

審議結果報告書

平成 24 年 4 月 27 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ゴナックス皮下注用80mg、同120mg

[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] 平成22年10月28日

[審 議 結 果]

平成 24 年 4 月 19 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。

この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
38	下 6	中央値 [5-95 パーセントイル]	中央値 [95%信頼区間]
40	下 15	平均値±1.96×標準偏差	95%信頼区間 (以下、「CI」) (平均値±1.96×標準偏差)
41	上 8	幾何平均比 [95%信頼区間 (以下、「CI」)]	幾何平均比

審査報告書

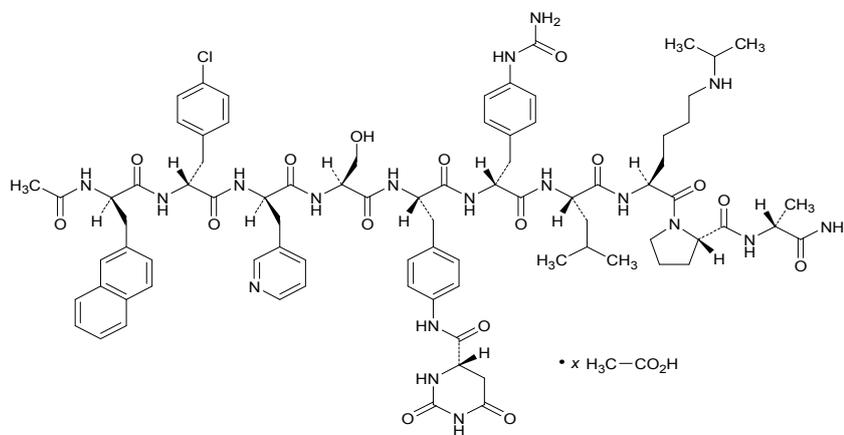
平成24年4月10日

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] ゴナックス皮下注用 80mg、同 120mg
- [一般名] デガレリクス酢酸塩
- [申請者名] アステラス製薬株式会社
- [申請年月日] 平成22年10月28日
- [剤形・含量] 1バイアル中にデガレリクスとして 88.2mg 又は 128.0mg を含有する注射用凍結乾燥製剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式：C₈₂H₁₀₃ClN₁₈O₁₆ (デガレリクスとして)

分子量：1632.3 (デガレリクスとして)

化学名：

(日本名) *N*-アセチル-3-(ナフタレン-2-イル)-*D*-アラニル-4-クロロ-*D*-フェニルアラニル-3-(ピリジン-3-イル)-*D*-アラニル-*L*-セリル-4-({[(4*S*)-2,6-ジオキソヘキサヒドロピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)-*L*-フェニルアラニル-4-ウレイド-*D*-フェニルアラニル-*L*-ロイシル-*N*⁶-(1-メチルエチル)-*L*-リシル-*L*-プロリル-*D*-アラニンアミド酢酸塩

(英名) *N*-Acetyl-3-(naphthalen-2-yl)-*D*-alanyl-4-chloro-*D*-phenylalanyl-3-(pyridin-3-yl)-*D*-alanyl-*L*-seryl-4-({[(4*S*)-2,6-dioxohexahydropyrimidin-4-yl]carbonyl}amino)-*L*-phenylalanyl-4-ureido-*D*-phenylalanyl-*L*-leucyl-*N*⁶-(1-methylethyl)-*L*-lysyl-*L*-prolyl-*D*-alaninamide acetate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成24年4月10日

[販 売 名] ゴナックス皮下注用 80mg、同 120mg

[一 般 名] デガレリクス酢酸塩

[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 10 月 28 日

[審査結果]

提出された資料から、本薬の前立腺癌に対する有効性は示され、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。なお、間質性肺疾患、GnRH アゴニストとの切替えの情報、及び内分泌療法剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する安全性情報等については、製造販売後調査においてさらなる検討が必要と考える。

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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 前立腺癌

[用法・用量] 通常、成人にはデガレリクスとして、初回は 240mg を 1 カ所あたり 120mg 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、デガレリクスとして 80mg を維持用量とし、腹部 1 カ所に皮下投与し、4 週間間隔で投与を繰り返す。
初回投与：1 カ所あたり、本剤 120mg バイアルに日本薬局方注射用水 3.0mL を注入し、溶解後速やかに 3.0mL を皮下投与する。(3.0mL で溶解することにより、40mg/mL となる。)
2 回目以降：本剤 80mg バイアルに日本薬局方注射用水 4.2mL を注入し、溶解後速やかに 4.0mL を皮下投与する。(4.2mL で溶解することにより、20mg/mL となる。)

審査報告 (1)

平成 24 年 3 月 7 日

I. 申請品目

[販売名]	ゴナックス皮下注用 80mg、同 120mg
[一般名]	デガレリクス酢酸塩
[申請者名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 10 月 28 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にデガレリクスとして 88.2mg 又は 128.0mg を含有する注射用凍結乾燥製剤
[申請時効能・効果]	前立腺癌
[申請時用法・用量]	最初に初回用量を一度投与し、その 4 週後より維持用量の投与を開始する。

初回用量	維持用量 (4 週ごと)
通常、成人にはデガレリクスとして、240mg を 40mg/mL に用時溶解し、腹部 2 カ所に 120mg (3.0mL) ずつ皮下投与する。	通常、成人にはデガレリクスとして、80mg を 20mg/mL に用時溶解し、腹部 1 カ所に 80mg (4.0mL) を皮下投与する。

1) 初回用量：

初回用量包装は、本剤 120mg バイアル 2 本で構成される。1 バイアルあたり、日本薬局方注射用水 3.0mL で溶解し、溶解後速やかに 3.0mL ずつ腹部 2 カ所に投与すること。[3.0mL で溶解することにより、40mg/mL となる。]

2) 維持用量：

維持用量 (4 週ごと) 包装は、本剤 80mg バイアル 1 本で構成される。1 バイアルあたり、日本薬局方注射用水 4.2mL で溶解し、溶解後速やかに 4.0mL を腹部 1 カ所に投与すること。[4.2mL で溶解することにより、20mg/mL となる。]

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 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

(1) 本薬の概要

デガレリクス酢酸塩 (以下、「本薬」) は、Ferring Pharmaceuticals 社 (以下、「Ferring 社」) により見出された性腺刺激ホルモン放出ホルモン (以下、「GnRH」) アンタゴニストである。本薬は、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黄体形成ホルモン (以下、「LH」) の放出を抑制することを介して、生体内での複数のテストステロン産生系の一つである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。

(2) 開発の経緯等

海外において、2000年2月から、健康成人男性を対象とした本薬の第 I 相試験 (CS01試験及びCS05試験) が、Ferring社により実施された。また、2001年3月から、前立腺癌患者を対象とした複数の第 II 相試験 (CS02試験等) が実施された。その後、2006年2月から、アンドロゲン遮断療法が必要な前立腺癌患者を対象として本薬の有効性及び安全性をレビュープロ

純度試験（類縁物質第1法～第5法（HPLC、ガスクロマトグラフィー）、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）、XXXXXXXXXX（HPLC））、水分、エンドトキシン、微生物限度、酢酸塩（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は以下のとおりである。

原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 5ロット	5±3℃	—	高密度ポリエチレン製容器+アルミニウム袋	48カ月（3ロット分） 36カ月（2ロット分）
加速試験	実生産 4ロット	25±2℃	60±5%RH		6カ月

長期保存試験において、XXXXロットのうち、48カ月保存のXXXXロットのみで規格値の範囲内であったもののわずかな分解を認めたことから、原薬のリテスト期間は、高密度ポリエチレン製容器に充てんし、アルミニウム製の袋に入れシールし5℃で保存するとき、XXXXカ月と設定された。なお、製造バリデーションに使用した6ロットによる長期保存試験はXXXXカ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方、並びに製剤設計

製剤は、原薬（デガレリクスとして）を各々88.2mg及び128.0mg含有する凍結乾燥製剤である。製剤にはD-マンニトールが添加剤として含まれる。

原薬は、水溶液中でデガレリクスペプチド自身の凝集特性によりゲル化することから、このゲル形成能に着目し、長時間放出型（以下、「デポ」）製剤の開発が進められた。開発初期の臨床試験結果から、XXXXmg/mL以上の濃度で本薬を含有する薬液を皮下投与することにより、投与局所ではXXXXXXXXXXとの接触によりXXXXXXXXXXを経て、ゲル形成が誘発され、全身循環系へのデガレリクスの持続的な放出が期待された。その後の検討結果において、XXXXXXXXXXに影響する重要な要因は、薬液中のXXXX濃度、XXXXの時間、及びXXXX、またXXXX及びXXXXの徐放性能に関連する要因は、薬液中のXXXX濃度、XXXX、投与薬液のXXXX及びXXXX、並びにXXXXまでの時間であることが見出されている。

2) 製造方法

製剤は、薬液調製、無菌ろ過・充てん、及び凍結乾燥からなる工程により製造され、いずれも重要工程とされている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC/ダイオードアレイ検出器）、XXXX、XXXX、pH、純度試験（類縁物質第1法、第2法（HPLC））、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、溶解時間、XXXXXXXXXX及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は以下のとおりである。

製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	80mg 製剤 ■kg 製造スケール3ロット ■kg 製造スケール3ロット	25±2℃	60±5%RH	無色ガラス バイアル	■kg 製造スケール ロット：36カ月 ■kg 製造スケール ロット：■カ月
	120mg 製剤 ■kg 製造スケール3ロット ■kg 製造スケール3ロット				
加速試験	80mg 製剤 ■kg 製造スケール3ロット ■kg 製造スケール3ロット	40±2℃	75±5%RH		6カ月
	120mg 製剤 ■kg 製造スケール3ロット ■kg 製造スケール3ロット				

長期保存試験及び加速試験は、マトリキシング法が適用されている。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、無色ガラスバイアルに密封保存し、室温保存するとき、36カ月と設定された。

なお、再溶解液の安定に関する検討では、製剤は再溶解後 25℃で 2 時間安定であることが確認されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討の結果、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 徐放能について

申請者は、以下の 4 点を管理することにより、再溶解後における製剤の徐放能の恒常性は管理可能と説明している。

<再溶解液（投与薬液）>

- ■濃度
- ■
- ■
- ■

機構は、当該因子の特定に至った経緯について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下の検討・知見から、「■濃度」、「■」、「■」及び「■」を製剤規格として管理することとした。

- ■濃度
一般的に、■の凝集反応は、凝集に関与する■の濃度に依存する。■の凝集反応も同様であることから、本剤の再溶解液の「■濃度」を管理することとした。

なお、ラットを用いた非臨床試験においても、再溶解液の■濃度は投与後のバイオアベイラビリティに影響することが判明している。

- ■
■であるため、製剤中の「■」を管理項目の一つとした。

■の指標である■を用いて、■と■との関係を検討した結果、■と■には■の相関傾向が認められた。また、ラットを用いた試験におい

ても、投与液の██████と██████の相関が認められている。

- ██████
製剤の再溶解液について、██████及び██████な██████の変化が観察されている。また、ラットを用いた検討において、本剤の溶解液██████は、薬物動態に影響を及ぼすことが判明している。
- ██████
製剤の再溶解後、時間の経過とともにゲル化が進行するとともに、数時間から数日で、薬液の██████の増加が認められる。一般的に、溶液の██████は██████を指標として評価可能と考えられており、再溶解後の██████の██████は薬液濃度とも相関があることが認められている。

機構は、申請者の説明を踏まえ、██████、██████及び██████は製剤の規格として管理されていること、及び再溶解液（投与薬液）の██████濃度についても、溶解後、適切な濃度になるよう処方設計されていることから、再溶解液の徐放能は管理されているものと判断した。

(2) 再溶解液量について

機構は、120mg 製剤では注射用水 3mL で溶解することで 40mg/mL となる一方、80mg 製剤では 4.2mL で溶解することで 20mg/mL となる点について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

凍結乾燥製剤である本剤の製剤設計においては、表示量を投与するのに十分な再溶解液量を確認すること、及び規定の薬液濃度が得られることが考慮された。すなわち、80mg 製剤及び 120mg 製剤には、各々 88.2mg 及び 128.0mg の本薬が含まれており、各々 4.2mL 及び 3.0mL の注射用水を加えて再溶解させた場合の薬液量は 4.4mL 及び 3.2mL となる。その結果として、80mg 製剤及び 120mg 製剤における有効成分の濃度は、各々 20mg/mL 及び 40mg/mL となる。

機構は、上記の回答から、溶解液量は適切に設定されていることを確認した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

薬理試験では、デガレリクス酢酸塩（以下、「本薬」）を用いて検討されているが、対照薬を含めすべて遊離塩基としての換算量で表記している。

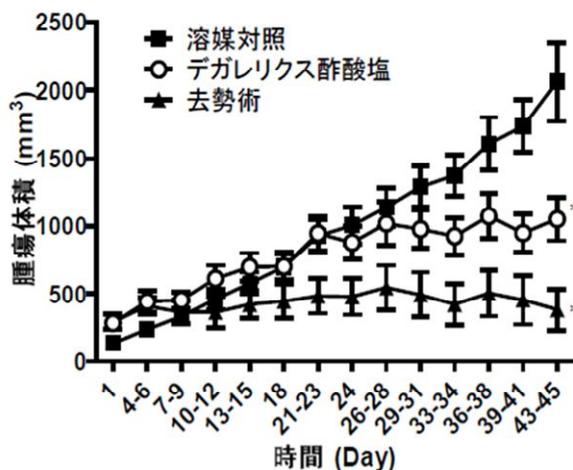
(1) 効力を裏付ける試験

in vivo :

前立腺癌細胞に対する腫瘍増殖抑制作用（報告書PHA██████19）

ヒト前立腺癌由来PAC120細胞株を皮下移植した雄性胸腺欠損マウス（ヌードマウス）に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、既定の腫瘍体積に達した33日後を投与開始日（Day1）として、本薬2mg/kgがDay1、13、29及び43に皮下投与された。また、陽性対照として外科的去勢群が設定された。本薬群で、対照（溶媒）群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が示された（下図）。

本薬の腫瘍増殖抑制作用（PAC120細胞株）



n = 9~11、平均値±標準誤差、* : 対照群に対して p < 0.01 (Dunnett 検定)

2) 作用機序について

申請者は、本薬の作用機序について、以下の検討結果を基に、本薬は競合的GnRHアンタゴニストとしてGnRHを阻害し、持続的に血中テストステロン値を低下させることにより、アンドロゲン依存性に増殖する前立腺癌の増殖を抑制すると考えられると説明している。

i) GnRH受容体に対する作用

• GnRH受容体に対する結合親和性及び結合選択性（報告書PHA02、PHA02）

サル腎臓由来COS-1細胞株に強制発現させた性腺刺激ホルモン放出ホルモン（以下、「GnRH」）受容体と¹²⁵I標識した合成リガンド（GnRH-A）との結合に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬及びGnRHは濃度依存的に阻害活性を示し、IC₅₀値は各々1.61及び6.06nmol/Lであった。なお、GnRH受容体以外の37種類の受容体とそのリガンドとの結合に対する本薬の阻害作用が検討されたが、本薬1,000nmol/L（GnRH受容体へのGnRH-Aの結合に対する本薬のIC₅₀値の約600倍）処理時でも、阻害率はすべて30%未満であった。

• GnRH受容体に対するアンタゴニスト作用（報告書PHA01）

本薬2、5、10、20及び40nmol/LのGnRH受容体に対するアンタゴニスト作用が、ヒトGnRH受容体遺伝子、及びヒト黄体形成ホルモン（以下、「LH」）プロモーターによって制御されるルシフェラーゼレポーター遺伝子を強制発現させたヒト胎児腎臓由来HEK293細胞株を用いて検討された。本薬はGnRHによるGnRH受容体活性化の濃度反応曲線を、最大反応を抑制することなく、濃度依存的に高濃度側に平行移動させた。また、本薬並びに他のGnRHアンタゴニストであるセトロレリクス酢酸塩（以下、「セトロレリクス」）、アザリンB酢酸塩（以下、「アザリンB」）及びガニレリクストリフルオロ酢酸塩（以下、「ガニレリクス」）のpA₂値*（平均値±標準誤差）は、各々9.24±0.10、9.22±0.08、9.07±0.04及び8.97±0.11であった。

以上の結果から、本薬は競合的GnRHアンタゴニストであることが示唆された、と申請者は説明している。

* : GnRH（アゴニスト）単独によるGnRH受容体活性化の濃度反応曲線を2倍高濃度側に平行移動させるのに必要な競合的アンタゴニストのモル濃度の負の対数値

ii) 血漿中テストステロン低下作用

• ラット（報告書PHA9818、TOX04、PHA07）

雄性ラットに本薬0.3、1、3及び10µg/kgが単回皮下投与され、投与6時間後の血漿中テス

トステロン値が検討された。本薬1 μ g/kg以上の投与群では、対照（溶媒）群と比較して血漿中テストステロン値が統計学的に有意に低下した（下表）。

血漿中テストステロン低下作用

血漿中テストステロン値 (pg/mL)	対照（溶媒）群	本薬群			
		0.3 μ g/kg	1 μ g/kg	3 μ g/kg	10 μ g/kg
投与6時間後	1,915.2 \pm 425.9	1,772.8 \pm 367.7	564.2 \pm 144.4*	322.1 \pm 26.2*	291.4 \pm 28.2*

平均値 \pm 標準誤差、n=8、*：対照（溶媒）群に対してp<0.05（Dunnnett検定）

また、雄性ラットに本薬10、30、100及び300 μ g/kgが単回皮下投与され、投与24、48及び72時間後の血漿中テストステロン値が検討された。100 μ g/kg群では投与24時間後まで、300 μ g/kg群では投与48時間まで、対照（溶媒）群と比較して統計学的に有意な血漿中テストステロン値の低下が認められ、この作用は投与量に依存して持続することが示された（下表）。

血漿中テストステロン低下作用

血漿中テストステロン値 (pg/mL)	対照（溶媒）群	本薬群			
		10 μ g/kg	30 μ g/kg	100 μ g/kg	300 μ g/kg
投与6時間後	815.5 \pm 146.0	74.7 \pm 10.7*	79.4 \pm 17.9*	98.5 \pm 13.9*	97.4 \pm 13.9*
投与24時間後	1,684.6 \pm 463.3	2,971.9 \pm 321.8	2,760.3 \pm 447.2	58.9 \pm 14.7*	23.1 \pm 4.6*
投与48時間後	1,951.9 \pm 341.2	1,652.3 \pm 335.0	1,146.4 \pm 206.2	2,545.5 \pm 393.0	218.8 \pm 156.0*
投与72時間後	1,539.9 \pm 300.2	1,593.3 \pm 270.4	1,765.2 \pm 479.5	1,182.8 \pm 319.5	631.3 \pm 246.4

平均値 \pm 標準誤差、n=8、*：対照（溶媒）群に対してp<0.05（Dunnnett検定）

さらに、毒性試験の一部として、雄性ラットに本薬0.03、0.3、3及び30mg/kgが単回皮下投与され、投与36週間後までの血漿中テストステロン値及び血漿中LH値が検討された。本薬の投与量に依存して、血漿中テストステロン値及び血漿中LH値の低下が持続することが示唆された。

雄性ラット（各群8匹）に本薬、並びに他のGnRHアンタゴニストであるアバレリクス酢酸塩（以下、「アバレリクス」）、アザリンB及びガニレリクス（いずれも2mg/kg）が単回皮下投与され、投与77日後までの血漿中テストステロン値が検討された。なお、陽性対照として外科的去勢群も設定された。

すべての薬剤投与群で、投与1日後の血漿中テストステロン値は、外科的去勢群と同程度まで低下した。アバレリクス群、アザリンB群及びガニレリクス群では、投与14から28日後までに血漿中テストステロン値が対照（溶媒）群と同程度まで回復したが、本薬群では、投与49日後まで血漿中テストステロン値が外科的去勢群と同程度に低下しており、その後、次第に上昇し、投与70日後に対照（溶媒）群と同程度まで回復した。

以上の結果から、本薬は、血漿中テストステロン値を低下させ、その作用は他のGnRHアンタゴニストと比較して持続的であることが示唆された、と申請者は説明している。

• イヌ（報告書FRG053）

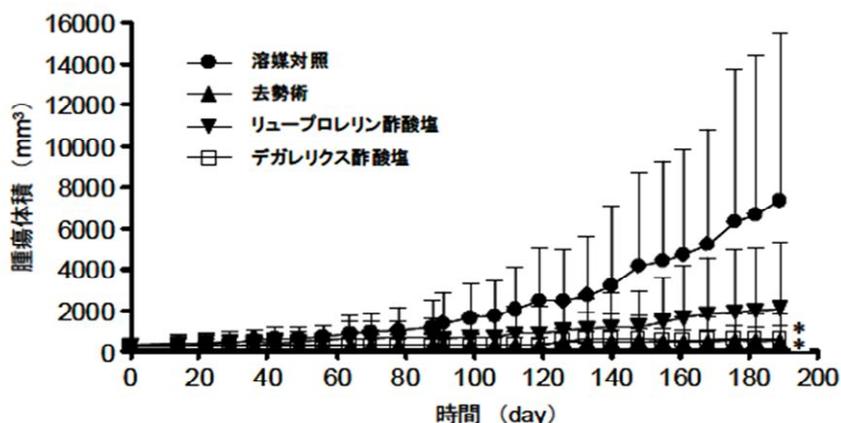
雄性イヌに本薬0.5、1及び1.5mg/kgが皮下投与、並びに0.5mg/kgが筋肉内投与され、血清テストステロン値と血漿中本薬濃度が検討された。血漿中本薬濃度が5ng/mL以上の個体では、血清テストステロン値が定量下限（0.2nmol/L）未満であったことから、本薬の曝露量とテストステロン低下作用との相関が示唆された、と申請者は説明している。

iii) アンドロゲン依存性に増殖するラット前立腺癌細胞に対する腫瘍増殖抑制作用（報告書PHA-01）

アンドロゲン依存性に増殖するラット前立腺癌由来R-3327H腫瘍を皮下移植した雄性

Copenhagenラット（機構注：R-3327H腫瘍の継代移植に利用される系統）に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、既定の腫瘍体積に達した時点（移植61日後）から、本薬1mg/kgが1カ月間間隔、及びリュープロレリン酢酸塩（以下、「リュープロレリン」）1.5mg/kgが3週間間隔で反復皮下投与された。また、陽性対照として外科的去勢群も設定された。本薬群では、対照（溶媒）群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が示された（下図）。また、本薬群とリュープロレリン群との腫瘍体積には、統計学的な有意差は認められなかった。

本薬の腫瘍増殖抑制作用（R-3327H腫瘍）



平均値±標準偏差、n=9~11、*：対照（溶媒）群に対して $p < 0.05$ （Bonferroni/Dunn検定）

(2) 安全性薬理試験

本薬の開発初期に実施された安全性薬理試験は、「安全性薬理試験ガイドラインについて」（平成13年6月21日付 医薬審発第902号）の発出以前に実施されたため、非GLP試験として実施された。

1) 中枢神経系に対する作用

①ラットの一般症状及び行動に対する作用（報告書2372）

雄性ラット（各群6匹）に本薬0.5、5及び50mg/kgが単回皮下投与され、一般症状及び行動に及ぼす影響がIrwin法により投与24時間後まで検討された。いずれの投与群でも生物学的に意義のある所見は認められなかった。なお、毒性試験で測定された本薬50mg/kgの初回投与時の C_{max} は267ng/mLであり、臨床使用時の C_{max} （海外Ⅲ相試験〔CS21試験〕を基にした推定値70ng/mL）の3.8倍であった。

②マウス又はラットの一般症状及び行動に対する作用（報告書PHA9801、PHA9814〔非GLP試験〕、参考資料）

雄性マウス（各群3匹）に本薬0.3、1、3、10及び30mg/kgが単回皮下投与され、一般症状及び行動に及ぼす影響がIrwin法により投与24時間後まで検討された。1、3及び10mg/kg群では、投与15分後に一過性の「reactivity of touch」（機構注：知覚観察の指標である接触反応）の亢進が認められたこと以外には本薬投与による影響は認められなかった。30mg/kg群では、投与30分後までに外部刺激に対する反応亢進（接触反応及び「fear」〔機構注：知覚観察の指標である恐怖感〕）、及び振戦が認められ、接触反応の亢進は投与24時間後にも認められた。

雄性ラット（各群4匹）に本薬0.03、0.3、3及び30mg/kgが単回皮下投与され、一般症状及び行動に及ぼす影響がIrwin法により検討された。0.3mg/kg以上の投与群では、投与15分後から30分後に接触反応の亢進及び筋緊張の低下、3mg/kg以上の投与群では、投与15分後から

24時間後まで恐怖感の亢進及び軽度の鎮静が認められた。30mg/kg群では、投与24時間後まで接触反応の亢進が持続した。

雄性ラット（各群10匹）に本薬0.03、0.3及び3mg/kgが単回皮下投与され、自発運動量、協調運動（回転棒検査）及び電撃痙攣閾値が検討された。自発運動量及び協調運動には、明らかな影響が認められなかった。電撃痙攣閾値は、0.03mg/kg投与群でのみ、対照（溶媒）群と比較して統計学的に有意な閾値の上昇（溶媒対照に比較して約5mA）が認められた。

申請者は、上記のマウス及びラットで認められた所見の多くは発現時期とラットにおける t_{max} が一致していないため、本薬の直接作用とは考えにくい、と説明している。

2) 心血管系に対する作用

①hERG電流に対する作用（報告書PHA0204）

ヒトether-a-go-go関連遺伝子（hERG）導入HEK293細胞株を用いて、本薬20 μ g/mLのカリウムイオン電流（以下、「 I_{Kr} 」）に及ぼす影響がパッチクランプ法により検討された。本薬による I_{Kr} 抑制率は26.2%であり、対照（溶媒）の抑制率（17.6%）と比較して統計学的な有意差は認められなかった。

②プルキンエ線維の活動電位に対する作用（報告書PHA0203）

イヌ心臓から摘出したプルキンエ線維を用いて、0.5及び1Hz刺激下における本薬0.2、2及び20 μ g/mLの心筋活動電位に及ぼす影響が、静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度並びに活動電位持続時間（APD₆₀及びAPD₉₀）により検討され、本薬の影響は認められなかった。また、3Hz刺激の条件下における最大立ち上がり速度が検討され、本薬の影響は認められなかった。

③血行動態及び心電図に対する作用

i) イヌ皮下投与（報告書PHA9904、PHA0004）

麻酔下のイヌ（雌雄各3匹）に本薬0.003、0.03、0.3及び3mg/kgが用量漸増法で30分間隔に皮下投与され、血圧、心拍数、心電図、左心室内圧パラメータ（収縮期圧、拡張末期圧、 dP/dt_{max+} 及び dP/dt_{max-} ）、心拍出量及びその関連パラメータ（1回拍出量、左心室仕事量及び総末梢血管抵抗）、肺動脈圧、血流量、並びに血管（冠動脈、左腎動脈及び大腿動脈）抵抗に及ぼす影響が検討された。0.3mg/kg投与時に大腿動脈血管抵抗の減少、3mg/kg投与時に収縮期左心室内圧、 dP/dt_{max+} 及び左心室仕事量の減少が認められた。また、血液ガス、動脈血pH及び血漿ヘモグロビンに対する影響も検討され、本薬の影響は認められなかった。なお、本薬投与5分後の各群の血漿中本薬濃度が測定され、最高投与量である3mg/kg投与時では27～48ng/mLの範囲であり、臨床使用時の C_{max} の0.5倍程度であった。

イヌ（雌雄各1匹）に本薬1及び3mg/kgが単回皮下投与され、血圧、心拍数、心電図及び呼吸数に及ぼす影響、並びに血漿中本薬濃度が検討された。両投与群で心電図波形の形状に軽度の変化が認められたものの、その変化と投与量又は本薬曝露量（血漿中本薬濃度）との関連は認められず、血圧、心拍数及び呼吸数では影響は認められなかった。

申請者は、麻酔イヌに本薬皮下投与時に認められた収縮期左心室内圧の減少等については、用量依存性がなく、かつ軽度な変化であること、また、無麻酔イヌでの検討では影響が認められないことから、麻酔薬による遅発性の影響であると考えられる、と説明している。

ii) イヌ静脈内投与（報告書TOX18、PHA0005）

麻酔下の雄性イヌ（4匹）に本薬1及び3mg/kgが静脈内持続投与され、血圧、心拍数、心電図、平均大腿動脈血流量、左心室内圧パラメータ（収縮期圧、拡張末期圧、 dP/dt_{max+} 、 dP/dt_{max-} ）

及びdP/dt.P⁻¹）、心拍出量及び1回拍出量に及ぼす影響が検討された。1mg/kg群では、投与90分後までdP/dt.P⁻¹の増加、及び投与30分後まで血圧低下が認められた。3mg/kg群では、投与15分後にdP/dt.P⁻¹の増加、投与30分後まで血圧及び左心室収縮期圧の低下が認められた。

併せて、血漿中ヒスタミン濃度及び血漿中本薬濃度が測定され、血漿中ヒスタミン濃度は、1mg/kg群では、投与90分後及び120分後に溶媒投与時に比較して統計学的に有意に増加したが、3mg/kg群では、有意な変化は認められなかった。1mg/kg群の血漿中本薬濃度のC_{max}は1,400～7,980ng/mL、3mg/kg群で4,660～12,700ng/mLの範囲であった。

イヌ（雌雄各2匹）に本薬0.03、0.3及び3mg/kgが静脈内持続投与され（機構注：試験開始時には3mg/kgまで用量漸増する計画であった）、血圧、心拍数、心電図及び呼吸数に及ぼす影響が検討された。0.03mg/kg投与時には、影響が認められず、0.3mg/kg投与時には投与10分後に心拍数低下（投与前より15%減少）が認められた。

3mg/kg投与では、1匹目で投与10～15分後の間に血圧上昇（24%）に続く血圧低下（71%）が認められたことから、他の3匹の投与量は1mg/kgに減量された。1mg/kg投与時では鎮静及び振戦が観察された個体で、投与4～15分後の間に血圧上昇（58%）及び心拍数増加（40%）が認められた。3mg/kgが投与された1匹では、鎮静、排尿、振戦、血管拡張及び強直性痙攣が認められ、2.5時間後に早期QRSが1回、4時間後に心室性期外収縮が2回認められた。また、1及び3mg/kg投与時には、呼吸数の増加が一過性に認められたが、一般症状の変化に起因するものと考えられた。

併せて、血漿中本薬濃度の測定が行われ、投与終了時の平均血漿中本薬濃度は、0.03、0.3及び1mg/kg時で各々290、3,210及び5,373ng/mLであった。

申請者は、上記の所見が認められた際の投与終了時の血漿中本薬濃度及びC_{max}は臨床使用時のC_{max}と比較して、20及び45倍である、と説明している。

iii) サル皮下投与（報告書TOX0402）

イヌに本薬を高用量皮下投与する予備試験において、60mg/kgまでの用量漸増投与時、又は20mg/kgを反復投与時にヒスタミン遊離に起因すると考えられる所見が認められた。イヌはヒスタミンに対する感受性が高い動物種であるという報告があり（J Pharm Pharmacol 2000; 52: 577-84等）、サルに本薬50mg/kgを反復皮下投与した毒性試験（「3.毒性試験（2）反復投与毒性試験6）サル12カ月反復皮下投与試験及び6カ月回復性試験」の項参照）ではヒスタミン遊離に起因すると考えられる所見が認められなかったことから、ヒスタミン遊離による二次的な心血管系への影響を避けて、本薬の直接的な影響を評価するため、サルを用いて下記の試験を実施した、と申請者は説明している。

雄性カニクイザル（4匹）に本薬20mg/kgが1日1回3日間連続皮下投与され、血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響が検討された。3回目の本薬投与後には、溶媒投与時に認められる睡眠期の血圧及び心拍数低下が消失した。また、心拍数への影響と関連したQTcF間隔の短縮傾向が認められたものの、個体別補正值では、明らかな変化は認められなかった。

併せて、血漿中本薬濃度が測定され、初回、2回目及び3回目投与24時間後の血漿中本薬濃度は、各々71.8～804、110～1,370及び220～1,530ng/mLの範囲であった。

申請者は、本薬投与時に認められた血圧及び心拍数の変化は軽微であり、本薬の直接的な作用である可能性は低い、と説明している。

3) 呼吸系に対する作用（報告書PHA9906、PHA0401）

雌雄ラット（各群6匹）に本薬0.03、0.3及び3mg/kgが単回皮下投与され、呼吸数、最大呼気及び呼気流量、呼気及び吸気時間、1回換気量等に及ぼす影響が全身プレスチモグラフ法により検討された。いずれの測定時点においても、対照（溶媒）群と比較して統計学的に

有意な変化は認められなかった。

雄性ラット（各群8匹）に本薬0.5、5及び50mg/kgが単回皮下投与され、呼吸数、一回換気量、吸気及び呼気時間、分時換気量等に及ぼす影響が全身プレストモグラフ法により検討された。0.5及び50mg/kg群では吸気時間が対照（溶媒）群と比較して統計学的に有意に増加したが、変化の程度は小さく生物学的に意義のある所見ではないと考えられた。50mg/kg群でのみ投与4時間後に血漿中本薬濃度が測定され、平均値は411ng/mLであった。

なお、心血管系に対する作用を検討した報告書TOX0118の検討に併せて、麻酔下イヌに本薬1及び3mg/kgを静脈内投与した際の呼吸数、1回換気量、分時換気量、呼気及び吸気時間、呼気及び吸気流量等に及ぼす影響が検討され、明らかな影響は認められなかった。

4) 自律神経系に対する作用（報告書PHA9905）

雌雄ラット（各群6匹）に本薬0.03、0.3及び3mg/kgが単回皮下投与され、ニトロプルシッド及びフェニレフリン誘発圧受容器反射、フェニレフリン誘発血圧上昇、並びにセロトニン誘発徐脈・降圧に及ぼす影響が検討された。本薬投与による影響は認められなかった。

5) 消化器系に対する作用（報告書PHA9902）

雌雄ラット（各群6匹）に本薬0.03、0.3及び3mg/kgが単回皮下投与され、消化管輸送能に及ぼす影響が炭末法により検討された。本薬投与による影響は認められなかった。

6) 水及び電解質代謝に対する作用（報告書PHA9903）

雌雄ラット（各群6匹）に生理食塩水を経口負荷後に本薬0.03、0.3及び3mg/kgが単回皮下投与され、尿流量、尿pH、尿中電解質（Na⁺、K⁺、Cl⁻等）、糸球体ろ過量及び水分クリアランスに及ぼす影響が検討された。また、本薬投与5時間後の膀胱内残尿量に及ぼす影響が検討された。いずれのパラメータも本薬による影響は認められなかった。

7) ヒスタミン遊離に対する作用

GnRHアンタゴニストではヒスタミン遊離作用が報告されている（Life Sci 1988; 43: 883-8等）ため、本薬のヒスタミン遊離に対する作用が検討された。以下の検討のうち、血管透過性の検討以外は非GLP試験で実施された。

①ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離に対する作用（報告書PHA9813、PHA9901、参考資料）

ラット腹腔肥満細胞を用いて、本薬、セトロレリクス及びアバレリクスのヒスタミン遊離に及ぼす影響が蛍光分析法により検討された。本薬及びアバレリクスは、濃度依存的にヒスタミン遊離を亢進し、EC₅₀値（平均値）は89μmol/L及び62μmol/Lであった。また、無処置時と比較して、本薬（163μmol/L）及びセトロレリクス（62μmol/L）は、各々ヒスタミン遊離を平均値で40及び83%増加させた。

②ヒト皮膚標本からのヒスタミン遊離に対する作用（報告書P&M-486-INT20、参考資料）

ヒト皮膚標本を用いて、本薬（1.6、16及び158μmol/L）、セトロレリクス（1.9、19及び187μmol/L）、アバレリクス（1.8、18及び179μmol/L）並びにガニレリクス酢酸塩（0.54、5.4及び54μmol/L）のヒスタミン遊離に及ぼす影響がHPLC法により検討された。無処置時と比較して、本薬は158μmol/Lでヒスタミン遊離を平均27%増加させた。一方、セトロレリクスは19μmol/Lで平均404%、アバレリクスは179μmol/Lで平均362%、ガニレリクス酢酸塩は54μmol/Lで平均84%増加させた。

③血管透過性に対する作用（報告書PHA11、参考資料）

色素を静脈内投与した雌性ラット（各群8匹）に本薬（部位あたり1及び3mg）、アザリンB

(部位あたり1及び3mg)並びにセトロレリクス(部位あたり0.1mg)が背部皮内投与され、血管からの色素漏出*を指標として、血管透過性に及ぼす影響が検討された。本薬及びアザリンB群では、対照(溶媒)群と比較して血管外の色素量に変化は認められなかった。一方、セトロレリクス群では、対照(溶媒)群と比較して統計学的に有意に血管外の色素量が増加した。

*: 本薬投与後、採取した皮膚から色素を溶出し、分光光度計で色素濃度が測定された

申請者は、上記の検討から、本薬のヒスタミン遊離作用は、他のGnRHアンタゴストと比較して同等又は弱いことが示唆された、と説明している。また、以下の理由から臨床使用時に本薬のヒスタミン遊離作用は懸念されないと考える、と説明している。

- 本薬のヒスタミン遊離作用のEC₅₀値(重量濃度で170µg/mL)は、臨床使用時の平均C_{max}の2,429倍であること
- イヌでの予備検討ではヒスタミン遊離と関連する症状が認められているが、イヌはヒスタミンに対する感受性が高いと考えられること。
- サルに本薬20mg/kgを皮下投与した際には、ヒスタミン遊離に関連する症状は認められていないこと(2)③「iii)サル皮下投与」の項参照)。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、アンドロゲン依存性に増殖する前立腺癌に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

本薬(GnRHアンタゴニスト)とGnRHアゴニストとの差異について

本邦において、前立腺癌を適応としてGnRHアゴニスト(リュープロレリン及びゴセレリン酢酸塩)が承認されている。機構は、前立腺癌に対する有効性及び安全性に関する本薬とGnRHアゴニストとの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は、下垂体前葉のGnRH受容体へのGnRHの結合を競合的に阻害することで、GnRHの作用を抑制する。一方、GnRHアゴニストは、GnRH受容体を持続的に刺激し、脱感作させることにより、GnRHの作用を抑制する。その結果、本薬及びGnRHアゴニストはともに、視床下部での性腺刺激ホルモン生成及び放出を抑制することで、最終的に精巣でのテストステロンの生成及び放出を抑制する。したがって、前立腺癌に対する有効性、及び持続的な血中テストステロン値の低下に起因すると考えられる副作用(ほてり、体重増加等)について、本薬とGnRHアゴニストとの間に差異はないと考える。

しかしながら、GnRHアゴニストの投与初期には、そのアゴニスト作用により血中テストステロン値の一過性の上昇が認められるが、本薬の投与初期には、血中テストステロン値の一過性の上昇が認められていないこと(Urology 2008; 71: 1001-6)から、本薬では、速やかに薬効が発現し、前立腺癌に伴う症状(疼痛、尿閉等)が起こらないことが期待できると考える。

機構は、本薬について、前立腺癌に対する既存の薬剤であるGnRHアゴニストとは異なり、①アンタゴニストであること、及び②臨床試験においてテストステロンサージ(血中テストステロン値の一過性の上昇)が認められていないこと(「4. (iii) <審査の概略> (3) 4) フレアアップ症状」の項参照)を踏まえると、前立腺癌に対する有効性及び安全性はGnRHアゴニストと異なる可能性はあると考える。しかしながら、当該差異を具体的に示す非臨床試験成績は提示されていないこと、及び本薬がテストステロンサージを引き起こさないことの臨床的有用性は限定的であること(「4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付けについて」の項参照)から、前立腺癌に対する有効性及び安全性に関する本薬とGnRHアゴニストとの差異については、申請者自身も非臨床の面からも今後検討し、新たな知見が得られた場合には、適切に情報提供することが望ましいと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、マウス、ラット、イヌ及びカニクイザルにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト及び動物の生体試料を用いて行われた。

なお、薬物動態試験では、デガレリクス酢酸塩（本薬）を用いて検討されているが、投与量及び濃度はすべて遊離塩基としての換算量で表記している。

(1) 吸収

1) 単回投与

雌雄ラットに³H標識した本薬0.03mg/kg (0.075mg/mL) (投与量 (投与濃度)、以下同様) を単回静脈内又は皮下投与し、血漿中放射能濃度が検討された (下表)。皮下投与時のC_{max} 及びAUC_{inf}に明らかな性差は認められず、放射能の吸収率は雄及び雌で各々59.7及び91.5%であった。また、静脈内及び皮下投与後のt_{1/2}は同程度であった、と申請者は説明している。

放射能の PK パラメータ (雌雄ラット、単回静脈内又は皮下投与)

投与経路	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng eq./g)		t _{max} (h)		AUC _{inf} (ng eq.·h/g)		t _{1/2} (h)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
静脈内	0.03	—	—	—	—	332.6±129.2	220.0±20.7	55.9±8.0	77.2±22.4
皮下		29.0±4.2	36.8±4.6	1.6±0.3	0.9±0.5	204.2±23.1	218.5±7.4	65.0±10.1	60.9±6.0

平均値±標準偏差、n=4

雌雄イヌに³H標識した本薬0.0025mg/kg (0.005~0.00625mg/mL) を単回静脈内投与、又は0.003mg/kg (0.006~0.0075mg/mL) を単回皮下投与し、血漿中放射能濃度が検討された (下表)。皮下投与時のC_{max} 及びAUC_{inf}に明らかな性差は認められず、放射能の吸収率は雄及び雌で各々112及び71%であった。また、静脈内及び皮下投与後のt_{1/2}は同程度であった、と申請者は説明している。

放射能の PK パラメータ (雌雄イヌ、単回静脈内又は皮下投与)

投与経路	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng eq./g)		t _{max} (h)		AUC _{inf} (ng eq.·h/g)		t _{1/2} (h)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
静脈内	0.0025	—	—	—	—	51.6	56.0	100.5	126.0
皮下	0.003	6.7	5.5	2	2	58.7	43.5	150.7	93.7

平均値、n=2

雄性イヌに本薬1mg/kg (10、20又は40mg/mL) を単回皮下投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。血漿中本薬濃度は、投与後3.1~24時間に最高値に達した後、11.4~14.2日のt_{1/2}で消失した。また、C_{max} 及びAUC_{146d}は投与濃度依存的に低下したことから、皮下投与後の本薬のPKは投与濃度及び投与液量の影響を受けることが示唆された、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ (雄性イヌ、単回皮下投与)

投与濃度 (mg/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{146d} (ng·day/mL)	t _{1/2} ^{*2} (day)
10	47.2±7.0	24	348±36	14.2 ^{*3}
20	30.0±4.9	24	241±29	11.4
40	23.1 ^{*3}	3.1 ^{*3}	209 ^{*3}	13.7 ^{*3}

平均値±標準偏差、n=3、*1: 中央値、*2: ln/ (消失速度定数の平均値) より算出、*3: n=2

雄性イヌに本薬0.5、1.0及び1.5mg/kg (いずれも5.0mg/mL) を単回皮下又は筋肉内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。皮下投与時のC_{max} 及びAUC_{42d}は、投与量の増加に伴い上昇した。また、0.5mg/kg投与時のC_{max} 及びAUC_{42d}は、皮下投与と比較して筋肉

内投与で高値を示した。

本薬の PK パラメータ (雄性イヌ、単回皮下又は筋肉内投与)

投与経路	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{42d} (ng·day/mL)	t _{1/2} ^{*2} (day)
筋肉内	0.5	69.3±21.8	4.08	288±21	7.3 ^{*3}
皮下	0.5	35.3±4.2	4.08	205±26	11.6 ^{*3}
	1.0	58.7±18.4	3.12	388±124	10.9
	1.5	62.6±23.5	3.12	495±136	14.3 ^{*4}

平均値±標準偏差、n=3、*1：中央値、*2：ln/ (消失速度定数の平均値) より算出、*3：n=1、*4：n=2

また、雄性イヌに本薬 0.25 及び 0.5mg/kg (各々1.25 及び 2.5mg/mL) を同一投与液量 (0.2mL/kg) で単回皮下投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。C_{max} 及び AUC_{inf} は投与量の増加に伴い上昇した。

本薬の PK パラメータ (雄性イヌ、単回皮下投与)

投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·day/mL)	t _{1/2} (day)
0.25	26.8±2.3	2±1	105±4	8.2±1.6
0.5	36.4±7.6	4±1	210±24	9.6±3.6

平均値±標準偏差、n=3

2) 反復投与

雌雄ラットに本薬 0.05、0.35 及び 2.50mg/kg (各々0.01、0.07 及び 0.50mg/mL) を 1 日 1 回、2 週間反復静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。AUC_{24h} は、投与 1 日目及び 14 日目において雌雄で同様であり、投与量の増加に概ね比例して上昇した。投与 1 日目と比較して、投与 14 日目における AUC_{24h} は 1.7~2.4 倍に上昇し、V_{ss} 及び CL_{tot} は各々 0.4~0.8 倍及び 0.4~0.6 倍に低下した。本薬の反復投与による V_{ss} 及び CL_{tot} の低下は、個体間変動等に起因する偶発的なものである可能性も考えられるが、明確な理由は不明である、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、反復静脈内投与)

投与量 (mg/kg)	測定日	AUC _{24h} (ng·h/mL)		t _{1/2} (h)		V _{ss} (mL/kg)		CL _{tot} (mL/h/kg)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.05	1 日目	98	112	0.96	0.96	552	509	510	450
	14 日目	236	227	1.49	1.56	391	370	210	220
0.35	1 日目	897	987	1.32	1.41	589	504	390	350
	14 日目	1,731	1,654	1.51	1.67	375	417	200	210
2.5	1 日目	8,593	6,460	1.87	1.82	635	809	290	390
	14 日目	15,038	13,657	1.57	1.28	316	318	170	180

平均値、2 匹/測定時点 (測定時点ごとに異なるラットから採血された)

雌雄サルに本薬 0.025、0.175 及び 1.25mg/kg (各々0.01、0.07 及び 0.50mg/mL) を 1 日 1 回、2 週間反復静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。AUC_{24h} は、投与 1 日目及び 14 日目において雌雄ともに投与量の増加に概ね比例して上昇した。投与 14 日目における AUC_{24h} は、投与 1 日目の 0.7~1.4 倍であった。雄の AUC_{24h} は雌と比べて高値を示し、V_{ss} 及び CL_{tot} は低値を示した。当該性差は、個体間変動等に起因する偶発的なものである可能性も考えられるが、明確な理由は不明である、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ (雌雄サル、反復静脈内投与)

投与量 (mg/kg)	測定日	AUC _{24h} (ng·h/mL)		t _{1/2} (h)		V _{ss} (mL/kg)		CL _{tot} (mL/h/kg)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.025	1 日目	378±191	284±172	3.6±0.2	7.0±0.6	250±130	450±150	80±60	100±50
	14 日目	503±268	402±292	6.6±3.0	6.7±0.7	290±100	380±160	70±50	80±40
0.175	1 日目	3,383±948	1,813±997	9.5±2.0	6.1±1.0	360±150	420±140	50±10	110±50
	14 日目	4,241±1,356	1,842±1,077	7.6±1.2	7.0±1.0	300±60	490±150	40±20	120±50
1.25	1 日目	21,103±9,438	11,223±639	6.8±1.8	5.1±0.3	350±70	430±20	70±40	110±10
	14 日目	15,521±5962	8,186±705	6.3±1.4	4.3±0.8	460±120	540±60	90±40	150±10

平均値±標準偏差、n=3

雌雄マウスに本薬 1、10 及び 100mg/kg (各々0.1、1.0 及び 10.0mg/mL) を 2 週間間隔で 13 週間反復皮下投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。C_{max} 及び AUC_{14d} は、1 回目及び 6 回目投与において雌雄に明らかな差異は認められず、投与量の増加に伴い上昇した。C_{trough} 及び AUC_{14d} は、1 回目投与と比較して、6 回目投与では各々2.1~7.6 倍及び 0.9~8.5 倍であった。

本薬の PK パラメータ (雌雄マウス、反復皮下投与)

投与量 (mg/kg)	投与回数	C _{max} (ng/mL)		C _{trough} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC _{14d} (ng·h/mL)		t _{1/2} (h)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	1	412.5	184.0	0.50	ND	2.0	2.0	3,702	2,566	95.4	31.9
	6	167.0	280.0	3.83*	1.07	2.0	2.0	3,397	2,245	214.1	232.4
10	1	452.0	387.0	11.7	20.6*	2.0	2.0	14,244	11,412	215.1	799.5
	6	378.5	396.0	25.1	51.8	2.0	2.0	21,304	24,652	147.2	527.8
100	1	880.5	730.5	36.4	32.7	2.0	8.0	43,596	31,517	96.3	334.9
	6	2,605	4,855	151	85.6	12.0	8.0	132,721	267,271	141.9	61.0

平均値、2 匹/測定時点 (測定時点ごとに異なるマウスから採血された)、ND: 定量下限未滿、*: n=1

雌雄ラットに本薬 0.5、5 及び 50mg/kg (各々0.1、1.0 及び 10.0mg/mL) を 2 週間間隔で 13 週間反復皮下投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。C_{max} 及び AUC_{14d} は、1 回目及び 6 回目投与において雌雄に明らかな差異は認められず、投与量の増加に伴い上昇した。C_{trough} 及び AUC_{14d} は、1 回目投与と比較して、6 回目投与では各々1.0~4.1 倍及び 1.4~3.5 倍であった。

本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、反復皮下投与)

投与量 (mg/kg)	投与回数	C _{max} (ng/mL)		C _{trough} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC _{14d} (ng·h/mL)		t _{1/2} (h)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.5	1	85.8	95.1	0.30	0.25	2.0	2.0	1,498	1,438	76.6	74.2
	6	81.2	85.6	0.71*	0.25	2.0	2.0	2,046	2,106	85.2	52.2
5	1	129.0	150.0	15.2*	11.1	2.0	2.0	8,220	8,219	416.4	222.7
	6	115.0	130.5	34.0	31.7	4.0	4.0	15,546	14,368	505.8	843.9
50	1	166.0	207.5	42.8	34.9	4.0	4.0	23,105	18,351	227.0	271.8
	6	348.0	320.5	141*	142	48.0	8.0	57,854	64,816	465.8	581.3

平均値、2 匹/測定時点 (測定時点ごとに異なるラットから採血された)、*: n=1

雌雄サルに本薬 0.5、5 及び 50mg/kg (各々0.5、5.0 及び 10.0mg/mL) を 4 週間間隔で 12 カ月間反復皮下投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。C_{max} 及び AUC_{28d} は、1~13 回目投与において雌雄に明らかな差異は認められず、投与量の増加に伴い上昇した。C_{trough} 及び AUC_{28d} は、1 回目投与と比較して、13 回目投与では各々1.0~1.5 倍及び 0.7~1.9 倍であった。

本薬の PK パラメータ (雌雄サル、反復皮下投与)

投与量*1 (mg/kg)	投与 回数	C _{max} (ng/mL)		C _{trough} (ng/mL)		t _{max} *2 (h)		AUC _{28d} (ng·h/mL)		t _{1/2} (h)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.5	1	92.4±43.1	112±56.0	2.54±1.90	3.16±2.59	1	1	8,029 ±5,794	8,329 ±4,643	189±51*4	226±111*4
	3	46.4±21.5	68.6±28.7	4.33±2.96	3.27±1.97	1	1	6,388 ±2,902	7,252 ±3,914	236±33*9	227±73*7
	7	34.9±9.1	46.5±19.6	2.70±2.03	3.29±1.69	1	1	4,950 ±2,740	5,658 ±2,956	256±30*4	251±49*9
	13	42.4±16.9*4	57.5±20.5*4	3.52±2.27*4	3.23±1.52*4	1*4	1*4	8,045 ±4,446*4	6,061 ±2,911*4	424*3,*6	384*3,*6
5	1	276±162	139±70	31.8±20.0	17.4±8.9	24	16	49,311 ±26,608	21,804 ±10,143	221*5	300*5
	3	201±100	134±62	36.8±17.8	30.1±21.9	24	14	46,518 ±20,696	31,451 ±18,143	260*5	NC
	7	131±74	114±81	38.3±23.5	25.2±12.7	24	24	38,245 ±21,519	28,643 ±15,335	NC	NC
	13	204±189*4	124±61*4	37.9±20.4*4	22.7±8.5*4	48*4	24*4	49,723 ±45,973*4	29,990 ±14,274*4	417*3,*5	950*3,*5
50	1	1,106±726	923±586	135±78.6	89.7±38.5	24	24	169,149 ±76,337	157,197 ±88,421	177*5	287*6
	3	837±674*8	1,475±1,143	142±70.7*8	153±91.6	48*8	36	197,531 ±126,132*8	245,743 ±133,183	289*6	295±8*9
	7	1,034±644	1,652±1,181	138±62.4	121±74.7	48	48	223,461 ±129,060	238,119 ±168,279	315±30*9	252±33*10
	13	773±360*7	1,831±842*7	137±39.4*7	138±73.9*7	24*7	24*7	171,049 ±53,145*7	292,121 ±136,380*7	961*3,*6	1,260*3,*5

平均値±標準偏差、n=8、NC：算出せず、*1：0.5及び5mg/kg群は1投与につき1カ所、50mg/kg群は1投与につき4カ所に各々投与、*2：中央値、*3：13回目投与後、6カ月間の回復期間中の血漿中本薬濃度を経時測定し、その終末相を用いてt_{1/2}を算出、*4：n=6、*5：n=1、*6：n=2、*7：n=5、*8：n=7、*9：n=3、*10：n=4

以上のラット及びサルを用いた反復投与試験において、静脈内投与と比較して、皮下投与では血漿中本薬濃度が緩やかに低下したが、これは本薬皮下投与部位のデポからデガレリクスが持続的に放出され、緩やかに吸収されたことに起因するものであり、皮下投与時の本薬のPKは吸収速度律速である、と申請者は考察している。

(2) 分布

1) 組織分布

雌雄ラットに³H標識した本薬0.03mg/kgを単回皮下投与し、放射能の組織分布が検討された。投与後1時間(初回測定時点)において、放射能は検討したすべての組織で認められた。脳下垂体、盲腸、卵巣及び投与部位(皮膚、雌のみ)を除き、組織中放射能濃度は投与後4時間までに最高値を示した。組織中放射能濃度は投与部位(皮膚及び筋肉)で最も高く、投与後1時間では投与放射能の50~72%を占めたが、投与後240時間(最終測定時点)では10~14%に低下した。投与後4時間において、大動脈、腎臓、膀胱、肝臓、肺、脳下垂体及び卵巣の放射能濃度は、血漿と比較して1.8~5.9倍高値を示した。投与後240時間(最終測定時点)において、放射能濃度はほとんどの組織で最高値の10%未満に低下したが、雄の骨髄及び投与部位(皮膚及び筋肉)、並びに雌の投与部位(皮膚)では最高値の12~22%であった。また、放射能の組織分布に顕著な性差は認められなかった、と申請者は説明している。

雌雄イヌに³H標識した本薬0.003mg/kgを単回皮下投与し、放射能の組織分布が検討された。投与後2時間(初回測定時点)において、放射能は検討したすべての組織で認められた。雄の胆汁及び雌の大動脈を除き、組織中放射能濃度は投与後8時間までに最高値を示した。投与後8時間における組織中放射能濃度は、血漿と比較して、胆汁では17.8~20.1

倍高く、大動脈、大静脈、腎臓、肺及び脳下垂体では1.5～9.7倍高値を示した。投与後240時間（最終測定時点）において、放射能濃度はすべての組織で最高値の10%未満に低下した。また、放射能の組織分布に顕著な性差は認められなかった、と申請者は説明している。

雄性サルに³H標識した本薬0.0082mg/kgを単回皮下投与し、放射能の組織分布が検討された。投与後6時間（初回測定時点）において、放射能は検討したすべての組織で認められ、血液、大動脈、脳下垂体、胃及び大腸を除き、組織中放射能濃度は最高値を示した。投与後6時間における組織中放射能濃度は、血漿と比較して、胆汁では160倍高く、大動脈、大静脈、腎臓、膀胱、肝臓、肺、脳下垂体、前立腺、小腸及び大腸では1.6～22.3倍高値を示した。最終測定時の投与後240時間において、放射能濃度はすべての組織で最高値の10%未満に低下した。

2) 血漿タンパク結合及び血球移行性

³H標識した本薬（2～1250ng/mL、イヌでは1及び10ng/mL）をマウス、ラット、サル及びイヌの血漿とインキュベートし、超遠心法により血漿タンパク結合が検討された。血漿タンパク結合率は、各々86.2～89.2%、86.2～88.0%、90.2～91.6%及び85.5～92.8%であった。また、非標識体の本薬（20～160ng/mL）をヒト血漿とインキュベートし、超遠心法により検討した結果、血漿タンパク結合率は90.3～90.7%であった。

雌雄イヌに³H標識した本薬0.0025mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後0.25～24時間における血漿タンパク結合率は85.9～93.0%であった。また、ヒトに本薬30μg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後1～24時間（血漿中本薬濃度は3.83～98.6ng/mL）における血漿タンパク結合率は85.3～92.4%であり、上記の*in vitro*試験における結合率と同程度であった、と申請者は説明している。

本薬（20～160ng/mL）をヒト血清アルブミン（40mg/mL）、α₁-酸性糖タンパク（1mg/mL）、γ-グロブリン（10mg/mL）及び高密度リポタンパク（3mg/mL）とインキュベートしたとき、結合率は各々72.7～78.1%、73.0～82.5%、24.8～48.6%及び56.2～60.6%であり、本薬はヒト生体内では主に血清アルブミン及びα₁-酸性糖タンパクと結合すると考えられる、と申請者は説明している。

雌雄ラットに³H標識した本薬0.003mg/kgを単回皮下投与したとき、全血/血漿中放射能濃度比は、投与後96時間までは0.55～0.76であり、ほぼ一定に推移したが、雌の投与後240時間では1.00に上昇した。

雌雄イヌに³H標識した本薬0.0025mg/kgを単回静脈内投与、又は0.003mg/kgを単回皮下投与したとき、全血/血漿中放射能濃度比は、投与後24時間までは0.39～0.66であり、ほぼ一定に推移したが、投与後24時間以降に上昇する傾向を示した。

雄性サルに³H標識した本薬0.0082mg/kgを単回皮下投与したとき、全血/血漿中放射能濃度比は、投与後48時間までは0.57～0.65であり、ほぼ一定に推移したが、投与後240時間では1.00に上昇した。

以上から、各動物種における本薬の血球移行性は低いと考えられた。また、各動物種で全血/血漿中放射能濃度比が投与後24時間以降に上昇傾向を示した明確な理由は不明であるが、未変化体と比較して代謝物の血球移行性が高いことが考えられた、と申請者は説明している。

3) 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤透過性及び胎児移行性は検討されていない。なお、申請者は、本薬の申請効能・効果は前立腺癌であり、妊婦又は妊娠可能な女性に対して本薬が投与される可能性は極めて低い、と説明している。

(3) 代謝

1) *in vitro*

本薬 (10 μ mol/L) をラット、モルモット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームとニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (以下、「NADPH」) 存在下で 37 $^{\circ}$ C、60 分間インキュベートしたとき、本薬はラットにおいて代謝され、モルモットにおいてもわずかに代謝されたが、ウサギ、イヌ、サル及びヒトにおいては代謝されなかった。

本薬 (40.4 μ mol/L) をヒト肝ミクロソームと NADPH 存在下で 37 $^{\circ}$ C、60 分間インキュベートしたとき、6 種類の本薬由来ピーク画分が検出された。5 種類は酸化代謝物であり、その総生成量はわずかであった。もう 1 種類の代謝物 (M (1-9) *) は、プロテアーゼによるペプチド結合の加水分解によって生成したと考えられた。以上から、本薬は、シトクロム P450 (以下、「CYP」) による代謝を受けにくいことが示唆された、と申請者は説明している。

*: 本薬は直鎖のデカペプチドである。以下、「M (1-n)」は、1~n 位のアミノ酸残基からなる代謝物 (ペプチド) を示す。

本薬 (100 μ mol/L) をイヌ及びヒトの肝ミクロソームとアラメチシン、NADPH 及びウリジン二リン酸グルクロン酸 (UDPGA) 存在下で 37 $^{\circ}$ C、60 分間インキュベートしたとき、本薬のグルクロン酸抱合代謝物は認められなかったことから、本薬はグルクロン酸抱合を受けにくいことが示唆された、と申請者は説明している。

本薬 (29 μ mol/L) をヒト血漿中で 37 $^{\circ}$ C、60 分間インキュベートしたとき、本薬は血漿中で安定であった。

2) *in vivo*

雄性ラットに 3 H 標識した本薬 0.03mg/kg を単回皮下投与し、尿中及び胆汁中代謝物が検討された。投与後 6 時間までの尿中には、7 種類の本薬由来ピーク画分が検出され、未変化体が 91.1~95.6% (尿中放射能に対する%) を占めた。投与後 6 時間までの胆汁中には、7 種類の本薬由来ピーク画分が検出され、未変化体、M (1-4) 及び M (1-6) の混成、並びに M (1-7) 及び M (1-9) の混成が各々 17.9~24.7%、42.2~51.3%及び 29.0~31.6% (胆汁中放射能に対する%) を占めた。

雄性イヌに本薬 1mg/kg を単回皮下投与し、血漿中及び胆汁中代謝物が検討された。投与後 2~24 時間の血漿中には未変化体のみが検出された。投与後 24 時間までの胆汁中には、6 種類の本薬由来ピーク画分が検出された。内訳は、未変化体及び 5 種類の代謝物 (M (1-4)、M (1-5)、M (1-6)、M (1-7) 及び M (1-9)) であり、主要な代謝物は M (1-5) 及び M (1-7) であった。胆汁試料を β -グルクロニダーゼで処理したが、グルクロン酸抱合体は認められなかった。

雄性サルに 3 H 標識した本薬 0.0082mg/kg を単回皮下投与し、血漿中及び尿中代謝物が検討された。投与後 6~24 時間の血漿中には未変化体のみが検出された。投与後 24 時間までの尿中には、6 種類の本薬由来ピーク画分が検出され、未変化体並びに M (1-9) 及び M (1-10) -OH の混成が各々 78.1~96.3%及び 1.3~15.5% (尿中放射能に対する%) を占めた。

雌雄ラットに 3 H 標識した本薬 0.03mg/kg を単回静脈内投与、又は 0.03mg/kg を単回皮下投与し、血漿中、尿中、胆汁中及び糞中代謝物 (血漿中及び胆汁中代謝物は皮下投与のみ) が検討された。静脈内投与及び皮下投与後 48 時間までの尿中には、9 種類の本薬由来ピーク画分が検出され、未変化体が各投与経路で各々 42.7~47.8%及び 40.6~48.2% (投与放射能に対する%) を占めた。静脈内投与及び皮下投与後 48 時間までの糞中には、7 種類の本薬由来ピーク画分が検出され、未変化体が各投与経路で各々 2.2~4.4%及び 2.3~2.4% (投与放射能に対する%) であった。皮下投与後 1~48 時間の血漿中には、2 種類の本薬由来ピーク画分が検出され、未変化体が 76.7~100% (血漿中放射能に対する%) を占めた。皮下投与

後 48 時間までの胆汁中には、7 種類の本薬由来ピーク画分が検出され、未変化体が 4.9～8.6% (投与放射能に対する%) であった。

雌雄イヌに ^3H 標識した本薬 0.0025mg/kg を単回静脈内投与、又は 0.003mg/kg を単回皮下投与し、血漿中、尿中、糞中及び胆汁中代謝物 (静脈内投与では血漿中代謝物のみ) が検討された。静脈内投与及び皮下投与後 2～24 時間の血漿中には、3 種類の本薬由来ピーク画分が検出され、未変化体が各投与経路で各々 65.2～77.9%及び 82.2～92.4% (血漿中放射能に対する%) を占めた。皮下投与後 24 時間までの尿中には、2 種類の本薬由来ピーク画分が検出され、未変化体及び M (1-6) が各々 97.0～97.2%及び 1.6～2.2% (尿中放射能に対する%) を占めた。皮下投与後 48 時間までの糞中には、3 種類の本薬由来ピーク画分が検出され、未変化体及び M (1-6) が各々 40.6～44.6%及び 26.6～33.0% (糞中放射能に対する%) を占めた。皮下投与後 24 時間までの胆汁中には、4 種類の本薬由来ピーク画分が検出され、未変化体、M (1-6) 及び未同定代謝物 M3 が各々 10.6～10.7%、17.4～18.5%及び 44.7%～49.2% (胆汁中放射能に対する%) を占めた。胆汁試料を β -グルクロニダーゼで処理したとき、M3 が減少し未変化体が増加したことから、M3 がグルクロン酸抱合代謝物である可能性が示唆された、と申請者は説明している。

以上の結果から、申請者は以下のように説明している。

いずれの動物種においても、本薬は尿中には主に未変化体として排泄されることが示唆された。また、ラット及びイヌにおいて、胆汁中総放射能に対する未変化体の占める割合は、各々約 20%及び約 10%であり、本薬の一部はプロテアーゼによる加水分解で種々のペプチドに断片化され、胆汁を介して糞中へ排泄されることが示唆された。

(4) 排泄

1) 尿中及び糞中排泄

雌雄ラットに ^3H 標識した本薬 0.03mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の尿中及び糞中排泄率 (投与量に対する%、以下同様) が検討された。投与後 240 時間までの尿中及び糞中排泄率は、雄では各々 53.6 及び 49.7%であり、雌では各々 49.5 及び 54.2%であった。また、雌雄ラットに ^3H 標識した本薬 0.03mg/kg を単回皮下投与したとき、投与後 240 時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、雄では各々 53.2 及び 38.7%であり、雌では各々 47.5 及び 41.1%であった。

雌雄イヌに ^3H 標識した本薬 0.003mg/kg を単回皮下投与し、放射能の尿中及び糞中排泄率が検討された。投与後 240 時間までの尿中及び糞中排泄率は、雄では各々 51.8 及び 41.6%であり、雌では各々 50.9 及び 37.3%であった。

雄性サルに ^3H 標識した本薬 0.0082mg/kg を単回皮下投与し、放射能の尿中及び糞中排泄率が検討された。投与後 240 時間までの尿中及び糞中排泄率は、各々 19.1 及び 50.2%であった。

以上の結果から、ラット及びイヌにおいて、本薬の尿中及び糞中排泄に顕著な性差は認められず、また、いずれの動物種においても、皮下投与された放射能の大半が尿中及び糞中に排泄されたことから、本薬の皮下吸収性は良好であることが示された、と申請者は説明している。

2) 胆汁中排泄及び腸肝循環

胆管カニュレーションを施した雌雄ラットに ^3H 標識した本薬 0.03mg/kg を単回皮下投与し、放射能の尿中、胆汁中及び糞中排泄が検討された。投与後 48 時間までの胆汁中、尿中及び糞中への放射能排泄率は、雄では各々 32.3、35.9 及び 2.4%であり、雌では各々 30.6、37.5 及び 5.5%であった。以上から、本薬又は代謝物の主要排泄経路は、尿中排泄及び胆汁を介した糞中排泄である、と申請者は説明している。

胆管カニューレを挿入した雄性ラット（ドナー）の胆汁が、別の雄性ラット（レシピエント）の十二指腸に提供されるように手術を施した。ドナーに ^3H 標識した本薬 0.03mg/kg を単回皮下投与したとき、レシピエントにおいて、投与後 48 時間までの尿中及び胆汁中への放射能排泄率は 1.0%未満であった。以上から、ラットにおいて、本薬の未変化体又は代謝物は腸肝循環しないことが示唆された、と申請者は説明している。

3) 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄は検討されていない。なお、申請者は、本薬の申請効能・効果は前立腺癌であり、授乳婦に対して本薬が投与される可能性は極めて低い、と説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素阻害

本薬 (0.0042~4.2 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で CYP 分子種 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき、いずれの CYP 分子種においても本薬濃度依存的な阻害作用は認められず、阻害率は最大でも 14%以下であった。

上記検討で CYP2C9 活性の上昇が認められたことから、本薬 (0.001~10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で CYP2C9 基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートする追加試験が実施された。その結果、CYP2C9 活性の上昇は最大で 23%であり、大きな変動は認められなかった、と申請者は説明している。

本薬 (0.1~10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で CYP2C8 基質であるパクリタキセルをヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき、最高濃度である 10 $\mu\text{mol/L}$ においても、パクリタキセルの代謝に対する本薬の阻害作用は認められなかった。

以上の結果から、CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5 に対する阻害作用を介した薬物動態学的相互作用を起こす可能性は低い、と申請者は説明している。

2) 酵素誘導

ヒト肝細胞を本薬 (0.1~10 $\mu\text{mol/L}$) で 2 日間処置し、CYP1A2、2C9 及び 3A4 の酵素活性が検討された。その結果、CYP1A2、2C9 及び 3A4 の酵素活性は、溶媒対照の各々 0.3~1.5 倍、1.0~1.1 倍及び 0.7~1.2 倍であったことから、CYP1A2、2C9 及び 3A4 に対する誘導作用を介した薬物動態学的相互作用を起こす可能性は低い、と申請者は説明している。

3) トランスポーター

ヒト薬物排出型トランスポーターである P-glycoprotein (以下、「P-gp」)、Breast cancer resistant protein (以下、「BCRP」)、Multidrug resistance-associated protein2 (以下、「MRP2」) 及び Bile salt export pump (以下、「BSEP」)、並びにヒト薬物取り込み型トランスポーターである Organic anion transporting polypeptide (以下、「OATP」) 1B1、1B3 及び 2B1 に対する本薬の阻害作用が検討された (下表)。その結果、P-gp、BCRP、MRP2 及び OATP1B3 に対する阻害作用が認められたが、 IC_{50} は 10.2 $\mu\text{mol/L}$ 以上であり、申請用法・用量をヒトに投与した際の血漿中本薬濃度 (約 70~75ng/mL : 0.043~0.046 $\mu\text{mol/L}$) を大きく上回っていることから、当該トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用を生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

また、ATPase assay の結果、本薬は P-gp、BCRP 及び MRP2 の ATPase 活性を上昇させなかったことから、本薬は P-gp、BCRP 及び MRP2 の基質にはならない、又は基質となる場合にもその親和性は低い、と申請者は推察している。

トランスポーターに対する本薬の IC₅₀

トランスポーター	試験系 (基質)	本薬濃度 (μmol/L)	IC ₅₀ (μmol/L)
P-gp	ATPase assay (Verapamil)	0.05~100	19
	Calcein assay (CalceinAM)	0.05~100	NC
BCRP	ATPase assay (Sulfasalazine)	0.05~100	13.4
	Hoechst assay (Hoechst 33342)	0.05~100	NC
	膜ベシクル (³ H-estrone-3-sulfate)	0.14~100	48
MRP2	ATPase assay (Sulfasalazine)	0.05~100	75.8
	膜ベシクル (³ H-estradiol-17β-glucuronide)	0.14~100	>100
BSEP	膜ベシクル (³ H-taurocholate)	0.14~100	NC
OATP1B1	発現系細胞への取り込み (³ H-estrone-3-sulfate)	0.14~100	NC
OATP1B3	発現系細胞への取り込み (Fluo-3)	0.05~33.33	10.2
OATP2B1	発現系細胞への取り込み (³ H-estrone-3-sulfate)	0.14~100	NC

NC：算出せず

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、下記に示す薬物動態学的相互作用を除いて、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受け入れられると判断した。

(1) 本薬が投与部位に及ぼす影響について

本薬は、皮下投与部位でデポを形成し、長期間にわたってデガレリクスを持続放出する。機構は、ゲル化した本薬が投与部位へ残留することによる安全性への影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ラットを用いた単回皮下投与後の長期観察試験（観察期間2年）の結果、ゲル化した本薬は観察期間を通じて退縮し吸収されることが示されており、マクロファージの活性化による異物反応が投与部位で認められたものの、投与後2年においても有害な組織反応は認められていない。また、国内外の臨床試験において、本薬が投与部位に残留することによる安全性への影響については明らかとなっていないが、ゲル化した本薬が投与部位に残留することにより懸念される有害事象として注射部位反応が考えられ、海外第Ⅲ相試験（CS21試験）及び国内第Ⅱ相試験（CL-0003試験）における注射部位反応の発現率は各々39.4及び48.0%であった。しかし、いずれの試験においても軽度から中等度の注射部位反応がほとんどであったこと、及び注射部位反応に回復性が認められたこと（「4. (iii) <審査の概略> (3) 3) 注射部位反応」の項参照）から、臨床的に大きな問題はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。

本薬は、一定期間は投与部位局所に比較的高濃度で存在していると考えられ、本薬の投与部位への残留との関係は不明であるものの、臨床試験では注射部位に関連する有害事象が認められている。したがって、投与部位に残留する本薬により遅発性の有害事象等が発現する可能性は否定できないと考えるが、臨床試験で認められた投与部位に関連する有害事象の多くはGrade 1又は2であり、かつ回復性が認められていること、及びラット長期観察試験成績を踏まえると、現時点において、本薬の投与部位への残留が臨床使用において問題となる可能性は低いと考える。

(2) 薬物動態学的相互作用について

機構は、本邦における承認申請時に試験成績が得られていた、CYP2B6に対する阻害作用、並びに CYP2B6、2C8 及び 2C19 に対する誘導作用を検討した *in vitro* 試験成績を申請資料として提出しなかった理由について、申請者に照会中である。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

毒性試験では、デガレリクス酢酸塩（本薬）を用いて検討されているが、すべて遊離塩基としての換算量で表記している。

(1) 単回投与毒性試験

1) マウス単回静脈内投与毒性試験

雌雄 ICR マウスに本薬 0（溶媒対照）、30 及び 100mg/kg が単回静脈内投与され、投与後 28 日間の観察期間が設定された。本薬群では、投与部位の軽度な紫斑、嗜眠、立毛、よろめき歩行、異常呼吸、四肢蒼白等の症状が認められた。100mg/kg 群において投与 10 分以内に死亡動物が認められた（雄 2/5 匹、雌 3/3 匹）。なお、マウス単回静脈内投与の予備試験において、40mg/kg では死亡は認められなかったが、50mg/kg で死亡が認められたことから、マウスの静脈内投与による概略の致死量は 50mg/kg と判断された。

2) ラット単回皮下投与毒性試験

雌雄 SD ラットに本薬 0（溶媒対照）、30 及び 100mg/kg が単回皮下投与され、投与後 28 日間の観察期間が設定された。死亡動物は認められず、全身性の急性毒性所見も認められなかった。本薬群では、投与部位の腫脹及び脱毛に加え、雄動物で体重増加量の軽度抑制、雌動物で体重増加量の軽度亢進が認められた。

また、雌雄 SD ラットに本薬 0（溶媒対照）、0.03、0.3、3 及び 30mg/kg が単回皮下投与され、投与後 2 又は 37 週間の観察期間が設定された。本薬投与に関連した死亡動物は認められなかった。本薬群では、投与部位の肉芽腫性の変化に加え、本薬の薬理作用に起因すると考えられる生殖器の萎縮性変化、体重増加量の変化（雄：抑制、雌：亢進）、血液化学的パラメータ（コレステロール、トリグリセリド及びアルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）の変化等が認められた。これらの変化は本薬投与 37 週間後には、0.3mg/kg 以下の投与群では消失したが、3mg/kg 群では雄の精子数パラメータと雌の血液化学的パラメータの変化が認められた。30mg/kg 群では回復は限定的であった。

3) ラット単回静脈内投与毒性試験

雌雄 SD ラットに本薬 0（溶媒対照）及び 20mg/kg が単回静脈内投与され、投与後 14 日間の観察期間が設定された。死亡動物は認められず、全身性の急性毒性所見も認められなかった。

また、雌雄 SD ラットに本薬 0（溶媒対照）、30 及び 100mg/kg が投与され、投与後 28 日間の観察期間が設定された。一般状態の変化として、30mg/kg 群では呼吸異常、100mg/kg 群ではうずくまり姿勢、痙攣、虚脱等が認められた。100mg/kg 群の雌雄各 2 匹が投与後数分以内に死亡したため、予定されていた他の 100mg/kg 群動物への投与は中止された。なお、雄 SD ラットに本薬 40、50 及び 60mg/kg が投与され、致死量が検討された。40mg/kg 群では死亡動物は認められなかったが、50mg/kg 以上の群では全例が死亡した。以上の結果から、ラット静脈内投与における概略の致死量は 50mg/kg と判断された。

4) サル単回皮下投与毒性試験

雌雄カニクイザルに本薬 0（溶媒対照）、0.03、0.3、3 及び 30mg/kg が単回皮下投与され、投与後 2 又は 39 週間の観察期間が設定された。死亡動物は認められず、全身性の急性毒性所見も認められなかった。3mg/kg 以上の本薬群では投与部位の肉芽腫性の変化、0.3mg/kg 以上の投与群では本薬の薬理作用に起因すると考えられる生殖器の萎縮性変化が認められた。また、30mg/kg 群の雄動物では体重増加量の抑制が認められた。3mg/kg 以下の投与群で認められた変化については 39 週で回復が認められたが、30mg/kg 群では各所見の回復は限定的であった。

(2) 反復投与毒性試験

1) マウス 13 週間反復皮下投与試験

雌雄 CD-1 マウスに本薬 0 (溶媒対照)、1、10 及び 100mg/kg が 2 週間間隔で 13 週間反復皮下投与された。各投与群における平均 C_{max} は 1、10 及び 100mg/kg 群で各々 261、403 及び 2,268ng/mL であり、平均 AUC_t は各々 2,978、17,903 及び 118,776ng·h/mL であった (全投与期間を通じた群平均値、雌雄合算)。本試験では、100mg/kg 群で投与部位の状態悪化による切迫屠殺が雌雄各 1 匹で認められたが、他の 3 匹の死亡あるいは切迫屠殺については、本薬投与との関連性はないと判断された。本薬群で本薬の薬理作用に関連すると考えられる所見として、生殖器及び乳腺の萎縮、副腎 X 帯の残存、雌動物における体重の増加量の亢進等が認められた。投与部位では用量依存的に局所反応の増強が認められ、100mg/kg 群では化膿性肉芽腫の形成に関連した二次的変化 (血液学的パラメータの変化やリンパ節におけるリンパ組織の過形成等) も認められた。投与部位の障害とそれに関連した変化を除く全身的な毒性に関する無毒性量は 100mg/kg/2 週と判断された。

2) ラット 13 週間反復皮下投与試験

雌雄 Wister 系ラットに本薬 0 (溶媒対照)、0.5、5 及び 50mg/kg が 2 週間間隔で 13 週間反復皮下投与された。各投与群における平均 C_{max} は 0.5、5 及び 50mg/kg 群で各々 87、131 及び 261ng/mL であり、平均 AUC_t は各々 1,772、11,588 及び 41,032ng·h/mL であった (全投与期間を通じた群平均値、雌雄合算)。本試験では、死亡動物は認められなかった。本薬群では、本薬の薬理作用に関連すると考えられる所見として、生殖器及び乳腺の萎縮、精上皮の変性、副腎皮質の網状層のうっ血と色素沈着が認められた。さらに薬理作用の二次的作用と考えられる雌の体重増加及び摂餌量の亢進、赤血球系パラメータの低値 (雄) 又は高値 (雌)、雌雄のリンパ球数の高値、雌の ALP の高値 (軽度)、雌雄のコレステロールの高値及び雌のトリグリセリドの高値、雄のクレアチニンの高値 (軽度)、雄の肝臓及び腎臓重量の低値、雌の下垂体重量の低値、雌雄での胸腺重量の高値及び副腎重量の高値 (雄) 及び低値 (雌) が認められたが、これらの所見は用量依存性を示さなかった。本薬群での投与部位の局所反応には明らかな用量依存性が認められ、病理組織学的には肉芽腫の所見であった。本薬投与に関連した全身的な毒性反応は認められず、全身的な毒性に関する無毒性量は 50mg/kg/2 週と判断された。

3) 雄ラット 13 週間反復皮下投与試験

本試験では、陽性対照として外科的去勢群も設定され、本薬投与と外科的去勢条件下における比較がなされた。雄 Wister 系ラットに本薬 0 (対照群)、0 (外科的去勢群)、0.5 及び 50mg/kg が 2 週間間隔で 13 週間反復皮下投与された。本試験では、死亡動物は認められなかった。本薬群及び外科的去勢群ともに体重増加量の抑制、ALT の低値、生殖器の萎縮所見、肝臓及び腎臓重量の低値、胸腺及び副腎重量の高値 (副腎は相対重量のみ) が認められた。活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) の短縮についても本薬群及び外科的去勢群でともに認められたが、50mg/kg 群においてはより強く認められた。また、血小板数の高値が 50mg/kg 群で認められた。なお、下垂体重量 (相対重量) の高値が外科的去勢群のみで認められた一方、乳腺の萎縮は外科的去勢群より本薬で高率に認められた。これらの差異はテストステロン減少に伴う視床下部-下垂体軸におけるネガティブフィードバックが本薬投与により阻害されたためと推察されている。本薬投与に関連した全身的な毒性反応は認められず、全身的な毒性に関する無毒性量は 50mg/kg/2 週と判断された。

4) ラット 26 週間反復皮下投与試験及び 26 週間回復性試験

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒対照)、0.5、2 及び 10mg/kg が 2 週間間隔で 26 週間反復皮下投与され、0 及び 0.5mg/kg 群のみに設定された回復群については、最終投与後 26 週間の休薬期間が設定された。各投与群における平均 C_{max} は 0.5、2 及び 10mg/kg 群で各々 76、113 及び 199ng/mL であり、平均 AUC_t は各々 3,670、9,458 及び 33,323ng·h/mL であった (最終

投与後、雌雄合算)。本薬投与に関連した死亡動物は認められなかった。本薬群では、他の毒性試験と同様、本薬の薬理作用に関連すると考えられる所見及び薬理作用の二次的作用と考えられる所見、並びに投与部位の炎症性変化が認められた。また、門脈周囲の肝細胞の空胞化が用量依存的に認められ、10mg/kg 群の雄では統計学的に有意な変化であった。回復群が設定された 0.5mg/kg 群で認められた所見については回復性が認められたが、プロトロンビン時間 (PT) の軽度な延長 (雄)、総タンパク (雌)、アルブミン (雌) 及びカルシウム濃度 (雌雄) の低値、クレアチニンの低値 (雄) 等が回復期間終了時点でも認められた。26 週間の投与終了時点において、本薬群の雄動物における血中テストステロン値は定量下限 (0.2nmol/L) 未満であり、2mg/kg 以下の投与群では回復期間中に定量可能例も認められたが、10mg/kg 群では、回復期間終了時点においても定量下限未満であった。無毒性量は肝細胞の空胞変化より、2mg/kg/2 週と判断された。

5) ラット 26 週間回復皮下投与試験

雌雄 Wister 系ラットに本薬 0 (溶媒対照)、10、50 及び 100mg/kg が 2 週間間隔で 26 週間回復皮下投与された。各投与群における平均 C_{max} は 10、50 及び 100mg/kg 群で各々 253、447 及び 506ng/mL であり、平均 AUC_t は各々 27,550、74,383 及び 98,783ng·h/mL であった (全投与期間を通じた群平均値、雌雄合算)。本薬群では、投与部位の皮膚障害による切迫屠殺例を除いて本薬投与に関連した死亡動物は認められなかった。すべての本薬群で、他の毒性試験と同様、本薬の薬理作用に関連すると考えられる所見及び薬理作用の二次的作用と考えられる所見、並びに投与部位の炎症性変化が認められたことに加え、骨髄の脂肪細胞の増加所見が認められた。なお、抗デガレリクス抗体の産生は認められなかった。投与部位の障害とそれに関連した変化を除く全身的な毒性に関する無毒性量は 100mg/kg/2 週と判断された。

6) サル 12 カ月回復皮下投与試験及び 6 カ月回復性試験

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒対照)、0.5、5 及び 50mg/kg が 4 週間間隔で 12 カ月回復皮下投与され、各群の雌雄各 2 匹については、最終投与後 6 カ月間の休薬期間が設定された (回復群)。各投与群における平均 C_{max} は 0.5、5 及び 50mg/kg 群で各々 63、165 及び 1,204ng/mL であり、平均 AUC_t は各々 6,839、36,961 及び 211,796ng·h/mL であった (全投与期間を通じた群平均値、雌雄合算)。50mg/kg 群の 1 匹が全身状態悪化のため切迫屠殺され、投与局所反応に関連した二次的な影響が示唆された。投与部位に対する影響は 0.5mg/kg 群では対照群と同様であったが、5mg/kg 以上の投与群では用量に依存して腫脹及び硬結の発生率が増加した。腫脹及び硬結部位の病理組織学的所見としては、マクロファージの集積、多核巨細胞の出現、出血等の炎症性所見が認められた。投与部位の変化は休薬により 0.5 及び 5mg/kg 群では消失したが、50mg/kg 群では回復期間終了時まで完全に消失しなかった。なお、回復群では、病理組織学的に 5mg/kg 以上の投与群で投与部位の炎症性所見の残存が確認された。本薬の薬理作用に関連すると考えられる所見として、雄における生殖器 (精巣、精巣上体、精囊及び前立腺) の萎縮、並びに雌における月経周期の停止、子宮及び卵巣の発達不全、雄の体重増加量の抑制、骨端板閉鎖の遅延、加齢に伴う胸腺の萎縮停止等が認められた。これらの変化は 0.5mg/kg 群では約半数の動物で、5mg/kg 以上の投与群では全例で認められた。5 及び 50mg/kg 群の雌で γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (以下、「 γ -GTP」) の高値が認められ、休薬期間終了時点でも同様に高値が認められた。いずれの回復群も、本薬の薬理作用に関連すると考えられる所見及び投与部位の変化を除き、病理組織学的な変化は認められなかった。すべての本薬群で雄の血清テストステロン値の低下が認められたが、0.5mg/kg 群の 3/8 匹では低下が認められなかった。低下した血清テストステロン値は 0.5mg/kg 群では休薬後 8 週間で正常値に回復したが、5 及び 50mg/kg では、1/2 匹が回復したのみであった。無毒性量は局所反応やそれに伴う全身状態の悪化及び病理組織学的変化を伴わない γ -GTP の軽度上昇を除く全身毒性の発現により、50mg/kg/4 週と判断

された。

7) 静脈内投与試験

静脈内投与で実施された一部の臨床試験の安全性担保のために、ラットでは 4 週間までの反復静脈内投与試験 (1 日 1 回投与) が実施された。静脈内投与では、本薬 12.5mg/kg の初回投与後に死亡動物が認められた。また、肝臓、脾臓及び肺の細網内皮系細胞や腎臓の尿細管上皮に本薬が取り込まれることが確認され、腎臓では細胞傷害性を示唆する所見 (変性及び再生所見) 及び腎機能パラメータの変化が認められた (尿素、クレアチニンの高値)。肝臓においても肝機能パラメータの高値が認められた。さらに、皮下投与と同様な薬理作用関連所見等が認められた。

サルでも 4 週間までの反復静脈内投与試験 (1 日 1 回投与) が実施された。肝臓のクッパー細胞や腎臓の尿細管上皮に本薬が取り込まれることが確認され、肝機能パラメータ (アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」)、 γ -GTP 等) の高値も認められた。また、皮下投与と同様な薬理作用関連所見等が認められた。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いる遺伝子突然変異試験及びラットを用いる小核試験が実施されたが、いずれの系においても陰性結果が示された。

(4) がん原性試験

マウス 104 週間皮下投与がん原性試験では、雌雄 CD-1 マウスに本薬 0 (溶媒対照)、2、10 及び 50mg/kg が 2 週間間隔で 104 週間反復皮下投与された。各投与群における平均 C_{max} は 2、10 及び 50mg/kg 群で各々 398、557 及び 1,217ng/mL であり、平均 AUC_t は各々 8,173、37,013 及び 135,632ng·h/mL であった (全投与期間を通じた群平均値、雌雄合算)。本薬群で肉腫の発現率が高値であったが、本薬の長期反復皮下投与に起因した「異物発がん」反応である可能性であると考えられている。また、肝臓において肝細胞腺腫の発現率が高値であったが、当該変化は特に雌に顕著に認められた。この原因としてマウス肝腫瘍に対するプロモーション作用を抑制するエストロゲンの枯渇が考えられている。さらに、下垂体において、中間葉の巢状過形成の発現率の高値が雄で認められたが、高コレステロール血症や副腎機能亢進等の兆候を伴っておらず、本薬の薬理作用に起因した変化であると考察されている。

ラットにおける 104 週間皮下投与がん原性試験では、雌雄 Wister 系ラットに 0 (溶媒対照)、2、10 及び 25mg/kg が 2 週間間隔で投与された。各投与群における平均 C_{max} は 2、10 及び 25mg/kg 群で各々 155、301 及び 534ng/mL であり、平均 AUC_t は各々 14,511、49,680 及び 98,659ng·h/mL であった (全投与期間を通じた群平均値、雌雄合算)。本薬投与に関連すると考えられる腫瘍発生の増加は認められなかった。下垂体腺腫や乳腺腫瘍の発現率の低下が認められ、これらは本薬の薬理作用に起因するものと推察された。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 授・受胎能及び初期胚発生に関する試験

①雄ラットにおける皮下投与による授胎能回復試験

雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒対照) 及び 1mg/kg を単回皮下投与、若しくは本薬 0 (溶媒対照) 及び 0.5mg/kg が 2 週間間隔で計 5 回反復皮下投与され、様々な時期に無処置の雌と交配した。1mg/kg 単回投与群では、投与後 6 週までは妊娠動物が得られなかったが、投与後 10 週では授胎率 50%、投与後 14 週では授胎率 90%と回復性が認められた。0.5mg/kg 反復投与群では、最終投与後 6 週までは妊娠動物が得られなかったが、最終投与後 10 週では授胎率 100%と回復性が認められた。

②雌ラットにおける皮下投与による受胎能及び初期胚発生に関する試験

雌 SD ラットに本薬 0 (溶媒対照)、0.03、0.1 及び 0.3mg/kg が単回皮下投与され、0、0.03 及び 0.1mg/kg 群は投与後 1 週に、0.3mg/kg 群は投与後 3 週に無処置の雄と交配した。0.1mg/kg 群では受胎率、黄体数、着床数及び生存胚数の低値が認められ、0.3mg/kg 群ではそれらに加え、着床前死亡数の高値が認められた。無毒性量は雌動物の一般毒性に対して 0.3mg/kg、生殖能に対して 0.03mg/kg、初期胚発生に対して 0.1mg/kg と判断された。

2) 胚・胎児発生に関する試験

①ラットにおける皮下投与による胚・胎児発生に関する試験

本試験では、交尾が成立した雌 SD ラットに妊娠を維持し、かつ毒性評価が可能となるように妊娠 6～12 日に低用量の本薬投与を行い、妊娠 13～17 日には高用量投与が行われた。各投与群の投与量を以下に示す。

各投与群の本薬の投与量

投与群	投与量 (mg/kg/日)	
	妊娠 6～12 日	妊娠 13～17 日
第 1	0 (溶媒)	0 (溶媒)
第 2	0.003	0.03
第 3	0.009	0.03
第 4	0.009	0.09
第 5	0.012	0.03

母動物の体重増加量の低値が、第 5 群の妊娠 9～12 日及び第 4 群の妊娠 13～17 日に認められた。第 3、第 4 及び第 5 群では一部の動物で全胚吸収が発現し、着床後死亡率の高値と平均生存胎児数の低値が生じた。全胚吸収を生じた母体の約半数で妊娠 11～12 日に外陰部からの赤色分泌物が認められていることから、これらの胚・胎児死亡は妊娠 6～12 日の投与に起因するものと判断された。また、第 5 群において形態異常を示す胎児数が統計学的に有意に増加したが、単一母体に集中して発現していること、及びラットにおける皮下投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、第 5 群と同一の投与量が設定された投与群において、催奇形性を示唆する所見が認められなかったことから、本薬との関連性はないものと判断された。無毒性量は母動物の一般毒性に対して、妊娠 6～12 日投与で 0.009mg/kg/日、妊娠 13～17 日投与で 0.03mg/kg/日、母動物の生殖能に対して、妊娠 6～12 日投与で 0.012mg/kg/日、妊娠 13～17 日投与で 0.09mg/kg/日、胚・胎児発生に対して、妊娠 6～12 日投与で 0.003mg/kg/日、妊娠 13～17 日投与で 0.03mg/kg/日と判断された。

②ウサギにおける皮下投与による胚・胎児発生に関する試験

本試験では、交尾が成立した雌 NZW ウサギに妊娠を維持し、かつ毒性評価が可能となるように妊娠 6～14 日に低用量の本薬投与を行い、妊娠 15～27 日には高用量投与が行われた。各投与群の投与量を以下に示す。

各投与群の本薬の投与量

投与群	投与量 (mg/kg/日)	
	妊娠 6～14 日	妊娠 15～27 日
第 1	0 (溶媒)	0 (溶媒)
第 2	0.0003	0.001
第 3	0.001	0.001
第 4	0.001	0.003
第 5	0.002	0.006

第 4 及び第 5 群で着床後死亡数の高値と平均生存胎児数の低値が認められた。また、すべての本薬群で薬理作用に起因すると考えられる胎盤重量の高値が認められた。第 5 群で生存胎児を得られたのは妊娠動物 22 母体のうち 4 母体のみであり、催奇形性を評価するに

は不十分な例数であると判断された。第 4 群においては、形態異常を示す胎児数の増加が認められ、胚・胎児致死作用も認められたことから催奇形性の評価は困難であったものの、本薬の催奇形性は否定できないものと判断された。無毒性量は母動物の一般毒性に対して、妊娠 6～14 日投与で 0.002mg/kg/日、妊娠 15～27 日投与で 0.006mg/kg/日、母動物の生殖能及び胚・胎児発生に対して、いずれの投与期間においても 0.001mg/kg/日と判断された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

①ラットにおける皮下投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

本試験では、交尾が成立した雌 SD ラットに妊娠を維持し、かつ毒性評価が可能となるように妊娠 6～12 日に低用量の本薬投与を行い、妊娠 13～授乳 20 日には高用量投与が行われた。各投与群の投与量を以下に示す。

各投与群の本薬の投与量

投与群	投与量 (mg/kg/日)	
	妊娠 6～12 日	妊娠 13～17 日
第 1	0 (溶媒)	0 (溶媒)
第 2	0.003	0.009
第 3	0.009	0.012
第 4	0.009	0.03
第 5	0.012	0.03

第 3 群から第 5 群では着床後死亡率の高値が認められた。第 3 及び第 5 群では全胚死亡母体の増加に伴う出産率の低値も認められた。すべての本薬群で分娩時間の延長傾向が認められた。無毒性量は母動物の一般毒性に対して 0.012/0.03mg/kg/日、母動物の生殖能に対して 0.003/0.009mg/kg/日未満、F₁ 児の出生前の生存に対して 0.003/0.009mg/kg/日、F₁ 児の出生後の生存、発達に対して 0.012/0.03mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性について、単回及び反復投与毒性試験成績に加え、ラット、ウサギ及びカニクイザルを用いた局所刺激性試験の成績から検討された。皮下投与の場合、本薬の刺激性は投与濃度及び投与液量の両パラメータに依存的に増強し、肉芽腫の所見を惹起する。なお、生じた変化は回復性を有するものと考えられたが、濃度及び液量に依存した回復遅延が認められた。筋肉内投与においても本薬は肉芽腫の所見を惹起することが示された。本薬を静脈内、動脈内又は静脈周囲に投与した場合、炎症性の反応が認められ、その程度は溶媒投与より強い傾向が示された。

(7) その他の毒性試験

1) 抗原性試験

モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー試験及びモルモットにおける受動的皮膚アナフィラキシー試験が実施されており、いずれも陰性の結果が得られた。

2) 免疫毒性試験

実施された標準的毒性試験における結果、本薬の薬理学的特性及び対象患者集団等の要因を検討したが、本薬が免疫毒性を有すると考えられる懸念事項は見出されなかった。また、反復投与毒性試験で実施した T 細胞依存性抗体産生試験、リンパ球サブセット解析及びナチュラルキラー細胞活性検査についても本薬の免疫毒性を示唆する結果は得られなかった。

3) 光毒性試験

Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた色素 (Neutral Red) 取り込み光毒性試験が実施され、本薬に光毒性はないことが示された。

4) 不純物の毒性

本薬に含有される不純物については、以下に示す二段階プログラムに従い安全性評価が実施された。

不純物の安全性評価

不純物	第一段階プログラム	第二段階プログラム で検討した濃度	原薬の規格値	製剤の規格値
不純物1*	実施	■% ^{*1}	■%以下 ^{*2}	—
不純物2*	実施	■% ^{*1}	■%以下	—
不純物3*	実施	■% ^{*1}	■%以下	—
不純物4*	実施	■% ^{*1}	■%以下	—
不純物5*	実施	■%	■%以下	■%以下
不純物6*	実施	■%	■%以下	■%以下
不純物7*	実施	■%	■%以下 ^{*3}	—
不純物8*	実施	■%	■%以下 ^{*2}	—
不純物9*	実施	■%	■%以下	—
不純物10*	実施	■%	■%以下	■%以下
不純物11*	実施	■%	■%以下	—

*1：申請時点では未実施として記載されていた、*2：不純物1*と不純物8*との合算値、*3：不純物7*と不純物8*との合算値

第一段階プログラムとして、不純物の GnRH アンタゴニスト作用が検討され、本薬と同等あるいは弱いアンタゴニスト作用を有することが確認されたことから、各不純物は原薬では■%まで、製剤では■%まで安全性確認されたものと判断された。含量の比較的高い不純物（上表における不純物5*～不純物11*）に関しては第二段階プログラムとして、ラットにおける13週間反復皮下投与毒性試験、細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンパ腫細胞を用いる遺伝子突然変異試験のデータから安全性の検討が行われ、不純物に起因する新たな毒性所見や本薬の毒性の増強が認められなかったことから、試験に用いられた濃度までの安全性が確認されたものと判断された。

5) ブリッジング試験

開発初期以降に行われた合成法の変更（「2. 品質に関する資料」の項参照）に伴い、毒性プロファイルに変化が生じないことを確認するため及び不純物の安全性確認のためにラットを用いた13週間皮下投与におけるブリッジング試験が実施され、合成法や不純物含有量の差異に伴う毒性プロファイルの変化はないものと判断された。

<審査の概略>

本薬は GnRH アンタゴニストであり、薬理作用に起因する血中テストステロン値、エストラジオール値等の低下に伴う生殖器系の萎縮所見等が発現する。

機構は、動物においては一部の個体で投与部位の局所反応に伴う致死性の変化が認められているが、臨床使用では同一部位への反復投与を行わない等の注意喚起がなされていること（「4. (iii) <審査の概略> (6) 用法・用量について」の項参照）から、動物で認められたような重篤な局所反応が生じる可能性は低いと考える。また、薬理作用及び投与局所の反応に関連した変化を除く全身的な毒性に対する無毒性量はマウス（13週）及びラット（26週）では100mg/kg/2週間、サル（12カ月）では50mg/kg/4週間であり、これらの投与量での血漿中本薬濃度（C_{mean}）の平均値と申請用法・用量におけるヒトでの推定C_{mean}の平均値を比較した場合には、マウス、ラット及びサルで各々約15、12及び13倍の安全域が確保されているものとする。

(1) 不純物の安全性について

規格及び試験方法に設定されている不純物のうち、不純物1*、不純物2*、不純物3*及び不純物4*については、GnRH 受容体に対して本薬と同等あるいは弱いアンタゴニスト作用

を有しているという検討結果に基づき、原薬では■%まで、製剤では■%まで安全性確認がなされたものと判断されており、第二段階プログラムでの安全性確認結果が提出されていなかった。

機構は、当該考察の根拠、及び既存の安全性試験データ等から上記 4 種の不純物の安全性担保について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の不純物の安全性評価については European Directorate for the Quality of Medicine (EDQM) における協議会での報告を基に Pharmeuropa 2007 で示された考え方を踏まえて設定した。当該発表では、化学合成ペプチドの場合には、不純物における安全性確認の必要な閾値は 1%とされていることから、本薬では製剤については■%、原薬についてより厳しい■%を安全性確認の必要な閾値として設定した。なお、当該考え方に基づいて第二段階プログラムでの安全性評価の実施について記載を行わなかった不純物1*、不純物2*、不純物3*及び不純物4*についても、他の不純物と同様に 13 週間皮下投与毒性試験及び *in vitro* の遺伝毒性試験を実施しており、規格値上限までの安全性は担保されている。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 本薬の催奇形性について

機構は、ウサギにおける皮下投与による胚・胎児発生に関する試験において示唆された本薬の催奇形性について、胚・胎児致死作用の影響で明確な判断ができなかった点を懸念した。本申請における対象疾患では臨床使用時に当該所見が問題になる可能性は極めて低いと考えられるものの、将来的に妊娠可能な女性に対して投与されうる疾患を対象とした開発を行う場合には、本薬の催奇形性の有無について明らかにしておく必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

(1) 分析法

1) 本薬の定量法

ヒト血漿中の本薬の定量は、放射免疫測定法（以下、「RIA法」）又は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（以下、「LC-MS/MS法」）により行われた。RIA法では、固相化したウサギ抗デガレリクス抗体と¹²⁵I標識した本薬が用いられた。

また、ヒト尿中の本薬の定量は、LC-MS/MS法により行われた。

2) 抗デガレリクス抗体の定量法

ヒト血清中の抗デガレリクス抗体は、¹²⁵I標識した本薬を用いたRIA法により測定された。

3) テストステロンの定量法

ヒト血清中のテストステロンの定量は、化学発光免疫測定法又はLC-MS/MS法により行われた。

<審査の概略>

原薬の製造方法の差異が本薬のPKに及ぼす影響について

本薬は、開発の過程で、原薬の製造方法が■ペプチド合成法（以下、「■法」）から申請製剤で使用されている■ペプチド合成法（以下、「■法」）に変更された（「2.<提出された資料の概略> (1) 2) 製造方法」の項参照）。なお、以下の記載においては、SPPS法及びLPPS法で製造された原薬を使用した製剤を、それぞれSPPS製剤及びLPPS製剤と表記する。

機構は、SPPS製剤とLPPS製剤とのPKの差異について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

SPPS製剤を投与した海外第Ⅱ相試験（CS07試験及びCS12試験）、並びにLPPS製剤を投与した海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CS15試験）及び海外第Ⅲ相試験（CS21試験）における本薬240mg（40mg/mL）単回皮下投与後のPKパラメータ（平均値）を比較した結果、SPPS製剤に比べてLPPS製剤では、 AUC_{0-28} 、 C_{max} 及び C_{28} は1.2～2.0倍高く、 t_{max} は短い傾向を示した。一方、本薬80mg（20mg/mL）反復皮下投与後のトラフ濃度（ C_{168} 、 C_{308} 及び C_{336} ）は、SPPS製剤を投与した海外第Ⅱ相試験（CS14試験）では13.42～14.87ng/mL、LPPS製剤を投与したCS21試験では12.01～13.55ng/mLであり、両製剤間で明確な差異は認められなかった（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 前立腺癌患者」の項参照）。また、母集団薬物動態解析（以下、「PPK解析」）の結果、SPPS製剤と比較してLPPS製剤では、本薬240mg（40mg/mL）単回皮下投与後の AUC_{inf} 及び C_{max} は1.4～2.2倍高値を示し、 $t_{1/2}$ は短いことが推定された（「(ii) <提出された資料の概略> (4) PPK解析」の項参照）。以上のように、本薬単回皮下投与後の曝露量は、SPPS製剤に比べてLPPS製剤で高値を示した。健康成人を対象として、SPPS製剤（CS05試験、CS08試験）又はLPPS製剤（CS23試験）を静脈内投与したとき、両製剤のCLに明確な差異は認められなかったこと（「(ii) <提出された資料の概略> (1) 健康成人及び (3) 肝機能低下患者を対象とした海外臨床薬理試験」の項参照）、及び本薬は投与部位でゲルを形成して吸収律速型のPKを示すと考えられることから、SPPS製剤とLPPS製剤とのPKの差異は、両製剤間でゲル形成が異なることに起因する吸収速度の差異による可能性が考えられた。

なお、EUにおける本薬承認時において、LPPS製剤を投与した際のPKデータは限られていること等を理由に、LPPS製剤を用いたPK試験（以下、「CS38試験」）の実施が欧州医薬品庁より指示された。当該試験は現在実施中であり、20███年中に試験成績が得られる予定である。

機構は、本薬をデポ製剤として皮下投与した際の様々な投与量及び投与濃度での検討は、主にSPPS製剤で行われているものの、SPPS製剤とLPPS製剤ではPKプロファイルが異なることから、LPPS製剤のデポ製剤としての特性等については、今後も、現在実施中のCS38試験成績を含めて情報収集し、得られた試験成績等を適切に情報提供する必要があると考える。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

健康成人男性及び前立腺癌患者における本薬のPKは、単独投与時について検討された。

(1) 健康成人

1) 海外第Ⅰ相試験（5.3.3.1-1：CS01試験<2000年2月～2001年6月>）

健康成人男性80例を対象に、プラセボ又は本薬（SPPS製剤）を種々の投与方法（投与量、投与濃度、投与液量及び投与部位数を変更）で単回皮下投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。 AUC_{inf} 及び C_{max} は、用量比を下回って上昇した。また、投与量が同一であるとき、投与濃度の上昇に伴い、 AUC_{inf} 及び C_{max} は低下し、CL/F及び V_d/F は上昇する傾向を示した。

本薬を単回皮下投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	投与濃度 (mg/mL)	投与液量 (mL)	投与部 位数	AUC _{inf} ^{*1} (ng·h/mL)		C _{max} ^{*2} (ng/mL)		t _{1/2} ^{*3} (h)		CL/F ^{*2} (L/h)		V _z /F ^{*2} (L)	
				n		n		n		n		n	
0.5	5	0.1	1	4	291.5 (39.5)	6	0.62 (0.17)	4	976 [695-1,734]	4	1.82 (0.73)	4	2,558 (401)
2	5	0.4	1	5	721.1 (14.1)	6	1.67 (0.41)	5	753 [437-1,294]	5	2.80 (0.39)	5	3,372 (1,160)
5	10	0.5	1	6	1,036 (9.0)	6	2.63 (0.43)	6	859 [584-1,229]	6	4.48 (0.44)	6	6,374 (1,766)
10	10	1.0	1	4	1,852 (15.9)	6	3.99 (0.87)	4	849 [698-1,003]	4	5.45 (0.87)	4	6,808 (1,720)
20	20	1.0	1	4	2,536 (32.3)	6	4.54 (1.12)	4	998 [855-1,289]	4	8.18 (2.50)	4	11,644 (2,329)
40	20	1.0	2	5	6,964 (21.2)	6	9.25 (2.39)	5	1,052 [705-1,364]	5	5.84 (1.14)	5	9,203 (2,332)
40	10	2.0	2	6	7,190 (21.7)	6	14.97 (5.27)	6	952 [745-1,187]	6	5.67 (1.23)	6	7,925 (1,899)
40	20	2.0	1	6	6,707 (23.2)	6	13.12 (3.62)	6	1,082 [753-1,746]	6	6.08 (1.21)	6	10,366 (3,308)
30	15	2.0	1	6	4,950 (12.3)	6	10.29 (2.50)	6	895 [595-1,354]	6	6.10 (0.73)	6	8,412 (2,429)
30	30	1.0	1	5	3,879 (23.9)	6	4.91 (2.20)	5	1,473 [934-2,113]	5	7.91 (1.94)	5	18,736 (8,808)

*1：幾何平均（変動係数%）、*2：算術平均（標準偏差）、*3：調和平均〔最小値-最大値〕

2) 海外第 I 相試験（5.3.1.1-1, 2：CS05試験<2001年12月～2002年3月>）

健康成人男性36例を対象に、本薬（SPPS製剤）1.5、6.0、15.0又は30.0µg/kg（いずれも5µg/mL）（投与量（投与濃度）、以下同様）を15若しくは45分かけて単回静脈内投与、又は本薬20mg（5mg/mL）を単回筋肉内若しくは単回皮下投与（投与部位数：2）し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。1.5µg/kg静脈内投与群では、血漿中本薬濃度が定量下限未満の測定時点が多く、PKパラメータを他の投与群と比較することは困難であった。6.0µg/kg以上の静脈内投与群では、AUC_{inf}は用量比に概ね比例して上昇し、t_{1/2}、CL及びV_{ss}に明確な差異は認められなかった。また、尿中排泄率（以下、「Ae%」）はすべての静脈内投与群でほぼ一定の値を示した。筋肉内投与群と皮下投与群におけるC_{max}及びAUC_{inf}は同様であり、両投与経路で本薬のPKに明確な差異は認められなかった、と申請者は説明している。

本薬を単回静脈内、筋肉内又は皮下投与したときの PK パラメータ

投与経路	投与量	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (L/kg)	Ae% (%)	CL _R (L/h)
静脈内 (15分)	1.5µg/kg	21 (3.7)	10.1 (2.7)	0.25 (0.05)	3.0 (1.1)	62 (11)	0.24 (0.09)	19.4 (7.8)	0.92 (0.32)
	6.0µg/kg	141 (34)	38.2 (6.2)	0.27 (0.03)	11.6 (5.2)	39 (9)	0.53 (0.1)	17.5 (3.9)	0.54 (0.16)
静脈内 (45分)	15.0µg/kg	296 (82)	57.9 (8.7)	0.80 (0.04)	13.2 (1.7)	50 (11)	0.61 (0.14)	19.8 (4.5)	0.71 (0.19)
	30.0µg/kg	747 (120)	160 (22.4)	0.65 (0.16)	16.5 (1.8)	36 (8)	0.52 (0.08)	17.2 (4.1)	0.53 (0.15)
筋肉内	20mg	2,543 (723)	7.7 (2.0)	16 (8)	632 (273)	—	—	—	—
皮下		2,360 (690)	6.7 (1.8)	12 (13)	557 (107)	—	—	—	—

算術平均（標準偏差）、n=6

3) 海外臨床薬理試験（5.3.4.1-1：CS08試験<2002年10月～2003年3月>）

65歳以上の健康成人男性48例を対象に、プラセボ、又は定常状態における血漿中本薬濃

度が0.35、0.7、1.5、4、10若しくは20ng/mLとなるように、本薬（SPPS製剤）を48時間持続静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。0.864及び1.73µg/kg群では、ほとんどの被験者で消失相が特定できず、PKパラメータが算出された被験者は限定された。総投与量が3.70～49.4µg/kgの範囲では、AUC_{inf}は用量比に概ね比例して上昇し、また、t_{1/2}、CL及びV_{ss}は用量間で明確な差異は認められなかった。

本薬を持続静脈内投与したときの PK パラメータ

総投与量 (µg/kg)	定常状態における 目標血漿中濃度 (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)		t _{1/2} (h)		CL (mL/h/kg)		V _{ss} (L/kg)	
		n		n		n		n	
0.864 ^{*1,*2}	0.35	0	— (—)	0	— (—)	0	— (—)	0	— (—)
1.73 ^{*1}	0.7	1	41 (—)	1	9.8 (—)	1	42 (—)	1	0.51 (—)
3.70	1.5	6	84 (20)	6	13.6 (2.5)	6	47 (12)	6	0.69 (0.16)
9.87	4	6	243 (54)	6	19.4 (2.0)	6	43 (11)	6	0.68 (0.11)
24.7	10	9	606 (155)	9	23.7 (2.8)	9	44 (14)	9	0.82 (0.30)
49.4	20	9	1,480 (349)	9	20.7 (3.8)	9	35 (7)	9	0.65 (0.20)

算術平均（標準偏差）

*1：ほとんどの被験者で消失相の測定値が定量下限未満となり、PKパラメータは推定できなかった

*2：2/6例は、定量下限値を超える測定値が5未満であったため、PK解析対象から除外された

(2) 前立腺癌患者

1) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2-4：CS06試験＜2002年5月～2004年1月＞）

前立腺癌患者82例を対象に、同一の投与液量（2mL）で、本薬（SPPS製剤）40mg（10mg/mL）、80mg（20mg/mL）、120mg（30mg/mL）、又は160mg（40mg/mL）を単回皮下投与（投与部位数：2）し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。投与量が80～160mgの範囲では、C_{max}及びAUC_{inf}は用量比を下回って上昇した。

本薬を単回皮下投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	投与 濃度 (mg/mL)	AUC _{inf} ^{*1} (ng·day/mL)		C _{max} ^{*1} (ng/mL)		t _{max} ^{*2} (h)		t _{1/2} ^{*3} (day)		CL/F ^{*2} (mL/h)		V _z /F ^{*2} (L)	
		n		n		n		n		n		n	
40	10	5	149.5 (59.5)	10	6.0 (79.4)	10	38.1 (22.8)	5	21.3 [15.9-47.7]	5	12,329 (5,315)	5	9,359 (2,979)
80	20	19	479.1 (33.7)	24	14.5 (21.9)	24	43.7 (23.3)	19	41.0 [28.1-60.8]	19	7,326 (2,473)	19	10,651 (3,560)
120	30	18	548.3 (40.4)	24	15.0 (31.5)	24	43.1 (23.7)	18	45.4 [28.6-91.0]	18	9,877 (4,617)	18	15,728 (4,807)
160	40	8	782.6 (38.4)	21	18.5 (92.2)	21	55.1 (23.6)	8	25.4 [11.8-69.1]	8	9,018 (3,179)	8	12,505 (10,798)

*1：幾何平均（変動係数%）、*2：算術平均（標準偏差）、*3：調和平均〔最小値-最大値〕

2) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2-5：CS07試験＜2002年11月～2004年10月＞）

前立腺癌患者172例を対象に、本薬（SPPS製剤）120mg（20又は40mg/mL）、160mg（40mg/mL）、200mg（40又は60mg/mL）、240mg（40又は60mg/mL）又は320mg（60mg/mL）を単回皮下投与（投与部位数：1又は2）し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。投与濃度（40及び60mg/m）が同一であるとき、C_{max}及びAUC_{inf}は投与量の増加に伴い上昇した。一方、投与量が同一であるとき、C_{max}及びAUC_{inf}は投与濃度が高いほど低値を示した。

本薬を単回皮下投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	投与濃度 (mg/mL)	投与部 位数	AUC _{inf} ^{*1} (ng·day/mL)		C _{max} ^{*1} (ng/mL)		t _{max} ^{*2} (day)		t _{1/2} ^{*3} (day)	
			n		n		n		n	
120	20	2	20	788 (34.1)	25	33.5 (91.5)	25	1.40 (0.689)	20	40.9 [15.1-105]
	40	1	7	520 (14.7)	12	9.04 (27.6)	12	1.92 (0.755)	7	72.9 [55.1-116]
160	40	2	5	641 (28.8)	12	11.8 (43.9)	12	2.16 (0.605)	5	70.6 [54.1-102]
200	40	2	19	829 (29.8)	24	18.7 (38.1)	24	2.05 (0.511)	19	49.8 [20.2-110]
	60	1	13	708 (44.9)	24	11.8 (45.5)	24	2.47 (0.514)	13	64.8 [41.9-422]
240	40	2	21	1,054 (34.8)	24	26.2 (83.4)	24	1.96 (0.695)	21	53.3 [29.2-104]
	60	1	14	951 (44.1)	24	14.3 (75.4)	24	2.16 (0.732)	14	75.2 [25.4-196]
320	60	2	18	1,079 (40.4)	27	19.3 (52.1)	27	2.15 (0.503)	18	44.5 [16.6-98]

*1：幾何平均（変動係数%）、*2：算術平均（標準偏差）、*3：調和平均 [最小値-最大値]

3) 国内第 I 相試験 (5.3.5.2-6 : CS11 試験<2004 年 10 月~2006 年 6 月>)

前立腺癌患者18例を対象に、本薬（SPPS製剤）160、200又は240mg（40mg/mL）を単回皮下投与（投与部位数：2）し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。C_{max}及びAUC_{inf}は投与量の増加に伴い上昇した。

本薬を単回皮下投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{inf} ^{*1} (ng·day/mL)		C _{max} ^{*1} (ng/mL)		t _{max} ^{*2} (day)		t _{1/2} ^{*3} (day)	
	n		n		n		n	
160	6	593 (39.0)	6	17.0 (69.7)	6	1.83 (0.408)	6	28.7 [16.3-85.7]
200	6	1,061 (18.8)	6	25.9 (50.5)	6	2.17 (0.753)	6	47.2 [24.1-92.3]
240	4	1,507 (32.3)	5	34.4 (36.4)	5	2.60 (0.548)	4	31.5 [18.3-143]

*1：幾何平均（変動係数%）、*2：算術平均（標準偏差）、*3：調和平均 [最小値-最大値]

4) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2-1 : CS12 試験<2004 年 2 月~2005 年 6 月>)

前立腺癌患者187例を対象に、本薬（SPPS製剤）初回用量200又は240mg（40mg/mL）を1回皮下投与（投与部位数：2）し、28日後から維持用量として本薬80、120又は160mg（40mg/mL）を28日間間隔で12回皮下投与（投与部位数：1）したとき、C₃₃₆の中央値は、200/60（初回用量（mg）/維持用量（mg）、以下同様）群、200/120群、200/160群、240/60群、240/120群及び240/160群で、それぞれ10.5、13.1、20.0、9.84、13.9及び23.8ng/mLであり、維持用量の増加に伴って上昇した。

5) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2-2 : CS14 試験<2004 年 2 月~2005 年 8 月>)

前立腺癌患者127例を対象に、本薬（SPPS製剤）初回用量200mg（40mg/mL）を1回皮下投与（投与部位数：2）し、28日後から維持用量として本薬60又は80mg（20mg/mL）を28日間間隔で12回皮下投与（投与部位数：1）したとき、C₃₃₆の中央値は、200/60群及び200/80群でそれぞれ9.48及び12.5ng/mLであり、維持用量の増加に伴って上昇した。

6) 海外第 II/III 相試験 (5.3.5.2-7 : CS15 試験<2005 年 1 月~2006 年 11 月>)

前立腺癌患者447例を対象に、本薬（LPPS製剤、3カ月製剤）初回用量240mg（40mg/mL）を1回皮下投与（投与部位数：2）後、維持用量として、①240mg（40mg/mL）を1、3、6及び9カ月後（投与部位数：2）、②240mg（60mg/mL）を1、3、6及び9カ月後（投与部位数：1）、

又は③240mg (60mg/mL) を1、4、7及び10カ月後(投与部位数:1) にそれぞれ皮下投与し、血漿中本薬濃度が検討された。維持用量を2又は3カ月間隔で投与したときの血漿中トラフ濃度の中央値は6.5~7.5ng/mLであり、すべての投与群で同様であった。

7) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : CS21 試験<2006年2月~2007年10月>)

前立腺癌患者409例を対象に、本薬(LPPS製剤) 初回用量240mg (40mg/mL) を1回皮下投与(投与部位数:2) し、28日後から維持用量として本薬80 (20mg/mL) 又は160mg (40mg/mL) を28日間隔で12回皮下投与(投与部位数:1) し、血漿中本薬濃度が検討された(下表)。C₃₀₈及びC₃₃₆は投与群内で同様であり、また、C₃₀₈及びC₃₃₆は、C₂₈と比較し、240/80群では約1.1~1.2倍、240/160群では約1.9倍であった。

本薬を皮下投与したときのPKパラメータ

投与群	AUC ₀₋₂₈ (ng·day/mL)		C ₂₈ (ng/mL)		C ₃₀₈ (ng/mL)		C ₃₃₆ (ng/mL)	
	n		n		n		n	
240/80	197	638 (344)	203	11.8 (5.08)	170	13.5 (13.6)	169	13.6 (16.5)
240/160	185	633 (296)	192	11.9 (4.90)	167	22.1 (14.8)	165	22.7 (16.6)

算術平均(標準偏差)

8) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-15 : CL-0003試験<2007年10月~2009年10月>)

前立腺癌患者273例を対象に、本薬(LPPS製剤) 初回用量240mg (40mg/mL) を1回皮下投与(投与部位数:2) し、28日後から維持用量として本薬80mg (20mg/mL) 又は160mg (40mg/mL) を28日間隔で12回皮下投与(投与部位数:1) し、血漿中本薬濃度が検討された(下表)。血漿中本薬濃度は、240/80群ではDay 56(初回投与日をDay 0と定義しその56日後、以下同様) に定常状態に到達し、240/160群では大部分の患者がDay 168からDay 252の間で定常状態に到達した。定常状態における血漿中トラフ濃度は、C₂₈と比較し、幾何平均比として240/80群では約1.2倍、240/160群では約2.2倍であった。

本薬を皮下投与したときのPKパラメータ

投与群	AUC ₀₋₂₈ (ng·day/mL)		C _{max} (ng/mL)		t _{max} (day)		C ₂₈ (ng/mL)		C ₃₆₄ (ng/mL)	
	n		n		n		n		n	
240/80	135	735 (306)	136	75.03 (45.25)	136	2.04 (3.35)	136	14.43 (5.21)	107	16.95 (6.18)
240/160	135	724 (267)	137	74.92 (32.02)	137	1.31 (0.88)	136	14.45 (6.32)	100	36.81 (26.84)

算術平均(標準偏差)

(3) 肝機能低下患者を対象とした海外臨床薬理試験 (5.3.3.3-1 : CS23 試験<2006年11月~2007年5月>)

健康成人男性及び軽度又は中等度*の肝機能低下男性患者24例を対象に、本薬(LPPS製剤) 1mg を1時間かけて単回静脈内投与し、肝機能低下が本薬のPKに及ぼす影響が検討された(下表)。

*: Child-Pughスコア6以下が軽度、7以上9以下が中等度の肝機能低下とされた。

健康成人と比較して、肝機能低下患者ではAUC_{inf}及びC_{max}が低下する傾向が認められたが、この理由は明確ではない。一方、t_{1/2}については、健康成人と肝機能低下患者の間で明確な差異は認められなかった。また、肝機能低下患者における本薬のAe%及び血漿タンパク結合率は健康成人と同程度であった。さらに、健康成人と肝機能低下患者において、本薬投与後、血清テストステロン値は同様に低下した。

以上の結果から、軽度又は中等度の肝機能低下患者に対する本薬の用量調節の必要性はない、と申請者は説明している。

本薬を単回静脈内投与したときの PK パラメータ

投与群	n	AUC _{inf} ^{*1} (ng·h/mL)	C _{max} ^{*1} (ng/mL)	t _{1/2} ^{*2} (h)	CL ^{*1} (L/h)	V _z ^{*1} (L)	CL _R ^{*1} (L/h)	Ae ^{*1} (mg)	結合型 分率 ^{*1}
健康成人	8	322 (45.2)	57.4 (4.77)	16.6 [12.8-25.2]	3.17 (0.472)	78.9 (16.9)	0.981 (0.142)	0.312 (0.042)	0.877 (0.022)
軽度肝機能 低下者	8	292 (42.1)	48.8 (10.4)	18.9 [15.8-24.0]	3.49 (0.476)	95.9 (13.2)	— ^{*3}	— ^{*3}	0.907 (0.011)
中等度肝機能 低下者	8	272 (59.8)	40.0 (5.13)	17.9 [14.0-24.8]	3.84 (0.894)	99.4 (15.4)	1.16 (0.562)	0.293 (0.084)	0.872 (0.022)

*1：算術平均（標準偏差）、*2：調和平均（最小値-最大値）、*3：当該コホートで使用された尿試料採取容器では、本薬の吸着が認められたため、尿中本薬濃度を測定することができなかった

(4) PPK 解析

本薬の PK の変動要因を検討するために 2 つの PPK 解析が実施された。

1) 海外第 I 相試験、第 II 相試験及び第 II/III 相試験を基にした PPK 解析

本薬の PK モデルとして、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を用い、海外で実施された第 I 相試験（CS05 試験）、第 II 相試験（CS06 試験、CS07 試験、CS12 試験及び CS14 試験）及び第 II/III 相試験（CS15 試験）から得られた血漿中本薬濃度データ（16,960 測定点）を基に、PPK 解析が実施された。なお、投与濃度は、ゲルの形成及び本薬の PK に影響することが示唆されていることから、基本モデルにおいて、バイオアベイラビリティ（以下、「F」）、速い吸収過程の割合（以下、「Fr」）及び遅い吸収過程の見かけの半減期（以下、「t_{1/2, slow}」）については、投与濃度が共変量に設定された。また、当該基本モデルでは、使用された製剤（SPPS 製剤又は LPPS 製剤）が考慮された。

最終モデルを用いた解析の結果、投与濃度の上昇に伴い、F 及び Fr は低下し、t_{1/2, slow} は延長した。投与濃度及び投与量が同一であるとき、SPPS 製剤と比較して LPPS 製剤では F 及び Fr が大きく、t_{1/2, slow} は短い傾向が認められた。最終モデルを用いて推定された、LPPS 製剤又は SPPS 製剤 240mg を単回皮下投与後の本薬の PK パラメータは下表のとおりである。また、CL に影響する共変量として年齢が選択され、加齢に伴い CL が 1%/年低下することが示唆された。一方、F 及び t_{1/2} に影響する共変量として体重が選択され、体重上昇に伴い F は 0.8%/kg 低下し、t_{1/2} は 0.8%/kg 延長することが示唆された。

SPPS 製剤又は LPPS 製剤を単回皮下投与したときの PK パラメータ推定値

製剤	投与濃度 (mg/mL)	推定 AUC _{inf} (ng·day/mL)	推定 C _{max} (ng/mL)	推定 t _{max} (h)	推定 t _{1/2} (day)
SPPS 製剤	20	1,645 [983-2,704]	61.5 [30.9-115.2]	42 [34-54]	56.9 [28.4-91.7]
LPPS 製剤	40	1,428 [880-2,347]	53.3 [32.0-91.5]	40 [34-48]	54.9 [30.6-93.1]
SPPS 製剤		1,051 [606-1,825]	23.9 [11.3-47.5]	44 [35-60]	70.1 [34.8-113.4]
LPPS 製剤	60	961 [582-1,641]	17.6 [10.2-31.8]	48 [40-60]	61.1 [33.9-103.7]
SPPS 製剤		795 [451-1,411]	11.9 [5.5-24.1]	46 [36-60]	100.1 [49.2-162.7]

中央値 [95%信頼区間]

2) 海外臨床薬理試験及び第 III 相試験を基にした PPK 解析

上述の PPK 解析と同様のモデルを用いて、海外で実施された臨床薬理試験（CS08 試験）及び第 III 相試験（CS21 試験）から得られた血漿中本薬濃度データ（3,392 測定点）を基に、PPK 解析が実施された。

最終モデルを用いた解析の結果、投与濃度の上昇に伴い、F 及び Fr は低下し、t_{1/2, slow} は

延長した。CL は、加齢に伴い 0.6%/年減少し、体重上昇に伴い 0.7%/kg 増加すること、及び V_1 は体重上昇に伴い 3.9%/kg 増加することが示唆された。

また、腎機能正常者（クレアチニンクリアランス：80mL/min 超）と比較し、軽度（同 51～80mL/min）及び中等度（同 31～50mL/min）・重度（同 30mL/min 以下）の腎機能低下者では、本薬の CL がそれぞれ約 12 及び 23%低下することが示唆された。申請者は、以下の理由から、腎機能低下患者に対する本薬の用量調節の必要性はない、と説明している。

- 上記PPK解析から推定された腎機能低下患者におけるCL低下の程度は、中等度・重度徐腎機能低下者においても23%に留まったこと。
- CS05及びCS23試験において本薬を単回静脈内投与したときの尿中排泄率は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。
- 重度の腎機能低下患者が少数例しか組み入れられておらず厳密な評価は困難ではあるが、CL-0003試験及びCS21試験において、Grade 3以上の有害事象の発現率は、腎機能によらず同程度であったこと。

(5) 代謝物に関する検討

本薬を単回皮下投与した国内第 I 相試験（CS11試験）において、血漿中及び尿中代謝物が検討された。投与後24時間～7日の血漿中には、未変化体及びM (1-9) がそれぞれ90～100%及び10%未満（血漿中放射能に対する%）認められた。投与後72時間までの尿中には、6種類の本薬由来ピーク画分が検出され、未変化体及び代謝物がそれぞれ84%以上及び2～16%（尿中放射能に対する%）を占めた。尿中代謝物として、主にM (1-4)、M (1-5) 及びM (1-6) が認められ、他の微量代謝物として、M (1-7) 及びM (1-10) -OHが検出された。

本薬を単回静脈内投与した海外臨床薬理試験（CS23試験）において、血漿中、尿中及び糞中代謝物が検討された。投与後4及び12時間の血漿中及び投与後72時間までの尿中代謝物は、CS11試験と同様であった。投与後72時間までの糞中には、6種類の本薬由来ピーク画分が検出され、未変化体は糞中放射能の15%未満であった。糞中代謝物は、主にM (1-4) 及びM (1-5) であり、次いでM (1-6)、M (1-7)、M (1-9) 及びM (1-10) -OHであった。

以上の結果から、申請者は以下のように説明している。

- 本薬の代謝プロファイルについて、ヒト及び動物の間で明らかな種差は認められておらず、ヒト特異的な本薬の代謝物は認められなかった。
- 動物と同様に、ヒトにおいても本薬は尿中には主に未変化体として排泄されること、及び本薬の一部はプロテアーゼにより種々のペプチドに断片化され、胆汁を介して糞中へ排泄されることが示唆された。

(6) 薬力学に関する検討

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（CS01試験及びCS05試験）、並びに前立腺癌患者を対象とした海外第 II 相試験（CS06試験及びCS07試験）及び国内第 I 相試験（CS11試験）において、本薬を単回皮下投与した結果、本薬の投与量の増加に伴う血清テストステロン値の低下が認められた。本薬投与により、テストステロンサージ（一過性のテストステロン上昇）を伴うことなく、速やかに血清テストステロン値が低下し、投与後2～3日程度で最低値付近に達した。

血清5 α -ジヒドロテストステロン（DHT）値は、本薬投与後、血清テストステロン値と同様の推移を示し、程度は小さいものの、本薬の投与量の増加に伴い低下する傾向が認められた。

血清黄体形成ホルモン（以下、「LH」）及び卵胞刺激ホルモン（以下、「FSH」）値は、本薬投与後、血清テストステロン値と同様、本薬の投与量の増加に伴い低下する傾向が認められた。また、血清LH及びFSH値についても、本薬投与後、速やかに低下した。

(7) 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関係

1) 曝露量と有効性の関係

本薬の血漿中トラフ濃度と血清テストステロン値との関係について、海外第Ⅱ相試験（CS02 試験、CS06 試験、CS07 試験、CS12 試験及びCS14 試験）及び国内第Ⅰ相試験（CS11 試験）の試験成績を基に検討した。いずれの評価時期（投与後 28～40 日、41～84 日、85～128 日及び 129～333 日）においても、本薬の血漿中トラフ濃度の上昇に伴い、血清テストステロン値が去勢レベル（0.5ng/mL 以下）に維持された症例の割合が増加する傾向が認められ、血清テストステロン値を去勢レベル（0.5ng/mL 以下）に 1 年間維持するためには、定常状態における本薬の血漿中トラフ濃度の中央値が 9～10ng/mL を上回る必要があると考えられた。

2) 曝露量と安全性の関係

海外第Ⅱ相試験（CS06試験、CS07試験、CS012試験及びCS14試験）、海外第Ⅲ相試験（CS21 試験）、国内第Ⅱ相試験（CL-0003 試験）及び継続試験（CS06A 試験及びCS07A 試験）における器官分類・症状別の有害事象の発現状況を比較した結果、局所反応である注射部位反応を除き、器官分類毎の有害事象の発現状況に投与量間で明確な差異はなく、本薬の曝露量と有害事象の発現状況との間に明確な関係は認められないと考えられた。

次に、CL-0003 試験における重篤な有害事象、発現率が 5% を超える有害事象（便秘、下痢、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位熱感、注射部位腫脹、発熱、鼻咽頭炎、体重増加、高血圧及びほてり）及び注目すべき有害事象（肝機能異常、ALT 増加、AST 増加、多汗症及び疲労）について、曝露量（ C_{max} 及び AUC_{0-28} ）との関係を検討した結果、各有害事象の発現の有無と初回投与時の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{0-28} ）との間に明確な関係は認められなかった。また、初回投与又は直近の投与からの経過時間別に有害事象の発現状況を検討した結果、 C_{max} を示すと考えられる投与後 1～3 日目に有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。

以上から、本薬の曝露量と特定の有害事象の発現との間に明確な関係は認められないと考えられた。

(8) 投与部位からの本薬の吸収について

本薬は、皮下投与部位でデポを形成し、長期間にわたってデガレリクスを持続放出する薬剤である。申請者は、本薬皮下投与後の血漿中本薬濃度が、極めて高値又は低値を示した症例の有無、及び当該症例における本薬の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ相試験（CL-0003 試験）273 例を対象に、血漿中本薬濃度が極めて高値又は低値を示した症例として、 C_{max} （対数変換値）が 95% 信頼区間（以下、「CI」）（平均値 $\pm 1.96 \times$ 標準偏差）外の症例を抽出した結果、15 例が認められた。当該症例の背景因子（年齢、体重、BMI 及び体表面積）を試験全体と比較したものの、 C_{max} が高値又は低値を示した要因は明確ではなく、体格因子よりも吸収過程の個体間差が血漿中本薬濃度の個体間変動に影響していると推測された。

次に、 C_{max} が高値又は低値を示す症例における有効性について、本薬の血清テストステロン値の抑制効果を検討した結果、血清テストステロン値が去勢レベルを逸脱した症例は 1 例のみであった。当該症例は C_{max} が最も低値を示した症例であったが、血漿中トラフ濃度は投与後 28～336 日にかけて 10.58～27.89ng/mL で推移しており、逸脱時（投与後 252、282 及び 308 日並びに最終観察日）のトラフ濃度は投与群の中央値と同程度であった。安全性に関しては、 C_{max} が低値を示した 1 例に Grade 3 の意識消失及び緑内障が、 C_{max} が高値を示した 1 例に Grade 3 の大腸腺腫が認められたが、いずれも本薬との因果関係はないと判断されており、いずれの症例も当該事象が発現したときのトラフ濃度は投与群の中央値と同程度か低い値を示した。以上のように、CL-0003 試験において、血漿中本薬濃度が極めて高値又は低値を示した症例における本薬の有効性及び安全性と曝露量との間に明確な関連は認

められなかった。

<審査の概略>

(1) 日本人と外国人における本薬のPKについて

申請者は、日本人と外国人における本薬のPKについて、以下のように説明している。

LPPS製剤を用いた海外第Ⅲ相試験（CS21試験）及び国内第Ⅱ相試験（CL-0003試験）、並びにSPPS製剤を用いた海外第Ⅱ相試験（CS07試験）及び国内第Ⅰ相試験（CS11試験）のPKデータを比較し、日本人及び外国人における本薬のPKについて検討した。

CS21試験に対するCL-0003試験のPKパラメータ（ C_{max} 、 AUC_{0-28} 及び C_{336} ）の幾何平均比を算出した結果、外国人と比較して日本人では本薬の曝露量は高値を示した（下表）。

CS21試験（外国人）及びCL-0003試験（日本人）のPKパラメータの比較

投与群	PKパラメータ	幾何平均比* [95%CI]
240/80群	C_{max}	1.211 [1.091, 1.345]
	AUC_{0-28}	1.185 [1.085, 1.294]
	C_{336}	1.421 [1.271, 1.588]
240/160群	C_{max}	1.217 [1.100, 1.346]
	AUC_{0-28}	1.169 [1.072, 1.275]
	C_{336}	1.514 [1.328, 1.726]

*：CS21試験に対するCL-0003試験のPKパラメータの幾何平均比

また、CS07試験とCS11試験のPKパラメータを比較した結果（下表）、上記の比較結果と同様に、外国人と比較して日本人では本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{inf} ）は高値を示す傾向が認められた。

CS07試験（外国人）とCS11試験（日本人）のPKパラメータの比較

投与量 (mg)		AUC_{inf}^{*1} (ng·day/mL)		C_{max}^{*1} (ng/mL)		t_{max}^{*2} (day)		$t_{1/2}^{*3}$ (day)	
		n		n		n		n	
160	外国人	5	641 (26)	12	11.8 (41)	12	2.16 (0.60)	5	71 [54-102]
	日本人	6	593 (31)	6	17.0 (58)	6	1.83 (0.41)	6	29 [16-86]
200	外国人	19	829 (31)	24	18.7 (34)	24	2.05 (0.51)	19	50 [20-110]
	日本人	6	1,061 (18)	6	25.9 (40)	6	2.17 (0.75)	6	47 [24-92]
240	外国人	21	1,054 (33)	24	26.2 (220)	24	1.96 (0.70)	21	53 [29-104]
	日本人	5	1,518 (28)	6	52.7 (161)	6	2.19 (1.12)	5	33 [18-143]

*1：幾何平均（変動係数%）、*2：算術平均（標準偏差）、*3：調和平均〔最小値-最大値〕

以上のように、外国人と比較して日本人では本薬の曝露量（ C_{max} 、 AUC 及び C_{336} ）は高値を示す傾向が認められた。海外臨床薬理試験（CS08試験）及び第Ⅲ相試験（CS21試験）のPKデータを基にしたPPK解析の結果、本薬のCLは体重の影響を受けることが示唆されていること（「<提出された資料の概略>（4）PPK解析」の項参照）から、体重補正後のPKパラメータを用いて、CS21試験に対するCL-0003試験の幾何平均比を算出した。その結果、 C_{max} 及び AUC_{0-28} の幾何平均比 [95%CI] は、240/80群ではそれぞれ0.950 [0.861, 1.048] 及び0.933 [0.858, 1.015]、240/160群ではそれぞれ0.961 [0.873, 1.058] 及び0.927 [0.857, 1.003] であったことから、日本人と外国人の間で認められた C_{max} 及び AUC_{0-28} の差異は、主に体重差に起因するものと考えられた。

機構は、申請者の説明のとおり、外国人に比べて日本人で本薬の曝露量が高値を示す傾向が認められていると考える。本薬の曝露量と安全性との関係は明確ではない（「<提出された資料の概略>（7）本薬の曝露量と有効性及び安全性との関係」の項参照）ものの、一部の有害事象は外国人と比較して日本人で発現率が高いことが示唆されていること（「(iii) <審査の概略>（3）2）国内外の安全性の差異について」の項参照）から、本薬の曝露量

が外国人と比較して日本人で高値を示す傾向が認められていることについては、医療現場に的確に情報提供する必要があると考える。

(2) 投与濃度が本薬のPKに及ぼす影響について

本薬の投与濃度の上昇に伴い、AUC及び C_{max} は低下することが示されている（「<提出された資料の概略> (1) 1) 海外第 I 相試験」の項参照）。

機構は、投与濃度が本薬のPKに及ぼす影響について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬のゲル形成能及び徐放化能には、XXXXXXXXXX濃度が関係していること（「2. <提出された資料の概略> (2) 1) 製剤及び処方、並びに製剤設計」の項参照）、及び本薬を皮下投与したときのPKモデルとして、速い吸収過程と遅い吸収過程を有する2-コンパートメントモデルが想定されること（「<提出された資料の概略> (4) PPK解析」の項参照）を踏まえ、投与濃度が各PKパラメータに与える影響については、以下のように考える。

< C_{max} 及びAUC>

投与濃度の上昇に伴い、より速やかに本薬が投与部位でゲル化するため、投与部位から放出されるデガレリクス量が、遅い吸収過程では増加する一方、速い吸収過程では減少することにより、 C_{max} が低下すると推察された。また、遅い吸収過程において、デガレリクスは長期にわたり放出されるため、投与部位において緩やかに分解される可能性が考えられる。したがって、投与濃度の上昇に伴い、AUCは低下すると推察された。

< t_{max} >

投与濃度の上昇に伴う t_{max} の顕著な変化は認められなかったことから、速い吸収過程でのデガレリクスの放出速度に対する投与濃度の影響は限定的であることが推察された。

< $t_{1/2}$ >

$t_{1/2}$ は静脈内投与と皮下投与で著しく異なることから、皮下投与後の $t_{1/2}$ は遅い吸収過程からのデガレリクスの放出速度を反映していると考えられる。したがって、投与濃度の上昇に伴い、より強固なゲルが形成され、デガレリクスの放出速度が低下することにより、 $t_{1/2}$ は延長すると推察された。

機構は、以下のように考える。

本薬のPKは、投与濃度により影響を受けることが示されていると考える。本薬の有効性を期待するには、投与間隔である4週間にわたって一定の血漿中本薬濃度が維持される必要があること等から、本薬投与時には、適切な投与濃度（初回用量：40mg/mL、維持用量：20mg/mL）で投与されるように、投与濃度が本薬のPKに及ぼす影響を含めて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(3) 抗デガレリクス抗体が本薬のPKに及ぼす影響について

申請者は、本薬のPKに及ぼす抗デガレリクス抗体の影響について、以下のように説明している。

前立腺癌患者を対象とした海外第II相試験（CS02試験、CS12試験及びCS14試験）、第II/III相試験（CS15試験）、第III相試験（CS21試験）及び継続試験（CS02A試験、CS12A試験及びCS14A試験）、並びに国内第II相試験（CL-0003試験）における抗デガレリクス抗体の発現状況は、「(iii) <審査の概略> (3) 11) 抗デガレリクス抗体」の項に示すとおりである。上記試験における抗デガレリクス抗体陽性例について、血清中抗デガレリクス抗体濃度と血漿中本薬濃度との関係を検討した結果、当該抗体濃度が高い症例では、低い症例と比較して、血漿中本薬濃度が高値を示す傾向が認められた。また、CL-0003試験において、抗デガレリクス抗体陽性例（少なくとも1時点で陽性と判定された症例）と陰性例における血漿中本薬濃度を比較した結果、個体間変動は大きいものの、240/160群及び240/80群ともに、陽性例では、陰性例と比較し、血漿中本薬濃度は高値を示す傾向が認められ、当該傾向は

特に240/160群において顕著であった。

以上のように、理由は明確ではないものの、血清中抗デガレリクス抗体濃度が高い症例では、血漿中本薬濃度が高値を示す傾向が認められた。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験において、抗デガレリクス抗体は12.2～28.1%の症例で認められており、血清中抗デガレリクス抗体濃度が高い症例では、血漿中本薬濃度が高値を示す傾向が認められていると考える。しかしながら、当該抗体陽性例において、アナフィラキシーショック等の有害事象の増加が認められていないこと等から、本薬投与中に抗デガレリクス抗体の有無を検索する等の特段の処置は現時点で必要ないとする（「(iii) <審査の概略> (3) 11) 抗デガレリクス抗体」の項参照）。ただし、血清中抗デガレリクス抗体濃度が高い症例において、血漿中本薬濃度が高値を示す傾向が認められている点については、当該機序は不明であることから、今後も当該機序に関する情報を収集していく必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験各1試験、海外で実施された第Ⅰ相試験2試験、臨床薬理試験2試験、第Ⅱ相試験4試験、第Ⅱ相継続試験2試験、第Ⅲ相試験1試験、第Ⅱ/Ⅲ相試験1試験の計14試験が提出された。また、参考資料として、国内外で実施された第Ⅰ相継続試験1試験、第Ⅱ相試験2試験、第Ⅱ相継続試験3試験の計6試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	CS11	I	内分泌療法が必要な前立腺癌患者	18	本薬 160mg (40mg/mL) *1、200mg (40mg/mL) 又は 240mg (40mg/mL) を単回皮下投与	安全性 忍容性 PK/PD
		CL-0003	II	内分泌療法が必要な前立腺癌患者	278	本薬初回用量 240mg (40mg/mL) を1回皮下投与、28日後から本薬 80mg (20mg/mL) 又は 160mg (40mg/mL) を28日間隔で12回皮下投与	去勢率 安全性
	海外	CS05	I	健康成人男性	36	本薬 1.5µg/kg 又は 6µg/kg (15分)、15µg/kg、30µg/kg (45分) を静脈内持続投与 本薬 10mg (5mg/mL) を2カ所に筋肉内投与 若しくは本薬 10mg (5mg/mL) を2カ所に皮下投与	安全性 忍容性 PK
		CS01	I	健康成人男性	80	プラセボ若しくは本薬 0.5mg (5mg/mL)、2mg (5mg/mL)、5mg (10mg/mL)、10mg (10mg/mL)、20mg (20mg/mL)、30mg (15mg/mL 又は 30mg/mL) 又は 40mg (10mg/mL 又は 20mg/mL) を1カ所又は2カ所に皮下投与	PK 安全性 忍容性
		CS23	臨床薬理	健康成人男性 軽度又は中等度の肝機能低下男性患者	24	本薬 1.0mg を1時間かけて静脈内投与	PK/PD 安全性
		CS08	臨床薬理	健康成人男性 (高齢者)	48	定常状態における血漿中本薬濃度が 0.35、0.7、1.5、4、10 及び 20ng/mL となるように、本薬を 48 時間静脈内投与	PK/PD 安全性
		CS06	II	内分泌療法が必要な前立腺癌患者	82	本薬 40mg (10mg/mL)、80mg (20mg/mL)、120mg (30mg/mL) 又は 160mg (40mg/mL) を単回皮下投与	テストステロン 抑制持続時間 去勢率 安全性 PK/PD

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		CS07	II	内分泌療法が必要な前立腺癌患者	180	本薬 120mg (20mg/mL)、120mg (40mg/mL)、160mg (40mg/mL)、200mg (40mg/mL)、200mg (60mg/mL)、240mg (40mg/mL)、240mg (60mg/mL) 又は 320mg (60mg/mL) を単回皮下投与	テストステロン抑制持続時間 安全性
		CS12	II	内分泌療法が必要な前立腺癌患者	189	本薬初回用量 200mg (40mg/mL) 又は 240mg を (40mg/mL) 1 回皮下投与、28 日後から維持用量として本薬 (40mg/mL) 80mg、120mg 又は 160mg を 28 日間間隔で最大 12 回皮下投与	去勢率 安全性
		CS14	II	内分泌療法が必要な前立腺癌患者	127	本薬初回用量 200mg (40mg/mL) を 1 回皮下投与、28 日後から維持用量として 60mg 又は 80mg (20mg/mL) を 28 日間間隔で 12 回皮下投与	去勢率 安全性
		CS06A	II 継 ^{*2}	CS06 試験で効果が認められた前立腺癌患者	37	CS06 試験と同じ投与量で、テストステロン抑制持続時間に応じて 4~22 週間間隔で皮下投与	長期安全性
		CS07A	II 継 ^{*2}	CS07 試験で効果が認められた前立腺癌患者	131	CS07 試験と同じ投与量で、テストステロン抑制持続時間に応じて 4~40 週間間隔で皮下投与	長期安全性
		CS21	III	アンドロゲン遮断療法が必要な前立腺癌患者	620	本薬初回用量 240mg (40mg/mL) を 1 回皮下投与、28 日後から維持用量として 160mg (40mg/mL) 又は 80mg (20mg/mL) を 28 日間間隔で 12 回皮下投与 リュープロレリン酢酸塩 7.5mg を 28 日間間隔で 13 回筋肉内投与	累積去勢率 安全性
		CS15	II/III	内分泌療法が必要な前立腺癌患者	460	本薬 3 カ月製剤初回用量 240mg (40mg/mL) を投与後、維持用量として 240mg (40mg/mL) を 1 カ月後、3 カ月後、6 カ月後及び 9 カ月後に皮下投与 本薬初回用量 240mg (40mg/mL) を投与後、維持用量として 240mg (60mg/mL) を 1 カ月後、3 カ月後、6 カ月後及び 9 カ月後に皮下投与 本薬初回用量 240mg (40mg/mL) を投与後、維持用量として 240mg (60mg/mL) を 1 カ月後、4 カ月後、7 カ月後及び 10 カ月後に皮下投与	去勢率 安全性
参考	国内	CS11A	I 継 ^{*2}	CS11 試験で効果が認められた前立腺癌患者	6	CS11 試験と同じ投与量で、テストステロン抑制持続時間に応じて 4 又は 12 週間間隔で皮下投与	長期安全性
	海外	CS02	II	内分泌療法が必要な前立腺癌患者	129	本薬を初日 (Day0) 及び 3 日後 (Day3) に初期投与量、28 日後から 28 日間間隔で 5 回維持投与量を皮下投与 用量は Day0/Day3/維持用量として、80/80/40mg、40/40/40mg 又は 80/0/20mg	去勢率 安全性
		CS02A	II 継 ^{*2}	CS02 試験を完了した前立腺癌患者	88	CS02 試験の維持用量と同じ投与量で、28 日間間隔で皮下投与	長期安全性
		CS12A	II 継 ^{*2}	CS12 試験を完了した前立腺癌患者	137	CS12 試験の維持用量と同じ投与量で、28 日間間隔で皮下投与 ^{*3}	長期安全性
		CS14A	II 継 ^{*2}	CS14 試験を完了した前立腺癌患者	57	CS14 試験の維持用量と同じ投与量で、28 日間間隔で皮下投与 ^{*4}	長期安全性
		CS18	II	内分泌療法が必要な前立腺癌患者	134	本薬初回用量 240mg (40mg/mL)、維持用量 360mg 又は 480mg (60mg/mL) を 28 日後に 1 回、その後 84 日間間隔で 3 回皮下投与	去勢率 安全性

*1：投与量（投与濃度）、*2：継続試験

*3：CS12 試験の成績から、本試験開始後に 160mg (40mg/mL) に変更された

*4：CS14 試験の成績から、本試験開始後に 160mg (40mg/mL) に変更された

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、「(8) 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、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

1) 第 I 相試験 (5.3.5.2.6: CS11 試験<2004 年 10 月~2006 年 6 月>)

内分泌療法が必要な前立腺癌患者 (目標症例数: 各群 6 例、計 18 例) を対象に、本薬の安全性、薬物動態及び薬力学を検討することを目的とした非盲検試験が、国内 10 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 160mg、200mg 又は 240mg (投与濃度はいずれも 40mg/mL) を単回皮下投与することとされた。

本試験に登録された 18 例全例に本薬が投与され、安全性及び薬物動態の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。

2) 第 II 相試験 (5.3.5.2.15: CL-0003 試験<2007 年 10 月~2009 年 10 月>)

内分泌療法が必要な前立腺癌患者 (目標症例数: 各群 120 例、計 240 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並行群間比較試験が、国内 63 施設で実施された。

用法・用量は、本薬初回用量 240mg (40mg/mL) (投与量 (投与濃度)、以下同様) を 1 回皮下投与し、28 日後から、維持用量として 80mg (20mg/mL) 又は 160mg (40mg/mL) を 28 日間間隔で 12 回皮下投与することとされた。

本試験に登録された 278 例のうち、本薬が 1 回以上投与された 273 例 (240/80 (初回用量 (mg) /維持用量 (mg)、以下同様) 群 136 例及び 240/160 群 137 例) が最大の解析対象集団 (Full analysis set、以下、「FAS」) 及び安全性の解析対象とされた。また、FAS のうち、血清テストステロン値の上昇以外の理由で中止した症例を除いた 215 例 (240/80mg 群 110 例及び 240/160 群 105 例) が有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である Day28 (初回投与日を Day0 と定義しその 28 日後、以下同様) から Day364 までの血清テストステロン値が 0.5ng/mL 以下であった患者の割合 [95%CI] は、240/80 群 94.5% [88.5%, 98.0%] (104/110 例) 及び 240/160 群 95.2% [89.2%, 98.4%] (100/105 例) であった。

なお、副次的解析として、FAS における Kaplan-Meier 法を用いて算出した Day28 から Day364 までの累積去勢率 [95%CI] は 240/80 群 94.9% [90.9%, 98.9%] (130/136 例) 及び 240/160 群 95.7% [92.1%, 99.4%] (132/137 例) であった。

安全性について、治験期間中の死亡は 2 例 (240/80 群及び 240/160 群各 1 例) 認められ、死因は、240/80 群では脳出血、240/160 群では敗血症であり、脳出血は本薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 海外臨床試験

1) 第 I 相試験 (5.3.1.1.1: CS05 試験<2001 年 12 月~2002 年 3 月>)

健康成人男性 (目標症例数: 各群 6 例、計 36 例) を対象に、本薬の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が、海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1.5µg/kg、6µg/kg、15µg/kg 又は 30µg/kg を 15 分 (1.5µg/kg 及び 6µg/kg) 又は 45 分 (15µg/kg 及び 30µg/kg) かけて静脈内投与、本薬 10mg (5mg/mL) を 2 カ所に筋肉内投与、若しくは本薬 10mg (5mg/mL) を 2 カ所に皮下投与することとされた。

本試験に登録された 36 例全例に本薬が投与され、薬物動態及び安全性の解析対象とされ

た。

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。

2) 第Ⅰ相試験 (5.3.3.1.1: CS01 試験<2000年2月~2001年6月>)

健康成人男性 (目標症例数: 各群 8 例、計 80 例) を対象に、本薬の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ若しくは本薬 0.5mg (5mg/mL)、2mg (5mg/mL)、5mg (10mg/mL)、10mg (10mg/mL)、20mg (20mg/mL)、30mg (15mg/mL 又は 30mg/mL) 又は 40mg (10mg/mL 又は 20mg/mL) を 1 又は 2 カ所に皮下投与することとされた。

本試験に登録された 80 例全例に本薬が投与され、薬物動態及び安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。

3) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.4: CS06 試験<2002年5月~2004年1月>)

内分泌療法が必要な前立腺癌患者 (目標症例数: 各群 24 例、計 96 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試験が、海外 19 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 40mg (10mg/mL)、80mg (20mg/mL)、120mg (30mg/mL) 又は 160mg (40mg/mL) を単回皮下投与することとされた。

本試験に登録された 82 例 (40mg 群 10 例、80mg 群 24 例、120mg 群 24 例及び 160mg 群 24 例) 全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目であるテストステロン抑制持続時間 (血清テストステロン値が 0.5ng/mL を超えるまでの時間) の中央値 [95%CI] は、40mg 群 14 日 [算出不能]、80mg 群 84 日 [35 日, 112 日]、120mg 群 98 日 [70 日, 126 日] 及び 160mg 群 35 日 [14 日, 98 日] であった。

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。

4) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.5: CS07 試験<2002年11月~2004年10月>)

内分泌療法が必要な前立腺癌患者 (目標症例数: 168~288 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試験が、海外 30 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 120mg (20mg/mL) (以下、「120 (20)」)、以下同様)、120mg (40mg/mL)、160mg (40mg/mL)、200mg (40mg/mL)、200mg (60mg/mL)、240mg (40mg/mL)、240mg (60mg/mL) 又は 320mg (60mg/mL) を単回皮下投与することとされた。

本試験に登録された 180 例のうち、本薬が投与された 172 例 (120 (20) 群 25 例、120 (40) 群 12 例、160 (40) 群 12 例、200 (40) 群 24 例、200 (60) 群 24 例、240 (40) 群 24 例、240 (60) 群 24 例及び 320 (60) 群 27 例) が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目であるテストステロン抑制持続時間 (血清テストステロン値が 0.5ng/mL を超えるまでの時間) の中央値 [95%CI] は、120 (20) 群 84 日 [63 日, 119 日]、120 (40) 群 63 日 [28 日, 133 日]、160 (40) 群 70 日 [28 日, 98 日]、200 (40) 群 140 日 [112 日, 147 日]、200 (60) 群 84 日 [35 日, 112 日]、240 (40) 群 140 日 [112 日, 182 日]、240 (60) 群 87.5 日 [28 日, 140 日] 及び 320 (60) 群 133 日 [91 日, 154 日] であった。

安全性について、治験期間中の死亡は 3 例 (120 (40) 群、160 (40) 群及び 240 (40) 群各 1 例) 認められ、死因は、120 (40) 群では膀胱癌/肝転移/浮腫/状態悪化、160 (40) 群では自殺既遂、240 (40) 群では誤嚥であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

5) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1: CS12 試験<2004年2月~2005年6月>)

内分泌療法が必要な前立腺癌患者 (目標症例数: 各群 30 例、計 180 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並行群間比較試験が、海

外 39 施設で実施された。

用法・用量は、本薬初回用量 200mg 又は 240mg を 1 回皮下投与し、28 日後から、維持用量として 80mg、120mg 又は 160mg（投与濃度はいずれも 40mg/mL）を 28 日間間隔で 12 回皮下投与することとされた。

本試験に登録された 189 例のうち、本薬が 1 回以上投与された 187 例（200/80 群 30 例、200/120 群 32 例、200/160 群 32 例、240/80 群 30 例、240/120 群 33 例及び 240/160 群 30 例）が Intention-to treat（以下、「ITT」）解析対象集団及び安全性の解析対象とされた。また、血清テストステロン値の上昇以外の理由で中止した症例を除いた 176 例（200/80 群 29 例、200/120 群 28 例、200/160 群 30 例、240/80 群 30 例、240/120 群 32 例及び 240/160 群 27 例）が有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である Day28 から Day196 の血清テストステロン値が 0.5ng/mL 以下であった患者の割合 [95%CI] は、200/80 群 66% [46%, 82%] (19/29 例)、200/120 群 89% [72%, 98%] (25/28 例)、200/160 群 97% [83%, 100%] (29/30 例)、240/80 群 93% [78%, 99%] (28/30 例)、240/120 群 94% [79%, 99%] (30/32 例) 及び 240/160 群 93% [76%, 99%] (25/27 例) であった。

安全性について、治験期間中の死亡は 11 例（200/120 群 5 例、200/160 群 2 例、240/120 群 1 例及び 240/160 群 3 例）認められ、死因は、200/120 群では心筋梗塞、疾患進行、心不全、気管支肺炎及び悪液質各 1 例、200/160 群では疾患進行/骨転移/リンパ節転移/陰茎転移及び喉頭癌各 1 例、240/120 群では脳血管発作 1 例、240/160 群の死因は疾患進行、急性心筋梗塞及び悪液質各 1 例であり、心筋梗塞以外は本薬との因果関係は否定された。

6) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.2: CS14 試験<2004 年 2 月~2005 年 8 月>)

内分泌療法が必要な前立腺癌患者（目標症例数：各群 64 例、計 128 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並行群間比較試験が、海外 35 施設で実施された。

用法・用量は、本薬初回用量 200mg（40mg/mL）を 1 回皮下投与し、28 日後から、維持用量として 60mg（20mg/mL）又は 80mg（20mg/mL）を 28 日間間隔で 12 回皮下投与することとされた。

本試験に登録された 127 例（200/60 群 63 例及び 200/80 群 64 例）全例に本薬が投与され、ITT 解析対象集団及び安全性の解析対象とされた。また、血清テストステロン値の上昇以外の理由で中止した症例を除いた 119 例（200/60 群 58 例及び 200/80 群 61 例）が有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である Day28 から Day196 の血清テストステロン値が 0.5ng/mL 以下であった患者の割合 [95%CI] は、200/60 群 90% (52/58 例) [79%, 96%] 及び 200/80 群 80% (49/61 例) [68%, 89%] であり、両群間に統計学的な有意差は認められなかった。

安全性について、治験期間中の死亡は 3 例（200/60 群 1 例及び 200/80 群 2 例）認められ、死因は、200/60 群では心筋梗塞、200/80 群では心筋梗塞及び急性心筋梗塞であり、200/80 群の心筋梗塞以外は本薬との因果関係は否定された。

7) 第Ⅱ相継続試験 (5.3.5.2.10: CS06A 試験<2002 年 10 月~2005 年 11 月>)

CS06 試験を完了し、28 日間以上血清テストステロン値が 0.5ng/mL 以下であった前立腺癌患者を対象に、本薬の安全性を検討することを目的とした非盲検試験が、海外 12 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を CS06 試験と同じ投与量で、テストステロン抑制持続時間に応じて 4~22 週間間隔で皮下投与することとされた。

CS06 試験を完了し、28 日間以上血清テストステロン値が 0.5ng/mL 以下であった 37 例（40mg 群 1 例、80mg 群 11 例、120mg 群 16 例及び 160mg 群 9 例）が本試験に組み入れら

れ、有効性及び安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は 120mg 群に 1 例認められ、死因は硬膜下血腫/心停止であり、本薬との因果関係は否定された。

8) 第Ⅱ相継続試験 (5.3.5.2.11: CS07A 試験<2003年3月~2006年3月>)

CS07 試験を完了し、28 日間以上血清テストステロン値が 0.5ng/mL 以下であった前立腺癌患者を対象に、本薬の安全性を検討することを目的とした非盲検試験が、海外 28 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を CS07 試験と同じ投与量で、テストステロン抑制持続時間に応じて 4~40 週間間隔で皮下投与することとされた。

CS07 試験を完了し、28 日間以上血清テストステロン値が 0.5ng/mL 以下であった 131 例 (120 (20) 群 20 例、120 (40) 群 6 例、160 (40) 群 7 例、200 (40) 群 24 例、200 (60) 群 17 例、240 (40) 群 20 例、240 (60) 群 14 例及び 320 (60) 群 23 例) が本試験に組み入れられ、有効性及び安全性の解析対象とされた。

安全性について、死亡は CS07 試験完了後に 1 例 (240 (60) 群)、治験期間中に 8 例 (200 (60) 群 4 例、120 (20) 群、120 (40) 群、160 (40) 群及び 320 (60) 群各 1 例)、試験中止後に 1 例 (120 (20) 群) 認められた。CS07 試験完了後の 1 例 (240 (60) 群) の死因は疾患進行/転移痛、治験期間中の死因は、120 (20) 群では気管支癌、120 (40) 群では疾患進行/転移性前立腺癌、160 (40) 群では膀胱癌/腹部新生物、200 (60) 群では機械的イレウス、自殺既遂、疾患進行及び新生物進行各 1 例、320 (60) 群では喉頭癌、試験中止後の 1 例 (120 (20) 群) の死因は肺転移であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

9) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: CS21 試験<2006年2月~2007年10月>)

アンドロゲン遮断療法が必要な前立腺癌患者 (目標症例数: 各群 200 例、計 600 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並行群間比較試験が、海外 82 施設で実施された。

用法・用量は、本薬初回用量 240mg (40mg/mL) を 1 回皮下投与し、28 日後から、維持用量として 160mg (40mg/mL) を 28 日間間隔で 12 回皮下投与 (240/160 群)、本薬初回用量 240mg (40mg/mL) を 1 回皮下投与し、28 日後から、維持用量として 80mg (20mg/mL) を 28 日間間隔で 12 回皮下投与 (240/80 群)、又はリュープロレリン酢酸塩 (以下、「リュープロレリン」) 7.5mg を 28 日間間隔で 13 回筋肉内投与 (リュープロレリン群) することとされた。なお、リュープロレリン群は、フレアアップ症状 (一過性のテストステロン上昇に伴う前立腺癌随伴症状の増悪 [骨性疼痛、尿路閉塞、排尿困難、脊髄圧迫等]) の予防のため治験責任 (分担) 医師の判断により、ピカルタミド (50mg/日) をリュープロレリン投与開始後の 2~3 週間併用可能とされた。

本試験に登録された 620 例 (240/160 群 206 例、240/80 群 210 例及びリュープロレリン群 204 例) のうち、治験薬が 1 回以上投与された 610 例 (240/160 群 202 例、240/80 群 207 例及びリュープロレリン群 201 例) が有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は「Day28 から Day364 までの血清テストステロン値が 0.5ng/mL 以下の患者の割合 (累積去勢率)」とされ、①Day28 から Day364 までの累積去勢率の 95%CI 下限が 90%を下回らないこと、②Day28 から Day364 までの累積去勢率について、本薬群とリュープロレリン群の群間差の非劣性マージン*を 10%として、本薬群がリュープロレリン群に対して非劣性を示すことの 2 つの仮説が設定された。

*: 臨床試験結果より、リュープロレリン 7.5mg の累積去勢率は約 95%と考えられ、その 90%程度の有効性が確認できれば本薬はリュープロレリン 7.5mg に劣らないとして、非劣性マージンは 10%と設定された。

有効性について、Day28 から Day364 までの累積去勢率 [95%CI] は、下表のとおりであり、本薬各群 (240/160 群及び 240/80 群) の 95%CI の下限は 90%を下回らないことが示された。また、多重性を調整した両側 97.5%CI の下限は、非劣性マージンの -10%よりも大き

く、240/160 群、240/80 群ともに、リュープロレリン群に対する本薬の非劣性が示された。

Day28からDay364までの累積去勢率（CS21試験）

	240/160 群 202 例	240/80 群 207 例	リュープロレリン群 201 例
去勢レベル（0.5ng/mL 以下） を維持した患者数（例数（%））	199（98.5%）	202（97.6%）	194（96.5%）
累積去勢率 [95%CI] *1（%）	98.3 [94.8, 99.4]	97.2 [93.5, 98.8]	96.4 [92.5, 98.2]
群間差 [97.5%CI] *2（%）	1.9 [-1.8, 5.7]	0.9 [-3.2, 5.0]	—

*1：Kaplan-Meier 法、95%CI は生存関数の両対数変換により算出

*2：非劣性マージンは-10%

安全性について、治験期間中の死亡は、240/160 群 5 例、240/80 群 5 例及びリュープロレリン群 9 例に認められた。死因は、240/160 群では前立腺癌、心肺不全、気管支肺炎/心不全、急性腎不全及び転移性前立腺癌各 1 例であり、240/80 群では心停止 2 例、胃出血、心筋梗塞及び気管支肺炎各 1 例、リュープロレリン群では急性腎不全、心血管障害、心障害、前立腺癌、腹膜炎、心肺不全、心不全、胆嚢癌/出血性十二指腸潰瘍及び急性心筋梗塞各 1 例であった。前立腺癌、心停止、気管支肺炎、腹膜炎及び急性心筋梗塞以外は治験薬との因果関係が否定された。

10) 第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.2.7: CS15 試験<2005 年 1 月～2006 年 11 月>）

内分泌療法が必要な前立腺癌患者（目標症例数：各群 150 例、計 450 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並行群間比較試験が、海外 54 施設で実施された。

用法・用量は、本薬初回用量 240mg (40mg/mL) を投与後、維持用量として 240mg (40mg/mL) を 1 カ月後、3 カ月後、6 カ月後及び 9 カ月後に皮下投与（以下、「240/240 (40) 3-6-9 群」）、本薬初回用量 240mg (40mg/mL) を投与後、維持用量として 240mg (60mg/mL) を 1 カ月後、3 カ月後、6 カ月後及び 9 カ月後に皮下投与（以下、「240/240 (60) 3-6-9 群」）、又は、本薬初回用量 240mg (40mg/mL) を投与後、維持用量として 240mg (60mg/mL) を 1 カ月後、4 カ月後、7 カ月後及び 10 カ月後に皮下投与（以下、「240 (40) /240 (60) 4-7-10 群」）することとされた。

本試験に登録された 460 例（240/240 (40) 3-6-9 群 153 例、240/240 (60) 3-6-9 群 155 例及び 240 (40) /240 (60) 4-7-10 群 152 例）のうち、本薬が 1 回以上投与された 447 例（240/240 (40) 3-6-9 群 150 例、240/240 (60) 3-6-9 群 150 例及び 240 (40) /240 (60) 4-7-10 群 147 例）が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である Day28 から試験終了（240/240 (40) 3-6-9 群及び 240/240 (60) 3-6-9 群 12 カ月並びに 240 (40) /240 (60) 4-7-10 群 13 カ月）まで血清テストステロン値が 0.5ng/mL 以下であった患者の割合 [96.5%CI] は、240/240 (40) 3-6-9 群 78.3% [69%, 86%] (94/120 例)、240/240 (60) 3-6-9 群 79.5% [71%, 87%] (101/127 例) 及び 240 (40) /240 (60) 4-7-10 群 85.3% [77%, 91%] (110/129 例) であった。

安全性について、治験期間中の死亡は、240/240 (40) 3-6-9 群 8 例、240/240 (60) 3-6-9 群 5 例及び 240 (40) /240 (60) 4-7-10 群 2 例に認められた。死因は、240/240 (40) 3-6-9 群では心筋梗塞 2 例、虚血性脳血管障害、急性心筋梗塞、急性腎不全/直腸新生物、肝不全/転移性肝癌、急性骨髄性白血病/心不全/呼吸不全及び転移性新生物各 1 例、240/240 (60) 3-6-9 群では心肺停止/高血圧、急性冠動脈症候群/呼吸不全、骨転移、急性腎不全及び冠動脈疾患各 1 例、240 (40) /240 (60) 4-7-10 群では心室細動及び脳血管発作各 1 例であり、急性冠動脈症候群/呼吸不全以外は本薬との因果関係は否定された。

(3) 臨床薬理試験

臨床薬理試験 2 試験が提出され（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概

要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)、当該試験において試験期間中に死亡例は認められなかった。

1) 海外臨床薬理試験 (5.3.4.1.1: CS08 試験<2002年10月~2003年3月>)

2) 海外臨床薬理試験 (5.3.3.3.1: CS23 試験<2006年11月~2007年5月>)

<参考資料>

(1) 国内臨床試験

第I相継続試験 (5.3.5.2.12: CS11A 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

CS11 試験を完了し、28日以上血清テストステロン値が抑制され、試験終了のための検査を終了した患者を対象に、本薬の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検試験が、国内9施設で実施された。

用法・用量は、本薬をCS11試験と同じ投与量で、テストステロン抑制持続時間に応じて4又は12週間間隔で皮下投与することとされた。

本試験に登録された6例が安全性の解析対象とされ、安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。

(2) 海外臨床試験

1) 第II相試験 (5.3.5.2.3: CS02 試験<2001年3月~2002年5月>)

内分泌療法が必要な前立腺患者(目標症例数:各群40例、計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並行群間比較試験が、海外16施設で実施された。

用法・用量は、本薬を初日(Day0)及び3日後(Day3)に初期投与量、28日後から28日間間隔で5回維持投与量を皮下投与することとされ、Day0の用量/Day3の用量/維持用量として80/80/40mg、40/40/40mg又は80/0/20mg(投与濃度は40mg及び80mgは20mg/mL、20mgは10mg/mL)で投与することとされた。

本試験に登録された129例(80/80/40群43例、40/40/40群46例及び80/0/20群40例)が安全性解析対象とされ、安全性について、治験期間中の死亡は4例(40/40/40群3例及び80/0/20群1例)に認められた。死因は、40/40/40群では脳出血、心筋梗塞及び肺癌各1例、80/0/20群では状態悪化1例であり、脳出血以外は本薬との因果関係は否定された。

2) 第II相継続試験 (5.3.5.2.9:CS02A 試験<2001年10月~2006年3月>)

CS02 試験を完了した前立腺癌患者に対する非盲検試験が、海外15施設で実施された。

用法・用量は、本薬をCS02試験の維持用量と同じ投与量で、28日間間隔で皮下投与することとされた。

本試験には88例が登録され、安全性について、治験期間中の死亡は4例(80/80/40群及び40/40/40群各2例)に認められた。死因は、80/80/40群では心肺停止及び心不全各1例、40/40/40群では転移性新生物及び心肺停止各1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

3) 第II相継続試験 (5.3.5.2.13: CS12A 試験<2005年2月~2009年10月>)

CS12 試験を完了した前立腺癌患者に対する非盲検試験が、海外32施設で実施された。

用法・用量は、本薬をCS12試験の維持用量と同じ投与量で、28日間間隔で皮下投与することとされたが、CS12試験の維持用量160mg群の有効性が高かったことから、本試験開始後に160mg(40mg/mL)に用量が変更された。

本試験に登録された137例が安全性解析対象とされ、安全性について、治験期間中の死亡は80/160群9例、120/160群5例及び160群1例に認められた。死因は、80/160群では肺癌、脳血管障害、脳循環障害、心房細動、多発性脳梗塞、脳梗塞、心肺停止、肺塞栓症及

び敗血症各 1 例、120/160 群では急性心不全、脳腫瘍/肺炎、骨転移、閉塞性イレウス及び複数転移各 1 例、160mg 群では心肺停止であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

4) 第Ⅱ相継続試験 (5.3.5.2.14: CS14A 試験<2005年3月~2009年9月>)

CS14 試験を完了した前立腺癌患者に対する非盲検試験が、海外 22 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を CS14 試験の維持用量と同じ投与量で、28 日間間隔で皮下投与することとされたが、CS12 試験の維持用量 160mg 群の有効性が高かったことから、本試験開始後に 160mg (40mg/mL) に用量が変更された。

本試験には 57 例が登録され、安全性について、治験期間中の死亡は 60/160 群及び 80/160 群各 1 例に認められた。死因は、60/160 群では慢性閉塞性肺疾患、80/160 群では全身健康状態低下であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

5) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.8: CS18 試験<2007年5月~2008年8月>)

内分泌療法が必要な前立腺癌患者 (目標症例数各群 60 例、計 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並行群間比較試験が、海外 30 施設で実施された。

用法・用量は、本薬初回用量 240mg (40mg/mL) を 1 回皮下投与し、維持用量として 360mg 又は 480mg (投与濃度はいずれも 60mg/mL) を 28 日後に 1 回、その後 84 日間間隔で 3 回皮下投与することとされた。

本試験に登録された 134 例 (240/360 群 68 例及び 240/480 群 66 例) のうち、本薬が 1 回以上投与された 133 例 (240/360 群 67 例及び 240/480 群 66 例) が安全性の解析対象とされ、安全性について、治験期間中の死亡は 4 例 (240/360 群 1 例及び 240/480 群 3 例) 認められた。死因は、240/360 群では多発性骨髄腫、240/480 群では死亡、心停止及び心筋梗塞各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、前立腺癌患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験は、アンドロゲン遮断療法が必要な前立腺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (以下、「CS21 試験」) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、国内第Ⅱ相試験 (以下、「CL-0003 試験」) を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討を行った結果、アンドロゲン遮断療法が必要な前立腺癌患者に対する本薬の有効性は認められると判断した。

1) 対照群の設定について

申請者は、CS21 試験における対照群としてリュープロレリン 7.5mg 筋肉内投与を設定した適切性について、以下のように説明している。

前立腺癌に対するリュープロレリン (1カ月製剤) は、国内外でアンドロゲン遮断療法の標準的な治療選択肢の一つとして用いられる。リュープロレリンの国内製剤の承認用法・用量は 3.75mg 皮下投与であるが、海外製剤では 7.5mg 筋肉内投与又は 3.75mg 皮下投与が承認されている。本試験では、米国において標準的な治療の一つとされている 7.5mg 筋肉内投与を対照群に設定した。

機構は、CS21 試験における対照群の設定について、以下のように考える。

①アンドロゲン遮断療法が必要な前立腺癌に対して、外科的去勢術又は性腺刺激ホルモン放出ホルモン（以下、「GnRH」）アゴニストによる内分泌療法が国内外において標準的な治療とされていること、②国内外においてリュープロレリン製剤の用法・用量には差異が認められるものの、各国で承認されているそれぞれの用法・用量により血清テストステロン値を去勢レベルまで抑制し、維持されることについての評価は確立していることから、対照群としてリュープロレリン7.5mg 筋肉内投与を設定したことは許容可能と判断した。

2) 対象患者の設定について

申請者は、CS21試験の対象患者について、以下のように説明している。

CS21試験では、組織学的に前立腺癌であることが確認され、アンドロゲン遮断療法が必要とされるすべてのステージの前立腺癌患者（術前内分泌療法を除く）を対象としており、根治を目的とした前立腺摘除術又は放射線療法後に血中の前立腺特異抗原（以下、「PSA」）の上昇が認められた患者、及び限局性前立腺癌患者が含まれていた。

転移を有する前立腺癌患者に対しては、アンドロゲン遮断療法の延命効果が示されており（Br J Urol 1997; 79: 235-46）、国内外の診療ガイドラインで推奨されている。また、根治治療後にPSAが上昇した再発リスクの高い患者に対しては、PSA上昇が認められた時点からアンドロゲン遮断療法を行った場合に、これを行わない又はPSA上昇時から一定期間が経過した後からアンドロゲン遮断療法を行った場合と比較して、臨床的な転移を認めるまでの期間を延長したとの報告（J Urol 2004; 171: 1141-7）等があることから、国内外の診療ガイドラインでは、当該患者に対して状態に応じてアンドロゲン遮断療法が一部推奨されている。さらに、限局性前立腺癌患者に対しては、患者の年齢、生命予後、合併症の有無等により治療法が選択され、局所進行性前立腺癌患者に対しても、アンドロゲン遮断療法が実施されている（Int J Urol 2005; 12: 46-61、J Natl Cancer Inst 2003; 95: 981-9）。以上より、本試験の対象とされた患者に対してすべてアンドロゲン遮断療法が行われていることから、対象患者の設定は適切であったと考える。

機構は、転移を有する前立腺癌患者以外に対するアンドロゲン遮断療法の生存への影響は明確ではないものの、CS21試験の対象患者は、前立腺癌の治療体系においてアンドロゲン遮断療法が推奨されていることから、有効性の評価項目に関する「3) 有効性の評価項目について」の項での検討も踏まえると、前立腺癌患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価するにあたって、CS21試験の対象患者の設定は許容可能と考える。

3) 有効性の評価項目の設定について

CS21試験の主要評価項目として、「Day28からDay364までの血清テストステロン値が0.5ng/mL以下であった患者の割合（累積去勢率）」が設定されていた。機構は、CS21試験の主要評価項目の適切性について説明を求め、申請者は、累積去勢率及び血清テストステロン値の観点から以下のように回答した。

累積去勢率：

アンドロゲン遮断療法の目的は、前立腺癌の増殖・進行に関与する精巣由来のテストステロンを抑制することにある。GnRHアゴニストは、血清テストステロン値を去勢レベルに低下させ、その状態を維持することにより外科的去勢術と同様の効果があり（Urology 1991; 37: 46-51、J Urol 1990; 143: 68-71、Urology 1995; 46: 220-6）、GnRHアゴニストと外科的去勢術とを比較したメタアナリシスでは、2年生存率に差が認められていない（Ann Intern Med 2000; 132: 566-77）。また、国内の診療ガイドラインでは、アンドロゲン遮断療法により血清テストステロン値を去勢レベルに維持することで前立腺癌患者の予後を改善する旨が記載されている（前立腺癌診療ガイドライン 2006年版 日本泌尿器学会編（金原出版株式会社、2006年））。

血清テストステロン値：

外科的去勢術の去勢レベルは0.1～0.2ng/mL程度（Urology 2003; 62: 207-13）であるが、多くの臨床試験で0.5ng/mL以下と設定されている。米国で承認されたGnRHアゴニスト（leuprolide acetate等）及びGnRHアンタゴニスト（abarelix）の検証的試験で、去勢レベルは0.5ng/mL以下と設定されており（http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/019732_S027_Lupron%20Depot_APPROVAL%20PACKAGE.pdf、http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-320_Plenaxis_Medr_P1.pdf）、海外の診療ガイドラインにおいても、0.5ng/mL以下と記載されていること（米国National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology Prostate Cancer、欧州泌尿器科学会（EAU）Guidelines on Prostate Cancer）から、CS21試験の去勢レベルも同様に設定した。

以上より、血清テストステロン値を去勢レベルまで抑制し、維持することは、生存期間等を代替する評価項目として、前立腺癌領域において広く認められており、CS21試験の主要評価項目としてDay28からDay364までの累積去勢率を設定したことは適切であったと考える。

機構は、CS21試験における主要評価項目について、以下のように考える。

前立腺癌患者に対する薬物療法の治療目的は延命であり、CS21試験で設定されたDay28からDay364までの累積去勢率が、生存期間等を代替する評価項目であることを示す根拠は乏しいと考える。しかし、CS21試験で対象とされた前立腺癌患者に対して、アンドロゲン遮断療法又は外科的去勢術により血清テストステロン値を低下させることが当該疾患領域の治療体系の一つとして既に確立しており、血清テストステロン値を去勢レベルまで抑制、維持することには一定の臨床的意義があるものと認識されていると考える。本薬がアンドロゲン遮断療法としての治療効果を期待していることも踏まえると、当該評価項目により有効性評価を行うことは可能と判断した。また、血清テストステロン値の設定根拠について、GnRHアゴニスト及びアンタゴニストの臨床試験で設定された数値に基づく旨の申請者の説明は十分とはいえないものの、GnRHアゴニストにより血清テストステロン値を0.5ng/mL以下へ抑制し、かつ維持することで、外科的去勢術と同様の生存期間が示されていること（Urology 1995; 46: 220-6）から、設定された血清テストステロン値（0.5ng/mL以下）は妥当と考える。

以上より、「Day28からDay364までの血清テストステロン値が0.5ng/mL以下であった患者の割合（累積去勢率）」を中心に有効性評価を行い、また、本薬の腫瘍増殖抑制効果として、CL-0003試験における奏効率についても補完的に検討を行った。

4) 有効性の評価方法及び結果について

機構は、アンドロゲン遮断療法が必要な前立腺癌患者を対象としたCS21試験における検証仮説の設定の経緯について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CS21試験は、試験開始前に実施された欧米の規制当局との議論に基づき、双方の見解を反映し、主要評価項目であるDay28からDay364までの累積去勢率について、①累積去勢率の95%CI下限が90%を下回らないこと、②非劣性マージンを10%として、本薬群がリュープロレリン群に対して非劣性を示すことの2つの検証仮説を設定した。前立腺癌の内分泌療法では確実な去勢状態の維持効果が必要と考えられることから、累積去勢率の95%CI下限が90%を下回らないことは、本薬の有効性を示すための仮説として適切であり、また、本薬の臨床的位置付けを確認するために、既存薬であるリュープロレリンとの非劣性を検討することも意義があると考えている。なお、本試験の計画時点において、各仮説の位置付けについては定めていなかった。

機構は、CS21試験が検証的試験であることを踏まえると、本薬の有効性を検証する上で、本薬群（240/160群及び240/80群）に対して検証すべき各仮説の位置付けを試験計画として

明確に規定すべきであったと考えるが、本試験においては本薬各群でいずれの仮説も満たしており、①の仮説で示されたように、本薬各群で高い累積去勢率を示していること（「提出された資料の概略」＜評価資料＞（2）9）海外第Ⅲ相試験」の項参照）から、CS21試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

また、機構は、CS21試験において検討された病期（限局性、局所進行性及び転移性）別の患者数は限られているものの、すべての病期で血清テストステロン値が抑制され、かつ維持されていることを確認した（下表）。

病期別のDay28からDay364までの累積去勢率（CS21試験）

病期	240/160 群	240/80 群	リュープロレリン群
	202 例	207 例	201 例
限局性前立腺癌（例数）	59	69	63
去勢レベル（0.5ng/mL以下）を維持した患者数	59	69	60
累積去勢率 [95%CI] * (%)	100 [93.9, 100]	100 [94.8, 100]	95.1 [85.5, 98.4]
局所進行性前立腺癌（例数）	62	64	52
去勢レベル（0.5ng/mL以下）を維持した患者数	60	62	50
累積去勢率 [95%CI] * (%)	96.4 [86.2, 99.1]	96.6 [87.2, 99.1]	96.1 [85.3, 99.0]
転移性前立腺癌（例数）	41	37	47
去勢レベル（0.5ng/mL以下）を維持した患者数	41	35	45
累積去勢率 [95%CI] * (%)	100 [91.4, 100]	93.3 [75.4, 98.3]	95.5 [83.0, 98.8]
分類不能（例数）	40	37	39
去勢レベル（0.5ng/mL以下）を維持した患者数	39	36	39
累積去勢率 [95%CI] * (%)	97.3 [82.3, 99.6]	97.1 [80.9, 99.6]	100 [91.0, 100]

*：Kaplan-Meier法を用いて算出、95%CIは生存関数の両対数変換により算出、累積去勢率が0%か100%の場合は二項分布より算出

さらに、腫瘍増殖抑制効果について、CL-0003試験における画像判定による奏効率（完全奏効及び部分奏効）は、下表のとおりであった。

最良総合効果及び奏効率（CL-0003試験、施設外判定委員会による判定、RECIST、FAS）

最良総合効果	例数 (%)	
	240/160 群 22 例	240/80 群 28 例
完全奏効	0	1 (3.6)
部分奏効	16 (72.7)	19 (67.9)
安定	4 (18.2)	8 (28.6)
増悪	2 (9.1)	0
奏効例（奏効率）	16 (72.7)	20 (71.4)

機構は、本薬の投与により一定の腫瘍縮小が認められており、当該対象患者に対する本薬のアンドロゲン遮断療法としての有効性と矛盾はないと判断した。

5) 日本人の有効性について

機構は、CS21試験と同様の患者を対象に実施された、CL-0003試験において、CS21試験と同様の累積去勢率が示されていること（「提出された資料の概略」＜評価資料＞（1）2）国内第Ⅱ相試験」の項参照）、及び一定の腫瘍縮小が認められていることから、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

(3) 安全性について

機構は、以下に示す検討を行った結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、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、本薬の使用にあたっては、アンドロゲン遮断療法で既知の有害事象とともに、これらの有害事象の発現にも注意すべきと考える。

機構は、本薬の使用にあたって、がん薬物療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

1) 本薬と他の内分泌療法剤との安全性の差異及び本薬の用量別の安全性について

CS21 試験においていずれかの群で5%以上発現した有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で5%以上発現した有害事象 (CS21 試験)

SOC PT	例数 (%)					
	240/160 群 202 例		240/80 群 207 例		リュープロレリン群 201 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	167 (82.7)	39 (19.3)	163 (78.7)	36 (17.4)	156 (77.6)	32 (15.9)
胃腸障害	33 (16.3)	2 (1.0)	38 (18.4)	3 (1.4)	39 (19.4)	2 (1.0)
便秘	6 (3.0)	0	11 (5.3)	0	10 (5.0)	0
悪心	11 (5.4)	0	9 (4.3)	0	8 (4.0)	0
全身障害および投与局所様態	102 (50.5)	7 (3.5)	92(44.4%)	8 (3.9)	36 (17.9)	0
悪寒	7 (3.5)	1 (0.5)	11 (5.3)	1 (0.5)	0	0
疲労	13 (6.4)	0	7 (3.4)	0	13 (6.5)	0
注射部位紅斑	48 (23.8)	2 (1.0)	36 (17.4)	2 (1.0)	0	0
注射部位硬結	11 (5.4)	0	8 (3.9)	1 (0.5)	0	0
注射部位疼痛	66 (32.7)	3 (1.5)	60 (29.0)	4 (1.9)	1 (0.5)	0
注射部位腫脹	14 (6.9)	1 (0.5)	13 (6.3)	0	0	0
注射部位結節	13 (6.4)	0	6 (2.9)	0	0	0
感染症および寄生虫症	38 (18.8)	4 (2.0)	45 (21.7)	4 (1.9)	49 (24.4)	2 (1.0)
尿路感染	3 (1.5)	0	10 (4.8)	0	18 (9.0)	1 (0.5)
臨床検査	57 (28.2)	6 (3.0)	54 (26.1)	1 (0.5)	61 (30.3)	4 (2.0)
ALT 増加	17 (8.4)	2 (1.0)	20 (9.7)	0	11 (5.5)	0
AST 増加	10 (5.0)	0	11 (5.3)	0	6 (3.0)	0
体重増加	22 (10.9)	1 (0.5)	18 (8.7)	0	24 (11.9)	0
代謝および栄養障害	26 (12.9)	2 (1.0)	14 (6.8)	0	15 (7.5)	0
高コレステロール血症	12 (5.9)	1 (0.5)	7 (3.4)	0	5 (2.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	37 (18.3)	1 (0.5)	31 (15.0)	2 (1.0)	53 (26.4)	5 (2.5)
関節痛	6 (3.0)	0	11 (5.3)	0	18 (9.0)	1 (0.5)
背部痛	12 (5.9)	0	12 (5.8)	0	17 (8.5)	1 (0.5)
血管障害	66 (32.7)	1 (0.5)	71 (34.3)	7 (3.4)	60 (29.9)	4 (2.0)
高血圧	14 (6.9)	0	12 (5.8)	1 (0.5)	8 (4.0)	1 (0.5)
ほてり	52 (25.7)	1 (0.5)	53 (25.6)	4 (1.9)	43 (21.4)	1 (0.5)

申請者は、CS21 試験における安全性評価について、以下のように説明している。

本薬群では非重篤な有害事象による中止が 17/409 例 (4.2%) で認められたが、本薬と関連性があると判断された重篤な有害事象及び死亡はなかった。本薬群ではリュープロレリン群と比較して注射部位反応の発現率が高かった。注射部位反応を除き、本薬群とリュープロレリン群に有害事象の発現率で顕著な差はなかった。

機構は、①初回用量 (240mg (40mg/mL)) と維持用量 (80mg (20mg/mL) 又は 160mg (40mg/mL))、及び②維持用量における 160mg (40mg/mL) と 80mg (20mg/mL) での安全性の差異についてそれぞれ説明を求め、申請者は以下のように回答した。

当該比較については、本薬の投与間隔が 4 週間であることから、各回の投与から次の投与が行われる 4 週間後までに認められた有害事象を各投与後の有害事象と定義し、初発有害事象、再発有害事象、前期間から持続した有害事象を区別せずにそれぞれカウントし患者数で除して算出した値を有症率と定義し検討を行った。

①初回用量 (240mg (40mg/mL)) と維持用量 (80mg (20mg/mL) 又は 160mg (40mg/mL)) での差異

CS21 試験の本薬群では、「全身障害および投与局所様態」の有症率は、240mg (40mg/mL) の初回投与時 (投与開始 4 週間未満) で 139/409 例 (34.0%)、80mg (20mg/mL) 又は 160mg (40mg/mL) の 1 回目の維持投与時 (投与開始 4 週間以上 8 週間未満) でそれぞれ 17/206 例 (8.3%)、27/198 例 (13.6%) に認められ、初回投与時で高かった。2 回目以降の維持投与時との比較においても初回投与時で高い傾向であった。また、他の有害事象 (器官別大分類) の有症率は、発現時期により特徴的な傾向は認められなかった。

②維持用量における 160mg (40mg/mL) と 80mg (20mg/mL) での差異

CS21 試験の本薬群では、「全身障害および投与局所様態」の有症率は、160mg (40mg/mL) の 1 回目の維持投与時 (投与開始 4 週間以上 8 週間未満) で 27/198 例 (13.6%)、80mg (20mg/mL) の 1 回目の維持投与時 (投与開始 4 週間以上 8 週間未満) で 17/206 例 (8.3%) にそれぞれ認められ、160mg (40mg/mL) の 1 回目の維持投与時で高かった。2 回目以降の維持投与時でも 80mg (20mg/mL) と比較して 160mg (40mg/mL) で高い傾向であった。また、他の有害事象 (器官別大分類) の有症率に大きな差異は認められなかった。

以上の検討で安全性の差異が認められたのは「全身障害および投与局所様態」のみであり、当該器官分類に属する注射部位反応 (CS21 試験における投与開始以降 4 週間未満の有症率 : 32.8%) による影響と考えられた。

機構は、以下のように考える。

他の内分泌療法剤との安全性の差異について、既承認薬のうち、ゴセレリン酢酸塩については本薬と直接比較を行った試験成績はなく評価ができないものの、CS21 試験で対照群とされたリュープロレリンとの比較において、注射部位反応の発現率が高く、また、Grade 3 以上の事象も認められていること (「3) 注射部位反応」の項参照) から注意が必要と考える。

240/160mg 群と 240/80mg 群との投与群間での安全性の差異については、MedDRA 基本語別の有害事象は注射部位紅斑を除いて同程度であり、器官別大分類の有害事象では 240/160mg 群で「代謝および栄養障害」が高い傾向が認められたものの、全有害事象、Grade 3 以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象 (「2) 国内外の安全性の差異について」の項参照) について、それぞれ投与群間に大きな差異は認められていないと考える。一方、本薬群における初回用量 (240mg (40mg/mL)) と維持用量 (80mg (20mg/mL) 又は 160mg (40mg/mL)) との比較では、注射部位反応の発現に差異が認められており、初回投与時にはより注意が必要と考える。

2) 国内外の安全性の差異について

機構は、国内外の安全性の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CL-0003試験とCS21試験は試験デザインが類似しており、本薬の総投与量も同程度であったことから、当該2試験における安全性の結果を基に比較を行った。240/80群と240/160群合計の全有害事象の発現率はCL-0003試験で約15%高かったものの、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は同程度であった (下表)。

CL-0003試験及びCS21試験における安全性の概要

	例数 (%)						
	CL-0003 試験			CS21 試験			
	240/160 群	240/80 群	合計	本薬群		合計	リュープロレリン群
	137 例	136 例	273 例	240/160 群	240/80 群	409 例	201 例
全有害事象	130 (94.9)	128 (94.1)	258 (94.5)	167 (82.7)	163 (78.7)	330 (80.7)	156 (77.6)
死亡	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	5 (2.5)	5 (2.4)	10 (2.4)	9 (4.5)
重篤な有害事象	17 (12.4)	16 (11.8)	33 (12.1)	24 (11.9)	21 (10.1)	45 (11.0)	28 (13.9)
投与中止に至った有害事象	11 (8.0)	7 (5.1)	18 (6.6)	19 (9.4)	15 (7.2)	34 (8.3)	13 (6.5)

また、症状別の有害事象において、発現率に一部違いは認められるものの、発現した有害事象の内容は類似していた。CS21試験に比べてCL-0003試験で発現率が5%以上高かった有害事象は、注射部位紅斑、注射部位硬結、発熱、鼻咽頭炎及び体重増加であり、CL-0003試験と比べてCS21試験で発現率が5%以上高かった有害事象は、ALT増加であった（下表）。注射部位紅斑、注射部位硬結、発熱、鼻咽頭炎及び体重増加について、Grade 3以上又は中止に至った事象の発現率は外国人に比して日本人で高い有害事象は認められておらず、重篤な有害事象は認められなかった。

以上より、日本人と外国人で一部の有害事象の発現率に差異が認められるものの、外国人と比較して日本人において安全性に特段の注意を要する事象は認められないと考えられる。

発現率が5%以上異なる症状別有害事象（CL-0003試験及びCS21試験）

PT	例数 (%)					
	CL-0003 試験*		CS21 試験			
	273 例		本薬群*		リュープロレリン群	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
注射部位紅斑	88 (32.2)	0	84 (20.5)	4 (1.0)	0	0
注射部位硬結	92 (33.7)	0	19 (4.6)	1 (0.2)	0	0
発熱	37 (13.6)	0	20 (4.9)	0	4 (2.0)	0
鼻咽頭炎	74 (27.1)	0	10 (2.4)	0	7 (3.5)	0
ALT 増加	8 (2.9)	2 (0.7)	37 (9.0)	2 (0.5)	11 (5.5)	0
体重増加	43 (15.8)	2 (0.7)	40 (9.8)	1 (0.2)	24 (11.9)	0

*：240/160群及び240/80群合計

機構は、以下のように考える。

国内外で発現率が一部異なる有害事象が認められるものの、Grade 3以上の有害事象及び重篤な有害事象を含めた安全性プロファイルは同様であり、有害事象に対する適切な処置により国内患者においても忍容可能であると判断した。

3) 注射部位反応

申請者は、本薬投与による注射部位反応について、以下のように説明している。

本薬は皮下投与後に生体成分と接触することによりゲル状のデポを形成し、有効成分を持続的に放出することから、注射部位反応が多く発現する。CL-0003 試験及び CS21 試験における注射部位反応の発現状況は下表のとおりであった。

注射部位反応（CL-0003 試験及び CS21 試験）

SOC PT	例数 (%)					
	CL-0003 試験		CS21 試験			
	273 例*		本薬群* 409 例		リューブリン群 201 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全身障害および投与局 所様態						
注射部位紅斑	88 (33.2)	0	84 (20.5)	4 (1.0)	0	0
注射部位血管外漏出	0	0	2 (0.5)	0	0	0
注射部位血腫	2 (0.7)	0	0	0	0	0
注射部位出血	0	0	1 (0.2)	0	0	0
注射部位硬結	92 (33.7)	0	19 (4.6)	1 (0.2)	0	0
注射部位炎症	0	0	11 (2.7)	0	0	0
注射部位刺激感	0	0	1 (0.2)	0	0	0
注射部位腫瘤	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0
注射部位浮腫	0	0	2 (0.5)	0	0	0
注射部位疼痛	94 (34.4)	1 (0.4)	126 (30.8)	7 (1.7)	1 (0.5)	0
注射部位知覚異常	0	0	1 (0.2)	0	0	0
注射部位そう痒感	10 (3.7)	0	12 (2.9)	0	0	0
注射部位発疹	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0	0	0
注射部位反応	0	0	4 (1.0)	0	0	0
注射部位熱感	14 (5.1)	0	4 (1.0)	0	0	0
注射部位変色	1 (0.4)	0	0	0	0	0
注射部位腫脹	30 (11.0)	0	27 (6.6)	1 (0.2)	0	0
注射部位不快感	0	0	4 (1.0)	1 (0.2)	0	0
注射部位結節	2 (0.7)	0	19 (4.6)	0	0	0
注射部位湿疹	1 (0.4)	0	0	0	0	0

*: 240/160 群及び 240/80 群の合計

Grade 3 以上の注射部位反応は、CS21 試験の本薬群では 9/409 例 (2.2%) (注射部位疼痛 7 例、注射部位紅斑 4 例、注射部位腫脹、注射部位硬結及び注射部位不快感各 1 例で、いずれも Grade 3) に認められ、リュープロレリン群では認められなかった。CL-0003 試験では Grade 3 の注射部位疼痛 1/273 例 (0.4%) のみであった。

CS21 試験及び CL-0003 試験において、注射部位反応に関連した死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、CS21 試験の本薬群では 5/409 例 (1.2%)、CL-0003 試験では 3/273 例 (1.1%) に認められ、CS21 試験のリュープロレリン群では認められなかった。なお、提出資料のうち 1 カ月レジメンの前立腺癌患者を対象とした試験において、海外第 II 相試験 (CS14 試験) における注射部位蕁麻疹 1 例のみが重篤な有害事象として報告されている。

CS21 試験の本薬群及び CL-0003 試験における発現時期別の注射部位反応は、投与開始時から 4 週間未満では 134/409 例 (32.8%) 及び 106/273 例 (38.8%)、4 週間以上 8 週間未満では 6/404 例 (1.5%) 及び 8/272 例 (2.9%)、8 週間以上 12 週間未満では 2/401 例 (0.5%) 及び 0/270 例であり、初回用量投与時に注射部位反応が多く発現し、その後経時的に減少していく傾向であった。また、本薬の投与量及び投与濃度別の注射部位反応について、海外第 II 相試験 (CS06 試験及び CS07 試験) 及び国内第 I 相試験 (CS11 試験) において検討した。CS06 試験において、40mg (10mg/mL) 群、80mg (20mg/mL) 群、120mg (30mg/mL) 群及び 160mg (40mg/mL) 群のうち、10%以上の注射部位反応が認められたのは 120mg (30mg/mL) 群の注射部位疼痛 3/24 例 (12.5%) のみであり、投与量及び投与濃度との関連性は認められなかった。CS07 試験において、120mg (20mg/mL) から 320mg (60mg/mL) の 8 つの投与群をそれぞれ比較したが、投与量及び投与濃度との関連性は認められなかった。CS11 試験

において、160mg (40mg/mL) 群、200mg (40mg/mL) 群及び 240mg (40mg/mL) 群を比較し、160mg (40mg/mL) 群の注射部位反応の発現率が最も低かったが、いずれの群も 6 例で解析対象が少数であり、投与量及び投与濃度との関連性は認められなかった。

Grade 3 又は投与中止に至った有害事象を含め、本薬投与による注射部位反応のほとんどは無治療で回復が認められていることから、注射部位反応が発現した場合にも経過観察を行い、それぞれ必要に応じて適切な処置を行うことで対応可能と考える。

機構は、本薬投与による注射部位反応について、リュープロレリン群と比較して発現率が高く、本薬に特徴的な注意すべき事象と考える。CS21 試験及び CL-0003 試験において、投与中止に至った有害事象は発現したものの、死亡・重篤例は認められておらず、CS14 試験で重篤な有害事象として注射部位蕁麻疹を発現した 1 例も、ジフェンヒドラミン投与により回復していることから、忍容可能であると判断した。

4) フレアアップ症状

申請者は、本薬投与によるフレアアップ症状について、以下のように説明している。

GnRH アゴニストの初回投与時に認められるテストステロンサージ(一過性の血清テストステロン値の上昇)は、転移性前立腺癌患者において臨床的に問題であり、その症状として、骨痛、排尿困難(下部尿路閉塞)、脊髄圧迫等が知られている。CS21 試験では発現した有害事象がフレアアップ症状に相当する症状であるか否かについての情報は収集していなかった。GnRH アンタゴニストである本薬におけるフレアアップ症状を検討するにあたって、CS21 試験の転移性前立腺癌患者(本薬群 78 例及びリュープロレリン群 47 例)を対象として、本薬群では初回投与後から維持用量投与前まで、リュープロレリン群では初回投与から 2 回目の投与までに認められた有害事象のうち、フレアアップ症状を別途定義*した。当該事象の発現状況は下表のとおりであった。

*: フレアアップ症状: 疼痛に関連する有害事象(骨痛、背部痛、骨盤痛、四肢痛、関節痛、腫瘍疼痛、疼痛及び転移部痛)及び排尿困難に関連する有害事象(尿閉、尿道閉塞及び夜間頻尿)をフレアアップによる事象として定義した。なお、脊髄圧迫については、フレアアップ症状に該当すると考えられる事象は認められなかったため、定義には含めなかった。

初回投与後 1 カ月以内に発現したフレアアップ症状 (CS21 試験、転移性前立腺癌患者)

PT	例数 (%)							
	本薬群				リュープロレリン群			
	240/160 群		240/80 群		抗アンドロゲン剤の併用なし		抗アンドロゲン剤の併用あり	
	41 例		37 例		37 例		10 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
全体	1 (2.4)	0	0	0	4 (10.8)	1 (2.7)	2 (20.0)	0
関節痛	0	0	0	0	1 (2.7)	0	1 (10.0)	0
背部痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0
骨痛	0	0	0	0	1 (2.7)	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	1 (2.7)	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0
尿道閉塞	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.7)	0	0
尿閉	0	0	0	0	1 (2.7)	0	0	0
骨盤痛	0	0	0	0	1 (2.7)	0	0	0

治験薬との関連性があると判断された事象は、リュープロレリン群のうち抗アンドロゲン剤の併用を行わなかった患者集団の 3/37 例 (8.1%) のみであり、本薬群では関連性があると判断された事象は認めなかった。本薬はフレアアップ症状を発現しにくいことが示唆され、これは本薬が投与後速やかに血清テストステロン値を去勢レベルに抑制するという

薬理学的特徴を反映していると考え。したがって、既存の GnRH アゴニストではフレアアップ症状に関する注意喚起がなされているが、本薬では注意喚起の必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

CS21 試験における転移性前立腺癌患者は少数例に限られるものの、①初回投与後 1 カ月以内に発現した関連事象は Grade 2 の背部痛のみであったこと、②フレアアップ症状の原因とされるテストステロンサージについて、CS21 試験における投与開始後 2 週間以内に血清テストステロン値がベースラインから 15%以上増加が認められた患者の割合は、本薬群 1/409 例 (0.2%)、リュープロレリン群 161/201 例 (80.1%) であったこと、及び血清テストステロン値の経時的変化 (下表) を踏まえると、フレアアップ症状に関する注意喚起は必要ないとする申請者の説明は了承可能と判断した。

Day28 までの血清テストステロン値 (中央値) の経時的変化 (CS21 試験、ITT 集団)

	本薬群			リュープロレリン群 201 例 (ng/mL)
	240/160 群 202 例 (ng/mL)	240/80 群 207 例 (ng/mL)		
ベースライン	3.78	4.11	3.84	
血清テストステロン値 (中央値)				
Day 1	0.530	0.490	5.30	
Day 3	0.260	0.240	6.30	
Day 7	0.180	0.170	4.00	
Day 14	0.110	0.100	0.940	
Day 28	0.087	0.080	0.130	

5) 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

本薬投与による肝機能障害*の発現状況は下表のとおりであった。

*器官別分類 肝胆道系障害及び臨床検査 (アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (以下、「 γ -GTP」) 増加、血中アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) 増加及び血中ビリルビン増加) を本項における「肝機能障害」とした。

いずれかの群で 2%以上発現した肝機能障害 (CL-0003 試験及び CS21 試験)

SOC PT	例数 (%)					
	CL-0003 試験*		CS21 試験			
	273 例		本薬群* 409 例		リュープロレリン群 201 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能異常	9 (3.3)	1 (0.4)	0	0	0	0
脂肪肝	6 (2.2)	0	0	0	0	0
ALT 増加	8 (2.9)	2 (0.7)	37 (9.0)	2 (0.5)	11 (5.5)	0
AST 増加	8 (2.9)	1 (0.4)	21 (5.1)	0	6 (3.0)	0
γ -GTP 増加	6 (2.2)	1 (0.4)	11 (2.7)	1 (0.2)	3 (1.5)	0
血中 ALP 増加	6 (2.2)	0	5 (1.2)	0	4 (1.9)	0

*: 240/160 群及び 240/80 群

重篤な有害事象は、CL-0003 試験では肝機能異常 1 例、CS21 試験の本薬群では急性胆嚢炎 1 例、リュープロレリン群では肝不全及び肝腫大各 1 例であった。投与中止に至った有害事象は、CL-0003 試験では肝機能障害 3 例、脂肪肝、ALT 増加及び AST 増加各 1 例、CS21 試験の本薬群では肝酵素上昇 1 例であった。

機構は、本薬投与による肝機能障害について、リュープロレリン群と比較して、発現率

が高い傾向が認められており、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象が認められていることから注意すべきと考える。本薬の投与中は定期的に肝機能検査を行い、高度な肝機能障害が認められた場合には、本薬の投与を中止する等の適切な処置がとられるよう注意喚起が必要と判断した。

6) 間質性肺疾患

機構は、本薬投与による間質性肺疾患について、CL-0003 試験において死亡に至った例が認められていることから、当該有害事象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CL-0003 試験において、間質性肺疾患は 2/273 例 (0.7%) に認められた。発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状を伴い、発現時期は、それぞれ初回投与後 248 日及び 255 日であった。転帰はいずれも未回復であり、ステロイド投与等の処置が行われたが、1 例は間質性肺疾患の悪化、1 例は敗血症により死亡した。いずれも本薬投与前の胸部 CT 検査において、すりガラス陰影等の画像所見が認められていた。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による間質性肺疾患について、海外臨床試験では認められておらず、国内臨床試験においてのみ発現し、死亡に至った 2 例が認められることから、日本人患者に対する本薬の使用にあたっては、間質性肺疾患の発現に十分な注意が必要と考える。発現した 2 例はいずれも本薬投与前の胸部 CT 検査において「すりガラス陰影」等の所見が認められていたことについては適切に情報提供する必要があると考える。当該情報提供を行った上で、前立腺癌に対する薬物療法に十分な知識と経験を有する医師により本薬が使用されるのであれば忍容可能であると判断した。

7) 心血管障害

機構は、本薬投与による心血管障害について、海外における製造販売後の安全性情報等も含めて説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

器官別大分類の心臓障害として CS21 試験の本薬群で 36/409 例 (8.8%)、リュープロレリン群で 27/201 例 (13.4%)、CL-0003 試験で 11/273 例 (4.0%) にそれぞれ認められた。また、重篤な有害事象として、CS21 試験の本薬群で 10/409 例 (2.4%)、リュープロレリン群では 10/201 例 (5.0%)、CL-0003 試験で 3/273 例 (1.1%) にそれぞれ認められた。

アンドロゲン遮断療法により、インスリン感受性低下、高脂血症、BMI の増加及び脂肪量の増加を伴う代謝変化が引き起こされることは知られているが、アンドロゲン遮断療法と心血管障害の発現数と死亡率の直接的な関連性についての結論は明確なものはない。しかしながら、本薬と同様に血清テストステロン値を抑制する作用機序を有する GnRH アゴニストにおいて、心血管障害のリスクを上昇させることを示唆する報告もあることから、心血管障害については、重要な潜在的リスクであると考えられる。

機構は、以下のように考える。

今般提出された臨床試験成績において、心血管障害はリュープロレリン群と同様に、本薬群においても発現が認められている。本薬の投与に際しては、既存の GnRH アゴニストと同様に注意喚起を行うことが適切と判断した。

8) QT 間隔延長

申請者は、本薬投与による QT 間隔延長について、以下のように説明している。

アンドロゲン遮断療法は、一般に QT 間隔が延長することが知られている。CS21 試験における QTc 間隔は下表のとおりであり、本薬群はリュープロレリン群と同様に QT 間隔が延長していた。したがって、本薬投与にあたっては、リュープロレリンと同様に注意する

必要があると考える。なお、CL-0003 試験では、QTcF500msec 以上の患者は認められなかったが、QTc (Fridericia 補正) 480msec 以上の患者は 240/80mg 投与で 2 例に認められた。

QTc 間隔 (CS21 試験)		
QTc 間隔	例数 (%)	
	本薬群 409 例	リュープロレリン群 201 例
450msec 以上	84 (20.5)	41 (20.4)
480msec 以上	13 (3.2)	7 (3.5)
500msec 以上	3 (0.7)	4 (2.0)
ベースラインからの延長 30msec 以上	183 (44.7)	96 (47.8)
ベースラインからの延長 60msec 以上	13 (3.2)	15 (7.5)

また、QT 間隔が延長した患者 (心電図 QT 延長 (MedDRA 基本語) が発現した患者、又は心電図評価で QTc (Fridericia 補正) 間隔のベースラインからの延長が 30msec 以上の患者) において、器官別大分類「心臓障害」は、CS21 試験の 240/80mg 群で 11/102 例 (10.8%)、240/160mg 群で 9/91 例 (9.9%)、リュープロレリン群で 14/96 例 (14.6%) であり、CS21 試験の本薬群全体における「心臓障害」の発現率 (36/409 例、8.8%) と同様であった。なお、CL-0003 試験では、240/80mg 群で 3/69 例 (4.3%)、240/160mg 群で 2/63 例 (3.2%) に「心臓障害」が認められた。

なお、本薬が QT 間隔に及ぼす影響については、臨床薬理試験を別途実施中である。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による QT 間隔延長の発現率は、リュープロレリン群とほぼ同様であり、本薬投与により QT 間隔延長を発現する可能性について適切に注意喚起する必要があると判断した。また、現在実施中の臨床薬理試験については、試験成績が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

9) 血小板減少症

申請者は、血小板減少症について、以下のように説明している。

血小板減少症は、CS21 試験では認められなかったが、CL-0003 試験で 1/273 例 (0.4%) に認められた。当該患者で認められた血小板減少症は、Grade 4 で投与中止に至った重篤な有害事象であった。海外で実施された製造販売後の臨床試験 (CS37 試験及び CS34 試験) では重篤な血小板減少症が 2 例に認められたが、因果関係は否定されている。本事象は定期的に血液検査を実施することで検出可能と考えられることから添付文書で注意喚起を行う。

機構は、血小板減少症について、CL-0003 試験における血小板数の平均値等の推移は投与前と変化していないこと、CS21 試験において血小板数が正常又は増加から正常値下限以下に低下した例は 240/160mg 群 4/198 例 (2.0%) 及び 240/80mg 群 2/202 例 (1.0%) と少数例であったこと、因果関係が否定できない重篤な血小板減少症は国内外において 1 例のみであることから、本薬投与と血小板減少症との関連性は現時点では十分な情報が得られていないと考える。臨床試験等における発現状況については、医療現場に情報提供し、また製造販売後に新たな知見が得られた際には遅滞なく情報提供する必要があると考える。

10) アンドロゲン遮断療法で既知の有害事象

申請者は、アンドロゲン遮断療法で既知の有害事象について、以下のように説明している。

アンドロゲン遮断療法の薬理作用に関連していることが知られている有害事象としては、ほてり、体重増加、多汗症、脂質代謝異常、性機能異常、糖代謝異常、心血管事象、骨密

度低下、QT 間隔延長等がある。本薬の国内外の臨床試験においては、ほてり、体重増加及び QT 間隔延長が認められた。

機構は、上記の 2)～9) の項で検討した有害事象以外で、アンドロゲン遮断療法で既知とされる、ほてり、体重増加、糖代謝異常及び骨密度減少について、以下のとおり、リユープロレリンと比較して発現率、重症度等に特段の懸念はないことを確認した。

①ほてり

ほてりは CS21 試験の本薬群で 106/409 例 (25.9%)、リユープロレリン群で 43/201 例 (21.4%) 及び CL-0003 試験で 76/273 例 (27.8%) にそれぞれ認められた。このうち重篤な有害事象は認められなかった。

②体重増加

体重増加は CS21 試験の本薬群で 40/409 例 (9.8%)、リユープロレリン群で 24/201 例 (11.9%) 及び CL-0003 試験で 43/273 例 (15.8%) にそれぞれ認められた。このうち重篤な有害事象は認められなかった。

③糖代謝異常

糖尿病は、CS21 試験の本薬群で 7/409 例 (1.7%)、リユープロレリン群で 3/201 例 (1.5%) 及び CL-0003 試験で 5/273 例 (1.8%) に認められた。2 型糖尿病は、CS21 試験の本薬群で 4/409 例 (1.0%)、リユープロレリン群で 1/201 例 (0.5%) に認められ、CL-0003 試験では認められなかった。このうち重篤な有害事象は、CS21 試験の本薬群で 1/409 例 (0.2%) (糖尿病 1 例)、リユープロレリン群で 1/201 例 (0.5%) (糖尿病 1 例) 及び CL-0003 試験で 1/273 例 (0.4%) (糖尿病の増悪 1 例) にそれぞれ認められた。

④骨密度減少

骨密度減少に伴う可能性がある有害事象 (骨粗鬆症、骨減少症及び骨折を MedDRA 基本語に含むもの) は、CS21 試験の本薬群で 3/409 例 (0.7%)、リユープロレリン群で 5/201 例 (2.5%) 及び CL-0003 試験で 13/273 例 (4.8%) にそれぞれ認められた。このうち重篤な有害事象は、CS21 試験の本薬群で 2/409 例 (0.5%) (圧迫骨折及び病的骨折各 1 例)、リユープロレリン群で 2/201 例 (1.0%) (大腿骨頸部骨折、股関節部骨折及び脊椎圧迫骨折各 1 例) 及び CL-0003 試験で 1/273 例 (0.4%) (脊椎圧迫骨折 1 例) にそれぞれ認められた。

11) 抗デガレリクス抗体

申請者は、本薬投与による抗デガレリクス抗体の発現について、以下のように説明している。

抗デガレリクス抗体の発現状況は下表のとおりであった。抗デガレリクス抗体陽性の患者のうち、血管浮腫、アナフィラキシー様反応が認められたものはなかった。

抗デガレリクス抗体陽性患者数 (CL-0003 試験)

検査時期	240/160 群			240/80 群		
	投与前	6 カ月	12 カ月	投与前	6 カ月	12 カ月
スクリーニング検体数	137	135 ^{*1}	121 ^{*2}	136	135 ^{*3}	126 ^{*4}
抗体陽性例数 (%)	0	12 (8.9)	34 (28.1)	0	6 (4.4)	22 (17.5)

*1 : 6 カ月以前に検査した 12 検体を含む、*2 : 6~12 カ月に検査した 18 検体を含む

*3 : 6 カ月以前に検査した 7 検体を含む、*4 : 6~12 カ月に検査した 19 検体を含む

抗デガレリクス抗体陽性患者数（CS02/02A、CS12/12A、CS14/14A、CS15 及び CS21 試験）

検査時期	CS21 試験		CS02/02A、CS12/12A、CS14/14A、CS15 及び CS21 試験合計	
	投与前	投与後	投与前	投与後
スクリーニング検体数	395	393	1207	1230
抗体陽性* 例数 (%)	0	48 (12.2)	1 (0.1)	178 (14.5)

*：1 個以上の検体が陽性となった患者数

機構は、抗デガレリクス抗体陽性患者と陰性患者における有効性及び安全性の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CS21 試験及び CL-0003 試験において、投与前、投与後 6 カ月（Day168）及び 12 カ月（Day364）又は投与中止時に抗デガレリクス抗体を測定し、いずれかの時点で「陽性」と判定された患者を抗体陽性患者と定義した。

有効性について、Day28 から Day364 までの Kaplan-Meier 法を用いた累積去勢率 [95%CI] は、CS21 試験において、240/80 群の抗体陰性患者で 97.5% [93.5%, 99.1%]（182/186 例）、陽性患者で 95.0% [69.5%, 99.3%]（19/20 例）、240/160 群の抗体陰性患者で 98.7% [94.8%, 99.7%]（172/174 例）、陽性患者で 96.4% [77.2%, 99.5%]（27/28 例）、CL-0003 試験において、240/80 群の抗体陰性患者で 93.7% [86.5%, 97.1%]（108/114 例）、陽性患者で 100% [84.6%, 100%]（22/22 例）、240/160 群の抗体陰性患者で 95.4% [88.1%, 98.3%]（98/102 例）、陽性患者で 96.8% [79.2%, 99.5%]（34/35 例）であった。以上より、抗体陽性患者と陰性患者とでほぼ同程度の累積去勢率を示し、有効性に差異はないと考えられた。

安全性について、アナフィラキシーショックは、CS21 試験及び CL-0003 試験において認められなかった。血管浮腫は、CS21 試験の抗デガレリクス抗体陰性患者で 1 例に認められた。アナフィラキシーショックに伴うことが知られている有害事象（Standardised MedDRA Queries (SMQs)）「アナフィラキシー反応」、「血管浮腫」、「重篤の皮膚反応」に基づき定義した有害事象は、CS21 試験の抗体陰性患者で 46/360 例（12.8%）、陽性患者で 4/48 例（8.3%）、CL-0003 試験の抗体陰性患者で 37/216 例（17.1%）、陽性患者で 11/57 例（19.3%）であり、抗体陽性患者と陰性患者とで差異は認められなかった。

機構は、抗デガレリクス抗体陽性の患者において、陰性患者と同様に血清テストステロン値の低下が得られており、また、アナフィラキシーショック等の有害事象の増加も認められていないことから、本薬投与中に抗デガレリクス抗体の有無を検索する等の特段の処置は現時点で必要ないと判断した。

12) 長期投与時の安全性について

機構は、本薬の長期投与時の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外において、申請用法・用量である初回用量 240mg、維持用量 80mg と同じ投与レジメンで 1 年間を超えて投与された試験は、海外第Ⅲ相継続投与試験（CS21A 試験）があり、現在継続中であるが、現時点（機構注：2010 年 5 月 31 日）までは、国内申請時の安全性情報と大きく変わることはなかった。

国内において、第Ⅰ相継続試験（CS11A 試験）では 160mg 群 1 例、200mg 群 3 例及び 240mg 群 2 例に本薬が 12 週間間隔で投与された。投与回数は 12 週間間隔で 1 回が 1 例（200mg 群）、2 回が 1 例（160mg 群）、5 回が 1 例（240mg）、9 回が 2 例（200mg 群）及び 17 回が 1 例（240mg 群、投与継続中で 20 年 月 日データカットオフ）であり、死亡及び重篤な有害事象は認められておらず、忍容性は良好であることが示された。

海外第Ⅱ相試験 4 試験（CS06/06A、CS07/07A、CS12 及び CS14 試験）において、投与期間が 1～2 年間（52 週以上 104 週未満）であった患者（466 例）、及び 2 年間以上（104 週以

上)であった患者(141例)で特定の有害事象の発現率が高くなる傾向は認められず、当該投与期間における新たな有害事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅱ相試験4試験(CS06/06A、CS07/07A、CS12及びCS14試験)の併合解析における投与期間別の有害事象の発現状況から、本薬の1年間を超える長期投与時に関して現時点で安全性上の懸念は認められていないと考える。ただし、投与期間がより長期になるに伴い、得られている臨床試験成績は少数例となることから、製造販売後に長期投与に関する新たな知見が得られた際には遅滞なく情報提供する必要があると判断した。

(4) 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

提出した臨床試験成績より、本薬はGnRHアゴニストと同様にアンドロゲン遮断療法が必要な前立腺癌患者に対し有効な薬剤である。GnRHアンタゴニストである本薬は、既存のGnRHアゴニストとは作用機序が異なり、テストステロンサージを引き起こさないことから、特に有症候性又は転移性前立腺癌患者で抗アンドロゲン剤の併用が必要な患者に対して、新たな治療選択肢を提供することが可能である。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、教科書及びガイドラインに基づき、以下の点を確認した。

<教科書>

- 国内外の臨床腫瘍医が参考にする臨床腫瘍学の国際的な教科書である Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) :
CS21試験において、本薬はリユープロレリンと比較して急速にテストステロン等の抑制及び維持がなされることが示された旨が記載されている。また、有害事象として、ほてり及び注射部位疼痛が多く認められたこと、GnRHアゴニストと異なり、フレアアップ症状を起こさないことが記載されている。

<診療ガイドライン>

- 欧州泌尿器科学会(EAU)の前立腺癌診療ガイドライン(2011年):
GnRHアンタゴニストについて、フレアアップ症状を認めない点で有用であるが、生命を脅かす副作用としてヒスタミンに関連したもの(機構注:本薬以外のGnRHアンタゴニストであるabarelixでは低血圧又は失神を伴うアナフィラキシー反応等が認められており(J Urol 2002; 167: 1670-4)、ガイドラインにおける本薬の試験成績の部分ではアレルギー反応が認められなかったことが記載されている)があり、また、現時点で長時間作用型の薬剤がないことが述べられている。本薬はGnRHアンタゴニストの一つとしてCS21試験成績とともに記載されている。

なお、国内の教科書では、新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第2版(日本臨床腫瘍学会、2009年)、海外の診療ガイドラインでは、米国 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer (v2.2011)、及び米国 National Cancer Institute Physician Data Query (2012年1月20日版)について、本薬に関する記載はないことを確認した。

機構は、以下のように考える。

「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項での検討結果、並びに海外診療ガイドライン等の記載から、本薬は、CS21試験の対象とされたアンドロゲン遮断療法が

必要な前立腺癌患者に対する、治療選択肢の一つとして位置付けられるものと判断した。

フレアアップ症状の発現について、CS21 試験におけるフレアアップ症状に関する検討は少数例であり、リュープロレリン群においても抗アンドロゲン剤との併用例での発現率は低いこと（「(3) 安全性について 4) フレアアップ症状」の項参照）から、本薬がテストステロンサージを引き起こさないことの臨床的有用性は限定的と考える。

(5) 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「前立腺癌」と設定されていた。

機構は、本薬の効能・効果について、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び「(4) 臨床的位置付けについて」の項における検討を踏まえ、以下の理由から、臨床試験においてはアンドロゲン遮断療法が必要な前立腺癌患者が対象とされていたものの、申請どおり「前立腺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬による血清テストステロン値の抑制、維持について、前立腺癌の病期に依らず、一定の有効性が期待されること（「(2) 有効性について」の項参照）。
- 本薬はアンドロゲン遮断療法が必要な前立腺癌患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられ、アンドロゲン遮断療法は局所進行性・転移性前立腺癌患者に限らず、限局性前立腺癌患者においても実施が考慮されること（前立腺癌診療ガイドライン 2006 年版 日本泌尿器科学会編（金原出版株式会社、2006 年））。
- 本薬は、作用機序等から、がん薬物療法に十分な知識と経験を有する医師には、アンドロゲン遮断療法が必要な前立腺癌患者に使用される薬剤であることが認識されることが考えられること。

(6) 用法・用量について

機構は、以下の検討結果から、本薬の用法・用量を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、240mg（40mg/mL）を、1カ所あたり 120mg ずつ腹部 2カ所に皮下投与する。初回投与 4 週間後より、デガレリクスとして 80mg（20mg/mL）を腹部 1カ所に皮下投与し、4 週間間隔で投与を繰り返す。

初回投与：1カ所あたり、本剤 120mg バイアルに日本薬局方注射用水 3.0mL を注入し、溶解後速やかに 3.0mL を皮下投与する。

2 回目以降：本剤 80mg バイアルに日本薬局方注射用水 4.2mL を注入し、溶解後速やかに 4.0mL を皮下投与する。

1) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

非臨床試験により、本薬の有効性は投与量と投与濃度に依存していることが確認されたため、投与量と投与濃度を検討する臨床試験を行った。海外第Ⅱ相試験（CS06、CS07、CS12 及び CS14 試験）及び国内第Ⅰ相試験（CS11 試験）における Day28 での去勢率は以下のとおりであった（下表）。200mg 未満の初回用量では Day28 での去勢率が 90%未満であり血清テストステロン値の抑制が不十分であった。また、200mg 以上の初回用量で投与濃度を 60mg/mL とした場合には血清テストステロン値の抑制が不十分であった。以上より検討した結果、200mg 以上の投与における投与濃度は 40mg/mL が適切と判断した。海外第Ⅱ相試験（CS12 試験）において、200mg（40mg/mL）と 240mg（40mg/mL）を比較した結果、Day28 での去勢率はそれぞれ 86%及び 95%であり、CS21 試験の初回用量を 240mg（40mg/mL）とした。

初回用量（投与濃度）別の Day28 での去勢率
 (海外第Ⅱ相試験 (CS06、CS07、CS12 及び CS14 試験) 及び国内第Ⅰ相試験 (CS11 試験))

実施地域	試験名	初回用量（投与濃度）	例数	去勢レベル であった患者数	去勢率 [95%CI*]
海外	CS06	40mg (10mg/mL)	10	1	10 [0.3, 44.5]
	CS06	80mg (20mg/mL)	24	17	70.8 [48.9, 87.4]
	CS07	120mg (20mg/mL)	24	21	87.5 [67.6, 97.3]
	CS06	120mg (30mg/mL)	24	19	79.2 [57.8, 92.9]
	CS07	120mg (40mg/mL)	12	8	66.7 [34.9, 90.1]
	CS06	160mg (40mg/mL)	24	13	54.2 [32.8, 74.4]
	CS07		11	6	54.5 [23.4, 83.3]
国内	CS11		6	4	66.7 [22.3, 95.7]
海外	CS07		24	24	100 [85.8, 100]
海外	CS12	200mg (40mg/mL)	94	81	86 [78, 92]
	CS14		124	109	88 [81, 93]
国内	CS11		6	6	100 [54.1, 100]
海外	CS07	200mg (60mg/mL)	24	18	75.0 [53.3, 90.2]
	CS07		23	22	95.7 [78.1, 99.9]
国内	CS11	240mg (40mg/mL)	6	6	100 [54.1, 100]
	CS12		92	87	95 [88, 98]
海外	CS07	240mg (60mg/mL)	24	15	62.5 [40.6, 81.2]
	CS07	320mg (60mg/mL)	27	24	88.9 [70.8, 97.6]

* : Clopper-Perason 法により算出

また、海外第Ⅱ相試験 (CS12 及び CS14 試験) において、維持用量 80mg (20mg/mL)、120mg (40mg/mL) 及び 160mg (40mg/mL) の Day364 での去勢率は、それぞれ 95%以上であったことから、CS21 試験の維持用量として 80mg (20mg/mL) 及び 160mg (40mg/mL) を設定した。CS21 試験において、維持用量 80mg (20mg/mL) と 160mg (40mg/mL) とで有効性及び安全性に大きな差が認められなかったことより、投与量を少なくする観点から維持用量は 80mg (20mg/mL) とした。

機構は、CS21 試験及び CL-0003 試験において、本薬の休薬が行われた患者の有無について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CS21 試験において、休薬した患者は 3 例 (休薬理由: 重篤な有害事象 (低血圧) の発現、未来院及び投与過誤 (注射用水の投与) 各 1 例) であり、それぞれ予定投与日の 1 回 (Day140、Day196 又は Day224) が投与されなかった。重篤な有害事象による休薬例 1 例 (途中中止) では、有害事象は同日に回復しており、その後 2 回投与され投与中の血清テストステロン値は去勢レベルに抑制されていた。残り 2 例でも Day28 から Day364 まで血清テストステロン値は去勢レベル (0.5ng/mL 以下) に抑制されていた。また、CL-0003 試験において、休薬した患者が 1 例 (休薬理由: 有害事象 (肋骨骨折) の発現による未来院) 認められ、Day224 の投与がされなかったが、その後は予定どおり投与され有害事象も回復した。当該患者においても Day28 から Day364 までの血清テストステロン値は去勢レベル (0.5ng/mL 以下) に抑制されていた。

機構は、本薬の用法・用量について、CS21 試験及び CL-0003 試験の結果から、初回用量 240mg (40mg/mL)、維持用量 80mg (20mg/mL) を 28 日間隔で投与することが適切と考える。また、初回用量と維持用量とで投与濃度及び調製方法が異なることについては、十分に情報提供する必要があると考える。

本薬の臨床試験においては、減量・休薬基準は設定されておらず、本薬を試験期間中に休薬した患者は限られていることから、本薬を減量・休薬した場合の有効性及び安全性は

不明であると考え。許容できない重篤な有害事象が発現した際には本薬の投与中止を検討すべきと考える。

2) 本薬と GnRH アゴニストとの切替えについて

機構は、本薬と同様にアンドロゲン遮断療法として用いられる GnRH アゴニストが既に承認されていることから、製造販売後に本薬と GnRH アゴニストからの切替えが行われる可能性を考慮し、切替え時の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

GnRH アゴニストから本薬への切替えについて、GnRH アゴニスト投与後の再燃例を対象とした海外第Ⅱ相試験（以下、「CS27 試験」）が実施中であるが、最終結果は得られていない。また、海外第Ⅲ相継続投与試験（以下、「CS21A 試験」）の治験実施計画書に定められた中間解析において、リュープロレリン群から本薬への切替え後 3 カ月間における有効性及び安全性が検討された。リュープロレリン群で CS21 試験を完了した 172 例中 135 例が再度ランダム化され、240/160 群 65 例及び 240/80 群 69 例に本薬の投与が開始された。リュープロレリンの最終投与日から CS21A 試験における本薬の初回投与までの日数（中央値）は 28 日であった。13/135 例（10%）の患者で本薬投与が中止され、主な中止理由は有害事象 7 例（注射部位疼痛 3 例、疲労 2 例及び前立腺癌の進行 2 例）、同意撤回 5 例であった。有効性について、切替え後 Day84 まで全例で血清テストステロン値は去勢レベル（0.5ng/mL 以下）を維持していた。安全性について、注射部位反応を除き、有害事象及びその発現率は大きく変わるものではなかった。主に認められた重篤な有害事象は前立腺癌の進行 2 例であった。

以上より、リュープロレリンから本薬への切替え 3 カ月間について、忍容性に問題は認められていないと考える。また、製造販売後において、GnRH アゴニストから本薬に切り替えた 4 例に有害事象の報告（重篤な有害事象として心不全 1 例、他 3 例は非重篤）があったが、少数例のみであり検討は現時点では困難であった。

機構は、以下のように考える。

GnRH アゴニストから本薬への切替えについて、有効性の観点からは、GnRH アゴニストから本薬に切り替えることの臨床的意義は現時点で不明であるものの、CS21A 試験の中間解析結果からは安全性上の懸念は現時点で認められていないと考える。CS21A 試験の最終解析結果、及び現在実施中の GnRH アゴニスト投与後の再燃例を対象とした CS27 試験についての結果が得られた際には遅滞なく情報提供する必要があると考える。

3) 本薬と内分泌療法剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

機構は、内分泌療法剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用投与における有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬と他の薬剤の併用について、本薬はフレアアップ症状の予防のための抗アンドロゲン剤併用は不要であることを除き、GnRH アゴニストと同様に内分泌療法剤を含む抗悪性腫瘍剤と併用投与される可能性があると考えられ、併用投与の有効性及び安全性について検討した。

CS21 試験において、本薬投与開始前より内分泌療法剤を含む他の抗悪性腫瘍剤を使用されていた患者は 2 例（メルカプトプリン、メトトレキサート）であった。また、本薬投与開始後より内分泌療法剤を含む他の抗悪性腫瘍剤を使用した患者はビカルタミド 4 例、酢酸メゲストロール及び Eligard 各 2 例、ジエチルスチルベストロール、フルタミド及びメトトレキサート各 1 例であったが、少数例であり有効性の検討はできなかった。

海外では、20██年██月██日時点で██例の患者に本薬が投与されたと推定されているが、内分泌療法剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する情報は収集していない。PSUR（2011 年 3 月 31 日作成版）において、抗アンドロゲン剤併用時に重篤な有害事象が発現し

た 3 例、抗悪性腫瘍剤（カバジタキセル）併用時に有害事象を発現した 1 例がそれぞれ報告されている。

以上より、本薬は内分泌療法剤を含む他の抗悪性腫瘍剤と併用される可能性は考えられるが、薬物間相互作用を引き起こす可能性は低く、臨床試験成績及び製造販売後からは安全性上の問題を示唆するような情報はないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬と他の内分泌療法剤との安全性プロファイルに、現時点では注射部位反応以外に大きな差異は認められていないと考えること（「(3) 1) 本薬と他の内分泌療法剤との安全性の差異及び本薬の用量別の安全性について」の項参照）、並びに臨床試験成績及び海外製造販売後における有害事象報告では特定の有害事象の発現が増加する等の情報は得られていないことを踏まえ、現時点で安全性上の懸念は認められていないと考える。ただし、本薬と内分泌療法剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用時の有効性及び安全性の情報は限られることから、製造販売後に新たな知見が得られた際には遅滞なく情報提供する必要があると判断した。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

本薬を 1 年間以上投与した際の安全性及び有効性を確認するとともに、製造販売後の使用実態下における本薬の①未知の副作用、②副作用発現状況、③安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因、及び④重点調査項目を検討することを目的として、前立腺癌に対して本薬が初めて投与された患者を対象に、中央登録方式による長期使用に関する特定使用成績調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査は、CS21 試験及び CL-0003 試験における 1 年間の観察期間で本薬投与中止率がそれぞれ約 20%及び約 25%であったことを踏まえると、製造販売後の使用実態下では本薬が 1 年間を超えて投与されることも十分想定されることから、本薬が 1 年間を超えて投与された患者を対象として、観察期間を最長 2 年間として実施する予定である。

重点調査項目は、臨床試験において最も多く認められた本薬の副作用であること、及び外国人よりも日本人で発現率が高かったことから、注射部位反応を設定し、注射部位反応の発現状況（発現率、重症度）及び発現要因（投与部位の皮下の厚み等の患者背景、及び投与状況）について検討する予定である。なお、重要な特定されたリスクと考える QT 間隔延長、及び重要な潜在的リスクと考える肝機能障害、過敏症、骨密度減少、心血管障害、間質性肺疾患については、本調査においても可能な限り情報収集する予定である。

解析予定症例数は、1%以上の割合で発現する副作用を少なくとも 1 例検出できる確率を 95%以上とするために必要な症例数として 300 例を設定する予定である。なお、解析症例数を 300 例とすることで、注射部位反応発現例が約 100 例収集でき、非発現症例との比較検討が可能と考えている。

登録予定症例数は、1 年間を超えて投与継続される症例が 300 例確保されるよう、CL-0003 試験における本薬投与中止率を踏まえ、1 年間以内に本薬の投与が中止される症例の割合を 30%と推定し、500 例とする。なお、本調査は約 50 施設で、登録期間 3 年間、調査期間 5 年間で実施する予定である。

機構は、以下のように考える。

本邦において、本薬が 1 年間を超えて投与された場合の安全性情報は限られていることから、申請者が計画した 1 年間を超えて投与された症例を一定数確保する製造販売後調査の実施意義はあると考える。

観察期間は、投与期間が 2 年間以上となった症例が観察されている海外第 II 相試験（CS06/06A、CS07/07A、CS12 及び CS14 試験）において、投与開始後 1～2 年間と投与開

始 2 年間以降で発現した各有害事象の発現率を比較しても大きな差異はないとの申請者の説明を踏まえると、最長 2 年間と設定することは許容可能と考える。

登録予定症例数については概ね申請者の計画に問題はないと考える。ただし、CL-0003 試験においてのみ発現し、死亡例が認められた間質性肺疾患についても、本薬の投与期間にかかわらず、発現率が把握可能となるような計画とする必要があると考える。また、本調査結果が可能な限り早期に得られるように、調査を製造販売後速やかに開始するとともに、調査実施施設の拡大等の対応も検討すべきと考える。

(iv) 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「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」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。

(1) 国内第 I 相試験 (CS11/11A 試験)

有害事象は、160mg 群 6/6 例 (100%)、200mg 群 6/6 例 (100%) 及び 240mg 群 6/6 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、CS11 試験では 160mg 群 5/6 例 (83.3%)、200mg 群 6/6 例 (100%) 及び 240mg 群 6/6 例 (100%) に認められ、CS11A 試験では 160mg 群 1/1 例 (100%)、200mg 群 3/3 例 (100%) 及び 240mg 群 2/2 例 (100%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

SOC PT	CS11/11A 試験における有害事象					
	例数 (%)					
	160mg 群 6 例		200mg 群 6 例		240mg 群 6 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	6 (100%)	0	6 (100%)	1 (16.7%)	6 (100%)	3 (50.0%)
胃腸障害						
腹部不快感	0	0	0	0	2 (33.3%)	0
腹部膨満	1 (16.7%)	0	1 (16.5%)	0	0	0
上腹部痛	0	0	1 (16.5%)	0	1 (16.5%)	0
便秘	0	0	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	0
全身障害および投与局所様態						
疲労	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0
注射部位紅斑	4 (66.7%)	0	6 (100%)	0	5 (83.3%)	0
注射部位硬結	0	0	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	0
注射部位疼痛	3 (50.0%)	0	4 (66.7%)	0	5 (83.3%)	0
注射部位そう痒感	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	0	2 (33.3%)	0
発熱	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0
注射部位変色	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	0	0
注射部位腫脹	0	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0
注射部位結節	4 (66.7%)	0	3 (50.0%)	0	4 (66.7%)	0
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	0	0	1 (16.7%)	0	3 (50.0%)	0
臨床検査						
ALT 増加	0	0	6 (100%)	0	2 (33.3%)	0
AST 増加	0	0	5 (83.3%)	0	3 (50.0%)	0
血中カルシウム増加	0	0	2 (33.3%)	0	0	0
血中コレステロール増加	0	0	3 (50.0%)	0	1 (16.7%)	0
血中尿素増加	1 (16.7%)	0	2 (33.3%)	0	0	0
好酸球数増加	0	0	2 (33.3%)	0	0	0
γ-GTP 増加	0	0	4 (66.7%)	1 (16.7%)	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	5 (83.3%)	0	3 (50.0%)	0

SOC PT	例数 (%)					
	160mg 群 6 例		200mg 群 6 例		240mg 群 6 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
尿中血陽性	1 (16.7%)	0	0	0	1 (16.7%)	0
ヘモグロビン減少	0	0	5 (83.3%)	0	3 (50.0%)	0
リンパ球数減少	0	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0
好中球数増加	0	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0
赤血球数減少	1 (16.7%)	0	6 (100%)	0	3 (50.0%)	0
尿中赤血球陽性	1 (16.7%)	0	0	0	1 (16.7%)	0
白血球数増加	1 (16.7%)	0	0	0	1 (16.7%)	0
血中 ALP 増加	1 (16.7%)	0	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	0	0	1 (16.7%)	0	2 (33.3%)	0
神経系障害						
頭痛	1 (16.7%)	0	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	0
感覚鈍麻	0	0	1 (16.7%)	0	2 (33.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
口腔咽頭痛	0	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0
皮膚および皮下組織障害						
多汗症	1 (16.7%)	0	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	0
そう痒症	0	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0
血管障害						
ほてり	1 (16.7%)	0	3 (50.0%)	0	5 (83.3%)	0

160mg 群 : 160mg (40mg/mL)、200mg 群 : 200mg (40mg/mL)、240mg 群 : 240mg (40mg/mL)

重篤な有害事象は、240mg 群 2/6 例 (33.3%) に認められ、内訳は胃癌及び結腸癌各 1 例 (16.7%) であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、240mg 群 2/6 例 (33.3%) に認められ、内訳は胃癌及び結腸癌各 1 例 (16.7%) であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。

(2) 国内第 II 相試験 (CL-0003 試験)

有害事象は、240/80 群 128/136 例 (94.1%) 及び 240/160 群 130/137 例 (94.9%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 113/136 例 (83.1%) 及び 115/137 例 (83.9%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象は下表のとおりである。

SOC PT	CL-0003 試験における有害事象			
	例数 (%)			
	240/80 群 136 例		240/160 群 137 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	128 (94.1%)	21 (15.4%)	130 (94.9%)	24 (17.5%)
胃腸障害				
便秘	4 (2.9%)	0	13 (9.5%)	1 (0.7%)
下痢	7 (5.1%)	0	9 (6.6%)	1 (0.7%)
嘔吐	3 (2.2%)	0	8 (5.8%)	1 (0.7%)
全身障害および投与局所様態				
注射部位紅斑	37 (27.2%)	0	51 (37.2%)	0
注射部位硬結	42 (30.9%)	0	50 (36.5%)	0
注射部位疼痛	45 (33.1%)	0	49 (35.8%)	1 (0.7%)
注射部位そう痒感	7 (5.1%)	0	3 (2.2%)	0

SOC PT	例数 (%)			
	240/80 群 136 例		240/160 群 137 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
注射部位熱感	3 (2.2%)	0	11 (8.0%)	0
倦怠感	5 (3.7%)	0	7 (5.1%)	0
発熱	18 (13.2%)	0	19 (13.9%)	0
注射部位腫脹	13 (9.6%)	0	17 (12.4%)	0
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	33 (24.3%)	0	41 (29.9%)	0
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	1 (0.7%)	0	7 (5.1%)	0
臨床検査				
体重増加	25 (18.4%)	1 (0.7%)	18 (13.1%)	1 (0.7%)
皮膚および皮下組織障害				
多汗症	4 (2.9%)	0	8 (5.8%)	0
血管障害				
高血圧	10 (7.4%)	2 (1.5%)	13 (9.5%)	1 (0.7%)
ほてり	45 (33.1%)	0	31 (22.6%)	0

240/80 群: 初回用量 240mg (40mg/mL)、維持用量 80mg (20mg/mL)、240/160 群: 初回用量 240mg (40mg/mL)、維持用量 160mg (40mg/mL)

重篤な有害事象は、240/80 群 16/136 例 (11.8%) 及び 240/160 群 17/137 例 (12.4%) に認められた。240/80 群の内訳は結腸ポリープ、結腸癌及び胃癌各 2 例 (1.5%)、心筋虚血、虚血性大腸炎、胃腸出血、疼痛、肝機能異常、虫垂炎、脊椎圧迫骨折、食欲減退、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、胃新生物、脳出血、前立腺炎、間質性肺疾患及び日光性角化症各 1 例 (0.7%) であった。このうち肝機能異常、結腸癌、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、脳出血及び間質性肺疾患は、本薬との因果関係が否定されなかった。240/160 群の内訳は、狭心症、胃癌及び腎不全各 2 例 (1.5%)、貧血、血小板減少症、緑内障、下痢、腸炎、イレウス、嘔吐、末梢性浮腫、丹毒、腎盂腎炎、敗血症、脳出血、意識消失、膀胱結石、血尿、水腎症、尿閉、間質性肺疾患及びコントロール不良の血圧各 1 例 (0.7%) であった。このうち貧血、血小板減少症、胃癌、脳出血及び間質性肺疾患は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、240/80 群 7/136 例 (5.1%) 及び 240/160 群 11/137 例 (8.0%) に認められた。240/80 群の内訳は心筋虚血、肝機能異常、脂肪肝、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、結腸癌、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、胃癌、胃新生物、脳出血及び間質性肺疾患各 1 例 (0.7%) であった。このうち心筋虚血、肝機能異常、脂肪肝、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、結腸癌、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、脳出血及び間質性肺疾患は、本薬との因果関係が否定されなかった。240/160 群の内訳は、注射部位硬結 3 例 (2.2%)、倦怠感及び肝機能異常各 2 例 (1.5%)、血小板減少症、注射部位紅斑、発熱、関節痛、胃癌、脳出血、間質性肺疾患及び大動脈瘤各 1 例 (0.7%) であった。このうち血小板減少症、注射部位紅斑、注射部位硬結、倦怠感、発熱、肝機能異常、関節痛、脳出血及び間質性肺疾患は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第 I 相試験 (CS05 試験)

有害事象は、1.5µg/kg (i.v.) 群 4/6 例 (66.7%)、6.0µg/kg (i.v.) 群 6/6 例 (100%)、15µg/kg (i.v.) 群 3/6 例 (50.0%)、30µg/kg (i.v.) 群 1/6 例 (16.7%)、20mg (i.m.) 群 5/6 例 (83.3%) 及び 20mg (s.c.) 群 3/6 例 (50.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 2/6 例 (33.3%)、3/6 例 (50.0%)、3/6 例 (50.0%)、1/6 例 (16.7%)、2/6 例 (33.3%) 及び 2/6 例 (33.3%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は下表のとおり

SOC PT	例数 (%)					
	0.5mg (0.1mL×1) 群 6例	2mg (0.4mL×1) 群 6例	5mg (0.5mL×1) 群 6例	10mg (1mL×1) 群 6例	20mg (1mL×1) 群 6例	40mg (1mL×2) 群 6例
	全 Grade	全 Grade	全 Grade	全 Grade	全 Grade	全 Grade
全身障害および投与局 所様態						
注射部位紅斑	2 (33.3%)	2 (33.3%)	5 (83.3%)	6 (100%)	5 (83.3%)	6 (100%)
注射部位血腫	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	0	0
注射部位硬結	0	0	0	3 (50.0%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)
注射部位腫瘍	0	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	5 (83.3%)
注射部位浮腫	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)
注射部位疼痛	0	3 (50.0%)	6 (100%)	5 (83.3%)	6 (100%)	6 (100%)
注射部位知覚異常	0	0	0	0	2 (33.3%)	0
注射部位そう痒感	0	0	3 (50.0%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	0
免疫系障害						
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	2 (33.3%)
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	1 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)
歯膿瘍	1 (16.7%)	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	1 (16.7%)	0
臨床検査						
ALT 増加	0	0	1 (16.7%)	0	3 (50.0%)	2 (33.3%)
AST 増加	0	0	0	0	1 (16.7%)	0
γ-GTP 増加	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)
精子運動性低下	0	0	0	0	0	0
精液検査異常	0	0	0	0	2 (33.3%)	2 (33.3%)
神経系障害						
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (16.7%)	2 (33.3%)
頭痛	2 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)
精神障害						
リビドー減退	0	0	0	1 (16.7%)	0	0
生殖系および乳房障害						
射精不能	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦 隔障害						
鼻出血	0	0	0	0	0	2 (33.3%)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (16.7%)	0
皮膚および皮下組織障 害						
斑状皮疹	0	0	0	0	0	0
血管障害						
ほてり	0	0	0	0	0	0

CS01 試験における有害事象 (続き)

SOC PT	例数 (%)				
	40mg (2mL×2) 群 6例	40mg (2mL×1) 群 6例	30mg (2mL×1) 群 6例	30mg (1mL×1) 群 6例	プラセボ群 20例
	全 Grade	全 Grade	全 Grade	全 Grade	全 Grade
全有害事象	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	17 (85.0%)
胃腸障害					
腹部不快感	0	0	0	0	1 (5.0%)
齲歯	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	0	2 (10.0%)
歯痛	0	0	0	0	0

SOC PT	例数 (%)				
	40mg (2mL×2) 群 6例	40mg (2mL×1) 群 6例	30mg (2mL×1) 群 6例	30mg (1mL×1) 群 6例	プラセボ群 20例
	全 Grade	全 Grade	全 Grade	全 Grade	全 Grade
全身障害および投与局所様態					
注射部位紅斑	5 (83.3%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	4 (20.0%)
注射部位血腫	0	0	0	0	1 (5.0%)
注射部位硬結	4 (66.7%)	5 (83.3%)	6 (100%)	6 (100%)	0
注射部位腫瘤	3 (50.0%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (10.0%)
注射部位浮腫	1 (16.7%)	6 (100%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	0
注射部位疼痛	6 (100%)	6 (100%)	4 (66.7%)	6 (100%)	0
注射部位知覚異常	1 (16.7%)	0	0	0	0
注射部位そう痒感	3 (50.0%)	6 (100%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	2 (10.0%)
免疫系障害					
季節性アレルギー	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症					
鼻咽頭炎	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (5.0%)
歯膿瘍	0	0	0	1 (16.7%)	0
上気道感染	0	0	0	0	1 (5.0%)
臨床検査					
ALT 増加	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	0	3 (15.0%)
AST 増加	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	1 (5.0%)
γ-GTP 増加	1 (16.7%)	0	0	0	1 (5.0%)
精子運動性低下	1 (16.7%)	0	0	0	1 (5.0%)
精液検査異常	1 (16.7%)	0	0	0	1 (5.0%)
神経系障害					
浮動性めまい	1 (16.7%)	0	0	0	0
頭痛	3 (50.0%)	1 (16.7%)	0	2 (33.3%)	5 (25.0%)
精神障害					
リビドー減退	4 (66.7%)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害					
射精不能	2 (33.3%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
鼻出血	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0
皮膚および皮下組織障害					
斑状皮疹	0	0	0	2 (33.3%)	0
血管障害					
ほてり	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	0	0

重篤な有害事象は、本薬群において精巣嚢胞が 0.5mg (0.1mL×1) 群 1/6 例 (16.7%) に認められ、本薬との因果関係は否定された。プラセボ群においては、重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(5) 海外第Ⅱ相試験 (CS06/06A 試験)

有害事象は、40mg 群 6/10 例 (60.0%)、80mg 群 19/24 例 (79.2%)、120mg 群 21/24 例 (87.5%) 及び 160mg 群 16/24 例 (66.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 3/10 例 (30.0%)、17/24 例 (70.8%)、14/24 例 (58.3%) 及び 12/24 例 (50.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりで

ある。

CS06/06A 試験における有害事象

SOC PT	例数 (%)							
	40mg 群 10 例		80mg 群 24 例		120mg 群 24 例		160mg 群 24 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	6 (60.0%)	0	19 (79.2%)	5 (20.8%)	21 (87.5%)	6 (25.0%)	16 (66.7%)	3 (12.5%)
血液およびリンパ系 障害								
貧血	0	0	2 (8.3%)	0	5 (20.8%)	0	0	0
眼障害								
糖尿病性網膜症	1 (10.0%)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害								
便秘	0	0	4 (16.7%)	0	2 (8.3%)	0	2 (8.3%)	1 (4.2%)
下痢	0	0	2 (8.3%)	0	4 (16.7%)	0	0	0
単径ヘルニア	0	0	3 (12.5%)	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0	0	0
全身障害および投与 局所様態								
胸痛	0	0	3 (12.5%)	1 (4.2%)	0	0	0	0
疲労	1 (10.0%)	0	3 (12.5%)	0	1 (4.2%)	0	3 (12.5%)	2 (8.3%)
注射部位疼痛	0	0	3 (12.5%)	0	4 (16.7%)	0	1 (4.2%)	0
注射部位そう痒感	0	0	4 (16.7%)	0	2 (8.3%)	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	1 (4.2%)	0	3 (12.5%)	0	0	0
免疫系障害								
季節性アレルギー	0	0	0	0	3 (12.5%)	0	0	0
感染症および寄生虫 症								
鼻咽頭炎	0	0	3 (12.5%)	0	3 (12.5%)	0	3 (12.5%)	0
尿路感染	0	0	3 (12.5%)	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	0
傷害、中毒および処置 合併症								
処置による疼痛	0	0	3 (12.5%)	1 (4.2%)	0	0	0	0
臨床検査								
呼吸音異常	1 (10.0%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合 組織障害								
背部痛	1 (10.0%)	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (4.2%)	0
骨関節炎	1 (10.0%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	0
神経系障害								
浮動性めまい	1 (10.0%)	0	3 (12.5%)	0	3 (12.5%)	0	1 (4.2%)	0
頭痛	1 (10.0%)	0	3 (12.5%)	0	3 (12.5%)	0	0	0
腎および尿路障害								
排尿困難	0	0	3 (12.5%)	0	1 (4.2%)	0	2 (8.3%)	0
尿流量減少	1 (10.0%)	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障 害								
女性化乳房	0	0	4 (16.7%)	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	0
血管障害								
高血圧	0	0	0	0	4 (16.7%)	0	0	0
ほてり	2 (20.0%)	0	14 (58.3%)	0	6 (25.0%)	0	5 (20.8%)	0

40mg 群 : 40mg (10mg/mL)、80mg 群 : 80mg (20mg/mL)、120mg 群 : 120mg (30mg/mL)、160 群 : 160mg (40mg/mL)

重篤な有害事象は、80mg 群 5/24 例 (20.8%)、120mg 群 7/24 例 (29.2%) 及び 160mg 群

2/24 例 (8.3%) に認められた。80mg 群の内訳は、冠動脈疾患、胸痛、股関節部骨折、血中カリウム増加、扁桃癌、脳血管発作及び血尿各 1 例 (4.2%) であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。120mg 群の内訳は、大動脈弁閉鎖不全症、徐脈、心停止、兎径ヘルニア、小腸閉塞、大葉性肺炎、大腿骨骨折、硬膜下血腫、膀胱癌、肺腺癌、頸動脈狭窄及び失神寸前の状態各 1 例 (4.2%) であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。160mg 群の内訳は、出血性腸憩室及び股関節部骨折各 1 例 (4.2%) であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、80mg 群 2/24 例 (8.3%) に認められ、内訳は血中カリウム増加及び脳血管発作各 1 例 (4.2%) であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。

(6) 海外第Ⅱ相試験 (CS07/07A 試験)

有害事象は、120 (20) 群 19/25 例 (76.0%)、120 (40) 群 10/12 例 (83.3%)、160 (40) 群 9/12 例 (75.0%)、200 (40) 群 24/24 例 (100%)、240 (40) 群 21/24 例 (87.5%)、200 (60) 群 17/24 例 (70.8%)、240 (60) 群 13/24 例 (54.2%) 及び 320 (60) 群 21/27 例 (77.8%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 10/25 例 (40.0%)、8/12 例 (66.7%)、7/12 例 (58.3%)、19/24 例 (79.2%)、12/24 (50.0%)、15/24 例 (62.5%)、9/24 例 (38.0%) 及び 14/27 例 (51.9%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

CS07/07A 試験における有害事象

SOC PT	例数 (%)							
	120 (20) 群 25 例		120 (40) 群 12 例		160 (40) 群 12 例		200 (40) 群 24 例	
	全 Grade	Grade3 以上						
全有害事象	19 (76.0%)	2 (8.0%)	10 (83.3%)	4 (33.3%)	9 (75.0%)	2 (16.7%)	24 (100%)	5 (20.8%)
耳および迷路障害								
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	3 (12.5%)	0
胃腸障害								
下痢	1 (4.0%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	4 (16.7%)	0
悪心	0	0	2 (16.7%)	0	1 (8.3%)	0	3 (12.5%)	0
全身障害および投与局所様態								
疲労	0	0	0	0	0	0	5 (20.8%)	0
注射部位紅斑	0	0	1 (8.3%)	0	1 (8.3%)	0	4 (16.7%)	0
注射部位疼痛	1 (4.0%)	0	2 (16.7%)	0	1 (8.3%)	0	2 (8.3%)	0
発熱	3 (12.0%)	0	0	0	2 (16.7%)	0	3 (12.5%)	1 (4.2%)
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	1 (4.0%)	0	3 (25.0%)	0	0	0	4 (16.7%)	0
尿路感染	3 (12.0%)	0	0	0	1 (8.3%)	0	5 (20.8%)	0
臨床検査								
ALT 増加	4 (16.0%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	0
AST 増加	3 (12.0%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	0
γ-GTP 増加	3 (12.0%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	0	0
血中 ALP 増加	4 (16.0%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	2 (8.3%)	0
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	2 (8.0%)	0	0	0	3 (25.0%)	0	2 (8.3%)	0
背部痛	2 (8.0%)	2 (8.0%)	1 (8.3%)	0	0	0	5 (20.8%)	0
筋骨格痛	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	0

SOC PT	例数 (%)							
	120 (20) 群 25 例		120 (40) 群 12 例		160 (40) 群 12 例		200 (40) 群 24 例	
	全 Grade	Grade3 以上						
神経系障害								
浮動性めまい	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	3 (12.5%)	0
頭痛	1 (4.0%)	0	2 (16.7%)	0	0	0	4 (16.7%)	0
精神障害								
不眠症	3 (12.0%)	0	0	0	1 (8.3%)	0	4 (16.7%)	0
腎および尿路障害								
血尿	0	0	0	0	2 (16.7%)	0	1 (4.2%)	0
夜間頻尿	0	0	1 (8.3%)	0	0	0	3 (12.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	2 (8.0%)	0	2 (16.7%)	0	0	0	1 (4.2%)	0
皮膚および皮下組織障害								
多汗症	6 (24.0%)	0	2 (16.7%)	0	1 (8.3%)	0	5 (20.8%)	1 (4.2%)
血管障害								
ほてり	3 (12.0%)	0	1 (8.3%)	0	3 (25.0%)	0	12 (50.0%)	0

120 (20) 群 : 120mg (20mg/mL)、120 (40) 群 : 120mg (40mg/mL)、160 (40) 群 : 160mg (40mg/mL)、
200 (40) 群 : 200mg (40mg/mL)

CS07/07A 試験における有害事象 (続き)

SOC PT	例数 (%)							
	240 (40) 群 24 例		200 (60) 群 24 例		240 (60) 群 24 例		320 (60) 群 27 例	
	全 Grade	Grade3 以上						
全有害事象	21 (87.5%)	4 (16.7%)	17 (70.8%)	6 (25.0%)	13 (54.2%)	1 (4.2%)	21 (77.8%)	4 (14.8%)
耳および迷路障害								
回転性めまい	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害								
下痢	1 (4.2%)	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (3.7%)	0
悪心	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態								
疲労	0	0	2 (8.3%)	0	0	0	1 (3.7%)	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0
注射部位疼痛	2 (8.3%)	0	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0	0	0	0
発熱	2 (8.3%)	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (3.7%)	0
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	2 (8.3%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0
尿路感染	3 (12.5%)	0	2 (8.3%)	0	3 (12.5%)	0	2 (7.4%)	0
臨床検査								
ALT 増加	0	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0
AST 増加	0	0	0	0	0	0	0	0
γ-GTP 増加	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	2 (7.4%)	0
血中 ALP 増加	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (3.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	1 (4.2%)	0	2 (8.3%)	0	1 (4.2%)	0	2 (7.4%)	0
背部痛	3 (12.5%)	0	3 (12.5%)	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0	1 (3.7%)	1 (3.7%)

SOC PT	例数 (%)							
	240 (40) 群 24 例		200 (60) 群 24 例		240 (60) 群 24 例		320 (60) 群 27 例	
	全 Grade	Grade3 以上						
筋骨格痛	1 (4.2%)	0	3 (12.5%)	0	1 (4.2%)	0	1 (3.7%)	0
神経系障害								
浮動性めまい	0	0	0	0	3 (12.5%)	0	0	0
頭痛	3 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害								
不眠症	0	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	0	0	0
腎および尿路障害								
血尿	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	0	0	2 (8.3%)	0	2 (8.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害								
多汗症	5 (20.8%)	0	5 (20.8%)	0	2 (8.3%)	0	3 (11.1%)	0
血管障害								
ほてり	9 (37.5%)	0	6 (25.0%)	0	4 (16.7%)	0	12 (44.4%)	0

240 (40) 群 : 240mg (40mg/mL)、200 (60) 群 : 200mg (60mg/mL)、240 (60) 群 : 240mg (60mg/mL)、320 (60) 群 : 320mg (60mg/mL)

重篤な有害事象は、120 (20) 群 8/25 例 (32.0%)、120 (40) 群 4/12 例 (33.3%)、160 (40) 群 3/12 例 (25.0%)、200 (40) 群 7/24 例 (29.2%)、240 (40) 群 5/24 例 (20.8%)、200 (60) 群 8/24 例 (33.3%)、240 (60) 群 3/24 例 (12.5%) 及び 320 (60) 群 9/27 例 (33.3%) に認められた。120 (20) 群の内訳は、転移性新生物 2 例 (8.0%)、心不全、単径ヘルニア、発熱、疾患進行、肺炎、敗血症、尿路感染、背部痛、骨関節炎、椎間板突出、気管支癌、脊髄圧迫、慢性閉塞性肺疾患、呼吸困難、喀血及び深部静脈血栓症各 1 例 (4.0%) であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。120 (40) 群の内訳は、浮腫、疾患進行、基底細胞癌、転移性前立腺癌、前立腺癌、反射消失、脳梗塞、脊髄圧迫及び尿閉各 1 例 (8.3%) であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。160 (40) 群の内訳は、発熱、丹毒、感染、敗血症、関節痛、膀胱癌、腹部新生物、転移、膀胱移行上皮癌第 3 期、自殺既遂、うつ病及び血栓症各 1 例 (8.3%) であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。200 (40) 群の内訳は、心不全、回転性めまい、マロリー・ワイス症候群、発熱、気管支炎、壊疽、尿路感染、硬膜下血腫、てんかん、血尿及び断端修正各 1 例 (4.2%) であった。このうち発熱は、本薬との因果関係が否定されなかった。240 (40) 群の内訳は、急性心筋梗塞、嘔吐、胆石症、骨転移、血尿、誤嚥及び高血圧各 1 例 (4.2%) であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。200 (60) 群の内訳は、低色素性貧血、不安定狭心症、心筋梗塞、単径ヘルニア、機械的イレウス、胸痛、疾患進行、急性胆嚢炎、背部痛、骨壊死、結腸癌、肝転移、肺転移、転移部痛、新生物進行、パーキンソン病、自殺既遂、水腎症及び急性腎不全各 1 例 (4.2%) であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。240 (60) 群の内訳は、狭心症、上腕骨骨折、挫傷及び転移部痛各 1 例 (4.2%) であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。320 (60) 群の内訳は、心不全、心筋梗塞、心筋虚血、胃炎、単径ヘルニア、無力症、中毒性肝炎、好中球減少性敗血症、腐食性損傷、 γ -GTP 増加、喉頭癌及び虚血性脳卒中各 1 例 (3.7%) であった。このうち中毒性肝炎、好中球減少性敗血症及び γ -GTP 増加は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 120 (20) 群 5/25 例 (20.0%)、120 (40) 群 1/12 例 (8.3%)、160 (40) 群 3/12 例 (25.0%)、240 (40) 群 1/24 例 (4.2%)、200 (60) 群 3/24 例 (12.5%) 及び 320 (60) 群 3/27 例 (11.1%) に認められた。120 (20) 群の内訳は、注射部位硬結、

発熱、肺炎、ALT 増加、気管支癌、転移性新生物及び喀血各 1 例 (4.0%) であった。このうち注射部位硬結、発熱及び ALT 増加は、本薬との因果関係が否定されなかった。120 (40) 群は疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。160 (40) 群の内訳は、注射部位反応、無嗅覚及びうつ病各 1 例 (8.3%) であった。このうち注射部位反応は、本薬との因果関係が否定されなかった。240 (40) 群は誤嚥であり、本薬との因果関係は否定された。200 (60) 群の内訳は、機械的イレウス、疾患進行及び急性腎不全各 1 例 (4.2%) であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。320 (60) 群の内訳は、好中球減少性敗血症、背部痛及び喉頭癌各 1 例 (3.7%) であった。このうち好中球減少性敗血症は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(7) 海外第Ⅱ相試験 (CS12/12A 試験)

有害事象は、80mg 群 44/60 例 (73.3%)、120mg 群 51/65 例 (78.5%) 及び 160mg 群 108/135 例 (80.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 31/60 例 (51.7%)、29/65 例 (44.6%) 及び 56/135 例 (41.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象は下表のとおりである。

CS12/12A 試験における有害事象

SOC PT	例数 (%)					
	80mg 群 60 例		120mg 群 65 例		160mg 群 135 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	44 (73.3%)	12 (20.0%)	51 (78.5%)	15 (23.1%)	108 (80.0%)	31 (23.0%)
血液およびリンパ系障害						
貧血	1 (1.7%)	0	3 (4.6%)	0	7 (5.2%)	1 (0.7%)
心臓障害						
狭心症	3 (5.0%)	1 (1.7%)	1 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0
第一度房室ブロック	3 (5.0%)	0	1 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0
胃腸障害						
便秘	4 (6.7%)	0	0	0	8 (5.9%)	0
下痢	1 (1.7%)	0	6 (9.2%)	0	11 (8.1%)	0
悪心	1 (1.7%)	0	2 (3.1%)	0	9 (6.7%)	0
全身障害および投与局所様態						
疲労	5 (8.3%)	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)	11 (8.1%)	0
注射部位紅斑	1 (1.7%)	0	1 (1.5%)	0	12 (8.9%)	0
注射部位疼痛	3 (5.0%)	0	9 (13.8%)	0	21 (15.6%)	1 (0.7%)
末梢性浮腫	2 (3.3%)	0	2 (3.1%)	0	7 (5.2%)	2 (1.5%)
発熱	5 (8.3%)	0	1 (1.5%)	0	11 (8.1%)	0
注射部位腫脹	0	0	3 (4.6%)	0	8 (5.9%)	0
注射部位結節	1 (1.7%)	0	2 (3.1%)	0	11 (8.1%)	0
感染症および寄生虫症						
気管支炎	3 (5.0%)	0	1 (1.5%)	0	9 (6.7%)	1 (0.7%)
インフルエンザ	3 (5.0%)	0	7 (10.8%)	0	14 (10.4%)	0
鼻咽頭痛	3 (5.0%)	0	2 (3.1%)	0	8 (5.9%)	0
肺炎	2 (3.3%)	0	3 (4.6%)	1 (1.5%)	9 (6.7%)	2 (1.5%)
尿路感染	5 (8.3%)	0	5 (7.7%)	0	9 (6.7%)	0
臨床検査						
ALT 増加	3 (5.0%)	1 (1.7%)	2 (3.1%)	0	7 (5.2%)	0
γ-GTP 増加	3 (5.0%)	1 (1.7%)	0	0	6 (4.4%)	0
前立腺特異性抗原増加	5 (8.3%)	0	8 (12.3%)	1 (1.5%)	17 (12.6%)	1 (0.7%)
体重減少	1 (1.7%)	0	5 (7.7%)	0	14 (10.4%)	0
体重増加	6 (10.0%)	0	7 (10.8%)	0	11 (8.1%)	0
血中 ALP 増加	3 (5.0%)	0	1 (1.5%)	0	9 (6.7%)	2 (1.5%)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	3 (5.0%)	0	6 (9.2%)	1 (1.5%)	15 (11.1%)	0

SOC	例数 (%)					
	80mg 群 60 例		120mg 群 65 例		160mg 群 135 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
PT						
背部痛	7 (11.7%)	2 (3.3%)	7 (10.8%)	2 (3.1%)	13 (9.6%)	1 (0.7%)
筋力低下	3 (5.0%)	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)	0	0
筋骨格痛	4 (6.7%)	0	0	0	4 (3.0%)	0
四肢痛	4 (6.7%)	0	4 (6.2%)	1 (1.5%)	6 (4.4%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)						
骨転移	2 (3.3%)	0	4 (6.2%)	1 (1.5%)	8 (5.9%)	0
神経系障害						
浮動性めまい	2 (3.3%)	0	4 (6.2%)	0	5 (3.7%)	0
精神障害						
うつ病	3 (5.0%)	1 (1.7%)	0	0	3 (2.2%)	0
不眠症	2 (3.3%)	0	3 (4.6%)	0	8 (5.9%)	0
腎および尿路障害						
血尿	2 (3.3%)	0	0	0	7 (5.2%)	0
生殖系および乳房障害						
女性化乳房	3 (5.0%)	0	0	0	2 (1.5%)	0
勃起不全	3 (5.0%)	1 (1.7%)	1 (1.5%)	0	3 (2.2%)	1 (0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	3 (5.0%)	0	2 (3.1%)	0	8 (5.9%)	0
血管障害						
高血圧	2 (3.3%)	0	2 (3.1%)	0	8 (5.9%)	0
ほてり	25 (41.7%)	0	18 (27.7%)	1 (1.5%)	24 (17.8%)	0

80mg 群：初回用量 200mg 又は 240mg、維持用量 80mg (維持用量変更前まで)

120mg 群：初回用量 200mg 又は 240mg、維持用量 120mg (維持用量変更前まで)

160mg 群：初回用量 200mg 又は 240mg、維持用量 160mg (80mg 群及び 120mg 群から維持用量 160mg へ変更された 73 例を含む)

重篤な有害事象は、80mg 群 15/60 例 (25%)、120mg 群 20/65 例 (31%) 及び 160mg 群 37/135 例 (27%) に認められた。80mg 群の内訳は、狭心症、背部痛及び水腎症各 2 例 (3%)、心房細動、心不全、心肺不全、心筋梗塞、心室性頻脈、房室ブロック、上室性頻脈、胃腸出血、単径ヘルニア、疾患進行、敗血症、尿路感染、大腿骨頸部骨折、脊椎圧迫骨折、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加、 γ -GTP 増加、肝転移、結腸の良性新生物、眼の上皮内癌、肺の悪性新生物、脳血管発作、神経痛、ポリオ後症候群、うつ病、尿閉、尿道閉塞、膀胱タンポナーデ、血尿及び慢性閉塞性肺疾患各 1 例 (2%) であった。このうち、うつ病は本薬との因果関係が否定されなかった。120mg 群の内訳は、肺炎、骨転移及び脳血管発作各 2 例 (3%)、貧血、心房細動、心不全、心筋梗塞、不安定狭心症、完全房室ブロック、冠動脈狭窄、頻脈性不整脈、イレウス、下痢、疾患進行、気管支肺炎、ウイルス性胃腸炎、血中カリウム増加、悪液質、脱水、関節痛、単径部痛、椎間板圧迫、筋力低下、四肢痛、聴神経腫、癌性リンパ管症、虚血性脳卒中、不全対麻痺、脊髄圧迫、自殺企図、尿閉、膀胱頸部閉塞、尿道閉塞及び高血圧各 1 例 (2%) であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。160mg 群の内訳は、骨転移及び脳血管発作各 4 例 (3%)、肺炎 3 例 (2%)、貧血、急性心筋梗塞、心室性頻脈、背部痛、前立腺癌、一過性脳虚血発作、尿閉、無尿及び肺塞栓症各 2 例 (1%)、心肺不全、急性心不全、角膜欠損、角膜炎、潰瘍性角膜炎、イレウス、腹膜炎、亜イレウス、疾患進行、末梢性浮腫、肝硬変、胆汁うっ滞性黄疸、穿孔性虫垂炎、気管支炎、胃腸炎、大腿骨頸部骨折、脊椎圧迫骨折、血管造影、悪液質、コントロール不良の糖尿病、肝転移、脳新生物、結腸癌、結腸直腸癌、喉頭癌、肺新生物、リンパ節転移、陰茎転移、転移、転移性新生物、痔瘻、腎細胞癌第 1 期、失語症、脳循環不全、脳梗塞、単麻痺、不全対麻痺、坐骨神経痛、錯乱状態、膀胱頸部閉塞、尿道閉塞、膀胱結石、腎不

全、尿管閉塞、喀血、皮膚潰瘍、高血圧、大腿動脈閉塞及びリンパ浮腫各1例 (<1%)であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、80mg群 9/60例 (15%)、120mg群 11/65例 (17%)及び160mg群 34/135例 (25%)に認められた。80mg群の内訳は、心肺不全、疾患進行、敗血症、ALT増加、 γ -GTP増加、AST増加、血中ALP増加、骨転移、肺の悪性新生物、肝転移、脳血管発作及び慢性閉塞性肺疾患各1例 (2%)であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。120mg群の内訳は、脳血管発作2例 (3%)、心不全、心筋梗塞、イレウス、疾患進行、気管支肺炎、前立腺特異性抗原増加、悪液質、骨転移及び浮動性めまい各1例 (2%)であった。このうち、浮動性めまいは本薬との因果関係が否定されなかった。160mg群の内訳は、骨転移、前立腺癌及び脳血管発作各3例 (2%)、急性心筋梗塞及び疾患進行各2例 (1%)、心肺不全、急性心不全、悪寒、疲労、インフルエンザ様疾患、注射部位炎症、注射部位疼痛、発熱、肝硬変、肺炎、ALT増加、 γ -GTP増加、悪液質、背部痛、筋萎縮、喉頭癌、転移、脳循環不全、脳梗塞、喀血及び肺塞栓症各1例 (<1%)であった。このうち、悪寒、疲労、インフルエンザ様疾患、注射部位炎症、注射部位疼痛、発熱、ALT増加、 γ -GTP増加及び筋萎縮は本薬との因果関係が否定されなかった。

(8) 海外第II相試験 (CS14/14A 試験)

有害事象は、200/60群 57/63例 (90.5%)、200/80群 52/64例 (81.3%)及び200/160群 29/32例 (90.6%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ46/63例 (73.0%)、40/64例 (62.5%)及び19/32例 (59.4%)に認められた。いずれかの群で発現率が5%以上の有害事象は下表のとおりである。

CS14/14A 試験における有害事象

SOC PT	例数 (%)					
	200/60群 63例		200/80群 64例		200/160群 32例	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
全有害事象	57 (90.5%)	15 (23.8%)	52 (81.3%)	12 (18.8%)	29 (90.6%)	8 (25.0%)
血液およびリンパ系障害						
貧血	5 (7.9%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	0	2 (6.3%)	0
心臓障害						
冠動脈疾患	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (6.3%)	1 (3.1%)
心筋虚血	0	0	0	0	2 (6.3%)	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	2 (6.3%)	0
眼障害						
白内障	0	0	3 (4.7%)	0	3 (9.4%)	0
胃腸障害						
便秘	6 (9.5%)	1 (1.6%)	7 (10.9%)	0	0	0
下痢	4 (6.3%)	0	3 (4.7%)	0	3 (9.4%)	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	2 (6.3%)	2 (6.3%)
悪心	4 (6.3%)	1 (1.6%)	3 (4.7%)	1 (1.6%)	3 (9.4%)	0
全身障害および投与局所様態						
無力症	2 (3.2%)	0	5 (7.8%)	2 (3.1%)	1 (3.1%)	0
悪寒	1 (1.6%)	0	4 (6.3%)	0	3 (9.4%)	0
疲労	13 (20.6%)	1 (1.6%)	16 (25.0%)	0	4 (12.5%)	0
注射部位紅斑	3 (4.8%)	1 (1.6%)	4 (6.3%)	0	5 (15.6%)	0
注射部位硬結	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	0	2 (6.3%)	0
注射部位腫瘤	0	0	0	0	3 (9.4%)	0
注射部位疼痛	7 (11.1%)	1 (1.6%)	7 (10.9%)	0	6 (18.8%)	1 (3.1%)
発熱	0	0	3 (4.7%)	0	2 (6.3%)	0
注射部位結節	4 (6.3%)	0	2 (3.1%)	0	8 (25.0%)	1 (3.1%)
感染症および寄生虫症						

SOC PT	例数 (%)					
	200/60 群 63 例		200/80 群 64 例		200/160 群 32 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
注射部位膿瘍	0	0	0	0	2 (6.3%)	0
鼻咽頭炎	7 (11.1%)	0	9 (14.1%)	0	4 (12.5%)	0
肺炎	2 (3.2%)	2 (3.2%)	2 (3.1%)	1 (1.6%)	2 (6.3%)	1 (3.1%)
上気道感染	3 (4.8%)	0	8 (12.5%)	0	3 (9.4%)	0
傷害、中毒および処置合併症						
転倒・転落	2 (3.2%)	0	0	0	2 (6.3%)	0
挫傷	1 (1.6%)	0	0	0	2 (6.3%)	0
臨床検査						
γ-GTP 増加	1 (1.6%)	0	4 (6.3%)	0	1 (3.1%)	0
前立腺特異性抗原増加	3 (4.8%)	1 (1.6%)	0	0	4 (12.5%)	0
体重減少	3 (4.8%)	0	2 (3.1%)	0	2 (6.3%)	0
体重増加	5 (7.9%)	0	8 (12.5%)	0	1 (3.1%)	0
代謝および栄養障害						
食欲不振	2 (3.2%)	0	0	0	3 (9.4%)	0
糖尿病	0	0	0	0	2 (6.3%)	0
高カリウム血症	1 (1.6%)	0	0	0	2 (6.3%)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	6 (9.5%)	1 (1.6%)	5 (7.8%)	0	1 (3.1%)	0
背部痛	2 (3.2%)	0	9 (14.1%)	1 (1.6%)	0	0
筋痙縮	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	2 (6.3%)	0
筋骨格痛	2 (3.2%)	0	3 (4.7%)	0	2 (6.3%)	0
骨関節炎	0	0	2 (3.1%)	1 (1.6%)	2 (6.3%)	0
神経系障害						
浮動性めまい	8 (12.7%)	1 (1.6%)	6 (9.4%)	0	4 (12.5%)	0
坐骨神経痛	0	0	2 (3.1%)	0	2 (6.3%)	0
精神障害						
錯乱状態	0	0	0	0	2 (6.3%)	0
不眠症	3 (4.8%)	0	5 (7.8%)	0	1 (3.1%)	0
腎および尿路障害						
排尿困難	3 (4.8%)	0	3 (4.7%)	0	2 (6.3%)	0
尿意切迫	1 (1.6%)	0	4 (6.3%)	0	2 (6.3%)	0
夜間頻尿	1 (1.6%)	0	8 (12.5%)	1 (1.6%)	1 (3.1%)	0
頻尿	5 (7.9%)	0	2 (3.1%)	0	2 (6.3%)	0
生殖系および乳房障害						
良性前立腺肥大症	1 (1.6%)	0	0	0	2 (6.3%)	0
女性化乳房	3 (4.8%)	0	4 (6.3%)	0	1 (3.1%)	0
勃起不全	2 (3.2%)	0	6 (9.4%)	1 (1.6%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	4 (6.3%)	0	1 (1.6%)	0	3 (9.4%)	0
呼吸困難	5 (7.9%)	0	2 (3.1%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
日光性角化症	0	0	1 (1.6%)	0	3 (9.4%)	0
発疹	4 (6.3%)	0	3 (4.7%)	0	6 (18.8%)	0
血管障害						
高血圧	4 (6.3%)	0	6 (9.4%)	0	2 (6.3%)	0
低血圧	1 (1.6%)	0	2 (3.1%)	0	2 (6.3%)	0
ほてり	26 (41.3%)	0	31 (48.4%)	0	0	0

200/60 群：初回用量 200mg (40mg/mL)、維持用量 60mg (20mg/mL) (維持用量変更前まで)

200/80 群：初回用量 200mg (40mg/mL)、維持用量 80mg (20mg/mL) (維持用量変更前まで)

200/160 群：200/60 群及び 200/80 群のうち、維持用量を 160mg (40mg/mL) に変更した投与群

重篤な有害事象は、200/60 群 17/63 例 (27%)、200/80 群 8/64 例 (13%) 及び 200/160 群 8/32 例 (25%) に認められた。200/60 群の内訳は、肺炎及び深部静脈血栓症各 2 例 (3%)、心筋梗塞、急性冠動脈症候群、うっ血性心不全、便秘、憩室、注射部位蕁麻疹、ウイルス性胃腸炎、精巣炎、偽膜性大腸炎、気道感染、骨盤骨折、関節痛、肉腫、頸動脈閉塞、大発作痙攣、一過性脳虚血発作、慢性閉塞性肺疾患及び肺塞栓症各 1 例 (2%) であった。このうち注射部位蕁麻疹は、本薬との因果関係が否定されなかった。200/80 群の内訳は、冠動脈疾患、心筋梗塞、急性心筋梗塞、回転性めまい、閉塞性単径ヘルニア、悪心、無力症、胆石症、肺炎、腰部脊柱管狭窄症、骨関節炎、骨壊死、前立腺癌、尿閉、慢性閉塞性肺疾患及び多汗症各 1 例 (2%) であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。200/160 群の内訳は、裂孔ヘルニア及び肺炎各 2 例 (6%)、冠動脈疾患、全身健康状態低下、虫垂膿瘍、穿孔性虫垂炎、筋力低下、慢性閉塞性肺疾患及び大動脈瘤各 1 例 (3%) であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、200/60 群 8/63 例 (13%)、200/80 群 2/64 例 (3%) 及び 200/160 群 13/32 例 (41%) に認められた。200/60 群の内訳は、心筋梗塞、無力症、注射部位結節、注射部位蕁麻疹、ウイルス性胃腸炎、前立腺特異性抗原増加、ALT 増加及び深部静脈血栓症各 1 例 (2%) であった。このうち、ALT 増加、注射部位蕁麻疹は、本薬との因果関係が否定されなかった。200/80 群の内訳は、心筋梗塞及び急性心筋梗塞各 1 例 (2%) であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。200/160 群の内訳は、前立腺特異性抗原増加 4 例 (13%)、無力症、注射部位結節、疾患進行、注射部位硬結、注射部位壊死、注射部位疼痛、筋力低下、パーキンソン病、慢性閉塞性肺疾患及び低血圧各 1 例 (3%) であった。このうち、注射部位壊死、注射部位硬結、注射部位結節及び注射部位疼痛及び前立腺特異性抗原増加は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(9) 海外第Ⅲ相試験 (CS21 試験)

有害事象は、本薬 240/160 群 167/202 例 (82.7%)、240/80 群 163/207 例 (78.7%) 及びリユープロレリン群 156/201 例 (77.6%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 120/202 例 (59.4%)、118/207 例 (57.0%) 及び 84/201 例 (41.8%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象は下表のとおりである。

CS21 試験における有害事象

SOC PT	例数 (%)					
	240/160 群 202 例		240/80 群 207 例		リユープロレリン群 201 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	167 (82.7%)	39 (19.3%)	163 (78.7%)	36 (17.4%)	156 (77.6%)	32 (15.9%)
胃腸障害						
便秘	6 (3.0%)	0	11 (5.3%)	0	10 (5.0%)	0
悪心	11 (5.4%)	0	9 (4.3%)	0	8 (4.0%)	0
全身障害および投与局所様態						
悪寒	7 (3.5%)	1 (0.5%)	11 (5.3%)	1 (0.5%)	0	0
疲労	13 (6.4%)	0	7 (3.4%)	0	13 (6.5%)	0
注射部位紅斑	48 (23.8%)	2 (1.0%)	36 (17.4%)	2 (1.0%)	0	0
注射部位硬結	11 (5.4%)	0	8 (3.9%)	1 (0.5%)	0	0
注射部位疼痛	66 (32.7%)	3 (1.5%)	60 (29.0%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0
注射部位腫脹	14 (6.9%)	1 (0.5%)	13 (6.3%)	0	0	0
注射部位結節	13 (6.4%)	0	6 (2.9%)	0	0	0
感染症および寄生虫症						
尿路感染	3 (1.5%)	0	10 (4.8%)	0	18 (9.0%)	1 (0.5%)
臨床検査						

SOC PT	例数 (%)					
	240/160 群 202 例		240/80 群 207 例		リユープロレリン群 201 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
ALT 増加	17 (8.4%)	2 (1.0%)	20 (9.7%)	0	11 (5.5%)	0
AST 増加	10 (5.0%)	0	11 (5.3%)	0	6 (3.0%)	0
体重増加	22 (10.9%)	1 (0.5%)	18 (8.7%)	0	24 (11.9%)	0
代謝および栄養障害						
高コレステロール血症	12 (5.9%)	1 (0.5%)	7 (3.4%)	0	5 (2.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	6 (3.0%)	0	11 (5.3%)	0	18 (9.0%)	1 (0.5%)
背部痛	12 (5.9%)	0	12 (5.8%)	0	17 (8.5%)	1 (0.5%)
血管障害						
高血圧	14 (6.9%)	0	12 (5.8%)	1 (0.5%)	8 (4.0%)	1 (0.5%)
ほてり	52 (25.7%)	1 (0.5%)	53 (25.6%)	4 (1.9%)	43 (21.4%)	1 (0.5%)

240/160 群: 初回用量 240mg (40mg/mL)、維持用量 160mg (40mg/mL)、240/80 群: 初回用量 240mg (40mg/mL)、維持用量 80mg (20mg/mL)、リユープロレリン群: リユープロレリン酢酸塩 7.5mg

重篤な有害事象は、本薬 240/160 群 24/202 例 (11.9%)、240/80 群 21/207 例 (10.1%) 及びリユープロレリン群 28/201 例 (13.9%) に認められた。240/160 群の内訳は、貧血、血尿及び尿閉各 2 例 (1.0%)、鉄欠乏性貧血、急性心筋梗塞、不安定狭心症、徐脈、心不全、心肺不全、急性冠動脈症候群、出血性胃潰瘍、単径ヘルニア、非心臓性胸痛、気管支肺炎、大葉性肺炎、肺炎、処置後蜂巣炎、過量投与、糖尿病、分類不能なハイグレードの悪性リンパ腫、悪性黒色腫、転移性前立腺癌、扁平上皮癌、前立腺癌、脳梗塞、脳血管発作、運動過多、失神、膀胱閉塞、膀胱結石、水腎症、急性腎不全、慢性腎不全、前立腺腫大、慢性閉塞性肺疾患及び起立性低血圧各 1 例 (0.5%) であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。240/80 群の内訳は、心停止及び尿管結石各 2 例 (1.0%)、冠動脈疾患、心筋梗塞、胃出血、胃炎、単径ヘルニア、閉塞性単径ヘルニア、急性胆嚢炎、気管支肺炎、耳感染、胃腸炎、圧迫骨折、脱水、病的骨折、骨転移、前立腺癌、脳血管不全、膀胱結石、血尿、尿道閉塞、呼吸不全、高血圧及び低血圧各 1 例 (0.5%) であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。リユープロレリン群の内訳は、貧血 3 例 (1.5%)、心筋梗塞、尿閉及び深部静脈血栓症各 2 例 (1.0%)、急性心筋梗塞、不安定狭心症、心不全、うっ血性心不全、心血管障害、冠動脈疾患、心筋虚血、心筋心膜炎、心肺不全、急性冠動脈症候群、心障害、白内障、出血性十二指腸潰瘍、胃腸出血、急性膵炎、腹膜炎、大腸閉塞、発熱、肝不全、肝腫大、肺炎、大腿骨頸部骨折、股関節部骨折、脊椎圧迫骨折、血中クレアチニン増加、心筋虚血の心電図所見、糖尿病、脊柱管狭窄症、胆嚢癌、形成性胃組織炎、肝転移、肺転移、胸膜悪性中皮腫、前立腺癌、破裂性脳動脈瘤、尿管結石、水腎症、腎不全、急性腎不全、尿道狭窄、前立腺腫大、喘息、起坐呼吸及び起立性低血圧各 1 例 (0.5%) であった。このうち、前立腺腫大は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 240/160 群 19/202 例 (9.4%)、240/80 群 15/207 例 (7.2%) 及びリユープロレリン群 12/201 例 (6.0%) に認められた。240/160 群の内訳は、前立腺癌 2 例 (1.0%)、急性心筋梗塞、不安定狭心症、心肺不全、悪寒、注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位反応、疾患進行、気管支肺炎、前立腺特異性抗原増加、分類不能なハイグレードの悪性リンパ腫、転移性前立腺癌、扁平上皮癌、脳血管発作、うつ病、前立腺腫大及びほてり各 1 例 (0.5%) であった。このうち注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位反応、前立腺特異性抗原増加、うつ病及びほてりは、本薬との因果関係が否定されなかった。240/80 群の内訳は、心停止、注射部位疼痛及び前立腺癌各 2 例 (1.0%)、心筋梗塞、胃出血、過敏症、気管支肺炎、肝酵素上昇、骨関節炎、骨転移、精神状態変化及びアルコール離脱症候群各 1 例 (0.5%) であった。このうち注射部位疼痛、過敏症、肝酵素上昇及

び前立腺癌は、本薬との因果関係が否定されなかった。リュープロレリン群の内訳は、前立腺癌 2 例 (1.0%)、急性心筋梗塞、心不全、心血管障害、心肺不全、心障害、腹膜炎、投薬過誤、胆嚢癌、破裂性脳動脈瘤及び急性腎不全各 1 例 (0.5%) であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。

(10) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CS15 試験)

有害事象は、240/240 (40) 3-6-9 群 121/150 例 (80.7%)、240/240 (60) 3-6-9 群 111/150 例 (74.0%) 及び 240/240 (60) 4-7-10 群 107/147 例 (72.8%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 95/150 例 (63.3%)、80/150 例 (53.3%) 及び 92/147 例 (62.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象は下表のとおりである。

SOC PT	例数 (%)					
	240/240 (40) 3-6-9 群 150 例		240/240 (60) 3-6-9 群 150 例		240 (40) /240 (60) 4-7-10 群 147 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	121 (80.7%)	33 (22.0%)	111 (74.0%)	28 (18.7%)	107 (72.8%)	21 (14.3%)
胃腸障害						
便秘	7 (4.7%)	1 (0.7%)	12 (8.0%)	2 (1.3%)	6 (4.1%)	0
全身障害および投与局所様態						
疲労	15 (10.0%)	1 (0.7%)	12 (8.0%)	1 (0.7%)	11 (7.5%)	0
注射部位紅斑	31 (20.7%)	0	15 (10.0%)	1 (0.7%)	17 (11.6%)	1 (0.7%)
注射部位硬結	7 (4.7%)	0	4 (2.7%)	1 (0.7%)	9 (6.1%)	1 (0.7%)
注射部位疼痛	45 (30.0%)	2 (1.3%)	31 (20.7%)	3 (2.0%)	31 (21.1%)	2 (1.4%)
発熱	13 (8.7%)	0	3 (2.0%)	0	7 (4.8%)	1 (0.7%)
注射部位腫脹	5 (3.3%)	0	13 (8.7%)	0	4 (2.7%)	1 (0.7%)
注射部位結節	10 (6.7%)	0	5 (3.3%)	0	11 (7.5%)	0
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	9 (6.0%)	0	11 (7.3%)	0	4 (2.7%)	0
尿路感染	10 (6.7%)	0	8 (5.3%)	0	8 (5.4%)	0
臨床検査						
ALT 増加	5 (3.3%)	0	6 (4.0%)	0	8 (5.4%)	0
体重増加	11 (7.3%)	0	9 (6.0%)	0	3 (2.0%)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	12 (8.0%)	0	6 (4.0%)	0	7 (4.8%)	1 (0.7%)
背部痛	7 (4.7%)	1 (0.7%)	8 (5.3%)	0	7 (4.8%)	0
神経系障害						
浮動性めまい	10 (6.7%)	0	12 (8.0%)	0	4 (2.7%)	0
精神障害						
不眠症	4 (2.7%)	0	11 (7.3%)	0	0	0
血管障害						
ほてり	57 (38.0%)	2 (1.3%)	51 (34.0%)	2 (1.3%)	53 (36.1%)	0

240/240 (40) 3-6-9 群：初回用量 240mg (40mg/mL)、維持用量 240mg (40mg/mL) を 1、3、6、9 カ月後投与、240/240 (60) 3-6-9 群：初回用量 240mg (40mg/mL)、維持用量 240mg (60mg/mL) を 1、3、6、9 カ月後投与、240/240 (60) 4-7-10 群：初回用量 240mg (40mg/mL)、維持用量 240mg (60mg/mL) を 1、4、7、10 カ月後投与

重篤な有害事象は、240/240 (40) 3-6-9 群 28/150 例 (18.7%)、240/240 (60) 3-6-9 群 25/150 例 (16.7%) 及び 240/240 (60) 4-7-10 群 19/147 例 (12.9%) に認められた。240/240 (40) 3-6-9 群の内訳は、尿閉 4 例 (2.7%)、急性心筋梗塞、心筋梗塞、前立腺特異性抗原増加、骨転移、急性腎不全及び深部静脈血栓症各 2 例 (1.3%)、心房細動、心不全、うっ血性心不

全、冠動脈狭窄、腹痛、急性腹症、兎径ヘルニア、閉塞性兎径ヘルニア、腸梗塞、食道狭窄、消化性潰瘍、疲労、注射部位血腫、発熱、肝不全、黄疸、菌血症、注射部位感染、大葉性肺炎、頭部損傷、股関節部骨折、低ナトリウム血症、関節炎、骨関節炎、急性骨髄性白血病、リンパ腫、転移部痛、転移性肝癌、転移性新生物、直腸新生物、脳梗塞、てんかん、不全片麻痺、失神、一過性脳虚血発作、虚血性脳卒中、レヴィ小体型認知症、錯乱状態、譫妄、尿失禁、前立腺閉塞、呼吸不全、高血圧及び動脈瘤破裂各 1 例 (0.7%) であった。このうち心房細動、注射部位血腫及び注射部位感染は、本薬との因果関係が否定されなかった。240/240 (60) 3-6-9 群の内訳は、冠動脈疾患、便秘、骨関節炎及び尿閉各 2 例 (1.3%)、心房細動、心肺停止、急性冠動脈症候群、副甲状腺機能低下症、眼出血、クローン病、膵嚢胞、疲労、胃腸炎、レジオネラ菌性肺炎、気道感染、転倒・転落、上腕骨骨折、処置による疼痛、脱水、骨転移、転移部痛、良性副甲状腺腫瘍、肺新生物、頸動脈狭窄、脳血管発作、てんかん、出血性卒中、失神寸前の状態、脊髄圧迫、血尿、水腎症、急性腎不全、尿道狭窄、急性呼吸不全、咳嗽、呼吸不全及び高血圧各 1 例 (0.7%) であった。このうち膵嚢胞は、本薬との因果関係が否定されなかった。240/240 (60) 4-7-10 群の内訳は、腹痛及び関節痛各 2 例 (1.4%)、貧血、完全房室ブロック、冠動脈疾患、心筋虚血、心室細動、便秘、吐血、イレウス、消化管運動低下、無力症、胸痛、発熱、感染、肺炎、敗血症、股関節部骨折、血圧上昇、腰部脊柱管狭窄症、骨関節炎、脊柱管狭窄症、脳梗塞、脳血管発作、不全片麻痺、片麻痺、失神、一過性脳虚血発作、慢性閉塞性肺疾患、労作性呼吸困難、肺塞栓症、起立性低血圧及び動脈障害各 1 例 (0.7%) であった。このうち腹痛、無力症、発熱、血圧上昇、関節痛及び失神は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、240/240 (40) 3-6-9 群 16/150 例 (10.7%)、240/240 (60) 3-6-9 群 10/150 例 (6.7%) 及び 240/240 (60) 4-7-10 群 7/147 例 (4.8%) に認められた。240/240 (40) 3-6-9 群の内訳は、心筋梗塞 2 例 (1.3%)、急性心筋梗塞、注射部位血腫、倦怠感、疾患進行、肝不全、前立腺特異性抗原増加、骨関節炎、肝転移、転移性新生物、直腸新生物、一過性脳虚血発作、虚血性脳卒中、呼吸不全及びほてり各 1 例 (0.7%) であった。このうち注射部位血腫、倦怠感及びほてりは、本薬との因果関係が否定されなかった。240/240 (60) 3-6-9 群の内訳は、心肺停止、冠動脈疾患、急性冠動脈症候群、便秘、疲労、注射部位疼痛、レジオネラ菌性肺炎、骨転移、リビドー減退及び急性腎不全各 1 例 (0.7%) であった。このうち注射部位疼痛及びリビドー減退は、本薬との因果関係が否定されなかった。240/240 (60) 4-7-10 群の内訳は、注射部位疼痛 2 例 (1.4%)、心室細動、疲労、注射部位硬結、脳血管発作及び浮動性めまい各 1 例 (0.7%) であった。このうち疲労、注射部位硬結、注射部位疼痛は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(11) 海外臨床薬理試験 (CS23 試験)

有害事象は、軽度肝機能低下患者群 1/8 例 (12.5%)、中等度肝機能低下患者群 1/8 例 (12.5%)、健康被験者 2/8 例 (25.0%) に認められた。本薬との因果関係が否定できない有害事象は、軽度肝機能低下患者群 1/8 例 (12.5%) 及び健康被験者 2/8 例 (25.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、健康被験者の頭痛 2 例 (25.0%) であり、いずれも Grade 2 以下であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(12) 海外臨床薬理試験 (CS08 試験)

有害事象は、0.864 μ g/kg 群 3/6 例 (50.0%)、1.73 μ g/kg 群 2/6 例 (33.3%)、3.70 μ g/kg 群 2/6 例 (33.3%)、9.87 μ g/kg 群 5/6 例 (83.3%)、24.7 μ g/kg 群 4/9 例 (44.4%)、49.4 μ g/kg 群 4/9 例 (44.4%) 及びプラセボ群 3/6 例 (50.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、1.73 μ g/kg 群 1/6 例 (16.7%)、3.70 μ g/kg 群 2/6 例 (33.3%)、9.87 μ g/kg 群 2/6 例 (33.3%)、49.4 μ g/kg 群 4/9 例 (44.4%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、0.864 μ g/kg 群では鼻炎 2 例 (33.3%)、9.87 μ g/kg 群では頭痛 2 例 (33.3%)、

24.7µg/kg 群では静脈穿刺部位炎症 3 例 (33.3%)、49.4µg/kg 群では頭痛 3 例 (33.3%) 及びプラセボ群では注射部位腫脹 2 例 (33.3%) であり、いずれの事象も Grade 2 以下であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(13) 海外第Ⅱ相試験 (CS02/02A 試験)

有害事象は、80/80/40 群 42/43 例 (97.7%)、40/40/40 群 41/46 例 (89.1%) 及び 80/0/20 群 35/40 例 (87.5%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 37/43 例 (86.0%)、34/46 例 (73.9%) 及び 27/40 例 (67.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象は下表のとおりである。

CS02/02A 試験における有害事象

SOC	例数 (%)					
	80/80/40 群 43 例		40/40/40 群 46 例		80/0/20 群 40 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
PT						
全有害事象	42 (97.7%)	9 (20.9%)	41 (89.1%)	16 (34.8%)	35 (87.5%)	3 (7.5%)
血液およびリンパ系障害						
貧血	2 (4.7%)	1 (2.3%)	4 (8.7%)	2 (4.3%)	2 (5.0%)	0
心臓障害						
狭心症	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1 (2.2%)	0	2 (5.0%)	1 (2.5%)
心房細動	0	0	3 (6.5%)	1 (2.2%)	2 (5.0%)	0
胃腸障害						
腹部膨満	0	0	3 (6.5%)	0	0	0
腹痛	1 (2.3%)	0	0	0	3 (7.5%)	0
便秘	5 (11.6%)	0	6 (13.0%)	1 (2.2%)	3 (7.5%)	0
下痢	9 (20.9%)	1 (2.3%)	3 (6.5%)	0	3 (7.5%)	0
消化不良	1 (2.3%)	0	3 (6.5%)	0	3 (7.5%)	0
単径ヘルニア	2 (4.7%)	0	1 (2.2%)	0	2 (5.0%)	0
悪心	4 (9.3%)	0	5 (10.9%)	0	1 (2.5%)	0
全身障害および投与局所様態						
疲労	2 (4.7%)	0	4 (8.7%)	1 (2.2%)	0	0
インフルエンザ様疾患	3 (7.0%)	0	2 (4.3%)	0	2 (5.0%)	0
倦怠感	3 (7.0%)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	4 (9.3%)	0	7 (15.2%)	1 (2.2%)	1 (2.5%)	0
発熱	3 (7.0%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
恥骨上痛	0	0	0	0	2 (5.0%)	0
感染症および寄生虫症						
下気道感染	6 (14.0%)	0	6 (13.0%)	1 (2.2%)	3 (7.5%)	0
鼻咽頭炎	8 (18.6%)	0	11 (23.9%)	0	6 (15.0%)	0
尿路感染	7 (16.3%)	0	4 (8.7%)	1 (2.2%)	4 (10.0%)	0
傷害、中毒および処置合併症						
転倒・転落	2 (4.7%)	0	5 (10.9%)	0	1 (2.5%)	0
損傷	3 (7.0%)	0	2 (4.3%)	0	3 (7.5%)	0
臨床検査						
ALT 増加	4 (9.3%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
AST 増加	3 (7.0%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
血中コレステロール増加	4 (9.3%)	0	5 (10.9%)	0	2 (5.0%)	0
血中クレアチニン増加	1 (2.3%)	0	4 (8.7%)	0	2 (5.0%)	0
血中尿素増加	1 (2.3%)	0	4 (8.7%)	0	2 (5.0%)	0

SOC PT	例数 (%)					
	80/80/40 群 43 例		40/40/40 群 46 例		80/0/20 群 40 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
心雑音	0	0	1 (2.2%)	0	2 (5.0%)	0
γ-GTP 増加	3 (7.0%)	0	4 (8.7%)	0	2 (5.0%)	0
ヘマトクリット減少	0	0	4 (8.7%)	0	1 (2.5%)	0
ヘモグロビン減少	1 (2.3%)	0	3 (6.5%)	0	1 (2.5%)	0
赤血球数減少	0	0	4 (8.7%)	0	1 (2.5%)	0
体重増加	0	0	0	0	2 (5.0%)	0
血中 ALP 増加	3 (7.0%)	0	2 (4.3%)	0	2 (5.0%)	0
代謝および栄養障害						
糖尿病	3 (7.0%)	1 (2.3%)	1 (2.2%)	0	0	0
痛風	1 (2.3%)	0	0	0	2 (5.0%)	0
食欲減退	2 (4.7%)	0	3 (6.5%)	0	1 (2.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	2 (4.7%)	0	5 (10.9%)	1 (2.2%)	3 (7.5%)	0
背部痛	6 (14.0%)	0	5 (10.9%)	1 (2.2%)	3 (7.5%)	1 (2.5%)
関節腫脹	2 (4.7%)	0	1 (2.2%)	0	4 (10.0%)	0
四肢痛	3 (7.0%)	0	2 (4.3%)	0	2 (5.0%)	0
神経系障害						
浮動性めまい	2 (4.7%)	0	4 (8.7%)	0	3 (7.5%)	0
頭痛	6 (14.0%)	0	2 (4.3%)	0	3 (7.5%)	0
嗜眠	2 (4.7%)	1 (2.3%)	3 (6.5%)	0	1 (2.5%)	0
精神障害						
錯乱状態	1 (2.3%)	0	4 (8.7%)	0	0	0
うつ病	1 (2.3%)	1 (2.3%)	3 (6.5%)	0	1 (2.5%)	0
不眠症	3 (7.0%)	0	3 (6.5%)	0	1 (2.5%)	0
腎および尿路障害						
排尿困難	3 (7.0%)	1 (2.3%)	2 (4.3%)	0	3 (7.5%)	0
夜間頻尿	4 (9.3%)	0	4 (8.7%)	0	1 (2.5%)	0
頻尿	2 (4.7%)	0	2 (4.3%)	0	2 (5.0%)	0
尿閉	1 (2.3%)	0	3 (6.5%)	0	1 (2.5%)	0
生殖系および乳房障害						
精巣萎縮	3 (7.0%)	0	2 (4.3%)	0	5 (12.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	4 (9.3%)	0	5 (10.9%)	0	3 (7.5%)	0
呼吸困難	4 (9.3%)	0	4 (8.7%)	2 (4.3%)	0	0
鼻漏	3 (7.0%)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	2 (5.0%)	0
皮膚および皮下組織障害						
湿疹	3 (7.0%)	0	0	0	0	0
多汗症	3 (7.0%)	1 (2.3%)	3 (6.5%)	0	1 (2.5%)	0
発疹	2 (4.7%)	0	4 (8.7%)	0	2 (5.0%)	0
皮膚反応	3 (7.0%)	0	0	0	0	0
血管障害						
潮紅	4 (9.3%)	0	6 (13.0%)	0	2 (5.0%)	0
高血圧	5 (11.6%)	0	4 (8.7%)	1 (2.2%)	4 (10.0%)	0
ほてり	24 (55.8%)	0	25 (54.3%)	1 (2.2%)	23 (57.5%)	0

80/80/40 群：初期投与量 Day0 に 80mg、Day3 に 80mg、維持用量 40mg、投与濃度は 20mg/mL

40/40/40 群：初期投与量 Day0 に 40mg、Day3 に 40mg、維持用量 40mg、投与濃度は 20mg/mL

80/0/20 群：初期投与量 Day0 に 80mg、Day3 は投与せず、維持用量 20mg

重篤な有害事象は、80/80/40 群 10/43 例 (23.3%)、40/40/40 群 14/46 例 (30.4%) 及び 80/0/20 群 10/40 例 (25.0%) に認められた。80/80/40 群の内訳は、脳血管発作 2 例 (4.7%)、貧血、狭心症、心不全、うっ血性心不全、心肺停止、心筋梗塞、腹部不快感、下痢、蜂巣炎、胃腸炎、術後心機能障害、大腿骨頸部骨折、不全片麻痺、アルコール乱用、錯乱状態、うつ病、尿閉、線維化性胞隔炎及び膀胱カテーテル留置各 1 例 (2.3%) であった。このうちうっ血性心不全及び心筋梗塞は、本薬との因果関係が否定されなかった。40/40/40 群の内訳は、呼吸困難 3 例 (6.5%)、貧血、不安定狭心症、心肺停止、心筋梗塞、便秘、嚥下障害、悪心、直腸出血、嘔吐、無力症、胸痛、カテーテル合併症、過敏症、気管支拡張症、憩室炎、大葉性肺炎、敗血症、尿路感染、硬膜下血腫、腰椎骨折、処置後出血、骨盤骨折、高カルシウム血症、筋力低下、肺の悪性新生物、転移性新生物、脳出血、大発作痙攣、嗜眠、失神寸前の状態、失神、パーキンソン病、錯乱状態、膀胱結石、尿流量減少、労作性呼吸困難、肺塞栓症及び回復期患者各 1 例 (2.2%) であった。このうち悪心及び過敏症は、本薬との因果関係が否定されなかった。80/0/20 群の内訳は、狭心症、心房細動、状態悪化、肝機能異常、大腿骨頸部骨折、関節痛、基底細胞癌、脳血管発作、うつ病、膀胱閉塞、排尿困難及び尿閉各 1 例 (2.5%) であった。このうち肝機能異常は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、80/80/40 群 2/43 例 (4.7%)、40/40/40 群 8/46 例 (17.4%) 及び 80/0/20 群 4/40 例 (10.0%) に認められた。80/80/40(20)群の内訳は、 γ -GTP 増加及び線維化性胞隔炎各 1 例 (2.3%) であった。このうち γ -GTP 増加は、本薬との因果関係が否定されなかった。40/40/40 群の内訳は、心房細動、過敏症、敗血症、尿路感染、硬膜下血腫、血中カルシウム増加、血中 ALP 増加及び呼吸困難各 1 例 (2.2%) であった。このうち過敏症、血中カルシウム増加及び血中 ALP 増加は、本薬との因果関係が否定されなかった。80/0/20 群の内訳は、狭心症、状態悪化、肝機能異常及び尿閉各 1 例 (2.5%) であった。このうち肝機能異常は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(14) 海外第Ⅱ相試験 (CS18 試験)

有害事象は、240/360 群 49/67 例 (73.1%) 及び 240/480 群 53/66 例 (80.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 38/67 例 (56.7%) 及び 40/66 例 (60.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象は下表のとおりである。

SOC PT	CS18 試験における有害事象			
	例数 (%)			
	240/360 群 67 例		240/480 群 66 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	49 (73.1%)	5 (7.5%)	53 (80.3%)	14 (21.2%)
全身障害および投与局所様態				
無力症	4 (6.0%)	0	3 (4.5%)	0
疲労	2 (3.0%)	0	4 (6.1%)	0
注射部位紅斑	4 (6.0%)	0	5 (7.6%)	0
注射部位疼痛	10 (14.9%)	2 (3.0%)	13 (19.7%)	4 (6.1%)
発熱	0	0	5 (7.6%)	0
臨床検査				
体重減少	4 (6.0%)	0	2 (3.0%)	0
体重増加	9 (13.4%)	0	5 (7.6%)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	4 (6.0%)	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)
生殖系および乳房障害				
女性化乳房	4 (6.0%)	0	2 (3.0%)	0

SOC PT	例数 (%)			
	240/360 群 67 例		240/480 群 66 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
精巣萎縮症	4 (6.0%)	0	4 (6.1%)	0
血管障害				
高血圧	6 (9.0%)	0	5 (7.6%)	0
ほてり	24 (35.8%)	0	21 (31.8%)	0

240/360 群: 初回用量 240mg (40mg/mL)、維持用量 360mg (60mg/mL)、240/480 群: 初回用量 240mg (40mg/mL)、維持用量 480mg (60mg/mL)

重篤な有害事象は、240/360 群 7/67 例 (10.4%) 及び 240/480 群 11/66 例 (16.7%) に認められた。240/360 群の内訳は、貧血、心房細動、心房粗動、心室性頻脈、胆管閉塞、胆嚢炎、多発性骨髄腫、失神及び深部静脈血栓症各 1 例 (1%) であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。240/480 群の内訳は、鉄欠乏性貧血、心房細動、心停止、心筋梗塞、兎径ヘルニア、絞扼性兎径ヘルニア、機械的イレウス、死亡、気管支肺炎、ライム病、アルコール中毒、骨転移、意識レベルの低下、間質性腎炎、急性腎不全及び尿閉各 1 例 (2%) であった。このうち間質性肺炎及び急性腎不全は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、240/360 群 1/67 例 (1.5%) 及び 240/480 群 6/66 例 (9.1%) に認められた。240/360 群の内訳は、多発性骨髄腫であり、本薬との因果関係は否定された。240/480 群の内訳は、心停止、心筋梗塞、絞扼性兎径ヘルニア、死亡、注射部位疼痛及び意識レベルの低下各 1 例 (1.5%) であった。このうち注射部位疼痛は、本薬との因果関係が否定されなかった。

III. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.2)に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、データの保存に関する治験実施計画書からの逸脱及び説明文書における対照薬に係る事項の一部未記載が認められた。また、治験依頼者において、上記逸脱をモニタリングにおいて確認していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の前立腺癌に対する有効性は示され、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。本薬は、既承認の GnRH アゴニストと同様、精巣由来テストステロン産生の抑制を介して腫瘍増殖抑制作用を示す新有効成分含有医薬品であり、前立腺癌に対する新たな治療選択肢の一つとして臨床的意義はあると考える。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 4 月 10 日

I. 申請品目

[販売名]	ゴナックス皮下注用 80mg、同 120mg
[一般名]	デガレリクス酢酸塩
[申請者名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 10 月 28 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) 「4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項での検討を踏まえ、デガレリクス酢酸塩（以下、「本薬」）の有効性評価において、海外第Ⅲ相試験（CS21 試験）の対照群、対象患者及び有効性の評価項目の設定については許容可能であると判断した。CS21 試験は、主要評価項目である Day28 から Day364 までの累積去勢率について、欧米の各規制当局との協議に基づいて 2 つの検証仮説が設定されており、これら二つの仮説の位置付けについては定められていなかったが、CS21 試験においては本薬各群（240/160mg 群、240/80mg 群）でいずれの仮説も満たしており、高い累積去勢率を示していることから、当該試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。また、国内第Ⅱ相試験（CL-0003 試験）において本薬投与により一定の腫瘍縮小も認められており、当該対象患者に対する本薬のアンドロゲン遮断療法としての有効性と矛盾はないと判断した。

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。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- CS21 試験の対照群は、国内のリュープロレリン製剤の承認用法・用量（3.75mg 皮下投与）と異なる 7.5mg 筋肉内投与が設定されているが、どちらの用法・用量でも一定の去勢効果が得られることは同様であり、本薬の有効性評価において許容可能と考える。
- CS21 試験の主要評価項目は一定の閾値を満たした症例数の要約であること等から、申請資料中に記載されている血清テストステロン値の推移についても審査報告書に明示することが望ましい。
- CL-0003 試験の主要評価項目の解析対象集団は、最大の解析対象集団（Full analysis set、以下、「FAS」）のうち、治験を完了した患者及び投与後 28 日目以降に 0.5ng/mL を超える血清テストステロンの測定値が存在する患者と設定されており、治験中止例の内訳（効果不十分等）を踏まえると、有効性を過大評価している可能性がある。主要評価項目の解析対象集団からの除外理由を確認し、当該解析対象集団における有効性の評価結果の適切性を確認する必要がある。
- アンドロゲン遮断療法が必要な前立腺癌患者を対象とした本薬の臨床試験において、血清テストステロン値を指標として有効性を評価することは妥当と考えるが、本来的には真のエンドポイントは生存期間である。アンドロゲン遮断療法により大腸癌及び心血管障害のリスクが増大する可能性が示唆されていること（J Natl Cancer Inst 2010; 102: 39-46、JAMA 2009; 302: 866-73、J Natl Cancer Inst 2010; 102: 1760-70）、及び本薬

投与群でも心血管障害等による死亡例が認められていること等を踏まえると、可能な限り生存等に関する情報も確認することが望ましいと考える。

CS21試験における血清テストステロン値の要約統計量（中央値、最小値、最大値）の推移は、以下のとおりであった。

Day364までの血清テストステロン値経時的変化（CS21試験、ITT集団）

	本薬群									リュープロレリン群			
	例数	240/160mg群 血清テストステロン値 (ng/mL)			例数	240/80mg群 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		中央値	最小値	最大値	
ベースライン	202	3.78	0.065	10.6	207	4.11	0.730	10.6	201	3.84	0.370	12.5	
Day 1	199	0.530	0.077	4.39	206	0.490	0.095	4.26	200	5.30	0.560	13.6	
Day 3	197	0.260	0.072	7.39	206	0.240	0.053	6.16	200	6.30	1.69	15.1	
Day 7	197	0.180	0.053	5.48	206	0.170	0.051	0.73	197	4.00	0.170	12.6	
Day 14	198	0.110	0.015	1.34	203	0.100	0.015	0.480	198	0.940	0.085	4.52	
Day 28	196	0.087	0.015	0.390	206	0.080	0.015	0.370	197	0.130	0.015	0.400	
Day 56	194	0.080	0.015	0.260	200	0.071	0.015	0.230	195	0.074	0.015	1.25	
Day 84	192	0.080	0.015	0.340	196	0.070	0.015	0.610	191	0.075	0.015	3.78	
Day112	189	0.082	0.015	0.510	193	0.073	0.015	0.350	191	0.070	0.015	6.55	
Day 140	190	0.084	0.015	0.430	188	0.077	0.015	0.760	190	0.083	0.015	4.84	
Day 168	189	0.086	0.015	0.470	187	0.080	0.015	0.880	188	0.076	0.015	3.62	
Day 196	183	0.085	0.015	0.470	188	0.086	0.015	0.790	187	0.080	0.015	1.50	
Day 224	181	0.087	0.015	0.530	183	0.087	0.015	1.03	185	0.076	0.015	0.760	
Day 252	179	0.093	0.015	0.520	180	0.089	0.015	1.53	183	0.077	0.015	0.450	
Day 280	173	0.100	0.015	0.460	174	0.095	0.015	1.02	180	0.075	0.015	0.680	
Day 308	169	0.100	0.015	0.610	173	0.095	0.015	1.72	179	0.075	0.015	0.430	
Day 336	166	0.105	0.015	0.533	164	0.094	0.015	1.44	172	0.071	0.015	0.660	
Day 364	162	0.100	0.015	0.720	167	0.087	0.015	2.86	170	0.074	0.015	1.36	

血清テストステロン値の定量下限：0.015ng/mL

機構は、CL-0003試験における主要評価項目の解析対象集団からの除外理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

主要評価項目の解析対象集団からの除外理由としては、治験薬未投与の治験中止5例、Day364までのテストステロン評価未完了*58例の計63例であり、内訳は以下のとおりであった。

*治験が未完了で、かつ、Day28以降に0.5ng/mLを超える血清テストステロン値が認められない場合

主要評価項目の解析対象集団からの除外理由（CL-0003試験）

	240/160mg群	240/80mg群	合計
本薬未投与	5	0	5
テストステロン評価未完了	32	26	58
効果不十分*	19	18	37
有害事象	11	7	18
同意撤回	2	1	3
合計	37	26	63

*：PSA値に関連した除外例は、240/160mg群12例、240/80mg群17例、病変の増悪に関連した除外例は、240/160mg群7例、240/80mg群1例であった。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

専門委員の意見のとおり、アンドロゲン遮断療法が必要な前立腺癌患者に対する治療目的は延命であり、生存期間の情報の収集は重要であると考え。CS21試験の探索的な検討に関する文献報告（Eur Urol 2010; 57: 836-42）等からは、現時点では本薬投与によって生存期間が対照群より短縮する等の情報は得られておらず、今回提出された臨床試験における有効性及び安全性の情報を踏まえると、アンドロゲン遮断療法としての本薬の有効性は期

待できると考える（審査報告（1）「4.（iii）＜審査の概略＞（2）有効性について及び（3）安全性について」の項参照）ものの、実施中の試験又は関連する文献報告において、生存期間に関する新たな情報が得られた際には、遅滞なく適切に情報提供する必要があると考える。

また、CL-0003 試験における主要評価項目の解析対象集団から除外された患者の例数及び除外理由の詳細を踏まえると、当該解析対象集団からの除外により結果に偏りが生じている可能性が考えられることから、主要評価項目及び解析対象集団の設定については事前に十分検討すべきであったと考える。しかしながら、副次的解析として実施された FAS における Kaplan-Meier 法を用いて算出した Day28 から Day364 までの累積去勢率は、240/80 群 94.9% [90.9%, 98.9%]（130/136 例）及び 240/160 群 95.7% [92.1%, 99.4%]（132/137 例）と CS21 試験と同程度であったことから、日本人患者においても CS21 試験の患者集団と同様に本薬の有効性は期待できると考える。

（2）安全性について

機構は、審査報告（1）「4.（iii）＜審査の概略＞（3）安全性について」の項での検討から、提出された試験の結果から、本薬投与時に注意を要する有害事象は、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 間隔延長であると判断した。また、機構は、本薬の使用にあたっては、既承認のアンドロゲン遮断療法で既知の有害事象に加えて、上記の事象発現に注意すべきであると考え、がん薬物療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

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。

- 抗デガレリクス抗体については、製造販売後に投与期間や有害事象の発現状況等に応じて、発現の有無を観察できる体制を構築すべきである。また、抗体陽性患者では、陰性患者と比較して、血中本薬濃度が高値を示す傾向が認められていることから、抗体陽性例における安全性や、抗体陽性例で血漿中本薬濃度が上昇する機序を含め、抗デガレリクス抗体については、今後も引き続き検討していく必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

現時点では、抗デガレリクス抗体陽性患者において、陰性患者と同様に血清テストステロン値の低下が得られていること、また、アナフィラキシーショック等を含め、特定の有害事象の増加は認められていないことから（審査報告（1）「4.（iii）＜審査の概略＞（3）11）抗デガレリクス抗体」の項参照）、製造販売後のすべての本薬投与例に対して定期的に抗デガレリクス抗体検査を実施する必要はないと考えるが、実施中の CS21A 試験を含む複数の海外臨床試験にて抗デガレリクス抗体が安全性等に及ぼす影響については今後も検討予定とされていることから、引き続き情報収集することが適切であると考え。また、製造販売後における有害事象の発現状況によっては、抗デガレリクス抗体の有無が治療継続の可否等の臨床上重要な情報となる可能性もあることを考慮し、医療現場から測定依頼があった際の対応について申請者に説明を求めた。

申請者は、実施中の臨床試験における検討を継続するとともに、抗デガレリクス抗体の測定に関しては現時点では本薬の導入元である Ferring 社と交渉中であり、その交渉を踏まえて対応する旨を回答した。

機構は、医療現場から抗デガレリクス抗体測定の要望があった場合には、対応可能な体制を整えることが重要と考える。

（3）臨床的位置付けについて及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)「4.(iii)＜審査の概略＞(4)臨床的位置付けについて」、及び「4.(iii)＜審査の概略＞(5)効能・効果について」の項での検討から、本薬は、CS21試験の対象とされたアンドロゲン遮断療法が必要な前立腺癌患者に対する、治療選択肢の一つとして位置付けられ、本薬の効能・効果を「前立腺癌」と設定することは可能と判断した。

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。

- アンドロゲン遮断療法は、前立腺全摘除術後、放射線治療後、再発時、高齢者の初期治療等、患者の状態に応じて実施される治療法であること、CS21試験ではアンドロゲン遮断療法を必要とする前立腺癌患者が組入れ対象として設定されていたこと、及び本薬は専門医が使用する前提から、既存の治療薬と同様に効能・効果を「前立腺癌」と設定することは適切である。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

アンドロゲン遮断療法は、局所進行性・転移性前立腺癌患者に限らず、限局性前立腺癌患者も含めた各病期において実施が考慮され、がん薬物療法に十分な知識と経験を有する医師により患者の状態に応じてアンドロゲン遮断療法の適応の有無についての判断がなされると考える。本薬はアンドロゲン遮断療法における治療選択肢の一つとして位置付けられ、本薬の作用機序も踏まえると、本薬の効能・効果を申請どおり「前立腺癌」と設定することは可能と判断した。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)「4.(iii)＜審査の概略＞(6)用法・用量について」の項での検討から、初回用量と維持用量とで投与液濃度及び調製方法が異なることについては、十分に情報提供する必要があると判断した。また、GnRHアゴニストから本薬への切替え、及び本薬と他の抗悪性腫瘍剤(内分泌療法を含む)との併用について、現時点では特段の注意喚起は必要ないとするものの、有効性及び安全性の情報は限られていることから、製造販売後に新たな知見が得られた際には遅滞なく情報提供する必要があると判断した。

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。

- 初回用量と維持用量とで投与液濃度及び調製方法が異なることについては、医療現場でも誤認が生じやすいと考えられることから、十分な情報提供と注意喚起が必要である。
- 投与液濃度は本薬の有効性と関連する情報として重要であり、添付文書において明確に情報提供すべきである。
- 初回投与時は2カ所に投与することから注射部位反応の発現の観点から投与部位に注意が必要であり、適切な投与場所等について医療現場に十分な情報提供を行う必要がある。
- 臨床現場では、GnRHアゴニストから本薬、又は本薬からGnRHアゴニストへの切替えが予想されることから、実施中の臨床試験等で切替え投与に関する新たな知見が得られた際の情報提供が重要である。
- 本薬を投与する際には、副作用として肝機能障害を有するフルタミド等の抗アンドロゲン剤を併用するMaximum androgen blockadeが行われる可能性が高いことから、肝機能障害に関しては特に注意が必要である。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

本薬からGnRHアゴニストへの切替えについても、本薬の臨床試験終了又は中止後にGnRHアゴニストが投与された15例（CL-0003試験で9例、CS21試験で2例、CS07試験、CS12試験、CS14試験及びCS15試験で各1例）の情報からは安全性上の懸念は報告されていないこと、及び海外製造販売後において切替え例の安全性に関する特段の報告は認めていないことから、現時点で具体的な有害事象の発現に関する注意喚起は必要ないと考える。しかし、本薬とGnRHアゴニストとの切替え、及び本薬と内分泌療法剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用時の有効性及び安全性の情報は限られること（審査報告（1）「4.（iii）＜審査の概略＞（6）2）本薬とGnRHアゴニストとの切替えについて、及び3）本薬と内分泌療法剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について」の項参照）から、実施中の臨床試験における情報収集を継続するとともに、製造販売後調査においても併用薬剤等の情報を収集し、製造販売後に新たな知見が得られた際には遅滞なく情報提供する必要があると考える。

機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を以下のとおり設定し、臨床試験における詳細な投与部位の情報、現時点までに得られている切替えや併用時の安全性情報等については資料等を用いて適切に情報提供を行うよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量>

通常、成人にはデガレリクスとして、初回は240mgを、1カ所あたり120mg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、デガレリクスとして80mgを維持用量とし、腹部1カ所に皮下投与し、4週間間隔で投与を繰り返す。

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

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤は投与液濃度、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120mgバイアル2本、2回目以降の投与時は80mgバイアル1本を使用すること。

(5) 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）「4.（iii）＜審査の概略＞（7）製造販売後の検討事項について」の項での検討から、申請者が計画した1年間を超えて本薬が投与された症例を一定数確保する製造販売後調査を実施する一定の意義はあると考えるが、調査期間については、調査結果が可能な限り早期に得られるように、現在設定されている5年間よりも短くできるような方策を検討すべきと判断した。また、CL-0003試験においてのみ発現し、死亡例が認められた間質性肺疾患については、本薬の投与期間にかかわらず発現率が把握可能となるような計画とする必要があると判断した。

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。

- 製造販売後調査の実施にあたっては、医療現場への負担を考慮して、調査内容は真に必要な情報の収集に限定して計画されるべきである。
- 現行計画よりも速やかな症例集積が可能と思われる。製造販売後調査は速やかに実施し、結果の公表を適切に行うべきである。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

審査報告(1)「4.(iii)＜審査の概略＞(7)製造販売後の検討事項について」の項で記載した計画の変更内容に加えて、GnRHアゴニストとの切替えの情報、及び内分泌療法剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する安全性情報についても検討可能となるように計画を変更する必要があると判断した。また、調査票の作成に際しては、今回の調査において収集が必要と考える情報を十分に吟味し、医療現場に過度な負担をかけないような配慮が必要であるとする。

機構は、以上の内容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。

(6) その他

1) 申請資料の品質管理・品質保証について

承認申請後、機構からの照会に対する回答作成段階において、承認申請書に記載された製造方法と海外製造所での製造方法が異なることが申請者の調査で判明し、承認申請後に100カ所を超える承認申請書の修正が必要となった。今回の審査に際しては、当該改訂の確認に相応の時間及び労力を費やしたことから、今後、申請者は申請資料にかかる品質管理・品質保証の重要性をより認識し、適切な体制整備を速やかに実施するべきと考える。

2) QT/QTc間隔の延長に関する評価について

本申請は、「抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成21年10月23日付薬食審査発1023第1号）の実施以前の平成22年10月28日になされていること、また、臨床試験においても心電図評価が実施されていたことから、本薬のQT間隔に及ぼす影響を検討するために欧州で実施中の臨床薬理試験の提出は必須でないと判断した。ただし、当該試験成績が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

III. 審査報告(1)の追記

審査報告(1)の作成時点で申請者に確認中であった事項について、以下に記載する。

3. 非臨床に関する資料

(ii) 薬物動態試験成績の概要

＜審査の概略＞

(2) 薬物動態学相互作用について

機構は、本邦における承認申請時に既に試験成績が得られていた、CYP2B6に対する阻害作用、並びにCYP2B6、2C8及び2C19に対する誘導作用を検討した*in vitro*試験成績を申請資料として提出しなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本邦における申請資料は、Ferring社が米国食品医薬品局（以下、「FDA」）及び欧州医薬品庁（以下、「EMA」）に提出した申請資料を参考に作成したが、欧米における承認申請後のFDA及びEMAに対するFerring社の対応について、Ferring社との情報共有が十分ではなかった。このため、Ferring社がEMAからの指示により、CYP2B6に対する阻害作用、並びにCYP2B6、2C8及び2C19に対する誘導作用に関する追加試験を実施していたことを本邦における承認申請時点では把握しておらず、当該試験成績を申請資料として提出しなかった。

当該試験成績は、以下のとおりである。

1) CYP2B6に対する阻害作用に関する検討

本薬(0.01~10 μ mol/L)存在下でCYP2B6基質であるエファビレンツをヒト肝ミクロソームとインキュベートし、本薬のCYP2B6に対する阻害能が検討された。その結果、本薬濃度依存的阻害作用は認められず、阻害率は最大で7.9%であった。

2) CYP2B6、2C8 及び 2C19 に対する誘導作用に関する検討

ヒト肝細胞を本薬 (0.1~10 μ mol/L) で 3 日間処置し、CYP2B6、2C8 及び 2C19 の酵素活性が検討された。その結果、CYP2B6、2C8 及び 2C19 の酵素活性は、溶媒対照の各々 0.6~0.9 倍、0.6~1.1 倍及び 0.8~1.0 倍であり、本薬は CYP2B6、2C8 及び 2C19 に対して酵素誘導作用を示さなかった。

審査報告 (1) 「4. (iii) <審査の概略> (6) 3) 本薬と内分泌療法剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について」の項に示したように、本薬は他の抗悪性腫瘍剤と併用投与される可能性があると考えられる。しかしながら、上記を含む非臨床試験成績から、臨床使用時において、本薬が CYP に対する阻害作用若しくは誘導作用、又はトランスポーターに対する阻害作用を介した薬物動態学的相互作用を起こす可能性は低いと考える。また、本薬は CYP による代謝をほとんど受けず、一部がプロテアーゼにより代謝されると考えること、並びに本薬は P-gp、BCRP 及び MRP2 の基質にはならない、又は低親和性の基質であることから、CYP 又は当該トランスポーターに影響を及ぼす薬剤を併用した場合においても、本薬の PK が大きく変動する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の薬物動態学的相互作用に関する試験成績が本邦における承認申請前までに得られていたにもかかわらず、導入元である Ferring 社と十分に情報共有されていなかったことを理由に、当該試験成績が承認申請時に提出されていなかったことは極めて重大な問題点であると考えられる。今後、申請者は、海外開発者である導入元と迅速かつ適切な情報共有が可能となるように、緊密な連携体制を構築することの重要性を十分認識し、適切な連携体制の整備を確実に実現するべきであると考えられる。

また、本薬の薬物動態学的相互作用に関する申請者の説明は、了承可能と考える。

IV. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
33	下 2	示した。	示した。加えて、投与量及び投与濃度が同一であるとき、投与部位数が 1 カ所の場合と比較して、2 カ所の場合では、 C_{max} はやや低値を示すものの、 AUC_{inf} は同程度であった、と申請者は説明している。
36	上 13	同程度であったこと。	同程度であったこと。 <ul style="list-style-type: none"> CL の低下によって腎機能低下患者では本薬の曝露量が上昇すると推察されるが、本薬の曝露量と特定の有害事象との間に明確な関連は認められていないこと (「(ii) <提出された資料の概略> (7) 2) 曝露量と安全性の関係」の項参照)。
36	下 3	低下した。	低下した。 血清性ホルモン結合グロブリン (SHBG) 値については、本薬投与による変化は認められなかった。

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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、がん薬物療法の治療に十分な知識・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、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果] 前立腺癌
- [用法・用量] 通常、成人にはデガレリクスとして、初回は 240mg を 1 カ所あたり 120mg 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、デガレリクスとして 80mg を維持用量とし、腹部 1 カ所に皮下投与し、4 週間間隔で投与を繰り返す。
- 初回投与: 1 カ所あたり、本剤 120mg バイアルに日本薬局方注射用水 3.0mL を注入し、溶解後速やかに 3.0mL を皮下投与する。(3.0mL で溶解することにより、40mg/mL となる。)
- 2 回目以降: 本剤 80mg バイアルに日本薬局方注射用水 4.2mL を注入し、溶解後速やかに 4.0mL を皮下投与する。(4.2mL で溶解することにより、20mg/mL となる。)
- [禁忌] 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] 本剤は投与液濃度、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120mgバイアル2本、2回目以降の投与時は80mgバイアル1本を使用すること。