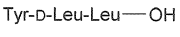
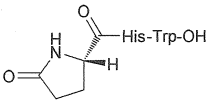
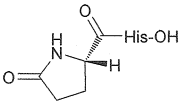
目次

略号一覧表 2
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1 薬理試験 4
2.4.1.2 薬物動態試験 4
2.4.1.3 毒性試験 5
2.4.2 薬理試験 5
2.4.3 薬物動態試験 6
2.4.3.1 吸収 6
2.4.3.2 分布 7
2.4.3.3 代謝 7
2.4.3.4 排泄 7
2.4.3.5 薬物動態的相互作用 7
2.4.3.6 その他の薬物動態試験 7
2.4.4 毒性試験 8
2.4.5 総括及び結論 8
2.4.5.1 薬理試験 8
2.4.5.2 薬物動態試験 9
2.4.5.3 毒性試験 9
2.4.6 参考文献一覧 9

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TAP-144	リュープロレリン酢酸塩 (JAN) leuprorelin (r-INN)		原薬
M-I			代謝物
M-II			代謝物
M-III			代謝物
M-IV			代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
TAP-144-SR(6M)	リュープリン PRO 注射用キット 22.5 mg（6 ヵ月製剤） 乳酸重合体(PLA(6M))を基剤として TAP-144 (22.5 mg)をマイクロカプセル化した注射用 24 週間持続型の徐放性製剤（略号の SR は Sustained Release の略）
TAP-144-SR(3M)	リュープリン SR 注射用キット 11.25（3 ヵ月製剤） 乳酸重合体(PLA(3M))を基剤として TAP-144 (11.25 mg)をマイクロカプセル化した注射用 12 週間持続型の徐放性製剤
TAP-144-SR(1M)	リュープリン注射用 3.75（1 ヵ月製剤） 乳酸･グリコール酸共重合体(3:1)(PLGA)を基剤として TAP-144 (3.75 mg)をマイクロカプセル化した注射用 4 週間持続型の徐放性製剤
PLA(6M)	Polylactic acid 質量平均分子量が[redacted]の範囲の乳酸重合体
PLA(3M)	Polylactic acid 質量平均分子量が[redacted]の範囲の乳酸重合体
PLGA	Copoly (DL-lactic acid/glycolic acid) (75:25 mol %) 乳酸、グリコール酸を 3:1 のモル比で含む共重合体
AUC	area under the plasma concentration-time curve [血漿中濃度-時間曲線下面積]
$AUC_{0\text{-}26\ week}$	0 週から 26 週までの AUC
Cmax	maximum observed plasma concentration [最高血漿中濃度]
DMPA	dimethylbenzanthracene［ジメチルベンツアントラセン]
E2	estradiol [エストラジオール]
FSH	follicle-stimulating hormone [卵胞刺激ホルモン]
HPLC	high performance liquid chromatography [高速液体クロマトグラフィー]
LC/MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry [液体クロマトグラフィータンデム質量分析]
LH	luteining hormone [黄体形成ホルモン]
LH-RH	luteining hormone-releasing hormone [黄体形成ホルモン放出ホルモン]
QOL	quality of life
RIA	放射免疫測定　[Radioimmunoassay]
Tmax	time to reach maximum plasma concentration [最高血漿中濃度到達時間]
T1/2	elimination half-life [消失半減期]

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

本剤はLH-RHの高活性アゴニストTAP-144を24週間にわたって徐放する6ヵ月製剤である。TAP-144の1ヵ月製剤（TAP-144-SR(1M)〔リュープリン注射用3.75及び同キット並びにリュープリン注射用1.88及び同キット〕）及び3ヵ月製剤（TAP-144-SR(3M)〔リュープリンSR注射用キット11.25〕）は、国内において、前立腺癌、閉経前乳癌等の性ホルモン依存性疾患の治療薬として製造販売承認され、臨床の場に供されている。前立腺癌は病変の進行が緩徐であり、TAP-144製剤を投与される前立腺癌患者の予後が10年以上期待できる場合も少なくない。また近年、閉経前乳癌患者に対してLH-RHアゴニストを術後補助療法として使用する場合、2年を超えるLH-RHアゴニストの長期投与が望ましいと考えられ、LH-RHアゴニストの投与期間が延長されつつある。これらの背景から本剤は、1ヵ月製剤及び3ヵ月製剤投与時と同等の有効性及び安全性を確保しつつ、投与回数の減少によるQOL向上を目的に、前立腺癌及び閉経前乳癌術後患者を臨床試験の対象として開発した。

非臨床試験計画の概要を以下に示すが、[redacted]については下記の相談を行い、下記資料を作成した。

- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]相談（受付番号[redacted]
  [redacted]に関する資料の考え方
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]相談（受付番号[redacted]
  [redacted]の妥当性
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]相談
  [redacted]
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]相談
  [redacted]の考え方
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]相談（受付番号[redacted]
  [redacted]についての評価

2.4.1.1 薬理試験

薬理試験の成績については、既承認の「酢酸リュープロレリン及びリュープリン注射用3.75製造承認申請書添付資料概要」、「リュープリン注射用製造承認事項一部変更承認申請書添付資料概要（閉経前乳癌及び子宮筋腫効能追加申請）」から抜粋し、「2.4.2 薬理試験」に参考として記載した。今回の承認申請に際して新たな薬理試験は実施していない。

2.4.1.2 薬物動態試験

TAP-144（原薬）及び放射能で標識した原薬（[^{14}C]TAP-144）についての成績については、既承認の「酢酸リュープロレリン及びリュープリン注射用3.75 製造承認申請書添付資料概要」から抜粋し「2.4.3 薬物動態試験」に参考として記載した。今回の承認申請に際してTAP-144（原薬）を用いた新たな薬物動態試験は実施していないが、6ヵ月製剤については血中濃度及びホルモン濃度推移に関する試験を追加した。

6ヵ月製剤を用いた薬物動態試験におけるTAP-144濃度は、ラット及びイヌにおける単回投与試験の血清中TAP-144（M-Iを含む）濃度では放射免疫測定（RIA）法、ラットにおける反復投与試験及びイヌにおける単回投与試験の血漿中TAP-144濃度では液体クロマトグラフィー質量分析（LC/MS/MS）法を用いて定量した。

2.4.1.3 毒性試験

本剤の有効成分であるTAP-144の単回・反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性などは、TAP-144水溶液、TAP-144-SR(1M)又はTAP-144-SR(3M)を用いた各種毒性試験により評価されている。その中で、大量暴露時の参考として、TAP-144-SR(1M)のイヌにおける1年間皮下投与毒性試験の成績について、既承認の「酢酸リュープロレリン及びリュープリン注射用3.75 製造承認申請書添付資料概要」から抜粋し「2.4.4 毒性試験」に参考として記載した。今回の申請に際して、TAP-144-SR(6M)を用いた毒性試験としては、ウサギにおける局所忍容性試験のみを実施した。

なお、本剤には新添加物として、乳酸重合体（質量平均分子量[redacted]（以下、PLA(6M)）及びステアリン酸が含有されていることから、これらの安全性評価についても合わせて考察した。

2.4.2 薬理試験

（1）下垂体ー性腺機能促進作用（LH-RHアゴニスト作用）

本剤の主薬であるTAP-144は、LH-RH受容体に対する親和性がLH-RHと比較して約9倍高く、またたん白分解酵素に対する抵抗性が高かった。TAP-144は下垂体培養細胞及びラットへの投与によるLH/FSH放出試験において、LH-RHの約100倍強いアゴニスト活性を示した[1]。

（2）雌雄ラットにおける下垂体ー性腺機能の逆説的抑制効果（paradoxical effect）

雄性ラットにTAP-144-SR(1M)を単回皮下投与すると一過性に血中LHの上昇がみられたが、投与後4週においてはTAP-144水溶液投与刺激による血漿LH放出が見られず、下垂体のLH放出反応性の顕著な低下が認められた。下垂体における反応性低下（desensitization）に伴い、下垂体LH-RH受容体数の減少（down-regulation）が見られた[1]。

雄性ラットにTAP-144-SR(1M)を単回皮下投与することにより、投与直後に一過性の血中テストステロン上昇が見られたが、その後3日以降6週まで血中テストステロンの低下が認められた。また雄性ラットにTAP-144-SR(1M)を4週ごとに反復皮下投与することにより、血中テストステロンは低値を維持し、初回投与直後に一過性に見られた血中テストステロン上昇は、2回目以降の投与の際には認められず、いわゆるacute on chronic effect（連続投与時における急性効果）は見られなかった[1]。

雌性ラットにTAP-144-SR(1M)を単回皮下投与することにより、投与直後に一過性の血中LH上昇がみられたが、その後性周期は停止し血中LHは発情休止期に相当する低値を維持した。投与4週後の雌性ラットにおいては規則的な性周期は消失し、また下垂体LH及びFSHは対照と比較して顕著に減少した。これらのparadoxical effectは休薬後に回復した[2]。

雌性ラットにTAP-144-SR(1M)を4週ごとに3回反復投与した試験において、初回投与12週後、性周期は停止し、下垂体LH及びFSH、子宮重量並びに血中エストラジオール濃度などが対照と比較して有意に減少し、薬効は持続していたが、休薬後に回復傾向を示した[2]。

(3) 前立腺癌モデルラットおよび乳癌モデルラットにおける腫瘍増殖抑制効果

アンドロゲン依存性増殖を示すDunning R3327前立腺腫瘍移植ラットにTAP-144-SR(1M)を投与し、腫瘍増殖の顕著な抑制を認めた[1]。

エストラジオール（E2）依存性のDMBA誘発乳癌モデルラットにTAP-144-SR(1M)を投与し、卵巣摘出とほぼ同等の顕著な腫瘍増殖抑制を認めた[2]。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収

(1) 原薬

ラットとイヌに皮下投与した[^{14}C-D-Leu]TAP-144（100 μg/kg）は投与局所から定量的に吸収された。ラットに皮下投与した[^{14}C-D-Leu]TAP-144の血漿中濃度は0.3時間でピークに達した後、0.5時間の半減期で低下し、雌雄間で差はみられなかった。イヌにおける血漿中濃度は0.7時間でピークとなり、その後は0.7時間の半減期で低下した[3]。

(2) 製剤

① 単回投与時のラット及びイヌにおける血清中薬物濃度推移及び血清中テストステロン濃度推移

TAP-144-SR(6M)（TAP-144として9 mg）を雄性ラットに皮下投与し、また、TAP-144-SR(6M)（TAP-144として22.5 mg、30 mg、45 mg）を雄性イヌに皮下及び筋肉内投与した。申請投与経路である皮下投与においては、血清中TAP-144（M-Iを含む）濃度はTAP-144-SR(6M)投与後一過性の上昇を示した後、雄性ラットにおいて、投与後第4週から第28週の間、ほぼ一定の血清中濃度を維持した。また、雄性イヌにおいては、いずれの投与量においても投与後第6週から第28週の間、ほぼ一定の血清中濃度を維持した。さらに、血清中テストステロン濃度は一過性の上昇後、雄性ラットにおいて、投与後第1週から第28週の間、ほぼ抑制が持続した。一方、雄性イヌの投与量22.5 mgにおいては投与後第1週から第20週の間、投与量30 mgにおいては投与後第1週から第26週の間、投与量45 mgにおいては投与後第1週から第28週の間、血清中テストステロン濃度の抑制が持続した。

② 単回皮下投与時のイヌにおける血漿中薬物濃度推移

TAP-144-SR(6M)（TAP-144として22.5 mg）を雄性イヌに皮下投与した。雄性イヌにおける血漿中TAP-144濃度はTAP-144-SR(6M)投与後一過性の上昇を示した後、投与後第6週から第28週の間、ほぼ一定の値を維持した。

③ 反復皮下投与時のラットにおける血漿中薬物濃度推移

TAP-144-SR(6M)（TAP-144として9 mg）を雄性ラットに26週ごとに2回反復皮下投与したときの血漿中TAP-144濃度を測定した。第2回目投与時の血漿中TAP-144濃度は第1回目

投与時と比べ、一過性濃度上昇期ではCmaxの低下がみられたものの、それ以降はほぼ同様に推移し、各回の$AUC_{0\text{-}26week}$に大きな違いはみられなかったことから、TAP-144-SR(6M)の反復投与による蓄積性はないと考えられた。

2.4.3.2 分布

[^{14}C-D-Leu]TAP-144をラットに皮下投与すると、^{14}Cは腎臓、血漿、肝臓、下垂体に高濃度で移行し、前立腺、子宮、卵巣など他の組織にも広く分布した。未変化体と代謝物は下垂体、前立腺、子宮をはじめ各組織に移行した。

[^{14}C-D-Leu]TAP-144をラットに皮下投与しても、未変化体と代謝物の胎児への移行は少なかった。

本薬のラット、イヌ、ヒトの血漿（血清）におけるたん白結合率は、それぞれ37～41%、61～64%、43～49%であり低かった[3]。

2.4.3.3 代謝

TAP-144は体内で加水分解され、代謝物M-I、M-II、M-III、M-IVを生成した。

[^{14}C-D-Leu]TAP-144を皮下投与したラットとイヌの血漿中の主成分は未変化体であり、M-I、M-IIは少なかった。未変化体、M-I、M-IIは組織、尿、胆汁中にも検出された。

[^{14}C-oxo-Pro]TAP-144を皮下投与したラットの尿中では代謝物としてM-III、M-IVも検出された。ラットにおいて、本薬は腎臓をはじめ各組織で代謝されることが明らかとなった。

TAP-144（0.1、0.5、3 mg/kg）をラットに1日1回7日間反復皮下投与すると、0.5 mg/kg以上の投与量でアニリン水酸化活性が、また、3 mg/kgの投与量では*p*-ニトロアニソール*O*-脱メチル化活性が上昇したが、それらの程度は小さかった[3]。

2.4.3.4 排泄

[^{14}C-D-Leu]TAP-144を雄性ラットに皮下投与すると、尿、糞、呼気への排泄率は72時間でそれぞれ約49%、22%、16%であり、イヌの場合はそれぞれ68%、17%、12%であった。

ラットの胆汁には24時間で投与量の45%が排泄され、その一部は腸肝循環を行った。

[^{14}C-D-Leu]TAP-144を皮下投与したラットの乳汁中へは未変化体と代謝物が移行した[3]。

2.4.3.5 薬物動態的相互作用

該当なし。

2.4.3.6 その他の薬物動態試験

（1）持続注入時の体内動態

[^{14}C-D-Leu]TAP-144（100 μg/kg/日）をラットの皮下に持続注入すると、未変化体の血漿中濃度は1～28日目にかけてほぼ一定の濃度（5～7 ng/mL）を持続し、未変化体は下垂体をはじめ各組織に移行した。血漿と組織内の^{14}C濃度は21日目までに定常状態となった。

[^{14}C-D-Leu]TAP-144をラットに28日間持続注入すると、尿、糞、呼気に総投与量のそれぞれ60.9%、25.6%、8.4%、合わせて95.0%が排泄された。尿中では未変化体及びM-Iが主成分として検出された。

これらの結果から、TAP-144 をラットの皮下に持続注入しても、体内に著しく蓄積することはないと考えられる[3]。

2.4.4 毒性試験

TAP-144-SR(6M)を用いた毒性試験としては、ウサギにおける局所忍容性試験を実施した。本試験では、臨床投与量の 2 倍に相当する投与量（TAP-144 として 45 mg）をウサギの皮下に単回投与し、投与 34 週後まで外観観察とともに経時的に投与部位の病理組織学的検査を実施したが、投与物質に対する異物除去反応以外に特記すべき変化はなく、局所忍容性が確認された。

本剤の有効成分である TAP-144 の単回・反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性などは、TAP-144 水溶液、TAP-144-SR(1M)又は TAP-144-SR(3M)を用いた各種毒性試験により評価されている[4]。

TAP-144-SR(1M)のイヌにおける 1 年間皮下投与毒性試験では、プラセボ群及び投与各群の投与部位に炎症性変化がみられたが、基材（PLGA）に対する一時的な異物除去反応と考えられた。また、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣及び子宮で薬理作用に起因する重量低値及び萎縮がみられたが、他に毒性変化は認められなかった[5]。

なお、TAP-144-SR(6M)で使用されるマイクロカプセルの基剤である乳酸重合体（PLA(6M)）の質量平均分子量は[redacted]であり、TAP-144-SR(3M)の PLA(3M)の質量平均分子量[redacted]とは異なる。しかしながら、PLA(6M)が加水分解を受けて生成される解重合体は、PLA(3M)、更には TAP-144-SR(1M)のマイクロカプセル基剤である乳酸・グリコール酸重合体（PLGA）が加水分解を受けて生成される解重合体と同様であることから、PLGA を含む TAP-144-SR(1M)の毒性試験でそれらの安全性が確認済みと判断した。また、TAP-144-SR(6M)には皮下投与での使用前例がない新添加物としてステアリン酸が含有されているが、経口投与での使用前例はあり、全身曝露における安全性は評価済みと考えられる。皮下投与時の安全性としては、PLA(6M)、ステアリン酸とも上記の TAP-144-SR(6M)を用いたウサギ局所忍容性試験で投与物質に対する異物除去反応以外に特記すべき変化がみられていないことから、安全性の懸念はないと考えられた。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 薬理試験

本剤は LH-RH の高活性アゴニスト TAP-144 を 24 週間にわたって徐放する製剤である。今回の承認申請に際して本剤を用いた新たな薬理試験は実施していないが、主薬である TAP-144 は、既承認の 1 ヵ月製剤及び 3 ヵ月製剤申請時の検討から、一定の血清中 TAP-144 濃度が得られていれば、血清中テストステロン及びエストラジオール濃度を抑制し、前立腺癌及び閉経前乳癌への抗腫瘍効果発揮に至る薬理作用とその作用機序が明らかにされている。本剤は、薬物動態試験において雄性ラット及びイヌに皮下投与後、薬物濃度が一過性の上昇を示した後、投与後約 28 週までほぼ一定の値を維持した。また血清中テストステロン濃度は一過性の上昇後、投与後約 28 週まで抑制が持続した。したがって、本 6 ヵ月製剤は臨床にお

いても 24 週間に 1 回の投与で、1 ヵ月製剤及び 3 ヵ月製剤と同様、前立腺癌及び閉経前乳癌に有効であると考えた。

2.4.5.2 薬物動態試験

1 ヵ月製剤申請時に TAP-144（原薬）のラット及びイヌにおける体内動態は明らかにされているため、今回の承認申請に際して TAP-144（原薬）を用いた新たな薬物動態試験は実施しなかった。

今回の承認申請に際して、TAP-144-SR(6M)（TAP-144 として 9 mg）をラットに皮下投与し、また、TAP-144-SR(6M)（TAP-144 として 22.5 mg、30 mg、45 mg）をイヌに皮下及び筋肉内投与した。申請投与経路である皮下投与においては、血清中 TAP-144（M-I を含む）濃度は TAP-144-SR(6M)投与後一過性の上昇を示した後、雄性ラットにおいて、投与後第 4 週から第 28 週の間、ほぼ一定の血清中濃度を維持した。また、雄性イヌにおいては、いずれの投与量においても投与後第 6 週から第 28 週の間、ほぼ一定の血清中濃度を維持した。さらに、血清中テストステロン濃度は一過性の上昇後、雄性ラットにおいて、投与後第 1 週から第 28 週の間、ほぼ抑制が持続した。一方、雄性イヌの投与量 22.5 mg においては投与後第 1 週から第 20 週の間、投与量 30 mg においては投与後第 1 週から第 26 週の間、投与量 45 mg においては投与後第 1 週から第 28 週の間、血清中テストステロン濃度の抑制が持続した。また、TAP-144-SR(6M)（TAP-144 として 22.5 mg）をイヌに皮下投与した際の血漿中 TAP-144 濃度を測定した結果、TAP-144-SR(6M)を投与後一過性の上昇を示した後、投与後第 6 週から第 28 週の間、ほぼ一定の血清中濃度を維持した。TAP-144-SR(6M)（製剤）をラットに 26 週ごとに 2 回反復皮下投与したときの血漿中 TAP-144 濃度推移を検討した結果、第 2 回目投与時の TAP-144 の血漿中濃度は第 1 回目投与時と比べ、一過性濃度上昇期では Cmax の低下がみられたものの、それ以降はほぼ同様に推移し、各回の $AUC_{0\text{-}26week}$ に大きな違いは見られなかったことから、TAP-144-SR(6M)の反復投与による蓄積性はないと考えられた。

2.4.5.3 毒性試験

本剤の有効成分である TAP-144 の毒性は、1 ヵ月製剤、3 ヵ月製剤申請時に TAP-144 水溶液、TAP-144-SR(1M)又は TAP-144-SR(3M)を用いて評価済みである。

新たに実施した TAP-144-SR(6M)のウサギにおける局所忍容性試験では、臨床投与量の 2 倍に相当する投与量をウサギの皮下に単回投与したが、本試験でみられた所見は、いずれも過去に実施された TAP-144-SR(1M)あるいは TAP-144-SR(3M)のウサギにおける皮下投与局所忍容性試験での所見と一致しており、マイクロカプセルの基材である PLA に対する生体の異物除去反応であると考えられた。以上より、TAP-144-SR(6M)の皮下投与部位に関して、安全性上の大きな問題はないと結論する。

2.4.6 参考文献一覧

[1] 酢酸リュープロレリン及びリュープリン注射用 3.75 製造承認申請書添付資料概要（特別部会用） 204-250 頁

[2] リュープリン注射用製造承認事項一部変更承認申請書添付資料概要（閉経前乳癌及び子宮筋腫効能追加申請）（特別部会用） 28-44 頁

[3] 酢酸リュープロレリン及びリュープリン注射用 3.75 製造承認申請書添付資料概要（特別部会用） 255-277 頁
[4] リュープリン SR 注射用キット 11.25 製造承認申請書添付資料概要（特別部会用） 107-125 頁
[5] 酢酸リュープロレリン及びリュープリン注射用 3.75 製造承認申請書添付資料概要（特別部会用） 160-162 頁