

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

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

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

注射用デガレリクス酢酸塩

Gonax® 80mg・120mg for Subcutaneous Injection

	80mg	120mg
承認番号	22400AMX00729	22400AMX00730
薬価収載	2012年8月	
販売開始	2012年10月	
国際誕生	2008年12月	

貯 法：室温保存

使用期限：ケース等に表示（製造後3年）

【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

【組成・性状】

1. 組成

ゴナックス皮下注用80mg、120mgは1バイアル中に次の組成・分量を含有する。

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

※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. 製剤の性状

本剤は白色の粉末又は塊で、用時溶解して用いる皮下注射用製剤である。

容器：無色バイアル

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。

	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

【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。

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)

【使用上の注意】

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)〕

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。

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。(承認時：2012年6月)

(1) 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[※])：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[※])：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。

(2) 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、ALP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。

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。)

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) 投与時：

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。

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¹⁾²⁾。

(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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 前立腺癌患者³⁾⁴⁾

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年間の血漿中濃度推移は以下のとおりである。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。

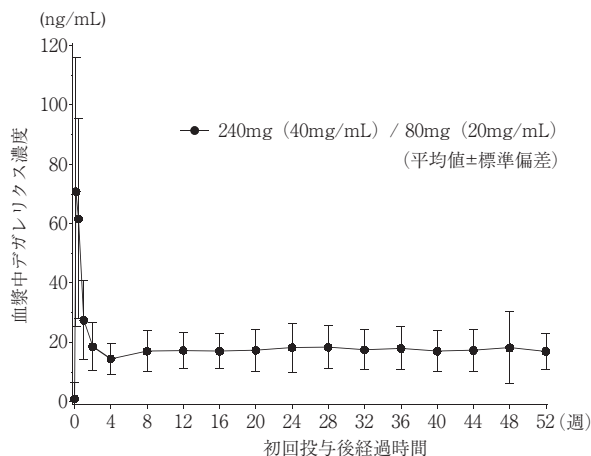
初回投与後の薬物動態パラメータ

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)

(2)肝機能低下患者⁵⁾ (外国人データ)

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)本剤の承認された投与方法は皮下投与である。

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⁶⁾ (外国人データ)

健康高齢男性30例に総投与量として3.7~49.4 µg/kgを48時間静脈内持続投与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において、推定クレアチンクリアランス (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)本剤の承認された投与方法は皮下投与で、用法・用量は「2回目以降は、デガレリクスとして80mgを皮下投与」である。

2. 代謝⁷⁾

*In vitro*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。

3. 排泄⁵⁾ (外国人データ)

健康成人男性24例にデガレリクス1.5~30 µg/kg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)本剤の承認された投与方法は皮下投与である。

4. 蛋白結合⁹⁾ (外国人データ)

健康成人男性6例にデガレリクス30 µg/kgを静脈内持続投与し、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3.83~98.60 ng/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α₁-酸性糖蛋白に結合した。

(注)本剤の承認された投与方法は皮下投与である。

5. バイオアベイラビリティ⁶⁾ (外国人データ)

健康高齢男性30例に総投与量として3.7~49.4 µg/kgを48時間静脈内持続投与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において、バイオアベイラビリティの母集団平均は、投与液濃度が20及び40mg/mLのとき、それぞれ0.584及び0.356と推定された。

(注)本剤の承認された投与方法は皮下投与で、用法・用量は「2回目以降は、デガレリクスとして80mgを皮下投与」である。

【臨床成績】

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³⁾¹⁰⁾。

	国内第Ⅱ相試験 ^{a)}	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 ≤ 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 ≤ 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³⁾。

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。

【薬効薬理】

1. 作用機序¹¹⁾¹²⁾

デガレリクスはGnRH*アンタゴニストである。下垂体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分泌を抑制する。この下垂体性腺系機能抑制により、デガレリクスは前立腺癌の増殖を抑制すると考えられる。

※性腺刺激ホルモン放出ホルモン

2. 下垂体性腺系機能抑制作用¹²⁾¹³⁾

デガレリクスを正常雄性ラット及びサルに単回皮下投与することで、LH及び卵胞刺激ホルモン (FSH) の血中濃度を低下させ、血清テストステロン値を外科的去勢と同程度まで低下させた。

3. 抗腫瘍作用¹⁴⁾¹⁵⁾

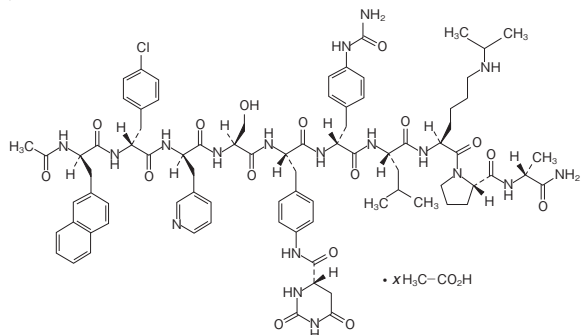
デガレリクスは、ラット及びヒト前立腺癌担癌モデルにおいて、アンドロゲン依存性に増殖する前立腺癌に対して、外科的去勢と同程度の腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：デガレリクス酢酸塩 (Degarelix Acetate)

化学名：N-Acetyl-3-(naphthalen-2-yl)-D-alanyl-4-chloro-D-phenylalanyl-3-(pyridin-3-yl)-D-alanyl-L-seryl-4-([(4S)-2,6-dioxohexahydropyrimidin-4-yl]carbonyl)amino-L-phenylalanyl-4-ureido-D-phenylalanyl-L-leucyl-N⁶-(1-methylethyl)-L-lysyl-L-prolyl-D-alaninamide acetate

構造式：



分子式：C₈₂H₁₀₃ClN₁₈O₁₆ · xC₂H₄O₂

分子量：1632.3 (遊離塩基)

性状：デガレリクス酢酸塩は白色の粉末である。水、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。

【包装】

皮下注用 80 mg [維持用量 (4 週ごと) 包装]：1 バイアル

皮下注用 120 mg [初回用量包装]：2 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Bidoggia, H. et al. : Am. Heart J. 140 (4) : 678, 2000 [R-05974]
- 2) Saylor, P. J. et al. : J. Urol. 181 (5) : 1998, 2009 [R-05973]
- 3) 社内報告書 (前立腺癌患者・第Ⅱ相試験) (DIR120095)
- 4) 社内報告書 (前立腺癌患者・第Ⅱ相試験) (DIR120125)
- 5) 社内報告書 (海外健康成人及び肝機能低下患者・薬物動態) (DIR120092)
- 6) 社内報告書 (海外健康成人及び前立腺癌患者・薬物動態) (DIR120126)
- 7) 社内報告書 (ヒト肝ミクロソーム・代謝) (DIR120127)
- 8) 社内報告書 (海外健康成人・第Ⅰ相試験) (DIR120128)
- 9) 社内報告書 (ヒト血漿・蛋白結合) (DIR120129)
- 10) 社内報告書 (海外前立腺癌患者・海外第Ⅲ相比較試験) (DIR120091)
- 11) 社内報告書 (ヒトGnRH受容体・薬理試験) (DIR120130)
- 12) 社内報告書 (ラット・薬理作用) (DIR120131)
- 13) 社内報告書 (サル・薬理作用) (DIR120132)
- 14) 社内報告書 (ラット及びラット前立腺癌細胞・薬理作用) (DIR120133)
- 15) 社内報告書 (マウス及びヒト前立腺癌細胞・薬理作用) (DIR120097)

*2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

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
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

☎ 0120-189-371

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

FERRING PHARMACEUTICALS フェリング・ファーマ株式会社

38899SgG
GNX31606Z01