目　次

イ　起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等 1

1. **はじめに** 1

2. **前立腺癌の治療** 2
   (1) **前立腺癌の背景** 2
   (2) **前立腺癌の治療** 3
      1) **内分泌療法** 3
   (3) **ゾラデックス** LA 10.8 mg **デポの特徴及び有用性** 5
      1) 3.6 mg **デポの特徴** 5
      2) 10.8 mg **デポの特徴** 5
      3) **欧米における状況** 5
      4) **国内における現況と今後の予測** 6

3. **ゾラデックス** LA10.8 MG **デポの開発経緯** 7
   (1) 3.6 mg **デポの開発** 7
   (2) **海外における** 10.8 mg **デポの開発** 7
      1) **製剤設計** 7
      2) **投与間隔に関する検討** 8
   (3) **国内における** 10.8 mg **デポの開発** 8
   (4) **外国データ及び国内既存データの利用** 9
   (5) **ゾラデックス** LA 10.8 mg **デポとゾラデックス** 3.6 mg **デポの比較** 11
      1) **国内データによる比較** 11
      2) **外国データによる比較** 12
      3) **結論** 13
   (6) 10.8 mg **デポの投与間隔に関する臨床試験** 13
   (7) **民族差についての検証** 15
      1) **ゾラデックス** 3.6 mg **デポにおける民族差** 15
      2) **ゾラデックス** LA10.8 mg **デポにおける国内外の類似性** 16
      3) **結論** 17
   (8) **総合結論** 17

4. **特許状況** 18

5. **外国における使用状況** 18
   (1) **許認可状況** 18
   (2) **主要国の添付文書** 20

6. **同種同効品一覧表** 21

略語一覧表

略語	略語内容
ACTH	Adrenocorticotrophic Hormone 副腎皮質刺激ホルモン
Cmax	Maximum Serum Concentration 最高血清中薬物濃度
Cmin	Minimum Serum Concentration 最小血清中薬物濃度 投与期間終了時（次回の薬剤投与がある場合、投与前を示す）におけるトラフ血清中薬物濃度（本概要中では次回の薬剤投与がない場合でもトラフ濃度と呼ぶ）
CMA	Chlormadinone Acetate 酢酸クロルマジノン
CRF	Corticotrophin Releasing Factor 副腎皮質刺激ホルモン放出因子
DES-P	Diethylstilboestrol Diphosphate リン酸ジエチルスチルベストロール
FSH	Follicle-stimulating Hormone 卵胞刺激ホルモン
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 日本・米国・EU（欧州連合）三極新医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議
LH	Luteinizing Hormone 黄体形成ホルモン
LH-RH	Luteinizing Hormone-releasing Hormone 黄体形成ホルモン放出ホルモン
MAB	Maximal Androgen Blockade
PLGA	乳酸グリコール酸共重合体
PLGA1:1	ラクチドとグリコリドの割合が1:1の乳酸グリコール酸共重合体 ゾラデックス3.6 mgデポに用いられている基剤
PLGA95:5	ラクチドとグリコリドの割合が95:5の乳酸グリコール酸共重合体 ゾラデックスLA10.8 mgデポに用いられている基剤
PR	Partial Response 部分効果（有効）
PSA	Prostate Specific Antigen 前立腺特異抗原
QOL	Quality of Life 生活の質
Tmax	Time to Maximum Serum Concentration 最高血清中濃度到達時間
医薬品機構	医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構

イ起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

1.はじめに

今回承認申請するゾラデックスLA 10.8 mgデポ（以下、10.8 mgデポ若しくは本剤）は、既承認の「ゾラデックス3.6 mgデポ」（以下、3.6 mgデポ）の作用持続期間を延長させた徐放性製剤である。本剤は、3.6 mgデポに含有されている3倍量の有効成分（ゴセレリンとして10.8 mg）を少なくとも12週間にわたって放出するよう設計されており、その用法・用量の設定は既に確立された3.6 mgデポの用法・用量（3.6 mg / 4週）に基づいている。

本剤の有効成分である酢酸ゴセレリンは、英国ICI社（現アストラゼネカ社）で発見・開発された、強力なLH-RHアゴニスト作用を示す薬物である。本剤投与後、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し、前立腺癌や乳癌のような性ホルモン依存性で内分泌療法が有効である疾患に効果を示す。酢酸ゴセレリンは、当初3.6 mgデポ製剤として開発され、本邦においては前立腺癌の適応で1991年（平成3年）6月28日に、閉経前乳癌の適応では1994年（平成6年）1月19日に承認を受けた。前立腺癌の適応については　　年 月に再審査申請が行われ、　　年　　月　　である。また、婦人科系疾患に対する効果も有し、子宮内膜症を適応としたゾラデックス1.8 mgデポが2000年（平成12年）7月3日に承認を受けた。

10.8 mgデポ及び3.6 mgデポとも乳酸グリコール酸共重合体を基剤とした徐放性製剤であるが、今回申請する10.8 mgデポは、

作用持続期間をより長くしたものである。両製剤の比較を表イ- 1に示す。

表イ- 1 10.8 mg デポと既承認品 3.6 mg デポの比較

販売名 / 販売予定名	ゾラデックスLA 10.8 mgデポ	ゾラデックス3.6 mgデポ
組成・含量（1筒中）	ゴセレリン10.8 mg （酢酸ゴセレリンとして11.3mg）	ゴセレリン3.6 mg （酢酸ゴセレリンとして3.8mg）
基剤	乳酸グリコール酸共重合体（95:5） 低分子量（10～14 kDa）と高分子量（20～30 kDa）を75:25の配合比で含む	乳酸グリコール酸共重合体（1:1） 分子量17～24 kDa
性状	白色～淡黄褐色の円柱状の固形物 （直径約1.5 mm、重量約0.036 g）	淡黄褐色の円柱状の固形物 （直径約1.2 mm、重量約0.018 g）
注射針サイズ	14ゲージ	16ゲージ
効能又は効果	前立腺癌	前立腺癌 閉経前乳癌
用法及び用量	通常、成人には本剤1筒（ゴセレリンとして10.8 mg含有）を前腹部に12～13週ごとに1回皮下投与する。	通常、成人には本剤1筒（ゴセレリンとして3.6 mg含有）を前腹部に4週（28日）ごとに1回皮下投与する。

10.8 mgデポは、外国においては「前立腺癌」の適用で1995年にスウェーデンで初めて承認されて以来、英国・米国など76カ国で既に承認されている（2001年10月現在）。乳癌を適応とした本剤の開

発については、外国でパイロットの臨床試験を実施したが、進行乳癌において、本剤投与によりエストラジオールの抑制が12週間を通して維持されたという確証が得られなかった。しかし、この試験は小規模な無対照試験であるため、本試験結果をもって10.8 mgデポの乳癌に対する評価を行うには充分とはいえず、したがって、現在も更に調査を行っている段階である。

本承認申請は、本剤及び3.6 mgデポの前立腺癌を対象として外国で実施された臨床試験データが豊富にあること、並びに、平成10年8月11日付の通知により外国臨床試験データの取扱いが明示されたことを受けて、外国の臨床試験データを臨床パッケージの一部として行うものである。

なお、本剤は専用の医薬品注入器に充填されており、医薬品注入器については別途医療用具として申請し、平成13年8月7日に承認を取得している。

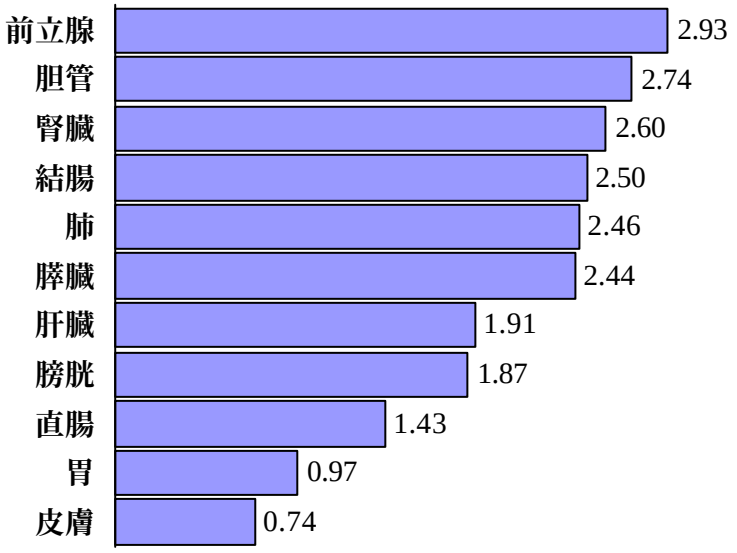
2.前立腺癌の治療

(1)前立腺癌の背景

国内における前立腺癌の死亡数は、1995年には5,399例で癌部位別の死亡数の12位であり、肺癌や肝臓癌などに比べれば少ないが、1975年から1995年の20年間で死亡数は4.26倍に増加している。人口動態統計に基づいた癌死亡の将来予測によれば、死亡数・率ともに2015年まで引き続き上昇し、1995年の実測死亡数に対する2015年の予測死亡数は2.93倍となり、図イ- 1に示すように死亡率の上昇度が最も高くなると予測されている[1]。

日本人の前立腺癌の発症率は欧米人に比べてまだ低いが、発癌や進展過程の各段階に関与している因子と人種間差の関係については更なる研究が待たれる[2]。

前立腺癌発症のリスク因子として脂肪の摂取が認められており[3]、日本人における前立腺癌発症率の増加には、食事も含めた生活習慣の欧米化も関与していると考えられている[4]。また、前立腺癌患者急増の原因は、前立腺癌の絶対数が増えつつあるだけでなく、診断がされやすくなったことも一因といえる。1990 年代に導入された前立腺腫瘍マーカーである前立腺特異抗原（以下、PSA と略）の測定や集団検診の普及などにより、より低年齢で、また、より早期に発見される傾向にある[5、6]。



図イ- 1 日本男性の主な癌死亡率の上昇度[1]
* 数字は 1995 年を 1 とした場合の 2015 年の予測値

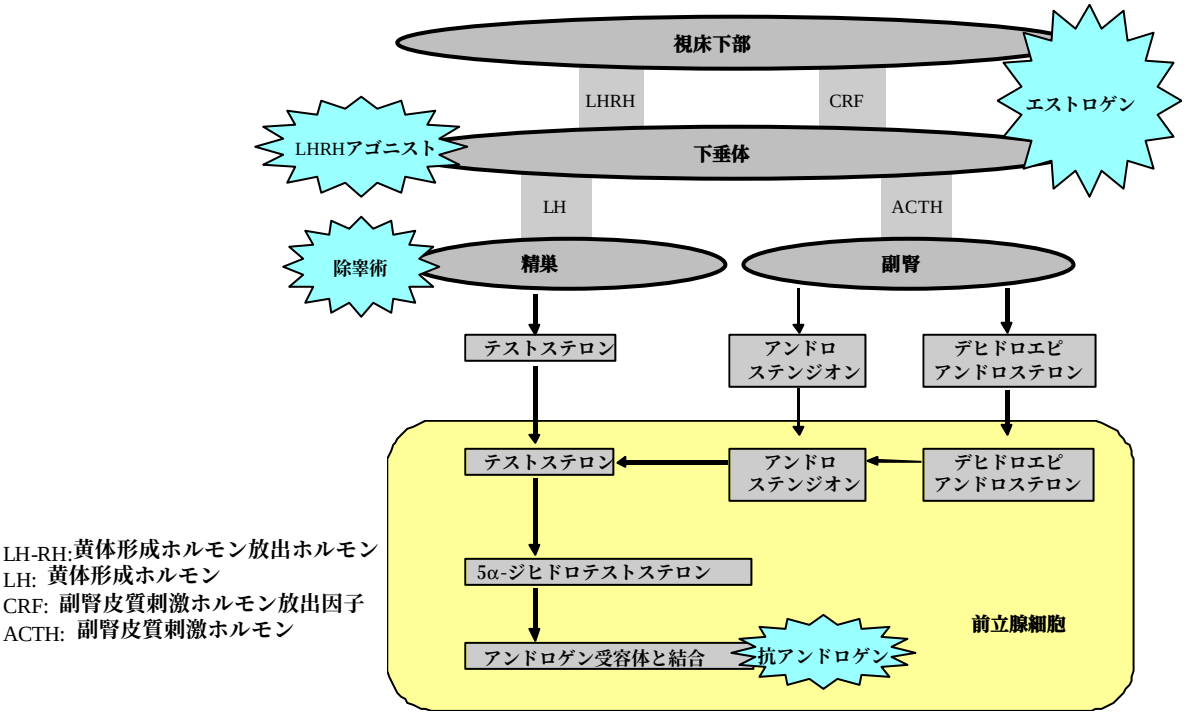
(2)前立腺癌の治療

治療法の選択は、患者の年齢や病期、一般状態、治療によって患者の日常生活がどう変わるかなどを考慮して行われるが、前立腺に限局した癌に対しては、前立腺全摘除術や放射線療法の根治療法が単独で用いられることが多い。しかし、局所進展癌に対しては、これら局所根治療法のみでは満足できる治療成績は得られないことから、放射線療法あるいは前立腺摘除術に内分泌療法を組み合わせた治療が行われている。一方、転移癌においては内分泌療法が治療の第一選択とされている[5、7]。

1）内分泌療法

図イ- 2にアンドロゲンの産生と前立腺細胞内における代謝及び内分泌療法の作用点を[8]、表イ- 2には各内分泌療法の特徴を示す[6、9、10、11、12、13]。図イ- 2に示すとおり、精巣由来のアンドロゲン及び副腎由来のアンドロゲンは、それぞれ異なった系統で制御を受けている。テストステロンの大部分は精巣から分泌され、視床下部からの黄体形成ホルモン放出ホルモン（以下、LH-RHと略）及び下垂体からの黄体形成ホルモン（以下、LHと略）によって調節されている。また、精巣からの分泌量よりも少量であるが、副腎からもテストステロンは分泌されている。副腎性アンドロゲンは視床下部からの副腎皮質刺激ホルモン放出因子（以下、CRFと略）及び下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン（以下、ACTHと略）による調節を受けている。更に、前立腺細胞内でアンドロゲンは活性型の5α-ジヒドロテストステロンに代謝され、アンドロゲン受容体に結合することによってアンドロゲン作用を司る遺伝子を活性化する。

前立腺癌に対する内分泌療法の目的は、テストステロンの分泌に関与する視床下部－下垂体－性腺系、若しくは、前立腺癌細胞内での遺伝子活性化に至るまでの経路のいずれかを修飾あるいは阻害することである。



図イ- 2　アンドロゲンの産生・代謝と内分泌療法の作用点[8] p.44 より抜粋、一部改変

表イ- 2　各内分泌療法の特徴 [6、9、10、11、12、13]

内分泌療法 （代表的製剤）	作用機序	長所	短所
除睾術	精巣由来のアンドロゲン除去*（生産臓器の摘出）	安価 手術 1 回で終了	男性の象徴喪失による精神的苦痛 インポテンス 性欲減退 ホットフラッシュ
エストロゲン剤 (ホスフェストロール、エチニルエストラジオール)	ネガティブフィードバックによるテストステロン低下*	作用強力 癌細胞への直接効果	心血管系障害 インポテンス 性欲減退 女性化乳房 継続的治療が必要
LH-RH アゴニスト (酢酸ゴセレリン、酢酸リュープロレリン)	下垂体 LH-RH 受容体のダウンレギュレーションによるテストステロン低下*	薬物学的去勢術であり可逆的	フレアーアップ インポテンス 性欲減退 ホットフラッシュ 継続的治療が必要
抗アンドロゲン剤	前立腺内でアンドロゲン受容体結合を阻害	副腎由来のアンドロゲンも抑制	継続的治療が必要
(a) ステロイド性 (酢酸クロルマジノン)	ネガティブフィードバックによるテストステロン低下	エストロゲン剤に比して副作用少ない 心血管系障害なし	インポテンス 性欲減退 女性化乳房
(b) 非ステロイド性 (フルタミド、ビカルタミド)	ネガティブフィードバックによるテストステロン低下がない	インポテンス（軽度）	フルタミド： 肝障害、女性化乳房、下痢 ビカルタミド： 女性化乳房

*　副腎由来のアンドロゲン分泌は保持される。

① LH-RHアゴニスト[4、7、14]

根治的手術の適応とならない進行前立腺癌には内分泌療法が行われる。なかでもLH-RHアゴニストは製剤の工夫により4週ごとの投与で去勢状態が維持され、また従来のエストロゲン剤と比較して心血管系障害の副作用がほとんどみられないことや、外科的去勢術（除睾術）で精巣を失うことに対する患者の心理的負担が少ないことから、内分泌療法の第1選択薬として用いられている。

LH-RHアゴニストを投与すると、一時的にLH及びテストステロンの上昇が認められるが、続いてLH-RH受容体のダウンレギュレーションとLH分泌の著しい減少を引き起こし、血清中テストステロンを去勢域に低下させる。一過性のLH及びテストステロンの上昇により病状が増悪するフレアーアップ現象がみられることがあるが、治療開始時に抗アンドロゲン剤等を短期間投与することでフレアーアップを回避することが可能である。

② 抗アンドロゲン剤[4、6、8]

抗アンドロゲン剤は、アンドロゲン作用組織中でアンドロゲン受容体に結合することにより、アンドロゲンの活性体である5α-ジヒドロテストステロンやテストステロンをブロックする。抗アンドロ

ゲン剤はアゴニスト活性を持たず、競合的にアンタゴニストとして作用し、アンドロゲンによって促進される細胞分化・増殖を阻害する。
ステロイド性抗アンドロゲン剤：前立腺における抗アンドロゲン作用の他に、プロゲステロン活性により中枢でのゴナドトロピンの分泌、及び性欲を抑制する作用もあわせもつ。
非ステロイド性抗アンドロゲン剤：テストステロンや5α-ジヒドロテストステロン等のアンドロゲンのアンドロゲン受容体への結合を阻害することによって抗アンドロゲン作用を発揮する。しかし同時に、視床下部や下垂体中の受容体にも結合しテストステロンのネガティブ・フィードバック機構をブロックするため、LHは若干増加し、結果的に精巣からのテストステロン分泌を増加させる。

③ MAB（Maximal Androgen Blockade）療法[4、7、14]

MABは、LH-RHアゴニスト若しくは外科的去勢術（除睾術）で精巣由来のテストステロンを抑制し、更に、抗アンドロゲン剤で副腎由来のテストステロンをも抑制して完全にアンドロゲンを遮断しようとする治療法である。

(3)ゾラデックス LA 10.8 mg デポの特徴及び有用性

1) 3.6 mg デポの特徴

前立腺癌は、多くがアンドロゲン依存的に増殖するため、内分泌療法が有効であり、過去にはエストロゲン剤の投与や除睾術が中心に行われてきた。しかし、エストロゲン剤には心血管障害を中心とした重篤な副作用があるため、現在ではエストロゲン剤を第1選択薬として使用することはほとんどない[13]。また、除睾術には、身体的苦痛の他に外科的な去勢に対する精神的苦痛を伴うという問題を抱えていた。 これに対し、ゾラデックス3.6 mgデポを初めとする既存のLH-RHアゴニストは、4週に1回の投与という簡便さでコンプライアンスが高く、テストステロンを去勢域に抑制・維持し、安全性にも優れていることから、また、除睾術の精神的苦痛を回避できる側面からも普及してきた[13]。

患者の受け入れも良く、海外においては前立腺癌患者の78～86%が除睾術よりもゾラデックス3.6 mgデポによる治療を選択したという報告がある[13]。また、3.6 mgデポは、前立腺全摘除術や放射線療法の術前・術後補助療法にも使用されており、放射線療法単独または前立腺全摘除術単独よりも3.6 mgデポを術後補助療法として併用した方が生存期間において良好な結果をもたらしたという報告もある[15、16]。

2) 10.8 mg デポの特徴

3.6 mgデポと比較した場合の10.8 mgデポの特長は、投与間隔が長いため（3カ月ごと）投与頻度が少なくなることである。これにより、患者にも医療従事者にも利便性がもたらされる。10.8 mgデポの有効性や副作用プロファイルは、3.6 mgデポと同様である。

形状的な特徴としては、注射針の太さが3.6 mgデポでは16ゲージであるのに対して、10.8 mgデポでは14ゲージであることが挙げられる。

3) 欧米における状況

既に 10.8 mg デポが使用されている欧米では、近年、前立腺癌はより早期に診断・発見される傾向にあり、そのため患者は内分泌療法を長期間受けることになる。前立腺癌の病状管理は、定期的にPSA をモニターすることで行われているが、このモニタリング間隔は、病期によって異なるものの一

般的には3〜6カ月ごとである。10.8 mgデポの投与間隔は3カ月ごとであり、モニタリングの間隔と一致するため、患者や医療従事者にとって好都合である。また、3.6 mgデポよりも投与間隔が長くなることで投与回数が減少するため、治療に要するコストを抑制することが可能である。

10.8 mgデポが既に普及している国々では、国により差はあるものの、患者は3.6 mgデポよりも10.8 mgデポを選択する傾向があることを示唆する報告もある[17]。

4) 国内における現況と今後の予測

現在、国内の前立腺癌患者の診療形態は、ほとんどが「外来」による通院診療であり、「入院」はごくわずかである。

このような状況下で、3.6 mgデポは、早期の前立腺癌患者から臨床病期C又はDの進行前立腺癌患者まで幅広く使用されている。一般には、初回投与から治療効果が臨床的に現れるまで2週間以上を要し、治療開始直後は、フレアー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回の通院が必要とされている。

3.6 mgデポに加えて今後10.8 mgデポが使用可能となった場合、投与の選択肢が広がると考えられる。即ち、患者の状態や希望に応じて3.6 mgデポから10.8 mgデポへ切り替えることも可能であるし、初回から10.8 mgデポを投与することも可能となる。また、臨床効果が発現し順調に経過した患者に対しては、10.8 mgデポ投与により観察期間を3カ月に1回に延長する可能性も考えられる。国内においても前立腺癌は早期に発見される傾向にあることから、治療は長期にわたることが考えられるが、長期治療に10.8 mgデポを組込むことにより、患者及び医療関係者には以下のような利益がもたらされると考えられる。

- 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。
- 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。
- 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。
- 癌治療の中心的役割を担う大学病院など特定機能病院への来院回数を減少させることができ、特定機能病院の業務軽減とコスト抑制に貢献できる。
- 3カ月に1回の投与スケジュールに併せて定期観察を特定機能病院で行い、そのフォローを患者在住の地域病院(開業医などのかかりつけ医)で行うという治療スタイルの可能性も考えられ、このことは、患者を中心にした地域医療と特定機能病院の協力体制を構築することにつながる。

自社で行った医療従事者へのインタビューをふまえると、投与間隔が3カ月に1回と延長されることは、離島や病院から遠隔地に居住している、あるいは寝たきりや家族の付き添いが必要といった理由で通院が容易でない患者や、病状が安定しており通常の社会生活を望む患者、より少ない投与回数を希望する患者にとって有益であると考えられる。

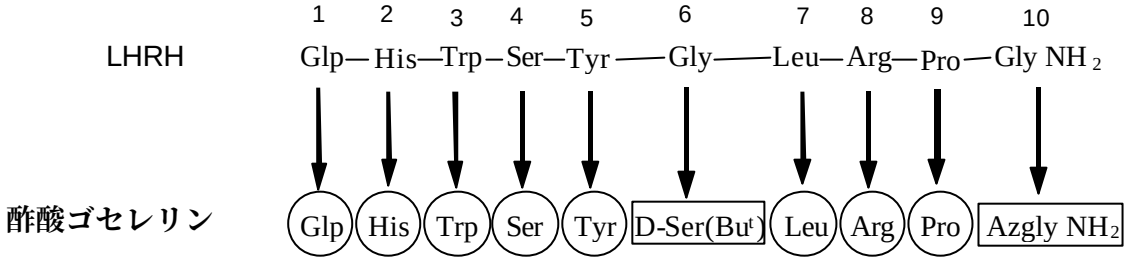
このように、既存の3.6 mgデポに投与間隔のより長い10.8 mgデポが加わることにより、患者の生活環境やライフスタイルに合わせた治療の選択肢が広がり、患者・医療従事者双方の利益につながるものと考えられる。

3.ゾラデックス LA10.8 ㎎ デポの開発経緯

(1)3.6 ㎎ デポの開発

酢酸ゴセレリンは、　　年に英国ICI社（現アストラゼネカ社）で合成されたLH-RHアゴニストである（図イ- 3）。当初は水溶液の注射剤や点鼻剤が試されたが、いずれも血中での消失半減期が短く、LH-RH作用を維持するための投与管理が困難であったため、臨床応用には至らなかった。その後、徐放剤（デポ剤）が試され、より簡便な投与法で安定した効果を保つような剤型及び有効成分の放出プロファイルが検討された。こうして改良された徐放剤は、適切に性腺の抑制を可能とする報告が示された[18、19]。更なる前臨床試験を経て、臨床的な使用に耐える4週（28日）ごとに1回1剤の皮下への埋め込み式徐放剤が開発された。有効成分のゴセレリンを4週間以上持続的に放出するデポ剤として3.6 mgが臨床至適用量であることが海外及び国内で確認され、前立腺癌の内分泌療法として有用であることが各種臨床試験で認められた

。国内では「ゾラデックス3.6 mgデポ」として1991年に前立腺癌の効能効果で承認を取得し、広く医療に供されている。



図イ- 3　LH-RH と酢酸ゴセレリンのアミノ酸配列

(2)海外における 10.8 ㎎ デポの開発

1) 製剤設計

その後、海外では酢酸ゴセレリンの効果持続期間を更に延長させるための製剤開発が行われた。海外では一般に前立腺癌患者の観察を3～6カ月ごとに行っており、1カ月ごとの投与を必要とする3.6 mgデポよりも、この観察間隔に併せて3カ月ごとの投与で済む製剤の方が患者や医療従事者の利便性につながると考えられたからである。また、前立腺癌はより早期に診断、発見される傾向にあり、そのため患者は長期の治療を受けることになる。長期持続型製剤では投与回数が従来の3.6 mgデポよりも減少するため、患者のライフスタイルを保ち、医療従事者側においても投与に必要な人材や薬の保管スペース、費用などが節約できる。

そこで、有効性と安全性は3.6 mgデポと同様で、しかも効果の持続期間を更に延長させた製剤設計が目標とされた　　。酢酸ゴセレリンの至適用量は3.6 mgデポ承認申請時に確認されていたことから、1製剤中の有効成分の含量を3.6 mgデポ（4週間）の3倍量である10.8 mgとし、投与後少なくとも12週間以上効果が持続するような製剤の設計に重点を置いた開発が行われた。

まず、基剤「乳酸グリコール酸共重合体」の各成分についてその重合比率を検討した。その結果、有効成分を少なくとも12週間にわたって放出するような最適条件として、ラクチド対グリコリドの割合は95:5とされた。また共重合体の分子量については、広い分子量幅を持つ1種類を用いるよりも低分子量と高分子量の2種類の共重合体を75:25の割合で混合することで有効成分の初期の高い溶出を避けられることが確認された。更に、ラットを用いて有効成分の生物学的効果の持続性を評価し、低分子量及び高分子量の最適条件を絞り込んだ。そしてこれらの候補製剤を用いてヒトでの薬力学的効果を評価した結果、各分子量幅の最適条件は低分子量10～14 kDa、高分子量20～30 kDaとされた。

こうして製剤設計された10.8 mgデポの基剤つまり乳酸グリコール酸共重合体(95:5)（以下、PLGA 95:5）は、以下の点が既承認の3.6 mgデポで使用されている乳酸グリコール酸共重合体(1:1)（以下、PLGA 1:1）と同様であると考えられた。つまり、(a) 原料のラクチドとグリコリドの割合及び分子量が異なること以外は、 PLGA 1:1と高分子量PLGA 95:5の製造工程は同じである。(b) 両者は、物理化学的性質（溶解性・形状）が類似している。(c) 両者の化学構造が同様であることが^{13}C-NMRにより確認されている。(d) PLGA95:5の規格は、溶状、平均分子量、グリコリド比及びグリコリドブロックの長さ以外は、PLGA1:1と同じである。

乳酸グリコール酸共重合体（以下、PLGA）は、重合比や分子量の違いに関係なく生体内で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るが、この2つの成分はもともと動植物の組織中に存在するもので、体内酵素により最終的にはH_2OとCO_2に代謝されることが知られている。それらの分解生成物の安全性が確認されているため、ラクチドとグリコリドの様々な重合比をもつ共重合体が、安全に広く医療現場で使用されている。また、3.6 mgデポあるいは10.8 mgデポ使用時のPLGAまたはラクチド・グリコリド各々の曝露量を1日あたりに換算すると、10.8 mgデポ使用時では3.6 mgデポ使用時と同等またはそれ以下となった。以上のことから、重合比の差異が安全性に与える影響は少なく、PLGA95:5について新たな毒性試験を実施する必要はないと考えた（ニ項参照）。

このような経緯で開発された 10.8 mg デポは、外国で実施された 3.6 mg デポを対照とした非盲検無作為化比較臨床試験によって、その薬力学的有効性と安全性が 3.6 mg デポを 4 週ごとに 3 回投与した場合と同様であることが確認された[20]（ト項Ⅰ.1.(3)、Ⅰ.1.(4)参照）。

2）投与間隔に関する検討

海外では、臨床医の多くが前立腺癌患者の観察を 3 カ月ごとに行っているため、10.8 mg デポの投与間隔を 12 週とすることは、必ずしも全ての患者や臨床医の希望に適応しているわけではなかった。そこで、柔軟かつより適切な投与計画を提供するため、10.8 mg デポの 13 週ごと投与時における薬力学的効果を確認する第Ⅲb 相臨床試験を実施した。この試験において、投与 12 週後と 13 週後の薬力学的効果には統計学的有意差のないことが認められた（ト項Ⅰ.1.(6)）。

(3)国内における 10.8 ㎎ デポの開発

国内では　　年に10.8 mgデポの開発を開始したが、当時、既に3.6 mgデポが国内外で使用されており、その有効成分である酢酸ゴセレリンの有効性と安全性は認知されていた。また、10.8 mgデポについては外国で承認申請のために実施された無作為化比較臨床試験データがあり、この時期には、ICH E5「外国臨床データ受け入れにおける人種的要因」ガイドラインが　　の段階にあった。

外国では、既承認の3.6 mgデポ（4週間）の3倍量である10.8 mgを3カ月持続型製剤の有効成分の用

量としたが、国内における本剤（10.8 mgデポ）の用量については、3.6 mgデポの既存データより日本人と外国人で有効性・安全性・薬物動態について臨床的に問題となるような民族差が認められず、10.8 mgデポの外国データを日本人に外挿することが可能であると判断されたことから、外国で設定している本剤の用量を国内にも適用することが妥当と考えた。

また、投与間隔について医薬品機構へ治験相談を行ったところ、添付文書に「通常、12週ごと」と記載することで充分投与間隔の幅が保持される旨の助言を受けた。しかし、医師・医療従事者及び患者にとって投与間隔に柔軟性があることを明確に判るようにするため、投与間隔の延長を確認した外国第Ⅲb相臨床試験の結果　を日本人に外挿し、投与間隔は12～13週ごととした。

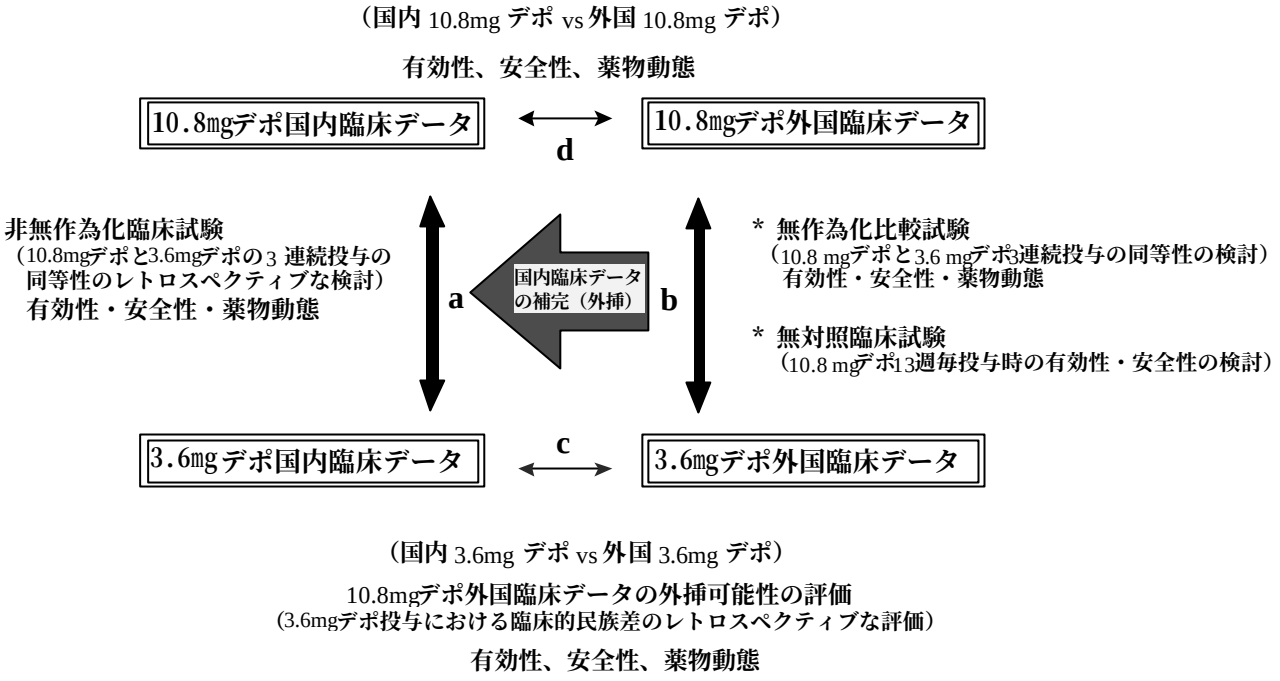
(4)外国データ及び国内既存データの利用

10.8 mgデポの本承認申請にあたり必要となるデータは、国内における本剤の単回投与と3.6 mgデポの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比較臨床試験と考えられた。しかし、3.6 mgデポについては国内外でデータの蓄積があり、10.8 mgデポについては外国において3.6 mgデポとの比較試験が実施されており、両製剤の薬力学的効果の同等性が確認されていた　　。したがって、ICH E5「外国臨床データ受け入れにおける人種的要因」ガイドラインに準じて外国データを承認申請資料として用いることが可能ならば、外国での3.6 mgデポ及び10.8 mgデポに関する臨床試験成績と国内3.6 mgデポに関する既存成績に、国内で実施する10.8 mgデポの臨床試験成績を併せることで、本剤の有効性や安全性を評価することが可能であると考えた。

国内外の既存データを使用するにあたっては、前立腺癌を適応として過去に行われた酢酸ゴセレリンに関する臨床試験データを見直した。それら臨床試験の一覧表を　　として添付する　　。これらの臨床試験の中から、外国データと国内データの比較若しくは10.8 mgデポと3.6 mgデポの比較をする上で最適な試験を選択し、本申請資料とした。

10.8 mgデポ承認申請の臨床試験データの構成を図イ- 4に示す。これは、ICH E5の合意を受けて公表された下記の2通知を適用し、　　年 月及び　　年　月に行った治験相談の結果　　に基づいて構成したものである。この中で、本剤の国内臨床試験は、国内での臨床使用経験の取得を主な目的としてデザインし、テストステロンの抑制を主要評価項目として行った。

- 平成10年8月11日医薬発第739号厚生省医薬安全局長通知「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」
- 平成10年8月11日医薬審第672号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「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」



図イ- 4　臨床試験データの構成

外国での非盲検無作為化比較試験によって10.8 mgデポと3.6 mgデポの3回連続投与の薬力学的効果の同等性及び安全性の類似性が確認されている（図イ- 4中b）。

本剤の国内後期第Ⅱ相試験の成績を3.6 mgデポの既存データである市販後臨床試験成績と比較した結果、本剤の単回投与と3.6 mgデポの3回連続投与とで薬力学的効果に統計学的な有意差は認められなかった。また安全性においては、本剤と3.6 mgデポ間で副作用発現率が異なっていたが、これはデータの収集方法の違いによるもので、投与期間中に処置を要するなどの臨床上問題となる副作用は本剤でも3.6 mgデポでも認められなかった。したがって、全体的な安全性プロファイルは類似していると考えられた（図イ- 4中a）。これら2本の試験は共に本剤と3.6 mgデポを比較することを目的としてデザインされてはおらず、結果をレトロスペクティブに評価したものであることから、図イ- 4中aは、国内における本剤と3.6 mgデポとの比較を厳密に行ったことにはならない。したがって、その点を図イ- 4中bに示す外国の非盲検無作為化比較試験成績で補う必要があると考え、外国の臨床データを日本人に外挿するための検討を行った。

外国臨床データが日本人へ外挿可能であるか否かの検証は、医薬審第672号通知を参考に行った。即ち、3.6 mgデポについての試験デザインや試験の信頼性などを考慮した上で適切な試験を選び、国内データと外国データを有効性・安全性・薬物動態の面からレトロスペクティブに比較した。その結果、外挿可能であると判断した（図イ- 4中c）。

また、本剤の国内後期第Ⅱ相試験の結果と本剤の外国臨床データの結果を比較したところ、3.6 mgデポで行った民族差の評価と同様、外国臨床データの日本人への外挿可能性を支持することが確認された（図イ- 4中d）。更に、医薬審第672号通知の補遺Dに記載されている項目について確認し、酢酸ゴセレリンは民族的要因の影響を受けにくい薬剤であると考えられた（ヘ項Ⅱ2.(3)参照）。

以上のことから、図イ- 4中bで示す外国の臨床データを日本人に外挿することが可能であであると考えられ（図イ- 4中網掛けの矢印）、その結果、国内においても本剤と3.6 mgデポの3回連続投与は有効性・安全性において差がないと判断された。

また、10.8 mgデポの投与間隔について検討した外国での無対照臨床試験のデータも日本人に外挿可能と考えられた（図イ- 4中網掛けの矢印）。

(5)ゾラデックスLA 10.8 ㎎デポとゾラデックス3.6 ㎎デポの比較

1）国内データによる比較

・・・・・・・・・・・・・・・・・・ト項I.1.(2)、ヘ項I.2.(1) 3)参照

10.8 mg デポの後期第Ⅱ相試験成績と既存の3.6 mg デポの市販後臨床試験成績をレトロスペクティブに評価した。10.8 mg デポ投与群は後期第Ⅱ相試験　に登録された新鮮例（初回から10.8 mg デポを投与された症例）20 例を、3.6 mg デポ投与群は市販後臨床試験　　で3.6 mg デポを単独で４週ごとに3 回連続投与された91 例を対象とした。両群の臨床病期は、10.8 mg デポ群の90.0%（18/20 例）が臨床病期C であったのに対し、3.6mg デポ群は71.4%（65/91 例）が臨床病期D2 であった。

薬力学的効果については、試験開始から4、8、12 週後、あるいは4～12 週間のいずれにおいても、10.8 mg デポ群と3.6 mg デポ群の平均血清テストステロン濃度に統計学的な有意差は認められなかった。また、両群ともデポ初回投与後4 週以内に平均血清テストステロン濃度は去勢域（72ng/dL）へ低下した。即ち、10.8 mg デポ群の全20 例、3.6 mg デポ群の96.3%（79/82 例）において、デポ初回投与後4 週（28 日）以内に血清テストステロン濃度の去勢域への抑制が誘導された。その後、12 週まで去勢域内を維持したのは、10.8 mg デポ群の評価可能例の100%（全19 例）、3.6 mg デポ群では評価可能例の98.6%（71/72 例）であった。

抗腫瘍効果に対する両デポ群の成績の評価は、10.8 mg デポ群では臨床病期D2 が2 例のみであったことから、適切な比較が可能な臨床病期C のサブグループを対象に両者の総合効果を比較した。試験開始12 週後の奏効率（PR 以上）は、10.8 mg デポ群が88.9%（16/18 例）、3.6 mg デポ群が81.0%（17/21 例）と同程度であり、この結果は薬力学的効果の類似性を裏付けるものと考えられた。

安全性について、投与期間中の副作用発現率は、10.8 mg デポ群で80.0%（16/20 例）、3.6 mg デポ群で28.1%（25/89 例）であった。両群間の副作用発現率の違いには、臨床検査値に関する副作用の頻度の違いが影響していた（10.8 mg デポ群で55.0%、3.6 mg デポ群で3.4%）。しかし、臨床検査値の変化自体（異常変動の程度、平均値の推移）には大きな違いはなく、投与期間中処置を必要とする等、臨床上問題となる異常変動は何れも認められなかった。したがって、この発現頻度の違いは両試験の臨床検査の実施頻度や異常値の捉え方等、副作用の収集方法の違いによるものと考えられた。

自覚症状に関する主な副作用は、ゴセレリンの薬理学的作用による事象であり、ほてりが10.8 mg デポ、3.6 mg デポの各群で20.0%（4/20 例）、4.5%（4/89 例）、インポテンスが15.0%（3/20 例）、10.1%（9/89 例）、リビドー減退が10.0%（2/20 例）、7.9%（7/89 例）に認められた。ほてりの発現率は10.8 mg デポ群で高かったが、ほてりは患者の意識や治験医の問診に影響を受けやすいことから、両群での副作用の収集回数が影響した可能性が考えられた。また、フレアーアップは各群で5.0%（1/20 例）、7.9%（7/89 例）に認められ、これら副作用の発現頻度は概して類似していると考えられた。投与期間中に死亡例、重篤な副作用がみられた症例、副作用により試験を中止した症例はなく、忍容性は良好と考えられた。

薬物動態について、10.8 mg デポの単回投与と3.6 mg デポの単回投与とでは、異なる血清ゴセレリン濃度推移を示した。10.8 mg デポ投与時のCmax は投与後24 時間以内に認められた一方で、3.6 mg デポ投与時のCmax は投与後2 週に認められた。3 カ月にわたる投与期間で、3.6 mg デポを3 回投与

した時の血清中ゴセレリン濃度には3つのピークがみられるのとは対照的に、10.8 mgデポ投与時の血清ゴセレリン濃度は概ね1つのピークを示す滑らかな推移を示した。10.8 mgデポ投与時のCmaxは、7.24 ng/mLで、3.6 mgデポ投与時より3～5倍高い値を示した。しかし、毒性試験においてゴセレリンを反復投与し高曝露量を維持した場合でも、認められる毒性所見は何れもゴセレリンの薬理学的作用から予想されるものであることから、ゴセレリンは比較的治療域が広い薬剤と考えられる。この見解は、10.8 mgデポを日本人及び欧米人の前立腺癌患者に投与したときに良好な忍容性が確認されていることと一致していた。

2）外国データによる比較

外国で実施された2本の無作為化比較試験の検討結果を以下に要約する。これらの試験のデザインは同じであり、進行前立腺癌患者を対象に10.8 mgデポの単回投与と3.6 mgデポの3回連続投与の薬力学的効果の同等性を検討したものである。主要評価項目を、投与後4週～12週を通じた平均血清テストステロン濃度とし、2次評価項目は、投与後4週目、8週目、12週目の各平均血清テストステロン濃度とした。

またこれらの試験では、10.8 mgデポの連続投与時の安全性、忍容性、及び蓄積性を評価した。

外国第Ⅲ相試験：試験118630/1805（ト項I.1.(3)参照）

進行前立腺癌患者80例のうち39例は10.8 mgデポ群、41例は3.6 mgデポ群に無作為割り付けされた。

主要評価項目である薬力学的効果について、10.8 mgデポ及び3.6 mgデポの両群の全症例で試験開始28日以内に血清テストステロンの去勢域（72 ng/dL以下）への誘導がみられ、投与12週まで去勢域を維持したのは10.8 mgデポ群の97.2%（35/36例）、3.6 mgデポ群の全例（38/38例）であった。12週後には3.6 mgデポ群の全例が10.8 mgデポに切り替えられたが、12週以降から48週までの期間において去勢域の維持が確認されたのは、10.8 mgデポを投与された患者のうち95.9%（71/74例）であった。この他、 PSAの低下についてはレトロスペクティブな評価を行い、その結果、2群間で同程度であると考えられた。

安全性について、試験開始12週までの有害事象の発現率は、10.8 mgデポ群で76.9%（30/39例）、3.6 mgデポ群で65.9%（27/41例）であった。主な有害事象は、ゴセレリンの薬理学的作用による事象であり、ほてりが各群で64.1%（25/39例）、51.2%（21/41例）に認められた。また、フレアーアップの発現率は各群で2.6%（1/39例）、9.8%（4/41例）であった。試験期間中、10.8 mgデポが原因と考えられる死亡例、重篤な有害事象は認められず、有害事象により試験を中止した症例（1例）については本剤との因果関係が認められなかった。また、本剤により注射部位での局所反応が認められた症例は1例のみであった。これらの結果から、10.8 mgデポは局所的にも全身的にも十分忍容性があり、また安全性プロファイルについても3.6 mgデポと同様と考えられた。

薬物動態の評価においては、10.8 mgデポを4回連続投与した時の1筒目に対する4筒目のCmin比中央値は1.63であったが、投与期間を通じてCminがCmaxに対して非常に低かったため、4筒目におけるCmin比の上昇は臨床的に問題がないと考えられた。

外国第Ⅲ相試験：試験9393HQ/0001（ト項I.1(4) 参照）

進行前立腺癌80例のうち38例は10.8 mgデポ群、42例は3.6 mgデポ群に無作為割り付けされた。

主要評価項目である薬力学的効果について、10.8 mgデポ及び3.6 mgデポの両群の全症例において試験開始28日以内に血清テストステロンの去勢域（72 ng/dL以下）への誘導がみられ、投与12週まで去勢域を維持したのは10.8 mgデポ群の94.3%（33/35例）、3.6 mgデポ群の91.4%（32/35例）であった。12週以降は両群の全例に10.8 mgデポが投与され、48週までの期間において去勢域の維持が確認された症例は96.2%（76/79例）であった。この他、 PSAの低下についてはレトロスペクティブな評価を行い、その結果、2群間で同程度であると考えられた。

安全性について、試験開始12週までの有害事象の発現率は、10.8 mgデポ群で46.2%（18/39例）、3.6 mgデポ群で67.4%（29/43例）であった。主な有害事象は、薬理学的作用によるほてりが大部分であり、各群で30.8%（12/39例）、44.2%（19/43例）に認められた。また、フレアーアップによる有害事象（脊髄圧迫、骨痛、尿閉等）の発現率は各群で8.1%（3/37例）、7.0%（3/43例）であった。試験期間中、10.8 mgデポが原因と考えられる死亡例、重篤な有害事象は認められず、有害事象により試験を中止した症例や、注射部位での局所反応が認められた症例もなかった。以上より、10.8 mgデポは安全性について3.6 mgデポと同様であり、また忍容性も良好と考えられた。

薬物動態の評価については、10.8 mgデポの4回連続投与時の1筒目に対する4筒目のCmin比中央値は1.80であったが、48週の投与期間を通じたCminがCmaxに対して非常に低かったことから、4筒目におけるこの程度のCminの蓄積比上昇は臨床的に問題のないものと考えられた。

上記2本の試験、試験118630/1805及び9393HQ/0001の結果は同様であった。即ち、進行前立腺癌に対して、10.8 mgデポが3.6 mgデポと同等の薬力学的効果を有し、安全性においても3.6 mgデポと同様のプロファイルであることが示唆された。また、10.8 mgデポを長期投与した場合も有効性は維持され、忍容性は高いと考えられた。

抗腫瘍効果の評価については、これら試験の治験実施計画書上には規定されていなかった。しかし、
事後的であるがレトロスペクティブにPSAデータを収集し、評価を行った　　。その結果、PSAの有効率や低下率を総合的に判断すると、PSAに対する効果は10.8 mgデポ群及び3.6 mgデポ群間で同程度と考えられた。

3）結論

国内で実施された臨床試験成績をレトロスペクティブに評価することにより、10.8 mgデポと3.6 mgデポの有効性及び安全性には臨床的に問題となる差がないことが示された。また、外国における非盲検無作為化比較試験で両製剤の薬力学的効果については同等性が、安全性については類似性が実証されていることから、10.8 mgデポと3.6 mgデポの関係が同様であることが国内でも外国でも成立していると判断された。

(6)10.8 ㎎デポの投与間隔に関する臨床試験

10.8 mgデポは前立腺癌治療薬として「12週ごとに1回」の投与間隔で諸外国で承認されたが、その後、本剤の投与間隔を「3カ月ごとに1回」に延長することが、患者や臨床医にとって更にフレキシビリティをもたらすと考えられた。そこで、10.8 mgデポの「13週ごとに1回」投与時における有効性及び安全性について検討した。

外国第Ⅲb相試験：試験9393IL/0024（ト項I.1(6) 参照）

進行前立腺癌患者58例を対象に10.8 mgデポが長期間連続投与され、このうち49例（84.5%）は3～5回（39～65週）の投与を受けた。

薬力学的効果について、投与12週後と13週後、及び25週後と26週後の血清テストステロン濃度の平均値に統計学的な有意差は認められなかった。初回投与12週後の去勢域維持率（去勢域上限を50 ng/dLと設定）は100.0%（48/48例）であり、投与13週後においても100.0%（48/48例）であった。また、13週以降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、去勢域を逸脱した症例は1例（1.8%）のみであった。

PSAの低下率中央値は、投与8週後で93.5%を示し、その後は95.0%以上の低下率を維持した。また、解析対象例58例中52例（89.7%）がPSAに対して有効と認められた。

抗腫瘍効果に関して、試験期間中の総合効果は、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。

自覚症状の改善は11例中6例（54.5%）に認められた。QOLについては、投与後に全般的性的興味スコアが有意に減少した。

安全性について、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。発現頻度の高かった有害事象は、ほてり及び疼痛であった（各々67.2%、37.9%）。また、発現頻度の高かった副作用は、ほてり（60.3%）、多汗（12.1%）、リビドー減退（5.2%）であり、本剤の薬理学的作用によるものであった。12例（20.7%）にみられた21件の重篤な有害事象のうち本剤と関連ありと判断されたのは1件のみ(軽度の嘔気)で、有害事象による投与中止例は1例であった(重度のほてり)。なお、追跡期間中4例が前立腺癌のため死亡したが、その他の死亡例はみられなかった。これらの結果から、10.8 mgデポの13週ごと投与の安全性に問題はないと考えられた。

薬物動態についても、デポ初回投与時及び2筒目投与時における12週後及び13週後の血清中ゴセレリン濃度に一貫した差は認められないと考えられた。

以上の結果より、10.8 mgデポは、進行前立腺癌に対して13週ごとの投与間隔においても12週ごとの投与間隔と同様の薬力学的効果を有すると考えられた。また、13週ごとの投与においても本剤は十分な抗腫瘍効果を示し、忍容性も良好であった。

国内における本剤の用法を設定する際、次項における検証で日本人と欧米人との間には民族差がみられなかったことから、本試験結果を日本人に外挿することが可能と考えた。そして、国内においては、この投与間隔の延長が諸外国と同様に臨床医及び患者にとって有益であり、治療コスト抑制にもつながると考えられた。そして、添付文書には投与間隔に柔軟性があることを明確に示す観点から、「用法」の記載を「12～13週ごとに1回投与」とした。

(7)民族差についての検証

1) ゾラデックス 3.6 ㎎ デポにおける民族差

3.6 mg デポに関する外国データ と国内データ を比較し、民族的差異の有無についてレトロスペクティブに検討した。

有効性に関する検討（ト項Ⅱ.2.参照）

国内の 3.6 mg デポ市販後臨床試験 と 2 本の外国第Ⅲ相試験 を対象とし、3.6 mg デポ投与後の血中テストステロン濃度の推移を比較した。この際、2 本の外国試験の結果はまとめて集計し、国内の試験結果と比較した。

初回投与を含む 3.6 mg デポの 3 連続投与における血清中テストステロン濃度は、国内試験と外国試験で同様の推移を示した。初回投与後 4 週以内に血清中テストステロンが去勢域へ抑制された患者の割合は、日本人が 96.3%（79/82 例）、欧米人が 100%（80/80 例）と類似していた。また、それらの去勢域に抑制された患者が、初回投与後 12 週まで去勢域を維持した割合についても、日本人が 98.6%（71/72 例）、欧米人が 95.9%（70/73 例）と類似していたことから、3.6 mg デポ投与時における薬力学的効果には、日本人と欧米人の間に臨床的な違いが存在しないと考えられた。

抗腫瘍効果については、国内外で異なる効果判定基準が使用されていたことや患者背景の違いが抗腫瘍効果に影響を与えることなどを考慮して、国内外の試験成績を直接比較するのではなく、各地域の比較試験内の抗腫瘍効果を考察した。国内比較臨床試験 の 3.6 mg デポ群における総合効果は、除睾術あるいはリン酸ジエチルスチルベストロール（DES-P）による治療と同等の有効性を示し、外国臨床試験 においても 3.6 mg デポは、除睾術と同等の総合効果を示した。

なお、同一基準を用いた比較として、投与 12 週後の PSA 有効率について、国内市販後臨床試験と 2 本の外国第Ⅲ相試験 を対象として比較を行った。その結果、日本人で 72.1%（62/86 例）、欧米人で 77.8 %（ 42/54 例）であり、各々充分な効果がみられた。

以上より、抗腫瘍効果においても両者の間に大きな違いはみられないと推定された。また、この結果は、3.6 mg デポの薬力学的効果が国内外で類似していることを裏付けていると考えられた。

安全性に関する検討（ト項Ⅱ.3.参照）

3.6 mg デポ投与時の安全性について、副作用の発現頻度、発現傾向、及び臨床検査値の変動について、国内市販後試験 における日本人のデータと、3 本の外国第Ⅲ相試験 における欧米人のデータを比較した。この際、外国の 3 試験のデータはまとめて集計した。

3.6 mg デポの初回投与から 12 週までの副作用の発現率は、日本人が 28.1%（25/89 例）であり、欧米人は 29.2%（71/243 例）であった。重篤な副作用については、国内試験ではみられず、外国第Ⅲ相試験においてフレアーアップに関連した副作用が 243 例中 2 例（0.8%）にみられたのみであった。また、骨痛や尿閉等のフレアーアップの発現率は、日本人が 7.9%（7/89 例）、欧米人が 4.1%（10/243 例）であった。各試験 に共通してみられたフレアーアップは骨痛であったが、骨痛については全て重篤でない副作用であった（国内市販後試験：6.7%、外国第Ⅲ相試験：3.3%）。最も共通してみられた副作用は本剤の薬理学的作用であるテストステロンの抑制に基づく副作用（ほてりや女性化乳房等）であった。フレアーアップや薬理学的副作用を除いたその他の重篤でない副作用の発現率は、日

本人で 10.1%（9/89 例）、欧米人で 9.1%（22/243 例）と類似しており、また、発現率が 2%以上の副作用は全試験を通してみられなかった。臨床検査値については、投与 12 週までに臨床的に問題のある異常変動と考えられたものが、日本人で 2.2%（2/89 例）、欧米人で 5.4%（13/242 例）であった。

さらに、これら臨床試験成績以外にも、英国アストラゼネカ社の保有する市販後の有害事象データベースに蓄積された情報についても検討したが、特に民族差によると考えられる事象は確認されなかった。

以上の結果から、3.6 mg デポ投与時の安全性に関して、日本人と欧米人の間に特に問題となる臨床的な違いは存在しないと考えられた。

薬物動態に関する検討（ヘ項Ⅱ.2.(1)参照）

国内初期第Ⅱ相試験　　及び用量設定試験　　における日本人の薬物動態データと、2 本の外国第Ⅲ相試験　　で 3.6 mg デポを投与された欧米人の薬物動態データを比較した。

血清中ゴセレリン濃度の推移は日本人と欧米人で類似しており、3.6 mg デポからのゴセレリンの放出が日本人と欧米人で類似していることを示唆していた。Cmax 及び Cmin には比較的大きな個体間変動が認められたものの、個体内変動も同様に大きいことが示唆された。平均血清中ゴセレリン濃度及び中央値は、日本人の方が欧米人よりも若干低値を示したが、この民族間の差は、それぞれの人種内での個体間変動よりも小さかった。即ち、日本人にみられた Cmax 及び Cmin の値は、欧米人でみられる血清中ゴセレリン濃度の変動範囲内に概ね含まれていた。また、血清中ゴセレリン濃度と薬理学的作用には明らかな関連性はないとの報告もあることから[21]、欧米人と日本人の血清ゴセレリン濃度の若干の違いが両者の有効性及び安全性に大きな影響を与えるということはほとんど考えられない。

以上、日本人と欧米人で 3.6 mg デポの有効性・安全性・薬物動態において比較した結果、両者間には特に問題となる臨床的な違いはないことが確認され、したがって、外国の臨床データを日本人に外挿できることが示唆された。

2）ゾラデックス LA10.8 mg デポにおける国内外の類似性

・・・・・・・・・・・・・・・・ト項 I.2.(2) 2)、ヘ項Ⅰ.2.(3) 1)参照

10.8 mg デポの国内臨床データ（後期第Ⅱ相試験　　：新鮮例データ）と 2 本の外国臨床データ（第Ⅲ相試験　　：12 週までのデータ）を統合した結果を比較したところ、血清テストステロン濃度の去勢域への［抑制］及び［維持］は、国内データが各々100.0%（20/20 例）、100.0%（19/19 例）であり、外国データは各々100.0%（76/76 例）、95.8%（68/71 例）であった。

また、PSA に対する効果（12 週後の有効率）については、国内データが 80.0 %（16/20 例）、外国データが 79.6 %（43/54 例）と各々充分な効果がみられた。これらの結果から、10.8 mg デポの有効性については、国内外で大きな違いはないと推察された。

安全性については、投与 12 週間にみられた副作用の発現率は、国内データが 80.0%（16/20 例）、外国データが 52.6%（41/78 例）と違いがあった。これは、臨床検査値に関する副作用の頻度の違いが影響しており（国内データ：55.0%、外国データ：0.0%）、国内外での臨床検査値の測定項目数や測定頻度等、副作用の収集方法の違いによるものと考えられた。実際、臨床検査値の評価として定義した「臨床的に問題のある臨床検査値変動」の発現率は、国内が 5.0%（1/20 例）、外国が 1.3%（1/77

例）と大きな違いはなく、投与期間中処置を必要とする等、臨床上問題となる異常変動は何れも認められなかった。自覚症状に関する副作用発現率は、国内データが 60.0%（12/20 例）、外国データが 52.6%（41/78 例）であり、両者とも大部分が薬理学的作用によるものであった（ほてり、インポテンス等）。なお、ほてりの発現率のみが外国試験で 47.4%と高かったが（国内は 20.0%）、これは当該試験の患者説明文書にほてりの記載がなかったため、この症状を訴える患者が多かった可能性が推察された（ト項Ⅱ.3.(2)参照）。また、フレアーアップの発現率は、国内で 5.0%（1/20 例）、外国で 5.3%（4/76 例）と類似していた。なお、副作用により死亡した症例や試験を中止した症例、重篤な副作用が認められた症例は何れもみられず、両者とも忍容性は良好であった。したがって、国内外において 10.8 mg デポの安全性プロファイルに大きな違いはないと考えられた。

薬物動態について、ゴセレリン血清中濃度の推移は国内外で類似しており、投与後初期に速やかに上昇した後、投与後 24 時間までに速やかに消失し、その後 3 日以降は濃度が定常状態に達した。3.6 mg デポ投与時と同様、10.8 mg デポを投与した場合も、日本人の Cmin と Cmax は欧米人よりも若干低かったが、3.6 mg デポでみられた違いよりも更に小さく、両者の有効性に大きな影響を与えるということはほとんど考えられなかった。

以上のように、10.8 mg デポの国内外データについて考察した結果、10.8 mg デポの有効性、安全性、薬物動態について特に問題となるような臨床的な違いはないことが推察された。

3）結論

欧米人と日本人の間でみられた 3.6 mg デポ投与時における血清中ゴセレリン濃度の若干の差異は、有効性に影響を与えるものではないことが臨床的に確認された。また、有効性や安全性においては明瞭な民族差が認められなかった。したがって、外国で実施された 10.8 mg デポと 3.6 mg デポの非盲検無作為化比較試験の臨床データ及び 13 週ごとの投与について検討した臨床データを日本人に外挿することが可能であると考えられた。また、10.8 mg デポにおいても欧米人と日本人の間で明瞭な民族差はみられなかったことから、外国臨床データの日本人への外挿性が支持されるものと思われた。

加えて、有効成分である酢酸ゴセレリンの民族的要因による影響の受けやすさに関して医薬審第 672 号通知の補遺 D に記載されている項目について考察したところ、9 項目のうち 8 番目の「作用が全身的でない」を除く特性を満たしていたことから、内因性の民族的要因の影響を受けにくい薬剤であると考えられた（ヘ項Ⅱ.2.(3)参照）。

(8)総合結論

国内において、2 本の臨床試験をレトロスペクティブに比較することによって両製剤が同程度に有効であり、また安全性も同様であることが確認された。また、外国における 2 本の非盲検無作為化比較試験の成績より、10.8 mg デポと 3.6 mg デポの薬力学的効果は同等であり、安全性は類似していることが示された。

また、3.6 mg デポにおける日本人と欧米人の民族差について有効性・安全性・薬物動態を評価したところ臨床的に問題となるような明瞭な違いはみられなかった。したがって、外国臨床成績を日本人へ外挿することが可能となり、国内における 10.8 mg デポと 3.6 mg デポのレトロスペクティブな比較結果は、外国の非盲検無作為化比較試験結果をもって補完されると考えられた。

加えて、10.8 mg デポにおける国内外データでも臨床的に明瞭な差は認められず、本剤の有効成分である酢酸ゴセレリンは民族的要因の影響を受けにくい薬剤であると判断されたことは、外国臨床試

験成績の日本人への外挿可能性を支持するものと考えられた。

また、外国臨床試験で確認された 10.8 mg デポの 13 週ごとの連続投与における有効性のデータも日本人に外挿可能と考え、国内における 10.8 mg デポの用法を「12～13 週ごとに 1 回投与」と設定した。

4.特許状況

5.外国における使用状況

(1)許認可状況

10.8 mg デポの前立腺癌を適用とした許認可を取得している国及び地域は 2001 年 10 月現在で以下の通り 76 カ国である。

オーストラリア*	南アフリカ	エクアドル	パナマ	ノルウェー
オーストリア	スペイン	エルサルバドル	ペルー	ポルトガル*
ベルギー	スウェーデン	エストニア	ポーランド	アイルランド共和国*
カナダ*	スイス	グアテマラ	ロシア	コスタリカ
デンマーク*	英国	ホンジュラス	セルビア	キュラソー
フィンランド*	米国	香港	シンガポール	チェコ共和国
フランス	アルーバ	ハンガリー	スロバキア	メキシコ
ドイツ*	アルゼンチン	インドネシア	韓国	オマーン
ギリシャ	バーレーン	イスラエル	台湾	パキスタン
オランダ*	ブラジル	ジャマイカ	タイ	ベネズエラ
アイスランド*	ベラルーシ	クウェート	トリニダード	キプロス共和国
イタリア *	ブルガリア	ラトビア	トルコ	マルタ共和国
ルクセンブルク	チリ	リトアニア	アラブ共和国	ボリビア
ニュージーランド*	コロンビア	マレーシア	ウルグアイ	リビア
クロアチア	フィリピン	スロベニア	カタール	ガイアナ共同共和国
キューバ				

＊ は「3 カ月」あるいは「13 週」の投与間隔が認められている国を示す。

また、英国、米国、スウェーデンにおける許認可状況の概略は以下の通りである。

表イ- 3　主要 3 カ国における許認可状況概略

国　　名	英国	米国	スウェーデン
販 売 名	'Zoladex' LA	ZOLADEX® 3-MONTH 10.8 mg	ZOLADEX®
許可年月日	1995 年 5 月 9 日	1996 年 1 月 11 日	1995 年 3 月 29 日
効能又は効果	'Zoladex' LA は、ホルモン療法に適した前立腺癌を適応とする。	前立腺癌：ZOLADEX は進行前立腺癌の緩和療法を適応とする。進行前立腺癌患者において除睾術を対照とした ZOLADEX 3.6 mg の無作為化比較試験では、長期的内分泌反応と抗腫瘍効果は両群間で類似していた。 更に主要な比較試験においても、生存期間は両群間で類似していた。 進行前立腺癌患者を対象とした無作為化試験において、ZOLADEX 10.8 mg は、血清テストステロンの抑制において ZOLADEX 3.6 mg と同様の薬力学的効果を示した。ZOLADEX 10.8 mg を 12 週ごとに 1 回投与することにより、ZOLADEX 3.6 mg を 28 日ごとに 1 回投与することによる治療と同様の臨床結果が得られるものと予測される。 病期 B2～C の前立腺癌： ZOLADEX はフルタミドとの併用により、病期 T2b～T4（病期 B2～C）の限局性前立腺癌の管理を適応とする。 ZOLADEX とフルタミドの併用療法は、放射線療法を実施する 8 週間前に開始し、放射線療法実施中も継続すること。	進行前立腺癌
用法及び用量	成人男子（高齢者を含む）：Zoladex LA 1 筒を前腹部に 12 週ごとに 1 回皮下注射する。 小児：小児への適応はない。 腎障害患者：腎障害患者に対する用量調節の必要はない。 肝障害患者：肝障害患者に対する用量調節の必要はない。	ZOLADEX 10.8 mg は、医師の監督のもとで、無菌的手法を用い、12 週ごとに 1 回上腹部に皮下投与する。 投与間隔につき数日の遅れは許容されるが、可能な限り 12 週ごとに投与すること。 前立腺癌：進行前立腺癌の管理のため、臨床的に不適切である場合を除き、 ZOLADEX は長期投与を目的としている。 病期 B2～C の前立腺癌： 病期 T2b-T4 (B2 ～ C ）の前立腺癌患者の治療に ZOLADEX を放射線療法、及びフルタミドと併用する場合、放射線療法開始の 8 週前に ZOLADEX の投与を始めること。この場合、ZOLADEX 3.6 mg をまず投与し、次いで 28 日後に ZOLADEX 10.8 mg を 1 筒投与する。 腎障害又は肝障害患者：腎障害又は肝障害患者に対する用量調節の必要はない。 女性患者：ZOLADEX 10.8 mg は、血清エストラジオールの抑制を示す充分なデータが得られていないため、女性患者への使用は適応としていない。ゴセレリンによる治療を必要とする女性患者への投与については、ZOLADEX 3.6 mg の添付文書を参照のこと。	10.8 mg デポ剤 1 筒を腹部に 12 週ごとに 1 回皮下注射する。 内分泌効果の評価のため、血清テストステロン値を定期的に測定すること。

(2)主要国の添付文書

開発原国である英国の添付文書の概略日本語訳を表イ- 4に示す。

表イ- 4　英国における添付文書概略

国名	英国
販売名	‘Zoladex’ LA
剤型・含量	1 筒中、ゴセレリンとして 10.8 mg となるように酢酸ゴセレリンを含有する。
効能・効果	ホルモン療法が適している前立腺癌
用法・用量	成人男子（高齢者を含む）： Zoladex’ LA 1 筒を前腹部に 12 週ごとに 1 回皮下注射する。 小児：小児への適応はない。 腎障害患者：腎障害患者に対する用量調節の必要はない。 肝障害患者：肝障害患者に対する用量調節の必要はない。
使用上の注意	1.禁忌 本剤の成分又は’Zoladex’や他の LH-RH 作動薬に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。 2.投与時の重要な注意 本剤による血清中エストラジオールの抑制については十分な確証が得られていないため、本剤の適応には女性への投与は含まれていない。女性患者でゴセレリンによる治療が必要とされる場合には、’Zoladex’ 3.6 mg の添付文書を参照のこと。 小児では本剤の安全性及び有効性が確立されていないため、本剤の適応には小児は含まれていない。 尿路閉塞又は脊髄圧迫のリスクが大きい患者への投与は慎重に行い、投与後 1 カ月間は患者を十分観察すること。LH-RH 類薬による治療開始時に抗アンドロゲン剤を初期投与（例えば’Zoladex’ の投与開始前 3 日間及び投与開始後 3 週間酢酸シプロテロンを 1 日あたり 300 mg 投与）することにより、血清テストステロンの初期上昇の可能性を回避できるとの報告がある。本薬による治療開始時には抗アンドロゲン剤の初期投与を検討すること。 脊椎圧迫又は尿路閉塞による腎機能障害があるか又は発現した患者は、標準療法によりこれらの疾患の治療を行うこと。 3.他剤との相互作用 既知の相互作用はない。 4.妊婦、授乳婦への投与 本剤の女性への投与は適応に含まれていない。 5.運転及び機械操作への影響 本剤が患者の運転能力及び機械操作能力に影響を与えた事を示すデータはない。 6.有害事象及び副作用 アナフィラキシーの発現を含め、本剤に対する過敏反応がまれに発現したとの報告がある。 男性における薬理作用としてほてり及びリビドー減退が含まれるが、本剤の投与中止を必要とする場合はほとんどない。乳房腫脹及び乳房圧痛の報告がまれにある。本剤の投与開始初期に前立腺癌患者で一過性の骨痛が認められるが、これは対症療法により治療可能である。まれに脊椎圧迫の症例が記録されている。 男性に LH-RH 作動薬を投与すると骨密度が低下することがある。 ’Zoladex’ の投与を受けた患者で、低血圧又は高血圧等、血圧の変動が時に認められた。これらの血圧変動は通常一過性で、’Zoladex’ の投与期間中又は投与終了後に回復したが、まれに’Zoladex’ の投与中止を含め薬物による治療を必要とする場合があった。 類薬との併用において、’Zoladex’ 3.6 mg 投与初期にまれに下垂体卒中が観察されたという報告がある。 本剤の治験症例では認められなかったが、’Zoladex’ 3.6 mg の投与後に関節痛や発疹が発現したとの報告がある。これらは通常軽度であり、’Zoladex’ 3.6 mg の投与を中断することなく消失した。また尿路閉塞も’Zoladex’ 3.6 mg を投与された患者でまれに記録されている。 7.過量投与 ヒトにおける過量投与の経験は得られていない。動物実験データでは、本剤を高用量投与しても、性ホルモン濃度及び生殖管に対して予期された作用以外の作用はないことが示唆されている。過量投与を行った場合は、対症療法により治療すること。

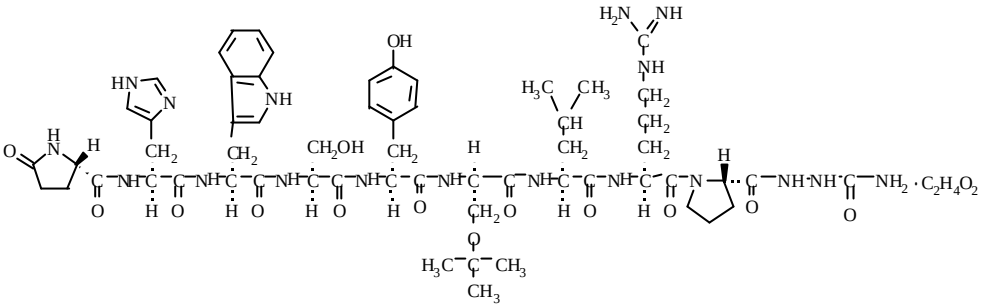
6.同種同効品一覧表

今回申請する品目の添付文書（案）の概要を表イ-5 に示した。また、本薬と化学構造及び作用機序が同様である LH-RH アゴニストに加え、前立腺癌の内分泌療法に使用されている以下の既承認医薬品を同種同効品として　　に示した。

- 酢酸ゴセレリン（ゾラデックス®3.6 mg デポ：アストラゼネカ株式会社）
- 酢酸リュープロレリン

- ビカルタミド（カソデックス®錠：アストラゼネカ株式会社）
- フルタミド
- リン酸エストラムスチンナトリウム

表イ- 5　申請品目一覧表

一般的名称	酢酸ゴセレリン
販売名	ゾラデックス®LA 10.8 mg デポ
製造/販売会社名	アストラゼネカ株式会社
承認年月日	－
再審査年月日 再評価年月日	－ －
規制区分	劇薬、指定医薬品、要指示医薬品
化学構造式	
剤型・含量等	1 筒中、ゴセレリン 10.8 mg（酢酸ゴセレリンとして 11.3mg）を含有する。
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 10.8 mg 含有）を前腹部に 12～13 週ごとに 1 回皮下投与する。
使用上の注意	**禁忌（次の患者には投与しないこと）** 本剤の成分又はLH-RH作動薬に対して過敏症の既往歴のある患者 [効能・効果に関連する使用上の注意] 本剤は血中エストロゲンを十分に抑制できる確証がないため、女性は適応対象としない。 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈しているか、又は新たに発生するおそれのある前立腺癌患者[「2. 重要な基本的注意」の項参照] 2.重要な基本的注意 LH-RH 作動薬の投与開始初期に、血中テストステロンの一過性の上昇を認める。この時期に骨性疼痛の一過性増悪がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。また、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみられるおそれがあるので、慎重に投与し、投与開始 1 カ月間は十分観察を行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 3.副作用 国内臨床試験において安全性が評価された全 40 症例中 27 例（67.5%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は体のほてり（20.0%）、トリグリセライド上昇（15.0%）、貧血（12.5%）、勃起力低下（10.0%）であった。 海外臨床試験において安全性が評価された全 135 症例中 95 例（70.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は体のほてり（63.7%）、乳房腫脹（5.2%）、発汗（5.2%）、乳房圧痛（4.4%）であった。 (1)重大な副作用 1)前立腺癌随伴症状の増悪（頻度不明*）：本剤投与開始初期に骨性疼痛、尿路閉塞、排尿困難、脊髄圧迫等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。[「2.重要な基本的注意」の項参照] 2)アナフィラキシー（頻度不明*）：アナフィラキシー等の過敏症状があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 3)間質性肺炎（頻度不明*）：他の LH-RH 作動薬において間質性肺炎の発現が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。 4)肝機能障害、黄疸（頻度不明*）：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP 上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な

処置を行うこと。

＊：ゾラデックス 3.6mg デポの添付文書に記載されているが、本剤の臨床試験では観察されていないため頻度不明とした。

(2)その他の副作用

1）国内データ（投与期間：12 週）及びその他

発現部位	5%以上	5%未満	頻度不明[注1]
循環器[注2]			高血圧、低血圧など血圧の変動
皮膚	掻痒感	発疹	
内分泌	性欲減退・勃起力低下		乳房腫脹・圧痛
泌尿器		排尿困難	BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP の上昇		Al-P、LDH の上昇
精神神経系			感覚異常(しびれ等)
消化器			悪心、嘔吐
筋骨格系			骨性疼痛、関節痛、骨塩量の低下
血液	貧血		白血球減少、血小板減少
注射部位			軽度の皮下出血等の局所反応
その他	発汗、体のほてり、トリグリセライド上昇、コレステロール上昇	食欲不振、倦怠感	顔面潮紅、発熱、浮腫、体重増加、鼻出血、血糖値上昇、下垂体卒中

注 1： ゾラデックス 3.6mg デポの添付文書に記載されているが、本剤の臨床試験では観察されていないため頻度不明とした。

注 2： 通常、一過性で、治療の継続又は休薬により回復するが、必要に応じて本剤投与中止等の適切な処置を取ること。

2）海外データ（投与期間：最長 65 週）

発現部位	5%以上	1～5%未満	1%未満
循環器[注]			高血圧、低血圧など血圧の変動
内分泌	乳房腫脹	乳房圧痛、性欲減退・勃起力低下	
筋骨格系		骨性疼痛	関節痛
血液		白血球減少	
注射部位		軽度の皮下出血等の局所反応	
その他	発汗、体のほてり	倦怠感	浮腫

注：通常、一過性で、治療の継続又は休薬により回復するが、必要に応じて本剤投与中止等の適切な処置を取ること。

4.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

5.適用上の注意

必要に応じて投与部位にあらかじめ局所麻酔を施行する。

6.その他の注意

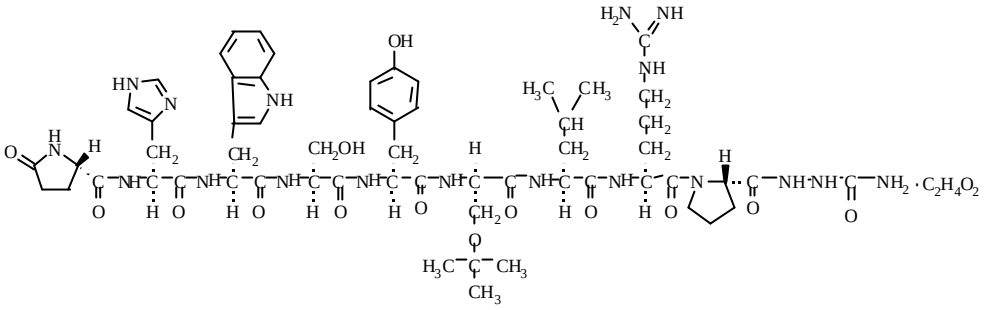
(1)本薬で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、集学的治療法などの治療法を考慮すること。

(2)本剤の投与により脳梗塞等の血栓塞栓症がみられたとの報告がある。

(3)雄ラットに長期投与した試験で、対照群に比し、良性の下垂体腺腫の発現の増加がみられている。本所見は外科的に去勢した雄ラットにおいても報告されている。

添付文書の作成年月	－
備考	－

表イ- 6　同種同効品一覧表

一般的名称	酢酸ゴセレリン
販売名	ゾラデックス®3.6 mg デポ
製造/販売会社名	アストラゼネカ株式会社
承認年月日	1991 年 6 月 28 日
再審査年月日 再評価年月日	－ －
規制区分	劇薬、指定医薬品、要指示医薬品
化学構造式	
剤型・含量等	1 筒中、ゴセレリン 3.6 mg（酢酸ゴセレリンとして 3.8mg）を含有する。
効能・効果	前立腺癌、閉経前乳癌
用法・用量	通常、成人には本剤 1 筒（ゴセレリンとして 3.6 mg 含有）を前腹部に 4 週（28 日）ごとに 1 回皮下投与する。
使用上の注意	**禁忌（次の患者には投与しないこと）** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「4.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] (2) 授乳中の婦人 [「4.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] (3) 本剤の成分又は LH-RH 作動薬に対し過敏症の既往歴のある患者 **1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** 脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈しているか、又は新たに発生するおそれのある前立腺癌患者[「2. 重要な基本的注意」の項参照] **2.重要な基本的注意** LH-RH 作動薬の投与開始初期に、男性では血中テストステロンの、女性では血中エストラジオールの一過性の上昇を認める。この時期に骨性疼痛の一過性増悪がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。また、前立腺癌患者において尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみられるおそれがあるので、慎重に投与し、投与開始 1 カ月間は十分観察を行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 **3.副作用** [前立腺癌の場合] 安全性が評価された 205 症例中 49 例（23.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が 95 件報告された。主な副作用は顔面潮紅（3.9%）、注射部位の局所反応（皮下出血等）（3.4%）、性欲減退・勃起力低下、浮腫、発汗（各々2.4%）、乳房腫脹・圧痛（2.0%）であった。臨床検査値の異常では AST（GOT）・ALT（GPT）の上昇（5.4%）、コレステロール上昇（2.4%）等であった。（承認時） **(1)重大な副作用** **1)**前立腺癌随伴症状の増悪（頻度不明）：本剤投与開始初期に骨性疼痛、尿路閉塞、排尿困難、脊髄圧迫等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。[「2. 重要な基本的注意」の項参照] **2)**アナフィラキシー（0.1%未満）：アナフィラキシー等の過敏症状があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 **3)**間質性肺炎（0.1%未満）：間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。 **4)**肝機能障害、黄疸（0.1%未満）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP 上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **(2)その他の副作用**

発現部位	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器[注1)]		高血圧、低血圧など血圧の変動	
皮膚		発疹、掻痒感	
内分泌		乳房腫脹・圧痛、性欲減退・勃起力低下	
泌尿器		BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿	
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇	Al-P、LDH、γ-GTP の上昇	
精神神経系			感覚異常（しびれ等）
消化器			悪心、嘔吐
筋骨格系		骨性疼痛	関節痛、骨塩量の低下
血液		貧血	白血球減少、血小板減少
注射部位		軽度の皮下出血等の局所反応	
その他		顔面潮紅、発汗、発熱、体のほてり、浮腫、トリグリセライド上昇、コレステロール上昇、食欲不振、体重増加、倦怠感	鼻出血、血糖値上昇、下垂体卒中

注1)通常、一過性で、治療の継続又は休薬により回復するが、必要に応じて本剤投与中止等の適切な処置を取ること。

[閉経前乳癌の場合]

安全性が評価された 105 例中 46 例（43.8%)に臨床検査値異常を含む副作用が 78 件報告された。主な副作用は、ほてり（27.6%）、頭重感（4.8%）、めまい（4.8%）、肩こり（3.8%）等であり、これらの症状は更年期に頻発する症状であり、本薬の卵巣機能抑制作用に起因すると考えられる。

（承認時）

(1)重大な副作用

1)高カルシウム血症（0.1%未満）：骨転移のある患者で投与開始初期に、高カルシウム血症があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

2)アナフィラキシー（0.1%未満）：アナフィラキシー等の過敏症状があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

3)間質性肺炎（0.1%未満）：間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。

4)肝機能障害、黄疸（0.1%未満）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP 上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

発現部位	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
乳癌随伴症状の増悪注1)	骨痛等		
循環器注2)		高血圧、低血圧など血圧の変動	
皮膚		蕁麻疹、掻痒感	
内分泌	ほてり、月経回復遅延	乳房緊満、白帯下、性器出血、性欲減退	腟乾燥感
肝臓		AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、LDH、γ-GTPの上昇	
精神神経系		めまい、頭重感、頭痛、いらいら感、不眠、感覚異常（しびれ等）	抑うつ等の気分変調
消化器		悪心、嘔吐	
筋骨格系		骨痛、関節痛	骨塩量の低下
血液		貧血、白血球減少	血小板減少
注射部位		軽度の皮下出血等の局所反応	
その他		発汗、発熱、浮腫、体重増加、倦怠感、鼻出血、トリグリセライド上昇、コレステロール上昇、肩こり、食欲不振等の更年期様症状	卵巣嚢胞、下垂体卒中

注1) 本剤投与開始初期にあらわれることがある。異常が認められた場合には対症療法を行うこと。[「2. 重要な基本的注意」の項参照]

注2) 通常、一過性で、治療の継続又は休薬により回復するが、必要に応じて本剤投与中止等の適切な処置を取ること。

4.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。治療に際して妊娠してないことを確認すること。また、治療中はホルモン剤以外の避妊法を用いること。[動物実験で流産もしくは分娩障害が認められており、また他のLH-RH作動薬による流産の報告がある。]

(2)授乳中の婦人には投与しないこと。[動物実験で乳汁移行が報告されている。]

5.小児等への投与

未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

6.適用上の注意

必要に応じて投与部位にあらかじめ局所麻酔を施行する。

7.その他の注意

(1)本薬で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、集学的治療法などの治療法を考慮すること。

(2)本剤の投与により脳梗塞等の血栓塞栓症がみられたとの報告がある。

(3)雄ラットに長期投与した試験で、対照群に比し、良性の下垂体腺腫の発現の増加がみられている。本所見は外科的に去勢した雄ラットにおいても報告されている。

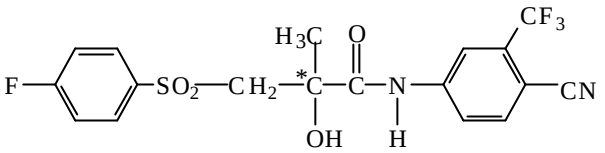
(4)外国において子宮筋腫の患者で、筋腫変性によると考えられる大量の子宮出血、下腹痛等の症状があらわれたとの報告がある。

(5)まれに本剤治療中に閉経し、本剤を中止しても月経が回復しないことがある。

添付文書の作成年月	2001年2月
備考	－

表イ- 7　同種同効品一覧表

表イ- 8 同種同効品一覧表

一般的名称	ビカルタミド
販売名	カソデックス®錠
製造/販売会社名	アストラゼネカ株式会社
承認年月日	1999 年 3 月 12 日
再審査年月日 再評価年月日	－ －
規制区分	劇薬、指定医薬品、要指示医薬品
化学構造式	
剤型・含量等	1 錠中、ビカルタミド 80mg を含有する。
効能・効果	前立腺癌
用法・用量	通常、成人にはビカルタミドとして 80mg を 1 日 1 回、経口投与する。
使用上の注意	

禁忌（次の患者には投与しないこと）
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 小児[本薬の薬理作用に基づき、男子小児の生殖器官の正常発育に影響を及ぼす恐れがある。また、本薬の毒性試験(ラット)において、雌性ラットで子宮の腫瘍性変化が認められている。]
(3) 女性[本薬の毒性試験(ラット)において、子宮の腫瘍性変化及び雄児の雌性化が報告されている。]

<効能又は効果に関連する使用上の注意>
(1) 本剤による治療は、根治療法ではないことに留意し、本剤投与 12 週後を抗腫瘍効果観察のめどとして、本剤投与により期待する効果が得られない場合、あるいは病勢の進行が認められた場合には、手術療法等他の適切な処置を考慮すること。
(2) 本剤投与により、安全性の面から容認し難いと考えられる副作用が発現した場合は、治療上の有益性を考慮の上、必要に応じ、休薬又は集学的治療法などの治療法に変更すること。

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
肝障害のある患者[本剤は肝臓でほぼ完全に代謝を受けるため、定常状態時の血中濃度が高くなる可能性がある。]

2. 重要な基本的注意
外国の臨床試験において、本剤投与例で本剤との関連性が否定できなかった前立腺癌以外の死亡例が報告されている。そのうち心・循環器系疾患による死亡は９％未満であり、その主な死因は心不全、心筋梗塞、脳血管障害等であった。これら外国の臨床試験で報告された心・循環器系疾患による死亡率は、対照の去勢術群(16%未満)より低く、高齢者で一般に予期される死亡率の範囲内であったが、本剤を投与する場合は十分に観察を行い、慎重に投与すること。

3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血薬（ワルファリン等）	クマリン系抗凝血薬の作用を増強するおそれがある。プロトロンビン時間を測定する、又は、トロンボテストを実施するなど、血液凝固能検査等出血管理を十分に行いつつ、凝固能の変動に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	in vitro 試験で蛋白結合部位においてワルファリンと置換するとの報告がある。
トルブタミド	トルブタミドの作用を増強するおそれがある。但し、相互作用に関する報告症例はない。	本剤は、in vitro 試験でトルブタミドの代謝を阻害した。
デキストロメトルファン	デキストロメトルファンの作用を増強するおそれがある。但し、相互作用に関する報告症例はない。	本剤は、in vitro 試験でデキストロメトルファンの代謝を阻害した。
主に CYP3A4 によって代謝される薬物（シサプリド、カルバマゼピン、シクロスポリン、テルフェナジン、アステミゾール、トリアゾラム等）	主に CYP3A4 によって代謝される薬物の作用を増強するおそれがある。 但し、相互作用に関する報告症例はない。	本剤は、in vitro 試験で CYP3A4 によるテストステロン 6β-水酸化酵素活性を阻害した。

4.副作用

承認時及び市販後臨床試験時における延べ 227 例中、163 例(71.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は、乳房腫脹 101 件(44.5%)、乳房圧痛 95 件(41.9%)、ほてり 33 件(14.5%)、性欲減退 18 件(7.9%)、勃起力低下 17 件(7.5%)、総コレステロール上昇 13 件(5.7%)、AST（GOT）上昇 12 件(5.3%)、ALT（GPT）上昇 12 件(5.3%)であった。

(1)重大な副作用

1)肝機能障害、黄疸（0.1%未満）

AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的な肝機能検査の実施を考慮するとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2)白血球減少、血小板減少(頻度不明)

白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

発現部位	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
内分泌	乳房腫脹、乳房圧痛、ほてり		
生殖器	勃起力低下		
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇	Al-P 上昇、 γ-GTP 上昇	
泌尿器			腎機能障害(クレアチニン上昇、BUN 上昇)、血尿、夜間頻尿
皮膚		掻痒、発疹	皮膚乾燥、脱毛、多毛、発汗
精神神経系	性欲減退	頭痛、傾眠	めまい、不眠
循環器		心電図異常	
消化器		口渇、便秘	食欲不振、下痢、悪心、嘔吐、消化不良、鼓腸放屁、腹痛
筋･骨格系		胸痛	骨盤痛
その他	総コレステロール上昇	貧血、中性脂肪上昇、さむけ	無力症、高血糖、浮腫、体重増加・減少

5.高齢者への投与

本剤の臨床試験成績から、高齢者と非高齢者において血漿中濃度及び副作用の発現に差はみられていない。しかし、一般に高齢者では、心･循環器系の機能が低下していることが多く、心･循環器系の有害事象の発現頻度が若年層より高いため、高齢者への投与の際には患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6.適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

7.その他の注意

外国において、心不全、呼吸困難が発現したとの報告がある。

添付文書の作成年月	2001 年 7 月
備考	－

表イ-9　同種同効品一覧表

引用文献

1 「がん・統計白書－罹患/死亡/予後－ 1999」 富永祐民ら編、篠原出版 :171-185（1999）
2 矢谷隆一 日病会誌 86: 47-62（1997）
3 Okada K et al. Renal, Bladder and Prostate Cancer 10: 75-84 (1999)
4 Campbell's Urology 7th edition, vol.3 W.B. Saunders Ltd, Philadelphia : 2489-2495, 2627-2644 (1998)
5 「治療学」 33 (7) ライフサイエンス出版（1999）
6 塚本泰司 日本医事新報 No.3710 24-30 (1995)
7 Kirby R Urology 52: 948-962 (1998)
8 「前立腺癌のすべて」 伊藤晴夫編、メジカルレビュー社（1999）
9 高橋敦ら 日本臨床 58: 169-175 (2000)
10 岡田清巳ら 「新図説泌尿器科学講座 3」吉田修監修、メジカルレビュー社: 127-146 (1999)
11 並木幹夫ら 臨床科学 33: 1576-1585 (1997)
12 大石賢二ら 「前立腺癌診療マニュアル」（財）前立腺研究財団編、金原出版: 410-424 (1995)
13 Tyrrell, CJ Britis h Journal of Cancer 79: 146-155 (1999)
14 大園誠一郎ら 日本臨床 56: 2129-2134（1998）
15 Bolla M et al. New England Journal of Medicine 337: 295-300 (1997)
16 Messing EM et al. New England Journal of Medicine 341: 1781-1788 (1999)
17 Fitzpatrick J M et al. European Urology 33: 513-522 (1998)
18 Hutchinson FG et al.: Horizons in Biochemistry and Biophysics vol.9 'Drug Carrier Systems', Eds Roerdink FH et al., John Wiley and Sons Ltd, New York: 111-129 (1989)
19 Furr BJA et al.: Current Therapy for prostate cancer, Eds Kotake T et al., Excerpta Medica Current Clinical Practice Series, Amsterdam 64: 47-60 (1992)
20 Fernandez M P et al. Urology 48: 894-900 (1996)
21 Dollery C Therapeutic Drugs 2nd edition: 1, G82-G86 (1999)