

LH-RH^{注1)} 誘導体
マイクロカプセル型徐放性製剤
注射用リュプロレリン酢酸塩

劇薬

処方箋医薬品^{注2)}

リュプロレリン酢酸塩SR注射用キット11.25mg「あすか」

LEUPRORELIN ACETATE SR FOR INJECTION KIT

貯 法：室温保存

有効期間：3 年

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

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名	リュプロレリン酢酸塩SR注射用キット11.25mg「あすか」
有効成分	1キット中 日局リュプロレリン酢酸塩11.25mg
添 加 剤	乳酸重合体99.3mg、D-マンニトール19.45mg
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。

3.2 製剤の性状

販 売 名	リュプロレリン酢酸塩SR注射用キット11.25mg「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]
性 状	白色の粉末（粉末部）、無色澄明の液 [液体部（懸濁用液）]
pH ^{注)}	6.0～7.1
浸透圧 ^{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

4. 効能又は効果

- 前立腺癌
- 閉経前乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈閉経前乳癌〉

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。

6. 用法及び用量

通常、成人には12週に1回リュ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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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。

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、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ヵ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。

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

〈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。

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）¹⁾並びに骨格異常の増加傾向（ウサギ）¹⁾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。 [2.3参照]

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。

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。

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、腫瘍、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、陰乾燥、性交痛、陰炎、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、ALP、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 trombopoiesis 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、腫瘍、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

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。
[8.2参照]

- (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。

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²⁾。

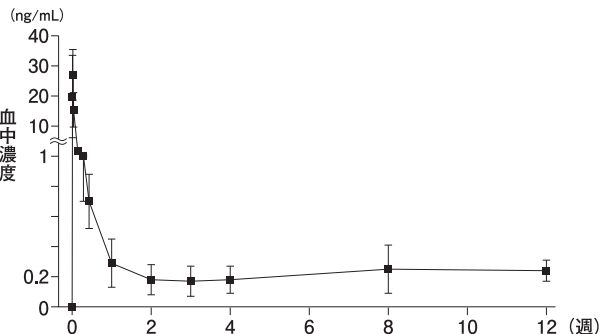
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

〈前立腺癌〉

前立腺癌患者（未治療例）に、リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを単回皮下投与した場合の血中濃度〔代謝物M-I（Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHC₂H₅）を含む〕は以下のとおりであった³⁾。



平均値（標準偏差）、n=10
血中濃度推移（代謝物M-Iを含む）

16.1.2 反復投与

〈前立腺癌〉

前立腺癌既治療患者（リュープロレリン酢酸塩注射用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）51例を対象に、リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週ごとに2回皮下投与した時の血中濃度（代謝物M-Iを含む）は、投与24週後までほぼ0.2～0.3ng/mLで推移した。血中濃度の推移からみて蓄積性はないと考えられる⁴⁾。

〈閉経前乳癌〉

閉経前乳癌患者（術後患者）に、リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週ごとに2回皮下投与（タモキシフェン酸塩を併用投与）した時の血中濃度（代謝物M-Iを含む）は、定常状態に達した投与16週後以降、投与24週後までほぼ0.1～0.2ng/mLで推移した⁵⁾。

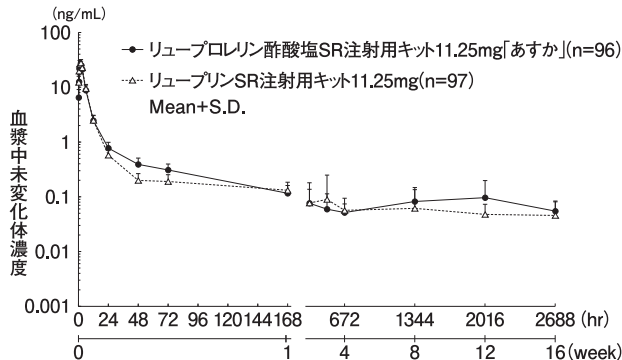
16.1.3 生物学的同等性試験

閉経後健康成人女性を対象とした並行群間比較試験において、リュープロレリン酢酸塩SR注射用キット11.25mg「あすか」又はリュープリンSR注射用キット11.25mgを、リュープロレリン酢酸塩として11.25mg絶食下単回皮下投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータについて90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、主要評価項目であるAUC_{0→16w}及びC_{max}はlog（0.80）～log（1.25）の範囲内であった⁶⁾。

薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0→16w} (ng・hr/mL)	AUC _{1→12w} (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)
リュープロレリン酢酸塩SR注射用キット11.25mg「あすか」 ^{注1)}	25.969 ±4.743	389.653 ±113.957	139.730 ±68.217	1.88 ±0.39
リュープリンSR注射用キット11.25mg ^{注2)}	28.614 ±4.069	349.059 ±92.022	117.732 ±71.800	1.66 ±0.48

(Mean±S.D.、注1) n=96、注2) n=97)



血漿中未変化体濃度推移

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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈前立腺癌〉

17.1.1 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を皮下投与した国内第Ⅱ相非盲検群間比較試験及び国内第Ⅱ相非対照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以下のとおりであった。

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%（10/10例）	100%（10/10例）
既治療例 ^{注1)}	2回	24週	80.4%（41/51例）	100%（46/46例）

注1) リュープロレリン酢酸塩注射用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) 観察期間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⁷⁾。

〈閉経前乳癌〉

17.1.2 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（タモキシフェン酸塩を併用投与）した国内第Ⅱ相非盲検群間比較試験及び国内第Ⅱ相非対照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以下のとおりであった。

対象患者	投与回数	投与・観察期間	抗腫瘍効果（奏効率） ^{注1)}	閉経期レベルへの抑制率 ^{注2)}
閉経前進行・再発乳癌	2回	24週	22.7%（5/22例）	—
閉経前乳癌術後	2回	24週	—	96.8%（60/62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) 初回投与後4～24週の血清エストラジオール濃度が4週毎の全ての測定時点で閉経期レベル（30pg/mL未満）まで抑制された症例の割合。

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、リュープロレリン酢酸塩の投与又は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。

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)

	N	投与4週後の血清中テストステロン濃度の平均値 (ng/dL) (両側95%信頼区間)	平均値の差 (ng/dL) (両側95%信頼区間)
リュープロレリン酢酸塩SR注射用キット11.25mg「あすか」	16	13.2 (7.5, 18.9)	1.9 (-6.5, 10.2)
リュープリンSR注射用キット11.25mg	15	11.3 (4.8, 17.9)	

	N	血清中テストステロン濃度が 去勢レベル (50ng/dL) 以下 となった被験者の割合	割合の差 (両側95%信頼 区間)
リュープロレリン酢 酸塩SR注射用キッ ト11.25mg [あすか]	54	100.0% (54/54例)	3.8% (-3.4, 13.0)
リュープリンSR注 射用キット11.25mg	52	96.2% (50/52例)	

30pg/mL以下となった被験者の割合	N	血清中エストラジオール濃度 が閉経期レベル (30pg/mL) 以下となった被験者の割合	割合の差 (両側95%信頼 区間)
リュープロレリン酢 酸塩SR注射用キッ ト11.25mg [あすか]	73	93.2% (68/73例)	-2.7% (-11.3, 5.7)
リュープリンSR注 射用キット11.25mg	72	95.8% (69/72例)	

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{H} - \text{N} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro} - \text{CH}_2\text{CH}_3 + \text{H}_3\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \\ | \\ \text{O} = \text{N} \end{array}$$

— 4 —

23. 主要文献

- 1) 大島洋次郎他:薬理と治療.1990;18(Suppl.3):589-607, 609-623, 625-631, 633-639
- 2) 茶谷文雄他:薬理と治療.1990;18(Suppl.3):575-588
- 3) 単回投与時の前立腺癌患者における検討(リューブリンSR注射用キット:2002年7月5日承認、申請資料概要へ.2.1、略号一覧表)
- 4) 反復投与時の前立腺癌患者における検討(リューブリンSR注射用キット:2002年7月5日承認、申請資料概要へ.2.2)
- 5) 臨床試験の試験成績に関する資料(リューブリンSR注射用キット:2005年8月18日承認、審査報告書)
- 6) 社内資料:生物学的同等性試験
- 7) 国内における臨床試験(リューブリンSR注射用キット:2002年7月5日承認、申請資料概要ト.1.1)
- 8) 須藤勝一他:薬理と治療.1990;18(Suppl.3):515-520
- 9) 前多敬一郎他:薬理と治療.1990;18:2615-2629
- 10) 山崎 巖他:武田研究所報.1977;36:64-70
- 11) 須藤勝一他:薬理と治療.1990;18(Suppl.3):521-528
- 12) 薬理試験の概要文のまとめ(リューブリンPRO注射用キット:2015年9月28日承認、CTD2.6.2.1)
- 13) ホルモン動態(リューブリンSR注射用キット:2002年7月5日承認、申請資料概要ト.3.(1))
- 14) 社内資料:生物学的同等性試験(薬力学的試験)<前立腺癌>①
- 15) 社内資料:生物学的同等性試験(薬力学的試験)<前立腺癌>②
- 16) 社内資料:生物学的同等性試験(薬力学的試験)<閉経前乳癌>

24. 文献請求先及び問い合わせ先

あすか製薬株式会社 くすり相談室
〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号
TEL 0120-848-339
FAX 03-5484-8358

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

あすか製薬株式会社
東京都港区芝浦二丁目5番1号

26.2 販売元

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号