目次

2.6.1 緒言 2
2.6.1.1 名称及び化学構造式 2
2.6.1.2 薬理作用 2
2.6.1.3 予定する効能又は効果 2
2.6.1.4 予定する用法及び用量 2

2.6.1 緒言

2.6.1.1 名称及び化学構造式

リュープロレリン酢酸塩（以下、「TAP-144」）は、武田薬品工業株式会社で合成された高活性の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。

TAP-144-SR(3M)〔リュープリン SR 注射用キット 11.25（3 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 3.75 並びにリュープリン注射用 1.88 及び同キット 1.88（1 ヵ月製剤）〕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ており、本申請は 24 週間の徐放性製剤としての新剤形医薬品に係る製造販売承認申請である。

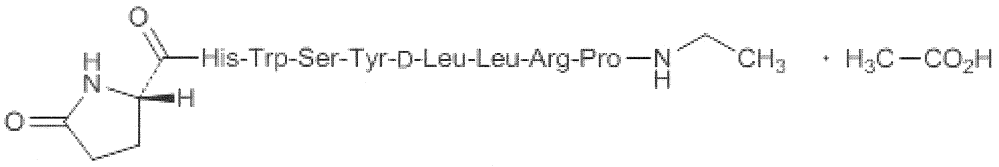
リュープロレリン酢酸塩

化学名：5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-*N*-ethyl-L-prolinamide monoacetate

分子式：$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12} \cdot C_2H_4O_2$

分子量：1269.45

構造式：



2.6.1.2 薬理作用

TAP-144 は、内因性の LH-RH より約 100 倍強い高活性アゴニストである。LH-RH は下垂体に作用して LH 及び FSH を放出させ、分泌された LH 及び FSH は性腺に作用して性ステロイドホルモンを合成・放出させる。これら放出された性ステロイドホルモンによって副性器の機能・重量が維持されている。外因性に LH-RH を連続投与すると、下垂体は脱感作を起こして LH および FSH の分泌が抑制され、そのため性ステロイドホルモンの血中濃度が低下する。この現象は、逆説的抑制効果（paradoxical effect）として知られている。LH-RH の高活性アゴニストである TAP-144 の連続投与の場合、この抑制が更に顕著となり、性ホルモン依存性疾患に薬効を発揮する。

本剤は、TAP-144 を 24 週間にわたって放出させる薬剤であり、1 回の投与によって 24 週間にわたって性ステロイドホルモン依存性の疾患に薬効を発揮するものである。

2.6.1.3 予定する効能又は効果

○ 前立腺癌
○ 閉経前乳癌

2.6.1.4 予定する用法及び用量

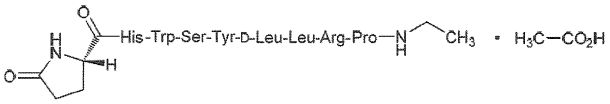
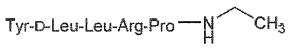
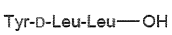
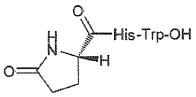
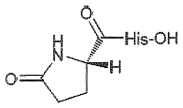
通常、成人には 24 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 22.5 mg を皮下に投与する。

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へ移動させ、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

目次

略号一覧表 2
2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.3 副次的薬理試験 5
2.6.2.4 安全性薬理試験 5
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 5
2.6.2.6 考察及び結論 5
2.6.2.7 図表 5
2.6.2.8 参考文献一覧 5

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 分子量が[redacted]Da～[redacted]Da の範囲の乳酸重合体 poly lactic acid [ポリ乳酸]
PLA(3M)	Polylactic acid 分子量が[redacted]Da～[redacted]Da 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 co-poly lactic acid/glycolic acid [乳酸/グリコール酸共重合体]
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]
DMBA	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]
LD_{50}	50% lethal dose [半数致死量]
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	放射免疫測定法　[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]

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

TAP-144 の効力を裏付ける試験では、1 ヵ月製剤（3.75 mg）添付資料概要の効力を裏付ける試験に記載されている試験成績より考察を行った。

（1）下垂体－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）。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、また蛋白分解酵素に対する抵抗性が高かった[1]。

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

雄性ラットへの TAP-144-SR（1M）投与により、4 週後 LH-RH アゴニストに対する下垂体の LH 放出反応性が低下した。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（TAP-144 として 0.9－9 mg/ラット）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[1]。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)を毎月 1 回皮下投与（TAP-144 として 10 mg/kg）し、腫瘍増殖の顕著な抑制を認めた[1]。

エストラジオール依存性の DMBA 誘発乳癌モデルラットに TAP-144-SR(1M)を単回投与（TAP-144 として 0.3 および 3 mg/kg）し、いずれの用量においても卵巣摘出に相当する顕著な腫瘍増殖の抑制を認めた[2]。

これらの試験成績により TAP-144 の薬効、作用機序は明らかとなっていることから、効力を裏付けるデータを取得済みと考え、新たな試験は実施しなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

該当なし。

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当なし。

2.6.2.4 安全性薬理試験

該当なし。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。

2.6.2.6 考察及び結論

効力を裏付ける試験については、1ヵ月製剤（3.75 mg）の成績により、1ヵ月製剤投与量の6倍量を6ヵ月に1回投与する本6ヵ月製剤（22.5 mg）の効力について考察できるものと判断し、新たな試験は実施しなかった。

2.6.2.7 図表

該当なし。

2.6.2.8 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