

## 審査報告書

平成 30 年 10 月 18 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販 売 名] ①ゴナックス皮下注用 80 mg、②同皮下注用 120 mg、③同皮下注用 240 mg  
[一 般 名] デガレリクス酢酸塩  
[申 請 者] アステラス製薬株式会社  
[申 請 年 月 日] ①平成 30 年 9 月 7 日、②③平成 29 年 11 月 30 日  
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にデガレリクスとして 88.2 mg、128.0 mg 又は 272.0 mg を含有する注射用凍結乾燥製剤  
[申 請 区 分] ①②医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、③医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)  
[特 記 事 項] なし  
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の前立腺癌に対する 12 週間間隔投与の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

前立腺癌

(変更なし)

### [用法及び用量]

通常、成人にはデガレリクスとして、初回は 240 mg を 1 カ所あたり 120 mg ずつ腹部 2 カ所に皮下投与する。2 回目以降は、初回投与 4 週間後より、維持用量を投与する。4 週間間隔で投与を繰り返す場合は、デガレリクスとして 80 mg を維持用量とし、腹部 1 カ所に皮下投与するし、4 週間間隔で投与を繰り返す。12 週間間隔で投与を繰り返す場合は、デガレリクスとして 480 mg を維持用量とし、1 カ所あたり 240 mg ずつ腹部 2 カ所に皮下投与する。

初回投与：1カ所あたり、本剤 120 mg バイアルに日本薬局方注射用水 3.0 mL を注入し、溶解後速やかに 3.0 mL を皮下投与する。（3.0 mL で溶解することにより、40 mg/mL となる。）

維持用量を 4 週間間隔で投与する場合 ~~2 回目以降~~：本剤 80 mg バイアルに日本薬局方注射用水 4.2 mL を注入し、溶解後速やかに 4.0 mL を皮下投与する。（4.2 mL で溶解することにより、20 mg/mL となる。）

維持用量を 12 週間間隔で投与する場合：1カ所あたり、本剤 240 mg バイアルに日本薬局方注射用水 4.2 mL を注入し、溶解後速やかに 4.0 mL を皮下投与する。（4.2 mL で溶解することにより、60 mg/mL となる。）

（下線部追加、取消線部削除）

## 審査報告(1)

平成30年9月7日

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

## 申請品目

[販売名] ①ゴナックス皮下注用 80 mg、②同皮下注用 120 mg、③同皮下注用 240 mg  
[一般名] デガレリクス酢酸塩  
[申請者] アステラス製薬株式会社  
[申請年月日] ①平成30年9月7日、②③平成29年11月30日  
[剤形・含量] 1バイアル中にデガレリクスとして 88.2 mg、128.0 mg 又は 272.0 mg を含有する注射用凍結乾燥製剤  
[申請時の効能・効果] 前立腺癌

(変更なし)

[申請時の用法・用量] 通常、成人にはデガレリクスとして、初回は 240 mg を 1カ所あたり 120 mg ずつ腹部 2カ所に皮下投与する。2回目以降は、初回投与 4週間後より、維持用量を投与する。4週間間隔で投与を繰り返す場合は、デガレリクスとして 80 mg を維持用量とし、腹部 1カ所に皮下投与するし、4週間間隔で投与を繰り返す。12週間間隔で投与を繰り返す場合は、デガレリクスとして 480 mg を維持用量とし、1カ所あたり 240 mg ずつ腹部 2カ所に皮下投与する。

初回投与：1カ所あたり、本剤 120 mg バイアルに日本薬局方注射用水 3.0 mL を注入し、溶解後速やかに 3.0 mL を皮下投与する。(3.0 mL で溶解することにより、40 mg/mL となる。)

維持用量を 4週間間隔で投与する場合 2回目以降：本剤 80 mg バイアルに日本薬局方注射用水 4.2 mL を注入し、溶解後速やかに 4.0 mL を皮下投与する。(4.2 mL で溶解することにより、20 mg/mL となる。)

維持用量を 12週間間隔で投与する場合：1カ所あたり、本剤 240 mg バイアルに日本薬局方注射用水 4.2 mL を注入し、溶解後速やかに 4.0 mL を皮下投与する。(4.2 mL で溶解することにより、60 mg/mL となる。)

(下線部追加、取消線部削除)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	26
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	27

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

前立腺癌は、アンドロゲン依存性腫瘍であり、生体内に複数あるテストステロン産生系によって産生されるテストステロンにより腫瘍細胞の増殖が促進されると考えられている。

本薬は、Ferring Pharmaceuticals 社により創製された GnRH アンタゴニストであり、下垂体前葉にある GnRH 受容体を阻害することにより、GnRH 刺激による下垂体からの LH の放出を抑制することを介して、精巣由来のテストステロン産生を抑制し、アンドロゲン依存性腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。

### 1.2 開発の経緯等

本邦において、本薬 480 mg (60 mg/mL) を維持用量として 12 週間間隔で投与する 480 mg Q12W 投与の臨床開発として、申請者により、内分泌療法の適応となる前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (0010 試験) が、20 年 月 から実施された。

なお、海外において、Ferring Pharmaceuticals 社により、内分泌療法の適応となる前立腺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CS35 試験) が 20 年 月 から実施されたが、2018 年 7 月時点で前立腺癌に係る効能・効果で 480 mg Q12W 投与が承認されている国又は地域はない。

本邦では、本薬の 80 mg 製剤及び 120 mg 製剤が 2012 年 6 月に「前立腺癌」を効能・効果として承認されており、今般、0010 試験を主要な試験成績として、前立腺癌に対する 480 mg Q12W 投与の用法・用量を追加する本薬の 80 mg 製剤、120 mg 製剤及び 240 mg 製剤の一変申請が行われた。また、本一変申請では、本薬の 240 mg 製剤の剤型追加に係る一変申請も併せて行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、240 mg 製剤の剤形追加に係る医薬品としての申請もされており、品質に係る資料が提出されている。本報告書では新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

#### 6.1.1 分析法

##### 6.1.1.1 本薬の測定法

ヒト血漿中の本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は 0.1 及び 0.5 ng/mL<sup>1)</sup>であった。

##### 6.1.1.2 抗デガレリクス抗体の測定法

ヒト血清中の抗デガレリクス抗体は、<sup>125</sup>I 標識した本薬を用いた RIA 法により行われ、定量下限値は 50 ng/mL であった。

### 6.2 臨床薬理試験

健康成人及び癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

#### 6.2.1 国内臨床試験

##### 6.2.1.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-1 : 0010 試験<20██年██月~20██年██月>)

内分泌療法への適応となる前立腺癌患者 234 例 (PK 解析対象は 117 例) を対象に、本薬とゴセレリンの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験 (PART 1) が実施された。また、PART 1 を完了した患者 80 例 (PK 解析対象は 80 例) を対象に、364 日を越えて本薬を継続した際の安全性、忍容性及び薬物動態を検討することを目的とした試験 (PART 2) が実施された。用法・用量は、それぞれ以下のとおりとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

- PART 1 :

初回用量として本薬 240 mg (40 mg/mL) を 1 回皮下投与し、4 週間後から維持用量として本薬 480 mg (60 mg/mL) を 12 週間間隔で 4 回皮下投与。

- PART 2 :

維持用量として本薬 480 mg (60 mg/mL) を 12 週間間隔で皮下投与。

初回投与後及び 4 回目の維持用量投与後の本薬の PK パラメータは表 1 のとおりであった。また、本薬の血漿中トラフ濃度は投与期間とともに上昇した (表 2)。当該理由について、抗デガレリクス抗体陽性患者において本薬の血漿中トラフ濃度が、本薬の反復投与に伴って上昇したこと (6.2.5 参照) に起因すると考える、と申請者は説明している。

表 1 初回投与後及び 4 回目の維持用量投与後の本薬の PK パラメータ

投与量	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (day)	AUC <sup>*2</sup> (ng·day/mL)
初回用量 240 mg (40 mg/mL)	115	62.08±28.26	2.92 (1.71, 6.94)	761±295
維持用量 480 mg (60 mg/mL)	96	119.46±113.93	2.99 (1.85, 84.01)	3,380±2,423

算術平均値±標準偏差、\*1: 中央値 (範囲)、\*2: 初回及び維持用量について、それぞれ AUC<sub>0-28d</sub> 及び AUC<sub>280-364d</sub> が算出された

<sup>1)</sup> 0010 試験では定量下限値は 0.1 ng/mL であり、その他の試験では定量下限値は 0.5 ng/mL であった。

表 2 本薬の血漿中トラフ濃度 (ng/mL)

測定日 (Day 0 : 初回投与日)	n	血漿中トラフ濃度
Day 28	116	14.91±5.60
Day 112	112	15.72±6.45
Day 196	110	17.59±10.89
Day 280	104	20.88±15.66
Day 364	96	26.46±35.83
Day 448	73	32.16±85.80
Day 532	70	31.57±65.25
Day 616	62	29.92±52.48
Day 700	60	28.34±36.06
Day 784	53	33.74±67.61
Day 868	34	37.15±68.44
Day 952	16	61.29±112.21
Day 1,036	2	28.60、210.00

算術平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)

### 6.2.2 海外第 I 相試験 (CTD5.3.4.1-1 : CS22 試験<20 年 月~20 年 月>)

健康成人 80 例 (PK 解析対象は 76 例) を対象に、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照として、QTcF に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 2.8 mg (5 µg/mL) 若しくはプラセボを単回静脈内投与、又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 7~10 日間とされた。なお、本薬 2.8 mg (5 µg/mL) を単回静脈内投与した際の本薬の C<sub>max</sub> (算術平均値±標準偏差、n=76) は 222±40 ng/mL であり、本薬 480 mg (60 mg/mL) を 12 週間間隔で皮下投与した際の C<sub>max</sub> (6.2.1.1 参照) より上回っていたことから、CS22 試験の成績に基づき、本薬の QT/QTc 評価を行うことは可能と考える、と申請者は説明している。

本薬群において、ΔQTcF のプラセボとの差の最小二乗平均値を算出した結果、その 95%CI の上限値は投与 24 時間後に最大 (3.47 ms) となり、10 ms を下回った。なお、陽性対照であるモキシフロキサシン群において、ΔQTcF のプラセボとの差の最小二乗平均値は投与 3 時間後に最大 (10.43 ms) となることも踏まえ、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔が延長する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

### 6.2.3 PPK 解析

国内第 II 相試験 (0003 試験)、国内第 III 相試験 (0010 試験) 及び海外第 I 相試験 (CS08 試験) から得られた本薬の PK データ (215 例<sup>2)</sup>、3,960 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア : NONMEM Ver.7.3.0)。なお、本薬の PK は、速い吸収過程と遅い吸収過程の 2 つの吸収過程を有する 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、F、Fr 及び t<sub>1/2, slow</sub> に投与濃度の影響を組み込んだ基本モデル (「平成 24 年 4 月 10 日付け審査報告書 ゴナックス皮下注用 80 mg、同皮下注用 120 mg」参照) を用いて、①CL、並びに②V<sub>2</sub>、Fr 及び t<sub>1/2, slow</sub> に対する共変量として、それぞれ①年齢、体重及び eGFR、並びに②年齢及び体重が検討された。その結果、CL に対する有意な共変量として年齢、体重及び eGFR が選択された。

申請者は、最終モデルを用いた解析の結果等を踏まえ、以下のように説明している。

<sup>2)</sup> 0003 試験及び 0010 試験で抗デガレリクス抗体が陽性となった患者、並びに 0003 試験で初回用量として本薬 240 mg、維持用量として本薬 160 mg が投与された患者は除外された。

- 投与濃度 20、40 及び 60 mg/mL で本薬を皮下投与した際の F は、それぞれ 0.644、0.415 及び 0.267 であり、投与濃度の上昇に伴い、F は低下することが推定された。
- 本薬の CL (母集団平均値) は、加齢に伴い約 0.9%/年低下し、体重の増加に伴い約 0.9%/kg 増加することが推定されたこと等から、年齢及び体重が本薬の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。
- 腎機能が正常な患者と比較して、軽度の腎機能障害を有する患者並びに中等度及び重度の腎機能障害を有する患者<sup>3)</sup> では、本薬の CL (母集団平均値) がそれぞれ 17.8 及び 30.7%低下することが推定されたが、下記の点を考慮すると、腎機能障害の程度に基づく本薬の用量調節は不要と考える。
  - 海外第 I 相試験 (CS05 及び CS23 試験) において本薬を単回静脈内投与した際の尿中排泄率は 20~30%程度であり、本薬の消失における腎排泄の寄与は限定的であること (「平成 24 年 4 月 10 日付け審査報告書 ゴナックス皮下注用 80 mg、同皮下注用 120 mg」参照)。
  - 国内第 II 相試験 (0009 試験) 及び 0010 試験において、本薬を 480 mg Q12W 投与した際の、腎機能が正常な患者 (16 例)、並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者 (それぞれ 127、49 及び 1 例) における①全 Grade の有害事象、②Grade 3 以上の有害事象及び③重篤な有害事象の発現率は、それぞれ①100、98.4、98.0 及び 100%、②31.3、22.0、24.5 及び 100%、並びに③12.5、16.5、18.4 及び 100%であり、腎機能障害の重症度と、有害事象の発現との間に明確な関連は認められなかったこと。
- 上記の PPK 解析で構築したモデルを用いて、本薬の維持用量を 80 mg Q4W 投与と 480 mg Q12W 投与を切り替えた際の本薬の血漿中トラフ濃度を検討<sup>4)</sup> した結果、切替え後の 1 回目の投与で概ね定常状態に到達すると推定された (表 3)。

表 3 本薬の血漿中トラフ濃度 (ng/mL)

測定日 (Day 0 : 初回投与日)	80 mg Q4W 投与から 480 mg Q12W 投与へ切り替えた場合	480 mg Q12W 投与から 80 mg Q4W 投与へ切り替えた場合
切替え (Day 364 に実施) 前	16.82 (8.28, 33.19)	14.53 (6.30, 29.73)
切替え 4 週間後	—	17.64 (8.12, 36.18)
切替え 8 週間後	—	17.39 (8.10, 35.28)
切替え 12 週間後	14.02 (6.50, 27.96)	17.33 (8.15, 34.46)
切替え 24 週間後	14.31 (6.34, 29.16)	16.96 (8.27, 34.09)
切替え 36 週間後	14.55 (6.30, 29.48)	16.92 (8.30, 33.68)
切替え 48 週間後	14.65 (6.30, 29.77)	16.86 (8.28, 33.46)

中央値 (2.5 及び 97.5%点)、— : 該当せず

## 6.2.4 曝露量と有効性及び安全性との関連

### 6.2.4.1 曝露量と有効性との関連

曝露量と有効性との関連について、以下の検討が行われた。

- 海外第 III 相試験 (CS35 試験) から得られたデータに基づき、本薬の曝露量 (血漿中トラフ濃度) と血清テストステロン値との関連について、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討された。その結果、

<sup>3)</sup> eGFR が 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上では正常、60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満では軽度、30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満では中等度、30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満では重度の腎機能障害と分類された。

<sup>4)</sup> 0003 試験及び 0010 試験の患者 (507 例) について、それぞれの PK パラメータ及び血漿中濃度推移を母集団パラメータに基づき推定した。

95%の去勢率<sup>5)</sup>を達成するためには、定常状態における本薬の血漿中トラフ濃度の中央値が14~15 ng/mLを上回る必要があると考えられた。

- 0009 試験及び 0010 試験において、本薬を 480 mg Q12W 投与した際に、去勢レベル (0.5 ng/mL 以下) が維持できた患者と維持できなかった患者との間で、本薬の血漿中トラフ濃度 (中央値) に明確な差異は認められなかった (表 4)。以上の結果から、日本人患者において去勢レベル (0.5 ng/mL 以下) が維持できなかったことについて、本薬の曝露量以外の要因で生じたと考えられる、と申請者は説明している。

表 4 本薬の血漿中トラフ濃度 (ng/mL)

測定日 (Day 0 : 初回投与日)	n	去勢レベル (0.5 ng/mL 以下) が維持できた患者	n	去勢レベル (0.5 ng/mL 以下) が維持できなかった患者
Day 28	185	14.1 (4.09, 117)	7	14.7 (7.82, 35.4)
Day 112	181	14.5 (6.23, 41.2)	7	14.7 (10.7, 36.0)
Day 196	175	15.0 (3.33, 88.9)	7	18.3 (5.41, 32.2)
Day 280	169	18.3 (3.79, 87.2)	7	21.9 (4.14, 95.8)
Day 364	159	19.5 (6.21, 176)	5	34.6 (6.66, 282)

中央値 (範囲)

#### 6.2.4.2 曝露量と安全性との関連

曝露量と安全性との関連について、以下の検討が行われた。

- 海外第 II 相試験 (CS12 試験、CS14 試験及び CS18 試験)、海外第 II / III 相試験 (CS15 試験)、海外第 III 相試験 (CS21 試験) 及び継続試験 (CS12A 試験、CS14A 試験、CS15A 試験及び CS21A 試験) において、血漿中本薬濃度が高値を示した患者<sup>6)</sup> 13 例の安全性について検討された。その結果、3 例において重篤な有害事象が認められたものの、本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が認められた患者は 1 例のみであった。以上の結果から、血漿中本薬濃度が高値を示さなかった患者と比較して、特段の懸念は認められなかった、と申請者は説明している。
- 0010 試験において、C<sub>max</sub> が著しく高値 (1,140 ng/mL) を示した患者 1 例及び治験期間中に血漿中トラフ濃度が 2 回以上 100 ng/mL を超えた患者 3 例の安全性について検討された。その結果、C<sub>max</sub> が著しく高値 (1,140 ng/mL) を示した患者及び治験期間中に血漿中本薬濃度が高値を示した患者<sup>6)</sup> 各 1 例において Grade 3 の重篤な有害事象が認められたものの、本薬との因果関係は否定され、その他の重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。以上の結果から、血漿中本薬濃度が高値を示さなかった患者と比較して、特段の懸念は認められなかった、と申請者は説明している。

#### 6.2.5 抗デガレリクス抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

抗デガレリクス抗体の発現状況が、0010 試験において検討された。その結果、480 mg Q12W 投与された 117 例のうち、46 例 (39.3%)<sup>7)</sup> で抗デガレリクス抗体が検出された。

本薬の血漿中トラフ濃度について、抗デガレリクス抗体陽性患者<sup>8)</sup> において、本薬の反復投与に伴って上昇する傾向が認められた一方で、抗デガレリクス抗体陰性患者においては概ね一定であった (表 5)。

<sup>5)</sup> Kaplan-Meier 法を用いて推定した Day 28 から Day 364 までの血清テストステロン値を去勢レベル (0.5 ng/mL) に抑制した患者の割合とされた。

<sup>6)</sup> 血漿中トラフ濃度が 2 回以上 100 ng/mL を超えた患者とされた。

<sup>7)</sup> PART 1 では、本薬が投与された 117 例のうち、30 例 (25.6%) で抗デガレリクス抗体が検出された。

<sup>8)</sup> 最終観察までに一度でも抗デガレリクス抗体が認められた患者を陽性患者、それ以外の患者を陰性患者と定義した。

当該傾向が得られた理由は明確ではないものの、80 mg Q4W 投与において認められた傾向と同様であった（「平成 24 年 4 月 10 日付け審査報告書 ゴナックス皮下注用 80 mg、同 120 mg」参照）。

表 5 抗デガレリクス抗体の陽性患者及び陰性患者における本薬の血漿中トラフ濃度 (ng/mL)

測定日 (Day 0 : 初回投与日)	n	抗デガレリクス抗体陽性患者	n	抗デガレリクス抗体陰性患者
Day 28	46	15.21±4.91	70	14.71±6.04
Day 112	46	15.60±7.21	66	15.80±5.91
Day 196	46	19.29±14.89	64	16.37±6.56
Day 280	44	26.23±21.49	60	16.69±7.38
Day 364	41	39.26±51.91	55	16.92±6.76
Day 448	36	48.75±120.59	37	16.01±6.52
Day 532	36	46.43±88.70	34	15.84±7.88
Day 616	30	43.48±73.14	32	17.22±8.40
Day 700	30	38.71±48.57	30	17.96±7.98
Day 784	25	51.30±95.99	28	18.06±8.44
Day 868	15	59.60±100.02	19	19.44±7.54
Day 952	10	86.89±137.82	6	18.63±9.47
Day 1,036	2	28.60、210.00	0	—

算術平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)、— : 該当せず

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。なお、80 mg Q4W 投与と 480 mg Q12W 投与の切替えに関する機構の判断については、7.R.3.1 に記載する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 6 のとおり国内第Ⅱ相試験 1 試験、国内第Ⅲ相試験 1 試験及び海外第Ⅰ相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅱ相試験 2 試験、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 1 試験、海外第Ⅲ相試験 3 試験の計 6 試験が提出された（記載した臨床試験は表 6 のとおり）。なお、海外第Ⅱ相試験（CS18 試験）については、本薬の初回承認申請時に提出され、評価済みであることから、記載は省略する（「平成 24 年 4 月 10 日付け審査報告書 ゴナックス皮下注用 80 mg、同皮下注用 120 mg」参照）。

表 6 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	0009 試験	Ⅱ	内分泌療法の適応となる前立腺癌患者	155 ①77 ②78	本薬初回用量 240 mg (40 mg/mL) *1 を 1 回皮下投与、4 週間後から維持用量として ① 本薬 360 mg (60 mg/mL) を 12 週間間隔で 4 回皮下投与 ② 本薬 480 mg (60 mg/mL) を 12 週間間隔で 4 回皮下投与	有効性 安全性
		0010 試験	Ⅲ	内分泌療法の適応となる前立腺癌患者	PART 1 234 ①117 ②117  PART 2 80	PART 1 : ① 本薬初回用量 240 mg (40 mg/mL) を 1 回皮下投与、4 週間後から維持用量として本薬 480 mg (60 mg/mL) を 12 週間間隔で 4 回皮下投与 ② ゴセリン初回用量 3.6 mg を 1 回皮下投与、4 週間後から維持用量としてゴセリン 10.8 mg を 12 週間間隔で	有効性 安全性

						4回皮下投与 PART 2 : 本薬 480 mg (60 mg/mL) を 12 週間間隔 で皮下投与	
	海外	CS22 試験	I	健康成人男性	80	7~10 日間間隔で、本薬 2.8 mg を単回静 脈内投与、プラセボを単回静脈内投与及 びモキシフロキサシン 400 mg を単回経 口投与	PK 安全性
参考	海外	CS15 試験	II/III	内分泌療法の適応とな る前立腺癌患者	460 ①153 ②155 ③152	本薬初回用量 240 mg (40 mg/mL) を 1 回 皮下投与、維持用量として ① 本薬 240 mg (40 mg/mL) を 1、3、6 及び 9 カ月後に皮下投与 ② 本薬 240 mg (60 mg/mL) を 1、3、6 及び 9 カ月後に皮下投与 ③ 本薬 240 mg (60 mg/mL) を 1、4、7 及び 10 カ月後に皮下投与	有効性 安全性
		CS15A 試験*2	II	内分泌療法の適応とな る前立腺癌患者	278 ① 90 ②188	① 本薬 240 mg (40 mg/mL) を 3 カ月間 隔で皮下投与 ② 本薬 240 mg (60 mg/mL) を 3 カ月間 隔で皮下投与	安全性 忍容性
		CS21 試験	III	内分泌療法の適応とな る前立腺癌患者	620 ①206 ②210 ③204	本薬初回用量 240 mg (40 mg/mL) を 1 回 皮下投与、4 週間後から維持用量として ① 本薬 160 mg (40 mg/mL) を 4 週間間 隔で 12 回皮下投与 ② 本薬 80 mg (20 mg/mL) を 4 週間間 隔で 12 回皮下投与 ③ リュープロレリン 7.5 mg を 4 週間間 隔で 13 回筋肉内投与	有効性 安全性
		CS21A 試験*3	III	内分泌療法の適応とな る前立腺癌患者	386 ①126 ②125 ③ 66 ④ 69	CS21 試験で本薬を投与された患者で は、維持療法として ① 本薬 160 mg (40 mg/mL) を 4 週間間 隔で皮下投与 ② 本薬 80 mg (20 mg/mL) を 4 週間間 隔で皮下投与 CS21 試験でリュープロレリンを投与さ れた患者では、本薬初回用量 240 mg (40 mg/mL) を 1 回皮下投与、4 週間後から 維持用量として ③ 本薬 160 mg (40 mg/mL) を 4 週間間 隔で皮下投与 ④ 本薬 80 mg (20 mg/mL) を 4 週間間 隔で皮下投与	安全性 忍容性
		CS35 試験	III	内分泌療法の適応とな る前立腺癌患者	859 ①572 ②287	① 本薬初回用量 240 mg (40 mg/mL) を 1 回皮下投与、4 週間後から維持用量 として本薬 480 mg (60 mg/mL) を 12 週間間隔で 4 回皮下投与 ② ゴセリン初回用量 3.6 mg を 1 回皮 下投与、4 週間後から維持用量として ゴセリン 10.8 mg を 12 週間間隔で 4 回皮下投与	有効性 安全性

\*1 : 投与量 (投与濃度) 、\*2 : CS15 試験の継続試験、\*3 : CS21 試験の継続試験

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 1 試験が提出され (6.2.2 参照)、当該試験において治験薬投与期間中及び投与後 7~10 日以内の死亡は認められなかった。

#### 7.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.4.1.1 : CS22 試験<20 年 月~20 年 月>)

### 7.1.2 国内臨床試験

#### 7.1.2.1 国内第 II 相試験 (CTD5.3.5.2.1 : 0009 試験<20 年 月~20 年 月>)

内分泌療法の適応となる前立腺癌患者 (目標症例数 : 120 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、国内 30 施設で実施された。

用法・用量は、初回用量として本薬 240 mg (40 mg/mL) (投与量 (投与濃度)、以下、同様) を 1 回皮下投与し、4 週間後から、維持用量として 360 mg (60 mg/mL) 又は 480 mg (60 mg/mL) を 12 週間間隔で 4 回皮下投与することとされた (以下、それぞれ 360 mg 群及び 480 mg 群)。

本試験に登録された 155 例 (360 mg 群 77 例、480 mg 群 78 例) のうち、本薬が投与され、有効性が評価された患者 151 例 (360 mg 群 75 例、480 mg 群 76 例) が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。また、本薬が投与されなかった 3 例 (360 mg 群 1 例、480 mg 群 2 例) を除く 152 例 (360 mg 群 76 例、480 mg 群 76 例) が、安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、Day 28 から Day 364 までの血清テストステロン値に基づく去勢率とされ、Day 28 から Day 364 までに血清テストステロン値が去勢レベル (0.5 ng/mL)<sup>9)</sup> を超えることをイベントとし、Kaplan-Meier 法を用いて推定することとされた。

有効性について、最終解析時点 (20 年 月 日データカットオフ) における Day 28 から Day 364 までの血清テストステロン値に基づく去勢率の結果は、表 7 のとおりであった。

表 7 Day 28 から Day 364 までの血清テストステロン値に基づく去勢率 (FAS、20 年 月 日データカットオフ)

	360 mg 群	480 mg 群
例数	75	76
イベント数	8 (10.7)	2 (2.6)
去勢率 [95%CI*] (%)	88.3 [77.9, 94.0]	97.2 [89.4, 99.3]

\* : Greenwood の公式に基づく

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 84 日以内の死亡は、360 mg 群 1/76 例 (1.3%) に認められた。死因は自殺既遂であり、本薬との因果関係は否定できないとされた。

#### 7.1.2.2 国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.1.1 : 0010 試験<20 年 月~20 年 月>)

PART 1 では、内分泌療法の適応となる前立腺癌患者 (目標症例数 : 230 例) を対象に、本薬 480 mg Q12W 投与とゴセレリンの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、国内 46 施設で実施された。なお、PART 1 で本薬群に組み入れられた患者 (目標症例数 : 最大 115 例) を対象に、1 年を超えて本薬を投与した際の安全性を確認することを目的として PART 2 が実施された。

<sup>9)</sup> 試験開始当時の NCCN ガイドライン等において、血清テストステロン値が 0.5 ng/mL であることが去勢レベルと定義されていた。

用法・用量は、PART 1 及び PART 2 でそれぞれ以下のとおりであり、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

<PART 1>

- ① 本薬群：初回用量として本薬 240 mg (40 mg/mL) を 1 回皮下投与し、4 週間後から、維持用量として本薬 480 mg (60 mg/mL) を 12 週間間隔で 4 回皮下投与する。
- ② ゴセレリン群：初回用量としてゴセレリン 3.6 mg を 1 回皮下投与し、4 週間後から、維持用量としてゴセレリン 10.8 mg を 12 週間間隔で 4 回皮下投与する。

<PART 2>

維持用量として本薬 480 mg (60 mg/mL) を 12 週間間隔で皮下投与する。

本試験に登録され無作為化された 234 例（本薬群 117 例、ゴセレリン群 117 例）全例に治験薬が投与され、かつ有効性が評価されたことから、全例が FAS として、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、PART 1 における Day 28 から Day 364 までの血清テストステロン値に基づく去勢率とされ、Day 28 から Day 364 までに血清テストステロン値が去勢レベル (0.5 ng/mL)<sup>9)</sup> を超えることをイベントとして、Kaplan-Meier 法を用いて推定することとされた。本薬群とゴセレリン群の去勢率の差<sup>10)</sup> の 95%CI の下限値が、非劣性マージンとされた -10%<sup>11)</sup> を上回った場合に、当該 2 群間の非劣性が検証されたとすることとされた。本試験に登録され無作為化されたすべての患者が Day 364 の最終観察を終えた時点で、解析が行われることとされた。

有効性について、主要解析時点 (20██年██月██日データカットオフ) における Day 28 から Day 364 までの血清テストステロン値に基づく去勢率の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 8 及び図 1 のとおりであり、去勢率の差の 95%CI の下限値は、事前に設定された非劣性マージンを上回った。

**表 8 Day 28 から Day 364 までの血清テストステロン値に基づく去勢率 (FAS、20██年██月██日データカットオフ)**

	本薬群	ゴセレリン群
例数	117	117
イベント数	5 (4.3)	0
去勢率 [95%CI] (%)	95.1 [88.7, 97.9]	100.0 [100.0, 100.0]
去勢率の差 [95%CI*] (%)	-4.9 [-9.0, -0.7]	

\* : Greenwood の公式に基づく

<sup>10)</sup> 本薬群の去勢率からゴセレリン群の去勢率を引いた値とされた。

<sup>11)</sup> CS21 試験において設定された非劣性マージンである -10% (CS21 試験の計画時点において、リュープロレリン 7.5 mg の 1 年奏効率が 95%と推定され、非劣性としてこの効果の 90%を保つとしたときの値である 85.5% (0.95×0.9=0.855) から、-10%と設定された。) を参考にして設定された。

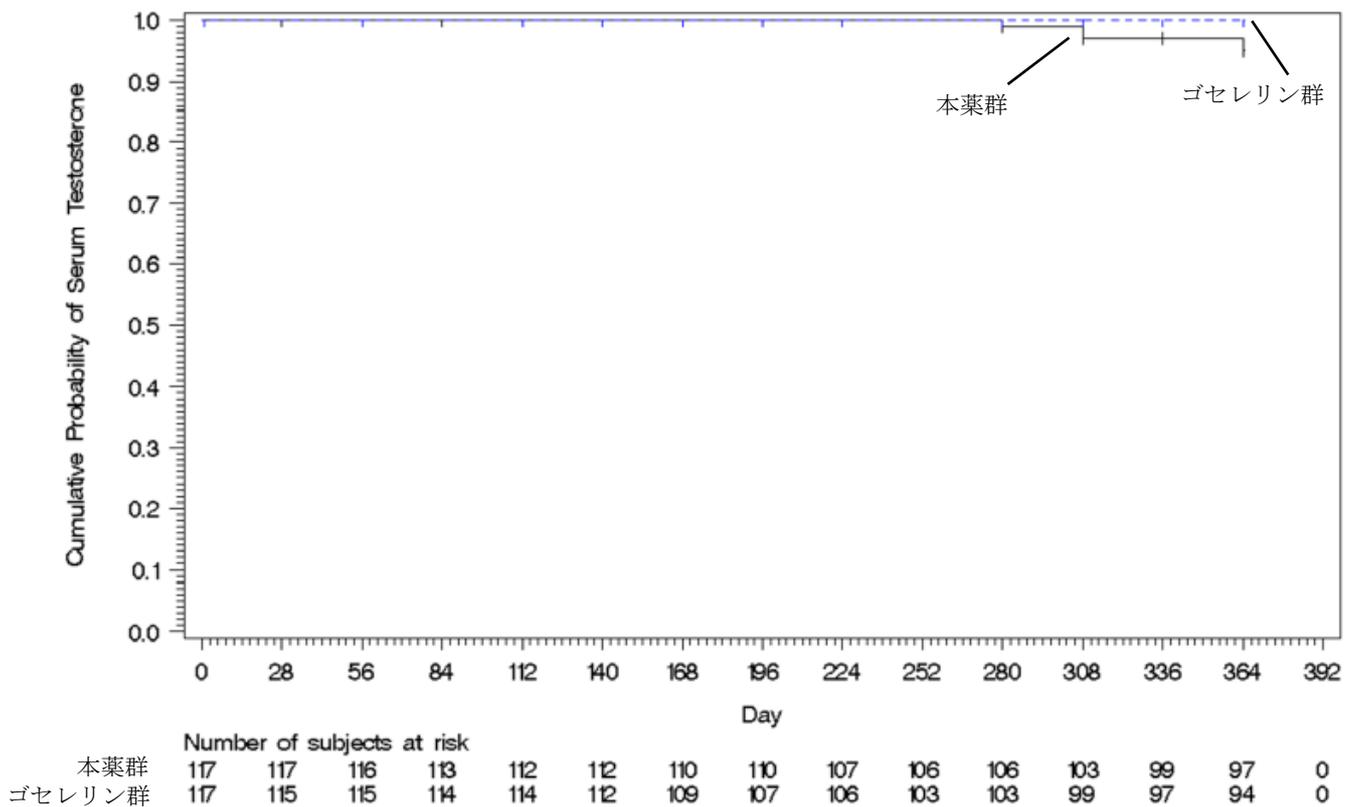


図1 Day 28 から Day 364 までの血清テストステロン値に基づく去勢率の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、20██年██月██日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中（最終観察まで）の死亡は、ゴセレリン群 1/117 例（0.9%）に認められた。死因は大動脈瘤であり、治験薬との因果関係は否定された。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 海外臨床試験

#### 7.2.1.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2.3：CS15 試験<2005年1月～2006年11月>）、海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.2.4：CS15A 試験<20██年██月～20██年██月>）

内分泌療法への適応となる前立腺癌患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験である CS15 試験（目標症例数：450 例）、並びに CS15 試験の継続試験として、本薬の長期投与時の安全性と忍用性を検討することを目的とした CS15A 試験（目標症例数：設定なし）が、海外 11 カ国、51 施設で実施された。

用法・用量は、CS15 試験では初回用量として本薬 240 mg（40 mg/mL）を 1 回皮下投与し、維持用量として本薬 240 mg（40 mg/mL）を 1、3、6 及び 9 カ月後に皮下投与（240（40）3-6-9 群）、本薬 240 mg（60 mg/mL）を 1、3、6 及び 9 カ月後に皮下投与（240（60）3-6-9 群）、又は本薬 240 mg（60 mg/mL）を 1、4、7 及び 10 カ月後に皮下投与（240（60）4-7-10 群）することとされた。CS15A 試験では、CS15 試験と同じ維持用量を 3 カ月ごとで継続することと計画されたが、CS15 試験で得られた血清テストステロン値の解析結果から、維持用量が不十分であることが示唆されたため、CS15A 試験開始後に再度無作為化され、維持用量として本薬 360 mg（60 mg/mL）（360（60）群）又は 480 mg（60 mg/mL）（480

(60) 群) を3カ月ごとに1回皮下投与することに変更された(治験実施計画書改訂第2版(平成18年6月22日付け))。

CS15 試験に登録され、本薬が投与された447例<sup>12)</sup>(240(40)3-6-9群150例、240(60)3-6-9群150例、240(60)4-7-10群147例、360(60)群99例、480(60)群103例(重複あり))が安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中(最終観察まで)の死亡は、240(40)3-6-9群11/150例(7.3%)、240(60)3-6-9群5/150例(3.3%)、240(60)4-7-10群2/147例(1.4%)、360(60)群8/90例(8.9%)、480(60)群3/103例(2.9%)に認められた。疾患進行による死亡例(360(60)群2例、480(60)群1例)を除く患者の死因は、240(40)3-6-9群で心筋梗塞2例、心不全/急性骨髄性白血病/呼吸不全、心不全/虫垂炎、心肺停止、心筋虚血、急性心筋梗塞、肝不全/転移性肝癌、転移性新生物、直腸新生物/急性腎不全及び虚血性脳卒中各1例、240(60)3-6-9群で心肺停止/高血圧、急性冠動脈症候群/呼吸不全、冠動脈疾患、骨転移及び急性腎不全各1例、240(60)4-7-10群で心室細動及び脳血管発作各1例、360(60)群で心筋虚血、右室不全、硬膜下血腫、脳血管発作、虚血性脳卒中及び水腎症/肺塞栓症各1例、480(60)群で心停止及び突然死各1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

#### 7.2.1.2 海外第Ⅲ相試験(CTD5.3.5.1.3:CS21試験<2006年2月~2007年10月>)、海外第Ⅲ相試験(CTD5.3.5.2.5:CS21A試験<2006年11月~2007年11月>)

内分泌療法の適応となる前立腺癌患者を対象に、本薬とリュープロレリンの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為比較試験であるCS21試験(目標症例数:600例)が、海外11カ国、82施設で実施された。また、CS21試験の継続試験として本薬の長期投与時の安全性と忍用性を検討することを目的としたCS21A試験(目標症例数:設定なし)が、海外11カ国、66施設で実施された。

用法・用量は、CS21試験では本薬初回用量240mg(40mg/mL)を1回皮下投与し、4週間後から、維持用量として本薬160mg(40mg/mL)又は80mg(20mg/mL)を4週間間隔で12回皮下投与、若しくはリュープロレリン7.5mgを4週間間隔で13回筋肉内投与することとされた。また、CS21A試験では、CS21試験の本薬投与例では同一の維持用量で本薬の投与が継続され、リュープロレリン投与例では本薬初回用量240mg(40mg/mL)を1回皮下投与し、4週間後から、維持用量として本薬160mg(40mg/mL)(本薬160mg/リュープロレリン群)又は80mg(20mg/mL)(本薬80mg/リュープロレリン群)を4週間間隔で皮下投与することとされた。

CS21試験に登録され、CS21試験又はCS21A試験で1回以上本薬が投与された544例(本薬160mg群202例、本薬80mg群207例、本薬160mg/リュープロレリン群66例、本薬80mg/リュープロレリン群69例)が安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中(最終観察まで)の死亡は、本薬160mg群18/202例(8.9%)、本薬80mg群14/207例(6.8%)、本薬160mg/リュープロレリン群5/66例(7.6%)、本薬80mg/リュープロレリン群3/69例(4.3%)に認められた。疾患進行による死亡例(本薬160mg群5例、本薬80mg群2例、本薬160mg/リュープロレリン群2例)を除く患者の死因は、本薬160mg群で貧血、心停止、心不全、心不全/気管支肺炎、心肺不全、偶発的死亡、死亡、肺炎、陰嚢壊疽、肺新生物、

<sup>12)</sup> CS15試験に登録された447例のうち、278例がCS15A試験に登録され本薬の投与を受けた。そのうち、治験実施計画書改訂第2版に同意し改訂後の維持用量を実際に投与された202例(360(60)群99例、480(60)群103例)に関しては、新たに定義された集団として安全性の報告が行われた。

急性腎不全、慢性腎不全及び尿閉各 1 例、本薬 80 mg 群で急性心筋梗塞及び心停止各 2 例、心肺停止、心筋梗塞、胃出血、腹膜炎、多臓器不全/敗血症性ショック、気管支肺炎、胆管癌及び出血性卒中各 1 例、本薬 160 mg/リュープロレリン群で急性心筋梗塞、心筋虚血及び胸膜悪性中皮腫各 1 例であり、本薬 80 mg/リュープロレリン群で無力症、腎不全及び深部静脈血栓症各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

### 7.2.1.3 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.3：CS35 試験<20 年 月～20 年 月>）

内分泌療法の適応となる前立腺癌患者（目標症例数：825 例）を対象に、本薬 480 mg Q12W 投与とゴセレリンの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化試験が、海外 14 カ国、138 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では初回用量として本薬 240 mg（40 mg/mL）を皮下投与し、4 週間後から、維持用量として本薬 480 mg（60 mg/mL）を 12 週間間隔で 4 回皮下投与、ゴセレリン群では初回用量としてゴセレリン 3.6 mg を皮下投与し、4 週間後から、維持用量としてゴセレリン 10.8 mg を 12 週間間隔で 4 回皮下投与することとされた。

本試験に登録された 859 例（本薬群 572 例、ゴセレリン群 287 例）のうち、本薬が投与されなかった 11 例（本薬群 7 例、ゴセレリン群 4 例）を除く 848 例（本薬群 565 例、ゴセレリン群 283 例）が、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 364 日以内の死亡は本薬群 8/565 例（1.4%）、ゴセレリン群 8/283 例（2.8%）に認められた。疾患進行による死亡例（本薬群 1 例）を除く患者の死因は、本薬群で心停止、急性心不全、心肺不全、冠動脈疾患、突然死、慢性骨髄単球性白血病/胸水及び肺転移/肝転移/腎不全各 1 例、ゴセレリン群で急性心筋梗塞、死亡、心突然死、悪液質、結腸癌、膀胱の転移性癌/呼吸不全、肺塞栓症及び末梢血管塞栓症各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、内分泌療法の適応となる前立腺癌患者に対して、本薬 480 mg Q12W 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.1.1 対照群の設定について

申請者は、0010 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

試験の計画時点における国内診療ガイドライン（2012 年版）等において、0010 試験の対象患者に対して、GnRH アゴニスト（ゴセレリン又はリュープロレリンのいずれか）を、4 又は 12 週間間隔で投与することが推奨されており、本薬群と投与間隔が同じこと等を考慮し、ゴセレリンの 12 週間間隔投与を対照群として選択した。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.1.2 有効性の評価項目について

申請者は、0010 試験における主要評価項目として、「Day 28 から Day 364 までの血清テストステロン値に基づく去勢率」を設定したことについて、以下のように説明している。

前立腺癌はテストステロンにより腫瘍の増殖が促進されると考えられており、また、前立腺癌患者の血清テストステロン値を去勢レベルに低下させ維持することにより、臨床症状の改善と生存期間の延長が報告 (Urology 1995; 46: 220-6 等) されており、血清テストステロン値を去勢レベルで維持することには臨床的意義があると考えられる。

また、下記の理由等から、去勢レベルの血清テストステロン値を「0.5 ng/mL 以下」、評価期間を「Day 28 から Day 364 まで」とした上で、去勢率を主要評価項目として設定した。

- 試験開始当時の NCCN ガイドライン (v.3.2012) において、去勢レベルの血清テストステロン値の基準値が「0.5 ng/mL 以下」と定義されていること。
- 対照群として設定したゴセレリンでは投与開始 28 日目までに去勢レベルまで血清テストステロン値が低下することから、全評価期間にわたり血清テストステロン値に基づく有効性の評価を行うため、評価期間の開始日を「Day 28」とする。また、前立腺癌に対する内分泌療法が長期間施行されることも想定され、長期間にわたり血清テストステロン値が抑制されること及び安全性を検討する必要があると考えたこと等から、治験薬の投与開始から 1 年間は有効性及び安全性の評価を行うこととし、評価期間の終了日を「Day 364」とする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

0010 試験において本薬の延命効果は評価されていないものの、上記の申請者の説明に加え、本薬は既に前立腺癌に対する有効性が認められていることを考慮すると、設定された主要評価に基づいて、本薬 480 mg Q12W 投与の一定の有効性の評価を行うことは可能と判断した。

### 7.R.1.3 有効性の評価結果について

申請者は、0010 試験における本薬 480 mg Q12W 投与の有効性について、以下のように説明している。

0010 試験における主要評価項目とされた Day 28 から Day 364 までの血清テストステロン値に基づく去勢率のゴセレリン群と本薬群の差の 95%CI の下限値 (-9.0%) は、事前に設定された非劣性マージン (-10%) を上回った (7.1.2.2 参照)。しかしながら、0010 試験のゴセレリン群ではイベントが 1 件も認められておらず、Greenwood の公式では去勢率の推定値の分散が過小評価されるために、非劣性が示されやすくなっている可能性があると考えた。当該可能性を懸念し、申請者は、非劣性に関する結論の頑健性を評価するために、下記の追加解析を実施することとした。

主要解析時点 (20 年 月 日データカットオフ) の FAS における去勢率<sup>13)</sup> (%) は、本薬群 95.7、ゴセレリン群 99.1<sup>14)</sup> であり、去勢率の差 (%) は -3.4 であった。去勢率の差について、統計解析ソフトウェア (SAS Ver. 9.4) に実装されている方法を含む 13 通りの方法で CI を算出した結果 (表 9)、EXACT 法以外では本薬群とゴセレリン群の血清テストステロン値に基づく去勢率の差の 95%CI の下限値が、非劣性マージンとされた -10% を上回っていた。なお、各投与群の去勢率が 90% 付近となる状況下にお

<sup>13)</sup> Day 28 から Day 364 までの血清テストステロン値を去勢レベル (0.5 ng/mL) に抑制した患者の割合として算出され、試験中止患者については、試験中止までに測定されたテストステロン値の推移等を基にイベントの有無が判断された。

<sup>14)</sup> ゴセレリン群の患者 1 例について、Kaplan-Meier 法による去勢率の推定においては打切り例と扱われていたものの、試験中止時の検査でテストステロン値が 0.5 ng/mL を上回っていたため、イベント発現例として扱われた。

る第一種の過誤確率について検討した結果、EXACT 法及び Newcombe (連続修正) 法では第一種の過誤確率が 0.025 を大きく下回っていたことから、当該手法では過度に保守的な CI が算出されているものと考えた。

表 9 Day 28 から Day 364 までの血清テストステロン値に基づく去勢率<sup>13)</sup> の差の解析結果 (FAS、20 年 月 日データカットオフ)

方法	差の 95%CI
Wald	-7.45, 0.61
Wald (連続修正)	-8.30, 1.46
Beal's Haldane	-7.36, 0.63
Beal's Jeffreys-Perks	-7.65, 0.93
Mee	-8.87, 0.86
Miettinen & Nurminen	-8.89, 0.88
EXACT	-16.54, 9.79
EXACT (FM スコア)	-8.94, 1.00
Newcombe	-8.81, 1.12
Newcombe (連続修正)	-9.38, 1.83
Farrington-Manning	-7.47, 0.63
Hauck-Anderson	-7.89, 1.05
Agresti-Caffo	-7.92, 1.20

また、副次評価項目とされた Day 28 から Day 364 までの血清 PSA 再燃の抑制率<sup>15)</sup>、並びに Day 0 から Day 364 までの血清テストステロン値の推移については、表 10 及び 11 のとおりであり、いずれも本薬群とゴセレリン群の間で明確な差異は認められなかった。

表 10 Day 28 から Day 364 までの血清 PSA 再燃の抑制率の結果 (FAS、20 年 月 日データカットオフ)

	本薬群 117 例	ゴセレリン群 117 例
血清 PSA 再燃を認めた患者数	3	1
血清 PSA 再燃の抑制率 [95%CI] (%)	97.2 [91.5, 99.1]	99.1 [93.8, 99.9]

表 11 Day 0 から Day 364 までの血清テストステロン値の経時的変化 (FAS、20 年 月 日データカットオフ)

	本薬群				ゴセレリン群			
	例数	血清テストステロン値 (ng/mL)			例数	血清テストステロン値 (ng/mL)		
		中央値	最小値	最大値		中央値	最小値	最大値
Day 0	117	4.733	2.588	9.093	117	4.769	2.351	9.651
Day 3	117	0.267	0.138	0.566	116	7.182	3.877	12.46
Day 7	117	0.176	0.065	0.453	117	4.832	1.445	12.013
Day 28	115	0.081	0.025	0.248	115	0.121	0.034	0.293
Day 56	113	0.077	0.025	0.353	114	0.079	0.025	0.251
Day 84	113	0.080	0.025	0.317	114	0.081	0.025	0.206
Day 112	112	0.079	0.025	0.33	113	0.082	0.025	0.369
Day 140	111	0.085	0.025	0.233	109	0.077	0.025	0.225
Day 168	110	0.082	0.025	0.302	107	0.080	0.025	0.25
Day 196	107	0.083	0.025	0.355	106	0.083	0.025	0.177
Day 224	106	0.085	0.025	0.381	104	0.078	0.025	0.184
Day 252	106	0.084	0.025	0.441	103	0.084	0.025	0.214
Day 280	105	0.089	0.025	0.540	100	0.080	0.025	0.217
Day 308	105	0.089	0.025	0.401	97	0.081	0.025	0.236
Day 336	98	0.087	0.025	0.372	95	0.075	0.025	0.218
Day 364	98	0.089	0.025	0.749	94	0.071	0.025	0.22

<sup>15)</sup> The Prostate-Specific Antigen Working Group のガイドライン (J Clin Oncol 1999; 17:3461-7) に基づき、血清 PSA 値の最低値から 50%以上かつ 5 ng/mL 以上の増加が 2 回連続で認められた場合に PSA 再燃と定義し、Day 28 から Day 364 までに血清 PSA 再燃が認められることをイベントとして、Kaplan-Meier 法を用いて推定された。

以上の結果等から、ゴセレリン群と同等の有効性が本薬群（本薬 480 mg Q12W 投与）でも期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

0010 試験では、治験実施計画書で規定された去勢率に係る非劣性の基準を満たしたものの、Greenwood の公式ではイベントが認められない場合に推定値の分散が過小評価されるため、ゴセレリンの既存の臨床成績（泌尿器科紀要 2001;47:349-61）等を考慮すると、当該可能性も踏まえて事前に適切な解析計画を検討すべきであった。

しかしながら、下記の点等を考慮すると、内分泌療法の適応となる前立腺癌患者に対する本薬 480 mg Q12W 投与の一定の有効性は期待できると判断した。

- 事前に計画されていなかった解析に基づく検討には限界があるものの、追加で検討された去勢率<sup>13)</sup>の解析及び CI の構成法に関する申請者の説明は一定の理解が可能であること。
- 0010 試験の主要評価項目として得られた本薬群の去勢率 [95%CI] は 95.1 [88.7,97.9] であり、臨床的には、ゴセレリン群と比較して明確に劣る結果ではないこと。
- 国内診療ガイドライン等において、前立腺癌の治療においては PSA 再燃を認めないことが臨床的に重要であると認識されており、副次評価項目とされた PSA 再燃率について、ゴセレリン群と比較して本薬群で劣る結果ではないこと。

#### 7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、前立腺癌患者に対して本薬 480 mg Q12W 投与時に注意を要する有害事象は、初回承認時に注意が必要とされた事象（注射部位反応、肝機能障害、間質性肺疾患、心血管障害及び QT 間隔延長）（「平成 24 年 4 月 10 日付け審査報告書 ゴナックス皮下注用 80 mg、同皮下注用 120 mg」参照）であり、480 mg Q12W 投与にあたっては、既承認の 80 mg Q4W 投与と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、480 mg Q12W 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん薬物療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、480 mg Q12W 投与は忍容可能と判断した。

##### 7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、0010 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、480 mg Q12W 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

0010 試験における安全性の概要は表 12 のとおりであった。なお、本薬群については PART 1 及び PART 2、ゴセレリン群については PART 1 で発現が認められた事象を集計した。

表12 安全性の概要 (0010試験)

	例数 (%)	
	本薬群 117例	ゴセレリン群 117例
全有害事象	117 (100)	106 (90.6)
Grade 3以上の有害事象	32 (27.4)	18 (15.4)
死亡に至った有害事象	0	1 (0.9)
重篤な有害事象	26 (22.2)	16 (13.7)
投与中止に至った有害事象	14 (12.0)	9 (7.7)
休薬に至った有害事象	0	0

0010試験において、ゴセレリン群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、注射部位疼痛（本薬群：90例（76.9%）、ゴセレリン群：7例（6.0%）、以下、同順）、注射部位硬結（86例（73.5%）、1例（0.9%））、注射部位紅斑（84例（71.8%）、1例（0.9%））、鼻咽頭炎（43例（36.8%）、25例（21.4%））、注射部位腫脹（33例（28.2%）、1例（0.9%））、発熱（26例（22.2%）、1例（0.9%））、注射部位そう痒感（22例（18.8%）、1例（0.9%））、体重増加（17例（14.5%）、7例（6.0%））、倦怠感（13例（11.1%）、4例（3.4%））、高血圧（9例（7.7%）、2例（1.7%））及び注射部位熱感（7例（6.0%）、0例）であった。ゴセレリン群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、白内障（4例（3.4%）、1例（0.9%））及び高血圧（4例（3.4%）、0例）であった。ゴセレリン群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は、認められなかった。

また、申請者は、480 mg Q12W投与と既承認の80 mg Q4W投与との間での安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

0010試験の本薬群（480 mg Q12W投与）で認められた有害事象について、前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（0003試験）の本薬群（80 mg Q4W投与）における発現状況と比較した結果は、表13のとおりであった。

表13 480 mg Q12W投与及び80 mg Q4W投与の安全性の概要

	例数 (%)	
	0010試験	0003試験
	480 mg Q12W投与 117例	80 mg Q4W投与 136例
全有害事象	117 (100)	128 (94.1)
Grade 3以上の有害事象	32 (27.4)	21 (15.4)
死亡に至った有害事象	0	1 (0.7)
重篤な有害事象	26 (22.2)	16 (11.8)
投与中止に至った有害事象	14 (12.0)	7 (5.1)
休薬に至った有害事象	0	0

80 mg Q4W投与と比較して480 mg Q12W投与で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、注射部位疼痛（480 mg Q12W投与：90例（76.9%）、80 mg Q4W投与：45例（33.1%）、以下、同順）、注射部位硬結（86例（73.5%）、42例（30.9%））、注射部位紅斑（84例（71.8%）、37例（27.2%））、鼻咽頭炎（43例（36.8%）、33例（24.3%））、注射部位腫脹（33例（28.2%）、13例（9.6%））、発熱（26例（22.2%）、18例（13.2%））、注射部位そう痒感（22例（18.8%）、7例（5.1%））、便秘（14例（12.0%）、4例（2.9%））、倦怠感（13例（11.1%）、5例（3.7%））及び上気道感染（8例（6.8%）、1例（0.7%））であった。80 mg Q4W投与と比較して480 mg Q12W投与で発現率が2%以上高かった

Grade 3以上の有害事象は、白内障（4例（3.4%）、1例（0.7%））であった。80 mg Q4W投与と比較して480 mg Q12W投与で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

さらに、申請者は、前立腺癌患者を対象に80 mg Q4W投与の安全性を確認するために実施された長期特定使用成績調査で認められた副作用は、いずれも本薬の既知の事象であり、新たに注意すべき安全性上の懸念は認められていないと考える旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

0010試験において、ゴセレリン群と比較して本薬群で発現率が高かった事象は、いずれも本薬の既知の有害事象であった。また、既承認の80 mg Q4W投与と比較して480 mg Q12W投与で注射部位反応の発現率が高く認められたものの、大部分がGrade 2以下であったこと等を考慮すると、480 mg Q12W投与の投与に際して新たに注意すべき安全性上の問題は認められていない。

以上より、480 mg Q12W投与は忍容可能と判断した。

### 7.R.3 臨床的位置付け及び用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、以下のように設定されていた。

#### <用法・用量>

通常、成人にはデガレリクスとして、初回は240 mgを1カ所あたり120 mgずつ腹部2カ所に皮下投与する。2回目以降は、初回投与4週間後より、維持用量を投与する。4週間間隔で投与を繰り返す場合は、デガレリクスとして80 mgを維持用量とし、腹部1カ所に皮下投与する。12週間間隔で投与を繰り返す場合は、デガレリクスとして480 mgを維持用量とし、1カ所あたり240 mgずつ腹部2カ所に皮下投与する。

初回投与：1カ所あたり、本薬120 mgバイアルに日本薬局方注射用水3.0 mLを注入し、溶解後速やかに3.0 mLを皮下投与する。（3.0 mLで溶解することにより、40 mg/mLとなる。）

維持用量を4週間間隔で投与する場合：本薬80 mgバイアルに日本薬局方注射用水4.2 mLを注入し、溶解後速やかに4.0 mLを皮下投与する。（4.2 mLで溶解することにより、20 mg/mLとなる。）

維持用量を12週間間隔で投与する場合：1カ所あたり、本薬240 mgバイアルに日本薬局方注射用水4.2 mLを注入し、溶解後速やかに4.0 mLを皮下投与する。（4.2 mLで溶解することにより、60 mg/mLとなる。）

また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下の旨が設定されていた。

- 本薬は投与液濃度、投与量が有効性に影響するため、調製方法を遵守すること。初回投与時は120 mgバイアル2本、維持用量を4週間間隔で投与する場合は80 mgバイアル1本、維持用量を12週間間隔で投与する場合は240 mgバイアル2本を使用すること。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり設定することは適切であると判断した。

- 本薬は投与液濃度、投与量が有効性に影響するため、調製方法を遵守すること。初回投与時は 120 mg バイアル 2 本、維持用量を 4 週間間隔で投与する場合は 80 mg バイアル 1 本、維持用量を 12 週間間隔で投与する場合は 240 mg バイアル 2 本を使用すること。
- 維持用量として 4 週間間隔投与と 12 週間間隔投与を切り替えた際の有効性及び安全性は確立していない。

### 7.R.3.1 本薬の臨床的位置付け及び用法・用量について

申請者は、国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において前立腺癌に対する本薬 480 mg Q12W 投与に関する記載は認められないものの、0010 試験の結果等から、本薬 480 mg Q12W 投与は、ゴセレリンと同じく、前立腺癌患者における治療選択肢の一つとして位置付けられると考える旨を説明している。

また、申請者は、前立腺癌に対する本薬の申請用法・用量（480 mg Q12W 投与）の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に設定した用法・用量で 0010 試験が実施され、内分泌療法の適応となる前立腺癌患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、0010 試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- 0009 試験において、初回用量として本薬 240 mg（40 mg/mL）を 1 回皮下投与し、4 週間後から維持用量を 360 mg（60 mg/mL）又は 480 mg（60 mg/mL）と設定した際の Day 28 から Day 364 までの血清テストステロン値に基づく去勢率は、それぞれ 88.3 及び 97.2%であり、維持用量を 480 mg（60 mg/mL）と設定することでより高い去勢率が認められたこと。

次に、機構は、本薬の 80 mg Q4W 投与が既に承認されているため、480 mg Q12W 投与の承認後に維持用量において 80 mg Q4W 投与と 480 mg Q12W 投与の切替えが行われる可能性を考慮し、当該切替えを行った際の有効性及び安全性等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

80 mg Q4W 投与と 480 mg Q12W 投与を切り替えた際の有効性等を検討することを目的とした臨床試験は実施されておらず、当該切替えの臨床的有用性は不明である。しかしながら、下記の点を考慮すると、維持用量において 80 mg Q4W 投与と 480 mg Q12W 投与の切替えは許容されると考える。

- 国内第Ⅱ相試験（0003 試験）、国内第Ⅲ相試験（0010 試験）及び海外第Ⅰ相試験（CS08 試験）から得られた本薬の PK データを基に実施した PK シミュレーションの結果、80 mg Q4W 投与と 480 mg Q12W 投与を切り替えた際に、本薬の血漿中トラフ濃度については、480 mg Q12W 投与の 1 回目の投与後に概ね定常状態に到達し、去勢状態を維持することが可能と考える濃度（14～15 ng/mL）を超えることが推定されたこと（6.2.3 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の用法・用量について、上記の申請者の説明を了承した。一方、維持用量において 80 mg Q4W 投与と 480 mg Q12W 投与の切替えを行うことについては、現時点で臨床試験成績が得られておらず、有効性及び安全性は不明であることから、推奨できないと考える。

以上から、本薬の用法・用量に関連する使用上の注意の項で、維持用量として 80 mg Q4W 投与と 480 mg Q12W 投与を切り替えた際の臨床的有用性は確立していない旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり設定することは可能と判断した。

#### 7.R.4 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、既承認の効能・効果から変更はなく、「前立腺癌」と設定されていた。

機構は、「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」及び「7.R.3 臨床的位置付け及び用法・用量について」の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果を変更する必要はないと判断した。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、480 mg Q12W 投与時の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はない旨を説明している。

- 480 mg Q12W 投与と既承認の 80 mg Q4W 投与との間に安全性プロファイルの明確な差異は認められておらず、480 mg Q12W 投与で新たに注意喚起すべき事象は認められなかったこと(7.R.3 参照)。
- 前立腺癌患者を対象に 80 mg Q4W 投与の安全性を確認するために実施中の製造販売後調査において、886 例の安全性情報が得られており、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されていること。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

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

#### 7.3.1 国内第Ⅱ相試験 (0009 試験)

有害事象は 360 mg 群で 72/76 例 (94.7%)、480 mg 群で 73/76 例 (96.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 360 mg 群で 68/76 例 (89.5%)、480 mg 群で 71/76 例 (93.4%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.13.1)	例数 (%)			
	360 mg 群 76 例		480 mg 群 76 例	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
全有害事象	72 (94.7)	18 (23.7)	73 (96.1)	14 (18.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
注射部位紅斑	29 (38.2)	0	31 (40.8)	0
注射部位硬結	15 (19.7)	0	15 (19.7)	0
注射部位腫瘍	10 (13.2)	0	12 (15.8)	0
注射部位疼痛	32 (42.1)	0	40 (52.6)	0
倦怠感	2 (2.6)	0	8 (10.5)	0
発熱	9 (11.8)	0	21 (27.6)	0
注射部位腫脹	17 (22.4)	0	24 (31.6)	0
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	19 (25.0)	0	25 (32.9)	0
臨床検査				
体重増加	13 (17.1)	1 (1.3)	10 (13.2)	0
血管障害				
ほてり	28 (36.8)	0	30 (39.5)	0

重篤な有害事象は、360 mg 群で 13/76 例 (17.1%)、480 mg 群で 7/76 例 (9.2%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、360 mg 群で帯状疱疹 2 例 (2.6%)、結腸ポリープ、腸炎、兎径ヘルニア、外傷性脳出血、多発性外傷、下肢骨折、便潜血陽性、脱水、糖尿病、胃癌、ヘルペス後神経痛、失神、脳血腫、自殺既遂及び急性腎不全各 1 例 (1.3%)、480 mg 群で狭心症、大動脈弁狭窄、出血性腸憩室、慢性中耳炎、半月板障害、糖尿病、甲状腺癌及び膀胱結石各 1 例 (1.3%) であった。このうち、360 mg 群の結腸ポリープ、外傷性脳出血、下肢骨折、脱水、脳血腫及び自殺既遂各 1 例、480 mg 群の狭心症、大動脈弁狭窄及び出血性腸憩室各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、360 mg 群で 3/76 例 (3.9%)、480 mg 群で 1/76 (例 1.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、360 mg 群で外傷性脳出血、損傷、胃癌、水頭症、脳血腫、自殺既遂、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 例 (1.3%)、480 mg 群で狭心症及び大動脈弁狭窄各 1 例 (1.3%) であった。このうち、360 mg 群の外傷性脳出血、損傷、脳血腫及び自殺既遂各 1 例、480 mg 群の狭心症及び大動脈弁狭窄各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.2 国内第Ⅲ相試験 (0010 試験)

有害事象は本薬群で 117/117 例 (100%)、ゴセレリン群で 106/117 例 (90.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 116/117 例 (99.1%)、ゴセレリン群で 73/117 (62.4%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.16.0)	例数 (%)			
	本薬群 117 例		ゴセレリン群 117 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	117 (100)	32 (27.4)	106 (90.6)	18 (15.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
注射部位疼痛	90 (76.9)	1 (0.9)	7 (6.0)	0
注射部位硬結	86 (73.5)	0	1 (0.9)	0
注射部位紅斑	84 (71.8)	0	1 (0.9)	0
注射部位腫脹	33 (28.2)	0	1 (0.9)	0
発熱	26 (22.2)	0	1 (0.9)	0
注射部位そう痒感	22 (18.8)	0	1 (0.9)	0
倦怠感	13 (11.1)	0	4 (3.4)	0
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	43 (36.8)	0	25 (21.4)	0
血管障害				
ほてり	30 (25.6)	0	38 (32.5)	0
胃腸障害				
便秘	14 (12.0)	0	11 (9.4)	1 (0.9)
臨床検査				
体重増加	17 (14.5)	1 (0.9)	7 (6.0)	0
血液及びリンパ系障害				
貧血	7 (6.0)	0	12 (10.3)	1 (0.9)

重篤な有害事象は本薬群で 26/117 例 (22.2%)、ゴセレリン群で 16/117 例 (13.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で白内障 3 例 (2.6%)、結腸癌及び胃癌各 2 例 (1.7%)、ゴセレリン群で心不全 3 例 (2.6%)、食欲減退 2 例 (1.7%) であった。このうち、本薬群の結腸癌及び胃癌各 1 例、ゴセレリン群の心不全及び食欲減退各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 14/117 例 (12.0%)、ゴセレリン群で 9/117 例 (7.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で胃癌及び喘息各 2 例 (1.7%)、ゴセレリン群で心不全 3 例 (2.6%) であった。このうち、本薬群の胃癌 1 例、ゴセレリン群の心不全 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.3 海外第 I 相試験 (CS22 試験)

有害事象は本薬群で 19/76 例 (25.0%)、プラセボ群で 17/78 例 (21.8%)、モキシフロキサシン群で 22/78 例 (28.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 8/76 例 (10.5%)、プラセボ群で 8/78 例 (10.3%)、モキシフロキサシン群で 9/78 例 (11.5%) に認められた。各群で発現率が 5%以上の有害事象は、本薬群で頭痛 7 例 (9.2%)、モキシフロキサシン群で頭痛 5 例 (6.4%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 1/78 例 (1.2%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で尿路感染 1 例 (1.2%) であり、治験薬との因果関係は否定された。

### 7.3.4 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CS15/15A 試験）

有害事象は240（40）3-6-9群で124/150例（82.7%）、240（60）3-6-9群で117/150例（78.0%）、240（60）4-7-10群で109/147例（74.1%）、360（60）群で63/99例（63.6%）、480（60）群で67/103例（65.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は240（40）3-6-9群で96/150例（64.0%）、240（60）3-6-9群で82/150例（54.7%）、240（60）4-7-10群で92/147例（62.6%）、360（60）群で22/99例（22.2%）、480（60）群で30/103例（29.1%）に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は表16及び表17のとおりであった。

表16 いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.12.0)	例数 (%)					
	240 (40) 3-6-9 群 150 例		240 (60) 3-6-9 群 150 例		240 (60) 4-7-10 群 147 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	124 (82.7)	36 (24.0)	117 (78.0)	31 (20.7)	109 (74.1)	23 (15.6)
全身障害及び投与局所様態						
注射部位疼痛	45 (30.0)	2 (1.3)	32 (21.3)	3 (2.0)	31 (21.1)	2 (1.4)
注射部位紅斑	31 (20.7)	0	17 (11.3)	1 (0.7)	17 (11.6)	1 (0.7)
疲労	15 (10.0)	1 (0.7)	12 (8.0)	1 (0.7)	12 (8.2)	0
血管障害						
ほてり	57 (38.0)	2 (1.3)	52 (34.7)	2 (1.3)	53 (36.1)	0

表17 いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象（続き）

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.12.0)	例数 (%)			
	360 (60) 群 99 例		480 (60) 群 103 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	63 (63.6)	20 (20.2)	67 (65.0)	17 (16.5)
全身障害及び投与局所様態				
注射部位疼痛	6 (6.1)	0	12 (11.7)	0
注射部位紅斑	2 (2.0)	0	5 (4.9)	0
疲労	2 (2.0)	0	7 (6.8)	0
血管障害				
ほてり	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0

重篤な有害事象は240（40）3-6-9群で32/150例（21.3%）、240（60）3-6-9群で28/150例（18.7%）、240（60）4-7-10群で21/147例（14.3%）、360（60）群で22/99例（22.2%）、480（60）群で22/103例（21.4%）に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、240（40）3-6-9群で尿閉4例（2.7%）、急性腎不全3例（2.0%）、急性心筋梗塞、心不全、心筋梗塞、前立腺特異性抗原増加及び深部静脈血栓症各2例（1.3%）、240（60）3-6-9群で冠動脈疾患、便秘、骨関節炎及び尿閉各2例（1.3%）、240（60）4-7-10群で21/147例（14.3%）、腹痛、肺炎、関節痛及び慢性閉塞性肺疾患各2例（1.4%）、360（60）群で転移性前立腺癌3例（3.0%）、嘔吐、発熱、股関節部骨折、手骨折及び前立腺癌各2例（2.0%）、480（60）群で尿閉3例（2.9%）、腸の軸捻転及び水腎症各2例（1.9%）であった。このうち、240（60）4-7-10群の腹痛及び関節痛各1例、360（60）群の発熱及び嘔吐各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は240（40）3-6-9群で20/150例（13.3%）、240（60）3-6-9群で13/150例（8.7%）、240（60）4-7-10群で10/147例（6.8%）、360（60）群で23/99例（23.2%）、480（60）群で18/103例（17.5%）認められた。各群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、240（40）3-6-9群で心筋梗塞2例（1.3%）、240（60）4-7-10群で注射部位疼痛及び疲労各2例（1.4%）、

360 (60) 群で前立腺特異性抗原増加及び転移性前立腺癌各 3 例 (3.0%)、前立腺癌 2 例 (2.0%) であった。このうち、240 (60) 4-7-10 群の注射部位疼痛及び疲労各 2 例、360 (60) 群の前立腺特異性抗原増加 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.5 海外第Ⅲ相試験 (CS21/21A 試験)

有害事象は本薬 160 mg 群で 177/202 例 (87.6%)、本薬 80 mg 群で 181/207 例 (87.4%)、本薬 160 mg/リユープロレリン群で 58/66 例 (87.9%)、本薬 80 mg/リユープロレリン群で 63/69 例 (91.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬 160 mg 群で 129/202 例 (63.9%)、本薬 80 mg 群で 132/207 例 (63.8%)、本薬 160 mg/リユープロレリン群で 43/66 例 (65.2%)、本薬 80 mg/リユープロレリン群で 42/69 例 (60.9%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.14.0)	例数 (%)							
	本薬 160 mg 群 202 例		本薬 80 mg 群 207 例		本薬 160 mg/ リユープロレリン群 66 例		本薬 80 mg/ リユープロレリン群 69 例	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
全有害事象	177 (87.6)	75 (37.1)	181 (87.4)	66 (31.9)	58 (87.9)	26 (39.4)	63 (91.3)	21 (30.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態								
注射部位疼痛	67 (33.2)	2 (1.0)	65 (31.4)	4 (1.9)	16 (24.2)	1 (1.5)	20 (29.0)	0
注射部位紅斑	51 (25.2)	2 (1.0)	40 (19.3)	2 (1.0)	16 (24.2)	0	10 (14.5)	1 (1.4)
感染症及び寄生虫症								
尿路感染	10 (5.0)	0	12 (5.8)	0	10 (15.2)	1 (1.5)	14 (20.3)	0
臨床検査								
体重増加	25 (12.4)	2 (1.0)	32 (15.5)	0	14 (21.2)	0	15 (21.7)	0
体重減少	24 (11.9)	0	20 (9.7)	1 (0.5)	10 (15.2)	0	19 (27.5)	0
筋骨格系及び結合組織障害								
関節痛	14 (6.9)	0	18 (8.7)	1 (0.5)	7 (10.6)	0	14 (20.3)	0
血管障害								
ほてり	63 (31.2)	2 (1.0)	62 (30.0)	5 (2.4)	21 (31.8)	1 (1.5)	20 (29.0)	1 (1.4)

重篤な有害事象は本薬 160 mg 群で 60/202 例 (29.7%)、本薬 80 mg 群で 43/207 例 (20.8%)、本薬 160 mg/リユープロレリン群で 22/66 例 (33.3%)、本薬 80 mg/リユープロレリン群で 23/69 例 (33.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬 160 mg 群で尿閉 6 例 (3.0%)、貧血 5 例 (2.5%)、前立腺癌 4 例 (2.0%)、血尿 3 例 (1.5%)、不安定狭心症、心不全、兎径ヘルニア、肺炎、脳血管発作、急性腎不全、慢性腎不全、膀胱閉塞及び水腎症各 2 例 (1.0%)、本薬 80 mg 群で心筋梗塞及び前立腺癌各 3 例 (1.4%)、急性心筋梗塞、心停止、急性胆嚢炎、肺炎、膀胱結石及び尿管結石各 2 例 (1.0%)、本薬 160 mg/リユープロレリン群で心筋梗塞、前立腺癌、尿閉及び尿管結石各 2 例 (3.0%)、本薬 80 mg/リユープロレリン群で心房細動、無力症、背部痛、脳血管発作、尿閉及び深部静脈血栓症各 2 例 (2.9%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 160 mg 群で 52/202 例 (25.7%)、本薬 80 mg 群で 36/207 例 (17.4%)、本薬 160 mg/リユープロレリン群で 17/66 (25.8%)、本薬 80 mg/リユープロレリン群で 14/69 (20.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 160 mg 群で前立腺特異性抗原増加 7 例 (3.5%)、前立腺癌 6 例 (3.0%)、疲労、脳血管発作及びほてり各 2 例 (1.0%)、本薬 80 mg 群で前立腺癌 7 例 (3.4%)、前立腺特異性抗原増加 3 例 (1.4%)、急性

心筋梗塞、心停止、注射部位疼痛及び疾患進行各 2 例（1.0%）、本薬 160 mg/リュープロレリン群で前立腺癌 3 例（4.5%）、注射部位疼痛 2 例（3.0%）、本薬 80 mg/リュープロレリン群で疲労 3 例（4.3%）、注射部位疼痛及び前立腺癌各 2 例（2.9%）であった。このうち、本薬 160 mg 群のほてり 2 例、疲労及び前立腺特異性抗原増加各 1 例、本薬 80 mg 群の注射部位疼痛 2 例、前立腺癌 1 例、本薬 160 mg/リュープロレリン群の注射部位疼痛 2 例、本薬 80 mg/リュープロレリン群の注射部位疼痛 2 例、疲労 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.6 海外第Ⅲ相試験（CS35 試験）

有害事象は本薬群で 423/565 例（74.9%）、ゴセレリン群で 201/283 例（71.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 332/565 例（58.8%）、ゴセレリン群で 108/283 例（38.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 19 のとおりであった。

表 19 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.12.0)	例数 (%)			
	本薬群 565 例		ゴセレリン群 283 例	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
全有害事象	423 (74.9)	79 (14.0)	201 (71.0)	38 (13.4)
全身障害及び投与局所様態				
注射部位疼痛	173 (30.6)	1 (0.2)	4 (1.4)	0
注射部位紅斑	122 (21.6)	0	0	0
血管障害				
ほてり	160 (28.3)	2 (0.4)	76 (26.9)	1 (0.4)

重篤な有害事象は本薬群で 58/565 例（10.3%）、ゴセレリン群で 33/283 例（11.7%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で虚血性脳卒中、失神及び肺塞栓症各 3 例（0.5%）、貧血、狭心症、急性心不全、冠動脈疾患、胃腸出血、鼠径ヘルニア、腸閉塞、脱水、肺転移、小細胞肺癌（病期不明）及び慢性閉塞性肺疾患各 2 例（0.4%）、ゴセレリン群で肺塞栓症群 3 例（1.1%）、貧血、上室性頻脈、大葉性肺炎、肺炎、結腸癌及び慢性閉塞性肺疾患各 2 例（0.7%）であった。このうち、本薬群の急性心不全 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群 39/565 例（6.9%）、ゴセレリン群 14/283 例（4.9%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で注射部位疼痛 7 例（1.2%）、前立腺特異性抗原増加及びほてり各 3 例（0.5%）、冠動脈疾患 2 例（0.4%）であった。このうち、本薬群の注射部位疼痛 7 例、ほてり 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、前立腺癌に対する本薬 480 mg Q12W 投与の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬 480 mg Q12W 投与は、前立腺癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、本薬 480 mg Q12W 投与の有効性、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

## 審査報告 (2)

平成 30 年 10 月 18 日

### 申請品目

[販 売 名] ①ゴナックス皮下注用 80 mg、②同皮下注用 120 mg、③同皮下注用 240 mg  
[一 般 名] デガレリクス酢酸塩  
[申 請 者] アステラス製薬株式会社  
[申請年月日] ①平成 30 年 9 月 7 日、②③平成 29 年 11 月 30 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、内分泌療法の適応となる前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (0010 試験) において、主要評価項目とされた Day 28 から Day 364 までのテストステロン値に基づく去勢率 [95%CI] (%) について、本薬群とゴセレリン群との間での群間差の 95%CI の下限値は -9.0% であり、事前に設定された非劣性マージンとされた -10% を上回ったこと等から、当該患者に対する本薬 480 mg Q12W 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、内分泌療法の適応となる前立腺癌患者に対する本薬 480 mg Q12W 投与時に注意を要する有害事象は、既承認の用法・用量である 80 mg Q4W 投与に対する承認時において注意が必要と判断された事象 (注射部位反応、肝機能障害、間質性肺疾患、心血管障害及び QT 間隔延長) であり、本薬 480 mg Q12W 投与にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬 480 mg Q12W 投与時には上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん薬物療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬 480 mg Q12W 投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬の 80 mg Q4W 投与時と比較して 480 mg Q12W 投与時で、注射部位反応の発現率が高いこと（審査報告 (1) 7.R.2.1 参照）から、480 mg Q12W 投与時には注射部位反応に特に注意する必要がある。臨床試験における本薬の投与部位（2 箇所）の選択方法に関する留意点について、医療現場に情報提供してほしい。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

0010 試験において設定された本薬の投与部位（2 箇所）の選択方法は注射部位反応の発現を軽減することを目的に作成されたものであり、当該選択方法については本薬 480 mg Q12W 投与に際して特に注意すべきであることから、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

以上より、機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.3 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 臨床的位置付け及び用法・用量について」の項における検討の結果、本薬 480 mg Q12W 投与の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項について、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量>

通常、成人にはデガレリクスとして、初回は 240 mg を 1 カ所あたり 120 mg ずつ腹部 2 カ所に皮下投与する。2 回目以降は、初回投与 4 週間後より、維持用量を投与する。4 週間間隔で投与を繰り返す場合は、デガレリクスとして 80 mg を維持用量とし、腹部 1 カ所に皮下投与する。12 週間間隔で投与を繰り返す場合は、デガレリクスとして 480 mg を維持用量とし、1 カ所あたり 240 mg ずつ腹部 2 カ所に皮下投与する。

初回投与：1 カ所あたり、本薬 120 mg バイアルに日本薬局方注射用水 3.0 mL を注入し、溶解後速やかに 3.0 mL を皮下投与する。（3.0 mL で溶解することにより、40 mg/mL となる。）

維持用量を 4 週間間隔で投与する場合：本薬 80 mg バイアルに日本薬局方注射用水 4.2 mL を注入し、溶解後速やかに 4.0 mL を皮下投与する。（4.2 mL で溶解することにより、20 mg/mL となる。）

維持用量を 12 週間間隔で投与する場合：1 カ所あたり、本薬 240 mg バイアルに日本薬局方注射用水 4.2 mL を注入し、溶解後速やかに 4.0 mL を皮下投与する。（4.2 mL で溶解することにより、60 mg/mL となる。）

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬は投与液濃度、投与量が有効性に影響するため、調製方法を遵守すること。初回投与時は 120 mg バイアル 2 本、維持用量を 4 週間間隔で投与する場合は 80 mg バイアル 1 本、維持用量を 12 週間間隔で投与する場合は 240 mg バイアル 2 本を使用すること。

- 維持用量として 4 週間間隔投与と 12 週間間隔投与を切り替えた際の有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬の対象となる前立腺癌患者では高齢者が多く、頻回の通院が困難となる患者が想定される。当該患者では、80 mg Q4W 投与と 480 mg Q4W 投与を切り替えることは、通院回数の減少が期待でき臨床的意義があると考えられる。したがって、当該切替えの有効性及び安全性を示す結果が得られるように検討してほしい。

以上より、機構は、医療現場において当該切替えに関する要望がある場合等には、専門委員の意見を踏まえて適切に検討すること、また、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本薬 480 mg Q12W 投与時の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（平成 32 年 6 月 28 日まで）と設定する。

[効能・効果] (変更なし)

前立腺癌

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除)

通常、成人にはデガレリクスとして、初回は 240 mg を 1 カ所あたり 120 mg ずつ腹部 2 カ所に皮下投与する。2 回目以降は、初回投与 4 週間後より、維持用量を投与する。4 週間間隔で投与を繰り返す場合は、デガレリクスとして 80 mg を維持用量とし、腹部 1 カ所に皮下投与するし、~~4 週間間隔で投与を繰り返す~~。12 週間間隔で投与を繰り返す場合は、デガレリクスとして 480 mg を維持用量とし、1 カ所あたり 240 mg ずつ腹部 2 カ所に皮下投与する。

初回投与：1 カ所あたり、本剤 120 mg バイアルに日本薬局方注射用水 3.0 mL を注入し、溶解後速やかに 3.0 mL を皮下投与する。(3.0 mL で溶解することにより、40 mg/mL となる。)

維持用量を 4 週間間隔で投与する場合 2 回目以降：本剤 80 mg バイアルに日本薬局方注射用水 4.2 mL を注入し、溶解後速やかに 4.0 mL を皮下投与する。(4.2 mL で溶解することにより、20 mg/mL となる。)

維持用量を 12 週間間隔で投与する場合：1 カ所あたり、本剤 240 mg バイアルに日本薬局方注射用水 4.2 mL を注入し、溶解後速やかに 4.0 mL を皮下投与する。(4.2 mL で溶解することにより、60 mg/mL となる。)

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加、取消線部削除)

- 本薬は投与液濃度、投与量が有効性に影響するため、調製方法を遵守すること。初回投与時は 120 mg バイアル 2 本、維持用量を 4 週間間隔で投与する場合 2 回目以降の投与時は 80 mg バイアル 1 本、維持用量を 12 週間間隔で投与する場合は 240 mg バイアル 2 本を使用すること。
- 維持用量として 4 週間間隔投与と 12 週間間隔投与を切り替えた際の有効性及び安全性は確立していない。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
EAU ガイドライン	European Association of Urology Oncology guidelines on Prostate Cancer	
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
FAS	full analysis set	最大解析対象集団
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
Fr	fraction of the dose being absorbed via the fast absorption route	速い吸収過程の割合
GnRH		性腺刺激ホルモン放出ホルモン
IPSS スコア	International Prostate Symptom Score	国際前立腺症状スコア
LC-MS/MS		液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer	
NCI PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PSA	prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
QOL	quality of life	
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
$\Delta$ QTcF		QTcF のベースラインからの変化量
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	
RIA	radioimmunoassay	放射免疫測定法
$t_{1/2, \text{slow}}$	slow absorption half-life	遅い吸収過程の見かけの半減期
V2	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメント分布容積
0003 試験		CL-0003 試験
0009 試験		CL-0009 試験
0010 試験		CL-0010 試験
480 mg Q12W 投与		初回用量として本薬 240 mg (40 mg/mL) を皮下投与し、4 週間後より維持用量として本薬 480 mg (60 mg/mL) を 12 週間間隔で皮下投与
80 mg Q4W 投与		初回用量として本薬 240 mg (40 mg/mL) を皮下投与し、4 週間後より維持用量として本薬 80 mg (20 mg/mL) を 4 週間間隔で皮下投与
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

国内診療ガイドライン		前立腺癌診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編
ゴセレリン		ゴセレリン酢酸塩
本薬		デガレリクス酢酸塩
モキシフロキサシン		モキシフロキサシン塩酸塩
リュープロレリン		リュープロレリン酢酸塩