

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書
 リュープロレリン酢酸塩
 中枢性思春期早発症の用法・用量変更

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：リュープロレリン酢酸塩	
	販売名：リュープリン注射用 1.88 リュープリン注射用 3.75	
	会社名：武田薬品工業株式会社	
要望者名	日本内分泌学会 日本小児内分泌学会	
要望内容 (下線部分)	効能・効果	中枢性思春期早発症
	用法・用量	中枢性思春期早発症 現行 ¹⁾ :通常、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30μg/kgを皮下に投与する。なお、症状に応じて90μg/kgまで増量できる。 要望:通常、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30μg/kgを皮下に投与する。 <u>なお、症状に応じて180μg/kgまで増量できる。</u>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤型追加等)	特になし
備考	特になし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性</p> <p>中枢性思春期早発症 (Central Precocious Puberty、以下、「CPP」) は、二次性徴が早い年齢で発現することにより、心理的・社会的なストレスを受ける。また、骨成熟が進行し、早期に骨端線が閉鎖するため、通常より早く身長伸びが止まり、最終的に低身長となる。したがって、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患と考えられるため、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(以下、「検討会議」) は、適応疾患の重篤性は「ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p>

本邦における承認用量（最大 90µg/kg/4 週）では基礎値のゴナドトロピン抑制及び骨成熟の抑制ができなくなる場合があり、さらに高用量を必要とした症例が報告されている。欧米における承認用法・用量は、本要望用量（～180µg/kg/4 週）と概ね同じ用量またはそれ以上の用量であり、効果が不十分な場合には増量が可能となっている。また、米国の承認用法・用量は主要な教科書にも記載されており、標準的療法に位置づけられている。

したがって、検討会議は、医療上の有用性は「ウ：欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当すると判断した。

3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

(1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

下線部分：要望内容に関連する箇所

1) 米国<LUPRON DEPOT-PED/LUPRON INJECTION>	
<p>効能・効果</p>	<p><LUPRON DEPOT-PED/LUPRON INJECTION 共通></p> <p>本剤は CPP の小児の治療に効能がある。適応小児の選択の際は、<u>以下の基準を用いる。</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>男児の場合には 9 歳未満、女児の場合には 8 歳未満で二次性徴が発現する CPP（特発性又は神経因性）であることが臨床的に診断されていること。</u> 2. <u>治療開始前に以下をもって臨床診断を確認すること：</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>性腺刺激ホルモン放出ホルモン（以下、「GnRH」）刺激試験において思春期レベルの反応を示すことにより診断を確認する。本検査の感度及び方法を理解すること。</u> ・ <u>骨年齢が実年齢よりも 1 年以上進んでいること。</u> 3. <u>ベースライン評価では以下の検査も実施する：</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>身長・体重測定</u> ・ <u>性ステロイドホルモン濃度測定</u> ・ <u>先天性副腎過形成症を除外するための副腎ステロイド濃度測定</u> ・ <u>絨毛性ゴナドトロピン分泌性腫瘍を除外するための β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン濃度測定</u> ・ <u>ステロイドホルモン分泌性腫瘍を除外するための骨盤/副腎/精巣超音波検査</u> ・ <u>頭蓋内腫瘍を除外するための頭部 CT スキャン</u>
<p>用法・用量</p>	<p><LUPRON DEPOT-PED/LUPRON INJECTION 共通></p> <p>本剤の用量は、各小児に合わせて処方する。用量は薬剤対体重比 mg/kg に基づいて処方する。年齢が低いほど mg/kg 比でより高い用量が必要となる。</p>

	<p>いずれの剤形についても、治療開始又は用量変更の 1～2 ヶ月後に、<u>ダウンレギュレーションを確認するために、GnRH 刺激試験、性ステロイドホルモン濃度、及び Tanner 段階により小児をモニタリングしなければならない。骨年齢の進行についての測定は 6～12 ヶ月毎に実施する。臨床的に及び/又は検査項目により判断して症状の進行が認められなくなるまで、用量を徐々に増量する。</u></p> <p><u>ほとんどの患者においては、十分なダウンレギュレーションが認められた最初の用量を治療期間中維持することが可能である。しかし、極めて若い年齢でかつ低用量での治療を開始した後、より高い体重区分になった場合の、用量調整を示すデータは不足している。治療中に体重が顕著に増加した患者においては、ダウンレギュレーションが十分であるかどうか検証することが望ましい。</u></p> <p><u>LUPRON DEPOT-PED による治療は、女兒では 11 歳、男児では 12 歳になる前に中止を検討する。</u></p> <p><LUPRON DEPOT-PED> <u>推奨される投与開始用量は、0.3mg/kg/4 週間（最小用量 7.5mg）の単回筋肉内投与である。開始用量は小児の体重により決定する。</u></p> <table border="1" data-bbox="491 1240 935 1375"> <tr> <td><u>≤25kg</u></td> <td><u>7.5mg</u></td> </tr> <tr> <td><u>> 25～37.5kg</u></td> <td><u>11.25mg</u></td> </tr> <tr> <td><u>> 37.5kg</u></td> <td><u>15mg</u></td> </tr> </table> <p><u>完全なダウンレギュレーションが見られない場合には、4 週間ごとに 3.75mg ずつ徐々に増量する。増量したこの用量が維持量になると考えられる。</u></p> <p><LUPRON INJECTION> 本剤単回皮下投与の推奨開始用量は、50µg/kg/日である。完全なダウンレギュレーションが見られない場合には、10µg/kg/日単位で増量する。増量したこの用量が維持量になると考えられる。</p>	<u>≤25kg</u>	<u>7.5mg</u>	<u>> 25～37.5kg</u>	<u>11.25mg</u>	<u>> 37.5kg</u>	<u>15mg</u>
<u>≤25kg</u>	<u>7.5mg</u>						
<u>> 25～37.5kg</u>	<u>11.25mg</u>						
<u>> 37.5kg</u>	<u>15mg</u>						
承認年月（または米国における開発の有無）	1993 年 4 月（LUPRON INJECTION） 1995 年 10 月（LUPRON DEPOT-PED）						
備考	米国では、以下の 7 製剤が市販されているが、CPP の効能を有する「LUPRON DEPOT-PED」 ²⁾ 及び「LUPRON INJECTION」(For pediatric use) ^{参1)} の効能・効果、用法・用量を上記に記載した。						

- ・ LUPRON INJECTION (注射剤) ^{参2)}
 - ・ LUPRON DEPOT (3.75mg/7.5mg) ^{参3) 参4)}、LUPRON DEPOT-PED (1ヵ月徐放性製剤)
 - ・ LUPRON DEPOT-3 Month (11.25mg/22.5mg) ^{参5) 参6)} (3ヵ月徐放性製剤)
 - ・ LUPRON DEPOT-4 Month ^{参7)} (4ヵ月徐放性製剤)
- 「LUPRON INJECTION」、「LUPRON DEPOT」、「LUPRON DEPOT-3 Month」及び「LUPRON DEPOT-4 Month」における CPP 以外の効能・効果、用法・用量の概略を下表に示した。

表 3-1 効能・効果及び用法・用量

	効能・効果	用法・用量
LUPRON INJECTION	- 進行性前立腺癌に対する緩和的治療	- LUPRON INJECTION 1mg (0.2mL 又は 20 目盛り) を 1 日 1 回皮下投与する。
LUPRON DEPOT 3.75mg	- 子宮内膜症 - 子宮平滑筋腫 (子宮筋腫) によって引き起こされた貧血患者に対する鉄剤との併用療法による術前の血液学的改善	- LUPRON DEPOT 3.75mg を月 1 回筋肉内投与する。 - 子宮内膜症： LUPRON DEPOT 3.75mg 単剤又は酢酸ノルエチンドロンとの併用での初回治療期間及び再治療期間は最長 6 ヶ月。 - 子宮平滑筋腫： LUPRON DEPOT 3.75mg での投与期間は最長 3 ヶ月。
LUPRON DEPOT 7.5mg	- 進行性前立腺癌に対する緩和的治療	- LUPRON DEPOT 7.5mg を月 1 回筋肉内投与する。
LUPRON DEPOT -3 Month 11.25mg	- 子宮内膜症 - 子宮平滑筋腫 (子宮筋腫) によって引き起こされた貧血患者に対する鉄剤との併用療法による術前の血液学的改善	- LUPRON DEPOT-3 Month 11.25mg を 3 ヶ月に 1 回筋肉内投与する。 - 子宮内膜症： LUPRON DEPOT-3 Month 11.25mg 単剤又は酢酸ノルエチンドロンとの併用での初回治療期間及び再治療期間は最長 6 ヶ月 - 子宮平滑筋腫： LUPRON DEPOT-3 Month 11.25mg での投与期間は最長 6 ヶ月
LUPRON DEPOT -3 Month 22.5mg	- 進行性前立腺癌に対する緩和的治療	- LUPRON DEPOT-3 Month 22.5mg を 3 ヶ月 (84 日) に 1 回筋肉内投与する。

	LUPRON DEPOT -4 Month 30mg	- 進行性前立腺癌に対する緩和的治療	- LUPRON DEPOT-4 Month 30mg を4ヵ月(16週)に1回筋肉内投与する。									
2) 英国												
効能・効果	-											
用法・用量	-											
承認年月(または英国における開発の有無)	CPPの効能は承認されていない〔開発計画なし〕(2010年10月現在)											
備考	<p>英国では、以下の2製剤が市販されているが、いずれもCPPの効能・効果は有していない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・PROSTAP SR^{参8)}(1ヵ月徐放性製剤) ・PROSTAP 3^{参9)}(3ヵ月徐放性製剤) <p>上記製剤の効能・効果、用法・用量の概略を下表に示した。</p> <p style="text-align: center;">表 3-2 効能・効果及び用法・用量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 45%;">効能・効果</th> <th style="width: 40%;">用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PROSTAP SR</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - 転移性前立腺癌 - 局所進行性前立腺癌(去勢手術の代替) - 高リスク限局性、又は局所進行性の前立腺癌を有する患者に対する放射線治療後の補助療法 - 疾患進行のリスクが高い局所進行性前立腺癌を有する患者に対する根治的前立腺切除術後の補助療法 - 子宮内膜症 - 子宮内手術の子宮内膜の前処置 - 子宮筋腫の術前管理 </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - 前立腺癌： 3.75mgを月1回皮下又は筋肉内投与する。 - 子宮内膜症： 3.75mgを月1回、6ヵ月間のみ皮下又は筋肉内投与する。必要であれば、ホルモン代替療法(HRT-エストロゲン及びプロゲステロン)を併用する。 - 子宮内手術の前処置： 手術の5~6週間前に3.75mgを単回、皮下又は筋肉内投与する。 - 子宮筋腫の術前管理： 3.75mgを月1回、3~4ヵ月間(最長6ヵ月間)、皮下又は筋肉内投与する。 </td> </tr> <tr> <td>PROSTAP 3</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - 転移性前立腺癌 - 局所進行性前立腺癌(去勢手術の代替) - 高リスク限局性、又は局所進行性の前立腺癌を有する患者に対する放射線治療後の補助療法 - 疾患進行のリスクが高い局所進行性前立腺癌を有する患者に対する根治的前立腺切除術後の補助療法 - 子宮内膜症 </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - 前立腺癌： 11.25mgを3ヵ月に1回皮下投与する。 - 子宮内膜症： 11.25mgを3ヵ月に1回、6ヵ月間のみ筋肉内投与する。必要であれば、ホルモン代替療法(HRT-エストロゲン及びプロゲステロン)を併用する。 </td> </tr> </tbody> </table>				効能・効果	用法・用量	PROSTAP SR	<ul style="list-style-type: none"> - 転移性前立腺癌 - 局所進行性前立腺癌(去勢手術の代替) - 高リスク限局性、又は局所進行性の前立腺癌を有する患者に対する放射線治療後の補助療法 - 疾患進行のリスクが高い局所進行性前立腺癌を有する患者に対する根治的前立腺切除術後の補助療法 - 子宮内膜症 - 子宮内手術の子宮内膜の前処置 - 子宮筋腫の術前管理 	<ul style="list-style-type: none"> - 前立腺癌： 3.75mgを月1回皮下又は筋肉内投与する。 - 子宮内膜症： 3.75mgを月1回、6ヵ月間のみ皮下又は筋肉内投与する。必要であれば、ホルモン代替療法(HRT-エストロゲン及びプロゲステロン)を併用する。 - 子宮内手術の前処置： 手術の5~6週間前に3.75mgを単回、皮下又は筋肉内投与する。 - 子宮筋腫の術前管理： 3.75mgを月1回、3~4ヵ月間(最長6ヵ月間)、皮下又は筋肉内投与する。 	PROSTAP 3	<ul style="list-style-type: none"> - 転移性前立腺癌 - 局所進行性前立腺癌(去勢手術の代替) - 高リスク限局性、又は局所進行性の前立腺癌を有する患者に対する放射線治療後の補助療法 - 疾患進行のリスクが高い局所進行性前立腺癌を有する患者に対する根治的前立腺切除術後の補助療法 - 子宮内膜症 	<ul style="list-style-type: none"> - 前立腺癌： 11.25mgを3ヵ月に1回皮下投与する。 - 子宮内膜症： 11.25mgを3ヵ月に1回、6ヵ月間のみ筋肉内投与する。必要であれば、ホルモン代替療法(HRT-エストロゲン及びプロゲステロン)を併用する。
	効能・効果	用法・用量										
PROSTAP SR	<ul style="list-style-type: none"> - 転移性前立腺癌 - 局所進行性前立腺癌(去勢手術の代替) - 高リスク限局性、又は局所進行性の前立腺癌を有する患者に対する放射線治療後の補助療法 - 疾患進行のリスクが高い局所進行性前立腺癌を有する患者に対する根治的前立腺切除術後の補助療法 - 子宮内膜症 - 子宮内手術の子宮内膜の前処置 - 子宮筋腫の術前管理 	<ul style="list-style-type: none"> - 前立腺癌： 3.75mgを月1回皮下又は筋肉内投与する。 - 子宮内膜症： 3.75mgを月1回、6ヵ月間のみ皮下又は筋肉内投与する。必要であれば、ホルモン代替療法(HRT-エストロゲン及びプロゲステロン)を併用する。 - 子宮内手術の前処置： 手術の5~6週間前に3.75mgを単回、皮下又は筋肉内投与する。 - 子宮筋腫の術前管理： 3.75mgを月1回、3~4ヵ月間(最長6ヵ月間)、皮下又は筋肉内投与する。 										
PROSTAP 3	<ul style="list-style-type: none"> - 転移性前立腺癌 - 局所進行性前立腺癌(去勢手術の代替) - 高リスク限局性、又は局所進行性の前立腺癌を有する患者に対する放射線治療後の補助療法 - 疾患進行のリスクが高い局所進行性前立腺癌を有する患者に対する根治的前立腺切除術後の補助療法 - 子宮内膜症 	<ul style="list-style-type: none"> - 前立腺癌： 11.25mgを3ヵ月に1回皮下投与する。 - 子宮内膜症： 11.25mgを3ヵ月に1回、6ヵ月間のみ筋肉内投与する。必要であれば、ホルモン代替療法(HRT-エストロゲン及びプロゲステロン)を併用する。 										
3) 独国<ENANTONE>												

<p>効能・効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 男性 診断： ホルモン抑制薬／ホルモン除去療法の必要性を評価するための、 前立腺癌のホルモン感受性検査。 治療： 進行型ホルモン依存性前立腺癌の対症療法。 - 小児 特発性又は神経性ゴナドトロピン依存性思春期早発症
<p>用法・用量</p>	<p>単回及び1日投与量</p> <p><u>小児の場合、診断及び長期治療モニタリングは、小児内分泌科を有する施設で実施されることが望ましい。適応症である「前立腺癌」の治療は、癌治療に精通した医師により実施されること。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 男性 懸濁用液 1mL 中に、リュープロレリン酢酸塩 3.75mg を含有した徐放性マイクロカプセル 44.1mg を月1回、皮下投与。 - 小児 <ul style="list-style-type: none"> a) <u>小児（体重≥20kg）</u> 懸濁液 1mL 中に、リュープロレリン酢酸塩 3.75mg を含有した徐放性マイクロカプセル 44.1mg を月1回、皮下投与。 b) <u>小児（体重<20kg）</u> 患者の思春期早発症の症状・状態を考慮して、以下の事項が適用される： <u>リュープロレリン酢酸塩 3.75mg 及び懸濁用液 1mL を用いて、徐放性マイクロカプセル 44.1mg の懸濁液（既製）を月1回調製する。当該懸濁液中、0.5mL（リュープロレリン酢酸塩 1.88mg を含有した徐放性マイクロカプセル 22.05mg）が皮下投与される。残りの懸濁液は廃棄される。</u> <u>体重増加のモニタリングを実施すること。思春期早発症の病態によっては、ホルモン抑制が不十分なため、用量の増量が必要となる場合がある（性器出血等の臨床的な所見又は黄体ホルモン放出ホルモン（以下、「LHRH」）試験によるゴナドトロピン抑制不十分な所見）。その場合は、投与される最小有効量（1ヵ月あたり）は、LHRH 試験によって決定すること。</u>

	<p>投与方法及び投与期間</p> <p>- 小児</p> <p><u>投与期間は、投与開始時又は投与中の臨床パラメータ [予測される最終的な身長、成長率、骨年齢及び/又は骨年齢促進] によって変わり、小児科医と法的保護者、適切ならば患児自身とにより決定される。</u></p> <p><u>女兒の場合、投与開始前に妊娠は除外されなければならない。投与期間中に妊娠する可能性は排除できない。投与期間中に妊娠した場合は、医療上の助言が必要となる。</u></p> <p>特記事項</p> <p><u>思春期早発症の症状再発を防ぐために、投与間隔は 30±2 日とすること。</u></p>						
承認年月 (または独国における開発の有無)	1998 年 1 月 (思春期早発症の承認年月)						
備考	<p>独国では、以下の 5 製剤が市販されているが、CPP の効能を有する 1 ヶ月徐放性製剤「ENANTONE」^{3) 4)} の効能・効果、用法・用量について上記に記載した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ENANTONE、ENANTONE-GYN^{参10) 参11)} (1 ヶ月徐放性製剤) ・ TRENANTONE^{参12) 参13)}、TRENANTONE-GYN^{参14) 参15)} (3 ヶ月徐放性製剤) ・ SIXANTONE^{参16) 参17)} (6 ヶ月徐放性製剤) <p>CPP の効能を有さない製剤について効能・効果、用法・用量の概略を下表に示した。</p> <p style="text-align: center;">表 3-3 効能・効果及び用法・用量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 35%;">効能・効果</th> <th style="width: 35%;">用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ENANTONE-GYN</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - 症候性子宮内膜症 - 症候性子宮平滑筋腫における、筋腫核出術又は子宮摘出術のための術前処置 - 計画的手術的子宮鏡下インターベンション治療前の子宮内膜平坦化 - 閉経前及び閉経周辺期の乳癌 </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - リュープロレリン酢酸塩 3.75mg を月 1 回皮下又は筋肉内投与。 - 子宮内膜症： 単剤療法では投与期間は最長 6 ヶ月。ノルエチステロンアセテート 5mg/日との併用療法としては最長 1 年。 - 子宮平滑筋腫： 投与期間は最長 6 ヶ月。 - 子宮内膜平坦化： 2 回目の投与が必要であると考えられる場合は、初回投与の 1 ヶ月後に行う。 </td> </tr> </tbody> </table>		効能・効果	用法・用量	ENANTONE-GYN	<ul style="list-style-type: none"> - 症候性子宮内膜症 - 症候性子宮平滑筋腫における、筋腫核出術又は子宮摘出術のための術前処置 - 計画的手術的子宮鏡下インターベンション治療前の子宮内膜平坦化 - 閉経前及び閉経周辺期の乳癌 	<ul style="list-style-type: none"> - リュープロレリン酢酸塩 3.75mg を月 1 回皮下又は筋肉内投与。 - 子宮内膜症： 単剤療法では投与期間は最長 6 ヶ月。ノルエチステロンアセテート 5mg/日との併用療法としては最長 1 年。 - 子宮平滑筋腫： 投与期間は最長 6 ヶ月。 - 子宮内膜平坦化： 2 回目の投与が必要であると考えられる場合は、初回投与の 1 ヶ月後に行う。
	効能・効果	用法・用量					
ENANTONE-GYN	<ul style="list-style-type: none"> - 症候性子宮内膜症 - 症候性子宮平滑筋腫における、筋腫核出術又は子宮摘出術のための術前処置 - 計画的手術的子宮鏡下インターベンション治療前の子宮内膜平坦化 - 閉経前及び閉経周辺期の乳癌 	<ul style="list-style-type: none"> - リュープロレリン酢酸塩 3.75mg を月 1 回皮下又は筋肉内投与。 - 子宮内膜症： 単剤療法では投与期間は最長 6 ヶ月。ノルエチステロンアセテート 5mg/日との併用療法としては最長 1 年。 - 子宮平滑筋腫： 投与期間は最長 6 ヶ月。 - 子宮内膜平坦化： 2 回目の投与が必要であると考えられる場合は、初回投与の 1 ヶ月後に行う。 					

	TRENANTONE	<ul style="list-style-type: none"> - 進行型ホルモン依存性前立腺癌の対症療法 - 閉経前及び閉経周辺期の女性の乳癌 	<ul style="list-style-type: none"> - 前立腺癌： リュープロレリン酢酸塩 11.25mg を3 ヶ月に1 回皮下投与する。 - 乳癌： リュープロレリン酢酸塩 11.25mg を3 ヶ月に1 回皮下又は筋肉内投与する。
	TRENANTONE-GYN	<ul style="list-style-type: none"> - 症候性子宮内膜症 - 症候性子宮平滑筋腫における、筋腫核出術又は子宮摘出術のための術前処置 	<ul style="list-style-type: none"> - いずれの効能もリュープロレリン酢酸塩 11.25mg を3 ヶ月に1 回皮下又は筋肉内投与する。 - 投与期間は最長6 ヶ月
	SIXANTONE	<ul style="list-style-type: none"> - 進行型ホルモン依存性前立腺癌の緩和的治療 	<ul style="list-style-type: none"> - リュープロレリン酢酸塩 30.0mg を6 ヶ月に1 回皮下投与する。

4) 仏国<ENANTONE LP 3.75mg/11.25mg>

<p>効能・効果</p>	<p><ENANTONE LP 3.75mg/11.25mg 共通></p> <ul style="list-style-type: none"> - 前立腺癌 局所進行型又は転移性の前立腺癌の治療。 - <u>思春期早発症の治療（女兒 8 歳未満、男児 10 歳未満）。</u> - 内性及び外性子宮内膜症の治療（病期 I～IV）。 子宮内膜症治療における臨床使用経験は 18 歳以上に限られている（18 歳未満の使用経験がない）。 投与期間：「用法・用量」の項を参照のこと。 <p><ENANTONE LP 3.75mg></p> <ul style="list-style-type: none"> - 卵巣機能の抑制が必要な閉経前女性におけるホルモン依存性転移性乳癌の治療 - 子宮筋腫の手術前治療： <ul style="list-style-type: none"> ・ 貧血を伴う場合（ヘモグロビン濃度 8g/dL 以下） ・ 外科的手技（内視鏡手術又は経膈手術）を容易にする又は改善するために子宮筋腫の腫瘍サイズの縮小が必要な場合 <p>投与期間は3 ヶ月までに制限される。</p>
<p>用法・用量</p>	<p><ENANTONE LP 3.75mg></p> <ul style="list-style-type: none"> - 前立腺癌： 皮下注射（1 回）を4 週間毎に反復投与。 - <u>思春期早発症：</u> <u>皮下注射（1 回）を4 週間毎に反復投与（体重 20kg 未満の小児に関しては、投与量 1.88mg のみ。当該用量は、バイアル中のマイクロカプセルを 2mL の懸濁用液に懸濁した液量の半分に該当）。</u> - 子宮内膜症： 月経周期の最初の5 日間に投与を開始すること。

	<p>皮下注射又は筋肉内注射（1回）を4週間毎に反復投与。 投与期間：病期に関係なく、最大6ヵ月間投与する。 しかし、慢性の骨盤痛症状を伴い妊娠希望のない子宮内膜症患者では、Enantone[®]投与3ヵ月目からホルモン補充療法を併用する場合（add-back療法）は、治療期間を1年まで延長可能。 安全性・有効性が確認された投与レジメンとして、エストラジオール吉草酸（微粒子製剤）2mg/日（経口投与）及びプロメゲストン0.5mg/日（経口投与）とEnantone[®]との併用レジメンがある。 Enantone[®]又は他のいずれかのGnRHアナログを用いた2コース目の投与は推奨されない。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 転移性乳癌： 皮下注射又は筋肉内注射（1回）を4週間毎に反復投与。 - 子宮筋腫の手術前治療： 皮下注射又は筋肉内注射（1回）を4週間毎に反復投与。 投与期間：治療は3ヵ月までに制限される。 <p><ENANTONE LP 11.25mg></p> <ul style="list-style-type: none"> - 下記効能に対し、皮下又は筋肉内注射（1回）を3ヵ月毎に反復投与 <ul style="list-style-type: none"> - 前立腺癌 - 子宮内膜症 <p>投与期間：病期に関係なく、子宮内膜症に対しては最大6ヵ月間投与可能。 しかし、慢性の骨盤痛症状を伴い妊娠希望のない子宮内膜症患者では、Enantone[®]投与3ヵ月目からホルモン補充療法を併用する場合（add-back療法）は、治療期間を1年まで延長可能。 安全性・有効性が確認された投与レジメンとして、エストラジオール吉草酸（微粒子製剤）2mg/日（経口投与）及びプロメゲストン0.5mg/日（経口投与）とEnantone[®]との併用レジメンがある。 Enantone[®]又は他のいずれかのGnRHアナログを用いた2コース目の投与は推奨されない。</p> <ul style="list-style-type: none"> - CPPに対し、皮下注射（1回）を3ヵ月毎に反復投与。
承認年月（または仏国における開発の有無）	1995年1月（CPPの承認年月）
備考	<p>仏国では、以下の3製剤が市販されているが、CPPの効能を有する「ENANTONE LP 3.75mg」^{5) 6)} 及び「ENANTONE LP 11.25mg」^{参18) 参19)} の効能・効果、用法・用量を上記に記載した。なお、日、米、独と</p>

<p>は異なり、増量に関する記載はない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ENANTONE LP 3.75mg (1 ヶ月徐放性製剤) ・ ENANTONE LP 11.25mg (3 ヶ月徐放性製剤) ・ ENANTONE LP 30mg^{参20) 参21)} (6 ヶ月徐放性製剤) <p>CPP の効能を有さない製剤の効能・効果、用法・用量の概略を下表に示した。</p>		
<p>表 3-4 効能・効果及び用法・用量</p>		
	効能・効果	用法・用量
ENANTONE LP 30mg	- アンドロゲン抑制を要する局所進行又は進行前立腺癌の治療	- 皮下注射 (1 回) を 6 ヶ月 (26 週) 毎に反復投与

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

欧州では 2 試験 (TAP/III/90/004 試験、EC108 試験、いずれも皮下投与) が実施され、各国での申請に用いられた。欧州での承認用量を体重換算すると今回の要望用量と概ね同じ用量である。米国では、1 ヶ月徐放性製剤における CPP 効能取得時の臨床試験として、筋肉内投与による (一部皮下投与を含む) 2 試験 (医師主導による P90-053 試験、M90-516 試験、) が実施されており、承認用量を体重換算すると今回の要望用量 (~180µg/kg/4 週) を超えている。CPP 患者を対象とした各試験の概要は以下のとおり。

(1) 欧州 TAP/III/90/004 試験⁷⁾ (多施設共同非盲検)

リュープロレリン酢酸塩 (以下、「本薬」) 1.88mg 又は 3.75mg が計 68 例に 24 ヶ月間皮下投与された (初回推奨用量は <20kg : 1.88mg、≥20kg : 3.75mg とし、効果不十分な場合 (患者の状態による医師の判断) 1.88mg から 3.75mg、3.75mg から 7.5mg への増量可能)。ゴナドトロピンについて、LHRH 刺激試験における LH 頂値 (以下、「LH 頂値」) (平均値±標準偏差) は測定可能な 52 例の投与前値は 16.6±8.58mIU/mL であったが、投与 24 ヶ月後に評価可能であった 44 例では 1.33±1.29mIU/mL まで有意に減少した。骨年齢について、投与後 24 ヶ月の時点で評価可能であった 45 例は、投与前と投与後 24 ヶ月の骨年齢 (BA) と暦年齢 (CA) の比 (以下、「BA/CA」) に変化はみられなかった。安全性について、本試験では有害事象の全体及び因果関係別集計は実施されていないが、あらかじめ集計を計画していた有害事象のうち、膣出血、頭痛及びホットフラッシュの発現率は、それぞれ 20% (56 例中 11 例)、32% (68 例中 22 例) 及び 9% (68 例中 6 例) であった。

(2) 欧州 EC108 試験⁸⁾ (第Ⅲ相試験、多施設共同非盲検)

本薬 1.88 又は 3.75mg が計 40 例に皮下投与された (初回推奨用量は <20kg : 1.88mg、≥20kg : 3.75mg とし、効果不十分な場合 (LH 頂値>5U/L 又は患者の状態による医師の判断) 1.88mg

から 3.75mg、3.75mg から 7.5mg への増量可能。2 年間+追跡治療期)。ゴナドトロピンについて、投与後 12 ヶ月及び 18 ヶ月に評価可能であった 36 例中において、LH 頂値が 5U/L 以下に抑制された症例は、それぞれ 34 例 (94.4%) 及び 35 例 (97.2%) であった。骨年齢について、投与後 2 年、3 年において評価可能なそれぞれ 34 例及び 19 例での投与前からの一定期間における骨年齢と暦年齢の比 (以下、「 $\Delta BA/\Delta CA$ 」) (平均値 \pm 標準偏差) はそれぞれ 0.740 ± 0.297 、及び 0.685 ± 0.287 であり投与前と比べて有意に減少した。安全性について、治験薬と因果関係を否定できない有害事象は、20 例 (50.0%) 77 件報告され、主な有害事象は、思春期早発症に関連する有害事象 (腔出血 5 例、帯下 3 例、乳房腫大 1 例、計 12 件) 及び注射部位反応 (8 例、39 件) であった。注射部位反応については、総注射回数が 1,481 回であり、1 回の注射あたりの発現頻度は 2.6% であった。また、発現した有害事象 77 件のうち、重篤な有害事象は 2 件 (頭痛、注射部位膿瘍)、高度な有害事象は 1 件 (片頭痛) であった。

(3) 米国 P90-053 試験⁹⁾・¹⁰⁾ (研究者 Investigational New Drug (IND) 下でのレトロスペクティブ試験)

Daily 製剤 (Lupron Injection) 又は Depot 製剤 (Lupron Depot 3.75mg 又は 7.5mg) が用いられ、皮下又は筋肉内投与された。Depot 製剤のみが投与された被験者 (92 例) の最終評価時点での投与量は 3.75~17.2mg (中央値、女児 : 7.5mg、男児 : 15mg) であった。ゴナドトロピンについて、評価可能な 45 例の最終評価時点の LH 頂値 (平均値 \pm 標準誤差) は 5.0 ± 0.9 mIU/mL であり、投与前値 42.0 ± 6.3 mIU/mL から有意に減少した。骨年齢について、評価可能な 35 例の最終測定時点における $\Delta BA/\Delta CA$ は、投与前と比較したところ有意な変化はみられなかった。なお、M90-516 試験の被験者と併合解析した場合、1 年以上投与された 20 例において、投与前と比べて BA/CA は 0.17 減少した。安全性について、被験者の体重に応じて Depot 製剤又は/及び Daily 製剤が投与された合計 365 例のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 66 例 (18.1%) 報告され、そのうち最も高頻度で認められた有害事象は注射部位反応であり、365 例中 19 例 (5.2%) で認められた。また、抑制が不十分であったことによる思春期早発症に関連する事象が 365 例中合計 23 例 (6.3%) で認められた。注射部位反応以外の事象の発現率はいずれも 2% 以下であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、高度と判定された有害事象は 2 例 4 件 (注射部位反応、注射部位膿瘍、頭痛、失神) であった。

(4) 米国 M90-516 試験⁹⁾・¹¹⁾ (第Ⅲ相、多施設共同非盲検)

LUPRON DEPOT 7.5、11.25 又は 15mg が計 32 例に 24 週間筋肉内投与された (初回推奨用量は ≤ 25 kg : 7.5mg、 > 25 -37.5kg : 11.25mg、 > 37.5 kg : 15mg とし、効果不十分な場合 (LH 頂値 > 1.75 U/L)、3.75mg ごとの増量可能)。有効性が評価された 22 例における最終評価時点での投与量の平均値は $349\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。ゴナドトロピンについては、投与 24 週後に評価可能であった 20 例中 19 例において、LH 頂値は 1.75U/L 以下に抑制された。骨年齢については、投与 24 週後に評価可能であった 21 例において、投与 24 週後 BA/CA は、投与前と比較した

ところ変化はみられなかった。安全性について、治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、5例（15.6%）7件報告され、それぞれ注射部位疼痛、注射部位反応、情緒不安定、膣炎、膣分泌物、疼痛、腹痛が各1件であった。注射部位疼痛及び注射部位反応は同一症例内で発現し、注射部位に関連する有害事象の発現率は3.1%（32例中1例）であった。これら有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

CPPに対する本薬による治療に関して、PubMed及びEMBASEの2種類のデータベースにより、国内外の公表文献・成書が検索された。

PubMedに対して、「leuprorelin」OR「leuprolide acetate」AND「central precocious puberty」の条件で検索され、更に「Humans」及び「All Child: 0-18 years」で絞り込んで検索されたところ65件の文献が抽出された（検索日：2010年7月13日）。また、EMBASEに対して、「leuprorelin」OR「leuprolide acetate」AND「central precocious puberty」の条件で検索を行い、更に「Humans」及び「Child」で絞り込んで検索されたところ78件の文献が抽出された（検索日：2010年7月13日）。このうち45件は重複する文献であったため、2種類のデータベースを利用して得られた文献は計98件であったが、これら98件の文献の中に、本要望内容の用法・用量に係る臨床使用実績及び無作為化比較試験の公表論文はなかった。

その後、要望内容に係る重要な位置付けと考えられる以下の国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾が公表された。当該報告の概要は以下のとおりである。

<日本成長学会雑誌（2010）>

本邦においてCPPに対して本剤により性腺抑制療法を受けていた194例を対象として、本剤の既承認用量（最大投与量90 μ g/kg/4週）で十分な効果が得られているか否かについて検討した。本剤は3～5週間ごとに皮下投与され、主にLH基礎値が0.5mIU/mL以下に抑制されないうちに増量された。また、有効性を評価するために3～6ヵ月ごとに身長、体重、骨年齢、ゴナドトロピン、性ホルモンの測定、思春期のTanner段階評価が行われた。全症例（194例）における治療終了状態の内訳は、無効による中止例（3例）を含む「治療終了例」が計116例であり、治療継続例及びその他転院等による治療脱落例が計78例で、副作用による中止例はなかった。本検討実施時において投与継続中等で治療が終了していない症例（78例）については今後増量又は変更される可能性があることから、投与継続中の最大治療量では治療終了時までの最大治療量としては過小推定となる可能性が否定できないため、最大治療量の評価は治療終了例（116例）における成績を主として評価した。有効性は、その目的に応じて全症例もしくは治療終了例で評価し、安全性の評価は主に90 μ g/kgを超える用量を投与された症例について行った。

治療終了例116例のうち最大投与量が90 μ g/kgを超えた症例は51例（44.0%）で、このう

ち治療開始後の増量により 90 μ g/kg を超えた症例は 41 例 (35.3%) であり、治療終了例 116 例の平均最大投与量 (平均値 \pm 標準偏差) は 94.3 \pm 46.8 μ g/kg (投与量の幅は 44~435 μ g/kg) であった。増量にもかかわらず無効と考えられた症例が 435 μ g/kg まで増量された男子 1 例及び 170 μ g/kg、176 μ g/kg まで増量された女子 2 例の計 3 例認められた。男子 1 例はゴナドトロピン受容体の異常等が考えられる非常に特殊な症例であったため、治療が中止された症例であった。また、女子 2 例は治療開始時の年齢が 9 歳及び 9 歳 2 ヶ月と比較的高く、思春期段階も進行した状態で治療が開始されており、本剤投与のたびに月経が認められたため治療が中止された症例であった。また、最大投与量が 180 μ g/kg を超えた有効例が 2 例みられたが、その用量は 185 μ g/kg、191 μ g/kg であった。

90 μ g/kg を超えた投与量へ増量された 41 例 (35.3%) について、増量直前の LH 基礎値 (中央値) は 0.89mIU/mL であったが、増量後は 0.35mIU/mL に低下した。また、効果不十分のために増量されたが、増量後の治療量が 90 μ g/kg 以下の症例も 24 例 (20.7%) 認められ、それらの症例における増量直前の LH 基礎値 (中央値) は 0.65mIU/mL であり増量後は 0.26mIU/mL であった。増量後の投与量が 90 μ g/kg を超えた症例とそれ以外の症例のいずれの場合にも、主に LH 基礎値を指標にして増量することにより、増量後に LH 基礎値の低下が認められた。また、治療終了例の Δ BA/ Δ CA の平均値は 0.32 であった。このうち増量により 90 μ g/kg を超えた症例とそれ以外の症例とで、治療終了時における Δ BA/ Δ CA を比較したところ、それぞれの平均値は 0.43 及び 0.26 であり、いずれの場合にも骨年齢の進行抑制が認められた。

最大治療量が 90 μ g/kg を超えた症例 74 例のうち、90 μ g/kg を超えた治療量で投与中に発現した主な副作用は注射部位反応 (疼痛、硬結、感染、腫脹、無菌性膿瘍) 8 例、帯下 1 例、ざ瘡 1 例等であった。いずれも程度は軽度であり、本剤の副作用として未知の事象は認められず、副作用のために投与中止した症例はなかった。注射部位反応は、90 μ g/kg 以下が投与された症例でも認められており、90 μ g/kg を超えた治療量投与にのみ高頻度でみられる事象はなく、安全性には大きな問題は認められなかった。したがって、90 μ g/kg を超える投与量における安全性は 90 μ g/kg 以下の用量で投与される場合と同様、特に懸念すべき問題はない。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

特になし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

- 1) Nelson TEXTBOOK OF PEDIATRICS, 18th Edition: Saunders¹³⁾ : 4 週間毎に 250~300 μ g/kg (最小 7.5mg) を筋肉内投与する (米国) 旨の記載
- 2) Pediatric Endocrinology, 3rd Edition:Saunders¹⁴⁾ : 7.5~15mg/月を筋肉内投与する (米国) 旨の記載

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

特になし

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦では1994年に「中枢性思春期早発症」の効能が追加されている。この承認申請に用いられた臨床試験成績（国内第Ⅱ相試験、国内第Ⅲ相試験、国内長期投与試験：計94例）を基に、本邦におけるCPPに対する承認用法・用量は「通常、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30 μ g/kgを皮下投与する。なお、症状に応じて90 μ g/kgまで増量できる。」とされた。この第Ⅲ相試験（投与期間48週間）及び第Ⅱ相試験の投与開始24週間後における評価によって投与の継続が妥当と判断された症例を対象とした長期投与試験（投与期間96週）が実施されたが、90 μ g/kgを超える用量が必要と考えられた症例は認められなかったことから、90 μ g/kgを超える投与量の検討は行われなかった。

その後、本邦において要望内容に関連する開発は行われていない。

（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

上述のとおり本邦において要望内容に関する開発は行われておらず、また関連する医師主導の試験も実施されていない。なお、国内でのCPP効能取得時に提出された第Ⅱ相試験（長期投与試験含）及び第Ⅲ相試験の概要は以下のとおりである。

（1）有効性について

1) 国内第Ⅱ相試験（投与24週間後以降長期投与試験として継続）

30又は90 μ g/kgを投与された症例のうち、投与後4～12週間においてLH基礎値が前思春期レベルを維持していた症例はそれぞれ12/13例（92.3%）、11/12例（91.7%）であった。30 μ g/kgで前思春期レベルを逸脱した1例は、12週間以降90 μ g/kgに増量された。骨年齢については、第Ⅱ相試験から投与24週間後以降継続投与された34例のうち、投与後48週及び96週に評価可能な27例及び23例の Δ BA/ Δ CA（平均値 \pm 標準偏差）はそれぞれ0.83 \pm 0.78及び0.69 \pm 0.47であった。

2) 国内第Ⅲ相試験

30 μ g/kgを投与された58例のうち、ゴナドトロピン分泌抑制効果が「著明抑制」、「抑制」と判断されたのは、投与後24週及び48週間においてそれぞれ55例（95%）及び54例（93%）であった。骨年齢については、投与後24週、48週間において評価可能な54例及び55例の Δ BA/ Δ CA（平均値 \pm 標準偏差）はそれぞれ0.70 \pm 0.93及び0.71 \pm 0.64であった。

（2）安全性について

CPP効能取得時の上述の臨床試験（投与量は90 μ g/kg以下）及び使用成績調査（投与量は90 μ g/kg以下又は、体重未記載により体重あたりの投与量が不明）における副作用発現状況は以下のとおりであった。

表 6-1 CPP効能取得時の臨床試験及び使用成績調査における副作用発現状況

時 期	承認時までの調査	市 販 後 の 調 査	合 計	副作用の種類	承認時までの調査	市 販 後 の 調 査	合 計
調査施設数	41	36	77	[代謝・栄養障害]	1(0.94)	0	1(0.52)
調査症例数	106	85	191	総コレステロール低下	1(0.94)	0	1(0.52)
副作用発現症例数	22	3	25	[白血球・網内系障害]	2(1.89)	0	2(1.05)
副作用発現件数	32	3	35	白血球増加(症)	1(0.94)	0	1(0.52)
副作用発現症例率(%)	20.8	3.5	13.1	白血球減少(症)	1(0.94)	0	1(0.52)
副作用の種類	副作用の発現件数(%)			[血小板・出血凝血障害]	1(0.94)	0	1(0.52)
[皮膚・皮膚付属器障害]	2(1.89)	0	2(1.05)	血小板減少	1(0.94)	0	1(0.52)
蕁麻疹	1(0.94)	0	1(0.52)	[女性生殖(器)障害]	9(8.49)	0	9(4.71)
陰部多毛(恥毛出現)	1(0.94)	0	1(0.52)	月経延長	1(0.94)	0	1(0.52)
[筋・骨格系障害]	1(0.94)	0	1(0.52)	帯 下	1(0.94)	0	1(0.52)
側弯症	1(0.94)	0	1(0.52)	性器出血	8(7.55)	0	8(4.19)
[消化管障害]	3(2.83)	0	3(1.57)	[一般的全身障害]	0	2(2.35)	2(1.05)
食欲不振	1(0.94)	0	1(0.52)	顔面腫脹	0	1(1.18)	1(0.52)
腹 痛	3(2.83)	0	3(1.57)	気分不良	0	1(1.18)	1(0.52)
[肝臓・胆管系障害]	6(5.66)	0	6(3.14)	[適用部位障害]	2(1.89)	1(1.18)	3(1.57)
AL-P上昇	2(1.89)	0	2(1.05)	注射部腫脹	0	1(1.18)	1(0.52)
血清LDH上昇	2(1.89)	0	2(1.05)	注射部硬結	1(0.94)	0	1(0.52)
血清AST(GOT)上昇	2(1.89)	0	2(1.05)	注射部発赤	2(1.89)	0	2(1.05)
血清ALT(GPT)上昇	2(1.89)	0	2(1.05)				

注) 副作用名は厚生省医薬品副作用用語研究班編「医薬品副作用用語集」(1996年度版)による。
[承認時資料集計:1994年7月、市販後の調査:再審査終了時点]

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

1) 有効性の評価

①ゴナドトロピン

ゴナドトロピン (LH) については、国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾では治療が終了した116例(平均治療年数3.2年、平均最大投与量94.3μg/kg)のうち90μg/kg以下の用量で効果が不十分であった症例において90~180μg/kgまで増量することでほとんどの症例でLH値が抑制された。

また、欧州で皮下投与により実施された臨床試験2試験では、ともに投与後6~24ヵ月以上で、いずれの投与量でも90%程度のLH値の抑制効果を示した。

②骨年齢

LHを抑制することによる骨年齢への影響について、国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾ではΔBA/ΔCAが評価されており、治療が終了した症例において30%程度に抑制された。また、国内臨床試験では投与後24週から96週においてΔBA/ΔCAはおよそ70%に抑制された。

海外の臨床試験において、欧州EC108試験では投与後2年、3年時点のΔBA/ΔCAは70%程度に抑制されていた。欧州TAP/III/90/004試験においては、BA/CAが評価されたが、著しい変化はなく、また、思春期に認められる著しい骨成長はみられなかった。筋肉内投与で実施された試験を含め、これらの臨床試験では、いずれの投与量でも投与後12ヵ月以降は、暦年齢と同程度又は下回る骨成長が認められた。

国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾及び海外における臨床試験においてはLH値を主な増量の指標として投与量が調整されており、そのいずれの投与量においても、ほとんどの症例でLH値が抑制された。なお、欧州TAP/III/90/004試験においては増量の基準が明確に定められていなかったが、LH値が抑制された。

骨年齢については、暦年齢の進行に対して骨年齢の進行が緩徐になった。骨成長は性ホルモン依存性であることから、LHの分泌抑制により性ホルモンの分泌が抑制され、結果として骨年齢の進行が抑制されたと考えられる。

以上より、いずれの投与量においてもゴナドトロピンが十分に抑制され、それに伴い骨年齢の抑制が認められたと考えられる。

2) 有効性に対する結論

国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾では、治療終了例の平均最大治療量は94.3 μ g/kgであり、長期間の治療を要する臨床現場では、現在国内で承認されている用量の上限である90 μ g/kgは必ずしも十分量ではなく、40%以上の症例で90 μ g/kgを超える治療量が必要であった。また、増量により90 μ g/kgを超えた症例のほとんどは180 μ g/kg以下の用量でLH値の低下及び骨年齢の進行抑制が認められ、十分な抑制効果を示していた。

なお、国内臨床試験成績では、ほとんどの症例において90 μ g/kg以下で効果がみられた一方、国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾では90 μ g/kgを超える投与が必要であった症例が認められた理由として、当該報告では平均治療年数が3.2年であり国内臨床試験で検討された24週間に比較して長かったこと、国内臨床試験よりも多数例での調査であったことから、効果不十分のため高用量が必要とされる症例が検知できた可能性が考えられる。さらに、国内臨床試験を実施した際には、思春期早発症の確実例のみで主に女子を対象としていたため平均治療開始年齢が7歳前後であったが、当該報告においては思春期段階が進行してから来院する症例が多く40%以上の症例において治療開始時のTanner段階が4度以上であり、平均治療開始年齢は男児が12.7歳、女児が9.8歳と治療の開始が遅いことから、二次性徴の進行の程度が著しく、高用量が必要とされる症例が含まれていた可能性も考えられる。

海外においては、アジアにおけるコンセンサス会議¹⁵⁾で、多くの国において80~100 μ g/kgの用量が適切とされており、維持用量は症例ごとのモニタリングに基づいて定めるべきと報告されている。また、欧州における承認用法・用量は、体重換算した場合75~188 μ g/kg(体重10~50kgの場合)となり、今回の要望用量(~180 μ g/kg/4週)と概ね同等で、この用量における成績は、前述のとおり十分な効果を示しているものとする。

以上より、国内における90 μ g/kg以下の治療量で効果不十分な症例に対しても、LH値や症状に応じて90~180 μ g/kgまで増量することにより、ほとんどの症例で十分な効果が期待できると考えられることから、検討会議は、国内における増量の上限を180 μ g/kgと設定することが妥当と判断する。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

1) 安全性に対する評価

国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾の全症例(194例)のうち、最大投与量が90 μ g/kgを超えていた74例において、主な副作用として注射部位反応及び帯下、ざ瘡等が認められたが、程度はいずれも軽度であり、本薬の副作用として新たな事象は認められなかった。最大投与量が90 μ g/kgを超えていた症例における注射部位反応の発現率(10.8%)は、国内臨床試験成績と比較して高かったが、今回の国内の要望用量(～180 μ g/kg/4週)と同程度又はそれ以上の本薬が投与された欧州EC108試験における注射部位反応の20.0%よりは低い値であった。また、国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾において発現した注射部位反応の程度はいずれも軽度であったこと、同一症例内で90 μ g/kgを超える投与量で治療中及び90 μ g/kg以下の投与量で治療中の両方で注射部位反応が発現したことが確認されている症例や、最大投与量が90 μ g/kgを超えていたものの、90 μ g/kg以下の投与量で治療中にのみ注射部位反応が発現したことが確認されている症例が認められたこと等から、特段の問題はないと考えられた。

欧州の臨床試験(EC108試験)では主に1.88、3.75mgが、米国の臨床試験(M90-516試験、P90-053試験)では主に7.5～15mgが投与され、多くの症例の投与量は現状の国内承認用量上限の90 μ g/kgを超えており、180 μ g/kgを超えて投与された症例も多数存在した。これら欧米臨床試験における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、前述のとおりそれぞれ50.0%、15.6%及び18.1%であった。主な有害事象は、性器出血等の原疾患又は本薬の薬理作用に基づく事象及び注射部位反応であり、その他の事象についても危惧される事象は発現していない。なお、欧州EC108試験における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は50%(40例中20例、77件)と、他の試験と比較して高頻度であった。77件のうち12件は膣出血等の原疾患等に基づく事象であり、また40例中8例(20.0%)で発現した39件の注射部位反応については、総注射回数が1481回であり、1回の注射あたりの発現頻度は2.6%であった。欧州TAP/III/90/004試験については、あらかじめ集計を計画していた原疾患及び薬理作用に基づくと考えられる膣出血、頭痛及びホットフラッシュを除き、すべて4例以下での発現であった。

なお、国内臨床試験で報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、臨床第Ⅲ相試験及び第Ⅱ相試験(長期投与試験含)においてそれぞれ20.7及び26.5%であり、主な事象は性器出血等の本薬の薬理作用に基因するものであった。その他の事象はほとんどが薬剤との因果関係は不明であり、また確認できる症例においてはいずれも投与中に改善している。また、CPP患者における製造販売後調査では、本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は3.5%であり、特筆すべき事象は認められなかった。

2) 安全性に対する結論

最大投与量が 90 μ g/kg を超えた症例を含む国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾、90 μ g/kg 以下の用量で実施された国内臨床試験、主に 7.5~15mg で実施された米国臨床試験、及び主に 1.88~3.75mg で実施された欧州臨床試験において、特に危惧される事象はなく、発現した主な副作用の種類、程度及び頻度に大きな違いはなかった。

以上より、検討会議は、日本人に 90~180 μ g/kg を投与しても、安全性に大きな問題はないと考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

欧州での承認用法・用量は、体重 10~50kg として換算すると 75~188 μ g/kg で、今回の要望用量 (~180 μ g/kg/4 週、皮下投与) と同程度の投与量であり、国内と同様に 10 年以上にわたり臨床使用されている。米国の承認用法・用量は、筋肉内投与ではあるが、体重 10~50kg として換算すると 300~750 μ g/kg であり、Nelson 小児科学等の標準的教科書にも記載されている。以上より、欧米の臨床用量における有効性・安全性は確立されていると考えられる。また、疾患や治療法等について、民族学的な差があるとの報告はなされていない。

国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾ より、90 μ g/kg 以下の治療量で効果不十分な症例に対しても、症状に応じて 90~180 μ g/kg まで増量することにより無効例は僅かに留まり、ほとんどの症例で十分な効果が期待できると考えられる。また、90 μ g/kg を超えて投与しても大きな問題はなく、90 μ g/kg 以下の用量で実施された国内臨床試験の成績と比べて安全性に大きな差はないと考えられた。

以上を踏まえ、検討会議は、CPP に対する本剤の増量の上限を 180 μ g/kg とすることは医学薬学上公知に該当すると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

要望内容に係る変更はない

(2) 用法・用量について

国内臨床使用実績に関する報告¹²⁾によると、40%以上の患者に現行の最大投与量(90 μ g/kg)を超えた投与量が投与されており、90 μ g/kg 以下の治療量で効果不十分な症例に対しては、90~180 μ g/kg まで増量すれば、ほとんどの症例で十分な効果が得られ、また、90~180 μ g/kg まで増量しても安全性上、特段の問題は認められなかった。

以上より、検討会議は増量時の最大投与量を 180 μ g/kg とし、以下のとおり用法・用量を設定することは妥当であると考えられる。

通常、4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 30 μ g/kg を皮下に投与する。なお、症状に応

じて 180 μ g/kg まで増量できる。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10. 備考

リュープリン注射用キット 1.88、同 3.75 (キット品) は「中枢性思春期早発症」の効能を有していない。

11. 参考文献一覧

- 1) 添付文書 (リュープリン注射用 1.88 及びリュープリン注射用 3.75), 武田薬品工業株式会社, 2010 年 9 月改訂 (第 16 版)
- 2) 米国添付文書 (LUPRON DEPOT-PED), Abbott Laboratories, 2010 年 8 月
- 3) 独国添付文書 (ENANTONE Monats-Depot), Takeda Pharma GmbH, 2009 年 10 月
- 4) 独国添付文書 (ENANTONE Monats-Depot) (和訳)
- 5) 仏国添付文書 (ENANTONE LP 3.75mg), Laboratoires Takeda, 2009 年 8 月
- 6) 仏国添付文書 (ENANTONE LP 3.75mg) (和訳)
- 7) Study TAP/III/90/004 Final Report. Efficacy and safety of leuproreline LP 3.75mg administered via the subcutaneous route every 28 days in the treatment of precocious puberty of central origin., Laboratoires Takeda (欧州申請添付資料)
- 8) Clinical Trial Report of Study E08 (EC108). Interim Report. Clinical trial to evaluate efficacy and tolerability of subcutaneously administered leuprorelin acetate as a 1-month depot formulation in a weight-dependent dosage in female patients with central precocious puberty., Takeda Pharma GmbH (欧州申請添付資料)
- 9) Overview of the study of leuprolide acetate in the treatment of central precocious puberty., TAP Pharmaceuticals Inc., (米国申請添付資料)

- 10) Study No. P90-053. Combined results of independent investigators' studies of leuprolide acetate in the treatment of central precocious puberty., TAP Pharmaceuticals Inc. (米国申請添付資料)
 - 11) Protocol No. M90-516. Interim Summary. Study of Lupron Depot in the treatment of central precocious puberty., TAP Pharmaceuticals Inc. (米国申請添付資料)
 - 12) 中枢性思春期早発症に対する性腺抑制療法における LHRH アナログの治療量の検討, 田中敏章、内木康博、堀川玲子, 日本成長学会雑誌, Vol.16; 2010: 85-92
 - 13) Disorders of Pubertal Development, Luigi Garibaldi, Nelson TEXTBOOK OF PEDIATRICS, 18th Edition: Saunders; 2007: 2309-2316.
 - 14) Puberty and Its Disorders in the Female, Robert L. Rosenfield, David W. Cooke, Sally Radovick, Pediatric Endocrinology, 3rd Edition:Saunders; 2008: 530-573.
 - 15) Treatment approaches for central precocious puberty in Asia and the US : the role of gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa)., Tanaka T, Lee PA, Pediatric Endocrinology; Rev6; 2008: 258-261
- 参 1) 米国添付文書 (LUPRON INJECTION for pediatric use) , Abbott Laboratories, 2010 年 8 月
- 参 2) 米国添付文書 (LUPRON INJECTION) , Abbott Laboratories, 2010 年 4 月
- 参 3) 米国添付文書 (LUPRON DEPOT 3.75mg) , Abbott Laboratories, 2009 年 6 月
- 参 4) 米国添付文書 (LUPRON DEPOT 7.5mg) , Abbott Laboratories, 2010 年 4 月
- 参 5) 米国添付文書 (LUPRON DEPOT -3 Month 11.25mg) , Abbott Laboratories, 2009 年 6 月
- 参 6) 米国添付文書 (LUPRON DEPOT -3 Month 22.5mg) , Abbott Laboratories, 2010 年 4 月
- 参 7) 米国添付文書 (LUPRON DEPOT -4 Month 30mg) , Abbott Laboratories, 2010 年 4 月
- 参 8) 英国添付文書 (PROSTAP SR) , Takeda UK, 2010 年 6 月
- 参 9) 英国添付文書 (PROSTAP 3) , Takeda UK, 2010 年 6 月
- 参 10) 独国添付文書 (ENANTONE -GYN) , Takeda Pharma GmbH, 2009 年 10 月
- 参 11) 独国添付文書 (ENANTONE -GYN) (英訳)
- 参 12) 独国添付文書 (TRENANTONE) , Takeda Pharma GmbH, 2009 年 10 月
- 参 13) 独国添付文書 (TRENANTONE) (英訳)
- 参 14) 独国添付文書 (TRENANTONE -GYN) , Takeda Pharma GmbH, 2009 年 10 月
- 参 15) 独国添付文書 (TRENANTONE -GYN) (英訳)
- 参 16) 独国添付文書 (SIXANTONE) , Takeda Pharma GmbH, 2009 年 10 月
- 参 17) 独国添付文書 (SIXANTONE) (英訳)
- 参 18) 仏国添付文書 (ENANTONE LP 11.25mg) , Laboratoires Takeda, 2009 年 8 月
- 参 19) 仏国添付文書 (ENANTONE LP 11.25mg) (英訳)
- 参 20) 仏国添付文書 (ENANTONE LP 30mg) , Laboratoires Takeda, 2009 年 8 月
- 参 21) 仏国添付文書 (ENANTONE LP 30mg) (英訳)