

審査報告書

平成 26 年 2 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]	ゾラデックス LA10.8mg デボ
[一 般 名]	ゴセレリン酢酸塩
[申 請 者 名]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 29 日
[剤形・含量]	1 筒中にゴセレリン酢酸塩 11.3mg (ゴセレリンとして 10.8mg) を含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 26 年 2 月 10 日

[販 売 名] ゾラデックス LA10.8mg デボ

[一 般 名] ゴセレリン酢酸塩

[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 3 月 29 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の閉経前乳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。

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
 閉経前乳癌

(下線部追加)

[用法・用量] 通常、成人には本剤 1 筒（ゴセレリンとして 10.8mg 含有）を前腹部に 12～13 週ごとに 1 回皮下投与する。

(変更なし)

審査報告 (1)

平成 25 年 12 月 16 日

I. 申請品目

[販売名]	ゾラデックス LA10.8mg デポ
[一般名]	ゴセレリン酢酸塩
[申請者名]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 29 日
[剤形・含量]	1 筒中にゴセレリン酢酸塩 11.3mg (ゴセレリンとして 10.8mg) を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	前立腺癌 <u>閉経前乳癌</u>
	(下線部追加)
[申請時用法・用量]	通常、成人には本剤 1 筒 (ゴセレリンとして 10.8mg 含有) を前腹部に 12~13 週ごとに 1 回皮下投与する。
	(変更なし)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本承認申請において、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。

なお、本承認申請は新効能に係るものであるが、閉経前乳癌の効能・効果について新剤形医薬品に相当するものであることから、「非臨床に関する資料」のうち、薬理試験成績は提出されていない。

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) 申請品目の概要

ゴセレリン酢酸塩は、英国 ICI Pharmaceuticals 社 (現 AstraZeneca 社) により創製された黄体形成ホルモン放出ホルモン (以下、「LH-RH」) アゴニストであり、下垂体における LH-RH 受容体のダウンレギュレーションを引き起こし、ゴナドトロピンの分泌抑制を介して、精巣からのテストステロンの分泌及び卵巣からのエストラジオールの分泌を抑制し、性ホルモン依存性腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本承認事項一部変更承認申請 (以下、「一変申請」) における申請品目はゴセレリン酢酸塩を 11.3mg 含有する製剤 (以下、「本剤」) であり、本邦では、2002 年 1 月に前立腺癌の効能・効果で承認されている。なお、ゴセレリン酢酸塩を 3.8mg 含有する製剤 (販売名「ゾラデックス 3.6mg デポ」) が 1991 年 6 月に前立腺癌、1994 年 1 月に閉経前乳癌、また、ゴセレリン酢酸塩を 1.9mg 含有する製剤が 2000 年 7 月に子宮内膜症の効能・効果で承認されている。

(2) 開発の経緯等

乳癌領域における本剤の臨床開発は、海外においては、■■■ 年 ■ 月から、閉経前及び閉経期の乳癌患者を対象とした第 II 相試験 (9393HQ0002 試験) により開始され、本邦においては、2006 年 1 月から、閉経前乳癌患者に対する術後補助療法における本剤の有効性及び安全性を検討する第 II 相試験 (D8664C00004 試験) が実施された。また、2006 年 4 月から、進行又は再発閉経前乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (D8664C00008 試験) が開始されたものの、EU では当該患者に対して想定以上に化学療法が実施されていたことから、患者の組入れが困難となり、予定症例数に到達する前に組入れが中止された。その後、2010 年 2 月から、進行又は再発閉経前乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (以下、

「D8666C00001 試験」) が、アジア地域で実施された。

今般、D8666C00001 試験を主な試験成績として、閉経前乳癌を申請効能・効果とした本剤の一変申請がなされた。

なお、2013 年 11 月現在、閉経前乳癌の効能・効果で本剤の承認を取得している国又は地域はない。

2. 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) ゴセレリンの定量法

ヒト血漿中のゴセレリンの定量は、LC-MS/MS 法 (定量下限: 0.1ng/mL) により行われた。

(2) エストラジオールの定量法

ヒト血清中のエストラジオール (以下、「E2」) の定量は、国内第Ⅱ相試験 (以下、「D8664C00004 試験」) 及び本邦、EU 等で実施された国際共同第Ⅲ相試験 (以下、「D8664C00008 試験」) では放射免疫測定法 (定量下限: 1.4pg/mL)、アジア地域で実施された国際共同第Ⅲ相試験 (以下、「D8666C00001 試験」) では化学発光分析法 (定量下限: 18.07pg/mL) により行われた。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

エストロゲン受容体 (以下、「ER」) 陽性の閉経前乳癌患者におけるゴセレリンの薬物動態 (以下、「PK」) は、タモキシフェンクエン酸塩 (以下、「TAM」) との併用投与時について検討された。

(1) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.1 : D8664C00004 試験<2006 年 1 月~2009 年 2 月>)

乳癌摘出術後の ER 陽性の閉経前乳癌患者 170 例を対象に、術後補助療法として、TAM との併用下で、ゴセレリン酢酸塩を 11.3mg 含有する製剤 (以下、「本剤」) 群とゴセレリン酢酸塩を 3.8mg 含有する製剤 (販売名「ゾラデックス 3.6mg デポ」、以下、「3.6mg デポ」) 群との PK、薬力学 (以下、「PD」) 及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。

TAM 20mg の 1 日 1 回経口投与との併用下で、本剤群では、本剤を 12 週間に 1 回、3.6mg デポ群では、3.6mg デポを 4 週間に 1 回それぞれ皮下投与し、本剤投与時における血漿中ゴセレリン濃度、及び本剤又は 3.6mg デポ投与時における血清中 E2 濃度が検討された。なお、本試験に登録された 170 例 (本剤群 86 例*、3.6mg デポ群 84 例) 全例が最大の解析対象集団 (Full analysis set、以下、「FAS」) とされ、PD の解析対象とされた。

* : 3.6mg デポを誤って投与された 1 例を含む。

本剤群において本剤が投与された 85 例のうち、投与開始 12 週時点まで、他の患者よりも頻回に採血が実施された 20 例から得られた本剤初回投与時におけるゴセレリンの PK パラメータは下表のとおりであった。血漿中ゴセレリン濃度は、投与約 2 時間後に最も高値 (C_{max} の幾何平均値 : 4.531ng/mL) を示し、その後、投与 48 時間後まで速やかに低下した (投与 48 時間後における血漿中ゴセレリン濃度の幾何平均値 : 0.570ng/mL)。投与 48 時間後以降、血漿中ゴセレリン濃度は緩やかに低下し、投与 10 及び 12 週後においては定量下限値 (0.1ng/mL) 付近で推移した。なお、本剤投与時において血漿中ゴセレリン濃度が定量下限値未満の患者が認められたものの、当該患者において E2 抑制効果が他の患者と比較して明らかに減弱する傾向は認められておらず、本剤の薬効を維持することが可能なゴセレリンの曝露量は得られていると考える、と申請者は説明している。

本剤投与時のゴセレリンの PK パラメータ

AUC (0-8week) (ng·day/mL)	AUC (0-10week) (ng·day/mL)	AUC (0-12week) (ng·day/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)
31.4590 (45.13)	35.5071 (43.80)	41.6459 (40.41) ^{*2}	4.531 (82.33)	2.35 (1.2, 24.4)

幾何平均値 (変動係数%)、n=20、*1: 中央値 (範囲)、*2: n=16

TAM との併用下で、本剤及び 3.6mg デボを投与した際の各測定時点における血清中 E2 濃度は下表のとおりであった。本試験の主要評価項目は、投与開始 4 週から 24 週後までの血清中 E2 濃度の AUC (以下、「AUC (4-24week)」) とされ、3.6mg デボに対する本剤の E2 抑制効果の非劣性が検討された。血清中 E2 濃度の AUC (4-24week) の幾何平均値は、本剤及び 3.6mg デボ群でそれぞれ 18.32 及び 18.95pg/mL·week であった。投与群を要因とし、ベースライン時の血清中 E2 濃度を対数変換した値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて解析を行った結果、3.6mg デボ群に対する本剤群の血清中 E2 濃度の AUC (4-24week) の幾何平均値の比 [95%信頼区間 (以下、「CI」)] は 0.97 [0.80, 1.19] と算出され、95%CI の上限値は事前に規定した非劣性マージン (1.25^{*}) を下回ったことから、3.6mg デボに対する本剤の非劣性が示された。また、本剤及び 3.6mg デボ群ともに投与開始 4 週後から E2 抑制効果が認められ、血清中 E2 濃度は概ね全例で閉経期レベルの上限値 (30pg/mL) 未満まで低下した。投与開始 4 週以降に血清中 E2 濃度が 30pg/mL を上回った患者は、本剤及び 3.6mg デボ群でそれぞれ 1 及び 4 例認められたが、当該患者における血清中 E2 濃度の上昇はいずれも一過性であった。

*: 生物学的同等性の判定基準 (生物学的同等性評価パラメータの比の 95%CI が 0.80~1.25 の範囲内) の上限値を参考に設定した。

血清中 E2 濃度の時間推移

測定時期	血清中 E2 濃度 (pg/mL) ^{*1}	
	本剤群 (n=86)	3.6mg デボ群 (n=84)
投与前	69.87±60.26	60.19±55.36
4 週後	2.12±3.26	1.90±3.94
8 週後	1.16±1.56	2.67±13.83
10 週後	0.97±1.68	0.91±0.70
12 週後	0.94±1.72	4.69±35.59
16 週後	1.00±1.86	0.73±0.21 ^{*6}
20 週後	0.87±1.01	1.86±10.45 ^{*6}
22 週後	2.09±10.96 ^{*2}	0.71±0.10 ^{*6}
24 週後	0.84±1.10 ^{*2}	0.81±0.62 ^{*6}
48 週後	0.95±1.13 ^{*2}	0.78±0.43 ^{*4}
72 週後	0.87±1.15 ^{*3}	0.84±0.59 ^{*7}
96 週後	0.93±1.18 ^{*4}	0.91±0.81 ^{*8}
中止又は脱落時	0.84±0.31 ^{*5}	0.94±0.54 ^{*5}

平均値±標準偏差、*1: 定量下限値 (1.4pg/mL) 未満のデータは、定量下限値の 1/2 の値 (0.7pg/mL) として扱われた、*2: n=85、*3: n=84、*4: n=81、*5: n=5、*6: n=83、*7: n=80、*8: n=79

(2) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: D8666C00001 試験<2010 年 2 月~2012 年 9 月>)

ER 陽性の進行又は再発閉経前乳癌患者 222 例 (PK 解析対象は、本剤群の日本人及び外国人各 10 例) を対象に、TAM との併用下で、本剤群と 3.6mg デボ群との有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。

TAM 20mg の 1 日 1 回経口投与との併用下で、本剤群では、本剤を 12 週間に 1 回、3.6mg デボ群では、3.6mg デボを 4 週間に 1 回それぞれ皮下投与し、本剤投与時における血漿中ゴセレリン濃度、及び本剤又は 3.6mg デボ投与時における血清中 E2 濃度が検討された。

本剤を投与した際のゴセレリンの AUC (0-8week)、AUC (0-10week) 及び C_{max} (いずれも幾何平

均値)は、日本人患者ではそれぞれ 17.428ng・day/mL、20.044ng・day/mL 及び 3.242ng/mL、外国人患者ではそれぞれ 23.871ng・day/mL、27.321ng・day/mL 及び 4.929ng/mL であり、外国人患者と比較して、日本人患者における AUC 及び C_{max} はいずれも低値を示す傾向が認められた。

TAM との併用下で、本剤又は 3.6mg デポを投与した際の血清中 E2 濃度の平均値は、投与開始 12 週後ではそれぞれ 26.332 及び 25.444pg/mL、投与開始 24 週後ではそれぞれ 20.302 及び 24.798pg/mL であり、製剤間で明確な差異は認められなかった。また、血清中 E2 濃度が閉経期レベルの上限値 (30pg/mL) 未満であった患者の割合は、投与開始 12 週後において、本剤及び 3.6mg デポ群でそれぞれ 85.2 (69/81 例) 及び 79.2% (61/77 例)、投与開始 24 週後において、本剤及び 3.6mg デポ群でそれぞれ 78.4 (58/74 例) 及び 75.7% (53/70 例) であり、製剤間で同程度であった。

本剤を投与した PK 解析対象 20 例から得られた血清中 E2 濃度の平均値は、投与後、一時的に上昇し、投与 24 時間後に最高値 (128.26pg/mL) を示したが、投与開始 4 週間までに閉経期レベルの上限値 (30pg/mL) 未満に低下した。また、外国人患者と比較して、日本人患者における血清中 E2 濃度はわずかに高値を示す傾向が認められたものの、血清中 E2 濃度の時間推移のプロファイルに日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかった (下表)。

本剤投与時の血清中 E2 濃度の時間推移

測定時期	血清中 E2 濃度 (pg/mL) *1	
	日本人患者 (n=10)	外国人患者 (n=10)
投与前	124.612±120.389	107.798±79.206
1 時間後	119.282±93.899	111.171±90.019
2 時間後	117.899±98.451	101.502±75.817
24 時間後	147.065±106.879	109.445±49.541
48 時間後	94.718±90.289	85.367±60.847*3
4 週後	NC	NC*4
12 週後	16.595±6.851	NC*5
24 週後	19.344±11.263	NC*5
投与中止時	—*2	22.870*6

平均値±標準偏差、*1: 定量下限値 (18.07pg/mL) 未満のデータは、定量下限値の 1/2 の値 (9.035pg/mL) として扱われた、*2: 該当なし (n=0)、*3: n=9、*4: n=8、*5: n=7、*6: n=1 のため個別値のみ、NC: 算出せず (半数以上の患者が定量下限値未満の場合は算出しないこととされた)

(3) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3: D8664C00008 試験<2006 年 4 月~2009 年 11 月>)

ER 陽性の進行又は再発閉経前乳癌患者 98 例 (PK 解析対象は、本剤群の日本人 10 例及び外国人 9 例) を対象に、TAM との併用下で、本剤群と 3.6mg デポ群との有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された*。

*: EU における患者の組入れが困難であったことから、予定症例数に到達する前に組入れが中止された。

TAM 20mg の 1 日 1 回経口投与との併用下で、本剤群では、本剤を 12 週間に 1 回、3.6mg デポ群では、3.6mg デポを 4 週間に 1 回それぞれ皮下投与し、本剤投与時における血漿中ゴセレリン濃度、及び本剤又は 3.6mg デポ投与時における血清中 E2 濃度が検討された。

本剤を投与した際のゴセレリンの AUC (0-8week)、AUC (0-10week)、AUC (0-12week) 及び C_{max} (いずれも幾何平均値) は、日本人患者でそれぞれ 27.983ng・day/mL、31.576ng・day/mL、32.038ng・day/mL 及び 3.247ng/mL、外国人患者でそれぞれ 27.780ng・day/mL、31.227ng・day/mL、34.033ng・day/mL 及び 6.666ng/mL であり、日本人患者と比較して、外国人患者における C_{max} は約 2 倍高値を示したが、AUC については日本人患者と外国人患者との間で同程度であった。

TAM との併用下で、本剤又は 3.6mg デボを投与した際の血清中 E2 濃度の平均値は、投与開始 12 週後ではそれぞれ 10.80 及び 16.91pmol/L、投与開始 24 週後ではそれぞれ 7.24 及び 10.36pmol/L であり、3.6mg デボ群と比較して本剤群で低値を示す傾向が認められたが、血清中 E2 濃度の中央値については、本剤及び 3.6mg デボ群ともに 2.50pmol/L であった。なお、製剤間で血清中 E2 濃度の平均値に差異が認められた理由について、3.6mg デボ群の 2 例（ともに外国人）で血清中 E2 濃度が外れ値を示したことに起因すると考える、と申請者は説明している。また、本剤及び 3.6mg デボ群において、投与開始 12 週後ではそれぞれ 39/40 例及び 41/43 例、投与開始 24 週後では両群ともに全例で血清中 E2 濃度は閉経期レベルの上限值（110pmol/L（約 30pg/mL））未満を示した。

本剤を投与した PK 解析対象 19 例のうち 18 例から得られた血清中 E2 濃度の平均値は、投与後、一時的に上昇し、投与開始 24 時間後に最高値（322.78pmol/L）を示したが、投与開始 12 及び 24 週後においては、定量下限値（5pmol/L）未満（それぞれ 3.69 及び 2.96pmol/L）に低下した。また、血清中 E2 濃度の時間推移のプロファイルに日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかった（下表）。

本剤投与時の血清中 E2 濃度の時間推移

測定時期	血清中 E2 濃度 (pmol/L) *1	
	日本人患者 (n=10)	外国人患者 (n=8)
1 時間後	291.30±198.677	289.25±200.323
2 時間後	307.80±241.010	199.43±102.049*5
24 時間後	277.50±134.286	379.38±145.400
48 時間後	163.11±85.175*2	197.25±116.110
4 週後	2.50*2, 3	10.00±8.396
12 週後	2.50*2, 3	5.21±3.147*5
24 週後	2.50*3, 4	3.58±2.654*6

平均値±標準偏差、*1：定量下限値（5pmol/mL）未満のデータは、定量下限値の 1/2 の値（2.5pmol/L）として扱われた、*2：n=9、*3：全例で定量下限値未満、*4：n=8、*5：n=7、*6：n=6

(4) ゴセレリンの曝露量と血清中 E2 濃度との関連

D8664C00004 試験、D8666C00001 試験及び D8664C00008 試験において、本剤投与時の血漿中ゴセレリン濃度と血清中 E2 濃度の両方が得られた 124 例（1,020 測定時点）の結果に基づき、本剤投与時におけるゴセレリンの曝露量と血清中 E2 濃度との関連が検討された。投与開始 4 週以降の血清中 E2 濃度は、3 例（各 1 測定時点*）を除き、閉経期レベルの上限值（30pg/mL）未満まで抑制されていたことから、得られた血漿中ゴセレリン濃度の範囲内（定量下限値～4.650ng/mL）において、血漿中ゴセレリン濃度の低下と血清中 E2 濃度の上昇との間に明確な関連は認められなかった、と申請者は説明している。

*：当該 3 測定時点における血漿中ゴセレリン濃度はそれぞれ 0.206ng/mL、0.328ng/mL 及び定量下限値（0.1ng/mL）未満であり、また、血清中 E2 濃度が一過性に上昇した理由は不明であった。

<審査の概略>

(1) 血清中 E2 濃度に対する本剤の PD について

申請者は、閉経前乳癌患者の血清中 E2 濃度に対する本剤の PD について、以下のように説明している。

D8664C00004 試験において、血清中 E2 濃度の AUC_(4-24week) に関して、3.6mg デボ群に対する本剤群の非劣性が示された（「<提出された資料の概略>（1）国内第 II 相試験」の項参照）。また、D8664C00004 試験、D8666C00001 試験及び D8664C00008 試験において、本剤又は 3.6mg デボ投与開始 4 週以降に血清中 E2 濃度が閉経期レベルの上限值未満であった患者の割合に関して、本剤群と 3.6mg デボ群との間で明確な差異は認められなかった。

以上より、血清中 E2 濃度に対する本剤の PD は、3.6mg デボと同程度であると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) ゴセレリンの PK の国内外差について

申請者は、ゴセレリンの PK の国内外差について、以下のように説明している。

本剤を投与した D8666C00001 試験及び D8664C00008 試験から得られた PK データを基に、ゴセレリンの PK の国内外差を検討した結果、日本人における C_{max} 及び AUC は、外国人と比較して低値を示す傾向が認められており（「<提出された資料の概略> (2) 国際共同第Ⅲ相試験、及び (3) 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）、現時点において、当該差異が認められた明確な理由は不明である。しかしながら、D8666C00001 試験及び D8664C00008 試験において、本剤投与時における血清中 E2 濃度に日本人と外国人との間で明確な差異は認められていないこと（「<提出された資料の概略> (2) 国際共同第Ⅲ相試験、及び (3) 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）を踏まえると、本剤投与時に認められたゴセレリンの PK における国内外差が临床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

(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、国内第Ⅱ相試験 1 試験及び国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	D8664C00004 試験	Ⅱ	乳癌摘出術後の ER 陽性の閉経前乳癌に対する術後補助療法	170 ①86 ②84	TAM 20mg の 1 日 1 回経口投与との併用下で、 ①本剤を 12 週ごとに 1 回皮下投与 ②3.6mg デボを 4 週ごとに 1 回皮下投与	PK、PD 有効性 安全性
	国際共同	D8666C00001 試験	Ⅲ	ER 陽性の進行又は再発閉経前乳癌	222 ①109 ②113	TAM 20mg の 1 日 1 回経口投与との併用下で、 ①本剤を 12 週ごとに 1 回皮下投与 ②3.6mg デボを 4 週ごとに 1 回皮下投与	有効性 安全性
参考	国際共同	D8664C00008 試験	Ⅲ	ER 陽性の進行又は再発閉経前乳癌	98 ①49 ②49	TAM 20mg の 1 日 1 回経口投与との併用下で、 ①本剤を 12 週ごとに 1 回皮下投与 ②3.6mg デボを 4 週ごとに 1 回皮下投与	有効性 安全性

ER：エストロゲン受容体、TAM：タモキシフェンクエン酸塩、3.6mg デボ：ゴセレリン酢酸塩を 3.8mg 含有する製剤、PK：薬物動態、PD：薬力学

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、「(iv) 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「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.1 : D8664C00004 試験<2006年1月~2009年2月>)

乳癌摘出術後の ER 陽性の閉経前乳癌患者（目標症例数：168 例）を対象に、術後補助療法として、TAM との併用下で、本剤群と 3.6mg デボ群との PK、PD 及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験（主要評価項目：血清中 E2 濃度の AUC_(4-24week)）が、国内 29 施設で実施された。

用法・用量は、TAM 20mg の 1 日 1 回経口投与との併用下で、本剤群では、本剤を 12 週間に 1 回、3.6mg デボ群では、3.6mg デボを 4 週間に 1 回それぞれ皮下投与することとされ、投与開始から 96 週の治験薬投与終了、再発、二次がんの発現、又は死亡するまで投与を継

続することとされた。

本試験に登録された 170 例（本剤群 86 例、3.6mg デボ群 84 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。また、本剤群に割り付けられた 1 例が誤って 3.6mg デボを投与されたため、当該患者を 3.6mg デボ群として集計した 170 例（本剤群 85 例、3.6mg デボ群 85 例）が安全性解析対象とされた。

有効性について、副次評価項目として無病生存期間*（以下、「DFS」）が評価され、イベント数は本剤群で 4 件（4.7%）、3.6mg デボ群で 1 件（1.2%）、DFS の追跡期間の中央値（最小値，最大値）は本剤群で 675.0 日（142 日，687 日）、3.6mg デボ群で 675.5 日（160 日，685 日）であり、データカットオフ時点（2009 年 2 月 11 日）において、ほぼ全例で追跡中であった。

*：無作為割付日より起算して、再発、二次がん又はあらゆる原因による死亡のうちいずれか最も早い事象発生までの期間（日数）と定義された。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与後、本剤群では 16 週まで、3.6mg デボ群では 8 週まで）の死亡は認められなかった。

（2）国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2：D8666C00001 試験＜2010 年 2 月～2012 年 9 月＞）

ER 陽性の進行又は再発閉経前乳癌患者（目標症例数：216 例）を対象に、TAM との併用下で、本剤群と 3.6mg デボ群との有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 6 カ国、58 施設で実施された。

用法・用量は、TAM 20mg の 1 日 1 回経口投与との併用下で、本剤群では、本剤を 12 週間に 1 回、3.6mg デボ群では、3.6mg デボを 4 週間に 1 回それぞれ皮下投与することとされ、投与開始から 24 週の治験薬投与終了、又は投与中止基準に合致するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 222 例（本剤群 109 例、3.6mg デボ群 113 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。また、本剤が投与されなかった 1 例を除外した 221 例（本剤群 108 例、3.6mg デボ群 113 例）が安全性解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、投与開始 24 週時点での無増悪生存率とされ、本剤群と 3.6mg デボ群の無増悪生存率の差（本剤群－3.6mg デボ群）の 95%CI の下限値が－17.5%以上であることが非劣性の定義とされた。

有効性について、投与開始 24 週時点の無増悪生存率*は、本剤群で 67/109 例（61.5%）、3.6mg デボ群で 68/113 例（60.2%）、両群の差 [95%CI] は 1.29% [－11.40%，13.90%] であり、予め設定した非劣性の基準を満たした。

*：24 週時点の評価時期の許容範囲は 24 週＋7 日と設定され、24 週時点の総合評価が欠損又は評価不能の場合は増悪として扱われた。ただし、腫瘍評価が 25 週以降に実施された場合であっても 24 週時点の腫瘍評価として扱われた。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与後、本剤群では 12 週まで、3.6mg デボ群では 4 週まで）の死亡は、本剤群 4/108 例（3.7%）、3.6mg デボ群 3/113 例（2.7%）に認められた。これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡例（本剤群 3 例、3.6mg デボ群 2 例）を除く患者の死因は、本剤群では、胸痛 1 例、3.6mg デボ群では、呼吸困難 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

＜参考資料＞

国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.3：D8664C00008 試験＜2006 年 4 月～2009 年 11 月＞）

ER 陽性の進行又は再発閉経前乳癌患者（目標症例数：260 例）を対象に、TAM との併用下で、本剤群と 3.6mg デボ群との有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、日本を含む 7 カ国、48 施設で実施された*。

*：EU における患者の組入れが困難であったことから、予定症例数に到達する前に組入れが中止され

た。

用法・用量は、TAM 20mg の 1 日 1 回経口投与との併用下で、本剤群では、本剤を 12 週間に 1 回、3.6mg デポ群では、3.6mg デポを 4 週間に 1 回それぞれ皮下投与することとされ、病勢進行、又は投与開始から 2 年の治験薬投与終了まで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 98 例（本剤群 49 例、3.6mg デポ群 49 例）のうち、3.6mg デポ群に割り付けられた 1 例が誤って本剤の投与を受けたため、当該患者を本剤群に含めた 98 例（本剤群 50 例、3.6mg デポ群 48 例）が安全性解析対象集団とされた。投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与後、本剤群では 16 週まで、3.6mg デポ群では 8 週まで）の死亡は、本剤群では認められず、3.6mg デポ群 2/48 例（4.2%）に認められた。死因は、いずれも病勢進行であり、治験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、本剤の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、ER 陽性の進行又は再発閉経前乳癌患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（D8666C00001 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、日本人における本剤の安全性については、D8666C00001 試験及び D8664C00008 試験の日本人患者集団に加えて、国内第Ⅱ相試験（D8664C00004 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、以下に示す検討の結果、ER 陽性の進行又は再発閉経前乳癌患者に対して、本剤の有効性は期待できると判断した。

1) 対照群の設定について

申請者は、D8666C00001 試験の対照群として 3.6mg デポを設定したことの適切性について、以下のように説明している。

D8666C00001 試験の計画当時、ER 陽性の進行又は再発閉経前乳癌患者に対して、3.6mg デポを含む黄体形成ホルモン放出ホルモン（以下、「LH-RH」）アゴニストと TAM との併用投与の有用性が複数の公表論文で報告されており（J Natl Cancer Inst 2000; 92: 903-11、J Clin Oncol 2001; 19: 343-53）、3.6mg デポは本邦を含めた多くの国又は地域で承認されていた。

また、当時の国内の診療ガイドライン（科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1. 薬物療法 2007 年版 日本乳癌学会編（金原出版株式会社、2007 年））では、当該対象患者に対する一次治療として LH-RH アゴニストと TAM との併用投与が推奨される旨、当時の海外の診療ガイドライン（米国 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer（以下、「NCCN ガイドライン」）（v.1.2009））では、当該対象患者に対して LH-RH アゴニストは治療選択肢の一つである旨がそれぞれ記載され、LH-RH アゴニストの一つとしてゴセレリン酢酸塩が挙げられている。

以上より、D8666C00001 試験の対照群として 3.6mg デポを設定したことは適切であったと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の評価項目について

機構は、D8666C00001 試験の主要評価項目として「投与開始 24 週時点の無増悪生存率」を設定し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。

ER 陽性の進行又は再発閉経前乳癌患者に対して治癒が期待できる治療法は存在しないため、当該患者に対する治療目的は、生活の質（QOL）の維持及び病勢進行の遅延であり、当該患者の病勢進行を遅延させることに臨床的な意義があること（N Engl J Med 1998; 339: 974-84）から、「投与開始 24 週時点の無増悪生存率」により、本剤の臨床的な意義を確認できると考えた。

機構は、以下のように考える。

D8666C00001 試験では、投与開始 24 週以降の無増悪生存率は評価されていないものの、本剤と 3.6mg デボの有効成分が同一であること、血清中 E2 濃度に対する本剤の PD は 3.6mg デボと同程度であると考え（「(ii) <審査の概略> (1) 血清中 E2 濃度に対する本剤の PD について」の項参照）等を考慮すると、設定された主要評価項目に基づいて ER 陽性の進行又は再発閉経前乳癌患者に対する本剤の一定の有効性は評価可能であると判断した。

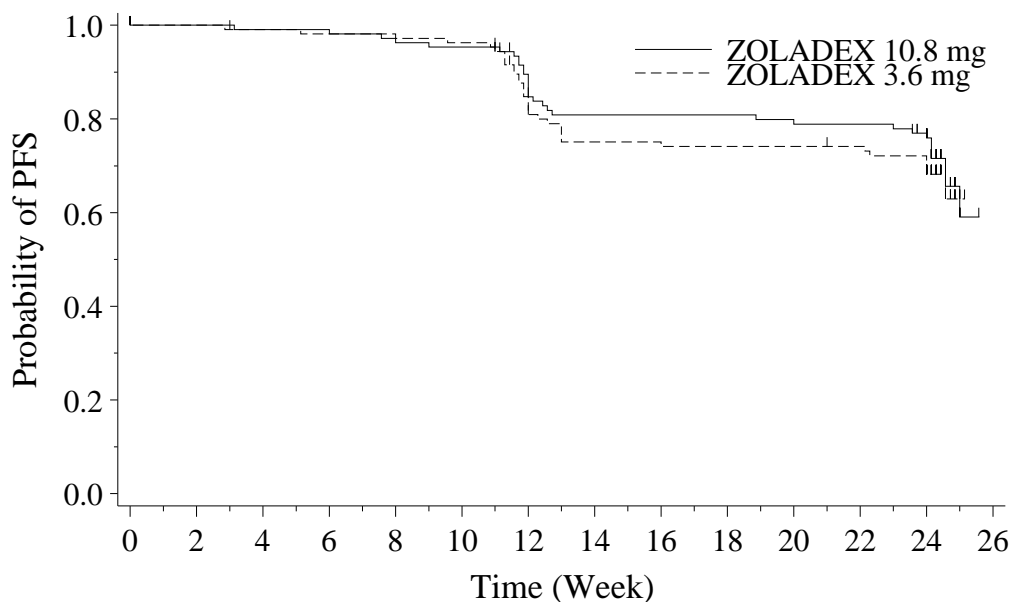
3) 有効性の評価結果について

D8666C00001 試験において、本剤群の 3.6mg デボ群に対する投与開始 24 週時点の無増悪生存率において、予め設定した非劣性の基準を満たした（「<提出された資料の概略><評価資料> (1) 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。また、Kaplan-Meier 法により推定した投与開始 24 週の評価時点の無増悪生存率* [95%CI] は、本剤群で 59.0% [43.0%, 75.0%]、3.6mg デボ群で 62.9% [50.0%, 75.8%]であり、無増悪生存期間(以下、「PFS」)及び Kaplan-Meier 曲線の結果は下表及び下図のとおりであった。

*: 24 週時点の評価時期の許容範囲は 24 週+7 日と設定されていたことから、25 週時点における無増悪生存率が算出された。

PFS の解析結果 (FAS、試験終了時 (2012 年 9 月 日) *)		
	本剤群	3.6mg デボ群
例数	109	113
死亡又は増悪数 (%)	42 (38.5)	45 (39.8)
中央値 [95%CI] (日)	NE	NE
ハザード比 [95%CI]	0.84 [0.51, 1.37]	

NE: 推定不能、*: 各患者は投与開始後 24 週まで観察することとされた。



Number of patients at risk	
10.8 mg	109 107 106 106 104 102 93 83 83 83 82 81 76 2
3.6 mg	113 108 106 105 105 103 88 77 77 76 76 75 73 0

PFSの解析結果 (FAS、試験終了時 (2012年9月 日))

機構は、以下のように考える。

D8666C00001 試験における主要評価項目とされた「投与開始 24 週時点の無増悪生存率」について、非劣性限界値の設定根拠における臨床的意義が不明であり、当該試験の仮説設定に基づき本剤の有効性を結論付けることには限界があるものの、3.6mg デポと同程度の有効性を示唆する結果であったと考える。加えて、本剤と 3.6mg デポの有効成分が同一であること、血清中 E2 濃度に対する本剤の PD は 3.6mg デポと同程度と考えること（「(ii) <審査の概略> (1) 血清中 E2 濃度に対する本剤の PD について」の項参照）、既承認の前立腺癌に対して本剤と 3.6mg デポは同程度の有効性であることが示されていること等を考慮すると、ER 陽性の進行又は再発閉経前乳癌患者に対して、本剤は 3.6mg デポと同程度の有効性は期待できると考える。

4) 日本人患者における有効性について

D8666C00001 試験の日本人患者における投与開始 24 週時点の無増悪生存率は、本剤群で 21/29 例 (72.4%)、3.6mg デポ群で 24/30 例 (80.0%)、両群の差 [95%CI] は -7.59% [-28.54%, 13.99%] であった。

機構は、以下のように考える。

日本人集団における投与開始 24 週時点の無増悪生存率の結果について、患者数は限られているものの、D8666C00001 試験の全体集団の結果と矛盾する結果は得られておらず、日本人の ER 陽性の進行又は再発閉経前乳癌患者に対しても、本剤は 3.6mg デポと同程度の有効性が期待できると考える。

(3) 安全性について (有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事

象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、閉経前乳癌患者における本剤と 3.6mg デポの安全性プロファイルに大きな差異はなく、既承認の前立腺癌患者における本剤の安全性プロファイルと比較して特段の問題は認められていないこと、及び本剤投与時に注意を要する新たな有害事象は認められていないことから、本剤の安全性プロファイルについて十分理解した上で、がん薬物療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、閉経前乳癌患者に対する本剤の安全性は忍容可能であると判断した。

1) 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、①D8664C00004 試験、D8666C00001 試験及び D8664C00008 試験における本剤群及び 3.6mg デポ群の安全性の概要、及び②閉経前乳癌と前立腺癌との間での本剤の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

①D8664C00004 試験、D8666C00001 試験及び D8664C00008 試験における本剤と 3.6mg デポの安全性の概要：

D8664C00004 試験、D8666C00001 試験及び D8664C00008 試験における本剤群及び 3.6mg デポ群の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要 (D8664C00004 試験、D8666C00001 試験及び D8664C00008 試験)

	例数 (%)					
	D8664C00004 試験		D8666C00001 試験		D8664C00008 試験	
	本剤群 85 例	3.6mg デポ群 85 例	本剤群 108 例	3.6mg デポ群 113 例	本剤群 50 例	3.6mg デポ群 48 例
全有害事象	83 (97.6)	83 (97.6)	71 (65.7)	72 (63.7)	39 (78.0)	37 (77.1)
Grade 3 又は 4 の有害事象	4 (4.7)	4 (4.7)	3 (2.8)	11 (9.7)	10 (20.0)	10 (20.8)
死亡に至った有害事象	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
重篤な有害事象	4 (4.7)	3 (3.5)	4 (3.7)	8 (7.1)	2 (4.0)	3 (6.3)
投与中止に至った有害事象	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (2.1)

D8664C00004 試験において、本剤群で 3.6mg デポ群と比較して発現率が 10%以上高かった有害事象は認められなかった。3.6mg デポ群で本剤群と比較して発現率が 10%以上高かった有害事象は、鼻咽頭炎 (本剤群：49.4% (42/85 例)、3.6mg デポ群：60.0% (51/85 例)) であった。また、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は両群ともに認められなかった。

D8666C00001 試験において、本剤群と 3.6mg デポ群との間で発現率に 10%以上差異があった有害事象は認められなかった。また、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は両群ともに認められなかった。

D8664C00008 試験において、本剤群で 3.6mg デポ群と比較して発現率が 10%以上高かった有害事象は、鼻咽頭炎 (本剤群：22.0% (11/50 例)、3.6mg デポ群：10.4% (5/48 例)) であった。3.6mg デポ群で本剤群と比較して発現率が 10%以上高かった有害事象は認められなかった。また、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、無月経が本剤群で 5/50 例 (10.0%)、3.6mg デポ群で 5/48 例 (10.4%) に認められたが、5%以上差異があった有害事象は認められなかった。

②閉経前乳癌と前立腺癌との間での本剤の安全性プロファイルの差異：

日本人の閉経前乳癌患者を対象とした D8664C00004 試験、並びに日本人の前立腺癌患者を対象とした 118630/1805 試験及び 9393HQ/0001 試験成績に基づき検討した。118630/1805 試験及び 9393HQ/0001 試験は本剤と 3.6mg デポとの比較試験であり、投与期間が 48 週間と規定されていたこと、及び 3.6mg デポ群では投与 12 週以降は本剤に切り替えて継続投与さ

れていたことから、当該2試験と同様に、D8664C00004試験についても投与開始12週までと12週以降48週までの期間に分けて検討した。また、有害事象のコード化には、D8664C00004試験ではMedDRA/J ver11.1、118630/1805試験及び9393HQ/0001試験ではCOSTARTが用いられ、118630/1805試験及び9393HQ/0001試験の重症度判定は3段階評価（軽度、中等度、重度）で検討されていたことから、重症度の高い有害事象については、Grade 3以上の有害事象と重度の有害事象の発現状況を比較検討した。

各試験において、投与開始12週まで、及び12週以降48週までに発現した有害事象は下表のとおりであった。本剤群において、D8664C00004試験（閉経前乳癌患者）で118630/1805試験又は9393HQ/0001試験（前立腺癌患者）と比較して発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、投与開始12週まででは、ほてり、鼻咽頭炎及び頭痛であり、12週以降48週まででは、鼻咽頭炎、頭痛、多汗症、関節痛及び浮動性めまいであった。本剤群においてD8664C00004試験（閉経前乳癌患者）で118630/1805試験又は9393HQ/0001試験（前立腺癌患者）における重度の有害事象と比較して発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、投与開始12週まで、及び12週以降48週までのいずれの期間においても認められなかった。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象（投与開始12週まで）
（D8664C00004試験、118630/1805試験及び9393HQ/0001試験）

基本語	例数 (%)					
	閉経前乳癌		前立腺癌			
	D8664C00004 試験		118630/1805 試験		9393HQ/0001 試験	
本剤群	3.6mg デボ群	本剤群	3.6mg デボ群	本剤群	3.6mg デボ群	
	85 例	85 例	39 例	41 例	39 例	43 例
ほてり	50 (58.8)	38 (44.7)	25 (64.1)	21 (51.2)	12 (30.8)	19 (44.2)
鼻咽頭炎	12 (14.1)	6 (7.1)	0	0	0	0
頭痛	10 (11.8)	9 (10.6)	0	0	0	0
多汗症	5 (5.9)	11 (12.9)	0	0	0	0

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象（12週以降48週まで）
（D8664C00004試験、118630/1805試験及び9393HQ/0001試験）

基本語	例数 (%)					
	閉経前乳癌		前立腺癌			
	D8664C00004 試験		118630/1805 試験		9393HQ/0001 試験	
本剤群	3.6mg デボ群	本剤群	3.6mg デボ群	本剤群	3.6mg デボ群	
	85 例	85 例	39 例	38 例	38 例	42 例
ほてり	53 (62.4)	48 (56.5)	30 (76.9)	29 (76.3)	20 (52.6)	21 (50.0)
鼻咽頭炎	29 (34.1)	34 (40.0)	0	0	0	0
頭痛	17 (20.0)	14 (16.5)	1 (2.6)	0	2 (5.3)	0
多汗症	12 (14.1)	12 (14.1)	0	0	0	0
関節痛	10 (11.8)	13 (15.3)	0	0	1 (2.6)	0
浮動性めまい	9 (10.6)	7 (8.2)	0	0	0	0
筋骨格硬直	8 (9.4)	13 (15.3)	0	0	0	0
疼痛*	0	0	8 (20.5)	8 (21.1)	6 (15.8)	7 (16.7)
男性乳房痛*	0	0	5 (12.8)	2 (5.3)	0	0
女性型乳房*	0	0	4 (10.3)	5 (13.2)	3 (7.9)	1 (2.4)

* : COSTART PREFERRED TERM の日本語訳

いずれかの群で発現率が5%以上のGrade 3以上又は重度の有害事象（投与開始12週まで）
 (D8664C00004 試験、118630/1805 試験及び9393HQ/0001 試験)

基本語	例数 (%)					
	閉経前乳癌		前立腺癌			
	D8664C00004 試験		118630/1805 試験		9393HQ/0001 試験	
	本剤群	3.6mg デボ群	本剤群	3.6mg デボ群	本剤群	3.6mg デボ群
	85 例	85 例	39 例	41 例	39 例	43 例
ほてり*	0	0	1 (2.6)	4 (9.8)	2 (5.1)	4 (9.3)
疼痛*	0	0	1 (2.6)	1 (2.4)	2 (5.1)	0
インポテンス*	0	0	0	0	2 (5.1)	0

* : COSTART PREFERRED TERM の日本語訳

いずれかの群で発現率が5%以上のGrade 3以上又は重度の有害事象（12週以降48週まで）
 (D8664C00004 試験、118630/1805 試験及び9393HQ/0001 試験)

基本語	例数 (%)					
	閉経前乳癌		前立腺癌			
	D8664C00004 試験		118630/1805 試験		9393HQ/0001 試験	
	本剤群	3.6mg デボ群	本剤群	3.6mg デボ群	本剤群	3.6mg デボ群
	85 例	85 例	39 例	38 例	38 例	42 例
疼痛*	0	0	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.3)	2 (4.8)
ほてり*	0	0	1 (2.6)	4 (10.5)	6 (15.8)	4 (9.5)
インポテンス*	0	0	0	0	2 (5.3)	0

* : COSTART PREFERRED TERM の日本語訳

機構は、以下のように考える。

下記の点を踏まえると、本剤は閉経前乳癌患者においても忍容可能と判断した。

- D8664C00004 試験、D8666C00001 試験及びD8664C00008 試験における本剤と3.6mg デボの安全性の差異について、閉経前乳癌患者において、本剤群と3.6mg デボ群で、有害事象の発現率や重症度に明らかな差異は認められておらず、本剤で認められた有害事象は、3.6mg デボで既知の有害事象であったこと。
- 閉経前乳癌患者と前立腺癌患者における本剤の安全性プロファイルの差異について、試験間で有害事象の収集方法に違いがあり、また、閉経前乳癌患者に対してはTAMが併用投与されているため比較には限界があるものの、閉経前乳癌患者で認められた有害事象のうち、Grade 3以上の有害事象については明らかな差異は認められておらず、本剤投与時に注意を要する新たな有害事象の発現は認められていないこと。

2) 安全性の国内外差について

申請者は、本剤の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

D8666C00001 試験及びD8664C00008 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は下表のとおりであった。

日本人患者及び外国人患者の安全性の概要 (D8666C00001 試験)

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	本剤群 29 例	3.6mg デボ群 30 例	本剤群 79 例	3.6mg デボ群 83 例
全有害事象	28 (96.6)	25 (83.3)	43 (54.4)	47 (56.6)
Grade 3 又は 4 の有害事象	0	1 (3.3)	3 (3.8)	10 (12.0)
死亡に至った有害事象	0	0	1 (1.3)	1 (1.2)
重篤な有害事象	0	2 (6.7)	4 (5.1)	6 (7.2)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

日本人患者及び外国人患者の安全性の概要 (D8664C00008 試験)

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	本剤群 22 例	3.6mg デボ群 17 例	本剤群 28 例	3.6mg デボ群 31 例
全有害事象	20 (90.9)	15 (88.2)	19 (67.9)	22 (71.0)
Grade 3 又は 4 の有害事象	1 (4.5)	1 (5.9)	9 (32.1)	9 (29.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (4.5)	1 (5.9)	1 (3.6)	2 (6.5)
投与中止に至った有害事象	0	1 (5.9)	0	0

また、日本人患者又は外国人患者のいずれかで 10%以上に発現した有害事象は下表のとおりであった。

日本人患者又は外国人患者のいずれかで発現率が 10%以上の有害事象 (D8666C00001 試験)

基本語	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	本剤群 29 例	3.6mg デボ群 30 例	本剤群 79 例	3.6mg デボ群 83 例
全有害事象	28 (96.6)	25 (83.3)	43 (54.4)	47 (56.6)
ほてり	12 (41.4)	15 (50.0)	3 (3.8)	7 (8.4)
鼻咽頭炎	9 (31.0)	6 (20.0)	4 (5.1)	3 (3.6)
便秘	4 (13.8)	3 (10.0)	0	2 (2.4)
悪心	2 (6.9)	7 (23.3)	0	2 (2.4)
頭痛	4 (13.8)	3 (10.0)	3 (3.8)	4 (4.8)
疲労	1 (3.4)	3 (10.0)	0	1 (1.2)

日本人患者又は外国人患者のいずれかで発現率が10%以上の有害事象 (D8664C00008 試験)

基本語	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	本剤群 22例	3.6mg デボ群 17例	本剤群 28例	3.6mg デボ群 31例
全有害事象	20 (90.9)	15 (88.2)	19 (67.9)	22 (71.0)
鼻咽頭炎	11 (50.0)	5 (29.4)	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	3 (10.7)	2 (6.5)
ほてり	10 (45.5)	9 (52.9)	9 (32.1)	9 (29.0)
腹痛	0	2 (11.8)	0	1 (3.2)
嘔吐	0	2 (11.8)	0	1 (3.2)
頭痛	3 (13.6)	3 (17.6)	1 (3.6)	0
味覚異常	0	2 (11.8)	0	0
発熱	1 (4.5)	3 (17.6)	0	1 (3.2)
疲労	0	0	0	4 (12.9)
体重増加	1 (4.5)	1 (5.9)	6 (21.4)	7 (22.6)
無月経	0	0	13 (46.4)	11 (35.5)
多汗症	1 (4.5)	2 (11.8)	0	0
発疹	0	3 (17.6)	0	0
咳嗽	0	2 (11.8)	0	2 (6.5)

D8666C00001 試験の本剤群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった有害事象は、ほてり、鼻咽頭炎、便秘及び頭痛であり、日本人患者と比較して外国人患者での発現率が10%以上高かった有害事象は認められなかった。また、Grade 3以上の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は本剤群の日本人患者で認められなかった。

D8664C00008 試験の本剤群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった有害事象は、鼻咽頭炎、ほてり及び頭痛であり、日本人患者と比較して外国人患者で発現率が10%以上高かった有害事象は、ウイルス性気道感染、体重増加及び無月経であった。また、本剤群の日本人患者で認められた重篤な有害事象は、上腕骨骨折 (Grade 3) 1例であり、本剤との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は本剤群の日本人患者で認められなかった。

機構は、以下のように考える。

D8666C00001 試験及び D8664C00008 試験の本剤群において外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い有害事象が認められているものの、いずれも 3.6mg デボで既知の有害事象であった。また、D8666C00001 試験の本剤群の日本人患者において Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められていないこと、D8664C00008 試験の本剤群の日本人患者で重篤な有害事象が 1 例認められているものの、本剤との因果関係は否定されていること、及び投与中止に至った有害事象は認められていないことを踏まえると、本剤は日本人閉経前乳癌患者においても忍容可能と判断した。

3) 投与開始初期の安全性について

申請者は、本剤の投与開始初期の安全性について、以下のように説明している。

D8664C00004 試験、及び閉経前乳癌患者に 3.6mg デボを投与した 2 つの国内第 II 相試験から得られた PK データに基づき、本剤又は 3.6mg デボを投与した際の血中ゴセレリン濃度を比較した結果、本剤投与時における血漿中ゴセレリンの C_{max} (5.7ng/mL) は、3.6mg デボ投与時における血清中ゴセレリンの C_{max} (それぞれ 1.9 及び 2.1ng/mL) と比較して高値を示したことから、投与開始 28 日間で報告された有害事象について検討を行った。

D8664C00004 試験において、投与開始 28 日間でいずれかの群で 5% 以上に認められた有

害事象は、ほてり（本剤群：14/85 例（16.5%）、3.6mg デボ群：4/85 例（4.7%））及び頭痛（本剤群：6/85 例（7.1%）、3.6mg デボ群：4/85 例（4.7%））であった。

D8666C00001 試験において、投与開始 28 日間でいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、ほてり（本剤群：4/108 例（3.7%）、3.6mg デボ群：6/113 例（5.3%））であった。

また、本剤の投与開始初期には、男性では血中テストステロン、女性では血中 E2 濃度の一過性の上昇により、骨性疼痛の一過性増悪が認められる可能性があるため、今般の承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」）で提出した臨床試験では当該事象の発現は認められていないものの、既承認の 3.6mg デボと同様に添付文書で注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の投与開始初期において、ほてり、頭痛等の血中 E2 濃度の一過性の上昇に伴って認められる症状の発現に注意が必要であるものの、Grade 3 以上のほてり及び頭痛は認められておらず、忍容可能と考える。また、骨性疼痛の一過性増悪について添付文書で注意喚起を行う旨の申請者の説明について了承した。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請効能・効果は「閉経前乳癌」と設定されていた。

機構は、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び以下の検討の結果、本剤の効能・効果を、申請どおり「閉経前乳癌」と設定することが適切であると判断した。ただし、本剤はホルモン受容体陰性の乳癌患者に対する使用は推奨できないことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

- 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。

1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、臨床腫瘍学の国内外の代表的な教科書及び診療ガイドライン（新臨床腫瘍学 改訂第3版（南江堂、2012年）、DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition（Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA）、科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1. 治療編 2013年版 日本乳癌学会編（金原出版株式会社、2013年）（以下、「国内乳癌ガイドライン」）、NCCN ガイドライン（v.3.2013））において、ホルモン受容体陽性の進行又は再発閉経前乳癌患者に対する治療として、ゴセレリン酢酸塩を含む LH-RH アゴニストの投与が推奨される旨、及び乳癌摘出術後のホルモン受容体陽性の閉経前乳癌患者に対する術後補助療法として、ゴセレリン酢酸塩を含む LH-RH アゴニストの投与が治療選択肢の一つである旨の記載があることを確認した。

また、申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

ホルモン受容体陽性の閉経前乳癌患者に対して、ゴセレリン酢酸塩を含む LH-RH アゴニストは国内外で使用されており、既承認の 3.6mg デボと比較して、本剤は投与間隔が延長することで利便性が向上し、患者負担の軽減等が期待できる。また、本邦において「閉経前乳癌」を効能・効果として承認されている LH-RH アゴニストとして、リュープロレリン酢酸塩があり、1996年10月に1カ月製剤が、2005年8月に3カ月製剤が承認されているが、本剤とリュープロレリン酢酸塩との臨床的位置付けについて、臨床試験成績は得られていないことから不明である。

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」の項での検討の結果、本剤は、D8666C00001 試験及び D8664C00004 試験の対象とされた ER 陽性の閉経前乳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と考える。

ただし、申請者の説明のとおり、リュープロレリン酢酸塩と本剤との使い分けの差異については不明であることから、新たな知見が得られ次第、適切に情報提供する必要があると考える。

2) 本剤の投与対象について

申請者は、申請効能・効果を「閉経前乳癌」と設定した理由について、以下のように説明している。

ER 陽性の進行又は再発閉経前乳癌患者を対象とした D8666C00001 試験において、対象患者に対する本剤の有効性及び安全性が示された（「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。また、乳癌摘出術後の ER 陽性の閉経前乳癌患者に対する術後補助療法については、国内外の代表的な教科書及び診療ガイドラインにおいて、乳癌摘出術後のホルモン受容体陽性の閉経前乳癌患者に対する術後補助療法として、ゴセレリン酢酸塩を含む LH-RH アゴニストの投与が治療選択肢の一つである旨の記載があり（「1) 本剤の臨床的位置付けについて」の項参照）、D8664C00004 試験において、当該患者に対する術後補助療法における本剤の臨床的有用性が示唆されている（「(ii) <提出された資料の概略> (1) 国内第Ⅱ相試験」及び「<提出された資料の概略><評価資料> (1) 国内第Ⅱ相試験」の項参照）と考える。さらに、本剤と同一の有効成分を含む 3.6mg デポについて、ホルモン受容体陽性の進行又は再発閉経前乳癌患者、及び乳癌摘出術後のホルモン受容体陽性の閉経前乳癌患者に対する術後補助療法に関する臨床試験成績が複数存在し、本邦において 1994 年 1 月に、乳癌摘出術後のホルモン受容体陽性の閉経前乳癌を含めた「閉経前乳癌」の効能・効果で承認されていることも考慮し、本剤についても、乳癌摘出術後の ER 陽性の閉経前乳癌患者を含む「閉経前乳癌」を申請効能・効果として設定した。

また、申請者は、D8666C00001 試験の対象とされなかった、ER 陰性かつプロゲステロン受容体（以下、「PgR」）陽性（以下、「ER-/PgR+」）患者、並びに ER 及び PgR のいずれも陰性（以下、「ホルモン受容体陰性」）患者に対する本剤の投与について、以下のように説明している。

ER-/PgR+患者に対する本剤の臨床試験成績は得られていないものの、①国内外の診療ガイドラインにおいて、ER 又は PgR のいずれかが陽性である場合をホルモン受容体陽性として取り扱い、内分泌療法が推奨されていること、及び②PgR が陽性であれば、ER が陰性であっても内分泌療法の有効性が期待されることが報告されていること（Arch Pathol Lab Med 2009; 133: 1515-38）を踏まえると、本剤は、ER-/PgR+の閉経前乳癌患者に対しても推奨されると考える。

一方、ホルモン受容体陰性患者に対する本剤の臨床試験成績は得られておらず、また、国内外の診療ガイドラインにおいて当該患者に対する内分泌療法は推奨されていないことから、本剤の投与は推奨されないと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の申請効能・効果の設定理由に関する上記の申請者の説明について了承した。

また、D8666C00001 試験及び D8664C00004 試験では、ER 陽性の閉経前乳癌患者が対象とされていたことから、本剤の投与が推奨される対象は ER 陽性の閉経前乳癌患者であると考えるものの、ER-/PgR+患者に対する本剤の使用が推奨される旨の申請者の説明は受け入れ可能と判断した。一方、ホルモン受容体陰性の閉経前乳癌患者に対する本剤の使用は

推奨できないと考える。

以上より、本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しない旨を、効能・効果に関連する使用上の注意の項に記載して注意喚起した上で、効能・効果を申請どおり「閉経前乳癌」と設定することは可能と判断した。ただし、ER-/PgR+患者に対する臨床試験成績が得られていないことについては、適切に情報提供する必要があると考える。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、今般の一変申請において新たに特定された安全性の懸念はないと考え、現時点では閉経前乳癌患者を対象とした追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を新たに実施することは予定していない旨を説明している。

- D8664C00004試験、D8666C00001試験及びD8664C00008試験成績より、閉経前乳癌患者に対する本剤と既承認の3.6mgデポの安全性プロファイルは類似していると考えること。
- 既承認の3.6mgデポにおいて、閉経前乳癌患者に対する通常の医薬品安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動により適切な安全管理がなされていること。

機構は、以下のように考える。

上記の申請者の説明に加え、下記の理由等から、閉経前乳癌患者を対象とした本剤の製造販売後調査を直ちに実施する必要性は低く、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は現時点では不要と考える。また、既承認の3.6mgデポと同様に、本剤においても通常の医薬品安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動による適切な安全管理を継続することで差し支えないと考える。

- D8666C00001試験及びD8664C00008試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率の高い有害事象が認められるものの、いずれも3.6mgデポで既知の有害事象であり、D8666C00001試験の本剤群の日本人患者においてGrade 3以上の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められていないこと等から、本剤は日本人の閉経前乳癌患者においても忍容可能と考えること（「(3) 2) 安全性の国内外差について」の項参照）。
- 本剤の有効成分であるゴセレリン酢酸塩は、既に前立腺癌、閉経前乳癌等の適応を有しており、本邦の日常診療での使用実態下におけるゴセレリン酢酸塩の日本人での安全性情報は一定程度蓄積されていること。

(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Ⅱ相試験 (D8664C00004試験)

有害事象は、本剤群で83/85例 (97.6%)、3.6mgデポ群で83/85例 (97.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で73/85例 (85.9%)、3.6mgデポ群で65/85例 (76.5%) 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った。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

基本語	例数 (%)			
	本剤群 85例		3.6mgデボ群 85例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	83 (97.6)	4 (4.7)	83 (97.6)	4 (4.7)
ほてり	60 (70.6)	0	56 (65.9)	0
鼻咽頭炎	42 (49.4)	0	51 (60.0)	0
関節痛	18 (21.2)	0	15 (17.6)	0
筋骨格硬直	11 (12.9)	0	15 (17.6)	0
背部痛	10 (11.8)	0	13 (15.3)	0
多汗症	12 (14.1)	0	15 (17.6)	0
湿疹	9 (10.6)	0	5 (5.9)	0
頭痛	23 (27.1)	0	21 (24.7)	0
浮動性めまい	12 (14.1)	0	12 (14.1)	0
感覚鈍麻	5 (5.9)	0	9 (10.6)	0
不眠症	10 (11.8)	0	7 (8.2)	0

重篤な有害事象は、本剤群で4/85例(4.7%)、3.6mgデボ群で3/85例(3.5%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、本剤群で乳癌、皮様嚢腫、対側乳癌及び放射線性肺臓炎各1例、3.6mgデボ群で子宮頸部癌、尿管結石及び頭痛各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群では認められず、3.6mgデボ群で1/85例(1.2%)に認められた。3.6mgデボ群で治験薬の投与中止に至った有害事象は子宮頸部癌1例であり、治験薬との因果関係は否定された。

(2) 国際共同第Ⅲ相試験 (D8666C00001試験)

有害事象は、本剤群で71/108例(65.7%)、3.6mgデボ群で72/113例(63.7%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で25/108例(23.1%)、3.6mgデボ群で28/113例(24.8%)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った。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

基本語	例数 (%)			
	本剤群 108例		3.6mgデボ群 113例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	71 (65.7)	4 (3.7)	72 (63.7)	11 (9.7)
鼻咽頭炎	13 (12.0)	0	9 (8.0)	0
ほてり	15 (13.9)	0	22 (19.5)	0

重篤な有害事象は、本剤群で4/108例(3.7%)、3.6mgデボ群で8/113例(7.1%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、本剤群で貧血、破傷風、四肢痛及び胸痛各1例、3.6mgデボ群で呼吸困難3例、貧血、肺炎、筋力低下、腸炎、歯周病、嘔吐、高尿酸血症及び食欲減退各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 国際共同第Ⅲ相試験 (D8664C00008試験)

有害事象は、本剤群で39/50例(78.0%)、3.6mgデボ群で37/48例(77.1%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で30/50例(60.0%)、3.6mgデボ群で27/48例(56.3%)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った。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

基本語	例数 (%)			
	本剤群 50例		3.6mg デボ群 48例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	39 (78.0)	10 (20.0)	37 (77.1)	10 (20.8)
ほてり	19 (38.0)	0	18 (37.5)	0
無月経	13 (26.0)	5 (10.0)	11 (22.9)	5 (10.4)
鼻咽頭炎	11 (22.0)	0	5 (10.4)	0
体重増加	7 (14.0)	0	8 (16.7)	0

重篤な有害事象は、本剤群で2/50例（4.0%）、3.6mgデボ群で3/48例（6.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、本剤群で上腕骨骨折及び子宮内膜増殖症各1例、3.6mgデボ群で扁桃周囲膿瘍、血腫及び子宮内膜増殖症各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群では認められず、3.6mgデボ群で1/48例（2.1%）に認められた。3.6mgデボ群で治験薬の投与中止に至った有害事象は、薬剤過敏症1例であり、治験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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の閉経前乳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。本剤は黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）アゴニストであり、閉経前乳癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、有効性等については、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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 2 月 5 日

I. 申請品目

[販売名]	ゾラデックス LA10.8mg デポ
[一般名]	ゴセレリン酢酸塩
[申請者名]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 29 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 日付け 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) の「II. 2. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、エストロゲン受容体（以下、「ER」）陽性の進行又は再発閉経前乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D8666C00001 試験）における Kaplan-Meier 法により推定した投与開始 24 週の評価時点の無増悪生存率等から、ゴセレリン酢酸塩を 11.3mg 含有する製剤（以下、「本剤」）はゴセレリン酢酸塩を 3.8mg 含有する製剤（販売名「ゾラデックス 3.6mg デポ」、以下、「3.6mg デポ」）と同程度の有効性が期待できると判断した。

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。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、閉経前乳癌患者における本剤と 3.6mg デポの安全性プロファイルに大きな差異はなく、既承認の前立腺癌患者における本剤の安全性プロファイルと比較して特段の問題は認められていないこと、及び本剤投与時に注意を要する新たな有害事象は認められていないことから、本剤の安全性プロファイルについて十分理解した上で、がん薬物療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、閉経前乳癌患者に対する本剤の安全性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。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本剤は、ER 陽性の閉経前乳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と考える。

また、機構は、国内外の診療ガイドラインにおける内分泌療法の対象患者の記載内容等を踏まえ、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないことの旨を、効能・効果に関連する使用上の注意の項に記載して注意喚起した上で、本剤の効能・効果を「閉経前乳癌」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。

以上より、機構は、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果>

閉経前乳癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。

(4) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「II. 2. (iii) <審査の概略> (5) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、閉経前乳癌患者に対する本剤と 3.6mg デポの安全性プロファイルに大きな差異が認められていないこと等を踏まえ、現時点では、閉経前乳癌患者を対象とした本剤の製造販売後調査を含め、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は不要と判断した。

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。

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、治験実施計画書からの逸脱事例（治験薬投与に係る規定の不遵守）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、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされていたことから、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

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、本剤の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん薬物療法に十分な知識と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。

[効能・効果] (下線部追加)

前立腺癌
閉経前乳癌

[用法・用量] (変更なし)

通常、成人には本剤 1 筒（ゴセレリンとして 10.8mg 含有）を前腹部に 12～13 週ごとに 1 回皮下投与する。

[禁忌] (下線部追加)

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
2. 授乳中の婦人
3. 本剤の成分又は LH-RH 作動薬に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。