目次

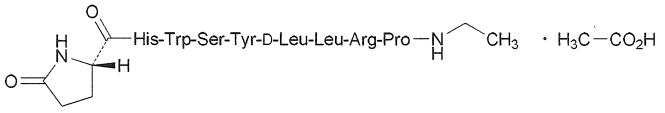
2.6.1 緒言 2
2.6.1.1 本剤の有効成分の化学構造式及び薬理的特性 2
2.6.1.2 申請適応症、用法用量 2

2.6.1 緒言

2.6.1.1 本剤の有効成分の化学構造式及び薬理的特性

(1) 化学構造式

TAP-144〔一般名（JAN）：リュープロレリン酢酸塩〕の化学構造式は以下のとおりである。



(2) 薬理学的特性

TAP-144 は、高活性黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニストであり、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、その持続的な刺激のもたらす逆説的抑制効果（paradoxical effect）により下垂体又は性腺における反応性の低下（desensitization）を引き起こす。これ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。本剤は、既に性ステロイドホルモン依存性の疾患である前立腺癌及び閉経前乳癌における適応を取得している。本申請の適応症である球脊髄性筋萎縮症（以下、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、名古屋大学大学院医学系研究科神経内科において、病態モデルマウスを用いて薬理作用が検討された。その結果、リュープロレリン酢酸塩 1 ヵ月製剤〔TAP-144-SR（1M）製剤〕の皮下投与により、投与 4 週後には血清テストステロンは検出感度以下（≤20 ng/dL）まで低下し、それに伴って運動機能も正常化することが確認できた。以後も運動機能の低下抑制が持続し、生存期間の延長が認められた。組織学的検査でも神経原性筋萎縮の改善が認められた。これらの結果から TAP-144-SR（3M）製剤（本剤）が SBMA に対する治療薬として有望であることが示唆された。

2.6.1.2 申請適応症、用法用量

(1) 効能・効果（下線部：追加効能・効果）

○ 前立腺癌
○ 閉経前乳癌
○ <u>球脊髄性筋萎縮症の進行抑制</u>

(2) 用法・用量（既承認の用法・用量に同じ）

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。

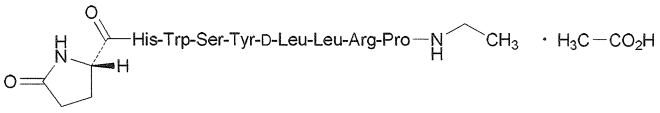
目次

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 4
2.6.2.3 副次的薬理試験 8
2.6.2.4 安全性薬理試験 8
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 8
2.6.2.6 考察及び結論 8
2.6.2.7 図表 8
2.6.2.8 参考文献一覧 9

図

図 2.6.2.2-1　TAP-144-SR（1M）製剤投与マウスにおける血清テストステロン濃度 5
図 2.6.2.2-2　TAP-144-SR（1M）製剤投与マウスにおける前立腺・精嚢重量 5
図 2.6.2.2-3　TAP-144-SR（1M）製剤投与マウスにおける運動機能 6
図 2.6.2.2-4　TAP-144-SR（1M）製剤投与マウスにおける生存率 6
図 2.6.2.2-5　TAP-144-SR（1M）製剤投与マウスの各種臓器における抗ポリグルタミン免疫組織化学的染色及び HE 染色による病理組織学的分析 7
図 2.6.2.2-6　TAP-144-SR（1M）製剤投与マウスの骨格筋における抗ポリグルタミン免疫組織化学的染色による病理組織学的分析 8

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
HE	Hematoxylin and Eosin	ヘマトキシリンエオジン
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

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の病態を解明する目的で、名古屋大学大学院医学系研究科神経内科において、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）が97に延長した全長ヒトアンドロゲン受容体（AR）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）が作成された[1]。雄性SBMAモデルマウスへのリュープロレリン酢酸塩1ヵ月製剤〔TAP-144-SR（1M）製剤〕の皮下投与により、投与2週後に一過性の血清テストステロンの上昇が認められ、同時期に症状の一過性増悪がみられた。しかし投与4週後には血清テストステロンは検出感度以下（≤20 ng/dL）まで低下し、それに伴って運動機能も正常化した。以後も運動機能の低下抑制が持続し、生存期間の延長が認められた。抗ポリグルタミン抗体による免疫染色では脊髄運動ニューロンと骨格筋の核内に集積する変異ARの量が、対照群に比べ著しく少なかった。骨格筋のヘマトキシリンエオジン(HE)染色による組織学的検査では神経原性筋萎縮の改善が認められた。さらに、同一マウスの骨格筋を経時的に観察すると、一旦核内に集積した変異ARが治療とともに消退することが示された。

これらの結果からTAP-144-SR（3M）製剤（以下、本剤）がSBMAに対する治療薬として有望であることのみならず、SBMAの病態が可逆性であり発症初期であれば適切な治療により改善し得ることが示唆された。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

(1) 血清テストステロン低下及び前立腺・精嚢重量の低下

：添付資料番号 4.2.1.1-1（参考）

1) 方法

雄性SBMAモデルマウスに対し、マウスあたりTAP-144-SR（1M）製剤100 μg（投与量はTAP-144換算）を懸濁用液（D-マンニトール、カルメロースナトリウム、ポリソルベート80を含む注射用水）に懸濁し、皮下投与した。対照群のマウスには、対照液〔TAP-144-SR（1M）懸濁用液〕を皮下投与した。投与及び採血は5週齢から開始し、隔週で行った。前立腺・精嚢重量は13週齢で測定し、対照群との間で比較を行った。臓器重量の統計学的解析にあたってはt検定を用いた。

2) 成績

TAP-144-SR（1M）製剤の投与開始2週後に血清テストステロンが一時的に上昇したが、投与開始4週後には検出感度以下（≤20 ng/dL）まで低下し、以後そのレベルが持続された（図2.6.2.2-1）。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 ± 1.2 ng/dLと報告されている[1]。

TAP-144-SR（1M）製剤皮下投与群の雄性SBMAモデルマウスの前立腺及び精嚢重量は対照群に比べ有意に軽かった（$p < 0.001$）（図2.6.2.2-2）。

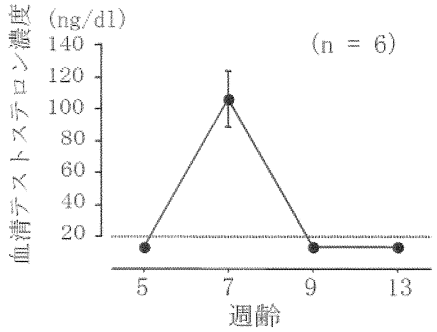


図 2.6.2.2-1　TAP-144-SR（1M）製剤投与マウスにおける血清テストステロン濃度

（添付資料番号 4.2.1.1-1（参考）Figure 1 a を一部改変）

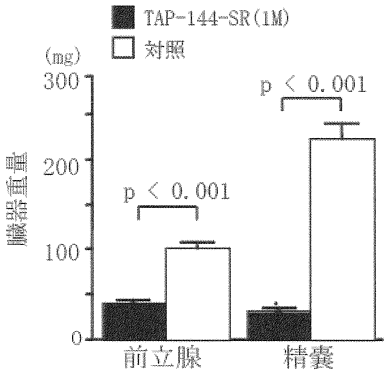


図 2.6.2.2-2　TAP-144-SR（1M）製剤投与マウスにおける前立腺・精嚢重量

（添付資料番号 4.2.1.1-1（参考）Figure 1 b を一部改変）

(2) マウスの運動機能と生存に対する効果

：添付資料番号 4.2.1.1-1（参考）

1) 方法

雄性 SBMA モデルマウスに対し、マウスあたり 25、50、100 μg の TAP-144-SR（1M）製剤を懸濁用液に懸濁し皮下投与した。対照群には、対照液〔TAP-144-SR（1M）製剤懸濁用液〕を投与した。いずれも 5 週齢から隔週で投与した。マウス運動機能はロータロッドで歩行可能時間を計測し、180 秒を正常とし測定を打ち切った。ロータロッド歩行時間の統計学的解析にあたっては t 検定を用いた。

2) 成績

TAP-144-SR（1M）製剤 100 μg の隔週投与により、対照群と比較して、雄性 SBMA モデルマウスの運動機能の低下が有意に抑制され（$p < 0.0001$）（図 2.6.2.2-3）、生存期間も有意に延長した（$p = 0.0005$）（図 2.6.2.2-4）（概要表 2.6.3.2；添付資料番号 4.2.1.1-1）。いずれの効果も用量依存的であった。

TAP-144-SR（1M）製剤投与開始 3～5 週後に一過性のテストステロン上昇によると考えられる運動機能の低下が認められたが、投与開始 6 週後までに運動機能は正常化した。対照群では投与開始 4 週後からロータロッド歩行時間が次第に短縮したが、TAP-144-SR（1M）製剤 25 μg 投与群では歩行時間短縮は 10 週後からであり、運動機能低下の遅延がみられた。

TAP-144-SR（1M）製剤 100 μg 投与群では、ロータロッド歩行時間の短縮がみられなかった（概要表 2.6.3.2；添付資料番号 4.2.1.1-1）。

対照群では、20 週齢までに全マウスが死亡したが、TAP-144-SR（1M）50 μg 投与群では 20 週齢でも半数のマウスが生存していた。TAP-144-SR（1M）100 μg 投与群では、30 週齢まで全マウスが生存していた（概要表 2.6.3.2；添付資料番号 4.2.1.1-1）。

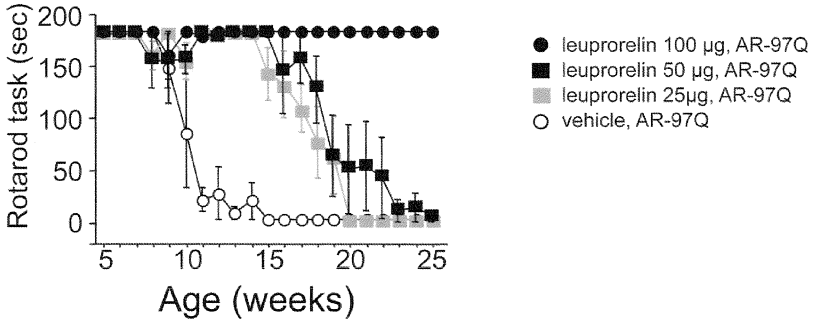


図 2.6.2.2-3　TAP-144-SR（1M）製剤投与マウスにおける運動機能

（添付資料番号 4.2.1.1-1（参考）Figure 1 f から転用）

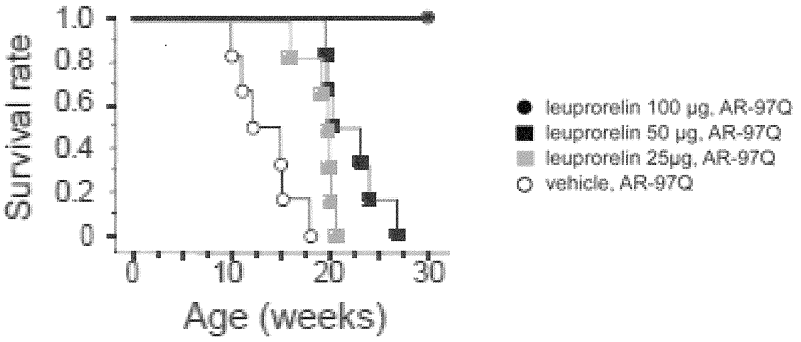


図 2.6.2.2-4　TAP-144-SR（1M）製剤投与マウスにおける生存率

（添付資料番号 4.2.1.1-1（参考）Figure 1 h から転用）

(3) マウス病理学的所見における効果

：添付資料番号 4.2.1.1-1（参考）

1) 方法

雄性 SBMA モデルマウスに対し、マウスあたり 100 μg の TAP-144-SR（1M）製剤を 200 μL の懸濁用液に懸濁し皮下投与した。対照群には、対照液〔TAP-144-SR（1M）製剤懸濁用液〕200 μL を投与した。いずれも 5 週齢から隔週で投与した。各群の 13 週齢のマウスの各種臓器について、抗ポリグルタミン抗体を用いた免疫組織化学的染色及び HE 染色により病理組織学的分析を行った。また、抗ポリグルタミン免疫組織化学的染色を 17 週齢まで経時的に行った。

2）成績

抗ポリグルタミン抗体による免疫染色では、TAP-144-SR（1M）製剤投与群で脊髄前角の運動ニューロン及び骨格筋の核内に集積する変異 AR の量が対照群に比べ著しく少ないことが確認された（図 2.6.2.2-5）（概要表 2.6.3.2；添付資料番号 4.2.1.1-1）。骨格筋の HE 染色では TAP-144-SR（1M）製剤投与群で神経原性筋萎縮の改善が認められた。さらに、同一マウスの骨格筋を経時的に観察したところ、TAP-144-SR（1M）製剤投与群では、一旦核内に集積した変異 AR が治療とともに消退した（図 2.6.2.2-6）（概要表 2.6.3.2；添付資料番号 4.2.1.1-1）。

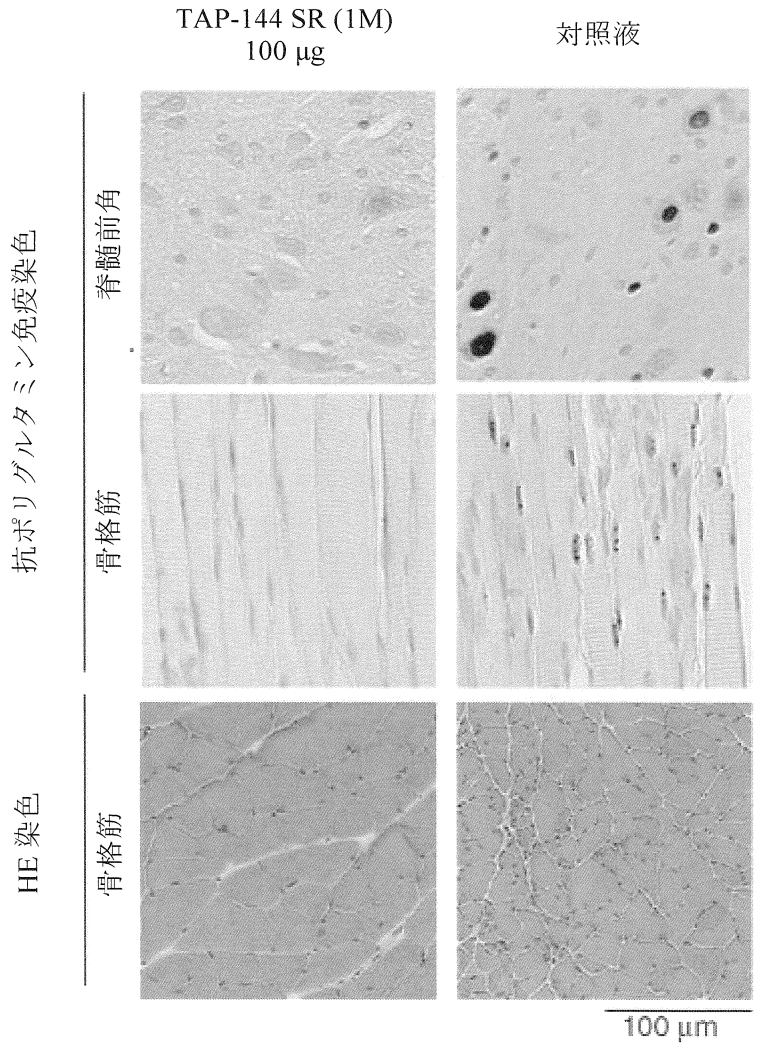


図 2.6.2.2-5　TAP-144-SR（1M）製剤投与マウスの各種臓器における抗ポリグルタミン免疫組織化学的染色及び HE 染色による病理組織学的分析

（添付資料番号 4.2.1.1-1（参考）Figure 2 c を一部改変）

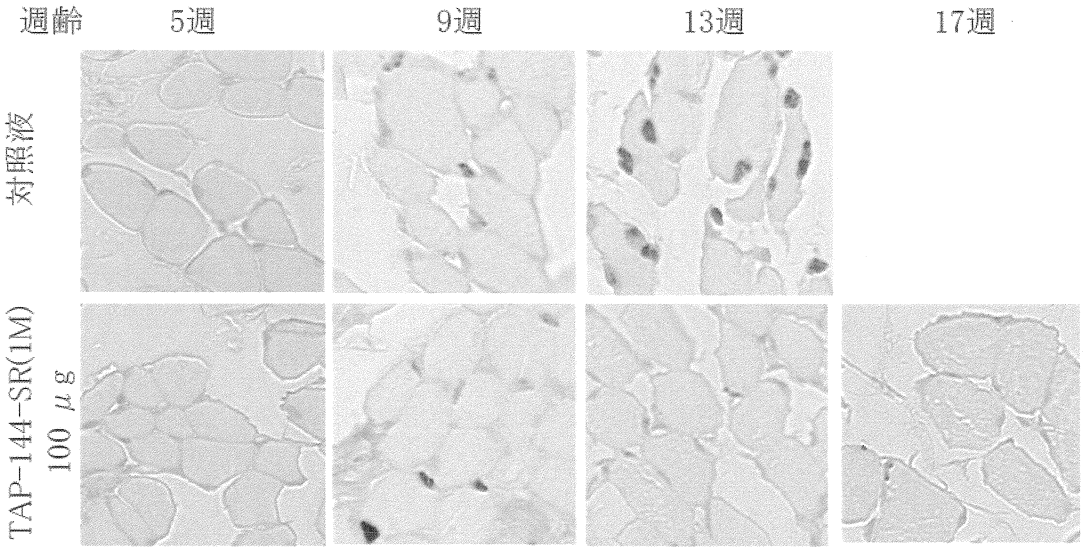


図 2.6.2.2-6　TAP-144-SR（1M）製剤投与マウスの骨格筋における抗ポリグルタミン免疫組織化学的染色による病理組織学的分析

（添付資料番号 4.2.1.1-1（参考）Figure 4 b を一部改変）

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当せず

2.6.2.4 安全性薬理試験

該当せず

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当せず

2.6.2.6 考察及び結論

TAP-144-SR（1M）製剤の皮下投与により、血清テストステロンは一時的に上昇した後に、検出限界以下まで低下した。その結果、前立腺及び精嚢重量が対照群に比べ低下した。血清テストステロンの分泌低下に伴い、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、変異 AR の核内集積が阻害され、神経原性筋萎縮の改善が認められた。さらに、運動機能の低下が抑制され、生存期間も延長した。

これらの薬理試験の結果により、本剤が SBMA に対する治療薬として有望であることが示唆された。

2.6.2.7 図表

本文中に記載。

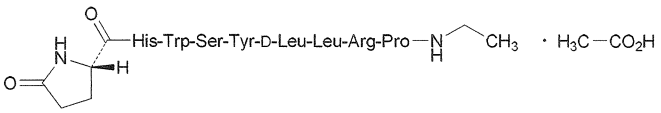
2.6.2.8 参考文献一覧

[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.

目次

略号一覧表 2
2.6.3 薬理試験概要表 4
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 4
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.3.3 副次的薬理試験 6
2.6.3.4 安全性薬理試験 7
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 8

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
SBMA	spinal and bulbar muscular atrophy	球脊髄性筋萎縮症

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

薬理試験の一覧表　　被験物質：TAP-144-SR

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	添付資料番号	区分
効力を裏付ける試験 ・血清テストステロン低下及び前立腺・精嚢重量の低下 ・マウスの運動機能・生存率に対する効果 ・マウス病理学的所見における効果	AR-97Q マウス	in vivo	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科	4.2.1.1-1	参考
副次的薬理試験	該当なし				
安全性薬理試験	該当なし				
薬力学的薬物相互作用試験	該当なし				

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

添付資料番号：4.2.1.1-1

SBMAの遺伝子改変マウスモデルにおけるTAP-144-SRの病態改善効果						
評価化合物	用量	投与の方法・頻度	動物種・系統	評価項目	特記すべき所見	実施施設
TAP-144-SR	25, 50 および 100μg/マウス*	皮下、隔週	ヒトAR-97Qを発現させたBDF1/C57Bl/6Jトランスジェニックマウス	血清テストステロン低下及び前立腺・精嚢重量の低下	血清テストステロン濃度は一過的に上昇した後、検出限界以下まで低下した。前立腺及び精嚢重量が対照群に比べ有意に低下した。	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科
				マウスの運動機能・生存率に対する効果	運動機能の低下が抑制され、生存期間も延長した。	
				マウス病理学的所見における効果	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、変異ARの核内集積が阻害され、神経原性筋萎縮の改善が認められた。	

*：25および50μg/マウスの用量は、マウスの運動機能・生存率に対する効果のみを評価した。

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当なし。

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当なし。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。