첨부 1.

# 안전성·유효성 심사결과 공개

(☑최초, ☐변경)

2013 년 월 일

| 담당자 | 연구관 | 과 장 |
|---|---|---|
| | | |

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

| | | | |
|---|---|---|---|
| ① 회 사 명 | 한국페링제약 | ② 문서번호 | 20120025326, 20120025347 (2012.03.07) |
| ③ 제 품 명 | 퍼마곤주 80mg 및 120mg (데가렐릭스) | ④ 구분 | 수입, 전문, 421 |
| ⑤ 원료약품분량 (주성분) | 가. 80mg : 주제(분말) 바이알 1개, 첨부용제 1개, 주사침 1개, 직접주입용의약품주입용기구 2개 | | |

| 세부구성 | 배합목적 | 원료명 | 규 격 | 분 량 | 단 위 |
|---|---|---|---|---|---|
| 주제 | 주성분 | 데가렐릭스 | 별규 | 88.2 | 밀리그램 |
| 주제 | 부형제 | 만니톨 | EP | 220.5 | 밀리그램 |
| 첨부용제 | 용제 | 주사용수 | EP | 4.2 | 그램 |

나. 120mg : 주제(분말) 바이알 1개, 첨부용제 1개, 주사침 1개, 직접주입용의약품주입용기구 2개

| 세부구성 | 배합목적 | 원료명 | 규 격 | 분 량 | 단 위 |
|---|---|---|---|---|---|
| 주제 | 주성분 | 데가렐릭스 | 별규 | 128.0 | 밀리그램 |
| 주제 | 부형제 | 만니톨 | EP | 160.0 | 밀리그램 |
| 첨부용제 | 용제 | 주사용수 | EP | 3.0 | 그램 |

| | |
|---|---|
| ⑥ 성 상 | 80mg) 흰색 또는 거의 흰색의 동결건조분말이 든 바이알 1개와 무색투명한 액이 든 프리필드시린지 1개, 멸균주사침 1개 및 직접주입용의약품주입용기구 1개<br>120mg) 흰색 또는 거의 흰색의 동결건조분말이 든 바이알 2개와 무색투명한 액이 든 프리필드시린지 2개, 멸균 주사침 2개 및 직접주입용의약품주입용기구 2개 |
| ⑦ 신청효능·효과 | 호르몬 의존성 전립선암의 치료 |

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

| | |
|---|---|
| ⑧ 신청용법·용량 | 초기용량 : 데가렐릭스로서 240mg을 전복벽에 피하주사한다.<br>유지용량 : 초기 용량으로부터 한달이 지난 이후에 데가렐릭스로서 80mg을 4주 간격으로 전복벽에 피하주사한다.<br>데가렐릭스는 혈청 테스토스테론의 급격한 초기 상승을 유도하지 않으므로 치료 초기에 혈청 테스토스테론의 급격한 초기 상승에서 기인하는 이상반응을 예방하기 위한 항남성호르몬요법을 실시할 필요는 없다.<br>경증 신장애, 간장애환자나 고령자의 경우 용량 조절을 필요로 하지 않으나 중증 신장애 또는 간장애 환자를 대상으로 실시된 임상 연구가 없으므로 주의를 기울여야 한다. |
| ⑨ 신청저장방법 및 사용기간 | 밀봉용기, 30℃이하 보관/ 제조일로부터 36개월 |
| ⑩ 기원 및 개발경위 | |
| ⑪ 약리작용기전 | GnRH receptor antagonist(성선자극호르몬 분비 자극 호르몬 길항제) |
| ⑫ 국내외 사용현황 | 유럽 2009.03.04(update 2012.07.24)(상품명 : Firmagon)<br>미국 2008.12.24(상품명 : Firmagon)<br>일본 2012.10.22(상품명:Gonax) |
| ⑬ 관련조항 | 신약, 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품 |
| ⑭ 검토결과 | 시정적합 |

<참고사항>

○ 허가 근거(자료제출 증명서) : EMA

○ 한국인을 대상으로 한 안전성유효성 확증시험 실시

○ 신청품목의 구성품인 1회용 주사기, 1회용 주사침, vial adaptor 검토의뢰

→ 구강소화기기과

붙임 1. 시정사항

**2. 안전성·유효성 검토요약 보고서**

# <붙임 1> 시정사항 - 퍼마곤주 80mg 및 120mg, (주)한국페링제약

○ 의약품의 품목허가신고심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-82호, 2011.12.30.)에 근거하여 다음과 같이 시정하였습니다.

**■ 효능효과**

호르몬 의존성 진행성 전립선암

**■ 용법용량**

**- 퍼마곤 80mg**

초기용량 : 데가렐릭스로서 240mg을 앞쪽 복벽에 피하주사한다.

유지용량 : 초기 용량으로부터 한달이 지난 이후에 데가렐릭스로서 80mg을 4주 간격으로 앞쪽 복벽에 피하주사한다.

데가렐릭스는 혈청 테스토스테론의 급격한 초기 상승을 유도하지 않으므로 치료 초기에 혈청 테스토스테론의 급격한 초기 상승에 기인하는 이상반응을 예방하기 위한 항남성호르몬요법을 실시할 필요는 없다.

경증 또는 중등증의 신장애 및 간장애 환자, 고령자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다. 중증의 신장애 및 간장애 환자는 이들을 대상으로 실시한 임상 연구가 없으므로 주의해야 한다.

<조제방법>

- 80mg -

1. 바이알어댑터 포장의 뚜껑을 제거한다.
   바이알어댑터를 주제(분말) 바이알에 놓고 바이알어댑터의 침이 바이알의 고무마개를 뚫고 어댑터가 딸각 소리를 내며 제 위치를 도달할 때까지 아래로 눌러 부착시킨다.
2. 프리필드시린지에 밀대를 부착시켜 준비한다.
3. 프리필드시린지의 뚜껑을 제거한 다음 주제(분말) 바이알에 부착한다.
   용제 전량을 주제(분말) 바이알로 옮긴다.
4. 주사기를 바이알어댑터에 부착시켜 놓은 채로, 용액이 투명하고 용해되지 않은 분말이나 입자가 없을 때까지 아주 부드럽게 빙빙 돌려준다.
   분말이 액체 표면 위의 바이알에 붙어있는 경우에는 바이알을 약간 기울일 수 있다.
   *거품이 형성되는 것을 막기 위해서는 절대 흔들어서는 안된다.*
   작은 공기 방울이 액체 표면에 떠 있는 것은 문제없다.
   이러한 조제 과정은 15분까지 소요될 수 있으나 일반적으로 수분 내에 용해된다.
5. 바이알을 위로 가게 하여 수직이 되게 한 다음 조제액을 프리필드시린지의 눈금선까지 취한다.
   *정확한 양의 조제액을 취하여야 함을 명심해야 한다. 필요하면 바이알을 약간 기울일 수 있다.*
6. 바이알어댑터에서 주사기를 분리한 다음 피하주사를 위한 주사침을 주사기에 연결한다.

남아있는기포를 제거한다.
7. 복부의 피부를 잡아서 피하조직을 들어 올린다.
   깊숙한 피하 투여를 위해 45도 각도 이상을 유지하며 바늘을 깊게 찔러준다.
8. 이 약(퍼마곤주 80mg) 조제액 4.0ml을 조제 직후 주사한다.
9. 정맥에 직접 주사하면 안된다.
   혈액이 흡인되는지 확인하기 위해 주사기의 피스톤을 살살 뒤로 당긴다.
   주사기 안에 혈액이 흡인되어 나오면 이 조제액은 사용할 수 없다. 이 즉시 사용을 중단하고 주사기와 주사침을 버린다(환자를 위해 새로 조제한다).

**- 퍼마곤 120mg**

초기용량 : 데가렐릭스로서 240mg을 앞쪽 복벽에 피하주사한다.

유지용량 : 초기 용량으로부터 한달이 지난 이후에 데가렐릭스로서 80mg을 4주 간격으로 앞쪽 복벽에 피하주사한다.

데가렐릭스는 혈청 테스토스테론의 급격한 초기 상승을 유도하지 않으므로 치료 초기에 혈청 테스토스테론의 급격한 초기 상승에 기인하는 이상반응을 예방하기 위한 항남성호르몬요법을 실시할 필요는 없다.

경증 또는 중등증의 신장애 및 간장애 환자, 고령자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다. 중증의 신장애 및 간장애 환자는 이들을 대상으로 실시한 임상 연구가 없으므로 주의해야 한다.

<조제방법>

- 120mg -

1. 바이알어댑터 포장의 뚜껑을 제거한다.
   바이알어댑터를 주제(분말) 바이알에 놓고 바이알어댑터의 침이 바이알의 고무마개를 뚫고 어댑터가 딸각 소리를 내며 제 위치를 도달할 때까지 아래로 눌러 부착시킨다.
2. 프리필드시린지에 밀대를 부착시켜 준비한다.
3. 프리필드시린지의 뚜껑을 제거한 다음 주제(분말) 바이알에 부착한다.
   용제 전량을 주제(분말) 바이알로 옮긴다.
4. 주사기를 바이알어댑터에 부착시켜 놓은 채로, 용액이 투명하고 용해되지 않은 분말이나 입자가 없을 때까지 아주 부드럽게 빙빙 돌려준다.
   분말이 액체 표면 위의 바이알에 붙어있는 경우에는 바이알을 약간 기울일 수 있다.
   *거품이 형성되는 것을 막기 위해서는 절대 흔들어서는 안된다.*
   작은 공기 방울이 액체 표면에 떠 있는 것은 문제없다.
   이러한 조제 과정은 15분까지 소요될 수 있으나 일반적으로 수분 내에 용해된다.
5. 바이알을 위로 가게 하여 수직이 되게 한 다음 조제액을 프리필드시린지의 눈금선까지 취한다.
   *정확한 양의 조제액을 취하여야 함을 명심해야 한다. 필요하면 바이알을 약간 기울일 수 있다.*
6. 바이알어댑터에서 주사기를 분리한 다음 피하주사를 위한 주사침을 주사기에 연결한다.
   남아있는 기포를 제거한다.
7. 복부의 피부를 잡아서 피하조직을 들어 올린다.
   깊숙한 피하 투여를 위해 45도 각도 이상을 유지하며 바늘을 깊게 찔러준다.

8. 이 약(퍼마곤주 120mg) 조제액 3.0ml을 조제 직후 주사한다.
9. 정맥에 직접 주사하면 안된다.
혈액이 흡인되는지 확인하기 위해 주사기의 피스톤을 살살 뒤로 당긴다.
주사기 안에 혈액이 흡인되어 나오면 이 약액은 사용할 수 없다. 이 즉시 사용을 중단하고 주사기와 주사침을 버린다. (환자를 위해 새로 조제한다.)
10. 두번째 용량을 위해 조제과정(1-6번)을 반복한다.
다른 주사 부위를 찾아 이 약(퍼마곤주 120mg) 조제액 3.0ml을 주사한다.

**■ 주의사항**

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 성분에 대해 과민반응이 있는 사람

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) QT/QTc 간격에 대한 영향
장기간의 안드로겐 차단요법은 QT 간격을 연장시킬 수 있다. 데가렐릭스와 류프로렐린의 ECGs을 비교하는 시험을 매달 수행하였다. 두 시험군 모두에서 20%의 환자에서가 450 msec 이상, 데가렐릭스 투여군의 1%와 류프로렐린 투여군의 2%에서 500 msec 이상의 QT/QTc를 보였다.
이 약은 450 msec 이상으로 QT 간격 연장을 교정받은 적 있는 환자, torsades de pointes의 위험 요소의 병력을 가지는 환자, QT 간격을 연장시키는 약물을 복용하는 환자에 대해 시험이 이뤄지지 않았다. 따라서 이러한 환자들에서, 이 약 치료에 의한 위험편익비가 철저히 고려되어야 한다.
2) 간장애
임상시험에서 경미하고 일시적인 ALT와 AST 상승이 관찰되었으나, 빌리루빈 상승 또는 임상적 증상은 관찰되지 않았다. 간장애가 의심되거나 경증 또는 중등증의 간장애 환자는 이 약으로 치료하는 동안 간기능 모니터링이 권고된다.
중증의 간장애 환자를 대상으로 한 임상 연구가 없으므로 주의가 필요하다.
3) 신장애
중증의 신장애 환자를 대상으로 한 임상 연구가 없으므로 주의가 필요하다.
4) 과민증
이 약은 치료하지 않은 심각한 천식이나 과민반응에 대한 병력이 있거나, 심각한 두드러기, 혈관부종이 있는 환자에 대해서는 연구되지 않았다.
5) 골밀도 변화
고환 절제술을 받은 남자 또는 GnRH 효능약으로 치료받은 남자에게서 골밀도가 감소하는 것이 보고되었다. 오랜 기간 동안 테스토스테론의 억제가 남성에게서 골밀도에 영향을 미친 것으로 추정된다. 데가렐릭스로 투여하는 동안 골밀도는 측정하지 않았다.
6) 당부하
고환 절제술을 받은 남자 또는 GnRH 효능약으로 치료 받은 남자에게서 당부하가 감소하는 것이 보고되었다. 당뇨의 진행 또는 악화가 발생되었다. 따라서 당뇨환자는 안드로겐 차단요법으로 치료를 받는 동안 혈당에 대한 모니터링이 필요하다. 인슐린과 혈당에 대한 이 약의 작용에 대해서는 현

재까지 체계적인 연구가 이루어지지 않았다.

3. 이상반응

확증적 임상 3상(N=409)을 통해 관찰된 가장 흔하게 보고된 이상반응은 예상된 테스토스테론 억제 효과(홍조와 체중 증가가 1년 동안 투여 받았을 때 각각 25%, 7%의 환자에서 보고됨) 또는 투여부위 이상반응이었다. 일시적인 오한, 열 또는 독감유사증상이 투여 후 몇 시간 이내에 보고되었다(각각 3%, 2%, 1%의 환자).

주사 부위의 이상반응은 주로 통증과 발적이며 이는 각각 28%, 17%의 환자에서 보고되었다. 부종(6%), 경화(4%), 결절(3%) 등이 자주 보고되었다. 이러한 사례는 초기용량의 첫 투여와 관련이 있었다. 반면에 유지 용량 80mg 투여시 100회 투여 당 발생한 이상반응은 3례의 통증, 1례 이하의 발적, 부종, 결절, 경결 등이다. 보고된 사례는 대부분 일시적이었으며, 경증 또는 중등증이였으며 이에 의해 시험에서 제외된 경우는 적었다(<1%).

**기관과 발현빈도에 따라 분류한 이상반응**

다음의 표에서 이상반응은 중대함이 큰 것부터 작은 것 순으로 기재하였다.

| 기관 | 매우 흔하게 (≥1/10) | 흔하게 (≥1/100 이고, <1/10) | 흔하지 않게 (≥1/1,000 이고, <1/100) |
|---|---|---|---|
| 혈액 및 림프계 질환 | | 빈혈* | |
| 면역계 질환 | | | 과민반응 |
| 대사 및 영양 질환 | | 체중 증가* | 고혈당/당뇨, 콜레스테롤 증가, 체중 감소, 식욕 저하, 혈중 칼슘농도의 변화 |
| 정신장애 | | 불면 | 우울, 성욕 저하* |
| 신경계 질환 | | 현기증, 두통 | 정신(지적) 장애, 지각 감퇴 |
| 안과 질환 | | | 흐려보임 |
| 심장 질환 | | | 심장부정맥(심방세동 포함), 빈맥, QT 연장 |
| 혈관 질환 | 홍조* | | 고혈압, 혈관미주신경반응(저혈압 포함) |
| 호흡계, 흉부, 종격동 질환 | | | 호흡곤란 |
| 위장관 질환 | | 설사, 매스꺼움 | 변비, 구통, 복통, 복부불편감, 입마름 |
| 간담도 질환 | | 간효소증가 | 빌리루빈 증가, Alkaline phosphatase 증가 |
| 피부 및 피하조직 질환 | | 다한증(야간 다한 포함)*, 발진 | 두드러기, 피부결절, 탈모, 가려움증, 발적 |
| 근골격계, 연결조직, 골격 질환 | | 근골격계 통증 및 불쾌감 | 골다공증/골감소증, 관절통, 근무력증, 근육 경련, 관절 압통/경직 |
| 비뇨기계 질환 | | | 빈뇨, 절박배뇨, 배뇨장애, 야간뇨, 신장애, 뇨실금 |
| 생식계 질환 | | 여성유방증*, 고환위축*, 발기부전* | 고환통, 유방통, 골반통증, 성기 과민, 사정 곤란 |
| 전신 및 투여부위이상 | 주사부위반응 | 오한, 발열, 피로*, 인플루엔자 유사 반응 | 무력감, 말초 부종 |

* 테스토스테론 억제의 결과로 알려져 있는 이상반응

기타 이 약의 치료와 관련된 것으로 보고된 증상 : 열성 호중구 감소증, 심근경색, 울혈성 심부전

**실험실적 수치의 변화**

확증적 임상 3상(N=409)에서 이 약과 GnRH-agonist(leuprorelin)를 1년 동안 투여하면서 나타난 실험실 수치 비교에 대한 실험에서 변화는 두 군 모두 동일한 범위 내에 있었다. 두 군 모두 투여 전에는 정상 수치를 가지고 있던 2-6%의 환자에서 명백히 비정상적인(>3*ULN) 간 transaminase(ALT, AST and GGT) 값이 관찰되었다. 투여 전에는 정상 수치를 가지고 있었으나, 급격한 혈액학적 수치의 감소가 관찰되었다[hematocrit(≤0.37)과 hemoglobin(≤115 g/L), 각각 40%와 13-15%]. 이러한 혈액학적 수치의 감소에 기저질환으로서 전립선암과 안드로겐 차단요법이 각각 어느 정도 범위까지 영향을 미쳤는지는 알 수 없다. 이 약물 투여전에는 정상수치를 가지고 있던 사람에서 명백하게 비정상인 칼륨(≥5.8 mmol/l), creatinine(≥177 μmol/l)과 BUN(≥10.7 mmol/l) 수치가 관찰되었다.(데가렐릭스에서 각각 6%, 2%, 15%, 류프로렐린 투여 그룹에서 각각 3%, 2%, 14%)

**ECG 변화**

확증적 임상 3상(N=409)에서 1년 동안 데가렐릭스와 GnRH-agonist(leuprorelin) 투여하였을 때 ECG 수치의 변화는 두 군 모두 동일한 범위 내에 있었다. 데가렐릭스 투여군의 409명의 환자 중 3(<1%)명과 류프로렐린 투여 그룹 201명 중의 4(2%)명에게서 QTcF≥500msec가 보고되었다. 기저치에서 이 임상 시험의 종료 시까지 QTcF의 변화값의 중간값은 데가렐릭스는 12.0msec, 류프로렐린은 16.7msec이었다.

4. 상호작용

약물상호작용에 대한 임상시험은 실시되지 않았다.

안드로겐 차단요법이 QTc 간격을 연장시킬 수 있기 때문에 QTc 간격을 연장시킬 수 있는 약물과 함께 데가렐릭스를 복용하거나 torsades de pointes를 일으킬 수 있는 약물[class IA(즉, quinidine, disopyramide) 또는 class III(즉, amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)] 항부정맥제, methadone, cisapride, moxifloxacine, antipsychotics 등을 사용할 때는 주의 깊게 사용해야 한다.

이 약은 사람 CYP450의 기질이 아니며, in vitro 실험에서 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, 또는 CYP3A4/5를 크게 유도하거나 저해하지 않았다. 따라서, 임상적으로 유의한 약물-약물 상호작용은 명확하지 않다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약은 여성에게 투여하는 약이 아니며, 임부 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에 대해 금기이다.

6. 소아에 대한 투여

소아에 대한 유효성 및 안전성이 확립되어 있지 않다.

7. 고령자에 대한 투여

임상시험에서 83%가 65세 이상이었으며 42%가 75세 이상이었다. 이러한 피험자들과 더 젊은 피험자들 사이에서 안전성 및 유효성의 차이는 관찰되지 않았으나 일부 고령 환자에서 나타난 더 큰 민감성은 배제할 수 없다.

8. 운전 및 기계조작에 미치는 영향

운전과 기계조작 능력에 대한 시험은 시행하지 않았다. 피로와 현기증이 이 약의 흔한 이상반응이기 때문에, 이 약의 투여는 운전과 기계 사용능력에 영향을 끼칠 수 있다.

9. 과량투여시의 처치

이 약을 급성 과량으로 사용한 예는 아직 보고되지 않았다. 과량에 대한 사례가 발생하면 환자는 주의깊게 모니터링되어야 하며, 필요한 경우 적절한 대증요법을 시행하여야 한다.

10. 적용상의 주의

다른 약과의 배합에 대한 시험이 실시되지 않았기 때문에, 이 약은 다른 약과 혼합해서는 안된다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약의 주제(동결건조분말) 바이알은 30℃이하(냉동 금지)에서 36개월 동안 안정하다.

2) 주사용 정제수 프리필드시린지는 30℃이하(냉동 금지)에서 36개월 동안 안정하다.

3) 퍼마곤주 조제시 본제에 첨부되어 있는 용매를 사용해야 하며, 격렬하게 흔들어서는 안되며, 조심스럽게 혼합해야 한다. 동결건조분말은 완전히 용해되어야 한다(눈으로 봤을 때, 용액에 덩어리가 없어야 한다). 조제 후 바로 사용해야 한다. 끝.

# <붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

## <안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정 [별표1] 1. 신약

| 의약품 | 자료번호 | 기원 | 물리화학적 성질 | 독성※ | | | | | | | | | 약리※ | | | 임상 | | 외국현황 | 국내현황 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 단회 | 반복 | 유전 | 생식 | 발암 | 기타독성 | | | | 효력 | 일반약리 | ADME | 임상 | 가교 | | |
| | | | | | | | | | 국소 | 의존성 | 항원성 | 면역 | | | | | | | |
| 신약 | 자료범위 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | △ | △ | △ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 제출여부 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | × | ○ | × | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 유전독성시험자료
   라. 생식발생독성시험자료
   마. 발암성시험자료
5. 약리작용에 곤한자료
   가. 효력시험자료
   나. 일반약리시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
   나. 가교자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## <안전성 유효성 검토 요약>

### [심사자 종합적 검토의견]

•1개월 류프로라이드제제와 시험약(데가렐리스)을 비교한 외국 3상임상시험을 실시하였음. 주성분 데가렐릭스는 낮은 생체이용율/높은 단백결합율이 관찰되었으나, 넓은 치료용량 범위가 관찰되는 등 민족적 감수성의 영향이 적을 것으로 판단되어, 안전성유효성 확증시험 가교자료를 근거로 외국허가사항과 동일한 용법용량으로 검토하였음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

**1.1. 기원 및 개발경위**

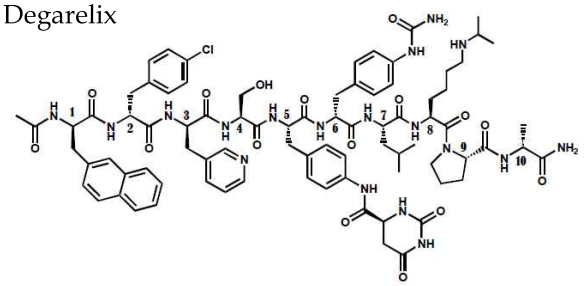
- 성선자극호르몬 분비 자극 호르몬 길항제로서 안드로젠 박탈 요법(androgen deprivation therapy)이 권장되는 전립선 환자의 치료에 사용
- 이 약의 주성분인 데가렐릭스는 합성 데카펩타이드로서 피하 주사 후 데포 형으로 바뀌어 체내에서 약물을 지속적으로 유리

**1.2. 약리작용기전**

•GnRH receptor antagonist

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- Degarelix



$C_{82}H_{103}N_{18}O_{16}Cl$ : 1,632.3

Ac-DNal1-D4Cpa2-DPal3-Ser4-4Aph5(LHor)-D4Aph6(Cbm)-Leu7-Lys8(iPr)-Pro9-DAla10-$NH_2$

3. 안정성에 관한 자료

**3.1 원료 안정성시험**

- 자료의 종류 : 국외자료
- 시험조건 : 5±3℃ 36개월, 25±2℃/60±5%RH 6개월
- 안정성 시험항목 : 성상, 함량, 유연물질, 아세트산, 수분, 엔도톡신, 미생물한도시험
- 신청사항 : 차광한 기밀용기, 5±3℃ 보관, 제조일로부터 36개월
- 검토의견 : 적합

**3.2 완제 안정성시험**

- 자료의 종류 : 국외자료
- 시험조건 : 25℃/60%RH 36개월, 30℃/75%RH 36개월, 40℃/60%RH 6개월
- 안정성 시험항목 : 성상, 함량, 유연물질, 아세트산, 수분, pH, 무균시험, 엔도톡신, 불용성이물시험, 주사제의 불용성미립자시험, 용해시간, 광학밀도, 점도
- 신청사항 : 밀봉용기, 30℃이하 보관, 제조일로부터 36개월
- 검토의견 : 적합

4. 독성에 관한 자료

**□ 단회투여독성**

**○ 설치류**

1. A SINGLE DOSE TOXICITY STUDY BY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION IN THE SPRAGUE -DAWLEY RAT WITH A 2 WEEK *AND* 37 WEEK RECOVERY PERIOD(TOX9904)

| 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여 기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 랫드 (수) | 피하 | 단회 | 0, 0.03, 0.3, 3, 30 mg/kg | -모두 생존<br>- 투약과 관련된 변화는 시험약의 약리작용과 관련된 것이 대부분이었고 대체로 회복<br>-주사부위의 변화는 용량의존적이며 특히 30 mg/kg 용량에서 현저 |

2. Single dose toxicity study by the intravenous route in the rat (limit test)(TOX9801)
(14일간 관찰)

| 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여 기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 랫드 (수) | 정맥 | 단회 | 20 mg/kg(임상적으로 사용될 것으로 생각되는 최소량의 약 100배에 해당) | -모두 생존(임상적 이상반응 없음) |

3. ACUTE INTRAVENOUS TOXICITY TO THE RAT

| 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여 기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 랫드 (수) | 정맥 | 단회 | 0, 30, 100mg/kg | 기제와 30 mg/kg군에서 치사례는 없었다. 100 mg/kg 투약 개체는 투약 수분이내랫드에서 치사용량은 30 mg/kg 이상인 것으로 추정 |

**○ 비설치류**

4. A SINGLE-DOSE TOXICITY STUDY IN CYNOMOLGUS MONKEYS WITH A 2-WEEK OR 39-WEEK RECOVERY PERIOD)(TOX9905)

| 종 및 계통 | 투여방법 | 투여 기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 원숭이 (암, 수) | 피하 | 단회 | 0, 0.03, 0.3, 3, 30 mg/kg | - 모두 생존<br>- 30mg/kg에서 주사부위 발적<br>- 테스토스테론과 에스트라디올 억제 → 39주에 완전 회복 |

**□ 반복투여독성**

**○ 설치류**

1. FE200486 13 Week Toxicity Study in Mice with Subcutaneous Administration(TOX0111)

| 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 랫드 (암, 수) | 피하 | 2주에 한번 13주 투여 | 0, 1.0, 10.0, 100.0 mg/kg | 전신 독성의 NOEL 10 mg/kg/2weeks<br>약리작용의 NOEL은 없었음 |

2. FE200486 13 Week Toxicity Study in Rats with Subcutaneous Administration(TOX0113)

| 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 랫드 (암, 수) | 피하 | 2주에 한번 13주 투여 | 0, 0.5, 5.0, 50.0 mg/kg | NOEL 확인되지 않음 |

○ 비설치류

3. 2 week subcutaneous toxicity study in the cynomolgus monkeys followed by an 8 week treatment-free period.(TOX9802)

| 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 원숭이 (암, 수) | 피하 | 2주 1회 10주간 투여 | 0, 0.03, 0.3, 3 mg/kg | - 사망없음<br>- 3mg/kg 투여후 주사부위에 부분 가역성인 자극 발생 |

4. 12 month repeated dose toxicity study in the cynomolgus monkey by the subcutaneous route with a 6 month interim necropsy and followed by a 6 month treatment-free period.(TOX0126)

| 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 원숭이 (암, 수) | 피하 | 4주 1회 12개월 투여 (18개월까지 관찰) | 0, 0.5, 5, 50mg/kg | 50mg/kg에서 1마리 사망<br>최대내성용량 50mg/kg |

□ 유전독성

1. IN VITRO MAMMALIAN CELL GENE MUTATION TEST PERFORMED WITH MOUSE LYMPHOMA L5178Y CELLS(200486-2358)(체외 마우스 림포마 TK 시험)

| 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여 기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| L5178Y-3.7.2C | in vitro | | 156, 313, 625, 1250, 2500 and 5000 µg/ml<br>71.9, 144, 288, 575, 1150 and 2300 µg/ml. | 음성 |

2. FE 200486, Batch No. 06G18-01- AMES test(200486-2357)

| 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여 기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| *Salmonella typhimurium* | in vitro | | 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 µg/plate | 음성 |

3. MUTAGENICITY TEST ON BACTERIA USING B.N. AMES'S TECHNIQUE WITH FE200486(DSMUT9801)

| 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여 기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| *Salmonella typhimurium* | in vitro | | 5, 15, 50, 150, 500 µg/plate | 음성 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *E.coli* | | | | |

4. Rat Micronucleus Test(200486-2373)

| 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| Crl:WI(Han) | in vivo(정맥) | | 7, 12, 22 mg/kg/day | 음성 |

5. Rat Micronucleus Test(DS MUT 9901)

| 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| Sprague-Dawley Crl:CD® IGS BR | in vivo(정맥) | | 10, 20, 40 mg/kg/day | 음성 |

□ 발암성

1. 104 Week Carcinogenicity Study in Rats with Subcutaneous Administration(6DSCAR0101)

| 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 랫트 | 피하 | 2주마다 1회 104주간 | 0, 2, 10, 25 mg/kg | 음성 |

2. FE 200486, Batch No. 06G18-01- AMES test(200486-2357)

| 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 마우스 | 피하 | 2주마다 1회 104주간 | 0, 2, 10, 50 mg/kg | 음성 |

□ 생식독성

○ 수태능 및 초기배 발생

1. Subcutaneous Fertility Range Finding Study in the Female Rat(DSTOX0107)

| 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 랫트<br>암컷 | 피하 | 단회<br>투여 후 1주일내 교배 | 03, 0.5mg/kg<br>0.1, 0.3mg/kg | - 교미, 임신율, 태자 생존율에 영향이 관찰되지 않았음 |

2. Subcutaneous Return to Fertility Study in the Male Rat(DSTOX0205)

| 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 랫트<br>암, 수 | 피하 | 1군 : 단회<br>2군 : 2주간격, 5회 | 1군 : 0, 1.0mg/kg<br>2군 : 0, 0.5 mg/kg<br>암컷 : 미투여 | -수컷에서 2주후 화학적 거세에 도달<br>-정자감소 |

3. Preliminary dose range-finding fertility study by the subcutaneous route in the male rat for 2 weeks.(DSTOX9803)

| 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 랫트<br>암, 수 | 피하 | 단회<br>교미전 14일간 | 0.003, 0.03 mg/kg<br>암컷 : 미투여 | -수컷에서 생식능력 및 수정능 지수 감소<br>-정자수 감소 |

○ 배·태자 발생독성

4. Subcutaneous Developmental Toxicity Dose Range Finding Study in the Rat(DSTOX0104)

| 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 랫트<br>임신한<br>암컷 | 피하 | 1일1회<br>1군:수태 6~12일<br>2군:수태12~17일 | 0, 0.003, 0.009, 0.03mg/kg | 모체독성 NOAEL<br>-0.030mg/kgy(수태 12일 이후) 및 0.003mg/kg/day(수태 6~12일)<br>발달독성의 NOAEL<br>-0.009mg/kg(수태 6~12일) 및 0.030mg/kg(수태 12~17일) |

5. Subcutaneous Developmental Toxicity Dose Range Finding Study in the Rabbit(DSTOX0105)

| 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 랫트<br>임신한<br>토끼 | 피하 | 1일1회<br>1군:수태 6~12일<br>2군:수태12~18일 | 0, 0.003, 0.009, 0.03mg/kg | NOAEL 확인하지 않음<br>6~12일 : 0.009, 0.03mg/kg : 수태하지 않음<br>12~18일 : 0.009, 0.03mg/kg : 유산, 배태자 사망 |

○ 출생 전 후 발생 및 모체기능시험

6. Subcutaneous Pre and Post-natal Developmental Toxicity Range Finding Study in the Rat. (DSTOX0106)

| 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 랫트<br>교배기<br>암컷 | 피하 | 1일1회<br>수태 6~21일<br>수유 0~20일 | 0, 0.009, 0.018, 0.03mg/kg | - 모체와 새끼에 약물관련 이상반응 관찰되지 않았음<br>- NOAEL 0.03 mg/kg/day로 추정 |

□ 국소내성독성시험

7. Local tolerance (subcutaneous and intramuscular) and pharmacokinetic and hormone assay in the rat.(DSTOX9806)

| 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 랫트 | 피하<br>근육<br>주사 | 근육 : 1일1회<br>피하 : 단회 및 7일간<br>1일 1회 | 0, 1, 3, 10mg/kg | - 피하 : 모든 군에서 홍반 발생, 10mg/kg 7일간 투여한 군의 암컷에서 심각한 피부병변 발생<br>- 근육 : 내약성을 나타냄 |

8. LOCAL TOLERANCE STUDY BY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION TO THE RABBIT(DSTOX0003)

| 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 토끼 | 피하 | 단회 | 1.5, 3, 6mg/kg | - 모든 군에서 덩이형성, 비후, 타박상, 홍반, 부종 발생<br>- 조직병리학적으로 이물거대세포육아종 발생 |

□ 기타독성

○ 항원성

9. ACTIVE SYSTEMIC ANAPHYLAXIS TEST IN THE GUINEA PIG (DSTOX0116)

| 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 기니아피그 | 피하 | 단회 | 25 mg/kg | 음성 |

○ 의존성

해당사항없음

5.

6. 약리작용에 관한 자료

7. 임상시험에 관한 자료

• 신청 효능·효과

| |
|---|
| 호르몬 의존성 전립선암의 치료 |

• 신청 용법·용량

| |
|---|
| **초기용량** : 데가렐릭스로서 240mg을 전복벽에 피하주사한다.<br>**유지용량** : 초기 용량으로부터 한달이 지난 이후에 데가렐릭스로서 80mg을 4주 간격으로 전복벽에 피하주사한다.<br>데가렐릭스는 혈청 테스토스테론의 급격한 초기 상승을 유도하지 않으므로 치료 초기에 혈청 테스토스테론의 급격한 초기 상승에서 기인하는 이상반응을 예방하기 위한 항남성호르몬요법을 실시할 필요는 없다.<br>경증 신장애, 간장애환자나 고령자의 경우 용량 조절을 필요로 하지 않으나 중증 신장애 또는 간장애 환자를 대상으로 실시된 임상 연구가 없으므로 주의를 기울여야 한다. |

**6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)**

**- 1상시험**

| Study ID | 기관수 (국가) | 설계, 맹검여부, 대조 | 용법 | 피험자수 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|
| CS01 | 1 (영국) | 무작위, 이중맹검, 위약 투여 (건강한사람) | 단회 피하주사 0.5, 2, 5, 10, 20, 30, 40 mg | 80 | 40mg 투여군:테스토스테론 억제 용량↑→AUC, Cmax↑ |
| CS05 | 3 (독일) | 공개 (건강한 사람) | 정맥:1.5, 6, 15, 30ug/kg, 근육, 피하:20mg | 36 | $t_{1/2}$:정맥 14시간, 근육 3주, 피하 4주 거세농도도달시간 유사:11.7시간 단백결합률:약90% |
| CS08 | 1 (독일) | 무작위, 공개 (건강한 사람) | 정맥주사 0, 0.864, 1.73, | 6 5 세 이하, | 약물 혈중 농도↑→테스토스테론↓ 거세도달시간:12시간 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 3.7, 9.87, 24.7, 49.4ug/kg | 48명 | 평균청소율(CL) 42 mL/h/kg<br>평균 t1/2는 약 14시간 |
| CS23 | 1<br>(독일) | 공개<br>(건강한 사람 및 경중도 간장애) | 정맥주사<br>1.0mg | 8명씩<br>(총24명) | 건강한 사람과 경중도 간장애환자를 비교했을 때 대사체에서 경미한 변화가 있었고, 대사에 끼치는 영향은 없었음 |

### 6.1.2.2. 2상시험(전립선 암환자 대상)

| Study ID | 기관수 (국가) | 설계, 맹검여부, 대조 | 용법(mg)<br>- 초기:0, 3주<br>- 유지:28주(28주마다) | 피험자수 (참여/완료) | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|
| CS02 | 16<br>(영국) | 무작위, 병행군, 공개<br>(대조군없음)<br>(6개월 투여) | - 초기:0, 3주<br>- 유지:28주(28주마다)<br>가. 40/40/40<br>나. 80/80/40<br>다. 80/- /20 | <br><br>46/30<br>43/32<br>40/26 | 80/80/40 투여군에서만 첫 번째 28일 동안 테스토스테론이 효과적으로 억제(7일째에 거세도달)<br>유지용량으로 40mg은 거세수준 유지를 하지 못함 |
| CS02A | 16<br>(영국) | 연장, 공개<br>(대조군없음) | - 초기:0, 3주<br>- 유지:28주(28주마다)<br>가. 40/40/40<br>나. 80/80/40<br>다. 80/- /20 | <br><br>30/2<br>32/7<br>26/3 | 스폰서 중단 (용량부적) |
| CS06 | 19<br>(미국) | 용량 증가, 공개 (대조군없음) | 단회, 피하:<br>40mg(10mg/mL)<br>80mg(20mg/mL)<br>120mg(30mg/mL))<br>160mg(40mg/mL) | <br>10/10<br>24/19<br>24/20<br>24/17 | 이 II상 임상 시험은 각 투여군과의 차이점을 탐색할 수 없었다<br>모든 용량에서 안전성은 확보함 |
| CS06A | 상동 | 연장, 공개<br>(대조군없음) | Flexible, 피하:<br>40mg(10mg/mL)<br>80mg(20mg/mL)<br>120mg(30mg/mL))<br>160mg(40mg/mL) | <br>1/0<br>11/4<br>16/0<br>9/3 | 스폰서 중단 (용량부적) |
| CS07 | 30<br>(덴마크 등 총 8 국가) | 용량 증가, 공개 (대조군없음) | 단회, 피하:<br>120mg(20mg/mL)<br>120mg(40mg/mL)<br>160mg(40mg/mL)<br>200mg(40mg/mL)<br>200mg(60mg/mL)<br>240mg(40mg/mL)<br>240mg(60mg/mL)<br>320mg(60mg/mL) | <br>25/24<br>12/8<br>12/9<br>24/19<br>24/23<br>24/21<br>24/23<br>27/26 | 200mg(40mg/mL) 및 240mg(40mg/mL) 투여군에서 28일째 95% 이상이 억제반응을 보임<br>* 28일째 95%이상 억제 비율<br>- 120mg(20mg/mL) : 87.5%<br>- 120mg(40mg/mL) : 66.7%<br>- 160mg(40mg/mL) : 54.5%<br>- 200mg(40mg/mL) : 100%<br>- 200mg(60mg/mL) : 75%<br>- 240mg(40mg/mL) : 95.7%<br>- 240mg(60mg/mL) : 62.5%<br>- 320mg(60mg/mL) : 88.9% |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | → 84일째 결과에서 3개월간 테스토스테론 억제용으로 적당하지 않고, 1개월 억제용으로 타당(단, 피험자수가 적기 때문에 추가시험이 필요) |
| CS07A | 상동 | 연장, 공개 (대조군없음) | Flexible, 피하:<br>120mg(20mg/mL)<br>120mg(40mg/mL)<br>160mg(40mg/mL)<br>200mg(40mg/mL)<br>200mg(60mg/mL)<br>240mg(40mg/mL)<br>240mg(60mg/mL)<br>320mg(60mg/mL) | <br>20/4<br>6/1<br>7/2<br>24/6<br>17/4<br>20/4<br>14/4<br>23/11 | 스폰서 중단 (용량부적) |
| CS11 | 10 (일본) | 용량 증가, 공개 (대조군 없음) | 단회, 피하:<br>160mg(40mg/mL)<br>200mg(40mg/mL)<br>240mg(40mg/mL) | <br>6/5<br>6/6<br>6/4 | 거세수준 도달:200mg 및 240mg에서 모두 도달, 160mg은 67%도달<br>데가렐릭스의 혈장 최고 농도는 49.7 ng/mL 이었다. AUC는 농도의존적이지 않았다<br>이상반응에서 각군간 차이없 |
| CS12 | 39 (남아공 등 총8국가) | 무작위, 공개 (대조군없음) 총 13주기 투여 | 월 1회, 피하:<br>200/80mg(40mg/mL)<br>200/120mg(40mg/mL)<br>200/160mg(40mg/mL)<br>240/80mg(40mg/mL)<br>240/120mg(40mg/mL)<br>240/160mg(40mg/mL) | <br>30/20<br>32/23<br>32/26<br>30/28<br>33/27<br>30/23 | Day 3에 빠른 테스토스테론 억제가 관찰(240 mg 투여 그룹에서 92%, 200 mg 투여 그룹에서 88%의 환자가 거세 수준의 테스토스테론 농도를 보였다).<br>유지용량투여에는 모든 투여군에서 거세수준을 유지했다<br>이 결과로 1개월 테스토스테론 농도 억제에 240mg이 적절함 |
| CS14 | 37 (캐나다, US) | 무작위, 병행군, 공개 (대조군없음) (13주기) | 월 1회, 피하:<br>가. 200mg(40mg/mL)/60mg(20mg/mL)<br>나. 200mg(40mg/mL)/80mg(20mg/mL) | <br>63/42<br><br>64/45 | 28~196일, 364일간 테스토스테론의 농도 0.5ng/mL이하 환자 비율<br>→200/60은 88%, 200/80은 82% (95%에 도달하지 않음)<br>28일에서 테스토스테론 0.5ng/mL 이하인 환자에 대해 28일~196, 364일간 테스토스테론의 농도 0.5 ng/mL 이하인 환자의 비율<br>→196일 : 200/60 96%, 200/80 97%<br>→364일 : 200/60 93%, 200/80 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 97%<br>유지용량으로 196일째 60mg은 96%, 80mg은 98%, 364일째 60mg은 93%, 80mg은 98%로 80mg이 조금 높은 반응을 보임 |

※ 일본인을 대상(20세 이상의 전립선암환자)으로 한 CS11에서

- 160mg, 200mg, 240mg 투여 결과 : 28일에서 테스토스테론의 거세범위 도달비율이 200mg과 240mg 투여군에 차이가 없음

*Table 9-1 Proportion of Subjects with Testosterone ≤ 0.5 ng/mL at Day 28, PK/PD Analysis Set*

| Visit | Degarelix 160 mg | Degarelix 200 mg | Degarelix 240 mg | Total |
|---|---|---|---|---|
| PK/PD Analysis Set | 6 | 6 | 6 | 18 |
| PK/PD - Estimation based on survival techniques | | | | |
| Number of subjects suppressed | 4 | 6 | 6 | 16 |
| Number of subjects not suppressed | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Number of subjects censored | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Percentage of subjects suppressed[a] | 66.7 | 100 | 100 | 88.9 |
| 95% CI[a] | 28.9; 100 | 54.1; 100 | 54.1; 100 | 74.4; 100 |
| Completers - Estimation based on binomial distribution | | | | |
| Number of subjects suppressed | 4 | 6 | 6 | 16 |
| Number of subjects not suppressed | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Percentage of subjects suppressed | 66.7 | 100 | 100 | 88.9 |
| 95% CI | 22.3; 95.7 | 54.1; 100 | 54.1; 100 | 65.3; 98.6 |
| P-value[b] | 0.914 | | | |
| P-value[c] | 0.455 | | | |
| P-value[d] | 0.455 | | | |

Abbreviations: CI = confidence interval; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic.
[a] If 0 or 100% response, the binomial distribution was used.
[b] The p-value is based on a logistic regression model with ln(dose) in the model. Due to zero counts in the 'Number of subjects not suppressed' category in two of the groups, the logistic regression model results are questionable.
[c] From pairwise Fisher's exact test comparing 160 mg versus 200 mg.
[d] From pairwise Fisher's exact test comparing 160 mg versus 240 mg.
Notes: No exact test p-value could be derived for the comparison 200 mg versus 240 mg as all subjects had at least 28 days testosterone suppression.
Source: End-of-Text Table 12.3

**- 3상시험**

| Study ID | 기관수 (국가) | 설계, 맹검여부, 대조 | 용법: 초기용량@농도/유지용량@농도 (mg@mg/mL) | 피험자수 (참여/완료) | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|
| CS21 (pivotal) | 82 (총 11국가) | 무작위, 병행군, 대조군 (1년간 투 | 월 1회, 피하:<br>240mg(40)/80mg(20)<br>240mg(40)/160mg(40 | 207/169<br>202/163 | 12개월간 거세수준 농도 유지 비율 →데가렐릭스 240/160mg, 240/80mg과 leuprolide 7.5mg 그룹에서 각 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 여) | )<br>(대조군:류프로라이드 7.5mg)* | 201/172 | 각 98.3%, 97.2%, 96.4%<br>(비열등성 한계 -10%보다 높음) |
| CS43 | 10<br>(대만) | 다기관, 단일군, 공개<br>(6개월) | 월 1회, 피하:<br>240@40/80@20 | 110 | 임상시험 결과 미제출 |

•CS21 An Open-label, Multi-Centre, Randomized, Parallel-group Study, Investigating the Efficacy and Safety of Degarelix One Month Dosing Regimens; 160 mg (40 mg/ml) and 80 mg(20mg/ml), in Comparison to LUPRON DEPOT 7.5 mg in Patients with Prostate Cancer(3상)

- 전립선 암 환자 620명(240/160 투여군 206명, 240/80 투여군 210명, 류프로라이드 투여군 204명)
- 목적

가. 1차 : 데가렐릭스의 효능을 12개월 동안 거세 수준의 테스토스테론 농도 (0.5 ng/mL 이하)에 도달하고, 이를 유지하는 전립선 암 환자의 비율로 평가

나. 2차 :

1) 데가렐릭스와 Leuprolide 7.5 mg를 투여시, 치료 초기 28일에 테스토스테론과 PSA의 혈장 농도 비교
2) 데가렐릭스와 Leuprolide 7.5mg를 투여시, 치료 전 기간의 테스토스테론, LH, FSH, PSA의 농도 비교
3) 데가렐릭스와 Leuprolide 7.5 mg를 투여시, 환자 보고 결과 (Patient Reported Outcomes; Quality of Life and hot flushes)를 비교
4) 데가렐릭스 치료 용량의 약물 동태 파라미터에 대해 알아봄

- 결과

가. 28~364일간 테스토스테론 0.5ng/mL 이하의 농도를 보이는 비율(Kaplan-Meier)
: 데가렐릭스 240/160mg, 240/80mg, leuprolide 7.5 mg에서 각각 98.3%, 97.2%, 96.4%
(모두의 신뢰구간 95%의 아래 범위는 90% 이상)
→ 28~364일간 데가렐릭스투여와 leuprolide 7.5 mg투여군을 비교할 때, 열등하지 않음
→ 비-열등성 한계 -10% 보다 더 높았음(FDA와 EMEA의 효능 범위를 만족시킴)

나. 데가렐릭스의 약물동력학 프로파일은 GnRH 길항약과 같은 혈중 테스토스테론, LH, FSH의 빠른 억제를 나타낸다. 대조적으로 leuprolide 7.5 mg 그룹은 치료 1주 동안에는 혈중 테스토스테론, LH, FSH가 빠르게 상승했다.

다. 데가렐릭스 투여 그룹에서 PSA 농도는 빠르게 감소하였나, leuprolide 7.5 mg 그룹의 환자는 억제 수준으로 감소하기 전, 치료 첫 주에 정체기에 이뤘다. Day 14, Day 28에 leuprolide 7.5 mg 그룹과 비교 했을 때 데가렐릭스 그룹 환자가 PSA 감소를 보인 것이다 ($p<0.0001$, Wilcoxon test).

라. leuprolide 7.5 mg 그룹의 22명에게 시험 시작 시에 열나는 현상 (flare)을 막기 위해 항-안드로젠 치료를 하였다. 이 환자들의 PSA는 leuprolide 7.5 mg 그룹의 항-안드론젠 치료를 받지 않은 환자와 비교했을 때 (Days 14, 28에 각각 15.3%, 61.7%), Day 14 (61.7% reduction), Day 28 (89.1%)에 기저치와 비교 했을 때 큰 변화가 있었다.
→ 루프롤라이드와 항안드로젠 치료를 받은 환자의 PSA 수치 변화율은 데가렐릭스로 치료받은 환자의 PSA와 비슷함

마. sEORTC QLQ-C30와 SF-12 v2 QoL의 설문 결과에서 각 그룹 사이의 큰 차이 없음

* 대조군인 류프로라이드투여군에서는 플레어 현상(테스토스테론, LH, FSH 수치가 급격히 증가하는 현상)을 방지하기 위해 항안드로젠 치료약인 'bicalutamide'를 병용하였다. 이로 인해 28일간 테스토스테론의 수치

비교를 평가변수에 포함하지 않음

* 비칼루타마이드 허가현황(한국아스트라제네카, 카소덱스정)

| | |
|---|---|
| 효능효과 | 1. 황체형성호르몬 유리호르몬(LHRH) 유도체와 병용 혹은 거세수술과 병용하여 진행성 전립선암의 치료<br>2. 국소 진행성, 비전이성 전립선암 환자에서 단독투여 또는 전립선 근치절제술이나 방사선요법의 보조요법<br>3. 외과적 혹은 약물적 거세가 적절치 않은 국소 진행성, 비전이성 전립선암 환자의 치료<br>4. 전립선 근치절제술이나 방사선요법을 받지 않는 국소 전립선암 환자에서 초기치료 |
| 용법용량 | 1. 황체형성호르몬 유리호르몬(LHRH)유도체와 병용 혹은 거세수술과 병용시<br>성인 남자 및 노인 : 1일 1회 1정(비칼루타마이드 50mg)<br>본 제제는 황체형성호르몬 유리호르몬(LHRH) 유도체를 투여하기 최소한 3일 전 혹은 거세 수술과 동시에 복용을 시작한다.<br>2. 국소 진행성, 비전이성 전립선암 환자에서 초기 요법으로 단독 투여 또는 전립선 근치절 제술이나 방사선 요법의 보조요법, 외과적 혹은 약물적 거세가 적절치 않은 국소 진행성, 비전이성전립선암 환자의 치료, 전립선 근치절제술이나 방사선요법을 받지 않는 국소 전립선암 환자에서 초기치료:<br>성인 남자 및 노인 : 1일 1회 3정(비칼루타마이드 150mg)<br>카소덱스 150mg 용법은 최소 2년간, 또는 질환이 진행되기 전까지 지속적으로 투여해야 한다. |

## 8. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA 허가 : 2009.03.04
- 미국 허가 : 2008.12.24
- 의약품집 수재 현황 : 영국, 프랑스, 스위스, 독일
- 그 외 국가 허가현황 : 덴마크

## 9. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

| | 신청품목(퍼마곤주 120mg/80mg) | 졸라덱스데포주사 | 루크린데포주 3.75밀리그람 |
|---|---|---|---|
| 원료약품 및 그 분량 | 1바이알 중<br>데가렐릭스아세트산염..... 128mg/88.2mg | 1관 중<br>초산고세렐린..... 3.78mg | 1바이알 중<br>초산류프롤리드..... 3.75mg |
| 성상 | 흰색 또는 거의 흰색의 동결건조분말이 든 바이알과 무색투명한 액이 든 바이알 | 1회용 실린지 어프리케이터 속에 살균된 백색 ~ 크림색의 원추형 데포가 들어 있으며 이 속에 초산고세렐린(고세렐린으로서 3.6mg)이 생체 내에서 분해되는 매트릭스에 분산되어 있다. | 현탁용 앰플과 백색의 분말동결건조물이 충진된 바이알 |
| 작용기전 | 데가렐릭스는 내인성 성선호르몬 분비 자극호르몬의 분비를 억제하는 약물로서 기존에 같은 용도로 사용되고 있던 GnRH 효능약과는 달리 GnRH | Gonadotropin releasing hormone(GnRH or LH-RH)효능제로 pituitary gonadotropin과 gonadal steroid 생성을 지속적으로 억제하여 | Gonadotropin 분비 저해 : testosterone(남성)과 estrogen(여성)의 감소로 LH 및 FSH가 감소하며, 따라서 난소 및 고환에서의 스테로이드 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 수용체에 직접 길항제로서 작용. 이를 통하여 기존의 GnRH에서 투약 초기에 나타나던 성선호르몬의 일시적인 분비 자극현상과 이로 인한 부작용을 현저히 개선시킨 새로운 기전의 신약 | 지속 투여시 testosterone 농도를 감소시키며 난소 크기와 기능, 자궁과 유선의 크기를 감소시킴 | 합성을 억제함 |
| 효능·효과 | 호르몬 의존성 전립선암의 치료 | 1. 호르몬요법이 적합한 전립선암<br>2. 호르몬요법이 적합한 폐경기전 및 주폐경기 여성의 진행성 유방암<br>3. 조기유방암의 보조요법 : 에스트로겐 수용체(ER) 양성인 폐경기전 및 주폐경기 여성의 조기 유방암에 대한 표준 화학 요법의 대체요법<br>4. 자궁내막증<br>5. 자궁내막조직의 퇴축 : 자궁내막 제거나 절제 전에 자궁내막을 얇게 함을 목적으로 투여함<br>6. 자궁근종 : 자궁근종을 가진 빈혈 환자에서 수술 전 철분요법과 병행하여 환자의 혈액상태를 개선함을 목적으로 투여함<br>7. 보조생식술 : 배란촉진 과정 시 뇌하수체 억제 목적 | 1. 자궁내막증<br>2. 과다월경, 하복통, 요통 및 빈혈 등을 수반한 자궁근종에서 근종핵의 축소 및 증상의 개선<br>3. 전립선암<br>4. 폐경전 유방암<br>5. 중추성 사춘기조발증 |
| 용법·용량 | 초기용량 : 데가렐릭스로서 240mg을 전복벽에 피하주사한다.<br>유지용량 : 초기 용량으로부터 한달이 지난 이후에 데가렐릭스로서 80mg을 4주 간격으로 전복벽에 피하주사한다.<br>데가렐릭스는 혈청 테스토스테론의 급격한 초기 상승을 유도하지 않으므로 치료 초기에 혈청 테스토스테론의 급격한 초기 상승에서 기인하는 이상반응을 예방하기 위한 항남성호르몬 요법을 실시할 필요는 없다.<br>경증 신장애, 간장애환자나 고령자의 경우 용량 조절을 필요로 하지 않으나 중증 신장애 또는 간장애 환자를 대상으로 실시된 임상 연구가 없으므로 주의를 기울여야 한다. | 성인 : 고세렐린으로서 3.6mg을 28일 간격으로 전방복벽에 피하주사한다.<br>신장애, 간장애 환자나 고령자의 경우에도 용량을 조절할 필요는 없다.<br>1. 전립선암, 유방암 : 호르몬요법이 적합한 전립선암 또는 유방암의 관리에 고세렐린으로서 3.6 mg 1데포를 28일마다 전방복벽에 피하주사한다.<br>국소진행 전립선암에 있어서 방사선요법과 병용하는 보조 호르몬요법의 경우 36개월로 사용이 제한된다.<br>2. 자궁내막증 : 자궁내막증을 이 약으로서 6개월 이상 치료한 임상자료가 없으므로 치료기간은 6개월 이하가 되도록 한다. 뼈 무기질 밀도 감소의 우려가 있으므로 반복적인 치료는 하지 않도록 한다. 이 약 투여 시 호르몬 대체요법(에스트로겐 및 프로게스테론 제제)을 병행하면 뼈 무기질 밀도 감소 및 혈관운동성 증상이 감소된다.<br>3. 자궁내막조직의 퇴축 : 자궁내막의 퇴축을 목적으로 투여할 때는 4주 또는 8주간 치료한다.<br>자궁의 크기가 큰 환자에게 투여 시 또는 적당한 수술 일정을 결정하기 위해서 2번째 데포를 투여할 수 있다.<br>4. 자궁근종 : 자궁근종에 의한 빈혈 | 1. 자궁내막증 : 보통 성인에는 4주 1회 초산류프로렐린으로서 3.75 mg을 피하주사한다. 단, 체중이 50 kg 미만의 환자에게는 1.88 mg을 투여한다. 또한 초회 투여는 월경주기 1~5일째에 한다.<br>2. 자궁근종 : 보통 성인에는 4주 1회 초산류프로렐린으로서 1.88 mg을 피하주사한다. 단, 체중과다 환자, 자궁종대가 고도인 환자에는 3.75 mg을 투여한다. 또한 초회투여는 월경주기 1~5일째에 한다.<br>3. 전립선암, 폐경전 유방암 : 보통 성인에는 4주 1회 초산류프로렐린으로서 3.75 mg을 피하주사한다.<br>4. 중추성 사춘기조발증 : 보통 4주 1회 초산류프로렐린으로서 체중 kg당 30 μg을 피하주사한다. 또한 증상에 따라 체중 kg당 90 μg까지 증량할 수 있다. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 이 있는 여성에게는 고세렐린으로서 3.6 mg에 철분을 보충하여 수술 전 3개월까지 투여할 수 있다.<br>5. 보조생식술 : 에스트라디올 농도가 초기 황체기 수준이(약 150 pmol/L) 되도록 뇌하수체를 억제하기 위해 고세렐린으로서 3.6 mg 1데포를 투여한다. 이는 7~21일 사이에 일어난다. 뇌하수체가 억제되면 생식샘자극호르몬(gonadotrophin)으로 배란을 촉진시킨다. 이 약에 의한 뇌하수체 억제는 일정하여 일부 경우, 성선자극호르몬 요구량이 증가될 수 있다. 적당한 시기의 황체기에 성선자극호르몬을 중지하고 사람융모성생식샘자극호르몬(hCG)을 투여하여 배란시킨다. 치료관찰, 난자 회수 및 임신기법은 각 병원의 일반적 방법에 따른다. | |
| 제조/수입자 | 한국페링제약(주) | 한국아스트라제네카(주) | 한국애보트(주) |

## 10. 기타

• 유럽 허가당시 제출자료 증명