

再審査報告書

令和2年9月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	リュープリン PRO 注射用キット 22.5 mg
有 効 成 分 名	リュープロレリン酢酸塩
申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	前立腺癌、閉経前乳癌
承 認 の 用 法 ・ 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。
承 認 年 月 日	平成27年9月28日
再 審 査 期 間	4年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、製造販売後における安全性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

リュープリン PRO 注射用キット 22.5 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書¹⁾において、再審査申請時点で、本剤について表 1 に示す安全性検討事項が設定されている。

また、本剤について表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・注射部位反応 ・骨密度減少 ・糖尿病 ・間質性肺疾患 ・うつ病 ・血栓塞栓症 ・下垂体卒中 ・肝機能障害、黄疸 ・骨疼痛の一過性増悪 ・心不全（前立腺癌） ・尿路閉塞（前立腺癌） ・脊髄圧迫（前立腺癌）	・アナフィラキシー ・高血圧	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査（前立腺癌） ・特定使用成績調査（閉経前乳癌）	該当なし	該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 及び表 4 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査（前立腺癌）の概要

特定使用成績調査（前立腺癌）	
目的	日常診療の使用実態下での前立腺癌患者に対する本剤使用時の安全性を調査し、リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg（以下、「リュープリン SR」）と比較して 1 回投与量が高用量であること、及び投与後の血清中薬物濃度の推移に違いがあること等による安全性への影響を検討する。
安全性検討事項	注射部位反応、骨密度減少、糖尿病、間質性肺疾患、うつ病、血栓塞栓症、下垂体卒中、肝機能障害・黄疸、骨疼痛の一過性増悪、心不全、尿路閉塞、脊髄圧迫、アナフィラキシー、高血圧
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された前立腺癌患者
実施期間	平成 28 年 4 月～平成 29 年 9 月
目標症例数	300 例
観察期間	24 週間
実施施設数	61 施設

¹⁾ リュープリン PRO 注射用キット 22.5mg 及びリュープリン SR 注射用キット 11.25mg に係る医薬品リスク管理計画書として作成されている。

収集症例数	328 例
安全性解析対象症例数	328 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

表 4 特定使用成績調査（閉経前乳癌）の概要

特定使用成績調査（閉経前乳癌）	
目的	日常診療の使用実態下での閉経前乳癌患者に対する本剤使用時の安全性を調査し、リュープリン SR と比較して 1 回投与量が高用量であること、及び投与後の血清中薬物濃度の推移に違いがあること等による安全性への影響を検討する。
安全性検討事項	注射部位反応、骨密度減少、糖尿病、間質性肺疾患、うつ病、血栓塞栓症、下垂体卒中、肝機能障害・黄疸、骨疼痛の一過性増悪、アナフィラキシー、高血圧
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された閉経前乳癌患者
実施期間	平成 28 年 3 月～平成 30 年 8 月
目標症例数	300 例
観察期間	24 週間
実施施設数	52 施設
収集症例数	311 例
安全性解析対象症例数	310 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

特定使用成績調査（前立腺癌）の追加の医薬品安全性監視計画における副作用発現状況について、本剤の重要な特定されたリスクに該当する副作用の発現状況は、非重篤な注射部位反応が 1.2%（4/328 例）、重篤な血栓塞栓症として肺塞栓症が 0.3%（1/328 例）で、その他の重要な特定されたリスクに該当する副作用は認められなかった。また、重要な潜在的リスクであるアナフィラキシー及び高血圧は認められなかった。

一方、特定使用成績調査（閉経前乳癌）の追加の医薬品安全性監視計画における副作用発現状況について、本剤の重要な特定されたリスクに該当する副作用の発現状況は、注射部位反応が 3.5%（11/310 例）及び糖尿病が 0.3%（1/310 例）で（いずれも非重篤）、その他の重要な特定されたリスクに該当する副作用は認められなかった。また、重要な潜在的リスクであるアナフィラキシー及び高血圧は認められなかった。

以上より、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、新たな懸念はなく、さらなる追加の医薬品安全性監視活動の計画は不要と判断した。

なお、本剤の特定使用成績調査において発現した副作用はリュープリン SR と同様であり、発現した主な副作用（ほてり、注射部位硬結等）は、両剤の「使用上の注意」に記載している副作用であった。以上より、本剤の特定使用成績調査において、副作用の種類及び発生傾向に新たな臨

床上の懸念となる事項はなかったことから、リュープリン SR²⁾と比較して1回投与量が高用量であること及び投与後の血清中濃度の推移に違いがあること等による新たな安全性上の懸念はみられないと考えられた。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は、「前立腺癌」で256例333件、「閉経前乳癌」で43例55件であった。感染症報告はなかった。主な副作用（基本語で総数3件以上）を表5及び表6に示す。いずれの副作用に関しても、原疾患等患者素因の影響が考えられる症例、詳細情報が不十分で、本剤投与との因果関係評価が困難である症例等、本剤投与との関連を強く示唆する症例の集積がないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（前立腺癌）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	256	333	92	127	170	206
感染症および寄生虫症	19	20	9	9	10	11
膿瘍	3	3	0	0	3	3
肺炎	4	4	3	3	1	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	24	36	23	35	1	1
骨転移	4	4	4	4	0	0
前立腺癌	11	11	11	11	0	0
免疫系障害	4	4	1	1	3	3
過敏症	3	3	0	0	3	3
代謝および栄養障害	13	13	11	11	2	2
マラスムス	10	10	10	10	0	0
皮膚および皮下組織障害	17	19	0	0	17	19
皮膚反応	4	4	0	0	4	4
皮膚硬結	4	4	0	0	4	4
筋骨格系および結合組織障害	20	20	3	3	17	17
骨粗鬆症	3	3	0	0	3	3
弾発指	8	8	0	0	8	8
一般・全身障害および投与部位の状態	80	85	32	33	49	52
状態悪化	7	7	3	3	4	4
異常感	3	3	0	0	3	3
疼痛	5	5	0	0	5	5
腫脹	10	10	0	0	10	10
全身健康状態悪化	3	3	3	3	0	0
異物反応	2	3	0	0	2	3
死亡	21	21	21	21	0	0
有害事象	8	8	3	3	5	5
副作用	5	5	0	0	5	5
臨床検査	42	44	0	0	42	44
血圧上昇	4	4	0	0	4	4
前立腺特異性抗原増加	16	16	0	0	16	16
血中テストステロン増加	4	4	0	0	4	4
血中乳酸脱水素酵素減少	3	3	0	0	3	3

²⁾ リュープリン SR の用法・用量：通常、成人には12週に1回リュープレリン酢酸塩として11.25 mgを皮下に投与する。以下省略。

傷害、中毒および処置合併症	11	16	3	7	8	9
転倒	4	4	2	2	2	2

MedDRA/J version (22.0)

表6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（閉経前乳癌）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	43	55	5	9	39	46
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	1	4	1	4	0	0
悪性胸水	1	3	1	3	0	0
血管障害	3	3	0	0	3	3
リンパ浮腫	3	3	0	0	3	3
生殖系および乳房障害	7	7	0	0	7	7
月経障害	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	14	15	2	2	13	13
状態悪化	3	3	1	1	2	2

MedDRA/J version (22.0)

5. 有効性

該当なし。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は1件、研究報告は11件であった。それらの概要を表7に示すが、情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① フランス当局により、リュープロレリン酢酸塩製剤のフランス国内添付文書への間質性肺疾患に関する新たな注意喚起が指示されたとの情報（平成28年12月）
研究報告	① 心血管疾患に関する研究報告（4件） ② 血栓塞栓症に関する研究報告（2件） ③ 骨折に関する研究報告（2件） ④ 認知症に関する研究報告（2件） ⑤ 脳卒中に関する研究報告（平成28年7月） ⑥ 感染症に関する研究報告（平成28年7月） ⑦ 末梢動脈疾患に関する研究報告（平成28年10月） <重複あり>
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件については、製造販売後における安全性に関する検討、並びに追加の医薬品安

全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上