

医薬品インタビューフォーム

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

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

リュープリン[®]SR 注射用キット 11.25mg
リュープリン[®]PRO 注射用キット 22.5mg
LEUPLIN[®]SR FOR INJECTION KITS 11.25mg
LEUPLIN[®]PRO FOR INJECTION KITS 22.5mg

注：LH-RH：黄体形成ホルモン放出ホルモン

剤形	持続性注射剤、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、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	SR 注射用キット 11.25mg：容器中リュープロレリン酢酸塩 11.25mg 含有 PRO 注射用キット 22.5mg：容器中リュープロレリン酢酸塩 22.5mg 含有		
一般名	和名：リュープロレリン酢酸塩（JAN） 洋名：Leuprorelin Acetate（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	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	
	販売開始年月日： 2002 年 8 月 30 日	2015 年 12 月 15 日	
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 武田薬品工業株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） くすり相談チャットボット「DI-bot」 https://www.takedamed.com/contact/ （二次元コード） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/		



※販売名変更による

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

一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目

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

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質.....	7
(1) 外観・性状.....	7
(2) 溶解性.....	7
(3) 吸湿性.....	7
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	7
(5) 酸塩基解離定数.....	8
(6) 分配係数.....	8
(7) その他の主な示性値.....	8
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	8
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	9

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	10
(1) 剤形の区別.....	10
(2) 製剤の外観及び性状.....	10
(3) 識別コード.....	10
(4) 製剤の物性.....	10
(5) その他.....	10
2. 製剤の組成.....	10
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	10
(2) 電解質等の濃度.....	10
(3) 熱量.....	10

3. 添付溶解液の組成及び容量	11
4. 力価	11
5. 混入する可能性のある夾雑物	11
6. 製剤の各種条件下における安定性	11
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	13
9. 溶出性	13
10. 容器・包装	13
(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	13
(2) 包装	13
(3) 予備容量	13
(4) 容器の材質	13
11. 別途提供される資材類	14
12. その他	14
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	15
2. 効能又は効果に関連する注意	15
3. 用法及び用量	16
(1) 用法及び用量の解説	16
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	16
4. 用法及び用量に関連する注意	21
5. 臨床成績	22
(1) 臨床データパッケージ	22
(2) 臨床薬理試験	23
(3) 用量反応探索試験	27
(4) 検証的試験	29
(5) 患者・病態別試験	34
(6) 治療的使用	35
(7) その他	35
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	36
2. 薬理作用	36
(1) 作用部位・作用機序	36
(2) 薬効を裏付ける試験成績	37
(3) 作用発現時間・持続時間	45
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	46
(1) 治療上有効な血中濃度	46
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	46
(3) 中毒域	50
(4) 食事・併用薬の影響	51
2. 薬物速度論的パラメータ	51
(1) 解析方法	51
(2) 吸収速度定数	51
(3) 消失速度定数	51
(4) クリアランス	51

(5) 分布容積.....	51
(6) その他.....	51
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	51
(1) 解析方法.....	51
(2) パラメータ変動要因.....	51
4. 吸収.....	52
5. 分布.....	52
(1) 血液－脳関門通過性.....	52
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	52
(3) 乳汁への移行性.....	53
(4) 髄液への移行性.....	53
(5) その他の組織への移行性.....	53
(6) 血漿蛋白結合率.....	54
6. 代謝.....	54
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	54
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率.....	54
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	54
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	55
7. 排泄.....	55
8. トランスポーターに関する情報.....	56
9. 透析等による除去率.....	56
10. 特定の背景を有する患者.....	57
11. その他.....	57

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.....	58
2. 禁忌内容とその理由.....	58
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	58
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	58
5. 重要な基本的注意とその理由.....	58
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	64
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	64
(2) 腎機能障害患者.....	64
(3) 肝機能障害患者.....	64
(4) 生殖能を有する者.....	65
(5) 妊婦.....	65
(6) 授乳婦.....	65
(7) 小児等.....	65
(8) 高齢者.....	65
7. 相互作用.....	66
(1) 併用禁忌とその理由.....	66
(2) 併用注意とその理由.....	66
8. 副作用.....	66
(1) 重大な副作用と初期症状.....	66
(2) その他の副作用.....	69
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	88
10. 過量投与.....	88
11. 適用上の注意.....	88

12. その他の注意	89
(1) 臨床使用に基づく情報	89
(2) 非臨床試験に基づく情報	89
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	90
(1) 薬効薬理試験	90
(2) 安全性薬理試験	90
(3) その他の薬理試験	90
2. 毒性試験	90
(1) 単回投与毒性試験	90
(2) 反復投与毒性試験	90
(3) 遺伝毒性試験	91
(4) がん原性試験	91
(5) 生殖発生毒性試験	91
(6) 局所刺激性試験	91
(7) その他の特殊毒性	91
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	92
2. 有効期間	92
3. 包装状態での貯法	92
4. 取扱い上の注意	92
5. 患者向け資材	92
6. 同一成分・同効薬	92
7. 国際誕生年月日	92
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	93
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	93
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	93
11. 再審査期間	93
12. 投薬期間制限に関する情報	93
13. 各種コード	93
14. 保険給付上の注意	93
X I. 文献	
1. 引用文献	94
2. その他の参考文献	95
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	96
2. 海外における臨床支援情報	96
X III. 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	98
(1) 粉碎	98
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	98
2. その他の関連資料	98

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

1980 年より米国 Abbott 社 (当時) と共同で前立腺癌治療剤として開発し、1985 年に Lupron Inj. (連日投与製剤) を米国で発売した。しかし、連日投与による患者や医療従事者への負担を軽減するために DDS (Drug Delivery System) による徐放性製剤の研究を進め、マイクロカプセルにリュープロレリン酢酸塩を含有し、4 週間にわたり一定速度でリュープロレリンを放出することで下垂体-性腺機能に対して抑制作用を発現する製剤を開発した。臨床試験の結果、有用性が認められ 1989 年に 4 週に 1 回投与の Lupron depot (徐放性製剤) を米国で発売した (11.25mg 製剤、22.5mg 製剤、30mg 製剤及び 45mg 製剤の発売)。

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

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

1994 年 7 月 効能追加：注射用 3.75「子宮内膜症」「中枢性思春期早発症」

剤形追加：注射用 1.88「中枢性思春期早発症」

1996 年 10 月 効能追加：注射用 3.75, 注射用 1.88「過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善」「閉経前乳癌 (注射用 3.75 のみ)」

1999 年 3 月 効能追加：注射用 1.88「子宮内膜症」

1999 年 5 月 剤形追加：注射用キット 3.75, 注射用キット 1.88 販売開始

2011 年 5 月 用量変更 (公知申請)：注射用 3.75, 注射用 1.88「中枢性思春期早発症」

2013 年 9 月 効能追加：注射用キット 3.75, 注射用キット 1.88「中枢性思春期早発症」

2015 年 2 月 販売名変更：単位「mg」の表示

また、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 通知：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. 製品の治療学的特性

- (1) 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低下・維持する。

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

- (2) 11.25mg 製剤で、効能又は効果「球脊髄性筋萎縮症※の進行抑制」が承認されている。

(「V. 5. (4) 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。

- (3) 副作用

11.25mg 製剤

前立腺癌

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(11.25mg 製剤承認時)。

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(11.25mg 製剤承認時)。

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

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。自他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

国内臨床試験において、リユ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

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 (22.5mg 製剤承認時)。

閉経前乳癌

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)

3. 製品の製剤学的特性

- (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)

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 (「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照)	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資料 ・医療従事者向け資料：製品情報概要 (「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照) ・患者向け資料 (「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照)	有
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023年5月時点)

リュープリン SR 注射用キット 11.25mg は「球脊髄性筋萎縮症」を予定効能及び効果として 2006 年 6 月 9 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定 (指定番号: 第 191 号) を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

11. 25mg 製剤

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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。

22. 5mg 製剤

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

■医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・注射部位反応 ・骨密度減少 ・糖尿病 ・間質性肺疾患 ・うつ病 ・血栓塞栓症 ・下垂体卒中 ・肝機能障害、黄疸 ・骨疼痛の一過性増悪（前立腺癌、閉経前乳癌） ・心不全（前立腺癌、球脊髄性筋萎縮症の進行抑制） ・尿路閉塞（前立腺癌） ・脊髄圧迫（前立腺癌） ・男性性機能不全（球脊髄性筋萎縮症の進行抑制）	・アナフィラキシー ・高血圧	・なし
有効性に関する検討事項		
・長期予後に対する影響（球脊髄性筋萎縮症の進行抑制）		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
・特定使用成績調査「全例調査：球脊髄性筋萎縮症（SBMA）」
有効性に関する調査・試験の計画の概要
・特定使用成績調査「全例調査：球脊髄性筋萎縮症（SBMA）」

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
・医療従事者向け資料（製品情報概要「球脊髄性筋萎縮症」）の作成及び提供（球脊髄性筋萎縮症の進行抑制） ・患者向け資料「リュープリン SR による治療を受けられる球脊髄性筋萎縮症患者さんへ、リュープリン®SR11.25mg（12週間持続型製剤）の注射を受けられる方へ」の作成及び提供（球脊髄性筋萎縮症の進行抑制）

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すること。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(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

(2) 洋名

LEUPLIN® SR FOR INJECTION KITS 11.25mg

LEUPLIN® PRO FOR INJECTION KITS 22.5mg

(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

(1) 和名 (命名法)

リュープロレリン酢酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

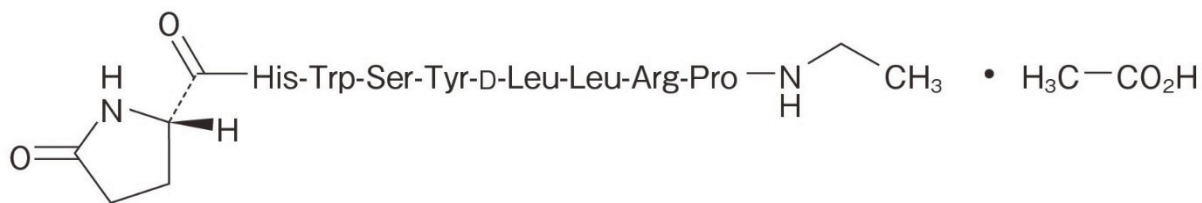
Leuporelin Acetate (JAN)

leuporelin (INN)

(3) ステム (stem)

黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH-RH) 誘導体: -reltin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₅₉H₈₄N₁₆O₁₂ · C₂H₄O₂

分子量: 1269.45

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード: TAP-144-SR (3M)、TAP-144-SR (6M)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～帯黄白色の粉末である。

(日本薬局方)

(2) 溶解性

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

(日本薬局方)

■各種溶媒に対する溶解性

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

(日局・通則による)

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(3) 吸湿性

リユ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 日後にはほぼ平衡に達し、その後 5 週間経過後も大差はなかったが、93%RH の高湿下では、1 日経過後にすでに潮解し、外観変化が認められた。3 日目の重量増加から、本品は吸湿性である。

■各湿度における吸湿量（3 日後）

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

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

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

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(5) 酸塩基解離定数

リユ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）

(6) 分配係数

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

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -38～-41°

〔脱水及び脱酢酸化物に換算したもの 0.25g、薄めた酢酸（100）（1→100）、25mL、100mm〕
pH：本品 0.10g を水 10mL に溶かした液の pH は 5.5～7.5 である。

（日本薬局方）

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (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〕

$E_{1cm}^{1\%}$ (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
温度	室温	39 ヶ月	密封無色バイアル	変化なし
	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、 $1 \times 10^5 \text{lx}$ ）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、定量法

確認試験法

日局「リュープロレリン酢酸塩」確認試験による。

定量法

日局「リュープロレリン酢酸塩」定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

持続性注射剤 [粉末部本体と液体部 (懸濁用液 1mL) が一体となるキット製剤]

(2) 製剤の外観及び性状

白色の粉末の凍結乾燥品 (粉末部)、無色透明の液 [液体部 (懸濁用液)]

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

	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
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)

(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	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
有効成分	1 キット中 リュープロレリン酢酸塩 11.25mg	1 キット中 リュープロレリン酢酸塩 22.5mg
添加剤	乳酸重合体 99.3mg、D-マンニトール 19.45mg	乳酸重合体 84.96mg、ステアリン酸 5.05mg、D-マンニトール 19.9mg
液体部 (懸濁用液)	D-マンニトール 50mg、カルメロースナトリウム 5mg 及びポリソルベート 80 1mg、並びに注射用水をもって 1mL とする。	D-マンニトール 50mg、カルメロースナトリウム 5mg 及びポリソルベート 80 1mg、並びに注射用水をもって 1mL とする。

(2) 電解質等の濃度

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

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

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

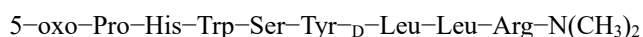
4. 力価

該当しない

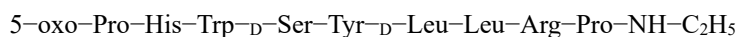
5. 混入する可能性のある夾雑物

次の類縁物質が混入する可能性がある。

類縁物質 I



類縁物質 II



6. 製剤の各種条件下における安定性

剤形	試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
		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 ヶ月	変化なし
	温度安定性試験	50℃	—	暗所	無色バイアル (密封)	3 ヶ月	変化なし
	光安定性試験	25℃	—	1×105lx	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 ヶ月	変化なし
	湿度安定性試験	40℃	75%RH		DPS	6 ヶ月	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)

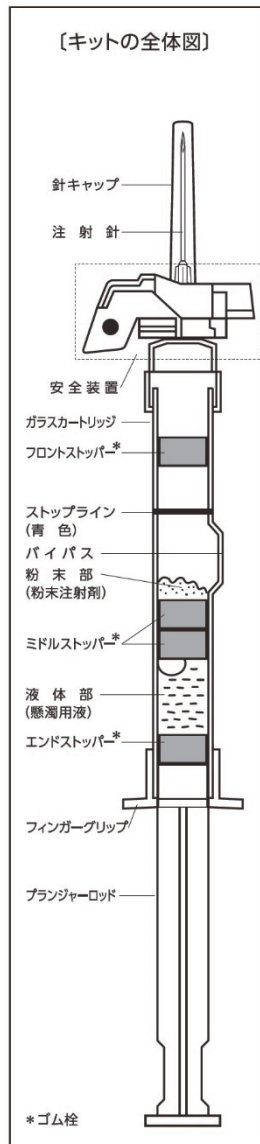
7. 調製法及び溶解後の安定性

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、泡立ないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

■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 の使用法

本品は下記の方法にしたがって使用して下さい。



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

① 粉末をほぐす。

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

② 懸濁用液を移動させる。

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

〔注意〕

- 針キャップ側を下にかけると、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。

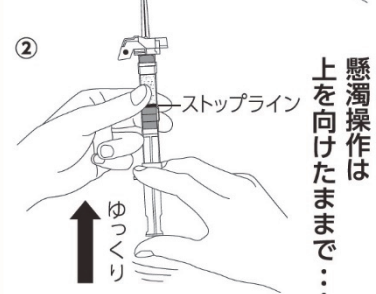
注射筒と針キャップの根元部を持ち、針先に十分注意して、針キャップを回さずまっすぐ引きぬいて下さい。

〔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。



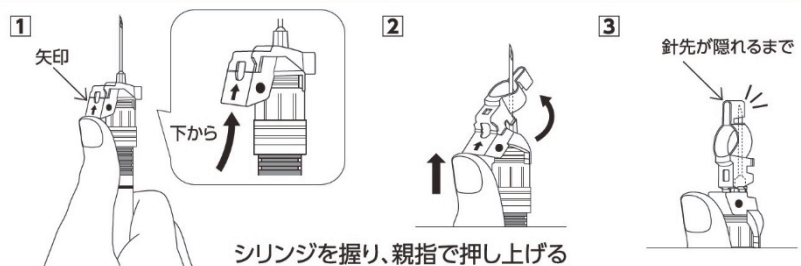
懸濁操作は上に向けたままで…
プランジャーロッドを押し上げる「ミドルストッパー→ストップライン」まで!!



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。



本剤には 23 ゲージの注射針が装着されている。

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 ヶ月保存品				
	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 ヶ月保存品				
	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)

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

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

(3) 予備容量

(4) 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

11. 別途提供される資材類

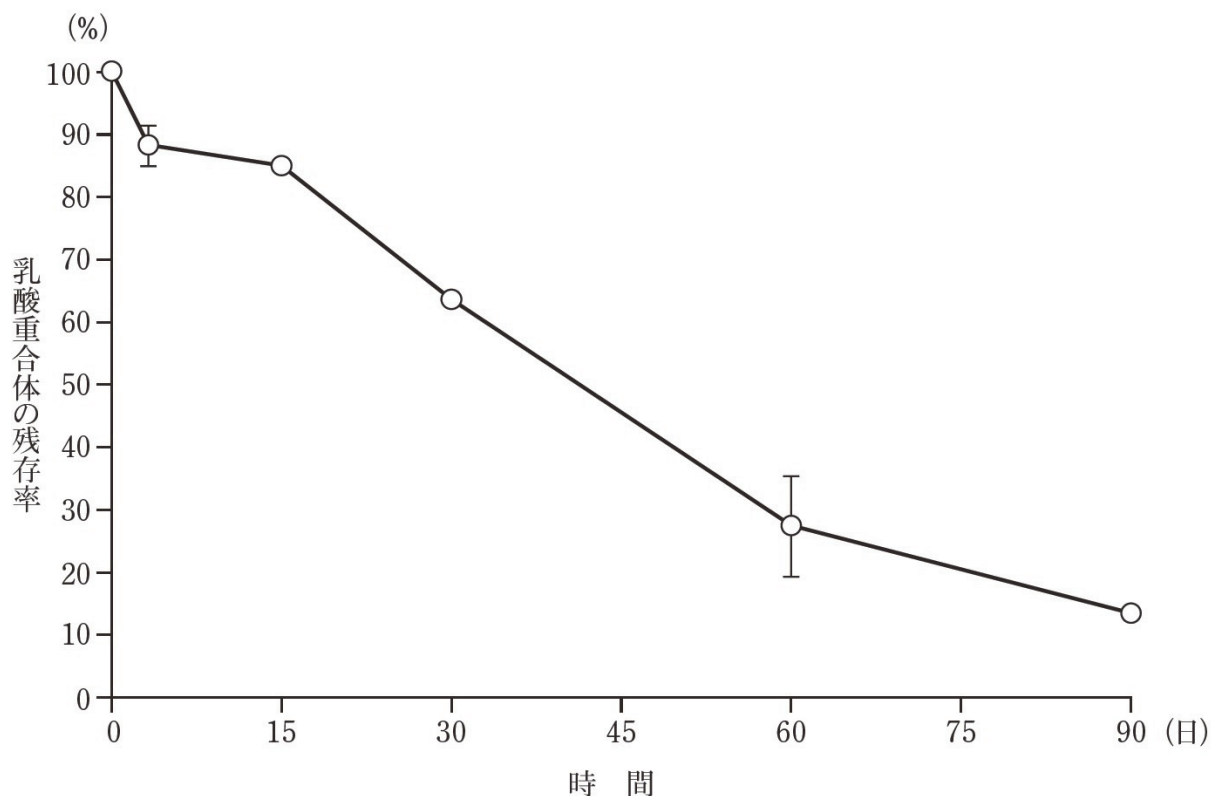
該当しない

12. 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

11. 25mg 製剤

- | |
|--|
| 4. 効能又は効果
○前立腺癌
○閉経前乳癌
○球脊髄性筋萎縮症の進行抑制 |
|--|

22. 5mg 製剤

- | |
|------------------------------|
| 4. 効能又は効果
○前立腺癌
○閉経前乳癌 |
|------------------------------|

2. 効能又は効果に関連する注意

11. 25mg 製剤

- | |
|--|
| 5. 効能又は効果に関連する注意
〈閉経前乳癌〉
5.1 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。
〈球脊髄性筋萎縮症の進行抑制〉
5.2 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。
5.3 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

- | |
|--|
| 5. 効能又は効果に関連する注意
〈効能共通〉
5.1 患者の治療歴等について、「17. 臨床成績」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。
〈閉経前乳癌〉
5.2 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。 |
|--|

<解説>

閉経前乳癌（11. 25mg 製剤 5.1、22. 5mg 製剤 5.1 及び 5.2）

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又は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¹⁾。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²⁾。
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（11.25mg 製剤 5.2、5.3）

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（22.5mg 製剤 5.1）

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

11.25mg 製剤

6. 用法及び用量

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。
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

6. 用法及び用量

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。
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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

11.25mg 製剤

前立腺癌

前立腺癌患者に対するリュープリン SR 注射用キット 11.25（以下、本剤）の 12 週ごと 1 回皮下投与における有効性及び安全性が、既に承認されているリュープリン注射用 3.75mg（以下、3.75mg 製剤）の 4 週ごと 3 回皮下投与と同様であることを以下の試験により検討した。

国内において、前立腺癌患者（既治療例）を対象とし、本剤を 12 週間隔で 2 回、3.75mg 製剤を 4 週間隔で 6 回皮下投与し、薬物動態及び安全性について比較検討した。その結果、本剤は 1 週～

24 週の定常状態において平均 0.2～0.3ng/mL で推移し 3.75mg 製剤と同様な薬物濃度推移を示した。安全性についても、本剤に特有な副作用は見られず、3.75mg 製剤と同様であった。

また、欧州において、前立腺癌患者（未治療例）を対象とし、本剤を 12 週間隔で 3 回、3.75mg 製剤を 4 週間隔で 9 回皮下投与し、薬物動態及び安全性について比較検討した。その結果、1～36 週の定常状態において両群は平均 0.2～0.3ng/mL と同様の薬物濃度推移を示し、AUC_{1-12W} も同様であった。

欧州の未治療例における本剤と 3.75mg 製剤投与後の血清中テストステロン動態は、本剤、3.75mg 製剤ともにおよそ投与 1 ヶ月以内に血清中テストステロン値（中央値）が去勢レベル以下に抑えられ、その後 9 ヶ月にわたり去勢レベル以下を維持した。投与後から去勢レベル以下に抑制されるまでの期間も本剤と 3.75mg 製剤は同様であることが確認できた。

副作用とその発現頻度について、未治療例である欧州反復投与試験において初回投与から投与 4 週間後まで、高頻度に主に薬理作用に基づく副作用（ほてり、多汗・発汗、性欲減退、投与部位反応）が発現したが、本剤と 3.75mg 製剤で発現頻度及び発現時期に差がないことが確認できた。既治療例を対象とした国内反復投与試験においても例数は少ないものの本剤と 3.75mg 製剤で発現頻度及び発現時期はほぼ同様であった。

また、ドイツにおいて本剤が投与された 62 例の中で、試験終了後も本剤を継続投与可能な 37 例について長期投与試験（最長 42 ヶ月）を実施した。その結果、発現頻度の高い副作用は、ほてり 9 例（24.3%）、多汗 6 例（16.2%）、性欲減退 5 例（13.5%）、投与部位反応 1 例（2.7%）であり、本剤の長期投与においても特に危惧すべきものはなく忍容性が確認された。各反復投与試験において、本剤と 3.75mg 製剤では発現頻度、発現時期ともに大きな差はみられず、同様であることが確認できた。

以上の試験成績より、血清中テストステロン動態及び安全性において、国内及び欧州とも本剤の 12 週に 1 回皮下投与は、3.75mg 製剤の 4 週ごと 3 回皮下投与と同様であり、未治療例・既治療例での差も認められなかった。また去勢レベル維持率及び有効性についても、前述のように本剤は 3.75mg 製剤と同様の効果が得られ、薬物動態においても 12 週間にわたり、一定した血清中薬物濃度を維持することから、12 週に 1 回、11.25mg を皮下投与することは妥当と考え、用法及び用量を設定した。

閉経前乳癌

該当資料なし

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制

LH-RH アゴニストであるリュープロレリン酢酸塩は、テストステロンの分泌を低下させることにより、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の病態の中心である変異アンドロゲン受容体（AR）の神経細胞核内への集積を抑制することで神経細胞の機能障害及び細胞死を抑止する治療法である。

以下に示すリュープリン SR 注射用キット 11.25mg（以下、本剤）を用いた医師主導治験の成績及び自主臨床試験・研究で示唆された長期使用時の有効性から、本剤の 12 週に 1 回の投与により、嚥下障害等の誤嚥につながる病期への進展を抑制し、SBMA の治療に大きく寄与することが期待できると考えた。

血清テストステロン濃度

本剤の SBMA 患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（JASMITT-06DB 試験、以下 06DB 試験）では、血清テストステロン濃度（平均値±標準偏差）は、本剤群では投与開始時の $7.843 \pm 2.9627 \text{ ng/mL}$ から 12 週後の $0.285 \pm 0.1579 \text{ ng/mL}$ へと大幅に低下した。その後低値で推移し、48 週後には $0.514 \pm 1.2653 \text{ ng/mL}$ であった。また 060B 試験の後に実施された追加第Ⅱ相試験（JASMITT-11DB 試験、以下 11DB 試験）では、血清テストステロン濃度（平均値±標準偏差）は、本剤群では投与開始時の $8.53 \pm 3.053 \text{ ng/mL}$ から 24 週後の $0.21 \pm 0.168 \text{ ng/mL}$ へと大幅に低下し、48 週後には $0.58 \pm 1.494 \text{ ng/mL}$ であった。

陰囊皮膚抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数

変異遺伝子の産物である変異 AR の核内集積は神経細胞のみならず陰囊皮膚や睪、前立腺、精巣等の分裂細胞においても認められ、本疾患が系統的変性疾患であることを示唆されていることから、本剤による変異 AR の核内集積の抑制効果を陰囊皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合で評価した。

06DB 試験の投与終了時（投与開始 48 週後又は中止時）における投与開始時からの陰囊皮膚抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の変化量の平均値（90%信頼区間）は本剤群で -11.94% （ $-14.10\% \sim -9.78\%$ ）、プラセボ群で 2.74% （ $0.72\% \sim 4.77\%$ ）であり、群間差（本剤群－プラセボ群）（90%信頼区間）は -14.68% （ $-17.63\% \sim -11.74\%$ ）であった。陰囊皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の平均値は投与開始時からプラセボ群では増加し、本剤群では減少した（ $p < 0.001$ 、2 標本 t 検定）。

11DB 試験の未治療例の本剤群の 48 週後及び投与終了時における陰囊皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の変化量の平均値（90%信頼区間）は、 -11.94% （ $-15.04\% \sim -8.83\%$ ）であり、投与開始時と比べて有意に減少した。プラセボ群の 48 週後及び投与終了時における陰囊皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は 6.56% （ $3.41\% \sim 9.71\%$ ）であり、投与開始時と比べて有意に増加した。

48 週後及び投与終了時の投与開始時からの変化量の群間差の点推定値（90%信頼区間）は、 -18.50% （ $-22.88\% \sim -14.12\%$ ）であり、有意な群間差がみられた（ $p < 0.001$ 、2 標本 t 検定）。陰囊皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合は、本剤群では治験薬投与開始後に減少する被験者が多く、プラセボ群では投与開始後に増加する被験者が多かった。

咽頭部バリウム残留率

SBMA 患者では病状の進行に伴い球麻痺が必発し、特に進行例では誤嚥から嚥下性肺炎を生じる頻度が極めて高く、軽症例であっても潜在的な嚥下障害・球麻痺を有していることが少なくない。SBMA 患者の予後を規定する因子として嚥下障害の程度は非常に重要であり、SBMA 患者の誤嚥のリスクを最も適切に反映する定量的指標は誤嚥の頻度と相関することが知られている咽頭部バリウム残留率であると考えられた。06DB 試験及び 11DB 試験では「咽頭部バリウム残留率」を主要評価項目として採用した。咽頭部バリウム残留率の評価方法として、最も適切な評価と考えられた初回嚥下後（旧 JASMITT 方式）の咽頭部バリウム残留率が 50%以上の被験者を含めた評価〔以下、旧 JASMITT 方式（50%以上含む）〕について、06DB 試験では開封後の追加解析として実施した結果、咽頭部バリウム残留率の変化量の平均値（90%信頼区間）は、本剤群で－

5.08% (−8.59%~−1.56%)、プラセボ群で 0.18% (−2.90%~3.26%) であり、群間差 (本剤群−プラセボ群) (90%信頼区間) は−5.26% (−9.92%~−0.60%) であった。咽頭部バリウム残留率の投与終了時における投与開始時からの平均変化量はプラセボ群と比べ本剤群で大きく、2 標本 t 検定による群間比較の結果、 $p=0.063$ であった。

また、11DB 試験では咽頭部バリウム残留率の変化量の平均値 (両側 90%信頼区間、以下同様) は、11DB 試験 (未治療例) の本剤群で−2.88% (−6.52%~0.77%)、プラセボ群で−1.42% (−5.06%~2.23%) であり、群間差 (本剤群−プラセボ群) (90%信頼区間) は−1.46% (−6.56%~3.63%) であった。その試験規模の限界等から、06 試験でみられた群間差に対して統計的有意差は追認できなかったものの、両試験ともに全評価時点で一貫して本剤群がプラセボ群よりも改善する方向の群間差を示し、06DB 試験で示唆された本剤の有効性を 11DB 試験は支持しているものと考えた。

長期使用時の有効性について

緩徐進行性の SBMA 患者の自然歴では、筋力低下の出現から 15~17 年程度で歩行に杖が必要となったり、車いすでの移動となることが多いとされている。そのような運動機能の観察に長期間を要する疾患に対する疾患修飾療法の医薬品開発において、06DB 試験の継続投与試験である第Ⅲ相長期継続投与試験 (JASMITT-07OP 試験、以下 07OP 試験) での本剤の投与期間は 06DB 試験を含めて最大で 3 年間 (144 週間) であり、その有効性の評価には限界があった。

そこで、本剤の長期効果を評価することを目的として、医師主導治験を開始する前に実施した自主臨床試験・研究の被験者の長期経過を名古屋大学神経内科で解析した。自主臨床試験では、試験終了後に希望者に対し本剤の継続投与を最長で 6 年間行っており、これらの症例を長期継続投与群 (本剤群) とした。また、無介入の患者の自然歴研究も自主臨床研究として実施しており、この症例を自然歴群 (無治療群) とし、これらの群のデータを比較検討することで、本剤の長期使用の効果を検討した。

その結果、Kaplan-Meier 法に基づく観察後 5 年目の死亡又は入院を要する肺炎の複合エンドポイントの発生率は、本剤群が 2.8%、無治療群が 11.1%であり、2 群間の肺炎又は死亡までの期間に有意差がみられた ($p=0.021$ 、ログランク検定)。また、各群の Revised ALS functional rating scale (改訂筋萎縮性側索硬化症運動機能評価スケール: ALSFRS-R) の total score 及びサブスコアの経時変化について混合効果モデルを用いて比較したところ、本剤群の total スコアの 1 年あたりの傾きは無治療群のそれと比べて有意に小さく、サブスコアについては、Bulbar-related score を除く評価項目で、無治療群に比べ、本剤群が有意な有効性を有することが示された。Bulbar-related score においては、本剤群は投与開始後に改善し、長期にわたり無治療群との差が維持された。これらの結果から、本剤の長期使用によって真のエンドポイント (死亡又は入院を要する肺炎) 及び運動機能の悪化が抑制されることが示唆されたと考えた。

安全性については、SBMA 患者を対象に本剤を投与したとき、安全性上大きな問題となる有害事象はみられなかった。また、本剤投与後にみられた安全性プロファイルは既存の適応症と同様であり、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

以上のことから、本剤は異常な AR の核内集積を阻害し、SBMA の進行を遅らせ、特に、嚥下機能の低下を抑制することにより、本疾患の主要な死亡原因である誤嚥性肺炎の発現リスクを低減することが示唆された。また、SBMA 患者に対する本剤投与後の安全性プロファイルは既存の適応症患者への投与時と同様であり、新たな安全性上の懸念は特定されず、忍容性は良好であると考えられた。

12 週に 1 回投与の本剤の有効性及び安全性を検討したこれらの医師主導治験及び自主臨床試験・研究の成績を総合的に勘案し、また、本剤が SBMA に対する疾患修飾薬であることも考慮し、効能又は効果は「球脊髄性筋萎縮症の進行抑制」とした。用法及び用量は、本剤の既存の適応症と同様とした。

22. 5mg 製剤

前立腺癌

未治療の前立腺癌患者を対象としリュープリン PRO 注射用キット 22.5mg（以下、本剤）を単回皮下投与した第Ⅱ相試験の結果、投与 4 週から投与 24 週後までの血清中テストステロン濃度の去勢レベル（ $\leq 100\text{ng/dL}$ ）以下の抑制率は、100.0%（6/6 例）であり、有害事象についても特に問題となるものは認められなかった。

ホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象とし、本剤を 24 週間隔で 2 回、リュープリン SR 注射用キット 11.25mg（以下、11.25mg 製剤）を 12 週間隔で 4 回皮下投与し、ホルモン動態、抗腫瘍効果及び安全性について比較検討した。治験薬投与期における血清中テストステロン濃度の去勢レベル（ $\leq 100\text{ng/dL}$ ）への維持率は、本剤群で 100.0%（81/81 例）、11.25mg 製剤群で 98.7%（78/79 例）、両群の群間差〔本剤群－11.25mg 製剤群〕の推定値は 1.3%（両側 95%信頼区間：－3.380～6.828%）を示し、下側信頼限界が－10%を上回ったことから、本剤投与による血清中テストステロン濃度の抑制効果は、11.25mg 製剤と比較して臨床的に劣らないことが示された。前立腺癌の取扱い規約（第 4 版）に従った抗腫瘍効果について、PSA でみた効果判定、軟部組織（RECIST ver1.1）の最良総合効果及び骨病変の病勢進行の割合は、いずれも両群ともに同様な結果であった。また、安全性についても同様な有害事象の発現頻度、程度等を示し、両群間で大きな違いはみられなかった。

閉経前乳癌

ホルモン療法末治療の閉経前乳癌術後患者を対象とし、タモキシフェン併用下で本剤を 24 週間隔で 2 回、11.25mg 製剤を 12 週間隔で 4 回皮下投与し、ホルモン動態、有効性及び安全性について比較検討した。投与 4～48 週後における血清中エストラジオール（ E_2 ）濃度の閉経期レベル（ $\leq 30\text{pg/mL}$ ）への抑制率は本剤群で 97.6%（81/83 例）、11.25mg 製剤群で 96.4%（81/84 例）であった。両群の群間差〔本剤群－11.25mg 製剤群〕の推定値は 1.2%（両側 95%信頼区間：－5.241～7.806%）を示し、下側信頼限界が－10%を上回ったことから、本剤投与の血清中 E_2 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。投与 48 週後の無病生存率及び無遠隔再発生存率は、ともに両群で同様な結果であった。また、安全性についても同様な有害事象の発現頻度、程度等を示し、両群間で大きな違いはみられなかった。

以上の試験成績から、ホルモン動態、有効性及び安全性において、本剤の 24 週に 1 回皮下投与は、既承認の 11.25mg 製剤の 12 週ごと 1 回皮下投与と同様の成績であり、前立腺癌、閉経前乳癌ともに、24 週に 1 回皮下投与することは、有用と考え、用法及び用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

11. 25mg 製剤

7. 用法及び用量に関連する注意

〈前立腺癌、閉経前乳癌〉

- 7.1 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〉

- 7.2 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

7. 用法及び用量に関連する注意

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>

11. 25mg 製剤

前立腺癌、閉経前乳癌

- 7.1 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、定められた用法及び用量を必ず遵守すること（「Ⅷ. 5 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制

- 7.2 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、定められた用法及び用量を必ず遵守すること（「Ⅷ. 5 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

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、定められた用法及び用量を必ず遵守すること（「Ⅷ. 5 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

前立腺癌

11.25mg 製剤

試験の区分		試験の種類	対象	症例数	用法及び用量	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 ヶ月

22.5mg 製剤

試験の区分		試験の種類	対象	症例数	用法及び用量	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

11.25mg 製剤

試験の区分		試験の種類	対象	症例数	用法及び用量	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 ヶ月間投与	2 年間

22.5mg 製剤

試験の区分		試験の種類	対象	症例数	用法及び用量	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 製剤の用法及び用量

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。

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制

11.25mg 製剤

試験の区分		試験の種類	対象	症例数	用法及び用量	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	二重盲検	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

(2) 臨床薬理試験

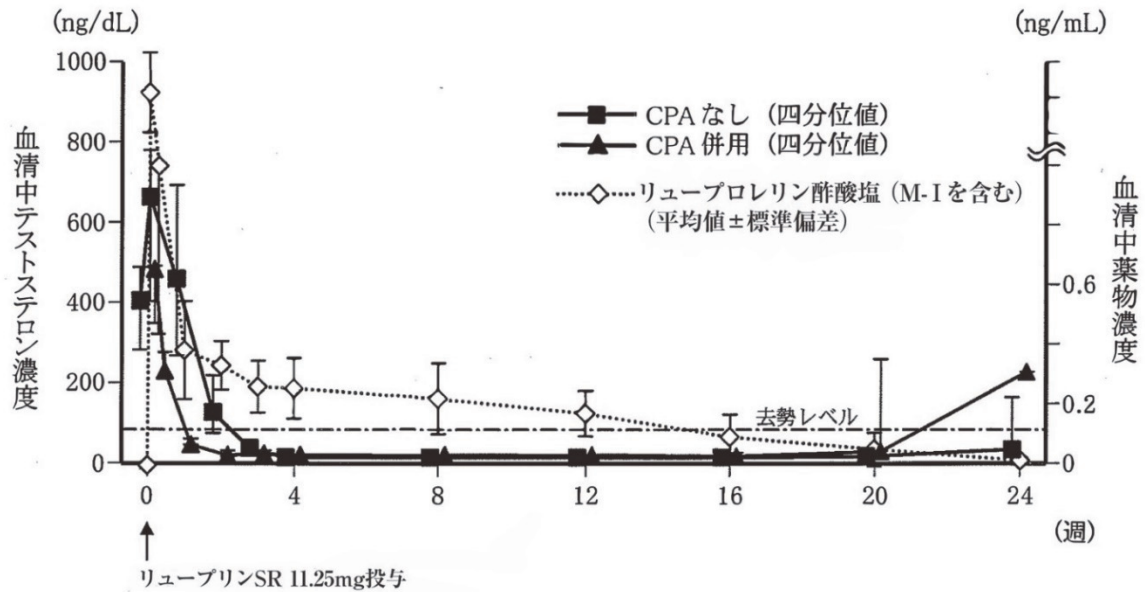
①11.25mg 製剤での検討

[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。自他覚的副作用は 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

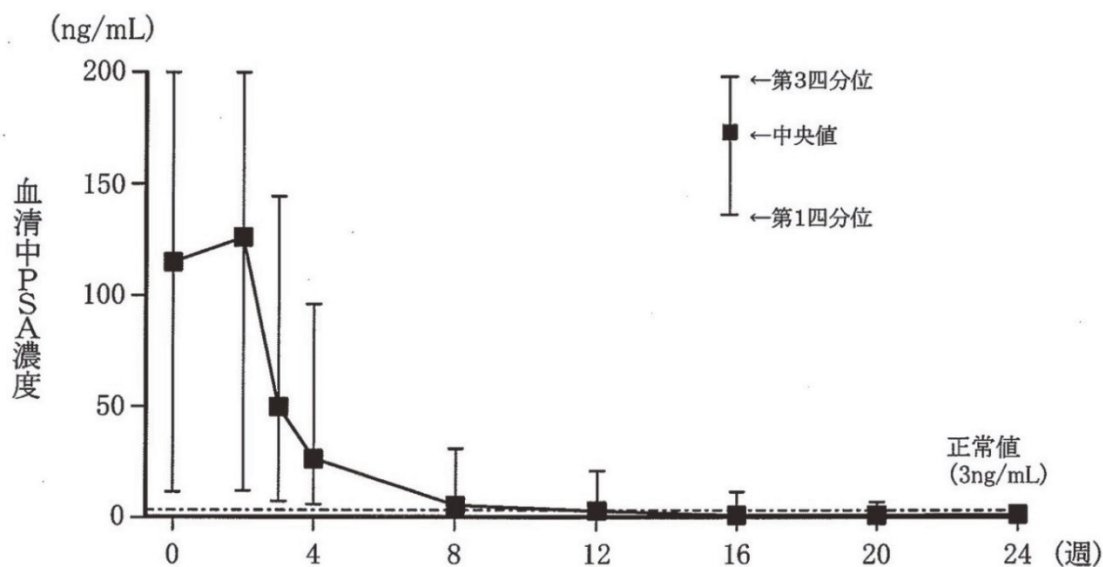


			投与前	2 日	1 週	2 週	3 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週
テストステロン濃度	CPAなし (ng/dL)	第3 四分位	488.4	780.3	693.6	219.7	54.9	17.3	17.3	17.3	17.3	28.9	164.7
		中央値	404.6	664.7	459.5	127.2	37.6	14.5	14.5	14.5	14.5	17.3	34.7
		第1 四分位	283.2	404.6	268.8	75.1	28.9	14.5	14.5	14.5	14.5	14.5	17.3
		例数	17	15	16	16	16	15	17	16	11	12	8
	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	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	14.5	26.0	225.4
		第1 四分位	346.8	211.0	43.4	14.5	14.5	14.5	14.5	14.5	14.5	14.5	225.4
		例数*	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	3
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	0.385	0.333	0.262	0.257	0.223	0.173	0.095	0.053	0.017	
	(ng/mL)	—	±0.786	±0.164	±0.081	±0.087	±0.101	±0.119	±0.075	±0.074	±0.056	±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)

②22.5mg 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 $429.0 \pm 15.75\text{msec}$ 、 $436.0 \pm 15.63\text{msec}$ ）について、22.5mg 製剤は $-0.9 \pm 12.16\text{msec}$ 、11.25mg 製剤は $-4.6 \pm 11.64\text{msec}$ 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 $406.8 \pm 12.69\text{msec}$ ）は $16.7 \pm 11.96\text{msec}$ であった³⁾。

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 $421.5 \pm 16.05\text{msec}$ 、 $420.9 \pm 16.53\text{msec}$ ）は、22.5mg 製剤群では $8.4 \pm 14.73\text{msec}$ であり、11.25mg 製剤群では、 $13.1 \pm 22.03\text{msec}$ であった⁴⁾。

(22.5mg 製剤承認時資料：2015 年 9 月)

(参考) [外国人データ]

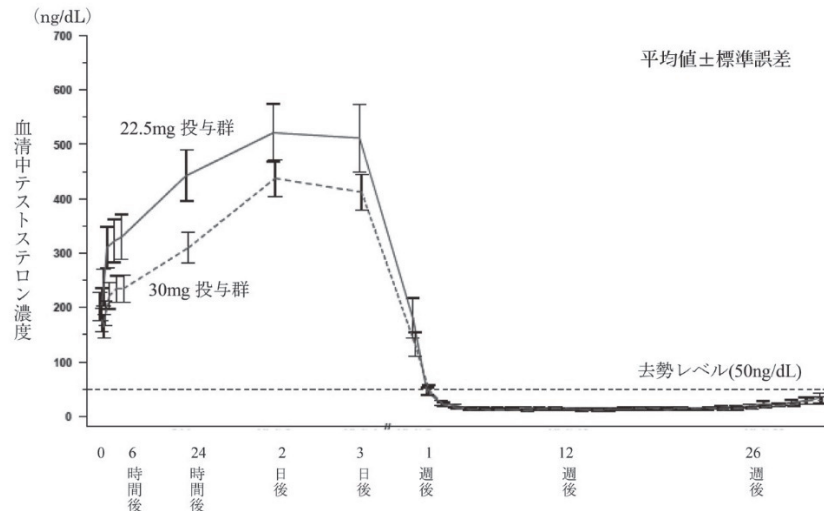
前立腺癌患者 62 例を対象に、リュープロレリン酢酸塩として 22.5mg 又は 30.0mg を単回皮下投与した。その結果、投与開始後のレスポナー例における、血清中テストステロン濃度の推移、血清中 PSA 濃度の推移、並びに血清中リュープロレリン酢酸塩濃度の推移は以下のとおりであった。

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。

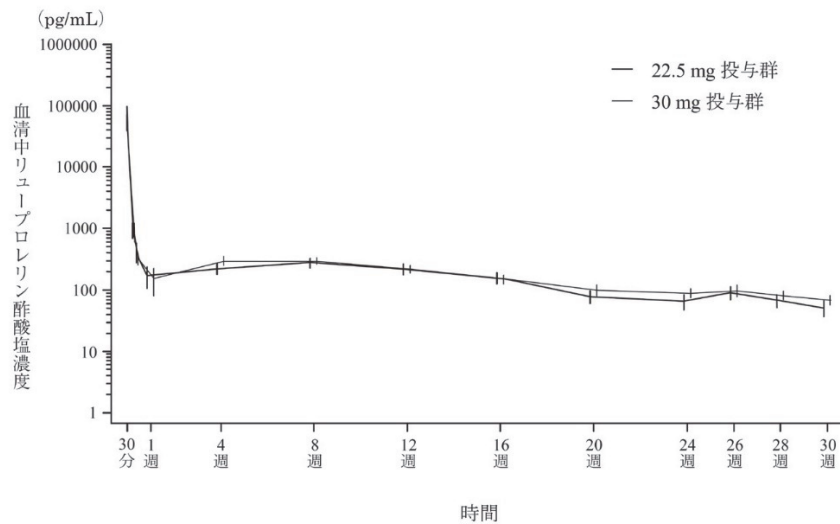
注意：22.5mg 製剤の用法及び用量

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。

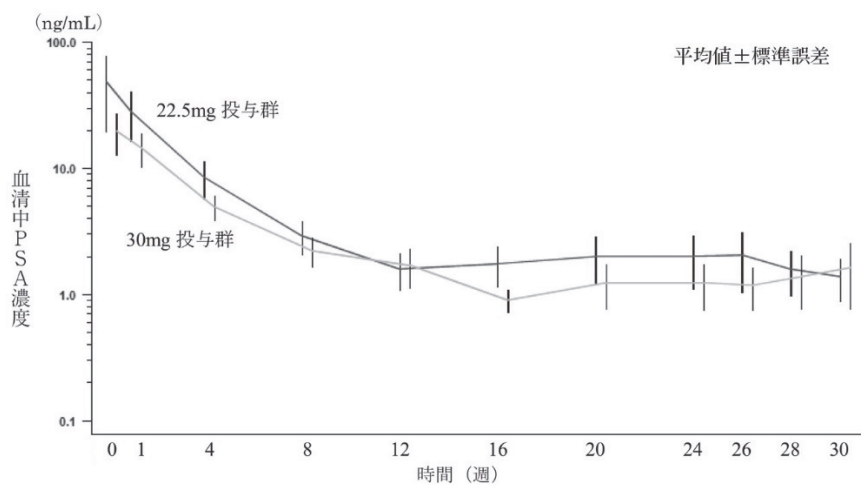
■レスポナー例における血清中テストステロン濃度の推移



■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 製剤の用法及び用量

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) 用量反応探索試験

前立腺癌

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。自他覚的副作用は本剤 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 製剤の用法及び用量

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⁵⁾。

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 製剤の用法及び用量

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 製剤の用法及び用量

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⁶⁾

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

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。自他覚的副作用は本剤 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 製剤の用法及び用量

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。自他覚的副作用は 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⁷⁾。

注意：11.25mg 製剤の用法及び用量

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⁴⁾

閉経前乳癌術後患者（ホルモン療法未治療）167 例に対し、11.25 製剤皮下投与した場合を対照に剤投与 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）

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①前立腺癌を対象とした試験

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。

副作用の発現頻度は、既治療例を対象とした国内第Ⅱ相非盲検群間比較試験で 23.5%（12/51 例）であり、主な症状は発汗、ほてり及び注射部位硬結（注射部疼痛性硬結を含む）であった。未治療例を対象とした国内第Ⅱ相非対照試験では副作用はみられなかった。

（承認時資料：2002 年 7 月）

22.5mg 製剤での検討^{3) 6)}

（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（ $\leq 100\text{ng/dL}$ ）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

非劣性の基準：95%信頼区間の下限値が-10%を上回る

■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もとに、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)、糖尿病 6.2% (5/81 例)、ほてり 6.2% (5/81 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

i) 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

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。

ii) 無再発生存率

〔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。

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）

iii) 副作用

副作用の発現頻度は、副作用の発現頻度は、ホルモン動態及び安全性に関する国内第Ⅱ相非盲検群間比較試験では95.8%（68/71例）であり、主な症状は熱感、頭重（感）、頭痛、発汗及び腰痛であった。国内第Ⅱ相非対照試験では100%（22/22例）であり、主な症状は熱感、頭重（感）、発汗、悪心、注射部位硬結、注射部位疼痛であった。

海外第Ⅲ相無作為割付群間比較試験では本剤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⁴⁾

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（ $\leq 30\text{pg/mL}$ ）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^{8) 9)}

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 $10.58 \pm 13.53\%$ (97 例)、 $6.68 \pm 7.19\%$ (96 例)、旧 JASMITT 方式 (50%以上除く) で $9.17 \pm 10.37\%$ (79 例)、 $7.77 \pm 8.28\%$ (77 例)、旧 JASMITT 方式 (50%以上含む) で $20.30 \pm 27.08\%$ (98 例)、 $18.65 \pm 26.64\%$ (96 例) であった (平均値 $\pm$ 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〕

試験計画時の検証の主解析は解析 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 57.0% (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)

2) 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 ヶ月) 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)

(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

11. 25mg 製剤

前立腺癌、閉経前乳癌

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

「V. 5. (6) 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」の項参照

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調査・試験の概要

11. 25mg 製剤

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制

特定使用成績調査「全例調査：球脊髄性筋萎縮症（SBMA）」（実施中）

球脊髄性筋萎縮症患者に対する日常診療における 12 週徐放性製剤の長期使用実態下での安全性及び有効性を検討する。

(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

LH-RH 誘導体（ブセレリン酢酸塩、ゴセレリン酢酸塩、酢酸ナファレリン）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

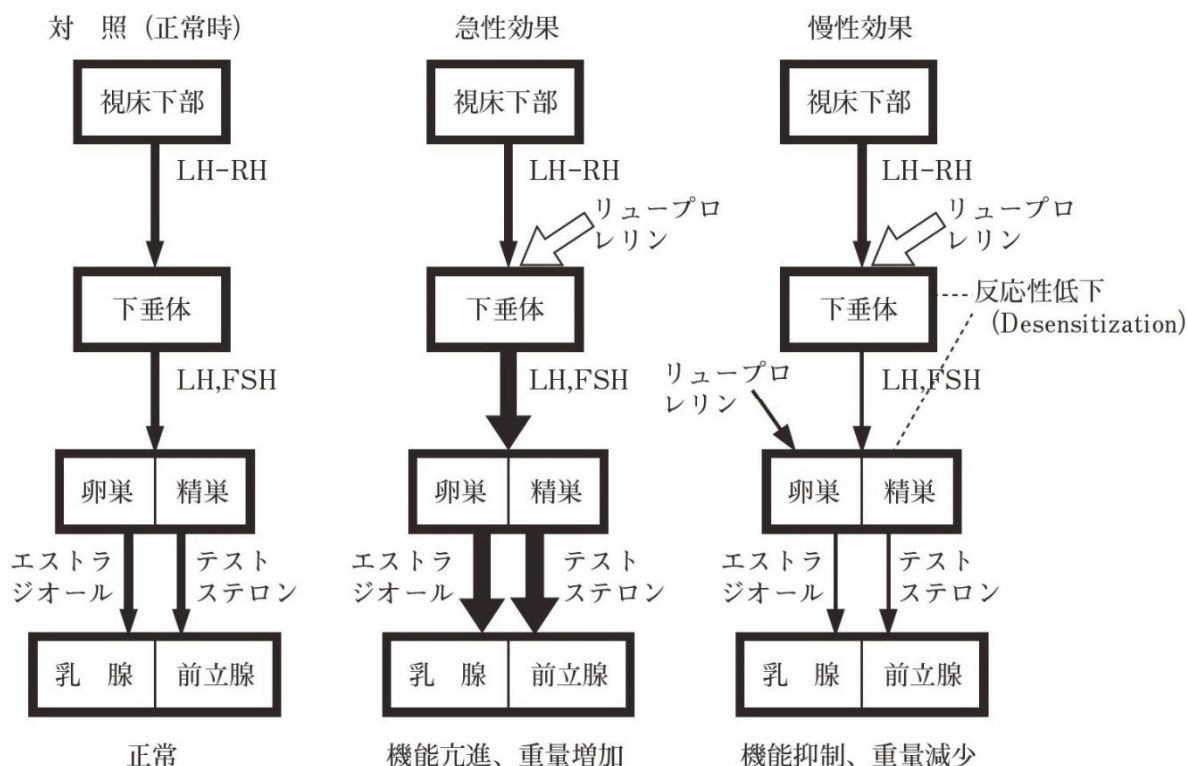
高活性 LH-RH 誘導体であるリュープロレリン酢酸塩を反復投与すると、初回投与直後一過性に下垂体-性腺系刺激作用（急性作用）がみられた後、下垂体においては性腺刺激ホルモンの産生・放出が低下する。更に、精巣及び卵巣の性腺刺激ホルモンに対する反応性が低下（desensitization）し、テストステロン及びエストラジオール産生能が低下する（慢性作用）。

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す、下垂体-性腺系機能抑制作用を示す^{10) 11) 12) 13)}。

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¹⁴⁾。

■リュープロレリンの作用



(2) 薬効を裏付ける試験成績

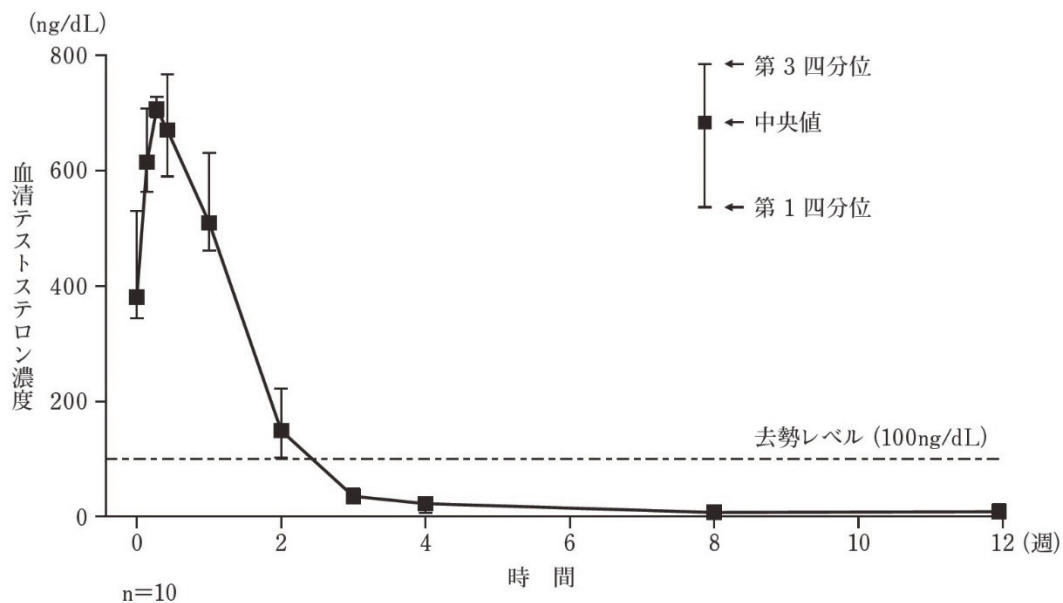
前立腺癌

1) 血清テストステロン濃度抑制作用

①11.25mg 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 週後まで維持され薬物的去勢作用が認められた。

■血清テストステロン濃度の推移

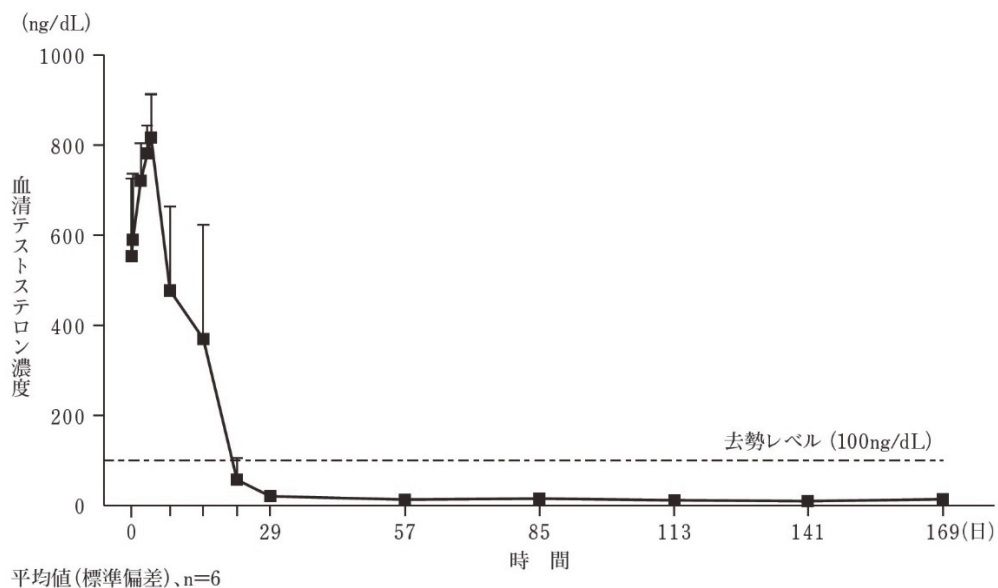


(承認時資料：2002 年 7 月)

②22.5mg 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 ($\leq 100\text{ng/dL}$) 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薬物的去勢作用が認められた³⁾。

■血清テストステロン濃度の推移

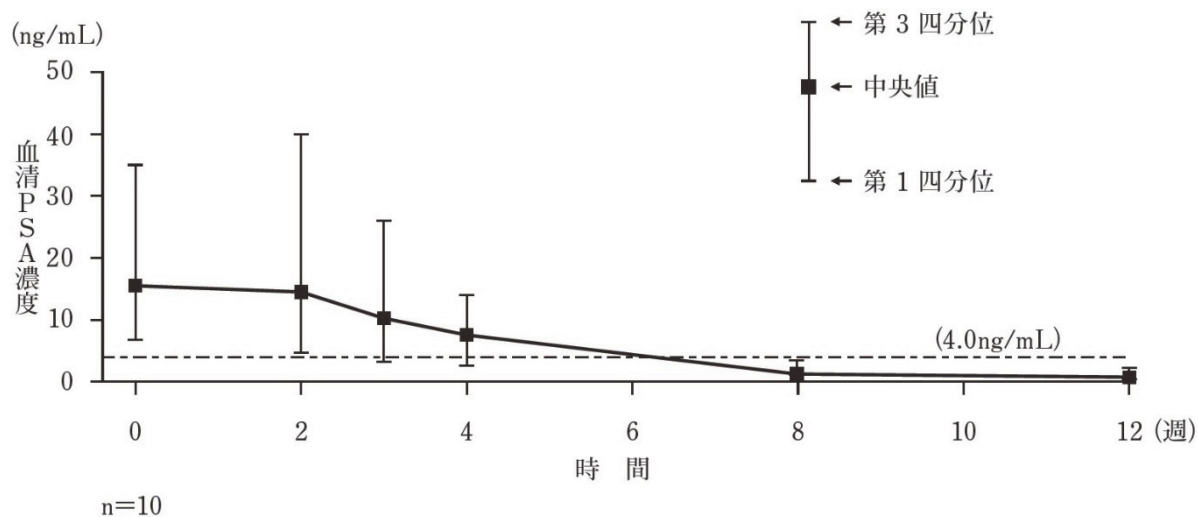


2) 血清 PSA 濃度減少作用

①11. 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



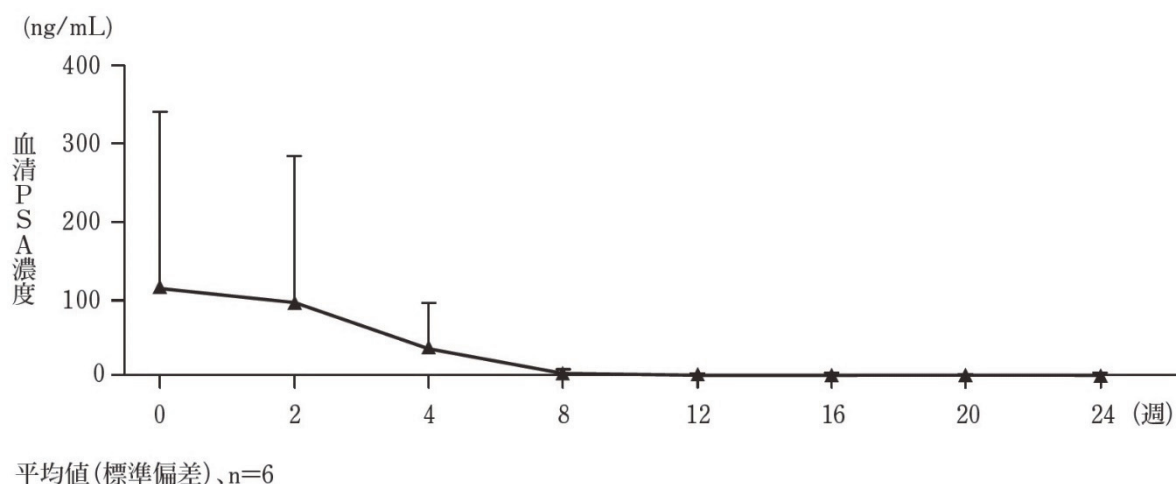
(承認時資料：2002 年 7 月)

②2. 5mg 製剤での検討

i) 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。

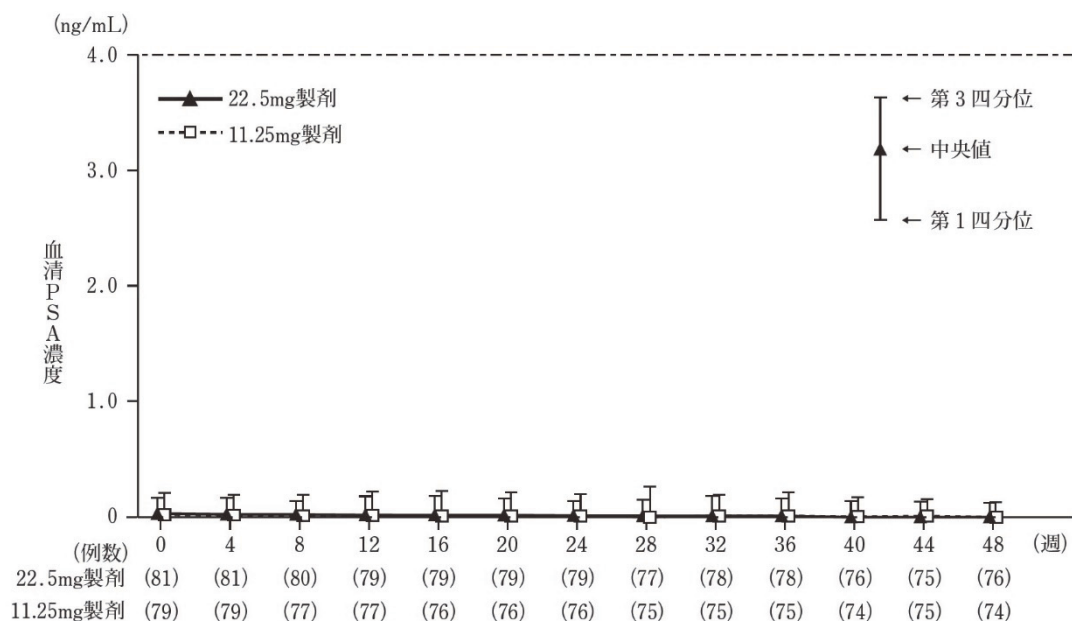
■血清 PSA 濃度の推移



ii) 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)

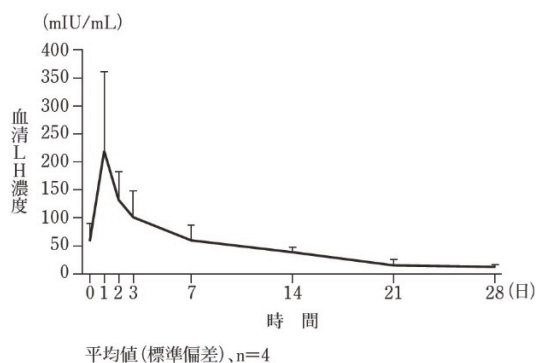
3) 血清 LH、FSH に及ぼす影響

①11.25mg 製剤での検討

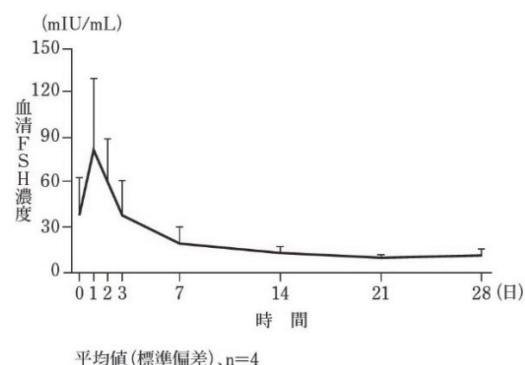
(参考) [4 週間持続の徐放性製剤での検討]

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⁵⁾。

■血清 LH 濃度の推移



■血清 FSH 濃度の推移



注意 : 11.25mg 製剤の用法及び用量

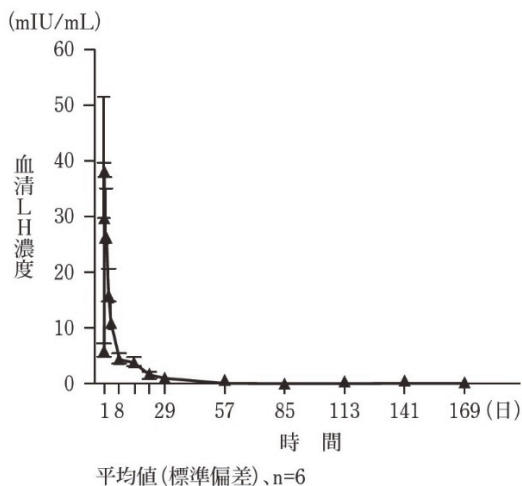
通常、成人には 12 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 11.25mg を皮下に投与する。

②22.5mg 製剤での検討

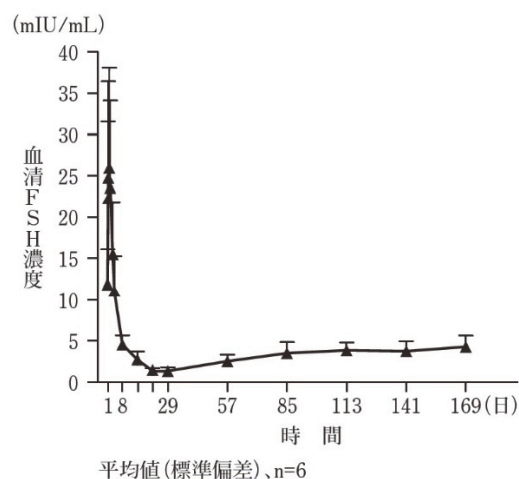
i) 単回投与

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 週後まで徐々に低下し、その後投与前値よりも低下し、投与 8 週後から投与 24 週後まで持続した。

■血清 LH 濃度の推移



■血清 FSH 濃度の推移



ii) 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。

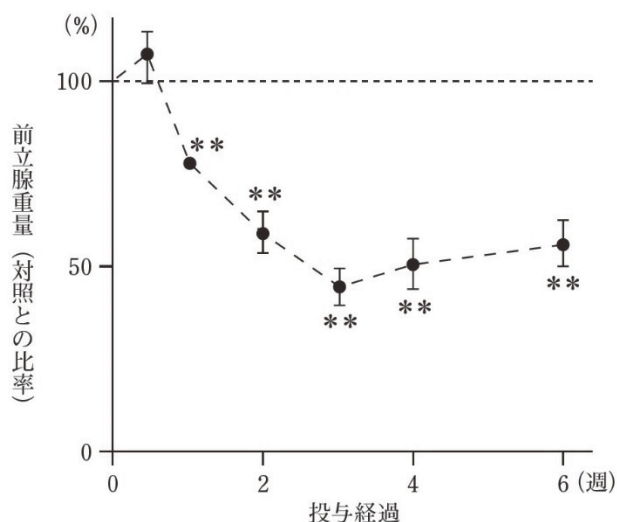
(22.5mg 製剤承認時資料：2015 年 9 月)

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¹⁵⁾。

■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

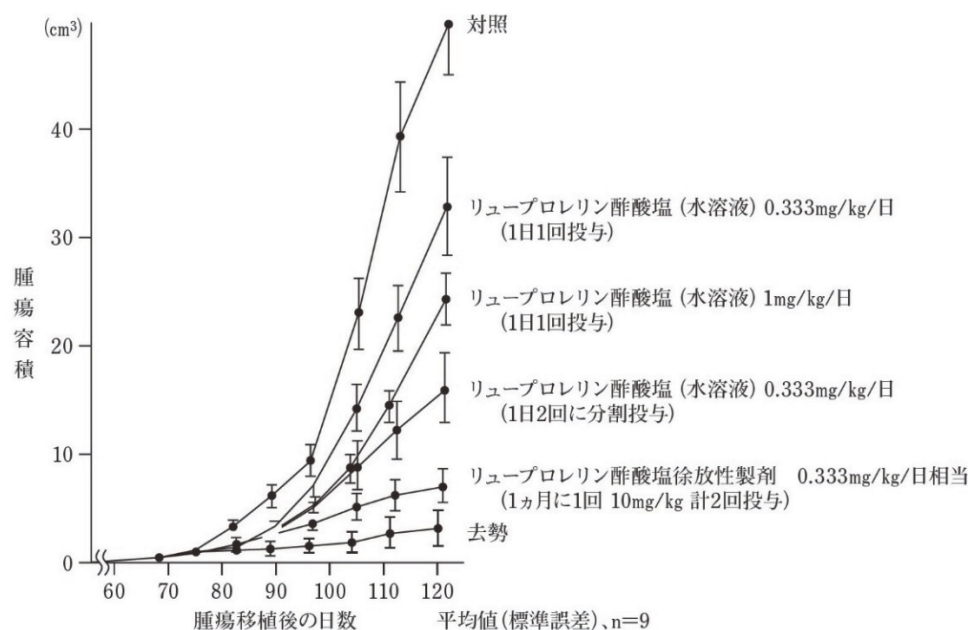


5) 前立腺腫瘍増殖抑制作用

(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¹⁶⁾。

■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日あたり用量に換算(÷30)して表示した]

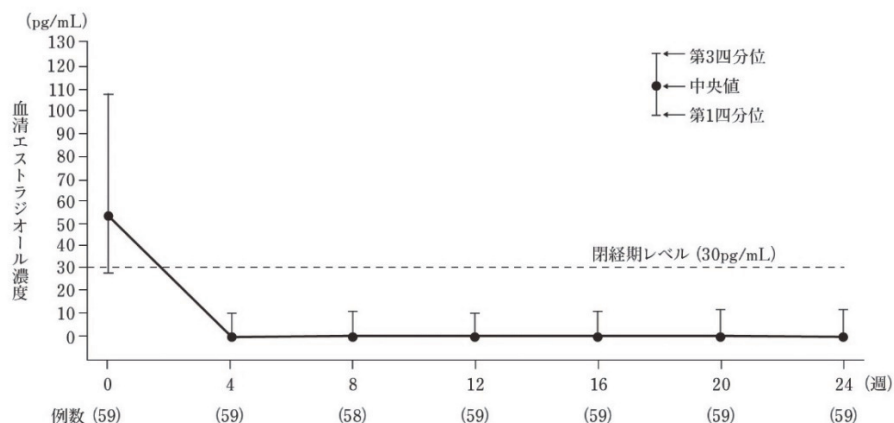
閉経前乳癌

1) ホルモン動態に及ぼす影響

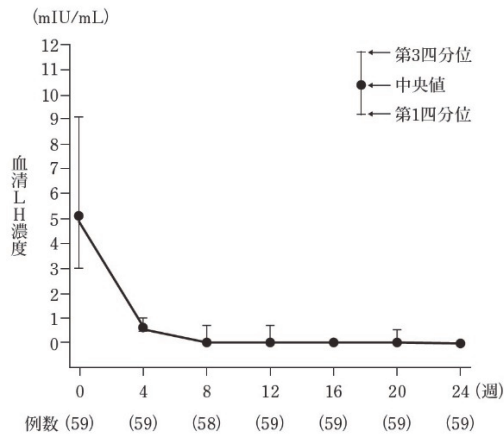
①11.25mg 製剤での検討

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。卵巣機能抑制作用を認め、通常排卵は抑制され、月経は停止する。

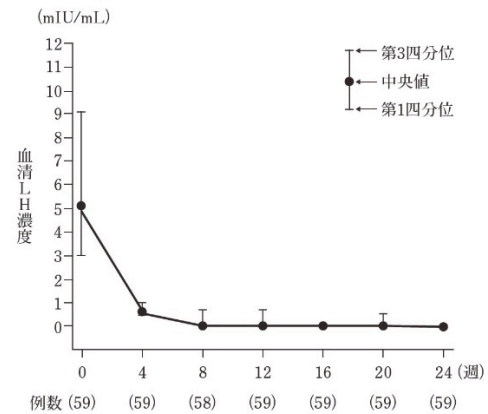
■血清エストラジオール濃度の推移



■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)

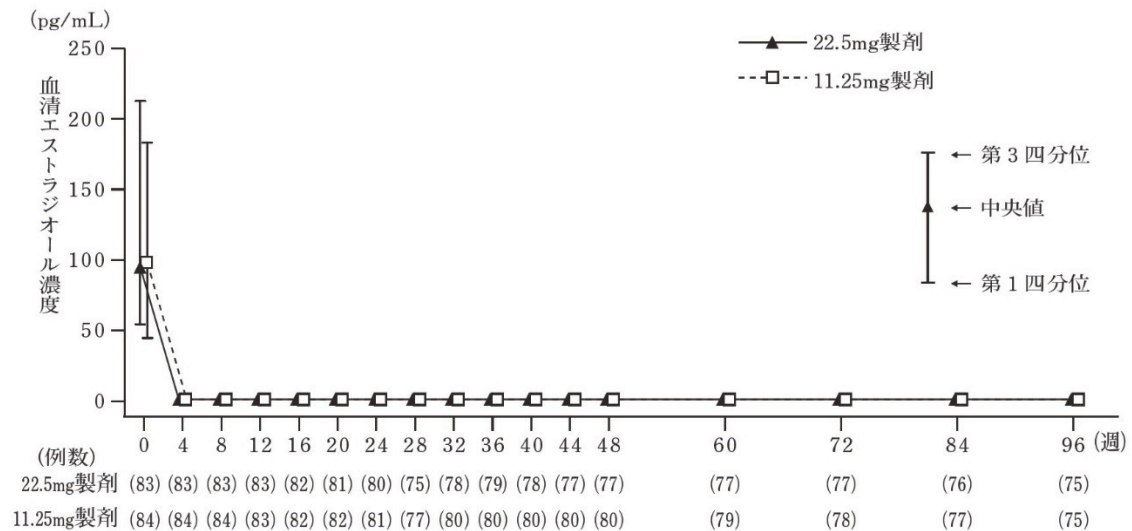
②22.5mg 製剤での検討

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。

i) 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（ ≤ 30 pg/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。卵巢機能抑制作用を認め、通常排卵は抑制され、月経は停止する。

■血清エストラジオール濃度の推移



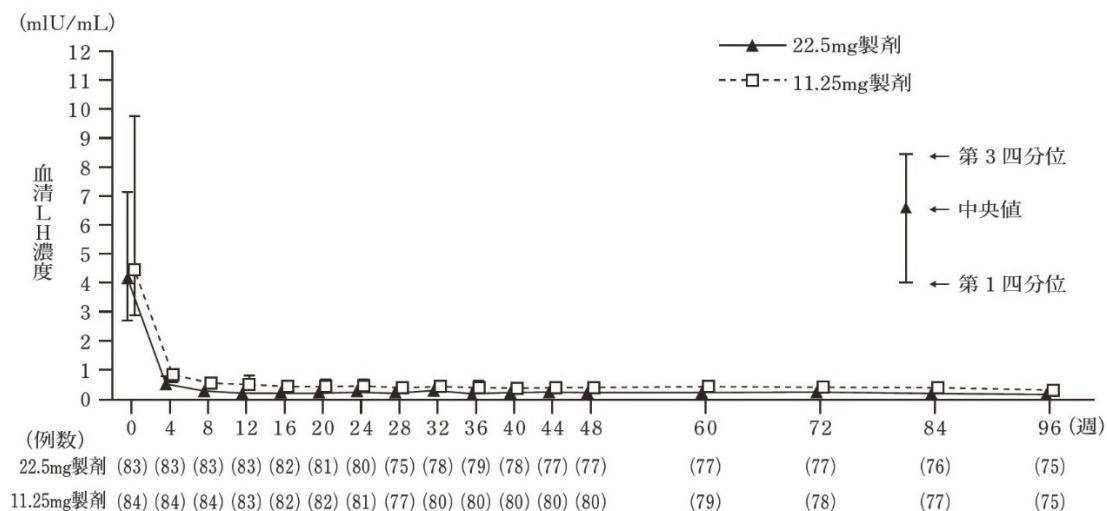
ii) 血清エストラジオール濃度の閉経期レベル（ ≤ 30 pg/mL）への抑制率

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

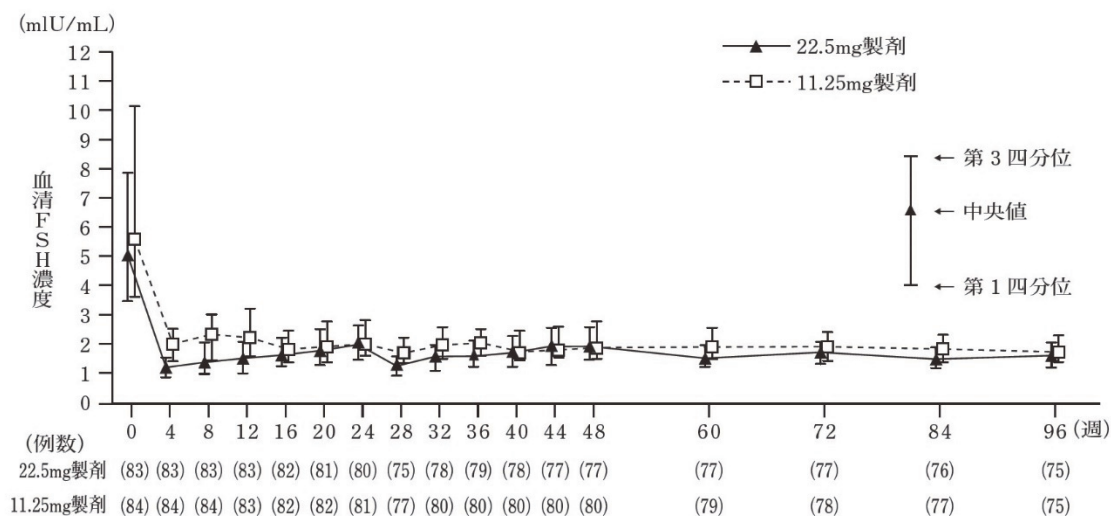
iii) 血清 LH、FSH に及ぼす影響

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¹⁷⁾。

■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

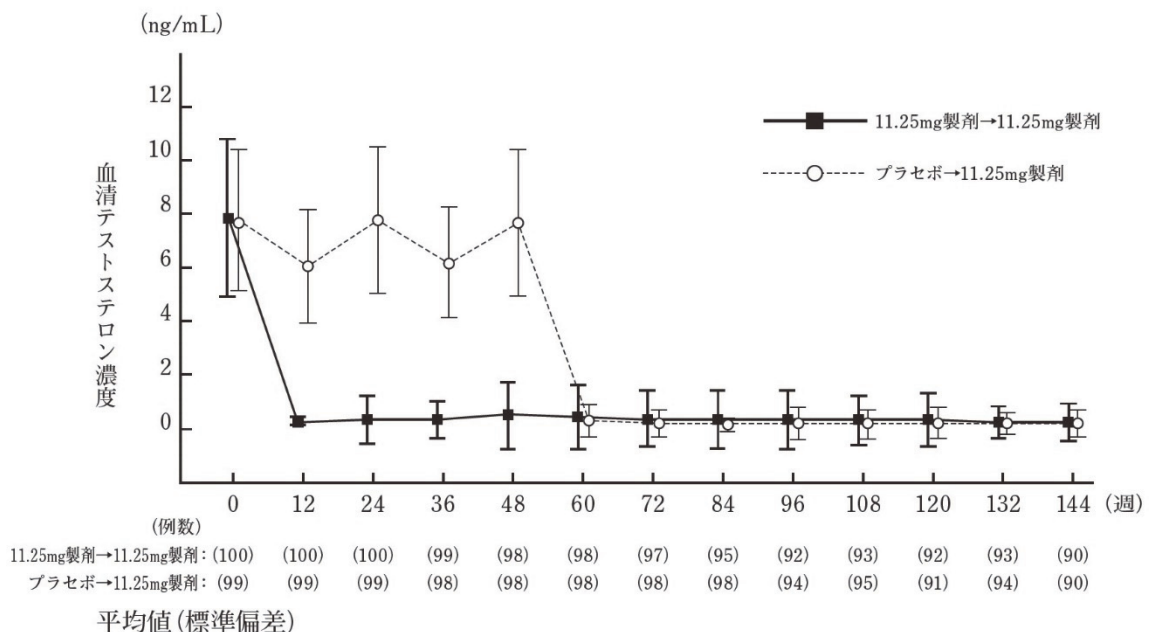
** : p<0.05 (分散分析後 Dunnett の方法による対照群との比較)

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制

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) 陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合⁸⁾

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嚢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=8 (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）¹⁴⁾

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。

(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

(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

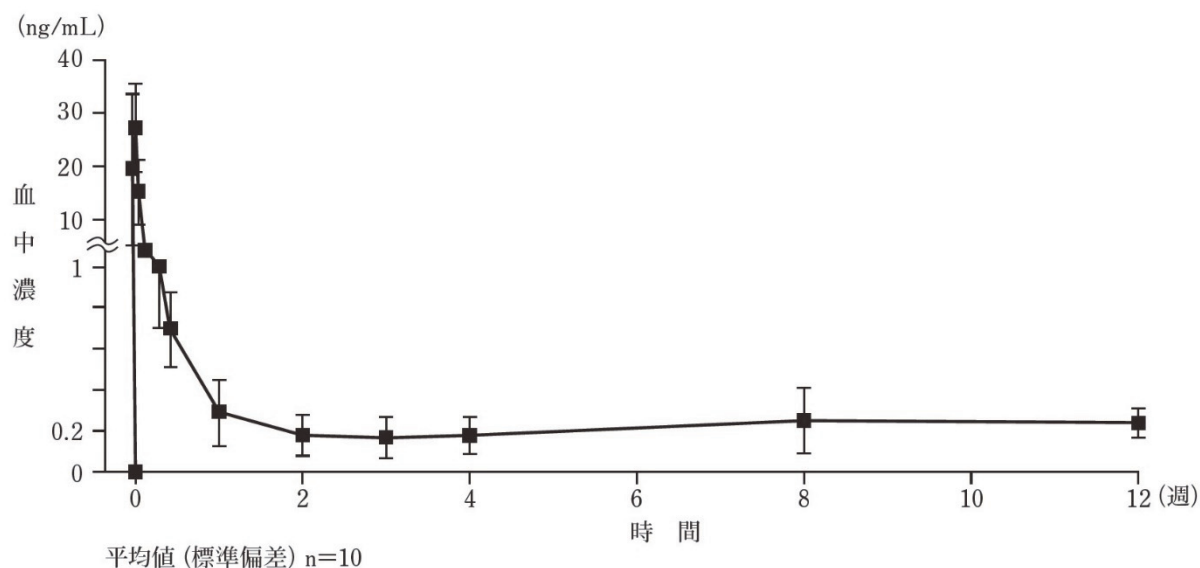
1) 単回投与時

前立腺癌

①11. 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

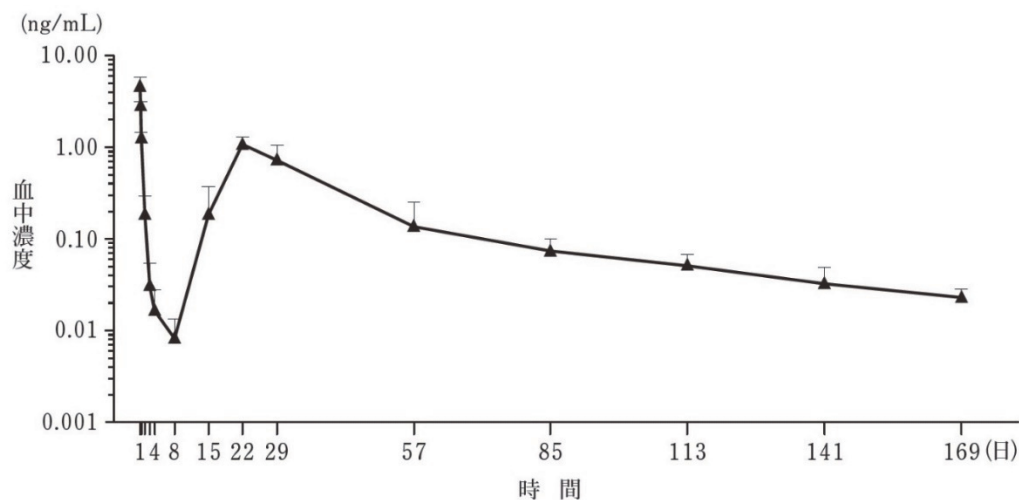
平均値 ± 標準偏差 (n=9)

(承認時資料 : 2002 年 7 月)

②22.5mg 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^{6) 18)}。

■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

Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-168days} (ng·h/mL)	T1/2 (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）、Tmax は中央値（最小値、最大値）

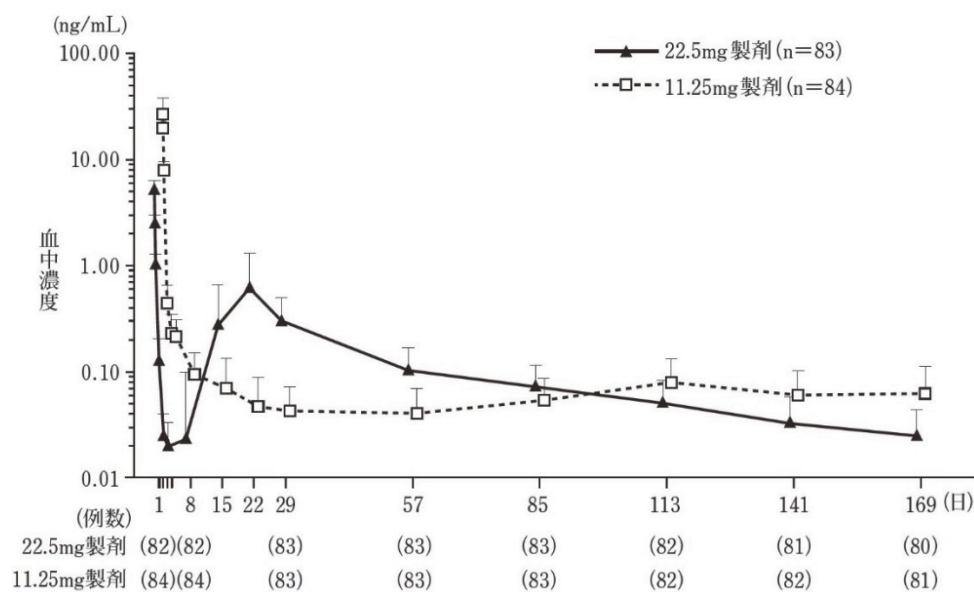
（22.5mg 製剤承認時資料：2015 年 9 月）

閉経前乳癌

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⁴⁾。

■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*	Cmax (ng/mL)	Tmax (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)、Tmax 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)

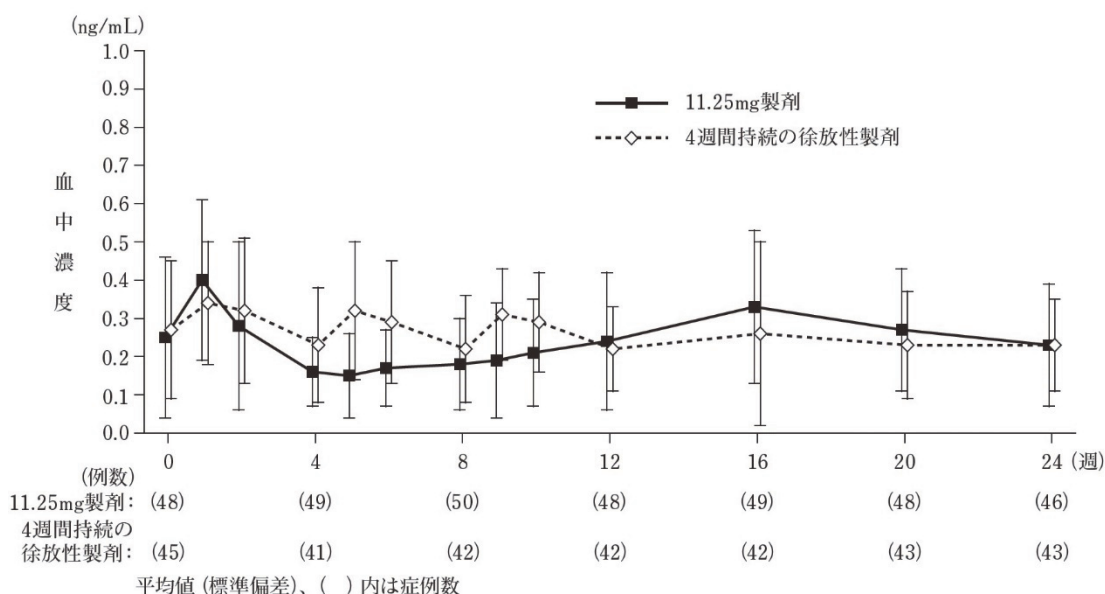
2) 反復投与時

前立腺癌

①11.25mg 製剤

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、本剤を 12 週毎 2 回又は 4 週間持続の徐放性製剤を 4 週毎 6 回皮下投与したときの血中濃度 (代謝物 M-I を含む) の平均値は、投与期間中約 0.2~0.3ng/mL で推移し、両製剤間に大きな差は認められず、また蓄積性もないと推定された。

■反復投与時の血中濃度の推移

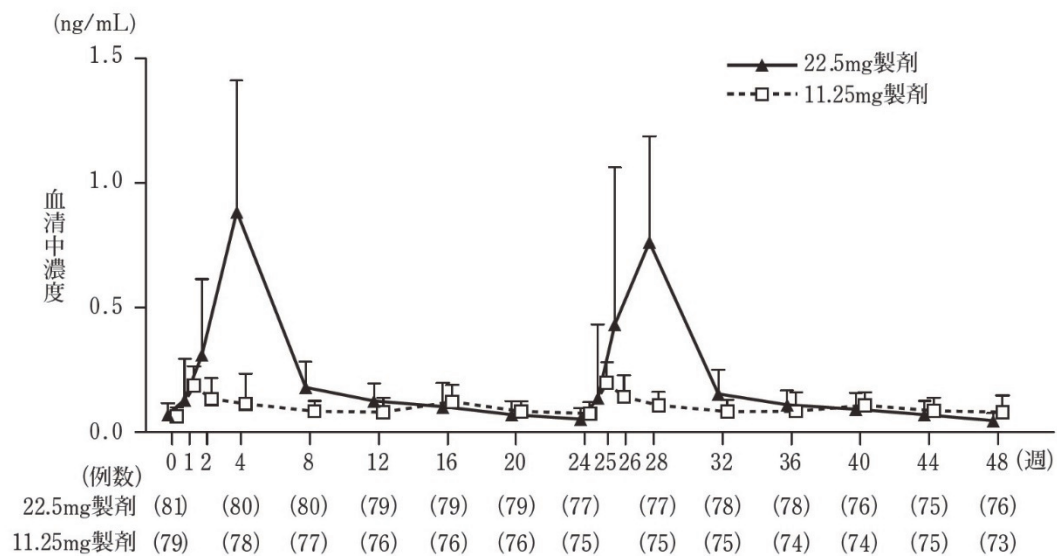


(承認時資料 : 2002 年 7 月)

②22.5mg 製剤

前立腺癌患者（11.25mg 製剤投与により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）皮下投与した時の本剤の血中未変化体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³⁾。

■本剤及び 11.25mg 製剤投与時の血中濃度の推移



平均値（標準偏差）、（）内は症例数

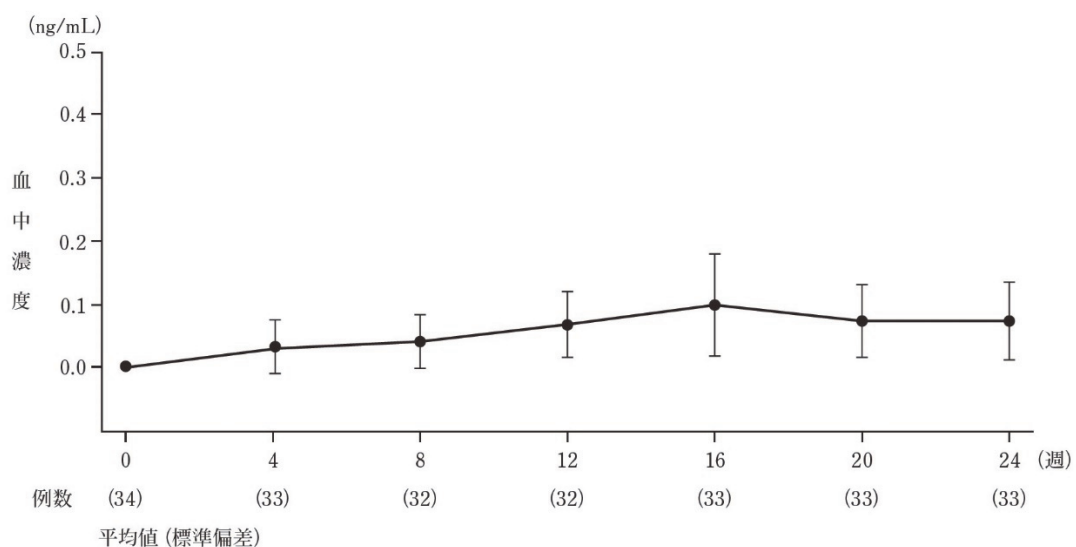
（22.5mg 製剤承認時資料：2015 年 9 月）

閉経前乳癌

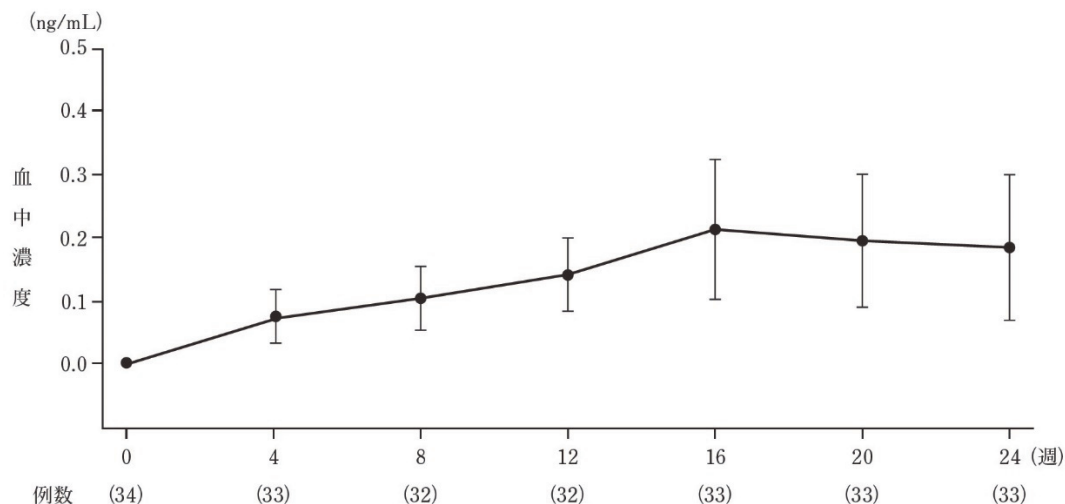
①11.25mg 製剤

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 週後には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



平均値（標準偏差）

（効能追加時資料：2005 年 8 月）

②22.5mg 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⁴⁾。

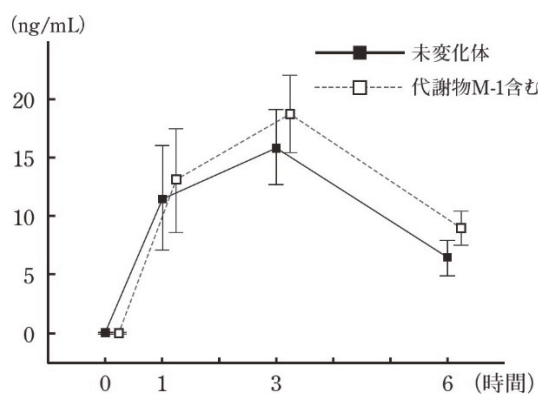
（22.5mg 製剤承認時資料：2015 年 9 月）

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制

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）は 3 時間後に最高血中濃度（ $18.699 \pm 3.3050 \text{ ng/mL}$ ）に到達して以降、12 週後から 48 週後までの投与前値は $0.153 \sim 0.213 \text{ ng/mL}$ で推移した。⁸⁾

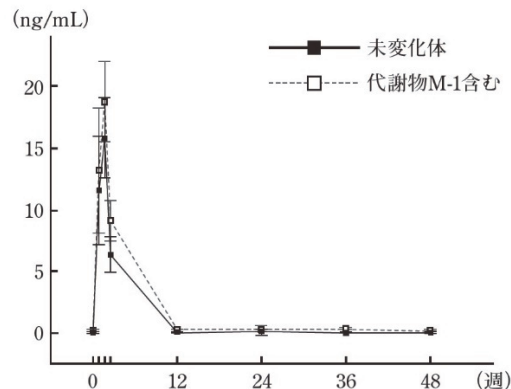
■血中濃度の推移

（投与開始 6 時間までの経過）



平均値（標準偏差）、n=32

（投与開始 48 週までの経過）



（11.25mg 製剤 1・効能追加時承認時資料：2017 年 8 月）

(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

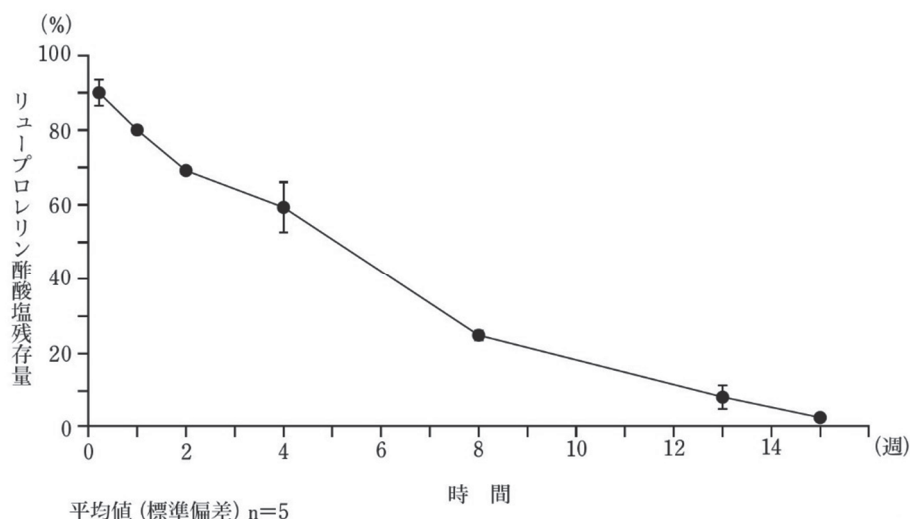
(参考) [ラット、イヌ]

ラット、イヌに [^{14}C -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¹⁹⁾。

(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²⁰⁾。

■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)

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「Ⅶ. 5. (5) その組織への移行性」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

(参考) [ラット]

妊娠 20 日目のラットに [^{14}C -D-Leu] リュープロレリン酢酸塩水溶液を皮下投与したとき、 ^{14}C は胎児の血漿、組織中にも検出されたが、母動物の血漿中濃度よりも低かった。また、胎児への移行は胎盤を介して行われると考えられた¹⁹⁾。

■胎児への移行性

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

投与量：100µg/kg、平均値±標準偏差 (n=3)

(3) 乳汁への移行性

(参考) [ラット]

出産後14～15日目のラットに $[^{14}\text{C-D-Leu}]$ リユ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¹⁹⁾。

■乳汁への移行性

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

投与量：100µg/kg、平均値±標準偏差 (n=4)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

(参考) [ラット]

$[^{14}\text{C-D-Leu}]$ リユープロレリン酢酸塩水溶液を皮下投与したとき、 ^{14}C は腎臓、血漿、肝臓、下垂体に高濃度で移行し、前立腺、子宮など他の組織にも広く分布した¹⁹⁾。

■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
ハーパー腺	13±1	20±5	21±4	49±6	62±12	20±2
顎下腺	16±1	25±5	22±2	16±4	10±3	7±0
甲状腺	29±5	40±4	34±8	23±5	27±14	36±8
胸腺	6±1	8±1	9±1	7±0	10±1	9±1
心臓	16±2	24±5	17±1	5±1	6±1	6±1
肺	32±6	56±12	39±2	6±0	8±2	6±0
肝臓	41±7	101±10	110±0	8±1	10±2	9±1
脾臓	11±1	17±3	16±1	11±2	12±3	8±1
膵臓	9±1	15±5	22±3	16±6	8±3	6±2
副腎	24±5	27±5	24±6	14±1	18±3	20±5
腎臓	137±33	229±47	188±31	19±1	17±2	11±1
精巣	2±1	8±2	11±1	3±0	3±1	3±0
前立腺	11±2	17±4	13±2	10±1	11±3	9±1
骨格筋	7±1	10±3	8±1	2±0	4±1	4±0
脂肪組織	4±1	9±1	7±2	3±0	4±0	7±1
胃壁	13*	26±2	29±1	9±1	8±2	6±1
腸壁	12±2	28±2	66±14	11±1	9±2	6±1

投与量：100µg/kg、平均値±標準偏差 (n=3)、*：2例の平均値

(6) 血漿蛋白結合率

(参考) [*in vitro*]

^{14}C でラベルしたリュープロレリン酢酸塩のヒト血漿蛋白結合率は 43～49% であった¹⁹⁾。

6. 代謝

(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¹⁹⁾。

代謝経路

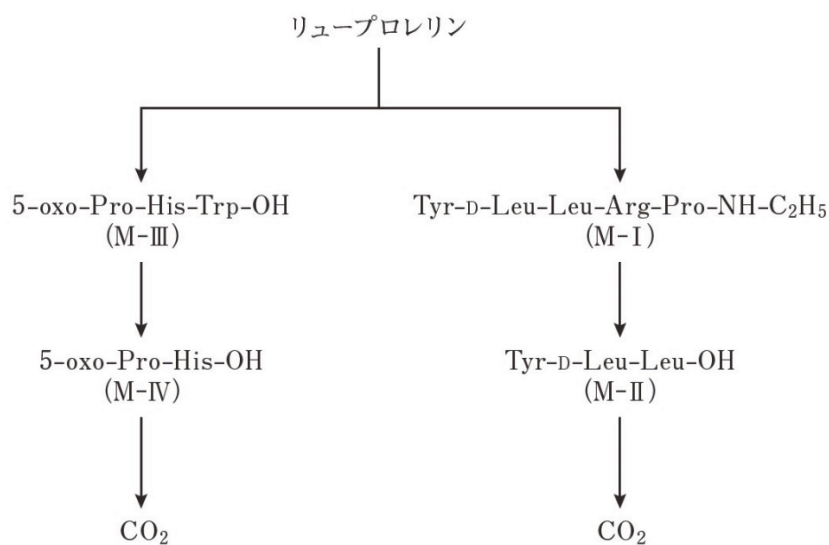
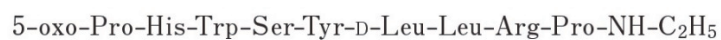
(参考) [ラット、イヌ]

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

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

以上の結果により、リュープロレリン酢酸塩はラット、イヌの体内で加水分解により D-Leu 残基を含む M-I とアミノ末端の 5-oxo-Pro を含む M-III に変換された後、M-I は M-II に、M-III は M-IV にさらに代謝され、一部は最終的に CO_2 にまで代謝されることが考えられた¹⁹⁾。

■ラット、イヌにおけるリュープロレリンの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

(参考) [ラット]

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

(3.75mg 製剤承認時資料 : 1992 年 7 月)

7. 排泄

該当資料なし

<参考>

(1) 排泄部位及び経路

[ラット、イヌ]

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

[^{14}C -D-Leu] リュープロレリン酢酸塩水溶液を胆管ろう形成ラットに皮下投与したとき、24 時間で投与量の 45.4% が胆汁中に、37.6% が尿中に排泄された。この放射性胆汁を別のラットの十二指腸内に投与した際の ^{14}C の胆汁と尿への排泄率は 24 時間でそれぞれ $15.4 \pm 2.4\%$ 、 $4.6 \pm 0.5\%$ にすぎず、胆汁へ排泄された ^{14}C の一部は腸肝循環を行うが、その程度は少ないと考えられた¹⁹⁾。

(2) 排泄率

[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 製剤の用法及び用量

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 製剤の用法及び用量

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) 排泄速度

[ラット、イヌ]

[^{14}C -D-Leu] リュープロレリン酢酸塩水溶液をラット、イヌに皮下投与したとき、尿、糞、呼気及び胆汁中への排泄は下記のとおりであった¹⁹⁾。

■ラット、イヌにおける排泄率

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

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

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

血液透析

（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、リュープロリン 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²¹⁾。

■透析前後のリュープロレリンの血中濃度

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

注意：11.25mg 製剤の用法及び用量

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 製剤の用法及び用量

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。

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

全製剤共通

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.3 授乳中の患者 [9.6 参照]

<解説>

2.1 LH-RH 誘導体共通の注意事項である。

外国の文献報告において、合成 LH-RH²²⁾ ²³⁾、及び本剤の成分²⁴⁾ ²⁵⁾ に対するアナフィラキシーが報告されている。このような患者では過敏症が再発する可能性が高いため、本剤の投与を避けること。

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には投与しないこと。

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

リュープロレリン酢酸塩の動物試験では、胎児死亡の増加及び胎児体重の低値（ラット、ウサギ）²⁶⁾ 並びに骨格異常の増加傾向（ウサギ）²⁶⁾ がみられている。

2.3 授乳中の患者には投与しないこと。

動物試験（ラット）において、乳汁への移行がみられている。

（「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

11. 25mg 製剤

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.1 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。[14.2.2 参照]

8.2 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。

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

<前立腺癌>

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

8.5 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪がみられることがある。また、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみられるおそれがあるので慎重に投与し、投与開始 1 ヶ月間は十分観察を行うこと。[11.1.8 参照]

〈閉経前乳癌〉

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

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

8.8 本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、投与を中止すること。

8.9 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。

〈球脊髄性筋萎縮症の進行抑制〉

8.10 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。

8.11 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。

8.12 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。

＜解説＞

効能共通

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

8.3 「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」 11.1.2 の項参照

前立腺癌

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

本剤の臨床試験で対象となった患者は以下のとおりである。

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

8.5 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²⁷⁾。

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）

閉経前乳癌

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

本剤の臨床試験で対象となった患者は以下のとおりである。

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

8.7 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。

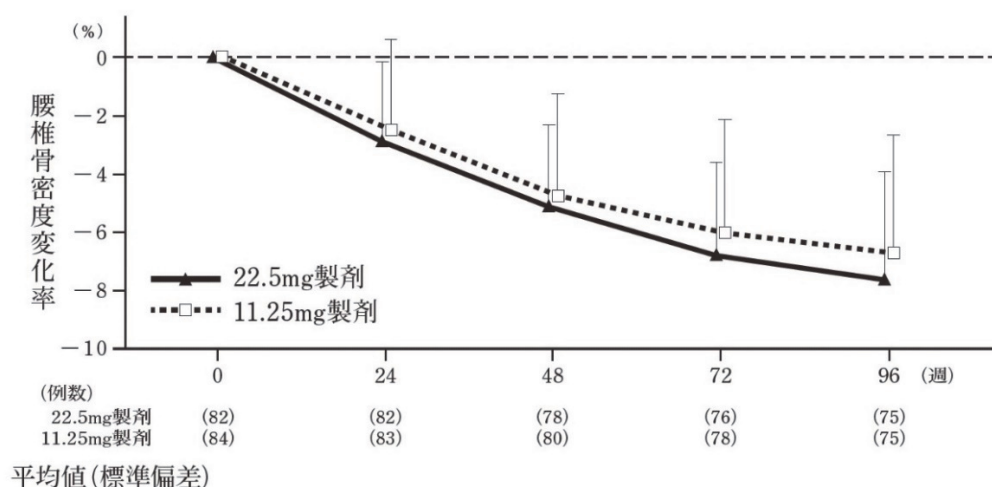
閉経前乳癌患者を対象とした臨床試験では、投与開始前の性周期を考慮した投与を行っていないことから、投与開始時の血清中エストラジオール（E₂）濃度にばらつきがみられたものの、投与直後（1時間～6時間後）に急激に上昇した後、投与後4週には、血清中E₂濃度の中央値は、閉経期レベル（ $\leq 30\text{pg/mL}$ ）を下回った。その効果は投与後96週まで持続し、投与48週以降に血清中E₂濃度が30pg/mLを超えた例はなかった。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

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

8.9 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²⁸⁾。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)

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制

- 8.10 本剤の一般的な注意事項であり、本剤による治療が適切と判断される患者を選択することが重要である。
- 8.11 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。
- 8.12 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。

22. 5mg 製剤

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 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。
- 8.2 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。[14.2.2 参照]
- 8.3 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。
- 8.4 アナフィラキシーがあらわれることがあるので、問診を十分に行うこと。[11.1.2 参照]

〈前立腺癌〉

- 8.5 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪がみられることがある。また、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみられるおそれがあるので慎重に投与し、投与開始 1 ヶ月間は十分観察を行うこと。[11.1.8 参照]

〈閉経前乳癌〉

- 8.6 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪等がみられることがある。
- 8.7 本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、投与を中止すること。
- 8.8 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。

＜解説＞

効能共通

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

8.4 「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

前立腺癌

8.5 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²⁷⁾。

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

8.6 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（ $\leq 30\text{pg/mL}$ ）を下回った。

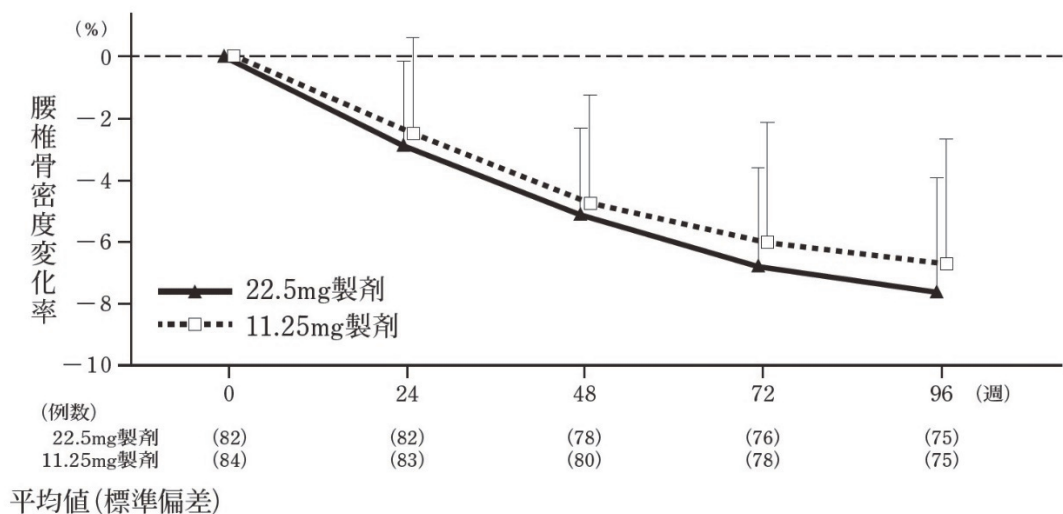
その効果は投与後 96 週まで持続し、投与 48 週以降に血清中 E₂ 濃度が 30pg/mL を超えた例はなかった。（「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

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

8.8 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²⁸⁾。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)

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

全製剤共通

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈前立腺癌〉

9.1.1 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〉

9.1.2 粘膜下筋腫のある患者

出血症状が増悪することがある。

＜解説＞

前立腺癌

9.1.1 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一性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の一過性の上昇に伴い臨床症状の増悪（フレアアップ）が起こることがあり、脊椎骨の転移巣が一時的に増大することがある。

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

脊髄圧迫や尿路閉塞による腎障害を呈している患者又は新たにこれらの症状が発生するおそれのある患者では、本剤の投与により症状が悪化したり、新たに腎障害などが発生するおそれがあるため、患者の状態に注意しながら慎重に投与すること（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

閉経前乳癌

9.1.2 粘膜下筋腫を有する閉経前乳癌の患者に対し、リュープロレリン酢酸塩や他の LH-RH アナログを投与した際に、多量の性器出血^{29) 30) 31)}又は出血性ショック^{32) 33)}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。

(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

全製剤共通

9.4 生殖能を有する者

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

<解説>

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。

(5) 妊婦

全製剤共通

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。LH-RH 誘導体による流産の報告があり、本剤の動物試験で胎児死亡の増加及び胎児体重の低値（ラット、ウサギ）²⁶⁾並びに骨格異常の増加傾向（ウサギ）²⁶⁾がみられている。[2.2、9.4 参照]

<解説>

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

リュープロレリン酢酸塩の動物試験において、ウサギ器官形成期投与試験では胎児死亡の増加、骨格異常の増加が認められている²⁶⁾。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²⁶⁾。動物試験において、臨床用量よりも低い用量（0.0024mg/kg 以上）でもこれらの生殖障害がみられることから、本剤の妊婦への安全性は保証できないと考えられる。

(6) 授乳婦

全製剤共通

9.6 授乳婦

投与しないこと。ラットで乳汁への移行がみられている。[2.2 参照]

<解説>

動物試験（ラット）では、乳汁への移行がみられている。

(7) 小児等

設定されていない

(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

設定されていない

8. 副作用

全製剤共通

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

全製剤共通

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 間質性肺炎（0.1%未満）

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

11.1.2 アナフィラキシー（0.1%未満）

[8.4 参照]

11.1.3 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.4 糖尿病の発症又は増悪（頻度不明）

11.1.5 下垂体卒中（頻度不明）

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

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

〈前立腺癌〉

11.1.7 うつ状態（0.1%未満）

11.1.8 骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫（5%以上）

下垂体一性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫がみられることがある。[8.5 参照]

11.1.9 心不全（0.1～5%未満）

〈閉経前乳癌〉

11.1.10 更年期障害様のうつ状態（0.1～5%未満）

エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがある。

<解説>

効能共通

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

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

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

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

リュープロレリン酢酸塩投与による血糖値上昇の発現機序は明らかにされていないが、女性ホルモンの減少に基づき、女性の閉経期以降に糖尿病が増加すると考えられている^{34) 35)}。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³⁶⁾。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^{37) 38)}。

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

<参考>

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

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

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

11.1.7 4 週徐放性製剤又は 12 週徐放性製剤の製造販売後において、うつ病に関連した副作用が報告されている。

11.1.8 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。

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

閉経前乳癌

11.1.10 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。

11. 25mg 製剤

〈球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合〉

11.1.11 うつ状態（0.1～5%未満）

11.1.12 心不全（0.1～5%未満）

＜解説＞

球脊髄性筋萎縮症

11.1.11 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。

11.1.12 LH-RH アゴニストが心血管疾患のリスク因子に対して悪影響を及ぼすことで心筋梗塞の発症に関与し、心筋梗塞を原疾患として心不全を発症するという機序が考えられている。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。

(2) その他の副作用

全製剤共通

11.2 その他の副作用

〈前立腺癌〉

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

〈閉経前乳癌〉

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
低エストロゲン症状	ほてり、熱感、のぼせ、肩こり、頭痛、不眠、めまい、発汗	性欲減退、冷感、視覚障害、情緒不安定		
女性生殖器		不正出血、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		

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
筋・骨格系	関節痛、骨疼痛等の疼痛	手指等のこわばり、腰痛、筋肉痛、筋痙攣、骨塩量の低下、血清リン上昇、高カルシウム血症		
皮膚		ざ瘡、皮膚乾燥、脱毛、多毛、爪の異常		
精神神経系		眠気、いらいら感、記憶力低下、注意力低下、知覚異常		
過敏症		発疹、そう痒		
肝臓		AST、ALT、AL-P、LDH、 γ -GTP、ビリルビンの上昇	黄疸	
消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、口内炎、口渇		
循環器		心悸亢進、血圧上昇		
血液		赤血球増多、貧血、白血球減少、血小板減少、部分 tromboplastin 時間延長		
泌尿器系		頻尿、排尿困難、BUN の上昇		
投与部位	硬結	疼痛、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、そう痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応
その他		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

11. 25mg 製剤

〈球脊髄性筋萎縮症の進行抑制〉			
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
肝臓	肝機能異常		
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	
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	
投与部位	硬結	内出血、疼痛	膿瘍、腫脹、潰瘍、そう痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応
その他	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

<解説>

全製剤共通

いずれの製剤もリュープリンの 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、電子添文においては、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。

◆項目別副作用発現頻度

(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 (%)		
	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)
食道カンジダ症*	0	1 (0.19)	1 (0.17)
注射部位膿瘍	0	6 (1.11)	6 (1.00)
血液およびリンパ系障害	1 (1.64)	2 (0.37)	3 (0.50)
貧血	1 (1.64)	0	1 (0.17)
リンパ節症*	0	1 (0.19)	1 (0.17)
白血球減少症*	0	1 (0.19)	1 (0.17)
代謝および栄養障害	0	3 (0.56)	3 (0.50)
食欲減退	0	2 (0.37)	2 (0.33)
糖尿病	0	1 (0.19)	1 (0.17)
精神障害	0	2 (0.37)	2 (0.33)
うつ病	0	1 (0.19)	1 (0.17)
不眠症*	0	1 (0.19)	1 (0.17)
神経系障害	1 (1.64)	1 (0.19)	2 (0.33)
脳梗塞*	1 (1.64)	0	1 (0.17)
頭痛	0	1 (0.19)	1 (0.17)
血管障害	2 (3.28)	5 (0.93)	7 (1.17)
ほてり	2 (3.28)	5 (0.93)	7 (1.17)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.19)	1 (0.17)
好酸球性肺炎*	0	1 (0.19)	1 (0.17)
胸水*	0	1 (0.19)	1 (0.17)
呼吸不全*	0	1 (0.19)	1 (0.17)
胃腸障害	1 (1.64)	1 (0.19)	2 (0.33)
下腹部痛*	1 (1.64)	0	1 (0.17)
胃十二指腸潰瘍*	0	1 (0.19)	1 (0.17)
肝胆道系障害	0	3 (0.56)	3 (0.50)
肝機能異常	0	3 (0.56)	3 (0.50)
皮膚および皮下組織障害	7 (11.48)	1 (0.19)	8 (1.33)
皮膚炎	1 (1.64)	0	1 (0.17)
湿疹	1 (1.64)	0	1 (0.17)
発疹	2 (3.28)	0	2 (0.33)
多汗症	3 (4.92)	1 (0.19)	4 (0.67)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.64)	4 (0.74)	5 (0.83)
関節痛	1 (1.64)	2 (0.37)	3 (0.50)

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
筋力低下*	0	1 (0.19)	1 (0.17)
筋骨格硬直*	0	1 (0.19)	1 (0.17)
生殖系および乳房障害	1 (1.64)	0	1 (0.17)
女性化乳房	1 (1.64)	0	1 (0.17)
全身障害および投与局所様態	3 (4.92)	30 (5.57)	33 (5.50)
注射部位紅斑	0	6 (1.11)	6 (1.00)
注射部位硬結	2 (3.28)	25 (4.64)	27 (4.50)
注射部位腫瘤	0	1 (0.19)	1 (0.17)
注射部位疼痛	0	3 (0.56)	3 (0.50)
注射部位反応	1 (1.64)	0	1 (0.17)
注射部位小水疱	0	1 (0.19)	1 (0.17)
注射部位腫脹	0	1 (0.19)	1 (0.17)
発熱	0	1 (0.19)	1 (0.17)
疲労*	0	1 (0.19)	1 (0.17)
倦怠感	0	1 (0.19)	1 (0.17)
浮腫	1 (1.64)	0	1 (0.17)
臨床検査	7 (11.48)	11 (2.04)	18 (3.00)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (3.28)	4 (0.74)	6 (1.00)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (4.92)	4 (0.74)	7 (1.17)
ヘマトクリット減少	2 (3.28)	0	2 (0.33)
ヘモグロビン減少	2 (3.28)	0	2 (0.33)
赤血球数減少	2 (3.28)	0	2 (0.33)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.64)	8 (1.48)	9 (1.50)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	9 (1.67)	9 (1.50)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.19)	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)
肝酵素上昇	0	1 (0.19)	1 (0.17)
血中アルブミン減少*	1 (1.64)	0	1 (0.17)
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)

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
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)
シェードモナス感染	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)
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)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)
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)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)
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)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)
単径ヘルニア	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)
急性膵炎	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)
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)
痒痒症	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)
全身性痒痒症	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)

副作用の種類	発現例数 (%)
背部痛	9 (0.09)
単径部痛	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)
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)

副作用の種類	発現例数 (%)
脂肪組織増加	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)
注射部位腫瘤	1 (0.01)
注射部位壊死	1 (0.01)
注射部位疼痛	169 (1.62)
注射部位知覚異常	1 (0.01)
注射部位癢痒感	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)
口渇	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)
注射部位痂皮	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)
血中トリグリセリド増加	17 (0.16)
血中尿素増加	24 (0.23)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)

副作用の種類	発現例数 (%)
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 (%)
皮膚	痒痒感 5 (2.3)
筋・骨格	腰背部痛 3 (1.4)
	筋脱力 13 (6.0)
	骨痛 19 (8.7)
中枢・末梢神経	異常感覚/知覚異常 3 (1.4)
自律神経	多汗 61 (28.0)
精神	うつ病 4 (1.8)
	不眠 (症) 5 (2.3)
	性欲減退 36 (16.5)
消化器	食欲不振 10 (4.6)
	便秘 4 (1.8)
	嘔気 6 (2.8)
肝臓・胆管	血清AST (GOT) 上昇 4 (1.8)
	血清ALT (GPT) 上昇 6 (2.8)
	γ-GTP 上昇 5 (2.3)
代謝・栄養	血清LDH 上昇 3 (1.4)
	ALP 上昇 3 (1.4)

副作用の種類	発現例数 (%)
内分泌	女性化乳房 11 (5.0)
呼吸器	呼吸困難 4 (1.8)
	気管支炎 3 (1.4)
赤血球	貧血 4 (1.8)
泌尿器	夜間頻尿 10 (4.6)
生殖器	勃起障害 33 (15.1)
	睾丸疾患 31 (14.2)
一般全身	浮腫 9 (4.1)
	ほてり 85 (39.0)
	頭痛 10 (4.6)
	体重減少 3 (1.4)
	体重増加 33 (15.1)
	無力症 3 (1.4)
	疲労 14 (6.4)
適用部位	注射部位反応 22 (10.1)
	注射部疼痛 5 (2.3)
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)

(22.5mg 製剤承認時集計：2015年9月)

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)
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)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
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)
うつ血性心不全	0	2 (0.16)	2 (0.14)
心肥大	1 (0.63)	0	1 (0.07)
心胸比増大	2 (1.27)	1 (0.08)	3 (0.22)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0	3 (0.24)	3 (0.22)
狭心症	0	1 (0.08)	1 (0.07)
狭心症悪化	0	1 (0.08)	1 (0.07)
心筋梗塞	0	1 (0.08)	1 (0.07)
心拍数・心リズム障害	0	1 (0.08)	1 (0.07)
動悸	0	1 (0.08)	1 (0.07)
血管 (心臓外) 障害	0	2 (0.16)	2 (0.14)
脳梗塞	0	2 (0.16)	2 (0.14)
呼吸器系障害	0	2 (0.16)	2 (0.14)
胸水	0	1 (0.08)	1 (0.07)
息切れ	0	1 (0.08)	1 (0.07)
呼吸不全	0	1 (0.08)	1 (0.07)
肺水腫	0	1 (0.08)	1 (0.07)
赤血球障害	1 (0.63)	21 (1.70)	22 (1.58)
貧血	0	15 (1.22)	15 (1.08)
赤血球減少	0	17 (1.38)	17 (1.22)
ヘマトクリット値減少	0	20 (1.62)	20 (1.44)
ヘモグロビン減少	0	20 (1.62)	20 (1.44)
網赤血球増多	1 (0.63)	0	1 (0.07)
白血球・網内系障害	4 (2.53)	13 (1.06)	17 (1.22)
好中球減少	0	1 (0.08)	1 (0.07)
好酸球増多 (症)	1 (0.63)	3 (0.24)	4 (0.29)
白血球減少 (症)	0	6 (0.49)	6 (0.43)
白血球増多 (症)	3 (1.90)	3 (0.24)	6 (0.43)
リンパ球増多 (症)	0	1 (0.08)	1 (0.07)
血小板・出血凝固障害	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)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
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)
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)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
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)
ぼてり	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	掻痒感	4 (4.3)
	湿疹	4 (4.3)
	発疹	2 (2.2)
	皮膚掻痒症	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)

臓器区分	副作用の種類	発現例数 (%)
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)
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)

臓器区分	副作用の種類	発現例数 (%)
消化管障害	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)
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)

臓器区分	副作用の種類	発現例数 (%)
新生物 (腫瘍)	腔良性腫瘍	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)
	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	注射部痒痒感	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)
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)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)
機能的子宮出血	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)
注射部位癢痒感	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)
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)
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)

発現頻度 1%以上を集計した

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)
	膣部不快感	3 (1.0)
	膣炎	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)
	ほてり	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)

(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)
注射部位痒痒感	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)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)
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)
筋痙攣	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)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)
掻痒性皮疹	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
調査施設数	65	106	150
調査症例数	100	292	392
副作用発現症例数	64	34	98
副作用発現件数	188	57	245
副作用発現症例率 (%)	64.0	11.6	25.0
副作用の種類	副作用の発現例数 (%)		
血液及びリンパ系障害	8 (8.00)	3 (1.03)	11 (2.81)
血小板減少症	2 (2.00)	0	2 (0.51)
赤血球増加症	1 (1.00)	0	1 (0.26)
白血球減少症	5 (5.00)	2 (0.68)	7 (1.79)
好中球減少症	0	1 (0.34)	1 (0.26)
代謝及び栄養障害	0	2 (0.68)	2 (0.51)
食欲不振	0	2 (0.68)	2 (0.51)
神経系障害	18 (18.00)	10 (3.42)	28 (7.14)
頭痛	13 (13.00)	8 (2.74)	21 (5.36)
浮動性めまい	6 (6.00)	2 (0.68)	8 (2.04)
感覚減退	1 (1.00)	0	1 (0.26)
腕神経叢病変	0	1 (0.34)	1 (0.26)
不眠症	5 (5.00)	0	5 (1.28)
血管障害	0	8 (2.74)	8 (2.04)
ほてり	0	8 (2.74)	8 (2.04)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.00)	0	1 (0.26)
咳声	1 (1.00)	0	1 (0.26)
胃腸障害	9 (9.00)	3 (1.03)	12 (3.06)
腹痛	0	1 (0.34)	1 (0.26)
嘔気	9 (9.00)	2 (0.68)	11 (2.81)
皮膚及び皮下組織障害	5 (5.00)	4 (1.37)	9 (2.30)
薬疹	0	1 (0.34)	1 (0.26)
紅斑	1 (1.00)	0	1 (0.26)
掻痒症	1 (1.00)	0	1 (0.26)
多汗	3 (3.00)	3 (1.03)	6 (1.53)
骨格筋、結合組織及び骨障害	10 (10.00)	2 (0.68)	12 (3.06)
骨痛	0	1 (0.34)	1 (0.26)
関節硬直	10 (10.00)	1 (0.34)	11 (2.81)
腎及び尿路障害	1 (1.00)	0	1 (0.26)
尿異常	1 (1.00)	0	1 (0.26)
生殖系及び乳房障害	5 (5.00)	3 (1.03)	8 (2.04)
機能性子宮出血	0	1 (0.34)	1 (0.26)
月経過多	1 (1.00)	0	1 (0.26)
閉経期症状	0	1 (0.34)	1 (0.26)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
性器出血	4 (4.00)	0	4 (1.02)
膣分泌物	1 (1.00)	0	1 (0.26)
外陰膣不快感	0	1 (0.34)	1 (0.26)
全身障害及び投与局所状態	42 (42.00)	7 (2.40)	49 (12.50)
注射部位紅斑	0	1 (0.34)	1 (0.26)
注射部位硬結	3 (3.00)	1 (0.34)	4 (1.02)
注射部位疼痛	0	2 (0.68)	2 (0.51)
熱感	34 (34.00)	1 (0.34)	35 (8.93)
悪寒	0	1 (0.34)	1 (0.26)
胸痛	0	1 (0.34)	1 (0.26)
疲労	0	1 (0.34)	1 (0.26)
倦怠感	1 (1.00)	0	1 (0.26)
疼痛	11 (11.00)	0	11 (2.81)
腫脹	0	1 (0.34)	1 (0.26)
臨床検査	29 (29.00)	7 (2.40)	36 (9.18)
血圧上昇	1 (1.00)	0	1 (0.26)
血中 AL-P 増加	7 (7.00)	0	7 (1.79)
血中 LDH 増加	12 (12.00)	1 (0.34)	13 (3.32)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
白血球百分率数異常	0	1 (0.34)	1 (0.26)
ヘマトクリット減少	1 (1.00)	0	1 (0.26)
ヘマトクリット増加	1 (1.00)	0	1 (0.26)
ヘモグロビン減少	3 (3.00)	0	3 (0.77)
ヘモグロビン増加	1 (1.00)	0	1 (0.26)
赤血球数減少	1 (1.00)	0	1 (0.26)
ALT (GPT) 増加	12 (12.00)	6 (2.05)	18 (4.59)
AST (GOT) 増加	11 (11.00)	4 (1.37)	15 (3.83)
血中ビリルビン増加	2 (2.00)	0	2 (0.51)
血中総ビリルビン増加	1 (1.00)	0	1 (0.26)
γ-GTP 増加	3 (3.00)	0	3 (0.77)
血中コレステロール増加	4 (4.00)	0	4 (1.02)
血中トリグリセリド増加	7 (7.00)	0	7 (1.79)
尿ブドウ糖偽陽性	1 (1.00)	0	1 (0.26)
総蛋白増加	1 (1.00)	0	1 (0.26)
血中尿素増加	1 (1.00)	0	1 (0.26)
蛋白尿陽性	3 (3.00)	0	3 (0.77)
血中カルシウム増加	1 (1.00)	0	1 (0.26)

(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)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)
痔核	1 (0.4)
食道潰瘍	1 (0.4)
歯の知覚過敏	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)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)
歯周炎	3 (1.3)
肺炎	3 (1.3)
歯肉炎	2 (0.8)
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)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)
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)
筋痙攣	3 (1.3)
筋力低下	3 (1.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)
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)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)
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)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

全製剤共通

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

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

14.2.2 皮下注射にあたっては下記の点に注意すること。[8.1 参照]

- (1) 注射部位は上腕部、腹部、臀部の皮下とすること。
- (2) 注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。
- (3) 注射針が血管内に入っていないことを確認すること。
- (4) 注射部位をもまないように患者に指示すること。

<解説>

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

14.2.1 誤って静脈内に投与した場合、本剤のマイクロカプセル（平均粒子径：11.25mg 製剤は約20 μ m、22.5mg 製剤は約30 μ m）が毛細血管に詰まり、血栓症を誘発する可能性が考えられる。

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

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

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

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

全製剤共通

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットにリュープロレリン酢酸塩として4週間持続の徐放性製剤0.8、3.6及び16mg/kg/4週を1年間、並びにリュープロレリン酢酸塩水溶液注射剤0.6、1.5及び4mg/kg/日を2年間それぞれ皮下投与した試験で、良性下垂体腺腫が認められたとの報告がある³⁹⁾。

<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^{39) 40)}。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

リュープロレリン酢酸塩の一般薬理作用を各種動物を用いて検討した。

リュープロレリン酢酸塩水溶液 10mg/kg の皮下投与で、マウスの一般症状観察において軽度の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⁴¹⁾。

(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

(参考) [3.75mg 製剤での検討]⁴²⁾

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) 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・研究所)

(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³⁹⁾。

(3) 遺伝毒性試験

「Ⅸ. 2. (7) その他の特殊毒性」の項参照

(4) がん原性試験

ラットにリユープロレリン酢酸塩（水溶液）を2年間皮下投与した試験で、良性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³⁹⁾。

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・研究所）

(5) 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²⁶⁾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²⁶⁾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²⁶⁾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²⁶⁾では出生児の発育に投薬の影響はみられていない。

(6) 局所刺激性試験

「Ⅸ. 2. (7) その他の特殊毒性」の項参照

(7) その他の特殊毒性

（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⁴³⁾、細菌を用いた復帰変異試験⁴⁴⁾、培養細胞を用いた染色体異常試験⁴⁵⁾、マウス小核試験⁴⁶⁾、ウサギを用いた局所刺激性試験⁴⁷⁾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・研究所）

[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・研究所）

[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・研究所）

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、処方箋医薬品

注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：リュープロレリン酢酸塩 劇薬

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資料：

前立腺がん

- ・リュープリン（3.75/SR）の注射を受けられる方へ「前立腺癌患者さん用」
- ・リュープリン PRO 22.5mg の注射を受けられる方へ「前立腺癌患者さん用」
- ・リュープリンによる治療を受けておられる患者さんへ
- ・リュープリンによる前立腺がんの内分泌療法を受けられる患者さんへ
- ・リュープリン治療を受けられる患者さんのための治療手帳

乳がん

- ・リュープリン（3.75/SR）の注射を受けられる方へ「閉経前乳癌患者さん用」
- ・リュープリン PRO 22.5mg の注射を受けられる方へ「閉経前乳癌患者さん用」
- ・リュープリンの治療を受けられる患者さんへ

球脊髄性筋萎縮症

- ・リュープリン SR による治療を受けられる球脊髄性筋萎縮症患者さんへ（RMP のリスク最小化のために作成された資料）
- ・リュープリン SR 11.25mg（12 週間持続型製剤）の注射を受けられる方へ（RMP のリスク最小化のために作成された資料）

6. 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

7. 国際誕生年月日

1984 年 7 月 31 日（ドイツ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

リュープリン SR 注射用キット 11.25mg

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 リュープリン SR 注射用キット 11.25	2002 年 7 月 5 日	21400AMZ00526	2002 年 8 月 30 日	2002 年 8 月 30 日
販売名変更 リュープリン SR 注射用キット 11.25mg	2015 年 2 月 2 日 (代替新規承認)	22700AMX00128	2015 年 6 月 19 日	2015 年 7 月 16 日

リュープリン PRO 注射用キット 22.5mg

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
リュープリン PRO 注射用キット 22.5mg	2015 年 9 月 28 日	22700AMX01018	2015 年 11 月 26 日	2015 年 12 月 15 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

SR 注射用キット 11.25mg

2005 年 8 月 18 日に「閉経前乳癌」の効能又は効果が追加された。

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

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。

11. 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（終了）

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（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
リュープリン SR 注射用キット 11.25mg	2499407G3030	2499407G3030	114953101	621495301
リュープリン PRO 注射用キット 22.5mg	2499407G4029	2499407G4029	124449601	622444901

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Yamashita H, et al. : Ann Oncol 2011 ; 22 (6) : 1318-1325 (PMID : 21119029)
- 2) Goldhirsch A, et al. : J Clin Oncol 2001 ; 19 (18) : 3817-3827 (PMID : 11559719)
- 3) リュープロレリンの臨床試験成績② (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.2)
- 4) リュープロレリンの臨床試験成績③ (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.3)
- 5) 新島端夫, 他 : 泌尿器科紀要 1990 ; 36 : 1343-1360
- 6) 河村栄美子, 他 : 癌と化学療法. 2014 ; 41 : 587-593
- 7) 田口鐵男, 他 : 癌と化学療法 1995 ; 22 : 477-494
- 8) リュープリン酢酸塩の臨床試験成績 (2017 年 8 月 25 日承認、CTD 2.7.6.1)
- 9) Katsuno M, et al. : Lancet Neurol. 2010 ; 9 (9) : 875-884
- 10) 須藤勝一, 他 : 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 515-520
- 11) 前多敬一郎, 他 : 薬理と治療 1990 ; 18 : 2615-2629
- 12) 山崎巖, 他 : 武田研究所報 1977 ; 36 : 64-70
- 13) 須藤勝一, 他 : 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 521-528
- 14) Katsuno M, et al. : Nat Med. 2003 ; 9 (6) : 768-773
- 15) Okada H, et al. : Int.J.Pharm. 1989 ; 54 : 231
- 16) Ichikawa T, et al. : Endocrinol.Jpn. 1988 ; 35 (1) : 181-187 (PMID : 3135178)
- 17) 池山崇一, 他 : 薬理と治療 1994 ; 22 : 4337-4340
- 18) リュープロレリンの臨床試験成績① (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.1)
- 19) 苗代一郎, 他 : 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 545-568
- 20) Okada H, et al. : Pharm Res. 1994 ; 11 (8) : 1143-1147 (PMID : 7971715)
- 21) 高橋聡, 他 : 腎と透析 2000 ; 48 : 713
- 22) Macleod TL, et al. : Fertil Steril 1987 ; 48 (3) : 500-502 (PMID : 3305090)
- 23) Popovic V, et al. : Postgrad Med J 1988 ; 64 (794) : 245-256 (PMID : 3050944)
- 24) Letterie GS, et al. : Obstet Gynecol 1991 ; 78 (5 Pt2) : 943-946 (PMID : 1923237)
- 25) Taylor JD : Med J Aust 1994 ; 161 (7) : 455 (PMID : 7935109)
- 26) 大島洋次郎, 他 : 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 589-607,609-623,625-631,633-639
- 27) 赤座英之 : 泌尿器外科 1999 ; 12 : 623
- 28) 内科学 II、金澤一郎ら編、2435-2440
- 29) Friedman AJ : Fertil Steril 1989 ; 52 (1) : 152-154 (PMID : 2501108)
- 30) Friedman AJ : Human Reproduction 1993 ; 8 (4) : 540-542 (PMID : 8501181)
- 31) Thorp MJ : J Reproductive Medicine 1991 ; 36 (8) : 625-626 (PMID : 1941808)
- 32) 上田克憲, 他 : 日産婦誌 1993 ; 45 : 1417
- 33) 中村幸雄, 他 : 日産婦誌 1990 ; 42 : 1620
- 34) 日本医師会雑誌第 136 巻 特別号 (1), 2007.
- 35) 産科と婦人科 2013 ; 80 (4) : 415-552
- 36) Corona G, et al. : J Sex Med 2011 ; 8 (1) : 272-283 (PMID : 20807333)
- 37) Hakimian P, et al. : BJU Int 2008 ; 102 (11) : 1509-1514 (PMID : 18727614)
- 38) Levine GN, et al. : CA Cancer J Clin 2010 ; 60 (3) : 194-201 (PMID : 20124400)
- 39) 茶谷文雄, 他 : 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 575-588
- 40) Thau RB, et al. : J Steroid Biochem 1985 ; 23 (5B) : 811-817 (PMID : 3935866)
- 41) 鬼頭剛, 他 : 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 529-544

- 42) 神子田武, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 569-573
- 43) 中井洋一, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 641-649
- 44) 坂本豊, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 651-660
- 45) 藤川和男, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 661-666
- 46) 中村稔, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 667-671
- 47) 中井洋一, 他: 薬理と治療 1990 ; 18 (Suppl.3) : 673-680

2. その他の参考文献

該当しない

X II. 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（2023 年 4 月現在）。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する情報

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

〈閉経前乳癌〉

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。LH-RH 誘導体による流産の報告があり、本剤の動物試験で胎児死亡の増加及び胎児体重の低値（ラット、ウサギ）²⁶⁾並びに骨格異常の増加傾向（ウサギ）²⁶⁾がみられている。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。ラットで乳汁への移行がみられている。[2.2 参照]

■米国の添付文書（2022 年 4 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 (2021 年 8 月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類

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

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料:

- ・製品情報概要「球脊髄性筋萎縮症」(RMP のリスク最小化のために作成された資料)

患者向け資料:

- ・リュープリン SR による治療を受けられる球脊髄性筋萎縮症患者さんへ (RMP のリスク最小化のために作成された資料)
- ・リュープリン SR11.25mg (12 週間持続型製剤) の注射を受けられる方へ (RMP のリスク最小化のために作成された資料)

「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

