



REVIEW ARTICLE

진행성 전립선암 치료에서 생식샘자극호르몬-분비호르몬 억제제의 최신 지견

홍정희

단국대학교 의과대학 비뇨의학과

An Update of Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonists in the Treatment of Advanced Prostate Cancer

Jeong Hee Hong

Department of Urology, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

For decades, androgen deprivation therapy (ADT) was the cornerstone treatment for advanced prostate cancer. ADT using gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist or antagonist acts by blocking the hypothalamic-pituitary-gonadal system with different mechanism. Both injectable GnRH agonist and antagonist are currently used as a standard of care. The novel oral GnRH antagonist has recently approved and it may have a promising alternative to the conventional ADT. This review will focus on the history of drug development, efficacy and safety profiles for GnRH antagonists in patients with prostate cancer.

Received January 27, 2021
Accepted February 15, 2021

Corresponding author:
Jeong Hee Hong
Email: hjh178@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-2937-8552

Key Words: Prostate cancer, Gonadotropin-releasing hormone, Antagonist

서론

1941년 Hoggins와 Hodges의 기념비적인 업적이 발표된 이후로 70년 가까이 흐른 현재까지 전이성 전립선암 환자에 대한 남성호르몬박탈요법은 표준 치료법으로 여겨지고 있다.¹ 대표적인 남성호르몬박탈요법으로 외과적 거세, 항안드로젠제, 생식샘자극호르몬-분비호르몬 작용제(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH agonist), 생식샘자극호르몬-분비호르몬 억제제(gonadotropin-releasing hormone antagonist, GnRH antagonist) 등이 사용되고 있으나 임상적 효용성 및 안전성 측면에서 어떤 치료가 더 우월한지에 대해서는 여전히 밝혀져야 할 사항이 많다.

1967년 GnRH의 아미노산 구조가 밝혀졌고, 1980년 대에 음성 되먹이기 기전을 통해 본질적으로 뇌하수체

호르몬 분비를 고갈시켜 남성호르몬 억제 효과를 나타내는 GnRH agonist가 전립선암 치료법으로 등장하면서 내과적 남성호르몬박탈요법에 새로운 장을 열게 되었다.²⁻⁴ 현재 사용중인 GnRH agonist는 leuprolide, goserelin, buserelin, triptorelin, histrelin 등이 있으며 장기지속형 주사(depot injection) 형태로 서서히 흡수되어 제형에 따라서는 최장 12개월까지 약효가 유지된다. 그러나, GnRH agonist 사용 초기에 GnRH 자극으로 인한 testosterone surge로 발생하는 flare-up 현상이 4%~63%까지 보고되기 때문에 항안드로젠제를 병용 투여하게 된다.⁵

GnRH agonist 주사제 투여 시 testosterone surge 발현, testosterone 수치가 거세 수준까지 감소하는 데 시간이 다소 지연된다는 점, 유지 기간 동안 testosterone microsurge 발생 가능성, 난포자극호르몬(follicle-



stimulating hormone, FSH) 수용체에 대해 자극원으로 작용할 수 있다는 점에서 이를 극복하기 위한 GnRH antagonist 개발의 필요성이 제기되었다. 1, 2세대 GnRH antagonist는 아나필락시스를 야기할 수 있는 문제점을 내포하고 있었기 때문에 이와 같은 심각한 부작용을 줄이려고 하는 노력들이 그 동안 계속되었다. 최근 20여년 전부터 3세대 GnRH antagonist가 개발되어 남성 호르몬박탈요법에 대한 새로운 치료법으로 시도되고 있다. 이론적으로 GnRH antagonist는 직접 뇌하수체 수용체에 작용하여 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)과 FSH 분비를 억제함으로써 GnRH agonist가 가지는 제한점인 testosterone surge를 미연에 방지할 수 있다는 장점이 있다.⁶ 이외에도 GnRH agonist는 시간이 지남에 따라 부분적으로 FSH가 억제되는 반면에 GnRH antagonist는 지속적으로 FSH를 억제할 수 있다는 또 다른 차이점이 있다.^{7,8} 1994년 cetorelix가 GnRH antagonist로는 처음으로 전립선암 환자를 대상으로 연구 결과가 보고되었으나, 전신 부종 등의 알레르기 반응, 장기간 약효 유지가 가능한 depot 제제 합성의 어려움으로 시장에는 진입하지 못하고 사장되었다.⁹ 이에 본문에서는 실제로 진행성 전립선암 환자의 치료에 사용되고 있는 GnRH antagonist를 중심으로 개발 이력 및 최신 지견에 대해 소개하고자 한다.

GnRH Antagonist의 미국 FDA 승인 및 약물역동학적 특성

전립선암 환자의 약물 치료법으로 U.S Food and Drug Administration (FDA) 승인을 획득한 GnRH antagonist의 약물학적 특성에 대해 간략히 요약하였다 (Table 1).¹⁰⁻¹²

1. Abarelix

2003년 11월 25일 abarelix (Plenaxis, Praecis Pharmaceuticals Inc., Ann Arbor, MI, USA)가 가장 첫 번째로 미국 FDA의 사용 허가를 받았다.^{10,13,14} Abarelix 투여는 100 mg을 1일, 15일, 29일에 근주하고 이후는 4주 간격으로 투여한다.

Abarelix 단독 요법은 GnRH agonist 단독 또는 bicalutamide 병합 요법에 비해 더 빨리 거세 수준에 이르고,

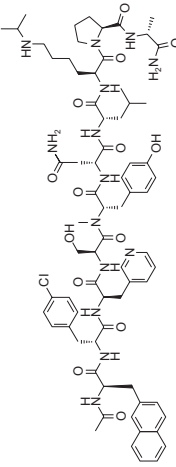
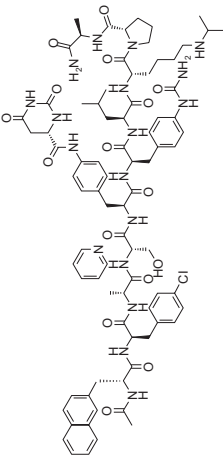
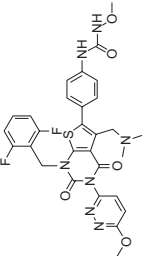
전립선암 세포의 잠재적인 자극 요인으로 여겨지는 FSH 또한 효과적으로 억제하는 것으로 보고되었다.¹⁵⁻¹⁸ 하지만 히스타민 분비로 인한 즉각적이고 치명적인 전신 알레르기 반응이 예상치를 웃돌게 되자 미국 FDA에서는 광범위한 위험관리 프로그램 등록을 통해 사용할 것을 권고하였다. Abarelix의 저조한 판매 실적과 심각한 알레르기 반응에 대한 우려로 인해 2005년 5월 이후 Praecis Pharmaceuticals사는 자발적으로 abarelix의 미국 내 시판을 중단하였다. 반면에 유럽에서는 2005년 9월 독일에서 사용 허가를 받은 이후 현재 독일, 네덜란드 등 일부 유럽 국가에서 제한적으로 사용되고 있다.¹⁹ 기존의 GnRH antagonist가 가지는 히스타민 분비 특성, 용해도 문제점 및 지속적인 효과 유지의 미흡성이 개선되지 않으면 abarelix의 실패 경험에서 비추어 봤을 때 새로운 약제 개발이 쉽지 않음을 예상할 수 있다. 실제로 abarelix를 1년 이상 장기간 사용하였을 때 거세 수준을 유지하는 환자는 62%~71%에 불과한 것으로 알려져 있다.^{19,20}

2. Degarelix

2001년 Jiang 등²¹은 FE-200486 (degarelix 정식 명칭 전 코드명)이라는 peptide 형태의 새로운 GnRH antagonist에 대한 전임상 연구 결과를 발표하였다. FE-200486는 이전 GnRH antagonist와 비교하였을 때 GnRH 수용체 친화력이 더 우수하며, 수용성 환경에서 용해도가 높고 상대적으로 젤 형태를 띠는 경향이 낮아 체액과 결합하게 되면 고농도로 천천히 확산되어 방출된다. 또한, 분리된 비만세포에서 히스타민 분비 정도가 덜하다고 보고되었다.

2008년 12월 24일 degarelix (Firmagon, Ferring Pharmaceuticals Inc., Saint Prex, Switzerland)가 abarelix의 퇴출 이후 미국 FDA 승인을 받았다.^{11,22,23} Degarelix는 부하용량으로 240 mg (two single-dose vials of 120 mg)을 피하 주사하고 유지용량으로 80 mg을 4주 간격으로 투여하게 된다. Degarelix 역시 뇌하수체에서 직접 경쟁적, 가역적으로 GnRH 수용체와 결합하여 억제하기 때문에 즉각적인 LH, FSH 분비를 감소시켜 testosterone을 아주 빠른 시간 내에 거세 수준까지 이르게 한다.²² Degarelix 240 mg 부하용량 투여 후 평균 최고혈중농도(Cmax)는 26.2 ng/mL (변동 계수 83%)에 이르게 되고 대략 2일 이내에 이 수준에 도달하게 된

Table 1. U.S. FDA-approved GnRH antagonist in prostate cancer

Drug name	Abarelix	Degarelix	Relugolix
Formula	$C_{72}H_{95}ClN_{14}O_{14}$	$C_{82}H_{103}ClN_{18}O_{16}$	$C_{29}H_{27}F_2N_7O_5S$
Synonyms	PPI-149, Plenaxis	FE-200486, Firmagon, Gonax	TAK-385, Orgovyx
Molecular structure			
Molecular weight	1,416.06 g/mol	1,632.29 g/mol	623.64 g/mol
Elimination half-life	13 Days	53 Days	60 Hours
Route of administration	Intramuscular injection	Subcutaneous injection	Per oral
Dose of administration	100 mg on day 1, 15, 29 and every 4 weeks thereafter	Starting dosage: 240 mg given as 2 injections of 120 mg each Maintenance dosage: 80 mg as a single injection every 4 weeks thereafter	360 mg on day 1 and 120 mg once daily thereafter
Pivotal trial lead to U.S. FDA approval	Koch et al. ¹⁰ (2003)	Klotz et al. ¹¹ (CS21 trial in 2008)	Shore et al. ¹² (HERO trial in 2020)

U.S. FDA: United States Food and Drug Administration, GnRH: gonadotropin-releasing hormone.

다. 평균 혈중농도곡선하면적(area under the plasma level-time curve, AUC)은 1,054 ng/day/mL이며 혈장 단백질 결합율은 90% 내외이다. 주로 70%–80%에서 간담도계를 거쳐 대사되어 대변으로 배설된다. 혈중 내 정량적으로 측정할 수 있는 활성화된 대사물질은 없으며, cytochrome P450 또는 p-glycoprotein 대사경로와는 밀접한 관련이 없는 것으로 알려져 있다. Degarelix 투여 후 전신 순환계로 흡수될 때 초기 빠른 단계에 이어 성숙 단계에 이르는 이상성 방식으로 이루어지며, 최종 소실반감기(terminal half-life) 중앙값은 53일(42일–70일)이다.^{22,24,25}

3. Relugolix

2011년 TAK-385 (relugolix 이전 코드명)라는 경구용 GnRH antagonist의 전임상 연구 결과가 Miwa 등²⁶에 의해 발표되었다. TAK-385는 non-peptide GnRH antagonist로 뇌하수체 전엽의 GnRH 수용체에 경쟁적으로 결합함으로써 LH, FSH 분비를 억제하여 testosterone 수치를 감소시킨다.

2020년 12월 18일 relugolix (Orgovyx, Myovant Sciences Inc., Brisbane, CA, USA)가 전립선암에서 최초의 경구용 GnRH antagonist로 미국 FDA 승인을 받았다.^{12,27} Relugolix는 360 mg을 첫 날 복용하고 이후 120 mg을 하루 한 차례씩 복용한다. Relugolix 360 mg 부하용량 및 120 mg 유지용량 투여 후 평균 AUC와 Cmax는 각각 985/407 ng/hr/mL와 215/70 ng/mL이다. Relugolix는 p-glycoprotein의 기질로 작용하며 혈장단백질 결합율은 68%–71%이다. 절대적 경구 생체이용률은 평균 12%이고, 경구 투여 후 중앙값 기준으로 2.25 시간 뒤에 최고 혈중 농도치에 이른다. 음식물 섭취에 따른 약물학적 특성 변화는 크게 없으며, 주로 cytochrome P450 3A에 의해 대사되어 81%에서 대변으로 배설된다. 평균 효과반감기는 25시간이며 최종 소실반감기는 60.8 시간(변동 계수 11%)이다.²⁸

GnRH Antagonist의 대표적인 무작위 배정 3상 임상 연구

GnRH antagonist의 전임상 연구, 1상/2상 임상 연구 결과들을 모두 소개하기에는 다소 제약이 있기 때문에 핵

심이 되는 무작위 배정 3상 임상 연구 결과들을 중심으로 요약하였다.

1. Abarelix

Abarelix의 경우 3상 임상 연구는 미국에서 진행된 2개의 연구와 유럽에서 진행된 1개의 개방형 임상 연구가 발표되었다.

1) 임상적 효용성

첫 번째 연구는 전이성 전립선암 또는 국소 치료 후 재발 소견을 보이는 269명의 환자를 대상으로 2:1 무작위 배정한 뒤 abarelix 100 mg 또는 leuprolide 7.5 mg을 투여하고 3개월 추적 관찰하였다.¹⁵ 일차 유효성 종결 지표(primary endpoint)로는 testosterone surge (기준치 대비 >10% 증가)의 발현율, 치료 시작 1주 후 거세 수준(testosterone ≤50 ng/dL) 달성율, 치료 후 4주부터 연구 시점 종결까지 거세 유지율로 정하였다. Testosterone surge는 abarelix군에서는 관찰되지 않았고 leuprolide군에서는 82%에서 나타났다. 또한, abarelix군에서는 치료 시작 1일 후 24%, 1주 후 72%에서 거세 수준까지 도달하였으나 leuprolide군에서는 그 기간 중 거세 수준에 이르는 환자는 전무하였다. 치료 후 2주 이내 기간 동안 abarelix군이 dihydrotestosterone (DHT), LH, FSH, prostate-specific antigen (PSA) 등 이차 평가지표에서도 leuprolide군에 비해 더 뚜렷하게 감소하였다. 그러나, 치료 후 4주째 및 최종 평가 시점까지 거세 수준을 유지하는 정도는 서로 엇비슷하였다 [abarelix (93%/92%) vs. leuprolide (98%/96%)].

두 번째 연구는 국소 진행성 또는 전이성 전립선암 환자 255명을 2:1로 무작위 배정하고 abarelix 100 mg 단독 또는 leuprolide 7.5 mg과 bicalutamide 50 mg을 병합 투여하고 6개월 동안 추적하였다.¹⁶ 유효성 지표는 치료 후 1주 내 testosterone surge 회피율과 거세 수준까지 이르는 신속성으로 평가하였다. Abarelix군에서는 testosterone surge 현상이 관찰되지 않았으나 leuprolide 병합군의 경우 86%에서 나타났다. 또한, 치료 시작 8일째 abarelix군에서는 68%에서 거세 수준까지 도달하였으나 leuprolide 병합군에서는 그 누구도 거세 수준에 이르지 못하였다. 하지만, 4주 이후에는 양군 모두 거세 수준 달성율이 비교할만한 수준으로 유지되었

으며 이는 연구 종료 기간까지 내내 유지되었다[abarelix (95%/93%) vs. leuprolide (98%/95%)]. 이전 연구 결과와 비슷하게 DHT, LH, FSH 감소 추이는 abarelix군에서 치료 초기에 더 뚜렷함을 확인할 수 있었지만, 전반적인 PSA 감소폭은 양군 모두 비슷하게 관찰되었다.

마지막은 유럽에서 진행된 연구(ABACAS1)로 진행성 또는 전이성 전립선암 환자 177명에 대해 12개월 동안 abarelix 100 mg 또는 goserelin 3.6 mg과 bicalutamide 50 mg을 투약한 연구였다.¹⁸ 일차 종결 지표는 치료 후 3개월 동안 거세 수준까지 도달하는데 걸리는 시간으로 정의하였다. 중앙값 기준으로 abarelix군에서는 goserelin 병합군에 비해 더 빨리 거세 수준으로 이르는 것을 확인할 수 있었다(abarelix 투여군 7일 vs. goserelin 병합군 21일). 치료 4일째 거세 전환율 역시 abarelix군에서 더 높게 나타났다(abarelix 36% vs. goserelin 0%). Abarelix군에서는 testosterone surge가 관찰되지 않았으나 goserelin 병합군에서는 96%에서 확인되었다. 그러나, PSA 감소는 치료 2주 이후부터 양군 모두 비슷하게 관찰되었고 기준치 대비 90% 이상 감소하였다. 전체 질병진행율은 9%로 양군 모두 비슷하였다.

2) 안전성

앞선 abarelix의 3상 연구 결과들을 살펴보면 치료와 관련된 전체 부작용은 양군 모두 비슷하였다. 부작용으로 인한 치료 중단율은 크게 차이 나지 않았다(abarelix 투여군 1%–4% vs. leuprolide 투여군 3%–9%) 피로감이 가장 흔한 부작용이었으며[abarelix (14%) vs. leuprolide (8%–14%)], 전신 두드러기와 같은 알레르기 반응은 abarelix군에서 드물게 관찰되었다(0.6%).^{15,16,18} 2004년까지 발표된 임상 연구 결과들을 분석하였을 때 abarelix를 투여받은 전체 1,397명의 환자들 중 15명(1.1%)에서 저혈압 또는 실신 등의 즉각적인 전신 알레르기 부작용이 나타났고, 사용 기간이 길어질수록 저혈압(0.5%–2.9%), 실신(0.2%–1.7%)의 누적 위험도 또한 증가하였다. Transaminase 상승으로 인한 치료 중단율은 0.5%–5.7%로 나타났으며 기존의 GnRH agonist와 의미 있는 차이는 보이지 않았다. 또한, abarelix는 QT 간격 연장이 많게는 20%의 환자에서 나타났지만 이로 인한 치료 중단율은 1% 내외였다.²⁰

2. Degarelix

2008년 Klotz 등¹¹은 degarelix의 무작위 3상 개방연구(CS21) 결과를 발표하였고 이를 근거로 미국 FDA의 승인이 이루어졌다. CS21 연구는 610명의 전립선암 환자를 1:1:1 무작위로 배정한 뒤 degarelix 240 mg을 초기 용량으로 투여하고 이후 유지 용량으로 80 mg을 투여하는 군(degarelix 240/80 mg), degarelix 240 mg을 투여하고 이후 160 mg을 투여하는 군(degarelix 240/160 mg), leuprolide 7.5 mg을 투여하는 군(leuprolide 7.5 mg)으로 나눈 후 12개월 추적 관찰하였다. Leuprolide 투여군 일부(11%)에서 연구자의 판단에 따라 bicalutamide 50 mg을 치료 시작 시점부터 병합 투여하였다. 전립선암 치료 후 PSA 2 ng/mL 이상 상승 소견을 보이고 혈중 testosterone >1.5 ng/mL, European Cooperative Oncology Group score ≤2를 보이는 모든 병기의 전립선암 환자를 대상으로 진행되었다. 과거 또는 현재 호르몬치료를 받고 있는 경우는 원칙적으로 제외하였지만 국소치료 전후 6개월 이내의 제한적인 남성호르몬박탈요법을 받았던 경우는 연구에 포함시켰다.¹¹

CS21A 연구는 CS21을 완료한 385명의 환자에 대해 기존의 degarelix 투여 기간을 연장하거나 leuprolide 투여에서 degarelix 투여로 전환한 뒤 중장기 결과를 보고한 교차연구이다.^{29,30} 기존의 CS21 연구에서 degarelix를 투여 받았던 군은 80 mg 또는 160 mg 유지 용량으로 지속하였고 leuprolide 투여군은 1:1로 무작위 재배정한 뒤 degarelix 240/80 mg 또는 240/160 mg을 투여하였다(이하 leuprolide/degarelix 교차군). CS21 연구 결과 degarelix 240/80 mg군이 degarelix 240/160 mg군에 비해 거세 효과는 비슷하면서도 내약성이 더 우수해 미국 FDA 승인 시 유지용량 80 mg으로 정해짐에 따라 이후에는 모든 환자에서 degarelix 80 mg을 남은 연구 기간 내내 투여하였다. 아래의 내용은 CS21 결과 및 5년 장기 추적 연구(CS21A) 결과이다.^{11,30}

1) Pivotal trial (CS21)

일차 유효성 종결지표 즉, 치료 반응도는 치료 후 28일부터 364일까지 testosterone ≤0.5 ng/mL의 값을 보이는 환자의 누적확률로 정하였다. Degarelix 240/80 mg군과 degarelix 240/160 mg군 모두 거세 수준의

testosterone 수치를 12개월까지 유지하는데 효과적이었으며 leuprolide 7.5 mg군에 비교해서도 열등하지 않았다[degarelix 240/80 mg (97.2%) vs. degarelix 240/160 mg (98.3%) vs. leuprolide 7.5 mg (96.4%)].

이차 유효평가지표 결과로는 다음과 같았다. Testosterone surge (기준치 대비 testosterone >15% 상승)는 degarelix군에서는 보이지 않았고 leuprolide군에서만 관찰되었다. 이 비율은 leuprolide 단독 투여군이 leuprolide와 bicalutamide 병합 투여군에 비해 더 높게 나타났다(81% vs. 74%). 치료 3일째 testosterone ≤0.5 ng/mL의 비율은 degarelix 240/80 mg군과 degarelix 240/160 mg군의 경우 각각 96.1%와 95.5%인 반면, leuprolide 7.5 mg군은 오히려 기준치에 비해 testosterone 수치가 65% 상승하였으며 이러한 기조는 28일까지 지속되고 이후에 거세 수준으로 감소하였다. 치료 2주 이후 기준치 대비 PSA 감소폭은 degarelix 군에서 더 현저하였고 2주에서 4주 기간 동안 유의미한 차이를 보였다 [degarelix 240/80 mg (64%) vs. degarelix 240/160 mg (65%) vs. leuprolide 7.5 mg (18%), $p < 0.001$]. GnRH agonist의 testosterone 자극 효과를 알아보기 위한 testosterone microsurge (치료 36주 후 testosterone >0.25 ng/mL 증가)는 degarelix군에서 관찰되지 않았으나 leuprolide군에서는 4%에서 확인되었다. PSA failure (최저치 대비 PSA 50% 이상 증가 및 두 번 연속 PSA ≥5 ng/mL)는 각 군 간에 큰 차이는 없었다 [degarelix 240/80 mg (8.9%) vs. degarelix 240/160 mg (14.2%) vs. leuprolide 7.5 mg (14.1%)]. 연구 종결 시점에서 기준치 대비 FSH 수치 감소는 degarelix군에서 더 뚜렷하였다[degarelix 240/80 mg (88.5%) vs. degarelix 240/160 mg (89.0%) vs. leuprolide 7.5 mg (54.8%)].¹¹

전체 부작용 및 중등도 이상 부작용은 대체적으로 세 군 간에 비슷하게 관찰되었으나 degarelix 240/160 mg군에서 약간 높게 나타나는 경향을 보였다[degarelix 240/80 mg (79%/15%) vs. degarelix 240/160 mg (83%/18%) vs. leuprolide 7.5 mg (78%/13%)]. 부작용으로 인한 치료 중단율은 엇비슷하였으며[degarelix 240/80 mg (7%) vs. degarelix 240/160 mg (9%) vs. leuprolide 7.5 mg (6%)], 치료와 직접 관련된 사망에는 보고되지 않았다. 가장 흔한 부작용은 남성호르몬억제제와 관련된 증상 즉, 안면홍조(degarelix 26% vs. leuprolide

21%), 체중 증가(10% vs. 12%)였으며 transaminase 증가, 고혈압, 피로감은 10% 내외였다. Degarelix군에서 주사 부위 통증, 홍반, 붓기, 결절 등 주사 관련 반응이 월등히 높게 관찰되었다(40% vs. <1%, $p < 0.001$). 그 외에 degarelix군에서 더 많이 보인 것은 오한이었고(4% vs. 0%), leuprolide군에서 더 관찰된 부작용은 관절통(4% vs. 9%)과 요로감염(3% vs. 9%)이었다.¹¹ 1년 추적 기간 동안 degarelix는 leuprolide에 비해 거세 수준을 유지하는데 열등하지 않았으며, testosterone과 PSA 수치를 조기에 더 빨리 감소시켜 flare 현상을 방지할 수 있다는 잠재적인 장점이 있었으나 주사 부위 부작용은 향후 해결해야 할 문제로 보인다.

2) One-arm crossover 5-year extension trial (CS21A)

Degarelix 투여 기간은 중앙값 기준으로 57.1개월(12.8–72.4개월)이었다. 일차 종결지표는 degarelix의 장기간 투여 시 안정성 및 내약성으로 평가하였다. 5년 남짓한 연구 기간 동안 전체 부작용은 각 군 간에 유사한 빈도로 관찰되었고, 대부분 경증 또는 중등도 이하였다 [degarelix 240/80 mg (64%) vs. degarelix 240/160 mg (64%) vs. leuprolide/degarelix 교차군(63%)]. 가장 흔한 부작용으로는 역시 주사 부위 부작용, 즉 주사 부위 통증(31%), 홍반(21%), 붓기(8%), 결절(7%), 경화(5%) 순으로 나타났고, 대부분 degarelix 240 mg 첫 주사 후 발생하였다. 하지만 이러한 주사 부위 반응은 degarelix 80 mg 유지 요법 기간 동안 2.5%로 감소하였으며, 주사 부위 부작용으로 인한 치료 중단율은 2%였다. 그 외 부작용으로는 안면 홍조(30%), 체중 증가(9%), 열감(7%), 오한(4%) 등 이전 CS21 연구와 비슷하게 관찰되었으며 심각한 과민 알레르기 반응은 나타나지 않았다. 치료 도중 사망에는 7%에서 확인되었으나 치료와 직접적인 연관성은 없어 보였다.

이차 종결지표는 degarelix 240/80 mg군(이하 degarelix 군)과 leuprolide/degarelix 교차군 사이를 아래의 지표들로 서로 비교 분석하였다. 치료 후 365일부터 연구 종료시점까지 testosterone ≤0.5 ng/mL 누적확률은 degarelix군과 leuprolide/degarelix 교차군 간에 차이는 없었다($p = 0.548$). PSA 중앙값은 양 군 간에 서로 비슷하였으며(degarelix 0.50 ng/mL vs. leuprolide/degarelix 0.40 ng/mL), 연구 기간 내내 중앙값 PSA <2

ng/mL 수준으로 장기간 안정 상태로 유지되었다. PSA failure를 보인 경우 역시 각 군 간에 의미 있는 차이는 보이지 않았다(degarelix 37% vs. leuprolide/degarelix 36%, $p=0.665$). 하지만, PSA failure에 대해 단순히 발생 건수로 보지 않고 PSA 무진행생존율(progression-free survival, PSA PFS)을 고려해서 양 군 간 비교를 해보았을 때, leuprolide/degarelix 교차군의 경우 leuprolide 첫 치료 1년 시기보다 이후 degarelix로 전환 후 연장 치료 시기에 PSA PFS 위험도가 50% 정도 더 감소하는 경향을 보였다(hazard ratio [HR]: 0.20 vs. 0.09, $p=0.002$). 또한, 치료 전 PSA 기준치가 20 ng/mL 이상으로 높은 경우에서도 leuprolide/degarelix 교차군에서 위험도 감소가 치료 연장기에 일관되게 관찰되었다(HR: 0.38 vs. 0.19, $p=0.019$). 반면, degarelix 군에서는 치료 1년 이후 PSA PFS 위험도 감소 정도가 연장기 내내 비슷하게 유지되었다(HR: 0.11 vs. 0.12, $p=0.863$). 이는 기존에 leuprolide를 투여한 경우라도 degarelix로 바꿨을 때 PSA failure의 발생 위험도를 낮출 수 있다는 의미를 지닌다고 할 수 있겠다. 그러나, CS21A 연구는 degarelix/leuprolide 교차군이 없기 때문에 degarelix와 leuprolide 교차군을 서로 직접 비교하기엔 불가능하다는 한계점이 있다. 요약하자면, CS21A는 CS21 연구에서 확인된 degarelix의 임상적 효용성 및 안전성에 대해 장기간 투여에서도 효과를 입증한 연구라고 하겠다.

3) 국내 3상 연구(CS42) 및 기타 3상 연구

국내에서도 2010년 155명의 전립선암 환자를 모집하여 degarelix의 임상적 효용성 및 안전성에 대해 3상 연구가 미출간 보고로 발표되었다.³¹ Degarelix 240/80 mg 치료 28일부터 196일까지 testosterone ≤ 0.5 ng/mL의 값을 보이는 환자의 누적확률(96.7%), 치료 3일째 거세 전환율(97.4%), 주사 부위 부작용으로 인한 주사부위 통증(22%), 홍반(8%), 경결(4%) 등 이전 연구들의 결과와 비슷하였다. 위에 열거한 연구 외에도 다양한 3상 연구 결과들이 발표되었는데 이들 중 degarelix와 GnRH agonist를 서로 비교한 대표적인 무작위 비교 3상 연구들에 대해 따로 요약하였다(Table 2).^{11,32-37}

3. Relugolix

2020년 Shore 등¹²은 relugolix의 무작위 3상 개방연

구(HERO) 결과를 발표하였고 이를 바탕으로 미국 FDA의 승인을 획득하였다. HERO 연구는 930명의 진행성 전립선암 환자를 2:1 무작위 배정한 뒤 relugolix를 투여하는 군(첫날 360 mg 투여 후 120 mg 매일 복용)과 leuprolide 22.5 mg (일부 아시아 국가의 경우 11.25 mg)을 3개월 간격으로 피하 주사하고 48주간 추적 관찰하였다. 대상 환자로는 국소치료 후 생화학적 또는 임상적 재발이 확인된 경우, 새로 진단된 호르몬민감성 전이암, 국소치료로 완치를 기대하기 어려운 국소진행성암인 경우를 포함하였다. 최근 6개월 내에 주요 심혈관 사건(major adverse cardiovascular events, MACE)이 있는 환자는 제외하였다.

일차 종결지표는 치료 후 29일부터 48주까지 testosterone ≤ 0.5 ng/mL을 유지하는 환자의 누적확률로 정하였다. Relugolix군과 leuprolide군 모두 거세 수준의 testosterone 수치를 48주 내내 유지하는데 효과적이었다(relugolix 96.7% vs. leuprolide 88.8%).

이차 종결지표로는 relugolix의 비열등성, 치료 4일 및 15일째 거세 수준 달성율, 치료 15일째 극심한 거세 수준(testosterone < 20 ng/dL) 달성율, 치료 15일째 PSA 반응도(기준치 대비 $> 50\%$ 감소), 치료 24주째 FSH 수치, testosterone 수치 회복력 등을 알아 보았다. 일차 종결지표에서 양 군 간 차이가 +7.9% (relugolix 96.7% vs. leuprolide 88.8%)로 relugolix 군에서 더 높게 거세 수준을 유지하면서 군 간 차이가 -10% 경계 범위 내에 들어와 있기 때문에 비열등성 아니 오히려 우월성을 보여주었다($p < 0.001$). 그 외 이차 종결지표 모두 relugolix의 경우에서 더 나은 결과를 나타냈다($p < 0.001$). 치료 4일째 및 15일째 거세 수준 달성율 모두 relugolix군에서 더 높았다[(relugolix (56.0%/98.7%) vs. leuprolide (0%/12%)]. 치료 15일째 testosterone < 20 ng/dL 달성율은 relugolix군에서만 관찰되었다(78.4% vs. 0%). 치료 15일째 PSA 반응도는 relugolix 군에서 더 높았다(79.4% vs. 19.8%). 24주째 측정된 FSH 수치는 relugolix군에서 지속적으로 낮은 상태를 유지하였다(relugolix 1.72 IU/L vs. leuprolide 5.95 IU/L). 전체 환자 중 184명의 환자에서 90일 투약 중지 후 평균 testosterone 수치를 비교해 본 결과 relugolix군에서 회복력이 더 높았다(relugolix 288.4 ng/dL vs. leuprolide 58.6 ng/dL).

치료와 관련된 중등도 이상의 부작용은 양 군에서 비슷

Table 2. Summary of phase 3 randomized controlled trials between degarelix and GnRH agonist

Author/trial/yr (no. of patients)	Follow-up (mo)	Inclusion criteria	Treatment arm	Primary endpoint	Primary endpoint result(s)
Klotz et al. ^{11/} CS21/2008 (n=610)	12	Hormone-naïve PCa (all stage) except for ADT ≤6 mo, PSA ≥2 ng/mL	Degarelix 240/80 mg (n=207) Degarelix 240/160 mg (n=202) Leuprolide 7.5 mg (n=201) Degarelix 240/80 mg (n=27) Goserelin 3.6 mg (n=13)	Cumulative probability of testosterone ≤0.5 ng/mL (from 28 to 364 days)	Degarelix 240/80 mg 97.2% (95% CI, 93.5–98.8) Degarelix 240/160 mg 98.3% (95% CI, 94.8–99.4) Leuprolide 7.5 mg 96.4% (95% CI, 92.5–98.2)
Anderson et al. ^{32/} CS28/2013 (n=40)	3	Hormone-naïve PCa (all stage), PSA ≥10 ng/mL, IPSS ≥12, prostate volume >30 mL	Neoadjuvant ADT for 3 mo Degarelix 240/80 mg (n=180) Goserelin 3.6 mg (n=64)	Change in IPSS from baseline	Degarelix was at least not inferior to goserelin in reducing IPSS (p=0.20)
Mason et al. ^{33/} CS30/2013 (n=244)	3	Hormone-naïve PCa planned RT, PSA ≥10 ng/mL, GS ≥7, prostate volume >30 mL	Degarelix 240/80 mg (n=180) Goserelin 3.6 mg (n=64)	Mean percentage reduction in prostate volume from baseline	Degarelix 240/80 mg (-36.0%±14.5%) Goserelin 3.6 mg (-35.3%±16.7%) Adjusted difference between groups (FAS/PPS) (-0.3%/0.27%)
Axcrona et al. ^{34/} CS31/2012 (n=179)	3	Hormone-naïve PCa (all stage), PSA >2 ng/mL, prostate volume >30 mL	Degarelix 240/80 mg (n=82) Goserelin 3.6 mg (n=97)	Mean percentage reduction in prostate volume from baseline	Degarelix 240/80 mg (-37.2%±1.8%) Goserelin 3.6 mg (-39.0%±1.8%) Adjusted difference between groups (FAS/PPS) (2.4%/2.2%)
Tombal et al. ^{35/} CS35/2012 (n=847)	12	Hormone-naïve PCa (all stage) with candidate for ADT, rising PSA	Degarelix 240/480 mg (n=565) Goserelin 3.6 mg/10.8 mg (n=282)	Cumulative probability of testosterone ≤0.5 ng/mL (from 28 to 364 days)	Degarelix 240/480 mg 85.0% (95% CI, 81.6–87.8) Goserelin 3.6 mg/10.8 mg 5.3% (95% CI, 3.1–8.4)
Unpublished/ CS37/2016 (n=403)	14	Hormone-naïve non-metastatic PCa with rising PSA after curative therapy	Degarelix 240/80 mg, intermittent (n=175) Degarelix 240/80 mg, continuous (n=50) Leuprolide 7.5 mg (n=178) Degarelix 240/480 mg (n=117) Goserelin 3.6 mg/10.8 mg (n=117)	Percentage of patients with PSA ≤4.0 ng/mL at 14 months	Degarelix 240/80 mg, intermittent 100.0% (95% CI, 97.3–100) Degarelix 240/80 mg, continuous 97.6% (95% CI, 87.1–99.9) Leuprolide 7.5 mg (n=178) 98.7% (95% CI, 95.3–99.8) Degarelix 240/480 mg 95.1% Goserelin 3.6 mg/10.8 mg 100.0%
Ozono et al. ^{37/} 2018 (n=234)	12	Hormone-naïve PCa (all stage) with candidate for ADT, PSA ≥2 ng/mL	Degarelix 240/480 mg (n=117) Goserelin 3.6 mg/10.8 mg (n=117)	Cumulative probability of testosterone ≤0.5 ng/mL (from 28 to 364 days)	Degarelix 240/480 mg 95.1% Goserelin 3.6 mg/10.8 mg 100.0%

PCa: prostate cancer, ADT: androgen deprivation therapy, PSA: prostate-specific antigen, CI: confidence interval, IPSS: International Prostate Symptom Score, RT: radiotherapy, FAS: full analysis set, PPS: per-protocol analysis set, GS: Gleason score.

하게 나타났으며(relugolix 9.8% vs. leuprolide 11.4%), 그 외 기타 부작용의 발현 빈도도 설사(12.2% vs. 6.8%)를 제외하고는 큰 차이는 없었다. HERO 연구의 안전성 평가에서 주목할만한 사실은 relugolix군에서 MACE 발생 위험도가 leuprolide군에 비해 54% 낮다는 점이다. 전체 환자들 중 MACE 발생률은 relugolix군에서 더 낮게 관찰되었고(2.9% vs. 6.2%), 특히 이전에 MACE 기왕력이 있는 환자들의 경우 leuprolide군에서 MACE 재발 소견이 4.9배로 더 많았다(relugolix 3.6% vs. leuprolide 17.8%).

GnRH Antagonist와 GnRH Agonist간의 통합 및 메타 분석 연구

남성호르몬박탈요법과 심혈관계 질환 간의 직접적인 상호 연관성에 대해서는 아직도 논란의 여지가 있지만, 2010년 5월 미국 FDA는 GnRH agonist 사용에 있어서 당뇨, 심질환, 뇌졸중의 위험도가 높아질 수 있음에 주의해야 한다고 안정성 문제를 제기하였다.³⁸ GnRH agonist 사용과 심혈관계 부작용 간의 상관 관계에 대한 대규모 개체군기반 연구에서도 이를 확인할 수 있다.^{39,40} GnRH agonist 사용과 관련된 10년 MACE 누적 발생율에 대해 살펴 보았을 때, GnRH agonist는 대조군에 비해 관상동맥질환(26.9% vs. 25.1%; HR, 1.11), 심근경색(16.6% vs. 14.8%; HR, 1.09), 급사(17.7% vs. 14.2%; HR, 1.18)의 위험도가 증가하는 것으로 나타났다.⁴⁰ GnRH agonist 투여는 대조군에 비해 말초동맥질환(HR, 1.16)과 정맥혈전색전증(HR, 1.10)과 같은 말초혈관질환의 위험도 역시 증가시키는 것으로 밝혀졌다.³⁹

아래의 내용은 위에서 언급한 심혈관계 부작용을 포함하여 그간 발표된 GnRH agonist와 GnRH antagonist 간의 무작위 3상 연구들에 대한 대표적인 통합분석(pooled analysis) 및 메타분석을 중심으로 그 차이를 비교해보았다.⁴¹⁻⁴³ 그러나, 분석에 사용된 3상 연구들이 짧은 추적 기간(중양값 364일, 116-364일), 연구 기간 중 극소수의 사망에 발생, 선택 편향 가능성 등의 문제가 있음을 감안해서 해석해야 한다.

1. Oncologic Outcomes

GnRH agonist와 degarelix 간의 비교 연구에서 일

차 종결지표로 종양학적 성적을 직접 비교한 논문은 없었고 주로 이차 종결 지표로써 간접적으로 평가하였다. Klotz 등⁴¹은 5개의 3상 연구들에 대한 통합분석 결과에서 degarelix가 GnRH agonist에 비해서 PSA PFS 및 전체 생존율(overall survival, OS) 측면에서 더 낮다고 발표하였다. 전체 환자에서 PSA PFS (degarelix vs. GnRH agonist: HR, 0.71; p=0.017)와 OS (degarelix vs. GnRH agonist: HR, 0.47; p=0.023) 모두 degarelix 군에서 향상되었으며, 특히 치료 전 기준치 PSA >20 ng/mL인 경우에서도 PSA PFS (HR, 0.74; p=0.052)가 유지되었고, testosterone >2 ng/mL일 때 OS (HR, 0.36; p=0.006)는 더 높아졌다고 하였다. 이와 유사하게 최근 Abufaraj 등⁴³의 8개 3상 연구들에 대한 메타분석 결과에서는 양 군 간에 PSA PFS의 차이는 보이지 않았으나(degarelix vs. GnRH agonist: relative risk [RR], 1.02; p=0.92), degarelix 군이 더 개선된 OS를 보였고 보고하였다(degarelix vs. GnRH agonist: RR, 0.48; p=0.02).

2. Safety Outcomes

1) General adverse effects

Abufaraj 등⁴³이 발표한 메타분석에서 전반적인 안전성에 대한 평가가 이루어졌는데 전체 부작용은 degarelix 군에서 약간 높았으며(degarelix vs. GnRH agonist, 73% vs. 68%; RR, 1.10; p<0.001) 심각한 부작용은 서로 비슷하였다(degarelix vs. GnRH agonist, 9.8% vs. 11%; RR, 0.92; p=0.49). 부작용으로 인한 중도 탈락을 또한 양 군 간에 큰 차이는 없었다(degarelix vs. GnRH agonist, 6.5% vs. 5.9%; RR, 1.12; p=0.49). Degarelix 투여군은 주사 부위 부작용이 훨씬 더 많았으나(degarelix vs. GnRH agonist, 38% vs. 4.8%; RR, 8.73; p<0.001) 근골격계 부작용은 덜한 편이었다(RR, 0.76; p=0.02).

2) Cardiovascular adverse effects

앞서 언급한 종양학적 성적 평가처럼 GnRH agonist와 degarelix 간의 심혈관계 부작용 발생 비교 연구 역시 이차 종결 지표로써 분석한 결과이다. Albertsen 등⁴²은 6개 3상 연구들의 통합분석에서 기존의 심혈관계 질환을 가지고 있던 환자들 중 치료 시작 1년 이내에 동맥

혈색전증, 출혈성 또는 허혈성 뇌졸중, 심근경색 및 기타 허혈성 심질환 등과 같은 심혈관계 사건의 발생 위험도가 degarelix군에서 더 낮았다고 밝혔다(degarelix vs. GnRH agonist: HR, 0.44; p=0.002). 그러나, 심혈관계 질환의 기왕력이 없는 경우에는 두 군 간에 차이가 없었다. Abufaraj 등⁴³의 메타분석에서도 degarelix군의 심혈관계 사건의 발생이 50% 정도 적은 것으로 보고되었다(degarelix vs. GnRH agonist: RR, 0.52; p=0.003). GnRH agonist 투여가 GnRH antagonist의 경우에 비해 심혈관계 부작용이 더 발현될 수 있는 가설로는 FSH escape, 죽상동맥경화증을 조장하는 T-세포 및 대식세포 활성화, 혈관내 plaque instability, 심수축력을 조절하는 심근 수용체 기능장애 유발 등을 그 예로 들 수 있다.⁴⁴ 현재 3상 연구인 PRONOUNCE (NCT02663908), RADICAL PC1과 PC2 (NCT03127631)가 진행 중이며 향후 남성호르몬박탈요법과 심혈관계 질환 간의 상호 연관 관계에 대한 좀 더 자세한 정보를 얻을 수 있지 않을까 기대해본다.

결론

종양학적 효용성을 놓고 보았을 때 GnRH antagonist는 기존의 GnRH agonist에 비해 적어도 비슷하거나 열등하지는 않은 것으로 보인다. 또한, 약제의 작용 효과가 빠르고 심혈관계 부작용이 덜하다는 점은 특정 환자군에서 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다. 주사 부위 부작용을 줄이고 투여 기간이 개선된 주사제 형태의 GnRH antagonist 개발 및 경구용 GnRH antagonist의 등장은 약에 대한 환자의 선택권 확대 및 편의성이 개선될 수 있을 것으로 기대된다. 하지만, 임상적 효용성 및 안정성에 대한 장기간 비교연구는 충분치 않은 관계로 기존의 GnRH agonist를 능가할 만한 GnRH antagonist의 가치에 대해서 평가하기에는 아직 이르다고 하겠다.

이해관계(CONFLICT OF INTEREST)

저자는 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

- Huggins C. Prostatic cancer treated by orchiectomy; the five year results. *J Am Med Assoc* 1946;131: 576-81.
- Heber D, Dodson R, Stoskopf C, Peterson M, Swerdloff RS. Pituitary desensitization and the regulation of pituitary gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptors following chronic administration of a superactive GnRH analog and testosterone. *Life Sci* 1982;30:2301-8.
- The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1984;311:1281-6.
- Eisenberger MA, O'Dwyer PJ, Friedman MA. Gonadotropin hormone-releasing hormone analogues: a new therapeutic approach for prostatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1986;4:414-24
- Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lachance R. Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostatic cancer patients treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Urol* 1987;138: 804-6.
- Huirne JA, Lambalk CB. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. *Lancet* 2001;358: 1793-803.
- Bhasin S, Berman N, Swerdloff RS. Follicle-stimulating hormone (FSH) escape during chronic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist and testosterone treatment. *J Androl* 1994;15:386-91.
- Garnick MB, Campion M. Abarelix Depot, a GnRH antagonist, v LHRH superagonists in prostate cancer: differential effects on follicle-stimulating hormone. Abarelix Depot study group. *Mol Urol* 2000; 4:275-7.
- Gonzalez-Barcena D, Vadillo-Buenfil M, Gomez-Orta F, Fuentes Garcia M, Cardenas-Cornejo I, Graef-Sanchez A, et al. Responses to the antagonistic analog of LH-RH (SB-75, Cetrorelix) in patients with benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer. *Prostate* 1994;24:84-92.

10. Koch M, Steidle C, Brosman S, Centeno A, Gaylis F, Champion M, et al. An open-label study of abarelix in men with symptomatic prostate cancer at risk of treatment with LHRH agonists. *Urology* 2003;62: 877-82.
11. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102: 1531-8.
12. Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2187-96.
13. Doehn C, Jocham D. Technology evaluation: abarelix, praecis pharmaceuticals. *Curr Opin Mol Ther* 2000;2:579-85.
14. Tomera K, Gleason D, Gittelman M, Moseley W, Zinner N, Murdoch M, et al. The gonadotropin-releasing hormone antagonist abarelix depot versus luteinizing hormone releasing hormone agonists leuprolide or goserelin: initial results of endocrinological and biochemical efficacies in patients with prostate cancer. *J Urol* 2001;165:1585-9.
15. McLeod D, Zinner N, Tomera K, Gleason D, Fotheringham N, Champion M, et al. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001;58:756-61.
16. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D, et al. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002;167:1670-4.
17. Beer TM, Garzotto M, Eilers KM, Lemmon D, Wersinger EM. Targeting FSH in androgen-independent prostate cancer: abarelix for prostate cancer progressing after orchiectomy. *Urology* 2004;63:342-7.
18. Selvaggi F, Khoe G, Van Cangh P, Jung J, Schulman C, Vallancien G. Comparison of abarelix depot and goserelin plus bicalutamide in advanced prostate cancer: results of a multicentre, open-label, randomised, phase III study. *Eur Urol* 2001;39(Suppl 5):78, abstract 303.
19. Kirby RS, Fitzpatrick JM, Clarke N. Abarelix and other gonadotrophin-releasing hormone antagonists in prostate cancer. *BJU Int* 2009;104:1580-4.
20. Mongiat-Artus P, Teillac P. Abarelix: the first gonadotrophin-releasing hormone antagonist for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:2171-9.
21. Jiang G, Stalewski J, Galyean R, Dykert J, Schteingart C, Broqua P, et al. GnRH antagonists: a new generation of long acting analogues incorporating p-ureido-phenylalanines at positions 5 and 6. *J Med Chem* 2001;44:453-67.
22. Broqua P, Riviere PJ, Conn PM, Rivier JE, Aubert ML, Junien JL. Pharmacological profile of a new, potent, and long-acting gonadotropin-releasing hormone antagonist: degarelix. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:95-102.
23. Van Poppel H, Tombal B, de la Rosette JJ, Persson BE, Jensen JK, Kold Olesen T. Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker--results from a 1-yr, multicentre, randomised, phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2008;54:805-13.
24. Tornøe CW, Agersø H, Nielsen HA, Madsen H, Jonsen EN. Population pharmacokinetic modeling of a subcutaneous depot for GnRH antagonist degarelix. *Pharm Res* 2004;21:574-84.
25. Jadhav PR, Agersø H, Tornøe CW, Gobburu JV. Semi-mechanistic pharmacodynamic modeling for degarelix, a novel gonadotropin releasing hormone (GnRH) blocker. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2006;33:609-34.
26. Miwa K, Hitaka T, Imada T, Sasaki S, Yoshimatsu M, Kusaka M, et al. Discovery of 1-{4-[1-(2,6-difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxy-pyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]phenyl}-

- 3-methoxyurea (TAK-385) as a potent, orally active, non-peptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor. *J Med Chem* 2011;54:4998-5012.
27. U.S Food and Drug Administration. FDA approves relugolix for advanced prostate cancer [Internet]. Silver Spring (MD): U.S Food and Drug Administration; 2020 [cited 2020 Dec 18]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-relugolix-advanced-prostate-cancer>.
 28. U.S. Food and Drug Administration. Relugolix. 2020 [Internet]. Silver Spring (MD): U.S Food and Drug Administration; 2020 [cited 2020 Dec 18]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=214621>.
 29. Crawford ED, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schröder F, Shore N, et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011;186:889-97.
 30. Crawford ED, Shore ND, Moul JW, Tombal B, Schröder FH, Miller K, et al. Long-term tolerability and efficacy of degarelix: 5-year results from a phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix. *Urology* 2014;83:1122-8.
 31. ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety of degarelix one month dosing regimen in Korean patients with prostate cancer [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2012 [cited 2012 Oct 29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01071915>.
 32. Anderson J, Al-Ali G, Wirth M, Gual JB, Gomez Veiga F, Colli E, et al. Degarelix versus goserelin (+ antiandrogen flare protection) in the relief of lower urinary tract symptoms secondary to prostate cancer: results from a phase IIIb study (NCT00831233). *Urol Int* 2013;90:321-8.
 33. Mason M, Maldonado Pijoan X, Steidle C, Guerif S, Wiegel T, van der Meulen E, et al. Neoadjuvant androgen deprivation therapy for prostate volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in men with intermediate- to high-risk prostate cancer: a randomised non-inferiority trial of degarelix versus goserelin plus bicalutamide. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25:190-6.
 34. Axcrona K, Aaltomaa S, da Silva CM, Ozen H, Damber JE, Tankó LB, et al. Androgen deprivation therapy for volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in patients with prostate cancer: degarelix vs goserelin plus bicalutamide. *BJU Int* 2012;110:1721-8.
 35. Tombal B, Tammela TLJ, Wolff JM, Payne H, Crawford ED, Shore N, et al. P109 Efficacy and safety of a 3-monthly depot formulation of degarelix compared with goserelin in prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2012;11:228.
 36. ClinicalTrials.gov. A study of degarelix in patients with prostate cancer. A randomized, controlled, open-label study investigating the safety and efficacy of degarelix given intermittently vs continuous androgen deprivation therapy with lupron or degarelix in patients with prostate cancer with prior treatment failure after localized treatment [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2016 [cited 2016 Dec 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00928434>.
 37. Ozono S, Tsukamoto T, Naito S, Horie S, Ohashi Y, Uemura H, et al. Efficacy and safety of 3-month dosing regimen of degarelix in Japanese subjects with prostate cancer: a phase III study. *Cancer Sci* 2018;109:1920-9.
 38. U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: ongoing safety review of GnRH agonists and possible increased risk of diabetes and certain cardiovascular diseases [Internet]. Silver Spring (MD): U.S Food and Drug Administration; 2010 [cited 2010 May 3]. Available from:

- <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-ongoing-safety-review-gnrh-agonists-and-possible-increased-risk>.
39. Hu JC, Williams SB, O'Malley AJ, Smith MR, Nguyen PL, Keating NL. Androgen-deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer is associated with an increased risk of peripheral arterial disease and venous thromboembolism. *Eur Urol* 2012;61:1119-28.
 40. Gandaglia G, Sun M, Popa I, Schiffmann J, Abdollah F, Trinh QD, et al. The impact of androgen-deprivation therapy (ADT) on the risk of cardiovascular (CV) events in patients with non-metastatic prostate cancer: a population-based study. *BJU Int* 2014;114:E82-9.
 41. Klotz L, Miller K, Crawford ED, Shore N, Tombal B, Karup C, et al. Disease control outcomes from analysis of pooled individual patient data from five comparative randomised clinical trials of degarelix versus luteinising hormone-releasing hormone agonists. *Eur Urol* 2014;66:1101-8.
 42. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, Grady J, Olesen TK, Nilsson J. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol* 2014;65:565-73.
 43. Abufaraj M, Iwata T, Kimura S, Haddad A, Al-Ani H, Abusubaih L, et al. Differential impact of gonadotropin-releasing hormone antagonist versus agonist on clinical safety and oncologic outcomes on patients with metastatic prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol* 2021;79:44-53.
 44. Kimura T, Sasaki H, Akazawa K, Egawa S. Gonadotropin-releasing hormone antagonist: a real advantage? *Urol Oncol* 2015;33:322-8.