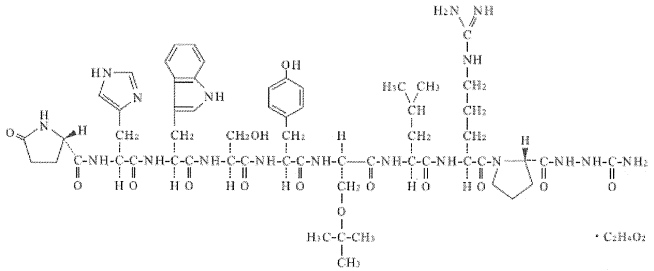
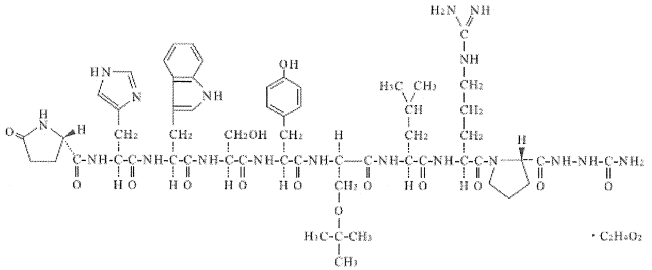
一般的名称	リュープロレリン酢酸塩	デガレリクス酢酸塩
使用上の注意（続き）	**7. 適用上の注意** **全効能疾患共通** **(1)投与経路**：皮下注射のみに使用すること。［静脈注射により血栓症を誘発するおそれがある。］ **(2)投与法**： 1)注射針は25ゲージ又はそれよりも太いものを用いること（キット品には25ゲージの注射針が装着されている）。 2)皮下注射にあたっては下記の点に注意すること。 ① 注射部位は上腕部、腹部、臀部の皮下とすること。 ② 注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。 ③ 注射針が血管内に入っていないことを確認すること。 ④ 注射部位をもまないように患者に指示すること。 **(3)調製法**： 1)用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。 2)バイアル品の懸濁液の粒子が沈降している場合は、泡立てない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用すること。	**5. 適用上の注意** (1)**投与経路**：皮下注射にのみ使用すること。［本剤は生体内成分と触　れることによりゲル化することから、静脈注射により血栓症を誘発するおそれがある。］ (2)**調製時**： 1)投与液濃度、投与量が有効性に影響するため、溶け残りがなく、溶液が透明な状態になるまで溶解し、規定する量を抜き取るよう注意すること。 2)溶解後速やかに投与すること。［本剤を調製後1 時間以上放置すると、注射液が懸濁又は粘度を増すことがあり、その結果、薬物の放出能に影響を及ぼすおそれがある。］ (3)**投与時**： 1)腹部に皮下注射を行うこと。 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)注射部位はベルト周り等圧迫される部位及び肋骨近辺を避けること。 4)注射針が血管内に入っていないことを確認すること。 5)注射部位周辺をもまないように患者に指導すること。
	8. その他の注意 **全効能疾患共通** ラットにリュープロレリン酢酸塩として本剤0.8、3.6及び16mg/kg /4週を1年間、並びにリュープロレリン酢酸塩水溶液注射剤0.6、1.5及び4mg/kg/日を2年間それぞれ皮下投与した試験で、良性下垂体腺腫が認められたとの報告がある。	**6. その他の注意** (1)血清テストステロン値の低下とQT延長及び心血管事象の発現に相関があることが、報告されている。 (2)本剤を1年間投与した国内臨床試験において、273例中57例（20.9%）で本剤に対する結合抗体の産生が認められている。
添付文書作成年月	2015 年 2 月（第 20 版）	2015 年 6 月（第 5 版）
備考	－	－

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ゴセレリン酢酸塩）

一般的名称	ゴセレリン酢酸塩	ゴセレリン酢酸塩
販売名	ゾラデックス®LA10.8mg デポ	ゾラデックス®3.6mg デポ
販売会社名	アストラゼネカ株式会社	アストラゼネカ株式会社
承認年月日	2002 年 1 月 17 日（前立腺癌） 2014 年 3 月 17 日（閉経前乳癌）	1991 年 6 月 28 日（前立腺癌） 1994 年 1 月 19 日（閉経前乳癌）
再評価年月日 再審査年月日	－ 2008 年 12 月 19 日（前立腺癌）	－ 2001 年 12 月 10 日（前立腺癌）、2006 年 6 月 26 日（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：1-(5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-*O*-*tert*-butyl-D-seryl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl)semicarbazide acetate 分子式：$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}\cdot C_2H_4O_2$ 分子量：1329.46	構造式：  化学名：1-(5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-*O*-*tert*-butyl-D-seryl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl)semicarbazide acetate 分子式：$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}\cdot C_2H_4O_2$ 分子量：1329.46
剤型・含量	1 筒中ゴセレリン 10.8mg（ゴセレリン酢酸塩として 11.3mg）を含む白色～淡黄褐色の円柱状の固形物	1 筒中ゴセレリン 3.6mg（ゴセレリン酢酸塩として 3.8mg）を含む淡黄褐色の円柱状の固形物
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＞** **［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	ゴセレリン酢酸塩	ゴセレリン酢酸塩
用法・用量	通常、成人には本剤1筒（ゴセレリンとして10.8mg含有）を前腹部に12～13週ごとに1回皮下投与する。	通常、成人には本剤1筒（ゴセレリンとして3.6mg含有）を前腹部に4週（28日）ごとに1回皮下投与する。
禁忌	1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 2. 授乳中の婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 3. 本剤の成分又はLH-RH作動薬に対し過敏症の既往歴のある患者	1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 2. 授乳中の婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 3. 本剤の成分又はLH-RH作動薬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）** 脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈しているか、又は新たに発生するおそれのある前立腺癌患者（「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** 脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈しているか、又は新たに発生するおそれのある前立腺癌患者（「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）
	2. **重要な基本的注意** (1) LH-RH作動薬の投与開始初期に、男性では血中テストステロンの、女性では血中エストラジオールの一過性の上昇を認める。この時期に**骨性疼痛の一過性増悪**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、前立腺癌患者において**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。 (2) 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。 (3) 本剤投与部位周囲から出血し、出血性ショックに至った例が報告されているので、以下の点に注意すること。 1) 血管を損傷する可能性の少ない部位を選択すること。 2) 易出血状態の患者（抗凝固剤を投与している患者等）については、本剤投与の可否を慎重に判断すること。	2. **重要な基本的注意** (1) LH-RH作動薬の投与開始初期に、男性では血中テストステロンの、女性では血中エストラジオールの一過性の上昇を認める。この時期に**骨性疼痛の一過性増悪**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、前立腺癌患者において**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。 (2) 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。 (3) 本剤投与部位周囲から出血し、出血性ショックに至った例が報告されているので、以下の点に注意すること。 1) 血管を損傷する可能性の少ない部位を選択すること。 2) 易出血状態の患者（抗凝固剤を投与している患者等）については、本剤投与の可否を慎重に判断すること。
	3. **副作用** **[前立腺癌の場合]** 国内臨床試験及び「使用実態における特別調査」、「蓄積性に関する特別調査」における総症例3,037例中、185例（6.1%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が252件報告された。主な副作用は体のほてり1.4%（41件）、肝機能異常0.6%（17件）、AST（GOT）上昇0.5%（15件）、Al-P上昇0.5%（14件）、ALT（GPT）上昇0.4%（13件）、発汗0.5%（15件）であった。（再審査終了時）	3. **副作用** **[前立腺癌の場合]** 承認時までの調査及び使用成績調査における総症例3872例中、391例（10.10%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が報告された。主な副作用は、AST（GOT）上昇1.47%（57件）、ALT（GPT）上昇1.42%（55件）を含む肝臓・胆管系障害2.56%（99例）、LDH上昇1.08%（42件）、Al-P上昇0.80%（31件）、トリグリセライド上昇0.83%（32件）、コレステロール上昇0.67%（26件）を含む代謝・栄養障害3.28%（127例）であった。（承認時まで及び再審査終了時の集計）

一般的名称	ゴセレリン酢酸塩	ゴセレリン酢酸塩
使用上の注意（続き）	（1）**重大な副作用** 1）**前立腺癌随伴症状の増悪**（0.1%未満）：本剤投与開始初期に骨性疼痛、尿路閉塞、排尿困難、脊髄圧迫等があらわれることがある。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。（「重要な基本的注意」の項参照） 2）**アナフィラキシー**（0.1%未満）：アナフィラキシー等の過敏症状があらわれることがある。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。 3）**間質性肺炎**（0.1%未満）：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すること。 4）**肝機能障害、黄疸**（0.1～5%未満）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP上昇等の肝機能障害、黄疸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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5）**糖尿病の発症又は増悪**（0.1%未満）：糖尿病の発症又は増悪があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 6）**心不全**（0.1%未満）：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。 7）**血栓塞栓症**（0.1%未満）：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。 （2）**その他の副作用** （表1）	（1）**重大な副作用** 1）**前立腺癌随伴症状の増悪**（0.1～5%未満）：本剤投与開始初期に骨性疼痛、尿路閉塞、排尿困難、脊髄圧迫等があらわれることがある。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。（「重要な基本的注意」の項参照） 2）**アナフィラキシー**（0.1%未満）：アナフィラキシー等の過敏症状があらわれることがある。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。 3）**間質性肺炎**（0.1%未満）：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すること。 4）**肝機能障害、黄疸**（0.1%未満）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP上昇等の肝機能障害、黄疸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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5）**糖尿病の発症又は増悪**（0.1%未満）：糖尿病の発症又は増悪があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 6）**心不全**（0.1～5%未満）：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。 7）**血栓塞栓症**（0.1～5%未満）：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。 （2）**その他の副作用** （表2）

（表1）

	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器		血圧の変動[注1)]（高血圧、低血圧等）
皮膚		発疹、そう痒感、脱毛
内分泌	勃起力低下	性欲減退、乳房腫脹、乳房圧痛
泌尿器		排尿困難、BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	
精神神経系		感覚異常（しびれ等）、

（表2）

	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器	血圧の変動[注1)]（高血圧、低血圧等）	
皮膚	発疹、そう痒感	脱毛
内分泌	乳房腫脹、乳房圧痛、性欲減退、勃起力低下	
泌尿器	BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿	
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	
精神神経系		感覚異常（しびれ等）、

一般的名称	ゴセレリン酢酸塩	ゴセレリン酢酸塩

使用上の注意（続き）

		幻覚、妄想、気分変調（抑うつ等）
消化器		悪心、嘔吐
筋・骨格系		骨性疼痛、関節痛、骨塩量の低下
血液	貧血	白血球減少、血小板減少
注射部位	注射部位反応（出血、血腫、膿瘍、硬結、疼痛等）	
その他	発汗、体のほてり、トリグリセライド上昇、コレステロール上昇、浮腫、倦怠感	食欲不振、顔面潮紅、発熱、体重増加、鼻出血、血糖値上昇、下垂体卒中、下垂体腺腫

発現頻度は国内臨床試験及び特別調査の合計より算出した。なお、国内臨床試験及び特別調査で認められなかった副作用については0.1%未満に記載した。

注1) 通常、一過性で、治療の継続又は休薬により回復するが、必要に応じて本剤投与中止等の適切な処置を取ること。

[閉経前乳癌の場合]

国内臨床試験及び国際共同試験において、安全性評価対象243例（日本人136例含む）中128例（52.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり93例（38.3%）、頭痛15例（6.2%）、関節痛14例（5.8%）、無月経13例（5.3%）であった。（効能・効果追加承認時）

(1) **重大な副作用**

1) **高カルシウム血症**（0.1%未満）：骨転移のある患者で投与開始初期に、高カルシウム血症があらわれることがある。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。

2) **アナフィラキシー**（0.1%未満）：アナフィラキシー等の過敏症状があらわれることがある。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。

3) **間質性肺炎**（0.1%未満）：間質性肺炎があらわれることがあるので、

		幻覚、妄想、気分変調（抑うつ等）
消化器		悪心、嘔吐
筋・骨格系	骨性疼痛	関節痛、骨塩量の低下
血液	貧血	白血球減少、血小板減少
注射部位	注射部位反応（出血、血腫、膿瘍、硬結、疼痛等）	
その他	顔面潮紅、発汗、発熱、体のほてり、浮腫、トリグリセライド上昇、コレステロール上昇、食欲不振、体重増加、倦怠感	鼻出血、血糖値上昇、下垂体卒中、下垂体腺腫

発現頻度は承認時及び使用成績調査の合計より算出した。なお、承認時及び使用成績調査で認められなかった副作用については0.1%未満に記載した。

注1) 通常、一過性で、治療の継続又は休薬により回復するが、必要に応じて本剤投与中止等の適切な処置を取ること。

[閉経前乳癌の場合]

承認時までの調査及び使用成績調査における総症例2,574例中、713例（27.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が1,318件報告された。主な副作用は、ほてり13.6%（350件）、ALT（GPT）上昇3.0%（76件）、AST（GOT）上昇2.3%（59件）を含む肝臓・胆管系障害5.2%（133例）、コレステロール上昇 2.2%（56 件）、トリグリセライド上昇 1.5%（38 件）を含む代謝・栄養障害 5.4%（139 例）、頭重感 2.6%（68 件）であった。（承認時まで及び再審査終了時の集計）

(1) **重大な副作用**

1) **高カルシウム血症**（0.1%未満）：骨転移のある患者で投与開始初期に、高カルシウム血症があらわれることがある。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。

2) **アナフィラキシー**（0.1%未満）：アナフィラキシー等の過敏症状があらわれることがある。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。

3) **間質性肺炎**（0.1%未満）：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すること。

4) **肝機能障害、黄疸**（0.1%未満）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP

一般的名称	ゴセレリン酢酸塩
使用上の注意（続き）	患者の状態を十分に観察すること。 4）**肝機能障害、黄疸**（0.1%未満）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP上昇等の肝機能障害、黄疸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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5）**血栓塞栓症**（0.1%未満）：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。 (2) **その他の副作用** 発現頻度は国内臨床試験及び国際共同試験（効能・効果追加承認時）より算出し、これらの試験で認められなかった副作用については0.1%未満に記載した。 注1) 通常、一過性で、治療の継続又は休薬により回復するが、必要に応じて本剤投与中止等の適切な処置を取ること。

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器		血圧の変動[注1)]（高血圧、低血圧等）	
皮膚		蕁麻疹、そう痒感、脱毛	ざ瘡
内分泌	ほてり、月経回復遅延	白帯下、性器出血、腟乾燥感	乳房緊満、性欲減退
肝臓		ALT（GPT）上昇	AST（GOT）上昇、Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇
精神神経系	頭痛	めまい、気分変調（抑うつ等）、頭重感、不眠、感覚異常（しびれ等）	いらいら感、幻覚、妄想
消化器		悪心	嘔吐
筋・骨格系	関節痛	骨塩量の低下、骨痛[注2)]	
血液		白血球減少、血小板減少	貧血
注射部位		注射部位反応（出血、血腫、膿瘍、硬結、疼痛等）	
その他	発汗	更年期様症状（肩こり、食欲不振等）、浮腫、体重増加、トリグリセライド上昇、コレステロール上昇	発熱、倦怠感、鼻出血、卵巣嚢胞、下垂体卒中、下垂体腺腫

ゴセレリン酢酸塩
上昇等の肝機能障害、黄疸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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5）**血栓塞栓症**（0.1%未満）：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。 (2) **その他の副作用** 発現頻度は承認時及び使用成績調査の合計より算出した。なお、承認時及び使用成績調査で認められなかった副作用については0.1%未満に

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器			血圧の変動[注1)]（高血圧、低血圧等）
皮膚		蕁麻疹、そう痒感、脱毛	ざ瘡
内分泌	ほてり	白帯下、性器出血	月経回復遅延、乳房緊満、性欲減退、腟乾燥感
肝臓		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	
精神神経系		めまい、頭重感、頭痛、気分変調（抑うつ等）、いらいら感、不眠、感覚異常（しびれ等）	幻覚、妄想
消化器		悪心、嘔吐	
筋・骨格系		骨痛[注2)]、関節痛	骨塩量の低下
血液		貧血、白血球減少、血小板減少	
注射部位		注射部位反応（出血、血腫、膿瘍、硬結、疼痛等）	
その他		発汗、発熱、浮腫、体重増加、倦怠感、トリグリセライド上昇、コレステロール上昇、更年期様症状（肩こり、食欲不振等）	鼻出血、卵巣嚢胞、下垂体卒中、下垂体腺腫

一般的名称	ゴセレリン酢酸塩	ゴセレリン酢酸塩
使用上の注意（続き）	注2) 骨痛には乳癌随伴症状として本剤投与開始初期にあらわれるものがある。異常が認められた場合には対症療法を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）	記載した。 注1) 通常、一過性で、治療の継続又は休薬により回復するが、必要に応じて本剤投与中止等の適切な処置を取ること。 注2) 骨痛には乳癌随伴症状として本剤投与開始初期にあらわれるものがある。異常が認められた場合には対症療法を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
	4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。治療に際して妊娠していないことを確認すること。また、治療中はホルモン剤以外の避妊法を用いること。［動物実験で流産もしくは分娩障害が認められており、また他のLH-RH作動薬による流産の報告がある。］ (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。［動物実験で乳汁移行が報告されている。］	**4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。治療に際して妊娠していないことを確認すること。また、治療中はホルモン剤以外の避妊法を用いること。［動物実験で流産もしくは分娩障害が認められており、また他のLH-RH作動薬による流産の報告がある。］ (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。［動物実験で乳汁移行が報告されている。］
	5. 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）。	**5. 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）。
	6. 適用上の注意 (1) 必要に応じて投与部位にあらかじめ局所麻酔を施行する。 (2) 皮下投与にあたっては次の点に注意する。 1) 血管を損傷する可能性の少ない投与部位を慎重に選択すること。 2) 投与部位は毎回変更し、同一部位への反復投与は行わないこと。	**6. 適用上の注意** (1) 必要に応じて投与部位にあらかじめ局所麻酔を施行する。 (2) 皮下投与にあたっては次の点に注意する。 1) 血管を損傷する可能性の少ない投与部位を慎重に選択すること。 2) 投与部位は毎回変更し、同一部位への反復投与は行わないこと。
	7. その他の注意 (1) 本薬で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、集学的治療法などの治療法を考慮すること。 (2) 雄ラットに長期投与した試験で、対照群に比し、良性の下垂体腺腫の発現の増加がみられている。本所見は外科的に去勢した雄ラットにおいても報告されている。 (3) 外国において子宮筋腫の患者で、筋腫変性によると考えられる大量の子宮出血、下腹痛等の症状があらわれたとの報告がある。 (4) まれに本剤治療中に閉経し、本剤を中止しても月経が回復しないことがある。	**7. その他の注意** (1) 本薬で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、集学的治療法などの治療法を考慮すること。 (2) 雄ラットに長期投与した試験で、対照群に比し、良性の下垂体腺腫の発現の増加がみられている。本所見は外科的に去勢した雄ラットにおいても報告されている。 (3) 外国において子宮筋腫の患者で、筋腫変性によると考えられる大量の子宮出血、下腹痛等の症状があらわれたとの報告がある。 (4) まれに本剤治療中に閉経し、本剤を中止しても月経が回復しないことがある。
添付文書作成年月	2015年1月（第15版）	2015年1月（第20版）
備考	－	－

最新の添付文書を参照すること

目次

1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠 8
1.8.2.1 効能・効果（案） 8
1.8.2.2 効能・効果の設定根拠 8
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠 10
1.8.3.1 用法・用量（案） 10
1.8.3.2 用法・用量の設定根拠 10
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 12
1.8.4.1 禁忌 12
1.8.4.1.1 禁忌（案） 12
1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠 12
1.8.4.2 効能・効果に関連する使用上の注意 12
1.8.4.2.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案） 12
1.8.4.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠 12
1.8.4.3 用法・用量に関連する使用上の注意 12
1.8.4.3.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案） 12
1.8.4.3.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠 13
1.8.4.4 慎重投与 13
1.8.4.4.1 慎重投与（案） 13
1.8.4.4.2 慎重投与設定の根拠 13
1.8.4.5 重要な基本的注意 13
1.8.4.5.1 重要な基本的注意（案） 13
1.8.4.5.2 重要な基本的注意の設定根拠 14
1.8.4.6 相互作用 14
1.8.4.7 副作用 14
1.8.4.7.1 副作用（案） 14
1.8.4.7.2 副作用の設定根拠 17
1.8.4.8 高齢者への投与 17
1.8.4.9 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 17
1.8.4.9.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案） 17
1.8.4.9.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠 17
1.8.4.10 小児等への投与 17
1.8.4.11 適用上の注意 18
1.8.4.11.1 適用上の注意（案） 18
1.8.4.11.2 適用上の注意の設定根拠 18
1.8.4.12 その他の注意 18
1.8.4.12.1 その他の注意（案） 18

1.8.4.12.2 適用上の注意の設定根拠 18

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

添付文書案

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]

日本標準商品分類番号　872499

承認番号	薬価収載	販売開始

貯　　法　：室温保存
使用期限　：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

リューブリン®PRO注射用キット22.5mg
「タケダ」

LEUPLIN® PRO FOR INJECTION KIT 22.5 mg.

注射用リュープロレリン酢酸塩

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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）

【組成・性状】

本剤は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
添加物	乳酸重合体	84.96mg
	ステアリン酸	5.05mg
	Dーマンニトール	19.9mg

なお、本製品はキット品であり、粉末部本体と液体部（懸濁用液 1mL）が一体となっている。懸濁用液 1mL には、注射用水及び添加物としてDーマンニトール 50mg、カルメロースナトリウム 5mg、ポリソルベート 80 1mg を含有する。
本剤が添付の懸濁用液1mLで懸濁された場合、pHは6.0～7.0、浸透圧比（生理食塩液に対する比）は約1である。

【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。

【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－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。

【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。］

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）

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。

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

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。
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。

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		
12) **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**
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	

*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。

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)[1]並びに骨格異常の増加傾向(ウサギ)[1]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。]

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。

6. その他の注意

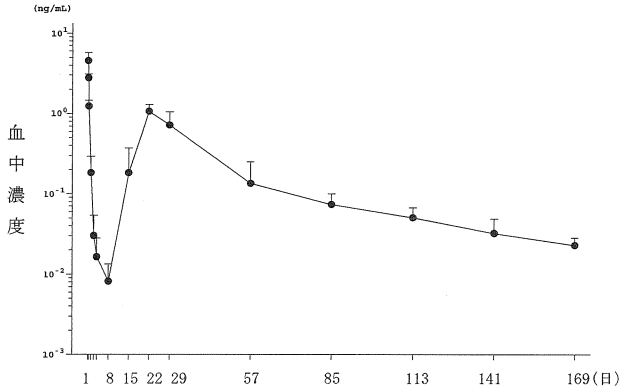
全効能疾患共通

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。[2]

【薬物動態】

前立腺癌の場合[3,4]

前立腺癌患者(未治療例)を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを単回皮下投与した時、リュープロレリン未変化体の血中濃度の推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。



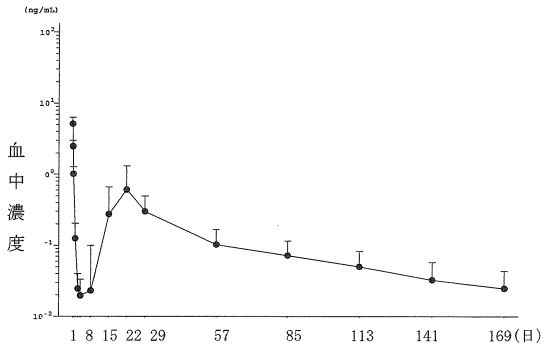
	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$AUC_{0\text{-}168days}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
n=6	4.65±0.97	1.00 (0.92、1.05)	799.5±178.8	927.2±320.7

平均値±標準偏差(ただし、Tmaxは中央値(最小値、最大値))

前立腺癌患者(既治療例)を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを24週に1回(計2回)皮下投与した時のリュープロレリン未変化体の血中濃度の推移を観察したが、反復投与による蓄積性は認められなかった。

閉経前乳癌の場合[5]

閉経前乳癌術後患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを単回皮下投与(タモキシフェン 20mg/日を併用投与)した時、リュープロレリン未変化体の血中濃度の推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。



	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$AUC_{0\text{-}168days}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
n=22	5.20±1.03	0.97 (0.77、1.40)	560.9±190.5	894.9±277.7

平均値±標準偏差(ただし、Tmaxは中央値(最小値、最大値))

閉経前乳癌術後患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを24週に1回(計2回)皮下投与した時のリュープロレリン未変化体の血中濃度の推移を観察したが、反復投与による蓄積性は認められなかった。

【臨床成績】

前立腺癌の場合[4]

前立腺癌既治療患者(リューブリンSR注射用キット11.25mgの投与により抗腫瘍効果が安定している患者)を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを24週に1回(計2回)又はリュープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週に1回(計4回)皮下投与した。主要評価項目である、投与開始から48週後における血清テストステロン濃度が去勢レベル(100ng/dL以下)を維持した患者の割合は22.5mg投与群で100%(81/81例)、11.25mg投与群で98.7%(78/79例)、両群の差[95%信頼区間]は1.3%[-3.4%, 6.8%]であり、あらかじめ設定した非劣性の基準(95%信頼区間の下限値が-10%を上回る)を満たした。

閉経前乳癌の場合[5]

閉経前乳癌術後患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを24週に1回(計2回)又はリュープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週に1回(計4回)皮下投与した(各群タモキシフェン20mg/日を併用投与)。主要評価項目である、投与4週から48週後における血清エストラジオール濃度が閉経期レベル(30pg/mL以下)に抑制された患者の割合は、22.5mg投与群で97.6%(81/83例)、11.25mg投与群で96.4%(81/84例)、両群の差[95%信頼区間]は1.2%[-5.2%, 7.8%]であり、あらかじめ設定した非劣性の基準(95%信頼区間の下限値が-10%を上回る)を満たした。

【薬効薬理】

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一性腺系刺激作用(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、精巣及び卵巣の性腺刺激ホルモンに対する反応性が低下し、テストステロン及びエストラジオール産生能が低下する(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、その下垂体一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、下垂体一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。更に、本剤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精巣及び卵巣の反応性低下をもたらし、下垂体一性腺機能抑制作用を示す。[6~9]

2. 性腺ホルモン濃度抑制作用

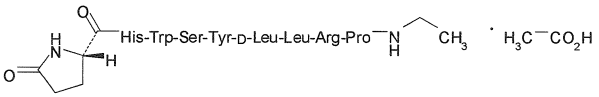
(1)前立腺癌患者において24週に1回の皮下投与により血清テストステロン濃度が持続的に去勢レベル以下に低下し、薬物的去勢作用が認められる。[4]

(2)閉経前乳癌患者において24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以下に低下し、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]

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式 ：



一般名： リュープロレリン酢酸塩(Leuprorelin Acetate)〔JAN〕
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： $C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}\cdot C_2H_4O_2$
分子量： 1269.45
性　状： リュープロレリン酢酸塩は白色～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。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包 装】

1 キット

【主要文献】

1) 大島洋次郎　他：薬理と治療, **18**(Suppl. 3)：589, 609, 625, 633, 1990.
2) 茶谷文雄　他：薬理と治療, **18**(Suppl. 3)：575, 1990.
3) 河村栄美子　他：癌と化学療法, **41**：587, 2014.
4) 前立腺癌患者を対象とした第3相試験成績(社内資料)
5) 閉経前乳癌術後患者を対象とした第3相試験成績(社内資料)
6) 須藤勝一　他：薬理と治療, **18**(Suppl. 3)：515, 1990.
7) 前多敬一郎　他：薬理と治療, **18**：2615, 1990.
8) 山崎　巖　他：武田研究所報, **36**：64, 1977.
9) 須藤勝一　他：薬理と治療, **18**(Suppl. 3)：521, 1990.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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二丁目12番10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)

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

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

○ 前立腺癌
○ 閉経前乳癌

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

リュープロレリン酢酸塩（以下、「TAP-144」）は、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TAP-144-SR(3M)〔リュープリンSR注射用キット11.25 mg（以下、3ヵ月製剤）〕、TAP-144-SR(1M)〔リュープリン注射用3.75 mg及び同キット3.75 mg並びにリュープリン注射用1.88 mg及び同キット1.88 mg（以下、1ヵ月製剤）〕の製造販売承認を取得しており、臨床の場に供されている。

TAP-144-SR(6M)は24週に1回投与の徐放性製剤であり、すでに前立腺癌に対する治療薬として米国及び欧州等の世界40ヵ国以上で承認、上市されており、国内においても前立腺癌に対して効果が期待できると考えた。また、3ヵ月製剤及び1ヵ月製剤が閉経前乳癌の効能を有することから、徐放期間を延長させたTAP-144-SR(6M)は前立腺癌と同様、閉経前乳癌に対しても効果が期待できると考えた。

1）前立腺癌の場合

TAP-144-SR(6M)の前立腺癌患者に対するホルモン動態、有効性及び安全性は、未治療の前立腺癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（CPH-001）及びホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象とした第Ⅲ相試験（CPH-002）により、検討した。TAP-144-SR(6M)22.5mgを単回皮下投与した第Ⅱ相試験の結果、投与4週から投与24週後までの血清中テストステロン濃度の去勢レベル（≤100 ng/dL）以下の抑制率は、100.0%(6/6例)であった。抗腫瘍効果について、前立腺癌の取扱い規約（第3版）に従った総合効果では、いずれの症例もPR以上を示し、投与24週後の「CR+PR」の割合は100.0%（6/6例）を示した。また、RECIST(ver1.1)に従った最良総合効果では、SDと判定された症例の割合は33.3%(2/6例、6例のうち4例は評価不能)であり、PDと判定された症例はいなかった。安全性については、治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、Grade 2の有害事象は6例中4例に、血中トリグリセリド増加（2/6例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1/6例）及び糖尿病［糖尿病増悪（診断名）］（1/6例）が認められたが、Grade 3以上の有害事象は1例も認められなかった。また、投与局所反応及び薬理作用に起因すると考えられる有害事象についても特に問題となるものは認められなかった。

TAP-144-SR(6M)を24週間隔で2回、TAP-144-SR(3M)を12週間隔で4回皮下投与し、比較検討した第Ⅲ相試験（CPH-002）の結果、治験薬投与期における血清中テストステロン濃度の去勢レベル（≤100 ng/dL）への維持率は、TAP-144-SR(6M)群で100.0%(81/81例)、TAP-144-SR(3M)群で98.7%(78/79例)であった。両群の群間差〔TAP-144-SR(6M)群－TAP-144-SR(3M)群〕の推定値は1.3%（両側95%信頼区間：-3.380～6.828%）を示し、下側信頼限界が-10%を上回ったことから、TAP-144-SR(6M)投与による血清中テストステロン濃度の抑制効果は、TAP-144-SR(3M)と比較して臨床的に劣らないことが示された。前立腺癌の取扱い規約（第4版）に従った抗腫瘍効果について、投与前からのPSAの病

勢進行がみられた症例は、TAP-144-SR(6M)群で 7.5%（6/80 例）、TAP-144-SR(3M)群で 6.5%（5/77 例）であった。軟部組織（RECIST ver1.1）の最良総合効果について、CR、PR 及び SD と判定された症例を維持症例とし、治験薬投与前からの維持症例の割合（算出に NE 除く）を維持率として評価した結果、その維持率は、TAP-144-SR(6M)群で 100.0%（11/11 例）、TAP-144-SR(3M)群で 81.8%（9/11 例）を示し、また骨病変の病勢進行がみられたのは、TAP-144-SR(6M)群で 1.3%（1/78 例）、TAP-144-SR(3M)群で 1.3%（1/75 例）であった。一方、安全性について、有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で 92.6%（75/81 例）、TAP-144-SR(3M)群で 89.9%（71/79 例）を示し、発現した有害事象の多くは Grade1 又は Grade2 であった。Grade3 以上の有害事象、また重篤な有害事象の発現頻度も両群で同程度であった。

以上の試験成績から、本剤は未治療及びホルモン療法既治療の前立腺癌患者に対し、血清中テストステロン濃度の抑制効果及び抗腫瘍効果を示し、すでに前立腺癌の効能・効果の承認を取得している TAP-144-SR(3M)との比較において、同様な効果及び安全性が確認できたことから、既承認の 1 ヵ月製剤及び 3 ヵ月製剤と同様、申請効能・効果を「前立腺癌」と設定した。

2）閉経前乳癌の場合

TAP-144-SR(6M)の閉経前乳癌患者に対するホルモン動態、有効性及び安全性は、ホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者を対象とした第Ⅲ相試験（CPH-202）により、検討した。TAM 併用下で TAP-144-SR(6M)を 24 週間隔で 2 回、TAP-144-SR(3M)を 12 週間隔で 4 回皮下投与し、比較検討した結果、投与 4～48 週後における血清中 E_2 濃度の閉経期レベル（≦30 pg/mL）への抑制率は TAP-144-SR(6M)群で 97.6%（81/83 例）、TAP-144-SR(3M)群で 96.4%（81/84 例）であった。両群の群間差〔TAP-144-SR(6M)群－TAP-144-SR(3M)群〕の推定値は 1.2%（両側 95%信頼区間：-5.241～7.806%）を示し、両側 95%信頼区間の下側信頼限界が-10%を上回ったことから、TAP-144-SR(6M)投与の血清中 E_2 濃度の抑制効果において、TAP-144-SR(3M)に対する非劣性が検証された。投与 48 週後の無病生存率は TAP-144-SR(6M)群では 98.8%、TAP-144-SR(3M)群では 98.8%であり、また無遠隔再発生存率は TAP-144-SR(6M)群では 100.0%、TAP-144-SR(3M)群では 98.8%であった。無病生存率、無遠隔再発生存率ともに両群で同様な結果であった。一方、安全性について、有害事象の発現頻度は、TAP-144-SR(6M)群で 97.6%（81/83 例）、TAP-144-SR(3M)群で 97.6%（82/84 例）を示し、発現した有害事象の多くは Grade1 又は Grade2 であった。Grade3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度も両群で同程度であった。また 12 誘導心電図及び骨塩量への影響は両群間に違いはみられなかった。

以上の試験成績から、本剤は閉経前乳癌術後患者に対し、すでに閉経前乳癌の効能・効果の承認を取得している TAP-144-SR(3M)との比較において、同様のホルモン動態、有効性及び安全性を示すことが確認できたことから、既承認の 1 ヵ月製剤及び 3 ヵ月製剤と同様、申請効能・効果を「閉経前乳癌」と設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

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22.5 mg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。

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

TAP-144-SR(6M)は、現在、市販されているTAP-144-SR(3M)のTAP-144含有量11.25 mgの2倍量22.5 mgをマイクロカプセルに充てんし、徐放期間も2倍の24週間にわたりTAP-144を放出できるよう設計された製剤である。

未治療の前立腺癌患者を対象とし、TAP-144-SR(6M)22.5 mgを単回皮下投与した第Ⅱ相試験の結果、投与4週から投与24週後までの血清中テストステロン濃度の去勢レベル（≤100 ng/dL）以下の抑制率は、100.0%（6/6例）であり、有害事象についても特に問題となるものは認められなかった。

ホルモン療法既治療の前立腺癌患者を対象とし、TAP-144-SR(6M)を24週間隔で2回、TAP-144-SR(3M)を12週間隔で4回皮下投与し、ホルモン動態、抗腫瘍効果及び安全性について比較検討した。治験薬投与期における血清中テストステロン濃度の去勢レベル（≤100 ng/dL）への維持率は、TAP-144-SR(6M)群で100.0%(81/81例)、TAP-144-SR(3M)群で98.7%（78/79例）、両群の群間差〔TAP-144-SR(6M)群－TAP-144-SR(3M)群〕の推定値は1.3%（両側95%信頼区間：-3.380～6.828%）を示し、下側信頼限界が-10%を上回ったことから、TAP-144-SR(6M)投与による血清中テストステロン濃度の抑制効果は、TAP-144-SR(3M)と比較して臨床的に劣らないことが示された。前立腺癌の取扱い規約（第4版）に従った抗腫瘍効果について、PSAでみた効果判定、軟部組織（RECIST ver1.1）の最良総合効果及び骨病変の病勢進行の割合は、いずれも両群ともに同様な結果であった。また、安全性についても同様な有害事象の発現頻度、程度等を示し、両群間で大きな違いはみられなかった。

一方、閉経前乳癌については、ホルモン療法未治療の閉経前乳癌術後患者を対象とし、TAM併用下でTAP-144-SR(6M)を24週間隔で2回、TAP-144-SR(3M)を12週間隔で4回皮下投与し、ホルモン動態、有効性及び安全性について比較検討した。投与4～48週後における血清中E_2濃度の閉経期レベル（≦30 pg/mL）への抑制率はTAP-144-SR(6M)群で97.6%（81/83例）、TAP-144-SR(3M)群で96.4%（81/84例）であった。両群の群間差〔TAP-144-SR(6M)群－TAP-144-SR(3M)群〕の推定値は1.2%（両側95%信頼区間：-5.241～7.806%）を示し、下側信頼限界が-10%を上回ったことから、TAP-144-SR(6M)投与の血清中E_2濃度の抑制効果において、TAP-144-SR(3M)に対する非劣性が検証された。投与48週後の無病生存率及び無遠隔再発生存率は、ともに両群で同様な結果であった。また、安全性についても同様な有害事象の発現頻度、程度等を示し、両群間で大きな違いはみられなかった。

以上の試験成績から、ホルモン動態、有効性及び安全性において、TAP-144-SR(6M)の24週に1回皮下投与は、既承認のTAP-144-SR(3M)の12週ごと1回皮下投与と同様の成績であり、前立腺癌、閉経前乳癌ともに、24週に1回皮下投与することは、有用と考え、用法・用量を設定した。

なお、本剤は3ヵ月製剤と同様、粉末部及び液体部の2室からなるデュアルチャンバープレフィルドシリンジを用いたキット製品で、懸濁して投与されることから、調製方法についても同様に設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 禁忌

1.8.4.1.1 禁忌（案）

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）

1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠

「リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg」での記載に準じて設定した。

1.8.4.2 効能・効果に関連する使用上の注意

1.8.4.2.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案）

全効能疾患共通

患者の治療歴等について、【臨床試験】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。

1.8.4.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

全効能疾患共通

本剤（リュープロレリン酢酸塩として 22.5 mg を含む 24 週間持続の徐放性製剤）では、未治療の前立腺癌患者を対象とした第 II 相試験を実施しているものの、既承認の「リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg」を対照とした第 III 相比較試験を実施していないこと、及び閉経前進行・再発乳癌患者における臨床試験を実施していないことを鑑み、設定した。

閉経前乳癌の場合

「リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg」での記載に準じて設定した。

1.8.4.3 用法・用量に関連する使用上の注意

1.8.4.3.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

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－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。

1.8.4.3.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤の臨床試験での用法・用量及び「リュープリンSR注射用キット11.25 mg」での記載に準じて設定した。

1.8.4.4 慎重投与

1.8.4.4.1 慎重投与（案）

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。］

1.8.4.4.2 慎重投与設定の根拠

「リュープリンSR注射用キット11.25 mg」での記載に準じて設定した。

1.8.4.5 重要な基本的注意

1.8.4.5.1 重要な基本的注意（案）

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）

1.8.4.5.2 重要な基本的注意の設定根拠

「リュープリンSR注射用キット11.25 mg」での記載に準じて設定した。

1.8.4.6 相互作用

該当せず。

1.8.4.7 副作用

1.8.4.7.1 副作用（案）

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22.5 mg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。

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－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。

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)	**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）	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）観察を十分に行うこと。

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）		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		
12）投与部位 注）	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
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	

*製造販売後の自発報告のため頻度不明

注）観察を十分に行うこと。

1.8.4.7.2 副作用の設定根拠

国内臨床試験結果及び「リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg」での記載に準じて設定した。

1.8.4.8 高齢者への投与

該当せず。

1.8.4.9 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1.8.4.9.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）

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。]

1.8.4.9.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

「リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg」での記載に準じて設定した。

1.8.4.10 小児等への投与

該当せず。

1.8.4.11 適用上の注意

1.8.4.11.1 適用上の注意（案）

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。

1.8.4.11.2 適用上の注意の設定根拠

「リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg」での記載に準じて設定した。

1.8.4.12 その他の注意

1.8.4.12.1 その他の注意（案）

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。

1.8.4.12.2 適用上の注意の設定根拠

「リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg」での記載に準じて設定した。

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2

1.9 一般的名称に係る文書

（1）JAN

平成元年5月30日　薬審1第15号にて通知され、平成19年8月6日　薬食審査発第0806001号にて一般的名称が変更された。

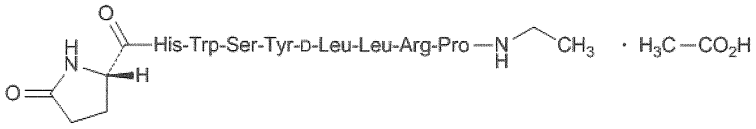
（日本名）リュープロレリン酢酸塩

（英名）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

（構造式）



（2）INN

（r-INN）leuprorelin　[List22, page 4, WHO chronicle, Vol.36, No.6, 1982]

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

表

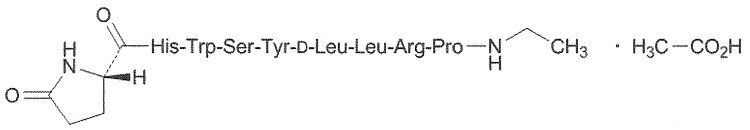
表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

現　行

化学名・別名	5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-N-ethyl-L-prolinamide monoacetate
構造式	
効能・効果	前立腺癌、閉経前乳癌、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
用法・用量	**［徐放性製剤：リュープリン注射用］** 〔前立腺癌の場合〕 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 3.75 mg を皮下に投与する。 〔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 3.75 mg を皮下に投与する。 〔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 3.75 mg を皮下に投与する。ただし、体重が 50 kg 未満の患者では 1.88 mg 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 回酢酸リュープロレリンとして 1.88 mg 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 3.75 mg を投与する。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。 〔中枢性思春期早発症の場合〕 通常、4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 30 μg/kg を皮下に投与する。なお、症状に応じて 180 μg/kg まで増量できる。 （バイアル） 投与に際しては、1 バイアル当たり、添付の懸濁用液 1 mL 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） 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。 ［徐放性製剤：リュープリン SR 注射用 11.25 キット］ 〔前立腺癌・閉経前乳癌〕 通常、成人には 12 週に 1 回酢酸リュープロレリンとして 11.25 mg 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、泡立てないように注意しながら、十分懸濁して用いる。
劇薬等の指定	

市販名及び有効成分・分量

原体：リュープロレリン酢酸塩

［徐放性製剤：リュープリン注射用（バイアル品及びキット品）］

製剤：リュープリン注射用 3.75[1]（リュープロレリン酢酸塩として 3.75 mg 含有）
リュープリン注射用 1.88[1]（リュープロレリン酢酸塩として 1.88 mg 含有）

［徐放性製剤：リュープリン SR 注射用キット 11.25］

製剤：リュープリン SR 注射用キット 11.25[1]（1 キット中リュープロレリン酢酸塩として 11.25 mg 含有）

毒性

急性

［徐放性製剤：リュープリン注射用］

LD50 (mg/kg)

( ) 内はリュープロレリン酢酸塩換算量		経　口	皮　下	筋肉内	腹腔内
マウス	♂ ♀	＞5000 (＞400)	＞5000 (＞400)	＞2000 (＞160)	＞5000 (＞400)
ラット	♂ ♀	＞5000 (＞400)	＞5000 (＞400)	＞2000 (＞160)	＞5000 (＞400)

［原体の水溶液］

LD_{50} (mg/kg)		経　口	皮　下	静脈内
マウス	♂	4080	1970	137
	♀	4080	2130	145
ラット	♂	3870	約 5000	35.1
	♀	3510	約 5000	29.9

亜急性

［徐放性製剤：リュープリン注射用］

動物種	投与期間	投与経路	投与量* (mg/kg/週)	無毒性量* (mg/kg/週)	主な所見
ラット	13 週間	皮　下	0.8，2.4，8，24	24	・投与局所の炎症 ・重量低下を伴う生殖器の萎縮
イ　ヌ	13 週間	皮　下	0.8，2.4，8	8	・投与局所の炎症 ・生殖器の萎縮

＊リュープロレリン酢酸塩換算量

動物種	投与期間	投与経路	投与量* (mg/kg/4 週)	無毒性量* (mg/kg/4 週)	主な所見
未成熟ラット	13 週間	皮　下	0.8，2.4	2.4	・重量低下を伴う生殖器の萎縮 (♀)

＊リュープロレリン酢酸塩換算量

亜急性

［徐放性製剤：リュープリン SR 注射用キット 11.25］

動物種	投与期間	投与経路	投与量* (mg/kg/3 ヵ月)	無毒性量* (mg/kg/3 ヵ月)	主な所見
ラット	13 週間	皮　下	24	24 以上	・投与局所の炎症 ・生殖器の萎縮
イ　ヌ	13 週間	皮　下	8	8 以上	・投与局所の炎症 ・生殖器の萎縮

＊リュープロレリン酢酸塩換算量

[1] 平成27年2月2日付けでリュープリン注射用3.75 mg、同1.88 mg、リュープリン注射用キット3.75 mg、同キット1.88 mg及びリュープリンSR注射用キット11.25 mgとして販売名変更の承認取得

毒性（続き）

慢　性

［徐放性製剤：リュープリン注射用］

動物種	投与期間	投与経路	投与量* (mg/kg/4 週)	無毒性量* (mg/kg/4 週)	主な所見
ラット	1 年間	皮　下	0.8，3.6，16	＜0.8	・投与局所の炎症 ・重量低下を伴う生殖器の萎縮 ・下垂体腺腫
イ　ヌ	1 年間	皮　下	0.8，4.8，32	32	・生殖器の萎縮

＊リュープロレリン酢酸塩換算量

［原体の水溶液］

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	1 年間	皮　下	0.6，1.5，4	＜0.6	・投与局所の炎症 ・生殖器の萎縮 ・下垂体腺腫
サ　ル	1 年間	皮下	0.6，4，10	10	・投与局所の炎症 ・生殖器の萎縮 ・下垂体重量の増加

副作用

［徐放性製剤：リュープリン注射用］

〔前立腺癌〕

副作用発現率
37/158＝23.4%

副作用の種類	件数
熱感・ほてり	14
性欲低下	7
注射部位硬結	5 等

臨床検査異常値発現率
51/158＝32.3%

臨床検査異常値の種類	件数
LDH 上昇	20
GOT 上昇	14
Al-p 上昇	14 等

〔閉経前乳癌〕

副作用発現率
52/100＝52.0

副作用の種類	件数
のぼせ・ほてり	34
頭重感	12
嘔気・悪心	9 等

臨床検査異常値発現率
35/100＝35.0%

臨床検査異常値の種類	件数
LDH 上昇	12
GPT 上昇	12
GOT 上昇	11 等

〔子宮内膜症〕

副作用発現率
398/497＝80.1%

副作用の種類	件数
のぼせ・ほてり	312
肩こり	163
頭痛・頭重感	152 等

臨床検査異常値発現率
144/497＝29.0%

臨床検査異常値の種類	件数
LDH 上昇	41
トリグリセライド上昇	29
GOT 上昇	26 等

〔子宮筋腫〕

副作用発現率
314/412＝76.2%

副作用の種類	件数
のぼせ・ほてり	233
肩こり	124
頭痛・頭重感	123 等

臨床検査異常値発現率
114/412＝27.7%

臨床検査異常値の種類	件数
総コレステロール上昇	34
LDH 上昇	29
P 上昇	18 等

副作用（続き）	〔中枢性思春期早発症〕 副作用発現率　14/94＝14.9%　　臨床検査異常値発現率　7/94＝7.4% 副作用の種類　件数：性器出血 8、腹痛 2、注射部位発赤 2 等 臨床検査異常値の種類　件数：LDH 上昇 2、GOT 上昇 2、GPT 上昇 2、Al-p 上昇 2 等 ［徐放性製剤：リューブリン SR 注射用キット 11.25］ 〔前立腺癌〕 副作用発現率　12/61＝19.7%　　臨床検査異常値発現率　7/61＝11.5% 副作用の種類　件数：ほてり 2、発汗 2、注射部位硬結 2 等 臨床検査異常値の種類　件数：Al-p 上昇 3、赤血球減少 2、LDH 上昇 2 等 〔閉経前乳癌〕 副作用発現率　87/93＝93.5%　　臨床検査異常値発現率　37/93＝39.8% 副作用の種類　件数：熱感・のぼせ（感）・ほてり 64、頭痛・頭重（感） 32、悪心・嘔気・吐き気 14 等 臨床検査異常値の種類　件数：血清 ALT(GPT)上昇 12、γ-GTP 上昇 12、トリグリセライド上昇 11 等
会社	武田薬品工業株式会社　　原体：製造、製剤：製造

追加

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	○ 前立腺癌 ○ 閉経前乳癌
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 22.5 mg 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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：リュープロレリン酢酸塩 製剤：リュープリン PRO 注射用キット 22.5 mg：1 キット中リュープロレリン酢酸塩として 22.5 mg 含有
毒性	局所刺激性 ［徐放性製剤：リュープリン PRO 注射用キット 22.5 mg］ 動物種　投与期間　投与経路　投与量*　主な所見 ウサギ　単回　皮下　45 mg/site　投与部位の病理組織学的検査で、異物（被験物質）の貯留及び異物除去に関連した変化（炎症性細胞浸潤、マクロファージ浸潤／多核巨細胞形成） ＊リュープロレリン酢酸塩換算量

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

副作用

〔前立腺癌〕

副作用発現率：61/99*=61.6%

副作用の種類	例数 (%)
注射部位硬結	19 (19.2)
注射部位紅斑	14 (14.1)
ほてり	13 (13.1)
注射部位疼痛	7 (7.1)
糖尿病	6 (6.1)
高血圧	5 (5.1)

*皮下注 22.5 mg 投与例は 87 例、皮下注 30 mg 投与例は 6 例、筋注 22.5 mg 投与例は 6 例

臨床検査値異常発現率：38/99*=38.4%

臨床検査値異常の種類	例数 (%)
血中トリグリセリド増加	38 (38.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (10.1)
血中コレステロール増加	8 (8.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (8.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (6.1)
血中尿素増加	6 (6.1)
ヘモグロビン減少	6 (6.1)

*皮下注 22.5 mg 投与例は 87 例、皮下注 30 mg 投与例は 6 例、筋注 22.5 mg 投与例は 6 例

〔閉経前乳癌〕

副作用発現率：77/83**=92.8%

副作用の種類	例数 (%)
ほてり	40 (48.2)
注射部位硬結	35 (42.2)
注射部位疼痛	23 (27.7)
注射部位紅斑	13 (15.7)
関節痛	11 (13.3)
頭痛	9 (10.8)
多汗症	9 (10.8)
倦怠感	9 (10.8)
筋骨格硬直	9 (10.8)

**皮下注 22.5 mg 投与例

臨床検査値異常発現率：37/83**=44.6%

臨床検査値異常の種類	例数 (%)
白血球数減少	15 (18.1)
体重増加	7 (8.4)
心電図 QT 延長	4 (4.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (3.6)
血中トリグリセリド増加	2 (2.4)
血中尿酸増加	2 (2.4)
血圧上昇	2 (2.4)

**皮下注 22.5 mg 投与例

会社	武田薬品工業株式会社　製剤：製造

化学名の命名に関する資料は「一般的名称に係る文書」に添付した。

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2 データ又は報告書									
3.2.S 原薬									
	該当なし								
3.2.P 製剤									
3.2.P.1 製剤及び処方									
3.2.P.1	3.2.P.1-1	TAP-144SR(6M)IP-10253	Description and Composition of TAP-144-SR(6M)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯									
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1-1	TAP-144SR(6M)IP-10254	Components of TAP-144-SR(6M)		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2-1	TAP-144SR(6M)IP-10271	TAP-144-SR(6M)の製剤設計		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3-1	TAP-144SR(6M)IP-10270	Manufacturing Process Development of TAP-144-SR(6M)		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4-1	TAP-144SR(6M)IP-10265	Container Closure System of TAP-144-SR(6M)		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5-1	TAP-144SR(6M)IP-10256	Microbiological Attributes of TAP-144-SR(6M)		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6-1	TAP-144SR(6M)IP-10257	Compatibility of TAP-144-SR(6M)		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3 製造									
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1-1	TAP-144SR(6M)IP-10266	Manufactuers of TAP-144-SR(6M)		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2-1	TAP-144SR(6M)IP-10267	Batch Formula of TAP-144-SR(6M)		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3-1	TAP-144SR(6M)IP-10272	Description of Manufacturing Process and Process Control for TAP-144-SR(6M)		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4-1	TAP-144SR(6M)IP-10306	Controls of Critical Steps and Intermediates for TAP-144-SR(6M)		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5-1	TAP-144SR(6M)IP-10335	Process Validation of MC Powder Manufacturing Process for TAP-144-SR(6M) at Hikari Plant		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-2	TAP-144SR(6M)IP-10348	Process Validation of MC Powder Manufacturing Process for TAP-144-SR(6M) at Osaka Plant		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-3	TAP-144SR(6M)IP-10347	Process Validation for TAP-144-SR(6M) at Hikari Plant		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理									
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1-1	TAP-144SR(6M)IP-10268	Specifications for Excipients of TAP-144-SR(6M)		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2	3.2.P.4.1-2	該当なし							
3.2.P.4.3	3.2.P.4.1-3	該当なし							
3.2.P.4.4	3.2.P.4.1-4	該当なし							
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5-1	TAP-144SR(6M)IP-10269	Excipients of Human or Animal Origin for TAP-144-SR(6M)		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6-1	TAP-144SR(6M)IP-10274	新規添加剤　乳酸重合体（PLA(6M)）		-	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.4.6-2	TAP-144SR(6M)IP-10275	新規添加剤　ステアリン酸		-	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5 製剤の管理									
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1-1	TAP-144SR(6M)IP-10297	TAP-144-SR(6M)の規格及び試験方法（一覧表）	[redacted]	-	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2-1	TAP-144SR(6M)IP-10298	TAP-144-SR(6M)の試験方法（分析方法）		-	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3-1	TAP-144SR(6M)IP-10321	TAP-144-SR(6M)申請用試験法バリデーション【確認試験（リュープロレリン酢酸塩）】		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-2	TAP-144SR(6M)IP-10327	TAP-144-SR(6M)申請用試験法バリデーション【残留溶媒】		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-3	TAP-144SR(6M)IP-10322	TAP-144-SR(6M)申請用試験法バリデーション【水分】		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-4	TAP-144SR(6M)IP-10310	TAP-144-SR(6M)申請用試験法バリデーション【無菌試験】		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-5	TAP-144SR(6M)IP-10309	TAP-144-SR(6M)申請用試験法バリデーション【無菌試験（内部無菌）】		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-6	TAP-144SR(6M)IP-10323	TAP-144-SR(6M)申請用試験法バリデーション【放出試験（MC末中のリュープロレリン酢酸塩含量）】		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-7	TAP-144SR(6M)IP-10324	TAP-144-SR(6M)申請用試験法バリデーション【放出試験】		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-8	TAP-144SR(6M)IP-10326	TAP-144-SR(6M)申請用試験法バリデーション【含量(リュープロレリン酢酸塩)】		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-9	TAP-144SR(6M)IP-10325	TAP-144-SR(6M)申請用試験法バリデーション【類縁物質】		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-10	TAP-144SR(6M)IP-10311	TAP-144-SR(6M)申請用試験法バリデーション【エンドトキシン試験】		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4-1	TAP-144SR(6M)IP-10286	TAP-144-SR(6M)のロット分析		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5-1	TAP-144SR(6M)IP-10295	TAP-144-SR(6M)の不純物の特性		-	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6-1	TAP-144SR(6M)IP-10299	TAP-144-SR(6M)の規格及び試験方法の妥当性		-	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.6-2	TAP-144SR(6M)IP-10320	TAP-144-SR(6M)の申請用実測値測定		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.6-3	TAP-144SR(6M)IP-10300	TAP-144-SR(6M)の放出試験法の設定根拠		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質									
3.2.P.6	3.2.P.6-1	TAP-144SR(6M)IP-10296	TAP-144-SR(6M)の標準品又は標準物質		-	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系									
3.2.P.7	3.2.P.7-1	TAP-144SR(6M)IP-10273	TAP-144-SR(6M)の容器及び施栓系		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8 安定性									
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1-1	TAP-144SR(6M)IP-10312	TAP-144-SR(6M)の安定性のまとめ及び結論	[redacted]	-	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2-1	TAP-144SR(6M)IP-10308	TAP-144-SR(6M)の承認後の安定性試験計画の作成及び実施		-	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3-1	TAP-144SR(6M)IP-10314	TAP-144-SR(6M)の国内申請用安定性試験（長期保存試験、25℃/60%RH）［包装形態：DPS］（24ヵ月時点）		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-2	TAP-144SR(6M)IP-10316	TAP-144-SR(6M)の国内申請用安定性試験（加速試験、40℃/75%RH）［包装形態：DPS］		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-3	TAP-144SR(6M)IP-10317	TAP-144-SR(6M)の国内申請用安定性試験（苛酷試験、光安定性試験）［包装形態：DPS］		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-4	TAP-144SR(6M)IP-10318	TAP-144-SR(6M)の国内申請用安定性試験（懸濁後の安定性試験、25℃/60%RH）［包装形態：DPS］（24ヵ月時点）		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-5	TAP-144SR(6M)IP-10319	TAP-144-SR(6M)の国内申請用安定性試験（懸濁後の安定性試験、40℃/75%RH）［包装形態：DPS］		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.A その他									
3.2.A.1	該当無し								
3.2.A.2	該当無し								
3.2.A.3	3.2.A.3-1	TAP-144SR(6M)IP-10302	新規添加剤　乳酸重合体（PLA(6M)）の一般情報、規格、試験方法及び規格の妥当性		-	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.A.3-2	TAP-144SR(6M)IP-10328	PLA(6M)の物理化学的性質の評価		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.A.3-3	TAP-144SR(6M)IP-10331	PLA(6M)　申請用試験法バリデーション【遊離酸】		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.A.3-4	TAP-144SR(6M)IP-10329	PLA(6M)　申請用試験法バリデーション【残留溶媒(ジクロロメタン)】		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.A.3-5	TAP-144SR(6M)IP-10330	PLA(6M)　申請用試験法バリデーション【水分】		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.A.3-6	TAP-144SR(6M)PLA/00146.003R	Stability Study on PLA(6M) (Final Report)		-	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.A.3-7	TAP-144SR(6M)IP-10304	PLA(6M)のロット分析		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.A.3-8	TAP-144SR(6M)IP-10425	PLA(6M)　申請用試験法バリデーション【確認試験（ゲル浸透クロマトグラフィー）】		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.R 各極の要求資料									
	該当なし								
3.3 参考文献									
	該当なし								

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2 試験報告書									
4.2.1 薬理試験									
4.2.1.1	該当なし								
4.2.1.2	該当なし								
4.2.1.3	該当なし								
4.2.1.4	該当なし								
4.2.2 薬物動態試験									
4.2.2.1	4.2.2.1-1	TAP-144SR(6M)-10011-001A TAP-144SR(6M)-10011-002A	Validation for the Determination of TAP-144 in Rat Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.1-2	TAP-144SR(6M)IP-10247	Validation for the Determination of TAP-144 and M-I in Dog Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.2	4.2.2.2-1	TAP-144SR(6M)IP-10244	Serum Concentration-time Profiles of TAP-144 and Testosterone after Subcutaneous Administration of TAP-144-SR(6M) to Rats (RIA Method)		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.2-2	TAP-144SR(6M)IP-10245	Serum Concentration-time Profiles of TAP-144 and Testosterone after Subcutaneous and Intramuscular Administration of TAP-144-SR(6M) to Dogs (RIA Method)		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.2-3	TAP-144SR(6M)IP-10246	Plasma Concentration-time Profiles of TAP-144 after Subcutaneous Administration of TAP-144-SR(6M) 22.5 mg to Dogs (LC/MS/MS Method)		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.2-4	TAP-144-SR(6M)-10014	Plasma concentration-time profiles of TAP-144 during and after repeated subcutaneous administration of TAP-144-SR-(6M) to rats		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.3	該当なし								
4.2.2.4	該当なし								
4.2.2.5	該当なし								
4.2.2.6	該当なし								
4.2.2.7	該当なし								
4.2.3 毒性試験									
4.2.3.1	該当なし								
4.2.3.2	該当なし								
4.2.3.3	該当なし								
4.2.3.4	該当なし								
4.2.3.5	該当なし								
4.2.3.6	4.2.3.6-1	TAP-144SR(6M)IP-10164	Subcutaneous tolerance study of TAP-144-SR(6M)IP MC Powder in rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7	該当なし								
4.3 参考文献									
4.3	該当なし								

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.2　臨床試験一覧表									
5.2	5.2		全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－
5.3　臨床試験報告書									
5.3.1　生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1	該当なし								
5.3.1.2	該当なし								
5.3.1.3	該当なし								
5.3.1.4	該当なし								
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1	該当なし								
5.3.2.2	該当なし								
5.3.2.3	5.3.2.3-1	TAP-144SR-10190 TAP-144SR-10190-001A TAP-144SR-10190-002A	Validation for the determination of TAP-144 in human serum by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-2	TAP-144SR-10589	Validation for the determination of TAP-144 in human serum by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry (alteration of range of calibration curve)		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月		国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-3	TAP-144SR-11586	Validation for the determination of TAP-144 in human serum by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry (alteration of instrument and range of calibration curve, and addition of technicians involved)		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月		国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-4	TAP-144SR-10688	Validation for the determination of TAP-144 in human serum by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry - stability of TAP-144 in human serum, stock solution and standard solution -		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月		国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-5	TAP-144SR-11680	Validation for the determination of TAP-144 in human serum by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry (alteration of range of calibration curve) - stability of TAP-144 in human serum and standard solution -		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月		国内	社内資料	評価
	5.3.2.3-6	TAP-144SR-11797	Validation for the determination of TAP-144 in human serum by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry (50-fold dilution reproducibility)		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月		国内	社内資料	評価
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1	該当なし								
5.3.3.2	5.3.3.2-1	TAP-144SR(6M)IP/CPH-001	TAP-144-SR(6M)の前立腺癌患者（未治療例）を対象とした第II相臨床薬理試験		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		国内	社内資料	評価
5.3.3.3	該当なし								
5.3.3.4	該当なし								
5.3.3.5	該当なし								
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書									
5.3.4.1	該当なし								
5.3.4.2	該当なし								
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1	5.3.5.1-1	TAP-144SR(6M)IP/CPH-002	TAP-144-SR(6M)の前立腺癌患者（ホルモン療法既治療例）を対象とした第3相比較試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～2014年4月4日	[redacted]	国内	社内資料	評価
	5.3.5.1-2	TAP-144SR(6M)IP/CPH-202	TAP-144-SR(6M)の閉経前乳癌術後患者（ホルモン療法未治療例）を対象とした第3相比較試験		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～2014年12月15日		国内	社内資料	評価
5.3.5.2	該当なし								
5.3.5.3	5.3.5.3-1	TAP-144SR(6M)IP/NDA-001	CTD用解析報告書		－	－	国内	社内資料	評価
	5.3.5.3-2	TAP-144SR(6M)IP/NDA-001	CTD用解析報告書2		－	－	国内	社内資料	評価
5.3.5.4	該当なし								
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6	5.3.6-1	TAP-144SR-12230	Periodic Safety Update Report for Leuprorelin acetate		－	－	国内・海外	社内資料	参考

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録									
5.3.7.1	5.3.7.1-1	TAP-144SR(6M)IP/CPH-001	症例一覧表	[redacted]	-	武田薬品工業株式会社	-	社内資料	評価
	5.3.7.1-2	TAP-144SR(6M)IP/CPH-002	症例一覧表		-	武田薬品工業株式会社	-	社内資料	評価
	5.3.7.1-3	TAP-144SR(6M)IP/CPH-202	症例一覧表		-	武田薬品工業株式会社	-	社内資料	評価
5.3.7.2	5.3.7.2-1	TAP-144SR(6M)IP/CPH-001	臨床検査値変動図		-	武田薬品工業株式会社	-	社内資料	評価
	5.3.7.2-2	TAP-144SR(6M)IP/CPH-002	臨床検査値変動図		-	武田薬品工業株式会社	-	社内資料	評価
	5.3.7.2-3	TAP-144SR(6M)IP/CPH-202	臨床検査値変動図		-	武田薬品工業株式会社	-	社内資料	評価
5.4 参考文献									
5.4	5.4-1	TAP-144SR(6M)IP-10392	平成24年(2012) 人口動態統計の年間推計	厚生労働省大臣官房統計情報部	-	-	-	厚生労働省(2012)人口動態統計の年間推計Available: http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suikei12/	参考
	5.4-2	TAP-144SR(6M)IP-10393	An international comparison of epidemiologic factors of prostate cancer.	Hinotsu S.	-	-	-	Nihon Rinsho. 2011 Jun;69 Suppl 5:187-92.	参考
	5.4-3	TAP-144SR(6M)IP-10394	罹患データ（全国推計値）	国立がん研究センター	-	-	-	国立がん研究センターがん対策情報センター（1975-2008）罹患データAvailable: http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html	参考
	5.4-4	TAP-144SR(6M)IP-10395	最新がん統計	国立がん研究センター	-	-	-	国立がん研究センターがん対策情報センター（2008）最新がん統計Available: http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics01.html#prg4_1	参考
	5.4-5	TAP-144SR(6M)IP-10396	将来推計データ	国立がん研究センター	-	-	-	国立がん研究センターがん対策情報センター（2010-2029）将来推計データ Available: http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html	参考
	5.4-6	TAP-144SR(6M)IP-10398	The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer.	Partin AW, et al	-	-	-	J Urol. 1993;150(1):110-4.	参考
	5.4-7	TAP-144SR(6M)IP-10399	Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005.	Makarov DV, et al	-	-	-	Urology. 2007 Jun;69(6):1095-101.	参考
	5.4-8	TAP-144SR(6M)IP-10400	Validation of Partin tables and development of a preoperative nomogram for Japanese patients with clinically localized prostate cancer using 2005 International Society of Urological Pathology consensus on Gleason grading: data from the Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer.	Naito S, et al	-	-	-	J Urol. 2008 Sep;180(3):904-9; discussion 909-10. doi:10.1016/j.juro.2008.05.047. Epub 2008 Jul 17.	参考
	5.4-9	TAP-144SR(6M)IP-10401	前立腺癌診療ガイドライン2012年版	日本泌尿器科学会編	-	-	-	金原出版株式会社2012	参考
	5.4-10	TAP-144SR(6M)IP-10397	Recent trends of breast cancer epidemiology in Japan.	Mizota Y, Yamamoto S	-	-	-	Nihon Rinsho. 2012 Sep;70 Suppl 7:37-41.	参考
	5.4-11	TAP-144SR(6M)IP-10402	疫学	菰池佳史	-	-	-	乳腺腫瘍学 日本乳癌学会編（2012）	参考

項目	添付資料番号	Document No./試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.4-12	TAP-144SR(6M)IP-10403	A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors.	Fisher B, et al	-	-	-	N Engl J Med. 1989 Feb 23;320(8):473-8.	参考
	5.4-13	TAP-144SR(6M)IP-10404	A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors.	Fisher B, et al	-	-	-	N Engl J Med. 1989 Feb 23;320(8):479-84.	参考
	5.4-14	TAP-144SR(6M)IP-10405	Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets.	Sorlie T, et al	-	-	-	Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Jul 8;100(14):8418-23. Epub 2003 Jun 26.	参考
	5.4-15	TAP-144SR(6M)IP-10406	Estrogen receptor-positive breast cancer in Japanese women: trends in incidence, characteristics, and prognosis.	Yamashita H, et al	-	-	-	Ann Oncol. 2011 Jun;22(6):1318-25. doi: 10.1093/annonc/mdq596. Epub 2010 Nov 30.	参考
	5.4-16	TAP-144SR(6M)IP-10407	Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer.	Goldhirsch A, et al	-	-	-	Journal of Clinical Oncology 2001;19:3817-3827.	参考
	5.4-17	TAP-144SR(6M)IP-10415	Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer.	Goldhirsch A, et al	-	-	-	J Natl Cancer Inst. 1998 Nov 4;90(21):1601-8.	参考
	5.4-18	TAP-144SR(6M)IP-10409	Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update.	Khatcheressian JL,et al	-	-	-	J Clin Oncol. 2013 Mar 1;31(7):961-5. doi: 10.1200/JCO.2012.45.9859. Epub 2012 Nov 5.	参考
	5.4-19	TAP-144SR(6M)IP-10410	Adjuvant endocrine therapy in premenopausal breast cancer.	Bando H.	-	-	-	Nihon Rinsho. 2012 Sep; 70 Suppl 7:627-35.	参考
	5.4-20	TAP-144SR(6M)IP-10411	Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009.	Goldhirsch A, et al	-	-	-	Ann Oncol. 2009 Aug;20(8):1319-29. doi: 10.1093/annonc/mdp322. Epub 2009 Jun 17.	参考
	5.4-21	TAP-144SR(6M)IP-10412	Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists.	Stoch SA, et al	-	-	-	J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jun;86(6):2787-91.	参考
	5.4-22	TAP-144SR(6M)IP-10413	Drugs and the QT interval - caveat doctor.	Liu BA, Juurlink DN	-	-	-	N Engl J Med. 2004 Sep 9;351(11):1053-6.	参考
	5.4-23	TAP-144SR(6M)IP-10414	Assessing the attitudes to prostate cancer treatment among European male patients.	Schulman C.	-	-	-	BJU Int. 2007 Jul;100(Suppl 1):6-11.	参考
	5.4-24	TAP-144SR(6M)IP-10416	Randomised,open label,multinational,three-arm,parallel group,comparative, phase III study of TAP-144-SR(3M) and two dosages of TAP-144-SR(6M) in patients with prostate cancer	[redacted]	-	-	-	社内資料	参考
	5.4-25	TAP-144SR(6M)IP-10417	Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer.	Heyns CF, et al	-	-	-	BJU Int. 2003 Aug;92(3):226-31.	参考
	5.4-26	TAP-144SR(6M)IP-10418	The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer.	Klotz L, et al	-	-	-	BJU Int. 2008 Dec;102(11):1531-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x.	参考
	5.4-27	TAP-144SR(6M)IP-10419	TAP-144-SR(3M)とTAP-144-SR(1M)のホルモン動態及び安全性に関する比較試験（第Ⅱ相：閉経前乳癌術後患者）－投与96週後までの成績－	[redacted]	-	-	-	社内資料	参考
	5.4-28	TAP-144SR(6M)IP-10421	Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods.	Newcombe RG.	-	-	-	Stat Med. 1998 Apr 30;17(8):873-90.	参考