

アンドロゲン受容体陽性唾液腺癌に対する ダロルタミドの適応拡大について

論文名	Darolutamide Alone and in Combination With Goserelin in Androgen Receptor-Positive Salivary Gland Carcinoma: Results From the Phase II DISCOVERY Trial
掲載雑誌名	J Clin Oncol. 2026 Aug 3;JCO2503028. doi: 10.1200/JCO-25-03028. Online ahead of print.
著者名	Okano S, Tahara M, Tsukahara K, Otsuka T, Kano S, Nagaoka M, Uryu H, Sano D, Nishio N, Ono K, Ohkoshi A, Hanazawa T, Shinoda S, Takeda Y, Yamamoto K, Kiyota N, et al.
試験種別	医師主導治験
薬剤・研究資金提供	バイエル薬品株式会社

2026 年 3 月 23 日、ダロルタミド（ニューベクオ®錠 300 mg）は、ゴセレリン酢酸塩との併用において「アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌」に対する効能又は効果ならびに用法及び用量が追加承認された。本稿では、その背景となった DISCOVERY 試験の結果と、実臨床での位置付けについて概説する。

なお、本稿は速報版として、PMDA 審査報告書、2026 年 3 月改訂のニューベクオ®錠 300 mg 医薬品インタビューフォーム、Journal of Clinical Oncology 掲載論文、ならびに関連する公表資料をもとに作成した。

① 本邦における適応拡大の概要

今回追加された効能又は効果は「アンドロゲン受容体陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌」である。用法及び用量は、ゴセレリン酢酸塩との併用において、通常、成人にはダロルタミドとして 1 回 600 mg を 1 日 2 回、食後に経口投与する、という設定である。ゴセレリン酢酸塩は、通常、成人には 1 回 3.6 mg を前腹部に 4 週ごとに皮下投与することが用法及び用量に関連する注意として示されている。

効能又は効果に関連する注意として、アンドロゲン受容体（androgen receptor: AR）陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設で実施することが求められている（ダロルタミド製剤の使用にあたっての留意事項について（◆令和 08 年 03 月 23 日医薬薬審発第 323015 号））。DISCOVERY 試験では、AR 陽性は免疫組織化学染色により腫瘍細胞核の 1%以上に AR 発現を認めることを基準として評価された。

本適応拡大は、薬物療法の選択肢が限られていた AR 陽性進行・再発唾液腺癌に対し、アンドロゲン受容体阻害薬と LHRH アゴニストを併用する複合アンドロゲン遮断療法を保険診療で使用可能とした点で、臨床的意義が大きい。

② DISCOVERY 試験のデザイン

DISCOVERY 試験（NCT05694819）は、AR 陽性の根治切除不能な局所進行又は再発・転移唾液腺癌を対象に、ダロルタミドの有効性と安全性を検討した国内多施設共同、非盲検、第 II 相試験であ

る。試験は逐次的に実施された 2 つのコホートから構成され、ダロルタミド単剤コホートではダロルタミド 600 mg を 1 日 2 回経口投与し、併用コホートではダロルタミド 600 mg 1 日 2 回にゴセレリン 3.6 mg 4 週ごと皮下投与を併用した。

登録例数は全体で 57 例であり、単剤コホート 24 例、併用コホート 33 例であった。併用コホートでは中央判定で AR 陰性と判定された 2 例が有効性の主解析集団から除外され、有効性解析集団は 31 例とされた。主要評価項目は奏効率（objective response rate: ORR）であり、単剤コホートでは治験担当医師判定、併用コホートでは独立中央判定により RECIST ver.1.1 に基づいて評価された。

本試験は単群第 II 相試験であり、2 つのコホートは異なる時期に逐次的に実施された。したがって、単剤コホートと併用コホートの比較は探索的かつ記述的な位置付けであり、無作為化比較試験として両群間の優劣を直接検証したものではない。

③ DISCOVERY 試験における有効性

ダロルタミド単剤コホートでは、確認された ORR は 8.3%（90%信頼区間 1.5-24.0）、無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）中央値は 5.7 か月であった。これに対し、ダロルタミド+ゴセレリン併用コホートでは、ORR は 45.2%（90%信頼区間 29.7-61.3）、PFS 中央値は 13.1 か月であった。12 か月全生存割合は、単剤コホートで 91.3%、併用コホートで 87.0%と報告されている。

表. DISCOVERY 試験の主な有効性結果

	ダロルタミド単剤	ダロルタミド+ゴセレリン	解釈上の注意
登録例数	24 例	33 例 有効性主解析集団 31 例	併用コホートでは中央判定 AR 陰性 2 例を除外
治療内容	ダロルタミド 600 mg 1 日 2 回経口投与	ダロルタミド 600 mg 1 日 2 回経口投与 +ゴセレリン 3.6 mg 4 週ごと皮下投与	本邦承認はゴセレリン併用下での 用法・用量
ORR （主要評価項目）	ORR 8.3% 90% CI: 1.5-24.0	ORR 45.2% 90% CI: 29.7-61.3	併用コホートで事前設定の閾値を上回る結果
PFS 中央値	5.7 か月	13.1 か月	逐次コホートであり、正式な群間比較ではない
12 か月 OS 割合	91.3%	87.0%	OS は成熟した比較評価ではない
QOL	保持された	保持された	QOL を重視する治療選択に関連

CI: confidence interval, ORR: objective response rate, PFS: progression-free survival, OS: overall survival, QOL: quality of life

探索的解析では、AR 発現割合又は Ki-67 index と治療効果との明確な関連は示されなかった。ただし、PMDA 審査では、AR 発現割合が低い症例の例数が限られることから、AR 発現割合に基づく最適な患者選択は今後の課題と位置付けられる。実臨床では、AR 陽性の有無のみでなく、AR 発現割合、組織型、HER2 発現又は遺伝子増幅、既治療歴、病勢進行速度を総合的に確認することが望ましい。

④ 安全性及び投与時の注意点

DISCOVERY 試験では、有害事象の多くは Grade 1 又は 2 であり、治療関連死亡は認められなかった。ダロルタミド+ゴセレリン併用コホートにおける主な有害事象として、AST 上昇、ALT 上昇及び上咽頭炎が各 18.2%、倦怠感、貧血、肝機能異常、嘔吐、発熱、体重減少及び COVID-19 が各 9.1%に認められた。Grade 3 以上の有害事象は 6 例（18.2%）に認められ、好中球減少症、高カルシウム血症、感染、過敏症、心房細動、薬剤性皮疹及び顎骨壊死が各 1 例報告された。これらは治療との因果関係を問わない有害事象と判断された。

ニューベクオ®錠 300 mg の医薬品インタビューフォームでは、強い CYP3A 誘導薬との併用によりダロルタミドの有効性が減弱する可能性、ならびに BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる薬剤との併用により当該薬剤の副作用が増強する可能性が示されている。実臨床では、リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等の強い CYP3A 誘導薬、ならびにロスバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン等との併用に注意する。

本剤の投与により Grade 3 以上又は忍容できない副作用が発現した場合には、Grade 1 以下又はベースラインまで改善するまで休薬する。投与を再開する場合には、1 回 300 mg、1 日 2 回への減量を考慮し、患者の状態に応じて通常用量への再増量を検討する。

女性患者に投与される可能性がある点は、前立腺癌領域での使用と異なる重要な実臨床上の留意点である。ゴセレリンは妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性では禁忌であり、妊孕性、月経、ホットフラッシュ、気分変化、骨密度低下など、内分泌学的観点を含めた説明とモニタリングが必要である。

⑤ 臨床的位置付け

AR 陽性唾液腺癌、とくに唾液腺導管癌では AR 発現が高頻度に認められ、AR を介したシグナル伝達治療標的として長く注目されてきた。これまで、ビカルタミド+リュープロレリン、アパルタミド+ゴセレリンなどの複合アンドロゲン遮断療法の臨床試験成績が報告されていたが、本邦で保険診療として使用できる AR 標的治療は存在しなかった。

今回の承認により、ダロルタミド+ゴセレリン併用療法は、AR 陽性の根治切除不能な進行・再発唾液腺癌に対する新たな治療選択肢の一つとして位置付けられる。特に、QOL 維持、症状緩和、臓器機能温存、化学療法回避を重視する症例において、有力な治療選択肢となり得る。

一方で、唾液腺癌は組織型、分子異常、病勢が極めて多様である。HER2 陽性唾液腺導管癌では HER2 標的治療も重要な選択肢であり、AR 陽性かつ HER2 陽性の症例では治療シーケンスの最適化が課題となる。したがって、AR 検査に加え、HER2、NTRK、RET、BRAF、TMB など、症例に応じた分子病理学的評価を行い、全身状態、既治療歴、症状の切迫度を踏まえて治療方針を決定することが望ましい。

⑥ ガイドライン委員会からのコメント

DISCOVERY 試験は、希少癌である AR 陽性進行・再発唾液腺癌に対して、国内アカデミア主導で実施された前向き第 II 相試験であり、ダロルタミド+ゴセレリン併用療法の有効性と安全性を示し、本邦での効能追加承認につながった重要な試験である。併用コホートにおける独立中央判定 ORR 45.2%及び PFS 中央値 13.1 か月という結果は、標準治療に限られる本疾患領域において臨床的意義を有する。

ただし、本試験は無作為化比較試験ではなく、単剤コホートと併用コホートは逐次的に実施された。したがって、単剤療法、既存の複合アンドロゲン遮断療法、HER2 標的治療、細胞障害性抗がん薬、免疫チェックポイント阻害薬との相対的な有効性を直接結論付けることはできない。また、AR 発現割合が低い症例、女性患者、唾液腺導管癌以外の組織型における最適な使用対象については、引き続き検討を要する。

以上より、ダロルタミド+ゴセレリン併用療法は、AR 陽性の根治切除不能な進行・再発唾液腺癌に対する新たな治療選択肢の一つとして位置付けられる。導入にあたっては、AR 検査の品質管理、HER2 を含む分子病理学的背景、既治療歴、症状の切迫度、患者の価値観を総合的に評価し、

頭頸部癌診療に精通した多職種・多診療科連携体制のもとで使用することが望ましい。今後は、リアルワールドデータの蓄積、治療シーケンスの整理、AR 発現割合や他のバイオマーカーに基づく患者選択の最適化が求められる。

参考文献

1. 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課. ニュベクオ錠 300mg 審議結果報告書. 2026 年 3 月 3 日. https://www.pmda.go.jp/drugs/2026/P20260317002/630004000_30200AMX00029_A100_1.pdf
2. バイエル薬品株式会社. ニュベクオ錠 300mg 医薬品インタビューフォーム. 2026 年 3 月改訂 (第 9 版) . https://pharma-navi.bayer.jp/PDF/NBQ_IVF
3. 国立研究開発法人国立がん研究センター. アンドロゲン受容体陽性唾液腺がんに対するダロルタミドの効能追加承認. 2026 年 3 月 23 日. https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2026/0323/index.html
4. Okano S, Tahara M, Tsukahara K, et al. Darolutamide Alone and in Combination With Goserelin in Androgen Receptor-Positive Salivary Gland Carcinoma: Results From the Phase II DISCOVERY Trial. J Clin Oncol. 2026 Aug 3;JCO2503028. doi: 10.1200/JCO-25-03028. Online ahead of print.
5. Okano S, Tahara M, Tsukahara K, et al. Darolutamide plus goserelin for androgen receptor-positive salivary gland cancers: Results of phase 2 study (DISCOVERY). J Clin Oncol. 2025;43(suppl 16):6007. doi:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.6007.
6. ClinicalTrials.gov. Darolutamide in Patients With Androgen Receptor-Positive Salivary Gland Carcinoma (DISCOVERY). ClinicalTrials.gov identifier: NCT05694819. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05694819>
7. Fushimi C, Tada Y, Takahashi H, et al. A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. Ann Oncol. 2018;29(4):979-984. doi:10.1093/annonc/mdx771.
8. Honma Y, Monden N, Yamazaki K, et al. Apalutamide and Goserelin for Androgen Receptor-Positive Salivary Gland Carcinoma: A Phase II Nonrandomized Clinical Trial, YATAGARASU. Clin Cancer Res. 2024;30(16):3416-3427. doi:10.1158/1078-0432.CCR-24-0455.