

日本標準商品分類番号 874291

医薬品リスク管理計画対象製品

市販直後調査

販売開始から6ヵ月



総合製品情報概要

抗悪性腫瘍剤 薬価基準未収載

モーデーソ[®] カプセル 125mg

MODEYSO[®] capsules

ドルダピブロン塩酸塩

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

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。

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

 大原薬品工業株式会社

目次

開発の経緯	3
特性	4
製品情報(ドラッグインフォメーション)	5
警告	5
禁忌	5
組成・性状	5
効能又は効果	6
効能又は効果に関連する注意	6
用法及び用量	6
用法及び用量に関連する注意	7
重要な基本的注意	8
特定の背景を有する患者に関する注意	8
相互作用	9
副作用	10
臨床成績	11
1. 国内第I/II相臨床試験(OP-10-001試験)	11
2. 海外臨床試験(ONC006試験、ONC013試験、ONC014試験、ONC016試験、ONC018試験)	22
3. 海外臨床試験:QT間隔に対する影響	33
薬物動態	34
1. 血中濃度	34
2. 吸収	39
3. 分布	39
4. 代謝	40
5. 排泄	41
薬効薬理	42
1. 作用機序	42
2. 臨床薬理試験に基づく薬効薬理	43
3. 非臨床試験に基づく薬効薬理	44
安全性薬理試験及び毒性試験	46
1. 安全性薬理試験	46
2. 毒性試験	47
有効成分に関する理化学的知見	48
製剤学的事項	49
取り扱い上の注意	49
包装	50
関連情報	50
主要文献	51

開発の経緯

モデーソ®[一般的名称：ドルダビプロン塩酸塩(以下、ドルダビプロン)]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、非臨床試験において、高悪性度神経膠腫及びH3 K27M変異神経膠腫などで抗腫瘍活性が認められている。

びまん性正中膠腫は、標準治療が確立しておらず、初発診断時から約1年、放射線療法後の進行増悪からは約5カ月と予後不良の疾患である。ドルダビプロンは、Caseinolytic protease P(ClpP)を活性化して、ミトコンドリアの機能障害を引き起こすとともに、ヒストンH3 K27トリメチル化(H3 K27me3)を増加させて腫瘍の増殖に関与する遺伝子発現を抑制すること等によりアポトーシスを誘導すると考えられている。また、ドパミンD2受容体(DRD2)に対するアンタゴニスト作用により下流のシグナル伝達を阻害して増殖抑制作用を示す可能性が報告されている。

海外では、米国Chimerix社(現：Jazz Pharmaceuticals社)により、成人の再発の膠芽腫を対象とした第Ⅱ相試験(ONC006試験)、成人及び小児の神経膠腫を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅰ相試験(ONC013試験、ONC014試験)とともに、人道的支援を目的としたCompassionate use試験(ONC016試験)及び拡大試験(ONC018試験)などが実施された。これらを含む複数の臨床試験成績を元に、2025年8月、米国にて「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」を効能又は効果として迅速承認を取得した。国内では、再発又は増悪したびまん性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。本試験を含む国内外の臨床試験成績に基づき、2026年2月、「H3 K27M変異を有するびまん性正中膠腫」を予定効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定され、2026年9月、「びまん性正中膠腫」の効能又は効果にて製造販売承認を取得した。

特性

- 1 モデーゾ®は、びまん性正中膠腫を効能又は効果とし、週1回経口投与するカプセル剤である。
- 2 ドルダビプロンは、Caseinolytic protease P (ClpP)を活性化して、ミトコンドリアの機能障害を引き起こすとともに、ヒストンH3 K27トリメチル化(H3 K27me3)を増加させて腫瘍の増殖に関与する遺伝子発現を抑制すること等によりアポトーシスを誘導すると考えられている。また、ドパミンD2受容体(DRD2)に対するアンタゴニスト作用により下流のシグナル伝達を阻害して増殖抑制作用を示す可能性が報告されている(P42参照)。
- 3 国内第I/II相臨床試験(OP-10-001試験)、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、RANO-LGG基準(中央判定)による奏効は認められなかったものの、MRが1例、SD12(12週以上継続)が7例、SD6(6週以上12週未満継続)が2例に認められ、OS中央値[90%信頼区間(CI)]は28.4週[13.6, 40.4]であった(P16,18参照)。
- 4 海外第I相及び第II相臨床試験(ONC006試験、ONC013試験、ONC014試験、ONC016試験、ONC018試験)のうちの主たる有効性併合解析集団50例において、RANO 2.0基準(中央判定)による奏効率(ORR:CR+PR+MR)[95%CI]は28.0%[16.2, 42.5]、病勢コントロール率(DCR:CR+PR+MR+SD)[95%CI]は40.0%[26.4, 54.8]、OS中央値[95%CI]は、14.0ヵ月[8.0, 26.1]であった(P26-28参照)。
- 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、悪心、嘔吐、疲労などである。

詳細は、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

製品情報 (ドラッグインフォメーション)

2026年9月作成(第1版)の電子添文に基づき作成

警告

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。

禁忌

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

組成・性状

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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	
識別コード	キャップ：CMRX ボディ：DDP 125

製品情報(ドラッグインフォメーション)

効能又は効果

4. 効能又は効果

びまん性正中膠腫

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]

用法及び用量

6. 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

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

製品情報(ドラッグインフォメーション)

重要な基本的注意

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]

特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 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]

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]

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]

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。

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]

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。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

副作用

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 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]

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	

臨床成績

1 国内第 I / II 相臨床試験(OP-10-001 試験)

1) [承認時評価資料] 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、2.7.6.17、審査報告書)

第 I 相部分

目的

再発又は増悪した神経膠腫に対するモデーソ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。

試験デザイン

多施設共同、用量探索試験(3+3デザイン)

対象

第 I 相試験：再発又は増悪した神経膠腫9例(投与量レベル1:3例、投与量レベル2:6例)

主な選択基準

- 標準的治療歴を有し、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17歳以上
- Karnofsky scale Performance status(KPS)80%以上
- 直近の放射線治療の最終照射日から14日以上経過
- 直近の抗悪性腫瘍薬の最終投与日から14日以上経過(ペバシズマブは最終投与日から30日以上経過)
- MRI検査にて頭部内に病変が確認され、Response assessment in neuro-oncology low-grade glioma(RANO-LGG)基準による評価可能
- 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

主な除外基準

- 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

投与方法

規定された投与量を週1回3週間(Day 1、Day 8±1、Day 15±1)、食事の前後2時間を避けて水とともに経口投与した。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、第9コース目から第72コース目までを継続期とした。治療開始後の投与量の変更は、スキップ・減量・ストップ基準*に該当する場合を除き、許容しなかった。

体重	投与量		
	レベル2	レベル1(開始用量)	レベル-1
10kg以上15kg未満	125mg	-	-
15kg以上30kg未満	250mg	125mg	-
30kg以上45kg未満	375mg	250mg	125mg
45kg以上60kg未満	500mg	375mg	250mg
60kg以上	625mg	500mg	375mg

-：該当せず

* Grade 3又はGrade 4の有害事象(脱毛症を除く)が発現した場合、Grade 2以下になるまで投与をスキップし、Grade 2以下に改善した場合、前回の投与量から1カプセル(125mg)減量とした。ただし、3回目の減量が必要になった場合、3週間連続を超えて投与をスキップした場合、再開する投与量が125mg未満の場合、又は発熱を伴うGrade 3以上の好中球数減少を発現した場合はプロトコル治療を中止とした。

評価項目

主要評価項目：第1コース目における用量制限毒性(DLT)発現割合

副次評価項目：有効性、安全性、薬物動態

4. 効能又は効果 びまん性正中膠腫

6. 用法及び用量 通常、成人にはドルダピロンとして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ピ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。

第Ⅱ相部分

目的

再発又は増悪したびまん性正中膠腫を対象として、第Ⅰ相部分で決定したモデーソ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。

試験デザイン

多施設共同、非盲検、非対照試験

対象

再発又は増悪したびまん性正中膠腫31例（17歳未満：25例、17歳以上：6例）

主な選択基準

- 標準的治療歴を有する再発又は増悪したびまん性正中膠腫
- MRI 検査にて頭部内に病変が確認され、RANO-LGG基準による評価可能
- KPS 50%以上（原疾患によるKPS 30～40%の場合は除く）
- 直近の放射線治療の最終照射日から90日以上経過
- 直近の抗悪性腫瘍薬の最終投与日から14日以上経過（ベバシズマブは最終投与日から30日以上経過）
- 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

主な除外基準

- 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

投与方法

第Ⅰ相部分で推奨用量と決定されたレベル2に基づく投与量を週1回3週間（Day 1、Day 8±1、Day 15±1）、食事の前後2時間を避けて水とともに経口投与した。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、第9コース目から第72コース目までを継続期とした。治療開始後の投与量の変更は、スキップ・減量・ストップ基準*に該当する場合を除き、許容しなかった。

体重	投与量※
	レベル2
10kg以上15kg未満	125mg
15kg以上30kg未満	250mg
30kg以上45kg未満	375mg
45kg以上60kg未満	500mg
60kg以上	625mg

* Grade 3又はGrade 4の有害事象（脱毛症を除く）が発現した場合、Grade 2以下になるまで投与をスキップし、Grade 2以下に改善した場合、前回の投与量から1カプセル減量とした。ただし、3回目の減量が必要になった場合、3週間連続を超えて投与をスキップした場合、再開する投与量が125mg未満の場合、又は発熱を伴うGrade 3以上の好中球数減少を発現した場合はプロトコル治療を中止とした。

※ 体重区分別の投与量は、モデーソの承認された用法及び用量とは異なります。

評価項目

主要評価項目：最良総合効果に基づく奏効率（ORR）

副次評価項目：病勢コントロール率（DCR）、臨床的有效率（CBR）、全生存期間（OS）、6ヵ月OS率、無増悪生存期間（PFS）、6ヵ月PFS率、神経学的検査、ステロイド投与量の推移、安全性、薬物動態等

4. 効能又は効果 びまん性正中膠腫

6. 用法及び用量 通常、成人にはドルダピロンとして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ピ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。

**解析計画
(第I/II相部分)**

DLT発現割合は、投与量レベル別に算出した。DLTは、第1コースの投与開始から第2コースの投与開始までに発現した、以下に該当かつ因果関係が否定できない有害事象と定義した。なお、以下に該当せず、因果関係が否定できない有害事象により、第1コースで投与スキップを2回行った場合は、DLT発現者とした。

非血液毒性	血液毒性
- Grade 3以上 - 治療に関わらず72時間を超えるGrade 3以上の悪心、嘔吐、下痢 - Grade 2の血中ビリルビン増加を伴うGrade 3-4のAST増加、ALT増加	- 好中球減少症：Grade 4が7日継続、Grade 3以上の感染症を伴うGrade 3、発熱性好中球減少症 - 血小板数減少：出血に関連、Grade 4 - 貧血：輸血を要するGrade 3-4

推奨用量は、第I相部分で6例に投与された投与量レベルにおいて、DLT発現割合が33%以下の投与量レベルの中から決定した。

解析は、投与量レベル又は年齢区分別(17歳未満、17歳以上)に実施した。

最良総合効果は、第1～8コース目までのRANO-LGG基準(54頁参照)による効果評価の中で最も良好なものとし、評価は36コース目まで行った。

ORRは最良総合効果がCR又はPRの割合、DCRは最良総合効果がCR、PR、MR、SD12(12週以上継続)又はSD6(6週以上12週未満継続)の割合、CBRは最良総合効果がCR、PR、MR又はSD12の割合とし、治療期終了時のORR、DCR及びCBRと各項目の90%信頼区間(CI)を算出した。

第II相部分では、RANO-LGG基準に基づくORRのCIの下限値が閾値5%を上回った場合に抗腫瘍効果ありと判定した。ORR、DCR及びCBRについては、第I相部分では治験責任医師等による判定(医師判定)、第II相部分では中央判定委員会による判定(中央判定)により行った。

PFS及びOSは、Kaplan-Meier法により中央値と90%CI、また6ヵ月(24週)、12ヵ月(54週)、18ヵ月(81週)及び24ヵ月(108週)でのOS率及び90%CIを算出した。なお、PFSについては、第I相部分では医師判定、第II相部分では中央判定により行った。

神経学的検査は、各評価時点でのNeurologic Assessment in Neuro-Oncology(NANO) scaleの合計スコアを要約統計量として算出した。

臨床成績

第Ⅰ相部分

■ 患者背景

		レベル1 (n=3)	レベル2 (n=6)	全体 (n=9)
年齢中央値(範囲)、歳		33.0(24,38)	42.0(31,72)	38.0(24,72)
身長中央値(範囲)、cm		172.50(163.2,175.3)	167.50(158.8, 178.9)	172.50(158.8,178.9)
体重中央値(範囲)、kg		52.80(51.0,88.9)	59.15(42.1,94.4)	55.70(42.1,94.4)
性別、n(%)	男性	3(100.0)	5(83.3)	8(88.9)
	女性	0(0.0)	1(16.7)	1(11.1)
原疾患、n(%)	神経膠腫	3(100.0)	6(100.0)	9(100.0)
	びまん性正中膠腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
原疾患診断時年齢中央値(範囲)、歳		25.0(21,36)	38.0(29,71)	36.0(21,71)
腫瘍部位、n(%)	脳幹	0(0.0)	1(16.7)	1(11.1)
	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)
H3 K27M変異検査、n(%)	実施	2(66.7)	2(33.3)	4(44.4)
	あり	1(33.3)	2(33.3)	3(33.3)
	なし	1(33.3)	0(0.0)	1(11.1)
	未実施	1(33.3)	4(66.7)	5(55.6)
既往歴あり、n(%)		0(0.0)	4(66.7)	4(44.4)
合併症あり、n(%)		3(100.0)	6(100.0)	9(100.0)
KPS、n(%)	100%	1(33.3)	2(33.3)	3(33.3)
	90%	1(33.3)	2(33.3)	3(33.3)
	80%	1(33.3)	2(33.3)	3(33.3)

■ 第1コース目におけるDLTの発現割合：主要評価項目

3例に対して投与量レベル1を投与し、第1コース目にDLTは認められなかった。次の3例に投与量レベル2を投与し、第1コース目にDLTが認められなかったため、さらに3例に投与量レベル2を投与した。この3例においても第1コース目にDLTが認められず、投与量レベル2を第Ⅱ相部分の推奨用量とした。

■ 安全性

副作用は、9例中3例(33.3%)に認められ、内訳は悪心2例(22.2%)、浮動性めまい及び血中ビリルビン増加各1例(11.1%)であった。

投与中止に至った副作用、重篤な副作用、死亡に至った副作用は認められなかった。

副作用発現状況

	レベル1 (n=3)	レベル2 (n=6)	全体 (n=9)
副作用	1(33.3)	2(33.3)	3(33.3)
悪心	0(0.0)	2(33.3)	2(22.2)
浮動性めまい	0(0.0)	1(16.7)	1(11.1)
血中ビリルビン増加	1(33.3)	0(0.0)	1(11.1)

MedDRA/J Version 24.1.

4. 効能又は効果 びまん性正中膠腫

6. 用法及び用量 通常、成人にはドルダピロンとして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ピ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。

第Ⅱ相部分

■ 患者背景

		<17歳 (n=25)	≥17歳 (n=6)	全体 (n=31)
年齢中央値(範囲)、歳		9.0(4,16)	26.0(18,39)	11.0(4,39)
身長中央値(範囲)、cm		129.70(99.7,165.0)	167.25(152.8,176.4)	139.70(99.7,176.4)
体重中央値(範囲)、kg		31.40(16.4,70.7)	56.90(41.8,72.4)	37.1(16.4,72.4)
性別、n(%)	男性	10(40.0)	3(50.0)	13(41.9)
	女性	15(60.0)	3(50.0)	18(58.1)
原疾患、n(%)	びまん性正中膠腫	25(100.0)	6(100.0)	31(100.0)
原疾患診断時年齢中央値(範囲)、歳		8.0(4,13)	25.0(17,38)	9.0(4,38)
腫瘍部位、n(%)	脳幹	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)
	視床	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)
H3 K27M変異検査、n(%)	実施	9(36.0)	5(83.3)	14(45.2)
	あり	8(32.0)	5(83.3)	13(41.9)
	なし	1(4.0)	0(0.0)	1(11.1)
	未実施	16(64.0)	1(16.7)	17(54.8)
既往歴あり、n(%)		4(16.0)	1(16.7)	5(16.1)
合併症あり、n(%)		19(76.0)	5(83.3)	24(77.4)
KPS、n(%)	100%	6(24.0)	1(16.7)	7(22.6)
	90%	4(16.0)	1(16.7)	5(16.1)
	80%	4(16.0)	1(16.7)	5(16.1)
	70%	3(12.0)	1(16.7)	4(12.9)
	60%	2(8.0)	0(0.0)	2(6.5)
	50%	4(16.0)	1(16.7)	5(16.1)
	40%	2(8.0)	1(16.7)	3(9.7)

■ 投与状況

投与期間中央値は、<17歳では6週、≥17歳では4.5週であった。

<17歳では、25例中2例が第37コース目以降も継続し、1例は、重篤な有害事象により第48コース目で中止、もう1例は第72コース目まで完遂した。

投与期間(第36コース目まで)

		<17歳 (n=25)	≥17歳 (n=6)	全体 (n=31)
中央値(範囲)、週		6.00(2.0,108.0)	4.50(1.0,30.0)	6.00(1.0,108.0)
治療強度中央値(範囲)、mg/週	治療期：第1～8コース目	250.00(187.5,625.0)	484.38(375.0,625.0)	375.00(187.5,625.0)
	継続期：第9～36コース目	366.48(250.0,572.9) (n=6)	375.00(375.0,375.0) (n=1)	375.00(250.0,572.9) (n=7)
相対用量強度中央値(範囲)、%	治療期：第1～8コース目	100.00(45.0,100.0)	100.00(75.0,100.0)	100.00(45.0,100.0)
	継続期：第9～36コース目	100.00(91.7,100.0) (n=6)	75.00(75.0,75.0) (n=1)	100.00(75.0,100.0) (n=7)

臨床成績

■ ORR：主要評価項目、DCR、CBR：副次評価項目

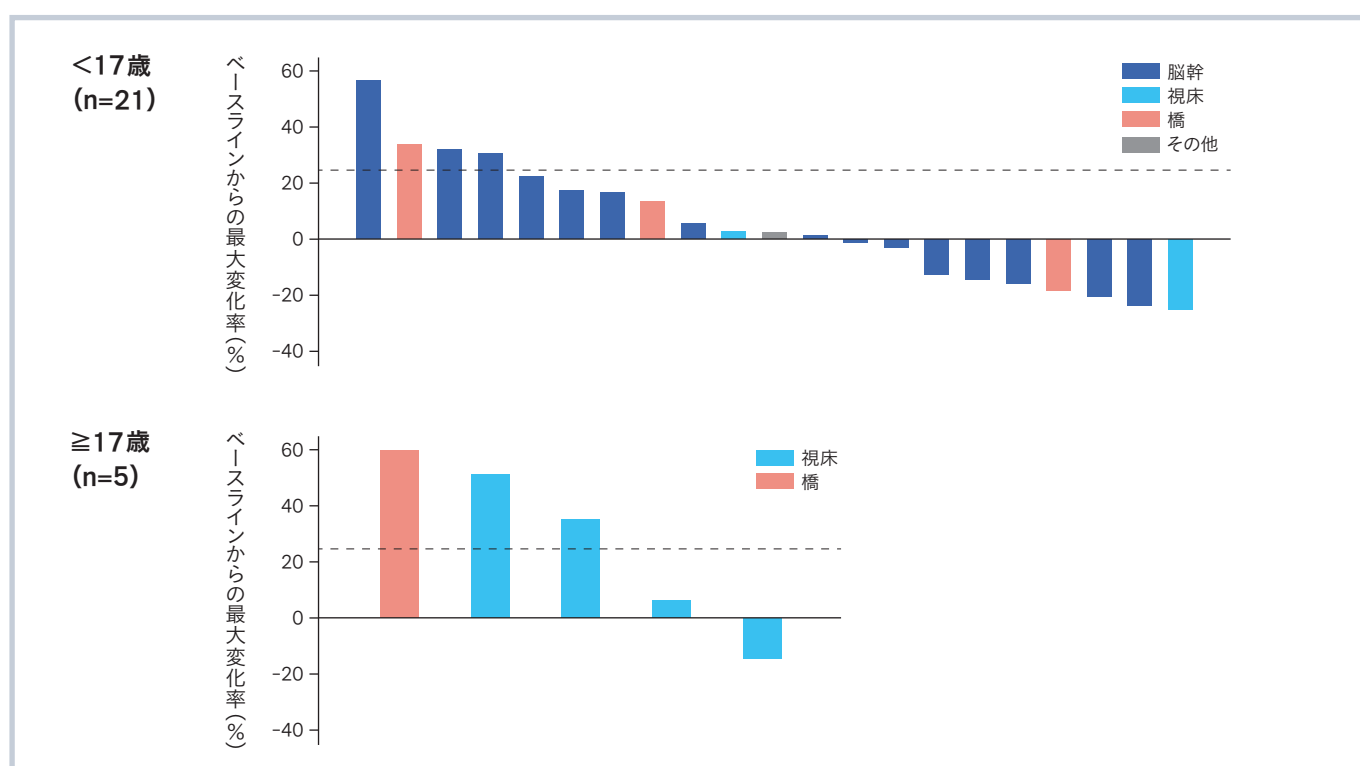
ORR(90%CI)は<17歳で0.0%(0.0, 12.7)、≥17歳で0/6例(0.0, 45.1%)であり、90%CIの下限値は事前に規定された抗腫瘍効果ありとする閾値(5%)を上回らなかった。

DCRは、<17歳で40.9%、≥17歳で1/6例、CBRは、それぞれ31.8%、1/6例であった。

ORR、DCR、CBR(中央判定)

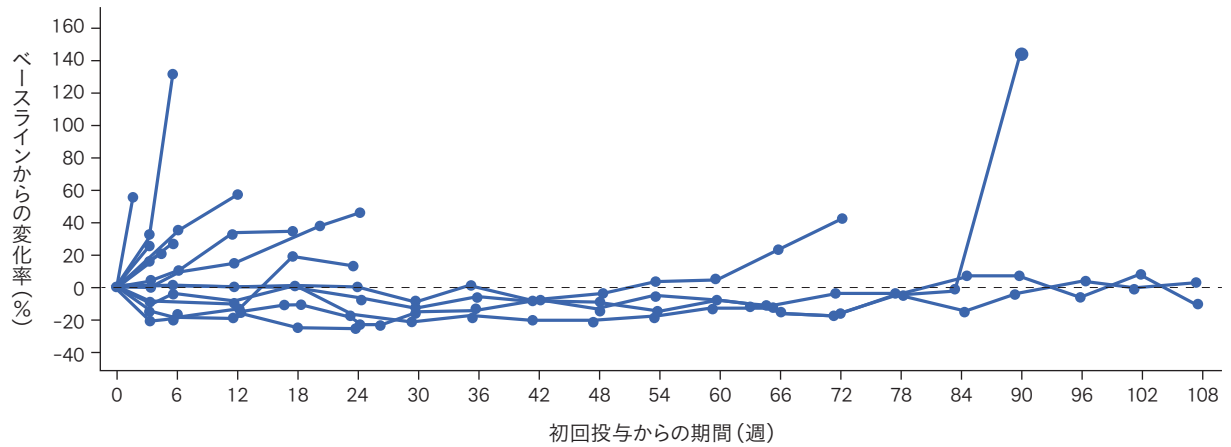
	<17歳(n=25)	≥17歳(n=6)	全体(n=31)
最良総合効果、n(%)			
CR	0(0.0)	0	0(0.0)
PR	0(0.0)	0	0(0.0)
MR	1(4.0)	0	1(3.2)
SD12	6(24.0)	1	7(22.6)
SD6	2(8.0)	0	2(6.5)
PD	13(52.0)	4	17(54.8)
UR	2(8.0)	1	3(9.7)
評価不能	1(4.0)	0	1(3.2)
ORR(CR+PR) [90%CI]	0(0.0) [0.0, 12.7]	0 [0.0, 45.1]	0(0.0) [0.0, 10.5]
DCR(CR+PR+MR+SD12+SD6)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

腫瘍縮小率(中央判定)

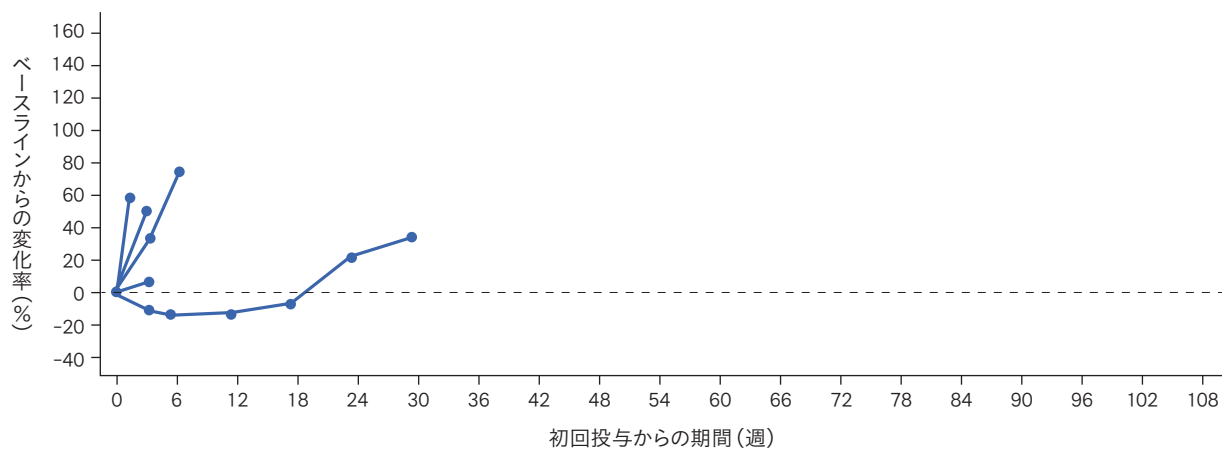


6. 用法及び用量 通常、成人にはドルダピロンとして625mgを週1回空腹時に経口投与する。体重が10kg以上の小児にはドルダピロンとして体重に応じて以下の投与量を週1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<17歳 (n=21)



≥17歳 (n=5)



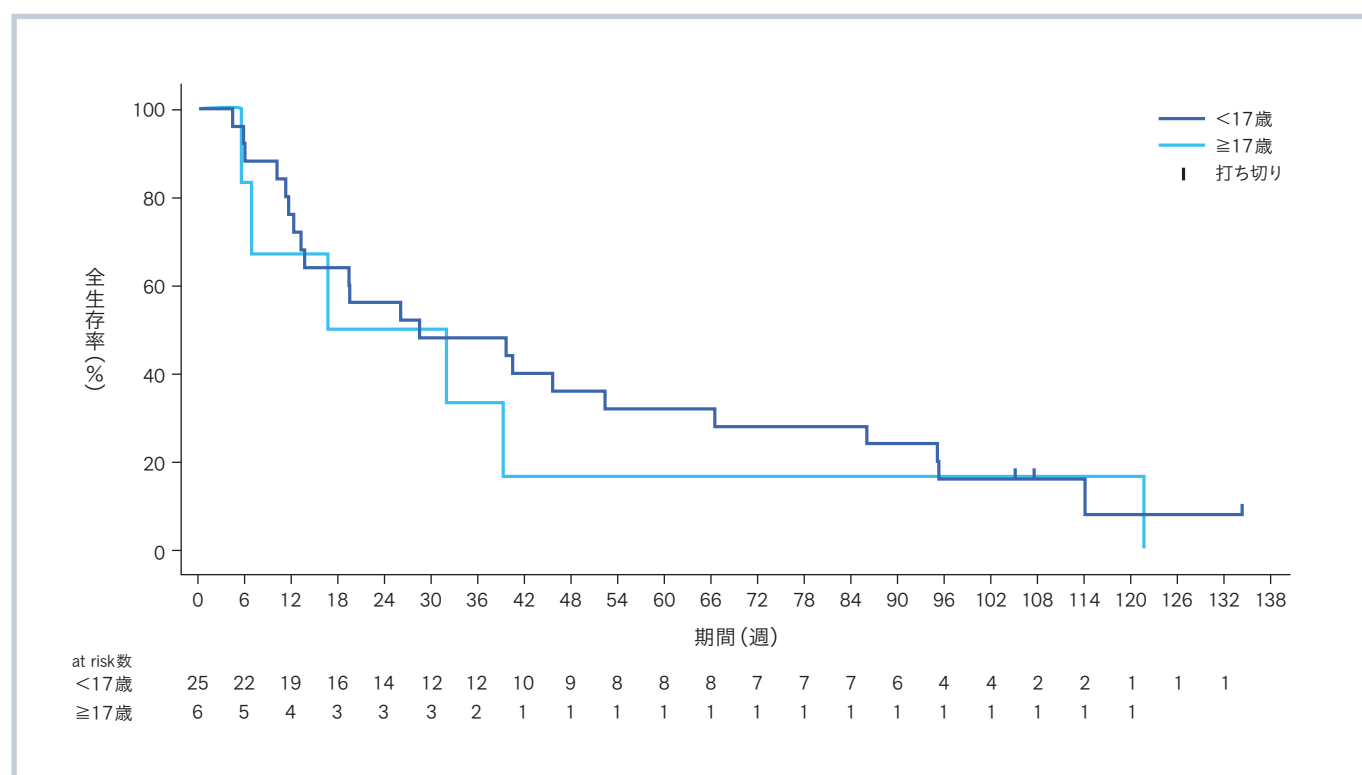
臨床成績

OS: 副次評価項目

OS中央値は、＜17歳で28.4週、≧17歳で24.2週、6ヵ月OS率は、それぞれ56.0%、50.0%であった。

OS

		<17歳 (n=25)	≧17歳 (n=6)	全体 (n=31)
中央値[90%CI]、週		28.4[13.6, 52.3]	24.2[5.4, 39.1]	28.4[13.6, 40.4]
OS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]



6. 用法及び用量 通常、成人にはドルダピロンとして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ピ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。



症例No.	年齢(歳)	腫瘍部位	H3 K27M変異の有無	投与期間(日)	最良総合効果	OS(日)
1	10歳代	視床	あり	498	MR	799
2	20歳代	視床	あり	204	SD12	852
3	10歳代	視床	あり	120	SD6	667
4	10歳代	視床及び側頭葉	あり	78	PD	666
5	10歳代	脳幹	－	995	SD12	1,100
6	10歳代	脳幹	あり	1,506	SD12	1,530*
7	10歳代	脳幹	なし	624	SD12	831
8	10歳代	脳幹	－	204	SD12	602
9	10歳代	脳幹	あり	162	SD12	366
10	10歳未満	脳幹	－	22	PD	319
11	10歳未満	脳幹	－	169	SD6	465
12	10歳未満	橋	－	113	SD12	283

19

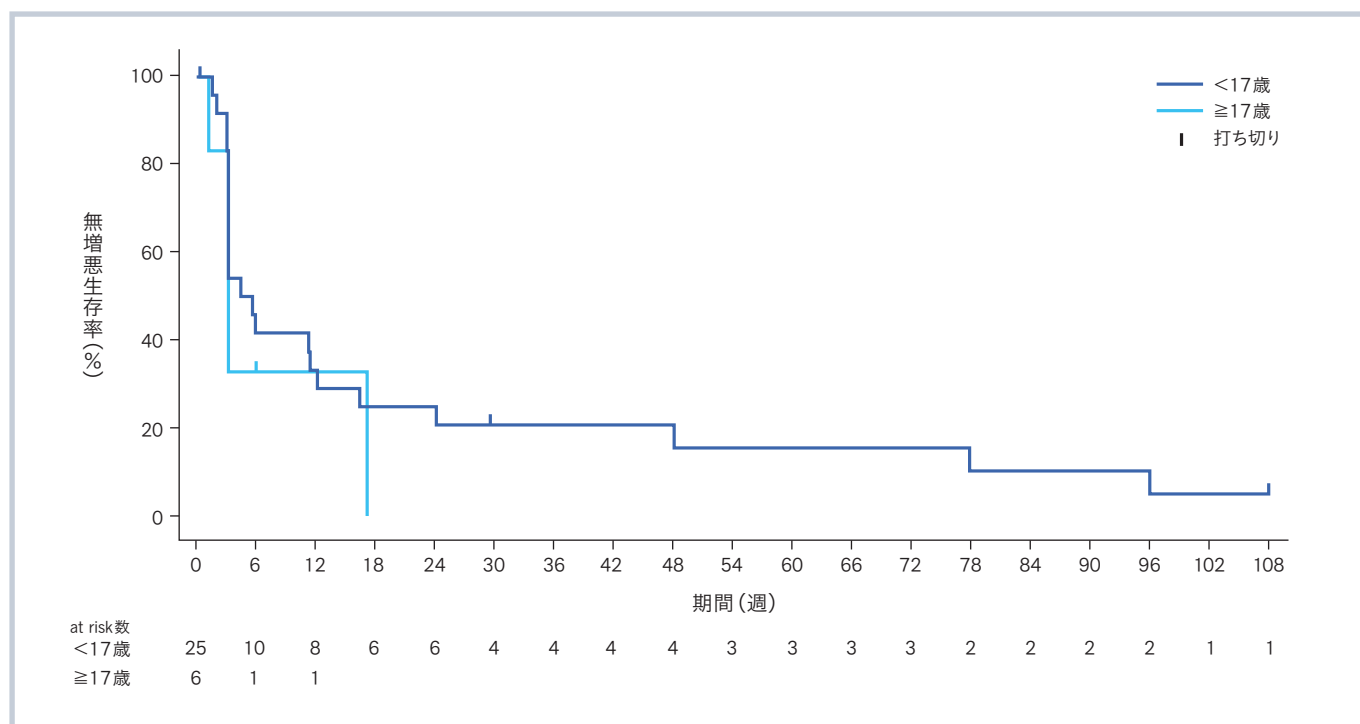
臨床成績

■ PFS：副次評価項目

PFS中央値は、＜17歳で4.9週、≥17歳で3.0週、6ヵ月PFS率は、それぞれ20.8%、0%であった。

PFS(中央判定)

		＜17歳 (n=25)	≥17歳 (n=6)	全体 (n=31)
中央値[90%CI]、週		4.9[3.0, 11.3]	3.0[1.0, -]	3.6[3.0, 11.3]
PFS率(%) [90%CI]	6ヵ月	20.8[9.2, 35.6]	0.0[-, -]	18.2[8.2, 31.3]
	12ヵ月	15.6[5.7, 30.1]	0.0[-, -]	13.6[5.0, 26.5]
	18ヵ月	10.4[2.7, 24.1]	0.0[-, -]	9.1[2.4, 21.3]
	24ヵ月	5.2[0.7, 17.6]	0.0[-, -]	4.5[0.6, 15.6]



■ 神経学的検査：副次評価項目

31例中4例で、第8コース目及び継続期のNANOスコアがベースラインと比較して改善した。

- ＜17歳：第5コース目に「運動失調(上肢)」スコアが1(指で鼻に触れることができるが、困難である)から0(容易に指で鼻に触れることができる)に改善し、第44コース目まで継続
- ＜17歳：第3コース目に「歩行」スコアが1(異常であるが、補助なしで歩行できる)から0(正常)に改善し、第8コース目まで継続
- ＜17歳：第10コース目に「筋力」スコアが1(動作可能であるが、抵抗に逆らう力が低下)から0(正常)に改善し、第22コース目まで継続
- ≥17歳：第3コース目に「運動失調(上肢)」スコアが1(指で鼻に触れることができるが、困難である)から0(容易に指で鼻に触れることができる)に改善し、第8コース目まで継続

6. 用法及び用量 通常、成人にはドルダピロンとして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ピ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。

■ 安全性(第36コース目まで)

副作用は31例中10例(32.3%)に認められ、主なものは悪心4例(12.9%)、嘔吐3例(9.7%)、頭痛、ざ瘡様皮膚炎及び倦怠感が各2例(6.5%)であった。Grade 3の副作用は倦怠感が1例(3.2%)に認められた。重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用は認められなかった。

副作用発現状況

	<17歳(n=25)	≥17歳(n=6)	全体(n=31)
副作用	9(36.0)	1(16.7)	10(32.3)
代謝および栄養障害	1(4.0)	0(0.0)	1(3.2)
食欲減退	1(4.0)	0(0.0)	1(3.2)
神経系障害	2(8.0)	0(0.0)	2(6.5)
頭痛	2(8.0)	0(0.0)	2(6.5)
血管障害	1(4.0)	0(0.0)	1(3.2)
高血圧	1(4.0)	0(0.0)	1(3.2)
胃腸障害	5(20.0)	0(0.0)	5(16.1)
悪心	4(16.0)	0(0.0)	4(12.9)
嘔吐	3(12.0)	0(0.0)	3(9.7)
上腹部痛	1(4.0)	0(0.0)	1(3.2)
皮膚および皮下組織障害	2(8.0)	1(16.7)	3(9.7)
ざ瘡様皮膚炎	1(4.0)	1(16.7)	2(6.5)
発疹	1(4.0)	0(0.0)	1(3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2(8.0)	0(0.0)	2(6.5)
倦怠感	2(8.0)	0(0.0)	2(6.5)
臨床検査	1(4.0)	0(0.0)	1(3.2)
リンパ球数減少	1(4.0)	0(0.0)	1(3.2)

MedDRA/J Version 24.1.

n(%)

承認外(効能又は効果、用法及び用量)の成績が含まれますが、承認時評価資料のため紹介します。

② 海外臨床試験(ONC006試験、ONC013試験、ONC014試験、ONC016試験、ONC018試験): 海外データ

2) [承認時評価資料] 社内資料: 有効性評価(2026年9月16日承認、CTD2.7.3.1.2、2.7.3.2.7)
3) [承認時評価資料] 社内資料: 安全性解析対象集団(推奨用量)(2026年9月16日承認、CTD表2.7.4.7-2)

以下の非盲検、非対照臨床試験(ONC006試験、ONC013試験、ONC014試験、ONC016試験、ONC018試験)について、併合解析を実施した。

試験番号	相 試験デザイン	対象	例数	主要評価項目
ONC006	第Ⅱ相 多施設共同、非盲検、非対照	16歳以上の再発の膠芽腫、再発のH3 K27M変異を有するびまん性神経膠腫又はびまん性正中膠腫	84	投与後6ヵ月時点での無増悪生存率(RANO基準)
ONC013	第Ⅱ相 多施設共同、非盲検、非対照	18歳以上の再発のH3 K27M変異を有する高悪性度神経膠腫	73	奏効率(RANO-HGG基準)
ONC014	第Ⅰ相 多施設共同、非盲検、非対照	2歳以上18歳以下の初発のびまん性橋膠腫(DIPG)、もしくは再発又は難治性のH3 K27M変異を有する神経膠腫	134	小児における第Ⅱ相試験の推奨用量の検討
ONC016	Compassionate Use、非盲検	前治療歴、H3 K27M変異を有する神経膠腫	12	該当しない
ONC018	多施設共同、非盲検、拡大試験	3歳以上の前治療歴、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	131	該当しない

有効性評価

目的

再発のH3 K27M変異を有する成人及び小児のびまん性正中膠腫を対象として、モデーソの有効性を評価する。

対象

主たる有効性併合解析集団

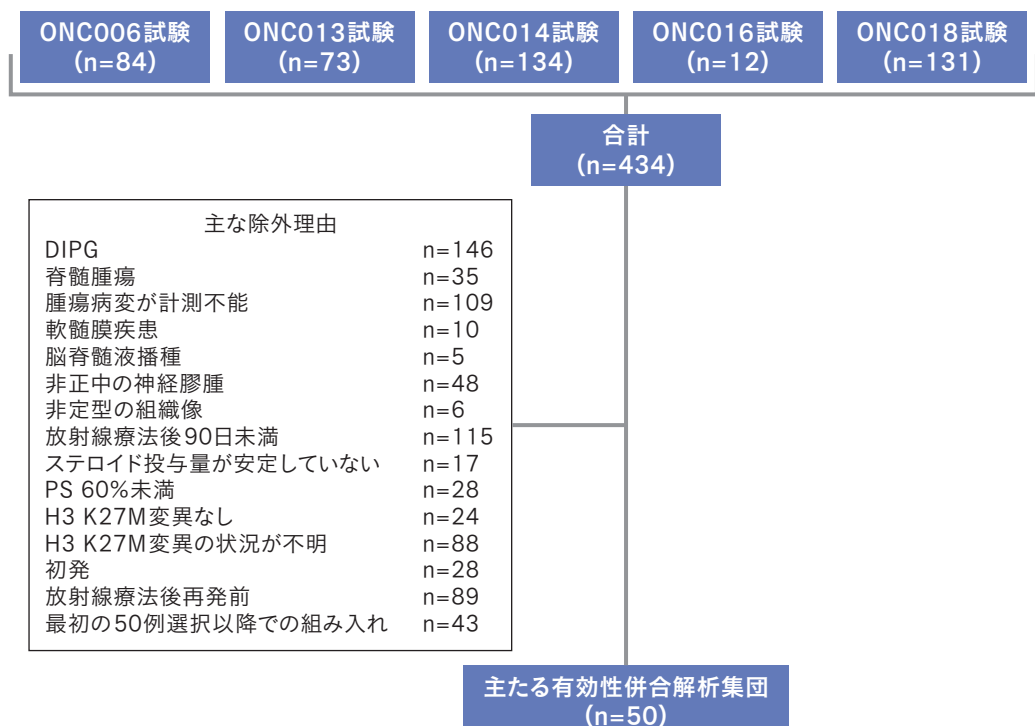
再発のH3 K27M変異を有するびまん性正中膠腫患者 50例

主たる有効性併合解析集団の例数設定

モデーソの有効性の確認を目的として選択基準を厳密に設定したため、5試験に参加した神経膠腫患者のごく一部のみが適格となると考えられた。そのため、評価例数はORRを20%としたとき、95%CIの下限值が10%未満とならない50例と設定した。

選択基準

- ONC006試験、ONC013試験、ONC014試験、ONC016試験又はONC018試験において、モデーソ単剤療法を施行
- 2歳以上
- H3 K27M変異を有するびまん性神経膠腫で、腫瘍が脳正中線に位置する[例：視床、視床下部、大脳基底核、脳幹(DIPGを除く)、小脳、小脳脚、正中の皮質、脳梁、松果体領域、視神経、視交叉]
- 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あり
- 前治療歴を有し(少なくとも放射線療法の前治療歴あり)、直近の前治療から十分な期間(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)を経過
- ベースラインでのPSが60%以上
- 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
- 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



評価項目

主要評価項目：ORR[RANO-HGG基準、RANO 2.0基準(中央判定)]

副次評価項目：RANO-LGG基準、中央判定によるORR、RANO-HGG基準及びRANO-LGG基準、中央判定による最良総合効果、奏効までの期間(TTR)、奏効期間(DOR)及びPFS、OS、ステロイドへの反応性、PSへの反応性

解析計画

・ ORR

RANO-HGG基準では最良総合効果がCR及びPRの割合、RANO-LGG基準及びRANO 2.0基準では、最良総合効果がCR、PR及びMRの割合とし、ORRとその95%CIを算出した。また、ORRでは、以下の部分集団(年齢、性別、人種、民族、体重、ベースラインでのKPS、腫瘍部位、多病変の有無^{*}、ベースラインでの腫瘍サイズ^{*}、標的病変の数^{*}、再発回数、再発からの日数、初回投与日のステロイド投与量)でのサブグループ解析を実施した。

・ DCR

RANO-HGG基準では最良総合効果がCR、PR及びSDの割合、RANO-LGG基準及びRANO 2.0基準では最良総合効果がCR、PR、MR及びSDの割合とし、DCRとその95%CIを算出した。

・ TTR

RANO-HGG基準、RANO-LGG基準及びRANO 2.0基準ともに、モデーソ初回投与から最初の奏効までの期間とし、要約統計量を算出した。

・ DOR

最初の奏効から増悪又は死亡までの期間とし、中央値、3、6、9、12、18及び24ヵ月時点のDOR率とその95%CIを算出した。

・ PFS

モデーソ初回投与から最初の増悪又は死亡までの期間とし、中央値、3、6、9、12、18及び24ヵ月時点のPFS率とその95%CIを算出した。

・ OS

モデーソ初回投与から死亡までの期間とし、中央値、3、6、9、12、18及び24ヵ月時点のOS率とその95%CIを算出した。

・ ステロイドの反応性

デキサメタゾン(DEX)換算量で示し、1日投与量は評価時点の前後7日間の平均値とした。評価可能例は、ベースラインの1日投与量4mg/日以上以上の患者とし、PSが安定又は改善し、ステロイド1日投与量がベースラインから50%以上又は2mg以下に減少した場合を「ステロイド減少例」と定義(次の評価時点で「ステロイド減少例」の場合に評価を確定)し、その割合と95%CIを算出した。ステロイド減少までの期間は、要約統計量を算出した。

・ PS

16歳以上ではKarnofsky scale、16歳未満ではLansky scaleで評価し、ベースラインで80%以下を評価可能性とした。ステロイド投与量が安定又は減少し、PSがベースラインから10ポイント以上増加した場合を「PS改善例」とし、その割合と95%CIを算出した。PS改善までの期間は、要約統計量を算出した。

* 中央判定に基づく

■ 患者背景

		主たる有効性併合解析集団 (n=50) * ²
年齢、n(%)	中央値(範囲)、歳	31.0(9, 70)
	< 18歳	4(8.0)
	≥ 18 – < 40歳	32(64.0)
	≥ 40歳	14(28.0)
性別、n(%)	男性	27(54.0)
	女性	23(46.0)
KPS、n(%)	60%以上80%未満	14(28.0)
	≥ 80%	36(72.0)
体重、n(%)	< 55kg	6(12.0)
	≥ 55kg	44(88.0)
腫瘍部位、n(%)	視床	26(52.0)
	視床以外	24(48.0)
標的病変の数* ¹ 、n(%)	0	1(2)
	1	40(80)
	2	8(16)
	≥ 3	1(2)
直近の放射線治療からの期間	中央値(範囲)、月	7.5(3–104)
H3 K27M変異の有無、n(%)	あり	50(100)
再発回数、n(%)	1	36(72.0)
	2	12(24.0)
	3	2(4.0)
テモゾロミド治療歴、n(%)	あり	44(88.0)

* 1 中央判定、造影された標的病変及び非標的病変数に基づく

* 2 1例は、モデーソ625mg、3週間に1回投与であった

6. 用法及び用量 通常、成人にはドルダピロンとして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ピ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。

臨床成績

■ ORR[RANO-HGG基準、RANO 2.0基準(中央判定)：主要評価項目](RANO-LGG基準：副次評価項目)

最良総合効果、DCR、TTR、DOR：副次評価項目

RANO 2.0基準(中央判定)でのORRは28.0%、DCRは、40.0%、TTR中央値は4.6ヵ月、DOR中央値は10.4ヵ月、6ヵ月DOR率は84.6%、12ヵ月DOR率は37.6%、24ヵ月DOR率は12.5%であった。

ORR、最良総合効果、DCR、TTR、DOR

		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	1(2.0)	0
PR		10(20.0)	9(18.0)	6(12.0)
MR		4(8.0)	NA	7(14.0)
SD		6(12.0) ^{*5}	10(20.0)	8(16.0)
評価不能		11(22.0)	8(16.0) ^{*2}	11(22.0) ^{*3}
PD		15(30.0)	18(36.0)	14(28.0)
該当なし		4(8.0) ^{*4}	4(8.0) ^{*4}	4(8.0) ^{*4}
ORR[CR+PR(+MR ^{*1})]、n(%) [95% CI]		14(28.0) [16.2, 42.5]	10(20.0) [10.0, 33.7]	13(26.0) [14.6, 40.3]
DCR[CR+PR+SD(+MR ^{*1})]、n(%) [95% CI]		20(40.0) [26.4, 54.8]	20(40.0) [26.4, 54.8]	21(42.0) [28.2, 56.8]
TTR中央値(範囲)、月		4.6(1.6, 15.9)	8.3(1.9, 15.9)	3.6(1.6, 17.8)
DOR中央値[95% CI]、月		10.4 [7.4, 15.4]	11.2 [3.8, 未到達]	10.4 [3.6, 12.7]
DOR率 [95% CI]、%	6ヵ月	84.6 [51.2, 95.9]	75.0 [31.5, 93.1]	83.3 [48.2, 95.6]
	12ヵ月	37.6 [11.8, 64.0]	46.9 [12.0, 76.3]	32.4 [8.0, 60.5]
	24ヵ月	12.5 [0.8, 41.3]	23.4 [1.3, 61.6]	0 [NC, NC]

*1 RANO 2.0基準及びRANO-LGG基準ではMRを含むが、RANO-HGG基準ではNA

*2 ステロイドの増量に伴うX線所見上のSD5例、ステロイドの減量に伴うX線所見上のPD3例

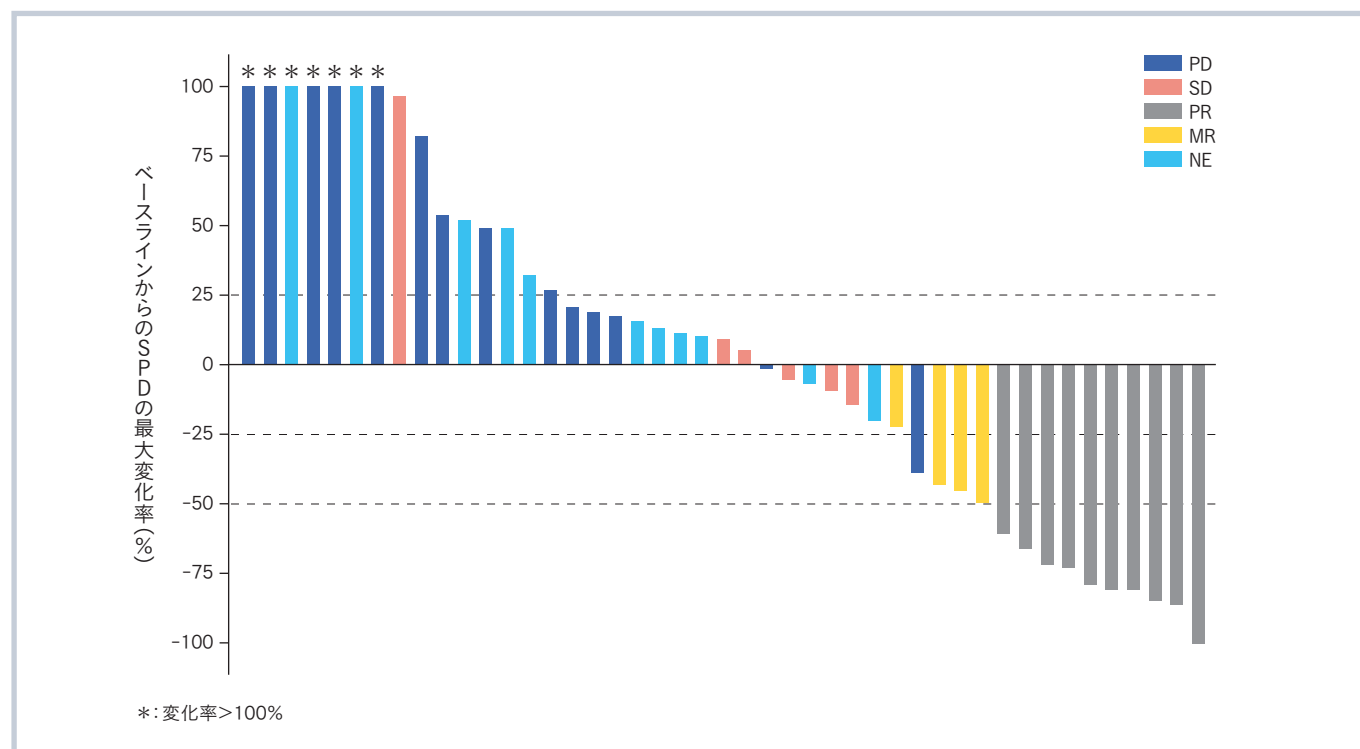
*3 ステロイドの増量に伴うX線所見上のSD8例、ステロイドの減量に伴うX線所見上のPD3例

*4 単剤療法中のMRI画像データなし3例、MRI実施前の打ち切り1例

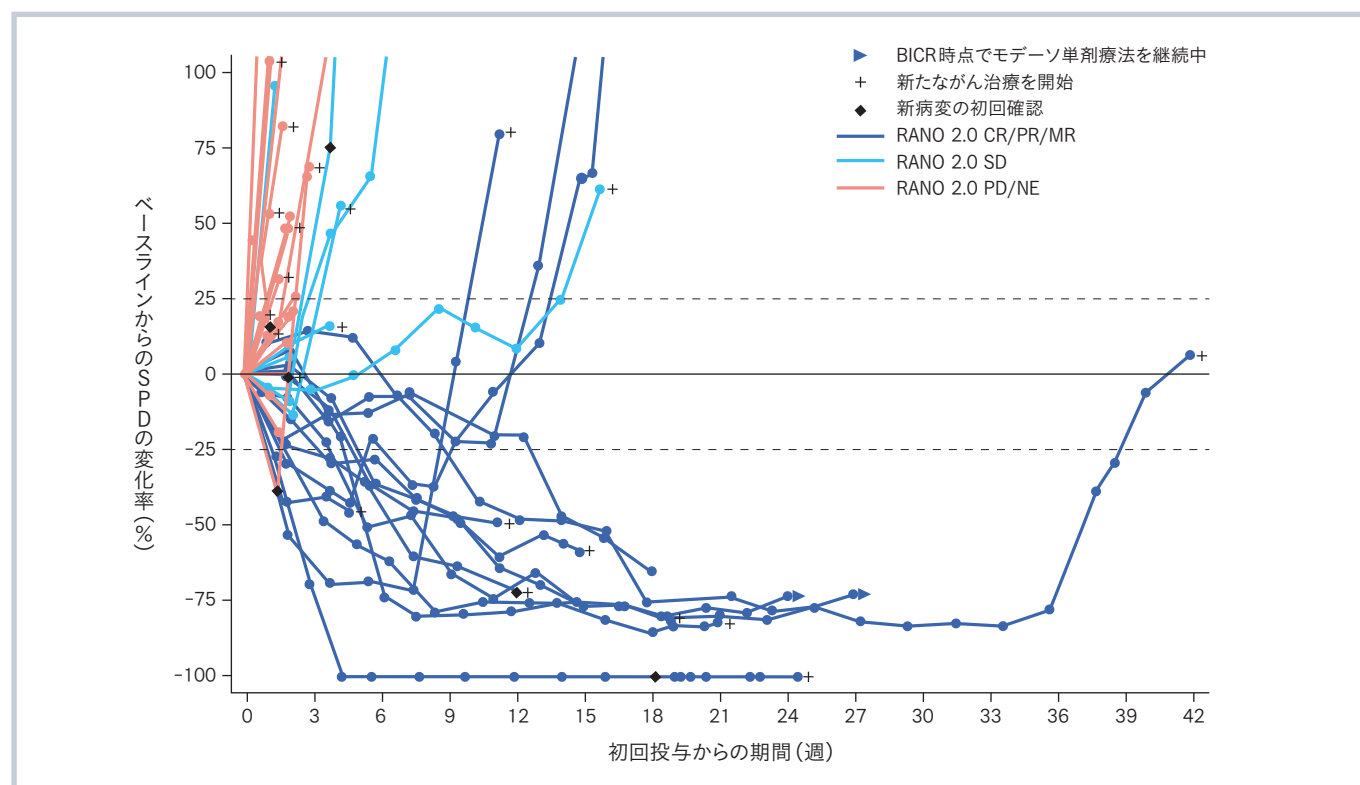
*5 RANO 2.0基準による未確定の1例を含む

6. 用法及び用量 通常、成人にはドルダピロンとして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ピ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。

腫瘍縮小率[RANO 2.0基準(中央判定)]



腫瘍縮小率の推移[RANO 2.0基準(中央判定)]

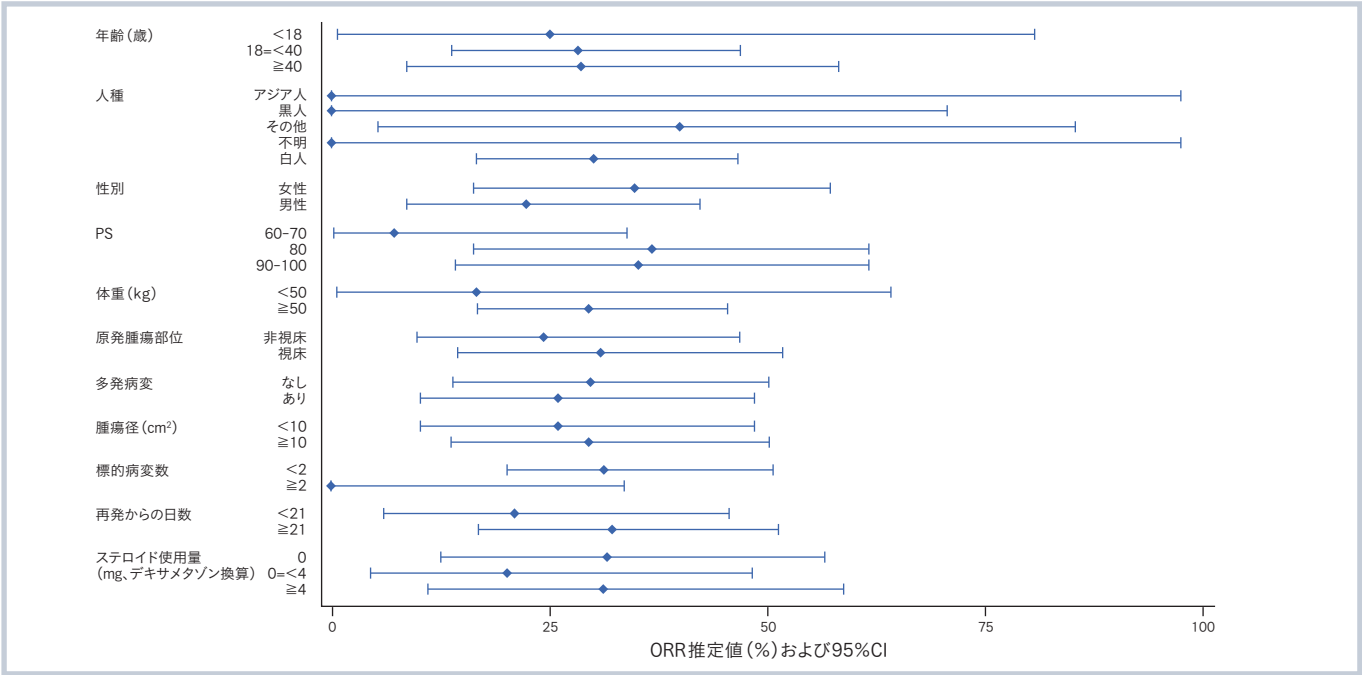


臨床成績

ORRサブグループ解析(RANO 2.0基準、中央判定)：主要評価項目

ORRの95% CIは部分集団間で大部分が重複し、有意差は認められなかったが、ベースラインでのPS80%以上及び標的病変数<2では、奏効が得られやすい可能性が示唆された。

ORRサブグループ解析

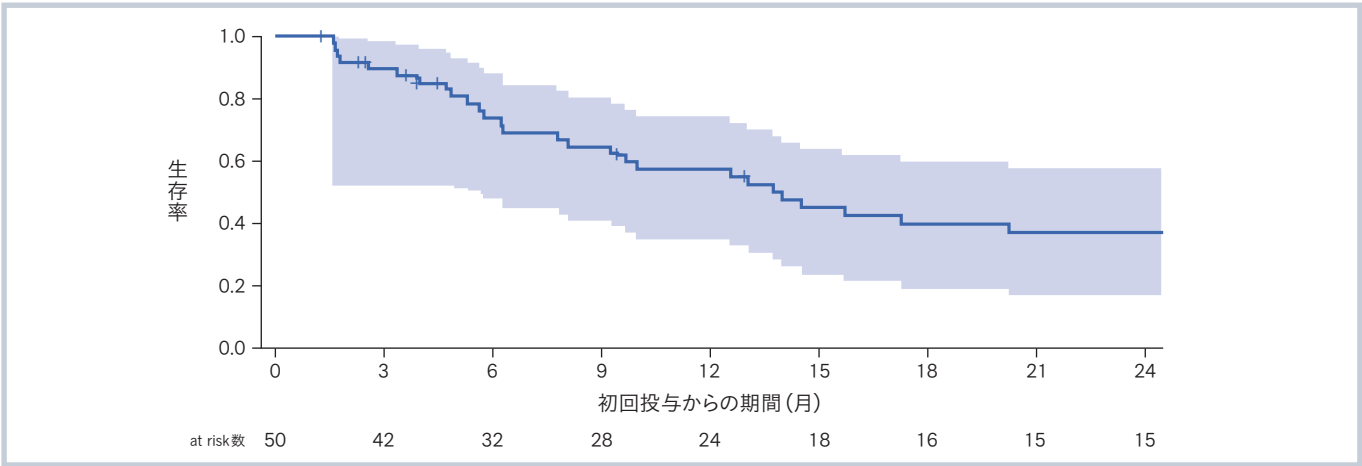


OS：副次評価項目

モデーソの初回投与日を起点としたOS中央値は14.0ヵ月、12ヵ月OS率は57.5%、24ヵ月OS率は37.6%であった。

OS

		主たる有効性併合解析集団 (n=50)
OS中央値(月) [95% CI]		14.0[8.0, 26.1]
OS率[95% CI]、%	6ヵ月	73.8[58.5, 84.3]
	12ヵ月	57.5[41.7, 70.5]
	18ヵ月	40.1[25.4, 54.3]
	24ヵ月	37.6[23.2, 51.9]



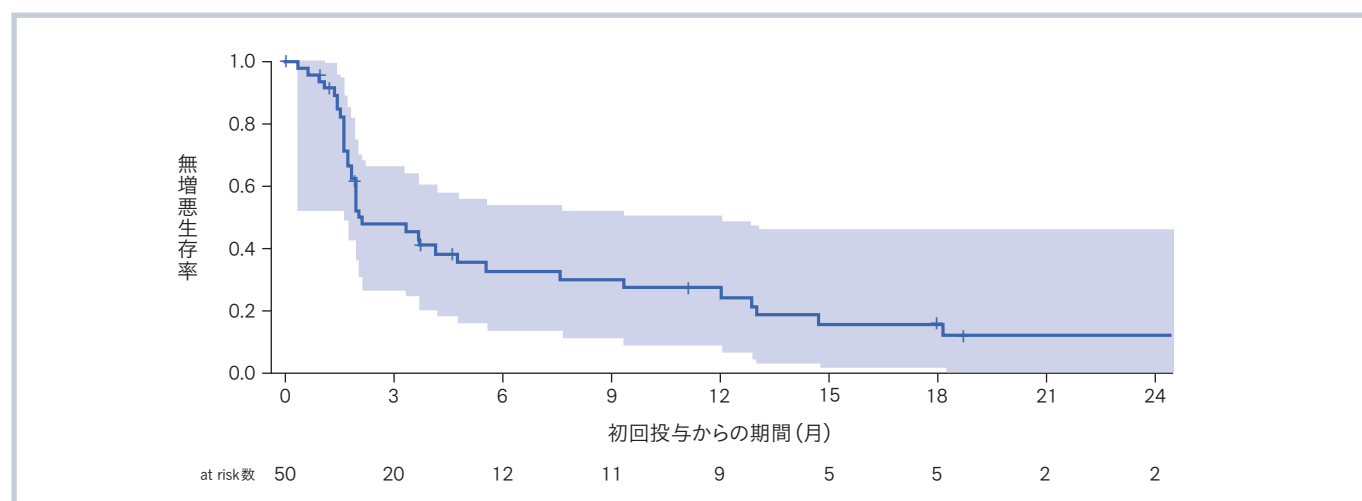
■ PFS：副次評価項目

RANO 2.0基準（中央判定）でのPFS中央値は2.10ヵ月、6ヵ月PFS率は32.4%、12ヵ月PFS率は27.0%、24ヵ月PFS率は11.3%であった。

PFS

		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
PFS中央値(月) [95% CI]		2.1 [1.9, 4.7]	2.1 [1.9, 5.5]	3.3 [1.9, 9.3]
PFS率[95% CI]、%	6ヵ月	32.4 [18.9, 46.7]	35.1 [21.2, 49.3]	39.4 [24.3, 54.1]
	12ヵ月	27.0 [14.5, 41.1]	29.7 [16.6, 43.9]	30.3 [16.5, 45.3]
	24ヵ月	11.3 [3.4, 24.5]	16.6 [6.4, 30.9]	12.6 [3.8, 27.0]

RANO2.0基準（中央判定）



■ ステロイドへの反応性：副次評価項目

ステロイドへの反応性が評価可能であった16例のうち、7例(43.8%)で「ステロイド減少例」と判定された。ステロイド減少までの期間中央値は、3.7ヵ月であった。

ステロイドへの反応性

	主たる有効性併合解析集団 (n=50)
ステロイド減少率、% (n/N) [95% CI]	43.8 (7/16) [19.8, 70.1]
ステロイド減少までの期間中央値(範囲)、月	3.7 (1.9, 5.6)

■ PSへの反応性：副次評価項目

PSへの反応性が評価可能であった33例のうち、6例(18.2%)で「PS改善例」と判定された。PS改善までの期間中央値は、2.7ヵ月であった。

PSへの反応性

	主たる有効性併合解析集団 (n=50)
PS改善率、% (n/N) [95% CI]	18.2 (6/33) [7.0, 35.5]
PS改善までの期間中央値(範囲)、月	2.7 (1.9, 16.9)

6. 用法及び用量 通常、成人にはドルダピロンとして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ピ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。

臨床成績

有効性併合解析には含まれていませんが、本剤の適応にあたり重要な情報と考えられるため紹介します。

■ H3 K27M変異有無別のORR、最良総合効果、DOR(医師判定)

H3 K27M変異有無がモデーソの有効性に及ぼす影響を検討するため、4試験(ONC006試験、ONC013試験、ONC014試験及びONC018試験)に登録された422例について、H3 K27M変異有無別の医師判定によるORR及びDORを検討した。

H3 K27M変異ありでは、いずれの試験でも奏効例が認められた一方、H3 K27M変異なしでは奏効例は認められなかった。H3 K27M変異が不明(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。

H3 K27M変異有無別のORR、最良総合効果、DOR(医師判定)

H3 K27M 変異	n	ORR, n(%) [95% CI]	最良総合効果, n(%)						DOR中央値 (範囲)、月
			CR	PR	MR	SD	PD	NA	
あり	317	35(11.0) [7.8, 15.0]	2 (0.6)	31 (9.8)	2 (0.6)	122 (38.5)	133 (42.0)	27 (8.5)	9.4 (0.0, 46.0)
なし	24	0(0) [0.0, 14.2]	0	0	0	12 (50.0)	12 (50.0)	0	NA
不明	81	3(3.7) [0.8, 10.4]	0	3(3.7)	0	21 (25.9)	46 (56.8)	11 (13.6)	9.3 (2.1, 9.7)

4. 効能又は効果 びまん性正中膠腫

6. 用法及び用量 通常、成人にはドルダピロンとして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ピ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。

安全性評価

目的	再発の成人及び小児の神経膠腫を対象として、モデーソの安全性を評価する。
対象	4試験 (ONC006試験、ONC013試験、ONC014試験及びONC018試験) に組み入れられた再発の神経膠腫患者 - 安全性併合解析集団：422例 - 安全性解析集団(推奨用量)[※]：376例 ※安全性解析集団のうち、推奨用量[ドルダピブロンとして625mg(又は体重区分による小児用量)]を週1回投与された被験者からなる集団
評価項目	有害事象、副作用、重症度別の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止、減量、休薬に至った有害事象、及び特に注目すべき有害事象
解析計画	投与開始から最終投与30日後までに発現した有害事象を集計し、MedDRA Version 24.0で読み替えた。有害事象の重症度は、CTCAE version 5.0に基づき評価した。

患者背景

		安全性併合解析集団(n=422)
年齢、n(%)	中央値(範囲)、歳	21.5(3,80)
	2- < 12歳	131(31.0)
	12- < 18歳	48(11.4)
	18- < 65歳	227(53.8)
	≥ 65歳	16(3.8)
性別、n(%)	男性	199(47.2)
	女性	223(52.8)
KPS、n(%)	30- 50%	27(6.4)
	60- 70%	113(26.8)
	≥ 80%	281(66.6)
腫瘍部位、n(%)	脳幹	192(45.5)
	正中(脳幹を除く)	184(43.6)
	正中以外	46(10.9)
H3 K27M変異の有無、n(%)	あり	317(75.1)
	なし	24(5.7)
	不明	81(19.2)
再発回数、n(%)	0	114(27.0)
	1	232(55.0)
	2	53(12.6)
	3	15(3.6)
	4	7(1.7)
	不明	1(0.2)
モデーソ投与量、n(%)	< RP2D	34(8.1)
	RP2D	376(89.1)
	> RP2D	12(2.8)

RP2D：625mgあるいは体重区分別投与量を週1回投与

臨床成績

■ 安全性

<安全性併合解析集団>

安全性併合解析集団422例における副作用は217例(51.4%)、Grade 3以上は41例(9.71%)に認められた。主なもの(≧5%)は、疲労78例(18.5%)、悪心61例(14.5%)、嘔吐44例(10.4%)、リンパ球数減少34例(8.1%)、頭痛28例(6.6%)、ALT増加27例(6.4%)、白血球数減少23例(5.5%)であった。

重篤な副作用は15例(3.6%)に認められ、内訳は嘔吐4例(0.9%)、疲労及び肺塞栓症が各2例(0.5%)、嚥下障害、悪心、過敏症、尿路感染、トランスアミナーゼ上昇、認知障害、頭蓋内出血、腎結石症、呼吸困難及び誤嚥性肺炎が各1例(0.2%)であった。

投与中止、減量又は休薬に至った副作用は、10例(2.4%)に認められ、内訳は好中球減少症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び好中球数減少が各2例(0.5%)、嘔吐、過敏症、体重減少、運動失調、錯乱状態及び肺塞栓症が各1例(0.2%)であった。

死亡に至った副作用は認められなかった。

<安全性解析集団(推奨用量)>

安全性解析集団(推奨用量)376例における副作用は191例(50.8%)、Grade 3以上は38例(10.1%)に認められた。主なものは、疲労68例(18.1%)、悪心55例(14.6%)、嘔吐41例(10.9%)、リンパ球数減少33例(8.8%)などであった。

主な副作用(発現頻度3%以上): 安全性解析集団(推奨用量)

n(%)	安全性解析集団(推奨用量)(n=376)	
	全Grade	Grade3以上
副作用	191(50.8)	38(10.1)
疲労	68(18.1)	6(1.6)
悪心	55(14.6)	0(0.0)
嘔吐	41(10.9)	4(1.1)
リンパ球数減少	33(8.8)	8(2.1)
頭痛	25(6.6)	0(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24(6.4)	3(0.8)
白血球数減少	23(6.1)	1(0.3)
食欲減退	17(4.5)	0(0.0)
貧血	16(4.3)	0(0.0)
好中球数減少	16(4.3)	4(1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15(4.0)	3(0.8)
浮動性めまい	13(3.5)	0(0.0)

4. 効能又は効果 びまん性正中膠腫

6. 用法及び用量 通常、成人にはドルダピロンとして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ピ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。

③ 海外臨床試験：QT間隔に対する影響

(1) ドルダビプロン投与によるQT/QTc間隔への影響(海外データ)⁴⁾

健康成人30例にモデーソ750mgを単回経口投与したとき、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($\Delta\Delta\text{QTcF}$)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。

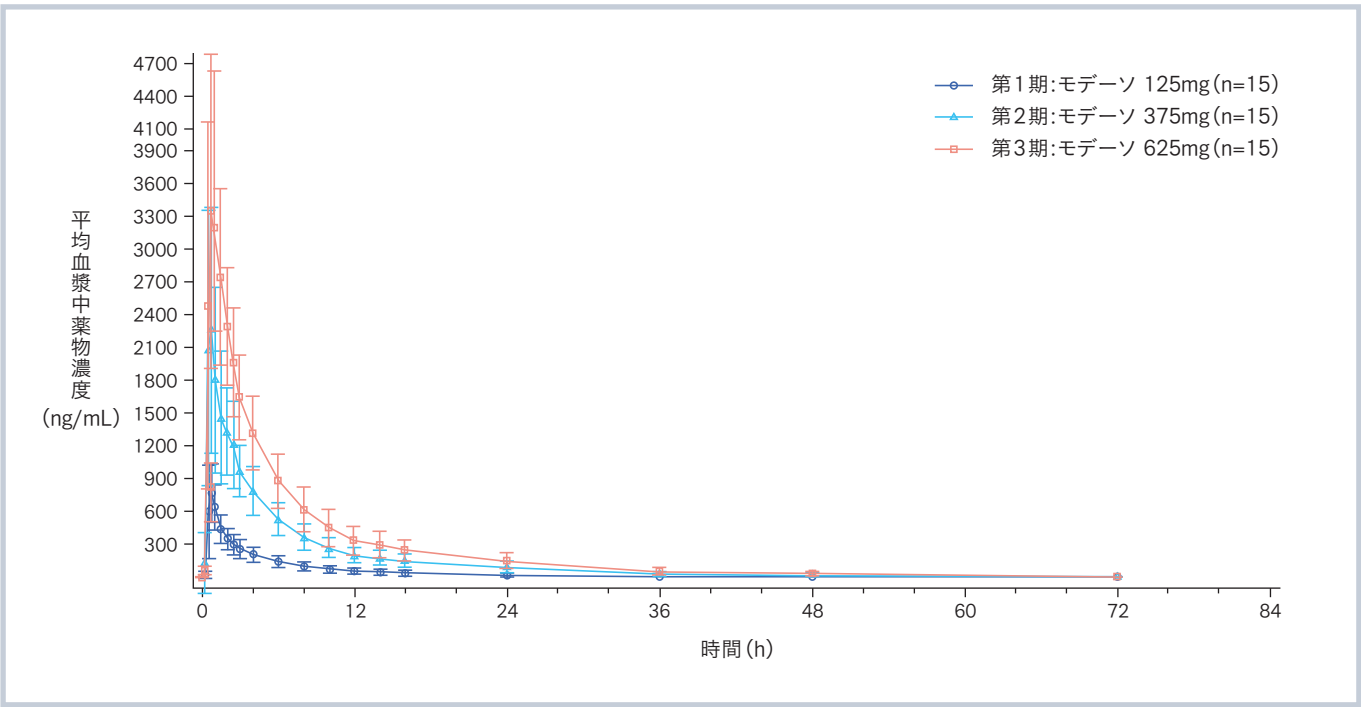
薬物動態

1 血中濃度

(1)健康成人単回投与時の薬物動態(外国人データ)⁵⁾

健康成人15例に7日間以上の休薬期間を設け、モデーソ125、375及び625mg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。

血漿中ドルダビプロン濃度推移



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-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%)

* 中央値(最小値, 最大値)

4. 効能又は効果 びまん性正中膠腫

6. 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。

(2) 神経膠腫患者反復投与時の薬物動態：国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験¹⁾

再発又は増悪した神経膠腫患者9例にモデーソ375、500又は625mg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。

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-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±SD

* 中央値(最小値, 最大値)

(3) 腎機能障害患者における薬物動態(外国人データ)⁶⁾

モデーソ375mg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患者(eGFR:30mL/min未満)8例のドルダビプロンのC_{max}及びAUC_{0-inf}の幾何平均値の比は1.13及び1.47であった。

重度腎機能障害患者及び健康成人におけるドルダビプロンの薬物動態パラメータ

被験者	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)
重度腎機能障害患者 (n=8)	2,683±601	0.75(0.50, 2.00)	10.3±3.0	14,103±4,096	14,342±4,239
健康成人(n=8)	2,380±572	0.75(0.75, 1.50)	11.5±3.9	10,518±5,985	10,789±6,192
点推定値	1.13			1.48	1.47
90% CI	0.92-1.39			0.98-2.23	0.97-2.21

平均値±SD

* 中央値(最小値, 最大値)

(4) 肝機能障害患者における薬物動態(外国人データ)⁷⁾

モデーソ125mg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患者(Child-Pugh分類B)8例のドルダビプロンのC_{max}及びAUC_{0-inf}の幾何平均値の比は1.21及び1.55であった。

中等度肝機能障害患者及び健康成人におけるドルダビプロンの薬物動態パラメータ

被験者	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)
中等度肝機能障害患者 (n=8)	758±220	0.75(0.50, 1.00)	20.1±7.3	5,741±1,122	6,220±1,336
健康成人(n=8)	653±270	1.00(0.75, 2.58)	12.5±4.0	4,293±2,166	4,480±2,233
点推定値	1.21			1.50	1.55
90% CI	0.88-1.67			1.02-2.20	1.05-2.29

平均値±SD

* 中央値(最小値, 最大値)

(5) 小児における薬物動態(外国人データ)⁸⁾

母集団薬物動態解析を実施し、その結果得られた最終モデルを用いて、小児患者におけるドルダビプロンの薬物動態をシミュレーションした。

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。最終的な母集団薬物動態モデルによるパラメータ推定値は以下の通りであった。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、Q/F、V2/F 及び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。

最終的な母集団薬物動態モデルによるパラメータ推定値

パラメータ	点推定値	相対標準誤差(%)	95%信頼区間	シュリンケージ(%)
CL/F(L/h)	29.7	3.13	27.9~31.5	-
V2/F(L)	30.0	5.15	27.0~33.0	-
KA(h ⁻¹)	0.438	3.90	0.405~0.471	-
ALAG(h)	0.250	0.0300	0.249~0.250	-
Q/F(L/h)	27.8	3.80	25.8~29.9	-
V3/F(L)	195	3.06	183~206	-
体重-分布容積(指数)	1.03	4.58	0.936~1.12	-
体重-クリアランス(指数)	0.634	7.58	0.540~0.729	-
アルブミン-CL/F(指数)	1.95	15.3	1.36~2.53	-
アルブミン-V2/F(指数)	3.87	11.1	3.03~4.71	-
健康成人-V2/F(変化率)	-0.873	4.50	-0.950~-0.796	-
アルブミン-V3/F(指数)	0.766	24.8	0.394~1.14	-
個体間変動				
CL/F(% CV)	53.0	5.44	47.2~58.5	10.7
V2/F(% CV)	225	12.9	172~287	22.8
KA(% CV)	18.8	18.1	10.2~24.6	57.8
V3/F(% CV)	26.1	9.72	20.6~30.7	36.2
残差				
絶対誤差(ng/mL)	2.60	25.8	1.29~3.91	10.2
比例誤差(%)	30.7	3.19	28.7~32.6	10.2

-: 該当せず、KA: 吸収速度定数(Absorption rate constant)、ALAG: 吸収のラグ時間(Absorption time lag)、CV: 変動係数(Coefficient of variation)

母集団薬物動態解析の結果から、小児の神経膠腫患者にモデーソ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。

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 _{0-168h} (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±SD(1例の場合は個別値)

(6) 薬物相互作用

1) イトラコナゾール(外国人データ)⁹⁾

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日目にモデーソ125mg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-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。

単独及びイトラコナゾール併用におけるドルダビプロンの薬物動態パラメータ

投与群	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^{*1} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)
ドルダビプロン (n=18)	810±288	1.25 (0.75, 2.50)	11.9±2.2	4,354±1,524	4,502±1,520
ドルダビプロン+ イトラコナゾール (n=18)	1,528±425	1.50 (0.75, 1.50)	25.2±6.1	18,779±8,222	17,924±2,942 ^{*2}
点推定値	1.93			4.29	4.48
90% CI	1.76-2.12			3.86-4.76	4.04-4.97

平均値±SD

*1 中央値(最小値, 最大値)

*2 n=15 3例は AUC_{ex} が20%を超えたため、要約統計量の算出から除外された

2) エリスロマイシン、フルコナゾール、シメチジン¹⁰⁾

生理学的薬物速度論モデルにおいて、中程度のCYP3A阻害剤であるエリスロマイシン、フルコナゾール又は弱いCYP3A阻害剤であるシメチジンがモデーソ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-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、シメチジン併用で1.28及び1.42と推定された。

CYP3A4阻害剤併用におけるドルダビプロンの薬物動態パラメータ

分類	CYP3A4阻害剤 (投与方法)	点推定値(CV%)(90%CI)	
		AUC_{0-inf}	C_{max}
中程度のCYP3A4阻害剤	エリスロマイシン ^{*1} (500mg QID)	2.68(43.6) (2.50-2.87)	1.51(14.2) (1.47-1.54)
中程度のCYP3A4阻害剤	フルコナゾール ^{*2} (200mg QD)	2.48(27.2) (2.38-2.60)	1.50(13.4) (1.47-1.54)
弱いCYP3A4阻害剤	シメチジン ^{*3} (400mg BID)	1.42(10.4) (1.39-1.44)	1.28(8.14) (1.26-1.30)

CV: 変動係数(Coefficient of variation)、QID:1日4回投与、QD:1日1回投与、BID:1日2回投与

*1 エリスロマイシン20日間投与の7日目に、ドルダビプロン625mgを単回投与した。

*2 フルコナゾール25日間投与の10日目に、ドルダビプロン625mgを単回投与した。

*3 シメチジン18日間投与の10日目に、ドルダビプロン625mgを単回投与した。

4. 効能又は効果 びまん性正中腫

6. 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。

3) リファンピシン、エファビレンツ¹⁰⁾

生理学的薬物速度論モデルにおいて、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モデーソ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-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。

CYP3A4誘導剤併用におけるドルダビプロンの薬物動態パラメータ

分類	CYP3A4誘導剤 (投与方法)	点推定値(CV%)(90%CI)	
		AUC_{0-inf}	C_{max}
強いCYP3A4誘導剤	リファンピシン ^{*1} (600mg QD)	0.17(74.4) (0.149-0.186)	0.33(58.2) (0.300-0.359)
中程度のCYP3A4誘導剤	エファビレンツ ^{*2} (600mg QD)	0.35(43.2) (0.326-0.374)	0.57(28.5) (0.539-0.592)

CV: 変動係数(Coefficient of variation)、QD: 1日1回投与

*1 リファンピシン38日間投与の28日目に、ドルダビプロン625mgを単回投与した。

*2 エファビレンツ18日間投与の10日目に、ドルダビプロン625mgを単回投与した。

4) ミダゾラム、ダビガトラン¹¹⁾

モデーソ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。

5) プロトンポンプ阻害剤(外国人データ)¹²⁾

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日目にモデーソ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-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。

単独及びラベプラゾール併用におけるドルダビプロンの薬物動態パラメータ

投与群	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^* (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (ng・h/mL)	AUC_{0-inf} (ng・h/mL)
ドルダビプロン (n=16)	4,194±1,152	1.00 (0.75, 2.00)	10.9±2.4	22,102±6,787	22,332±6,851
ドルダビプロン+ ラベプラゾール (n=16)	4,059±1,073	1.00 (0.75, 2.98)	11.2±2.9	22,895±8,897	23,193±9,217
点推定値	0.97			1.02	1.02
90%CI	0.86-1.09			0.95-1.09	0.95-1.09

平均値±SD

* 中央値(最小値, 最大値)

4. 効能又は効果 びまん性正中膠腫

6. 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。

② 吸収

(1) 食事の影響(外国人データ)^{13,14)}

健康成人30例にモデーソ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-last} の幾何平均値の比(高脂肪食後/空腹時)は、0.61及び1.00であった。

絶食下及び高脂肪食下におけるドルダビプロンの薬物動態パラメータ

投与群	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^* (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)
絶食下 (n=30)	4,588±2,069	0.750 (0.500, 4.00)	10.3±4.53	20,252±8,242	20,317±8,263
高脂肪食下 (n=30)	2,654±885	2.25 (0.500, 4.00)	10.2±3.96	20,057±7,281	20,133±7,298
点推定値	0.61			1.00	1.00
90% CI	0.55-0.67			0.95-1.06	0.95-1.06

平均値±SD

* 中央値(最小値, 最大値)

③ 分布

(1) 分布容積¹⁵⁾

母集団薬物動態解析の結果、モデーソ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(外国人データ)。

(2) 蛋白結合率(*in vitro*)¹⁶⁾

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。

(3) 中枢神経系への分布 (マウス)¹⁷⁾

担がん及び非担がんマウスにドルダビプロンを100mg/kg、1週間に1又は2回(連続した日)、2週間反復経口投与し、最終投与前及び最終投与後1、6、24時間に血漿、視床及び橋を採取し、LC-MS/MSで分析した。すべ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(0.0476~0.437 μ mol/L)であった。投与後24時間におけるドルダビプロン濃度は、すべての試料において、定量下限未満であった。

ドルダビプロンの中枢神経系への分布 (マウス)

投与回数		投与後時間 (h)	n	血漿* (ng/mL)	視床* (ng/g)	橋* (ng/g)
Q1W	非担がんマウス	0	5	0	0	0
		1	4	33.9	115.0	120
		6	5	12.5	37.1	42.9
		24	5	0	0	0
Q1W	担がんマウス	0	5	0	0	0
		1	5	64.4	156	169
		6	5	6.81	20.4	21.8
		24	5	0	0	0
Q2W	担がんマウス	0	5	0	0	0
		1	5	46.5	135	145
		6	5	6.13	18.4	20
		24	5	0	0	0

Q1W: 週1回投与、Q2W: 週2回(連続した日)投与

* 定量下限未満の値は0ng/mL又はng/gとした

(4) トランスポーターとの相互作用 (*in vitro*)¹⁸⁾

ドルダビプロンは、P-gp、MATE1、OAT1及びOAT3を阻害した。

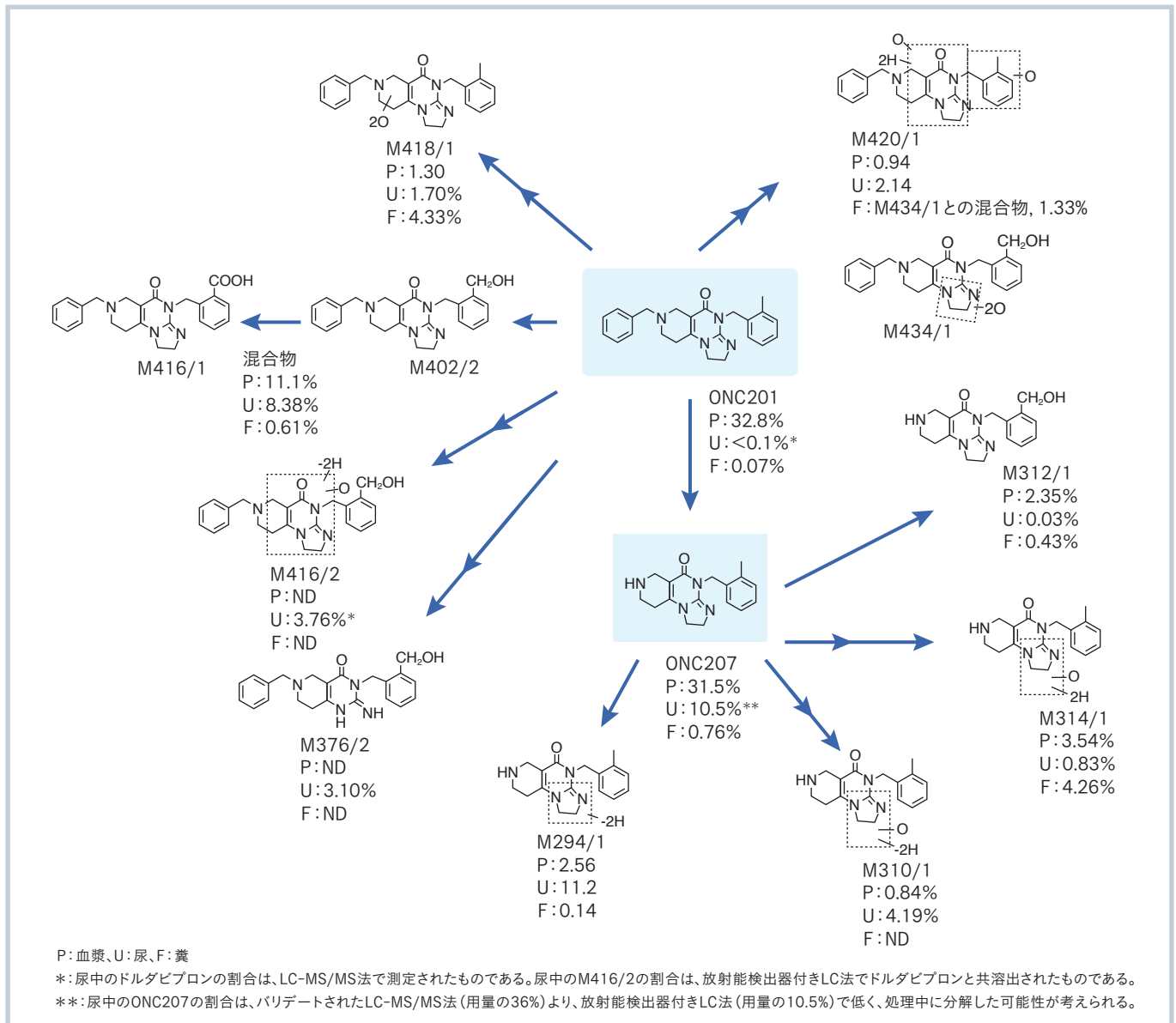
4 代謝

(1) 推定代謝経路^{19,20)}

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。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(*in vitro*)。

健康成人6例に¹⁴C標識したドルダビプロン625mgを単回経口投与したとき、投与後72時間後までの血漿中において主に未変化体及びN-脱アルキル化体が検出され、血漿中総放射能のAUC_{0- τ} に対する割合は、それぞれ32.8%及び31.5%であった(外国人データ)。

ヒトにおけるドルダビプロンの主な代謝経路



(2) CYP阻害作用 (*in vitro*)²¹⁾

ドルダビプロンは、CYP3Aを可逆的に阻害した。

⑤ 排泄 (外国人データ)²²⁾

健康成人6例に¹⁴C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。

4. 効能又は効果 びまん性正中膠腫

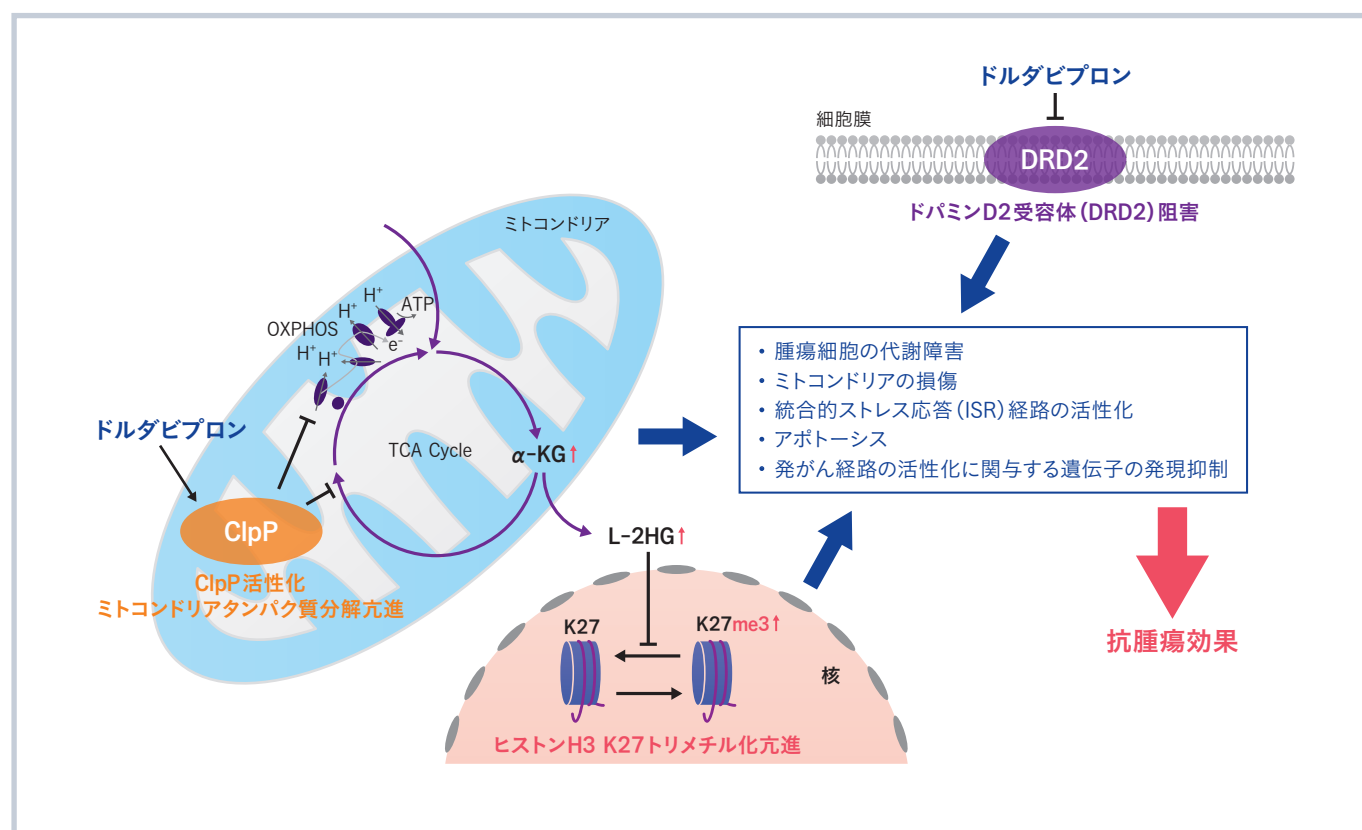
6. 用法及び用量 通常、成人にはドルダビプロンとして625mgを週1回空腹時に経口投与する。体重が10kg以上の小児にはドルダビプロンとして体重に応じて以下の投与量を週1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

薬効薬理

1 作用機序²³⁾

ドルダビプロンは、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。

作用機序

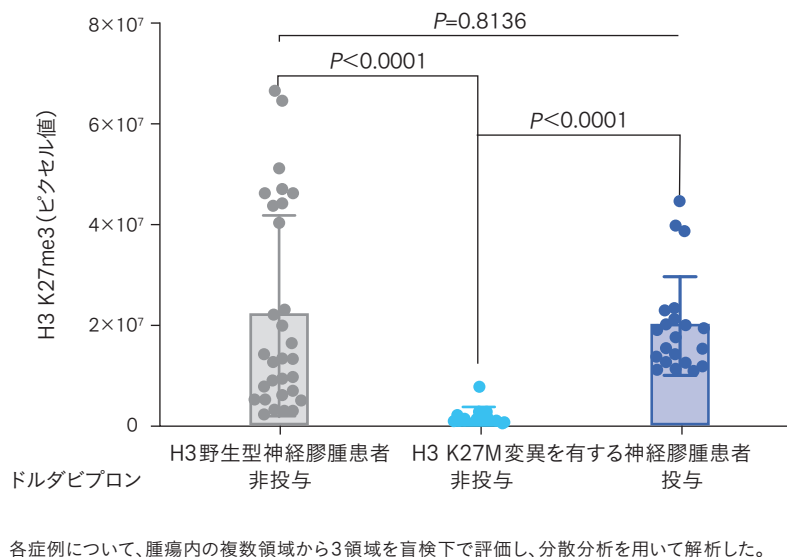


② 臨床薬理試験に基づく薬効薬理

(1) 神経膠腫患者のH3 K27me3に対する作用²⁴⁾

H3 野生型神経膠腫患者(ドルダビプロン非投与10例)、H3 K27M変異を有する神経膠腫患者(ドルダビプロン投与6例及びドルダビプロン非投与11例)の腫瘍検体のH3 K27me3について、免疫染色法を用いて定量した。H3 野生型神経膠腫患者と比較して、ドルダビプロン非投与のH3 K27M変異を有する神経膠腫患者ではH3 K27me3が有意に減少した一方、ドルダビプロン投与によりH3 K27M変異を有する神経膠腫患者のH3 K27me3は有意に増加した。

ドルダビプロン投与有無別のH3 K27M変異を有する神経膠腫患者におけるH3 K27me3発現量



4. 効能又は効果 びまん性正中膠腫

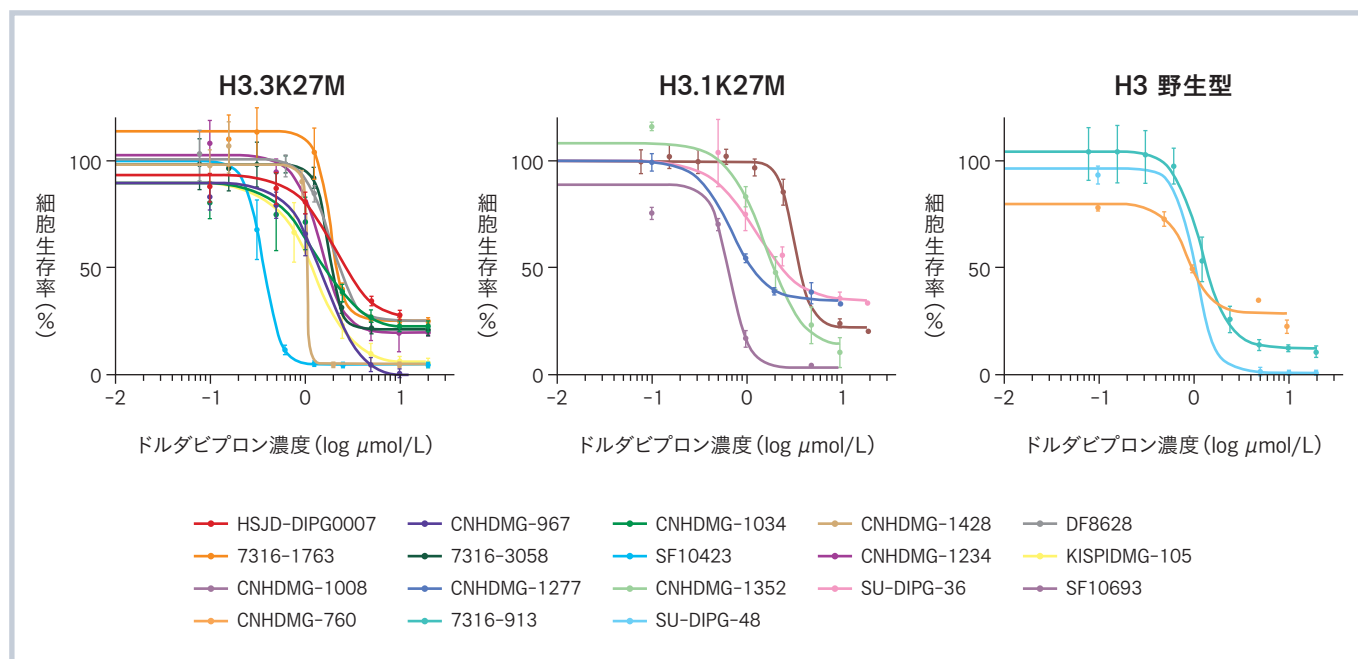
6. 用法及び用量 通常、成人にはドルダビプロンとして625mgを週1回空腹時に経口投与する。体重が10kg以上の小児にはドルダビプロンとして体重に応じて以下の投与量を週1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

③ 非臨床試験に基づく薬効薬理

(1) H3 K27M変異神経膠腫細胞株のIC₅₀値(*in vitro*)²⁵⁾

異なるH3 変異サブタイプを有するヒトH3 K27M変異神経膠腫細胞株(n=18)にドルダビプロン0.01~10 μ mol/Lで96時間処置し、細胞生存率、IC₅₀値を測定した。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の生存率を用量依存的に低下させ、IC₅₀値は0.75~3.31 μ mol/Lであった。

ドルダビプロン投与によるH3 K27M変異神経膠腫細胞株の細胞生存率(*in vitro*)



H3 K27M変異神経膠腫細胞株に対するドルダビプロンのIC₅₀値

	IC ₅₀ 値(μ mol/L)	
	範囲	中央値(SD)
H3.3K27M	1.02~2.33	1.70(0.38)
H3.1K27M	0.75~3.31	1.60(0.96)
H3 野生型	1.17~1.37	1.23(0.10)

(2) DIPG 異種移植マウスモデルにおける生存期間(マウス)^{26,27)}

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(ログランク検定)。

安全性薬理試験及び毒性試験

1 安全性薬理試験²⁸⁾

試験項目	動物種/系統	投与量、投与期間	特記すべき所見
hERGカリウムチャンネル (<i>in vitro</i>)	hERGを発現させた電位固定HEK293細胞	1、3、10及び30 μ mol/L	1 μ mol/Lで32.7 $\pm$ 2.2%、3 μ mol/Lで53.1 $\pm$ 2.4%、10 μ mol/Lで79.9 $\pm$ 0.1%及び30 μ mol/Lで95.1 $\pm$ 0.1% (平均値 $\pm$ 標準誤差 ; n=3) 抑制した。 IC ₅₀ 値は2.4 μ mol/L (ヒル係数=1.0) であった。
心血管系	ビーグル犬 (雌雄各3又は6例/群)	0、4.2、42、120mg/kg 単回経口投与	ECGのリズム又は波形に影響を及ぼさない。
	ビーグル犬 (雌雄各2又は4例/群)	0、15、30、60、90*mg/kg 週1回経口投与 13週間	心律動やECG波形に投与に関連した影響は認められなかった。
中枢神経系	SDラット (雌雄各10又は10例/群)	0、12.5、125、225mg/kg 単回経口投与	225mg/kg投与群の1例で活動性の低下が認められた。
	ビーグル犬 (雌雄各3又は6例/群)	0、4.2、42、120mg/kg 単回経口投与	42mg/kg投与群では、雄6例中3例及び雌6例中1例に便排泄の変化、雄6例中1例に流涎、雄6例中3例及び雌6例中1例に嘔吐が認められた。120mg/kg投与群では、雄6例中4例及び雌6例中3例に便排泄の変化、雄6例中5例及び雌6例中1例に流涎、雄6例中3例及び雌6例中4例に嘔吐が認められた。
呼吸系	SDラット (雄6例/群)	0、12.5、125、225mg/kg 単回経口投与	12.5、125mg/kg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、それぞれ投与後1及び2時間までに回復した。

* 重篤なCNSの一般状態変化が認められたため、90mg/kg(1及び2回目投与)から75mg/kg(3回目の投与)、60mg/kg(4回目の投与)に、試験29日目(5回目の投与)以降は45mg/kgへ減量した。5群の用量レベルが4群(60 mg/kg)の用量レベルを下回った時点で、5群に割り付けられていた雄2例及び雌2例を4群(その時点での最高投与量群)に移行させた。

② 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験(ラット、イヌ)²⁹⁾

動物種/系統	投与量、投与方法	概略致死量	主な所見
SD系ラット (雌雄各10又は20例/群)	0、12.5、125、225mg/kg 経口投与	> 225mg/kg	225mg/kg: 活動性の低下、歩行異常、姿勢異常、呼吸数増加
ビーグル犬 (雌雄各3又は6例/群)	0、4.2、42、120mg/kg 経口投与	> 120mg/kg	≧42: 活動性低下、嘔吐、流涎、軟便・粘液便

(2) 反復投与毒性試験(ラット、イヌ)³⁰⁾

動物種/系統	投与量、投与方法	無毒性量	主な所見
SD系ラット (雌5例/群)	0、75、125、225mg/kg、 週1回、 4週間、経口投与	75mg/kg	一般状態、血液生化学的パラメータ、器官重量及び病理組織学的変化
SD系ラット (雌雄各10又は15例/群)	0、31.25、62.5、125mg/kg、 週1回又は0、62.5mg/kg、 週2回、 13週間、経口投与	週1回: 125mg/kg 週2回: 62.5mg/kg	血液生化学的パラメータ、器官重量及び病理組織学的変化
ビーグル犬 (雌雄各2例/群)	0、15、30、60mg/kg、 週1回、 4週間、経口投与	60mg/kg	一般状態及び肉眼的病理変化
ビーグル犬 (雌雄各2又は4例/群)	0、15、30、60、90*mg/kg、 週1回、 13週間、経口投与	30mg/kg	安楽殺、一般状態及び病理組織学的変化

* 重篤なCNSの一般状態変化が認められたため、90mg/kg(1及び2回目投与)から75mg/kg(3回目の投与)、60mg/kg(4回目の投与)に、試験29日目(5回目の投与)以降は45mg/kgへ減量した。5群の用量レベルが4群(60mg/kg)の用量レベルを下回った時点で、5群に割り付けられていた雄2例及び雌2例を4群(その時点での最高投与量群)に移行させた。

安全性薬理試験及び毒性試験

(3) 遺伝毒性試験＜*in vitro*、*in vivo*＞³¹⁾

ドルダビプロンの変異原性及び染色体異常誘発性を検討した細菌を用いたAmes試験、*in vitro*小核試験、及び*in vivo*ラット小核試験を実施し、いずれも陰性であった。

(4) 生殖発生毒性試験＜ラット＞³²⁾

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。

(5) 光毒性試験＜*in vitro*＞³³⁾

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、光毒性は認められなかった。

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ドルダビプロン塩酸塩(JAN)

Dordaviprone Hydrochloride(JAN)

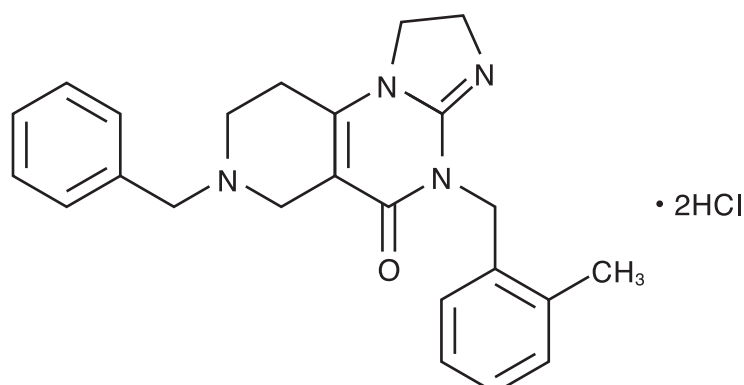
dordaviprone(INN)

分子式： $C_{24}H_{26}N_4O \cdot 2HCl$

分子量：459.41

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

構造式：



製剤学的事項

製剤の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃、60±5% RH	乾燥剤入りプラスチックボトル	36箇月	規格内
加速試験	40±2℃、75±5% RH		6箇月	規格内
光安定性試験	総照度120万lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・hr/m ²	無包装	-	規格内
温度サイクル試験	-20℃、25℃/60%RH、40℃/75%RH、25℃/60%RHを各24時間	乾燥剤入りプラスチックボトル	12日間	規格内
使用時安定性試験	30℃、75% RH 毎日又は毎週30秒開放	乾燥剤入りプラスチックボトル ヒートシール開放	10週間	規格内

測定項目：

[長期保存試験、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、結晶形

[光安定性試験] 性状、定量法、類縁物質、溶出性、水分

[温度サイクル試験、使用時安定性試験] 性状、定量法、類縁物質、溶出性、水分、結晶形

取り扱い上の注意

規 制 区 分：劇薬、処方箋医薬品^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

取り扱い上の注意：開栓後は、湿気を避けて保管すること

貯 法：室温保存

有 効 期 間：10カプセル入ボトル3年

1カプセル入ボトル2年

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)



関連情報

承認番号：30800AMX00332000

承認年月：2026年9月

薬価基準収載年月：

販売開始年月：

再審査期間満了年月：2036年9月(10年)

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。

主要文献

- 1) [承認時評価資料]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、2.7.6.17、審査報告書)
- 2) [承認時評価資料]社内資料：有効性評価(2026年9月16日承認、CTD2.7.3.1.2、2.7.3.2.7)
- 3) [承認時評価資料]社内資料：安全性解析対象集団(推奨用量)(2026年9月16日承認、CTD表2.7.4.7-2)
- 4) 社内資料：QT/QTc評価試験(2026年9月16日承認、CTD2.7.2.2.2.1.4)
- 5) 社内資料：用量漸増試験(2026年9月16日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1、審査報告書)
- 6) 社内資料：腎機能障害患者の薬物動態(2026年9月16日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1)
- 7) 社内資料：肝機能障害患者の薬物動態(2026年9月16日承認、CTD2.7.2.2.2.3.2)
- 8) 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)
- 9) 社内資料：イトラコナゾール併用試験(2026年9月16日承認、CTD2.7.2.2.2.1.3.1)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 社内資料：PPIとの併用試験(2026年9月16日承認、CTD2.7.2.2.2.1.3.2)
- 13) 社内資料：相対的バイオアベイラビリティ試験及び食事効果試験(2026年9月16日承認、CTD2.7.1.2.1)
- 14) 社内資料：食事の影響(2026年9月16日承認、CTD 2.7.6.4.3.3.3)
- 15) 社内資料：分布(2026年9月16日承認、CTD2.7.2.3.3)
- 16) 社内資料：蛋白結合率(2026年9月16日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 17) 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、CTD 2.6.4.4.5.2)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 社内資料：マスバランス試験(2026年9月16日承認、CTD2.7.2.2.2.1.2)
- 21) 社内資料：in vitro CYP阻害作用(2026年9月16日承認、CTD2.6.4.5.1.5)
- 22) 社内資料：海外第I相試験(2026年9月16日承認、審査報告書)
- 23) 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)
- 24) 社内資料：薬力学(2026年9月16日承認、CTD 2.7.2.2.3)
- 25) 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、CTD 2.6.2.2.2.1)
- 26) 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、CTD 2.6.2.2.2.2)
- 27) Jackson ER, Duchatel RJ, Staudt DE. et al.: Cancer Res. 2023, 83(14), 2421-2437
- 28) 社内資料：安全性薬理試験(2026年9月16日承認、CTD 2.6.2.4)
- 29) 社内資料：単回投与毒性試験(2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.2)
- 30) 社内資料：反復投与毒性試験(トキシコキネティクス評価を含む)(2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.3)
- 31) 社内資料：遺伝毒性試験(2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.4)
- 32) 社内資料：生殖発生毒性(2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.9.1)
- 33) 社内資料：マウス線維芽細胞における光毒性発現の可能性の評価(2026年9月16日承認、CTD 2.6.6.8.1)

抗悪性腫瘍剤
モデーソ[®] カプセル 125mg
URL:<https://modeyso.jp>



大原薬品工業株式会社

滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121-15

2026年9月作成