

球脊髄性筋萎縮症

※全例調査のお願い

球脊髄性筋萎縮症に対するリュープリン SR 注射用キット 11.25mg の投与に関し、全例調査のご協力をお願いいたします。

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)}

医薬品リスク管理計画対象製品

薬価基準収載

リュープリン[®] SR 注射用キット 11.25mg

(注射用リュープロレリン酢酸塩)

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

注1) LH-RH：黄体形成ホルモン放出ホルモン

注2) 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

球脊髄性筋萎縮症に対する リュープリン® SR注射用キット 11.25mg の開発経緯

球脊髄性筋萎縮症以外の効能・効果に対する「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は電子添文をご参照ください。

リュープリン® SR 注射用キット 11.25mg（リュープリン SR）は武田薬品工業株式会社で合成された高活性の黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）アゴニストの12週間持続徐放性製剤であり、下垂体に作用して性腺刺激ホルモンを分泌させて性腺機能を刺激し、その持続的な刺激によって逆説的抑制効果を惹起させ、下垂体又は性腺における反応性の低下を引き起こす。この作用により性腺機能が抑制され、性ステロイドホルモンの分泌が低下する。本剤は国内において、前立腺癌、閉経前乳癌等の性ホルモン依存性疾患の治療薬として製造販売承認を取得し、臨床の場に供している。

球脊髄性筋萎縮症（SBMA：Spinal and Bulbar Muscular Atrophy）の病因は、X染色体長腕近位部に位置するアンドロゲン受容体（AR）遺伝子第1エクソン内のシトシン・アデニン・グアニンの3つの塩基の繰返し配列（CAGリピート）の異常延長であり、CAGリピートによる変異ARが神経細胞の核内に集積して神経細胞の機能を障害し細胞死に至らしめる。この変異ARは、テストステロンと結合することにより神経細胞の核内に取り込まれるため、テストステロンと結合した変異ARがSBMAの発症及び進行の機序において中心的役割を果たしていると考えられている。

このようなことから、リュープリンSRに治療効果がある可能性が考えられ、名古屋大学神経内科において、病態モデルマウスを用いた薬理作用の検討、自主臨床第Ⅱ相試験を経て医師主導治験として、第Ⅲ相二重盲検比較試験（JASMITT-06DB試験、以下06DB試験）06DB試験を終了した被験者を対象とした第Ⅲ相長期継続投与試験（JASMITT-07OP試験）そして咽頭部バリウム残留率を評価する追加第Ⅱ相試験（JASMITT-11DB試験）が行われた。

さらに、名古屋大学神経内科による自主臨床試験・研究において、本剤の長期使用による死亡又は入院を要する肺炎及び運動機能への影響について検討された。これらの臨床試験成績を総合し、リュープリンSRは、SBMA患者の嚥下機能を保持し誤嚥性肺炎を防止することでSBMAの治療に寄与することが期待できると考えられ、効能追加に係る一変申請を行い2017年8月、承認された。

製品情報（球脊髄性筋萎縮症患者に投与する場合）

SBMA に対するリュープリン SR11.25mg の投与により、嚥下機能低下の抑制が期待される成績が得られていますが、長期使用による死亡又は入院を要する肺炎及び運動機能への影響については明確にされていません。

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

4. 効能又は効果及び 5. 効能又は効果に関連する注意

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制

〈5. 効能又は効果に関連する注意〉

5.2 遺伝子検査により、アンドロゲン受容体遺伝子における CAG リピート数の異常延長が確認された患者に投与すること。

5.3 去勢術、薬物療法等により血清テストステロン濃度が去勢レベルに低下している患者では、本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。

6. 用法及び用量

通常、成人には 12 週に 1 回リュー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〉

7.2 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一性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、疾患が進行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 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とどまり、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、注射部位をもまない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]

8.2 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。

8.3 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]

〈球脊髄性筋萎縮症の進行抑制〉

8.10 球脊髄性筋萎縮症に関する十分な知識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。

8.11 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テストステロン濃度の上昇に伴って疾患が進行するおそれがあるため、本剤の初回投与初期は症状を十分に観察すること。

8.12 本剤の投与により、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、性欲減退、男性性機能不全等の副作用があらわれる可能性があるため、投与に際しては、患者に十分な説明を行うこと。

注) CAG リピート数の検査を受託している臨床検査会社もあります。
詳細は、臨床検査会社にお問い合わせください。

球脊髄性筋萎縮症の診断基準と主な症状

■球脊髄性筋萎縮症の診断基準

A. 神経所見：以下の神経所見（ア）（イ）（ウ）（エ）のうち2つ以上を示す

- （ア）球症状
- （イ）下位運動ニューロン徴候
- （ウ）手指振戦
- （エ）四肢腱反射低下

B. 臨床所見、検査所見

1. 成人発症で緩徐に進行性である
2. 発症者は男性であり、家族歴を有する
3. アンドロゲン不全症候（女性化乳房、睾丸萎縮、女性様皮膚変化など）
4. 針筋電図で高振幅電位などの神経原性変化を認める

C. 鑑別診断ができている

D. 遺伝子診断

アンドロゲン受容体遺伝子における CAG リピートの異常伸長

〈診断の判定〉

上記の A、B、C をすべて満たすもの、または A と D の両方を満たすものを球脊髄性筋萎縮症と診断する

※リュープリン SR 注射用キット 11.25mg を球脊髄性筋萎縮症の進行抑制に投与する場合は、以下の点にご注意ください。
5.2 遺伝子検査により、アンドロゲン受容体遺伝子における CAG リピート数の異常延長が確認された患者に投与すること。
5.3 去勢術、薬物療法等により血清テストステロン濃度が去勢レベルに低下している患者では、本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。

■球脊髄性筋萎縮症にみられる主な症状など

神経症候

下位運動ニューロンである顔面、舌及び四肢近位部優位の筋萎縮及び筋力低下と筋収縮時の著明な筋線維束性収縮が主症状です。

四肢腱反射は全般に低下し、上位運動ニューロン徴候はみられません。

手指の振戦、筋痙攣、喉頭痙攣による短時間の呼吸困難感、深部感覚優位の軽微な感覚障害（特に下肢遠位部）、軽度のアンドロゲン不全症候（睾丸萎縮、女性化乳房、女性様皮膚変化）がみられることがあります。

また、進行すると嚥下障害、呼吸機能低下などがみられ、呼吸器感染を繰り返すようになります。

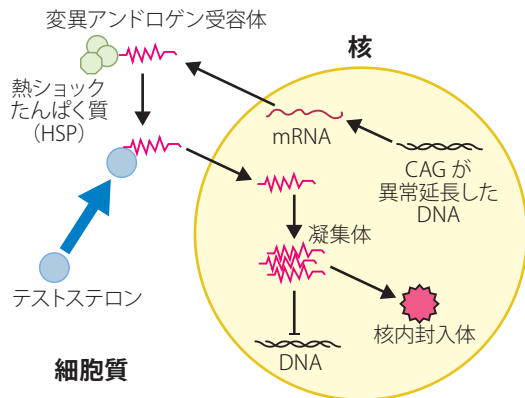
血液検査

CK 高値、耐糖能異常、脂質異常症、軽度の肝機能異常、ブルガダ (Brugada) 症候群を合併することがあります。

難病情報センター HP・球脊髄性筋萎縮症
(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/234>；情報更新・令和3年9月)

SBMA の発現におけるアンドロゲンの関与と リュープリンの作用機序

■神経細胞における変異アンドロゲン受容体の集積



変異アンドロゲン受容体はテストステロンと結合することによって、神経細胞の核内に取り込まれ、核内に集積して DNA の転写障害などを引き起こし、SBMA の発症・進展に関与する。

監修：祖父江 元

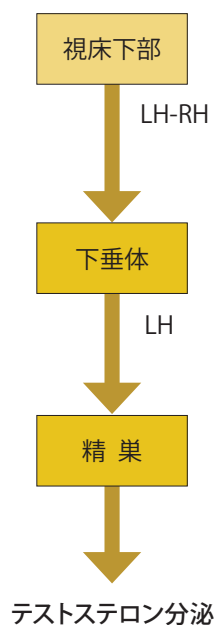
■リュープリン SR 投与によるテストステロン分泌への影響

高活性 LH-RH 誘導体であるリウ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（急性効果）がみられた後、下垂体においては LH の産生・放出が低下する。

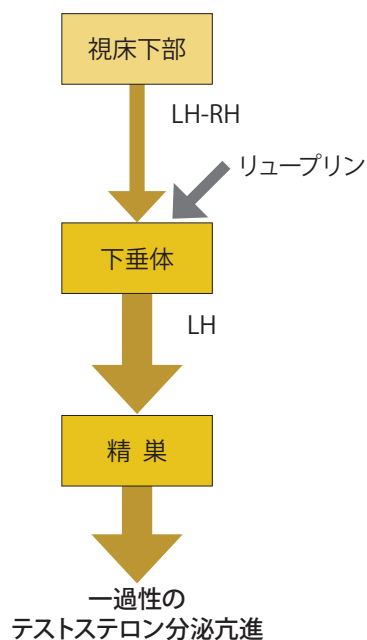
さらに、精巣の性腺刺激ホルモンに対する反応性が低下し、テストステロン産生能及び分泌が低下する（慢性効果）。

リウプロレリン酢酸塩：リュープリン SR の一般名

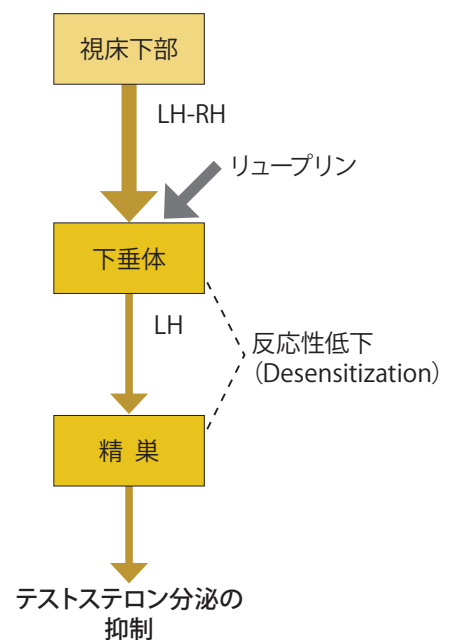
リウプロレリン非投与時



初回投与直後（急性効果）



慢性効果



慢性効果：長期投与において認められる効果

リュープリン® SR注射用キット 11.25mg の使用方法

1 懸濁操作を行います。

※常に針キャップを上に向けたままで操作をしてください（液漏れ防止のため）。

※操作中はプランジャーロッドの引戻しを決して行わないでください。ミドルストッパー分離の原因となります。

1 プランジャーロッドを押し上げる前に、シリンジを軽く指ではじく等して粉末の塊をほぐしてください。
※懸濁を容易にするために必要な操作です。

2 針キャップ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て（6～8秒）、ミドルストッパーの先端を青色のストップラインまで動かします。

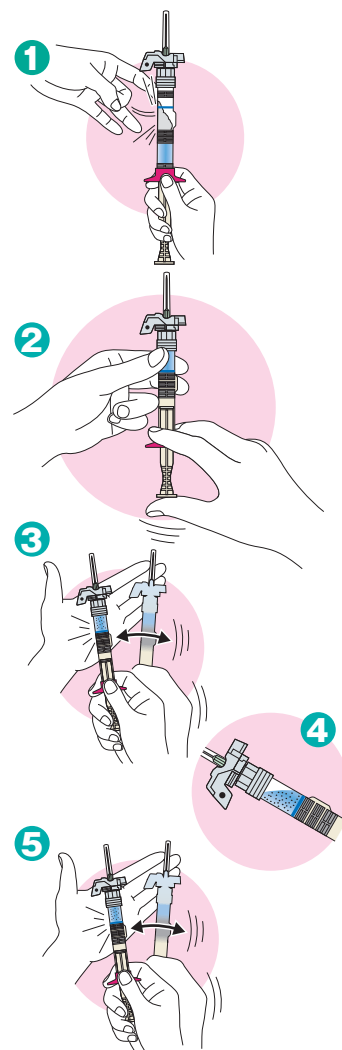
3 針キャップを上に向けたまま、小刻みに15～30秒程度手のひらに軽くたたきつけて懸濁します。通常は15秒前後で完全に懸濁しますが、一部に塊が生じている場合は30秒程度かかることがあります。なお、適切に懸濁された場合、懸濁液は白色になります。
※たたき方が強すぎると、泡立ちや液漏れの原因となるので注意してください。

4 ミドルストッパーの面に塊がなくなっていることを確認してください。（一時的であれば、シリンジを横にして確認することも可能です）

5 塊が残っているなど、十分懸濁できていない場合には、針キャップを上に向けたまま、③でたたきつけた反対の側面を手のひらに軽く小刻みにたたきつけ、懸濁操作を続けてください。

注意

- シリンジのローリング（シリンジを手のひらで挟みもむようにまわす）より、手のひらにたたきつける方が早く懸濁できます。
- 強く振ると泡立ちや液漏れを起こすおそれがあります。

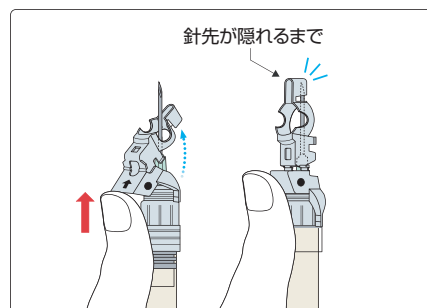
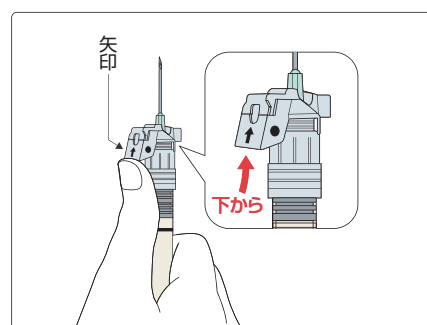


3 注射後、安全装置を操作します。

※針刺し事故を防ぐために安全装置が付いています。

1 片手でしっかりと注射筒を持ち、針先に触れないよう注意しながら安全装置側面部にある矢印の下面部分に親指をあてます。

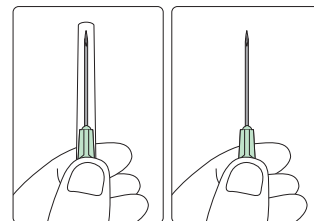
2 矢印の部分の正面から押すのではなく、下から真上に持ち上げるようにスライドさせます。
針先が完全にカバー内に隠れ、「カチッ」と音がするまで押しあげてください。



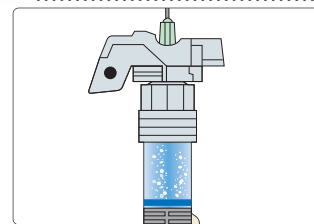
2 針キャップをはずして注射します。

※注射前に安全装置を操作すると注射できません。必ず投与終了後に操作してください。

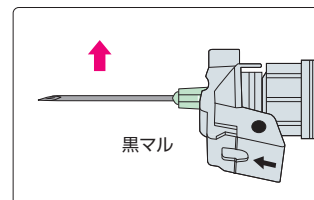
- 1 針キャップを上に向けて、注射筒と針キャップの根元を持ち、針キャップを回さずにまっすぐ引抜きます。
このとき、針先に十分注意してください。
※針キャップを回して引抜くと液漏れの原因となります。



- 2 針先を上に向けて、気泡を抜きます。
気泡を抜いて直ちに使用してください。

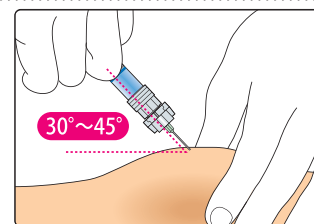


- 3 安全装置の「●」（黒マル）を上向きにすると、針穴も上向きになります。
この状態であれば安全装置は常に横向きとなり、邪魔にならずに注射できます。



- 4 針穴を上向きにして皮膚面に対し、およそ 30 度～45 度の角度で、注射針を刺します。
このとき、目安として針の余りが 3 分の 1 以下になるように刺し込み、注射します。

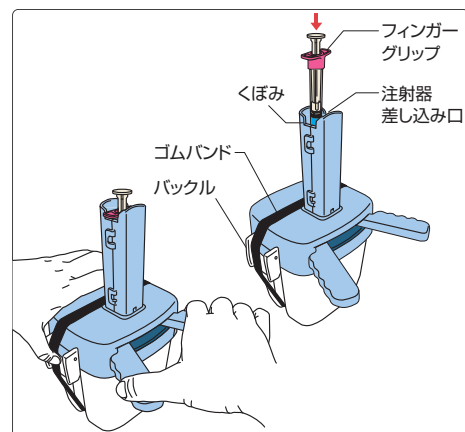
ただし、やせ気味の患者さんなど、皮下組織の薄い患者さん等では適宜調整していただき、確実に皮下投与できるようにしてください。



- 3 専用のセーフティカッターを用いて注射針を外すことができ分別廃棄も可能です。

その場合、注射器のフィンガーグリップをセーフティカッターの差し込み口のくぼみに合わせて垂直に差し込みます。
くぼみにセットされたことを確認し、本品を手で固定してから、ハンドルをしっかり握って最後まで閉じると、安全装置ごと針がカットされ、容器内に溜まります。

詳しくは、セーフティカッターの取り扱い説明書をご覧ください。



副作用（球脊髄性筋萎縮症）

本剤を球脊髄性筋萎縮症以外に用いた場合の副作用については電子添文をご覧ください。

副作用¹⁾

国内臨床試験において、リュープロレリン酢酸塩として 11.25mg が初めて投与された 240 症例中 191 例（79.6%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主な副作用は、ほてり 15.8%（38/240 例）便秘及び体重増加 12.5%（30/240 例）、関節痛 10.4%（25/240 例）等であった。

	リュープロリン SR (n=240)
	発現例数 (%)
全事象	191 (79.6)
血液及びリンパ系障害	9 (3.8)
貧血	8 (3.3)
胃腸障害	52 (21.7)
便秘	30 (12.5)
胃炎	5 (2.1)
下痢	5 (2.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態	64 (26.7)
注射部位硬結	23 (9.6)
注射部位反応	14 (5.8)
胸痛	11 (4.6)
倦怠感	8 (3.3)
注射部位内出血	7 (2.9)
末梢性浮腫	6 (2.5)
注射部位疼痛	5 (2.1)
肝胆道系障害	19 (7.9)
肝機能異常	16 (6.7)
感染症及び寄生虫症	29 (12.1)
鼻咽頭炎	5 (2.1)
代謝及び栄養障害	47 (19.6)
高脂血症	23 (9.6)
糖尿病	17 (7.1)
筋骨格系及び結合組織障害	73 (30.4)
関節痛	25 (10.4)
背部痛	22 (9.2)
筋肉痛	13 (5.4)
四肢痛	7 (2.9)
骨粗鬆症	7 (2.9)
変形性脊椎症	7 (2.9)
筋骨格痛	6 (2.5)
筋骨格硬直	6 (2.5)
神経系障害	35 (14.6)
頭痛	16 (6.7)
浮動性めまい	11 (4.6)
感覚鈍麻	8 (3.3)
精神障害	31 (12.9)
リビドー減退	14 (5.8)
うつ病	9 (3.8)
不眠症	9 (3.8)
腎及び尿路障害	28 (11.7)
頻尿	10 (4.2)

	リュープロリン SR (n=240)
	発現例数 (%)
生殖系及び乳房障害	26 (10.8)
男性性機能不全	8 (3.3)
勃起不全	8 (3.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	26 (10.8)
呼吸困難	5 (2.1)
皮膚及び皮下組織障害	40 (16.7)
湿疹	13 (5.4)
多汗症	10 (4.2)
血管障害	54 (22.5)
ほてり	38 (15.8)
高血圧	15 (6.3)
末梢冷感	5 (2.1)
臨床検査	64 (26.7)
体重増加	30 (12.5)
血中トリグリセリド増加	8 (3.3)
血中リン増加	7 (2.9)
尿中血陽性	5 (2.1)
体重減少	3 (1.3)
白血球数減少	3 (1.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)
血圧低下	2 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.8)
便潜血	2 (0.8)
肝機能検査異常	1 (0.4)
尿中白血球陽性	1 (0.4)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
尿中ブドウ糖	1 (0.4)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.4)
ヘモグロビン減少	1 (0.4)
尿蛋白	1 (0.4)
プロトロンビン時間延長	1 (0.4)
白血球数増加	1 (0.4)
血小板数増加	1 (0.4)
尿中蛋白陽性	1 (0.4)
筋酵素上昇	1 (0.4)
肝酵素上昇	1 (0.4)
便潜血陽性	1 (0.4)

本表は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 19.0 を用いて読み替えた

1) リュープロレリン 11.25mg の球脊髄性筋萎縮症を対象とした国内臨床試験（社内資料、承認審査時評価資料）

11.1 重大な副作用

以下の副作用が、リュープロレリン酢酸塩として 11.25mg が投与された際の「重大な副作用」として認められています。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してください。

〈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）[8.3 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）

〈球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合〉

11.1.11 うつ状態（0.1 ～ 5% 未満）

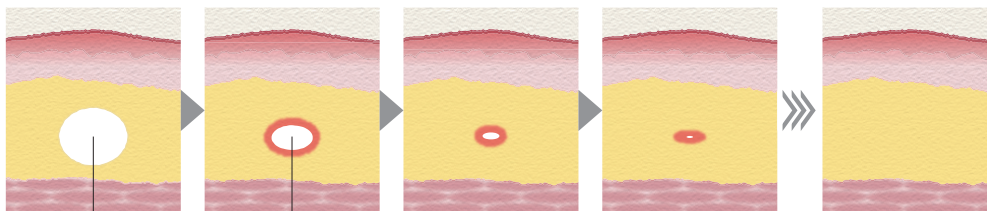
11.1.12 心不全（0.1 ～ 5% 未満）

硬結の推定発現機序

リュープリン SR は、1 回投与すると徐放性の薬剤が注射部位におよそ 12 週間とどまるため、局所に投与された薬剤が異物として認識され、その周りに肉芽腫が形成されると考えられます。薬剤は徐々に分解・吸収されるとともに、ほとんどの場合、肉芽腫も縮小し、やがて消失します。

* 投与後 24 時間以上経過した場合も「かたまり」として感じる場合があります。

（承認審査時評価資料）



リュープリン SR

肉芽腫

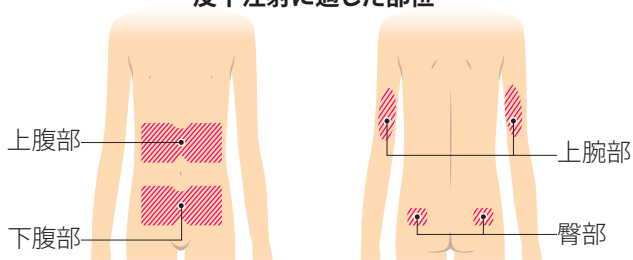
監修：山崎直也（国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科）

硬結についての重要な基本的注意

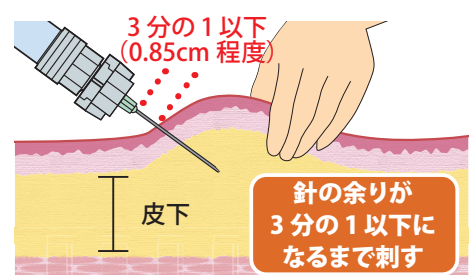
リュープリン SR は、12 週間持続性の製剤であり、徐放性の薬剤が注射部位に長くとどまり、硬結に至ることがあると考えられるので、**注射部位を毎回変更し、注射部位をもまないように**患者に説明するなど十分注意して投与してください。

注射部位を毎回変更してください。

皮下注射に適した部位



■投与の深さの目安



球脊髄性筋萎縮症に対する臨床試験：試験概要

試験名	JASMITT-06DB (06DB) 試験 ²⁾	JASMITT-07OP (07OP) 試験 ³⁾
試験の種類	国内第Ⅲ相試験 / 多施設共同、無作為割付二重盲検並行群間比較試験	国内第Ⅲ相長期継続投与試験 / 多施設共同、非対照試験
目的	球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) 患者に対するリュープリン SR 投与による有効性について、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により評価する。またリュープリン SR の安全性について併せて評価する。	SBMA 患者に対する 06DB 試験を終了した患者を対象として、リュープリン SR を 96 週間継続投与した際の有効性及び安全性について、非対照試験により評価する。
対象・方法	SBMA 患者に対し、原則としてリュープリン SR を 12 週間隔で 4 回もしくは、プラセボを 12 週間隔で 4 回皮下に反復投与する (06DB 試験)。48 週時点で試験の継続が適当と判断された症例に対しては、リュープリン SR を原則 12 週間隔で 96 週間皮下に反復投与する (07OP 試験)。	
投与期間 / 例数 (FAS*)	48 週間 / リュープリン SR 群 : 100 例 プラセボ群 : 99 例	96 週間 / リュープリン SR → リュープリン SR 群 : 98 例 プラセボ → リュープリン SR 群 : 98 例
選択基準	(1) 下位運動ニューロン障害に起因する下記臨床症状のいずれか 1 つ以上を有し、遺伝子検査により確定診断されている、もしくは遺伝子診断は未施行だが臨床的に SBMA と診断されている患者 (男性) ・四肢筋力低下 ・球麻痺 ・四肢筋萎縮 ・手指振戦 (2) スクリーニング検査 (遺伝子検査) でアンドロゲン受容体遺伝子の CAG リピート数が 38 以上の患者 (3) 同意取得時の年齢が 30 歳以上 70 歳未満の患者 (4) 育児希望のない患者 (5) スクリーニング検査で、肝機能及び腎機能が以下の基準を満たす患者 ・AST (GOT) $\leq 4.0 \times$ 施設内基準値上限 ・ALT (GPT) $\leq 4.0 \times$ 施設内基準値上限 ・クレアチニン $< 1.5 \times$ 施設内基準値上限 (6) 他人の介助なく 6 分間の立位保持が可能な患者 (ただし、補助具の使用は問わない) など	(1) 06DB 試験を終了した患者 (48 週の評価を終了した患者) (2) 育児希望のない患者 など
除外基準	(1) 同意取得前 12 ヶ月 (48 週間) 以内に黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH-RH) アゴニスト、テストステロン製剤、5 α 還元酵素阻害薬、抗アンドロゲン製剤、蛋白同化ホルモン、プロゲステロン製剤、エストロゲン製剤、もしくは国内未承認薬を投与された患者 (2) 同意取得前、合計 12 ヶ月 (48 週間) 以上の期間にわたり、LH-RH アゴニストを投与された患者 (3) 血清テストステロンの低下を引き起こす外科的治療 (去勢術等) を行った患者 (4) 陰囊皮膚生検の実施が困難と考えられる患者 (5) 嚥下造影試験の実施が困難と考えられる患者 (6) 精神疾患簡易構造化面接法 (M.I.N.I. 日本語版 5.0.0 大うつ病エピソード) によりうつ病の疑いがあると診断される患者 (7) 同意取得前 1 ヶ月以内に狭心症ないし心筋梗塞があった患者 (8) 脈拍 > 120 拍/分、収縮期血圧 > 180 mmHg 拡張期血圧 > 100 mmHg のいずれか 1 つ以上が当てはまる患者 など	(1) 06DB 試験終了時に 06DB 試験の中止基準に合致した患者 (2) 06DB 試験登録後、治験薬を除く LH-RH アゴニスト、テストステロン製剤、5 α 還元酵素阻害薬、抗アンドロゲン製剤、蛋白同化ホルモン、プロゲステロン製剤、エストロゲン製剤、もしくは国内未承認薬を投与された患者 (3) 血清テストステロンの低下を引き起こす外科的治療 (去勢術など) を行った患者 (4) 嚥下造影試験の実施が困難と考えられる患者 (5) 精神疾患簡易構造化面接法 (M.I.N.I. 日本語版 5.0.0 大うつ病エピソード) によりうつ病の疑いがあると診断される患者 など
主要評価項目	嚥下機能障害の評価：咽頭部バリウム残留率 解析①：FAS を対象に新 JASMITT 方式で評価 解析②：FAS の内、初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率が 50% 以上の被験者を除外し、旧 JASMITT 方式で評価 解析③：FAS を対象に旧 JASMITT 方式で評価 (初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率が 50% 以上の被験者を含む) 試験計画時の検証の主解析は解析③であったが、試験途中に主解析を解析①及び解析② (検証対象) に変更し、解析③は、開封後に探索的解析として実施した (いずれも有意水準：両側 10%)。	

* FAS : Full Analysis Set

※ SBMA に対するリュープリン SR11.25mg の投与により、嚥下機能低下の抑制が期待される成績が得られていますが、長期使用による死亡又は入院を要する肺炎及び運動機能への影響については明確にされていません。

副次評価項目	陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合 入院時血清 CK、嚥下機能指標の評価（咽頭期移行時間 [STD]、食道入口部開大時間 [DOOUES]、喉頭挙上保持時間）、運動機能指標の評価（日本版改訂 ALSFRS-R、QMG スコア、6 分歩行テスト）、QOL の評価（日本語版 ALSAQ-5）	嚥下機能指標の評価（咽頭期移行時間 [STD]、食道入口部開大時間 [DOOUES]、喉頭挙上保持時間） 運動機能指標の評価（日本版改訂 ALSFRS-R、QMG スコア、6 分歩行テスト）、QOL の評価（日本語版 ALSAQ-5）
その他の評価項目	血清テストステロン濃度、血清中薬物濃度（代謝物 M-I を含む）、有害事象（副作用）、骨塩量	血清テストステロン濃度、有害事象（副作用） 骨塩量
解析計画	主要評価項目 FAS を解析対象とし、投与終了時における投与開始時からの変化量について 2 標本 t 検定（有意水準：両側 10%）を適用して群間の比較を行った。また、変化量の平均値について群別及び群間差の両側信頼区間（信頼係数：90%）を算出した。 なお、共変量（投与開始時における咽頭部バリウム残留率、年齢、罹病期間）を考慮した共分散分析を適用したうえで群間差についても検討した。 副次評価項目 主要評価項目と同様の解析を行い、有意水準を両側 10%、信頼係数を両側 90% とした。	主要評価項目 FAS を解析対象とし、試験開始 144 週後（06DB 試験の治験薬投与開始日から起算）における試験開始時からの変化量について、06DB 試験での投与群（リュープリン SR 群またはプラセボ群）別に要約統計量を算出するとともに、平均値について群別及び群間差の両側信頼区間（信頼係数：90%）を算出した。 副次評価項目 主要評価項目と同様の解析を行い、有意水準を両側 10%、信頼係数を両側 90% とした。

リュープリン SR：リュープリン SR 注射用キット 11.25mg

■患者背景（06DB 試験）^{2,3)}

	全体（FAS）	
	リュープリン SR (n=100)	プラセボ (n=99)
年齢（歳）	53.6 < 9.2>	54.2 < 9.2>
罹病期間（年）	12.7 < 8.4>	13.3 < 7.3>
CAG リピート数	48.6 < 4.0>	48.2 < 3.2>
体重（kg）	62.7 < 9.4>	63.8 < 11.2>
咽頭部バリウム残留率<一連の嚥下後>（%）	10.6 < 13.5>	6.7 < 7.2>
咽頭部バリウム残留率<初回嚥下後>（%）	20.3 < 27.1>	18.7 < 26.6>
食道入口部開大時間（秒）	0.4 < 0.1>	0.4 < 0.1>
咽頭期移行時間（秒）	0.1 < 0.3>	0.2 < 0.3>
喉頭挙上保持時間（秒）	0.2 < 0.1>	0.3 < 0.1>
日本版改訂 ALSFRS-R 合計点（点）	40.8 < 3.6>	41.0 < 3.7>
6 分歩行テスト（m）	323.2 <141.9>	303.7 <132.0>
QMG スコア合計点（点）	7.2 < 3.0>	6.8 < 2.8>
日本語版 ALSAQ-5 合計点（点）	10.1 < 3.4>	10.7 < 3.8>
陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合（%）	20.6 < 15.0>	20.7 < 14.0>
入院時血清 CK（IU/L）	754.2 <443.2>	784.4 <479.8>
血清テストステロン濃度（ng/mL）	7.8 < 3.0>	7.7 < 2.6>

平均値（標準偏差）

FAS：Full Analysis Set

ALSFRS-R：筋萎縮性側索硬化症運動機能評価スケール、QMG スコア：定量的重症筋無力症スコア、ALSAQ：筋萎縮性側索硬化症評価質問票

2) リュープロレリン 11.25mg の球形髄性筋萎縮症を対象とした国内第Ⅲ相試験（社内資料、承認審査時評価資料）

3) リュープロレリン 11.25mg の球形髄性筋萎縮症を対象とした国内第Ⅲ相長期継続投与試験（社内資料、承認審査時評価資料）

臨床成績（国内第Ⅲ相試験：06DB 試験²⁾）

咽頭部バリウム残留率の変化量

主要評価項目

■解析①：新 JASMITT 方式（一連の嚥下：調整解析前^{注1)}）

	n	0 週 (%)	投与 終了時 (%)	変化量* (%)	
				投与 終了時	群間差 [90%CI] p*値
リュープリン SR	97	10.6 <13.5>	9.0 <11.3>	-1.6 <12.9>	-3.2 [-5.9 ~ -0.5] 0.049
プラセボ	96	6.7 <7.2>	8.3 <11.2>	1.7 <9.3>	

注1) 調整解析後は、群間差は有意でなかった。

■解析②：旧 JASMITT 方式（初回嚥下）

	n	0 週 (%)	投与 終了時 (%)	変化量* (%)	
				投与 終了時	群間差 [90%CI] p*値
リュープリン SR	79	9.2 <10.4>	8.2 <7.4>	-1.0 <8.9>	-1.3 [-3.4 ~ 0.9] 0.331
プラセボ	77	7.8 <8.3>	8.0 <7.2>	0.3 <7.2>	

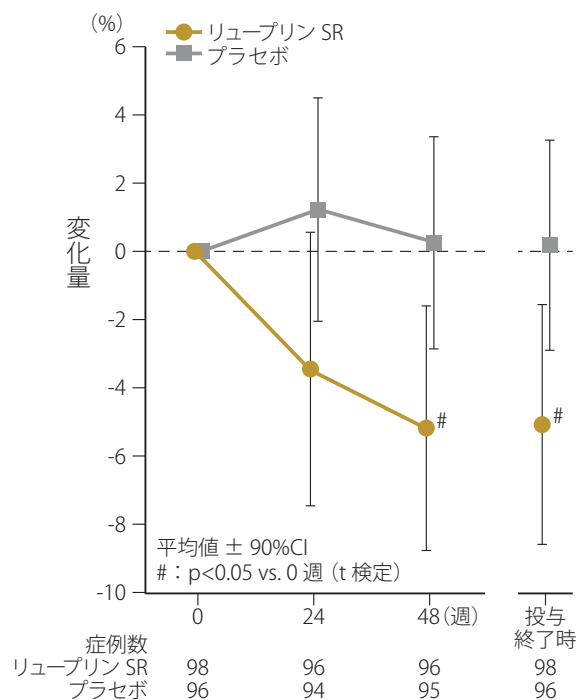
■解析③：旧 JASMITT 方式（初回嚥下）

	n	0 週 (%)	投与 終了時 (%)	変化量* (%)	
				投与 終了時	群間差 [90%CI] p*値
リュープリン SR	98	20.3 <27.1>	15.2 <20.4>	-5.1 <21.0>	-5.3 [-9.9 ~ -0.6] 0.063
プラセボ	96	18.7 <26.6>	18.8 <24.6>	0.2 <18.2>	

平均値<標準偏差>、*：2 標本 t 検定

試験計画時の検証的主解析は解析③であったが、試験途中に主解析を解析①及び解析②（検証対象）に変更し、解析③は、開封後に探索的解析として実施した（いずれも有意水準：両側 10%）。

変化量*の推移：旧 JASMITT 方式 （初回嚥下後咽頭部バリウム残留率 50% 以上を含む）

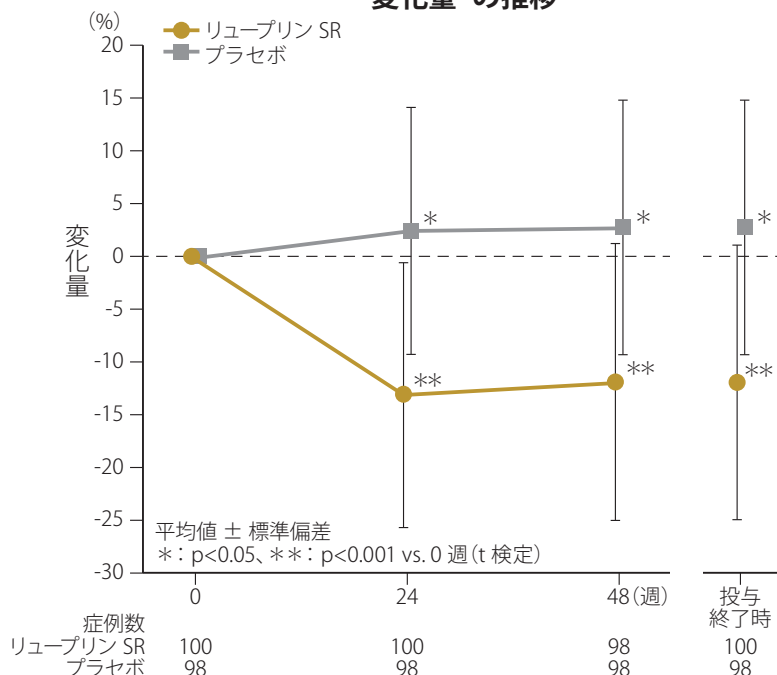


※投与開始時からの変化量

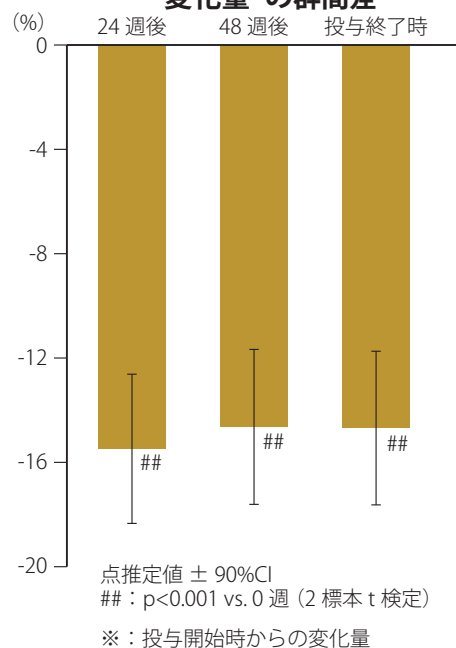
陰囊皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合

副次評価項目

変化量*の推移



変化量*の群間差



方法：遺伝子検査にて診断が確定した SBMA 患者に対し、リュープリン SR またはプラセボを 12 週間隔で 4 回皮下に反復投与した。詳細は 9 ~ 10 頁をご参照ください。

※ SBMA に対するリュープリン SR11.25mg の投与により、嚥下機能低下の抑制が期待される成績が得られていますが、長期使用による死亡又は入院を要する肺炎及び運動機能への影響については明確にされていません。

副次評価項目

		n	0 週	投与終了時	変化量*	
					投与終了時	群間差 [90%CI] p*値
食道入口部開大時間 (秒)	リュープリン SR	98	0.43 < 0.07>	0.46 < 0.08>	0.03 < 0.07>	0.00 [-0.01 ~ 0.02] 0.683
	プラセボ	98	0.43 < 0.09>	0.46 < 0.08>	0.02 < 0.06>	
咽頭期移行時間 (秒)	リュープリン SR	98	0.14 < 0.25>	0.19 < 0.26>	0.04 < 0.25>	0.05 [0.00 ~ 0.10] 0.124
	プラセボ	98	0.17 < 0.28>	0.17 < 0.28>	-0.01 < 0.19>	
喉頭挙上保持時間 (秒)	リュープリン SR	98	0.24 < 0.11>	0.21 < 0.09>	-0.03 < 0.11>	-0.01 [-0.04 ~ 0.02] 0.517
	プラセボ	98	0.25 < 0.12>	0.23 < 0.11>	-0.02 < 0.11>	
日本版改訂 ALSFRS-R 合計点 (点)	リュープリン SR	100	40.8 < 3.6>	40.5 < 4.1>	-0.4 < 2.8>	-0.2 [-0.8 ~ 0.4] 0.537
	プラセボ	99	41.0 < 3.7>	40.8 < 3.4>	-0.1 < 2.4>	
6 分歩行テスト (m)	リュープリン SR	100	323.2 <141.9>	298.9 <144.6>	-24.2 < 48.8>	-10.2 [-21.4 ~ 1.0] 0.132
	プラセボ	99	303.7 <132.0>	289.7 <139.1>	-14.0 < 46.8>	
QMG スコア合計点 (点)	リュープリン SR	100	7.2 < 3.0>	7.1 < 3.1>	-0.1 < 1.9>	-0.3 [-0.8 ~ 0.1] 0.204
	プラセボ	99	6.8 < 2.8>	7.0 < 2.9>	0.2 < 1.8>	
日本語版 ALSAQ-5 合計点 (点)	リュープリン SR	100	10.1 < 3.4>	11.1 < 3.8>	1.0 < 2.9>	0.9 [0.2 ~ 1.5] 0.033
	プラセボ	99	10.7 < 3.8>	10.9 < 3.7>	0.1 < 2.9>	
入院時血清 CK (IU/L)	リュープリン SR	100	754.2 <443.2>	632.7 <398.7>	-121.5 <245.1>	-101.9 [-162.8 ~ -41.0] 0.006
	プラセボ	98	786.3 <481.9>	766.7 <494.9>	-19.6 <273.2>	

平均値 (標準偏差)、*: 2 標本 t 検定
※: 投与開始時からの変化量

副作用

その他の評価項目

安全性の評価対象となったリュープリン SR 群 100 例、プラセボ群 99 例において、リュープリン SR 群 57.0% (57 例)、プラセボ群 54.5% (54 例) に副作用の発現を認めた。いずれかの群で発現頻度が 5% 以上のものは、リュープリン SR 群・プラセボ群の順に、ほてり 10.0% (10 例)・2.0% (2 例)、注射部位硬結 7.0% (7 例)・5.1% (5 例)、関節痛 7.0% (7 例)・2.0% (2 例)、頭痛 7.0% (7 例)・2.0% (2 例)、肝機能異常 6.0% (6 例)・3.0% (3 例)、背部痛 5.0% (5 例)・6.1% (6 例)、便秘 5.0% (5 例)・5.1% (5 例)、血中トリグリセリド増加 5.0% (5 例)・2.0% (2 例) であった。

なお、両群とも試験期間中に副作用による死亡例及び投与中止例は認めなかった。

重篤な副作用発現例は以下のとおりであった。

[重篤な副作用]

リュープリン SR 群: 呼吸困難 (1 例)

プラセボ群: 消化器新生物、呼吸困難、足骨折 (各 1 例)

臨床成績（国内第Ⅲ相試験：06DB 試験²⁾）

サブグループ解析

投与終了時の咽頭部バリウム残留率の変化量※（旧 JASMITT 方式：初回嚥下）

項目		リュープリン SR	プラセボ	群間差 [90%CI]
全体集団		-4.8 ± 1.64 (98)	-0.1 ± 1.66 (96)	-4.6 [-8.5, -0.8]
年齢 [中央値：55.0 歳]	55.0 歳以上	-6.3 ± 2.58 (49)	2.3 ± 2.58 (49)	-8.6 [-14.6, -2.5]
	55.0 歳未満	-3.0 ± 1.99 (49)	-3.0 ± 2.03 (47)	0.0 [-4.8, 4.7]
発症時年齢 [中央値：41.0 歳]	41.0 歳以上	-5.3 ± 2.15 (55)	3.1 ± 2.46 (42)	-8.4 [-13.8, -3.0]
	41.0 歳未満	-3.8 ± 2.29 (43)	-2.9 ± 2.04 (54)	-0.8 [-6.0, 4.3]
体重（投与開始時） [中央値：62.30kg]	62.30kg 以上	-2.6 ± 2.27 (46)	2.1 ± 2.20 (49)	-4.7 [-10.0, 0.5]
	62.30kg 未満	-6.6 ± 2.40 (52)	-2.6 ± 2.53 (47)	-4.0 [-9.8, 1.8]
BMI（投与開始時） [中央値：22.09kg/m ²]	22.09kg/m ² 以上	-3.1 ± 2.16 (47)	1.4 ± 2.10 (50)	-4.5 [-9.5, 0.5]
	22.09kg/m ² 未満	-6.5 ± 2.49 (51)	-1.5 ± 2.63 (46)	-5.0 [-11.0, 1.0]
筋力低下発症からの経過年数 [中央値：11.21 年]	11.21 年以上	-3.7 ± 2.70 (46)	-1.0 ± 2.51 (53)	-2.7 [-8.9, 3.4]
	11.21 年未満	-5.8 ± 1.87 (52)	1.0 ± 2.06 (43)	-6.8 [-11.4, -2.1]
咽頭部バリウム残留率 (旧 JASMITT 方式 50% 以上含む) (投与開始時)	5% 未満	2.5 ± 1.31 (27)	3.0 ± 1.18 (33)	-0.6 [-3.5, 2.4]
	5%以上20%未満	1.3 ± 1.75 (41)	6.0 ± 1.81 (38)	-4.7 [-8.9, -0.5]
	20% 以上	-22.1 ± 4.68 (30)	-10.8 ± 5.14 (25)	-11.3 [-23.0, 0.4]
日本語版 ALSAQ-5 合計点 (投与開始時) [中央値：10.0 点]	10.0 点以上	-1.7 ± 2.56 (50)	-0.5 ± 2.39 (57)	-1.2 [-7.1, 4.6]
	10.0 点未満	-7.6 ± 1.92 (48)	0.0 ± 2.13 (39)	-7.6 [-12.4, -2.8]
日本版改訂 ALSFRS-R 合計点 (投与開始時) [中央値：41.0 点]	41.0 点以上	-6.3 ± 1.83 (59)	-3.3 ± 1.83 (59)	-3.0 [-7.3, 1.3]
	41.0 点未満	-1.8 ± 2.88 (39)	4.3 ± 2.96 (37)	-6.1 [-13.0, 0.8]
QMG スコア合計点 (投与開始時) [中央値：7.0 点]	7.0 点以上	-3.8 ± 2.30 (57)	1.7 ± 2.32 (56)	-5.5 [-10.9, 0.0]
	7.0 点未満	-5.6 ± 2.24 (41)	-3.2 ± 2.27 (40)	-2.4 [-7.8, 2.9]
陰囊皮膚の抗ポリグルタミン 抗体陽性細胞数の割合 (投与開始時) [中央値：17.34%]	17.34% 以上	-2.6 ± 2.42 (47)	0.5 ± 2.35 (50)	-3.1 [-8.7, 2.5]
	17.34% 未満	-6.5 ± 2.20 (51)	-1.1 ± 2.32 (46)	-5.4 [-10.7, 0.0]
入院時血清 CK（投与開始時） [中央値：645.0 IU/L]	645.0 IU/L 以上	-6.1 ± 2.25 (46)	-1.5 ± 2.11 (52)	-4.6 [-9.8, 0.6]
	645.0 IU/L 未満	-3.0 ± 2.39 (52)	0.8 ± 2.60 (44)	-3.8 [-9.8, 2.1]

調整済平均値±標準誤差、() 内は例数
※投与開始時からの変化量

調整因子は投与開始時における咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式・50% 以上含む：連続量）、筋力低下発症からの経過年数（連続量）とし、投与終了時と投与開始時の両方がそろった症例を対象とした。

方法：遺伝子検査にて診断が確定した SBMA 患者に対し、リュープリン SR またはプラセボを 12 週間隔で 4 回皮下に反復投与した。詳細は 9～10 頁をご参照ください。

安全性：安全性の評価対象となったリュープリン SR 群 100 例、プラセボ群 99 例において、リュープリン SR 群 57.0% (57 例)、プラセボ群 54.5% (54 例) に副作用の発現を認めた。詳細は 12 頁をご参照ください。

2) リュープロレリン 11.25mg の球脊髄性筋萎縮症を対象とした国内第Ⅲ相試験（社内資料、承認審査時評価資料）

※ SBMA に対するリュープリン SR11.25mg の投与により、嚥下機能低下の抑制が期待される成績が得られていますが、長期使用による死亡又は入院を要する肺炎及び運動機能への影響については明確にされていません。

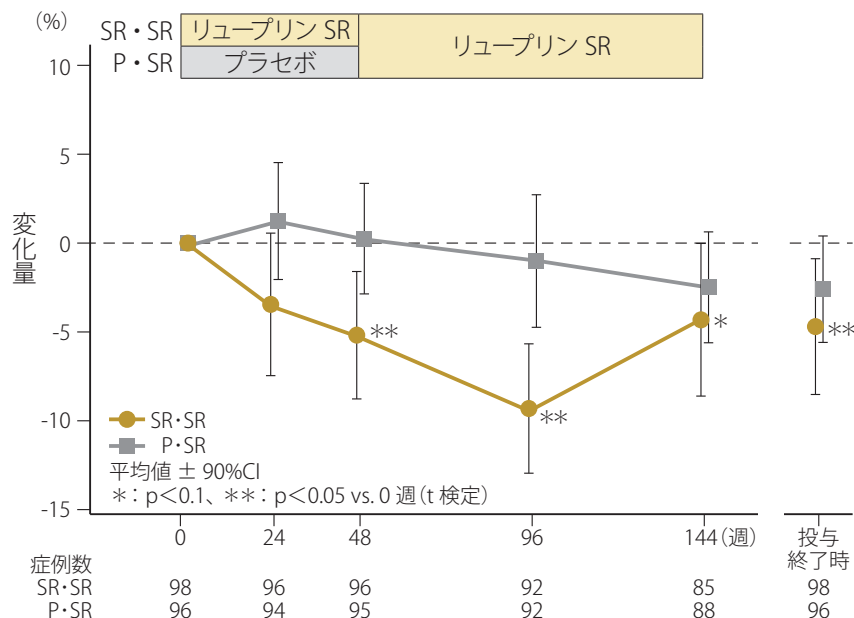
臨床成績（国内第Ⅲ相長期継続投与試験：070P 試験³⁾）

咽頭部バリウム残留率の変化量（旧 JASMITT 方式：初回嚥下）

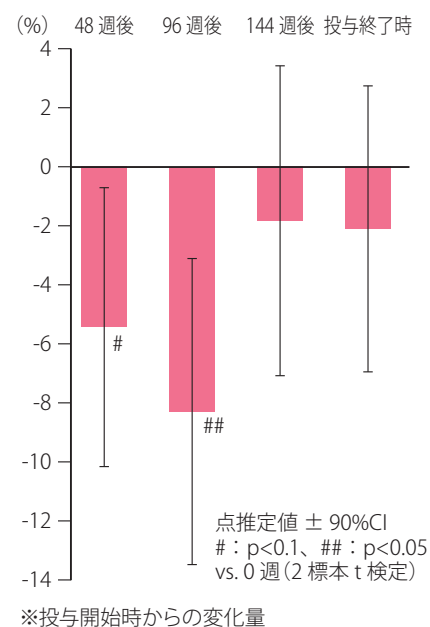
主要評価項目

初回嚥下後咽頭部バリウム残留率 50% 以上を含む

変化量※の推移

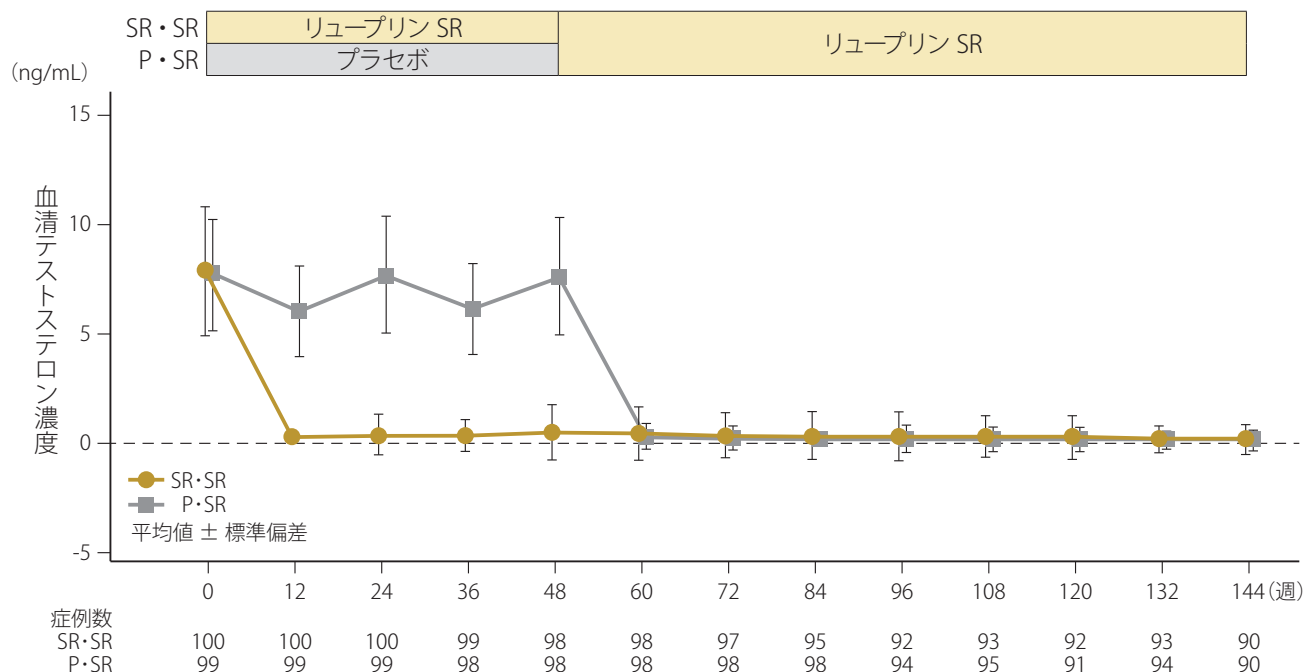


変化量※の群間差



血清テストステロン濃度の推移

その他の評価項目



方法：遺伝子検査にて診断が確定した SBMA 患者に対し、リュープリン SR もしくはプラセボを 12 週間隔で 4 回皮下に反復投与した。48 週時点で試験の継続が適当と判断された症例に対しては、リュープリン SR を 12 週間隔で 8 回皮下に反復投与した。詳細は 9～10 頁をご参照ください。

SR・SR：SR11.25mg → SR11.25mg、P・SR：プラセボ → SR11.25mg

※ SBMA に対するリュープリン SR11.25mg の投与により、嚥下機能低下の抑制が期待される成績が得られていますが、長期使用による死亡又は入院を要する肺炎及び運動機能への影響については明確にされていません。

副次評価項目

		n	変化量*					
			48 週後	群間差 [90%CI] p*値	96 週後	群間差 [90%CI] p*値	144 週後	群間差 [90%CI] p*値
食道入口部開大時間(秒)	SR・SR	98	0.03 <0.07>	0.01 [-0.01 ~ 0.02] p=0.633	0.03 <0.07>	-0.01 [-0.02 ~ 0.01] p=0.620	0.03 <0.07>	0.00 [-0.02 ~ 0.02] p=0.889
	P・SR	98	0.02 <0.06>		0.04 <0.08>		0.03 <0.07>	
咽頭期移行時間 (秒)	SR・SR	98	0.04 <0.25>	0.05 [0.00 ~ 0.10] p=0.125	0.05 <0.30>	0.06 [-0.01 ~ 0.12] p=0.170	0.03 <0.26>	-0.01 [-0.08 ~ 0.06] p=0.781
	P・SR	98	-0.01 <0.19>		0.00 <0.26>		0.04 <0.30>	
喉頭挙上保持時間 (秒)	SR・SR	98	-0.03 <0.11>	0.00 [-0.03 ~ 0.02] p=0.779	0.03 <0.10>	-0.01 [-0.04 ~ 0.02] p=0.477	0.02 <0.10>	-0.03 [-0.06 ~ 0.00] p=0.132
	P・SR	98	-0.02 <0.11>		0.04 <0.12>		0.05 <0.16>	
日本版改訂 ALSFRS-R 合計点 (点)	SR・SR	100	-0.40 <2.83>	-0.20 [-0.90 ~ 0.40] p=0.514	-0.60 <2.80>	0.10 [-0.70 ~ 0.80] p=0.843	-1.10 <2.98>	-0.10 [-0.80 ~ 0.60] p=0.852
	P・SR	99	-0.20 <2.40>		-0.70 <3.38>		-1.10 <2.75>	
QMG スコア合計点 (点)	SR・SR	100	-0.10 <1.90>	-0.40 [-0.80 ~ 0.00] p=0.130	0.20 <2.08>	-0.60 [-1.10 ~ -0.10] p=0.036	0.30 <2.25>	-0.80 [-1.30 ~ -0.30] p=0.006
	P・SR	99	0.30 <1.78>		0.80 <1.91>		1.20 <1.84>	
日本語版 ALSAQ-5 合計点 (点)	SR・SR	100	0.90 <2.83>	0.80 [0.10 ~ 1.50] p=0.055	1.00 <3.41>	0.30 [-0.50 ~ 1.10] p=0.571	1.20 <3.36>	0.90 [0.10 ~ 1.70] p=0.073
	P・SR	99	0.20 <2.88>		0.70 <3.54>		0.30 <3.28>	

平均値 (標準偏差)、* : 2 標本 t 検定

※ : 投与開始時からの変化量

副作用

その他の評価項目

安全性の評価対象となった SR・SR 群 100 例、P・SR 群 99 例において、SR・SR 群 78.0% (78 例)、P・SR 群 89.9% (89 例) に副作用の発現を認めた。いずれかの群で発現頻度が 10% 以上のものは、SR・SR 群・P・SR 群の順に、ほてり 23.0% (23 例)・10.1% (10 例)、便秘 18.0% (18 例)・14.1% (14 例)、体重増加 16.0% (16 例)・9.1% (9 例)、背部痛 15.0% (15 例)・9.1% (9 例)、関節痛 13.0% (13 例)・12.1% (12 例)、高脂血症 10.0% (10 例)・12.1% (12 例)、注射部位硬結 10.0% (10 例)・9.1% (9 例)、糖尿病 7.0% (7 例)・11.1% (11 例)、高血圧 5.0% (5 例)・10.1% (10 例) であった。

なお、SR・SR 群において 1 例、転倒・転落による死亡を認めた。また、P・SR 群において 1 例 (肺炎) が副作用により投与を中止した。

死亡及び投与中止以外の重篤な副作用発現例は以下のとおりであった。

[重篤な副作用]

SR・SR 群：嚥下性肺炎 (3 例)、糖尿病、肺炎 (各 2 例)、間質性肺疾患、脳梗塞、胆嚢炎、脛骨骨折 (各 1 例)

P・SR 群：脊椎圧迫骨折、尿管結石症、肝の悪性新生物、結腸腺腫、咽頭炎、脛骨骨折、喘息・腰部脊柱管狭窄症、腓骨骨折・脛骨骨折 (各 1 例)

3) リュープロレリン 11.25mg の球脊髄性筋萎縮症を対象とした国内第Ⅲ相長期継続投与試験 (社内資料、承認審査時評価資料)

リュープリン[®]SR注射用キット11.25mgの概要

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
〔詳細は電子添文等をご確認ください。禁忌・使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。〕

		承認番号	22700AMX00128	
		薬価収載	2015年6月	
		販売開始	2002年8月	
販 売 名	和名	リュープリン®SR注射用 キット11.25mg	洋名	LEUPLIN®SR FOR INJECTION KITS 11.25mg
一 般 名	和名	リュープロレリン酢酸塩	洋名	Leuprorelin Acetate〔JAN〕
日本標準商品 分 類 番 号	872499	薬 分 類	効 名	LH-RH（黄体形成ホルモン放出 ホルモン）誘導体 マイクロカプセル型徐放性製剤
貯 法	室温保存	有効期間	3年	

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	リュープリンSR注射用キット11.25mg
有効成分	1キット中 リュープロレリン酢酸塩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	リュープリンSR注射用キット11.25mg
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

4. 効能又は効果

○前立腺癌

○閉経前乳癌

○球脊髄性筋萎縮症の進行抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

〈閉経前乳癌〉

5.1 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。

〈球脊髄性筋萎縮症の進行抑制〉

5.2 遺伝子検査により、アンドロゲン受容体遺伝子におけるCAGリピート数の異常延長が確認された患者に投与すること。

5.3 去勢術、薬物療法等により血清テストステロン濃度が去勢レベルに低下している患者では、本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。

6. 用法及び用量

通常、成人には12週に1回リュー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

〈前立腺癌、閉経前乳癌〉

7.1 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。

〈球脊髄性筋萎縮症の進行抑制〉

7.2 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、疾患が進行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、注射部位をまたない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]

8.2 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。

8.3 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〉

8.4 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。

8.5 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か月間は十分観察を行うこと。 [11.1.8参照]

〈閉経前乳癌〉

8.6 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。

8.7 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。

8.8 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。

8.9 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、長期にわたる投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。

〈球脊髄性筋萎縮症の進行抑制〉

8.10 球脊髄性筋萎縮症に関する十分な知識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。

8.11 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疾患が進行するおそれがあるため、本剤の初回投与初期は症状を十分に観察すること。

8.12 本剤の投与により、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、性欲減退、男性性機能不全等の副作用があらわれる可能性があるため、投与に際しては、患者に十分な説明を行うこと。

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 粘膜炎下筋腫のある患者
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）並びに骨格異常の増加傾向（ウサギ）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。 [2.2参照]

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） [8.3参照]

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－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。 [8.4参照]

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。

〈球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合〉

11.1.11 うつ状態（0.1～5%未満）

11.1.12 心不全（0.1～5%未満）

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、胸部拍増大		
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、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		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	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

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	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

〈球脊髄性筋萎縮症の進行抑制〉

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
肝臓	肝機能異常		
内分泌系	ほてり、頭痛、性欲減退	めまい、発汗、不眠、男性性機能不全、勃起障害	
筋・骨格系	関節痛、背部痛、筋肉痛	骨粗鬆症、四肢痛、変形性脊椎症、筋骨格痛、筋骨格硬直	
投与部位	硬結	内出血、疼痛	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	便秘、体重増加、高脂血症、高血圧、湿疹	胸痛、頻尿、貧血、感覚鈍麻、倦怠感、トリグリセライド上昇、血清リン上昇、末梢性浮腫、鼻咽頭炎、末梢冷感、呼吸困難、下痢、胃炎、血尿	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。[8.1参照]

- (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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈球脊髄性筋萎縮症の進行抑制〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

1キット

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

くすり相談チャットボット
「DI-bot」はこちら





製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号