2023 年 5 月改訂（第 12 版）　　日本標準商品分類番号：872499

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

LH-RH 注）誘導体
マイクロカプセル型徐放性製剤
注射用リュープロレリン酢酸塩

リュープリン®注射用 1.88mg
リュープリン®注射用 3.75mg
リュープリン®注射用キット 1.88mg
リュープリン®注射用キット 3.75mg

LEUPLIN® FOR INJECTION 1.88mg, 3.75mg, KITS 1.88mg, KITS 3.75mg

注）LH-RH：黄体形成ホルモン放出ホルモン

剤形	持続性注射剤 バイアル又は粉末部本体と液体部（懸濁用液 1mL）が一体となるキット製品			
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意−医師等の処方箋により使用すること			
規格・含量	1 バイアル又は 1 容器中にリュープロレリン酢酸塩 1.88mg 又は 3.75mg 含有			
一般名	和名：リュープロレリン酢酸塩（JAN） 洋名：Leuprorelin Acetate　（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価収載年月日	販売開始年月日
	1.88mg	2015 年 2 月 2 日※	2015 年 6 月 19 日※	1994 年 9 月 6 日
	3.75mg			1992 年 9 月 2 日
	キット 1.88mg			1999 年 5 月 14 日
	キット 3.75mg			1999 年 5 月 14 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元　武田薬品工業株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社　くすり相談室 フリーダイヤル　0120-566-587 くすり相談チャットボット「DI-bot」 https://www.takedamed.com/contact/（二次元コード） 受付時間　9：00～17：30（土日祝日･弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://www.takedamed.com/			

※販売名変更による

本 IF は 2023 年 5 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し,その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
   (1) 承認条件 2
   (2) 流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名 3
   (1) 和名 3
   (2) 洋名 3
   (3) 名称の由来 3
2. 一般名 3
   (1) 和名（命名法） 3
   (2) 洋名（命名法） 3
   (3) ステム（stem） 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
   (1) 外観・性状 4
   (2) 溶解性 4
   (3) 吸湿性 4
   (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 4
   (5) 酸塩基解離定数 4
   (6) 分配係数 5
   (7) その他の主な示性値 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 5

Ⅳ．製剤に関する項目

1. 剤形 6
   (1) 剤形の区別 6
   (2) 製剤の外観及び性状 6
   (3) 識別コード 6
   (4) 製剤の物性 6
   (5) その他 6
2. 製剤の組成 7
   (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 7
   (2) 電解質等の濃度 7
   (3) 熱量 7

3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 10
9. 溶出性 10
10. 容器・包装 10
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 10
(2) 包装 10
(3) 予備容量 11
(4) 容器の材質 11
11. 別途提供される資材類 11
12. その他 11

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 12
2. 効能又は効果に関連する注意 12
3. 用法及び用量 13
(1) 用法及び用量の解説 13
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 13
4. 用法及び用量に関連する注意 14
5. 臨床成績 15
(1) 臨床データパッケージ 15
(2) 臨床薬理試験 15
(3) 用量反応探索試験 15
(4) 検証的試験 17
(5) 患者・病態別試験 18
(6) 治療的使用 18
(7) その他 19

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 21
2. 薬理作用 21
(1) 作用部位・作用機序 21
(2) 薬効を裏付ける試験成績 22
(3) 作用発現時間・持続時間 29

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 30
(1) 治療上有効な血中濃度 30
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 30
(3) 中毒域 33
(4) 食事・併用薬の影響 33
2. 薬物速度論的パラメータ 33
(1) 解析方法 33
(2) 吸収速度定数 33
(3) 消失速度定数 33
(4) クリアランス 33

(5) 分布容積 33
(6) その他 33
3. 母集団（ポピュレーション）解析 33
(1) 解析方法 33
(2) パラメータ変動要因 33
4. 吸収 34
5. 分布 34
(1) 血液－脳関門通過性 34
(2) 血液－胎盤関門通過性 34
(3) 乳汁への移行性 35
(4) 髄液への移行性 35
(5) その他の組織への移行性 35
(6) 血漿蛋白結合率 36
6. 代謝 36
(1) 代謝部位及び代謝経路 36
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 36
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 36
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 37
7. 排泄 37
8. トランスポーターに関する情報 38
9. 透析等による除去率 38
10. 特定の背景を有する患者 39
11. その他 39

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 40
2. 禁忌内容とその理由 40
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 40
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 40
5. 重要な基本的注意とその理由 41
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 44
(1) 合併症・既往歴等のある患者 44
(2) 腎機能障害患者 45
(3) 肝機能障害患者 45
(4) 生殖能を有する者 45
(5) 妊婦 45
(6) 授乳婦 46
(7) 小児等 46
(8) 高齢者 46
7. 相互作用 46
(1) 併用禁忌とその理由 46
(2) 併用注意とその理由 46
8. 副作用 46
(1) 重大な副作用と初期症状 47
(2) その他の副作用 49
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 59
10. 過量投与 59
11. 適用上の注意 60

12. その他の注意 60
(1) 臨床使用に基づく情報 60
(2) 非臨床試験に基づく情報 61

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 62
(1) 薬効薬理試験 62
(2) 安全性薬理試験 62
(3) その他の薬理試験 62
2. 毒性試験 62
(1) 単回投与毒性試験 62
(2) 反復投与毒性試験 62
(3) 遺伝毒性試験 62
(4) がん原性試験 62
(5) 生殖発生毒性試験 63
(6) 局所刺激性試験 63
(7) その他の特殊毒性 63

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 64
2. 有効期間 64
3. 包装状態での貯法 64
4. 取扱い上の注意 64
5. 患者向け資材 64
6. 同一成分・同効薬 64
7. 国際誕生年月日 64
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 65
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 66
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 66
11. 再審査期間 66
12. 投薬期間制限に関する情報 66
13. 各種コード 67
14. 保険給付上の注意 67

ⅩⅠ. 文献

1. 引用文献 68
2. その他の参考文献 69

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 70
2. 海外における臨床支援情報 70

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 71
(1) 粉砕 71
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 71
2. その他の関連資料 71

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

武田薬品工業株式会社では黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH−RH）誘導体に関する研究から、1973 年にリュープロレリン酢酸塩（Leuprorelin Acetate）が強い LH−RH 活性を有することを見出した。当初、その強い LH−RH 活性から不妊症治療への応用が検討されたが、LH−RH アナログの連続投与により、性腺機能はむしろ抑制され、副性器（前立腺又は子宮）重量が減少することが明らかとなり、性ホルモン依存性疾患への検討が開始された。

1980 年より米国 Abbott 社（当時）と共同で前立腺癌治療剤として開発し、1985 年に Lupron Inj.（連日投与製剤）を米国で発売した。

しかし、連日投与による患者や医療従事者への負担を軽減するために DDS（Drug Delivery System）による徐放性製剤の研究を進め、マイクロカプセルにリュープロレリン酢酸塩を含有し、4 週間にわたり一定速度でリュープロレリンを放出することで下垂体−性腺機能に対して抑制作用を発現する製剤を開発した。臨床試験の結果、有用性が認められ 1989 年に 4 週に 1 回投与の Lupron depot（徐放性製剤）を米国で発売した（11.25mg 製剤、22.5mg 製剤、30mg 製剤及び 45mg 製剤の発売）。

日本においては 1985 年より徐放性製剤について前立腺癌に対する各種臨床試験を実施し、4 週に 1 回の投与で有用性が認められ、1992 年 7 月に「前立腺癌」の効能又は効果でリュープリン注射用 3.75 の製造販売承認を得た。

その後、効能又は効果及び剤形の追加、用法及び用量及び販売名の変更が行われた。

1994 年 7 月　効能追加：注射用 3.75「子宮内膜症」「中枢性思春期早発症」
　　剤形追加：注射用 1.88「中枢性思春期早発症」
1996 年 10 月　効能追加：注射用 3.75，注射用 1.88「過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善」「閉経前乳癌（注射用 3.75 のみ）」
1999 年 3 月　効能追加：注射用 1.88「子宮内膜症」
1999 年 5 月　剤形追加：注射用キット 3.75，注射用キット 1.88 販売開始
2011 年 5 月　用量変更（公知申請）：注射用 3.75，注射用 1.88「中枢性思春期早発症」
2013 年 9 月　効能追加：注射用キット 3.75，注射用キット 1.88「中枢性思春期早発症」
2015 年 2 月　販売名変更：単位「mg」の表示

また、以下のとおり再審査結果が公表され有用性が再確認された。

2006 年 12 月　通知：「前立腺癌」
2007 年 10 月　通知：「子宮内膜症」「中枢性思春期早発症」
2008 年 2 月　通知：「過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善」「閉経前乳癌」

2. 製品の治療学的特性

（1）4 週に 1 回の皮下投与で子宮内膜症患者、子宮筋腫患者、閉経前乳癌患者の血清エストラジオールを閉経レベルに、前立腺癌患者の血清テストステロンを去勢レベルに、中枢性思春期早発症患者の性腺ホルモンを前思春期レベルに抑制する。

（「Ⅴ.5.臨床成績」の項参照）

(2) 各効能疾患別及び調査別の臨床検査値の異常を含む副作用の発現頻度は表のとおりである。

効能疾患	承認時までの調査	製造販売後の使用成績調査
子宮内膜症	86.3%［472/547］	31.1%［803/2,586］（再審査終了時点）
子宮筋腫	83.5%［344/412］	19.4%［485/2,498］（再審査終了時点）
閉経前乳癌	64.0%［ 64/100］	11.6%［ 34/ 292］（再審査終了時点）
前立腺癌	47.5%［ 75/158］	10.3%［127/1,232］（再審査終了時点）
中枢性思春期早発症	20.8%［ 22/106］	3.5%［ 3/ 85］（再審査終了時点）

［ ］内：副作用発現症例数/安全性評価対象症例数

なお、重大な副作用として、間質性肺炎、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸、糖尿病の発症又は増悪、下垂体卒中、心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症が、さらに「子宮内膜症」、「子宮筋腫」、「閉経前乳癌」の場合には、更年期障害様のうつ状態が、「前立腺癌」の場合には、うつ状態、骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞、脊髄圧迫、心不全が、上記の調査あるいは自発報告等で認められている。
本剤は徐放性製剤であるので、最終投与後も薬効持続期間中は患者の状態を観察すること。

（「Ⅷ.8.副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) 武田薬品で開発されたリュープリンは高活性の黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH−RH）誘導体であるリュープロレリン酢酸塩の注射用徐放性製剤である。

（「Ⅰ.1.開発の経緯」の項参照）

(2) 生体内分解性高分子化合物である乳酸・グリコール酸共重合体（3：1）を基剤としたマイクロカプセルにリュープロレリン酢酸塩を含有させた DDS（Drug Delivery System）による徐放性製剤である。

（「Ⅰ.1.開発の経緯」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023年5月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リュープリン®注射用 1.88mg
リュープリン®注射用 3.75mg
リュープリン®注射用キット 1.88mg
リュープリン®注射用キット 3.75mg

(2) 洋名

LEUPLIN® FOR INJECTION 1.88mg
LEUPLIN® FOR INJECTION 3.75mg
LEUPLIN® FOR INJECTION KITS 1.88mg
LEUPLIN® FOR INJECTION KITS 3.75mg

(3) 名称の由来

天然の LH−RH と構造の異なる部位と、下垂体刺激ホルモンを表す語尾をつないで名称とした。
（6 位の）Leu＋（10 位の）プロリンアミド＋レリン（下垂体刺激ホルモンを表す語尾）

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リュープロレリン酢酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Leuprorelin Acetate（JAN）
leuprorelin（INN）

(3) ステム（stem）

黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH−RH）誘導体：−relin

3. 構造式又は示性式

4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}$・$C_2H_4O_2$
分子量：1269.45

5. 化学名（命名法）又は本質

5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-*N*-ethyl-L-prolinamide monoacetate（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：TAP−144−SR 7.

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～帯黄白色の粉末である

（日本薬局方）

(2) 溶解性

本品は水又は酢酸（100）に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくい。

（日本薬局方）

■各種溶媒に対する溶解性

溶媒名	本品 1g を溶かすに要する溶媒量（mL）	溶解性の表現
水	1 未満	極めて溶けやすい
酢酸（100）	1 未満	極めて溶けやすい
メタノール	4	溶けやすい
エタノール（95）	4～5	溶けやすい
エタノール（99.5）	50	やや溶けにくい
アセトニトリル	10,000 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない

（日局・通則による）

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

(3) 吸湿性

リュープロレリン酢酸塩の吸湿量は相対湿度の上昇とともに増大した。各相対湿度（RH）において、吸湿に伴う重量増加は 3 日後にほぼ平衡に達し、その後 5 週間経過後も大差はなかったが、93%RH の高湿下では、1 日経過後にすでに潮解し、外観変化が認められた。3 日目の重量増加から、本品は吸湿性である。

■各湿度における吸湿量（3 日後）

相対湿度	31%RH	57%RH	75%RH	93%RH
水分量	2.3%	3.3%	7.3%	16.1%

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：リュープロレリン酢酸塩は 140℃付近から発泡し始め、170℃付近で融解するものの、発泡するため明確な融点の測定はできなかった。

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

(5) 酸塩基解離定数

リュープロレリン酢酸塩の解離定数 pKa_1 及び pKa_2 はそれぞれ 5.9 及び 10.0 であった。これらの pKa 値はそれぞれヒスチジン残基のイミダゾール基及びチロジン残基のフェノール性水酸基に由来し、対応するアミノ酸のヒスチジン及びチロジンの pKa 値（それぞれ 5.97 及び 10.07）と一致した。

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

(6) 分配係数

25℃におけるリュープロレリン酢酸塩の有機溶媒（ジクロルメタン、クロロホルム及びヘキサン）と 9 種類の pH の Britton-Robinson 緩衝液（pH2～10 の範囲で pH1 ごとに調製）の 2 液相間で分配率を測定した結果、いずれの pH においても各種有機溶媒への分配率は 2×10^{-3} 以下となり、有機溶媒層にはほとんど分配されなかった。

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

(7) その他の主な示性値

旋光度〔α〕$^{20}_{D}$：−38～−41°

［脱水及び脱酢酸物に換算したもの 0.25g、薄めた酢酸（100）（1→100）、25mL、100mm］

pH：本品 0.10g を水 10mL に溶かした液の pH は 5.5～7.5 である。

（日本薬局方）

吸光度 $E^{1\%}_{1cm}$（281nm）：56～60

［脱水・脱酢酸化物に換算して 0.05g、希水酸化ナトリウム試液、500mL］

$E^{1\%}_{1cm}$（289nm）：54～58

［脱水・脱酢酸化物に換算して 0.05g、希水酸化ナトリウム試液、500mL］

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	保存形態	結果
室温		39 ヵ月	密封無色バイアル	変化なし
温度	40℃	12 ヵ月	密封無色バイアル	変化なし
	60℃	6 ヵ月	密封無色バイアル	変化なし
湿度	25℃・75%RH	6 ヵ月	開栓無色バイアル	水分の増加、pH の上昇が認められたが、外観、残存率に変化はなかった。
	25℃・93%RH	6 ヵ月	開栓無色バイアル	潮解し、無色澄明の融解物となり、水分の増加、pH の上昇が認められたが、残存率に変化はなかった。
光	室内散乱光（500～600lx）	6 ヵ月	密栓無色バイアル	変化なし
	キセノンランプ（1×10^5lx）	20 時間	密栓無色バイアル	変化なし

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

(2) 溶液状態での安定性

本品は弱酸性～中性領域（pH 4.0～7.0）では極めて安定で、9 日間ほとんど分解は認められなかった。強酸性領域（pH 1.0）においても、3 日後の残存率は 90%以上を示した。一方、アルカリ性領域では、pH 10.0 の付近から急激に不安定となり、pH 12.0 では 3 時間後に約 30%が分解した。光（キセノンランプ、1×10^5lx）に対しても、弱酸性～中性領域では安定であったが、強酸性（pH 2.1）及びアルカリ性領域（pH 9.0）では、20 時間後に約 4%分解した。

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「リュープロレリン酢酸塩」確認試験による。

定量法

日局「リュープロレリン酢酸塩」定量法による。

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別

	リュープリン注射用 1.88mg	リュープリン注射用 3.75mg	リュープリン注射用キット 1.88mg	リュープリン注射用キット 3.75mg
剤形の区別	持続性注射剤のバイアル		持続性注射剤［粉末部本体と液体部（懸濁用液 1mL）が一体となるキット製剤］	

(2) 製剤の外観及び性状

	リュープリン注射用 1.88mg	リュープリン注射用 3.75mg	リュープリン注射用キット 1.88mg	リュープリン注射用キット 3.75mg
外観及び性状	バイアル：白色の粉末 懸濁用液：無色澄明の液		粉末部：白色の粉末の凍結乾燥品 液体部（懸濁用液）：無色澄明の液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

リュープリン注射用 1.88mg、リュープリン注射用 3.75mg

pH：6.0～7.5

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

（1 バイアルの内容物を添付の懸濁用液 1mL で懸濁した溶液の場合）

リュープリン注射用キット 1.88mg、リュープリン注射用キット 3.75mg

pH：6.0～7.5

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

（液体部の全量を移動させ、懸濁した溶液の場合）

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	リュープリン注射用 1.88mg	リュープリン注射用 3.75mg
有効成分	1 バイアル中 リュープロレリン酢酸塩 1.88mg	1 バイアル中 リュープロレリン酢酸塩 3.75mg
添加剤	乳酸・グリコール酸共重合体（3：1）16.88mg D-マンニトール 3.3mg	乳酸・グリコール酸共重合体（3：1）33.75mg D-マンニトール 6.6mg
懸濁用液	D-マンニトール 50mg、カルメロースナトリウム 5mg 及びポリソルベート 80 1mg、並びに注射用水をもって 1mL とする。	

販売名	リュープリン注射用キット 1.88mg	リュープリン注射用キット 3.75mg
有効成分	1 キット中 リュープロレリン酢酸塩 1.88mg	1 キット中 リュープロレリン酢酸塩 3.75mg
添加剤	乳酸・グリコール酸共重合体（3：1）16.88mg D-マンニトール 3.3mg	乳酸・グリコール酸共重合体（3：1）33.75mg D-マンニトール 6.6mg
液体部 （懸濁用液）	D-マンニトール 50mg、カルメロースナトリウム 5mg 及びポリソルベート 80 1mg、並びに注射用水をもって 1mL とする。	

(2) 電解質等の濃度

懸濁用液にカルメロースナトリウム 5mg を含有し、Na^+として 0.03～0.04mEq を含む。

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

バイアル品：懸濁溶液 1mL が添付されている。

キット品　：粉末部本体及び液体部（懸濁溶液 1mL）が一体となっている。

懸濁用液 1mL には注射用水及び下記の添加物を含有する。

D−マンニトール	50mg
カルメロースナトリウム	5mg
ポリソルベート 80	1mg

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

次の類縁物質が混入する可能性がある。

類縁物質Ⅰ

5−oxo−Pro−His−Trp−Ser−Tyr−$_D$−Leu−Leu−Arg−$N(CH_3)_2$

類縁物質Ⅱ

5−oxo−Pro−His−Trp−$_D$−Ser−Tyr−$_D$−Leu−Leu−Arg−NH−C_2H_5

6. 製剤の各種条件下における安定性

剤形	試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
リュープリン注射用 1.88mg	長期保存試験	25℃、60%RH	バイアル＋紙箱	36 ヵ月	変化なし
リュープリン注射用 3.75mg				36 ヵ月	変化なし
リュープリン注射用キット 1.88mg			シリンジ＋紙箱	36 ヵ月	変化なし
リュープリン注射用キット 3.75mg				36 ヵ月	変化なし

（武田薬品・品質保証部）

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

バイアル品の投与に際しては、1 バイアル当たり、添付の懸濁用液 1mL で、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

キット品の投与に際しては、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。

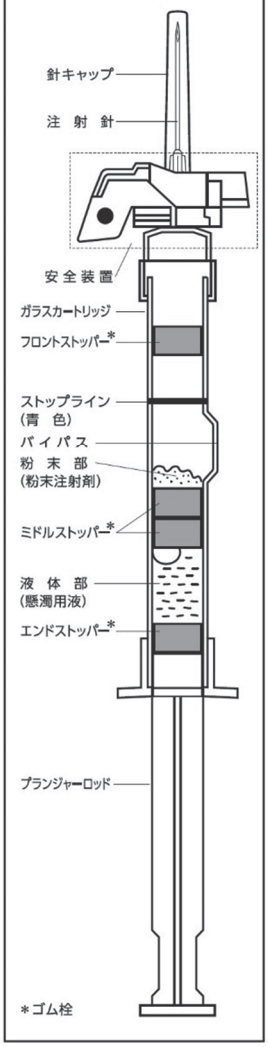
キット品は投与量の調節が不可能なため､1 回当たり全量投与が必要な患者にのみ使用すること。用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

バイアル品の懸濁液の粒子が沈降している場合は、泡立てない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用すること。

■リュープリン注射用キット 1.88mg 及びリュープリン注射用キット 3.75mg の使用方法

本品は下記の方法にしたがって使用して下さい。

〔キットの全体図〕



＊ゴム栓

本品の調製中は、針キャップ側を上に向けて下さい。
また、プランジャーロッドの引戻しは決して行わないで下さい。

① 粉末をほぐす。

キット内に粉末の塊を認める場合がありますので、シリンジを軽く指先ではじいて粉末をほぐします。

② 懸濁用液を移動させる。

針キャップ側をまっすぐ上に向け、プランジャーロッドをゆっくり押して(6～8秒)、ミドルストッパーの先端を青色のストップラインまで動かして下さい。

〔注 意〕
- 針キャップ側を下に向けると、液漏れの原因となります。
- プランジャーロッドを急に押し込んだり、押しすぎてストップラインを越えると、注射針から液漏れしたり、又は粉末注射剤が分散しにくくなるので、避けて下さい。

③ 粉末を懸濁する。

針キャップを上に向けたまま、手のひらに軽く打ちつけて、十分に懸濁して下さい。

〔注 意〕
- 強い懸濁操作は泡立ちおよび注射針からの液漏れの原因になりますので、避けて下さい。
- 懸濁後は針キャップ側を高くして置いて下さい。

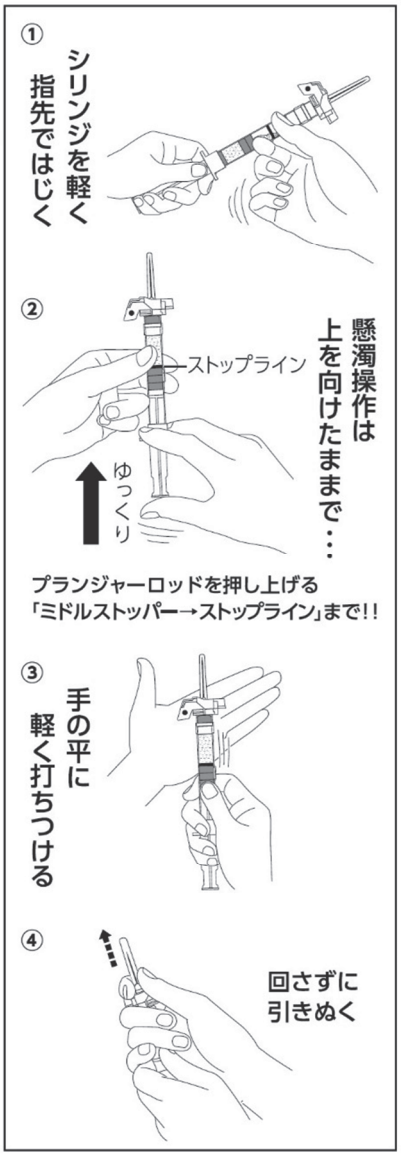
④ 針キャップをはずす。

注射筒と針キャップの根元部を持ち、針先に十分注意して、針キャップを回さずまっすぐ引きぬいて下さい。

〔注 意〕
- 注射針を時計方向と逆方向に回すと、注射針の接合状態が緩み、液漏れの原因になりますので、避けて下さい。

⑤ 気泡を抜いて使用する。

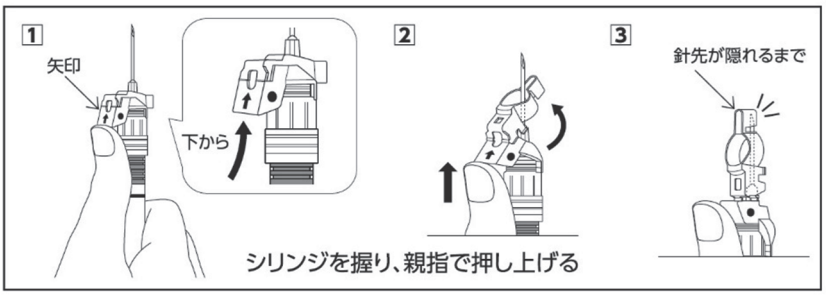
プランジャーロッドをゆっくり押し、気泡を抜いて直ちに使用して下さい。



安全装置の使用方法

針刺し事故を防止するための装置です。
必ず投与終了後に使用下さい。

注射後、安全装置側面部にある矢印の下面を、針先が完全にカバー内に隠れるまで親指で矢印方向にスライドさせるようにして押し上げて下さい。



溶解後の安定性

イニシャル品及び40℃･75%RH 6ヵ月保存品に添付の懸濁用液1mLを加え懸濁した後、25℃・65%RHで24時間保存し、以下の項目について検討した。

■リュープリン注射用1.88mg

(3ロット平均)

試験項目 / 懸濁後の時間	イニシャル品					40℃・75%RHで6ヵ月保存品				
	外観	pH	通針性(23ゲージ)	再分散性	残存率(%)	外観	pH	通針性(23ゲージ)	再分散性	残存率(%)
0hr	白色の懸濁液	6.5	目詰まりなし	容易に懸濁	100	白色の懸濁液	6.4	目詰まりなし	容易に懸濁	100
3hr	白色の沈殿物	6.5	同上	同上	99.9	白色の沈殿物	6.3	同上	同上	101.7
6hr	同上	6.5	同上	同上	99.3	同上	6.2	同上	同上	100.6
24hr	同上	6.4	同上	同上	99.4	同上	6.2	同上	同上	100.4

■リュープリン注射用3.75mg

(3ロット平均)

試験項目 / 懸濁後の時間	イニシャル品					40℃・75%RHで6ヵ月保存品				
	外観	pH	通針性(23ゲージ)	再分散性	残存率(%)	外観	pH	通針性(23ゲージ)	再分散性	残存率(%)
0hr	白色の懸濁液	6.5	目詰まりなし	容易に懸濁	100	白色の懸濁液	6.2	目詰まりなし	容易に懸濁	100
3hr	白色の沈殿物	6.4	同上	同上	99.2	白色の沈殿物	6.2	同上	同上	99.7
6hr	同上	6.3	同上	同上	98.5	同上	6.1	同上	同上	100.0
24hr	同上	6.1	同上	同上	100.1	同上	5.9	同上	同上	100.1

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

注射用1.88mg　:1バイアル(懸濁用液1mL添付)

注射用3.75mg　:1バイアル(懸濁用液1mL添付)

注射用キット1.88mg　:1キット

注射用キット3.75mg　:1キット

(3) 予備容量

(4) 容器の材質

バイアル品　：ガラス、ゴム、ポリプロピレン、紙箱

キット品　　：ガラス、ステンレス、ゴム、ポリプロピレン、エチレンビニルアセテート、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

薬物放出性

本剤は下図のような機構で薬物を連続的に放出すると考えられている。

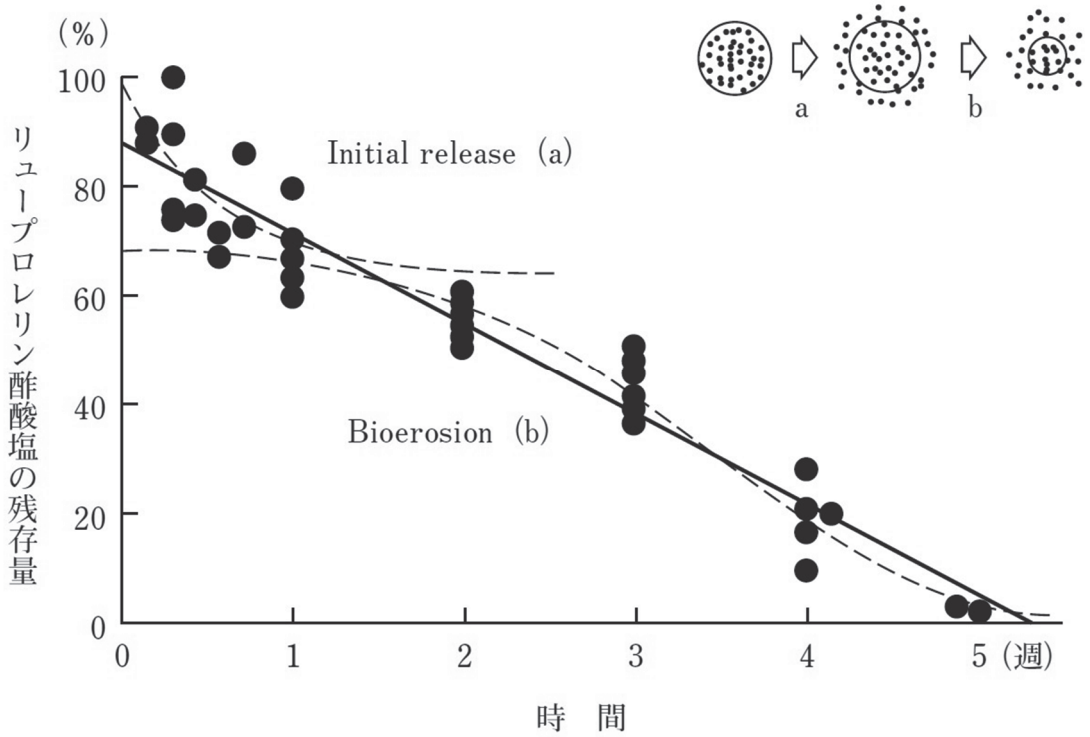
a 相（初期放出期）

マイクロカプセルの表面近くにある薬物が拡散により放出される。

b 相（ポリマー分散放出期）

その後ポリマーの生体内分解に伴って薬物が連続的に放出される。

■リュープリンの薬物放出性（*in vitro*）[1)]



Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
〈製剤共通〉
○子宮内膜症
○過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善
○中枢性思春期早発症
〈リュープリン注射用 3.75mg、リュープリン注射用キット 3.75mg〉
○閉経前乳癌
○前立腺癌

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
〈子宮筋腫〉
5.1 本剤による子宮筋腫に対する治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。なお、下腹痛、腰痛に対する効果は、投与初期には認められないので、その間は適当な対症療法を考慮すること。
〈閉経前乳癌〉
5.2 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。

＜解説＞

子宮筋腫

5.1 本剤等の LH-RH 誘導体の子宮筋腫患者への投与目的は、下記の 3 点が考えられる。

①月経を停止させることにより、貧血を改善し手術前の輸血を回避すること。及び筋腫核を縮小させ手術中の輸血を回避すること。

②更年期が近い年齢層の患者では、早期に閉経期に移行させることにより手術を回避すること。

③合併症等で直ちに手術が施行できない場合、手術時期をコントロールすること。

なお、本剤の初回投与初期には血清エストロゲン濃度が一過性に上昇するため、下腹痛、腰痛等の臨床症状に対する効果が認められないので、その間は非ステロイド系消炎鎮痛剤の投与等の対症療法を考慮する必要がある。

閉経前乳癌

5.2 エストロゲン依存性乳癌は日本人女性乳癌の約 8 割を占めると報告されている[2)]。特に、閉経前乳癌では卵巣から分泌されるエストラジオールが強力な乳癌細胞増殖刺激因子であるため、エストラジオール等の性ステロイドの分泌を強力に抑制する LH-RH アゴニストや抗エストロゲン薬（タモキシフェンクエン酸塩）などによる内分泌療法が施行される[3)]。

エストロゲン受容体及び／又はプロゲステロン受容体が陽性の患者が内分泌療法の適応となる（St.Gallen コンセンサス会議［2015 年］）。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈子宮内膜症〉

通常、成人には 4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を皮下に投与する。ただし、体重が 50kg 未満の患者では 1.88mg を投与することができる。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。

〈子宮筋腫〉

通常、成人には 4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 1.88mg を皮下に投与する。ただし、体重の重い患者、子宮腫大が高度の患者では 3.75mg を投与する。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。

〈中枢性思春期早発症〉

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 180μg/kg まで増量できる。

〈閉経前乳癌、前立腺癌〉

通常、成人には 4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を皮下に投与する。

バイアル品の投与に際しては、1 バイアル当たり、添付の懸濁用液 1mL で泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

キット品の投与に際しては、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、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

キット品は投与量の調節が不可能なため、1 回当たり全量投与が必要な患者にのみ使用すること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤は4週間持続の徐放性製剤であり、4週を超える間隔で投与すると下垂体－性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、4週に1回の用法を遵守すること。

〈子宮内膜症、子宮筋腫〉

7.2 一般的に投与量の増加に伴って副作用の発現率が高くなる傾向がみられる。投与量の決定にあたっては、用法・用量に示された体重、子宮腫大の程度に留意すること。[17.1.2参照]

7.3 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期1～5日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。[9.4参照]

7.4 エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6ヵ月を超える投与は原則として行わないこと。6ヵ月を超える投与の安全性は確立していない。[8.5参照]

〈中枢性思春期早発症〉

7.5 キット品の適用にあたっては、患者の体重や症状等から適切と考えられた用量を超えないように注意して使用すること。

＜解説＞

効能共通

7.1 本剤は4週に1回の投与ができるように設計した徐放性製剤である。投与間隔が4週以上になると、本剤の有効性を十分発揮しない可能性とともに、ホルモン濃度が一時的に再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるため、定められた用法及び用量を必ず遵守すること（「Ⅷ.5 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

子宮内膜症、子宮筋腫

7.2 承認時までの試験（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験）では、用量別副作用発現頻度は、3.75mg投与群では84.3%（188/223例）1.88mg投与群では84.8%（78/92例）と同等であったが、用量比較試験[4)]における用量別副作用発現頻度は、3.75mg投与群では90.7%（39/43例）であり、1.88mg投与群の80.0%（36/45例）より発現率が高かったため記載した。主な副作用は、熱感、肩こり、頭痛等の低エストロゲン症状である。

また、承認時までの試験における全般改善度は、体重の重い患者（55kg以上）、子宮の大きい患者（手拳大以上）では、3.75mg投与群の方が1.88mg投与群に比べて改善率が有意に高くなっている。したがって、体重、子宮腫大の程度等に応じ投与量を適宜調節することが適正使用上必要であると考えられる。

7.3 本剤の妊婦に対する投与は禁忌であることから設定している。本剤を投与すると、血清エストラジオール濃度はおおむね閉経期レベル近くまで低下し、通常排卵は抑制されるが、下表に示すように抑制されない場合もある。したがって「治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること」が必要である。（「Ⅷ.6.(5)妊婦」の項参照）

子宮筋腫に対する本剤1.88mg又は3.75mg投与例における排卵停止状況

1回投与量	排卵なし	排卵あり
1.88mg	61/63例（96.8%）	2/63例（3.2%）
3.75mg	142/152例（93.4%）	10/152例（6.6%）

観察期間：投与開始～16週（125例）投与開始～24週（90例）

7.4 本剤の子宮筋腫に対する標準治療期間は4～6ヵ月、子宮内膜症に対する標準治療期間は6ヵ月であり、それを超える投与は長期投与と考えるべきである。また、子宮筋腫及び子宮内膜症は、再発の頻度が比較的高い疾患であるため、反復治療が必要な場合がある。本剤の長期投与や再投与に関して最も注意すべき点は、骨塩量に及ぼす影響であると考えられる。これはLH-RHアゴニストに共通することであるが、本剤でも薬理作用によるエストロゲンの低下に伴い骨塩量の減少がみられることがある。(「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由**」の項参照)

中枢性思春期早発症

7.5 キット品は投与量の調節ができないことから、患者にはその全量の1.88mgあるいは3.75mgが投与されることになる。つまり、キット品は、病状をコントロールできる投与量がキット品の用量と同じ1.88mgあるいは3.75mgに相当する場合にのみ使用することができる。本項は、本来であればバイアル品を用いて投与量を調節すべきところを、キット品の用量が病状をコントロールするために適切と考えられた投与量を超えているにもかかわらず、不適切にキット品を使用することを避けるために設定している。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

前立腺癌患者延べ15例を対象に、リュープロレリン酢酸塩として1.88mg、3.75mg、7.5mgあるいは15mgを皮下に単回投与する試験を実施した。投与直後～1週以内に血清テストステロンの上昇に伴う臨床症状の一過性の増悪(胸内苦悶、骨疼痛増強、排尿困難、排尿痛の発現)が、3.75mg群で4例中1例、15mg群で3例中1例に認められた。その他の自他覚的副作用としては、頭重感(1.88群3例中1例)、下肢の浮腫(7.5mg群5例中1例)、微熱(15mg群1例)が認められたが、その程度は、軽症ないし中等症であった。臨床検査値異常は、腎機能低下、AL−P上昇(3.75mg群4例中1例)、白血球数増加(7.5mg群5例中1例)、γ−GTP上昇(15mg群3例中1例)が認められたが、いずれも本剤との関連性は不明と判定された。

血清テストステロン濃度は、投与後一過性に上昇し、1～2週後には前値レベルに戻り、投与3～4週後にcastration level(1.0ng/mL未満)へ低下した。Castration levelへの低下時期は、1.88mgにおいて3.75mg以上の用量よりも遅く、3.75mg、7.5mg、15mgの間には差はみられなかった[5)]。

注)本剤の用法及び用量

「前立腺癌の場合:通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に投与する。」

(3) 用量反応探索試験

1)子宮内膜症の場合

子宮内膜症患者を対象に、至適用量を検討する目的で、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として0.47mg、0.94mg、1.88mg、3.75mgあるいは5.63mgを6回投与する試験を実施した。全般改善度は改善以上で、0.47mg群55.0%(11/20例)、0.94mg群69.0%(29/42例)、1.88mg群76.7%(23/30例)、3.75mg群94.3%(33/35例)、5.63mg群85.7%(6/7例)であり、0.47～3.75mgの4群では用量依存的に改善度が高かった。また、全般安全度は、0.47～3.75mgの4群で安全性に何らかの問題があると評価された症例の頻度は、9～23%の頻度であり、4群間に差は認められなかった。一方、5.63mg群では77.8%の症例に安全性で何らかの問題があった。

これらの結果から、子宮内膜症に対する至適用量は3.75mgであると考えられた。しかし、1.88mgは類似他剤で報告されている有用性に比較しても遜色のない臨床効果を示すことより、症例によっては試みられる用量であると考えられた[6)]。

注)本剤の用法及び用量

「子宮内膜症の場合:通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に投与する。ただし、体重が50kg未満の患者では1.88mgを投与することができる。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。」

2）子宮筋腫の場合

子宮筋腫患者を対象に、至適用量を検討する目的で、4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 0.94mg、1.88mg、3.75mg あるいは 5.63mg を 4 回投与する試験を実施した。全般改善度は改善以上で 0.94mg 群 59.6%（28/47 例）、1.88mg 群 70.5%（31/44 例）、3.75mg 群 81.4%（35/43 例）、5.63mg 群 77.6%（38/49 例）であり、3.75mg 群で最も高い改善率が得られた。また、全般安全度は、安全性に何らかの問題があると評価された症例の頻度は 20.0～28.6%であり、4 群中に差はなかった。副作用のため試験を中止した症例は 0.94mg 群で 2 例、1.88mg 群で 2 例、3.75mg 群で 2 例、5.63mg 群で 5 例あり、5.63mg 群に多く認められた。これらの結果から、3.75mg が至適用量と考えられたが、1.88mg 群でも 70%以上の有効率を示した [4)]。

注）本剤の用法及び用量
「子宮筋腫の場合：通常、成人には 4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 1.88mg を皮下に投与する。ただし、体重の重い患者、子宮腫大が高度の患者では 3.75mg を投与する。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う」

3）閉経前乳癌の場合

閉経前乳癌患者を対象に、至適用量を検討する目的で、4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 3.75mg あるいは 7.5mg を 3 回投与する試験を実施した。「進行・再発乳癌における治療効果の判定基準」による奏功率は 3.75mg 群 30.4%（14/46 例）、7.5mg 群 24.5%（12/49 例）であり、副作用発現率は 3.75mg 群 59.2%（29/49 例）、7.5mg 群 60.8%（31/51 例）に認められ、両群間に差はなかった。また、血清エストラジオール濃度は両群とも投与開始 3～4 週間後に閉経レベルに低下し、その後は 4 週に 1 回の投与により低レベルを維持した。これらの結果から、3.75mg が閉経前乳癌の至適用量と推察された [7)]。

注）本剤の用法及び用量
「閉経前乳癌の場合：通常、成人には 4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を皮下に投与する。」

4）前立腺癌の場合

前立腺癌患者（未治療例）を対象に、至適用量を検討する目的で、4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 3.75mg あるいは 7.5mg を 3 回以上投与する試験を実施した。「前立腺癌の薬物療法における判定基準」による PR 以上の奏功率は 3.75mg 群 51.2%（22/43 例）、7.5mg 群 62.2%（23/37 例）であり、CR・PR の奏効期間は、3.75 群で 73±49 日、7.5mg 群で 59±33 日と、ともに有意な差を認めなかった（U 検定、χ2 検定）。また、血清テストステロン値が、去勢レベルに低下した時期も 3.75mg 群 21.8±6.9 日、7.5mg 群 22.1±8.2 日であり、差は認められなかった。副作用の発現率は、3.75mg 群で 26.0%（13/50 例）、7.5mg 群 34.1%（15/44 例）であり、7.5mg 群でやや高かったが有意な差は認められなかった（U 検定、χ2 検定）。これらの結果から、3.75mg が本剤の通常投与量と考えられた [5)]。

注）本剤の用法及び用量
「前立腺癌の場合：通常、成人には 4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を皮下に投与する。」

5）中枢性思春期早発症の場合

①承認時

中枢性思春期早発症患者を対象に、至適用量を検討する目的で、4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 10μg/kg、30μg/kg あるいは 90μg/kg を 3 回投与する試験を実施した。血清 LH、FSH とも 30μg/kg 以上の投与群で有意に低下した（$p<0.05$、Student’s two-tailed t-test）。これらの結果から、中枢性思春期早発症に対する至適用量は 30～90μg/kg と考えられた [8)]。

②公知申請時

公知申請により最大投与量が 180μg/kg に増量された[9)]。

注）本剤の用法及び用量
「中枢性思春期早発症の場合：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 180μg/kg まで増量できる。」

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①閉経前乳癌

閉経前乳癌患者を対象に、4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を皮下に 3 回投与した国内第Ⅱ相比較試験において、12 週時点での完全例及び適格例に対する奏功率（CR＋PR）はそれぞれ 30.4%（14 例/46 例）、28.6%（14 例/49 例）であった。また、12 週以降も引き続き本剤が単独投与され、長期投与時の評価が行われた症例及び投与開始 12 週時点で評価が終了した症例を合わせた完全例及び適格例全例の奏功率*（CR＋PR）はそれぞれ 37.0%（17 例/46 例）、34.7%（17 例/49 例）であった（*全観察期間を通じてみた Best Response による評価）。[「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」による評価。（CR：Complete Response（著効）、PR：Partial Response（有効））]

副作用の発現頻度は、12 週時点では 3.75mg 群で 59.2%（29/49 例）、12 週以降も投与された症例を含む全例では 3.75mg 投与で 65.3%（32/49 例）であり、主な症状は熱感（ほてり・のぼせ）、頭痛・頭重感、めまい及び肩こり等の更年期様症状であった。[7) 10)]

また、外国（欧州）においてリンパ節転移陽性の閉経前及び閉経周辺期乳癌術後患者を対象に 3 ヵ月に 1 回リュープロレリン酢酸塩 11.25mg の皮下投与又は CMF 療法を行った海外第Ⅲ相無作為割付群間比較試験における無再発生存率は下表のとおりであった。2 年後の無再発生存率は 11.25mg 群 83.0%（224/270 例）、CMF 療法群 80.9%（207/256 例）であり、11.25mg 群の CMF 療法群に対する非劣性が検証された（Farrington-Manning 法による非劣性分割表 χ^2 検定）。

投与薬剤	用法及び用量	投与開始 2 年後の無再発生存率（主要評価項目）	投与開始 5 年後の無再発生存率（副次評価項目）
リュープロレリン酢酸塩 11.25mg	3 ヵ月に 1 回皮下投与・24 ヵ月間投与	83.0%（224 例/270 例）	60.5%（153 例/253 例）
CMF 療法 シクロホスファミド 500mg/m^2 メトトレキサート 40mg/m^2 フルオロウラシル 600mg/m^2	各薬剤を 1 ヵ月毎に 2 回（1 日目及び 8 日目）静脈内投与することを 1 サイクルとし、6 サイクル（6 ヵ月間）投与	80.9%（207 例/256 例）	60.6%（146 例/241 例）

副作用は 11.25mg 群 95.2%（280/294 例）、CMF 療法群 99.7%（294/295 例）に認められた。11.25mg 群での主な副作用は、ほてり、体重増加、多汗等であった。

（11.25mg 製剤効能追加時資料：2005 年 8 月）

②中枢性思春期早発症[8) 11)]

中枢性思春期早発症患者を対象に、4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 30μg/kg～90μg/kg を皮下に投与した国内長期投与試験において、24 週、48 週、96 週及び 144 週時点での有効率は次表のとおりである。

評価時期	例数	著効（有効率）	著効＋有効（有効率）
24 週	102	37（36.3）	92（90.2）
48 週	100	33（33.0）	90（90.0）
96 週	92	30（32.6）	84（91.3）
144 週	23	9（39.1）	22（95.7）

数字は例数、（　）内はパーセント

144 週までの国内長期投与試験における時期別の副作用の発現頻度は、投与開始から 4 週、24 週、48 週、96 週、120 週、144 週まででそれぞれ 12.8%（12/94 例）、7.4%（7/94 例）、2.2%（2/92 例）、3.4%（1/29 例）、7.7%（2/26 例）、4.0%（1/25 例）であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①前立腺癌の場合

「本剤の有効性・安全性等について特に問題はない」とされ、「承認効能・効果、用法・用量に変更はない」とされた（再審査結果通知：2006 年 12 月 26 日）

②子宮内膜症、中枢性思春期早発症の場合

「本剤の有効性・安全性等について特に問題はない」とされ、「承認効能・効果、用法・用量に変更はない」とされた（再審査結果通知：2007 年 10 月 3 日）

③子宮筋腫、閉経前乳癌の場合

「本剤の有効性・安全性等について特に問題はない」とされ、「承認効能・効果、用法・用量に変更はない」とされた（再審査結果通知：2008 年 2 月 26 日）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1）子宮内膜症の場合[6) 12) 13) 14) 15) 16) 17) 18) 19)]

子宮内膜症患者を対象に、4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 1.88mg 又は 3.75mg を皮下に 6 回投与した国内臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相一般臨床試験）における 24 週時点での全般改善率は次表のとおりであり、3.75mg を投与した場合の改善率（著明改善＋改善）は 79.9%である。

		1.88mg 著明改善＋改善（改善率）	3.75mg 著明改善＋改善（改善率）
体重	50kg 未満	20/28（71.4）	107/136（78.7）
	50kg 以上	31/49（63.3）	159/197（80.7）

数字は例数、（　）内はパーセント

1.88mg の臨床効果は 3.75mg と比べるとやや低かったものの、体重別に検討したところ体重 50kg 未満では概ね同等の改善率が得られることが示唆された。
体重 50kg 未満の子宮内膜症の患者を対象に、4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 1.88mg を皮下に 6 回投与した国内第Ⅲ相一般臨床試験を更に行ったところ、82.0%（41 例/50 例）の改善率（「改善」以上）が得られている。
なお、子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められている。

＜骨密度に及ぼす影響の検討＞

子宮内膜症患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を 4 週間隔で 6 回投与して、DPA 法又は DEXA 法により腰椎（L2−L4）の骨密度に及ぼす影響を検討した。骨密度は投与終了時には平均 5.1±1.9%減少した。骨密度は投与終了後に回復する傾向が認められたが、それには 3 ヵ月～1 年 6 ヵ月と長期間を要するものと考えられた[17)]。

2）子宮筋腫の場合[4) 20) 21) 22)]

子宮筋腫患者を対象に、4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 1.88mg 又は 3.75mg を皮下に 4 回又は 6 回投与した国内臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相一般臨床試験）において、判定不能例を除く最終投与後 4 週時点での全般改善率（著明改善＋改善）は 83.5%（259 例/310 例）、著明改善率は 39.7%（123 例/310 例）である。
なお、投与量、体重及び投与前の子宮の大きさ（内診による）で層別した改善以上の改善率は次表のとおりとなり、比較的体重の重い患者（55kg 以上）及び子宮腫大が高度の患者（子宮の大きさが手拳大以上）では 1.88mg 群に比べ 3.75mg 群で高い改善率が得られている。

		著明改善＋改善（改善率）		検定結果（χ^2 検定）
		1.88mg	3.75mg	
体重	55kg 未満	49/58（84.5）	110/127（86.6）	NS
	55kg 以上	20/32（62.5）	80/92（87.0）	P＜0.01
子宮の大きさ（内診）	手拳大未満	12/14（85.7）	53/ 66（80.3）	NS
	手拳大以上	23/32（71.9）	100/113（88.5）	P＜0.01

数字は例数、（　）内はパーセント

なお、子宮筋腫患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められている。

また、1 回 0.94mg、1.88mg、3.75mg 又は 5.63mg を 4 回投与した用量設定試験における集計では、それぞれ 48 例中 35 例（72.9%）、45 例中 36 例（80.0%）、43 例中 39 例（90.7%）及び 49 例中 43 例（87.8%）に、臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

＜骨密度に及ぼす影響の検討＞

子宮筋腫患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩として 1.88mg 又は 3.75mg を 4 週間隔で 6 回投与して、DEXA 法により腰椎（L_2-L4）の骨密度に及ぼす影響を検討した。骨密度は投与 16 週及び 24 週後に、1.88mg 群、3.75mg 群でそれぞれ 3.45±2.43%、3.57±1.84%及び 5.14±3.43%、5.29%±2.43%の減少が認められた。投与終了後 12 週ではそれぞれ 5.12±3.23%、5.10±1.60%、投与終了後 24 週では 3.86±3.89%、3.71±2.49%と減少していたが、投与終了後の時間の経過とともに回復傾向を示した。しかし、投与前値に回復するには 6 ヵ月間では不十分であることが分かった[23)]。

3）前立腺癌の場合[5）24）25)]

前立腺癌患者を対象に、4 週 1 回リュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を皮下に 3 回投与した国内第Ⅲ相比較試験において、12 週時点での完全例及び適格例に対する奏功率（CR＋PR）はそれぞれ 53.9%（55 例/102 例）、48.2%（55 例/114 例）である。また、本剤による単独治療が継続された患者を対象に、4 週に 1 回あて 5～46 回皮下に投与された国内長期投与試験において、評価可能例の完全例に対する奏功率*（CR＋PR）は 51.7%（15 例/29 例）である（＊全観察期間を通じてみた Best Response による評価）。[「前立腺癌の薬物療法における治療効果判定基準」による評価。（CR：Complete Response（著効）、PR：Partial Response（有効））]

なお、前立腺癌患者を対象とした比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められている。

副作用の発現頻度は、国内第Ⅲ相比較試験の 3.75mg 群で 64.1%（41/64 例）であり、主な症状は熱感・ほてり、性欲低下等であった[25)]。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

LH−RH 誘導体（ブセレリン酢酸塩、ゴセレリン酢酸塩、酢酸ナファレリン）

2. 薬理作用

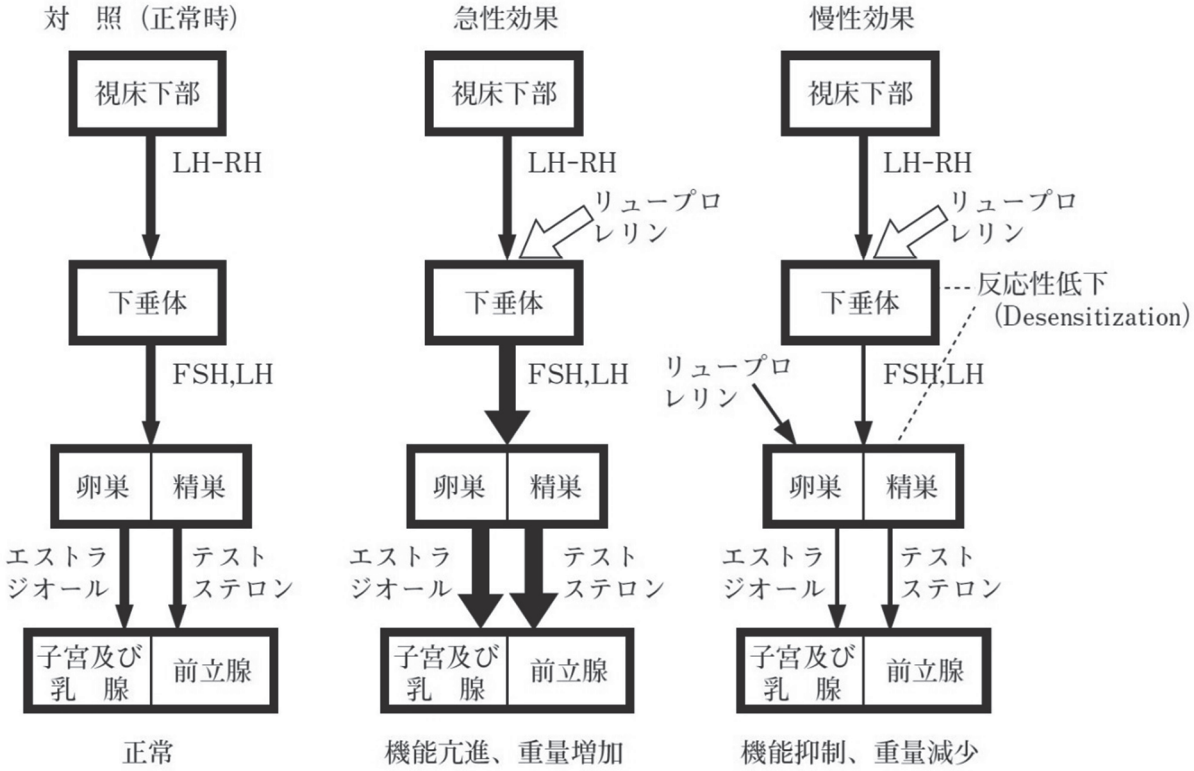
(1) 作用部位・作用機序

高活性 LH−RH 誘導体であるリュープロレリン酢酸塩を反復投与すると、初回投与直後一過性に下垂体−性腺系刺激作用（急性効果）がみられた後、下垂体においては性腺刺激ホルモンの産生・放出が低下する。更に、卵巣及び精巣の性腺刺激ホルモンに対する反応性が低下（desensitization）し、エストラジオール及びテストステロン産生能が低下する（慢性効果）。

リュープロレリン酢酸塩の LH 放出活性は天然の LH−RH の約 100 倍であり（*in vitro*）、その下垂体−性腺機能抑制作用は天然の LH−RH より強い。

リュープロレリン酢酸塩は高活性 LH−RH 誘導体であり、下垂体−性腺機能抑制作用が強い理由は、リュープロレリン酢酸塩が、LH−RH と比較して蛋白分解酵素に対する抵抗性が高いこと、LH−RH レセプターに対する親和性が高いことによると考えられる。更に、本剤は徐放性製剤であるので、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卵巣及び精巣の反応性低下をもたらし、下垂体−性腺機能抑制作用を示す[26) 27) 28) 29)]。

■子宮、乳腺及び前立腺に対するリュープロレリンの作用



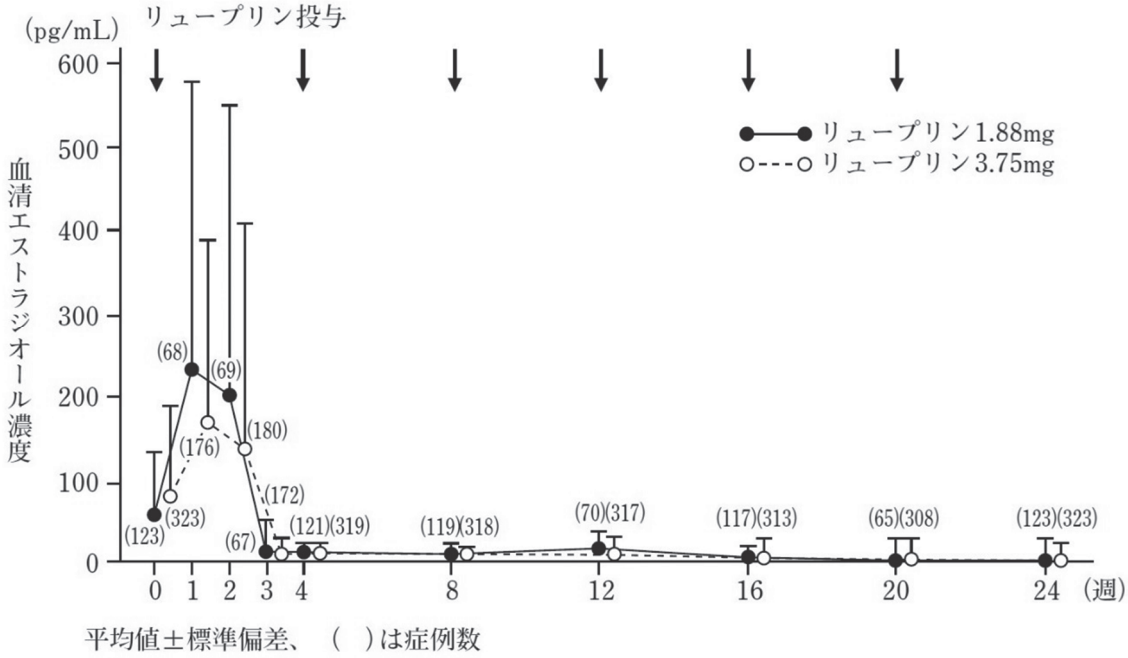
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）子宮内膜症、子宮筋腫

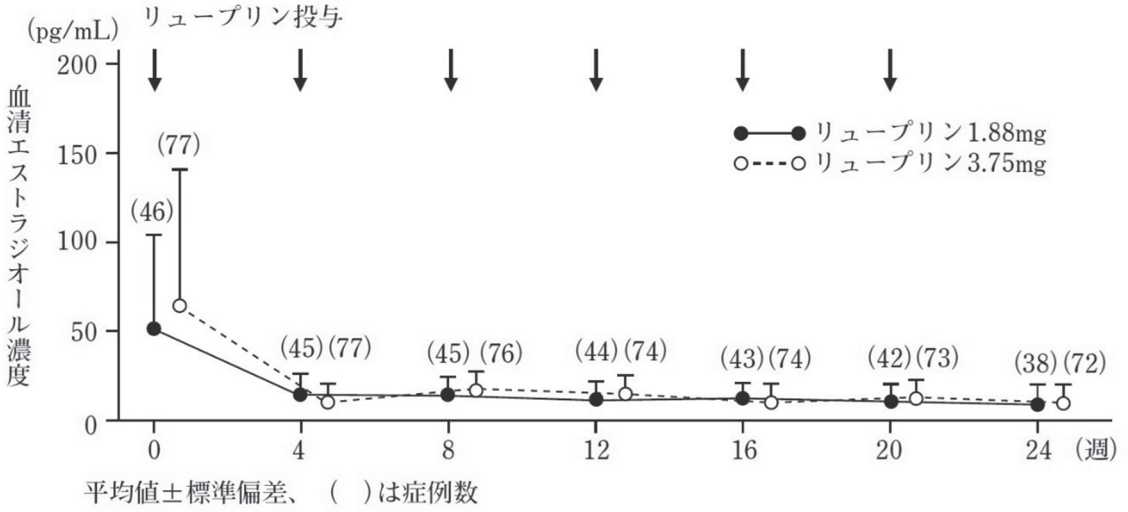
①血清エストラジオール濃度抑制作用

子宮内膜症患者、子宮筋腫患者を対象に、リュープリン 1.88mg あるいは 3.75mg を 4 週ごとに 6 回皮下投与した。血清エストラジオール濃度は概ね閉経レベルまで低下し、卵巣機能抑制作用が認められた。通常排卵は抑制され、月経は停止した。

■子宮内膜症患者における血清エストラジオール濃度の推移



■子宮筋腫患者における血清エストラジオール濃度の推移



（承認時資料）

（参考）排卵回復までの日数
基礎体温表を計測していた全例で排卵の回復が認められた。排卵回復までの平均日数は下表のとおりである。

■排卵回復までの日数

疾患	投与量	症例数	排卵回復日数
子宮内膜症	リュープリン 1.88mg	92 例	79.3±25.1 日
	リュープリン 3.75mg	267 例	85.2±28.0 日
子宮筋腫	リュープリン 1.88mg	44 例	79.5±36.7 日
	リュープリン 3.75mg	111 例	86.4±26.9 日

平均値±標準偏差

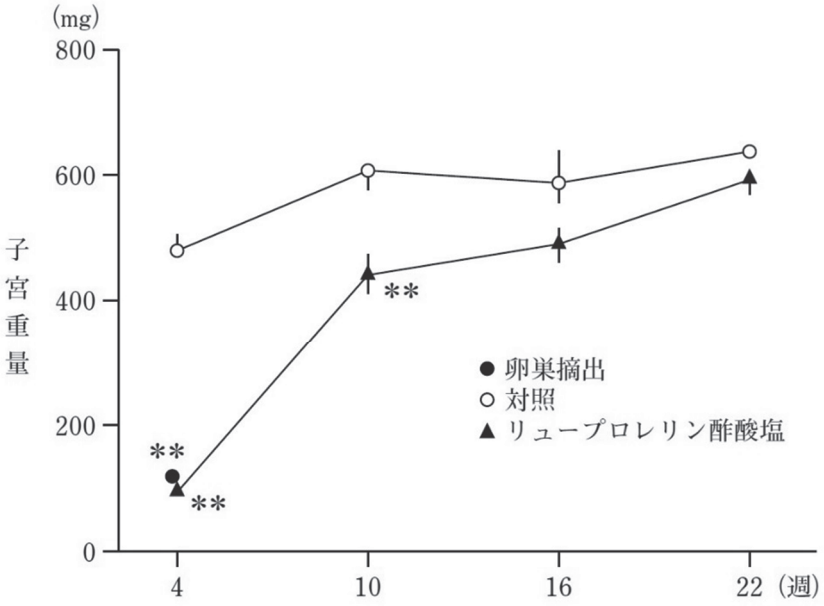
（承認時資料）

②子宮及び病巣部の抑制作用

ｉ）子宮重量抑制作用（ラット）

リュープロレリン酢酸塩徐放性製剤（リュープロレリン酢酸塩として 3mg/kg）単回皮下投与した雌性ラットにおいて、子宮重量は有意に減少するが、その後回復した[29]。

■リュープロレリン酢酸塩徐放性製剤単回投与ラットの子宮重量の変化



平均値±標準誤差（n=8～16、4～16週は8、22週は16）
**：p<0.01（t検定による対照群との比較）

ⅱ）移植子宮内膜組織片退縮作用（ラット）

腹腔内壁に自己の子宮内膜組織片を移植した子宮内膜症モデルラット[注)]への単回皮下投与により、移植子宮内膜片の退縮が認められた[30)]。

■子宮内膜症モデルラットに対する3週間後の薬理作用（腹腔内移植法）

投与群（リュープロレリン酢酸塩換算値）		例数	各成長度のラット数 Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	有意差検定	退縮ラット数（%）
対照		5	0	0	1	4	＊＊	0
卵巣摘出		5	3	2	0	0		100
リュープロレリン酢酸塩	1μg/kg/日	5	0	1	0	4		20
徐放性製剤	10μg/kg/日	5	1	1	2	1	＊	40
	100μg/kg/日	13	7	5	0	1	＊＊	92.3

n＝5～13
＊：p＜0.05、＊＊：p＜0.01（Mann−Whitney の U 検定による対照との比較）

移植内膜成長度の分類
Ⅰ：消失
Ⅱ：移植片はあるが貯留液はなし
Ⅲ：移植片に貯留液が存在
Ⅳ：無処置と同等の成長

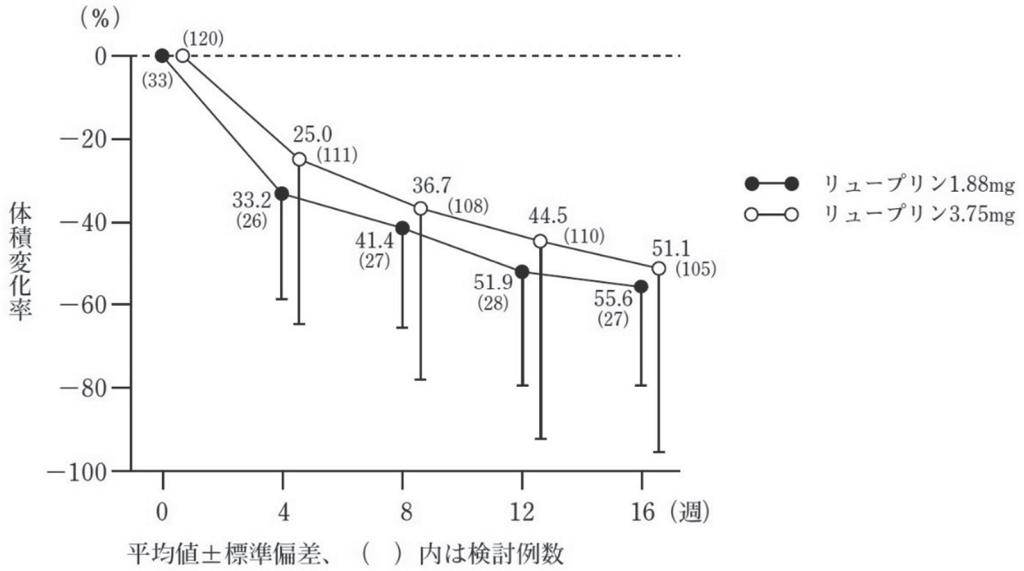
注）Jones の方法により腹腔内壁に子宮内膜組織片を移植して作成した。

ⅲ）子宮筋腫核の体積の縮小作用

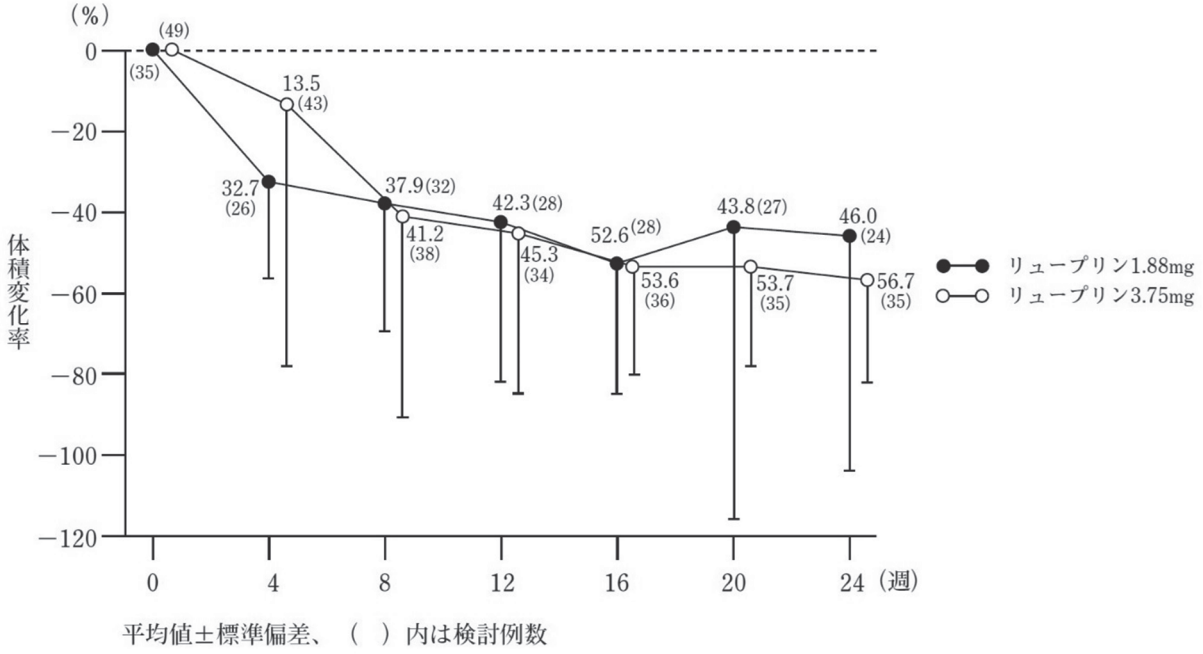
子宮筋腫患者を対象に、リュープリン 1.88mg あるいは 3.75mg を 4 週ごとに 4～6 回皮下投与した。いずれの用量でも筋腫核の体積は投与前に比べ縮小した。
（筋腫核の大きさは、超音波検査により計測し、複数個ある場合は最大のものを計測して体積を算出した。）

■筋腫核の体積の推移

16 週投与（体積変化率）



24 週投与（体積変化率）



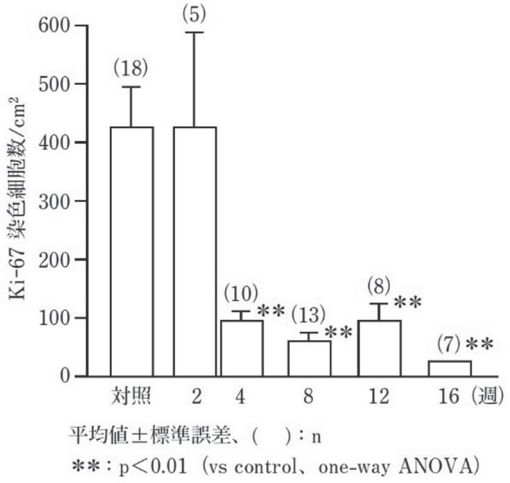
（承認時資料）

ⅳ）子宮筋腫における細胞増殖抑制とアポトーシス

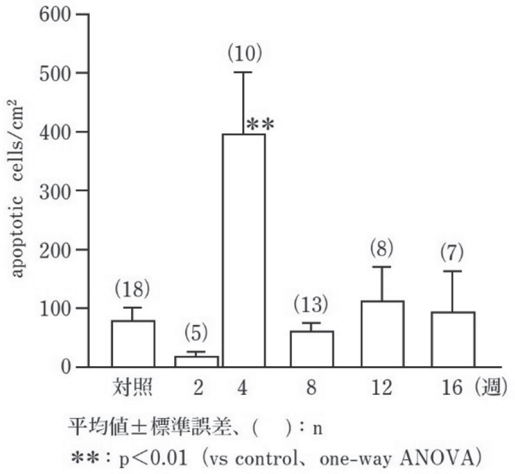
正常月経周期を有する手術予定の子宮筋腫患者 61 例を対象に、リュープリン 3.75mg を 4 週ごとに最大 4 回皮下投与した。Ki-67 染色細胞（細胞増殖の指標となる細胞）数は減少し、その後も増殖抑制作用が 16 週まで持続した。

また、筋腫組織中のアポトーシスを起こした細胞数は、投与 4 週目において著しく増加した [31)]。

■筋腫における細胞増殖能



■筋腫組織中のアポトーシス細胞数

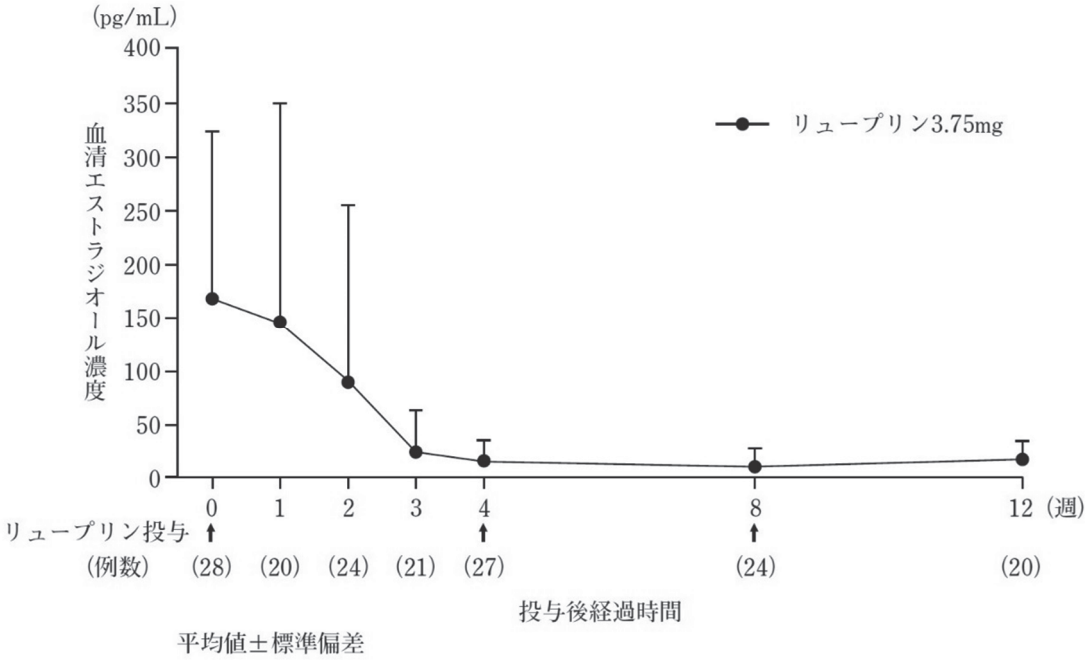


2）閉経前乳癌

①血清エストラジオール濃度抑制作用

閉経前乳癌患者 28 例を対象に、リュープリン 3.75mg を 4 週ごとに 3 回皮下投与した。血清エストラジオール濃度は概ね閉経レベル（30pg/mL）まで低下し、その後も本剤投与中は閉経レベルを維持した [7)]。

■閉経前乳癌患者における血清エストラジオール濃度の推移



②乳癌モデルラットにおける腫瘍重量抑制作用

8 週齢の雌性 SD 系ラットにジメチルベンツアントラセン（DMBA）を経口投与して乳癌モデルラットを作成し、リュープロレリン酢酸塩徐放性製剤（リュープロレリン酢酸塩として 0.3 あるいは 3mg/kg）を単回皮下投与し、4 週後に腫瘍及び子宮重量を測定した。

リュープロレリン酢酸塩徐放性製剤の単回投与により腫瘍重量は有意に減少した[32]。

■腫瘍重量及び子宮重量抑制作用

投与群	例数	腫瘍重量（mg）	子宮重量（mg）
対照群	8	8001±11058（0）#	485±127
卵巣摘出群	8	104±143**（4）	158±12**
0.3mg/kg 投与群	8	138±215**（5）	179±19**
3mg/kg 投与群	8	107±199**（5）	178±16**

平均値±標準偏差、#：（　）内は剖検時腫瘍が認められなかった例数

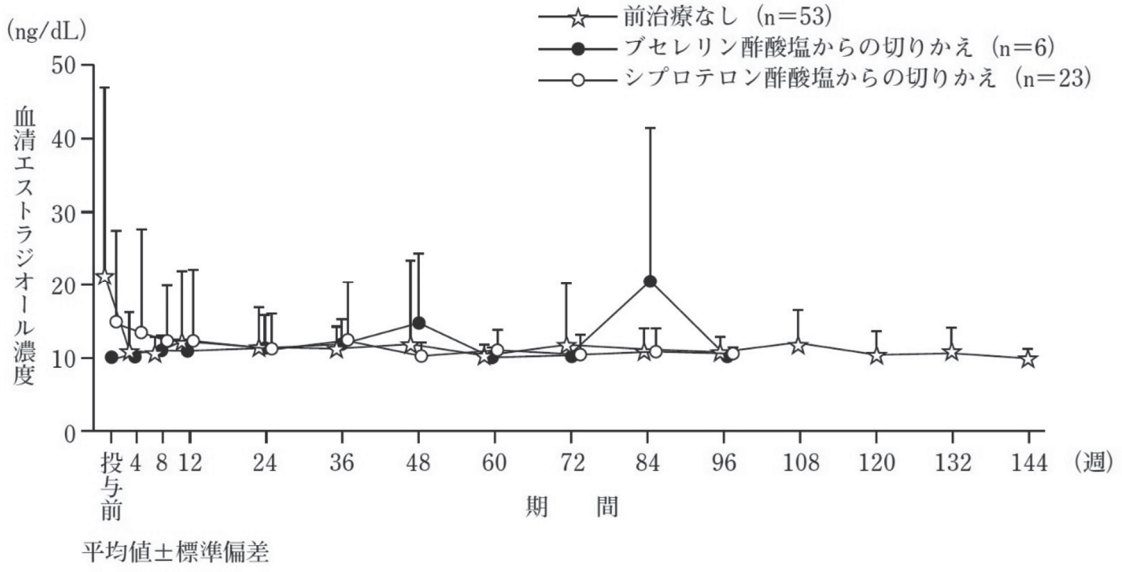
＊＊：p＜0.05（分散分析後 Dunnett の方法による対照群との比較）

3）中枢性思春期早発症患者

①血清エストラジオール濃度抑制作用

中枢性思春期早発症の女児を対象に、リュープロレリン酢酸塩 30～90μg/kg を 4 週に 1 回皮下投与した。血清エストラジオール濃度は前思春期レベルにまで低下し、二次性徴の進行抑制作用が認められた[8) 11)]。

■血清エストラジオール濃度の推移（女児 82 例）

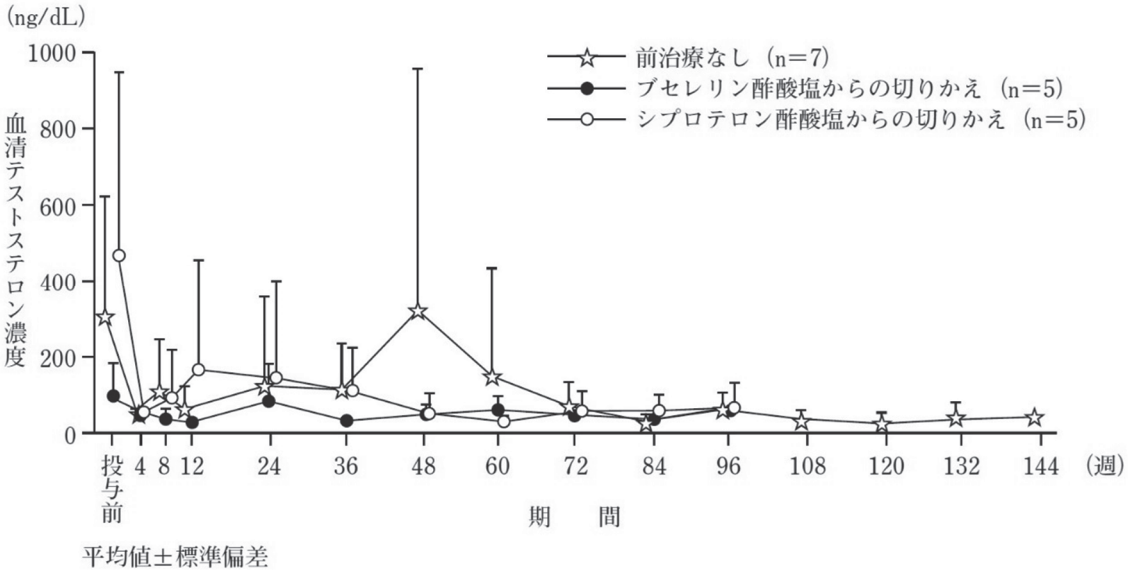


（承認時資料）

②血清テストステロン濃度抑制作用

中枢性思春期早発症の男児を対象に、リュープロレリン酢酸塩として 30～90μg/kg を 4 週に 1 回皮下投与した。血清テストステロン濃度は前思春期レベルまで低下し、二次性徴の進行抑制作用が認められた[8) 11)]。

■血清テストステロン濃度の推移（男児 7 例）



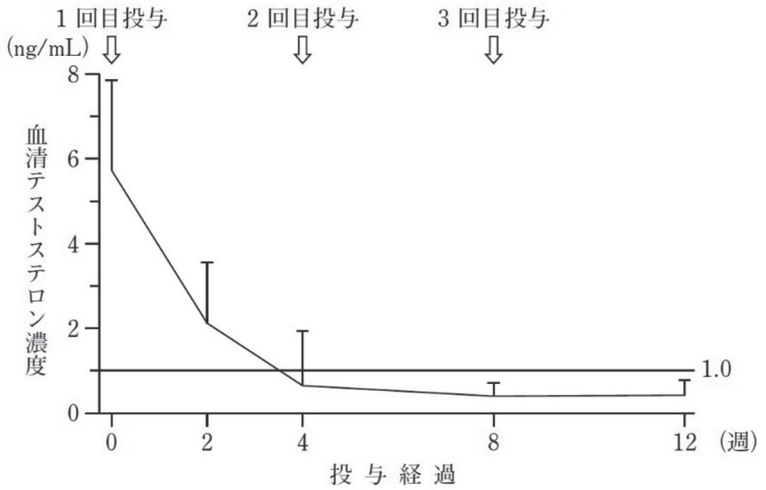
（承認時資料）

4）前立腺癌

①血清テストステロン濃度抑制作用

前立腺癌患者を対象に、リュープリン 3.75mg を 4 週に 1 回皮下投与した。血清テストステロンは持続的に去勢レベル（1.0ng/mL 以下）に低下し、薬物的去勢作用が認められた[5) 24) 25)]。

■血清テストステロン濃度の推移

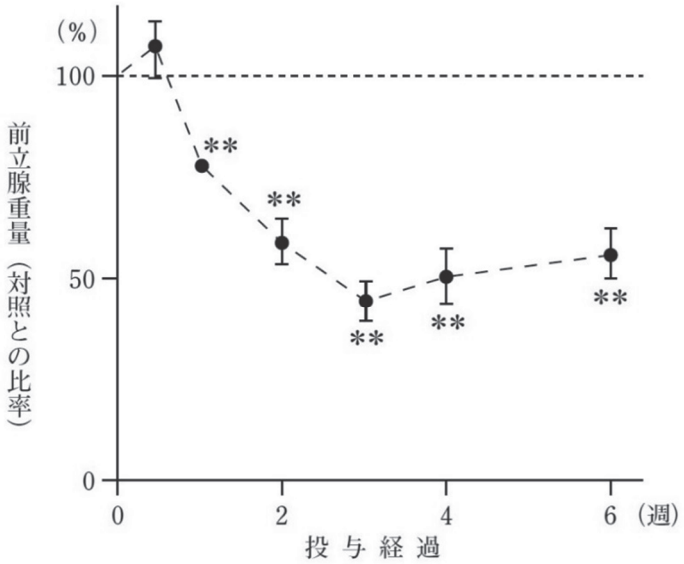


平均値±標準偏差（n=59）

②前立腺重量抑制作用（ラット）

リュープロレリン酢酸塩徐放性製剤（リュープロレリン酢酸塩として 3mg/kg）を単回筋肉内投与した雄性ラットにおいて、前立腺重量は有意に減少した[33]。

■リュープロレリン酢酸塩徐放性製剤単回投与時の前立腺重量の経時的変化

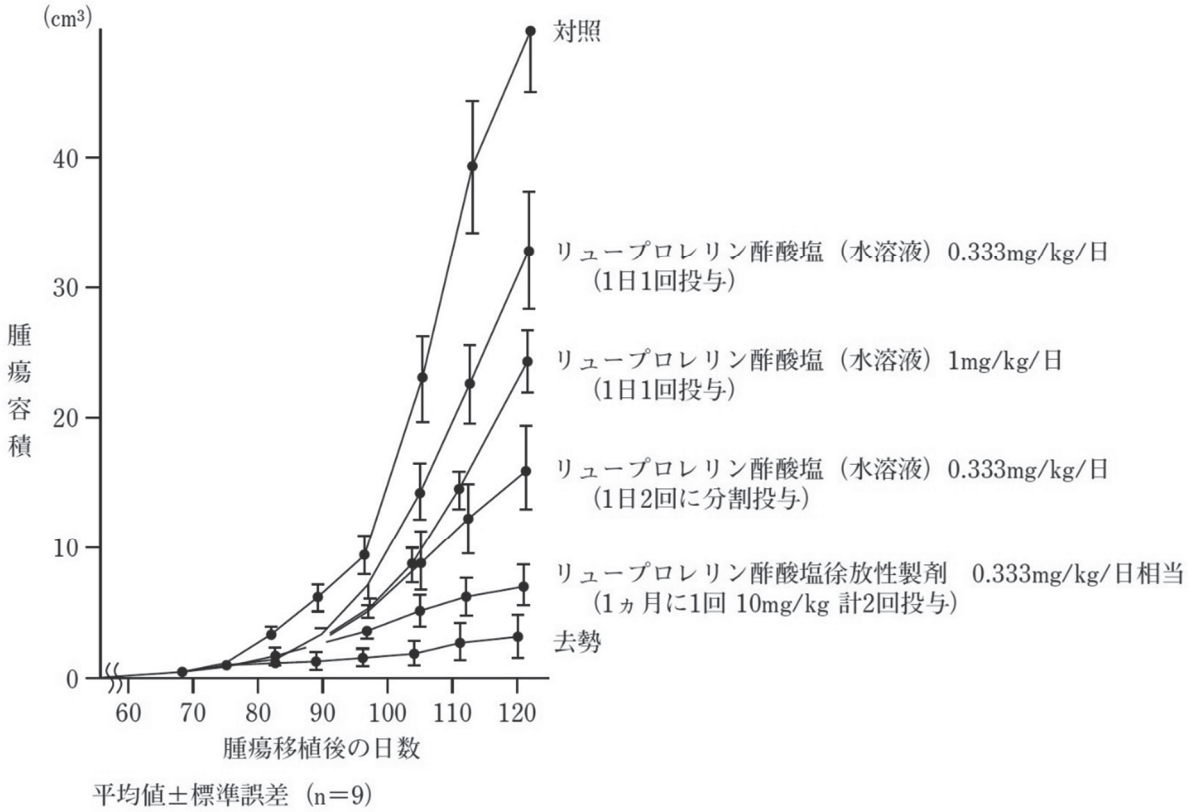


平均値±標準誤差（n=5）、**：p<0.01（対照群との比較、Student's t-test）

③前立腺腫瘍増殖抑制作用（ラット）

Dunning R3327 前立腺腫瘍移植ラットへのリュープロレリン酢酸塩徐放性製剤皮下投与は、リュープロレリン酢酸塩（水溶液の連日投与）よりも強い腫瘍増殖抑制作用を示した。その作用はリュープロレリン酢酸塩として 10mg/kg/4 週投与においてほぼ去勢群と同程度であった[34]。

■リュープロレリン酢酸塩徐放性製剤及びリュープロレリン酢酸塩（水溶液）投与によるラット前立腺腫瘍の増殖抑制



［リュープロレリン酢酸塩徐放性製剤の用量はリュープロレリン酢酸塩としての 1 日あたりの用量に換算（÷30）して表示した］

(3) 作用発現時間・持続時間

作用は 4 週間持続する。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

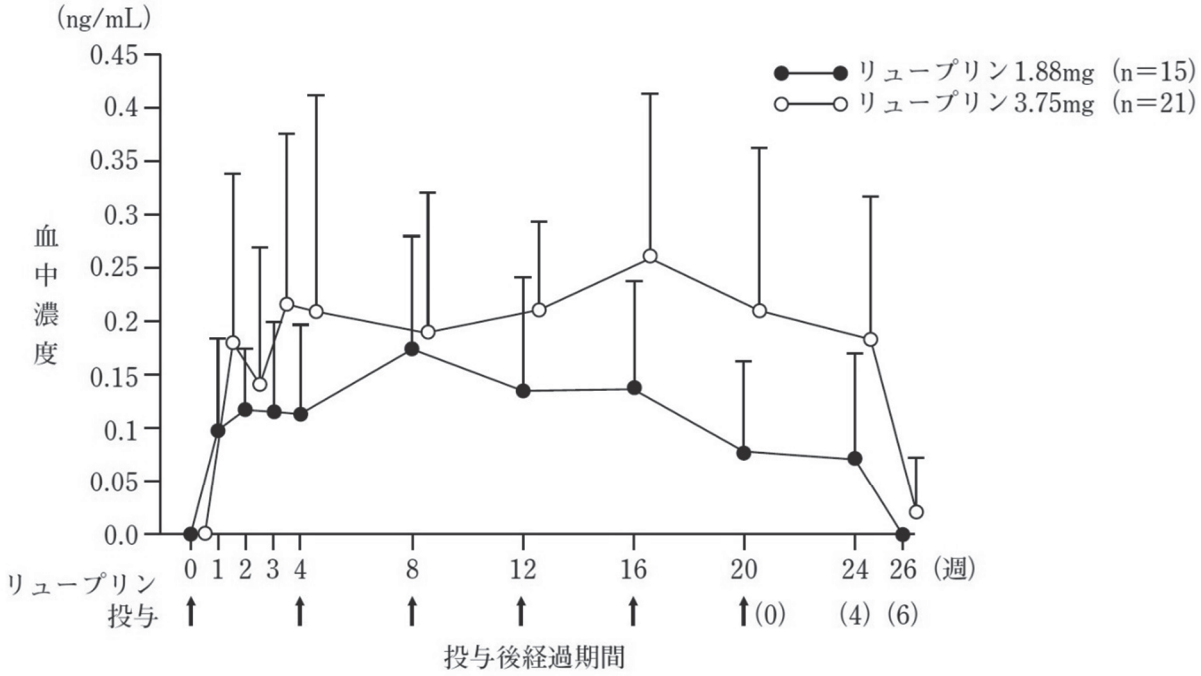
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1）子宮内膜症の場合

子宮内膜症患者にリュープリン 1.88mg あるいは 3.75mg を 4 週ごとに 6 回皮下投与したときの血中濃度の推移は下記のとおりであった[6)]。

■子宮内膜症患者におけるリュープリン投与時の血中濃度の推移



平均値±標準偏差、（ ）内は最終投与後の経過期間

なお、子宮内膜症患者 77 例にリュープリン 3.75mg を 4 週ごとに 6 回皮下投与したときの未変化体と代謝物 M−Ⅰ*とを合わせた血中濃度からみて、蓄積性はないと考えられた。

＊M−Ⅰ：Try−$_{D}$−Leu−Leu−Arg−Pro−NHC_2H_5

（承認時資料）

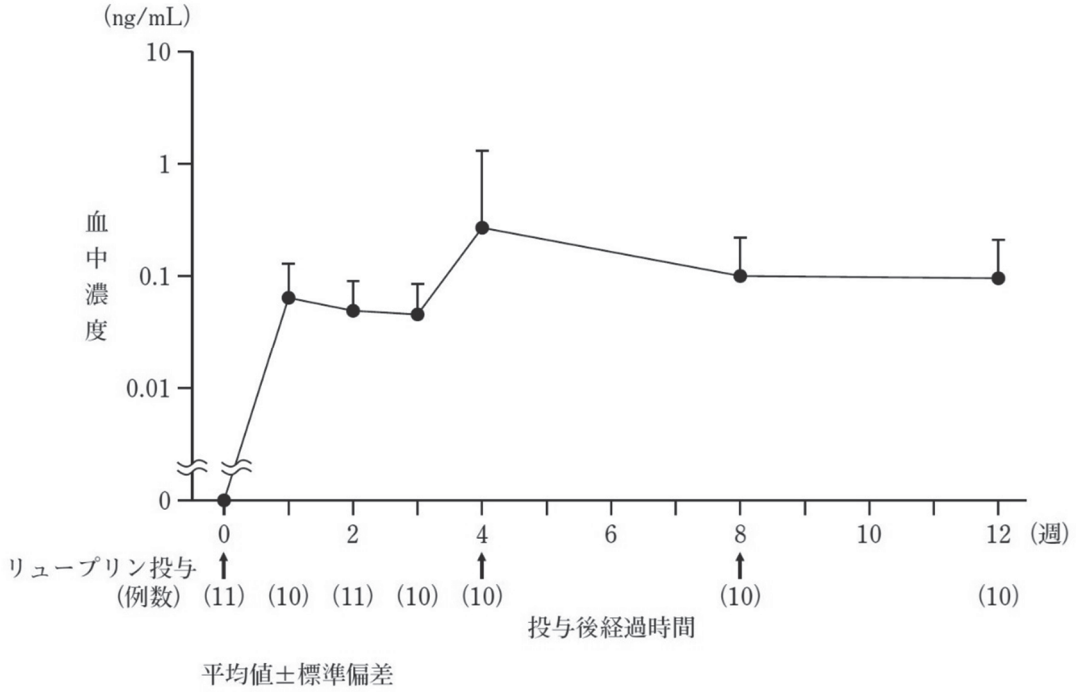
2）子宮筋腫の場合

子宮筋腫はエストロゲン依存性疾患であり、患者の年齢からも、比較的類似する子宮内膜症における薬物動態と同様と考えられた。

3）閉経前乳癌の場合

閉経前乳癌患者にリュープリン 3.75mg を 4 週ごとに 3 回皮下投与したときの未変化体の血中濃度の推移は下記のとおりであった。また、2 回目及び 3 回目投与の 4 週後の血中濃度は初回投与 4 週後よりも高値を示さず蓄積性はないと考えられた[7)]。

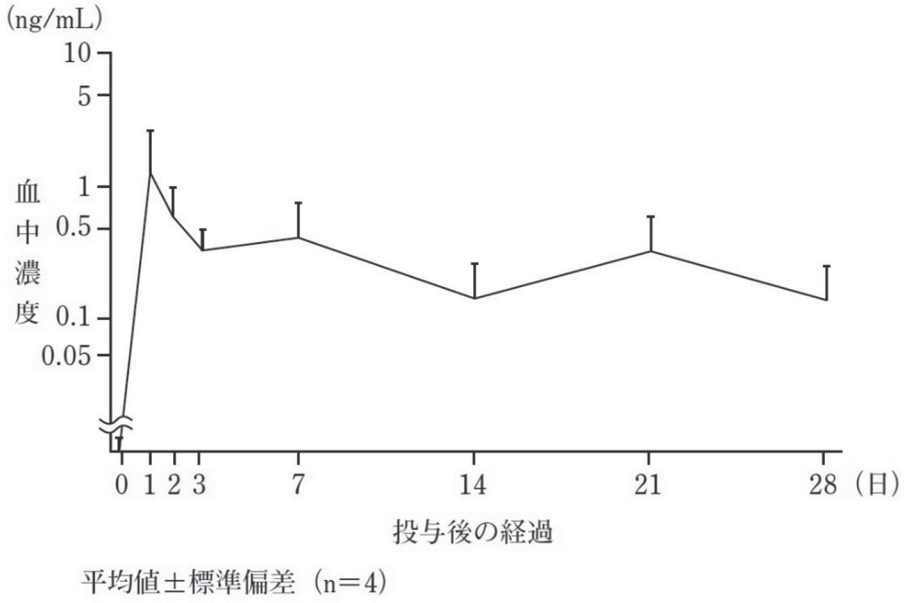
■閉経前乳癌患者におけるリュープリン投与時の血中濃度の推移



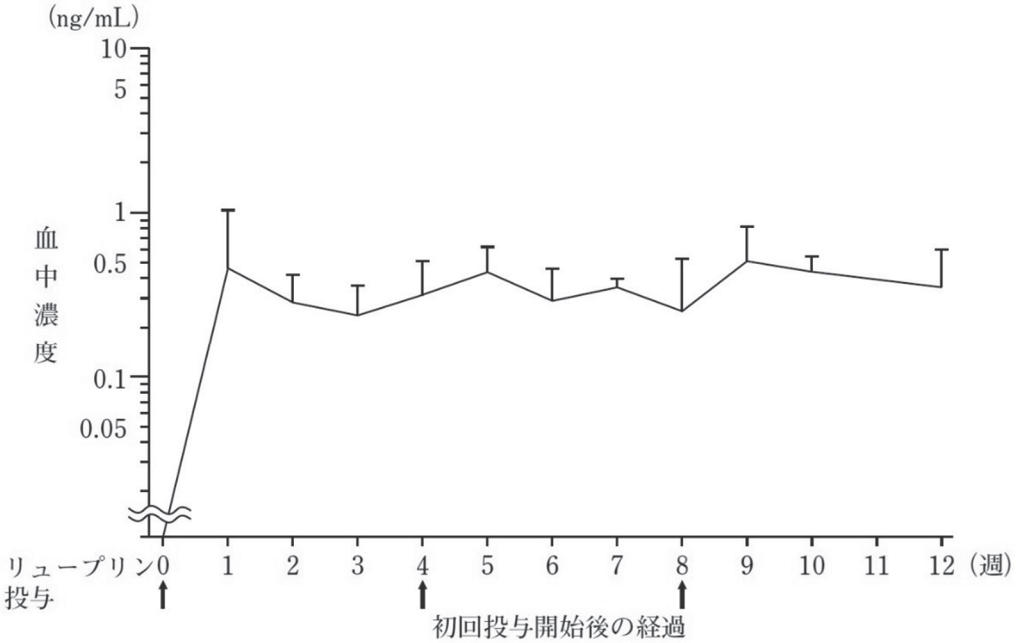
4）前立腺癌の場合

前立腺癌患者にリュープリン 3.75mg を単回皮下投与したときの血中濃度の推移は下記のとおりであった。なお、前立腺癌患者 17 例にリュープリン 3.75mg を 4 週ごとに 3 回皮下投与したときの血中濃度の推移からみて、蓄積性はないと考えられた[5)]。

■前立腺癌患者におけるリュープリン単回投与時の血中濃度の推移



■前立腺癌患者におけるリュープリン反復投与時の血中濃度の推移

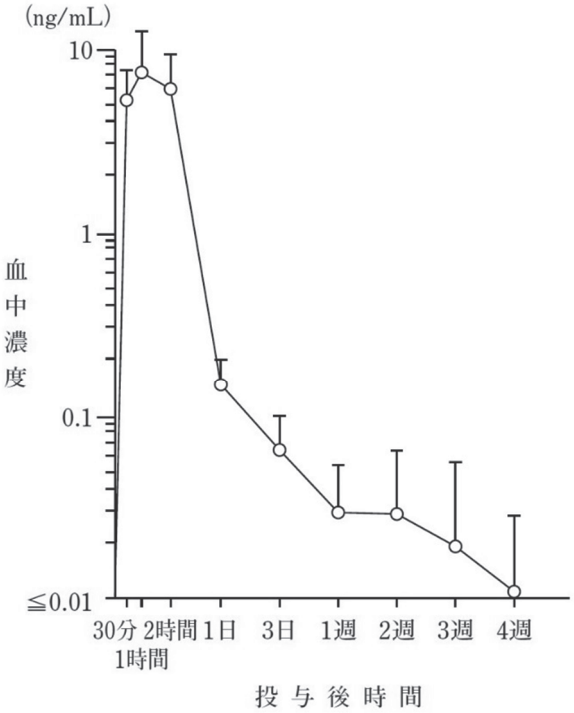


平均値±標準偏差（n=17）

5）中枢性思春期早発症の場合

中枢性思春期早発症患者にリュープリン（リュープロレリン酢酸塩として 30μg/kg）を 4 週ごとに 12 回皮下投与したときの初回投与後の未変化体の血中濃度の推移は下記のとおりであった。また、以降の未変化体の血中濃度からみて、蓄積性はないと考えられた。

■中枢性思春期早発症患者におけるリュープリン第一回投与時の血中濃度の推移



平均値±標準偏差（n=6）

（承認時資料）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

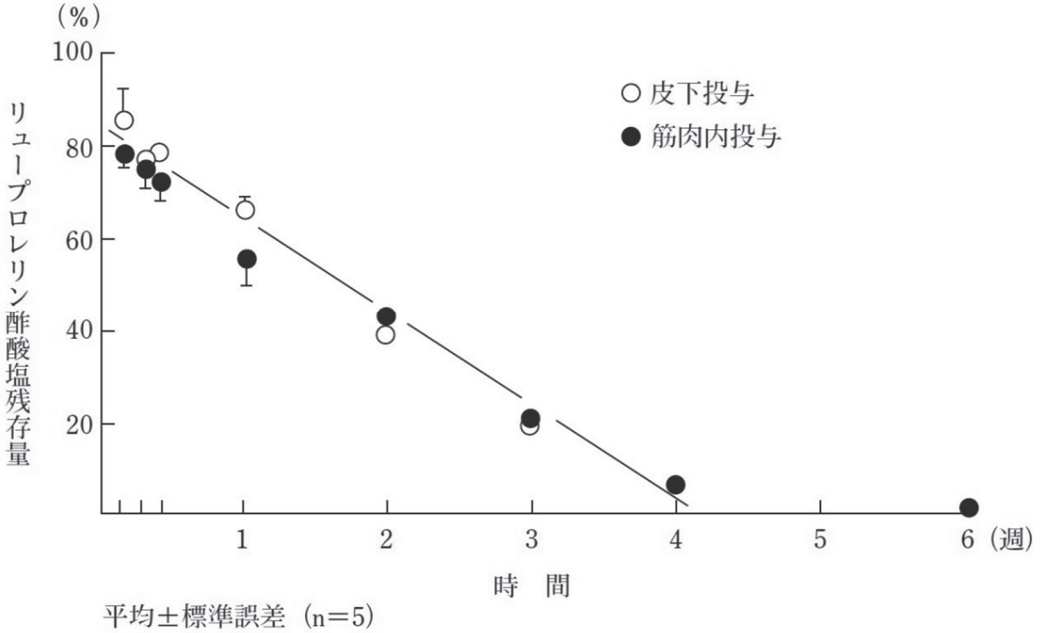
4. 吸収

皮下注射部位から約 4 週間かけて徐々に吸収される。

（参考）［ラット］

ラットの皮下あるいは筋肉内にリュープロレリン徐放性製剤（リュープロレリン酢酸塩として 0.9mg/mL）を投与し、投与部位に嚢状で残存するマイクロカプセル中のリュープロレリン酢酸塩の残存量を経時的に測定した結果、4 週間にわたり一定の速度で減少していることが明らかになった[35)]。

■ラットの皮下あるいは筋肉内投与後のリュープロレリン酢酸塩の放出性



5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「Ⅶ.5.(5)その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

（参考）［ラット］

妊娠 20 日目のラットに［^{14}C–$_{D}$–Leu］リュープロレリン酢酸塩水溶液を皮下投与したとき、^{14}C は胎児の血漿、組織中にも検出されたが、母動物の血漿中濃度よりも低かった。また、胎児への移行は胎盤を介して行われると考えられた[36)]。

■胎児への移行性

試料	濃度（ng/mL or g）		
	15 分	1 時間	6 時間
母体血漿	146±16	102±14	18±5
胎盤	32±8	35±8	14±3
羊水	＜1	1±0	11±8
胎児血漿	2±1	10±1	17±7
胎児組織	1±0	5±1	17±9

投与量：100μg/kg、平均値±標準偏差（n=3）

(3) 乳汁への移行性

（参考）［ラット］

出産後14～15日目のラットに［^{14}C–$_{D}$–Leu］リュープロレリン酢酸塩水溶液を皮下投与したとき、^{14}Cは乳汁中に移行した[36)]。

■乳汁への移行性

時間	濃度（ng/mL）	
	母体血漿	乳汁
15分	101±21	11± 4
1時間	52± 8	41± 8
6時間	9± 1	98±15

投与量：100μg/kg、平均値±標準偏差（n＝4）

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

（参考）［ラット］

［^{14}C–$_{D}$–Leu］リュープロレリン酢酸塩水溶液を皮下投与したとき、^{14}Cは腎臓、血漿、肝臓、下垂体に高濃度で移行し、前立腺、子宮など他の組織にも広く分布した[36)]。

■各組織への移行性

組織	濃度（ng/g or mL）					
	5分	15分	1時間	6時間	24時間	72時間
血漿	84±10	112±24	64±3	6±1	6±2	4±1
脳	1±0	2±1	2±0	3±0	3±1	3±0
脊髄	4±1	6±1	4±1	4±1	5±1	5±1
下垂体	64±8	81±14	62±13	23±4	24±1	39±6
眼球	5±1	9±1	10±1	2±1	2±1	3±0
ハーダー腺	13±1	20±5	21±4	49±6	62±12	20±2
顎下腺	16±1	25±5	22±2	16±4	10±3	7±0
甲状腺	29±5	40±4	34±8	23±5	27±14	36±8
胸腺	6±1	8±1	9±1	7±0	10±1	9±1
心臓	16±2	24±5	17±1	5±1	6±1	6±1
肺	32±6	56±12	39±2	6±0	8±2	6±0
肝臓	41±7	101±10	110±0	8±1	10±2	9±1
脾臓	11±1	17±3	16±1	11±2	12±3	8±1
膵臓	9±1	15±5	22±3	16±6	8±3	6±2
副腎	24±5	27±5	24±6	14±1	18±3	20±5
腎臓	137±33	229±47	188±31	19±1	17±2	11±1
精巣	2±1	8±2	11±1	3±0	3±1	3±0
前立腺	11±2	17±4	13±2	10±1	11±3	9±1
骨格筋	7±1	10±3	8±1	2±0	4±1	4±0
脂肪組織	4±1	9±1	7±2	3±0	4±0	7±1
胃壁	13*	26±2	29±1	9±1	8±2	6±1
腸壁	12±2	28±2	66±14	11±1	9±2	6±1

投与量：100μg/kg、平均値±標準偏差（n＝3）、＊：2例の平均値

(6) 血漿蛋白結合率

（参考）［*in vitro*］

^{14}C でラベルしたリュープロレリン酢酸塩のヒトの血清蛋白結合率は 43～49％であった [36)]。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1）代謝部位

（参考）［*in vitro*］

ラットの血漿と組織切片を用いて *in vitro* で代謝部位を調べたところ、リュープロレリン酢酸塩は腎臓をはじめ各組織で代謝されるが、血漿中では代謝されなかった [36)]。

2）代謝経路

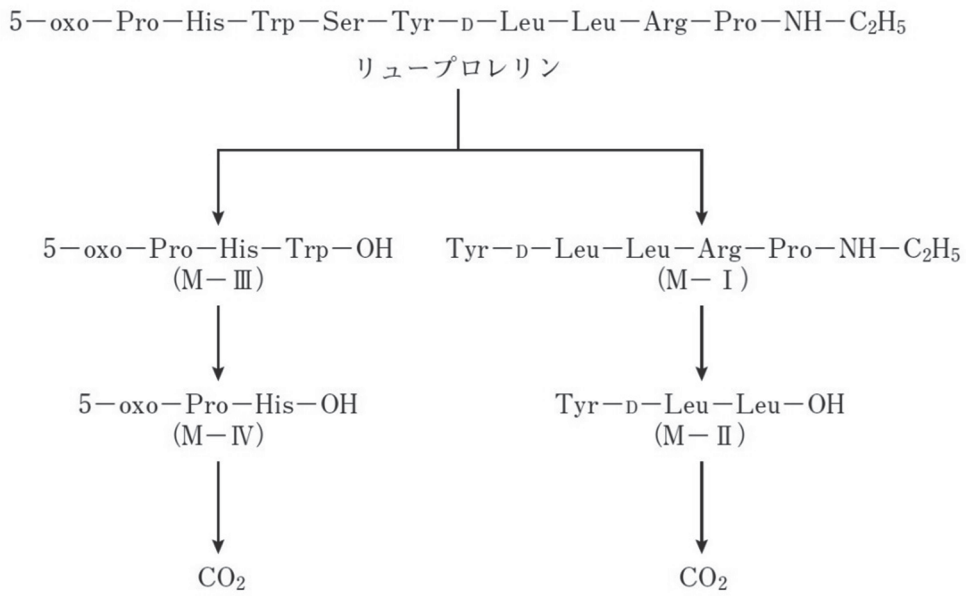
（参考）［ラット、イヌ］

［^{14}C–$_{D}$–Leu］リュープロレリン酢酸塩水溶液あるいは［^{14}C–oxo–Pro］リュープロレリン酢酸塩水溶液を皮下投与したラット、イヌの血漿中には、未変化体（43～65％）と体内で加水分解された代謝物 M−Ⅰ、M−Ⅱが検出された。

未変化体、M−Ⅰ、M−Ⅱは組織、尿、胆汁中にも検出されるが、尿中では M−Ⅲ、M−Ⅳが主成分として検出された。

以上の結果により、リュープロレリン酢酸塩はラット、イヌの体内で加水分解により $_{D}$–Leu 残基を含む M−Ⅰとアミノ末端の 5−oxo−Pro を含む M−Ⅲに変換された後、M−Ⅰは M−Ⅱに、M−Ⅲは M−Ⅳにさらに代謝され、一部は最終的に CO_2 にまで代謝されると考えられた [36)]。

■ラット、イヌにおけるリュープロレリンの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

（参考）［ラット］

代謝物の生理活性は、血中 LH 放出作用（ラット）でみると、いずれも未変化体の 1/3000 以下であった。

（承認時資料）

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

（参考）［ラット、イヌ］

［^{14}C−$_{D}$−Leu］リュープロレリン酢酸塩水溶液をラット、イヌに皮下投与したとき、投与 72 時間までに投与した ^{14}C は、ラットで尿中に 48.8%、糞中に 21.6%、呼気中に 16.1%排泄された。イヌではそれぞれ 68.2%、16.8%、11.6%排泄された。

［^{14}C−$_{D}$−Leu］リュープロレリン酢酸塩水溶液を胆管ろう形成ラットに皮下投与したとき、24 時間で投与量の 45.4%が胆汁中に、37.6%が尿中に排泄された。この放射性胆汁を別のラットの十二指腸内に投与した際の ^{14}C の胆汁と尿への排泄率は 24 時間でそれぞれ 15.4±2.4%、4.6±0.5%にすぎず、胆汁へ排泄された ^{14}C の一部は腸肝循環を行うが、その程度は少ないと考えられた[36]。

(2) 排泄率

1）子宮内膜症の場合

子宮内膜症患者にリュープリン 3.75mg を 4 週ごとに 6 回皮下投与したとき、初回投与後 24 時間及び6回目投与後24時間の未変化体及び代謝物 M−Ⅰの尿中排泄率は下記のとおりであった[13]。

■投与後 24 時間までの尿中排泄率

初回投与（8 例）		6 回投与（7 例）	
未変化体	M−Ⅰ	未変化体	M−Ⅰ
1.1%	1.1%	1.3%	1.3%

2）子宮筋腫の場合

子宮筋腫患者における薬物動態は子宮筋腫と同様のエストロゲン依存性疾患であり患者の年齢層も比較的類似する子宮内膜症における薬物動態と同様と考えられる。

3）前立腺癌の場合

前立腺癌患者 2 例にリュープリン 3.75mg を単回皮下投与したとき、投与後 28 日までの未変化体及び代謝物 M−Ⅰの尿中累積排泄率はそれぞれ 2.9%及び 1.5%であった。

（承認時資料）

4）中枢性思春期早発症の場合

中枢性思春期早発症患者 1 例にリュープリン（リュープロレリン酢酸塩として 30μg/kg）を単回皮下投与したとき、投与後 28 日までの未変化体及び代謝物 M−Ⅰの尿中累積排泄率はそれぞれ 1.8%及び 7.1%であった。

（承認時資料）

(3) 排泄速度

（参考）［ラット、イヌ］

［^{14}C−$_{D}$−Leu］リュープロレリン酢酸塩水溶液をラット、イヌに皮下投与したとき、尿、糞、呼気及び胆汁中への排泄は下記のとおりであった[36)]。

■ラット、イヌにおける排泄率

動物	時間	累積排泄率（投与量に対する%）				総排泄率（投与量に対する%）
		尿	糞	呼気	胆汁	
ラット	4	42.7±6.4	ND	2.7±0.3	ND	ND
	8	47.7±7.9	ND	10.3±1.6	ND	ND
	24	48.5±7.9	15.4±6.9	14.5±2.2	ND	78.3±2.3
	48	48.7±7.9	20.7±5.4	15.6±2.2	ND	84.9±3.6
	72	48.8±7.9	21.6±5.2	16.1±2.2	ND	86.4±3.8
	96	48.9±7.9	21.8±5.2	16.4±2.2	ND	87.1±3.9
	120	48.9±7.9	21.9±5.2	16.5±2.2	ND	87.4±3.9
ラット*	2	ND	ND	ND	31.2±1.5	ND
	4	23.2±9.4	ND	ND	43.0±2.5	ND
	8	31.6±5.9	ND	ND	45.2±2.7	ND
	24	37.6±1.2	0.4±0.0#	ND	45.4±2.6	83.5±1.5
イヌ	4	ND	ND	0.9±0.2	ND	ND
	8	62.4±3.2	ND	3.5±0.2	ND	ND
	24	67.5±4.1	7.9±3.0	9.5±1.7	ND	84.9±5.4
	48	68.1±4.2	16.3±3.6	11.3±2.2	ND	95.6±1.8
	72	68.2±4.2	16.8±3.5	11.6±2.5	ND	96.5±1.9
	96	68.3±4.2	16.9±3.4	11.8±2.7	ND	97.0±1.7

投与量：100μg/kg、平均値±標準偏差（n＝3）、ND：測定せず、＊：胆管ろう形成ラット、
#：消化管内容物を含む

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

血液透析

74 歳の前立腺癌患者に、リュープリン 3.75mg を投与し、ダイアライザーを先に TFW−15（帝人）、後にビタミン B_{12} のクリアランスの低い CL−EE12N（テルモ）使用して、透析前と透析後の血中濃度を測定した。その結果、前半 3 回の除去率は 32.0～59.2%（平均 46.5%）であり、後半 3 回の除去率は 20.4～31.2%（平均 27.0%）であった[37)]。

■透析前後のリュープロレリンの血中濃度

測定日	10/22	11/5	11/17	12/15	12/29	1/12
血中濃度（透析前）（ng/mL）	4.93	0.42	0.17	0.29	0.74	0.21
血中濃度（透析後）（ng/mL）	2.54	0.24	0.11	0.22	0.50	0.14
透析後体重（kg）	48.5	42.9	35.3	24.1	32.4	33.3
濃度低下率（%）	48.3	59.2	32.0	20.4	31.2	29.5
除去率（%）	1,900	2,200	3,000	3,000	1,900	2,900
除水量（mL）	50.7	51.0	51.5	51.3	48.4	49.8
透析前体重（kg）	48.8	48.8	49.0	48.9	47.5	47.1

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

2.3 授乳中の患者［9.6 参照］

〈子宮内膜症、子宮筋腫、中枢性思春期早発症〉

2.4 診断のつかない異常性器出血の患者[悪性疾患の可能性がある。]［8.3 参照］

＜解説＞

2.1 LH-RH 誘導体共通の注意事項である。

外国の文献報告において、合成 LH-RH[38) 39)]、及び本剤の成分[40) 41)]に対するアナフィラキシーが報告されている。このような患者では過敏症が再発する可能性が高いため、本剤の投与を避けること。

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には投与しないこと。

外国において、子宮内膜症治療に LH-RH 誘導体を使用した場合に流産の報告がある。

リュープロレリン酢酸塩の動物試験では、胎児死亡の増加及び胎児体重の低値（ラット、ウサギ）[42)] 並びに骨格異常の増加傾向（ウサギ）[42)] がみられている。

2.3 授乳中の患者には投与しないこと。

動物試験（ラット）において、乳汁への移行がみられている。

（「Ⅷ.6.(6)授乳婦」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は徐放性製剤であるので、最終投与後も薬効持続期間中は患者の状態を観察すること。

8.2 アナフィラキシーがあらわれることがあるので、問診を十分に行うこと。［11.1.2 参照］

〈子宮内膜症、子宮筋腫〉

8.3 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中腫瘤が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。［2.4 参照］

8.4 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の一過性の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。

8.5 やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。［7.4 参照］

〈中枢性思春期早発症〉

8.6 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による性腺ホルモン濃度の一過性の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。

8.7 治療中は定期的に LH-RH テストを行い、血中 LH 及び FSH の反応性が抑制されない場合には、投与を中止すること。

〈閉経前乳癌〉

8.8 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

8.9 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪等がみられることがある。

8.10 本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、投与を中止すること。

8.11 エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、長期にわたり投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。

〈前立腺癌〉

8.12 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

8.13 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪がみられることがある。また、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみられるおそれがあるので慎重に投与し、投与開始 1 ヵ月間は十分観察を行うこと。［11.1.9 参照］

＜解説＞

効能共通

8.1 リュープロレリン酢酸塩の徐放性製剤が皮下投与された際、局所に留まった薬剤が異物と認識され、その周りに肉芽腫が形成されることで硬結として触知されることがある。重症例では、皮下の肉芽腫内における炎症反応により、皮下膿瘍や皮下組織の壊死を生じて潰瘍となることがある。

8.2 「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」11.1.2 の項参照

子宮内膜症、子宮筋腫

8.3 ＜子宮筋腫＞

本剤の投与にあたっては、問診、臨床症状、外診・内診所見、超音波検査、CT 検査、MRI 検査、子宮卵管造影、子宮鏡検査等により子宮筋腫と診断することが前提となり、その際には類似疾患との鑑別に留意する必要がある。特に子宮体癌等の悪性腫瘍との鑑別は重要であり、投与中腫瘤が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止して他の適切な治療を行う必要がある。

＜子宮内膜症＞

本剤の投与にあたっては、問診、その他の臨床症状、内診所見、超音波検査、血中マーカーの測定あるいは開腹、腹腔鏡検査所見により子宮内膜症と診断することが前提となり、その際には類似疾患との鑑別に留意する必要がある。特に卵巣癌等の悪性腫瘍との鑑別は重要であり、投与中腫瘤が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止して他の適切な治療を行う必要がある。また、これらの悪性腫瘍の中には女性ホルモン依存性のものもあり、本剤の投与により一時的に症状の緩解をえる場合もあり、腫瘍の発見を遅らせる可能性がある。

8.4 ＜子宮筋腫＞

子宮筋腫における承認時までの試験においては、本剤の効果判定の指標として、月経時症状（過多月経、下腹痛、腰痛、排便痛、頭痛、悪心）及び圧迫症状（下腹痛、下腹部圧迫感、腰痛、頻尿）が投与開始後 4 週毎に評価された。初回投与 4 週後の時点でこれらの所見が悪化している症例が、1.88mg 投与群では、月経時症状で 1.30%（1/77 例）、圧迫症状で 1.81%（1/55 例）に認められた。3.75mg 投与群では、月経時症状で 1.54%（3/195 例）、圧迫症状で 0.79%（1/127 例）に認められた。ほとんどは一過性の悪化であり、投与継続により血清エストロゲン濃度が閉経レベルまで低下するに伴い、消失するものと考えられた。

＜子宮内膜症＞

子宮内膜症における承認時までの試験においては、本剤の効果判定の指標として、月経時ないし月経時以外の下腹痛や腰痛等の自他覚所見が投与開始後 4 週毎に評価されたが、初回投与 4 週後の時点でこれらの所見が悪化している症例が 8.4%（41/489 例：全般改善度評価対象例数）にみられた。悪化が認められた症状の程度、転帰及び持続日数について、ほとんどは一過性の悪化であり、投与継続にて改善し、対症的処置（インドメタシン等の鎮痛剤投与）を必要としたものは 3 例のみであり、副作用とされた例はなかった。

本剤の用法及び用量

「子宮内膜症の場合：通常、成人には 4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を皮下に投与する。ただし、体重が 50kg 未満の患者では 1.88mg を投与することができる。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。」

8.5 閉経後の女性ではエストロゲン産生の低下に伴って骨密度が減少し、骨粗鬆症や骨折が好発することが知られている[43)]。本剤のエストロゲン低下作用による骨塩量減少に注意し、長期に投与を行う場合には定期的に骨塩量の検査を行う必要がある。

中枢性思春期早発症

8.6 一過性の性腺ホルモン濃度の上昇に伴い、一時的な二次性徴の進行が認められたり、女児では亢進した性腺ホルモンが抑制される際に消退出血を認めることがある。

承認時までの試験においては、初回投与 4 週以内に性器出血の出現（12 例）、又は出血量増加（2 例）、帯下出現（6 例）、恥毛出現（1 例）、乳房発育の進行等が 14.15%（15/106 例）の症例に認められた。ほとんどが一過性で軽度のものであり、いずれも投与継続中に改善した。このうち副作用とされたものは、性器出血の 8 例と月経期間の延長、帯下、恥毛出現の 1 例の計 9 例であった。

8.7 本剤の投与によっても効果がみられなくなった場合には、30～180 μg/kg の範囲内で増量が必要であるが、それでも効果がみられなくなった場合には投与を中止するよう定めた注意事項であり、効果の指標には LH-RH テストを用いるように指定している。

本剤の効果の指標は二次性徴や LH・FSH の基礎値、性腺ホルモン濃度などが考えられるが、二次性徴の進行をもって効果を判断するのは治療効果を損なうため、非現実的である。本剤の投与により二次性徴の進行がおさえられているのにもかかわらず、LH・FSH の基礎値は不変のままであったり、かえって上昇するケースもある。また、性腺ホルモン濃度は本剤の投与によって低下するが、治療前の段階で必ずしも著しい高値でないことも多くある。したがって、LH・FSH の基礎値や性腺ホルモン濃度を本剤の効果判定の指標とすることは適当ではなく、繰り返して LH-RH テストを施行する必要がある。

閉経前乳癌

8.8 抗癌剤の一般的な注意事項であり、治療が適切と判断される患者選択が重要である。

本剤の臨床試験で対象となった患者は以下のとおりである。

閉経前乳癌：原発巣のエストロゲン受容体、プロゲステロン受容体の少なくとも一方が陽性であり、また、HER-2 が陰性である閉経前乳癌術後患者

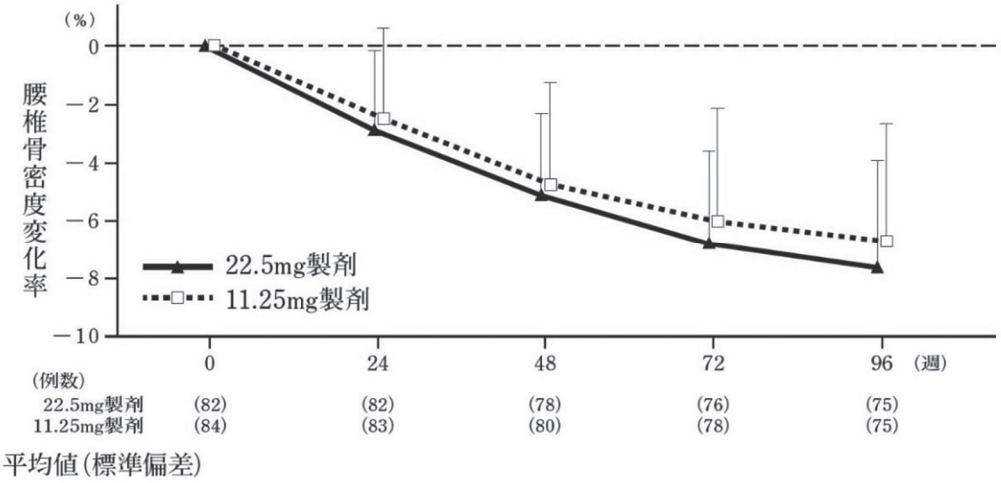
8.9 閉経前乳癌患者に本剤及び LH-RH アゴニストを投与した場合もフレアアップにより骨転移巣などの痛みが一過性に増強することがある。通常は本剤投与継続中に軽快・消失するが、このような症状がみられた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。

閉経前乳癌患者を対象とした臨床試験では、投与開始前の性周期を考慮した投与を行っていないことから、投与開始時の血清中エストラジオール（E_2）濃度にばらつきがみられたものの、投与直後（1 時間～6 時間後）に急激に上昇した後、投与後 4 週には、血清中 E_2 濃度の中央値は、閉経期レベル（≦30pg/mL）を下回った。その効果は投与後 96 週まで持続し、投与 48 週以降に血清中 E_2 濃度が 30pg/mL を超えた例はなかった。（「**Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績**」の項参照）

8.10 内分泌療法が無効な場合は他の治療への切替えを考慮すべきであることから注意喚起している。本剤投与で十分な効果が得られない場合には、外科療法（手術）、内分泌療法、化学療法及び放射線療法の組合せによる集学的な治療を検討すること。

8.11 閉経後の女性ではエストロゲン産生の低下に伴って骨密度が減少し、骨粗鬆症や骨折が好発することが知られている[43]。本剤のエストロゲン低下作用による骨塩量減少に注意し、長期に投与を行う場合には定期的に骨塩量の検査を行う必要がある。

■腰椎（L_{2-4}）骨密度変化率（%）の推移



（22.5mg 製剤承認時資料：2015 年 9 月）

前立腺癌

8.12 抗癌剤の一般的な注意事項であり、治療が適切と判断される患者選択が重要である。

本剤の臨床試験で対象となった患者は以下のとおりである。

前立腺癌：前立腺癌に対する治療としてホルモン療法が妥当と判断され、病理組織学的に前立腺癌と診断が確立されたホルモン療法未治療又は既治療患者

8.13 リュープロレリン酢酸塩や他の LH-RH アゴニストの投与開始初期に、下垂体－性腺系刺激作用により血清中性ホルモン（テストステロン・エストロゲン）濃度の一過性上昇に伴って臨床症状の増悪（フレアアップ）がみられることがある。

前立腺癌の場合、フレアアップにより前立腺癌の随伴症状（骨性疼痛や排尿困難など）の発現や増悪がみられるが、これらは通常一過性で、リュープロレリン酢酸塩投与継続中に軽快・消失した。投与初期に抗アンドロゲン剤を短期併用することでフレアアップを予防できるという報告もある[44]。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈子宮筋腫〉

9.1.1 粘膜下筋腫の患者

観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、出血症状が増悪した場合には連絡するよう患者に対し注意を与えること。出血症状が増悪することがある。

〈子宮内膜症、閉経前乳癌〉

9.1.2 粘膜下筋腫のある患者

出血症状が増悪することがある。

〈前立腺癌〉

9.1.3 脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈している患者又は新たに発生するおそれのある患者

初回投与初期の血清テストステロン濃度の上昇に伴い、原疾患の症状が悪化する可能性がある。

＜解説＞

子宮筋腫

9.1.1 9.1.2 の解説参照。

子宮内膜症、閉経前乳癌

9.1.2 粘膜下筋腫を有する閉経前乳癌の患者に対し、リュープロレリン酢酸塩や他の LH-RH アナログを投与した際に、多量の性器出血[45) 46) 47)] 又は出血性ショック[48) 49)] を呈したとの報告がある。

筋腫の存在により子宮内膜の表面積が増大し、内膜の剥離時の出血量増大や子宮筋収縮不全による止血機構の機能不全により大量出血することがある。また、出血時又はその直前に血中エストラジオール値が低値を示し、筋腫核に組織学的な硝子様変性、部分的壊死、出血が認められていることから、低エストロゲン血症による筋腫核の縮小、変性が多量出血につながる可能性も考えられる。

筋腫の存在部位により、特に粘膜下筋腫では過多月経を主とする不正出血が多く認められており、筋腫のある患者では本剤投与前に検査を行い、筋腫の部位を正確に把握しておくことが重要である。

大出血がみられた場合は、輸血、止血剤、鉄剤、卵胞ホルモン剤、黄体ホルモン剤等による治療を行うこと。

前立腺癌

9.1.3 LH-RH アゴニスト共通の注意事項である。

前立腺癌患者において、リュープロレリン酢酸塩の初回投与初期に下垂体ー性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の一過性の上昇に伴い臨床症状の増悪（フレアアップ）が起こることがあり、脊椎骨の転移巣が一時的に増大することがある。

このような患者では転移巣が周辺部の神経を圧迫することにより脊髄圧迫が起こり、下肢の脱力感や知覚異常等の神経症状の悪化が起こることがある。また、原発巣が一時的に増大し、周辺部の尿道等を圧迫することにより尿路閉塞が起こることがある。

脊髄圧迫や尿路閉塞による腎障害を呈している患者又は新たにこれらの症状が発生するおそれのある患者では、本剤の投与により症状が悪化したり、新たに腎障害などが発生するおそれがあるため、患者の状態に注意しながら慎重に投与すること（「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由**」の項参照）。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

〈子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌〉

治療に際しては妊娠していないことを確認し、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。［7.3、9.5 参照］

＜解説＞

「**Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意**」7.3 及び「**Ⅷ.6.(5)妊婦**」の項参照。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。LH-RH 誘導体による流産の報告があり、本剤の動物試験で胎児死亡の増加及び胎児体重の低値（ラット、ウサギ）[42] 並びに骨格異常の増加傾向（ウサギ）[42] がみられている。［2.2、9.4 参照］

＜解説＞

妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者は投与禁忌に設定しているため、本剤投与を避けること。米国において、子宮内膜症治療に LH－RH 誘導体を使用した場合に流産の報告があることから、リュープロレリン酢酸塩についても流産等のおそれがある。

リュープロレリン酢酸塩の動物試験において、ウサギ器官形成期投与試験では胎児死亡の増加、骨格異常の増加が認められている[42]。また、ラットでの器官形成期投与試験では流産と考えられる全胚死亡、妊娠期間の延長、分娩所要時間の延長等の所見が認められている[42]。動物試験において、臨床用量よりも低い用量（0.0024mg/kg 以上）でもこれらの生殖障害がみられることから、本剤の妊婦への安全性は保証できないと考えられる。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

投与しないこと。ラットで乳汁への移行がみられている。[2.3 参照]

＜解説＞

動物試験（ラット）では、乳汁への移行がみられている。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈中枢性思春期早発症〉

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

＜解説＞

中枢性思春期早発症の試験では、小児（15 歳未満）や幼児（7 歳未満）の症例があったが、低出生体重児（体重 2500g 未満）、新生児（生後 4 週未満）、乳児（1 歳未満）例はなかったことより、記載した。（　）内の年齢区分はおおよその目安である。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

〈子宮内膜症、子宮筋腫〉

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
性ホルモン剤 エストラジオール誘導体、 エストリオール誘導体、 結合型エストロゲン製剤、 卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤、 両性混合ホルモン剤　等	本剤の効果を減弱することがある。	本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。したがって、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 間質性肺炎（0.1%未満）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 アナフィラキシー（0.1%未満）

［8.2 参照］

11.1.3 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.4 糖尿病の発症又は増悪（頻度不明）

11.1.5 下垂体卒中（頻度不明）

下垂体卒中が下垂体腺腫患者で報告されているので、初回投与直後に頭痛、視力・視野障害等があらわれた場合には、検査のうえ外科的治療等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症（頻度不明）

〈子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌〉

11.1.7 更年期障害様のうつ状態（0.1～5%未満）

エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがある。

〈前立腺癌〉

11.1.8 うつ状態（0.1%未満）

11.1.9 骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫（5%以上）

下垂体－性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫がみられることがある。［8.13 参照］

11.1.10 心不全（0.1～5%未満）

＜解説＞

効能共通

11.1.1 リュープリン 1.88mg、3.75mg（以下、4 週徐放性製剤）又は 12 週徐放性製剤の製造販売後において、間質性肺疾患に関連した副作用が報告されている。発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器系の前駆症状が発現した場合には、間質性肺炎の可能性が考えられるので、注意深く観察する必要がある。胸部 X 線等の検査による早期発見、早期のステロイド治療が重要である。

11.1.2 本剤を含むリュープロレリン酢酸塩の臨床試験において、アナフィラキシーに関連した副作用報告はないが、4 週徐放性製剤又は 12 週徐放性製剤の製造販売後において報告されている。本剤投与後は患者の状態に注意し、異常が認められた場合にはアドレナリン投与などの適切な処置を行うこと。また、本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して過敏症の既往歴のある患者に投与しないこと（「**Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由**」の項参照）。

11.1.3 4 週徐放性製剤又は 12 週徐放性製剤の製造販売後において、重篤な肝機能異常（AST 値又は ALT 値が 500 以上）、又は黄疸を伴う肝障害が報告されている。

11.1.4 4 週徐放性製剤又は 12 週徐放性製剤の製造販売後において、糖尿病に関連した副作用が報告されている。

リュープロレリン酢酸塩投与による血糖値上昇の発現機序は明らかにされていないが、女性ホルモンの減少に基づき、女性の閉経期以降に糖尿病が増加すると考えられている[50) 51)]。男性においては、性腺機能低下と糖尿病との関連について多くのエビデンスが報告されている[52)]。

また、アンドロゲン除去療法により低アンドロゲン状態が長期にわたると、耐糖能、インスリン抵抗性、体重等に対して悪影響を及ぼすことが知られている[53) 54)]。

11.1.5 下垂体腺腫を有する患者に LH-RH 誘導体を投与したところ、その直後に下垂体卒中が発現したという報告がある。また、リュープロレリン酢酸塩でも初回投与直後に頭痛や視力・視野障害等を伴う下垂体卒中をきたして、外科的治療を要した例が報告されている。本剤の初回投与後に頭痛や視力・視野障害等があらわれた場合には、下垂体卒中の可能性を念頭に置き、検査のうえ、外科的治療等の適切な処置を行うこと。

＜参考＞

リュープロレリン酢酸塩は脳下垂体に作用して、LH、FSH の分泌を促進（急性効果）し、その後は下垂体の受容体の downregulation により LH、FSH の分泌が抑制（慢性効果）され、結果としてテストステロンやエストロゲンの分泌が抑制される。なお、LH-RH アゴニスト等による下垂体卒中の発現機序は現時点では不明である。

11.1.6 4 週徐放性製剤又は 12 週徐放性製剤の製造販売後において、血栓塞栓症に関連した副作用が報告されている。

心筋梗塞・脳梗塞：

LH-RH アゴニストの継続投与により低アンドロゲン状態が長期にわたると、心血管系疾患のリスク因子（血清脂質、インスリン抵抗性、肥満）に対する悪影響が認められる。これにより動脈硬化が進展し、心筋梗塞が発生する可能性が考えられる。

女性では LH-RH アゴニストの継続投与により低エストロゲン状態が長期持続すると、血清脂質の上昇と動脈硬化への進展が認められる。また、エストロゲンの変動が誘因となり冠動脈血管内皮細胞が障害されて、攣縮性冠動脈狭窄が起こる可能性がある。

静脈血栓症、肺塞栓症：

癌患者では血液凝固系が亢進しており、静脈血栓形成が起こりやすい状態にある。LH-RH アゴニストの継続投与により低アンドロゲン／エストロゲン状態が長期持続すると、血清脂質の上昇と動脈硬化への進展が認められる。

<u>子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌</u>

11.1.7 本剤のエストロゲン低下作用に基づき、更年期障害様のうつ状態があらわれることがある。4 週徐放性製剤又は 12 週徐放性製剤の製造販売後において、うつ病に関連した副作用が報告されている。また、うつ症状を呈し自殺企図に至った例が報告されている。

<u>前立腺癌</u>

11.1.8 4 週徐放性製剤又は 12 週徐放性製剤の製造販売後において、うつ病に関連した副作用が報告されている。

11.1.9 前立腺癌及び閉経前乳癌患者において、リュープロレリン酢酸塩の初回投与初期に下垂体ー性腺系刺激作用による血清テストステロン又はエストロゲン濃度の一過性の上昇に伴い、原疾患の一過性の増悪（フレアアップ）が起こることがある。この際に、骨の転移巣が一時的に増大することにより骨疼痛の一過性増悪が起こると考えられる。

さらに、前立腺癌患者では原発巣の一時的な増大により、周辺部の尿道等の圧迫による尿路閉塞や脊椎骨の転移巣が一時的に増大し、転移巣が周辺部の神経を圧迫することによる脊髄圧迫が起こり、下肢の脱力感や知覚異常等の神経症状の悪化が起こると考えられている。

11.1.10 LH-RH アゴニストが心血管疾患のリスク因子に対して悪影響を及ぼすことで心筋梗塞の発症に関与し、心筋梗塞を原疾患として心不全を発症するという機序が考えられている。前立腺癌の患者において、4 週徐放性製剤又は 12 週徐放性製剤の製造販売後に心不全に関連した副作用が報告されている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

〈子宮内膜症、子宮筋腫、中枢性思春期早発症、閉経前乳癌〉

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
低エストロゲン症状	ほてり、熱感、のぼせ、肩こり、頭痛、不眠、めまい、発汗	性欲減退、冷感、視覚障害、情緒不安定		
女性生殖器		不正出血、腟乾燥、性交痛、腟炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・萎縮		
筋・骨格系	関節痛、骨疼痛等の疼痛	手指等のこわばり、腰痛、筋肉痛、筋痙攣、骨塩量の低下、血清リン上昇、高カルシウム血症		
皮膚		ざ瘡、皮膚乾燥、脱毛、多毛、爪の異常		
精神神経系		眠気、いらいら感、記憶力低下、注意力低下、知覚異常		
過敏症		発疹、そう痒		
肝臓		AST、ALT、AL-P、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇	黄疸	

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、口内炎、口渇		
循環器		心悸亢進、血圧上昇		
血液		赤血球増多、貧血、白血球減少、血小板減少、部分トロンボプラスチン時間延長		
泌尿器系		頻尿、排尿困難、BUN の上昇		
投与部位[注)]		疼痛、硬結、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、そう痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応
	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
その他		疲労、倦怠感、脱力感、口唇・四肢のしびれ、手根管症候群、耳鳴、難聴、胸部不快感、浮腫、体重増加、下肢痛、息苦しさ、発熱、総コレステロール上昇、LDL コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、高カリウム血症	体重減少、味覚異常、甲状腺機能異常	痙攣

注）中枢性思春期早発症患者において 90μg/kg を超えて投与した場合、74 例中 8 例（10.8%）で注射部位反応がみられたとの報告がある[9)]。

〈前立腺癌〉

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓	LDH 上昇	黄疸、AST、ALT、γ-GTP、AL-P の上昇		
内分泌系	ほてり、熱感	頭痛、不眠、顔面潮紅、めまい、発汗、性欲減退、勃起障害、女性化乳房、睾丸萎縮、会陰部不快感		
筋・骨格系		関節痛、骨疼痛、肩・腰・四肢等の疼痛、歩行困難、手指等のこわばり	筋肉痛、骨塩量の低下	
皮膚		皮膚炎、頭部発毛		
泌尿器系		頻尿、血尿、BUN の上昇		
循環器		心電図異常、心胸比増大		
血液		貧血、血小板減少		
消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢	
過敏症		発疹、そう痒		
投与部位		疼痛、硬結、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、そう痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応
その他		浮腫、胸部圧迫感、悪寒、倦怠感、口唇・四肢のしびれ、体重増加、知覚異常、難聴、耳鳴、発熱、総コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、尿酸上昇、高カリウム血症、血糖値上昇	脱力感	痙攣

◆項目別副作用発現頻度

(1) 子宮内膜症の場合

■副作用の発現状況

	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
調査施設数	114	680	794
調査症例数	547	2586	3133
副作用発現症例数	472	803	1275
副作用発現件数	1549	1655	3204
副作用発現症例率（%）	86.3	31.1	40.7
副作用の種類	副作用の発現例数（%）		
皮膚・皮膚付属器障害	27（ 4.94）	25（ 0.97）	52（ 1.66）
落屑	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
脱毛	0	2（ 0.08）	2（ 0.06）
顔面紅斑	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
痤瘡	5（ 0.91）	3（ 0.12）	8（ 0.26）
湿疹	4（ 0.73）	0	4（ 0.13）
顔面湿疹	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
蕁麻疹	1（ 0.18）	2（ 0.08）	3（ 0.10）
瘙痒（症）	0	2（ 0.08）	2（ 0.06）
かゆみ	0	2（ 0.08）	2（ 0.06）
瘙痒感	1（ 0.18）	1（ 0.04）	2（ 0.06）
皮膚瘙痒症	0	3（ 0.12）	3（ 0.10）
脱毛（症）	5（ 0.91）	5（ 0.19）	10（ 0.32）
円形脱毛症	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
多毛（症）	2（ 0.37）	0	2（ 0.06）
爪疾患	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
発疹	3（ 0.55）	6（ 0.23）	9（ 0.29）
皮疹	2（ 0.37）	1（ 0.04）	3（ 0.10）
肌荒れ	5（ 0.91）	0	5（ 0.16）
皮膚乾燥	2（ 0.37）	0	2（ 0.06）
筋・骨格系障害	42（ 7.68）	29（ 1.12）	71（ 2.27）
関節異常	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
関節硬直	2（ 0.37）	2（ 0.08）	4（ 0.13）
関節痛	40（ 7.31）	23（ 0.89）	63（ 2.01）
筋肉痛	0	5（ 0.19）	5（ 0.16）
骨脆弱	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
中枢・末梢神経系障害	279（51.01）	327（12.64）	606（19.34）
音声変調	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
嗄声	1（ 0.18）	1（ 0.04）	2（ 0.06）
からだのこわばり	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
肩こり	177（32.36）	151（ 5.84）	328（10.47）
こわばり感	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
手指のこわばり	8（ 1.46）	6（ 0.23）	14（ 0.45）
手足のこわばり	1（ 0.18）	1（ 0.04）	2（ 0.06）
眩暈	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
どもり	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
異常感覚	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
顔面感覚異常	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
冷感	6（ 1.10）	9（ 0.35）	15（ 0.48）
感覚障害	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
ふるえ	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
頭痛	123（22.49）	139（ 5.38）	262（ 8.36）
頭重（感）	67（12.25）	9（ 0.35）	76（ 2.43）
下肢しびれ（感）	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
口唇しびれ（感）	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
しびれ（感）	0	9（ 0.35）	9（ 0.29）
四肢のしびれ(感)	0	2（ 0.08）	2（ 0.06）
手指しびれ（感）	14（ 2.56）	18（ 0.70）	32（ 1.02）
上肢しびれ（感）	0	2（ 0.08）	2（ 0.06）
手足のしびれ(感)	10（ 1.83）	5（ 0.19）	15（ 0.48）
顔面のしびれ(感)	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
夜尿（症）	1（ 0.18）	1（ 0.04）	2（ 0.06）
偏頭痛	1（ 0.18）	1（ 0.04）	2（ 0.06）
顔面神経麻痺	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
めまい	50（ 9.14）	35（ 1.35）	85（ 2.71）
立ちくらみ	0	6（ 0.23）	6（ 0.19）
ふらつき（感）	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
めまい感	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
ふわふわ感	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
自律神経系障害	50（ 9.14）	110（ 4.25）	160（ 5.11）
多汗	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
異常発汗	0	4（ 0.15）	4（ 0.13）
寝汗	3（ 0.55）	1（ 0.04）	4（ 0.13）
発汗	45（ 8.23）	100（ 3.87）	145（ 4.63）
冷汗	2（ 0.37）	1（ 0.04）	3（ 0.10）
発汗亢進	0	2（ 0.08）	2（ 0.06）
自律神経失調	0	2（ 0.08）	2（ 0.06）
視覚障害	4（ 0.73）	6（ 0.23）	10（ 0.32）
眼球突出	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
眼痛	2（ 0.37）	0	2（ 0.06）
眼の充血	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
視力障害	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
視力低下	0	2（ 0.08）	2（ 0.06）
霧視（感）	2（ 0.37）	0	2（ 0.06）
眼のちらつき(対象が動いて見える)	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
眼の乾燥	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
聴覚・前庭障害	1（ 0.18）	11（ 0.43）	12（ 0.38）
耳鳴	1（ 0.18）	9（ 0.35）	10（ 0.32）
耳閉感	1（ 0.18）	1（ 0.04）	2（ 0.06）
難聴	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
その他の特殊感覚障害	1（ 0.18）	1（ 0.04）	2（ 0.06）
臭覚変化	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
無臭覚	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
精神障害	79（14.44）	62（ 2.40）	141（ 4.50）
気力喪失	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
感情不安定	2（ 0.37）	3（ 0.12）	5（ 0.16）
眠気	1（ 0.18）	4（ 0.15）	5（ 0.16）
残眠感	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
健忘（症）	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
記憶力低下	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
怒り	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
注意力低下	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
いらいら感	12（ 2.19）	14（ 0.54）	26（ 0.83）
おこりっぽい	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
睡眠障害	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
性交困難	3（ 0.55）	2（ 0.08）	5（ 0.16）
性感減退	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
冷感症	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
不安	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
愁訴増加	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
精神的不安定症状	0	2（ 0.08）	2（ 0.06）
不安にかられる	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
不穏	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
不眠（症）	57（10.42）	29（ 1.12）	86（ 2.74）
夜間覚醒	1（ 0.18）	1（ 0.04）	2（ 0.06）
うつ病	0	4（ 0.15）	4（ 0.13）
抑うつ状態	3（ 0.55）	4（ 0.15）	7（ 0.22）
抑うつ症	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
浮遊感	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
リビドー減退	4（ 0.73）	0	4（ 0.13）
性欲減退	3（ 0.55）	2（ 0.08）	5（ 0.16）
精神症状	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
性欲への影響	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
集中力障害	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
消化管障害	61（11.15）	55（ 2.13）	116（ 3.70）
嘔気	26（ 4.75）	12（ 0.46）	38（ 1.21）
悪心	5（ 0.91）	14（ 0.54）	19（ 0.61）
むかつき	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
嘔吐	5（ 0.91）	12（ 0.46）	17（ 0.54）
下痢	5（ 0.91）	2（ 0.08）	7（ 0.22）
口内炎	3（ 0.55）	1（ 0.04）	4（ 0.13）
口渇	1（ 0.18）	1（ 0.04）	2（ 0.06）
歯牙障害	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
十二指腸潰瘍	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
胃もたれ感	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
食欲不振	3（ 0.55）	4（ 0.15）	7（ 0.22）
食思不振	2（ 0.37）	0	2（ 0.06）
食欲減退	0	2（ 0.08）	2（ 0.06）
舌痛	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
吐血	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
腹痛	0	8（ 0.31）	8（ 0.26）
胃不快感	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
胃痛	0	2（ 0.08）	2（ 0.06）
下腹部痛	2（ 0.37）	4（ 0.15）	6（ 0.19）
上腹部痛	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
腹部不快感	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
心窩部痛（心窩部の疼痛）	5（ 0.91）	1（ 0.04）	6（ 0.19）
便秘	7（ 1.28）	5（ 0.19）	12（ 0.38）
腹部膨満	0	3（ 0.12）	3（ 0.10）
腹部膨満感	4（ 0.73）	1（ 0.04）	5（ 0.16）
下血	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
舌異常感	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
歯肉痛	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
肝臓・胆管系障害	71（12.98）	49（ 1.89）	120（ 3.83）
AL－P 上昇	3（ 0.55）	6（ 0.23）	9（ 0.29）
血清アルカリフォスファターゼ上昇	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
血清 LDH 上昇	41（ 7.50）	6（ 0.23）	47（ 1.50）

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
血清 AST（GOT）上昇	28（ 5.12）	27（ 1.04）	55（ 1.76）
血清 ALT（GPT）上昇	24（ 4.39）	38（ 1.47）	62（ 1.98）
血清ビリルビン上昇	4（ 0.73）	3（ 0.12）	7（ 0.22）
γ－GTP 上昇	8（ 1.46）	14（ 0.54）	22（ 0.70）
血清リン上昇	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
代謝・栄養障害	79（14.44）	31（ 1.20）	110（ 3.51）
アルブミン・グロブリン比異常	3（ 0.55）	0	3（ 0.10）
血清無機リン上昇	20（ 3.66）	2（ 0.08）	22（ 0.70）
高カリウム血症	5（ 0.91）	0	5（ 0.16）
血清カリウム上昇	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
高カルシウム血症	4（ 0.73）	1（ 0.04）	5（ 0.16）
空腹時血糖値上昇	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
高コレステロール血症	15（ 2.74）	8（ 0.31）	23（ 0.73）
血清コレステロール上昇	9（ 1.65）	0	9（ 0.29）
高脂血症	0	4（ 0.15）	4（ 0.13）
血中尿酸上昇	4（ 0.73）	3（ 0.12）	7（ 0.22）
体重増加	3（ 0.55）	10（ 0.39）	13（ 0.41）
低カリウム血症	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
低カルシウム血症	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
低蛋白血症	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
血清アルブミン低下	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
LDL コレステロール上昇	4（ 0.73）	0	4（ 0.13）
血清無機リン低下	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
高トリグリセライド血症	29（ 5.30）	5（ 0.19）	34（ 1.09）
血中アルブミン増加	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
内分泌障害	1（ 0.18）	9（ 0.35）	10（ 0.32）
甲状腺腫大	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
内分泌障害	0	5（ 0.19）	5（ 0.16）
エストロゲン減少	0	4（ 0.15）	4（ 0.13）
心・血管障害（一般）	2（ 0.37）	9（ 0.35）	11（ 0.35）
高血圧	1（ 0.18）	4（ 0.15）	5（ 0.16）
血圧上昇	1（ 0.18）	4（ 0.15）	5（ 0.16）
低血圧	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
心拍数・心リズム障害	12（ 2.19）	17（ 0.66）	29（ 0.93）
心室性期外収縮	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
徐脈	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
心悸亢進	3（ 0.55）	5（ 0.19）	8（ 0.26）
動悸	8（ 1.46）	10（ 0.39）	18（ 0.57）
不整脈	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
血管（心臓外）障害	2（ 0.37）	6（ 0.23）	8（ 0.26）
充血	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
発赤	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
下肢冷感	2（ 0.37）	0	2（ 0.06）
四肢冷感	0	4（ 0.15）	4（ 0.13）
呼吸器系障害	2（ 0.37）	3（ 0.12）	5（ 0.16）
咽頭異和感	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
呼吸困難	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
息切れ	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
息苦しい	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
咳	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
赤血球障害	7（ 1.28）	1（ 0.04）	8（ 0.26）
赤血球増加（症）	4（ 0.73）	0	4（ 0.13）
赤血球減少	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
ヘマトクリット値減少	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
ヘモグロビン減少	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
ヘマトクリット値増加	4（ 0.73）	1（ 0.04）	5（ 0.16）
白血球・網内系障害	27（ 4.94）	5（ 0.19）	32（ 1.02）
頸部リンパ節腫脹	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
白血球減少（症）	25（ 4.57）	4（ 0.15）	29（ 0.93）
白血球増多（症）	1（ 0.18）	1（ 0.04）	2（ 0.06）
血小板・出血凝血障害	21（ 3.84）	5（ 0.19）	26（ 0.83）
血小板減少（症）	2（ 0.37）	3（ 0.12）	5（ 0.16）
出血	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
微小出血	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
鼻出血	2（ 0.37）	0	2（ 0.06）
プロトロンビン時間延長	10（ 1.83）	0	10（ 0.32）
APTT 延長	3（ 0.55）	0	3（ 0.10）
PTT 延長	15（ 2.74）	0	15（ 0.48）
泌尿器系障害	11（ 2.01）	2（ 0.08）	13（ 0.41）
尿道痛	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
排尿困難	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
残尿感	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
BUN 上昇	9（ 1.65）	0	9（ 0.29）
頻尿	1（ 0.18）	1（ 0.04）	2（ 0.06）
女性生殖（器）障害	22（ 4.02）	102（ 3.94）	124（ 3.96）
萎縮性腟炎	1（ 0.18）	1（ 0.04）	2（ 0.06）
月経異常	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
不正（子宮）出血	5（ 0.91）	32（ 1.24）	37（ 1.18）
非産褥性乳汁分泌	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
子宮出血	0	3（ 0.12）	3（ 0.10）
女性乳房痛	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
乳房緊満（感）	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
腟炎	0	2（ 0.08）	2（ 0.06）
乳房縮小	2（ 0.37）	0	2（ 0.06）
帯下	0	2（ 0.08）	2（ 0.06）
帯下増加	2（ 0.37）	0	2（ 0.06）
無月経	0	4（ 0.15）	4（ 0.13）
卵巣疾患	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
卵巣機能不全	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
卵巣腫大	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
卵巣破裂	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
性器出血	3（ 0.55）	35（ 1.35）	38（ 1.21）
更年期症状	0	18（ 0.70）	18（ 0.57）
外陰部不快感	0	3（ 0.12）	3（ 0.10）
腟乾燥	9（ 1.65）	2（ 0.08）	11（ 0.35）
性交痛	1（ 0.18）	2（ 0.08）	3（ 0.10）
性交出血	2（ 0.37）	0	2（ 0.06）
新生物（腫瘍）	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
脳悪性腫瘍	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
一般的全身障害	368（67.28）	495（19.14）	863（27.55）
悪寒	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
さむけ	0	2（ 0.08）	2（ 0.06）
顔面浮腫	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
浮腫状顔貌	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
胸痛	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
胸内苦悶感	2（ 0.37）	0	2（ 0.06）
胸部圧迫感	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
疼痛	2（ 0.37）	3（ 0.12）	5（ 0.16）
鈍痛	1（ 0.18）	0	1（ 0.03）
ピリピリ感	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
背（部）痛	4（ 0.73）	3（ 0.12）	7（ 0.22）
背部不快感	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
腰痛	16（ 2.93）	14（ 0.54）	30（ 0.96）
頚部痛	1（ 0.18）	4（ 0.15）	5（ 0.16）
発熱	2（ 0.37）	7（ 0.27）	9（ 0.29）
微熱	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
疲労	10（ 1.83）	3（ 0.12）	13（ 0.41）
易疲労感	7（ 1.28）	4（ 0.15）	11（ 0.35）
倦怠（感）	5（ 0.91）	13（ 0.50）	18（ 0.57）
気分不良	0	2（ 0.08）	2（ 0.06）
全身倦怠（感）	5（ 0.91）	21（ 0.81）	26（ 0.83）
不快感	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
腹水	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
浮腫	5（ 0.91）	9（ 0.35）	14（ 0.45）
ほてり	20（ 3.66）	292（11.29）	312（ 9.96）
顔のほてり	2（ 0.37）	8（ 0.31）	10（ 0.32）
顔面潮紅	3（ 0.55）	7（ 0.27）	10（ 0.32）
のぼせ（感）	32（ 5.85）	142（ 5.49）	174（ 5.55）
下肢浮腫	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
四肢浮腫	2（ 0.37）	0	2（ 0.06）
手掌浮腫	2（ 0.37）	1（ 0.04）	3（ 0.10）
手指腫脹感	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
無力症	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
脱力（感）	0	2（ 0.08）	2（ 0.06）
手の脱力感	1（ 0.18）	1（ 0.04）	2（ 0.06）
腫脹	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
骨痛	1（ 0.18）	1（ 0.04）	2（ 0.06）
頚肩痛	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
手根管症候群	0	2（ 0.08）	2（ 0.06）
灼熱感	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
熱感	294（53.75）	32（ 1.24）	326（10.41）
だるさ	5（ 0.91）	3（ 0.12）	8（ 0.26）
適用部位障害	15（ 2.74）	9（ 0.35）	24（ 0.77）
注射部腫脹	0	3（ 0.12）	3（ 0.10）
注射部疼痛	4（ 0.73）	2（ 0.08）	6（ 0.19）
注射部硬結	11（ 2.01）	4（ 0.15）	15（ 0.48）
注射部瘙痒感	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
注射部発赤	4（ 0.73）	7（ 0.27）	11（ 0.35）
抵抗機構障害	1（ 0.18）	1（ 0.04）	2（ 0.06）
化膿	1（ 0.18）	1（ 0.04）	2（ 0.06）

（承認時集計：1999 年 3 月、製造販売後調査集計：1998 年 12 月）

(2) 子宮筋腫の場合

■副作用の発現状況

	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
調査施設数	76	712	738
調査症例数	412	2498	2910
副作用発現症例数	344	485	829
副作用発現件数	945	895	1840
副作用発現症例率(%)	83.5	19.4	28.5
副作用の種類	副作用の発現例数（%）		
感染症及び寄生虫	1（ 0.24）	0	1（ 0.3）
鼻咽頭炎	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
血液及びリンパ系障害	15（ 3.64）	3（ 0.12）	18（ 0.62）
血小板血症	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
血小板減少症	3（ 0.73）	1（ 0.04）	4（ 0.14）
赤血球増加症	3（ 0.73）	0	3（ 0.10）
白血球増加症	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
白血球減少症	10（ 2.43）	0	10（ 0.34）
単球増加症	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
代謝及び栄養障害	0	17（ 0.68）	17（ 0.58）
食欲不振	0	2（0.08）	2（0.07）
食欲減退	0	1（0.04）	1（0.03）
食欲亢進	0	1（0.04）	1（0.03）
高コレステロール血症	0	6（0.24）	6（0.21）
高脂血症	0	1（0.04）	1（0.03）
高トリグリセリド血症	0	7（0.28）	7（0.24）
糖尿病	0	1（0.04）	1（0.03）
耐糖能障害	0	1（0.04）	1（0.03）
精神障害	5（ 1.21）	23（ 0.92）	28（ 0.96）
不安	0	2（ 0.08）	2（ 0.07）
神経過敏	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
抑うつ気分	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
うつ病	0	8（ 0.32）	8（ 0.27）
情動障害	0	3（ 0.12）	3（ 0.10）
易刺激性	4（ 0.97）	9（ 0.36）	13（ 0.45）
リビドー減退	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
神経系障害	149（36.17）	135（ 5.40）	284（ 9.76）
顔面麻痺	1（ 0.24）	0	1（0.03）
頭痛	123（29.85）	75（ 3.00）	198（ 6.80）
片頭痛	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
健忘	1（ 0.24）	1（ 0.04）	2（ 0.07）
注意力障害	1（ 0.24）	3（ 0.12）	4（ 0.14）
浮動性めまい	28（ 6.80）	28（ 1.12）	56（ 1.92）
発声障害	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
蟻走感	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
感覚減退	11（ 2.67）	27（ 1.08）	38（ 1.31）
錯感覚	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
鎮静	2（ 0.49）	2（ 0.08）	4（ 0.14）
傾眠	1（ 0.24）	1（ 0.04）	1（ 0.03）
会話障害	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
味覚障害	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
自律神経失調	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
不眠症	30（ 7.28）	19（ 0.76）	49（ 1.68）
眼障害	4（0.97）	2（0.08）	6（0.21）
結膜炎	1（0.24）	0	1（0.03）
眼痛	1（0.24）	0	1（0.03）

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
視力低下	2（0.49）	1（0.04）	3（0.10）
視覚障害	0	1（0.04）	1（0.03）
耳及び迷路障害	2（0.49）	7（0.28）	9（0.31）
ろう	0	1（0.04）	1（0.03）
耳鳴	2（0.49）	5（0.20）	7（0.24）
耳痛	0	1（0.04）	1（0.03）
心臓障害	5（1.21）	9（0.36）	14（0.48）
頻脈	0	1（0.04）	1（0.03）
心室性期外収縮	0	1（0.04）	1（0.03）
動悸	5（1.21）	7（0.28）	12（0.41）
血管障害	0	208（ 8.33）	208（ 7.15）
末梢冷感	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
高血圧	0	4（ 0.16）	4（ 0.14）
潮紅	0	4（ 0.16）	4（ 0.14）
ほてり	0	212（ 8.49）	212（ 7.29）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	4（ 0.97）	1（ 0.04）	5（ 0.17）
息詰まり感	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
喀血	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
呼吸窮迫	2（ 0.49）	0	2（ 0.07）
鼻出血	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
胃腸障害	27（ 6.55）	14（ 0.56）	41（ 1.41）
便秘	5（ 1.21）	2（ 0.08）	7（ 0.24）
下痢	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
腹部膨満	2（ 0.49）	0	2（ 0.07）
下腹部痛	0	3（ 0.12）	3（ 0.10）
腹痛	4（ 0.97）	0	4（ 0.14）
上腹部痛	3（ 0.73）	1（ 0.04）	4（ 0.14）
消化不良	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
嘔気	11（ 2.67）	7（ 0.28）	18（ 0.62）
悪心	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
嘔吐	2（ 0.49）	3（ 0.12）	5（ 0.17）
口内炎	0	2（ 0.08）	2（ 0.07）
口内乾燥	2（ 0.49）	1（ 0.04）	3（ 0.10）
歯肉痛	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
肝・胆道系障害	0	2（ 0.08）	2（ 0.07）
肝機能異常	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
低蛋白血症	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
皮膚及び皮下組織障害	38（ 9.22）	85（ 3.40）	123（ 4.23）
顔面浮腫	0	2（ 0.08）	2（ 0.07）
蕁麻疹	0	2（ 0.08）	2（ 0.07）
接触性皮膚炎	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
皮膚炎	1（ 0.24）	6（ 0.24）	7（ 0.24）
皮膚乾燥	1（ 0.24）	3（ 0.12）	4（ 0.14）
湿疹	2（ 0.49）	3（ 0.12）	5（ 0.17）
紅斑	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
陰部瘙痒症	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
瘙痒症	0	5（ 0.20）	5（ 0.17）
皮膚障害	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
痤瘡	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
脱毛症	3（ 0.73）	2（ 0.08）	5（ 0.17）

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
爪の障害	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
寝汗	4（ 0.97）	1（ 0.04）	5（ 0.17）
多汗	26（ 6.31）	62（ 2.48）	88（ 3.02）
皮下出血	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
筋骨格、結合組織及び骨障害	144（34.95）	105（ 4.20）	249（ 8.56）
腱鞘炎	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
関節痛	26（ 6.31）	21（ 0.84）	47（ 1.62）
関節症	1（ 0.24）	1（ 0.04）	2（ 0.07）
関節硬直	126（30.58）	78（ 3.12）	204（ 7.01）
多発性関節痛	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
筋痙攣	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
筋痛	1（ 0.24）	2（ 0.08）	3（ 0.10）
背部痛	13（ 3.16）	9（ 0.36）	22（ 0.76）
頚部痛	1（ 0.24）	1（ 0.04）	2（ 0.07）
頚部硬直	1（ 0.24）	3（ 0.12）	4（ 0.14）
四肢痛	7（ 1.70）	1（ 0.04）	8（ 0.27）
腎及び尿路障害	1（ 0.24）	1（0.04）	2（0.07）
乏尿	1（ 0.24）	0	1（0.03）
頻尿	0	1（ 0.04）	1（0.03）
生殖系及び乳房障害	12（ 2.91）	72（ 2.88）	84（ 2.89）
乳房うっ滞	2（ 0.49）	0	2（ 0.07）
乳房痛	2（ 0.49）	1（ 0.04）	3（ 0.10）
機能性子宮出血	6（ 1.46）	39（ 1.56）	45（ 1.55）
月経過多	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
性交困難	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
閉経期症状	0	17（ 0.68）	17（ 0.58）
卵巣障害	0	2（ 0.08）	2（ 0.07）
性器出血	0	8（ 0.32）	8（ 0.27）
子宮出血	0	4（ 0.16）	4（ 0.14）
腟分泌物	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
外陰腟乾燥	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
全身障害及び投与局所様態	258（62.62）	43（ 1.72）	301（10.34）
注射部位紅斑	4（ 0.97）	1（ 0.04）	5（ 0.17）
注射部位硬結	23（ 5.58）	2（ 0.08）	25（ 0.86）
注射部位腫瘤	0	2（ 0.08）	2（ 0.07）
注射部位疼痛	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
注射部位瘙痒感	2（ 0.49）	1（ 0.04）	3（ 0.10）
冷感	4（ 0.97）	2（ 0.08）	6（ 0.21）
熱感	233（56.55）	3（ 0.12）	236（ 8.11）
発熱	1（ 0.24）	1（ 0.04）	2（ 0.07）
悪寒	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
疲労	5（ 1.21）	13（ 0.52）	18（ 0.62）
倦怠感	6（ 1.46）	11（ 0.44）	17（ 0.58）
下肢浮腫	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
浮腫	6（ 1.46）	7（ 0.28）	13（ 0.45）
末梢性浮腫	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
上肢浮腫	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
脱力	4（ 0.97）	3（ 0.12）	7（ 0.24）
臨床検査	109（26.46）	50（ 2.00）	159（ 5.46）
血圧上昇	1（ 0.24）	7（ 0.28）	8（ 0.27）
血中 AL−P 増加	6（ 1.46）	3（ 0.12）	9（ 0.31）
血中 AL−P 正常	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
血中 LDH 増加	29（ 7.04）	6（ 0.24）	35（ 1.20）
血中フィブリノゲン減少	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
ヘマトクリット減少	2（ 0.49）	0	2（ 0.07）
ヘマトクリット増加	1（ 0.24）	1（ 0.04）	2（ 0.07）
ヘモグロビン減少	3（ 0.73）	1（ 0.04）	4（ 0.14）
ヘモグロビン増加	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
血小板数減少	0	2（ 0.08）	2（ 0.07）
赤血球数減少	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
ALT（GPT）増加	13（ 3.16）	32（ 1.28）	45（ 1.55）
AST（GOT）増加	11（ 2.67）	29（ 1.16）	40（ 1.37）
血中ビリルビン増加	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
γ−GTP 増加	0	8（ 0.32）	8（ 0.27）
LAP 上昇	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
血中コレステロール増加	34（ 8.25）	0	34（ 1.17）
血中トリグリセリド増加	5（ 1.21）	0	5（ 0.17）
骨密度減少	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
体重減少	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
体重増加	0	1（ 0.04）	1（ 0.03）
アルブミン尿陽性	2（ 0.49）	0	2（ 0.07）
血中クレアチニン増加	1（ 0.24）	0	1（ 0.03）
血中尿素増加	5（ 1.21）	0	5（ 0.17）
血中カルシウム増加	12（ 2.91）	0	12（ 0.41）
血中鉄減少	5（ 1.21）	0	5（ 0.17）
血中鉄増加	2（ 0.49）	0	2（ 0.07）
血中リン酸塩増加	18（ 4.37）	0	18（ 0.62）
血中カリウム増加	2（ 0.49）	0	2（ 0.07）

（承認時集計：1996 年 10 月、製造販売後調査集計：2000 年 12 月）

(3) 閉経前乳癌の場合

■副作用の発現状況

	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
調査施設数	65	106	150
調査症例数	100	292	392
副作用発現症例数	64	34	98
副作用発現件数	188	57	245
副作用発現症例率（%）	64.0	11.6	25.0
副作用の種類	副作用の発現例数（%）		
血液及びリンパ系障害	8（ 8.00）	3（ 1.03）	11（ 2.81）
血小板減少症	2（ 2.00）	0	2（ 0.51）
赤血球増加症	1（ 1.00）	0	1（ 0.26）
白血球減少症	5（ 5.00）	2（ 0.68）	7（ 1.79）
好中球減少症	0	1（ 0.34）	1（ 0.26）
代謝及び栄養障害	0	2（ 0.68）	2（ 0.51）
食欲不振	0	2（ 0.68）	2（ 0.51）
神経系障害	18（18.00）	10（ 3.42）	28（ 7.14）
頭痛	13（13.00）	8（ 2.74）	21（ 5.36）
浮動性めまい	6（ 6.00）	2（ 0.68）	8（ 2.04）
感覚減退	1（ 1.00）	0	1（ 0.26）
腕神経叢病変	0	1（ 0.34）	1（ 0.26）
不眠症	5（ 5.00）	0	5（ 1.28）
血管障害	0	8（ 2.74）	8（ 2.04）
ほてり	0	8（ 2.74）	8（ 2.04）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1（ 1.00）	0	1（ 0.26）
嗄声	1（ 1.00）	0	1（ 0.26）
胃腸障害	9（ 9.00）	3（ 1.03）	12（ 3.06）
腹痛	0	1（ 0.34）	1（ 0.26）
嘔気	9（ 9.00）	2（ 0.68）	11（ 2.81）
皮膚及び皮下組織障害	5（ 5.00）	4（ 1.37）	9（ 2.30）
薬疹	0	1（ 0.34）	1（ 0.26）
紅斑	1（ 1.00）	0	1（ 0.26）
瘙痒症	1（ 1.00）	0	1（ 0.26）
多汗	3（ 3.00）	3（ 1.03）	6（ 1.53）
骨格筋、結合組織及び骨障害	10（10.00）	2（ 0.68）	12（ 3.06）
骨痛	0	1（ 0.34）	1（ 0.26）
関節硬直	10（10.00）	1（ 0.34）	11（ 2.81）
腎及び尿路障害	1（ 1.00）	0	1（ 0.26）
尿異常	1（ 1.00）	0	1（ 0.26）
生殖系及び乳房障害	5（ 5.00）	3（ 1.03）	8（ 2.04）
機能性子宮出血	0	1（ 0.34）	1（ 0.26）
月経過多	1（ 1.00）	0	1（ 0.26）
閉経期症状	0	1（ 0.34）	1（ 0.26）

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
性器出血	4（ 4.00）	0	4（ 1.02）
腟分泌物	1（ 1.00）	0	1（ 0.26）
外陰腟不快感	0	1（ 0.34）	1（ 0.26）
全身障害及び投与局所様態	42（42.00）	7（ 2.40）	49（12.50）
注射部位紅斑	0	1（ 0.34）	1（ 0.26）
注射部位硬結	3（ 3.00）	1（ 0.34）	4（ 1.02）
注射部位疼痛	0	2（ 0.68）	2（ 0.51）
熱感	34（34.00）	1（ 0.34）	35（ 8.93）
悪寒	0	1（ 0.34）	1（ 0.26）
胸痛	0	1（ 0.34）	1（ 0.26）
疲労	0	1（ 0.34）	1（ 0.26）
倦怠感	1（ 1.00）	0	1（ 0.26）
疼痛	11（11.00）	0	11（ 2.81）
腫脹	0	1（ 0.34）	1（ 0.26）
臨床検査	29（29.00）	7（ 2.40）	36（ 9.18）
血圧上昇	1（ 1.00）	0	1（ 0.26）
血中 AL-P 増加	7（ 7.00）	0	7（ 1.79）
血中 LDH 増加	12（12.00）	1（ 0.34）	13（ 3.32）
白血球百分率数異常	0	1（ 0.34）	1（ 0.26）
ヘマトクリット減少	1（ 1.00）	0	1（ 0.26）
ヘマトクリット増加	1（ 1.00）	0	1（ 0.26）
ヘモグロビン減少	3（ 3.00）	0	3（ 0.77）
ヘモグロビン増加	1（ 1.00）	0	1（ 0.26）
赤血球数減少	1（ 1.00）	0	1（ 0.26）
ALT（GPT）増加	12（12.00）	6（ 2.05）	18（ 4.59）
AST（GOT）増加	11（11.00）	4（ 1.37）	15（ 3.83）
血中ビリルビン増加	2（ 2.00）	0	2（ 0.51）
血中非抱合ビリルビン増加	1（ 1.00）	0	1（ 0.26）
γ-GTP 増加	3（ 3.00）	0	3（ 0.77）
血中コレステロール増加	4（ 4.00）	0	4（ 1.02）
血中トリグリセリド増加	7（ 7.00）	0	7（ 1.79）
尿ブドウ糖偽陽性	1（ 1.00）	0	1（ 0.26）
総蛋白増加	1（ 1.00）	0	1（ 0.26）
血中尿素増加	1（ 1.00）	0	1（ 0.26）
蛋白尿陽性	3（ 3.00）	0	3（ 0.77）
血中カルシウム増加	1（ 1.00）	0	1（ 0.26）

（承認時集計：1996 年 10 月、製造販売後調査集計：2000 年 12 月）

(4) 前立腺癌の場合

■副作用の発現状況

	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
調査症例数	158	1232	1390
副作用発現症例数	75	127	202
副作用発現件数	177	314	491
副作用発現症例率 (%)	47.5	10.3	14.5
副作用の種類	副作用の発現例数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	2 (1.27)	1 (0.08)	3 (0.22)
瘙痒感	2 (1.27)	1 (0.08)	3 (0.22)
中枢・末梢神経系障害	4 (2.53)	6 (0.49)	10 (0.72)
言語障害	0	1 (0.08)	1 (0.07)
知覚鈍麻	0	1 (0.08)	1 (0.07)
皮膚感覚異常	1 (0.63)	0	1 (0.07)
振戦	0	1 (0.08)	1 (0.07)
頭痛	0	1 (0.08)	1 (0.07)
頭重 (感)	0	1 (0.08)	1 (0.07)
頭部不快感	1 (0.63)	0	1 (0.07)
歩行困難	1 (0.63)	1 (0.08)	2 (0.14)
麻痺	0	1 (0.08)	1 (0.07)
めまい	1 (0.63)	0	1 (0.07)
自律神経系障害	1 (0.63)	5 (0.41)	6 (0.43)
寝汗	1 (0.63)	2 (0.16)	3 (0.22)
発汗	0	3 (0.24)	3 (0.22)
聴覚・前庭障害	2 (1.27)	1 (0.08)	3 (0.22)
耳鳴	1 (0.63)	1 (0.08)	2 (0.14)
難聴	1 (0.63)	0	1 (0.07)
精神障害	7 (4.43)	1 (0.08)	8 (0.58)
いらいら感	0	1 (0.08)	1 (0.07)
性欲減退	7 (4.43)	0	7 (0.50)
消化管障害	4 (2.53)	5 (0.41)	9 (0.65)
悪心	2 (1.27)	0	2 (0.14)
嘔吐	2 (1.27)	0	2 (0.14)
口内炎	0	1 (0.08)	1 (0.07)
食欲不振	4 (2.53)	2 (0.16)	6 (0.43)
食思不振	0	2 (0.16)	2 (0.14)
胃不快感	0	2 (0.16)	2 (0.14)
黒色便	0	1 (0.08)	1 (0.07)
肝臓・胆管系障害	37 (23.42)	49 (3.97)	86 (6.19)
AL−P 上昇	14 (8.86)	6 (0.49)	20 (1.44)
血清 LDH 上昇	20 (12.66)	11 (0.89)	31 (2.23)
黄疸	0	1 (0.08)	1 (0.07)
血清 AST (GOT) 上昇	14 (8.86)	37 (3.00)	51 (3.67)
血清 ALT (GPT) 上昇	10 (6.33)	37 (3.00)	47 (3.38)
血清ビリルビン上昇	1 (0.63)	1 (0.08)	2 (0.14)
間接ビリルビン上昇	1 (0.63)	0	1 (0.07)
直接ビリルビン上昇	1 (0.63)	0	1 (0.07)
γ−GTP 上昇	5 (3.16)	12 (0.97)	17 (1.22)
代謝・栄養障害	17 (10.76)	34 (2.76)	51 (3.67)
アルブミン・グロブリン比異常	1 (0.63)	0	1 (0.07)
血清無機リン上昇	1 (0.63)	0	1 (0.07)
高カリウム血症	2 (1.27)	1 (0.08)	3 (0.22)
高血糖	0	1 (0.08)	1 (0.07)
高コレステロール血症	3 (1.90)	9 (0.73)	12 (0.86)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
高脂血症	0	2 (0.16)	2 (0.14)
高尿酸血症	0	1 (0.08)	1 (0.07)
血中尿酸上昇	3 (1.90)	1 (0.08)	4 (0.29)
体重増加	0	3 (0.24)	3 (0.22)
低カルシウム血症	0	2 (0.16)	2 (0.14)
低クロール血症	0	1 (0.08)	1 (0.07)
低蛋白血症	1 (0.63)	3 (0.24)	4 (0.29)
低ナトリウム血症	0	1 (0.08)	1 (0.07)
尿糖	0	2 (0.16)	2 (0.14)
血清アミラーゼ上昇	1 (0.63)	1 (0.08)	2 (0.14)
高蛋白血症	1 (0.63)	0	1 (0.07)
高クロール血症	1 (0.63)	0	1 (0.07)
高トリグリセライド血症	8 (5.06)	14 (1.14)	22 (1.58)
内分泌障害	3 (1.90)	5 (0.41)	8 (0.58)
女性化乳房	3 (1.90)	5 (0.41)	8 (0.58)
心・血管障害 (一般)	4 (2.53)	2 (0.16)	6 (0.43)
ECG 異常	1 (0.63)	0	1 (0.07)
血圧上昇	2 (1.27)	1 (0.08)	3 (0.22)
うっ血性心不全	0	2 (0.16)	2 (0.14)
心肥大	1 (0.63)	0	1 (0.07)
心胸比増大	2 (1.27)	1 (0.08)	3 (0.22)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0	3 (0.24)	3 (0.22)
狭心症	0	1 (0.08)	1 (0.07)
狭心症悪化	0	1 (0.08)	1 (0.07)
心筋梗塞	0	1 (0.08)	1 (0.07)
心拍数・心リズム障害	0	1 (0.08)	1 (0.07)
動悸	0	1 (0.08)	1 (0.07)
血管 (心臓外) 障害	0	2 (0.16)	2 (0.14)
脳梗塞	0	2 (0.16)	2 (0.14)
呼吸器系障害	0	2 (0.16)	2 (0.14)
胸水	0	1 (0.08)	1 (0.07)
息切れ	0	1 (0.08)	1 (0.07)
呼吸不全	0	1 (0.08)	1 (0.07)
肺水腫	0	1 (0.08)	1 (0.07)
赤血球障害	1 (0.63)	21 (1.70)	22 (1.58)
貧血	0	15 (1.22)	15 (1.08)
赤血球減少	0	17 (1.38)	17 (1.22)
ヘマトクリット値減少	0	20 (1.62)	20 (1.44)
ヘモグロビン減少	0	20 (1.62)	20 (1.44)
網赤血球増多	1 (0.63)	0	1 (0.07)
白血球・網内系障害	4 (2.53)	13 (1.06)	17 (1.22)
好中球減少	0	1 (0.08)	1 (0.07)
好酸球増多 (症)	1 (0.63)	3 (0.24)	4 (0.29)
白血球減少 (症)	0	6 (0.49)	6 (0.43)
白血球増多 (症)	3 (1.90)	3 (0.24)	6 (0.43)
リンパ球増多 (症)	0	1 (0.08)	1 (0.07)
血小板・出血凝血障害	3 (1.90)	1 (0.08)	4 (0.29)
血小板増加	2 (1.27)	0	2 (0.14)
血小板減少 (症)	0	1 (0.08)	1 (0.07)
線維素溶解現像亢進	0	1 (0.08)	1 (0.07)
プロトロンビン延長時間	1 (0.63)	0	1 (0.07)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
PTT 延長	1（ 0.63）	0	1（ 0.07）
播種性血管内凝固症候群	0	1（ 0.08）	1（ 0.07）
凝固因子増加	0	1（ 0.08）	1（ 0.07）
泌尿器系障害	11（ 6.96）	9（ 0.73）	20（ 1.44）
血清クレアチニン上昇	0	2（ 0.16）	2（ 0.14）
蛋白尿	0	1（ 0.08）	1（ 0.07）
尿蛋白陽性	2（ 1.27）	0	2（ 0.14）
尿閉	1（ 0.63）	0	1（ 0.07）
排尿障害	3（ 1.90）	0	3（ 0.22）
BUN 上昇	5（ 3.16）	8（ 0.65）	13（ 0.94）
頻尿	1（ 0.63）	0	1（ 0.07）
男性生殖（器）障害	0	3	3（ 0.22）
インポテンス	0	3	3（ 0.22）
一般的全身障害	23（14.56）	16（ 1.30）	39（ 2.81）
悪寒	0	1（ 0.08）	1（ 0.07）
顔面浮腫	0	1（ 0.08）	1（ 0.07）
胸部圧迫感	1（ 0.63）	0	1（ 0.07）
体重増加	1（ 0.63）	2（ 0.16）	3（ 0.22）
疼痛	2（ 1.27）	0	2（ 0.14）

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
下肢痛	1（ 0.63）	0	1（ 0.07）
四肢疼痛	0	1（ 0.08）	1（ 0.07）
腰痛	1（ 0.63）	1（ 0.08）	2（ 0.14）
倦怠（感）	1（ 0.63）	0	1（ 0.07）
全身倦怠（感）	0	2（ 0.16）	2（ 0.14）
ほてり	14（ 8.86）	5（ 0.41）	19（ 1.37）
顔面潮紅	1（ 0.63）	0	1（ 0.07）
のぼせ（感）	0	1（ 0.08）	1（ 0.07）
下肢浮腫	1（ 0.63）	2（ 0.16）	3（ 0.22）
四肢浮腫	0	1（ 0.08）	1（ 0.07）
骨痛	1（ 0.63）	0	1（ 0.07）
熱感	0	2（ 0.16）	2（ 0.14）
会陰部不快感	1（ 0.63）	0	1（ 0.07）
適用部位障害	8（ 5.06）	2（ 0.16）	10（ 0.72）
注射部発疹	1（ 0.63）	0	1（ 0.07）
注射部疼痛	2（ 1.27）	1（ 0.08）	3（ 0.22）
注射部硬結	5（ 3.16）	1（ 0.08）	6（ 0.43）
注射部発赤	2（ 1.27）	0	2（ 0.14）

（承認時集計：1992 年 7 月、製造販売後調査集計：1998 年 12 月）

(5) 中枢性思春期早発症の場合

■副作用の発現状況

	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
調査施設数	41	36	77
調査症例数	106	85	191
副作用発現症例数	22	3	25
副作用発現件数	32	3	35
副作用発現症例率（%）	20.8	3.5	13.1
副作用の種類	副作用の発現例数（%）		
皮膚・皮膚付属器障害	2（ 1.89）	0	2（ 1.05）
蕁麻疹	1（ 0.94）	0	1（ 0.52）
陰部多毛（恥毛出現）	1（ 0.94）	0	1（ 0.52）
筋・骨格系障害	1（ 0.94）	0	1（ 0.52）
側弯症	1（ 0.94）	0	1（ 0.52）
消化管障害	3（ 2.83）	0	3（ 1.57）
食欲不振	1（ 0.94）	0	1（ 0.52）
腹痛	3（ 2.83）	0	3（ 1.57）
肝臓・胆管系障害	6（ 5.66）	0	6（ 3.14）
AL−P 上昇	2（ 1.89）	0	2（ 1.05）
血清 LDH 上昇	2（ 1.89）	0	2（ 1.05）
血清 AST（GOT）上昇	2（ 1.89）	0	2（ 1.05）
血清 ALT（GPT）上昇	2（ 1.89）	0	2（ 1.05）

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
代謝・栄養障害	1（ 0.94）	0	1（ 0.52）
総コレステロール低下	1（ 0.94）	0	1（ 0.52）
白血球・網内系障害	2（ 1.89）	0	2（ 1.05）
白血球増加（症）	1（ 0.94）	0	1（ 0.52）
白血球減少（症）	1（ 0.94）	0	1（ 0.52）
血小板・出血凝血障害	1（ 0.94）	0	1（ 0.52）
血小板減少	1（ 0.94）	0	1（ 0.52）
女性生殖（器）障害	9（ 8.49）	0	9（ 4.71）
月経延長	1（ 0.94）	0	1（ 0.52）
帯下	1（ 0.94）	0	1（ 0.52）
性器出血	8（ 7.55）	0	8（ 4.19）
一般的全身障害	0	2（ 2.35）	2（ 1.05）
顔面腫脹	0	1（ 1.18）	1（ 0.52）
気分不良	0	1（ 1.18）	1（ 0.52）
適用部位障害	2（ 1.89）	1（ 1.18）	3（ 1.57）
注射部腫脹	0	1（ 1.18）	1（ 0.52）
注射部硬結	1（ 0.94）	0	1（ 0.52）
注射部発赤	2（ 1.89）	0	2（ 1.05）

（承認時集計：1994 年 7 月、製造販売後調査集計：1998 年 12 月）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

14.1.2 バイアル品の懸濁液の粒子が沈降している場合は、泡立てない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射のみに使用すること。静脈注射により血栓症を誘発するおそれがある。

14.2.2 注射針は 25 ゲージ又はそれよりも太いものを用いること（キット品には 25 ゲージの注射針が装着されている）。

14.2.3 皮下注射にあたっては下記の点に注意すること。

（1）注射部位は上腕部、腹部、臀部の皮下とすること。

（2）注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。

（3）注射針が血管内に入っていないことを確認すること。

（4）注射部位をもまないように患者に指示すること。

＜解説＞

14.1.1 本剤には防腐剤が配合されていないため、用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

14.1.2 本剤は懸濁後粒子が沈殿しても、泡立てない程度に揺り動かすことにより、容易に再分散し、再び懸濁することが可能である。また、泡立てないとあるのは、バイアルに付着し、とりのこしが生じるためで、放出性などの変化の問題ではない。

14.2.1 誤って静脈内に投与した場合、本剤のマイクロカプセル（平均粒子径：約 20μm、最大径：約 74μm）が毛細血管に詰まり、血栓症を誘発する可能性が考えられる。

14.2.2 本剤は 25 ゲージの注射針で投与できる。懸濁液 1 アンプルの全量（1mL）で均一に懸濁した後、25 ゲージ注射針を装着し注射筒に吸引し、直ちに懸濁液を押し出すとき、目づまりを起こさないということが本剤の規格として規定されている。

14.2.3 (1) 一般に、皮下注射にあたっては、大きな神経を傷つけないこと、大血管に入らないこと、皮下組織が比較的疎で薬物を一定量収容できること、表面皮膚の知覚が比較的鈍感であることが大切な条件であることから、このように設定している。

(2) 同一部位への反復投与は負担がかかることから記載している。また、前回投与時に注射部位反応が起こった箇所への反復注射は避けること。

(3) 本剤は懸濁性注射剤である。日本薬局方の製剤総則では、通常、懸濁性注射剤は血管内に用いないと規定していることから、設定している。

(4) 投与部位をもむことにより、マイクロカプセルから主薬が過量に放出される可能性が懸念されることにより設定している。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットにリュープロレリン酢酸塩として 4 週間持続の徐放性製剤 0.8、3.6 及び 16mg/kg/4 週を 1 年間、並びにリュープロレリン酢酸塩水溶液注射剤 0.6、1.5 及び 4mg/kg/日を 2 年間それぞれ皮下投与した試験で、良性下垂体腺腫が認められたとの報告がある[55)]。

＜解説＞

4 週徐放性製剤における反復投与毒性試験（ラットの 1 年間投与試験）において良性下垂体腺腫が認められたことから設定している。

4 週徐放性製剤をラットに 0.8、3.6 及び 16mg/kg/4 週の用量で 1 年間投与したところ、各群で雌雄各 20 例中、雄 15～18 例、雌 5～6 例が投薬 6 ヵ月目以後に途中死亡し、その全例に下垂体腺腫が認められた。

下垂体腺腫はラット 1 年間投与試験で認められたが、イヌ 1 年間及びマウス 2 年間投与試験では下垂体に変化はみられず、サル 1 年間投与試験でも下垂体の重量増加がみられたものの、増殖性変化はみられなかった。ラットに認められた下垂体腫瘍はいずれも良性の腺腫であった。

長期投与でラットにみられた良性下垂体腺腫は、下垂体の LH-RH に対する感受性の高いラットにおける種特異的な変化であると推察されている[55) 56)]。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

リュープロレリン酢酸塩の一般薬理作用を各種動物を用いて検討した。

リュープロレリン酢酸塩水溶液 10mg/kg の皮下投与で、マウスの一般症状観察において軽度な鎮静作用が示された。また、中枢及び体性神経系に対する作用として、自発運動量の減少及び最大電撃痙攣の抑制、ラットの正常体温の上昇傾向を示したが、他の試験項目には作用を認めなかった。

一方、循環器系、自律神経系、腎機能、消化器系機能及び摘出平滑筋に対しては、モルモットの摘出心房標本において、10^{-4}mol/L の濃度で左心房の電気駆動による収縮力を軽度増加したことを除いては、明らかな作用を示さなかった[57)]。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[58)]

	LD_{50}（mg/kg）[a)]			
動物種 / 投与経路	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
皮下	＞400	＞400	＞400	＞400
筋肉内	＞160	＞160	＞160	＞160
腹腔内	＞400	＞400	＞400	＞400

a）リュープロレリン酢酸塩として

(2) 反復投与毒性試験

ラット、イヌの反復投与毒性試験で、薬理作用に起因する性腺、副生殖器の萎縮性の変化等が認められている。また、ラットの長期投与毒性試験で、良性の下垂体腺腫の発生がみられているが、これは種特異的な変化と考えられる。更に、ラット、イヌにおいて投与局所に可逆性の炎症反応が認められているが、これは基剤の PLGA の物理的刺激によると考えられる[55)]。

(3) 遺伝毒性試験

「Ⅸ. 2. (7) その他の特殊毒性」の項参照

(4) がん原性試験

ラットにリュープロレリン酢酸塩水溶液を 2 年間皮下投与した試験で、良性下垂体腺腫の発生が認められているが、マウスでは下垂体を含む諸臓器に腫瘍発生の増加は認められていない[55)]。

なお、本剤の基剤である PLGA マイクロカプセルをラット及びマウスに 2 年間皮下投与した試験では、がん原性は認められていない。

（承認時資料）

(5) 生殖発生毒性試験

ラットの繁殖試験[42]では雌雄とも交尾能、受精能が低下しているが、休薬により回復性が認められている。ラット器官形成期投与試験[42]では妊娠期間の延長、胎児死亡の増加及び胎児体重の低値がみられているが、催奇形作用はみられていない。ウサギ器官形成期投与試験[42]では胎児死亡の増加、胎児体重の低値及び骨格異常の増加傾向がみられている。ラット授乳期投与試験[42]では出生児の発育に投薬の影響はみられていない。

(6) 局所刺激性試験

「Ⅸ.2.(7)その他の特殊毒性」の項参照

(7) その他の特殊毒性

モルモット、マウスを用いた抗原性試験[59]、細菌を用いた復帰変異試験[60]、培養細胞を用いた染色体異常試験[61]、マウス小核試験[62]、ウサギを用いた局所刺激性試験[63]では、特に問題となる所見は認められなかった。

未成熟ラットにおける試験では、薬理作用に起因する性腺、副生殖器の萎縮性の変化がみられているが、休薬により回復が認められ繁殖機能を獲得している。

（承認時資料）

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤　　：リュープリン注射用 1.88mg・3.75mg・キット 1.88mg・キット 3.75mg
　　劇薬、処方箋医薬品（注意−医師等の処方箋により使用すること）
有効成分　：リュープロレリン酢酸塩　劇薬

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：なし
その他の患者向け資材：
前立腺がん
・リュープリン（3.75 / SR）の注射を受けられる方へ「前立腺癌患者さん用」
・リュープリンによる治療を受けておられる患者さんへ
・リュープリンによる前立腺がんの内分泌療法を受けられる患者さんへ
・リュープリン治療を受けられる患者さんのための治療手帳
乳がん
・リュープリン（3.75 / SR）の注射を受けられる方へ「閉経前乳癌患者さん用」
・リュープリンの治療を受けられる患者さんへ
子宮筋腫・子宮内膜症
・子宮筋腫・子宮内膜症で注射（リュープリン）の治療を受けられる方へ
・GnRH アゴニストの注射剤による治療を受けられる子宮内膜症・子宮筋腫の患者さんへ

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬　：リュープリン SR 注射用キット 11.25mg、リュープリン PRO 注射用キット 22.5mg
同　効　薬　：ゴセレリン酢酸塩、ブセレリン酢酸塩、酢酸ナファレリン、デガレリクス酢酸塩

7. 国際誕生年月日

1984 年 7 月 31 日（ドイツ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

リュープリン注射用 1.88mg

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 リュープリン注射用 1.88	1994 年 7 月 1 日*	（6AM）1134	1994 年 8 月 26 日	1994 年 9 月 6 日
販売名変更 リュープリン注射用 1.88mg	2015 年 2 月 2 日 （代替新規承認）	22700AMX00124	2015 年 6 月 19 日	2015 年 7 月 22 日

＊製造承認年月日

リュープリン注射用 3.75mg

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 リュープリン注射用 3.75	1992 年 7 月 3 日*	（4AM）896	1992 年 8 月 28 日	1992 年 9 月 2 日
販売名変更 リュープリン注射用 3.75mg	2015 年 2 月 2 日 （代替新規承認）	22700AMX00125	2015 年 6 月 19 日	2015 年 8 月 5 日

＊製造承認年月日

リュープリン注射用キット 1.88mg

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 リュープリン注射用キット 1.88	1999 年 3 月 4 日*	（11AM）176	1999 年 5 月 14 日	1999 年 5 月 14 日
販売名変更 リュープリン注射用キット 1.88mg	2015 年 2 月 2 日 （代替新規承認）	22700AMX00126	2015 年 6 月 19 日	2015 年 8 月 5 日

＊製造承認年月日

リュープリン注射用キット 3.75mg

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 リュープリン注射用キット 3.75	1996 年 10 月 11 日*	（8AM）10156	1999 年 5 月 14 日	1999 年 5 月 14 日
販売名変更 リュープリン注射用キット 3.75mg	2015 年 2 月 2 日 （代替新規承認）	22700AMX00127	2015 年 6 月 19 日	2015 年 7 月 6 日

＊製造承認年月日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

リュープリン注射用 1.88（発売年月日：1994 年 9 月 6 日）

1994 年 7 月 1 日　承認（中枢性思春期早発症）
1996 年 10 月 9 日　効能追加（子宮筋腫）
1999 年 3 月 4 日　効能追加（子宮内膜症）
2011 年 5 月 20 日　用量変更（中枢性思春期早発症）

リュープリン注射用 3.75（発売年月日：1992 年 9 月 2 日）

1992 年 7 月 3 日　承認（前立腺癌）
1994 年 7 月 1 日　効能追加（子宮内膜症、中枢性思春期早発症）
1996 年 10 月 9 日　効能追加（子宮筋腫、閉経前乳癌）
2011 年 5 月 20 日　用量変更（中枢性思春期早発症）

リュープリン注射用キット 3.75（発売年月日：1999 年 5 月 14 日）

1996 年 10 月 11 日　承認（子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌、前立腺癌）
2013 年 9 月 3 日　効能追加（中枢性思春期早発症）

リュープリン注射用キット 1.88（発売年月日：1999 年 5 月 14 日）

1999 年 3 月 4 日　承認（子宮内膜症、子宮筋腫）
2013 年 9 月 3 日　効能追加（中枢性思春期早発症）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

前立腺癌

再審査果公表年月日：2006 年 12 月 26 日
内容：薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない。

子宮内膜症、中枢性思春期早発症

再評審査果公表年月日：2007 年 10 月 3 日
内容：薬事法第 14 条第 2 項 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

子宮筋腫、閉経前乳癌

再評審査果公表年月日：2008 年 2 月 26 日
内容：薬事法第 14 条第 2 項 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

前立腺癌　6 年：1992 年 7 月 3 日～1998 年 7 月 2 日（終了）
子宮内膜症、中枢性思春期早発症　4 年：1994 年 7 月 1 日～1998 年 6 月 30 日（終了）
子宮筋腫、閉経前乳癌　4 年：1996 年 10 月 9 日～2000 年 10 月 8 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
リュープリン注射用 1.88mg	2499407D2038	2499407D2038	105552801	620555201
リュープリン注射用 3.75mg	2499407D1031	2499407D1031	105551101	620555101
リュープリン注射用キット 1.88mg	2499407G1054	2499407G1054	105553501	620555301
リュープリン注射用キット 3.75mg	2499407G2050	2499407G2050	105554201	620555401

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1) Okada H, et al.：Therapeutic peptides and Proteins 1989；p107−112
2) Yamashita H, et al.：Ann Oncol 2011；22（6）：1318-1325（PMID：21119029）
3) Goldhirsch A, et al.：J Clin Oncol 2001；19（18）：3817-3827（PMID：11559719）
4) 寺川直樹，他：産科と婦人科　1995；62：569-596
5) 新島端夫，他：泌尿器科紀要　1990；36：1343-1360
6) 水野正彦，他：産婦人科の世界　1992；44：751-788
7) 田口鐵男，他：癌と化学療法　1995；22：477-494
8) Tanaka T, et al.：Endocrinol.Jpn 1991；38（4）：369-376（PMID：1839379）
9) 田中敏章，他：日本成長学会雑誌　2010；16（2）：85-92
10) 田口鐵男，他：癌と化学療法　1995；22：495-508
11) 田中敏章，他：ホルモンと臨床　1992；40：835-841
12) 星合昊，他：産婦人科の世界　1993；45：61-82
13) 中村元一，他：薬理と治療　1992；20：3329-3341
14) 水野正彦，他：産婦人科の世界　1992；44：923-955
15) 熊坂高弘，他：産婦人科の世界　1992；44：851-864
16) 武谷雄二，他：薬理と治療　1992；20：3343-3354
17) 松尾明美，他：臨床婦人科産科　1992；46：1140-1148
18) 水口弘司，他：日本不妊学会雑誌　1992；37：580-590
19) 武谷雄二，他：産婦人科の世界　1997；49：315-330
20) 中村元一，他：産婦人科の世界　1995；47：323-355
21) 谷口晴記，他：産婦人科の世界　1995；47：423-442
22) 武谷雄二，他：産科と婦人科　1995；62：741-769
23) 中村元一，他：産婦人科の世界　1995；47：729-742
24) 赤座英之，他：泌尿器外科　1991；4：527-539
25) 阿曽佳郎，他：泌尿器科紀要　1991；37：305-320
26) 須藤勝一，他：薬理と治療　1990；18（Suppl.3）：515-520
27) 前多敬一郎，他：薬理と治療　1990；18：2615-2629
28) 山崎巌，他：武田研究所報　1977；36：64-70
29) 須藤勝一，他：薬理と治療　1990；18（Suppl.3）：521-528
30) Okada H, et al.：J Pharmacol Exp Ther 1988；244：744-750（PMID：3126294）
31) Mizutani T, et al.：J Clin Endocrinol Metab 1988；83：1253
32) 池山崇一，他：薬理と治療　1994；22：4337-4340
33) Okada H, et al.：Int J Pharm 1989；54：231
34) Ichikawa T, et al.：Endocrinol Jpn 1988；35：181-187（PMID：3135178）
35) Ogawa Y, et al.：J Pharm Pharmacol 1989；41：439-444（PMID：2570847）
36) 苗代一郎，他：薬理と治療　1990；18（Suppl.3）：545-568
37) 高橋聡，他：腎と透析　2000；48：713
38) Macleod TL, et al.：Fertil Steril 1987；48（3）：500-502（PMID：3305090）
39) Popovic V, et al.：Postgrad Med J 1988；64（794）：245-256（PMID：3050944）
40) Letterie GS, et al.：Obstet Gynecol 1991；78（5 Pt2）：943-946（PMID：1923237）
41) Taylor JD：Med J Aust 1994；161（7）：455（PMID：7935109）

42) 大島洋次郎，他：薬理と治療　1990；18（Suppl.3）：589-607,609-623,625-631,633-639
43) 内科学 II、金澤一郎ら編、2435-2440
44) 赤座英之：泌尿器外科　1999；12：623
45) Friedman AJ：Fertil Steril 1989；52（1）：152-154（PMID：2501108）
46) Friedman AJ：Human Reproduction 1993；8（4）：540-542（PMID：8501181）
47) Thorp MJ：J Reproductive Medicine 1991；36（8）：625-626（PMID：1941808）
48) 上田克憲，他：日産婦誌　1993；45：1417
49) 中村幸雄，他：日産婦誌　1990；42：1620
50) 日本医師会雑誌第 136 巻 特別号（1），2007
51) 産科と婦人科　2013；80（4）：415-552
52) Corona G, et al.：J Sex Med 2011；8（1）：272-283（PMID：20807333）
53) Hakimian P, et al.：BJU Int 2008；102（11）：1509-1514（PMID：18727614）
54) Levine GN, et al.：CA Cancer J Clin 2010；60（3）：194-201（PMID：20124400）
55) 茶谷文雄，他：薬理と治療　1990；18（Suppl.3）：575-588
56) Thau RB, et al.：J Steroid Biochem 1985；23（5B）：811-817（PMID：3935866）
57) 鬼頭剛，他：薬理と治療　1990；18（Suppl.3）：529-544
58) 神子田武，他：薬理と治療　1990；18（Suppl.3）：569-573
59) 中井洋一，他：薬理と治療　1990；18（Suppl.3）：641-649
60) 坂本豊，他：薬理と治療　1990；18（Suppl.3）：651-660
61) 藤川和男，他：薬理と治療　1990；18（Suppl.3）：661-666
62) 中村稔，他：薬理と治療　1990；18（Suppl.3）：667-671
63) 中井洋一，他：薬理と治療　1990；18（Suppl.3）：673-680

2. その他の参考文献

該当しない

ⅩⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

リュープロレリン酢酸塩徐放性製剤は米国、英国等で発売されている。（2023 年 4 月現在）

2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する情報

本邦における「**9.4 生殖能を有する者**」、「**9.5 妊婦**」及び「**9.6 授乳婦**」の項の記載は下記のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

> **9.4 生殖能を有する者**
>
> **〈子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌〉**
>
> 治療に際しては妊娠していないことを確認し、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。［7.3、9.5 参照］
>
> **9.5 妊婦**
>
> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。LH-RH 誘導体による流産の報告があり、本剤の動物試験で胎児死亡の増加及び胎児体重の低値（ラット、ウサギ）[42] 並びに骨格異常の増加傾向（ウサギ）[42] がみられている。［2.2、9.4 参照］
>
> **9.6 授乳婦**
>
> 投与しないこと。ラットで乳汁への移行がみられている。［2.3 参照］

	分類
オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in Pregnancy	D（2022 年 5 月）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類

D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当しない