

審議結果報告書

平成 27 年 9 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] リュープリンPRO 注射用キット22.5mg
[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 26 年 9 月 5 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 8 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 27 年 8 月 17 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]	リュープリン PRO 注射用キット 22.5mg
[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 26 年 9 月 5 日
[剤形・含量]	1 シリンジ中にリュープロレリン酢酸塩 22.5mg を含有する用時懸濁注射剤（水性懸濁用液 1mL を分割充てんしたコンビネーション製品）
[申 請 区 分]	医療用医薬品（5）新剤形医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 27 年 8 月 17 日

[販 売 名] リュープリン PRO 注射用キット 22.5mg

[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 26 年 9 月 5 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の前立腺癌及び閉経前乳癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤の使用実態下における安全性プロファイル等については、製造販売後調査等においてさらに検討が必要と考える。

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、下記の承認条件を付した上で、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] ○前立腺癌
 ○閉経前乳癌

[用法・用量] 通常、成人には 24 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 22.5mg を皮下に投与する。
投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

[承 認 条 件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 7 月 14 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	リュープリン PRO 注射用キット 22.5mg
〔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 26 年 9 月 5 日
〔剤形・含量〕	1 シリンジ中にリュープロレリン酢酸塩 22.5mg を含有する用時懸濁注射剤（水性懸濁用液 1mL を分割充てんしたコンビネーション製品）
〔申請時効能・効果〕	○前立腺癌 ○閉経前乳癌
〔申請時用法・用量〕	通常、成人には 24 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 22.5mg を皮下に投与する。 投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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。

なお、本申請は新剤形に係るものであり、「非臨床に関する資料」のうち、薬理試験成績は提出されていない。

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

(1) 申請品目の概要

本申請品目は、武田薬品工業株式会社により開発された黄体形成ホルモン放出ホルモン（以下、「LH-RH」）アゴニストであるリュープロレリン酢酸塩（以下、「リュープロレリン」）22.5mg を含有する、24 週間持続型の徐放性製剤（「リュープリン PRO 注射用キット 22.5mg」、以下、「本剤」）である。

なお、本邦では、リュープロレリンを有効成分とする製剤として、4 週間持続型の徐放性製剤（以下、「4 週間製剤」）である、3.75mg 製剤及び 1.88mg 製剤が開発されており、3.75mg 製剤は、1992 年 7 月に「前立腺癌」、1994 年 7 月に「子宮内膜症」及び「中枢性思春期早発症」、1996 年 10 月に「閉経前乳癌」及び「子宮筋腫」を効能・効果として、1.88mg 製剤は、1994 年 7 月に「中枢性思春期早発症」、1996 年 10 月に「子宮筋腫」、1999 年 3 月に「子宮内膜症」を効能・効果として、それぞれ承認されている。また、キット製品として 1996 年 10 月に 3.75mg 製剤、1999 年 3 月に 1.88mg 製剤が承認されている。その後、4 週間製剤よりも投与間隔が長い 12 週間持続型の徐放性製剤がキット製品として開発され、2002 年 7 月に「前立腺癌」、2005 年 8 月に「閉経前乳癌」を効能・効果として承認されている。

(2) 本剤の開発の経緯等

本邦においては、申請者により、2000 年 12 月から前立腺癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（CPH-001 試験）が実施され、2001 年 12 月から前立腺癌及び閉経前乳癌術後患者を対象とした第Ⅲ相試験 2 試験（CPH-002 試験及び CPH-202 試験）がそれぞれ実施された。

今般、CPH-002 試験及び CPH-202 試験を主要な試験成績として、本剤の製造販売承認申

請が行われた。

なお、2015 年 5 月時点において、本剤が承認されている国又は地域はない*。

*: 米国では本邦の申請製剤と有効成分の含有量が異なる (45mg 含有) 24 週間持続型の徐放性製剤が、前立腺癌を効能・効果として 2009 年 12 月に承認申請され、2011 年 6 月に承認されている。また、本剤と処方異なる 24 週間持続型の徐放性製剤が、前立腺癌を効能・効果としてフィンランドで 2006 年 6 月に承認申請され、2007 年 6 月に承認されて以降、欧州各国では当該製剤が承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬は、日本薬局方収載品であり、既承認製剤 (「リュープリン注射用 3.75mg」、
「リュープリン SR 注射用キット 11.25mg」 (以下、「12 週間製剤」) 等) の原薬と同一である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジ中に原薬 22.5mg を含有する徐放性注射剤である。製剤は、①原薬を含有する粉末部及び②水性懸濁用液を含有する液体部からなり、用時懸濁して使用する。製剤の粉末部及び液体部には、それぞれ①乳酸重合体 (以下、「PLA」)、ステアリン酸及び D-マンニトール、並びに②D-マンニトール、カルメロースナトリウム、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、ステンレス製針付きプレフィル用シリンジのガラス製カートリッジ部に、粉末部及び液体部をブチルゴム製ストッパーにより 2 室に分けて充てんしたコンビネーション製品であり、針付きプレフィル用シリンジは、本邦で認証を取得済みである (認証番号 [REDACTED])。

製剤は、投与容量を 12 週間製剤と同様とすること、及び原薬を 24 週間持続的に放出することを目的として製剤設計がなされ、12 週間製剤からの主な変更点は以下のとおりである。

- ・ 原薬を含有するマイクロカプセルについて、[REDACTED] から [REDACTED] に変更したこと。
- ・ マイクロカプセルの徐放性基剤について、質量平均分子量 [REDACTED] の PLA に代えて、質量平均分子量 [REDACTED] の PLA (以下、「PLA (6M)」) 及びステアリン酸を使用すること。

2) 製造方法

製剤は、[REDACTED] ([REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED] (以下、「[REDACTED]」) [REDACTED] ([REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED] (以下、「[REDACTED]」) [REDACTED] ([REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]) の製造 (懸濁用液の調製、カートリッジの洗浄・乾燥・滅菌、ストッパーの洗浄・[REDACTED]・滅菌・乾燥、フロントアセンブリの滅菌・乾燥、懸濁用液の充てん・打栓、[REDACTED]、[REDACTED] の充てん・秤量・打栓及び組立て・外洗、検査) 及び包装・表示からなる工程により製造される。

重要工程として、[REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED] ([REDACTED] 及び [REDACTED]、コンビネーション製品の製造 ([REDACTED]、[REDACTED]・[REDACTED]・[REDACTED]、[REDACTED]・[REDACTED]・[REDACTED]・[REDACTED]、[REDACTED]・[REDACTED]・[REDACTED]・[REDACTED] 及び [REDACTED]・[REDACTED] が設定されている。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における、24 週間持続型の徐放性製剤に製剤化されたリュープロレリン酢酸塩（以下、「本剤」）投与時のリュープロレリン酢酸塩（以下、「リュープロレリン」）の薬物動態（以下、「PK」）は、ラット及びイヌにおいて検討された。なお、リュープロレリン及び¹⁴C 標識したリュープロレリンを用いた吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績については、既承認製剤である「リュープリン注射用 3.75mg」（以下、「4 週間製剤」）の承認申請時に提出し、評価されていること（「平成●年●月●日付け調査報告書 リュープリン注射用 3.75」参照）から、本承認申請では、本剤投与時におけるリュープロレリンの吸収に関する試験成績のみを提出した、と申請者は説明している。

(1) 定量法

ラット及びイヌの血清中のリュープロレリン（代謝物 M-I を含む）の定量は、放射免疫測定法により行われた。また、ラット及びイヌの血漿中のリュープロレリンの定量は、LC-MS/MS 法により行われた。

(2) 吸収

1) 単回投与

雄性ラットに本剤 9mg、並びに雄性イヌに本剤 22.5、30 及び 45mg をそれぞれ単回皮下投与し、投与 28 週間後までの血清中リュープロレリン（M-I を含む）濃度が検討された（下表）。ラットを用いた検討において、血清中リュープロレリン（M-I を含む）濃度（平均値）は投与 1 時間後に最も高値（132.63ng/mL）を示した後、経時的に低下したが、投与 2 週間後をピーク（2.67ng/mL）とする一過性の上昇を示した。その後、血清中リュープロレリン（M-I を含む）濃度は再度低下し、投与 4～28 週間後まで 0.43～1.61ng/mL の範囲で推移した。イヌを用いた検討においてもラットと同様の推移を示し、また、用量増加に伴うリュープロレリン（M-I を含む）の C_{max} 及び AUC_{0-196day} の上昇が認められた。

ラットに本剤を投与した際の血清中テストステロン濃度を検討した結果、血清中テストステロン濃度（平均値）は、投与 2 週間後をピーク（20.32ng/mL）とする一過性の上昇を示したが、投与 1 週間後にはベースライン値（2.42ng/mL）未満に低下し、その後、投与 28 週間後まで定量下限（0.25ng/mL）未満～0.56ng/mL の範囲で推移した。イヌを用いた検討においても、ラットと同様に、血清中テストステロン濃度は投与後に一過性の上昇を示し、投与 1 週間後にはベースライン値未満まで低下した。22.5mg 群では投与 3 週間後から、30mg 群及び 45mg 群では投与 2 週間後から、定量下限未満となった。その後、22.5mg 群、30mg 群及び 45mg 群で、それぞれ投与 18 週間後、投与 24 週間後及び投与 26 週間後まで、血清中テストステロン濃度は定量下限未満を維持した。

リュープロレリン（M-I を含む）の PK パラメータ（雄性、単回皮下投与）

動物種	投与量 (mg)	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-196day} * (ng・day/mL)
ラット	9	1	132.63	265.37
イヌ	22.5	1	29.89	177.66
	30	1	37.81	228.57
	45	1	46.99	372.55

t_{max} 及び C_{max} は各測定時点における血清中リュープロレリン（M-I を含む）濃度の平均値に基づき算出、*：各群の平均値、n=4

2) 反復投与

雄性ラットに本剤 9mg を 26 週間間隔で 2 回反復皮下投与し、血漿中リュープロレリン濃度が検討された（下表）。1 及び 2 回目投与時における血漿中リュープロレリン濃度は、い

ずれも単回投与試験の結果（「1）単回投与」の項参照）と同様に二峰性の推移を示した。初回投与時と比較して2回目投与時で、リュープロレリンの C_{max} は低値を示したが、 $AUC_{0-182day}$ は同程度であった。なお、反復投与により C_{max} が低値を示した理由は明確ではないものの、試験期間中におけるラットの成長に伴う体重増加（1及び2回目投与時点での平均体重はそれぞれ246.9及び720.6g）が影響した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

リュープロレリンのPKパラメータ（雄性ラット、反復皮下投与）

投与回数 (回目)	n	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-182day}$ (ng・day/mL)	C_{min}^* (ng/mL)
1	10	1	63.21	202.66	—
2	9	1	24.00	189.81	0.32

PKパラメータは各測定時点における血漿中リュープロレリン濃度の平均値に基づき算出、*：2回目投与直前の血漿中リュープロレリン濃度

申請者は、上記の「1）単回投与」及び「2）反復投与」の単回及び反復投与試験において、本剤投与後に血清中及び血漿中のリュープロレリン（M-Iを含む）濃度が二峰性の推移を示したことに関して、以下の点を考慮すると、① C_{max} については本剤投与直後の拡散によるリュープロレリンの初期放出、②投与2～4週間後に認められたピークについては初期放出後に起こるステアリン酸の溶出に伴うリュープロレリンの放出に起因する可能性がある、と説明している。

- 皮下投与後の本剤からのリュープロレリンの放出過程は、拡散による初期放出、ステアリン酸の溶出に伴う放出、及び乳酸重合体の分解に伴う放出から構成され则认为すること。
- ラットを用いたリュープロレリンの製剤化検討において、添加剤としてステアリン酸を用いた製剤では皮下投与2～4週間後に血漿中リュープロレリン濃度のピークが認められた一方、ステアリン酸を用いていない製剤では当該ピークが認められなかったこと。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本剤の吸収に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

（ii）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤におけるリュープロレリンの1日最大投与量（22.5mg）は、既承認製剤である12週間製剤の1日最大投与量（11.25mg）より高用量であること、リュープロレリンとしてより高濃度であること等から、ウサギ皮下局所刺激性試験が実施された。なお、全身曝露に関しては、4週間製剤の承認申請時に提出されたイヌ1年間皮下投与毒性試験において、申請用法・用量における安全性が確認されている。

（1）その他の毒性試験

ウサギ皮下局所刺激性試験

ウサギ（雄20例）に生理食塩水、分散媒*又は45mg/mLの本剤と分散媒*との懸濁液（1mL）がそれぞれ3カ所に単回皮下投与され、投与2日後並びに投与2、13、26及び34週間後に4例ずつ剖検された。その結果、本剤投与群において、以下の所見が認められた。

*：D-マンニトール、カルメロースナトリウム、ポリソルベート80及び氷酢酸の水溶液

- 投与部位の外観観察：紅斑（投与5週間後まで）及び皮下結節（投与34週間後まで）。
- 剖検：投与部位の赤色、暗赤色及び淡褐色変化、被験物質の貯留に伴う白色変化並びに浮腫（投与2日目以降）。

- 病理組織学的検査：皮下組織における被験物質の貯留、真皮及び皮下組織における炎症性細胞及びマクロファージの浸潤、多核巨細胞形成（投与2日目以降）、皮下組織の浮腫及び出血（投与2日及び2週間後）並びに皮下組織の線維化（投与2週間以降）。

認められた変化は、被験物質に対する生体の異物除去反応であること、及び各所見の経時的な推移では回復性が示されたことから、局所刺激性のリスクは低いと判断された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、非臨床毒性の評価において本剤の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

4. 臨床に関する資料

ヒト血清中のリュープロレリン酢酸塩（以下、「リュープロレリン」）の定量は、LC-MS/MS法（定量下限：2pg/mL）により行われた。

（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

国内第Ⅱ相試験では、リュープロレリンを22.5mg含有する24週間持続型の徐放性製剤（「リュープリンPRO注射用キット22.5mg」、以下、「本剤」）及びリュープロレリン30mg含有する24週間持続型の徐放性製剤（以下、「30mg製剤」）を用いて、リュープロレリンの薬物動態（以下、「PK」）が検討された。国内第Ⅲ相試験では、本剤及びリュープロレリン11.25mg含有する12週間持続型の徐放性製剤（「リュープリンSR注射用キット11.25mg」、以下、「12週間製剤」）を用いて、リュープロレリンのPKが検討された。なお、市販予定製剤は、臨床試験で使用された本剤と同一の処方である。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

癌患者におけるリュープロレリンのPKは、リュープロレリン単独投与時、又はリュープロレリンとタモキシフェンクエン酸塩（以下、「TAM」）との併用投与時において検討された。

（1）国内第Ⅱ相試験（5.3.3.2-1：CPH-001試験<2017年12月～2018年12月>）

内分泌療法未治療の前立腺癌患者18例（PK解析対象は18例）を対象に、本剤のPK、薬力学的作用（以下、「PD」）等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤若しくは30mg製剤を単回皮下投与又は本剤を単回筋肉内投与することとされた。

本剤投与時のPKパラメータは下表のとおりであった。本剤投与後の血清中リュープロレリン濃度は、二峰性の推移を示し、投与1時間後に最も高値（4.65ng/mL）を示した後、投与8日後まで低下し、その後、投与3週間後まで上昇し、投与3週間後から投与24週間後まで徐々に低下した。

リュープロレリンのPKパラメータ

用量 (投与経路)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (hr)	AUC _{0-168days} (ng・hr/mL)	AUC _{0-14c} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)	V _d /F (L)	MRT (hr)
22.5mg (皮下)	4.65 ±0.97	1.00 (0.92, 1.05)	799.5 ±178.8	798.5 ±179.3	927.2 ±320.7	27.9 ±4.93	37,720 ±15,253	1,145 ±115.2

n=6、平均値±標準偏差、AUC_{0-14c}：投与後から最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までのAUC、*：中央値（範囲）

本剤投与後の血清中テストステロン濃度（平均値）は、本剤投与4日後をピーク（817ng/dL）とする一過性の上昇を示したが、投与4週間後には100ng/dL以下に低下し、その後、投与

24 週間後まで 100ng/dL 以下を維持した。

本剤投与後の血清中黄体形成ホルモン（以下、「LH」）濃度（平均値）は、本剤投与 1 週間後をピーク（37.9mIU/mL）とする一過性の上昇を示したが、投与 4 週間後には 0.59mIU/mL に低下し、その後、投与 24 週間後まで 0.075～0.59mIU/mL の範囲で推移した。

本剤投与後の血清中卵胞刺激ホルモン（以下、「FSH」）濃度（平均値）は、本剤投与 6 週間後をピーク（25.8mIU/mL）とする一過性の上昇を示したが、投与 4 週間後には 1.21mIU/mL に低下し、その後、投与 24 週間後まで 1.21～4.15mIU/mL の範囲で推移した。

(2) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : CPH-002 試験<2013年10月～2014年4月>)

内分泌療法既治療の前立腺癌患者 162 例（PK 解析対象 160 例）を対象に、本剤と 12 週間製剤の PK、PD 等を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、本剤を 24 週間間隔で 2 回又は 12 週間製剤を 12 週間間隔で 4 回皮下投与することとされた。

本剤投与後の血清中リユープロレリン濃度は、投与 4 週間後に最も高値（0.8845ng/mL）を示した後、投与 24 週間後まで徐々に低下した。また、本剤の 2 回目投与（初回投与 24 週間後）後の血清中リユープロレリン濃度の推移は、初回投与時と概ね同様であった。投与 24 及び 48 週間後の血清中リユープロレリン濃度（平均値±標準偏差）はそれぞれ 0.052±0.043 及び 0.046±0.030ng/mL であった。12 週間製剤投与後の血清中リユープロレリン濃度は、投与 1 週間後に最も高値（0.187ng/mL）を示した後、投与 12 週間後まで徐々に低下した。投与 12、24、36 及び 48 週間後の血清中リユープロレリン濃度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 0.080±0.056、0.074±0.045、0.084±0.075 及び 0.079±0.067ng/mL であった。

本剤及び 12 週間製剤を投与した際の血清中テストステロン濃度は下表のとおりであった。本剤と 12 週間製剤との間で、血清中テストステロン濃度の推移に明らかな差異は認められなかった、と申請者は説明している。

血清中テストステロン濃度の時間推移

測定時期	血清中テストステロン濃度 (ng/dL) *1	
	本剤群 (n=81)	12 週間製剤群 (n=79)
投与前	9.1±8.5	13.3±43.5
1 週間後	8.4±8.5	11.1±30.0
2 週間後	8.2±7.8*2	7.8±8.4
4 週間後	9.0±8.6*2	8.8±7.7
8 週間後	9.3±10.0*2	9.1±8.3*6
12 週間後	9.3±9.7*3	9.1±8.5*6
16 週間後	8.6±9.0*3	7.8±7.3*5
20 週間後	8.8±9.0*3	8.0±8.9*5
24 週間後	8.6±8.8*3	8.0±8.3*5
36 週間後	9.1±8.9*4	8.9±8.8*7
48 週間後	9.7±9.4*5	7.6±8.1*8

平均値±標準偏差、*1: 定量下限 (3ng/dL) 以下のデータは、0ng/dL として扱われた、*2: n=80、*3: n=79、*4: n=78、*5: n=76、*6: n=77、*7: n=75、*8: n=74

本剤及び 12 週間製剤を皮下投与した際の血清中 LH 及び FSH 濃度を検討した結果、本剤群及び 12 週間製剤群いずれにおいても、投与 48 週間後までの LH 及び FSH 濃度は投与開始前と比較して明らかな差異は認められなかった。

(3) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2 : CPH-202 試験<2013年10月～2014年12月>)

ホルモン受容体（以下、「HR」）陽性の閉経前乳癌術後患者 167 例（PK 解析対象 165 例）を対象に、本剤と 12 週間製剤の PK、PD 等を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、TAM 20mg の 1 日 1 回連日経口投与下において、本剤

を 24 週間間隔で 4 回又は 12 週間製剤を 12 週間間隔で 8 回皮下投与することとされた。

本剤及び 12 週間製剤初回投与時の PK パラメータは下表のとおりであった。本剤投与後の血清中リユープロレリン濃度は、二峰性の推移を示し、投与 1 時間後に最も高値 (5.20ng/mL) を示した後、投与 8 日後まで低下し、その後、投与 3 週間後まで上昇し、投与 3 週間後から投与 24 週間後まで徐々に低下した。また、本剤の 2 回目投与 (初回投与 24 週間後) 後の血清中リユープロレリン濃度の推移は、初回投与時と概ね同様であった。投与 24 及び 48 週間後の血清中リユープロレリン濃度 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 0.029 ± 0.020 及び 0.030 ± 0.017 ng/mL であった。12 週間製剤投与後の血清中リユープロレリン濃度は、投与 1 時間後に最も高値 (26.7ng/mL) を示した後、投与 12 週間後まで徐々に低下した。投与 12、24、36 及び 48 週間後の血清中リユープロレリン濃度 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 0.060 ± 0.031 、 0.076 ± 0.064 、 0.063 ± 0.037 及び 0.063 ± 0.032 ng/mL であった。

12 週間製剤群と比較して本剤群で、初回投与時の $t_{\max}$ は概ね同程度であったものの、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-1} はそれぞれ約 0.2 倍及び 1.8 倍であった (下表)。

初回投与時のリユープロレリンの PK パラメータ

製剤	n	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^{*2}$ (hr)	AUC_{0-1} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-t_{lqc}}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)	MRT (hr)
本剤	22 ^{*1}	5.20 ±1.03	0.97 (0.77, 1.40)	560.9 ^{*3} ±190.5	558.3 ±188.1	894.9 ±277.7	41.39 ±12.89	55,460 ±29,650	1,324 ±322.3
12 週間 製剤	21 ^{*1}	26.7 ±5.94	1.15 (0.77, 2.93)	309.9 ^{*4} ±56.1	310.6 ±57.0	657.7 ±184.0	32.53 ±7.524	30,410 ±9,606	699.7 ±246.4

平均値±標準偏差、 $AUC_{0-t_{lqc}}$: 投与後から最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの AUC、*1: PK 解析対象のうち、投与 3 及び 6 時間後に血清中リユープロレリン濃度が測定された患者について解析した、*2: 中央値 (範囲)、*3: $AUC_{0-168\text{days}}$ 、

*4: $AUC_{0-84\text{days}}$

本剤及び 12 週間製剤を投与した際の血清中エストラジオール (以下、「 E_2 」) 濃度は下表のとおりであった。本剤と 12 週間製剤との間で、血清中 E_2 濃度の推移に明らかな差異は認められなかった、と申請者は説明している。

血清中 E_2 濃度の時間推移

測定時期	血清中 E_2 濃度 (pg/mL) ^{*1}	
	本剤 (n=83)	12 週間製剤 (n=84)
投与前	168.0±163.0	138.2±125.5
3 日後	114.6±86.5	96.6±65.6
1 週間後	134.6±188.5	165.6±197.1
2 週間後	87.3±176.5	99.0±239.5
4 週間後	0.2±1.5	1.5±6.3
8 週間後	0.4±2.1	3.6±19.0
12 週間後	0.3±1.8	0.1±1.2 ^{*4}
16 週間後	1.1±7.8 ^{*2}	0.6±2.9 ^{*2}
20 週間後	0.5±2.5 ^{*3}	0.6±2.9 ^{*2}
24 週間後	1.6±4.9 ^{*5}	0.9±3.4 ^{*3}
36 週間後	1.3±3.9 ^{*6}	1.1±3.8 ^{*5}
48 週間後	1.5±4.1 ^{*7}	0.8±3.5 ^{*5}

平均値±標準偏差、*1: 定量下限 (10pg/mL) 以下のデータは、0pg/mL として扱われた、*2: n=82、*3: n=81、*4: n=83、*5: n=80、*6: n=79、*7: n=77

本剤及び 12 週間製剤を皮下投与した際の血清中 LH 濃度を検討した結果、血清中 LH 濃度 (中央値) は本剤群及び 12 週間製剤群いずれにおいても、投与 4 週間後には 1mIU/mL 以下に低下し、その後、投与 48 週間後まで 1mIU/mL 以下を維持した。

本剤及び 12 週間製剤を皮下投与した際の血清中 FSH 濃度を検討した結果、血清中 FSH 濃度 (中央値) は本剤群及び 12 週間製剤群いずれにおいても、投与 4 週間後には 2.5mIU/mL

以下に低下し、その後、投与 48 週間後まで 2.5mIU/mL 以下を維持した。

<審査の概略>

本剤の PK に及ぼす体重の影響

申請者は、ラットを用いた反復投与試験（「3.（i）＜提出された資料の概略＞（2）2 反復投与」の項参照）及び臨床試験（「＜提出された資料の概略＞（1）国内第Ⅱ相試験」の項参照）の成績を基に、体重が本剤の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ相試験（CPH-001 試験）の本剤群において、体重 65kg 以上の患者（2 例）と体重 65kg 未満の患者（4 例）との間で、リユープロレリンの $AUC_{0-t_{1/2}}$ ^{*1, *2} は同程度（それぞれ 753（645、860）及び $822 \pm 209 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ ）であった一方、 $C_{\max}$ ^{*2} については、体重 65kg 以上の患者（3.46（3.08、3.83）ng/mL）と比較して体重 65kg 未満の患者（ $5.25 \pm 0.226 \text{ ng/mL}$ ）で高値を示した。

上記の検討により、本剤の PK に及ぼす体重の影響が示唆されものの、CPH-001 試験における下記の結果を考慮すると、当該影響は臨床重要ではないと考える。

- 体重 65kg 以上の患者と体重 65kg 未満の患者との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと。
- 体重 65kg 以上の患者及び体重 65kg 未満の患者のいずれにおいても、血清中テストステロン濃度が 100ng/dL 以下に抑制されたこと（「＜提出された資料の概略＞（1）国内第Ⅱ相試験」の項参照）。

*1：投与後から最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの AUC

*2：体重 65kg 以上の患者は平均値（個別値）、体重 65kg 未満の患者は平均値±標準偏差。

機構は、申請者の説明を了承した。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅱ相試験1試験及び国内第Ⅲ相試験2試験の計3試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	CPH-001	Ⅱ	内分泌療法未治療の前立腺癌患者	①6 ②6 ③6	①本剤を単回皮下投与 ②30mg 製剤を単回皮下投与 ③本剤を単回筋肉内投与	有効性 安全性 PK/PD
		CPH-002	Ⅲ	内分泌療法既治療の前立腺癌患者	162 ①82 ②80	①本剤を 24 週間間隔で 2 回皮下投与 ②12 週間製剤を 12 週間間隔で 4 回皮下投与	有効性 安全性 PK/PD
		CPH-202	Ⅲ	HR 陽性の閉経前乳癌術後患者	167 ①83 ②84	TAM 1 回 20mg の 1 日 1 回経口投与との併用下で ①本剤を 24 週間間隔で 4 回皮下投与 ②12 週間製剤を 12 週間間隔で 8 回皮下投与	有効性 安全性 PK/PD

HR：ホルモン受容体、TAM：タモキシフェンクエン酸塩、PK/PD：薬物動態及び薬力学的作用

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「（iv）臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

（1）国内第Ⅱ相試験（5.3.3.2-1：CPH-001 試験＜20●●年●●月～20●●年●●月＞）

内分泌療法未治療の前立腺癌患者（目標症例数：24 例）を対象に、本剤及び 30mg 製剤の有効性、安全性、PK 及び PD 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、本剤、30mg 製剤若しくはリュープロレリン 45mg を含有する 24 週間持続型の徐放性製剤（以下、「45mg 製剤」）を単回皮下投与又は本剤を単回筋肉内投与することとされた。なお、本剤皮下投与群の投与 4 週間後の安全性の評価基準を満たした場合には、30mg 製剤皮下投与群の登録を開始することとされた。また、本剤皮下投与群の投与 24 週間後の安全性及び PD の評価基準をいずれも満たした場合には、本剤筋肉内投与群の登録を開始することとされ、安全性の評価基準を満たしたものの PD の評価基準を満たさなかった場合には、45mg 製剤皮下投与群の登録を開始することとされた。

本試験に登録された 22 例のうち、治験薬を投与された 18 例（本剤皮下投与群：6 例、30mg 製剤皮下投与群：6 例、本剤筋肉内投与群：6 例）が最大の解析対象集団（以下、「FAS」）として有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

有効性について、治験薬投与開始後 4 週間ごとに測定された血清中テストステロン濃度が 2 回以上連続して 100ng/dL を超えない患者の割合は、本剤皮下投与群、30mg 製剤皮下投与群及び本剤筋肉内投与群のいずれも 100%（各 6/6 例）であった。

安全性について、治験薬投与後 169 日以内の死亡は認められなかった。

(2) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：CPH-002 試験＜2013 年 1 月～2014 年 4 月＞）

12 週間製剤投与による治療効果が得られている^{*1} 内分泌療法既治療の前立腺癌患者（目標症例数：164 例）を対象に、本剤と 12 週間製剤の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、国内 23 施設で実施された。

^{*1}：スクリーニング 12 週間前からスクリーニング時の範囲で 4 週間以上間隔を空けて測定した前立腺特異抗原 (PSA) 値について、最低値と比較して 25% 以上かつ 2ng/mL 以上の上昇が認められず、スクリーニング時の血清中テストステロン濃度が 100ng/dL 未満の患者とされた。

用法・用量は、本剤を 24 週間間隔で 2 回又は 12 週間製剤を 12 週間間隔で 4 回皮下投与することとされた。

本試験に登録され無作為化された 162 例のうち、治験薬を 1 回以上投与された 160 例（本剤群 81 例、12 週間製剤群 79 例）が FAS として有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、治験薬投与開始から投与開始 48 週間後まで、血清中テストステロン濃度が去勢レベル（100ng/dL 以下）を維持した患者の割合（以下、「去勢レベル維持率」）とされ、本剤群と 12 週間製剤群の去勢レベル維持率の差（本剤群－12 週間製剤群）の 95% 信頼区間（以下、「CI」）の下限値が -10%^{*2} を上回れば、12 週間製剤に対する本剤の非劣性が検証されることとされた。

^{*2}：12 週間製剤投与とプラセボ投与で想定される去勢レベル維持率の差等を参考に設定された。

有効性について、主要評価項目とされた去勢レベル維持率は、本剤群で 100%（81/81 例）、12 週間製剤群で 98.7%（78/79 例）であり、両群の差 [95%CI]（%）は 1.3 [-3.4, 6.8] であったことから、事前に設定された非劣性の基準を満たした。

安全性について、治験薬投与期間中及び投与終了後 169 日以内の死亡は、本剤群 1 例に認められた。死因は、遠隔転移を伴う胃癌であり、治験薬との因果関係は否定された。

(3) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2：CPH-202 試験＜2013 年 1 月～2014 年 12 月＞）

HR 陽性の閉経前乳癌術後患者（目標症例数：164 例）を対象に、本剤と 12 週間製剤の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、国内 20 施設で実施された。

用法・用量は、TAM 1 回 20mg の 1 日 1 回経口投与との併用下で、本剤を 24 週間間隔で

4 回又は 12 週間製剤を 12 週間間隔で 8 回皮下投与することとされた。本試験に登録され無作為化された 167 例（本剤群 83 例、12 週間製剤群 84 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、治験薬投与開始 4～48 週間後まで、血清中 E₂ 濃度が閉経期レベル（30pg/mL 以下）に抑制された患者の割合（以下、「閉経期レベル抑制率」）とされ、本剤群と 12 週間製剤群の閉経期レベル抑制率の差（本剤群－12 週間製剤群）の 95%CI の下限値が-10%*を上回れば、12 週間製剤に対する本剤の非劣性が検証されることとされた。

*：12 週間製剤投与とプラセボ投与で想定される閉経期レベル抑制率の差等を参考に設定された。

有効性について、主要評価項目とされた閉経期レベル抑制率は、本剤群で97.6%（81/83例）、12週間製剤群で96.4%（81/84例）であり、両群の差 [95%CI]（%）は1.2 [-5.2, 7.8] であったことから、事前に設定された非劣性の基準を満たした。

安全性について、治験薬投与期間中及び投与終了後169日以内の死亡は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本剤の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験は、前立腺癌については内分泌療法既治療の前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CPH-002試験）、閉経前乳癌についてはHR陽性の閉経前乳癌術後患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CPH-202試験）と判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、内分泌療法既治療の前立腺癌患者及びHR陽性の閉経前乳癌術後患者に対して、本剤の一定の有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

申請者は、CPH-002 試験及び CPH-202 試験における対照群として 12 週間製剤群を設定したことについて、以下のように説明している。

①CPH-002 試験及び CPH-202 試験の開始時における国内外の診療ガイドラインにおいて、12 週間製剤は当該試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとして推奨される旨が記載されていたこと、及び②本剤はリュプロレリンとして 12 週間製剤の 2 倍量を、2 倍の期間で放出されるように設計された製剤であることから、有効成分が同一である 12 週間製剤と有効性を比較することで本剤の有効性を評価することは可能と考え、当該試験における対照群として 12 週間製剤群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の評価項目について

申請者は、①CPH-002 試験及び②CPH-202 試験における有効性の評価項目について、以下のように説明している。

①CPH-002 試験：

前立腺癌は、アンドロゲン（精巣から分泌されるテストステロン及び副腎性アンドロゲン）により増殖が促進されると考えられており、前立腺癌患者に対して黄体形成ホルモン放出ホルモン（以下、「LH-RH」）アゴニストを投与し、精巣からのテストステロン分泌を抑制することにより、外科的去勢（両側精巣摘除）と同程度の生存期間が得られる旨が報告されていること（Ann Intern Med 2000; 132: 566-77）から、CPH-002 試験の主要評価項目として、去勢レベル維持率を設定した。

また、去勢レベルの基準値について、外科的去勢後の前立腺癌患者における血清中テスト

ステロン濃度が 50±50ng/dL であったと報告されていること (Invest Urol 1972; 9: 423-5) から、100ng/dL と設定した。なお、12 週間製剤とリュープロリン 3.75mg を含有する 4 週間持続型の徐放性製剤 (「リュープリン注射用 3.75mg」、以下、「4 週間製剤」) の有効性及び安全性を比較した臨床試験において、同一の基準値が用いられている。

さらに、主要評価項目の評価期間について、本剤の 2 回目投与後、一過性に血清中テストステロン濃度の上昇が認められる可能性を考慮し、本剤 2 回目投与後十分な評価が可能な期間として、治験薬投与開始から投与開始 48 週間後までと設定した。

②CPH-202 試験：

エストロゲン受容体陽性の乳癌は、エストロゲン (エストロン (E₁)、E₂、エストリオール (E₃)) により増殖が促進され则认为られており、閉経前乳癌患者に対して、LH-RH アゴニストを投与し、卵巣からの E₂ 分泌を抑制することにより、再発及び乳癌死亡を減少させる旨が報告されていること (Lancet 2005; 365: 1687-717) から、CPH-202 試験の主要評価項目として、閉経期レベル抑制率を設定した。

また、閉経期レベルの基準値について、閉経後の乳癌患者における血清中 E₂ 濃度が 0～30pg/mL であったと報告されていること (乳癌のホルモン療法 2 正常乳腺のホルモン調節 (医学図書出版、2008 年)) から、30pg/mL と設定した。なお、12 週間製剤と 4 週間製剤の有効性及び安全性を比較した臨床試験において、同一の基準値が用いられている。

さらに、主要評価項目の評価期間について、CPH-002 試験と同様の理由により、治験薬投与開始から 48 週までと設定したことに加えて、CPH-202 試験は内分泌療法未治療の患者を対象としており、内分泌療法未治療の前立腺癌患者を対象とした CPH-001 試験における LH 及び FSH の血中動態の結果等から、本剤初回投与後 4 週までに一過性の血清中 E₂ 濃度の上昇が認められることが想定され、当該期間は評価期間から除くことが適切と考えたことから、治験薬投与開始 4～48 週間後までと設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CPH-002 試験及び CPH-202 試験において、延命効果等は評価されていないものの、上記の申請者の説明に加えて、下記の点を考慮すると、設定された主要評価項目に基づいて内分泌療法既治療の前立腺癌患者及び HR 陽性の閉経前乳癌術後患者に対する本剤の一定の有効性を評価することは可能と判断した。

- 本剤と 12 週間製剤の有効成分が同一であること。
- 既承認の 12 週間製剤において、前立腺癌及び閉経前乳癌に対する有効性が認められていること (「平成 14 年 5 月 9 日付け審査報告書 リュープリン SR 注射用キット 11.25」及び「平成 17 年 7 月 19 日付け審査報告書 リュープリン SR 注射用キット 11.25」参照)。

なお、前立腺癌患者における去勢レベルの基準値について、海外の代表的な診療ガイドラインである米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (以下、「NCCN ガイドライン」)、Prostate Cancer (v.1.2015) では、化学的又は外科的去勢による血清中テストステロン濃度の目安として 50ng/dL 未満と記載されていることから、CPH-002 試験における有効性の評価にあたっては、血清中テストステロン濃度が 50ng/dL 未満を維持した患者の割合についても確認することとした。

3) 有効性の評価結果について

①前立腺癌：

CPH-002 試験の結果、主要評価項目とされた去勢レベル維持率について、12 週間製剤群に対する本剤群の非劣性が検証された (「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 国内第Ⅲ相試験」の項参照)。また、治験薬投与開始から投与開始 48 週間後まで、血清中テスト

ステロン濃度が 50ng/dL 未満を維持した患者の割合は、本剤群 98.8% (80/81 例)、12 週間製剤群 98.7% (78/79 例) であった。

②閉経前乳癌：

CPH-202 試験の結果、主要評価項目とされた閉経期レベル抑制率について、12 週間製剤群に対する本剤群の非劣性が検証された（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（3）国内第Ⅲ相試験」の項参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CPH-002試験及びCPH-202試験における上記の①及び②の結果から、内分泌療法既治療の前立腺癌患者及びHR陽性の閉経前乳癌術後患者に対して、本剤は既承認製剤と同程度の有効性が期待できると判断した。

（3）安全性について（有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、内分泌療法既治療の前立腺癌患者及びHR陽性の閉経前乳癌術後患者に対して本剤を投与した際に認められた有害事象は、既承認の12週間製剤を投与した際に認められる事象であり、新たに注意を要する有害事象の発現は認められていないことから、本剤の安全性プロファイルについて十分理解した上で、がん薬物療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、内分泌療法既治療の前立腺癌及びHR陽性の閉経前乳癌術後患者に対する本剤の忍容は可能と判断した。

1) 前立腺癌における本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、内分泌療法既治療の前立腺癌患者における本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

CPH-002試験における安全性の概要は下表のとおりであった。

	安全性の概要（CPH-002 試験）	
	例数（%）	
	本剤群 81 例	12 週間製剤群 79 例
全有害事象	75 (92.6)	71 (89.9)
Grade 3 以上の有害事象	11 (13.6)	13 (16.5)
死亡に至った有害事象	1 (1.2)	0
重篤な有害事象	10 (12.3)	8 (10.1)
投与中止に至った有害事象	2 (2.5)	3 (3.8)

12週間製剤群と比較して本剤群で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象及び5%以上高かったGrade 3以上の有害事象、並びに本剤群と比較して12週間製剤群で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象及び5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CPH-002試験において、本剤群で発現が認められた有害事象は、12週間製剤投与時に注意が必要と判断された事象であり、新たに問題となる有害事象の発現は認められていないことから、内分泌療法既治療の前立腺癌患者に対する本剤の忍容は可能と判断した。

2) 閉経前乳癌における本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、HR陽性の閉経前乳癌術後患者における本剤の安全性プロファイルについて、

以下のように説明している。

CPH-202試験における安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要 (CPH-202 試験)		
	例数 (%)	
	本剤群 83 例	12 週間製剤群 84 例
全有害事象	82 (98.8)	82 (97.6)
Grade 3 以上の有害事象	15 (18.1)	18 (21.4)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	6 (7.2)	7 (8.3)
投与中止に至った有害事象	4 (4.8)	5 (6.0)

12週間製剤群と比較して本剤群で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象（本剤群、12週間製剤群、以下、同順）は、便秘（15.7%、2.4%）であり、5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は認められなかった。本剤群と比較して12週間製剤群で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（3.6%、14.3%）であり、5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CPH-202試験において、12週間製剤群と比較して本剤群で発現率が高かった事象の発現状況については、適切に情報提供する必要があると考えるものの、当該事象は12週間製剤投与時に注意が必要と判断された事象であり、新たに問題となる有害事象の発現は認められていないことから、HR陽性の閉経前乳癌術後患者に対する本剤の忍容は可能と判断した。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の前立腺癌及び閉経前乳癌に関する申請効能・効果は、それぞれ「前立腺癌」及び「閉経前乳癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- ・ 閉経前乳癌の場合、本剤の使用開始にあたっては、原則としてHRの発現の有無を確認し、HRが陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。
- ・ 閉経前乳癌の場合、本剤の進行又は再発の閉経前乳癌患者に対する使用経験はない。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項を下記のように設定した上で、本剤の効能・効果を既承認の12週間製剤と同一の「前立腺癌」及び「閉経前乳癌」と設定することは可能と判断した。

- ・ 閉経前乳癌の場合、本剤の使用開始にあたっては、原則としてHRの発現の有無を確認し、HRが陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。
- ・ 患者の治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

1) 本剤の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、前立腺癌及び閉経前乳癌に対するリュプロレリンに関する記載は、以下のとおりであった。

①前立腺癌：

<診療ガイドライン>

- ・ NCCN ガイドライン、Prostate Cancer (v.1.2015)：限局性若しくは局所進行の前立腺癌患者の根治的外照射後、又は進行性前立腺癌患者に対して、リュプロレリン等の

LH-RH アゴニスト単独投与又は LH-RH アゴニストと抗アンドロゲン剤との併用投与が推奨される。

- National Cancer Institute Physician Data Query (以下、「NCI PDQ」) Prostate Cancer Treatment (2015 年 4 月 23 日版) : 病期Ⅱ期のうち bulky T2b 及び T2c、並びに病期Ⅲ期の前立腺癌患者に対して、根治的外照射後にリュープロレリン等の LH-RH アゴニストによる内分泌療法を考慮すべきである。根治的前立腺全摘除又は根治的外照射の適応とならない病期Ⅲ期の前立腺癌患者に対して、LH-RH アゴニストによる内分泌療法が行われる。病期Ⅳ期の前立腺癌患者に対して、LH-RH アゴニスト単独投与又は LH-RH アゴニストと抗アンドロゲン剤との併用投与等による内分泌療法が行われる。
- 前立腺癌診療ガイドライン 2012 年版 日本泌尿器科学会編 (金原出版株式会社、2012 年) : 前立腺癌患者に対して、リュープロレリン等の LH-RH アゴニストとして、4 又は 12 週間持続型の徐放性製剤が使用されている。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2014, PA, USA) : 限局性若しくは局所進行の前立腺癌患者の根治的外照射後、又は進行性前立腺癌患者に対して、リュープロレリン等の LH-RH アゴニスト単独投与又は LH-RH アゴニストと抗アンドロゲン剤との併用投与が行われる。
- 新臨床腫瘍学 改訂第 3 版 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2012 年) : 前立腺癌患者に対して、リュープロレリン等の LH-RH アゴニスト単独投与又は LH-RH アゴニストと抗アンドロゲン剤との併用投与が用いられている。

②閉経前乳癌 :

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン、Breast Cancer (v.2.2015) : HR 陽性の閉経前乳癌術後患者に対して、TAM と LH-RH アゴニストとの併用投与は治療選択肢の一つである。
- NCI PDQ Breast Cancer Treatment (2015 年 4 月 8 日版) : 閉経前乳癌術後患者に対して、TAM と LH-RH アゴニストとの併用投与は治療選択肢の一つである。
- 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1. 治療編 2013 年版 日本乳癌学会編 (金原出版株式会社、2013 年) : HR 陽性の閉経前乳癌術後患者に対する標準的な内分泌療法の一つとして、卵巣機能を抑制する LH-RH アゴニスト (ゴセレリン酢酸塩 (以下、「ゴセレリン」) 又はリュープロレリン) と TAM との併用投与がある。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2014, PA, USA) : HR 陽性の閉経前乳癌術後患者に対して、LH-RH アゴニスト投与による卵巣機能抑制は治療選択肢の一つとして用いられている。TAM に卵巣機能抑制を追加することの臨床的意義について、コンセンサスは得られていない。
- 新臨床腫瘍学 改訂第 3 版 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2012 年) : HR 陽性の閉経前乳癌術後患者に対する薬物療法として、LH-RH アゴニストはシクロホスファミド水和物、メトトレキサート及びフルオロウラシルとの併用投与と同等の有効性を示した。

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

内分泌療法既治療の前立腺癌患者を対象とした CPH-002 試験及び HR 陽性の閉経前乳癌術後患者を対象とした CPH-202 試験において、本剤投与により既承認の 12 週間製剤と同様の臨床的有用性が認められたこと (「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参

照) から、本剤は、12週間製剤と同様に、前立腺癌及び閉経前乳癌の治療選択肢の一つに位置付けられると考える。

また、本邦では、前立腺癌患者及び閉経前乳癌患者に対して、LH-RHアゴニストとしてリユープロレリン製剤(4及び12週間製剤)が使用されているが、前立腺癌患者及び閉経前乳癌患者に対するLH-RHアゴニスト投与による内分泌療法は、治療期間が長期となる。本剤は、12週間製剤と比較して投与間隔が長いため、患者負担の軽減等が期待できる。

加えて、国内外の診療ガイドライン等では、前立腺癌及び閉経前乳癌に対する治療選択肢として、LH-RHアゴニストであるゴセレリン製剤(4又は12週間持続型の徐放性製剤)が記載されている。本剤を含むリユープロレリン製剤又はゴセレリン製剤の選択については、患者の状態、ライフサイクル等に応じて、医療現場で個々の患者に応じて判断されるものと考ええる。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 本剤の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本剤の申請効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意について、以下のように説明している。

CPH-002試験及びCPH-202試験において、本剤投与により既承認の12週間製剤と同様の臨床的有用性が認められたこと(「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照)から、12週間製剤と同一の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を設定した。加えて、進行又は再発の閉経前乳癌患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていないことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、当該患者に対する本剤の使用経験はない旨を設定した。

機構は、CPH-002試験及びCPH-202試験の対象とされなかった、①内分泌療法未治療の前立腺癌患者、及び②進行又は再発の閉経前乳癌患者に対する本剤の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①内分泌療法未治療の前立腺癌患者：

内分泌療法未治療の前立腺癌患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を既承認の12週間製剤と比較した臨床試験成績は得られていないものの、下記の点を考慮すると、当該患者に対する本剤の投与は許容可能と考える。

- 前立腺癌患者においては、内分泌療法の治療歴を問わず、LH-RH アゴニストを投与することにより、精巣でのテストステロンの分泌を抑制することが重要と考えられていること。
- 12 週間製剤を用いた国内臨床試験において、内分泌療法未治療の前立腺癌患者と内分泌療法既治療の前立腺癌患者との間で、有効性及び安全性に明確な差異は認められなかったこと(「平成14年5月9日付け審査報告書 リュープリン SR 注射用キット 11.25」参照)。
- CPH-002 試験において、本剤投与により 12 週間製剤と同程度の臨床的有用性が認められたこと(「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照)。
- 内分泌療法未治療の前立腺癌患者を対象とした CPH-001 試験の結果、本剤投与により血清中テストステロン濃度の去勢レベルへの抑制効果が認められ、かつ当該患者において本剤の忍容は可能であったこと(「<提出された資料の概略><評価資料>(1) 国内第Ⅱ相試験」の項参照)。

②進行又は再発の閉経前乳癌患者：

進行又は再発の閉経前乳癌患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を既承認の12週間製

剤と比較した臨床試験成績は得られていないものの、下記の点を考慮すると、当該患者に対する本剤の投与は許容可能と考える。

- 進行又は再発の閉経前乳癌患者に対しても、閉経前乳癌術後患者と同様に、LH-RH アゴニストを投与することにより、卵巣での E₂ 分泌を抑制することが重要と考えられていること。
- 12 週間製剤を用いた国内臨床試験において、進行又は再発の閉経前乳癌患者と閉経前乳癌術後患者との間で、有効性及び安全性に明確な差異は認められなかったこと（「平成 17 年 7 月 19 日付け審査報告書 リュープリン SR 注射用キット 11.25」参照）。
- CPH-202 試験において、本剤投与により 12 週間製剤と同程度の臨床的有用性が認められたこと（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の①及び②の患者を対象とした臨床試験成績が得られていないことについては適切に注意喚起する必要があるものの、上記の申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

以上より、添付文書の臨床成績の項において、臨床試験に組み入れられた患者の治療歴等について記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本剤の効能・効果を「前立腺癌」及び「閉経前乳癌」と設定することは可能と判断した。

- 患者の治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

(5) 用法・用量について

本剤の申請用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意は、以下のように設定されていた。

<用法・用量>

- 通常、成人には 24 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 22.5mg を皮下に投与する。
投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤は 24 週間持続の徐放性製剤であり、24 週を超える間隔で投与すると下垂体一性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、24 週に 1 回の用法を遵守すること。
- 閉経前乳癌の場合、治療に際しては妊娠していないことを確認し、また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。
- 閉経前乳癌の場合、エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、長期にわたり投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。

機構は、本剤はリュープロレリンとして 12 週間製剤の 2 倍量を、2 倍の期間で放出されるように設計された製剤であり、CPH-002 試験及び CPH-202 試験の結果等から、本剤は既承認の 12 週間製剤と同様の臨床的有用性が認められたこと（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）から、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意について、12 週間製剤と同様に、申請どおり設定することは可能と判断した。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

使用実態下における本剤の安全性を検討することを目的として、前立腺癌患者及び閉経

前乳癌患者を対象とした製造販売後調査（以下、「本調査」）をそれぞれ計画している。

各調査の重点調査項目については、CPH-002 試験及び CPH-202 試験における有害事象の発現状況並びに既承認の 4 及び 12 週間製剤の製造販売後調査の結果から、本剤と既承認製剤の安全性プロファイルに明確な差異は認められておらず、本剤で新たに注意喚起が必要と考えられる有害事象はないと考えることから、設定しない予定である。

調査予定症例数については、12 週間製剤の製造販売後調査及び自発報告において、注射部位硬結により外科的処置を要した及び本剤の投与中止に至った患者が報告されていること等から、注射部位硬結を含めた本剤に関連する有害事象を一定の精度で確認することが可能と考えられる症例数を設定することとした。12 週間製剤の製造販売後調査において、前立腺癌患者及び閉経前乳癌患者における初回投与後に認められた注射部位硬結の発現率がそれぞれ 3.3%及び 4.0%であったことを踏まえ、各調査における調査予定症例数をそれぞれ 500 例と設定する予定である。

観察期間については、12 週間製剤の製造販売後調査において、初回投与後の注射部位硬結の発現の有無別で、2 回目投与後の当該事象の発現率に差異が認められており、本剤においても、2 回目投与後までの当該事象の発現率に係る情報は、医師が本剤の使用継続の判断及び患者に対する有害事象等の説明を行う上で重要と考えたことから、当該情報の収集が可能な期間として、48 週間と設定する予定である。なお、下記の点から、48 週間の観察期間により、注射部位硬結以外の有害事象についても、安全性情報を収集できると考える。

- CPH-002 試験及び CPH-202 試験において、本剤投与 48 週以降に新たに発現した有害事象が認められたものの、いずれも 1 例のみの発現であったこと。
- 12 週間製剤の製造販売後調査において、投与 48 週以降に新たに発現した有害事象が認められたものの、いずれも 1 又は 2 例のみの発現であったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CPH-002試験及びCPH-202試験において、12週間製剤と比較して、本剤投与により新たに注意すべき有害事象の発現は認められなかった。また、既承認の12週間製剤の製造販売後調査等によりリュープロレリン製剤（4及び12週間製剤）の安全性情報は一定程度蓄積されていると考える。しかしながら、12週間製剤と比較して本剤では、①リュープロレリンの1回当たりの投与量が高用量であること、②血清中リュープロレリン濃度の推移に差異が認められること（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 国内第Ⅲ相試験」及び「(ii) <提出された資料の概略> (3) 国内第Ⅲ相試験」の項参照）等から、当該差異が安全性に及ぼす影響を検討することを目的とした本調査を実施することが適切であると判断した。

重点調査項目については、CPH-002 試験及び CPH-202 試験において、本剤に関連する有害事象として新たに注意が必要と考えられる事象は認められていないことから、現時点では重点調査項目を設定しないとする申請者の説明は受け入れ可能であると考ええる。また、調査予定症例数及び観察期間については、上記の本調査の目的を踏まえて、再検討することが適切であると考ええる。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

提出された臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第Ⅱ相試験（CPH-001 試験）

有害事象は皮下投与コホートの本剤群で 6/6 例（100%）、皮下投与コホートの 30mg 製剤群で 5/6 例（83.3%）、筋肉内投与コホートの本剤群で 6/6 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は皮下投与コホートの本剤群で 6/6 例（100%）、皮下投与コホートの 30mg 製剤群で 5/6 例（83.3%）、筋肉内投与コホートの本剤群で 5/6 例（83.3%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は、下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver16.1)	例数 (%)					
	皮下投与コホート				筋肉内投与コホート	
	本剤群 6 例		30mg 製剤群 6 例		本剤群 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	0	5 (83.3)	0	6 (100)	3 (50.0)
胃腸障害						
便秘	0	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
注射部位硬結	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0	0	0
注射部位紅斑	3 (50.0)	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	2 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
臨床検査						
ALT 増加	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0	3 (50.0)	0
血中コレステロール増加	2 (33.3)	0	4 (66.7)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	4 (66.7)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
AST 増加	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0
ヘモグロビン減少	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0	0	0
赤血球数減少	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0	0	0
低比重リポタンパク増加	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0	0	0
血中 CPK 増加	2 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
血中リン増加	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	0	0
血中尿素増加	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	0	0
ヘマトクリット減少	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	0	0
血管障害						
ほてり	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	4 (66.7)	0
高血圧	0	0	0	0	3 (50.0)	3 (50.0)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CPK：クレアチンホスホキナーゼ

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの群においても認められなかった。

(2) 国内第Ⅲ相試験 (CPH-002 試験)

有害事象は本剤群で 75/81 例 (92.6%)、12 週間製剤群で 71/79 例 (89.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群で 45/81 例 (55.6%)、12 週間製剤群で 36/79 例 (45.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver16.1)	例数 (%)			
	本剤群 81 例		12 週間製剤群 79 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	75 (92.6)	11 (13.6)	71 (89.9)	13 (16.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
注射部位硬結	14 (17.3)	0	11 (13.9)	0
注射部位紅斑	12 (14.8)	0	6 (7.6)	0
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	18 (22.2)	0	25 (31.6)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	2 (2.5)	0	8 (10.1)	0

重篤な有害事象は、本剤群で 10/81 例 (12.3%)、12 週間製剤群で 8/79 例 (10.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象 (重複有り) は、本剤群で大腿骨骨折、単径ヘルニア、肺の悪性新生物、肺梗塞、レヴィ小体型認知症、脳梗塞、胃腸出血、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、意識消失、大腸ポリープ及び遠隔転移を伴う胃癌各 1 例 (1.2%)、12 週間製剤群で糖尿病、肺腺癌、膀胱癌、末梢動脈閉塞性疾患、膀胱結石、胃癌、穿孔性虫垂炎、廃用症候群、白内障及び単径ヘルニア各 1 例 (1.3%) であった。このうち、本剤群の肺梗塞、脳梗塞各 1 例、12 週間製剤群の末梢動脈閉塞性疾患 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で 2/81 例 (2.5%)、12 週間製剤群で 3/79 例 (3.8%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象 (重複有り) は、本剤群で遠隔転移を伴う胃癌、心室性期外収縮及びほてり各 1 例 (1.2%)、12 週間製剤群で肺腺癌、注射部位紅斑、注射部位硬結及び注射部位潰瘍各 1 例 (1.3%) であり、このうち本剤群のほてり 1 例、12 週間製剤群の注射部位紅斑、注射部位硬結及び注射部位潰瘍各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 国内第Ⅲ相試験 (CPH-202 試験)

有害事象は本剤群で 82/83 例 (98.8%)、12 週間製剤群で 82/84 例 (97.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群で 77/83 例 (92.8%)、12 週間製剤群で 80/84 例 (95.2%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver16.1)	例数 (%)			
	本剤群 83 例		12 週間製剤群 84 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	82 (98.8)	15 (18.1)	82 (97.6)	18 (21.4)
胃腸障害				
悪心	7 (8.4)	0	9 (10.7)	0
便秘	13 (15.7)	0	2 (2.4)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
注射部位硬結	36 (43.4)	0	33 (39.3)	0
注射部位疼痛	24 (28.9)	0	26 (31.0)	0
倦怠感	13 (15.7)	0	13 (15.5)	0
注射部位紅斑	13 (15.7)	0	8 (9.5)	0
注射部位腫脹	12 (14.5)	0	5 (6.0)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver16.1)	例数 (%)			
	本剤群 83 例		12 週間製剤群 84 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	47 (56.6)	0	42 (50.0)	0
傷害、中毒及び処置合併症				
放射線皮膚損傷	31 (37.3)	0	39 (46.4)	0
臨床検査				
白血球数減少	27 (32.5)	2 (2.4)	19 (22.6)	0
体重増加	12 (14.5)	0	8 (9.5)	1 (1.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (3.6)	0	12 (14.3)	3 (3.6)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	18 (21.7)	0	20 (23.8)	0
筋骨格硬直	11 (13.3)	0	9 (10.7)	0
背部痛	13 (15.7)	0	6 (7.1)	0
神経系障害				
頭痛	21 (25.3)	0	19 (22.6)	0
浮動性めまい	6 (7.2)	0	9 (10.7)	0
精神障害				
不眠症	10 (12.0)	0	9 (10.7)	0
皮膚及び皮下組織障害				
多汗症	9 (10.8)	0	7 (8.3)	0
発疹	9 (10.8)	0	6 (7.1)	0
湿疹	3 (3.6)	0	9 (10.7)	0
血管障害				
ほてり	43 (51.8)	0	48 (57.1)	0

重篤な有害事象は本剤群で 6/83 例 (7.2%)、12 週間製剤群で 7/84 例 (8.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象 (重複有り) は、本剤群で間質性肺疾患、痔瘻、多発性硬化症、眼瞼下垂、胃腸炎、伝染性単核症及び第 7 脳神経麻痺各 1 例 (1.2%)、12 週間製剤群で子宮頸部癌第 0 期、胆石症、気胸、副鼻腔炎、椎間板突出、便潜血陽性、ベーチェット症候群及び間質性肺疾患各 1 例 (1.2%) であった。このうち、本剤群の間質性肺疾患及び痔瘻各 1 例、12 週間製剤群の間質性肺疾患 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で 4/83 例 (4.8%)、12 週間製剤群で 5/84 例 (6.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象 (重複有り) は、本剤群で動悸、肝機能検査異常、関節硬直、閉経期症状、皮膚乾燥及び間質性肺疾患各 1 例 (1.2%)、12 週間製剤群で肝機能異常、放射線性肺臓炎、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、性器出血及び間質性肺疾患各 1 例 (1.2%) であった。このうち、本剤群の動悸、肝機能検査異常、関節硬直、閉経期症状、皮膚乾燥及び間質性肺疾患各 1 例、12 週間製剤群の放射線性肺臓炎、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、性器出血及び間質性肺疾患各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、前立腺癌及び閉経前乳癌に対する本剤の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、既承認の 12 週間製剤と比べ投与間隔が長く、患者の利便性の向上が期待されると考えられている新剤形医薬品であり、前立腺癌及び閉経前乳癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、本剤の効能・効果、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 8 月 17 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	リュープリン PRO 注射用キット 22.5mg
〔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 26 年 9 月 5 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の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。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

内分泌療法既治療の前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（以下、「CPH-002 試験」）において、主要評価項目とされた治験薬投与開始から投与開始 48 週間後まで、血清中テストステロン濃度が去勢レベル（100ng/dL 以下）を維持した患者の割合について、リュープロレリン酢酸塩（以下、「リュープロレリン」）11.25mg を含有する 12 週間持続型の徐放性製剤（「リュープリン SR 注射用キット 11.25mg」、以下、「12 週間製剤」）群と比較してリュープロレリンを 22.5mg 含有する 24 週間持続型の徐放性製剤（「リュープリン PRO 注射用キット 22.5mg」、以下、「本剤」）群で非劣性が検証された。

また、ホルモン受容体（以下、「HR」）陽性の閉経前乳癌術後患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（以下、「CPH-202 試験」）において、主要評価項目とされた治験薬投与開始 4～48 週間後まで、血清中エストラジオール（以下、「E₂」）濃度が閉経期レベル（30pg/mL 以下）に抑制された患者の割合について、12 週間製剤群と比較して本剤群で非劣性が検証された。

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、CPH-002 試験及び CPH-202 試験において、延命効果等は評価されていないものの、以下の点等を考慮すると、本剤は既承認の 12 週間製剤と同程度の有効性が期待できると判断した。

- ・ 本剤と 12 週間製剤の有効成分が同一であること。
- ・ 既承認の 12 週間製剤において、前立腺癌及び閉経前乳癌に対する有効性が認められていること（「平成 14 年 5 月 9 日付け審査報告書 リュープリン SR 注射用キット 11.25」及び「平成 17 年 7 月 19 日付け審査報告書 リュープリン SR 注射用キット 11.25」参照）。
- ・ 内分泌療法既治療の前立腺癌患者及び HR 陽性の閉経前乳癌術後患者では、それぞれテストステロン及び E₂ の分泌を抑制することが重要と考えられていること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、内分泌療法既治療の前立腺癌患者及び HR 陽性の閉経前乳癌術後患者に対して本剤投与時に認められた有害事象は、既承認の 12 週間製剤投与時に認められる事象であり、新たに注意を要する有害事象の発現は認められていないと判断した。

また、機構は、がん薬物療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や

管理等の適切な対応がなされるのであれば、本剤の忍容は可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本剤は、CPH-002 試験及び CPH-202 試験の対象患者に対して本剤の臨床的有用性が示されたこと等から、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を設定した上で、本剤の効能・効果を申請どおりそれぞれ「前立腺癌」及び「閉経前乳癌」と設定することは可能であると判断した。

- 患者の治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 閉経前乳癌の場合、本剤の使用開始にあたっては、原則として HR の発現の有無を確認し、HR が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、申請どおり、以下のように設定することは可能であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人には 24 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 22.5mg を皮下に投与する。投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤は 24 週間持続の徐放性製剤であり、24 週を超える間隔で投与すると下垂体-性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、24 週に 1 回の用法を遵守すること。
- 閉経前乳癌の場合、治療に際しては妊娠していないことを確認し、また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。
- 閉経前乳癌の場合、エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、長期にわたり投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(5) 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性を検討することを目的として、本剤が投与された前立腺癌患者及び閉経前乳癌患者を対象とした製造販売後調査(以下、「本調査」)をそれぞれ計画している。

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、既承認の 12 週間製剤と比較して、本剤でリュープロレ

リンの 1 回当たりの投与量が高用量であること、血清中リユープロレリン濃度の推移に差異が認められること等から、当該差異が安全性に及ぼす影響を検討することを目的とした本調査を実施することが適切であると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 重点調査項目について、CPH-002 試験及び CPH-202 試験において、本剤投与時に新たに注意が必要と考えられる有害事象は認められていないことから、現時点では当該項目を設定しない旨の申請者の説明は受け入れ可能である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、上記の本調査の目的を踏まえて、再検討することが適切である。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、以上の検討を踏まえ、本調査計画を再検討するよう求め、申請者は以下のように回答した。

- 観察期間については、本剤の薬物動態プロファイルを考慮して、投与間隔と同じ 24 週間と設定する。
- 調査予定症例数については、本剤の臨床試験（CPH-002 試験、CPH-202 試験）及び 12 週間製剤の製造販売後調査における主な副作用の発現率を考慮して、前立腺癌患者及び閉経前乳癌患者それぞれ 300 例と設定する。

機構は、本調査の計画（案）に関する申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 注射部位反応 - 骨密度減少 - 糖尿病 - 間質性肺疾患 - うつ病 - 血栓塞栓症 - 下垂体卒中 - 肝機能障害、黄疸 - 骨疼痛の一過性増悪 - 心不全（前立腺癌） - 尿路閉塞（前立腺癌） - 脊髄圧迫（前立腺癌）	- アナフィラキシー - 高血圧	該当なし

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 前立腺癌患者を対象とした特定使用成績調査 - 閉経前乳癌患者を対象とした特定使用成績調査	市販直後調査による情報提供

前立腺癌患者又は閉経前乳癌患者を対象とした特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤の安全性を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された前立腺癌患者及び閉経前乳癌患者

観察期間	24 週間
予定症例数	前立腺癌患者及び閉経前乳癌患者について、それぞれ 300 例
主な調査項目	重点調査項目：なし 上記以外の主な調査項目：患者背景（診断時期、ECOG Performance Status、合併症、血栓塞栓症の既往歴、身長、体重等）、本剤の使用状況、併用薬、有害事象（臨床検査値の変動も含む）等

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本剤の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤は新剤形医薬品であることから再審査期間は 4 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕

- 前立腺癌
- 閉経前乳癌

〔用法・用量〕

通常、成人には 24 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 22.5mg を皮下に投与する。投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〔禁忌〕

前立腺癌の場合

本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者

閉経前乳癌の場合

- (1) 本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

全効能疾患共通

患者の治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

閉経前乳癌の場合

本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

全効能疾患共通

本剤は 24 週間持続の徐放性製剤であり、24 週を超える間隔で投与すると下垂体－性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、24 週に 1 回の用法を遵守すること。

閉経前乳癌の場合

- (1) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。
- (2) エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、長期にわたり投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。