

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

リュプリン[®]SR注射用キット11.25mg

リュプリン[®]PRO注射用キット22.5mg

LEUPLIN[®]SR FOR INJECTION KIT 11.25mg.

LEUPLIN[®]PRO FOR INJECTION KIT 22.5mg.

剤形	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	SR注射用キット11.25mg：容器中リュプロレリン酢酸塩11.25mg含有 PRO注射用キット22.5mg：容器中リュプロレリン酢酸塩22.5mg含有
一般名	和名：リュプロレリン酢酸塩（JAN） 洋名：Leuprorelin Acetate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	SR注射用キット11.25mg PRO注射用キット22.5mg 製造販売承認年月日：2015年2月2日* 2015年9月28日 薬価基準収載年月日：2015年6月19日* 2015年11月26日 発売年月日：2015年7月16日* 2015年12月15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 https://www.takedamed.com/

※販売名変更による

本IFはSR注射用キット11.25mgは2017年8月改訂、PRO注射用キット22.5mgは2020年12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構ホームページ「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。

一部、国内承認外の用法・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。

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

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 6
 - 1-2 溶解性 6
 - 1-3 吸湿性 6
 - 1-4 融点(分解点)、沸点、凝固点 6
 - 1-5 酸塩基解離定数 6
 - 1-6 分配係数 7
 - 1-7 その他の主な示性値 7
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 7
- 3. 有効成分の確認試験法 8
- 4. 有効成分の定量法 8

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 9
 - 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 9
 - 1-3 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 9
- 2. 製剤の組成
 - 2-1 有効成分(活性成分)の含量 9
 - 2-2 添加物 9
 - 2-3 電解質の濃度 9
 - 2-4 添付溶解液の組成及び容量 9
 - 2-5 その他 9
- 3. 注射液の調製法 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)	12
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. 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	13
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	14
2. 用法及び用量	16
3. 臨床成績	
3-1 臨床データパッケージ	18
3-2 臨床効果	19
3-3 臨床薬理試験	22
3-4 探索的試験	25
3-5 検証的試験	28
3-6 治療的使用	33
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	34
2. 薬理作用	
2-1 作用部位・作用機序	34
2-2 薬効を裏付ける試験成績	35
2-3 作用発現時間・持続時間	44
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	45
1-2 最高血中濃度到達時間	45
1-3 臨床試験で確認された血中濃度	45
1-4 中毒域	50
1-5 食事・併用薬の影響	50
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	50
2. 薬物速度論的パラメータ	
2-1 解析方法	51
2-2 吸収速度定数	51
2-3 バイオアベイラビリティ	51
2-4 消失速度定数	51
2-5 クリアランス	51
2-6 分布容積	51
2-7 血漿蛋白結合率	51

3. 吸収	51
4. 分布	
4-1 血液-脳関門通過性	52
4-2 血液-胎盤関門通過性	52
4-3 乳汁への移行性	52
4-4 髄液への移行性	52
4-5 その他の組織への移行性	53
5. 代謝	
5-1 代謝部位及び代謝経路	54
5-2 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	54
5-3 初回通過効果の有無及びその割合	54
5-4 代謝物の活性の有無及び比率	54
5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ	54
6. 排泄	
6-1 排泄部位及び経路	55
6-2 排泄率	55
6-3 排泄速度	55
7. トランスポーターに関する情報	56
8. 透析等による除去率	56

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	57
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	57
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	57
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	57
5. 慎重投与内容とその理由	58
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	59
7. 相互作用	
7-1 併用禁忌とその理由	63
7-2 併用注意とその理由	63
8. 副作用	
8-1 副作用の概要	63
8-2 重大な副作用と初期症状	64
8-3 その他の副作用	68
8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	71
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	91
8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	91
9. 高齢者への投与	91
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	91
11. 小児等への投与	91
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	92
13. 過量投与	92
14. 適用上の注意	92
15. その他の注意	92
16. その他	93

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)	94
1-2 副次的薬理試験	94
1-3 安全性薬理試験	94
1-4 その他の薬理試験	94
2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	94
2-2 反復投与毒性試験	94
2-3 生殖発生毒性試験	95
2-4 その他の特殊毒性	95

Ⅸ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	96
2. 有効期間又は使用期限	96
3. 貯法・保存条件	96
4. 薬剤取扱い上の注意点	96
4-1 薬局での取り扱い上の留意点について	96
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)	96
4-3 調剤時の留意点について	96
5. 承認条件等	96
6. 包装	96
7. 容器の材質	96
8. 同一成分・同効薬	97
9. 国際誕生年月日	97
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	97
11. 薬価基準収載年月日	97
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	97
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	97
14. 再審査期間	97
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	97
16. 各種コード	98
17. 保険給付上の注意	98

Ⅹ. 文献

1. 引用文献	99
2. その他の参考文献	100

Ⅺ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	101
2. 海外における臨床支援情報	101

Ⅻ. 備考

その他の関連資料	103
----------	-----

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、乳酸重合体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する製剤を開発し、12週に1回の投与で有用性が認められリュープリンSR注射用キット11.25の製造販売承認を得た。

2002年 7月 承認：SR注射用キット11.25「前立腺癌」の効能で製造販売承認を取得

2005年 8月 効能追加：「閉経前乳癌」

2010年12月 再審査結果が公表され有用性が再確認された。

2015年 2月 販売名変更：単位「mg」の表示

その後、添加物としてステアリン酸及び、新たな乳酸重合体により24週間持続的に薬物放出する製剤を開発し、24週間に1回の投与で持続的な有効性を示すリュープリンPRO注射用キット22.5mgの製造販売承認を得た。

2015年 9月 承認：PRO注射用キット22.5mg「前立腺癌」、「閉経前乳癌」の効能で製造販売承認を取得

2017年 8月 効能追加：SR注射用キット11.25mg「球脊髄性筋萎縮症の進行抑制」

名古屋大学神経内科を中心とした医師主導治験に基づく

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 武田薬品で開発された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重合体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)
- (3) 簡便、迅速、清潔な懸濁操作が可能なキット製剤である。 (「IV.1.剤形」及び「IV.3.注射液の調製法」の項参照)
- (4) 12週に1回(11.25mg製剤)あるいは24週に1回(22.5mg製剤)の皮下投与により、前立腺癌患者の血清テストステロン濃度を去勢レベルに、閉経前乳癌患者の血清エストラジオールを閉経期レベルに抑制する。 (「V.3.(5)検証的試験」の項参照)
- (5) 11.25mg製剤で、効能・効果「球脊髄性筋萎縮症^{*}の進行抑制」が承認されている。 (「V.3.(5)検証的試験」の項参照)

※：SBMA (Spinal and Bulbar Muscular Atrophy)

2006年6月に希少疾病用医薬品として指定されている。

難病の患者に対する医療等に関する法律(2015年1月1日施行)における指定難病である。

(6) 副作用

11.25mg製剤

前立腺癌の場合

国内臨床試験において安全性が評価された61症例中17例(27.9%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、発汗・多汗3例、ほてり2例、皮膚障害(発疹1例、湿疹1例、皮疹1例、皮膚炎1例)、注射部位障害(注射部位硬結1例、注射部疼痛性硬結1例)、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット値減少2例、ALP上昇3例、LDH上昇2例等であった。

海外臨床試験において安全性が評価された218症例中144例(66.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、ほてり85例、多汗61例、性欲減退36例、勃起障害33例、体重増加33例等であった。

製造販売後調査(再審査終了時点)では、11,003例中の1,877例(17.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、注射部位障害(注射部位硬結852例、注射部位紅斑259例、注射部位腫脹202例、注射部位疼痛172例)、ほてり237例、AST (GOT) 上昇142例、ALT (GPT) 上昇126例等であった。

閉経前乳癌の場合

国内臨床試験において安全性が評価された93症例中90例(96.8%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。自覚的副作用については低エストロゲン症状、注射部位障害等が重点的に調査され、主たる副作用は、熱感・ほてり・のぼせ72例、頭痛・頭重45例、発汗・寝汗18例、注射部位障害42例(主として軽度の硬結)、悪心・嘔吐21例であり、1例は熱感・頭重感・悪心により、1例は注射部位硬結・痛みにより中止された。また、主たる臨床検査値異常は、 γ -GTP上昇16例、ALT (GPT) 上昇14例、AST (GOT) 上昇11例等であった。

海外臨床試験において安全性が評価された294症例中280例(95.2%)に臨床検査値の異常

を含む副作用が報告された。主たる副作用は、ほてり245例、体重増加234例、多汗228例等であった。

製造販売後調査(再審査終了時点)では、635例中の121例(19.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、注射部位障害(注射部位硬結40例、注射部位疼痛17例、注射部位紅斑15例、注射部位腫脹10例)、ほてり35例等であった。

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

国内臨床試験において、リュープロレリン酢酸塩として11.25mgが初めて投与された240症例中191例(79.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主な副作用は、ほてり15.8%(38/240例)、便秘及び体重増加12.5%(30/240例)、関節痛10.4%(25/240例)等であった。

22.5mg製剤

前立腺癌の場合

国内臨床試験において、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgが投与された81例中45例(55.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、注射部位硬結17.3%(14/81例)、注射部位紅斑13.6%(11/81例)、注射部位疼痛6.2%(5/81例)、糖尿病6.2%(5/81例)、ほてり6.2%(5/81例)等であった。

閉経前乳癌の場合

国内臨床試験において、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgが投与された83例中77例(92.8%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、ほてり50.6%(42/83例)、注射部位硬結43.4%(36/83例)、注射部位疼痛28.9%(24/83例)、白血球数減少18.1%(15/83例)、関節痛16.9%(14/83例)、注射部位紅斑15.7%(13/83例)、注射部位腫脹14.5%(12/83例)、体重増加14.5%(12/83例)、頭痛13.3%(11/83例)、倦怠感12.0%(10/83例)、筋骨格硬直12.0%(10/83例)、多汗症10.8%(9/83例)、動悸8.4%(7/83例)、脂肪肝7.2%(6/83例)、注射部位内出血6.0%(5/83例)、心電図QT延長6.0%(5/83例)、骨粗鬆症6.0%(5/83例)、不眠症6.0%(5/83例)、閉経期症状6.0%(5/83例)、高血圧6.0%(5/83例)等であった。

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「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、「閉経前乳癌」の場合には、更年期障害様のうつ状態が上記の臨床試験・調査又は自発報告等、あるいは4週間又は12週間持続の徐放性製剤での臨床試験・調査又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)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1-1 和名

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

1-2 洋名

LEUPLIN® SR FOR INJECTION KIT 11.25mg.

LEUPLIN® PRO FOR INJECTION KIT 22.5mg.

1-3 名称の由来

天然のLH-RHと構造が異なる部位と、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)

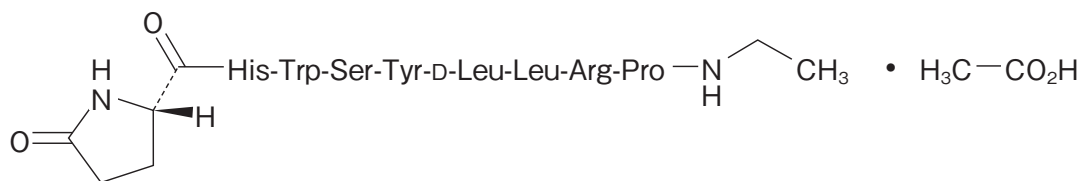
Leuprorelin Acetate(JAN)

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: $C_{59}H_{84}N_{16}O_{12} \cdot C_2H_4O_2$

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(3M)、TAP-144-SR(6M)

7. CAS登録番号

74381-53-6

53714-56-0(リュープロレリン)

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・ファーマシューティカルサイエンス)

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・ファーマシューティカルサイエンス)

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・ファーマシューティカルサイエンス)

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・ファーマシューティカルサイエンス)

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)

1-7 その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -38～-41°

[脱水及び脱酢酸物に換算したものの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・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 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・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、 1×10^5 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・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

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

剤形の区別：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

	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
pH	6.0 - 7.1	6.0 - 7.0

(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(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SR注射用キット11.25mg、リュープリンPRO注射用キット22.5mgは、1容器中にリュープロレリン酢酸塩としてそれぞれ11.25mg、22.5mgを含有する。

2-2 添加物

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SR注射用 キット11.25mg	リュープリンPRO注射用 キット22.5mg
乳酸重合体	99.3mg	84.96mg
D-マンニトール	19.45mg	19.9mg
ステアリン酸	—	5.05mg

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

粉末部本体と液体部(懸濁用液1mL)が一体となっており、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

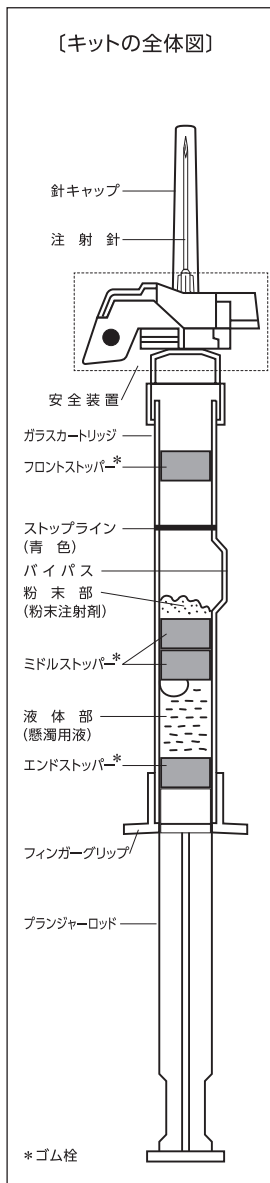
2-5 その他

該当しない

3. 注射液の調製法

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、泡立たないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

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。

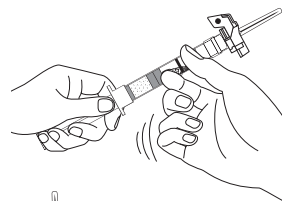
〔注意〕

- 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。

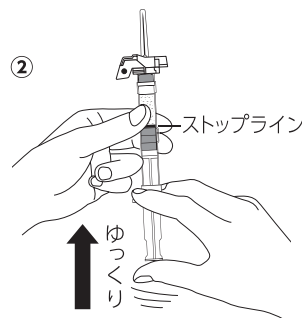
⑤ 気泡を抜いて使用する。

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

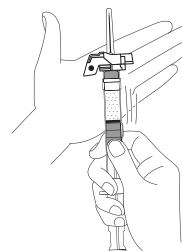


懸濁操作は上を向けたままで…

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



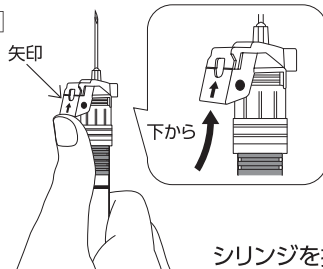
回さずに引きぬく

安全装置の使用法

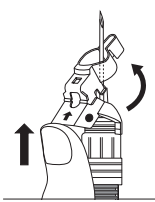
針刺し事故を防止するための装置です。
必ず投与終了後に使用下さい。

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。

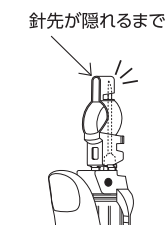
①



②



③



シリンジを握り、親指で押し上げる

本剤には23ゲージの注射針が装着されている。

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
		温度	湿度	光			
リュープリンSR 注射用キット 11.25mg	長期保存試験	25℃	60% RH	暗所	シリンジ	36ヵ月	変化なし
	温度安定性試験	50℃	—	暗所	無色バイアル (密封)	3ヵ月	変化なし
	光安定性試験	25℃	—	1×10 ⁵ lx	無色バイアル (密封)	20時間	変化なし
リュープリンPRO 注射用キット 22.5mg	長期保存試験	25℃	60% RH	/	DPS	36ヵ月	変化なし
	湿度安定性試験	40℃	75% RH	/	DPS	6ヵ月	変化なし
	光安定性試験	25℃	60% RH	4000lx	DPS	120万lx・hr	変化なし

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

6. 溶解後の安定性

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の粉末部に液体部の懸濁用液全量(1mL)を加え、懸濁後25℃・60%RHの条件で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SR注射用キット11.25mg

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 (%)
0時間	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	6.5	目詰まりなし	容易に懸濁	100
3時間	白色の沈殿物	6.3	同上	同上	99.7	白色の沈殿物	6.4	同上	同上	99.3
6時間	同上	6.3	同上	同上	99.6	同上	6.2	同上	同上	100.1
24時間	同上	6.1	同上	同上	99.8	同上	6.0	同上	同上	100.4

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

■リュープリンPRO注射用キット22.5mg

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 (%)
0時間	白色の懸濁液	6.6	目詰まりなし	容易に懸濁	100	白色の懸濁液	6.6	目詰まりなし	容易に懸濁	100
3時間	白色の沈殿物	6.4	同上	同上	99.9	白色の沈殿物	6.4	同上	同上	99.5
6時間	同上	6.4	同上	同上	99.7	同上	6.4	同上	同上	99.3
24時間	同上	6.3	同上	同上	100.5	同上	6.3	同上	同上	97.8

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

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・ファーマシューティカルサイエンス)

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・ファーマシューティカルサイエンス)

11. 力価 _____

該当しない

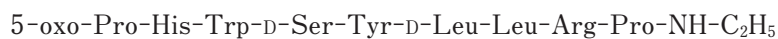
12. 混入する可能性のある夾雑物 _____

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. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 _____

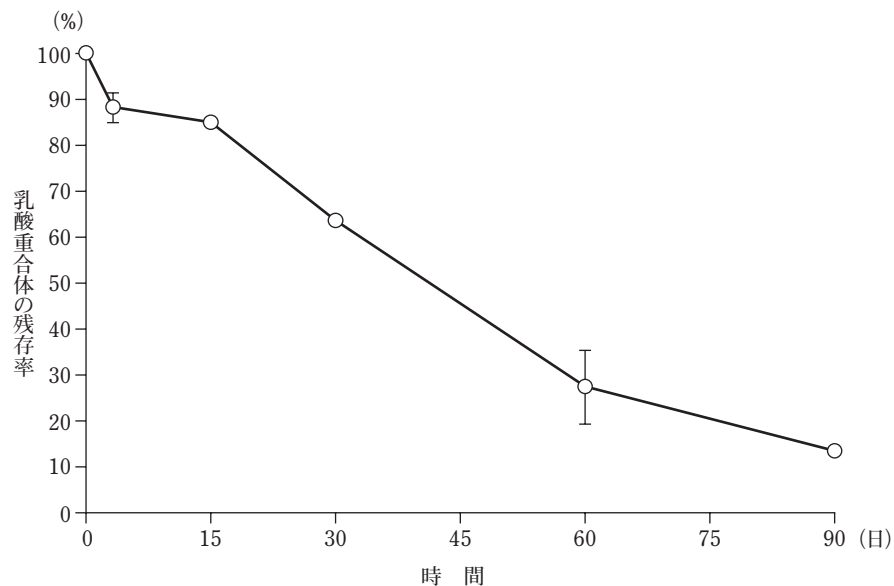
該当しない

14. その他

(1) 乳酸重合体の消失性

ラットにマイクロカプセル・マンニトール混合末を130mg(乳酸重合体として99.3mg)/ラットを皮下投与し、局所に残存する乳酸重合体を定量した結果、乳酸重合体は徐々に減少し、投与90日後の残存率は14.0%であった。

■ 乳酸重合体の残存率



(承認時資料：2002年7月)

(2) 通針性

本剤3ロットについて、本剤の使用方法に従って、液体部の全量(1mL)を移動させ、懸濁した液を注射針(23ゲージ)を用いて3回繰り返して試験した結果、目詰まりを起こさずに懸濁液を押し出すことができた。

(承認時資料：2002年7月)

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

全製剤共通

- 前立腺癌
- 閉経前乳癌

11.25mg製剤

- 球脊髄性筋萎縮症の進行抑制

<効能・効果に関連する使用法の注意>

全製剤共通

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。

11.25mg製剤

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

- (1) 遺伝子検査により、アンドロゲン受容体遺伝子におけるCAGリピート数の異常延長が確認された患者に投与すること。
- (2) 去勢術、薬物療法等により血清テストステロン濃度が去勢レベルに低下している患者では、本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。

22.5mg製剤

前立腺癌、閉経前乳癌共通

患者の治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

<解説>

閉経前乳癌の場合

ホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者を対象に、リュープリンSR注射用11.25mg(以下、12週徐放性製剤)と比較した第Ⅲ相試験において、ホルモン動態、有効性及び安全性を検討した。その結果、すでに閉経前乳癌の効能・効果の承認を取得している12週徐放性製剤との比較において、同様のホルモン動態、有効性及び安全性を示すことが確認された。

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³²⁾。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³³⁾。

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])。

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

難病情報センターで公表されている球脊髄性筋萎縮症の診断基準では、遺伝子診断は必須ではないため、遺伝子診断を行わない場合でも、鑑別診断ができれば、球脊髄性筋萎縮症患者と診断されている可能性がある。一方で、医師主導二重盲検群間比較試験では本剤の有効性が十分に検証されていないこと、遺伝子診断で球脊髄性筋萎縮症と診断された患者を本剤の投与対象とする必要があることから、本剤の投与に当たってはCAGリピート数の延長を確認すること。

また、去勢術などの外科的治療によりすでに血清テストステロンの低下が認められている球脊髄性筋萎縮症患者に対して、化学的去勢を引き起こす本剤は治療選択肢にならないため、該当する患者には本剤を投与しないこと。

前立腺癌の場合

未治療の前立腺癌患者を対象とした第Ⅱ相試験、及びホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象に、12週徐放性製剤と比較した第Ⅲ相試験において、ホルモン動態、有効性及び安全性を検討した。その結果、未治療及びホルモン療法既治療の前立腺癌患者に対し、血清中テストステロン濃度の抑制効果及び抗腫瘍効果を示し、12週徐放性製剤との比較において同様の有効性及び安全性が確認された。

2. 用法及び用量

11.25mg製剤

通常、成人には12週に1回リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを皮下に投与する。

投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

22.5mg製剤

通常、成人には24週に1回リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを皮下に投与する。

投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

<用法・用量に関連する使用法の注意>

全製剤共通

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。

11.25mg製剤

前立腺癌、閉経前乳癌共通

本剤は12週間持続の徐放性製剤であり、12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、12週に1回の用法を遵守すること。

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

本剤は12週間持続の徐放性製剤であり、12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、疾患が進行するおそれがあるので、12週に1回の用法を遵守すること。

22.5mg製剤

前立腺癌、閉経前乳癌共通

本剤は24週間持続の徐放性製剤であり、24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、24週に1回の用法を遵守すること。

<解説>

閉経前乳癌の場合

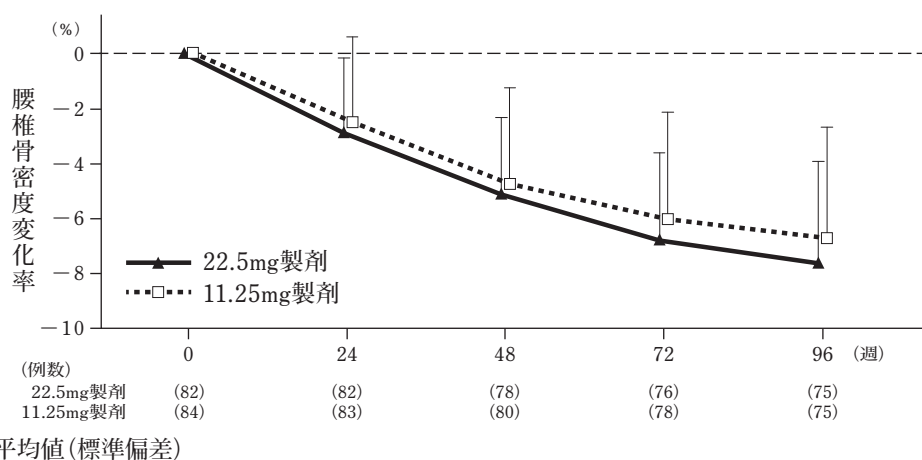
- (1) リュープロレリン酢酸塩の投与により血清エストラジオール濃度は概ね閉経期レベル近くまで抑制され、通常排卵は抑制されるが、抑制されないこともあるため、治療期間中は非ホルモン性の避妊をすることが必要である。

外国においては、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。また、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)並びに骨格異常の増加傾向(ウサギ)が報告されている。

(2)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³⁴⁾。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。

本剤の閉経前乳癌を対象とした臨床試験において、ホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者を対象に、タモキシフェンクエン酸塩を1日20mg併用し、22.5mg製剤を24週間に1回(計4回)又は11.25mg製剤を12週間に1回(計8回)投与したときの骨塩量に及ぼす影響(DXA法)を検討した。その結果、本剤投与前からの第2～4腰椎(L₂₋₄)の平均骨密度変化率(%)は、22.5mg製剤投与の96週後では-7.61%[両側95%信頼区間:-8.45～-6.76]であった。11.25mg製剤の投与96週後では-6.74%[両側95%信頼区間:-7.67～-5.81]であった。

■腰椎(L₂₋₄)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、閉経前乳癌共通

11.25mg製剤

本剤は12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12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・用量を必ず遵守すること(「VIII-6 重要な基本的注意」の項参照)。

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

11.25mg製剤

投与間隔が12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、疾患が進行するおそれがあるため、定められた用法・用量を必ず遵守すること(「VIII-6 重要な基本的注意」の項参照)。

前立腺癌、閉経前乳癌共通

22.5mg製剤

本剤は24週に1回の投与ができるように設計された徐放性製剤である。

投与間隔が24週以上になると、本剤の有効性を十分に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・用量を必ず遵守すること(「VIII-6 重要な基本的注意」の項参照)。

3. 臨床成績

3-1 臨床データパッケージ

前立腺癌の場合

11.25mg製剤

試験の区分	試験の種類	対 象	症例数	用法・用量	投与・観察期間	
国内	単 回	非対照	前立腺癌(未治療例)	10例	11.25mg 1回皮下投与	12週間
	反 復	非盲検 群間比較	前立腺癌(既治療例)	103例 11.25mg : 51例 3.75mg : 52例	11.25mg 2回皮下投与 3.75mg 6回皮下投与	24週間
欧州	単 回	非対照	前立腺癌(未治療例)	24例	11.25mg 1回皮下投与	24週間
	反 復	非盲検 群間比較	前立腺癌(未治療例)	237例 11.25mg : 157例 3.75mg : 80例	11.25mg 3回皮下投与 3.75mg 9回皮下投与	36週間
	長 期	非対照	前立腺癌(未治療例)	37例	11.25mg皮下投与	最長42ヵ月

22.5mg製剤

試験の区分	試験の種類	対 象	症例数	用法・用量	投与・観察期間	
国内	反復	非盲検 群間比較	前立腺癌(既治療例)	160例 22.5mg : 81例 11.25mg : 79例	22.5mg 2回皮下投与 11.25mg 4回皮下投与	48週
	単回	非盲検	前立腺癌(未治療例)	18例 SC22.5mg : 6例 SC30mg : 6例 IM22.5mg : 6例	22.5、30mg 1回皮下 投与(SC)、筋肉内投 与(IM)	24週

閉経前乳癌の場合

11.25mg製剤

試験の区分	試験の種類	対 象	症例数	用法・用量	投与・観察期間	
国内	反 復	非盲検 群間比較	閉経前乳癌 術後	142例 11.25mg : 71例 3.75mg : 71例	11.25mg 8回投与 3.75mg 24回投与	96週間
	反 復	非対照	閉経前進行・ 再発乳癌	22例	11.25mg 最大 8回投与	96週間
欧州	反 復	非盲検 群間比較	閉経前及び 閉経周辺期 乳癌術後	589例 11.25mg : 294例 CMF : 295例	11.25mg 8回投与 6ヵ月間投与	2年間

22.5mg製剤

試験の区分	試験の種類	対 象	症例数	用法・用量	投与・観察期間	
国内	反復	非盲検 群間比較	閉経前乳癌 術後	167例 22.5mg : 83例 11.25mg : 84例	22.5mg 4回皮下投与 11.25mg 8回皮下投与	96週間

注意：22.5mg製剤の用法・用量

通常、成人には24週に1回リュプロレリン酢酸塩として22.5mgを皮下に投与する。

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

11.25mg製剤

試験の区分	試験の種類	対 象	症例数	用法・用量	投与・観察期間
※ 国 内	反復	二重盲検	球脊髄性筋萎縮症 199例 11.25mg：100例 プラセボ：99例	11.25mg 4回皮下投与	48週間
	反復	二重盲検	球脊髄性筋萎縮症 104例 (未治療例) 11.25mg：42例 プラセボ：42例 (既治療例) 11.25mg：11例 プラセボ：9例	11.25mg 4回皮下投与	48週間
	反復	非盲検	球脊髄性筋萎縮症 196例	11.25mg 最大8回皮下投与	96週間

※：医師主導治験

3-2 臨床効果

前立腺癌の場合

(1) 11.25mg製剤での検討

前立腺癌患者を対象に、12週に1回、リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを皮下投与した臨床試験における抗腫瘍効果(奏効率)及び血清テストステロン濃度の去勢レベル維持率は下表のとおりである。

対象患者	投与回数	投与・観察期間	抗腫瘍効果(奏効率) ^{注2)}	去勢レベル維持率 ^{注3)}
未治療例	1回	12週	100% (10例/10例)	100% (10例/10例)
既治療例 ^{注1)}	2回	24週	80.4% (41例/51例)	100% (46例/46例)

注1) リュープリン3.75mgの投与により抗腫瘍効果が安定して得られている患者。

注2) 観察期間終了時における「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」による評価。

奏効率は、未治療例ではCR+PR、既治療例ではS以上の症例の割合を示す(CR：Complete Response、PR：Partial Response、S：Stable)

注3) 観察期間終了時における血清テストステロン濃度が去勢レベル(100ng/dL)以下の症例の割合を示す。

(承認時資料：2002年7月)

(2) 22.5mg製剤での検討²⁶⁾

前立腺癌既治療患者(リュープリンSR注射用キット11.25mgの投与により抗腫瘍効果が安定している患者)を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを24週に1回(計2回)又はリュープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週に1回(計4回)皮下投与した。主要評価項目である、投与開始から48週後における血清テストステロン濃度が去勢レベル(100ng/dL以下)を維持した患者の割合は22.5mg投与群で100% (81/81例)、11.25mg投与群で98.7% (78/79例)、両群の差[95%信頼区間]は1.3% [-3.4%, 6.8%]であり、あらかじめ設定した非劣性の基準(95%信頼区間の下限値が-10%を上回る)を満たした。

(22.5mg製剤承認時資料：2015年9月)

閉経前乳癌の場合

(1) 11.25mg製剤での検討

閉経前乳癌患者を対象に、12週に1回、リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを皮下投与(タモキシフェンクエン酸塩20mg/日を併用投与)した臨床試験における抗腫瘍効果(奏効率)及び血清エストラジオール濃度の閉経期レベル抑制率は下表のとおりである。

対象患者	投与回数	投与・観察期間	抗腫瘍効果(奏効率) ^{注1)}	閉経期レベル抑制率 ^{注2)}
閉経前進行・再発乳癌	2回	24週	22.7% (5例/22例)	—
閉経前乳癌術後	2回	24週	—	98.4% (61例/62例)

注1) 24週間における「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(Best Response)。

奏効率は、CR+PRの症例の割合を示す(CR: Complete Response、PR: Partial Response)。

注2) 24週間時点における血清エストラジオール濃度が閉経期レベル(30pg/mL)未満の症例の割合。

上記の閉経前乳癌術後患者71例を対象に96週まで投与した試験における無再発生存率は93.5%であった。

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、リュープロレリン酢酸塩の投与又は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)

(承認時資料: 2002年7月)

(2) 22.5mg製剤での検討²⁷⁾

閉経前乳癌術後患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを24週に1回(計2回)又はリュープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週に1回(計4回)皮下投与した(各群タモキシフェン20mg/日を併用投与)。主要評価項目である、投与4週から48週後における血清エストラジオール濃度が閉経期レベル(30pg/mL以下)に抑制された患者の割合は、22.5mg投与群で97.6%(81/83例)、11.25mg投与群で96.4%(81/84例)、両群の差[95%信頼区間]は1.2%[-5.2%, 7.8%]であり、あらかじめ設定した非劣性の基準(95%信頼区間の下限値が-10%を上回る)を満たした。

(22.5mg製剤承認時資料: 2015年9月)

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

11.25mg製剤⁴⁷⁾⁴⁸⁾

遺伝子検査にて診断が確定した球脊髄性筋萎縮症患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週に1回、48週間皮下投与したプラセボ対照の医師主導二重盲検群間比較試験において、主要評価項目である咽頭部バリウム残留率の変化量は下表のとおりである。

解析1では群間差は有意だったが(2標本t検定：p=0.049)、本解析のみベースライン値の分布に群間で偏りがみられたため調整解析した結果、群間差は有意でなかった。解析2では群間差は有意でなく(2標本t検定：p=0.331)、解析3(開封後の追加解析)では群間差は有意であった(2標本t検定：p=0.063)。

■咽頭部バリウム残留率変化量^{注9)}

解析	投与群	N	平均値 (90%信頼区間)	群間差 (90%信頼区間)
解析1 ^{注10、11)}	リュープロレリン酢酸塩 11.25mg	97	-1.55% (-3.73% ~ 0.64%)	-3.21% (-5.89% ~ -0.52%)
	プラセボ	96	1.66% (0.08% ~ 3.24%)	
解析2 ^{注10、12)}	リュープロレリン酢酸塩 11.25mg	79	-1.01% (-2.69% ~ 0.66%)	-1.27% (-3.41% ~ 0.88%)
	プラセボ	77	0.25% (-1.11% ~ 1.61%)	
解析3 ^{注10、13)}	リュープロレリン酢酸塩 11.25mg	98	-5.08% (-8.59% ~ -1.56%)	-5.26% (-9.92% ~ -0.60%)
	プラセボ	96	0.18% (-2.90% ~ 3.26%)	

注9) 投与終了時(投与開始48週後又は中止時)における投与開始時からの平均変化量

注10) 試験計画時の検証的主解析は解析3だったが、試験途中で主解析が解析1、及び解析2(検証対象)に変更された。解析3は開封後に探索的解析として実施。(有意水準：両側10%)

注11) 複数回の嚥下を考慮した一連の嚥下後の咽頭部バリウム残留率による解析(調整解析前)

注12) 初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率が50%以上の被験者を除いた解析

注13) 初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率が50%以上の被験者を含む解析

(11.25mg製剤・効能追加時承認時資料：2017年8月)

3-3 臨床薬理試験

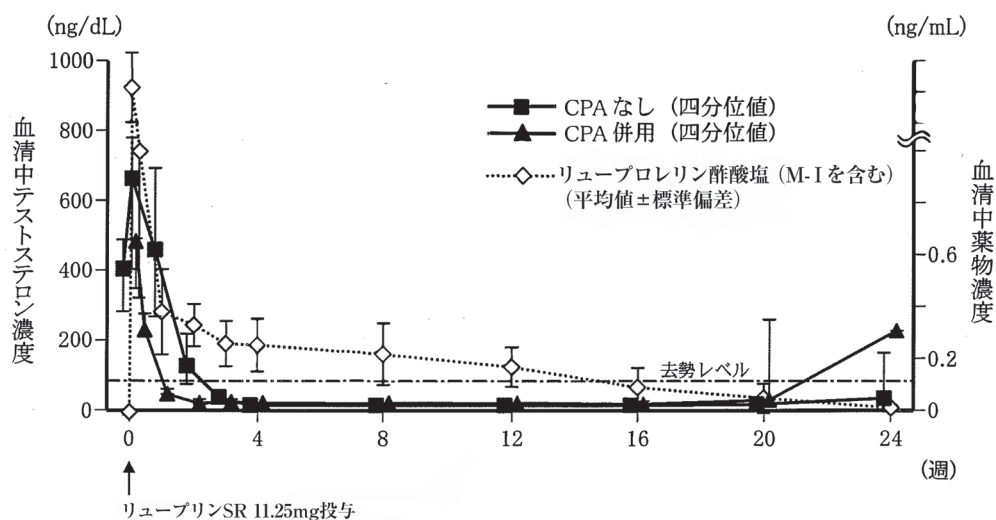
(1) 11.25mg製剤での検討

[外国人データ]

前立腺癌患者(未治療例)24例を対象に、本剤を単回皮下投与し、24週間観察した結果、本剤投与12週以降に体内からリュープロレリン酢酸塩の消失に伴い、血清テストステロン濃度が上昇した症例又は症状悪化がみられた10例で投与後の観察を中止した。自覚的副作用は24例中9例(37.5%)に21件の副作用が認められたが、いずれも一過性の反応であり、試験を中止するような副作用は認められなかった。臨床検査値の異常変動は11例(45.8%)に認められたが、いずれも一過性の変動であった。以上の成績から本剤の前立腺癌患者に対する忍容性は良好で、徐放化により危惧するような有害事象もなく、血清テストステロン濃度は少なくとも投与後12週間にわたって去勢レベル以下に持続されることが確認された。

本試験における血清中テストステロン濃度及び薬物濃度推移、並びに血清中PSA濃度の推移は以下のとおりであった。

■血清中テストステロン濃度及び薬物濃度推移

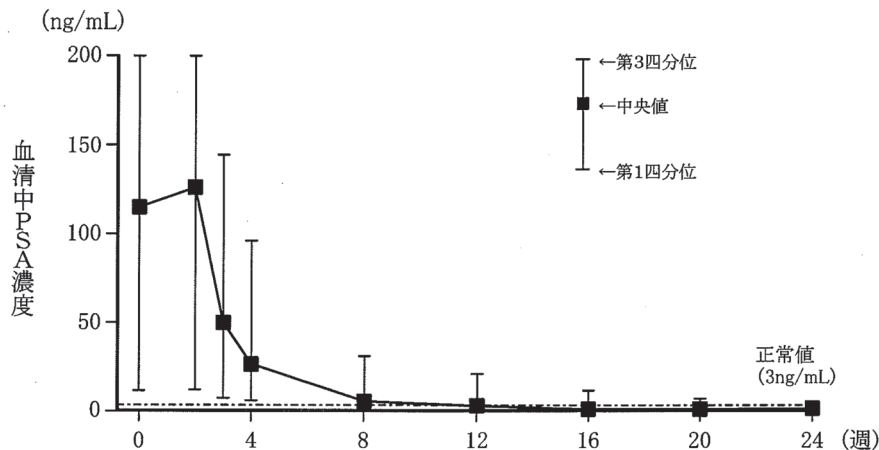


			投与前	2日	1週	2週	3週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	
テストステロン濃度	CPAなし (ng/dL)	第3四分位	488.4	780.3	693.6	219.7	54.9	17.3	17.3	17.3	17.3	28.9	164.7	
		中央値	404.6	664.7	459.5	127.2	37.6	14.5	14.5	14.5	14.5	14.5	17.3	34.7
	CPA併用 (ng/dL)	第3四分位	491.3	274.6	57.8	28.9	28.9	17.3	17.3	17.3	17.3	23.1	257.2	225.4
		中央値	482.7	228.3	43.4	17.3	20.2	17.3	17.3	17.3	17.3	14.5	26.0	225.4
		第1四分位	283.2	404.6	268.8	75.1	28.9	14.5	14.5	14.5	14.5	14.5	14.5	
		例数	17	15	16	16	16	15	17	16	11	12	8	
		例数*	5	5	5	5	5	5	5	5	4	3	1	
		中止・脱落例数#	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6	13	
薬物濃度	平均±標準偏差		—	1.224 ± 0.786	0.385 ± 0.164	0.333 ± 0.081	0.262 ± 0.087	0.257 ± 0.101	0.223 ± 0.119	0.173 ± 0.075	0.095 ± 0.074	0.053 ± 0.056	0.017 ± 0.008	
	例数		—	23	21	22	24	22	22	21	18	17	9	

* : CPA(シプロテロン酢酸塩)併用例7例中、2例は治験薬投与開始前検査日以前よりCPAを併用し、投与開始時点より血清中テストステロン濃度が去勢レベル以下であったため、解析から除外された。

: 累積例数

■血清中PSA濃度の推移



	投与前	2週	3週	4週	8週	12週	16週	20週	24週
第3四分位	200.0	200.0	144.5	96.0	31.0	21.0	11.5	7.0	4.0
中央値	115.0	126.0	50.0	26.5	5.5	3.0	1.0	1.0	1.5
第1四分位	11.5	12.0	7.5	6.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
例数	23	22	23	22	23	23	17	17	10

(承認時資料：2002年7月)

(2) 22.5mg製剤での検討

前立腺癌患者(リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを投与し、抗腫瘍効果が安定している患者)81例に本剤を24週に1回(計2回)皮下投与したときのQTcF変化量(平均値±標準偏差, 22.5mg製剤、11.25mg製剤それぞれの投与前のQTcF間隔は 429.0 ± 15.75 msec、 436.0 ± 15.63 msec)について、22.5mg製剤は -0.9 ± 12.16 msec、11.25mg製剤は -4.6 ± 11.64 msecであった。前立腺癌患者(未治療例)6例に22.5mg製剤を単回皮下投与したときの22.5mg製剤投与24週後QTcF変化量(平均値±標準偏差, 投与前のQTcF間隔は 406.8 ± 12.69 msec)は 16.7 ± 11.96 msecであった²⁶⁾。

また、閉経前乳癌術後患者(ホルモン療法未治療)83例に本剤を24週に1回(計4回)皮下投与(タモキシフェン20mg/日と併用投与)したときのQTcF変化量(平均値±標準偏差, 22.5mg製剤、11.25mg製剤それぞれの投与前のQTcF間隔は 421.5 ± 16.05 msec、 420.9 ± 16.53 msec)は、22.5mg製剤群では 8.4 ± 14.73 msecであり、11.25mg製剤群では、 13.1 ± 22.03 msecであった²⁷⁾。

(22.5mg製剤承認時資料：2015年9月)

(参考) [外国人データ]

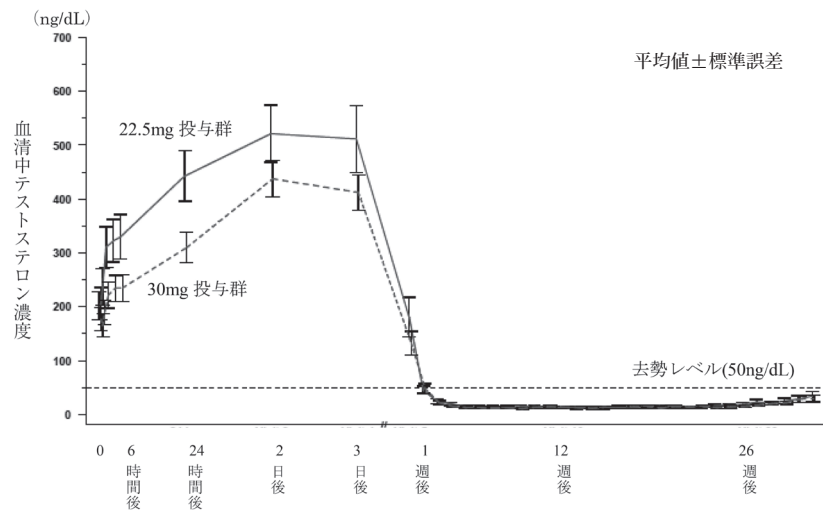
前立腺癌患者62例を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mg又は30.0mgを単回皮下投与した。その結果、投与開始後のレスポナー例における、血清中テストステロン濃度の推移、血清中PSA濃度の推移、並びに血清中リュープロレリン酢酸塩濃度の推移は以下のとおりであった。

レスポナー例：血清中テストステロン濃度の初期上昇がみられた後、去勢レベルに抑制され、連続した2時点において50ng/dLを超えることなく抑制が維持された症例。

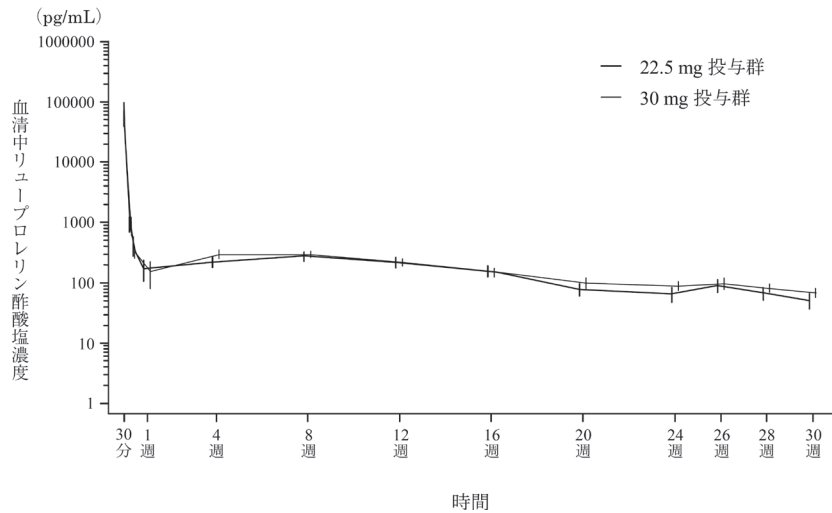
注意：22.5mg製剤の用法・用量

通常、成人には24週に1回リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを皮下に投与する。

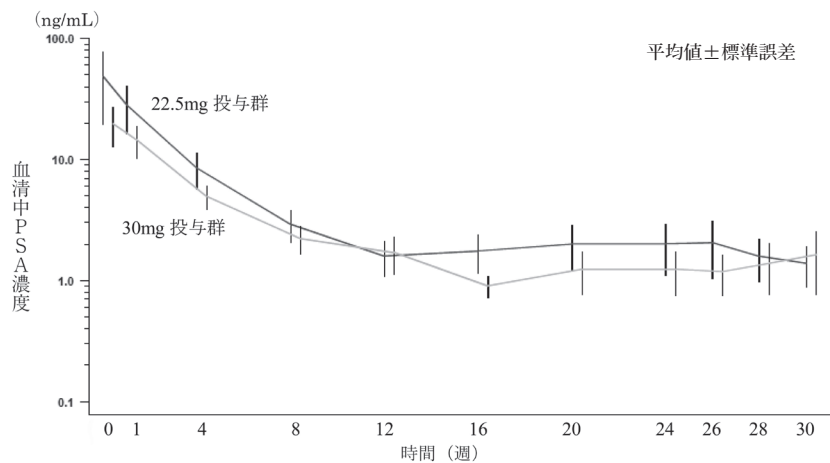
■レスポナー例における血清中テストステロン濃度の推移



■レスポナー例における血清中リュープロレリン酢酸塩濃度の推移



■レスポナー例における血清中PSA濃度の推移



(社内資料)

注意：22.5mg製剤の用法・用量

通常、成人には24週に1回リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを皮下に投与する。

3-4 探索的試験

前立腺癌の場合

(1) 11.25mg製剤での検討

4週間持続の徐放性製剤(リュープリン3.75mg)が投与され、投与前のPSAが「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」によるCR又はPRを12週間以上持続している前立腺癌患者101例を対象に、本剤と4週間持続の徐放性製剤の無作為割付による非盲検群間比較試験を実施し、本剤の12週毎2回と4週間持続の徐放性製剤の4週毎6回投与で有効性・安全性を比較した。

その結果、血清テストステロン濃度の去勢レベル(100ng/dL)維持率は両群とも100%であった。また、投与24週時点での奏功率(Stable以上)は本剤80.4%(41/51例)、4週間持続の徐放性製剤84.0%(42/50例)であり、有意差は認められなかった($p=0.6357$ 、 2×2 分割表 χ^2 検定)。副作用は本剤23.5%(12/51例)、4週間持続の徐放性製剤18.0%(9/50例)に、臨床検査値の異常変動は本剤13.7%(7/51例)、4週間持続の徐放性製剤20.0%(10/50例)に認められた。以上の成績から、本剤は12週に1回投与で4週間持続の徐放性製剤と同様、前立腺癌患者に有用性を示す薬剤であることが認められた。(承認時資料：2002年7月)

[外国人データ]

前立腺癌患者(未治療例)237例を対象に、本剤を12週に1回を3回あるいは4週間持続の徐放性製剤を4週に1回を9回皮下投与して、抗腫瘍効果を検討した。その結果、EORTCによる奏功率(CR+PR+NC)は、本剤67.5%(106/157例)、4週間持続の徐放性製剤71.3%(57/80例)で両群に大きな違いは認められなかった。自覚的副作用は本剤75.8%(119/157例)、4週間持続の徐放性製剤87.5%(70/80例)に認められ、主なものは、両群とも多汗、ほてり等であった。

(承認時資料：2002年7月)

注意：11.25mg製剤の用法・用量

通常、成人には12週に1回リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを皮下に投与する。

(参考) [4週間持続の徐放性製剤での成績]

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。その結果、PR以上の奏功率は3.75mg群51.2%(22/43例)、7.5mg群62.2%(23/37例)、CR・PRの奏功期間は、3.75mg群で 73 ± 49 日、7.5mg群で 59 ± 33 日と、ともに有意差を認めなかった(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群で34.1%(15/44例)であり、7.5mg群がやや高かったが有意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4週間持続の徐放性製剤の通常投与量と考えられた¹⁾。

新島 端夫, 他: 泌尿器科紀要 1990, 36: 1343

[効果判定基準]

1. 前立腺原発巣、2. 骨転移巣、3. 軟部組織転移巣、4. 前立腺性酸性ホスファターゼの4項目につき他覚的所見の変化を個別に判定し、次の5段階で総合効果を判定。

CR(Complete Response)、PR(Partial Response)、Stable(Stable Disease)、NC(No Change)、PD(Progressive Disease)

注意：11.25mg製剤の用法・用量

通常、成人には12週に1回リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを皮下に投与する。

注意：22.5mg製剤の用法・用量

通常、成人には24週に1回リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを皮下に投与する。

(2) 22.5mg製剤での検討²⁵⁾

前立腺癌患者(未治療例)6例に本剤を単回皮下投与した結果、血清テストステロン濃度は、いずれの症例も投与開始後一旦上昇した後、投与4週後までに去勢レベル以下($\leq 100\text{ng/dL}$)へ抑制され、その後、投与24週後までその抑制効果が持続した。安全性についてもGrade3以上の有害事象は認められなかった。本剤の皮下投与は安全性及び薬力学的作用の両方の評価基準を満たしたことから、国内の臨床用量は22.5mg/24週が妥当と考えられた。

(22.5mg製剤承認時資料：2015年9月)

閉経前乳癌の場合

(1) 11.25mg製剤での検討

1) 本剤と4週間持続の徐放性製剤のホルモン動態及び安全性に関する比較試験

閉経前乳癌術後患者142例(リンパ節転移の有無は問わない)を対象に、タモキシフェンクエン酸塩を1日20mg併用して、本剤と4週間持続の徐放性製剤の無作為割付による非盲検群間比較試験を実施し、本剤の12週毎2回投与と4週間持続の徐放性製剤の4週毎6回投与での血清エストラジオール濃度と安全性を比較した。その結果、「投与4週後から投与24週後までの血清エストラジオール濃度の平均値」の平均値と標準偏差は、本剤 $4.83 \pm 4.429\text{pg/mL}$ 、4週間持続の徐放性製剤 $5.58 \pm 6.799\text{pg/mL}$ であり、本剤の4週間持続の徐放性製剤に対する非劣性が検証された(非劣性2標本t検定)。

また、24週以降も本剤あるいは4週間持続の徐放性製剤が96週まで継続投与された無再発生存率は、本剤93.5%、4週間持続の徐放性製剤96.9%と同程度であった。自覚的副作用は本剤95.8%(68/71例)、4週間持続の徐放性製剤94.4%(67/71例)に、因果関係が固定できない臨床検査値の異常変動は、本剤43.7%(31/71例)、4週間持続の徐放性製剤46.5%(33/71例)に認められた。以上の成績から、本剤は12週に1回投与で4週間持続の徐放性製剤と同様、閉経前乳癌術後患者に対して、血清エストラジオール濃度の抑制効果を有する薬剤であることが認められた。

(効能追加時資料：2005年8月)

注意：11.25mg製剤の用法・用量

通常、成人には12週に1回リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを皮下に投与する。

2) 閉経前進行・再発乳癌患者に対する抗腫瘍効果を検討した試験成績

閉経前進行・再発乳癌患者22例を対象に、タモキシフェンクエン酸塩を1日20mg併用して、本剤12週毎2回投与により、抗腫瘍効果を検討した。その結果、「進行・再発乳癌における治療効果の判定基準」によるCR又はPRの割合は22.7%(5/22例)、CR、PR又はLongNCの割合は59.1%(13/22例)であった。自覚的副作用は86.4%(19/22例)、臨床検査値の異常変動は50.0%(11/22例)に認められた。以上の成績から、本剤はタモキシフェンクエン酸塩併用下で、閉経前進行・再発乳癌患者に対して、4週間持続の徐放性製剤と遜色のない抗腫瘍効果が示唆された。

(効能追加時資料：2005年8月)

(参考) [4週間持続の徐放性製剤での成績]

閉経前進行・再発乳癌患者を対象に、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。その結果、「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、副作用は3.75mg群59.2% (29/49例)、7.5mg群60.8% (31/51例)に認められた。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²⁾。

田口 鐵男, 他: 癌と化学療法 1995, 22: 477

注意: 11.25mg製剤の用法・用量

通常、成人には12週に1回リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを皮下に投与する。

(2) 22.5mg製剤での検討²⁷⁾

閉経前乳癌術後患者(ホルモン療法未治療)167例に対し、11.25mg製剤皮下投与した場合を対照に本剤投与96週後までのホルモン動態、薬物動態、安全性及び有効性について非盲検群間比較試験により検討した。ホルモン動態については、主要評価項目の「投与4週後から投与48週後における血清中エストラジオール濃度の閉経期レベル($\leq 30\text{pg/mL}$)への抑制率」について、本剤投与の血清中エストラジオール濃度の抑制効果において、11.25mg製剤に対する非劣性が検証された。また、その他のホルモン濃度(血清中LH濃度、血清中FSH濃度)も同様に抑制された。本剤は11.25mg製剤と比べて臨床的に劣らない血清中エストラジオール濃度の抑制効果を示し、また、安全性においても、11.25mg製剤と比べて大きな違いがなく、特に危惧すべき所見がみられなかったことから、11.25mg製剤と同様、血清エストラジオール濃度の抑制効果を有する薬剤であることが認められた。

(22.5mg製剤承認時資料: 2015年9月)

3-5 検証的試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2) 比較試験

1) 前立腺癌を対象とした試験

22.5mg製剤での検討²⁵⁾²⁶⁾

(既治療例)

前立腺癌(リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを投与し、抗腫瘍効果が安定している患者)160例を対象として、本剤を24週に1回(計2回)皮下投与、及び11.25mg製剤を12週に1回(計4回)皮下投与した場合のホルモン動態、薬物動態、安全性及び有効性について多施設共同、非盲検、無作為割付、並行群間比較試験により検証した。

■血清テストステロン濃度の去勢レベル(≤100 ng/dL)への維持率

	22.5mg製剤投与群	11.25mg製剤投与群
対象例数	81	79
去勢レベル 維持例数	81	78
去勢レベル 維持率の点推定値(%) (両側95%信頼区間)	100 (95.548, 100.000)	98.7 (93.148, 99.968)
群間差(%) (両側95%信頼区間) ^{a)}	1.3(-3.380, 6.828)	

a) Newcombe Score の方法で算出

■血清PSAでみた効果判定

治験薬投与開始前から各評価時点までの本剤投与群及び11.25mg製剤投与群のPSAの変化率の中央値は、それぞれ、投与12週後で-20.81%、-21.13%、投与24週後で-49.27%、-31.11%、投与36週後で-60.71%、-50.52%、投与48週後で-72.90%、-59.40%であった。また、PSA抑制における最大変化率の中央値は、本剤投与群で-86.23%、11.25mg製剤投与群で-67.03%であった。

■血清PSA濃度でみた病勢進行の有無

病勢進行	22.5mg製剤投与群	11.25mg製剤投与群
有	6例/80例(7.5%)	5例/77例(6.5%)
無	74例/80例(92.5%)	72例/77例(93.5%)

注) 投与4週後以降のデータがない場合は欠測とした。

病勢進行有：投与4週後以降でPSA濃度の最低値の時点を基点とし、基点のPSA濃度に対する基点以降のPSA濃度の変化率及び変化量を算出し、変化率が25%以上の増加かつ変化量が2ng/mL以上の増加が共に認められる時点が存在する場合

病勢進行無：投与4週後以降のデータが存在し、病勢進行ありの条件が認められなかった場合

投与前からのPSAの病勢進行がみられた症例の割合は、本剤投与群で7.5%(6/80例)、11.25mg製剤投与群でも6.5%(5/77例)であり、両群で同様であった。

■最良総合効果及び効果維持率

本剤投与群、11.25mg製剤投与群の順にそれぞれ、最良総合効果がSDと判定された症例は、13.9%(11/79例)、11.8%(9/76例)、PDと判定された症例は、0%(0/79例)、2.6%(2/76例)、NEと判定された症例は、86.1%(68/79例)、85.5%(65/76例)であった。また、CR、PR及びSDと判定された症例を治験薬投与前からの効果が維持されている症例とし、治験薬投与前からの維持症例の割合(算出にNE除く)を維持率として評価した。その維持率は、本剤投与群で100.0%(11/11例)、11.25mg製剤投与群で81.8%(9/11例)であった。

効果維持率：CR、PR及びSDと判定された症例を治験薬投与前からの効果が維持されている症例とし、治験薬投与前からの維持症例の割合(算出にNE除く)を維持率として評価した。
固形癌の治療効果判定基準(以下、「RECIST(v1.1)」)に準拠して評価した。

■骨病変

骨病変の病勢進行がみられたのは、投与24週後で本剤投与群0%(0/79例)、11.25mg製剤投与群1.3%(1/76例)、投与48週後では本剤投与群1.3%(1/78例)、11.25mg製剤投与群1.3%(1/75例)であった。

■副作用

副作用の発現頻度は、本剤投与群で55.6%(45/81例)、11.25mg製剤投与群で45.6%(36/79例)であった。主な副作用は本剤投与群及び11.25mg製剤投与群の順にそれぞれ、注射部位硬結17.3%(14/81例)、12.7%(10/79例)、注射部位紅斑13.6%(11/81例)、7.6%(6/79例)であった。

(22.5mg製剤承認時資料：2015年9月)

2) 閉経前乳癌を対象とした試験

11.25mg製剤での検討

[外国人データ]

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、本剤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本剤83.0%(224/270例)、CMF療法80.9%(207/256例)であり、本剤のCMF療法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は本剤60.5%(153/253例)、CMF療法60.6%(146/241例)であった。副作用は本剤95.2%(280/294例)、CMF療法99.7%(294/295例)に認められた。本剤の主な副作用は、ほてり、体重増加、多汗等であった。

(効能追加時資料：2005年8月)

22.5mg製剤での検討²⁷⁾

閉経前乳癌術後患者(ホルモン療法未治療)167例を対象に、11.25mg製剤を12週に1回(計4回)皮下投与した場合を対象として、本剤を24週に1回(計2回)投与した場合(各群タモキシフェン20mg/日を併用投与)の96週後までの有効性及び安全性について多施設共同、非盲検、無作為割付、並行群間比較試験により検証した。

血清エストラジオール濃度、血清LH濃度及び血清FSH濃度は以下を示し、本剤投与群の血清エストラジオール濃度の抑制率において、11.25mg製剤投与群に対する非劣性が検証された(両側95%信頼区間の下側信頼限界が事前に設定した許容限界値の-10%を上回った)。

■血清エストラジオール濃度の閉経期レベル(≤30pg/mL)への抑制率(投与4～48週後)

	22.5mg製剤投与群	11.25mg製剤投与群
対象例数(例)	83	84
閉経期レベル抑制例数(例)	81	81
閉経期レベル抑制率の点推定値(%) [両側95%信頼区間]	97.6 (91.565, 99.707)	96.4 (89.916, 99.257)
群間差(%) [両側95%信頼区間] ^{a)}	1.2(-5.241, 7.806)	

a)Newcombe Score の方法で算出

■無病生存率

投与96週後の無病生存率は本剤投与群では97.3%(81/83例)、11.25mg製剤投与群では97.5%(82/84例)であった。

薬剤群	例数	無病生存例数	無病生存率(%)	無病生存率の標準誤差(%)	無病生存率の両側95%信頼区間(%)
22.5mg製剤投与群	83	81	97.3	1.88	93.63～100.00
11.25mg製剤投与群	84	82	97.5	1.75	94.06～100.00

数字は症例数(例)

■無遠隔再発生存率

投与96週後の無遠隔再発生存率は本剤投与群では98.5%(82/83例)、11.25mg製剤群では98.8%(83/84例)であった。

薬剤群	例数	無遠隔再発生存例数	無遠隔再発生存率(%)	無遠隔再発生存率の標準誤差(%)	無遠隔再発生存率の両側95%信頼区間(%)
22.5mg製剤投与群	83	82	98.5	1.46	95.67～100.00
11.25mg製剤投与群	84	83	98.8	1.20	96.45～100.00

数字は症例数(例)

■副作用

副作用の発現頻度は、本剤投与群で92.8%(77/83例)、11.25mg製剤投与群で95.2%(80/84例)で、そのうちいずれかの投与群で10%以上に発現した事象は本剤投与群及び11.25mg製剤投与群の順にそれぞれ、ほてり50.6%(42/83例)、56.0%(47/84例)、注射部位硬結43.4%(36/83例)、39.3%(33/84例)、注射部位疼痛28.9%(24/83例)、28.6%(24/84例)、白血球数減少18.1%(15/83例)、16.7%(14/84例)、注射部位紅斑15.7%(13/83例)、9.5%(8/84例)、関節痛16.9%(14/83例)、17.9%(15/84例)、倦怠感12.0%(10/83例)、11.9%(10/84例)、体重増加14.5%(12/83例)、8.3%(7/84例)、頭痛13.3%(11/83例)、8.3%(7/84例)、筋骨格硬直12.0%(10/83例)、8.3%(7/84例)、注射部位腫脹14.5%(12/83例)、4.8%(4/84例)、多汗症10.8%(9/83例)、8.3%(7/84例)及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加3.6%(3/83例)、11.9%(10/84例)であった。

(22.5mg製剤承認時資料：2015年9月)

3) 球脊髄性筋萎縮症を対象とした試験⁴⁷⁾⁴⁸⁾

遺伝子検査にてアンドロゲン受容体遺伝子のCAGリピート数が38以上の球脊髄性筋萎縮症患者(199例)に、11.25mg製剤を12週に1回皮下投与した場合の有効性及び安全性についてプラセボを対照とした多施設共同、無作為割付二重盲検、並行群間比較試験(医師主導治験)を実施した。

11.25mg製剤、プラセボ群それぞれの患者の投与前の年齢は53.6±9.22歳(100例)、54.2±9.23歳(99例)、罹病期間は12.72±8.38年(100例)、13.31±7.33(99例)、咽頭部バリウム残留率は新JASMITT方式で10.58±13.53%(97例)、6.68±7.19%(96例)、旧JASMITT方式(50%以上除く)で9.17±10.37%(79例)、7.77±8.28%(77例)、旧JASMITT方式(50%以上含む)で20.30±27.08%(98例)、18.65±26.64%(96例)であった(平均値±標準偏差)。

投与終了時(投与開始48週後又は中止時)における投与開始時からの咽頭部バリウム残留率の変化量は、解析1(開封前)では群間差は有意であったが(2標本t検定：p=0.049)、本解析のみベースライン値の分布に群間で偏りがみられたため調整解析した結果、群間差は有意ではなかった。解析2(開封前)では群間差は有意ではなく(2標本t検定：p=0.331)、解析3(開封後の追加解析)では群間差は有意であった(2標本t検定：p=0.063)。

■咽頭部バリウム残留率変化量

(解析1：開封前・調整解析前)

新JASMITT方式

	11.25mg製剤群	プラセボ群
対象例数(例)	97	96
平均値(90%信頼区間)(%)	-1.55(-3.73～0.64)	1.66(0.08～3.24)
群間差(90%信頼区間)(%)	-3.21(-5.89～-0.52)*	

*p=0.049(2標本t検定)

(解析2：開封前)

旧JASMITT方式(咽頭部バリウム残留率50%以上を除く)

	11.25mg製剤群	プラセボ群
対象例数(例)	79	77
平均値(90%信頼区間)(%)	-1.01(-2.69～0.66)	0.25(-1.11～1.61)
群間差(90%信頼区間)(%)	-1.27(-3.41～0.88)	

p=0.331(2標本t検定)

(解析3：開封後の追加解析)

旧JASMITT方式(咽頭部バリウム残留率50%以上を含む)

	11.25mg製剤群	プラセボ群
対象例数(例)	98	96
平均値(90%信頼区間)(%)	-5.08(-8.59～-1.56)	0.18(-2.90～3.26)
群間差(90%信頼区間)(%)	-5.26(-9.92～-0.60)**	

**p=0.063(2標本t検定)

【嚥下機能障害の評価】

〔解析の経緯〕

試験計画時の検証的主解析は解析3であったが、試験途中で解析1、及び解析2(検証対象)に変更された。解析3は開封後に探索的解析として実施(有意水準：両側10%)。

〔咽頭部バリウム残留率〕

解析1：FASを対象に新JASMITT方式で評価

解析2：FASの内、初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率が50%以上の被験者を除外し、旧JASMITT方式で評価

解析3：FASを対象に旧JASMITT方式で評価(初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率が50%以上の被験者を含む)

JASMITT：the Japan SBMA Interventional Trial for TAP-144-SR

FAS：Full Analysis Set

■副作用

副作用の発現頻度は、11.25mg製剤群では57% (57/100例)、プラセボ群では54.5% (54/99例)で、そのうちいずれかの群で発現頻度5%以上発現したものは、11.25mg製剤群、プラセボ群の順に、ほてり10.0%(10/100例)、2.0%(2/99例)、注射部位硬結7.0%(7/100例)、5.1%(5/99例)、関節痛7.0%(7/100例)、2.0%(2/99例)、頭痛7.0%(7/100例)、2.0%(2/99例)、肝機能異常6.0%(6/100例)、3.0%(3/99例)、背部痛5.0%(5/100例)、6.1%(6/99例)、便秘5.0%(5/100例)、5.1%(5/99例)、及び血中トリグリセリド増加5.0%(5/100例)、2.0%(2/99例)であった。

重篤な副作用は11.25mg製剤群で呼吸困難(1例)、プラセボ群では消化器新生物、呼吸困難、足骨折(各1例)であった。副作用による投与中止例、死亡例はみられなかった。

(11.25mg製剤・効能追加時承認時資料：2017年8月)

(3) 安全性試験

長期投与試験 [外国人データ]

11.25mg製剤での検討

前立腺癌患者(未治療例)で、本剤3回投与試験終了後も継続投与可能な37例を対象に、長期投与試験(最長42ヵ月)を実施した。その結果、Kaplan-Meier法による生存期間の中央値は1,149日(3.1年)、腫瘍増悪までの期間の中央値は1,015日(2.8年)であった。全期間を通じて発現した主な副作用は、ほてり、性欲減退、勃起障害、多汗等の薬理作用に起因するものであり、長期投与によって特に問題となる所見は認められなかった。

(承認時資料：2002年7月)

(4) 患者・病態別試験

該当資料なし

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)

11.25mg製剤

前立腺癌、閉経前乳癌の場合

再審査結果公表年月日：2010年12月24日

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

再審査期間中である。

22.5mg製剤

再審査結果公表年月日：2020年12月9日

内容：薬機法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

(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

11.25mg製剤

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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

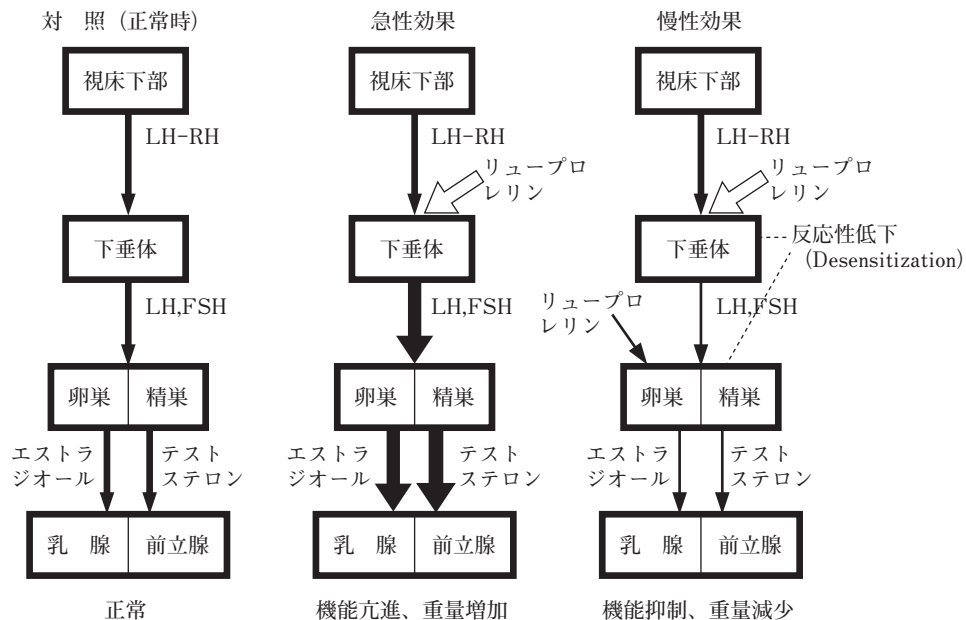
高活性LH-RH誘導体であるリュープロレリン酢酸塩を反復投与すると、初回投与直後一過性に下垂体-性腺系刺激作用(急性作用)がみられた後、下垂体においては性腺刺激ホルモンの産生・放出が低下する。更に、精巣及び卵巣の性腺刺激ホルモンに対する反応性が低下(desensitization)し、テストステロン及びエストラジオール産生能が低下する(慢性作用)。

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-性腺系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が高活性LH-RH誘導体であり、下垂体-性腺系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リ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精巣及び卵巣の反応性低下をもたらし、下垂体-性腺系機能抑制作用を示す³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。

また、リュープロレリン酢酸塩により変異アンドロゲン受容体の核内への集積の低下、筋力低下の抑制が認められる⁴⁹⁾。

■リュープロレリンの作用



2-2 薬効を裏付ける試験成績

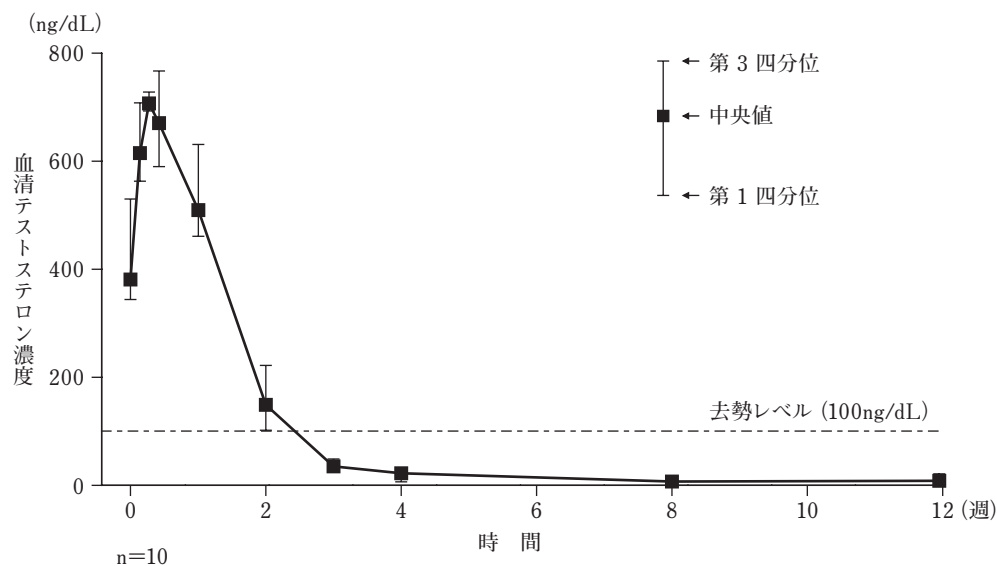
前立腺癌の場合

(1) 血清テストステロン濃度抑制作用

1) 11.25mg製剤での検討

前立腺癌患者(未治療例)10例を対象に、本剤を単回皮下投与したときの血清テストステロン濃度は、投与2日後まで一過性に上昇したが、その後急速に減少し、投与3週後から去勢レベルに低下し、そのまま投与12週後まで維持された。

■血清テストステロン濃度の推移

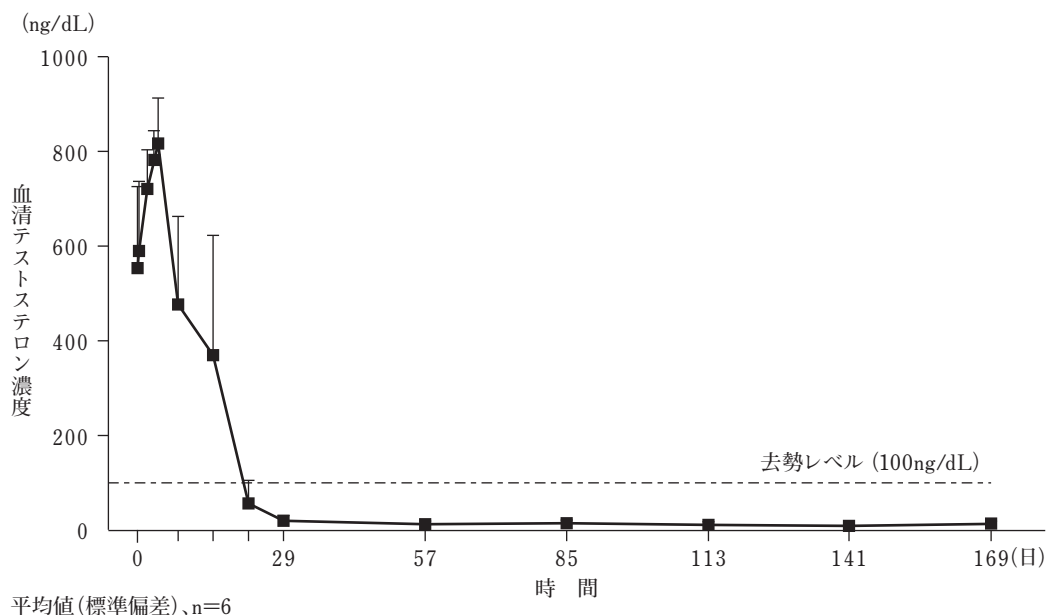


(承認時資料：2002年7月)

2) 22.5mg製剤での検討

前立腺癌患者(未治療例)6例を対象に、本剤を単回皮下投与したときの血清テストステロン濃度はいずれの症例も投与開始後一旦上昇した後、投与4週後までに去勢レベル以下(≤ 100 ng/dL)へ抑制され、その後、投与24週後までその抑制効果が持続した。

■血清テストステロン濃度の推移



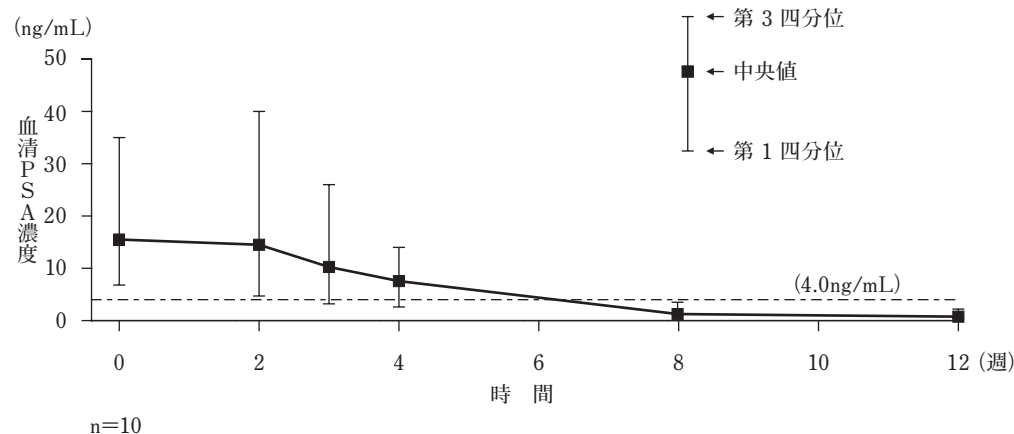
平均値(標準偏差)、n=6

(2) 血清PSA濃度減少作用

1) 11.25mg製剤での検討

前立腺癌患者(未治療例)10例を対象に、本剤を単回皮下投与したときの血清PSA濃度は、投与2週後から減少をはじめ、投与12週後には、投与前値が定量上限例(100.0ng/mL)以上と高値であった1例(投与前100.0ng/mL以上→投与12週後21.0ng/mL)を除き、9例が正常値(4.0ng/mL以下)となった。

■血清PSA濃度の推移



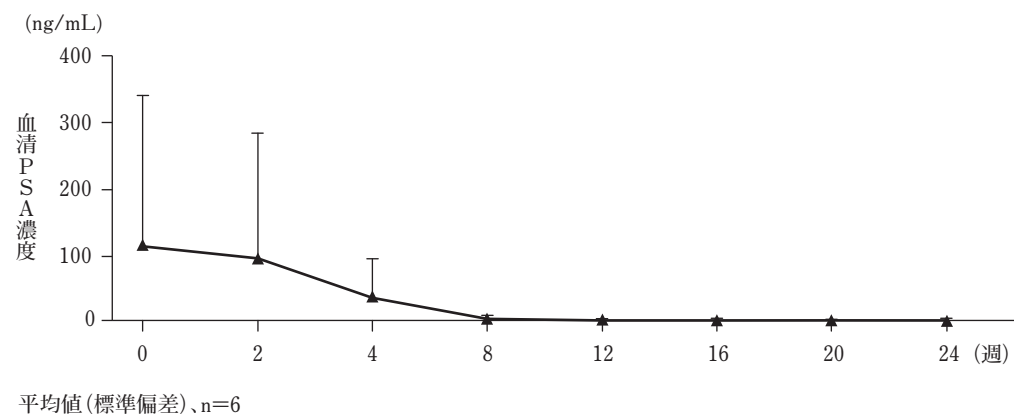
(承認時資料：2002年7月)

2) 22.5mg製剤での検討

①血清PSA濃度(単回投与)

前立腺癌患者(未治療例)6例を対象に、本剤を単回皮下投与したとき、投与開始前の血清PSA濃度(平均値±標準偏差)115.04±225.75ng/mLは、投与8週後では6.42±5.27ng/mL、投与24週後では3.67±3.64ng/mLへと低下し、投与8週後以降は投与24週後まで同様の低値で推移した。

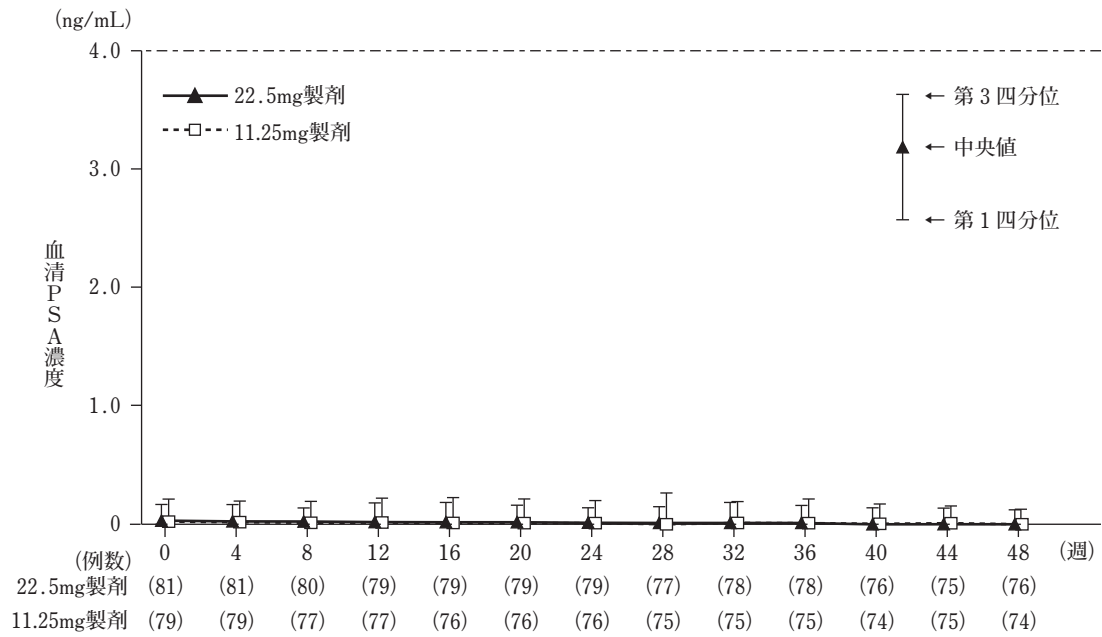
■血清PSA濃度の推移



②血清PSA濃度(反復投与)

前立腺癌患者(リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを投与し抗腫瘍効果が安定している患者)160例を対象に、本剤を24週に1回(計2回)又は11.25mg製剤を12週に1回(計4回)皮下投与した場合の投与48週後までの血清PSA濃度の経時的推移について中央値の推移を示した。本剤投与群、11.25mg製剤投与群の血清PSA濃度の中央値は、それぞれ投与開始前で0.03ng/mL、0.02ng/mL、投与24週後で0.01ng/mL、0.01ng/mL、投与48週後で0.00ng/mL、0.00ng/mLであった。

■血清PSA濃度の推移



(22.5mg製剤承認時資料：2015年9月)

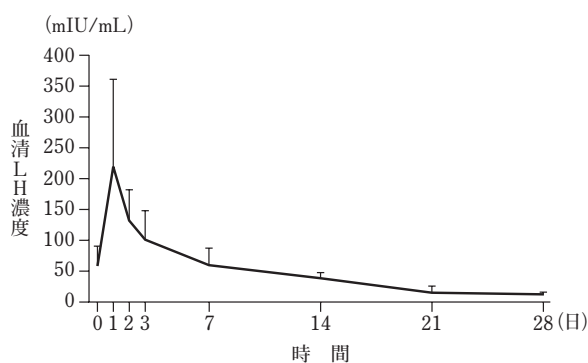
(3) 血清LH、FSHに及ぼす影響

1) 11.25mg製剤での検討

(参考) [4週間持続の徐放性製剤での検討]

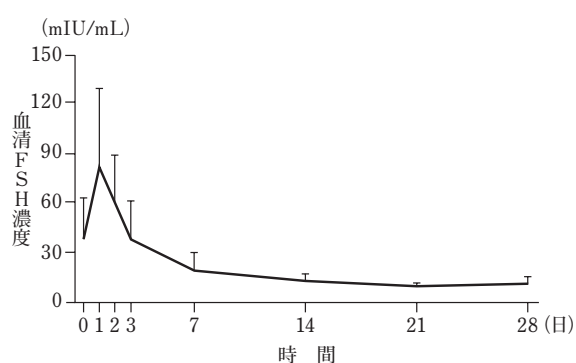
前立腺癌患者(未治療例)4例を対象に、4週間持続の徐放性製剤を単回皮下投与したときの血清LH、FSH濃度は、投与後初期に一過性の上昇(急性作用)がみられた後、1週間後には投与前値に復し、2～3週間後には投与前値よりも低下し、4週間まで持続した¹⁾。

■血清LH濃度の推移



平均値(標準偏差)、n=4

■血清FSH濃度の推移



平均値(標準偏差)、n=4

注意：11.25mg製剤の用法・用量

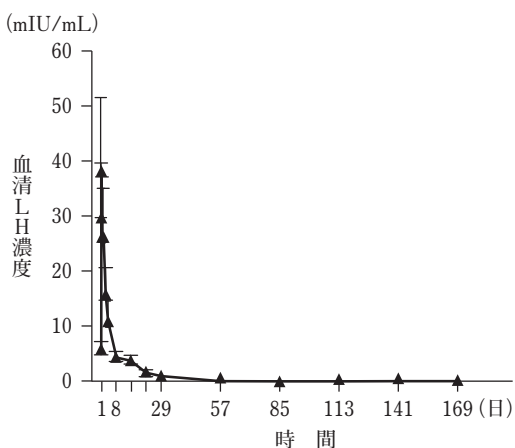
通常、成人には12週に1回リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを皮下に投与する。

2) 22.5mg製剤での検討

① 単回投与

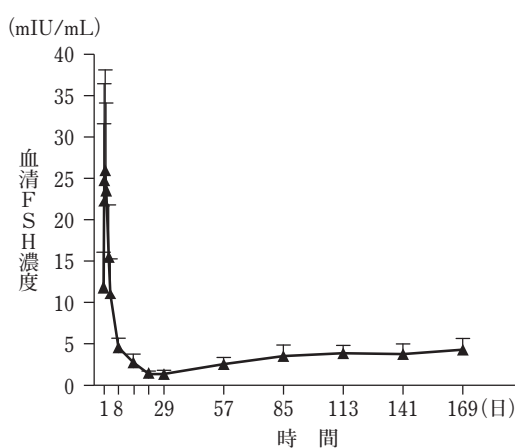
前立腺癌患者(未治療例)6例を対象に、本剤を単回皮下投与したときの血清LH及びFSH濃度は、投与後初期に一過性に上昇したが、その後投与4週間まで徐々に低下し、その後投与前値よりも低下し、投与8週間から投与24週間まで持続した。

■血清LH濃度の推移



平均値(標準偏差)、n=6

■血清FSH濃度の推移



平均値(標準偏差)、n=6

② 反復投与

前立腺癌患者(リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを投与し抗腫瘍効果が安定している患者)を対象に、本剤を24週に1回(計2回)又は11.25mg製剤を12週に1回(計4回)皮下投与した場合、両群の血清LH及びFSH濃度は両群ともに、試験期間を通じて治験薬投与開始前の値と比べて大きな変動はみられず、両群間に違いはみられなかった。

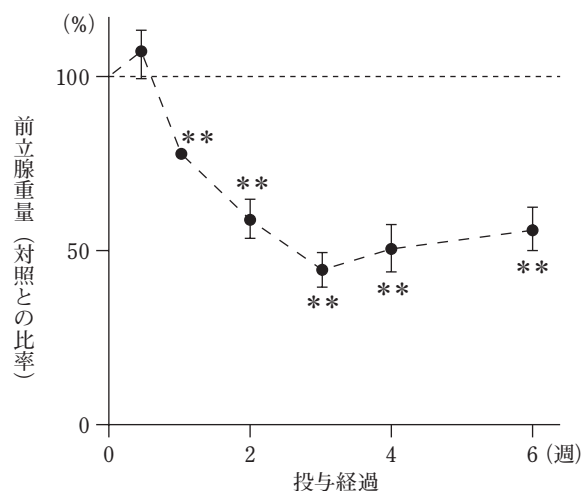
(22.5mg製剤承認時資料：2015年9月)

(4) 前立腺重量抑制作用(ラット)

(参考) [4週間持続の徐放性製剤での検討]

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⁷⁾。

■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



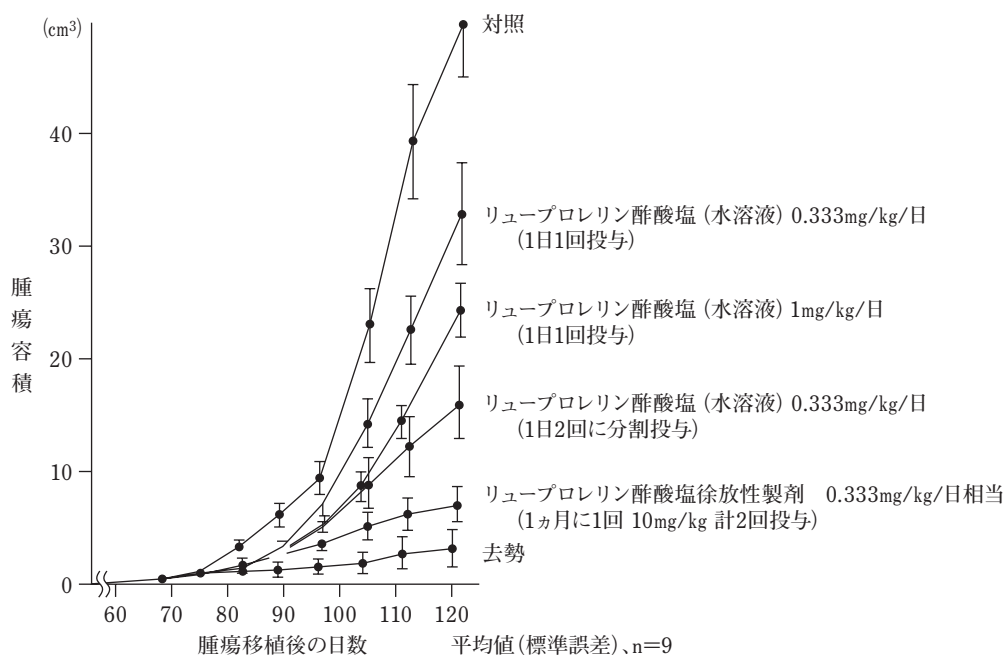
平均値 (標準誤差)、n=5、**: $p < 0.01$ (対照群との比較、Student's-test)

(5) 前立腺腫瘍増殖抑制作用

(参考) [4週間持続の徐放性製剤での検討]

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の皮下投与は、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記した。その作用は10mg/kg/4週投与においてほぼ去勢群と同程度であった⁸⁾。

■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作用



[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]

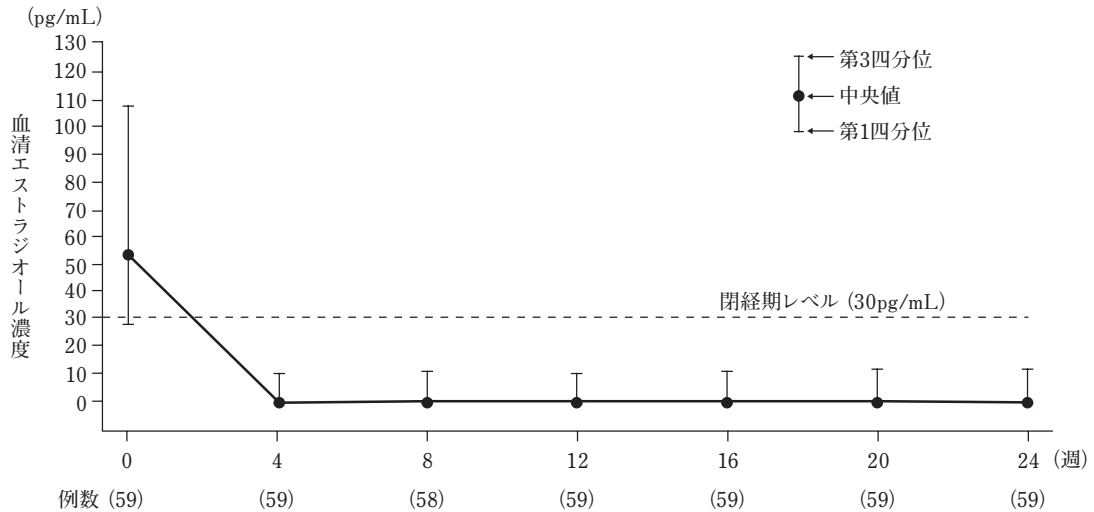
閉経前乳癌の場合

(1) ホルモン動態に及ぼす影響

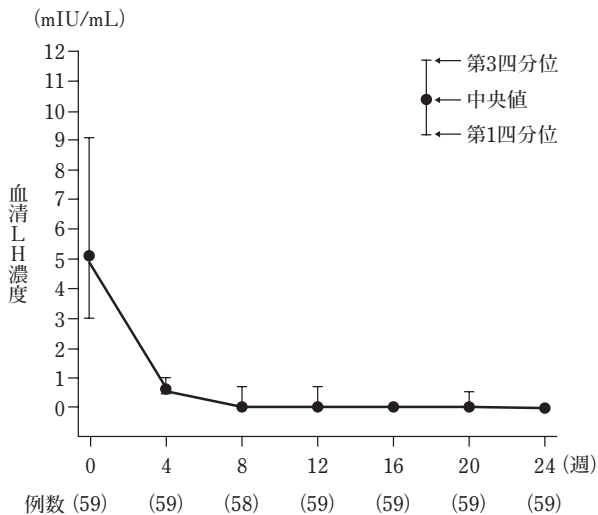
1) 11.25mg製剤での検討

閉経前乳癌術後患者62例を対象に、タモキシフェンクエン酸塩を1日20mg併用し、本剤を12週毎に2回皮下投与して、ホルモンに及ぼす影響を検討した。血清エストラジオール濃度、血清LH濃度、血清FSH濃度は、いずれも4週後には低下し、24週後まで維持された。

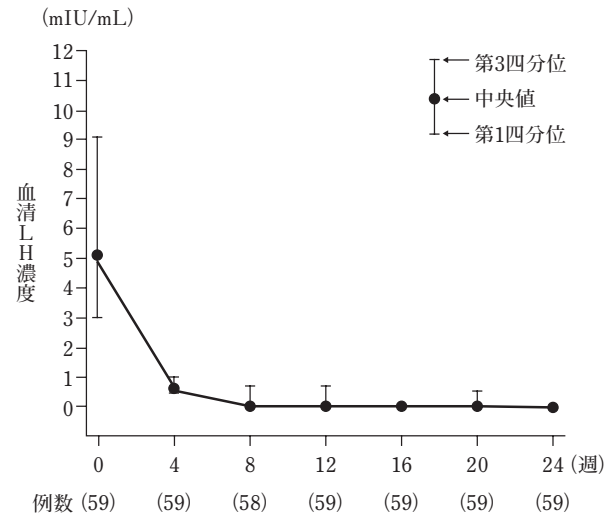
■血清エストラジオール濃度の推移



■血清LH濃度の推移



■血清FSH濃度の推移



(効能追加時資料：2005年8月)

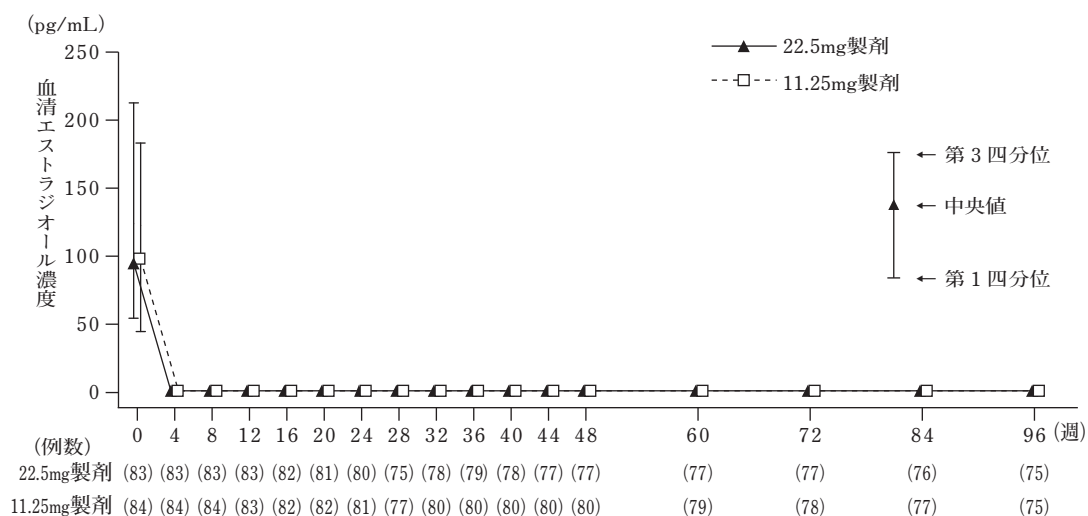
2) 22.5mg製剤での検討

閉経前乳癌術後患者(ホルモン療法未治療)167例を対象に、11.25mg製剤を12週に1回(計4回)皮下投与した場合を対照として、本剤を24週に1回(計2回)投与した(各群タモキシフェン20mg/日を併用投与)場合を比較した。

①血清エストラジオール濃度

投与開始から96週後までの血清エストラジオール濃度は、投与直後(1時間～6時間後)に急激に上昇した後、投与4週後には、血清エストラジオール濃度の中央値は、両群とも0pg/mLと閉経期レベル(≤30pg/mL)を下回り、その効果は両群とも投与96週後まで持続した。

■血清エストラジオール濃度の推移



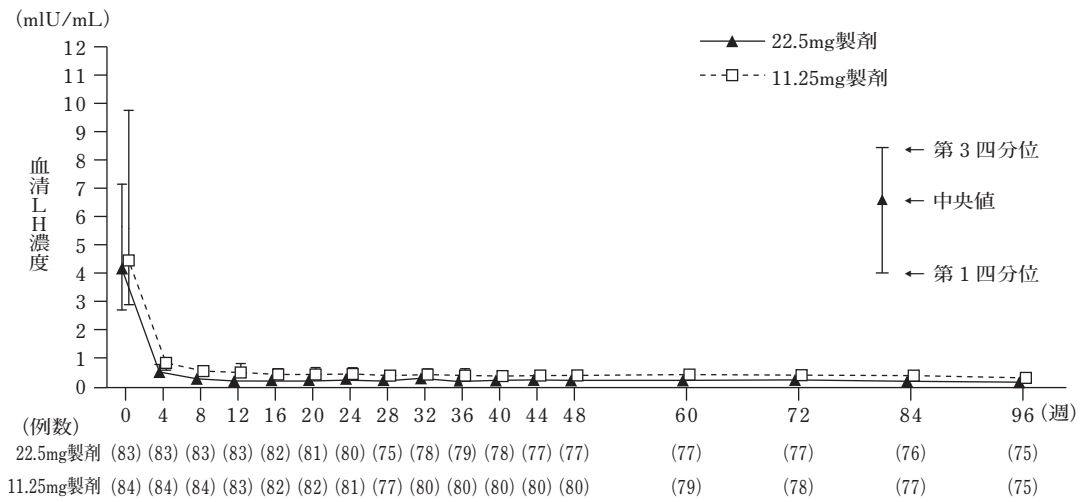
②血清エストラジオール濃度の閉経期レベル(≤30pg/mL)への抑制率

「V-3-2 臨床効果」、「V-3-5 検証的試験」の項参照

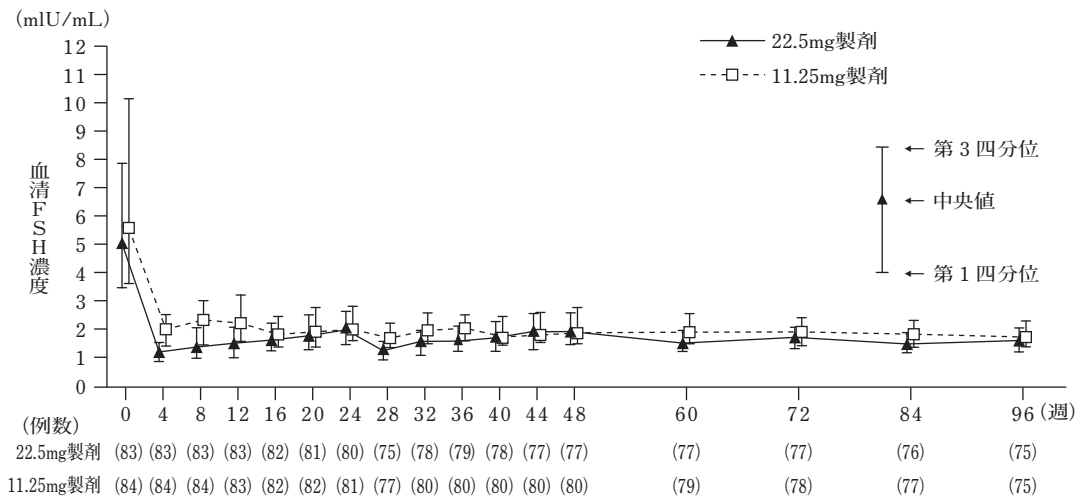
③血清LH、FSHに及ぼす影響

投与4週後の血清LH濃度は、両群ともに1mIU/mL(中央値)以下に抑制され、以降投与96週後まで1mIU/mL以下のレベルで維持された。投与4週後の血清FSH濃度は、両群ともに2.5mIU/mL(中央値)以下に抑制され、以降投与96週後まで2.5mIU/mL以下のレベルで維持された。

■血清LH濃度の推移



■血清FSH濃度の推移



(22.5mg製剤承認時資料：2015年9月)

(2) 乳癌モデルラットにおける腫瘍重量抑制作用(ラット)

(参考) [4週間持続の徐放性製剤での検討]

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又は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皮下投与により腫瘍重量は有意に減少した⁹⁾。

■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

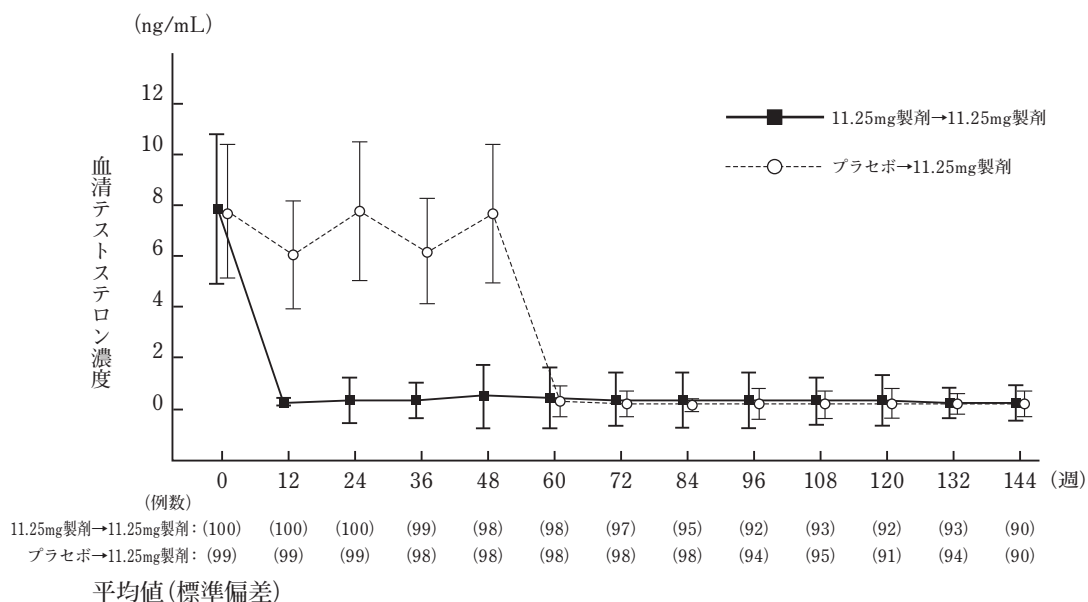
**：p<0.05(分散分析後Dunnettの方法による対照群との比較)

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

(1) 血清テストステロンの濃度抑制作用

遺伝子検査にて診断が確定した球脊髄性筋萎縮症患者を対象に12週に1回、11.25mg製剤(100例)又はプラセボ(99例)投与後、引き続き(投与開始48週後)11.25mg製剤を投与したとき(196例)の血清テストステロンの推移は以下のとおりであった。

■血清テストステロン濃度の推移



(11.25mg製剤・効能追加時承認時資料：2017年8月)

(2) 陰囊皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合⁴⁷⁾

遺伝子検査にて診断が確定した球脊髄性筋萎縮症患者を対象に12週に1回(計48週間)11.25mg製剤又はプラセボ投与したときの陰囊皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合は、以下のとおりであった。11.25mg製剤群では投与開始後減少した。

■抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合

投与時点	測定値 ^{※1}		群間差の点推定値 ^{※3}	
	11.25mg製剤 ^{※2}	プラセボ	測定値	開始時からの変化量
開始時	20.59 (15.013) ^a	20.60 (14.005)	-0.01 [-3.43,3.40]	—
24週	7.53 (8.079) ^a	23.02 (13.173)	-15.49 [-18.05,-12.93] ^{**}	-15.48 [-18.34,-12.62] ^{**}
48週	8.38 (8.195)	23.35 (14.330)	-14.97 [-17.72,-12.21] ^{**}	-14.64 [-17.61,-11.67] ^{**}
終了時	8.65 (8.337) ^a	23.35 (14.330)	-14.70 [-17.44,-11.95] ^{**}	-14.68 [-17.63,-11.74] ^{**}

単位は%、n=98(aはn=100)

※1：平均値(標準偏差)

※2：11.25mg製剤群の投与開始時からの変化量(標準偏差)

24週時:-13.06(12.631)*、48週時:-11.90(13.114)*、終了時:-11.94(13.004)*、*:p<0.001(1標本t検定)

※3：vsプラセボ群、[90%信頼区間]、**：p<0.001(2標本t検定)

(3) 球脊髄性筋萎縮症モデルにおける薬理作用(マウス)⁴⁹⁾

変異アンドロゲン受容体を発現させた球脊髄性筋萎縮症モデルマウスに隔週でリュープロレリン酢酸塩を皮下投与することにより、血清テストステロン濃度の低下、前立腺・精嚢重量の低下、運動機能(ロータロッド歩行時間)の低下の抑制、生存期間の延長が認められる。

2-3 作用発現時間・持続時間

11.25mg製剤

作用は12週間持続する。

22.5mg製剤

作用は24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

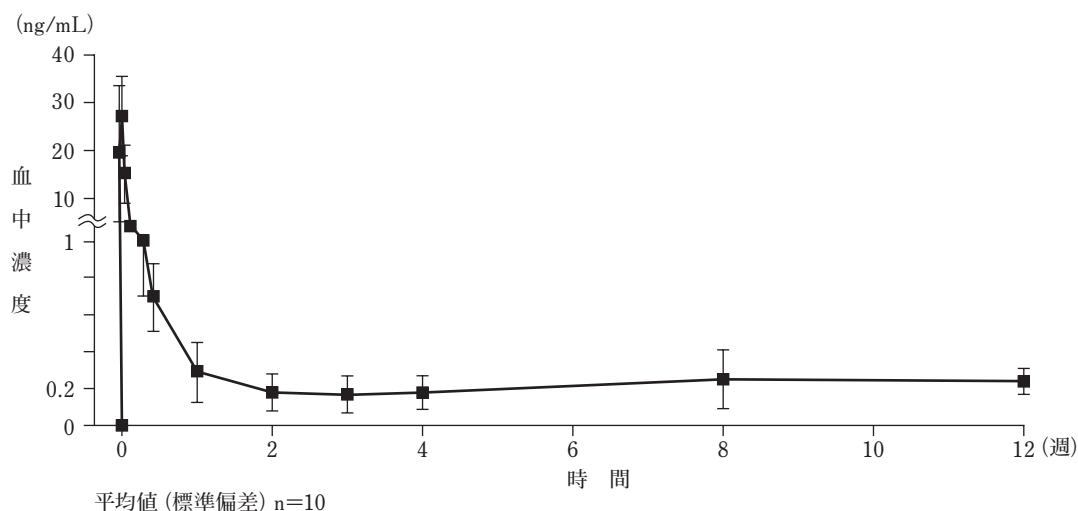
(1) 単回投与時

前立腺癌の場合

1) 11.25mg製剤

前立腺癌患者(未治療例)10例を対象に、本剤を単回皮下投与したときの血中濃度(代謝物M-Iを含む)の推移は、下記のとおりであった。

■ 単回投与時の血中濃度の推移



■ 薬物動態パラメータ

C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-12W} (ng·w/mL)	MRT_{0-12W} (h)
25.27 ± 5.93	2.56 ± 0.88	4.43 ± 1.31	595.39 ± 112.19

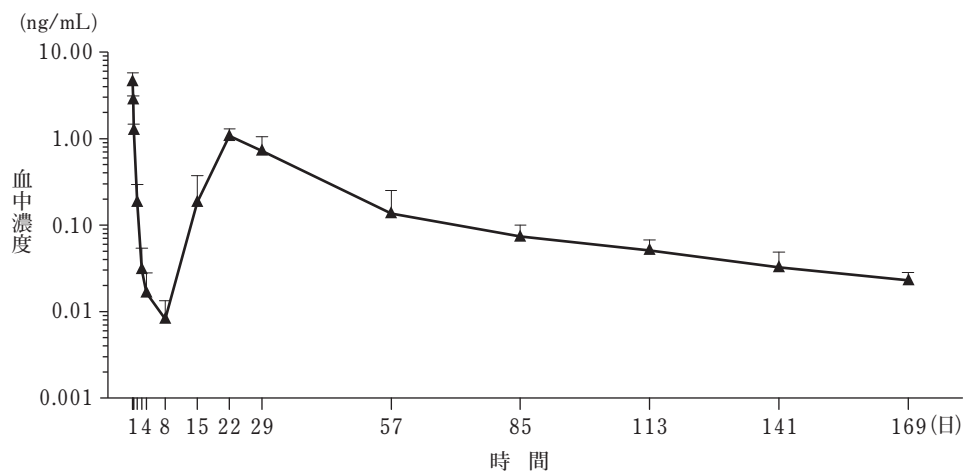
平均値 ± 標準偏差 (n = 9)

(承認時資料：2002年7月)

2) 22.5mg製剤

前立腺癌患者(未治療例)を対象に、本剤を単回皮下投与した時の血中濃度(未変化体)の推移は、下記のとおりであった²⁵⁾。

■単回投与時の血中濃度推移



幾何平均値(幾何標準偏差) n=6

■薬物動態パラメータ

C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-168days}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
4.65 ± 0.974	1.00 (0.92, 1.05)	799.5 ± 178.8	927.2 (320.7)

平均値±標準偏差 (n=6)、 T_{max} は中央値(最小値、最大値)

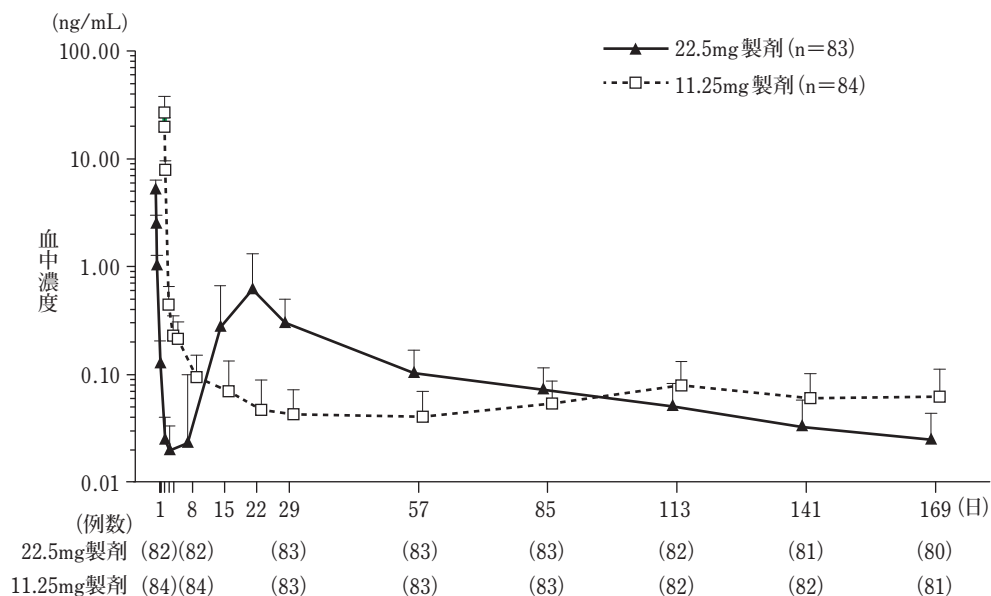
(22.5mg製剤承認時資料：2015年9月)

閉経前乳癌の場合

22.5mg製剤

閉経前乳癌術後患者(ホルモン療法未治療例)は、投与直後に、急激に上昇した後、投与8日後まで急速に低下した。その後、投与2週後から投与3週後までに再び上昇し、投与3週後から投与24週後までの期間にわたり徐々に低下する2峰性を示した²⁷⁾。

■本剤及び11.25mg製剤投与時の血中未変化体濃度の推移



幾何平均値(幾何標準偏差)、()内は症例数

■薬物動態パラメータ

	n*	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-168days} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
22.5mg製剤	22	5.20 (1.03)	0.97 (0.77,1.40)	560.9 (190.5)	894.9 (277.7)
11.25mg製剤	21	26.74 (5.93)	1.15 (0.77,2.93)	309.9 (56.1)	657.7 (184.0)

平均値(標準偏差)、T_{max}は中央値(最小値、最大値)

* : 薬物動態データの解析対象集団のうち、治験薬投与3、6時間後に血清中未変化体濃度が測定された症例

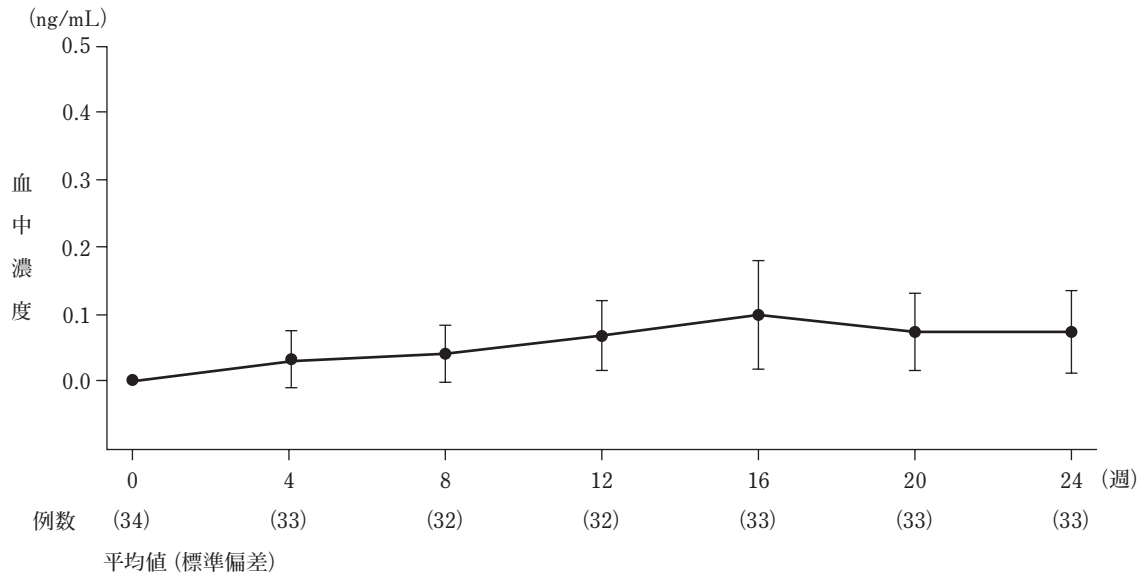
(22.5mg製剤承認時資料：2015年9月)

閉経前乳癌の場合

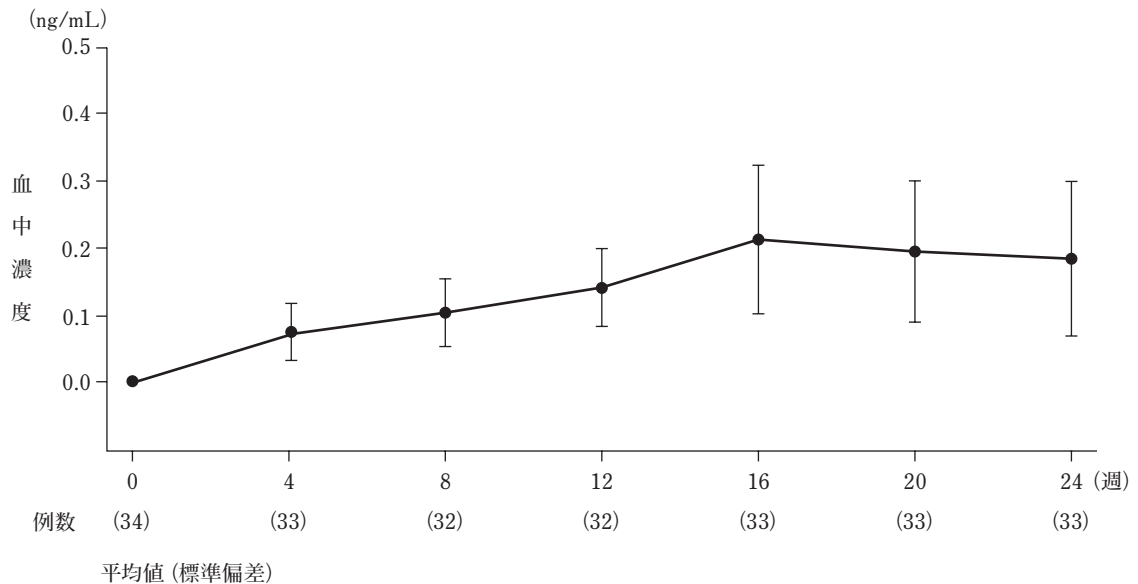
1) 11.25mg製剤

閉経前乳癌術後患者37例を対象に、本剤を12週毎2回皮下投与したときの血中未変化体濃度は、初回投与後から徐々に増加し、初回投与16週後にほぼ定常状態に達した。また、代謝物M-Iを含む血中濃度でもほぼ同様の推移がみられた。

■未変化体の血中濃度の推移



■血中濃度(代謝物M-Iを含む)の推移



(効能追加時資料：2005年8月)

2) 22.5mg製剤

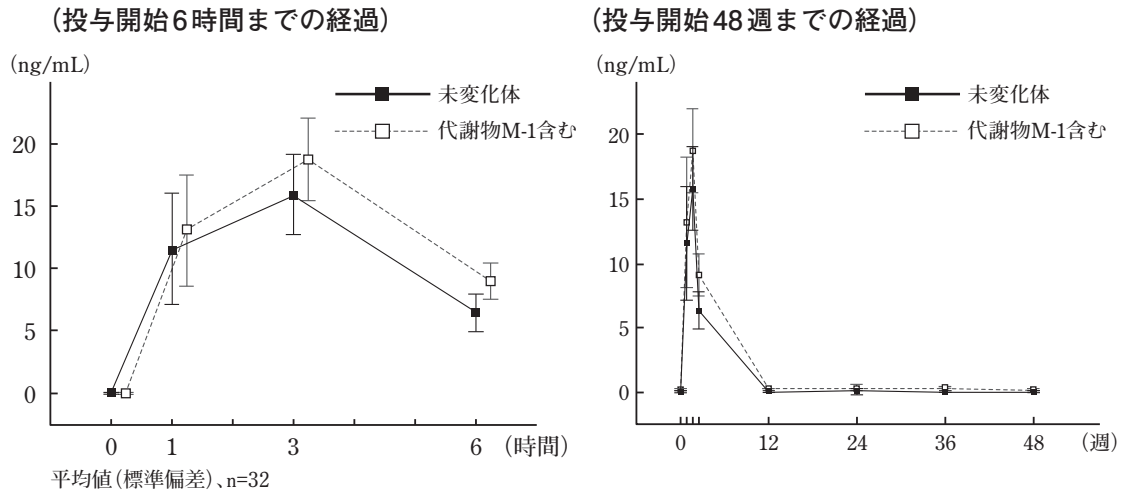
閉経前乳癌術後患者(ホルモン療法未治療例)83例を対象に本剤を24週に1回(計2回)皮下投与した時、本剤の血中未変化体濃度の推移を観察したが、反復投与による蓄積性は認められなかった²⁷⁾。

(22.5mg製剤承認時資料：2015年9月)

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

遺伝子検査にて診断が確定した球脊髄性筋萎縮症患者(32例)にリュープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週ごとに皮下投与した時の血中濃度(代謝物M-Iを含む)の推移は下記のとおりであった⁴⁷⁾。

■血中濃度の推移



(11.25mg製剤1・効能追加時承認時資料：2017年8月)

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血漿蛋白結合率は43～49%であった¹⁰⁾。

3. 吸収

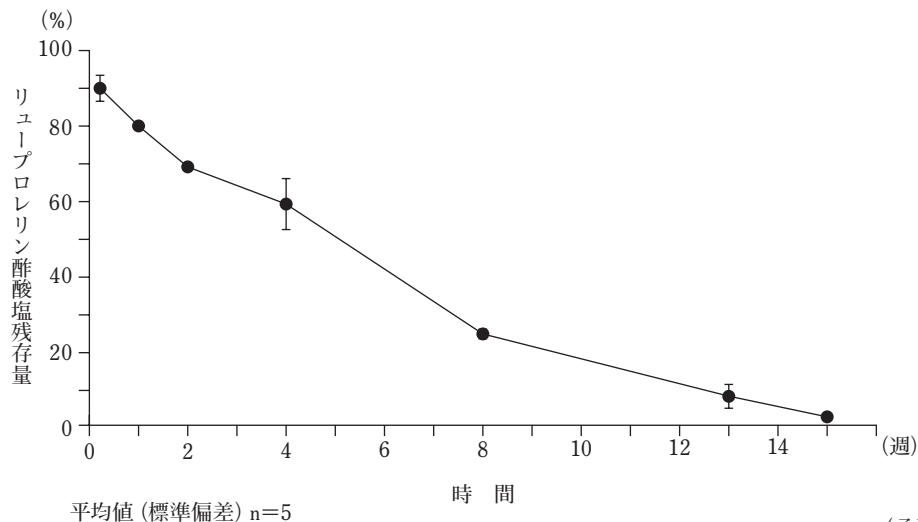
(参考) [ラット、イヌ]

ラット、イヌに [¹⁴C-D-Leu] リュープロレリン酢酸塩水溶液を皮下及び静脈内投与して、AUCから吸収率を計算するとラット、イヌでそれぞれ101%、111%であった¹⁰⁾。

(参考) [ラット]

ラットに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4.5mg/rat)を皮下投与して、投与部位に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、12週間にわたりほぼ一定の速度で減少した¹¹⁾。

■ラットに皮下投与後のリュープロレリン酢酸塩の放出性



(承認時資料：2002年7月)

4. 分布

4-1 血液—脳関門通過性

〔VII-4-5 その組織への移行性〕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¹⁰⁾。

■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¹⁰⁾。

■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¹⁰⁾。

■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 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：100 μg/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

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¹⁰⁾。

代謝経路

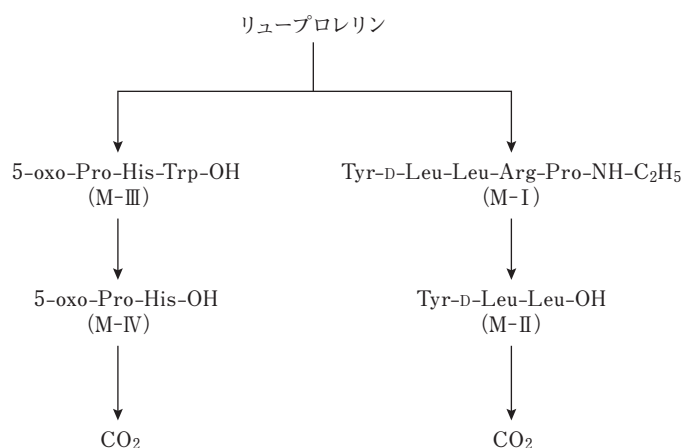
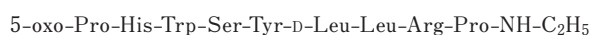
(参考) [ラット、イヌ]

[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¹⁰⁾。

■ラット、イヌにおけるリュープロレリンの推定代謝経路



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。

(3.75mg製剤承認時資料：1992年7月)

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¹⁰⁾。

6-2 排泄率

(参考) [4週間持続の徐放性製剤での検討]

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。

(3.75mg製剤承認時資料：1992年7月)

注意：11.25mg製剤の用法・用量

通常、成人には12週に1回リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを皮下に投与する。

注意：22.5mg製剤の用法・用量

通常、成人には24週に1回リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを皮下に投与する。

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¹⁰⁾。

■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：100 μg/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

(参考) [4週間持続の徐放性製剤での検討]

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B₁₂のクリアランスの低いCL-EE12N(テルモ)を使用して、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¹²⁾。

■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

注意：11.25mg製剤の用法・用量

通常、成人には12週に1回リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを皮下に投与する。

注意：22.5mg製剤の用法・用量

通常、成人には24週に1回リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを皮下に投与する。

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(原則禁忌を含む)

全効能疾患共通

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

閉経前乳癌の場合

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

<解説>

全効能疾患共通

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-RH²⁸⁾²⁹⁾、及び本剤の成分³⁰⁾³¹⁾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。

閉経前乳癌の場合

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)^{13),14),15),16)}並びに骨格異常の増加傾向(ウサギ)^{13),14),15),16)}がみられている。

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-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

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

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。]

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。]

<解説>

前立腺癌の場合

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－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-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照)。

閉経前乳癌の場合

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³⁵⁾³⁶⁾³⁷⁾又は出血性ショック³⁸⁾³⁹⁾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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

全製剤共通

前立腺癌、閉経前乳癌共通

- (1) 本剤は内分泌療法剤であり、前立腺癌及び閉経前乳癌に対して使用する場合には、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。

前立腺癌の場合

- (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。

閉経前乳癌の場合

- (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）

11.25mg製剤

全効能疾患共通

本剤は12週間持続性の製剤であり、徐放性の薬剤が注射部位に長くとどまり、硬結等の注射部位反応が発現することがあるので、注射部位を毎回変更し、注射部位をもまないように患者に説明するなど十分注意して投与すること。（「副作用」、「適用上の注意」の項参照）

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

- (1) 球脊髄性筋萎縮症に関する十分な知識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疾患が進行するおそれがあるため、本剤の初回投与初期は症状を十分に観察すること。
- (3) 本剤の投与により、血清テストステロン濃度が持続的に去勢レベル以下に低下し、性欲減退、男性性機能不全等の副作用があらわれる可能性があるため、投与に際しては、患者に十分な説明を行うこと。

22.5mg製剤

全効能疾患共通

本剤は24週間持続性の製剤であり、徐放性の薬剤が注射部位に長くとどまり、硬結等の注射部位反応が発現することがあるので、注射部位を毎回変更し、注射部位をもまないように患者に説明するなど十分注意して投与すること。（「副作用」、「適用上の注意」の項参照）

<解説>

前立腺癌、閉経前乳癌共通

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

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

前立腺癌の場合

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⁴⁰。

11.25mg製剤

承認時までの国内臨床試験において、前立腺癌患者（未治療例）10例を対象に、12週徐放性製剤を単回皮下投与した際の血清中テストステロン濃度は、投与2日後までに一過性に上昇したのち、その後急速に減少し、投与約3週後から去勢レベル（100ng/dL）以下に低下し、そのまま投与12週後まで維持された。

（「VI-2-2 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

22.5mg製剤

前立腺癌患者（未治療例）6例を対象に、本剤を単回皮下投与したときの血清テストステロン濃度はいずれの症例も投与開始後一旦上昇した後、投与4週後までに去勢レベル以下（ $\leq 100\text{ng/dL}$ ）へ抑制され、その後、投与24週後までその抑制効果が持続した。

（「VI-2-2 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

閉経前乳癌の場合

(1) 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 (E₂) 濃度には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E₂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E₂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)

- (2) 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。
- (3) 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。また、リュープロレリン酢酸塩投与後に、うつ症状を呈し、自殺企図に至った報告がある。

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

- (1) 球脊髄性筋萎縮症患者にリュープロレリン酢酸塩を投与した場合もホルモン濃度が一時的に上昇し、疾患が進行するおそれがあるため、十分に注意して観察すること。
- (2) 本剤による血清テストステロン低下により男性性機能不全が生じることが考えられる。球脊髄性筋萎縮症は比較的若年齢で発症する場合もあることから、男性性機能不全が患者のQOLに及ぼす影響が大きい可能性が考えられるので患者に十分な説明を行うこと。

全効能疾患共通

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。

リュープリンSR注射用11.25mg(以下、12週徐放性製剤)の製造販売後に程度が高度であった注射部位硬結において、切開等の外科的処置が必要となった重篤な症例も報告されている。

22.5mg製剤

前立腺癌患者を対象とした国内臨床試験(第Ⅲ相試験)では、投与局所の有害事象として、注射部位反応(硬結、疼痛、紅斑等)が本剤群で30.9%(25/81例)に、対照薬である12週徐放性製剤群で22.8%(18/79例)に認められた。主な注射部位反応は、本剤群及び12週徐放性製剤群に、それぞれ注射部位硬結17.3%(14/81例)、13.9%(11/79例)、注射部位紅斑14.8%(12/81例)、7.6%(6/79例)、注射部位疼痛7.4%(6/81例)、6.3%(5/79例)であった。注射部位反応のうち、多くの有害事象はGrade2以下であり、Grade3の有害事象は、12週徐放性製剤群の1例に注射部位潰瘍が認められた。なお、Grade4以上の有害事象はみられなかった。投与中止に至る注射部位反応は、12週徐放性製剤群で2例(注射部位紅斑及び注射部位硬結1例、注射部位潰瘍1例)にみられ、本剤群ではなかった。

ホルモン療法未治療の閉経前乳癌患者を対象とした国内臨床試験(第Ⅲ相試験)では、投与局

所での有害事象として、注射部位反応(硬結、紅斑、疼痛等)が、本剤群で57.8%(48/83例)に、12週徐放性製剤群で60.7%(51/84例)に認められ、発現頻度に両群間で違いはなかった。このうち、主な注射部位反応は、本剤群及び12週徐放性製剤群にそれぞれ、注射部位硬結43.4%(36/83例)、39.3%(33/84例)、注射部位疼痛28.9%(24/83例)、31.0%(26/84例)、注射部位紅斑15.7%(13/83例)、9.5%(8/84例)、注射部位腫脹14.5%(12/83例)、6.0%(5/84例)、注射部位内出血6.0%(5/83例)、8.3%(7/84例)、注射部位そう痒感1.2%(1/83例)、3.6%(3/84例)が認められた。いずれもGrade2以下の非重篤であり、投与中止に至る注射部位反応はみられなかった。

国内臨床試験でみられた注射部位反応は初回投与後に比べて反復投与後の発現が減少する傾向がみられ、また、消失時期は両群間で大きな違いはなかった。

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

該当しない

8. 副作用

8-1 副作用の概要

11.25mg製剤

前立腺癌の場合

国内臨床試験において安全性が評価された61症例中17例(27.9%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、発汗・多汗3例、ほてり2例、皮膚障害(発疹1例、湿疹1例、皮疹1例、皮膚炎1例)、注射部位障害(注射部位硬結1例、注射部位疼痛性硬結1例)、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット値減少2例、AL-P上昇3例、LDH上昇2例等であった。

海外臨床試験において安全性が評価された218症例中144例(66.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、ほてり85例、多汗61例、性欲減退36例、勃起障害33例、体重増加33例等であった。

製造販売後調査(再審査終了時点)では、11,003例中の1,877例(17.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、注射部位障害(注射部位硬結852例、注射部位紅斑259例、注射部位腫脹202例、注射部位疼痛172例)、ほてり237例、AST(GOT)上昇142例、ALT(GPT)上昇126例等であった。

閉経前乳癌の場合

国内臨床試験において安全性が評価された93症例中90例(96.8%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。自覚的副作用については低エストロゲン症状、注射部位障害等が重点的に調査され、主たる副作用は、熱感・ほてり・のぼせ72例、頭痛・頭重45例、発汗・寝汗18例、注射部位障害42例(主として軽度の硬結)、悪心・嘔吐21例であり、1例は熱感・頭重感・悪心により、1例は注射部位硬結・痛みにより中止された。また、主たる臨床検査値異常は、 γ -GTP上昇16例、ALT(GPT)上昇14例、AST(GOT)上昇11例等であった。

海外臨床試験において安全性が評価された294症例中280例(95.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、ほてり245例、体重増加234例、多汗228例等であった。

製造販売後調査(再審査終了時点)では、635例中の121例(19.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、注射部位障害(注射部位硬結40例、注射部位疼痛17例、注射部位紅斑15例、注射部位腫脹10例)、ほてり35例等であった。

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

国内臨床試験において、リュープロレリン酢酸塩として11.25mgが初めて投与された240症例中191例(79.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主な副作用は、ほてり15.8%(38/240例)、便秘及び体重増加12.5%(30/240例)、関節痛10.4%(25/240例)等であった。

22.5mg製剤

前立腺癌の場合

国内臨床試験において、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgが投与された81例中45例(55.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、注射部位硬結17.3%(14/81例)、注射部位紅斑13.6%(11/81例)、注射部位疼痛6.2%(5/81例)、糖尿病6.2%(5/81例)、ほてり6.2%(5/81例)等であった。

閉経前乳癌の場合

国内臨床試験において、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgが投与された83例中77例(92.8%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、ほてり50.6%(42/83例)、注射部位硬結43.4%(36/83例)、注射部位疼痛28.9%(24/83例)、白血球数減少18.1%(15/83例)、関節痛16.9%(14/83例)、注射部位紅斑15.7%(13/83例)、注射部位腫脹14.5%(12/83例)、体重増加14.5%(12/83例)、頭痛13.3%(11/83例)、倦怠感12.0%(10/83例)、筋骨格硬直12.0%(10/83例)、多汗症10.8%(9/83例)、動悸8.4%(7/83例)、脂肪肝7.2%(6/83例)、注射部位内出血6.0%(5/83例)、心電図QT延長6.0%(5/83例)、骨粗鬆症6.0%(5/83例)、不眠症6.0%(5/83例)、閉経期症状6.0%(5/83例)、高血圧6.0%(5/83例)等であった。

全製剤共通

以下の副作用は上記の臨床試験・調査又は自発報告等、あるいは4週間又は12週間持続の徐放性製剤での臨床試験・調査又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。

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。

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。

11.25mg製剤

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

- 1) 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。
- 2) 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。

<解説>

全効能疾患共通

- 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。閉経前乳癌患者を対象とした本剤の臨床試験において、本剤投与83例中1例(1.2%)に重篤な間質性肺疾患(Grade3)が認められた。
球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした本剤の医師主導臨床試験において、本剤投与240例中1例(0.4%)に重篤な間質性肺疾患が認められた。
- 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(原則禁忌を含む)」の項参照)。
- 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。
- 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⁴¹⁾⁴²⁾。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⁴³⁾。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⁴⁴⁾⁴⁵⁾。

- 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。

- 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。

前立腺癌患者を対象とした本剤の臨床試験では、本剤投与81例において重篤な脳梗塞(Grade2)及び肺梗塞(Grade3)が各1例(1.1%)報告された。

球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした本剤の医師主導臨床試験において、本剤投与240例3例(1.3%)に脳梗塞が認められ、このうち1例は重篤と判定された。

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。

前立腺癌の場合

1) うつ状態

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。

2) 骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫

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-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。

3) 心不全

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關与し、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。

閉経前乳癌の場合

更年期障害様のうつ状態

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。

球脊髄性筋萎縮症の場合

1) うつ状態

球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした本剤の医師主導臨床試験において、240例中9例(3.8%)にうつ病が、1例(0.4%)に抑うつ症状が認められた。

2) 心不全

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關与し、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。

球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした本剤の医師主導臨床試験において、本剤投与240例1例(0.4%)に慢性心不全が認められた。

8-3 その他の副作用

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)}	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、瘙痒		
10) 投与部位 ^{注)}	硬結	疼痛、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、瘙痒、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) 観察を十分に行うこと。

閉経前乳癌の場合

	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		痤瘡、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)}		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、部分トロンボプラスチン時間延長		
11) 泌尿器系		頻尿、排尿困難、BUNの上昇		
12) 投与部位 ^{注)}	硬結	疼痛、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) 観察を十分に行うこと。

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明*
1) 肝 臓 ^{注)}	肝機能異常		
2) 内分泌系	ほてり、頭痛、 性欲減退	めまい、発汗、不眠、男性性機能不全、勃起障 害	
3) 筋・骨格系	関節痛、背部 痛、筋肉痛	骨粗鬆症、四肢痛、変形性脊椎症、筋骨格痛、 筋骨格硬直	
4) 投与部位 ^{注)}	硬結	内出血、疼痛	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
5) その他	便秘、体重増 加、高脂血症、 高血圧、湿疹	胸痛、頻尿、貧血、感覚鈍麻、倦怠感、トリ グリセライド上昇、血清リン上昇、末梢性浮腫、 鼻咽頭炎、末梢冷感、呼吸困難、下痢、胃炎、 血尿	痙攣

※製造販売後の自発報告のため頻度不明
注)観察を十分に行うこと。

<解説>

本剤はリュープリンの4週徐放性製剤と安全性プロファイルに大きな違いはないと考えられることから、添付文書においては、これらリュープリン既承認製剤の「その他の副作用」と同じ副作用表を用いて注意喚起を行っている。

8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(1) 前立腺癌の場合

1) 国内臨床試験及び製造販売後調査(11.25mg製剤)

■副作用の発現状況

	承認時までの調査	製造販売後調査*		
		長期使用に関する調査 [1] (48週投与)	長期使用に関する調査 [2] (96週投与)	合計
調査症例数	61	539	10,464	11,003
副作用発現症例数	17	51	1,826	1,877
副作用発現件数	35	103	3,418	3,521
副作用発現症例率(%)	27.87	9.46	17.45	17.06

※長期使用に関する調査[1]、調査[2]は異なる調査である。

①承認時までの調査、長期使用に関する調査 [1] (48週投与)

副作用の種類	発現例数(%)			副作用の種類	発現例数(%)		
	承認時までの調査	長期使用(48週)	合計		承認時までの調査	長期使用(48週)	合計
感染症および寄生虫症	0	7(1.30)	7(1.17)	多汗症	3(4.92)	1(0.19)	4(0.67)
食道カンジダ症*	0	1(0.19)	1(0.17)	筋骨格系および結合組織障害	1(1.64)	4(0.74)	5(0.83)
注射部位膿瘍	0	6(1.11)	6(1.00)	関節痛	1(1.64)	2(0.37)	3(0.50)
血液およびリンパ系障害	1(1.64)	2(0.37)	3(0.50)	筋力低下*	0	1(0.19)	1(0.17)
貧血	1(1.64)	0	1(0.17)	筋骨格硬直*	0	1(0.19)	1(0.17)
リンパ節症*	0	1(0.19)	1(0.17)	生殖系および乳房障害	1(1.64)	0	1(0.17)
白血球減少症*	0	1(0.19)	1(0.17)	女性化乳房	1(1.64)	0	1(0.17)
代謝および栄養障害	0	3(0.56)	3(0.50)	全身障害および投与局所様態	3(4.92)	30(5.57)	33(5.50)
食欲減退	0	2(0.37)	2(0.33)	注射部位紅斑	0	6(1.11)	6(1.00)
糖尿病	0	1(0.19)	1(0.17)	注射部位硬結	2(3.28)	25(4.64)	27(4.50)
精神障害	0	2(0.37)	2(0.33)	注射部位腫瘤	0	1(0.19)	1(0.17)
うつ病	0	1(0.19)	1(0.17)	注射部位疼痛	0	3(0.56)	3(0.50)
不眠症*	0	1(0.19)	1(0.17)	注射部位反応	1(1.64)	0	1(0.17)
神経系障害	1(1.64)	1(0.19)	2(0.33)	注射部位小水疱	0	1(0.19)	1(0.17)
脳梗塞*	1(1.64)	0	1(0.17)	注射部位腫脹	0	1(0.19)	1(0.17)
頭痛	0	1(0.19)	1(0.17)	発熱	0	1(0.19)	1(0.17)
血管障害	2(3.28)	5(0.93)	7(1.17)	疲労*	0	1(0.19)	1(0.17)
ほてり	2(3.28)	5(0.93)	7(1.17)	倦怠感	0	1(0.19)	1(0.17)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(0.19)	1(0.17)	浮腫	1(1.64)	0	1(0.17)
好酸球性肺炎*	0	1(0.19)	1(0.17)	臨床検査	7(11.48)	11(2.04)	18(3.00)
胸水*	0	1(0.19)	1(0.17)	血中乳酸脱水素酵素増加	2(3.28)	4(0.74)	6(1.00)
呼吸不全*	0	1(0.19)	1(0.17)	血中アルカリホスファターゼ増加	3(4.92)	4(0.74)	7(1.17)
胃腸障害	1(1.64)	1(0.19)	2(0.33)	ヘマトクリット減少	2(3.28)	0	2(0.33)
下腹部痛*	1(1.64)	0	1(0.17)	ヘモグロビン減少	2(3.28)	0	2(0.33)
胃十二指腸潰瘍*	0	1(0.19)	1(0.17)	赤血球数減少	2(3.28)	0	2(0.33)
肝胆道系障害	0	3(0.56)	3(0.50)	アラニン・アミトランスフェラーゼ増加	1(1.64)	8(1.48)	9(1.50)
肝機能異常	0	3(0.56)	3(0.50)	アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	0	9(1.67)	9(1.50)
皮膚および皮下組織障害	7(11.48)	1(0.19)	8(1.33)	血中ビリルビン増加	0	1(0.19)	1(0.17)
皮膚炎	1(1.64)	0	1(0.17)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.64)	3(0.56)	4(0.67)
湿疹	1(1.64)	0	1(0.17)	肝酵素上昇	0	1(0.19)	1(0.17)
発疹	2(3.28)	0	2(0.33)	血中アルブミン減少*	1(1.64)	0	1(0.17)

副作用の種類	発現例数 (%)		
	承認時までの調査	長期使用 (48 週)	合計
総蛋白減少*	1 (1.64)	0	1 (0.17)
血中尿素増加	1 (1.64)	0	1 (0.17)

副作用の種類	発現例数 (%)		
	承認時までの調査	長期使用 (48 週)	合計
尿円柱*	1 (1.64)	0	1 (0.17)
胸部X線異常*	0	1 (0.19)	1 (0.17)

*「使用上の注意」から予測できない副作用(「使用上の注意」から予測できる副作用に随伴したものも含む)
(承認時集計：2002年7月、再審査資料集計：2010年12月)

②長期使用に関する調査 [2] (96 週投与)

副作用の種類	発現例数 (%)
感染症および寄生虫症	123 (1.88)
膀胱炎	6 (0.06)
胃腸炎	3 (0.03)
帯状疱疹	1 (0.01)
注射部位膿瘍	97 (0.93)
注射部位感染	2 (0.02)
肺膿瘍	1 (0.01)
肺炎	8 (0.08)
腎盂腎炎	1 (0.01)
副鼻腔炎	1 (0.01)
尿路感染	2 (0.02)
シュードモナス感染	1 (0.01)
気道感染	1 (0.01)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	14 (0.13)
膀胱癌	1 (0.01)
胃癌	2 (0.02)
消化器癌	1 (0.01)
喉頭癌	1 (0.01)
リンパ腫	1 (0.01)
骨転移	1 (0.01)
前立腺癌第4期	2 (0.02)
T細胞性リンパ腫	1 (0.01)
舌の悪性新生物、病期不明	1 (0.01)
肺の悪性新生物	1 (0.01)
大腸癌	1 (0.01)
前立腺癌	2 (0.02)
口唇および口腔内癌	1 (0.01)
血液およびリンパ系障害	36 (0.34)
貧血	31 (0.30)
鉄欠乏性貧血	2 (0.02)
リンパ節症	1 (0.01)
汎血球減少症	1 (0.01)
腎性貧血	1 (0.01)
内分泌障害	2 (0.02)
クッシング様	1 (0.01)
下垂体出血	1 (0.01)
代謝および栄養障害	57 (0.54)
脱水	1 (0.01)
糖尿病	12 (0.11)

副作用の種類	発現例数 (%)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.01)
耐糖能障害	1 (0.01)
高カルシウム血症	3 (0.03)
高コレステロール血症	4 (0.04)
高血糖	5 (0.05)
高カリウム血症	2 (0.02)
高トリグリセリド血症	2 (0.02)
高尿酸血症	5 (0.05)
低アルブミン血症	1 (0.01)
低血糖症	1 (0.01)
食欲亢進	1 (0.01)
肥満	2 (0.02)
高アルカリホスファターゼ血症	2 (0.02)
食欲減退	11 (0.11)
高脂血症	11 (0.11)
中心性肥満	1 (0.01)
精神障害	21 (0.20)
不安	2 (0.02)
譫妄	1 (0.01)
うつ病	3 (0.03)
不眠症	13 (0.12)
リビドー減退	1 (0.01)
気力低下	3 (0.03)
神経系障害	49 (0.47)
意識変容状態	3 (0.03)
手根管症候群	1 (0.01)
小脳出血	1 (0.01)
小脳梗塞	1 (0.01)
脳梗塞	13 (0.12)
脳血管障害	1 (0.01)
認知症	7 (0.07)
意識レベルの低下	1 (0.01)
浮動性めまい	3 (0.03)
体位性めまい	2 (0.02)
構語障害	2 (0.02)
味覚異常	3 (0.03)
構音障害	3 (0.03)
塞栓性脳卒中	3 (0.03)
顔面神経麻痺	1 (0.01)
頭痛	1 (0.01)

副作用の種類	発現例数 (%)
片麻痺	2 (0.02)
反射亢進	1 (0.01)
感覚鈍麻	5 (0.05)
意識消失	1 (0.01)
記憶障害	1 (0.01)
視神経炎	1 (0.01)
錯感覚	1 (0.01)
嗅覚錯誤	1 (0.01)
会話障害	1 (0.01)
くも膜下出血	1 (0.01)
一過性脳虚血発作	1 (0.01)
顔面神経障害	1 (0.01)
パーキンソン病	1 (0.01)
血栓性脳梗塞	1 (0.01)
眼障害	5 (0.05)
白内障	2 (0.02)
黄斑症	1 (0.01)
網膜動脈閉塞	1 (0.01)
網膜滲出物	1 (0.01)
視力低下	1 (0.01)
視力障害	1 (0.01)
耳および迷路障害	1 (0.01)
聴力低下	1 (0.01)
心臓障害	29 (0.28)
急性心筋梗塞	1 (0.01)
狭心症	5 (0.05)
不整脈	2 (0.02)
心房細動	1 (0.01)
心不全	5 (0.05)
急性心不全	2 (0.02)
うっ血性心不全	4 (0.04)
心肺停止	2 (0.02)
心拡大	2 (0.02)
心筋梗塞	4 (0.04)
心筋虚血	1 (0.01)
プリンツメタル狭心症	1 (0.01)
上室性期外収縮	2 (0.02)
頻脈	1 (0.01)
頻脈性不整脈	1 (0.01)
心室壁運動低下	1 (0.01)
心障害	1 (0.01)
血管障害	252 (2.41)
大動脈瘤	2 (0.02)
潮紅	2 (0.02)
高血圧	13 (0.12)
深部静脈血栓症	1 (0.01)
ほてり	232 (2.22)
閉塞性動脈硬化症	1 (0.01)
大動脈解離破裂	1 (0.01)

副作用の種類	発現例数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31 (0.30)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.01)
咳嗽	3 (0.03)
呼吸困難	7 (0.07)
労作性呼吸困難	4 (0.04)
肺気腫	1 (0.01)
鼻出血	2 (0.02)
低酸素症	2 (0.02)
間質性肺疾患	9 (0.09)
肺障害	1 (0.01)
胸水	5 (0.05)
嚥下性肺炎	2 (0.02)
湿性咳嗽	1 (0.01)
肺塞栓症	1 (0.01)
肺梗塞	1 (0.01)
呼吸不全	3 (0.03)
アレルギー性鼻炎	1 (0.01)
声帯ポリープ	1 (0.01)
上気道の炎症	1 (0.01)
口腔咽頭不快感	2 (0.02)
胃腸障害	65 (0.62)
腹部不快感	1 (0.01)
腹部膨満	2 (0.02)
腹痛	2 (0.02)
上腹部痛	2 (0.02)
大腸炎	1 (0.01)
便秘	25 (0.24)
下痢	6 (0.06)
腸憩室	1 (0.01)
消化不良	2 (0.02)
硬便	1 (0.01)
胃潰瘍	5 (0.05)
出血性胃潰瘍	1 (0.01)
胃炎	7 (0.07)
萎縮性胃炎	1 (0.01)
血便排泄	2 (0.02)
痔核	2 (0.02)
イレウス	1 (0.01)
膣径ヘルニア	2 (0.02)
過敏性腸症候群	1 (0.01)
メレナ	1 (0.01)
悪心	3 (0.03)
口腔内不快感	1 (0.01)
急性腭炎	1 (0.01)
肛門周囲痛	1 (0.01)
逆流性食道炎	4 (0.04)
舌障害	1 (0.01)
嘔吐	3 (0.03)
口唇のひび割れ	1 (0.01)

副作用の種類	発現例数 (%)
排便障害	1 (0.01)
肝胆道系障害	84 (0.80)
胆汁うっ滞	1 (0.01)
胆嚢穿孔	1 (0.01)
肝硬変	1 (0.01)
肝機能異常	63 (0.60)
脂肪肝	1 (0.01)
高ビリルビン血症	1 (0.01)
黄疸	1 (0.01)
肝障害	16 (0.15)
皮膚および皮下組織障害	79 (0.75)
脱毛症	1 (0.01)
褥瘡性潰瘍	1 (0.01)
湿疹	4 (0.04)
紅斑	1 (0.01)
多汗症	41 (0.39)
爪の障害	1 (0.01)
寝汗	7 (0.07)
掻痒症	10 (0.10)
発疹	9 (0.09)
皮膚不快感	1 (0.01)
蕁麻疹	2 (0.02)
全身紅斑	1 (0.01)
全身性掻痒症	4 (0.04)
筋骨格系および結合組織障害	56 (0.54)
関節痛	6 (0.06)
背部痛	9 (0.09)
肩胛部痛	1 (0.01)
筋痙縮	1 (0.01)
筋力低下	8 (0.08)
筋骨格痛	1 (0.01)
筋肉痛	1 (0.01)
頸部痛	1 (0.01)
骨関節炎	1 (0.01)
骨粗鬆症	9 (0.09)
関節周囲炎	1 (0.01)
多発性筋炎	1 (0.01)
変形性脊椎炎	1 (0.01)
弾発指	1 (0.01)
筋骨格障害	1 (0.01)
筋骨格硬直	18 (0.17)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.01)
腎および尿路障害	81 (0.77)
尿管結石	1 (0.01)
排尿困難	14 (0.13)
遺尿	1 (0.01)
血尿	3 (0.03)
緊張性膀胱	11 (0.11)
IgA 腎症	1 (0.01)

副作用の種類	発現例数 (%)
失禁	1 (0.01)
尿意切迫	6 (0.06)
神経因性膀胱	3 (0.03)
夜間頻尿	9 (0.09)
頻尿	28 (0.27)
蛋白尿	1 (0.01)
膿尿	1 (0.01)
腎障害	1 (0.01)
急性腎不全	1 (0.01)
切迫性尿失禁	4 (0.04)
尿失禁	1 (0.01)
尿閉	2 (0.02)
残尿	2 (0.02)
腎機能障害	3 (0.03)
非感染性膀胱炎	3 (0.03)
生殖系および乳房障害	24 (0.23)
良性前立腺肥大症	8 (0.08)
乳房痛	2 (0.02)
乳房腫張	1 (0.01)
精巣上体炎	1 (0.01)
女性化乳房	5 (0.05)
乳頭痛	1 (0.01)
陰茎縮小	1 (0.01)
精巣萎縮	1 (0.01)
勃起不全	5 (0.05)
全身障害および投与局所様態	1089 (10.41)
無力症	2 (0.02)
胸部不快感	3 (0.03)
胸痛	1 (0.01)
捻髪音	3 (0.03)
死亡	9 (0.09)
不快感	1 (0.01)
顔面浮腫	4 (0.04)
脂肪織増加	1 (0.01)
疲労	2 (0.02)
異常感	1 (0.01)
冷感	2 (0.02)
熱感	13 (0.12)
歩行障害	3 (0.03)
注射部位知覚消失	1 (0.01)
注射部位びらん	3 (0.03)
注射部位紅斑	253 (2.42)
注射部位血管外漏出	1 (0.01)
注射部位血腫	10 (0.10)
注射部位出血	2 (0.02)
注射部位硬結	827 (7.90)
注射部位腫瘍	1 (0.01)
注射部位壊死	1 (0.01)
注射部位疼痛	169 (1.62)

副作用の種類	発現例数 (%)
注射部位知覚異常	1 (0.01)
注射部位痒痒感	55 (0.53)
注射部位反応	1 (0.01)
注射部位潰瘍	31 (0.30)
注射部位小水疱	3 (0.03)
注射部位熱感	5 (0.05)
易刺激性	1 (0.01)
倦怠感	17 (0.16)
浮腫	7 (0.07)
末梢性浮腫	21 (0.20)
発熱	8 (0.08)
口渴	3 (0.03)
注射部位変色	3 (0.03)
注射部位腫脹	201 (1.92)
注射部位不快感	1 (0.01)
注射部位結節	5 (0.05)
注射部位異常感覚	1 (0.01)
注射部位痲皮	1 (0.01)
臨床検査	306 (2.92)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	118 (1.13)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	133 (1.27)
血中アルブミン減少	1 (0.01)
血中ビリルビン増加	6 (0.06)
血中カルシウム増加	7 (0.07)
血中クロール増加	2 (0.02)
血中コレステロール異常	1 (0.01)
血中コレステロール増加	27 (0.26)
血中クレアチニン増加	16 (0.15)
血中ブドウ糖増加	4 (0.04)
血中乳酸脱水素酵素増加	41 (0.39)
血中マグネシウム増加	1 (0.01)
血中カリウム減少	2 (0.02)
血中カリウム増加	3 (0.03)
血圧上昇	2 (0.02)
血中ナトリウム異常	1 (0.01)
血中ナトリウム減少	1 (0.01)
血中ナトリウム増加	1 (0.01)
血中トリグリセリド異常	1 (0.01)

副作用の種類	発現例数 (%)
血中トリグリセリド増加	17 (0.16)
血中尿素増加	24 (0.23)
血中尿酸増加	6 (0.06)
C-反応性蛋白増加	2 (0.02)
胸部X線異常	3 (0.03)
コンピュータ断層撮影異常	1 (0.01)
フィブリンDダイマー増加	1 (0.01)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	35 (0.33)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.01)
グリコヘモグロビン増加	2 (0.02)
ヘマトクリット減少	8 (0.08)
ヘモグロビン減少	39 (0.37)
低比重リポ蛋白増加	2 (0.02)
血小板数減少	4 (0.04)
蛋白アルブミン比減少	1 (0.01)
総蛋白減少	1 (0.01)
赤血球数減少	19 (0.18)
体重増加	11 (0.11)
白血球数減少	5 (0.05)
白血球数増加	6 (0.06)
血小板数増加	2 (0.02)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.01)
血中アルカリホスファターゼ増加	46 (0.44)
肝酵素上昇	2 (0.02)
サーファクタントプロテイン増加	1 (0.01)
傷害、中毒および処置合併症	18 (0.17)
凍瘡	1 (0.01)
鎖骨骨折	1 (0.01)
圧迫骨折	1 (0.01)
転倒・転落	1 (0.01)
大腿骨頸部骨折	3 (0.03)
前腕骨折	1 (0.01)
骨折	2 (0.02)
脊椎圧迫骨折	8 (0.08)
皮下血腫	1 (0.01)
外科および内科処置	3 (0.03)
心臓ペースメーカー挿入	1 (0.01)
入院	2 (0.02)

(再審査資料 中間集計：2010年5月)

2) 海外臨床試験(11.25mg製剤)

■副作用の発現状況

副作用の種類		発現例数(%)	副作用の種類		発現例数(%)
皮膚	痒痒感	5(2.3)	内分泌	女性化乳房	11(5.0)
筋・骨格	腰背部痛	3(1.4)	呼吸器	呼吸困難	4(1.8)
	筋脱力	13(6.0)		気管支炎	3(1.4)
	骨痛	19(8.7)	赤血球	貧血	4(1.8)
中枢・末梢神経	異常感覚/知覚異常	3(1.4)	泌尿器	夜間頻尿	10(4.6)
自律神経	多汗	61(28.0)	生殖器	勃起障害	33(15.1)
精神	うつ病	4(1.8)		睾丸疾患	31(14.2)
	不眠(症)	5(2.3)	一般全身	浮腫	9(4.1)
	性欲減退	36(16.5)		ほてり	85(39.0)
消化器	食欲不振	10(4.6)		頭痛	10(4.6)
	便秘	4(1.8)		体重減少	3(1.4)
	嘔気	6(2.8)		体重増加	33(15.1)
肝臓・胆管	血清AST(GOT)上昇	4(1.8)		無力症	3(1.4)
	血清ALT(GPT)上昇	6(2.8)		疲労	14(6.4)
	γ-GTP上昇	5(2.3)		適用部位	注射部位反応
代謝・栄養	血清LDH上昇	3(1.4)		注射部疼痛	5(2.3)
	AL-P上昇	3(1.4)	その他	前立腺特異抗原増加	3(1.4)

海外臨床試験において安全性が評価された218症例中144例(66.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。そのうち、1%以上の頻度で報告された副作用を集計した。

(承認時集計：2002年7月)

3) 国内臨床試験 (22.5mg製剤)

■副作用の発現状況

安全性評価対象例数	81
副作用発現例数	45 (55.6)
副作用の種類	発現例数 (%)
血液およびリンパ系障害	1 (1.2)
貧血	1 (1.2)
心臓障害	1 (1.2)
上室性頻脈	1 (1.2)
胃腸障害	2 (2.5)
十二指腸潰瘍	1 (1.2)
口内炎	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (29.6)
注射部位硬結	14 (17.3)
注射部位紅斑	11 (13.6)
注射部位疼痛	5 (6.2)
注射部位痒痒感	2 (2.5)
注射部位腫脹	2 (2.5)
注射部位結節	1 (1.2)
感染症および寄生虫症	1 (1.2)
帯状疱疹	1 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2)
脊椎圧迫骨折	1 (1.2)
臨床検査	11 (13.6)
血中トリグリセリド増加	3 (3.7)
体重増加	1 (1.2)
血中コレステロール増加	2 (2.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.2)
血中インスリン増加	1 (1.2)
血中ブドウ糖増加	1 (1.2)

副作用の種類	発現例数 (%)
血中カリウム減少	1 (1.2)
好酸球数増加	1 (1.2)
低比重リポ蛋白増加	1 (1.2)
白血球数減少	1 (1.2)
代謝および栄養障害	7 (8.6)
糖尿病	5 (6.2)
高脂血症	1 (1.2)
脂質代謝障害	1 (1.2)
2型糖尿病	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.5)
筋骨格硬直	1 (1.2)
筋力低下	1 (1.2)
神経系障害	3 (3.7)
脳梗塞	1 (1.2)
感覚鈍麻	1 (1.2)
ヘルペス後神経痛	1 (1.2)
腎および尿路障害	1 (1.2)
腎機能障害	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)
肺梗塞	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.2)
アトピー性皮膚炎	1 (1.2)
血管障害	7 (8.6)
ほてり	5 (6.2)
高血圧	2 (2.5)

4) 特定使用成績調査 (22.5mg製剤)

■副作用の発現状況

①安全性評価対象症例数	328
②副作用等の発現症例数	9
③副作用等の発現件数	10
④副作用等の発現症例率 (②/①×100)	2.74%
副作用の種類	発現例数 (%)
血管障害	3 (0.91)
ほてり	3 (0.91)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.30)
肺塞栓症	1 (0.30)
生殖系および乳房障害	1 (0.30)
女性化乳房	1 (0.30)

副作用の種類	発現例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.22)
注射部位硬結	3 (0.91)
注射部位疼痛	1 (0.30)
注射部位腫脹	1 (0.30)

(再審査資料：2020年12月)

5) 4週間持続の徐放性製剤

■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)
痒痒感	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)

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	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)
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)
内分泌系障害	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)

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	3(0.22)
インポテンス	0	3	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)

(3.75mg製剤承認時集計：1992年7月、製造販売後調査集計：1998年12月)

(2) 閉経前乳癌の場合

1) 国内臨床試験 (11.25mg製剤)

■副作用の発現状況

安全性評価対象例数		93
副作用発現例数		90 (96.8)
臓器区分	副作用の種類	発現例数 (%)
皮膚・ 皮膚付属器障害	痒痒感	4 (4.3)
	湿 疹	4 (4.3)
	発 疹	2 (2.2)
	皮膚痒痒症	1 (1.1)
	皮膚炎	1 (1.1)
	皮膚乾燥	1 (1.1)
	痒 疹	1 (1.1)
	蕁麻疹	1 (1.1)
筋・骨格系障害	関節異常	1 (1.1)
	関節炎	1 (1.1)
	関節痛	5 (5.4)
中枢・ 末梢神経系障害	しびれ(感)	1 (1.1)
	ふらつき(感)	1 (1.1)
	めまい	8 (8.6)
	顔面攣縮	1 (1.1)
	肩こり	6 (6.5)
	手指のこわばり	2 (2.2)
	上肢しびれ(感)	1 (1.1)
	上腕しびれ(感)	1 (1.1)
	舌しびれ	1 (1.1)
	頭重(感)	35 (37.6)
	頭 痛	13 (14.0)
	立ちくらみ	2 (2.2)
	眩 暈	1 (1.1)
自律神経系障害	寝 汗	2 (2.2)
	多 汗	1 (1.1)
	発 汗	15 (16.1)
視覚障害	眼の充血	1 (1.1)
	霧視(感)	1 (1.1)
聴覚・前庭障害	耳閉感	1 (1.1)
	耳 鳴	1 (1.1)
	乗物酔い	1 (1.1)
	難 聴	1 (1.1)
精神障害	いらいら感	1 (1.1)
	もの忘れ	1 (1.1)
	睡眠障害	1 (1.1)
	注意力低下	1 (1.1)
	不眠(症)	6 (6.5)
	眠 気	2 (2.2)
	抑うつ状態	5 (5.4)

臓器区分	副作用の種類	発現例数 (%)	
消化管障害	悪 心	16 (17.2)	
	嘔 気	1 (1.1)	
	吐き気	2 (2.2)	
	嘔 吐	5 (5.4)	
	胃 炎	2 (2.2)	
	胃 痛	3 (3.2)	
	胃不快感	2 (2.2)	
	右上腹部痛	1 (1.1)	
	下腹部痛	5 (5.4)	
	下 痢	1 (1.1)	
	歯肉(齦)炎	1 (1.1)	
	食欲不振	1 (1.1)	
	潜血反応陽性	1 (1.1)	
	腹 痛	2 (2.2)	
	腹部膨満感	1 (1.1)	
便 秘	4 (4.3)		
肝臓・胆管系 障害	γ-GTP上昇	16 (17.2)	
	肝機能障害	2 (2.2)	
	血清AST (GOT) 上昇	11 (11.8)	
	血清ALT (GPT) 上昇	14 (15.1)	
	血清LDH上昇	8 (8.6)	
	血清AL-P上昇	2 (2.2)	
	血清ビリルビン上昇	1 (1.1)	
	脂肪肝	3 (3.2)	
	代謝・栄養障害	CK (CPK) 上昇	1 (1.1)
		AL-P低下	1 (1.1)
トリグリセライド上昇		13 (14.0)	
血清コレステロール上昇		2 (2.2)	
体重増加		4 (4.3)	
糖尿病		4 (4.3)	
尿糖陽性	4 (4.3)		
心拍数・ 心リズム障害	動 悸	3 (3.2)	
血管(心臓外) 障害	下肢冷感	1 (1.1)	
	発 赤	1 (1.1)	
呼吸器系障害	咽頭異和感	1 (1.1)	
	咳	1 (1.1)	
	咳 嗽	1 (1.1)	
	喀痰増加	1 (1.1)	

臓器区分	副作用の種類	発現例数 (%)
白血球・ 網内系障害	白血球減少(症)	4 (4.3)
	白血球増多(症)	1 (1.1)
血小板・ 出血凝血障害	血小板減少(症)	2 (2.2)
	皮下出血	1 (1.1)
	鼻出血	1 (1.1)
泌尿器系障害	尿蛋白陽性	3 (3.2)
	頻 尿	1 (1.1)
女性生殖(器) 障害	更年期障害	2 (2.2)
	帯 下	1 (1.1)
	帯下増加	1 (1.1)
	乳房痛	1 (1.1)
	不正(子宮)出血	6 (6.5)
	膣 痛	1 (1.1)
	膣 炎	1 (1.1)
	膣分泌物	1 (1.1)
新生物(腫瘍)	膣良性腫瘍	1 (1.1)
一般的全身障害	下肢脱力感	1 (1.1)
	下肢痛	2 (2.2)
	顔のほてり	1 (1.1)
	気分不良	1 (1.1)
	季肋部疼痛	1 (1.1)
	胸骨下痛	1 (1.1)
	胸 痛	1 (1.1)
	胸部圧迫感	1 (1.1)
	胸部不快感	1 (1.1)

臓器区分	副作用の種類	発現例数 (%)	
	頸部痛	1 (1.1)	
	倦怠(感)	6 (6.5)	
	腰 痛	6 (6.5)	
	骨 痛	1 (1.1)	
	四肢浮腫	1 (1.1)	
	耳介腫脹	1 (1.1)	
	手の脱力感	1 (1.1)	
	上肢浮腫	1 (1.1)	
	全身倦怠(感)	1 (1.1)	
	全身熱感	1 (1.1)	
	熱 感	69 (74.2)	
	ほてり	2 (2.2)	
	のぼせ(感)	1 (1.1)	
	背(部)痛	3 (3.2)	
	発 熱	1 (1.1)	
	疲 労	2 (2.2)	
	疼 痛	2 (2.2)	
	適用部位障害	注射部掻痒感	2 (2.2)
		注射部位出血	2 (2.2)
注射部硬結		32 (34.4)	
注射部膿瘍		1 (1.1)	
注射部発赤		10 (10.8)	
注射部疼痛		22 (23.7)	
抵抗機構障害	膀胱炎	1 (1.1)	
その他	術後痛	1 (1.1)	

(効能追加承認時集計：2005年8月)

2) 国内での製造販売後調査(11.25mg製剤)

■副作用の発現状況

調査症例数	635
副作用発現症例数	121
副作用発現件数	192
副作用発現症例率(%)	19.06
副作用の種類	発現例数(%)
感染症および寄生虫症	1 (0.16)
注射部位膿瘍	1 (0.16)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.16)
女性乳癌	1 (0.16)
血液およびリンパ系障害	1 (0.16)
貧血	1 (0.16)
内分泌障害	1 (0.16)
甲状腺機能低下症	1 (0.16)
代謝および栄養障害	5 (0.79)
高脂血症	5 (0.79)
精神障害	13 (2.05)
不安	1 (0.16)
全般性不安障害	1 (0.16)
うつ病	4 (0.63)
抑うつ症状	2 (0.31)
気分変化	1 (0.16)
リビドー減退	1 (0.16)
不眠症	4 (0.63)
神経系障害	9 (1.42)
頭痛	4 (0.63)
浮動性めまい	6 (0.94)
味覚異常	1 (0.16)
感覚鈍麻	1 (0.16)
眼障害	1 (0.16)
網膜出血	1 (0.16)
心臓障害	1 (0.16)
動悸	1 (0.16)
血管障害	34 (5.35)
ほてり	35 (5.51)
高血圧	1 (0.16)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.47)
呼吸困難	1 (0.16)
湿性咳嗽	1 (0.16)
口腔咽頭不快感	1 (0.16)
鼻出血	1 (0.16)
胃腸障害	9 (1.42)
急性膵炎	1 (0.16)
便秘	3 (0.47)
腹部不快感	2 (0.31)
上腹部痛	1 (0.16)
消化不良	1 (0.16)

副作用の種類	発現例数(%)
悪心	2 (0.31)
口内炎	1 (0.16)
肝胆道系障害	3 (0.47)
肝機能異常	2 (0.31)
肝障害	1 (0.16)
皮膚および皮下組織障害	11 (1.73)
多汗症	11 (1.73)
寝汗	3 (0.47)
筋骨格系および結合組織障害	13 (2.05)
骨粗鬆症	1 (0.16)
関節痛	6 (0.94)
筋肉痛	3 (0.47)
筋骨格硬直	4 (0.63)
生殖系および乳房障害	7 (1.10)
機能性子宮出血	1 (0.16)
閉経期症状	6 (0.94)
全身障害および投与局所様態	55 (8.66)
注射部位紅斑	15 (2.36)
注射部位血腫	1 (0.16)
注射部位硬結	40 (6.30)
注射部位疼痛	17 (2.68)
注射部位痒痒感	8 (1.26)
注射部位反応	1 (0.16)
注射部位小水疱	1 (0.16)
注射部位熱感	1 (0.16)
注射部位腫脹	10 (1.57)
注射部位皮膚剥脱	1 (0.16)
胸部不快感	1 (0.16)
胸痛	1 (0.16)
異常感	1 (0.16)
熱感	1 (0.16)
倦怠感	3 (0.47)
浮腫	1 (0.16)
臨床検査	24 (3.78)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.31)
血中アミラーゼ増加	1 (0.16)
尿中アミラーゼ増加	1 (0.16)
赤血球数減少	1 (0.16)
白血球数減少	1 (0.16)
血小板数増加	1 (0.16)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.10)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.26)

副作用の種類	発現例数 (%)
血中ビリルビン増加	1 (0.16)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (1.26)
血中コレステロール増加	3 (0.47)
血中トリグリセリド増加	9 (1.42)
骨密度減少	1 (0.16)

副作用の種類	発現例数 (%)
血中尿素異常	1 (0.16)
血中カルシウム減少	1 (0.16)
血中クロール増加	1 (0.16)
体重増加	2 (0.31)

(再審査資料 中間集計：2010年5月)

3) 海外臨床試験(11.25mg製剤)

■副作用の発現状況

安全性評価対象例数		294
副作用発現例数		280(95.2)
臓器区分	副作用の種類	発現例数(%)
皮膚・ 皮膚付属器障害	かゆみ	3(1.0)
	痤 瘡	23(7.8)
	紅 斑	8(2.7)
	脱 毛(症)	5(1.7)
	皮膚乾燥	3(1.0)
	皮膚色素増強(沈着)	3(1.0)
	皮膚剥離	4(1.4)
	毛髪脱落	22(7.5)
筋・ 骨格系障害	関節痛	60(20.4)
	筋脱力	7(2.4)
	筋肉痛	5(1.7)
	筋痙直	8(2.7)
中枢・ 末梢神経系障害	めまい	44(15.0)
	異常感覚	11(3.7)
	筋振戦	4(1.4)
	頭 痛	75(25.5)
自律神経系障害	多 汗	228(77.6)
視覚障害	結膜炎	5(1.7)
精神障害	うつ病	30(10.2)
	リビドー減退	5(1.7)
	感情不安定	7(2.4)
	気分動揺	59(20.1)
	激しい情緒不安	4(1.4)
	刺激性	19(6.5)
	自発性欠如	4(1.4)
	神経過敏(症)	64(21.8)
	睡眠障害	15(5.1)
	精神生理学的反応	8(2.7)
	不 眠(症)	57(19.4)
	眠 気	12(4.1)
消化管障害	嘔 気	26(8.8)
	嘔 吐	8(2.7)
	下腹部痛	4(1.4)
	下 痢	8(2.7)
	口内炎	5(1.7)
	上腹部痛	3(1.0)
	食欲減退	14(4.8)
	食欲亢進	97(33.0)
	便 秘	12(4.1)

臓器区分	副作用の種類	発現例数(%)
代謝・ 栄養障害	体重減少	74(25.2)
	体重増加	234(79.6)
内分泌障害	満月様顔貌	8(2.7)
心・血管障害 (一般)	血圧上昇	5(1.7)
	高血圧	7(2.4)
呼吸器系障害	呼吸困難	10(3.4)
白血球網内系障害	リンパ(性)浮腫	5(1.7)
女性生殖(器) 障害	月経中間期出血	12(4.1)
	更年期症状	3(1.0)
	帯 下	10(3.4)
	陰部不快感	3(1.0)
	陰 炎	28(9.5)
一般的全身障害	下肢痛	5(1.7)
	胸 痛	3(1.0)
	頸部痛	26(8.8)
	腰 痛	4(1.4)
	骨 痛	15(5.1)
	全身脱力(感)	42(14.3)
	熱 感	9(3.1)
	ぼてり	245(83.3)
	背(部)痛	41(13.9)
	発 熱	4(1.4)
	疲 労	4(1.4)
	非炎症性腫脹	6(2.0)
	浮 腫	20(6.8)
	末梢性浮腫	3(1.0)
	無力症	3(1.0)
身体能力低下	82(27.9)	
手術側腕腫脹	5(1.7)	
適用部位障害	注射部反応	13(4.4)
	注射部疼痛	4(1.4)
抵抗機構障害	ウイルス感染	3(1.0)
その他	骨転移	3(1.0)

発現頻度1%以上を集計した

(効能追加承認時集計：2005年8月)

4) 国内臨床試験 (22.5mg製剤)

■副作用の発現状況

安全性評価対象例数	83
副作用発現例数	77 (92.8)
副作用の種類	発現例数 (%)
心臓障害	7 (8.4)
動悸	7 (8.4)
心室性期外収縮	1 (1.2)
耳および迷路障害	4 (4.8)
耳鳴	2 (2.4)
回転性めまい	1 (1.2)
迷路性回転性めまい	1 (1.2)
前庭障害	1 (1.2)
胃腸障害	11 (13.3)
悪心	2 (2.4)
便秘	4 (4.8)
胃炎	1 (1.2)
腹痛	1 (1.2)
痔瘻	1 (1.2)
消化不良	1 (1.2)
胃腸障害	1 (1.2)
嘔吐	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	58 (69.9)
注射部位硬結	36 (43.4)
注射部位疼痛	24 (28.9)
注射部位紅斑	13 (15.7)
倦怠感	10 (12.0)
注射部位腫脹	12 (14.5)
注射部位内出血	5 (6.0)
易刺激性	2 (2.4)
注射部位癢痒感	1 (1.2)
疲労	2 (2.4)
冷感	1 (1.2)
悪寒	1 (1.2)
異常感	2 (2.4)
注射部位無菌性膿瘍	1 (1.2)
末梢性浮腫	1 (1.2)
異物感	1 (1.2)
体温調節障害	1 (1.2)
肝胆道系障害	8 (9.6)
脂肪肝	6 (7.2)
肝機能異常	3 (3.6)
感染症および寄生虫症	3 (3.6)
子宮頸管炎	1 (1.2)
膀胱炎	1 (1.2)
外陰部炎	1 (1.2)
臨床検査	44 (53.0)
白血球数減少	15 (18.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (3.6)
体重増加	12 (14.5)
心電図QT延長	5 (6.0)
骨密度減少	3 (3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)
血中インスリン増加	1 (1.2)
血中トリグリセリド増加	2 (2.4)
血中尿酸増加	2 (2.4)
血中コレステロール増加	1 (1.2)
血圧上昇	2 (2.4)
肝機能検査異常	1 (1.2)
尿中血陽性	1 (1.2)
心電図ST-T部分異常	1 (1.2)
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.2)
体重減少	2 (2.4)

副作用の種類	発現例数 (%)
代謝および栄養障害	5 (6.0)
高脂血症	3 (3.6)
高トリグリセリド血症	1 (1.2)
高インスリン血症	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	29 (34.9)
関節痛	14 (16.9)
筋骨格硬直	10 (12.0)
骨粗鬆症	5 (6.0)
背部痛	3 (3.6)
関節硬直	2 (2.4)
筋痙縮	2 (2.4)
筋骨格痛	1 (1.2)
筋肉痛	1 (1.2)
滑膜炎	1 (1.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	2 (2.4)
子宮平滑筋腫	2 (2.4)
神経系障害	16 (19.3)
頭痛	11 (13.3)
浮動性めまい	4 (4.8)
感覚鈍麻	1 (1.2)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.2)
精神障害	8 (9.6)
不眠症	5 (6.0)
うつ病	1 (1.2)
感情不安定	1 (1.2)
不安	1 (1.2)
気分変調性障害	1 (1.2)
腎および尿路障害	3 (3.6)
頻尿	1 (1.2)
血尿	2 (2.4)
生殖系および乳房障害	16 (19.3)
閉経期症状	5 (6.0)
性器出血	2 (2.4)
子宮内膜肥厚	3 (3.6)
不正子宮出血	1 (1.2)
性器分泌物	1 (1.2)
萎縮性外陰炎	1 (1.2)
乳房痛	1 (1.2)
卵巣嚢胞	1 (1.2)
子宮出血	1 (1.2)
子宮腫瘍	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.6)
喘息	1 (1.2)
間質性肺疾患	1 (1.2)
口腔咽頭不快感	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	18 (21.7)
多汗症	9 (10.8)
汗腺障害	3 (3.6)
爪の障害	2 (2.4)
発疹	3 (3.6)
寝汗	1 (1.2)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.2)
皮膚乾燥	1 (1.2)
紅斑	1 (1.2)
癢痒性皮疹	1 (1.2)
血管障害	44 (53.0)
ほてり	42 (50.6)
高血圧	5 (6.0)
低血圧	1 (1.2)

(22.5mg製剤承認時集計：2015年9月)

5) 特定使用成績調査(22.5mg製剤)

■副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	310
副作用等の発現症例数	17
副作用等の発現割合(%)	5.48
副作用の種類	発現例数(%)
神経系障害	1 (0.32)
頭痛	1 (0.32)
血管障害	3 (0.97)
ほてり	3 (0.97)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.32)
発疹	1 (0.32)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.32)
関節痛	1 (0.32)
生殖系および乳房障害	1 (0.32)
性器出血	1 (0.32)

副作用の種類	発現例数(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (3.55)
注射部位硬結	4 (1.29)
注射部位疼痛	9 (2.90)
注射部位そう痒感	2 (0.65)
注射部位腫脹	1 (0.32)
臨床検査	1 (0.32)
血中トリグリセリド増加	1 (0.32)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.32)
上顎炎	1 (0.32)

(再審査資料：2020年12月)

6) 4週間持続の徐放性製剤

■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	外陰腔不快感	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、胸部及び縦隔障害	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)	血中非結合ビリルビン増加	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)

(3.75mg製剤効能追加承認時集計：1996年10月、製造販売後調査集計：2000年12月)

(3) 球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

国内臨床試験 (11.25mg製剤)

■副作用の発現状況

安全性評価対象例数	240
副作用発現例数	191例(79.6)
副作用の種類	発現例数(%)
血液およびリンパ系障害	9 (3.8)
貧血	8 (3.3)
低色素性貧血	1 (0.4)
リンパ節症	1 (0.4)
心臓障害	5 (2.1)
動悸	2 (0.8)
不整脈	1 (0.4)
慢性心不全	1 (0.4)
頻脈	1 (0.4)
耳および迷路障害	7 (2.9)
耳鳴	4 (1.7)
頭位性回転性めまい	1 (0.4)
耳管開放	1 (0.4)
回転性めまい	1 (0.4)
眼障害	13 (5.4)
アレルギー性結膜炎	3 (1.3)
結膜出血	2 (0.8)
眼の異常感	1 (0.4)
眼瞼痙攣	1 (0.4)
白内障	1 (0.4)
眼乾燥	1 (0.4)
緑内障	1 (0.4)
眼充血	1 (0.4)
翼状片	1 (0.4)
霧視	1 (0.4)
胃腸障害	52 (21.7)
便秘	30 (12.5)
胃炎	5 (2.1)
下痢	5 (2.1)
腹部不快感	3 (1.3)
口内炎	2 (0.8)
腹痛	2 (0.8)
慢性胃炎	2 (0.8)
胃食道逆流性疾患	2 (0.8)
胃潰瘍	1 (0.4)
悪心	1 (0.4)
腹部腫瘍	1 (0.4)
下腹部痛	1 (0.4)
裂肛	1 (0.4)
齲歯	1 (0.4)
腸炎	1 (0.4)
変色便	1 (0.4)
血便排泄	1 (0.4)

副作用の種類	発現例数(%)
痔核	1 (0.4)
食道潰瘍	1 (0.4)
菌の知覚過敏	1 (0.4)
排便障害	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	64 (26.7)
注射部位硬結	23 (9.6)
注射部位反応	14 (5.8)
胸痛	11 (4.6)
倦怠感	8 (3.3)
注射部位内出血	7 (2.9)
末梢性浮腫	6 (2.5)
注射部位疼痛	5 (2.1)
注射部位紅斑	4 (1.7)
注射部位腫脹	4 (1.7)
硬結	4 (1.7)
疲労	3 (1.3)
発熱	3 (1.3)
異常感	2 (0.8)
浮腫	2 (0.8)
疼痛	2 (0.8)
胸部不快感	1 (0.4)
熱感	1 (0.4)
注射部位出血	1 (0.4)
注射部位そう痒感	1 (0.4)
口渇	1 (0.4)
末梢腫脹	1 (0.4)
注射部位不快感	1 (0.4)
異物感	1 (0.4)
肝胆道系障害	19 (7.9)
肝機能異常	16 (6.7)
脂肪肝	2 (0.8)
胆嚢炎	1 (0.4)
胆石症	1 (0.4)
肝障害	1 (0.4)
免疫系障害	2 (0.8)
アレルギー性肉芽腫性血管炎	1 (0.4)
季節性アレルギー	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	29 (12.1)
鼻咽頭炎	5 (2.1)
帯状疱疹	3 (1.3)
菌周炎	3 (1.3)
肺炎	3 (1.3)
菌肉炎	2 (0.8)

副作用の種類	発現例数 (%)
注射部位膿瘍	2 (0.8)
中耳炎	2 (0.8)
足部白癬	2 (0.8)
感染性皮膚嚢腫	2 (0.8)
口角口唇炎	1 (0.4)
気管支炎	1 (0.4)
せつ	1 (0.4)
麦粒腫	1 (0.4)
インフルエンザ	1 (0.4)
注射部位感染	1 (0.4)
口腔カンジダ症	1 (0.4)
咽頭炎	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	19 (7.9)
靱帯捻挫	3 (1.3)
脛骨骨折	3 (1.3)
腓骨骨折	2 (0.8)
足骨折	2 (0.8)
挫傷	2 (0.8)
足関節部骨折	1 (0.4)
転倒	1 (0.4)
上腕骨骨折	1 (0.4)
関節脱臼	1 (0.4)
肋骨骨折	1 (0.4)
脊椎圧迫骨折	1 (0.4)
擦過傷	1 (0.4)
処置後出血	1 (0.4)
四肢損傷	1 (0.4)
歯牙破折	1 (0.4)
臨床検査	64 (26.7)
体重増加	30 (12.5)
血中トリグリセリド増加	8 (3.3)
血中リン増加	7 (2.9)
尿中血陽性	5 (2.1)
体重減少	3 (1.3)
白血球数減少	3 (1.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)
血圧低下	2 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.8)
便潜血	2 (0.8)
肝機能検査異常	1 (0.4)
尿中白血球陽性	1 (0.4)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
尿中ブドウ糖	1 (0.4)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.4)
ヘモグロビン減少	1 (0.4)
尿蛋白	1 (0.4)
プロトロンビン時間延長	1 (0.4)
白血球数増加	1 (0.4)

副作用の種類	発現例数 (%)
血小板数増加	1 (0.4)
尿中蛋白陽性	1 (0.4)
筋酵素上昇	1 (0.4)
肝酵素上昇	1 (0.4)
便潜血陽性	1 (0.4)
代謝および栄養障害	47 (19.6)
高脂血症	23 (9.6)
糖尿病	17 (7.1)
耐糖能障害	4 (1.7)
高トリグリセリド血症	3 (1.3)
高尿酸血症	2 (0.8)
食欲減退	2 (0.8)
高コレステロール血症	1 (0.4)
高カリウム血症	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	73 (30.4)
関節痛	25 (10.4)
背部痛	22 (9.2)
筋肉痛	13 (5.4)
四肢痛	7 (2.9)
骨粗鬆症	7 (2.9)
変形性脊椎症	7 (2.9)
筋骨格痛	6 (2.5)
筋骨格硬直	6 (2.5)
筋痙縮	3 (1.3)
筋力低下	3 (1.3)
頸部痛	3 (1.3)
関節周囲炎	3 (1.3)
腱鞘炎	2 (0.8)
側腹部痛	2 (0.8)
弾発指	2 (0.8)
四肢不快感	2 (0.8)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.4)
変形性関節症	1 (0.4)
関節リウマチ	1 (0.4)
顎関節症候群	1 (0.4)
筋肉疲労	1 (0.4)
椎間板突出	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	5 (2.1)
脂肪腫	1 (0.4)
皮膚乳頭腫	1 (0.4)
大腸腺腫	1 (0.4)
結腸新生物	1 (0.4)
肝癌	1 (0.4)
神経系障害	35 (14.6)
頭痛	16 (6.7)
浮動性めまい	11 (4.6)
感覚鈍麻	8 (3.3)
脳梗塞	3 (1.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
緊張性頭痛	3 (1.3)
片頭痛	2 (0.8)
頸腕症候群	1 (0.4)
ミオクローヌス	1 (0.4)
橈骨神経麻痺	1 (0.4)
感覚障害	1 (0.4)
振戦	1 (0.4)
声帯麻痺	1 (0.4)
下肢静止不能症候群	1 (0.4)
尺骨神経麻痺	1 (0.4)
前骨間神経症候群	1 (0.4)
精神障害	31 (12.9)
リビドー減退	14 (5.8)
うつ病	9 (3.8)
不眠症	9 (3.8)
不安障害	3 (1.3)
不安	1 (0.4)
摂食障害	1 (0.4)
抑うつ症状	1 (0.4)
消化管身体症状症	1 (0.4)
腎および尿路障害	28 (11.7)
頻尿	10 (4.2)
排尿困難	4 (1.7)
血尿	3 (1.3)
尿路結石	3 (1.3)
尿管結石症	3 (1.3)
腎結石症	2 (0.8)
夜間頻尿	2 (0.8)
膀胱結石	1 (0.4)
腎機能障害	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	26 (10.8)
男性性機能不全	8 (3.3)
勃起不全	8 (3.3)
女性化乳房	4 (1.7)
性機能不全	4 (1.7)
亀頭包皮炎	1 (0.4)
精巣萎縮	1 (0.4)
精巣痛	1 (0.4)
陰囊紅斑	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (10.8)
呼吸困難	5 (2.1)
咳嗽	3 (1.3)
鼻出血	3 (1.3)
誤嚥性肺炎	3 (1.3)
口腔咽頭不快感	3 (1.3)
喘息	2 (0.8)
発声障害	2 (0.8)

副作用の種類	発現例数 (%)
アレルギー性鼻炎	2 (0.8)
痰貯留	2 (0.8)
慢性気管支炎	1 (0.4)
間質性肺疾患	1 (0.4)
鼻閉	1 (0.4)
咽頭出血	1 (0.4)
鼻痛	1 (0.4)
アレルギー性気管支炎	1 (0.4)
口腔咽頭痛	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	40 (16.7)
湿疹	13 (5.4)
多汗症	10 (4.2)
脱毛症	4 (1.7)
発疹	3 (1.3)
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.8)
皮膚硬結	2 (0.8)
皮膚囊腫	1 (0.4)
紅斑	1 (0.4)
神経皮膚炎	1 (0.4)
寝汗	1 (0.4)
光線過敏性反応	1 (0.4)
そう痒症	1 (0.4)
丘疹性皮膚疹	1 (0.4)
脂漏性皮膚炎	1 (0.4)
皮膚潰瘍	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.4)
乾皮症	1 (0.4)
社会環境	1 (0.4)
男性更年期	1 (0.4)
血管障害	54 (22.5)
ほてり	38 (15.8)
高血圧	15 (6.3)
末梢冷感	5 (2.1)
潮紅	1 (0.4)
低血圧	1 (0.4)
糖尿病性血管障害	1 (0.4)

(11.25mg製剤効能追加時集計：2017年8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 (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。

その他の副作用

	0.1～5%未満
過敏症	発疹、瘙痒

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

閉経前乳癌の場合

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)¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾並びに骨格異常の増加傾向(ウサギ)¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾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。]

<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¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。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¹⁴⁾。

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。

また、動物試験(ラット)では、乳汁への移行がみられている。

11. 小児等への投与

該当しない

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。]
- (2) 投与方法：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：用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

<解説>

- (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：11.25mg製剤は約20 μm 、22.5mg製剤は約30 μm)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。
- (2) 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。
- (3) 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。

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¹⁷⁾。

<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¹⁷⁾⁴⁶⁾。

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¹⁸⁾。

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

(参考) [3.75mg製剤での検討]¹⁹⁾

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

3.75mg製剤と11.25mg製剤との比較

13週間皮下投与毒性試験では、ラットにおいて11.25mg製剤24mg/kgを単回投与した場合の毒性所見と、3.75mg製剤8mg/kg/月を3回投与した場合の毒性所見に差異はみられず、認められた所見は、投与局所の変化を除けば全てリュープロレリン酢酸塩の薬理作用に関連した変化であった。

イヌにおいても11.25mg製剤8mg/kgを単回皮下投与した場合の毒性所見と、3.75mg製剤2.67mg/kg/月を3回投与した場合の毒性所見に差異はみられなかった。

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(参考) [3.75mg製剤での検討]

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などが認められている。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¹⁷⁾。

2-3 生殖発生毒性試験

(参考) [3.75mg製剤での検討]

ラット繁殖試験¹³⁾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¹⁴⁾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¹⁵⁾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¹⁶⁾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、良性の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¹⁷⁾。なお、4週間持続の徐放性製剤の基剤である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。

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(2) その他

(参考) [3.75mg製剤での検討]

モルモット、マウスを用いた抗原性試験²⁰⁾、細菌を用いた復帰変異試験²²⁾、培養細胞を用いた染色体異常試験²³⁾、マウス小核試験²⁴⁾、ウサギを用いた局所刺激性試験²¹⁾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。

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

[11.25mg製剤での検討]

ウサギの皮下に単回投与した場合、投与部位では主に異物除去反応が認められたのみであり、これらの変化は3.75mg製剤に認められた変化と同様であった。

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

[22.5mg製剤での検討]

ウサギの皮下に単回投与した場合、投与部位では主に異物除去反応が見られたが、その他に特記すべき変化はなく、回復性を伴う局所容認性が示された。

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

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SR注射用キット11.25mg、リュープリンPRO注射用キット22.5mg
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。
 - 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 _____
球脊髄性筋萎縮症の進行抑制
国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
なお、球脊髄性筋萎縮症の希少疾病用医薬品として指定されている。
6. 包装 _____
SR注射用キット11.25mg : 1キット
PRO注射用キット22.5mg : 1キット
7. 容器の材質 _____
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：リュープリン注射用1.88mg、3.75mg、リュープリン注射用キット1.88mg、3.75mg
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

	SR注射用キット 11.25mg	PRO注射用キット 22.5mg
承認年月日	2015年2月2日*	2015年9月28日
承認番号	22700AMX00128*	22700AMX01018

※販売名変更による

(旧販売名)リュープリンSR注射用キット 11.25 承認年月日：2002年7月5日、承認番号：21400AMZ00526

11. 薬価基準収載年月日

	SR注射用キット 11.25mg	PRO注射用キット 22.5mg
薬価収載年月日	2015年6月19日*	2015年11月26日

※販売名変更による

(旧販売名)リュープリンSR注射用キット 11.25：2002年8月30日 経過措置期間終了：2016年3月31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

SR注射用キット 11.25mg

2005年8月18日に「閉経前乳癌」の効能・効果が追加された。

2017年8月25日に「球脊髄性筋萎縮症の進行抑制」の効能・効果が追加された。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2010年12月24日(SR注射用キット 11.25mg)

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

再審査結果公表年月日：2020年12月9日(PRO注射用キット 22.5mg)

内容：薬機法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

SR注射用キット 11.25mg	前立腺癌、閉経前乳癌	4年	2002年7月5日～2006年7月4日
	球脊髄性筋萎縮症の進行抑制	10年	2017年8月25日～2027年8月24日 (希少疾病用医薬品)
PRO注射用キット 22.5mg	前立腺癌、閉経前乳癌	4年	2015年9月28日～2019年9月27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SR注射用 キット11.25mg	114953101	2499407G3030	621495301
リュープリンPRO注射 用キット22.5mg	124449601	2499407G4029	622444901

※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SR 注射用キット11.25	114953101	2499407G3022	640462036

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 新島端夫, 他: 泌尿器科紀要 1990 ; 36 : 1343 [HB91H190]
- 2) 田口鐵男, 他: 癌と化学療法 1995 ; 22 : 477 [HB95D102]
- 3) 須藤勝一, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 515 [HB91H173]
- 4) 前多敬一郎, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 : 2615 [HB91H174]
- 5) 山崎巖, 他: 武田研究所報 1977 ; 36 : 64 [HB91H175]
- 6) 須藤勝一, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 521 [HB91H179]
- 7) Okada H, et al. : Int.J.Pharm. 1989 ; 54 : 231 [HB91H178]
- 8) Ichikawa T, et al. : Endocrinol.Jpn. 1988 ; 35 : 181 [HB91H180]
- 9) 池山崇一, 他: 薬理と治療 1994 ; 22 : 4337 [HB94K326]
- 10) 苗代一郎, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 545 [HB92G152]
- 11) Okada H,et al. : Pharm Res. 1994 ; 11 : 1143 [HB97J422]
- 12) 高橋聡, 他: 腎と透析 2000 ; 48 : 713 [HB00F329]
- 13) 大島洋次郎, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 589 [HB91H161]
- 14) 大島洋次郎, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 609 [HB91H162]
- 15) 大島洋次郎, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 633 [HB91H163]
- 16) 大島洋次郎, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 625 [HB91H164]
- 17) 茶谷文雄, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 575 [HB91H160]
- 18) 鬼頭剛, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 529 [HB94H100]
- 19) 神子田武, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 569 [HB92E178]
- 20) 中井洋一, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 641 [HB91H166]
- 21) 中井洋一, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 673 [HB91H172]
- 22) 坂本豊, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 651 [HB91H167]
- 23) 藤川和男, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 661 [HB91H168]
- 24) 中村稔, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 667 [HB91H169]
- 25) 河村栄美子, 他: 癌と化学療法. 2014 ; 41 : 587 [HB14F313]
- 26) 前立腺癌患者を対象とした第3相試験成績 (社内資料)
- 27) 閉経前乳癌術後患者を対象とした第3相試験成績 (社内資料)
- 28) Macleod TL et al. Fertil Steril 1987 ; 48 : 500 [HB94F121]
- 29) Popovic V et al. Postgrad Med J 1988 ; 64 : 245 [HB94F122]
- 30) Letterie GS et al. Obstet Gynecol 1991 ; 78 : 943 [HB92B164]
- 31) Taylor JD Med J Aust 1994 ; 161 : 455 [HB95A232]
- 32) Yamashita H, et al. Ann Oncol 2011 ; 22 : 1318
- 33) Goldhirsch A et al. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 3817
- 34) 内科学 II、金澤一郎ら編、2435-2440
- 35) Friedman AJ Fertil Steril 1989 ; 52 : 152 [HB96I038]

- 36) Friedman AJ Human Reproduction 1993 ; 8 : 540 [HB96I293]
37) Thorp MJ J Reproductive Medicine 1991 ; 36 : 625 [HB96I292]
38) 上田克憲他 日産婦誌 1993 ; 45 : 1417 [HB94B134]
39) 中村幸雄他 日産婦誌 1990 ; 42 : 1620 [HB92C172]
40) 赤座英之 : 泌尿器外科 1999 ; 12 : 623
41) 日本医師会雑誌第 136 巻 特別号 (1), 2007.
42) 産科と婦人科 2013 ; 80 (4) : 415-552
43) Corona Getal., J Sex Med 2011 ; 8 : 272-283
44) Hakimian P, et al. BJUI 2008 ; 102 : 1509-1514 [HB08L197]
45) Levine GN e tal. CA Cancer J Clin 2010 ; 60 (3) : 194
46) Thau RB et al. J Steroid Biochem 1985 ; 23 : 811
47) リュープロレリンの臨床試験成績 (球脊髄性筋萎縮症 : 国内第Ⅲ相)
(社内資料 : 承認審査時評価資料)
48) Katsuno M et al. Lancet Neurol 2010 ; 9 (9) : 875 [HB10I490]
49) Katsuno M et al. Nat Med 2003 ; 9 (6) : 768 [HB03G597]

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

12週間持続の徐放性製剤は米国、英国等で、24週間持続の徐放性製剤は米国等でそれぞれ販売されている(2020年11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

閉経前乳癌の場合

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)¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾並びに骨格異常の増加傾向(ウサギ)¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾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。]

■米国の添付文書(2019年3月)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings in animal studies and mechanism of action, LUPRON DEPOT may cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are no available data in pregnant women to inform the drug-associated risk. In animal developmental and reproductive toxicology studies, administration of a monthly formulation of leuprolide acetate on day 6 of pregnancy (sustained exposure was expected throughout the period of organogenesis) caused adverse embryo-fetal toxicity in animals at doses less than the human dose based on body surface area using an estimated daily dose (*see data*). Advise pregnant patients and females of reproductive potential of the potential risk to the fetus.

Data

Animal Data

Major fetal malformations were observed in developmental and reproductive toxicology studies in rabbits after a single administration of the monthly formulation of leuprolide acetate on day 6 of pregnancy at doses of 0.00024, 0.0024, and 0.024 mg/kg (approximately 1/1600 to 1/16 the human dose based on body surface area using an estimated daily dose in animals and humans). Since a depot formulation was utilized in the study, a sustained exposure to leuprolide was expected throughout the period of organogenesis and to the end of gestation. Similar studies in rats did not demonstrate an increase in fetal malformations, however, there was increased fetal mortality and

decreased fetal weights with the two higher doses of the monthly formulation of leuprolide acetate in rabbits and with the highest dose (0.024 mg/kg) in rats.

8.2 Lactation

The safety and efficacy of LUPRON DEPOT have not been established in females. There is no information regarding the presence of LUPRON DEPOT in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child from LUPRON DEPOT, a decision should be made to discontinue breastfeeding or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Infertility

Males

Based on findings in animals and mechanism of action, LUPRON DEPOT may impair fertility in males of reproductive potential [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].

	分類
オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in Pregnancy	D (2020年9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

その他の関連資料

該当しない

