社内資料

リュープロレリン酢酸塩 SR 注射用キット 11.25mg「NP」

生物学的同等性試験

閉経後健康成人女性における
生物学的同等性試験

承認時評価資料　CTD2.7.2.1、2.7.6.2 を元に作成

2025 年 8 月（第 1 版）
ニプロ株式会社

社内資料

1. 目的

リュープロレリン酢酸塩 SR 注射用キット 11.25mg「NP」(試験製剤)とリュープリン®SR 注射用キット 11.25mg(標準製剤)との生物学的同等性を検証する。

2. 試験方法

閉経後健康成人女性を対象とした非盲検下における並行群間比較試験とした。被験者は試験製剤投与群及び標準製剤投与群に無作為に割付けられた。両投与群ともにリュープロレリン酢酸塩として11.25mgを単回皮下投与し、投与16週後まで経時的に採血した。得られた血漿中薬物(未変化体)濃度より薬物動態パラメータを算出し、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに準拠して評価した。

表1 試験方法概略

項目	内容
対象	閉経後健康成人女性
被験者数	治験薬投与例:試験製剤投与群100名、標準製剤投与群100名 解析対象例:試験製剤投与群96名、標準製剤投与群97名
試験製剤	リュープロレリン酢酸塩SR注射用キット11.25mg「NP」
標準製剤	リュープリン®SR注射用キット11.25mg
用法・用量	リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを10時間以上絶食後、単回皮下投与し、投与4時間後までは絶飲食とした。
採血時点	治験薬投与前、投与後0.25、0.5、1、2、3、6、12、24 (1日)、48(2日)、72(3日)、168(1週間)、336(2週間)、504(3週間)、672(4週間)、1344(8週間)、2016(12週間)及び2688時間(16週間)の18時点。
評価項目	有効性(生物学的同等性): 主要評価項目:生物学的同等性評価パラメータ ・最高血漿中濃度(Cmax) ・投与2688時間(16週)後までの濃度ー時間曲線下面積(AUC_{0-16w}) ・定常放出相の濃度ー時間曲線下面積(AUC_{1-12w}) 副次的評価項目:参考パラメータ ・平均滞留時間(MRT) ・最高血漿中濃度到達時間(Tmax) ・初期放出相の濃度ー時間曲線下面積(AUC_{0-1w}) ・初期の定常放出相の濃度ー時間曲線下面積(AUC_{1-4w}) 安全性: 自覚症状、医師の診察、生理学的検査及び臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)

3. 生物学的同等性の評価(主要評価項目)

生物学的同等性評価パラメータは、Cmax、AUC_{0-16w}及びAUC_{1-12w}とし、それぞれ対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80)～log(1.25)にあるとき同等と判定した。

4. 結果

1)有効性

試験製剤または標準製剤を単回皮下投与時の血漿中薬物濃度の推移を図 1～3 に示した。試験製剤と標準製剤の Cmax、AUC_{0-16w}及びAUC_{1-12w}について対数値の平均値の差の 90%信頼区間を求めたところ、それぞれ log (0.8643)～log (0.9380)、log (1.0459)～log (1.1719) 及び log (1.1005)～log (1.3382)となり、Cmax 及びAUC_{0-16w}では log (0.80)～log (1.25) の範囲内であったが、AUC_{1-12w}では範囲外であった。

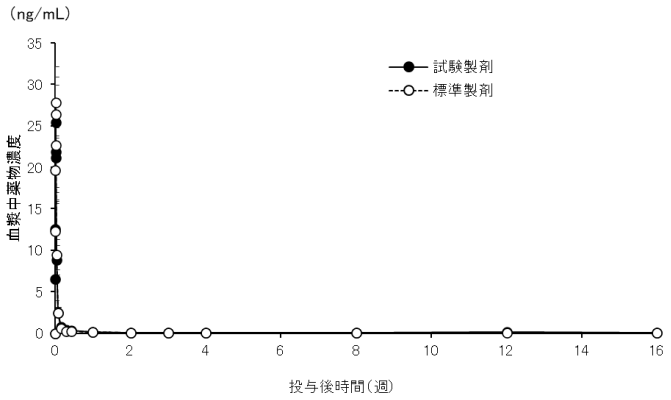

図 1　血漿中薬物濃度の推移(全体図)
(試験製剤:n＝96, 標準製剤:n＝97, 平均値±標準偏差)

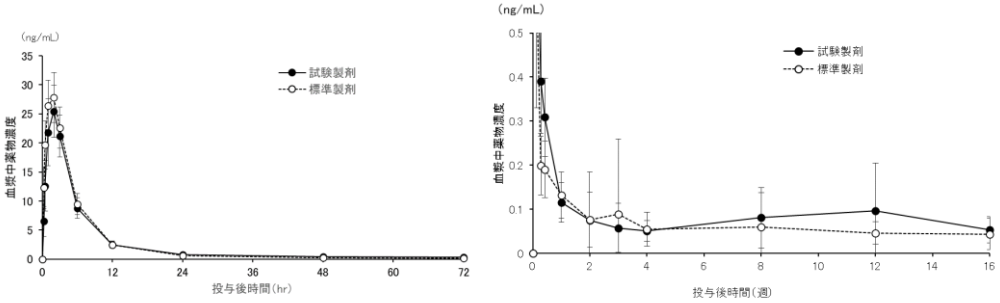

図 2　血漿中薬物濃度の推移
左:初期放出相 0～1 週の拡大図、右:定常放出相1～12 週の拡大図
(試験製剤:n＝96, 標準製剤:n＝97, 平均値±標準偏差)

表 2　薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		平均値±標準偏差		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の 90%信頼区間
		試験製剤	標準製剤		
生物学的同等性評価パラメータ	Cmax (ng/mL)	25.969 ±4.743	28.614 ±4.069	log (0.9004)	log (0.8643)～log (0.9380)
	AUC_{0-16w} (ng･hr/mL)	389.653 ±113.957	349.059 ±92.022	log (1.1071)	log (1.0459)～log (1.1719)
	AUC_{1-12w} (ng･hr/mL)	139.730 ±68.217	117.732 ±71.800	log (1.2135)	log (1.1005)～log (1.3382)
参考パラメータ	AUC_{0-1w} (ng･hr/mL)	199.622 ±33.644	201.142 ±31.756	log (0.9889)	log (0.9490)～log (1.0305)
	AUC_{1-4w} (ng･hr/mL)	36.161 ±24.194	43.431 ±33.295	log (0.8220)	log (0.7379)～log (0.9157)
	MRT (hr)	684.42 ±192.15	517.25 ±143.34	log (1.3183)	log (1.2359)～log (1.4062)
	Tmax (hr)	1.88±0.39	1.66±0.48	0.1262[a)]	0.0634～0.1889[a)]

a)対数未変換値

2)安全性

治験中に認められた有害事象の要約を表 3 に示した。有害事象は試験製剤で 19/100 名に 31 件、標準製剤で 24/100 名に 28 件認められ、発現の割合及び件数について両製剤で大きな差は認められなかった。また、有害事象の程度は、試験製剤で軽度が 26 件(16 名)、中等度が 5 件(4 名)、標準製剤で軽度が 22 件(19 名)、中等度が 6 件(6 名)であり、両製剤で大きな差は認められなかった。なお、いずれも重篤な有害事象は認められず、有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。

副作用は、試験製剤で 13/100 名に 22 件、標準製剤で 13/100 名に 14 件であった。副作用の程度は、試験製剤で中等度が 1 件(1 名)、その他はすべて軽度であった。副作用に関して、発現件数は試験製剤でやや高かったものの、発現の割合及び程度については両製剤に大きな差は認められなかった。

表 3　有害事象の要約

	発現被験者数	
	試験製剤(n＝100)	標準製剤(n＝100)
有害事象	19 名	24 名
副作用	13 名	13 名

5.　結論

試験製剤と標準製剤の Cmax、AUC_{0-16w} 及び AUC_{1-12w} について対数値の平均値の差の 90%信頼区間を求めたところ、Cmax 及び AUC_{0-16w} では log (0.80)～log (1.25) の範囲内であったが、AUC_{1-12w} では範囲外であった。

上記の解釈としては、薬物濃度の最も高い Cmax 及び薬物曝露の全体量を示す AUC_{0-16w} は、同等性の判定基準内にあり、試験製剤は薬物動態の観点からの安全性に関して標準製剤と大きな相違はないと考えられた。

またリュープリン®SR 注射用キット 11.25 mg は徐放性製剤であり、常時血中にリュープロレリン

酢酸塩を放出して効果的に精巣及び卵巣の反応性低下を継続的にもたらし、下垂体−性腺系機能抑制作用を示す。このため、血中薬物濃度が一定レベル以上に維持されていれば、慢性作用である性ホルモンの抑制効果を発揮することが期待される。

定常放出相における血漿中薬物（未変化体）濃度の差異については、治療学的な同等性へ大きな影響を与えないと推測され、性ホルモンの抑制を薬力学的指標として、治療学的な同等性を確認することは有用であると考え、薬力学的試験によって同等性を検証することとした。

社内資料

リュープロレリン酢酸塩 SR 注射用キット 11.25mg「NP」
生物学的同等性試験（薬力学的試験）〈前立腺癌〉①

未治療前立腺癌患者を対象とした薬力学的試験

承認時評価資料　CTD2.7.6.3 を元に作成

2025 年 11 月（第 2 版）
ニプロ株式会社

社内資料

1. 目的

前立腺癌患者(未治療例)を対象にリュープロレリン酢酸塩 SR 注射用キット 11.25mg「NP」(試験製剤)を投与した際の血清中テストステロン濃度の抑制効果がリュープリン®SR 注射用キット 11.25mg(標準製剤)と同等であることを検証する。

2. 試験方法

前立腺癌患者(未治療例)を対象とした多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間試験とした。被験者は試験製剤投与群及び標準製剤投与群に無作為に割付けられた。両投与群ともにリュープロレリン酢酸塩として 11.25mg を被験者の腹部に単回皮下投与し、投与後 12 週間観察した。

表1 試験方法概略

項目	内容
対象	未治療前立腺癌患者
治験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間試験
被験者数	登録例:試験製剤投与群17名、標準製剤投与群17名 治験薬投与例:試験製剤投与群16名、標準製剤投与群15名
試験製剤	リュープロレリン酢酸塩SR注射用キット11.25mg「NP」
標準製剤	リュープリン®SR注射用キット11.25mg
用法・用量	リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを単回皮下投与(投与部位:腹部)
観察期間	12週間
評価項目	有効性: 主要評価項目 ・投与4週後の血清中テストステロン濃度 副次的評価項目 ・ホルモン動態 血清中テストステロン濃度 血清中黄体形成ホルモン(LH)濃度 血清中卵胞刺激ホルモン(FSH)濃度 ・抗腫瘍効果:血清中PSA濃度 ・薬物動態:血漿中薬物(未変化体)濃度 安全性:有害事象、臨床検査及び生理学的検査

3. 薬力学的同等性の評価(主要評価項目)

試験製剤と標準製剤の投与 4 週後の血清中テストステロン濃度の平均値及び平均値の差(試験製剤投与群−標準製剤投与群)について点推定値と両側 95%信頼区間をそれぞれ求めた。試験製剤と標準製剤の投与 4 週後の血清中テストステロン濃度の平均値の差の両側 95%信頼区間が±20ng/dL の範囲にある場合、両製剤の血清中テストステロン濃度の抑制効果は薬力学的に同等であると判断した。

4. 結果

1)有効性

a. 主要評価項目

投与4週後の血清中テストステロン濃度の平均値(両側95%信頼区間)は、試験製剤投与群及び標準製剤投与群でそれぞれ 13.2(7.5～18.9)ng/dL 及び 11.3(4.8～17.9)ng/dL であり、投与群間の平均値の差(試験製剤投与群−標準製剤投与群)(両側 95%信頼区間)は 1.9(−6.5～10.2) ng/dL であった。投与群間の平均値の差の両側 95%信頼区間が±20ng/dL の範囲内であったことから、両製剤の血清中テストステロン濃度の抑制効果は薬力学的に同等であることが検証された。

表 2　投与 4 週後の血清中テストステロン濃度の平均値

対象被験者数	試験製剤	標準製剤
	16	15
投与 4 週後の血清中テストステロン濃度の平均値の点推定(ng/dL)[両側 95%信頼区間]	13.2 [7.5, 18.9]	11.3 [4.8, 17.9]
平均値の差(ng/dL)(試験製剤−標準製剤) [両側 95%信頼区間]	1.9 [−6.5, 10.2]	

b. 副次的評価項目

有効性の副次的評価項目のうち、血清中テストステロン濃度は両投与群とも投与3週後には去勢レベル以下(100ng/dL 以下)に達し、投与 12 週後まで去勢レベル以下を維持した。血清中テストステロン濃度以外のホルモン動態や、抗腫瘍効果に関する評価でも、試験製剤投与群と標準製剤投与群とで同様な結果であった。定常放出相(1～12 週)の薬物動態は、試験製剤投与群と標準製剤投与群とで血漿中薬物(未変化体)濃度に違いが認められる時点があった。薬物動態は、試験製剤と標準製剤で一致しなかったが、主要評価項目及び有効性の副次的評価項目の結果から、試験製剤の有効性は標準製剤と相違ないことが示された。

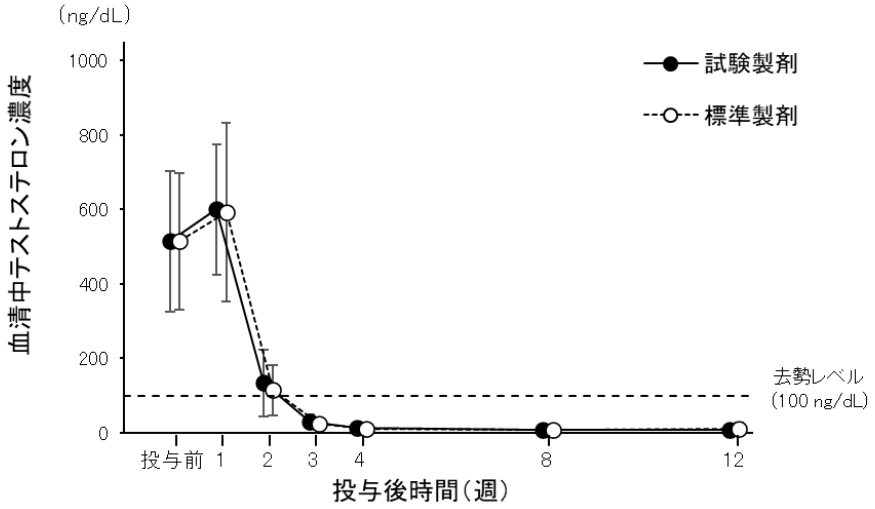

図 1 血清中テストステロン濃度の推移
(試験製剤:n=16、標準製剤:n=15、平均値±標準偏差)

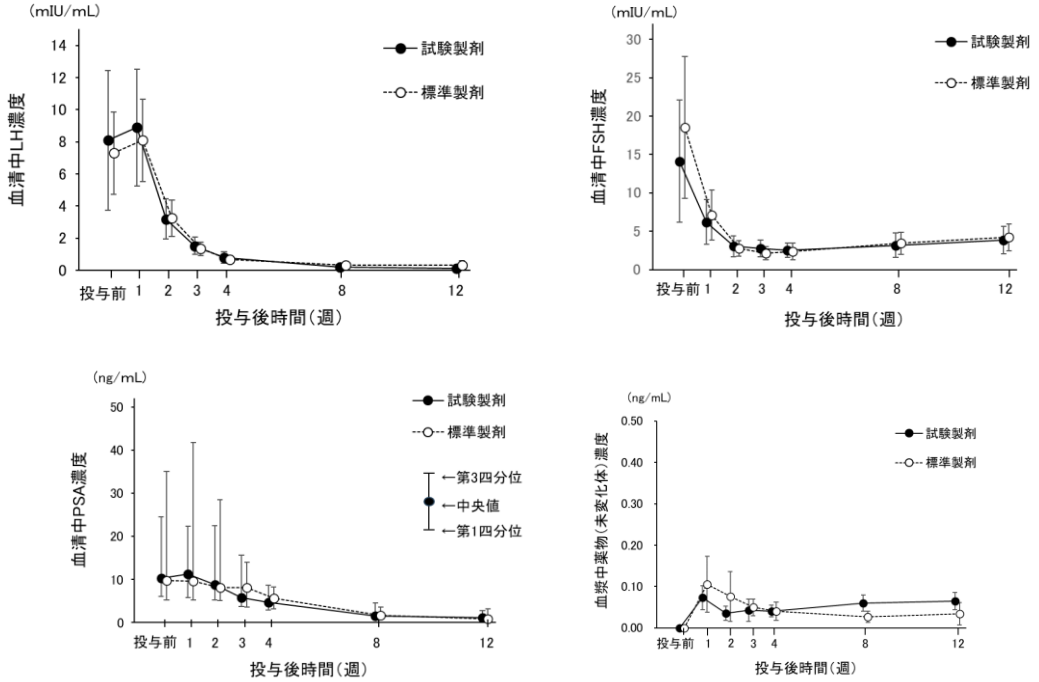

図 2 血清中 LH、FSH 及び PSA 濃度ならびに血漿中薬物(未変化体)濃度の推移
(試験製剤:n=16、標準製剤:n=14～15、平均値±標準偏差(PSA 除く))

2)安全性

有害事象の要約を表3に示した。有害事象は、試験製剤投与群で13/16名(81.3%)に21件、及び標準製剤投与群で 9/15 名(60.0%)に 21 件認められた。副作用は、試験製剤投与群で9/16 名(56.3%)に17件、及び標準製剤投与群で6/15名(40.0%)に10件認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

いずれかの群で 2 名以上に発現した副作用は、ほてり〔試験製剤投与群:7/16 名(43.8%)、及び標準製剤投与群:2/15名(13.3%)、以下同順〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔2/16名(12.5%)、及び 1/15 名(6.7%)〕、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加〔2/16 名(12.5%)、及び 0/15 名(0.0%)〕及び血中トリグリセリド増加〔0/16 名(0.0%)、及び 2/15 名(13.3%)〕であった。これらのうち、ほてりは試験製剤投与群で発現被験者数が多かった。また、5 名以上に認められた副作用は、試験製剤投与群でほてり〔7/16 名(43.8%)〕があった。ほてりの重症度はいずれもGrade1(CTCAE v4.0)と軽度であった。

表3 有害事象の要約

	発現被験者数(%)[件数]	
	試験製剤 (n=16)	標準製剤 (n=15)
有害事象	13(81.3)[21]	9(60.0)[21]
副作用	9(56.3)[17]	6(40.0)[10]
死亡	0[0]	0[0]
重篤な有害事象	0[0]	0[0]
重篤な副作用	0[0]	0[0]

n及び数字は被験者数、( )内は発現率(%)、[ ]内は発現件数

5. 結論

未治療前立腺癌患者を対象にリュープロレリン酢酸塩SR注射用キット11.25mg「NP」を投与した際の投与 4 週後血清中テストステロン濃度の抑制効果はリュープリン®SR 注射用キット11.25mg と同等であることが確認された。また、安全性については、臨床上問題となる事象は認められなかった。

＜Appendix＞

事象別の副作用の発現率

	被験者数（%）	
器官別大分類 基本語	試験製剤 (n=16)	標準製剤 (n=15)
全事象	9(56.3)	6(40.0)
胃腸障害	0	2(13.3)
上腹部痛	0	1(6.7)
嘔吐	0	1(6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(6.3)	1(6.7)
倦怠感	1(6.3)	0
注射部位腫脹	0	1(6.7)
感染症および寄生虫症	1(6.3)	0
上咽頭炎	1(6.3)	0
臨床検査	3(18.8)	3(20.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(12.5)	1(6.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(12.5)	0
血中トリグリセリド増加	0	2(13.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(6.3)	0
体重増加	1(6.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	1(6.3)	0
筋肉痛	1(6.3)	0
腎および尿路障害	0	1(6.7)
尿失禁	0	1(6.7)
尿路痛	0	1(6.7)
血管障害	7(43.8)	2(13.3)
ほてり	7(43.8)	2(13.3)

n 及び数字は被験者数、()内は発現率（%）

MedDRA/J Version 22.0

社内資料

リュープロレリン酢酸塩 SR 注射用キット 11.25mg「NP」

生物学的同等性試験（薬力学的試験）〈前立腺癌〉②

未治療前立腺癌患者を対象とした 薬力学的同等性試験

承認時評価資料　CTD2.7.6.4 を元に作成

2025 年 11 月（第 2 版）
ニプロ株式会社

社内資料

1. 目的

前立腺癌患者（未治療例）を対象にリュープロレリン酢酸塩 SR 注射用キット 11.25mg「NP」（試験製剤）を投与した際の血清中テストステロン濃度の抑制効果がリュープリン®SR 注射用キット 11.25mg（標準製剤）と同等であることを検証する。

2. 試験方法

前立腺癌患者（未治療例）を対象とした多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間試験とした。被験者は試験製剤投与群及び標準製剤投与群に無作為に割付けられた。両投与群ともにリュープロレリン酢酸塩として 11.25mg を被験者の腹部に単回皮下投与し、投与後 12 週間観察した。

表1 試験方法概略

項目	内容
対象	未治療前立腺癌患者
治験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間試験
被験者数	登録例：試験製剤投与群57名、標準製剤投与群53名 治験薬投与例：試験製剤投与群54名、標準製剤投与群52名
試験製剤	リュープロレリン酢酸塩SR注射用キット11.25mg「NP」
標準製剤	リュープリン®SR注射用キット11.25mg
用法・用量	リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを単回皮下投与（投与部位：腹部）
観察期間	12週間
評価項目	有効性： 主要評価項目 ・血清中テストステロン濃度の去勢レベル（50ng/dL）への抑制率 副次的評価項目 ・ホルモン動態 血清中テストステロン濃度 血清中黄体形成ホルモン（LH）濃度 血清中卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度 ・抗腫瘍効果：血清中PSA濃度 ・薬物動態：血漿中薬物（未変化体）濃度 安全性：有害事象、臨床検査及び生理学的検査

3. 薬力学的同等性の評価(主要評価項目)

試験製剤と標準製剤の投与 4 週後から 12 週後において、血清中テストステロン濃度が去勢レベル(50ng/dL)以下となった被験者の割合及び投与群間の割合の差(試験製剤－標準製剤)の両側 95%信頼区間を求め、投与群間の割合の差の両側 95%信頼区間の下側信頼限界が−15%を上回れば、両製剤の血清中テストステロン濃度抑制効果は薬力学的に同等であると判断した。

4. 結果

1)有効性

a. 主要評価項目

投与 4 週後から 12 週後に血清中テストステロン濃度が去勢レベル(50ng/dL)以下となった被験者の割合(両側 95%信頼区間)は、試験製剤投与群で 100.0%(93.4%～100.0%)及び標準製剤投与群で 96.2%(86.8%～99.5%)であり、投与群間の割合の差(両側 95%信頼区間)は、3.8%(−3.4%～13.0%)であった(表 2)。投与群間の割合の差の両側 95%信頼区間の下側信頼限界が−15%を上回ったことから、両製剤の血清中テストステロン濃度の抑制効果は薬力学的に同等であることが検証された。

表 2　投与 4 週後から 12 週後に血清中テストステロン濃度が去勢レベル(50ng/dL)以下となった被験者の割合

	試験製剤	標準製剤
対象被験者数	54	52
去勢レベル(50ng/dL)以下となった被験者数	54	50
去勢レベル(50ng/dL)以下となった被験者の割合(%)	100.0	96.2
[両側 95%信頼区間]	[93.4, 100.0]	[86.8, 99.5]
割合の差(%)(試験製剤−標準製剤)	3.8	
[両側 95%信頼区間]	[−3.4, 13.0]	

b. 副次的評価項目

血清中テストステロン濃度は、両投与群ともに投与 4 週後に去勢レベル(50ng/dL)以下に達し、その後、投与 12 週後まで維持した(図 1)。血清中 LH 及び FSH 濃度は、両投与群ともに投与 4 週後に低下を示し、その後、投与 12 週後まで低下した状態を維持した(図 2)。PSA 濃度は両投与群ともに投与 4 週後に低下を示し、投与 12 週後まで低下し続けた(図 2)。血漿中薬物(未変化体)濃度については、試験製剤投与群の方が標準製剤投与群に比べて投与 12 週後に高くなる傾向にあった(図 2)。

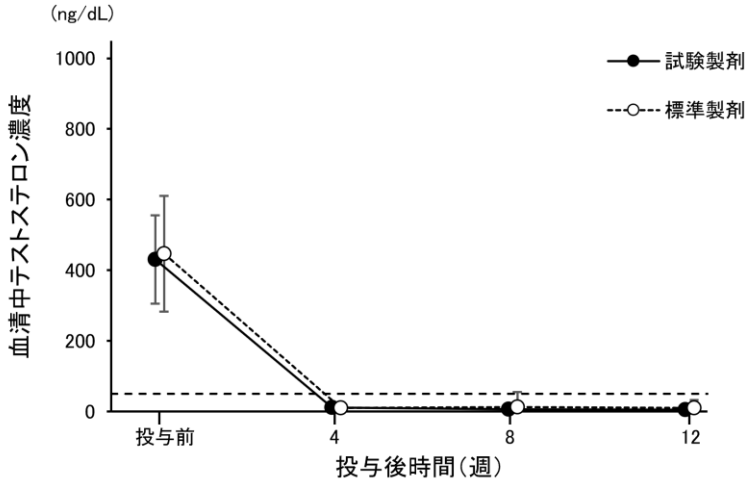

図 1 血清中テストステロン濃度の推移

（試験製剤：n＝53～54、標準製剤：n＝51～52、平均値±標準偏差）

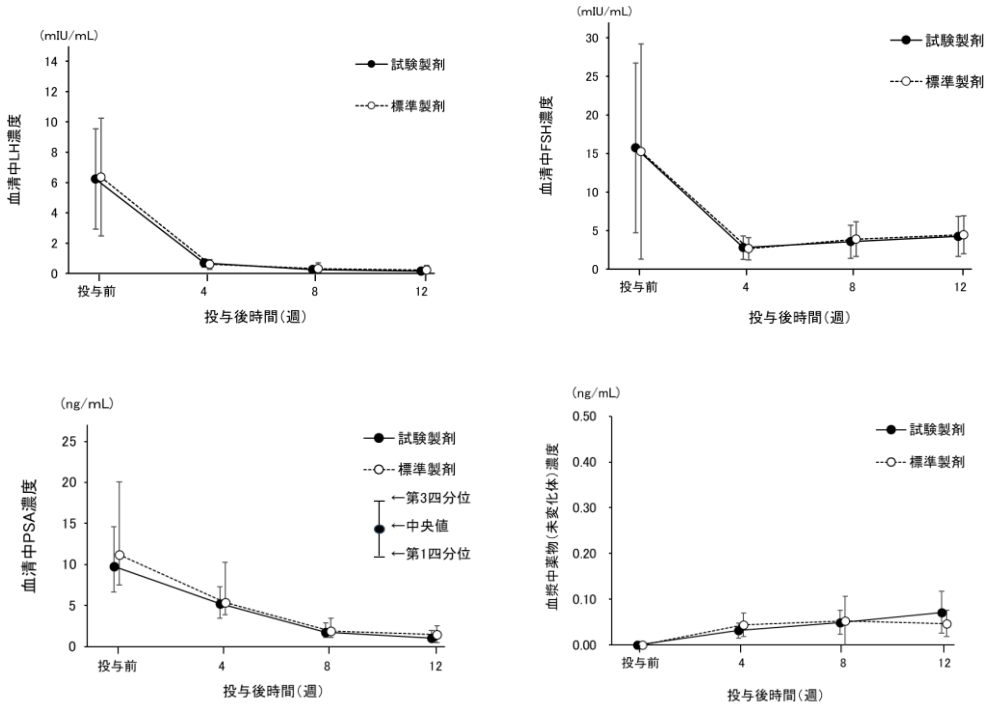

図 2 血清中 LH、FSH 及び PSA 濃度ならびに血漿中薬物（未変化体）濃度の推移

（試験製剤：n＝53～54、標準製剤：n＝51～52、平均値±標準偏差（PSA 除く））

2)安全性

有害事象の要約を表3に示した。有害事象は、試験製剤投与群で31/54名(57.4%)に51件、標準製剤投与群で31/52名(59.6%)に61件認められた。副作用は、試験製剤投与群で22/54名(40.7%)に29件、標準製剤投与群で22/52名(42.3%)に38件認められた。いずれかの群で発現率が10%以上であった副作用は、ほてり〔試験製剤投与群:10/54名(18.5%)、標準製剤投与群:15/52名(28.8%)〕であった。また、5名以上に認められた副作用は、試験製剤投与群がほてり10/54名(18.5%)、標準製剤投与群がほてり15/52名(28.8%)であった。

死亡及び重篤な有害事象は試験製剤投与群では認められなかった。標準製剤投与群においては、1/52名中(1.9%)に死亡(うつ病)が認められた。うつ病の重症度はGrade 5(CTCAE v5.0)であり、転帰は死亡で、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。重篤な有害事象は3/52名(5.8%)に3件(出血性腸憩室、穿孔性虫垂炎及びうつ病)認められた。出血性腸憩室及び穿孔性虫垂炎については、転帰は回復で、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤な副作用はうつ病〔1/52名(1.9%)1件〕であった。

表3　有害事象の要約

	発現被験者数(%)[件数]	
	試験製剤 (n=54)	標準製剤 (n=52)
有害事象	31(57.4)[51]	31(59.6)[61]
副作用	22(40.7)[29]	22(42.3)[38]
死亡	0[0]	1(1.9)[1]
重篤な有害事象	0[0]	3(5.8)[3]
重篤な副作用	0[0]	1(1.9)[1]

n及び数字は被験者数、( )内は発現率(%)、[ ]内は発現件数

5.　結論

未治療前立腺癌患者を対象にリュープロレリン酢酸塩SR注射用キット11.25mg「NP」を投与した際の血清中テストステロン濃度の抑制効果はリュープリン®SR注射用キット11.25mgと同等であることが確認された。また、安全性については、臨床上問題となる事象は認められなかった。

＜Appendix＞

事象別の副作用の発現率

	被験者数（%）	
器官別大分類	試験製剤	標準製剤
基本語	(n=54)	(n=52)
全事象	22(40.7)	22(42.3)
胃腸障害	0	2(3.8)
下痢	0	2(3.8)
便秘	0	1(1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	3(5.6)	3(5.8)
注射部位硬結	1(1.9)	2(3.8)
注射部位紅斑	1(1.9)	1(1.9)
倦怠感	1(1.9)	0
注入部位反応	0	1(1.9)
肝胆道系障害	1(1.9)	1(1.9)
肝機能異常	1(1.9)	0
肝胆道系疾患	0	1(1.9)
臨床検査	2(3.7)	1(1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(1.9)	1(1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.9)	1(1.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.9)	1(1.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(1.9)	0
代謝および栄養障害	1(1.9)	1(1.9)
高トリグリセリド血症	1(1.9)	1(1.9)
筋骨格系および結合組織障害	3(5.6)	2(3.8)
筋痙縮	1(1.9)	0
四肢痛	1(1.9)	0
筋緊張	1(1.9)	0
関節痛	0	1(1.9)
筋肉痛	0	1(1.9)
精神障害	1(1.9)	1(1.9)
リビドー減退	1(1.9)	0
うつ病	0	1(1.9)

	被験者数（%）	
器官別大分類	試験製剤	標準製剤
基本語	(n=54)	(n=52)
腎および尿路障害	1(1.9)	1(1.9)
頻尿	1(1.9)	1(1.9)
生殖系および乳房障害	3(5.6)	1(1.9)
勃起不全	2(3.7)	1(1.9)
女性化乳房	1(1.9)	0
皮膚および皮下組織障害	2(3.7)	6(11.5)
多汗症	1(1.9)	3(5.8)
そう痒症	1(1.9)	1(1.9)
湿疹	0	1(1.9)
皮膚硬結	0	1(1.9)
血管障害	10(18.5)	15(28.8)
ほてり	10(18.5)	15(28.8)

n 及び数字は被験者数、()内は発現率（%）

MedDRA/J Version 25.1

社内資料

リュープロレリン酢酸塩 SR 注射用キット 11.25mg「NP」

生物学的同等性試験（薬力学的試験）〈閉経前乳癌〉

閉経前乳癌術後患者（ホルモン療法未治療）を対象とした薬力学的同等性試験

承認時評価資料　CTD2.7.6.5 を元に作成

2025 年 11 月（第 2 版）

ニプロ株式会社

1. 目的

閉経前乳癌術後患者(ホルモン療法未治療)を対象にリュープロレリン酢酸塩 SR 注射用キット 11.25mg「NP」(試験製剤)を投与した際の血清中エストラジオール濃度の抑制効果がリュープリン®SR 注射用キット 11.25mg(標準製剤)と同等であることを検証する。

2. 試験方法

閉経前乳癌術後患者(ホルモン療法未治療)を対象とした多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間試験とした。被験者は試験製剤投与群及び標準製剤投与群に無作為に割付けられた。両投与群ともにリュープロレリン酢酸塩として 11.25mg を被験者の腹部に単回皮下投与した。併用薬として両投与群ともに治験薬投与開始後から投与 12 週後又は中止時までタモキシフェンクエン酸塩(TAM)20mg/日を経口投与し、投与後 12 週間観察した。

表1 試験方法概略

項目	内容
対象	閉経前乳癌術後患者(ホルモン療法未治療)
治験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間試験
被験者数	登録例:試験製剤投与群74名、標準製剤投与群72名 治験薬投与例:試験製剤投与群73名、標準製剤投与群72名
試験製剤	リュープロレリン酢酸塩SR注射用キット11.25mg「NP」
標準製剤	リュープリン®SR注射用キット11.25mg
用法・用量	リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを単回皮下投与(投与部位:腹部) 併用薬:タモキシフェンクエン酸塩20mg/日(両投与群ともに治験薬投与開始後から投与12週後又は中止時まで経口投与)
観察期間	12週間
評価項目	有効性: 主要評価項目 ・血清中エストラジオール濃度の閉経期レベル(30pg/mL)への抑制率 副次的評価項目 ・ホルモン動態 血清中エストラジオール濃度 血清中黄体形成ホルモン(LH)濃度 血清中卵胞刺激ホルモン(FSH)濃度 ・腫瘍マーカー〔血清中癌胎児性抗原(CEA)、血清中糖鎖抗原15-3(CA15-3)〕濃度 ・薬物動態:血漿中薬物(未変化体)濃度 ・月経状況 安全性:有害事象、臨床検査及び生理学的検査

3. 薬力学的同等性の評価(主要評価項目)

試験製剤と標準製剤の投与 4 週後から 12 週後において、血清中エストラジオール濃度が閉経期レベル(30pg/mL)以下となった被験者の割合及び投与群間の割合の差(試験製剤－標準製剤)の両側 95%信頼区間を求め、投与群間の割合の差の両側 95%信頼区間の下側信頼限界が−15%を上回れば、両製剤の血清中エストラジオール濃度抑制効果は薬力学的に同等であると判断した。

4. 結果

1)有効性

a. 主要評価項目

投与 4 週後から 12 週後に血清中エストラジオール濃度が閉経期レベル(30pg/mL)以下となった被験者の割合(両側 95%信頼区間)は、試験製剤投与群で 93.2%(84.7%～97.7%)及び標準製剤投与群で 95.8%(88.3%～99.1%)であり、投与群間の割合の差(両側 95%信頼区間)は、−2.7%(−11.3%～5.7%)であった(表 2)。投与群間の割合の差の両側 95%信頼区間の下側信頼限界が−15%を上回ったことから、両製剤の血清中エストラジオール濃度の抑制効果は薬力学的に同等であることが検証された。

表 2　投与 4 週後から 12 週後に血清中エストラジオール濃度が閉経期レベル(30pg/mL)以下となった被験者の割合

	試験製剤	標準製剤
対象被験者数	73	72
閉経期レベル(30pg/mL)以下となった被験者数	68	69
閉経期レベル(30pg/mL)以下となった被験者の割合(%)	93.2	95.8
[両側 95%信頼区間]	[84.7, 97.7]	[88.3, 99.1]
割合の差(%)(試験製剤−標準製剤)	−2.7	
[両側 95%信頼区間]	[−11.3, 5.7]	

b. 副次的評価項目

血清中エストラジオール濃度は、両投与群ともに投与 4 週後に閉経期レベル(30pg/mL)以下に達し、その後、投与 12 週後まで維持した(図 1)。血清中 LH、FSH、CEA 及び CA15-3 濃度は両群とも同様に推移した(図 2)。血漿中薬物(未変化体)濃度については、試験製剤投与群の方が標準製剤投与群に比べて投与後 8 週及び投与 12 週後に高くなる傾向にあった(図 2)。月経状況に関する評価でも、試験製剤投与群と標準製剤投与群は同様の結果であった(表 3)。

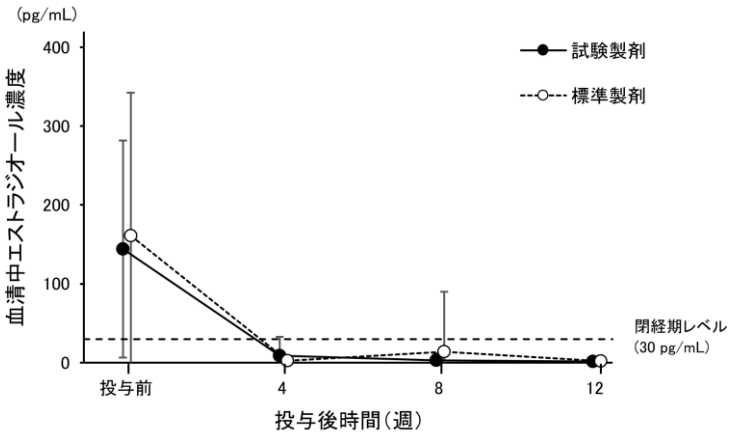

図 1 血清中エストラジオール濃度の推移
(試験製剤:n＝71～73、標準製剤:n＝71～72、平均値±標準偏差)

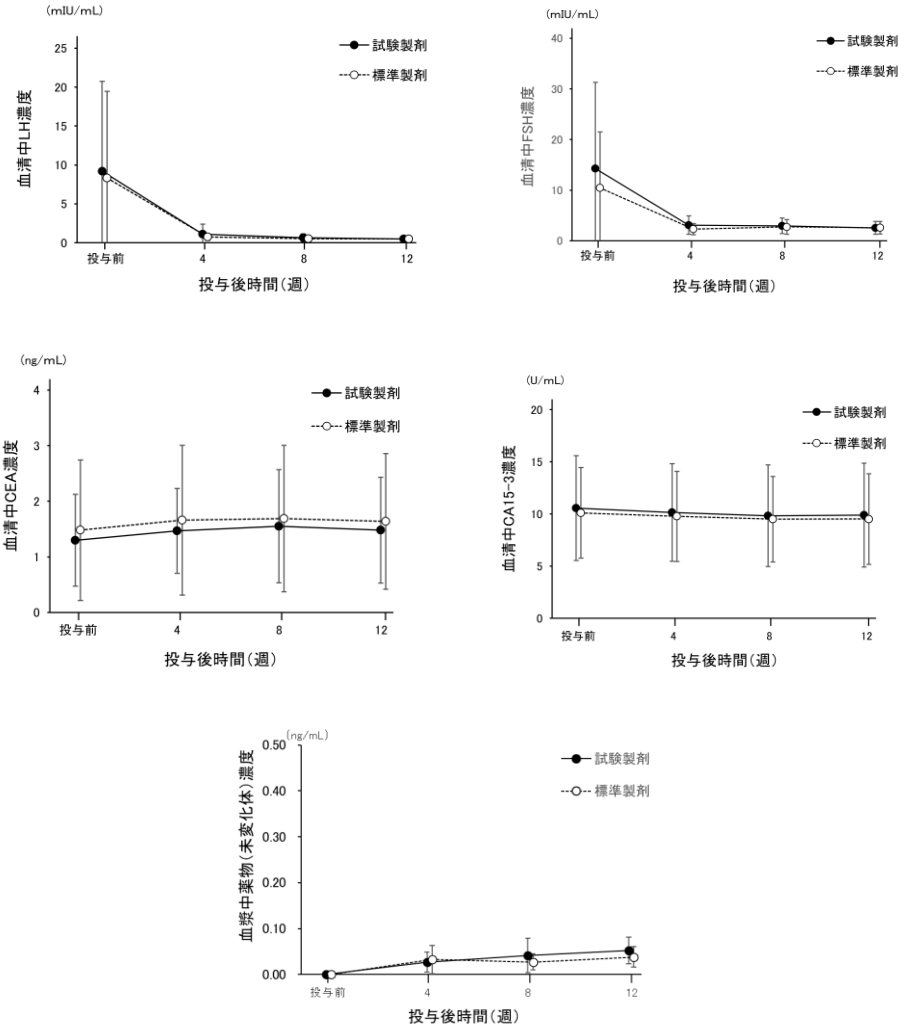

図 2 血清中 LH、FSH、CEA 及び CA15-3 濃度ならびに血漿中薬物(未変化体)濃度の推移
(試験製剤:n＝71～73、標準製剤:n＝71～72、平均値±標準偏差)

表 3　月経状況の頻度集計

	試験製剤			標準製剤		
評価時点	n	月経あり	月経なし	n	月経あり	月経なし
投与前	73	66(90.4)	7(9.6)	72	67(93.1)	5(6.9)
4週	71	48(67.6)	23(32.4)	72	55(76.4)	17(23.6)
8週	72	3(4.2)	69(95.8)	72	1(1.4)	71(98.6)
12週	71	2(2.8)	69(97.2)	71	1(1.4)	70(98.6)

n 及び数字は被験者数、括弧内は被験者割合(%)

2)安全性

有害事象の要約を表 4 に示した。有害事象は、試験製剤投与群で 63/73 名(86.3%)に 178 件、標準製剤投与群で 64/72 名(88.9%)に 167 件認められた。副作用は、試験製剤投与群で 45/73 名(61.6%)に 98 件、標準製剤投与群で 44/72 名(61.1%)に 77 件認められた。治験使用薬(TAM)との因果関係が否定できない有害事象は、試験製剤投与群で 47/73 名(64.4%)に 98 件、標準製剤投与群で 46/72 名(63.9%)に 82 件認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上であった副作用は、ほてり〔試験製剤投与群:28/73 名(38.4%)、標準製剤投与群:29/72 名(40.3%)〕であった。また、5 名以上に認められた副作用は、試験製剤投与群ではほてり〔28/73 名(38.4%)〕、倦怠感〔5/73 名(6.8%)〕、注射部位疼痛〔5/73 名(6.8%)〕、また標準製剤投与群ではほてり〔29/72 名(40.3%)〕であった。

死亡はいずれの群でも認められなかった。試験製剤投与群でくも膜下出血が 1/73 名(1.4%)に 1 件認められた。これは重篤な有害事象、重篤な副作用及び重篤な治験使用薬(TAM)との因果関係が否定できない有害事象であった。この 1 名は重篤な有害事象のくも膜下出血により治験を中止した。標準製剤投与群では重篤な有害事象は認められなかった。

表4　有害事象の要約

	発現被験者数(%)[件数]	
	試験製剤 (n=73)	標準製剤 (n=72)
有害事象	63(86.3)[178]	64(88.9)[167]
副作用	45(61.6)[98]	44(61.1)[77]
治験使用薬(TAM)との因果関係が否定できない有害事象	47(64.4)[98]	46(63.9)[82]
死亡	0[0]	0[0]
重篤な有害事象	1(1.4)[1]	0[0]
重篤な副作用	1(1.4)[1]	0[0]
重篤な治験使用薬(TAM)との因果関係が否定できない有害事象	1(1.4)[1]	0[0]

n及び数字は被験者数、( )内は発現率(%)、[ ]内は発現件数

5.　結論

閉経前乳癌術後患者(ホルモン療法未治療)を対象にリュープロレリン酢酸塩 SR 注射用キット 11.25mg「NP」を投与した際の血清中エストラジオール濃度の抑制効果はリュープリン®SR 注射用キット 11.25mg と同等であることが検証された。また、安全性については、臨床上問題となる事象は認められなかった。

＜Appendix＞

事象別の副作用の発現率

	被験者数（%）	
器官別大分類 基本語	試験製剤 (n=73)	標準製剤 (n=72)
全事象	45(61.6)	44(61.1)
心臓障害	1(1.4)	0
動悸	1(1.4)	0
耳および迷路障害	1(1.4)	0
回転性めまい	1(1.4)	0
眼障害	0	1(1.4)
眼そう痒症	0	1(1.4)
胃腸障害	7(9.6)	6(8.3)
悪心	1(1.4)	3(4.2)
腹痛	3(4.1)	0
便秘	2(2.7)	1(1.4)
口内炎	0	2(2.8)
腹部不快感	1(1.4)	0
腹部膨満	1(1.4)	0
嘔吐	1(1.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13(17.8)	8(11.1)
倦怠感	5(6.8)	4(5.6)
注射部位疼痛	5(6.8)	2(2.8)
疲労	2(2.7)	0
注入部位反応	1(1.4)	1(1.4)
注射部位硬結	0	2(2.8)
疼痛	1(1.4)	0
発熱	1(1.4)	0
口渇	1(1.4)	0
注射部位腫脹	0	1(1.4)
肝胆道系障害	1(1.4)	2(2.8)
肝機能異常	1(1.4)	2(2.8)
臨床検査	7(9.6)	4(5.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(2.7)	1(1.4)
体重増加	1(1.4)	2(2.8)
体重減少	2(2.7)	0
血中トリグリセリド増加	1(1.4)	1(1.4)
白血球数減少	1(1.4)	1(1.4)

	被験者数（%）	
器官別大分類 基本語	試験製剤 (n=73)	標準製剤 (n=72)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(1.4)	0
好中球数減少	0	1(1.4)
代謝および栄養障害	1(1.4)	1(1.4)
食欲減退	1(1.4)	0
高トリグリセリド血症	0	1(1.4)
筋骨格系および結合組織障害	4(5.5)	0
関節痛	3(4.1)	0
筋痙縮	1(1.4)	0
筋肉痛	1(1.4)	0
神経系障害	4(5.5)	5(6.9)
頭痛	1(1.4)	4(5.6)
浮動性めまい	0	2(2.8)
感覚鈍麻	1(1.4)	0
傾眠	1(1.4)	0
くも膜下出血	1(1.4)	0
精神障害	8(11.0)	7(9.7)
不眠症	4(5.5)	3(4.2)
気分の落ち込み	1(1.4)	2(2.8)
易刺激性	2(2.7)	0
感情不安定	0	2(2.8)
不安	1(1.4)	0
うつ病	1(1.4)	0
中期不眠症	1(1.4)	0
抑うつ症状	1(1.4)	0
腎および尿路障害	1(1.4)	0
夜間頻尿	1(1.4)	0
生殖系および乳房障害	4(5.5)	4(5.6)
閉経期症状	3(4.1)	3(4.2)
腟分泌物	1(1.4)	0
性器出血	0	1(1.4)
皮膚および皮下組織障害	5(6.8)	4(5.6)
脱毛症	1(1.4)	1(1.4)
ざ瘡	1(1.4)	0
アレルギー性皮膚炎	1(1.4)	0

	被験者数（%）	
器官別大分類 基本語	試験製剤 (n=73)	標準製剤 (n=72)
紅斑	1(1.4)	0
多汗症	1(1.4)	0
皮膚乾燥	0	1(1.4)
湿疹	0	1(1.4)
蕁麻疹	0	1(1.4)
血管障害	28(38.4)	29(40.3)
ほてり	28(38.4)	29(40.3)
高血圧	1(1.4)	0

n 及び数字は被験者数、()内は発現率（%）

MedDRA/J Version 25.1