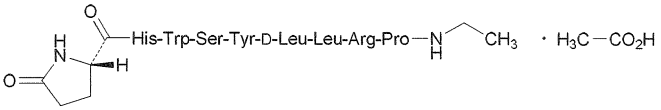
目次

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
2.4.2 薬理試験 4
2.4.3 薬物動態試験 5
2.4.4 毒性試験 5
2.4.5 総括及び結論 5
2.4.6 参考文献一覧 6

図

図 2.4.5-1 作用メカニズム 5

略号一覧表

略号	一般名 (略称)	化学名	化学構造式	由来
TAP-144	リュープロレリン酢酸塩 (JAN) leuprorelin (r-INN)	5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-*N*-ethyl-L-prolinamide monoacetate		TAP-144

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
AR	Androgen Receptor	アンドロゲン受容体
CAG	Cytosine, Adenine, Guanine	シトシン、アデニン、グアニンの 3 塩基配列
LH-RH	Luteinizing Hormone-releasing Hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
SBMA	Spinal and Bulbar Muscular Atrophy	球脊髄性筋萎縮症

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）は、アンドロゲン受容体遺伝子第1エクソン内のシトシン・アデニン・グアニンの3つの塩基の繰り返し配列（CAGリピート）の異常延長に基づき、ポリグルタミン鎖が異常延長した変異ARがテストステロンと結合し、神経細胞の核内に集積することにより、機能障害及び細胞死を惹起し、発症する。このため、テストステロンの分泌を低下させることによって、変異ARの核内集積が阻害され、神経細胞の機能障害及び細胞死が抑制されると考えられている。

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（LH-RH）アゴニストであり、短期的な投与の場合、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する。しかしながら、性腺機能を持続的に刺激すると逆説的抑制効果（paradoxical effect）が発現し、下垂体又は性腺における反応性の低下（desensitization）を引き起こし、性ステロイドホルモンの分泌を低下させる（図2.4.5-1）。このため、TAP-144の徐放化製剤であるTAP-144-SR（3M）製剤（以下、本剤）は、SBMAの病勢の進展を抑制し、SBMAの治療に大きく寄与することが期待される。

以上の背景に基づき、名古屋大学大学院医学系研究科神経内科において本剤の効力を裏付ける試験として、1ヵ月製剤であるTAP-144-SR（1M）製剤を用いてSBMAの原因遺伝子を導入したトランスジェニックマウス（SBMAモデルマウス）に対するTAP-144の効果が検討された[1]。

なお、本申請は、本剤のSBMAに対する効能追加の一部変更承認申請であり、用法用量は、既承認の範囲であるため、新たな薬物動態試験及び毒性試験は実施していない。

2.4.2 薬理試験

SBMAモデルマウス[1]に対し、TAP-144-SR（1M）製剤の懸濁液又は対照液〔TAP-144-SR（1M）懸濁用液〕を隔週で皮下投与し、血清テストステロン濃度の低下、前立腺・精嚢重量の低下、運動機能（ロータロッド歩行時間）、生存期間に対する効果について検討された。

その結果、TAP-144-SR（1M）製剤の投与開始2週後に血清テストステロンは一時的に上昇したが、投与開始4週後には検出感度以下($\leq$20 ng/dL)まで低下し、以後そのレベルが持続された。なお未治療の12週齢雄性SBMAモデルマウスの血中テストステロンの血中濃度は、27.7 $\pm$ 1.2 ng/dLと報告されている[1]。また、前立腺及び精嚢重量は対照群に比べ有意に低かった（$p < 0.001$）。

運動機能は対照群に比べ有意に低下が抑制され（$p < 0.0001$）、生存期間も有意に延長した（$p = 0.0005$）。

TAP-144-SR（1M）製剤の投与により脊髄前角の運動ニューロン及び骨格筋等の非神経組織において、核内に集積する変異ARの量が著しく少ないことが確認された。また、TAP-144-SR（1M）製剤投与群では神経原性筋萎縮の改善が認められた。さらに、骨格筋を経時的に観察したところ、一旦核内に集積した変異ARが治療とともに消退した。

2.4.3 薬物動態試験

本剤の薬物動力学的特性については、既に明らかにされていることから[2]、今回の承認申請に際して、新たな薬物動態試験は実施していない。

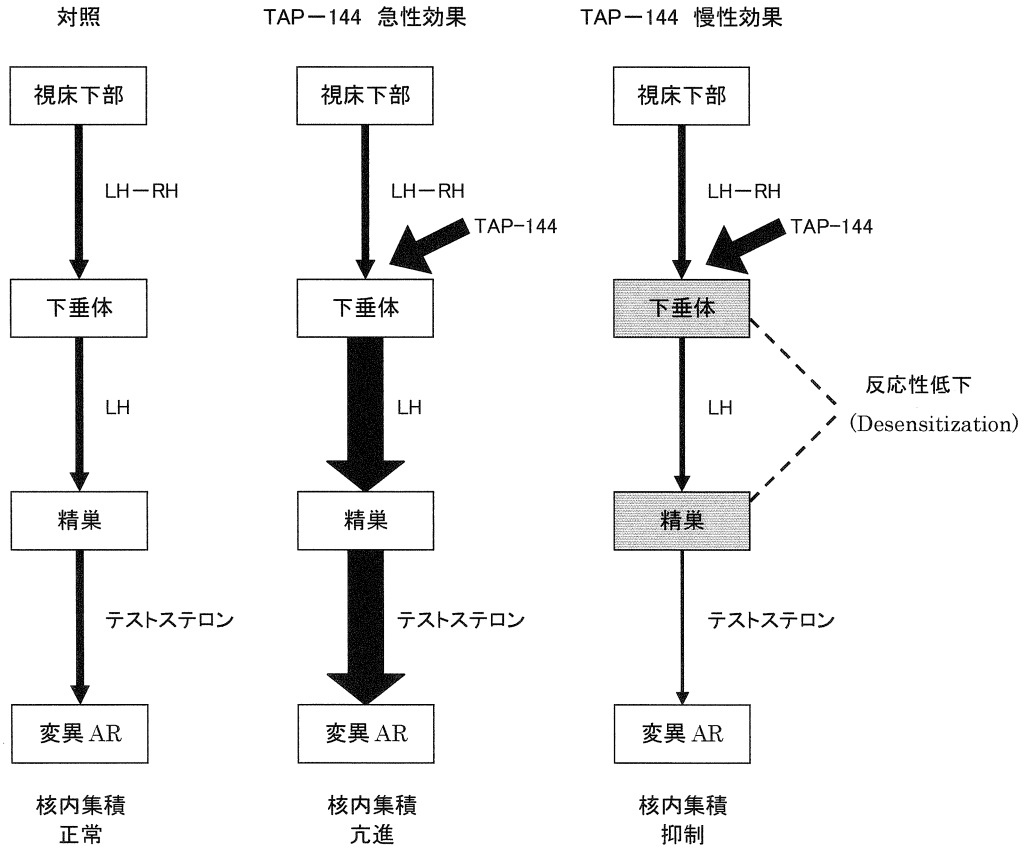
2.4.4 毒性試験

本剤の毒性学的特性については、既に明らかにされていることから[2]、今回の承認申請に際して新たな毒性試験は実施していない。

2.4.5 総括及び結論

薬理試験において、SBMA モデルマウスを用いて TAP-144 の効果が検討された。

その結果、SBMA モデルマウスで TAP-144-SR（1M）製剤の投与によるテストステロンの分泌低下と運動機能の低下抑制が認められ、本剤が SBMA に対する治療薬として有望であると考えられた。さらに、本試験により、SBMA の病態が可逆性であることが判明したことから、発症初期に本剤による適切な治療を行うことにより、SBMA の病態の少なくとも一部を改善し得ることが示唆された。



急性効果：短期投与において認められる効果
慢性効果：長期投与において認められる効果－paradoxical effect
変異 AR：変異アンドロゲン受容体

図 2.4.5-1　作用メカニズム

2.4.6 参考文献一覧

[1] Katsuno M, Adachi H, Kume A, Li M, Nakagomi Y, Niwa H, et al. Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and buldar muscular atrophy. Neuron. 2002;35(5):843-54.

[2] リュープリン SR 注射用キット 11.25. 製造販売承認申請書添付資料概要（特別部会用）107-148 頁.