

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2013に準拠して作成

LH-RH 誘導體

マイクロカプセル型徐放性製剤

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., KIT 1.88mg. & KIT 3.75mg.

剤形	持続性注射剤 持続性注射剤、懸濁用液及び専用注射器よりなるキット製剤			
製剤の規制区分	劇薬 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		製造販売承認年月日	薬価収載年月日	発売年月日
薬価基準収載・発売年月日	1.88mg 3.75mg キット 1.88mg キット 3.75mg	2015年2月2日*	2015年6月19日*	2015年7月22日* 2015年8月5日* 2015年8月5日* 2015年7月6日*
開発・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 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 http://www.takedamed.com/			

※販売名変更による

本IFは2016年10月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月)

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・製剤学的特性	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
1-1 和名	3
1-2 洋名	3
1-3 名称の由来	3
2. 一般名	
2-1 和名 (命名法)	3
2-2 洋名 (命名法)	3
2-3 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)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	
1-1 剤形の区別、外観及び性状	8
1-2 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	8
1-3 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	8
2. 製剤の組成	
2-1 有効成分 (活性成分) の含量	8
2-2 添加物	8
2-3 電解質の濃度	8
2-4 添付溶解液の組成及び容量	8
2-5 その他	9
3. 注射剤の調製法	9

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	11
5. 製剤の各種条件下における安定性	11
6. 溶解後の安定性	11
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	11
8. 生物学的試験法	12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	12
10. 製剤中の有効成分の定量法	12
11. 力価	12
12. 混入する可能性のある夾雑物	12
13. 治療上注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	12
14. その他	12

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	13
2. 用法及び用量	13
3. 臨床成績	
3-1 臨床データパッケージ	15
3-2 臨床効果	15
3-3 臨床薬理試験	17
3-4 探索的試験	18
3-5 検証的試験	19
3-6 治療的使用	20

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 薬理作用	
2-1 作用部位・作用機序	21
2-2 薬効を裏付ける試験成績	22
2-3 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・測定法	
1-1 治療上有効な血中濃度	30
1-2 最高血中濃度到達時間	30
1-3 臨床試験で確認された血中濃度	30
1-4 中毒域	32
1-5 食事・併用薬の影響	33
1-6 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	33
2. 薬物速度論的パラメータ	
2-1 解析方法	33
2-2 吸収速度定数	33
2-3 バイオアベイラビリティ	33
2-4 消失速度定数	33
2-5 クリアランス	33
2-6 分布容積	33
2-7 血漿蛋白結合率	33

3. 吸収	33
4. 分布	
4-1 血液-脳関門通過性	34
4-2 血液-胎盤関門通過性	34
4-3 乳汁への移行性	34
4-4 髄液への移行性	34
4-5 その他の組織への移行性	35
5. 代謝	
5-1 代謝部位及び代謝経路	36
5-2 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	36
5-3 初回通過効果の有無及びその割合	36
5-4 代謝物の活性の有無及び比率	36
5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ	37
6. 排泄	
6-1 排泄部位及び経路	37
6-2 排泄率	37
6-3 排泄速度	38
7. トランスポーターに関する情報	38
8. 透析等による除去率	38

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	39
2. 禁忌内容とその理由	39
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	39
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	39
5. 慎重投与内容とその理由	39
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	39
7. 相互作用	
7-1 併用禁忌とその理由	41
7-2 併用注意とその理由	41
8. 副作用	
8-1 副作用の概要	41
8-2 重大な副作用と初期症状	41
8-3 その他の副作用	42
8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	43
8-5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	52
8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	52
9. 高齢者への投与	52
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	53
11. 小児等への投与	53
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	53
13. 過量投与	53
14. 適用上の注意	53
15. その他の注意	54
16. その他	54

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
1-1 薬効薬理試験（「Ⅵ：薬効薬理に関する項目」参照）	55
1-2 副次的薬理試験	55
1-3 安全性薬理試験	55
1-4 その他の薬理試験	55
2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	55
2-2 反復投与毒性試験	55
2-3 生殖発生毒性試験	55
2-4 その他の特殊毒性	56

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	57
2. 有効期間又は使用期限	57
3. 貯法・保存条件	57
4. 薬剤取扱い上の注意点	
4-1 薬局での取り扱い上の留意点について	57
4-2 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	57
4-3 調剤時の留意点について	57
5. 承認条件等	57
6. 包装	57
7. 容器の材質	57
8. 同一成分・同効薬	57
9. 国際誕生年月日	57
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	58
11. 薬価基準収載年月日	58
12. 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	58
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	59
14. 再審査期間	59
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	59
16. 各種コード	59
17. 保険給付上の注意	59

Ⅺ. 文献

1. 引用文献	60
2. その他の参考文献	61

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	62
2. 海外における臨床支援情報	62

ⅫⅢ. 備考

その他の関連資料	63
----------	----

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。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・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・効果及び剤形の追加、用法・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・製剤学的特性

- (1) 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。
- (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）[PLGA] 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。
- (3) 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。
- (4) 25ゲージの注射針で、上腕部、腹部、臀部に皮下投与が可能である。
- (5) 簡便、迅速、清潔な懸濁操作が可能なキット品もある。
- (6) 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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1-1 和名

リュープリン® 注射用 1.88 mg

リュープリン® 注射用 3.75 mg

リュープリン® 注射用キット 1.88 mg

リュープリン® 注射用キット 3.75 mg

1-2 洋名

LEUPLIN® FOR INJECTION 1.88 mg.

LEUPLIN® FOR INJECTION 3.75 mg.

LEUPLIN® FOR INJECTION KIT 1.88 mg.

LEUPLIN® FOR INJECTION KIT 3.75 mg.

1-3 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

2-1 和名 (命名法)

リュープロレリン酢酸塩 (JAN)

2-2 洋名 (命名法)

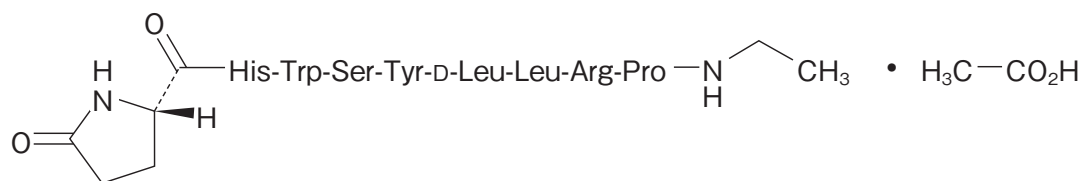
Leuprorelin Acetate (JAN)

leuprorelin (INN)

2-3 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: C₅₉H₈₄N₁₆O₁₂ · C₂H₄O₂

分子量: 1269.45

5. 化学名 (命名法)

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. CAS登録番号

74381-53-6

53714-56-0 (リユープロレリン)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1-1 外観・性状

本品は白色～帯黄白色の粉末である。

(日本薬局方)

1-2 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・研究所)

1-3 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・研究所)

1-4 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・研究所)

1-5 酸塩基解離定数

リュープロレリン酢酸塩の解離定数 pK_{a1} 及び pK_{a2} はそれぞれ5.9及び10.0であった。これらの pK_a 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 pK_a 値（それぞれ5.97及び10.07）と一致した。

(武田薬品・研究所)

1-6 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・研究所)

1-7 その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-38 \sim -41^\circ$

[脱水及び脱酢酸化物に換算したもの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 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (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]

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (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・研究所)

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 ヶ月	密封無色バイアル	変化なし
温 度	40℃	12 ヶ月	密封無色バイアル	変化なし
	60℃	6 ヶ月	密封無色バイアル	変化なし
湿 度	25℃・75% RH	6 ヶ月	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 ヶ月	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 ヶ月	密栓無色バイアル	変化なし
	キセノンランプ (1×10^5 lx)	20 時間	密栓無色バイアル	変化なし

(武田薬品・研究所)

(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、 1×10^5 lx）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・研究所)

3. 有効成分の確認試験法

日局「リュープロレリン酢酸塩」確認試験による。

4. 有効成分の定量法

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

1-1 剤形の区別、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
剤形の区別	持続性注射剤のバイアル、 懸濁用液（1mL）のアンプル		持続性注射剤、懸濁用液（1mL）及び 専用注射器よりなるキット製剤	
外観及び性状	白色の粉末の凍結乾燥品			

1-2 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：6.0～7.5（本剤が添付の懸濁用液1mLで懸濁された場合）

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1（本剤が添付の懸濁用液1mLで懸濁された場合）

1-3 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

2-1 有効成分（活性成分）の含量

リュープリン注射用1.88mg、リュープリン注射用3.75mgは、1バイアル中にリュープロレリン
酢酸塩としてそれぞれ1.88mg、3.75mgを含有する。

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は、1容器中にリュープ
ロレリン酢酸塩としてそれぞれ1.88mg、3.75mgを含有する。

2-2 添加物

1バイアル中あるいは1容器中に下記の添加物を含有する。

添加物	リュープリン注射用1.88mg リュープリン注射用キット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3.75mg
乳酸・グリコール酸共重合体（3：1）	16.88mg	33.75mg
D-マンニトール	3.3mg	6.6mg

2-3 電解質の濃度

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。

2-4 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

2-5 その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

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。

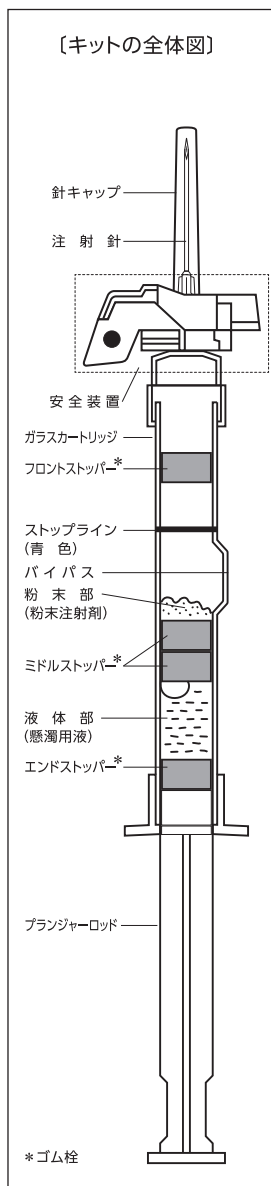
キット品は投与量の調節が不可能なため、1回当たり全量投与が必要な患者にのみ使用すること。

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。

■リユープリン注射用キット 1.88mg 及びリユ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。



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く

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(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】

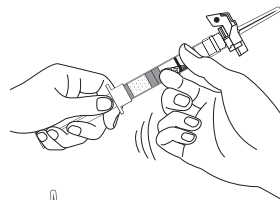
- 注射針を時計方向と逆方向に回すと、注射針の接合状態が緩み、液漏れの原因になりますので、避けて下さい。

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。

①

シリンジを軽く指先ではじく



②

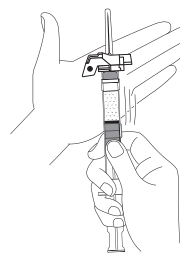


懸濁操作は上を向けたままで…

プランジャーロッドを押し上げる「ミドルストッパー→ストップライン」まで!!

③

手の平に軽く打ちつける



④

回さずに引きぬく

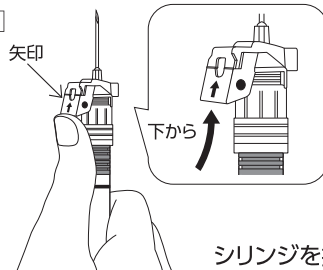


安全装置の使用方法

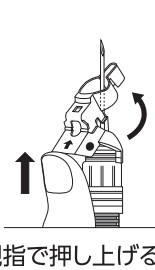
針刺し事故を防止するための装置です。
必ず投与終了後に使用下さい。

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。

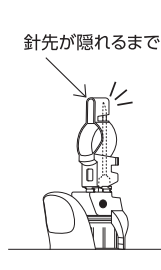
①



②



③



シリンジを握り、親指で押し上げる

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

泡立てないように十分に懸濁させる。

5. 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	36ヵ月	変化なし
リュープリン注射用キット 3.75mg			+紙箱	36ヵ月	変化なし

(武田薬品・品質保証部)

6. 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 懸濁後時間	イニシャル品					40℃・75% RH 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 (%)
0 hr	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
3 hr	白色の沈降物	6.5	同上	同上	99.9	白色の沈降物	6.3	同上	同上	101.7
6 hr	同上	6.5	同上	同上	99.3	同上	6.2	同上	同上	100.6
24 hr	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 懸濁後時間	イニシャル品					40℃・75% RH 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 (%)
0 hr	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
3 hr	白色の沈降物	6.4	同上	同上	99.2	白色の沈降物	6.2	同上	同上	99.7
6 hr	同上	6.3	同上	同上	98.5	同上	6.1	同上	同上	100.0
24 hr	同上	6.1	同上	同上	100.1	同上	5.9	同上	同上	100.1

(武田薬品・研究所)

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 薄層クロマトグラフィー

(武田薬品・研究所)

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

(武田薬品・研究所)

11. 力価

該当しない

12. 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



類縁物質 II



13. 治療上注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. 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。

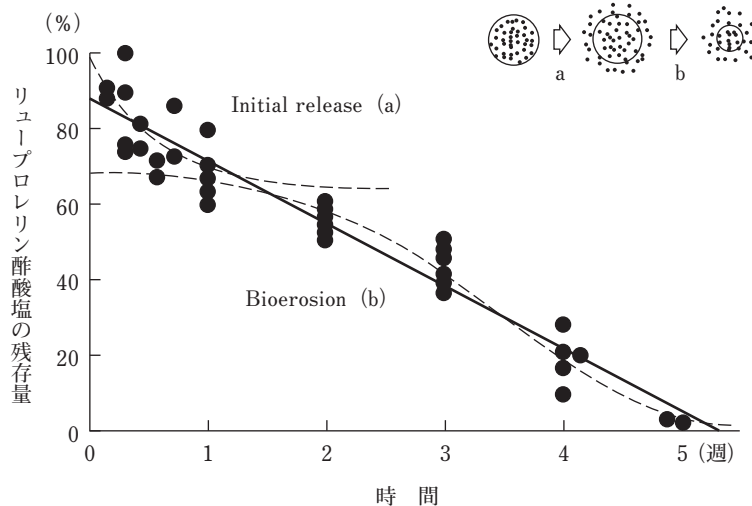
a相 (初期放出期)

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

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
子宮内膜症	子宮内膜症	子宮内膜症	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	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	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	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		閉経前乳癌
	前立腺癌		前立腺癌
中枢性思春期早発症	中枢性思春期早発症	中枢性思春期早発症	中枢性思春期早発症

<効能・効果に関連する使用法の注意>

子宮筋腫の場合

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。

閉経前乳癌の場合

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。

2. 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。

○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。

○前立腺癌、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。

○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30 μ g/kgを皮下に投与する。なお、症状に応じて180 μ g/kgまで増量できる。

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

全効能疾患共通

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、子宮筋腫の場合

- (1) 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。（「臨床成績」の項参照）
- (2) 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。
- (3) 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）。なお、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。

閉経前乳癌の場合

- (1) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。
- (2) 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。

中枢性思春期早発症の場合

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。

3. 臨床成績

3-1 臨床データパッケージ

該当しない

3-2 臨床効果

(1) 子宮内膜症の場合^{2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9) 10)}

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。

(2) 子宮筋腫の場合^{11) 12) 13) 14)}

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。

(3) 閉経前乳癌の場合^{15) 16)}

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回投与した臨床試験において、12週時点での完全例及び適格例に対する奏効率（CR＋PR）はそれぞれ30.4%（14例/46例）、28.6%（14例/49例）である。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効率*（CR＋PR）はそれぞれ37.0%（17例/46例）、34.7%（17例/49例）である（*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））]

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る。

投与薬剤	用法・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)

(4) 前立腺癌の場合^{17) 18) 19)}

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回投与した臨床試験において、12週時点での完全例及び適格例に対する奏効率（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長期投与試験において、評価可能例の完全例に対する奏効率*（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。

(5) 中枢性思春期早発症の場合^{20) 21)}

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30 μ g/kg～90 μ g/kgを皮下に投与した臨床試験において、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

3-3 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¹⁸⁾。

新島 端夫, 他: 泌尿紀要 1990, 36: 1343

注) 本剤の用法・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。」

3-4 探索的試験

(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²⁾。

木野 正彦, 他:産婦人科の世界 1992, 44:751

注) 本剤の用法・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¹¹⁾。

寺川 直樹, 他:産科と婦人科 1995, 62:569

注) 本剤の用法・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¹⁵⁾。

田口 鐵男, 他:癌と化学療法 1995, 22:477

注) 本剤の用法・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回リユ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、3.75mg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、 χ^2 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、 χ^2 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¹⁸⁾。

新島 端夫, 他: 泌尿紀要 1990, 36 : 1343

注) 本剤の用法・用量

「前立腺癌の場合: 通常、成人には4週に1回リユ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回リユープロレリン酢酸塩として10 μ g/kg、30 μ g/kgあるいは90 μ g/kgを3回投与する試験を実施した。血清LH、FSHとも30 μ g/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30～90 μ g/kgと考えられた²⁰⁾。

Tanaka T., et al. : Endocrinol. Jpn. 1991, 38 : 369

2) 公知申請時

公知申請により最大投与量が180 μ g/kgに増量された⁴⁷⁾。

田中 敏章, 他: 日本成長学会雑誌 2010, 16 (2) : 85

注) 本剤の用法・用量

「中枢性思春期早発症の場合: 通常、4週に1回リユープロレリン酢酸塩として30 μ g/kgを皮下に投与する。

なお、症状に応じて180 μ g/kgまで増量できる。」

3-5 検証的試験

(1) 比較試験

1) 子宮内膜症の場合⁵⁾

水野 正彦, 他: 産婦人科の世界 1992, 44 : 923

2) 子宮筋腫の場合¹⁴⁾

武谷 雄二, 他: 産科と婦人科 1995, 62 : 741

3) 閉経前乳癌の場合

[外国人データ、11.25mg製剤]

リンパ節転移陽性の閉経前又は閉経周辺期乳癌術後患者を対象に、リユープロレリン酢酸塩として11.25mgを3ヵ月毎8回投与とCMF化学療法（シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシル）6サイクルの無作為割付による非盲検群間比較試験を実施し、2年後の無再発生存率を比較した。

その結果、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)。また、投与開始5年後の無再発生存率11.25mg群60.5% (153/253例)、CMF療法群60.6% (146/241例)であった。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) 安全性試験

1) 子宮内膜症の場合

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 $5.1 \pm 1.9\%$ 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⁷⁾。

武谷 雄二, 他:薬理と治療 1992, 20: 3343

2) 子宮筋腫の場合

子宮筋腫症患者を対象に、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(L2-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 $3.45 \pm 2.43\%$ 、 $3.57 \pm 1.84\%$ 及び $5.14 \pm 3.43\%$ 、 $5.29 \pm 2.43\%$ の減少が認められた。投与終了後12週ではそれぞれ $5.12 \pm 3.23\%$ 、 $5.10 \pm 1.60\%$ 、投与終了後24週では $3.86 \pm 3.89\%$ 、 $3.71 \pm 2.49\%$ 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²²⁾。

中村 元一, 他:産婦人科の世界 1995, 47: 729

3-6 治療的使用

(1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理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

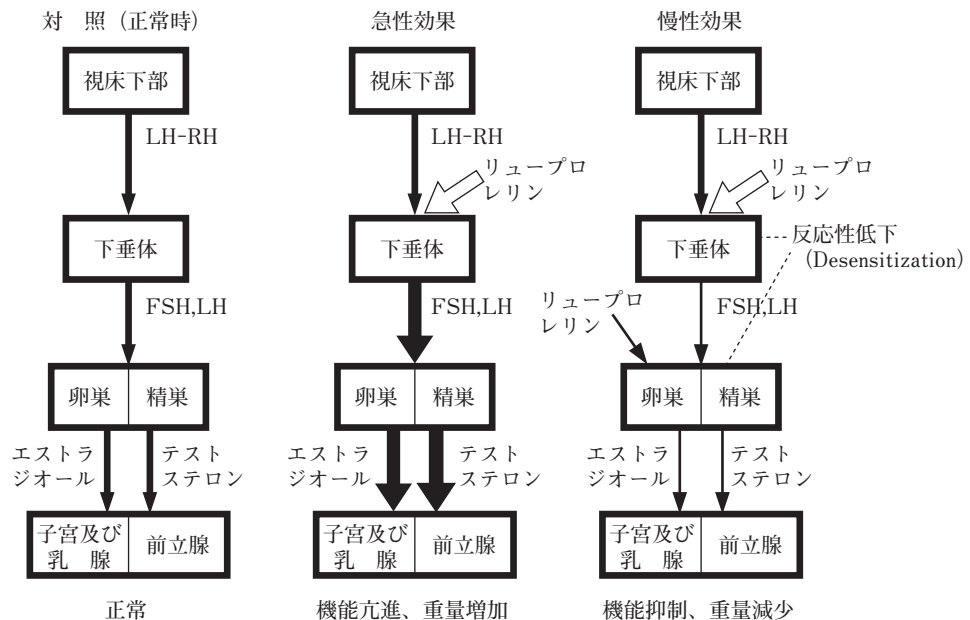
2-1 作用部位・作用機序

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^{23) 24) 25) 26)}。

■子宮、乳腺及び前立腺に対するリュープロレリンの作用



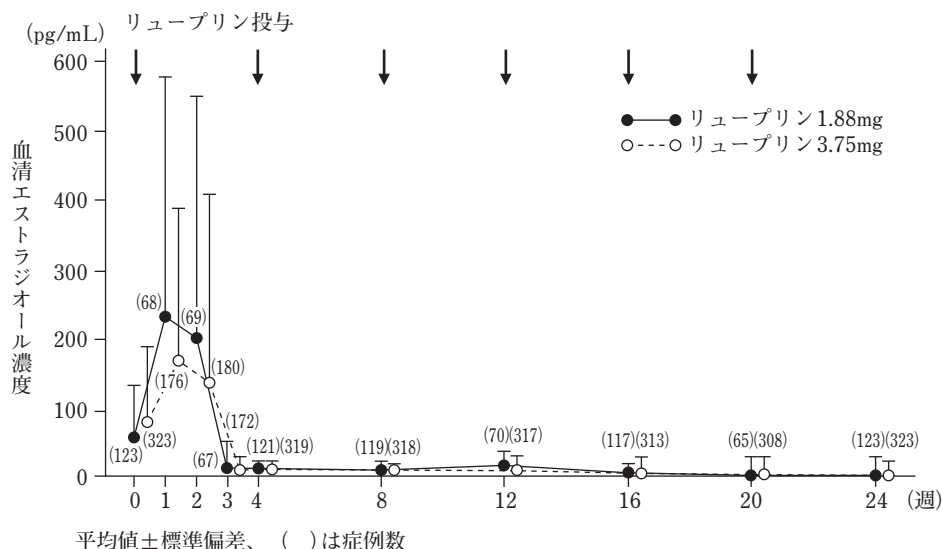
2-2 薬効を裏付ける試験成績

(1) 子宮内膜症、子宮筋腫

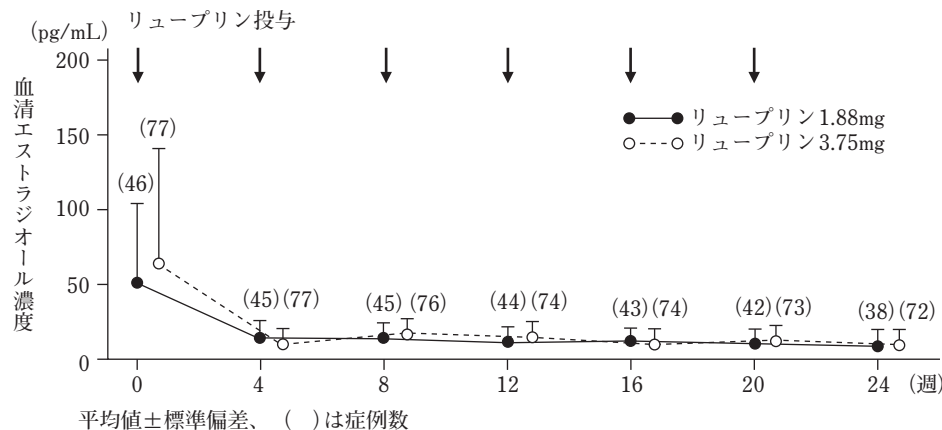
1) 血清エストラジオール濃度抑制作用

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

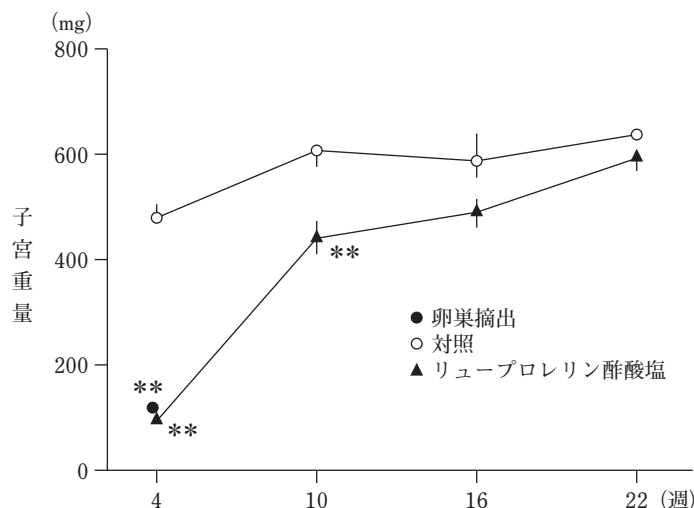
(承認時資料)

2) 子宮及び病巣部の抑制作用

① 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²⁶⁾。

■ 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)

② 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²⁷⁾。

■ 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				有意差 検定	退縮ラット数 (%)
		I	II	III	IV		
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 1 μg/kg/日	5	0	1	0	4		20
徐放性製剤 10 μg/kg/日	5	1	1	2	1	*	40
100 μg/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。

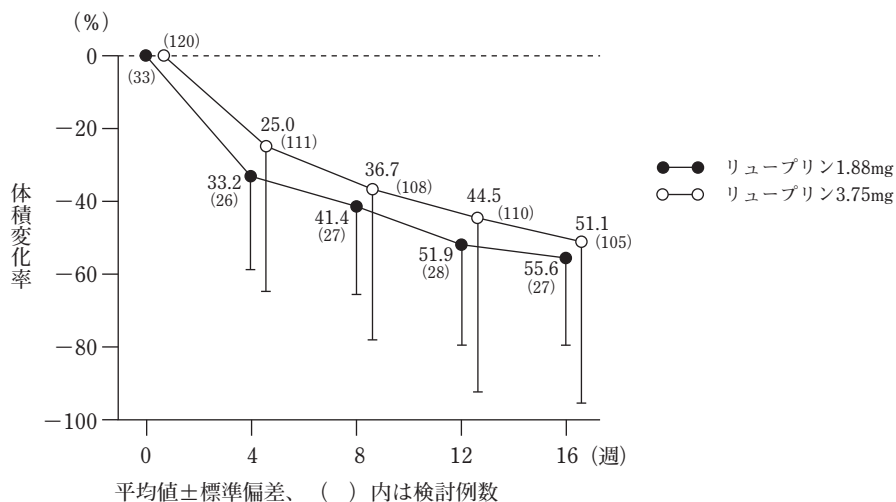
③子宮筋腫核の体積の縮小作用

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。

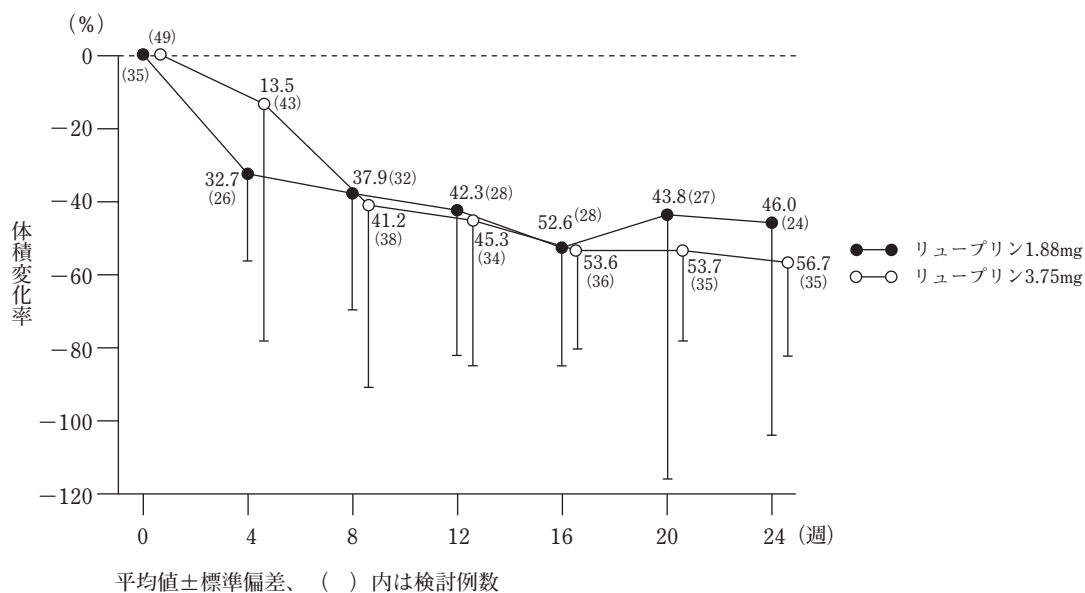
(筋腫核の大きさは、超音波検査により計測し、複数個ある場合は最大のものを計測して体積を算出した。)

■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）



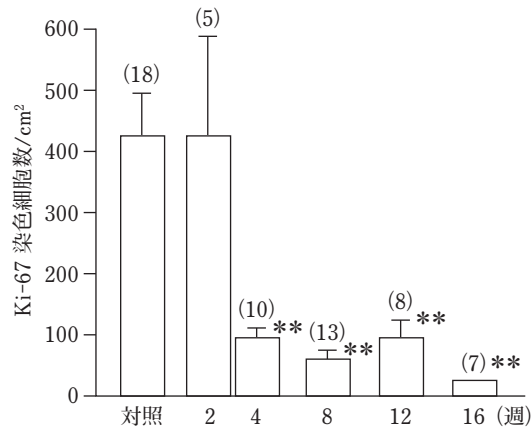
(承認時資料)

④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。

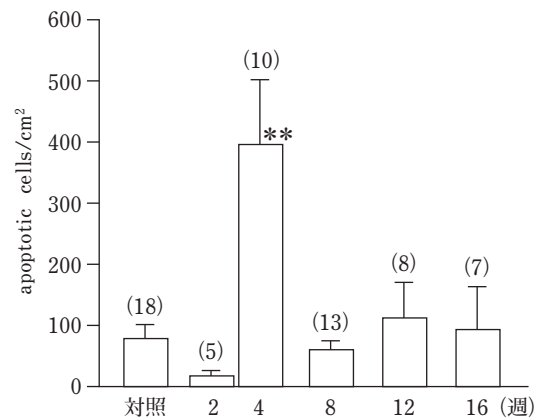
また、筋腫組織中のアポトーシスを起こした細胞数は、投与4週目において著しく増加した²⁸⁾。

■筋腫における細胞増殖能



平均値±標準誤差、(): n
** : p<0.01 (vs control, one-way ANOVA)

■筋腫組織中のアポトーシス細胞数



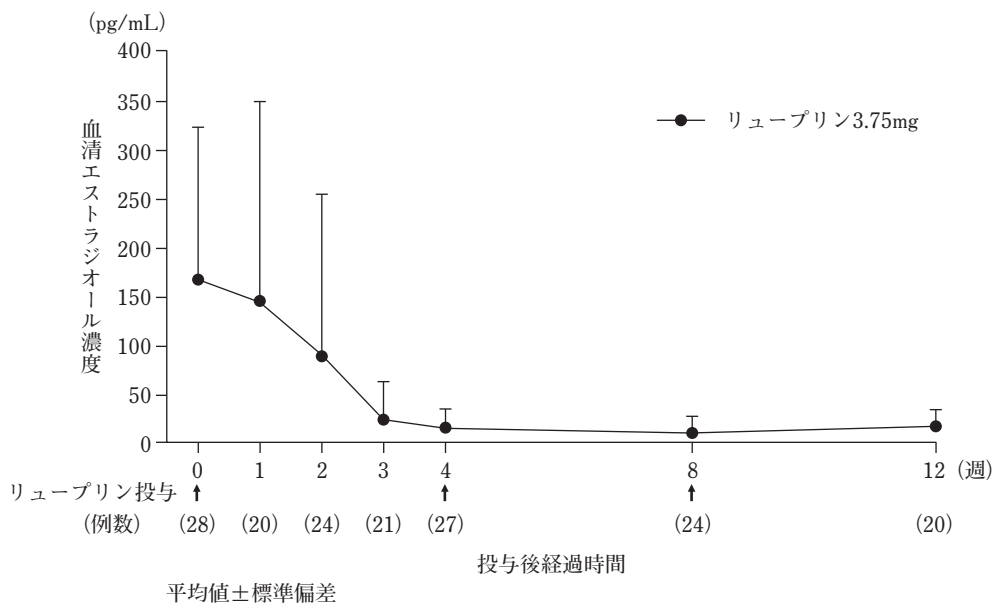
平均値±標準誤差、(): n
** : p<0.01 (vs control, one-way ANOVA)

(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¹⁵⁾。

■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²⁹⁾。

■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

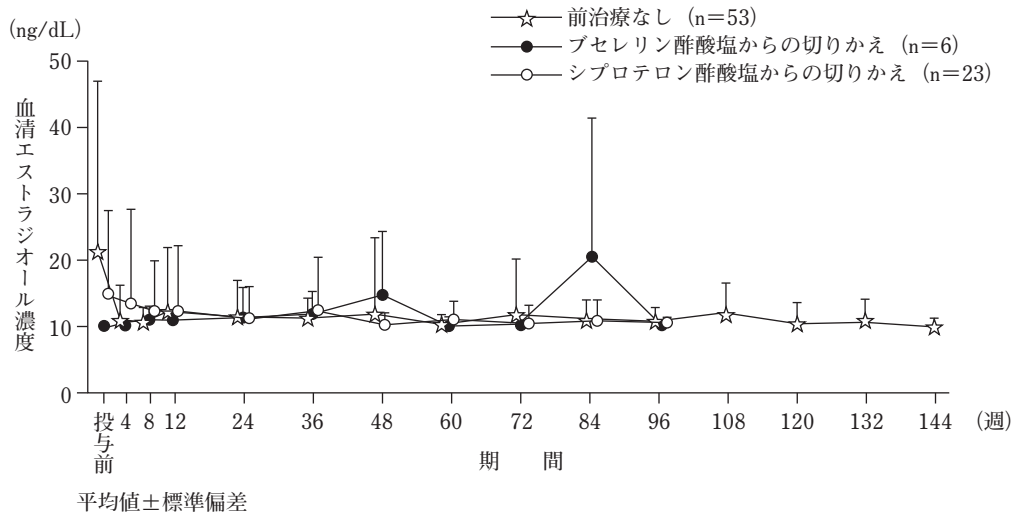
**：p < 0.05 (分散分析後Dunnettの方法による対照群との比較)

(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^{20) 21)}。

■血清エストラジオール濃度の推移 (女児82例)



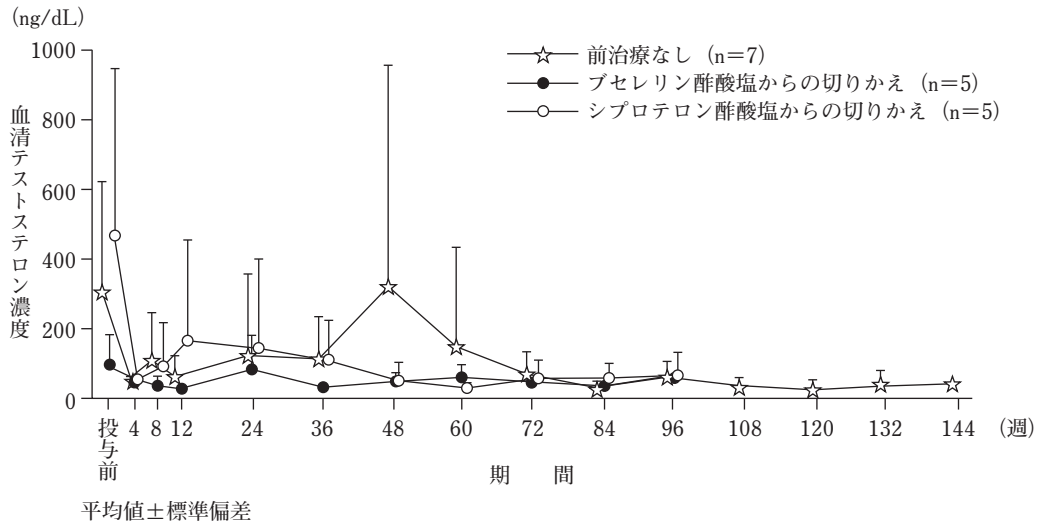
平均値±標準偏差

(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、リュプロレリン酢酸塩として30～90 μ g/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^{20) 21)}。

■血清テストステロン濃度の推移 (男児7例)



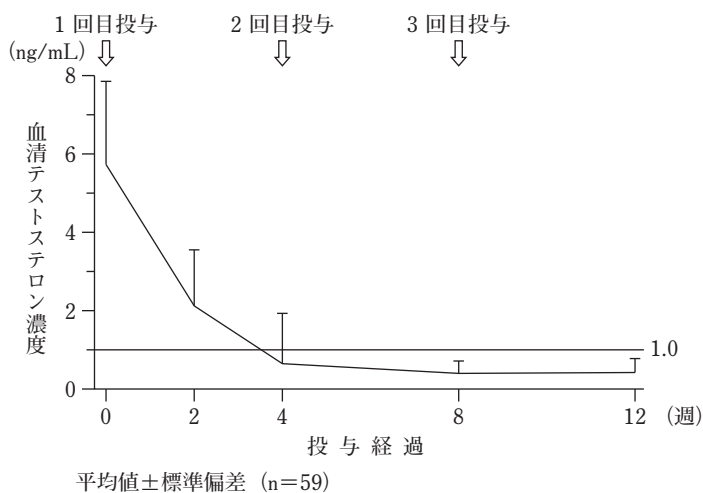
(承認時資料)

(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、リュプロリン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^{17) 18) 19)}。

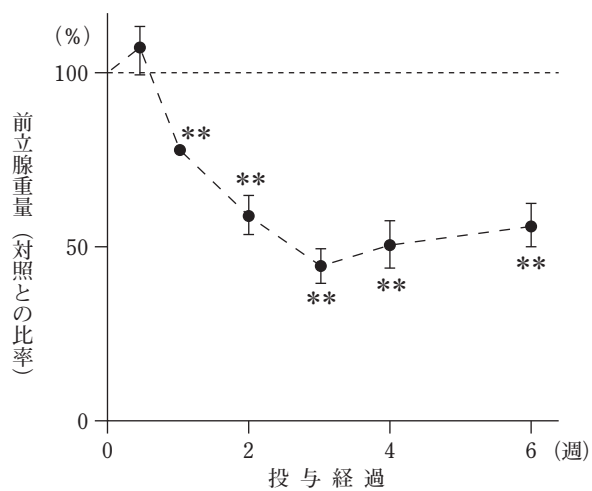
■血清テストステロン濃度の推移



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³⁰⁾。

■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变化

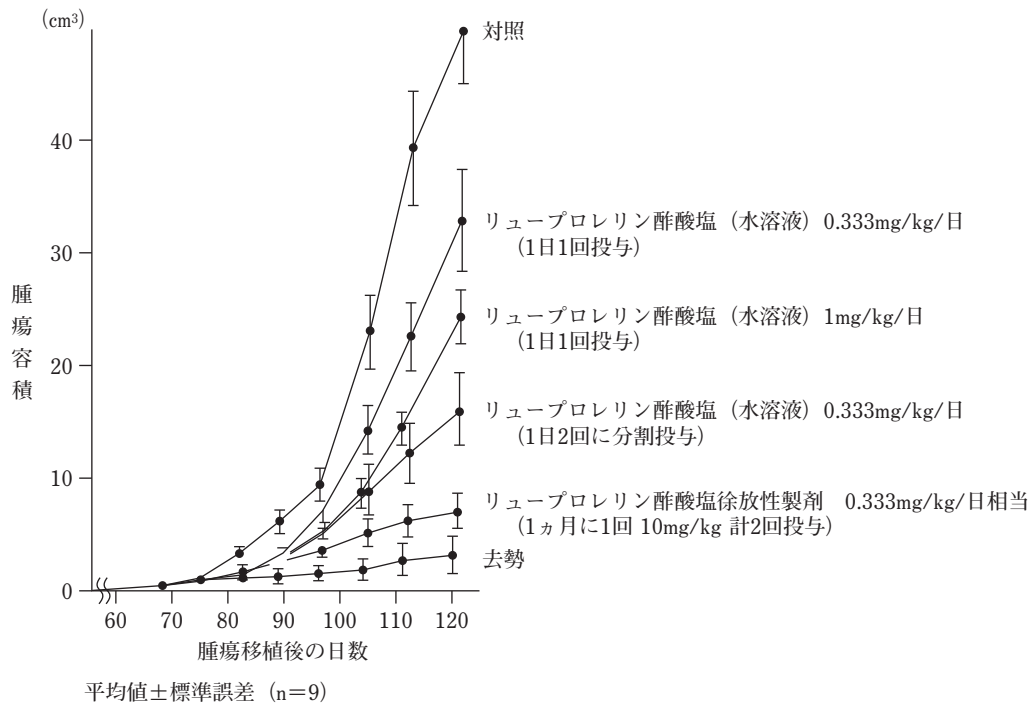


平均値±標準誤差 (n=5)、** : p<0.01 (対照群との比較、Student's t-test)

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³¹⁾。

■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]

2-3 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・測定法

1-1 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

1-2 最高血中濃度到達時間

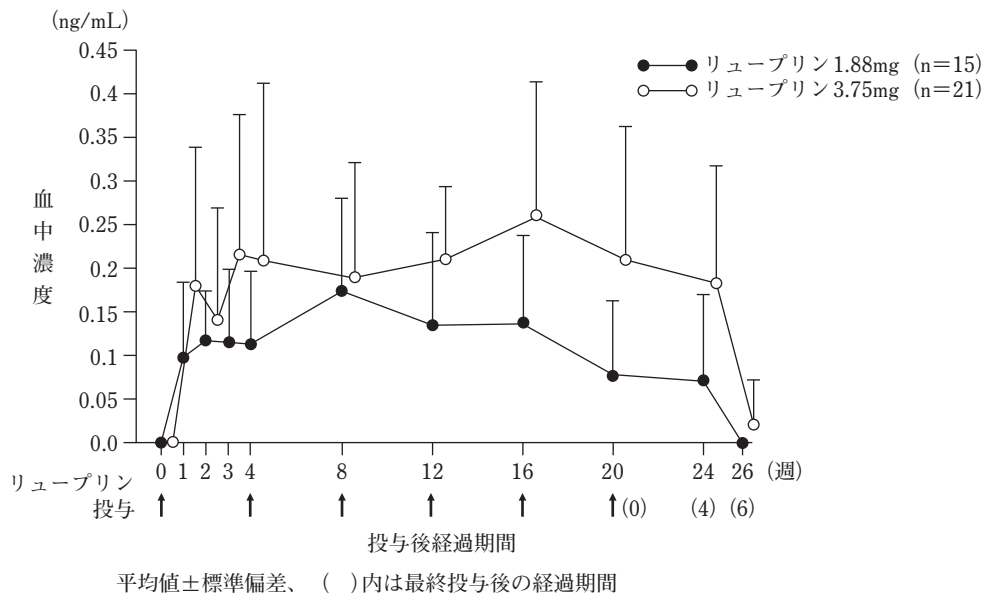
「VII-1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

1-3 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²⁾。

■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



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-NHC₂H₅

(承認時資料)

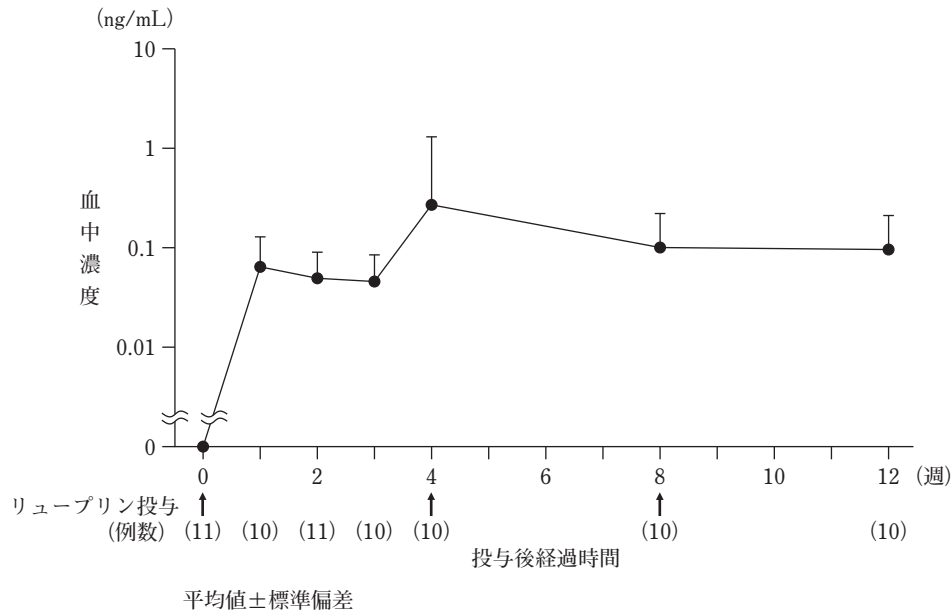
(2) 子宮筋腫の場合

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¹⁵⁾。

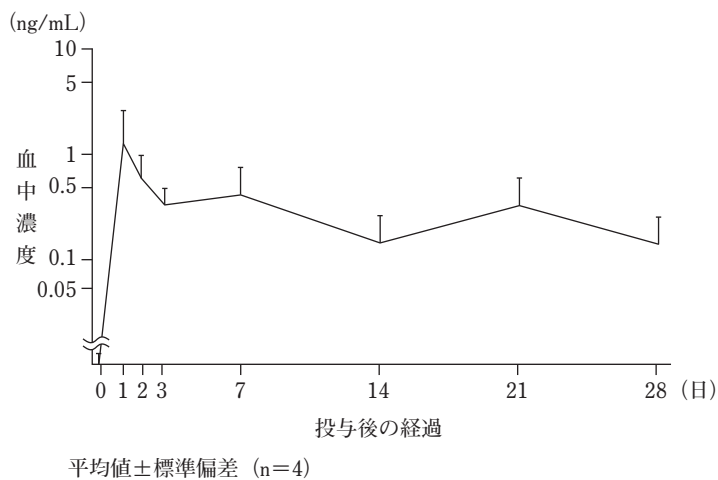
■閉経前乳癌患者におけるリュープリン投与時の血中濃度の推移



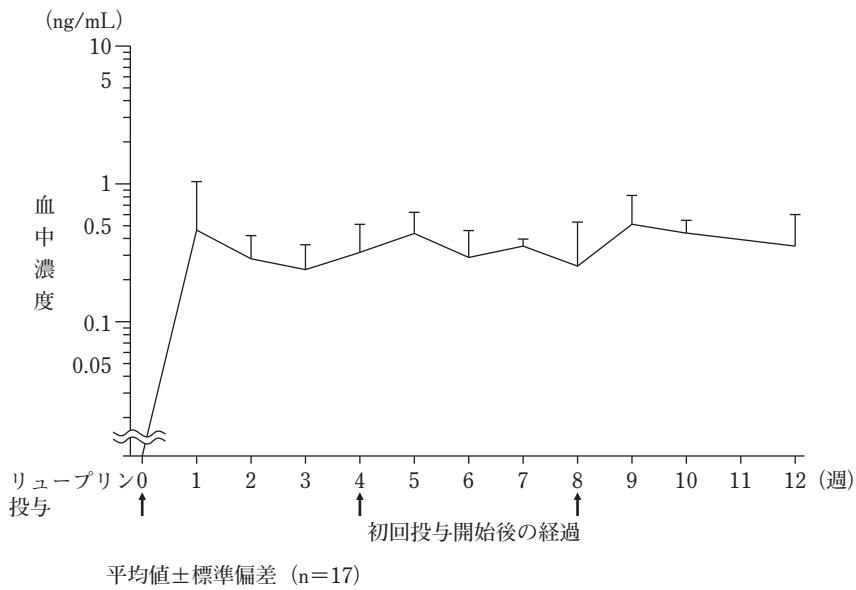
(4) 前立腺癌の場合

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¹⁸⁾。

■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



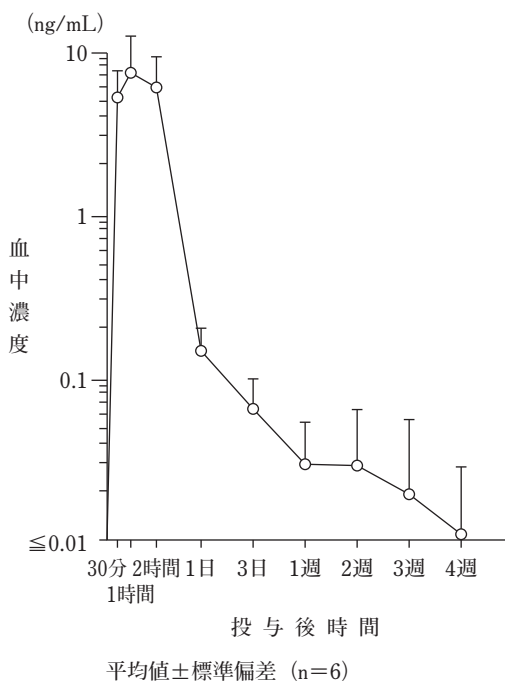
■前立腺癌患者におけるリュープリン反復投与時の血中濃度の推移



(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 $30\mu\text{g}/\text{kg}$ ）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投与時の血中濃度の推移



(承認時資料)

1-4 中毒域

該当資料なし

1-5 食事・併用薬の影響

該当資料なし

1-6 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

2-1 解析方法

該当資料なし

2-2 吸収速度定数

該当資料なし

2-3 バイオアベイラビリティ

該当資料なし

2-4 消失速度定数

該当資料なし

2-5 クリアランス

該当資料なし

2-6 分布容積

該当資料なし

2-7 血漿蛋白結合率

(参考) [in vitro]

¹⁴C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³²⁾。

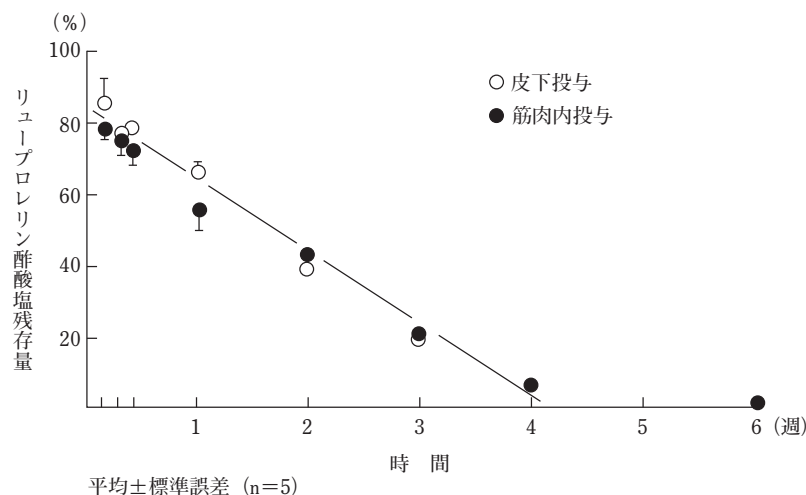
3. 吸収

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³³⁾。

■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



4. 分布

4-1 血液-脳関門通過性

「VII-4-5 その他の組織への移行性」の項参照

4-2 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³²⁾。

■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：100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、平均値±標準偏差 (n = 3)

4-3 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³²⁾。

■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：100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、平均値±標準偏差 (n = 4)

4-4 髄液への移行性

該当資料なし

4-5 その他の組織への移行性

(参考) [ラット]

[¹⁴C-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、¹⁴C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³²⁾。

■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-ダ-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 巢	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

5. 代謝

5-1 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³²⁾。

(2) 代謝経路

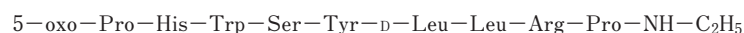
(参考) [ラット、イヌ]

[¹⁴C-D-Leu] リュープロレリン酢酸塩水溶液あるいは [¹⁴C-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。

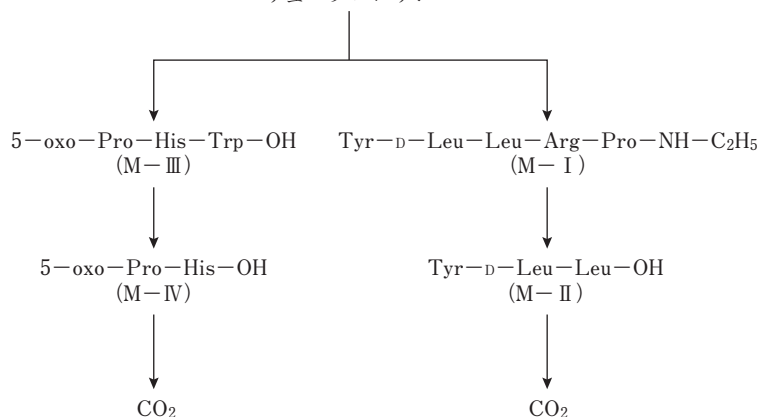
未変化体、M-I、M-II は組織、尿、胆汁中にも検出されるが、尿中では M-III、M-IV が主成分として検出された。

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 CO₂ にまで代謝されることが考えられた³²⁾。

■ラット、イヌにおけるリュープロレリンの推定代謝経路



リュープロレリン



5-2 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

5-3 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

5-4 代謝物の活性の有無及び比率

(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)

5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

6-1 排泄部位及び経路

(参考) [ラット、イヌ]

[¹⁴C-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¹⁴C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。

[¹⁴C-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¹⁴C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¹⁴C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³²⁾。

6-2 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⁴⁾。

■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) 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)

(3) 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)

6-3 排泄速度

(参考) [ラット、イヌ]

[¹⁴C-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³²⁾。

■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

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

血液透析

74歳の前立腺癌患者に、リュープロリン3.75mgを投与し、ダイアライザーを先にTFW-15 (帝国)、後にビタミンB₁₂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³⁴⁾。

■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
濃度低下率 (%)	48.5	42.9	35.3	24.1	32.4	33.3
除去率 (%)	48.3	59.2	32.0	20.4	31.2	29.5
除水量 (mL)	1,900	2,200	3,000	3,000	1,900	2,900
透析前体重 (kg)	50.7	51.0	51.5	51.3	48.4	49.8
透析後体重 (kg)	48.8	48.8	49.0	48.9	47.5	47.1

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

子宮内膜症、子宮筋腫、中枢性思春期早発症の場合

- (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) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (3) 診断のつかない異常性器出血の患者 [悪性疾患の可能性ある。]

閉経前乳癌の場合

- (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) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

前立腺癌の場合

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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

5. 慎重投与内容とその理由

子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌の場合

粘膜下筋腫のある患者 [出血症状が増悪することがある。]（「重要な基本的注意」の項参照）

前立腺癌の場合

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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

子宮内膜症の場合

- (1) 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、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) 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。
- (3) 更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）

子宮筋腫の場合

- (1) 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、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) 粘膜下筋腫の患者に投与する場合は、**出血症状が増悪**することがあるので観察を十分にを行い、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。
- (3) 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。
- (4) **更年期障害様のうつ状態**があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）

閉経前乳癌の場合

- (1) 本剤は内分泌療法剤であり、閉経前乳癌に対し使用する場合には、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。
- (2) 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が、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。
- (3) 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。
- (4) **更年期障害様のうつ状態**があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）

前立腺癌の場合

- (1) 本剤は内分泌療法剤であり、前立腺癌に対し使用する場合には、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。
- (2) 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が、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。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い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

中枢性思春期早発症の場合

- (1) 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。
- (2) 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。

7. 相互作用

7-1 併用禁忌とその理由

該当しない

7-2 併用注意とその理由

子宮内膜症・子宮筋腫の場合

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

8-1 副作用の概要

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次表のとおりである。

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

以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

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。

8-2 重大な副作用と初期症状

全効能疾患共通

- (1) 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う**間質性肺炎**（0.1%未満）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。
- (2) **アナフィラキシー**（0.1%未満）があらわれることがあるので、問診を十分に行い、投与後は十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (3) AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等を伴う**肝機能障害**、**黄疸**（頻度不明）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適切な処置を行うこと。
- (4) **糖尿病の発症又は増悪**（頻度不明）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (5) **下垂体卒中**（頻度不明）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。

(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）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。

子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌の場合

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（0.1～5%未満）があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。

前立腺癌の場合

- (1) うつ状態（0.1%未満）があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。
- (2) 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（5%以上）がみられることがあるので、このような場合には対症療法等適切な処置を行うこと。
- (3) 心不全（0.1～5%未満）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。

8-3 その他の副作用

子宮内膜症・子宮筋腫・閉経前乳癌・中枢性思春期早発症の場合				
	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
1) 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		
2) 女性生殖器		不正出血、膣乾燥、性交痛、膣炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・萎縮		
3) 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		
4) 皮膚		瘡瘡、皮膚乾燥、脱毛、多毛、爪の異常		
5) 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		
6) 過敏症		発疹、痒痒		
7) 肝臓 ^{注1)}		AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇	黄疸	
8) 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		
9) 循環器		心悸亢進、血圧上昇		
10) 血液		赤血球増多、貧血、白血球減少、血小板減少、部分 tromboplastin 時間延長		
11) 泌尿器系		頻尿、排尿困難、BUNの上昇		
12) 投与部位 ^{注1, 2)}		疼痛、硬結、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、痒痒、肉芽腫、腫瘍、熱感、壊死等の注射部位反応
13) 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

※製造販売後の自発報告のため頻度不明

注1) 観察を十分に行うこと。

注2) 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。⁴⁷⁾

前立腺癌の場合

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
1) 肝 臓 ^{注1)}	LDH 上昇	黄疸、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、AL-Pの上昇		
2) 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		
3) 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	
4) 皮 膚		皮膚炎、頭部発毛		
5) 泌尿器系		頻尿、血尿、BUNの上昇		
6) 循環器		心電図異常、心胸比増大		
7) 血 液		貧血、血小板減少		
8) 消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢	
9) 過敏症		発疹、掻痒		
10) 投与部位 ^{注1)}		疼痛、硬結、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、掻痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応
11) 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

※製造販売後の自発報告のため頻度不明

注1) 観察を十分に行うこと。

8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(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)
瘰 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)
掻痒(症)	0	2(0.08)	2(0.06)
かゆみ	0	2(0.08)	2(0.06)
掻痒感	1(0.18)	1(0.04)	2(0.06)
皮膚掻痒症	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)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
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)
嘔 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)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
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)
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)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
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)
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)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
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)
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)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
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)
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)
萎縮性膣炎	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)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
乳房緊満(感)	1(0.18)	0	1(0.03)
膣 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)
膣乾燥	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)
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)
頸部痛	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)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
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)
頸肩痛	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)
注射部癢痒感	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	副作用の種類	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	味覚障害	1 (0.24)	0	1 (0.03)
調査症例数	412	2498	2910	自律神経失調	0	1 (0.04)	1 (0.03)
副作用発現症例数	344	485	829	不眠症	30 (7.28)	19 (0.76)	49 (1.68)
副作用発現件数	945	895	1840	眼障害	4 (0.97)	2 (0.08)	6 (0.21)
副作用発現症例率(%)	83.5	19.4	28.5	結膜炎	1 (0.24)	0	1 (0.03)
副作用の種類	副作用の発現例数 (%)			眼 痛	1 (0.24)	0	1 (0.03)
感染症及び寄生虫	1 (0.24)	0	1 (0.03)	視力低下	2 (0.49)	1 (0.04)	3 (0.10)
鼻咽頭炎	1 (0.24)	0	1 (0.03)	視覚障害	0	1 (0.04)	1 (0.03)
血液及びリンパ系障害	15 (3.64)	3 (0.12)	18 (0.62)	耳及び迷路障害	2 (0.49)	7 (0.28)	9 (0.31)
血小板血症	1 (0.24)	0	1 (0.03)	ろ う	0	1 (0.04)	1 (0.03)
血小板減少症	3 (0.73)	1 (0.04)	4 (0.14)	耳 鳴	2 (0.49)	5 (0.20)	7 (0.24)
赤血球増加症	3 (0.73)	0	3 (0.10)	耳 痛	0	1 (0.04)	1 (0.03)
白血球増加症	0	1 (0.04)	1 (0.03)	心臓障害	5 (1.21)	9 (0.36)	14 (0.48)
白血球減少症	10 (2.43)	0	10 (0.34)	頻 脈	0	1 (0.04)	1 (0.03)
単球増加症	0	1 (0.04)	1 (0.03)	心室性期外収縮	0	1 (0.04)	1 (0.03)
代謝及び栄養障害	0	17 (0.68)	17 (0.58)	動 悸	5 (1.21)	7 (0.28)	12 (0.41)
食欲不振	0	2 (0.08)	2 (0.07)	血管障害	0	208 (8.33)	208 (7.15)
食欲減退	0	1 (0.04)	1 (0.03)	末梢冷感	0	1 (0.04)	1 (0.03)
食欲亢進	0	1 (0.04)	1 (0.03)	高血圧	0	4 (0.16)	4 (0.14)
高コレステロール血症	0	6 (0.24)	6 (0.21)	潮 紅	0	4 (0.16)	4 (0.14)
高脂血症	0	1 (0.04)	1 (0.03)	ほてり	0	212 (8.49)	212 (7.29)
高トリグリセリド血症	0	7 (0.28)	7 (0.24)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	4 (0.97)	1 (0.04)	5 (0.17)
糖尿病	0	1 (0.04)	1 (0.03)	息詰まり感	0	1 (0.04)	1 (0.03)
耐糖能障害	0	1 (0.04)	1 (0.03)	喀 血	1 (0.24)	0	1 (0.03)
精神障害	5 (1.21)	23 (0.92)	28 (0.96)	呼吸窮迫	2 (0.49)	0	2 (0.07)
不 安	0	2 (0.08)	2 (0.07)	鼻出血	1 (0.24)	0	1 (0.03)
神経過敏	0	1 (0.04)	1 (0.03)	胃腸障害	27 (6.55)	14 (0.56)	41 (1.41)
抑うつ気分	0	1 (0.04)	1 (0.03)	便 秘	5 (1.21)	2 (0.08)	7 (0.24)
うつ病	0	8 (0.32)	8 (0.27)	下 痢	0	1 (0.04)	1 (0.03)
情動障害	0	3 (0.12)	3 (0.10)	腹部膨満	2 (0.49)	0	2 (0.07)
易刺激性	4 (0.97)	9 (0.36)	13 (0.45)	下腹部痛	0	3 (0.12)	3 (0.10)
リビドー減退	1 (0.24)	0	1 (0.03)	腹 痛	4 (0.97)	0	4 (0.14)
神経系障害	149 (36.17)	135 (5.40)	284 (9.76)	上腹部痛	3 (0.73)	1 (0.04)	4 (0.14)
顔面麻痺	1 (0.24)	0	1 (0.03)	消化不良	1 (0.24)	0	1 (0.03)
頭 痛	123 (29.85)	75 (3.00)	198 (6.80)	嘔 気	11 (2.67)	7 (0.28)	18 (0.62)
片頭痛	0	1 (0.04)	1 (0.03)	悪 心	0	1 (0.04)	1 (0.03)
健 忘	1 (0.24)	1 (0.04)	2 (0.07)	嘔 吐	2 (0.49)	3 (0.12)	5 (0.17)
注意力障害	1 (0.24)	3 (0.12)	4 (0.14)	口内炎	0	2 (0.08)	2 (0.07)
浮動性めまい	28 (6.80)	28 (1.12)	56 (1.92)	口内乾燥	2 (0.49)	1 (0.04)	3 (0.10)
発声障害	0	1 (0.04)	1 (0.03)	歯肉痛	1 (0.24)	0	1 (0.03)
蟻走感	1 (0.24)	0	1 (0.03)	肝・胆道系障害	0	2 (0.08)	2 (0.07)
感覚減退	11 (2.67)	27 (1.08)	38 (1.31)	肝機能異常	0	1 (0.04)	1 (0.03)
錯感覚	1 (0.24)	0	1 (0.03)	低蛋白血症	0	1 (0.04)	1 (0.03)
鎮 静	2 (0.49)	2 (0.08)	4 (0.14)	皮膚及び皮下組織障害	38 (9.22)	85 (3.40)	123 (4.23)
傾 眠	1 (0.24)	1 (0.04)	2 (0.07)	顔面浮腫	0	2 (0.08)	2 (0.07)
会話障害	1 (0.24)	0	1 (0.03)	蕁麻疹	0	2 (0.08)	2 (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	副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
接触性皮膚炎	0	1 (0.04)	1 (0.03)	注射部位腫瘍	0	2 (0.08)	2 (0.07)
皮膚炎	1 (0.24)	6 (0.24)	7 (0.24)	注射部位疼痛	1 (0.24)	0	1 (0.03)
皮膚乾燥	1 (0.24)	3 (0.12)	4 (0.14)	注射部位痒痒感	2 (0.49)	1 (0.04)	3 (0.10)
湿 疹	2 (0.49)	3 (0.12)	5 (0.17)	冷 感	4 (0.97)	2 (0.08)	6 (0.21)
紅 斑	0	1 (0.04)	1 (0.03)	熱 感	233 (56.55)	3 (0.12)	236 (8.11)
陰部痒痒症	0	1 (0.04)	1 (0.03)	発 熱	1 (0.24)	1 (0.04)	2 (0.07)
痒痒症	0	5 (0.20)	5 (0.17)	悪 寒	0	1 (0.04)	1 (0.03)
皮膚障害	0	1 (0.04)	1 (0.03)	疲 労	5 (1.21)	13 (0.52)	18 (0.62)
痤 瘡	1 (0.24)	0	1 (0.03)	倦怠感	6 (1.46)	11 (0.44)	17 (0.58)
脱毛症	3 (0.73)	2 (0.08)	5 (0.17)	下肢浮腫	0	1 (0.04)	1 (0.03)
爪の障害	1 (0.24)	0	1 (0.03)	浮 腫	6 (1.46)	7 (0.28)	13 (0.45)
寝 汗	4 (0.97)	1 (0.04)	5 (0.17)	末梢性浮腫	0	1 (0.04)	1 (0.03)
多 汗	26 (6.31)	62 (2.48)	88 (3.02)	上肢浮腫	0	1 (0.04)	1 (0.03)
皮下出血	1 (0.24)	0	1 (0.03)	脱 力	4 (0.97)	3 (0.12)	7 (0.24)
筋骨格、結合組織及び骨障害	144 (34.95)	105 (4.20)	249 (8.56)	臨床検査	109 (26.46)	50 (2.00)	159 (5.46)
腱鞘炎	0	1 (0.04)	1 (0.03)	血圧上昇	1 (0.24)	7 (0.28)	8 (0.27)
関節痛	26 (6.31)	21 (0.84)	47 (1.62)	血中AL-P増加	6 (1.46)	3 (0.12)	9 (0.31)
関節症	1 (0.24)	1 (0.04)	2 (0.07)	血中AL-P正常	1 (0.24)	0	1 (0.03)
関節硬直	126 (30.58)	78 (3.12)	204 (7.01)	血中LDH増加	29 (7.04)	6 (0.24)	35 (1.20)
多発性関節痛	0	1 (0.04)	1 (0.03)	血中フィブリノゲン減少	0	1 (0.04)	1 (0.03)
筋痙攣	1 (0.24)	0	1 (0.03)	ヘマトクリット減少	2 (0.49)	0	2 (0.07)
筋 痛	1 (0.24)	2 (0.08)	3 (0.10)	ヘマトクリット増加	1 (0.24)	1 (0.04)	2 (0.07)
背部痛	13 (3.16)	9 (0.36)	22 (0.76)	ヘモグロビン減少	3 (0.73)	1 (0.04)	4 (0.14)
頸部痛	1 (0.24)	1 (0.04)	2 (0.07)	ヘモグロビン増加	1 (0.24)	0	1 (0.03)
頸部硬直	1 (0.24)	3 (0.12)	4 (0.14)	血小板数減少	0	2 (0.08)	2 (0.07)
四肢痛	7 (1.70)	1 (0.04)	8 (0.27)	赤血球数減少	1 (0.24)	0	1 (0.03)
腎及び尿路障害	1 (0.24)	1 (0.04)	2 (0.07)	ALT (GPT) 増加	13 (3.16)	32 (1.28)	45 (1.55)
乏 尿	1 (0.24)	0	1 (0.03)	AST (GOT) 増加	11 (2.67)	29 (1.16)	40 (1.37)
頻 尿	0	1 (0.04)	1 (0.03)	血中ビリルビン増加	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)	γ-GTP 増加	0	8 (0.32)	8 (0.27)
乳房うっ滞	2 (0.49)	0	2 (0.07)	LAP 上昇	0	1 (0.04)	1 (0.03)
乳房痛	2 (0.49)	1 (0.04)	3 (0.10)	血中コレステロール増加	34 (8.25)	0	34 (1.17)
機能性子宮出血	6 (1.46)	39 (1.56)	45 (1.55)	血中トリグリセリド増加	5 (1.21)	0	5 (0.17)
月経過多	0	1 (0.04)	1 (0.03)	骨密度減少	0	1 (0.04)	1 (0.03)
性交困難	1 (0.24)	0	1 (0.03)	体重減少	1 (0.24)	0	1 (0.03)
閉経期症状	0	17 (0.68)	17 (0.58)	体重増加	0	1 (0.04)	1 (0.03)
卵巣障害	0	2 (0.08)	2 (0.07)	アルブミン尿陽性	2 (0.49)	0	2 (0.07)
性器出血	0	8 (0.32)	8 (0.27)	血中クレアチニン増加	1 (0.24)	0	1 (0.03)
子宮出血	0	4 (0.16)	4 (0.14)	血中尿素増加	5 (1.21)	0	5 (0.17)
膣分泌物	0	1 (0.04)	1 (0.03)	血中カルシウム増加	12 (2.91)	0	12 (0.41)
外陰腔乾燥	1 (0.24)	0	1 (0.03)	血中铁減少	5 (1.21)	0	5 (0.17)
全身障害及び投与局所様態	258 (62.62)	43 (1.72)	301 (10.34)	血中铁増加	2 (0.49)	0	2 (0.07)
注射部位紅斑	4 (0.97)	1 (0.04)	5 (0.17)	血中リン酸塩増加	18 (4.37)	0	18 (0.62)
注射部位硬結	23 (5.58)	2 (0.08)	25 (0.86)	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	副作用の種類	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	月経過多	1 (1.00)	0	1 (0.26)
調査症例数	100	292	392	閉経期症状	0	1 (0.34)	1 (0.26)
副作用発現症例数	64	34	98	性器出血	4 (4.00)	0	4 (1.02)
副作用発現件数	188	57	245	膣分泌物	1 (1.00)	0	1 (0.26)
副作用発現症例率(%)	64.0	11.6	25.0	外陰膣不快感	0	1 (0.34)	1 (0.26)
副作用の種類	副作用の発現例数 (%)			全身障害及び投与局所様態	42 (42.00)	7 (2.40)	49 (12.50)
血液及びリンパ系障害	8 (8.00)	3 (1.03)	11 (2.81)	注射部位紅斑	0	1 (0.34)	1 (0.26)
血小板減少症	2 (2.00)	0	2 (0.51)	注射部位硬結	3 (3.00)	1 (0.34)	4 (1.02)
赤血球増加症	1 (1.00)	0	1 (0.26)	注射部位疼痛	0	2 (0.68)	2 (0.51)
白血球減少症	5 (5.00)	2 (0.68)	7 (1.79)	熱 感	34 (34.00)	1 (0.34)	35 (8.93)
好中球減少症	0	1 (0.34)	1 (0.26)	悪 寒	0	1 (0.34)	1 (0.26)
代謝及び栄養障害	0	2 (0.68)	2 (0.51)	胸 痛	0	1 (0.34)	1 (0.26)
食欲不振	0	2 (0.68)	2 (0.51)	疲 労	0	1 (0.34)	1 (0.26)
神経系障害	18 (18.00)	10 (3.42)	28 (7.14)	倦怠感	1 (1.00)	0	1 (0.26)
頭 痛	13 (13.00)	8 (2.74)	21 (5.36)	疼 痛	11 (11.00)	0	11 (2.81)
浮動性めまい	6 (6.00)	2 (0.68)	8 (2.04)	腫 脹	0	1 (0.34)	1 (0.26)
感覚減退	1 (1.00)	0	1 (0.26)	臨床検査	29 (29.00)	7 (2.40)	36 (9.18)
腕神経叢病変	0	1 (0.34)	1 (0.26)	血圧上昇	1 (1.00)	0	1 (0.26)
不眠症	5 (5.00)	0	5 (1.28)	血中AL-P増加	7 (7.00)	0	7 (1.79)
血管障害	0	8 (2.74)	8 (2.04)	血中LDH増加	12 (12.00)	1 (0.34)	13 (3.32)
ほてり	0	8 (2.74)	8 (2.04)	白血球百分率数異常	0	1 (0.34)	1 (0.26)
呼吸器、胸郭及縦隔障害	1 (1.00)	0	1 (0.26)	ヘマトクリット減少	1 (1.00)	0	1 (0.26)
嘔 声	1 (1.00)	0	1 (0.26)	ヘマトクリット増加	1 (1.00)	0	1 (0.26)
胃腸障害	9 (9.00)	3 (1.03)	12 (3.06)	ヘモグロビン減少	3 (3.00)	0	3 (0.77)
腹 痛	0	1 (0.34)	1 (0.26)	ヘモグロビン増加	1 (1.00)	0	1 (0.26)
嘔 気	9 (9.00)	2 (0.68)	11 (2.81)	赤血球数減少	1 (1.00)	0	1 (0.26)
皮膚及び皮下組織障害	5 (5.00)	4 (1.37)	9 (2.30)	ALT (GPT) 増加	12 (12.00)	6 (2.05)	18 (4.59)
薬 疹	0	1 (0.34)	1 (0.26)	AST (GOT) 増加	11 (11.00)	4 (1.37)	15 (3.83)
紅 斑	1 (1.00)	0	1 (0.26)	血中ビリルビン増加	2 (2.00)	0	2 (0.51)
掻痒症	1 (1.00)	0	1 (0.26)	血中非抱合ビリルビン増加	1 (1.00)	0	1 (0.26)
多 汗	3 (3.00)	3 (1.03)	6 (1.53)	γ-GTP 増加	3 (3.00)	0	3 (0.77)
骨格筋、結合組織及び骨障害	10 (10.00)	2 (0.68)	12 (3.06)	血中コレステロール増加	4 (4.00)	0	4 (1.02)
骨 痛	0	1 (0.34)	1 (0.26)	血中トリグリセリド増加	7 (7.00)	0	7 (1.79)
関節硬直	10 (10.00)	1 (0.34)	11 (2.81)	尿ブドウ糖偽陽性	1 (1.00)	0	1 (0.26)
腎及び尿路障害	1 (1.00)	0	1 (0.26)	総蛋白増加	1 (1.00)	0	1 (0.26)
尿異常	1 (1.00)	0	1 (0.26)	血中尿素増加	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)	蛋白尿陽性	3 (3.00)	0	3 (0.77)
機能性子宮出血	0	1 (0.34)	1 (0.26)	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	副作用の種類	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	代謝・栄養障害	17 (10.76)	34 (2.76)	51 (3.67)
副作用発現症例数	75	127	202	アルブミン・グロブリン比異常	1 (0.63)	0	1 (0.07)
副作用発現件数	177	314	491	血清無機リン上昇	1 (0.63)	0	1 (0.07)
副作用発現症例率(%)	47.5	10.3	14.5	高カリウム血症	2 (1.27)	1 (0.08)	3 (0.22)
副作用の種類	副作用の発現例数 (%)			高血糖	0	1 (0.08)	1 (0.07)
皮膚・皮膚付属器障害	2 (1.27)	1 (0.08)	3 (0.22)	高コレステロール血症	3 (1.90)	9 (0.73)	12 (0.86)
痒痒感	2 (1.27)	1 (0.08)	3 (0.22)	高脂血症	0	2 (0.16)	2 (0.14)
中枢・末梢神経系障害	4 (2.53)	6 (0.49)	10 (0.72)	高尿酸血症	0	1 (0.08)	1 (0.07)
言語障害	0	1 (0.08)	1 (0.07)	血中尿酸上昇	3 (1.90)	1 (0.08)	4 (0.29)
知覚鈍麻	0	1 (0.08)	1 (0.07)	体重増加	0	3 (0.24)	3 (0.22)
皮膚感覚異常	1 (0.63)	0	1 (0.07)	低カルシウム血症	0	2 (0.16)	2 (0.14)
振 戦	0	1 (0.08)	1 (0.07)	低クロール血症	0	1 (0.08)	1 (0.07)
頭 痛	0	1 (0.08)	1 (0.07)	低蛋白血症	1 (0.63)	3 (0.24)	4 (0.29)
頭 重 (感)	0	1 (0.08)	1 (0.07)	低ナトリウム血症	0	1 (0.08)	1 (0.07)
頭部不快感	1 (0.63)	0	1 (0.07)	尿 糖	0	2 (0.16)	2 (0.14)
歩行困難	1 (0.63)	1 (0.08)	2 (0.14)	血清アミラーゼ上昇	1 (0.63)	1 (0.08)	2 (0.14)
麻 痺	0	1 (0.08)	1 (0.07)	高蛋白血症	1 (0.63)	0	1 (0.07)
めまい	1 (0.63)	0	1 (0.07)	高クロール血症	1 (0.63)	0	1 (0.07)
自律神経系障害	1 (0.63)	5 (0.41)	6 (0.43)	高トリグリセライド血症	8 (5.06)	14 (1.14)	22 (1.58)
寝 汗	1 (0.63)	2 (0.16)	3 (0.22)	内分泌障害	3 (1.90)	5 (0.41)	8 (0.58)
発 汗	0	3 (0.24)	3 (0.22)	女性化乳房	3 (1.90)	5 (0.41)	8 (0.58)
聴覚・前庭障害	2 (1.27)	1 (0.08)	3 (0.22)	心・血管障害(一般)	4 (2.53)	2 (0.16)	6 (0.43)
耳 鳴	1 (0.63)	1 (0.08)	2 (0.14)	ECG異常	1 (0.63)	0	1 (0.07)
難 聴	1 (0.63)	0	1 (0.07)	血圧上昇	2 (1.27)	1 (0.08)	3 (0.22)
精神障害	7 (4.43)	1 (0.08)	8 (0.58)	うっ血性心不全	0	2 (0.16)	2 (0.14)
いらいら感	0	1 (0.08)	1 (0.07)	心肥大	1 (0.63)	0	1 (0.07)
性欲減退	7 (4.43)	0	7 (0.50)	心胸比増大	2 (1.27)	1 (0.08)	3 (0.22)
消化管障害	4 (2.53)	5 (0.41)	9 (0.65)	心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0	3 (0.24)	3 (0.22)
悪 心	2 (1.27)	0	2 (0.14)	狭心症	0	1 (0.08)	1 (0.07)
嘔 吐	2 (1.27)	0	2 (0.14)	狭心症悪化	0	1 (0.08)	1 (0.07)
口内炎	0	1 (0.08)	1 (0.07)	心筋梗塞	0	1 (0.08)	1 (0.07)
食欲不振	4 (2.53)	2 (0.16)	6 (0.43)	心拍数・心リズム障害	0	1 (0.08)	1 (0.07)
食思不振	0	2 (0.16)	2 (0.14)	動 悸	0	1 (0.08)	1 (0.07)
胃不快感	0	2 (0.16)	2 (0.14)	血管(心臓外)障害	0	2 (0.16)	2 (0.14)
黒色便	0	1 (0.08)	1 (0.07)	脳梗塞	0	2 (0.16)	2 (0.14)
肝臓・胆管系障害	37 (23.42)	49 (3.98)	86 (6.19)	呼吸器系障害	0	2 (0.16)	2 (0.14)
AL-P上昇	14 (8.86)	6 (0.49)	20 (1.44)	胸 水	0	1 (0.08)	1 (0.07)
血清LDH上昇	20 (12.66)	11 (0.89)	31 (2.23)	息切れ	0	1 (0.08)	1 (0.07)
黄 疸	0	1 (0.08)	1 (0.07)	呼吸不全	0	1 (0.08)	1 (0.07)
血清AST(GOT)上昇	14 (8.86)	37 (3.00)	51 (3.67)	肺水腫	0	1 (0.08)	1 (0.07)
血清ALT(GPT)上昇	10 (6.33)	37 (3.00)	47 (3.38)	赤血球障害	1 (0.63)	21 (1.70)	22 (1.58)
血清ビリルビン上昇	1 (0.63)	1 (0.08)	2 (0.14)	貧 血	0	15 (1.22)	15 (1.08)
間接ビリルビン上昇	1 (0.63)	0	1 (0.07)	赤血球減少	0	17 (1.38)	17 (1.22)
直接ビリルビン上昇	1 (0.63)	0	1 (0.07)	ヘマトクリット値減少	0	20 (1.62)	20 (1.44)
γ-GTP上昇	5 (3.16)	12 (0.97)	17 (1.22)	ヘモグロビン減少	0	20 (1.62)	20 (1.44)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
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)
線維素溶解現象亢進	0	1 (0.08)	1 (0.07)
プロトロンビン時間延長	1 (0.63)	0	1 (0.07)
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 (0.24)	3 (0.22)
インポテンス	0	3 (0.24)	3 (0.22)

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

(承認時集計：1994年7月、製造販売後調査集計：1998年12月)

8-5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

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

重大な副作用

アナフィラキシーがあらわれることがあるので、問診を十分に行い、投与後は十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

その他の副作用

	0.1～5%未満
過敏症	発疹、掻痒

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌、中枢性思春期早発症の場合

妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者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）^{35) 36) 37) 38)} 並びに骨格異常の増加傾向（ウサギ）^{35) 36) 37) 38)} がみられている。また、ラットで乳汁への移行がみられている。]

11. 小児等への投与

中枢性思春期早発症の場合

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

全効能疾患共通

(1) 投与経路:皮下注射にのみ使用すること。[静脈注射により血栓症を併発するおそれがある。]

(2) 投与方法:

- 1) 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)。
- 2) 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。

(3) 調製法:

- 1) 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。
- 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。

15. その他の注意

全効能疾患共通

ラットにリュープロレリン酢酸塩として本剤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。³⁹⁾

16. その他

該当しない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

1-1 薬効薬理試験（「Ⅵ：薬効薬理に関する項目」参照）

1-2 副次的薬理試験

該当資料なし

1-3 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⁴⁰⁾。

1-4 その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

2-1 単回投与毒性試験⁴¹⁾

動物種 投与経路	LD ₅₀ (mg/kg) ^{a)}			
	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

2-2 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³⁹⁾。

2-3 生殖発生毒性試験

ラットの繁殖試験³⁵⁾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³⁶⁾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³⁸⁾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³⁷⁾では出生児の発育に投薬の影響はみられていない。

2-4 その他の特殊毒性

(1) がん原性試験

ラットにリユ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³⁹⁾。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)

(2) その他

モルモット、マウスを用いた抗原性試験⁴⁵⁾、細菌を用いた復帰変異試験⁴²⁾、培養細胞を用いた染色体異常試験⁴³⁾、マウス小核試験⁴⁴⁾、ウサギを用いた局所刺激性試験⁴⁶⁾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、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. 有効期間又は使用期限 _____
3年（外箱に表示の使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）
3. 貯法・保存条件 _____
室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点 _____
 - 4－1 薬局での取り扱い上の留意点について _____
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、泡立っていない程度に揺り動かし粒子をよく再懸濁させて使用すること。
 - 4－2 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） _____
該当しない
 - 4－3 調剤時の留意点について _____
該当しない
5. 承認条件等 _____
該当しない
6. 包装 _____
1.88mg：1バイアル（懸濁用液1mL添付）
3.75mg：1バイアル（懸濁用液1mL添付）
キット1.88mg：1キット
キット3.75mg：1キット
7. 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
8. 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
9. 国際誕生年月日 _____
1984年7月31日（ドイツ）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
リュープリン注射用1.88mg	2015年2月2日*	22700AMX00124*
リュープリン注射用3.75mg		22700AMX00125*
リュープリン注射用キット1.88mg		22700AMX00126*
リュープリン注射用キット3.75mg		22700AMX00127*

※販売名変更による

旧販売名	承認年月日	承認番号
リュープリン注射用1.88	1994年7月1日	(6AM) 1134
リュープリン注射用3.75	1992年7月3日	(4AM) 896
リュープリン注射用キット1.88	1999年3月4日	(11AM) 176
リュープリン注射用キット3.75	1996年10月11日	(8AM) 10156

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
リュープリン注射用1.88mg	2015年6月19日
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	

※販売名変更による

旧販売名	薬価基準収載年月日	経過措置期間終了
リュープリン注射用1.88	1994年8月26日	2016年3月31日
リュープリン注射用3.75	1992年8月28日	
リュープリン注射用キット1.88	1999年5月14日	
リュープリン注射用キット3.75	1999年5月14日	

12. 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）

13. 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。

14. 再審査期間

前立腺癌 6年：1992年7月3日～1998年7月2日

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

子宮筋腫、閉経前乳癌 4年：1996年10月9日～2000年10月8日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
リュープリン注射用1.88mg [※]	105552801	2499407D2038	620555201
リュープリン注射用3.75mg [※]	105551101	2499407D1031	620555101
リュープリン注射用キット1.88mg [※]	105553501	2499407G1054	620555301
リュープリン注射用キット3.75mg [※]	105554201	2499407G2050	620555401

※販売名変更による

旧販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
リュープリン注射用1.88	105552801	2499407D2020	640406224
リュープリン注射用3.75	105551101	2499407D1023	642490119
リュープリン注射用キット1.88	105553501	2499407G1020	640432015
リュープリン注射用キット3.75	105554201	2499407G2026	640432016

17. 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 ; p107-12 [HB92H174]
- 2) 水野正彦, 他 : 産婦人科の世界 1992 ; 44 : 751 [HB92J091]
- 3) 星合昊, 他 : 産婦人科の世界 1993 ; 45 : 61 [HB93A207]
- 4) 中村元一, 他 : 薬理と治療 1992 ; 20 : 3329 [HB92I214]
- 5) 水野正彦, 他 : 産婦人科の世界 1992 ; 44 : 923 [HB92L080]
- 6) 熊坂高弘, 他 : 産婦人科の世界 1992 ; 44 : 851 [HB92K103]
- 7) 武谷雄二, 他 : 薬理と治療 1992 ; 20 : 3343 [HB92I215]
- 8) 松尾明美, 他 : 臨床婦人科産科 1992 ; 46 : 1140 [HB93G294]
- 9) 水口弘司, 他 : 日本不妊学会雑誌 1992 ; 37 : 580 [HB92K100]
- 10) 武谷雄二, 他 : 産婦人科の世界 1997 ; 49 : 315 [HB97D100]
- 11) 寺川直樹, 他 : 産科と婦人科 1995 ; 62 : 569 [HB95H129]
- 12) 中村元一, 他 : 産婦人科の世界 1995 ; 47 : 323 [HB95D101]
- 13) 谷口晴記, 他 : 産婦人科の世界 1995 ; 47 : 423 [HB95E253]
- 14) 武谷雄二, 他 : 産科と婦人科 1995 ; 62 : 741 [HB95E251]
- 15) 田口鐵男, 他 : 癌と化学療法 1995 ; 22 : 477 [HB95D102]
- 16) 田口鐵男, 他 : 癌と化学療法 1995 ; 22 : 495 [HB95D103]
- 17) 赤座英之, 他 : 泌尿器外科 1991 ; 4 : 527 [HB92E179]
- 18) 新島端夫, 他 : 泌尿器科紀要 1990 ; 36 : 1343 [HB91H190]
- 19) 阿曾佳郎, 他 : 泌尿器科紀要 1991 ; 37 : 305 [HB91D172]
- 20) Tanaka T, et al. : Endocrinol.Jpn. 1991 ; 38 : 369 [HB91L103]
- 21) 田中敏章, 他 : ホルモンと臨床 1992 ; 40 : 835 [HB92I091]
- 22) 中村元一, 他 : 産婦人科の世界 1995 ; 47 : 729 [HB95J081]
- 23) 須藤勝一, 他 : 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 515 [HB91H173]
- 24) 前多敬一郎, 他 : 薬理と治療 1990 ; 18 : 2615 [HB91H174]
- 25) 山崎巖, 他 : 武田研究所報 1977 ; 36 : 64 [HB91H175]
- 26) 須藤勝一, 他 : 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 521 [HB91H179]
- 27) Okada H, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1988 ; 244 : 744 [HB93G088]
- 28) Mizutani T, et al. : J Clin Endocrinol Metab 1988 ; 83 : 1253 [HB98E036]
- 29) 池山崇一, 他 : 薬理と治療 1994 ; 22 : 4337 [HB94K326]
- 30) Okada H, et al. : Int J Pharm 1989 ; 54 : 231 [HB91H178]
- 31) Ichikawa T, et al. : Endocrinol Jpn 1988 ; 35 : 181 [HB91H180]
- 32) 苗代一郎, 他 : 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 545 [HB92G152]
- 33) Ogawa Y, et al. : J Pharm Pharmacol 1989 ; 41 : 439 [HB91H176]
- 34) 高橋聡, 他 : 腎と透析 2000 ; 48 : 713 [HB00F329]
- 35) 大島洋次郎, 他 : 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 589 [HB91H161]
- 36) 大島洋次郎, 他 : 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 609 [HB91H162]

- 37) 大島洋次郎, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 625 [HB91H164]
38) 大島洋次郎, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 633 [HB91H163]
39) 茶谷文雄, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 575 [HB91H160]
40) 鬼頭剛, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 529 [HB94H100]
41) 神子田武, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 569 [HB92E178]
42) 坂本豊, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 651 [HB91H167]
43) 藤川和男, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 661 [HB91H168]
44) 中村稔, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 667 [HB91H169]
45) 中井洋一, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 641 [HB91H166]
46) 中井洋一, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 673 [HB91H172]
47) 田中敏章, 他: 日本成長学会雑誌 2010 ; 16 (2) : 85 [HB11C503]

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。

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

本邦における使用上の注意「妊婦、妊産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は下記のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】妊婦、産婦、授乳婦等への投与

子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌、中枢性思春期早発症の場合

妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者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）並びに骨格異常の増加傾向（ウサギ）がみられている。また、ラットで乳汁への移行がみられている。]

	分類
FDAの分類：Pregnancy Category	X（2016年6月）
オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in Pregnancy	D（2015年12月）

参考：分類の概要

FDAの分類

X：Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits.

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

その他の関連資料

該当しない

