

承認内容の要旨

一般名： 酢酸ゴセレリン
販売名： ゴラデックス 1.8mg デボ

承認取得者名： アストラゼネカ株式会社

承認日： 平成 12 年 7 月 3 日

効能・効果：

子宮内膜症（効能追加）

調査報告書

平成 11 年 10 月 12 日
新医薬品第五調査会

調 査 目	一般名	酢酸ゴセレリン
	販売名	ゾラデックス 1.8mg デボ
輸入承認を申請した会社名	ゼネカ株式会社（現：アストラゼネカ株式会社）	
調査の概要		
<p>本剤は、英国 AstraZeneca 社において開発されたゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アゴニストの徐放性製剤（キット）であり、患者の前腹部皮下に 1 回投与することにより 4 週間（28 日間）効果が持続する。既に、申請製剤と用量のみが異なるゾラデックス 3.6mg デボが前立腺癌及び閉経前乳癌の効能で承認されており、今回申請のゾラデックス 1.8mg デボは 3.6mg 製剤と同一組成で長さを 1/2 にした製剤である。海外では、平成 12 年 3 月現在、99 ヶ国で承認を取得している。国内においては、平成 6 年 5 月 26 日付けで「子宮内膜症」及び「子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善：過多月経、下腹痛、腰痛、下腹部腫瘤感、圧迫症状、貧血」の効能で申請がなされ、新医薬品第一調査会において審議されていたが、一旦申請が取り下げられ、平成 8 年 11 月 5 日に再度申請後、子宮内膜症のみを対象とした申請に切り換えられ、新医薬品第五調査会において審議が継続された。</p> <p>規格及び試験方法中、定量法について、実測値に基づいて含量規格は 95～105%に設定すべきであり再度検討するよう指示が出されたが、申請者は本国での製造ロットの定量結果、既承認のゾラデックス 3.6mg デボの成績及び臨床試験に使用したロットの定量結果等を設定根拠とし、含量規格幅についてはゾラデックス 3.6mg デボと同一の 90～105%とするとの回答が提出された。</p> <p>調査会では、実測値に基づいた規格設定が望ましく、更に 3.6mg 製剤との整合性にも留意する必要があることから、今後、規格及び試験方法の一部変更を行う場合には含量規格についても再度検討することとの指導事項を付し、回答を了承した。</p> <p>安定性については、本品の包装状態での安定性は長期保存試験（15℃、24 ヶ月）及び加速試験（30℃、6 ヶ月）により検討され、これらの試験成績から、有効期間はゾラデックス 3.6mg デボと同じ 2 年と設定されている。</p> <p>本剤の毒性に関しては、前立腺癌及び閉経前乳癌申請時に、急性毒性試験、亜急性及び慢性毒性試験、生殖・発生毒性試験、がん原性試験、抗原性試験、遺伝毒性試験、局所刺激性試験、乳酸グリコール酸共重合体の毒性試験が実施されており、これらに関する資料は審査済である。今回の申請にあたっては、本薬で治療した後に妊娠、出産した場合に出生児に悪影響を及ぼさないことを確認する目的で生殖・発生毒性試験の追加試験が行われた。</p>		

今回追加して行った試験では、SD系雌系ラットに本薬を4週間連日皮下投与し、12週間の休薬後、無処置雄ラットと交配、妊娠が成立した雌ラットの一部は妊娠末期に剖検し、主として胎児の形態学的検査を、残りの妊娠ラットについては自然分娩させ、出生児の生後発育、行動・機能及び生殖能について検討した。その結果、胎児あるいは出生児に対する影響は認められなかったが、投与雌ラットの性周期を含めた生殖能の回復が不十分であるとの結論が得られた。申請者は、SD系ラットにおいては本薬投与による影響と早期に発現する加齢変化との間に何らかの作用が起るものと判断している。なお、前立腺癌及び閉経前乳癌申請時に行ったWistar系ラットを用いた試験では本薬を用いた期間には加齢変化は起らず、12週間の休薬期間後には性周期を含めた生殖能は完全に回復していた。

調査会では、前回Wistar系ラットを用いて試験を行ったのに今回SD系ラットを用いた理由を尋ねた。それに対し、申請者は、前回の試験は英国ゼネカで行ったが今回は国内の受託機関に依頼した。その際、SD系ラットを選択した理由として、①毒性試験に一般的に用いられる動物種である。②繁殖性が良好である。③生殖試験に関する背景データがある。④自然発生奇形の頻度が少ない。の4点がある、との回答を得、調査会は了承した。また、調査会では、前回および今回行なわれた試験は例数が少なく、生産者も異なることから、試験結果の差異は系統差によるものではなく、ロット差によるものではないかと尋ねた。それに対し、申請者は、SD系ラット3種、Wistar系ラット2種を用い性周期加齢性の変化の系統差について調べる試験、並びにCr1:CDr(SD)IGS BRラットへゴセレリンを投与し性周期を含む生殖能の回復を検討する2試験を実施し、SD系ラットでWistar系ラットに比べ性周期の加齢が早期から認められることを確認した、との回答を得、調査会は了承した。

以上、調査会は本薬の臨床適用に対して毒性学的に特段の問題はないものと判断した。

本薬の効力を裏付ける試験として、新たにラットを用いた実験的子宮内膜症モデルに対する効果を検討している。実験的子宮内膜症は外科的に作製した。雌性ラットに子宮組織片を自家移植し20日後に移植片の面積を測定した。測定後、ラットをゴセレリン3.6mg徐放剤投与群、卵巣摘除群及び無処置群に分け、徐放剤は頸背部皮下に投与した。ラットへの徐放剤単回投与は、卵巣摘除群と比較して、処置後28日の平均体重、移植組織片の平均面積及び右子宮角の平均重量に有意差は認められなかった。病理組織学的所見及び作用機序に関する試験成績から、ゴセレリン徐放剤は血中エストロゲン濃度を卵巣摘除レベルにまで低下させることにより、子宮内膜症に対し効果を示すものと判断されている。

調査会では、実験的子宮内膜症ラットに対する効果について、面積を指標とすることの妥当性並びに子宮角及び移植片に含まれる分泌物を排除した後の面積及び重量について説明するとともに、性周期の影響について考察することを求めたところ、各種評価方法についての考察がなされ、移植片面積の測定により本剤の有効性は評価可能であるとの説明がなされた。また、無処置対照群の例数及び発情間期動物の子宮角重量を比較考察した結果、本剤投与群の子宮角重量は発情間期の重量よりも低下すると考えるとの回答が提出され、調査会はこれらの回答を了承した。更に、本薬は下垂体に限らず性腺に存在するLH-RH受容体レベルにも作用することを踏まえ、本薬投与時のヒトでの作用機序について考察を求めたところ、資料概要中の記載及び作用機序の図が適切に改められた。

吸収、分布、代謝、排泄に関して、子宮内膜症患者における1.8mgデポ製剤皮下投与時の血清中ゴセレリン濃度に関して検討がなされている。子宮内膜症患者に本剤を皮下投与した時のTmaxは2週間、平均Cmaxは1.0ng/mLであり、本剤からのゴセレリンの放出は4週間にわたって維持された。更に、4週間間隔で反復投与しているが、3.6mgまでの用量に

において蓄積性は認められなかったとされている。

調査会では、初回投与2週間後の血清中ゴセレリン濃度が大きくばらついている理由について説明を求めたところ、血清中濃度の実測値と有効性及び安全性に関する成績が示され、血清中濃度が高値を示した症例においても臨床的な問題はみられておらず、更に非臨床試験及び海外臨床試験成績もあわせて考察し、本剤反復投与時に血清中ゴセレリン濃度が上昇したとしても、副作用発現の可能性は低いと考えるとの回答が提出された。また、調査会では、徐放化のために用いられている乳酸グリコール酸重合体（PLGA）について、吸収・分布・代謝・排泄についてのデータを提出した上でPLGAの安全性について説明するよう求めたところ、既承認効能の承認審査時に提出された乳酸グリコール酸共重合体の生体内動態に関するデータを引用して説明がなされ、更に3.6mgデポ製剤の対象患者において、酢酸ゴセレリンの薬理作用に起因すると考えられる所見以外に全身毒性を示すような有害事象は認められていないことから、PLGAが临床上問題となるような事象を引き起こすことはないと考えたとの回答が提出され、調査会ではこれらの回答を了承した。

今回の申請効能に関する臨床試験として、本邦においては、平成4年6月までそれぞれ臨床試験が実施された。

第Ⅰ相試験成績は既承認の「前立腺癌」の承認申請時に提出された。

前期第Ⅱ相試験は安全性を考慮して、まず挙児を希望しない患者7例に本薬3.6mg/4週を24週間投与、安全性に特に問題がないことを確認した後、挙児を希望する患者にも対象を広げ、本薬0.9mg/4週又は1.8mg/4週を各5例に24週間投与した。また、子宮内膜症患者（挙児希望の有無は不問）7例を対象にして、本薬3.6mg/4週を16～24週間投与した。

以上の2試験の結果から、本薬の子宮内膜症に対する至適用量は1.8mg/4週又は3.6mg/4週であるとされた。

後期第Ⅱ相試験は、子宮内膜症患者に対して、二重盲検法により本薬1.8mg/4週又は3.6mg/4週を24週間投与し、至適用量を検討した。改善率は両群ともほぼ同じ有効性を示した。安全率、有用率とも両群間に差は認められなかった。この結果から、本薬の子宮内膜症に対する至適用量は1.8mg/4週であると判断された。

第Ⅲ相二重盲検比較試験は、子宮内膜症患者に対する本薬1.8mg/4週の臨床的有用性を検討するため、酢酸ブセレリン（1日3回（900 μ g/日）8時間毎に左右鼻腔内に噴霧）を対照薬として、24週間投与の二重盲検比較試験を実施した。その結果、本薬は全般改善度で有意に優り、また、性器出血を有意に抑制した。安全度で両群間に有意差はみられなかった。有用度も有意に優った。この結果から、本薬（1.8mg/4週）は子宮内膜症患者に対して有用であると判断された。

安全性については、安全度評価対象例数112例中、副作用発現率は67.9%であった。症状別では、のぼせ・ほてりが最も多く認められ、以下、肩こり、頭痛の順で、低エストロゲンによると考えられる副作用が多くみられた。副作用による中止例は3例に認められたが、これらの症状はいずれも治療薬投与中止後消失した。臨床検査値の推移から判定した臨床検査値異常変動は12例（10.7%）19件に認められたが、高度の副作用はみられなかった。

以上のような審議の結果、本剤を承認して差し支えないとの結論に達したので、特別部に上程することとした。なお、原体及び製剤は劇薬に該当する。

調査会以降の経過

平成 12 年 4 月 14 日
医薬品医療機器審査センター

本剤については、平成 11 年 10 月 12 日に開催された平成 11 年度第 6 回新医薬品第五調査会において、下記の指摘事項に対する回答を確認したうえで医薬品特別部会に上程することとされた。

指摘事項

- ①血清中 E_2 濃度の推移に関して、本薬群と対照群についての統計的な評価を示し、個々のデータが明確になるような図を追加すること。
- ②当該比較臨床試験においては、対照群の血清中 E_2 濃度のバラツキが大きいため本薬の臨床評価が困難になっていることを踏まえて、試験成績及び結論について再度検討すること。また、本治験の質についてコメントすること。

指摘事項①に対する回答として、当該データに関する統計的な検討がなされ、図が適切に改められた。同②に対する回答として、臨床試験成績及び結論について、外れ値を示した症例の追跡調査、実施計画書及び服薬状況モニタに基づくコンプライアンスと E_2 濃度のバラツキの考察、血清中 E_2 濃度測定方法についての考察及び対照薬に関する文献考察を行った結果、当該比較臨床試験において、対照群の血清中 E_2 濃度に観察されたバラツキが本薬の臨床評価を困難にしたことは否定できないが、得られた試験成績及び結論への大きな影響はないものと考えたとの回答が提出された。

薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)イ(ア)に該当する医薬品(平成12年7月3日承認)

販売名	申請会社	有効成分又は本質、薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
ゾラデックス1.8mgデポ	ゼネカ(株) (現アストラゼネカ(株))	<p>1筒(9.0mg)中、酢酸ゴレリソを1.9mg(ゴレリソとして1.8mg)含有する注射液</p> <p>新効能・新用量医薬品 (「子宮内膜症」の効能・効果及びその用法・用量の追加:従来は、3.6mgデポ製剤として「前立腺癌、閉経前乳癌」である。)</p> <p>(その他のホルモン剤:249)</p>	<p>4年</p> <p>規制区分 劇薬 指定医薬品 要指示医薬品</p>	再審査の対象は「子宮内膜症」の効能・効果及びその用法・用量である。

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。