市販直後調査
販売開始から6ヵ月間

2026年9月作成（第1版）

日本標準商品分類番号　874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤
ドルダビプロン塩酸塩カプセル

モデーソ®カプセル125mg
MODEYSO® Capsules 125mg

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1カプセル中 ドルダビプロン塩酸塩148.8mg（ドルダビプロンとして125mg）含有
一般名	和名：ドルダビプロン塩酸塩（JAN） 洋名：Dordaviprone Hydrochloride（JAN） dordaviprone（r-INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2026年9月16日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：○○年○月○日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	**製造販売元：大原薬品工業株式会社**
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社　お客様相談室 TEL 0120-419-363　FAX 03-6740-7703 医療関係者向けホームページ https://www.ohara-ch.co.jp

本ＩＦは2026年9月作成の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

ＩＦ利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

２．ＩＦとは

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

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

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

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

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

４．利用に際しての留意点

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

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1
　１．開発の経緯 1
　２．製品の治療学的特性 1
　３．製品の製剤学的特性 2
　４．適正使用に関して周知すべき特性 2
　５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
　６．ＲＭＰの概要 2

Ⅱ．名称に関する項目 3
　１．販売名 3
　２．一般名 3
　３．構造式又は示性式 3
　４．分子式及び分子量 3
　５．化学名（命名法）又は本質 3
　６．慣用名、別名、略号、記号番号 3

Ⅲ．有効成分に関する項目 4
　１．物理化学的性質 4
　２．有効成分の各種条件下における安定性 5
　３．有効成分の確認試験法、定量法 5

Ⅳ．製剤に関する項目 6
　１．剤形 6
　２．製剤の組成 6
　３．添付溶解液の組成及び容量 6
　４．力価 7
　５．混入する可能性のある夾雑物 7
　６．製剤の各種条件下における安定性 7
　７．調製法及び溶解後の安定性 7
　８．他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
　９．溶出性 8
　10．容器・包装 8
　11．別途提供される資材類 8
　12．その他 8

Ⅴ．治療に関する項目 9
　１．効能又は効果 9
　２．効能又は効果に関連する注意 9
　３．用法及び用量 9
　４．用法及び用量に関連する注意 10
　５．臨床成績 11

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 34
　１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 34
　２．薬理作用 34

Ⅶ．薬物動態に関する項目 36
　１．血中濃度の推移 36
　２．薬物速度論的パラメータ 38
　３．母集団（ポピュレーション）解析 39
　４．吸収 39
　５．分布 39
　６．代謝 40
　７．排泄 41
　８．トランスポーターに関する情報 41
　９．透析等による除去率 41
　10．特定の背景を有する患者 41
　11．その他 42

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 43
　１．警告内容とその理由 43
　２．禁忌内容とその理由 43
　３．効能又は効果に関連する注意とその理由 43
　４．用法及び用量に関連する注意とその理由 43
　５．重要な基本的注意とその理由 43
　６．特定の背景を有する患者に関する注意 43
　７．相互作用 45
　８．副作用 47
　９．臨床検査結果に及ぼす影響 49
　10．過量投与 49
　11．適用上の注意 49
　12．その他の注意 49

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 50
　１．薬理試験 50
　２．毒性試験 51

Ⅹ．管理的事項に関する項目 54
　１．規制区分 54
　２．有効期間 54
　３．包装状態での貯法 54
　４．取扱い上の注意 54
　５．患者向け資材 54
　６．同一成分・同効薬 54
　７．国際誕生年月日 54
　８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 54
　９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 54
　10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 55
　11．再審査期間 55
　12．投薬期間制限に関する情報 55
　13．各種コード 55
　14．保険給付上の注意 55

ⅩⅠ．文献 56
　１．引用文献 56
　２．その他の参考文献 57

ⅩⅡ．参考資料 58
　１．主な外国での発売状況 58
　２．海外における臨床支援情報 59

ⅩⅢ．備考 63
　１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 63
　２．その他の関連資料 63

略語表

略語	略語内容
ALP	アルカリホスファターゼ（Alkaline phosphatase）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Aspartate aminotransferase）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（Area under the plasma concentration-time curve）
$AUC_{0\text{-}168h}$	投与時から投与後 168 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 168 hours）
$AUC_{0\text{-}inf}$	投与時から投与後無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積（Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity）
$AUC_{0\text{-}last}$ $AUC_{0\text{-}t}$	投与時から定量可能であった最終採血時間（t）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（Area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration）
CBR	臨床的有用率（Clinical benefit rate）
CI	信頼区間（Confidence interval）
ClpP	－（Caseinolytic protease P）
CL/F	見かけのクリアランス（Apparent clearance）
C_{max}	最高血漿中濃度（Maximum plasma concentration）
CR	完全奏効（Complete response）
CT	コンピュータ断層撮影（Computed tomography）
CTCAE	有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）
CV	変動係数（Coefficient of variation）
CYP	チトクロム P450（Cytochrome P450）
DCR	病勢コントロール率（Disease control rate）
DIPG	びまん性橋膠腫（Diffuse intrinsic pontine glioma）
DLT	用量制限毒性（Dose limiting toxicity）
DOR	奏効期間（Duration of response）
DRD2	ドパミン D2 受容体（Dopamine receptor D2）
EC_{50}	細胞の 50%に細胞毒性が見られる濃度（Concentration at which cytotoxicity occurs for 50% of cells）
eGFR	推算糸球体濾過量（Estimated glomerular filtration rate）
H3 K27M	ヒストン H3 の 27 番目のアミノ酸残基がリジンからメチオニンへ置換（Lysine to methionine substitution at amino acid position 27 of histone H3）
hERG	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（Human ether-a-go-go-related gene）
HGG	高悪性度神経膠腫（High-grade glioma）
IC_{50}	50%阻害濃度（Half maximal inhibitory concentration）
IDH	イソクエン酸脱水素酵素（Isocitrate dehydrogenase）
$K_{B/P}$	血漿に対する血液のドルダビプロン濃度比（Ratio of test compound concentrations in whole blood over plasma）
$K_{E/P}$	血漿に対する赤血球のドルダビプロン濃度比（Ratio of test compound concentrations in erythrocytes over plasma）
LC	液体クロマトグラフィー（Liquid chromatography）
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（Liquid chromatography/tandem mass spectrometry）
MATE	－（Multidrug and toxin extrusion protein）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities/J）
MR	－（Minor response）
MRI	磁気共鳴画像（Magnetic resonance imaging）
NANO	神経学的検査基準（Neurologic Assessment in Neuro-Oncology）

略語	略語内容
OAT	有機アニオントランスポーター（Organic anion transporter）
ORR	奏効率（Overall response rate）
OS	全生存期間（Overall survival）
PD	進行（Progressive disease）
PFS	無増悪生存期間（Progression-free survival）
P-gp	P-糖タンパク質（P-glycoprotein）
PR	部分奏効（Partial response）
PS	－（Performance status）
PT	基本語（Preferred terms）
Q/F	みかけのコンパートメント間のクリアランス（Apparent intercompartmental clearance）
QTc	補正 QT 間隔（Corrected QT interval）
QTcF	Fridericia の補正 QT 間隔（Corrected QT interval using Fridericia's formula）
ΔQTcF	ベースライン QTcF からの変化量（Change-from-baseline QTcF）
ΔΔQTcF	プラセボ補正 ΔQTcF（Placebo-corrected ΔQTcF）
RANO	神経膠腫の効果判定（Response assessment in neuro-oncology）
RANO-HGG	－（Response assessment in neuro-oncology high-grade glioma）
RANO-LGG	－（Response assessment in neuro-oncology low-grade glioma）
SD	安定（Stable disease）
SOC	器官別大分類（System organ class）
T/P	組織／血漿中濃度比（Tissue to plasma ratio）
TRAIL	腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド（Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand）
TTR	治療開始から奏効までの期間（Time to response）
UR	不明（Unknown response status）
V2/F	みかけの中心コンパートメントの分布容積（Apparent volume of distribution of central compartment）
V3/F	みかけの末梢コンパートメントの分布容積（Apparent volume of distribution for the peripheral compartment）
Vz/F	最終消失相の見かけの分布容積（Apparent volume of distribution during the terminal elimination phase）
WHO	世界保健機関（World Health Organization）

－：該当せず

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

モデーソ®（以下、本剤）の有効成分であるドルダビプロン塩酸塩は、ヒト大腸がん細胞株（HCT116）における腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド（TRAIL）遺伝子を誘導する化合物として、米国国立がん研究所（NCI）の化合物ライブラリースクリーニングによって同定された。その後複数のがん細胞株で増殖抑制作用を示し、神経膠芽腫等の動物モデルに対して抗腫瘍活性が示された。（「Ⅵ．2．薬理作用」の項参照）

本剤は、ミトコンドリアプロテアーゼの caseinolytic protease P（ClpP）の活性化、ヒストン H3 K27 のトリメチル化の増加及び腫瘍増殖関与遺伝子発現の調節等により、アポトーシスを誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。また、ドパミン D2 受容体（DRD2）アンタゴニスト作用（DRD2 阻害）により、下流のシグナル伝達を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示す可能性も報告されている。（「Ⅵ．2．薬理作用」の項参照）

海外においては、本剤の推奨用量を検討する海外第Ⅰ相試験（ONC002a/ONC002b、ONC005）が開始され、米国 Chimerix 社（現 Jazz Pharmaceuticals 社）が海外第Ⅱ相試験（ONC006）を開始した。その後、成人及び小児の患者における本剤の有効性及び安全性を評価する非盲検試験（ONC013、ONC014）、コンパッショネートユース試験（ONC016）及び拡大試験（ONC018）が実施された。（「Ⅴ．5．（4）1）有効性検証試験」の項参照）

これらの臨床試験成績を踏まえ、米国では Chimerix 社が 2024 年 12 月、FDA に迅速承認（Accelerated Approval）申請を行い、2025 年 8 月に迅速承認された。（「ⅩⅡ．1．主な外国での発売状況」の項参照）

国内では、大原薬品工業株式会社が、Oncoceutics 社（現 Jazz Pharmaceuticals 社）とライセンス契約を締結、再発又は増悪した神経膠腫患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（OP-10-001 試験）を実施した。国内外の臨床試験成績を踏まえ、2026 年 1 月に承認申請を行い、2026 年 9 月に「びまん性正中膠腫」の効能又は効果で承認された。

なお、本剤は 2026 年 2 月に希少疾病用医薬品の指定を受けた。

２．製品の治療学的特性

1. 本剤は、びまん性正中膠腫を効能又は効果とする硬カプセル剤であり、週 1 回空腹時に投与する。（「Ⅴ．3．（1）用法及び用量の解説」の項参照）
2. 本剤は、caseinolytic protease P（ClpP）の活性化、ヒストン H3 K27 のトリメチル化の増加等により、アポトーシスを誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。また、ドパミン D2 受容体（DRD2）に対するアンタゴニスト作用も有しており、下流のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示す可能性も報告されている。（「Ⅵ．2．（1）作用部位・作用機序」の項参照）
3. 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（OP-10-001）の第Ⅱ相部分において、再発又は増悪したびまん性正中膠腫患者 31 例に対し、本剤投与による奏効（RANO-LGG 基準、中央判定）は認められなかったが、MR 1 例（3.2%）、SD12[a] 7 例（22.6%）及び SD6[b] 2 例（6.5%）であり、OS の中央値（90%CI）は 28.4 週（13.6, 40.4 週）であった。（「Ⅴ．5．（4）検証的試験」の項参照）
   a）12 週以上継続している SD
   b）6 週以上 12 週未満継続している SD
4. 海外臨床試験（ONC006、ONC013、ONC014、ONC016、ONC018）の患者から選定された主たる有効性併合解析集団 50 例において、奏効率（RANO 2.0 基準、中央判定）（95%CI）は 28.0%（16.2, 42.5%）であった。（「Ⅴ．5．（7）その他」の項参照）
5. 重大な副作用として、過敏症（頻度不明）、QT 間隔延長（0.5%）があらわれることがある。
   主な副作用は疲労（16.7%）、悪心（14.5%）、嘔吐（10.8%）などであった。
   （「Ⅷ．8．副作用」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

該当なし

４．適正使用に関して周知すべき特性

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

＜希少疾病用医薬品の指定について＞
本剤は「H3 K27M 変異を有するびまん性正中膠腫」が予定される効能又は効果として 2026 年 2 月 16 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定［（指定番号：（R8 薬）第 768 号）を受けている。

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
・びまん性正中膠腫患者を対象に実施中の国際共同第Ⅲ相試験における本剤の有効性及び安全性について、試験成績が得られた際には速やかに医療現場に適切に情報提供すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
QT 間隔延長 過敏症 CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	錐体外路症候群 静脈血栓塞栓症 胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
本剤のびまん性正中膠腫に対する有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・国際共同第Ⅲ相臨床試験（ONC201-108 試験）
有効性に関する調査・試験の計画
・特定使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

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

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

モデーソ®カプセル 125mg

(2) 洋名

MODEYSO™ Capsules 125mg

(3) 名称の由来

より充実した日々を過ごせるように「More meaningful days so that」という想いを込めて、「MODEYSO」とした。

２．一般名

(1) 和名（命名法）

ドルダビプロン塩酸塩（JAN）

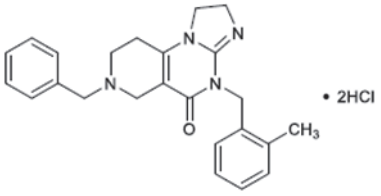
(2) 洋名（命名法）

Dordaviprone Hydrochloride（JAN）
dordaviprone（r-INN）

(3) ステム

不明

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{24}H_{26}N_4O$・2HCl
分子量：459.41

５．化学名（命名法）又は本質

7-Benzyl-4-[(2-methylphenyl)methyl]-2,4,6,7,8,9-hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyrido[3,4-*e*]pyrimidin-5(1*H*)-one dihydrochloride

６．慣用名、別名、略号、記号番号

海外開発番号：ONC201、国内開発番号：OP-10

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

性状：本品は白色の固体である。

(2) 溶解性

本品はジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

ドルダビプロン塩酸塩の溶解性

溶媒	溶解性
水	やや溶けやすい（59mg/mL）
アセトン	極めて溶けにくい（＜1mg/mL）
アセトニトリル	溶けにくい（＜2mg/mL）
クロロホルム	極めて溶けにくい（＜1mg/mL）
p-ジオキサン	極めて溶けにくい（＜1mg/mL）
ジメチルホルムアミド	溶けやすい（107mg/mL）
ジメチルスルホキシド	溶けやすい（161mg/mL）
エタノール（99.5）	溶けにくい（3mg/mL）
エタノール（99.5）（50℃）	溶けにくい（10mg/mL）
酢酸エチル	極めて溶けにくい（＜1mg/mL）
メタノール	やや溶けやすい（38mg/mL）
テトラヒドロフラン	極めて溶けにくい（＜1mg/mL）

ドルダビプロン塩酸塩の各 pH における溶解性

pH	溶解性（mg/mL）
1.0	62.2
4.0	92.1
4.5	98.6
5.0	6.02
6.0	0.26
6.8	0.062
7.8	0.065

(3) 吸湿性

吸湿性がある

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 197℃

(5) 酸塩基解離定数

酸解離定数（pKa）：6.76、4.99

(6) 分配係数

LogP：3.09

(7) その他の主な示性値

旋光性を示さない

２．有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	－20±5℃	気密容器	48 箇月	規格内
温度安定性試験	5±3℃		6 箇月	規格内
光安定性試験	120 万 lx· hr 以上の白色蛍光及び 200W· hr/m^2 以上の近紫外線	シャーレ（開放）	－	水分の増加により規格外となった。

測定項目：

長期保存試験及び温度安定性試験：性状、粉末 X 線回折、類縁物質、水分、定量法、粒子径

光安定性試験：性状、粉末 X 線回折、類縁物質、水分、定量法

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

（1）赤外吸収スペクトル

（2）液体クロマトグラフィー

定量法

（1）液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	モデーソカプセル 125mg
剤形	硬カプセル剤
色	キャップ：白色　ボディ：白色
内容物	白色の粉末
号数	2 号
質量	約 230mg
外形	

(3) 識別コード

記載場所	キャップ	ボディ
識別コード	CMRX	DDP　125

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	モデーソカプセル 125mg
有効成分	1 カプセル中 ドルダビプロン塩酸塩 148.8mg （ドルダビプロンとして 125mg）
添加剤	内容物 結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体 ヒプロメロース、酸化チタン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

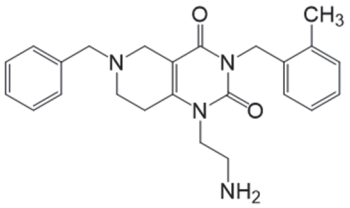
該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

分解生成物



DP1

６．製剤の各種条件下における安定性

1)包装形態：10 カプセル／瓶

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃/60±5%RH	ポリエチレン瓶／ ポリプロピレンキャップ （シリカゲル乾燥剤入り）	36 箇月	規格内
加速試験	40±2℃/75±5%RH		6 箇月	規格内
温度サイクル試験 a)	－20、25、40±2℃/ 60、75±5%RH		12 日間	規格内
光安定性試験	120 万 lx· hr 以上の 白色蛍光 及び 200W· hr/m^2 以上の 近紫外線	ペトリ皿 （直接曝露）	－	規格内

a）12 日間にわたって 3 回の温度サイクル［（－20℃で 24 時間、25℃/60%RH で 24 時間、40℃/75%RH で 24 時間、25℃/60%RH で 24 時間）×3］に曝露した。

測定項目：

長期保存試験：性状、定量法、類縁物質、溶出性、水分、微生物限度試験、結晶形

加速試験：性状、定量法、類縁物質、溶出性、水分、微生物限度試験

温度サイクル試験：性状、定量法、類縁物質、溶出性、水分、結晶形

光安定性試験：性状、定量法、類縁物質、溶出性、水分

2)包装形態：1 カプセル／瓶

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃/60±5%RH	気密容器	12 箇月	規格内
加速試験 （予備試験）	40±2℃/75±5%RH	気密容器	6 箇月	規格内

測定項目：性状、定量法、類縁物質、溶出性、水分、微生物限度試験、粉末 X 線回折

注：ICH Q1E に基づき 1 カプセル／瓶の有効期間は 24 箇月

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

試験方法：回転バスケット法
条　　件：回転数　100rpm、
試 験 液：0.1mol/L 塩酸、500mL
試験結果：規格（20 分間の Q 値が 80%）に適合した。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

（バラ）
1 カプセル（プラスチックボトル、乾燥剤入り）
10 カプセル（プラスチックボトル、乾燥剤入り）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ボトル：ポリエチレン
キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

びまん性正中膠腫

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
放射線治療歴のない患者における有効性及び安全性は確立していない。［17.1.1、17.1.2 参照］

（解説）
びまん性正中膠腫に対する化学療法剤・分子標的薬の標準治療はなく、放射線療法が行われることが多い。「17. 臨床成績」の項の国内外の臨床試験は前治療として放射線療法を実施後に再発や病変の進行が認められた患者を対象としており、放射線治療歴のない患者における有効性及び安全性は確立していないため設定した。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはドルダビプロンとして 625mg を週 1 回空腹時に経口投与する。体重が 10kg 以上の小児にはドルダビプロンとして体重に応じて以下の投与量を週 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の体重	投与量（週 1 回）
10kg 以上 12.5kg 未満	125mg
12.5kg 以上 27.5kg 未満	250mg
27.5kg 以上 42.5kg 未満	375mg
42.5kg 以上 52.5kg 未満	500mg
52.5kg 以上	625mg

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、成人患者を対象とした海外第 I 相試験（ONC002a/ONC002b、ONC005）、神経膠腫患者を対象とした海外臨床試験（ONC006、ONC013、ONC014、ONC016、ONC018）、並びに神経膠腫患者を対象とした国内第 I / II 相試験（OP-10-001）の結果を踏まえ、設定した。（「Ⅴ．5．(4) 検証的試験」の項参照）
また、健康成人を対象に空腹時又は高脂肪食摂取後に本剤を単回経口投与した試験（ONC201-101）において、高脂肪食摂取後の AUC には影響はなかったが C_{max} が低下したことから、空腹時投与と設定した。
（「Ⅶ．1．(4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

４．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤は食事の影響により C_{max} が低下するため、食事の 2 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。［16.2.1 参照］

7.3 成人患者及び体重 52.5kg 以上の小児患者において、中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用が避けられない場合には、下表を参照し、本剤の用量調節を行うこと。

表 1 CYP3A 阻害剤と併用する場合の用量調節

強い CYP3A 阻害剤併用時	中程度の CYP3A 阻害剤併用時
375mg	500mg

また、52.5kg 未満の小児患者における本剤の用量調節は確立していないため、中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態等に応じて本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。［10.2、16.7.1、16.7.2 参照］

7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。［8.、9.1.1、11.1.2、17.3.1 参照］

表2 休薬、減量及び中止基準

副作用	程度*	処置
QT間隔延長	QTc間隔＞500ms又はベースラインから＞60msの延長	QTc間隔が480ms以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 回復後、1段階減量して再開できる。
	トルサード ド ポアント、多形性心室性頻脈、重篤又は生命を脅かす不整脈の徴候又は症状が認められた場合	投与を中止する。
その他の副作用	グレード3又は4	グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 回復後、1段階減量して再開できる。
	グレード4の再発	投与を中止する。

*：NCI-CTCAE v5.0に準じる。

表3 減量の目安

	通常投与量	1段階減量	2段階減量
体重10kg以上12.5kg未満の小児	125mg	投与中止	投与中止
体重12.5kg以上27.5kg未満の小児	250mg	125mg	投与中止
体重27.5kg以上42.5kg未満の小児	375mg	250mg	125mg
体重42.5kg以上52.5kg未満の小児	500mg	375mg	250mg
体重52.5kg以上の小児	625mg	500mg	375mg
成人	625mg	500mg	375mg

（解説）

7.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する有効性及び安全性は十分に検証されていないため、適正使用の観点から設定した。

7.2 健康成人に本剤を高脂肪食摂取後に投与した結果、C_{max}が低下したことから設定した。

7.3 本剤は、主に CYP3A で代謝されるため、強い又は中程度の CYP3A 阻害剤と併用すると、本剤の曝露量が著しく増加し、副作用のリスクが高まる可能性があるため、米国の添付文書（2.5 Dosage Modifications for CYP3A4 Inhibitors）を参考に設定した。

7.4 米国の添付文書（2.4 Dosage Modifications for Adverse Reactions）を参考に設定した。なお、米国の添付文書に記載の「過敏症」の用量調節基準については、「2. 禁忌」として設定したため除外した。

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤の有効性及び安全性について、下記の臨床データパッケージに示した評価資料 17 試験及び参考資料 2 試験の計 19 試験に基づき評価した。

評価資料：本剤の推奨用量を検討した第Ⅰ相試験（海外：ONC002a/ONC002b、ONC005）、神経膠腫患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価した第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験（海外：ONC006、ONC013、ONC014、ONC018、日本：OP-10-001）、臨床薬理試験（海外：ONC201-103、ONC201-109、ONC201-101、ONC201-106、ONC201-104、ONC201-105、ONC201-107、ONC201-102、ONC201-110、日本：OP-10-002）

参考資料：神経膠腫患者を対象としたコンパッショネートユース試験（海外：ONC016）、神経膠腫患者を対象とした後ろ向き観察研究（海外：ONC019、本剤は投与していない）

開発相 試験番号 地域	目的	試験 デザイン	対象	投与方法	例数
有効性、安全性					
第Ⅰ/Ⅱ相 OP-10-001 日本	推奨用量 有効性 安全性 薬物動態	多施設共同 非盲検 非対照	第Ⅰ相部分：17 歳以上の標準的な治療に不応又は標準的な治療がない再発又は増悪した神経膠腫患者 第Ⅱ相部分：再発又は増悪したびまん性正中膠腫患者	ドルダビプロン 125、250、375、500 又は 625mg（体重区分による用量）を週 1 回経口投与	40 例 第Ⅰ相部分：9 例 第Ⅱ相部分：31 例
第Ⅰ相 ONC002a/ ONC002b 海外 （米国）	推奨用量	単一施設 非盲検	18 歳以上の進行固形がん患者	ドルダビプロン 125、250、375、500 及び 625mg を 3 週間に 1 回又は週 1 回経口投与	ONC002a 57 例 ONC002b 26 例
第Ⅰ相 ONC005 海外 （米国）	推奨用量	単一施設 非盲検	18 歳以上の進行固形がん患者及び多発性骨髄腫患者	A 群：ドルダビプロン 125、250、500 及び 625mg を 3 週間に 1 回経口投与 B 群：ドルダビプロン 250、375、500 及び 625mg を週 1 回経口投与	32 例 A 群：9 例 B 群：23 例

本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

開発相 試験番号 地域	目的	試験 デザイン	対象	投与方法	例数
有効性、安全性					
第Ⅱ相 ONC006 海外 （米国）	有効性 安全性	多施設共同 非盲検 非対照	16 歳以上の患者 A～C 群：再発の膠芽腫患者 D 群：再発の H3 K27M 変異を有する神経膠腫患者 E 群：びまん性正中膠腫患者 F 群：H3 K27M 変異を有しない又は不明のびまん性正中膠腫患者	ドルダビプロン 625mg を 3 週間に 1 回（A 群）又は週 1 回経口投与（B～F 群）	84 例 A 群：17 例 B 群：19 例 C 群：8 例 D 群：30 例 E 群：3 例 F 群：7 例
第Ⅱ相 ONC013 海外 （米国）	有効性 安全性	多施設共同 非盲検 非対照	A 及び B 群：18 歳以上の再発の H3 K27M 変異を有する高悪性度神経膠腫患者 B 群は以下の患者を除く ・原発病変が橋又は脊髄 ・非定型かつ星細胞腫以外の組織像あり ・ベバシズマブによる前治療歴あり	ドルダビプロン 625mg を週 1 回経口投与	73 例 A 群：43 例 B 群：30 例
第Ⅰ相 ONC014 海外 （米国）	小児の推奨用量	多施設共同 非盲検 非対照	2 歳以上 18 歳以下の初発の DIPG、若しくは再発又は難治性の H3 K27M 変異を有する神経膠腫患者	ドルダビプロン 125、250、375、500 又は 625mg（体重区分による小児用量）を放射線療法併用又は非併用で週 1 回（A～F 群）又は週 2 回（連続した 2 日間）（G 群）経口投与	134 例 A 群：22 例 B 群：24 例 C 群：15 例 D 群：25 例 E 群：25 例 F 群：11 例 G 群：12 例
－ ONC016 海外 （米国）	コンパッショネートユース	多施設共同 非盲検 コンパッショネートユース	3 歳以上の前治療歴のある H3 K27M 変異を有する神経膠腫患者	ドルダビプロン 625mg（又は体重区分による小児用量）を週 1 回経口投与	12 例
－ ONC018 海外 （米国）	安全性 有効性	多施設共同 非盲検 拡大試験	3 歳以上の前治療歴のある H3 K27M 変異を有する及び／又は正中線に位置する高悪性度神経膠腫患者	ドルダビプロン 625mg（又は体重区分による小児用量）を週 1 回経口投与	131 例

－：該当しない

本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

開発相 試験番号 地域	目的	試験 デザイン	対象	投与方法	例数
生物学的同等性					
第Ⅰ相 ONC201-103 海外 （米国）	薬物動態 薬物相互作用 （CYP3A4 阻害剤） 生物学的同等性	単一施設 非盲検 無作為化 クロスオーバー	健康成人	第 1 期及び第 2 期では、ドルダビプロン 125mg を、各期に単回経口投与 第 3 期では、イトラコナゾール 200mg を 8 日間（Day 1～8）反復経口投与し、Day 5 にドルダビプロン 125mg を単回経口投与	36 例 第 2 期まで：18 例 第 3 期まで：18 例
第Ⅰ相 ONC201-109 海外 （米国）	薬物動態 生物学的同等性	単一施設 非盲検 無作為化 クロスオーバー	健康成人	ドルダビプロン 125mg を、各期に単回経口投与	36 例
第Ⅰ相 OP-10-002 日本	薬物動態 生物学的同等性	単一施設 非盲検 無作為化 クロスオーバー	健康成人	ドルダビプロン 125mg を、各期に単回経口投与	24 例
薬物動態、バイオアベイラビリティ					
第Ⅰ相 ONC201-101 海外 （ニュージーランド）	薬物動態 相対的バイオアベイラビリティ 食事の影響	単一施設 非盲検 無作為化 クロスオーバー	健康成人	ドルダビプロンを各期に単回経口投与 パート A：125、375 及び 625mg パート B1：125mg（製剤の内容物にアップルソース添加、製剤の内容物をゲータレードに溶解） パート B2：625mg を絶食下又は食後投与	63 例 パート A：15 例 パート B1：18 例 パート B2：30 例 パート B2 第 3 期：13 例
第Ⅰ相 ONC201-106 海外 （米国）	吸収、代謝、排泄、薬物動態	単一施設 非盲検 マスバランス	健康成人	^{14}C 標識したドルダビプロン 625mg を単回経口投与	6 例

本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

開発相 試験番号 地域	目的	試験 デザイン	対象	投与方法	例数
薬物動態、バイオアベイラビリティ					
第Ⅰ相 ONC201-104 海外 （ニュージーランド）	重度腎機能障害の影響	単一施設 非盲検	コホート1：重度腎機能障害患者 コホート2：健康成人	ドルダビプロン375mgを単回経口投与	16例 コホート1：8例 コホート2：8例
第Ⅰ相 ONC201-105 海外 （米国）	中等度肝機能障害の影響	単一施設 非盲検	コホート1：中等度肝機能障害患者 コホート2：健康成人	ドルダビプロン125mgを単回経口投与	16例 コホート1：8例 コホート2：8例
第Ⅰ相 ONC201-107 海外 （米国）	薬物動態 薬物相互作用（プロトンポンプ阻害剤）	単一施設 非盲検	健康成人	ドルダビプロン625mgをDay 1及びDay 10に経口投与 ラベプラゾール 20mgをDay 4～Day 10に1日1回経口投与	16例
第Ⅰ相 ONC201-102 海外 （ニュージーランド）	QT/QTcへの影響	単一施設 パート1： 非盲検、無作為化、単期 パート2： 部分盲検、無作為化、陽性及びプラセボ対照、クロスオーバー	健康成人	パート1： ドルダビプロン750mgを単回経口投与又はドルダビプロン625mgを2回経口投与（4時間間隔） パート2： 各期にドルダビプロン750mg、プラセボ、又はモキシフロキサシン（陽性対照）400mgを単回経口投与	36例 パート1：6例 パート2：30例
その他					
第Ⅰ相 ONC201-110 海外 （米国）	官能評価（原薬粉末の風味）	単一施設 非盲検	健康成人（官能パネリスト）	ドルダビプロンとして2.6、7.7、23.3、69.4、250、625mg/30mLの6濃度の30mL溶液を口腔に含み、その後吐き出す	10例
－ ONC019 海外 （米国）	後ろ向き観察研究	多施設共同	コホートA： H3 K27M変異を有する再発のびまん性正中膠腫患者 コホートB： H3 K27M変異を有する及び／又は正中線に位置する神経膠腫患者	本剤は投与していない	コホートA：4例 コホートB：59例

－：該当しない

本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

(2) 臨床薬理試験

用量漸増試験：海外第Ⅰ相試験（ONC201-101 試験）[1)]

パート A の健康成人 15 例に、ドルダビプロン 125mg、375mg 及び 625mg[注)] を絶食下で単回漸増経口投与した結果、有害事象はそれぞれ 15 例中 9 例（60.0%）、9 例（60.0%）及び 7 例（46.7%）に認められた。最も発現割合が高かった有害事象は頭痛 6 例（40.0%）であった。有害事象の重症度は全て Grade 1 と判定された。

薬物動態は、「Ⅶ．1．(2) 1）単回投与及び反復投与　①海外第Ⅰ相臨床試験（ONC201-101 試験）」の項参照

QT/QTc 評価試験：海外第Ⅰ相試験（ONC201-102 試験）[2)]

パート 2 の健康成人 30 例に、ドルダビプロン 750mg[注)] を単回経口投与した結果、QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群との差（ΔΔQTcF）の 90%CI の上限値は、投与 0.75～8 時間後で 10ms を超え、投与 5 時間後に最大（16.48ms）となった。

非盲検官能試験：海外第Ⅰ相試験（ONC201-110 試験）[3)]

健康成人（官能パネリスト）10 例がドルダビプロンを水又はゲータレードに溶解した溶液の風味を評価した結果、強い苦み、様々な持続する不快な口当たり（口腔及び咽喉の灼熱感としびれ）が認められた。

注）成人に対する本剤の承認用法及び用量は 625mg を週 1 回経口投与である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（OP-10-001 試験）[4)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>第Ⅰ相部分：再発又は増悪した神経膠腫に対する本剤の推奨用量を決定し、有効性、安全性及び薬物動態を評価する。
第Ⅱ相部分：再発又は増悪したびまん性正中膠腫を対象として、第Ⅰ相部分で決定した本剤の推奨用量における有効性、安全性及び薬物動態を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、非盲検、非対照試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>第Ⅰ相部分：再発又は増悪した神経膠腫
第Ⅱ相部分：再発又は増悪したびまん性正中膠腫</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>第Ⅰ相部分：
・標準的な治療に不応又は標準的な治療がない再発又は増悪した神経膠腫
・登録時年齢が 17 歳以上である
・Performance status（PS）（Karnofsky scale）80%以上
・直近の放射線治療における最終照射日から 14 日以上が経過している
第Ⅱ相部分：
・再発又は増悪したびまん性正中膠腫
・PS（Karnofsky scale）50%以上（原疾患による PS 30～40%の場合は除く）
・直近の放射線治療における最終照射日から 90 日以上が経過している
第Ⅰ相/第Ⅱ相部分共通：
・登録時の本剤投与量レベルにおいて、本剤が投与可能な体重である
・標準的治療歴がある
・直近の抗悪性腫瘍薬による治療の最終投与日から 14 日以上が経過している。ただし、ベバシズマブは最終投与日から 30 日以上を経過している
・MRI 検査にて頭部内に病変が確認され、RANO-LGG 基準により評価が可能である
・登録時の MRI 検査の少なくとも 3 日前からステロイドが安定又は減少している</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・本剤の投与を受けたことがある
・心疾患（根治した先天性疾患は除く）又は間質性肺炎の既往歴がある
・CYP3A 阻害作用又は誘導作用を有する薬物又は飲食物を併用する者</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本剤を週 1 回 3 週間（Day 1、Day 8±1、Day 15±1）、食事 2 時間前かつ食事 2 時間後に経口投与した。この 3 週間を 1 コースとし、第 1 コース目から第 8 コース目までを治療期（24 週間）として投与した。倫理的配慮より、第 9 コース目から第 72 コース目までを継続期（192 週間）として継続投与可能とした。最大投与期間は治療期及び継続期を合わせて 216 週間とした。
【投与量】
第Ⅰ相部分：症例登録センターから指定された本剤投与量レベル（下表）に基づき投与した。
第Ⅱ相部分：第Ⅰ相部分で推奨用量と決定された本剤投与量レベル（レベル 2）に基づき投与した。
<table>
<tr><td rowspan="2">体重</td><td colspan="3">本剤投与量（ドルダビプロン）</td></tr>
<tr><td>レベル 2</td><td>レベル 1
（開始用量）</td><td>レベル－1</td></tr>
<tr><td>10kg 以上 15kg 未満</td><td>125mg</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>15kg 以上 30kg 未満</td><td>250mg</td><td>125mg</td><td>－</td></tr>
<tr><td>30kg 以上 45kg 未満</td><td>375mg</td><td>250mg</td><td>125mg</td></tr>
<tr><td>45kg 以上 60kg 未満</td><td>500mg</td><td>375mg</td><td>250mg</td></tr>
<tr><td>60kg 以上</td><td>625mg</td><td>500mg</td><td>375mg</td></tr>
</table>
－：該当せず</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>第Ⅰ相部分：第 1 コース目における DLT 発現割合
第Ⅱ相部分：最良総合効果に基づく奏効率（ORR）（RANO-LGG 基準、中央判定）</td></tr>
</table>

本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

副次評価項目	第Ⅰ相部分： ・有効性：ORR、病勢コントロール率（DCR）、臨床的有効率（CBR）、全生存期間（OS）、全生存率、無増悪生存期間（PFS）、無増悪生存率　等 ・安全性：有害事象、臨床検査 等 ・薬物動態：血漿中ドルダビプロン濃度、血漿中ドルダビプロン濃度の薬物動態パラメータ 第Ⅱ相部分： ・有効性：DCR、CBR、OS、全生存率、PFS、無増悪生存率　等 ・安全性：有害事象、臨床検査　等 ・薬物動態：血漿中ドルダビプロン濃度
結果	第Ⅰ相部分では9例（投与量レベル1：3例、投与量レベル2：6例）、第Ⅱ相部分では31例（17歳未満：25例、17歳以上：6例）に本剤が投与された ・患者背景

	第Ⅰ相部分			第Ⅱ相部分		
	レベル1 （N＝3）	レベル2 （N＝6）	全体 （N＝9）	17歳未満 （N＝25）	17歳以上 （N＝6）	全体 （N＝31）
年齢中央値 歳、（範囲）	33.0 （24～38）	42.0 （31～72）	38.0 （24～72）	9.0 （4～16）	26.0 （18～39）	11.0 （4～39）
性別、n（%）						
男性	3（100.0）	5（83.3）	8（88.9）	10（40.0）	3（50.0）	13（41.9）
女性	0（0.0）	1（16.7）	1（11.1）	15（60.0）	3（50.0）	18（58.1）
腫瘍部位、n（%）						
前頭葉	2（66.7）	0（0.0）	2（22.2）	―	―	―
運動野、視床及び中脳	0（0.0）	1（16.7）	1（11.1）	―	―	―
側頭葉	0（0.0）	2（33.3）	2（22.2）	―	―	―
側頭葉及び大脳基底核	0（0.0）	1（16.7）	1（11.1）	―	―	―
視床	1（33.3）	1（16.7）	2（22.2）	2（8.0）	4（66.7）	6（19.4）
視床及び側頭葉	―	―	―	1（4.0）	0（0.0）	1（3.2）
脳幹	0（0.0）	1（16.7）	1（11.1）	18（72.0）	1（16.7）	19（61.3）
橋	―	―	―	3（12.0）	1（16.7）	4（12.9）
脊髄	―	―	―	1（4.0）	0（0.0）	1（3.2）
H3 K27M変異、n（%）						
あり	1（33.3）	2（33.3）	3（33.3）	8（32.0）	5（83.3）	13（41.9）
なし	1（33.3）	0（0.0）	1（11.1）	1（4.0）	0（0.0）	1（3.2）
不明（検査未実施）	1（33.3）	4（66.7）	5（55.6）	16（64.0）	1（16.7）	17（54.8）
PS、n（%）						
100%	1（33.3）	2（33.3）	3（33.3）	6（24.0）	1（16.7）	7（22.6）
90%	1（33.3）	2（33.3）	3（33.3）	4（16.0）	1（16.7）	5（16.1）
80%	1（33.3）	2（33.3）	3（33.3）	4（16.0）	1（16.7）	5（16.1）
70%	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	3（12.0）	1（16.7）	4（12.9）
60%	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	2（8.0）	0（0.0）	2（6.5）
50%	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	4（16.0）	1（16.7）	5（16.1）
40%	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	2（8.0）	1（16.7）	3（9.7）

本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

結果（続き）

・用量探索（第Ⅰ相部分）
第Ⅰ相部分では、9 例（投与量レベル 1：3 例、投与量レベル 2：6 例）に本剤が投与され、第 1 コース目ではいずれの患者においても DLT の発現は認められなかった。その結果、本剤の推奨用量を投与量レベル 2 に決定した。

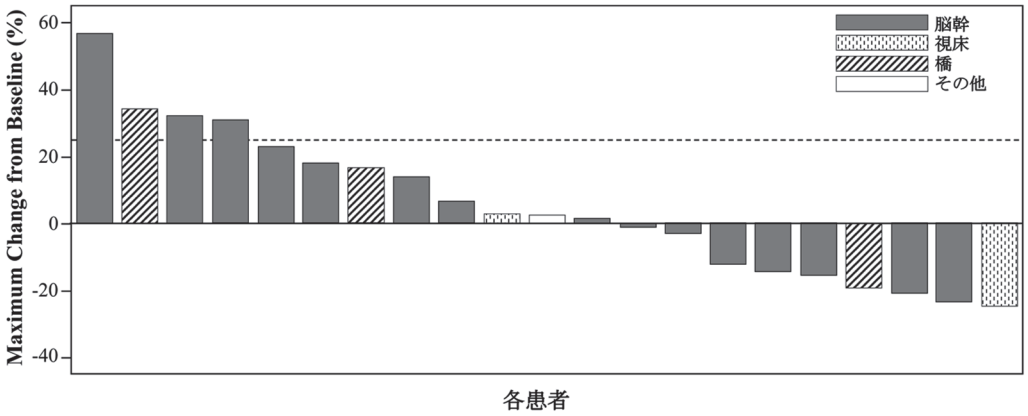
・有効性（第Ⅱ相部分）
第Ⅱ相部分における最良総合効果、ORR、DCR 及び CBR（RANO-LGG 基準、中央判定）を下表に示す。ORR の 90%CI の下限値は、17 歳未満でも 17 歳以上を含めた全体でも事前に規定した抗腫瘍効果ありとする閾値（5%）を上回らなかった。

ORR、DCR、CBR（RANO-LGG 基準、中央判定）

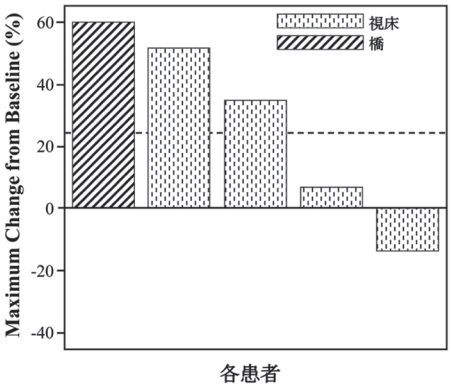
	17 歳未満 N＝25	17 歳以上 N＝6	全体 N＝31
最良総合効果、n（%）			
CR	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
PR	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
MR	1（4.0）	0（0.0）	1（3.2）
SD12	6（24.0）	1（16.7）	7（22.6）
SD6	2（8.0）	0（0.0）	2（6.5）
PD	13（52.0）	4（66.7）	17（54.8）
UR	2（8.0）	1（16.7）	3（9.7）
評価不適	1（4.0）	0（0.0）	1（3.2）
ORR（CR＋PR）、n（%）＊ （90%CI）	0（0.0） （0.0, 12.7）	0（0.0） （0.0, 45.1）	0（0.0） （0.0, 10.5）
DCR（CR＋PR＋MR＋SD12＋SD6）、n（%）＊ （90%CI）	9（40.9） （23.3, 60.5）	1（20.0） （1.0, 65.7）	10（37.0） （21.7, 54.7）
CBR（CR＋PR＋MR＋SD12）、n（%）＊ （90%CI）	7（31.8） （16.0, 51.5）	1（20.0） （1.0, 65.7）	8（29.6） （15.7, 47.1）

＊：患者数を基にした割合（ただし、UR 及び評価不適は除く）

17 歳未満



17 歳以上

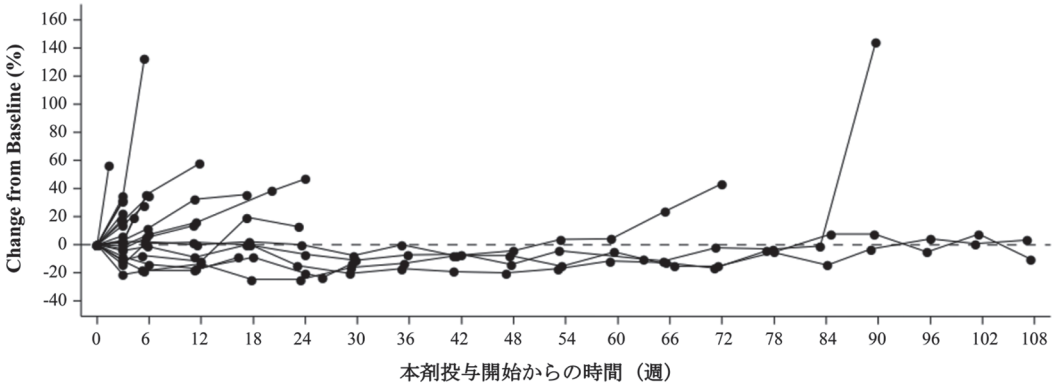


T2/FLAIR 像での腫瘍最大縮小率の Waterfall Plot（RANO-LGG 基準、中央判定）

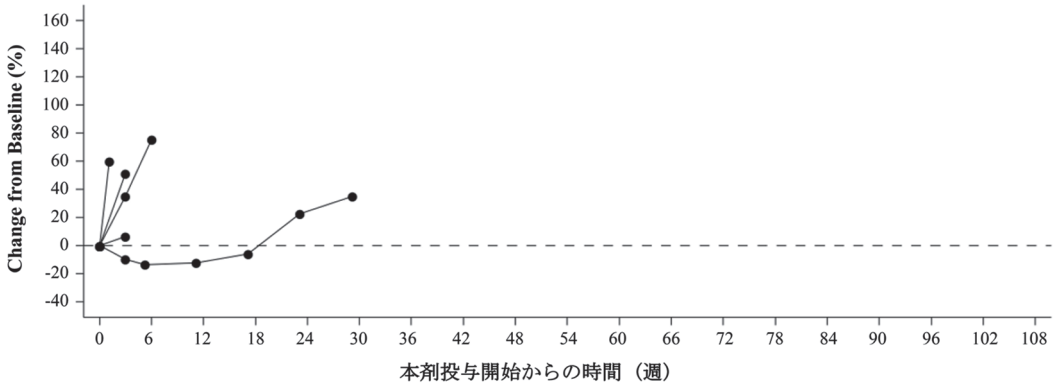
本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

結果（続き）

17 歳未満



17 歳以上



T2/FLAIR 像での腫瘍縮小率の推移図（RANO-LGG 基準、中央判定）

第Ⅱ相部分における OS 及び全生存率を下表に示す。

OS 及び全生存率

		17 歳未満 N＝25	17 歳未満 N＝6	全体 N＝31
OS*、中央値（週）（90%CI）		28.4（13.6, 52.3）	24.2（5.4, 39.1）	28.4（13.6, 40.4）
全生存率*（%） （90%CI）	6 ヵ月（24 週）	56.0（38.3, 70.4）	50.0（16.1, 76.9）	54.8（39.1, 68.1）
	12 ヵ月（54 週）	32.0（17.6, 47.3）	16.7（1.6, 46.1）	29.0（16.6, 42.7）
	18 ヵ月（81 週）	28.0（14.6, 43.1）	16.7（1.6, 46.1）	25.8（14.1, 39.2）
	24 ヵ月（108 週）	16.0（6.3, 29.7）	16.7（1.6, 46.1）	16.1（7.1, 28.3）
	30 ヵ月（135 週）	8.0（2.0, 19.7）	0.0（-, -）	6.5（1.6, 16.2）
	36 ヵ月（162 週）	4.0（0.5, 14.2）	0.0（-, -）	3.2（0.4, 11.7）
	42 ヵ月（189 週）	4.0（0.5, 14.2）	0.0（-, -）	3.2（0.4, 11.7）
	48 ヵ月（216 週）	4.0（0.5, 14.2）	0.0（-, -）	3.2（0.4, 11.7）

*：第 1 コース目 Day 1 を起点とする

本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

結果（続き）

・安全性

第Ⅰ相部分

治療期・継続期（第 1 コース目～第 36 コース目）

有害事象は 9 例中 7 例（77.8%）に認められ、主な有害事象は悪心 2 例（22.2%）であった。

副作用は 9 例中 3 例（33.3%）に認められ、主な副作用は悪心 2 例（22.2%）であった。

Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象（死亡を除く）、本剤の投与中止に至った有害事象及び本剤の減量に至った有害事象は認められなかった。

継続期（第 37 コース目～第 72 コース目）

継続期の第 37 コース目に移行した患者はいなかった。

第Ⅱ相部分

治療期・継続期（第 1 コース目～第 36 コース目）

有害事象は 31 例中 25 例（80.6%）に認められ、主な有害事象は悪心及び嘔吐が各 5 例（16.1%）であった。

副作用は 31 例中 10 例（32.3%）に認められ、主な副作用は悪心 4 例（12.9%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 31 例中 6 例（19.4%）に認められた。死亡に至った有害事象は 1 例（3.2%）に認められた。重篤な有害事象（死亡を除く）は 2 例（6.5%）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。本剤の減量に至った有害事象は 3 例（9.7%）に認められた。

継続期（第 37 コース目～第 72 コース目）

2 例が継続期の第 37 コース目に移行した。

有害事象は 2 例中 2 例、副作用は 2 例中 1 例に認められた。

Grade 3 以上の有害事象は 2 例中 1 例に気道感染及び肺炎が認められ、いずれも重篤な有害事象（死亡を除く）として報告され、気道感染は本剤との因果関係は否定され、肺炎は本剤との因果関係は否定されなかった。本剤の投与中止に至った有害事象は 1 例（重篤な有害事象として報告された肺炎 1 例）に認められた。本剤の減量に至った有害事象は 1 例（重篤な有害事象として報告された気道感染 1 例）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。

・薬物動態

第Ⅰ相部分：「Ⅶ．1．（2）1）②国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（OP-10-001 試験）」の項参照

第Ⅱ相部分：「Ⅶ．10．特定の背景を有する患者　3）小児」の項参照

第Ⅰ相部分及び第Ⅱ相部分の有害事象

器官別大分類 基本語	有害事象（第 1 コース目～第 36 コース目）例数（%）	
	第Ⅰ相部分　N＝9	第Ⅱ相部分　N＝31
有害事象発現例数（%）	7（77.8）	25（80.6）
感染症および寄生虫症	0（0.0）	9（29.0）
帯状疱疹	0（0.0）	2（6.5）
COVID-19	0（0.0）	2（6.5）
結膜炎	0（0.0）	1（3.2）
毛包炎	0（0.0）	1（3.2）
胃腸炎	0（0.0）	1（3.2）
上咽頭炎	0（0.0）	1（3.2）
肺炎	0（0.0）	1（3.2）
誤嚥性肺炎	0（0.0）	1（3.2）
膿疱	0（0.0）	1（3.2）
副鼻腔炎	0（0.0）	1（3.2）
皮膚感染	0（0.0）	1（3.2）
尿道炎	0（0.0）	1（3.2）

MedDRA/J ver 24.1

本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

結果（続き）

器官別大分類 基本語	有害事象（第1コース目～第36コース目）例数（%）	
	第Ⅰ相部分　N＝9	第Ⅱ相部分　N＝31
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0（0.0）	1（3.2）
良性毛包腫瘍	0（0.0）	1（3.2）
血液およびリンパ系障害	0（0.0）	1（3.2）
リンパ球減少症	0（0.0）	1（3.2）
代謝および栄養障害	0（0.0）	3（9.7）
脱水	0（0.0）	1（3.2）
高尿酸血症	0（0.0）	1（3.2）
低血糖	0（0.0）	1（3.2）
食欲減退	0（0.0）	1（3.2）
精神障害	1（11.1）	2（6.5）
不眠症	1（11.1）	1（3.2）
嘔吐恐怖症	0（0.0）	1（3.2）
神経系障害	2（22.2）	3（9.7）
浮動性めまい	1（11.1）	0（0.0）
頭痛	1（11.1）	3（9.7）
眼障害	1（11.1）	0（0.0）
非感染性結膜炎	1（11.1）	0（0.0）
血管障害	0（0.0）	2（6.5）
高血圧	0（0.0）	2（6.5）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0（0.0）	3（9.7）
鼻出血	0（0.0）	2（6.5）
気管痛	0（0.0）	1（3.2）
胃腸障害	2（22.2）	11（35.5）
悪心	2（22.2）	5（16.1）
嘔吐	0（0.0）	5（16.1）
便秘	0（0.0）	3（9.7）
上腹部痛	0（0.0）	1（3.2）
口内炎	0（0.0）	1（3.2）
痔出血	0（0.0）	1（3.2）
肝胆道系障害	0（0.0）	1（3.2）
肝障害	0（0.0）	1（3.2）
皮膚および皮下組織障害	2（22.2）	8（25.8）
湿疹	1（11.1）	0（0.0）
斑状丘疹状皮疹	1（11.1）	0（0.0）
ざ瘡様皮膚炎	0（0.0）	3（9.7）
接触皮膚炎	0（0.0）	3（9.7）
ざ瘡	0（0.0）	1（3.2）
発疹	0（0.0）	1（3.2）
皮膚線条	0（0.0）	1（3.2）
筋骨格系および結合組織障害	1（11.1）	2（6.5）
筋痙縮	1（11.1）	0（0.0）
背部痛	0（0.0）	1（3.2）
筋力低下	0（0.0）	1（3.2）
腎および尿路障害	0（0.0）	1（3.2）
血尿	0（0.0）	1（3.2）

MedDRA/J ver 24.1

本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

結果（続き）

器官別大分類 基本語	有害事象（第 1 コース目～第 36 コース目）例数（%）	
	第Ⅰ相部分　N＝9	第Ⅱ相部分　N＝31
一般・全身障害および投与部位の状態	1（11.1）	7（22.6）
倦怠感	0（0.0）	3（9.7）
発熱	1（11.1）	2（6.5）
死亡	0（0.0）	1（3.2）
ワクチン接種部位疼痛	0（0.0）	1（3.2）
臨床検査	1（11.1）	6（19.4）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（11.1）	2（6.5）
リンパ球数減少	0（0.0）	2（6.5）
体重増加	0（0.0）	2（6.5）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（11.1）	1（3.2）
血中ビリルビン増加	1（11.1）	1（3.2）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0（0.0）	1（3.2）
血中乳酸脱水素酵素増加	0（0.0）	1（3.2）
傷害、中毒および処置合併症	0（0.0）	6（19.4）
節足動物刺傷	0（0.0）	1（3.2）
靭帯捻挫	0（0.0）	1（3.2）
挫傷	0（0.0）	1（3.2）
創傷	0（0.0）	1（3.2）
創合併症	0（0.0）	1（3.2）
処置後発熱	0（0.0）	1（3.2）

MedDRA/J ver 24.1

第Ⅰ相部分及び第Ⅱ相部分の副作用

器官別大分類 基本語	副作用（第 1 コース目～第 36 コース目）例数（%）	
	第Ⅰ相部分　N＝9	第Ⅱ相部分　N＝31
副作用発現例数（%）	3（33.3）	10（32.3）
代謝および栄養障害	0（0.0）	1（3.2）
食欲減退	0（0.0）	1（3.2）
神経系障害	1（11.1）	2（6.5）
浮動性めまい	1（11.1）	0（0.0）
頭痛	0（0.0）	2（6.5）
血管障害	0（0.0）	1（3.2）
高血圧	0（0.0）	1（3.2）
胃腸障害	2（22.2）	5（16.1）
悪心	2（22.2）	4（12.9）
嘔吐	0（0.0）	3（9.7）
上腹部痛	0（0.0）	1（3.2）
皮膚および皮下組織障害	0（0.0）	3（9.7）
ざ瘡様皮膚炎	0（0.0）	2（6.5）
発疹	0（0.0）	1（3.2）
一般・全身障害および投与部位の状態	0（0.0）	2（6.5）
倦怠感	0（0.0）	2（6.5）
臨床検査	1（11.1）	1（3.2）
血中ビリルビン増加	1（11.1）	0（0.0）
リンパ球数減少	0（0.0）	1（3.2）

MedDRA/J ver 24.1

本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

海外第Ⅱ相試験（ONC006 試験）[5)]

<table>
<tr><td>主要目的</td><td>再発の膠芽腫又は世界保健機関（WHO）の中枢神経腫瘍分類で Grade IV の再発の神経膠腫患者を対象に、神経膠腫の効果判定（RANO）基準による本剤の初回投与後 6 ヵ月時点の無増悪生存率を用いて、本剤の抗腫瘍効果を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、非盲検、非対照</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>再発の膠芽腫、再発の H3 K27M 変異を有するびまん性神経膠腫</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>・年齢 16 歳以上
・再発の膠芽腫（A 群、B 群、C 群）
・再発の H3 K27M 変異を有するびまん性神経膠腫（D 群）
・びまん性正中膠腫（再発の有無は問わない）（E 群）
・H3 K27M 変異を有しない又は不明のびまん性正中膠腫（F 群）
・PS（Karnofsky scale）60%以上
・少なくとも放射線療法の一次治療を実施
・ステロイド投与量が安定又は減少している
・脳腫瘍の救済的外科切除術の適応である（C 群、E 群）</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・ベバシズマブによる前治療歴がある（A 群、B 群、C 群）
・軟髄膜拡散が確認された者（D 群、F 群）
・イソクエン酸脱水素酵素（IDH）1 又は IDH2 遺伝子変異を有する</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本剤（ドルダビプロン 625 mg）を 3 週間に 1 回（A 群）、又は週に 1 回（B 群～F 群）経口投与した。3 週間を 1 サイクルとし、疾患進行、許容できない有害事象の発現、又は同意撤回まで継続投与可能とした。ただし、疾患進行となっても、治験依頼者及び治験責任医師の判断で継続投与可能とした。
C 群及び E 群では 2 回目（又はそれ以降）の本剤の投与から約 24 時間後に外科切除術を行った。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>本剤の初回投与後 6 ヵ月時点における無増悪生存率（RANO 基準、医師判定）</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・有効性：ORR、DCR、DOR、PFS、OS
・安全性：有害事象、臨床検査　等</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>84 例（A 群：17 例、B 群：19 例、C 群：8 例、D 群：30 例、E 群：3 例、F 群：7 例）に本剤が投与された。

・患者背景
<table>
<tr><td></td><td>A 群
N＝17</td><td>B 群
N＝19</td><td>C 群
N＝8</td><td>D 群
N＝30</td><td>E 群
N＝3</td><td>F 群
N＝7</td><td>全体
N＝84</td></tr>
<tr><td>年齢中央値、歳（範囲）</td><td>58.0
（22～74）</td><td>56.0
（21～75）</td><td>66.5
（48～80）</td><td>35.0
（17～53）</td><td>37.0
（26～40）</td><td>50.0
（30～60）</td><td>48.0
（17～80）</td></tr>
<tr><td>性別、n（%）
男性
女性</td><td>
9（52.9）
8（47.1）</td><td>
9（47.4）
10（52.6）</td><td>
2（25.0）
6（75.0）</td><td>
16（53.3）
14（46.7）</td><td>
2（66.7）
1（33.3）</td><td>
3（42.9）
4（57.1）</td><td>
41（48.8）
43（51.2）</td></tr>
<tr><td>腫瘍部位、n（%）
脳幹
正中線（脳幹を除く）
非正中線</td><td>
1（5.9）
3（17.6）
13（76.5）</td><td>
3（15.8）
3（15.8）
13（68.4）</td><td>
0（0.0）
1（12.5）
7（87.5）</td><td>
6（20.0）
17（56.7）
7（23.3）</td><td>
1（33.3）
2（66.7）
0（0.0）</td><td>
1（14.3）
6（85.7）
0（0.0）</td><td>
12（14.3）
32（38.1）
40（47.6）</td></tr>
<tr><td>H3 K27M 変異、n（%）
あり
なし
不明</td><td>
1（5.9）
0（0.0）
16（94.1）</td><td>
3（15.8）
0（0.0）
16（84.2）</td><td>
0（0.0）
0（0.0）
8（100）</td><td>
30（100）
0（0.0）
0（0.0）</td><td>
2（66.7）
1（33.3）
0（0.0）</td><td>
0（0.0）
7（100）
0（0.0）</td><td>
36（42.9）
8（9.5）
40（47.6）</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

<table>
<tr><td>結果（続き）</td><td>・有効性
本剤の初回投与後 6 ヵ月時点における無増悪生存率及び PFS（RANO 基準、医師判定）を下表に示す。
無増悪生存率及び PFS（RANO 基準、医師判定）
<table>
<tr><td></td><td>A 群
N＝17</td><td>B 群
N＝19</td><td>C 群
N＝8</td><td>D 群
N＝30</td><td>E 群
N＝3</td><td>F 群
N＝7</td></tr>
<tr><td>無増悪生存率
（%）（95%CI）</td><td>11.8
（2.0, 31.2）</td><td>0.0
（NC, NC）</td><td>NC
（NC, NC）</td><td>14.5
（4.6, 29.8）</td><td>0.0
（NC, NC）</td><td>14.3
（0.7, 46.5）</td></tr>
<tr><td>PFS、中央値
ヵ月（95%CI）</td><td>1.6
（1.0, 2.0）</td><td>1.7
（1.3, 2.1）</td><td>NR
（NR, NR）</td><td>1.9
（1.4, 2.7）</td><td>1.4
（NR, NR）</td><td>1.4
（1.2, 3.7）</td></tr>
</table>
NC：not calculated、NR：not reached

・安全性
有害事象は 84 例中 76 例（90.5%）に認められた。主な有害事象は悪心 20 例（23.8%）、頭痛 19 例（22.6%）、疲労 17 例（20.2%）であった。
副作用は 84 例中 38 例（45.2%）に認められた。主な副作用は疲労 14 例（16.7%）、悪心 13 例（15.5%）であった。</td></tr>
</table>

海外第Ⅱ相試験（ONC013 試験）[6)]

主要目的	再発の H3 K27M 変異を有するびまん性神経膠腫の成人患者を対象に RANO-HGG 基準による ORR を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
対象	再発の H3 K27M 変異を有する高悪性度神経膠腫
主な選択基準	・18 歳以上 ・組織学的に確認された高悪性度神経膠腫（組織型を問わず、膠芽腫、星細胞腫及び乏突起膠腫等）と診断されている ・腫瘍の画像検査（MRI 又は CT）で神経膠腫の効果判定 RANO 基準による増悪が確認される ・RANO-HGG 基準による評価が可能な腫瘍病変を有する ・少なくとも放射線療法による前治療歴がある ・再発回数が 2 回以下 ・本剤の初回投与時に放射線療法完了から 90 日以上経過している ・PS（Karnofsky scale）60%以上
主な除外基準	・びまん性の軟髄膜疾患又は脳脊髄液播種が確認された者 ・IDH1 又は IDH2 の変異を有する腫瘍である ・禁止された薬物又は製品を使用する者 B 群のみの除外基準 ・原発病変が橋又は脊髄にある ・上衣腫、神経節腫、多形黄色星細胞腫など非定型かつ星細胞腫以外の組織像、又は毛様細胞性星細胞腫及び上衣下巨細胞星細胞腫 ・ベバシズマブによる前治療歴がある
試験方法	本剤（ドルダビプロン 625mg）を週 1 回経口投与した。 4 週間を 1 サイクルとし、許容できない有害事象の発現、又は同意撤回まで継続投与可能とした。
主要評価項目	ORR（RANO-HGG 基準、医師判定）
副次評価項目	・有効性：DCR、DOR、PFS、OS ・安全性：有害事象、臨床検査　等

本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

結果

73 例（A 群：43 例、B 群：30 例）に本剤が投与された。

・患者背景

	A 群 N=43	B 群 N=30	全体 N=73
年齢中央値、歳（範囲）	35.0（20～72）	32.0（21～66）	33.0（20～72）
性別、n（%）			
男性	22（51.2）	18（60.0）	40（54.8）
女性	21（48.8）	12（40.0）	33（45.2）
腫瘍部位、n（%）			
脳幹	9（20.9）	9（30.0）	18（24.7）
正中線（脳幹を除く）	34（79.1）	19（63.3）	53（72.6）
非正中線	0（0.0）	2（6.7）	2（2.7）

・有効性

ORR を下表に示す。

ORR（RANO-HGG 基準、医師判定）

	A 群 N＝43	B 群 N＝30
最良総合効果、n（%）		
PR	5（11.6）	5（16.7）
SD	14（32.6）	10（33.3）
PD	20（46.5）	11（36.7）
評価不能	4（9.3）	4（13.3）
ORR（CR＋PR）、n（%） （95%CI）	5（11.6） （3.9, 25.1）	5（16.7） （5.6, 34.7）

・安全性

有害事象は 73 例中 69 例（94.5%）に認められた。主な有害事象は疲労 27 例（37.0%）、悪心 18 例（24.7%）、頭痛 17 例（23.3%）、歩行障害 16 例（21.9%）、転倒 15 例（20.5%）であった。

副作用は 73 例中 37 例（50.7%）に認められた。主な副作用は疲労 18 例（24.7%）、悪心 11 例（15.1%）であった。

本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

海外第Ⅰ相試験（ONC014 試験）[7)]

<table>
<tr><td>主要目的</td><td>神経膠腫の小児患者を対象に本剤の単剤療法及び放射線療法との併用時の第Ⅱ相試験における推奨用量を検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、非盲検、非対照</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>・2 歳以上 19 歳未満
・H3 K27M 変異を有する神経膠腫で、1 ライン以上の前治療を完了している（再発の有無は問わないが、再発の場合は 2 回以下）（A 群及び G 群）
・初発の DIPG（B 群）
・腫瘍生検可能な正中線に位置する神経膠腫（C 群）
・再発の H3 K27M 変異を有する神経膠腫で、脳脊髄液採取のための繰り返しの腰椎穿刺に同意している（D 群）
・DIPG 又は H3 K27M 変異を有する神経膠腫で一次放射線療法の完了から 2～12 週間経過している（E 群）
・再発の H3 K27M 変異を有する高悪性度神経膠腫（F 群）
・腫瘍生検可能な DIPG 又は造影剤増強の視床神経膠腫で、前回の放射線療法の照射から 2 週間以上経過している（H 群）
・F 群以外では PS［Karnofsky scale（16 歳以上）/Lansky scale（16 歳未満）］50%以上、F 群では PS［Karnofsky scale（16 歳以上）/Lansky scale（16 歳未満）］60%以上</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・びまん性の軟髄膜疾患又は脳脊髄液播種が確認された（A 群、B 群、D 群、E 群、F 群、G 群）
F 群のみの除外基準：
・造影 T1 像増強病変を有しない
・原発病変が橋又は脊髄にある
・非定型かつ星細胞腫以外の組織像</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>A 群、B 群、C 群、D 群及び F 群では、本剤を週 1 回経口投与した。
E 群では、本剤のカプセル内容物に Ora-Sweet を添加して週 1 回経口投与した。
G 群及び H 群では、本剤を週 2 回（連続した 2 日間）経口投与することとした。
3 週間を 1 サイクルとし、疾患進行、許容できない有害事象の発現、又は同意撤回まで継続投与可能とした。

【投与量】
体重区分による小児用量（成人患者におけるドルダビプロン 625mg 相当）を投与した。

<table>
<tr><td rowspan="2">体重</td><td colspan="3">本剤投与量（ドルダビプロン）</td></tr>
<tr><td>レベル 2</td><td>レベル 1</td><td>レベル－1</td></tr>
<tr><td>10kg</td><td>125mg</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>15kg</td><td>250mg</td><td>125mg</td><td>－</td></tr>
<tr><td>20kg</td><td>250mg</td><td>125mg</td><td>－</td></tr>
<tr><td>25kg</td><td>250mg</td><td>125mg</td><td>－</td></tr>
<tr><td>30kg</td><td>375mg</td><td>250mg</td><td>125mg</td></tr>
<tr><td>35kg</td><td>375mg</td><td>250mg</td><td>125mg</td></tr>
<tr><td>40kg</td><td>375mg</td><td>250mg</td><td>125mg</td></tr>
<tr><td>45kg</td><td>500mg</td><td>375mg</td><td>250mg</td></tr>
<tr><td>50kg</td><td>500mg</td><td>375mg</td><td>250mg</td></tr>
<tr><td>＞55kg</td><td>625mg</td><td>500mg</td><td>375mg</td></tr>
</table>
－：該当せず</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>本剤の第Ⅱ相試験における推奨用量</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・有効性（F 群のみ）：ORR（RANO-HGG 基準、医師判定）等
・安全性：有害事象、臨床検査　等</td></tr>
</table>

本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

結果	134 例（A 群：22 例、B 群：24 例、C 群：15 例、D 群：25 例、E 群：25 例、F 群：11 例、G 群：12 例、H 群：0 例）に本剤を投与された。

・患者背景

	A 群 N=22	B 群 N=24	C 群 N=15	D 群 N=25	E 群 N=25	F 群 N=11	G 群 N=12	全体 N=134
年齢中央値、歳（範囲）	9 （3～19）	6 （3～21）	8 （4～16）	11 （3～19）	9 （3～21）	14 （11～19）	9.5 （4～19）	9.5 （3～21）
性別、n（%）								
男性	10 （45.5）	9 （37.5）	8 （53.3）	14 （56.0）	5 （20.0）	4 （36.4）	4 （33.3）	54 （40.3）
女性	12 （54.5）	15 （62.5）	7 （46.7）	11 （44.0）	20 （80.0）	7 （63.6）	8 （66.7）	80 （59.7）
腫瘍部位、n（%）								
脳幹	14 （63.6）	24 （100）	10 （66.7）	11 （44.0）	17 （68.0）	2 （18.2）	9 （75.0）	87 （64.9）
正中線（脳幹を除く）	8 （36.4）	0 （0.0）	5 （33.3）	13 （52.0）	8 （32.0）	7 （63.6）	3 （25.0）	44 （32.8）
非正中線	0 （0.0）	0 （0.0）	0 （0.0）	1 （4.0）	0 （0.0）	2 （18.2）	0 （0.0）	3 （2.2）
H3 K27M 変異、n（%）								
あり	21 （95.5）	12 （50.0）	12 （80.0）	25 （100）	21 （84.0）	11 （100）	8 （66.7）	110 （82.1）
なし	0 （0.0）	1 （4.2）	3 （20.0）	0 （0.0）	1 （4.0）	0 （0.0）	0 （0.0）	5 （3.7）
不明	1 （4.5）	11 （45.8）	0 （0.0）	0 （0.0）	3 （12.0）	0 （0.0）	4 （33.3）	19 （14.2）
病期								
初発	0 （0.0）	24 （100）	4 （26.7）	0 （0.0）	0 （0.0）	0 （0.0）	0 （0.0）	28 （20.9）
放射線療法後再発前	16 （72.7）	0 （0.0）	6 （40.0）	14 （56.0）	23 （92.0）	0 （0.0）	8 （66.7）	67 （50.0）
再発	6 （27.3）	0 （0.0）	5 （33.3）	11 （44.0）	2 （8.0）	11 （100）	4 （33.3）	39 （29.1）

・用量探索（A 群、B 群、E 群、G 群）
A 群、B 群及び E 群に本剤（体重区分による小児用量）を週 1 回投与した際に DLT の発現は認められなかった。G 群に本剤（体重区分による小児用量）を週 2 回（連続した 2 日間）投与した際に DLT の発現は認められなかった。

・有効性（F 群）
F 群において、最良総合効果（RANO-HGG 基準、医師判定）は PR 1 例（9.1%）、SD 1 例（9.1%）及び PD 9 例（81.8%）であり、ORR（95%CI）は 9.1%（0.2, 41.3%）であった。

・安全性
有害事象は 131 例中 131 例（97.8%）に認められた。主な有害事象は頭痛 64 例（47.8%）、疲労 56 例（41.8%）、嘔吐 55 例（41.0%）、悪心 41 例（30.6%）であった。
副作用は 134 例中 82 例（61.2%）に認められた。主な副作用は嘔吐及び悪心が各 23 例（17.2%）、疲労 22 例（16.4%）、頭痛 16 例（11.9%）であった。

本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「V．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

海外コンパッショネートユース試験（ONC016 試験）[8)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>H3 K27M 変異を有する神経膠腫患者にコンパッショネートユースとして本剤による治療を提供する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、、コンパッショネートユース、非盲検</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>H3 K27M 変異を有する神経膠腫</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>・H3 K27M 変異を有する神経膠腫と診断され、1 ライン以上の前治療を完了している
・進行中の臨床試験の組み入れ基準に不適格
・治験実施計画書に従い、疾患が再発した又は維持治療中（疾患が進行していることは必須としない）の患者
・Eastern Cooperative Oncology Group の PS が 2 以下（一部の治験実施計画書では Karnofsky の PS が 50%又は 60%以上）</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本剤［成人：ドルダビプロン 625mg、小児：体重区分による小児用量（下表）］を週 1 回経口投与した。
3 週間を 1 サイクルとし、疾患進行、許容できない有害事象の発現、継続困難となるような合併症や患者の容態の悪化又は同意撤回まで継続投与可能とした。ただし、疾患進行となっても治験責任医師等及び患者の判断で継続投与可能とした。

【投与量】
<table>
<tr><td>体重</td><td>本剤投与量（ドルダビプロン）</td></tr>
<tr><td>10kg</td><td>125mg</td></tr>
<tr><td>15kg</td><td>250mg</td></tr>
<tr><td>20kg</td><td>250mg</td></tr>
<tr><td>25kg</td><td>250mg</td></tr>
<tr><td>30kg</td><td>375mg</td></tr>
<tr><td>35kg</td><td>375mg</td></tr>
<tr><td>40kg</td><td>375mg</td></tr>
<tr><td>45kg</td><td>500mg</td></tr>
<tr><td>50kg</td><td>500mg</td></tr>
<tr><td>＞50kg</td><td>625mg</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>・有効性：効果評価（RANO 基準、医師判定）
・安全性：有害事象、臨床検査データを収集した。</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>12 例に本剤が投与された。

・患者背景
年齢：3～40 歳
性別：男性 8 例、女性 4 例
原疾患：びまん性橋膠腫 5 例、H3 K27M 変異を有する神経膠腫 6 例、脊髄膠腫 1 例

・有効性
1 例に CR（RANO-HGG 基準、医師判定）が認められた。

・安全性
有害事象は 12 例中 8 例（66.7%）に認められ、主な有害事象は下痢及び不全片麻痺が各 3 例（25.0%）であった。
副作用は 12 例中 4 例（33.3%）に認められた。</td></tr>
</table>

本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「V．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

海外拡大試験（ONC018 試験）[9)]

<table>
<tr><td>主要目的</td><td>本剤の他の臨床試験に参加できなかった H3 K27M 変異を有する及び／又は正中線に位置する高悪性度神経膠腫で前治療歴のある患者に本剤の投与機会を提供する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、非盲検、拡大試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>H3 K27M 変異を有する及び／又は正中線に位置する高悪性度神経膠腫</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>・3 歳以上
・以下のいずれかの神経膠腫
　- H3 K27M 変異を有する神経膠腫
　- 視床、視床下部、脳幹、小脳、中脳、脊髄の Grade III 又は IV の神経膠腫
　- DIPG（DIPG 患者は、腫瘍生検の有無に関わらず適格）
・少なくとも放射線療法による前治療歴がある・
・本剤の初回投与時に放射線療法完了から 90 日以上経過している</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・進行中の本剤の臨床試験に適格である又は既に参加中である
・びまん性の軟髄膜疾患又は脳脊髄液播種が確認された</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本剤［18 歳以上：ドルダビプロン 625mg、18 歳未満：体重区分による小児用量（下表）］を週 1 回経口投与した。

4 週間を 1 サイクルとし、継続困難となるような合併症や患者の容態の悪化、許容できない有害事象の発現又は同意撤回まで継続投与可能とした。ただし、疾患進行となっても治験責任医師等及び患者の判断で継続投与可能とした。

【投与量】
<table>
<tr><td>体重</td><td>本剤投与量（ドルダビプロン）</td></tr>
<tr><td>10～12.4kg</td><td>125mg</td></tr>
<tr><td>12.5～27.4kg</td><td>250mg</td></tr>
<tr><td>27.5～42.4kg</td><td>375mg</td></tr>
<tr><td>42.5～52.4kg</td><td>500mg</td></tr>
<tr><td>≧52.5kg</td><td>625mg</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>本試験は、本剤の他の臨床試験に組み入れられなかった患者に本剤の投与機会を提供する拡大試験であるため、主要評価項目は設定しなかった。</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・有効性：PFS（RANO 基準、医師判定）、　OS
・安全性：有害事象、臨床検査　等</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>131 例に本剤が投与された。

・患者背景
年齢：中央値 21.0 歳、範囲 3～69 歳
性別：男性 64 例（48.9%）、女性 67 例（51.1%）
腫瘍部位：脳幹 75 例（57.3%）、正中線（脳幹を除く）55 例（42.0%）、非正中線 1 例（0.8%）
H3 K27M 変異：有り 98 例（74.8%）、無し 11 例（8.4%）、不明 22 例（16.8%）

・有効性
131 例において、PFS（RANO 基準、医師判定）の中央値（95%CI）は 2.0 ヵ月（1.8, 2.6 ヵ月）、OS の中央値（95%CI）は 7.4 ヵ月（6.0, 9.2 ヵ月）であった。

・安全性
有害事象は 131 例中 118 例（90.1%）に認められた。主な有害事象は疲労 40 例（30.5%）、頭痛 34 例（26.0%）、嘔吐 27 例（20.6%）であった。
副作用は 131 例中 60 例（45.8%）に認められた。主な副作用は疲労 24 例（18.3%）、リンパ球数減少 16 例（12.2%）、悪心 14 例（10.7%）であった。</td></tr>
</table>

本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「V．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

特定使用成績調査（実施予定）

びまん性正中膠腫に対する本剤の製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

(7) その他

海外臨床試験（ONC006、ONC013、ONC014、ONC016、ONC018）[10)、11)]

海外で実施した 5 試験（ONC006、ONC013、ONC014、ONC016、ONC018）に組み入れられた患者のうち、Chimerix 社が FDA と協議し設定した選択基準※に合致した再発の H3 K27M 変異を有するびまん性正中膠腫 50 例を「主たる有効性併合解析集団」とし、本剤の有効性を評価した。

また、海外で実施した 4 試験（ONC006、ONC013、ONC014、ONC018）に組み入れられた患者のうち、本剤の推奨用量（ドルダビプロン 625mg、又は体重区分による小児用量）を週 1 回投与された患者 376 例を「安全性解析集団（推奨用量）」とし、本剤の安全性を評価した。

海外臨床試験における解析集団

	ONC006	ONC013	ONC014	ONC016	ONC018	全体
投与例	84	73	134	12	131	434
主たる有効性併合解析集団	10	29	2	1	8	50
安全性解析集団（推奨用量）	67	73	105	－	131	376

※選択基準

・本剤の単剤投与を受けた

・2 歳以上である

・H3 K27M 変異を有するびまん性神経膠腫である

・腫瘍が脳正中線に位置する

・脳の造影 MRI 画像で、RANO-HGG 基準による進行性かつ測定可能病変を有する

・前治療歴がある（少なくとも放射線療法の前治療歴がある）

・本剤の初回投与前の前治療から十分な期間が経過している

放射線療法：90 日以上、テモゾロミド：23 日以上、抗体薬：42 日以上、他の抗悪性腫瘍薬：28 日以上

・ベースラインでの PS が 60%以上である

・ベースラインでの MRI 検査の少なくとも 3 日前からステロイド投与量が安定又は減量している

・DIPG、原発性脊髄腫瘍、非定型かつ星細胞腫以外の組織像、軟髄膜転移又は脳脊髄液播種を伴う腫瘍は除外

本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「Ⅴ．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

主たる有効性併合解析集団

・患者背景

		主たる有効性併合解析集団　N＝50
年齢、n（%）	中央値、歳（範囲）	31.0（9～70）
	18 歳未満	4（8.0）
	18 歳以上 40 歳未満	32（64.0）
	40 歳以上	14（28.0）
性別、n（%）	男性	27（54.0）
	女性	23（46.0）
腫瘍部位、n（%）	視床	26（52.0）
	視床以外	24（48.0）
PS、n（%）	60%以上 80%未満	14（28.0）
	80%以上	36（72.0）

・有効性

最良総合効果及び ORR（RANO 基準、中央判定）を下表に示す。

また、本剤の初回投与日を起点とした OS の中央値（95%CI）は 14.0 ヵ月（8.0, 26.1 ヵ月）であり、全生存率（95%CI）は 6 ヵ月時点で 73.8%（58.5, 84.3%）、12 ヵ月時点で 57.5%（41.7, 70.5%）、24 ヵ月時点で 37.6%（23.2, 51.9%）であった。

	主たる有効性併合解析集団　N＝50		
	RANO 2.0基準	RANO-HGG基準	RANO-LGG基準
最良総合効果、n（%）			
CR	0（0.0）	1（2.0）	0（0.0）
PR	10（20.0）	9（18.0）	6（12.0）
MR	4（8.0）	－	7（14.0）
SD	6（12.0）	10（20.0）	8（16.0）
PD	15（30.0）	18（36.0）	14（28.0）
評価不能	11（22.0）	8（16.0）	11（22.0）
該当なし	4（8.0）	4（8.0）	4（8.0）
ORR（CR＋PR＋MR*）、n（%） （95%CI）	14（28.0） （16.2, 42.5）	10（20.0） （10.0, 33.7）	13（26.0） （14.6, 40.3）

*：RANO-HGG 基準では CR＋PR

本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「V．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

安全性解析集団（推奨用量）

・安全性

副作用は 376 例中 191 例（50.8%）に認められた。主な副作用（発現頻度 2%以上）を下表に示す。Grade 5 の副作用は認められなかった。

	主な副作用（発現頻度 2%以上）例数（%）				
	安全性解析集団（推奨用量）N＝376				
CTCAE Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	全 Grade
副作用発現例数（%）	91（24.2）	61（16.2）	33（8.8）	5（1.3）	191（50.8）
疲労	41（10.9）	21（5.6）	6（1.6）	0（0.0）	68（18.1）
悪心	40（10.6）	15（4.0）	0（0.0）	0（0.0）	55（14.6）
嘔吐	33（8.8）	4（1.1）	4（1.1）	0（0.0）	41（10.9）
リンパ球数減少	14（3.7）	11（2.9）	5（1.3）	3（0.8）	33（8.8）
頭痛	13（3.5）	12（3.2）	0（0.0）	0（0.0）	25（6.6）
ALT 増加	16（4.3）	5（1.3）	1（0.3）	2（0.5）	24（6.4）
白血球数減少	14（3.7）	8（2.1）	1（0.3）	0（0.0）	23（6.1）
食欲減退	12（3.2）	5（1.3）	0（0.0）	0（0.0）	17（4.5）
貧血	11（2.9）	5（1.3）	0（0.0）	0（0.0）	16（4.3）
好中球数減少	8（2.1）	4（1.1）	4（1.1）	0（0.0）	16（4.3）
AST 増加	9（2.4）	3（0.8）	3（0.8）	0（0.0）	15（4.0）
浮動性めまい	10（2.7）	3（0.8）	0（0.0）	0（0.0）	13（3.5）
低リン血症	7（1.9）	4（1.1）	0（0.0）	0（0.0）	11（2.9）
血中乳酸脱水素酵素増加	9（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	9（2.4）
下痢	7（1.9）	1（0.3）	0（0.0）	0（0.0）	8（2.1）
血小板数減少	8（2.1）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	8（2.1）
不全片麻痺	3（0.8）	5（1.3）	0（0.0）	0（0.0）	8（2.1）

MedDRA/J ver 24.0

本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「V．3.（1）用法及び用量の解説」の項参照。

その他の解析集団[12)]

・有効性

海外で実施した 4 試験（ONC006、ONC013、ONC014、ONC018）に組み入れられた患者 422 例において、H3 K27M 変異の有無が本剤の有効性に及ぼす影響を検討した。最良総合効果及び ORR（RANO 基準、医師判定）を H3 K27M 変異の有無別に下表に示す。

H3 K27M 変異を有する患者では、いずれの試験でも奏効例が認められた。これに対して H3 K27M 変異が陰性の患者では奏効例は認められなかった。H3 K27M 変異の有無が不明（生検を実施していない）で、奏効を示した 3 例はいずれも DIPG であった。

ORR（RANO 基準、医師判定）

	海外4試験　N＝422		
	H3 K27M変異有り N=317	H3 K27M変異不明 N=81	H3 K27M変異無し N=24
最良総合効果、n（%）			
CR	2（0.6）	0（0.0）	0（0.0）
PR	31（9.8）	3（3.7）	0（0.0）
MR	2（0.6）	0（0.0）	0（0.0）
SD	122（38.5）	21（25.9）	12（50.0）
PD	133（42.0）	46（56.8）	12（50.0）
該当なし	27（8.5）	11（13.6）	0（0.0）
ORR（CR＋PR＋MR）、n（%） （95%CI）	35（11.0） （7.8, 15.0）	3（3.7） （0.8, 10.4）	0（0.0） （0.0, 14.2）

本剤の承認された効能又は効果は「びまん性正中膠腫」である。
本剤の承認された用法及び用量は、「V．3．(1) 用法及び用量の解説」の項参照。

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

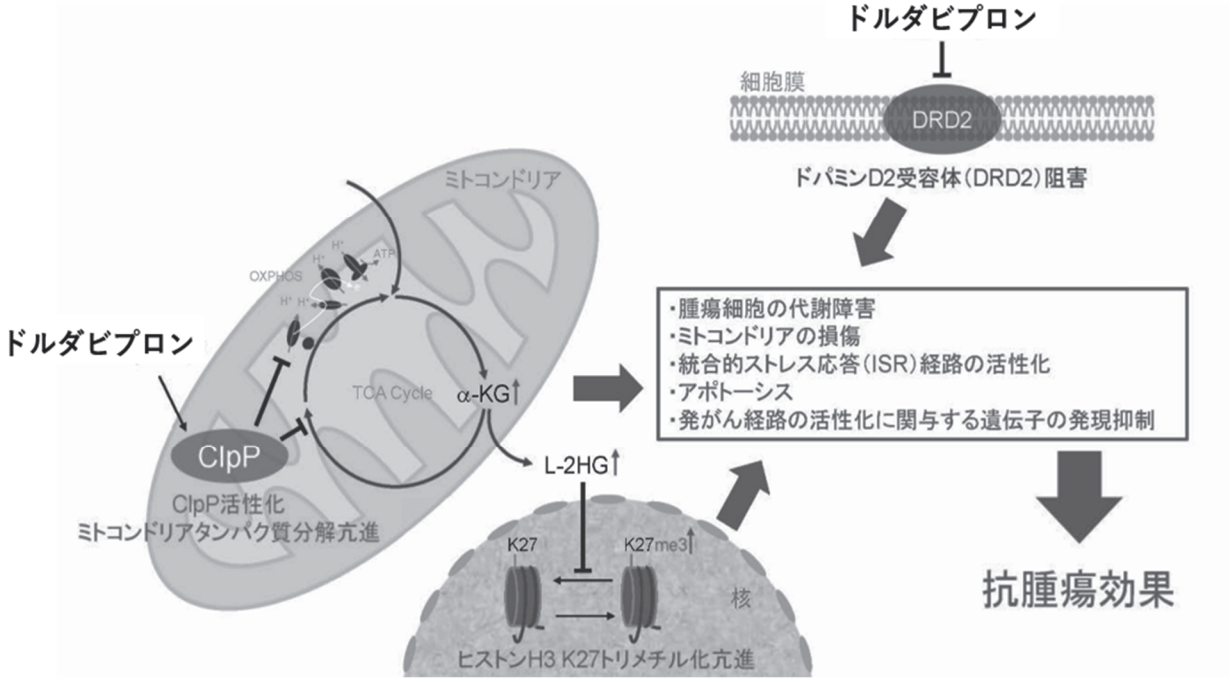
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ドルダビプロンは、ミトコンドリアプロテアーゼ caseinolytic protease P（ClpP）に結合し、ClpP を活性化することにより、ミトコンドリアの機能障害を引き起こすこと、ヒストン H3 K27 のトリメチル化を増加させて腫瘍の増殖に関与する遺伝子発現を調節すること等により、アポトーシス [a)] を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。なお、ドルダビプロンは、ドパミン D2 受容体（DRD2）に対するアンタゴニスト作用も有しており、DRD2 を阻害し、下流のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示す可能性も報告されている [13)]。



ドルダビプロンの作用機序

a）ドルダビプロンは、H3.1K27M 変異を有するヒト神経膠腫由来細胞株（CNHDMG-1088 等）及び H3.3K27M 変異を有するヒト神経膠腫由来細胞株（HSJD-DIPG0007 等）に対して増殖抑制作用を示した。一方で、TP53 遺伝子変異並びに H3.1K27M 変異又は H3.3K27M 変異を有するヒト神経膠腫由来細胞株（UON-JUMP4 及び SU-DIPG-13）においてはアポトーシス誘導作用が認められなかった [14)]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

①*in vitro* 試験[15)]

ドルダビプロンは、H3.3K27M（DIPGXIII*P、DIPG007、SF7761、QCTB-R059）変異神経膠腫細胞のパネルを用いた *in vitro* 試験では、ドルダビプロンの細胞生存率の IC_{50} 値は 4.6±0.7μmol/L であった[16)]。また、ドルダビプロンは、異なる H3 変異サブタイプを有する H3 K27M 変異神経膠腫細胞株（H3.3K27M、H3.1K27M 及び H3 WT）（n＝18）に対して生存率を低下させ、IC_{50} 値は 0.75～3.31μmol/L であった[17)]。

②*in vivo* 試験[18)]

ドルダビプロン（125mg/kg、週 1 回）単剤投与により、SUDIPG-VI/Luc（H3.3K27M、TP53 変異株）（中央値、媒体群＝45 日対ドルダビプロン群＝56 日、p＝0.0082）及び HSJD-DIPG-007（H3.3K27M、TP53 野生型）（中央値、媒体群＝43.5 日対ドルダビプロン群＝50 日、p＝0.0009）DIPG 異種移植マウスモデルの生存率が有意に延長した[14)]。

(3) 作用発現時間・持続時間

大腸がん異種移植マウス腫瘍において、ドルダビプロンを 100mg/kg の用量で単回腹腔内投与した際、TRAIL 誘導及びアポトーシス［切断カスパーゼ 8 及び末端デオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ dUTP ニック末端標識（TUNEL）染色］により測定された腫瘍内薬力学的作用の持続性が投与 2 及び 7 日目に認められた[18)]。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

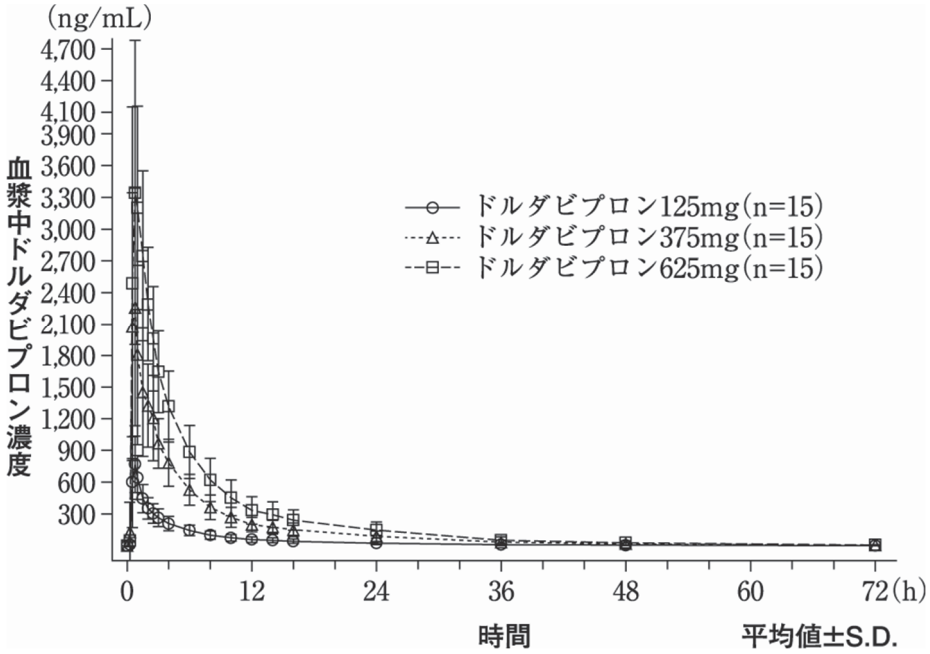
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与及び反復投与

①海外第Ⅰ相試験（ONC201-101 試験）

健康成人 15 例に 7 日間以上の休薬期間を設け、ドルダビプロン 125、375 及び 625mg [注)] を空腹時に単回経口投与したときのドルダビプロンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。検討された用量範囲において、線形性が認められた [1)]。



血漿中ドルダビプロン濃度推移

ドルダビプロン 125、375 又は 625mg を単回経口投与したときのドルダビプロンの薬物動態パラメータ

用量（mg）	例数	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0\text{-}last}$（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）
125	15	829（36.6）	0.75（0.50～1.50）	2,909（41.5）	10.3（31.6）
375	15	2,501（37.6）	0.75（0.50～2.50）	10,498（33.5）	9.96（26.2）
625	15	3,830（29.7）	0.75（0.50～2.00）	17,354（32.3）	9.93（26.2）

幾何平均値（幾何変動係数%）、t_{max} は中央値（最小値～最大値）

注）成人に対する本剤の承認用法及び用量は 625mg を週 1 回経口投与する。

②国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（OP-10-001 試験）

再発又は増悪した神経膠腫患者 9 例にドルダビプロン 375、500 又は 625mg 注) を空腹時に週 1 回反復経口投与したときの初回投与後のドルダビプロンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。週 1 回の反復投与により蓄積性は認められなかった [4)]。

ドルダビプロン 375、500 又は 625mg を単回経口投与したときのドルダビプロンの薬物動態パラメータ

用量（mg）	例数	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0\text{-}last}$（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）
375	3	1,719±333	1.90（1.85～2.08）	11,832±5,394	6.41±1.08
500	3	3,356±2,357	1.92（0.68～1.92）	22,950±12,567	22.2±3.99
625	3	1,864±392	2.03（1.92～2.15）	17,787±7,608	18.3±9.95

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（最小値～最大値）

ドルダビプロンの投与量

体重　27.5kg 以上 42.5kg 未満：375mg、42.5kg 以上 52.5kg 未満：500mg、52.5kg 以上：625mg

注）成人に対する本剤の承認用法及び用量は 625mg を週 1 回経口投与する。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

（外国人データ）

健康成人 30 例にドルダビプロン 625mg を空腹時又は高脂肪食後に単回経口投与したとき、ドルダビプロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値の比（高脂肪食後／空腹時）は、それぞれ 0.61 及び 1.00 であった（ONC201-101 試験）[19)]。

2) 併用薬の影響

①強い CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール）との併用投与

（外国人データ）

健康成人 18 例に強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾール 200mg を 1 日 1 回 8 日間経口投与し、5 日目にドルダビプロン 125mg 注) を単回経口投与したとき、ドルダビプロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）は 1.93 及び 4.48 であった（ONC201-103 試験）[20)]。

注）成人に対する本剤の承認用法及び用量は 625mg を週 1 回経口投与する。

②生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション

a) エリスロマイシン、フルコナゾール

中程度の CYP3 阻害剤であるエリスロマイシン又はフルコナゾールがドルダビプロン 625mg 単回投与の薬物動態に及ぼす影響について、ドルダビプロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）は、それぞれエリスロマイシン併用で 1.51 及び 2.68、フルコナゾール併用で 1.50 及び 2.48 と推定された [21)]。

b) シメチジン

弱い CYP3A 阻害剤であるシメチジンがドルダビプロン 625mg 単回投与の薬物動態に及ぼす影響について、ドルダビプロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）は、1.28 及び 1.42 と推定された [21)]。

c) リファンピシン、エファビレンツ

強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシン又は中程度の CYP3A 誘導剤であるエファビレンツが本剤 625mg 単回投与の薬物動態に及ぼす影響について、ドルダビプロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）は、それぞれリファンピシン併用で 0.33 及び 0.17、エファビレンツ併用で 0.57 及び 0.35 と推定された [21)]。

d) ミダゾラム、ダビガトラン

ドルダビプロン 625mg を CYP3A 基質であるミダゾラム又は P-gp 基質であるダビガトランと併用投与したとき、単独投与時と比較して併用投与時にミダゾラム又はダビガトランの血中濃度が上昇する可能性が示唆された [22)]。

③プロトンポンプ阻害剤（PPI）

（外国人データ）

健康成人 16 例にプロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾール 20mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与し、7 日目にドルダビプロン 625mg を単回経口投与したとき、ドルダビプロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）は 0.97 及び 1.02 であった（ONC201-107 試験）[23)]。

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ラグ時間を伴う一次吸収、線形消失を伴う 2-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

吸収速度定数の推定値（95%CI）は、0.438（0.405, 0.471）であった（母集団薬物動態モデル）[24)]。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（OP-10-001）の第Ⅰ相部分では、見かけのクリアランス（CL/F）（平均値）は、投与量レベル 1 及び 2 でそれぞれ 36.6L/h 及び 33.4L/h であった [4)]。

（外国人データ）

母集団薬物動態解析の結果、本剤を成人患者に経口投与したときのドルダビプロンの見かけのクリアランス（CL/F）［幾何平均値（変動係数%）］は、27.4L（48.2%）であった [24)]。

(5) 分布容積

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（OP-10-001）の第Ⅰ相部分では、見かけの分布容積（平均値）は、投与量レベル 1 及び 2 でそれぞれ 467L 及び 822L であった [4)]。

（外国人データ）

母集団薬物動態解析の結果、本剤を成人患者に経口投与したときのドルダビプロンの見かけの分布容積［幾何平均値（変動係数%）］は、450L（40.1%）であった [25)]。

(6) その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

ドルダビプロンの薬物動態は、ラグ時間を伴う一次吸収、線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルに適合した[24]。

(2) パラメータ変動要因[24]

がん患者 350 例（ONC002a/ONC002b、ONC005、ONC014、ONC006 及び ONC013 試験）と健康成人 63 例（ONC201-101 試験）のデータセットを用いた母集団薬物動態モデルにより体重、疾患状態及びアルブミンが有意な共変量として特定された。体重は CL/F、みかけのコンパートメント間のクリアランス（Q/F）、みかけの中心コンパートメントの分布容積（V2/F）及びみかけの末梢コンパートメントの分布容積（V3/F）に影響を及ぼすことが示され、クリアランス及び分布容積に適用したアロメトリック指数はそれぞれ 0.634 及び 1.03 と推定された。疾患状態（患者 vs 健康成人）は、V2/F に影響を及ぼし、アルブミンは V2/F、CL/F 及び V3/F に影響を及ぼした。

４．吸収

（外国人データ）

健康成人 6 例に ^{14}C 標識したドルダビプロン 625mg を単回経口投与したときの尿中への放射能の排泄率から（ONC201-106 試験）、ドルダビプロンの用量の 70.5%以上は吸収されると考えられた[26]。

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

（マウス）[27]

担がん及び非担がんマウスにドルダビプロンを 100mg/kg の用量で、1 週間に 1 又は 2 回（連続した日）、2 週間反復経口投与した。全てのマウスにおいて、視床及び橋へのドルダビプロンの移行が認められ、最終投与 1 又は 6 時間後の組織中濃度の中央値は 18.4～169ng/g（0.0476～0.437μmol/L）であった。また、担がんマウスと非担がんマウスの組織中濃度は、同程度であった（差異は 2 倍以内）。投与後 24 時間におけるドルダビプロン濃度は、全ての試料において、定量下限未満であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

ヒトの乳汁中への移行は不明である。

（「Ⅷ．6．(6) 授乳婦」の項参照）

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

（マウス）[28]

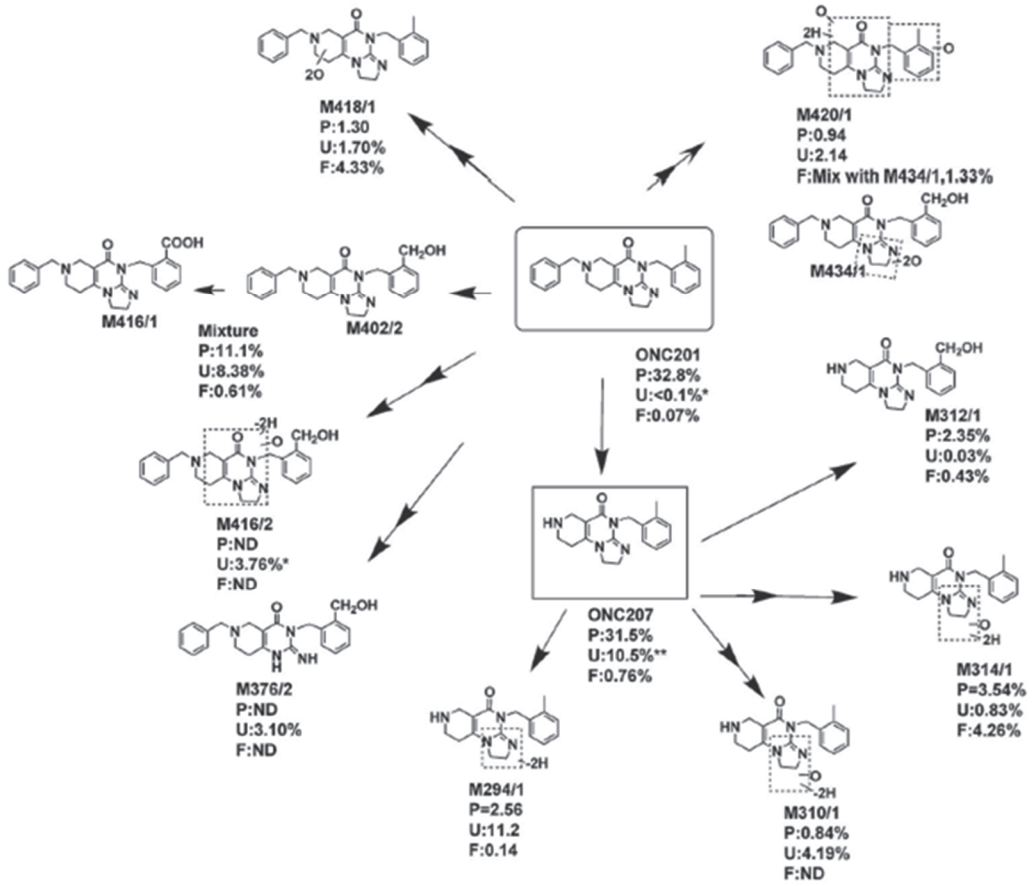
マウスにドルダビプロン 50mg を単回経口投与したとき、組織中ドルダビプロン濃度は血漿に比べて高く、$AUC_{0\text{-}t}$ の組織／血漿中濃度比（T/P）はおおむね 3 超であった。肺の組織中ドルダビプロン濃度が最も高く、次いで副腎、雌性生殖器官（卵巣及び子宮）及び排泄器官（腎臓及び肝臓）であった。また、脳／血漿中濃度比は約 1 であった。

（ラット）[29]
定量的全身オートラジオグラフィーを用いて、^{14}C 標識したドルダビプロンを雄の有色 Long-Evans（LE）ラットに 225mg/kg（7.4MBq/kg）の用量で単回経口投与したとき、放射能は速やかに全身に広く分布し、ほとんどの組織の t_{max} は投与後 1 時間であった。内分泌組織、代謝・排泄組織、眼組織及び消化管組織に ^{14}C 標識したドルダビプロン由来放射能が最も多く分布した。中枢神経系組織では、T/P は約 1 であった。全体として、^{14}C 標識したドルダビプロン由来放射能は、ほとんどの組織で投与後 72 時間までに消失したが、LE ラットの髄膜、有色皮膚、眼のぶどう膜のようなメラニン含有組織では、放射能がより長く滞留した（最大で投与後 2,016 時間まで）。

血球移行性
血漿に対する血液のドルダビプロン濃度比（$K_{B/P}$）は 0.608～0.711、血漿に対する赤血球のドルダビプロン濃度比（$K_{E/P}$）は 0.021～0.277 であり、ドルダビプロンは血球へほとんど移行しないことが示された[30]。

(6) 血漿蛋白結合率
（*in vitro*）
ドルダビプロンのヒト血漿タンパク結合率は 89.8～94.0%であった[31]。

６．代謝
(1) 代謝部位及び代謝経路
主要代謝物はドルダビプロンの *N*-脱アルキル化体であり、代謝経路には、*N*-脱アルキル化、酸素添加、脱水素化、水素添加又はそれらの組み合わせが含まれていた[32]。



P：血漿、U：尿、F：糞
＊：尿中のドルダビプロンの割合は、LC-MS/MS 法で測定されたものである。尿中の M416/2 の割合は、放射能検出器付き LC 法でドルダビプロンと共溶出されたものである。
＊＊：尿中の ONC207 の割合は、バリデートされた LC-MS/MS 法（用量の 36%）より、放射能検出器付き LC 法（用量の 10.5%）で低く、処理中に分解した可能性が考えられる。

図　ヒトにおけるドルダビプロンの主な代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

（*in vitro*）

ドルダビプロンは主に CYP3A4 により代謝され、一部は CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A5 により代謝される[33]。

CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の CYP 分子種の寄与は、それぞれ 0.074、0.114、0.100、0.164 及び 0.547 であった[34]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率[13]

ドルダビプロンの主代謝物である ONC207 は、ドルダビプロンと比較すると、DRD2 に対する阻害作用をほとんど示さなかった。また、ONC207 は 100μmol/L の濃度まで ClpP を活性化しなかった。

（外国人データ）

健康成人 6 例に ^{14}C 標識したドルダビプロン 625mg を単回経口投与したとき、投与 72 時間までの血漿中において主に未変化体及び *N*-脱アルキル化体（ONC207）が検出された（血漿中総放射能の $AUC_{0\text{-last}}$ に対する割合は 32.8％及び 31.5％）（ONC201-106 試験）[35]。

７．排泄

（外国人データ）

健康成人 6 例に ^{14}C 標識したドルダビプロン 625mg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに投与放射能の 67.1％（未変化体は 3.76％以下）が尿中に排泄され、投与 144 時間後までに投与放射能の 19.6％（未変化体は 0.07％）が糞中に排泄された（ONC201-106 試験）[35]。

８．トランスポーターに関する情報

（*in vitro*）

ドルダビプロンは、MATE1、OAT1 及び OAT3 を阻害した[36]。

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害

（外国人データ）

ドルダビプロン 375mg[注)] を単回経口投与したとき、腎機能正常者 8 例に対する重度腎機能障害者（eGFR：30mL/min 未満）8 例のドルダビプロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均値の比は 1.13 及び 1.47 であった（ONC201-104 試験）[37]。

2) 肝機能障害

（外国人データ）

ドルダビプロン 125mg[注)] を単回経口投与したとき、肝機能正常者 8 例に対する中等度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 B）8 例のドルダビプロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均値の比は 1.21 及び 1.55 であった（ONC201-105 試験）[38]

注）成人に対する本剤の承認用法及び用量は 625mg を週 1 回経口投与する。

3) 小児

（外国人データ）

母集団薬物動態解析の結果から、小児の神経膠腫患者に本剤を承認用法及び用量で投与したときの初回投与後のドルダビプロンの薬物動態パラメータは以下のとおりと推定された[24)]。

小児患者におけるドルダビプロンの薬物動態パラメータの推定値

用量（mg）	体重区分	例数	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}168h}$（ng·h/mL）
125	10kg以上 12.5kg 未満	1	1,800	7,810
250	12.5kg以上 27.5kg 未満	37	3,260±909	19,500±8,120
375	27.5kg以上 42.5kg 未満	19	2,700±1,380	22,100±21,100
500	42.5kg以上 52.5kg 未満	18	2,840±1,250	23,600±8,350
625	52.5kg 以上	25	2,830±1,040	21,900±9,550

平均値±標準偏差（1 例の場合は個別値）

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（OP-10-001）の第Ⅱ相部分において、再発又は増悪したびまん性正中膠腫患者に本剤を投与したときの血漿中ドルダビプロン濃度の平均値は以下のとおりであり、17 歳未満及び 17 歳以上の年齢区分による差はみられなかった[4)]。

血漿中ドルダビプロン濃度

投与後の時間（h）	血漿中ドルダビプロン濃度（ng/mL）		
	17 歳未満（N＝24）	17 歳以上（N＝6）	全体（N＝30）
2	1,782.4±780.99	1,986.2±907.09	1,823.2±795.29
4	1,384.4±717.71	1,325.1±578.14[a)]	1,374.2±686.58[b)]
24	152.53±185.81	128.64±91.577	147.75±170.07

平均値±標準偏差、a）N=5、b）N=29

11. その他

特になし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

1. 警告
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

（解説）
本剤の使用にあたっては、副作用発現時や容態の急変時にも十分に対応できる施設及び医師のもと、本剤の投与が適切と判断される患者を適切に選択する必要があるため、他の抗悪性腫瘍剤の添付文書の記載を参考に設定した。

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）
医薬品の一般的な注意事項であり、また本剤において重篤な過敏症反応が報告されているため設定した。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」の項参照

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」の項参照

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
本剤の投与により QT 間隔延長があらわれるおそれがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質の検査を行う等、患者の状態を慎重に観察すること。［7.4、9.1.1、10.2、11.1.2、17.3.1 参照］

（解説）
海外臨床試験において、本剤による QT 間隔延長が報告されており、投与開始前及び投与中は定期的な検査の実施が必要と考え設定した。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者
QT 間隔延長又は QT 間隔延長の悪化等が起こるおそれがある。
［7.4、8.、10.2、11.1.2、17.3.1 参照］

（解説）
海外臨床試験において、本剤による QT 間隔延長が報告されているため設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（eGFR が 30mL/min 未満）のある患者

患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.1 参照］

（解説）

重度の腎機能障害（eGFR が 30mL/min 未満）のある患者に本剤を投与した際、本剤の血中濃度が上昇し（ONC201-104 試験）、副作用が強くあらわれるおそれがあるため設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 又は C）のある患者

患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2 参照］

（解説）

中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者に本剤を投与した際、本剤の薬物動態パラメータは、健康成人と比べて C_{max} 及び AUC がそれぞれ約 1.2 倍及び約 1.5 倍であり（ONC201-105 試験）、肝機能障害の影響は小さいと考えられた。しかし、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者に対する臨床試験は実施していないため設定した。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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

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

（解説）

胚・胎児発生に関する試験（ラット）で本剤を器官形成期に投与したとき、胚・胎児死亡、成長の変化及び／又は構造的奇形等が報告されていること、並びに米国の添付文書（8.3 Females and Males of Reproductive Potential）を参考に設定した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。胚・胎児発生に関する試験（ラット）において、臨床曝露量（AUC）の約 0.6 倍に相当する用量で、胎児体重の低下、奇形等が認められている。［9.4.1、9.4.2 参照］

（解説）

胚・胎児発生に関する試験（ラット）で本剤を器官形成期に投与したとき、構造的奇形等が報告されていることから設定した。

(6) 授乳婦

> 9.6 授乳婦
>
> 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトの乳汁中への移行は不明である。

（解説）

本剤の母乳栄養児に対する影響及び母乳産生に対する影響に関するデータはないため設定した。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7．相互作用

> 10. 相互作用
>
> 本剤は、主に CYP3A4 により代謝される。また、本剤は CYP3A 及び P-gp に対する阻害作用を有する。［16.4 参照］

（解説）

海外第 I 相試験（ONC201-102、ONC201-103、ONC201-107）、*in vitro* 試験、及び生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションの情報を基に設定した。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度の CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ボリコナゾール等 ［7.3、16.7.1、16.7.2 参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。 やむを得ず併用する場合には本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
弱い CYP3A 阻害剤 アミオダロン、シメチジン、シロスタゾール等 ［16.7.2 参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。 やむを得ず併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	
グレープフルーツ含有食品	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	
CYP3A 誘導剤 リファンピシン、フェニトイン、リファブチン、フェノバルビタール等 ［16.7.2 参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン、プロカインアミド、オンダンセトロン等 ［8.、9.1.1、11.1.2、17.3.1 参照］	QT 間隔延長作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、他の薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム、トリアゾラム、シンバスタチン等 ［16.7.2 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
P-gp の基質となる薬剤 ジゴキシン、ダビガトラン、フェキソフェナジン等 ［16.7.2 参照］		本剤が P-gp を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

（解説）

海外第 I 相試験（ONC201-102、ONC201-103、ONC201-107）、*in vitro* 試験、及び生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションの情報を基に設定した。

８．副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.1.2 QT 間隔延長（0.5%）

［7.4、8.、9.1.1、10.2、17.3.1 参照］

（解説）

11.1 米国の添付文書（5 WARNINGS AND PRECAUTIONS）で「5.1 Hypersensitivity」及び「5.2 QTc Interval Prolongation」が設定されていることを踏まえ、過敏症及び QT 間隔延長を重大な副作用とした。

11.1.1 海外臨床試験（ONC006、ONC013、ONC014、ONC018）での安全性解析集団（推奨用量）376 例において、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として「過敏症」は発現していないが、その他の海外臨床試験で本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として「アナフィラキシー反応（Grade 4）」及び「好酸球増加症及び全身症状を伴う薬物反応（Grade3）」が報告されていることから設定した。なお、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（OP-10-001）の第Ⅱ相部分 31 例において、1 例で発疹（Grade2）が報告されている。

11.1.2 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（OP-10-001）の第Ⅱ相部分 31 例、及び海外臨床試験（ONC006、ONC013、ONC014、ONC018）での安全性解析集団（推奨用量）376 例の計 407 例において、本剤との因果関係が否定できない非重篤な有害事象として「QT 間隔延長」が 2 例（0.5%）に発現していることから設定した。また、健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（ONC201-102）において、本剤投与の 0.75～8 時間後にかけて軽度の QT 間隔延長が認められている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上～10%未満	1%未満
感染症及び寄生虫症			膿疱性皮疹
血液及びリンパ系障害		貧血	好中球減少症
代謝及び栄養障害		食欲減退、低リン血症、低マグネシウム血症、高血糖、高マグネシウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症	高ナトリウム血症、高リン血症、高尿酸血症、低カルシウム血症
精神障害			錯乱状態、多幸気分、不眠症
神経系障害		頭痛、浮動性めまい、不全片麻痺、運動失調、構語障害	錯感覚、認知障害、嗜眠、痙攣発作
眼障害			複視、霧視
心臓障害			頻脈
血管障害		高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難、肺塞栓症
胃腸障害	悪心、嘔吐	下痢、便秘	腹痛、胃食道逆流性疾患、上腹部痛
皮膚及び皮下組織障害		斑状丘疹状皮疹	脱毛症、光線過敏性反応、そう痒症、発疹、ざ瘡様皮膚炎
筋骨格系及び結合組織障害		筋力低下	関節腫脹
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症	歩行障害、倦怠感
臨床検査		リンパ球数減少、ALT増加、白血球数減少、好中球数減少、AST増加、血中 LDH 増加、血小板数減少、血中ALP増加、血中ビリルビン増加	アミラーゼ増加、体重減少、γ-GTP 増加
傷害、中毒及び処置合併症		転倒	

（解説）

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（OP-10-001）の第Ⅱ相部分 31 例、及び海外臨床試験（ONC006、ONC013、ONC014、ONC018）での安全性解析集団（推奨用量）376 例の計 407 例において、各副作用の発現頻度を再集計した。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験[39)]

1) hERG 電流への影響（*in vitro*）

hERG 発現 HEK293 細胞を用いて、ドルダビプロン及び主代謝物（ONC207）の hERG 電流に対する阻害作用を評価した。ドルダビプロン 1、3、10 及び 30μmol/L の hERG 電流に対する阻害率（平均値±標準誤差；n＝3）は、それぞれ 32.7±2.2％、53.1±2.4％、79.9±0.1％及び 95.1±0.1％であり、IC_{50} 値は 2.4μmol/L（ヒル係数＝1.0）であった。ONC207 0.1、1、10 及び 30μmol/L の hERG 電流に対する阻害率（平均値±標準誤差；n＝4）は、それぞれ 4.1±0.5%、8.3±3.6%、14.6±2.8%、29.7±3.7%であり、IC_{50} 値は算出できなかった。

2) 心血管系に及ぼす影響（*in vivo*）

①単回投与

ビーグル犬（雌雄各 3～6 例/群）に、ドルダビプロン 4.2、42 及び 120mg/kg を単回経口投与した結果、ECG のリズム又は波形に影響を及ぼさなかった。また、血圧への作用は認められなかった。

②反復投与

ビーグル犬（雌雄各 2～4 例/群）に、ドルダビプロン 15、30、60 及び 90mg/kg を週 1 回、13 週間反復経口投与した。90mg/kg 群は、一般状態の悪化により、3 回目の投与では 75mg/kg を、4 回目の投与では 60mg/kg を、5 回目以降の投与では 45mg/kg が投与された。60mg/kg 以下の投与群では、心電図に影響は認められなかった。60mg/kg を週 1 回 13 週間経口投与した場合に認められた平均 C_{max} は、ドルダビプロン 625mg を投与したヒトの C_{max} の 3.92 倍であった。（詳細は「Ⅸ．2．(2) 反復投与毒性試験」の項参照）

3) 中枢神経系に及ぼす影響（*in vivo*）

ラット及びイヌ

Sprague Dawley（SD）系ラット（雌雄各 10～20 例/群）にドルダビプロン 12.5、125 及び 225mg/kg を、ビーグル犬（雌雄各 3～6 例/群）にドルダビプロン 4.2、42 及び 120mg/kg をそれぞれ単回経口投与した結果、中枢神経系への影響として歩行異常、旋回、ふらつき、活動性の低下、振戦、流涎及び嘔吐が認められた。（詳細は「Ⅸ．2．(1) 単回投与毒性試験」の項参照）

4) 呼吸系に及ぼす影響（*in vivo*）

雄 SD 系ラット（6 例/群）に、12.5、125 及び 225mg/kg のドルダビプロンを経口投与した結果、12.5 及び 125mg/kg の投与群では、呼吸パラメータに生物学的に意義のある作用は認められなかった。225mg/kg 投与群では、呼吸数及び分時換気量の軽度から中等度の一過性の減少が認められた。

(3) その他の薬理試験

（参考情報）

オフターゲットによる薬理作用（*in vitro* 試験）[40)]

10μmol/L のドルダビプロン及び主要代謝物（ONC207）を用いて、68 の放射性標識リガンドに対する結合能を評価した。その結果、ドルダビプロンは、ラット L 型カルシウムチャネルのフェニルアルキルアミン結合（61％）及びラットナトリウムチャネルタイプ 2（82％）に対して 50％以上の阻害を示した。ONC207 は、試験したいずれの標的に対しても阻害又は刺激しなかった。特定された標的分子からは、非臨床安全性試験及び臨床安全性モニタリングでは検出できないオフターゲットによる有害な薬理作用のリスクは認められなかった。

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [41)]

動物種 （性別、例数）	投与方法	投与量 （mg/kg）	概略の致死量 （mg/kg）	特記すべき所見
SD 系ラット （雌雄、各 10～20 例/群）	経口投与	12.5、125、225	＞225	225mg/kg：活動性の低下、歩行異常及び姿勢異常（雌雄）、摂餌量及び体重増加量の減少（雄）、コレステロールの増加（雌） ≧125mg/kg：前胃に軽微から軽度の浮腫及び混合細胞性炎症、扁平上皮に軽微で限局性の潰瘍（雌雄）、塩素濃度の増加、副腎の絶対重量（雌） ≧12.5mg/kg：副腎の相対重量の減少（雌）
ビーグル犬 （雌雄、各 3～6 例/群）	経口投与	4.2、42、120	＞120	120mg/kg：摂餌量の低下、ドルダビプロンとの関連が不明確な脳の血管炎（雌） ≧42mg/kg：活動性の低下、嘔吐、流涎、軟便及び粘液便（雌雄）

(2) 反復投与毒性試験 [42)]

動物種 （性別、例数）	投与方法	投与量、投与期間 （mg/kg） ［休薬期間］	無毒性量 （mg/kg） ［AUC 比］[a)]	特記すべき所見
SD 系ラット （雌 5 例/群）	経口投与	75、125、225 週 1 回、4 週間	75	225mg/kg：腹部被毛の湿潤、赤色の汚れ（口）、歩行異常、はいずり、攣縮、四肢の腹部方向への伸張、活動性の亢進及び努力呼吸、グルコース及び塩素濃度の増加、骨髄の軽微萎縮 ≧125mg/kg：姿勢異常、旋回、ふらつき、筋緊張低下、高く踏み出す歩行及び活動性の低下、体重増加量の減少、ナトリウム濃度の増加、軽微から軽度の甲状腺濾胞細胞肥大 125mg/kg：鼻口の汚れ ≧75mg/kg 以上：立毛、ALT 及び AST 活性の増加、コレステロール及びトリグリセリドの増加、肝臓重量の増加、軽微から軽度の肝細胞空胞化及び乳腺の小葉腺房性過形成
SD 系ラット （週 1 回投与：雌雄、各 10 例/群） （週 2 回投与：雌雄、各 15 例/群）	経口投与	31.25、62.5、125 週 1 回、13 週間 ［4 週間］ 62.5 週 2 回、13 週間 ［4 週間］	週 1 回投与： 125 ［0.75］ 週 2 回投与： 62.5 ［0.46］	死亡、安楽殺：6 例［4 例（週 1 回投与の 31.25mg/kg の雄 1 例、並びに 62.5mg/kg の雄 1 例及び雌 2 例）は採血時の眼窩後部静脈穿刺による眼球腫大のため安楽殺、2 例（週 1 回投与の 62.5mg/kg の雄 1 例及び週 2 回投与の 62.5mg/kg の雄 1 例）は投与過誤による死亡、いずれもドルダビプロンの投与と関連はないと考えられた。］ ＜週 1 回投与＞ 125mg/kg：グルコース濃度の増加、塩素濃度の増加、ナトリウム濃度の増加、前胃の軽微な膿疱（雌雄）、AST 及び ALT 活性の増加（雄）、グロブリン濃度の増加及び A/G 比の減少、乳腺の軽度の小葉腺房性過形成（雌） ≧62.5mg/kg：肝臓重量の増加、軽微から軽度の混合細胞性炎症（雌雄）、コレステロール濃度の増加（雄） 62.5mg/kg：ナトリウム濃度の増加、甲状腺／副甲状腺重量（雄）、グルコース濃度の増加、前胃の軽微な膿疱（雌） ≧31.25mg/kg：軽微から軽度の肝細胞空胞化（雌雄）

				＜週 2 回投与＞ 62.5mg/kg：グルコース濃度の増加、ナトリウム濃度の増加、A/G 比の減少を伴うグロブリン濃度、カルシウム濃度の増加、AST 活性の増加、肝臓重量の増加、前胃の軽微な膿疱、軽微から軽度の混合細胞性炎症、軽微から軽度の肝細胞空胞化（雌雄）、摂餌量の増加、コレステロール濃度の増加、甲状腺／副甲状腺重量、腎臓重量の増加（雄）、塩素濃度の増加、ALT 活性の増加、副腎重量の増加（雌）
ビーグル犬（雌雄、各 2 例/群）	反復 経口投与	15、30、60 週 1 回、4 週間	60	60mg/kg：右腎の嚢胞（雄） 30mg/kg：回腸の軽度赤色化（雄）、十二指腸の軽度赤色化（雌） ≧30mg/kg：嘔吐、流涎 ≧15mg/kg：軟便
ビーグル犬（雌雄、各 2～4 例/群）	反復 経口投与	15、30、60、90/75/60/45[b)] 週 1 回、13 週間 ［4 週間］	30 ［0.36］	安楽殺：60mg/kg の雄 1 例（重篤な一般状態変化、ドルダビプロン投与と関連する可能性があると考えられた。） 90mg/kg：活動性亢進 ≧60mg/kg：異常発声、活動性の低下、振戦、筋攣縮、円背位、筋硬直 ≧45mg/kg：嘔吐、流涎、軟便、振戦、歩行異常、姿勢異常、尾状核の血管周囲に軽微から軽度の単核細胞浸潤

a）ヒト推奨用量である 625mg を週 1 回経口投与した際の平均 $AUC_{0\text{-}168h}$ は、22000ng· h/mL であった。AUC 比は、ラットに 125mg/kg を週 1 回、62.5mg/kg を週 2 回又はイヌに 30mg/kg を週 1 回、経口投与した際の $AUC_{0\text{-}t}$（それぞれ 16600、10100、8020ng· h/mL）から「ラット又はイヌの AUC／ヒトの AUC」により算出した。

b）重篤な中枢神経系の一般状態変化が認められたため、90mg/kg については 3 回目の投与では 75mg/kg、4 回目の投与では 60mg/kg、5 回目の投与以降では 45mg/kg に減量した。当初 90mg/kg 投与群に割り付けられていた雄 2 例及び雌 2 例については、用量レベルが 60mg/kg を下回った時点で、60mg/kg 投与群（その時点での最高投与量群）に移行させ、13 週間の最終投与から 4 週間の休薬期間を設けた。

(3) 遺伝毒性試験 [43)]

変異原性及び染色体異常誘発性を評価するために細菌を用いた復帰突然変異（Ames）試験（*in vitro*）、*in vitro* 小核試験及び *in vivo* ラット小核試験を実施した結果、ドルダビプロンはいずれの試験においても陰性であった。

(4) がん原性試験 [44)]

ドルダビプロンのがん原性試験は、進行がんの治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、ICH S9 ガイドラインに基づき、がん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験 [45)]

1) ラット胚・胎児発生に関する試験（*in vivo* 試験）

SD 系ラット（各 8 例/群）にドルダビプロン 25、62.5 及び 125mg/kg/日を妊娠 7～17 日まで 1 日 1 回経口投与した。125mg/kg/日群では、死亡（4 例）及び瀕死例（安楽殺 1 例）が認められ、これらの動物については、死亡及び瀕死に先立って一般状態悪化及び体重減少が認められたことから、ドルダビプロン投与によるものと考えられた。

ドルダビプロン 25mg/kg/日以上の用量で母動物の体重増加量が減少し、125mg/kg/日群では摂餌量が著しく減少した。いずれの用量においても肉眼的病理変化は認められなかった。

胚・胎児観察では、125mg/kg/日群で後期吸収胚数が増加し、胎児体重が軽度に減少した。胎児の外表検査では異常は認められなかった。内臓検査では 125mg/kg/日群で 1 例の胎児に無眼球が、別の胎児 1 例に腎乳頭の小型化が認められた。

2) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（*in vivo* 試験）

New Zealand White ウサギ（各 6 例/群）にドルダビプロン 10、25、62.5 及び 100mg/kg/日を妊娠 7～19 日まで 1 日 1 回経口投与し、妊娠 29 日に帝王切開した。

100mg/kg/日群では、毒性発現により投与初日に投与を中止し、62.5mg/kg/日群では、2 例での一般状態の悪化、体重減少、摂餌量の大幅な減少及び瀕死により、全ての動物について妊娠 15 あるいは 16 日に投与を中止した。10 及び 25mg/kg/日群における母動物の体重及び摂餌量にはドルダビプロン投与による影響は見られなかった。

いずれの用量においても、ドルダビプロン投与に関連した肉眼的病理変化は認められなかった。さらに、10 及び 25mg/kg/日群ではドルダビプロン投与に関連した卵巣、子宮及び同腹児パラメータへの影響は認められなかった。62.5 及び 100mg/kg/日群は早期に中止したため、評価した同腹児は存在しなかった。胎児の外表及び内臓検査では、10 及び 25mg/kg/日群において、形態異常の発現割合が低いながらも増加し、催奇形性が認められた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性 [46)]

マウス線維芽細胞における光毒性発現の可能性の評価（*in vitro* 試験）

ドルダビプロンの細胞毒性及び光毒性を評価するため、マウス線維芽細胞（Balb/c 3T3 細胞）を用いたニュートラルレッド取込み光毒性試験を実施した。ドルダビプロンは、316～681μg/mL で細胞毒性を示したが、光毒性は認められなかった。細胞の 50%に細胞毒性が見られる濃度（EC_{50}）は疑似太陽光（SSL）非照射下で 345.0μg/mL、SSL 照射下で 315.4μg/mL であり、Photo Irritation Factor（PIF）は 1.1 であった。したがって、ドルダビプロンは光毒性物質ではないと判断した。

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：モデーソ®カプセル 125mg
劇薬、処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ドルダビプロン塩酸塩
劇薬

２．有効期間

1 カプセル入プラスチックボトル（乾燥剤入り）：2 年
10 カプセル入プラスチックボトル（乾燥剤入り）：3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
開封後は、湿気を避けて保管すること。

５．患者向け資材

くすりのしおり：
患者向け医薬品ガイド：あり
その他の患者向け資材：

６．同一成分・同効薬

同一成分：該当しない
同 効 薬：国内において本剤と同一の効能又は効果を有する既承認の医薬品はない。
参考として、国内で既承認の神経膠腫等の効能又は効果を有する薬剤を以下に示す。
ボラニゴ錠、アバスチン点滴静注用、ギリアデル脳内留置用剤、テモダール点滴静注用、テモダールカプセル、塩酸プロカルバジンカプセル 50mg「TYP」、オンコビン注射用、注射用サイメリン、ニドラン注射用

７．国際誕生年月日

2025 年 8 月 6 日（米国）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
モデーソ®カプセル 125mg	2026 年 9 月 16 日	30800AMX00332000		

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10 年：2026 年 9 月 16 日～2036 年 9 月 15 日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
モデーソ®カプセル 125mg				

14. 保険給付上の注意

ＸＩ．文献

１．引用文献

1）社内資料：用量漸増試験：海外第Ⅰ相試験（試験番号：ONC201-101）（2026年9月16日承認、CTD2.7.2.2.2.1、2.7.6.4、審査報告書）
2）社内資料：QT/QTc評価試験：海外第Ⅰ相試験（試験番号：ONC201-102）（2026年9月16日承認、CTD2.7.2.2.2.1.4、2.7.6.11）
3）社内資料：非盲検官能試験：海外第Ⅰ相試験（試験番号：ONC201-110）（2026年9月16日承認、CTD2.7.6.18）
4）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験番号：OP-10-001）（2026年9月16日承認、CTD2.5.5.2.2、2.7.2.2.2.2.2、2.7.3.1.1.6、2.7.3.2.6、2.7.6.17、審査報告書）
5）社内資料：海外第Ⅱ相試験（試験番号：ONC006）（2026年9月16日承認、CTD2.7.6.12）
6）社内資料：海外第Ⅱ相試験（試験番号：ONC013）（2026年9月16日承認、CTD2.7.6.13）
7）社内資料：海外第Ⅰ相試験（試験番号：ONC014）（2026年9月16日承認、CTD2.7.6.14）
8）社内資料：海外コンパッショネートユース試験（試験番号：ONC016）（2026年9月16日承認、CTD2.7.6.15）
9）社内資料：海外拡大試験（試験番号：ONC018）（2026年9月16日承認、CTD2.7.6.16）
10）社内資料：海外臨床試験（主たる有効性併合解析集団）（2026年9月16日承認、CTD2.7.3.1.2.1、表2.7.3.1-6、2.7.4.1.1.1.2、表2.7.4.1-4、審査報告書）
11）社内資料：海外臨床試験（安全性解析集団（推奨用量））（2026年9月16日承認、CTD表2.7.4.7-2）
12）社内資料：海外臨床試験（その他の解析集団）（2026年9月16日承認、CTD2.7.3.3.3.2、表2.7.3.3-16、審査報告書）
13）社内資料：薬理試験（2026年9月16日承認、CTD2.6.2.1、2.6.2.2.1.2.4）
14）Jackson ER, et al.：Cancer Res. 2023； 83（14）： 2421-2437（PMID：37145169）
15）社内資料：抗腫瘍作用と薬力学的（PD）作用（*in vitro*）（2026年9月16日承認、CTD2.6.2.2.2.1）
16）Venneti S, et al.：Cancer Discov. 2023；13（11）：2370–2393（PMID：37584601）
Correction：Cancer Discov. 2025；15（3）： 657（PMID：40025951）
17）Przystal JM, et al.：Neuro Oncol. 2022；24（9）： 1438-1451（PMID：35157764）
18）社内資料：抗腫瘍作用と薬力学的（PD）作用（*in vivo*）（2026年9月16日承認、CTD2.6.2.2.2.2）
19）社内資料：食事の影響：海外第Ⅰ相試験（試験番号：ONC201-101）（2026年9月16日承認、CTD2.7.6.4.3.3.3）
20）社内資料：イトラコナゾール併用試験：海外第Ⅰ相試験（試験番号：ONC201-103）（2026年9月16日承認、CTD2.7.2.2.2.1.3.1）
21）社内資料：CYP3A4阻害剤及びCYP3A4誘導剤の薬物動態への影響（2026年9月16日承認、CTD2.7.2.2.6.1.1）
22）社内資料：CYP3A阻害作用及びP-gp基質との薬物動態学的相互作用（2026年9月16日承認、CTD2.6.4.5.1.5、審査報告書）
23）社内資料：PPIとの併用試験：海外第Ⅰ相試験（試験番号：ONC201-107）（2026年9月16日承認、CTD2.7.2.2.2.1.3.2）
24）社内資料：母集団薬物動態解析（2026年9月16日承認、CTD2.7.2.2.4）
25）社内資料：分布（2026年9月16日承認、CTD2.7.2.3.3）
26）社内資料：吸収：海外第Ⅰ相試験（試験番号：ONC201-106）（2026年9月16日承認、CTD2.7.2.3.2）
27）社内資料：担がん及び非担がんマウスにおける中枢神経系への分布（2026年9月16日承認、CTD2.6.4.4.5.2）
28）社内資料：マウスにおける組織分布（2026年9月16日承認、CTD2.6.4.4.5.1）
29）社内資料：ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィー（2026年9月16日承認、CTD2.6.4.4.5.3）
30）社内資料：ヒト血液におけるドルダビプロンの血球移行性（2026年9月16日承認、CTD2.7.2.2.1.2.4）
31）社内資料：蛋白結合率（2026年9月16日承認、CTD2.6.4.4.1）

32）社内資料：*in vitro*代謝（2026年9月16日承認、CTD2.7.2.2.1.3.1）
33）社内資料：推定代謝経路（2026年9月16日承認、CTD2.7.2.2.1.3.2）
34）社内資料：組換えCYP及びヒト肝ミクロソームによる代謝（2026年9月16日承認、CTD2.6.4.5.1.3、表2.6.5.12-2）
35）社内資料：マスバランス試験：海外第Ⅰ相試験（試験番号：ONC201-106）（2026年9月16日承認、CTD2.7.2.2.2.1.2、2.7.6.5、審査報告書）
36）社内資料：トランスポーターとの*in vitro*相互作用（2026年9月16日承認、CTD2.6.4.4.4）
37）社内資料：腎機能障害患者の薬物動態：海外第Ⅰ相試験（試験番号：ONC201-104）（2026年9月16日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1、2.7.6.8）
38）社内資料：肝機能障害患者の薬物動態：海外第Ⅰ相試験（試験番号：ONC201-105）（2026年9月16日承認、CTD2.7.2.2.2.3.2、2.7.6.9）
39）社内資料：安全性薬理試験（2026年9月16日承認、CTD2.6.2.4）
40）社内資料：副次的薬理試験（2026年9月16日承認、CTD2.6.2.3）
41）社内資料：単回投与毒性試験（2026年9月16日承認、CTD2.6.6.2）
42）社内資料：反復投与毒性試験（2026年9月16日承認、CTD2.6.6.3）
43）社内資料：遺伝毒性試験（2026年9月16日承認、CTD2.6.6.4）
44）社内資料：がん原性試験（2026年9月16日承認、CTD2.6.6.5）
45）社内資料：生殖発生毒性試験（2026年9月16日承認、CTD2.6.6.6）
46）社内資料：その他の毒性試験（2026年9月16日承認、CTD2.6.6.8）

２．その他の参考文献

ⅩⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

本剤は 2025 年 8 月 6 日に米国において迅速承認された。2026 年 8 月現在、米国以外の国では承認されていない。

なお、日本における効能又は効果は、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

米国における承認状況

国名	米国
会社名	Jazz Pharmaceuticals, Inc.
販売名	MODEYSO（dordaviprone）capsules
承認年月日	2025 年 8 月 6 日（迅速承認）
剤形・含量	カプセル剤、125mg
効能又は効果	成人及び 1 歳以上の小児患者において、前治療後に進行が認められた H3 K27M 変異を有するびまん性正中膠腫の治療
用法及び用量	本剤は空腹時、食事の 1 時間以上前又は 3 時間以上後に服用すること。 成人 本剤の推奨用量は 625mg の週 1 回経口投与である。 小児 体重 10kg 以上の 1 歳～17 歳未満の小児患者に対する本剤の推奨用量は体重に基づく（表参照）。体重 10kg 未満の小児患者に対する本剤の推奨用量は確立されていない。 **表　小児患者における体重に基づく推奨用量** 患者の体重 ／ 推奨用量 10kg以上12.5kg未満 ／ 125mg週1回 12.5kg以上27.5kg未満 ／ 250mg週1回 27.5kg以上42.5kg未満 ／ 375mg週1回 42.5kg以上52.5kg未満 ／ 500mg週1回 52.5kg以上 ／ 625mg週1回 疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで本剤の投与を継続すること。

2026 年 1 月改訂

日本における承認状況

効能又は効果	びまん性正中膠腫
用法及び用量	通常、成人にはドルダビプロンとして 625mg を週 1 回空腹時に経口投与する。体重が 10kg 以上の小児にはドルダビプロンとして体重に応じて以下の投与量を週 1 回空腹時に経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。 小児の体重 ／ 投与量（週 1 回） 10kg 以上 12.5kg 未満 ／ 125mg 12.5kg 以上 27.5kg 未満 ／ 250mg 27.5kg 以上 42.5kg 未満 ／ 375mg 42.5kg 以上 52.5kg 未満 ／ 500mg 52.5kg 以上 ／ 625mg

２．海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

日本の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書の記載内容とは異なる。

> 9.4 生殖能を有する者
> 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］
> 9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 1 ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［9.5 参照］
> 9.5 妊婦
> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。胚・胎児発生に関する試験（ラット）において、臨床曝露量（AUC）の約 0.6 倍に相当する用量で、胎児体重の低下、奇形等が認められている。［9.4.1、9.4.2 参照］
> 9.6 授乳婦
> 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトの乳汁中への移行は不明である。

国名	添付文書の記載内容
米国	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on findings from animal studies and its mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*, MODEYSO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on MODEYSO use in pregnant women to inform a drug-associated risk. In animal embryo-fetal development studies, oral administration of dordaviprone to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis caused embryofetal mortality, alterations to growth, and structural abnormalities at exposures below the human exposure at the highest recommended dose (see *Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. <u>Data</u> *Animal Data* In an embryo-fetal development study, dordaviprone was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis from gestation day 7 to 17 at doses of 25, 62.5, and 125 mg/kg/day. Dordaviprone caused maternal mortality, pre-implantation loss, and embryo-fetal toxicity of absent eye and small renal papillae at the 125 mg/kg/day dose (≥2 times the human recommended doses based on body surface area). In an embryo-fetal development study, dordaviprone was administered orally to pregnant rabbits during the period of organogenesis from gestation days 7 to 19 at doses of 10, 25, 62.5, and 100 mg/kg/day. Dordaviprone caused maternal mortality, embryo-fetal mortality, lower fetal weights, and structural malformations of the face, limbs, vessels, brain, and heart at doses of ≥10 mg/kg/day (≥0.4 times the human exposure at the highest recommended dose based on C_{max}). 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of dordaviprone or its metabolites in human milk, their effects on a breastfed child, or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in

	breastfed children from MODEYSO, advise women not to breastfeed during treatment with MODEYSO and for 1 week after the last dose. 8.3 Females and Males of Reproductive Potential MODEYSO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Pregnancy Testing Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating MODEYSO *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Contraception *Females* Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with MODEYSO and for 1 month after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. *Males* Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with MODEYSO and for 1 month after the last dose. Infertility Based on the mechanism of action of dordaviprone（dopamine D2 receptor inhibition and alterations to mitochondrial function）, treatment with MODEYSO may adversely impact fertility in males and females. （和訳） 8.1 妊娠 リスクの概要 動物試験の所見及びその作用機序に基づき*［臨床薬理（12.1）参照］*、本剤は妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。薬剤関連リスクに関する情報を提供するための、妊婦における本剤の使用に関して利用できるデータはない。 動物胚・胎児発生試験では、妊娠したラット及びウサギの器官形成期にドルダビプロンを経口投与したところ、ヒトで推奨される最高用量を投与したときよりも低い曝露量で、胚-胎児死亡、成長の変化及び構造異常が認められた（データ参照）。妊婦には、胎児への潜在的リスクについて説明すること。 米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。 データ *動物データ* 胚・胎児発生試験では、妊娠第 7 日から第 17 日まで、25、62.5 及び 125mg/kg/日の用量で妊娠したラットの器官形成期にドルダビプロンを経口投与した。125mg/kg/日の用量（体表面積に基づくヒト推奨用量の 2 倍以上）でドルダビプロンは母動物の死亡、着床前胚損失、胚・胎児毒性（無眼球及び腎乳頭の小型化）を引き起こした。胚・胎児発生試験では、妊娠第 7 日から第 19 日まで、10、25、62.5 及び 100mg/kg/日の用量で妊娠したウサギの器官形成期にドルダビプロンを経口投与した。10mg/kg/日超の用量（C_{max} に基づく最高推奨用量でのヒト曝露量の 0.4 倍以上）でドルダビプロンは母動物の死亡、胚・胎児死亡、胎児体重減少、顔、四肢、血管、脳及び心臓の構造的奇形を引き起こした。 8.2 授乳 リスクの概要 ヒトの母乳中へのドルダビプロン又はその代謝物の存在、母乳栄養児に対する影響、又は母乳産生に対する影響に関するデータはない。本剤により母乳栄養児に重篤な副作用

	が発現する可能性があるため、本剤投与中及び最終投与後 1 週間は授乳しないよう女性に指導すること。 8.3 生殖能を有する男女 妊婦に投与すると、本剤は胎児に害を及ぼす可能性がある*［特別な集団への投与（8.1）参照］*。 <u>妊娠検査</u> 本剤の投与開始前に生殖能力を有する女性の妊娠の有無を確認すること*［特別な集団への投与（8.1）参照］*。 <u>避妊法</u> *女性* 生殖能力を有する女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること*［特別な集団への投与（8.1）参照］*。 *男性* 生殖能力を有する女性パートナーを有する男性患者には、本剤の投与中及び最終投与後 1 ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。 <u>不妊</u> ドルダビプロンの作用機序（ドパミン受容体 D2 阻害及びミトコンドリア機能の変化）に基づき、本剤の投与により男性及び女性の受胎能に悪影響を及ぼす可能性がある。

2026 年 1 月改訂

(2) 小児等への投与に関する海外情報

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項は設定されていない。米国の添付文書の記載内容は以下のとおりである。

国名	添付文書の記載内容
米国	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of MODEYSO has been established in pediatric patients aged 1 year and older for the treatment of diffuse midline glioma harboring an H3 K27M mutation *[see Adverse Reactions （6.1） and Clinical Studies （14）]*. The efficacy of MODEYSO was evaluated in 4 pediatric patients aged 9 to 17 years with diffuse midline glioma harboring an H3 K27M mutation. Safety was evaluated in 154 pediatric patients with glioma aged 3 to 17 years who received MODEYSO at the recommended dose across four open-label clinical studies （ONC006, ONC013, ONC014, and ONC018）. Of these 154 patients, 73% were 3 to 11 years of age and 27% were 12 to 17 years of age. No additional safety signals were observed in pediatric patients *[see Adverse Reactions （6.1）]*. The exposure of dordaviprone in pediatric patients weighing 10 kg and higher is predicted to be within the range of exposures predicted in adults at the recommended dosage *[see Clinical Pharmacology （12.3）]*. The safety and effectiveness of MODEYSO have not been established in pediatric patients less than 1 year of age. （和訳） 1 歳以上の小児患者における H3 K27M 変異びまん性正中膠腫の治療薬としての本剤の安全性及び有効性が確立されている*［副作用（6.1）及び臨床試験（14）参照］*。 9～17 歳の H3 K27M 変異びまん性正中膠腫小児患者 4 例を対象に本剤の有効性を評価した。4 つの非盲検臨床試験（ONC006、ONC013、ONC014 及び ONC018）において推奨用

	量で本剤の投与を受けた 3～17 歳の神経膠腫小児患者 154 例を対象に本剤の安全性を評価した。この 154 例のうち、73%が 3～11 歳、27%が 12～17 歳であった。小児患者において、その他の安全性シグナルは認められなかった*［副作用（6.1）参照］*。 体重 10kg 以上の小児患者におけるドルダビプロンの曝露量は、推奨用量で成人で予測される曝露量の範囲内であると予測される*［臨床薬理（12.3）参照］*。 1 歳未満の小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

2026 年 1 月改訂

ⅩⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

２．その他の関連資料

該当資料なし