

審査報告書

平成 23 年 4 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①リュープリン注射用 1.88、②同注射用 3.75
[一 般 名]	リュープロレリン酢酸塩
[申 請 者 名]	武田薬品工業株式会社
[申 請 年 月 日]	平成22年11月29日
[剤 形 ・ 含 量]	1バイアル中に注射用リュープロレリン酢酸塩として1.88mgまたは3.75mgを含有する白色の粉末の凍結乾燥製剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 22 年 11 月 24 日付 薬食審査発 1124 第 2 号) に基づく承認事項一部変更承認申請 「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 23 年 4 月 5 日

[販 売 名] ①リュープリン注射用 1.88、②同注射用 3.75
[一 般 名] リュープロレリン酢酸塩
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成22年11月29日
[審査結果]

平成22年11月24日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リュープロレリン酢酸塩」に関する事前評価及び提出された資料からリュープロレリン酢酸塩の「中枢性思春期早発症」に対する用法・用量について、有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ①○子宮内膜症
○過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善
○中枢性思春期早発症
②○前立腺癌
○閉経前乳癌
○子宮内膜症
○過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善
○中枢性思春期早発症

[用法・用量] ○前立腺癌、閉経前乳癌の場合
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。

○子宮内膜症の場合
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。ただし、体重が50kg未満の患者では1.88mgを投与することができる。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。

○子宮筋腫の場合
通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88mgを皮下に投与する。ただし、体重の重い患者、子宮腫大が高度の患者では3.75mgを投与する。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。

○中枢性思春期早発症の場合

通常、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30 μ g/kgを皮下に投与する。
なお、症状に応じて 180 μ g/kg まで増量できる。

投与に際しては、1バイアル当たり、添付の懸濁用液 1mL で泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

(下線部変更)

審査報告

平成 23 年 4 月 5 日

I. 申請品目

- [販売名] ①リュープリン注射用 1.88、②同注射用 3.75
- [一般名] リュープロレリン酢酸塩
- [申請者名] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 22 年 11 月 29 日
- [効能・効果] ①○子宮内膜症
- 過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善
 - 中枢性思春期早発症
- ②○前立腺癌
- 閉経前乳癌
 - 子宮内膜症
 - 過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善
 - 中枢性思春期早発症
- [用法・用量] ○前立腺癌、閉経前乳癌の場合
- 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。
- 子宮内膜症の場合
- 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。ただし、体重が 50kg 未満の患者では 1.88mg を投与することができる。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。
- 子宮筋腫の場合
- 通常、成人には 4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 1.88mg を皮下に投与する。ただし、体重の重い患者、子宮腫大が高度の患者では 3.75mg を投与する。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。
- 中枢性思春期早発症の場合
- 通常、4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 30 μ g/kg を皮下に投与する。なお、症状に応じて 180 μ g/kg まで増量できる。

投与に際しては、1 バイアル当たり、添付の懸濁用液 1mL で泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

(下線部変更)

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

リュープロレリン酢酸塩（以下、「本薬」）は、武田薬品工業株式会社にて創製された高活性LH-RH（黄体形成ホルモン放出ホルモン）アゴニストであり、本邦では性ホルモン依存性疾患の治療薬として上市されている。本薬は1992年7月に前立腺癌を効能・効果とし承認され、現在までに中枢性思春期早発症（以下、「CPP」）、子宮内膜症、閉経前乳癌及び子宮筋腫の効能・効果が追加されている。本邦においては、今般申請された4週間徐放性のバイアル2製剤（リュープリン注射用3.75、同1.88）の他、4週間徐放性のキット製剤（リュープリン注射用キット3.75、同1.88）及び、12週間徐放性製剤（リュープリンSR注射用キット11.25）が承認されており、CPPについては、リュープリン注射用3.75及び同1.88が1994年7月に承認を取得している。海外においては、2010年8月現在、本薬は82カ国で承認されており、そのうちCPPの効能・効果を有するのは、4週間徐放性製剤については29カ国、12週間徐放性製剤については4カ国、その他の製剤（連日投与の注射剤、4ヵ月徐放性製剤及び6ヵ月徐放性製剤）については3カ国である。

CPPは、二次性徴が早い年齢で発現することにより、患者は心理的・社会的なストレスを受ける。また、骨成熟が進行し、早期に骨端線が閉鎖するため、通常より早く身長伸びが止まり、最終的に低身長となる。欧州及び米国でのCPPに対する本薬の承認用法・用量は、体重10～50kgとして換算すると、それぞれ75～188 μ g/kg/4週（皮下投与）、及び300～750 μ g/kg/4週（筋肉内投与）であり、効果が不十分な場合には増量が可能となっている。また、米国の承認用法・用量は主要な教科書にも記載されており、海外においては10年以上にわたり広く臨床使用されている。一方、本邦における既承認用法・用量は、最大90 μ g/kg/4週であるが、既承認用法・用量では基礎値のゴナドトロピン抑制及び骨成熟の抑制ができなくなる場合があり、効果不十分例に対して今回の申請用法・用量である180 μ g/kg/4週を投与することにより、無効例は僅かに留まることが報告されている（日本成長学会雑誌16:85-92,2010）。欧州及び米国における本薬の承認用法・用量、及び国内における効果不十分時に増量したときの有効性及び安全性に関する報告を踏まえると、本邦において、CPPに対して本薬最大180 μ g/kg/4週を投与した時の有効性及び安全性は確立されているものと考えられる。

以上のような状況を踏まえ、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において、本薬の既存データの収集及び評価が行われ、平成22年11月10日開催の第6回検討会議において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リュープロレリン酢酸塩」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。当該報告書を基に平成22年11月24日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本薬の「中枢性思春期早発症」に対する用法・用量について、有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、本薬の承認事項一部変更承認申請が可能であると判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成22年11月24日付 薬食審査発1124第2号）に基づく承認事項一部変更承認申請、及び『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付 事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」

(平成22年9月15日付 薬食審査発0915第3号)に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書(案)等が提出されている。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書(案)等について、更に追加・修正すべき点の検討を行った。

(2) 添付文書(案)について

機構は、以下のように考える。公知申請の該当性報告書中で記載されている国内臨床使用実績に関する報告(日本成長学会雑誌 16: 85-92, 2010)によると、最大投与量は多くの症例で180 μ g/kg以下であり、また、既承認用法・用量の上限である90 μ g/kgを超えていた症例においても未知の副作用は報告されていない。本薬は患者の症状に応じて用量が調節されることも踏まえると、今般、CPPの用法・用量の上限を180 μ g/kgに変更するにあたり、本薬の添付文書において新たな特段の注意喚起は必要ないと判断した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

本品目は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成22年11月24日付 薬食審査発1124第2号)に基づく承認事項一部変更承認申請に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

平成22年11月24日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の用法・用量で本申請を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

①子宮内膜症

○過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善

○中枢性思春期早発症

②前立腺癌

○閉経前乳癌

○子宮内膜症

[用法・用量]

- 過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善
- 中枢性思春期早発症
- 前立腺癌、閉経前乳癌の場合
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。
- 子宮内膜症の場合
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。ただし、体重が50kg未満の患者では1.88mgを投与することができる。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。
- 子宮筋腫の場合
通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88mgを皮下に投与する。ただし、体重の重い患者、子宮腫大が高度の患者では3.75mgを投与する。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。
- 中枢性思春期早発症の場合
通常、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30µg/kgを皮下に投与する。なお、症状に応じて180µg/kgまで増量できる。

投与に際しては、1バイアル当たり、添付の懸濁用液1mLで泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

(下線部変更)