

衛研発第 3742 号
平成 13 年 11 月 6 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

販売名 ゾラデックス LA10.8mg デボ

一般名 酢酸ゴセレリン

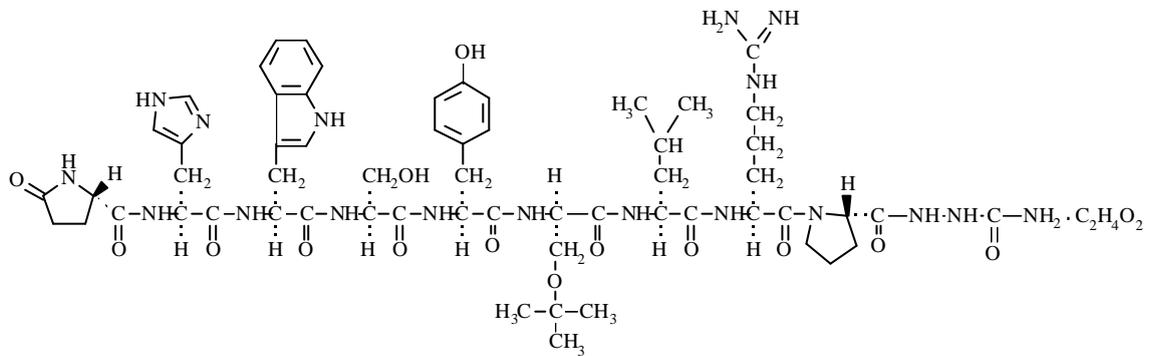
申請者名 アストラゼネカ株式会社

申請年月日 平成 12 年 10 月 31 日

薬効分類名 その他のホルモン剤(249)

申請区分 1 - (5) 新剤型医薬品

化学構造



(C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄ · C₂H₄O₂ ; 分子量 : 1329.48)

化学名

英 名 : 1-(5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-O-tert-butyl-D-seryl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl)semicarbazide acetate

日本名 : 1-(5-オキソ-L-プロリル-L-ヒスチジル-L-トリプトフィル-L-セリル-L-チロシル-O-三級ブチル-D-セリル-L-ロイシル-L-アルギニル-L-プロリル)セミカルバジド酢酸塩

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成 13 年 11 月 6 日作成

販売名	ゾラデックス LA10.8mg デポ
一般名	酢酸ゴセレリン
申請者	アストラゼネカ株式会社
申請年月日	平成 12 年 10 月 31 日

審査結果

前立腺癌の効能・効果に対して提出された資料から有効性・安全性が認められると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会に上程することとした。

効能・効果： 前立腺癌

用法・用量： 通常、成人には本剤 1 筒（ゴセレリンとして 10.8mg 含有）を前腹部に 1 2 ~ 1 3 週ごとに 1 回皮下投与する。

審査報告(1)

平成 13 年 8 月 29 日作成

1. 品目の概要

- [販売名] ゾラデックス LA10.8mg デボ
- [一般名] 酢酸ゴセレリン
- [申請者] アストラゼネカ株式会社
- [申請年月日] 平成 12 年 10 月 31 日
- [剤型・含量] 徐放性製剤・1 筒中酢酸ゴセレリンとして 11.3mg 含有
- [申請時効能・効果] 前立腺癌
- [申請時の用法・用量] 通常、成人には本剤 1 筒(ゴセレリンとして 10.8mg 含有)を前腹部に 12~13 週(3 ヶ月)ごとに 1 回皮下投与する。
- [特記事項] 本剤は既承認のゾラデックス 3.6mg デボと同種の有効成分を含有している新剤型医薬品である。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

酢酸ゴセレリンはアストラゼネカ社(旧社名:英国 ICI 社)により発見され、開発された LH-RH アゴニストである。LH-RH アゴニストは、一時的に性ホルモンの分泌を促進するが、後に持続的に性ホルモン分泌機能を抑制するため、前立腺癌や乳癌のような性ホルモン依存性の疾患に対する内分泌療法の治療薬として用いられる。

本邦では、3.6mg デボ製剤が平成 3 年 6 月 28 日に前立腺癌、平成 6 年 1 月 19 日に閉経後乳癌の適応で承認を受けている。また、1.8mg デボ製剤が平成 12 年 7 月 3 日に子宮内膜症の適応で承認を受けている。

今般、新剤型医薬品として、10.8mg デボ製剤の前立腺癌に対する承認申請がなされた。前立腺癌に対して、3.6mg デボ製剤が 4 週(28 日)毎に投与するのに対し、本剤は 12~13 週(3 ヶ月)毎に投与するとされている。

海外において本剤は、2000 年 7 月現在で英国及び米国をはじめ 75 カ国で前立腺癌を適用とした承認を受けている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は、既に承認されているゾラデックス 3.6mg デボの作用持続時間を延長させた徐放性製剤であり、ラクチド:グリコリド比が共に 95:5 の高分子量と低分子量の 2 種類の乳酸グリコール酸共重合体を含むことにより、少なくとも 12 週間にわたってゴセレリンを放出することが *in vitro* 溶出試験及び *in vivo* 試験により示されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験(高速液体クロマトグラフ法(以下 HPLC 法))、純度試験(類縁物質

酢酸、水分、含量均一性試験、溶出試験、無菌試験及び定量法(HPLC 法)が設定されている。

医薬品医療機器審査センター(以下 審査センター)は、類縁物質

酢酸、水分(電気滴定法)、含量均一性試験(HPLC 法)、溶出試験(UV 法)、定量法(HPLC 法)の各試験方法において室内再現精度として検討した変動要因について説明を求めたところ、申請者から試験項目ごとに検討した変動要因が示された。しかしながら、類縁物質、酢酸、含量均一試験、定量法の項目については、変動要因のランダム化が十分でないと考えられたことから、試験者、装置、カラムの変動要因を適宜に組み合わせ、室内再現精度の評価を行った結果、いずれの試験方法も良好な室内再現精度を有することが確認されたと回答し、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、類縁物質に関して、類縁物質の量を一律に「 %以下」としたことの妥当性について説明を求めた。これに対し、申請者は、類縁物質が規格上限の %存在した場合、1 日平均摂取量は μg であり、製剤の不純物ガイドラインで定められている、安全性の確認が必要とされる閾値の 1 日総摂取量及び構造決定が必要とされる閾値の 1 日総摂取量のいずれよりも低い値であることから、一律に規格を適用することは妥当であると回答した。しかしながら、規格値は実測値に基づいて設定されるべきであり、 %という高いレベルでの一律の規格では、ほとんど検出されないものまで %のレベルまで許容されてしまうことから、審査センターは実測値を基に個々に規格を設定するよう求めている。

また、類縁物質 の方法の特徴とこれらの方法で得られる結果の関係について説明がなされた他、及び の規格値が実測値を踏まえ改められ、審査センターはこれらを了承した。

八．安定性に関する資料

製剤については、長期保存試験（市販用包装形態、25 °C、60%RH、暗所、36 カ月）及び加速試験（市販用包装形態、40 °C、暗所、6 カ月；30 °C、80%RH、暗所、6 カ月）が実施された。いずれの条件においても、水分の増加が認められたが、設定した規格値の範囲内であった。また、パウチ包装内の乾燥剤の影響と考えられる水分の減少が認められたが、他の試験項目には影響がなかった。さらに、30 °C / 80%RH で水分の増加が認められなかったことから、市販用の包装形態である内袋包装（ポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレンレテフタレート）には、遮光及び無菌が担保されているのみならず、防湿効果があることが確認された。以上より、申請者は製剤の有効期間を、市販用の包装形態で冷所（15 °C以下）で3年間とし、審査センターはこれを了承した。

二．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

本剤と既承認のゾラデックス 3.6mg デボとの主な相違点は、活性成分であるゴセレリンの含量と徐放性基剤である乳酸グリコール酸共重合体（PLGA）の重合比及び分子量である。ゴセレリンの安全性については、既承認のゾラデックス 3.6mg デボ及び 1.8mg デボの申請時に種々の毒性試験が既に実施されており、その安全性については十分に評価されているとして、今回追加試験は実施されていない。また、今回の製剤に用いられている PLGA は 3.6mg デボ製剤のものと同重合比及び分子量が異なるが（本剤の PLGA はラクチド：グリコリド = 95：5、分子量 10～14kDa 及び 20～30kDa、3.6mg デボ製剤の PLGA は、ラクチド：グリコリド = 1：1、分子量 17～24kDa）、構成成分の乳酸及びグリコール酸はどちらも生体の構成成分であり、これらの重合体である PLGA は重合比、分子量に関係なく非酵素的に加水分解されて乳酸及びグリコール酸を生じ、それぞれが体内酵素により完全に H₂O 及び CO₂ に代謝されることが知られており、分解生成物については安全性が確認されている。本剤に用いられている PLGA (95：5)の分解速度は PLGA (1：1)より遅いものと考えられているが、他に医療用に用いられている種々の重合比の PLGA においても、局所の炎症反応等は認められるものの、いずれにおいても重篤な全身毒性は認められておらず、分解物であるラクチドおよびグリコリドの理論的平均曝露量についても、PLGA (1：1)使用時と同等あるいはそれ未満と予測されており、重合比の差異が安全性に与える影響は非常に小さいものと推察されている。実際、臨床試験においても 3.6mg デボ製剤と本剤の安全性プロファイルは類似しており、投与部位の局所反応についても大きな差異は認められていない。

審査センターは 10.8mg デボ製剤におけるゴセレリンのヒトにおける薬物動態が、既承認の 3.6mg デボ製剤に比べ 3 倍以上（3.8 倍）の C_{max} 値を示すことから、このような薬物動態の違いが本剤の毒性の発現に関連する可能性について申請者に質した。申請者より、3.6mg デボ製剤申請時の試験データより、単回投与と毒性試験においてはヒトにおける 10.8mg デボ製剤投与時の推定数千倍の曝露でも動物で死亡は観察されず、反復投与と毒性試験でもヒトにおける 10.8mg デボ製剤投与時の数倍から数十倍の曝露において体重の変動、血液及び血液化学パラメータの変動並びに精巣、前立腺、子宮をはじめとする生殖器官の萎縮性変化等のゴセレリン

の薬理作用に起因すると考えられる変化が認められたのみであることから、ゴセリンは安全性の高い薬物であると考えられ、10.8mg デボ製剤において Cmax 値が 3.8 倍上昇したとしても安全性に影響を与える可能性は小さいものと考えたとの回答を得た。また、本剤の臨床使用において発現する副作用の一つであるフレアアップについても、10.8mg デボ製剤投与時と 3.6mg デボ製剤投与時において、フレアアップの原因とされるテストステロンの一過性の上昇の程度は Cmax の違いに関わらず、同様であることが示され、臨床試験の結果からもフレアアップの発現頻度は両製剤間で同程度であるとの回答がなされた。審査センターは回答内容より、Cmax 値の違いが安全性の差につながらないという点について了承し、これらの見解を資料概要中に記載させた。

以上、審査センターでは本剤の毒性に関する申請資料について毒性学的に大きな問題はないものと判断した。

ホ．薬理作用に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本剤の体内動態について、前立腺癌患者を対象に、既承認の 3.6mg デボ製剤との比較及び日本人患者と欧米人患者での比較が検討されている。日本人前立腺癌患者（新鮮例、10 例）に本剤を単回皮下投与した試験（〔Z-55-11 試験〕）において、血清中薬物濃度は投与後速やかに上昇し、Tmax は 1.9 ± 0.1 時間、Cmax は 7.24 ± 0.68 ng/mL であった。血清中濃度は投与後 72 時間までに速やかに消失しほぼ定常状態に達したが、投与後 3～8 週に第 2 ピークがみられた。これについては、溶出試験において放出プロファイルに明らかな二相性が認められたことに関連している可能性が考察されている。第 2 ピークの大きさはいずれの被験者においても Cmax の 45%未満であった。その後、投与後 12 週においても全ての患者で血清中薬物濃度が検出され 0.26 ± 0.057 ng/mL であった。既承認時資料である日本人前立腺癌患者に 3.6 mg デボ製剤を 4 週間隔で 3 回反復皮下投与したときの薬物動態データ（泌尿紀要 33:141-150, 1987 及び泌尿紀要 34:369-382, 1988）と比較した。3.6 mg デボ製剤投与時の薬物濃度推移はゆるやかに増加し減少していた。Tmax は投与後 2 週に認められ、Cmax は 1.41～2.11 ng/mL であり本剤の方が約 3～5 倍高値を示した。欧米人前立腺癌患者（新鮮例）に本剤を皮下投与した 2 件の臨床試験（〔118630/1805 試験〕及び〔9393HQ/0001 試験〕）において、初回投与時の薬物動態データ（計 44 例）を日本人患者（10 例）でのデータと比較するために集計した。いずれの民族の患者においても、血清中薬物濃度は投与後初期に速やかに上昇した後、急速に消失し、72 時間以降では濃度は定常状態に達した。欧米人においても個々の血清中薬物濃度推移において、多くの患者で第 2 ピークが存在していた。第 2 ピークがみられる時点は欧米人患者より日本人患者の方が変動的であった。薬物動態パラメータにおける民族差について、採血時点を揃え、幾何平均値で比較すると、Cmax、Cmin 及び AUC は、日本人患者においてそれぞれ 6.95 ng/mL（10 例）、0.211 ng/mL（10 例）及び 61.3 ng·d/mL（10 例）であるのに対し、欧米人患者においてはそれぞれ 8.53 ng/mL（39 例）、0.278 ng/mL（44 例）及び 63.3 ng·d/mL（39 例）であった。Cmax 及び Cmin の幾何平均値は、欧米人患者より日本人患者の方が約 20%低かったが、AUC の幾何平均値の差は約 3%であった。既承認の 3.6 mg デボ製剤投与時においても、Cmax 及び Cmin は日本人患者の方が低値を示しているが、民族差の程度は 3.6 mg デボ製剤より本剤の方が小さかった。

本剤の反復皮下投与時の薬物動態及び 3.6mg デボ製剤から本剤へ切り替えた場合の薬物動態については欧米人患者での臨床試験成績（〔118630/1805 試験〕及び〔9393HQ/0001 試験〕）が示されている。本剤を 12 週間おきに 4 回投与すると、2 回目投与における Cmax 及び AUC の初回投与時に対する比はそれぞれ 0.99（39 例）及び 1.12（35 例）であり、2 回目、3 回目及び 4 回目投与における Cmin の初回投与時に対する比はそれぞれ 1.13（41 例）、1.20（38 例）及び 1.53（32 例）であった。また、本剤を 12 週間おきに反復投与した 2 回目の投与時の薬物動態と、3.6mg デボ製剤を 4 週間おきに 3 回投与した後に

本剤を投与した薬物動態とを比較した場合、本剤 2 回目における C_{max}、C_{min} 及び AUC の幾何平均値はそれぞれ 8.83ng/mL (41 例)、0.29ng/mL (44 例) 及び 65.4ng·d/mL (38 例) であるのに対し、3.6mg デボ製剤から切り替えた場合の C_{max}、C_{min} 及び AUC の幾何平均値はそれぞれ 7.99ng/mL (40 例)、0.20ng/mL (44 例) 及び 50.6ng·d/mL (36 例) であった。すなわち、本剤の反復投与により C_{min} において蓄積傾向が認められ 3.6mg デボ製剤から切り替えた場合よりも大きいことが示唆された。

本剤の薬物動態に影響を及ぼす要因に関しては、肝障害、腎障害、年齢及び体重についての検討結果が示されている。欧米人肝機能障害患者（非前立腺癌患者）に本薬含有水溶製剤（250µg）を単回皮下投与したときの体内動態を、同様の年齢の対照群（正常な肝機能を有す健常者）における体内動態と比較している（118630/0024 試験; Clin Pharmacokinetics 39, 27, 2000）。本薬の血清クリアランス及び消失半減期は肝機能障害によって統計的に有意な影響を受けなかったが、体重で補正した C_{max} は肝機能障害患者の方が肝機能が正常な被験者よりも統計的に有意に 68% 高値を示した。体重で補正した AUC も増加する傾向は認められたが、統計的に有意な差ではなかった。程度の異なる腎機能障害患者（欧米人前立腺癌患者）に本薬含有水溶製剤（250µg）を単回皮下投与した既承認資料（118630/0021 試験; Clin Pharmacokinetics 39, 27, 2000）によると、本薬の血清クリアランスの対数とクレアチニンクリアランス（CL_{cr}）の対数には相関が認められ、これに相応して腎機能の低下に伴い消失半減期が延長することが示されている。日本人及び欧米人の前立腺癌患者において、本剤初回投与時の薬物動態パラメータ（C_{max}、C_{min} 及び AUC）と腎機能（CL_{cr}）との関係を検討したところ（

〔Z-55-11 試験〕 〔118630/1805 試験〕及び〔9393HQ/0001 試験〕腎機能の低下に伴い、C_{max} 及び AUC が増加する傾向が認められたが、C_{min} については腎機能の低下に伴う明らかな関係はみられなかった。また、欧米人において本剤を反復投与したときにみられる蓄積傾向に対して腎機能障害が及ぼす影響を、2 回目投与時に対する初回投与時の C_{max}、C_{min} 及び AUC の比と CL_{cr} の相関を検討したところ（

〔118630/1805 試験〕及び〔9393HQ/0001 試験〕CL_{cr} とこれら薬物動態パラメータの比に明らかな関係は認められなかった。日本人及び欧米人の前立腺癌患者に本剤を投与したとき、患者の年齢と薬物動態パラメータ（C_{max}、C_{min} 及び AUC）の関係を検討したところ（

〔Z-55-11 試験〕 〔118630/1805 試験〕及び〔9393HQ/0001 試験〕、年齢とこれら薬物動態パラメータとの間に明らかな関係はみられなかった。同様に、患者の体重と薬物動態パラメータ（C_{max}、C_{min} 及び AUC）の関係を検討したところ、特に欧米人患者において、体重の減少に伴い C_{max} 及び AUC が増加する傾向が示されたが、C_{min} と体重との間に明らかな関係はみられなかった。本剤を投与し薬物動態を検討した日本人前立腺癌患者群での体重は、薬物動態を検討した欧米人前立腺癌患者群の体重より平均で 16% 低かったが、日本人で得られた C_{max} は欧米人より平均で 19% 低く、AUC は欧米人より平均で 3% 低かった。従って日本人前立腺癌患者及び欧米人前立腺癌患者間でみられる薬物動態の民族差は体重では説明できないと申請者は説明している。

審査センターは、日本人前立腺癌患者及び欧米人前立腺癌患者間でみられる薬物動態の民族差の原因について考察を求めた。これに対し、血清中薬物濃度測定に至るまでの手順、試料処理方法、測定方法、人口統計学的要因、代謝経路、排泄過程について比較検討されているが、これらの要因が関与する可能性は低いと申請者は判断している。製剤からの薬物放出速度が日本人と欧米人で異なる可能性についても考察されているが、これを裏付ける根拠は示されていない。なお、申請者は本剤の薬物動態は比較的大きな個体間変動あるいは個体内変動がみられ、日本人での値は概ね欧米人での変動の範囲内であること、血清テストステロン濃度に明らかな民族差が認められない（J Urol 155: 1352-1354, 1996、Urology 48: 894-900, 1996、Clin Pharmacokinetics 39: 27-48, 2000、Eur Urol 155: 1352-1354, 1996、泌尿紀要 33: 141-150, 1987、泌尿紀要 34: 369-382 1988）こと並びに本剤の有効性及び安全性に問題となるような民族差はないことから、本剤の薬物動態の民族差は臨床上問題となる可能性は低いと説明している。

次に、審査センターは肝機能障害患者における薬物動態の変化が安全性上問題ないことについて説明を求めた。これに対し申請者は、肝機能障害患者を用いた試験（118630/0024 試験;

Clin Pharmacokinet 39: 27, 2000) においては、体重で補正した Cmax は肝機能障害患者の方が肝機能が正常な被験者よりも統計的に有意に 68% 高値を示したが、この試験で有害事象が認められなかったこと、血清クリアランス及び消失半減期には差が認められなかったこと、国内初期第 Ⅲ 相試験において本薬の水溶製剤を 500µg/日の用量まで 12 週間連日皮下投与しても安全性上問題がないと判断されたことから肝機能障害患者に本剤を投与した場合に臨床上特に問題となる変化が生じる可能性は低いと考えると回答した。

さらに、審査センターは腎障害患者における薬物動態変化についても同様な説明を求めた。これに対し、腎機能の低下に関連して消失半減期の延長が認められていることより、欧米人前立腺癌患者に本剤を皮下投与した試験 ([9393HQ/0001 試験]) のデータを基に薬物動態モデルを確立し、重度腎機能障害患者でのクリアランス及び消失速度定数 (118630/0021 試験; Clin. Pharmacokinet 39: 27, 2000) を組み込み検討した結果、Cmax 及び AUC の増加が認められたが、臨床上問題となるような著明な蓄積は認められなかったとの説明がなされている。また、海外試験 ([118630/1805 試験] 及び [9393HQ/0001 試験]) において組み込まれた 3 例の腎機能障害患者 (血清中尿素及びクレアチニン値が正常値の 1.5 ~ 2 倍) の安全性データに特に問題が認められなかったこと及びこの 2 試験において血清クレアチニン値により層別した有害事象の発現率に一定の傾向が認められなかったことから安全性上特に問題はなく、用量調整は必要ないと説明されている。しかし、日本人の腎機能障害患者に本剤を投与した経験がないことから、使用成績調査において、合併症で腎機能障害の有無を記録し、安全性について検討を行う予定であるとの回答がなされた。

審査センターは以上の回答を了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

1) 提出された臨床試験結果の概略

既承認のゾラデックス 3.6mg デポ (1 ヶ月製剤、以下 3.6mg デポ製剤) が市販されているため、今回はゾラデックス 10.8mg デポ (3 ヶ月製剤、以下本剤) について、第 Ⅲ 相試験の資料は提出されていない。

3.6mg デポ製剤においては、外国での進行前立腺癌患者 325 例を対象とした非盲検無作為化比較臨床試験 (3.6mg デポと除勢術との比較試験 : 試験 118630/1501、 公表論文は Br J Urol 67:502-508, 1991) で、3.6 mg デポ製剤の 4 週毎の連続投与が除勢術と同様の去勢効果を示すことが確認されている。さらに、有効性として、抗腫瘍効果のみならず、治療変更等までの期間 (Time to treatment failure : TTF) 及び生存期間の中央値についても、除勢術との間に差は、当該試験において認められていない。

(1) 国内後期第 Ⅲ 相試験 (非盲検非対照試験 : 試験 Z-55-11、 公表論文は泌尿紀要 47:349-361,2001)

未治療の前立腺癌患者 (新鮮例) 及び 3.6 mg デポ製剤による治療を 3 カ月以上受けた前立腺癌患者 (スイッチ例) を対象に、本剤の薬力学的効果と安全性が検討された。また、新鮮例については、抗腫瘍効果及び薬物血中動態も評価された。なお、試験期間は 年 月 から 年 月 であった。

登録された 40 例 (新鮮例 20 例、スイッチ例 20 例) のうち、スイッチ例 1 例が観察・検査違反 (投与 12 週後のテストステロン濃度測定を後治療薬投与後に実施) で薬力学的効果に対する評価対象から除外された。

薬力学的効果については、新鮮例・スイッチ例とも、全例 (39/39 例) の血清テストステロン濃度が試験開始 28 日以内に去勢域 (72 ng/dL 以下) へ低下し、12 週までの投与期間中、血清テストステロン濃度が去勢域を維持した。新鮮例の抗腫瘍効果 (「 前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」、日本泌尿器科学会・日本病理学会 : 泌尿器科・病理 前立腺癌取り扱い規約第 2 版、p99-106、金原出版、東京、1992) について、12 週後の奏効率 (PR 以上) は 90.0 % (18/20 例) で、腫瘍マーカーの PSA について、75.0 % (15/20 例) が正常値 (4.0ng/mL) まで低下した。

安全性については、治験期間中に報告された有害事象は、新鮮例全例（20/20 例）113 件、スイッチ例の 95.0%（19/20 例）81 件に認められた。新鮮例では、皮膚・皮膚付属器障害 5 例 5 件、筋・骨格系障害 2 例 2 件、中枢・末梢神経系障害 2 例 2 件、自律神経系障害 1 例 1 件、精神障害（リビドー減退）2 例 2 件、消化管障害 7 例 7 件、肝臓・胆管系障害 20 例 20 件、代謝・栄養障害 35 例 35 件、心拍数・心リズム障害 1 例 1 件、呼吸器系障害 1 例 1 件、赤血球障害 14 例 14 件、白血球・網内系障害 3 例 3 件、泌尿器系障害 13 例 13 件、男性生殖器障害（インポテンス）3 例 3 件、一般的全身障害（ほてり）4 例 4 件であった。一方、スイッチ例では、皮膚・皮膚付属器障害 4 例 4 件、筋・骨格系障害 1 例 1 件、中枢・末梢神経系障害 2 例 2 件、精神障害（不眠）1 例 1 件、消化管障害 2 例 2 件、肝臓・胆管系障害 8 例 8 件、代謝・栄養障害 27 例 27 件、心・血管障害（高血圧）1 例 1 件、呼吸器系障害 3 例 3 件、赤血球障害 15 例 15 件、白血球・網内系障害 1 例 1 件、泌尿器系障害 9 例 9 件、男性生殖器障害（インポテンス）1 例 1 件、一般的全身障害 6 例 6 件（ほてり 4 例 4 件）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、新鮮例の 80%（16/20 例）、スイッチ例の 55.0%（11/20 例）にみられた。投与開始 12 週までに新鮮例の 60.0%（12/20 例）、スイッチ例の 45.0%（9/20 例）で自覚症状の副作用が認められている。主な副作用は、薬理学的作用による症状であり、両群ともに「ほてり」が最も発現頻度が高く、ともに 20.0%（4/20 例）であった。臨床検査値異常変動に関する副作用の発現率は、新鮮例が 55.0%（11/20 例）、スイッチ例が 10.0%（2/20 例）で、新鮮例の方が高かった。治験薬との関連性が明らかに示唆されたものは両群とも認められなかった。また、ほとんどが軽度の異常であり、特に問題となる変動は認められなかった。

有害事象及び副作用の程度（重症度）は、「日本癌治療学会薬物有害反応判定基準」（J Jpn Soc Cancer Ther 32:61,1997）に従い、軽度、中等度、重度、極めて重度の 4 段階で評価されている。重症度が中等度以上とみなされた副作用は、新鮮例で 3 例（リビドー減退およびインポテンス：中等度、高トリグリセライド血症：重度、排尿困難：極めて重度）、スイッチ症例で 2 例（インポテンス：重度、高トリグリセライド血症：重度）であった。極めて重度の 1 例（症例番号 F-5、71 歳、男性）でフレアアップによる「排尿困難」が認められている。本剤投与開始 9 日目に発現、バルーンカテーテル留置にて、投与継続し、4 日間で回復している。なお、試験期間中に死亡例はなく、有害事象により試験を中止した症例は認められなかった。

薬物動態の詳細はへ項参照。

(2) 海外第 相試験（10.8mg デポ単回投与と 3.6mg デポ 3 回連続投与との比較試験 1（非盲検無作為化比較試験）、試験 118630/1805、公表論文は J Urol 155: 1352-1354,1996、Urology 48:894-900,1996、Clin Pharmacokinet 39:27-78,2000）

未治療進行前立腺癌患者を対象とし、本剤の単回投与と 3.6 mg デポ製剤の 3 回連続投与との薬力学的有効性・安全性の比較検討、および本剤の連続投与時の薬物蓄積性についての評価を目的として実施された。投与期間は 48 週間であり、そのうち投与開始から 12 週目までを本剤と 3.6mg デポ製剤との比較期間とし、それ以降は全例本剤を投与する非比較期間とされた。なお、試験期間は 年 月から 年 月までであった。

登録された 80 例（本剤群 39 例、3.6 mg デポ製剤群 41 例）のうち、45 例が薬物動態評価対象であった（本剤群 22 例、3.6mg デポ製剤群 23 例）。なお、有効性解析対象は、試験開始 4 週までに中止・脱落となった 3.6mg デポ製剤群の 3 例を除く 77 例であった。

主要評価項目である薬力学的効果については、4 週後から 12 週後までの期間を通じて、あるいは第 4、第 8、第 12 週目の各時点において、両群の平均血清テストステロン濃度の間に、統計学的な有意差は認められなかった（分散分析による。なお、12 週後における血清テストステロン濃度は、本剤群 21.5 ± 18.3 ng/dL、3.6mg デポ製剤群 19.6 ± 11.8 ng/dL [平均 ± 標準偏差]）。また、血清テストステロン濃度の抑制については、本剤群、3.6 mg デポ製剤群の全例で、試験開始 28 日以内に血清テストステロン濃度が去勢域（72 ng/dL 以下）へ誘導されている。投与開始 12 週までの比較期間においては、本剤群の 97.2%（35/36 例、3 例が欠測のため除外されている）及び 3.6 mg デポ製剤群の 100.0%（38/38 例）が、血清テストステ

ロン濃度が去勢域内に維持された。3.6mg デボ製剤群においても全例が本剤へと切り替えられた投与 12 週以降の非比較期間においては、本剤が投与された 95.9 % (71/74 例) の症例で、血清テストステロンの去勢域の維持が確認された。

PSA についてレトロスペクティブにデータを収集・評価した結果 (添付資料ト-6)、観察期と投与 12 週後の測定値が存在する症例が、本剤群 19 例、3.6 mg デボ製剤群 17 例であった。投与 12 週後の正常化率は、本剤群が 31.6 % (6/19 例)、3.6 mg デボ製剤群が 41.2 % (7/17 例) であり、また両者共に投与前値に比して中央値で 90 %以上の低下を示したことから、両者の PSA に対する効果は類似していると考えられた。また、PSA に関する有効率 (投与前値の 90 %以上の低下あるいは正常化と定義) は、本剤群が 84.2 % (16/19 例)、3.6 mg デボ製剤群が 76.5 % (13/17 例) であった。

安全性解析対象数は、試験開始 12 週まで (比較期間) で、本剤群 39 例、3.6 mg デボ製剤群 41 例、計 80 例であった。12 週以降から 48 週目までの期間 (非比較期間) に、本剤群 39 例、3.6 mg デボ製剤群 38 例 (試験開始 4 週までに中止・脱落となった 3 例が除外)、計 77 例であった。試験開始 12 週まで (比較期間) に、本剤群の 76.9 % (30/39 例)、3.6 mg デボ製剤群の 65.9 % (27/41 例) に有害事象が認められた。12 週以降から 48 週目までの期間 (非比較期間) に、本剤群の 84.6 % (33/39 例)、3.6 mg デボ製剤群の 86.8 % (33/38 例) に有害事象が認められた。

主な有害事象は、薬理学的作用による事象であり、「ほてり」が本剤群で 64.1 % (25/39 例)、3.6mg デボ製剤群で 51.2 % (21/41 例) に認められている。また、フレアアップ (「投与開始 4 週以内にみられる血清テストステロン濃度の一過性上昇に伴う徴候および症状の悪化」と定義) の発現率は本剤群で 2.6 % (1/39 例 ; 疼痛)、3.6mg デボ製剤群 9.8 % (4/41 例 ; 骨痛 3 件、尿閉 1 件) であった。試験期間中の死亡が 2 例 (3.6mg デボ製剤群 1 例 : 心・洞停止 (心肺不全)、本剤群 1 例 : 心疾患 (冠血管障害)) あったが、ともに治験薬との間に関連性は認められなかったとされている。重篤な有害事象 (用語の日本語訳については「医薬品副作用用語集 (J-ART) 1996」に準拠し、治験医が重症度 (重度、中等度、軽度と 3 段階に分類) を判断している) は 11 例にみられた (3.6mg デボ製剤群 5 例 : 重度の心筋梗塞、重度の排尿困難、軽度の心不全、重度の尿閉、中等度の尿閉、本剤群 6 例 : 重度の膀胱乳頭腫、軽度の腎機能異常、重度の吐血、軽度の疼痛、軽度の不整脈、軽度の脳血管障害) が、これらの有害事象と治験薬との間には明らかな関連性は認められなかったとされている。有害事象 (軽度のそう痒症) により試験を中止した症例が 3.6 mg デボ製剤群で 1 例 (非比較期間で、試験開始から 2 4 週後に下腹部のそう痒症を呈し、試験を中止。このとき、本剤投与中) みられたが、治験薬との因果関係は否定されている。試験期間中、本剤により注射部位で局所反応が認められた症例は 1 例のみであった。

臨床検査値については、「臨床的に問題のある臨床検査値変動」と定義 (申請者定義) された異常は、3.6mg デボ製剤群 2 例 3 件 (白血球および血小板低下 1 例、ヘモグロビン低下 1 例) にみられた。なお、事後集計ではあるが、本臨床検査データを国内における本剤の臨床成績と考察する目的で、国内後期第 Ⅲ 相試験 (添付資料ト-1) と同様の評価を行った場合 (重症度は、「日本癌治療学会薬物有害反応判定基準」および当該基準にない赤血球と BUN は「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号) に準拠した)、試験開始 12 週までの比較期間には本剤群 38.5 % (15/39 例)、3.6mg デボ製剤群 39 % (16/41 例) に異常変動が認められた。「日本癌治療学会薬物有害反応判定基準」および「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」の重症度グレード 2 (グレード 2 : BUN 25mg/dL 以上 40mg/dL 未満、グレード 3 : BUN 40mg/dL 以上) 以上は、本剤群では 6 例 7 件、3.6mg デボ製剤群では 4 例 4 件であった。そのうち、本剤群で 7 件中 5 件、3.6mg デボ製剤群で 4 件中 3 件は、BUN の上昇によるものであった。12 週以降の非比較期間には、本剤群の 38.5 % (15/39 例) (本剤が投与されている)、3.6mg デボ製剤群の 47.4 % (18/38 例) に異常変動が認められた。「日本癌治療学会薬物有害反応判定基準」および「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」の重症度グレード 2 以上は、本剤群では 4 例 6 件、3.6mg デボ製剤群では 7 例 8 件であった。そのうち、本剤群で 6 件中 3 件、3.6mg デボ製剤群で 8 件中 7 件は、BUN の上昇によるものであった。比較期間・非比較期間ともに、BUN の異常変動の発現頻度が高

く、クレアチニンの異常変動が増加傾向にあった。比較・非比較期間を併せて、グレード3は、本剤群で2例（1例は88才男性で、投与前および12週後のBUNは各々37.5mg/dL、42.0mg/dL、もう1例は85才男性で、投与前および12週後のBUNは各々45.4mg/dL、54.9mg/dL）、3.6mgデボ製剤群で1例（71才男性で、投与前および12週後のBUNは各々51.8mg/dL、57.4mg/dL）で、グレード4の異常は認められなかった。ただし、比較・非比較期間を併せたグレード2以上の異常変動を示した症例においては、15例中14例（本剤群で7例中7例、3.6mgデボ製剤群で8例中7例）が試験開始前より異常値を示しており、特に本剤との因果関係を示唆する関連性は認められなかったとされている。

（3）海外第 相試験（10.8mg デボ単回投与と 3.6mg デボ 3 回連続投与との比較試験 2（非盲検無作為化比較試験）試験 9393HQ/0001、
：公表論文は
J Urol 155: 1352-1354,1996、Eur Urol 27:43-46,1995、Urology 48:894-900,1996、Clin Pharmacokinet 39:27-78,2000）

本試験は、前試験（本剤単回投与と 3.6mg デボ製剤 3 回連続投与との比較試験 1）と同デザインの試験として実施された。なお、試験期間は 年 月から 年月であった。

登録された80例（本剤群38例、3.6mg デボ製剤群42例）のうち、開始時に誤って3.6mg デボ製剤を投与された本剤群の1例を除く79例が有効性解析対象であった。この1例は、その後、本剤を投与されず、安全性評価は3.6mg デボ製剤群として集計されている。去勢域（72ng/dL以下）維持の評価に際しては8週後誤って本剤を投与された3.6mg デボ製剤群の2例が有効性評価から除外されている。また、この2例は、安全性評価にあたって、本剤群および3.6mg デボ製剤群と重複評価されている。

主要評価項目である薬力学的効果については、4週後から12週後までの期間を通じて、あるいは第4、8、12週目の各時点において両群の平均血清テストステロン濃度の間に統計学的な有意差は認められなかった（分散分析による。なお、12週後における平均血清テストステロン濃度は、本剤群 20.56 ± 21.274 ng/dL、3.6mg デボ製剤群 15.05 ± 8.873 ng/dL）。また、本剤群、3.6mg デボ製剤群の全例で、試験開始28日以内に血清テストステロン濃度が去勢域へ誘導されている。投与開始12週までの比較期間においては、本剤群の94.3%（33/35例）及び3.6mg デボ製剤群の91.4%（32/35例）の症例で、血清テストステロン濃度が去勢域内に維持された（12週後まで血清テストステロンが測定された、あるいは12週以内に去勢域から逸脱した症例、すなわち各群35例による評価）。投与開始12週以降は、両群に本剤が投与され、48週後までの投与期間中に血清テストステロン濃度が去勢域を維持した症例は96.2%（76/79例）であった。

PSA についてレトロスペクティブにデータを収集・評価した結果（
）観察期と投与12週後の測定値が存在する症例が、本剤群35例、3.6mg デボ製剤群37例であった。本剤群及び3.6mg デボ製剤群の12週後の正常化率は、それぞれ62.9%（22/35例）、51.4%（19/37例）であり、また両群共に投与前値に比して中央値で90%以上の低下を示した。また、PSA に関する有効率（投与前値の90%以上の低下あるいは正常化と定義）は各々77.1%（27/35例）、78.4%（29/37例）であった。

安全性については、開始8週後に誤って本剤を投与された3.6mg デボ製剤群の2例は本剤投与群としても評価されており（重複評価）、開始時に誤って3.6mg デボが投与された本剤群の1例は3.6mg デボ製剤群として評価されている。したがって、安全性解析対象症例は、本剤群39例、3.6mg デボ製剤群43例の計82例とされている。試験開始12週までに本剤群の46.2%（18/39例）、3.6mg デボ製剤群の67.4%（29/43例）に有害事象が認められた。主な有害事象は、薬理学的作用による「ほてり」であり、本剤群30.8%（12/39例）、3.6mg デボ製剤群44.2%（19/43例）に認められている。また、本剤群の8.1%（3/37例；異常感覚（脊髄圧迫）1例、疼痛1例、骨痛1例）、3.6mg デボ製剤群の7.0%（3/43例；異常感覚（脊髄圧迫）1例、尿閉2例）にフレアアップによる有害事象が発現している。なお、フレアアップの評価において、3.6mg デボ製剤群の2例が誤って、3.6mg デボ、3.6mg デボ、本剤の順に投与されたため、除外され、評価対象は37例となっている。試験期間中の死亡が2例（3.6mg デボ製剤群：心筋梗塞、安楽死（重度の骨性疼痛により、積極的安楽死にて

死亡) 各 1 例) あったが、ともに治験薬との間に関連性は認められなかったとされている。重篤な有害事象(用語の日本語訳については「医薬品副作用用語集(J-ART)1996」に準拠し、治験医が重症度(重度、中等度、軽度と3段階に分類)を判断している)は12例にみられた(3.6mg デボ製剤群 6 例:中等度の異常感覚および重度の状態悪化、重度の状態悪化および重度の敗血症、重度の疼痛、軽度の腎機能異常、中等度の状態悪化、重度の尿閉、本剤群 6 例:中等度の血小板減少(症)、重度の貧血、重度の疼痛、軽度の腎機能異常、中等度の末梢性浮腫、中等度の血管障害)が、このうちフレアアップによる2例(共に3.6mg デボ製剤群:中等度の異常感覚、重度の尿閉)を除き治験薬との関連性は認められなかったとされている。

臨床検査値異常については、「臨床的に問題のある臨床検査値変動」(申請者定義)とされた異常が見られたのは、本剤群 1 例 2 件(白血球数減少、ヘモグロビン減少)であった。また、事後集計ではあるが、本臨床検査データを国内における本剤の臨床成績と比較考察する目的で、国内後期第 相試験と同じ判定基準で評価を行った結果、試験開始 12 週までの比較期間には本剤群 65.8% (25/38 例)、3.6mg デボ製剤群 50% (21/42 例)に異常変動が認められた(各群 1 例除外)。「日本癌治療学会薬物有害反応判定基準」および「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」の重症度グレード 2 以上は、本剤群では 9 例 10 件、3.6mg デボ製剤群では 8 例 10 件であった。両群に共通して高頻度に見られた異常変動は、BUN、GPT、クレアチニン上昇であったが、グレード 3 は、3.6mg デボ製剤群の 1 例(71 歳、男性、BUN 67.5mg/dL)のみであった。12 週以降の非比較期間には、本剤群 57.9% (22/38 例)(本剤が投与されている)3.6mg デボ製剤群 35.7% (15/42 例)に異常変動がみられた。比較期間と同様 BUN 上昇(2 例未測定)、GPT(ALT)上昇、クレアチニン上昇の発現頻度が高かった。「日本癌治療学会薬物有害反応判定基準」および「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」の重症度グレード 2 以上は、本剤群では 8 例 9 件、3.6mg デボ製剤群では 7 例 7 件であった。そのうち、本剤群の 9 件中 6 件、3.6mg デボ製剤群の 7 件中 5 件、BUN の上昇によるものであった。なお、グレード 3 は、3.6mg デボ製剤群の 1 例(71 歳の男性、試験開始時 BUN 57.1mg/dL、12 週後 BUN67.5mg/dL、24 週後 BUN55.7mg/dL)のみであり、グレード 4 の異常は認められなかった。ただし、グレード 2 以上の異常変動を示した症例において、24 例中 16 例(本剤群 13 例中 7 例、3.6mg デボ製剤群 11 例中 9 例)は試験開始前より異常値を示しており、これらの異常変動と本剤との間には関連性はないと考えられた。

(4) 海外第 b 相試験(試験 9393IL/0024、非盲検非対照試験:公表論文、BJU International 83:801-806,1999、Clin Pharmacokinet 39:27-78,2000)

本剤は前立腺癌治療薬として「12 週毎に 1 回」の投与間隔が諸外国で承認されている。その後、本剤の投与間隔を「3 カ月毎に 1 回」へと延長することが、前立腺癌患者及び臨床医にとってさらにフレキシビリティをもたらすと考えられたため、進行前立腺癌患者 58 例を対象に、非盲検非対照試験により本剤の「13 週毎に 1 回」投与時における有効性及び安全性が検討された。試験に組み入れられた 59 例のうち投与開始されなかった 1 例を除く 58 例が有効性および安全性の評価対象とされた。投与期間は長期であり、49 例(84.5%)が 3~5 回(39~65 週)の投与を受けた。なお、試験期間は 年 月 から 年 月 であった。

主要評価項目である薬力学的効果においては、投与 12 週後と 13 週後の血清テストステロン濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ 17.3 ± 6.0 ng/dL (54 例)、 17.1 ± 4.7 ng/dL (58 例)、投与 25 週後と 26 週後の血清テストステロン濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ 18.7 ± 13.8 ng/dL (56 例)、 18.2 ± 9.5 ng/dL (52 例)であった。また、試験期間中、本剤投与後 13 週以降(範囲:91~129 日)に血清テストステロン濃度が測定された 55 例においても、去勢域(50ng/dL 以下)からの逸脱が認められた症例は 1 例(1.8%)のみであった。抗腫瘍効果(National Prostate Cancer Project(NPCP)判定基準(Clin Oncol 2:441,1983)に従う)に関して、試験期間中の総合効果(最大効果:Best Response)は、46 例(79.3%)が「有効」、9 例(15.5%)が「進行」、3 例(5.2%)が「不変」であった。また、PSA については、低下率の中央値は 8 週後で 93.5%であり、その後は試験期間を通して 95.0%以上を示した。また、58 例中 52 例(89.7%)が PSA に対して有効(投与前値の 90%以上の低下あるいは正常化と

定義)と認められた。なお、評価可能な11例中6例(54.5%)に自覚症状の改善が認められた。

安全性については、試験期間中に58例中54例(93.1%)の症例に有害事象がみられた。有害事象は、「用語の日本語訳については医薬品副作用用語集(J-ART)1996」に準拠し、治験医が重症度(重度、中等度、軽度と3段階に分類)を判断している。発現頻度が高い有害事象は、「ほてり」及び「疼痛」がそれぞれ39例(67.2%)、22例(37.9%)であった。また、発現頻度が高い副作用は、「ほてり」35例(60.3%)、「多汗」7例(12.1%)、「リビドー減退」3例(5.2%)であり、全て本剤の投与で予期される薬理学的作用であった。12例(20.7%)に重篤な有害事象21件が認められ(中等度の脱水(症)1例、中等度の消化管悪性腫瘍1例、中等度の消化管障害1例、重度の皮膚悪性腫瘍および悪性黒色腫1例、重度の腎水腫1例、軽度・中等度の嘔気および中等度の腹痛・嘔吐・腸管閉塞1例、重度の尿路感染1例、中等度の尿閉1例、中等度の高カルシウム血症および重度のニューロパシー1例、重度の尿失禁および中等度の尿閉1例、軽度のアレルギー反応・咽頭水腫(浮腫)および重度の蕁麻疹1例、中等度の大動脈弁狭窄1例)のうち軽度の嘔気1例1件が治験医により治験薬と関連ありと判断された。さらに、重度と判定された副作用が5例(8.6%)に6件みられ(多汗1件、末梢性浮腫1件、インポテンス1件、疼痛1件、ほてり2件)のうち「ほてり」を発現した1例は試験を中止された。なお、試験期間中に死亡例はみられず、4例が病勢進行により投与中止後、前立腺癌のため死亡した。

(5) 参考資料(国内市販後臨床試験:試験ZXPC-1001、非盲検無作為化比較試験、公表論文は、泌尿器外科11:759-772,1998、Jpn J Clin Oncol 29:562-570,1999、なお、参考資料と公表論文では、観察期血清PSA濃度、観察期血清テストステロン濃度、重篤でない副作用の発現例数、ほてりの発現頻度の数値が異なっている。申請者は差異の原因として、参考資料(市販後臨床試験総括報告書)については他の試験との比較を行うために再集計を行ったためと説明している。)

未治療進行前立腺癌患者を対象に、3.6 mg デボの長期単独投与における有効性、安全性が、3.6 mg デボの他剤併用治療を対照として比較検討された。年月から年月まで、臨床試験が行われた。本試験には計390例の症例が登録され、3.6 mg デボ単独投与98例(A群)酢酸クルルマジノン(CMA)長期併用投与96例(B群)CMA短期併用投与98例(C1群)リン酸ジエチルステロール(DES-P)短期併用投与98例(C2群)不適格例19例を除く371例が適格症例として有効性の評価がされた。抗腫瘍効果は、「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」(日本泌尿器科学会・日本病理学会:泌尿器科・病理前立腺癌取り扱い規約第2版、p99-106、金原出版、東京、1992)に準拠した。評価時期は、試験開始12週後、1年後、2年後、3年後、4年後であった。安全性は、適格症例かつ安全性採用症例363例が評価された。副作用の評価を日本癌治療学会の「固形がん化学療法効果増強の判定基準」の記載様式に準拠した。

有効性については、12週後の抗腫瘍効果において、奏効率(CR+PR)は、A群41.6%(37/89例)B群33.7%(31/92例)C1群43.5%(40/92例)C2群48.9%(43/88例)であった。また、PSAに対する効果において、PSA正常化率(CR率)は、A群52.4%(44/84例)B群44.8%(39/87例)C1群48.9%(44/90例)C2群76.8%(63/82例)であった。なお、12週時点での血清テストステロン濃度の抑制効果はA群 15.6 ± 8.8 ng/dL (n=83) B群 11.1 ± 12.6 ng/dL (n=79) C1群 22.2 ± 62.1 ng/dL (n=84) C2群 25.9 ± 108.2 ng/dL (n=77)であった。12週後以降1年後の抗腫瘍効果において、奏効率(CR+PR)は、A群46.1%(35/76例)B群38.4%(28/73例)C1群49.4%(39/79例)C2群44.3%(31/70例)であった。1年後以降2年後の抗腫瘍効果において、奏効率(CR+PR)は、A群35.4%(17/48例)B群50.0%(19/38例)C1群47.3%(26/55例)C2群50.0%(22/44例)であった。2年後以降3年後の抗腫瘍効果において、奏効率(CR+PR)は、A群52.2%(12/23例)B群42.1%(8/19例)C1群44.8%(13/29例)C2群68.0%(17/25例)であった。3年後以降4年後の抗腫瘍効果において、奏効率(CR+PR)は、A群50.0%(3/6例)B群100%(6/6例)C1群58.3%(7/12例)C2群46.7%(7/15例)であった。

遠隔成績を示す Progression free survival (PFS: 再燃までの期間)の中央値は、A 群 410.0 日 (51 例) B 群 358.0 日 (45 例) C1 群 486.5 日 (38 例) C2 群 355.0 日 (38 例) であった。

適格症例 371 例のうち、試験開始 6 週までに中止・脱落を認めた 9 症例は安全性を評価するのに十分な期間の投薬・服薬がなされていないとの理由から、症例検討会で集計から除外と判定された。ただし、このうち副作用の認められた 1 症例については、集計の対象に含めたため、安全性解析対象症例数は 363 例となった。試験期間中に認められた副作用の発現率は、A 群 32.6 % (29/89 例) B 群 31.9 % (29/91 例) C1 群 26.6 % (25/94 例) C2 群 56.2 % (50/89 例) で、DES-P 併用により発現率は増加した。また、フレアアップの発現率は A 群 7.9 % (7/89 例、10 件) B 群 3.3 % (3/91 例、3 件) C1 群 4.3 % (4/94 例、5 件) C2 群 1.1 % (1/89 例、1 件) と併用群で抑制傾向が示唆されたが、有意差はなかった。副作用による中止例は、4.4 % (16/363 例) であったが、A 群では中止例はなかった。

なお、有害事象の集計については照会中である。

2) 審査センターでの審査の概要

審査センターでは、審査の経緯について、主として以下のように検討した。

(1) 進行前立腺癌における本剤の位置づけについて

審査センターは、3.6 mg デボ製剤 (1991 年承認) が市販されている下での、進行前立腺癌における本剤の臨床的位置づけについて、申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

根治的手術の適応とならない進行前立腺癌には除勢術で精巣を失うことに対する心理的負担が少ないことから内分泌療法が行われており、心血管系障害の副作用が少なく 4 週毎の投与で去勢状態が維持される LH-RH アゴニストの徐放性製剤であるゴセレリン 3.6mg デボ製剤が広く使用されている。この治療では、一般に初回投与から治療効果が臨床的に発現するまで 2 週間以上を要し、治療開始直後はフレアアップなど副作用も含めた経過観察を行うため 1~2 週間に 1 回、その後は投与のため 4 週間に 1 回の通院が必要である。

一方、近年、前立腺癌はより早期に診断・発見される傾向にあり、そのため内分泌療法の長期間化が予想される。また、前立腺癌の病勢は、定期的に PSA をモニターしているが、このモニタリング間隔は、一般的には 3~6 カ月ごとであると言われている。更に、現在、国内の前立腺癌患者の診療形態は、「外来」通院診療が多く、「入院」は少ない。

本剤は、投与頻度の減少により、患者の身体的苦痛の軽減が期待できること、治療による患者の生活制限や家族の負担を減少できることから、患者自身が癌である意識から開放されやすくなること、投与頻度の減少により、医療従事者の業務軽減が期待できること、などのメリットを有し、既存の 3.6 mg デボ製剤に本剤が加わることにより、患者の生活環境やライフスタイルに合せた治療の選択肢が広がり、患者・医療従事者双方の利益につながるものと考えられる。

審査センターは、以上の回答を妥当としたが、医療従事者の業務軽減が期待できることや大学病院など特定機能病院の業務軽減とコスト抑制に貢献できること、という「手間を省く」ことを前面に出すような表現は、適切でないと考えた。あくまで、投与回数が少なくて済むことで患者の心理的、身体的、社会的負担の軽減をもたらす可能性がある薬剤であると考えている。

(2) 今回の申請における本剤の Complete clinical data package について

申請者は、外挿可能性の評価として、国内後期第 Ⅲ 相 (試験番号 Z-55-11、公表論文は泌尿紀要 47:349-361,2001) および海外第 Ⅲ 相試験 (10.8mg デボ単回投与と 3.6mg デボ 3 回連続投与との比較試験 1 および 2 : 試験番号 118630/1805、9393HQ/0001、公表論文は J Urol 155:1352-1354,1996、Urology48:894-900,1996、Eur Urol 27:43-46,1995(9393HQ/0001 のみ) の対照群である 3.6 mg デボ製剤投与群に着目し、3.6 mg デボ製剤の治療効果において日本人と欧米人の間に臨床的な民族差がないことを評価することで、3.6 mg デボ製剤と同様の臨床効果を有することを示した本剤の

当該外国臨床データが日本人に外挿可能と考えた、と説明した。

審査センターは、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」(医薬審第 672 号、1998 年 8 月 11 日)に基づいて、今回提出された資料より、本剤の Complete clinical data package は、10.8 mg デボ単回投与と 3.6 mg デボ 3 回連続投与における薬力学的効果の同等性ならびに安全性プロファイルの類似性を示した 2 つの海外第 相比較臨床試験 (10.8mg デボ単回投与と 3.6mg デボ 3 回連続投与との比較試験 1 および 2

)と 国内後期第 相試験 に加え、3.6mg デボ製剤の 国内市販後臨床試験 (試験番号 ZXPC-1001、 公表論文は Jpn J Clin Oncol 29:562-570,1999) から構成されると審査センターは判断した。そこで、その構成の妥当性について訪ねたところ、申請者は以下の点から説明した。

本剤の申請にあたっては、国内後期第 相試験 によって本剤と 3.6mg デボ製剤の 3 回連続投与が有効性及び安全性に関して同様であることを示すことが主目的であった。しかし、本試験は新鮮例の評価症例数が 20 例と少なく、抗腫瘍効果や安全性を評価する上での限界があると考えられたため、3.6mg デボ製剤の国内市販後臨床試験 (試験番号 ZXPC-1001、 公表論文 Jpn J Clin Oncol 29: 562-570,1999) のデータと 2 つの海外第 相臨床試験 における 3.6mg デボ製剤の統合データ (総症例数 83 例)との比較をおこない、日本人と欧米人の前立腺癌患者間で臨床的に問題となる民族差が存在しないことを証明すること (ただし、前向きに検証するものではない)により、本剤と 3.6mg デボ製剤の比較検討を含む海外臨床試験のデータを国内データの補完として外挿できると考えた。そこで、3.6mg デボ製剤における国内外データの比較検討を行ったところ、以下のような結果が得られた。

薬力学的効果では、日本人 91 例中、7 例が 4 週後の血清テストステロン濃度測定が行われず、1 例が 2 筒目投与後にテストステロン濃度が測定され、1 例に投薬不備が認められ、82 例が評価対象となった。欧米人 83 例中、3 例が 4 週後までに試験中止したため、80 例が評価対象となった。3.6 mg デボ製剤初回投与 4 週以内に血清テストステロン濃度が去勢域へ誘導された症例の割合は、それぞれ日本人が 96.3 % (79/82 例)、欧米人が 100.0 % (80/80 例)、投与後 12 週まで去勢域 (後述) を維持した割合はそれぞれ 98.6 % (71/72 例)、95.9 % (70/73 例)であった。また、観察期と 12 週後に PSA が測定された症例は、日本人が 86 例、欧米人が 54 例であった。ただし、欧米人は事後的に測定されている。「誘導」及び「維持」とともに両者は類似しており、PSA に対する効果 (投与 12 週後の有効率)においても、日本人が 72.1 % (62/86)、欧米人が 77.8 % (42/54 例)と類似した効果がみられた (症例数の分母の違いは評価可能症例数の違いによる)。さらに、国内外において、3.6 mg デボ製剤は前立腺癌に対する内分泌療法 の "Gold standard" である除鞣術と同程度の抗腫瘍効果を示すとの報告がなされており (泌尿紀要 34:1853-1863,1988、Br J Urol 67:502-508,1991) これらも国内外の 3.6 mg デボ製剤の薬力学的効果に臨床的民族差がないことを示唆するものと考えられる。

安全性評価においては、日本人は 89 例が対象 (91 例中、2 例が転院により集計より除外された)、欧米人は 83 例に本剤群に割り付けられたが誤って 3.6 mg デボ製剤を 3 回投与された 1 例を加え、84 例が対象となっている。試験開始 12 週までにみられた副作用の発現率は、日本人 28.1% (25/89 例)、欧米人 54.8% (46/84 例)であり、欧米人に多い傾向が見られたが、これは有害事象 (審査センター注:副作用を含む)の収集方法が各試験で異なるため (患者質問票使用の有無、患者説明文書中に予期される副作用として記載されているか否か (「ほてり」について)、性生活に関する QOL 調査を行ったか否か (「リビドー減退」及び「インポテンス」について) など)と考えられた。フレアアップの発現率は、日本人 7.9% (7/89 例)、欧米人 6.0% (5/84 例)と同程度であり、重篤な副作用は欧米人の 2.4% (2/84 例)に認められたのみであった。

薬物動態については、両者の血中ゴセレリン濃度の推移に大きな違いはなく、Cmax および Cmin の平均値は、欧米人に比べ日本人が低い傾向にあったが、欧米人データの変動幅内に個々の日本人データがほぼ含まれていた。

以上の結果より、3.6mg デボ製剤により治療を受けた日本人と欧米人の前立腺癌患者の間

には、有効性、安全性、薬物動態において、臨床的に問題となる民族差が存在しないことが示唆された。さらに、同様の結果は、本剤（10.8mg デボ製剤）における国内外の臨床試験データ（国内後期第 相試験 のスイッチ例20例及び海外第 相試験 を統合した 77 例）の比較検討においても示唆されており、これにより、本剤と 3.6mg デボ製剤の比較検討を含む海外臨床試験のデータを国内データの補完として外挿することは可能と考えられた。

審査センターは、申請者の回答を了承した。国内外の臨床試験間で副作用の発現率に差がみられたことについては、海外での副作用の大部分が薬理学的副作用と考えられる「ほてり」であることから、申請者の述べる「有害事象（審査センター注：副作用を含む）の収集方法が異なっていた」ための差である可能性が高いと判断している。また、国内外臨床データをレトロスペクティブに比較していることに関し、患者背景は若干異なるものの、対象が進行前立腺癌患者であることを考慮に入れ、complete clinical data packageは妥当なものであると判断した。

（3）有効性について

審査センターは、本剤と 3.6mg デボ製剤の有効性が類似していると判断することの妥当性について申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

外挿された 2 件の海外第 相試験（本剤単回投与と 3.6mg デボ製剤 3 回連続投与との比較試験 1、2 ）は、主要評価項目である薬力学的効果（血清テストステロン濃度を去勢域まで低下させること）その他に関して、本剤の単回投与群と 3.6mg デボ製剤 3 回連続投与群のデータが統合され、比較検討がなされている（公表論文 Urology 48: 894-900, 1996）。血清テストステロン濃度に関して評価可能な本剤群（76 例）と 3.6mg デボ製剤群（80 例）の比較では、両群の全例が投与後 28 日以内に去勢域（72ng/dL）に導入され、さらに 12 週間の治療期間中に去勢域を維持できた症例はそれぞれ 68/71 例（95.8%）、70/73 例（95.9%）であり、両群の薬力学的効果は同程度であると考えられた。レトロスペクティブに集計された PSA に関するデータにおいても、投与 12 週後の正常化率は、本剤群 51.9%（28/54 例）、3.6mg デボ製剤群 48.1%（26/54 例）と同程度であった。本剤の国内後期第 相試験における未治療群 20 例と、3.6mg デボ製剤の市販後臨床試験成績とのレトロスペクティブな比較検討においても、本剤と 3.6mg デボ製剤は、投与 28 日以内の去勢域への誘導、維持（12 週間）ができた割合は、本剤群がそれぞれ 100.0%（20/20 例）、100.0%（19/19 例）、3.6mg デボ製剤群がそれぞれ 96.3%（79/82 例）、98.6%（71/72 例）と、同程度の効果を示した。以上により、国内外において、本剤は 3.6mg デボ製剤と同様の有効性が示された。

審査センターは、申請者の回答を了承した。

（4）本剤の有効性の代替マーカーとしてテストステロン抑制を用いることの妥当性について

審査センターは、前立腺癌の内分泌療法において、テストステロンの抑制程度（去勢域の維持）を、有効性の指標である生存期間や無増悪生存期間の代替マーカーとすることの妥当性について、申請者に尋ねた。

申請者は、次のように回答した。

前立腺癌の内分泌療法は、前立腺癌の増殖・進行に促進的に働くアンドロゲンの作用を抑制する内分泌療法であり、除睾術はテストステロンの分泌器官である両側精巣を外科的に摘出することから、“Gold standard”として認知されていた。

除睾術と同等な去勢効果を有する LH-RH アナログの登場で除睾術が選択される機会は減ったものの、LH-RH アナログ治療に対するコンプライアンスの低い場合等、症例によっては現在でも有用な治療法である。実際、除睾術と薬物的去勢による無作為化比較試験により、その有効性は同様であることが確認されている。

国内においては、除睾術と LH-RH アナログであるゾラデックス 3.6 mg デボ製剤、及びエストロゲン剤であるリン酸ジエチルスチルベストロール（DES-P）の 3 群による無作為化比較試験（国内市販後臨床試験： 公表論文は泌尿紀要 34:1853-1864,1988）が実

施され、3群の血清テストステロン濃度の低下と有効性との関係が確認された。この成績は、外科的去勢である除睾術と、薬物的去勢である3.6mg デボ製剤やDES-P投与によって得られる去勢効果（薬力学的効果）や、その結果得られた有効性（抗腫瘍効果）についても同様であることを示した。

海外では、無作為化比較臨床試験（3.6mg デボと除睾術との比較試験：試験番号118630/1501、公表論文はBr J Urol 67:502-508,1991）において、3.6mg デボ製剤の4週毎の連続投与が、除睾術と同様の去勢効果を示すことが確認されただけでなく、有効性として、抗腫瘍効果、治療変更までの期間（Time to treatment failure: TTF）および生存期間の中央値についても、除睾術との間に大きな差がなかった。

本剤については、外国での臨床試験を含めて、エンドポイントとして、「生存期間」が採用された試験は実施されていないが、本剤が3.6mg デボ製剤と同様な薬力学的効果（去勢効果）を有することが既に確認されているため、生存期間や無増悪生存期間に関しても、除睾術や3.6mg デボと同様な成績が得られると考えられた。

以上より、前立腺癌に対する内分泌療法の有効性は、血清テストステロン濃度を代替マーカーとし、去勢域へ抑制されたならば、去勢術施行時と同様の有効性が得られると推定できた。

審査センターは、以上の回答を、専門委員の意見を踏まえて判断したいと考える。

（5）安全性について

審査センターは、本剤と3.6mg デボ製剤の安全性が類似していると判断することの妥当性について、申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

外挿された2件の海外第相試験における本剤の単回投与群と、3.6mg デボ製剤3回連続投与群のデータを統合し、比較検討した結果、有害事象発現率は本剤群61.5%(48/78例)、3.6mg デボ製剤群66.7%(56/84例)、副作用発現率は同じく52.6%(41/78例)、54.8%(46/84例)であり、有害事象および副作用の発現率はともに同程度と考えられた。重篤な副作用は3.6mg デボ製剤群の2例(2.4%)のみであり、副作用のほとんどは重篤でない「ほてり」「女性型乳房」「男性乳房痛」などの薬理学的有害事象であった。フレアアップの発現率は、本剤群5.3%(4/76例)、3.6mg デボ製剤群で8.3%(7/84例)であった。以上の結果より、安全性プロファイルにおいて、本剤と3.6mg デボ製剤の間には、臨床的に大きな差はないと考えられた。

審査センターは、上記の回答を了承した。

（6）審査センターは、海外での市販後調査の結果、本剤と3.6mg デボ製剤とで有害事象・副作用発現のタイミングに違いが見られないか、申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外での市販後調査を含めた安全性データベースの安全性情報（臨床試験や医療従事者からの自発報告を含む）をもとに、対象を両デボ製剤に共通にみられる有害事象である薬理学的作用による事象やフレアアップを選択し、それらの発現時期を幾つかの期間に分けて、期間別の発現件数を考察した。

本剤及び3.6mg デボ製剤初回投与直後は、フレアアップがみられるが、当該事象の殆どは投与開始2週以内に発現しており、その傾向は両製剤間で同様と推察された。薬剤との因果関係が否定されなかった（関連不明や因果関係の評価がないものを含む）アナフィラキシー様反応（蕁麻疹、膨疹、発疹、そう痒、アレルギー反応等を含む）について、発現時期をみると、両デボ製剤共に投与1カ月以内、1カ月以降6カ月以内、あるいは6カ月以上の長期投与においても、これらの反応は発現しており、特に一定の傾向は認められなかった。

その他、

「乳房腫脹」、「乳房圧痛」の発現時期のプロファイルは投与1ヶ月以内、「性欲減退」、「ほてり」は投与1カ月以内、あるいはそれ以降6カ月以内、「インポテンス」の発現時期については明確な傾向は確認できなかったが、「多汗」については1カ月以降6カ月以内の発現が最も多く報告されたこと等の傾向が認められたものの、各々について製剤間で違いは認められなかった。

これらのデータは信頼性の高い臨床試験からの情報ではなく、調査期間や調査時期等にバイ

アスのかかった要素を含むため、検討結果には限界があるものの、本剤と 3.6 mg デボ製剤と有害事象・副作用発現のタイミングには、特に特徴となる違いは認められなかった。

審査センターでは申請者の回答を了承した。

3) 添付文書での情報提供について

【骨密度低下との関係】

最近、前立腺癌治療薬（GnRH 誘導体；LH-RH アゴニストを含む）により、骨密度が減少するとの報告（J Clin Endocrinology Metab 86:2787-2791,2001）があり、本報告と本剤との異同につき、申請者に調査を依頼した。

ゾラデックスを含む LH-RH アゴニストと骨密度との関係には、様々な報告がある。その機序として、LH-RH アゴニストや除勢術によって低テストステロン状態が長期に続くと骨塩量の減少をきたすこと、テストステロン等のアンドロゲンは芳香化を受けてエストロゲンに変換され、低テストステロン状態はエストロゲン低下を引き起こし、この低エストロゲン状態もまた骨塩量の減少をきたすこと、性ホルモンの欠乏による骨吸収促進は、骨に対する直接作用の結果であることが考えられている。公表論文や社内安全性データベースから、LH-RH アゴニストの薬理作用や外科的去勢によるテストステロンの低下が骨塩量の減少を引き起こすことが明らかになった。申請者の調査では、本剤および 3.6mg デボ製剤の骨塩量減少および骨粗鬆症に関連する 12 件の報告中、実際に骨塩量が測定されたと確認できた報告は 3 件であった。

申請者は審査の時点で既に当該情報を入手しており、審査センターは、添付文書に記載した上で、注意喚起を促すことで了承した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合書面調査結果に対する審査センターの判断

審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、

前立腺癌患者に対し、本剤投与により従来製剤と比して同様の薬力学的効果が認められ、抗腫瘍効果についても奏効率に大きな違いがないと考えられること

従来製剤と本剤との比較において、安全性プロファイルの違い、および新たに問題となる有害事象は認められないこと

との申請者の主張を妥当であると判断した。

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

審査報告(2)

平成 13 年 11 月 6 日作成

[販売名] ゾラデックス LA10.8mg デボ
[一般名] 酢酸ゴセリン
[申請者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 12 年 10 月 31 日(製剤の輸入承認申請)

1. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

規格・安定性に関する資料について

類縁物質に関して、類縁物質の量を一律に「%以下」としたことについて、規格値は実測値に基づき設定されるべきであり、%という高いレベルでの一律の規格では、ほとんど検出されないものまで%のレベルまで許容されてしまうことから、審査センターは再度実測値を基に個々の規格値を設定するよう求めた。これに対し、申請者は実測値を踏まえそれぞれの規格値を改めたことから、審査センターはこれを了承した。

吸収・分布・代謝・排泄に関する資料について

肝障害患者においては C_{max} が増加することが確認されているが、国内初期第 相試験において本薬の水溶製剤を 500 μ g/日の用量まで 12 週間連日皮下投与しても安全性上問題がないと判断されたことから臨床特に関心となる変化が生じる可能性は低いと結論した申請者の回答について、初期の大量放出の後、徐々に放出される本剤と本薬の水溶製剤は性質が異なり、水溶製剤の結果より安全性に問題がないと言い切れるか疑問であるとの意見が専門委員より出された。審査センターは平成 12 年 12 月 27 日付医薬発第 1324 号通知に基づく再審査に係わる市販後調査の見直しも勘案し、肝障害患者での安全性及び使用成績調査の実施を予定している腎障害患者での安全性の両者について、特別調査を実施することの検討を申請者に求めた。申請者は当該特別調査を実施することについて了解した。

臨床に関する資料について

1) 臨床データパッケージ評価の妥当性について

本邦における本剤の臨床試験に登録された 40 例のうち、未治療の前立腺癌患者(新鮮例)への投与は 20 例と少ないものの、申請にあたって提出された既承認の 3.6mg デボ製剤による国内市販後臨床試験及び海外の 10.8mg デボ製剤単回投与と 3.6mg デボ製剤 3 回連続投与による第 相比較試験(2 試験)を共に評価することにより、本邦における本剤の評価は可能と審査センターが判断したことについて、専門協議においてその妥当性が議論された。

本剤(10.8mg デボ製剤)の薬物動態及び薬力学的効果(血清テストステロン濃度抑制)について、採血時期が異なるなど国内外の比較を厳密に行うにあたって不十分な点があった。また、日本における本剤の新鮮例への投与経験が少ないという問題点もあった。しかしながら、海外第 相試験において 10.8mg デボ製剤と 3.6mg デボ製剤の直接比較が行われていること、3.6mg デボ製剤については国内外で薬力学的効果(血清テストステロン濃度抑制)が同様であることが示されていること、厳密な評価には限界があるものの国内外で 10.8mg デボ製剤の薬力学的効果(血清テストステロン濃度抑制)も同様といえること等から審査センターの判断は専門委員に支持された。

2) 代替マーカーの妥当性について

本剤の有効性の代替マーカーとして用いられた血清テストステロン濃度抑制については、除勢で達成される去勢効果の指標であるテストステロン抑制が有効性を評価する上で適切な代替マーカーであり、将来的にも代替マーカーとして有効な指標であると考えられるとの意見が

専門委員より出された。

3) 血清テストステロン濃度の国内と海外のデータの比較

審査センターは、本剤投与後の血清テストステロン濃度について、国内と海外のデータを比較することを申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

海外第 相試験と国内第 相試験の新鮮例の血清テストステロン濃度の推移を 12 週間比較した。採血時期の違いがあったため、国内試験で認められた投与開始 3 日後の一過性の上昇が海外試験で認められていないが、4~12 週、12 週以降の平均血清テストステロン濃度は去勢域上限より低い約 20ng/dL で推移している。これらから、前立腺癌患者における投与後の血清テストステロン濃度について、国内と海外のデータは類似していると判断した。

審査センターは、以上の回答を妥当としたが、採血時期が異なることから詳細な考察は行えないと考えている。

4) 新鮮例に対する本剤投与の可否について

国内第 相試験における新鮮例で、一部の副作用の発現が 3.6mg デボ製剤から 10.8mg デボ製剤へのスイッチ例（既治療例）よりも多くみられているため、審査センターは、新鮮例への投与に関して添付文書での注意喚起の必要性を検討するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

国内第 相試験において、新鮮例で副作用発現が多かったのは、主として臨床検査値異常変動が多かったためである。この理由として以下の点が挙げられる。

治験薬投与開始前に異常値を呈していた症例が本剤投与後にさらなる異常値を呈した場合、治験担当医の判断により有害事象と取り扱われない場合があること（治験実施計画書の定義による）

新鮮例では、わずかな異常変動であっても観察期間が短いことから のケースとならず有害事象として集計される場合があると想定されること

新鮮例で最終的に副作用として集計された臨床検査値異常変動は「関連有るかもしれない」あるいは「関連不明」と判定されたものが多く、これらは観察期の情報が少ないことから因果関係を明確に判定できなかった可能性があることと推察されること

しかしながら、以上は推察の域を出ないため、添付文書の「臨床成績」中に事実関係の記載を行うこととする。

審査センターは、本剤を新たに投与開始する場合には初回は 3.6mg デボ製剤を投与し、忍容性などを確認後 10.8mg デボ製剤に切り替えることが望ましいと考えるものの、申請者からの回答を踏まえ、新鮮例で臨床検査値異常変動の副作用（有害事象）発現が多かった点について添付文書上で情報提供をした上で使用方法に関しては臨床現場の判断に任せることが妥当と判断した。

5) 投与間隔が安全性に与える影響について

審査センターは、臨床現場の事情等から 12 週間未満の投与間隔で反復投与された場合の安全性について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本剤投与後の血清中ゴセレリン濃度の推移は投与 8 週以降ほぼ変化がなく、ゴセレリンの安全域が広いこと、および C_{min} のわずかな増加が臨床上影響を与えることはないことから、投与 10 週以降であれば、12 週間未満の投与間隔で投与が行われた場合であっても薬物動態的に安全性に影響を与えることは少ないと考えられる。また、海外第 相試験において、4 回の連続投与中、1 回のみではあるものの投与間隔が 12 週間未満であった症例は 9 例確認されており（最短 5 4 日）この症例において有害事象の発現状況に特に変化は認められなかった。さらに、社内安全性データベース上（ 年 月時点有害事象報告件数 5981 件）に通常より短い投与間隔で投与された症例が 6 例（うち 1 例は過剰投与）存在した（最短 4 週）が、特に安全性に問題はなかった。

以上から、12 週未満の投与間隔で反復投与された場合でも、薬剤の蓄積性に関する本剤の安全性に問題はなく、注意喚起は必要ないと考える。

以上の回答について審査センターは、12 週未満投与間隔での本剤の反復投与の有効性・安全性に関する十分なデータが得られていないものの、薬物動態試験で 10~13 週は血中濃度が安定していること、少数ではあるが海外における臨床試験成績及び市販後の使用経験から、当該投与について臨床上大きな安全性上の問題をもたらさないと判断した。

6) 血清テストステロン濃度が去勢域を逸脱した症例の予後について

臨床試験において、血清テストステロン濃度が去勢域を逸脱した症例について背景と予後をまとめ、考察するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

本剤あるいは 3.6mg デボ製剤が投与された臨床試験（国内第 相試験、海外第 相試験、海外第 b 相試験）において血清テストステロン濃度が去勢域（臨床試験時には海外と国内で去勢域の定義が異なるが、ここでは海外臨床試験で採用された 72ng/dL を去勢域の上限値とした場合）を逸脱した症例は、投与後 12 週までに 164 例中 6 例（3.7%）、12 週以降最長 65 週までの長期投与中に 207 例中 7 例（3.4%）であった。しかし、去勢域からの逸脱は一時的なもので、投与後 12 週までに去勢域を逸脱した 6 症例中 5 例、12 週以降最長 65 週までの長期投与中に去勢域を逸脱した 7 症例中 5 例が逸脱後の最初の測定では再度去勢域に抑制されていた。また、これらの試験期間中に去勢域を維持できなかった全 12 症例の人口統計学的特性や抗腫瘍効果に一定の傾向はみられなかった。さらに、去勢域の上限を 72ng/dL ではなく 50ng/dL として海外第 相試験を評価したところ、去勢域逸脱例は 21 例、去勢域非逸脱例は 139 例となった。これらの去勢域逸脱例及び去勢域非逸脱例の再燃までの期間（中央値）はそれぞれ 1008 日及び 1088 日、生存期間（中央値）はそれぞれ 1305 日及び 1548 日、死亡数（前立腺癌死+その他の病死）はそれぞれ 11 例（9 例+2 例）及び 72 例（44 例+23 例）で、いずれも大きな差はなかった。また、3.6mg デボ製剤が投与された国内市販後臨床試験において、血清テストステロン濃度は試験開始 12 週までは頻回に測定していたものの、12 週以降は 1 年毎の実施であったことから、その結果の解釈には限界があるものの、12 週後では 87 例（再燃+非再燃）のうち、非再燃例（76 例）のうちの 1 例に血清テストステロン濃度の一時的な上昇（最高 243ng/dL）が認められ、また 1 年後では 66 例（再燃+非再燃）のうち、再燃例（18 例）のうちの 1 例に血清テストステロン濃度の一時的な上昇（最高 84.2ng/dL）が認められた。しかし、2、3、4 年後では血清テストステロン濃度上昇が認められた症例は 0 例（2 年後の非再燃例 24 例、再燃例 22 例、3 年後の非再燃例 15 例、再燃例 7 例、4 年後の非再燃例 12 例、再燃例 1 例）であった。従って、前立腺癌の再燃は、血清テストステロン濃度の一時的な上昇や去勢レベルの違いによるものではないと考えられた。

以上から、血清テストステロン濃度の一時的な上昇が、有効性や予後に悪影響を与えることはないと考えた。なお、市販後調査において、長期投与症例に対して PSA 及び血清テストステロン濃度を測定する特別調査を計画している。

審査センターは、以上の申請者の回答を妥当と判断した。

2. 総合評価

審査センターは、提出された申請内容について、「用法・用量」を「通常、成人には本剤 1 筒（ゴセレリンとして 10.8mg 含有）を前腹部に 12~13 週ごとに 1 回皮下投与する。」として、本剤を承認して差し支えないと判断した。