

再審査報告書

平成 21 年 9 月 30 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	ゾラデックス 1.8mg デポ
有効成分名	ゴセレリン酢酸塩
申請者名	アストラゼネカ株式会社
承認の 効能・効果	子宮内膜症
承認の 用法・用量	通常、成人には本剤 1 筒（ゴセレリンとして 1.8mg 含有）を前腹部に 4 週（28 日）ごとに 1 回皮下投与する。なお、初回投与は必ず月経中に行うこと。
承認年月日	平成 12 年 7 月 3 日
再審査期間	4 年

調査の概要

1. 市販後調査全般について

使用成績調査は、ゾラデックス 1.8mg デポ（以下、「本剤」という。）の未知の副作用（特に重篤な副作用について）、使用実態下における副作用の発生状況の把握及び安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因を把握すること等を目的として、平成 12 年 10 月から平成 15 年 12 月まで目標症例数 3,000 例として中央登録方式により実施され、国内 434 施設から 3,716 例が収集された。

なお、特別調査及び市販後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査について

2-1 安全性

収集された 3,716 例のうち、登録違反症例 217 例、契約期間外症例（観察期間終了日が契約書に記載された調査期間外である症例）58 例、初回以降不来院症例 44 例、契約外医師記載症例及び本剤投与経験有症例各 39 例等計 496 例が除外され、3,220 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は、25.3%（814/3,220 例、1,543 件）であり、承認時までの臨床試験（前期・後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、一般臨床試験）における副作用発現率 75.0%（201/268 例、438 件）と比較して高くはなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率及び内訳は、血管障害 12.9%（415 例、内訳：ほてり 517 件等）、生殖系及び乳房障害 5.2%（168 例、内訳：性器出血 110 件、閉経期症状 63 件等）、神経系障害 4.8%（154 例、内訳：頭痛 116 件、浮動性めまい 27 件等）並びに筋骨格系及び結合組織障害 4.1%（131 例、内訳：筋骨格硬直 113 件等）であった。上記以外で発現件数の多かった副作用は、多汗症 61 件、不眠症 34 件及び倦怠感 31 件であった。なお、安全性解析対象除外症例における副作用発現率は、25.2%（125/496 例、203 件）であり、発現した主な副作用は、ほてり 72 件、筋骨格硬直及び頭痛各 15 件、性器出血 12 件、多汗症 9 件であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、年齢、使用理由（子宮内膜症及びその他）、診断方法（臨床診断のみ及び確定診断）、入院・外来区分、罹病期間、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、婚姻歴の有無、妊娠歴の有無、分娩歴の有無、副作用歴の有無、投与前の治療歴の有無及び種類、合併症の有無及び種類、投与回数、投与期間、本剤継続投与未実施理由、併用薬の有無、並びに併用療法の有無及び種類が検討された。その結果、年齢、罹病期間、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、婚姻歴の有無、副作用歴の有無、投与前の手術歴の有無及び併用薬の有無で副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。年齢では、45 歳以上の患者（21.3%、173/812 例）より 45 歳未満の患者（26.6%、641/2,408 例）の副作用発現率が高かった。45 歳未満の患者でみられた主な器官別大分類別の副作用は、血管障害、神経系障害並びに生殖系及び乳房障害であり、全体の副作用発現状況と同様の傾向であった。45 歳以上の患者で副作用発現率が低下した原因として、45 歳以上の患者では一般に低エストロゲン状態にあると考えられ、更年期障害類似症状が副作用かどうか認識しにくいと、患者からの報告数が低くなった可能性が推察される。使用成績調査の結果からは要因の特定はできなかったが、45 歳未満の患者の副作用発現率 26.6%は全体の副作用発現率 25.3%と比べても問題となる上昇ではないと考えられ、現時点で対応の必要はないと考える。罹病期間では、長期の罹病期間に副作用発現率が高い区分（2 年以上 3 年未満、3 年以

上4年未満、5年以上10年未満及び10年以上26年以下)がみられた。器官別大分類別の副作用発現率について、特異的に発現率の高い区分はみられず、安全性の問題となる事項はみられていないことから、現時点で対応の必要はないと考える。既往歴の有無では、既往歴「無」の患者(24.2%、650/2,684例)より既往歴「有」の患者(30.6%、161/527例)の副作用発現率が高かった。主な既往歴は子宮内膜症、子宮筋腫及び虫垂炎であった。既往歴「有」の患者にみられた主な副作用は全体の副作用発現状況と同様であり、特異的に高くなる副作用もみられなかったこと、既往歴「有」でみられた重篤な副作用(肝機能異常1件及び高コレステロール血症1件)も既知の副作用であったことから、現時点で対応の必要はないと考える。アレルギー歴の有無、婚姻歴の有無及び副作用歴の有無では、それぞれアレルギー歴「有」の患者、婚姻歴「無」の患者及び副作用歴「有」の患者で副作用発現率が高かったが、これらの要因を有する患者にみられた主な副作用は全体の副作用発現状況と同様の傾向であり、アレルギー歴「有」の患者及び副作用歴「有」の患者でそれぞれ重篤な副作用が1例4件(筋骨格硬直、顎痛、頸部痛及び関節痛)並びに1例2件(髄膜炎及び発熱)報告されたが、いずれも報告件数が少なく、現時点で対応の必要はないと考える。投与前の治療歴の種類では、手術歴「無」の患者(24.7%、684/2,773例)と比較し、手術歴「有」の患者(29.5%、130/441例)の副作用発現率が高かった。重症度の指標として投与開始時のBeecham分類の分布をみると、手術歴「有」症例のⅢ相及びⅣ相の比率はそれぞれ43.5%(192/441例)及び10.4%(46/441例)であり、手術歴「無」症例における比率26.8%(744/2,773例)及び2.4%(66/2,773例)と比べて高かったことから、手術歴「有」の患者はより重症度の高い患者と推察された。一方、Beecham分類別の副作用発現率から、重症度の副作用発現率に対する影響は明確ではなく、さらに、手術歴の有無別に、それぞれ年齢、既往歴の有無及び併用薬の有無ごとの副作用発現率を比較したが、いずれの要因でも手術歴「有」の患者の発現率が高く、手術歴の有無が副作用発現率に影響を与えた要因は見出せなかった。副作用の内容に特異的な傾向はないことから、現時点で対応の必要はないと考える。併用薬の有無では、併用薬「無」の患者(17.1%、379/2,218例)と比較し、併用薬「有」の患者(43.4%、435/1,002例)の副作用発現率が高かった。併用薬の有無別に、年齢、既往歴の有無及び投与前の手術歴の有無ごとの副作用発現率を検討したところ、いずれの要因でも併用薬「有」の患者の発現率が高く、影響を与えた要因は見出せなかった。また、主な併用薬は鉄化合物製剤、漢方製剤、その他の卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤、その他の解熱鎮痛消炎剤、ベンゾジアゼピン系製剤、フェニル酢酸系製剤、その他の消化性潰瘍剤、抗プラスミン剤であり、鉄化合物製剤を除き、いずれの併用薬も、併用「有」の患者の副作用発現率が併用「無」の患者より高かった。薬効分類毎の併用「有」の患者で併用「無」の患者より発現率が高かった副作用を検討したところ、各併用薬は、発現した本剤の副作用症状の軽減・予防目的で使用されていると判断でき、各併用薬が当該副作用の要因である可能性があるとして評価されている症例はほとんどない。以上より、特定の併用薬が本剤の副作用発現率を上昇させているのではなく、副作用発現例にこれら薬剤の併用例が多く含まれるため併用薬「有」の患者で副作用の発現率が高くなったと考える。

医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」という。)は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例3,220例のうち、適応外使用症例135例(子宮筋腫96例、子宮腺筋症23例、子宮筋腫・貧血4例等)及び使用理由未記載1例の計136例が除外され、3,084例が有効性解析対象症例とされた。有効性は、投与開始前と比較した自覚症状(下腹部痛、腰痛、排便痛、性交痛及び内診時疼痛)並びに他覚所見(ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限及びBeecham分類)の改善度より、担当医により「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」の5段階6区分で判定された全般改善度により評価された。有効性解析対象症例数に対する中等度改善以上の症例数の割合(以下、「有効率」という。)は66.2%(2,042/3,084例)であり、承認時までの臨床試験(第Ⅲ相比較試験)における有効率82.1%(92/112例)より低かった。申請者は、以下のように説明した。第Ⅲ相比較試験では本剤を4週毎に24週間(6回)投与されたが、使用成績調査では6回投与された症例の比率は63.4%(1,956/3,084例)であった。使用成績調査における6回投与症例の有効率は76.3%(1,493/1,956例)であり、第Ⅲ相試験と同程度と考えられた。投与回数6回以上の症例では効果不十分で中止された症例がないことに鑑み、投与回数6回以上の症例の有効性に関し、特段の問題はないと判断した。また、

有効性解析対象症例における無効率（不変＋悪化）は5.8%（180/3,084例）と、第Ⅲ相比較試験の無効率（不変＋やや悪化/悪化）5.4%（6/112例）と同程度であり、臨床的特に問題はないと考えた。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、年齢、診断方法（臨床診断のみ及び確定診断）、入院・外来区分、罹病期間、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、婚姻歴の有無、妊娠歴の有無、分娩歴の有無、副作用歴の有無、投与前の治療歴（治療剤）の有無及び種類、合併症の有無及び種類、投与回数、本剤継続投与未実施理由、併用薬の有無及び併用療法の有無及び種類が検討された。その結果、投与前の治療剤の有無及び投与回数により有効率に有意差が認められた。申請者はこれらの要因の影響について、以下のように説明した。投与前の治療剤の有無では、治療剤「有」の患者の有効率（69.9%、520/744例）と比べて、治療剤「無」の患者の有効率（65.0%、1,499/2,306例）が低かった。主な治療剤は、他に分類されないホルモン剤（669/744例）であった。投与回数では、投与回数が少ない区分での有効率が低かった。本剤は初回投与初期に、下垂体-性腺系刺激作用による血清エストロゲンの一過性の上昇に伴い、臨床症状の一過性の悪化が認められる。投与回数1回の有効率は9.9%（15/152例）であり、投与回数の増加に伴い有効率も上昇し、投与回数4回では58.0%（177/305例）、5回では67.4%（149/221例）であった。初回投与初期の臨床症状の一過性の悪化については、本剤の使用上の注意の重要な基本的注意に記載しており、新たな対応は必要ないとする。

機構は、申請者の説明を了承し、有効性について、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）について、使用成績調査で収集された症例より抽出することにより、安全性及び有効性について検討された。

小児（15歳未満）について、投与症例は1例（14歳、使用理由：子宮内膜症）あり、副作用は不安、背部痛、多汗症、悪心、嘔吐、関節痛（全て既知、非重篤）が報告された。有効性については、有害事象発現により本剤の投与続行ができないため判定不能であった。

妊産婦について、本剤投与中又は投与後に妊娠が確認された症例が3例報告された。妊娠を認めた患者において分娩時及び胎児に関する詳細調査を実施した結果、いずれも因果関係は否定されたが、重篤な子癩前症及び胎児発育遅延が各1件、非重篤な切迫流産及び妊娠悪阻が各1件認められた。なお、本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌となっている。

腎機能障害を有する患者は、安全性解析対象症例として9例収集された。副作用は2例4件（ほてり2件、頭痛及び胸部不快感各1件）であり、いずれも重篤ではなかった。一方、有効率は57.1%（4/7例）であり、本剤投与回数3回以上の症例の有効率は66.7%（4/6例）と、投与回数の影響が考えられたが、合併疾患に特有の傾向は認められなかった。

肝機能障害を有する患者は、安全性解析対象症例として17例収集された。副作用は7例16件であり、主な副作用はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各2件等であった。重篤な副作用は髄膜炎及び発熱各1件であった。これら2件の副作用は同一症例であり、発熱は本剤投与翌日に発現したことから、本剤との因果関係は否定できないが、髄膜炎については偶発的なウイルス感染によるものと考えられると申請者は説明した。一方、有効率は、58.8%（10/17例）であり、本剤投与回数3回以上の症例の有効率は64.3%（9/14例）と、投与回数の影響が考えられたが、合併疾患に特有の傾向は認められなかった。

なお、本剤の対象疾患である子宮内膜症は、閉経後、その症状は消失する。使用成績調査において、高齢者（65歳以上）の投与症例は収集されなかった。

使用成績調査で収集された症例から抽出された腎機能障害患者及び肝機能障害患者の症例数が少なかったことから、機構は、当該調査方法により腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者における安全性及び有効性を評価できたと考えるのか、申請者の見解を尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。

今回の3,000例に及ぶ使用成績調査において、腎疾患及び肝疾患の合併率は低い状況であった。収集された情報からは、安全性及び有効性について、合併疾患に特有の傾向は認められなかった。また、現在まで特に腎疾患合併患者、肝疾患合併患者にて、特異的と考えられる文献報告、自発報告は認めていない。本剤より一般に長期間継続して使用する、同一有効成分を含

有するゾラデックス 3.6mg デポ（効能効果：前立腺癌、閉経前乳癌）及びゾラデックス LA10.8mg デポ（効能効果：前立腺癌）においても、特にこれら合併疾患に特異的と考えられる報告は認められていない。したがって、現時点で本剤添付文書「使用上の注意」改訂等の対応はとらず、今後も自発報告、文献等関連情報を収集・評価し、必要に応じ対策を講じていきたいと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者に対し、現時点で特段の対応が必要な問題点はないものと判断した。

3. 副作用及び感染症について

本剤の再審査期間中に厚生労働省へ報告が行われた副作用は 60 例 84 件（自発報告 18 例 26 件及び使用成績調査 42 例 58 件）であった。このうち重篤な副作用は 17 例 29 件であり、主な副作用は抑うつ気分 4 件、肝機能異常 3 件、悪心、注射部位出血及び倦怠感各 2 件であった。未知かつ重篤な副作用は 9 件（甲状腺機能亢進症、網膜出血、発熱、髄膜炎、頸部痛、顎痛（両下顎骨痛）、筋骨格硬直（手のこわばり）、小発作てんかん及び失神各 1 件）であり、転帰は回復又は軽快 8 件、不明 1 件であった。なお、肝機能障害については、平成 13 年 2 月に重大な副作用の項に、注射部位の血腫、出血、疼痛等の注射部位反応については平成 15 年 12 月に使用上の注意の副作用の項及び適応上の注意の項に追記され、注意が喚起されている。また、未知・重篤な副作用については、合併症が関与したと考えられる症例、感染によるものと考えられる症例、時間的な観点では本剤との因果関係は否定できないものの、情報が十分ではなく因果関係の考察が困難である症例等であり、現時点では使用上の注意の改訂は行わないが、さらに情報の収集に努め、引き続き検討を行っていくと申請者は説明した。

本剤の再審査期間中に入手した本剤に係る未知の副作用は 164 件であり、内訳は、発熱 9 件、脱毛症 6 件、血中アルカリフォスファターゼ増加、骨粗鬆症及び自律神経失調各 5 件、血中クレアチンキナーゼ増加、体重減少、及び萎縮性膵炎各 4 件、耳鳴、下腹部痛、下痢、無力症、ヘマトクリット増加、白血球数減少、食欲不振、筋痛、傾眠及び膵分泌物各 3 件等であった。未知の副作用について、申請者は以下のように説明した。重篤例を含め 9 件報告された発熱については、感染によるものと考えられる症例、詳細が不明な症例もあり、本剤との関連性を強く疑われる症例は集積されていない。その他の事象については、併用薬剤、年齢、原疾患、合併症、既往歴等の影響が考えられるもの、時間的な観点以外に本剤との関連性を示唆する要因がなく、本剤との関連性を裏付ける十分な情報が得られなかったもの、又は、本剤の卵巣機能抑制作用に起因した更年期様症状と考えられるものであった。なお、使用上の注意には今回集積された個々の事象名は記載していないが、本剤の卵巣機能抑制に起因すると考えられる更年期様症状については既に添付文書に記載済みである。以上より、使用上の注意への更なる反映が必要と考えられる症例はなかった。

本剤の再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

機構は、再審査申請後の重篤な副作用及び未知の副作用の発現状況及び対応の必要性について申請者に尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。

再審査申請後平成 21 年 5 月 31 日までに厚生労働省又は機構に報告した重篤な副作用は 16 例 25 件であった。未知・重篤な副作用は 12 件（妊娠、月経遅延、高プロラクチン血症、色素沈着障害、睡眠時無呼吸症候群、過換気、歩行障害、白血球数減少、甲状腺機能亢進症、好酸球増加症、無月経及び糖鎖抗原 19-9 増加各 1 件）であり、転帰は、回復又は軽快 9 件及び未回復 3 件であった。検討した未知・重篤な副作用については、いずれも、本剤の直接的な作用とは考えにくい事象、原疾患及び合併症、体質、年齢等の影響が考えられる事象、時間的な観点以外には本剤との関連性を示唆するものがない事象等であり、本剤との関連性が強く疑われる症例の集積はなかったため、使用上の注意改訂等の安全確保措置は不要と判断し、さらに情報の収集に努め、引き続き検討を行うと申請者は説明した。また、再審査申請後に収集された未知の副作用は、22 例 26 件で、未知で非重篤な副作用は 13 例 14 件であったが、本剤との関連性が強く疑われる症例の集積はなかったため、使用上の注意改訂等の安全確保措置は不要と判断し、さらに情報の収集に努め、引き続き検討を行うと申請者は説明した。

機構は、以上の説明を了承した。

4. 相互作用について

再審査期間中に、本剤を含む薬剤の相互作用によると思われる副作用は報告されなかった。

5. 研究報告について

再審査期間中に、安全性に関する 1 件の研究報告（抗アンドロゲン療法下の前立腺癌患者における QT 延長）があったが、子宮内膜症に対する本剤の安全性に影響を与えると考えられるものではなく、添付文書の使用上の注意を変更すべき事項は認められなかったと申請者は説明し、機構は、これを了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報について

平成 21 年 5 月現在、本剤は国内のみで承認・販売されている。なお、本剤と同一成分を含む製剤が子宮内膜症の適応で 100 ヶ国以上において承認を取得しており、主な承認国はイギリス、ドイツ、フランス、アメリカである。

再審査期間中及び再審査申請後から現在（平成 21 年 5 月）まで、国内外において、緊急安全性情報、回収、出荷停止等の重大な措置はとられていない。

総合評価

以上の安全性及び有効性評価に基づき、機構は、カテゴリー 1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上