目次

2.2 緒言 2

2.2 緒言

リュープロレリン酢酸塩（開発コード：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（LH-RH）アゴニストであり、下垂体に作用して性腺刺激ホルモンを分泌させて性腺機能を刺激し、その持続的な刺激によって逆説的抑制効果（paradoxical effect）を惹起させ、下垂体又は性腺における反応性の低下（desensitization）を引き起こす。この作用により性腺機能が抑制され、性ステロイドホルモンの分泌を低下させる。

当社は、TAP-144 の徐放化製剤を開発し、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 TAP-144-SR(1M)製剤（リュープリン注射用 3.75 mg 及び同キット 3.75 mg 並びにリュープリン注射用 1.88 mg 及び同キット 1.88 mg）、TAP-144-SR(3M)製剤（リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg）、TAP-144-SR(6M)製剤（リュープリン PRO 注射用キット 22.5 mg）の製造販売承認を取得し、臨床の場に供している。

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）に対する治療は、症状の進行に応じた運動療法や、誤嚥予防、感染予防等の生活指導を行うとともに、耐糖能異常等の随伴症状への対症療法が実施されているが、国内外において、SBMA に対する有効な治療法は確立しておらず、本効能を有する治療薬はない。

SBMA の病因は、X 染色体長腕近位部に位置するアンドロゲン受容体（AR）遺伝子第 1 エクソン内のシトシン・アデニン・グアニンの 3 つの塩基の繰返し配列（CAG リピート）の異常延長であり、CAG リピートによる変異 AR が神経細胞の核内に集積して神経細胞の機能を障害し細胞死に至らしめる。この変異 AR は、男性ホルモンと結合することにより、初めて神経細胞の核内に取り込まれるため、男性ホルモンと結合した変異 AR が SBMA の病態の中心的役割を果たしていると考えられている。

SBMA の発症及び進行の機序に、性ステロイドであるテストステロンが関与していることから、TAP-144-SR に治療効果があるのではないかと考え、名古屋大学神経内科において、病態モデルマウスを用いた薬理作用の検討、自主臨床第 II 相試験を経て、医師主導治験として、第 III 相二重盲検比較試験（JASMITT-06DB 試験、以下 06DB 試験）、06DB 試験を終了した被験者を対象とした第 III 相長期継続投与試験（JASMITT-07OP 試験）が実施された。その結果、06DB 試験の成績では、TAP-144-SR(3M)製剤（リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg）（以下、本剤）の有効性を検証できなかったが、嚥下機能の指標である咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）の低下を有意に改善することが開封後の追加解析で示された。咽頭部バリウム残留率の適切な測定方法について検討を行い、咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式：50%以上含む）を評価する追加第 II 相試験（JASMITT-11DB 試験、以下 11DB 試験）が、その後、実施された。11DB 試験では、その試験規模の限界等から、06DB 試験でみられた群間差に対して統計的有意差は追認できなかったものの、両試験ともに全評価時点で一貫して TAP 群がプラセボ群よりも改善する方向の群間差を示し、06DB 試験で示唆された本剤の有効性を 11DB 試験は支持しているものと考えた。また、自主臨床試験・研究の結果において、本剤の長期使用によって真のエンドポイント（死亡又は入院を要する肺炎）及び運動機能の悪化が抑制されることが示唆されたことから、TAP-144 は、嚥下機能を保持し誤嚥性肺炎を防止することが期待できると考えられる。

以上のことから、本剤を用いた医師主導治験の成績及び自主臨床試験・研究で示唆された長期使用時の有効性から、本剤の 12 週に 1 回の投与により、嚥下障害等の誤嚥につながる病期への進展を抑制し、SBMA の治療に大きく寄与することが期待できると考え、効能追加に係る一変申請を行うこととした。

本剤の申請効能・効果及び用法・用量を以下に示す。

(1) 効能・効果（下線部：追加効能）

○ 前立腺癌

○ 閉経前乳癌

○ 球脊髄性筋萎縮症の進行抑制

(2) 用法・用量（変更なし）

通常、成人には 12 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 11.25 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。