

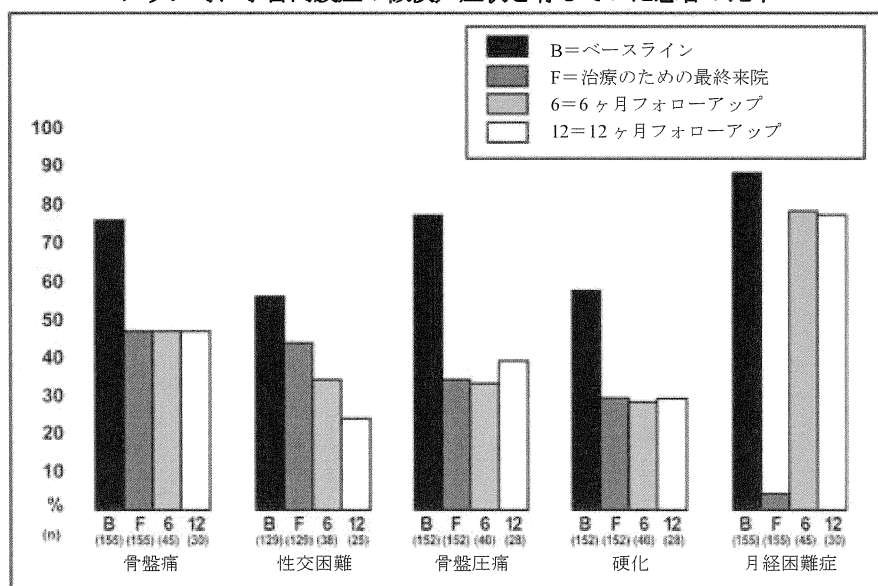
た。

子宮内膜病変減少の臨床的有意性は現時点で示されておらず、加えて、腹腔鏡検査での子宮内膜症の進行度診断は、必ずしも症状の重症度と相関関係にあるとはいえない。

LUPRON DEPOT 3.75 mg 1 ヶ月製剤の投与から 1 ヶ月後及び 2 ヶ月後における無月経誘発率は、それぞれ患者の 74% 及び 98% だった。残りの患者のほとんどが報告したエピソードは、軽度の出血又は小出血のみであった。投与後 1 ヶ月目、2 ヶ月目、3 ヶ月目で、患者のそれぞれ 7%、71%、95% で通常の月経周期が再開した（妊娠した患者を除く）。

図 1 は、2 件の対照臨床試験中に評価された様々な症状に関して、ベースライン時、治療のための最終来院時に症状を有していた患者、及び治療中止後 6 ヶ月目と 12 ヶ月目で症状緩和が継続していた患者の比率を示したものである。合計 166 人の患者が LUPRON DEPOT 3.75 mg を投与された。患者の 75% (N=125) がフォローアップ期間への参加を選択した。これらの患者の 36% 及び 24% が、それぞれ 6 ヶ月及び 12 ヶ月のフォローアップ解析に含まれている。ベースライン時及び治療のための来院時に少なくとも 1 回は疼痛評価を受けた患者全員が、ベースライン (B) 解析及び治療のための最終来院 (F) 解析に含まれている。

図 1—ベースライン時、治療のための最終来院時、6 ヶ月及び 12 ヶ月のフォローアップ時に子宮内膜症の徴候／症状を有していた患者の比率

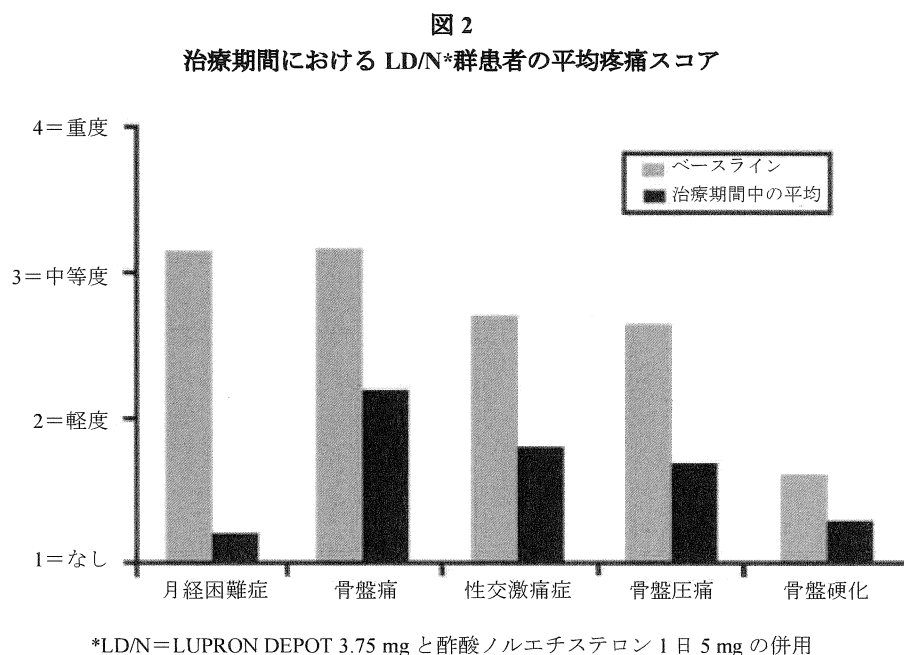


ホルモン Add-back 療法

治療期間 12 ヶ月の臨床試験 2 件で、ホルモン併用療法（酢酸ノルエチステロン 1 日 5 mg）が LUPRON に関連する骨塩密度低下を有意に縮小するのに有効であり、子宮内膜症の症状緩和における LUPRON の有効性を損なうこともないことが示唆されている（これらの試験の患者全員が元素カルシウム 1000 mg のカルシウム補給を受けた）。1 件の無作為化二重盲検対照試験では、女性患者 51 人に LUPRON DEPOT 3.75 mg 単剤を、女性患者 55 人に LUPRON DEPOT 3.75 mg と酢酸ノルエチステロン 1 日 5 mg (LD/N) を併用で投与した。2 件目の非盲検試験で

は、女性患者 136 人に LUPRON DEPOT 3.75 mg 1 ヶ月製剤と酢酸ノルエチステロン 1 日 5 mg を併用投与した。この試験で、対照試験で認められた骨塩密度低下の縮小が確認された。対照試験及び非盲検試験において、治療期間中に月経抑制が維持されたのは、それぞれ LD/N 併用投与患者の 84%及び 73%であった。LD/N による治療後の月経再開の中央値は 8 週であった。

図 2 は、対照試験での LD/N 群の平均疼痛スコアを示したものである。



子宮平滑筋腫（類線維腫）

4 件の対照臨床試験で、LUPRON DEPOT 3.75 mg の 3 ヶ月から 6 ヶ月間治療が調査された。

これらの臨床試験のうち 1 件では、登録はヘマトクリット 30%以下及び／又はヘモグロビン 10.2 g/dL 以下に基づいて実施された。LUPRON DEPOT 3.75 mg を鉄剤と併用して投与したところ、治療 3 ヶ月で患者の 77%においてヘマトクリットが 6%以上上昇、ヘモグロビンが 2 g/dL 以上増加した。ヘマトクリット変化の平均は 10.1%、ヘモグロビン変化の平均は 4.2 g/dL であった。臨床反応は術前貯血が可能なヘマトクリット 36%以上、ヘモグロビン 12 g/dL 以上で判定され、2 ヶ月目、3 ヶ月目で、患者のそれぞれ 71%、75%がこの基準を満たした（表 1）。しかしこれらのデータは、一部の患者は鉄剤のみで、又は 1 ヶ月から 2 ヶ月間の LUPRON DEPOT 3.75 mg でベネフィットを享受できる可能性があることを示唆している。

表 1 ヘマトクリット 36%以上とヘモグロビン 12 mg/dL 以上を達成した患者の比率

治療群	4 週目	8 週目	12 週目
LUPRON DEPOT 3.75 mg と鉄剤 (N=104)	40*	71†	75*
鉄剤のみ (N=98)	17	39	49
*P 値 <0.01			
†P 値 >0.001			

3 ヶ月時点で、患者の 80%において過度の膣出血（月経過多、過長過多不規則月経）が減少し

た。最終来院時で、患者の 16%において小出血及び月経様出血が認められた。

同試験で、子宮及び筋腫容積の 25%以上の減少が、それぞれ患者の 60%及び 54%で認められた。類線維腫の平均直径は治療前で 6.3 cm であったが、治療終了時で 5.6 cm に減少していた。LUPRON DEPOT 3.75 mg は、腹部膨満感、骨盤痛、圧迫の症状を緩和することが判明した。

他の 3 件の対照臨床試験では、血液学的状態と無関係に登録を実施した。最終来院時の超音波検査又は MRI による確認で、子宮の平均容積は 41%減少、筋腫の容積は 37%減少していた。類線維腫の平均直径は治療前で 5.6 cm であったが、治療終了時で 4.7 cm に減少していた。これらの患者においては、過度の膣出血、骨盤不快感などの症状も減少していた。これらの患者の 95%が無月経となり、無月経が発現したのは治療 1 ヶ月目、2 ヶ月目、3 ヶ月目がそれぞれ 61%、25%、4%であった。

加えて 1 件の臨床試験では、LUPRON DEPOT 3.75 mg を投与され、治療期間中に子宮容積が 25%以上減少した患者 77%のうち、一部の患者（N=46）に対し、治療後のフォローアップが実施された。月経は通常、治療中止から 2 ヶ月以内に再開した。治療前の子宮の大きさに戻るまでの平均期間は 8.3 ヶ月であった。再増殖と治療前の子宮容積との関連性はないと考えられた。

LUPRON DEPOT の使用により妊娠率が高まる、あるいは逆の影響を受けるとのエビデンスはない。

効能・効果及び用法

子宮内膜症

LUPRON DEPOT -3 Month 11.25 mg は、子宮内膜症の管理（疼痛緩和、子宮内膜症性病変の縮小を含む）に適応される。LUPRON DEPOT と酢酸ノルエチステロン 1 日 5 mg の併用も、子宮内膜症の初期管理、症状再発の管理に適応される（酢酸ノルエチステロンに関連する警告、使用上の注意、禁忌、副作用については、酢酸ノルエチステロンの処方情報も参照）。初回治療又は再治療の期間は 6 ヶ月間に限定すること。

子宮平滑筋腫（類線維腫）

LUPRON DEPOT -3 Month 11.25 mg と鉄剤との併用療法は、子宮平滑筋腫を原因とする貧血を有する患者における術前の血液学的改善に適応される。鉄剤のみで反応を得られる患者もいることから、臨床医は鉄剤単独の試験的投与期間を 1 ヶ月間設けることを検討してもよい（**表 1、臨床試験**の項を参照）。LUPRON は鉄剤のみで得られた反応が不十分と考えられる場合に追加してもよい。推奨療法は LUPRON DEPOT -3 Month 11.25 mg の単回注射である。この投与剤形は 3 ヶ月間のホルモン抑制が必要と考えられる女性にのみ適応される。

女性に対する LUPRON DEPOT -3 Month 11.25 mg の使用経験は、18 歳以上で 6 ヶ月を超えない期間に限定されている。

禁忌

1. GnRH、GnRH 作動薬アナログ、又は LUPRON DEPOT の賦形剤に対する過敏症。
2. 診断未確定の異常陰出血。
3. LUPRON DEPOT は、治療中に妊娠している又はその可能性のある女性には禁忌である。妊婦に投与した場合、LUPRON DEPOT は胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。妊娠期間中を通じて LUPRON DEPOT を投与した後、重大な胎児異常がウサギでは認められたが、ラットでは認められなかった。ラットとウサギにおいて胎児死亡の増加、胎児の体重減少が見られた（**妊娠**の項を参照）。胎児死亡に対する影響は、本剤がもたらすホルモンレベルの変化の結果として予測されるものである。本剤が妊娠中に使用された場合、又は本剤使用中に患者が妊娠した場合は、胎児への潜在的危険を患者に告知すること。
4. 授乳中の女性における使用（**授乳婦**の項を参照）。
5. 酢酸ノルエチステロンは以下の条件を有する女性には禁忌である。
 - 血栓性静脈炎、血栓塞栓性障害、脳卒中、又はこれらの既往歴
 - 著明な肝機能障害、又は肝疾患
 - 既知の乳癌、又は乳癌疑い

警告

1. LUPRON DEPOT -3 Month 11.25 mg は治療期間全体を通じて効果を発揮するため、本剤は少なくとも3ヶ月間のホルモン抑制を必要とする患者においてのみ使用すること。
2. LUPRON DEPOT -3 Month 11.25 mg の女性における使用経験は6ヶ月間に限定されている。そのため、曝露は治療の6ヶ月間に限定すること。
3. リュープロレリン酢酸塩及び酢酸ノルエチステロンの妊娠中の使用に関する安全性は臨床的に確立されていない。LUPRON DEPOT による治療開始前に、妊娠を除外すること。
4. 推奨されている用量及び投与間隔で使用する場合、通常、LUPRON DEPOT により排卵が阻害され、月経が停止する。しかし LUPRON DEPOT の使用は避妊を保証するものではない。そのため、患者は非ホルモン性の避妊を実施すること。患者に対し、妊娠したと思われる場合は医師の診察を受けるよう指導すること。患者が治療中に妊娠した場合、本剤を中止し、胎児への潜在的危険を患者に告知すること（**禁忌**の項を参照）。
5. 治療初期段階においては、本剤の生理学的作用により性ステロイドが一時的にベースラインを超えて上昇する。そのため、治療初期の数日間に臨床徴候及び症状の増加が認められることがあるが、これらは治療継続に伴い消失する。
6. アナフィラキシー様又は喘息の経過と一致する症状が市販後に稀に報告されている。
7. 以下は LUPRON と酢酸ノルエチステロンとの併用に適用される。

突然の部分的又は完全な視力喪失、又は突発性の眼球突出、複視、片頭痛が発現した場合、酢

酸ノルエチステロンによる治療を中止すること。検査で視神経乳頭浮腫又は網膜血管病変が判明した場合、投薬を中止すること。

プロゲステゲンを使用している患者において血栓性静脈炎及び肺塞栓症が発現する場合があるため、医師は、酢酸ノルエチステロンを使用している女性において疾患の初期症状に留意すること。

酢酸ノルエチステロンによる Add-back 療法の開始に先立ち、心血管疾患に関するリスクファクターの評価及び管理が推奨される。脂質異常又は喫煙を含むリスクファクターを有する女性においては、酢酸ノルエチステロンは注意して使用すること。

使用上の注意

患者向け情報

患者は以下の情報を認識しておくこと。

1. 通常は LUPRON DEPOT の有効用量で月経が停止するため、規則的な月経が継続している場合、患者は担当医に知らせること。LUPRON DEPOT を連用しなかった患者において破綻出血が発現することがある。
2. 妊娠中、授乳中の患者、診断未確定の異常膣出血を有する患者、又は LUPRON DEPOT の成分いずれかに対するアレルギーを有する患者は、LUPRON DEPOT を使用しないこと。
3. LUPRON DEPOT の妊娠中の使用は禁忌である。そのため、治療中は非ホルモン性の避妊を実施すること。LUPRON DEPOT を連用しなかった場合に破綻出血又は排卵が起こる可能性があり、妊娠の可能性を伴うことを患者に説明すること。患者が治療中に妊娠した場合、治療を中止し、医師の診察を受けること。
4. LUPRON DEPOT の臨床試験で発現した有害事象で低エストロゲン症と関連があるものは以下の通りである。ほてり、頭痛、情動不安定、リビドー減退、ざ瘡、筋肉痛、乳房縮小、膣乾燥。治療中止後、エストロゲン値は正常に戻った。
5. 患者はうつ病の発現又は悪化の可能性、及び記憶障害の発生について説明を受けること。
6. 低エストロゲン状態の誘発によっても、治療経過中に骨密度減少が引き起こされ、回復しない場合がある。臨床試験で、LUPRON により発現する骨塩密度低下の縮小に酢酸ノルエチステロン 1 日 5 mg によるホルモン併用療法が有効であることが示されている（患者全員が元素カルシウム 1000 mg のカルシウム補給を受けた）。（**骨密度変化**の項を参照。）
7. 治療経過後に子宮内膜症の症状が再発した場合、LUPRON DEPOT と酢酸ノルエチステロン 1 日 5 mg による 6 ヶ月間コースの再治療を考慮してもよい。この 6 ヶ月間コースを超える再治療は推奨されていない。再治療開始前に骨密度を評価し、値が正常範囲内であることを確認することが推奨される。LUPRON DEPOT 単剤による再治療は推奨されていない。
8. 慢性アルコール摂取及び／又は慢性喫煙、骨粗鬆症の強い家族歴、骨量を減少させる可能

性のある薬物（抗癌薬、コルチコステロイドなど）の慢性使用など、骨塩量減少に関する主要なリスクファクターを有する患者において、LUPRON DEPOT による治療はさらなるリスクをもたらすことがある。このような患者においては、LUPRON DEPOT 単剤による治療開始前にリスクとベネフィットを注意深く比較評価し、酢酸ノルエチステロン 1 日 5 mg との併用を検討すること。骨塩量減少の主要なリスクファクターを有する患者においては、LUPRON を含む性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログによる再治療は望ましくない。

9. 酢酸ノルエチステロンは、ある程度の体液貯留を引き起こすことがあるため、この要因による影響を受ける可能性のある状態（てんかん、片頭痛、喘息、心臓又は腎臓の機能障害など）に対し、酢酸ノルエチステロン Add-back 療法中は注意深い観察が必要となる。
10. 酢酸ノルエチステロンによる治療中、うつ病の病歴を有する患者は注意深く観察し、重度のうつ病が発症した場合は酢酸ノルエチステロンを中止すること。

痙攣

リュープロレリン酢酸塩を投与された患者において、痙攣の市販後報告が寄せられている。これらには、併用薬及び併存疾患がある患者もない患者も含まれている。

臨床検査値

副作用の項を参照。

相互作用

臨床薬理、薬物動態の項を参照。

薬物／臨床検査値の相互作用

LUPRON DEPOT の治療量投与により下垂体性腺系の抑制が引き起こされる。通常、正常機能は治療中止後 3 ヶ月以内に回復する。そのため、LUPRON DEPOT による治療中及び治療中止後 3 ヶ月以内に実施された下垂体性腺刺激ホルモン及び性腺機能の診断検査は、誤解を招く結果を示すことがある。

癌原性、変異原性、受胎能障害

ラットとマウスで 2 年間の癌原性試験が実施された。ラットでは、本剤を 1 日あたり高用量（0.6-4 mg/kg）で皮下投与したところ、24 ヶ月で良性下垂体過形成、良性下垂体腺腫の用量依存性の増加が認められた。雌では膵島細胞癌に、雄では精巣間質細胞腺腫に、有意ではあるが用量依存性ではない増加が見られた（発現率は低用量群で最高）。マウスでは、高用量（60 mg/kg）を投与した 2 年間の試験で、リュープロレリン酢酸塩誘発性の腫瘍又は下垂体異常は認められなかった。患者にリュープロレリン酢酸塩を、最長で 3 年間 10 mg/日、又は最長で 2 年間 20 mg/日で投与したところ、下垂体異常は示唆されなかった。

リュープロレリン酢酸塩の変異原性試験は細菌類及び哺乳類を用いて実施された。これらの試験で潜在変異原性のエビデンスは得られなかった。

成人（18 歳超）に対しリュープロレリン酢酸塩及び同様のアナログを投与した臨床試験及び薬理学的試験で、本剤を最長で 24 週間継続投与した後に中止したところ、受胎能抑制の可逆性が示されている。小児において受胎能抑制の完全な可逆性を評価するための臨床試験は終了していないが、リュープロレリン酢酸塩と他の GnRH アナログを使用した動物試験（性成熟前及び成体のラット及びサル）では機能の回復が示されている。

妊娠

催奇形性作用

胎児危険度分類は X である（**禁忌**の項を参照）。ウサギの妊娠 6 日目に試験用量として 0.00024 mg/kg、0.0024 mg/kg、0.024 mg/kg（ヒト用量の 1/300 から 1/3）を投与したところ、LUPRON DEPOT により、重大な胎児異常が用量依存的に増加した。ラットでの同様の試験では胎児奇形の増加は示唆されなかった。ウサギに投与した LUPRON DEPOT の用量のうち、より高用量の 2 群と、ラットの最高用量（0.024 mg/kg）群において、胎児死亡の増加と胎児の体重減少が見られた。

授乳婦

LUPRON DEPOT がヒト乳汁中に移行するか否かは分かっていない。多くの薬剤はヒト乳汁中に移行すること、また乳汁分泌及び／又は母乳栄養児に対する LUPRON DEPOT の影響は確認されていないことから、LUPRON DEPOT は授乳婦には使用しないこと。

小児等への投与

小児患者における LUPRON DEPOT -3 Month 11.25 mg の安全性及び有効性は確立されていない。子宮内膜症の治療での LUPRON DEPOT の使用経験は 18 歳以上の女性に限定されている。中枢性思春期早発症を有する小児における安全性及び有効性については、LUPRON DEPOT-PED[®]（デポ懸濁液用リュープロレリン酢酸塩）のラベルを参照すること。

高齢者への投与

65 歳を超える女性において本製品の試験は実施されておらず、この患者群での使用は適応ではない。

副作用

臨床試験

対照臨床試験では **LUPRON DEPOT 3.75 mg 1 ヶ月製剤** を子宮内膜症の患者 166 人と子宮頸癌患者 166 人に投与し、検討を行った。いずれの患者群でも患者の 5%以上で報告され、

本剤と潜在的に関連があると考えられる有害事象を以下の表に示す。

表2 患者の5%以上で認められ、本剤と因果関係があると報告された有害事象

	子宮内膜症（試験2件）						子宮頸線維症（試験4件）			
	LUPRON DEPOT 3.75 mg		ダナゾール		プラセボ		LUPRON DEPOT 3.75 mg		プラセボ	
	N=166		N=136		N=31		N=166		N=163	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
全身										
無力症	5	(3)	9	(7)	0	(0)	14	(8.4)	8	(4.9)
全身性疼痛	31	(19)	22	(16)	1	(3)	14	(8.4)	10	(6.1)
頭痛*	53	(32)	30	(22)	2	(6)	43	(25.9)	29	(17.8)
心血管系										
ほてり／発汗*	139	(84)	77	(57)	9	(29)	121	(72.9)	29	(17.8)
消化器系										
悪心／嘔吐	21	(13)	17	(13)	1	(3)	8	(4.8)	6	(3.7)
胃腸障害*	11	(7)	8	(6)	1	(3)	5	(3.0)	2	(1.2)
代謝及び栄養障害										
浮腫	12	(7)	17	(13)	1	(3)	9	(5.4)	2	(1.2)
体重増加／減少	22	(13)	36	(26)	0	(0)	5	(3.0)	2	(1.2)
内分泌系										
ざ瘡	17	(10)	27	(20)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
男性型多毛症	2	(1)	9	(7)	1	(3)	1	(0.6)	0	(0)
筋骨格系										
関節障害*	14	(8)	11	(8)	0	(0)	13	(7.8)	5	(3.1)
筋肉痛*	1	(1)	7	(5)	0	(0)	1	(0.6)	0	(0)
神経系										
リビドー減退*	19	(11)	6	(4)	0	(0)	3	(1.8)	0	(0)
うつ病／情動不安定*	36	(22)	27	(20)	1	(3)	18	(10.8)	7	(4.3)
浮動性めまい	19	(11)	4	(3)	0	(0)	3	(1.8)	6	(3.7)
神経過敏*	8	(5)	11	(8)	0	(0)	8	(4.8)	1	(0.6)
神経筋疾患*	11	(7)	17	(13)	0	(0)	3	(1.8)	0	(0)
錯感覚	12	(7)	11	(8)	0	(0)	2	(1.2)	1	(0.6)
皮膚及び皮膚付属器										
皮膚反応	17	(10)	20	(15)	1	(3)	5	(3.0)	2	(1.2)
尿生殖器系										
乳房変化／圧痛／疼痛*	10	(6)	12	(9)	0	(0)	3	(1.8)	7	(4.3)
膣炎*	46	(28)	23	(17)	0	(0)	19	(11.4)	3	(1.8)
同じ試験で患者の5%未満で報告された症状は以下の通り：全身・体臭、インフルエンザ症候群、注射部位反応；心血管系－動悸、失神、頻脈；消化器系－食欲変化、口内乾燥、口渇；内分泌系－アンドロゲン様作用；血液及びリンパ系－斑状出血、リンパ節症；神経系－不安*、不眠症／睡眠障害*、妄想、記憶障害、パーソナリティ障害；呼吸器系－鼻炎；皮膚及び皮膚付属器－脱毛症、毛髪障害、爪の障害；特殊感覚－結膜炎、眼の障害*、味覚倒錯；尿生殖器系－排尿困難*、乳汁分泌、月経障害										
*＝エストロゲン減少による作用の可能性あり										

LUPRON DEPOT 1 ヶ月製剤を使用した対照臨床試験1件で、子宮頸線維症と診断された患者により高用量のLUPRON DEPOT (7.5 mg) を投与した。この用量で確認された事象で、本剤と潜在的に関連があると考えられ、かつ低用量では確認されなかったものは、舌炎、感覚鈍麻、乳汁分泌、腎盂腎炎、尿路障害であった。全般的に、低エストロゲン作用の発現率は高用量で高いことが認められた。

健康な女性被験者20人にLUPRON DEPOT -3 Month 11.25 mg を投与した薬物動態試験で、この製剤では過去に報告されなかった有害事象が、少数ではあるが報告された。それらは顔面浮腫、激越、喉頭炎、耳痛であった。

子宮内膜症患者に LUPRON DEPOT 3.75 mg (N=20) 又は LUPRON DEPOT -3 Month 11.25 mg (N=21) を投与した第 IV 相試験で、これら 2 種の患者群から同様の有害事象が報告された。一般的に、本試験において 2 種の製剤の安全性プロファイルは一致していた。

表 3 に、潜在的に薬剤と関連のある有害事象で、Add-back 臨床試験の最初の 6 ヶ月間に、いずれかの治療群で少なくとも患者の 5% で認められたものを列挙した。これらの試験において、患者は LUPRON DEPOT 3.75 mg 1 ヶ月製剤単剤又は酢酸ノルエチステロンとの併用による治療を受けた。

表 3 患者の 5% 以上で発現した投与に関連する有害事象

	対照試験				非盲検試験	
	LD 単剤* N=51		LD/N† N=55		LD/N† N=136	
有害事象	N	(%)	N	(%)	N	(%)
何らかの有害事象あり	50	(98)	53	(96)	126	(93)
全身						
無力症	9	(18)	10	(18)	15	(11)
頭痛／片頭痛	33	(65)	28	(51)	63	(46)
注射部位反応	1	(2)	5	(9)	4	(3)
疼痛	12	(24)	16	(29)	29	(21)
心血管系						
ほてり／発汗	50	(98)	48	(87)	78	(57)
消化器系						
腸管機能変化	7	(14)	8	(15)	14	(10)
食欲変化	2	(4)	0	(0)	8	(6)
胃腸障害	2	(4)	4	(7)	6	(4)
悪心／嘔吐	13	(25)	16	(29)	17	(13)
代謝及び栄養障害						
浮腫	0	(0)	5	(9)	9	(7)
体重変化	6	(12)	7	(13)	6	(4)
神経系						
不安	3	(6)	0	(0)	11	(8)
うつ病／情動不安定	16	(31)	15	(27)	46	(34)
浮動性めまい／回転性めまい	8	(16)	6	(11)	10	(7)
不眠症／睡眠障害	16	(31)	7	(13)	20	(15)
リビドー変化	5	(10)	2	(4)	10	(7)
記憶障害	3	(6)	1	(2)	6	(4)
神経過敏	4	(8)	2	(4)	15	(11)
神経筋疾患	1	(2)	5	(9)	4	(3)
皮膚及び皮膚付属器						
脱毛症	0	(0)	5	(9)	4	(3)
アンドロゲン様作用	2	(4)	3	(5)	24	(18)
皮膚／粘膜反応	2	(4)	5	(9)	15	(11)
尿生殖器系						
乳房変化／疼痛／圧痛	3	(6)	7	(13)	11	(8)
月経障害	1	(2)	0	(0)	7	(5)
膣炎	10	(20)	8	(15)	11	(8)
*LD 単剤=LUPRON DEPOT 3.75 mg						
†LD/N=LUPRON DEPOT 3.75 mg と酢酸ノルエチステロン 5 mg 併用						

対照臨床試験で、LD 群 (LUPRON DEPOT 3.75 mg) の患者 51 人中 50 人 (98%)、及び LD/N 群 (LUPRON DEPOT 3.75 mg と酢酸ノルエチステロン 1 日 5 mg 併用) の患者 55 人中 48 人 (87%) から、治療中 1 回以上のほてりの発現が報告された。治療 6 ヶ月目に、LD 群の患者 37 人中 32 人 (86%)、LD/N 群の患者 38 人中 22 人 (58%) からほてりの発現が報告された。その月にほてりが報告された日数の平均は、LD 群、LD/N 群でそれぞれ 19 日、7 日であった。その

月の1日に起きたほてりの最高回数の平均は、LD群、LD/N群でそれぞれ5.8回、1.9回であった。

骨密度の変化

対照臨床試験で、子宮内膜症（6ヶ月治療）又は子宮頸線維症（3ヶ月治療）を有する患者にLUPRON DEPOT 3.75 mgを投与した。子宮内膜症患者では、二重エネルギーX線吸収法（DEXA）で測定した椎骨密度が、治療前の値と比較して6ヶ月で平均3.2%低下していた。臨床試験では、ホルモン併用療法（酢酸ノルエチステロン1日5mg）とカルシウム補給が、LUPRON投与により発生する骨塩密度低下の有意な縮小に有効であり、子宮内膜症の症状緩和におけるLUPRONの有効性を損なうこともないと示唆されている。LUPRON DEPOT 3.75 mgと酢酸ノルエチステロン1日5mgの併用は、2件の臨床試験で評価された。このレジメンでの結果は両臨床試験で同様であった。LUPRON DEPOT 3.75 mgは1件の試験で対照群として使用された。これら2件の試験から得た腰椎の骨塩密度データを表4に示す。

表4 腰椎骨塩密度のベースラインからの変化比率平均

	LUPRON DEPOT 3.75 mg		LUPRON DEPOT 3.75 mg と酢酸ノルエチステロン1日5mgの併用			
	対照試験		対照試験		非盲検試験	
	N	変化 (平均, 95% CI) #	N	変化 (平均, 95% CI) #	N	変化 (平均, 95% CI) #
24週目*	41	-3.2% (-3.8, -2.6)	42	-0.3% (-0.8, 0.3)	115	-0.2% (-0.6, 0.2)
52週目†	29	-6.3% (-7.1, -5.4)	32	-1.0% (-1.9, -0.1)	84	-1.1% (-1.6, -0.5)
* 治療初日後 2-252 日以内に実施した治療中の測定を含む。						
† 治療初日から 252 日を過ぎて実施した治療中の測定を含む。						
# 95% CI : 95%信頼区間						

第IV相の6ヶ月間の薬物動態／薬力学試験では、子宮内膜症患者にLUPRON DEPOT 3.75 mg又はLUPRON DEPOT -3 Month 11.25 mgを投与し、DEXAで椎骨密度を測定したところ、ベースラインと比較して6ヶ月目で、両群でそれぞれ平均3.0%、2.8%減少していた。

子宮頸線維症患者にLUPRON DEPOT 3.75 mgを3ヶ月間投与したところ、定量的デジタルラジオグラフィ（QDR）で評価した椎体海綿骨の骨塩密度は、ベースラインと比較して平均2.7%低下したことが判明した。治療中止後6ヶ月で、回復傾向が認められた。LUPRON DEPOTの3ヶ月以上の使用（子宮頸線維症）又は6ヶ月以上の使用（子宮内膜症）、又は骨塩量低下に関するその他の既知のリスクファクターを有する場合の使用は、さらなる骨喪失を引き起こすことがあり、**推奨されていない**。

治療中の臨床検査値変化

肝酵素

LUPRON DEPOT 3.75 mgを投与された子宮頸線維症患者の3%において、治療後のトランスアミナーゼ値がベースライン値の2倍以上となり、正常範囲の上限を超えた。検査値上昇と関連する臨床症状はなかった。

他の2件の臨床試験で、LUPRON DEPOT 3.75 mgと酢酸ノルエチステロン1日5mgを併用で

最長 12 ヶ月間投与された患者 191 人中 6 人で、SGPT 又は GGT が増加した（正常値上限の 2 倍以上）。増加の 6 件中 5 件は、投与が 6 ヶ月を超えたところで認められた。いずれもビリルビン濃度増加は伴わなかった。

脂質

LUPRON DEPOT 3.75 mg を投与された子宮内膜症患者の 12%、LUPRON DEPOT -3 Month 11.25 mg を投与された被験者の 32%で、トリグリセリドが正常値の上限を超えて増加した。

治療前のコレステロール値が正常範囲内であった子宮内膜症患者及び子宮頸線維症患者において、治療後の変化の平均は、子宮内膜症患者で+16 mg/dL から+17 mg/dL、子宮頸線維症患者で+11 mg/dL から+29 mg/dL であった。子宮内膜症の治療を受けた患者において、治療前の値からの増加は統計的に有意であった（ $p<0.03$ ）。LUPRON DEPOT 3.75 mg を投与されたいずれの患者群でも実質的な LDL/HDL 比増加はなかった。

他の 2 件の臨床試験で、LUPRON DEPOT 3.75 mg と酢酸ノルエチステロン 1 日 5 mg 併用の 12 ヶ月間投与が評価された。LUPRON DEPOT 3.75 mg は 1 件の試験で対照群として使用された。両試験での、血清脂質のベースラインからの変化率及び血清脂質値が正常範囲を超えた患者の比率を以下の表にまとめている。

表 5 血清脂質：治療 24 週目でのベースライン値からの変化比率平均

	LUPRON DEPOT 3.75 mg		LUPRON DEPOT 3.75 mg と 酢酸ノルエチステロン 1 日 5 mg の併用			
	対照試験 (n=39)		対照試験 (n=41)		非盲検試験 (n=117)	
	ベースライン値*	24 週目での 変化比率	ベースライン値*	24 週目での 変化比率	ベースライン値*	24 週目での 変化比率
総コレステロール	170.5	9.2%	179.3	0.2%	181.2	2.8%
HDL コレステロール	52.4	7.4%	51.8	-18.8%	51.0	-14.6%
LDL コレステロール	96.6	10.9%	101.5	14.1%	109.1	13.1%
LDL/HDL 比	2.0†	5.0%	2.1†	43.4%	2.3†	39.4%
トリグリセリド	107.8	17.5%	130.2	9.5%	105.4	13.8%
* mg/dL						
† 比						

ベースラインからの変化は、52 週目で大きくなる傾向にあった。治療後、患者のフォローアップデータにおける血清脂質値の平均は治療前の値に回復していた。

表 6 血清脂質値が正常範囲を超えた患者の比率

	LUPRON DEPOT 3.75 mg		LUPRON DEPOT 3.75 mg と酢酸ノルエチステロン 1 日 5 mg の併用			
	対照群 (n=39)		対照群 (n=41)		非盲検試験 (n=117)	
	0 週目	24 週目*	0 週目	24 週目*	0 週目	24 週目*
総コレステロール (>240 mg/dL)	15%	23%	15%	20%	6%	7%
HDL コレステロール (<40 mg/dL)	15%	10%	15%	44%	15%	41%
LDL コレステロール (>160 mg/dL)	0%	8%	5%	7%	9%	11%
LDL/HDL 比 (>4.0)	0%	3%	2%	15%	7%	21%
トリグリセリド (>200 mg/dL)	13%	13%	12%	10%	5%	9%
* ベースライン値に関らず全ての患者を含む。						

HDL コレステロール低値（40 mg/dL 未満）と LDL コレステロール高値（160 mg/dL 超）は、心血管疾患のリスクファクターと認識されている。子宮内膜症を有する女性において、血清脂質で認められた治療に関連する変化の長期的意義は不明である。そのため、LUPRON と酢酸ノルエチステロンの併用開始に先立ち、心血管疾患のリスクファクター評価を行うことを検討すること。

生化学的検査

グルコース、尿酸、BUN、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、ビリルビン、アルカリホスファターゼ、LDH、カルシウム、リンに関して、軽度から中等度の平均値増加が認められた。これらの増加のいずれも臨床的に重大ではなかった。ホルモン Add-back 試験では、LUPRON DEPOT と酢酸ノルエチステロンを併用した患者の 6%から 7%に、GGT と SGPT の増加が認められた。

市販後使用成績

LUPRON DEPOT の承認後の使用で以下の副作用が確認されている。これらの副作用は自発的に報告されており、集団の大きさが不明であるため、発現率の確実な推定又は薬物曝露との因果関係の確立が常に可能であるとは限らない。

他の投与剤形及び同じ／異なる患者群での市販後調査で、以下の有害事象が報告された。同クラスの他剤と同様、うつ病を含む気分動揺が報告されている。自殺念慮及び企図が稀に報告されている。全員ではないがこれらの患者の多くに、うつ病又はその他の精神病の病歴があった。LUPRON による治療中のうつ病の発現又は悪化の可能性に関して、患者に説明すること。

アナフィラキシー様又は喘息の経過と一致する症状が稀に報告されている。発疹、蕁麻疹、光線過敏症反応も報告されている。

硬化、膿瘍を含む注射部位の限局性反応が報告されている。

線維筋症と一致する症状（例：関節痛及び筋肉痛、頭痛、睡眠障害、胃腸窮迫、息切れ）が個別に及び集団的に報告されている。

報告されているその他の事象：

肝胆道系障害：重篤な肝損傷が稀に報告されている。

傷害、中毒及び処置合併症：脊椎骨折

臨床検査：WBC 減少

筋骨格系及び結合組織障害：腱鞘炎様症状

神経系障害：痙攣、末梢性ニューロパチー、麻痺

血管障害：低血圧

静脈及び動脈血栓塞栓症の重篤例が報告されており、深部静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作が含まれている。いくつかの症例では時間的関連性が報告されたが、ほとんどの症例がリスクファクター又は併用薬使用と交絡していた。GnRH アナログの使用とこれらの事象の間に因果関係があるかは不明である。

下垂体卒中

市販後調査で、性腺刺激ホルモン放出ホルモン作動薬の投与後の下垂体卒中（下垂体梗塞に続発する臨床的症候群）が稀に報告されている。これらの下垂体卒中症例の大多数は下垂体腺腫と診断され、また大多数は初回投与から2週間以内に発症しており、中には1時間以内という症例もある。これらの症例で、下垂体卒中は突発的な頭痛、嘔吐、視覚変化、眼筋麻痺、精神状態変化、時に心血管虚脱として発症している。即時の医学的対応が必要となっている。

同じ及び異なる患者群で報告されたその他の事象に関しては、他の LUPRON DEPOT、LUPRON Injection の添付文書を参照すること。

過量投与

前立腺癌を有する患者に皮下用リュープロレリン酢酸塩を毎日使用した臨床試験で、最長2年の20 mg/日の投与で、1 mg/日の投与で認められた有害作用と異なる作用が引き起こされることはなかった。

用法・用量

LUPRON DEPOT は医師の監督下で投与すること。

子宮内膜症

LUPRON DEPOT -3 Month 11.25 mg 単剤又は酢酸ノルエチステロンとの併用での推奨治療期間は6ヶ月間である。子宮内膜症の症状及び徴候の初期管理のための、LUPRON DEPOT 単剤、あるいはLUPRON DEPOT と酢酸ノルエチステロン併用の選択は、医療専門家が患者と協議した上で行い、LUPRON DEPOT 単剤に酢酸ノルエチステロンを併用するリスクとベネフィットを検討すること。

治療経過後に子宮内膜症の症状が再発した場合、再治療として LUPRON DEPOT -3 Month 11.25 mg を3ヶ月毎に6ヶ月間、酢酸ノルエチステロン1日5 mg と併用することを検討してもよい。この1コース分6ヶ月間を超える再治療は推奨されていない。再治療開始前に骨密度を評価し、値が正常範囲内であることを確認することが推奨される。LUPRON DEPOT 単剤による再治療は推奨されていない。酢酸ノルエチステロンが禁忌である患者の場合、再治療は推奨されていない。

LUPRON DEPOT と酢酸ノルエチステロンによる治療開始前には、心血管リスクの評価及び喫煙などのリスクファクターの管理が推奨される。

子宮平滑筋腫（類線維腫）

LUPRON DEPOT -3 Month 11.25 mg の推奨用量は単回注射である。子宮平滑筋腫に関連する症状は治療中止後に再発する。LUPRON DEPOT -3 Month 11.25 mg による追加治療を考慮する場合は、治療開始に先立ち骨密度を評価し、値が正常範囲内であることを確認すること。

放出特性が異なるため、3ヶ月デポ用製剤の分割した用量は1ヶ月製剤の同用量と等価ではなく、投与しないこと。

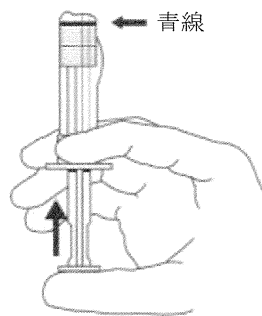
プレフィルドデュアルチャンバーシリンジ（PDS）を最適な状態で使用するため、以下の指示を読み、指示に従うこと。

調製と投与に関する指示

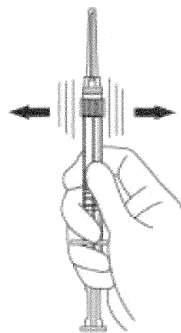
- 凍結乾燥ミクロスフェアは、単回の筋肉内注射として調製及び投与すること。
 - LUPRON DEPOT には保存剤が含まれていないため、懸濁後は即時使用し、2 時間以内に使用しなかった場合は廃棄すること。
 - 注射投与される他剤と同様、注射部位は毎回変更すること。
1. LUPRON DEPOT 粉末を目視で点検し、凝集塊や固化が確認された場合、そのシリンジは**使用しないこと**。希釈液と混合する前にシリンジ壁に粉末の薄層があるのは正常な状態である。希釈液は澄明である。
 2. 注射の準備のため、ストッパーが回転し始めるまで白いプランジャーをエンドストッパーにねじ込む。



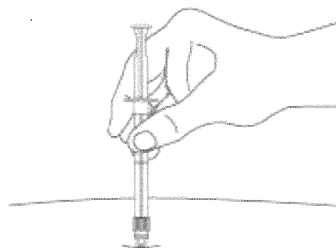
3. シリンジを直立させて持ち、1 番目のストッパーがシリンダーの中間部の青い線に達するまで、プランジャーをゆっくりと押して（6-8 秒間）希釈剤を注出する。



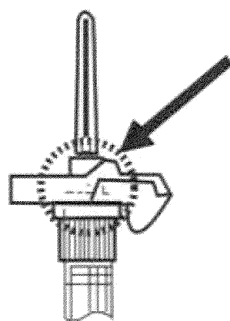
4. シリンジを直立させたまま、粉末が均一の懸濁液になるまでシリンジを静かに振って、ミクロスフェア（粉末）を完全に混合する。懸濁液は乳白色である。粉末がストッパーに付着している、あるいは固化／凝集塊が見られる場合、消散させるためシリンジを指で軽く叩く。懸濁液に溶解しない粉末がある場合は**使用しないこと**。



5. シリンジを直立させて持ち、反対の手で針キャップをひねらずに上に引く。
6. シリンジを直立させたまま、シリンダーから空気を排出するため、プランジャーを押し込む。これで注射前のシリンダーの準備が完了した状態となる。
7. アルコールスワブで注射部位を清拭した後、臀部、大腿前部、又は三角筋に針を 90 度の角度で挿入し、筋肉内注射を実施する。注射部位は毎回変更すること。



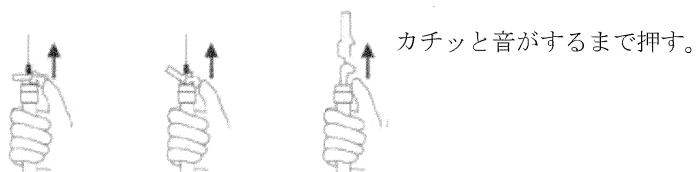
注：誤って血管に穿通した場合、吸引された血液がルアーロックコネクタ下方に目視できることがある。血液がある場合、透明な LuproLoc®安全装置を通して血液が確認できる。そのような場合は即時に針を抜去し、薬剤を注入しないこと。



8. 調製後すぐに、シリンジ内の全量を筋肉内注射すること。調製後、懸濁液は急速に沈殿する。そのため、LUPRON DEPOT は混合して即時に使用する。

注射後

9. 針を抜去する。シリンジを抜いたら、ロック上の矢印を針先へ向け、イラストのように親指又は指で針を覆っている安全装置の針カバーが完全に延長し、カチッと音がするか、その感覚があるまで押し上げ、即時に LuproLoc®安全装置を作動させる。



その他の情報

- 地域の規制／手順に従ってシリンジを廃棄する。

供給状態

LUPRON DEPOT -3 Month 11.25 mg キット (NDC 0074-3663-03) には以下が含まれる：

- プレフィルドデュアルチャンバーシリンジ 1 本
- プランジャー 1 本
- アルコールスワブ 2 包
- 添付の処方情報詳細

各シリンジには無菌凍結乾燥ミクロスフェアが充填されており、これは乳酸重合体の生分解性ポリマーに包埋されたリュープロレリン酢酸塩である。希釈液 1.5 mL と混合して、LUPRON DEPOT -3 Month 11.25 mg は **3 ヶ月に 1 回** 単回筋肉内注射として投与する。

摂氏 25 度（華氏 77 度）で保存すること。許容範囲は摂氏 15-30 度（華氏 59-86 度）とする。
[USP Controlled Room Temperature を参照のこと]。

参考文献

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.
http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63; 1172-1193.
4. Polovich, M., White, J.M., & Kelleher, L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. Ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

販売元

AbbVie Inc.

North Chicago, IL 60064

製造元

武田薬品工業株式会社

540-8645 日本 大阪府

03-A892 2013 年 10 月

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

PROSTAP® 3 DCS 11.25 mg Powder and Solvent for Prolonged-release Suspension for Injection in Pre-filled syringe

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

PROSTAP 3 Powder: contains 11.25 mg leuporelin acetate (equivalent to 10.72 mg base).

Sterile Solvent: Each ml contains carmellose sodium 5 mg, mannitol (E421) 50 mg, polysorbate 80 1 mg, glacial acetic acid up to 0.05 mg in Water for Injections.

When reconstituted with Sterile Solvent, the suspension contains 11.25 mg/ml leuporelin acetate.

For the full list of excipients, see section 6.1

3 PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for suspension for injection in pre-filled syringe

Powder: A sterile, lyophilised, white, odourless powder.

Solvent: A clear, odourless, slightly viscous, sterile solvent.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

- (i) Metastatic prostate cancer.
- (ii) Locally advanced prostate cancer, as an alternative to surgical castration.
- (iii) As an adjuvant treatment to radiotherapy in patients with high-risk localised or locally advanced prostate cancer.
- (iv) As an adjuvant treatment to radical prostatectomy in patients with locally advanced prostate cancer at high risk of disease progression.
- (v) As neo-adjuvant treatment prior to radiotherapy in patients with high-risk localised or locally advanced prostate cancer.
- (vi) Management of endometriosis, including pain relief and reduction of endometriotic lesions.

In children:

Treatment of central precocious puberty (girls under 9 years of age, boys under 10 years of age).

(See Section 5.1)

4.2 Posology and method of administration

Posology

Prostate Cancer: The usual recommended dose is 11.25 mg presented as a three month depot injection and administered as a single subcutaneous injection at intervals of three months. The majority of patients will respond to this dosage. PROSTAP 3 therapy should not be discontinued when remission or improvement occurs. As with other drugs administered regularly by injection, the injection site should be varied periodically.

Response to PROSTAP 3 therapy should be monitored by clinical parameters and by measuring prostate-specific antigen (PSA) serum levels. Clinical studies with leuporelin acetate have shown that testosterone levels increased during the first 4 days of treatment in the majority of non-orchidectomised patients. They then decreased and reached castrate levels by 2-4 weeks. Once attained, castrate levels were maintained as long as drug therapy continued. If a patient's response appears to be sub-optimal, then it would be advisable to confirm that serum testosterone levels have reached or are remaining at castrate levels. Transient increases in acid phosphatase levels sometimes occur early in the treatment period but usually return to normal or near normal values by the 4th week of treatment.

In patients treated with GnRH analogues for prostate cancer, treatment is usually continued upon development of castrate-resistant prostate cancer. Reference should be made to relevant guidelines.

Endometriosis: The recommended dose is 11.25 mg administered as a single intramuscular injection every 3 months for a period of 6 months only. Treatment should be initiated during the first 5 days of the menstrual cycle.

In women receiving GnRH analogues for the treatment of endometriosis, the addition of hormone replacement therapy (HRT - an estrogen and progestogen) has been shown to reduce bone mineral density loss and vasomotor symptoms. Therefore if appropriate, HRT should be co-administered with PROSTAP 3 taking into account the risks and benefits of each treatment.

Elderly: As for adults.

Paediatric population:

The treatment of children with leuporelin acetate should be under the overall supervision of the paediatric endocrinologist.

The dosing scheme needs to be adapted individually.

The recommended starting dose is dependent on the body weight.

Children with a body weight ≥ 20 kg

1 ml (11.25 mg leuporelin acetate) suspension of 130.0 mg sustained-release microcapsules in 1 ml vehicle solution are administered every 3 months as a single subcutaneous injection.

Children with a body weight < 20 kg

In these rare cases the following dosage should be administered according to the clinical activity of the central precocious puberty:

0.5 ml (5.625 mg leuporelin acetate) suspension of 130.0 mg sustained-release microcapsules in 1 ml vehicle solution are administered every 3 months as a single subcutaneous injection.

The remainder of the suspension should be discarded. The child's weight gain should be monitored.

Depending on the activity of the central precocious puberty, it may be necessary to increase the dosage in the presence of inadequate suppression (clinical evidence e.g. spotting or inadequate gonadotropin suppression in the LHRH test). The minimaleffective 3-monthly dose to be administered should then be determined by means of the LHRH test.

Sterile abscesses at the injection site often occurred when leuporelin acetate was administered intramuscularly at higher than the recommended dosages. Therefore, in such cases, the medicinal product should be administered subcutaneously (see 4.4).

It is recommended to use the lowest volumes possible for injections in children in order to decrease the inconvenience which is associated with the intramuscular/subcutaneous injection.

The duration of treatment depends on the clinical parameters at the start of treatment or during the course of treatment (final height prognosis, growth velocity, bone age and/or bone age acceleration) and is decided by the treating paediatrician together with the legal guardian and, if appropriate, the treated child. The bone age should be monitored during treatment at 6-12 month intervals.

In girls with bone maturation of older than 12 years and boys with bone maturation of older than 13 years discontinuation of treatment should be considered taking into account the clinical parameters.

In girls, pregnancy should be excluded before the start of treatment. The occurrence of pregnancy during treatment cannot be generally excluded. In such cases, medical advice should be sought.

Note:

The administration interval should be 90 ± 2 days in order to prevent the recurrence of precocious puberty symptoms.

Method of Administration

The pre-filled syringe of PROSTAP 3 microsphere powder should be reconstituted immediately prior to administration by subcutaneous or intramuscular injection.

To prepare for injection, screw the plunger rod into the end stopper until the end stopper begins to turn.

Remember to check if the needle is tight by twisting the needle cap clockwise. Do not overtighten.

Holding the syringe upright, release the diluents by SLOWLY PUSHING the plunger until the middle stopper is at the blue line in the middle of the barrel.

NOTE: Pushing the plunger rod quickly or over the blue line will cause leakage of the suspension from the needle.

Gently tap the syringe on the palm keeping the syringe upright to thoroughly mix the particles to form a uniform suspension. The suspension will appear milky.

NOTE: Avoid hard tapping to prevent the generation of bubbles.

Remove the needle cap and advance the plunger to expel the air from the syringe.

At the time of injection, check the direction of the safety device (with round mark face up) and inject the entire contents of the syringe. Inject the entire contents of the syringe subcutaneously or intramuscularly as you would for a normal injection

Withdraw the needle from the patient. Immediately activate the safety device by pushing the arrow forward with the thumb or finger until the device is fully extended and a CLICK is heard or felt.

NOTE: The suspension settles out very quickly following reconstitution and therefore the product should be mixed and used immediately.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, any of the excipients or to synthetic gonadotrophin releasing hormone (Gn-RH) or Gn-RH derivatives.

Women: PROSTAP 3 is contra-indicated in women who are or may become pregnant while receiving the drug. PROSTAP 3 should not be used in women who are breastfeeding or have undiagnosed abnormal vaginal bleeding.

Men: There are no known contra-indications to the use of PROSTAP 3 in men.

In girls with central precocious puberty:

- Pregnancy and lactation
- Undiagnosed vaginal bleeding.

4.4 Special warnings and precautions for use

As would be expected with this class of drug, development or aggravation of diabetes may occur, therefore diabetic patients may require more frequent monitoring of blood glucose during treatment with PROSTAP 3.

Epidemiological data have shown that during androgen deprivation therapy changes in the metabolic condition (e.g. reduction in glucose tolerance or aggravation of pre-existing diabetes) as well as an increased risk for cardiovascular diseases may occur. However, prospective data did not confirm the link between treatment with GnRH analogues and an increase in cardiovascular mortality. Patients at high risk for metabolic or cardiovascular diseases should be appropriately monitored.

Hepatic dysfunction and jaundice with elevated liver enzyme have been reported. Therefore, close observation should be made and appropriate measures taken if necessary.

Spinal fracture, paralysis and hypotension have been reported.

There is an increased risk of incident depression (which may be severe) in patients undergoing treatment with GnRH agonists, such as leuporelin. Patients should be informed accordingly and treated as appropriate if symptoms occur.

Postmarketing reports of seizures have been observed in patients treated with leuporelin acetate and these events have been reported in both children and adults, and in those with or without a history of epilepsy, seizure disorders or risk disorders for seizures.

Men: In the initial stages of therapy, a transient rise in levels of testosterone, dihydrotestosterone and acid phosphatase may occur. In some cases, this may be associated with a "flare" or exacerbation of the tumour growth resulting in temporary deterioration of the patient's condition. These symptoms usually subside on continuation of therapy. "Flare" may manifest itself as systemic or neurological symptoms in some cases.

In order to reduce the risk of "flare", an anti-androgen may be administered beginning 3 days prior to leuporelin acetate therapy and continuing for the first two to three weeks of treatment. This has been reported to prevent the sequelae of an initial rise in serum testosterone.

In the rare event of an abscess occurring at the injection site, testosterone level should be monitored as there may be inadequate absorption of leuporelin from the depot formulation.

Patients at risk of ureteric obstruction or spinal cord compression should be considered carefully and closely supervised in the first few weeks of treatment. These patients should be considered for prophylactic treatment with anti-androgens. Should urological/neurological complications occur, these should be treated by appropriate specific measures.

Long-term androgen deprivation either by bilateral orchiectomy or administration of GnRH analogues is associated with increased risk of bone loss which, in patients with additional risk factors, may lead to osteoporosis and increased risk of bone fracture.

If an anti-androgen is used over a prolonged period, due attention should be paid to the contra-indications and precautions associated with its extended use.

Whilst the development of pituitary adenomas has been noted in chronic toxicity studies at high doses in some animal species, this has not been observed in long term clinical studies with leuporelin acetate.

Androgen deprivation therapy may prolong the QT interval.

In patients with a history of or risk factors for QT prolongation and in patients receiving concomitant medicinal products that might prolong the QT interval (see section 4.5) physicians should assess the benefit risk ratio including the potential for Torsade de pointes prior to initiating PROSTAP 3.

Women: During the early phase of endometriosis therapy, sex steroids temporarily rise above baseline because of the physiological effect of the drug. Therefore, a worsening of clinical signs and symptoms may be observed during the initial days of therapy, but these will dissipate with continued therapy.

When receiving GnRH analogues for the treatment of endometriosis, the addition of HRT (an estrogen and progestogen) has been shown to reduce bone mineral density loss and vasomotor symptoms (see 'Posology and Method of Administration' section 4.2 for further information).

The induced hypo-estrogenic state results in a small loss in bone density over the course of treatment, some of which may not be reversible. The extent of bone demineralisation due to hypo-estrogenaemia is proportional to time and, consequently, is the adverse event responsible for limiting the duration of therapy to 6 months. The generally accepted level of bone loss with LHRH analogues such as PROSTAP 3 is 5%. In clinical studies with PROSTAP 3 the levels varied between 2.3% and 15.7% depending on the method of measurement. During one six-month treatment period, this bone loss should not be important. In patients with major risk factors for decreased bone mineral content such as chronic alcohol and/or tobacco use, strong family history of osteoporosis, or chronic use of drugs that can reduce bone mass such as anticonvulsants or corticosteroids, PROSTAP 3 therapy may pose an additional risk. In these patients, the risks and benefits must be weighed carefully before therapy with PROSTAP 3 is instituted.

In women with submucous fibroids there have been reports of severe bleeding following administration of PROSTAP 3 as a consequence of the acute degeneration of the fibroids. Patients should be warned of the possibility of abnormal bleeding or pain in case earlier surgical intervention is required.

PROSTAP 3 may cause an increase in uterine cervical resistance, which may result in difficulty in dilating the cervix for intrauterine surgical procedures.

Precautions

Men: Patients with urinary obstruction and patients with metastatic vertebral lesions should begin PROSTAP 3 therapy under close supervision for the first few weeks of treatment.

Women: Since menstruation should stop with effective doses of PROSTAP 3, the patient should notify her physician if regular menstruation persists.

In girls with central precocious puberty: Before starting the therapy, a precise diagnosis of idiopathic and/or neurogenic central precocious puberty is necessary.

The therapy is a long-term treatment, adjusted individually. PROSTAP 3 should be administered as precisely as possible in regular 3-monthly periods. An exceptional delay of the injection date for a few days (90 ± 2 days) does not influence the results of the therapy.

In the event of a sterile abscess at the injection site (mostly reported after i.m. injection of higher than the recommended dosage) the absorption of leuporelin acetate from the depot can be decreased. In this case the hormonal parameters (testosterone, oestradiol) should be monitored at 2-week intervals (see 4.2).

The treatment of children with progressive brain tumours should follow a careful individual appraisal of the risks and benefits.

The occurrence of vaginal bleeding, spotting and discharge after the first injection may occur as a sign of hormone withdrawal in girls. Vaginal bleeding beyond the first/second month of treatment needs to be investigated.

Bone mineral density (BMD) may decrease during GnRH therapy for central precocious puberty. However, after cessation of treatment subsequent bone mass accrual is preserved, and peak bone mass in late adolescence does not seem to be affected by treatment.

Slipped femoral epiphysis can be seen after withdrawal of GnRH treatment. The suggested theory is that the low concentrations of estrogen during treatment with GnRH agonists weakens the epiphysial plate. The increase in growth velocity after stopping the treatment subsequently results in a reduction of the shearing force needed for displacement of the epiphysis.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

Since androgen deprivation treatment may prolong the QT interval, the concomitant use of PROSTAP 3 with medicinal products known to prolong the QT interval or medicinal products able to induce Torsade de pointes such as class IA (e.g. quinidine, disopyramide) or class III (e.g. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide) antiarrhythmic medicinal products, methadone, moxifloxacin, antipsychotics, etc. should be carefully evaluated (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Safe use of leuporelin acetate in pregnancy has not been established clinically.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Before starting treatment with PROSTAP 3, pregnancy must be excluded. There have been reports of foetal malformation when PROSTAP 3 has been given during pregnancy.

PROSTAP 3 should not be used in women who are breastfeeding.

When used 3-monthly at the recommended dose, PROSTAP 3 usually inhibits ovulation and stops menstruation. Contraception is not ensured, however, by taking PROSTAP 3 and therefore patients should use non-hormonal methods of contraception during treatment.

Patients should be advised that if they miss successive doses of PROSTAP 3, breakthrough bleeding or ovulation may occur with the potential for conception. Patients should be advised to see their physician if they believe they may be pregnant. If a patient becomes pregnant during treatment, the drug must be discontinued. The patient must be apprised of this evidence and the potential for an unknown risk to the foetus.

In girls with central precocious puberty: See section 4.3 *Contraindications*.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

PROSTAP 3 can influence the ability to drive and use machines due to visual disturbances and dizziness.

4.8 Undesirable effects

Adverse reactions seen with PROSTAP 3 are due mainly to the specific pharmacological action, namely increases and decreases in certain hormone levels.

The following tables list adverse reactions with leuporelin based on experience from clinical trials as well as from post-marketing experience. Adverse reactions are grouped by MedDRA System Organ Classes and frequency classification. Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data).

Men: In cases where a "tumour flare" occurs after PROSTAP 3 therapy, an exacerbation may occur in any symptoms or signs due to disease, for example, bone pain, urinary obstruction, weakness of the lower extremities and paraesthesia. These symptoms subside on continuation of therapy.

Tabulated list of adverse reactions

SOC	Very common	Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known
Blood and lymphatic system disorders						anaemia (reported in medicinal products of this class), thrombocytopaenia, leucopenia
Immune system disorders						hypersensitivity reactions (including rash, pruritus, urticaria and rarely, wheezing or interstitial pneumonitis, anaphylactic reactions)
Metabolism and nutrition disorders	weight fluctuation	decreased appetite				Lipids abnormal, glucose tolerance abnormal
Psychiatric disorders		insomnia, depression (see Section 4.4), mood changes (long-term use)**	mood changes (short term use)**			
Nervous system disorders		headache (occasionally severe)	dizziness, paraesthesiae		pituitary apoplexy has been reported following initial administration in patients with pituitary adenoma	paralysis (see Section 4.4), seizure
Eye disorders						visual impairment
Cardiac disorders						palpitations, electrocardiogram QT prolonged (see Sections 4.4 and

						4.5)
Vascular disorders	hot flush					pulmonary embolism, hypertension, hypotension (see Section 4.4)
Gastrointestinal disorders		nausea	diarrhoea, vomiting			
Hepatobiliary disorders		hepatic function abnormal, liver function test abnormal (usually transient)				jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders	hyperhidrosis					
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders	muscle weakness, bone pain	arthralgia	myalgia, weakness of lower extremities			spinal fracture (see Section 4.4), reduction in bone mass which may occur with the use of GnRH agonists
Renal and urinary disorders						urinary tract obstruction
Reproductive system and breast disorders	Libido decreased, erectile dysfunction, testicular atrophy	gynaecomastia				
General disorders and administration site conditions	Fatigue, injection site reaction, e.g., induration, erythema, pain, abscesses, swelling, nodules, ulcers and necrosis	oedema peripheral				pyrexia

** mood changes (long term use: frequency of ‘common’ and short term use: frequency of ‘uncommon’)

Women: Those adverse events occurring most frequently with PROSTAP 3 are associated with hypo-estrogenism; the most frequently reported are hot flushes, mood swings including depression (occasionally severe), and vaginal dryness. Estrogen levels return to normal after treatment is discontinued.

The induced hypo-estrogenic state results in a small loss in bone density over the course of treatment, some of which may not be reversible (see Section 4.4).

Vaginal haemorrhage may occur during therapy due to acute degeneration of submucous fibroids (see Section 4.4).

Tabulated list of adverse reactions

SOC	Very common	Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known
Blood and lymphatic system disorders						Anaemia (reported in medicinal products of this

						class), thrombocytopaenia, leucopenia
Immune system disorders						hypersensitivity reactions (including rash, pruritus, urticaria and rarely, wheezing and interstitial pneumonitis, anaphylactic reactions)
Metabolism and nutrition disorders		weight fluctuation	decreased appetite, lipids abnormal			glucose tolerance abnormal, which may affect diabetic control
Psychiatric disorders	insomnia	mood altered depression (see Section 4.4)				
Nervous system disorders	headache (occasionally severe)	parasthesiae, dizziness			pituitary haemorrhage has been reported following initial administration in patients with pituitary adenoma	paralysis (see Section 4.4), seizure
Eye disorders			visual impairment			
Cardiac disorders			palpitations			
Vascular disorders	hot flush					pulmonary embolism, hypertension, hypotension (see Section 4.4)
Gastrointestinal disorders		nausea	diarrhoea, vomiting			
Hepatobiliary disorders			liver function test abnormal (usually transient)			hepatic function abnormal, jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders			hair loss			
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders		arthralgia, muscle weakness	myalgia			spinal fracture (see section 4.4), reduction in bone mass which may occur with the use of GnRH agonists
Reproductive system and breast disorders		breast tenderness, breast atrophy, vulvovaginal dryness				vaginal haemorrhage
General disorders and administration site conditions		Oedema peripheral, injection site reaction e.g. injection site induration, erythema, pain, abscesses, swelling, nodules, ulcers and necrosis	pyrexia, fatigue			

In Children:

In the initial phase of therapy, a short-term increase as flare-up of the sex hormone level occurs, followed by a decrease to values within the pre-pubertal range. Due to this pharmacological effect, adverse events may occur particularly at the beginning of treatment.

Tabulated list of adverse reactions

SOC	Very common	Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known
Immune system disorders					Hypersensitivity (fever, rash, e.g. itching, anaphylactic reactions)	
Psychiatric disorders		emotional lability				
Nervous system disorders		headache			pituitary haemorrhage following initial administration in patients with pituitary adenoma	seizure
Gastrointestinal disorders		abdominal pain / abdominal cramps, nausea/vomiting				
Skin and subcutaneous tissue disorders		acne				
Reproductive system and breast disorders		vaginal haemorrhage, spotting**, vaginal discharge				
General disorders and administration site conditions		injection site reactions				

** In general, the occurrence of vaginal spotting with continued treatment (subsequent to possible withdrawal bleeding in the first month of treatment) should be assessed as a sign of potential underdosage. The pituitary suppression should then be determined by an LHRH test.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported.

In animal studies, doses of up to 500 times the recommended human dose resulted in dyspnoea, decreased activity and local irritation at the injection site. In cases of

overdose, the patients should be monitored closely and management should be symptomatic and supportive.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Gonadotrophin-Releasing Hormone Analogues

ATC code: L02AE 02

PROSTAP 3 contains leuporelin acetate, a synthetic nonapeptide analogue of naturally occurring gonadotrophin releasing hormone (GnRH) which possesses greater potency than the natural hormone. Leuporelin acetate is a peptide and therefore unrelated to the steroids. Chronic administration results in an inhibition of gonadotrophin production and subsequent suppression of ovarian and testicular steroid secretion. This effect is reversible on discontinuation of therapy.

Administration of leuporelin acetate results in an initial increase in circulating levels of gonadotrophins which leads to a transient increase in gonadal steroid levels in both men and women. Continued administration of leuporelin acetate results in a decrease of gonadotrophin and sex steroid levels. In men serum testosterone levels, initially raised in response to early luteinising hormone (LH) release, fall to castrate levels in about 2-4 weeks.

Leuporelin acetate is inactive when given orally.

A randomised, open-label, comparative multi-centre study was performed to compare the efficacy and safety of the 3.75 mg and 11.25 mg depots of leuporelin acetate. 48% of patients included had locally advanced disease (T3N0M0), 52% of patients had metastatic disease. Mean serum testosterone level fell below the threshold for chemical castration (0.5 ng/ml) at one month of treatment, continuing to decrease thereafter and stabilising at a value below the castration threshold. The decline in serum PSA mirrored that of serum testosterone in both groups.

In an open, prospective clinical trial involving 205 patients receiving 3.75 mg leuporelin acetate on a monthly basis as treatment for metastatic prostate cancer, the long-term efficacy and safety of leuporelin acetate was assessed. Testosterone levels were maintained below the castrate threshold over the 63-month follow up period. Median survival time exceeded 42.5 months for those receiving monotherapy and 30.9 months for those receiving leuporelin acetate in combination with anti-androgens (this difference relating to baseline differences between groups)

In a meta-analysis involving primarily patients with metastatic disease, no statistically significant difference in survival was found for patients treated with LHRH analogues compared with patients treated with orchidectomy.

In another randomised, open-label, multi-centre comparative trial, leuporelin acetate in combination with flutamide has been shown to significantly improve disease-free survival and overall survival when used as an adjuvant therapy to radiotherapy in 88 patients with high-risk localised (T1-T2 and PSA of at least 10 ng/mL or a Gleason score of at least 7), or locally advanced (T3-T4) prostate cancer. The optimum duration of adjuvant therapy has not been established. This US study used a higher dose of

leuporelin acetate (7.5_{mg}/month) which is therapeutically equivalent to the European licensed dose.

The use of a LHRH agonist may be considered after prostatectomy in selected patients considered at high risk of disease progression. There are no disease-free survival data or survival data with leuporelin acetate in this setting.

Neoadjuvant leuporelin acetate prior to radiotherapy has been shown to reduce prostate volume.

In children:

Reversible suppression of pituitary gonadotropin release occurs, with a subsequent decrease in oestradiol (E2) or testosterone levels to values in the pre-pubertal range.

Initial gonadal stimulation (flare-up) may cause vaginal bleeding in girls who are already post-menarchal at start of treatment. Withdrawal bleeding may occur at the start of treatment. The bleeding normally stops as treatment continues.

The following therapeutic effects can be demonstrated:

- Suppression of basal and stimulated gonadotropin levels to pre-pubertal levels;
- Suppression of prematurely increased sexual hormone levels to pre-pubertal levels and arrest of premature menstruation;
- Arrest/involution of somatic pubertal development (Tanner stages);
- Improvement/normalisation of the ratio of chronological age to bone age;
- Prevention of progressive bone age acceleration;
- Decrease of growth velocity and its normalization;
- Increase in final height.

Treatment result is the suppression of the pathologically, prematurely activated hypothalamic-pituitary-gonadal axis according to pre-pubertal age.

In a long-term clinical trial in children treated with leuporelin at doses up to 15mg monthly for > 4 years resumption of pubertal progression were observed after cessation of treatment. Follow up of 20 female subjects to adulthood showed normal menstrual cycles in 80% and 12 pregnancies in 7 of the 20 subjects including multiple pregnancies for 4 subjects.

5.2 Pharmacokinetic properties

Leuporelin acetate is well absorbed after subcutaneous and intramuscular injections. It binds to the LHRH receptors and is rapidly degraded. An initially high plasma level of leuporelin acetate peaks at around 3 hours after a PROSTAP 3 subcutaneous injection, followed by a decrease to maintenance levels in 7 to 14 days. PROSTAP 3 provides continuous plasma levels for up to 117 days resulting in suppression of testosterone to below castration level within 4 weeks of the first injection in the majority of patients.

The metabolism, distribution and excretion of leuporelin acetate in humans have not been fully determined.

In children:

Figure 1 presents the leuporelin serum levels in children during the first 6 months of treatment following s.c. administration of leuporelin acetate 3-month depot (two injections).

From the first injection, the leuporelin serum levels increase reaching maximal serum levels at month 4 ($294.79 \text{ pg/ml} \pm 105.42$) and slightly decrease until month 6 ($229.02 \text{ pg/ml} \pm 103.33$).

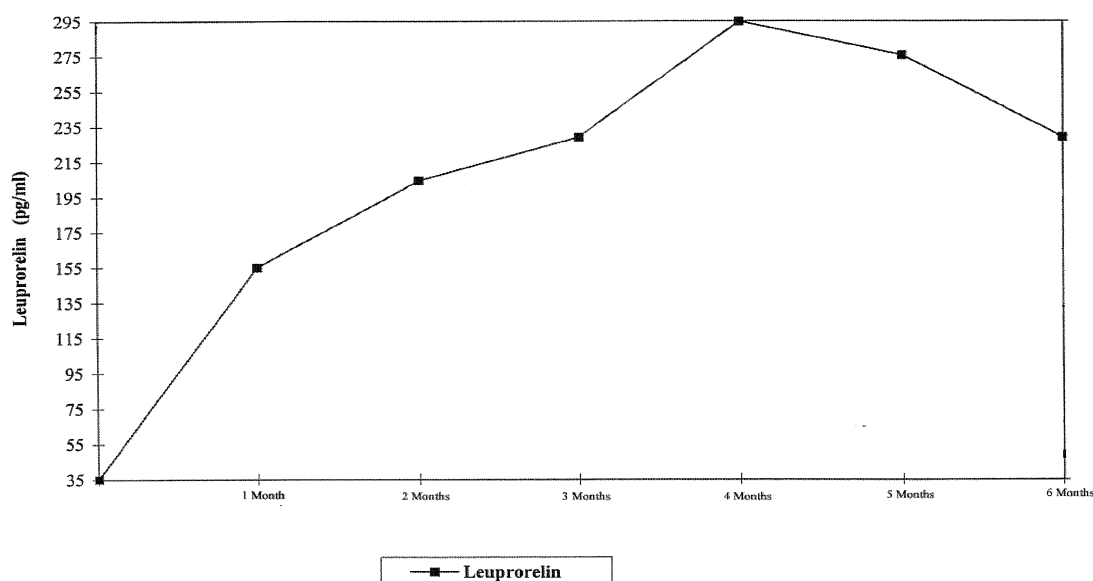


Figure 1: Leuporelin serum levels during the first six months of treatment with the leuporelin acetate 3-month depot formulation (two s.c. injections) (n=42-43)

5.3 Preclinical safety data

Animal studies have shown that leuporelin acetate has a high acute safety factor. No major overt toxicological problems have been seen during repeated administration. Whilst the development of pituitary adenomas has been noted in chronic toxicity studies at high doses in some animal species, this has not been observed in long-term clinical studies. No evidence of mutagenicity or teratogenicity has been shown. Animal reproductive studies showed increased foetal mortality and decreased foetal weights reflecting the pharmacological effects of this LHRH agonist.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

PROSTAP 3 Powder

Poly (D-L lactic acid)

Mannitol (E421)

Sterile Solvent

Carmellose sodium

Mannitol (E421)

Polysorbate 80

Glacial Acetic Acid (for pH adjustment)
Water for Injections

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years unopened.

Once reconstituted with sterile solvent, the suspension should be administered immediately.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

Do not refrigerate or freeze.

Store in the original container in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

One dual chamber pre-filled syringe containing 11.25 mg leuporelin acetate powder in the front chamber and 1 ml of Sterile Solvent in the rear chamber.

1 x 23 gauge syringe needle fitted with safety device.

1 x syringe plunger

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Always ensure the safety device to prevent needle-stick injury is deployed after injection. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda UK Limited
Building 3,
Glory Park,
Glory Park Avenue,
Wooburn Green,
BUCKS,
HP10 0DF,
UK

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 16189/0013

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

28/04/2011

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

製品特性概要

1 医薬品名

PROSTAP® 3 DCS 11.25 mg 注射用プレフィルドシリンジ入り徐放性懸濁製剤、粉末部及び溶解液

2 組成（成分・含量）

PROSTAP 3 粉末部：リュープロレリン酢酸塩として 11.25 mg（リュープロレリンとして 10.72 mg に相当）を含有する。

滅菌済み溶解液：溶解液 1 mL 中、カルメロースナトリウム 5 mg、マンニトール（E421）50 mg、ポリソルベート 80 1 mg、氷酢酸最大 0.05 mg 及び注射用水を含有する。

滅菌済み溶解液で調製したとき、懸濁液 1 mL にリュープロレリン酢酸塩として 11.25 mg を含有する。

その他の添加物一覧については、6.1 項を参照。

3 剤型

プレフィルドシリンジに充填された粉末及び注射用懸濁用液

粉末部：無菌の白色の凍結乾燥粉末ではない。

液体部：澄明な無菌の液体で、においはなく、わずかに粘性がある。

4 臨床適応

4.1 効能・効果

- (i) 転移性前立腺癌
- (ii) 局所進行前立腺癌に対する外科的去勢の代替療法
- (iii) ハイリスクの局所前立腺癌患者又は局所進行前立腺癌患者における放射線療法に対するアジュバント療法
- (iv) 疾患進行のリスクが高い局所進行前立腺癌患者における根治的前立腺摘除術に対するアジュバント療法
- (v) ハイリスクの局所前立腺癌患者又は局所進行前立腺癌患者における放射線療法前のネオアジュバント療法
- (vi) 疼痛緩和及び子宮内膜症病変の軽減を含む子宮内膜症の管理

小児：

中枢性思春期早発症の治療（9 歳未満の女児、10 歳未満の男児）

（5.1 項を参照）

4.2 用法・用量

用法

前立腺癌：通常3ヵ月に1回、3ヵ月徐放性注射製剤として11.25 mgを皮下に投与する。大半の患者はこの用量で治療効果が得られる。寛解又は改善が認められた場合、PROSTAP 3の投与を中止しないこと。一定の間隔で投与される他の注射製剤と同様に、注射部位は毎回変更すること。

臨床検査値及び血清前立腺特異抗原（PSA）値の測定により、本剤の治療効果を観察すること。リュープロレリン酢酸塩の臨床試験から、精巣摘除術を受けていない患者の多くで、投与後4日間はテストステロン濃度が上昇することが示されている。投与後4日間以降は、テストステロン濃度は低下し投与2～4週までに去勢レベルに達し、リュープロレリン酢酸塩投与期間中はそのまま維持された。十分な効果が得られない患者では、血清テストステロン濃度が去勢レベルに達したかどうか、あるいは去勢レベルで維持されているかどうかを確認すること。投与期間の初期段階では、酸性ホスファターゼ濃度が一過性に上昇することがあるが、通常、投与4週までには正常値又は正常値に近い濃度に戻る。

前立腺癌に対し性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アナログが投与されている患者では、通常、去勢抵抗性前立腺癌が認められた場合でも投与を継続する。関連する診療ガイドラインを参照すること。

子宮内膜症：3ヵ月に1回、11.25 mgを筋肉内に投与する。投与期間は6ヵ月間とする。投与は、月経周期開始後5日以内に開始すること。

子宮内膜症治療のためにGnRHアナログを投与されている女性患者では、ホルモン補充療法（HRT-エストロゲン及びプロゲステゲン）を追加することにより、骨密度減少及び血管運動症状が抑制されることが示されているため、適切であれば、HRT及び本剤それぞれのリスクとベネフィットを勘案した上で併用を行うこと。

高齢者：成人に準ずる。

小児集団：

リュープロレリン酢酸塩を小児に投与する際は、小児内分泌科医による全般的な管理下で投与すること。

用法・用量は、個々の患者に合わせて適宜調節する必要がある。

推奨開始用量は、体重によって異なる。

体重20 kg以上の小児

徐放性マイクロカプセル130.0 mgを溶媒1 mLに溶かして得た懸濁液1 mL（リュープロレリン酢酸塩として11.25 mg）を3ヵ月に1回、皮下に投与する。

体重20 kg未満の小児

体重20 kg未満の小児には、中枢性思春期早発症の臨床的活動性に応じて以下の用法・用量で投与すること。

徐放性マイクロカプセル 130.0 mg を溶媒 1 mL に溶かして得た懸濁液の 0.5 mL (リュープロレリン酢酸塩として 5.625 mg) を 3 ヶ月に 1 回、皮下に投与する。

残りの懸濁液は廃棄すること。小児の体重増加を観察すること。

中枢性思春期早発症の臨床的活動性によっては、抑制効果が不十分な場合（小出血等の臨床的エビデンス又は LHRH 検査で性腺刺激ホルモン分泌抑制の不足が判明した場合）に増量が必要となることがある。この場合は LHRH 検査を実施し、3 ヶ月間隔投与での最小有効量を決定すること。

リュープロレリン酢酸塩を推奨用量を超える用量で筋肉内投与すると、注射部位に無菌膿瘍の発現が多く認められたので、このような場合には、本剤を皮下投与すること（4.4 項を参照）。

本剤を小児に投与するときは、筋肉内投与又は皮下投与に伴う不快感を軽減するために、注射液の容量は最小限にすること。

投与期間は、投与開始時又は投与期間中の臨床検査値（最終的な身長予測、成長速度、骨年齢及び／又は骨年齢の加速）に応じて、担当の小児科医、患者の法的保護者、及び適切であれば患者本人が協議して決める。投与期間中は、6～12 ヶ月間隔で骨年齢を観察すること。

骨成熟が認められる 12 歳以上の女兒、13 歳以上の男児では、臨床検査値を考慮に入れながら、投与中止を検討すること。

投与開始前に、患者の妊娠を除外すること。投与期間中に妊娠が起こる可能性は通常除外できない。患者が妊娠した場合は、医師による診察を受けるよう指示すること。

注：
思春期早発症の症状再発を防止するために、投与間隔は 90 ± 2 日間とすること。

投与方法

プレフィルドシリンジに充填された本剤のマイクロスフェア粉末を、皮下又は筋肉内に投与する直前に懸濁すること。

注射液を調製するには、エンドストッパーが回り始めるまで、プランジャーロッドをエンドストッパーに押し込む。

針キャップを時計方向に回して針がきちんと装填されていることを確認すること。きつく嵌めすぎないようにすること。

シリンジをまっすぐ持ち、ミドルストッパーがバレル中央部の青色のラインに来るまでプランジャーをゆっくり押し、懸濁用液を移動させる。

注：プランジャーロッドを動かすのが早過ぎたり、青色のラインを超えると、針から懸濁用液が漏れる場合がある。

シリンジをまっすぐ持ったまま手のひらに軽く打ちつけて、粉末を十分に混合して均一な懸濁液を調製する。懸濁液は乳白色となる。

注：気泡が生じないように、激しく打ちつけるのは避けること。

針キャップをはずし、プランジャーを押してシリンジから気泡を抜く。

注射を行う際は、安全装置の向き（丸いマークを上に向ける）をチェックし、シリンジ内の全量を注入する。通常の注射の場合と同様に、シリンジ内の全量を皮下又は筋肉内に注射する。

針を患者から抜去し、直ちに安全装置を作動させるため、針先が完全にカバー内に隠れ、カチッと音がするか固定されたのが確認できるまで、親指又は指で安全装置の矢印を押し上げる。

注：懸濁液は溶解後極めて速やかに沈殿するため、本剤は混合後直ちに使用すること。

4.3 禁忌

本剤の成分又は添加物、合成性腺刺激ホルモン放出ホルモン（Gn-RH）、Gn-RH 誘導体に対して過敏症の患者。

女性：妊婦又は本剤の投与中に妊娠の可能性がある女性。授乳婦又は診断未確定の膣の異常出血が認められる女性。

男性：男性では本剤の既知の禁忌はない。

中枢性思春期早発症の女兒：

- 妊娠及び授乳中の患者
- 診断未確定の膣の異常出血が認められる患者

4.4 警告及び使用上の注意

このクラスの薬剤で予想されるように、糖尿病の発症又は増悪がみられることがあるので、糖尿病患者では、本剤投与期間中に血糖値を頻回に観察すること。

疫学データから、アンドロゲン遮断療法により代謝状態の変化（耐糖能の低下又は糖尿病の増悪等）、及び心血管系疾患の発症リスクが増大することが示されている。一方、前向き研究のデータでは、GnRH アナログによる治療と心血管系関連死亡率の上昇との関係は認められていない。代謝疾患又は心血管系疾患のリスクが高い患者は、適切に観察すること。

肝酵素の上昇を伴う肝機能障害、黄疸が報告されているので、十分な観察を行い、必要であれば適切な処置を行うこと。

脊椎骨折、麻痺、低血圧が報告されている。

リュープロレリン等の GnRH を投与中の患者では、うつ病（重度の場合もある）のリスクが上昇するため、患者にその旨を知らせ、症状がみられた場合は適切に治療すること。

市販後調査により、リュープロレリン酢酸塩が投与された患者で痙攣発作が、成人及び小児患者の両方で報告されている。また、痙攣発作は、てんかんの既往、発作性疾患、痙攣発作のリスクとなる疾患の有無を問わず報告されている。

男性：治療の初期段階で、テストステロン、ジヒドロテストステロン及び酸性ホスファターゼの濃度が一過性に上昇することがある。これは場合によっては、原疾患の増悪（フレアアップ）に伴うもので、患者の状態は一時的悪化に至る。これらの症状は通常、治療を継続する過程で消失する。フレアアップは、全身症状又は神経症状として出現する場合がある。

フレアアップのリスクを抑えるために、リュープロレリン酢酸塩投与の3日前から抗アンドロゲン剤の投与を開始し、リュープロレリン投与開始後2～3週間継続してもよい。これにより、本剤投与初期の血清テストステロン濃度上昇の続発症を防止できることが報告されている。

まれに注射部位に膿瘍が生じることがある。デポ製剤からリュープロレリンが十分吸収されていないことがあるので、テストステロン濃度を観察すること。

尿管閉塞又は脊髄圧迫のリスクがある患者は、投与開始後数週間、慎重に検討し、十分な観察を行うこと。このような患者では、抗アンドロゲン剤の予防投与を検討すること。泌尿器系／神経学的合併症がみられた場合は、個々の症状に対して適切な処置を行うこと。

両側精巣摘除術又は GnRH アナログの継続投与により低アンドロゲン状態が長期にわたると、骨量減少のリスクが高くなり、別のリスク因子を有する患者では、骨粗鬆症や骨折リスクの増大に至る可能性が考えられる。

抗アンドロゲン剤を長期間投与する場合は、長期投与に伴う禁忌及び使用上の注意に十分注意すること。

数種類の動物種に高用量のリュープロレリン酢酸塩を投与した慢性毒性試験で下垂体腺腫が発現したが、長期臨床試験では認められなかった。

アンドロゲン遮断療法により、QT 間隔延長が発現することがある。

QT 間隔延長の既往歴又はリスク因子がある患者及び QT 間隔延長を起こす可能性のある併用薬（4.5 項を参照）を使用中の患者を治療する医師は、本剤投与を開始する前に、トルサード ド ポアントの可能性等、リスク・ベネフィット比の評価を行うこと。

女性：子宮内膜症治療の初期段階で、本剤の生理学的作用により性ホルモン濃度がベースライン値から一過性に上昇する。投与開始から数日間は臨床的徴候及び症状が増悪することがあるが、投与を継続しているうちに消失する。

子宮内膜症の治療のための GnRH アナログを投与中に、HRT（エストロゲン及びプロゲステロン）を追加することにより、骨塩量減少及び血管運動症状が抑制されることが示されている（詳細は、4.2 項「用法・用量」を参照すること。）

低エストロゲン状態が持続すると、投与期間中に骨密度がわずかに減少し、一部は不可逆性の減少となる可能性がある。低エストロゲン血症による骨塩量低下の程度は時間に比例し、有害事象となるため、投与期間を6ヵ月間に制限している。一般に、本剤のような LHRH アナログで許容される骨塩量減少の程度は5%である。本剤の臨床試験では、測定方法によって、2.3～15.7%とばらつきがみられた。6ヵ月間の投与期間中では、この骨塩量減少は重要ではない。慢性的なアルコール摂取及び／又は喫煙、骨粗鬆症の重大な家族

歴、抗癌薬又はコルチコステロイド等骨量を低下させる可能性がある薬剤の長期使用といった骨塩量低下の主なリスク因子を有する患者への本剤の投与は、リスクの上乗せにつながる可能性があるため、このような患者では、本剤の投与を開始する前に、リスクとベネフィットを慎重に評価すること。

粘膜下筋腫を有する女性で、本剤投与後に筋腫の急性変性の結果、高度の出血を呈したとの報告がある。早期の外科的処置を要する異常出血又は疼痛を発症する可能性があることを患者に注意喚起すること。

なお、本剤投与により子宮頸部の抵抗性が増大し、子宮内で外科的処置を行う際に子宮頸部の拡張が困難になることがある。

使用上の注意

男性：尿路閉塞患者及び転移性脊椎骨の病変を有する患者に本剤を使用する場合、投与開始後数週間は、患者を慎重に観察すること。

女性：本剤を有効量で投与すると月経は停止するため、通常の間隔で月経が起きたときは主治医に連絡するよう患者に指導すること。

中枢性思春期早発症を有する女児：投与を開始する前に、中枢性思春期早発症が特発性か、中枢神経性かを正確に診断する必要がある。

治療は長期的に、個々の患者に合わせて行う。本剤はできるだけ正確に3ヵ月の投与間隔で、投与する。数日間（ 90 ± 2 日間）程度の例外的な投与日の遅延によって、治療結果に影響が生じることはない。

注射部位に無菌膿瘍が生じた場合（ほとんどは、推奨用量より高用量で筋肉内投与したときに報告されている）、デボからのリユープロレリン酢酸塩の吸収量が低下する可能性が考えられる。この場合、ホルモン検査値（テストステロン、エストラジオール）を2週間隔で測定すること（4.2項を参照）。

進行性脳腫瘍の小児患者に本剤を投与する際は、個々の患者のリスクとベネフィットを慎重に評価した上で投与の可否を決定すること。

女児では、初回投与後に、ホルモンの離脱徴候として膣出血、膣小出血及び膣分泌物がみられることがある。投与開始1、2ヵ月を超えて膣出血がみられた場合は、診察を行う必要がある。

中枢性思春期早発症に対するGnRH療法の過程で骨塩量（BMD）が低下することがあるが、治療中断後には骨量は維持され、思春期後半の骨量のピーク値は治療による影響はみられないと考えられる。

GnRH治療を中止後、大腿骨頭すべり症が起こることがある。GnRHアゴニスト投与中の低エストロゲン濃度により骨端軟骨板が脆弱化するという仮説が提唱されている。投与中止後に成長速度が増加し、骨端の変位に必要な剪断力の低下に至る。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

相互作用試験は実施されていない。

アンドロゲン遮断療法により、QT間隔延長が発現することがある。QT間隔延長を引き起こすことが知られている薬剤、又はクラスIA（キニジン、ジソ

ピラミド等)、クラス III (アミオダロン、ソタロール、ドフェチリド、イブチリド等) の抗不整脈薬、メタドン、モキシフロキサシン、抗精神病薬等のトルサード ド ポアントを起こす可能性のある薬剤と本剤を併用する場合は、慎重に評価すること (4.4 項を参照)。

4.6 受胎能力に対する影響と妊娠中・授乳期の使用

妊娠中のリュープロレリン酢酸塩投与の安全性は、臨床的には確立されていない。

動物試験からは、生殖毒性が示されている (5.3 項を参照)。本剤投与を開始する前に、妊娠を除外すること。妊娠中の動物に本剤を投与したとき、胎児奇形が報告されている。

本剤は授乳婦に投与しないこと。

本剤を推奨用量で3ヵ月に1回投与したとき、通常、排卵が阻害され、月経は停止するが、これにより確実に避妊できるわけではないため、本剤投与中の患者はホルモン法以外の避妊法を使用すること。

本剤の投与を忘れた場合、破綻出血又は排卵が起こることがあり、受胎の可能性が生じることを、患者に対して注意喚起すること。また患者に対して、妊娠を疑ったときは主治医の診察を受けるよう指導すること。投与中に患者が妊娠した場合は、本剤投与を中止すること。これらの注意事項及び胎児に対する未知のリスクの可能性について患者に伝えること。

中枢性思春期早発症を有する女兒：4.3 項「禁忌」を参照すること。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

本剤は、視覚障害及び浮動性めまいのため、運転及び機械操作能力に影響を及ぼすことがある。

4.8 望ましくない作用

本剤投与時の副作用は、各種ホルモンの濃度を上昇又は低下させる本剤固有の薬理作用に主に起因するものである。

リュープロレリン投与に伴う副作用を、臨床試験及び市販後調査での経験に基づき、以下の一覧表にまとめた。副作用は、MedDRA の器官別大分類及び頻度分類を用いて分類した。頻度の定義は以下のとおりとする：極めてよくみられる (10%以上)、よくみられる (1%以上～10%未満)、比較的まれ (0.1%以上～1%未満)、まれ (0.01%以上～0.1%未満)、極めてまれ (0.01%未満)、頻度不明 (入手可能なデータからは推定できない)。

男性：本剤投与後に腫瘍フレアが発現した場合、骨疼痛、尿路閉塞、下肢の筋力低下、錯感覚等、疾患に起因する症状又は徴候の増悪がみられることがあるが、これらの症状は投与を継続中に消失する。

副作用の一覧表

SOC	極めてよくみられる	よくみられる	比較的まれ	まれ	極めてまれ	不明
血液及びリンパ系障害						貧血（このクラスの薬剤で報告されている）、血小板減少症、白血球減少症
免疫系障害						過敏症反応（発疹、そう痒症、蕁麻疹、及びまれに喘鳴又は間質性肺炎、アナフィラキシー反応を含む）
代謝および栄養障害	体重変動	食欲減退				脂質異常、ブドウ糖負荷試験異常
精神障害		不眠症、うつ病（4.4項を参照）、気分変化（長期投与時）**	気分変化（短期投与時）**			
神経系障害		頭痛（ときに高度）	浮動性めまい、錯感覚		下垂体腺腫患者で初回投与後に下垂体卒中が報告されている	麻痺（4.4項を参照）、痙攣発作
眼障害						視力障害
心臓障害						動悸、心電図QT延長（4.4、4.5項を参照）
血管障害	ほてり					肺塞栓症、高血圧、低血圧（4.4項を参照）
胃腸障害		悪心	下痢、嘔吐			
肝胆道系障害		肝機能異常、肝機能検査異常（通常、一過性）				黄疸
皮膚及び皮下組織障害	多汗症					
筋骨格系及び結合組織障害	筋力低下、骨疼痛	関節痛	筋肉痛、下肢の筋力低下			脊椎骨折（4.4項を参照）、GnRHアゴニスト使用時に発現することがある骨量減少
腎および尿路障害						尿路閉塞
生殖系及び乳房障害	リビドー減退、勃起機能不全、精巣萎縮	女性化乳房				
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労、硬結、紅斑、疼痛、膿瘍、腫脹、小結節、潰瘍、壊死等の注射部位反応	末梢性浮腫				発熱

**気分変化（長期投与時の頻度は「よくみられる」、短期投与時は「比較的まれ」）

女性：本剤投与時に最も高頻度に発現する有害事象は、低エストロゲン状態に関連する事象である。最も報告頻度が高い事象は、ほてり、うつ病（ときに重度）を含む気分動揺、及び腔乾燥である。エストロゲン濃度は、投与中止により回復する。

低エストロゲン状態が持続すると、投与期間中に骨密度がわずかに減少し、一部は不可逆性の減少となる可能性がある（4.4 項を参照）。

本剤投与中に粘膜下筋腫の急性変性の結果、腔出血が起こることがある（4.4 項を参照）。

副作用の一覧表

SOC	極めてよくみられる	よくみられる	比較的まれ	まれ	極めてまれ	不明
血液及びリンパ系障害						貧血（このクラスの薬剤で報告されている）、血小板減少症、白血球減少症
免疫系障害						過敏症反応（発疹、そう痒症、蕁麻疹、及びまれに喘鳴又は間質性肺臓炎、アナフィラキシー反応を含む）
代謝および栄養障害		体重変動	食欲減退、脂質異常			ブドウ糖負荷試験異常（糖尿病のコントロールに影響）
精神障害	不眠症	気分変化、うつ病（4.4 項を参照）				
神経系障害	頭痛（ときに重度）	錯感覚、浮動性めまい			下垂体腺腫患者で初回投与後に下垂体出血が報告されている	麻痺（4.4 項を参照）、痙攣発作
眼障害			視力障害			
心臓障害			動悸			
血管障害	ほてり					肺塞栓症、高血圧、低血圧（4.4 項を参照）、
胃腸障害		悪心	下痢、嘔吐			
肝胆道系障害			肝機能検査異常（通常、一過性）			肝機能異常、黄疸
皮膚及び皮下組織障害			脱毛			
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋力低下	筋肉痛			脊椎骨折（4.4 項を参照）、GnRH アゴニスト使用時に発現することがある骨量減少
生殖系及び乳房障害		乳房圧痛、乳房萎縮、外陰腔乾燥				腔出血
一般・全身障害及び投与部位の状態		末梢性浮腫、硬結、紅斑、疼痛、膿瘍、腫脹、小結節、潰瘍、壊死等の注射部位反応	発熱、疲労			

小児：

投与開始後の初期段階では、性ホルモン濃度が一過性に上昇し（フレアアップ）、その後思春期前の範囲内の値まで低下する。この薬理作用のため、投与開始後は特に、有害事象が起こる可能性がある。

副作用の一覧表

SOC	極めてよくみられる	よくみられる	比較的まれ	まれ	極めてまれ	不明
免疫系障害					過敏症（発熱、そう痒感等の発疹、アナフィラキシー反応）	
精神障害		情動不安定				
神経系障害		頭痛			下垂体腺腫患者における初回投与後の下垂体出血	痙攣発作
胃腸障害		腹痛／腹部痙攣、悪心／嘔吐				
皮膚及び皮下組織障害		ざ瘡				
生殖系及び乳房障害		膣出血、膣小出血**、膣分泌物				
一般・全身障害及び投与部位の状態		注射部位反応				

**一般に、投与継続中に発現した膣小出血（投与開始後1ヵ月内の消退出血に続いて出現）は、過小量投与の徴候として評価すること。次に、LHRH検査により下垂体抑制の有無を判定する。

副作用の疑いの報告

医薬品製造販売承認後に副作用の疑いを報告することは、重要である。これにより、医薬品のリスク・ベネフィットバランスを継続的に調査することが可能となる。医療従事者は、副作用の疑いをイエローカード・スキーム（www.mhra.gov.uk/yellowcard）を使用して報告すること。

4.9 過量投与

過量投与例は報告されていない。

動物試験で、ヒト推奨用量の最大500倍の用量で投与したとき、呼吸困難、活動性低下、注射部位での局所刺激が認められた。過量投与が起こった場合は、患者を十分に観察し、症状を管理し、支持的な治療を行うこと。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効大分類：性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログ

ATCコード：L02AE 02

本剤は、天然の性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）のノナペプチドアナログであり、天然ホルモンを超える力価を有するリュープロレリン酢酸塩を含有する。リュープロレリン酢酸塩はペプチドであり、ステロイド類とは関連がない。長期投与により、性腺刺激ホルモンの産生抑制に続いて、卵巣及び精巣のステロイド分泌を抑制する。この作用は可逆的であり、投与中止により消失する。

リュープロレリン酢酸塩を投与すると、男性、女性のいずれでも、性腺刺激ホルモンの循環中濃度がいったんは上昇し、性腺ステロイド濃度が一過性に上昇する。リュープロレリン酢酸塩投与を継続することにより、性腺刺激ホルモン及び性ステロイドの濃度は低下する。男性では、早期の黄体形成ホル

モン（LH）放出に反応して、初期には血清テストステロン濃度が上昇するが、投与約2～4週間後に去勢レベルまで低下する。

リュープロレリン酢酸塩は、経口投与では活性を示さない。

リュープロレリン酢酸塩 3.75 mg 及び 11.25 mg のデポ製剤の有効性及び安全性を比較する多施設共同、無作為化、非盲検試験では、被験者の 48% に局所進行性疾患（T3N0M0）が、52% に転移性疾患が認められた。投与1ヵ月後の時点で、血清テストステロン濃度の平均値は、化学的去勢の閾値（0.5 ng/mL）を下回るレベルまで低下し、その後も低下し続け、去勢の閾値を下回る値で安定した。いずれの投与群でも、血清テストステロン濃度の低下を反映して血清 PSA 値が低下した。

転移性前立腺癌患者 205 例にリュープロレリン酢酸塩 3.75 mg を月に1回投与した非盲検、前向き臨床試験で、リュープロレリン酢酸塩の長期投与時の有効性及び安全性を評価した。63ヵ月の追跡調査期間中、テストステロン濃度は去勢の閾値より低いレベルに維持された。生存期間の中央値は、単独投与群で 42.5 ヶ月、リュープロレリン酢酸塩 と抗アンドロゲン剤の併用群で 30.9 ヶ月を上回った（この差は、ベースライン時の両投与群間の差に関連していた）。

転移性疾患患者を主な対象としたメタアナリシスでは、LHRH アナログ群と精巣摘除術群との間に、生存期間の有意差は認められなかった。

別の多施設共同、無作為化、非盲検試験で、放射線治療のアジュバント療法としてリュープロレリン酢酸塩をフルタミドと併用することにより、高リスク局所前立腺癌（T1-T2 かつ PSA 10 ng/mL 以上又は Gleason スコア 7 以上）あるいは局所進行前立腺癌（T3-T4）患者 88 例で、無病生存期間及び全生存期間が有意に改善することが示された。アジュバント療法の最適な治療期間は確立されていない。この米国で実施された試験では、リュープロレリン酢酸塩が高用量（7.5 mg/月）で投与されたが、治療効果は欧州での承認用量と同等である。

疾患進行リスクが高いと考えられる一部の患者では、前立腺摘除術後に LHRH アゴニストの使用を考慮してもよい。このような患者でのリュープロレリン酢酸塩の無病生存期間又は生存期間のデータは存在しない。

放射線治療実施前のネオアジュバント療法としてのリュープロレリン酢酸塩投与により、前立腺容積が減少することが示されている。

小児：

下垂体の性腺刺激ホルモン放出が可逆性に抑制され、その後、エストラジオール（E2）又はテストステロン濃度は思春期前の範囲内の値まで低下する。

投与開始時にすでに初潮を迎えている女兒では、初期の性腺刺激（フレアアップ）により膣出血が起こることがある。投与開始時に消退出血が起こることがある。通常、投与継続中に出血は止まる。

以下の治療効果が示される：

- 刺激前、刺激後の性腺刺激ホルモン濃度の思春期前濃度への抑制
- 早発性に上昇した性ホルモン濃度の思春期前濃度への抑制、早発月経の停止

- 身体面の思春期発現（Tanner 段階）停止／退行
- 骨年齢に対する実年齢比率の改善／正常化
- 骨年齢の進行性加速を予防
- 成長速度の抑制、正常化
- 最終的な身長を増大

治療の結果は、視床下部-下垂体-性腺軸の病的な早期成熟を思春期前の年齢に応じて抑制することによるものである。

リュープロレリンを1ヵ月あたりの最大用量 15 mg、投与期間 4 年超で小児に投与した長期臨床試験で、投与中断後に思春期進行が再開した。女兒 20 例を成人期まで追跡調査した結果、80%で正常な月経周期が認められ、20 例中 7 例で妊娠 12 件（4 例の多胎妊娠を含む）が認められた。

5.2 薬物動態特性

リュープロレリン酢酸塩の吸収は、皮下、筋肉内投与後のいずれの場合も良好である。LHRH 受容体に結合し、速やかに分解される。本剤を皮下に投与したとき、リュープロレリン酢酸塩の初期血漿濃度は高く、投与約 3 時間後に最高血漿濃度に達し、その後 7~14 日で維持濃度まで低下する。本剤投与によって血漿濃度は最長 117 日の持続的濃度が得られ、ほとんどの患者で初回投与後 4 週間はテストステロン濃度を去勢レベル未満に抑制する。

ヒトにおけるリュープロレリン酢酸塩の代謝、分布及び排泄は十分解明されていない。

小児：

リュープロレリン酢酸塩の3ヵ月デポ製剤を小児に対して皮下投与（2回注射）した後6ヵ月間の血清リュープロレリン濃度を図1に示す。

血清リュープロレリン濃度は、1回目の注射投与から4ヵ月目で、最高血清濃度（ $294.79 \text{ pg/mL} \pm 105.42$ ）に達し、以後、6ヵ月目までわずかに低下した（ $229.02 \text{ pg/mL} \pm 103.33$ ）。

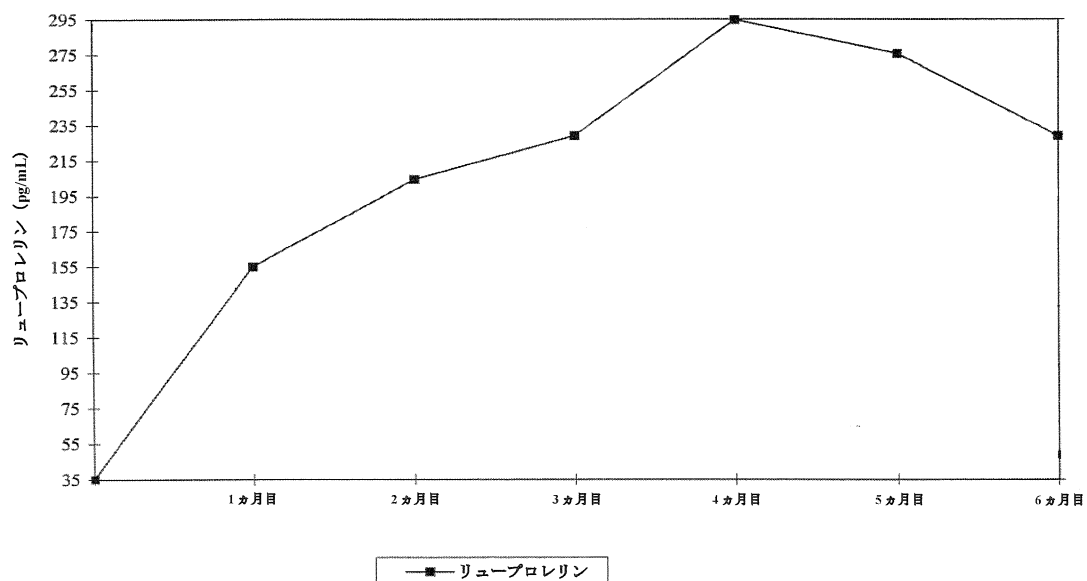


図 1：リュープロレリン酢酸塩の 3 ヶ月デポ製剤を投与（2 回の皮下注射）開始後 6 ヶ月間の血清リュープロレリン濃度（n=42-43）

5.3 前臨床安全性データ

動物試験から、リュープロレリン酢酸塩の急性の安全係数は良好であることが示されている。反復投与中に、重大かつ明らかな毒性学的影響は認められなかった。数種類の動物種に高用量のリュープロレリン酢酸塩を投与した慢性毒性試験で下垂体腺腫が発現したが、長期臨床試験では認められなかった。変異原性又は催奇形性を示すエビデンスは認められなかった。動物での生殖試験により、LHRH アゴニストである本剤の薬理作用を反映した胎仔死亡の増加及び胎仔体重の減少が示された。

6 製剤について

6.1 添加物

PROSTAP 3 粉末部
重合体 (D-L 乳酸)
マンニトール (E421)

滅菌済み溶解液
カルメロースナトリウム
マンニトール (E421)
ポリソルベート 80
氷酢酸 (pH 調整用)
注射用水

6.2 配合禁忌

該当せず

6.3 有効期間

開封前：3 年

無菌溶解液で調製後、懸濁液は直ちに投与すること。

6.4 保存に関する注意

25°C 以上で保存しないこと。
冷蔵又は冷凍してはならない。
元の容器に入れたまま遮光保存すること。

6.5 容器・包装

前部チャンバーにリュープロレリン酢酸塩粉末 11.25 mg を、後部チャンバーに無菌溶解液 1 mL を充填したダブルチャンバー・プレフィルドシリンジ 1 本。

安全装置が装着された 23 ゲージのシリンジ針 1 本。
シリンジプランジャー 1 個

6.6 使用及び取扱上の注意

針刺し事故防止のため、注射後は安全装置が針先をカバーしているか常に確認すること。未使用製品及び残余廃棄物は、現地規制に従って廃棄すること。

7 販売承認保持者

Takeda UK Limited

Building 3,
Glory Park,
Glory Park Avenue,
Wooburn Green,
BUCKS,
HP10 0DF,
UK

8 販売承認番号

PL 16189/0013

9 初回認可／認可更新日

28/04/2011

10 本文改定日