

再審査報告書

令和3年5月26日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ゴナックス皮下注用 80 mg ② ゴナックス皮下注用 120 mg ③ ゴナックス皮下注用 240 mg
有効成分名	デガレリクス酢酸塩
申請者名	アステラス製薬株式会社
承認の 効能・効果	前立腺癌
承認の 用法・用量	<p>通常、成人にはデガレリクスとして、初回は 240 mg を 1 カ所あたり 120 mg 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、維持用量を投与する。4 週間間隔で投与を繰り返す場合は、デガレリクスとして 80 mg を維持用量とし、腹部 1 カ所に皮下投与する。12 週間間隔で投与を繰り返す場合は、デガレリクスとして 480 mg を維持用量とし、1 カ所あたり 240 mg ずつ腹部 2 カ所に皮下投与する。</p> <p>初回投与：1 カ所あたり、本剤 120 mg バイアルに日本薬局方注射用水 3.0 mL を注入し、溶解後速やかに 3.0 mL を皮下投与する。(3.0 mL で溶解することにより、40 mg/mL となる。)</p> <p>維持用量を 4 週間間隔で投与する場合：本剤 80 mg バイアルに日本薬局方注射用水 4.2 mL を注入し、溶解後速やかに 4.0 mL を皮下投与する。(4.2 mL で溶解することにより、20 mg/mL となる。)</p> <p>維持用量を 12 週間間隔で投与する場合：1 カ所あたり、本剤 240 mg バイアルに日本薬局方注射用水 4.2 mL を注入し、溶解後速やかに 4.0 mL を皮下投与する。(4.2 mL で溶解することにより、60 mg/mL となる。)</p>
承認年月日	1. 平成 24 年 6 月 29 日* (①②) 2. 平成 31 年 1 月 8 日 (③の剤形追加及び用法・用量の一部変更承認)
再審査期間	1. 8 年 2. 1. の残余期間 (平成 31 年 1 月 8 日～令和 2 年 6 月 28 日)
承認条件	なし
備 考	<p>*初回承認時の用法・用量は以下のとおり。</p> <p>「通常、成人にはデガレリクスとして、初回は 240 mg を 1 カ所あたり 120 mg 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 80 mg 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。</p> <p>初回投与：1 カ所あたり、本剤 120 mg バイアルに日本薬局方注射用水 3.0 mL を注入し、溶解後速やかに 3.0 mL を皮下投与する。(3.0 mL で溶解することにより、40 mg/mL となる。)</p> <p>2 回目以降：本剤 80 mg バイアルに日本薬局方注射用水 4.2 mL を注入し、溶解後速やかに 4.0 mL を皮下投与する。(4.2 mL で溶解することにより、20 mg/mL となる。)」</p>

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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 (別紙参照)。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ゴナックス皮下注用 80 mg、同皮下注用 120 mg、同皮下注用 240 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

長期使用に関する特定使用成績調査*	
目的	前立腺癌患者における日常診療下での本剤*の長期投与時の安全性、有効性について確認するとともに、以下の事項について検討する。 1. 未知の副作用 2. 使用実態下での副作用の発生状況 3. 安全性及び有効性に影響を与えられ得る要因
重点調査項目	注射部位反応**
調査方法	中央登録方式
対象患者	前立腺癌に対して本剤*を初めて投与された患者
実施期間	平成 24 年 12 月～平成 28 年 12 月
目標症例数	300 例（観察期間が 1 年を超える症例として）
観察期間	2 年間（2 年未満で本剤*を中止した場合、投与中止後 1 カ月までを観察期間とする）
実施施設数	220 施設
収集症例数	893 例
安全性解析対象症例数	887 例
有効性解析対象症例数	819 例
備考	* 本調査は、ゴナックス皮下注用 240 mg の承認前に行われた調査であり、対象薬剤は同皮下注用 80 mg 及び同皮下注用 120 mg である。 **注射部位反応の定義：注射部位膿瘍、注射部位蜂巣炎、脂肪織炎、注射部位皮膚炎、注射部位びらん、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位腫瘍、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位発疹、注射部位反応、注射部位蕁麻疹、注射部位小水疱、注射部位熱感、注射部位腫脹、注射部位結節、注射部位内出血（MedDRA の基本語）

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1 特定使用成績調査

#### 4.1.1 副作用発現状況

本調査における副作用発現割合は 36.2% (321/887 例) であり、承認時までの国内第 II 相試験（維持用量を 4 週間間隔で投与する場合）の副作用発現割合 83.5% (228/273 例) と比較して高くはなかった。基本語別の主な副作用（発現例数 10 例以上）の発現状況を表 2 に示すが、発現した主な副作用の種類は承認時までの臨床試験と同様な傾向であった。

また、時期別の副作用発現状況は、投与開始から1年時点までが31.1% (276/887例)、1年時点から2年時点までが16.6% (87/524例)で、多くの副作用が投与開始から1年時点までに発現しており、また、本剤を長期使用することにより新たな副作用が増加する傾向は認められなかった。

表2 主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現例数 (発現割合%)
注射部位疼痛	121 (13.6)
注射部位紅斑	95 (10.7)
注射部位硬結	89 (10.0)
注射部位腫脹	52 (5.9)
ほてり	22 (2.5)
肝機能異常	13 (1.5)

MedDRA/J version (20.1)

#### 4.1.2 重点調査項目

重点調査項目の注射部位反応の副作用発現割合は25.8% (229/887例)で、発現した注射部位反応は、注射部位疼痛121例、注射部位紅斑95例等であった(表2参照)。重篤な注射部位反応は2例10件で、いずれも初回投与時に発現しており、事象発現により投与を中止し、転帰は回復又は軽快であった。注射部位反応の投与回数別の発現状況は、初回が17.7% (157/887例)と最も高く、2回目以降24回目までは4%程度で推移していた。以上、重点調査項目について、新たな安全性上の懸念はなく、特段の対応は不要と判断した。

#### 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は166例175件、予測できない重篤な副作用は406例602件、予測できない非重篤な副作用は467例552件であった。感染症症例報告に該当する症例はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用(基本語で発現件数の総数が10件以上)を表3に示す。「使用上の注意」から予測できない作用については、併用薬や合併症等本剤以外の要因が疑われる症例、情報不足のため本剤との関連性を評価することが困難な症例等であることから、現時点では「使用上の注意」の改訂は不要と判断した。

表3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	845	1,154	406	602	467	552
感染症および寄生虫症	77	81	64	68	13	13
注射部位蜂巣炎	21	21	21	21	0	0
肺炎	15	15	15	15	0	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)	26	29	26	27	2	2
前立腺癌	11	11	11	11	0	0
神経系障害	69	71	31	32	38	39
感覚鈍麻	17	17	3	3	14	14
胃腸障害	48	51	20	23	28	28
腹痛	14	14	2	2	12	12
一般・全身障害および投与部位の状	340	429	143	211	198	218

態						
疼痛	55	55	3	3	52	52
注射部位紅斑	19	19	19	19	0	0
発熱	43	43	43	43	0	0
注射部位硬結	18	18	18	18	0	0
注射部位疼痛	36	36	36	36	0	0
注射部位腫脹	16	16	16	16	0	0
硬結	79	79	2	2	77	77
腫脹	37	38	1	1	36	37
死亡	30	30	30	30	0	0
臨床検査	111	124	36	42	75	82
血圧低下	15	15	7	7	8	8
前立腺特異性抗原増加	43	43	2	2	41	41
血小板数減少	11	11	11	11	0	0
白血球数増加	10	10	5	5	5	5

MedDRA/J version (23.0)

240 mg 製剤の 12 週間間隔投与に関しては、承認時に、80 mg 4 週間間隔投与との間に安全性プロファイルに明確な差異はなく、480 mg 12 週間間隔投与で新たに注意喚起すべき事項は認められなかったこと等から、安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないとされたことから、製造販売後調査は実施していない。なお、再審査期間中の副作用報告、外国における措置、研究報告等の確認結果から、製造販売後の 240 mg 製剤の 12 週間間隔投与時の安全性及び有効性に関して問題となる事項は認められていない。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 特定使用成績調査

有効性解析対象症例 (819 例) について、前立腺癌の治療経過観察中の再燃・再発の指標の 1 つであり、腫瘍マーカーとしても使用される前立腺特異抗原 (Prostate-Specific Antigen: 以下、「PSA」) を指標として有効性を検討した。

**投与開始時からの PSA 値の変化率**：判定不能例 10 例を除く 809 例において、投与開始時からの PSA 値の変化率は、本剤投与 4 週間後時点の中央値で 90.05% (1/4 分位, 3/4 分位：96.80, 70.87、以下同様)、投与 8 週間後時点で 96.85% (99.30, 83.56) の低下率を示した。患者背景等が異なるため、直接の比較は困難であるが、承認時までの臨床試験 (国内第 II 相試験及び国内第 III 相比較試験) において、投与 4 週間後時点における PSA 値の変化率 (中央値) はおよそ 80% 程度であり、本調査の結果は承認時までの試験の成績を下回るものではなかった。

**PSA 値基準レベル (0.2 ng/mL 以下) に達した症例割合**：有効性解析対象症例のうちベースライン PSA 値が 0.2 ng/mL を超えていた 794 例について、基準レベルに達した症例割合は 50.1% (398/794 例) で、達するまでの日数の中央値は 113.0 日 (82.0, 180.0) であった。

**累積非再燃率**：Kaplan-Meier 法を用いて検討した結果、有効性解析対象症例における累積非再燃率は、本剤投与 1 年後時点で 83.5% (95% 信頼区間：80.8, 86.3、以下同様) であった。

評価方法<sup>1)</sup>等が異なるため、直接の比較は困難であるが、承認時までの国内第Ⅲ相比較試験において、投与1年後時点のPSA非再燃率（承認時までの臨床試験では「PSA再燃の抑制率」）は97.2%（91.5, 99.1）であり、本調査におけるPSA非再燃率の方が若干低い値であったが、これは、本調査では前治療がある症例や、原疾患が進行している症例が含まれていることが影響していると考えられた。

以上、本調査においても承認時までの臨床試験（維持用量を4週間間隔で投与した国内第Ⅱ相試験等）と同程度の有効性が確認されたことから、新たな対応が必要な問題点は認められないと考える。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、安全性に起因する本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国措置報告は6件、研究報告は2件であり（表4）、いずれも情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表4 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国添付文書の改訂情報（3件） ② 欧州製品概要の改訂情報（3件）
研究報告	① 本剤を含むアンドロゲン遮断療法を受ける男性における後天性QT延長症候群及びトルサード・ド・ポアントのリスクに関するデータベース調査の情報（令和元年9月） ② GnRH*アゴニスト及び本剤による心血管事象派生のリスクに関するデータベースを利用したコホート研究の情報（令和元年11月）
備考	*GnRH：gonadotropin releasing hormone（ゴナドトロピン放出ホルモン）

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上

<sup>1)</sup> 国内第Ⅲ相比較試験：PSA最低値から50%以上かつ5.0 ng/mL以上の増加が2回連続で認められた場合にPSA再燃と定義し、PSA再燃が認められることをイベントとして、Kaplan-Meier法を用いて検討。

本調査：PSA最低値から25%以上かつ2.0 ng/mL以上した場合をPSA再燃と定義し、本剤投与期間中に発生した最初の再燃をイベントとして、Kaplan-Meier法を用いて検討。