモニターする。治験継続に関する勧告は、毎回の安全性データ評価における安全性の検討から導く。当該委員会には、少なくとも3名の独立した腫瘍科医及び1名の独立した統計家を含める。データ評価会議は、別途作成されるDMCの手順書に従い定期的開催される。治験への組入れは、予定されるDMCの会議を通じて継続される。リスク／ベネフィット評価に基づく治験の中止、治験実施計画書の改訂、被験者の組入れの保留、被験者の組入れの中止に関する判断は、DMCからの勧告を治験依頼者が評価した後に行う。安全性評価会議はDMCの手順書に従って開催される。安全性又はOSの評価項目に基づく、治験の終了又は被験者組入れの終了に関する判断は、DMCからの勧告をバイエル社が評価した後に行う。

DMCはPKを含む安全性評価も見直す。これは最初の20例が無作為割付けされ、少なくとも1サイクルのドセタキセルを投与した後に行う。BAY 1841788（darolutamide）及びドセタキセルについて非臨床で認められた機序及び既知の安全性プロファイル、管理可能と予想される併用による毒性に基づくこの評価の間も、治験担当医師、被験者及び治験依頼者の盲検性を維持する（3.3項参照）。したがって、この最初の20例に関する安全性評価の間も、ドセタキセル+ADTのみの投与に比ベドセタキセル+ADTにBAY 1841788（darolutamide）を上乗せすることで予測できない／過剰な毒性が認められない限り、被験者の組入れを継続する。これらが認められた場合は、DMCによる安全性評価が完了するまで被験者の組入れを保留する。ドセタキセル+ADTに対するBAY 1841788（darolutamide）の上乗せ治療の経験がないことから、無作為割付けされ、少なくとも1サイクルのドセタキセルの投与を受けた最初の20例の被験者に次いで、被験者の安全性を確保するための更なる安全性評価を、異なる被験者集団について実施することもある。評価の詳細はDMCの手順書に記載する。

13.2 資金提供及び利益相反状況の開示

資金提供

本治験の資金は治験依頼者により提供される。

利益相反状況の開示

本治験において被験者の治療又は評価に直接関わる治験担当医師（治験責任医師又は治験分担医師を含む）は、関連するすべての法的要件に従い、利益相反状況を開示する。すべての関連資料は Trial Master File に保管する。

13.3 倫理的配慮及び法規を遵守した治験の実施

本治験実施計画書に記載する治験の実施、評価及び記録に関する手順は、治験依頼者及び治験担当医師が GCP 並びにヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守するように定められている。また、同時に各国の関連法規も遵守して治験を実施する。

治験開始前に、GCP 及び各国の関連法規、機関に従い、治験に参加しているすべての治験実施医療機関あるいは参加国に対する IEC/IRB からの承認文書を入手する。また、治験期間の延長、治験実施計画書の変更又は治験契約の更新が必要な場合には、IEC/IRB の承認を受け、その通知を治験依頼者に転送する。責任者（例えば、IEC/IRB、治験実施医療機関の長）は、要請があった場合、審議・採決に関わった IEC/IRB の委員リストと、IEC/IRB が GCP 及び関連法規に従って組織、運営されている内容の文書を治験依頼者に提供しなければならない。

治験実施のすべての側面において、本治験実施計画書に示すすべての事項を厳守する。治験担当医師は、本治験実施計画書に記載されている手順を修正・変更してはならない。

治験実施計画書を変更する場合は、治験依頼者及び治験責任医師の事前の合意が必要である。ただし、被験者の緊急の危険を回避するためのものである場合は、治験責任医師は、IEC/IRB 又は治験依頼者による承認の前に、治験実施計画書の逸脱又は変更を行うことができる。その際には、逸脱又は変更の内容及び理由、並びに治験実施計画書の改訂が必要な場合にはその案を、早急に治験依頼者及び治験実施医療機関の長又は IEC/IRB に提出する。治験担当医師は治験実施計画書からのすべての逸脱の内容を記録する。

治験全体又は治験の一部の中止についての詳細は 12 章を参照のこと。

13.4 被験者への説明及び同意

治験依頼者又は治験実施医療機関が提供する同意説明文書（同意書を含む）には、治験に関わるすべての情報を要約する。治験依頼者は同意説明文書の見本を、本治験実施計画書とは別の文書として提供する。

治験担当医師及び指名された者は、被験者を本治験に組入れる前（すなわち、被験者となるべき者を選定するために実施する検査及び手順の前、あるいは本治験のためのデータを本治験の所

定の書式に記録する前)に、同意説明文書に基づき、各被験者あるいは代諾者又は法定代理人(被験者が法的保護下にある場合)に対して治験に関連するすべての事項を説明する。

治験担当医師は、IEC/IRB から文書により承認を得ている旨を説明すること。

被験者あるいは代諾者又は法定代理人には、中止に関する以下の項目を説明する。

- 被験者はいつでも理由を求められることなく治験の参加を取りやめる権利を有し、参加を取りやめることにより不利益な扱いを受けない。
- 9.2 項の来院の説明で明記しているとおり、被験者の同意は、同意撤回後に実施する治験終了時検査も対象とする。
- 中止時まで収集した被験者のデータは保管し、統計解析計画書に従い統計学的に解析する。
- 中止前に収集した試料に基づいた被験者固有のデータが中止後に分析されることがある(画像の読取、血液、尿、組織などの生体学的試料の分析等)。これらのデータも保管し、統計解析計画書に従い統計学的に解析する。被験者は、この中止後データの分析及び処理に対する同意を撤回する権利がある。このためには、被験者はこれに対応する同意撤回書に署名する必要がある、そうでない場合、被験者の口頭による同意撤回は当該被験者の原資料に記録する。

治験中いずれかの時点で被験者より同意撤回の申し出があった場合、治験担当医師は治験のアクティブフォローアップ期及び長期フォローアップ期について被験者と話し合う。同意撤回は当該被験者の診療録に記録すること。

被験者あるいは代諾者又は法定代理人には、質問する十分な時間と機会を与える。

被験者あるいは代諾者又は法定代理人が、その自由意思により同意書に署名して治験への参加に同意した場合にのみ、被験者は本治験に参加することができる。説明を行った治験担当医師もこの同意書に署名し、日付を記入する。被験者あるいは代諾者又は法定代理人は、署名され、日付が記入された同意書の写しを受け取る。

署名された同意書は ISF、あるいは、各国の規制に従い、治験実施医療機関の診療録等に保管する。

同意を取得したその日に治験のための検査・観察が行われた場合は、同意取得が当該検査・観察を開始する前に行われた事実が治験の記録又は被験者の診療録等において明確になっていなければならない。

被験者が署名することができない場合、公正な立会人（治験依頼者又は治験担当医師とは無関係な者）を立ち会わせて上で、口頭による同意を得ることができる。この場合、説明を行った治験担当医師及び立会人が同意書に署名すること。

同意の意思に影響を与えるような重要な情報が新たに得られた場合、あるいは同意説明文書の内容の変更を伴う治験実施計画書の改訂が行われた場合、被験者あるいは代諾者又は法定代理人へ提供する同意説明文書を改訂する。治験担当医師は、被験者あるいは代諾者又は法定代理人にその情報を速やかに伝え、改訂した同意説明文書への署名により治験参加の意思を確認したい旨を伝える。同意説明文書のいかなる改訂も、あらかじめ IEC/IRB の承認を得るものとする。

13.5 公表に関する取決め及びデータの使用

治験依頼者は、本治験実施計画書に関する情報をインターネット上の「www.clinicaltrials.gov」に公開する。

本治験で得られたデータ及び結果の知的所有権はすべて治験依頼者に属する。治験依頼者は、規制当局への申請や他の治験担当医師への開示にこれらのデータ及び結果を使用する。

治験依頼者は、関連法規又は規制に従い本治験の結果を公表する。治験依頼者は、実施するすべての治験の結果の公表に関与する。

本治験の終了後、治験担当医師は結果を公表する権利を有している。治験担当医師は所属する治験実施医療機関で得られた治験データを科学的目的で自由に利用できるが、発表原稿は事前に治験依頼者から書面による同意を得なければならない。治験担当医師は、契約書で規定されている期間内に発表原稿案を治験依頼者に送付しなければならない。治験依頼者は、原稿を迅速に検討し、治験担当医師とその内容について協議し双方合意の最終原稿とする。

13.6 被験者の健康被害に対する補償／保険

治験依頼者は、各国の関連法規に則り、本治験を対象とした保険に加入している。

13.7 被験者の秘密保持

被験者を特定するすべての記録は保護し、関連法規又は規制が適用される範囲において開示することはない。

被験者の氏名は治験依頼者に提供しない。CRF には被験者識別番号のみを記録する。その他の書類（例えば、病理所見報告書）に被験者の氏名が記載されている場合、治験担当医師は、書類に記載された氏名を判読できないようにした上で、その写しを治験依頼者に提供する。コンピュータ上の治験情報は、各国のデータ保護に関する法規に従って保管する。収集した情報を検

証するために治験依頼者、IEC/IRB 又は規制当局が診療録等を調査する場合があること、また、調査の際に得られるすべての個人情報に厳重に保護し、各国のデータ保護に関する法規に従って取り扱われることについて、被験者に同意説明文書により説明する。

治験結果を公表する場合であっても、被験者の身元を特定できる情報は保護する。

治験責任医師は、被験者を特定するための一覧表を保管する。

14. 参考文献

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374–403.
2. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46(4):765–81.
3. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, Center MM, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(23):1672–94.
4. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Prostate [Internet]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
5. Brandon Bernard, Christopher J Sweeney. Management of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Curr Urol Rep*. 2015;16:14.
6. Bobby C. Liaw, Jeffrey Shevach, William K. Oh. Systemic Therapy for the Treatment of Hormone-Sensitive Metastatic Prostate Cancer: from Intermittent Androgen Deprivation Therapy to Chemotherapy. *Curr Urol Rep*. 2015;16:13.
7. Loana B. Valenca, Christopher J. Sweeney, Mark M. Pomerantz. Sequencing current therapies in the treatment of metastatic prostate cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2015;41:332–40.
8. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1596–605.
9. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(2):467–79.
10. Mohler JL, Kantoff PW, Armstrong AJ, Bahnson RR, Cohen M, D'Amico AV, et al. Prostate cancer, version 2.2014. National Comprehensive Cancer Network. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(5):686–718.

11. Bernard B, Sweeney CJ. Management of metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Curr Urol Rep.* 2015;16(3):14.
12. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet.* 2000;355(9214):1491–8.
13. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001526.
14. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for subjects with advanced prostate carcinoma. *Cancer.* 2002;95(2):361–76.
15. Vis AN, Schroder FH. Key targets of hormonal treatment of prostate cancer. Part1: the androgen receptor and steroidogenic pathways. *BJU Int* 2009;104:438–48.
16. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011 Nov;65(11):1180–92.
17. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet.* 2010;376:1147–54.
18. Karim Fizazi, Howard I Scher, Arturo Molina, Christopher J Logothetis, Kim N Chi, Robert J Jones, John N Staffurth, Scott North, Nicholas J Vogelzang, Fred Saad, Paul Mainwaring, Stephen Harland, Oscar B Goodman Jr, Cora N Sternberg, Jin Hui Li, Thian Kheoh, Christopher M Haqq, Johann S de Bono, for the COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13:983–92.
19. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368:138–48.
20. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1187–97.
21. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371:424–33.
22. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:411–22.
23. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213–23.
24. Voskoboynik M, Staffurth J, Malik Z, Sweeney C, Chowdhury S. Charting a new course for prostate cancer? – currying favor for docetaxel in hormone-sensitive metastatic prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014;14(11):1253–6.

25. Sweeney, JCO 2014; 32. Abstract LBA2.
26. James ND, Spears MR, Clarke NW et al. Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the “Docetaxel era”: data from 917 subjects in the control arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *European Urology*. 2015;67(6):1028–38.
27. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476). *J Clin Oncol*. 2015;33 suppl:abstr 5001.
28. Cella D, Rosenbloom SK, Beaumont JL, Yount SE, Paul D, Hampton D, et al. Development and Validation of Eleven Symptom Indexes to Evaluate Response to Chemotherapy for Advanced Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(3):268–78.
29. Cleeland CS. The Brief Pain Inventory User Guide [Internet] 2009. Available from: www.mdanderson.org.
30. Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for subjects with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:1148–59.
31. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228–47.
32. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1402–18.
33. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v69–v77, 2015.
34. Lolli C, De Lisi D, Conteduca V, Gurioli G, Scarpi E, Schepisi G, et al. Testosterone levels and androgen receptor copy number variations in castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone or enzalutamide. *Prostate*. 2019;79(11):1211–1220.
35. FDA. Guidance for Industry. Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. 2009.

15. 治験実施計画書の改訂

15.1 改訂 2

改訂 2 は、2016 年 10 月 4 日付け改訂版である。

15.1.1 本治験の変更の概要

15.1.1.1 変更 1：新たに得られた薬物相互作用データ

In vitro データに加え、予備的な臨床試験結果に基づいて *in vivo* で P-gp 又は BCRP と BAY 1841788 (ODM-201) との相互作用が推察されることを明確化した。本治験実施計画書の本文を改訂し、薬物相互作用試験の予備的結果に言及するとともに、関連する併用薬の管理方法に関する提案を治験担当医師に示す。

根拠：薬物相互作用の臨床試験から新たに得られた情報及び、治験薬概要書改訂に従い、本治験実施計画書の本文を改訂し一致させた。

本変更により影響を受ける項：3.2.2 非臨床薬物動態及び代謝、3.2.4 薬物相互作用、3.2.5 BAY 1841788 (ODM-201) の臨床試験、8.1.2 併用可能治療及び併用可能薬。

15.1.1.2 変更 2：PK 解析の明確化

本治験実施計画書全体を通して、詳細な PK 解析の対象となる患者集団を定義する記述を改訂し明確化した。また、無作為化した全被験者を対象とした少数回の PK 用採血によるドセタキセルの解析に関する記述も改訂し、明確化した。

根拠：詳細な PK 解析の対象となる患者は、少なくとも 1 サイクルのドセタキセルの投与を受けていなければならないことを明確化するとともに、少数回の PK 用採血及びドセタキセルの追加解析（無作為化した全被験者を対象）の実施時期を明確化した。

本変更により影響を受ける項：3.2.4 薬物相互作用、3.3 本治験実施の根拠、5 治験のデザイン、7.1 治験薬、7.5 盲検化、9.1 治験スケジュール表、9.2.2.1 来院 1 (Day 1)、9.5.1 薬物の測定、9.5.2 薬物動態評価、10.2 解析対象集団、10.3.5 薬物動態、13.1.1 独立データモニタリング委員会。

15.1.1.3 変更 3：非蛋白結合（遊離）テストステロン分析の追加

本治験実施計画書全体を通して記述を改訂し、被験者 300 例の部分集団を対象とした非蛋白結合（遊離）テストステロン分析を追加した。

根拠：ADT 中の被験者ではテストステロン濃度が低いことが想定されるため、約 300 例の患者部分集団を対象として性ホルモン結合グロブリン (SHBG) 及びアルブミン濃度を測定し、非蛋白結合（遊離）テストステロンを算出する。この算出結果と非蛋白結合（遊離）テストステロン分析結果を比較する。約 300 例の患者部分集団のすべての被験者で非蛋白結合（遊離）テストステロンが測定できない場合に、この計算結果を使用する。

本変更により影響を受ける項：9.1 治験スケジュール表、9.2.1 スクリーニング期、9.2.2.2 来院2 及びそれ以降の来院 [12 週間 (±7 日) ごと]、9.2.3 アクティブフォローアップ期、9.6.3.1 安全性に関する臨床検査。

15.1.1.4 変更 4：管理上の変更

治験依頼者の担当者変更に伴い、治験依頼者の医学専門家を更新し、バイエル社の治験実施計画書テンプレートに従い 13.1 項に医学専門家及び治験調整医師の連絡先情報も追加した。

本変更により影響を受ける項：表紙、13.1 治験組織。

15.1.1.5 変更 5：その他の明確化と訂正

- 治験期間の概略図を更新した：「治験薬投与期」に更新し、ドセタキセルが治験薬投与期中に投与されることを明確化した（ただし、翻訳版は「治験薬投与期」から変更はなく修正はない）。
- バイエル社の治験実施計画書テンプレートに従い見出しに「その他の安全性」を追加したが、内容に変更はない。

本変更により影響を受ける項：5 治験のデザイン、9.6.3 その他の安全性。

15.1.2 治験実施計画書本文の変更

改訂 2 で行った治験実施計画書本文の変更は、改訂 2 の 15.1.2 項に示す。

15.2 改訂 5

改訂 5 は、2018 年 2 月 12 日付け改訂版である。

15.2.1 本治験の変更の概要

15.2.1.1 変更 1：新たに得られた薬物相互作用データ

本文を変更し、薬物相互作用試験の結果を含めるとともに、関連する併用薬の管理方法のガイドダンス（CYP3A4 の強力な又は中等度の誘導剤との併用投与は避ける）を治験担当医師に示す。CYP3A4 の強力な又は中等度の誘導剤の一覧も添付資料として示した。

根拠：臨床試験（17726 試験）の結果に基づくと、CYP3A4 及び P-gp の強力な阻害剤並びに CYP3A4 の強力な誘導剤は、BAY 1841788 (darolutamide) の PK に影響を及ぼす。しかしながら、CYP3A4 又は P-gp の強力な阻害剤との併用投与による BAY 1841788 (darolutamide) の血漿中濃度の上昇は臨床的に意義のあるものではなかった。一方、CYP3A4 の強力な又は中等度の誘

導剤を BAY 1841788 (darolutamide) と反復投与後に併用投与すると、BAY 1841788

(darolutamide) の血漿中濃度が低下すると予想される。したがって、CYP3A4 の強力な又は中等度の誘導剤との併用投与は避ける。

本変更により影響を受ける項：略語の一覧、3.2.4 薬物相互作用、8.1.2 併用可能治療及び併用可能薬、16.5CYP3A4 の強力な又は中等度の誘導剤の一覧¹。

15.2.1.2 変更 2：用法・用量の表現の変更

本治験実施計画書全体を通して、治験薬の用法・用量に関する記述を変更し統一した：600 mg (300 mg、2錠/1回) を 1 日 2 回、食後投与、1 日総投与量 1200 mg。

治験薬を服用し忘れた場合の指示を追加した：治験薬の服用時刻が遅れた場合は、予定された服用時間後 6 時間以内にその分の治験薬を服用することは可能である。

根拠：開発プログラム全体を通して、BAY 1841788 (darolutamide) の用法・用量に関する記述を統一した。また、服用し忘れた場合の対処に関する指示が本治験実施計画書から抜けていた。

本変更により影響を受ける項：2 概要、5 治験のデザイン、7.1 治験薬、7.4.1 治験薬の用量調節。

15.2.1.3 変更 3：ドセタキセルの用量及び投与法の明確化

ドセタキセルを各治験実施医療機関の標準診療に従って投与する可能性（製品概要に示されるレジメンと異なる場合）を本治験実施計画書から取り除き、各国/地域の処方情報を参照するというガイダンスも削除した。ドセタキセルは、用量 75 mg/m² で、1 時間で静脈内持続投与し、3 週間ごとに 6 サイクル繰り返す。治験担当医師の判断で、医学的理由により 1 時間以上かけて投与してもよい。ドセタキセルのサイクル 1 は、無作為割付け後 6 週間以内ではなく、治験薬投与開始後 6 週間以内に行うことを明確化した。前投与の指示の根拠も明確化した。

根拠：前投与、ドセタキセルの用量及び投与スケジュールは製品概要に従わなければならないこと、ドセタキセルは治験薬投与開始後にのみ投与できることを明確化した。

本変更により影響を受ける項：7.1 治験薬、7.4.2 基礎治療の用量及び投与法、7.4.3 ドセタキセル基礎治療の用量調節、9.1 治験スケジュール表、9.2.2.1 来院 1 (Day 1)。

¹ 新たな添付資料を追加

15.2.1.4 変更 4：ドセタキセルの各投与サイクル前に実施する臨床検査についてのガイダンス

ドセタキセルの各投与サイクル前に実施する臨床検査の一覧を本治験実施計画書に追加した。ドセタキセルは、通常の血液学的検査及び生化学的検査の結果が得られた後にのみ投与できると、検査結果は規定外の血液学的検査及び生化学的検査の eCRF で報告しなければならないことを明確化した。

根拠：安全性に関する臨床検査の詳細なガイダンスを示し、ドセタキセルの製品概要に示されている要件に合わせた。

本変更により影響を受ける項：7.4.3 ドセタキセル基礎治療の用量調節、9.1 治験スケジュール表、9.2.2.1 来院 1 (Day 1)、9.2.5 規定外来院、9.6.3.1 安全性に関する臨床検査。

15.2.1.5 変更 5：軟部組織／内臓の病変に関する明確化

軟部組織病変と内臓病変の評価は、同一の放射線学的方法で行い、RECIST 規準によって判定することを明確化した。

根拠：明確化と本治験実施計画書全体にわたる一貫性を保った。

本変更により影響を受ける項：9.2.2.3 治験薬投与期における胸部、腹部及び骨盤の CT/MRI 検査並びに骨スキャンの要件、10.3.2 有効性の副次変数。

15.2.1.6 変更 6：無作為割付け及び来院 1 の許容期間

本治験実施計画書を変更し、無作為割付けは ICF への署名から 28 日以内に行わなければならないこと、スクリーニング期の終了時点で被験者を無作為割付けすることを記述した。さらに、来院 1 (Day 1) での手順の許容期間を調整し、来院 1 で予定された手順は、±3 日ではなく無作為割付け後+3 日に行うことができることを明確化した。

明確化のために変更した。

本変更により影響を受ける項：9.1 治験スケジュール表、9.2 来院、9.2.1 スクリーニング期、9.2.2.1 来院 1 (Day 1)、9.5.1 薬物の測定。

15.2.1.7 変更 7 : ADT の LHRH アンタゴニストから LHRH アゴニストへの切り替えの禁止

ADT の LHRH アンタゴニストから LHRH アゴニストへの切り替えを併用禁止治療及び併用禁止薬のリストに追加した。ADT の LHRH アゴニストから LHRH アンタゴニストへの切り替えは、治験薬投与期間中は許容されることも明確化した。

根拠：ADT の LHRH アンタゴニストから LHRH アゴニストへの切り替えは、再燃反応を引き起こし、被験者の安全性及び放射線学的評価に影響を及ぼす可能性があるため禁止する。反対に LHRH アゴニストから LHRH アンタゴニストへの切り替えは許容される。

本変更により影響を受ける項：8.1.2 併用可能治療及び併用可能薬、8.1.3 併用禁止治療及び併用禁止薬。

15.2.1.8 変更 8 : 来院 1 で実施できなかった場合の他の来院における薬理遺伝学的試験用の全血検体採取

薬理遺伝学的試験用の全血検体は、薬理遺伝学的試験の ICF に署名した被験者から来院 1 で採取するのが望ましい。しかし、本治験実施計画書を変更し、来院 1 で実施できなかった場合、治験薬投与期間中のその他の来院で採取することができることとした。

根拠：薬理遺伝学的試験用の検体採取の完全性を確保するため、各血液検体の採取タイミングの柔軟性を高めた。

本変更により影響を受ける項：9.1 治験スケジュール表、9.2.2.2 来院 2 及びそれ以降の来院 [12 週間 (±7 日) ごと]、9.7.1.4 全血からの遺伝的バイオマーカー解析。

15.2.1.9 変更 9 : 緊急事態ではない場合の盲検解除の禁止

病勢進行は通常、緊急事態ではない。そのため、次治療を決定するためにのみラベルの盲検解除を行うことはできないことを明確化した。

根拠：緊急事態ではない場合の盲検解除はできないことを明確化した。

本変更により影響を受ける項：7.5 盲検化。

15.2.1.10 変更 10 : PK 用検体採取の明確化

少数回の採血による PK 解析のための追加血液検体は、詳細な PK 解析部分集団に属さない被験者から、ドセタキセルのサイクル 1 以降に 2 回採取できることを明確化した。

根拠：少数回の採血による PK 解析のための血液検体採取に関する明確な指示を治験実施医療機関に提供するため。

本変更により影響を受ける項：9.1 治験スケジュール表、9.5.1 薬物の測定。

15.2.1.11 変更 11：安全性に関する臨床検査の明確化

スクリーニング時に、PSA 用血液検体を無作為割付け前 28 日以内に採取できることを本治験実施計画書本文で明確化した。

根拠：スクリーニング期の安全性に関する臨床検査のタイミングについて明確な指示を提供するため。

本変更により影響を受ける項：9.6.3.1 安全性に関する臨床検査。

15.2.1.12 変更 12：治験薬名称の変更

INN に darolutamide が記載されたことに伴い、オリオン社の薬剤名 (ODM-201) を本治験実施計画書全体にわたって darolutamide に置き換えた。さらに、darolutamide のジアステレオマー及び代謝物に対するオリオン社コードを本文書全体にわたって「用語の定義」の下の表に示すように慣用名で置き換えた。

本変更により影響を受ける項：用語の定義²、本文書全体（改訂した項は治験実施計画書の本文に示されていない）。

15.2.1.13 変更 13：担当者の変更

治験依頼者の医学的責任者を担当者の変更に伴い変更した。

本変更により影響を受ける項：治験依頼者の医学的責任者の署名。

15.2.1.14 変更 14：その他の明確化と訂正

- 9.7.1.4 項のタイプミス（文が不完全）を訂正した。
- 略語の一覧に記載されている AUC(0-x)の説明を訂正した。
- 9.2.1 項の「承認」を「同意」に変更し、バイエル社が指定する担当者が、各被験者の適格性に対して書面による同意を与えることを明確化した。この変更は他の治験文書と用語の統一を図るために行った。

² 新しい項を追加

- 医療資源の利用に関する記述を統一した（「資源の利用」を「医療資源の利用」に変更した）。
- 混乱を避けるため、Source Document Checklistに関連する記述から「本治験実施計画書には含まれない」を削除した。

本変更により影響を受ける項：略語の一覧、9.2.1 スクリーニング期、9.2.3 アクティブフォローアップ期、9.7.1.4 全血からの遺伝的バイオマーカー解析、9.7.2 医療資源の利用、11.1 データの記録。

15.2.2 治験実施計画書本文の変更

改訂5で行った治験実施計画書本文の変更は、別途、変更履歴付き版で示す。

15.3 改訂6

改訂6は、2019年12月10日付け改訂版である。

15.3.1 本治験の変更の概要

項	変更の説明	根拠
<p>2 概要</p> <p>8.2 治験終了後の治療</p> <p>9.1 治験スケジュール表</p> <p>9.2.2.2 来院2及びそれ以降の来院 [12週間（±7日）ごと]</p> <p>9.2.3 アクティブフォローアップ期</p> <p>9.2.4 長期（生存確認）フォローアップ期</p>	<p>本治験の主要解析時に BAY 1841788 (darolutamide) を投与中である被験者に向け、別のプログラムにおいて BAY 1841788 (darolutamide) の投与を継続する選択肢を追加した。</p> <p>プラセボを投与中の被験者は、投与を中止し、治験を終了する。</p>	<p>本治験において BAY 1841788 (darolutamide) を投与中である被験者が、治験終了の際に BAY 1841788 (darolutamide) の投与を継続できるようにするため。</p> <p>プラセボ群の被験者は、無作為割付け後にドセタキセルの6サイクル投与による標準診療を受けている。病勢進行が認められた場合、患者の最善の利益におけるその後の治療の決定は治験担当医師の判断で行う。</p>
<p>2 概要</p> <p>5 治験デザイン</p>	<p>2 回目の中間解析のデータベースカットオフ日時点及び以降の追加解析前に生存していると考えられるすべての被験者におい</p>	<p>生存データが最新であることを保証するため。</p>

<p>9.1 治験スケジュール表</p> <p>9.2.5 規定外来院</p>	<p>て生存状況の確認を追加で行うことを追記した。</p>	
<p>3.2.4 薬物相互作用</p>	<p>BAY 1841788 (darolutamide) の薬物相互作用に関する詳細情報を削除し、代わりに BAY 1841788 (darolutamide) の最新版の治験薬概要書を参照するよう記載した。</p> <p>本治験のデータにより、ドセタキセルの PK に対する BAY 1841788 (darolutamide) の重大な影響は示されなかったことを反映するよう本項を更新した。</p>	<p>薬物相互作用に関する最新データは、BAY 1841788 (darolutamide) の治験薬概要書で参照することができる。</p> <p>ドセタキセルの PK に対する BAY 1841788 (darolutamide) の影響に関する情報を、利用可能な盲検結果及び DMC による評価に基づいて更新した。</p>
<p>8.1.2 併用可能治療及び併用可能薬</p> <p>16.5 CYP3A4 の強力な誘導剤の一覧</p>	<p>a) P-gp 及び BCRP の強力な阻害剤を慎重に使用する旨のガイダンスを削除した。</p> <p>b) P-gp 又は BCRP の高感度な基質となる医薬品は、BAY 1841788 (darolutamide) と慎重に併用投与する旨のガイダンスを削除した。</p> <p>c) 主に CYP3A4 酵素により代謝される併用薬を被験者に投与する場合、治療効果が減弱する徴候について観察する旨のガイダンスを削除した。</p> <p>d) CYP3A4 の中等度の誘導剤の併用投与は避けることが推奨されるという記述を削除した (CYP3A4 の強力な誘導剤のみ併用投与は避ける必要がある)。</p> <p>e) 患者における基質の曝露量増加による徴候や症状について注意深く観察する旨のガイダンスを更新し、基質</p>	<p>a) CYP3A4、P-gp 及び BCRP の強力な阻害剤であるイトラコナゾールを用いた 17726 試験の結果、BAY 1841788 (darolutamide) の PK に対する臨床的に意義のある影響は示されなかった。</p> <p>b) P-gp の高感度な基質としてダビガトランエテキシラートを用いた 18860 試験の結果に基づき、P-gp トランスポーターに対する BAY 1841788 (darolutamide) の影響は認められない。BCRP に対する BAY 1841788 (darolutamide) の影響は、ロスバスタチンを用いた 17723 試験に基づいて詳細に説明されている。</p> <p>c) CYP3A4 の高感度な基質としてミダゾラムを用いた 18860 試験の結果に基づき、BAY 1841788 (darolutamide) の CYP3A4 に対する阻害作用は軽微であり、臨床的に意義のあるものとはみなされない。</p> <p>d) 最近の結果により、BAY 1841788 (darolutamide) の曝露量応答関係が確立され、600 mg 1 日 2 回</p>

	に OATP1B1 及び OATP1B3 も含めた。	<p>の全曝露量範囲及びこの範囲を下回る曝露量でもフラットな関係（最大の PSA 奏効）が示された。このため、BAY 1841788（darolutamide）の曝露量が 50% 減少（CYP3A4 の誘導剤による）しても、PSA に対する強力な効果があると考えられる。したがって、CYP3A4 の中等度の誘導剤の使用は許容するよう変更した。</p> <p>e) OATP1B1 及び OATP1B3 に関する新たな <i>in vitro</i> データにより、これらの基質に対する BAY 1841788（darolutamide）の影響は臨床的意義を持つ可能性があることが示された。</p>
9.6.1.3 有害事象の評価及び記録	有害事象の報告に関するガイドランスを修正し、病勢進行は有害事象として報告する必要はないが、関連する徴候や症状は有害事象として記録する必要があることを明確化した。	明確化のための変更を行った。
<p>9.1 治験スケジュール表</p> <p>9.2.1 スクリーニング期</p> <p>9.2.2.2 来院 2 及びそれ以降の来院 [12 週間（±7 日）ごと]</p> <p>9.2.3 アクティブフォローアップ期</p> <p>9.6.3.1 安全性に関する臨床検査</p>	部分集団の被験者において総テストステロン及び遊離テストステロン値を追加評価する時点で EOT 来院時を追加した。	新たに得られた科学的データにより、病勢進行（治験薬投与の中止に至る可能性が高い）時での遊離テストステロン値の評価は、有効性評価項目と関連づけて分析する価値があることが示されている（34）。
9.8 治験の手順及び測定項目の適切性	以下のとおり、明確化及び修正を行った。	明確化及び一貫性のための修正を行った。

<p>10.3.2 有効性の副次変数</p> <p>10.3.4 その他の探索的変数</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MedDRA の版番号を削除した。 • 「鎮痛薬の使用」を「オピオイドの使用」に変更した。 • 「PSA 無増悪期間」の定義を明確化した。 • 誤字を修正した。 	
<p>表紙</p> <p>治験依頼者の医学的責任者の署名</p> <p>13.1 治験組織</p>	<p>治験依頼者の医学専門家及び医学的責任者を変更した。</p>	<p>事務的な変更。</p>
<p>15.1.2 治験実施計画書本文の変更</p>	<p>治験実施計画書の改訂 2 に関する変更前と変更後の詳細な比較の記述を、該当する治験実施計画書の改訂の参照先と置き換えた。</p>	<p>読みやすくし、治験実施計画書の複雑さを軽減するため。</p>

15.3.2 治験実施計画書本文の変更

改訂 6 で行った治験実施計画書本文の変更は、別途、変更履歴付き版で示す。

15.4 改訂 7

改訂 7 は、2020 年 5 月 26 日付け改訂版である。

15.4.1 本治験の変更の概要

項	変更の説明	根拠
<p>2 概要</p> <p>5 治験のデザイン</p> <p>9.1 治験スケジュール表（脚注 v）</p> <p>9.2.5 規定外来院</p> <p>10.3.1 有効性の主要変数</p> <p>10.5 中間解析の計画</p> <p>13.1.1 独立データモニタリング委員会</p>	<p>計画されていた 2 回目の中間解析は実施しない。</p>	<p>COVID-19 パンデミックにより、治験実施医療機関での治験手順の実施及びデータ収集に影響が出ているため、正式な解析を行なうのに必要なデータ品質を確保できないリスクが極めて高いと考えられる。したがって、2020 年後半に実施が予定されていた 2 回目の中間解析は実施しないこととした。</p> <p>その結果、中止となった 2 回目の中間解析と最終解析で有効性の α は分割しない。この変更は、DMC による定期的な安全性評価に影響しない。</p>
<p>9.7.1 バイオマーカーの評価</p>	<p>バイオマーカーの解析及び報告について明確化した。</p>	<p>バイオマーカー解析を主試験の SAP に含めることを可能とし、治験実施計画書の他の記載事項と合わせるため。</p>
<p>10.3.2 有効性の副次変数</p>	<p>副次評価項目の順位付けに関する文章を追記した。</p>	<p>第 1 種の過誤の制御に副次評価項目の順位付けが含まれることを明確化するため。</p>
<p>10.5 中間解析の計画</p>	<p>無益性の中間解析及び最終解析の中止基準には、実際のイベント数に基づき、β 消費関数を用いる。</p>	<p>2 回目の中間解析が中止となったため、α 消費に関する文書を削除した。</p> <p>明確にするため β 消費に関する文章を追記した。</p>

15.4.2 治験実施計画書本文の変更

改訂 7 で行った治験実施計画書本文の変更は、別途、変更履歴付き版で示す。

15.5 改訂 8 : 国特有の変更 (日本のみ適応)

改訂版の全般的な根拠 :

本治験実施計画書改訂の主目的は、本治験が Primary Completion に到達した後、参加を継続する被験者の負担を最小限にすることである。本治験における手順を最小限に抑えることで、被験者の治験継続の機会と安全性を保証する。この改訂版は、BAY 1841788 (darolutamide) を投与している日本人被験者にのみ適用される。本治験の結果とは関係なく、治験責任医師が当該被験者に有益であると判断した場合、Bayer 社は日本人被験者に治療継続の機会を提供する。

15.5.1 変更の概要

変更の内容及び根拠の要約を下表に示す。

項番号及び標題	変更の内容	根拠の要約
概要	「治験方法」に追記した。	本治験の主要解析後に別途実施されるプログラムへの移行及び利用可能性について明記する。
5. 治験のデザイン	「治験の終了」に追記した。	日本人被験者に対する治療継続の機会を示した記載と、BAY 1841788 (darolutamide) 投与を継続する別のプログラムに移行した被験者の評価スケジュールを示した新たな表 (表 9-2) への参照を追加する。
8.2 治験終了後の治療	「本治験の主要解析後」に追記した。	本治験の主要解析後に別途実施されるプログラムへの移行及び利用可能性について明記する。
9.1 治験スケジュール表	新たな表 (表 9-2) を追加した。	Primary Completion による盲検解除後に簡略化されるスケジュールを示すため、新たな評価スケジュール表を追加する。
9.2.2.2 来院 2 及びそれ以降の来院 [12 週間 (±7 日) ごと]	手順の記載に文を追加した。	Primary Completion による盲検解除後の新たな評価スケジュール (表 9-2) を参照する文を追加する。
9.2.2.3 治験薬投与期における胸部、腹部及び骨盤の CT/MRI 検査並びに骨スキンの要件	手順の記載に文を追加した。	Primary Completion による盲検解除後は定期的な CT/MRI 検査は不要であることを明記し、新たな評価スケジュール (表 9-2) を参照する記載を追加する。

9.2.3 アクティブ フォローアップ期	「投与終了時来院」に追記した。	Primary Completionによる盲検解除後の新たな評価スケジュール（表 9-2）を参照する記載を追加する。
9.7 その他の手順 及び変数	手順の記載に文を追加した。	Primary Completionによる盲検解除後は BPI-SF を収集しないことを明記し、新たな評価スケジュール（表 9-2）を参照する文を追加する。

15.5.2 治験実施計画書の記載の変更

本項では、当該改訂版の影響を受ける治験実施計画書のすべての項について詳細を示す。項の順序は、前版の治験実施計画書統合版の構成に従う。

追加された記載は下線によって示し、削除された記載は取り消し線によって示す。

前版の治験実施計画書統合版との整合性を保つために、変更されたすべての項に関する変更を示す。本治験の盲検解除後、別のプログラムが日本で利用可能になるまで、治験責任医師は簡略化された評価スケジュールに従うこと。

誤字・脱字の訂正等は示さない。

15.5.2.1 2 項：概要

治験方法	<p>本治験の主要解析後：</p> <p>BAY 1841788 (darolutamide) を投与中の被験者に対して、少なくとも特定の国で BAY 1841788 (darolutamide) が承認及び保険償還の対象となるまで、治験依頼者は別のプログラムにより BAY 1841788 (darolutamide) の投与を継続する。</p> <p><u>治験の結果とは関係なく、治験責任医師が当該被験者に有益であると判断した場合、Bayer 社は日本人被験者に治療継続の機会を提供する。日本で本治験の盲検が解除された後、直ちに別のプログラムが利用できない場合、BAY 1841788 (darolutamide) を投与中の日本人被験者は同意書に再度署名した後、簡略化された評価スケジュールに従って本治験を継続することができる。</u></p>
-------------	---

15.5.2.2 5 項：治験のデザイン

治験の終了

全参加国（EU 及び EU 以外）における全治験実施医療機関の最後の被験者の最終来院日を治験全体の終了日とする。

本治験は、BAY 1841788 (darolutamide) を投与中のすべての被験者が BAY 1841788 (darolutamide) の投与を継続するために別のプログラムに移行した（8.2 項参照）又はその他の

理由〔例：死亡、追跡不能、同意撤回（追加データの収集不可）〕により治験を中止した時点、及びプラセボを投与中のすべての被験者が投与を中止した時点で終了する。

BAY 1841788 (darolutamide) を投与中の被験者は、別のプログラムに移行するまで、最新版の治験実施計画書に規定するすべての検査・観察等及び来院に継続的に従うものとする。本治験の結果とは関係なく、治験責任医師が当該被験者に有益であると判断した場合、Bayer社は日本人被験者に治療継続の機会を提供する。日本で本治験の盲検が解除された後、直ちに別のプログラムが利用できない場合、BAY 1841788 (darolutamide) を投与中の日本人被験者は同意書に再度署名した後、簡略化された評価スケジュール（表 9-2 参照）に従って本治験を継続することができる。別のプログラムへの移行が可能となった被験者は、本治験における治験薬投与をそれ以上受けることができない。

15.5.2.3 8.2 項：治験終了後の治療

本治験の主要解析後：

- BAY 1841788 (darolutamide) を投与中の被験者に対して、少なくとも特定の国でBAY 1841788 (darolutamide) が承認及び保険償還の対象となるまで、治験依頼者は別のプログラムにより BAY 1841788 (darolutamide) の投与を継続する。治験の結果とは関係なく、治験責任医師が当該被験者に有益であると判断した場合、Bayer社は日本人被験者に治療継続の機会を提供する。日本で本治験の盲検が解除された後、直ちに別のプログラムが利用できない場合、BAY 1841788 (darolutamide) を投与中の日本人被験者は同意書に再度署名した後、簡略化された評価スケジュールに従って本治験を継続することができる。
- プラセボを投与中の被験者は、投与を中止し本治験を終了する。その後の治療は治験担当医師の判断で行う。
- アクティブフォローアップ期又は長期フォローアップ期の被験者は本治験を終了する。

15.5.2.4 9.1 項：治験スケジュール表

9.1 項に表 9-2 を追加した。

本改訂版では、Primary Completion による盲検解除後、安全性に関する評価のみを実施するように本治験の手順を簡略化している。盲検解除後は、EOT 来院でバイオマーカー評価用検体を採取しない。

表 9-2：Primary Completion による盲検解除後の評価スケジュール

手順	治験薬投与期	フォローアップ期	備考
	その後のすべての来院	EOT	

	<u>Week 12 (±7 日)</u> <u>及び 12 週間ごと</u>	<u>最終投与後</u> <u>30 (+7) 日以内</u>	
再同意取得	X ^a		
治験薬の交付/返却	X	X	
<u>バイタルサイン (体重を含む)</u>	X	X	
身体的所見	X		
<u>ECOG performance status</u>	X	X	
<u>安全性に関する臨床検査</u>	X	X	
<u>有害事象/重篤な有害事象の評価</u>	X	X	
<u>併用薬の確認</u>	X	X	

略語：ECOG = 米国東海岸癌臨床試験グループ、EOT = 投与終了時

a：簡略化した評価スケジュールの初回来院時に 1 回のみ、同意書に再度署名する。

15.5.2.5 9.2.2.2 項：来院 2 及びそれ以降の来院 [12 週間 (±7 日) ごと]

注：質問票に記入するすべての来院で、質問票は、治験関連のすべての手順又はその他の臨床的な検査又は手順活動を行う前に、来院の最初の時点で記入させる。Primary Completion による盲検解除後は、簡略化された評価スケジュールに従う (表 9-2 参照)。

15.5.2.6 9.2.2.3 項：治験薬投与期における胸部、腹部及び骨盤の CT/MRI 検査並びに骨スキャンの要件

軟部組織/内臓の病変の評価のための、胸部、腹部及び骨盤の造影 CT/MRI、並びに骨病変の評価のための骨スキャンを、ドセタキセル投与終了時（ドセタキセルの最終サイクルから 30 日以内）及びその後は 1 年ごとに行う。Primary Completion による盲検解除後は、これらの定期的な CT/MRI 及び骨スキャンは不要である (表 9-2 参照)。

さらに、胸部、腹部及び骨盤の造影 CT/MRI 検査並びに骨スキャンを、PSA 増悪、症候性の病勢進行、又は抗腫瘍療法の変更が認められた時点で、又は治験担当医師により適切と判断された場合に行うことができる (9.2.5 項)。

15.5.2.7 9.2.3 項：アクティブフォローアップ期

投与終了時来院

被験者は治験薬最終投与後 30 日 (+7 日) に EOT 来院を行う。治験薬最終投与後 7 日以降であれば、他の全身抗腫瘍療法を開始してもよい。

本治験の主要解析後には以下の手順を行う。

- BAY 1841788 (darolutamide) 群の被験者で、別のプログラムで BAY 1841788 (darolutamide) 投与を継続することを決定したものは、別のプログラムでの初回投与来院と同時に本治験の EOT 来院を実施する。日本で本治験の盲検が解除された後、直

ちに別のプログラムが利用できない場合、BAY 1841788 (darolutamide) を投与中の日本人被験者は同意書に再度署名した後、簡略化された評価スケジュールに従って本治験を継続することができる。

- BAY 1841788 (darolutamide) 群の被験者で、投与を継続しないことを決定したものは、最終投与後 30 日 (+7 日) に EOT 来院を実施する。
- プラセボ群の被験者は、投与を中止し、可能な限り早期かつ遅くとも最終投与後 30 日 (+7 日) に EOT 来院を実施する。

15.5.2.8 9.7 項：その他の手順及び変数

本治験の他の探索的変数は、BPI SF からの疼痛強度及び疼痛による障害のスコア、医療資源の利用、並びにバイオマーカーの評価である。

さらに、BPI SF 上の最悪の痛みに対する質問票に基づく疼痛スコア [最悪の痛みの点数 (WPS)] (添付資料 16.4) に加え、BPI SF 上の被験者の回答を用いて、疼痛強度スコア及び疼痛による障害のスコアを算出することもできる (29)。Primary Completion による盲検解除後は、簡略化された評価スケジュールに従い (表 9-2 参照)、以降は探索的変数に関する評価は行わない。

15.6 改訂 9：国特有の変更 (日本のみ適応)

改訂版の全般的な根拠：

本稿では、2020 年 5 月 26 日付改訂 7 の国固有の変更を行う。

国固有の改訂 9 の根拠は、BAY 1841788 (darolutamide) の新たに確認された安全性データに基づき、特異体質性薬物性肝障害 (DILI) が疑われる場合の治験薬中止基準に関するガイダンスを示すことであった。

15.6.1 変更の概要

変更の内容及び根拠の要約を下表に示す。

項番号及び標題	変更の内容	根拠の要約
3.4 リスク・ベネフィットの評価 6.4.1 中止 7.4.1.3 治験薬の用量調節のための一般推奨事項 14. 参考文献	BAY 1841788 (darolutamide) の新たに確認された安全性データを追加。本文を追加して、DILI が疑われる場合の治験薬中止基準に関するガイダンスを示した。 新たな参考文献 (FDA, 2009) 及び添付資料を追加した。	BAY 1841788 (darolutamide) 臨床試験全体で新たに確認された安全性データとして、投与中止後に改善された特異体質性の肝反応の症例を記載する。

16.6 被験者への投与中止		
15.5 改訂 9：国特有の変更（日本のみ適応）	国特有の改訂（日本のみ適応）	RD-SOP-1107（Version 10.0）に従って、国特有の改訂 9（日本のみ）を、治験実施計画書統合版の 15.5 項に追加した。

15.6.2 治験実施計画書の記載の変更

本項では、当該改訂版の影響を受ける治験実施計画書のすべての項について詳細を示す。項の順序は、前版の治験実施計画書統合版の構成に従う。

追加された記載は下線によって示し、削除された記載は取り消し線によって示す。

3.4 項：リスク・ベネフィットの評価

[...]

前項に述べたとおり、ADT 及びドセタキセルは忍容可能な毒性及び生存期間に顕著なベネフィットを示していることから、mHSPC 患者に対する新たな標準治療になることが予想される。

BAY 1841788（darolutamide）の臨床試験において、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 5 倍以上に増加した特異体質性の肝反応の症例が報告されており、ULN の 20 倍以上に増加した症例も報告されている。発現までの期間は、BAY 1841788（darolutamide）投与開始 1～10.5 ヶ月後であった。ALT 及び AST の上昇は BAY 1841788（darolutamide）の投与を中止した後に改善した。6.4.1 項及び 7.4.1.3 項を参照のこと。

標準的な ADT 及びドセタキセル療法に上乗せする BAY 1841788（darolutamide）のベネフィット及びリスク評価は、全体として良好である。

6.4.1 項：中止

治験薬投与の中止

以下に該当する場合、被験者における治験薬投与を中止する。

- [...]
- 300 mg 1 日 2 回を投与した被験者における、グレード 3 以上の治療に関連した有害事象が発現した場合
- 特異体質性薬物性肝障害（DILI）が示唆される肝トランスアミナーゼ上昇が発現し、治験薬との因果関係があると判断された場合（添付資料 16.6 参照）

7.4.1.3 項： 治験薬の用量調節のための一般推奨事項

投与に関連したグレード3又は4の有害事象が発現した被験者では、事象がグレード2以下に改善するまで治験薬を中断する。その後、300 mg 1日2回で治験薬投与を再開する。

特異体質性薬物性肝障害（DILI）が示唆される肝トランスアミナーゼ上昇が発現し、治験薬との因果関係があると判断された被験者は、治験薬を中止する。6.4.1項を参照のこと。

詳細を表7-2に示す。

14 項： 参考文献

[...]

34. Lolli C, De Lisi D, Conteduca V, Gurioli G, Scarpi E, Schepisi G, et al. Testosterone levels and androgen receptor copy number variations in castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone or enzalutamide. *Prostate*. 2019;79(11):1211–1220.

35. FDA. Guidance for Industry. Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. 2009.

16.6 項： 被験者への投与中止

特異体質性薬物性肝障害（DILI）が示唆される肝トランスアミナーゼ上昇が発現し、治験薬との因果関係があると判断された場合、被験者は治験薬の投与を中止しなければならない。肝損傷の他の原因が除外された後はDILIを疑うこと。

治験薬投与中止基準（35）：

- ALT又はASTがULNの8倍を超える
- ALT又はASTがULNの5倍を超えた状態が2週間を超えて持続
- ALT又はASTがULNの3倍を超え、[総ビリルビン（TBL）がULNの2倍を超えるか、国際標準比（INR）が1.5を超える]
- ALT又はASTがULNの3倍を超え、疲労、悪心、嘔吐、右上腹部痛又は圧痛、発熱、発疹及び／又は好酸球増加症（>5%）が発現

各国及び地域の診療基準に従って、回復するまで肝機能検査（ALT、AST、ALP及び総ビリルビン）のモニタリングを行い、eCRFに報告することが推奨される。

16. 添付資料

16.1 米国東海岸がん臨床研究グループ基準による performance status

グレード	性状
0	全く問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる（例：軽い家事、事務作業）。
2	歩行可能で、自分の身の回りのことはすべて可能だが、作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。
5	死亡

16.2 米国国立がん研究所策定、有害事象共通用語規準

本治験では毒性及び重篤な有害事象の報告に、NCI-CTCAE version 4.03 を利用する。CTCAE v 4.03 のコピーは、「<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>」から PDF 形式でダウンロードできる。

投与を行うすべての該当地域は、NCI-CTCAE v 4.03 のコピーにアクセス権を有するはずである。

16.3 NCCN-FACT FPSI-17

以下のリストは、あなたと同じ疾患を持つ他の患者さんが話していた、重要な言葉です。過去7日間のあなたの状態に該当する数字を一つ選び、○で囲むか、あるいはマークをつけてください。一つの質問には一つしか選ぶことができません。

		全くな かった	わずかに あった	やや そう思う	かなり そう思う	非常に そう思う	
D R S - P	GP1	元気がなかった	0	1	2	3	4
	GP4	痛みがあった	0	1	2	3	4
	P7	排尿困難だった	0	1	2	3	4
	C2	体重が減った	0	1	2	3	4
	BP1	骨の痛みがあった	0	1	2	3	4
	HI7	疲れやすかった	0	1	2	3	4
	NCCN3	足に脱力感があった	0	1	2	3	4
D R S - E	P3	痛みのために、したいことができなかつた	0	1	2	3	4
	C6	食欲があった	0	1	2	3	4
	GF5	よく眠れた	0	1	2	3	4
	GE6	体調が悪くなった気がする	0	1	2	3	4
	GP2	吐き気があった	0	1	2	3	4
T S E	P6	排便困難であった	0	1	2	3	4
	GS7	性生活中に満足している	0	1	2	3	4
	GP5	治療の副作用に悩まされた	0	1	2	3	4
F W B	GF3	生活を楽しんでいる	0	1	2	3	4
	GF7	現在の生活の質に満足している	0	1	2	3	4

DRS-P=疾患関連症状-サブスケール-身体

DRS-E=疾患関連症状-サブスケール-感情

TSE=治療による副作用のサブスケール

FWB=機能・ウェルビーイングサブスケール

英語版（世界共通）、著作権 2001 2010年3月3日

16.4 Brief Pain Inventory - Short Form (BPI-SF)

治験 ID : _____ この線から上には何も記載しないでください 病院番号 : _____

Brief Pain Inventory – Short Form

評価日 : _____ / _____ / _____

評価時刻 : _____

氏名 : _____

姓

名

著作権保有者の
許可を得て
項目 1 及び 2 を削除

3. この 24 時間にあなたが感じた**最も強い**痛みはどの位でしたか？
最も近い数字を○で囲んでください。

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
痛み 0 以上考えられ
なし ないほどの痛み

4. この 24 時間にあなたが感じた**最も軽い**痛みはどの位でしたか？
最も近い数字を○で囲んでください。

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
痛み 0 以上考えられ
なし ないほどの痛み

5. あなたが感じた痛みは**平均すると**どの位でしたか？
最も近い数字を○で囲んでください。

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
痛み 0 以上考えられ
なし ないほどの痛み

6. あなたが**今感じている**痛みはどの位ですか？
最も近い数字を○で囲んでください。

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
痛み 0 以上考えられ
なし ないほどの痛み

治験 ID : _____ この線から上には何も記載しないでください 病院番号 : _____

Brief Pain Inventory – Short Form

評価日 : _____ / _____ / _____

評価時刻 : _____

氏名 : _____
姓 名

著作権保有者の
許可を得て
項目 7 及び 8 を削除

9. この 24 時間のうちで、痛みがどれほどあなたの生活に支障となりましたか？
適切な数字を一つ〇で囲んでください。

A. 日常生活の 全般的活動

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
支障 なし										完全な支障と なった

B. 気分

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
支障 なし										完全な支障と なった

C. 歩行能力

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
支障 なし										完全な支障と なった

D. 通常の仕事（家庭外及び家庭内での仕事を含む）

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
支障 なし										完全な支障と なった

E. 対人関係

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
支障 なし										完全な支障と なった

F. 睡眠

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
支障 なし										完全な支障と なった

G. 生活を楽しむこと

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
支障 なし										完全な支障と なった

著作権 1991 Charles S. Cleeland, PhD
Pain Research Group
無断転載禁止

16.5 CYP3A4 の強力な誘導剤の一覧

強力

Ajmaline phenobarbital

カルバマゼピン

エンザルタミド

ホスフェニトイン

セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）

ルマカフトール

メチルフェノバルビタール

ミトタン

フェノバルビタール

フェニトイン

プリミドン

Propranolol phenobarbital

リファブチン

リファンピシン

リファマイシン

リファペンチン

16.6 被験者への投与中止

特異体質性薬物性肝障害（DILI）が示唆される肝トランスアミナーゼ上昇が発現し、治験薬との因果関係があると判断された場合、被験者は治験薬の投与を中止しなければならない。肝損傷の他の原因が除外された後は DILI を疑うこと。

治験薬投与中止基準（35）：

- ALT 又は AST が ULN の 8 倍を超える
- ALT 又は AST が ULN の 5 倍を超えた状態が 2 週間を超えて持続
- ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超え、[総ビリルビン（TBL）が ULN の 2 倍を超えるか、国際標準比（INR）が 1.5 を超える]
- ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超え、疲労、悪心、嘔吐、右上腹部痛又は圧痛、発熱、発疹及び／又は好酸球増加症（>5%）が発現

各国及び地域の診療基準に従って、回復するまで肝機能検査（ALT、AST、ALP 及び総ビリルビン）のモニタリングを行い、eCRF に報告することが推奨される。

Sponsor	Bayer AG
Protocol/Clinical Investigation Plan (CIP) Number	17777
Country	Japan
PI Name	NA
Site Number	NA

Identification of Source Document(s):

Source Document(s) contains a footer:

Document Number/ Name	Language	Footer

Source Document(s) does not contain a footer:

Document Number	Language	Document Name and Description	Date
1	English	Integrated Clinical Study Protocol BAY 1841788 / 17777, Amendment 9 Version No. 5.0, 02 Aug 2022 Translated into Japanese for Japan	02Aug2022

Identification of Translated Document(s):

Performer of Translation	<i>SunFlare Co., Ltd.</i>
If LabCorp Drug Development, Name	NA
If Labcorp Drug Development, Title	NA

Document Number	Language	Document Name and Description	Footer	For partial translations, indicate which sections are being translated
1	Japanese	Integrated Clinical Study Protocol BAY 1841788 / 17777, Amendment 9	Integrated Clinical Study Protocol BAY 1841788 / 17777, Amendment	Other than the old version.

Certificate of Translation

		Version No. 5.0, 02 Aug 2022 Translated into Japanese for Japan, 09 Sep 2022.	9 Version No. 5.0, 02 Aug 2022 Translated into Japanese for Japan, 09 Sep 2022.	

TRANSLATION CERTIFICATE AND TSP VERIFICATION

- If the document(s) was translated by Labcorp Drug Development, I, the undersigned, hereby declare that I translated the listed source document(s) and, to the best of my knowledge and belief, it is a true, complete and accurate translation to listed translated document(s). All applicable sections of the document have been translated and the scientific integrity and meaning of the original document have been maintained. The translated document matches the original document, which includes footers, headers, pagination, symbols (super/ sub-scripts), table of contents, paragraph headers.
- If the document(s) was translated by a TSP, I, the undersigned, hereby declare this document(s) was translated by qualified profession with adequate experience and qualification in the medical and/or scientific fields to properly interpret and translate such documents. I also declare that quality of the translated document(s) has been reviewed and, to the best of my knowledge and belief, it is complete and accurate. All required sections of the document have been translated and the scientific integrity and meaning of the original document have been maintained. The translated document matches the original document, which includes footers, headers, pagination, symbols (super/ sub-scripts), table of contents, paragraph headers.

Makiko Takayama
Typed Name

09-Sep-2022
Date

Writing and QC manager (Translation)
Title

If translation is done internally below part needs to be completed by person independent from translator

QUALITY CHECK OF INTERNAL TRANSLATION

I hereby declare that a quality control check of the above mentioned documentation has taken place. I confirm to the best of my knowledge and belief, that the translation provided is true and reflects the meaning of the original text and that any necessary adaptations made to the translation conform to local language.

Level of Quality Check	<input type="checkbox"/> 100% <input type="checkbox"/> Partial Quality Check <input type="checkbox"/> No QC required
Comment, if applicable:	

Typed Name _____

Date _____

Title _____