

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 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

リュープロレリン酢酸塩注射用キット1.88mg「あすか」
リュープロレリン酢酸塩注射用キット3.75mg「あすか」
LEUPRORELIN ACETATE FOR INJECTION KIT

剤形	注射用凍結乾燥製剤、懸濁用液（1mL）及び専用注射器のキット製剤	
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	注射用キット 1.88mg	1 容器中 日局リュープロレリン酢酸塩 1.88mg
	注射用キット 3.75mg	1 容器中 日局リュープロレリン酢酸塩 3.75mg
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	製造販売承認年月日：2013年8月15日 薬価基準収載年月日：2013年12月13日 発売年月日：2014年2月20日	
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あすか製薬株式会社 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	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ https://www.asaka-pharma.co.jp/medical/index.html	

本IFは2023年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI F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I Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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I F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、I F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	VI. 薬効薬理に関する項目	15
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 製品の治療学的特性	1	15
3. 製品の製剤学的特性	1	2. 薬理作用	15
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VII. 薬物動態に関する項目	16
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	1. 血中濃度の推移	16
6. RMPの概要	1	2. 薬物速度論的パラメータ	18
II. 名称に関する項目	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	19
1. 販売名	2	4. 吸収	19
2. 一般名	2	5. 分布	19
3. 構造式又は示性式	2	6. 代謝	20
4. 分子式及び分子量	2	7. 排泄	20
5. 化学名（命名法）又は本質	2	8. トランスポーターに関する情報	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 透析等による除去率	20
III. 有効成分に関する項目	3	10. 特定の背景を有する患者	20
1. 物理化学的性質	3	11. その他	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	21
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	1. 警告内容とその理由	21
IV. 製剤に関する項目	4	2. 禁忌内容とその理由	21
1. 剤形	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
2. 製剤の組成	4	21
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
4. 力価	5	21
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	5. 重要な基本的注意とその理由	21
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	7. 相互作用	23
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	8. 副作用	24
9. 溶出性	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
10. 容器・包装	9	10. 過量投与	26
11. 別途提供される資材類	9	11. 適用上の注意	26
12. その他	9	12. その他の注意	27
V. 治療に関する項目	10	IX. 非臨床試験に関する項目	28
1. 効能又は効果	10	1. 薬理試験	28
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. 毒性試験	28
3. 用法及び用量	10		
4. 用法及び用量に関連する注意	11		
5. 臨床成績	11		

X. 管理的事項に関する項目	29
1. 規制区分	29
2. 有効期間	29
3. 包装状態での貯法.....	29
4. 取扱い上の注意	29
5. 患者向け資材	29
6. 同一成分・同効薬.....	29
7. 国際誕生年月日	29
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	29
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	29
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	30
11. 再審査期間	30
12. 投薬期間制限に関する情報.....	30
13. 各種コード	30
14. 保険給付上の注意	30
X I. 文献.....	31
1. 引用文献	31
2. その他の参考文献.....	31
X II. 参考資料	32
1. 主な外国での発売状況	32
2. 海外における臨床支援情報	32
X III. 備考.....	33
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	33
2. その他の関連資料.....	33

略語表

略語	略語の内容
Al-P	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸転移酵素)
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸転移酵素)
AUC	薬物血清中濃度-時間曲線下面積 (Area Under the Curve)
BUN	尿素窒素
C _{max}	最高血清中濃度
CYP	チトクローム P 450
γ-GTP	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
LDH	乳酸脱水素酵素
LDL	低比重リポタンパク質
LH-RH	黄体形成ホルモン放出ホルモン
T _{max}	最高血清中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リュープロレリン酢酸塩は、本邦で開発された黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）活性を有する誘導体で、子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌、前立腺癌についての効能又は効果を有している。

リュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg「あすか」及びリュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg「あすか」は、あすか製薬が後発医薬品として開発し、2013年8月に製造販売承認を取得した。2014年1月に中枢性思春期早発症の適応が承認され、同年2月から販売している。

2. 製品の治療学的特性

(1) 4週に1回の投与で子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌（3.75mg 製剤）、前立腺癌（3.75mg 製剤）、中枢性思春期早発症に対して効果又は効果を示す。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

(2) 重大な副作用として、〈効能共通〉で間質性肺炎、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、〈子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌〉で更年期障害様のうつ状態、〈前立腺癌〉でうつ状態、骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫、心不全が報告されている。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

懸濁操作で投与可能な一体型キット品（25ゲージ注射針付）である。（「V. 3. 用法及び用量」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材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg 「あすか」

リュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg 「あすか」

(2) 洋名

LEUPRORELIN ACETATE FOR INJECTION KIT

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋含量規格＋屋号

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リュープロレリン酢酸塩（JAN）

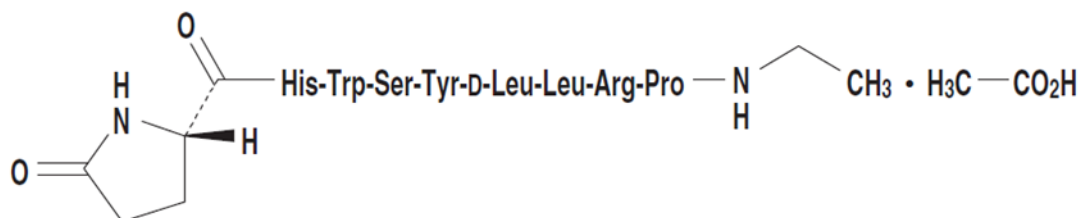
(2) 洋名（命名法）

Leuprorelin Acetate（JAN）

(3) ステム

下垂体ホルモン放出刺激ホルモン：-relin(x)

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-Nethyl-L-prolinamide monoacetate（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-38～-41°〔脱水及び脱酢酸物に換算したものの50mg、薄めた酢酸（100）（1→100）、5mL、100mm〕

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ （281nm）：56～60〔脱水及び脱酢酸物に換算したものの10mg、希水酸化ナトリウム試液、100mL〕

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ （289nm）：54～58〔脱水及び脱酢酸物に換算したものの10mg、希水酸化ナトリウム試液、100mL〕

pH：本品20mgを水2mLに溶かした液のpHは5.5～7.5である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日本薬局方「リュープロレリン酢酸塩」の確認試験による。

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

日本薬局方「リュープロレリン酢酸塩」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

持続性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	リュープロレリン酢酸塩 注射用キット 1.88mg 「あすか」	リュープロレリン酢酸塩 注射用キット 3.75mg 「あすか」
剤形	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品]	
形状	白色の粉末（粉末部） 無色澄明の液 [液体部（懸濁用液）]	
pH ^{注)}	6.0～7.5	
浸透圧比 ^{注)}	約 1（生理食塩液に対する比）	

注) 液体部の全量を移動させ、懸濁した溶液の場合

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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

1) 有効成分（活性成分）の含量

販売名	リュープロレリン酢酸塩 注射用キット 1.88mg 「あすか」	リュープロレリン酢酸塩 注射用キット 3.75mg 「あすか」
有効成分	1キット中 日局リュープロレリン酢酸塩 1.88mg	1キット中 日局リュープロレリン酢酸塩 3.75mg

2) 添加剤

販売名	リュープロレリン酢酸塩 注射用キット 1.88mg 「あすか」	リュープロレリン酢酸塩 注射用キット 3.75mg 「あすか」
添加剤	乳酸・グリコール酸共重合体 (3:1) 16.88mg D-マンニトール 3.3mg	乳酸・グリコール酸共重合体 (3:1) 33.75mg D-マンニトール 6.6mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

キット液体部（懸濁用液）

販売名	リュープロレリン酢酸塩 注射用キット 1.88mg 「あすか」	リュープロレリン酢酸塩 注射用キット 3.75mg 「あすか」
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。	

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

〈リュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg「あすか」〉

加速試験

試験条件：40±1℃、75±5%RH

包装形態：ダブルチャンバーシリンジ

	項目及び規格	試験開始時	2カ月後	4カ月後	6カ月後
粉末部	性状（白色の粉末である）	規格内	規格内	規格内	規格内
	確認試験	規格内	—	—	規格内
	含量（表示量の95.0～105.0%）	99.4	99.1	99.5	99.1
液体部	性状（無色澄明の液である）	規格内	規格内	規格内	規格内
	確認試験	規格内	—	—	規格内
	不溶性異物検査	規格内	規格内	規格内	規格内
	不溶性微粒子検査	規格内	規格内	規格内	規格内
	含量（表示量の95.0～105.0%に対応するD-マンニトールを含む）	99.5	100.5	100.6	100.6
キット品	浸透圧比（1.0～1.2）	1.1	1.1	1.1	1.1
	pH（6.0～7.5）	7.0	6.9	6.9	6.9
	採取容量試験	規格内	—	—	規格内
	無菌試験	規格内	—	—	規格内

(n=3)

光安定性試験

試験条件：D65 蛍光ランプ 2,000lux

包装形態：ダブルチャンバーシリンジ

	試験項目	繰り返し回数	測定時期		
			開始時	60万 lux・hr	120万 lux・hr
粉末部	性状	1	白色の粉末	(曝光) 白色の粉末	(曝光) 白色の粉末
				(遮光) 白色の粉末	(遮光) 白色の粉末
	残存率(%)	3	100.0	(曝光) 99.0	(曝光) 97.7
				(遮光) 100.0	(遮光) 100.1
液体部	性状	1	無色澄明の液	(曝光) 無色澄明の液	(曝光) 無色澄明の液
				(遮光) 無色澄明の液	(遮光) 無色澄明の液
	含量(%) (D-マンニトール)	3	100.1	(曝光) 99.6	(曝光) 99.6
				(遮光) 99.4	(遮光) 99.7
キット品	pH	3	7.0	(曝光) 6.8	(曝光) 6.8
				(遮光) 7.0	(遮光) 7.0

(n=3)

〈リユープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg「あすか」〉

加速試験

試験条件：40±1℃、75±5%RH

包装形態：ダブルチャンバーシリンジ

	項目及び規格	試験開始時	2カ月後	4カ月後	6カ月後
粉末部	性状（白色の粉末である）	規格内	規格内	規格内	規格内
	確認試験	規格内	—	—	規格内
	含量（表示量の95.0～105.0%）	99.4	99.3	100.0	99.8
液体部	性状（無色澄明の液である）	規格内	規格内	規格内	規格内
	確認試験	規格内	—	—	規格内
	不溶性異物検査	規格内	規格内	規格内	規格内
	不溶性微粒子検査	規格内	規格内	規格内	規格内
	含量（表示量の95.0～105.0%に対応するD-マンニトールを含む）	99.4	99.9	100.6	101.1
キット品	浸透圧比（1.1～1.3）	1.2	1.2	1.2	1.2
	pH（6.0～7.5）	6.8	6.8	6.8	6.8
	採取容量試験	規格内	—	—	規格内
	無菌試験	規格内	—	—	規格内

(n=3)

光安定性試験

試験条件：D65 蛍光ランプ 2,000lux

包装形態：ダブルチャンバーシリンジ

	試験項目	繰り返し回数	測定時期		
			開始時	60万 lux・hr	120万 lux・hr
粉末部	性状	1	白色の粉末	(曝光) 白色の粉末	(曝光) 白色の粉末
				(遮光) 白色の粉末	(遮光) 白色の粉末
	残存率(%)	3	100.0	(曝光) 99.2	(曝光) 98.8
				(遮光) 100.0	(遮光) 99.9
液体部	性状	1	無色澄明の液	(曝光) 無色澄明の液	(曝光) 無色澄明の液
				(遮光) 無色澄明の液	(遮光) 無色澄明の液
	含量(%) (D-マンニトール)	3	100.1	(曝光) 99.8	(曝光) 99.6
				(遮光) 99.7	(遮光) 99.3
キット品	pH	3	6.8	(曝光) 6.7	(曝光) 6.7
				(遮光) 6.9	(遮光) 6.8

(n=3)

7. 調製法及び溶解後の安定性

懸濁後の安定性試験

試験条件：25±1℃、60±5%RH

包装形態：ダブルチャンバーシリンジ

〈リュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg「あすか」〉

試験項目	試験検体	懸濁後時間 (hr)			
		0	3	6	24
性状	開始時	白色の懸濁液	白色の沈降物	白色の沈降物	白色の沈降物
	加速条件下 6カ月保存	白色の懸濁液	白色の沈降物	白色の沈降物	白色の沈降物
pH	開始時	7.0	6.8	6.8	6.6
	加速条件下 6カ月保存	6.9	6.8	6.8	6.6
通針性	開始時	目詰まりなし	目詰まりなし	目詰まりなし	目詰まりなし
	加速条件下 6カ月保存	目詰まりなし	目詰まりなし	目詰まりなし	目詰まりなし
再分散性	開始時	—	容易に懸濁	容易に懸濁	容易に懸濁
	加速条件下 6カ月保存	—	容易に懸濁	容易に懸濁	容易に懸濁
残存率 (%)	開始時	100.0	101.8	100.9	99.5
	加速条件下 6カ月保存	100.0	100.1	101.3	100.5

(n=3、残存率は n=1)

〈リュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg「あすか」〉

試験項目	試験検体	懸濁後時間 (hr)			
		0	3	6	24
性状	開始時	白色の懸濁液	白色の沈降物	白色の沈降物	白色の沈降物
	加速条件下 6カ月保存	白色の懸濁液	白色の沈降物	白色の沈降物	白色の沈降物
pH	開始時	6.9	6.7	6.6	6.4
	加速条件下 6カ月保存	6.8	6.7	6.6	6.4
通針性	開始時	目詰まりなし	目詰まりなし	目詰まりなし	目詰まりなし
	加速条件下 6カ月保存	目詰まりなし	目詰まりなし	目詰まりなし	目詰まりなし
再分散性	開始時	—	容易に懸濁	容易に懸濁	容易に懸濁
	加速条件下 6カ月保存	—	容易に懸濁	容易に懸濁	容易に懸濁
残存率 (%)	開始時	100.0	99.9	100.3	100.1
	加速条件下 6カ月保存	100.0	99.7	100.0	99.3

(n=3、残存率は n=1)

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

(1) 溶出規格への適合性

該当しない

(2) 溶出挙動の類似性

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

リュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg「あすか」：1キット

リュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg「あすか」：1キット

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

注射針部分	ステンレス、ポリプロピレン
ゴム栓（ガスケット）	ブチルゴム
注射筒（バレル）	ガラス
フランジ、プランジャーロッド	ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈製剤共通〉

○子宮内膜症

○過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善

○中枢性思春期早発症

〈リュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg「あすか」〉

○閉経前乳癌

○前立腺癌

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈子宮筋腫〉

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

〈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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈子宮内膜症〉

通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に投与する。ただし、体重が50kg未満の患者では1.88mgを投与することができる。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。

〈子宮筋腫〉

通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88mgを皮下に投与する。ただし、体重の重い患者、子宮腫大が高度な患者では3.75mgを投与する。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。

〈中枢性思春期早発症〉

通常、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30 μ g/kgを皮下に投与する。なお、症状に応じて180 μ g/kgまで増量できる。

〈閉経前乳癌、前立腺癌〉

通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に投与する。

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

本剤は投与量の調節が不可能なため、1回あたり全量投与が必要な患者にのみ使用すること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤は4週間持続の徐放性製剤であり、4週を超える間隔で投与すると下垂体-性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、4週に1回の用法を遵守すること。

〈子宮内膜症、子宮筋腫〉

7.2 一般的に投与量の増加に伴って副作用の発現率が高くなる傾向がみられる。投与量の決定にあたっては、用法・用量に示された体重、子宮腫大の程度に留意すること。[17.1.2 参照]

7.3 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期1~5日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。[9.4 参照]

7.4 エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6ヵ月を超える投与は原則として行わないこと。6ヵ月を超える投与の安全性は確立していない。[8.5 参照]

〈中枢性思春期早発症〉

7.5 患者の体重や症状等から適切と考えられた用量を超えないように注意して使用すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈有効性及び安全性に関する試験〉

〈子宮内膜症〉

子宮内膜症患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88mg又は3.75mgを皮下に6回投与した国内臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相一般臨床試験）における24週時点での全般改善率は以下のとおりであり、3.75mgを投与した場合の改善率（著明改善+改善）は79.9%であった¹⁾⁹⁾。

		1.88mg 著明改善+改善 (改善率)	3.75mg 著明改善+改善 (改善率)
体重	50kg未満	20/28 (71.4)	107/136 (78.7)
	50kg以上	31/49 (63.3)	159/197 (80.7)

数字は例数、()内はパーセント

1.88mgの臨床効果は3.75mgと比べるとやや低かったものの、体重別に検討したところ体重50kg未満では概ね同等の改善率が得られることが示唆された¹⁾⁹⁾。

体重50kg未満の子宮内膜症の患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88mgを皮下に6回投与した国内第Ⅲ相一般臨床試験を更に行ったところ、82.0% (41/50例)の改善率（「改善」以上）が得られている¹⁾⁹⁾。

なお、子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験の結果、リュープロレリン酢酸塩徐放性製剤の有用性が認められている¹⁾⁹⁾。

〈子宮筋腫〉

子宮筋腫患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88mg又は3.75mgを皮下に4回又は6回投与した国内臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相一般臨床試験）において、判定不能例を除く最終投与後4週時点での全般改善率（著明改善+改善）は84.9% (214/252例)、著明改善率は36.1% (91/252例)であった¹⁰⁾¹³⁾。

なお、子宮筋腫患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験の結果、リュープロレリン酢酸塩徐放性製剤の有用性が認められている¹³⁾。

また、1回0.94mg、1.88mg、3.75mg又は5.63mgを4回投与した用量設定試験における集計では、それぞれ48例中35例(72.9%)、45例中36例(80.0%)、43例中39例(90.7%)及び49例中43例(87.8%)に、臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。（「V.4.用法及び用量に関する注意」の項参照）

〈中枢性思春期早発症〉

中枢性思春期早発症患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30又は90µg/kgを皮下に投与した国内長期投与試験において、24週時点での有効性がほぼ全例で認められた^{14),15)}。

〈閉経前乳癌〉

閉経前乳癌患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に3回投与した国内第Ⅱ相比較試験において、12週時点での完全例及び適格例に対する奏効率（CR+PR）はそれぞれ30.4%（14/46例）、28.6%（14/49例）であった¹⁶⁾。また、12週以降も引き続きリュープロレリン酢酸塩徐放性製剤が単独投与され、長期投与時の評価が行われた症例及び投与開始12週時点で評価が終了した症例を合わせた完全例及び適格例全例の奏効率（全観察期間を通じてみたBest Responseによる評価）（CR+PR）はそれぞれ37.0%（17/46例）、34.7%（17/49例）であった¹⁷⁾。[「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」による評価。（CR: Complete Response（著効）、PR: Partial Response（有効））]

また、外国（欧州）においてリンパ節転移陽性の閉経前及び閉経周辺期乳癌術後患者を対象に、3ヵ月に1回リュープロレリン酢酸塩11.25mgの皮下投与又はCMF療法を行った海外第Ⅲ相無作為割付群間比較試験における無再発生存率は以下のとおりであった¹⁸⁾。

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% (224/270例)	60.5% (153/253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% (207/256例)	60.6% (146/241例)

副作用の発現頻度は、12週時点では3.75mg群で59.2%（29/49例）、12週以降も投与された症例を含む全例では3.75mg投与で65.3%（32/49例）であり、主な症状は熱感（ほてり・のぼせ）、頭痛・頭重感、めまい及び肩こり等の更年期様症状であった^{16),17)}。

〈前立腺癌〉

前立腺癌患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に3回投与した国内第Ⅲ相比較試験において、12週時点での完全例及び適格例に対する奏効率（CR+PR）はそれぞれ54.9%（50/91例）、50.5%（50/99例）であった^{19)・21)}。また、リュープロレリン酢酸塩徐放性製剤による単独治療が継続された患者を対象に、4週に1回計5～46回皮下に投与された国内長期投与試験において、評価可能例の完全例に対する奏効率（全観察期間を通じてみたBest Responseによる評価）（CR+PR）は51.7%（15/29例）であった²¹⁾。[「前立腺癌の薬物療法における治療効果判定基準」による評価。（CR: Complete Response（著効）、PR: Partial Response（有効））]

なお、前立腺癌患者を対象とした比較対照試験の結果、リュープロレリン酢酸塩徐放性製剤の有用性が認められている²⁰⁾。

副作用の発現頻度は、国内第Ⅲ相比較試験の3.75mg群で64.1%（41/64例）であり、主な症状は熱感・ほてり、性欲低下等であった²⁰⁾。

2) 安全性試験

「V.5.(4)1 有効性検証試験」の項参照

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

LH-RH 誘導体（ゴセレリン酢酸塩、酢酸ナファレリン、ブセレリン酢酸塩）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

高用量の LH-RH 又は高活性 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、卵巣及び精巣の性腺刺激ホルモンに対する反応性が低下し、エストラジオール及びテストステロン産生能が低下する（慢性作用）。リュープロレリン酢酸塩の LH 放出活性は LH-RH の約 100 倍であり、その下垂体－性腺機能抑制作用は 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などによる^{22)・26)}。更に、本剤は徐放性製剤であるので、常時血中にリュープロレリン酢酸塩を放出して効果的に卵巣及び精巣の反応性低下をもたらし、下垂体－性腺機能抑制作用を示す

(2) 薬効を裏付ける試験成績

性腺ホルモン濃度抑制作用

- ①子宮内膜症患者、子宮筋腫患者及び閉経前乳癌患者において、4週に1回の皮下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にまで低下し、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^{1),4),13),16)}。
- ②前立腺癌患者において4週に1回の皮下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、薬物的去勢作用が認められる^{19)・21)}。
- ③中枢性思春期早発症の女児及び男児において、4週に1回の皮下投与により性腺ホルモン濃度は、前思春期レベルにまで低下し、二次性徴の進行抑制作用が認められる^{14),15)}。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 反復投与

〈前立腺癌〉

前立腺癌患者（17例）にリュープロレリン酢酸塩として3.75mgを4週ごとに3回皮下投与した時の血中濃度からみて、蓄積性はないと考えられる¹⁹⁾。

〈子宮内膜症〉

子宮内膜症患者にリュープロレリン酢酸塩として3.75mgを4週ごとに6回皮下投与した時の未変化体と代謝物M-I (Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHC₂H₅) とを合せた血中濃度からみて、蓄積性はないと考えられる¹⁾³⁾。

〈閉経前乳癌〉

閉経前乳癌患者にリュープロレリン酢酸塩として3.75mgを4週ごとに3回皮下投与した場合、2回目及び3回目投与の4週後の血中濃度は初回投与4週後の血中濃度よりも高値を示さず蓄積性はないと考えられる¹⁶⁾。

2) 生物学的同等性試験

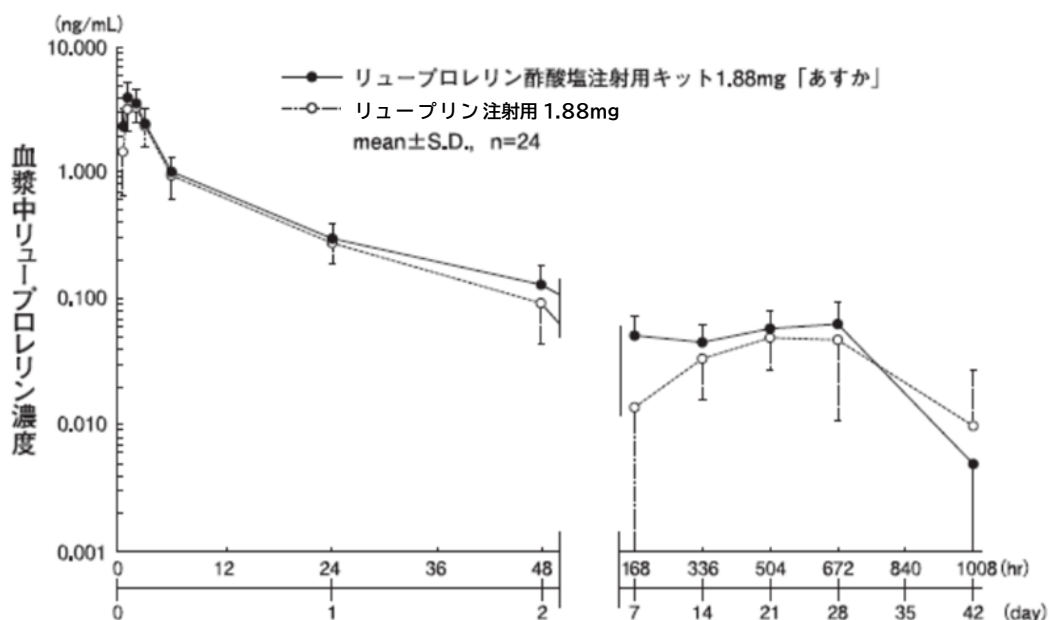
〈リュープロレリン酢酸塩注射用 1.88mg 「あすか」〉

閉経後健康成人女性（24例）に絶食下でリュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg 「あすか」及びリュープリン注射用 1.88mg を単回皮下投与したとき、未変化体の血漿中濃度は図のとおりであり、生物学的同等性が認められた。

未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであった²⁷⁾。

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-42day} (ng·h/mL)	AUC _{0-7day} (ng·h/mL)	AUC _{7-28day} (ng·h/mL)	T _{max} (hr)
リュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg 「あすか」	3.980 ±0.967	83.252 ±20.859	44.304 ±10.597	27.398 ±9.382	1.3 ±0.5
リュープリン注射用 1.88mg	3.547 ±0.853	65.819 ±21.007	36.724 ±10.193	19.415 ±9.014	1.5 ±0.5

(mean ± S.D., n=24)



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

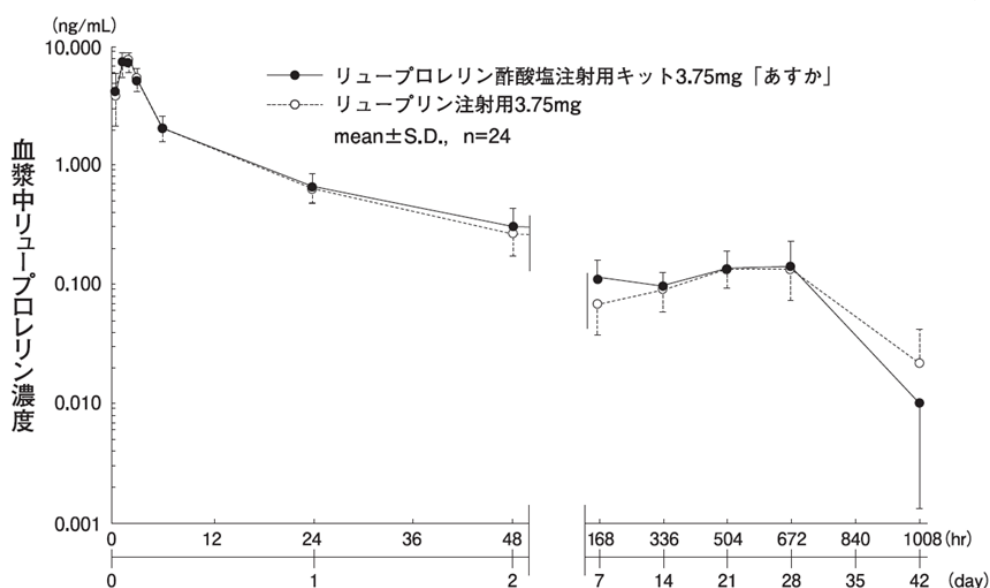
〈リュープロレリン酢酸塩注射用 3.75mg 「あすか」〉

閉経後健康成人女性 (24 例) に絶食下でリュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg 「あすか」及びリュープリン注射用 3.75mg を単回皮下投与したとき、未変化体の血漿中濃度は下図のとおりであり、生物学的同等性が認められた。

未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであった²⁷⁾。

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-42day} (ng·h/mL)	AUC _{0-7day} (ng·h/mL)	AUC _{7-28day} (ng·h/mL)	T _{max} (hr)
リュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg 「あすか」	8.005 ±1.503	178.671 ±43.667	90.030 ±18.294	61.887 ±19.284	1.5 ±0.5
リュープリン注射用 3.75mg	8.154 ±1.524	166.607 ±35.654	83.657 ±15.119	55.496 ±15.739	1.5 ±0.5

(mean ± S.D., n=24)



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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 薬物間相互作用

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄経路

該当資料なし

(2) 排泄率

〈子宮内膜症〉

子宮内膜症患者にリュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を 4 週間ごとに 6 回皮下投与した場合、初回投与後 24 時間及び 6 回目投与後 24 時間の未変化体及び代謝物 M-I の尿中排泄率は以下のとおりであった³⁾。

初回投与後 24 時間		6 回目投与後 24 時間	
未変化体	M-I	未変化体	M-I
1.1 (8)	1.1 (8)	1.3 (7)	1.3 (7)

数字は尿中排泄率（%）、（ ）内は例数

〈前立腺癌〉

前立腺癌患者にリュープロレリン酢酸塩として 3.75mg を単回皮下投与した場合、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²⁸⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

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]

〈子宮内膜症、子宮筋腫、中枢性思春期早発症〉

2.4 診断のつかない異常性器出血の患者 [悪性疾患の可能性ある。] [8.3 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」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は徐放性製剤であるので、最終投与後も薬効持続期間中は患者の状態を観察すること。

8.2 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]

〈子宮内膜症、子宮筋腫〉

8.3 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。 [2.4 参照]

8.4 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体一性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の一過性の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。

8.5 やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。 [7.4 参照]

〈中枢性思春期早発症〉

8.6 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体一性腺系刺激作用による性腺ホルモン濃度の一過性の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。

8.7 治療中は定期的に LH-RH テストを行い、血中 LH 及び FSH の反応性が抑制されない場合には、投与を中止すること。

〈閉経前乳癌〉

- 8.8 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。
- 8.9 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。
- 8.10 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。
- 8.11 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。

〈前立腺癌〉

- 8.12 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。
- 8.13 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。 [11.1.9 参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈子宮筋腫〉

9.1.1 粘膜下筋腫の患者

観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、出血症状が増悪した場合には連絡するよう患者に対し注意を与えること。出血症状が増悪することがある。

〈子宮内膜症、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。

〈前立腺癌〉

9.1.3 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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

〈子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌〉

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。 [7.3、9.5 参照]

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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）²⁹⁾並びに骨格異常の増加傾向（ウサギ）²⁹⁾がみられている。 [2.2、9.4 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないこと。ラットで乳汁への移行がみられている。 [2.3 参照]

(7) 小児等

9.7 小児

〈中枢性思春期早発症〉

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

(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

該当しない

(2) 併用注意とその理由

10. 相互作用

〈子宮内膜症、子宮筋腫〉

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

<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）

[8.2 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）

<子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌>

11.1.7 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。

<前立腺癌>

11.1.8 うつ状態（0.1%未満）

11.1.9 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-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。 [8.13 参照]

11.1.10 心不全（0.1～5%未満）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
〈子宮内膜症、子宮筋腫、中枢性思春期早発症、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		
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 ^{注)}		疼痛、硬結、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

注) 中枢性思春期早発症患者において 90 μ g/kg を超えて投与した場合、74 例中 8 例 (10.8%) で注射部位反応がみられたとの報告がある³⁰⁾。

〈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 ^{注)}		疼痛、硬結、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

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

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

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³¹⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：リュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg 「あすか」 ・ 3.75mg 「あすか」
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：日本薬局方 リュープロレリン酢酸塩
劇薬

2. 有効期間

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

設定されていない

5. 患者向け資材

- (1) 患者向医薬品ガイド：あり
- (2) くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：リュープリン注射用キット 1.88mg ・ 3.75mg
リュープリン注射用 1.88mg ・ 3.75mg
リュープリン SR 注射用キット 11.25mg
リュープリン PRO 注射用キット 22.5mg
同 効 薬：ゴセレリン酢酸塩、酢酸ナファレリン、ブセレリン酢酸塩

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	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
リュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg 「あすか」	2013年8月15日	22500AMX01559	2013年12月13日	2014年2月20日
リュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg 「あすか」		22500AMX01560		

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

2014年1月20日

効能又は効果追加、用法及び用量変更：中枢性思春期早発症

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬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
リュープロレリン酢酸 塩注射用キット 1.88mg 「あすか」	2499407G1046	2499407G1046	122665201	622266501
リュープロレリン酢酸 塩注射用キット 3.75mg 「あすか」	2499407G2042	2499407G2042	122666901	622266601

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 水野正彦他:産婦人科の世界.1992;44(10):751-788
- 2) 星合 昊他:産婦人科の世界.1993;45(1):61-82
- 3) 中村元一他:薬理と治療.1992;20(8):3329-3341
- 4) 水野正彦他:産婦人科の世界.1992;44(12):923-955
- 5) 熊坂高弘他:産婦人科の世界.1992;44(11):851-864
- 6) 武谷雄二他:薬理と治療.1992;20(8):3343-3354
- 7) 松尾明美他:臨床婦人科産科.1992;46(9):1140-1148
- 8) 水口弘司他:日本不妊学会雑誌.1992;37(4):580-590
- 9) 武谷雄二他:産婦人科の世界.1997;49(4):315-330
- 10) 寺川直樹他:産科と婦人科.1995;62(4):569-596
- 11) 中村元一他:産婦人科の世界.1995;47(4):323-355
- 12) 谷口晴記他:産婦人科の世界.1995;47(5):423-442
- 13) 武谷雄二他:産科と婦人科.1995;62(5):741-769
- 14) Tanaka,T.et al.:Endocrinologia Japonica.1991;38(4):369-376 (PMID:1839379)
- 15) 田中敏章他:ホルモンと臨床.1992;40(8):835-841
- 16) 田口鐵男他:癌と化学療法.1995;22(4):477-494
- 17) 田口鐵男他:癌と化学療法.1995;22(4):495-508
- 18) 海外第Ⅲ相無作為割付群間比較試験(リュープリンSR注射用キット11.25:2005年8月18日承認、審査報告書)
- 19) 新島端夫他:泌尿器科紀要.1990;36(11):1343-1360
- 20) 阿曾佳郎他:泌尿器科紀要.1991;37(3):305-320
- 21) 赤座英之他:泌尿器外科.1991;4(5):527-539
- 22) 須藤勝一他:薬理と治療.1990;18(Suppl.3):515-520
- 23) 前多敬一郎他:薬理と治療.1990;18(7):2615-2629
- 24) 山崎 巖他:武田研究所報.1977;36(1/2):64-70
- 25) 須藤勝一他:薬理と治療.1990;18(Suppl.3):521-528
- 26) 薬理作用(リュープリンPRO注射用キット22.5mg:2015年9月28日承認、CTD2.6.2.1)
- 27) 社内資料:血中濃度推移に関する資料
- 28) 第十八改正日本薬局方解説書.廣川書店;2021.C6160-C6167
- 29) 大島洋次郎他:薬理と治療.1990;18(Suppl.3):589-607, 609-623,625-631,633-639
- 30) 田中敏章他:日本成長学会雑誌.2010;16(2):85-92
- 31) 茶谷文雄他:薬理と治療.1990;18(Suppl.3):575-588

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「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する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(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

承認申請に際し、準拠又は参考とした通知名

- ・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて（平成9年12月22日付医薬審第487号）
- ・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成13年5月31日付医薬審第786号）
- ・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号）
- ・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成24年2月29日付薬食審査発第0229号第10号）