

# ゴナックス皮下注用 80mg ゴナックス皮下注用 120mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、アステラス製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス製薬株式会社



## 目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯 .....	2
1.5.1	前立腺癌について .....	2
1.5.2	デガレリクス酢酸塩のプロフィール及び臨床開発を行った科学的背景 .....	3
1.5.3	開発の経緯 .....	4
1.5.4	海外における開発状況 .....	13
1.5.5	有用性及び特徴 .....	15
1.5.6	ベネフィットとリスクの評価 .....	21
1.5.7	国内における本剤の臨床的位置付け .....	24
1.5.8	効能・効果（案）、用法・用量（案） .....	25
1.5.9	海外及び国内において現在実施中又は計画中の主な臨床試験 .....	26
1.5.10	参考文献 .....	30

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 前立腺癌について

前立腺癌は男性が最もよく罹患する癌の一つである。国内における前立腺癌の死亡者数は年々増加し、2008年には9,989人と、全癌死亡数（男性）206,354人の4.8%を占めている<sup>1</sup>。死亡数の将来予測では、2020年には2000年の2.80倍になると予測されており、これは男性におけるすべての癌の中で最高の増加率である<sup>2,3</sup>。前立腺癌の推定罹患数は39,321人と、国内の全癌の推定罹患数（男性）372,913人の10.5%を占め、胃癌、肺癌に次ぐ第3位の癌である（2004年）<sup>1</sup>。罹患率、年齢調整罹患率ともに増加傾向であり、2020年には2000年に比べ罹患率で3.41倍、年齢調整罹患率では1.70倍になると予測されており、死亡数予測と同様、男性のすべての癌の中で最高の増加率となる<sup>3,4</sup>。これら死亡数及び罹患率増加は、食事を含めた生活様式の欧米化が原因と言われている<sup>5,6</sup>。また、前立腺癌の罹患率増加の要因は、その他に前立腺特異抗原（PSA）検診の普及により、早いステージの前立腺癌が低年齢で発見されるようになってきたことも考えられている。

早期に発見されるようになってきた前立腺癌ではあるが、診断時のステージでは、国内において転移性前立腺癌が約27.2%であるのに対し<sup>7</sup>、米国では転移性前立腺癌が4%、局所進行性前立腺癌が12%、限局性前立腺癌が80%であり<sup>8</sup>、国内は欧米と比較し、前立腺癌のステージが進行した段階で発見されるケースが多い。この一因として、国内では前述のようにPSA検診は普及してきているものの、欧米と比較するとまだ十分進んでいないことが考えられる。

早期の前立腺癌患者では、ほとんど症状を有していないが、進行性前立腺癌患者では尿管閉塞が認められることがよくあり、進行性前立腺癌患者の約1/3には、血尿、排尿困難、便失禁、疼痛、直腸出血、直腸閉塞又は勃起不全等の症状を有していると推定されている。転移性前立腺癌患者は、体重減少、悪液質、その他癌に関連する一般的な症状の他に、腰痛、脊髄圧迫、又はリンパ浮腫を有することが多い<sup>9</sup>。

前立腺癌の診断は、通常PSA値及び直腸診に基づき行われ、経直腸超音波やその他画像技法を用いた前立腺生検によって前立腺癌の確定診断がされると同時に、臨床ステージ及び組織学的分類も診断される。転移の有無については骨シンチグラフィやMRI等により確認される。生命予後は前立腺癌の臨床ステージ、組織学的分類、PSA値、診断時の患者の年齢等が影響する。早期に発見された前立腺癌では治療により根治する可能性が高い。一方、進行性前立腺癌や転移性前立腺癌と診断される患者も多く、この場合、生命予後は腫瘍の転移箇所、腫瘍細胞のアンドロゲン依存性及び全身状態に影響される。

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。初期の前立腺癌では、外科療法（前立腺全摘除術）や放射線療法（外部放射線治療、密封小線源治療）が実施されることが多いが、テストステロンに対して高い感受性を持つことから、血清テストステロン値を抑制する除睾術や薬物療法によるアンドロゲン遮断療法が広く

行われている。また、転移を有するような進行期の前立腺癌に対しても、テストステロンを抑制するアンドロゲン遮断療法の適用が確立されており、長期間にわたり有効性を示すことが知られ、日米欧のガイドラインにおいても推奨されている<sup>10,11,12</sup>。

アンドロゲン遮断療法は長期間にわたり有効性を発揮するが、その後時間の経過とともに、アンドロゲン不応性になるのが一般的で、最終的にはほとんどの患者で前立腺癌が進行する。アンドロゲン遮断療法に抵抗を示すホルモン抵抗性前立腺癌になった場合においても、アンドロゲン遮断療法に対して一部の前立腺癌細胞は感受性を持ち続けることから<sup>13</sup>、血清テストステロン値を去勢レベルに抑制することは前立腺癌治療において非常に重要である。アンドロゲン遮断療法の副作用としては、ほてり、潮紅、発汗、リビド消失及び勃起不全等が知られている。多くの患者は、除睾術よりも薬物療法を選択するが、これは薬物療法が可逆的であり、治療中止とともに副作用が回復すること、除睾術に対するネガティブな心理的影響を回避できることが理由として考えられる。

GnRH（性腺刺激ホルモン放出ホルモン）アゴニスト（リュープロレリン酢酸塩、ゴセレリン酢酸塩等）は前立腺癌の標準的治療薬であり<sup>10,14,15,16</sup>、一般に除睾術に代わる最適な治療であると考えられている。GnRHアゴニスト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。しかしながらその作用機序により、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<sup>17,18</sup>を引き起こし、進行性及び転移性前立腺癌患者において骨痛の悪化、尿管閉塞や脊髄圧迫等の深刻な症状の増悪を呈する場合がある。このような事象を抑えるために、GnRHアゴニスト投与初期に抗アンドロゲン剤が併用されることが多い<sup>10,12</sup>。またすべてのステージの前立腺癌患者においては、PSA値等の腫瘍マーカーの上昇が認められる。

### 1.5.2 デガレリクス酢酸塩のプロフィール及び臨床開発を行った科学的背景

デガレリクス酢酸塩（以下、本剤とする）はFerring Pharmaceuticals社（以下、Ferring社とする）により新規に見出されたGnRHアンタゴニストである（図1.5-1）。GnRHアンタゴニストとしてのメカニズムから、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）の放出を直ちに抑制する。したがって、本剤は骨痛の悪化、尿管閉塞や脊髄圧迫等、進行性及び転移性前立腺癌患者の深刻な症状増悪（フレアアップ症状）の原因となる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という特徴を有する。更に、本剤は皮下投与後に生体内液と触れることによりゲル化し、そのゲルからデガレリクスが持続的に放出されることにより作用が持続し、血清テストステロン値の抑制という点で、長期間にわたる薬理作用を有する。

現在のところ国内において、前立腺癌に対して適応症（効能・効果）を有するGnRHアンタゴニストは存在しない。したがって、GnRHアンタゴニストである本剤は、既存の治療薬（GnRH

アゴニスト等) とは作用機序の異なる, 新規の前立腺癌治療薬になり得ると期待され, わが国における前立腺癌治療に新たな選択肢を提供できると考えられた。

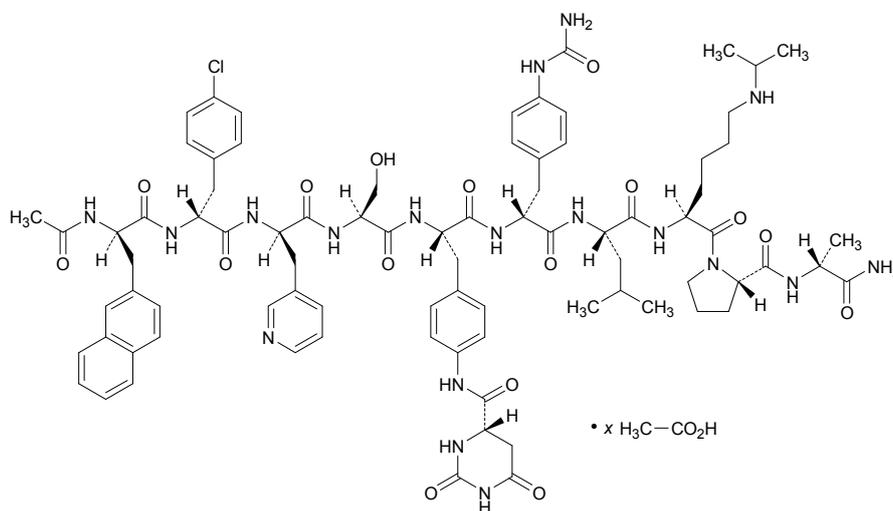


図 1.5- 1 化学構造

### 1.5.3 開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5- 2 に示す。

図 1.5-2 開発の経緯

試験項目	実施会社	
	F	A
物理的・化学的性質 溶解及び経路方法	○	○
安定性	原薬	○
	製剤	○
毒性		○
		○
	単回投与毒性	○
		○
		○
		○
		○
		○
	反復投与毒性	○
		○
		○
		○
		○
		○
		○
	遺伝毒性	○
		○
		○
	がん原性	○
		○
		○
	生殖発生毒性	○
		○
		○
	○	
局所刺激性	○	
	○	
	○	
抗原性	○	
	○	
その他の毒性	○	
	○	
	○	

図 1.5- 2 開発の経緯（続き）

試験項目	実施 会社	
	F	A
薬理	効力薬理	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>
	安全性薬理	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>
吸収・分布・代謝・排泄	吸収	<input type="checkbox"/>
	分布	<input type="checkbox"/>
	代謝	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>
	排泄	<input type="checkbox"/>
臨床（国内）	第I相試験	<input type="checkbox"/>
	第II相試験	<input type="checkbox"/>
臨床（国外）	第I相試験	<input type="checkbox"/>
	第II相試験	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>
	第III/III相試験	<input type="checkbox"/>
	第III相試験	<input type="checkbox"/>

F：Focring社  
A：アステラス製薬株式会社

### 1.5.3.1 非臨床試験の経緯

#### 1.5.3.1.1 品質に関する試験

デガレリクス酢酸塩原薬の規格及び試験方法、物理的・化学的性質については、1998年7月より Ferring GmbH で検討を実施した。デガレリクス酢酸塩原薬の安定性試験については、平成15年6月3日付医薬審発第0603001号「安定性試験ガイドラインの改定について」並びに平成9年5月28日付薬審第422号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」に基づき、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度、光照射）を、2003年10月より Ferring Pharmaceuticals A/S で開始した。デガレリクス酢酸塩原薬は長期保存試験の結果、36箇月間安定であった。現在、製造バリデーション用の6ロットの長期安定性試験は2011年8月現在も継続中である。

デガレリクス酢酸塩製剤は皮下注射用凍結乾燥製剤として開発することとし、1998年7月より製剤開発及び製造工程の検討を Ferring GmbH で開始した。製剤の安定性については、原薬と同様、上記ガイドラインに準じて、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度、光照射）を2004年11月より Ferring Pharmaceuticals A/S にて開始した。これら安定性試験の結果に基づき、室温で36箇月の有効期間を設定した。

#### 1.5.3.1.2 薬理試験

デガレリクス（以下、本薬とする）の薬理的性質を明らかにするために、本薬の効力を裏付ける試験として、*in vitro* における GnRH 受容体に対する結合親和性及び選択性、GnRH レポーターアッセイ系による競合的アンタゴニスト作用を検討した。また、本薬は皮下投与及び筋肉内投与した場合、投与部位で自然にゲル化され、形成ゲルがデポとして機能し本薬が持続的に放出されることから、*in vivo* においてはラット、イヌにおける血中テストステロン値の低下作用及びその持続性を検討した。更に *in vivo* において前立腺癌担癌ラット及びマウスモデルにおける本薬の抗腫瘍作用を、既存の GnRH アンタゴニスト及び GnRH アゴニストとの比較を含め検討した。その結果、本薬は選択的且つ競合的な GnRH 完全アンタゴニストとして作用することにより、皮下投与後速やか且つ持続的な血中テストステロン低下作用を示し、アンドロゲン依存性前立腺癌に対して抗腫瘍作用を示すと考えられた。

また、安全性薬理試験としてはコアバッテリー試験及び補足的安全性薬理試験を実施した。コアバッテリー試験は GLP 適合試験として、ICH ガイドラインに準拠して実施した。その結果、本薬は皮下投与でラットの一般状態や呼吸パラメータに明らかな影響を及ぼさなかった。また、本薬は hERG 電流に対してほとんど阻害作用を示さず、イヌへの高投与量の静脈内投与では血圧及び心拍数等への影響はみられたものの、無麻酔サルへの皮下投与では明らかな循環器動態への影響は認められなかった。更に、*in vitro* におけるヒスタミン遊離作用及び *in vivo* におけるラット皮膚血管透過性を検討したところ、本薬は他の GnRH アンタゴニストと比較して同等又は弱いことが示唆された。

### 1.5.3.1.3 吸収、分布、代謝、排泄の試験

本薬の薬物動態を明らかにするために、放射性標識体及び非標識体を使用して、種々の薬物動態試験を19■■年■月より開始した。*In vivo* 試験の動物種としてはマウス、ラット、イヌ及びカニクイザルを使用し、本薬を静脈内、皮下及び筋肉内投与したときの血漿中デガレリクス濃度を測定し薬物動態の投与量依存性を検討した。また、本薬のトリチウム標識体を皮下投与したときのラット、イヌ及びカニクイザルにおける放射能の組織分布や尿、糞及び胆汁中への排泄を調べることで、薬物由来成分の体内動態を検討した。更に、各動物種の肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験、並びにラット、イヌ及びカニクイザルの血漿、尿、糞あるいは胆汁中の代謝物検索及び構造推定を実施して、これらの動物種とヒトの間での代謝プロファイルの類似点及び相違点を明らかにした。その結果、本薬は皮下投与したとき投与部位に自然とゲルを形成し、そのゲルから持続的に本薬が放出されるため、本薬の薬物動態は吸収速度律速であると考えられた。また、本薬が特異的に蓄積する組織はみられず全身に幅広く分布した後、尿中へは主に未変化体として排泄され、一部はペプチド結合の加水分解を受け、胆汁を介して糞中へ排泄されると考えられた。ラット、イヌ及びカニクイザルにおける本薬の薬物動態はヒトの薬物動態に類似しており、これらの動物種は本薬の薬効及び安全性を評価する上で適切な動物種であると考えられた。

### 1.5.3.1.4 毒性試験

本薬の非臨床における安全性に関しては、マウス、ラット及びカニクイザルを用いた単回投与毒性試験、マウス、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験、細菌、哺乳類培養細胞及びラットを用いた遺伝毒性試験、マウス及びラットを用いたがん原性試験、雄ラットを用いた生殖発生毒性試験及び雌ラット及び雌ウサギを用いた生殖発生毒性試験、ラット、ウサギ及びカニクイザルを用いた局所刺激性試験及びその他の毒性試験（モルモットを用いた抗原性試験、不純物に関する試験等）により評価した。すべての重要な試験はGLP 適合試験として、ICH ガイドラインに準拠して実施した。投与経路は臨床投与経路である皮下投与とした。更に、静脈内投与による臨床試験をサポートするために、単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験では静脈内投与した際の毒性についても検討した。これら毒性試験は19■■年に開始され、20■■年に終了した。なお、初期の試験では投与量が低く、臨床試験をサポートできなかったため、いくつかの試験は高い投与量で追加実施した。

本薬のマウス、ラット及びサルにおける単回皮下投与毒性試験又は反復皮下投与毒性試験の最高投与量はそれぞれ100、100及び50 mg/kgであったが、単回投与又は初回投与後にこれらの投与量において死亡はなく、全身的な急性毒性所見は認められなかった。

本薬の反復皮下投与毒性試験では、薬理作用がマウス、ラット及びサルで検討した最低投与量以上で認められた。すなわち、血中テストステロン又はエストラジオール濃度の低下、雌雄の生殖器の小型化、重量低下及び萎縮性変化がみられ、血中性ホルモン低下に伴う二次的な変化も認

められた。また、マウス及びラットでは 100 mg/kg/2 週、サルでは 50 mg/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期間満了前に安楽死させた例がみられた。これらの薬理作用及び局所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。

次に、反復静脈内投与毒性試験では、ラットの肺、肝臓及び脾臓で細網内皮系細胞への薬剤取り込み像がみられ、サルでは、肝臓の細網内皮系細胞への薬剤取り込み像と血清 ALT の軽度な高値がみられた。また、ラット及びサルの腎臓で尿細管上皮細胞及び管腔内に本薬の沈着が認められ、これらは変性及び再生像を伴っていた。血清尿素及びクレアチニン濃度の上昇もみられた。サルの 2 週及び 4 週試験の高投与量群で一過性の血圧低下が認められた。これらの所見は高い血漿中デガレリクス濃度あるいは投与経路に特有な変化と考えられた。

遺伝毒性試験において、本薬は細菌を用いた遺伝子突然変異試験、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を用いた小核試験で遺伝毒性を示さなかった。マウス及びラットを用いた皮下投与がん原性試験の結果から、本薬は予定された投与方法では患者にがん原性リスクを示すとは考えられなかった。生殖毒性試験において、本薬の薬理作用により雌雄で不妊が誘発された。この影響は投与を中止した後に回復した。抗原性、免疫毒性及び光毒性を示唆する所見は得られなかった。

以上、本薬は前立腺癌の治療目的での投与に対して、許容できる安全性プロファイルを有していると考えられた。

### 1.5.3.2 臨床試験の経緯

#### 1.5.3.2.1 ■■■■■ 相談

本剤の臨床開発は、Ferring 社の日本法人であるフェリング・ファーマ株式会社により、当初開始された。■■■■■、医薬品副作用被害・研究振興調査機構（現、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、以下、総合機構とする）と■■■■■相談を 20■■年■■月■■日に実施した。相談事項は、1. ■■■■について、2. ■■■■  
■■■■■について、3. ■■■■、■■■■■  
■■■■■についてであった。

相談事項 1. では、■■■■■、■■■■■  
■■■■■との結果であった。相談事項 2. では、■■■■■  
■■■■■を確認したが、■■■■■、■■■■■  
■■■■■との助言であった。相談事項 3. では、■■■■■  
■■■■■、■■■■■  
■■■■■、■■■■■  
■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■  
■■■■■。



と考える。また、  
、たとえば、  
」との助言がなされた。

#### 1.5.3.2.4 海外第 III 相比較試験 [CS21]

海外における本剤 1 カ月レジメンの臨床開発においては、初回用量、維持用量並びに投与液濃度を設定するための海外第 II 相試験が実施された。その結果、初回用量は 240 mg (40 mg/mL)、維持用量は 80 mg (20 mg/mL) 若しくは 160 mg (40 mg/mL) が決定された。海外第 II 相試験結果に基づき、検証試験として海外第 III 相比較試験 [CS21] が実施された。海外第 III 相比較試験 [CS21] は GnRH アゴニストであるリュープロレリン酢酸塩 7.5 mg との比較試験であり、血清テストステロン値が去勢レベル ( $\leq 0.5$  ng/mL) に 1 年間 (Day 28 から Day 364) 維持された累積去勢率を主要評価項目として検討された。

主要評価項目である累積去勢率は、本剤 240/80 群: 初回用量 240 mg (40 mg/mL)・維持用量 80 mg (20 mg/mL) で 97.2% (n=202, 95%CI: 93.5%~98.8%), 240/160 群: 初回用量 240 mg (40 mg/mL)・維持用量 160 mg (40 mg/mL) で 98.3% (n=199, 95%CI: 94.8%~99.4%), リュープロレリン群: リュープロレリン酢酸塩 7.5 mg 筋注/月で 96.4% (n=194, 95%CI: 92.5%~98.2%) であり、すべての投与群において 95%信頼区間の下限が 90%を上回り、極めて高い有効性を示した。また、本剤群とリュープロレリン群の差の 97.5%信頼区間の下限がいずれの群も非劣性マージン-10%を上回ったため、本剤 2 群ともリュープロレリン群に対して非劣性が示された。更に、有効性の副次評価項目においても本剤の有効性が示された。一方、安全性に関しては GnRH アゴニストで発現する有害事象と類似しており、安全性には問題ないことが示された。なお、海外第 III 相比較試験 [CS21] 結果及び追加解析結果については論文公表済である<sup>19,20,21</sup>。

#### 1.5.3.2.5 国内第 II 相試験 [CL-0003]

20 年 月 日に実施した 相談結果により、  
ことが確認されたため、国内第 II 相試験 [CL-0003] は、可能な限り海外第 III 相比較試験 [CS21] と同一のデザインで実施することとし、海外第 III 相比較試験 [CS21] と類似性を確認する試験とした。

国内第 II 相試験 [CL-0003] は、前立腺癌患者を対象に本剤の維持用量を検討することを目的に、初回用量を 240 mg (40 mg/mL)、維持用量を 80 mg (20 mg/mL) : 240/80 群、あるいは 160 mg (40 mg/mL) : 240/160 群とした多施設共同、ランダム化、並行群間、非盲検比較試験とした。症例数は、一群当たり 120 例、計 240 例とした。

278 例が無作為に割り付けられ、273 例が少なくとも 1 回以上本剤の投与を受けた。主要評価項目である血清テストステロン値が去勢レベル ( $\leq 0.5$  ng/mL) に 1 年間 (Day 28 から Day 364) 維



### 1.5.3.2.7 臨床データパッケージ

国内第II相試験 [CL-0003] をはじめとした成績が国内外で判明したことから、総合機構と2000年11月10日に総合機構と相談を実施し、2000年11月10日について相談を実施した。

総合機構との総合機構からの見解が得られたことから、海外第I相試験 [CS01, CS05], 海外臨床薬理試験 [CS08, CS23], 海外第II相試験 [CS06, CS07, CS12, CS14], 海外第II相継続試験 [CS06A, CS07A] 及び海外第III相比較試験 [CS21] 成績を利用し、以下に示す臨床データパッケージ (図 1.5-3) にて、医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

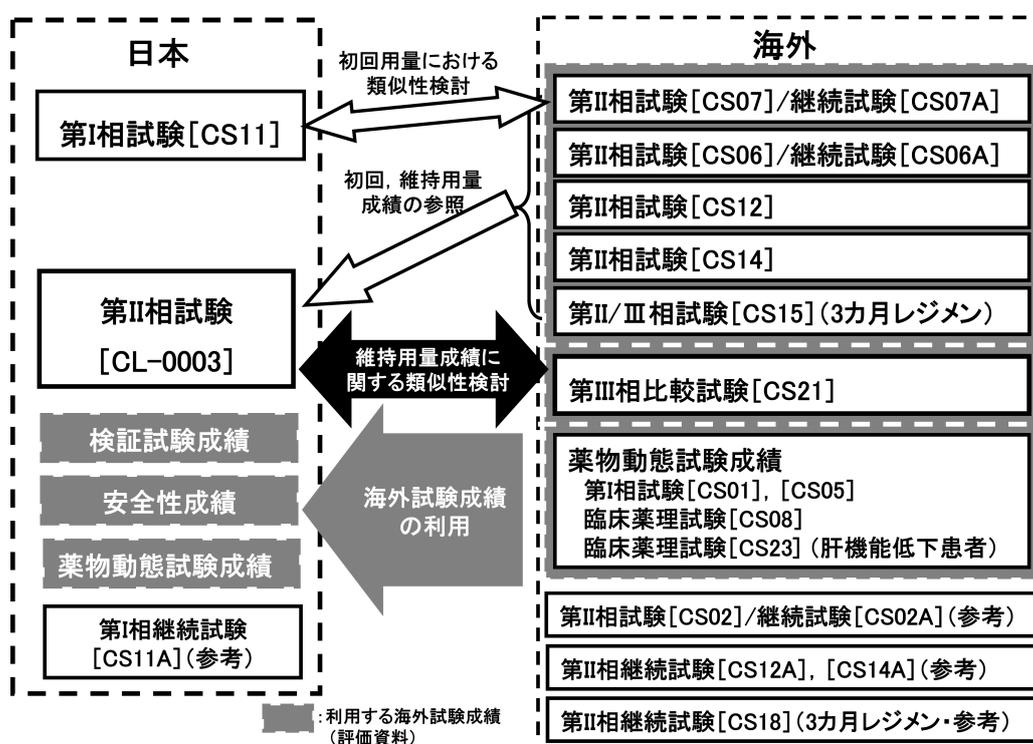


図 1.5-3 1カ月レジメン臨床データパッケージ

### 1.5.4 海外における開発状況

海外での本剤の前立腺癌に対する開発は Ferring 社により実施されている。

本剤 1カ月レジメンの臨床開発は、2000年2月に海外第I相試験 [CS01] より開始された。本剤の薬物動態/薬力学 (PK/PD) 特性は、投与量だけでなく投与液濃度にも影響されることが非臨床試験において明らかとなっていたことから、健康成人男性を対象とした用量探索単回投与試験にて様々な投与量及び投与液濃度が検討され、本剤の忍容性、安全性及び PK/PD 特性が確認された。更に、健康成人男性を対象とした海外第I相試験 [CS05] 及び健康高齢者男性を対象とし

た海外臨床薬理試験[CS08]が実施され、本剤を皮下注射、筋肉内注射、静脈内持続注入時のPK/PD特性などが検討された。

海外第II相試験は、内分泌療法が必要な前立腺癌患者を対象に有効な用法・用量及び安全性を検討する目的で実施された。主要な目的は、サロゲートエンドポイントとして確立されている血清テストステロン値を去勢レベル（ $\leq 0.5$  ng/mL）へ抑制し、維持する1カ月レジメンを決定することであったが、最初の海外第II相試験[CS02]は、十分な有効性は確認できなかった。その後実施された海外第II相試験[CS06, CS07]2試験において、11通りの単回投与レジメンで検討し、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[CS12, CS14]の2試験が実施され、長期間血清テストステロン値を去勢レベルに抑制し、維持するためには、初回に高用量を投与し、1カ月間隔で低用量の維持量を投与することが必要であることが確認された。以上より、初回用量240 mg（40 mg/mL）、維持用量80 mg（20 mg/mL）若しくは160 mg（40 mg/mL）が1カ月レジメンとして適切であると判断した。

海外第II相試験結果に基づき、1カ月レジメンの検証試験としてリュープロレリン酢酸塩7.5 mgを対照群とした海外第III相比較試験[CS21]が実施され、有効性及び安全性が確認された。

その他の臨床試験としては、軽度又は中等度肝機能低下がみられる成人男性を対象とした海外臨床薬理試験[CS23]が実施され、本剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす肝機能の影響について検討された。

以上、米国及び欧州において本剤1カ月レジメンは、海外第III相比較試験[CS21]を中心とした臨床試験成績により、初回用量240 mg（40 mg/mL）及び維持用量80 mg（20 mg/mL）が選択され、FDA及びEMA（現EMA）に対し2008年2月にFerring社より申請が行われた。FDAでは2008年12月24日、EMAでは2009年2月17日に承認されている。

なお、2011年8月17日現在、世界55カ国で承認され、米国、英国、アイルランド、デンマーク、ドイツ、オーストリア、フィンランド、ギリシャ、アイスランド、オランダ、ノルウェー、カナダ、フランス、スイス等の28カ国で、市販されている。

また、海外での本剤3カ月レジメン（3カ月1回投与）の開発については臨床試験が進んでおり、ゴセレリン酢酸塩を対照とした海外第III相比較試験[CS35]が実施されている。

## 1.5.5 有用性及び特徴

### 1.5.5.1 有効性からみた特徴

本剤の有効性からみた特徴を以下に示した。

#### 1. 前立腺癌のサロゲートエンドポイントである血清テストステロン値に対する抑制効果が長期間（1年間）認められる。また、その効果は既存のGnRHアゴニストと同程度であった。

前立腺癌に対するアンドロゲン遮断薬の主要評価項目としてテストステロン値が去勢レベル（ $\leq 0.5$  ng/mL）であった患者の割合（去勢割合及び累積去勢率）を設定した。国内第II相試験[CL-0003]では、主要評価項目であるDay 28からDay 364までの去勢割合は、240/80群で94.5%（ $n=104$ , 95%CI: 88.5%~98.0%）、240/160群で95.2%（ $n=100$ , 95%CI: 89.2%~98.4%）であった。累積去勢率は240/80群で94.9%（ $n=130$ , 95%CI: 90.9%~98.9%）、240/160群で95.7%（ $n=132$ , 95%CI: 92.1%~99.4%）であった。いずれの投与群においても、95%信頼区間の下限が90%を上回った。

国内第II相試験[CL-0003]と類似性を確認するための試験である、海外第III相比較試験[CS21]においては、主要評価項目である累積去勢率は本剤240/80群で97.2%（ $n=202$ , 95%CI: 93.5%~98.8%）、240/160群で98.3%（ $n=199$ , 95%CI: 94.8%~99.4%）及びリュープロレリン群で96.4%（ $n=194$ , 95%CI: 92.5%~98.2%）であり、FDAから要求された本剤の累積去勢率の95%信頼区間下限が1年間を通して90%を超えることが示された。また、去勢割合は240/80群で97.0%（ $n=164$ , 95%CI: 93.2%~99.0%）、240/160群で98.2%（ $n=160$ , 95%CI: 94.7%~99.6%）及びリュープロレリン群で96.0%（ $n=166$ , 95%CI: 91.8%~98.4%）であった。いずれの本剤投与群においても、95%信頼区間の下限が90%を上回り、有効性を示した。また、本剤群とリュープロレリン群の累積去勢率の差の97.5%信頼区間の下限がいずれの投与群においても非劣性マージン-10%を上回ったため、本剤2群ともリュープロレリン群に対して非劣性が示された。

#### 2. GnRHアゴニストで認められるテストステロンサージがほとんど認められない。

国内第II相試験[CL-0003]及び海外第III相比較試験[CS21]において、本剤の迅速な血清テストステロン抑制効果を検討する目的で、投与後2週間以内でテストステロンサージ[投与後14日間以内の測定日のうち2日において、血清テストステロン値がベースライン（Day 0）から15%以上上昇]を発現した症例割合が検討された。

国内第II相試験[CL-0003]において、本剤240/80群、240/160群ともにテストステロンサージは認められなかった。海外第III相比較試験[CS21]において、テストステロンサージは本剤240/160群で1例（0.5%）のみに認められたのに対し、リュープロレリン群は161例（80.1%）に認められ、本剤投与群で有意に少なかった（ $P<0.0001$ ）。

### 3. 本剤は、投与開始直後（Day 3）より血清テストステロン値の低下が認められる。

国内第Ⅱ相試験 [CL-0003] において、Day 3 での去勢割合は、本剤 240/80 群で 99.3%、240/160 群は 98.5%であり、速やかに血清テストステロン値を去勢レベルまで抑制した。

海外第Ⅲ相比較試験 [CS21] においては、Day 3 での去勢割合は、本剤 240/80 群で 96.1%、240/160 群で 95.5%であったのに対し、リュープロレリン群では全く認められなかった。また、Day 28 での去勢割合はそれぞれ本剤 240/80 群で 97.0%、240/160 群で 98.2%、リュープロレリン群で 96.0%と同程度となり、有意差はなかった。これらの結果から、本剤は迅速に血清テストステロン値を抑制する除睾術と類似しているが、除睾術とは異なり可逆的な治療法であると考えられた。

### 4. 本剤投与により、血清 PSA 値の速やかな低下が認められる。

血清 PSA 値は、前立腺癌の進行に関与することが知られているため、迅速な血清テストステロンの抑制効果をもたらす血清 PSA 値の減少効果が検討された。国内第Ⅱ相試験 [CL-0003] において、血清 PSA 値のベースラインからの変化率の中央値は、Day 14 では本剤 240/80 群で -62.48%、240/160 群で -62.02%、Day 28 では、それぞれ -80.14%、-79.52%であり、両群とも速やかな血清 PSA 値の低下が認められた。

海外第Ⅲ相比較試験 [CS21] において、血清 PSA 値の変化率は、Day 14 では本剤 240/80 群で -63.4%、240/160 群で -64.6%、リュープロレリン群で -17.9%、Day 28 では、それぞれ -84.9%、-82.3%、-66.7%であり、Day 14 及び Day 28 において、本剤投与群はリュープロレリン投与群と比較し、有意な低下が認められた ( $P < 0.001$ )。

また、海外第Ⅲ相比較試験 [CS21] においてはリュープロレリン群に対し、初回投与時（治験薬投与開始 7 日前から Day 28 まで）に、1 日 1 回抗アンドロゲン剤の併用を可能とした。これは、リュープロレリン酢酸塩等の GnRH アゴニストは、その薬理的メカニズムにより、投与初期において一過性のテストステロンサージが認められ、その結果、症状の一過性の悪化（フレアアップ症状）や PSA 等バイオマーカーの上昇を引き起こすことが知られていることから、その予防として併用を可能とした。

初回投与時に、フレアアップ症状予防のために抗アンドロゲン剤を投与したのは 22 例であった。抗アンドロゲン剤を併用したリュープロレリン群では、リュープロレリン酢酸塩のみを投与された群と比べて PSA 値低下がより速やかであり、本剤投与群と同様の推移を示した。

これら結果より、本剤は既存の GnRH アゴニストと比べ、投与開始時に血清 PSA 値をより速やかかつ効果的に抑制することが示された。また、投与開始時の血清 PSA 値に対する効果は、GnRH アゴニストと抗アンドロゲン剤の併用と GnRH アンタゴニストとほぼ同等と考えられた<sup>23</sup>。

### 5. 抗腫瘍効果が早期より認められ、長期間（1 年間）持続する。

国内第Ⅱ相試験 [CL-0003] では、抗腫瘍効果を確認する目的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）における総合効果奏効割合、測定可能病変を有する患者に対しては RECIST における腫瘍縮小効果（総合効果）奏功割合を設定した。

前立腺癌の非観血的治療効果判定基準を用いた Day 84 の総合判定の奏効割合 (CR+PR) は、本剤 240/80 群で 90.8%, 240/160 群で 90.5% と高く、Day 364 の奏効割合はそれぞれ 84.5%, 87.1% であり、長期的な抗腫瘍効果が認められた。また、RECIST における最良総合効果の奏効割合 (CR+PR) は、240/80 群で 71.4%, 240/160 群では 72.7% であり、前立腺癌の非観血的治療効果判定基準を用いた奏効割合同様、良好な腫瘍縮小効果が認められた。

以上のことから、GnRH アンタゴニストである本剤は既存薬とは異なる新たな作用機序を有し、更に GnRH アゴニストで認められるテストステロンサージに伴うフレアアップ症状の発現あるいは増悪の回避が期待できる、新規の前立腺癌治療薬になり得ると判断した。投与方法・用量に関しては、240/80 群及び 240/160 群では類似した有効性成績を示していることから、低い投与量で同程度の有効性が認められた初回用量 240 mg (40 mg/mL) 及び維持用量 80 mg (20 mg/mL) が 1 カ月レジメンの用法・用量として適切であると考えられた。

### 1.5.5.2 安全性からみた特徴

本剤の安全性からみた特徴を以下に示した。

#### 1. 前立腺癌患者に対し、初回用量 240 mg (40mg/mL) 及び維持用量 80 mg (20 mg/mL) あるいは 160 mg (40 mg/mL) の長期投与時の安全性が確認された。

海外第 II 相試験 2 試験 [CS12, CS14]、海外第 II 相継続試験 2 試験 [CS06A, CS07A] 及び海外第 III 相比較試験 [CS21] における本剤の曝露期間の中央値は 341 日、国内第 II 相試験 [CL-0003] における曝露期間の中央値は 365 日と、本剤は長期にわたり投与された。

国内第 II 相試験 [CL-0003] における有害事象の発現率は、240/80 群 94.1%, 240/160 群 94.9%、海外第 III 相比較試験 [CS21] では、240/80 群 78.7%, 240/160 群 82.7%、リュープロレリン群 77.6% であり、国内第 II 相試験 [CL-0003] の方が約 15 ポイント高かった。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は、それぞれ国内第 II 相試験 [CL-0003] と海外第 III 相比較試験 [CS21] でほぼ同じであった。主な有害事象は両試験とも、注射部位反応 (疼痛、紅斑、硬結及び腫脹)、ほてり及び体重増加等であり、類似していた。

国内第 II 相試験 [CL-0003] では海外第 III 相比較試験 [CS21] と比較し、注射部位反応 (紅斑、疼痛、硬結)、発熱、鼻咽頭炎及び体重増加の発現率が高かったが、ほとんどが軽度から中等度であり、重篤な事象、高度若しくは中止に至った事象の発現率に大きな差は認められなかった。

投与群別の有害事象発現率を海外第 III 相比較試験 [CS21] と国内第 II 相試験 [CL-0003] で比較したところ、両試験とも本剤の投与量と有害事象の発現率の間に関連性みられず、240/80 群及び 240/160 群で有害事象の発現内容、発現時期、重症度及び重篤度に大きな差異は認められなかった。

以上、国内第 II 相試験 [CL-0003] は、海外第 III 相比較試験 [CS21] の安全性成績とほぼ類似し、忍容性に問題なかった。更に国内第 II 相試験 [CL-0003] 及び海外第 III 相比較試験 [CS21] を含む国内外の臨床試験成績により、本剤長期投与時の安全性は確認されたと考えられた。

## 2. GnRHアゴニストと比較し、注射部位反応が多く認められているが、臨床的には大きな問題とはならない軽度、中等度の事象であり、忍容性に問題ない。

国内外の臨床試験において、最も多く報告された有害事象は注射部位反応であった。国内外で発現した注射部位反応は類似しており、主に認められたのは疼痛及び紅斑であった。

重篤な注射部位反応は海外臨床試験 [CS06, CS06A, CS07, CS07A, CS12, CS14, CS21] における注射部位蕁麻疹 (1 例) であった。注射部位反応の重症度は、ほとんどが軽度から中等度であり、高度は海外臨床試験 [CS06, CS06A, CS07, CS07A, CS12, CS14, CS21] で疼痛、紅斑、硬結、腫脹、出血及び不快感、国内第 II 相試験 [CL-0003] では疼痛であり、いずれも発現率は 1%未満であった。中止に至った注射部位反応は、海外臨床試験 [CS06, CS06A, CS07, CS07A, CS12, CS14, CS21] で疼痛、硬結、蕁麻疹及び注射部位反応 (いずれも 1%未満)、国内第 II 相試験 [CL-0003] では紅斑 (1%未満) 及び硬結 (1.1%) であり、国内外で大きな差は認められなかった。

海外第 II 相試験 [CS12, CS14] 及び海外第 III 相比較試験 [CS21] と国内第 II 相試験 [CL-0003] の注射部位反応の発現時期を比較したところ、初回用量投与時の方が維持用量投与時より多く発現しており、継時的に減少していく傾向であった。

海外第 III 相比較試験 [CS21] での本剤とリュープロレリン群との比較において、注射部位反応発現率に差が認められたが、リュープロレリン群は筋肉内注射されており、リュープロレリン酢酸塩や他の GnRH アゴニスト皮下投与時に注射部位反応の発現が 2%~37%と報告されていること<sup>24,25,26,27,28,29,30,31,32</sup> から、投与経路の違いも発現率の低い原因の一つであると考えられた。

以上、注射部位反応の発現率が高いが、重篤又は中止に至った事象はほとんど認められず、重症度はほとんどが軽度若しくは中等度であり、忍容性に問題ないと考えられた。

## 3. テストステロン値低下に伴うほてり、体重増加及びQT間隔延長が認められるが、重篤度、重症度はGnRHアゴニストとほぼ同じである。

GnRH アゴニスト、GnRH アンタゴニスト及び除睾術では、多くの有害事象がアンドロゲン遮断療法の薬理作用に関連していることが知られている。有害事象としては、ほてり、体重増加、多汗症、脂質代謝異常、性機能異常、糖代謝異常、心血管事象、骨密度の低下及び QT 間隔延長等<sup>10,12,33,34</sup> が知られているが、本剤の国内外の臨床試験においては、ほてり、体重増加及び QT 間隔延長が認められた。

ほてりについては、海外臨床試験 [CS06, CS06A, CS07, CS07A, CS12, CS14, CS21] 及び国内第 II 相試験 [CL-0003] における発現率は約 30%であったが、重篤な事象は認められず、中止に至ったのは海外第 III 相試験 [CS21] 240/160 群 1 例 (1%未満) のみであり、発現率は高いが、

臨床的に問題にならないと考えられた。なお、海外第 III 相比較試験 [CS21] における本剤のほてりの発現率及び重症度は、リユープロレリン群とほぼ同じであった。

体重増加については、海外臨床試験 [CS06, CS06A, CS07, CS07A, CS12, CS14, CS21] 及び国内第 II 相試験 [CL-0003] の本剤投与群において、それぞれ 7.4%, 15.8%であったが、重篤及び中止に至るものは認められず、重症度はほとんどが軽度から中等度であった。なお、海外第 III 相比較試験 [CS21] における本剤の体重増加の発現率及び程度は、リユープロレリン群とほぼ同じであった。

QT 間隔延長については、海外第 III 相比較試験 [CS21] において、心電図 QT 延長が本剤投与群で 2 例 (0.5%), リユープロレリン群で 1 例 (0.5%) 認められたが、いずれも非重篤であった。ベースラインから試験終了までの Fridericia 法で補正した QTc 間隔 (QTcF) の変化量の平均値は、本剤投与群で 12.3 msec, リユープロレリン群で 14.0 msec であり、QTcF が 500 msec を超える「临床上重要な延長」は本剤投与群で 3 例 (1%未満), リユープロレリン群で 4 例 (2%) であった。このことから、QT 間隔延長の程度は本剤群とリユープロレリン群でほぼ同程度であると考えられた。

国内第 II 相試験 [CL-0003] では、心電図 QT 延長が 2 例 (1%未満) 報告されたが、いずれも非重篤であり、中止に至った症例は認められなかった。QTcF のベースラインから試験終了までの変化量の平均値は、本剤投与群で 18.9 msec であり、海外第 III 相比較試験 [CS21] と比べわずかに大きかったが、500 ms 以上の QTcF 延長を示した患者は認められなかった。これらのことから、国内第 II 相試験 [CL-0003] の認められた QT 間隔延長は海外第 III 相比較試験 [CS21] と比較し、大きな差はないと考えられた。

以上、本剤の国内外の臨床試験において、アンドロゲン遮断療法に伴うものと考えられる有害事象として、ほてり、体重増加及び QT 間隔延長が認められたが、忍容性には問題ないと考えられた。

#### 4. 本剤投与により抗デガレリクス抗体が形成されるが、過敏症等の安全性に懸念は認められなかった。

蛋白製剤やペプチド製剤では、一般的に免疫反応を引き起こす可能性があり、抗体産生による有効性の減弱、薬物動態の変化又はアレルギー反応の誘因等、広範囲に影響を及ぼす可能性があることが知られている。

Ferring 社で実施された海外臨床試験 [CS02, CS02A, CS12, CS12A, CS14, CS14A, CS15, CS21], 国内第 I 相試験 [CS11] 及び国内第 I 相継続試験 [CS11A] (一部サンプルのみ) に参加した 1283 例 (7013 サンプル) のうち、投与 1 年後に抗デガレリクス抗体陽性となった患者は 118 例 (11%) であった。抗体陽性の患者割合は継時的に増加するが、陽性患者の抗体レベルは低レベルでプラトーとなる傾向があり、抗体産生が上昇し続けることはなかった (5.3.5.3-8)。また、抗体測定が実施された臨床試験においてアナフィラキシー反応又は血管浮腫等の過敏症に関する

有害事象を定義し、抗体産生との関連性について解析が行われたが、抗体陽性患者において過敏症は認められなかった。

国内第 II 相試験 [CL-0003] における抗体陽性患者は、240/80 群の投与後 6 カ月で 4.4% (6 例)、12 カ月で 17.5% (22 例)、240/160 群の 6 カ月で 8.9% (12 例)、12 カ月で 28.1% (34 例) であり、抗体産生は用量依存的かつ継時的に増加する傾向が認められた。また、海外第 III 相比較試験 [CS21] における投与 12 カ月後の抗体陽性患者は、240/80 群で 8% (16 例)、240/160 群で 12% (24 例) であり、国内第 II 相試験 [CL-0003] の方が高い傾向にあった。しかしながら、アナフィラキシー反応を示唆する有害事象の発現は認められなかった。

以上、本剤投与により抗デガレリクス抗体の産生は認められるものの、アナフィラキシーショック等の臨床的に重大な過敏症のリスクは低いと考えられた。

**5.本剤の評価に用いた国内外の臨床試験において、海外で承認されている GnRH アンタゴニスト（アバレリクス）で認められているようなアナフィラキシー反応、血管浮腫等の過敏症反応は認められておらず、その発現リスクは低いと考えられた。**

2003 年 11 月に FDA より GnRH アンタゴニストの前立腺癌治療薬として承認を取得したアバレリクスは、ヒスタミン遊離作用の軽減と持続性製剤の開発に成功した最初の薬剤である。しかしながら、アバレリクスは低血圧及び失神を伴う即時性の重大な全身性アレルギー反応（アナフィラキシー反応等）が高率（臨床試験参加患者のうち 1.1%、有症候性前立腺癌患者を対象とした試験では 3.7%）に認められることが知られている<sup>35</sup>。

国内及び海外臨床試験で、アナフィラキシー、血管浮腫に該当する本剤と関連性が否定できない臨床的に重大な過敏症反応は確認されなかった。

また、アナフィラキシーショックは低血圧等の症状を伴うことが知られていることから前立腺癌患者を対象とした国内外のほとんどの臨床試験（海外第 II 相試験 [CS02]、海外第 II 相継続試験 [CS02] を除く）において、本剤投与後最低 1 時間はすべての患者を観察したが、アナフィラキシー反応を示唆する有害事象の発現は認められなかった。

以上、本剤は前立腺癌治療薬として海外で承認されている GnRH アンタゴニストで懸念された臨床的に重大な過敏症反応のリスクは低いと考えられた。

以上のことから、GnRH アンタゴニストである本剤は、注射部位反応（疼痛、紅斑、硬結、腫脹等）や GnRH アゴニスト同様、テストステロン低下によるほてり、体重増加、QT 間隔延長等が認められるが、忍容性に問題はなく、新規の前立腺癌治療薬になり得ると判断した。

## 1.5.6 ベネフィットとリスクの評価

### 1.5.6.1 ベネフィット

本剤の使用に際し、期待されるベネフィットを以下に示した。

#### 1. 前立腺癌に対する国内初の GnRH アンタゴニスト

国内において、前立腺癌に対して効能・効果を有する GnRH アンタゴニストはない。本剤は前立腺癌の標準的内分泌治療薬である GnRH アゴニスト同様、組織学的に前立腺癌であることが確認されたすべてのステージの患者のうち、内分泌療法が必要と判断される患者、根治を目的とした前立腺摘除術又は放射線療法を受けた後に PSA 上昇が認められた患者に対し、前立腺癌の増殖・進行に関与する血清テストステロン値を長期にわたり去勢レベル ( $\leq 0.5$  ng/mL) まで抑制、維持することのできる新規の前立腺癌治療薬である。本剤は新規の作用機序を有することから、前立腺癌患者に新たな治療の選択肢を提供することが可能な薬剤である。

#### 2. 速やかなテストステロン値の低下

本剤は GnRH アンタゴニストであることから、除睾術同様、テストステロンサージを引き起こさず、速やかに血清テストステロン値を去勢レベルまで抑制することができる内分泌治療薬である。

海外第 III 相比較試験 [CS21] のリュープロレリン群では 80.1% でテストステロンサージが認められたのに対し、海外第 III 相比較試験 [CS21] では 240/160 群で 1 例 (0.5%)、国内第 II 相試験 [CL-0003] ではいずれの群においてもテストステロンサージが認められなかった。また、Day 3 での去勢割合は海外第 III 相比較試験 [CS21] の 240/80 群で 96.1%、240/160 群で 95.5%、国内第 II 相試験 [CL-0003] の 240/80 群で 99.3%、240/160 群で 98.5% であった。

本剤は除睾術同様、テストステロンサージを引き起こさず、速やかな治療効果が得られるだけでなく、除睾術と比較し、肉体的、精神的負担が少ない。また、有症候性あるいは転移性前立腺癌患者でテストステロンサージに伴うフレアアップ予防目的での抗アンドロゲン剤の併用が必要な患者に対して、新たな治療の選択肢を提供することが可能であると考えられる。

#### 3. 速やかにかつ長期的な PSA 値の低下

本剤は速やかな PSA 値の低下が認められ、その効果は長期的である。

PSA は外分泌腺である前立腺に存在する分泌蛋白であり、セリンプロテアーゼである。ほとんどの前立腺癌細胞は PSA 産生能を有するので、前立腺癌が発生した癌病巣の器質的、機能的構築の乱れが生じると、PSA は癌病巣より血中に移行し、PSA の血中濃度が上昇する。PSA は前立腺癌の進行に関与することが知られていることから、前立腺癌のスクリーニングマーカーや前立腺癌治療効果の判定や経過観察するためのモニタリングマーカーとして広く用いられている。

海外第 III 相比較試験 [CS21] では、本剤 240/80 群とリュープロレリン群の Day 364 における PSA 値のベースラインからの変化率の中央値はほぼ同程度であったが、本剤群の Day 14、Day 28

におけるベースラインからの PSA 値の変化率の中央値は、リュープロレリン群と比較し、統計学的有意な低下が認められた。一方、国内第 II 相試験 [CL-0003] における PSA 値の変化率は、海外第 III 相比較試験 [CS21] と同様の推移を示した。

#### 4. 速やかでかつ長期的な抗腫瘍効果

国内第 II 相試験 [CL-0003] において、前立腺癌の非観血的治療効果判定基準及び RECIST を用いた直接的な抗腫瘍効果を評価したところ、速やかでかつ長期にわたる抗腫瘍効果が確認できた。前立腺癌の非観血的治療効果判定基準における本剤 240/80 群の総合判定の奏効割合 (CR+PR) は、Day 28 で 77.4%、Day 84 で 90.8%、Day 364 では 84.5%であった。また、RECIST における最良総合効果の奏効割合 (CR+PR) は、240/80 群で 71.4%であった。

### 1.5.6.2 リスク

本剤の使用に際して懸念されるリスクを以下に示した。

#### 1. 血清テストステロン値低下に伴うリスク

アンドロゲン除去の薬理作用に関連していることが知られている副作用には、ほてり、体重増加、多汗症、脂質代謝異常、性機能異常、糖代謝異常、心血管事象、骨密度の低下及び QT 間隔延長等がある<sup>10,12,33,34</sup>。海外臨床試験 [CS06, CS06A, CS07, CS07A, CS12, CS14, CS21] 及び国内第 II 相試験 [CL-0003] において、ほてり、体重増加及び QT 間隔延長が高頻度で認められた。

ほてりは、国内第 II 相試験 [CL-0003]、海外臨床試験 [CS06, CS06A, CS07, CS07A, CS12, CS14, CS21] において約 30%認められたが、重篤及び中止に至る事象は認められておらず、ほとんどが軽度から中等度であった。

体重増加の発現率は、国内第 II 相試験 [CL-0003] 及び海外臨床試験 [CS06, CS06A, CS07, CS07A, CS12, CS14, CS21] において、それぞれ 15.8%、7.4%であったが、国内外ともに重篤若しくは試験中止に至る事象は認められなかった。また、重症度はほとんどが軽度から中等度であった。

QT 間隔延長は、国内外の臨床試験において認められたが、重篤あるいは試験中止に至るものは認められなかった。また、海外第 III 相比較試験 [CS21] における本剤群の QT 間隔延長はリュープロレリン群とほぼ同程度であった。試験終了時における Fridericia 法で補正した QTc 間隔 (QTcF) のベースラインからの変化量の平均値は、国内第 II 相試験 [CL-0003] 本剤群、海外第 II 相比較試験 [CS21] 本剤群及びリュープロレリン群でそれぞれ 18.9 msec、12.3 msec 及び 14.0 msec であり、QTcF が 500 msec を超える「临床上重要な延長」は国内第 II 相試験 [CL-0003] では認められず、海外第 III 相比較試験 [CS21] 本剤群では 3 例 (1%未満)、リュープロレリン群は 4 例 (2%) であった。

以上のことから、本剤は GnRH アゴニスト及び除睾術同様、アンドロゲン除去の薬理作用に関連した事象が認められるため、安全性に対する十分な注意が必要である。しかし、本剤のテストステロン抑制効果は可逆的であり、重篤な事象は認められていない。これらの事象が発現した場合は、十分な観察をし、その重篤度及び重症度に応じて投与中止や対症療法等の適切な処置により対処可能と考えられる。

## 2. 注射部位反応

海外臨床試験 [CS06, CS06A, CS07, CS07A, CS12, CS14, CS21] 及び国内第 II 相試験 [CL-0003] において、最も多く報告された有害事象は注射部位反応であり、その中で高頻度（10%以上）に認められたのは、疼痛、紅斑、腫脹及び硬結であった。

重篤な事象は認められず、ほとんどが軽度から中等度であった。また、注射部位反応の発現時期は投与初期によく認められ、その後減少する傾向にあった。認められた注射部位反応の 90%以上は無処置で回復しており、国内第 II 相試験 [CL-0003] では、冷却・温熱療法、ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）及び抗ヒスタミン剤を投与する等の対症療法で回復が認められた。

本剤投与により、注射部位反応が発現した場合は、十分な観察をし、その重篤度及び重症度に応じて投与を中止する、あるいは必要に応じて冷却・温熱療法、ステロイド、NSAIDs 及び抗ヒスタミン剤の投与を行う等の適切な処置を行うことで対処可能であると考えられる。

## 3. 肝機能障害

海外第 III 相比較試験 [CS21] におけるアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加の有害事象の発現率はデガレリクス合計で 9.0%、リユープロレリン群で 5.5%であり、本剤群の方が高い傾向にあった。国内第 II 相試験 [CL-0003] は海外第 III 相比較試験 [CS21] と比較し、肝機能異常に関する有害事象の発現率が低かったが、240/80 群においてグレード 4 の肝機能異常が認められた。一方、肝機能低下患者の薬物動態を検討した海外臨床薬理試験 [CS23] では、健康成人と肝機能低下患者の間で有害事象の発現率や重症度に差が認められなかった。

以上のことより、これらの副作用が発現した場合は十分な観察をし、その重篤度及び重症度に応じて投与を中止する等の適切な処置を行うことで対処可能であると考えられる。

## 4. 間質性肺炎

国内第 II 相試験 [CL-0003] において間質性肺炎が 2 例（0.7%）認められた。2 例ともに本剤投与開始前より間質性肺炎を疑う所見が認められていたが、本剤投与中に増悪が認められた。

画像にて間質性肺炎を疑う所見が認められた場合、原因不明の息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の間質性肺炎を疑う兆候・症状が認められている場合は、診断が確定するまで本剤投与を中断し、また、間質性肺炎と診断された場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモンの投与等の適切な処置を行うことで対応可能であると考えられる。

## 5. 抗デガレリクス抗体の産生

海外で前立腺癌を適応症として承認された GnRH アンタゴニストであるアバレリクスでは低血圧や失神を伴う即時性の重大な全身性アレルギー反応（アナフィラキシーショック等）の発現が報告されている<sup>35</sup>。また、分子量が 1000 を超える蛋白製剤やペプチド製剤では、一般的に免疫反応を起こすこと、抗体産生によりアレルギー反応が起こる可能性があることが知られている。本剤の評価に用いた国内外の臨床試験において、本剤投与による即時性のアナフィラキシーショック、重度の皮膚反応は報告されていないが、本剤はデカペプチドアミドで分子量 1623.3（遊離塩基）であり、海外第 III 相比較試験 [CS21] 及び国内第 II 相試験 [CL-0003] において約 10%～30% の抗デガレリクス抗体陽性が認められている。

本剤投与により、アナフィラキシーショック等の過敏症が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うことで対処可能であると考えられる。

### 1.5.7 国内における本剤の臨床的位置付け

GnRH アンタゴニストである本剤は、既存の治療薬とは作用機序の異なる新規の前立腺癌治療薬であり、テストステロンサージを引き起こさないことから、特に有症候性あるいは転移性前立腺癌患者で抗アンドロゲン剤の併用が必要な患者に対して、新たな治療の選択肢を提供することが可能であると考えられる。

海外第 III 相比較試験 [CS21] 及び国内第 II 相試験 [CL-0003] の成績より、本剤は標準的な内分泌治療薬である GnRH アゴニストと同様、アンドロゲン遮断療法が必要なすべてのステージの前立腺癌患者に対し有効な薬剤であり、前立腺全摘除術又は放射線治療を実施後 PSA 値が上昇した患者も対象となると考えられる。

### 1.5.8 効能・効果（案）、用法・用量（案）

本剤の特徴及びベネフィット/リスクを勘案し、国内における本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように設定し、製造販売承認申請を行うこととした。

#### 効能・効果

前立腺癌

#### 用法・用量

通常、成人にはデガレリクスとして、初回は 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。

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 とする。）

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 とする。）

### 1.5.9 海外及び国内において現在実施中又は計画中の主な臨床試験

現在、国内において前立腺癌を対象として実施されている臨床試験として、3カ月レジメンの維持用量を検討する臨床試験である国内第II相試験 [CL-0009] が実施中である (表 1.5-1)。

一方、海外においては、前立腺癌を対象として1カ月レジメン及び3カ月レジメンの臨床試験が実施されている (表 1.5-2)。1カ月レジメンの臨床試験としては、海外第III相比較試験 [CS21] の継続投与試験である海外第III相継続試験 [CS21A], GnRH アゴニスト抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第II相試験 [CS27], 海外第IIIb相試験 [CS29, CS30, CS34, CS37], 韓国で実施されている海外第III相試験 [CS42] 及びその継続試験である海外第III相継続試験 [CS42A], 台湾で実施されている海外第III相試験 [CS43] の9試験が実施中である。また、3カ月レジメンの臨床試験としては、ゴセリン酢酸塩を対照群に設定した海外第III相比較試験 [CS35] の継続試験である海外第III相継続試験 [CS35A] が実施中である (2011年8月17日現在)。

また、海外においては、前立腺癌患者以外を対象とした開発も進められており、■■■■を対象とした■■■■領域の適応で■■■■試験 [■■■■], 第II相試験 [CS24] が実施され、終了している。これらの試験は、本剤 ■■■■ mg から ■■■■ mg の ■■■■試験であり、合計 ■■■■例 (■■■■例, ■■■■例) に本剤は投与されている (2011年8月17日現在)。

表 1.5-1 国内において現在実施中又は計画中の主な臨床試験

試験番号	試験名	目的	ステージ	レジメン	用法・用量	期間	症例数	実施状況
国内第I相継続試験 [CS11A]	前立腺癌患者を対象とした継続投与試験	前立腺癌患者に対するデガレリクス酢酸塩継続投与時の安全性を評価する	P-I	継続試験	CS11 試験と同一用量 (デガレリクス酢酸塩 160, 200, 240 mg)	承認取得まで	6例	終了
国内第II相試験 [CL-0009]	前立腺癌患者を対象とした3カ月レジメン維持用量検討試験	前立腺癌患者に対する3カ月レジメンの血清テストステロン抑制 ( $\leq 0.5$ ng/mL) 維持効果を検討する	P-II	3カ月	初回用量: 240 mg 維持用量: 360 又は 480 mg	1年	120例 (予定)	実施中

表 1.5-2 海外において現在実施中又は計画中の主な臨床試験

試験番号	試験名	目的	ステージ	レジメン	用法・用量	期間	症例数	実施国 (実施施設数)	実施状況
第 III 相 継続試験 [CS21A]	内分泌療法が必要とされる前立腺癌患者を対象とした、安全性及び忍容性を評価する多施設共同非盲検無作為化並行群間継続投与試験	前立腺癌患者に対する 1 カ月レジメンの長期の安全性、忍容性及び有効性を確認する	P-III	1 カ月	CS21 でデガレリクス酢酸塩を投与した群：CS21 と同一用量 (デガレリクス酢酸塩 80, 160 mg) CS21 でリユープロレリン酢酸塩 7.5 mg を投与した群：初回用量 240 mg 維持用量 80 mg 又は 160 mg	すべての患者が 5 年間の治療を完了するまで	375 例	アメリカ, カナダ, メキシコ, ドイツ, オランダ, イギリス, チェコ共和国, ハンガリー, ルーマニア, ロシア, ウクライナ (82 施設)	実施中
第 II 相 試験 [CS27]	GnRH アゴニスト不応性前立腺癌患者を対象とした 2 次治療としての内分泌療法を評価するための多施設共同非盲検非対照探索試験	GnRH アゴニスト不応性前立腺癌患者を対象に、デガレリクス酢酸塩の PSA 維持もしくは抑制効果を評価する	P-II	1 カ月	初回用量 240 mg, 維持用量 80 mg	13 カ月	コホート 1 : 25 例 コホート 2 : 25 例 (予定)	ドイツ (10 施設)	コホート 1 : 終了 コホート 2 : 実施中
第 IIIb 相 試験 [CS28]	LUTS (下部尿路症状) を合併する局所進行性前立腺癌患者を対象とした、IPSS (国際前立腺症状スコア) の減少を評価するゴセレリン酢酸塩 + ビカルタミド対照非盲検無作為化並行群間試験	デガレリクス酢酸塩群とゴセレリン酢酸塩 + ビカルタミド投与群を 12 週時点の IPSS で比較検討する	P-IIIb	1 カ月	デガレリクス酢酸塩群：初回用量 240 mg, 維持用量 80 mg ゴセレリン酢酸塩群：ゴセレリン酢酸塩 3.6 mg + ビカルタミド 50 mg (フレアアップ症状防止のため、2.5 週間併用)	3 カ月	280 例 (予定) デガレリクス酢酸塩群：210 例, ゴセレリン酢酸塩群：70 例	イギリス, ドイツ, スペイン (30 施設)	終了
第 IIIb 相 試験 [CS29]	アンドロゲン遮断療法を必要とする前立腺癌患者を対象とした、間歇的アンドロゲン遮断療法の有用性を検討する多施設共同非盲検非対照試験	前立腺癌患者を対象として、7 カ月間デガレリクス酢酸塩投与後、PSA が 4 ng/mL 超となる期間を評価する	P-IIIb	1 カ月	初回用量 240 mg, 維持用量 80 mg を 7 カ月間投与後、休薬 (最大 24 カ月) し、PSA > 4 ng/mL になった場合、次のサイクルを開始する。	31 カ月	200 例 (予定)	フランス, ドイツ, オランダ, ベルギー, イタリア, スペイン (50 施設)	実施中
第 IIIb 相 試験 [CS30]	放射線療法前のネオアジュバント内分泌療法が必要な中から高リスクの前立腺癌患者を対象とした、前立腺体積縮小効果を検討するゴセレリン酢酸塩 + ビカルタミド対照多施設共同非盲検無作為化並行群間試験	██████████, ベースラインと比較した 12 週時点において、デガレリクス酢酸塩群における前立腺体積の減少率をゴセレリン酢酸塩 + ビカルタミド群と比較する	P-IIIb	1 カ月	デガレリクス酢酸塩群：初回用量 240 mg, 維持用量 80 mg ゴセレリン酢酸塩群：ゴセレリン酢酸塩 3.6 mg + ビカルタミド 50 mg (フレアアップ症状防止のため、2.5 週間併用)	3 カ月	240 例 (予定) デガレリクス酢酸塩群：██████ 例, ゴセレリン酢酸塩群：██████ 例	イギリス, ドイツ, スペイン (30 施設)	実施中



表 1.5- 2 海外において現在実施中又は計画中の主な臨床試験（続き）

試験番号	試験名	目的	ステージ	レジメン	用法・用量	期間	症例数	実施国 (実施施設数)	実施状況
第 IIIb 相試験 [CS37]	根治療法実施後に生化学的再燃 (PSA 再燃) した前立腺癌患者を対象に、デガレリクス酢酸塩及びリュープロレリン酢酸塩連続投与を対照とした、デガレリクス酢酸塩間歇投与試験 (非盲検無作為化並行群間試験)	14 カ月間での PSA 抑制 (≦4 ng/ml) の維持効果において、デガレリクス酢酸塩間歇投与とデガレリクス酢酸塩及びリュープロレリン酢酸塩連続投与とを比較する	P-IIIb	1 カ月	デガレリクス酢酸塩連続投与群： [REDACTED]。 デガレリクス酢酸塩間歇投与群： [REDACTED]。 [REDACTED]。 [REDACTED]。 リュープロレリン酢酸塩群： [REDACTED]。	■ カ月	400 例 (予定) デガレリクス酢酸塩間歇投与群： ■ 例、デガレリクス酢酸塩連続投与群： ■ 例、リュープロレリン酢酸塩連続投与群： ■ 例	アメリカ	実施中

### 1.5.10 参考文献

- 1 国立がん研究センターがん対策情報センター. 最新がん統計, がん情報サービス: Available from <http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/pub/statistics01.html>
- 2 黒石哲生, 広瀬かおる, 富永祐民, 青木國雄, 田島和雄. 日本のがん死亡の将来予測. 大島明, 黒石哲生, 田島和雄. がん・統計白書—罹患/死亡/予後/—2004: 篠原出版新社; 2004. p.219-234
- 3 中田誠司, 大竹伸明, 山中英壽. 疫学「我が国における前立腺癌の疫学」. 前立腺癌—基礎・臨床研究の Update—. 日本臨牀 65 巻増刊号: 日本臨牀社; 2007. p165-170
- 4 大野ゆう子, 中村隆, 村田加奈子, 津熊秀明, 味木和喜子, 大島明. 日本のがん罹患の将来推計—ベイズ型ポワソン・コウホートモデルによる解析に基づく 2020 年までの予測—. 大島明, 黒石哲生, 田島和雄. がん・統計白書—罹患/死亡/予後/—2004: 篠原出版新社; 2004. p.201-217
- 5 宮永直人, 赤座英之. 発症と予防「食生活と前立腺癌発症」. 前立腺癌—基礎・臨床研究の Update—. 日本臨牀 65 巻増刊号: 日本臨牀社; 2007. p49-53
- 6 樋之津史郎. 疫学「前立腺癌の疫学的国際比較」. 前立腺癌—基礎・臨床研究の Update—. 日本臨牀 65 巻増刊号: 日本臨牀社; 2007. p171-176
- 7 Hinotsu S, Akaza H, Usami M, Ogawa O, Kagawa S, Kitamura T, et al. Current status of endocrine therapy for prostate cancer in Japan—analysis of primary androgen deprivation therapy on the basis of data collected by J-CaP. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:775-81.
- 8 SEER ホームページ: Available from <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
- 9 Wein AJ. Campbell-Walsh Urology. Ninth Edition. Philadelphia: W.B.Saunders;2007.
- 10 日本泌尿器科学会編. 前立腺癌診療ガイドライン 2006 年版: 金原出版株式会社; 2006
- 11 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Prostate Cancer. Available from: <http://www.nccn.org/>
- 12 Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, N. Mottet et.al, Guidelines on Prostate Cancer. European association of Urology. Available from <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
- 13 Isaacs JT, Schulze H, Coffey DS. Development of androgen resistance in prostatic cancer. *Prog Clin Biol Res* 1987;243A:21-31.
- 14 Fourcroy J. Regulatory history of hormone therapy for prostate cancer. *Molecular Urology* 1998;2:215-20.
- 15 The Medical research council prostate cancer working party investigators group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997;79:235-46.
- 16 Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295-300.
- 17 Van Poppel H, Nilsson S. Testosterone surge: rationale for gonadotropin-releasing hormone blockers? *Urology* 2008;71:1001-6.

- 18 Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001;58 Suppl 2A:5-9.
- 19 Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008;102:1531-8.
- 20 Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schröder F, Shore N, Crawford ED, et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur Urol* 2010;57:836-42.
- 21 Schröder FH, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Shore ND, Crawford ED, et al. Changes in alkaline phosphatase levels in patients with prostate cancer receiving degarelix or leuprolide: results from a 12-month, comparative, phase III study. *BJU Int* 2010;106:182-7.
- 22 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編. 前立腺癌取扱い規約【第3版】: 金原出版株式会社; 2001.
- 23 McLeod D, Zinner N, Tomera K, Gleason D, Fotheringham N, Campion M, et al. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001;58:756-61.
- 24 Chrisp P, Sorkin EM. Leuprorelin: A review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic disorders. *Drugs & Aging* 1991;1:487-509.
- 25 Perez-Marrero R, Tyler RC. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:447-57.
- 26 Eligard(7.5 mg). US product label. November 2007.
- 27 Shiota M, Tokuda N, Kanou T, Yamasaki H. Incidence rate of injection-site granulomas resulting from the administration of luteinizing hormone-releasing hormone analogues for the treatment of prostatic cancer. *Yonsei Med J* 2007;48:421-4.
- 28 瀬川直樹, 西田 剛, 濱田修史, 東治人, 勝岡洋治, 野崎健一, 辻求. LH-RH アナログ徐放製剤における注射部位反応の検討: 泌尿器科紀要; 2007;53:695-8.
- 29 Oka D, Shiba M, Arai Y, Nakayama M, Takayama H, Inoue H, et al. Skin reactions to 3-month depot type of luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy. *JMAJ* 2006;49:48-54.
- 30 Ouchi T, Koyama T, Miyata N, Sugiura M. Granuloma caused by subcutaneous injection of leuprorelin acetate product: case report and histopathological findings. *J Dermatol* 2006;33:719-21.
- 31 Yasukawa K, Sawamura D, Sugawara H, Kato N. Leuprorelin acetate granulomas: case reports and review of the literature. *Br J Dermatol* 2005;152:1045-7.
- 32 種田倫之, 七里泰正, 高尾典恭, 寒野徹, 金丸洋史. 酢酸リュープロレリン皮下注射により生じた炎症性肉芽腫に対して外科的切除を行った1例: 泌尿器科紀要; 2005;51:487-9
- 33 Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll PR, Montorsi F, Schulman C, Smith MR, et al. Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: consider both benefits and risks. *Eur Urol* 2009;55:62-75.

- 34 Bidoggia H, Maciel JP, Capalozza N, Mosca S, Blaksley EJ, Valverde E, et al. Sex differences on the electrocardiographic pattern of cardiac repolarization: possible role of testosterone. *Am Heart J* 2000;140:678-83.
- 35 Drug@FDA, FDA Approved Drug Products, PLENAXIS (Abarelix), label and history. Available from <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 1.6.1 外国における承認状況

外国では Ferring Pharmaceuticals 社にて承認申請がなされ、米国、欧州連合諸国 (EU) 及び欧州経済領域 (EEA) 30 カ国 (英国, アイルランド, デンマーク, ドイツ, オーストリア, ベルギー, ブルガリア, キプロス, チェコ共和国, エストニア, フィンランド, フランス, ギリシャ, ハンガリー, オランダ, ノルウェー, アイスランド, イタリア, ラトビア, リヒテンシュタイン, リトアニア, ルクセンブルグ, マルタ, ポーランド, ルーマニア, スロバキア, スロベニア, スペイン, スウェーデン, ポルトガル), オーストラリア, スイス, カナダ, ペルー, クウェート, メキシコ, ウクライナ, マケドニア旧ユーゴスラビア共和国, クロアチア, シリア, ヨルダン, グルジア, アルゼンチン, レバノン, ロシア, サウジアラビア, ドミニカ共和国, グアテマラ, バーレーン, イスラエル, カザフスタン, ブラジル, アラブ首長国連邦, カタール合計 55 カ国にて承認を取得している (2011 年 8 月 17 日現在)。

#### 米国

米国では、2008 年 2 月 14 日に新薬承認申請 (NDA) を FDA に提出し、「進行性前立腺癌の治療」を効能・効果, 初回用量 240 mg (40 mg/mL), 維持用量 80 mg (20 mg/mL) を 1 カ月ごとに皮下投与することを用法・用量とし、2008 年 12 月 24 日に承認を取得している。

#### 欧州連合 (EU) 及び欧州経済領域 (EEA)

欧州では、2008 年 2 月 27 日に医薬品販売承認申請 (MAA) を EMA (旧 EMEA) に提出し、米国と同様の効能・効果, 用法・用量が中央承認審査方式 (CP) にて審査が行なわれ、2009 年 2 月 17 日に承認を取得した。

### 1.6.2 外国の添付文書

EMA における添付文書 (SmPC) 及び米国における添付文書 (PI) の原文及び翻訳を以下に示す。

## 米国添付文書（PI）

—原文—

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use FIRMAGON safely and effectively. See full prescribing information for FIRMAGON.

### FIRMAGON® (degarelix for injection) for subcutaneous administration

Initial U.S. Approval: 2008

#### INDICATIONS AND USAGE

FIRMAGON is a GnRH receptor antagonist indicated for treatment of patients with advanced prostate cancer. (1)

#### DOSAGE AND ADMINISTRATION

- FIRMAGON is for subcutaneous administration only and is not to be administered intravenously.
- Treatment is started with a dose of 240 mg given as two injections of 120 mg each.
- The starting dose is followed by maintenance doses of 80 mg administered as a single injection every 28 days. (2)

#### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- FIRMAGON (degarelix for injection) 120 mg per vial
- FIRMAGON (degarelix for injection) 80 mg per vial

#### CONTRAINDICATIONS

Degarelix is contraindicated in:

- Patients with previous hypersensitivity reactions to FIRMAGON. (4)
- Pregnancy Category X. Fetal harm can occur when administered to pregnant women. (4)

#### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Long-term androgen deprivation therapy prolongs the QT interval. Consider risks and benefits. (5.2)

#### ADVERSE REACTIONS

The most commonly observed adverse reactions ( $\geq 10\%$ ) during FIRMAGON therapy included injection site reactions (e.g., pain, erythema, swelling or induration), hot flashes, increased weight, and increases in serum levels of transaminases and gamma-glutamyltransferase (GGT). (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Ferring at 1-888-FERRING (1-888-337-7464) or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)

#### DRUG INTERACTIONS

Clinically significant CYP450 pharmacokinetic drug-drug interactions are unlikely. (7)

#### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

There is no need to adjust the dose for the elderly or in patients with mild or moderate liver or kidney function impairment. Patients with severe liver or kidney dysfunction have not been studied and caution is therefore warranted. (8)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION (and FDA-approved Patient Labeling)

Revised: 12/2008

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

- 1 INDICATIONS AND USAGE
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
- 4 CONTRAINDICATIONS
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
  - 5.1 Use in Pregnancy
  - 5.2 Effect on QT/QTc Interval
  - 5.3 Laboratory Testing
- 6 ADVERSE REACTIONS
- 7 DRUG INTERACTIONS
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
  - 8.1 Pregnancy
  - 8.3 Nursing Mothers
  - 8.4 Pediatric Use
  - 8.5 Geriatric Use
  - 8.6 Renal Impairment
  - 8.7 Hepatic Impairment

- 10 OVERDOSAGE
- 11 DESCRIPTION
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY
  - 12.1 Mechanism of Action
  - 12.2 Pharmacodynamics
  - 12.3 Pharmacokinetics
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
  - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
  - 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
- 14 CLINICAL STUDIES
- 15 REFERENCES
- 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
  - 17.1 Information
  - 17.2 FDA-approved Patient Labeling

\* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

FIRMAGON is a GnRH receptor antagonist indicated for treatment of patients with advanced prostate cancer.

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

FIRMAGON is for subcutaneous administration only and is not to be administered intravenously.

Dosing information:

Starting dose	Maintenance dose – Administration every 28 days
240 mg given as two subcutaneous injections of 120 mg at a concentration of 40 mg/mL	80 mg given as one subcutaneous injection at a concentration of 20 mg/mL

The first maintenance dose should be given 28 days after the starting dose.

FIRMAGON is administered as a subcutaneous injection in the abdominal region. As with other drugs administered by subcutaneous injection, the injection site should vary periodically. Injections should be given in areas of the abdomen that will not be exposed to pressure, e.g., not close to waistband or belt nor close to the ribs.

FIRMAGON is supplied as a powder to be reconstituted with Sterile Water for Injection, USP (WFI). The reconstitution procedure needs to be carefully followed. Administration of other concentrations is not recommended. See Instructions for Proper Use.

#### **Instructions for Proper Use**

NOTE:

- Gloves should be worn during preparation and administration.
- Reconstituted drug must be administered within one hour after addition of Sterile Water for Injection, USP (WFI).
- Keep the vials vertical at all times
- Do not shake the vials
- Follow aseptic technique

#### **FIRMAGON 120 mg**

The Treatment Initiation pack contains 2 vials of FIRMAGON 120 mg that must be prepared for 2 subcutaneous injections. Hence, the instructions here below need to be repeated a second time.

Prepare FIRMAGON 120 mg for reconstitution by gathering the following:

- 6 mL of Sterile Water for Injection, USP (WFI); Do not use Bacteriostatic Water for Injection.
- 2 reconstitution needles – 21G / 2 inch
- 2 administration needles for subcutaneous injection – 27 G / 1-1/4 inch
- 2 injection syringes (5 mL)

1. Draw up 3 mL WFI with a reconstitution needle (21G / 2 in).

2. Inject the WFI slowly into the FIRMAGON 120 mg vial. To keep the product and syringe sterile, do not remove the syringe and the needle.
3. Keeping the vial in an upright position, swirl it very gently until the liquid looks clear and without undissolved powder or particles. If the powder adheres to the vial over the liquid surface, the vial can be tilted slightly to dissolve powder. Avoid shaking to prevent foam formation. A ring of small air bubbles on the surface of the liquid is acceptable. The reconstitution procedure may take up to 15 minutes.
4. Tilt the vial slightly and keep the needle in the lowest part of the vial. Withdraw 3 mL of FIRMAGON 120 mg without turning the vial upside down.
5. Exchange the reconstitution needle with the administration needle for deep subcutaneous injection (27G / 1-1/4 in). Remove any air bubbles.
6. Inject 3 mL of FIRMAGON 120 mg subcutaneously immediately after reconstitution:
  - Grasp the skin of the abdomen, elevate the subcutaneous tissue. Insert the needle deeply at an angle of not less than 45 degrees.
  - Gently pull back the plunger to check if blood is aspirated. If blood appears in the syringe, the reconstituted product can no longer be used. Discontinue the procedure and discard the syringe and the needle (reconstitute a new dose for the patient).
7. Repeat reconstitution procedure for the second dose. Choose a different injection site and inject 3 mL.

### **FIRMAGON 80 mg**

The Treatment Maintenance pack contains 1 vial of FIRMAGON 80 mg that must be prepared for subcutaneous injection.

Prepare FIRMAGON 80 mg for reconstitution by gathering the following:

- 4.2 mL of Sterile Water for Injection, USP (WFI); Do not use Bacteriostatic Water for Injection
  - 1 reconstitution needle – 21G / 2 inch
  - 1 administration needle for subcutaneous injection – 27 G / 1-1/4 inch
  - 1 injection syringe (5 mL)
1. Draw up 4.2 mL WFI with the reconstitution needle (21G / 2 in).
  2. Inject the WFI slowly into the FIRMAGON 80 mg vial. To keep the product and syringe sterile, do not remove the syringe and the needle.
  3. Keeping the vial in an upright position, swirl it very gently until the liquid looks clear and without undissolved powder or particles. If the powder adheres to the vial over the liquid surface, the vial can be tilted slightly to dissolve powder. Avoid shaking to prevent foam formation. A ring of small air bubbles on the surface of the liquid is acceptable. The reconstitution procedure may take up to 15 minutes.
  4. Tilt the vial slightly and keep the needle in the lowest part of the vial. Withdraw 4 mL of FIRMAGON 80 mg without turning the vial upside down.

5. Exchange the reconstitution needle with the administration needle for deep subcutaneous injection (27G / 1-1/4 in). Remove any air bubbles.
6. Inject 4 mL of FIRMAGON 80 mg subcutaneously immediately after reconstitution:
  - Grasp the skin of the abdomen, elevate the subcutaneous tissue. Insert the needle deeply at an angle of not less than 45 degrees.
  - Gently pull back the plunger to check if blood is aspirated. If blood appears in the syringe, the reconstituted product can no longer be used. Discontinue the procedure and discard the syringe and the needle (reconstitute a new dose for the patient).

### **3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

#### **Starting dose**

Powder for injection 120 mg:

One vial of FIRMAGON 120 mg contains 120 mg of degarelix. Each vial is to be reconstituted with 3 mL of Sterile Water for Injection. 3 mL is withdrawn to deliver 120 mg degarelix at a concentration of 40 mg/mL. One starting dose comprises 240 mg given as two 3 mL injections of 120 mg each.

#### **Maintenance dose**

Powder for injection 80 mg:

One vial of FIRMAGON 80 mg contains 80 mg of degarelix. Each vial is to be reconstituted with 4.2 mL of Sterile Water for Injection. 4 mL is withdrawn to deliver 80 mg degarelix at a concentration of 20 mg/mL. One maintenance dose comprises 80 mg given as one 4 mL injection.

### **4 CONTRAINDICATIONS**

FIRMAGON is contraindicated in patients with known hypersensitivity to degarelix or to any of the product components.

Degarelix is contraindicated in women who are or may become pregnant. Degarelix can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Degarelix given to rabbits during organogenesis at doses that were 0.02% of the clinical loading dose (240 mg) on a mg/m<sup>2</sup> basis caused embryo/fetal lethality and abortion. When degarelix was given to female rats during organogenesis, at doses that were just 0.036% of the clinical loading dose on a mg/m<sup>2</sup> basis, there was an increase in post implantation loss and a decrease in the number of live fetuses. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

### **5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

#### **5.1 Use in Pregnancy**

##### **Pregnancy Category X**

Women who are or may become pregnant should not take FIRMAGON. *[see Contraindications (4) and Use in Specific Populations (8.1)]*

#### **5.2 Effect on QT/QTc Interval**

Long-term androgen deprivation therapy prolongs the QT interval. Physicians should consider whether the benefits of androgen deprivation therapy outweigh the potential risks in patients with congenital long QT syndrome, electrolyte abnormalities, or congestive heart failure and in patients taking Class IA (e.g., quinidine, procainamide) or Class III (e.g., amiodarone, sotalol) antiarrhythmic medications.

In the randomized, active-controlled trial comparing FIRMAGON to leuprolide, periodic electrocardiograms were performed. Seven patients, three (<1%) in the pooled degarelix group and four (2%) patients in the leuprolide 7.5 mg group, had a QTcF  $\geq$  500 msec. From baseline to end of study the median change for FIRMAGON was 12.3 msec and for leuprolide was 16.7 msec.

### **5.3 Laboratory Testing**

Therapy with FIRMAGON results in suppression of the pituitary gonadal system. Results of diagnostic tests of the pituitary gonadotropic and gonadal functions conducted during and after FIRMAGON may be affected. The therapeutic effect of FIRMAGON should be monitored by measuring serum concentrations of prostate-specific antigen (PSA) periodically. If PSA increases, serum concentrations of testosterone should be measured.

## **6 ADVERSE REACTIONS**

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

A total of 1325 patients with prostate cancer received FIRMAGON either as a monthly treatment (60-160 mg) or as a single dose (up to 320 mg). A total of 1032 patients (78%) were treated for at least 6 months and 853 patients (64%) were treated for one year or more. The most commonly observed adverse reactions during FIRMAGON therapy included injection site reactions (e.g., pain, erythema, swelling or induration), hot flashes, increased weight, fatigue, and increases in serum levels of transaminases and gamma-glutamyltransferase (GGT). The majority of the adverse reactions were Grade 1 or 2, with Grade 3/4 adverse reaction incidences of 1% or less.

FIRMAGON was studied in an active-controlled trial (N=610) in which patients with prostate cancer were randomized to receive FIRMAGON (subcutaneous) or leuprolide (intramuscular) monthly for 12 months. Adverse reactions reported in 5% of patients or more are shown in Table 1.

**Table 1. Adverse Reactions Reported in  $\geq 5\%$  of Patients in an Active Controlled Study**

	<b>FIRMAGON 240/160 mg (subcutaneous) N=202</b>	<b>FIRMAGON 240/80 mg (subcutaneous) N=207</b>	<b>leuprolide 7.5 mg (intramuscular) N=201</b>
Percentage of subjects with adverse events	83%	79%	78%
<i>Body as a whole</i>			
Injection site adverse events	44%	35%	<1%
Weight increase	11%	9%	12%
Fatigue	6%	3%	6%
Chills	4%	5%	0%
<i>Cardiovascular system</i>			
Hot flash	26%	26%	21%
Hypertension	7%	6%	4%
<i>Musculoskeletal system</i>			
Back pain	6%	6%	8%
Arthralgia	4%	5%	9%
<i>Urogenital system</i>			
Urinary tract infection	2%	5%	9%
<i>Digestive system</i>			
Increases in Transaminases and GGT	10%	10%	5%
Constipation	3%	5%	5%

The most frequently reported adverse reactions at the injection sites were pain (28%), erythema (17%), swelling (6%), induration (4%), and nodule (3%). These adverse reactions were mostly transient, of mild to moderate intensity, occurred primarily with the starting dose and led to few discontinuations (<1%). Grade 3 injection site reactions occurred in 2% or less of patients receiving degarelix.

Hepatic laboratory abnormalities were primarily Grade 1 or 2 and were generally reversible. Grade 3 hepatic laboratory abnormalities occurred in less than 1% of patients.

In 1-5% of patients the following adverse reactions, not already listed, were considered related to FIRMAGON by the investigator:

*Body as a whole:* Asthenia, fever, night sweats; *Digestive system:* Nausea; *Nervous system:* Dizziness, headache, insomnia.

The following adverse reactions, not already listed, were reported to be drug-related by the investigator in  $\geq 1\%$  of patients: erectile dysfunction, gynecomastia, hyperhidrosis, testicular atrophy, and diarrhea.

Changes in bone density:

Decreased bone density has been reported in the medical literature in men who have had orchiectomy or who have been treated with a GnRH agonist. It can be anticipated that long periods of medical castration in men will result in decreased bone density.

Anti-degarelix antibody development has been observed in 10% of patients after treatment with FIRMAGON for 1 year. There is no indication that the efficacy or safety of FIRMAGON treatment is affected by antibody formation.

## **7 DRUG INTERACTIONS**

No drug-drug interaction studies were conducted.

Degarelix is not a substrate for the human CYP450 system. Degarelix is not an inducer or inhibitor of the CYP450 system *in vitro*. Therefore, clinically significant CYP450 pharmacokinetic drug-drug interactions are unlikely.

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1 Pregnancy**

Category X [*see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.1)*]

Women who are or may become pregnant should not take FIRMAGON. 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 on a mg/m<sup>2</sup> basis), 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 on a mg/m<sup>2</sup> basis) 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 on a mg/m<sup>2</sup> basis), 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 on a mg/m<sup>2</sup> basis), there was an increase in the number of minor skeletal abnormalities and variants.

### **8.3 Nursing Mothers**

FIRMAGON is not indicated for use in women and is contraindicated in women who are or who may become pregnant. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants 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.

### **8.4 Pediatric Use**

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

### **8.5 Geriatric Use**

Of the total number of subjects in clinical studies of FIRMAGON, 82% were age 65 and over, while 42% were age 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

### **8.6 Renal Impairment**

No pharmacokinetic studies in renally impaired patients have been conducted. At least 20-30% of a given dose of degarelix is excreted unchanged in the urine.

A population pharmacokinetic analysis of data from the randomized study demonstrated that there is no significant effect of mild renal impairment [creatinine clearance (CrCL) 50-80 mL/min] on either the degarelix concentration or testosterone concentration. Data on patients with moderate or severe renal impairment is limited and therefore degarelix should be used with caution in patients with CrCL < 50 mL/min.

## 8.7 Hepatic Impairment

Patients with hepatic impairment were excluded from the randomized trial.

A single dose of 1 mg degarelix administered as an intravenous infusion over 1 hour was studied in 16 non-prostate cancer patients with either mild (Child Pugh A) or moderate (Child Pugh B) hepatic impairment.

Compared to non-prostate cancer patients with normal liver function, the exposure of degarelix decreased by 10% and 18% in patients with mild and moderate hepatic impairment, respectively. Therefore, dose adjustment is not necessary in patients with mild or moderate hepatic impairment. However, since hepatic impairment can lower degarelix exposure, it is recommended that in patients with hepatic impairment testosterone concentrations should be monitored on a monthly basis until medical castration is achieved. Once medical castration is achieved, an every-other-month testosterone monitoring approach could be considered.

Patients with severe hepatic dysfunction have not been studied and caution is therefore warranted in this group.

## 10 OVERDOSAGE

There have been no reports of overdose with FIRMAGON. In the case of overdose, however, discontinue FIRMAGON, treat the patient symptomatically, and institute supportive measures.

As with all prescription drugs, this medicine should be kept out of the reach of children.

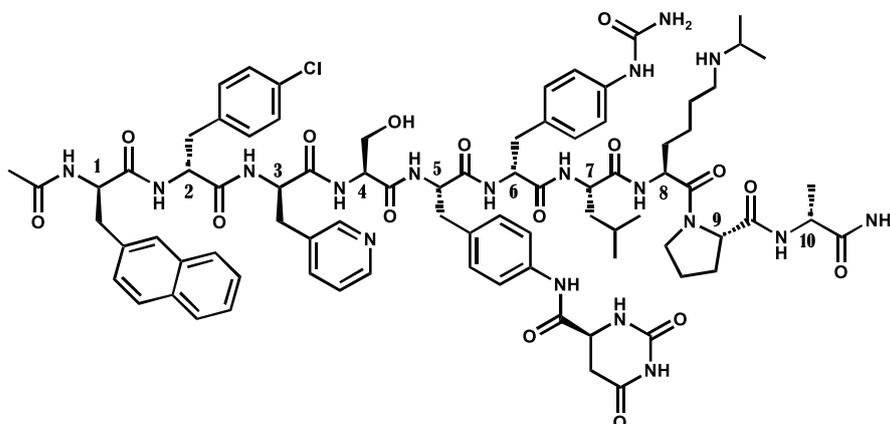
SEE FIRMAGON PATIENT COUNSELING INFORMATION

## 11 DESCRIPTION

FIRMAGON is a sterile lyophilized powder for injection containing degarelix (as the acetate) and mannitol. Degarelix is a synthetic linear decapeptide amide containing seven unnatural amino acids, five of which are D-amino acids. The acetate salt of degarelix is a white to off-white amorphous powder of low density as obtained after lyophilization.

The chemical name of degarelix is D-Alaninamide, N-acetyl-3-(2-naphthalenyl)-D-alanyl-4-chloro-D-phenylalanyl-3-(3-pyridinyl)-D-alanyl-L-seryl-4-[[[(4S)-hexahydro-2,6-dioxo-4-pyrimidinyl]carbonyl]amino]-L-phenylalanyl-4-[(aminocarbonyl)amino]-D-phenylalanyl-L-leucyl-N6-(1-methylethyl)-L-lysyl-L-prolyl. It has an empirical formula of  $C_{82}H_{103}N_{18}O_{16}Cl$  and a molecular weight of 1632.3 Da.

Degarelix has the following structural formula:



FIRMAGON delivers degarelix acetate, equivalent to 120 mg of degarelix for the starting dose, and 80 mg of degarelix for the maintenance dose. The 80 mg vial contains 200 mg mannitol and the 120 mg vial contains 150 mg mannitol.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

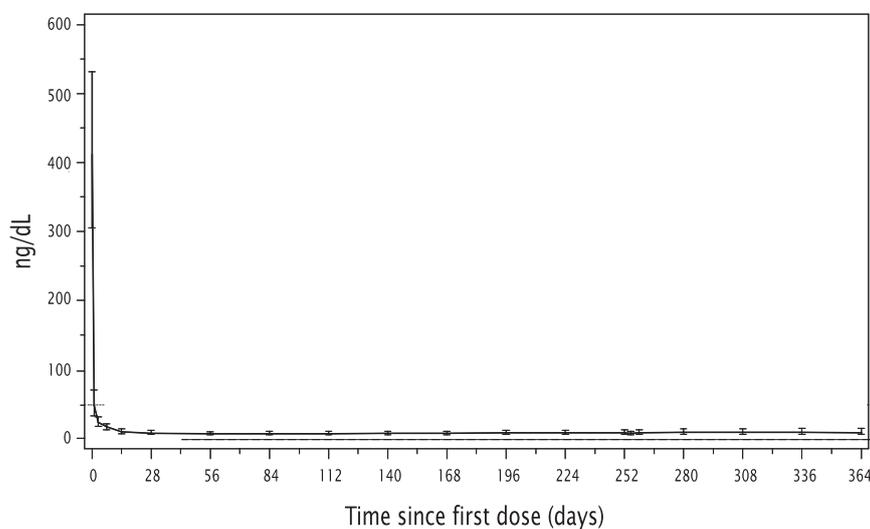
Degarelix is a GnRH receptor antagonist. It binds reversibly to the pituitary GnRH receptors, thereby reducing the release of gonadotropins and consequently testosterone.

### 12.2 Pharmacodynamics

A single dose of 240 mg FIRMAGON causes a decrease in the plasma concentrations of luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH), and subsequently testosterone.

FIRMAGON is effective in achieving and maintaining testosterone suppression below the castration level of 50 ng/dL.

**Figure 1: Plasma Testosterone Levels from Day 0 to 364 for Degarelix 240 mg/80 mg (Median with Interquartile Ranges)**



### 12.3 Pharmacokinetics

#### ***Absorption***

FIRMAGON forms a depot upon subcutaneous administration, from which degarelix is released to the circulation. Following administration of FIRMAGON 240 mg at a product concentration of 40 mg/mL, the mean C<sub>max</sub> was 26.2 ng/mL (coefficient of variation, CV 83%) and the mean AUC was 1054 ng·day/mL (CV 35%). Typically C<sub>max</sub> occurred within 2 days after subcutaneous administration. In prostate cancer patients at a product concentration of 40 mg/mL, the pharmacokinetics of degarelix were linear over a dose range of 120 to 240 mg. The pharmacokinetic behavior of the drug is strongly influenced by its concentration in the injection solution.

#### ***Distribution***

The distribution volume of degarelix after intravenous (> 1 L/kg) or subcutaneous administration (> 1000 L) indicates that degarelix is distributed throughout total body water. *In vitro* plasma protein binding of degarelix is estimated to be approximately 90%.

#### ***Metabolism***

Degarelix is subject to peptide hydrolysis during the passage of the hepato-biliary system and is mainly excreted as peptide fragments in the feces. No quantitatively significant metabolites were detected in plasma samples after subcutaneous administration. *In vitro* studies have shown that degarelix is not a substrate, inducer or inhibitor of the CYP450 or p-glycoprotein transporter systems.

#### ***Excretion***

Following subcutaneous administration of 240 mg FIRMAGON at a concentration of 40 mg/mL to prostate cancer patients, degarelix is eliminated in a biphasic fashion, with a median terminal half-life of approximately 53 days. The long half-life after subcutaneous administration is a consequence of a very slow release of degarelix from the FIRMAGON depot formed at the injection site(s). Approximately 20-30% of a given dose of degarelix was renally excreted, suggesting that approximately 70-80% is excreted via the hepato-biliary system in humans. Following subcutaneous administration of degarelix to prostate cancer patients the clearance is approximately 9 L/hr.

#### ***Effect of Age, Weight and Race***

There was no effect of age, weight or race on the degarelix pharmacokinetic parameters or testosterone concentration.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Degarelix was administered subcutaneously to rats every 2 weeks for 2 years at doses of 2, 10 and 25 mg/kg (about 9, 45 and 120% of the recommended human loading dose on a mg/m<sup>2</sup> basis). Long term treatment with degarelix at 25 mg/kg caused an increase in the combined incidence of benign hemangiomas plus malignant hemangiosarcomas in females.

Degarelix was administered subcutaneously to mice every 2 weeks for 2 years at doses of 2, 10 and 50 mg/kg (about 5, 22 and 120% of the recommended human loading dose [240 mg] on a mg/m<sup>2</sup> basis). There was no statistically significant increase in tumor incidence associated with this treatment.

Degarelix did not cause genetic damage in standard *in vitro* assays (bacterial mutation, human lymphocyte chromosome aberration) nor in *in vivo* rodent bone marrow micronucleus tests.

Single degarelix doses of  $\geq 1$  mg/kg (about 5% of the clinical loading dose on a mg/m<sup>2</sup> basis) caused reversible infertility in male rats. Single doses of  $\geq 0.1$  mg/kg (about 0.5% of the clinical loading dose on a mg/m<sup>2</sup> basis) caused a decrease in fertility in female rats.

## 14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of FIRMAGON were evaluated in an open-label, multi-center, randomized, parallel-group study in patients with prostate cancer. A total of 620 patients were randomized to receive one of two FIRMAGON dosing regimens or leuprolide for one year:

- a. FIRMAGON at a starting dose of 240 mg (40 mg/mL) followed by monthly doses of 160 mg (40 mg/mL) subcutaneously,
- b. FIRMAGON at a starting dose of 240 mg (40 mg/mL) followed by monthly doses of 80 mg (20 mg/mL) subcutaneously,
- c. leuprolide 7.5 mg intramuscularly monthly.

Serum levels of testosterone were measured at screening, on Day 0, 1, 3, 7, 14, and 28 in the first month, and then monthly until the end of the study.

The clinical trial population (n=610) across all treatment arms had an overall median age of approximately 73 (range 50 to 98). The ethnic/racial distribution was 84% white, 6% black and 10% others. Disease stage was distributed approximately as follows: 20% metastatic, 29% locally advanced (T3/T4 Nx M0 or N1 M0), 31% localized (T1 or T2 N0 M0) and 20% classified as other (including patients whose disease metastatic status could not be determined definitively - or patients with PSA relapse after primary curative therapy). In addition, the median testosterone baseline value across treatment arms was approximately 400 ng/dL.

The primary objective was to demonstrate that FIRMAGON is effective with respect to achieving and maintaining testosterone suppression to castration levels ( $T \leq 50$  ng/dL), during 12 months treatment. The results are shown in Table 2.

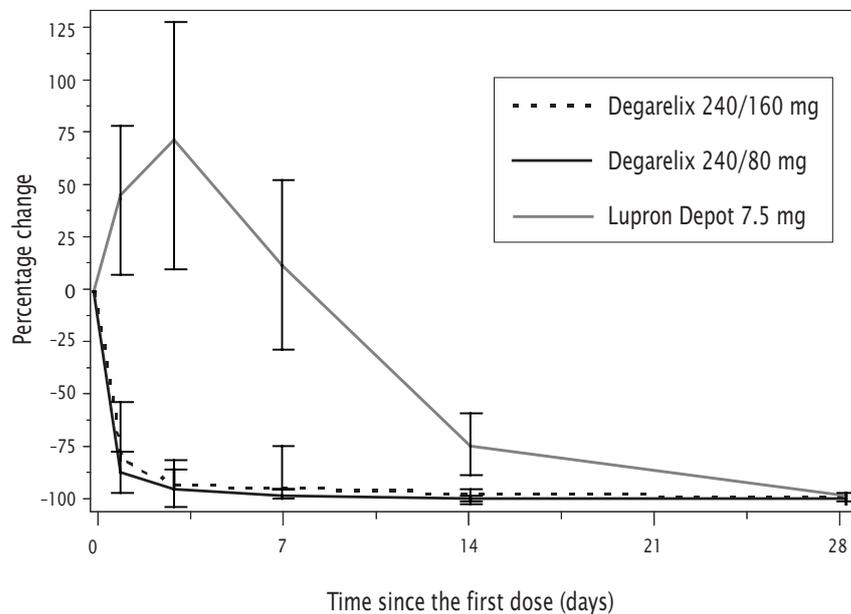
**Table 2: Medical Castration Rates (Testosterone  $\leq 50$  ng/dL) from Day 28 to Day 364**

	<b>FIRMAGON 240/160 mg N=202</b>	<b>FIRMAGON 240/80 mg N=207</b>	<b>leuprolide 7.5 mg N=201</b>
No. of Responders	199	202	194
Castration Rate (95% CIs)*	98.3% (94.8; 99.4)	97.2% (93.5; 98.8)	96.4% (92.5; 98.2)

\* Kaplan Meier estimates within group

Percentage changes in testosterone from baseline to Day 28 (median with interquartile ranges) are shown in Figure 2 and the percentages of patients who attained the medical castration of testosterone  $\leq 50$  ng/dL are summarized in Table 3.

**Figure 2: Percentage Change in Testosterone from Baseline by Treatment Group until Day 28 (Median with Interquartile Ranges)**



**Table 3: Percentage of Patients Attaining Testosterone  $\leq$  50 ng/dL within the First 28 Days**

	<b>FIRMAGON 240/160 mg N=202</b>	<b>FIRMAGON 240/80 mg N=207</b>	<b>leuprolide 7.5 mg N=201</b>
Day 1	44%	52%	0%
Day 3	96%	96%	0%
Day 7	99%	99%	1%
Day 14	99%	99%	18%
Day 28	99%	100%	100%

In the clinical trial, PSA levels were monitored as a secondary endpoint. PSA levels were lowered by 64% two weeks after administration of FIRMAGON, 85% after one month, 95% after three months, and remained suppressed throughout the one year of treatment. These PSA results should be interpreted with caution because of the heterogeneity of the patient population studied. No evidence has shown that the rapidity of PSA decline is related to a clinical benefit.

## 15 REFERENCES

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999. [http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm\\_vi/otm\\_vi\\_2.html](http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html).

3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006;63:1172-1193.
4. Polovich, M., White, J. M., & Kelleher, L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.). Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

FIRMAGON is available as:

- NDC 55566-8401-1, Starting dose – One carton contains:  
Two vials each with 120 mg powder for injection.
- NDC 55566-8301-1, Maintenance dose – One carton contains:  
One vial with 80 mg powder for injection.

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F).

Caution should be exercised in handling and preparing the solution of FIRMAGON. Several guidelines on proper handling and disposal of anticancer drugs have been published.<sup>1-4</sup> To minimize the risk of dermal exposure, always wear impervious gloves when handling FIRMAGON. If FIRMAGON solution contacts the skin, immediately wash the skin thoroughly with soap and water. If FIRMAGON contacts mucous membranes, the membranes should be flushed immediately and thoroughly with water [see *Contraindications (4) and Nonclinical Toxicology (13.1)*].

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

(See FDA-approved Patient Labeling 17.2)

### 17.1 Information

- Patients should be instructed to read the Patient Labeling carefully.
- Patients should be informed of the possible side effects of androgen deprivation therapy, including hot flashes, flushing of the skin, increased weight, decreased sex drive, and difficulties with erectile function. Possible side effects related to therapy with FIRMAGON include redness, swelling, and itching at the injection site; these are usually mild, self limiting, and decrease within three days.

### 17.2 FDA-approved Patient Labeling

#### **FIRMAGON (FIRM-uh-gahn) (degarelix for injection)**

Read this patient information leaflet before you start taking FIRMAGON and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

#### **What is FIRMAGON?**

FIRMAGON is a prescription medicine used in the treatment of advanced prostate cancer.

It is not known if FIRMAGON is safe or effective in children.

#### **Who should not use FIRMAGON?**

FIRMAGON should not be given to:

- people who are allergic to any ingredient in FIRMAGON. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in FIRMAGON.
- women who are pregnant or may become pregnant

Talk to your healthcare provider before getting FIRMAGON if you have any of these conditions.

### **What should I tell my healthcare provider before receiving FIRMAGON?**

**Before receiving FIRMAGON, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:**

- have any heart problems
- have problems with balance of your body salts or electrolytes, such as sodium, potassium, calcium, and magnesium
- have kidney or liver problems
- are breast-feeding or plan to breast-feed. It is not known if FIRMAGON passes into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take FIRMAGON or breast-feed. You should not do both without talking with your healthcare provider.

**Tell your healthcare provider about all the medicines you take**, including prescription and nonprescription medicines, vitamins, and herbal supplements. Especially tell your healthcare provider if you are taking or have taken any medicines for your heart.

Know the medicines you take. Keep a list of them and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

### **How should I receive FIRMAGON?**

You will receive an injection of FIRMAGON from your healthcare provider.

- The injection site will always be in the abdominal area but will change within that area with the next doses of FIRMAGON.
- The injected medicine gives you a continuous release of FIRMAGON over one month.
- Two injections are given as a first dose and the following monthly doses are one injection.
- Make sure your injection site is free of any pressure from belts, waistbands or other types of clothing.
- Always set up an appointment for your next injection.
- If you miss a dose of FIRMAGON, or if you think you forgot to get your monthly dose of FIRMAGON, talk to your healthcare provider about how to get your next dose.

### **What are the possible side effects of FIRMAGON?**

The common side effects include:

- hot flashes
- injection site pain, redness, and swelling, especially with the first dose
- weight gain
- increase in some liver enzymes
- tiredness
- hypertension
- back and joint pain
- chills
- urinary tract infection
- decreased sex drive and trouble with erectile function (impotence)

These are not all the possible side effects. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

**General information about the safe and effective use of FIRMAGON.**

Medicines are sometimes prescribed for conditions that are not mentioned in the patient leaflet. Do not use FIRMAGON for a condition for which it was not prescribed. Do not give FIRMAGON to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This patient information leaflet summarizes the most important information about FIRMAGON. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about FIRMAGON that is written for health professionals.

For more information, go to [www.FIRMAGON.com](http://www.FIRMAGON.com) or call 1-888-FERRING (1-888-337-7464).

**What are the ingredients in FIRMAGON?**

Active ingredient: degarelix (as acetate)

Inactive ingredient: mannitol

Manufactured for: Ferring Pharmaceuticals Inc., Parsippany, NJ 07054

By: Rentschler Biotechnologie GmbH, Germany

6415-02

2/09

## 米国添付文書 (PI)

—翻訳—

## FIRMAGON<sup>®</sup>（注射用デガレリクス）

### 添付文書のハイライト

添付文書のハイライトは、FIRMAGON を安全で効果的に使用する上で必要なすべての情報を網羅しているわけではない。FIRMAGON の添付文書（全文）を参照すること。

FIRMAGON<sup>®</sup>（注射用デガレリクス）皮下注射用

初回米国承認：2008年

### 効能・効果

FIRMAGONは進行性前立腺癌患者の治療を適応とする性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニストである（1）。

### 用法・用量

- FIRMAGON は皮下投与用製剤である。静脈内投与しないこと。
- 初回用量 240 mg として、120 mg ずつを 2 カ所に投与する。
- 初回用量投与後、維持用量 80 mg を 28 日間隔で 1 カ所に投与する（2）。

### 剤型及び含量

FIRMAGON（注射用デガレリクス）120 mg／バイアル

FIRMAGON（注射用デガレリクス）80 mg／バイアル

### 禁忌

次の場合にデガレリクスは禁忌である。

- FIRMAGON に対し、過敏症の既往歴のある患者（4）
- 妊娠カテゴリーX。妊婦に投与した場合、胎児に害を及ぼす可能性がある（4）。

### 警告・使用上の注意

長期にわたるアンドロゲン遮断療法はQT間隔を延長させる。リスク・ベネフィットを考慮すること。（5.2）

## 副作用

FIRMAGON投与中に最も多くみられた副作用 (≥10%) は、注射部位反応 (疼痛, 紅斑, 腫脹, 硬結等), ほてり, 体重増加, 血清トランスアミナーゼ上昇及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 増加であった (6)。

副作用が疑われる場合の報告者先 : Ferring 社 1-888-FERRING (1-888-337-7464)又は FDA 1-800-FDA-1088 又は [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)

## 薬物相互作用

CYP450 に関連した臨床的に重要な薬物動態学的な薬物相互作用はないと考えられる (7)。

## 特殊な患者集団への投与

高齢者, 軽度及び中等度の肝機能低下及び腎機能低下の患者に対し, 投与量を調節する必要はない。

高度な肝機能低下又は腎機能低下を有する患者を対象とした試験は実施されていないため, 慎重に投与すること (8)。

患者向け情報 (及び FDA が承認した患者向け添付文書) は 17 を参照すること。

2008 年 12 月改訂

## 添付文書（全文）目次

- 1 効能・効果
- 2 用法・用量
- 3 剤型及び含量
- 4 禁忌
- 5 警告・使用上の注意
  - 5.1 妊婦への投与
  - 5.2 QT/QTc 間隔への影響
  - 5.3 臨床検査
- 6 副作用
- 7 薬物相互作用
- 8 特殊な患者集団への投与
  - 8.1 妊婦等
  - 8.3 授乳婦
  - 8.4 小児等への投与
  - 8.5 高齢者への投与
  - 8.6 腎機能障害
  - 8.7 肝機能障害
- 10 過量投与
- 11 組成・形状
- 12 臨床薬理
  - 12.1 作用機序
  - 12.2 薬力学
  - 12.3 薬物動態
- 13 非臨床毒性
  - 13.1 がん原性，突然変異原性，受胎能障害
  - 13.2 動物における毒性又は薬理

14 臨床成績

15 参考文献

16 供給形態/貯法及び取り扱い方

17 患者向け情報

17.1 情報

17.2 FDA が承認した患者向け添付文書

\*添付文書（全文）から省略された項目又は小項目については記載していない。

## 添付文書（全文）

### 1 効能・効果

FIRMAGON は進行性前立腺癌患者の治療を適応とする性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) アンタゴニストである。

### 2 用法・用量

FIRMAGON は皮下投与用注射剤である。静脈内投与はしないこと。

投与量：

初回用量	維持用量
240 mg は 40 mg/mL の濃度に調製し、120 mg ずつ 2 カ所に皮下投与する。	80 mg は 20 mg/mL の濃度に調製し、1 カ所に皮下投与する。

初回の維持用量は、初回用量の投与 28 日後に投与すること。

FIRMAGON は腹部に皮下投与する。他の皮下投与製剤同様、注射部位を定期的に変更すること。注射部位は、ベルトやウエストバンド等圧迫される部位及び肋骨近辺を避けること。

FIRMAGON は粉末製剤であり、滅菌注射用水 (USP) に溶解して用いる。調製手順を遵守すること。他の濃度での投与は推奨しない。下記「使用上の注意」を参照すること。

#### 使用上の注意

注意：

- 調製及び投与の際は手袋を着用すること。
- 滅菌注射用水 (USP) に溶解後 1 時間以内に調製溶液を投与すること。
- バイアルは常に垂直に保つこと。
- バイアルを振らないこと。
- 無菌操作を行うこと。

#### FIRMAGON 120 mg

初回用量包装は、FIRMAGON 120 mg バイアル 2 本で構成され、皮下投与 2 回分に相当する。したがって、以下の調製手順は 2 回繰り返す必要がある。

FIRMAGON 120 mg の溶解調製には以下を用意する。

- 滅菌注射用水 (USP) : 6 mL (静菌性注射用水は使用しないこと)

- 調製用針：2本—21 G / 2 inch
  - 皮下投与用針：2本—27 G / 1-1/4 inch
  - 注射筒：2本（5 mL）
1. 調製用針（21 G / 2 inch）を用いて滅菌注射用水 3 mL を吸引する。
  2. 吸引した滅菌注射用水を FIRMAGON 120 mg バイアルに緩やかに注入する。製品と注射筒を無菌状態に保つため、注射筒と針は抜き取らないこと。
  3. 溶液が透明で粉末や粒状の溶け残りが無い状態になるまで、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、バイアルを若干傾けて粉末を溶解させる。気泡の形成を防ぐため、バイアルは振らないこと。液面に小さな気泡の輪ができては差し支えない。溶解には最大 15 分を要することがある。
  4. バイアルを若干傾け、針先をバイアルの最下部に保ち、FIRMAGON 120 mg 注射液 3 mL をバイアルを逆さまにせずに抜き取る。
  5. 調製用針を深部皮下投与用針（27 G / 1-1/4 inch）と差し替え、気泡をすべて取り除く。
  6. 溶解後速やかに FIRMAGON 120 mg 注射液 3 mL を皮下投与する。
    - 腹部の皮膚をつまみ、皮下組織を持ち上げる。45 度を下回らない角度で針を深く刺し入れる。
    - プランジャーを緩やかに引き戻し、血液が吸引されていないことを確認する。注射筒に血液が吸引された場合は、その溶液は使用しないこと。その際は手順を中止し、注射筒及び針を廃棄する（新たに注射液を調製し直す）。
  7. 同様の手順で 2 回目投与分を調製する。1 回目とは異なる部位に 3 mL を注射する。

### FIRMAGON 80 mg

維持用量包装は、皮下投与用製剤 FIRMAGON 80 mg バイアル 1 本で構成されている。

FIRMAGON 80 mg の溶解調製には以下を用意する。

- 滅菌注射用水（USP）：4.2 mL（静菌性注射用水は使用しないこと）
  - 調製用針：1本—21 G / 2 inch
  - 皮下投与用針：1本—27 G / 1-1/4 inch
  - 注射筒：1本（5 mL）
1. 調製用針（21 G / 2 inch）を用いて滅菌注射用水 4.2 mL を吸引する。
  2. 吸引した滅菌注射用水を、FIRMAGON 80 mg バイアルに緩やかに注入する。製品と注射筒を無菌状態に保つため、注射筒と針は抜き取らないこと。
  3. 溶液が透明で粉末や粒状の溶け残りが無い状態になるまで、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、バイアルを若干傾けて粉末を溶解させる。気泡の形成を防ぐため、バイアルは振らないこと。液面に小さな気泡の輪ができては差し支えない。溶解には最大 15 分を要することがある。

4. バイアルを若干傾け、針先をバイアルの最下部に保ち、FIRMAGON 80 mg 注射液 4 mL をバイアルを逆さまにせずに抜き取ること。
5. 調製用針を深部皮下投与用針（27 G / 1-1/4 inch）と差し替え、気泡をすべて取り除く。
6. 溶解後速やかに FIRMAGON 80 mg 注射液 4 mL を皮下投与する。
  - 腹部の皮膚をつまみ、皮下組織を持ち上げる。45度を下回らない角度で針を深く刺し入れる。
  - プランジャーを緩やかに引き戻し、血液が吸引されていないことを確認する。注射筒に血液が吸引された場合は、その溶液は使用しないこと。その際は手順を中止し、注射筒及び針を廃棄する（新たに注射液を調製し直す）。

### 3 剤型及び含量

#### 初回用量

粉末注射剤 120 mg :

FIRMAGON 120 mg 1 バイアル中、デガレリクス 120 mg を含有する。1 バイアルを、3 mL の滅菌注射用水で溶解する。3 mL を吸引し、濃度 40 mg/mL のデガレリクス 120 mg を投与する。

初回用量 240 mg は 120 mg を含有する 3 mL の注射液 2 回分に相当する。

#### 維持用量

粉末注射剤 80 mg :

FIRMAGON 80 mg 1 バイアル中、デガレリクス 80 mg を含有する。1 バイアルを、4.2 mL の滅菌注射用水で溶解する。4 mL を吸引し、濃度 20 mg/mL のデガレリクス 80 mg を投与する。

維持用量 80 mg は 4 mL の注射液に相当する。

### 4 禁忌

FIRMAGON は、デガレリクス又は本剤の成分に対して過敏症のある患者には禁忌である。

デガレリクスは、妊婦又は妊娠する可能性のある女性には禁忌である。妊婦にデガレリクスを投与した場合、胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠ウサギに臨床初回用量（240 mg）の 0.02%（mg/m<sup>2</sup>で換算）のデガレリクスを器官形成期に投与したところ、胚・胎児死亡及び流産が認められた。また、妊娠ラットに対してデガレリクスの臨床初回用量（240 mg）のわずか 0.036%（mg/m<sup>2</sup>で換算）を器官形成期に投与したところ、着床後死亡率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。本剤を妊娠中に投与する場合、又は投与中に患者が妊娠した場合には、胎児に害を及ぼす可能性があることを知らせること。

## 5 警告・使用上の注意

### 5.1 妊婦への投与

妊娠カテゴリーX

妊婦又は妊娠する可能性のある女性に FIRMAGON を投与しないこと（「4 禁忌」，「8.1 特別な患者集団への投与」を参照すること）。

### 5.2 QT/QTc 間隔への影響

長期にわたるアンドロゲン遮断療法は QT 間隔を延長させる。医師は先天性 QT 延長症候群の患者及び電解質異常の患者，うっ血性心不全の患者，Class IA（キニジン，プロカインアミド等）又は Class III（アミオダロン，ソタロール等）の抗不整脈薬を使用している患者に対して，アンドロゲン遮断療法によるベネフィットが潜在的なリスクを上回るかどうかを考慮すること。

FIRMAGON はリュープロレリン酢酸塩を対照とした無作為化比較試験にて，定期的に心電図検査を実施した。デガレリクス群 3 例 (<1%)，リュープロレリン 7.5 mg 群 4 例 (2%)，合計 7 例の患者で QTcF 間隔が $\geq 500$  msec であった。ベースラインから試験終了時までの QTcF 変化量の中央値は FIRMAGON 群で 12.3 msec，リュープロレリン 7.5 mg 群で 16.7 msec であった。

### 5.3 臨床検査

FIRMAGON による治療は，下垂体生殖腺系を抑制する。FIRMAGON による治療は，投与中及び投与後，下垂体ゴナドトロピン及び生殖腺機能の診断検査値に影響を及ぼすことがある。

定期的に血清前立腺特異抗原（prostate-specific antigen, PSA）値を測定し，FIRMAGON の治療効果をモニタリングすること。PSA 値の上昇がみられる場合には，血清テストステロン値を測定すること。

## 6 副作用

臨床試験は様々な条件下で実施されるため，臨床試験でみられた副作用発現率は他の薬剤の臨床試験でみられた副作用の発現率と直接比較することはできない。また，実際の治療でみられる発現率を反映していない可能性がある。

前立腺癌患者 1,325 例を対象に FIRMAGON を月 1 回投与（60～160 mg）又は単回投与（最大 320 mg）した。このうち少なくとも 6 カ月以上治療を継続した患者は 1,032 例（78%），1 年以上治療を継続した患者は 853 例（64%）であった。FIRMAGON の治療期間中に最も多く認められた副作用は注射部位反応（疼痛，紅斑，腫脹又は硬結等），ほてり，体重増加，疲労，血清トランスアミナーゼ上昇及び $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加であった。副作用のほとんどはグレード 1 又は 2 で，グレード 3 又は 4 の発現率は 1%以下であった。

前立腺癌患者を対象とした実薬対照試験 (N=610) において、FIRMAGON群 (皮下注射) とリュープロレリン酢酸塩群 (筋肉内注射) に無作為に割り付けられ、1 カ月ごとに 12 カ月間投与された。5%以上の患者にみられた副作用を表 1に示す。

表 1 実薬対照試験において 5%以上の患者にみられた副作用

	FIRMAGON 240/160 mg (皮下投与) N=202	FIRMAGON 240/80 mg (皮下投与) N=207	リュープロレリン 酢酸塩 7.5 mg (筋肉内投与) N=201
副作用発現例数の割合	83%	79%	78%
<b>全身性</b>			
注射部位有害事象	44%	35%	<1%
体重増加	11%	9%	12%
疲労	6%	3%	6%
悪寒	4%	5%	0%
<b>循環器系</b>			
ほてり	26%	26%	21%
高血圧	7%	6%	4%
<b>筋骨格系</b>			
背部痛	6%	6%	8%
関節痛	4%	5%	9%
<b>泌尿器系</b>			
尿路感染	2%	5%	9%
<b>消化器系</b>			
トランスアミナーゼ及び γ-グルタミルトランス フェラーゼ (GGT) 増加	10%	10%	5%
便秘	3%	5%	5%

注射部位反応として最も多くみられた副作用は疼痛 (28%), 紅斑 (17%), 腫脹 (6%), 硬結 (4%) 及び結節 (3%) であった。これらの副作用は、ほとんどが一過性で程度は軽度から中等度であった。主に初回投与時に出現し、投与中止に至ったものはほとんどなく、1%未満であった。デガレリクスを投与した患者のうち、グレード3の注射部位反応がみられたのは2%以下であった。

肝機能の臨床検査値異常は、主にグレード1又は2で、ほとんどが可逆的であった。グレード3の肝機能の臨床検査値異常がみられた患者は1%未満であった。

上記以外で患者の1%~5%でみられた以下の副作用は、治験担当医師により FIRMAGON との関連ありと判断された。

**全身障害**：無力症，発熱，寝汗，**消化器系**：悪心，**神経系**：浮動性めまい，頭痛，不眠症。

上記以外で患者の1%以上の患者にみられた次の副作用は、治験担当医師により本剤との関連ありと判断された。勃起不全，女性化乳房，多汗症，精巣萎縮及び下痢。

**骨密度の変化**：

文献において、除睾術を受けた男性又は GnRH アゴニストによる治療を受けた男性で、骨密度の減少が報告されている。長期の内科的去勢は骨密度の減少を引き起こす可能性がある。

FIRMAGON の 1 年間の治療において、抗デガレリクス抗体は患者の 10% でみられた。抗体形成による FIRMAGON の有効性及び安全性に対する影響は示されていない。

## 7 薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施されていない。

デガレリクスはヒト CYP450 系の基質ではない。デガレリクスは *in vitro* 試験において、CYP450 系を阻害又は誘導しない。したがって、CYP450 に関連した臨床的に重要な薬物動態学的な薬物相互作用はないと考えられる。

## 8 特殊な患者集団への投与

### 8.1 妊婦等

カテゴリー X（「4 禁忌」，「5.1 警告・使用上の注意」を参照すること）。

妊婦又は妊娠する可能性のある女性に FIRMAGON を投与しないこと。妊娠ウサギに 0.002 mg/kg/day (mg/m<sup>2</sup> 換算で臨床初回用量の約 0.02%) のデガレリクスを器官形成期の初期に投与したところ、早期着床後死亡率の増加がみられた。妊娠ウサギに 0.006 mg/kg/day (mg/m<sup>2</sup> 換算で臨床初回用量の約 0.05%) のデガレリクスを器官形成期中期及び後期に投与したところ、胚・胎児死亡及び流産がみられた。妊娠ラットに 0.0045 mg/kg/day (mg/m<sup>2</sup> 換算で臨床初回用量の約 0.036%) のデガレリクスを器官形成期の初期に投与したところ、早期着床後死亡率の増加がみられた。妊娠ラットに 0.045 mg/kg/day (mg/m<sup>2</sup> 換算で臨床初回用量の約 0.36%) のデガレリクスを器官形成期中期及び後期に投与したところ、軽度の骨格異常及び変異が増加した。

### 8.3 授乳婦

FIRMAGON は女性を適応対象としていないため、妊婦又は妊娠する可能性のある女性への投与は禁忌である。ヒト乳汁中の移行性は不明である。ヒト乳汁中に移行する薬物が多いこと、またデガレリクスは授乳中の乳児に重大な副作用が発現する可能性があるため、授乳中の女性に対しては、本剤の重要性を考慮し、授乳を中止するか投与を中止するかを判断すること。

### 8.4 小児等への投与

小児に対する安全性及び有効性は確立していない。

## 8.5 高齢者への投与

FIRMAGON の臨床試験における被験者のうち、82%が 65 歳以上であり、42%が 75 歳以上であった。これら高齢者と若年者との間で安全性及び有効性に全般的な差は認められなかったが、一部の高齢者では薬剤に対する感受性が高まる可能性があることは否定できない。

## 8.6 腎機能障害

腎機能障害を有する患者を対象とした薬物動態試験は実施されていない。デガレリクスは、投与量の少なくとも 20%~30%は未変化体のまま尿中へ排出される。

無作為化試験の母集団薬物動態解析では、軽度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス（CrCL）50~80 mL/min）においてデガレリクス濃度及びテストステロン値に明らかな影響はみられなかった。中等度及び高度な腎機能低下患者に関するデータは限られているため、CrCL が 50 mL/min 未満の患者にデガレリクスを投与する際は注意すること。

## 8.7 肝機能障害

無作為化試験では、肝機能障害を有する患者を除外した。

軽度（Child Pugh A）又は中等度（Child Pugh B）の肝機能が低下した非前立腺癌患者 16 例にデガレリクス 1 mg を 1 時間かけて単回静脈内持続投与した。肝機能が正常な非前立腺癌患者と比べ、デガレリクスの曝露量は軽度の肝機能低下患者で 10%、中等度の肝機能低下患者で 18%低下した。したがって、軽度及び中等度の肝機能低下患者に対して投与量を調節する必要はない。ただし、肝機能低下患者ではデガレリクスの曝露量を低下させることがあるため、肝機能障害を有する患者では内科的去勢に達するまでの期間、血清テストステロン値を毎月モニタリングすること。内科的去勢に到達後は、隔月のモニタリングを考慮すること。

高度な肝機能低下患者を対象とした試験は実施されていないため、慎重に投与すること。

## 10 過量投与

FIRMAGON の過量投与に関する報告はない。過量投与の場合は、FIRMAGON の投与を中止し、対症療法を行うこと。

他の処方薬と同様に、本剤は小児の手の届かないところに保管すること。

FIRMAGON の患者向けの添付文書を参照すること。

## 11 組成・形状

FIRMAGON は注射用無菌凍結乾燥製剤で、デガレリクス酢酸塩及びマンニトールを含む。デガレリクスは合成した直鎖状デカペプチドアミドで、7 種類の非天然アミノ酸を含むが、そのうち 5

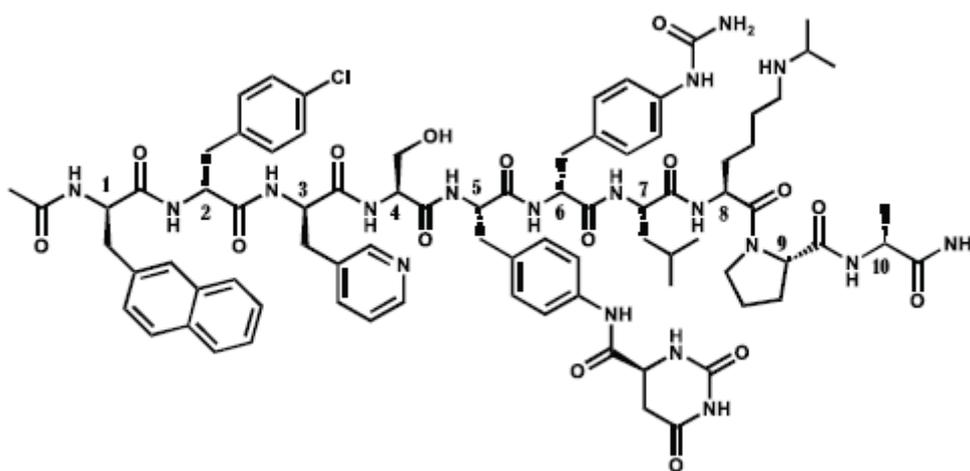
種類はD-アミノ酸である。凍結乾燥により得られるデガレリクス酢酸塩は、白色～ほとんど白色をした低分子の無晶性の粉末である。

デガレリクスの化学名は、

D-Alaninamide, N-acetyl-3-(2-naphthalenyl)-D-alanyl-4-chloro-D-phenylalanyl-3-(3-pyridinyl)-D-alanyl-L-seryl-4-[[[(4S)-hexahydro-2,6-dioxo-4-pyrimidinyl]carbonyl]amino]-L-phenylalanyl-4-[(aminocarbonyl)amino]-D-phenylalanyl-L-leucyl-N<sup>6</sup>-(1-methylethyl)-L-lysyl-L-prolyl である。

分子式は C<sub>82</sub>H<sub>103</sub>N<sub>18</sub>O<sub>16</sub>Cl, 分子量は 1632.3 Da である。

デガレリクスの化学構造式を次に示す。



FIRMAGON は初回用量で 120 mg 相当, 維持用量では 80 mg 相当のデガレリクスがデガレリクス酢酸塩として投与される。80 mg のバイアルには 200 mg, 120 mg のバイアルには 150 mg のマンニトールがそれぞれ含まれる。

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

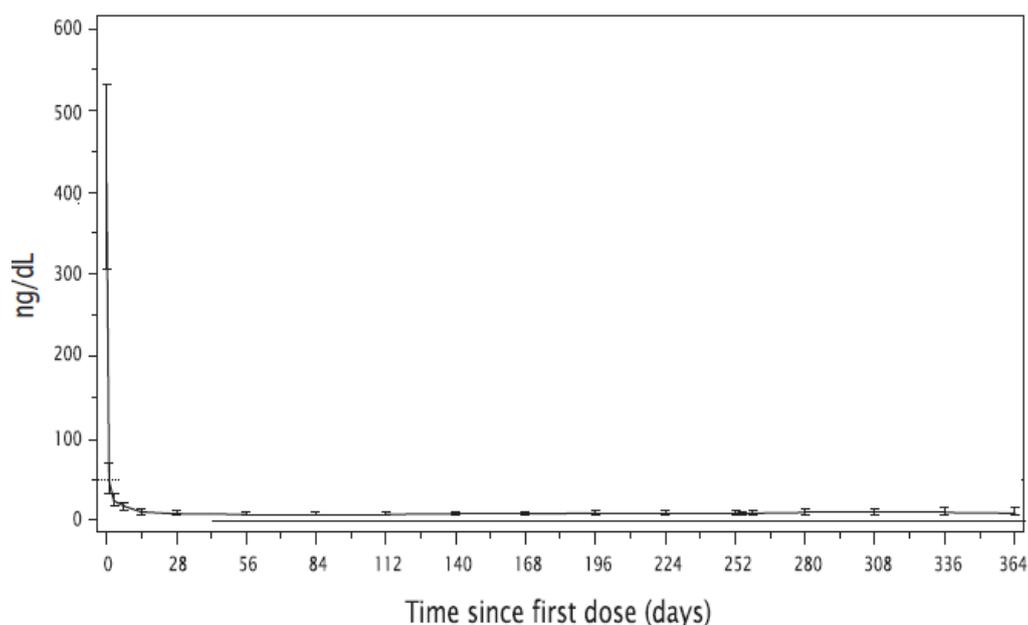
デガレリクスは性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) アンタゴニストである。下垂体 GnRH レセプターと可逆的に結合することにより, 黄体形成ホルモンの放出を抑制し, その結果テストステロン値を抑制する。

### 12.2 薬力学

FIRMAGON 240 mg の単回投与により, 黄体形成ホルモン (LH) 及び卵胞刺激ホルモン (FSH) の血漿中濃度を低下させ, その結果テストステロン値を抑制する。

FIRMAGON は、血清テストステロン値を去勢レベルである 50 ng/dL 未満に抑制し維持する効果がある。

図 1 デガレリクス 240 mg/80 mg 投与における Day 0 から Day 364 までの血清テストステロン値（四分位範囲の中央値）



### 12.3 薬物動態

#### 吸収

FIRMAGON は皮下投与によりデポを形成し、デポからデガレリクスが循環血液中に放出される。FIRMAGON 240 mg を 40 mg/mL の濃度で投与したとき、最高血漿中薬物濃度 ( $C_{max}$ ) の平均値は 26.2 ng/mL (変動係数, CV 83%), 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) の平均値は 1054 ng-day/mL (CV 35%) であった。通常皮下投与後 2 日以内で  $C_{max}$  に達した。40 mg/mL の濃度を前立腺癌患者に投与したとき、デガレリクスの薬物動態は 120 から 240 mg の用量範囲では線形であった。本剤の薬物動態学的挙動は注射溶液濃度に強く影響を受ける。

#### 分布

デガレリクスの分布容積は静脈内投与で >1 L/kg, 皮下投与で >1000 L であり、デガレリクスは全身の生体水分によく分布する。*In vitro* 試験におけるデガレリクスの血漿蛋白結合率は約 90% と推定される。

#### 代謝

デガレリクスは肝胆道系でペプチド分解され、大部分がペプチド断片として糞中に排泄される。皮下投与後の血漿検体中に、量的に重要な代謝物は検出されなかった。*In vitro* 試験において、デ

ガレリクスは CYP450 系又は P-糖蛋白質輸送系の基質、誘導剤、阻害剤のいずれでもないことが示された。

## 排泄

前立腺癌患者に FIRMAGON 240 mg を 40 mg/mL の濃度で皮下投与すると、デガレリクスは二相性に消失し、終末相の消失半減期の中央値は約 53 日であった。皮下投与後に半減期が長い理由は、注射部位に形成される FIRMAGON のデポからのデガレリクス放出が極めて緩やかであることによる。デガレリクスの投与量の約 20%~30%が尿中に排出されることから、ヒトでは約 70%~80%が肝胆道系を經由して排出されると考えられる。前立腺癌患者におけるデガレリクス皮下投与時のクリアランスは約 9 L/h である。

## 年齢、体重及び人種による影響

デガレリクスの薬物動態パラメータ及びテストステロン値において、年齢、体重又は人種による影響はみられなかった。

## 13 非臨床毒性

### 13.1 がん原性、突然変異原性、受胎能障害

デガレリクスをラットに 2, 10 及び 25 mg/kg (mg/m<sup>2</sup>換算でヒトの推奨初回用量のそれぞれ約 9%, 45%及び 120%) の用量で 2 週に 1 回 2 年間皮下投与した。25 mg/kg 投与群の雌動物で、良性血管腫と悪性血管肉腫を合算した発生頻度が上昇した。

デガレリクスをマウスに 2, 10 及び 50 mg/kg (mg/m<sup>2</sup>換算でヒトの推奨初回用量 [240 mg] のそれぞれ約 5%, 22%及び 120%) の用量で 2 週に 1 回, 2 年間皮下投与した。本治療に関連した腫瘍発生率に、統計学的に有意な増加はみられなかった。

デガレリクスは標準的な *in vitro* 試験 (細菌を用いる復帰突然変異, ヒトリンパ球を用いる染色体異常) 及び *in vivo* 試験でのげっ歯類の骨髄を用いた小核試験において、遺伝子の損傷は引き起こされなかった。

デガレリクスを 1 mg/kg (mg/m<sup>2</sup>換算で臨床初回用量の約 5%) 以上の用量で雄ラットに単回投与すると、可逆性の授胎能低下が生じた。0.1 mg/kg (mg/m<sup>2</sup>換算で臨床初回用量の約 0.5%) 以上の用量を雌ラットに単回投与すると、妊孕性が低下した。

## 14 臨床成績

前立腺癌患者を対象とした非盲検多施設共同無作為並行群間比較試験にて、FIRMAGON の安全性及び有効性を評価した。合計 620 例の患者は、2 つの FIRMAGON 投与レジメン群のいずれか、あるいはリュープロレリン酢酸塩群に無作為に割り付けられ、1 年間投与した。

- a. FIRMAGON を初回用量として 240 mg (40 mg/mL) 皮下投与し、その後維持用量 160 mg (40 mg/mL) を月 1 回皮下投与した
- b. FIRMAGON を初回用量として 240 mg (40 mg/mL) 皮下投与し、その後維持用量 80 mg (20 mg/mL) を月 1 回皮下投与した
- c. リュープロレリン酢酸塩 7.5 mg を月 1 回筋肉内投与した

スクリーニング時、最初の 1 カ月は Day 0, 1, 3, 7, 14 及び Day 28, その後試験終了まで 1 カ月ごとに血清テストステロン値を測定した。

すべての治療群の患者集団 (n=610) の年齢中央値は約 73 歳であった (50 から 98 歳)。民族人種的分布は白人 84%, 黒人 6%, その他が 10%であった。ステージ分類ははおおむね転移性 20%, 局所進行性 (T3/T4 Nx M0 又は N1 M0) 29%, 限局性 (T1 又は T2 N0 M0) 31%及びその他 20% (転移の状況を確定診断できない患者及び初期治療後に PSA が再燃した患者を含む)であった。また、全投与群におけるテストステロン値のベースラインの中央値は約 400 ng/dL であった。

本試験の主要目的は、FIRMAGONが 12 カ月間、テストステロン値を去勢レベル (≤50 ng/dL) まで抑制、維持することを検証することとした。結果を表 2 に示す。

表 2 Day28 から Day364 における累積去勢率 (≤50 ng/dL)

	FIRMAGON 240/160 mg N=202	FIRMAGON 240/80 mg N=207	リュープロレ リン酢酸塩 7.5 mg N=201
奏功した患者数	199	202	194
去勢割合 (95%信頼区間) *	98.3% (94.8;99.4)	97.2% (93.5;98.8)	96.4% (92.5;98.2)

\* Kaplan Meier による推定値

ベースラインから Day 28 までにテストステロン値の変化率 (中央値及び四分位範囲) を図 2, テストステロン値が去勢レベル (≤50 ng/dL) に到達した患者の割合を表 3 に示す。

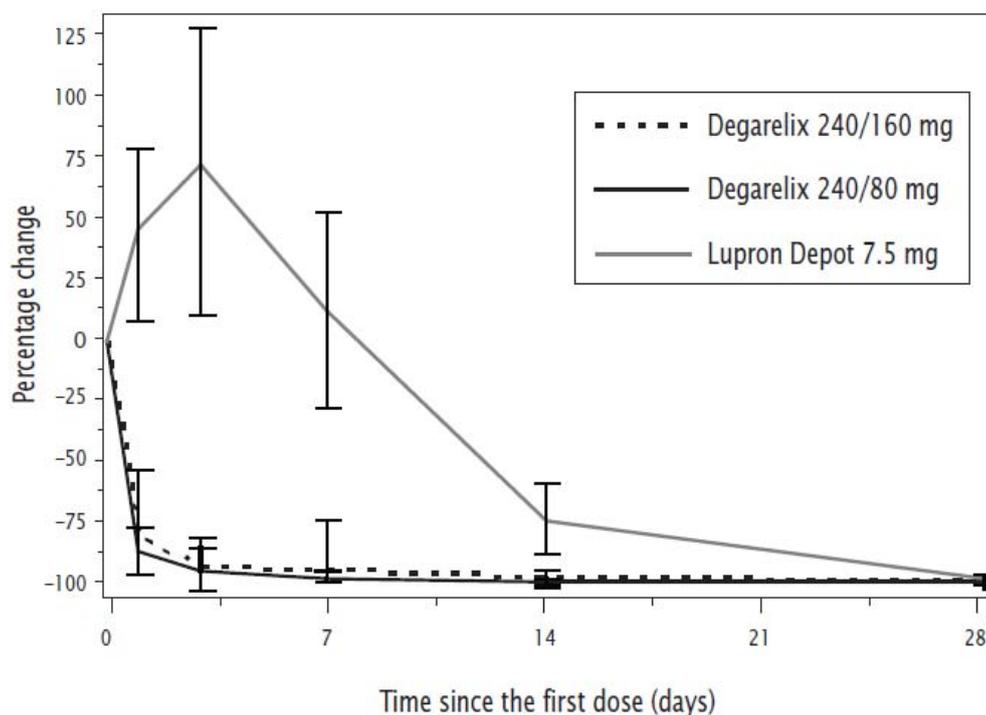


図 2 投与群別のベースラインから Day 28 におけるテストステロンの変化率（中央値，四分位範囲）

表 3 Day 28 以内にテストステロン濃度が去勢レベル（ $\leq 50$  ng/dL）に達した患者の割合

	FIRMAGON 240/160 mg N=202	FIRMAGON 240/80 mg N=207	リュープロ レリン酢酸 塩 7.5 mg N=201
Day 1	44%	52%	0%
Day 3	96%	96%	0%
Day 7	99%	99%	1%
Day 14	99%	99%	18%
Day28	99%	100%	100%

臨床試験では、副次的評価項目として PSA 値をモニタリングした。PSA 値は FIRMAGON 投与後、2 週間後に 64%、1 カ月後に 85%、3 カ月後には 95%減少し、1 年間の投与期間にわたり抑制を維持した。患者集団が不均一であったことから、この結果は慎重に解釈すること。PSA 値の速やかな低下と臨床的有用性の関係は不明である。

## 15 参考文献

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service,

- Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999. [http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm\\_vi/otm\\_vi\\_2.html](http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html).
  3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006;63:1172-1193.
  4. Polovich, M., White, J. M., & Kelleher, L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.). Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

## 16 供給形態／貯法及び取り扱い方

FIRMAGON は次の形態で供給される。

- ・ NDC 55566-8401-1, 初回用量用—1 箱：注射用粉末製剤 120 mg, バイアル 2 本
- ・ NDC 55566-8301-1, 維持用量用—1 箱：注射用粉末製剤 80 mg, バイアル 1 本

貯法：25°C (77°F) で保存。許容範囲 15～30°C (59～86°F)。

FIRMAGON 溶液の取扱い，調製には十分注意すること。抗悪性腫瘍薬剤の正しい取扱い・処分に関して，様々なガイドラインが公表されている<sup>1-4)</sup>。皮膚への曝露リスクを最小限にとどめるため，FIRMAGON を取扱う際は常に保護手袋を着用すること。FIRMAGON 溶液が皮膚に触れた場合は，直ちに水と石鹼でよく洗うこと。FIRMAGON 溶液が粘膜についた場合，直ちに水で十分洗浄すること（「4 禁忌」，「13.1 非臨床毒性」を参照すること）。

## 17 患者向け情報

(FDA が承認した患者向け添付文書は 17.2 を参照すること)

### 17.1 情報

- 患者に対し，患者用の添付文書を熟読するように指導しなければならない。
- 患者に対し，アンドロゲン遮断療法により起こり得る副作用（ほてり，皮膚潮紅，体重増加，性欲減退及び勃起機能障害等）を説明すること。FIRMAGON による治療の副作用として，注射部位紅斑，腫脹，そう痒感が起こることがあるが，これらは通常，軽度かつ自己限定的であり，3 日以内に軽減する。

### 17.2 FDA が承認した患者向け添付文書

FIRMAGON (FIRM-uh-gahn) degarelix for injection

FIRMAGON の治療を受ける前及び投与ごとにこの患者向け添付文書をよく読んでください。  
新しい情報が加わっている場合があります。この患者向け添付文書は、あなたの医療提供者にあなたの病状又は治療に関して相談することの代わりになるものではありません。

### FIRMAGON とは何ですか？

FIRMAGON は進行性前立腺癌の治療に使われる処方薬です。  
小児に対する FIRMAGON の安全性及び有効性はわかっていません。

### FIRMAGON を使ってはいけない人は？

次の人は、FIRMAGON を使ってはいけません。

- FIRMAGON の成分のいずれかにアレルギーのある人。この患者向け添付文書の末尾にある FIRMAGON の成分表をご覧ください。
- 妊娠中の女性又は妊娠する可能性のある女性。

これらのいずれかに該当する人は、FIRMAGON による治療を始める前に、医療提供者とよく相談してください。

### FIRMAGON を使う前に、医療提供者に何を話したらいいですか？

FIRMAGON を使う前に、医療提供者にあなたの病状、健康状態について次のような点をお話ください。

- 心臓に問題がないか。
- ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の体内の塩分又は電解質のバランスに問題がないか。
- 腎臓又は肝臓に問題がないか。
- 授乳中でないか、又は授乳する予定はないか。FIRMAGON が乳汁中に移行するかどうかは分かっていません。その可能性がある場合は、FIRMAGON を使うか授乳するか、あなたと医療提供者はどちらかに決める必要があります。医療提供者に相談しないで FIRMAGON 治療と授乳の両方をしてはいけません。

### あなたが使っているすべての薬を医療提供者に伝えてください。

処方薬とそれ以外の薬、ビタミン類、ハーブサプリメント等も含まれます。特に心臓に関する薬を現在使用している、又は使用したことがある場合は必ず伝えてください。

ご自身が使用している薬を把握しておきましょう。薬の一覧を作成し、新たな薬が処方された場合は、医療提供者と薬剤師に見せてください。

### FIRMAGON はどのように使ったらいいですか？

あなたは、医療提供者から FIRMAGON を注射されます。

- 毎回お腹の辺りに注射しますが、FIRMAGONの次の注射は前と異なる部位に行います。
- FIRMAGONは、1回注射すると1カ月以上にわたり持続的に放出されます。
- 初回用量は2カ所に注射します。その後は、1カ月ごとに1カ所に注射します。
- 注射する場所は、ベルト、ウエストベルト、その他の衣服で締め付けないようにしてください。
- 次の注射の日を必ず予約してください。
- FIRMAGON投与日に来院できなかったり、月1回のFIRMAGONの投与を忘れてしまった場合は、医療提供者に次の注射をどのようにしたらいいか相談してください。

### FIRMAGONの副作用にはどのようなものがありますか

よく見られる副作用には、次のものがあります。

- ほてり
- 注射部位疼痛、紅斑及び腫脹（特に初回用量時）
- 体重増加
- 肝酵素値の上昇
- 疲労
- 高血圧
- 背部及び関節痛
- 悪寒
- 尿路感染症
- 性欲減退及び勃起不全（インポテンツ）

これらが副作用のすべてではありません。詳しいことは、医療提供者又は薬剤師に尋ねてください。

もしあなたが不快に感じる副作用を経験したり、回復しない副作用がある場合は、医療提供者に知らせてください。

副作用に関して助言を得るには、医療提供者に連絡してください。FDAに副作用を報告することができます（1-800-FDA-1088）。

### 安全性で効果的なFIRMAGONの使用に関する基本的な情報

医薬品は、患者向け添付文書に書かれていない病気に対して処方されることがあります。FIRMAGONを処方目的の病気以外に使わないでください。あなたと同じ症状の人がいても、他人にFIRMAGONを提供してはいけません。害を及ぼす可能性があります。

この患者向け添付文書には、FIRMAGONの最も重要な情報だけを抜粋してあります。詳しい情報を知りたい場合には、医療提供者に尋ねてください。薬剤師又は医療提供者にFIRMAGONの医療関係者向けの情報を尋ねることができます。

更に詳しい情報を入手するには、[www.FIRMAGON.com](http://www.FIRMAGON.com)を参照するか、1-888-FERRING (1-888-337-7464)に電話してください。

#### FIRMAGON の成分は何ですか？

有効成分：デガレリクス酢酸塩

添加物：マンニトール

Manufactured for:

Ferring Pharmaceuticals Inc., Parsippany, NJ 07054

By: Rentschler Biotechnologie GmbH, Germany

6415-02

## 欧州添付文書（SmPC）

—原文—

**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

FIRMAGON 80 mg powder and solvent for solution for injection

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 80 mg degarelix (as acetate). After reconstitution, each ml of solution contains 20 mg of degarelix.

For a full list of excipients, see section [6.1](#).

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection (Powder for injection and solvent)

Powder: White to off-white powder

Solvent: Clear, colourless solution

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

FIRMAGON is a gonadotrophin releasing hormone (GnRH) antagonist indicated for treatment of adult male patients with advanced hormone-dependent prostate cancer.

### 4.2 Posology and method of administration

#### Posology

Starting dose	Maintenance dose – monthly administration
240 mg administered as two subcutaneous injections of 120 mg each	80 mg administered as one subcutaneous injection

The first maintenance dose should be given one month after the starting dose.

The therapeutic effect of degarelix should be monitored by clinical parameters and prostate specific antigen (PSA) serum levels. Clinical studies have shown that testosterone (T) suppression occurs immediately after administration of the starting dose with 96% of the patients having plasma testosterone levels corresponding to medical castration ( $T \leq 0.5$  ng/ml) after three days and 100% after one month. Long term treatment with the maintenance dose up to 1 year shows that 97% of the patients have sustained suppressed testosterone levels ( $T \leq 0.5$  ng/ml).

In case the patient's clinical response appears to be sub-optimal, it should be confirmed that serum testosterone levels are remaining sufficiently suppressed.

Since degarelix does not induce a testosterone surge it is not necessary to add an anti-androgen as surge protection at initiation of therapy.

#### Method of administration

FIRMAGON must be reconstituted prior to administration. For instructions on reconstitution and administration, please see section [6.6](#).

**Subcutaneous use ONLY**, not to be administered intravenously.

Intramuscular administration is not recommended as it has not been studied.

FIRMAGON is administered as a subcutaneous injection in the abdominal region. As with other medicinal products administered by subcutaneous injection, the injection site should vary periodically. Injections should be given in areas where the patient will not be exposed to pressure e.g. not close to waistband or belt and not close to the ribs.

#### Special patient populations

##### *Elderly, hepatically or renally impaired patients:*

There is no need to adjust the dose for the elderly or in patients with mild or moderate liver or kidney function impairment (see section 5.2). Patients with severe liver or kidney impairment have not been studied and caution is therefore warranted (see section 4.4).

There is no relevant indication for use of FIRMAGON in women, children and adolescents.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

The data available on efficacy and safety experience with degarelix is limited to a one year treatment.

#### Effect on QT/QTc interval

Long-term androgen deprivation therapy may prolong the QT interval. In the confirmatory study comparing FIRMAGON to leuprorelin periodic (monthly) ECGs were performed; both therapies showed QT/QTc intervals exceeding 450 msec in approximately 20% of the patients, and 500 msec in 1% and 2% of the degarelix and leuprorelin patients, respectively (see section 5.1).

FIRMAGON has not been studied in patients with a history of a corrected QT interval over 450 msec, in patients with a history of or risk factors for torsades de pointes and in patients receiving concomitant medicinal products that might prolong the QT interval. Therefore in such patients, the benefit/risk ratio of FIRMAGON must be thoroughly appraised (see sections 4.5 and 4.8).

#### Hepatic impairment

Patients with known or suspected hepatic disorder have not been included in long-term clinical trials with degarelix. Mild, transient increases in ALT and AST have been seen, these were not accompanied by a rise in bilirubin or clinical symptoms. Monitoring of liver function in patients with known or suspected hepatic disorder is advised during treatment. The pharmacokinetics of degarelix has been investigated after single intravenous administration in subjects with mild to moderate hepatic impairment (see section 5.2).

#### Renal impairment

Degarelix has not been studied in patients with severe renal impairment and caution is therefore warranted.

#### Hypersensitivity

Degarelix has not been studied in patients with a history of severe untreated asthma, anaphylactic reactions or severe urticaria or angioedema.

#### Changes in bone density

Decreased bone density has been reported in the medical literature in men who have had orchiectomy or who have been treated with a GnRH agonist. It can be anticipated that long periods of testosterone suppression in men will have effects on bone density. Bone density has not been measured during treatment with degarelix.

#### Glucose tolerance

A reduction in glucose tolerance has been observed in men who have had orchiectomy or who have been treated with a GnRH agonist. Development or aggravation of diabetes may occur; therefore diabetic patients may require more frequent monitoring of blood glucose when receiving androgen deprivation therapy. The effect of degarelix on insulin and glucose levels has not been studied.

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal drug-drug interaction studies have been performed.

Since androgen deprivation treatment may prolong the QTc interval, the concomitant use of degarelix with medicinal products known to prolong the QTc interval or medicinal products able to induce torsades de pointes such as class IA (e.g. quinidine, disopyramide) or class III (e.g. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide) antiarrhythmic medicinal products, methadone, cisapride, moxifloxacin, antipsychotics, etc. should be carefully evaluated (see section 4.4).

Degarelix is not a substrate for the human CYP450 system and has not been shown to induce or inhibit CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, or CYP3A4/5 to any great extent *in vitro*. Therefore, clinically significant pharmacokinetic drug-drug interactions in metabolism related to these isoenzymes are unlikely.

#### 4.6 Pregnancy and lactation

There is no relevant indication for use of FIRMAGON in women.

#### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects of degarelix on the ability to drive and use machines have been performed. However, fatigue and dizziness are common adverse reactions that might influence the ability to drive and use machines.

#### 4.8 Undesirable effects

The most commonly observed adverse reactions during degarelix therapy in the confirmatory phase III study (N=409) were due to the expected physiological effects of testosterone suppression, including hot flushes and weight increase (reported in 25% and 7%, respectively, of patients receiving treatment for one year), or injection site adverse events. Transient chills, fever or influenza like illness were reported to occur hours after dosing (in 3%, 2% and 1% of patients, respectively).

The injection site adverse events reported were mainly pain and erythema, reported in 28% and 17% of patients, respectively, less frequently reported were swelling (6%), induration (4%) and nodule (3%). These events occurred primarily with the starting dose whereas during maintenance therapy with the 80 mg dose, the incidence of these events pr 100 injections was: 3 for pain and <1 for erythema, swelling, nodule and induration. The reported events were mostly transient, of mild to moderate intensity and led to very few discontinuations (<1%).

The frequency of undesirable effects listed below is defined using the following convention: Very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Frequency of adverse drug reactions reported in 1259 patients treated for a total of 1781 patient years (phase II and III studies).

MedDRA System Organ Class (SOC)	Very common	Common	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders		Anaemia*	

Immune system disorders			Hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders		Weight increase*	Hyperglycemia/Diabetes mellitus, cholesterol increased, weight decreased, appetite decreased, changes in blood calcium
Psychiatric disorders		Insomnia	Depression, libido decreased*
Nervous system disorders		Dizziness, headache	Mental impairment, hypoaesthesia
Eye disorders			Vision blurred
Cardiac disorders			Cardiac arrhythmia (incl. atrial fibrillation), palpitations, QT prolongation*(see sections 4.4 and 4.5)
Vascular disorders	Hot flush*		Hypertension, vasovagal reaction (incl. hypotension)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			Dyspnoea
Gastrointestinal disorders		Diarrhoea, nausea	Constipation, vomiting, abdominal pain, abdominal discomfort, dry mouth
Hepatobiliary disorders		Liver transaminases increased	Bilirubin increased, alkaline phosphatase increased
Skin and subcutaneous tissue disorders		Hyperhidrosis (incl. night sweats)*, rash	Urticaria, skin nodule, alopecia, pruritus, erythema
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders		Musculoskeletal pain and discomfort	Osteoporosis/osteopenia, arthralgia muscular weakness, muscle spasms, joint swelling/stiffness
Renal and urinary disorders			Pollakiuria, micturition urgency, dysuria, nocturia, renal impairment, incontinence
Reproductive system and breast disorders		Gynaecomastia*, testicular atrophy*, erectile dysfunction*	Testicular pain, breast pain, pelvic pain, genital irritation, ejaculation failure
General disorders and administration site conditions	Injection site adverse events	Chills, pyrexia, fatigue*, Influenza-like illness	Malaise, peripheral oedema

\*Known physiological consequence of testosterone suppression

The following events have been reported as being related to treatment in single patients: Febrile neutropenia, myocardial infarction and congestive heart failure.

#### Changes in laboratory parameters

Changes in laboratory values seen during one year of treatment in the confirmatory phase III study (N=409) were in the same range for degarelix and a GnRH-agonist (leuprorelin) used as comparator. Markedly abnormal (>3\*ULN) liver transaminase values (ALT, AST and GGT) were seen in 2-6% of

patients with normal values prior to treatment, following treatment with both medicinal products. Marked decrease in haematological values, hematocrit ( $\leq 0.37$ ) and hemoglobin ( $\leq 115$  g/l) were seen in 40% and 13-15%, respectively, of patients with normal values prior to treatment, following treatment with both medicinal products. It is unknown to what extent this decrease in haematological values was caused by the underlying prostate cancer and to what extent it was a consequence of androgen deprivation therapy. Markedly abnormal values of potassium ( $\geq 5.8$  mmol/l), creatinine ( $\geq 177$   $\mu$ mol/l) and BUN ( $\geq 10.7$  mmol/l) in patients with normal values prior to treatment, were seen in 6%, 2% and 15% of degarelix treated patients and 3%, 2% and 14% of leuprorelin treated patients, respectively.

#### Changes in ECG measurements

Changes in ECG measurements seen during one year of treatment in the confirmatory phase III study (N=409) were in the same range for degarelix and a GnRH-agonist (leuprorelin) used as comparator. Three (<1%) out of 409 patients in the degarelix group and four (2%) out of 201 patients in the leuprorelin 7.5 mg group, had a QTcF  $\geq 500$  msec. From baseline to end of study the median change in QTcF for degarelix was 12.0 msec and for leuprorelin was 16.7 msec.

### **4.9 Overdose**

There is no clinical experience with the effects of an acute overdose with degarelix. In the event of an overdose the patient should be monitored and appropriate supportive treatment should be given, if considered necessary.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Other hormone antagonists and related agents, ATC code: L02BX02

Degarelix is a selective gonadotrophin releasing-hormone (GnRH) antagonist that competitively and reversibly binds to the pituitary GnRH receptors, thereby rapidly reducing the release of the gonadotrophins, luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH), and thereby reducing the secretion of testosterone (T) by the testes. Prostatic carcinoma is known to be androgen sensitive and responds to treatment that removes the source of androgen. Unlike GnRH agonists, GnRH antagonists do not induce a LH surge with subsequent testosterone surge/tumour stimulation and potential symptomatic flare after the initiation of treatment.

A single dose of 240 mg degarelix, followed by a monthly maintenance dose of 80 mg, rapidly causes a decrease in the concentrations of LH, FSH and subsequently testosterone. The plasma concentration of dihydrotestosterone (DHT) decreases in a similar manner to testosterone.

Degarelix is effective in achieving and maintaining testosterone suppression well below medical castration level of 0.5 ng/ml. Maintenance monthly dosing of 80 mg resulted in sustained testosterone suppression in 97% of patients for at least one year. Median testosterone levels after one year of treatment were 0.087 ng/ml (interquartile range 0.06-0.15) N=167.

#### Results of the confirmatory Phase III study

The efficacy and safety of degarelix was evaluated in an open-label, multi-centre, randomised, active comparator controlled, parallel-group study. The study investigated the efficacy and safety of two different degarelix monthly dosing regimens with a starting dose of 240 mg (40 mg/ml) followed by monthly doses subcutaneous administration of 160 mg (40 mg/ml) or 80 mg (20 mg/ml), in comparison to monthly intramuscular administration of 7.5 mg leuprorelin in patients with prostate cancer requiring androgen deprivation therapy. In total 620 patients were randomised to one of the three treatment groups, of which 504 (81%) patients completed the study. In the degarelix 240/80 mg treatment group 41 (20%) patients discontinued the study, as compared to 32 (16%) patients in the leuprorelin group.

Of the 610 patients treated

- 31% had localised prostate cancer
- 29% had locally advanced prostate cancer
- 20% had metastatic prostate cancer
- 7% had an unknown metastatic status
- 13% had previous curative intent surgery or radiation and a rising PSA

Baseline demographics were similar between the arms. The median age was 74 years (range 47 to 98 years). The primary objective was to demonstrate that degarelix is effective with respect to achieving and maintaining testosterone suppression to below 0.5 ng/ml, during 12 months of treatment. The lowest effective maintenance dose of 80 mg degarelix was chosen.

Attainment of serum testosterone (T)  $\leq$ 0.5 ng/ml

FIRMAGON is effective in achieving fast testosterone suppression, see Table 2.

Table 2: Percentage of patients attaining T $\leq$ 0.5 ng/ml after start of treatment.

Time	Degarelix 240/80 mg	Leuprorelin 7.5 mg
Day 1	52%	0%
Day 3	96%	0%
Day 7	99%	1%
Day 14	100%	18%
Day 28	100%	100%

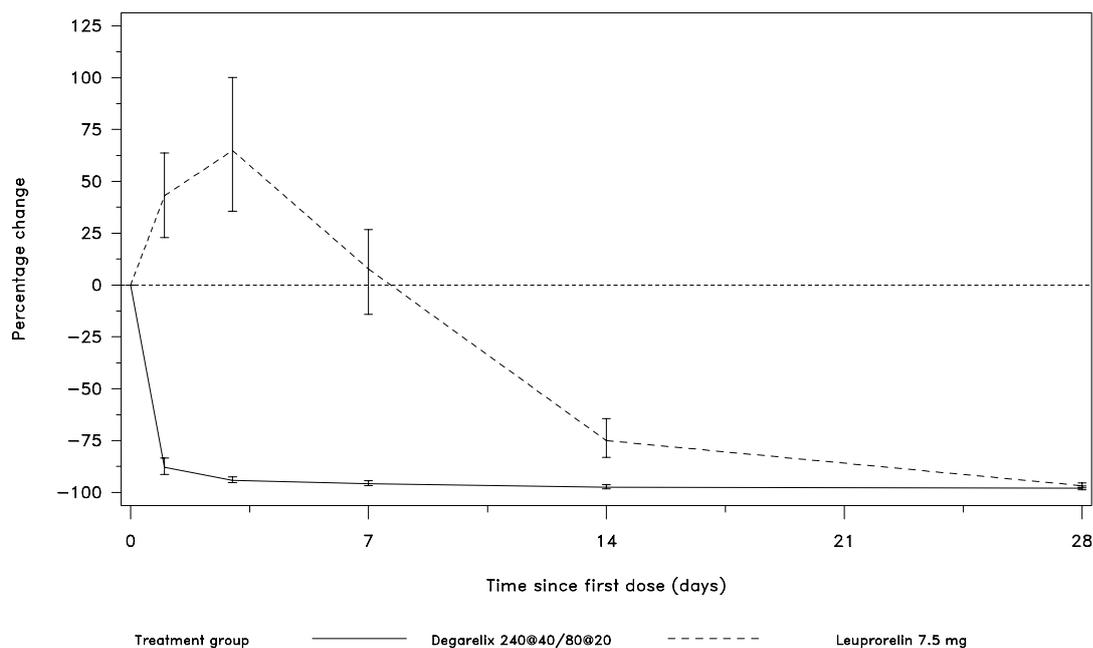
Avoidance of testosterone surge

Surge was defined as testosterone exceeding baseline by  $\geq$ 15% within the first 2 weeks.

None of the degarelix-treated patients experienced a testosterone surge; there was an average decrease of 94% in testosterone at day 3. Most of the leuprorelin-treated patients experienced testosterone surge; there was an average increase of 65% in testosterone at day 3. This difference was statistically significant (p<0.001).

Figure 1: Percentage change in testosterone from baseline by treatment group until day 28 (median with interquartile ranges).

Percentage change in testosterone from Day 0 to 28



The primary end-point in the study was testosterone suppression rates after one year of treatment with degarelix or leuprorelin. The clinical benefit for degarelix compared to leuprorelin plus anti-androgen in the initial phase of treatment has not been demonstrated.

#### Long-term effect

Successful response in the study was defined as attainment of medical castration at day 28 and maintenance through day 364 where no single testosterone concentration was greater than 0.5 ng/ml.

Table 3: Cumulative probability of testosterone  $\leq 0.5$  ng/ml from Day 28 to Day 364.

	Degarelix 240/80 mg N=207	Leuprorelin 7.5 mg N=201
No. of responders	202	194
Response Rate (confidence intervals)*	97.2% (93.5; 98.8%)	96.4% (92.5; 98.2%)

\* Kaplan Meier estimates within group

#### Attainment of prostate specific antigen (PSA) reduction

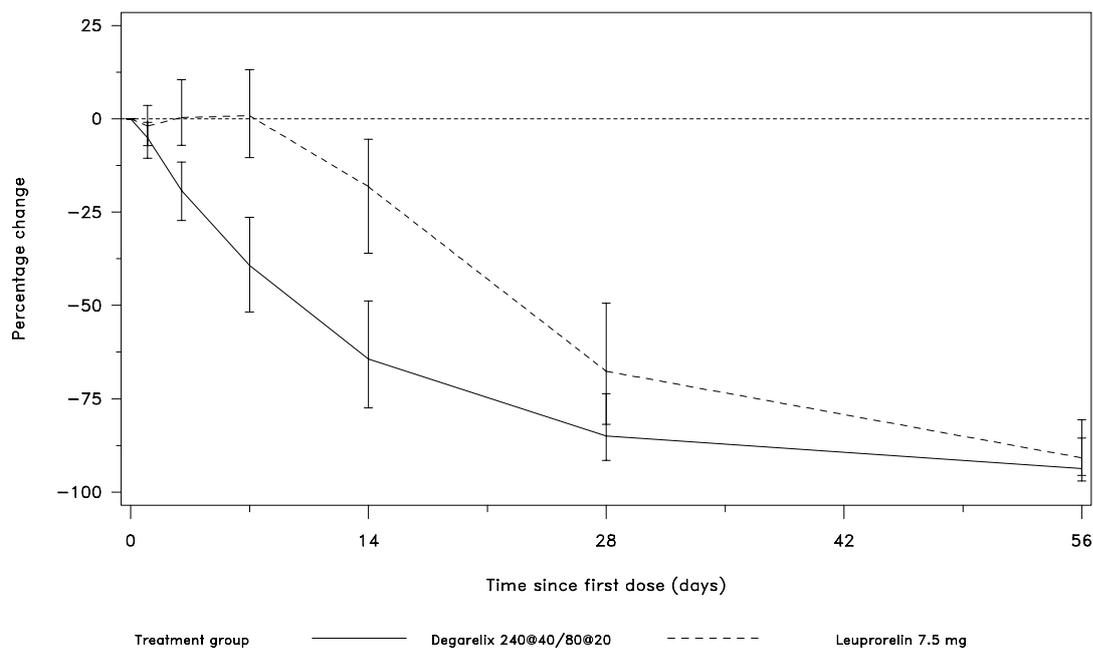
Tumour size was not measured directly during the clinical trial programme, but there was an indirect beneficial tumour response as shown by a 95% reduction after 12 months in median PSA for degarelix.

The median PSA in the study at baseline was:

- for the degarelix 240/80 mg treatment group 19.8 ng/ml (interquartile range: P25 9.4 ng/ml, P75 46.4 ng/ml)
- for the leuprorelin 7.5 mg treatment group 17.4 ng/ml (interquartile range: P25 8.4 ng/ml, P75 56.5 ng/ml)

Figure 2: Percentage change in PSA from baseline by treatment group until day 56 (median with interquartile ranges).

Percentage change in PSA from Day 0 to 56



This difference was statistically significant ( $p < 0.001$ ) for the pre-specified analysis at day 14 and day 28.

Prostate specific antigen (PSA) levels are lowered by 64% two weeks after administration of degarelix, 85% after one month, 95% after three months, and remained suppressed (approximately 97%) throughout the one year of treatment.

From day 56 to day 364 there were no significant differences between degarelix and the comparator in the percentage change from baseline.

In the confirmatory study comparing FIRMAGON to leuporelin periodic electrocardiograms were performed. Both therapies showed QT/QTc intervals exceeding 450 msec in approximately 20% of the patients. From baseline to end of study the median change for FIRMAGON was 12.0 msec and for leuporelin it was 16.7 msec.

Anti-degarelix antibody development has been observed in 10% of patients after treatment with FIRMAGON for one year. There is no indication that the efficacy or safety of FIRMAGON treatment is affected by antibody formation after one year of treatment. Efficacy and safety data in relation to antibody development beyond one year is not available.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Absorption

Following subcutaneous administration of 240 mg degarelix at a concentration of 40 mg/ml to prostate cancer patients in the pivotal study CS21,  $AUC_{0-28 \text{ days}}$  was 635 (602-668) day\*ng/ml,  $C_{\text{max}}$  was 66.0 (61.0-71.0) ng/ml and occurred at  $t_{\text{max}}$  at 40 (37-42) hours. Mean trough values were approximately 11-12 ng/ml after the starting dose and 11-16 ng/ml after maintenance dosing of 80 mg at a concentration of 20 mg/ml. Degarelix is eliminated in a biphasic fashion, with a median terminal half-life ( $t_{1/2}$ ) of approximately 43 days for the starting dose or 28 days for the maintenance dose, as estimated based on population pharmacokinetics modelling. The long half-life after subcutaneous administration is a consequence of a very slow release of degarelix from the depot formed at the injection site(s). The pharmacokinetic behavior of the medicinal product is influenced by its concentration in the solution for injection. Thus,  $C_{\text{max}}$  and bioavailability tend to decrease with increasing dose concentration while the half-life is increased. Therefore, no other dose concentrations than the recommended should be used.

### Distribution

The distribution volume in healthy elderly men is approximately 1 l/kg. Plasma protein binding is estimated to be approximately 90%.

### Metabolism

Degarelix is subject to common peptidic degradation during the passage of the hepato-biliary system and is mainly excreted as peptide fragments in the faeces. No significant metabolites were detected in plasma samples after subcutaneous administration. *In vitro* studies have shown that degarelix is not a substrate for the human CYP450 system.

### Excretion

In healthy men, approximately 20-30% of a single intravenously administered dose is excreted in the urine, suggesting that 70-80% is excreted via the hepato-biliary system. The clearance of degarelix when administered as single intravenous doses (0.864-49.4 µg/kg) in healthy elderly men was found to be 35-50 ml/h/kg.

### Special populations:

#### *Patients with renal impairment*

No pharmacokinetic studies in renally impaired patients have been conducted. Only about 20-30% of a given dose of degarelix is excreted unchanged by the kidneys. A population pharmacokinetics analysis of the data from the confirmatory Phase III study has demonstrated that the clearance of degarelix in patients with mild to moderate renal impairment is reduced by approximately 23%; therefore, dose adjustment in patients with mild or moderate renal impairment is not recommended. Data on patients with severe renal impairment is scarce and caution is therefore warranted in this patient population.

#### *Patients with hepatic impairment*

Degarelix has been investigated in a pharmacokinetic study in patients with mild to moderate hepatic impairment. No signs of increased exposure in the hepatically impaired subjects were observed compared to healthy subjects. Dose adjustment is not necessary in patients with mild or moderate hepatic impairment. Patients with severe hepatic dysfunction have not been studied and caution is therefore warranted in this group.

## **5.3 Preclinical safety data**

Animal reproduction studies showed that degarelix caused infertility in male animals. This is due to the pharmacological effect; and the effect was reversible.

In female reproduction toxicity studies degarelix revealed findings expected from the pharmacological properties. It caused a dosage dependent prolongation of the time to mating and to pregnancy, a reduced number of *corpora lutea*, and an increase in the number of pre- and post-implantation losses, abortions, early embryo/foetal deaths, premature deliveries and in the duration of parturition.

Preclinical studies on safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, and carcinogenic potential revealed no special hazard for humans. Both *in vitro* and *in vivo* studies showed no signs of QT prolongation.

No target organ toxicity was observed from acute, subacute and chronic toxicity studies in rats and monkeys following subcutaneous administration of degarelix. Drug-related local irritation was noted in animals when degarelix was administered subcutaneously in high doses.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Powder

Mannitol (E421)

#### Solvent

Water for injections

### **6.2 Incompatibilities**

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

### **6.3 Shelf life**

3 years.

#### After reconstitution

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 2 hours at 25°C. From a microbiological point of view, unless the method of reconstitution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

### **6.4 Special precautions for storage**

This medicinal product does not require any special storage conditions.  
For storage conditions of the reconstituted medicinal product, see section [6.3](#).

### **6.5 Nature and contents of container**

Vials of glass Type I with bromobutyl rubber stopper and aluminium flip-off seal.

1 vial containing 80 mg powder for solution for injection

1 vial containing 6 ml solvent

1 syringe (5 ml with dual-line marking 4.0 and 4.2 ml)

2 vial adapters

1 injection needle (25G 0.5 x 25 mm)

#### Pack sizes

1 pack containing 1 powder vial, 1 solvent vial, 1 syringe, 2 vial adapters and 1 needle.

3 pack containing 3x (1 powder vial, 1 solvent vial, 1 syringe, 2 vial adapters and 1 needle).

Not all pack sizes may be marketed.

### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

No special requirements for disposal.

Instructions for use:

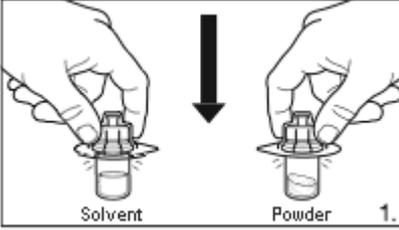
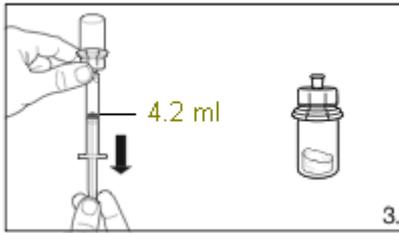
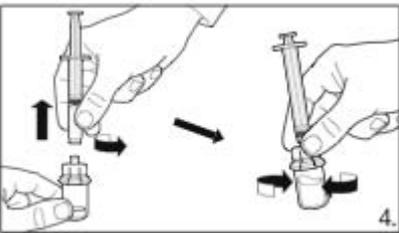
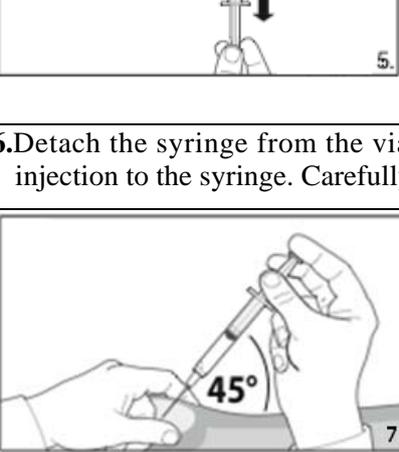
The instructions for reconstitution must be followed carefully.

Administration of other concentrations is not recommended because the gel depot formation is influenced by the concentration. The reconstituted solution should be a clear liquid, free of undissolved matter.

#### **NOTE:**

- **THE VIALS SHOULD NOT BE SHAKEN**

The pack contains 1 set of powder and solvent that must be prepared for subcutaneous injection.

	<p><b>1.</b> Remove the cover from the vial adapter pack. Attach the adapters to both the solvent and powder vial by pressing the adapter down until the spike pushes through the rubber stopper and the adapter snap in place.</p>
	<p><b>2.</b> Remove the cover from the syringe pack. Attach the syringe to the solvent vial by screwing it on to the adapter.</p>
	<p><b>3.</b> Turn the vial upside down and draw <b>4.2 ml</b> of the solvent into the syringe. <b>Always make sure to withdraw the precise volume, as the amount of solvent affects the reconstitution.</b></p> <p>Detach the syringe from the adapter and discard the vial with the remaining solvent.</p>
	<p><b>4.</b> Attach the syringe to the powder vial by screwing it on to the adapter. Transfer the solvent to the powder vial. With the syringe still attached to the adapter, swirl very gently until the liquid looks clear and without undissolved powder or particles. In case the powder adheres to the vial over the liquid surface, the vial can be tilted slightly. <b>AVOID SHAKING TO PREVENT FOAM FORMATION.</b></p> <p>A ring of small air bubbles on the surface of the liquid is acceptable. The reconstitution procedure may take, in some cases, up to 15 minutes, but usually takes a few minutes.</p>
	<p><b>5.</b> Turn the vial upside down and, <b>holding it vertically</b>, draw <b>4.0 ml</b> of the solution into the syringe for injection.</p> <p><b>Always make sure to withdraw the precise volume. It can be necessary to tilt the vial slightly.</b></p>
<p><b>6.</b> Detach the syringe from the vial adapter and attach the needle for deep subcutaneous injection to the syringe. Carefully remove any air bubbles.</p>	
	<p><b>7.</b> Grasp the skin of the abdomen, elevate the subcutaneous tissue. Perform a profound subcutaneous injection. To do so, insert the needle deeply at an angle of not less than <b>45 degrees</b>.</p>

**8. Inject 4.0 ml of FIRMAGON 80 mg immediately after reconstitution.\***

**9. Do not inject directly into a vein. Gently pull back the plunger to check if blood is aspirated. If blood appears in the syringe, the medicinal product can no longer be used. Discontinue the procedure and discard the syringe and the needle (reconstitute a new dose for the patient).**

**Please be aware:**

- No injections should be given in areas where the patient will be exposed to pressure, e.g. around the belt or waistband or close to the ribs.
- \* Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 2 hours at 25°C. From a microbiological point of view, unless the method of reconstitution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

**7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Ferring Pharmaceuticals A/S  
Kay Fiskers Plads 11  
DK-2300 Copenhagen S  
Denmark  
Tel: +45 88 33 88 34

**8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/08/504/001  
EU/1/08/504/003

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

17/02/2009

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

{DD/MM/YYYY}

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

FIRMAGON 120 mg powder and solvent for solution for injection

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 120 mg degarelix (as acetate). After reconstitution, each ml solution contains 40 mg of degarelix.

For a full list of excipients, see section [6.1](#).

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection (Powder for injection and solvent)

Powder: White to off-white powder

Solvent: Clear, colourless solution

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

FIRMAGON is a gonadotrophin releasing hormone (GnRH) antagonist indicated for treatment of adult male patients with advanced hormone-dependent prostate cancer.

### 4.2 Posology and method of administration

#### Posology

Starting dose	Maintenance dose – monthly administration
240 mg administered as two subcutaneous injections of 120 mg each	80 mg administered as one subcutaneous injection

The first maintenance dose should be given one month after the starting dose.

The therapeutic effect of degarelix should be monitored by clinical parameters and prostate specific antigen (PSA) serum levels. Clinical studies have shown that testosterone (T) suppression occurs immediately after administration of the starting dose with 96% of the patients having plasma testosterone levels corresponding to medical castration ( $T \leq 0.5$  ng/ml) after three days and 100% after one month. Long term treatment with the maintenance dose up to 1 year shows that 97% of the patients have sustained suppressed testosterone levels ( $T \leq 0.5$  ng/ml).

In case the patient's clinical response appears to be sub-optimal, it should be confirmed that serum testosterone levels are remaining sufficiently suppressed.

Since degarelix does not induce a testosterone surge it is not necessary to add an anti-androgen as surge protection at initiation of therapy.

#### Method of administration

FIRMAGON must be reconstituted prior to administration. For instructions on reconstitution and administration, please see section [6.6](#).

**Subcutaneous use ONLY**, not to be administered intravenously.

Intramuscular administration is not recommended as it has not been studied.

FIRMAGON is administered as a subcutaneous injection in the abdominal region. As with other medicinal products administered by subcutaneous injection, the injection site should vary periodically. Injections should be given in areas where the patient will not be exposed to pressure e.g. not close to waistband or belt and not close to the ribs.

#### Special patient populations

##### *Elderly, hepatically or renally impaired patients:*

There is no need to adjust the dose for the elderly or in patients with mild or moderate liver or kidney function impairment (see section 5.2). Patients with severe liver or kidney impairment have not been studied and caution is therefore warranted (see section 4.4).

There is no relevant indication for use of FIRMAGON in women, children and adolescents.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

The data available on efficacy and safety experience with degarelix is limited to a one year treatment.

#### Effect on QT/QTc interval

Long-term androgen deprivation therapy may prolong the QT interval. In the confirmatory study comparing FIRMAGON to leuprorelin periodic (monthly) ECGs were performed; both therapies showed QT/QTc intervals exceeding 450 msec in approximately 20% of the patients, and 500 msec in 1% and 2% of the degarelix and leuprorelin patients, respectively (see section 5.1).

FIRMAGON has not been studied in patients with a history of a corrected QT interval over 450 msec, in patients with a history of or risk factors for torsades de pointes and in patients receiving concomitant medicinal products that might prolong the QT interval. Therefore in such patients, the benefit/risk ratio of FIRMAGON must be thoroughly appraised (see sections 4.5 and 4.8).

#### Hepatic impairment

Patients with known or suspected hepatic disorder have not been included in long-term clinical trials with degarelix. Mild, transient increases in ALT and AST have been seen, these were not accompanied by a rise in bilirubin or clinical symptoms. Monitoring of liver function in patients with known or suspected hepatic disorder is advised during treatment. The pharmacokinetics of degarelix has been investigated after single intravenous administration in subjects with mild to moderate hepatic impairment (see section 5.2).

#### Renal impairment

Degarelix has not been studied in patients with severe renal impairment and caution is therefore warranted.

#### Hypersensitivity

Degarelix has not been studied in patients with a history of severe untreated asthma, anaphylactic reactions or severe urticaria or angioedema.

#### Changes in bone density

Decreased bone density has been reported in the medical literature in men who have had orchiectomy or who have been treated with a GnRH agonist. It can be anticipated that long periods of testosterone suppression in men will have effects on bone density. Bone density has not been measured during treatment with degarelix.

#### Glucose tolerance

A reduction in glucose tolerance has been observed in men who have had orchiectomy or who have been treated with a GnRH agonist. Development or aggravation of diabetes may occur; therefore diabetic patients may require more frequent monitoring of blood glucose when receiving androgen deprivation therapy. The effect of degarelix on insulin and glucose levels has not been studied.

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal drug-drug interaction studies have been performed.

Since androgen deprivation treatment may prolong the QTc interval, the concomitant use of degarelix with medicinal products known to prolong the QTc interval or medicinal products able to induce torsades de pointes such as class IA (e.g. quinidine, disopyramide) or class III (e.g. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide) antiarrhythmic medicinal products, methadone, cisapride, moxifloxacin, antipsychotics, etc. should be carefully evaluated (see section 4.4).

Degarelix is not a substrate for the human CYP450 system and has not been shown to induce or inhibit CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, or CYP3A4/5 to any great extent *in vitro*. Therefore, clinically significant pharmacokinetic drug-drug interactions in metabolism related to these isoenzymes are unlikely.

#### 4.6 Pregnancy and lactation

There is no relevant indication for use of FIRMAGON in women.

#### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects of degarelix on the ability to drive and use machines have been performed. However, fatigue and dizziness are common adverse reactions that might influence the ability to drive and use machines.

#### 4.8 Undesirable effects

The most commonly observed adverse reactions during degarelix therapy in the confirmatory phase III study (N=409) were due to the expected physiological effects of testosterone suppression, including hot flushes and weight increase (reported in 25% and 7%, respectively, of patients receiving treatment for one year), or injection site adverse events. Transient chills, fever or influenza like illness were reported to occur hours after dosing (in 3%, 2% and 1% of patients, respectively).

The injection site adverse events reported were mainly pain and erythema, reported in 28% and 17% of patients, respectively, less frequently reported were swelling (6%), induration (4%) and nodule (3%). These events occurred primarily with the starting dose whereas during maintenance therapy with the 80 mg dose, the incidence of these events pr 100 injections was: 3 for pain and <1 for erythema, swelling, nodule and induration. The reported events were mostly transient, of mild to moderate intensity and led to very few discontinuations (<1%).

The frequency of undesirable effects listed below is defined using the following convention: Very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Frequency of adverse drug reactions reported in 1259 patients treated for a total of 1781 patient years (phase II and III studies).

MedDRA System Organ Class (SOC)	Very common	Common	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders		Anaemia*	

Immune system disorders			Hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders		Weight increase*	Hyperglycemia/Diabetes mellitus, cholesterol increased, weight decreased, appetite decreased, changes in blood calcium
Psychiatric disorders		Insomnia	Depression, libido decreased*
Nervous system disorders		Dizziness, headache	Mental impairment, hypoaesthesia
Eye disorders			Vision blurred
Cardiac disorders			Cardiac arrhythmia (incl. atrial fibrillation), palpitations, QT prolongation*(see sections 4.4 and 4.5)
Vascular disorders	Hot flush*		Hypertension, vasovagal reaction (incl. hypotension)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			Dyspnoea
Gastrointestinal disorders		Diarrhoea, nausea	Constipation, vomiting, abdominal pain, abdominal discomfort, dry mouth
Hepatobiliary disorders		Liver transaminases increased	Bilirubin increased, alkaline phosphatase increased
Skin and subcutaneous tissue disorders		Hyperhidrosis (incl. night sweats)*, rash	Urticaria, skin nodule, alopecia, pruritus, erythema
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders		Musculoskeletal pain and discomfort	Osteoporosis/osteopenia, arthralgia, muscular weakness, muscle spasms, joint swelling/stiffness
Renal and urinary disorders			Pollakiuria, micturition urgency, dysuria, nocturia, renal impairment, incontinence
Reproductive system and breast disorders		Gynaecomastia*, testicular atrophy*, erectile dysfunction*	Testicular pain, breast pain, pelvic pain, genital irritation, ejaculation failure
General disorders and administration site conditions	Injection site adverse events	Chills, pyrexia, fatigue*, Influenza-like illness	Malaise, peripheral oedema

\*Known physiological consequence of testosterone suppression

The following events have been reported as being related to treatment in single patients: Febrile neutropenia, myocardial infarction and congestive heart failure.

#### Changes in laboratory parameters

Changes in laboratory values seen during one year of treatment in the confirmatory phase III study (N=409) were in the same range for degarelix and a GnRH-agonist (leuprorelin) used as comparator. Markedly abnormal (>3\*ULN) liver transaminase values (ALT, AST and GGT) were seen in 2-6% of

patients with normal values prior to treatment, following treatment with both medicinal products. Marked decrease in haematological values, hematocrit ( $\leq 0.37$ ) and hemoglobin ( $\leq 115$  g/l) were seen in 40% and 13-15%, respectively, of patients with normal values prior to treatment, following treatment with both medicinal products. It is unknown to what extent this decrease in haematological values was caused by the underlying prostate cancer and to what extent it was a consequence of androgen deprivation therapy. Markedly abnormal values of potassium ( $\geq 5.8$  mmol/l), creatinine ( $\geq 177$   $\mu$ mol/l) and BUN ( $\geq 10.7$  mmol/l) in patients with normal values prior to treatment, were seen in 6%, 2% and 15% of degarelix treated patients and 3%, 2% and 14% of leuprorelin treated patients, respectively.

#### Changes in ECG measurements

Changes in ECG measurements seen during one year of treatment in the confirmatory phase III study (N=409) were in the same range for degarelix and a GnRH-agonist (leuprorelin) used as comparator. Three (<1%) out of 409 patients in the degarelix group and four (2%) out of 201 patients in the leuprorelin 7.5 mg group, had a QTcF  $\geq 500$  msec. From baseline to end of study the median change in QTcF for degarelix was 12.0 msec and for leuprorelin was 16.7 msec.

### **4.9 Overdose**

There is no clinical experience with the effects of an acute overdose with degarelix. In the event of an overdose the patient should be monitored and appropriate supportive treatment should be given, if considered necessary.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Other hormone antagonists and related agents, ATC code: L02BX02

Degarelix is a selective gonadotrophin releasing-hormone (GnRH) antagonist that competitively and reversibly binds to the pituitary GnRH receptors, thereby rapidly reducing the release of the gonadotrophins, luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH), and thereby reducing the secretion of testosterone (T) by the testes. Prostatic carcinoma is known to be androgen sensitive and responds to treatment that removes the source of androgen. Unlike GnRH agonists, GnRH antagonists do not induce a LH surge with subsequent testosterone surge/tumour stimulation and potential symptomatic flare after the initiation of treatment.

A single dose of 240 mg degarelix, followed by a monthly maintenance dose of 80 mg, rapidly causes a decrease in the concentrations of LH, FSH and subsequently testosterone. The plasma concentration of dihydrotestosterone (DHT) decreases in a similar manner to testosterone.

Degarelix is effective in achieving and maintaining testosterone suppression well below medical castration level of 0.5 ng/ml. Maintenance monthly dosing of 80 mg resulted in sustained testosterone suppression in 97% of patients for at least one year. Median testosterone levels after one year of treatment were 0.087 ng/ml (interquartile range 0.06-0.15) N=167.

#### Results of the confirmatory Phase III study

The efficacy and safety of degarelix was evaluated in an open-label, multi-centre, randomised, active comparator controlled, parallel-group study. The study investigated the efficacy and safety of two different degarelix monthly dosing regimens with a starting dose of 240 mg (40 mg/ml) followed by monthly doses subcutaneous administration of 160 mg (40 mg/ml) or 80 mg (20 mg/ml), in comparison to monthly intramuscular administration of 7.5 mg leuprorelin in patients with prostate cancer requiring androgen deprivation therapy. In total 620 patients were randomised to one of the three treatment groups, of which 504 (81%) patients completed the study. In the degarelix 240/80 mg treatment group 41 (20%) patients discontinued the study, as compared to 32 (16%) patients in the leuprorelin group.

Of the 610 patients treated

- 31% had localised prostate cancer
- 29% had locally advanced prostate cancer
- 20% had metastatic prostate cancer
- 7% had an unknown metastatic status
- 13% had previous curative intent surgery or radiation and a rising PSA

Baseline demographics were similar between the arms. The median age was 74 years (range 47 to 98 years). The primary objective was to demonstrate that degarelix is effective with respect to achieving and maintaining testosterone suppression to below 0.5 ng/ml, during 12 months of treatment. The lowest effective maintenance dose of 80 mg degarelix was chosen.

#### Attainment of serum testosterone (T) $\leq$ 0.5 ng/ml

FIRMAGON is effective in achieving fast testosterone suppression, see Table 2.

Table 2: Percentage of patients attaining T $\leq$ 0.5 ng/ml after start of treatment.

Time	Degarelix 240/80 mg	Leuprorelin 7.5 mg
Day 1	52%	0%
Day 3	96%	0%
Day 7	99%	1%
Day 14	100%	18%
Day 28	100%	100%

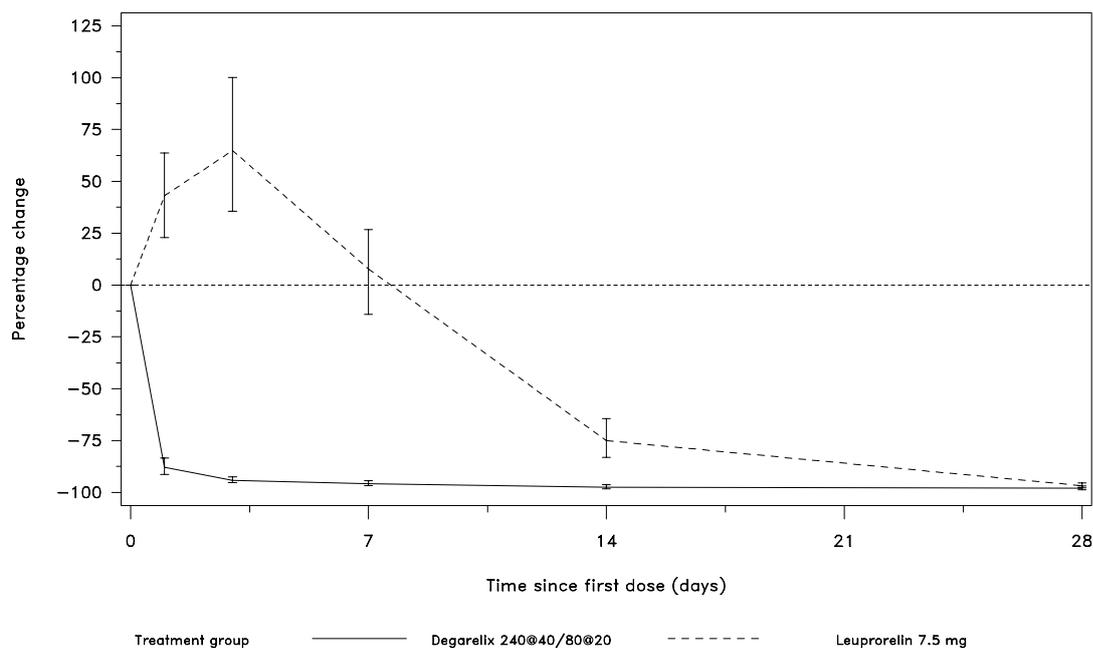
#### Avoidance of testosterone surge

Surge was defined as testosterone exceeding baseline by  $\geq$ 15% within the first 2 weeks.

None of the degarelix-treated patients experienced a testosterone surge; there was an average decrease of 94% in testosterone at day 3. Most of the leuprorelin-treated patients experienced testosterone surge; there was an average increase of 65% in testosterone at day 3. This difference was statistically significant ( $p < 0.001$ ).

Figure 1: Percentage change in testosterone from baseline by treatment group until day 28 (median with interquartile ranges).

Percentage change in testosterone from Day 0 to 28



The primary end-point in the study was testosterone suppression rates after one year of treatment with degarelix or leuprorelin. The clinical benefit for degarelix compared to leuprorelin plus anti-androgen in the initial phase of treatment has not been demonstrated.

Long-term effect

Successful response in the study was defined as attainment of medical castration at day 28 and maintenance through day 364 where no single testosterone concentration was greater than 0.5 ng/ml.

Table 3: Cumulative probability of testosterone ≤0.5 ng/ml from Day 28 to Day 364.

	Degarelix 240/80 mg N=207	Leuprorelin 7.5 mg N=201
No. of responders	202	194
Response Rate (confidence intervals)*	97.2% (93.5; 98.8%)	96.4% (92.5; 98.2%)

\* Kaplan Meier estimates within group

Attainment of prostate specific antigen (PSA) reduction

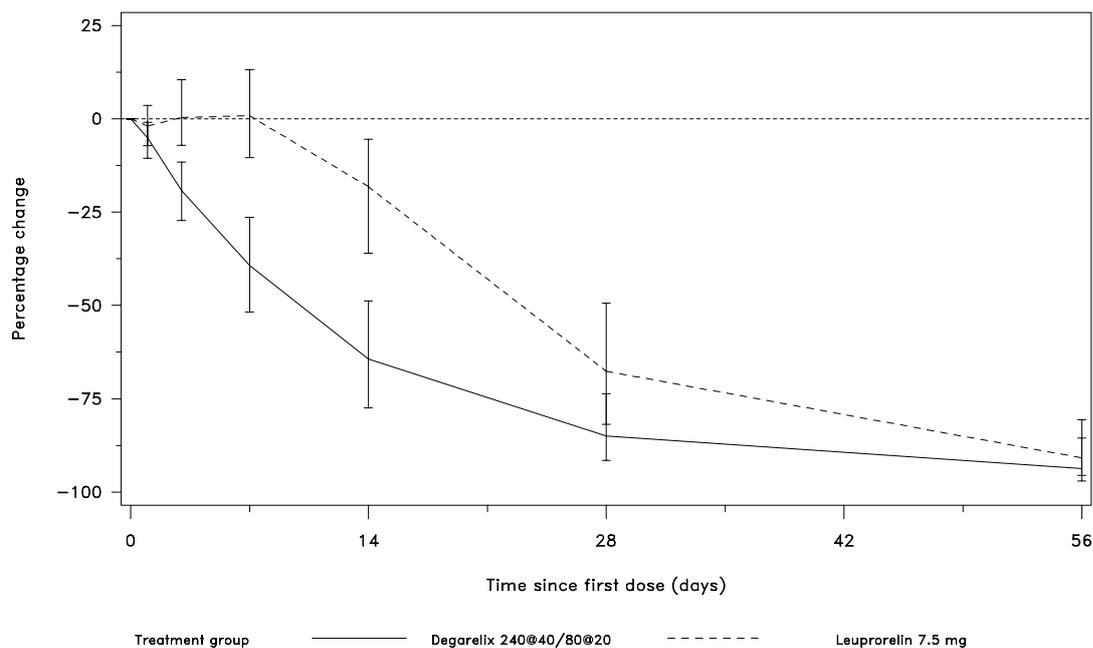
Tumour size was not measured directly during the clinical trial programme, but there was an indirect beneficial tumour response as shown by a 95% reduction after 12 months in median PSA for degarelix.

The median PSA in the study at baseline was:

- for the degarelix 240/80 mg treatment group 19.8 ng/ml (interquartile range: P25 9.4 ng/ml, P75 46.4 ng/ml)
- for the leuprorelin 7.5 mg treatment group 17.4 ng/ml (interquartile range: P25 8.4 ng/ml, P75 56.5 ng/ml)

Figure 2: Percentage change in PSA from baseline by treatment group until day 56 (median with interquartile ranges).

Percentage change in PSA from Day 0 to 56



This difference was statistically significant ( $p < 0.001$ ) for the pre-specified analysis at day 14 and day 28.

Prostate specific antigen (PSA) levels are lowered by 64% two weeks after administration of degarelix, 85% after one month, 95% after three months, and remained suppressed (approximately 97%) throughout the one year of treatment.

From day 56 to day 364 there were no significant differences between degarelix and the comparator in the percentage change from baseline.

In the confirmatory study comparing FIRMAGON to leuporelin periodic electrocardiograms were performed. Both therapies showed QT/QTc intervals exceeding 450 msec in approximately 20% of the patients. From baseline to end of study the median change for FIRMAGON was 12.0 msec and for leuporelin it was 16.7 msec.

Anti-degarelix antibody development has been observed in 10% of patients after treatment with FIRMAGON for one year. There is no indication that the efficacy or safety of FIRMAGON treatment is affected by antibody formation after one year of treatment. Efficacy and safety data in relation to antibody development beyond one year is not available.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Absorption

Following subcutaneous administration of 240 mg degarelix at a concentration of 40 mg/ml to prostate cancer patients in the pivotal study CS21,  $AUC_{0-28 \text{ days}}$  was 635 (602-668) day\*ng/ml,  $C_{\text{max}}$  was 66.0 (61.0-71.0) ng/ml and occurred at  $t_{\text{max}}$  at 40 (37-42) hours. Mean trough values were approximately 11-12 ng/ml after the starting dose and 11-16 ng/ml after maintenance dosing of 80 mg at a concentration of 20 mg/ml. Degarelix is eliminated in a biphasic fashion, with a median terminal half-life ( $t_{1/2}$ ) of approximately 43 days for the starting dose or 28 days for the maintenance dose, as estimated based on population pharmacokinetics modelling. The long half-life after subcutaneous administration is a consequence of a very slow release of degarelix from the depot formed at the injection site(s). The pharmacokinetic behavior of the medicinal product is influenced by its concentration in the solution for injection. Thus,  $C_{\text{max}}$  and bioavailability tend to decrease with increasing dose concentration while the half-life is increased. Therefore, no other dose concentrations than the recommended should be used.

### Distribution

The distribution volume in healthy elderly men is approximately 1 l/kg. Plasma protein binding is estimated to be approximately 90%.

### Metabolism

Degarelix is subject to common peptidic degradation during the passage of the hepato-biliary system and is mainly excreted as peptide fragments in the faeces. No significant metabolites were detected in plasma samples after subcutaneous administration. *In vitro* studies have shown that degarelix is not a substrate for the human CYP450 system.

### Excretion

In healthy men, approximately 20-30% of a single intravenously administered dose is excreted in the urine, suggesting that 70-80% is excreted via the hepato-biliary system. The clearance of degarelix when administered as single intravenous doses (0.864-49.4 µg/kg) in healthy elderly men was found to be 35-50 ml/h/kg.

### Special populations:

#### *Patients with renal impairment*

No pharmacokinetic studies in renally impaired patients have been conducted. Only about 20-30% of a given dose of degarelix is excreted unchanged by the kidneys. A population pharmacokinetics analysis of the data from the confirmatory Phase III study has demonstrated that the clearance of degarelix in patients with mild to moderate renal impairment is reduced by approximately 23%; therefore, dose adjustment in patients with mild or moderate renal impairment is not recommended. Data on patients with severe renal impairment is scarce and caution is therefore warranted in this patient population.

#### *Patients with hepatic impairment*

Degarelix has been investigated in a pharmacokinetic study in patients with mild to moderate hepatic impairment. No signs of increased exposure in the hepatically impaired subjects were observed compared to healthy subjects. Dose adjustment is not necessary in patients with mild or moderate hepatic impairment. Patients with severe hepatic dysfunction have not been studied and caution is therefore warranted in this group.

## **5.3 Preclinical safety data**

Animal reproduction studies showed that degarelix caused infertility in male animals. This is due to the pharmacological effect; and the effect was reversible.

In female reproduction toxicity studies degarelix revealed findings expected from the pharmacological properties. It caused a dosage dependent prolongation of the time to mating and to pregnancy, a reduced number of *corpora lutea*, and an increase in the number of pre- and post-implantation losses, abortions, early embryo/foetal deaths, premature deliveries and in the duration of parturition.

Preclinical studies on safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, and carcinogenic potential revealed no special hazard for humans. Both *in vitro* and *in vivo* studies showed no signs of QT prolongation.

No target organ toxicity was observed from acute, subacute and chronic toxicity studies in rats and monkeys following subcutaneous administration of degarelix. Drug-related local irritation was noted in animals when degarelix was administered subcutaneously in high doses.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Powder

Mannitol (E421)

#### Solvent

Water for injections

### **6.2 Incompatibilities**

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

### **6.3 Shelf life**

3 years.

#### After reconstitution

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 2 hours at 25°C. From a microbiological point of view, unless the method of reconstitution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

### **6.4 Special precautions for storage**

This medicinal product does not require any special storage conditions.  
For storage conditions of the reconstituted medicinal product, see section [6.3](#).

### **6.5 Nature and contents of container**

Vials of glass Type I with bromobutyl rubber stopper and aluminium flip-off seal.  
2 vials containing 120 mg powder for solution for injection  
2 vials containing 6 ml solvent  
2 syringes (5 ml with one-line marking 3.0 ml)  
4 vial adapters  
2 injection needles (25G 0.5 x 25 mm)

### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

No special requirements for disposal.

Instructions for use:

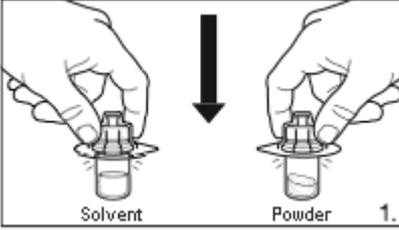
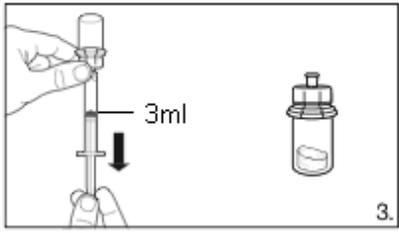
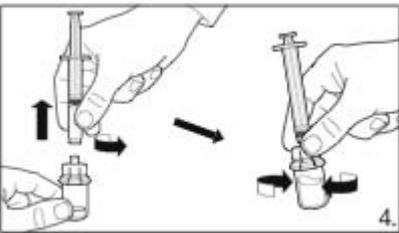
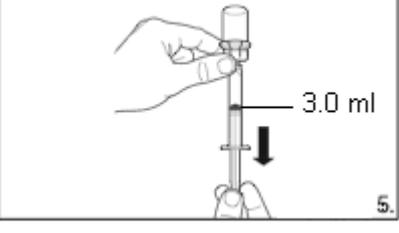
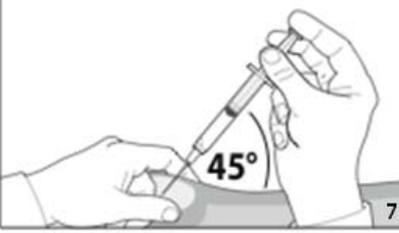
The instructions for reconstitution must be followed carefully.

Administration of other concentrations is not recommended because the gel depot formation is influenced by the concentration. The reconstituted solution should be a clear liquid, free of undissolved matter.

#### **NOTE:**

- **THE VIALS SHOULD NOT BE SHAKEN**

The pack contains 2 sets of powder and solvent that must be prepared for subcutaneous injection. Hence, the instructions here below need to be repeated a second time.

	<p><b>1.</b> Remove the cover from the vial adapter pack. Attach the adapters to both the solvent and powder vial by pressing the adapter down until the spike pushes through the rubber stopper and the adapter snap in place.</p>
	<p><b>2.</b> Remove the cover from the syringe pack. Attach the syringe to the solvent vial by screwing it on to the adapter.</p>
	<p><b>3.</b> Turn the vial upside down and draw <b>3.0 ml</b> of the solvent into the syringe. <b>Always make sure to withdraw the precise volume, as the amount of solvent affects the reconstitution.</b></p> <p>Detach the syringe from the adapter and discard the vial with the remaining solvent.</p>
	<p><b>4.</b> Attach the syringe to the powder vial by screwing it on to the adapter. Transfer the solvent to the powder vial. With the syringe still attached to the adapter, swirl very gently until the liquid looks clear and without undissolved powder or particles. In case the powder adheres to the vial over the liquid surface, the vial can be tilted slightly. <b>AVOID SHAKING TO PREVENT FOAM FORMATION.</b></p> <p>A ring of small air bubbles on the surface of the liquid is acceptable. The reconstitution procedure may take, in some cases, up to 15 minutes, but usually takes a few minutes.</p>
	<p><b>5.</b> Turn the vial upside down and, <b>holding it vertically</b>, draw <b>3.0 ml</b> of the solution into the syringe for injection.</p> <p><b>Always make sure to withdraw the precise volume. It can be necessary to tilt the vial slightly.</b></p>
<p><b>6.</b> Detach the syringe from the vial adapter and attach the needle for deep subcutaneous injection to the syringe. Carefully remove any air bubbles.</p>	
	<p><b>7.</b> Grasp the skin of the abdomen, elevate the subcutaneous tissue. Perform a profound subcutaneous injection. To do so, insert the needle deeply at an angle of not less than <b>45 degrees</b>.</p>

**8. Inject 3.0 ml of FIRMAGON 120 mg immediately after reconstitution.\***

**9. Do not inject directly into a vein. Gently pull back the plunger to check if blood is aspirated. If blood appears in the syringe, the medicinal product can no longer be used. Discontinue the procedure and discard the syringe and the needle (reconstitute a new dose for the patient).**

**10. Repeat the reconstitution procedure for the second dose. Choose a different injection site and inject 3.0 ml.**

**Please be aware:**

- No injections should be given in areas where the patient will be exposed to pressure, e.g. around the belt or waistband or close to the ribs.
- \* Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 2 hours at 25°C. From a microbiological point of view, unless the method of reconstitution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

**7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Ferring Pharmaceuticals A/S  
Kay Fiskers Plads 11  
DK-2300 Copenhagen S  
Denmark  
Tel: +45 88 33 88 34

**8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/08/504/002

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

17/02/2009

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

{DD/MM/YYYY}

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu/>.

## 欧州添付文書（SmPC）

—翻訳—

## ANNEX I

### SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

#### 1 医薬品名

FIRMAGON 80 mg 粉末製剤及び滅菌注射用水

#### 2 剤形及び力価

各バイアルはデガレリクス 80 mgを酢酸塩として含有する。調製後、1 mLあたりデガレリクス 20 mgを含有する。賦形剤はセクション6.1を参照すること。

#### 3 組成・形状

粉末製剤と滅菌注射用水

粉末製剤：白色～ほとんど白色がかった粉末

溶液：無色透明の溶液

#### 4 臨床項目

##### 4.1 効能・効果

FIRMAGON は進行性ホルモン依存性前立腺癌の成人男性患者に適応される性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニストである。

##### 4.2 用法・用量

###### 投与量

初回用量	維持用量一月 1 回投与
240 mg を 120 mg ずつ 2 カ所に皮下投与する。	80 mg を 1 カ所に皮下投与する。

初回の維持用量投与は、初回用量投与開始の 1 カ月後に行うこと。

デガレリクスの治療効果は臨床的パラメータと血清 PSA 値で観察すること。臨床試験では、初回用量投与後速やかにテストステロン値が抑制され、3 日後に 96%、1 カ月後に 100%の患者が血清テストステロン値を内科的去勢レベル（ $\leq 0.5$  ng/mL）まで抑制した。維持用量による 1 年間の長期投与では、97%の患者でテストステロン値を去勢レベル（ $\leq 0.5$  ng/mL）に維持した。

効果が不十分であると考えられる場合には、血清テストステロン値が十分に抑制されていることを確認すること。デガレリクスはテストステロンサージを引き起こさないため、治療初期にテストステロンサージを予防するために抗アンドロゲン剤を併用する必要はない。

### 投与方法

FIRMAGONは投与直前に調製すること。調製方法と投与方法は、セクション6.6を参照すること。皮下投与用製剤である。静脈内には投与しないこと。筋肉内投与は、試験を実施していないため、推奨しない。

FIRMAGONは腹部に皮下投与する。他の皮下投与製剤同様、注射部位を定期的に変更すること。投与部位はベルト周り等圧迫される部分及び肋骨近辺を避けること。

### 特別な患者集団への投与

高齢者、肝機能低下患者又は腎機能低下患者：

高齢者、軽度又は中等度の肝機能、腎機能低下患者に対して、投与量を調整する必要はない（セクション5.2参照）。高度な肝機能又は腎機能低下患者を対象とした試験は実施されていないため、慎重に投与すること（セクション4.4参照）。

FIRMAGONは女性や子供、未成年に対する適応はない。

## 4.3 禁忌

本剤の成分又は賦形剤に対する過敏症のある患者

## 4.4 警告・使用上の注意

有効性及び安全性のデータは1年間の使用経験に基づくものである。

### QT/QTc 間隔への影響

長期にわたるアンドロゲン遮断療法はQT間隔を延長させる可能性がある。FIRMAGONとリュープロレリン酢酸塩（1カ月製剤）を比較した検証試験にて、心電図検査を実施した。いずれの群においても約20%の患者でQT/QTc間隔が450 msecを超えた。また、デガレリクス群では1%、リュープロレリン群では2%の患者が500 msecを超えた（セクション5.1参照）。FIRMAGONは補正したQT間隔が450 msecを超えたことのある患者及びトルサード・ド・ポアンツの既往歴又はリスクファクターを有する患者、QT間隔の延長を引き起こす可能性のある薬剤を併用している患者を対象とした試験を実施していない。したがって、このような患者では、FIRMAGONのリスクとベネフィットを十分に勘案し、投与を判断すること（セクション4.5及び4.8参照）。

### 肝機能低下患者

肝機能低下患者又は疑いのある患者を対象としたデガレリクスの長期投与試験は実施していない。軽度で一過性のALT値及びAST値の上昇は認められたが、それに伴うビリルビン値の上昇や臨床症状は認められていない。治療期間中、肝機能低下患者又は疑いのある患者に対する肝機能のモニタリングを推奨する。軽度又は中等度の肝機能低下患者を対象に、デガレリクスの単回静脈内持続投与後の薬物動態試験を実施した（セクション5.2参照）。

### 腎機能障害患者

高度な腎機能低下患者を対象とした試験は実施されていないため、慎重に投与すること。

### 過敏症

重度な未治療の喘息、アナフィラキシー反応、重度な蕁麻疹又は血管浮腫の既往歴がある患者を対象とした試験は実施していない。

### 骨密度の変化

文献によると、除睾術又は GnRH アゴニストによる治療を受けた男性で、骨密度の減少が報告されている。長期間のテストステロン抑制は骨密度に影響を及ぼす可能性がある。デガレリクスの投与期間中に骨密度の測定は行っていない。

### 耐糖能

除睾術又は GnRH アゴニストによる治療を受けた男性において、耐糖能の低下が観察されている。糖尿病の発症あるいは悪化を引き起こす可能性がある。したがって、アンドロゲン遮断療法を受ける際、糖尿病患者は通常の治療時よりも血糖値のモニタリングを頻繁に行う必要がある。インスリン値やグルコース値に対するデガレリクスの影響に関する検討は行っていない。

## 4.5 他の医薬品との相互作用並びにその他の相互作用

薬物間相互作用に関する検討は行っていない。

アンドロゲン遮断療法はQTc間隔を延長する可能性があるため、クラスIA（例えば、キニジン、ジソピラミド）やクラスIII（例えば、アミオダロン、ソタロール、ドフェチリド、イブチリド）不整脈治療薬、メサドン、シサプリド、モキシフロキサシン及び抗精神病薬等、QTc間隔を延長することが知られている薬剤あるいはトルサード・ド・ポアンツを引き起こす可能性のある薬剤を併用する際には、注意深く観察すること（セクション4.4参照）。

デガレリクスは、ヒトCYP450系の基質ではなく、また、あらゆる *in vitro* 試験において、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 の著しい誘導及び阻害作用は認められていない。したがって、これらのアイソザイムに関連した臨床的に重要な薬物間相互作用はないと考えられる。

#### 4.6 妊婦及び授乳中の女性への投与

FIRMAGON は女性に対する適応症がない。

#### 4.7 自動車運転能や機械操作能へ与える影響

デガレリクスが自動車運転能や機械操作能へ与える影響について、検討を行っていない。しかしながら、疲労や浮動性めまいは頻度の高い副作用であり、自動車運転能や機械操作能に影響を及ぼす可能性がある。

#### 4.8 副作用

第 III 相試験 (N=409) において、デガレリクスの投与期間中に最も多く認められた副作用はテストステロン値を抑制することによる生理作用によるものが最も多く、ほてり、体重増加（それぞれ 1 年間投与を受けた患者の 25% と 7% で報告されている）あるいは注射部位反応である。一過性の悪寒、発熱及びインフルエンザ様疾患は投与後数時間での発現が報告されている（それぞれ 3%、2%、及び 1%）。

注射部位反応として最も多くみられた副作用は、注射部位疼痛、注射部位紅斑であり、それぞれ患者の 28%、17% で報告されている。また、それより少ない頻度では、注射部位腫脹（6%）、注射部位硬結（4%）及び注射部位結節（3%）がみられた。これらは主に初回用量で発現した。一方、80 mg の維持用量での 100 回投与あたりの発現率は、注射部位疼痛では 3、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位結節、注射部位硬結は 1 未満であった。これらの副作用は、ほとんどが一過性で程度は軽度から中等度であり、中止に至ったものは 1% 未満であった。

下記に示す副作用の頻度は very common（10% 以上）、common（1% 以上 10% 未満）、uncommon（0.1% 以上 1% 未満）と定義する。

それぞれの分類で、副作用は重症度の高いものから示す。

表 1 1781 例中 1259 例で認められた副作用の頻度（第 II 相及び第 III 相試験）

器官別大分類 基本語	Very common (10%以上)	Common (1%以上 10%未満)	Uncommon (0.1%以上 1%未満)
血液及びリンパ系障害		貧血*	
免疫系障害			薬物過敏症
代謝及び栄養障害		体重増加*	高血糖/糖尿病, 血中コレステロール増加, 体重減少, 食欲減退, 血中カルシウム値変化
精神障害		不眠症	うつ病, リビドー減退*
神経系障害		浮動性めまい, 頭痛	精神的機能障害, 感覚鈍麻
視覚障害			霧視
心臓障害			不整脈(心房細動を含む), 動悸, QT延長*(セクション4.4及び4.5参照)
血管障害	ほてり*		高血圧, 血管迷走神経性反応(低血圧を含む)
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害			呼吸困難
胃腸障害		下痢, 悪心	便秘, 嘔吐, 腹痛, 腹部不快感, 口内乾燥
肝胆汁系障害		肝トランスアミナーゼ上昇	ビリルビン増加, アルカリホスファターゼ増加
皮膚及び皮下組織障害		多汗症(寝汗を含む)*, 発疹	蕁麻疹, 皮膚小結節, 脱毛症, そう痒症, 紅斑
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格痛及び不快感	骨粗鬆症/骨減少症, 関節痛, 筋力低下, 筋痙攣, 関節腫脹/関節硬直
腎及び尿路障害			頻尿, 尿意切迫, 排尿困難, 夜間頻尿, 腎機能障害, 尿失禁
生殖器及び乳房障害		女性化乳房*, 精巣萎縮*, 勃起不全*	精巣痛, 乳房痛, 骨盤痛, 性器刺激症状, 射精不能
全身障害及び投与局所様態	注射部位有害事象	悪寒, 発熱, 疲労*, インフルエンザ様疾患	倦怠感, 末梢性浮腫

\*テストステロンを抑制することにより発現することが知られている事象

同一の患者において、発熱性好中球減少症、心筋梗塞及びうつ血性心不全は本剤との関連性がある有害事象として報告されている。

### 臨床検査値の変動

第 III 相試験 (N=409) において、1 年の投与期間中に認められた臨床検査値の変動は、デガレリクスと GnRH アゴニスト (リュープロレリン酢酸塩) では同程度の範囲内であった。肝トランスアミナーゼ (ALT, AST 及び GGT) の顕著な異常 (>3\*ULN) は、デガレリクスとリュープロレリン酢酸塩で治験薬投与前に正常値を示していた患者の 2%~6%で認められた。血液学的検査値の中で特に顕著な低下は、ヘマトクリット (≤0.37), ヘモグロビン (≤115 g/L) であり、それぞれ治験薬投与前に正常値を示した患者の 40%, 13%~15%で認められた。前立腺癌やアンドロゲン遮断療法がどの程度これらの血液学的検査値の低下に影響を及ぼしたのかは明らかではない。

カリウム ( $\geq 5.8$  mmol/L), クレアチニン ( $\geq 177$   $\mu$ mol/L), BUN ( $\geq 10.7$  mmol/L) の検査値異常は, デガレリクス群ではそれぞれ 6%, 2%, 15%, リュープロレリン群ではそれぞれ 3%, 2%, 14% の患者に認められた。

### 心電図測定値の変化

第 III 相試験 (N=409) において, 1 年間の投与期間中に認められた心電図変動は, デガレリクスと対照薬として用いた GnRH アゴニスト (リュープロレリン酢酸塩) では同程度であった。デガレリクス群及びリュープロレリン群を比較した第 III 相試験で, デガレリクス群は 409 例中 3 例 (<1%), リュープロレリン群は 201 例中 4 例 (2%) で, QTcF $\geq 500$  msec であった。ベースラインから終了時までの QTcF 変化量の中央値は, デガレリクス群で 12.0 msec, リュープロレリン群で 16.7 msec であった。

## 4.9 過量投与

デガレリクスの過量投与による影響を検討した臨床試験はない。過量投与を行った場合は, 患者を観察し, 必要と判断される場合は対症療法を行うこと。

## 5 薬理学的特性

### 5.1 薬力学的特性

薬物治療群: その他のホルモン拮抗剤及び関連する薬剤, ATC コード: L02BX02

デガレリクスは, 選択的な性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) アンタゴニストである。下垂体の GnRH 受容体と競合的可逆的に結合することにより, ゴナドトロピン, 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, 精巣からのテストステロン分泌を抑制する。前立腺癌はアンドロゲンに対して高い感受性を持ち, アンドロゲンを除去することで治療が奏功することが知られている。GnRH アゴニストとは異なり, GnRH アンタゴニストは, 治療初期に LH サージ, それに続いて起こるテストステロンサージ, 腫瘍増殖に対する刺激及び臨床症状を伴うフレアアップを引き起こさない。

デガレリクス 240 mg の単回投与後, 1 カ月ごとに維持用量として 80 mg を投与することで, 急速に LH 及び FSH が低下し, それに続いてテストステロンが低下する。血清 DHT 濃度は, テストステロンと同様に低下する。

デガレリクスは, テストステロン値を内科的去勢レベル ( $\leq 0.5$  ng/mL) まで効率的に抑制し, 維持する。

1 カ月ごとの維持用量 80 mg 群では, 少なくとも 1 年間, 97% の患者でテストステロン値を抑制し, 維持した。投与 1 年後のテストステロン値の中央値は 0.087 ng/mL であった (四分位範囲 0.06 ~ 0.15) N=167。

### 第 III 相試験結果

前立腺癌患者を対象に非盲検多施設共同無作為実薬対照試験を実施し、デガレリクスの有効性及び安全性を検討した。アンドロゲン遮断療法が必要な前立腺癌患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩 7.5 mg の 1 カ月製剤、筋肉内投与を対照として、デガレリクスの 2 つの 1 カ月レジメンである初回用量 240 mg (40 mg/mL)、維持用量 160 mg (40 mg/mL) 又は 80 mg (20 mg/mL) における有効性及び安全性の検討を行った。620 例の患者は無作為に割り付けられ、そのうち 504 例 (81%) が試験を完了した。デガレリクス 240/80 群では、41 例 (20%)、リュープロレリン群では 32 例 (16%) が中止した。

治験薬を投与した 610 例のステージ

- ・ 31% : 限局性
- ・ 29% : 局所進行性
- ・ 20% : 転移性
- ・ 7% : 転移の有無を確定診断できない患者
- ・ 13% : 根治目的で外科手術あるいは放射線療法を実施していたが、PSA が上昇した患者

各群のベースラインにおける患者背景は類似していた。患者全体の年齢中央値は 74 歳 (範囲 47~98 歳) であった。本試験の主目的は、デガレリクスの 12 カ月の投与期間中に、テストステロンを去勢レベル ( $\leq 0.5$  ng/mL) まで抑制し、維持することとした。最も低用量で効果が認められた維持用量である 80 mg 群を選択した。

#### 去勢レベル ( $\leq 0.5$ ng/mL) の達成

FIRMAGON は速やかにテストステロンを抑制し、有効性を示した。表 2 参照。

表 2 初回用量投与後テストステロン値が去勢レベル ( $\leq 0.5$  ng/mL) に達した患者の割合

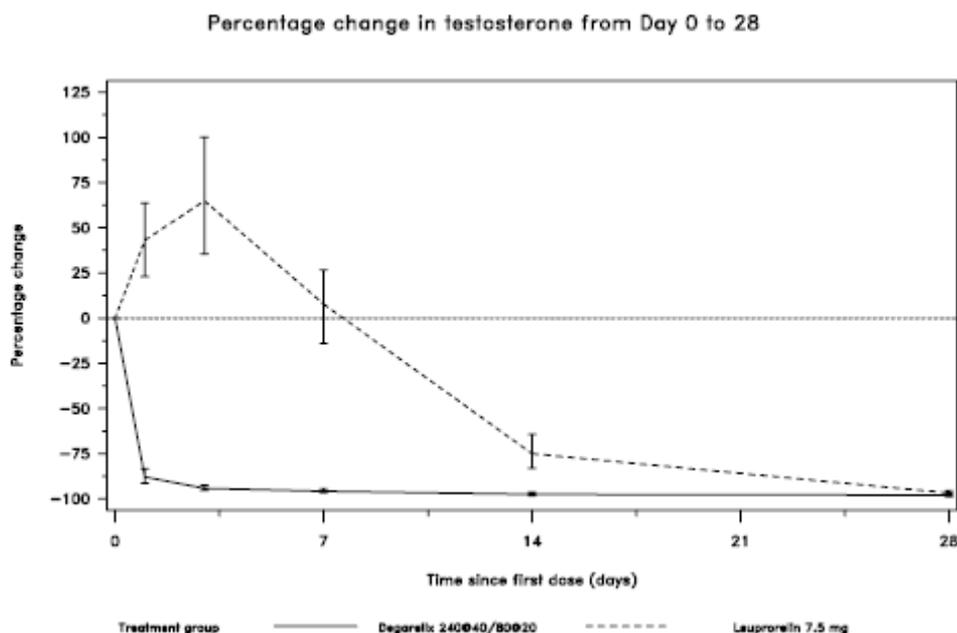
Time	デガレリクス 240/80 群	リュープロレリン群
Day 1	52%	0%
Day 3	96%	0%
Day 7	99%	1%
Day 14	100%	18%
Day 28	100%	100%

#### テストステロンサージの回避

投与後 2 週間以内に血清テストステロン値がベースラインから 15%以上上昇した場合、テストステロンサージが発現したと定義した。デガレリクス群では、テストステロンサージが認められなかった。また、Day 3 で、テストステロン値はベースラインから平均値で 94%低下した。

リュープロレリン群のほとんどで、テストステロンサージが認められた。また、Day 3 で、ベースラインからテストステロン値が 65%上昇した。この差は統計的に有意であった ( $P < 0.001$ )。

図 1 投与群別のベースラインから Day 28 におけるテストステロンの変化率（四分位範囲，中央値）



本試験の主要評価項目は、デガレリクス又はリュープロレリン酢酸塩の1年間投与における、テストステロン値を去勢レベルまで抑制した患者割合とした。

治療初期に抗アンドロゲン剤を併用するリュープロレリン群と比較した際のデガレリクス群の臨床的有用性は示されていない。

### 長期投与による効果

Day 28 から Day 364 まで血清テストステロン値が1回も去勢レベル ( $\leq 0.5$  ng/mL) を上回らなかった場合を奏功と定義した。

表 3 Day 28 から Day 364 まで血清テストステロン値が去勢レベル ( $\leq 0.5$  ng/mL) となった累積去勢率

	デガレリクス 240/80 群 N=207	リュープロレリン群 N=201
奏功した患者数	202	194
累積去勢率 (信頼区間) †	97.2% (93.5, 98.8%)	96.4% (92.5, 98.2%)

† Kaplan Meier 法による推定値

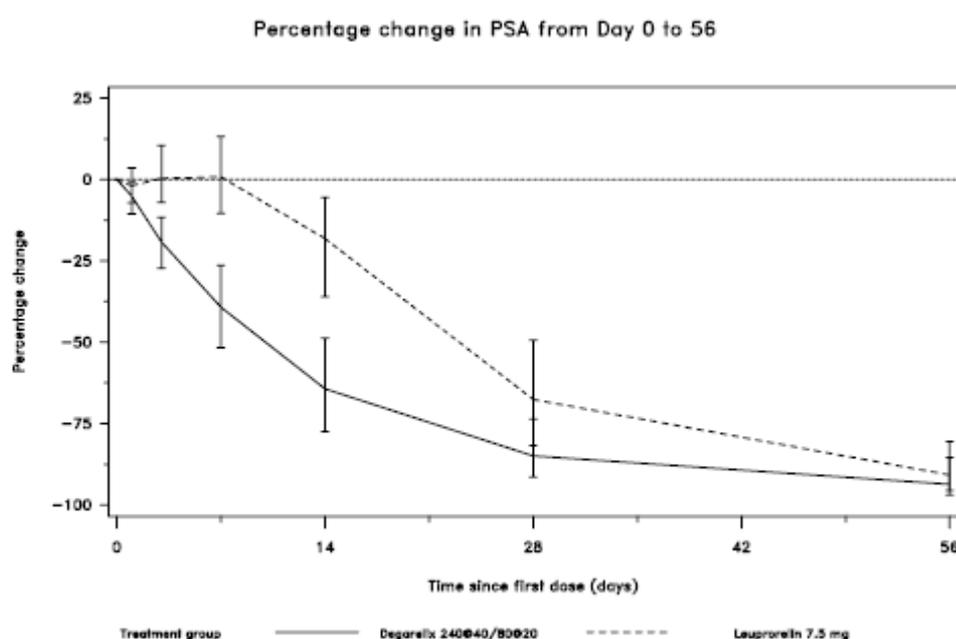
## PSA 減少の達成

臨床試験中、直接的に腫瘍の大きさを測定しなかったが、デガレリクスは 12 カ月投与後、PSA 値の中央値は 95%低下し、間接的な腫瘍縮小効果が認められた。

PSA 値の中央値のベースラインは次のとおりだった。

- デガレリクス 240/80 群は 19.8 ng/mL (四分位範囲:P25 9.4 ng/mL, P75 46.4 ng/mL)
- リュープロレリン群では 17.4 ng/mL (四分位範囲:P25 8.4 ng/mL, P75 56.5 ng/mL)

図 2 投与群別ベースラインから Day 56 までの PSA 値の変化率 (四分位範囲, 中央値)



事前に定義した Day 14 及び Day 28 での解析によると、その差は統計的に有意であった ( $P < 0.001$ )。

デガレリクスの PSA 値のベースラインからの変化率は、投与後 2 週間で 64%、1 カ月では 85%、3 カ月後には 95%、1 年間で約 97%の低下の維持が認められた。デガレリクス群及びリュープロレリン群で Day 56 から Day 364 でのベースラインからの変化率を比較したところ、有意差は認められなかった。FIRMAGON 及びリュープロレリン酢酸塩の比較試験において、治験期間中、定期的に心電図検査を実施した。両群ともに、QT/QTc 間隔が 450 msec を超えた患者は全体の約 20%であった。ベースラインから終了時までの変化量の中央値は、FIRMAGON で 12.0 msec、リュープロレリン群で 16.7 msec であった。

FIRMAGON の 1 年間投与において、抗デガレリクス抗体は患者の 10%で認められた。FIRMAGON の 1 年間投与による有効性及び安全性が、抗体産生によって影響を受けることは示されていない。抗体産生に関連する有効性及び安全性のデータは得られていない。

## 5.2 薬物動態

### 吸収

CS21 試験において、前立腺癌患者にデガレリクス 240 mg を 40 mg/mL の濃度で皮下投与した際、 $AUC_{0-28 \text{ days}}$  は 635 (602~668) day·ng/mL,  $C_{\text{max}}$  は 66.0 (61.0~71.0) ng/mL,  $t_{\text{max}}$  は 40 (37~42) 時間であった。平均トラフ値は、初回用量では約 11~12 ng/mL, 維持用量のデガレリクス 80 mg を 20 mg/mL の濃度で投与した際には、11~16 ng/mL であった。デガレリクスは二相性に消失し、終末相の消失半減期の中央値は初回用量で約 43 日、維持用量で約 28 日であった。半減期が長い理由は、皮下投与後の注射部位に形成されるデポからのデガレリクス放出が極めて緩やかであることによる。本剤の薬物動態学的挙動は、注射液濃度に影響を受ける。このような理由から、 $C_{\text{max}}$  とバイオアベイラビリティは濃度の上昇に伴い低下する傾向がみられ、半減期は増加する。したがって、推奨されている濃度以外を使用するべきではない。

### 分布

健康高齢男性の分布容積は約 1 L/kg であった。血漿蛋白結合率は約 90% であると推定される。

### 代謝

デガレリクスは、肝胆道系でペプチド分解され、大部分がペプチド断片として糞中に排泄される。皮下投与後の血漿中に、主要な代謝物は検出されなかった。*In vitro* 試験において、デガレリクスは、ヒト CYP450 系の基質ではないことが示された。

### 排泄

健康男性において、単回静脈投与量の約 20%~30% が尿中に排出されることから、約 70%~80% は肝胆道系を経由して排出されると考えられる。健康高齢男性に対する単回静脈内投与後 (0.864~49.4 µg/kg) のデガレリクスのクリアランスは、35~50 mL/h/kg であった。

### 特別な患者集団

#### 腎機能低下患者

腎機能低下患者における薬物動態試験は実施されていない。デガレリクスの投与量の約 20%~30% は未変化体として腎臓より排泄される。第 III 相試験から得られたデータのファーマコキネティクス解析において、軽度又は中等度の腎機能低下患者におけるデガレリクスのクリアランスは約 23% 低下することが示された。したがって、軽度又は中等度の腎機能低下患者では、投与量の調整は推奨しない。高度な腎機能低下患者を対象とした試験は実施されていないため、慎重に投与すること。

## 肝機能低下患者

軽度又は中等度の肝機能低下患者を対象にデガレリクスを投与する薬物動態試験を実施した。健康成人男性と比べ、肝機能低下患者では曝露量が増加する兆候はみられなかった。軽度又は中等度の肝機能低下患者に対しては、投与量を調節する必要はない。高度な肝機能低下患者を対象とした試験は実施されていないため、慎重に投与すること。

## 5.3 非臨床毒性

生殖発生毒性試験では、デガレリクスの投与により雄動物で不妊症がみられた。この毒性は薬理作用が原因であり、その作用は可逆的であった。

雌動物における生殖発生毒性試験では、薬理学的特性から予測される知見が示された。用量依存的に交配所要日数の延長及び受胎能低下がみられた。その他には黄体数の減少、着床前、着床後死亡数、流産、早期胚、死産率、早産の増加及び出産期間の延長が認められた。

安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験の非臨床試験において、ヒトへの特筆すべき毒性は認められなかった。*In vitro* 及び *in vivo* 試験において、QT 延長の兆候はみられなかった。

デガレリクスをラット及びサルへ皮下投与したことによる急性、亜急性及び慢性毒性試験において、臓器毒性はみられなかった。高用量のデガレリクスを動物に皮下投与した際に、薬物に関連した局所刺激性がみられた。

## 6 製剤

### 6.1 賦形剤

#### 粉末製剤

マンニトール(E421)

#### 溶液

滅菌注射用水

### 6.2 配合禁忌

他剤との配合試験を実施していないため、その他の医薬品と混合してはいけない。

### 6.3 使用期限

3年間

## 調製後

調製後、25°Cで2時間の物理化学的安定性が示されている。調製方法による微生物汚染のリスクを除外できない場合、調製後直ちに使用すること。もし、直ちに使用しない場合、使用までの貯蔵期間と条件は使用者の責任となる。

## 6.4 保存方法

本剤は特別な貯蔵条件はない。

調製後の保存方法はセクション6.3を参照すること。

## 6.5 容器の性質及び内容

ブロモブチル製のゴム栓とアルミ製のフリップオフの蓋付きタイプ I ガラス製バイアルが添付されている。

80 mg の粉末製剤を含有するバイアル 1 本

滅菌注射用水 6 mL を含有するバイアル 1 本

注射筒 1 本 (4.0 mL 及び 4.2 mL に 2 本の線付き 5 mL)

バイアルアダプター 2 本

皮下注射針 1 本 (25G 0.5×25 mm)

## 包装サイズ

1 包装あたり粉末製剤 1 バイアル, 滅菌注射用水 1 バイアル, 注射筒 1 本, バイアルアダプター 2 本及び注射針。

3 包装あたり 3× (粉末製剤 1 バイアル, 滅菌注射用水 1 バイアル, 注射筒 1 本, バイアルアダプター 2 本及び注射針)

必ずしもすべての包装サイズが市販されているわけではない。

## 6.6 廃棄方法, その他の取扱注意

破棄する際の特別な処置は必要ない。

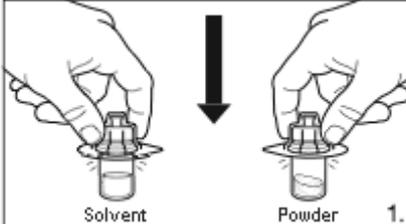
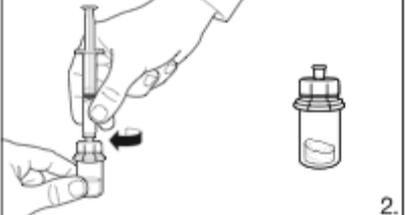
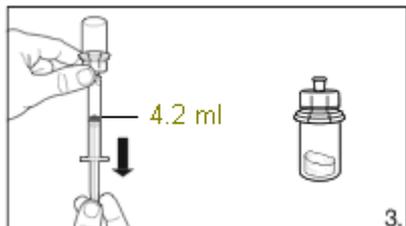
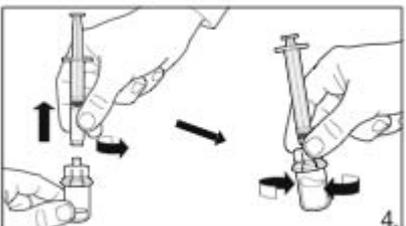
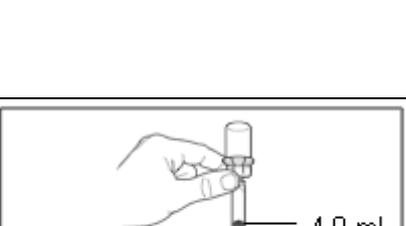
使用方法: 調製は慎重に手順どおりに行うこと。

ゲル状のデポ形成は濃度の影響を受けるため, ほかの濃度での投与は推奨しない。調製後は溶け残りが無い無色透明な溶液とならなければならない。

**注意:**

- バイアルは振らないこと

包装 1 セットには, 皮下注射用の粉末製剤と注射用水が含まれる。

 <p>Solvent Powder 1.</p>	<p>1 バイアル用アダプターパックからカバーを取る。アダプターを滅菌注射用水のバイアルと粉末製剤のバイアルに取り付ける。スパイクがゴム栓を押し通して、アダプターがはまるまで押す。</p>
 <p>2.</p>	<p>2. 注射筒パックのカバーを取る。注射筒をアダプターに回しながらはめ、滅菌注射用水のバイアルに取り付ける。</p>
 <p>4.2 ml 3.</p>	<p>3. 滅菌注射用水のバイアルを逆さまにして、注射用水 4.2 mL を注射筒に抜き取る。注射用水の量が溶解に影響するため、必ず正確な量を抜き取ること。</p> <p>アダプターから注射筒を外し、注射用水が残ったバイアルは破棄する。</p>
 <p>4.</p>	<p>4. 注射筒を、粉末製剤のバイアルのアダプターに回しながらはめ、取り付ける。注射用水を粉末製剤のバイアルに移す。注射筒をアダプターに付けたまま、溶液が透明で粉末や粒状の溶け残りが無い状態になるまで、ゆっくりとバイアルを回す。粉末がバイアルの液面より高い位置に付着した場合は、バイアルを多少傾けて粉末を溶解させる。気泡の形成を防ぐため、バイアルは振らないこと。</p>
 <p>4.0 ml 5.</p>	<p>5. バイアルを逆さまにし、垂直に保ったまま注射液 4.0 mL を注射筒に抜き取る。</p> <p>必ず正確な量を抜き取ること。バイアルを多少傾けることが必要な場合もある。</p>
<p>6. バイアル用アダプターから注射筒を外し、深部皮下注射用針を取り付ける。注意深く、気泡をすべて取り除く。</p>	
 <p>45° 7.</p>	<p>7. 腹部の皮膚をつまみ皮下組織を持ち上げる。深部皮下注射を行う。そのためには 45 度を下回らない角度で針を深く刺し入れる。</p>
<p>8. 溶解後直ちに FIRMAGON 80 mg 注射液 4.0 mL を皮下投与する。*</p> <p>9. 直接血管には注射しない。プランジャーを緩やかに引き戻し、血液が吸引されないことを確認する。</p>	

注射筒に血液が吸引された場合は、その溶液は使用しないこと。手順を中止し、注射筒及び針を廃棄する（新たに注射液を調製し直す）。

注意：

・ベルトやウエストバンド等圧迫される部位及び肋骨近辺を避けること。

\*調製後、25°Cで2時間の物理化学的安定性が示されている。調製方法により微生物汚染のリスクを除外できない場合、調製後直ちに使用すること。もし、直ちに使用しない場合、使用までの貯蔵期間と条件は使用者の責任となる。

## 7 販売被認可者

Ferring Pharmaceuticals A/S  
Kay Fiskers Plads 11  
DK-2300 Copenhagen S  
Denmark  
Tel: +45 88 33 88 34

## 8 販売認可番号

EU/1/08/504/001  
EU/1/08/504/003

## 9 最初の認可/認可の更新日

17/02/2009

## 10 改訂日

{DD/MM/YYYY}

医薬品の詳細情報は European Medicines のウェブサイトで見ることができる。

Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1 医薬品名

FIRMAGON 120 mg 粉末製剤及び滅菌注射用水

## 2 剤形及び力価

各バイアルはデガレリクス 120 mg を酢酸塩として含有する。調製後、1 mL あたりデガレリクス 40 mg を含有する。賦形剤はセクション 6.1 を参照すること。

## 3 組成・形状

粉末製剤と滅菌注射用水

粉末製剤：白色～ほとんど白色がかった粉末

溶液：無色透明の溶液

## 4 臨床項目

### 4.1 効能・効果

FIRMAGON は進行性ホルモン依存性前立腺癌の成人男性患者に適応される性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニストである。

### 4.2 用法・用量

#### 投与量

初回用量	維持用量—月 1 回投与
240 mg を 120 mg ずつ 2 カ所に皮下投与する。	80 mg を 1 カ所に皮下投与する。

初回の維持用量投与は、初回用量投与開始の 1 カ月後に行うこと。

デガレリクスの治療効果は臨床的パラメータと血清 PSA 値で観察すること。臨床試験では、初回用量投与後速やかにテストステロン値が抑制され、3 日後に 96%、1 カ月後に 100% の患者が血清テストステロン値を内科的去勢レベル（ $\leq 0.5$  ng/mL）まで抑制した。維持用量による 1 年間の長期投与では、97% の患者でテストステロン値を去勢レベル（ $\leq 0.5$  ng/mL）に維持した。

効果が不十分であると考えられる場合には、血清テストステロン値が十分に抑制されていることを確認すること。デガレリクスはテストステロンサージを引き起こさないため、治療初期にテストステロンサージを予防するために抗アンドロゲン剤を併用する必要はない。

## 投与方法

FIRMAGONは投与直前に調製すること。調製方法と投与方法は、セクション6.6を参照すること。  
皮下投与用製剤である。静脈内には投与しないこと。筋肉内投与は、試験を実施していないため、推奨しない。

FIRMAGONは腹部に皮下投与する。他の皮下投与製剤同様、注射部位を定期的に変更すること。投与部位はベルト周り等圧迫される部分及び肋骨近辺を避けること。

## 特別な患者集団への投与

高齢者、肝機能低下患者又は腎機能低下患者：

高齢者、軽度又は中等度の肝機能、腎機能低下患者に対して、投与量を調整する必要はない（セクション5.2参照）。高度な肝機能又は腎機能低下患者を対象とした試験は実施されていないため、慎重に投与すること（セクション4.4参照）。

FIRMAGONは女性や子供、未成年に対する適応はない。

## 4.3 禁忌

本剤の成分又は賦形剤に対する過敏症のある患者

## 4.4 警告・使用上の注意

有効性及び安全性のデータは1年間の使用経験に基づくものである。

## QT/QTc 間隔への影響

長期にわたるアンドロゲン遮断療法はQT間隔を延長させる可能性がある。FIRMAGONとリュープロレリン酢酸塩（1カ月製剤）を比較した検証試験にて、心電図検査を実施した。いずれの群においても約20%の患者でQT/QTc間隔が450 msecを超えた。また、デガレリクス群では1%、リュープロレリン群では2%の患者が500 msecを超えた（セクション5.1参照）。FIRMAGONは補正したQT間隔が450 msecを超えたことのある患者及びトルサード・ド・ポワントの既往歴又はリスクファクターを有する患者、QT間隔の延長を引き起こす可能性のある薬剤を併用している患者を対象とした試験を実施していない。したがって、このような患者では、FIRMAGONのリスクとベネフィットを十分に勘案し、投与を判断すること（セクション4.5及び4.8参照）。

## 肝機能低下患者

肝機能低下患者又は疑いのある患者を対象としたデガレリクスの長期投与試験は実施していない。軽度で一過性のALT値及びAST値の上昇は認められたが、それに伴うビリルビン値の上昇や臨床症状は認められていない。治療期間中、肝機能低下患者又は疑いのある患者に対する肝機能のモニタリングを推奨する。軽度又は中等度の肝機能低下患者を対象に、デガレリクスの単回静脈内持続投与後の薬物動態試験を実施した（セクション5.2参照）。

### 腎機能障害患者

高度な腎機能低下患者を対象とした試験は実施されていないため、慎重に投与すること。

### 過敏症

重度な未治療の喘息，アナフィラキシー反応，重度な蕁麻疹又は血管浮腫の既往歴がある患者を対象とした試験は実施していない。

### 骨密度の変化

文献によると，除睾術又は GnRH アゴニストによる治療を受けた男性で，骨密度の減少が報告されている。長期間のテストステロン抑制は骨密度に影響を及ぼす可能性がある。デガレリクスの投与期間中に骨密度の測定は行っていない。

### 耐糖能

除睾術又は GnRH アゴニストによる治療を受けた男性において，耐糖能の低下が観察されている。糖尿病の発症あるいは悪化を引き起こす可能性がある。したがって，アンドロゲン遮断療法を受ける際，糖尿病患者は通常の治療時よりも血糖値のモニタリングを頻繁に行う必要がある。インスリン値やグルコース値に対するデガレリクスの影響に関する検討は行っていない。

## 4.5 他の医薬品との相互作用並びにその他の相互作用

薬物間相互作用に関する検討は行っていない。

アンドロゲン遮断療法はQTc間隔を延長する可能性があるため，クラスIA（例えば，キニジン，ジソピラミド）やクラスIII（例えば，アミオダロン，ソタロール，ドフェチリド，イブチリド）不整脈治療薬，メサドン，シサプリド，モキシフロキサシン及び抗精神病薬等，QTc間隔を延長することが知られている薬剤あるいはトルサード・ド・ポアンツを引き起こす可能性のある薬剤を併用する際には，注意深く観察すること（セクション4.4参照）。

デガレリクスは，ヒトCYP450系の基質ではなく，また，あらゆる *in vitro* 試験において，CYP1A2，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4/5 の著しい誘導及び阻害作用は認められていない。したがって，これらのアイソザイムに関連した臨床的に重要な薬物間相互作用はないと考えられる。

## 4.6 妊婦及び授乳中の女性への投与

FIRMAGON は女性に対する適応症がない。

#### 4.7 自動車運転能や機械操作能へ与える影響

デガレリクスが自動車運転能や機械操作能へ与える影響について、検討を行っていない。しかしながら、疲労や浮動性めまいは頻度の高い副作用であり、自動車運転能や機械操作能に影響を及ぼす可能性がある。

#### 4.8 副作用

第 III 相試験 (N=409) において、デガレリクスの投与期間中に最も多く認められた副作用はテストステロン値を抑制することによる生理作用によるものが最も多く、ほてり、体重増加（それぞれ 1 年間投与を受けた患者の 25%と 7%で報告されている）あるいは注射部位反応である。一過性の悪寒、発熱及びインフルエンザ様疾患は投与後数時間での発現が報告されている（それぞれ 3%、2%、及び 1%）。

注射部位反応として最も多くみられた副作用は、注射部位疼痛、注射部位紅斑であり、それぞれ患者の 28%、17%で報告されている。また、それより少ない頻度では、注射部位腫脹（6%）、注射部位硬結（4%）及び注射部位結節（3%）がみられた。これらは主に初回用量で発現した。一方、80 mg の維持用量での 100 回投与あたりの発現率は、注射部位疼痛では 3、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位結節、注射部位硬結は 1 未満であった。これらの副作用は、ほとんどが一過性で程度は軽度から中等度であり、中止に至ったものは 1%未満であった。

下記に示す副作用の頻度は very common（10%以上）、common（1%以上 10%未満）、uncommon（0.1%以上 1%未満）と定義する。

それぞれの分類で、副作用は重症度の高いものから示す。

表 4 1781 例中 1259 例で認められた副作用の頻度（第 II 相及び第 III 相試験）

器官別大分類 基本語	Very common (10%以上)	Common (1%以上 10%未満)	Uncommon (0.1%以上 1%未満)
血液及びリンパ系障害		貧血*	
免疫系障害			薬物過敏症
代謝及び栄養障害		体重増加*	高血糖/糖尿病, 血中コレステロール増加, 体重減少, 食欲減退, 血中カルシウム値変化
精神障害		不眠症	うつ病, リビドー減退*
神経系障害		浮動性めまい, 頭痛	精神的機能障害, 感覚鈍麻
視覚障害			霧視
心臓障害			不整脈(心房細動を含む), 動悸, QT延長*(セクション4.4及び4.5参照)
血管障害	ほてり*		高血圧, 血管迷走神経性反応(低血圧を含む)
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害			呼吸困難
胃腸障害		下痢, 悪心	便秘, 嘔吐, 腹痛, 腹部不快感, 口内乾燥
肝胆汁系障害		肝トランスアミナーゼ上昇	ビリルビン増加, アルカリホスファターゼ増加
皮膚及び皮下組織障害		多汗症(寝汗を含む)*, 発疹	蕁麻疹, 皮膚小結節, 脱毛症, そう痒症, 紅斑
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格痛及び不快感	骨粗鬆症/骨減少症, 関節痛, 筋力低下, 筋痙攣, 関節腫脹/関節硬直
腎及び尿路障害			頻尿, 尿意切迫, 排尿困難, 夜間頻尿, 腎機能障害, 尿失禁
生殖器及び乳房障害		女性化乳房*, 精巣萎縮*, 勃起不全*	精巣痛, 乳房痛, 骨盤痛, 性器刺激症状, 射精不能
全身障害及び投与局所様態	注射部位有害事象	悪寒, 発熱, 疲労*, インフルエンザ様疾患	倦怠感, 末梢性浮腫

\*テストステロンを抑制することにより発現することが知られている事象

同一の患者において、発熱性好中球減少症、心筋梗塞及びうつ血性心不全は本剤との関連性がある有害事象として報告されている。

### 臨床検査値の変動

第 III 相試験 (N=409) において、1 年の投与期間中に認められた臨床検査値の変動は、デガレリクスと GnRH アゴニスト (リュープロレリン酢酸塩) とでは同程度の範囲内であった。肝トランスアミナーゼ (ALT, AST 及び GGT) の顕著な異常 (>3\*ULN) は、デガレリクスとリュープロレリン酢酸塩で治験薬投与前に正常値を示していた患者の 2%~6%で認められた。血液学的検査値の中で特に顕著な低下は、ヘマトクリット (≤0.37), ヘモグロビン (≤115 g/L) であり、それぞれ治験薬投与前に正常値を示した患者の 40%, 13%~15%で認められた。前立腺癌やアンドロゲン遮断療法がどの程度これらの血液学的検査値の低下に影響を及ぼしたのかは明らかではない。

カリウム ( $\geq 5.8$  mmol/L), クレアチニン ( $\geq 177$   $\mu$ mol/L), BUN ( $\geq 10.7$  mmol/L) の検査値異常は, デガレリクス群ではそれぞれ 6%, 2%, 15%, リュープロレリン群ではそれぞれ 3%, 2%, 14% の患者に認められた。

### 心電図測定値の変化

第 III 相試験 (N=409) において, 1 年間の投与期間中に認められた心電図変動は, デガレリクスと対照薬として用いた GnRH アゴニスト (リュープロレリン酢酸塩) では同程度であった。デガレリクス群及びリュープロレリン群を比較した第 III 相試験で, デガレリクス群は 409 例中 3 例 (<1%), リュープロレリン群は 201 例中 4 例 (2%) で, QTcF $\geq 500$  msec であった。ベースラインから終了時までの QTcF 変化量の中央値は, デガレリクス群で 12.0 msec, リュープロレリン群で 16.7 msec であった。

## 4.9 過量投与

デガレリクスの過量投与による影響を検討した臨床試験はない。過量投与を行った場合は, 患者を観察し, 必要と判断される場合は対症療法を行うこと。

## 5 薬理学的特性

### 5.1 薬力学的特性

薬物治療群: その他のホルモン拮抗剤及び関連する薬剤, ATC コード: L02BX02

デガレリクスは, 選択的な性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) アンタゴニストである。下垂体の GnRH 受容体と競合的可逆的に結合することにより, ゴナドトロピン, 黄体ホルモン (LH) 及び卵胞刺激ホルモン (FSH) の放出を抑制し, 精巣からのテストステロン分泌を抑制する。前立腺癌はアンドロゲンに対して高い感受性を持ち, アンドロゲンを除去することで治療が奏功することが知られている。GnRH アゴニストとは異なり, GnRH アンタゴニストは, 治療初期に LH サージ, それに続いて起こるテストステロンサージ, 腫瘍増殖に対する刺激及び臨床症状を伴うフレアアップを引き起こさない。

デガレリクス 240 mg の単回投与後, 1 カ月ごとに維持用量として 80 mg を投与することで, 急速に LH 及び FSH が低下し, それに続いてテストステロンが低下する。血清 DHT 濃度は, テストステロンと同様に低下する。

デガレリクスは, テストステロン値を内科的去勢レベル ( $\leq 0.5$  ng/mL) まで効率的に抑制し, 維持する。

1 カ月ごとの維持用量 80 mg 群では, 少なくとも 1 年間, 97% の患者でテストステロン値を抑制し, 維持した。投与 1 年後のテストステロン値の中央値は 0.087 ng/mL であった (四分位範囲 0.06 ~ 0.15) N=167。

### 第 III 相試験結果

前立腺癌患者を対象に非盲検多施設共同無作為実薬対照試験を実施し、デガレリクスの有効性及び安全性を検討した。アンドロゲン遮断療法が必要な前立腺癌患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩 7.5 mg の 1 カ月製剤、筋肉内投与を対照として、デガレリクスの 2 つの 1 カ月レジメンである初回用量 240 mg (40 mg/mL)、維持用量 160 mg (40 mg/mL) 又は 80 mg (20 mg/mL) における有効性及び安全性の検討を行った。620 例の患者は無作為に割り付けられ、そのうち 504 例 (81%) が試験を完了した。デガレリクス 240/80 群では、41 例 (20%)、リュープロレリン群では 32 例 (16%) が中止した。

治験薬を投与した 610 例のステージ

- ・ 31% : 限局性
- ・ 29% : 局所進行性
- ・ 20% : 転移性
- ・ 7% : 転移の有無を確定診断できない患者
- ・ 13% : 根治目的で外科手術あるいは放射線療法を実施していたが、PSA が上昇した患者

各群のベースラインにおける患者背景は類似していた。患者全体の年齢中央値は 74 歳 (範囲 47~98 歳) であった。本試験の主目的は、デガレリクスの 12 カ月の投与期間中に、テストステロンを去勢レベル ( $\leq 0.5$  ng/mL) まで抑制し、維持することとした。最も低用量で効果が認められた維持用量である 80 mg 群を選択した。

#### 去勢レベル ( $\leq 0.5$ ng/mL) の達成

FIRMAGON は速やかにテストステロンを抑制し、有効性を示した。表 2 参照。

表 2 初回用量投与後テストステロン値が去勢レベル ( $\leq 0.5$  ng/mL) に達した患者の割合

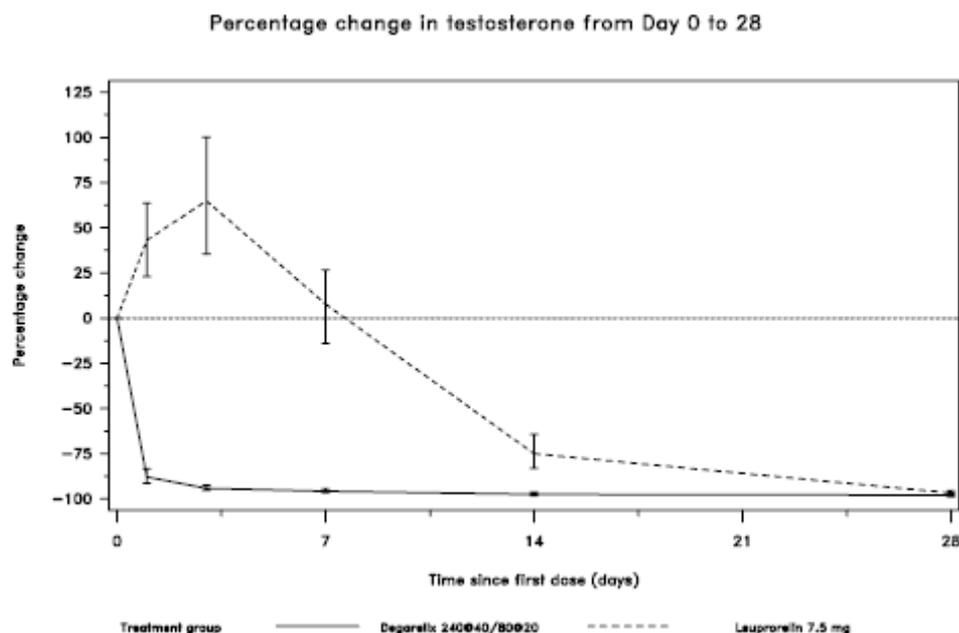
Time	デガレリクス 240/80 群	リュープロレリン群
Day 1	52%	0%
Day 3	96%	0%
Day 7	99%	1%
Day 14	100%	18%
Day 28	100%	100%

#### テストステロンサージの回避

投与後 2 週間以内に血清テストステロン値がベースラインから 15%以上上昇した場合、テストステロンサージが発現したと定義した。デガレリクス群では、テストステロンサージが認められなかった。また、Day 3 で、テストステロン値はベースラインから平均値で 94%低下した。

リュープロレリン群のほとんどで、テストステロンサージが認められた。また、Day 3 で、ベースラインからテストステロン値が 65%上昇した。この差は統計的に有意であった ( $P < 0.001$ )。

図 1 投与群別のベースラインから Day 28 におけるテストステロン値の変化率（四分位範囲，中央値）



本試験の主要評価項目は、デガレリクス又はリュープロレリン酢酸塩の1年間投与における、テストステロン値を去勢レベルまで抑制した割合とした。

治療初期に抗アンドロゲン剤を併用するリュープロレリン群と比較した際のデガレリクス群の臨床的有用性は示されていない。

### 長期投与による効果

Day 28 から Day 364 まで血清テストステロン値が1回も去勢レベル ( $\leq 0.5$  ng/mL) を上回らなかった場合を奏功と定義した。

表 5 Day 28 から Day 364 まで血清テストステロン値が去勢レベル ( $\leq 0.5$  ng/mL) となった累積抑制率

	デガレリクス 240/80 群 N=207	リュープロレリン群 N=201
奏功した患者数	202	194
累積抑制率 (信頼区間) †	97.2% (93.5, 98.8%)	96.4% (92.5, 98.2%)

† Kaplan Meier 法による推定値

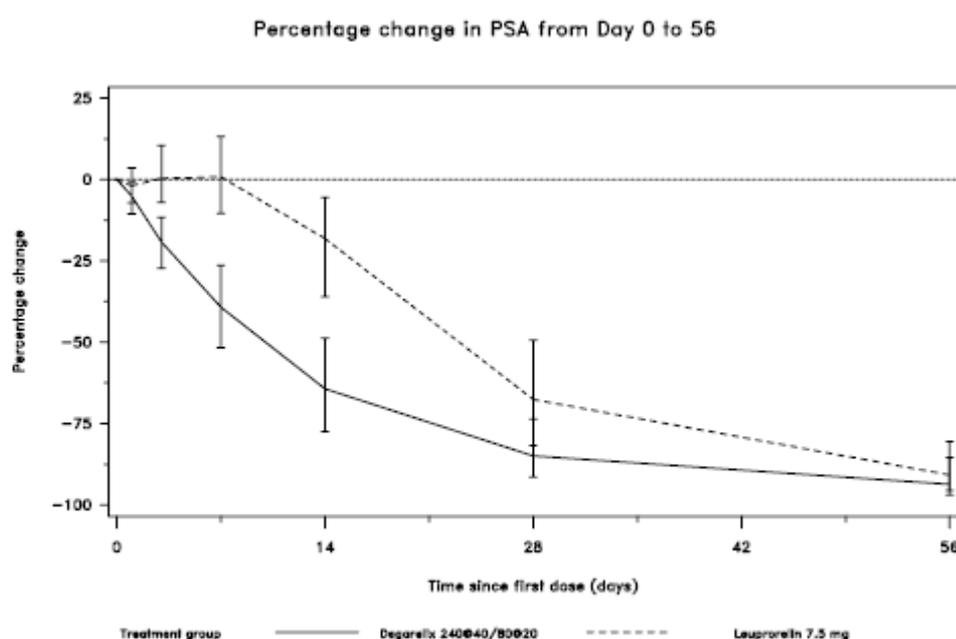
## PSA 減少の達成

臨床試験中、直接的に腫瘍の大きさを測定しなかったが、デガレリクスは 12 カ月投与後、PSA 値の中央値は 95%低下し、間接的な腫瘍縮小効果が認められた。

PSA 値の中央値のベースラインは次のとおりだった。

- デガレリクス 240/80 群は 19.8 ng/mL (四分位範囲:P25 9.4 ng/mL, P75 46.4 ng/mL)
- リュープロレリン群では 17.4 ng/mL (四分位範囲:P25 8.4 ng/mL, P75 56.5 ng/mL)

図 2 投与群別ベースラインから Day 56 までの PSA 値の変化率 (四分位範囲, 中央値)



事前に定義した Day 14 及び Day 28 での解析によると、その差は統計的に有意であった ( $P < 0.001$ )。

デガレリクスの PSA 値のベースラインからの変化率は、投与後 2 週間で 64%、1 カ月では 85%、3 カ月後には 95%、1 年間で約 97%の低下の維持が認められた。デガレリクス群及びリュープロレリン群で Day 56 から Day 364 でのベースラインからの変化率を比較したところ、有意差は認められなかった。FIRMAGON 及びリュープロレリン酢酸塩の比較試験において、治験期間中、定期的に心電図検査を実施した。両群ともに、QT/QTc 間隔が 450 msec を超えた患者は全体の約 20%であった。ベースラインから終了時までの変化量の中央値は、FIRMAGON で 12.0 msec、リュープロレリン群で 16.7 msec であった。

FIRMAGON の 1 年間投与において、抗デガレリクス抗体は患者の 10%で認められた。FIRMAGON の 1 年間投与による有効性及び安全性が抗体産生によって影響を受けることは示されていない。抗体産生に関連する有効性及び安全性のデータは得られていない。

## 5.2 薬物動態

### 吸収

CS21 試験において、前立腺癌患者にデガレリクス 240 mg を 40 mg/mL の濃度で皮下投与した際、 $AUC_{0-28 \text{ days}}$  は 635 (602~668) day・ng/mL、 $C_{\text{max}}$  は 66.0 (61.0~71.0) ng/mL、 $t_{\text{max}}$  は 40 (37~42) 時間であった。平均トラフ値は、初回用量では約 11~12 ng/mL、維持用量のデガレリクス 80 mg を 20 mg/mL の濃度で投与した際には、11~16 ng/mL であった。デガレリクスは二相性に消失し、終末相の消失半減期の中央値は初回用量で約 43 日、維持用量で約 28 日であった。半減期が長い理由は、皮下投与後の注射部位に形成されるデポからのデガレリクス放出が極めて緩やかであることによる。本剤の薬物動態学的挙動は、注射液濃度に影響を受ける。このような理由から、 $C_{\text{max}}$  とバイオアベイラビリティは濃度の上昇に伴い低下する傾向がみられ、半減期は増加する。したがって、推奨されている濃度以外を使用するべきではない。

### 分布

健康高齢男性の分布容積は約 1 L/kg であった。血漿蛋白結合率は約 90%であると推定される。

### 代謝

デガレリクスは、肝胆道系でペプチド分解され、大部分がペプチド断片として糞中に排泄される。皮下投与後の血漿中に、主要な代謝物は検出されなかった。*In vitro* 試験において、デガレリクスは、ヒト CYP450 系の基質ではないことが示された。

### 排泄

健康男性において、単回静脈投与量の約 20%~30%が尿中に排出されることから、約 70%~80%は肝胆道系を経由して排出されると考えられる。健康高齢男性に対する単回静脈内投与後 (0.864~49.4 µg/kg) のデガレリクスのクリアランスは、35~50 mL/h/kg であった。

### 特別な患者集団

#### 腎機能低下患者

腎機能低下患者における薬物動態試験は実施されていない。デガレリクスの投与量の約 20%~30%は未変化体として腎臓より排泄される。第 III 相試験から得られたデータのファーマコキネティクス解析において、軽度又は中等度の腎機能低下患者におけるデガレリクスのクリアランスは約 23%低下することが示された。したがって、軽度又は中等度の腎機能低下患者では、投与量の調整は推奨しない。高度な腎機能低下患者を対象とした試験は実施されていないため、慎重に投与すること。

## 肝機能低下患者

軽度又は中等度の肝機能低下患者を対象にデガレリクスを投与する薬物動態試験を実施した。健康成人男性と比べ、肝機能低下患者では曝露量が増加する兆候はみられなかった。軽度又は中等度の肝機能低下患者に対しては、投与量を調節する必要はない。高度な肝機能低下患者を対象とした試験は実施されていないため、慎重に投与すること。

## 5.3 非臨床毒性

生殖発生毒性試験では、デガレリクスの投与により雄動物で不妊症がみられた。この毒性は薬理作用が原因であり、その作用は可逆的であった。

雌動物における生殖発生毒性試験では、薬理学的特性から予測される知見が示された。用量依存的に交配所要日数の延長及び受胎能低下がみられた。その他には黄体数の減少、着床前、着床後死亡数、流産、早期胚、死産率、早産の増加及び出産期間の延長が認められた。

安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験の非臨床試験において、ヒトへの特筆すべき毒性は認められなかった。*In vitro* 及び *in vivo* 試験において、QT 延長の兆候はみられなかった。

デガレリクスをラット及びサルへ皮下投与したところによる急性、亜急性及び慢性毒性試験において、臓器毒性はみられなかった。高用量のデガレリクスを動物に皮下投与した際に、薬物に関連した局所刺激性がみられた。

## 6 製剤

### 6.1 賦形剤

#### 粉末製剤

マンニトール(E421)

#### 溶液

滅菌注射用水

### 6.2 配合禁忌

他剤との配合試験を実施していないため、その他の医薬品と混合してはいけない。

### 6.3 使用期限

3年間

## 調製後

調製後、25°Cで2時間の物理化学的安定性が示されている。調製方法による微生物汚染のリスクを除外できない場合、調製後直ちに使用すること。もし、直ちに使用しない場合、使用までの貯蔵期間と条件は使用者の責任となる。

## 6.4 保存方法

本剤は特別な貯蔵条件はない。調製後の保存方法はセクション6.3を参照すること。

## 6.5 容器の性質及び内容

プロモブチル製のゴム栓とアルミ製のフリップオフの蓋付きのタイプIガラス製バイアルが添付されている。

120 mg の粉末製剤を含有するバイアルが 2 本  
滅菌注射用水 6 mL を含有するバイアルが 2 本  
注射筒 2 本 (3.0 mL に 1 本の線付き 5 mL)  
バイアルアダプター 4 本  
皮下注射針 2 本 (25 G 0.5×25 mm)

## 6.6 廃棄方法, その他の取扱注意

破棄する際の特別な処置は必要ない。

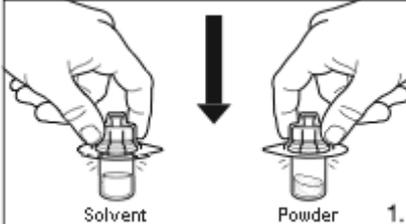
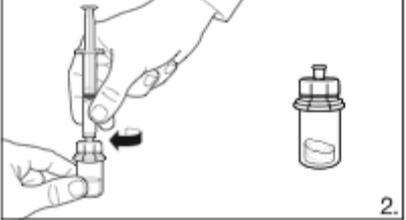
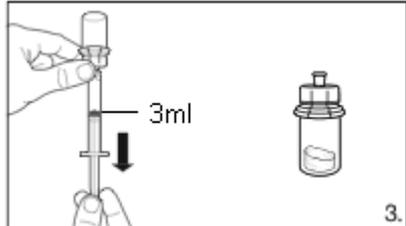
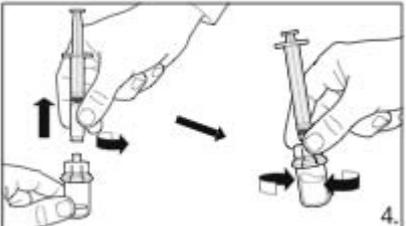
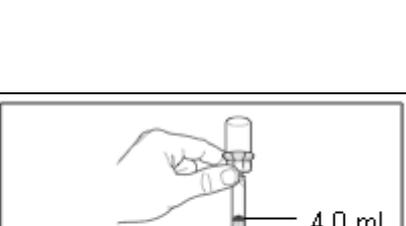
使用方法：調製は慎重に手順どおりに行うこと。

ゲル状のデポ形成は濃度の影響を受けるため、ほかの濃度の投与は推奨しない。調製後は溶け残りが無い無色透明な溶液とならなければならない。

注意：

- バイアルは振らないこと

包装2セットには、皮下注射用の粉末製剤と注射用水が含まれる。

 <p>Solvent Powder 1.</p>	<p>1 バイアル用アダプターパックからカバーを取る。アダプターを滅菌注射用水のバイアルと粉末製剤のバイアルに取り付ける。スパイクがゴムストッパーを押し通して、アダプターがはまるまで押す。</p>
 <p>2.</p>	<p>2. 注射筒パックのカバーを取る。注射筒をアダプターに回しながらはめ、滅菌注射用水のバイアルに取り付ける。</p>
 <p>3ml 3.</p>	<p>3. 滅菌注射用水のバイアルを逆さまにして、注射用水 3.0 mL を注射筒に抜き取る。注射用水の量が溶解に影響するため、必ず正確な量を抜き取ること。</p> <p>アダプターから注射筒を外し、注射用水が残ったバイアルは破棄する。</p>
 <p>4.</p>	<p>4. 注射筒を、粉末製剤のバイアルのアダプターに回しながらはめ、取り付ける。注射用水を粉末製剤のバイアルに移す。注射筒をアダプターに付けたまま、溶液が透明で粉末や粒状の溶け残りが無い状態になるまで、ゆっくりとバイアルを回す。粉末がバイアルの液面より高い位置に付着した場合は、バイアルを多少傾けて粉末を溶解させる。気泡の形成を防ぐため、バイアルは振らないこと。</p>
 <p>4.0 ml 5.</p>	<p>5. バイアルを逆さまにし、垂直に保ったまま注射液 3.0 mL を注射筒に抜き取る。</p> <p>必ず正確な量を抜き取ること。バイアルを多少傾けることが必要な場合もある。</p>
<p>6. バイアル用アダプターから注射筒を外し、深部皮下注射用針を取り付ける。注意深く、気泡をすべて取り除く。</p>	
 <p>45° 7.</p>	<p>7. 腹部の皮膚をつまみ皮下組織を持ち上げる。深部皮下注射を行う。そのためには 45 度を下回らない角度で針を深く刺し入れる。</p>
<p>8. 溶解後直ちに FIRMAGON 120 mg 注射液 3.0 mL を皮下投与する。*</p> <p>9. 直接血管には注射しない。プランジャーを緩やかに引き戻し、血液が吸引されないことを確認する。</p>	

注射筒に血液が吸引された場合は、その溶液は使用しないこと。手順を中止し、注射筒及び針を廃棄する（新たに注射液を調製し直す）。

注意：

- ベルトやウエストバンド等圧迫される部位及び肋骨近辺を避けること。
- \* 調製後、25°C で2時間の物理化学的安定性が示されている。調製方法による微生物汚染の危険を除外できない場合、調製後直ちに使用すること。もし、直ちに使用しない場合、使用までの貯蔵期間と条件は使用者の責任となる。

## 7 販売被認可者

Ferring Pharmaceuticals A/S  
Kay Fiskers Plads 11  
DK-2300 Copenhagen S  
Denmark  
Tel: +45 88 33 88 34

## 8 販売認可番号

EU/1/08/504/002

## 9 最初の認可/認可の更新日

17/02/2009

## 10 改訂日

{DD/MM/YYYY}

医薬品の詳細情報は European Medicines のウェブサイトでご覧できる。

Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1.7 同種同効品一覧表

申請する薬剤及び現在国内で使用されている同種同効品を表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 申請医薬品

一般的名称	デガレリクス酢酸塩	リュープロリン酢酸塩	ゴセレリン酢酸塩																																			
販売名	ゴナックス <sup>®</sup> 皮下注用 80 mg ゴナックス <sup>®</sup> 皮下注用 120 mg	リュープリン <sup>®</sup> 注射用 1.88 リュープリン <sup>®</sup> 注射用 3.75 リュープリン <sup>®</sup> 注射用キット 1.88 リュープリン <sup>®</sup> 注射用キット 3.75 「タケダ」	ゾラデックス <sup>®</sup> 3.6 mg デボ																																			
会社名	アステラス製薬株式会社	武田薬品工業株式会社	アストラゼネカ株式会社																																			
承認年月日		リュープリン注射用 1.88 中枢性思春期早発症 1994年7月1日 子宮筋腫 1996年10月9日 子宮内膜症 1999年3月4日 リュープリン注射用 3.75 前立腺癌 1992年7月3日 子宮内膜症, 中枢性思春期早発症 1994年7月1日 子宮筋腫, 閉経前乳癌 1996年10月9日 リュープリン注射用キット 1.88 子宮内膜症, 子宮筋腫 1999年3月4日 リュープリン注射用キット 3.75 子宮内膜症, 子宮筋腫, 閉経前乳癌, 前立腺癌 1996年10月11日	1991年6月28日																																			
再評価年月日 再審査年月日		再審査年月日 前立腺癌 1998年7月2日満了 子宮内膜症, 中枢性思春期早発症 1998年6月30日満了 子宮筋腫, 閉経前乳癌 2000年10月8日満了 再評価年月日 該当せず	再審査年月日 前立腺癌 1991年6月28日～ 1997年6月27日 閉経前乳癌 1994年1月19日～ 1998年1月18日 再評価年月日 該当せず																																			
規制区分		劇薬, 処方せん医薬品	劇薬, 処方せん医薬品																																			
化学構造式																																						
剤型・含量	<p>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 本剤を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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>溶解液量</th> <th>溶解液</th> <th>有効成分濃度</th> <th>pH</th> <th>浸透圧比<sup>※</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ゴナックス皮下注用 80mg</td> <td>4.2mL</td> <td>日本薬局方注射用水</td> <td>20mg/mL</td> <td>4.3～5.3</td> <td>約1</td> </tr> <tr> <td>ゴナックス皮下注用 120mg</td> <td>3.0mL</td> <td>日本薬局方注射用水</td> <td>40mg/mL</td> <td>4.3～5.3</td> <td>約1</td> </tr> </tbody> </table> <p>※生理食塩液に対する比</p>		溶解液量	溶解液	有効成分濃度	pH	浸透圧比 <sup>※</sup>	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	<p>本剤は白色の粉末の凍結乾燥製剤であり、下記のバイアル品とキット品がある。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>リュープリン注射用 1.88 (バイアル品及びキット品)</th> <th>リュープリン注射用 3.75 (バイアル品及びキット品)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効成分</td> <td>1.88 mg</td> <td>3.75 mg</td> </tr> <tr> <td>添加物</td> <td>乳酸・グリコール酸共重合体 (3:1) 16.88 mg D-マンニトール 3.3 mg</td> <td>33.75 mg 6.6 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>なお、バイアル品には懸濁用液 1 mL が添付されており、キット品は粉末部本体と液体部（懸濁用液 1 mL）が一体となっている。懸濁用液 1 mL には、注射用水及び添加物として D-マンニトール 50 mg、カルメロースナトリウム 5 mg、ポリソルベート 80 1 mg を含有する。本剤が添付の懸濁用液 1 mL で懸濁された場合、pH は 6.0～7.5、浸透圧比（生理食塩液に対する比）は約 1 である。</p>		リュープリン注射用 1.88 (バイアル品及びキット品)	リュープリン注射用 3.75 (バイアル品及びキット品)	有効成分	1.88 mg	3.75 mg	添加物	乳酸・グリコール酸共重合体 (3:1) 16.88 mg D-マンニトール 3.3 mg	33.75 mg 6.6 mg	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <td>ゾラデックス 3.6 mg デボ</td> </tr> <tr> <th>剤形</th> <td>淡黄褐色の円柱状の固形物（直径約 1.2 mm、重量約 0.018 g）</td> </tr> <tr> <th>成分・含量 (1 筒中)</th> <td>ゴセレリン 3.6 mg (ゴセレリン酢酸塩として 3.8 mg)</td> </tr> <tr> <th>添加物</th> <td>乳酸グリコール酸共重合体 (1:1)</td> </tr> </thead> </table>	販売名	ゾラデックス 3.6 mg デボ	剤形	淡黄褐色の円柱状の固形物（直径約 1.2 mm、重量約 0.018 g）	成分・含量 (1 筒中)	ゴセレリン 3.6 mg (ゴセレリン酢酸塩として 3.8 mg)	添加物	乳酸グリコール酸共重合体 (1:1)
	溶解液量	溶解液	有効成分濃度	pH	浸透圧比 <sup>※</sup>																																	
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																																	
	リュープリン注射用 1.88 (バイアル品及びキット品)	リュープリン注射用 3.75 (バイアル品及びキット品)																																				
有効成分	1.88 mg	3.75 mg																																				
添加物	乳酸・グリコール酸共重合体 (3:1) 16.88 mg D-マンニトール 3.3 mg	33.75 mg 6.6 mg																																				
販売名	ゾラデックス 3.6 mg デボ																																					
剤形	淡黄褐色の円柱状の固形物（直径約 1.2 mm、重量約 0.018 g）																																					
成分・含量 (1 筒中)	ゴセレリン 3.6 mg (ゴセレリン酢酸塩として 3.8 mg)																																					
添加物	乳酸グリコール酸共重合体 (1:1)																																					

効能・効果	前立腺癌	リュープリン 注射用 1.88	リュープリン 注射用 3.75	リュープリン 注射用キット 1.88	リュープリン 注射用キット 3.75	前立腺癌 閉経前乳癌
		子宮内膜症	子宮内膜症	子宮内膜症	子宮内膜症	
	過多月経, 下腹痛, 腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善	過多月経, 下腹痛, 腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善	過多月経, 下腹痛, 腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善	過多月経, 下腹痛, 腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善	過多月経, 下腹痛, 腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善	
		閉経前乳癌		閉経前乳癌	閉経前乳癌	
		前立腺癌		前立腺癌	前立腺癌	
		中枢性思春期早発症	中枢性思春期早発症			
用法・用量	<p>通常、成人にはデガレリクスとして、初回は240mgを1カ所あたり120mgずつ腹部2カ所に皮下投与する。2回目以降は、初回投与4週間後より、デガレリクスとして80mgを維持用量とし、腹部1カ所に皮下投与し、4週間間隔で投与を繰り返す。</p> <p>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。)</p> <p>2回目以降：本剤80mgバイアルに日本薬局方注射用水4.2mLを注入し、溶解後速やかに4.0mLを皮下投与する。(4.2mLで溶解することにより、20mg/mLとなる。)</p>	<p><b>○子宮内膜症の場合</b> 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3.75 mgを皮下に投与する。ただし、体重が50 kg未満の患者では1.88 mgを投与することができる。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。</p> <p><b>○子宮筋腫の場合</b> 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1.88 mgを皮下に投与する。ただし、体重の重い患者、子宮腫大が高度の患者では3.75 mgを投与する。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。</p> <p><b>○前立腺癌、閉経前乳癌の場合</b> 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3.75 mgを皮下に投与する。</p> <p><b>○中枢性思春期早発症の場合</b> 通常、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30 µg/kgを皮下に投与する。なお、症状に応じて180 µg/kgまで増量できる。</p> <p>バイアル品の投与に際しては、1バイアル当たり、添付の懸濁用液1 mLで泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。 キット品の投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させ、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。 キット品は投与量の調節が不可能なため、1回当たり全量投与が必要な患者にのみ使用すること。</p>	<p>通常、成人には本剤1筒(ゴセレリンとして3.6 mg含有)を前腹部に4週(28日)ごとに1回皮下投与する。</p>			
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	<p><b>子宮内膜症 子宮筋腫 中枢性思春期 早発症の場合</b></p> <p>(1) 本剤の成分又は合成 LH-RH, LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) (3) 診断のつかない異常性器出血の患者 [悪性疾患の可能性ある。]</p> <p><b>閉経前乳癌 の場合</b></p> <p>(1) 本剤の成分又は合成 LH-RH, LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p><b>前立腺癌 の場合</b></p> <p>本剤の成分又は合成 LH-RH, LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>2. 授乳中の婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>3. 本剤の成分又は LH-RH 作用薬に対し過敏症の既往歴のある患者</p>			

使用上の注意	<p>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 本剤は投与液濃度、投与量が有効性に影響するため、調製方法を遵守すること。初回投与時は120mg バイアル2本、2回目以降の投与時は80mg バイアル1本を使用すること。（「適用上の注意」の項参照）</p>	＜効能・効果に関連する使用上の注意＞		<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈しているか、又は新たに発生するおそれのある前立腺癌患者（「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意 (1) LH-RH 作動薬の投与開始初期に、男性では血中テストステロンの、女性では血中エストラジオールの一過性の上昇を認める。この時期に骨性疼痛の一過性増悪がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。また、前立腺癌患者において尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみられるおそれがあるので、慎重に投与し、投与開始1ヵ月間は十分観察を行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 本剤投与部位周囲から出血し、出血性ショックに至った例が報告されているので、以下の点に注意すること。</p> <p>1) 血管を損傷する可能性の少ない部位を選択すること。 2) 易出血状態の患者（抗凝固剤を投与している患者等）については、本剤投与の可否を慎重に判断すること。</p> <p>3. 副作用 【前立腺癌の場合】 承認時までの調査及び使用成績調査における総症例3872例中、391例（10.10%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が報告された。主な副作用は、AST（GOT）上昇1.47%（57件）、ALT（GPT）上昇1.42%（55件）を含む肝臓・胆管系障害2.56%（99例）、LDH上昇1.08%（42件）、ALP上昇0.80%（31件）、トリグリセライド上昇0.83%（32件）、コレステロール上昇0.67%（26件）を含む代謝・栄養障害3.28%（127例）であった。（承認時まで及び再審査終了時の集計）</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 前立腺癌に伴う骨性疼痛の増悪（0.1～5%未満）：本剤投与開始初期に骨性疼痛、尿路閉塞、排尿困難、脊髄圧迫等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照） 2) アナフィラキシー（0.1%未満）：アナフィラキシー等の過敏症状があらわれることがある。このような症状が</p>
	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 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。（「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>2. 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。</p> <p>3. 副作用 国内臨床試験の安全性評価症例数273例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は228例（83.5%）であり、主なものは注射部位疼痛（34.4%）、注射部位硬結（33.7%）、注射部位紅斑（32.2%）、ほてり（27.8%）、体重増加（15.4%）、発熱（11.7%）、注射部位腫脹（11.0%）、高血圧（7.0%）、注射部位熱感（5.1%）であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患（0.7%）：間質性肺炎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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 肝機能障害（0.4%）：ALT（GPT）、AST（GOT）、γ-GTP増加などの肝機能障害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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 糖尿病増悪（0.4%）：糖尿病増悪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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 心不全（頻度不明<sup>※1</sup>）：心不全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。</p> <p>5) 血栓塞栓症（頻度不明<sup>※1</sup>）：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。</p> <p>(2) 重大な副作用（類薬） アナフィラキシー：アナフィラキシー等の過敏症状があらわれることがある。投与後は十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置</p>	<p>子宮筋腫の場合 本剤による子宮筋腫に対する治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。なお、下腹痛、腰痛に対する効果は、投与初期には認められないので、その間は適当な対症療法を考慮すること。</p> <p>閉経前乳癌の場合 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。</p>	<p>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ <b>全効能疾患共通</b> 本剤は4週間持続の徐放性製剤であり、4週を超える間隔で投与すると下垂体-性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、4週に1回の用法を遵守すること。</p> <p>(1) 一般的に投与量の増加に伴って副作用の発現率が高くなる傾向がみられる。投与量の決定にあたっては、用法・用量に示された体重、子宮腫大の程度に留意すること。（【臨床成績】の項参照）</p> <p>(2) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期1～5日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。</p> <p>(3) エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6ヵ月を超える投与は原則として行わないこと（6ヵ月を超える投与の安全性は確立していない）。なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。</p>	
	<p>(1) 子宮内膜症 子宮筋腫の場合 (1) 一般的に投与量の増加に伴って副作用の発現率が高くなる傾向がみられる。投与量の決定にあたっては、用法・用量に示された体重、子宮腫大の程度に留意すること。（【臨床成績】の項参照）</p> <p>(2) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期1～5日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。</p> <p>(3) エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6ヵ月を超える投与は原則として行わないこと（6ヵ月を超える投与の安全性は確立していない）。なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。</p>	<p>閉経前乳癌の場合 (1) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。</p> <p>(2) エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、長期にわたり投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。</p>		
	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 子宮内膜症 子宮筋腫 閉経前乳癌の場合 前立腺癌の場合 粘膜炎下筋腫のある患者〔出血症状が増悪することがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照） 脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈している患者又は新たに発生するおそれのある患者〔初回投与初期の血清テストステロン濃度の上昇に伴い、原疾患の症状が悪化する可能性がある。〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 子宮内膜症 子宮筋腫 閉経前乳癌の場合 前立腺癌の場合 粘膜炎下筋腫のある患者〔出血症状が増悪することがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照） 脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈している患者又は新たに発生するおそれのある患者〔初回投与初期の血清テストステロン濃度の上昇に伴い、原疾患の症状が悪化する可能性がある。〕</p>		

を行うこと。			
(3) その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明 <sup>印</sup>
血液		ヘモグロビン減少、貧血、白血球数減少、血小板減少症	
心臓		心室性期外収縮、心電図QT延長	
消化器		便秘、胃炎、悪心、歯周炎、嘔吐	
全身及び注射局所	注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位紅斑、体重増加、発熱、注射部位腫脹、注射部位熱感	倦怠感、注射部位そう痒感、疲労、末梢性浮腫、注射部位血腫、注射部位結節、体重減少	無力症、悪寒、注射部位炎症
肝臓		ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、脂肪肝、γ-GTP 増加、Al-P 増加	
感染症		CRP 増加、鼻咽頭炎	
代謝		高脂血症、食欲減退、血中コレステロール増加	
筋骨格系		筋力低下、関節痛、頸部痛、背部痛、四肢痛、筋骨格硬直	
良性、悪性及び詳細不明の新生物		脂肪腫	
精神神経系		脳出血、神経痛、不眠症	頭痛、浮動性めまい
泌尿器		夜間頻尿、排尿困難、血中尿素増加	
生殖系及び乳房		勃起不全、女性化乳房	精巣萎縮
呼吸器		湿性咳嗽	
皮膚		多汗症、皮下出血、そう痒症、発疹	血管浮腫
血管	ほてり、高血圧	潮紅	

注) 外国で認められている副作用のため頻度不明。

### 2. 重要な基本的注意

<b>子宮内膜症の場合</b>	<p>(1) 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。</p> <p>(2) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の一過性の上昇に伴い、<b>臨床所見の一過性の悪化</b>が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。</p> <p>(3) <b>更年期障害様のうつ状態</b>があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）</p>
<b>子宮筋腫の場合</b>	<p>(1) 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。</p> <p>(2) <b>粘膜炎患者に投与する場合は、出血症状が増悪</b>することがあるので観察を十分にを行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、出血症状が増悪した場合には連絡するよう患者に対し注意を与えること。</p> <p>(3) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の一過性の上昇に伴い、<b>臨床所見の一過性の悪化</b>が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。</p> <p>(4) <b>更年期障害様のうつ状態</b>があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）</p>
<b>閉経前乳癌の場合</b>	<p>(1) 本剤は内分泌療法剤であり、閉経前乳癌に対し使用する場合には、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。</p> <p>(2) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴って<b>骨疼痛の一過性増悪</b>等がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。</p> <p>(3) 本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、投与を中止すること。</p> <p>(4) <b>更年期障害様のうつ状態</b>があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）</p>
<b>前立腺癌の場合</b>	<p>(1) 本剤は内分泌療法剤であり、前立腺癌に対し使用する場合には、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。</p> <p>(2) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って<b>骨疼痛の一過性増悪</b>がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。また、<b>尿路閉塞</b>あるいは<b>脊髄圧迫</b>のみられるおそれがあるので慎重に投与し、投与開始1ヵ月間は十分に観察を行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p>

あらわれた場合には適切な処置を行うこと。

- 間質性肺炎** (0.1%未満) : 間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。
- 肝機能障害、黄疸** (0.1%未満) : AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP 上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 糖尿病の発症又は増悪** (0.1%未満) : 糖尿病の発症又は増悪があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 心不全** (0.1~5%未満) : 心不全があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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。
- 血栓塞栓症** (0.1~5%未満) : 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ので、観察を十分にを行い、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

	0.1~5%未満	0.1%未満
循環器 <sup>注1)</sup>	血圧の変動 (高血圧、低血圧等)	
皮膚	発疹、そう痒感	脱毛
内分泌	乳房腫脹、乳房圧痛、性欲減退、勃起力低下	
泌尿器	BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇	
精神神経系		感覚異常 (しびれ等)、幻覚、妄想
消化器		悪心、嘔吐
筋・骨格系	骨性疼痛	関節痛、骨塩量の低下
血液	貧血	白血球減少、血小板減少
注射部位	注射部位反応 (出血、血腫、膿瘍、硬結、疼痛等)	
その他	顔面潮紅、発汗、発熱、体のほてり、浮腫、トリグリセライド上昇、コレステロール上昇、食欲不振、体重増加、倦怠感	鼻出血、血糖値上昇、下垂体卒中、下垂体腫

発現頻度は承認時及び使用成績調査の合計より算出した。なお、承認時及び使用成績調査で認められなかった副作用については0.1%未満に記載した。

<p>4. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)</p> <p>5. 適用上の注意 (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。] (2) 調製時： 1) 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。 2) 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。] (3) 投与时： 1) 腹部に皮下注射を行うこと。 2) 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。 3) 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。 4) 注射針が血管内に入っていないことを確認すること。 5) 注射部位周辺をもまないように患者に指導すること。</p> <p>6. その他の注意 (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<sup>1)</sup>。 (2) 本剤を1年間投与した国内臨床試験において、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。</p>	<p><b>中枢性思春期早発症の場合</b></p> <p>(1) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による性腺ホルモン濃度の一過性の上昇に伴い、<b>臨床所見の一過性の悪化</b>が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。 (2) 治療中は定期的に LH-RH テストを行い、血中 LH 及び FSH の反応性が抑制されない場合には、投与を中止すること。</p> <p>3. 相互作用 <b>子宮内膜症・子宮筋腫の場合</b> 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="678 667 1066 1115"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・処置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>性ホルモン剤 エストラジオール誘導体、エストリオール誘導体、結合型エストロゲン製剤、卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤、両性混合ホルモン剤等</td> <td>本剤の効果を減弱することがある。</td> <td>本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。したがって、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用 各効能疾患別及び調査別の臨床検査値の異常を含む副作用の発現頻度は次表のとおりである。</p> <table border="1" data-bbox="678 1243 1066 1765"> <thead> <tr> <th>効能疾患</th> <th>承認時までの調査</th> <th>製造販売後の使用成績調査</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>子宮内膜症</td> <td>86.3% [472/547]</td> <td>31.1% [803/2,586] (再審査終了時点)</td> </tr> <tr> <td>子宮筋腫</td> <td>83.5% [344/412]</td> <td>19.4% [485/2,498] (再審査終了時点)</td> </tr> <tr> <td>閉経前乳癌</td> <td>64.0% [64/100]</td> <td>11.6% [34/292] (再審査終了時点)</td> </tr> <tr> <td>前立腺癌</td> <td>47.5% [75/158]</td> <td>10.3% [127/1,232] (再審査終了時点)</td> </tr> <tr> <td>中枢性思春期早発症</td> <td>20.8% [22/106]</td> <td>3.5% [3/85] (再審査終了時点)</td> </tr> </tbody> </table> <p>[ ]内：副作用発現症例数/安全性評価対象症例数</p> <p>以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。 本剤は徐放性製剤であるので、最終投与後も薬効持続期間中は患者の状態を観察すること。</p> <p>(1) 重大な副作用 <b>全効能疾患共通</b> 1) 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等</p>	薬剤名等	臨床症状・処置方法	機序・危険因子	性ホルモン剤 エストラジオール誘導体、エストリオール誘導体、結合型エストロゲン製剤、卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤、両性混合ホルモン剤等	本剤の効果を減弱することがある。	本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。したがって、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある。	効能疾患	承認時までの調査	製造販売後の使用成績調査	子宮内膜症	86.3% [472/547]	31.1% [803/2,586] (再審査終了時点)	子宮筋腫	83.5% [344/412]	19.4% [485/2,498] (再審査終了時点)	閉経前乳癌	64.0% [64/100]	11.6% [34/292] (再審査終了時点)	前立腺癌	47.5% [75/158]	10.3% [127/1,232] (再審査終了時点)	中枢性思春期早発症	20.8% [22/106]	3.5% [3/85] (再審査終了時点)	<p>注1) 通常、一過性で、治療の継続又は休薬により回復するが、必要に応じて本剤投与中止等の適切な処置を取ること。</p> <p><b>[閉経前乳癌の場合]</b> 承認時までの調査及び使用成績調査における総症例2,574例中、713例(27.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が1,318件報告された。主な副作用は、ほてり13.6%(350件)、ALT(GPT)上昇3.0%(76件)、AST(GOT)上昇2.3%(59件)を含む肝臓・胆管系障害5.2%(133例)、コレステロール上昇2.2%(56件)、トリグリセライド上昇1.5%(38件)を含む代謝・栄養障害5.4%(139例)、頭重感2.6%(68件)であった。(承認時まで及び再審査終了時の集計)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>高カルシウム血症 (0.1%未満)：骨転移のある患者で投与開始初期に、高カルシウム血症があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</li> <li>アナフィラキシー (0.1%未満)：アナフィラキシー等の過敏症状があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</li> <li>間質性肺炎 (0.1%未満)：間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。</li> <li>肝機能障害、黄疸 (0.1%未満)：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP 上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</li> <li>血栓塞栓症 (0.1%未満)：心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓等の血栓塞栓症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。</li> </ol> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="1077 1572 1414 2004"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>循環器<sup>(注1)</sup></td> <td></td> <td></td> <td>血圧の変動(高血圧、低血圧等)</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>蕁麻疹、そう痒感、脱毛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>内分泌</td> <td>ほてり</td> <td>白帯下、性器出血</td> <td>月経回復遅延、乳房緊満、性欲減退、陰乾燥感</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	循環器 <sup>(注1)</sup>			血圧の変動(高血圧、低血圧等)	皮膚		蕁麻疹、そう痒感、脱毛		内分泌	ほてり	白帯下、性器出血	月経回復遅延、乳房緊満、性欲減退、陰乾燥感	肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇	
薬剤名等	臨床症状・処置方法	機序・危険因子																																												
性ホルモン剤 エストラジオール誘導体、エストリオール誘導体、結合型エストロゲン製剤、卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤、両性混合ホルモン剤等	本剤の効果を減弱することがある。	本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。したがって、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある。																																												
効能疾患	承認時までの調査	製造販売後の使用成績調査																																												
子宮内膜症	86.3% [472/547]	31.1% [803/2,586] (再審査終了時点)																																												
子宮筋腫	83.5% [344/412]	19.4% [485/2,498] (再審査終了時点)																																												
閉経前乳癌	64.0% [64/100]	11.6% [34/292] (再審査終了時点)																																												
前立腺癌	47.5% [75/158]	10.3% [127/1,232] (再審査終了時点)																																												
中枢性思春期早発症	20.8% [22/106]	3.5% [3/85] (再審査終了時点)																																												
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満																																											
循環器 <sup>(注1)</sup>			血圧の変動(高血圧、低血圧等)																																											
皮膚		蕁麻疹、そう痒感、脱毛																																												
内分泌	ほてり	白帯下、性器出血	月経回復遅延、乳房緊満、性欲減退、陰乾燥感																																											
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇																																												

		<p>を伴う間質性肺炎（0.1%未満）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) アナフィラキシー様症状（0.1%未満）があらわれることがあるので、問診を十分にを行い、投与後は十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>3) AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）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適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 糖尿病の発症又は増悪（頻度不明）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 下垂体卒中（頻度不明）が下垂体腺腫患者で報告されているので、初回投与直後に頭痛、視力・視野障害等があらわれた場合には、検査のうえ外科的治療等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症（頻度不明）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。</p>	<table border="1"> <tr> <td>精神神経系</td> <td>めまい、頭重感、頭痛、気分変動（抑うつ等）、いらいら感、不眠、感覚異常（しびれ等）</td> <td>幻覚、妄想</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、嘔吐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td>骨痛<sup>注2)</sup>、関節痛</td> <td>骨塩量の低下</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>貧血、白血球減少、血小板減少</td> <td></td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td>注射部位反応（出血、血腫、膿瘍、硬結、疼痛等）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>発汗、発熱、浮腫、体重増加、倦怠感、トリグリセライド上昇、コレステロール上昇、更年期様症状（月経不調、食欲不振等）</td> <td>鼻出血、卵巣嚢腫、下垂体卒中、下垂体腺腫</td> </tr> </table>	精神神経系	めまい、頭重感、頭痛、気分変動（抑うつ等）、いらいら感、不眠、感覚異常（しびれ等）	幻覚、妄想	消化器	悪心、嘔吐		筋・骨格系	骨痛 <sup>注2)</sup> 、関節痛	骨塩量の低下	血液	貧血、白血球減少、血小板減少		注射部位	注射部位反応（出血、血腫、膿瘍、硬結、疼痛等）		その他	発汗、発熱、浮腫、体重増加、倦怠感、トリグリセライド上昇、コレステロール上昇、更年期様症状（月経不調、食欲不振等）	鼻出血、卵巣嚢腫、下垂体卒中、下垂体腺腫
			精神神経系	めまい、頭重感、頭痛、気分変動（抑うつ等）、いらいら感、不眠、感覚異常（しびれ等）	幻覚、妄想																
消化器	悪心、嘔吐																				
筋・骨格系	骨痛 <sup>注2)</sup> 、関節痛	骨塩量の低下																			
血液	貧血、白血球減少、血小板減少																				
注射部位	注射部位反応（出血、血腫、膿瘍、硬結、疼痛等）																				
その他	発汗、発熱、浮腫、体重増加、倦怠感、トリグリセライド上昇、コレステロール上昇、更年期様症状（月経不調、食欲不振等）	鼻出血、卵巣嚢腫、下垂体卒中、下垂体腺腫																			
<p>子宮内膜症 子宮筋腫 閉経前乳癌 の場合</p>	<p>エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態（0.1～5%未満）があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。</p>	<p>発現頻度は承認時及び使用成績調査の合計より算出した。なお、承認時及び使用成績調査で認められなかった副作用については0.1%未満に記載した。</p> <p>注1) 通常、一過性で、治療の継続又は休業により回復するが、必要に応じて本剤投与中止等の適切な処置を取ること。</p> <p>注2) 骨痛には乳癌随伴症状として本剤投与開始初期にあらわれるものがある。異常が認められた場合には対症療法を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p>																			
	<p>前立腺癌の場合</p>	<p>1) うつ状態（0.1%未満）があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>2) 下垂体-性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫（5%以上）がみられることがあるので、このような場合には対症療法等適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 心不全（0.1～5%未満）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。</p>	<p>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。治療に際して妊娠していないことを確認すること。また、治療中はホルモン剤以外の避妊法を用いること。〔動物実験で流産もしくは分娩障害が認められており、また他のLH-RH作動薬による流産の報告がある。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔動物実験で乳汁移行が報告されている。〕</p>																		
	<p>(2) その他の副作用 子宮内膜症・子宮筋腫・閉経前乳癌・中枢性思春期早発症の場合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1) 低エストロゲン症状</td> <td>ほてり、熱感、のぼせ、肩こり、頭痛、不眠、めまい、発汗</td> <td>性欲減退、冷感、視覚障害、情緒不安定</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2) 女性生殖器</td> <td></td> <td>不正出血、膣乾燥、性交痛、膣炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・萎縮</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	1) 低エストロゲン症状	ほてり、熱感、のぼせ、肩こり、頭痛、不眠、めまい、発汗	性欲減退、冷感、視覚障害、情緒不安定		2) 女性生殖器		不正出血、膣乾燥、性交痛、膣炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・萎縮		<p>5. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>6. 適用上の注意</p> <p>(1) 必要に応じて投与部位にあらかじめ局所麻酔を施行する。</p> <p>(2) 皮下投与にあたっては次の点に注意する。</p> <p>1) 血管を損傷する可能性の少ない投与部位を慎重に選択すること。</p> <p>2) 投与部位は毎回変更し、同一部位への反復投与は行わないこと。</p> <p>7. その他の注意</p> <p>(1) 本薬で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、集学的治療</p>							
	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満																		
1) 低エストロゲン症状	ほてり、熱感、のぼせ、肩こり、頭痛、不眠、めまい、発汗	性欲減退、冷感、視覚障害、情緒不安定																			
2) 女性生殖器		不正出血、膣乾燥、性交痛、膣炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・萎縮																			

		3) 筋・骨格系	関節痛, 骨疼痛等の疼痛	手指等のこわばり, 腰痛, 筋肉痛, 筋痙攣, 骨塩量の低下, 血清リン上昇, 高カルシウム血症		<p>法などの治療法を考慮すること。</p> <p>(2) 雄ラットに長期投与した試験で, 対照群に比し, 良性の下垂体腺腫の発現の増加がみられている。本所見は外科的に去勢した雄ラットにおいても報告されている。</p> <p>(3) 外国において子宮筋腫の患者で, 筋腫変性によると考えられる大量の子宮出血, 下腹痛等の症状があらわれたとの報告がある。</p> <p>(4) まれに本剤治療中に閉経し, 本剤を中止しても月経が回復しないことがある。</p>											
		4) 皮膚		痒疹, 皮膚乾燥, 脱毛, 多毛, 爪の異常													
		5) 精神神経系		眠気, いらいら感, 記憶力低下, 注意力低下, 知覚異常													
		6) 過敏症		発疹, 痒疹													
		7) 肝臓 <sup>注1)</sup>		AST (GOT), ALT (GPT), AL-P, LDH, γ-GTP, ビリルビンの上昇	黄疸												
		8) 消化器		悪心, 嘔吐, 食欲不振, 腹痛, 腹部膨満感, 下痢, 便秘, 口内炎, 口渇													
		9) 循環器		心悸亢進, 血圧上昇													
		10) 血液		赤血球増多, 貧血, 白血球減少, 血小板減少, 部分トロンボプラスチン時間延長													
		11) 泌尿器系		頻尿, 排尿困難, BUNの上昇													
		12) 投与部位 <sup>注2)</sup>		疼痛, 硬結, 発赤等の注射部位反応	膿瘍												
		13) その他		疲労, 倦怠感, 脱力感, 口唇・四肢のしびれ, 手根管症候群, 耳鳴, 難聴, 胸部不快感, 浮腫, 体重増加, 下肢痛, 息苦しさ, 発熱, 総コレステロール上昇, LDL コレステロール上昇, トリグリセライド上昇, 高カリウム血症	体重減少, 味覚異常, 甲状腺機能異常												
		<p>注1) 観察を十分に行うこと。</p> <p>注2) 中枢性思春期早発症患者において 90 μg/kg を超えて投与した場合, 74 例中 8 例 (10.8%) で注射部位反応がみられたとの報告がある。</p>															
		<p><b>前立腺癌の場合</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1) 肝臓<sup>注)</sup></td> <td>LDH 上昇</td> <td>黄疸, AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP, AL-P の上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2) 内分泌系</td> <td>ほてり, 熱感</td> <td>頭痛, 不眠, 顔面潮紅, めまい, 発汗, 性欲減退, 勃起障害, 女性化乳房, 睾丸萎縮, 会陰部不快感</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>							5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	1) 肝臓 <sup>注)</sup>	LDH 上昇	黄疸, AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP, AL-P の上昇		2) 内分泌系	ほてり, 熱感
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満														
1) 肝臓 <sup>注)</sup>	LDH 上昇	黄疸, AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP, AL-P の上昇															
2) 内分泌系	ほてり, 熱感	頭痛, 不眠, 顔面潮紅, めまい, 発汗, 性欲減退, 勃起障害, 女性化乳房, 睾丸萎縮, 会陰部不快感															

3) 筋・骨格系	関節痛, 骨疼痛, 肩・腰・四肢等の疼痛, 歩行困難, 手指等のこわばり	筋肉痛, 骨塩量の低下
4) 皮膚	皮膚炎, 頭部発毛	
5) 泌尿器系	頻尿, 血尿, BUNの上昇	
6) 循環器	心電図異常, 心胸比増大	
7) 血液	貧血, 血小板減少	
8) 消化器	悪心, 嘔吐, 食欲不振, 便秘	下痢
9) 過敏症	発疹, 痒痒	
10) 投与部位	疼痛, 硬結, 発赤等の注射部位反応	膿瘍
11) その他	浮腫, 胸部圧迫感, 悪寒, 倦怠感, 口唇・四肢のしびれ, 体重増加, 知覚異常, 難聴, 耳鳴, 発熱, 総コレステロール上昇, トリグリセライド上昇, 尿酸上昇, 高カリウム血症, 血糖値上昇	脱力感

注) 観察を十分に行うこと。

**5. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与**

子宮内腺症 子宮筋腫 閉経前乳癌 中枢性思春期早発症の場合	妊婦又は妊娠している可能性のある患者, 授乳中の患者には投与しないこと。[LH-RH 誘導体による流産の報告があり, 本剤の動物試験で胎児死亡の増加及び胎児体重の低値(ラット, ウサギ)並びに骨格異常の増加傾向(ウサギ)がみられている。また, ラットで乳汁への移行がみられている。]
--	---

**6. 小児等への投与**

**中枢性思春期早発症の場合**

低出生体重児, 新生児, 乳児に対する安全性は確立していない。

**7. 適用上の注意**

**全効能疾患共通**

(1) **投与経路:** 皮下注射のみに使用すること。  
[静脈注射により血栓症を誘発するおそれがある。]

(2) **投与方法:**

- 1) 注射針は 25 ゲージ又はそれよりも太いものを用いること  
(キット品には 25 ゲージの注射針が装着されている)。
- 2) 皮下注射にあたっては下記の点に注意すること。
  - ①注射部位は上腕部, 腹部, 臀部の皮下とすること。
  - ②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。
  - ③注射針が血管内に入っていないことを確認すること。
  - ④注射部位をもまないように患者に指示すること。

(3) **調製法:**

- 1) 用時調製し, 懸濁後は直ちに使用する

		<p>ること。</p> <p>2) バイアル品の懸濁液の粒子が沈降している場合は、泡立てない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用すること。</p> <p>8. その他の注意 <b>全効能疾患共通</b> ラットにリユープロレリン酢酸塩として本剤 0.8, 3.6 及び 16 mg/kg/4 週を 1 年間、並びにリユープロレリン酢酸塩水溶液注射剤 0.6, 1.5 及び 4 mg/kg/日 を 2 年間それぞれ皮下投与した試験で、良性下垂体腺腫が認められたとの報告がある。</p>	
添付文書の作成日		2011 年 5 月改訂 (第 18 版)	2011 年 2 月改訂 (第 18 版)
備考	国内承認用法用量とは異なるが、海外第 III 相比較試験 [CS21] において、リユープロレリン酢酸塩 7.5 mg (筋肉内投与) が対照薬として用いられた。		