

医薬品インタビューフォーム

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



剤形	点鼻液
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1瓶中5mL ナファレリン酢酸塩水和物（ナファレリンとして10mg）
一般名	和名：ナファレリン酢酸塩水和物 洋名：nafarelin acetate hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年 1月 6日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年 3月24日（販売名変更による） 販売開始年月日：1995年 4月
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp/

本 IF は 2022 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	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）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
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、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	14
VI. 薬効薬理に関する項目	17
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 薬理作用	17
VII. 薬物動態に関する項目	18
1. 血中濃度の推移	18
2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 母集団（ポピュレーション）解析	20
4. 吸収	20
5. 分布	20

6. 代謝	22
7. 排泄	23
8. トランスポーターに関する情報	23
9. 透析等による除去率	23
10. 特定の背景を有する患者	23
11. その他	23
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24
1. 警告内容とその理由	24
2. 禁忌内容とその理由	24
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24
5. 重要な基本的注意とその理由	25
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26
7. 相互作用	27
8. 副作用	28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
10. 過量投与	35
11. 適用上の注意	35
12. その他の注意	35
IX. 非臨床試験に関する項目	36
1. 薬理試験	36
2. 毒性試験	37
X. 管理的事項に関する項目	39
1. 規制区分	39
2. 有効期間	39
3. 包装状態での貯法	39
4. 取扱い上の注意	39
5. 患者向け資材	39
6. 同一成分・同効薬	39
7. 国際誕生年月日	39
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	39
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	40
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
11. 再審査期間	40
12. 投薬期間制限に関する情報	40
13. 各種コード	40
14. 保険給付上の注意	40
XI. 文献	41
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	41
XII. 参考資料	42
1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	45
XIII. 備考	47
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	47
2. その他の関連資料	47

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ナファレリン酢酸塩水和物はゴナドトロピン放出ホルモン（以下、Gn-RH）の6位にあるアミノ酸のGlyを、D-naphthyl alanineに置換することで生体内の蛋白分解酵素の酵素分解を受けにくくし、Gn-RH受容体との親和性を高めた結果、生物活性を増強し持続させたGn-RH誘導体である。

ナサニールは投与初期に、一過性にゴナドトロピンと性ホルモン分泌を刺激するが、反復投与によりゴナドトロピンや性ホルモンの産生・分泌を抑制する。そのため子宮内膜症及び子宮筋腫の病巣の退縮あるいは消失が確認されている。下垂体Gn-RH受容体のダウンレギュレーションと下垂体のGn-RHに対する反応性低下により卵巣でのエストロゲン産生・分泌を抑制することが本剤の主な作用機序であると考えられる。

海外で、ナサニールは1981年に米国シンテックス社（現ファイザー株式会社）で開発され、1990年に米国で子宮内膜症治療剤として承認されて以来、2022年6月現在、世界18ヵ国で承認されている。

国内では、1987年から本剤の子宮内膜症に対する臨床効果と安全性が検討された結果、1995年4月から販売されている。子宮内膜症に対する開発に続いて、1992年から本剤の子宮筋腫に対する効果と安全性を検討した結果、1999年3月に子宮筋腫の効能又は効果追加が承認された。

加えて、ナサニールは欧州で生殖補助医療における早発排卵の防止（記載は各国で異なる）の適応症を有し、標準的な使用実績が確認されている。また、国内及び複数の海外ガイドラインでは、生殖補助医療における早発排卵の防止を目的としたGn-RH誘導体の使用が推奨されているものの、本邦では、本適応症は承認されていない。このことから、2021年9月に日本生殖医学会から開発を要請する要望書が厚生労働省宛に提出され、令和3年12月20日に開催された第49回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）にて、生殖補助医療における早発排卵の防止における本剤の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断された。

当該検討会議における公知申請への該当性に係る報告書¹⁾に基づき、令和4年1月28日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本剤の承認事項一部変更承認申請を行うことは可能であると判断され（令和4年2月2日付薬生薬審発0202第12号「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」）、2022年8月24日に「生殖補助医療における早発排卵の防止」の効能・効果及び用法・用量で追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 1日2回、片側の鼻腔に1噴霧の便利な点鼻液である。
(「V-3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)
- (2) 反復投与により、下垂体 Gn-RH 受容体数を減少させる。(ラット)
(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (3) 血中エストロジオール濃度を、低下させる。
(「V-5. (2) 臨床薬理試験 2) 反復投与」の項参照)
- (4) 自覚症状の改善に高い効果を示す。
(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (5) 重大な副作用としてうつ状態 (0.1~5%未満)、血小板減少 (0.1%未満)、肝機能障害 (0.1~5%未満)、黄疸 (頻度不明)、不正出血 (0.1~5%未満)、卵巣嚢胞破裂 (頻度不明)、アナフィラキシー (頻度不明) が認められている。
子宮内膜症においては、79.9% (235/294 例)、子宮筋腫においては 56.5% (204/361 例) に副作用が認められ、その主なものはほてり、肩こり、頭痛等である。(承認時)
(「VIII-8. 副作用」の項参照)
- (6) 骨密度への影響が認められる。
(「V-5. (4) 2) 安全性試験」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

〈公知申請による効能又は効果の追加〉

「生殖補助医療における早発排卵の防止」の「効能・効果」及び「用法・用量」については、公知申請（承認事項一部変更承認申請）を行い、2022年8月24日に追加承認された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要
該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ナサニール点鼻液 0.2%

(2) 洋名

Nasanyl Nasal Spray 0.2%

(3) 名称の由来

nasal (点鼻) で使用し、生物活性を高めるため 6 位の Gly を D-naphtylalanine に置換したことから Nasanyl と命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ナファレリン酢酸塩水和物 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

nafarelin acetate hydrate (JAN)

(3) ステム (stem)

-relin : 下垂体ホルモン放出刺激ペプチド

3. 構造式又は示性式

pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ala (C₁₀H₇) -Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂ · xCH₃COOH · yH₂O
(1 ≤ x ≤ 2, 2 ≤ y ≤ 8)

4. 分子式及び分子量

分子式 : C₆₆H₈₃N₁₇O₁₃ · xC₂H₄O₂ · yH₂O (1 ≤ x ≤ 2, 2 ≤ y ≤ 8)

分子量 : 1322.47 (フリー体として)

5. 化学名（命名法）又は本質

(-)-5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-3-(2-naphthyl)
-D-alanyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolylglycinamide acetate hydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：RS-94991

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくく、アセトニトリル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

各種溶媒に対する溶解性（20℃、5ロット平均）

溶媒名	本品1gを溶かすのに要する溶媒量（mL）	日本薬局方による表現
水	10 以下	溶けやすい
メタノール	141.8	溶けにくい
エタノール（95）	5,890	極めて溶けにくい
アセトニトリル	20,000 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	20,000 以上	ほとんど溶けない

日本薬局方に基づき測定

(3) 吸湿性

五酸化リン下で2日間乾燥後、相対湿度20～93%下に3～6日間保存し、その重量変化を調べた結果、20%相対湿度下で1.6～3.6%、93%相対湿度下で15～20%の重量増加を示し、吸湿性であった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

170～175℃で軟化しはじめ、176～188℃で半透明な黄色の液体に変化した。

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=5.93$ (His)、 $pK_{a2}=9.92$ (Tyr) : 滴定法及び吸光度法

(6) 分配係数

室温におけるn-オクタールとpH4.0、7.4の水溶液との間の分配係数は表に示すとおりで、pH4.0の弱酸性下ではn-オクタール層への移行は少なく、pH7.4の中性下では増加する。

水層	有機溶媒層	分配係数
水（pH7.4）	n-オクタール	0.3
水（pH4.0）	n-オクタール	0.007

(7) その他の主な示性値

旋光度：本品は光学活性を有するアミノ酸を用いたペプチドであり、旋光性を有する。水溶液中での比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-71.0~-77.0°

(脱水物及び脱酢酸物に換算したもの 0.015g、水、5mL、100mm)

吸光度： $E_{1cm}^{1\%}$ (225nm)：761~817

$E_{1cm}^{1\%}$ (276nm)：69~76

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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
		温度	湿度	光			
苛酷試験	温度	40℃	75%RH	—	9ヵ月	無色瓶密栓	規格内
		60℃	—		3ヵ月		
	湿度	40℃	75%RH	—	9ヵ月	無色瓶開栓	規格内
	光	25℃	—	白色 蛍光灯	50万、100万 Lux・hrs	無色瓶密栓	規格内
25℃		—	遮光瓶密栓				
長期保存試験		6.0~34.0℃	11.0~ 100.0%RH	—	36ヵ月	無色瓶密栓	規格内

以上より本品は、室温気密容器に保存するとき安定であることが確認された。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

Neubauer-Rhode 反応による呈色反応

吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

点鼻剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ナサニール点鼻液 0.2%
外観	
性状	無色澄明の点鼻液
pH	4.7～5.7

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

比重 (d_{25}^{25}) : 1.021 (米国シンテックス社測定)

粘度 : 1.274 センチストークス (米国シンテックス社測定)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ナサニール点鼻液 0.2%
容量	1 瓶中 5mL
有効成分	ナファレリン酢酸塩水和物 (ナファレリンとして 10mg)
添加剤	D-ソルビトール 氷酢酸 ベンザルコニウム塩化物 pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤は10個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、類縁物質の種類も多い。構造類似の類縁物質も存在するが、主分解物である4-10Amideはナファレリン酢酸塩水和物より強い毒性を認めない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性（輸入承認申請資料等に基づく）

		保存条件			保存期間	保存形態	結果
		温度	湿度	光			
苛酷試験	温度	40℃	75%RH	—	9ヵ月	プラスチック容器密栓	規格内
		50℃	75%RH		4ヵ月		
	光	25℃	—	白色蛍光灯	50万、100万Lux・hrs	無色瓶密栓	100万Lux・hrs照射時で1.18～1.42%の分解生成物がみられた。
		25℃	—			遮光瓶密栓	
長期保存試験	6.0～34.0℃	11.0～100.0%RH	—	36ヵ月	プラスチック容器密栓	規格内	
加速試験	40℃	75%RH	—	6ヵ月	プラスチック容器密栓	規格内	
相対比較試験	40℃	75%RH	—	6ヵ月	定量噴霧器付プラスチック容器	規格内	

以上のことより、ナファレリン酢酸塩水和物点鼻液は、点鼻用定量噴霧器を取り付けた一体型の製剤として室温で気密容器に保存することとした。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 瓶

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容器本体：ポリエチレン（不透明）

定量噴霧器：ポリエチレン並びにポリプロピレン

キャップ：ポリエチレン（不透明）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 子宮内膜症
- 子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善
過多月経、下腹痛、腰痛、貧血
- 生殖補助医療における早発排卵の防止

<解説>

<生殖補助医療における早発排卵の防止>

英国、ドイツ、フランス及びオーストラリアでは、生殖補助医療における早発排卵の防止に関する効能又は効果で承認されている。また、国内外の臨床試験の結果から、本剤の投与により下垂体脱感作を引き起こし、LH サージの抑制によって早期排卵の防止が可能であることが示され、安全性に大きな問題がないことが確認されている（「第 49 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書 ナファレリン酢酸塩水和物 生殖補助医療における早発排卵の防止」（以下、当該報告書¹⁾）4、5. (1)及び 5. (2)参照）。加えて、国内外の教科書及びガイドラインでも調節卵巣刺激（COS）法の標準的な方法の一つとして本剤で早発排卵の防止を行う COS 法が位置付けられており、国内での本剤の使用実態も確認できることから、上述の効能又は効果を設定することは妥当と考える。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善>

- 5.1 本剤による子宮筋腫に対する治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。なお、下腹痛、腰痛に対する効果は、投与初期には認められないので、その間は、適当な対症療法を考慮すること。

<生殖補助医療における早発排卵の防止>

- 5.2 本剤の投与にあたっては、患者及びパートナーの検査を十分に行い、本剤の投与の適否を判断すること。特に、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、当該疾患の治療を優先すること。

<解説>

- 5.2 生殖補助医療の対象とならない不妊の原因がある患者には本剤を投与すべきでないことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈子宮内膜症、子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉

通常、成人には1回あたり片側の鼻腔に1噴霧（ナファレリンとして200 μ g）を1日2回、月経周期1～2日目より投与する。

〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉

通常、1回あたり片側の鼻腔に1噴霧（ナファレリンとして200 μ g）を1日2回投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈子宮内膜症、子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉

海外で実施された無作為化比較試験において、ロング法又はショート法による1回200 μ g又は400 μ gを1日2回での有効性及び安全性が示されている（当該報告書¹⁾4参照）。また、英国、ドイツ、フランス及びオーストラリアにおいて、早発排卵の防止を目的とした本剤の用法及び用量は、1回200 μ g又は400 μ gを1日2回投与である（当該報告書¹⁾3参照）。

一方、国内の臨床試験では、本剤1回200 μ gを1日2回投与での有用性が確認でき、公表文献から確認できた国内の使用実態における本剤の用法及び用量も1回200 μ gを1日2回投与であった（当該報告書¹⁾5.(1)、(3)、(4)及び6.(2)参照）。

以上より、国内での使用実態が確認された1回200 μ gの1日2回投与を本剤の用法及び用量とすることは妥当と考える。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈子宮内膜症、子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉

7.1 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1～2 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。[2.2、9.4、9.5 参照]

〈子宮内膜症〉

7.2 本剤の長期投与において、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との報告があるので、6 ヶ月以上は投与しないことが望ましい。

〈子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉

7.3 本剤の長期投与において、エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6 ヶ月を超える投与は原則として行わないこと。6 ヶ月を超える投与の安全性は確立していない。

〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉

7.4 以下のいずれかの方法で投与する。

- ・通常、調節卵巣刺激を行う前の月経周期の黄体期中期又は 2 日目から本剤の投与を開始し、下垂体脱感作を確認した後に調節卵巣刺激を開始する。調節卵巣刺激に引き続く最終的な卵胞成熟の誘発まで本剤の投与を継続する。
- ・通常、調節卵巣刺激を行う月経周期の 1 又は 2 日目から本剤の投与を開始し、調節卵巣刺激に引き続く最終的な卵胞成熟の誘発まで本剤の投与を継続する。

〈解説〉

7.1

- (1) 本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する投与が禁忌であること。
- (2) 本剤投与が遅れるほど排卵抑制が弱くなる可能性がある。そのため妊娠する可能性が考えられるので投与中は避妊すること。
- (3) 本剤の作用機序は血中エストロゲンを低下させることにあり、経口避妊剤のようなホルモン性の避妊を行うと、低下させたエストロゲンを補充することになり、本剤の効果が減弱するおそれがあるため記載した。

7.2、7.3 Gn-RH 誘導體製剤は、その作用機序であるエストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下が指摘されている。本剤については、6 ヶ月を超える長期投与を行った場合の安全性が確立していないことから本記載を行い注意を促した。

7.4 投与開始時期及び終了時期については、国内外の臨床試験や海外の承認用法及び用量並びに国内外のガイドライン及び教科書の記載内容を踏まえ設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈子宮内膜症、子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉
2009年4月より前の承認であるため、該当しない。

〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉

該当しない（本剤は公知申請に基づき、「生殖補助医療における早発排卵の防止」の効能又は効果を取得した医薬品である。

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

1) 単回投与

- ①健康女性6例（月経周期第1～5日間）に本剤100～400 μ g/日を単回投与した結果、自覚症状を訴えた症例はなかった。また、健康女性6例（月経周期第1～5日間）に本剤100～400 μ g/日を22日間投与した結果、主に低エストロゲン様症状を訴えた症例が多く、用量依存性であったがいずれも投与継続可能なものであった。血圧、心拍数、臨床検査値等においても問題となる著変は認められなかった²⁾。
- ②外国人男性で慢性鼻炎患者に1回両鼻に300 μ g/200 μ L点鼻直後、軽い灼熱感また不快臭を訴えた例や、くしゃみをした患者もいたがこれらの急性症状は10分以内に消失したため軽微なものと考えられた。

2) 反復投与

- ①下垂体ゴナドトロピン分泌能抑制作用
健康成人（正常月経を有する健康な女性）を対象として、本剤を22日間反復投与したとき、投与開始直後にみられたLH、FSHの分泌の亢進は、投与継続により鈍化し、LH、FSHの分泌能は抑制されることが認められた²⁾。
また、子宮内膜症患者に、本剤を24週間投与したとき、LH、FSHの律動性分泌の抑制と同時にLH、FSH分泌能の著明な抑制がLH-RHテストにより確認された³⁾。
- ②卵巣機能抑制作用
本剤の投与継続により、一過性に上昇がみられた血中エストラジオール濃度は、その後閉経レベルにまで低下し、それに伴って排卵の抑制、月経の停止等卵巣機能の抑制が認められた²⁻⁹⁾。

(3) 用量反応探索試験

〈子宮内膜症〉⁴⁾

子宮内膜症患者120例を対象に、投与量を100 μ g1日1回（8週時に医師の判断で1日2回に増量可）、200 μ g1日1回、200 μ g1日2回とし、投与期間を24週間として全般改善度、安全度、有用度を検討した結果、200 μ g1日2回投与がナファレリン酢酸塩水和物の子宮内膜症に対する至適用量と考えられた。

〈子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉⁵⁾

子宮筋腫患者264例を対象に、投与量を50 μ g1日2回、100 μ g1日2回、200 μ g1日2回、400 μ g1日2回とし、投与期間を16週間として全般改善度、安全度、有用度を検討した結果、200 μ g1日2回投与がナファレリン酢酸塩水和物の子宮筋腫に対する至適用量と考えられた。

注) 子宮内膜症及び子宮筋腫に対し、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には1回あたり片側の鼻腔に1噴霧（ナファレリンとして200 μ g）を1日2回、月経周期1～2日目より投与する。」である。
生殖補助医療における早発排卵の防止に対し、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、1回あたり片側の鼻腔に1噴霧（ナファレリンとして200 μ g）を1日2回投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈子宮内膜症〉

国内臨床試験

- ①二重盲検比較試験を含む総計 273 例の子宮内膜症患者における臨床試験での最終全般改善率は 76.2%であった。投与量は 100~400 μ g/日で、投与期間は 6 カ月以内であった。
- ②本剤の主な症状改善率は以下のとおりである^{3)、4)、6)~8)}。

症状別臨床効果

症状	例数	改善以上
月経時症状	199例	177例 (88.9%)
自覚総合症状	218例	199例 (91.3%)
ダグラス窩の硬結	195例	163例 (83.6%)
子宮可動性の制限	181例	146例 (80.7%)

③比較対照試験

子宮内膜症患者に対してナファレリン酢酸塩水和物 200 μ g、1 日 2 回及びブセレリン酢酸塩(対照薬) 300 μ g、1 日 3 回投与とし、治療期を 24 週間として二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた⁶⁾。

〈子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉

国内第Ⅱ相/第Ⅲ相試験

- ①二重盲検比較試験を含む総計 164 例の子宮筋腫患者における臨床試験での最終全般改善率は 78.1% (114 例/146 例) であった。投与量は 400 μ g/日で、投与期間は 4 カ月以内であった。
- ②本剤の主な症状の改善率は次のとおりである^{5)、9)}。

症状別臨床効果

症状	例数	改善以上
過多月経	69例	67例 (97.1%)
月経時下腹痛	56例	53例 (94.6%)
月経時腰痛	39例	37例 (94.9%)
月経時以外下腹痛	20例	15例 (75.0%)
月経時以外腰痛	14例	9例 (64.3%)
貧血	61例	37例 (60.7%)

子宮筋腫縮小効果

症状	例数	改善以上
筋腫核の縮小度	132例	96例 (72.7%)
子宮体積の縮小度	69例	46例 (66.7%)

注) 子宮内膜症及び子宮筋腫に対し、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回あたり片側の鼻腔に 1 噴霧 (ナファレリンとして 200 μ g) を 1 日 2 回、月経周期 1~2 日目より投与する。」である。生殖補助医療における早発排卵の防止に対し、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、1 回あたり片側の鼻腔に 1 噴霧 (ナファレリンとして 200 μ g) を 1 日 2 回投与する。」である。

③比較対照試験

子宮筋腫患者に対してナファレリン酢酸塩水和物 200 μ g、1日2回及びブセレリン酢酸塩（対照薬）300 μ g、1日3回投与とし、治療期を16週間として二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた⁹⁾。

2) 安全性試験

〈子宮内膜症〉⁸⁾

子宮内膜症患者16例に対してナファレリン酢酸塩水和物を200 μ g 1日2回、24週間投与し、本剤の骨密度に及ぼす影響を検討した結果、骨密度（腰椎L₂-L₄）は平均3.25%の減少をみたが、投与終了後24週時では平均2.97%の減少であり、回復傾向がみられた。一方、本剤の24週間投与による大腿骨頸部の骨密度には変化はみられなかった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

現在、使用成績調査実施中である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

注) 子宮内膜症及び子宮筋腫に対し、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には1回あたり片側の鼻腔に1噴霧（ナファレリンとして200 μ g）を1日2回、月経周期1~2日目より投与する。」である。生殖補助医療における早発排卵の防止に対し、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、1回あたり片側の鼻腔に1噴霧（ナファレリンとして200 μ g）を1日2回投与する。」である。

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

Gn-RH誘導体：ブセレリン酢酸塩

LHRH 誘導体：リュープロレリン酢酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

下垂体

2) 作用機序

本剤は下垂体－性腺系を一過性に刺激し排卵促進などGn-RH様作用の強いGn-RHアゴニストであるが、反復投与により Gn-RH 受容体数は減少（ダウンレギュレーション）し、下垂体の Gn-RH に対する反応性が低下して LH、FSH 分泌が抑制される。その結果、主に卵巣のエストロゲン産生・分泌が抑制されて子宮内膜症組織の退縮又は子宮筋腫の縮小により、治療効果を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 下垂体－性腺機能抑制作用

雌サルにナファレリン酢酸塩水和物 3mg を単回筋肉内投与した実験で、血中 LH 量及び FSH 量の減少で示される下垂体機能の抑制と、正常な性周期に伴う血中プロゲステロン量増加の抑制で示される卵巣機能の抑制が認められた¹⁰⁾。

雌イヌにナファレリン酢酸塩水和物 32 μ g/匹/日を皮下埋め込み型浸透圧ミニポンプを用いて 18 ヶ月間持続投与した実験で、正常な性周期に伴う血中プロゲステロン量増加の抑制、排卵の抑制及び無月経で示される卵巣機能の抑制が認められた¹¹⁾。

実験的子宮内膜症ラットにナファレリン酢酸塩水和物 30 μ g/kg/日を3週間反復皮下投与した実験で、下垂体中の Gn-RH 受容体量の減少及び血中 LH 量の減少で示される下垂体機能の抑制と血中エストラジオール量の減少で示される卵巣機能の抑制が認められた¹²⁾。

2) 実験的子宮内膜症に対する効果¹²⁾

ナファレリン酢酸塩水和物 30 μ g/kg/日の3週間反復皮下投与により、子宮内膜を剥離し腎皮膜下に自家移植し、生着した実験的子宮内膜症ラットに対する効果を検討した結果、子宮重量及び卵巣重量の低下が認められ、有意に血中エストラジオール量の低下及び移植子宮内膜片の体積の減少がみられ、子宮内膜症の治癒効果が認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

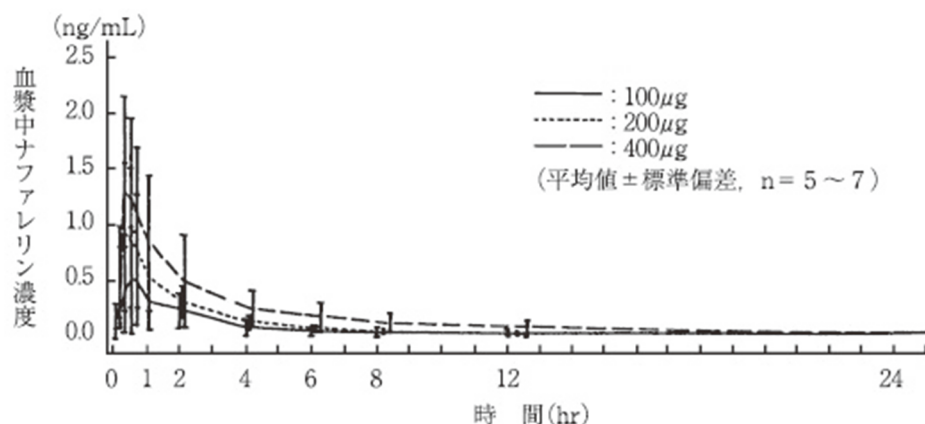
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与²⁾

健康成人（正常月経を有する健康な女性）（月経周期第1～5日間）に本剤を単回鼻腔内投与した場合、ナファレリンの血漿中濃度は投与後20～40分で最高値に達し、24時間後にはほとんど消失した。 C_{max} 及びAUCは用量に依存して増大し、半減期は4～7時間であった。



ナファレリン酢酸塩水和物の単回投与時の血中ナファレリン濃度の推移

単回投与時の薬物動態パラメータ

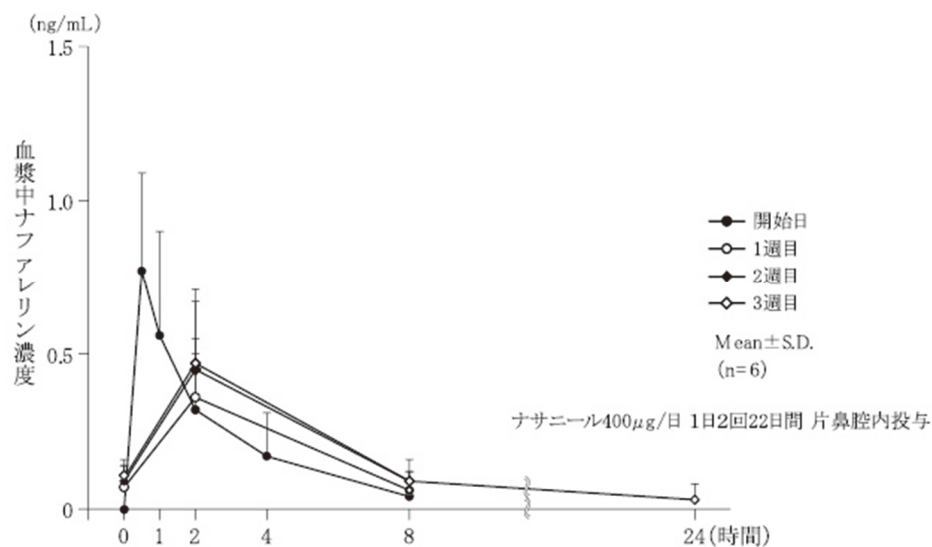
投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (min)	半減期 (min)	AUC (ng・min/mL)
100 µg	0.59±0.46 (0.11～1.30)	34.0±5.48 (30～40)	409.8±318.3 (234.7～886.3)	95.2±67.9 (26.8～196.4)
200 µg	0.92±0.66 (0.50～2.15)	26.7±8.16 (20～40)	245.0±47.7 (181.6～298.0)	132.3±62.8 (82.4～253.6)
400 µg	1.43±0.87 (0.58～3.09)	25.7±7.87 (20～40)	309.9±119.3 (217.5～567.1)	235.2±163.9 (84.8～561.5)

上段：平均値±S.D. 下段：実測値（最小～最大）

注) 子宮内膜症及び子宮筋腫に対し、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には1回あたり片側の鼻腔に1噴霧（ナファレリンとして200 µg）を1日2回、月経周期1～2日目より投与する。」である。生殖補助医療における早発排卵の防止に対し、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、1回あたり片側の鼻腔に1噴霧（ナファレリンとして200 µg）を1日2回投与する。」である。

2) 反復投与²⁾

健康成人（正常月経を有する健康な女性）6例（月経周期第1～5日間）に本剤1日400 μ g（1回200 μ g：1日2回）を22日間片鼻腔内に投与したとき、血中濃度は、単回時と同じ推移を示したことから反復投与による蓄積性がないことが示された。



ナファレリン酢酸塩水和物の反復投与時の血中ナファレリン濃度の推移

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

（「VIII-7. 相互作用」の項参照）

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

注) 子宮内膜症及び子宮筋腫に対し、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には1回あたり片側の鼻腔に1噴霧（ナファレリンとして200 μ g）を1日2回、月経周期1～2日目より投与する。」である。生殖補助医療における早発排卵の防止に対し、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、1回あたり片側の鼻腔に1噴霧（ナファレリンとして200 μ g）を1日2回投与する。」である。

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

鼻粘膜下血管から吸収されて体循環される。

バイオアベイラビリティ

（外国人データ）

健康女性（米国人）32例に対して、ナファレリン酢酸塩水和物の単回鼻腔内投与（ナファレリンとして400 μ g）と単回静脈内投与（ナファレリンとして25 μ g）後の血漿中ナファレリン濃度を比較した。

鼻腔内投与によるバイオアベイラビリティは、静脈内投与を100%とした時2.82%であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

注）子宮内膜症及び子宮筋腫に対し、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には1回あたり片側の鼻腔に1噴霧（ナファレリンとして200 μ g）を1日2回、月経周期1～2日目より投与する。」である。生殖補助医療における早発排卵の防止に対し、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、1回あたり片側の鼻腔に1噴霧（ナファレリンとして200 μ g）を1日2回投与する。」である。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠ウサギに [³H] ナファレリン酢酸塩水和物約 0.2 μg/kg を単回静脈内投与した結果、羊水、胎仔に低濃度の放射能が 3～24 時間後にも認められた。分子量 1000 ダルトン以上では一般には血液胎盤関門は通過しにくいと考えられるためこの低濃度の放射能はナファレリンの代謝物によるものと推定される。また妊娠第 13 日及び第 18 日のラットに [¹⁴C] ナファレリン酢酸塩水和物を約 2mg/kg 単回静脈内投与すると妊娠第 13 日、第 18 日とも投与 5 分後には胎盤及び卵黄嚢に母動物血中と同程度以上の放射能が認められたが胎仔では検出されなかった。投与 24 時間後では胎仔においても母動物と同程度検出された。妊娠 18 日目の 24 時間後は母動物脳で検出されないが、胎仔の脳では他の胎仔組織と同程度の放射能が検出された。これは血液－脳関門が未発達のためと考えられる。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

授乳中の Sprague-Dawley 系ラットに 103 μg の [¹⁴C] ナファレリンを単回静脈内投与したときの乳汁中及び血漿中放射濃度を測定し乳仔への移行性も検討した。血漿中濃度は投与後 30 分で最高値 347.5 ng/mL に達したがその後速やかに減少した。乳汁中濃度は 1 時間後に 90.4 ng/mL に達した後緩やかに減少した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

雌ラットに [¹⁴C] ナファレリン酢酸塩水和物約 0.6 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復筋肉内投与し組織内放射能を測定した。単回投与後の放射能濃度は、脳、脂肪組織で最も低く、小腸、腎臓、肝臓などの代謝、排泄に関与する臓器で最も高かった。これら臓器では、反復投与後も高い放射能濃度が検出された。各臓器における反復投与後の放射能濃度は単回投与後よりも高い傾向を示したが投与 24 時間後には単回投与 24 時間後とほぼ同程度まで低下した。従ってナファレリン及びその代謝物は、ラットのいずれの組織にもほとんど蓄積しないと考えられる。標的臓器の下垂体では単回投与 15 分後に血漿中と同程度の放射能に達し、24 時間後も反復投与後も大きな変動は見られなかった。

(6) 血漿蛋白結合率¹³⁾

(*in vitro*)

[³H] ナファレリン酢酸塩水和物とヒトの血漿蛋白の結合率

4℃平衡透析法：77～80%

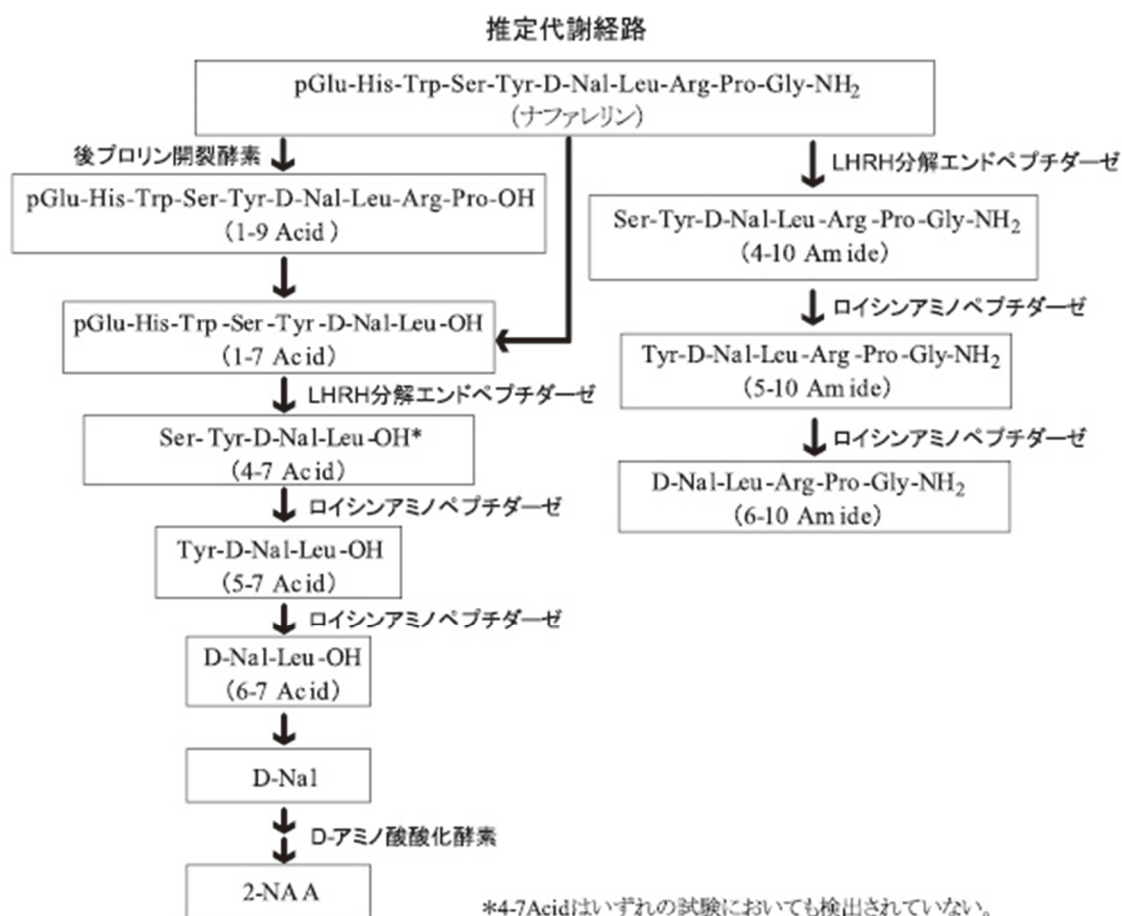
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

[¹⁴C] で標識したナファレリン酢酸塩水和物のラット、サルでの静脈内又は筋肉内投与の血漿中主代謝物は D-Nal 及び 5-10Amide であった。ラットの尿中では D-Nal 及び 5-10Amide が多く、またサルでは未変化体が検出された。ラットの組織では 4-10Amide、5-10Amide、1-9Acid、1-7Acid が検出され、胆汁中の主代謝物は 5-10Amide であった。また、ナファレリン酢酸塩水和物によるラット肝薬物代謝系への影響は認められなかった。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

排泄部位

肝・腎

排泄率

(外国人データ)

健康成人(正常月経を有する健康な女性)に本剤を単回鼻腔内投与した場合、ナファレリンの尿中への排泄量(24時間排泄量の平均値)は100、200及び400 μ g投与群でそれぞれ212、352及び613ngであった。これらの各投与量に対する割合は各々1%以下であった²⁾。

また、健康成人(米国人)に^[14C]ナファレリン酢酸塩水和物(216 μ g、8.17 μ Ci)を単回皮下注したときの排泄率は、以下のとおりであった。

^[14C]ナファレリン酢酸塩水和物(216 μ g、8.17 μ Ci)を単回皮下注したときの排泄率
(健康成人：米国人)

投与2日後		投与7日後	
未変化体	代謝物	尿中代謝物	糞中代謝物
2.8 \pm 0.4%	32.8 \pm 2.6%	44~55%	19~44%

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

注) 子宮内膜症及び子宮筋腫に対し、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には1回あたり片側の鼻腔に1噴霧(ナファレリンとして200 μ g)を1日2回、月経周期1~2日目より投与する。」である。生殖補助医療における早発排卵の防止に対し、本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、1回あたり片側の鼻腔に1噴霧(ナファレリンとして200 μ g)を1日2回投与する。」である。

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 診断のつかない異常性器出血のある患者 [異常性器出血の原因疾患を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 [7.1、9.5 参照]
- 2.3 授乳期の患者 [9.6 参照]
- 2.4 本剤の成分又は他の Gn-RH 誘導体に対して過敏症の既往歴のある患者

<解説>

- 2.1 悪性腫瘍などによる出血の場合もあるため、診断により、原因疾患を明確にした後で本剤投与を行う必要があることから設定した。
- 2.2 ラット器官形成期投与試験で胎仔の外形異常、骨格異常、出生仔死亡が認められたこと、また、ウサギ器官形成期筋肉内投与試験で流産が認められたことから禁忌とした。
- 2.3 本剤はラットで乳汁中への移行が確認されており、乳児に影響を与えるおそれがあることから設定した。
- 2.4 本剤は過敏症が報告されており、また、他の Gn-RH 誘導体でアナフィラキシー反応の報告があることから設定した^{14)、15)}。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 マウス、ラットに長期投与した試験で下垂体腫瘍、膵小島腺腫及び副腎髄質良性腫瘍の発現率が増加したとの報告があるので、長期にわたり漫然と投与しないこと。

〈子宮内膜症、子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉

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

〈子宮内膜症〉

8.3 再治療を行う場合は、骨塩量の低下に留意しながら、慎重に投与すること。

〈子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉

8.4 本剤の再投与については、安全性が確立していない。やむを得ず再投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。

〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉

8.5 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。

8.6 本剤を用いた不妊治療により、卵巢過剰刺激症候群があらわれることがある。患者に対しては、自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。

〈解説〉

8.1 下記のような報告があるため6ヵ月以上漫然と投与しないことが望ましい。

マウス 18ヵ月筋肉内投与試験において、高用量群（500 μ g/kg）の雄でハーダー腺腫、雌で下垂体腺腫の発現率増加が認められた。ラット 24ヵ月間筋肉内投与試験において雌の低用量群（10 μ g/kg）以上で膵小島腺腫が、また中・高用量群（30、100 μ g/kg）で副腎髄質良性腫瘍が認められた。

8.2 本剤の投与初期に子宮体癌、結腸癌、卵巢癌などの悪性腫瘍が一過性に進行するおそれなどがあるため類似疾患との鑑別に留意すること。

8.3 Gn-RH 誘導体制剤は、その作用機序であるエストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下が指摘されている。本剤については、6ヵ月を超える長期投与を行った場合の安全性が確立しておらず、また再治療時の骨塩量への影響を検討していないことから本記載を行い注意を促した。

8.4 Gn-RH 誘導体制剤は、その作用機序であるエストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下が指摘されている。やむを得ず本剤による再治療を行った場合の骨塩量への影響を検討していないことから本記載を行い注意を喚起した。

8.5、8.6 生殖補助医療において発現に注意すべき卵巢過剰刺激症候群は、国内の医療現場では広く知られており、成書等でリスク因子やリスクの回避方法、発現時の対処方法等が示され、その管理方法については医療現場で定着している。したがって、不妊治療に十分な知識及び経験のある医師のもとで適切に管理されれば臨床的に大きな問題とはならないものと考えことから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 粘膜下筋腫のある患者

出血症状を増悪させることがある。

<解説>

本剤の国内の臨床試験において粘膜下筋腫に伴う出血症状が増悪した例はみられなかったが、他の Gn-RH 誘導体制剤の添付文書の記載事項を参考に設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

本剤の投与中断により排卵が起き妊娠する可能性があるため、ホルモン剤によらない避妊法を使用するよう患者に指導すること。本剤投与中に患者が妊娠した場合は、本剤の投与を中止し、胎児の発育に影響を及ぼす可能性について患者に説明すること。 [7.1、9.5 参照]

<解説>

本剤の企業中核データシート (CCDS : Company Core Data Sheet) に基づき設定した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。他の Gn-RH 誘導体による流産の報告があり、本剤の動物実験で流産などの生殖障害が報告されている。妊娠ラットに本剤 6.4 μ g/kg/日 (ヒトに 1日 400 μ g を鼻腔内投与したときの 10 倍に相当) を筋肉内投与したところ、外形及び形態分化への影響が認められたが、妊娠ラットを用いた別の試験並びに妊娠マウス及び妊娠ウサギを用いた試験では認められなかった。妊娠ラットを用いた試験においては、用量依存的な胎児死亡率の増加が認められ、本剤によるホルモン量の変化によるものと考えられた。 [2.2、7.1、9.4 参照]

<解説>

本剤の CCDS に基づき設定した。

「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項 2.2 参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

投与しないこと。動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている。 [2.3 参照]

<解説>

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項 2.3 参照

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 うつ状態 (0.1～5%未満)

エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがある。

11.1.2 血小板減少 (0.1%未満)

11.1.3 肝機能障害 (0.1～5%未満)、黄疸 (頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.4 不正出血 (0.1～5%未満)

大量の不正出血があらわれることがある。

11.1.5 卵巣嚢胞破裂 (頻度不明)

卵巣嚢胞が破裂することがあるので、観察を十分に行い、腹部膨満感、下腹部痛(圧痛等)等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

11.1.6 アナフィラキシー (頻度不明)

アナフィラキシー(呼吸困難、熱感、全身紅潮等)があらわれることがある。

<解説>

11.1.1 本剤の作用機序であるエストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることから記載した。

11.1.6 他のGn-RH誘導体制剤でアナフィラキシー様症状(呼吸困難、熱感、全身紅潮等)があらわれるとの報告があったことから、本剤においても記載を行い注意喚起した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
低エストロゲン症状	ほてり	陰乾燥	リビドー減退、 陰炎	
子宮・卵巣		帯下	卵巣過剰刺激症状	卵巣嚢腫(胞)、 卵巣過剰刺激症 候群
乳房		乳房緊満	乳房萎縮、乳房痛	
皮膚		痤瘡、脱毛	皮膚乾燥、脂漏、 多毛	
過敏症		発疹、胸痛	湿疹、蕁麻疹、そう 痒、息切れ	
消化器		便秘、下痢、口渇、食 欲減退、腹痛、悪心・ 嘔吐	胃部不快感、食欲 亢進	
筋骨格系	肩こり	疼痛(四肢・肩・腰等)、 血清リン上昇、関節痛	筋肉痛	
精神神経系	頭痛	めまい、神経過敏、し びれ感、傾眠、不安、発 汗、立ちくらみ、耳鳴、 不眠	感覚異常	手指のこわばり
循環器		心悸亢進、四肢冷感、 血圧上昇		
鼻		鼻腔粘膜刺激症状、 鼻炎		
血液			白血球減少	
その他	β -リポ蛋白 上昇	浮腫、体重増加、咽喉 刺激、倦怠感、コレス テロール上昇、トリグ リセライド上昇	味覚異常、顔面浮 腫、体重減少、嗅 覚異常	

注) 発現頻度は使用成績調査を含む

<解説>

副作用発生原因及び処置方法

本剤投与でみられた副作用は主に低エストロゲン状態による更年期様症状と考えられた。

低エストロゲン症状のほてり、肩こり、頭痛・頭重、めまいなどがみられるが、ほとんどの例では特に処置をほどこさなくても本剤の投与中又は投与終了時に消失、軽快している。

ときにこれら更年期様症状の改善に女性ホルモン剤、向精神薬や漢方薬などが試みられている¹⁶⁾。

しかし女性ホルモン剤は本剤の治療効果を損なう可能性が考えられる。

また、骨塩量の低下についても、Ca製剤、活性VD₃製剤、エストロゲン製剤などが骨塩量の減少予防にも試みられている^{17)、18)}。

◆副作用の概要

〈子宮内膜症〉

臨床試験における安全性評価対象例数 294 例中 235 例 (79.9%)、676 件の副作用が報告された。
(承認時)

調査症例数 3,719 例中、副作用発現症例は 919 例 (24.8%) であり、副作用発現件数は 1,587 件であった。
(市販後の使用成績調査の累計)

〈子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉

臨床試験における安全性評価対象例数 361 例中 204 例 (56.5%)、367 件の副作用が報告された。
(承認時)

調査症例数 2,194 例中、副作用発現症例は 347 例 (15.8%) であり、副作用発現件数は 573 件であった。
(市販後の使用成績調査の累計)

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査の副作用発現状況の一覧表

項目	適応症						合計 ^{注3)}		
	子宮筋腫			子宮内膜症 ^{注3)}			承認時迄	使用成績調査	計
	承認時迄	使用成績調査 ^{注1)}	計	承認時迄	使用成績調査 ^{注2)}	計			
調査施設数	42	264	301	81	492	557	123	756	858
調査症例数	361	2194	2555	294	3719	4013	655	5913	6568
副作用等の発現症例数	204	347	551	235	919	1154	439	1266	1705
副作用等の発現症例率 (%)	56.51	15.82	21.57	79.93	24.8	28.86	67.02	21.46	26.01
副作用等の発現件数	367	573	940	676	1587	2263	1043	2160	3203
副作用等の種類	副作用等の発現件数 (発現率%)								
皮膚・皮膚付属器障害									
痒疹		2 (0.09)	2 (0.08)	15 (5.10)	8 (0.22)	23 (0.58)	15 (2.29)	10 (0.17)	25 (0.38)
そう痒		2 (0.09)	2 (0.08)	1 (0.34)	3 (0.08)	4 (0.10)	1 (0.15)	5 (0.08)	6 (0.09)
脂漏				2 (0.68)		2 (0.05)	2 (0.31)		2 (0.03)
湿疹	1 (0.28)	1 (0.05)	2 (0.08)	1 (0.34)	1 (0.03)	2 (0.05)	2 (0.31)	2 (0.03)	4 (0.06)
多毛					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
脱毛		3 (0.14)	3 (0.12)		4 (0.11)	4 (0.10)		7 (0.12)	7 (0.11)
発疹	2 (0.55)		2 (0.08)	6 (2.04)	16 (0.43)	22 (0.55)	8 (1.22)	16 (0.27)	24 (0.37)
皮膚乾燥				1 (0.34)	4 (0.11)	5 (0.13)	1 (0.15)	4 (0.07)	5 (0.08)
蕁麻疹		1 (0.05)	1 (0.04)		3 (0.08)	3 (0.08)		4 (0.07)	4 (0.06)
*乾癬悪化					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*光線過敏性反応					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*紅斑		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*膿疱性皮疹		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*肌荒れ				1 (0.34)	2 (0.05)	3 (0.08)	1 (0.15)	2 (0.03)	3 (0.05)
*皮下出血					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*皮膚炎					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*皮膚変色	1 (0.28)		1 (0.04)				1 (0.15)		1 (0.02)
*毛髪変色					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
筋・骨格系障害									
関節痛	7 (1.94)	6 (0.27)	13 (0.51)	18 (6.12)	8 (0.22)	26 (0.65)	25 (3.82)	14 (0.24)	39 (0.60)
筋(肉)痛	1 (0.28)	3 (0.14)	4 (0.16)		1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.15)	4 (0.07)	5 (0.08)
*骨粗鬆症					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害									
しびれ(感)	10 (2.77)	17 (0.77)	27 (1.06)	6 (2.04)	23 (0.62)	29 (0.73)	16 (2.44)	40 (0.68)	56 (0.85)
めまい	4 (1.11)	13 (0.59)	17 (0.67)	14 (4.76)	53 (1.43)	67 (1.68)	18 (2.75)	66 (1.12)	84 (1.28)
異常感覚	2 (0.55)		2 (0.08)	1 (0.34)	1 (0.03)	2 (0.05)	3 (0.46)	1 (0.02)	4 (0.06)
肩こり	83 (22.99)	50 (2.28)	133 (5.21)	87 (29.59)	185 (4.99)	272 (6.80)	170 (25.95)	235 (3.98)	405 (6.18)
立ちくらみ	1 (0.28)	1 (0.05)	2 (0.08)	2 (0.68)	4 (0.11)	6 (0.15)	3 (0.46)	5 (0.08)	8 (0.12)
冷感		4 (0.18)	4 (0.16)		5 (0.13)	5 (0.13)		9 (0.15)	9 (0.14)
*ふるえ					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*もうろう状態		1 (0.05)	1 (0.04)		4 (0.11)	4 (0.10)		5 (0.08)	5 (0.08)
*運動障害					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*音声障害		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
緊張亢進		3 (0.14)	3 (0.12)		4 (0.11)	4 (0.10)		7 (0.12)	7 (0.11)
*灼熱感		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*知覚障害					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*偏頭痛		1 (0.05)	1 (0.04)		2 (0.05)	2 (0.05)		3 (0.05)	3 (0.05)
*嗄声		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*痙攣					2 (0.05)	2 (0.05)		2 (0.03)	2 (0.03)

注1) 調査期間：1995年1月20日～2001年1月19日

注2) 調査期間：1999年3月12日～2003年3月11日

注3) 子宮内膜症の使用成績調査においては、安全性解析対象例3,719例から有害事象の有無が不明又は未記載であった14例を除いた3,705例を副作用発現症例率算出の母数とした。

*使用上の注意から予測できない副作用

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査の副作用発現状況の一覧表（続き）

項目	適応症						合計 ^{注3)}		
	子宮筋腫			子宮内膜症 ^{注3)}			承認時迄	使用成績調査	計
	承認時迄	使用成績調査 ^{注1)}	計	承認時迄	使用成績調査 ^{注2)}	計			
副作用等の種類	副作用等の発現件数（発現率%）								
自律神経系障害									
多汗	13 (3.60)	23 (1.05)	36 (1.41)	3 (1.02)	60 (1.62)	63 (1.58)	16 (2.44)	83 (1.41)	99 (1.51)
*自律神経失調					2 (0.05)	2 (0.05)		2 (0.03)	2 (0.03)
視覚障害									
*眼の異常					2 (0.05)	2 (0.05)		2 (0.03)	2 (0.03)
*眼痛					4 (0.11)	4 (0.10)		4 (0.07)	4 (0.06)
*眼瞼痙攣					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*硝子体障害					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*霧視（感）	1 (0.28)		1 (0.04)	1 (0.34)	1 (0.03)	2 (0.05)	2 (0.31)	1 (0.02)	3 (0.05)
聴覚・前庭障害									
耳鳴	2 (0.55)	5 (0.23)	7 (0.27)	2 (0.68)	9 (0.24)	11 (0.28)	4 (0.61)	14 (0.24)	18 (0.27)
その他の特殊感覚障害									
味覚障害				1 (0.34)	3 (0.08)	4 (0.10)	1 (0.15)	3 (0.05)	4 (0.06)
嗅覚障害				1 (0.34)		1 (0.03)	1 (0.15)		1 (0.02)
精神障害									
うつ病	1 (0.28)	11 (0.50)	12 (0.47)	2 (0.68)	11 (0.30)	13 (0.33)	3 (0.46)	22 (0.37)	25 (0.38)
リビドー減退					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
傾眠	2 (0.55)	1 (0.05)	3 (0.12)	3 (1.02)	4 (0.11)	7 (0.18)	5 (0.76)	5 (0.08)	10 (0.15)
神経過敏	2 (0.55)	4 (0.18)	6 (0.23)	7 (2.38)	15 (0.40)	22 (0.55)	9 (1.37)	19 (0.32)	28 (0.43)
不安		3 (0.14)	3 (0.12)	3 (1.02)	8 (0.22)	11 (0.28)	3 (0.46)	11 (0.19)	14 (0.21)
不眠（症）	2 (0.55)	11 (0.50)	13 (0.51)	21 (7.14)	35 (0.94)	56 (1.40)	23 (3.51)	46 (0.78)	69 (1.05)
*感情不安定					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*健忘（症）	1 (0.28)		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.03)		2 (0.03)	2 (0.03)
*不安定感					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*浮遊感				1 (0.34)	1 (0.03)	2 (0.05)	1 (0.15)	1 (0.02)	2 (0.03)
*無気力					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
消化管障害									
悪心・嘔吐	9 (2.49)	13 (0.59)	22 (0.86)	19 (6.46)	33 (0.89)	52 (1.30)	28 (4.27)	46 (0.78)	74 (1.13)
胃不快感	1 (0.28)		1 (0.04)				1 (0.15)		1 (0.02)
下痢				6 (2.04)	3 (0.08)	9 (0.23)	6 (0.92)	3 (0.05)	9 (0.14)
口渇	1 (0.28)		1 (0.04)	3 (1.02)	4 (0.11)	7 (0.18)	4 (0.61)	4 (0.07)	8 (0.12)
食欲不振		2 (0.09)	2 (0.08)	2 (0.68)	4 (0.11)	6 (0.15)	2 (0.31)	6 (0.10)	8 (0.12)
食欲亢進		1 (0.05)	1 (0.04)	2 (0.68)		2 (0.05)	2 (0.31)	1 (0.02)	3 (0.05)
腹痛	1 (0.28)	3 (0.14)	4 (0.16)	10 (3.40)	12 (0.32)	22 (0.55)	11 (1.68)	15 (0.25)	26 (0.40)
便秘				9 (3.06)	3 (0.08)	12 (0.30)	9 (1.37)	3 (0.05)	12 (0.18)
*胃炎					2 (0.05)	2 (0.05)		2 (0.03)	2 (0.03)
*胃腸障害					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*口内炎				1 (0.34)		1 (0.03)	1 (0.15)		1 (0.02)
*歯周病				1 (0.34)	1 (0.03)	2 (0.05)	1 (0.15)	1 (0.02)	2 (0.03)
*歯痛					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*呑酸					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*腹部膨満感				1 (0.34)	1 (0.03)	2 (0.05)	1 (0.15)	1 (0.02)	2 (0.03)

注1) 調査期間：1995年1月20日～2001年1月19日

注2) 調査期間：1999年3月12日～2003年3月11日

注3) 子宮内膜症の使用成績調査においては、安全性解析対象例3,719例から有害事象の有無が不明又は未記載であった14例を除いた3,705例を副作用発現症例率算出の母数とした。

*使用上の注意から予測できない副作用

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査の副作用発現状況の一覧表（続き）

項目	適応症						合計 ^{注3)}		
	子宮筋腫			子宮内膜症 ^{注3)}			承認時迄	使用成績調査	計
	承認時迄	使用成績調査 ^{注1)}	計	承認時迄	使用成績調査 ^{注2)}	計			
副作用等の種類	副作用等の発現件数（発現率%）								
肝臓・胆管系障害									
ALT (GPT) 上昇	1 (0.28)	8 (0.36)	9 (0.35)		14 (0.38)	14 (0.35)	1 (0.15)	22 (0.37)	23 (0.35)
AST (GOT) 上昇	1 (0.28)	6 (0.27)	7 (0.27)		10 (0.27)	10 (0.25)	1 (0.15)	16 (0.27)	17 (0.26)
γ-GPT 上昇		1 (0.05)	1 (0.04)		6 (0.16)	6 (0.15)		7 (0.12)	7 (0.11)
肝機能異常		12 (0.55)	12 (0.47)	1 (0.34)	15 (0.40)	16 (0.40)	1 (0.15)	27 (0.46)	28 (0.43)
肝酵素上昇		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
血清トランスアミナーゼ上昇		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*LAP 上昇		1 (0.05)	1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.03)		2 (0.03)	2 (0.03)
*チモール混濁反応異常		2 (0.09)	2 (0.08)					2 (0.03)	2 (0.03)
ビリルビン血症					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
代謝・栄養障害									
ALP 上昇		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
LDH 上昇		1 (0.05)	1 (0.04)		5 (0.13)	5 (0.13)		6 (0.10)	6 (0.09)
高コレステロール血症		20 (0.91)	20 (0.78)		7 (0.19)	7 (0.18)		27 (0.46)	27 (0.41)
高トリグリセライド血症		11 (0.50)	11 (0.43)		3 (0.08)	3 (0.08)		14 (0.24)	14 (0.21)
高脂血症		6 (0.27)	6 (0.23)		6 (0.16)	6 (0.15)		12 (0.20)	12 (0.18)
*CK (CPK) 上昇		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*コリンエステラーゼ上昇		1 (0.05)	1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.03)		2 (0.03)	2 (0.03)
*血中尿酸上昇		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*血糖上昇		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*尿糖陽性					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
心・血管障害（一般）									
血圧上昇	1 (0.28)	6 (0.27)	7 (0.27)		11 (0.30)	11 (0.28)	1 (0.15)	17 (0.29)	18 (0.27)
心拍数・心リズム障害									
心悸亢進	4 (1.11)	7 (0.32)	11 (0.43)	8 (2.72)	19 (0.51)	27 (0.68)	12 (1.83)	26 (0.44)	38 (0.58)
*上室性期外収縮					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*心室性期外収縮		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*瀕脈		1 (0.05)	1 (0.04)		2 (0.05)	2 (0.05)		3 (0.05)	3 (0.05)
*不整脈		1 (0.05)	1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.03)		2 (0.03)	2 (0.03)
血管（心臓外）障害									
*一過性（脳）虚血発作					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*静脈溜					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
呼吸器系障害									
咽頭炎		4 (0.18)	4 (0.16)	2 (0.68)	4 (0.11)	6 (0.15)	2 (0.31)	8 (0.14)	10 (0.15)
息切れ		2 (0.09)	2 (0.08)		1 (0.03)	1 (0.03)		3 (0.05)	3 (0.05)
鼻炎	5 (1.39)	7 (0.32)	12 (0.47)	5 (1.70)	18 (0.49)	23 (0.58)	10 (1.53)	25 (0.42)	35 (0.53)
鼻腔内異物感	5 (1.39)	5 (0.23)	10 (0.39)	6 (2.04)	21 (0.57)	27 (0.68)	11 (1.68)	26 (0.44)	37 (0.56)
*咳		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*呼吸困難	1 (0.28)		1 (0.04)				1 (0.15)		1 (0.02)
*鼻出血		1 (0.05)	1 (0.04)	1 (0.34)	4 (0.11)	5 (0.13)	1 (0.15)	5 (0.08)	6 (0.09)
*副鼻腔炎		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*喘息状態		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
赤血球障害									
*ヘマトクリット値増加					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
白血球・網内系障害									
白血球減少（症）		2 (0.09)	2 (0.08)		4 (0.11)	4 (0.10)		6 (0.10)	6 (0.09)
*リンパ節腫脹				1 (0.34)		1 (0.03)	1 (0.15)		1 (0.02)
血小板・出血凝血障害									
血小板減少（症）		1 (0.05)	1 (0.04)		2 (0.05)	2 (0.05)		3 (0.05)	3 (0.05)

注1) 調査期間：1995年1月20日～2001年1月19日

注2) 調査期間：1999年3月12日～2003年3月11日

注3) 子宮内膜症の使用成績調査においては、安全性解析対象例3,719例から有害事象の有無が不明又は未記載であった14例を除いた3,705例を副作用発現症例率算出の母数とした。

*使用上の注意から予測できない副作用

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査の副作用発現状況の一覧表（続き）

項目	適応症						合計 ^{注3)}		
	子宮筋腫			子宮内膜症 ^{注3)}			承認時迄	使用成績調査	計
	承認時迄	使用成績調査 ^{注1)}	計	承認時迄	使用成績調査 ^{注2)}	計			
副作用等の種類	副作用等の発現件数（発現率%）								
泌尿器系障害									
*腎盂炎					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*尿管結石		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*排尿困難					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*排尿痛		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*頻尿					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
女性生殖（器）障害									
エストロゲン低下		4 (0.18)	4 (0.16)					25 (0.42)	25 (0.38)
月経過多					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
更年期症状		1 (0.05)	1 (0.04)		6 (0.16)	6 (0.15)		7 (0.12)	7 (0.11)
女性乳房痛					4 (0.11)	4 (0.10)		4 (0.07)	4 (0.06)
帯下		2 (0.09)	2 (0.08)	23 (7.82)	2 (0.05)	25 (0.63)	23 (3.51)	4 (0.07)	27 (0.41)
乳房委縮	1 (0.28)		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.15)	1 (0.02)	2 (0.03)
乳房緊満（感）	2 (0.55)	2 (0.09)	4 (0.16)	17 (5.78)	3 (0.08)	20 (0.50)	19 (2.90)	5 (0.08)	24 (0.37)
不正（子宮）出血	7 (1.94)	38 (1.73)	45 (1.76)	63 (21.43)	112 (3.02)	175 (4.38)	70 (10.69)	150 (2.54)	220 (3.36)
卵巣過剰刺激					3 (0.08)	3 (0.08)		3 (0.05)	3 (0.05)
卵巣嚢腫					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
卵巣嚢胞					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
膣炎					6 (0.16)	6 (0.15)		6 (0.10)	6 (0.09)
膣部不快感				20 (6.80)	4 (0.11)	24 (0.60)	20 (3.05)	4 (0.07)	24 (0.37)
*陰部そう痒症					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*外陰部不快感					2 (0.05)	2 (0.05)		2 (0.03)	2 (0.03)
*子宮腫瘍					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*性交困難		1 (0.05)	1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.03)		2 (0.03)	2 (0.03)
*乳房腫大					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
一般的全身障害									
ほてり	126 (34.90)	124 (5.65)	250 (9.78)	134 (45.58)	393 (10.61)	527 (13.18)	260 (39.69)	517 (8.76)	777 (11.86)
顔面浮腫					3 (0.08)	3 (0.08)		3 (0.05)	3 (0.05)
胸痛		2 (0.09)	2 (0.08)	1 (0.34)	6 (0.16)	7 (0.18)	1 (0.15)	8 (0.14)	9 (0.14)
倦怠（感）	8 (2.22)	12 (0.55)	20 (0.78)	49 (16.67)	41 (1.11)	90 (2.25)	57 (8.70)	53 (0.90)	110 (1.68)
体重減少					2 (0.05)	2 (0.05)		2 (0.03)	2 (0.03)
体重増加		4 (0.18)	4 (0.16)	6 (2.04)	3 (0.08)	9 (0.23)	6 (0.92)	7 (0.12)	13 (0.20)
頭痛	55 (15.24)	60 (2.73)	115 (4.50)	75 (25.51)	190 (5.13)	265 (6.63)	130 (19.85)	250 (4.24)	380 (5.80)
浮腫	1 (0.28)	3 (0.14)	4 (0.16)	9 (3.06)	13 (0.35)	22 (0.55)	10 (1.53)	16 (0.27)	26 (0.40)
疼痛	2 (0.55)	9 (0.41)	11 (0.43)	1 (0.34)	26 (0.70)	27 (0.68)	3 (0.46)	35 (0.59)	38 (0.58)
*眼精疲労		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*筋力低下	1 (0.28)		1 (0.04)				1 (0.15)		1 (0.02)
*脱力（感）					2 (0.05)	2 (0.05)		2 (0.03)	2 (0.03)
*低体温					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*発熱	1 (0.28)	2 (0.09)	3 (0.12)		1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.15)	3 (0.05)	4 (0.06)

注1) 調査期間：1995年1月20日～2001年1月19日

注2) 調査期間：1999年3月12日～2003年3月11日

注3) 子宮内膜症の使用成績調査においては、安全性解析対象例3,719例から有害事象の有無が不明又は未記載であった14例を除いた3,705例を副作用発現症例率算出の母数とした。

*使用上の注意から予測できない副作用

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<参考>

動物実験で、推奨される臨床用量の60倍量（バイオアベイラビリティでは調整せず $\mu\text{g}/\text{kg}$ 換算とした）を皮下投与した場合、有害事象はみられなかった。

現在、Gn-RH アナログの過量投与により有害事象が起こったという臨床報告はなされていない。サルを用いた研究では、SYNAREL（本剤の米国における製品名）は経口投与により吸収されない。

（参考図書）PDR 1998

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

投与前には吸収を安定にするため鼻をかむ等の指導をすること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 安全性薬理試験

ナファレリン酢酸塩水和物 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ の筋肉内投与では、イヌの一般行動で、鼻粘膜乾燥、振戦、伸筋反射増加が観察されたが用量相関は認められなかった。また、皮下投与で弱い鎮痛効果が認められたが、腹腔内又は筋肉内投与では一般症状、中枢神経系、体性神経系への作用は認められなかった。ただし、ラットでは $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の皮下投与時、抗炎症作用が認められた。

これらの鎮痛作用、抗炎症作用は高用量投与によるものであり、特異的な中枢作用ではないと考えられる。

また、自律神経系・平滑筋の試験では、妊娠ラットの摘出子宮で収縮作用が認められたが、他器官の平滑筋に対しては影響がなかったことより、直接的子宮収縮作用と考えられる。

また、筋肉内や静脈内の投与では心血管系、呼吸器系、血小板凝集には特異的な作用は認めなかった。

消化器系では腸管内輸送能、胃内容排出能を抑制したが、摘出胃では影響を認めなかった。

尿量・尿中電解質・腎機能に及ぼす試験ではラットにおいて、性ホルモン・糖質コルチコイドでみられる Na^+ 及び水の貯留作用と考えられる尿量、尿中 K^+ 濃度減少、自由水クリアランスの低下が認められた。

更に下垂体-副腎皮質系及び睪機能の試験では、雄ラットに 12 週間連日 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下投与で、血中 ACTH 量、コルチコステロン量を増加させた。雌では体重増加、血糖値、血中インスリンを増加させ、血中トランスコルチン量を減少させた。いずれも休薬で回復した。

ナファレリン酢酸塩水和物の代謝物、分解物、原薬混在物のうち、6-10Amide で僅かに体温低下、D-His² で四肢蒼白及び体温低下が認められたが、特異的作用は認められなかった。

以上の結果から、ナファレリン酢酸塩水和物は主薬理作用の他、ACTH 放出作用、子宮収縮作用を有し、また消化器系に対する影響が示された。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性 (LD₅₀ 値 : mg/kg)

動物	投与経路	経口		腹腔内		皮下	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス		>100	>100	>0.5	>0.5	>0.5	>0.5
ラット		>50	>50	>0.5	>0.5	>0.5	>0.5
イヌ		—	—	—	—	>0.5	>0.5
サル		—	—	—	—	>0.5	>0.5

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

ラット (2~50 μ g/kg/日、皮下)、サル (2~50 μ g/kg/日、皮下) で1ヵ月間連続投与試験を行った。生殖器の機能に影響が認められたが、これは本剤の薬理作用に基づく下垂体-性腺系機能の抑制に起因すると考えられた。また、無毒性量は50 μ g/kg/日 (ラット、サル) と推定された。

2) 慢性毒性試験

ラット (2~50 μ g/kg/日、筋肉内)、サル (2~50 μ g/kg/日、筋肉内) で6ヵ月並びにラット (10~100 μ g/kg/日、筋肉内)、サル (10~100 μ g/kg/日、筋肉内) で12ヵ月間連続投与試験を行った。生殖器の機能に影響が認められたが、これは本剤の薬理作用に基づく下垂体-性腺系機能の抑制に起因すると考えられた。また、無毒性量は6ヵ月間の試験においては50 μ g/kg/日 (ラット、サル)、12ヵ月間の試験においては100 μ g/kg/日 (ラット、サル) と推定された。

(3) 遺伝毒性試験

サルモネラ菌、大腸菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞株を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

マウスの18ヵ月間連続筋肉内投与試験において、500 μ g/kg/日で雄のハーダー腺、雌の下垂体に腫瘍の発現率が増加した。

ラットの21ヵ月間 (雄) あるいは24ヵ月間 (雌) 連続筋肉内投与試験において、10 μ g/kg/日以上雄及び100 μ g/kg/日の雌の下垂体前葉に腫瘍 (良性/悪性) の発現率が増加した。また、雌雄の生殖器及び睪小島細胞、雌の副腎髄質に良性腫瘍の発現率が増加した。これらの変化はいずれも種特異的な変化と考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

雄ラットの妊娠前筋肉内投与試験 (2~50 μ g/kg/日) で、交尾率及び妊娠率の低下が観察された。雌ラットの妊娠前、妊娠中及び授乳期筋肉内投与試験 (0.04~0.20 μ g/kg/日) では、交尾率、妊娠率及び出生率の低下が認められた。

ラット器官形成期筋肉内投与試験 (0.01~0.10 μ g/kg/日：自然分娩)、(0.4~6.4 μ g/kg/日：妊娠末期屠殺) 並びに周産期・授乳期筋肉内投与試験 (0.01~0.10 μ g/kg/日) において、0.10 μ g/kg/日で出生率低下を伴う分娩困難、F₁ の生存率低下が認められた。6.4 μ g/kg/日で F₁ に外形、形態分化への影響が認められたが、この他の F₁ への影響はなかった。

ウサギ器官形成期筋肉内投与試験 (0.02~0.18 μ g/kg/日) において、0.18 μ g/kg/日で流産が認められたが胎仔死亡率に差はなく、催奇形性も認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激試験 (ウサギ) 及び皮膚感作試験 (モルモット) では、特に問題となる所見は認められていない。

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験 (モルモット、マウス) では、特に問題となる所見は認められていない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年
（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

貯 法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
同 効 薬：ブセレリン酢酸塩、リュープロレリン酢酸塩

7. 国際誕生年月日

1990年2月（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ナサニール点鼻液 0.2% (ナサニール点鼻液)	2009年1月6日 (1995年1月20日)	22100AMX00002 (07AM輸 第0006号)	2009年3月24日 (1995年3月)	2009年4月1日 (1995年4月)

() は旧販売名

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

〈子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善
過多月経、下腹痛、腰痛、貧血〉

効能又は効果追加：1999年3月12日

〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉

効能又は効果追加、用法及び用量追加：2022年8月24日

10. 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（子宮内膜症）

公表年月日：2006年3月3日

内 容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果が通知され終了した。

11. 再審査期間

子宮内膜症：1995年1月20日～2001年1月19日（終了）

子宮筋腫：1999年3月12日～2003年3月11日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ナサニール点鼻液 0.2%	2499702Q1043	2499702Q1043	105559702	620009207

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：
ナファレリン酢酸塩水和物 生殖補助医療における早発排卵の防止
(<https://www.pmda.go.jp/files/000246224.pdf>)
- 2) 小林 拓郎ほか：臨床医薬. 1992 ; 8 (8) : 1835-1851
- 3) 小林 拓郎ほか：臨床医薬. 1992 ; 8 (10) : 2357-2374
- 4) 小林 拓郎ほか：臨床医薬. 1992 ; 8 (8) : 1853-1875
- 5) 水口 弘司ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (1) : 25-70
- 6) 小林 拓郎ほか：臨床医薬. 1992 ; 8 (9) : 2193-2214
- 7) 小林 拓郎ほか：臨床医薬. 1992 ; 8 (9) : 2215-2226
- 8) 水口 弘司ほか：臨床医薬. 1992 ; 8 (10) : 2345-2356
- 9) 水口 弘司ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (6) : 1493-1532
- 10) 社内資料：成熟雌サルの血中 LH、FSH 量及び性周期に対する作用 [L20081204013]
- 11) 社内資料：成熟雌イヌの性腺機能に対する作用 [L20081204018]
- 12) Mizutani, T. et al. : Int J Fertil. 1995 ; 40 (2) : 106-111 (PMID : 7599657)
- 13) Chan, RL. et al. : Biochem Biophys Res Commun. 1985 ; 127 (2) : 673-679 (PMID : 3156598)
- 14) Letterie, GS. et al. : Obstet Gynecol. 1991 ; 78 (5 Pt2) : 943-946 (PMID : 1923237)
- 15) Taylor, JD. : Med J Aust. 1994 ; 161 (7) : 455 (PMID : 7935109)
- 16) 青野 敏博：「3. 効果」産婦人科におけるホルモン療法の実際 永井書店. 1994 ; 155
- 17) 藤田 拓男：「IV. 治療/栄養因子-1 オステオポロシスのカルシウム療法」オステオポロシス
：診断と治療 ライフサイエンス出版. 1993 ; 297
- 18) 小原 範之ほか：日本産科婦人科学会雑誌. 1993 ; 45 (10) : N-211-N-214

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ナファレリンは、1990年に米国で子宮内膜症治療剤として承認されて以来、世界18ヵ国で承認されている（2022年6月現在）。

生殖補助医療における早発排卵の防止（記載は各国で異なる）の適応に対して英国、ドイツ、フランス及びオーストラリアで承認されている。これら4ヵ国における本剤の添付文書での「生殖補助医療における早発排卵の防止」に関する効能又は効果、用法及び用量の比較を以下に示す（2022年1月現在）。

英国の添付文書

販売名	Synarel® 2mg/mL Nasal Spray
改訂年月	2022年1月
効能又は効果	不妊症専門医の監督下で体外受精に先立ち実施する調節卵巣刺激プログラムにおける使用
用法及び用量	<p>成人：Synarelは鼻腔内投与用である。</p> <p><u>体外受精に先立つ調節卵巣刺激</u></p> <p>体外受精に先立つ調節卵巣刺激に伴うSynarelの使用には、10～15日間の一過性ゴナドトロピン刺激を受ける期間（「フレア効果」）から下垂体脱感作（ダウンレギュレーション）までSynarelの投与を継続するロング・プロトコールを用いること。ダウンレギュレーションは、血清エストラジオールが50pg/mL以下かつ血清プロゲステロンが1ng/mL以下と定義される。患者の大部分では4週間以内にダウンレギュレーションが生じる。</p> <p>本剤を400μgの用量で1日2回投与する。朝に左右の鼻腔に1回ずつ噴霧し、夜にも左右の鼻腔に1回ずつ噴霧する。ナファレリンの1日総投与量は800μgとなる。ダウンレギュレーションが得られた後、ゴナドトロピン（例、hMG）を用いた調節卵巣刺激を開始し、卵胞が成熟しhCGを投与するまで（通常はさらに8～12日間）、Synarelの投与を維持する。Synarelの投与開始から12週間以内に患者にダウンレギュレーションが認められない場合は、Synarelの投与を中止し、サイクルを中止することが推奨される。</p> <p>投与は卵胞早期（2日目）又は黄体中期（通常21日目）のいずれかに開始する。</p> <p>ボトルには30回分又は60回分の薬剤が入っており、これよりも多くの投与に使用しないこと。60回分入りボトルは、1日当たり400μg（2回噴霧）で30日間、1日当たり800μg（4回噴霧）で15日間投与するのに十分である。</p> <p>30回分入りボトルは、1日当たり400μg（2回噴霧）で15日間、1日当たり800μg（4回噴霧）で7日間投与するのに十分である。</p> <p>そのため、この期間以降も使用を継続すると、ナファレリンの送達量が不十分になる可能性があることを患者に説明すること。</p>

ドイツの添付文書

販売名	Synarela® 2 mg/mL nasal spray, solution
改訂年月	2021年5月
効能又は効果	<p>体外受精</p> <p>十分なホルモンのモニタリング下における、調節卵巣刺激と連動して排卵を誘発する準備としての、下垂体の性腺軸の脱感作及びダウンレギュレーション</p>

用法及び用量	<p>用量</p> <p>以下の推奨用量が適用される。</p> <p><u>体外受精</u></p> <p>朝と夜に各鼻腔に1回噴霧（ナファレリン0.8 mg/日に相当する）。</p> <p>1日量は常に朝と夜の2回に分けて投与しなければならない。</p> <p>投与方法</p> <p>処方された用量及び1日2回投与を正確に遵守することと、風邪をひいても中断せずに投与を継続することが重要である。</p> <p>鼻腔内うっ血除去薬の点鼻又はスプレーを使用する30分以上前にSynarelaを使用すること。</p> <p>使用中又は使用直後のくしゃみは、Synarelaの吸収を抑制することがある。Synarelaを使用してくしゃみが生じた場合は、再度投与することが望ましい。</p> <p>ボトル1本は、1日2回噴霧する場合に30日間、1日4回噴霧する場合に15日間Synarelaを投与するのに十分である。この期間を過ぎても、溶液はボトルに残る。この期間を過ぎると噴霧1回当たりのナファレリン量は保証されなくなり、処方された治療の効果が保証されなくなるため、この残液は使用しないこと。</p> <p><u>体外受精</u></p> <p>Synarelaはいわゆる「ロング・プロトコール」の一環として使用すること。</p> <p>投与は月経周期の卵胞早期（2日目）又は黄体中期（約21日目）に開始できる。ダウンレギュレーションが達成されたらすぐに卵巣刺激を開始できる。</p> <p>SynarelaはhCGの投与日まで投与する。治療開始後12週間以内にダウンレギュレーションが達成されなかった場合、Synarelaによる治療の試みとこれに伴う該当体外受精（IVF）サイクルを中止すること。</p> <p>投与期間</p> <p>治療担当医が投与期間を決定する。投与期間は疾患の種類、重症度及び経過によって異なる。</p>
--------	--

フランスの添付文書

販売名	SYNAREL 0.2mg/dose, nasal spray solution
改訂年月	2021年2月16日
効能又は効果	胚移植のための体外受精に先立ち実施する卵巣刺激プログラムにおける下垂体の脱感作
用法及び用量	<p>用量</p> <p><u>胚移植のための体外受精に先立ち実施する卵巣刺激プログラムにおける下垂体の脱感作</u></p> <p>推奨用量を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ショート・プロトコール：1日400μg、すなわち、朝に片方の鼻腔に1回噴霧（200μg）、夜にもう一方の鼻腔に1回（200μg）噴霧する。 ・ロング・プロトコール：1日400μg、すなわち、1日当たり朝に1回噴霧（200μg）、夜に1回噴霧（200μg）で開始し、前サイクルで脱感作が無効であった場合は、1日800μg、すなわち、朝に2回噴霧（各鼻腔に200μg）、夜に2回噴霧（各鼻腔に200μg）に増量する。 <p>投与は、卵胞期の開始時点（月経周期の2日目）又は黄体期の中間時点（通常は月経周期の21日目）に開始する。</p> <p>投与は下垂体脱感作が達成されるまで継続しなければならない。3～4週間後に脱感作が起</p>

	<p>こらない場合には、脱感作が失敗した原因を調査し、投与継続の妥当性を判断する。</p> <p>投与方法</p> <p>患者にネブライザーボトルの適切な使用方法を説明し、1日用量や投与継続を遵守することの重要性を強調する必要がある。風邪をひいても中断せずに継続すること。</p> <p>使い忘れを避けるため、患者はボトルの使用開始日を忘れず記録し、使用するたびにカレンダーに記録してもよい。</p> <p>30日間（400μg/日）又は15日間（800μg/日）以降もボトルを使用すると、用量が不十分となる可能性があることを患者に説明すること。</p>
--	--

オーストラリアの添付文書

販売名	SYNAREL® NASAL SPRAY
改訂年月	2020年2月18日
効能又は効果	不妊症専門医の監督下で体外受精に先立ち実施する調節卵巣刺激プログラムにおける使用
用法及び用量	<p><u>体外受精に先立つ調節卵巣刺激</u></p> <p>1回以上投与を忘れてしまった場合には医師に相談するよう患者に伝え、投与を継続する前に妊娠検査を実施すること。</p> <p>体外受精に先立つ調節卵巣刺激に伴う本剤の使用には、10～15日間持続する一過性のゴナドトロピン刺激期間（「フレア効果」）から下垂体脱感作（ダウンレギュレーション）まで本剤の投与を継続するロング・プロトコールを用いること。ダウンレギュレーションは、血清エストラジオールが50pg/mL（184pmol/L）未満かつ血清プロゲステロンが1ng/mL（3.2nmol/L）未満と定義される。患者の大部分では4週間以内にダウンレギュレーションが生じる。</p> <p>具体的な投与スケジュールは、各体外受精施設の経験及び綿密にモニタリングされた状況における個々の患者の反応による。本剤を400μgの用量で1日2回投与する。朝に左右の鼻腔に1回ずつ噴霧し、夜にも左右の鼻腔に1回ずつ噴霧する。ナファレリンの1日総投与量は800μgとなる。投与は卵胞早期（2日目）又は黄体中期（通常21日目）に開始する。ただし、卵胞早期に投与を開始すると、嚢胞形成のリスクが増大すると考えられている。</p> <p>ダウンレギュレーションが得られた後、ゴナドトロピン（hMGなど）を用いた調節卵巣刺激を開始し、卵胞が成熟しhCGを投与するまで（通常はさらに8～12日間）、本剤の投与を継続する。本剤の投与開始から12週間以内にダウンレギュレーションが認められない場合には、本剤の投与を中止し、サイクルを中止することが推奨される。</p> <p>一般的事項</p> <p>ナファレリンの投与後30分以内に鼻腔内うっ血除去薬を投与しないこと。</p> <p>本剤の8mL製剤（200μg\times60回噴霧）は、400μg/日の用量では30日間、800μg/日の用量では15日間の投与に十分である。患者には、これらの回数を超えて本剤を使用すると、本剤の送達量が不十分になることを説明すること。定量噴霧式ポンプの使用方法については、顧客向け製品情報を参照のこと。</p>

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

- 子宮内膜症
- 子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善
 - 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血
- 生殖補助医療における早発排卵の防止

6. 用法及び用量

〈子宮内膜症、子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉

通常、成人には1回あたり片側の鼻腔に1噴霧（ナファレリンとして200 μ g）を1日2回、月経周期1～2日目より投与する。

〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉

通常、1回あたり片側の鼻腔に1噴霧（ナファレリンとして200 μ g）を1日2回投与する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 [7.1、9.5 参照]

2.3 授乳期の患者 [9.6 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

本剤の投与中断により排卵が起き妊娠する可能性があるため、ホルモン剤によらない避妊法を使用するよう患者に指導すること。本剤投与中に患者が妊娠した場合は、本剤の投与を中止し、胎児の発育に影響を及ぼす可能性について患者に説明すること。 [7.1、9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。他のGn-RH誘導体による流産の報告があり、本剤の動物実験で流産などの生殖障害が報告されている。妊娠ラットに本剤6.4 μ g/kg/日（ヒトに1日400 μ gを鼻腔内投与したときの10倍に相当）を筋肉内投与したところ、外形及び形態分化への影響が認められたが、妊娠ラットを用いた別の試験並びに妊娠マウス及び妊娠ウサギを用いた試験では認められなかった。妊娠ラットを用いた試験においては、用量依存的な胎児死亡率の増加が認められ、本剤によるホルモン量の変化によるものと考えられた。 [2.2、7.1、9.4 参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている。 [2.3 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年4月)	<p>Pregnancy</p> <p>Teratogenic Effects See <i>Contraindications</i>. Intramuscular SYNAREL was administered to rats during the period of organogenesis at 0.4, 1.6, and 6.4 µg/kg/day (about 0.5, 2, and 7 times the maximum recommended human intranasal dose based on the relative bioavailability by the two routes of administration). An increase in major fetal abnormalities was observed in 4/80 fetuses at the highest dose. A similar, repeat study at the same doses in rats and studies in mice and rabbits at doses up to 600 µg/kg/day and 0.18 µg/kg/day, respectively, failed to demonstrate an increase in fetal abnormalities after administration during the period of organogenesis. In rats and rabbits, there was a dose-related increase in fetal mortality and a decrease in fetal weight with the highest dose.</p> <p>Nursing Mothers</p> <p>It is not known whether SYNAREL is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, and because the effects of SYNAREL on lactation and/or the breastfed child have not been determined, SYNAREL should not be used by nursing mothers.</p>
オーストラリアの分類	<p>分類：D (2022年6月時点)</p> <p><参考：分類の概要> オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</p> <p>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.</p>

(2) 小児に関する海外情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年4月)	<p>Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness of SYNAREL for endometriosis in patients younger than 18 years have not been established.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

