

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 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

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

剤形	持続性注射剤：粉末部（注射剤本体：用時懸濁）と液体部（水性の懸濁用液 1mL）からなるキット製品
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	リュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg 「NP」 1キット中 日本薬局方 リュープロレリン酢酸塩 1.88mg リュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg 「NP」 1キット中 日本薬局方 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・発売年月日	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
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL:0120-226-898 FAX:050-3535-8939 医療関係者向けホームページ http://www.nipro.co.jp/

本 I F は 2023 年 10 月 改訂 の 電子 添文 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）の位置付け並びにI F記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてI F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I Fを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I Fを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-I Fの情報を検討する組織を設置して、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か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【I Fの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②I F記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[I Fの作成]

- ①I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI Fの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下，「I F記載要領2013」と略す）により作成されたI Fは，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I Fの発行]

- ①「I F記載要領2013」は，平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「I F記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領2013」においては，PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のI Fについては，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，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薬剤師等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，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，I Fの使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 2
7. CAS 登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 3
3. 有効成分の確認試験法 3
4. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 4
2. 製剤の組成 4
3. 注射剤の調製法 5
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 6
5. 製剤の各種条件下における安定性 7
6. 溶解後の安定性 12
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 13
8. 生物学的試験法 13
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 13
10. 製剤中の有効成分の定量法 13
11. 力価 13
12. 混入する可能性のある夾雑物 13
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 13
14. その他 14

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 15
2. 用法及び用量 15
3. 臨床成績 16

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 18
2. 薬理作用 18

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 19
2. 薬物速度論的パラメータ 21
3. 吸収 21
4. 分布 21
5. 代謝 22
6. 排泄 22
7. トランスポーターに関する情報 22
8. 透析等による除去率 22

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 23
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 23
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 23
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 23
5. 慎重投与内容とその理由 23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 23
7. 相互作用 25
8. 副作用 25
9. 高齢者への投与 28
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 28
11. 小児等への投与 28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 28
13. 過量投与 28
14. 適用上の注意 28
15. その他の注意 28
16. その他 29

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 30
2. 毒性試験 30

X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	31	14. 再審査期間	33
2. 有効期間又は使用期限	31	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	33
3. 貯法・保存条件	31	16. 各種コード	33
4. 薬剤取扱い上の注意点	31	17. 保険給付上の注意	33
5. 承認条件等	31	XI. 文献	
6. 包装	31	1. 引用文献	34
7. 容器の材質	32	2. その他の参考文献	34
8. 同一成分・同効薬	32	XII. 参考資料	
9. 国際誕生年月日	32	1. 主な外国での発売状況	35
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32	2. 海外における臨床支援情報	35
11. 薬価基準収載年月日	32	XIII. 備考	
12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	33	その他の関連資料	36
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容	33		

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、前立腺癌、閉経前乳癌に有効な高活性 LH-RH（黄体形成ホルモン放出ホルモン）誘導体である。本邦では 1992 年に上市されている。

1 キット中にリュープロレリン酢酸塩を、1.88mg 含有するリュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg 「NP」及び 3.75mg 含有するリュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg 「NP」は、ニプロ（株）が初の後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、血中濃度測定試験を実施し、2013 年 8 月に承認を取得、2014 年 2 月に販売を開始した。また同月に、「中枢性思春期早発症」の「効能・効果」、「用法・用量」が追加承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 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マイクロカプセル型徐放性製剤で、4 週に 1 回の皮下投与で持続的な性腺ホルモン濃度抑制効果が得られる。
- 本剤の投与で下垂体において性腺刺激ホルモンの産生－放出が低下し、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し、性ホルモン産生機能が低下する¹⁾。
- 臨床的には、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、閉経前乳癌（3.75mg 製剤のみ）、前立腺癌（3.75mg 製剤のみ）、中枢性思春期早発症に有用性が認められている。
- 清潔で簡便・スピーディーな懸濁操作ができるダブルチャンバー型キット（プレフィルドシリンジ）であり、投与しやすさ（持ちやすさ・押しやすさ）を考慮したシリンジ形状である。
- 25 ゲージ注射針、ガラスバレルを使用。
- シリンジには 2 層ラベルを採用し、識別性向上のため、上層ラベルをはがした後も、下層に有効成分の表示が残るようにした。
- 重大な副作用としては、
 - ・全効能疾患共通：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、血栓塞栓症
 - ・子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌の場合：うつ状態
 - ・前立腺癌の場合：うつ状態、骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞、脊髄圧迫、心不全があらわれることがある（頻度不明）。

Ⅱ. 名称に関する項目

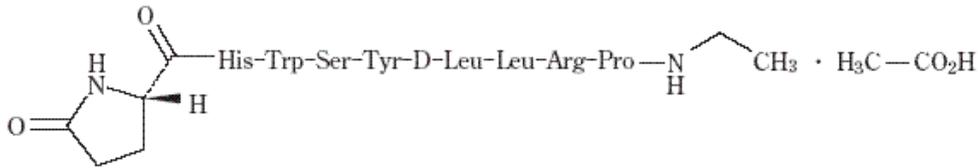
1. 販売名

- (1) 和名：リュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg 「NP」
リュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg 「NP」
- (2) 洋名：LEUPRORELIN ACETATE FOR INJECTION KIT
- (3) 名称の由来：有効成分であるリュープロレリン酢酸塩に剤形及び含量を記載し、NIPRO から「NP」を付した。

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：LH-RH (黄体形成ホルモン放出ホルモン) 誘導体：-relin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

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

分子量：1,269.45

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

7. CAS 登録番号

74381-53-6

53714-56-0 (リュープロレリン)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 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²⁾

pKa₁: 5.9、pKa₂: 10.0

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値¹⁾

旋光度: $[\alpha]_D^{20}$: $-38 \sim -41^\circ$ (脱水及び脱酢酸物に換算したもの0.25g、
薄めた酢酸(100)(1→100)、25mL、100mm)

本品0.10gを水10mLに溶かした液のpHは5.5～7.5である。

水分: 5.0%以下(0.1g、電量滴定法)

乾燥減量: 0.2%以下(0.5g)

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¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「リュープロレリン酢酸塩」確認試験法による。

4. 有効成分の定量法¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「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, 外観及び性状

1) 区別：持続性注射剤

粉末部（注射剤本体：用時懸濁）と液体部（水性の懸濁用液 1mL）
からなるキット製品

2) 含量：リュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg 「NP」

1キット中 日本薬局方 リュープロレリン酢酸塩 1.88mg
リュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg 「NP」

1キット中 日本薬局方 リュープロレリン酢酸塩 3.75mg

3) 性状：白色の粉末（粉末部）、無色澄明の液（懸濁用液）

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

本剤を添付の懸濁用液 1mL で懸濁した時の特性値は、次のとおりである。

pH	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)
6.0~7.5	約 1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(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 「NP」	リュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg 「NP」
粉末部	有効成分 (1キット中)	日本薬局方 リュープロレリン酢酸塩 1.88mg	3.75mg
	添加物 (1キット中)	乳酸・グリコール酸共重合体 (3:1)	
		16.88mg	33.75mg
	性状	D-マンニトール	
3.3mg		6.6mg	
懸濁用液	添加物 (1mL中)	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
	性状	pH 調整剤 (水酸化ナトリウム、塩酸) 無色澄明の液	

(2) 添加物

上記表に記載

(3) 電解質の濃度

懸濁用液 (1mL) に添加物としてカルメロースナトリウム 5mg を含有する。

(Na : 0.03~0.04mEq)

(4) 添付溶解液の組成及び容量

前頁表に記載

(5) その他

該当しない

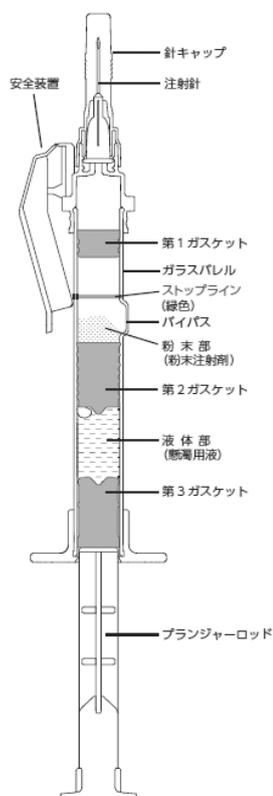
3. 注射剤の調製法

投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させ、泡立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 回当たり全量投与が必要な患者にのみ使用すること。

用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

本品の調製中は、針キャップ側を上に向けてください。
プランジャーロッドの引き戻しは決して行わないでください。

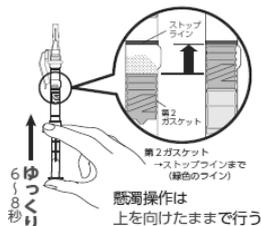


使用方法

① シリンジを軽く指先ではじく

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 プランジャーロッドを押し上げる

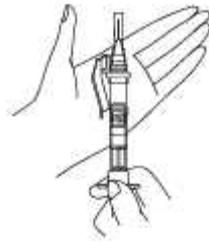


懸濁用液を移動させます。針キャップ側をまっすぐ上に向けプランジャーロッドをゆっくり押し上げて(6~8秒)第2ガスケットの先端を緑色のストップラインまで動かしてください。

[注意]

- ・針キャップを下に向けると、液漏れの原因となります。
- ・プランジャーロッドを急に押し込んだり、押しすぎてストップラインを超えると、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、避けてください。

③手のひらに軽く打ちつける



粉末を懸濁します。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、十分に懸濁してください。

[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、避けてください。
- ・懸濁後は針キャップ側を高くして置いてください。

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抜いてください。

[注意]

- ・注射針を反時計回りに回すと、注射針の接合状態が緩み、液漏れの原因となりますので、避けてください。

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ください。

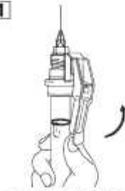
[注意]

- ・プランジャーロッドが固く感じた場合でもプランジャーロッドから指を離さずにゆっくりと押し続けてください。

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してください。注射後、針先が完全に隠れるように安全装置に収納ください。※「カチッ」と音がすれば完了です。

①



下から固定されている装置をはずす

②



固定された机などを利用し、収納する

③



収納完了図

4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

5. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験

試験条件：40±1℃、75±5%RH

①リュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg 「NP」³⁾

包装形態（ダブルチャンバーシリンジ）

[粉末部]

項目及び規格	試験開始時	2カ月後	4カ月後	6カ月後
性状（白色の粉末である）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	適合
含量（表示量の95.0～105.0%）	99.0～99.6	98.9～ 99.5	99.0～ 100.4	98.7～ 99.8

(n=3)

[液体部]

項目及び規格	試験開始時	2カ月後	4カ月後	6カ月後
性状（無色澄明の液である）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	適合
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合
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）	99.4～99.8	100.2～ 100.9	100.5～ 100.7	100.2～ 101.1

(n=3)

[キット品]

項目及び規格	試験開始時	2カ月後	4カ月後	6カ月後
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	6.8～ 6.9
採取容量試験	適合	—	—	適合
無菌試験	適合	—	—	適合

(n=3)

②リュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg 「NP」⁴⁾

包装形態（ダブルチャンバーシリンジ）

[粉末部]

項目及び規格	試験開始時	2カ月後	4カ月後	6カ月後
性状（白色の粉末である）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	適合
含量（表示量の95.0～105.0%）	98.9～99.8	99.0～ 99.7	99.7～ 100.4	99.4～ 100.2

(n=3)

[液体部]

項目及び規格	試験開始時	2カ月後	4カ月後	6カ月後
性状（無色澄明の液である）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	適合
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合
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）	99.4～99.5	99.7～100.0	100.2～100.8	101.0～101.1

(n=3)

[キット品]

項目及び規格	試験開始時	2カ月後	4カ月後	6カ月後
浸透圧比（1.1～1.3）	1.2	1.2	1.2	1.2
pH（6.0～7.5）	6.8～6.9	6.8	6.8～6.9	6.8
採取容量試験	適合	—	—	適合
無菌試験	適合	—	—	適合

(n=3)

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6カ月）の結果、通常の市場流通下において、3年間安定であることが推測された。

長期安定性試験

試験条件：25±2℃、60±5%RH

①リュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg 「NP」⁵⁾

包装形態（ダブルチャンバーシリンジ）

[粉末部]

項目及び規格	試験開始時	6カ月後	12カ月後	24カ月後	36カ月後
性状（白色の粉末である）	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	—	適合
含量（表示量の 95.0～105.0%）	97.7～100.3	98.8～100.8	99.4～100.6	97.6～98.4	98.0～102.2

(n=3)

[液体部]

項目及び規格	試験開始時	6カ月後	12カ月後	24カ月後	36カ月後
性状（無色澄明の液である）	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	—	適合
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合	適合
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）	98.8～100.0	99.8～100.0	100.0～100.5	100.5～101.0	100.7～101.3

(n=3)

[キット品]

項目及び規格	試験開始時	6カ月後	12カ月後	24カ月後	36カ月後
浸透圧比（1.0～1.2）	1.1	1.1～1.2	1.1	1.1	1.1～1.2
pH（6.0～7.5）	6.9～7.1	7.1～7.2	7.1～7.2	7.0～7.2	6.6～6.7
採取容量試験	適合	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	—	—	—	適合

(n=3)

②リュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg 「NP」⁶⁾

包装形態（ダブルチャンバーシリンジ）

[粉末部]

項目及び規格	試験開始時	6カ月後	12カ月後	24カ月後	36カ月後
性状（白色の粉末である）	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	—	適合
含量（表示量の 95.0～105.0%）	95.9～100.6	97.4～101.1	98.8～102.6	97.4～100.9	97.5～100.3

(n=3)

[液体部]

項目及び規格	試験開始時	6カ月後	12カ月後	24カ月後	36カ月後
性状（無色澄明の液である）	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	—	適合
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合	適合
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）	98.5～98.9	99.5～100.1	99.0～100.0	100.4～100.7	101.0～101.2

(n=3)

[キット品]

項目及び規格	試験開始時	6カ月後	12カ月後	24カ月後	36カ月後
浸透圧比（1.1～1.3）	1.1～1.2	1.1～1.2	1.1～1.2	1.2	1.2
pH（6.0～7.5）	6.9	6.9～7.2	6.8～7.1	6.9～7.0	6.5
採取容量試験	適合	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	—	—	—	適合

(n=3)

光安定性試験

試験条件：D65 蛍光ランプ 2,000lux

①リュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg 「NP」⁷⁾

包装形態（ダブルチャンバーシリンジ）

[粉末部]

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
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]

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
性状	1	無色澄 明の液	(曝光) 無色澄明の液 (遮光) 無色澄明の液	(曝光) 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]

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
pH	3	7.0	(曝光) 6.8	(曝光) 6.8
			(遮光) 7.0	(遮光) 7.0

② リュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg 「NP」⁸⁾

包装形態 (ダブルチャンバーシリンジ)

[粉末部]

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
性状	1	白色の 粉末	(曝光) 白色の粉末 (遮光) 白色の粉末	(曝光) 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]

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
性状	1	無色澄 明の液	(曝光) 無色澄明の液 (遮光) 無色澄明の液	(曝光) 無色澄明の液 (遮光) 無色澄明の液
含量 (%) (D-マンニトール)	3	100.0	(曝光) 99.8	(曝光) 99.6
			(遮光) 99.7	(遮光) 99.3

[キット品]

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
pH	3	6.8	(曝光) 6.7	(曝光) 6.7
			(遮光) 6.9	(遮光) 6.8

6. 溶解後の安定性

懸濁後の安定性：用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

①リュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg 「NP」 懸濁後の安定性試験⁹⁾

25±1℃、60±5%RH

試験項目	試験検体	繰り 返し 回数	懸濁後時間 (hr)			
			0	3	6	24
性状	開始時	3	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	3	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	3	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	3	—	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	1	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

(残存率：10キット使用)

②リュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg 「NP」 懸濁後の安定性試験¹⁰⁾

25±1℃、60±5%RH

試験項目	試験検体	繰り 返し 回数	懸濁後時間 (hr)			
			0	3	6	24
性状	開始時	3	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	3	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	3	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	3	—	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	1	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

(残存率：10キット使用)

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1)炭酸ナトリウム試液による呈色反応
- (2)紫外可視吸光度測定法
- (3)薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

リュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg「NP」	リュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg「NP」
子宮内膜症	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	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
—	前立腺癌
中枢性思春期早発症	中枢性思春期早発症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

○子宮筋腫の場合

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。

○閉経前乳癌の場合

本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。

2. 用法及び用量

○子宮内膜症の場合

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。

○子宮筋腫の場合

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。

○前立腺癌、閉経前乳癌の場合

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。

○中枢性思春期早発症の場合

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。

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、泡立ってい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 回当たり全量投与が必要な患者にのみ使用すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

●全効能疾患共通

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、子宮筋腫の場合

1. 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。
2. 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1～5 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。
3. 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 カ月を超える投与は原則として行わないこと（6 カ月を超える投与の安全性は確立していない）。なお、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。

○閉経前乳癌の場合

1. 治療に際しては妊娠していないことを確認し、また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。
2. エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、長期にわたり投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。

○中枢性思春期早発症の場合

本剤の適用にあたっては、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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

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 (GnRH) アゴニスト (ゴセレリン酢酸塩、ブセレリン酢酸塩、酢酸ナファレリン)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾

ゴナドトロピン放出ホルモン (Gn-RH) アゴニストである。脳下垂体前葉に作用し卵胞刺激ホルモン (FSH) と黄体形成ホルモン (LH) の分泌を促進する。臨床的には、これらのホルモンの分泌能の検査や性腺刺激ホルモン低下に起因する疾患に用いられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間^{11,12)}

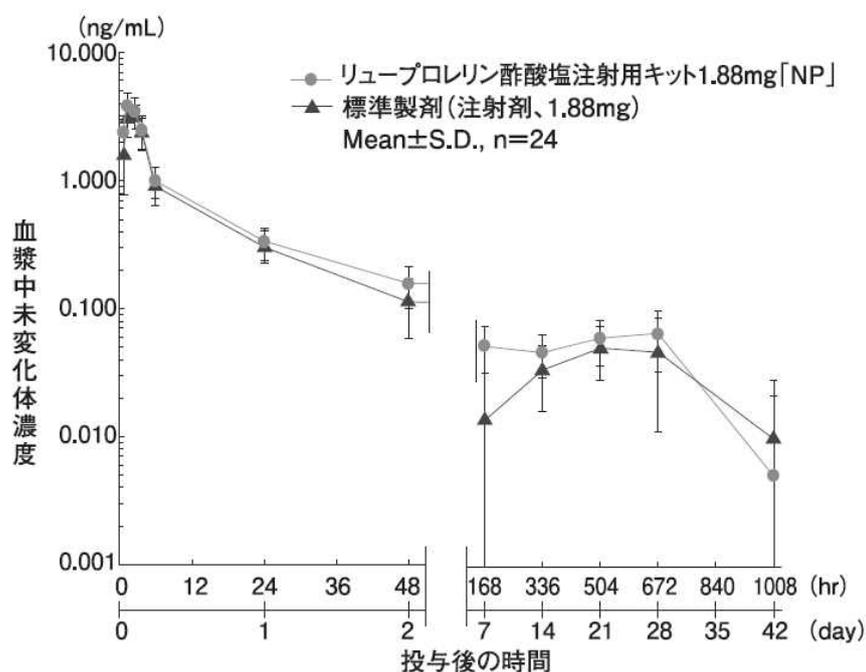
閉経後健康成人女性に、リュープロレリン酢酸塩注射用キット1.88mg「NP」及びリュープロレリン酢酸塩注射用キット3.75mg「NP」（リュープロレリン酢酸塩として1.88mg及び3.75mg、n=24）を絶食下に単回皮下投与した時のT_{max}は約1.3時間及び約1.5時間であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

血中濃度

①リュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg「NP」¹¹⁾

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「NP」と標準製剤 1.88mg を単回皮下投与したとき、未変化体の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、両剤は同等と判断された。



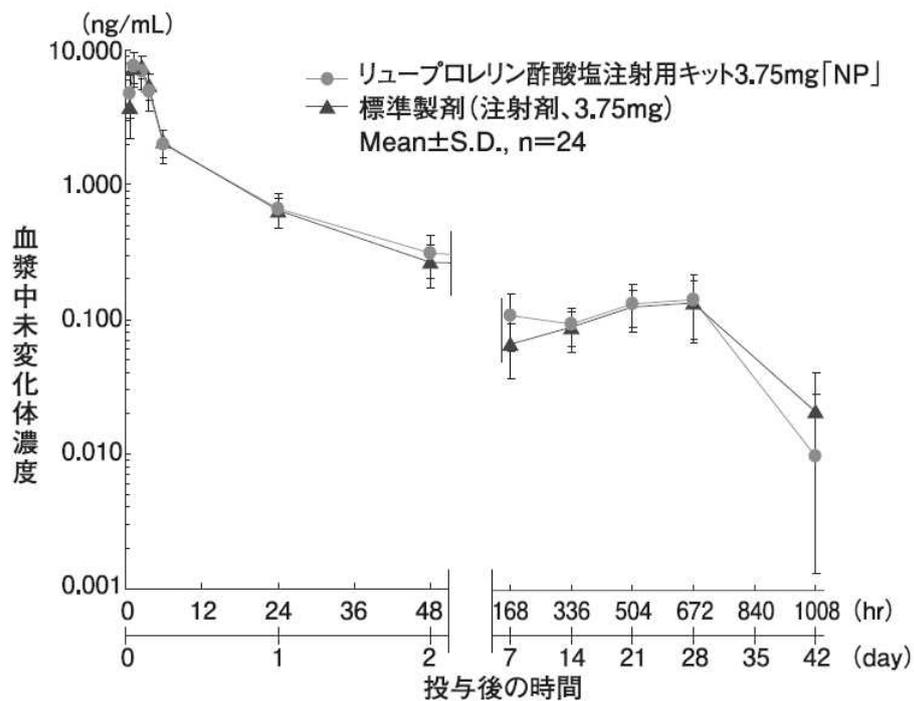
	薬物動態パラメータ				
	Cmax (ng/mL)	AUC _{0→42day} (ng・hr/mL)	AUC _{0→7day} (ng・hr/mL)	AUC _{7→28day} (ng・hr/mL)	Tmax (hr)
リュープロレリン 酢酸塩注射用キッ ト 1.88mg 「NP」	3.980 ±0.967	83.252 ±20.859	44.304 ±10.597	27.398 ±9.382	1.3 ±0.5
標準製剤 (注射剤、1.88mg)	3.547 ±0.853	65.819 ±21.007	36.724 ±10.193	19.415 ±9.014	1.5 ±0.5

(Mean±S. D., n=24)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

②リュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg 「NP」¹²⁾

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 「NP」と標準製剤 3.75mg を単回皮下投与したとき、未変化体の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、両剤は同等と判断された。



	薬物動態パラメータ				
	Cmax (ng/mL)	AUC _{0→42day} (ng・hr/mL)	AUC _{0→7day} (ng・hr/mL)	AUC _{7→28day} (ng・hr/mL)	Tmax (hr)
リュープロレリン 酢酸塩注射用キッ ト 3.75mg 「NP」	8.005 ±1.503	178.671 ±43.677	90.030 ±18.294	61.887 ±19.284	1.5 ±0.5
標準製剤 (注射剤、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、Cmax 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

1 回の皮下投与により 4 週にわたり持続的に薬物を放出して臨床効果を発揮する。

4. 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

〈参考〉

ラットで乳汁への移行がみられている。

(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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

○子宮内膜症、子宮筋腫、中枢性思春期早発症の場合

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. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
3. 診断のつかない異常性器出血の患者 [悪性疾患の可能性がある。]

○閉経前乳癌の場合

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

○前立腺癌の場合

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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

○子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌の場合

粘膜下筋腫のある患者 [出血症状が増悪することがある。]（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

○前立腺癌の場合

脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈している患者又は新たに発生するおそれのある患者 [初回投与初期の血清テストステロン濃度の上昇に伴い、原疾患の症状が悪化する可能性がある。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

○子宮内膜症の場合

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

- 2) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の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。
- 3) **更年期障害様のうつ状態**があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。（「副作用(2)重大な副作用と初期症状」の項参照）

○子宮筋腫の場合

- 1) 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) **粘膜下筋腫の患者**に投与する場合は、**出血症状が増悪**することがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。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。
- 3) 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。
- 4) **更年期障害様のうつ状態**があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。（「副作用(2)重大な副作用と初期症状」の項参照）

○閉経前乳癌の場合

- 1) 本剤は内分泌療法剤であり、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。
- 2) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴って**骨疼痛の一過性増悪**等がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。
- 3) 本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、投与を中止すること。
- 4) **更年期障害様のうつ状態**があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。（「副作用(2)重大な副作用と初期症状」の項参照）

○前立腺癌の場合

- 1) 本剤は内分泌療法剤であり、前立腺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。
- 2) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って**骨疼痛の一過性増悪**がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。また、**尿路閉塞**あるいは**脊髄圧迫**のみられるおそれがあるので慎重に投与し、投与開始 1 ヶ月間は十分観察を行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

○中枢性思春期早発症の場合

- 1) 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。
- 2) 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。

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

併用注意（併用に注意すること）		
○子宮内膜症、子宮筋腫の場合		
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

(1) 副作用の概要

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
 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。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明） ●全効能疾患共通 (1)間質性肺炎 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。 (2)アナフィラキシー アナフィラキシーがあらわれることがあるので、問診を十分に行い、投与後は十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 (3)肝機能障害、黄疸 AST (GOT)、ALT (GPT) 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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 (4)糖尿病の発症又は増悪 糖尿病の発症又は増悪があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 (5)下垂体卒中 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。
--

(6) 血栓塞栓症

心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症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。

○子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌の場合

うつ状態

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ので患者の状態を十分に観察すること。

○前立腺癌の場合

(1) うつ状態

うつ状態があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。

(2) 骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞、脊髄圧迫

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ので、このような場合には対症療法等適切な処置を行うこと。

(3) 心不全

心不全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。

(3) その他の副作用

○子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌、中枢性思春期早発症の場合

種類\頻度	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 ^{注1)}	AST (GOT)、ALT (GPT)、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1, 2)}	疼痛、硬結、発赤、膿瘍、腫脹、潰瘍、そう痒、肉芽腫、腫瘍、熱感、壊死等の注射部位反応

種類\頻度	頻度不明
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 1) 観察を十分に行うこと。

注 2) 他社リユープロレリン酢酸塩製剤において、中枢性思春期早発症患者に 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。

○前立腺癌の場合

種類\頻度	頻度不明
肝臓 ^{注3)}	LDH 上昇、黄疸、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、AL-P 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3)}	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

注 3) 観察を十分に行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項

「8. 副作用」の項 を参照。

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

○子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌、中枢性思春期早発症の場合

妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者には投与しないこと。

[LH-RH 誘導体による流産の報告があり、本剤の動物試験で胎児死亡の増加及び胎児体重の低値（ラット、ウサギ）並びに骨格異常の増加傾向（ウサギ）がみられている。また、ラットで乳汁への移行がみられている。]

11. 小児等への投与

○中枢性思春期早発症の場合

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

●全効能疾患共通

1) 投与経路

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

2) 投与方法

皮下注射にあたっては下記の点に注意すること。

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

3) 調製法

用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

15. その他の注意

●全効能疾患共通

ラットにリュープロレリン酢酸塩として本剤 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。

16. その他

該当しない

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）
- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (4) 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
〈参考〉
ラットにリュープロレリン酢酸塩として本剤 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。
- (3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
- (4) 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：リユープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg 「NP」
劇薬、処方箋医薬品^{注4)}
リユープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg 「NP」
劇薬、処方箋医薬品^{注4)}
有効成分：日本薬局方 リユープロレリン酢酸塩 劇薬
注4) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（安定性試験結果に基づく）
（「IV. 製剤に関する項目」の「5. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」の項を参照。

（2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

（3）調剤時の留意点について

「IV. 製剤に関する項目」の「3. 注射剤の調製法」の項を参照。

5. 承認条件等

該当しない

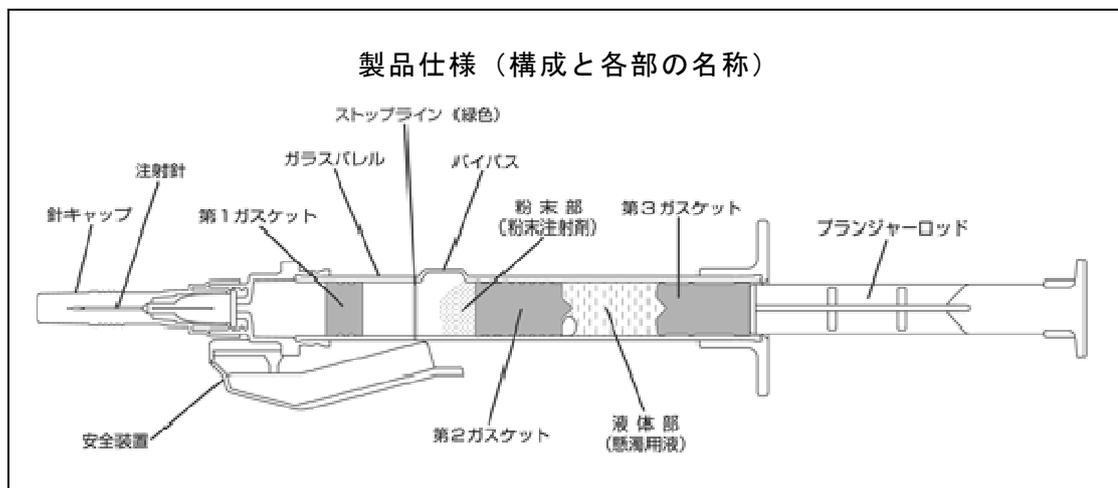
6. 包装

リユープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg 「NP」：1キット

リユープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg 「NP」：1キット

7. 容器の材質

注射針部分 : ポリプロピレン、ステンレス
 バレル : 無色ガラス
 フランジ : ポリプロピレン
 プランジャーロッド : ポリプロピレン
 ガasket : ブチルゴム



8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : リュープリン注射用キット 1.88mg、同 3.75mg（武田薬品工業） 他
 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 等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
リュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg 「NP」	2013年8月15日	22500AMX01604000
リュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg 「NP」		22500AMX01606000

11. 薬価基準収載年月日

2013年12月13日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

○「効能又は効果」、「用法及び用量」の追加

一部変更承認年月日：2014年2月17日

〈効能又は効果〉中枢性思春期早発症

〈用法及び用量〉中枢性思春期早発症の場合

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。

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
リュープロレリン酢酸塩注射液キット1.88mg「NP」	122983701	2499407G1038	622298301
リュープロレリン酢酸塩注射液キット3.75mg「NP」	122984401	2499407G2034	622298401

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十七改正 日本薬局方 解説書(廣川書店) C-5868(2016)
- 2) 日本薬剤師研修センター編:日本薬局方 医薬品情報 2016(じほう) 822(2016)
- 3) ニプロ(株)社内資料:安定性(加速)試験
- 4) ニプロ(株)社内資料:安定性(加速)試験
- 5) ニプロ(株)社内資料:安定性(長期保存)試験
- 6) ニプロ(株)社内資料:安定性(長期保存)試験
- 7) ニプロ(株)社内資料:光安定性試験
- 8) ニプロ(株)社内資料:光安定性試験
- 9) ニプロ(株)社内資料:懸濁後の安定性試験
- 10) ニプロ(株)社内資料:懸濁後の安定性試験
- 11) ニプロ(株)社内資料:血漿中濃度測定試験
- 12) ニプロ(株)社内資料:血漿中濃度測定試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

○子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌、中枢性思春期早発症の場合

妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者には投与しないこと。

[LH-RH 誘導体による流産の報告があり、本剤の動物試験で胎児死亡の増加及び胎児体重の低値（ラット、ウサギ）並びに骨格異常の増加傾向（ウサギ）がみられている。また、ラットで乳汁への移行がみられている。]

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	D (2019年)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

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

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

【MEMO】

【MEMO】

ニフ.オ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号