

日本標準商品分類番号

872499

2023年11月改訂(第9版)

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

GnRH アンタゴニスト（徐放性）／前立腺癌治療剤
注射用デガレリクス酢酸塩

ゴナックス[®]皮下注用 80mg
ゴナックス[®]皮下注用 120mg
ゴナックス[®]皮下注用 240mg
Gonax[®] 80mg・120mg・240mg for Subcutaneous Injection

専用溶解液添付製品

剤形	注射用凍結乾燥製剤			
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)			
規格・含量	有効成分(1バイアル中)			
	ゴナックス皮下注用 80mg	デガレリクス酢酸塩(デガレリクスとして 88.2mg)		
	ゴナックス皮下注用 120mg	デガレリクス酢酸塩(デガレリクスとして 128.0mg)		
	ゴナックス皮下注用 240mg	デガレリクス酢酸塩(デガレリクスとして 272.0mg)		
一般名	和名：デガレリクス酢酸塩 (JAN) 洋名：Degarelix Acetate (JAN)			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		80mg	120mg	240mg
	製造販売承認年月日	2012年6月29日	2012年6月29日	2019年1月8日
	薬価基準収載年月日	2012年8月28日	2012年8月28日	2019年5月29日
	販売開始年月日	2012年10月23日	2012年10月23日	2019年6月17日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元(輸入) フェリング・ファーマ株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	フェリング・ファーマ株式会社 くすり相談室 TEL：0120-093-168 受付時間 9:00～17:30(土・日・祝日・弊社休日を除く) 医療関係者向けホームページ https://find.ferring.co.jp/			

本IFは2023年11月改訂(第3版)の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	2
3. 製品の製剤学的特性.....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3
6. RMPの概要.....	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名.....	4
2. 一般名.....	4
3. 構造式又は示性式.....	4
4. 分子式及び分子量.....	4
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質.....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形.....	6
2. 製剤の組成.....	6
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7
4. 力価.....	7
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	11
9. 溶出性.....	11
10. 容器・包装.....	11
11. 別途提供される資材類.....	11
12. その他.....	11
V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果.....	12
2. 効能又は効果に関連する注意.....	12
3. 用法及び用量.....	12
4. 用法及び用量に関連する注意.....	13
5. 臨床成績.....	15
VI. 薬効薬理に関する項目	34
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	34
2. 薬理作用.....	34

VII. 薬物動態に関する項目	39
1. 血中濃度の推移.....	39
2. 薬物速度論的パラメータ.....	40
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	41
4. 吸収.....	41
5. 分布.....	42
6. 代謝.....	42
7. 排泄.....	43
8. トランスポーターに関する情報.....	43
9. 透析等による除去率.....	43
10. 特定の背景を有する患者.....	43
11. その他.....	44
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	45
1. 警告内容とその理由.....	45
2. 禁忌内容とその理由.....	45
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	45
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	45
5. 重要な基本的注意とその理由.....	45
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	45
7. 相互作用.....	46
8. 副作用.....	46
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	53
10. 過量投与.....	53
11. 適用上の注意.....	54
12. その他の注意.....	54
IX. 非臨床試験に関する項目	55
1. 薬理試験.....	55
2. 毒性試験.....	55
X. 管理的事項に関する項目	59
1. 規制区分.....	59
2. 有効期間.....	59
3. 包装状態での貯法.....	59
4. 取扱い上の注意.....	59
5. 患者向け資材.....	59
6. 同一成分・同効薬.....	59
7. 国際誕生年月日.....	59
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	59
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	60
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	60
11. 再審査期間.....	60
12. 投薬期間制限に関する情報.....	60
13. 各種コード.....	60

14.	保険給付上の注意	60
X I.	文献	61
1.	引用文献	61
2.	その他の参考文献	62
X II.	参考資料	63
1.	主な外国での発売状況	63
2.	海外における臨床支援情報	64
X III.	備考	66
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	66
2.	その他の関連資料	66

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

前立腺癌の治療方法は、年齢、ステージ、一般状態及び治療による日常生活の変化等を勘案して選択される。初期の前立腺癌は、外科療法(前立腺全摘除術)や放射線療法(外照射療法、密封小線源療法)が実施されることが多い。また、前立腺癌細胞は、テストステロン非存在下では、ほとんどの場合成長は止まり、腫瘍体積の縮小が認められるため、内分泌療法は、前立腺癌治療における主要な治療法となっている。内分泌療法には性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)アゴニストが用いられている。GnRH アゴニストの作用機序は、下垂体前葉にある GnRH レセプターのダウンレギュレーションを引き起こすことにより、精巣からのテストステロン産生を抑制する。しかしこの作用機序のために、投与初期にテストステロンの一過性の上昇(テストステロンサージ)に伴うフレアアップ症状を引き起こすことがある。進行性及び転移性前立腺癌患者においては、骨痛の悪化、尿管閉塞や脊髄圧迫等の症状の増悪を呈することがあり、予防のために、投与初期に抗アンドロゲン剤が併用されることが多いというデメリットがあった。

そこで、テストステロンサージを起こすことなく、テストステロン抑制作用を有する薬が検討され、Ferring Pharmaceuticals 社が新規に GnRH アンタゴニスト、デガレリクスを見出した。

デガレリクスは国内初の前立腺癌に対して適応症を有する GnRH アンタゴニストである。従来の GnRH アゴニストとは異なり、下垂体前葉にある GnRH レセプターを直接的に阻害することにより下垂体からの黄体形成ホルモン(LH)の分泌を直ちに抑制する。したがって、投与初期のテストステロンサージを引き起こすことなく、投与開始後速やかにテストステロン産生を抑制する。更に、その効果は長時間持続する。本邦においては、国内での開発権の取得によりアステラス製薬が、2007年にデガレリクスの1カ月レジメン(維持用量を4週間間隔で投与する)国内第Ⅱ相臨床試験を開始した。その結果、有効性及び安全性の面で海外第Ⅲ相比較試験と類似性のあるデータが得られたことから、海外第Ⅲ相比較試験が外挿可能であると判断し、前立腺癌治療薬として2010年10月に承認申請を実施し、2012年6月に承認を取得した。また、2016年9月に専用溶解液添付製品の一部変更承認を取得した。

一方、前立腺癌は比較的緩徐に増殖し、長期的な経過をたどるものが多いと考えられている。また、内分泌療法(アンドロゲン遮断療法)は、前立腺癌治療における主要な治療選択肢と考えられており、奏効している場合は治療が継続されることが多く、一度開始したアンドロゲン遮断療法は長期間継続することが想定される。したがって、長期に及ぶアンドロゲン遮断療法が必要となる前立腺癌患者に対して、より長期持続型の製剤による維持用量を12週間間隔で投与する3カ月レジメンが投与方法の選択肢として加わることで、投与回数の減少による患者の心理的、身体的及び社会的負担や医療従事者の業務負担の軽減が期待できると考えられる。

上記を踏まえ、アステラス製薬が、2010年より初回に投与する120mg製剤及び1カ月レジメンとして4週間間隔で投与する80mg製剤に加え、新たに240mg製剤を開発し、前立腺癌患者を対象とした3カ月レジメンの用法及び用量での製造販売承認を取得するために臨床試験を実施した。

その結果、有効性及び安全性が確認され、2019年1月にゴナックス皮下注用240mg(専用溶解液添付製品)が製造販売承認され、3カ月レジメンの用法及び用量が追加された。

2023年3月、本邦における製造販売承認がアステラス製薬株式会社からフェリング・ファーマ株式会社へ承継された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 日本で初めて前立腺癌を適応症とした性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)アンタゴニスト製剤である。
(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)
- (2) GnRH レセプターと可逆的に結合することにより、下垂体からの黄体形成ホルモン(LH)及び卵胞刺激ホルモン(FSH)の放出を抑制した結果、精巣からのテストステロンを直ちに低下させ、速やかに去勢レベル(血清テストステロン値が 0.5ng/mL 以下)に到達させる。
- 1 カ月レジメン(初回承認時)国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験においてデガレリクスは投与後 3 日目に血清テストステロン値を去勢レベルに低下させることが示された。
- 3 カ月レジメン(用法及び用量追加時)国内第Ⅲ相試験においてデガレリクスは投与後 3 日目までに 99.1%、投与後 7 日目までに全例、去勢レベルに到達させた。
(「VI. 2. 薬理作用」及び「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (3) 90%以上の去勢率と持続作用を示す。
- Kaplan-Meier 法を用いて推定した投与開始 4 週目から 52 週目まで去勢レベルへの抑制が達成された患者の割合(累積去勢率)は、1 カ月レジメン(初回承認時)国内第Ⅱ相試験では 94.9%、海外第Ⅲ相試験では 97.2%であり、3 カ月レジメン(用法及び用量追加時)国内第Ⅲ相試験では 95.1%であった。
- また、3 カ月レジメン(用法及び用量追加時)国内第Ⅲ相試験の継続投与パートにおいて、投与後 28 日目から試験終了(投与期間の中央値は 703.0 日)までの Kaplan-Meier 法による累積去勢率は 94.6%であった。
(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (4) 長期に及ぶアンドロゲン遮断療法が必要となる前立腺癌患者に対して、より長期間持続型の投与方法である 3 カ月レジメン(維持用量を 12 週間間隔で投与する)の選択が可能である^{注)}。
(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)
- (5) 副作用の概要
- 重大な副作用として、間質性肺疾患 (0.4%)、肝機能障害 (0.4%)、糖尿病増悪 (0.4%)、ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)、心不全 (頻度不明)、血栓塞栓症 (頻度不明) があらわれることがある。主な副作用 (発現頻度 5%以上) として、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位そう痒感、ほてり、高血圧、体重増加、発熱、倦怠感が報告されている。
(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

注) <7. 用法及び用量に関連する注意>

- 7.1 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、維持用量を 4 週間間隔で投与する場合は 80mg バイアル 1 本、維持用量を 12 週間間隔で投与する場合は 240mg バイアル 2 本を使用すること。(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)
- 7.2 維持用量として 4 週間間隔投与と 12 週間間隔投与を切り替えた際の有効性及び安全性は確立していない。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件
該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMP の概要
該当しない

II. 名称に関する項目

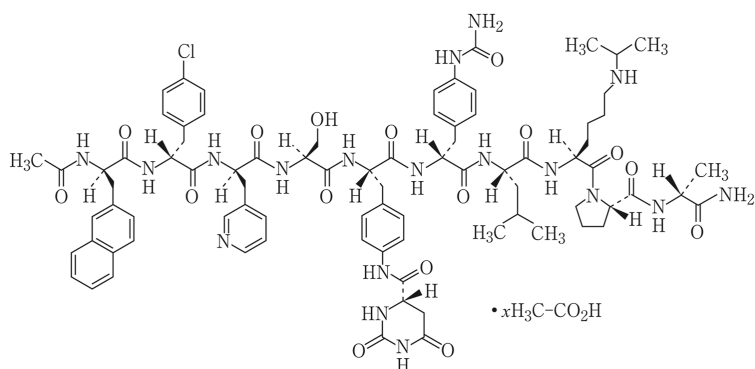
1. 販売名

- (1) 和名
ゴナックス皮下注用 80mg、ゴナックス皮下注用 120mg、ゴナックス皮下注用 240mg
- (2) 洋名
Gonax 80mg・120mg・240mg for Subcutaneous Injection
- (3) 名称の由来
性腺刺激ホルモン(gonadotropin) + Action より命名した。

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法)
デガレリクス酢酸塩 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法)
Degarelix Acetate (JAN)、degarelix (INN)
- (3) ステム (stem)
gonadotropin-releasing-hormone(GnRH) inhibitors, peptides : -relix

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $\text{C}_{82}\text{H}_{103}\text{ClN}_{18}\text{O}_{16} \cdot x\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$
分子量 : 1632.3(遊離塩基)

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名 : デガレリクス
治験記号 : ASP3550(国内)、FE200486(海外)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

水及び 5%マンニトール水溶液にやや溶けやすいが、0.1～10mg/mL 以上で、濃度と温度に依存して数時間あるいは数日後に濁りを生じゲルを形成する。

(3) 吸湿性

吸湿性あり

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 4.3、10.2 及び 10.8

(6) 分配係数

LogP : 1.2(中性種)、0.9(カチオン種)

(7) その他の主な示性値

旋光度 : $[\alpha]_D^{20} = -39 \pm 1^\circ$

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		5℃	高密度ポリエチレン製容器 /アルミニウム製バッグ	36 箇月	類縁物質の総量が増加傾向であったが、全ての項目で規格内であった。
苛酷試験	熱	60℃、50%RH	ガラスバイアル	4 週間	類縁物質の総量が8%となり、規格外となった。
	湿度	40℃、75%RH	ガラスバイアル開放	4 週間	類縁物質の総量が 17%となり、規格外となった。
	光	1500 万 lx・hr (2000W・h/m ²)	シャーレ	—	類縁物質の総量が 22%となり、規格外となった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1)エレクトロスプレーイオン化質量分析法

(2)液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥製剤

(2) 製剤の外観及び性状

性状：本剤は白色の粉末又は塊で、用時溶解して用いる皮下注射用製剤である。

容器：無色バイアル

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

本剤 1 バイアルを添付の日本薬局方注射用水に溶解したときの有効成分濃度、pH 及び浸透圧比は下表のとおりである。

販売名	溶解液量	溶解液	有効成分濃度	pH	浸透圧比 [※]
ゴナックス皮下注用 80mg	4.2mL	日本薬局方注射用水	20mg/mL	4.3～5.3	約 1
ゴナックス皮下注用 120mg	3.0mL	日本薬局方注射用水	40mg/mL	4.3～5.3	約 1
ゴナックス皮下注用 240mg	4.2mL	日本薬局方注射用水	60mg/mL	4.3～5.3	約 1

※生理食塩液に対する比

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」（平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号）並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」（平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号）に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

販売名	有効成分(1 バイアル中)	添加剤(1 バイアル中)
ゴナックス皮下注用 80mg	デガレリクス酢酸塩 (デガレリクスとして 88.2mg [※])	D-マンニトール 220.5mg
ゴナックス皮下注用 120mg	デガレリクス酢酸塩 (デガレリクスとして 128.0mg [※])	D-マンニトール 160.0mg
ゴナックス皮下注用 240mg	デガレリクス酢酸塩 (デガレリクスとして 272.0mg [※])	D-マンニトール 194.5mg

※注射器への吸引時の損失を考慮し、1 バイアルから表示量(80mg、120mg 及び 240mg)を投与するのに十分な量を含む。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

本製品は薬剤バイアル及び溶解液(日局注射用水入りプレフィルドシリンジ)からなる。
添付の溶解液は以下のとおりである。

ゴナックス皮下注用 80mg 用 日本薬局方注射用水：4.2mL

ゴナックス皮下注用 120mg 用 日本薬局方注射用水：3.0mL

ゴナックス皮下注用 240mg 用 日本薬局方注射用水：4.2mL

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存方法	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C、60%RH	無色ガラスバイアル	36 箇月	規格内
光安定性試験	※	無色ガラスバイアル	—	規格内

測定項目：長期保存試験：性状、吸光度、粘度、pH、純度試験(類縁物質)、水分、無菌試験、エンドトキシン、不溶性異物、
不溶性微粒子、溶解時間、酢酸塩、含量

光安定性試験：性状、吸光度、pH、純度試験(類縁物質)、溶解時間、含量

※総照度として 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m²以上の光に曝した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

ゴナックス[®]皮下注用 120mg (初回用) 調製方法・投与方法

1カ月レジメン、3カ月レジメンともに初回用量は120mgバイアル2本、専用溶解液2本を使用し、それぞれを以下の手順で調製・投与します。

ゴナックス[®]皮下注用 120mg (初回用) 調製方法

初回用量は240mgです。120mgバイアル、専用溶解液とも2本使用します。

箱に入っているもの

- ゴナックス皮下注用120mgバイアル2本
- 専用溶解液 (日局注射用水3.0mL) × 2本

準備が必要なもの

- 注射針 2本 (25G、1インチまたはそれに近い針：注射時に使用)

注意

バイアル接続部分に触れないでください。
板バネ部を持たないでください。

1 バイアルに差し込み接続

まっすぐ中心に差し込む
→部分が隠れるまで
※板バネ部を持たない

しっかりと差し込み、バイアルの接続部に緩みがないことを確認

あらかじめキャップを外しておいたバイアルのゴム部分にバイアルアダプターをまっすぐ奥まで刺し、固定します。バイアルアダプターがバイアルの筒に来るまでしっかりと差し込んでください。

2 注射用水をバイアルに注入

注射用水を注入します。この後、⑥の操作までシリンジとバイアルアダプターは離さないでください。注入後、プランジャーが少し戻ります。

3 バイアルを垂直に保ちゆっくり回転

バイアルを垂直に保ちます。溶液が透明で粉末や塊状の残りが残らない状態になるまで、バイアルを垂直に保ったまま、ゆっくりと回します。粉末がバイアルの液面より高い位置に付着した場合は、バイアルを傾けて粉末を溶解させます。気泡の形成を防ぐため、バイアルは振らないでください。液面に小さな気泡が浮いても差し支えありません。通常は数分で溶解します。

注意
バイアルを振らない

4 薬液の抜き取り

抜き取りの前にバイアルの接続に緩みがないのを再度確認

3.0mLを抜き取る

バイアルを直立にして、シリンジのプランジャーをゆっくりと引き、薬液3.0mLを抜き取ってください。必要に応じてバイアルを傾けても構いません。(規定量を抜き取った後に、バイアル内に薬液が残ることがありますが問題はありません。)

5 シリンジをバイアルアダプターから外す

プランジャーが動かないように注意して、バイアルアダプターを回して、シリンジを外します。

6 注射針を取り付け気泡を取り除く

シリンジに注射針を付けて、気泡をすべて取り除きます。

[シリンジ：ロック式]

溶解後は速やかに投与してください。

(注意) ● プリスター包装が破損している場合や製品に破損等が認められる場合は使用しないでください。
● プリスター包装を開封したらずくに使用し、使用後は直ちに安全な方法で廃棄してください。
● シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けてください。

ゴナックス[®]皮下注用 120mg (初回用) 投与方法

初回用量は240mgです。1カ所あたり120mgずつ腹部2カ所に皮下投与してください。

■ 投与方法

7 注射針を刺す

腹部皮下注射です (注射針 25G 1インチの場合 45°を下回らない角度)

腹直筋等に針が到達することがないように、腹部の皮膚を十分な範囲つまみ、皮下組織を持ち上げます。注射針は25G 1インチを使用している場合、45°を下回らない角度で針を立てて深く刺し入れます。深すぎると筋肉注射となってしまう、浅すぎると皮膚が腫脹する場合がありますのでご注意ください。

8 プランジャーをゆっくり引き戻す

プランジャーを緩やかに引き戻して、血液の逆流がないことを確認します。

9 薬液の注入

プランジャーを押して注射液をゆっくり注入します。(薬液は1mLあたり10秒を目安に、ゆっくり注入して下さい。)

疼痛、硬結、紅斑、腫脹、熱感等の注射部位反応が報告されていることから、ペリトネウ等圧迫される部位および肋骨近辺を避けてください。

注射部位

腹部を12分割し、注射部位の詳細な管理をお願いします。次回投与時には、前回と同じ部位への投与を避けてください。

10 2本目を投与

初回用量を投与する場合は2本目を1本目と異なる部位へ⑦～⑧と同じ要領で投与してください。

2本目
※1本目と異なる部位に投与

1本目

注意事項

- 溶解後速やかに投与してください。本剤を調製後1時間以上放置すると、注射液が懸濁又は粘度を増すことがあり、その結果、薬物の放出能に影響を及ぼす可能性があります。
- 投与後は、注射部位周辺をこまめに患者さんに指導してください。
- 同じ部位への投与とならないように注射した部位はカルテに記載してください。

ゴナックス[®]皮下注用 80mg(維持用)調製方法・投与方法
 1カ月レジメン維持用量は80mg バイアル1本、専用溶解液1本を使用し、以下の手順で調製・投与します。

ゴナックス[®]皮下注用 80mg(維持用) 調製方法

2回目以降の維持用量(4週ごと)は80mgです。

箱に入っているもの ・ゴナックス皮下注用80mg/バイアル1本 ・専用溶解液(日局注射用水4.2mL)×1本	バイアル ×1 	専用溶解液(バイアルアダプター付) ×1 	バイアルアダプター部分拡大図 	注意 バイアル接続部分に 触れないでください。 板バネ部を持たないで ください。
準備が必要なもの ・注射針1本(25G、1インチまたはそれに近い針：注射時に使用)	注射針 ×1 			

調製方法

- 1 バイアルに差し込み接続**

まっすぐ中心に差し込む
 板バネ部を持たない
 ※部分が隠れるまで
 ※しっかりと差し込み、バイアルの蓋が緩みがないことを確認

あらかじめキャップを外しておいたバイアルのゴム部分にバイアルアダプターをまっすぐ奥まで刺し、固定します。バイアルアダプターがバイアルの肩に来るまでしっかりと差し込んでください。
- 2 注射用水をバイアルに注入**

注射用水を注入します。この後、⑤の操作までシリンジとバイアルアダプターは離さないでください。注入後、プランジャーが少し戻ります。
- 3 バイアルを垂直に保ちゆっくり回転**

バイアルを垂直に保ちます。溶液が透明で粉末や塊状の残りが残らない状態になるまで、バイアルを垂直に保ったまま、ゆっくりと回します。粉末がバイアルの液面より高い位置に付着した場合は、バイアルを傾けて粉末を溶解させます。気泡の形成を防ぐため、バイアルは揺らさないでください。液面に小さな気泡が浮いても差し支えありません。通常は数分で溶解します。

注意
 バイアルを揺らさない
- 4 薬液の抜き取り**

抜き取りの前にバイアルの接続に緩みがないかを再度確認
 4.0mLを抜き取る

バイアルを倒立にして、シリンジのプランジャーをゆっくりと引き、薬液4.0mLを抜き取ってください。必要に応じてバイアルを傾けても構いません。(規定量を抜き取った後に、バイアル内に薬液が残ることがありますが問題はありませぬ。)
- 5 シリンジをバイアルアダプターから外す**

プランジャーが動かないように注意して、バイアルアダプターを回して、シリンジを外します。
- 6 注射針を取り付け気泡を取り除く**

シリンジに注射針を付けて、気泡をすべて取り除きます。
 [シリンジ：ロック式]

[注意] ● プリスター包装が破損している場合や製品に破損等が認められる場合は使用しないでください。
 ● プリスター包装を開封した直ちに使用し、使用後は直ちに安全な方法で廃棄してください。
 ● シリンジが破損する可能性があるため、強い衝撃を避けてください。

溶解後は速やかに投与してください。

ゴナックス[®]皮下注用 80mg(維持用) 投与方法

2回目以降の維持用量(4週ごと)は80mgです。

投与方法

- 7 注射針を刺す**

深部皮下注射です(注射針 25G 1インチの場合 45°を下回らない角度)
 45°

腹直筋等に針が到達することがないように、腹部の皮膚を十分な範囲つまみ、皮下組織を持ち上げます。注射針は25G 1インチを使用している場合、45°を下回らない角度で針を立てて深く刺し入れます。深すぎると筋肉注射となってしまう、浅すぎると皮膚が腫脹する場合があるのでご注意ください。
- 8 プランジャーをゆっくり引き戻す**

プランジャーを緩やかに引き戻して、血液の逆流がないことを確認します。

注意事項

- 溶解後速やかに投与してください。[本剤を調製後1時間以上放置すると、注射液が懸濁又は粘度を増すことがあり、その結果、薬物の放出能に影響を及ぼすおそれがあります。]
- 投与後は、注射部位周辺をもまないよう患者さんに指導してください。
- 同じ部位への投与とならないように注射した部位はカルテに記載してください。

- 9 薬液の注入**

プランジャーを押して注射液をゆっくり注入します。
 (薬液は1mLあたり10秒を目安に、ゆっくり注入して下さい。)

疼痛、硬結、紅斑、腫脹、熱感等の注射部位反応が報告されていることから、ベルト周り等圧迫される部位および肋骨近辺を避けてください。

注射部位

腹部を12分割し、注射部位の詳細な管理をお願いします。次回投与時には、前回と同じ部位への投与を避けてください。

ゴナックス[®]皮下注用 240mg(維持用)調製方法・投与方法
 3カ月レジメン維持用量は240mgバイアル2本、専用溶解液2本を使用し、以下の手順で調製・投与します。

ゴナックス[®]皮下注用 240mg(維持用)調製方法

2回目以降の維持用量(12週ごと)は480mgです。240mgバイアル、専用溶解液とも2本使用します。

箱に入っているもの

- ゴナックス皮下注用240mgバイアル2本
- 専用溶解液(日局注射用水4.2mL)×2本

準備が必要なもの

- 注射針2本(25G、1インチまたはそれに近い針：注射時に使用)

バイアルアダプター部分拡大図

注意
バイアル接続部分に触れないでください。
板パネ部を持たないでください。

調製方法

- 1 バイアルに差し込み接続

まっすぐ中心に差し込む
→部分が隠れるまで
→板パネ部を持たない
→しっかりと差し込み、バイアルの液面を確かめる
→しっかりと差し込んでください。
- 2 注射用水をバイアルに注入

注射用水を注入します。この後、⑤の操作までシリンジとバイアルアダプターは離さないでください。注入後、プランジャーが少し戻ります。
- 3 バイアルを垂直に保ちゆっくり回転

バイアルを垂直に保ちます。溶液が透明で粉末や塊状の溶け残りのない状態になるまで、バイアルを垂直に保ったまま、ゆっくりと回します。粉末がバイアルの液面より高い位置に付着した場合は、バイアルを傾けて粉末を溶解させます。気泡の形成を防ぐため、バイアルは揺らさないでください。液面に小さな気泡が浮いても差し支えありません。通常は数分で溶解します。

注意：バイアルを揺らさない
- 4 薬液の抜き取り

抜き取りの前にバイアルの指輪に指がはまらないよう再度確認
4.0mLを抜き取る
- 5 シリンジをバイアルアダプターから外す

プランジャーが動かないように注意して、バイアルアダプターを回して、シリンジを外します。
- 6 注射針を取り付け気泡を取り除く

シリンジに注射針を付けて、気泡をすべて取り除きます。
[シリンジ：ロック式]

(注意) ● プリスター包装が破損している場合や製品に破損等が認められる場合は使用しないでください。
 ● プリスター包装を開封したらずくに使用し、使用後は直ちに安全な方法で廃棄してください。
 ● シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けてください。

溶解後は速やかに投与してください。

ゴナックス[®]皮下注用 240mg(維持用)投与方法

2回目以降の維持用量(12週ごと)は480mgです。1カ所あたり240mgずつ腹部2カ所に皮下投与してください。

投与方法

- 7 注射針を刺す

腹部皮下注射です
(注射針 25G 1インチの場合 45°を下回らない角度)

腹直筋等に針が到達することがないように、腹部の皮膚を十分な範囲つまみ、皮下組織を持ち上げます。注射針は25G 1インチを使用している場合、45°を下回らない角度で針を立てて深く刺し入れます。深すぎると筋肉注射となってしまい、浅すぎると皮膚が腫脹する場合があるのでご注意ください。
- 8 プランジャーをゆっくり引き戻す

プランジャーを緩やかに引き戻して、血液の逆流がないことを確認します。
- 9 薬液の注入

プランジャーを押して注射液をゆっくり注入します。
(薬液は1mLあたり10秒を目安に、ゆっくり注入して下さい。)

疼痛、硬結、紅斑、腫脹、熱感等の注射部位反応が報告されていることから、ベルト周り等圧迫される部位および肋骨近辺を避けてください。

注射部位

腹部を12分割し、注射部位の詳細な管理をお願いします。次回投与時には、前回と同じ部位への投与を避けてください。
- 10 2本目を投与

維持用量を12週間間隔で投与する場合は2本目を1本目と異なる部位へ⑦～⑨と同じ要領で投与してください。

2本目
※1本目と異なる部位に投与

1本目

注意事項

- 溶解後速やかに投与してください。本剤を調製後1時間以上放置すると、注射液が懸濁又は粘度を増すことがあり、その結果、薬物の放出能に影響を及ぼすおそれがあります。
- 投与後は、注射部位周辺をこまめなよう患者さんに指導してください。
- 同じ部位への投与とならないよう注射した部位はカルテに記載してください。

溶解後の安定性

溶解後の安定性試験を 25℃で 2 時間実施した結果、経時変化は認められなかったが、本剤の溶解は投与直前に行い、溶解後は直ちに使用すること。

(「Ⅷ. 11. 適用上の注意 14.1.3」の項参照)

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

＜ゴナックス皮下注用 80mg [維持用量(4 週ごと)包装]＞

1 バイアル(日局注射用水 4.2mL 入りシリンジ 1 本添付)

＜ゴナックス皮下注用 120mg [初回用量包装]＞

2 バイアル(日局注射用水 3.0mL 入りシリンジ 2 本添付)

＜ゴナックス皮下注用 240mg [維持用量(12 週ごと)包装]＞

2 バイアル(日局注射用水 4.2mL 入りシリンジ 2 本添付)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

＜ゴナックス皮下注用＞

バイアル：ガラス、ゴム栓：合成ゴム、キャップ：アルミニウム＋プラスチック

＜専用溶解液＞バイアルアダプター付プレフィルドシリンジ

外筒：ポリプロピレン、ゴムキャップ・ガスケット：塩素化ブチルゴム、プランジャー：ポリプロピレン、バイアルアダプター：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

前立腺癌

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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、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 80mg 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 480mg を維持用量とし、1 カ所あたり 240mg ずつ腹部 2 カ所に皮下投与する。

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。)

維持用量を 4 週間間隔で投与する場合：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。)

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 240mg 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、60mg/mL となる。)

(解説)

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 初回承認時 (1 カ月レジメン) ^{1), 2), 3)}

<初回用量>

4 週間間隔投与の初回用量については、複数の海外第 II 相試験 [CS06、CS07、CS12 及び CS14] において、本剤単回投与により血清テストステロン値を去勢レベルへ抑制する初回用量及び投与液濃度、長期間血清テストステロン値を去勢レベルに抑制し維持するための用量が検討された。その結果、海外第 III 相試験 [CS21] での初回用量は 240mg(40mg/mL)が適切であると判断された。

また、海外第 II 相試験 [CS07] と国内第 I 相試験 [CS11] の試験成績を比較したところ、血清テストステロン値の推移等の薬力学的効果は類似しており、安全性においては忍容性に問題ないことが示された。そこで国内第 II 相試験 [CL-0003] においても同様に初回用量が設定された。海外第 III 相試験 [CS21] 及び国内第 II 相試験 [CL-0003] において同様な有効性、安全性が確認された結果、初回用量は 240mg(40mg/mL)と設定された。

<維持用量>

維持用量の検討は、複数の海外第 II 相試験 [CS12 及び CS14] において行われた。維持用量 80mg(20mg/mL)、120mg(40mg/mL)、160mg(40mg/mL)の投与後 28 日目から投与後 364 日目までの去勢割合は、それぞれ 98%(95%CI : 87%~100%)、96%(95%CI : 86%~100%)、100%(95%CI : 93%~100%)であった。

これらの維持用量における安全性は許容でき、去勢レベルを維持し得る投与量及び投与液濃度であると考えられたことから、海外第 III 相比較試験 [CS21] では 80mg(20mg/mL)及び 160mg(40mg/mL)を維持用量とした。また、海外第 II 相試験 [CS07] 及び国内第 I 相試験 [CS11] の試験成績において有効性と安全性の類似性が確認されたため、国内第 II 相試験 [CL-0003] における維持用量は海外第 III 相比較試験 [CS21] と同様の用量 80mg(20mg/mL)及び 160mg(40mg/mL)とした。

さらに、海外第 III 相比較試験 [CS21] 及び国内第 II 相試験 [CL-0003] の試験において、80mg(20mg/mL)及び 160mg(40mg/mL)において有効性と安全性に明らかな差がないことから、投与量が少ない 80mg(20mg/mL)が維持用量として設定された。

2) 用法及び用量追加時 (3 カ月レジメン) 4), 5), 6)

前立腺癌患者における3カ月レジメンの有効性及び安全性は、国内第Ⅱ相試験 [CL-0009] と国内第Ⅲ相比較試験 [CL-0010] の成績に基づいて評価した。国内第Ⅲ相比較試験 [CL-0010] の維持用量は、国内第Ⅱ相試験 [CL-0009] の結果から設定された。国内第Ⅱ相試験 [CL-0009] では、初回用量として本剤 240mg(40mg/mL)を1回皮下投与し、4週間後から維持用量 360mg(60mg/mL)と 480mg(60mg/mL)で血清テストステロン値に基づく累積去勢率を比較した。投与後 28 日目から投与後 364 日目までの血清テストステロン値に基づく累積去勢率は 360mg(60mg/mL)群、480mg(60mg/mL)群でそれぞれ 88.3%、97.2%であり、維持用量を 480mg(60mg/mL)と設定することで高い去勢率が認められた。

国内第Ⅲ相比較試験 [CL-0010] では、前立腺癌患者を対象としてデガレリクス[®]の3カ月レジメン又はゴセレリンを投与し、投与後 28 日目から投与後 364 日目までの血清テストステロン値に基づく累積去勢率について、デガレリクス[®]の3カ月レジメン維持用量のゴセレリンに対する非劣性を検証した。その結果、デガレリクス[®]は、血清テストステロン抑制効果において、ゴセレリンに対する非劣性を示した。デガレリクス[®]は、ゴセレリンにみられる一過性の上昇を示すことなく、投与後速やかに血清テストステロン値を低下させた。また、投与後 364 日目以降もデガレリクス[®]による血清テストステロン抑制効果は持続し、血清テストステロン値は去勢レベルに維持された。また、有害事象の発現割合は、ゴセレリン群よりもデガレリクス[®]群で高かったが、投与群間の発現割合の違いは、注射部位反応の発現割合の違いによるものと考えられた。多くの有害事象は Grade1 又は Grade2 であり、投与期間に伴って発現割合が明らかに増加する事象はみられず、Part1 及び Part2 を通じて、これまでに確認されている安全性プロファイルと類似していた。

以上より、国内第Ⅲ相比較試験 [CL-0010] において内分泌療法の適応となる前立腺癌患者に対する本剤の臨床有用性が認められたことから、デガレリクス[®]3カ月レジメンの用法及び用量は、初回用量として 240mg(40mg/mL)を投与し、維持用量として 480mg(60mg/mL)を12週間間隔で投与することとした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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、維持用量を4週間間隔で投与する場合は 80mg バイアル1本、維持用量を12週間間隔で投与する場合は 240mg バイアル2本を使用すること。[14.1.1-14.1.3 参照]

7.2 維持用量として4週間間隔投与と12週間間隔投与を切り替えた際の有効性及び安全性は確立していない。

(解説)

7.1 本剤は用時溶解して使用する凍結乾燥製剤であり、初回投与時に用いる 120mg バイアルと2回目以降の投与に用いる 80mg、240mg バイアルでは本剤成分の組成割合が異なる。国内臨床試験及び海外臨床試験において本剤の有効性及び安全性が確認されている投与液濃度、投与量は、初回用量は 120mg バイアル2本をそれぞれ注射用水 3.0mL に溶解(40mg/mL)、維持用量は 80mg バイアルを注射用水 4.2mL に溶解(20mg/mL)あるいは 240mg バイアル2本をそれぞれ注射用水 4.2mL に溶解(60mg/mL)して調製した注射液であることから設定した。

なお、これらと異なる投与液濃度、投与量では薬物動態が異なることが報告されている(表 1)。投与液濃度が同一のとき、AUC 及び C_{max} は投与量の増加に伴って上昇した。一方、同一投与量において投与液濃度が上昇すると、AUC や C_{max} は低下し、t_{1/2} は延長する傾向が認められた。したがって、規定された投与量及び投与液濃度となるよう、調製方法を遵守すること。

(「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照)

表1 前立腺癌患者に単回皮下投与したときのデガレリクスの薬物動態パラメータ (海外試験)⁷⁾

濃度 (mg/mL)	投与量 (mg)	溶解液量× 投与部位数	AUC _∞ ^{a)} (ng·day/mL)	Cmax ^{a)} (ng/mL)	Tmax ^{b)} (day)	t _{1/2} ^{c)} (day)
20	120	3mL×2	788(34.1%)	33.5(91.5%)	1.40±0.69	41[15-105]
40	120	3mL×1	520(14.7%)	9.04(27.6%)	1.92±0.76	73[55-116]
40	160	2mL×2	641(28.8%)	11.8(43.9%)	2.16±0.61	71[54-102]
40	200	2.5mL×2	829(29.8%)	18.7(38.1%)	2.05±0.51	50[20-110]
40 (初回用量)	240	3mL×2	1,054(34.8%)	26.2(83.4%)	1.96±0.70	53[29-104]
60	200	3.3mL×1	708(44.9%)	11.8(45.5%)	2.47±0.51	65[42-422]
60	240	4mL×1	951(44.1%)	14.3(75.4%)	2.16±0.73	75[25-196]
60	320	2.7mL×2	1,079(40.4%)	19.3(52.1%)	2.15±0.50	45[17- 98]

a : 幾何平均(%変動係数)で表示 b : 平均値±標準偏差で表示 c : 調和平均 [最小値-最大値] で表示

(注) 箇所が本剤の承認された初回用量の投与液濃度、投与量になる。それ以外は参考データであり、本剤の承認された投与量、投与液濃度ではない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 初回承認時 (1 カ月レジメン)

デガレリクス酢酸塩の有効性及び安全性評価対象としての主な臨床試験

試験区分	試験名 [試験番号]	試験概要	例数 ^{a)}	
海外 臨床 試験	一般 臨床試験	臨床薬理試験 [CS08]	健康高齢男性を対象に GnRH アンタゴニスト、FE200486 の 48 時間定速静脈内持続投与時のテストステロン値初期抑制に対する濃度(用量)－反応関係の検討	48 例
		臨床薬理試験 [CS23]	軽度又は中等度の肝機能低下男性患者及び健康男性を対象に薬物動態及び薬力学の検討	24 例
		第 I 相試験 [CS01]	健康男性を対象に安全性及び薬物動態の検討	80 例
		第 I 相試験 [CS05]	健康成人男性を対象に安全性、薬物動態及び薬力学の検討	36 例
		第 II 相試験 [CS06]	前立腺癌患者を対象に有効性、PK/PD、安全性及び忍容性の検討	82 例
		第 II 相継続試験 [CS06A]	前立腺癌患者を対象とした反復投与時の長期安全性及び忍容性を検討	37 例
		第 II 相試験 [CS07]	前立腺癌患者を対象に有効性、PK/PD、安全性及び忍容性の検討	172 例
		第 II 相継続試験 [CS07A]	前立腺癌患者を対象とした反復投与時の長期安全性及び忍容性を検討	131 例
		第 II 相試験 [CS12]	前立腺癌患者を対象にデガレリクスの 6 種の異なる投与量を 12 カ月投与した際の有効性及び安全性の検討	187 例
		第 II 相試験 [CS14]	前立腺癌患者を対象にデガレリクスの 2 種の異なる投与量を 12 カ月投与した際の有効性及び安全性の検討	127 例
	第 II/III 相試験 [CS15]	前立腺癌患者を対象に有効性及び安全性の検討、3 カ月レジメンにおける用量検索	447 例	
国内 臨床 試験	一般 臨床試験	群間 比較試験 [CS21]	前立腺癌患者を対象にデガレリクス初回用量 240mg(40mg/mL)、維持用量 80mg(20mg/mL)及び 160mg(40mg/mL)を投与した際の有効性と安全性をリュープロレリン ^{注)} を対照に検討	610 例
		第 I 相試験 [CS11]	前立腺癌患者を対象に安全性、忍容性及び PK/PD の検討	18 例
		第 II 相試験 [CL-0003]	前立腺癌患者を対象に初回用量 240mg/mL、維持用量 80mg(20mg/mL)及び 160mg(40mg/mL)を投与した際の有効性及び安全性の検討。また、海外第 III 相比較試験 [CS21] との類似性を検討	273 例

a)安全性解析対象集団

注)：国内のリュープロレリンの承認用法及び用量は 4 週に 1 回 3.75mg の皮下投与である。

2) 用法及び用量追加時 (3 カ月レジメン)

デガレリクス酢酸塩の有効性及び安全性評価対象としての主な臨床試験(評価資料)

試験区分		試験名 [試験番号]	試験概要	例数 ^{a)}
海外臨床試験	群間比較試験	海外第 I 相 QT 試験 [CS22]	健康男性を対象に、QT/QTc 延長作用によって検出される心再分極へのデガレリクスの薬力学的影響の検討することを目的とした無作為化、部分二重盲検、プラセボ及び実薬対照、3 群 3 期クロスオーバー試験	80 例
	群間比較試験	国内第 II 相試験 [CL-0009]	前立腺癌患者を対象に初回用量 240mg(40mg/mL)、維持用量 360mg(60mg/mL)及び 480mg(60mg/mL)を投与した際の有効性及び安全性の検討	152 例
国内臨床試験	群間比較試験	国内第 III 相比較試験 [CL-0010]	前立腺癌患者を対象に、デガレリクス初回用量 240mg(40mg/mL)、維持用量 480mg(60mg/mL)を投与した際の有効性及び安全性をゴセレリンを対照として比較検討することを目的とした多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、群間比較試験(Part1) Part2(継続投与パート)として、長期投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する多施設共同、非盲検、非対照、継続投与試験	Part1 234 例 Part2 80 例

a)安全性解析対象集団

デガレリクス酢酸塩の有効性及び安全性評価対象としての他の臨床試験(参考資料)

試験区分		試験名 [試験番号]	試験概要	例数 ^{a)}
海外臨床試験	群間比較試験	海外第 II/III 相試験 [CS15]	前立腺癌患者を対象に有効性及び安全性の検討、3 カ月レジメンにおける用量検索を目的とした無作為化、多施設共同、非盲検、非対照、群間比較試験	447 例
	継続投与試験	海外第 II/III 相継続試験 [CS15A]	前立腺癌患者を対象に、デガレリクス 3 カ月レジメン長期投与時の安全性と忍容性の評価を目的とした無作為化、多施設共同、非盲検、非対照、継続投与試験	256 例
	群間比較試験	海外第 II 相試験 [CS18]	前立腺癌患者を対象に、維持用量として 360mg(60mg/mL)又は 480mg(60mg/mL)のデガレリクスを 84 日間隔で 1 年間投与し、血清テストステロン値の去勢レベルへの抑制効果を 1 年間維持するのに最も有効な投与レジメンを検討することを目的とした多施設共同、無作為化、非盲検、非対照、群間比較試験	133 例
	群間比較試験	海外第 III 相比較試験 [CS35]	前立腺癌患者を対象に初回用量240mg(40mg/mL)、維持用量 480mg(60mg/mL)を投与した際の有効性及び安全性をゴセレリンを対照として比較検討することを目的とした多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、群間比較試験	848 例
	群間比較試験	海外 1 カ月レジメン第 III 相比較試験 [CS21]	前立腺癌患者を対象にデガレリクス初回用量 240mg(40mg/mL)、維持用量 80mg(20mg/mL)及び 160mg(40mg/mL)を投与した際の有効性及び安全性をリュープロレリン ^{注)} を対照として比較検討することを目的とした多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、群間比較試験	610 例
	継続投与試験	海外 1 カ月レジメン第 III 相継続試験 [CS21A]	海外 1 カ月レジメン第 III 相比較試験 [CS21] に参加した前立腺癌患者を対象に、デガレリクス 1 カ月レジメンを長期投与したときの安全性と忍容性の評価を目的とした多施設共同、無作為化、非盲検、非対照、継続投与試験	375 例

a)安全性解析対象集団

注): 国内のリュープロレリンの承認用法及び用量は 4 週に 1 回 3.75mg の皮下投与である。

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験（外国人データ）

① 海外 I 相試験 [CS01]⁸⁾、海外 I 相試験 [CS05]⁹⁾

海外 I 相試験 [CS01] において、健康成人 80 例に本剤 0.5mg、2mg、5mg、10mg、20mg、30mg、40mg (5mg/mL、10mg/mL、15mg/mL、20mg/mL、30mg/mL) をそれぞれ単回皮下投与した結果、重篤な有害事象は 0.5mg 群で 1 件発現したが本剤との関連性はなく、試験中に死亡例及び有害事象による中止例はみられなかった。

また、海外 I 相試験 [CS05] において、健康成人 36 例に本剤 1.5~30 μ g/kg を単回静脈内持続投与、20mg(5mg/mL) をそれぞれ単回皮下投与あるいは単回筋肉内投与した結果、重篤な有害事象は筋肉内投与群で 1 件発現したが、非事故性損傷であり本剤との関連性はなく、試験中に死亡例及び有害事象による中止例はみられなかった。

以上の結果から、単回投与の忍容性は良好であることが示された。

② 海外第 II 相試験 [CS06]¹⁰⁾、海外第 II 相試験 [CS07]⁷⁾

海外第 II 相試験 [CS06] において、前立腺癌患者 82 例に本剤 40mg(10mg/mL)、80mg(20mg/mL)、120mg(30mg/mL) 又は 160mg(40mg/mL) を単回皮下投与した。

また、海外第 II 相試験 [CS07] において、前立腺癌患者 172 例に本剤 120mg(20mg/mL、40mg/mL)、160mg(40mg/mL)、200mg(40mg/mL、60mg/mL)、240mg(40mg/mL、60mg/mL) 又は 320mg(60mg/mL) を単回皮下投与した。その結果、CS07 の 320mg(60mg/mL) 投与群において重篤な副作用が 2 例(肝酵素の上昇、 γ -GTP 増加)で発現したが、副作用の発現率と本剤の投与量との間に明確な関連性はなかった。

③ 海外臨床薬理試験 [CS08]¹¹⁾

健康高齢男性(≥ 65 歳)48 例に本剤 0.864~49.4 μ g/kg を 48 時間静脈内持続投与で単回投与した結果、副作用は 9 例に 12 件認められた。そのうち 6 例に認められた 7 件が頭痛であった。この 7 件のうち 4 件は 49.4 μ g/kg 投与群であった。その他、浮動性めまい、熱感、鼻出血、高血圧、鼓腸が各 1 件であった。浮動性めまい及び鼻出血は、最高用量群(49.4 μ g/kg 群)でみられた。

④ 海外臨床薬理試験 [CS23]^{12)、13)}

軽度、中等度肝機能低下患者、健康男性 24 例に本剤 1.0mg(5 μ g/mL) を 1 時間静脈内持続投与で単回投与した結果、治験薬の投与を受けた 24 例中 4 例に、5 件の有害事象が認められた。内訳は軽度肝機能低下患者が 1 例(2 件)、中等度肝機能低下患者が 1 例(1 件)、健康成人が 2 例(2 件)であった。試験期間中、死亡例、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。有害事象の発現率及び程度に、健康成人と肝機能低下の患者間で明らかな差はみられなかった。

注)：本剤の承認された用法及び用量は「初回はデガレリクスとして 240mg 皮下投与、2 回目以降は、デガレリクスとして 80mg あるいは 480mg を皮下投与」である。

2) 反復投与試験（外国人データ）^{7)、10)、14)、15)、16)、17)、18)、19)、20)}

海外第 II 相試験 [CS06] の継続試験 [CS06A] において、維持用量 40mg、80mg、120mg、160mg のすべての投与群で全身及び局所の忍容性は良好であった。また、海外第 II 相試験 [CS07] の継続試験 [CS07A] においても、維持用量 120~320mg のすべての投与群で全身及び局所の忍容性は良好であった。これらの結果に基づき、異なる用法及び用量の本剤を 12 カ月皮下投与し検討した。

・海外第 II 相試験 [CS12] において、前立腺癌患者 187 例に初回用量 200mg(40mg/mL) 又は 240mg(40mg/mL) 及び維持用量 80mg(40mg/mL)、120mg(40mg/mL) 又は 160mg(40mg/mL) を 28 日ごとに皮下投与した。また、海外第 II 相試験 [CS14] において、前立腺癌患者 127 例に初回用量 200mg(40mg/mL) 及び維持用量 60mg(20mg/mL) 又は 80mg(20mg/mL) を 28 日ごとに皮下投与した。

その結果、最もよくみられた副作用はほてりで、その他には注射部位疼痛、体重増加、疲労、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、勃起不全などがみられた。維持用量が高い群で副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。以上の結果から、反復投与の忍容性は良好であることが示された。

・海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 [CS15] において、前立腺癌患者 447 例を対象に、3 カ月持続性の本剤を初回用量 240mg(40mg/mL)として皮下投与し、その後、維持用量として 240mg(40mg/mL)又は 240mg(60mg/mL)を 3 種の異なる投与間隔で 4 回皮下投与した結果、良好な忍容性を示した。副作用は 240/240mg(40mg/mL)3 カ月-6 カ月-9 カ月群で 95 例(63%)、240/240mg(60mg/mL)3 カ月-6 カ月-9 カ月群で 80 例(53%)、240/240mg(60mg/mL)4 カ月-7 カ月-10 カ月群で 92 例(63%)に認められた。最もよくみられた副作用は、ほてり 36%(160/447 例)、注射部位疼痛 23%(105/447 例)、注射部位紅斑 14%(63/447 例)であった。

注)：本剤の承認された用法及び用量は「初回はデガレリクスとして 240mg 皮下投与、2 回目以降は、デガレリクスとして 80mg あるいは 480mg を皮下投与」である。

3) QT/QTc 評価試験 [CS22] (外国人データ)²¹⁾

健康成人男性 80 例を 6 群に無作為化し、3 群 3 期クロスオーバー試験として実施した。デガレリクス酢酸塩 2.8mg 静脈内投与、プラセボ静脈内投与及びモキシフロキサシン 400mg 経口投与を、投与群ごとに異なった順序で、7 日から 10 日の間隔で順に投与し、QT/QTc 延長作用によって検出される心再分極へのデガレリクスの薬力学的影響を検討した。

PP 解析対象集団でのデガレリクス群(76 例)とプラセボ群(78 例)の QTcF の差の 95%CI の上限値は、治験薬投与 24 時間後に測定された 3.47msec であった(ベースラインの QTcF 値で調整した共分散分析)。

QTcF の差の 95%CI の上限値が 10msec 未満であったことより、デガレリクスは心再分極に影響しないことが示された。

注)：本剤の承認された用法及び用量は「初回はデガレリクスとして 240mg 皮下投与、2 回目以降は、デガレリクスとして 80mg あるいは 480mg を皮下投与」である。

(3) 用量反応探索試験

1) 初回用量 (外国人データ) 7), 10), 15), 16), 19), 20), 22)

海外第Ⅱ相試験 2 試験 [CS06、07] において、11 通りの投与量・投与液濃度で検討し、本剤単回投与により血清テストステロン値を去勢レベルへ抑制する初回用量及び投与液濃度が確認された。この結果に基づき、海外第Ⅱ相試験 2 試験 [CS12、14] が実施され、テストステロン値を去勢レベルに抑制し、維持するためには、初回高用量を投与することが必要であることが確認された。このことから、海外第Ⅲ相試験 [CS21] の初回用量は 240mg(40mg/mL)とした。また、海外第Ⅱ相試験 [CS07] と国内第Ⅰ相試験 [CS11] の試験成績を比較したところ、投与後の血清テストステロン値の推移等の薬力学的効果は類似しており、かつ安全性は大きく異なる成績が示された。血清テストステロン値を確実に去勢レベルに到達させることが必要であることから、本剤の安全性が許容でき、かつ最大の効果を得ることができる用量として、海外第Ⅲ相試験 [CS21] 同様、国内第Ⅱ相試験における初回用量を 240mg(40mg/mL) に設定した。

試験デザイン	用量反応探索試験
対象	前立腺癌患者(全ステージ) 82 例 [CS06]、172 例 [CS07]、187 例 [CS12]、127 例 [CS14]、18 例 [CS11]
主な登録基準	内分泌療法が必要と判断される前立腺癌患者(根治を目的とした前立腺摘除術又は放射線療法の後、PSA 再燃が認められた患者も含む)。
主な除外基準	前立腺癌の内分泌療法を受けたことがある又は現在受けている患者。
試験方法	40mg(10mg/mL)、80mg(20mg/mL)、120mg(30mg/mL)又は 160mg(40mg/mL)を単回皮下投与する。 [CS06] 120mg(20mg/mL、40mg/mL)、160mg(40mg/mL)、200mg(40mg/mL、60mg/mL)、240mg(40mg/mL、60mg/mL)又は 320mg(60mg/mL)を単回皮下投与する。 [CS07] 初回用量 200mg(40mg/mL)又は 240mg(40mg/mL)及び維持用量 80mg(40mg/mL)、120mg(40mg/mL)又は 160mg(40mg/mL)を 28 日ごとに皮下投与する。 [CS12] 初回用量 200mg(40mg/mL)及び維持用量 60mg(20mg/mL)又は 80mg(20mg/mL)を 28 日ごとに皮下投与する。 [CS14] 160mg(40mg/mL)、200mg(40mg/mL)又は 240mg(40mg/mL)を単回皮下投与する。 [CS11]
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・テストステロン抑制持続時間(テストステロン値が 0.5ng/mL を超えるまでの時間) [CS06、CS07] ・本剤投与 28 日目までのテストステロン値が去勢レベル(0.5ng/mL 以下)であった患者の割合 [CS06] ・本剤投与 28 日目から 364 日目までのテストステロン値が 0.5ng/mL 以下だった患者の割合及び 28 日目に去勢レベルであった患者のうち 28 日目から 364 日目までのテストステロン値が 0.5ng/mL 以下だった患者の割合 [CS12] ・本剤投与 28 日目から 196 日目及び 364 日目までのテストステロン値が 0.5ng/mL 以下であった患者の割合 [CS14] ・本剤投与 28 日目のテストステロン値が 0.5ng/mL 以下であった患者のうち、28 日目から 196 日目及び 364 日目まで 0.5ng/mL 以下のテストステロン値を維持した患者の割合 [CS14] ・安全性(有害事象の発現頻度及び重症度、臨床検査値等) [CS11]

結 果	<p>海外第Ⅱ相試験 4 試験及び国内第Ⅰ相試験 1 試験において、本剤投与量 240mg(40mg/mL)では 95%以上の高い割合で投与 28 日目での去勢レベルを維持することができた。また、海外第Ⅱ相試験 [CS07] と国内第Ⅰ相試験 [CS11] の試験成績を比較したところ、投与後の血清テストステロン値の推移等の薬力学的効果は類似しており、かつ安全性は大きく異なる成績が示された。これらのことから、本剤の初回用量として 240mg(40mg/mL)が適切であると判断した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・テストステロン抑制持続時間の中央値は、40mg 群、80mg 群、120mg 群及び 160mg 群で、それぞれ 14.0 日、84.0 日、98.0 日及び 35.0 日であり、投与群間で統計的に有意な差がみられた ($P < 0.001$, Log-rank 検定)。また、投与 28 日目までの去勢割合は、40mg 群、80mg 群、120mg 群及び 160mg 群でそれぞれ 10.0%、70.8%、79.2%及び 54.2%であり、投与群間で統計的に有意な差はなかった。[CS06] ・テストステロン抑制持続時間は、高用量群で長く、投与液濃度が高いと短くなる傾向がみられた。Kaplan-Meier 法によって推定したテストステロン抑制持続時間の中央値は、120mg(40mg/mL)群の 63 日から 200mg(40mg/mL)群及び 240mg(40mg/mL)群の 140 日の範囲であり、投与群間で有意な差がみられた($P=0.0000586$, Log-rank 検定)。[CS07] ・28 日から 364 日目までの去勢割合は、初回用量 200mg 群では維持用量 80mg 群、120mg 群及び 160mg 群でそれぞれ 61%、84%及び 96%、初回用量 240mg 群ではそれぞれ 90%、90%及び 92%であり、全体として初回用量、維持用量ともに高用量群でテストステロン抑制効果が高かった。 28 日目に去勢レベルであった患者での 28 日から 364 日目までの去勢割合は、初回用量を合計すると維持用量 80mg 群、120mg 群及び 160mg 群でそれぞれ 92%、96%及び 100%であり、高用量群ほど高かったが、投与群間に有意差はなかった。[CS12] ・28 日から 364 日目までの去勢割合は、200/60mg 群及び 200/80mg 群でそれぞれ 86%及び 77%であり、投与量が少ない方が高い去勢割合を示したが投与群間に有意差はみられなかった。[CS14]
--------	---

注) : 本剤の承認された用法及び用量は「初回はデガレリクスとして 240mg 皮下投与、2 回目以降は、デガレリクスとして 80mg あるいは 480mg を皮下投与」である。

2) 維持用量（外国人データ）^{15), 16), 19), 20)}

維持用量の検討は海外第Ⅱ相試験 2 試験 [CS12、14] にて行い、これらの維持用量における安全性は許容できるものであり、確実に去勢レベルを維持し得る用量であると考えられたことから、海外第Ⅲ相比較試験 [CS21] では 80mg(20mg/mL)及び 160mg(40mg/mL)を維持用量とした。

試験デザイン	用量反応探索試験
対 象	前立腺癌患者(全ステージ) 187 例 [CS12]、127 例 [CS14]
主な登録基準	内分泌療法が必要と判断される前立腺癌患者(根治を目的とした前立腺摘除術又は放射線療法の後、PSA 再燃が認められた患者も含む)。
主な除外基準	前立腺癌の内分泌療法を受けたことがある又は現在受けている患者。
試 験 方 法	初回用量 200mg(40mg/mL)又は 240mg(40mg/mL)及び維持用量 80mg(40mg/mL)、120mg(40mg/mL)又は 160mg(40mg/mL)を 28 日ごとに 12 カ月皮下投与する。[CS12] 初回用量 200mg(40mg/mL)及び維持用量 60mg(20mg/mL)又は 80mg(20mg/mL)を 28 日ごとに 12 カ月皮下投与する。[CS14]
主要評価項目	本剤投与 28 日目から 364 日目までのテストステロン値が 0.5ng/mL 以下だった患者の割合及び 28 日目に去勢レベルであった患者のうち 28 日目から 196 日目(364 日目)までのテストステロン値が 0.5ng/mL 以下だった患者の割合。
結 果	<ul style="list-style-type: none"> 本剤投与 28 日目から 364 日目までの去勢割合は、初回用量 200mg 群では維持用量 80mg 群、120mg 群及び 160mg 群でそれぞれ 61%、84%及び 96%、初回用量 240mg 群ではそれぞれ 90%、90%及び 92%であり、全体として初回用量、維持用量ともに高用量群でテストステロン抑制効果が高かった。[CS12] 本剤投与 28 日目に去勢レベルであった患者での 28 日目から 364 日目までの去勢割合は、初回用量を合計すると維持用量 80mg 群、120mg 群及び 160mg 群でそれぞれ 92%、96%及び 100%であり、高用量群ほど高かったが、投与群間に有意差はなかった。[CS12] 本剤投与 28 日目から 364 日目までの去勢割合は、200/60mg 群及び 200/80mg 群でそれぞれ 86%及び 77%であり、投与量が少ない方が高い去勢割合を示したが投与群間に有意差はみられなかった。[CS14]

注)：本剤の承認された用法及び用量は「初回はデガレリクスとして 240mg 皮下投与、2 回目以降は、デガレリクスとして 80mg あるいは 480mg を皮下投与」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<維持用量を4週間間隔で投与する場合>

① 国内臨床第Ⅱ相試験 [CL-0003] ^{23), 24)}

前立腺癌患者を対象に本剤 1 カ月レジメンの維持用量を検討することを目的に実施し、海外第Ⅲ相比較試験 [CS21] との類似性を検討した。その結果、国内第Ⅱ相試験 [CL-0003] と海外第Ⅲ相比較試験 [CS21] は有効性に関して類似性が確認された。

試験デザイン	多施設、無作為化、非盲検、非対照、並列群間比較試験
対象	前立腺癌患者(全ステージ)278 例 [CL-0003]
主な登録基準	内分泌療法が必要と判断される前立腺癌患者(根治を目的とした前立腺摘除術又は放射線療法の後、PSA 再燃が認められた患者も含む)。
主な除外基準	前立腺癌の内分泌療法を受けたことがある又は現在受けている患者。
試験方法	デガレリクス群:初回用量240mg(40mg/mL)及び維持用量80mg(20mg/mL)又は160mg(40mg/mL)を28日ごとに12カ月皮下投与する。
主要評価項目	本剤投与28日目から364日目までのテストステロン値が0.5ng/mL以下だった患者の割合
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与開始後2週以内にテストステロンサージ [任意の2時点(14日目までの測定日のうち2日)でベースライン(0日目の投与前)から15%以上の増加] が認められた患者の割合 ・本剤投与3日目にテストステロン値が0.5ng/mL以下であった患者の割合 ・ベースラインから28日目までのPSA値の変化率 ・本剤投与56日目から364日目までのテストステロン値が0.5ng/mL以下であった患者の割合 ・血清テストステロン値、血清LH値、血清FSH値及び血清PSA値の経時的変化 ・PSA再燃 [2回連続でPSA nadir(最低値)からの50%かつ5ng/mL以上の増加] に至る時間 ・本剤投与252日目のテストステロン値と比較した255日目及び又は259日目のテストステロン値増加の有無と程度 ・「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」による総合効果奏効割合 ・RECISTによる腫瘍縮小効果(総合効果)奏効割合 ・血漿中デガレリクス濃度 ・海外第Ⅲ相比較試験 [CS21] との有効性比較

[結 果]

<主要評価項目>

投与開始後28日目から364日目までの去勢割合は、240/80mg群及び240/160mg群でそれぞれ94.5%及び95.2%であり、両群ともに約95%の患者が試験期間を通じて去勢レベルを維持し、投与群間に差を認めなかった。Kaplan-Meier法を用いた累積去勢率は、240/80mg群及び240/160mg群でそれぞれ94.9%及び95.7%であり、28日目から364日目までの去勢割合とほぼ同様の成績であった。

デガレリクス投与28日目～364日目までの去勢割合 (Completers-FAS)

	去勢レベルであった患者数	去勢割合 (%)	去勢割合の95%CI (%) ^{*1}
デガレリクス 240/80mg群(n=110)	104	94.5	88.5～98.0
デガレリクス 240/160mg群(n=105)	100	95.2	89.2～98.4

*1 Clopper-Pearson法により算出

デガレリクス投与 28 日目～364 日目までの Kaplan-Meier 法を用いた累積去勢率 (FAS)

	去勢レベルで あった患者数	Kaplan-Meier 法を 用いた累積去勢率(%)*2	累積去勢率の 95%CI(%)
デガレリクス 240/80mg 群(n=136)	130	94.9	90.9～98.9
デガレリクス 240/160mg 群(n=137)	132	95.7	92.1～99.4

*2 効果不十分による中止 18 例、有害事象による中止 7 例、その他中止 1 例の合計 26 例を解析除外

< 副次評価項目 >

- ・投与開始 2 週間以内にテストステロンサージ(ベースラインから 15%以上の増加)が認められた患者はいなかった。
- ・3 日目での去勢割合は 240/80mg 群、240/160mg 群でそれぞれ 99.3%及び 98.5%であり、いずれも投与 3 日目での去勢割合はほぼ 100%であった。
- ・28 日目での血清 PSA 値の変化率の中央値は、240/80mg 群及び 240/160mg 群でそれぞれ-80.14%及び-79.52%であった。
- ・56 日から 364 日目までのテストステロン値が 0.5ng/mL 以下であった患者の割合は、240/80mg 群及び 240/160mg 群の両方で、94.5%と 95.2%であった。
- ・血清テストステロン値、PSA 値、血清 LH 値、血清 FSH 値は本剤投与後速やかに低下し、1 年間の試験期間を通じて維持された。
- ・ベースラインから 364 日目までに PSA 再燃に至った患者の割合は、240/80mg 群で 7.4%と 240/160mg 群では 7.3%であった。
- ・252 日目に対する 255 日目及び/又は 259 日目の血清テストステロン値の増加(テストステロン値のマイクロサージ)は、240/160mg 群で 1 例に 0.5ng/mL を超えるマイクロサージがみられたが、他の患者ではテストステロン値の変動幅は±0.25ng/mL 以内であった。
- ・「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」による総合効果奏効割合は、240/80mg 群及び 240/160mg 群でそれぞれ 77.4～90.8%及び 80.9～90.5%であり、投与群間に差はみられなかった。また、RECIST による最良総合効果奏効割合は、240/80mg 群及び 240/160mg 群でそれぞれ 71.4%及び 72.7%であり、投与群間に差はみられなかった。さらに、血漿中デガレリクス濃度は、240/80mg 群で投与開始後 56 日目に定常状態に到達した。一方 240/160mg 群では、投与開始後 168 日から 252 日目の期間にほとんどの患者が定常状態に達したが、治験終了まで定常状態に至らなかった患者もみられた。

また、240/80mg 群における抗腫瘍効果(奏効率)は下表のとおりである²³⁾。

評価時期	4 週	12 週	28 週	52 週
奏効率*3	77.4% (103/133)	90.8% (119/131)	88.0% (110/125)	84.5% (93/110)

*3 「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」における評価。奏効率は CR(Complete Response)+PR(Partial Response)の患者の割合を示す。

- ・定常状態時のトラフ血漿中デガレリクス濃度は、240/80mg 群では 28 日目におけるデガレリクスの血漿中トラフ濃度(C₂₈)の約 1.2 倍、240/160mg 群では約 2.2 倍であった。
- ・国内第Ⅱ相試験 [CL-0003] の投与 28 日目から 364 日目までの去勢割合は、240/80mg 群で 94.5%、240/160mg 群で 95.2%であるのに対し、海外第Ⅲ相比較試験 [CS21] は、240/80mg 群で 97.0%、240/160mg 群で 98.2%とほぼ同程度であった。
また、累積去勢率は、国内第Ⅱ相試験 [CL-0003] では、240/80mg 群で 94.9%、240/160mg 群で 95.7%に対し、海外第Ⅲ相比較試験 [CS21] では、240/80mg 群で 97.2%、240/160mg 群で 98.3%とほぼ同程度であり、国内第Ⅱ相試験 [CL-0003] においても FDA からの承認要件である累積去勢率の 95%CI の下限が 90%を超えた。
これらの結果により、主要評価項目である 28 日目から 364 日目までの去勢割合及び累積去勢率に関し、国内第Ⅱ相試験 [CL-0003] と海外第Ⅲ相比較試験 [CS21] の類似性が確認できた。また、副次評価項目においても国内第Ⅱ相試験 [CL-0003] と海外第Ⅲ相比較試験 [CS21] で類似性が確認できた。

以上のことから、国内第Ⅱ相試験 [CL-0003] と海外第Ⅲ相比較試験 [CS21] は有効性に関して類似性が確認できたと判断した。

試験(CL-0003 対 CS21)と投与群(240/160 対 240/80)を説明変数とするロジスティック回帰分析で、オッズ比は試験が 0.46(p=0.099)、投与量が 1.33(p=0.544)であった。試験、投与群及び試験×投与群を説明変数とするモデルでは、試験と投与量の交互作用は有意ではなかった(p=0.722)。

<副作用>

安全性評価では、治験薬の投与を受けた 273 例中での副作用発現率は 240/80mg 群及び 240/160mg 群でそれぞれ 83.1%(113/136 例)及び 83.9%(115/137 例)であった。240/80mg 群でよくみられた副作用(発現率 5%以上)は、ほてり、注射部位疼痛がそれぞれ 33.1%(45/136 例)、注射部位硬結 30.9%(42/136 例)、注射部位紅斑 27.2%(37/136 例)、体重増加 17.6%(24/136 例)、発熱、注射部位腫脹がそれぞれ 9.6%(13/136 例)、高血圧 5.9%(8/136 例)及び注射部位そう痒感 5.1%(7/136 例)であった。240/160mg 群でよくみられた副作用(発現率 5%以上)は、注射部位紅斑 37.2%(51/137 例)、注射部位硬結 36.5%(50/137 例)、注射部位疼痛 35.8%(49/137 例)、ほてり 22.6%(31/137 例)、発熱 13.9%(19/137 例)、体重増加 13.1%(18/137 例)、注射部位腫脹 12.4%(17/137 例)、注射部位熱感 8.0%(11/137 例)、高血圧 6.6%(9/137 例)、多汗症 5.8%(8/137 例)及び便秘 5.1%(7/137 例)であった。最も高頻度に認められた副作用は、注射部位反応であった。その他のよくみられた副作用は、ほてり、体重増加、高血圧、発熱、多汗症及び便秘であった。全体として 240/80mg 群と 240/160mg 群の安全性に関する結果はおおむね良好と考えられた。

注) : 本剤の承認された用法及び用量は「初回はデガレリクスとして 240mg 皮下投与、2 回目以降は、デガレリクスとして 80mg あるいは 480mg を皮下投与」である。

② 国内第Ⅱ相試験 [CL-0009] ⁶⁾

前立腺癌患者を対象に初回用量 240mg(40mg/mL)、維持用量 360mg(60mg/mL)及び 480mg(60mg/mL)を投与した際の有効性及び安全性を検討した。その結果、480mg(60mg/mL)群においてより高い去勢効果が得られた。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、非対照、群間比較試験
対 象	前立腺癌患者 151 例(有効性解析対象例数) [CL-0009]
主な登録基準	内分泌療法が必要と判断される前立腺癌患者(根治を目的とした前立腺摘除術又は放射線療法の後、血清 PSA 再燃が認められた患者も含む)。
主な除外基準	前立腺癌の内分泌療法を受けたことがある又は現在受けている患者。
試験方法	本剤初回用量 240mg(40mg/mL)及び維持用量 360mg(60mg/mL)又は 480mg(60mg/mL)を初回用量投与後 28 日目及び 84 日間隔で計 4 回皮下投与する。
主要評価項目	本剤投与後 28 日目から 364 日目までの血清テストステロン値に基づく累積去勢率
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ベースラインから投与後 28 日目までの血清 PSA 値の変化率 ・投与後 56 日目から 364 日目までの血清テストステロン値に基づく累積去勢率 ・血清テストステロン値、血清 LH 値、血清 FSH 値及び血清 PSA 値の経時的変化 ・血清 PSA 再燃までの期間

[結 果]

<主要評価項目>

FAS を対象に、Kaplan-Meier 法を用いて算出した投与後 28 日目から 364 日目までの累積去勢率(95%CI)は、240/360mg 群で 88.3%(77.9%~94.0%)、240/480mg 群で 97.2%(89.4%~99.3%)であり、240/480mg 群でより高い去勢率が得られた。

投与後 28 日目から 364 日目までの血清テストステロン値に基づく累積去勢率(FAS)

	n	累積去勢率(%)	累積去勢率の 95%CI(%)*
デガレリクス 240/360mg 群	75	88.3	77.9~94.0
デガレリクス 240/480mg 群	76	97.2	89.4~99.3

* Greenwood の公式を用いて算出

Completers-FAS での投与後 28 日目から 364 日目までの去勢割合(95%CI)は、240/360mg 群 87.5%(76.9%~94.5%)、240/480mg 群 97.1%(89.9%~99.7%)であり、投与後 28 日目から 364 日目までの累積去勢率と同様、240/480mg 群の方が高い去勢割合が得られた。

投与後 28 日目から 364 日目までの血清テストステロン値に基づく去勢割合(Completers-FAS)

	n	去勢割合、n(%)	去勢割合の 95%CI(%)*
デガレリクス 240/360mg 群	64	56(87.5%)	76.9~94.5
デガレリクス 240/480mg 群	69	67(97.1%)	89.9~99.7

* Clopper-Pearson 法により算出

<副次評価項目>

- FAS を対象に、Kaplan-Meier 法を用いた投与後 56 日目から 364 日目までの血清テストステロン値に基づく累積去勢率(95%CI)は、240/360mg 群 88.3%(77.9%~94.0%)、240/480mg 群 97.2%(89.4%~99.3%)であり、投与後 28 日目から 364 日目までの累積去勢率と同じであった。
- FAS での投与後 56 日目から 364 日目までの血清テストステロン値に基づく去勢割合(95%CI)は、240/360mg 群 89.3%(80.1%~95.3%)、240/480mg 群 97.4%(90.8%~99.7%)であり、投与後 28 日目から 364 日目までの去勢割合とほぼ同様であった。
- 投与後 364 日目までの血清 PSA 再燃を認めた患者の割合(95%CI)は、240/360mg 群 2.7%(0.3%~9.3%)、240/480mg 群 1.3%(0.0%~7.1%)であり、投与群間でほぼ同様であった。
- 血清テストステロン値、血清 LH 値、血清 FSH 値及び血清 PSA 値は、いずれも治験薬投与後に速やかに低下し、投与後 364 日目まで低値が維持されたが、投与群間に差異はみられなかった。

<副作用(臨床検査値異常を含む)>

副作用は、240/360mg 群 68 例(89.5%)、240/480mg 群 71 例(93.4%)にみられ、投与群間に明らかな差異はみられなかった。

10%以上の患者にみられた副作用は、240/360mg 群では注射部位紅斑(38.2%)、注射部位硬結(19.7%)、注射部位腫瘍(13.2%)、注射部位疼痛(42.1%)、発熱(10.5%)、注射部位腫脹(22.4%)、体重増加(14.5%)及びほてり(36.8%)、240/480mg 群では注射部位紅斑(40.8%)、注射部位硬結(19.7%)、注射部位腫瘍(15.8%)、注射部位疼痛(52.6%)、倦怠感(10.5%)、発熱(25.0%)、注射部位腫脹(31.6%)、体重増加(13.2%)及びほてり(39.5%)であった。

注射部位反応の発現割合は 240/360mg 群 50.0%、240/480mg 群 60.5%であり、すべての注射部位反応が治験薬との関連性を「可能性あり」又は「あり」と判断された。注射部位反応の程度は、いずれも Grade1 又は Grade2 であり、Grade3 以上の注射部位反応はみられず、中止に至った注射部位反応及び重篤な注射部位反応も発現しなかった。

いずれかの群で発現割合が 10%以上の注射部位反応は、注射部位疼痛(240/360mg 群 42.1%、240/480mg 群 52.6%)、注射部位紅斑(240/360mg 群 38.2%、240/480mg 群 40.8%)、注射部位腫脹(240/360mg 群 22.4%、240/480mg 群 31.6%)、注射部位硬結(240/360mg 群 19.7%、240/480mg 群 19.7%)及び注射部位腫瘍(240/360mg 群 13.2%、240/480mg 群 15.8%)であった。

試験期間中に 240/360mg 群で 1 例の死亡がみられた。患者は治験薬初回投与後 20 日目に自殺既遂のため死亡した。治験担当医師は、死亡と治験薬の関連性を「可能性あり」と判断した。

重篤な有害事象(死亡例を含む)が、240/360mg 群 13/76 例(17.1%)、240/480mg 群 7/76 例(9.2%)に発現した。複数の患者にみられた重篤な有害事象は、帯状疱疹と糖尿病であった。

臨床検査値に有害事象として報告された臨床的に重要な変化はなかった。

注)：本剤の承認された用法及び用量は「初回はデガレリクスとして 240mg 皮下投与、2 回目以降は、デガレリクスとして 80mg あるいは 480mg を皮下投与」である。

③ 海外臨床第Ⅲ相比較試験 [CS21] (外国人データ)^{24), 25)}

本剤の有効性、安全性に関して、リュープロレリンと比較検討した。国内第Ⅱ相試験 [CL-0003] と海外第Ⅲ相比較試験 [CS21] は有効性に関して類似性が確認された。

試験デザイン	多施設、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
対 象	前立腺癌患者(全ステージ)610例 [CS21]
主な登録基準	内分泌療法が必要と判断される前立腺癌患者(根治を目的とした前立腺摘除術又は放射線療法の後、PSA再燃が認められた患者も含む)。
主な除外基準	前立腺癌の内分泌療法を受けたことがある又は現在受けている患者。
試験方法	デガレリクス群：初回用量 240mg(40mg/mL)及び維持用量 80mg(20mg/mL)もしくは160mg/mL(40mg/mL)を28日ごとに12カ月皮下投与 リュープロレリン群：7.5mg*を28日ごとに12カ月筋肉内投与
主要評価項目	28日目から364日目までのテストステロン値が0.5ng/mL以下だった患者の割合
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 投与開始後2週以内にテストステロンサージ〔任意の2時点でベースライン(Day0の投与前)から15%以上の増加〕が認められた患者の割合 3日目にテストステロン値が0.5ng/mL以下であった患者の割合 ベースラインから28日目までのPSA値の変化率 56日目から364日目までのテストステロン値が0.5ng/mL以下であった患者の割合 血清テストステロン値、血清LH値、血清FSH値及び血清PSA値の経時的変化 PSA再燃〔2回連続でPSA nadir(最低値)からの50%かつ5ng/mL以上の増加〕に至る時間 投与開始後1カ月間の血漿中デガレリクス濃度と308日目及び336日目の血漿中デガレリクストラフ濃度 252日目のテストステロン値と比較した255日目及び又は259日目のテストステロン値増加の頻度と大きさ 0日目、28日目、84日目、168日目及び治験終了時のQOL 試験開始時から試験終了時の間のほてりの日別発生頻度及びスコア

*対照薬であるリュープロレリンは筋肉内注射製剤であり、国内製剤とは異なる。日本におけるリュープロレリンの承認用法及び用量は「通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に投与する。」である。

[結 果]

<主要評価項目>

前立腺癌患者に対する初回用量 240mg(40mg/mL)、維持用量 80mg(20mg/mL)あるいは 160mg(40mg/mL)の1カ月レジメンにおける本剤の有効性が検証され、本剤は累積去勢率においてリュープロレリン酢酸塩に対する非劣性が確認された。

投与28日目から364日目までのテストステロン値が0.5ng/mL以下となった患者の累積去勢率
-各投与群の抑制率のKaplan-Meier推定値：ITT解析対象集団

	n	去勢レベルであった患者数	Kaplan-Meier法を用いた累積去勢率(%)	累積去勢率の95%CI(%)*
デガレリクス 240/80mg群	207	202	97.2	93.5~98.8
デガレリクス 240/160mg群	202	199	98.3	94.8~99.4
リュープロレリン群 (対照薬)	201	194	96.4	92.5~98.2

*生存関数の両対数変換により算出

<副次評価項目>

投与開始後 2 週間以内にテストステロンサージが認められた割合や投与開始後 3 日目での去勢割合、PSA 値の変化率などで本剤投与群(240/80mg 群、240/160mg 群)とリュープロレリン群との間に有効な差がみられた。

- ・投与開始後 2 週間以内にテストステロンサージ(ベースラインから 15%以上の増加)が認められた患者は本剤投与群では 1 例(0.2%)、リュープロレリン群では 161 例(80.1%)であった。
- ・3 日目での去勢割合は 240/80mg 群、240/160mg 群及びリュープロレリン群でそれぞれ 96.1%、95.5% 及び 0%であった。
- ・28 日目での血清 PSA 値の変化率の中央値は、240/80mg 群、240/160mg 群及びリュープロレリン群でそれぞれ-84.9%、-82.3%及び-66.7%であった。
- ・56 日から 364 日目までのテストステロン値が 0.5ng/mL 以下であった患者の割合は、240/80mg 群、240/160mg 群及びリュープロレリン群でそれぞれ 97.2%、98.3%及び 96.4%であった。
- ・240/80mg 群及び 240/160mg 群において、血清テストステロン値、PSA 値、血清 LH 値、血清 FSH 値は本剤投与後速やかに低下し、1 年間の試験期間を通じて維持された。
- ・試験期間中に PSA 再燃に至った患者は、240/80mg 群で 16 例(8%)、240/160mg 群で 26 例(13%)、リュープロレリン群で 26 例(13%)であった。
- ・252 日目に対する 255 日目及び/又は 259 日目の血清テストステロン値の増加(テストステロン値のマイクロサージ)は、本剤投与群ではみられなかったが、リュープロレリン群では 0.5ng/mL を超えるマイクロサージが 3 例、0.25~0.5ng/mL のマイクロサージが 5 例みられた。

<安全性(臨床検査値異常を含む)>

安全性評価では、有害事象発現率は 240/80mg 群 79%(163/207 例)、240/160mg 群 83%(167/202 例)、リュープロレリン群 78%(156/201 例)であり、投与群間に差はみられなかった。本剤投与群で発現率が高かった有害事象(発現率)は、注射部位疼痛(29%)、注射部位紅斑(21%)、注射部位腫脹(7%)であった。副作用発現率は 240/80mg 群 57%(118/207 例)、240/160mg 群 59%(120/202 例)、リュープロレリン群 42%(84/201 例)であった。本剤投与群で発現した副作用の多くは、注射部位反応に関連した副作用であり、注射部位疼痛(29%)、注射部位紅斑(20%)、注射部位腫脹(7%)がみられた。その他のよくみられた副作用は、ほてり(25%)、体重増加(7%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(6%)、疲労(4%)であった。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は、本剤併合群で多くみられたが、正常範囲上限の 3 倍以上のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加がみられた患者の割合は、本剤投与群とリュープロレリン群で同様であった。

注)：本剤の承認された用法及び用量は「初回はデガレリクスとして 240mg 皮下投与、2 回目以降は、デガレリクスとして 80mg あるいは 480mg を皮下投与」である。

<維持用量を12週間間隔で投与する場合>

④ 国内第Ⅲ相比較試験 [CL-0010]⁵⁾

前立腺癌患者を対象として本剤3カ月レジメン又はゴセレリンを投与し、投与後28日目から364日目までの血清テストステロン値に基づく累積去勢率について、本剤3カ月レジメン維持用量のゴセレリンに対する非劣性試験を実施した。その結果、本剤3カ月レジメン維持用量は、血清テストステロン抑制効果において、ゴセレリンと比較した非劣性が確認された。

試験デザイン	Part1(検証試験パート): 多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、群間比較試験 Part2(継続投与パート): 多施設共同、非盲検、非対照、継続投与試験										
対 象	前立腺癌患者(全ステージ) [CL-0010] Part1: 234例(本剤群117例、対照群117例; 有効性解析対象例数) Part2: 80例(有効性解析対象例数)										
主な登録基準	内分泌療法が必要と判断される前立腺癌患者(根治を目的とした前立腺摘除術又は放射線療法の後、血清PSA再燃が認められた患者も含む)。										
主な除外基準	前立腺癌の内分泌療法を受けたことがある又は現在受けている患者。										
試 験 方 法	Part1: 本剤又はゴセレリンの初回用量を1回皮下投与し、その後、初回投与後28日目から84日間隔にて維持用量を計4回皮下投与										
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>デガレリクス群</th> <th>ゴセレリン群(対照薬)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>初回用量</td> <td>240mg(40mg/mL)</td> <td>3.6mg</td> </tr> <tr> <td>維持用量</td> <td>480mg(60mg/mL)</td> <td>10.8mg</td> </tr> </tbody> </table>		デガレリクス群	ゴセレリン群(対照薬)	初回用量	240mg(40mg/mL)	3.6mg	維持用量	480mg(60mg/mL)	10.8mg
		デガレリクス群	ゴセレリン群(対照薬)								
初回用量	240mg(40mg/mL)	3.6mg									
維持用量	480mg(60mg/mL)	10.8mg									
	Part2: 本剤の維持用量480mg(60mg/mL)を84日間隔で皮下投与										
主要評価項目	Part1: 投与後28日目から364日目までの血清テストステロン値に基づく累積去勢率*1 Part2: 投与後28日目から試験終了までの血清テストステロン値に基づく累積去勢率*1										
副次評価項目	Part1: ・投与後56日目から364日目までの血清テストステロン値に基づく累積去勢率 ・血清テストステロン値に基づく去勢割合 ・血清テストステロン値、血清LH値、血清FSH値、血清PSA値の経時的変化 ・血清PSA再燃*2の発現割合及び累積発現抑制率 ・投与後364日目までのIPSSの変化量 ・投与後280日目に対する283日目及び287日目の血清テストステロン値の濃度幅及び増加の有無 ・RECISTガイドライン version1.1における腫瘍縮小効果(総合効果)奏効率 Part2: ・血清テストステロン値に基づく去勢割合 ・投与後28日目から532日目までの血清テストステロン値に基づく去勢割合 ・血清テストステロン値、血清LH値、血清FSH値、血清PSA値の経時的変化 ・血清PSA再燃*2の発現割合及び累積発現抑制率										

*1 血清テストステロン値 \leq 0.5ng/mLへの抑制が達成された患者の割合

*2 血清PSA再燃日は、投与開始日を基準とし、実測値で血清PSAの最低値(nadir)を示した測定ポイントから5ng/mL以上の上昇、かつnadirの50%以上の上昇が2回連続で認められた2回目の測定日とした。なお、測定間隔は2週間以上空けることとした。

[結 果]

有効性の結果

Part1(検証試験パート) :

<主要評価項目>

FAS を対象に、Kaplan-Meier 法を用いて算出した投与後 28 日目から 364 日目までの血清テストステロン値に基づく累積去勢率は、本剤群で 95.1%、ゴセレリン群で 100.0%であり、累積去勢率の差は -4.9%と推定された。Greenwood の公式を用いて算出された累積去勢率の差の 95%CI の下限は -9.0%であった。しかし、イベント数が 0 件となる状況下では Greenwood の公式が適切に機能せず、投与群間の累積去勢率の差の信頼区間を過小推定するため、非劣性が過度に検証されやすくなっている。

投与後 28 日目から 364 日目までの血清テストステロン値に基づく累積去勢率 (FAS)

	デガレリクス群	ゴセレリン群(対照薬)
累積去勢率(%)	95.1 (112/117 例)	100.0 (115/115 例)
累積去勢率の 95%CI(%)*	88.7~97.9	100.0~100.0 ^{a)}
累積去勢率の差(%)	-4.9	
差の 95%CI(%)*	-9.0~-0.7 ^{a)}	

* Greenwood の公式を用いて算出した。

a) ゴセレリン群では血清テストステロン値が 0.5ng/mL を超える患者がいなかったため Greenwood の公式が適切に機能せず、累積去勢率及び差の信頼区間は適切に評価されていない。

有効性の追加解析

FAS を対象に、13 通りの方法を用いて、投与後 28 日目から 364 日目までの血清テストステロン値に基づく去勢割合の差及びその 95%CI を算出した。各々の方法において、95%CI の下限が -10%以上であれば、非劣性が成立したと解釈することとした。その結果、13 通りのうち 11 の方法では本剤の非劣性が成立し、本剤 3 カ月レジメン維持用量のゴセレリンに対する非劣性が確認されたと判断した。

<副次評価項目>

- FAS での、投与後 56 日目から 364 日目までの血清テストステロン値に基づく累積去勢率は、本剤群 95.1%、ゴセレリン群 100.0%であった。
- Completers-FAS での、投与後 28 日目から 364 日目までの血清テストステロン値に基づく去勢割合は、本剤群 95.0%、ゴセレリン群 100.0%であった。
- FAS での去勢割合の評価では、投与後 3 日目及び 7 日目の去勢割合は、本剤群ではそれぞれ 99.1%、100%であったが、ゴセレリン群では投与後 3 日目、7 日目ともに去勢割合は 0%であった。投与後 28 日目の去勢割合はいずれの投与群でも 100.0%であった。
- 本剤群では、投与後に血清テストステロン値は速やかに低下し、投与後 3 日目には去勢レベル($\leq 0.5\text{ng/mL}$)に達し、投与後 7 日目から 364 日目まで 0.2ng/mL 未満で推移した。一方、ゴセレリン群では、投与後に血清テストステロン値は急速に上昇し、投与後 3 日目の血清テストステロン値は初回投与日から平均で約 54% 上昇した。一時的な上昇の後、血清テストステロン値は低下し、投与後 28 日目に去勢レベルに達し、投与後 28 日目から 364 日目まで、血清テストステロン値は 0.2ng/mL 未満で推移した。投与後 280 日目から 283 日目又は 287 日目までの血清テストステロン値の変化量(平均値)は、本剤群では低下し、ゴセレリン群では上昇する傾向がみられた。投与後 280 日目から 283 日目までに血清テストステロン値が上昇した患者の割合は、本剤群では約 20%であったのに対して、ゴセレリン群では約 60%であった。
- 血清 PSA 再燃を認めた患者の割合は、本剤群 2.6%(3/117 例)、ゴセレリン群 0.9%(1/117 例)であり、Kaplan-Meier 法を用いて推定した投与後 364 日目までの累積発現抑制率(95%CI)は、本剤群 97.2%(91.5%~99.1%)、ゴセレリン群 99.1%(93.8%~99.9%)であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。
- 国際前立腺症状スコア(IPSS)を用いて過去 1 カ月間の排尿障害自覚症状を評価したところ、ベースラインから 364 日目までの IPSS トータルスコアの変化量に、投与群間で明らかな差はみられなかった。
- RECIST ガイドライン version1.1 に準じて腫瘍縮小効果(総合効果)を判定したところ、奏効率は、投与後 28 日目以降増加し、投与後 364 日目の奏効率は、本剤群 90.0%(9/10 例)、ゴセレリン群 100.0%(5/5 例)であった。

Part2(継続投与パート) :

<主要評価項目>

FAS での投与後 28 日目から試験終了(投与期間の中央値は 703.0 日)までの Kaplan-Meier 法による血清テストステロン値に基づく累積去勢率(95%CI)は 94.6%(86.1%~97.9%)と推定された。

<副次評価項目>

- Completers-FAS での投与後 28 日目から投与後 532 日目までの血清テストステロン値に基づく去勢割合は 94.4%であった。
- 血清テストステロン値(平均値)は投与後 364 日目以降も去勢レベル($\leq 0.5\text{ng/mL}$)を維持し、ベースライン値からの平均変化率は -97%前後で推移した。
- 血清 LH 値(平均値)及び血清 FSH 値(平均値)は投与後 364 日目以降わずかに上昇し、患者間のばらつきも大きくなったが、ほとんどの患者で初回投与日より低い値が維持された。投与後 532 日目の平均変化率は、血清 LH 値 -90.29%(投与後 364 日目では -92.81%)及び血清 FSH 値 -79.93%(投与後 364 日目では -83.50%)であった。
- 血清 PSA 値(平均値)は投与後 364 日目以降もわずかに低下し、投与後 532 日目の平均変化率は -94.65%(投与後 364 日目では -93.83%)であった。
- 初回投与日から投与後 532 日目までに PSA 再燃を認めた患者の割合は 1.3%(1/80 例)、初回投与日から試験終了までの Kaplan-Meier 法による累積発現抑制率(95%CI)は 98.8%(91.5%~99.8%)であった。

安全性の結果

<副作用>

試験全体 :

安全性評価症例数 117 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 116 例(99.1%)であり、主なものは注射部位疼痛(76.9%)、注射部位硬結(73.5%)、注射部位紅斑(71.8%)、注射部位腫脹(28.2%)、ほてり(25.6%)、注射部位そう痒感(18.8%)、発熱(17.1%)、体重増加(14.5%)、倦怠感(10.3%)、便秘(6.8%)、注射部位熱感(6.0%)、高血圧(5.1%)であった。

Part1(検証試験パート) :

副作用は、本剤群で 114 例(97.4%)、ゴセレリン群で 73 例(62.4%)にみられた。この発現割合の違いは、本剤群で注射部位反応に関連する副作用が多く発現したことが原因と考えられる。

本剤群でみられた副作用の多くは注射部位反応(94.9%)であった。ほとんどの注射部位反応は Grade1 又は Grade2 と判定された。Grade2 の注射部位反応の多くは疼痛(29.1%)であった。Grade4 以上の注射部位反応はなかった。投与中止に至った注射部位反応は、本剤群の 1 例にみられた。

注射部位反応以外でいずれかの群で 5%以上にみられた副作用は、ほてり(本剤群 23.1%、ゴセレリン群 32.5%)、発熱(本剤群 10.3%、ゴセレリン群 0%)、体重増加(本剤群 9.4%、ゴセレリン群 5.1%)、倦怠感(本剤群 7.7%、ゴセレリン群 2.6%)、便秘(本剤群 6.8%、ゴセレリン群 1.7%)及び貧血(本剤群 1.7%、ゴセレリン群 6.8%)であった。

重篤な副作用は、本剤群で 5 例(不安定狭心症、大腿骨骨折、糖尿病、結腸癌及び一過性脳虚血発作が各 1 例)にみられた。死亡に至った副作用はみられなかった。投与中止に至った副作用が本剤群で 1 例(注射部位疼痛及び注射部位硬結)にみられた。

Part2(継続投与パート) :

副作用は 65 例(81.3%)にみられた。Part2 開始後にみられた副作用の多くは、Part1 と同様、注射部位反応に関連した事象であった。5%以上の患者にみられた注射部位反応以外の副作用は、発熱(13.8%)、体重増加(8.8%)及び倦怠感(7.5%)であった。これらの事象は、Part1 でも 5%以上の患者にみられた。Part2 開始後に Part1 に比べ明らかに発現割合が増加した事象はなかった。

Part2 開始後にみられた注射部位反応の発現割合は 76.3%であり、いずれも Grade1 又は Grade2 の症状であった。発現割合が 10%以上の注射部位反応は、疼痛(56.3%)、硬結(55.0%)、紅斑(33.8%)及び腫脹(21.3%)であった。これらの注射部位反応は Part1 でも 20%以上の患者に発現しており、Part2 開始後の発現割合が Part1 よりも高くなる事象はなかった。

重篤な副作用は 3 例(イレウス 1 例、上腕骨骨折と関節脱臼 1 例、及び胃癌 1 例)にみられた。死亡に至った

副作用はみられなかった。投与中止に至った副作用は3例(イレウス、肝機能異常、胃癌、各1例)にみられた。

<臨床検査値>

Part1では、血液学検査、血液生化学検査及び尿検査に投与群間で明らかな差はみられなかった。

Part2では、投与後364日目以降の血液学検査、血液生化学検査及び尿検査の推移はおおむね安定しており、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

薬物動態

初回用量(240mg)投与後のC_{max}の平均値は62.08ng/mL、T_{max}の平均値は2.90日、AUC_{0-28day}の平均値は761ng·day/mLであった。280日目投与後(維持用量480mg)のC_{max}の平均値は119.46ng/mL、T_{max}の平均値は5.29日、AUC_{280-364day}の平均値は3380ng·day/mLであった。

最終観察までに一度でも抗デガレリクス抗体が確認された患者を抗体陽性、それ以外の患者を抗体陰性と定義して血漿中デガレリクスのトラフ濃度を比較した結果、抗体陰性の患者71例では血漿中デガレリクスのトラフ濃度は投与期間を通じてほぼ一定で推移したが、抗体陽性の患者46例では投与期間中に徐々に上昇する傾向がみられた。

抗デガレリクス抗体

Part1期間中に、抗デガレリクス抗体が陽性となった患者は30例(25.6%)であった。試験終了までに46例(39.3%)で抗体の産生が認められた。投与後112日目に初めて抗体陽性の患者が認められ、その後は投与期間に伴って、抗デガレリクス抗体が陽性の患者の割合は増加した。しかし、抗デガレリクス抗体濃度は、抗体陽性転化後1年でほぼ安定し、上昇し続けることはなかった。

血清テストステロン値と抗デガレリクス抗体濃度に明らかな関連性はみられなかった。

2) 安全性試験

前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験 [CL-0010] のPart2(継続投与パート)において、364日を超えて本剤を投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。

詳細については、「V. 5. (4)1) ④国内第Ⅲ相比較試験」の項参照。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

長期使用に関する特定使用成績調査* [GNX1] ²⁶⁾

調査の目的	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考えられる要因
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(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)
調査期間	実施期間: 2012 年 12 月～2016 年 12 月 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)
主な調査結果	安全性 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。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。 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いた。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。 有効性 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。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。 有効性解析対象症例のうちベースライン PSA 値が 0.2ng/mL を超えていた 794 例について、基準レベル(0.2ng/mL 以下)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。 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%CI: 80.8, 86.3)であった。

* 本調査は、ゴナックス皮下注用 240mg の承認前に行われた調査であり、対象薬剤は同皮下注用 80mg 及び同皮下注用 120mg である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

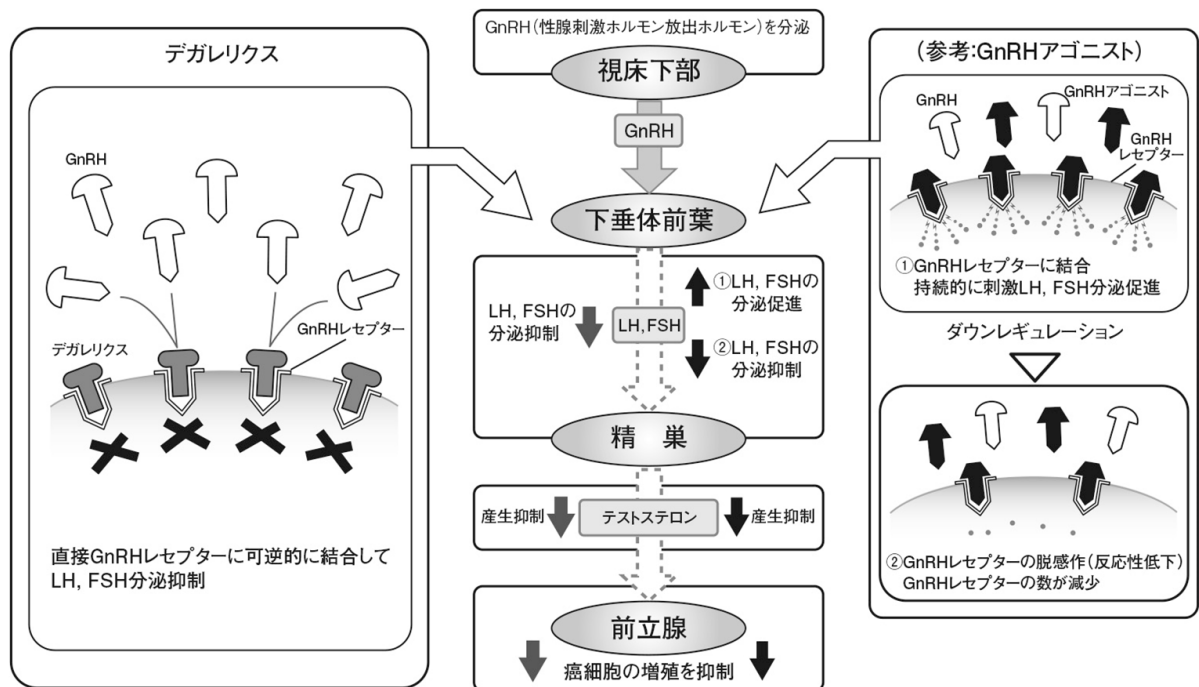
LH-RH 誘導体(リュープロレリン酢酸塩、ゴセレリン酢酸塩)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

デガレリクスは GnRH アンタゴニストである。直接下垂体 GnRH レセプターと可逆的に結合することにより、下垂体からの黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)の分泌を直ちに抑制する。その結果、投与開始後直ちに精巣からのテストステロン分泌を抑制する。さらにデガレリクスは、皮下投与することにより、投与部位で自然にゲル状のデポを形成する物理化学的性質を有している。投与部位で形成されたゲル状のデポからデガレリクスが持続的に放出されることにより、血清テストステロン低下作用が長期間持続する。この下垂体性腺系機能抑制作用により、デガレリクスは前立腺癌に対する抗腫瘍効果を発揮する^{27),28)}。

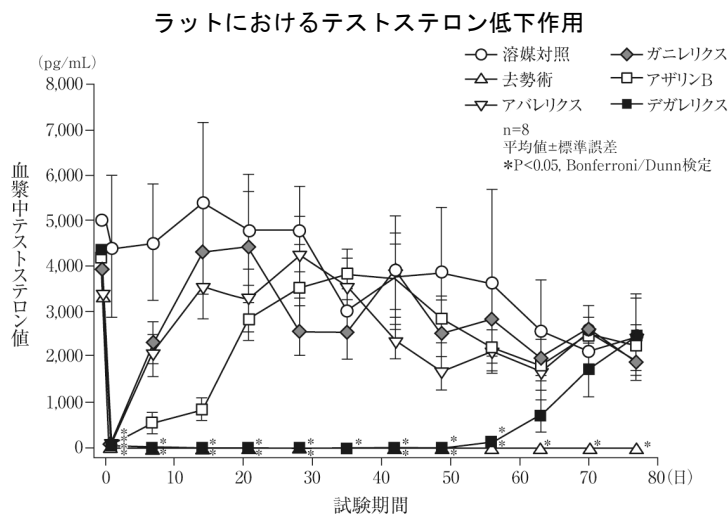


(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 下垂体性腺系機能抑制作用

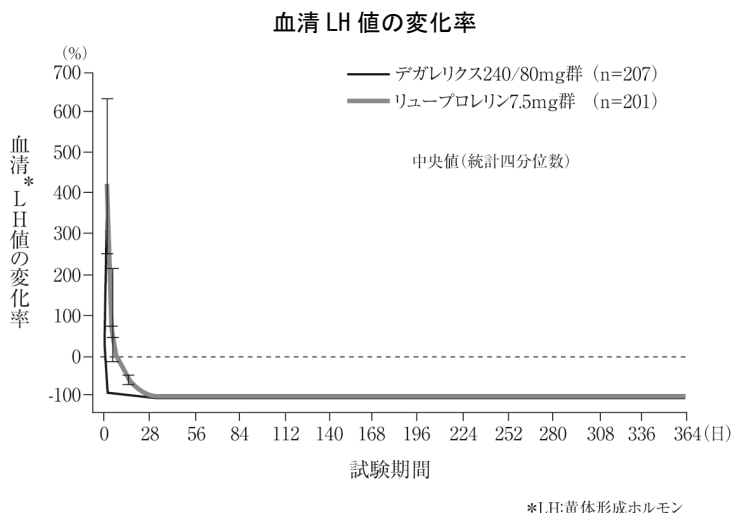
① ラットにおけるテストステロン低下作用^{28), 29)}

デガレリクスを正常雄性ラットに単回皮下投与(2mg/kg)すると、投与後1日における血漿中テストステロン値は他の GnRH アンタゴニスト投与群(いずれも用量は 2mg/kg)と同程度に低下していた。本薬投与群の血漿中テストステロン値は投与後7~42日の間、投与8例中8例のラットで去勢術群と同程度にまで低下し、投与後56日においても8例中7例では去勢術群と同程度であった。また、溶媒対照群との比較においても、本薬は投与後7~56日まで、投与後35日の測定を除いて、血漿中テストステロン値を有意に低下させた。その後、血漿中テストステロン値は次第に上昇し、投与後70日には溶媒対照群と同程度にまで回復した。



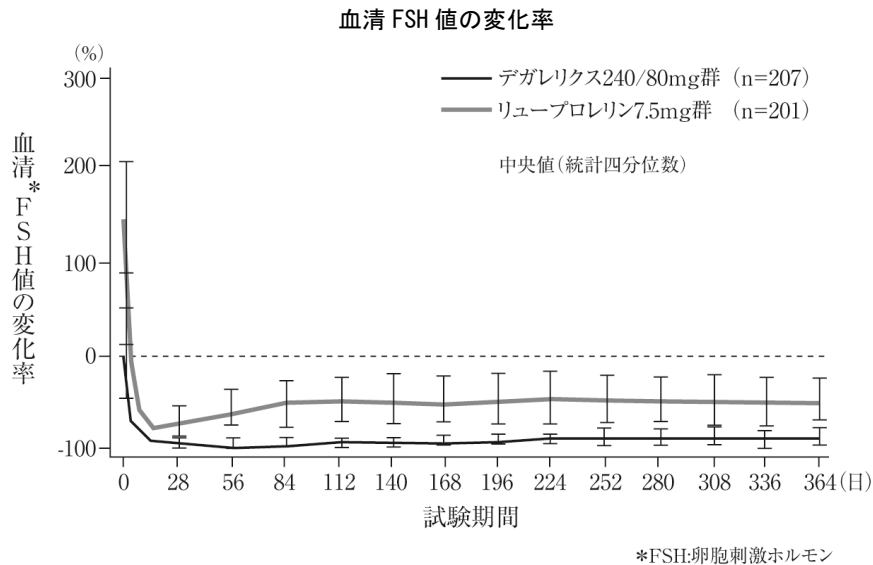
② 血清 LH 低下作用^{25), 30)}

第Ⅲ相比較試験 [CS21] での血清 LH 値の経時的変化は、血清テストステロン値とほぼ同様の推移を示した。本剤投与群では LH 値は投与後速やかに低下した。1日目の LH 値はベースラインから約 88% 低下して 0.7 IU/L 未満(中央値、以下同様)となり、その後も試験期間中ほぼ同様のレベルが維持された。一方、リュープロレリン群では、リュープロレリン投与後に一時的な LH 値の上昇がみられた。LH 値のピークは投与1日目の 31.0 IU/L であり、このピーク値はベースラインに比べ 400% 以上高値であった。一時的な上昇ののち LH 値は急激に低下し、投与56日目には 0.035 IU/L となり、その後は試験期間中ほぼ同様のレベルが維持された。



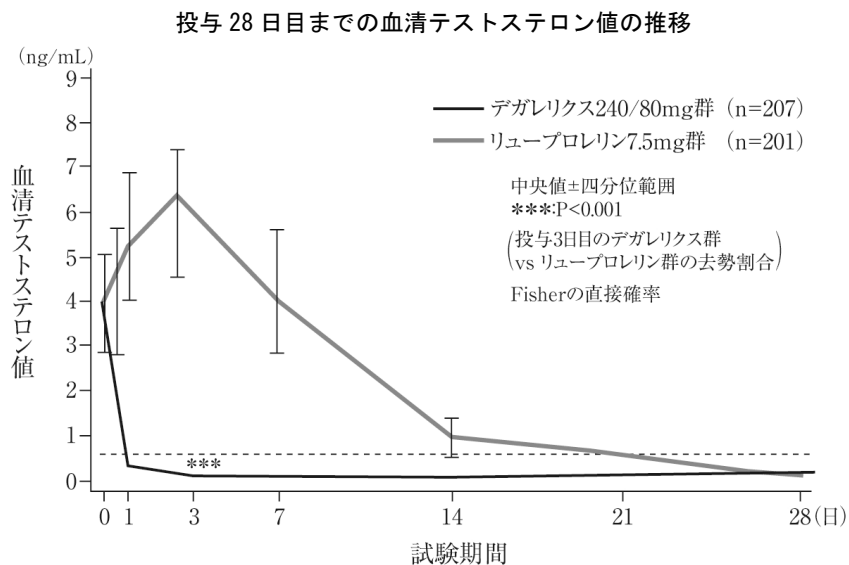
③ 血清 FSH 低下作用^{25), 30)}

血清 FSH 値の経時の変化は、血清テストステロン値とほぼ同様の推移を示した。本剤投与群では FSH 値は投与後速やかな低下がみられた。投与 7 日目の FSH 値はベースラインから 80%以上低下して 1.5 IU/L 以下(中央値、以下同様)となり、その後も試験期間中ほぼ同様のレベルが維持された。一方、リュープロレリン群では、リュープロレリン投与後に一時的な FSH 値の上昇がみられた。FSH 値のピークは投与 1 日目の 22.5 IU/L であり、このピーク値はベースラインに比べ 146%高かった。FSH 値は一時的な上昇の後に急激に低下し投与 14 日目には 2.00 IU/L となったが、投与 56 日目には 3.80 IU/L まで上昇し、それ以降試験期間中ほぼ同様のレベルが維持された。



④ 血清テストステロン低下作用²⁵⁾

本剤投与群での血清テストステロン値は本剤投与後、直ちに低下した。一方、リュープロレリン群では、血清テストステロン値は投与開始後 3 日目までに上昇し、その後低下した。



2) 抗腫瘍作用

デガレリクスは、アンドロゲン依存性ラット前立腺癌担癌モデル、ヒト前立腺癌担癌モデル及び前立腺癌患者においてアンドロゲン依存性前立腺癌に対して抗腫瘍作用を示した。

① 前立腺癌患者²³⁾

- i) 国内第Ⅱ相試験 [CL-0003] で「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準(前立腺癌取扱い規約第3版)」による総合効果を検討した。総合効果奏効割合は、総合効果が CR(完全奏効)又は PR(部分奏効)であった患者の割合とした。「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」による総合効果は 240/80mg 群、240/160mg 群ともに CR 例はみられなかった。総合効果奏効割合は、240/80mg 群及び 240/160mg 群でそれぞれ 77.4~90.8%及び 80.9~90.5%であり、投与群間に差はみられなかった。

「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」による総合効果 (FAS) [CL-0003]

効果	240/80mg 群				240/160mg 群			
	28 日目 n=133	84 日目 n=131	196 日目 n=125	364 日目 n=110	28 日目 n=131	84 日目 n=126	196 日目 n=123	364 日目 n=101
CR	0	0	0	0	0	0	0	0
PR	103 (77.4)	119 (90.8)	110 (88.0)	93 (84.5)	106 (80.9)	114 (90.5)	106 (86.2)	88 (87.1)
NC	26 (19.5)	12 (9.2)	14 (11.2)	12 (10.9)	22 (16.8)	11 (8.7)	12 (9.8)	12 (11.9)
PD	4 (3.0)	0	1 (0.8)	5 (4.5)	3 (2.3)	1 (0.8)	5 (4.1)	1 (1.0)

(CR(Complete Response, 完全奏効)、PR(Partial Response, 部分奏効)) 患者数(%)
(NC(No Change, 変化なし)、PD(Progressive Disease, 進行))

- ii) 国内第Ⅱ相試験 [CL-0003] で RECIST ガイドラインに準じて判定した総合効果を検討した。最良総合効果奏効割合とは、最良総合効果が CR(完全奏効)又は PR(部分奏効)であった患者の割合とした。RECIST による最良総合効果を下表に示した。最良総合効果奏効割合は、240/80mg 群及び 240/160mg 群でそれぞれ 71.4%及び 72.7%であり、投与群間に差はみられなかった。

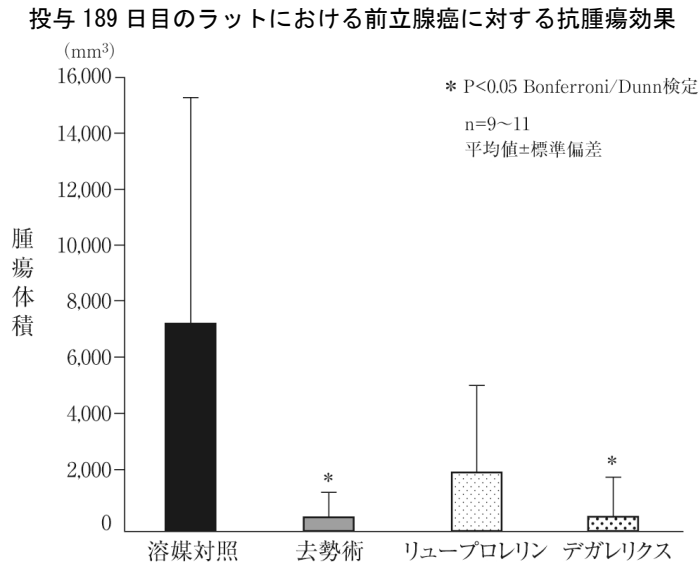
RECIST による最良総合効果 (FAS) [CL-0003]

効果	240/80mg 群 n=28	240/160mg 群 n=22
CR	1(3.6)	0
PR	19(67.9)	16(72.7)
PD	0	2(9.1)
SD	8(28.6)	4(18.2)

(CR(Complete Response, 完全奏効)、PR(Partial Response, 部分奏効)) 患者数(%)
(PD(Progressive Disease, 進行)、SD(Stable Disease, 安定))

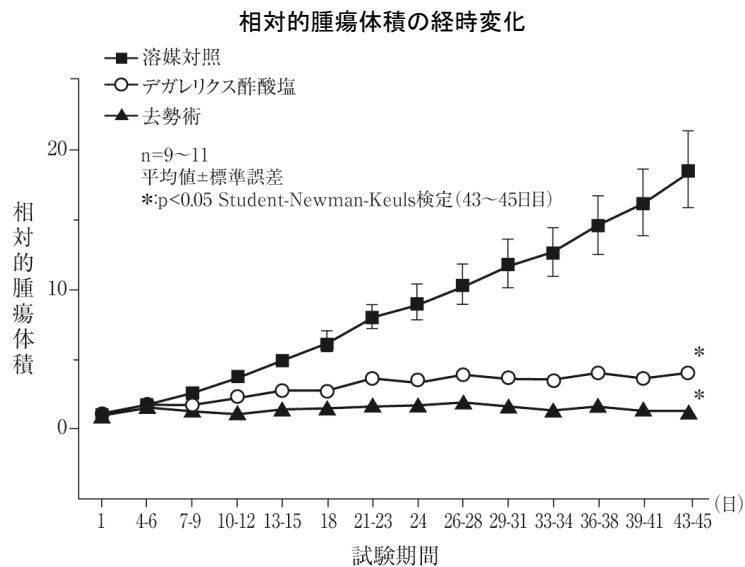
② ラットアンドロゲン依存性前立腺癌 Dunning R-3327H 担癌モデル³¹⁾

ラット前立腺癌担癌モデルにおいて、デガレリクス(1mg/kg を 1 カ月に 1 回反復皮下投与)あるいはリュープロレリン(1.5mg/kg を 3 週に 1 回反復皮下投与)の前立腺癌に対する抗腫瘍作用を検討した。投与開始後 189 日における腫瘍体積はデガレリクス投与群及び去勢術群は溶媒対照群と比較して有意に小さかった。



③ ヒトアンドロゲン依存性前立腺癌 PAC120 担癌モデル³²⁾

ヒト前立腺癌担癌モデルにおいて、デガレリクス(2mg/kg を 2 週に 1 回反復皮下投与)の抗腫瘍効果を検討した。評価指標として、相対的腫瘍体積(Relative Tumor Volume: 測定日の腫瘍体積/1 日目の腫瘍体積)を用いた。本薬投与群及び去勢術群の投与 43~45 日目における相対的腫瘍体積は、いずれも溶媒対照群よりも有意に小さかった。



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 前立腺癌患者^{23), 33), 34)}

<維持用量を4週間間隔で投与する場合>

前立腺癌患者にデガレリクス初回用量 240mg(40mg/mL)を腹部2カ所に皮下投与し、初回投与4週間後より、4週ごとにデガレリクス維持用量 80mg(20mg/mL)を腹部1カ所に皮下投与した際の初回投与後の薬物動態パラメータ及び投与開始後1年間の血漿中デガレリクス濃度推移は下図のとおりである。初回投与後、およそ1日で最高血漿中濃度(約75ng/mL)に達した。また、維持用量投与後速やかに定常状態に到達し(投与8週目)、投与開始後1年間のトラフ濃度は約17~18ng/mLで推移した。血漿中濃度の推移からみて蓄積性は認められなかった。

初回投与後の薬物動態パラメータ

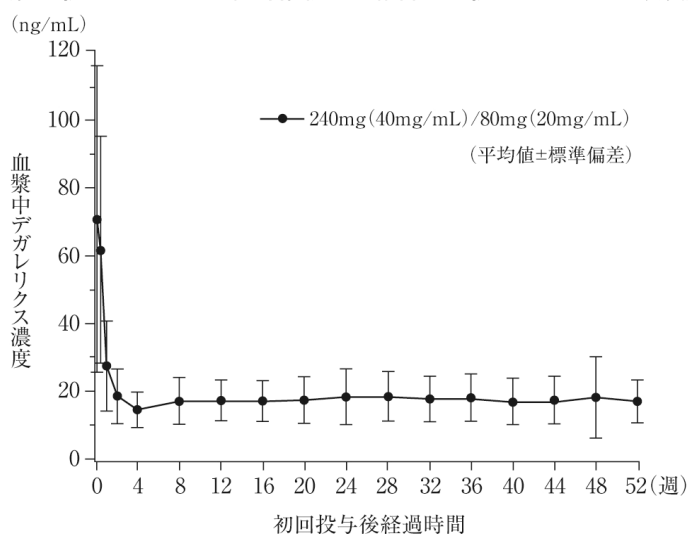
n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (day)	AUC _{0-28day} (ng·day/mL)	C _{28day} (ng/mL)
136	75.03±45.25	0.96[0.73-27.98]	735±306 ^{b)}	14.43±5.21

a)中央値 [最小値-最大値]

平均値±標準偏差

b)n=135

投与開始後1年間の平均血漿中デガレリクス濃度推移
(初回投与後4週間の経時推移及び維持用量投与後のトラフ濃度)



＜維持用量を 12 週間間隔で投与する場合＞

前立腺癌患者にデガレリクス初回用量 240mg(40mg/mL)を腹部 2 カ所に皮下投与し、初回投与 4 週間後より、12 週ごとにデガレリクス維持用量 480mg(60mg/mL)を腹部 2 カ所に皮下投与した際の初回投与後及び 4 回目(投与 40 週目)の維持用量投与後の薬物動態パラメータは以下のとおりである。維持用量投与後、およそ 3 日で最高血漿中濃度(約 120ng/mL)に達した。デガレリクスの血漿中トラフ濃度の平均値は、抗デガレリクス抗体陰性例では維持用量投与後速やかに定常状態に達し(投与 16 週目)、約 16~19ng/mL で推移した。一部の抗デガレリクス抗体陽性例では、抗体陽性転化後約 1 年にわたってデガレリクスの血漿中トラフ濃度が上昇傾向を示したが、その後はおおむね安定することが確認された。

初回投与後及び 4 回目(投与 40 週目)の維持用量投与後の薬物動態パラメータ

	n	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{a)} (day)	AUC ^{b)} (ng·day/mL)
初回投与	115	62.08±28.26	2.92[1.71-6.94]	761±295
維持投与	96	119.46±113.93	2.99[1.85-84.01]	3380±2423

a)中央値 [最小値-最大値]

平均値±標準偏差

b)初回及び維持投与について、それぞれ AUC_{0-28day} 及び AUC_{280-364day} として表示

2) 民族間差^{23), 24), 35)}

海外第Ⅲ相試験 [CS21] の外国人前立腺癌患者 207 例及び国内第Ⅱ相試験 [CL-0003] の日本人前立腺癌患者 136 例にデガレリクス初回用量 240mg(40mg/mL)を腹部 2 カ所に皮下投与し、初回投与 4 週間後より、4 週ごとにデガレリクス維持用量 80mg(20mg/mL)を腹部 1 カ所に皮下投与(承認用法及び用量)した際の初回投与後の Cmax、AUC_{0-28day} 及び定常状態のトラフ濃度を比較した。外国人に比べ日本人では、初回投与時の Cmax 及び AUC_{0-28day} は約 1.2 倍、定常状態のトラフ濃度は約 1.4 倍高かった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

本剤の薬物動態は吸収律速であり、速い吸収過程と遅い吸収過程の 2 つの吸収パターンを有するものと推察されたことから、デガレリクスの薬物動態モデルとして、2 つの吸収過程を持つ 2-コンパートメントモデルを構築した。

ゲルの形成及びデガレリクスの薬物動態学的性質は投与液濃度により影響されることから、バイオアベイラビリティ(F)、速い吸収過程の割合(Fr)及び遅い吸収過程の見かけの半減期(t_{1/2, slow})については、投与液濃度を共変量としたモデルを基本モデルとした³⁵⁾。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(外国人及び日本人データ)³⁶⁾

海外臨床薬理試験 [CS08]、国内第Ⅱ相試験 [CL-0003] 及び国内第Ⅲ相比較試験 [CL-0010] を基にした母集団薬物動態(PPK)解析*の結果、クリアランス(CL)の母集団平均は、2.87L/h であった。

* 「Ⅶ. 3. (1) 解析方法」の項参照

(5) 分布容積

(外国人データ)³⁷⁾

健康成人男性 24 例にデガレリクス 1.5、6、15 及び 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内持続投与した際^{注)}、定常状態における分布容積は 0.24～0.61L/kg であった。

注)：本剤の承認された用法及び用量は「初回はデガレリクスとして 240mg 皮下投与、2 回目以降は、デガレリクスとして 80mg あるいは 480mg を皮下投与」である。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

(外国人及び日本人データ)³⁶⁾

海外健康高齢男性 30 例に総投与量として 3.7～49.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 48 時間静脈内持続投与^{注)}した際の血漿中濃度、及び日本人前立腺癌患者 114 例にデガレリクス初回用量 240mg(40mg/mL)を皮下投与し、初回投与 4 週間後より、4 週ごとにデガレリクス維持用量 80mg(20mg/mL)を皮下投与した際の血漿中濃度、並びに日本人前立腺癌患者 71 例にデガレリクス初回用量 240mg(40mg/mL)を皮下投与し、初回投与 4 週間後より、12 週ごとにデガレリクス維持用量 480mg(60mg/mL)を皮下投与した際の血漿中濃度を用いた PPK 解析(以下、「海外臨床薬理試験、国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験を基にした PPK 解析」)を行った。

注)：本剤の承認された用法及び用量は「初回はデガレリクスとして 240mg 皮下投与、2 回目以降は、デガレリクスとして 80mg あるいは 480mg を皮下投与」である。

(2) パラメータ変動要因

(外国人及び日本人データ)³⁶⁾

投与液濃度が F に影響を与えることが示唆された。投与液濃度が 20、40 及び 60mg/mL のとき、本剤を皮下投与したときのデガレリクスの F の母集団平均は、それぞれ 0.64、0.42 及び 0.27 と推定された。

日本人前立腺癌患者の抗体陽性例のデータは解析から除外した。

また、本剤を皮下投与したときのデガレリクスの CL は 1 歳の加齢とともに 0.9%低下し、体重が 1kg 増加すると 0.9%増加すると推定された。

注)：本剤の承認された用法及び用量は「初回はデガレリクスとして 240mg 皮下投与、2 回目以降は、デガレリクスとして 80mg あるいは 480mg を皮下投与」である。

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

「VII. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照

(2) 吸収率

該当資料なし

<参考>(ラット、イヌ)³⁸⁾

ラット及びイヌに ³H-デガレリクス酢酸塩を単回静脈内及び皮下投与したとき、静脈内投与後及び皮下投与後の時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_{inf})の比より算出した吸収率はラット及びイヌにおいて、それぞれ 59.70～91.49%及び 71～112%であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当しない

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>(ラット、イヌ、カニクイザル)³⁹⁾

ラット、イヌ及びカニクイザルに³H-デガレリクス酢酸塩を単回皮下投与したときの放射能の組織内分布について検討した。ラットではほとんどの組織で放射能濃度は投与後4時間までに最高値を示し、投与後4時間の大動脈、腎臓、膀胱、肝臓、肺、脳下垂体及び卵巣では血漿に比べ1.8～5.9倍高い濃度を示した。投与後240時間の放射能濃度は、ほとんどの組織で最高値の10%未満であった。イヌではほとんどの組織で放射能濃度は投与後8時間までに最高値を示し、投与後8時間の大動脈、大静脈、腎臓、肺及び脳下垂体では血漿に比べ1.5～9.7倍高い濃度を示した。投与後240時間の放射能濃度は、すべての組織で最高値の10%未満であった。カニクイザルではほとんどの組織で放射能濃度は投与後6時間までに最高値を示し、投与後6時間の大動脈、大静脈、腎臓、膀胱、肝臓、肺、脳下垂体、前立腺、小腸及び大腸では血漿に比べ1.6～22.3倍高い濃度を示した。投与後240時間の放射能濃度は、すべての組織で最高値の10%未満であった。

(6) 血漿蛋白結合率

(外国人データ)^{9),40)}

健康成人男性6例にデガレリクス30 μ g/kgを静脈内持続投与^{注)}し、投与終了後1～24時間に採取したサンプルを使用した*ex vivo*試験では、血漿中デガレリクス濃度が3.83～98.60ng/mLの範囲における血漿蛋白結合率は85.3～92.4%であった。*In vitro*試験において、デガレリクスは主にアルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白に結合した。

注)：本剤の承認された用法及び用量は「初回はデガレリクスとして240mg皮下投与、2回目以降は、デガレリクスとして80mgあるいは480mgを皮下投与」である。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

デガレリクスはデカペプチドであり、一部がプロテアーゼによるペプチド結合の加水分解を受け、種々のペプチド断片に分解され、未変化体及び代謝物は尿又は糞中に排泄されると推察された。ヒトの血漿、尿及び糞中において6種類の代謝物、M(1-4)、M(1-5)、M(1-6)、M(1-7)、M(1-9)及びM(1-10)-OHが確認された。これらの代謝物はラット及びイヌの尿、胆汁あるいは糞、又はカニクイザルの尿中においても同様に確認されており、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。ヒト血漿試料中では、薬物由来成分の90%～100%が未変化体として存在し最も高い存在比率を占め、代謝物としてM(1-9)が確認されたが存在比率はおおむね10%未満であった^{35),41)}。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

*In vitro*代謝試験において、デガレリクスはCYPによりほとんど代謝されず、プロテアーゼによる加水分解によってペプチド鎖に分解されると推定された⁴²⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考>(ラット、イヌ、カニクイザル)⁴³⁾

ラット、イヌ及びカニクイザルに³H-デガレリクス酢酸塩を単回皮下投与したとき、投与後 240 時間までに投与した放射能のそれぞれ 47.50～53.18%、50.9～51.8%及び 19.1%が尿中に排泄され、糞中にはそれぞれ 38.65～41.12%、37.3～41.6%及び 50.2%が排泄された。胆管にカニューレを挿入したラットに³H-デガレリクス酢酸塩を単回皮下投与したとき、投与後 48 時間までに投与した放射能の 30.64～32.29%が胆汁中に排泄され、尿及び糞中にはそれぞれ 35.87～37.47%及び 2.43～5.54%が排泄された。これらの結果より、ラット、イヌ及びカニクイザルにおける本薬の皮下吸収性は良好であり、主排泄経路は尿中排泄及び胆汁を介した糞中排泄であることが示された。また、ラットにおいて薬物由来成分の腸肝循環は認められなかった。

(2) 排泄率

(外国人データ)^{12),37)}

健康成人男性 24 例にデガレリクス 1.5～30 μ g/kg を静脈内持続投与^{注)}したとき、デガレリクスの尿中未変化体排泄率は 17.2～19.8%であった。また、健康成人男性 8 例にデガレリクス 1mg を静脈内持続投与したとき、デガレリクスの尿中未変化体排泄率は 31.2%であった。

注)：本剤の承認された用法及び用量は「初回はデガレリクスとして 240mg 皮下投与、2 回目以降は、デガレリクスとして 80mg あるいは 480mg を皮下投与」である。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験において、デガレリクスは P-糖蛋白、BCRP、MRP2、OATP1B3 に対する弱い阻害作用を示したが、臨床血漿中濃度付近で相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。また、*in vitro* 試験において、デガレリクスは BSEP、OATP1B1 及び OATP2B1 に対する阻害作用を示さなかった⁴⁴⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者 (外国人及び日本人データ)³⁶⁾

海外臨床薬理試験、国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験を基にした PPK 解析*において、推定糸球体ろ過速度(eGFR)に基づいて腎機能を分類し、腎機能の低下がデガレリクスの薬物動態に及ぼす影響を検討した。軽度($60 \leq eGFR < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、136 例)、中等度($30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、57 例)及び重度腎機能障害患者($15 \leq eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、3 例)では、腎機能正常者($eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、19 例)と比べて、デガレリクスの CL は軽度腎機能障害患者で平均 17.8%、中等度・重度腎機能障害患者では平均 30.7%低いと推定された。

日本人前立腺癌患者の抗体陽性例のデータは解析から除外した。

*「Ⅶ. 3. (1) 解析方法」の項参照

(2) 肝機能障害患者（外国人データ）¹²⁾

健康成人及び肝機能障害患者にデガレリクス 1mg を静脈内持続投与^{注)}したときの薬物動態パラメータは下表のとおりである。

注)：本剤の承認された用法及び用量は「初回はデガレリクスとして 240mg 皮下投与、2 回目以降は、デガレリクスとして 80mg あるいは 480mg を皮下投与」である。

投与群	n	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)	CL (L/h)
健康成人	8	57.4±4.77	322±45.2	16.6 [12.8-25.2]	3.17±0.472
軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア 6 以下)	8	48.8±10.4	292±42.1	18.9 [15.8-24.0]	3.49±0.476
中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア 7~9)	8	40.0±5.13	272±59.8	17.9 [14.0-24.8]	3.84±0.894

a) 平均値 [最小値-最大値]

平均値±標準偏差

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

- 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

一般の留意事項として記載した。

一般に、ある薬剤の成分により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがあることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

(解説)

本剤は悪性腫瘍に対して使用する内分泌療法剤であり、一般的な抗悪性腫瘍剤にならって設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 間質性肺疾患又はその既往歴のある患者
- 間質性肺疾患が発現又は増悪する可能性がある。 [11.1.1 参照]

(解説)

国内臨床試験において間質性肺炎が2例に認められた。2例ともに本剤投与開始前より線状網状陰影やすりガラス状陰影等の間質性肺炎を疑う所見が認められており、本剤投与中に所見が増悪したため、「間質性肺疾患又はその既往歴のある患者」を設定した。

(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照)

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦
設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤の小児等に対する使用経験はなく、安全性は確立されていないことから設定した。

(8) 高齢者
設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由
設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患(0.4%)

[9.1.1 参照]

11.1.2 肝機能障害(0.4%)

ALT、AST、 γ -GTP 増加等の肝機能障害があらわれることがある。

11.1.3 糖尿病増悪(0.4%)

11.1.4 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

11.1.5 心不全(頻度不明)

11.1.6 血栓塞栓症(頻度不明)

心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症があらわれることがある。

(解説)

11.1.1 国内臨床試験において、重篤な間質性肺炎が2例報告されている。2例とも本剤投与前より線状網状陰影やすりガラス状陰影等の間質性肺炎を疑わせる所見があり、本剤投与後に所見が悪化している。咳嗽、息切れ等の異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ステロイドの投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 国内臨床試験において、重篤な肝機能障害が1例報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 国内臨床試験において、本剤との関連が否定できない重篤な糖尿病の増悪が1例認められている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 ショック、アナフィラキシーの海外症例が集積されたこと、海外添付文書にも記載されていることから、「重大な副作用」の項に「ショック、アナフィラキシー」を記載して注意喚起することとした。

- 11.1.5 心不全は、国内臨床試験では認められていないが、国内の申請に用いた試験以外の海外臨床試験及び海外の製造販売後自発報告では本剤との関連性が否定できない事象が認められていることから、頻度不明の事象として、類薬にならって設定した。心不全は治療が遅れると致命的な経過をたどることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11.1.6 心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症は、国内臨床試験では認められていないが、国内の申請に用いた試験以外の海外臨床試験及び海外の製造販売後自発報告では本剤との関連性が否定できない事象が認められていることから、頻度不明の事象として、類薬にならって設定した。これらの事象は治療が遅れると致命的な経過をたどることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
注射部位	疼痛、硬結、紅斑、腫脹、そう痒感	熱感、発疹、小水疱、結節、内出血、変色	炎症、膿瘍、蜂巣炎
血液		貧血、ヘモグロビン減少、白血球数減少、血小板減少症	
心臓		心電図QT延長、心室性期外収縮	
消化器		便秘、嘔吐、下痢、悪心、胃炎、腹部膨満、歯周炎	
肝臓		ALT増加、AST増加、肝機能異常、 γ -GTP増加、Al-P増加、脂肪肝、肝酵素上昇	
感染症		CRP増加、膀胱炎、鼻咽頭炎	
代謝		糖尿病、血中コレステロール増加、食欲減退、高脂血症、中心性肥満、血中尿酸増加	
筋骨格系		筋力低下、関節痛、筋痙攣、頸部痛、筋骨格硬直、骨密度減少、肋骨骨折、背部痛、四肢痛、	
良性、悪性及び詳細不明の新生物		結腸癌、胃癌	脂肪腫
精神神経系		不眠症、頭痛、浮動性めまい、神経痛、坐骨神経痛、気力低下、脳出血	
泌尿器		夜間頻尿、血中尿素増加、排尿困難	
生殖系及び乳房		勃起不全、精巣萎縮、女性化乳房	
呼吸器		湿性咳嗽	
皮膚		多汗症、皮下出血、そう痒症、発疹、湿疹、蕁麻疹、全身性そう痒症	血管浮腫
血管	ほてり、高血圧	血圧上昇、潮紅	
その他	体重増加、発熱、倦怠感	疲労、末梢性浮腫、悪寒、体重減少	無力症

(解説)

国内臨床試験において発現した副作用について、国内臨床試験における頻度に基づき記載した。また、国内臨床試験で発現した副作用ではないが、海外臨床試験で頻度の高い副作用及び注意喚起が必要と考えられた副作用を頻度不明欄に記載した。

「血小板減少症」は国内臨床試験で1例報告されており、また「血管浮腫」については海外の製造販売後自発報告において報告されているが、いずれも重大な副作用につながるおそれがあり注意喚起が必要と考え、記載した。

「注射部位疼痛」、「注射部位硬結」等の注射部位反応は初回投与時の発現頻度が高く、その後の維持用量投与時には減少する傾向が認められた。ほとんどの注射部位反応は無治療にて回復したが、重篤度及び重症度に応じ、解熱剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)の投与等による治療を行うこと。

◆副作用頻度一覧表等

1) 「初回承認時」※¹及び「用法及び用量追加承認時」※²の国内臨床試験における副作用発現頻度及び臨床検査値異常の併合解析

	初回承認時 症例数(%)	用法及び用量追加 承認時 症例数(%)	合計 症例数(%)
安全性解析対象集団	136	117	253
いずれかの副作用	113(83.1)	116(99.1)	229(90.5)

副作用等の種類 (MedDRA PT)	初回承認時 症例数(%)	用法及び用量追加 承認時 症例数(%)	合計 症例数(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	72 (52.9)	113 (96.6)	185 (73.1)
注射部位疼痛	45(33.1)	90(76.9)	135(53.4)
注射部位硬結	42(30.9)	86(73.5)	128(50.6)
注射部位紅斑	37(27.2)	84(71.8)	121(47.8)
注射部位腫脹	13(9.6)	33(28.2)	46(18.2)
発熱	13(9.6)	20(17.1)	33(13.0)
注射部位そう痒感	7(5.1)	22(18.8)	29(11.5)
倦怠感	5(3.7)	12(10.3)	17(6.7)
注射部位熱感	3(2.2)	7(6.0)	10(4.0)
疲労	2(1.5)	3(2.6)	5(2.0)
末梢性浮腫	1(0.7)	2(1.7)	3(1.2)
悪寒	1(0.7)	1(0.9)	2(0.8)
注射部位発疹	1(0.7)	1(0.9)	2(0.8)
注射部位小水疱	0	2(1.7)	2(0.8)
注射部位内出血	1(0.7)	0	1(0.4)
注射部位血腫	0	1(0.9)	1(0.4)
注射部位刺激感	0	1(0.9)	1(0.4)
注射部位浮腫	0	1(0.9)	1(0.4)
口渇	0	1(0.9)	1(0.4)
注射部位変色	0	1(0.9)	1(0.4)
注射部位結節	0	1(0.9)	1(0.4)
血管障害	51 (37.5)	34 (29.1)	85 (33.6)
ほてり	45(33.1)	30(25.6)	75(29.6)
高血圧	8(5.9)	6(5.1)	14(5.5)
潮紅	1(0.7)	0	1(0.4)
血腫	0	1(0.9)	1(0.4)
臨床検査	42 (30.9)	34 (29.1)	76 (30.0)
体重増加	24(17.6)	17(14.5)	41(16.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(2.9)	4(3.4)	8(3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(2.9)	4(3.4)	8(3.2)
心電図 QT 延長	2(1.5)	4(3.4)	6(2.4)
ヘモグロビン減少	5(3.7)	1(0.9)	6(2.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(2.2)	2(1.7)	5(2.0)
血中コレステロール増加	2(1.5)	2(1.7)	4(1.6)
血圧上昇	2(1.5)	2(1.7)	4(1.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(1.5)	1(0.9)	3(1.2)
血中尿酸増加	0	2(1.7)	2(0.8)
C-反応性蛋白増加	2(1.5)	0	2(0.8)
体重減少	2(1.5)	0	2(0.8)
白血球数減少	1(0.7)	1(0.9)	2(0.8)
骨密度減少	0	2(1.7)	2(0.8)

副作用等の種類 (MedDRA PT)	初回承認時 症例数(%)	用法及び用量追加 承認時 症例数(%)	合計 症例数(%)
肝酵素上昇	0	2(1.7)	2(0.8)
心電図異常	1(0.7)	0	1(0.4)
心電図 ST 部分異常	1(0.7)	0	1(0.4)
好酸球数増加	0	1(0.9)	1(0.4)
肝機能検査異常	0	1(0.9)	1(0.4)
トランスアミナーゼ上昇	0	1(0.9)	1(0.4)
胃腸障害	6(4.4)	15(12.8)	21(8.3)
便秘	2(1.5)	8(6.8)	10(4.0)
下痢	0	3(2.6)	3(1.2)
嘔吐	0	3(2.6)	3(1.2)
腹部膨満	1(0.7)	1(0.9)	2(0.8)
胃炎	1(0.7)	1(0.9)	2(0.8)
下腹部痛	1(0.7)	0	1(0.4)
上腹部痛	0	1(0.9)	1(0.4)
イレウス	0	1(0.9)	1(0.4)
単径ヘルニア	1(0.7)	0	1(0.4)
悪心	0	1(0.9)	1(0.4)
大腸ポリープ	0	1(0.9)	1(0.4)
代謝および栄養障害	9(6.6)	9(7.7)	18(7.1)
糖尿病	2(1.5)	3(2.6)	5(2.0)
食欲減退	1(0.7)	2(1.7)	3(1.2)
高脂血症	3(2.2)	0	3(1.2)
中心性肥満	0	3(2.6)	3(1.2)
痛風	1(0.7)	0	1(0.4)
高コレステロール血症	1(0.7)	0	1(0.4)
高血糖	0	1(0.9)	1(0.4)
食欲亢進	1(0.7)	0	1(0.4)
高アマラーゼ血症	1(0.7)	0	1(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	8(5.9)	10(8.5)	18(7.1)
筋力低下	3(2.2)	3(2.6)	6(2.4)
関節痛	1(0.7)	2(1.7)	3(1.2)
筋痙縮	0	3(2.6)	3(1.2)
頸部痛	3(2.2)	0	3(1.2)
筋骨格硬直	1(0.7)	1(0.9)	2(0.8)
関節炎	0	1(0.9)	1(0.4)
背部痛	1(0.7)	0	1(0.4)
外骨腫	0	1(0.9)	1(0.4)
四肢痛	1(0.7)	0	1(0.4)
皮膚および皮下組織障害	13(9.6)	5(4.3)	18(7.1)
多汗症	4(2.9)	2(1.7)	6(2.4)
皮下出血	2(1.5)	0	2(0.8)
皮膚炎	1(0.7)	0	1(0.4)
湿疹	0	1(0.9)	1(0.4)
皮脂欠乏性湿疹	1(0.7)	0	1(0.4)
寝汗	1(0.7)	0	1(0.4)
そう痒症	1(0.7)	0	1(0.4)
発疹	1(0.7)	0	1(0.4)
蕁麻疹	0	1(0.9)	1(0.4)

副作用等の種類 (MedDRA PT)	初回承認時 症例数(%)	用法及び用量追加 承認時 症例数(%)	合計 症例数(%)
睫毛眉毛脱落症	0	1(0.9)	1(0.4)
全身紅斑	1(0.7)	0	1(0.4)
慢性蕁麻疹	1(0.7)	0	1(0.4)
全身性そう痒症	0	1(0.9)	1(0.4)
神経系障害	5(3.7)	8(6.8)	13(5.1)
浮動性めまい	0	2(1.7)	2(0.8)
頭痛	0	2(1.7)	2(0.8)
神経痛	2(1.5)	0	2(0.8)
坐骨神経痛	1(0.7)	1(0.9)	2(0.8)
脳出血	1(0.7)	0	1(0.4)
体位性めまい	1(0.7)	0	1(0.4)
味覚異常	0	1(0.9)	1(0.4)
傾眠	1(0.7)	0	1(0.4)
失神	0	1(0.9)	1(0.4)
一過性脳虚血発作	0	1(0.9)	1(0.4)
血液およびリンパ系障害	4(2.9)	5(4.3)	9(3.6)
貧血	4(2.9)	5(4.3)	9(3.6)
肝胆道系障害	7(5.1)	2(1.7)	9(3.6)
肝機能異常	3(2.2)	2(1.7)	5(2.0)
脂肪肝	4(2.9)	0	4(1.6)
生殖系および乳房障害	3(2.2)	5(4.3)	8(3.2)
精巣萎縮	0	2(1.7)	2(0.8)
勃起不全	1(0.7)	1(0.9)	2(0.8)
乳房痛	0	1(0.9)	1(0.4)
射精障害	0	1(0.9)	1(0.4)
女性化乳房	1(0.7)	0	1(0.4)
乳頭痛	1(0.7)	0	1(0.4)
心臓障害	5(3.7)	2(1.7)	7(2.8)
心室性期外収縮	3(2.2)	0	3(1.2)
不安定狭心症	0	1(0.9)	1(0.4)
心房細動	0	1(0.9)	1(0.4)
心房粗動	0	1(0.9)	1(0.4)
心筋虚血	1(0.7)	0	1(0.4)
上室性期外収縮	1(0.7)	0	1(0.4)
感染症および寄生虫症	4(2.9)	3(2.6)	7(2.8)
膀胱炎	0	2(1.7)	2(0.8)
帯状疱疹	1(0.7)	0	1(0.4)
歯周炎	1(0.7)	0	1(0.4)
咽頭炎	1(0.7)	0	1(0.4)
膿皮症	1(0.7)	0	1(0.4)
感染性皮膚嚢腫	0	1(0.9)	1(0.4)
腎および尿路障害	3(2.2)	3(2.6)	6(2.4)
夜間頻尿	2(1.5)	1(0.9)	3(1.2)
排尿困難	1(0.7)	0	1(0.4)
緊張性膀胱	0	1(0.9)	1(0.4)
尿意切迫	0	1(0.9)	1(0.4)

副作用等の種類 (MedDRA PT)	初回承認時 症例数(%)	用法及び用量追加 承認時 症例数(%)	合計 症例数(%)
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）	3 (2.2)	2 (1.7)	5 (2.0)
結腸癌	1(0.7)	1(0.9)	2(0.8)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1(0.7)	0	1(0.4)
胃癌	0	1(0.9)	1(0.4)
脂漏性角化症	1(0.7)	0	1(0.4)
精神障害	2 (1.5)	3 (2.6)	5 (2.0)
不眠症	2(1.5)	1(0.9)	3(1.2)
激越	0	1(0.9)	1(0.4)
不安	0	1(0.9)	1(0.4)
気力低下	0	1(0.9)	1(0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	3 (2.6)	4 (1.6)
肋骨骨折	1(0.7)	1(0.9)	2(0.8)
大腿骨骨折	0	1(0.9)	1(0.4)
上腕骨骨折	0	1(0.9)	1(0.4)
関節脱臼	0	1(0.9)	1(0.4)
脊椎圧迫骨折	0	1(0.9)	1(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.2)	0	3 (1.2)
呼吸困難	1(0.7)	0	1(0.4)
間質性肺疾患	1(0.7)	0	1(0.4)
湿性咳嗽	1(0.7)	0	1(0.4)
耳および迷路障害	1 (0.7)	0	1 (0.4)
回転性めまい	1(0.7)	0	1(0.4)

MedDRA Ver16.0

※1 国内第Ⅱ相試験 [CL-0003] の初回用量 240mg、維持用量 80mg を投与した群

※2 国内第Ⅲ相比較試験 [CL-0010] の初回用量 240mg、維持用量 480mg を投与した群の Part1 及び Part2(継続投与パート)の合計

2) ゴナックス 80mg/120mg 長期特定使用成績調査における副作用・感染症の発現状況⁴⁵⁾

安全性解析対象症例数	887
副作用等の発現症例数	321
副作用等の発現割合(%)	36.19

副作用等の種類	症例数(%)
感染症および寄生虫症	4 (0.45)
膀胱炎	2(0.23)
注射部位膿瘍	1(0.11)
注射部位蜂巣炎	1(0.11)
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)	4 (0.45)
結腸癌	1(0.11)
骨髄異形成症候群	1(0.11)
前立腺癌	1(0.11)
肝細胞癌	1(0.11)
血液およびリンパ系障害	3 (0.34)
貧血	2(0.23)
汎血球減少症	1(0.11)
代謝および栄養障害	15 (1.69)
脱水	1(0.11)
糖尿病	2(0.23)
痛風	1(0.11)
高コレステロール血症	1(0.11)
高カリウム血症	2(0.23)
高リン酸塩血症	1(0.11)
高トリグリセリド血症	1(0.11)
高尿酸血症	2(0.23)
食欲減退	3(0.34)
高脂血症	3(0.34)
精神障害	6 (0.68)
不快気分	1(0.11)
不眠症	4(0.45)
無為	1(0.11)
神経系障害	12 (1.35)
脳出血	1(0.11)
脳梗塞	4(0.45)
浮動性めまい	1(0.11)
味覚異常	1(0.11)
頭痛	1(0.11)
感覚鈍麻	1(0.11)
意識消失	1(0.11)
一過性脳虚血発作	1(0.11)
振戦	1(0.11)
心臓障害	6 (0.68)
不安定狭心症	1(0.11)
心停止	1(0.11)
心不全	2(0.23)
動悸	2(0.23)
心室細動	1(0.11)

副作用等の種類	症例数(%)
血管障害	25 (2.82)
潮紅	1(0.11)
高血圧	2(0.23)
ほてり	22(2.48)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (0.79)
慢性閉塞性肺疾患	1(0.11)
呼吸困難	2(0.23)
間質性肺疾患	2(0.23)
肺線維症	1(0.11)
呼吸不全	1(0.11)
胃腸障害	10 (1.13)
上腹部痛	1(0.11)
慢性胃炎	1(0.11)
便秘	3(0.34)
下痢	1(0.11)
出血性胃潰瘍	1(0.11)
胃腸出血	1(0.11)
悪心	2(0.23)
肝胆道系障害	21 (2.37)
肝機能異常	13(1.47)
脂肪肝	1(0.11)
肝障害	7(0.79)
皮膚および皮下組織障害	14 (1.58)
薬疹	1(0.11)
湿疹	1(0.11)
紅斑	1(0.11)
多汗症	8(0.90)
脂肪織炎	1(0.11)
発疹	2(0.23)
皮膚腫瘍	1(0.11)
筋骨格系および結合組織障害	9 (1.01)
関節痛	1(0.11)
背部痛	1(0.11)
骨痛	1(0.11)
筋力低下	1(0.11)
筋肉痛	1(0.11)
筋骨格硬直	2(0.23)
顎骨壊死	2(0.23)
腎および尿路障害	5 (0.56)
排尿困難	2(0.23)
排尿異常	1(0.11)
頻尿	3(0.34)

副作用等の種類	症例数(%)
生殖系および乳房障害	2 (0.23)
前立腺出血	1(0.11)
勃起不全	1(0.11)
一般・全身障害および投与部位の状態	242 (27.28)
悪寒	1(0.11)
死亡	1(0.11)
疲労	2(0.23)
異常感	1(0.11)
熱感	1(0.11)
全身性浮腫	1(0.11)
注射部位内出血	1(0.11)
注射部位皮膚炎	1(0.11)
注射部位びらん	1(0.11)
注射部位紅斑	95(10.71)
注射部位硬結	89(10.03)
注射部位疼痛	121(13.64)
注射部位そう痒感	3(0.34)
注射部位発疹	2(0.23)
注射部位反応	1(0.11)
注射部位蕁麻疹	1(0.11)
注射部位小水疱	1(0.11)
注射部位熱感	6(0.68)
末梢性浮腫	2(0.23)
発熱	5(0.56)
突然死	1(0.11)

副作用等の種類	症例数(%)
口渇	1(0.11)
全身健康状態低下	1(0.11)
注射部位腫脹	52(5.86)
注射部位結節	1(0.11)
臨床検査	21 (2.37)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5(0.56)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6(0.68)
血中コリンエステラーゼ増加	1(0.11)
血中乳酸脱水素酵素増加	3(0.34)
血中カリウム増加	1(0.11)
血中トリグリセリド増加	1(0.11)
血中尿素増加	5(0.56)
C-反応性蛋白増加	1(0.11)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(0.23)
糸球体濾過率減少	1(0.11)
血小板数減少	1(0.11)
体重増加	1(0.11)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(0.34)
肝酵素上昇	5(0.56)
肝酵素異常	1(0.11)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.34)
圧迫骨折	1(0.11)
大腿骨骨折	1(0.11)
脳挫傷	1(0.11)

MedDRA Ver20.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤に溶解液を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること。激しく振とうしないこと。
[7.1 参照]

14.1.2 投与液濃度、投与量が有効性に影響するため、溶け残りがなく、溶液が透明な状態になるまで溶解し、規定する量を抜き取るよう注意すること。[7.1 参照]

14.1.3 溶解後速やかに投与すること。本剤を調製後 1 時間以上放置すると、注射液が懸濁又は粘度を増すことがあり、その結果、薬物の放出能に影響を及ぼすおそれがある。[7.1 参照]

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与経路

皮下注射にのみ使用すること。本剤は生体内成分と触れることによりゲル化することから、静脈注射により血栓症を誘発するおそれがある。

14.2.2 腹部に皮下注射を行うこと。

14.2.3 注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。

14.2.4 注射部位はベルト周り等圧迫される部位及び肋骨近辺を避けること。

14.2.5 注射針が血管内に入っていないことを確認すること。

14.3 薬剤投与後の注意

14.3.1 注射部位周辺をもまないように患者に指導すること。

(解説)

14.1.3 本剤は時間依存的に懸濁又は粘度を増すことが知られており、調製後 1 時間以上放置すると薬物の放出能に影響を及ぼすおそれがあることから調製方法に関する設定をした。

(「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照)

14.2 一般的な皮下注射剤の注意事項を記載した。本剤は用量が多いため、腹部に皮下注射する必要があるため、設定した。

14.2.1 本剤は、生体内成分と触れることによりゲル化することから、静脈内に注射した場合には、静脈内でゲル化し、血栓症を誘発するおそれがあるため設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 血清テストステロン値の低下と QT 延長及び心血管事象の発現に相関があることが、報告されている^{46),47),48)}。

15.1.2 本剤を 1 年間投与した国内臨床試験において、維持用量を 4 週間間隔で投与した 273 例中 57 例(20.9%)で本剤に対する結合抗体の産生が認められている²³⁾。本剤を 1 年以上投与した国内臨床試験において、維持用量を 12 週間間隔で投与した 117 例中、投与後 1 年までに 30 例(25.6%)、試験終了までに 46 例(39.3%)で本剤に対する結合抗体の産生が認められている⁵⁾。

(解説)

15.1.1 一般的に血清テストステロン値の低下と QT 延長及び心血管事象の発現に相関があることが報告されている^{46),47),48)}ことから、注意喚起が必要と考え設定した。

15.1.2 国内第Ⅱ相試験 [CL-0003] において、273 例中 57 例(20.9%)の患者で²³⁾、また、国内第Ⅲ相比較試験 [CL-0010] において、維持用量を 12 週間間隔で投与した 117 例中 30 例(25.6%)の患者で⁵⁾抗デガレリクス抗体の産生が認められている。抗デガレリクス抗体産生の有無により、有効性(去勢率)及び有害事象の発現率に差は認められていないが、本剤投与により抗体産生が認められることから、「その他の注意」として注意喚起を設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

ラットへの皮下投与における中枢神経系(Irwin 法)及び呼吸系への影響は、反復皮下投与毒性試験で投与部位に中等度の反応を示す 50mg/kg まで評価されたが、いずれも影響はみられず、50mg/kg の血漿中デガレリクス濃度と臨床用法及び用量でのヒトの推定 C_{max} との乖離はそれぞれ 3.8 倍及び 5.9 倍であった。なお、反復投与後により高い血漿中デガレリクス濃度が得られている毒性試験でも中枢神経系及び呼吸系への影響を示唆する症状は認められなかった²⁹⁾。

心血管系への影響は、イヌへの皮下投与では検討した最高投与量(3mg/kg)での血漿中デガレリクス濃度は臨床用法及び用量でのヒトの推定 C_{max} に達しなかった。イヌへの静脈内投与では血管拡張及び血圧低下などの心血管系に影響が認められた。無麻酔サルを用いた 20mg/kg の 3 日間反復皮下投与では心血管系に明らかな影響は認められなかった。この無麻酔サル試験で得られた血漿中デガレリクス濃度(220~1,530ng/mL)並びに hERG 電流及びイヌ心プルキンエ線維の活動電位に影響を及ぼさなかった濃度(20µg/mL)と臨床用法及び用量におけるヒトの推定 C_{max} との乖離はそれぞれ 3~22 倍及び 286 倍であった²⁹⁾。

ラット腹腔肥満細胞における本薬のヒスタミン遊離作用の EC₅₀ 値は臨床用法及び用量でのヒトの推定 C_{max} の 2,429 倍であった²⁹⁾。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴⁹⁾

動物種 (性)	投与経路	概略の致死量
マウス (雄雌)	静脈内	50mg/kg
ラット (雄雌)	皮下	>100mg/kg
	静脈内	50mg/kg
サル (雄雌)	皮下	>30mg/kg

(2) 反復投与毒性試験⁵⁰⁾

最大耐量は投与部位における局所反応によって規定されていた。マウスでは 100mg/kg/2 週、ラットでは 50~100mg/kg/2 週、サルでは 50mg/kg/4 週で局所反応によって全身的な影響がみられ、局所反応によって投与終了より前に安楽死させた例がみられた。

薬理作用及び投与局所の反応に関連した変化を除くと、マウス、ラット及びサルのいずれにおいても全身的毒性の標的臓器は特定されなかった。

薬理作用及び投与局所の反応に関連した変化を除くと、全身的な影響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、サル(12 カ月)では 50mg/kg/4 週であった。これらの投与量での血漿中デガレリクス濃度(C_{mean})と臨床用法及び用量における推定 C_{mean} との比率は、マウス、ラット及びサルでそれぞれ 15、12 及び 13 倍であった。

動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
マウス	13 週	皮下	0、1、10、100mg/kg/2 週	100mg/kg/2 週 (投与部位の障害を除く全身的な影響)	<p>≥1mg/kg/2 週：生殖器の萎縮性変化及び投与部位の局所反応(化膿性肉芽腫等)。</p> <p>100mg/kg/2 週：赤血球系パラメータ値の減少、白血球系パラメータ値の増加、髄外造血及びリンパ組織の過形成等。雌雄各 1 例について局所反応による皮膚障害のため安楽死。</p>
ラット	13 週	皮下	0、0.5、5、50mg/kg/2 週	50mg/kg/2 週 (全身性の影響)	<p>≥0.5mg/kg/2 週：生殖器の萎縮性変化、赤血球系パラメータ値の減少、白血球数増加、肝腎重量減少及び胸腺重量増加等。</p> <p>≥5mg/kg/2 週：投与部位の局所反応(肉芽腫)等。</p>
ラット	13 週	皮下	0、0.5、50mg/kg/2 週(外科的去勢動物を陽性対照とした)	50mg/kg/2 週 (全身性の影響)	<p>≥0.5mg/kg/2 週：生殖器の萎縮性変化、肝腎重量減少及び胸腺・副腎重量増加等。</p> <p>50mg/kg/2 週：血小板数増加及び投与部位の局所反応(肉芽腫)等。</p>
ラット	26 週	皮下	0、0.5、2、10mg/kg/2 週	2mg/kg/2 週	<p>≥0.5mg/kg/2 週：生殖器の萎縮性変化、肝腎重量減少、胸腺重量増加及び投与部位の局所反応(肉芽腫)等。</p> <p>10mg/kg/2 週：肝の門脈周囲の脂質を含有する肝細胞の空胞化(注：より高い投与量で実施した他の 13 又は 26 週間投与試験で認められていない)。</p>
ラット	26 週	皮下	0、10、50、100mg/kg/2 週	100mg/kg/2 週 (投与部位の障害を除く全身的な影響)	<p>≥10mg/kg/2 週：生殖器の萎縮性変化、白血球数増加及び投与部位の局所反応(肉芽腫)等。</p> <p>50 及び 100mg/kg/2 週：数例について局所反応による皮膚障害のため安楽死。</p>
ラット	2 週	静脈内	0、0.05、0.35、2.5mg/kg/日	0.35mg/kg/日	<p>≥0.05mg/kg/日：生殖器の萎縮性変化。</p> <p>2.5mg/kg/日：腎重量増加及び好塩基性尿細管の頻度増加等。</p>
ラット	4 週	静脈内	0、0.03、0.3、3mg/kg/日	0.3mg/kg/日	<p>≥0.03mg/kg/日：生殖器の萎縮性変化。</p> <p>3mg/kg/日：赤血球系パラメータ値の減少、白血球数増加、尿素・クレアチニン・コレステロール・肝逸脱酵素活性の高値、脾・肝・肺の細網内皮系細胞に好酸性物質沈着あるいは空胞化、腎の好塩基性尿細管の頻度増加及び投与部位の局所反応等。</p>
サル	12 カ月	皮下	0、0.5、5、50mg/kg/4 週	50mg/kg/4 週 (投与部位の障害を除く全身性の影響)	<p>≥0.5mg/kg/4 週：生殖器の萎縮性変化。</p> <p>≥5mg/kg/4 週：投与部位の局所反応。</p> <p>50mg/kg/4 週：1 例について局所反応による皮膚障害のため安楽死。</p>
サル	2 週	静脈内	0、0.025、0.175、1.25mg/kg/日	0.175mg/kg/日	1.25mg/kg/日：生殖器の萎縮性変化、投与部位の局所反応及び血圧低下等。
サル	4 週	静脈内	0、0.25、0.8、2.5mg/kg/日	0.8mg/kg/日	<p>≥0.25mg/kg/日：生殖器の萎縮性変化。</p> <p>≥0.8mg/kg/日：肝の細網内皮系細胞に好酸性物質沈着等。</p> <p>2.5mg/kg/日：血圧低下、ALT 上昇、腎の好塩基性尿細管の頻度増加等。</p>

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びラット小核試験により遺伝毒性を検討した。いずれの試験においても、本薬の遺伝毒性は示されなかった⁵¹⁾。

(4) がん原性試験^{52), 53)}

動物種	投与期間 (投与量、投与経路)	試験結果
マウス	104 週間 (0、2、10、50mg/kg/2 週、 皮下)	すべての本薬投与群において、生殖器の萎縮や腫瘍発現の消失などの本薬の薬理作用に起因した変化が認められた。腫瘍性病変では投与部位及び付近の皮膚及び皮下の肉腫(NOS)発現の増加に投与量との相関性がみられた。また、エストロゲン低下に起因する肝細胞腺腫の有意な増加が対比較で雌の 50mg/kg/2 週群にみられた。過形成病変では、すべての本薬投与群の雄に下垂体中間葉の巣状過形成の増加がみられた。本薬による LH 低下作用により代償的に ACTH 産生中間葉細胞の過形成が誘発された薬理作用に関連した変化と考えられた。なお、ACTH 産生亢進に起因する高コルチゾール血症あるいは副腎機能亢進といった所見は認められなかった。
ラット	104 週間 (0、2、10、25mg/kg/2 週、 皮下)	すべての投与量において、低い死亡率、下垂体腫瘍の発現頻度の減少、生殖器の萎縮や腫瘍発現の消失などの本薬の薬理作用に起因した変化が認められた。甲状腺の C 細胞腺腫が軽度に減少し、肝臓の前がん病巣(foci)の軽度な減少がみられた。肉腫(NOS)の頻度の増加はみられず、投与部位の局所反応もマウスに比べて程度が軽かった。以上、ラットにおいて本薬ががん原性を示す証拠はみられなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 雄ラットにおける生殖試験⁵⁴⁾

GnRH アンタゴニストの薬理作用により、雄では不妊が引き起こされることが知られている。本薬を皮下投与した雄と無処置雌を交配させて授胎能を検討した。2 週間皮下投与した際の雄の生殖能に対する無影響量は 0.003mg/kg/日であった。0.03mg/kg/日を 2 週間皮下投与すると妊娠率及び授胎率が 30%低下し、交配所要日数の延長がみられた。また、0.03mg/kg/日では投与終了後 8 週間休薬しても 10 例中 3 例で精巣内精子数が減少していた。このうち 1 例では精巣の萎縮がみられた。

雄ラットに 1mg/kg を単回又は 0.5mg/kg/2 週を 5 回皮下投与し、最終投与後 2 週に無処置雌と交配させたところ、いずれも不妊であった。その後は次第に回復し、1mg/kg を単回投与した雄では 14 週までに授胎能が回復した。0.5mg/kg/2 週を 5 回皮下投与した雄では休薬 10 週で授胎率が回復した。

2) 雌ラット及び雌ウサギにおける生殖毒性試験⁵⁵⁾

本薬投与により、交尾及び妊娠までに要する日数の延長、黄体数の減少、着床前及び着床後死亡の増加、流産の増加、早期の胚・胎児死亡の増加、早産の増加及び分娩時間の延長がみられた。これら所見は予想された薬理作用、すなわち母体のホルモンを低下させることに関連していると考えられた。出生児に対する直接的な毒性はみられなかった。

ラットでは発生に対する無毒性量は妊娠 6~12 日に皮下投与した場合は 0.003mg/kg/日、妊娠 13~17 日に皮下投与した場合は 0.03mg/kg/日であった。また、妊娠 6~12 日に 0.009mg/kg/日以上投与量で皮下投与すると胚胎児致死作用がみられた。ウサギでは妊娠 6~27 日に皮下投与した際の無毒性量は 0.001mg/kg/日であった。ラットでは催奇形性は 0.012mg/kg/日(妊娠 6~12 日に皮下投与)又は 0.03mg/kg/日(妊娠 13~17 日に皮下投与)まで認められなかった。ウサギに対する催奇形性については異常胎児の増加が胚・胎児致死作用が高度に認められる用量に限られていたが、催奇形性を否定できなかった。

(6) 局所刺激性試験⁵⁶⁾

ウサギに本薬を単回皮下投与して、局所刺激性を評価した。本薬を皮下投与すると局所にゲルを形成し、これによって薬物の放出が長く続く。投与部位で観察された局所反応は正常の異物反応と考えられる。投与液の濃度及び投与液量の両方について局所反応に用量依存性がみられた。

動物種	投与期間 (投与経路)	投与量 (投与液量)	試験結果
ウサギ	単回投与 (皮下)	20、40、80mg/動物(1mL)、 160mg/動物(2mL)	局所的な慢性炎症反応が起こり、その結果として、異物性巨細胞肉芽腫が形成された。 15～29 日の間で回復傾向がみられたが、29～92 日の間の回復性は明らかでなかった。
ウサギ	単回投与 (皮下)	1.5、3mg/動物(0.15mL)、 6mg/動物(0.30mL)、 6mg/動物(0.15mL)	局所的な炎症反応が起こり、その結果として、異物性巨細胞肉芽腫が形成された。 これら局所刺激性は 29 日以降、回復性を示した。
ウサギ	単回投与 (筋肉)	5、10mg/動物(0.5mL)、 10mg/動物(0.25mL)、 20mg/動物(0.5mL)	投与局所に異物性巨細胞肉芽腫が形成された。 その発生頻度には投与量や剖検時期により明確な差はみられなかった。所見の程度は投与後の時間経過とともに軽減する傾向にあった。
ウサギ	単回投与 (静脈) (動脈) (静脈周囲)	2.5、5、10 μ g/投与部位 (1mL)	投与部位の臨床所見及び病理組織学的所見に投与液濃度の違いによる差は明らかでなかったが、本薬の投与液を投与した後の病理組織学的所見は、溶媒を投与した場合より強い傾向にあった。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験⁵⁷⁾

モルモットにおいて本薬は急性全身性アナフィラキシー反応を誘発せず、受動的皮膚アナフィラキシーを起こす抗体の産生は認められなかった。

2) 免疫毒性⁵⁸⁾

ラット皮下投与毒性試験では強い局所反応あるいは性ホルモンの変動による白血球数及び血清グロブリンレベルの増加がみられたが、免疫組織への毒性作用を示す兆候は認められなかった。

ラット 13 週間皮下投与試験において、T 細胞依存性抗原に対する一次抗体反応、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を実施したが、いずれも免疫毒性を示唆する所見は認められなかった。

3) 光毒性⁵⁹⁾

Balb/c3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験で本薬は光毒性ポテンシャルを示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ゴナックス皮下注用 80mg、ゴナックス皮下注用 120mg、ゴナックス皮下注用 240mg
劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
有効成分：デガレリクス酢酸塩
劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

ブリスター包装内は滅菌済みであるので、使用時まで開封しないこと。破損時、異常が認められるときは使用しないこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同 効 薬：リュープロレリン酢酸塩、ゴセレリン酢酸塩

7. 国際誕生年月日

2008年12月24日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ゴナックス皮下注用 80mg	2012年6月29日	22400AMX00729	2012年8月28日 ^{※1}	2012年10月23日
製造販売一部変更 (専用溶解液添付による)	2016年9月27日		2016年11月18日	2017年1月11日 2023年3月31日 ^{※2}
ゴナックス皮下注用 120mg	2012年6月29日	22400AMX00730	2012年8月28日 ^{※1}	2012年10月23日
製造販売一部変更 (専用溶解液添付による)	2016年9月27日		2016年11月18日	2017年1月11日 2023年3月31日 ^{※2}
ゴナックス皮下注用 240mg	2019年1月8日	23100AMX00021	2019年5月29日	2019年6月17日 2023年3月31日 ^{※2}

※1 経過措置期間終了：2018年3月31日

※2 製造販売承認承継：2023年3月31日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2019年1月8日

用法及び用量追加(下線部を追加)

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、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80mg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480mgを維持用量とし、1カ所あたり240mgずつ腹部2カ所に皮下投与する。

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。)

維持用量を4週間間隔で投与する場合：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。)

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240mg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、60mg/mLとなる。)

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

公表年月日：2021年9月8日

内容：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(承認拒否事由)イからハまでのいずれにも該当しない

11. 再審査期間

「維持用量を4週間間隔で投与する場合」

ゴナックス皮下注用80mg、ゴナックス皮下注用120mg

8年：2012年6月29日～2020年6月28日(終了)

「維持用量を12週間間隔で投与する場合」

ゴナックス皮下注用240mg

上記残余期間：2019年1月8日～2020年6月28日(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

(専用溶解液添付製品)

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ゴナックス皮下注用80mg	2499412D3027	2499412D3027	125172202	622517201
ゴナックス皮下注用120mg	2499412D4023	2499412D4023	125173902	622517301
ゴナックス皮下注用240mg	2499412D5020	2499412D5020	126693102	622669301

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内報告書：効能・効果及び用法・用量の設定根拠(2012年6月29日承認 CTD1.8.2.2) (FP10222)
- 2) 社内報告書：起原又は発見の経緯及び開発の経緯(2012年6月29日承認 CTD1.5) (FP10220)
- 3) 社内報告書：臨床に関する概括評価(2012年6月29日承認 CTD2.5) (FP10221)
- 4) 社内報告書：効能・効果及び用法・用量の設定根拠(2019年1月8日承認 CTD1.8.2.2) (FP10223)
- 5) 社内報告書：前立腺癌患者・第Ⅲ相比較試験(2019年1月8日承認 CTD2.7.6.2) (FP10210)
- 6) 社内報告書：国内第Ⅱ相試験 [CL-0009] (2019年1月8日承認 CTD2.7.6.5) (FP10211)
- 7) 社内報告書：海外第Ⅱ相試験 [CS07] (2012年6月29日承認 CTD2.7.6.10) (FP10162)
- 8) 社内報告書：海外第Ⅰ相試験 [CS01] (2012年6月29日承認 CTD2.7.6.2) (FP10158)
- 9) 社内報告書：海外第Ⅰ相試験 [CS05] (2012年6月29日承認 CTD2.7.6.1) (FP10159)
- 10) 社内報告書：海外第Ⅱ相試験 [CS06] (2012年6月29日承認 CTD2.7.6.9) (FP10160)
- 11) 社内報告書：海外臨床薬理試験 [CS08] (2012年6月29日承認 CTD2.7.6.4) (FP10163)
- 12) 社内報告書：海外健康成人及び肝機能低下患者・薬物動態(2012年6月29日承認 CTD2.7.2.2.3) (FP10167)
- 13) 社内報告書：海外臨床薬理試験 [CS23] (2012年6月29日承認 CTD2.7.6.3) (FP10213)
- 14) 社内報告書：海外第Ⅱ相継続試験 [CS06A] (2012年6月29日承認 CTD2.7.6.15) (FP10161)
- 15) Van, Poppel H. et al. : Eur Urol. 2008 ; 54(4) : 805-813. (PMID : 18538469) (FP10148)
- 16) Gittelman, M. et al. : J Urol. 2008 ; 180(5) : 1986-1992. (PMID : 18801505) (FP10149)
- 17) 社内報告書：海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 [CS15] (2012年6月29日承認 CTD2.7.6.12) (FP10165)
- 18) 社内報告書：海外第Ⅱ相継続試験 [CS07A] (2012年6月29日承認 CTD2.7.6.16) (FP10215)
- 19) 社内報告書：海外第Ⅱ相試験 [CS14] (2012年6月29日承認 CTD2.7.6.7) (FP10218)
- 20) 社内報告書：海外第Ⅱ相試験 [CS12] (2012年6月29日承認 CTD2.7.6.6) (FP10214)
- 21) 社内報告書：海外第Ⅰ相QT試験 [CS22] (2019年1月8日承認 CTD2.7.6.1) (FP10203)
- 22) 社内報告書：国内第Ⅰ相試験 [CS11] (2019年1月8日2012年6月29日承認 CTD2.7.6.11) (FP10164)
- 23) 社内報告書：前立腺癌患者・第Ⅱ相試験(2012年6月29日承認 CTD2.7.6.20) (FP10168)
- 24) 社内報告書：海外前立腺癌患者・海外第Ⅲ相比較試験(2012年6月29日承認 CTD2.7.6.5) (FP10166)
- 25) Klotz, L. et al. : BJU Int. 2008 ; 102(11) : 1531-1538. (PMID : 19035858) (FP10150)
- 26) ゴナックス皮下注用80mg/ゴナックス皮下注用120mg/ゴナックス皮下注用240mg再審査報告書(2021年9月8日)
2. 製造販売後調査等の概要、4.1.1 副作用発現状況および5.1 特定使用成績調査
(https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2021/P20210830004/800126000_22400AMX00729_A100_1.pdf)
- 27) 社内報告書：ヒトGnRHレセプター・薬理試験(2012年6月29日承認 CTD2.4.2.1.1) (FP10195)
- 28) 社内報告書：ラット・薬理作用(2012年6月29日承認 CTD2.4.2.1.2) (FP10196)
- 29) 社内報告書：薬理試験の概要文(2012年6月29日承認 CTD2.6.2) (FP10225)
- 30) 社内報告書：臨床の有効性(2012年6月29日承認 CTD2.7.3) (FP10219)
- 31) 社内報告書：ラット及びラット前立腺癌細胞・薬理作用(2012年6月29日承認 CTD2.6.2.2.2) (FP10198)
- 32) 社内報告書：マウス及びヒト前立腺癌細胞・薬理作用(2012年6月29日承認 CTD2.6.2.1、CTD2.6.2.2.2)(FP10169)
- 33) 社内報告書：前立腺癌患者・第Ⅱ相試験(2012年6月29日承認 CTD2.7.2.2.2.2.6) (FP10190)
- 34) 社内報告書：前立腺癌患者・第Ⅲ相比較試験(FP10208)
- 35) 社内報告書：臨床薬理試験(2012年6月29日承認 CTD2.7.2) (FP10217)
- 36) 社内報告書：海外健康成人及び前立腺癌患者・薬物動態(FP10207)
- 37) 社内報告書：海外健康成人・第Ⅰ相試験(2012年6月29日承認 CTD2.7.2.2.1.1.2) (FP10193)
- 38) 社内報告書：³H-標識体投与(2012年6月29日承認 CTD2.6.4.3.1) (FP10172)
- 39) 社内報告書：分布(2012年6月29日承認 CTD2.6.4.4) (FP10173)
- 40) 社内報告書：ヒト血漿・蛋白結合(2012年6月29日承認 CTD2.7.2.2.1.1) (FP10194)
- 41) 社内報告書：代謝(2012年6月29日承認 CTD2.6.4.5) (FP10174)
- 42) 社内報告書：ヒト肝ミクロソーム・代謝(2012年6月29日承認 CTD2.7.2.2.1.2.1) (FP10192)
- 43) 社内報告書：排泄(2012年6月29日承認 CTD2.6.4.6) (FP10175)
- 44) 社内報告書：各種トランスポーターに対する相互作用及び薬物間相互作用(2012年6月29日承認 CTD2.7.2.2.1.3、CTD2.7.2.3.1.8) (FP10200)

- 45) 社内報告書：ゴナックス再審査申請資料概要の抜粋「別紙様式15 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況」等(FP10224)
- 46) Bidoggia, H. et al. : Am. Heart J. 2000 ; 140(4) : 678-683. (PMID : 11011345) (FP10146)
- 47) Saylor, P.J. et al. : J. Urol. 2009 ; 181(5) : 1998-2008. (PMID : 19286225) (FP10147)
- 48) Tivesten, Å. et al. : Urol. Oncol. 2015 ; 33(11) : 464-475. (PMID : 26141678) (FP10151)
- 49) 社内報告書：単回投与毒性試験(2012年6月29日承認 CTD2.6.6.2) (FP10177)
- 50) 社内報告書：反復投与毒性試験(2012年6月29日承認 CTD2.6.7) (FP10178)
- 51) 社内報告書：遺伝毒性試験(2012年6月29日承認 CTD2.6.6.4) (FP10179)
- 52) 社内報告書：マウス及びラット・104週間皮下投与がん原性試験(2012年6月29日承認 CTD2.6.6.5.1、CTD2.6.6.5.2) (FP10180)
- 53) 社内報告書：非臨床試験の概括評価(2012年6月29日承認 CTD2.4) (FP10216)
- 54) 社内報告書：雄生殖試験(2012年6月29日承認 CTD2.6.6.9.5.2) (FP10181)
- 55) 社内報告書：雌生殖試験(2012年6月29日承認 CTD2.6.6.9.5.3) (FP10182)
- 56) 社内報告書：ウサギ・局所刺激性試験(2012年6月29日承認 CTD2.6.6.7.2～CTD2.6.6.7.5) (FP10183)
- 57) 社内報告書：抗原性(2012年6月29日承認 CTD2.6.6.8.1) (FP10184)
- 58) 社内報告書：免疫毒性(2012年6月29日承認 CTD2.6.6.8.2) (FP10185)
- 59) 社内報告書：Balb/c 3T3マウス線維芽細胞を用いたNeutral Red取り込み光毒性試験(2012年6月29日承認 CTD2.6.6.8.5.2) (FP10186)

2. その他の参考文献

該当資料なし

ⅩⅡ． 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2008年12月に米国で「treatment of patients with advanced prostate cancer(進行性前立腺癌の治療)」を効能又は効果として初めて承認され、2022年12月現在、91の国と地域で承認を取得している。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

前立腺癌

6. 用法及び用量

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、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80mg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480mgを維持用量とし、1カ所あたり240mgずつ腹部2カ所に皮下投与する。

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。)

維持用量を4週間間隔で投与する場合：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。)

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240mg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、60mg/mLとなる。)

米国における承認状況

会社名	FERRING PHARMACEUTICALS INC.
販売名	FIRMAGON®
剤形・規格	薬剤バイアル(凍結乾燥製剤)及び専用溶解液(希釈剤入りのプレフィルドシリンジ) FIRMAGON (240mg)：120mg バイアル2本、プレフィルドシリンジ2本 FIRMAGON (80mg)：80mg バイアル1本、プレフィルドシリンジ1本
発売年月	2009年3月
効能又は効果	進行性前立腺癌
用法及び用量	初回用量240mgを120mgずつ2回に分けて皮下投与する。維持用量は80mgを1回で、28日毎に皮下投与する。

(2022年12月現在)

英国における承認状況

会社名	FERRING PHARMACEUTICALS LTD
販売名	FIRMAGON®
剤形・規格	粉末及び投与用溶解液 皮下注用80mgバイアル、皮下注用120mgバイアル
発売年月	2009年6月
効能又は効果	進行性ホルモン依存性前立腺癌
用法及び用量	初回用量240mgを120mgずつ2回に分けて皮下投与する。維持用量は80mgを1回で、1月毎に皮下投与する。

(2022年12月現在)

注) 国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書に「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載はなく、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

米国における添付文書の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2020年2月改訂)</p>	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> The safety and efficacy of FIRMAGON have not been established in women.</p> <p>Based on findings in animal studies and mechanism of action, FIRMAGON can cause fetal harm and loss of pregnancy when administered to a pregnant woman. There are no human data on the use of FIRMAGON in pregnant women to inform the drug-associated risk. In animal developmental and reproductive toxicity studies in rats and rabbits, oral administration of degarelix during organogenesis caused embryo-fetal lethality and abortion as well as increased post-implantation loss and decreased the number of live fetuses in animals at doses less than the clinical loading dose based on body surface area (<i>see Data</i>). Advise pregnant patients and females of reproductive potential of the potential risk to the fetus.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> When degarelix was given to rabbits during early organogenesis at doses of 0.002 mg/kg/day (about 0.02% of the clinical loading dose based on body surface area), there was an increase in early post-implantation loss. Degarelix given to rabbits during mid and late organogenesis at doses of 0.006 mg/kg/day (about 0.05% of the clinical loading dose based on body surface area) caused embryo/fetal lethality and abortion. When degarelix was given to female rats during early organogenesis, at doses of 0.0045 mg/kg/day (about 0.036% of the clinical loading dose based on body surface area), there was an increase in early post-implantation loss. When degarelix was given to female rats during mid and late organogenesis, at doses of 0.045 mg/kg/day (about 0.36% of the clinical loading dose based on body surface area), there was an increase in the number of minor skeletal abnormalities and variants.</p> <p>8.2 Lactation The safety and efficacy of FIRMAGON have not been established in females. There are no data on the presence of degarelix in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because many drugs are present in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child from degarelix, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug taking into account the importance of the drug to the mother.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Infertility</u> Based on findings in animals and mechanism of action, degarelix may impair fertility in males and females of reproductive potential.</p>

<p>オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</p>	<p>D (2022年12月)</p>
---	-------------------------

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国及び英国の添付文書においても小児等への安全性は確立されていない。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年2月改訂)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
英国の添付文書 (2022年3月改訂)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> There is no relevant use of FIRMAGON in children and adolescents in the treatment of adult male patients with advanced hormone-dependent prostate cancer.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

©2023 Ferring Pharmaceuticals Co., Ltd.

ゴナックス[®]、Gonax[®]はフェリング・ファーマ B.V.の登録商標です

UG/002/PX/11/23/J