FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sixantone® 30 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Zweikammerspritze mit 352,9 mg Retardmikrokapseln und 1 ml Suspensionsmittel enthält:
30,0 mg Leuprorelinacetat, entsprechend 28,58 mg Leuprorelin

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Eine Zweikammerspritze enthält 5,0 mg Carmellose-Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sixantone wird bei erwachsenen Männern zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms angewendet.
Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Einmal sechsmonatlich 352,9 mg Retardmikrokapseln mit 30,0 mg Leuprorelinacetat suspendiert in 1 ml Suspensionsmittel s.c. applizieren.

Kinder und Jugendliche
Zur Anwendung des 6-Monats-Depots bei Kindern liegen zurzeit keine Erfahrungen vor. Für die Anwendung bei Kindern mit Pubertas praecox steht das 1-Monats-Depot Enantone Monats-Depot zur Verfügung.

Art der Anwendung

Die Suspension von Sixantone ist vor der Gabe frisch zuzubereiten (Hinweise zur Vorbereitung der Zweikammerspritze vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6).

Sixantone wird einmal alle sechs Monate als subkutane Injektion verabreicht. Das Applikationsintervall sollte 168 Tage bis maximal 182 Tage (24 bis 26 Wochen) betragen.

Die Injektionsstelle sollte alle 6 Monate gewechselt werden. Dabei kann die subkutane Injektion in die Bauchhaut, das Gesäß oder z. B. den Oberschenkel erfolgen.

In der Regel ist die Therapie hormonabhängiger Prostatakarzinome mit Sixantone eine Langzeitbehandlung.

Klinische Daten haben gezeigt, dass bei lokal fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom, eine begleitend zur und nach der Strahlentherapie eingesetzte 3-jährige Androgenentzugstherapie einer 6-monatigen vorzuziehen ist (siehe auch Abschnitt 5.1). In medizinischen Leitlinien wird für Patienten (T_3 - T_4), die eine Strahlentherapie erhalten, eine Androgenentzugstherapie mit einer Behandlungsdauer von 2 - 3 Jahren empfohlen.

Eine versehentliche intraarterielle Injektion ist aufgrund tierexperimenteller Befunde (Thrombosierung kleiner Gefäße distal des Applikationsortes) unbedingt zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Leuprorelin oder andere GnRH-Analoga, gegen Polymilchsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Suspensionsmittels.
- Nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms.

Sixantone ist nicht für die Anwendung bei Frauen bestimmt und ist während der Schwangerschaft und Stillzeit generell kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Bluthochdruck sollten sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten, die mit GnRH Agonisten (Gonadotropin-Releasing-Hormon Agonisten), wie Leuprorelin behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für Depressionen (die schwerwiegend sein können). Die Patienten sind über das Risiko aufzuklären, und im Falle auftretender Symptomatik entsprechend zu behandeln.

Nach chirurgischer Kastration bewirkt Sixantone keine weitere Absenkung des Testosteronspiegels.

Wegen des kurzfristigen Anstiegs des Serumtestosteronspiegels zu Beginn der Therapie, der zu einer vorübergehenden Verstärkung bestimmter Krankheitssymptome führen kann, sollten Patienten mit drohenden neurologischen Komplikationen, Wirbelsäulenmetastasen sowie Harnwegsobstruktionen während der ersten Behandlungswochen engmaschig überwacht werden.

Für die Initialphase der Behandlung sollte die zusätzliche Gabe eines geeigneten Antiandrogens erwogen werden, um so die möglichen Folgeerscheinungen des anfänglichen Testosteronanstiegs und die Verschlechterung der klinischen Symptomatik abzuschwächen.

Der Therapieerfolg sollte regelmäßig (insbesondere aber bei Anzeichen für eine Progression trotz adäquater Therapie) durch klinische Untersuchungen (rektale Austastung der Prostata, Sonographie, Skelettszintigraphie, Computertomographie) und durch Überprüfung der Phosphatasen bzw. des prostataspezifischen Antigens (PSA) und des Serumtestosterons kontrolliert werden.

Eine Langzeit-Androgendeprivationstherapie mit GnRH-Analoga bzw. Orchiektomie ist mit einem erhöhten Risiko der Knochendemineralisierung assoziiert. Bei Risikopatienten kann dies zu einer Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko führen.

Metabolische Veränderungen und Kardiovaskuläres Risiko:
Epidemiologische Daten haben gezeigt, dass es unter der Therapie mit GnRH Analoga zu einer Veränderung des Stoffwechsels (Herabsetzung der Glucosetoleranz oder Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus) kommt und dass ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bestehen kann. Prospektive Daten bestätigten jedoch den Zusammenhang zwischen der Behandlung mit GnRH Analoga und einer erhöhten kardiovaskuläre Mortalität nicht. Diabetiker und Patienten mit erhöhtem Risiko für metabolische oder kardiovaskuläre Erkrankungen sollen während der Behandlung mit Sixantone angemessen überwacht werden.

Eine Androgendeprivationstherapie kann die QT-Zeit verlängern. Bei Patienten mit einer QT-Zeitverlängerung in der Vorgeschichte oder mit einem Risiko für eine QT-Zeitverlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig QT-zeitverlängernde Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt 4.5), sollte daher vor der Anwendung von Sixantone eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung inklusive des Risikos für die Entstehung von Torsade de pointes durchgeführt werden.

Die Anwendung von Sixantone kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sixantone enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Zweikammerspritze.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da eine Androgendeprivationstherapie zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Sixantone mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen zu einer QT-Zeitverlängerung führen, oder Arzneimitteln, die ein Risiko zur Entstehung von Torsade de pointes haben, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika und andere sorgfältig geprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Sixantone ist nicht für die Anwendung bei Frauen bestimmt und ist während der Schwangerschaft und Stillzeit generell kontraindiziert.

Fertilität bei Männern: Klinische und pharmakologische Studien an Männern haben gezeigt, dass die Unterdrückung der Fertilität spätestens 24 Wochen nach Absetzen einer kontinuierlichen Leuprorelin-Applikation voll reversibel war.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wegen der insbesondere zu Therapiebeginn häufig auftretenden Müdigkeit, welche auch durch die zugrunde liegende Tumorerkrankung bedingt sein kann, kann dieses Arzneimittel auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen gering oder mäßig beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Anfangs kommt es regelmäßig zu einem kurzfristigen Anstieg des Serumtestosteronspiegels, der zu einer vorübergehenden Verstärkung bestimmter Krankheitssymptome führen kann (Auftreten oder Zunahme von Knochenschmerzen, Harnwegsobstruktion und deren Folgen, Rückenmarkskompression,

Muskelschwäche in den Beinen, Lymphödeme). Diese Zunahme der Beschwerden geht üblicherweise spontan zurück, ohne dass Sixantone abgesetzt werden muss.

Aufgrund des Entzuges der Geschlechtshormone kann es zum Auftreten von Nebenwirkungen kommen. Bei den Häufigkeiten zu Nebenwirkungen sind folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Allgemeine allergische Reaktionen (Fieber, Juckreiz, Eosinophilie, Hautausschlag)
Sehr selten	Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	
Häufig	Appetitabnahme/Appetitzunahme
Selten	Veränderung einer diabetischen Stoffwechsellage (Erhöhung oder Senkung von Blutzuckerwerten)
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Depression, Stimmungsschwankungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen
Selten	Schwindel, vorübergehende Geschmacksveränderungen
Sehr selten	Wie auch bei anderen Arzneimitteln dieser Stoffklasse wurde in sehr seltenen Fällen über eine Apoplexie der Hypophyse nach initialer Verabreichung von Leuprorelin bei Patienten mit Hypophysenadenom berichtet.
Herzerkrankungen	
Nicht bekannt	Verlängerung der QT-Zeit (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hitzewallungen
Gelegentlich	Blutdruckveränderungen (Hypertonie, Hypotonie)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit/Erbrechen
Gelegentlich	Diarrhöe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Trockene Haut bzw. Schleimhaut, Nachtschweiß
Selten	Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Knochenschmerzen
Häufig	Auftreten von Gelenk- bzw. Rückenschmerzen, Muskelschwäche
Nicht bekannt:	Knochendemineralisierung (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse	
Sehr häufig	Verminderung oder Verlust der Libido und der Potenz, Verkleinerung der Hoden
Häufig	Gynäkomastie
Gelegentlich	Testikuläre Schmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Nykturie, Dysurie, Pollakisurie
Gelegentlich	Harnverhaltung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle z. B. Rötung, Schmerzen, Ödeme, Juckreiz, die sich in der Regel auch bei fortgesetzter Behandlung

	zurückbilden.
Nicht bekannt	In Einzelfällen trat ein Abszess an der Injektionsstelle auf.
Sehr häufig	Vermehrtes Schwitzen
Häufig	Müdigkeit, periphere Ödeme, Parästhesie, Schlafstörungen
Untersuchungen	
Sehr häufig	Auftreten einer Gewichtszunahme
Häufig	Anstiege der LDH, der Transaminasen, der Gamma-GT und der alkalischen Phosphatase, die jedoch Ausdruck der Grundkrankheit sein können
Gelegentlich	Gewichtsabnahme

Nach Zulassung wurde überwiegend in Japan über das Auftreten interstitieller Pneumonien berichtet.

Hinweise:
Die Reaktion auf die Sixantone -Therapie kann durch Messung der Serumspiegel von Testosteron, saurer Phosphatase und PSA (prostataspezifisches Antigen) kontrolliert werden. So steigt der Testosteronspiegel bei Behandlungsbeginn zunächst an und sinkt dann während eines Zeitraumes von zwei Wochen wieder ab. Nach zwei bis vier Wochen werden Testosteronspiegel erreicht, wie sie nach einer beidseitigen Orchiektomie beobachtet werden, und die über den gesamten Behandlungszeitraum bestehen bleiben.

Ein Anstieg saurer Phosphatasespiegel kann in der Anfangsphase der Therapie erfolgen und ist vorübergehender Natur. Gewöhnlich werden nach einigen Wochen wieder Normalwerte bzw. annähernde Normalwerte erreicht.

Im Fall von selten auftretenden Spritzenabszessen sollten die Testosteronspiegel überprüft werden, da eine unzureichende Resorption von Leuprorelin aus dem Depot mit einem möglichen Wiederansteigen des Testosteronspiegels resultieren kann.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Intoxikationssymptome wurden bisher nicht beobachtet.

Selbst bei Verabreichung von Dosen bis zu 20 mg Leuprorelinacetat pro Tag über zwei Jahre, die bei ersten klinischen Studien Anwendung fanden, konnten keine anderen bzw. neuen Nebenwirkungen gefunden werden, die sich von denen nach täglicher Applikation von 1 mg oder einer Applikation von 30mg alle 6 Monate unterschieden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: GnRH-Analoga
ATC-Code: L02AE02

Leuprorelinacetat, der Wirkstoff von Sixantone, ist ein synthetisches Analogon des natürlich vorkommenden hypothalamischen "Releasing-Faktors" LHRH, der die Freisetzung der gonadotropen Hormone LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) aus dem Hypophysenvorderlappen kontrolliert. Diese Hormone stimulieren ihrerseits die gonadale Steroidsynthese.

Im Gegensatz zum physiologischen LHRH, das pulsatil vom Hypothalamus freigesetzt wird, blockiert das auch als LHRH-Agonist bezeichnete Leuprorelinacetat bei therapeutischer Daueranwendung die LHRH-Rezeptoren der Hypophyse kontinuierlich und verursacht nach einer initialen, kurzfristigen Stimulation deren Desensibilisierung ("down regulation"). Als Folge kommt es zu einer reversiblen hypophysären Suppression der Gonadotropin-Freisetzung mit nachfolgendem Abfall der Testosteron-Spiegel, und damit zu einer Beeinflussung des Wachstums des karzinomatös veränderten Prostatagewebes, das durch Dihydrotestosteron - gebildet durch Reduktion von Testosteron in den Prostatazellen - normalerweise stimuliert wird.

Die kontinuierliche Applikation von Leuprorelinacetat führt zu einer Abnahme der Anzahl und/oder der Empfindlichkeit (sogenannte "down regulation") der in der Hypophyse vorhandenen Rezeptoren und in der Folge zum Abfall der LH-, FSH- und DHT-Spiegel. Der Testosteronspiegel wird dabei in den Kastrationsbereich abgesenkt.

Auch in Tierversuchen konnte die hormonsenkende Wirkung und Wachstumshemmung von Prostatakarzinomen nachgewiesen werden.

Den experimentellen und klinischen Studien zufolge bewirkt die 6-monatliche Behandlung mit Sixantone nach anfänglicher Stimulation eine Hemmung der Gonadotropinfreisetzung.

Beim Mann bewirkt die subkutane Verabreichung von Sixantone einen anfänglichen Anstieg von LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon), gekennzeichnet durch einen passageren Spiegelanstieg von Testosteron und Dihydrotestosteron.
Da in Einzelfällen in den ersten drei Wochen eine damit zusammenhängende kurzfristige symptomatische Verschlechterung des Krankheitsbildes beobachtet wurde, ist bei Männern mit Prostatakarzinom die zusätzliche Gabe von Antiandrogenen zu erwägen.

Die Langzeittherapie mit Sixantone bewirkt bei allen Patienten eine Senkung der LH- und FSH-Spiegel; es werden beim Mann Androgenspiegel erreicht, wie sie nach einer beidseitigen Orchiektomie vorliegen. Diese Veränderungen treten meist zwei bis drei Wochen nach Therapiebeginn auf und sind über den gesamten Behandlungszeitraum manifest. Gegebenenfalls kann eine Orchiektomie durch eine Therapie mit Sixantone, das alle 6 Monate verabreicht werden muss, ersetzt werden. Kastrationsspiegel für Testosteron konnten bisher nach kontinuierlicher Gabe von Leuprorelinacetat über fünf Jahre gehalten werden.

<u>Klinische Wirksamkeit</u>
In einer multizentrischen, randomisierten Phase III Studie mit Leuprorelinacetat wurden 263 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom der Stadien T_3 - T_4 oder pT_3, N_0, M_0 ausgewertet. Eine Kombination aus Radiotherapie mit einer Langzeit-Androgenentzugstherapie über 3 Jahre erhielten 133 Patienten und eine alleinige dreijährige Androgenentzugstherapie mit Leuprorelinacetat 130 Patienten.

Basierend auf den ASTRO (Phoenix) Kriterien lag das 5-Jahres-Progressionsfreie Überleben bei 60,9 % (64,7 %) in der Kombinationstherapie im Vergleich zu 8,5 % (15,4 %) in der Gruppe mit alleiniger Hormontherapie [p = 0,0001; (p = 0.0005)]. Entsprechend den ASTRO Kriterien lag das Progressionsrisiko 3,8 mal höher in der Gruppe mit alleiniger Hormontherapie (95 % CI [2,17; 6,49]). Die mediane klinische oder biochemische progressionsfreie Überlebenszeit nach ASTRO Definition lag bei 641 Tagen (95 % CI [626; 812]) in der Gruppe mit alleiniger Androgenentzugstherapie und bei 2.804 Tagen (95 % CI [2090; -]; p < 0,0001) in der Gruppe mit Kombinationstherapie. Es ergaben sich weitere statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich einer lokoregionalen Progression [HR 3,6 (95 % CI [1,9; 6,8]; p < 0,0001)], metastatischer Progression (p < 0,018) und metastasenfreiem Überleben (p = 0,018) für die Gruppe mit Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen Androgenentzugstherapie.
Die Ergebnisse dieser Studie konnten zeigen, dass eine 3-jährige Androgenentzugstherapie mit Leuprorelinacetat in Kombination mit Strahlentherapie der alleinigen 3-jährigen Androgenentzugstherapie mit Leuprorelinacetat überlegen ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Freisetzung
Der Wirkstoff Leuprorelinacetat wird nach Injektion der Depotsuspension Sixantone kontinuierlich aus dem Milchsäurepolymer über den Zeitraum von 6 Monaten freigesetzt. Das Polymer wird dabei wie chirurgisches Nahtmaterial resorbiert.

Resorption
Die Leuprorelinspiegel im Serum steigen nach einmaliger s.c. Applikation von Sixantone rasch an und fallen dann nach einigen Tagen auf ein Plateau ab. Innerhalb von 1,8 Stunden werden im Mittel maximale Serumspiegel von 102 ng/ml gemessen. In der Plateauphase befinden sich nachweisbare Spiegel im Serum bis > 26 Wochen nach der Applikation. Bei einigen Patienten waren Leuprorelinspiegel bis zu 30 Wochen nachweisbar. Abb. 1 zeigt den Verlauf des Leuprorelinspiegels nach einmaliger Gabe von Sixantone.

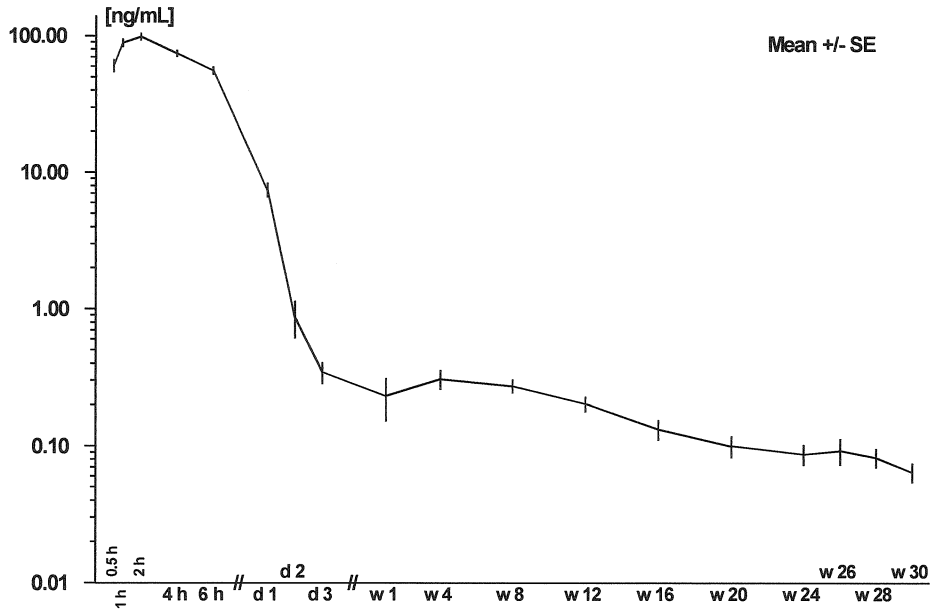


Abb.1: Leuprorelinspiegel im Serum nach einmaliger s.c. Applikation von 30,0 mg Leuprorelinacetat als Sixantone

Ein erster Wiederanstieg des Testosteronspiegels wird im Mittel nach 200 Tagen beobachtet, wenn keine weitere Injektion von Sixantone erfolgt.

Verteilung und Elimination

Das Verteilungsvolumen von Leuprorelin beträgt bei Männern 36 l, die totale Clearance liegt bei 139,6 ml/min. (bestimmt unter Anwendung von Enantone Monats-Depot).

Bei wiederholter Gabe kommt es zu einer anhaltenden Senkung des Testosteronspiegels in den Kastrationsbereich, ohne dass der Testosteronspiegel wie nach erstmaliger Injektion einen vorübergehenden Anstieg zeigt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion/Leberfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden nach Gabe von Leuprorelin (als Enantone Monats-Depot) teilweise höhere Leuprorelinserumspiegel gemessen, bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion dagegen verminderte Werte. Klinisch scheint diese Beobachtung jedoch ohne Relevanz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien mit Leuprorelinacetat zeigten bei beiden Geschlechtern Auswirkungen auf das Fortpflanzungssytem, die aufgrund der bekannten pharmakologischen Wirkungen zu erwarten sind. Diese Wirkungen sind im Prinzip nach einer Erholungsphase reversibel (siehe Abschnitt 5.1).

Leuprorelinacetat zeigte keine teratogene Wirkung. Aufgrund der pharmakologischen Wirkungen auf das Reproduktionssystem zeigte sich Embryotoxizität und –letalität bei Kaninchen.

Studien zur Karzinogenität wurden an Ratten und Mäusen über 24 Monate durchgeführt. Bei Ratten wurde nach subkutaner Injektion eine dosisabhängige Zunahme von Hypophysenadenomen bei Dosierungen von 0,6 bis 4 mg/kg/Tag beobachtet. Kein derartiger Effekt wurde bei Mäusen beobachtet, so dass der Effekt an Ratten als spezies-spezifisch angesehen werden kann.

Leuprorelinacetat wirkte nicht mutagen in einer Reihe von in vitro und in vivo Untersuchungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Retardmikrokapseln:
270,0 mg Polymilchsäure
Mannitol (Ph.Eur.)

Suspensionsmittel:
Mannitol (Ph.Eur.)
Carmellose-Natrium
Polysorbat 80
Essigsäure 99 %
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Retardmikrokapseln und das Suspensionsmittel sind 36 Monate haltbar.

Bei Auftreten einer Verfärbung der Retardmikrokapseln und/oder Trübung des klaren

Suspensionsmittels vor der Suspendierung darf die Zweikammerspritze nicht mehr verwendet werden. Nach der Zubereitung entsteht eine milchig-trübe Suspension.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Vor der Injektion ist die Suspension erneut aufzuschütteln.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Zweikammerspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Zweikammerspritze mit 352,9 mg Retardmikrokapseln und 1 ml Suspensionsmittel

Die Zweikammerspritze (Glas EP Typ I) mit Luer-Lock-Verschluss (Polypropylen) und Stopfensystem (Chlorbutyl-Gummi) ist versiegelt in einer Blisterpackung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine speziellen Anforderungen.

Anleitung zur Herstellung der Sixantone Suspension

1. Spritzenstempel bis zum Anschlag eindrehen.
2. **Spritze mit der Kanüle senkrecht nach oben halten.**
3. Das Stopfensystem **langsam** bis zur blauen Markierung vorschieben.
   Dabei gelangt das Suspensionsmittel über den Bypass in die vordere Wirkstoffkammer.
4. **Der Spritzenstempel darf jetzt nicht mehr zurückgezogen werden.**
5. Spritze zur Herstellung einer milchigen Suspension mit der Kanüle senkrecht nach oben halten und durch Bewegung nach links und rechts oder Aufklopfen auf das Zeigefingergrundgelenk gut aufschütteln (**nicht waagerecht oder nach unten halten,** da sonst Suspensionsmittel austreten kann).
6. Vor der Injektion die Schutzkappe von der Injektionsnadel **abziehen, nicht abdrehen!** Dann die Luft über der Suspension vorsichtig herausdrücken.

Die Spritze ist jetzt injektionsbereit.
Eine Aspiration ist bei subkutan liegender Injektionsnadel möglich.

Handhabung nach der Injektion

7. Sicherheitsvorrichtung an der Kanüle bis zum fühlbaren/hörbaren Einrasten entsprechend der Pfeilmarkierung ganz nach vorne schieben.
8. Spritze bitte ordnungsgemäß entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Tel.: 0800 8253325

Fax: 0800 8253329
E-Mail: medinfo@takeda.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

63660.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08.Juli 2008
Datum der Verlängerung der Zulassung: 03. Februar 2014

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

製品概要

1. 医薬品の名称

Sixantone 30 mg sustained-release microcapsules and suspension medium

2. 成分及び組成

デュアルチャンバープレフィルドシリンジ1本に、リュープロレリン酢酸塩30.0 mg（リュープロレリンとして28.58 mg）を含有するマイクロカプセル型徐放性製剤352.9 mg及び懸濁用液1 mLを含有。

作用既知の添加剤として、デュアルチャンバープレフィルドシリンジ1本にカルメロースナトリウム5.0 mgを含有。

全添加物のリストについては6.1項を参照。

3. 性状

徐放性マイクロカプセル及び懸濁用液

4. 臨床情報

4.1 効能・効果

男性成人患者におけるホルモン依存性の進行性前立腺癌に対する緩和療法

放射線療法中及び放射線療法後のホルモン依存性の局所進行性前立腺癌の治療

4.2 用法・用量

用法・用量：

リュープロレリン酢酸塩30.0 mgを含有する徐放マイクロカプセル352.9 mgを懸濁用液1 mL中に懸濁し、6ヵ月に1回皮下投与する。

小児への投与

現在のところ、小児に6ヵ月投与デポ製剤を使用するためのデータはない。思春期早発症の小児には、1ヵ月投与デポ製剤であるEnantone Monats-Depotを使用することができる。

投与方法及び投与期間

投与前にSixantoneの懸濁液を新たに調製すること。（デュアルチャンバープレフィルドシリンジでの調製方法については6.6項を参照）

Sixantoneは6ヵ月に1回皮下投与する。投与間隔は、168日から最大182日までとすること（24～26週間）。

注射部位は6ヵ月毎に変更すること。皮下投与は、例えば腹部、臀部又は大腿上部に行うことができる。

一般に、Sixantoneによるホルモン感受性の進行性前立腺癌の治療は長期にわたる。

臨床データから、ホルモン依存性の局所進行性前立腺癌の治療法としては、放射線療法と後に実施する3年間のアンドロゲン除去療法が、6ヵ月間の治療よりも望ましいことが示されている（5.1項も参照）。

放射線療法を受けた患者（T_3～T_4）の医療ガイドラインでは、治療期間2～3年間のアンドロゲン除去療法が推奨されている。
動物実験の所見によれば、偶発的な動脈内注入は避けなければならない（投与部位から離れた小血管に血栓症が生じる）。

4.3 禁忌

リュープロレリンもしくは他のGnRHアナログに対する過敏症又は乳酸重合体もしくは6.1項に示す懸濁液のいずれかの成分に対する過敏症の患者には投与しないこと。

ホルモン非依存性の癌患者には投与しないこと。

Sixantoneは女性での使用を意図しておらず、一般的に妊娠中及び授乳中の女性には投与しないこと。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

高血圧の患者では、綿密なモニタリングを行うこと。
リュープロレリン等のGnRHアゴニストの投与を受ける患者では、うつ病（重度の場合あり）の発症リスクが増大する。患者にはこのことを説明し、症状がみられた場合は適切な治療を行うこと。
外科的去勢後はSixantoneの投与によってテストステロン濃度がさらに低下することはない。

Sixantoneの投与初期には、一過性に血清中テストステロン濃度が上昇するため、病気の一部症状が一過性に増悪することがある。
神経系合併症、脊髄転移又は尿管閉塞の可能性がある患者には、治療の最初の数週間は綿密なモニタリングを行うこと。

治療の初期段階では適切な抗アンドロゲン薬を補助的に投与することで、最初のテストステロン濃度の上昇に伴って生じる可能性のある症状が緩和され、臨床症状の増悪が減弱されると考えられている。

治療の有効性確認のため、臨床検査（前立腺の直腸指診、超音波検査、骨スキャン、CTスキャン）及び血清中テストステロンに加え、リン酸及び前立腺特異性抗原（PSA）の検査による、定期的なモニタリングをすること（特に、十分な治療下にもかかわらず進行の徴候が認められる場合）。

両側精巣摘出又はGnRHアナログ投与のいずれかによる、長期に及ぶアンドロゲン抑制は骨量減少のリスク増加と関連しており、その他のリスク要因のある患者では、骨粗鬆症や骨折のリスク増加につながる可能性がある。

代謝性変化と心血管リスク
疫学データにて、アンドロゲン除去療法中に、代謝状態の変化（耐糖能の減少や糖尿病の悪化等）や循環器疾患のリスク増加が起こることが示唆されている。しかし、前向き研究によるデータからは、GnRHアナログによる治療と心血管死亡率増加との間に明確な関連性は確認されなかった。代謝性疾患や循環器疾患のリスクの高い患者では、Sixantone治療中、適切なモニタリングを行うこと。

アンドロゲン除去療法はQT間隔を延長することがある。QT延長の既往のある患者やQT延長のリスク要因のある患者、QT間隔を延長する可能性のある併用薬（4.5項を参照）を服用している患者については、医師はSixantone開始前に、トルサード・ド・ポアントの可能性も含め、リスク・ベネフィットを評価すること。

Sixantoneの使用により、ドーピング検査で陽性となる可能性がある。
Sixantoneのデュアルチャンバープレフィルドシリンジ1本当たりのナトリウム含有量は1 mmoL（23 mg）未満である。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

アンドロゲン除去療法はQT間隔を延長する可能性があるため、Sixantoneと以下の薬剤（QT間隔を延長することが知られている医薬品やトルサード・ド・ポアントを誘発することのある医薬品）との併用については、慎重に評価すること、例えば、クラスIA（キニジン、ジソピラミドなど）又はクラスIII（アミオダロン、ソタロール、ドフェチリド、イブチリドなど）の抗不整脈薬、メタドン、モキシフロキサシン、抗精神病薬等（4.4項を参照）。

4.6妊婦及び授乳婦

Sixantoneは女性での使用を意図しておらず、一般的に妊娠中及び授乳中の女性には投与しないこと。

男性の生殖能：男性を対象とした臨床試験及び薬理試験から、リュープロレリン酢酸塩の連続投与の中止から遅くとも24週後には、生殖能の抑制状態から完全に回復することが示された。

4.7 運転及び機械操作能力に与える影響

疲労は基礎疾患である腫瘍によっても生じるが、少数の患者で、特に治療開始時に生じうることから考えて、本剤を指示のとおりに使用していても、運転又は機械操作能力が低下するような反応の変化が生じるおそれがある。飲酒により、この影響が増強されるおそれがある。

4.8 副作用

Sixantoneの定期的な投与では、投与初期に一過性の血清中テストステロン濃度上昇がみられ、これにより病気の一部症状が一過性に増悪することがある（骨痛の発現又は増悪、尿管閉塞とその続発症、骨髄抑制、下肢筋無力症及びリンパ浮腫）。通常、この増悪症状はSixantoneによる治療を継続しても自然に治まり、Sixantoneの投与中止が必要となることはない。

性ホルモンの抑制に起因する副作用が生じる可能性がある。副作用の頻度のカテゴリーを以下のとおりに定義する：「極めて高頻度（very common）」（10%以上）、「高頻度（common）」（1%以上10%未満）、「低頻度（uncommon）」（0.1%以上1%未満）、「まれ（rare）」（0.01%以上0.1%未満）、「極めてまれ（very rare）」（0.01%未満）、「頻度不明（not known）」（入手可能なデータからは推測不能）。

免疫系障害	
低頻度	全身アレルギー反応（発熱、瘙痒、好酸球増加症及び皮疹）
極めてまれ：	アナフィラキシー反応
代謝および栄養障害	
高頻度	食欲不振
まれ	糖尿病性代謝状態の変化（血糖値上昇又は低下）
精神障害	
高頻度	うつ状態、気分変化
神経系障害	
高頻度	頭痛
まれ	浮動性めまい、一過性味覚変化
極めてまれ	本薬効分類群の他の医薬品と同様、下垂体腺腫患者でのリュープロレリンの初回投与後に下垂体卒中の報告がまれにある。
心疾患	
頻度不明	QT延長（4.4及び4.5項を参照）
血管障害	
極めて高頻度	ほてり
低頻度	血圧変動（高血圧／低血圧）
胃腸障害	

高頻度	悪心／嘔吐
低頻度	下痢
皮膚および皮下組織障害	
低頻度	皮膚及び／又は粘膜乾燥、寝汗
まれ	脱毛症
筋骨格系、結合組織および骨障害	
極めて高頻度	骨痛
高頻度	関節痛又は背部痛、筋力低下
頻度不明	骨塩量の低下（4.4項を参照）
生殖系および乳房障害	
極めて高頻度	性欲及び性交能の減退又は消失、睾丸萎縮
高頻度	女性化乳房
低頻度	精巣痛
腎および尿路障害	
高頻度	夜間頻尿、排尿困難、頻尿
低頻度	尿閉
一般・全身障害および投与部位の状態	
極めて高頻度	注射部位反応（例えば紅斑、注射部位疼痛、浮腫、瘙痒などで、通常Sixantoneの連続投与に伴い緩和する）
頻度不明	1例に膿瘍が認められた。
極めて高頻度	多汗症
高頻度	疲労、末梢性浮腫、錯感覚、睡眠障害
臨床検査	
極めて高頻度	体重増加
高頻度	LDH、トランスアミナーゼ、γ-GTP及びALPの増加、ただしこれらは原疾患の症状と考えることができる。
低頻度	体重減少

承認後に間質性肺炎の症例が主に日本で報告された。

注意：

テストステロン、酸性ホスファターゼ、及びPSA（前立腺特異性抗原）の血清中濃度の

モニタリングを行うことで、Sixantoneによる治療に対する応答を確認することができる。具体的には、治療開始時に最初にテストステロン濃度の一過性の上昇があり、その後2週間以内に低下する。2～4週間後のテストステロン濃度は、両側性精巣摘出後に認められるのと同様の濃度に達し、全治療期間を通して去勢レベルで持続する。

Sixantoneによる治療の最初の段階で、酸性ホスファターゼの一過性の上昇が生じることがある。しかし通常、この酸性ホスファターゼの値は、数週間以内に正常又はほぼ正常な値まで回復する。

まれに発現する膿瘍例では、デポ製剤からのリュープロレリン吸収が不十分なことに起因してテストステロンが増加する可能性があるので、テストステロン濃度のモニタリングを行うこと。

副作用が疑われる症例の報告

医薬品の承認後も副作用が疑われる症例の報告は重要である。それによって、医薬品のリスク/ベネフィットのバランスを継続してモニタリングすることができる。医療従事者は、下記を通じて副作用が疑われる症例を報告すること。

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de.

4.9 過量投与

毒性の臨床症状は、現時点までに報告されていない。

最初の臨床治験と同様に、最大1日20 mgで2年間投与した場合でも新たな副作用の報告はなく、1日1 mgを投与した患者又は30 mgを6ヵ月毎に投与した患者で認められた副作用の内容と違いはなかった。

5. 薬効薬理

5.1 薬効薬理

薬物療法的分類：GnRHアナログ
ATC-code：L02AE02

Sixantoneの有効成分であるリュープロレリン酢酸塩は天然の視床下部放出因子であるLH-RHの合成アナログであり、下垂体前葉からの性腺刺激ホルモンLH（黄体形成ホルモン）及びFSH（卵胞刺激ホルモン）の放出を制御する作用をする。これらのホルモンは、性腺ステロイドの合成を刺激する。

視床下部から拍動的に放出される生理的なLH-RHに対して、LH-RHアゴニストとして知られるリュープロレリン酢酸塩は、長期投与した場合に下垂体のLH-RH受容体をブロックする作用があり、最初に一過性の受容体刺激に伴う作用がみられた後に、これら受容体の「脱感作」（ダウンレギュレーション）を引き起こす。

その結果、性腺刺激ホルモン放出の下垂体での可逆的抑制が生じ、続いてテストステロン濃度が低下する。これにより、通常は前立腺細胞中のテストステロンの減少により形成されるジヒドロテストステロン(DHT)で刺激される前立腺癌の増殖に影響を与える。

リュープロレリン酢酸塩の長期投与は、下垂体に存在するLH-RH受容体の数や感受性の減少／低下（ダウンレギュレーション）を引き起こし、LH、FSH及びDHT濃度の低下させ、これによりテストステロン濃度を去勢レベルにまで低下させる。

リュープロレリン酢酸塩のホルモン低減作用及び前立腺癌の増殖に対する阻害作用が、動物試験でも示されている。

探索研究及び臨床試験において、Sixantoneの6ヵ月毎投与の最初の受容体刺激作用の後に性腺刺激ホルモン放出の阻害が生じた。

ヒト男性の場合は、Sixantoneの皮下投与によって最初に一過性にLH及びFSHが増加し、これに伴ってテストステロン及びDHT濃度の一時的な上昇がみられた。個別症例では治療初期の数週間に症状の短期的増悪が報告されているので、前立腺癌の患者では適切な抗アンドロゲン薬の投与を考慮すること。

Sixantoneの長期投与によって全ての患者においてLH及びFSH濃度が低下し、これらの患者のアンドロゲンが両側性精巣摘出後と同等のレベルまで減少する。通常、これらの変化は治療開始から2～3週後に生じ、全治療期間を通して維持される。Sixantoneは6ヵ月毎に投与しなければならないが、適切な場合、本剤による治療は精巣摘出の有効な代

替治療になる。現時点までに、リュープロレリン酢酸塩の継続投与によって5年間にわたり去勢レベルにテストステロン濃度が維持されることが確認されている。

臨床的有効性

リュープロレリン酢酸塩3ヵ月デポ製剤11.25 mgを用いた多施設共同無作為化第III相治験において、T_3～T_4又はpT_3、N_0、M_0に分類される局所進行性前立腺癌患者263例を対象に検討した。患者133例には3年間放射線療法とアンドロゲン除去療法の併用治療を行い、130例の患者には3年間アンドロゲン除去療法として3ヵ月投与のデポ製剤であるリュープロレリン酢酸塩11.25 mgによる単独治療を行った。ASTRO基準（括弧内はPhoenix基準）による5年無増悪生存率が放射線療法とアンドロゲン除去療法併用群で60.9%（64.7%）であるのに対し、ホルモン治療単独群では8.5%（15.4%）であった［p = 0.0001（p = 0.0005）］。ASTRO定義によれば、進行（増悪）のリスクはホルモン療法単独群の方が3.8倍高かった［95% CI（12.17 ; 6.49）］。ASTRO定義による臨床的又は生化学的な無増悪生存期間の中央値は、ホルモン療法単独群が641日間［95% CI（626 ; 812）］であるのに対し、併用治療群は2804日間［95% CI（2090 ; –）、p < 0.0001］であった。さらに局所領域での進行［HR 3.6（95% CI［1.9 ; 6.8］、（p < 0.0001）］、転移の進行（p < 0.018）及び無転移生存期間（p < 0.018）において、併用療法群とアンドロゲン除去療法単独群との間に統計学的有意差が認められた。本試験の結果から、3ヵ月デポ製剤である（リュープロレリン酢酸塩11.25 mg）による3年間のアンドロゲン除去療法と放射線療法の併用が、アンドロゲン除去療法単独より優れることが示された。

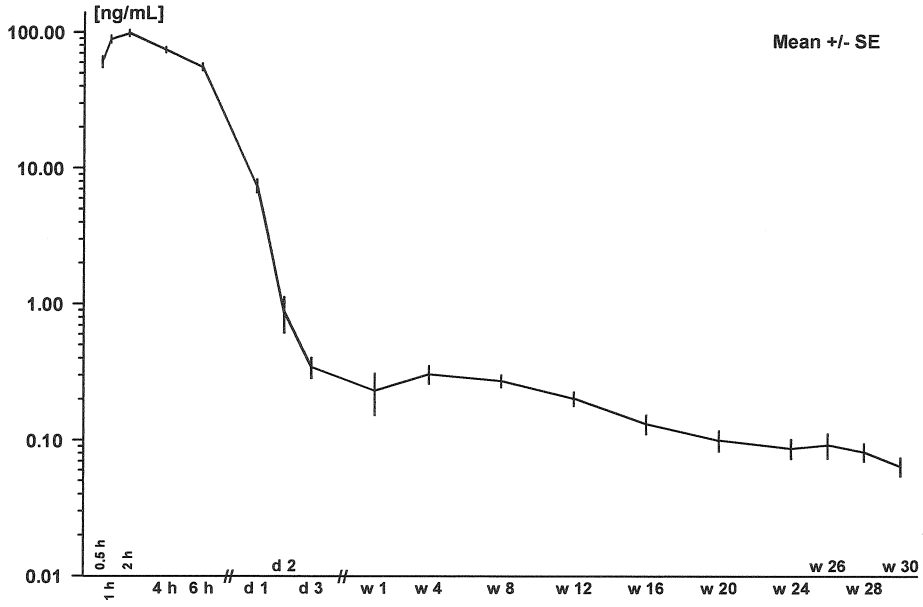
5.2 薬物動態

<u>放出</u>

有効成分リュープロレリン酢酸塩は、Sixantoneデポ製剤懸濁液の注射後6ヵ月間にわたって乳酸ポリマーから持続的に放出される。担体ポリマーは、外科的縫合糸の素材と同様に、時間と共に次第に吸収される。

<u>吸収</u>

Sixantoneの単回皮下注射後にリュープロレリンの血清中濃度は速やかに上昇し、その後は低下して数日以内にプラトーに達した。1.8時間以内に平均102 ng/mLの最大血清中濃度が認められた。プラトー期では投与26週後以降も検出可能な血清中濃度が認められた。一部の患者では、第30週に至るまでリュープロレリン濃度が認められた。



Sixantone単回投与後のリュープロレリン濃度の推移を図1に示す。

その後の投与を行わなかった症例では、中央値で約200日後にテストステロン濃度の再上昇を認めた。

分布と排泄

ヒト男性でのリュープロレリンの分布容積は36Lであり、総クリアランスは139.6 mL/minであった［Enantone Monthly Depot（1ヵ月デポ製剤）の投与下で測定］。

反復投与では初回投与後のようなテストステロン濃度の一過性の上昇はなく、テストステロン濃度は去勢レベルに持続的に抑制される。

腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する患者では一部の症例においてより高い血清中リュープロレリン濃度が認められ、その一方で肝機能障害を有する患者ではより低い濃度が認められた。しかしこの観察所見は臨床的に明らかなものではないと思われる。

5.3 前臨床安全性データ

リュープロレリン酢酸塩の前臨床試験から、両方の性別の生殖系への影響が示されているが、これは本剤の既知の薬理作用の結果として予想されるものである。これらの作用は、回復期を経た後には基本的に回復する（5.1項を参照）。

リュープロレリン酢酸塩は催奇形性作用を示さない。本剤の生殖系への薬理作用に起因

する胎児毒性及び胎児致死性がウサギで認められた。

ラット及びマウスで24ヵ月以上のがん原性試験を行った。ラットにおいて、0.6～4 mg/kg/dayの投与量で皮下投与を起こったところ、用量依存的な下垂体腺腫の増加が認められた。マウスにこの作用は認められなかったため、ラットでの作用は、種特異的な作用であると判断された。

一連の*in vitro*及び*in vivo*試験において、リュープロレリン酢酸塩に突然変異誘発作用は認められなかった。

6. 製剤特性

6.1 添加物リスト

徐放マイクロカプセル：
ポリ（D,L-乳酸）マンニトール（Ph.Eur.）270 mg
懸濁用液：
マンニトール（Ph.Eur.）
カルメロースナトリウム
ポリソルベート80
酢酸（99%）
注射用水

6.2 配合禁忌

該当せず

6.3 有効期間

徐放マイクロカプセル及び懸濁用液の有効期間は36ヵ月である。
懸濁液の調製前に徐放マイクロカプセルの変色が生じた場合や懸濁用液の混濁が認められた場合には、そのデュアルチャンバープレフィルドシリンジを使用してはならない。
注射液を調製すると不透明な懸濁液となる。

25℃の条件で24時間にわたる調整後の化学的及び物理的安定性が示されている。
微生物学的見地から考え、本製品は調製後直ちに使用すること。直ちに使用しない場合

には、保存時間及び使用までの保存条件については使用者がその責任を負う。
注射前に、懸濁液を再び振り混ぜること。

6.4 保存時の特別な注意

25°Cを超える温度で保存しないこと。デュアルチャンバープレフィルドシリンジは外箱に入れ遮光して保管すること。

6.5 容器の性状および内容

デュアルチャンバープレフィルドシリンジ1本に、徐放マイクロカプセル製剤352.9 mg及び懸濁用液1 mLを含有。

ルアーロック（ポリプロピレン）及びストッパー（クロロブチルゴム）を備えたデュアルチャンバープレフィルドシリンジ（EP Type Iガラス）をブリスター包装で密封。

6.6 廃棄及びその他の取扱い上の注意

特別な条件はない。

Sixantone懸濁液の調製方法：

1. プランジャーロッドを押し込んでシリンジにねじ込む。
2. 先端（カニューレ側）を上にして、デュアルチャンバープレフィルドシリンジを立てて保持する。
3. 青色のストップラインまで、プランジャーロッドを使ってストッパーシステムを慎重に押し上げる。このようにすることで、懸濁用液がバイパスを通ってフロントチェンバーに移動できるようになる。
4. この段階でプランジャーロッドをそれ以上引戻してはならない。
5. 注射針を上にしてデュアルチャンバープレフィルドシリンジを垂直に立てて保持したまま、左右に動かして攪拌するか手関節に軽く打ちつけて混和し、懸濁用液中にマイクロカプセルを懸濁させ、乳状にする。（液漏れの原因となることがあるので、**シリンジを横にしたり注射針側を下に向けたりしないこと。**）
6. 注射前に針キャップをはずす。針キャップは**回さずに、まっすぐに引き抜くこと。**
その後、懸濁液の上部の空気をシリンジから押し出して慎重に取り除く。

これでシリンジは注射可能な状態となる。
皮下に留置したカニューレで吸引することもできる。

注射後の取扱い
7. 注射針の安全装置に表示された矢印の方向に従って、「カチッ」と音がするか指先で感じるまで安全装置をスライドさせる。
8. シリンジを適切に廃棄する。

7. 製造販売業者

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
電話：0800 8253325
Fax：0800 8253329
E-メール：medinfo@takeda.de

8. 製造販売承認番号

63660.00.00

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2008年7月8日
承認更新日：2014年2月3日

10. 本文改訂日

2015年6月

11. 処方箋薬の指定状況

処方箋薬

Company Core Data Sheet
Leuprorelin Acetate
([redacted])

Approved by [redacted]: Signatures on file

[redacted]

[redacted] 20[redacted]

Date

CCDS on Leuprorelin Acetate

(Version [redacted]

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

This Company Core Data Sheet (CCDS) is a document prepared by Takeda Pharmaceutical Company Limited containing, in addition to safety information, materials relating to indications, dosing, pharmacology and other information concerning the product.
CCDS includes Company Core Safety Information (CCSI) which is identified using grey-shaded text. The CCSI is required to be listed in all countries where the company markets the drug, except where the local regulatory authorities specifically require a modification. The CCSI contains reference information by which adverse drug reactions (ADRs) are determined as listed or unlisted for the purpose of a Periodic Safety Update Report (PSUR) or other periodic safety reports submitted to Regulatory Authorities. Other general safety information is given as part of this CCDS.

Grey-shaded information in each section is considered to be mandatory for inclusion in all local Product Labeling. Other non-mandatory information is also included for consideration of inclusion in local Product Labeling. Information not included in the CCDS should not be added to local Product Labeling without prior agreement from [redacted]

[redacted]

各製品の最新の添付文書を参照すること

目次

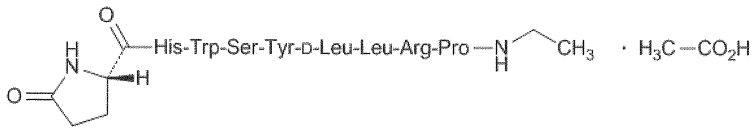
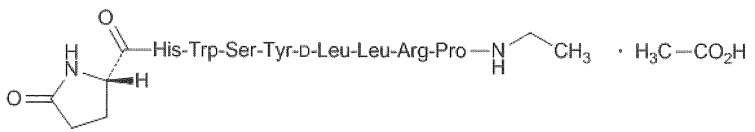
1.7 同種同効品一覧表 2

表

表 1.7-1　同種同効品一覧（リュープロレリン酢酸塩） 2
表 1.7-2　同種同効品一覧（リュープロレリン酢酸塩、デガレリクス酢酸塩） 11
表 1.7-3　同種同効品一覧表（ゴセレリン酢酸塩） 23

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧（リュープロレリン酢酸塩）

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩	リュープロレリン酢酸塩
販売名	リュープリン®PRO 注射用キット 22.5mg	リュープリン®SR 注射用キット 11.25mg
販売会社名	武田薬品工業株式会社	武田薬品工業株式会社
承認年月日	－	2002 年 7 月 5 日
再評価年月 再審査年月	－ －	－ 2010 年 12 月 24 日
規制区分	－	劇薬、処方箋医薬品
構造式 化学名 分子式 分子量	構造式：  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：$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}・C_2H_4O_2$ 分子量：1269.45	構造式：  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：$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}・C_2H_4O_2$ 分子量：1269.45
剤型・含量	白色の粉末の凍結乾燥品で、持続性注射剤である。 有効成分：リュープロレリン酢酸塩 22.5mg	白色の粉末の凍結乾燥品で、持続性注射剤である。 有効成分：リュープロレリン酢酸塩 11.25mg
効能・効果	○前立腺癌 ○閉経前乳癌 **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** **全効能疾患共通** 患者の治療歴等について、**【臨床成績】**の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 **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。	前立腺癌、閉経前乳癌 **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** **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。

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩	リュープロレリン酢酸塩
用法・用量	通常、成人には24週に1回リュープロレリン酢酸塩として22.5mg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。 **＜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**24週間持続の徐放性製剤**であり、**24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、**臨床所見が一過性に悪化するおそれ**があるので、24週に1回の用法を遵守すること。 **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。	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。 **＜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**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、**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。 **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。
禁　忌	**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 **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誘導に対して、過敏症の既往歴のある患者 **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）
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） **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。］ **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。］	1. **慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） **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。］ **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。］

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩	リュープロレリン酢酸塩
使用上の注意（続き）	2. 重要な基本的注意 **全効能疾患共通** (1)本剤は内分泌療法剤であり、前立腺癌及び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)本剤は24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。 （「副作用」、「適用上の注意」の項参照） **前立腺癌の場合** **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ヵ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。 **閉経前乳癌の場合** (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。 (2)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。 (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。 （「重大な副作用」の項参照）	2. 重要な基本的注意 **全効能疾患共通** (1)本剤は内分泌療法剤であり、前立腺癌及び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)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すること。 （「副作用」、「適用上の注意」の項参照） **前立腺癌の場合** **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ヵ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。 **閉経前乳癌の場合** (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。 (2)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。 (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。 （「重大な副作用」の項参照）

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩	リュープロレリン酢酸塩
使用上の注意（続き）	3. 副作用 **前立腺癌の場合** 国内臨床試験において、リュープロレリン酢酸塩として 22.5mg が投与された 81 例中 45 例（55.6%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、注射部位硬結 17.3%（14/81 例）、注射部位紅斑 13.6%（11/81 例）、注射部位疼痛 6.2%（5/81 例）、糖尿病 6.2%（5/81 例）、ほてり 6.2%（5/81 例）等であった。 **閉経前乳癌の場合** 国内臨床試験において、リュープロレリン酢酸塩として 22.5mg が投与された 83 例中 77 例（92.8%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、ほてり 50.6%（42/83 例）、注射部位硬結 43.4%（36/83 例）、注射部位疼痛 28.9%（24/83 例）、白血球数減少 18.1%（15/83 例）、関節痛 16.9%（14/83 例）、注射部位紅斑 15.7%（13/83 例）、注射部位腫脹 14.5%（12/83 例）、体重増加 14.5%（12/83 例）、頭痛 13.3%（11/83 例）、倦怠感 12.0%（10/83 例）、筋骨格硬直 12.0%（10/83 例）、多汗症 10.8%（9/83 例）、動悸 8.4%（7/83 例）、脂肪肝 7.2%（6/83 例）、注射部位内出血 6.0%（5/83 例）、心電図 QT 延長 6.0%（5/83 例）、骨粗鬆症 6.0%（5/83 例）、不眠症 6.0%（5/83 例）、閉経期症状 6.0%（5/83 例）、高血圧 6.0%（5/83 例）等であった。	3. 副作用 **前立腺癌の場合** 国内臨床試験において安全性が評価された61症例中17例（27.9%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。 主たる副作用は、発汗・多汗３例、ほてり２例、皮膚障害（発疹１例、湿疹１例、皮疹１例、皮膚炎１例）、注射部位障害（注射部位硬結１例、注射部疼痛性硬結１例）、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット値減少２例、AL-P上昇３例、LDH上昇２例等であった。 海外臨床試験において安全性が評価された218症例中144例（66.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。 主たる副作用は、ほてり85例、多汗61例、性欲減退36例、勃起障害33例、体重増加33例等であった。 製造販売後調査（再審査終了時点）では、11,003例中の1,877例（17.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。 主たる副作用は、注射部位障害（注射部位硬結852例、注射部位紅斑259例、注射部位腫脹202例、注射部位疼痛172例）、ほてり237例、AST（GOT）上昇142例、ALT（GPT）上昇126例等であった。 **閉経前乳癌の場合** 国内臨床試験において安全性が評価された93症例中90例（96.8%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。自他覚的副作用については低エストロゲン症状、注射部位障害等が重点的に調査され、主たる副作用は、熱感・ほてり・のぼせ72例、頭痛・頭重45例、発汗・寝汗18例、注射部位障害42例（主として軽度の硬結）、悪心・嘔吐21例であり、１例は熱感・頭重感・悪心により、１例は注射部位硬結・痛みにより中止された。また、主たる臨床検査値異常は、γ-GTP上昇16例、ALT（GPT）上昇14例、AST（GOT）上昇11例等であった。 海外臨床試験において安全性が評価された294症例中280例（95.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。 主たる副作用は、ほてり245例、体重増加234例、多汗228例等であった。 製造販売後調査（再審査終了時点）では、635例中の121例（19.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、注射部位障害（注射部位硬結40例、注射部位疼痛17例、注射部位紅斑15例、注射部位腫脹10例）、ほてり35例等であった。

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩	リュープロレリン酢酸塩
使用上の注意（続き）	以下の副作用は上記の臨床試験、あるいは４週間又は12週間持続の徐放性製剤での臨床試験・調査又は自発報告等で認められたものである。 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** **全効能疾患共通** 1)発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部Ｘ線異常等を伴う**間質性肺炎**（0.1%未満）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**（0.1%未満）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)AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う**肝機能障害、黄疸**（頻度不明）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**（頻度不明）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**（頻度不明）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)**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）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。 **前立腺癌の場合** 1)**うつ状態**（0.1%未満）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)下垂体ー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**（5%以上）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**（0.1～5%未満）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。	以下の副作用は上記の臨床試験・調査又は自発報告等、あるいは４週間持続の徐放性製剤での臨床試験・調査又は自発報告等で認められたものである。 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** **全効能疾患共通** 1)発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部Ｘ線異常等を伴う**間質性肺炎**（0.1%未満）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**（0.1%未満）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)AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う**肝機能障害、黄疸**（頻度不明）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**（頻度不明）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**（頻度不明）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)**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）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。 **前立腺癌の場合** 1)**うつ状態**（0.1%未満）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)下垂体ー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**（5%以上）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**（0.1～5%未満）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。。

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩	リュープロレリン酢酸塩
使用上の注意（続き）	**閉経前乳癌の場合** 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**（0.1～５％未満）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)その他の副作用** 前立腺癌の場合	**閉経前乳癌の場合** 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**（0.1～５％未満）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)**その他の副作用** 前立腺癌の場合

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
1)**肝臓**注3)	**LDH上昇**	**黄疸、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、AL-P の上昇**		
2)**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		
3)**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	
4)**皮膚**		皮膚炎、頭部発毛		
5)**泌尿器系**		頻尿、血尿、BUN の上昇		
6)**循環器**		心電図異常、心胸比増大		
7)**血液**		貧血、血小板減少		
8)**消化器**		悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢	
9)**過敏症**		発疹、瘙痒		
10)**投与部位**注3)	**硬結**	**疼痛、発赤**		**膿瘍、腫脹、潰瘍、瘙痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応**
11)**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	

*製造販売後の自発報告のため頻度不明
注３）観察を十分に行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
1)**肝臓**注3)	**LDH上昇**	**黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、AL-Pの上昇**	
2)**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	
3)**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
4)**皮膚**		皮膚炎、頭部発毛	
5)**泌尿器系**		頻尿、血尿、BUNの上昇	
6)**循環器**		心電図異常、心胸比増大	
7)**血液**		貧血、血小板減少	
8)**消化器**		悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢
9)**過敏症**		発疹、瘙痒	
10)**投与部位**注3)	**硬結**	**疼痛、発赤等の注射部位反応**	**膿瘍**
11)**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

注３）観察を十分に行うこと。

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩
使用上の注意（続き）	**閉経前乳癌の場合**

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
1) **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		
2) **女性生殖器**		不正出血、腟乾燥、性交痛、腟炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・萎縮		
3) **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		
4) **皮膚**		痤瘡、皮膚乾燥、脱毛、多毛、爪の異常		
5) **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		
6) **過敏症**		発疹、瘙痒		
7) **肝臓**[注3)]		**AST（GOT）、ALT（GPT）、AL-P、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇**	**黄疸**	
8) **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		
9) **循環器**		心悸亢進、血圧上昇		
10) **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		
11) **泌尿器系**		頻尿、排尿困難、BUNの上昇		

リュープロレリン酢酸塩

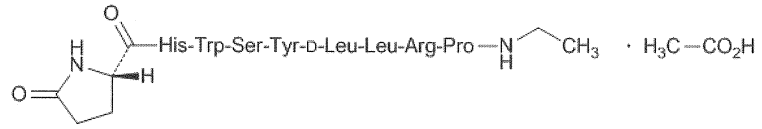
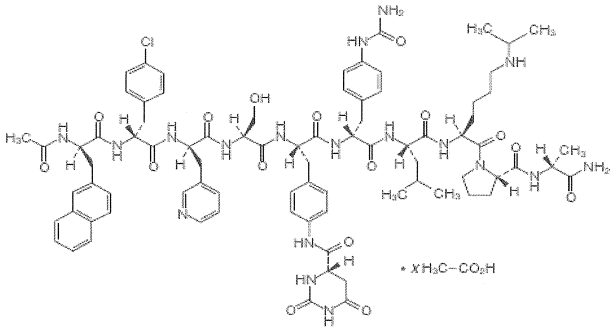
閉経前乳癌の場合

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
1) **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	
2) **女性生殖器**		不正出血、腟乾燥、性交痛、腟炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・萎縮	
3) **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	
4) **皮膚**		痤瘡、皮膚乾燥、脱毛、多毛、爪の異常	
5) **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	
6) **過敏症**		発疹、瘙痒	
7) **肝臓**[注3)]		**AST（GOT）、ALT（GPT）、AL-P、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇**	**黄疸**
8) **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	
9) **循環器**		心悸亢進、血圧上昇	
10) **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	
11) **泌尿器系**		頻尿、排尿困難、BUNの上昇	

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>リュープロレリン酢酸塩</td><td>リュープロレリン酢酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意（続き）</td><td>
<table>
<tr><td>12）投与部位 注3）</td><td>硬結</td><td>疼痛、発赤</td><td></td><td>膿瘍、腫脹、潰瘍、瘙痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応</td></tr>
<tr><td>13）その他</td><td></td><td>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</td><td>体重減少、味覚異常、甲状腺機能異常</td><td></td></tr>
</table>
*製造販売後の自発報告のため頻度不明
注３）観察を十分に行うこと。</td><td>
<table>
<tr><td>12）投与部位 注3）</td><td>硬結</td><td>疼痛、発赤等の注射部位反応</td><td>膿瘍</td></tr>
<tr><td>13）その他</td><td></td><td>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</td><td>体重減少、味覚異常、甲状腺機能異常</td></tr>
</table>
注３）観察を十分に行うこと。</td></tr>
<tr><td></td><td>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
閉経前乳癌の場合
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。］</td><td>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
閉経前乳癌の場合
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。］</td></tr>
<tr><td></td><td>5. 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。</td><td>5. 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。</td></tr>
</table>

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩	リュープロレリン酢酸塩
使用上の注意（続き）	6. 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。	6. 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。
添付文書作成年月	－	2015 年 2 月（第 9 版）
備考	－	対照薬

表 1.7-2　同種同効品一覧（リュープロレリン酢酸塩、デガレリクス酢酸塩）

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩	デガレリクス酢酸塩
販売名	リュープリン®注射用 1.88mg・3.75mg・キット 1.88mg・キット 3.75mg	ゴナックス®皮下注用 80mg・120mg
販売会社名	武田薬品工業株式会社	アステラス製薬株式会社（製造販売） フェリング・ファーマ株式会社（提携）
承認年月日	・1.88mg（中枢性思春期早発症）：1994 年 7 月 1 日 ・3.75mg（前立腺癌）：1992 年 7 月 3 日 ・キット 1.88mg（子宮内膜症、子宮筋腫）：　1999 年 3 月 4 日 ・キット 3.75mg（子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌、前立腺癌）：1996 年 10 月 11 日	2012 年 6 月 29 日
再評価年月 再審査年月	－ 2006 年 12 月 26 日（前立腺癌）、 2007 年 10 月 3 日（子宮内膜症、中枢性思春期早発症）、 2008 年 2 月 26 日（子宮筋腫、閉経前乳癌）	— —
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
構造式 化学名 分子式 分子量	構造式：  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：$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}・C_2H_4O_2$ 分子量：1269.45	構造式：  化学名：*N*-Acetyl-3-（naphthalen-2-yl）-$_D$-alanyl-4-chloro-$_D$-phenylalanyl-3-（pyridin-3-yl）-$_D$-alanyl-$_L$-seryl-4-（{［(4*S*)-2,6-dioxohexahydropyrimidin-4-yl］carbonyl｝amino）-$_L$-phenylalanyl-4-ureido-$_D$-phenylalanyl-$_L$-leucyl-*N*^{6}-（1-methylethyl）-$_L$-lysyl-$_L$-prolyl-$_D$-alaninamide acetate 分子式：$C_{82}H_{103}ClN_{18}O_{16}・{}_xC_2H_4O_2$ 分子量：1632.3（遊離塩基）

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩	デガレリクス酢酸塩
剤型・含量	白色の粉末の凍結乾燥品で、持続性注射剤であり、バイアル品とキット品がある。 【リュープリン注射用 1.88mg（バイアル品及びキット品）】 有効成分：リュープロレリン酢酸塩 1.88mg 【リュープリン注射用 3.75mg（バイアル品及びキット品）】 有効成分：リュープロレリン酢酸塩 3.75mg	本剤は白色の粉末又は塊で、用時溶解して用いる皮下注射用製剤である。 容器：無色バイアル 【ゴナックス皮下注用 80mg】 1 バイアル中 デガレリクス酢酸塩（デガレリクスとして 88.2mg） 【ゴナックス皮下注用 120mg】 1 バイアル中 デガレリクス酢酸塩（デガレリクスとして 128.0mg）
効能・効果	【リュープリン注射用 1.88mg（バイアル品及びキット品）】 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 【リュープリン注射用 3.75mg（バイアル品及びキット品）】 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、前立腺癌、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。	前立腺癌

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩	デガレリクス酢酸塩
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、子宮腫大が高度の患者では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30μg/kgを皮下に投与する。なお、症状に応じて180μg/kgまで増量できる。 バイアル品の投与に際しては、１バイアル当たり、添付の懸濁用液１mLで泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。 キット品の投与に際しては、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。 キット品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。	通常、成人にはデガレリクスとして、初回は240mgを1 カ所あたり120mgずつ腹部2 カ所に皮下投与する。 2 回目以降は、初回投与4 週間後より、デガレリクスとして80mgを維持用量とし、腹部1 カ所に皮下投与し、4 週間間隔で投与を繰り返す。 初回投与：1カ所あたり、本剤120mgバイアルに日本薬局方注射用水3.0mLを注入し、溶解後速やかに3.0mLを皮下投与する。（3.0mLで溶解することにより、40mg/mLとなる。） 2回目以降：本剤80mgバイアルに日本薬局方注射用水4.2mLを注入し、溶解後速やかに4.0mLを皮下投与する。（4.2mLで溶解することにより、20mg/mLとなる。） **＜用法・用量に関連する使用上の注意＞** 本剤は投与液濃度、投与量が有効性に影響するため、調製方法を遵守すること。初回投与時は 120mg バイアル 2 本、2 回目以降の投与時は 80mg バイアル 1 本を使用すること。（「適用上の注意」の項参照）

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩	デガレリクス酢酸塩
用法・用量（続き）	＜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。（**【臨床成績】**の項参照） (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ヵ月を超える投与は原則として行わないこと**（6ヵ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。	
禁　忌	**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	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。］（「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。］	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** 間質性肺疾患又はその既往歴のある患者［間質性肺疾患が発現又は増悪する可能性がある。（「重大な副作用」の項参照）］

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩	デガレリクス酢酸塩
使用上の注意（続き）	**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。（「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)**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。（「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。	**2. 重要な基本的注意** 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。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>リュープロレリン酢酸塩</th><th>デガレリクス酢酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意（続き）</td><td>(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。（「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。</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
子宮内膜症・子宮筋腫の場合
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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</td><td>本剤の効果を減弱することがある。</td><td>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。</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>リュープロレリン酢酸塩</th><th>デガレリクス酢酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意（続き）</td><td>4. 副作用
各効能疾患別及び調査別の臨床検査値の異常を含む副作用の発現頻度は次表のとおりである。
<table>
<tr><th>効能疾患</th><th>承認時までの調査</th><th>製造販売後の使用成績調査</th></tr>
<tr><td>子宮内膜症</td><td>86.3%
〔472/547〕</td><td>31.1%〔803/2,586〕
（再審査終了時点）</td></tr>
<tr><td>子宮筋腫</td><td>83.5%〔344/412〕</td><td>19.4%〔485/2,498〕
（再審査終了時点）</td></tr>
<tr><td>閉経前乳癌</td><td>64.0%
〔64/100〕</td><td>11.6%〔34/292〕
（再審査終了時点）</td></tr>
<tr><td>前立腺癌</td><td>47.5%
〔75/158〕</td><td>10.3%〔127/1,232〕
（再審査終了時点）</td></tr>
<tr><td>中枢性思春期早発症</td><td>20.8%
〔22/106〕</td><td>3.5%〔3/85〕
（再審査終了時点）</td></tr>
</table>
〔 〕内：副作用発現症例数／安全性評価対象症例数
以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。
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。</td><td>3. 副作用
国内臨床試験の安全性評価症例数273例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は228例（83.5%）であり、主なものは注射部位疼痛（34.4%）、注射部位硬結（33.7%）、注射部位紅斑（32.2%）、ほてり（27.8%）、体重増加（15.4%）、発熱（11.7%）、注射部位腫脹（11.0%）、高血圧（7.0%）、注射部位熱感（5.1%）であった。（承認時：2012年6月）</td></tr>
</table>

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩	デガレリクス酢酸塩
使用上の注意（続き）	(1) **重大な副作用** **全効能疾患共通** 1)発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う**間質性肺炎**（0.1%未満）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**（0.1%未満）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)AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う**肝機能障害、黄疸**（頻度不明）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**（頻度不明）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**（頻度不明）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)**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）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** 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**（0.1～5%未満）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**（0.1%未満）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)下垂体ー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**（5%以上）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**（0.1～5%未満）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。	(1) **重大な副作用** 1) **間質性肺疾患**（0.7%）：間質性肺炎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し、適切な処置を行うこと。 2) **肝機能障害**（0.4%）：ALT（GPT）、AST（GOT）、γ-GTP増加等の肝機能障害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し、適切な処置を行うこと。 3) **糖尿病増悪**（0.4%）：糖尿病増悪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し、適切な処置を行うこと。 4) **ショック、アナフィラキシー**（いずれも頻度不明[注)]）：ショック、アナフィラキシー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。 5) **心不全**（頻度不明[注)]）：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。 6) **血栓塞栓症**（頻度不明[注)]）：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。

一般的名称：リュープロレリン酢酸塩　／　デガレリクス酢酸塩

使用上の注意（続き）

(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

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
1) **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	
2) **女性生殖器**		不正出血、腟乾燥、性交痛、腟炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・萎縮	
3) **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	
4) **皮膚**		痤瘡、皮膚乾燥、脱毛、多毛、爪の異常	
5) **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	
6) **過敏症**		発疹、瘙痒	
7) **肝臓**[注3)]		**AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇**	**黄疸**
8) **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	
9) **循環器**		心悸亢進、血圧上昇	
10) **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	
11) **泌尿器系**		頻尿、排尿困難、BUNの上昇	

(2) **その他の副作用**

	5%以上	5%未満	頻度不明[注)]
血液		ヘモグロビン減少、貧血、白血球数減少、血小板減少症	
心臓		心室性期外収縮、心電図QT延長	
消化器		便秘、胃炎、悪心、歯周炎、嘔吐	
全身及び投与局所	注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位紅斑、体重増加、発熱、注射部位腫脹、注射部位熱感	倦怠感、注射部位そう痒感、疲労、末梢性浮腫、注射部位血腫、注射部位結節、体重減少	無力症、悪寒、注射部位炎症
肝臓		ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、脂肪肝、γ-GTP増加、Al-P増加	
感染症		CRP増加、鼻咽頭炎	
代謝		高脂血症、食欲減退、血中コレステロール増加	
筋骨格系		筋力低下、関節痛、頚部痛、背部痛、四肢痛、筋骨格硬直	
良性、悪性及び詳細不明の新生物		脂肪腫	
精神神経系		脳出血、神経痛、不眠症	頭痛、浮動性めまい
泌尿器		夜間頻尿、排尿困難、血中尿素増加	

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩			
使用上の注意（続き）	12）**投与部位**[注4)]		**疼痛、硬結、発赤等の注射部位反応**	**膿瘍**
	13）**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

注３）観察を十分に行うこと。

注４）中枢性思春期早発症患者において90μg/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

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
1）**肝臓**[注3)]	**LDH上昇**	**黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、AL-Pの上昇**	
2）**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	
3）**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
4）**皮膚**		皮膚炎、頭部発毛	
5）**泌尿器系**		頻尿、血尿、BUNの上昇	
6）**循環器**		心電図異常、心胸比増大	
7）**血液**		貧血、血小板減少	
8）**消化器**		悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢
9）**過敏症**		発疹、瘙痒	

デガレリクス酢酸塩			
生殖系及び乳房		勃起不全、女性化乳房	精巣萎縮
呼吸器		湿性咳嗽	
皮膚		多汗症、皮下出血、そう痒症、発疹	血管浮腫
血管	ほてり、高血圧	潮紅	

注）外国で認められている副作用のため頻度不明。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>リュープロレリン酢酸塩</th><th>デガレリクス酢酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意（続き）</td><td>
<table>
<tr><td>10）投与部位</td><td></td><td>疼痛、硬結、発赤等の注射部位反応</td><td>膿瘍</td></tr>
<tr><td>11）その他</td><td></td><td>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</td><td>脱力感</td></tr>
</table>
注３）観察を十分に行うこと。</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>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。］</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>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。</td><td>4. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）</td></tr>
</table>