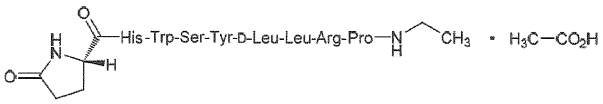
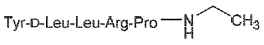
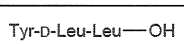
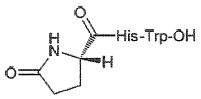
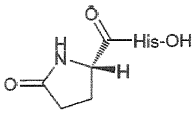
目次

略号一覧表 2
2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 5
2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 5
2.6.6.4 遺伝毒性試験 5
2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 5
2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む） 5
2.6.6.7 局所刺激性試験 5
2.6.6.7.1 ウサギ皮下局所忍容性試験 5
2.6.6.8 その他の毒性試験（実施している場合） 6
2.6.6.9 考察及び結論 6
2.6.6.10 図表 7
2.6.6.11 参考文献一覧 7

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]
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]
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]

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

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、評価済みである[1]。

今回の申請に際し、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。同試験では、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。

［参考］TAP-144大量投与による全身暴露時の安全性評価の代表的な試験である、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記載する[2]。

TAP-144-SR(1M)の0.8、4.8及び32 mg/kg/4週を各群雌雄各4頭のビーグル犬に1年間皮下投与し、その毒性を検討した。対照群には、生理食塩液あるいはプラセボを同様に投与した。

いずれの群にも死亡例はなく、摂餌量、眼検査、心電図検査及び尿検査では、投薬に起因した変化はみられなかった。

一般状態観察では、TAP-144-SR(1M)投与群で精巣の矮小化がみられ、プラセボ群及びTAP-144-SR(1M)投与群で投与局所の障害（腫脹、痂皮、脱毛、腫瘤あるいは潰瘍）がみられた。投与局所の変化はプラセボ群及び32 mg/kg群で強く、投与したマイクロカプセル量に依存していた。TAP-144-SR(1M)投与群では体重の高値がみられた。

血液学的検査では、32 mg/kg群の雄でヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の低値がみられ、血液生化学的検査では、4.8 mg/kg群の雌及び32 mg/kg群の雌雄でカルシウムの低値、32 mg/kg群の雄で総蛋白及びアルブミンの低値がみられたが、これらはいずれも軽微な変動であった。また、TAP-144-SR(1M)投与群の雄では、血漿中テストステロン濃度が検出限界以下に低下した。

TAP-144-SR(1M)投与群では、剖検で前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、膣及び子宮の矮小化、器官重量測定で前立腺、精巣、精巣上体、子宮、卵巣及び雄の腎重量（比体重値）の低値がみられ、病理組織学的には前立腺、精巣、精巣上体、卵巣（卵胞の発育停止）、子宮及び膣の萎縮がみられた。各種生殖器官におけるこれらの変化は、いずれもTAP-144の薬理作用に起因する変化と考えられた。また、雄の腎重量（比体重値）の低値については体重増加に起因する変動と考えられた。その他、プラセボ群及びTAP-144-SR(1M)投与群の投与局所で、炎症性変化がみられた。血漿中のTAP-144濃度は用量依存的に増加したが、長期連投による蓄積は認められなかった。

以上のように、最低用量である0.8 mg/kg/4週以上で、投与局所での炎症性変化に加えてTAP-144の薬理作用に起因する精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮及び膣の萎縮がみられたが、その他には特記すべき変化がなく、全身暴露に関する無毒性量は32 mg/kg/4週であった。

本試験の無毒性量である 32 mg/kg/4 週は、6 カ月間の総投与量として、体表面積換算で 3,840 mg/m^2/24 週となり、臨床での投与量（22.5 mg/man、13.9 mg/m^2/24 週）の約 276 倍に相当する（イヌの mg/kg から m^2 への換算係数：20、ヒトの体表面積：1.62）。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

該当なし。

2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

該当なし。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

該当なし。

2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

該当なし。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む）

該当なし。

2.6.6.7 局所刺激性試験

2.6.6.7.1 ウサギ皮下局所忍容性試験

：添付資料番号 4.2.3.6-1（評価）

TAP-144-SR(6M)の 45 mg/1 mL/site（TAP-144 として）を雄性[redacted]JW ウサギの腹部皮下に単回投与し、外観観察とともに投与 2 日、2、13、26 及び 34 週後に剖検及び投与部位の病理組織学的検査を実施し、その投与局所に対する影響を検討した。対照として、生理食塩液あるいは分散媒を同様に投与した。

投与 66 日後に 1 例が死亡した。本例では、死亡前の一般状態及び体重には異常がなく、剖検では肺水腫及び気管／気管支における泡沫液の貯留が認められた。その死因については明らかではないが、死亡発生の状況から、ウサギでまれに生じる突然死によるものであり、投薬とは関連のない死亡と判断した。

一般状態観察では異常はみられなかった。TAP-144-SR(6M)の投与部位の観察では、投与部位皮膚に紅斑がみられたが、投与 6 週以降には消失した。また、皮下結節が軽減傾向を示しながらも少数例で投与 34 週後までみられた。剖検では、投与 2 日後には投与部位の赤色／暗赤色変化、淡褐色変化、白色変化（被験物質の貯留）及び浮腫がみられ、2、13、26 及び 34 週後には淡褐色変化、白色変化あるいは褐色変化がみられた。病理組織学的検査では、同部位に異物（被験物質）の貯留、炎症性細胞浸潤、マクロファージ浸潤／多核巨細胞形成が認められた。投与 2 日後あるいは 2 週後には皮下の浮腫や出血も少数例にみられたが、13 週後には消失した。投与 2 週後に軽度あるいは中等度の線維化がみられ、13 週以降には中等度の線維化がみられた。なお、分散媒群では、肉眼観察で極軽度の紅斑や赤色／暗赤色変化が 1 例にみられたが、病理組織学的検査では特記すべき変化はみられなかった。

以上のように、TAP-144-SR(6M)をウサギの皮下に単回投与した場合、投与部位では主に異物除去反応が見られたが、その他に特記すべき変化はなく、回復性を伴う局所忍容性が示された。

2.6.6.8 その他の毒性試験（実施している場合）

該当なし

2.6.6.9 考察及び結論

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、評価済みである。

今回の申請に際し実施したTAP-144-SR(6M)のウサギにおける皮下投与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（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。

本試験では、投与部位の外観観察で紅斑及び結節、剖検で色調の変化、病理組織学的検査で浮腫、出血、異物（被験物質）の貯留、炎症性細胞浸潤、線維化及びマクロファージ浸潤／多核巨細胞形成（異物肉芽腫）がみられた。これらの所見は、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、過去の試験で考察されているように、マイクロカプセルの基材である乳酸重合体（PLA）に対する生体の異物除去反応であると考えられた。各所見の経時的な推移については、観察時点の違いから、過去の試験との直接的な比較は困難であるが、本試験内では投与後の期間が長くなるにつれて異物の貯留やマクロファージ浸潤／多核巨細胞形成が軽減しており、いずれも回復過程にあることが示された。

TAP-144-SR(6M)で使用されるPLA(6M)は、質量平均分子量が[redacted]であり、TAP-144-SR(3M)のPLA(3M)の質量平均分子量[redacted]と異なっている。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、その毒性評価は、PLGAを含むTAP-144-SR(1M)の毒性試験で実施済みと判断した。加えて、上記のとおり、皮下投与局所忍容性試験において、TAP-144-SR(6M)投与による新たな所見の発現はなかったことから、TAP-144-SR(3M)のPLA(3M)あるいはTAP-144-SR(1M)のPLGAと同様に、TAP-144-SR(6M)で使用されるPLA(6M)の安全性にも問題はないことが確認された。

また、TAP-144-SR(6M)には、新添加物としてステアリン酸が製剤中に5.05 mg含有される（2.3.P.5.1参照）。ステアリン酸は、動物性及び植物性脂肪に多く含まれる脂肪酸であり、また、食品添加物、化粧品成分、医薬品の錠剤形成時の潤滑剤としても使用され[3][4]、日本薬局方に収載されている。医薬品製剤あるいは化粧品成分としての用途の上で、ステアリン酸は一般に無毒性で非刺激性の原料とみなされており、ラット静脈内投与時のLD_{50}が21.5 mg/kgであり、全身曝露における安全性は評価済みと考えられる[3][4]。国内では皮下投与の前例がないことから、新添加物と判断されるが、経口投与では1200 mgの使用前例を確

認している。上記の TAP-144-SR(6M)のウサギ局所忍容性試験の成績からも、PLA(6M)と同様に、本剤に含まれるステアリン酸についても安全性上の問題はないと考えられた。

2.6.6.10 図表

該当なし。

2.6.6.11 参考文献一覧

[1] 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
[2] 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
[3] 医薬品添加物ハンドブック、ステアリン酸、333-336 頁（薬事日報社、2001 年）
[4] 医薬品添加物辞典 2007、ステアリン酸、150-151 頁（薬事日報社、2007 年）

目次

2.6.7 毒性試験概要表 2
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 2
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表 3
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表 3
2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧 4
2.6.7.5 単回投与毒性試験 5
2.6.7.6 反復投与毒性試験：用量設定試験 5
2.6.7.7 反復投与毒性試験 5
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 5
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 5
2.6.7.10 がん原性試験 5
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：予備試験 5
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 5
2.6.7.13 生殖発生毒性試験 5
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 6
2.6.7.15 新生児を用いた試験 6
2.6.7.16 局所刺激性試験 7
2.6.7.17 その他の毒性試験 9

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

毒性試験の一覧表　　被験物質：TAP-144-SR(6M)

試験の種類	動物種 及び系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	実施施設	試験番号/ ドキュメント番号	添付資料番号	区分
局所刺激性試験	ウサギ/JW	皮下	単回	45 mg/site （TAP-144 として）	適	[redacted]、日本	TAP-144-SR(6M)IP-10164	4.2.3.6-1	評価

単回投与毒性試験：該当なし。
反復投与毒性試験：該当なし。
遺伝毒性試験：該当なし。
がん原性試験：該当なし。
生殖発生毒性試験：該当なし。
その他の毒性試験：該当なし。
抗原性試験：該当なし。
不純物の毒性試験：該当なし。

武田薬品工業株式会社
医薬品部会版

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表

該当なし。

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表

該当なし。

2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧

使用ロット　　被験物質：TAP-144-SR(6M)

ロット番号	純度	規格設定された不純物		試験/ドキュメント番号	記載箇所	試験の種類
		不純物A※	不純物B※			
		[redacted]ppm	[redacted]ppm			
Z327803	TAP-144 として 16.5%	[redacted]ppm	[redacted]ppm	TAP-144-SR(6M)IP-10164	4.2.3.6-1	局所刺激性

※新薬承認情報提供時に本項を置き換えた

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当なし。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：用量設定試験

該当なし。

2.6.7.7 反復投与毒性試験

該当なし。

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

該当なし。

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

該当なし。

2.6.7.10 がん原性試験

該当なし。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：予備試験

該当なし。

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当なし。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験

該当なし。

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当なし。

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当なし。

2.6.7.16 局所刺激性試験

2.6.7.16A 局所刺激性試験：ウサギ皮下

報告書の題名：Subcutaneous Tolerance Study of TAP-144-SR(6M)IP MC Powder in Rabbits　　**被験物質**：TAP-144-SR(6M)

投与期間：単回　　試験番号/ドキュメント番号：TAP-144-SR(6M)IP-10164

動物種/系統：ウサギ[redacted]JW　　投与方法：皮下投与　　CTD における記載箇所：添付資料番号 4.2.3.6-1

試験開始週齢：15 週齢　　溶媒/投与形態：Leuplin Vehicle 1ML JN/懸濁

処置年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　対照群：生理食塩液、分散媒　　GLP 適用：適

特記事項：投与 66 日後に 1 例が死亡（投薬に関連しない突然死）

無毒性量：該当せず

被験物質	生理食塩液	分散媒	TAP-144-SR(6M)
投与量（mg/site）[a]	0	0	45
動物数	計 20 例[b]（投与 2 日、2、13、26 及び 34 週後に各 4 例を剖検）		
特記所見[c]			
外観観察			
紅斑（極軽度）	0	1	20
結節	0	0	20
剖検	2 日／2 週／13 週／26 週／34 週	2 日／2 週／13 週／26 週／34 週	2 日／2 週／13 週／26 週／34 週
赤色変化	2／0／0／0／0	1／0／0／0／0	4／0／0／0／0
暗赤色変化	2／0／0／0／0	1／0／0／0／0	3／0／0／0／0
浮腫	0／0／0／0／0	0／0／0／0／0	1／0／0／0／0
淡褐色変化	0／0／0／0／0	0／0／0／0／0	4／4／4／3／4
白色変化（被験物質貯留）	0／0／0／0／0	0／0／0／0／0	4／4／4／3／1
褐色変化	0／0／0／0／0	0／0／0／0／0	0／0／0／0／4
病理組織学的検査	2 日／2 週／13 週／26 週／34 週	2 日／2 週／13 週／26 週／34 週	2 日／2 週／13 週／26 週／34 週
真皮の炎症性細胞浸潤			
軽度	1／0／1／0／1	0／0／0／0／1	2／0／0／0／2
中等度	0／0／0／0／0	0／0／0／0／0	1／0／0／0／0
皮下組織の炎症性細胞浸潤			
軽度	0／0／0／0／0	0／0／0／0／0	0／4／3／3／4
中等度	0／0／0／0／0	0／0／0／0／0	4／0／0／0／0

（次頁に続く）

2.6.7.16A 局所刺激性試験：ウサギ皮下（続き）

被験物質	生理食塩液	分散媒	TAP-144-SR(6M)
投与量（mg/site）[a]	0	0	45
動物数	計 20 例[b]（投与 2 日、2、13、26 及び 34 週後に各 4 例を剖検）		
特記所見[c]			
病理組織学的検査	2 日／2 週／13 週／26 週／34 週	2 日／2 週／13 週／26 週／34 週	2 日／2 週／13 週／26 週／34 週
真皮／皮下組織のマクロファージ浸潤／多核巨細胞形成			
軽度	0／0／0／0／0	0／0／0／0／0	4／1／0／0／0
中等度	0／0／0／0／0	0／0／0／0／0	0／3／0／0／4
重度	0／0／0／0／0	0／0／0／0／0	0／0／4／3／0
皮下組織の浮腫			
軽度	0／0／0／0／0	0／0／0／0／0	4／4／0／0／0
皮下組織の異物（被験物質）の貯留			
軽度	0／0／0／0／0	0／0／0／0／0	0／0／0／0／1
中等度	0／0／0／0／0	0／0／0／0／0	0／0／0／3／0
重度	0／0／0／0／0	0／0／0／0／0	0／1／3／0／0
極度	0／0／0／0／0	0／0／0／0／0	4／3／1／0／0
皮下組織の線維化			
軽度	0／2／0／1／0	0／0／0／0／0	0／1／0／0／0
中等度	0／0／0／0／0	0／0／0／0／0	0／3／4／3／4
真皮の出血			
軽度	1／0／0／0／0	0／0／0／0／0	0／0／0／0／0
皮下組織の出血			
軽度	0／0／0／0／0	0／0／0／0／0	2／4／0／0／0

a): TAP-144 として

b): 各動物の腹部皮下 3 カ所に、生理食塩液、分散媒及び TAP-144-SR(6M)をそれぞれ投与

c): 一般状態及び体重には異常なし。

なお、途中死亡例では、一般状態及び体重には異常がなく、剖検では肺水腫及び気管／気管支における泡沫液の貯留が認められた。同例の投与局所の病理組織学的検査では、真皮／皮下組織のマクロファージ浸潤／多核巨細胞形成、異物（被験物質）の貯留、皮下組織のリンパ球浸潤及び線維化がみられた。

2.6.7.17 その他の毒性試験

該当なし。