

貯 法：室温保存
有効期間：3年

LH-RH^{注1)} 誘導体
マイクロカプセル型徐放性製剤
注射用リュープロレリン酢酸塩
劇薬、処方箋医薬品^{注2)}

日本標準商品分類番号
872499

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 Kits

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

| | | |
|------|---------------|---------------|
| | 1.88mg | 3.75mg |
| 承認番号 | 22500AMX01604 | 22500AMX01606 |
| 販売開始 | 2014年2月 | 2014年2月 |

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[悪性疾患の可能性がある。][8.3 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | 粉末部 | | 液体部 |
|------------------------------|---|---|--|
| | 有効成分 | 添加剤 | 懸濁用液 |
| 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 | 1キット中 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 | 1キット (1mL)中 D-マンニトール 50mg カルメロース ナトリウム 5mg |
| 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 | 1キット中 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 | ポリソルベート 80 1mg 水酸化ナトリウム 適量 塩酸 適量 |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | pH | 浸透圧比 | 性状 |
|------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|--|
| リュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg「NP」 | 6.0~7.5 ^{注)} | 約 1 (生理食塩液に 対する比) ^{注)} | 粉末部： 白色の粉末 懸濁用液： 無色澄明の液 (持続性注射剤) |
| リュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg「NP」 | | | |

注) 添付の懸濁用液 1mL で懸濁した場合

4. 効能・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「NP」)
- 閉経前乳癌
 - 前立腺癌

5. 効能・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。

6. 用法・用量

(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。

(前立腺癌、閉経前乳癌)

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。

(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。

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。

7. 用法・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 ヶ月を超える投与は原則として行わないこと。6 ヶ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。

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－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－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]

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。

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]

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]

9.7 小児等

〈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。

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。 |

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)

[8.2 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)

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、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 | | |

| | 5%以上 | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|--------------------|------|--|-------------------|-----------------------------------|
| 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)} | | 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 |
| 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²⁾。

<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 | |

| | 5%以上 | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|------|------|---|--------|-----------------------------------|
| 過敏症 | | 発疹、そう痒 | | |
| 投与部位 | | 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 |
| 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 |

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。

- (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³⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 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⁴⁾。

〈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)とを合わせた血中濃度からみて、蓄積性はないと考えられる⁵⁾⁻⁷⁾。

〈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⁸⁾。

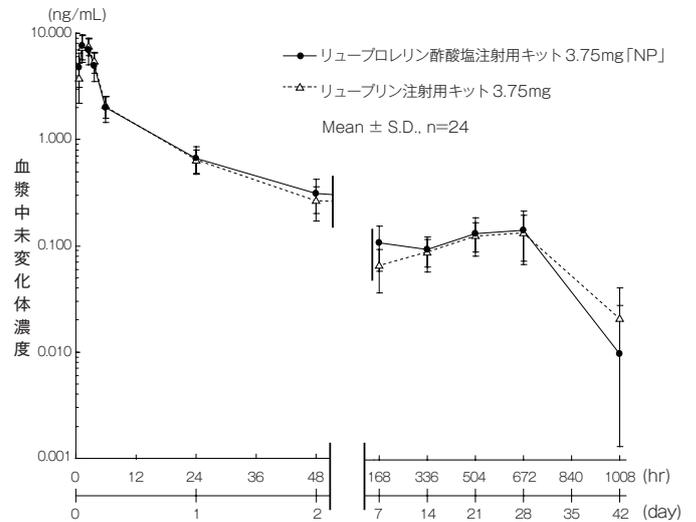
16.1.2 生物学的同等性試験

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」及びリュープリン注射用キット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⁹⁾。

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 |
| リュープリン注射用キット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)



血漿中未変化体濃度推移

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。

16.5 排泄

〈子宮内膜症〉

16.5.1 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⁷⁾。

投与後24時間までの尿中排泄率

| 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〉

16.5.2 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¹⁰⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(子宮内膜症)

17.1.1 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^{5)-7), 11)-16)}。

全般改善度(体重別)

| | | 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^{5)-7), 11)-16)}。

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^{5)-7), 11)-16)}。

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^{5)-7), 11)-16)}。

(子宮筋腫)

17.1.2 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¹⁷⁾⁻²⁰⁾。

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²⁰⁾。

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。[7.2 参照]

(中枢性思春期早発症)

17.1.3 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90 μ g/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^{21), 22)}。

(閉経前乳癌)

17.1.4 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⁸⁾。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²³⁾。[「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²⁴⁾。

無再発生存率

| 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^{8), 23)}。

(前立腺癌)

17.1.5 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^{4), 25), 26)}。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²⁶⁾。[「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²⁵⁾。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²⁵⁾。

18. 薬効薬理

18.1 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²⁷⁾⁻³¹⁾。更に、リュープロレリン酢酸塩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す、下垂体-性腺機能抑制作用を示す。

18.2 性腺ホルモン濃度抑制作用

18.2.1 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(5)、(8)、(11)、(20)。

18.2.2 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(4)、(25)、(26)。

18.2.3 中枢性思春期早発症の女兒及び男児において、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(21)、(22)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

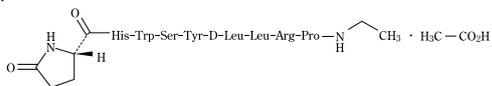
一般名：リュープロレリン酢酸塩(Leuprorelin Acetate)

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：C₅₉H₈₄N₁₆O₁₂・C₂H₄O₂

分子量：1269.45

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。

22. 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[25ゲージ注射針付き]

〈リュープロレリン酢酸塩注射用キット 3.75mg[NP]〉

1キット[25ゲージ注射針付き]

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 (L20230818)
- 2) 田中敏章, 他. 日本成長学会雑誌. 2010;16(2):85-92 (L20220664)
- 3) 茶谷文雄, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.3):575-588 (L20220665)
- 4) 新島端夫, 他. 泌尿器科紀要. 1990;36:1343-1360 (L20220670)
- 5) 水野正彦, 他. 産婦人科の世界. 1992;44:751-788 (L20220666)
- 6) 星合昊, 他. 産婦人科の世界. 1993;45:61-82 (L20220667)
- 7) 中村元一, 他. 薬理と治療. 1992;20:3329-3341 (L20220668)
- 8) 田口鐵男, 他. 癌と化学療法. 1995;22:477-494 (L20220669)
- 9) 社内資料：生物学的同等性試験
- 10) 第十八改正日本薬局方解説書. 2021：C-6160-C-6167 (L20230819)
- 11) 水野正彦, 他. 産婦人科の世界. 1992;44:923-955 (L20220671)
- 12) 熊坂高弘, 他. 産婦人科の世界. 1992;44:851-864 (L20220672)
- 13) 武谷雄二, 他. 薬理と治療. 1992;20:3343-3354 (L20220673)
- 14) 松尾明美, 他. 臨床婦人科産科. 1992;46:1140-1148 (L20220674)

15) 水口弘司, 他. 日本不妊学会雑誌. 1992;37:580-590 (L20220675)

16) 武谷雄二, 他. 産婦人科の世界. 1997;49:315-330 (L20220676)

17) 寺川直樹, 他. 産科と婦人科. 1995;62:569-596 (L20220677)

18) 中村元一, 他. 産婦人科の世界. 1995;47:323-355 (L20220678)

19) 谷口晴記, 他. 産婦人科の世界. 1995;47:423-442 (L20220679)

20) 武谷雄二, 他. 産科と婦人科. 1995;62:741-769 (L20220680)

21) Tanaka T, 他. Endocrinologia Japonica. 1991;38:369-376 (L20220681)

22) 田中敏章, 他. ホルモンと臨床. 1992;40:835-841 (L20220682)

23) 田口鐵男, 他. 癌と化学療法. 1995;22:495-508 (L20220683)

24) 海外臨床第Ⅲ相試験(リュープリンSR注射用キット：2005年8月18日承認、審査報告書) (L20230820)

25) 阿曾佳郎, 他. 泌尿器科紀要. 1991;37:305-320 (L20220684)

26) 赤座英之, 他. 泌尿器外科. 1991;4:527-539 (L20220685)

27) 須藤勝一, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.3):515-520 (L20220686)

28) 前多敬一郎, 他. 薬理と治療. 1990;18:2615-2629 (L20220687)

29) 山崎巖, 他. 武田研究所報. 1977;36:64-70 (L20220688)

30) 須藤勝一, 他. 薬理と治療. 1990;18(Suppl.3):521-528 (L20220689)

31) 薬理作用(リュープリンPRO注射用キット：2015年9月28日承認、CTD2.6.2.1) (L20230821)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



NIPRO

ニプロ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号