

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

GnRH 誘導体制剤 ブセレリン酢酸塩製剤 ブセレリン点鼻液0.15%「F」 BUSERELIN nasal solution

剤形	点鼻液
製剤の規制区分	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（10mL）中、ブセレリン酢酸塩 15.75 mg 含有（ブセレリンとして 15 mg 含有）
一般名	和名：ブセレリン酢酸塩（JAN） 洋名：Buserelin acetate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始 年月日	製造販売承認年月日：2019年6月26日 薬価基準収載年月日：2019年12月13日 発売年月日：2000年7月7日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡 先	担当者氏名： 所 属： 連 絡 先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 学術情報課 TEL：0120-956-792、FAX：076-478-0336（電話受付時間 9:00～ 17:00、土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.fuji-pharma.jp/home

本 IF は、2022 年 12 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際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

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

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<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に審査・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が明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

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

略語表	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	17
I. 概要に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	17
1. 開発の経緯	2	5. 重要な基本的注意とその理由	17
2. 製品の治療学的特性	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	18
3. 製品の製剤学的特性	3	7. 相互作用	18
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	8. 副作用	19
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
6. RMP の概要	3	10. 過量投与	21
II. 名称に関する項目	4	11. 適用上の注意	21
1. 販売名	4	12. その他の注意	21
2. 一般名	4	IX. 非臨床試験に関する項目	22
3. 構造式又は示性式	4	1. 薬理試験	22
4. 分子式及び分子量	4	2. 毒性試験	22
5. 化学名（命名法）又は本質	4	X. 管理的事項に関する項目	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1. 規制区分	23
III. 有効成分に関する項目	5	2. 有効期間	23
1. 物理化学的性質	5	3. 包装状態での貯法	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	4. 取扱い上の注意	23
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	5. 患者向け資材	23
IV. 製剤に関する項目	6	6. 同一成分・同効薬	23
1. 剤形	6	7. 国際誕生年月日	23
2. 製剤の組成	6	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	23
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	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	23
4. 力価	6	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	24
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	11. 再審査期間	24
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	12. 投薬期間制限に関する情報	24
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	13. 各種コード	24
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7	14. 保険給付上の注意	24
9. 溶出性	7	X I. 文献	25
10. 容器・包装	7	1. 引用文献	25
11. 別途提供される資材類	8	2. その他の参考文献	25
12. その他	8	X II. 参考資料	26
V. 治療に関する項目	9	1. 主な外国での発売状況	26
1. 効能又は効果	9	2. 海外における臨床支援情報	26
2. 効能又は効果に関連する注意	9	X III. 備考	27
3. 用法及び用量	9	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	27
4. 用法及び用量に関連する注意	10	2. その他の関連資料	27
5. 臨床成績	10		
VI. 薬効薬理に関する項目	12		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12		
2. 薬理作用	12		
VII. 薬物動態に関する項目	14		
1. 血中濃度の推移	14		
2. 薬物速度論的パラメータ	15		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	15		
4. 吸収	15		
5. 分布	15		
6. 代謝	16		
7. 排泄	16		
8. トランスポーターに関する情報	16		
9. 透析等による除去率	16		
10. 特定の背景を有する患者	16		
11. その他	16		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17		
1. 警告内容とその理由	17		
2. 禁忌内容とその理由	17		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスターゼ
ALT	L-alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	L-aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GnRH	gonadotropin-releasing hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
γ -GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1971年にMatsuoらによりLH-RH (GnRH, gonadotropin releasing hormone)の構造決定がなされて以来、多数の誘導体が合成され、その臨床応用がなされてきた。Buserelin acetateはヘキスト社のGeigerらにより合成された誘導体で、その構造はLH-RHの6及び10位のglycinをそれぞれt-butyl-D-serine及びethylamideに置換したものである。長期投与により、性腺における性ホルモンの産生抑制をもたらすため、性ホルモン依存性疾患である子宮内膜症などに対し用いられる^{1), 2)}。

本剤は富士製薬工業株式会社が後発医薬品として開発し、1999年に販売名「ブセレキユア」として製造承認を受けた。

その後、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日付医薬発第935号）に基づき、医療事故防止対策として、2008年に販売名を「ブセレキユア点鼻液0.15%」に変更し、さらに2019年にブセレリン点鼻液0.15%「F」に変更し製造販売承認を受けた。

〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉

2020年10月からの不妊治療の保険適用に係る政府方針により、不妊治療に用いられる標準的治療薬について保険適用化が検討されることとなった。本剤に対して、日本生殖医学会より「生殖補助医療における早発排卵の防止」の効能・効果について開発が要請され、医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、医療上必要性が高いという評価が得られ、公知申請は妥当と判断された。以上の経緯を踏まえ、製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2022年8月に「生殖補助医療における早発排卵の防止」の効能又は効果、用法及び用量の追加が承認された。

〈生殖補助医療における卵胞成熟〉

日本生殖医学会、日本産科婦人科学会、日本泌尿器科学会より「生殖補助医療における卵胞成熟」の適応追加の要望書が提出された。国内外での本薬の使用状況を踏まえ、公知申請は妥当と判断された。製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2022年12月に「生殖補助医療における卵胞成熟」の効能又は効果、用法及び用量の追加が承認された。

2. 製品の治療学的特性

- 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、うつ状態、脱毛、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、血小板減少、白血球減少、不正出血、卵巣のう胞破裂、肝機能障害、黄疸、糖尿病の発症又は増悪が報告されている。(19 ページ参照)

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

(2022年8月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名 : プセレリン点鼻液 0.15% 「F」
- (2) 洋名 : Buserelin nasal solution
- (3) 名称の由来 : 有効成分に係る一般名 + 剤型 + 含量 + 会社名 (屋号) に基づく。
「F」は富士製薬工業株式会社の屋号である。

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) : プセレリン酢酸塩水和物 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) : Buserelin Acetate (JAN)
- (3) ステム (stem) : 下垂体ホルモン放出刺激ペプチド -reltin

3. 構造式又は示性式

H-5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser (t-C₄H₉)-Leu-Arg-Pro-NHC₂H₅·CH₃COOH

4. 分子式及び分子量

分子式 : C₆₀H₈₆N₁₆O₁₃ · C₂H₄O₂
分子量 : 1299.48

5. 化学名 (命名法) 又は本質

5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-*O*-tert-butyl-D-seryl-L-leucyl-L-arginyl-*N*-ethyl-L-prolinamide monoacetate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

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～微黄白色の粉末又は塊である。においはないか、又はわずかに酢酸臭がある。
- (2) 溶解性：酢酸（100）に溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノール又はエタノール（95）にやや溶けにくく、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。
- (3) 吸湿性：吸湿性である。
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：該当資料なし
- (5) 酸塩基解離定数：該当資料なし
- (6) 分配係数：該当資料なし
- (7) その他の主な示性値：吸光度 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (278nm) 47～55
旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -47～-55°
pH 水溶液（1→100）の pH は 5.5～7.5 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験法>

- (1) 炭酸ナトリウム試液及びジアゾ試液による呈色反応（チロジン、ヒスチジン）
- (2) 坂口反応による呈色反応（アルギニン）
- (3) UV スペクトル
- (4) 薄層クロマトグラフィー

<定量法>

非水滴定により定量

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別
点鼻
- (2) 製剤の外観及び性状
無色澄明の液
- (3) 識別コード
該当しない
- (4) 製剤の物性
pH: 5.0~6.0
- (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	有効成分・含量		添加剤・含量
ブセレリン点鼻液 0.15% 「F」	ブセレリン酢酸塩	15.75 mg (ブセレリンとして 15mg)	クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物

- (2) 電解質等の濃度
該当資料なし

- (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. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験³⁾

最終包装製品を用いた加速試験（温度 40±1℃、相対湿度 75±5%、6 ヶ月）の結果、ブセレリン点鼻液 0.15%「F」は、全ての試験において、いずれも規格を満たすものであり、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

表. 加速試験結果

試験項目	0 ヶ月	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性状	無色澄明な液であった。			
確認試験 1)	液はだいたい色を呈した。			
確認試験 2)	液は薄いだいたい色を呈した。			
確認試験 3)	278.9、247.6	279.2、247.8	279.2、247.9	279.0、247.7
確認試験 4)	0.62	0.63	0.59	0.62
pH	5.74	5.74	5.72	5.71
定量値 (%)	102.53	102.41	101.63	101.00

確認試験 1)：炭酸ナトリウム試液及びギアゾ試液による呈色反応

確認試験 2)：坂口反応による呈色反応

確認試験 3)：吸収極大波長、吸収極小波長 (nm)

確認試験 4)：Rf 値

(2) 長期保存試験⁴⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験（室温、なりゆき湿度、36 ヶ月）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ブセレリン点鼻液 0.15%「F」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

表. 長期保存試験結果

試験項目	0 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
成分含量 (%)	104.3	105.7	102.9	98.7	99.5
性状	無色澄明な液であった。				
pH	5.3	5.4	5.4	5.3	5.3

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）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

10mL 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

スプレーポンプ部：ポリエチレン、ポリプロピレン

キャップ：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

- | |
|---|
| <p>4. 効能又は効果</p> <ul style="list-style-type: none">○子宮内膜症○中枢性思春期早発症○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卵胞成熟○生殖補助医療における早発排卵の防止 |
|---|

2. 効能又は効果に関連する注意

- | |
|--|
| <p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>〈子宮筋腫〉</p> <p>5.1 手術が適応となる患者の手術まで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。</p> <p>〈生殖補助医療における卵胞成熟〉</p> <p>5.2 全胚凍結を予定する患者への投与を考慮すること。また、患者の卵巢過剰刺激症候群のリスク等を考慮して、本剤の投与の適否を判断すること。</p> <p>〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉</p> <p>5.3 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。</p> |
|--|

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

- | |
|--|
| <p>6. 用法及び用量</p> <p>〈子宮内膜症、子宮筋腫〉</p> <p>通常、成人には1回あたり左右の鼻腔内に各々1噴霧（1回あたりブセレリンとして計300μg）を1日3回、月経周期1~2日目より投与する。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>〈中枢性思春期早発症〉</p> <p>左右の鼻腔に各々1噴霧投与を1回投与（1回あたりブセレリンとして計300μg）とし、通常1日3~6回投与する。効果不十分のときは皮下注射法に切り替える。本剤の効果は、本剤投与前と比較した投与2週以降におけるGnRHテストの血中LH、FSHの反応性の低下及び血中性ステロイドの低下で判断する。</p> <p>〈生殖補助医療における卵胞成熟〉</p> <p>左右の鼻腔に各々1噴霧投与を1回投与（1回あたりブセレリンとして計300μg）とし、通常、採卵の34~36時間前に2回投与するが、患者の反応に応じて、投与回数は1回~4回の範囲で適宜調節する。</p> <p>〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉</p> <p>通常、1回あたり左右の鼻腔に各々1噴霧（1回あたりブセレリンとして計300μg）を1日2~3回投与し、十分な効果が得られない場合は、1日4回投与することができる。</p> |
|--|

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>〈子宮内膜症、子宮筋腫〉</p> <p>7.1 GnRH 誘導体制剤の6ヵ月を超える継続投与は原則として行わないこと。[8.2 参照]</p> <p>7.2 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期1~2日目より投与を開始すること。また、治療期間中は避妊させること。[2.2、9.5 参照]</p> <p>〈生殖補助医療における卵胞成熟〉</p> <p>7.3 超音波検査や血清エストラジオール濃度により十分な卵胞の発育を確認した上で投与すること。</p> <p>〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉</p> <p>7.4 以下のいずれかの方法で投与する。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 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。
--

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ
該当しない

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験
該当資料なし

(3) 用量反応探索試験
該当資料なし

(4) 検証的試験
1) 有効性試験：

<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>〈子宮内膜症〉</p> <p>17.1.1 国内臨床試験</p> <p>二重盲検比較試験において、子宮内膜症患者216例を対象に、ブセレリン酢酸塩（108例）を900µg/日、1日3回噴霧投与又は対照薬ダナゾール（108例）を400µg/日、1日2回経口投与した。改善率は、本剤群81%（88/108例）及び対照薬群60%（65/108例）であった⁵⁾。</p> <p>〈子宮筋腫〉</p> <p>17.1.2 国内第Ⅲ相試験</p> <p>プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、子宮筋腫患者102例を対象に、ブセレリン酢酸塩（49例）又はプラセボ（53例）を900µg/日、1日3回噴霧投与した。改善率は、ブセレリン酢酸塩群66.7%（30/45例）及びプラセボ群14.0%（6/43例）であった。子宮筋腫に基づく症状の改善、子宮筋腫の縮小がみられ、安全性を総合してブセレリン酢酸塩の有用性が認められた。効果発現は、過多月経が4週以降、下腹痛が12週以降、腰痛が16週時、子宮筋腫の縮小が8週以降にプラセボと比較して有意差がみられた⁶⁾。</p>
--

2) 安全性試験
該当資料なし

(5) 患者・病態別試験
該当資料なし

(6) 治療的使用

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

(7) その他
該当資料なし

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

GnRH、リュープロレリン酢酸塩、ナファレリン酢酸塩、ゴセレリン酢酸塩

注意：関連のある化合物の効能・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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブセレリン酢酸塩は GnRH 様作用を有し、投与初期には下垂体からの LH 産生を増加させ、これにより最終的な卵胞成熟を促す。反復投与により下垂体 GnRH 受容体量の低下（ダウンレギュレーション）を引き起こし、下垂体の GnRH 反応性を低下させ、最終的に卵巣からの性ホルモン分泌を抑制する。この下垂体－性腺系機能抑制作用により、性ホルモン依存性疾患である子宮筋腫、中枢性思春期早発症及び子宮内膜症に対する治療効果を発揮する⁷⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 薬理作用（動物試験）

18.2.1 下垂体－性腺系機能抑制作用

〈子宮内膜症、子宮筋腫〉

(1) 雌ラットあるいは雌モルモットを用いた実験で、下垂体機能の抑制（下垂体中の GnRH 受容体量、LH 量等の減少）と卵巣機能の抑制（卵巣中の LH 受容体量、FSH 受容体量、エストラジオール量、血中エストラジオール量及びプロゲステロン量の減少、妊娠の抑制）が認められた。

雌ザルを用いた実験で正常な性周期に伴う血中エストラジオール量、プロゲステロン量及び FSH 量の増加の抑制、排卵の抑制、無月経、子宮内膜の萎縮や増殖休止像で示される卵巣機能の抑制が認められた^{8)、9)}。

〈中枢性思春期早発症〉

(2) 未成熟雄ラットを用いた実験で下垂体中の LH 量及び FSH 量、血中 LH 量の減少と GnRH テスト時の下垂体反応性低下で示される下垂体機能の抑制と、精巣中の LH 受容体量、血中テストステロン量、精巣重量、前立腺重量、精嚢重量の減少と精巣のテストステロン分泌能の低下で示される精巣機能の抑制が認められた^{10)、11)}。

〈子宮内膜症〉

18.2.2 実験的子宮内膜症に対する効果

実験的子宮内膜症ラットの実験で移植子宮片によって形成された嚢胞の体積及び重量が減少し、子宮内膜症の治療効果が認められた¹²⁾。

18.3 薬理作用（臨床薬理試験）

18.3.1 下垂体ゴナドトロピン分泌能抑制作用

〈子宮内膜症〉

(1) 正常月経周期女子に、卵胞期初期から 21 日間連続投与したとき LH、FSH 分泌作用は第 1 日目に最大反応がみられ、以後、漸減し、LH、FSH 分泌能は抑制されることが認められた¹⁾。

また子宮内膜症患者にブセレリン酢酸塩を 24 週投与したときの LH、FSH 分泌能は、著明に抑制されることが GnRH テストにより確認された²⁾。

〈子宮筋腫〉

(2) 正常月経周期女子に、卵胞期初期から 21 日間連続投与したとき LH、FSH 分泌作用は第 1 日目に最大反応がみられ、以後、漸減し、LH、FSH 分泌能は抑制されることが認められた¹⁾。

〈子宮内膜症〉

18.3.2 卵巣機能抑制作用

血中エストロジオール濃度は、ブセレリン酢酸塩投与初期一過性に上昇し、その後閉経期レベルまで低下し、排卵・月経の停止、子宮内膜の萎縮がみられ、卵巣機能は抑制された^{2)、5)、13)、14)}。

〈子宮筋腫〉

18.3.3 子宮筋腫組織に対する効果

子宮筋腫患者にブセレリン酢酸塩を16週投与したとき、顕微鏡所見において子宮筋腫組織に高度のhyaline変性が認められた¹⁵⁾。

(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：

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子 4 例に単回 (300 μ g) 鼻腔内投与した場合、44 分で最高血漿中濃度に達した。その後、半減期 66 分で血漿中から消失した¹⁶⁾。

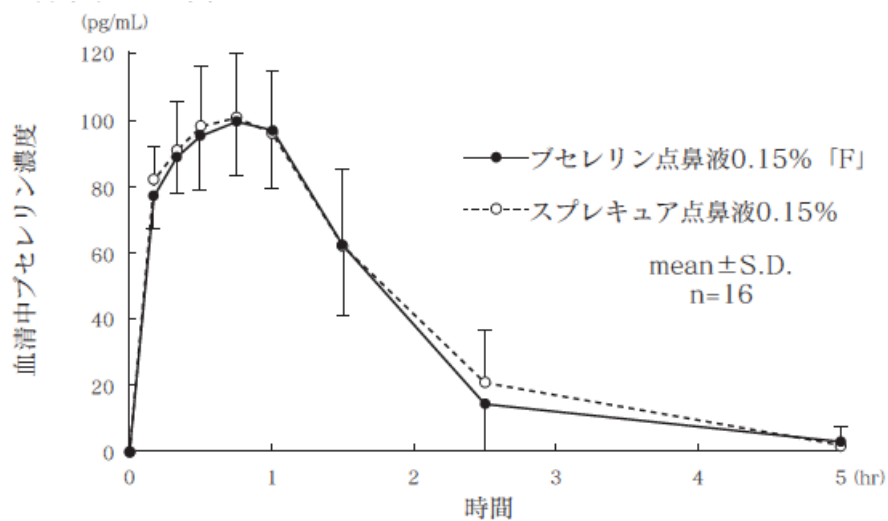
血中濃度パラメータ

t_{max} (分)	C_{max} (pg/mL)	$t_{1/2}$ (分)
43.8 \pm 11.8	117.3 \pm 42.5	66.0 \pm 19.5

(平均値 \pm 標準誤差、n=4)

16.1.2 生物学的同等性試験

ブセレリン点鼻液 0.15% 「F」又はスプレキュア点鼻液 0.15%を、クロスオーバー法により左右鼻腔内に各々1噴霧ずつ(ブセレリンとして 300 μ g)健康成人男子に単回鼻腔内投与して血清中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、 C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁷⁾。



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{0-1im} (pg \cdot hr/mL)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ブセレリン点鼻液 0.15% 「F」	183.15 \pm 53.86	102.49 \pm 18.73	0.80 \pm 0.20	1.08 \pm 0.52
スプレキュア点鼻 液 0.15%	194.04 \pm 51.43	102.09 \pm 19.14	0.76 \pm 0.19	0.77 \pm 0.31

(mean \pm S. D., n=16)

※血清中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス
該当資料なし

(5) 分布容積
該当資料なし

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収
該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし

(3) 乳汁への移行性
該当資料なし

(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

(6) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路
該当資料なし

(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

(1) 排泄部位及び経路：
該当資料なし

(2) 排泄率：
該当資料なし

(3) 排泄速度：
該当資料なし

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

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〔類似疾患（悪性腫瘍など）のおそれがある。〕〔8.1 参照〕

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔7.2、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 GnRH 誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈子宮内膜症、子宮筋腫〉

8.1 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍など）との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。〔2.1 参照〕

8.2 本剤及び他の GnRH 誘導体制剤の長期投与により、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。GnRH 誘導体制剤をやむを得ず6ヵ月を超えて投与する場合や、再投与が必要な場合には可能な限り骨塩量の検査を行い、骨塩量の変動に留意しながら慎重に投与すること。〔7.1 参照〕

〈中枢性思春期早発症〉

8.3 治療中は定期的に GnRH テストを行い、血中 LH 及び FSH の反応性が抑制されない場合、あるいは血中性ステロイドが抑制されない場合には速やかに皮下注射に切り替えること。

〈生殖補助医療における卵胞成熟、生殖補助医療における早発排卵の防止〉

8.4 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。

8.5 本剤を用いた不妊治療により、卵巣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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往症等のある患者

- | |
|---|
| <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 うつ病又はうつ状態の患者並びにそれらの既往歴のある患者
更年期障害様のうつ症状があらわれるおそれがある。[11.1.2 参照]</p> <p>9.1.2 粘膜下筋腫のある患者
出血症状の増悪、あるいは大量出血のおそれがある。</p> <p>9.1.3 高血圧症の患者
血圧を上昇させるおそれがあるので患者の血圧に注意すること。</p> <p>9.1.4 糖尿病の患者
耐糖能が悪化するおそれがあるので患者の血糖値に注意すること。[11.1.9 参照]</p> <p>9.1.5 脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者
血管病変が進行し、これらの疾患が増悪することがある。</p> |
|---|

(2) 腎機能障害患者 設定されていない

(3) 肝機能障害患者

- | |
|--|
| <p>9.3 肝機能障害患者
肝機能が悪化するおそれがある。[11.1.8 参照]</p> |
|--|

(4) 生殖能を有する者 設定されていない

(5) 妊婦

- | |
|---|
| <p>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 GnRH 誘導体による流産の報告がある。また、妊娠状態の継続ができないおそれがある。[2.2、7.2 参照]。</p> |
|---|

(6) 授乳婦

- | |
|--|
| <p>9.6 授乳婦
投与しないこと。動物実験で母乳への移行が認められている。[2.3 参照]</p> |
|--|

(7) 小児等

- | |
|--|
| <p>9.7 小児等
低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。</p> |
|--|

(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

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體 エストリオール誘導體 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。
糖尿病薬 インスリン製剤 グリベンクラミド 等 [11.1.9 参照]	糖尿病薬の作用を減弱す るおそれがある。	機序は不明であるが、本 剤は耐糖能を悪化させる ことがある。

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 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、熱感、全身紅潮、血圧低下等）を起こすことがある。

11.1.2 うつ症状（頻度不明）

更年期障害様のうつ症状を起こすことが報告されている。[9.1.1 参照]

11.1.3 脱毛（頻度不明）

11.1.4 狭心症、心筋梗塞、脳梗塞（いずれも頻度不明）

11.1.5 血小板減少、白血球減少（いずれも頻度不明）

11.1.6 不正出血（頻度不明）

大量の不正出血があらわれることがある。

11.1.7 卵巣のう胞破裂（頻度不明）

膨満感、下腹部痛（圧痛等）等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.8 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[9.3 参照]

11.1.9 糖尿病の発症又は増悪（いずれも頻度不明）

[9.1.4、10.2 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	3%以上	0.1～3%未満	0.1%未満	頻度不明
低エストロゲン症状	ほてり		リビドー減退、外陰部そう痒感、膣乾燥	膣炎、性交痛、視力異常、眼精疲労
子宮・卵巣		帯下	子宮萎縮、卵巣過剰刺激症状、卵巣のう胞	卵巣機能不全、卵巣過剰刺激症候群
乳房		乳房緊満	乳房萎縮、乳房痛	乳汁分泌
皮膚		痤瘡	爪のわれ	多毛、皮膚乾燥
過敏症		発疹、蕁麻疹	湿疹、そう痒	
消化器		食欲亢進、嘔気・嘔吐、腹痛、腹部膨満感、食欲減退、便秘、下痢、口渇	口内炎	
肝臓		AST、ALT、LDH、ビリルビン上昇	Al-P、 γ -GTP 上昇	
筋骨格系	肩こり	関節痛、腰痛、頸・背部痛	痙攣、筋肉痛、胸痛	骨・四肢等の疼痛
精神神経系	頭痛	めまい、多汗、神経過敏、傾眠、不眠、しびれ感	嘔声、不安、健忘	昏迷、片頭痛
循環器		動悸、浮腫	四肢冷感、血圧上昇	
呼吸器		鼻炎	鼻出血、呼吸困難	咽頭痛、喘息様症状
血液			貧血	
その他		体重増加、疲労、倦怠、トリグリセライド上昇、耳鳴	咳、耐糖能の悪化、体重減少、悪寒、発熱、コレステロール上昇、脱力感、味覚・嗅覚異常	甲状腺腫大、下垂体腺腫、難聴

注) 承認時までの調査及び市販後の使用成績調査を含む。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

投与前には吸収を安定にするため鼻をかむ等の注意をすること。

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

15.2 非臨床使用に基づく情報

ブセレリン酢酸塩の徐放性製剤を、ラットに6ヵ月間皮下投与した実験で、下垂体腺腫が認められたとの報告がある。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験
「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照
- (2) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (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：該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験：該当資料なし
- (3) 遺伝毒性試験：該当資料なし
- (4) がん原性試験：該当資料なし
- (5) 生殖発生毒性試験：該当資料なし
- (6) 局所刺激性試験：該当資料なし
- (7) その他の特殊毒性：該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品^注

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：規制区分なし

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：あり（ブセレリン点鼻液 0.15%「F」を使用される方へ正しい薬の使い方）

6. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

スプレキュア MP 皮下注用 1.8、スプレキュア点鼻液 0.15%

<同効薬>

リュープロレリン酢酸塩、ナファレリン酢酸塩、ゴセレリン酢酸塩

7. 国際誕生年月日

不明

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
ブセレリン点鼻液 0.15%「F」	2019年6月26 日	30100AMX00060000	2019年12月13日	2000年7月7日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2001年7月17日 効能効果追加（中枢性思春期早発症）

2022年8月24日 効能効果追加（生殖補助医療における早発排卵の防止）

2022年12月28日 効能効果追加（生殖補助医療における卵胞成熟）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品」に該当しない。

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
ブセレリン点鼻液 0.15%「F」	2499701R1095	2499701R1095	112873401	621287301

14. 保険給付上の注意

本品は保険診療上の後発医薬品に該当する。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 水口弘司 他 ホルモンと臨床. 1987;35(2):217-224
- 2) 水口弘司 他 産科と婦人科. 1987;54(7):1395-1402
- 3) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (加速試験)
- 4) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (長期保存試験)
- 5) ブセレリン研究会 産婦人科の世界. 1987;39(11): 1159-1188
- 6) 水口弘司 他 産婦人科の世界. 1990;42(10):945-964
- 7) Sandow J., Clin. Endocrinol. 1983;18(6):571-592 [PMID: 6136347]
- 8) Kerr-Wilson RH et al., Contraception. 1981;24(6):647-655 [PMID: 6799243]
- 9) Fraser HM et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985;60(3):579-584 [PMID: 3919049]
- 10) Sharpe RM et al. J. Endocrinol. 1979;80(2):249-257 [PMID: 374673]
- 11) Sandow J et al., Acta Endocrinol (Copenh). 1980;94(4):489-497 [PMID: 6254300]
- 12) Oshima K et al., Asia Pacific J Pharmacol. 1988;3:163-166
- 13) ブセレリン研究会 産婦人科の世界. 1987;39(10):1045-1066
- 14) 高見澤裕吉 他 産婦人科の世界. 1987;39(8):793-802
- 15) 植村次雄 他 Asia-Oceania J of Obstet & Gynaecol. 1991;17(4):315-320
- 16) Saitoh S et al., J Immunol Methods. 1985;79(2):173-183 [PMID: 3923123]
- 17) 富士製薬工業株式会社 生物学的同等性試験に関する資料 (社内資料)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当しない
2. 海外における臨床支援情報

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

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当しない

問い合わせ窓口：

富士製薬工業株式会社 学術情報課

TEL：0120-956-792、

FAX：076-478-0336

(電話受付時間 9:00～17:00、土日祝日および当社休業日を除く)

2. その他の関連資料

患者向け資材は、製品情報サイト (<https://www.fuji-pharma.jp>) から入手可能である。

