

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

GnRHアンタゴニスト（徐放性）／前立腺癌治療剤

ゴナックス[®]皮下注用80mg

ゴナックス[®]皮下注用120mg

Gonax[®] 80mg・120mg for Subcutaneous Injection

剤形	注射用凍結乾燥製剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	ゴナックス皮下注用 80mg : 1バイアル中にデガレリクス酢酸塩(デガレリクスとして 88.2mg)含有 ゴナックス皮下注用 120mg : 1バイアル中にデガレリクス酢酸塩(デガレリクスとして 128.0mg)含有
一般名	和名：デガレリクス酢酸塩 (JAN) 洋名：Degarelix Acetate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2012年 6月 29日 薬価基準収載年月日：2012年 8月 28日 発売年月日：2012年 10月 23日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：アステラス製薬株式会社 提携：フェリング・ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/

本 IF は 2016 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IFの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	24
1. 開発の経緯.....	1	1. 血中濃度の推移・測定法.....	24
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	26
II. 名称に関する項目	2	3. 吸収.....	26
1. 販売名.....	2	4. 分布.....	27
2. 一般名.....	2	5. 代謝.....	27
3. 構造式又は示性式.....	2	6. 排泄.....	28
4. 分子式及び分子量.....	2	7. トランスポーターに関する情報.....	28
5. 化学名（命名法）.....	2	8. 透析等による除去率.....	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	29
7. CAS登録番号.....	2	1. 警告内容とその理由.....	29
III. 有効成分に関する項目	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	29
1. 物理化学的性質.....	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	29
3. 有効成分の確認試験法.....	3	5. 慎重投与内容とその理由.....	29
4. 有効成分の定量法.....	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	29
IV. 製剤に関する項目	4	7. 相互作用.....	29
1. 剤形.....	4	8. 副作用.....	30
2. 製剤の組成.....	4	9. 高齢者への投与.....	35
3. 注射剤の調製法.....	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	35
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	6	11. 小児等への投与.....	35
5. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	36
6. 溶解後の安定性.....	7	13. 過量投与.....	36
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7	14. 適用上の注意.....	36
8. 生物学的試験法.....	7	15. その他の注意.....	36
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	7	16. その他.....	36
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	7	IX. 非臨床試験に関する項目	37
11. 力価.....	7	1. 薬理試験.....	37
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	2. 毒性試験.....	37
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	7	X. 管理的事項に関する項目	41
14. その他.....	7	1. 規制区分.....	41
V. 治療に関する項目	8	2. 有効期間又は使用期限.....	41
1. 効能又は効果.....	8	3. 貯法・保存条件.....	41
2. 用法及び用量.....	8	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	41
3. 臨床成績.....	9	5. 承認条件等.....	41
VI. 薬効薬理に関する項目	19	6. 包装.....	41
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	19	7. 容器の材質.....	41
2. 薬理作用.....	19	8. 同一成分・同効薬.....	41

目次

9.	国際誕生年月日	41
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	41
11.	薬価基準収載年月日	41
12.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	42
13.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	42
14.	再審査期間	42
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	42
16.	各種コード	42
17.	保険給付上の注意	42
X I .	文献	43
1.	引用文献	43
2.	その他の参考文献	44
X II .	参考資料	45
1.	主な外国での発売状況	45
2.	海外における臨床支援情報	45
X III .	備考	47
	その他の関連資料	47

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

デガレリクスは国内初の前立腺癌に対して適応症を有する GnRH アンタゴニストである。従来の GnRH アゴニストとは異なり、下垂体前葉にある GnRH 受容体を直接的に阻害することにより下垂体からの黄体形成ホルモン(LH)の分泌を直ちに抑制する。したがって、投与初期のテストステロンサージを引き起こすことなく、投与開始後速やかにテストステロン産生を抑制する。更に、その効果は長時間持続する。

アステラス製薬は、2007年にデガレリクスの国内第Ⅱ相臨床試験を開始した。その結果、有効性や安全性の面で海外第Ⅲ相比較試験と類似性のあるデータが得られたことから、海外第Ⅲ相比較試験が外挿可能であると判断し、前立腺癌治療薬として2010年10月に承認申請を実施し、2012年6月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 日本で初めて前立腺癌を適応症とした性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)アンタゴニスト製剤である。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

(2) GnRH 受容体と可逆的に結合することにより、下垂体からの黄体形成ホルモン(LH)の放出を抑制する結果、精巣からのテストステロンを直ちに低下させ、速やかに去勢レベルに到達させる。

国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験においてデガレリクスは投与後3日目に血清テストステロン値を去勢レベル(0.5ng/mL以下)に低下させることが示された。

(「VI. 2. 薬理作用」及び「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照)

(3) 高い累積去勢率と長期の持続作用を示す。

Kaplan-Meier法を用いて推定した投与開始4週目から52週目まで去勢レベルへの抑制が達成された患者の割合(累積去勢率)は、国内第Ⅱ相試験では94.9%、海外第Ⅲ相試験では97.2%であった。

(「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照)

(4) 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。

(承認時：2012年6月)

なお、重大な副作用として、間質性肺疾患、肝機能障害、糖尿病増悪、ショック、アナフィラキシー、心不全、血栓塞栓症が報告されている。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

II. 名称に関する項目

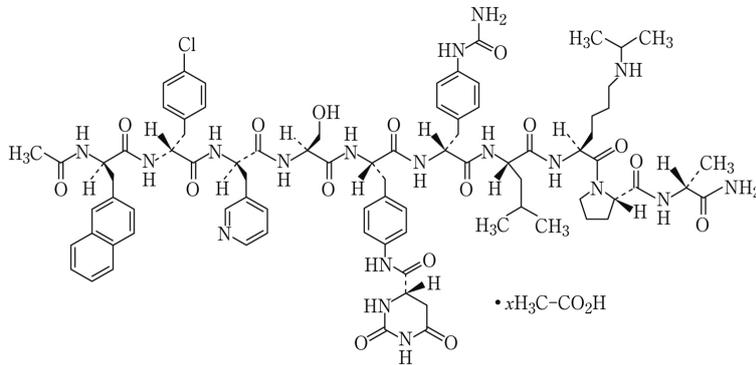
1. 販売名

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

2. 一般名

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

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₈₂H₁₀₃ClN₁₈O₁₆ · xC₂H₄O₂
分子量 : 1632.3(遊離塩基)

5. 化学名 (命名法)

N-Acetyl-3-(naphthalen-2-yl)-*D*-alanyl-4-chloro-*D*-phenylalanyl-3-(pyridin-3-yl)-*D*-alanyl-*L*-seryl-4-({[(4*S*)-2,6-dioxohexahydropyrimidin-4-yl]carbonyl}amino)-*L*-phenylalanyl-4-ureido-*D*-phenylalanyl-*L*-leucyl-*N*⁶-(1-methylethyl)-*L*-lysyl-*L*-prolyl-*D*-alaninamide acetate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

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

7. CAS 登録番号

214766-78-6(遊離塩基)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

吸湿性あり。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 4.3、10.2 及び 10.8

(6) 分配係数

LogP : 1.2(中性種)、0.9(カチオン種)

(7) その他の主な示性値

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	5°C	高密度ポリエチレン製容器 /アルミニウム製バッグ	36 箇月	わずかに分解	
苛酷試験	熱	60°C、50%RH	ガラスバイアル	4 週間	類縁物質の総量が 8%に増加
	湿度	40°C、75%RH	ガラスバイアル開放	4 週間	類縁物質の総量が 17%に増加
	光	1500 万 lx・hr (2000W・h/m ²)	シャーレ	—	類縁物質の総量が 22%に増加

3. 有効成分の確認試験法

- (1) エレクトロスプレーイオン化質量分析法
- (2) 液体クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：凍結乾燥製剤

性状：本剤は白色の粉末又は塊で、用時溶解して用いる皮下注射用製剤

容器：無色バイアル

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

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。

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

※生理食塩液に対する比

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ゴナックス皮下注用 80mg：

1 バイアル中にデガレリクス酢酸塩(デガレリクスとして 88.2mg[※])含有

ゴナックス皮下注用 120mg：

1 バイアル中にデガレリクス酢酸塩(デガレリクスとして 128.0mg[※])含有

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

(2) 添加物

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

販売名	添加物(1 バイアル中)
ゴナックス皮下注用 80mg	D-マンニトール 220.5mg
ゴナックス皮下注用 120mg	D-マンニトール 160.0mg

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

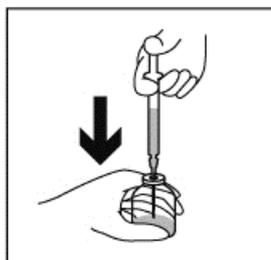
(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

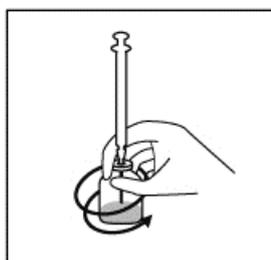
ゴナックス[®]皮下注用 120mg (初回用量) 調製方法・投与方法

初回用量は 120mg バイアル 2 本を使用し、それぞれを以下の手順で調製・投与します。



1. 21ゲージ又はそれに近いカテラン針で日本薬局方注射用水3.0mLを吸引します。

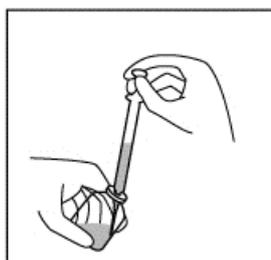
2. 吸引した注射用水を、ゴナックス皮下注用120mgバイアルに緩やかに注入します。このとき、注射筒と針は抜き取らないでください。



3. バイアルを垂直に保ちます。

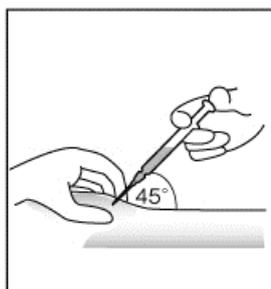
溶液が透明で粉末や塊状の溶け残りが無い状態になるまで、バイアルを垂直に保ったまま、ゆっくりと回します。粉末がバイアルの液面より高い位置に付着した場合は、バイアルを若干傾けて粉末を溶解させます。気泡の形成を防ぐため、バイアルは振らないでください。液面に小さな気泡が浮いても差し支えありません。

通常は数分で溶解しますが、最大15分を要することがあります。(溶解後は速やかに投与してください。)



4. バイアルを若干傾け、針先をバイアルの最下部に保ち、注射液3.0mLを抜き取ってください。このとき、バイアルを逆さまにしないでください(バイアルを逆さまにすると、注射液が蓋に付着することで、3.0mLの注射液量が抜き取れなくなる可能性があります)。

5. カテラン針を25ゲージ又はそれに近い注射針と差し替え、気泡をすべて取り除きます。



6. 以下の手順で皮下注射*を行います。

腹部の皮膚をつまみ皮下組織を持ち上げます。45度より大きい角度で針を立てて深く刺し入れます。

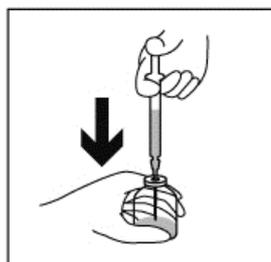
プランジャー(押棒)を緩やかに引き戻し、血液が吸引されないことを確認してください。注射筒に血液が吸引された場合は、その溶液は使用せず、注射筒及び注射針を廃棄してください(新たに注射液を調製し直してください)。

7. プランジャー(押棒)を押し、注射液を注入してください。

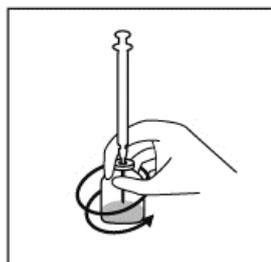
*2ヵ所目の投与は、1ヵ所目とは異なる部位(腹部)に皮下注射してください。

IV. 製剤に関する項目

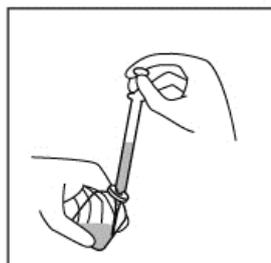
ゴナックス[®]皮下注用 80mg(維持用量)調製方法・投与方法
維持用量は 80mg バイアル 1 本を使用し、以下の手順で調製・投与します。



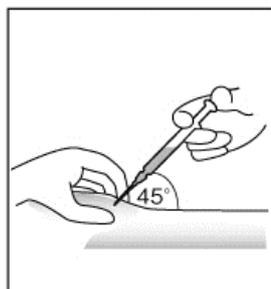
1. 21ゲージ又はそれに近いカテラン針で日本薬局方注射用水4.2mLを吸引します。
2. 吸引した注射用水を、ゴナックス皮下注用80mgバイアルに緩やかに注入します。このとき、注射筒と針は抜き取らないでください。



3. バイアルを垂直に保ちます。
溶液が透明で粉末や塊状の溶け残りが無い状態になるまで、バイアルを垂直に保ったまま、ゆっくりと回します。粉末がバイアルの液面より高い位置に付着した場合は、バイアルを若干傾けて粉末を溶解させます。気泡の形成を防ぐため、バイアルは振らないでください。液面に小さな気泡が浮いても差し支えありません。
通常は数分で溶解しますが、最大15分を要することがあります。
(溶解後は速やかに投与してください。)



4. バイアルを若干傾け、針先をバイアルの最下部に保ち、注射液4.0mLを抜き取ってください。このとき、バイアルを逆さまにしないでください(バイアルを逆さまにすると、注射液が蓋に付着することで、4.0mLの注射液量が抜き取れなくなる可能性があります)。
5. カテラン針を25ゲージ又はそれに近い注射針と差し替え、気泡をすべて取り除きます。



6. 以下の手順で皮下注射を行います。
腹部の皮膚をつまみ皮下組織を持ち上げます。45度より大きい角度で針を立てて深く刺し入れます。
プランジャー(押棒)を緩やかに引き戻し、血液が吸引されないことを確認してください。注射筒に血液が吸引された場合は、その溶液は使用せず、注射筒及び注射針を廃棄してください(新たに注射液を調製し直してください)。
7. プランジャー(押棒)を押し、注射液を注入してください。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

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

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

光安定性試験：性状、吸光度、pH、純度試験(類縁物質)、溶解時間、含量

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

IV. 製剤に関する項目

6. 溶解後の安定性

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

(「Ⅷ. 14. (2)調製時 2)」の項参照)

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

前立腺癌

2. 用法及び用量

通常、成人にはデガレリクスとして、初回は 240mg を 1 カ所あたり 120mg ずつ腹部 2 カ所に皮下投与する。2 回目以降は、初回投与 4 週間後より、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。

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。)

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。)

<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)

(解説)

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

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

(「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照)

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

濃度 (mg/mL)	投与量 (mg)	溶解液量× 投与部位数	AUC _∞ ^{a)} (ng・day/mL)	Cmax ^{a)} (ng/mL)	Tmax ^{b)} (day)	$t_{1/2}$ ^{c)} (day)
20	120	3mL×2	788(35%)	33.5(269%)	1.40±0.69	41[15-105]
40	120	3mL×1	520(14%)	9.0(29%)	1.92±0.75	73[55-116]
40	160	2mL×2	641(26%)	11.8(41%)	2.16±0.60	71[54-102]
40	200	2.5mL×2	829(31%)	18.7(34%)	2.05±0.51	50[20-110]
40 (初回用量)	240	3mL×2	1,054(33%)	26.2(220%)	1.96±0.70	53[29-104]
60	200	3.3mL×1	708(51%)	11.8(38%)	2.47±0.51	65[42-422]
60	240	4mL×1	951(38%)	14.3(95%)	2.16±0.73	75[25-196]
60	320	2.7mL×2	1,079(36%)	19.3(47%)	2.15±0.50	45[17- 98]

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

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

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

デガレリクス酢酸塩の有効性及び安全性評価対象としての主な臨床試験

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

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

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

前立腺癌患者を対象に、初回用量を 240mg(40mg/mL)、以後 4 週ごとに維持用量 80mg(20mg/mL)を 1 年間投与した試験における、有効性評価項目結果は下表のとおりである^{2,3)}。

	国内第Ⅱ相試験 ^{b)}	海外第Ⅲ相比較試験	
		デガレリクス	リュープロレリン ^{c)} (対照薬)
累積去勢率 ^{a)}	94.9% (130/136)	97.2% (202/207)	96.4% (194/201)
95%CI	90.9~98.9%	93.5~98.8%	92.5~98.2%

a)Kaplan-Meier 法を用いて推定した、投与開始 4 週目から 52 週目まで去勢レベル(血清テストステロン値 \leq 0.5ng/mL)への抑制が達成された患者の割合

b)本試験の主要評価項目は累積去勢率ではなく、投与開始 4 週目から 52 週目まで去勢レベル(血清テストステロン値 \leq 0.5ng/mL)への抑制が達成された患者の割合であり、94.5%(104/110)であった。(効果不十分による中止 18 例、有害事象による中止 7 例、その他中止 1 例の合計 26 例を解析除外)

c)対照薬であるリュープロレリンは筋肉内注射製剤であり、国内製剤とは異なる。この試験で用いられた用法・用量は 4 週に 1 回、7.5mg の筋肉内投与である。(国内のリュープロレリンの承認用法・用量は 4 週に 1 回、3.75mg の皮下投与である。)

また、国内第Ⅱ相試験における抗腫瘍効果(奏効率)は下表のとおりである²⁾。

評価時期	4 週	12 週	24 週	52 週
奏効率 ^{d)}	77.4% (103/133)	90.8% (119/131)	88.0% (110/125)	84.5% (93/110)

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

(社内報告書)

(3) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験^{1,4-8)}

① 海外Ⅰ相試験 [CS01]、海外Ⅰ相試験 [CS05]

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

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

以上の結果から、単回投与の忍容性は良好であることが示された。

② 海外第Ⅱ相試験 [CS06]、海外第Ⅱ相試験 [CS07]

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

また、海外第Ⅱ相試験 [CS07] において、前立腺癌患者 172 例に本剤 120mg(20mg/mL、40mg/mL)、160mg(40mg/mL)、200mg(40mg/mL、60mg/mL)、240mg(40mg/mL、60mg/mL)又は 320mg(60mg/mL)を単回皮下投与した。その結果、2 試験とも臨床的に問題となる副作用はなく、副作用の発現率と本剤の投与量との関連性はないと考えられた。

③ 海外臨床薬理試験 [CS08]

健康高齢男性(\geq 60 歳)48 例に本剤 0.864~49.4 μ g/kg を 48 時間静脈内持続投与で単回投与した結果、副作用は 9 例に 12 件認められた。そのうち 6 例に認められた 7 件が頭痛であった。この 7 件のうち 4 件は 49.4 μ g/kg 投与群であった。その他、浮動性めまい、熱感、鼻出血が各 1 件であった。浮動性めまい及び鼻出血は、最高用量群(49.4 μ g/kg 群)でみられた。

V. 治療に関する項目

④ 海外臨床薬理試験 [CS23]

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

(社内報告書)

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

2) 反復投与試験^{1, 6, 9-13)}

海外第Ⅱ相試験 [CS06] の継続試験 [CS06 A] において、維持用量 40mg、80mg、120mg、160mg のすべての投与群で全身及び局所の忍容性は良好であった。また、海外第Ⅱ相試験 [CS07] の継続試験 [CS07 A] においても、維持用量 120~240mg のすべての投与群で全身及び局所の忍容性は良好であった。これらの結果に基づき、異なる用法・用量の本剤を 12 ヶ月皮下投与し検討した。

・海外第Ⅱ相試験 [CS12] において、前立腺癌患者 187 例に初回用量 200mg(40mg/mL)又は 240mg(40mg/mL)及び維持用量 80mg(40mg/mL)、120mg(40mg/mL)又は 160mg(40mg/mL)を 28 日ごとに皮下投与した。また、海外第Ⅱ相試験 [CS14] において、前立腺癌患者 127 例に初回用量 200mg(40mg/mL)及び維持用量 60mg(20mg/mL)又は 80mg(20mg/mL)を 28 日ごとに皮下投与した。その結果、最もよくみられた副作用はほてりで、その他には注射部位疼痛、体重増加、疲労、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、勃起不全などがみられた。高投与群の副作用発現率がわずかに高かったが、大きな差は認められなかった。以上の結果から、反復投与の忍容性は良好であることが示された。

・海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 [CS15] において、前立腺癌患者 447 例を対象に、3 ヶ月持続性 240mg(40mg/mL)及び 240mg(60mg/mL)の 3 種の異なるレジメンで反復投与した結果、良好な忍容性を示した。副作用は 240/240mg(40mg/mL)3 ヶ月-6 ヶ月-9 ヶ月群で 95 例、240/240mg(60mg/mL)3 ヶ月-6 ヶ月-9 ヶ月群で 80 例、240/240mg(60mg/mL)4 ヶ月-7 ヶ月-10 ヶ月群で 92 例であった。最もよくみられた副作用は、ほてり、注射部位疼痛、注射部位紅斑であった。

(社内報告書)

(Van Poppel H, et al. : Eur Urol. 2008 ; 54(4) : 805-13.)

(Gittelman M, et al. : North America. J Urol. 2008 ; 180(5) : 1986-92.)

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

(4) 探索的試験

1) 初回用量^{1, 6, 11, 12, 14)}

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

試験デザイン	用量反応探索試験
対象	前立腺癌患者(全ステージ) 82 例 [CS06]、172 例 [CS07]、187 例 [CS12]、127 例 [CS14]、18 例 [CS11]

V. 治療に関する項目

主な登録基準	内分泌療法が必要と判断される前立腺癌患者(根治を目的とした前立腺摘除術又は放射線療法の後、PSA再燃が認められた患者も含む)。
主な除外基準	前立腺癌の内分泌療法を受けたことがある又は現在受けている患者。
試験方法	40mg(10mg/mL)、80mg(20mg/mL)、120mg(30mg/mL)又は160mg(40mg/mL)を単回皮下投与する。[CS06] 120mg(20mg/mL、40mg/mL)、160mg(40mg/mL)、200mg(40mg/mL、60mg/mL)、240mg(40mg/mL、60mg/mL)又は320mg(60mg/mL)を単回皮下投与する。[CS07] 初回用量200mg(40mg/mL)又は240mg(40mg/mL)及び維持用量80mg(40mg/mL)、120mg(40mg/mL)又は160mg(40mg/mL)を28日ごとに皮下投与する。[CS12] 初回用量200mg(40mg/mL)及び維持用量60mg(20mg/mL)又は80mg(20mg/mL)を28日ごとに皮下投与する。[CS14] 160mg(40mg/mL)、200mg(40mg/mL)又は240mg(40mg/mL)を単回皮下投与する。[CS11]
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・テストステロン抑制持続時間(テストステロン値が0.5ng/mLを超えるまでの時間) [CS06、CS07] ・本剤投与28日目までのテストステロン値が去勢レベル(0.5ng/mL以下)であった患者の割合 [CS06] ・本剤投与28日目から364日目までのテストステロン値が0.5ng/mL以下だった患者の割合及び28日目に去勢レベルであった患者のうち28日目から196日目までのテストステロン値が0.5ng/mL以下だった患者の割合 [CS12] ・本剤投与28日目から196日目及び364日目までのテストステロン値が0.5ng/mL以下であった患者の割合 [CS14] ・本剤投与28日目のテストステロン値が0.5ng/mL以下であった患者のうち、28日目から196日目及び364日目まで0.5ng/mL以下のテストステロン値を維持した患者の割合 [CS14] ・安全性(有害事象の発現頻度及び重症度、臨床検査値等) [CS11]
結果	<p>海外第II相試験4試験及び国内第I相試験1試験において、本剤投与量240mg(40mg/mL)では95%以上の高い割合で投与28日目の去勢レベルを維持することができた。また、海外第II相試験 [CS07] と国内第I相試験 [CS11] の試験成績を比較したところ、投与後の血清テストステロン値の推移等の薬力学的効果は類似しており、かつ安全性は大きく異なる成績が示された。これらのことから、本剤の初回用量として240mg(40mg/mL)が適切であると判断した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・テストステロン抑制持続時間の中央値は、40mg群、80mg群、120mg群及び160mg群で、それぞれ14.0日、84.0日、98.0日及び35.0日であり、投与群間で統計的に有意な差がみられた($P < 0.001$、Log-rank検定)。また、投与28日目の去勢割合は、40mg群、80mg群、120mg群及び160mg群でそれぞれ10.0%、70.8%、79.2%及び54.2%であり、投与群間で統計的に有意な差はなかった。[CS06] ・テストステロン抑制持続時間は、高用量群で長く、投与液濃度が高いと短くなる傾向がみられた。Kaplan-Meier法によって推定したテストステロン抑制持続時間の中央値は、120mg(40mg/mL)群の63日から200mg(40mg/mL)群及び240mg(40mg/mL)群の140日の範囲であり、投与群間で有意な差がみられた($P = 0.0000586$、Log-rank検定)。[CS07] ・28日から364日目までの去勢割合は、初回用量200mg群では維持用量80mg群、120mg群及び160mg群でそれぞれ61%、84%及び96%、初回用量240mg群ではそれぞれ90%、90%及び92%であり、全体として初回用量、維持用量ともに高用量群でテストステロン抑制効果が高かった。 ・28日目に去勢レベルであった患者での28日から364日目までの去勢割合は、初回用量を合計すると維持用量80mg群、120mg群及び160mg群でそれぞれ92%、96%及び100%であり、高用量群ほど高かったが、投与群間に有意差はなかった。[CS12] ・28日から364日目までの去勢割合は、200/60mg群及び200/80mg群でそれぞれ86%及び77%であり、投与量が少ない方が高い去勢割合を示したが投与群間に有意差はみられなかった。[CS14]

(社内報告書)

(Van Poppel H, et al. : Eur Urol. 2008 ; 54(4) : 805-13.)

(Gittelman M, et al. : North America. J Urol. 2008 ; 180(5) : 1986-92.)

V. 治療に関する項目

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

2) 維持用量^{2, 11, 12)}

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

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

(社内報告書)

(Van Poppel H, et al. : Eur Urol. 2008 ; 54(4) : 805-13.)

(Gittelman M, et al. : North America. J Urol. 2008 ; 180(5) : 1986-92.)

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

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

[国内臨床第Ⅱ相試験]²⁾

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

試験デザイン	多施設、無作為化、非盲検、並列群間比較試験
対象	前立腺癌患者(全ステージ)278例 [CL-0003]
主な登録基準	内分泌療法が必要と判断される前立腺癌患者(根治を目的とした前立腺摘除術又は放射線療法の後、PSA再燃が認められた患者も含む)。
主な除外基準	前立腺癌の内分泌療法を受けたことがある又は現在受けている患者。
試験方法	デガレリクス群:初回用量240mg(40mg/mL)及び維持用量80mg(20mg/mL)又は160mg(40mg/mL)を28日ごとに12ヵ月皮下投与する。
主要評価項目	本剤投与28日目から364日目までのテストステロン値が0.5ng/mL以下だった患者の割合
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与開始後2週以内にテストステロンサージ[任意の2時点でベースライン(0日目の投与前)から15%以上の増加]が認められた患者の割合 ・本剤投与3日目にテストステロン値が0.5ng/mL以下であった患者の割合 ・ベースラインから28日目までのPSA値の変化率 ・本剤投与56日目から364日目までのテストステロン値が0.5ng/mL以下であった患者の割合 ・血清テストステロン値、血清LH値、血清FSH値及び血清PSA値の経時的変化 ・PSA再燃[2回連続でPSA nadir(最低値)からの50%かつ5ng/mL以上の増加]に至る時間 ・本剤投与開始後1ヵ月間の血漿中デガレリクス濃度と308日目及び336日目の血漿中デガレリクス濃度 ・本剤投与252日目のテストステロン値と比較した255日目及び又は259日目のテストステロン値増加の頻度と大きさ ・「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」による総合効果奏効割合 ・RECISTによる腫瘍縮小効果(総合効果)奏効割合 ・血漿中デガレリクス濃度 ・海外第Ⅲ相比較試験[CS21]との有効性比較

[結果]

<主要評価>

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

国内第Ⅱ相試験[CL-0003]の投与28日目から364日目までの去勢割合は、240/80mg群で94.5%、240/160mg群で95.2%であるのに対し、海外第Ⅲ相比較試験[CS21]は、240/80mg群で97.0%、240/160mg群で98.2%とほぼ同程度であった。

また、累積去勢率は、国内第Ⅱ相試験[CL-0003]では、240/80mg群で94.9%、240/160mg群で95.7%に対し、海外第Ⅲ相比較試験[CS21]では、240/80mg群で97.2%、240/160mg群で98.3%とほぼ同程度であり、国内第Ⅱ相試験[CL-0003]においてもFDAからの承認要件である累積去勢率の95%信頼区間の下限が90%を超えた。

これらの結果により、主要評価項目である28日目から364日目までの去勢割合及び累積去勢率に関し、国内第Ⅱ相試験[CL-0003]と海外第Ⅲ相比較試験[CS21]の類似性が確認できた。また、副次評価項目においても国内第Ⅱ相試験[CL-0003]と海外第Ⅲ相比較試験[CS21]で類似性が確認でき、主要評価項目である去勢割合の類似性を裏付ける結果であった。

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

V. 治療に関する項目

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

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

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

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

* Clopper-Pearson 法により算出

<副次評価>

「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」による総合効果奏効割合は、240/80mg 群及び 240/160mg 群でそれぞれ 77.4～90.8%及び 80.9～90.5%であり、投与群間に差はみられなかった。また、RECIST による最良総合効果奏効割合は、240/80mg 群及び 240/160mg 群でそれぞれ 71.4%及び 72.7%であり、投与群間に差はみられなかった。さらに、血漿中デガレリクス濃度は、240/80mg 群で投与開始後 56 日目に定常状態に到達したが、240/160mg 群では、投与開始後 168 日から 252 日目の期間にほとんどの患者が定常状態に達した。

国内第Ⅱ相試験 [CL-0003] と海外第Ⅲ相比較試験 [CS21] で類似性が確認でき、主要評価項目である去勢割合の類似性を裏付ける結果であった。

- ・投与開始 2 週間以内にテストステロンサージ(ベースラインから 15%以上の増加)が認められた患者はいなかった。
- ・3 日目での去勢割合は 240/80mg 群、240/160mg 群でそれぞれ 99.3%及び 98.5%であり、いずれも投与 3 日目での去勢割合はほぼ 100%であった。
- ・28 日目での血清 PSA 値の変化率の中央値は、240/80mg 群及び 240/160mg 群でそれぞれ -80.14%及び -79.52%であった。
- ・56 日から 364 日目までのテストステロン値が 0.5ng/mL 以下であった患者の割合は、240/80mg 群及び 240/160mg 群の両方で、94.5%と 95.2%であった。
- ・血清テストステロン値、PSA 値、血清 LH 値、血清 FSH 値は本剤投与後速やかに低下し、1 年間の試験期間を通じて維持された。
- ・ベースラインから 364 日目までに PSA 再燃に至った患者の割合は、240/80mg 群で 7.4%と 240/160mg 群では 7.3%であった。
- ・定常状態時のトラフ血漿中デガレリクス濃度は、240/80mg 群では C₂₈ の約 1.2 倍、240/160mg 群では約 2.2 倍であった。
- ・252 日目に対する 255 日目及び/又は 259 日目の血清テストステロン値の増加(テストステロン値のマイクロサージ)は、240/160mg 群で 1 例に 0.5ng/mL を超えるマイクロサージがみられたが、他の患者ではテストステロン値の変動幅は±0.25ng/mL 以内であった。
- ・「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」による総合効果奏効割合は、240/80mg 群及び 240/160mg 群でそれぞれ 77.4～90.8%及び 80.9～90.5%であり、投与群間に差はみられなかった。
- ・RECIST による最良総合効果奏効割合は、240/80mg 群及び 240/160mg 群でそれぞれ 71.4%及び 72.7%であり、投与群間に差はみられなかった。
- ・血漿中デガレリクス濃度は、240/80mg 群で投与開始後 56 日目に定常状態に到達した。一方、240/160mg 群では、投与開始後 168 日から 252 日目の期間にほとんどの患者が定常状態に達した。
- ・240/80mg 群では、56 日目に定常状態に達した。一方 240/160mg 群では、168 日から 252 日目の期間にほとんどの患者が定常状態に達したが、治験終了まで定常状態に至らなかった患者もみられた。
- ・本試験で 28 日から 364 日目までテストステロン値が 0.5ng/mL 以下であった患者の割合は、240/80mg

V. 治療に関する項目

群と 240/160mg 群でそれぞれ 94.5%及び 95.2%であったのに対し、[CS21] ではそれぞれ 97.0%及び 98.2%であった。試験と投与群を説明変数とするロジスティック回帰分析で、オッズ比は試験が 0.46(p=0.099)、投与量が 1.33(p=0.544)であった。試験、投与群及び試験×投与群を説明変数とするモデルでは、試験と投与量の交互作用は有意ではなかった(p=0.722)。

<副作用>

安全性評価では、治験薬の投与を受けた 273 例中での有害事象発現率は 240/80mg 群及び 240/160mg 群でそれぞれ 94.1%(128/136 例)及び 94.9%(130/137 例)であった。両群ともに注射部位反応、ほてり、鼻咽頭炎、体重増加及び発熱が多くみられた。また、注射部位反応に関連した有害事象を合計した発現率は、240/80mg 群及び 240/160mg 群でそれぞれ 46.3%及び 49.6%であり、治験薬投与中止に至った注射部位反応が 240/160mg 群で 3 例にみられたが、重篤な注射部位反応はなかった。全体として 240/80mg 群と 240/160mg 群の安全性に差はないと考えられた。

(社内報告書)

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

2) 比較試験

[海外臨床第Ⅲ相比較試験] (外国人データ)¹⁵⁾

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

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

*日本におけるリュープロレリンの承認用法・用量は「通常、成人には 4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を皮下に投与する。」

[結 果]

<主要評価>

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

V. 治療に関する項目

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

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

*生存関数の対数変換により算出

<副次評価>

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

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

<副作用(臨床検査値異常を含む)>

安全性評価では、有害事象発現率は 240/80mg 群 79%(163/207 例)、240/160mg 群 83%(167/202 例)、リュープロレリン群 78%(156/201 例)であり、投与群間に差はみられなかった。本剤投与群で発現率が高かった有害事象(発現率)は、注射部位疼痛(29%)、注射部位紅斑(21%)、注射部位腫脹(7%)であった。

(Klotz L, et al. : BJU Int. 2008 ; 102(11) : 1531-8.)

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

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

V. 治療に関する項目

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

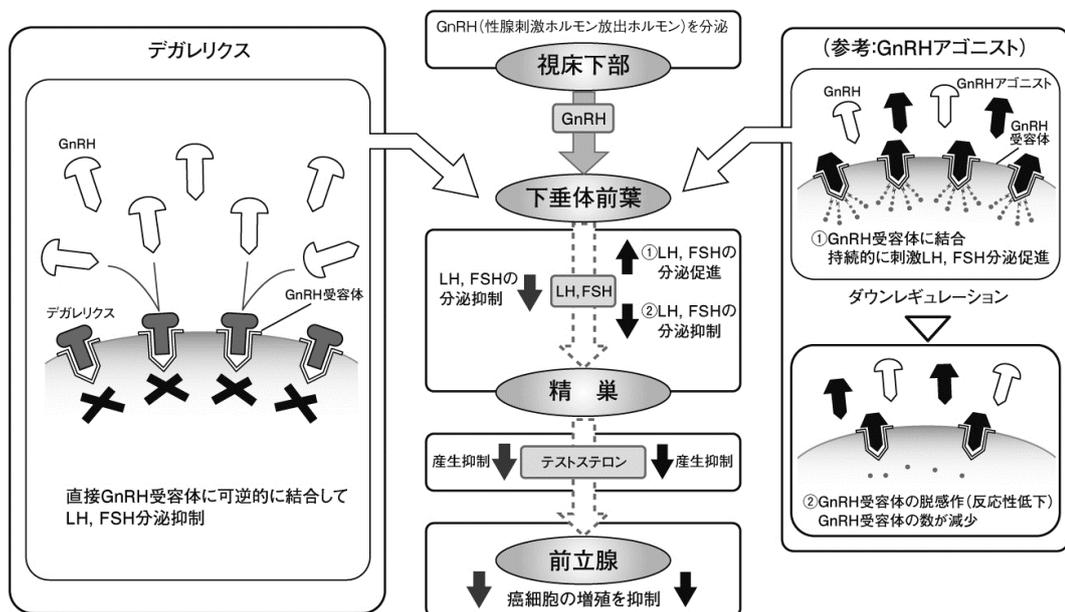
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

LH-RH 誘導体(リュープロレリン酢酸塩、ゴセレリン酢酸塩)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

デガレリクス酢酸塩は GnRH アンタゴニストである。直接 GnRH 受容体と可逆的に結合することにより、下垂体からの黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)の分泌を直ちに抑制する。その結果、投与開始後直ちに精巣からのテストステロン産生を抑制する。さらにデガレリクス酢酸塩は、皮下投与することにより、投与部位で自然にゲル状のデポを形成する物理化学的性質を有している。投与部位で形成されたゲル状のデポからデガレリクス酢酸塩が持続的に放出されることにより、血清テストステロン低下作用が長期間持続する。この下垂体性腺系機能抑制作用により、デガレリクス酢酸塩は前立腺癌に対する抗腫瘍効果を発揮する^{16,17)}。



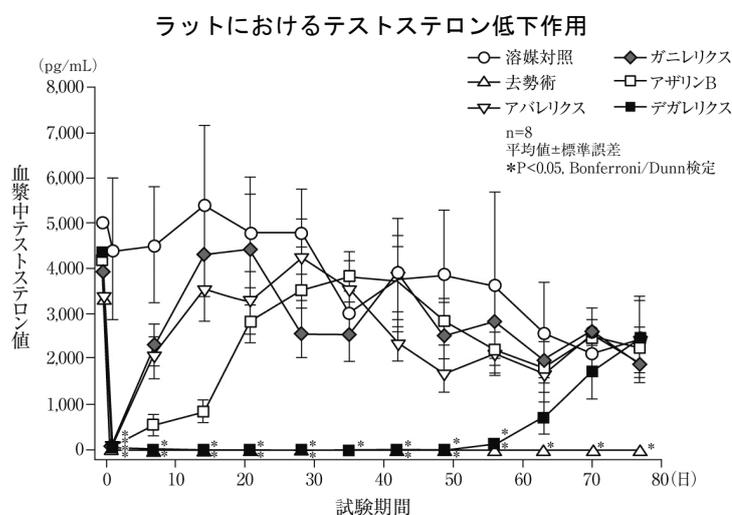
VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 下垂体性腺系機能抑制作用

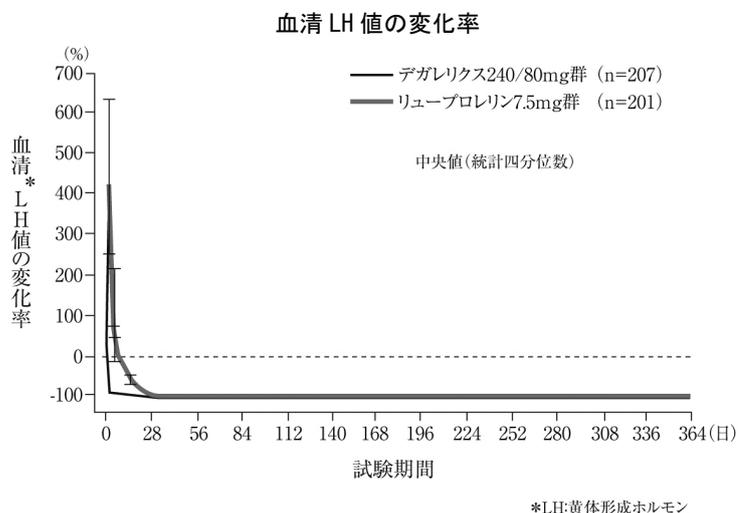
① ラットにおけるテストステロン低下作用¹⁷⁾

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



② 血清 LH 低下作用¹⁵⁾

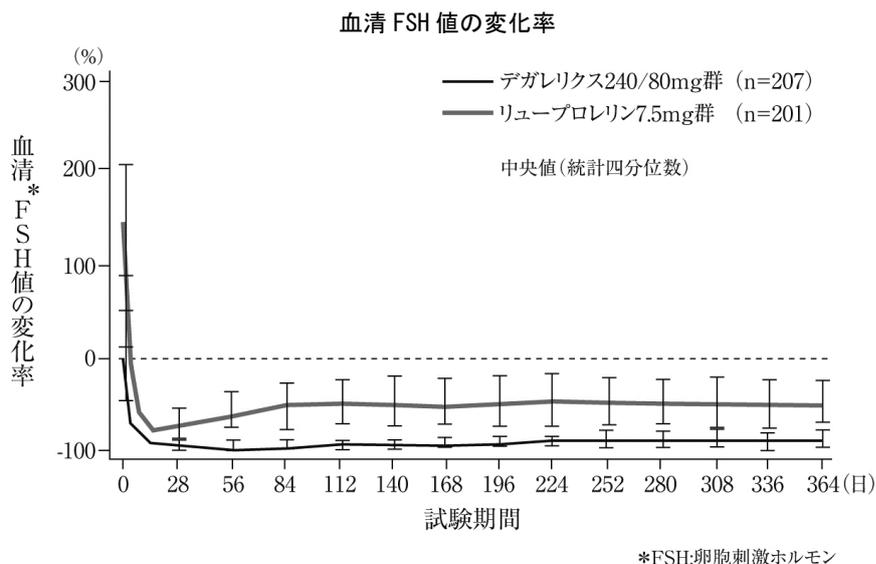
第Ⅲ相比較試験 [CS21] での血清 LH 値の経時的変化は、血清テストステロン値とほぼ同様の推移を示した。本剤投与群では LH 値は投与後速やかに低下した。1日目の LH 値はベースラインから約 88% 低下して 0.7 IU/L 未満(中央値、以下同様)となり、その後も試験期間中はほぼ同様のレベルが維持された。一方、リュープロレリン群では、リュープロレリン投与後に一時的な LH 値の上昇がみられた。LH 値のピークは投与1日目の 31.0 IU/L であり、このピーク値はベースラインに比べ 400% 以上高値であった。一時的な上昇ののち LH 値は急激に低下し、投与56日目には 0.035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



VI. 薬効薬理に関する項目

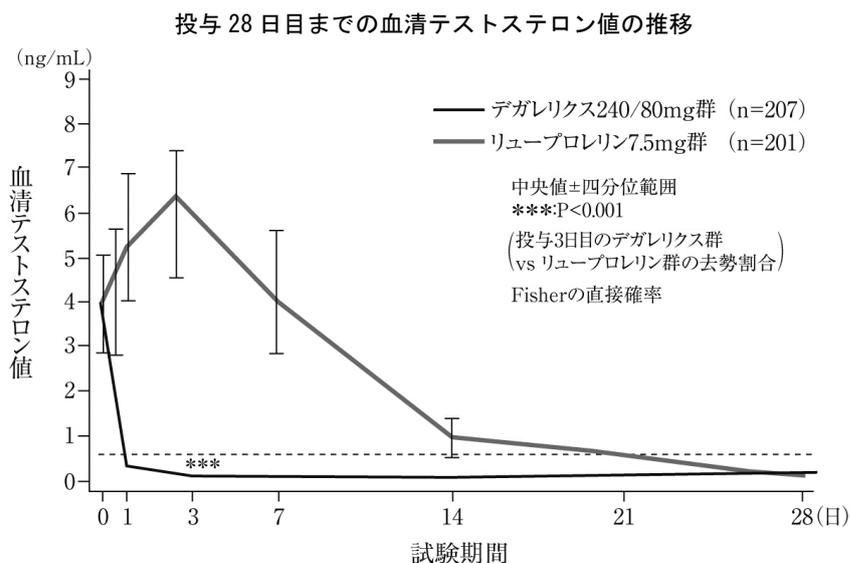
③ 血清 FSH 低下作用¹⁵⁾

血清 FSH 値の経時的変化は、血清テストステロン値とほぼ同様の推移を示した。本剤投与群では FSH 値は投与後速やかな低下がみられた。投与 7 日目の FSH 値はベースラインから 80%以上低下して 1.5 IU/L 以下(中央値、以下同様)となり、その後も試験期間中ほぼ同様のレベルが維持された。一方、リュープロレリン群では、リュープロレリン投与後に一時的な FSH 値の上昇がみられた。FSH 値のピークは投与 1 日目の 22.5 IU/L であり、このピーク値はベースラインに比べ 6%高かった。FSH 値は一時的な上昇の後に急激に低下し投与 14 日目には 2.00 IU/L となったが、投与 56 日目には 3.80 IU/L まで上昇し、それ以降試験期間中ほぼ同様のレベルが維持された。



④ 血清テストステロン低下作用¹⁵⁾

本剤投与群での血清テストステロン値は本剤投与後、直ちに低下した。一方、リュープロレリン群では、血清テストステロン値は投与開始後 1 週間以内に急速に上昇し、その後直ちに低下した。



VI. 薬効薬理に関する項目

2) 抗腫瘍作用

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

① 前立腺癌患者²⁾

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

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

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

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

患者数(%)

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

RECIST による最良総合効果 (FAS) [CL-0003]

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

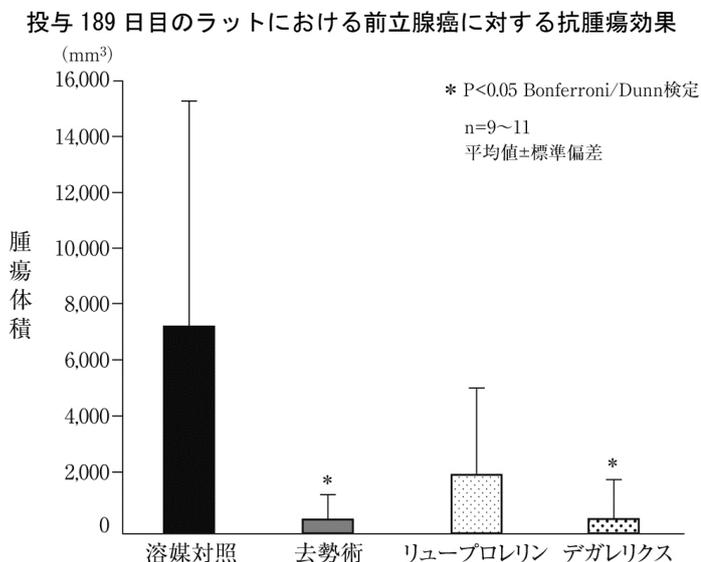
(CR(Complete Response, 完全奏効)、PR(Partial Response, 部分奏効)
PD(Progressive Disease, 進行)、SD(Stable Disease, 安定)

患者数(%)

VI. 薬効薬理に関する項目

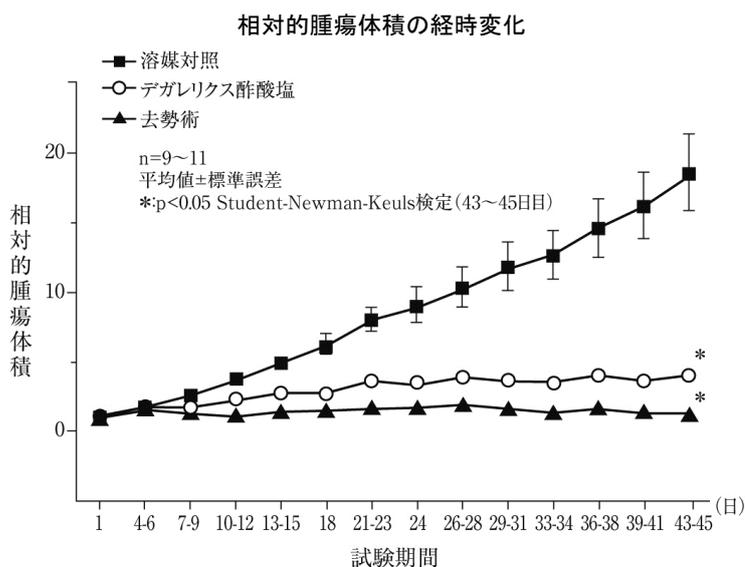
② ラットアンドロゲン依存性前立腺癌 Dunning R-3327H 担癌モデル¹⁸⁾

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



③ ヒトアンドロゲン依存性前立腺癌 PAC120 担癌モデル¹⁹⁾

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



(3) 作用発現時間・持続時間
該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 前立腺癌患者^{2, 20)}

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

初回投与後の薬物動態パラメータ

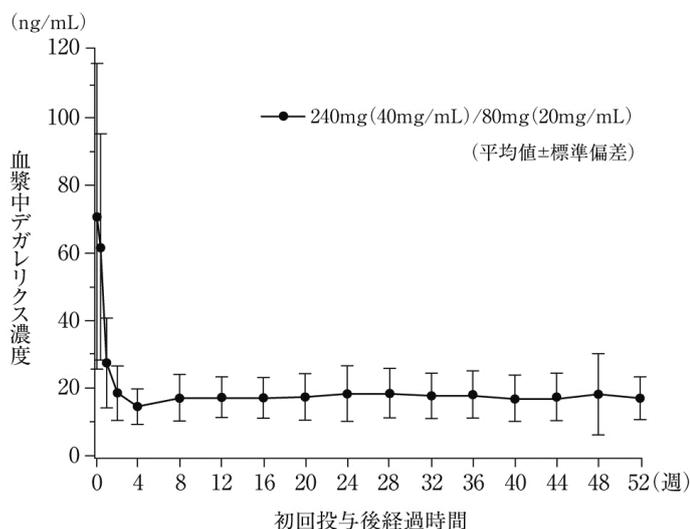
n	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{a)} (day)	AUC _{0-28day} (ng・day/mL)	C _{28day} (ng/mL)
136	75.03±45.25	0.96[0.73-27.98]	735±306 ^{b)}	14.43±5.21

a)中央値 [最小値-最大値]

平均値±標準偏差

b)n=135

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



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 肝機能低下患者（外国人データ）⁸⁾

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

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

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

a) 平均値 [最小値-最大値]

平均値±標準偏差

3) 腎機能低下患者（外国人データ）²¹⁾

健康高齢男性 30 例に総投与量として 3.7~49.4μg/kg を 48 時間静脈内持続投与^{注)}した際の血漿中濃度及び前立腺癌患者 409 例にデガレリクス初回用量 240mg(40mg/mL)を皮下投与し、初回投与 4 週後より、4 週ごとにデガレリクス維持用量 80mg(20mg/mL)又は 160mg(40mg/mL)を皮下投与した際の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析(以下、「海外第Ⅲ相試験を基にした PPK 解析」)において、推定クレアチニンクリアランス(Ccr)に基づいて腎機能を分類し、腎機能の低下がデガレリクスの薬物動態に及ぼす影響を検討した。軽度(Ccr 51~80mL/min、218 例)、中等度(Ccr 31~50mL/min、65 例)及び重度腎機能低下患者(Ccr≤30mL/min、7 例)では、腎機能正常者(Ccr>80mL/min、149 例)と比べて、デガレリクスのクリアランスは軽度腎機能低下患者で平均 12%、中等度・重度腎機能低下患者では平均 23%低いと推定された。

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

4) 民族間差^{2,3)}

海外第Ⅲ相試験 [CS21] の外国人前立腺癌患者 207 例及び国内第Ⅱ相試験 [CL-0003] の日本人前立腺癌患者 136 例にデガレリクス初回用量 240mg(40mg/mL)を腹部 2 カ所に皮下投与し、初回投与 4 週後より、4 週ごとにデガレリクス維持用量 80mg(20mg/mL)を腹部 1 カ所に皮下投与(承認用法・用量)した際の初回投与後の Cmax 及び AUC₀₋₂₈ 及び定常状態のトラフ濃度を比較した。外国人に比べ日本人では、初回投与時の Cmax 及び AUC₀₋₂₈ は約 1.2 倍、定常状態のトラフ濃度は約 1.4 倍高かった。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

(外国人データ)²²⁾

海外第Ⅲ相試験を基にした PPK 解析*の結果から、投与液濃度がバイオアベイラビリティ(F)に影響を与えることが示唆された。投与液濃度が 20mg/mL 及び 40mg/mL のとき、本剤を皮下投与したときのデガレリクスの F の母集団平均は、それぞれ 0.584 及び 0.356 であった。また、本剤を皮下投与したときのデガレリクスの CL は 1 歳の加齢とともに 0.6%程度低下し、体重が 1kg 増加すると 0.7%増加すると推定された。

* 「(3)3)腎機能低下患者」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

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

ゲルの形成及びデガレリクス[®]の薬物動態学的性質は投与液濃度により影響されることから、F、Fr、 $t_{1/2, \text{slow}}$ については、投与液濃度を共変量としたモデルを基本モデルとした²²⁾。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

(外国人データ)²¹⁾

海外第Ⅲ相試験を基にした PPK 解析*の結果、投与液濃度が 20mg/mL 及び 40mg/mL のとき、F の母集団平均はそれぞれ 0.584 及び 0.356 と推定された。

* 「1. (3)3腎機能低下患者」の項参照

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

(外国人データ)²²⁾

海外第Ⅲ相試験を基にした PPK 解析*の結果、CL の母集団平均は、3.16L/h であった。

* 「1. (3)3腎機能低下患者」の項参照

(6) 分布容積

(外国人データ)²³⁾

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

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

(7) 血漿蛋白結合率

(外国人データ)²⁴⁾

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

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

3. 吸収

(1) 吸収部位

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 吸収率

該当資料なし

<参考>(ラット、イヌ)²⁵⁾

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

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当しない

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>(ラット、イヌ、カニクイザル)²⁶⁾

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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

デガレリクスはデカペプチドであり、一部がプロテアーゼによるペプチド結合の加水分解を受け、種々のペプチド断片に分解され、未変化体及び代謝物は尿又は糞中に排泄されると推察された。ヒトの血漿、尿及び糞中において6種類の代謝物、M(1-4)、M(1-5)、M(1-6)、M(1-7)、M(1-9)及びM(1-10)-OHが確認された。これらの代謝物はラット及びイヌの尿、胆汁あるいは糞、又はカニクイザルの尿中においても同様に確認されており、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。ヒト血漿試料中では、薬物由来成分の90%~100%が未変化体として存在し最も高い存在比率を占め、代謝物としてM(1-9)が確認されたが存在比率はおおむね10%未満であった²⁷⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当しない

In vitro 代謝試験において、デガレリクスはCYPによりほとんど代謝されず、プロテアーゼによる加水分解によってペプチド鎖に分解されると推定された²⁸⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率
該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考>(ラット、イヌ、カニクイザル)²⁹⁾

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

(2) 排泄率

(外国人データ)^{8,30)}

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

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

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験において、デガレリクスは P-糖蛋白、BCRP、MRP2、OATP1B3 に対する弱い阻害作用を示したが、臨床血漿中濃度付近で相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。また、*in vitro* 試験において、デガレリクスは BSEP、OATP1B1 及び OATP2B1 に対する阻害作用を示さなかった³¹⁾。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

一般の留意事項として記載した。

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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

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）〕

（解説）

国内臨床試験において間質性肺炎が2例に認められた。2例ともに本剤投与開始前より線状網状陰影やすりガラス状陰影等の間質性肺炎を疑う所見が認められており、本剤投与中に所見が増悪したため、「間質性肺疾患又はその既往歴のある患者」を慎重投与に設定した。（「8. (2) 重大な副作用と初期症状 1」の項参照。）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

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

（解説）

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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。
(承認時：2012年6月)

(解説)

前立腺癌患者を対象とした国内臨床試験(第Ⅱ相試験)の成績に基づいて記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 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。
- 2)肝機能障害(0.4%)：ALT(GPT)、AST(GOT)、 γ -GTP 増加等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。
- 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。
- 4)ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明^注)：ショック、アナフィラキシー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。
- 5)心不全(頻度不明^注)：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。
- 6)血栓塞栓症(頻度不明^注)：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。

注)外国で認められている副作用のため頻度不明。

(解説)

- 1)国内臨床試験において、重篤な間質性肺炎が2例報告されている。2例とも本剤投与前より線状網状陰影やすりガラス状陰影等の間質性肺炎を疑わせる所見があり、本剤投与後に所見が悪化している。咳嗽、息切れ等の異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ステロイドの投与等の適切な処置を行うこと。
- 2)国内臨床試験において、重篤な肝機能障害が1例報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3)国内臨床試験において、重篤な糖尿病の増悪が1例認められている。
国内臨床試験で、本剤の投与により、関連が否定できない糖尿病の増悪が1例認められている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4)「重大な副作用(類薬)」の項に「アナフィラキシー」を記載していたが、ショック、アナフィラキシーの海外症例が集積されたこと、海外添付文書にも記載されていることから、「重大な副作用」の項に「ショック、アナフィラキシー」を記載して注意喚起することとした。
- 5)心不全は、国内臨床試験では認められていないが、国内の申請に用いた試験以外の海外臨床試験及び海外の製造販売後自発報告では本剤との関連性が否定できない事象が認められていることから、頻度不明の事象として、類薬にならって設定した。心不全は治療が遅れると致命的な経過をたどることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6)心筋梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症は、国内臨床試験では認められていないが、国内の申請に用いた試験以外の海外臨床試験及び海外の製造販売後自発報告では本剤との関連性が否定できない事象が認められていることから、頻度不明の事象として、類薬にならって設定した。これらの事象は治療が遅れると致命的な経過をたどることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注)}
注射部位	疼痛、硬結、紅斑、腫脹、熱感	そう痒感、血腫、結節	炎症、膿瘍、蜂巣炎
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	
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	
その他	体重増加、発熱	倦怠感、疲労、末梢性浮腫、体重減少	無力症、悪寒

注)国内自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

(解説)

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

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験での副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

投与群	240/80mg 群 症例数(%)	240/160mg 群 症例数(%)	合計 症例数(%)
安全性解析対象集団	136(100)	137(100)	273(100)
いずれかの副作用	113(83.1)	115(83.9)	228(83.5)
副作用発現件数	634	848	1,482

副作用項目	投与群		
	240/80mg 群 患者数(%)	240/160mg 群 患者数(%)	合計 患者数(%)
血液及びリンパ系障害	4 (2.9)	5 (3.6)	9 (3.3)
貧血	4(2.9)	3(2.2)	7(2.6)
白血球減少症	0	1(0.7)	1(0.4)
血小板減少症	0	1(0.7)	1(0.4)
心臓障害	5 (3.7)	1 (0.7)	6 (2.2)
心室性期外収縮	3(2.2)	0	3(1.1)
心筋虚血	1(0.7)	0	1(0.4)
上室性期外収縮	1(0.7)	0	1(0.4)
頻脈	0	1(0.7)	1(0.4)
耳及び迷路障害	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
回転性めまい	1(0.7)	0	1(0.4)
耳不快感	0	1(0.7)	1(0.4)
眼障害	0	1 (0.7)	1 (0.4)
結膜炎	0	1(0.7)	1(0.4)
胃腸障害	7 (5.1)	12 (8.8)	19 (7.0)
便秘	2(1.5)	7(5.1)	9(3.3)
胃炎	1(0.7)	1(0.7)	2(0.7)
悪心	0	2(1.5)	2(0.7)
歯周炎	1(0.7)	1(0.7)	2(0.7)
嘔吐	0	2(1.5)	2(0.7)
腹部膨満	1(0.7)	0	1(0.4)
下腹部痛	1(0.7)	0	1(0.4)
裂肛	0	1(0.7)	1(0.4)
排便回数増加	0	1(0.7)	1(0.4)
鼠径ヘルニア	1(0.7)	0	1(0.4)
全身障害及び投与局所様態	72 (52.9)	78 (56.9)	150 (54.9)
注射部位疼痛	45(33.1)	49(35.8)	94(34.4)
注射部位硬結	42(30.9)	50(36.5)	92(33.7)
注射部位紅斑	37(27.2)	51(37.2)	88(32.2)
注射部位腫脹	13(9.6)	17(12.4)	30(11.0)
注射部位熱感	3(2.2)	11(8.0)	14(5.1)
注射部位そう痒感	7(5.1)	3(2.2)	10(3.7)
注射部位血腫	1(0.7)	1(0.7)	2(0.7)
注射部位結節	0	2(1.5)	2(0.7)
注射部位腫瘤	0	1(0.7)	1(0.4)
注射部位発疹	1(0.7)	0	1(0.4)
注射部位変色	0	1(0.7)	1(0.4)
発熱	13(9.6)	19(13.9)	32(11.7)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用項目	投与群		
	240/80mg 群 患者数(%)	240/160mg 群 患者数(%)	合計 患者数(%)
倦怠感	5(3.7)	6(4.4)	11(4.0)
疲労	2(1.5)	2(1.5)	4(1.5)
末梢性浮腫	1(0.7)	2(1.5)	3(1.1)
無力症	0	1(0.7)	1(0.4)
胸部不快感	0	1(0.7)	1(0.4)
胸痛	0	1(0.7)	1(0.4)
悪寒	1(0.7)	0	1(0.4)
熱感	0	1(0.7)	1(0.4)
肝胆道系障害	7(5.1)	4(2.9)	11(4.0)
肝機能異常	3(2.2)	4(2.9)	7(2.6)
脂肪肝	4(2.9)	0	4(1.5)
感染症及び寄生虫症	3(2.2)	2(1.5)	5(1.8)
鼻咽頭炎	0	2(1.5)	2(0.7)
帯状疱疹	1(0.7)	0	1(0.4)
咽頭炎	1(0.7)	0	1(0.4)
膿皮症	1(0.7)	0	1(0.4)
傷害、中毒及び処置合併症	1(0.7)	0	1(0.4)
肋骨骨折	1(0.7)	0	1(0.4)
臨床検査	42(30.9)	33(24.1)	75(27.5)
体重増加	24(17.6)	18(13.1)	42(15.4)
ヘモグロビン減少	5(3.7)	6(4.4)	11(4.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(2.9)	2(1.5)	6(2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(2.9)	2(1.5)	6(2.2)
C-反応性蛋白増加	2(1.5)	2(1.5)	4(1.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(2.2)	1(0.7)	4(1.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(1.5)	2(1.5)	4(1.5)
白血球数減少	1(0.7)	2(1.5)	3(1.1)
血中コレステロール増加	2(1.5)	0	2(0.7)
血圧上昇	2(1.5)	0	2(0.7)
血中尿素増加	0	2(1.5)	2(0.7)
心電図 QT 延長	2(1.5)	0	2(0.7)
体重減少	2(1.5)	0	2(0.7)
血圧低下	0	1(0.7)	1(0.4)
心電図異常	1(0.7)	0	1(0.4)
心電図 ST 部分異常	1(0.7)	0	1(0.4)
グリコヘモグロビン増加	0	1(0.7)	1(0.4)
好中球数減少	0	1(0.7)	1(0.4)
赤血球数減少	0	1(0.7)	1(0.4)
代謝及び栄養障害	9(6.6)	4(2.9)	13(4.8)
高脂血症	3(2.2)	1(0.7)	4(1.5)
糖尿病	2(1.5)	1(0.7)	3(1.1)
食欲減退	1(0.7)	1(0.7)	2(0.7)
痛風	1(0.7)	0	1(0.4)
高コレステロール血症	1(0.7)	0	1(0.4)
低尿酸血症	0	1(0.7)	1(0.4)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用項目	投与群		
	240/80mg 群 患者数(%)	240/160mg 群 患者数(%)	合計 患者数(%)
食欲亢進	1(0.7)	0	1(0.4)
高アマラーゼ血症	1(0.7)	0	1(0.4)
筋骨格系及び結合組織障害	8(5.9)	12(8.8)	20(7.3)
筋力低下	3(2.2)	2(1.5)	5(1.8)
関節痛	1(0.7)	3(2.2)	4(1.5)
頸部痛	3(2.2)	0	3(1.1)
背部痛	1(0.7)	1(0.7)	2(0.7)
四肢痛	1(0.7)	1(0.7)	2(0.7)
筋骨格硬直	1(0.7)	1(0.7)	2(0.7)
腰部脊柱管狭窄症	0	1(0.7)	1(0.4)
筋骨格痛	0	1(0.7)	1(0.4)
筋肉痛	0	1(0.7)	1(0.4)
骨粗鬆症	0	1(0.7)	1(0.4)
腱鞘炎	0	1(0.7)	1(0.4)
椎間板突出	0	1(0.7)	1(0.4)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	3(2.2)	3(2.2)	6(2.2)
脂肪腫	0	2(1.5)	2(0.7)
結腸癌	1(0.7)	0	1(0.4)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1(0.7)	0	1(0.4)
胃癌	0	1(0.7)	1(0.4)
脂漏性角化症	1(0.7)	0	1(0.4)
神経系障害	5(3.7)	4(2.9)	9(3.3)
脳出血	1(0.7)	1(0.7)	2(0.7)
神経痛	2(1.5)	0	2(0.7)
体位性めまい	1(0.7)	0	1(0.4)
頭痛	0	1(0.7)	1(0.4)
片頭痛	0	1(0.7)	1(0.4)
坐骨神経痛	1(0.7)	0	1(0.4)
傾眠	1(0.7)	0	1(0.4)
パーキンソン病	0	1(0.7)	1(0.4)
精神障害	2(1.5)	5(3.6)	7(2.6)
不眠症	2(1.5)	3(2.2)	5(1.8)
リビドー減退	0	1(0.7)	1(0.4)
気力低下	0	1(0.7)	1(0.4)
腎及び尿路障害	3(2.2)	5(3.6)	8(2.9)
夜間頻尿	2(1.5)	3(2.2)	5(1.8)
排尿困難	1(0.7)	1(0.7)	2(0.7)
血尿	0	1(0.7)	1(0.4)
頻尿	0	1(0.7)	1(0.4)
生殖系及び乳房障害	3(2.2)	6(4.4)	9(3.3)
勃起不全	1(0.7)	3(2.2)	4(1.5)
女性化乳房	1(0.7)	1(0.7)	2(0.7)
乳房腫脹	0	1(0.7)	1(0.4)
血精液症	0	1(0.7)	1(0.4)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用項目	投与群		
	240/80mg 群 患者数(%)	240/160mg 群 患者数(%)	合計 患者数(%)
乳頭痛	1(0.7)	0	1(0.4)
男性性機能不全	0	1(0.7)	1(0.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3(2.2)	4(2.9)	7(2.6)
間質性肺疾患	1(0.7)	1(0.7)	2(0.7)
湿性咳嗽	1(0.7)	1(0.7)	2(0.7)
呼吸困難	1(0.7)	0	1(0.4)
肺気腫	0	1(0.7)	1(0.4)
胸水	0	1(0.7)	1(0.4)
上気道の炎症	0	1(0.7)	1(0.4)
皮膚及び皮下組織障害	13(9.6)	16(11.7)	29(10.6)
多汗症	4(2.9)	8(5.8)	12(4.4)
皮下出血	2(1.5)	1(0.7)	3(1.1)
そう痒症	1(0.7)	2(1.5)	3(1.1)
発疹	1(0.7)	1(0.7)	2(0.7)
皮膚炎	1(0.7)	0	1(0.4)
湿疹	0	1(0.7)	1(0.4)
皮脂欠乏性湿疹	1(0.7)	0	1(0.4)
寝汗	1(0.7)	0	1(0.4)
脂肪織炎	0	1(0.7)	1(0.4)
蕁麻疹	0	1(0.7)	1(0.4)
全身紅斑	1(0.7)	0	1(0.4)
慢性蕁麻疹	1(0.7)	0	1(0.4)
全身性そう痒症	0	1(0.7)	1(0.4)
血管障害	51(37.5)	39(28.5)	90(33.0)
ほてり	45(33.1)	31(22.6)	76(27.8)
高血圧	8(5.9)	9(6.6)	17(6.2)
潮紅	1(0.7)	2(1.5)	3(1.1)

MedDRA version 12.1

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」及び「(2) 重大な副作用と初期症状 4)」の項参照

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

11. 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。)

(解説)

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 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。

(解説)

- 1)本剤は、生体内成分と触れることによりゲル化することから、静脈内に注射した場合には、静脈内でゲル化し、血栓症を誘発するおそれがあるため設定した。
- 2)本剤は時間依存的に懸濁又は粘度を増すことが知られており、調製後 1 時間以上放置すると薬物の放出能に影響を及ぼすおそれがあることから調製方法に関する設定をした。
(「Ⅳ. 3. 注射剤の調製法」の項参照)
- 3)一般的な皮下注射剤の注意事項を記載した。本剤は用量が多いため、腹部に皮下注射する必要があるため、設定した。

15. 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^{32,33)}。
- (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。

(解説)

- (1)一般的に血清テストステロン値の低下と QT 延長及び心血管事象の発現に相関があることが報告されている^{32,33)}ことから、注意喚起が必要と考え設定した。
- (2)国内第Ⅱ相試験において、273 例中 57 例(20.9%)の患者で抗デガレリクス抗体の産生が認められている。抗デガレリクス抗体産生の有無により、有効性(累積去勢率)及び有害事象の発現率に差は認められていないが、本剤投与により抗体産生が認められることから、「その他の注意」として注意喚起を設定した。

16. その他

該当しない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

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

心血管系への影響は、イヌへの皮下投与では検討した最高投与量(3mg/kg)での血漿中デガレリクス濃度は臨床用法・用量でのヒトの推定 C_{max} に達しなかった。イヌへの静脈内投与では血管拡張及び血圧低下などの心血管系に影響が認められた。無麻酔サルを用いた 20mg/kg の 3 日間反復皮下投与では心血管系に明らかな影響は認められなかった。この無麻酔サル試験で得られた血漿中デガレリクス濃度(220～1,530ng/mL)並びに hERG 電流及びイヌ心プルキンエ線維の活動電位に影響を及ぼさなかった濃度(20µg/mL)と臨床用法・用量におけるヒトの推定 C_{max} との乖離はそれぞれ 3～22 倍及び 286 倍であった。ラット腹腔肥満細胞における本薬のヒスタミン遊離作用の EC₅₀ 値は臨床用法・用量でのヒトの推定 C_{max} の 2,429 倍であった³⁴⁾。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験³⁵⁾

動物種 (性)	投与経路	概略の致死量
マウス (雄雌)	皮下	> 100mg/kg(13 週間皮下投与試験の初回投与時)
	静脈内	50mg/kg
ラット (雄雌)	皮下	> 100mg/kg
	静脈内	12.5mg/kg(7 日間静脈内投与試験の初回投与時)
サル (雄雌)	皮下	> 50mg/kg(12 ヶ月間皮下投与試験の初回投与時)
	静脈内	> 6.25mg/kg(7 日間静脈内投与試験の初回投与時)

(2) 反復投与毒性試験

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

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

薬理作用及び投与局所の反応に関連した変化を除くと、全身的な影響に対する無毒性量はマウス(13 週)及びラット(26 週)では 100mg/kg/2 週、サル(12 ヶ月)では 50mg/kg/4 週であった。これらの投与量での血漿中デガレリクス濃度(C_{mean})と臨床用法・用量における推定 C_{mean} との比率は、マウス、ラット及びサルでそれぞれ 15、12 及び 13 倍であった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

反復投与毒性試験³⁶⁾

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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

1) 雄ラットにおける生殖試験³⁷⁾

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

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

2) 雌ラット及び雌ウサギにおける生殖及び発生試験³⁸⁾

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

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

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験³⁹⁾

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

2) がん原性試験⁴⁰⁾

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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

3) 局所刺激性試験⁴¹⁾

本薬を皮下投与すると局所にゲルを形成し、これによって薬物の放出が長く続く。投与部位で観察された局所反応は正常の異物反応と考えられる。投与液の濃度及び投与液量の両方について局所反応に明らかな用量依存性がみられた。高い濃度及び多い投与液量ではマクロファージの集積、肉芽腫の形成及び腫瘤の自壊がみられた。

動物種	投与期間 (投与経路)	投与量 (投与液量)	試験結果
ウサギ	単回投与 (皮下)	20、40、80mg/動物(1mL)、 160mg/動物(2mL)	局所的な慢性炎症反応が起こり、その結果として、異物性巨細胞肉芽腫が形成された。 15～29 日の間で回復傾向がみられたが、29～92 日の間の回復性は明らかでなかった。
ウサギ	単回投与 (皮下)	1.5、3mg/動物(0.15mL)、 6mg/動物(0.3mL)、 6mg/動物(0.15mL)	局所的な炎症反応が起こり、その結果として、異物性巨細胞肉芽腫が形成された。 これら局所刺激性は 29 日以降、回復性を示した。
ウサギ	単回投与 (筋肉)	5、10mg/動物(0.5mL)、 10mg/動物(0.25mL)、 20mg/動物(0.5mL)	投与局所に異物性巨細胞肉芽腫が形成された。 その発生頻度には投与量や剖検時期により明確な差はみられなかった。所見の程度は投与後の時間経過とともに軽減する傾向にあった。
ウサギ	単回投与 (静脈) (動脈) (静脈周囲)	2.5、5、10/動物(1mL)	投与部位の臨床所見及び病理組織学的所見は、溶媒を投与した場合より強い傾向にあった。

4) 抗原性試験⁴²⁾

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

5) 免疫毒性⁴³⁾

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

ラット 13 週間皮下投与試験において、T 細胞依存性抗原に対する一次抗体反応、リンパ球サブセット解析及びナチュラルキラー細胞活性検査を実施したが、いずれも免疫毒性を示唆する所見は認められなかった。

6) 光毒性⁴⁴⁾

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：ケース等に表示(製造後3年)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱い上の留意点について
該当しない
- (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）
「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照
- (3) 調剤時の留意点について
本剤は用量によりバイアルキャップの色が異なる。
ゴナックス皮下注用 80mg：青色
ゴナックス皮下注用 120mg：白色

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

皮下注用 80mg [維持用量(4週ごと)包装]：1 バイアル
皮下注用 120mg [初回用量包装]：2 バイアル

7. 容器の材質

バイアル：ガラス、ゴム栓：合成ゴム、キャップ：アルミ+ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同 効 薬：リュープロレリン酢酸塩、ゴセレリン酢酸塩

9. 国際誕生年月日

2008年12月24日(米国)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

11. 薬価基準収載年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日
ゴナックス皮下注用 80mg	2012年6月29日	22400AMX00729	2012年8月28日
ゴナックス皮下注用 120mg	2012年6月29日	22400AMX00730	2012年8月28日

X. 管理的事項に関する項目

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8年：2012年6月29日～2020年6月28日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ゴナックス皮下注用 80mg	121827501	2499412D1024	622182701
ゴナックス皮下注用 120mg	121828201	2499412D2020	622182801

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内報告書(DIR120086)
- 2) 社内報告書(DIR120095)
- 3) 社内報告書(DIR120091)
- 4) 社内報告書(DIR120082)
- 5) 社内報告書(DIR120083)
- 6) 社内報告書(DIR120084)
- 7) 社内報告書(DIR120088)
- 8) 社内報告書(DIR120092)
- 9) 社内報告書(DIR120085)
- 10) 社内報告書(DIR120086)
- 11) Van Poppel H, et al. : Eur Urol. 2008 ; 54(4) : 805-13.(GNX-00005)
- 12) Gittelman M, et al. : North America. J Urol. 2008 ; 180(5) : 1986-92.(GNX-00004)
- 13) 社内報告書(DIR120090)
- 14) 社内報告書(DIR120089)
- 15) Klotz L, et al. : BJU Int. 2008 ; 102(11) : 1531-8.(GNX-00003)
- 16) 社内報告書(DIR120130)
- 17) 社内報告書(DIR120131)
- 18) 社内報告書(DIR120133)
- 19) 社内報告書(DIR120097)
- 20) 社内報告書(DIR120125)
- 21) 社内報告書(DIR120126)
- 22) 社内報告書(DIR120099)
- 23) 社内報告書(DIR120100)
- 24) 社内報告書(DIR120129)
- 25) 社内報告書(DIR120101)
- 26) 社内報告書(DIR120102)
- 27) 社内報告書(DIR120103)
- 28) 社内報告書(DIR120127)
- 29) 社内報告書(DIR120105)
- 30) 社内報告書(DIR120128)
- 31) 社内報告書(DIR150044)
- 32) Bidoggia H, et al. : Am Heart J. 2000 ; 140(4) : 678-83.(R-05974)
- 33) Saylor PJ, et al. : J Urol. 2009 ; 181(5) : 1998-2006.(R-05973)
- 34) 社内報告書(DIR120107)
- 35) 社内報告書(DIR120108)
- 36) 社内報告書(DIR120109)
- 37) 社内報告書(DIR120112)
- 38) 社内報告書(DIR120113)
- 39) 社内報告書(DIR120110)
- 40) 社内報告書(DIR120111)
- 41) 社内報告書(DIR120114)
- 42) 社内報告書(DIR120115)
- 43) 社内報告書(DIR120116)
- 44) 社内報告書(DIR120117)

X I. 文献

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2008年12月に米国で「treatment of patients with advanced prostate cancer(進行性前立腺癌の治療)」を効能・効果として初めて承認され、2015年9月現在、70以上の国と地域で承認を取得している。

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

【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。

米国における承認状況

会社名	FERRING PHARMACEUTICALS
販売名	FIRMAGON [®]
剤形・規格	皮下注用 80mg、皮下注用 120mg
発売年月	2009年3月
効能・効果	進行性前立腺癌
用法・用量	初回用量 240mg を 120mg ずつ 2 回に分けて皮下投与する。維持用量は 80mg を 1 回で、28 日毎に皮下投与する。

(2015年9月現在)

英国における承認状況

会社名	FERRING PHARMACEUTICALS
販売名	FIRMAGON [®]
剤形・規格	皮下注用 80mg、皮下注用 120mg
発売年月	2009年6月
効能・効果	進行性ホルモン依存性前立腺癌
用法・用量	初回用量 240mg を 120mg ずつ 2 回に分けて皮下投与する。維持用量は 80mg を 1 回で、1 月毎に皮下投与する。

(2015年9月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA の分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」に関する記載はない。

米 FDA の分類は以下の通りである。

出典	分類
FDA : Pregnancy Category	X(2015年2月)

<参考：分類の概要>

FDA : Pregnancy Category

X : Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits.

X II. 参考資料

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書においても小児等への安全性は確立されていない。

【使用上の注意】「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。)

出典	記載内容
米国の添付文書 (2015年2月)	Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

提携
 フェリング・ファーマ株式会社