

LH-RH^{注1)}誘導体
マイクロカプセル型徐放性製剤

劇薬、処方箋医薬品^{注2)}

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

貯 法：室温保存
使用期限：容器等に記載
注 意：「取扱い上の注意」参照

	1.88mg	3.75mg
承認番号	22500AMX01604	22500AMX01606
薬価収載	2013年12月	2013年12月
販売開始	2014年2月	2014年2月
効能追加	2014年2月	2014年2月

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（「5. 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（「5. 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

【組成・性状】

1. 組成、製剤の性状

本剤は、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である。

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）	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	無色澄明の液	

2. 製剤学的事項

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

【効能・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。

【用法・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

注1) LH-RH：黄体形成ホルモン放出ホルモン

注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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。

※【使用上の注意】

1. 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。〕（「2. 重要な基本的注意」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。〕

2. 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) 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

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。（「4. 副作用 1）重大な副作用」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を行い、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。（「4. 副作用 1）重大な副作用」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。（「4. 副作用 1）重大な副作用」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認め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。

3. 相互作用

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。

4. 副作用

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。

1) 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。

2) 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、腔乾燥、性交痛、腔炎、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3)}	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、部分トロンボプラスチン時間延長
泌尿器系	頻尿、排尿困難、BUNの上昇
投与部位 ^{注3,4)}	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3) 観察を十分に行うこと。

注4) 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5)}	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

種類\頻度	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒
投与部位 ^{注5)}	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5) 観察を十分に行うこと。

5. 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。]

6. 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。

7. 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。

8. 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。

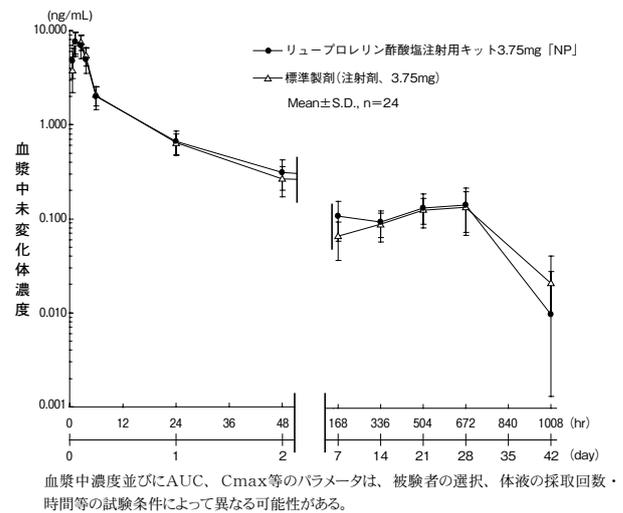
【薬物動態】

血中濃度

閉経後成人女性(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」及び標準製剤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。¹⁾

	薬物動態パラメータ				
	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12day} (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)



【薬効薬理】

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⁾

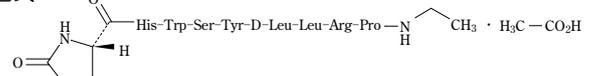
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リュープロレリン酢酸塩(Leuprorelin Acetate)
化学名：5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-N-ethyl-L-prolinamide monoacetate

分子式：C₅₅₉H₈₄₄N₁₆O₁₂·C₂H₄O₂

分子量：1,269.45

構造式：



性状：・白色～帯黄白色の粉末である。

- ・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。
- ・吸湿性である。

【取扱い上の注意】

安定性試験

1) リュープロレリン酢酸塩注射用キット1.88mg「NP」

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、リュープロレリン酢酸塩注射用キット1.88mg「NP」は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。³⁾

2) リュープロレリン酢酸塩注射用キット3.75mg「NP」

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、リュープロレリン酢酸塩注射用キット3.75mg「NP」は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。⁴⁾

【包装】

リュープロレリン酢酸塩注射用キット1.88mg「NP」：1キット
リュープロレリン酢酸塩注射用キット3.75mg「NP」：1キット

※【主要文献】

- 1) ニプロ(株)：社内資料(血中濃度に関する資料)
- ※2) 第十七改正日本薬局方解説書
- 3) ニプロ(株)：社内資料(安定性試験)
- 4) ニプロ(株)：社内資料(安定性試験)

※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ニプロ株式会社 医薬品情報室
〒566-8510 大阪府摂津市千里丘新町3番26号
TEL 0120-226-898
FAX 050-3535-8939