

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩 (11.25mg)	リュープロレリン酢酸塩 (1.88mg/3.75mg)	リュープロレリン酢酸塩 (22.5mg)
	<p>の症状が悪化する可能性がある。]</p> <p>閉経前乳癌の場合 粘膜下筋腫のある患者 [出血症状が憎悪することがある。]</p>	<p>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。]</p>	<p>疾患の症状が悪化する可能性がある。]</p> <p>閉経前乳癌の場合 粘膜下筋腫のある患者 [出血症状が憎悪することがある。]</p>
	<p>2.重要な基本的注意 全効能疾患共通 本剤は12週間持続性の製剤であり、徐放性の薬剤が注射部位に長くとどまり、硬結等の注射部位反応が発現することがあるので、注射部位を毎回変更し、注射部位をもまないように患者に説明するなど十分注意して投与すること。（「副作用」、「適用上の注意」の項参照）</p>	<p>2.重要な基本的注意</p>	<p>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）</p>
	<p>前立腺癌の場合 (1)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。 (2)初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体一性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って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。</p>	<p>子宮内膜症の場合 (1)投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。 (2)初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体一性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。 (3)更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>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一性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って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。</p>
		<p>子宮筋腫の場合 (1)投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。 (2)粘膜下筋腫の患者に投与する場合は、出血症状が増悪することがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、出血症状が増悪した場合には連絡するよう患者に対し注意を与えること。 (3)初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体一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い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。 (4)更年期障害様のうつ状態があらわれる</p>	<p>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一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。</p>

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩 (11.25mg)	リュープロレリン酢酸塩 (1.88mg/3.75mg)	リュープロレリン酢酸塩 (22.5mg)
<p>閉経前乳癌の場合</p> <p>球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合</p>	<p>(1)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。</p> <p>(2)初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪等がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。</p> <p>(3)本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、投与を中止すること。</p> <p>(4)更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照)</p>	<p>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)</p> <p>閉経前乳癌の場合</p> <p>(1)本剤は内分泌療法剤であり、閉経前乳癌に対し使用する場合には、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験をj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。</p> <p>(2)初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪等がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。</p> <p>(3)本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、投与を中止すること。</p> <p>(4)更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照)</p>	<p>(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。</p> <p>(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)</p>
	<p>球脊髄性筋萎縮症に関する十分な知識を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。</p>	<p>前立腺癌の場合</p> <p>(1)本剤は内分泌療法剤であり、前立腺癌に対し使用する場合には、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。</p> <p>(2)初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。また、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみられるおそれがあるので慎重に投与し、投与開始1ヵ月間は十分観察を行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p>	

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩 (11.25mg)	リュープロレリン酢酸塩 (1.88mg/3.75mg)	リュープロレリン酢酸塩 (22.5mg)						
		<p>中枢性思春期早発症の場合</p> <p>(1)初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による性腺ホルモン濃度の一過性の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。</p> <p>(2)治療中は定期的に LH-RH テストを行い、血中 LH 及び FSH の反応性が抑制されない場合には、投与を中止すること。</p> <p>3.相互作用 子宮内膜症・子宮筋腫の場合 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="884 606 1064 678">薬剤名等</th> <th data-bbox="1064 606 1254 678">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1254 606 1444 678">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="884 678 1064 997">性ホルモン剤 エストラジオール誘導体、エストリオール誘導体、結合型エストロゲン製剤、卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤、両性混合ホルモン剤等</td> <td data-bbox="1064 678 1254 997">本剤の効果を減弱することがある。</td> <td data-bbox="1254 678 1444 997">本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。したがって、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	性ホルモン剤 エストラジオール誘導体、エストリオール誘導体、結合型エストロゲン製剤、卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤、両性混合ホルモン剤等	本剤の効果を減弱することがある。	本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。したがって、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子							
性ホルモン剤 エストラジオール誘導体、エストリオール誘導体、結合型エストロゲン製剤、卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤、両性混合ホルモン剤等	本剤の効果を減弱することがある。	本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。したがって、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある。							

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩 (11.25mg)	リュープロレリン酢酸塩 (1.88mg/3.75mg)	リュープロレリン酢酸塩 (22.5mg)																		
	<p>3.副作用 前立腺癌の場合 国内臨床試験において安全性が評価された61症例中17例 (27.9%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、発汗・多汗3例、ほてり2例、皮膚障害(発疹1例、湿疹1例、皮疹1例、皮膚炎1例)、注射部位障害(注射部位硬結1例、注射部疼痛性硬結1例)、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット値減少2例、AL-P上昇3例、LDH上昇2例等であった。 海外臨床試験において安全性が評価された218症例中144例(66.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、ほてり85例、多汗61例、性欲減退36例、勃起障害33例、体重増加33例等であった。 製造販売後調査(再審査終了時点)では、11,003例中の1,877例(17.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、注射部位障害(注射部位硬結852例、注射部位紅斑259例、注射部位腫脹202例、注射部位疼痛172例)、ほてり237例、AST(GOT)上昇142例、ALT(GPT)上昇126例等であった。 閉経前乳癌の場合 国内臨床試験において安全性が評価された93症例中90例(96.8%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。自覚的副作用については低エストロゲン症状、注射部位障害等が重点的に調査され、主たる副作用は、熱感・ほてり・のぼせ72例、頭痛・頭重45例、発汗・寝汗18例、注射部位障害42例(主として軽度の硬結)、悪心・嘔吐21例であり、1例は熱感・頭重感・悪心により、1例は注射部位硬結・痛みにより中止された。また、主たる臨床検査値異常は、γ-GTP上昇16例、ALT(GPT)上昇14例、AST(GOT)上昇11例等であった。 海外臨床試験において安全性が評価された294症例中280例(95.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、ほてり245例、体重増加234例、多汗228例等であった。 製造販売後調査(再審査終了時点)では、635例中の121</p>	<p>4.副作用 各効能疾患別及び調査別の臨床検査値の異常を含む副作用の発現頻度は次表のとおりである。</p> <table border="1" data-bbox="884 316 1442 715"> <thead> <tr> <th>効能疾患</th> <th>承認時までの調査</th> <th>製造販売後の使用成績調査</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>子宮内膜症</td> <td>86.3% [472/547]</td> <td>31.1% [803/2,586] (再審査終了時点)</td> </tr> <tr> <td>子宮筋腫</td> <td>83.5% [344/412]</td> <td>19.4% [485/2,498] (再審査終了時点)</td> </tr> <tr> <td>閉経前乳癌</td> <td>64.0% [64/100]</td> <td>11.6% [34/292] (再審査終了時点)</td> </tr> <tr> <td>前立腺癌</td> <td>47.5% [75/158]</td> <td>10.3% [127/1,232] (再審査終了時点)</td> </tr> <tr> <td>中枢性思春期早発症</td> <td>20.8% [22/106]</td> <td>3.5% [3/85] (再審査終了時点)</td> </tr> </tbody> </table> <p>[]内：副作用発現症例数/安全性評価対象症例数 以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。 本剤は徐放性製剤であるので、最終投与後も薬効持続期間中は患者の状態を観察すること。</p>	効能疾患	承認時までの調査	製造販売後の使用成績調査	子宮内膜症	86.3% [472/547]	31.1% [803/2,586] (再審査終了時点)	子宮筋腫	83.5% [344/412]	19.4% [485/2,498] (再審査終了時点)	閉経前乳癌	64.0% [64/100]	11.6% [34/292] (再審査終了時点)	前立腺癌	47.5% [75/158]	10.3% [127/1,232] (再審査終了時点)	中枢性思春期早発症	20.8% [22/106]	3.5% [3/85] (再審査終了時点)	<p>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。 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。</p>
効能疾患	承認時までの調査	製造販売後の使用成績調査																			
子宮内膜症	86.3% [472/547]	31.1% [803/2,586] (再審査終了時点)																			
子宮筋腫	83.5% [344/412]	19.4% [485/2,498] (再審査終了時点)																			
閉経前乳癌	64.0% [64/100]	11.6% [34/292] (再審査終了時点)																			
前立腺癌	47.5% [75/158]	10.3% [127/1,232] (再審査終了時点)																			
中枢性思春期早発症	20.8% [22/106]	3.5% [3/85] (再審査終了時点)																			

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩 (11.25mg)	リュープロレリン酢酸塩 (1.88mg/3.75mg)	リュープロレリン酢酸塩 (22.5mg)
	<p>例 (19.1%) に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、注射部位障害 (注射部位硬結 40 例、注射部位疼痛 17 例、注射部位紅斑 15 例、注射部位腫脹 10 例)、ほてり 35 例等であった。</p> <p>球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合</p> <p>国内臨床試験において、リュープロレリン酢酸塩として 11.25mg が初めて投与された 240 症例中 191 例 (79.6%) に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主な副作用は、ほてり 15.8% (38/240 例)、便秘及び体重増加 12.5% (30/240 例)、関節痛 10.4% (25/240 例) 等であった。また、LH-RH アゴニストの使用経験を有する症例において、11 例中 6 例 (54.5%) に副作用が認められたが、2 例以上発現がみられた副作用はなかった。</p> <p>以下の副作用は上記の臨床試験・調査又は自発報告等、あるいは 4 週間持続の徐放性製剤での臨床試験・調査又は自発報告等で認められたものである。</p> <p>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。</p> <p>(1)重大な副作用 全効能疾患共通</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>5)下垂体卒中 (頻度不明) が下垂体腺腫患者で報告されて</p>	<p>(1)重大な副作用 全効能疾患共通</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>	<p>(1)重大な副作用 全効能疾患共通</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>5)下垂体卒中 (頻度不明) が下垂体腺腫患者で報告され</p>

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩 (11.25mg)	リュープロレリン酢酸塩 (1.88mg/3.75mg)	リュープロレリン酢酸塩 (22.5mg)														
	<p>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。</p> <p>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。</p> <table border="1" data-bbox="293 443 855 1225"> <tr> <td data-bbox="293 443 414 863">前立腺癌の場合</td> <td data-bbox="421 443 855 863"> <p>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。</p> <p>2)下垂体一性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って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。</p> <p>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。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 868 414 995">閉経前乳癌の場合</td> <td data-bbox="421 868 855 995">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1000 414 1225">球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合</td> <td data-bbox="421 1000 855 1225"> <p>1)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。</p> <p>2)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。</p> </td> </tr> </table>	前立腺癌の場合	<p>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。</p> <p>2)下垂体一性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って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。</p> <p>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。</p>	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。	球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合	<p>1)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。</p> <p>2)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。</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <table border="1" data-bbox="875 411 1438 963"> <tr> <td data-bbox="875 411 1025 544">子宮内膜症 子宮筋腫 閉経前乳癌の場合</td> <td data-bbox="1032 411 1438 544">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="875 549 1025 963">前立腺癌の場合</td> <td data-bbox="1032 549 1438 963"> <p>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。</p> <p>2)下垂体一性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って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。</p> <p>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。</p> </td> </tr> </table>	子宮内膜症 子宮筋腫 閉経前乳癌の場合	エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態（0.1～5%未満）があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。	前立腺癌の場合	<p>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。</p> <p>2)下垂体一性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って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。</p> <p>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。</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <table border="1" data-bbox="1458 443 2020 995"> <tr> <td data-bbox="1458 443 1608 863">前立腺癌の場合</td> <td data-bbox="1615 443 2020 863"> <p>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。</p> <p>2)下垂体一性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って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。</p> <p>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。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1458 868 1608 995">閉経前乳癌の場合</td> <td data-bbox="1615 868 2020 995">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。</td> </tr> </table>	前立腺癌の場合	<p>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。</p> <p>2)下垂体一性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って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。</p> <p>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。</p>	閉経前乳癌の場合	エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態（0.1～5%未満）があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。
前立腺癌の場合	<p>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。</p> <p>2)下垂体一性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って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。</p> <p>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。</p>																
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。																
球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合	<p>1)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。</p> <p>2)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。</p>																
子宮内膜症 子宮筋腫 閉経前乳癌の場合	エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態（0.1～5%未満）があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。																
前立腺癌の場合	<p>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。</p> <p>2)下垂体一性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って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。</p> <p>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。</p>																
前立腺癌の場合	<p>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。</p> <p>2)下垂体一性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って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。</p> <p>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。</p>																
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。																

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩 (11.25mg)					リュープロレリン酢酸塩 (1.88mg/3.75mg)					リュープロレリン酢酸塩 (22.5mg)						
	(2)その他の副作用 前立腺癌の場合					(2)その他の副作用 子宮内膜症・子宮筋腫・閉経前乳癌・中枢性思春期早発症の場合					(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			5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明			5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	
1)肝臓	LDH 上昇	黄疸、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、AL-Pの上昇				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				1)肝臓	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				2)女性生殖器		不正出血、膣乾燥、性交痛、膣炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・萎縮				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			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				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				4)皮膚		痤瘡、皮膚乾燥、脱毛、多毛、爪の異常				4)皮膚		皮膚炎、頭部発毛			
5)泌尿器系		頻尿、血尿、BUNの上昇				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				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				6)過敏症		発疹、痒痒				6)循環器		心電図異常、心胸比増大			
7)血液		貧血、血小板減少				7)肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、LDH、	黄疸			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			10)投与部位	硬結	疼痛、発赤				8)消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢		
9)過敏症		発疹、痒痒										9)過敏症		発疹、痒痒			
10)投与部位	硬結	疼痛、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、								10)投与部位	硬結	疼痛、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、	

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩 (11.25mg)					リュープロレリン酢酸塩 (1.88mg/3.75mg)					リュープロレリン酢酸塩 (22.5mg)				
					瘙痒、肉芽腫腫瘍、熱感、壊死等の注射部位反応			γ-GTP、ビリルビンの上昇							瘙痒、肉芽腫、腫瘍、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		痙攣	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							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
						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 tromboplastin 時間延長							
						11)泌尿器系		頻尿、排尿困難、BUNの上昇							
						12)投与部位		疼痛、硬結、発赤			膿瘍、腫脹、潰瘍、痒疹、肉芽腫腫瘍、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	体重減少、味覚異常、甲状腺機能異常						
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、膣乾燥、性交痛、膣炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊												
		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、膣乾燥、性交痛、膣炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・												

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩 (11.25mg)				リュープロレリン酢酸塩 (1.88mg/3.75mg)				リュープロレリン酢酸塩 (22.5mg)							
		満感・萎縮					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					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										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		瘡瘡、皮膚乾燥、脱毛、多毛、爪の異常			前立腺癌の場合							4)皮膚		瘡瘡、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				5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明			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、痒疹			1)肝臓	LDH 上昇	黄疸、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、AL-Pの上昇					6)過敏症		発疹、痒疹		
7)肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、LDH、 γ -GTP、ビリルビンの上昇	黄疸		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					7)肝臓		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			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				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			4)皮膚		皮膚炎、頭部発毛					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 tromboplastin 時間延長			5)泌尿器系		頻尿、血尿、BUNの上昇					10)血液		赤血球増多、貧血、白血球減少、血小板減少、部分ト		
					6)循環器		心電図異常、心胸比増大									
					7)血液		貧血、血小板									

一般的名称		リュープロレリン酢酸塩 (11.25mg)				リュープロレリン酢酸塩 (1.88mg/3.75mg)				リュープロレリン酢酸塩 (22.5mg)						
11)泌尿器系		頻尿、排尿困難、BUNの上昇				減少						ロンボプラズチン時間延長				
12)投与部位	硬結	疼痛、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、瘡痒、肉芽腫腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応		8)消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢				11)泌尿器系		頻尿、排尿困難、BUNの上昇		
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	痙攣		9)過敏症	発疹、瘡痒					12)投与部位	硬結	疼痛、発赤	膿瘍、腫脹、潰瘍、瘡痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応	
						10)投与部位	疼痛、硬結、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、瘡痒、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	痙攣
球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合																
		5%以上	0.1~5%未満	頻度不明												
1)肝臓		肝機能異常														
2)内分泌系		ほてり、頭痛、性欲減退	めまい、発汗、不眠、男性性機能不全、勃起障害													
3)筋・骨格		関節痛、背部	骨粗鬆症、四肢													

一般的名称		リュープロレリン酢酸塩 (11.25mg)				リュープロレリン酢酸塩 (1.88mg/3.75mg)				リュープロレリン酢酸塩 (22.5mg)						
11)泌尿器系		頻尿、排尿困難、BUNの上昇				減少						ロンボプラズチン時間延長				
12)投与部位	硬結	疼痛、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、瘡痒、肉芽腫腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応		8)消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢				11)泌尿器系		頻尿、排尿困難、BUNの上昇		
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	痙攣		9)過敏症	発疹、瘡痒					12)投与部位	硬結	疼痛、発赤	膿瘍、腫脹、潰瘍、瘡痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応	
						10)投与部位	疼痛、硬結、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、瘡痒、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	痙攣

一般的名称		リュープロレリン酢酸塩 (11.25mg)				リュープロレリン酢酸塩 (1.88mg/3.75mg)				リュープロレリン酢酸塩 (22.5mg)						
11)泌尿器系		頻尿、排尿困難、BUNの上昇				減少						ロンボプラズチン時間延長				
12)投与部位	硬結	疼痛、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、瘡痒、肉芽腫腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応		8)消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢				11)泌尿器系		頻尿、排尿困難、BUNの上昇		
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	痙攣		9)過敏症	発疹、瘡痒					12)投与部位	硬結	疼痛、発赤	膿瘍、腫脹、潰瘍、瘡痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応	
						10)投与部位	疼痛、硬結、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、瘡痒、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	痙攣

一般的名称		リュープロレリン酢酸塩 (11.25mg)				リュープロレリン酢酸塩 (1.88mg/3.75mg)				リュープロレリン酢酸塩 (22.5mg)					
		5%以上	0.1~5%未満	頻度不明											
1)肝臓		肝機能異常													
2)内分泌系		ほてり、頭痛、性欲減退	めまい、発汗、不眠、男性性機能不全、勃起障害												
3)筋・骨格		関節痛、背部	骨粗鬆症、四肢												

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩 (11.25mg)				リュープロレリン酢酸塩 (1.88mg/3.75mg)		リュープロレリン酢酸塩 (22.5mg)	
	系	痛、筋肉痛	痛、変形性脊椎症、筋骨格痛、筋骨格硬直					
	4)投与部位	硬結等の注射部位反応	内出血、疼痛	膿瘍、腫脹、潰瘍、瘙癢、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応				
	5)その他	便秘、体重増加、高脂血症、糖尿病、高血圧、湿疹	胸痛、頻尿、貧血、感覚鈍麻、倦怠感、トリグリセライド上昇、血清リン上昇、末梢性浮腫、鼻咽頭炎、末梢冷感、呼吸困難、下痢、胃炎、血尿	痙攣				
	4.妊婦、産婦、授乳婦等への投与				5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与		4.妊婦、産婦、授乳婦等への投与	
	閉経前乳癌の場合	妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者には投与しないこと。 [LH-RH誘導体による流産の報告があり、本剤の動物試験で胎児死亡の増加及び胎児体重の低値（ラット、ウサギ）並びに骨格異常の増加傾向（ウサギ）がみられている。また、ラットで乳汁への移行がみられている。]		子宮内膜症 子宮筋腫 閉経前乳癌 中枢性思春期早発症の場合	妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者には投与しないこと。 [LH-RH誘導体による流産の報告があり、本剤の動物試験で胎児死亡の増加及び胎児体重の低値（ラット、ウサギ）並びに骨格異常の増加傾向（ウサギ）がみられている。また、ラットで乳汁への移行がみられている。]		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。]
				6.小児等への投与 中枢性思春期早発症の場合 低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。				

一般的名称	リュープロレリン酢酸塩 (11.25mg)	リュープロレリン酢酸塩 (1.88mg/3.75mg)	リュープロレリン酢酸塩 (22.5mg)
	<p>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)投与方法：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。</p> <p>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。</p>	<p>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)投与方法： 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、泡立ってい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。 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。</p>	<p>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)投与方法：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。</p> <p>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。</p>
添付文書 作成年月		2016年10月	2016年10月

最新の添付文書を参照すること

目次

1.8 添付文書（案）	2
1.8.1 添付文書（案）	2
1.8.2 効能・効果（案）及び用法・用量（案）の設定根拠	8
1.8.2.1 効能・効果（案）	8
1.8.2.2 用法・用量（案）	8
1.8.2.3 効能・効果及び用法・用量の設定根拠	8
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠	12
1.8.3.1 禁忌	12
1.8.3.1.1 禁忌（案）	12
1.8.3.1.2 禁忌の設定根拠	12
1.8.3.2 効能・効果に関連する使用上の注意	12
1.8.3.2.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案）	12
1.8.3.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠	12
1.8.3.3 用法・用量に関連する使用上の注意	12
1.8.3.3.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）	12
1.8.3.3.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠	13
1.8.3.4 慎重投与	13
1.8.3.4.1 慎重投与（案）	13
1.8.3.4.2 慎重投与の設定根拠	13
1.8.3.5 重要な基本的注意	13
1.8.3.5.1 重要な基本的注意（案）	13
1.8.3.5.2 重要な基本的注意の設定根拠	14
1.8.3.6 副作用	14
1.8.3.6.1 副作用（案）	14
1.8.3.6.2 副作用の設定根拠	18
1.8.3.7 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	18
1.8.3.7.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）	18
1.8.3.7.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠	18
1.8.3.8 適用上の注意	18
1.8.3.8.1 適用上の注意（案）	18
1.8.3.8.2 適用上の注意の設定根拠	19
1.8.3.9 その他の注意	19
1.8.3.9.1 その他の注意（案）	19
1.8.3.9.2 適用上の注意の設定根拠	19

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。

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。)

リュプリン®SR注射用キット11.25mg 「タケダ」

LEUPLIN®SR FOR INJECTION KIT 11.25mg.
注射用リュプロレリン酢酸塩

承認番号	薬価収載	販売開始
22700AMX00128	2015年6月	2002年8月
	効能追加	
	再審査結果	2010年12月

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

全効能疾患共通

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

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	リュプロレリン酢酸塩	11.25mg
添加物	乳酸重合体	99.3mg
	D-マンニトール	19.45mg

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-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 6.0~7.1、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
- 球脊髄性筋萎縮症の進行抑制

<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。
球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合	(1) 遺伝子検査により、アンドロゲン受容体遺伝子における CAG リピート数の異常延長が確認された患者に投与すること。 (2) 去勢術、薬物療法等により血清テストステロン濃度が去勢レベルに低下している患者では、本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。

【用法・用量】

通常、成人には 12 週に 1 回リュプロレリン酢酸塩として 11.25mg を皮下に投与する。
投与に際しては、注射針を上にしてブ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>

前立腺癌の場合	本剤は 12 週間持続の徐放性製剤であり、12 週を超える間隔で投与すると下垂体-性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、12 週に 1 回の用法を遵守すること。
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。 (3) 本剤は 12 週間持続の徐放性製剤であり、12

週を超える間隔で投与すると下垂体-性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、12 週に 1 回の用法を遵守すること。

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

本剤は 12 週間持続の徐放性製剤であり、12 週を超える間隔で投与すると下垂体-性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、疾患が進行するおそれがあるので、12 週に 1 回の用法を遵守すること。

【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

本剤は 12 週間持続性の製剤であり、徐放性の薬剤が注射部位に長くどまり、硬結等の注射部位反応が発現することがあるので、注射部位を毎回変更し、注射部位を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	(1) 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。 (2) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。また、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみられるおそれがあるので慎重に投与し、投与開始 1 ヶ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) 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。 (2) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。 (3) 本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、投与を中止すること。 (4) 更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）
球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合	(1) 球脊髄性筋萎縮症に関する十分な知識を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。 (2) 本剤の投与により、血清テストステロン濃度が持続的に去勢レベル以下に低下し、性欲減退、男性性機能不全等の副作用があらわれる可能性があるため、投与に際しては、患者に十分な説明を行うこと。

3. 副作用

前立腺癌の場合

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

国内臨床試験において安全性が評価された 61 症例中 17 例 (27.9%) に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、発汗・多汗 3 例、ほてり 2 例、皮膚障害 (発疹 1 例、湿疹 1 例、皮疹 1 例、皮膚炎 1 例)、注射部位障害 (注射部位硬結 1 例、注射部疼痛性硬結 1 例)、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット値減少 2 例、AL-P 上昇 3 例、LDH 上昇 2 例等であった。

海外臨床試験において安全性が評価された 218 症例中 144 例 (66.1%) に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、ほてり 85 例、多汗 61 例、性欲減退 36 例、勃起障害 33 例、体重増加 33 例等であった。

製造販売後調査 (再審査終了時点) では、11,003 例中の 1,877 例 (17.1%) に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、注射部位障害 (注射部位硬結 852 例、注射部位紅斑 259 例、注射部位腫脹 202 例、注射部位疼痛 172 例)、ほてり 237 例、AST (GOT) 上昇 142 例、ALT (GPT) 上昇 126 例等であった。

閉経前乳癌の場合

国内臨床試験において安全性が評価された 93 症例中 90 例 (96.8%) に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。自覚的副作用については低エストロゲン症状、注射部位障害等が重点的に調査され、主たる副作用は、熱感・ほてり・のぼせ 72 例、頭痛・頭重 45 例、発汗・寝汗 18 例、注射部位障害 42 例 (主として軽度の硬結)、悪心・嘔吐 21 例であり、1 例は熱感・頭重感・悪心により、1 例は注射部位硬結・痛みにより中止された。また、主たる臨床検査値異常は、γ-GTP 上昇 16 例、ALT (GPT) 上昇 14 例、AST (GOT) 上昇 11 例等であった。

海外臨床試験において安全性が評価された 294 症例中 280 例 (95.2%) に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、ほてり 245 例、体重増加 234 例、多汗 228 例等であった。

製造販売後調査 (再審査終了時点) では、635 例中の 121 例 (19.1%) に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、注射部位障害 (注射部位硬結 40 例、注射部位疼痛 17 例、注射部位紅斑 15 例、注射部位腫脹 10 例)、ほてり 35 例等であった。

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

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

以下の副作用は上記の臨床試験・調査又は自発報告等、あるいは 4 週間持続の徐放性製剤での臨床試験・調査又は自発報告等で認められたものである。本剤は徐放性製剤であるので、最終投与後も薬効持続期間中は患者の状態を観察すること。

(1) 重大な副作用

全効能疾患共通

- 1) 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う **間質性肺炎** (0.1%未満) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 2) **アナフィラキシー** (0.1%未満) があらわれることがあるので、問診を十分に行い、投与後は十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 3) AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等を伴う **肝機能障害、黄疸** (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) **糖尿病の発症又は増悪** (頻度不明) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) **下垂体卒中** (頻度不明) が下垂体腺腫患者で報告されているので、初回投与直後に頭痛、視力・視野障害等があらわれた場合には、検査のうえ外科的治療等の適切な処置を行うこと。
- 6) **心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症** (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

前立腺癌の場合	<ol style="list-style-type: none"> 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。
---------	---

	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。
球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合	<ol style="list-style-type: none"> 1) 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) 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。

(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、痒痒		
10) 投与部位 ^{注3)}	硬結	疼痛、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、痒痒、肉芽腫、腫瘍、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	痙攣

*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、腔乾燥、性交痛、膣炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・萎縮		
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、骨塩量の上昇、血清リン上		

		昇、高カルシウム血症	
4) 皮膚		瘡瘍、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、痒痒	
7) 肝臓 ^{注3)}		AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、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 tromboplastin 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、痒痒、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、痙攣

※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。

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明*
1) 肝臓 ^{注3)}	肝機能異常		
2) 内分泌系	ほてり、頭痛、性欲減退	めまい、発汗、不眠、男性性機能不全、勃起障害	
3) 筋・骨格系	関節痛、背部痛、筋肉痛	骨粗鬆症、四肢痛、変形性脊椎症、筋骨格痛、筋骨格硬直	
4) 投与部位 ^{注3)}	硬結	内出血、疼痛	膿瘍、腫脹、潰瘍、痒痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応
5) その他	便秘、体重増加、高脂血症、高血圧、蕁麻疹	胸痛、頻尿、貧血、感覚鈍麻、倦怠感、トリグリセライド上昇、血清リン上昇、末梢性浮腫、鼻咽頭炎、末梢冷感、呼吸困難、下痢、胃炎、血尿	痙攣

※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) 投与方法：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

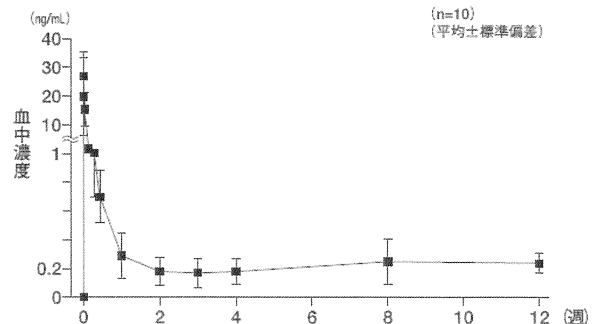
ラットにリユープロレリン酢酸塩として4週間持続の徐放性製剤0.8、3.6及び16mg/kg/4週を1年間、並びにリユープロレリン酢酸塩水溶液注射剤0.6、1.5及び4mg/kg/日を2年間それぞれ皮下投与した試験で、良性下垂体腫瘍が認められたとの報告がある。²⁾

【薬物動態】

前立腺癌の場合

前立腺癌患者(未治療例)に、リユープロレリン酢酸塩として11.25mgを単回皮下投与した場合の血中濃度(代謝物M-I^{*}を含む)は下図のとおりである。

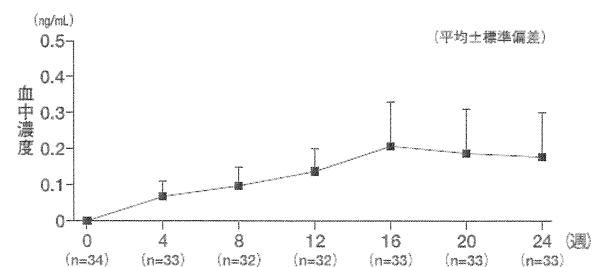
※M-I：Tyr-₇-Leu-Leu-Arg-Pro-NHCH₂H₅



また、前立腺癌既治療患者(リユープロレリン注射用3.75mgの投与により抗腫瘍効果が安定して得られている患者)51例を対象に、リユープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週ごとに2回皮下投与した時の血中濃度(代謝物M-Iを含む)は、投与24週後までほぼ0.2~0.3ng/mLで推移した。血中濃度の推移からみて蓄積性はないと考えられる。

閉経前乳癌の場合

閉経前乳癌患者(術後患者)に、リユープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週ごとに2回皮下投与(タモキシフェン酸塩20mg/日を併用投与)した時の血中濃度(代謝物M-Iを含む)は下図のとおりであり、定常状態に達した投与16週以降、投与24週後までほぼ0.2ng/mLで推移した。



球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

球脊髄性筋萎縮症患者(32例)にリユープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週ごとに皮下投与した時の血中濃度(代謝物M-Iを含む)は、3時間後に最高血中濃度(18.699±3.3050 ng/mL)に到達して以降、12週後から48週後までの投与前値は0.153~0.213ng/mLで推移

した。

【臨床成績】

前立腺癌の場合

前立腺癌患者を対象に、12週に1回、リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを皮下投与した臨床試験における抗腫瘍効果(奏効率)及び血清テストステロン濃度の去勢レベル維持率は下表のとおりである。

対象患者	投与回数	投与・観察期間	抗腫瘍効果(奏効率) ^{注5)}	去勢レベル維持率 ^{注6)}
未治療例	1回	12週	100% (10例/10例)	100% (10例/10例)
既治療例 ^{注4)}	2回	24週	80.4% (41例/51例)	100% (46例/46例)

注4) リュープロレリン注射用3.75mgの投与により抗腫瘍効果が安定して得られている患者。

注5) 観察期間終了時における「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」による評価。

奏効率は、未治療例ではCR+PR、既治療例ではS以上の症例の割合を示す(CR:Complete Response, PR:Partial Response, S:Stable)。

注6) 観察期間終了時における血清テストステロン濃度が去勢レベル(100ng/dL)以下の症例の割合を示す。

閉経前乳癌の場合

閉経前乳癌患者を対象に、12週に1回、リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを皮下投与(タモキシフェンエン酸塩20mg/日を併用投与)した臨床試験における抗腫瘍効果(奏効率)及び血清エストラジオール濃度の閉経期レベル抑制率は下表のとおりである。

対象患者	投与回数	投与・観察期間	抗腫瘍効果(奏効率) ^{注7)}	閉経期レベル抑制率 ^{注8)}
閉経前進行・再発乳癌	2回	24週	22.7% (5例/22例)	—
閉経前乳癌術後	2回	24週	—	98.4% (61例/62例)

注7) 24週時点における「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」による評価(Best Response)

奏効率は、CR+PRの症例の割合を示す(CR:Complete Response, PR:Partial Response)。

注8) 24週時点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)未満の症例の割合。

上記の閉経前乳癌術後患者71例を対象に96週まで投与した試験における無再発生存率は93.5%であった。

また、外国(欧州)においてリンパ節転移陽性の閉経前及び閉経周辺期乳癌術後患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩の投与又はCMF療法を行った無作為割付群間比較試験における無再発生存率は表のとおりである。

投与薬剤	用法用量	投与開始2年後の無再発生存率(主要評価項目)	投与開始5年後の無再発生存率(副次評価項目)
リュープロレリン酢酸塩 11.25mg	3ヵ月に1回皮下投与・24ヵ月間投与	83.0% (224例/270例)	60.5% (153例/253例)
CMF療法 シクロホスファ ミド500mg/m ² メトトレキサ ート40mg/m ² フルオロウラ シル600mg/m ²	各薬剤を1ヵ月毎に2回(1日目及び8日目)静脈内投与することを1サイクルとし、6サイクル(6ヵ月間)投与	80.9% (207例/256例)	60.6% (146例/241例)

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合^{9,10)}

遺伝子検査にて診断が確定した球脊髄性筋萎縮症患者を対象に、リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを12週に1回、48週間皮下投与したプラセボ対照の医師主導二重盲検群間比較試験において、主要評価項目である咽頭部バリウム残留率の変化量は下

表のとおりである。解析1では群間差は有意だったが(2標本t検定:p=0.049)、本解析のみベースライン値の分布に群間で偏りがみられたため調整解析した結果、群間差は有意でなかった。解析2では群間差は有意でなく(2標本t検定:p=0.331)、解析3(開封後の追加解析)では群間差は有意であった(2標本t検定:p=0.063)。

咽頭部バリウム残留率変化量^{注9)}

解析	投与群	N	平均値(90%信頼区間)	群間差(90%信頼区間)
解析1 ^{注10,11)}	リュープロレリン酢酸塩11.25mg	97	-1.55% (-3.73%~0.64%)	-3.21% (-5.89%~-0.52%)
	プラセボ	96	1.66% (0.08%~3.24%)	
解析2 ^{注10,12)}	リュープロレリン酢酸塩11.25mg	79	-1.01% (-2.69%~-0.66%)	-1.27% (-3.11%~-0.88%)
	プラセボ	77	0.25% (-1.11%~1.61%)	
解析3 ^{注10,13)}	リュープロレリン酢酸塩11.25mg	98	-5.08% (-8.59%~-1.56%)	-5.26% (-9.92%~-0.60%)
	プラセボ	96	0.18% (-2.90%~3.26%)	

注9) 投与終了時(投与開始48週後又は中止時)における投与開始時からの平均変化量

注10) 試験計画時の検証的主解析は解析3だったが、試験途中で主解析が解析1、及び解析2(検証対象)に変更された。解析3は開封後に探索的解析として実施。(有意水準:両側10%)

注11) 複数回の嚥下を考慮した一連の嚥下後の咽頭部バリウム残留率による解析(調整解析前)

注12) 初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率が50%以上の被験者を除いた解析

注13) 初回嚥下後の咽頭部バリウム残留率が50%以上の被験者を含む解析

【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-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-性腺機能抑制作用はLH-RHより強い。リュープロレリン酢酸塩が高活性LH-RH誘導体であり、下垂体-性腺機能抑制作用が強い理由は、リュープロレリン酢酸塩が、LH-RHと比較して蛋白分解酵素に対する抵抗性が高いこと、LH-RHリセプターに対する親和性が高いことなどによる。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-性腺機能抑制作用を示す。^{5~8)}

2. 性腺ホルモン濃度抑制作用

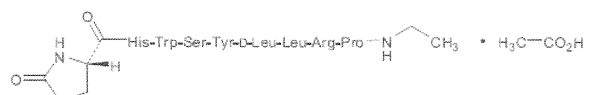
- 前立腺癌患者及び球脊髄性筋萎縮症患者において12週に1回の皮下投与により血清テストステロン濃度が持続的に去勢レベル以下に低下し、薬物的去勢作用が認められる。
- 閉経前乳癌患者において12週に1回の皮下投与により血清エストラジオール濃度は概ね閉経期レベル以下に低下し、卵巣機能抑制作用を認め、通常排卵は抑制され、月経は停止する。

3. 球脊髄性筋萎縮症モデルマウスにおける薬理作用⁹⁾

変異アンドロゲン受容体を発現させた球脊髄性筋萎縮症モデルマウスにおいて、変異アンドロゲン受容体の核内への蓄積の低下、筋力低下の抑制が認められた。

【有効成分に関する理化学的見聞】

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： $C_{39}H_{54}N_{16}O_{12} \cdot C_2H_4O_2$
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) リュープロレリンの臨床試験成績 (社内資料)
- 4) Katsuno M et al. : Lancet Neurol., 9(9) : 875, 2010
- 5) 須藤勝一 他：薬理と治療, 18 (Suppl. 3) : 515, 1990.
- 6) 前多敬一郎 他：薬理と治療, 18 : 2615, 1990.
- 7) 山崎 巖 他：武田研究所報, 36 : 64, 1977.
- 8) 須藤勝一 他：薬理と治療, 18 (Suppl. 3) : 521, 1990.
- 9) Katsuno M et al. : Nat. Med., 9(6) : 768, 2003

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目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）及び用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

- 前立腺癌
- 閉経前乳癌
- 球脊髄性筋萎縮症の進行抑制

1.8.2.2 用法・用量（案）

通常、成人には12週に1回リュープロレリン酢酸塩として11.25 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て、泡立えないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

1.8.2.3 効能・効果及び用法・用量の設定根拠

SBMAは単一遺伝子変異による全身疾患であり、主症状は下位運動ニューロン変性による筋力低下及び筋萎縮である。SBMAの病因はアンドロゲン受容体（AR）遺伝子第1エクソン内のシトシン・アデニン・グアニンの3つの塩基の繰り返し配列（CAGリピート）の異常延長であり、原因となる蛋白質のアミノ酸配列のうちグルタミンの連続する部分（ポリグルタミン鎖）が異常に延長する。CAGリピートによる変異ARが、テストステロンと結合することにより神経細胞の核内に取り込まれ、集積して、神経細胞の機能を障害し細胞死に至らしめる。そのため、テストステロンと結合した変異ARがSBMAの病態の中心的役割を果たしていると考えられている。

LH-RHアゴニストであるTAP-144は、テストステロンの分泌を低下させることにより、SBMAの病態の中心である変異ARの神経細胞核内への集積を抑制することで神経細胞の機能障害及び細胞死を抑制する治療法である。以下に示すTAP-144-SR(3M)製剤（リュープリンSR注射用キット11.25 mg）（以下、本剤）を用いた医師主導治験の成績及び自主臨床試験・研究で示唆された長期使用時の有効性から、TAP-144-SR(3M)製剤の12週に1回の投与により、嚙下障害等の誤嚥につながる病期への進展を抑制し、SBMAの治療に大きく寄与することが期待できると考えた。

(1) 血清テストステロン濃度

TAP-144-SR(3M)製剤のSBMA患者を対象とした第III相二重盲検比較試験（JASMITT-06DB試験、以下06DB試験）では、血清テストステロン濃度（平均値±標準偏差）は、TAP群では投与開始時の 7.843 ± 2.9627 ng/mLから12週後の 0.285 ± 0.1579 ng/mLへと大幅に低下した。その後低値で推移し、48週後には 0.514 ± 1.2653 ng/mLであった。また06DB試験の後に実施された追加第II相試験（JASMITT-11DB試験、以下11DB試験）では、血清テストステロン濃度（平均値±標準偏差）は、TAP群では投与開始時の 8.53 ± 3.053 ng/mLから24週後の 0.21 ± 0.168 ng/mLへと大幅に低下し、48週後には 0.58 ± 1.494 ng/mLであった。

(2) 陰囊皮膚抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数

変異遺伝子の産物である変異ARの核内集積は神経細胞のみならず陰囊皮膚や睪、前立腺、精巣等の分裂細胞においても認められ、本疾患が系統的変性疾患であることを示唆されてい

ることから、本剤による変異 AR の核内集積の抑制効果を陰囊皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合で評価した。

06DB 試験の投与終了時（投与開始 48 週後又は中止時）における投与開始時からの陰囊皮膚抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の変化量の平均値（90%信頼区間）は TAP 群で -11.94%（-14.10%～-9.78%）、プラセボ群で 2.74%（0.72%～4.77%）であり、群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は -14.68%（-17.63%～-11.74%）であった。陰囊皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の平均値は投与開始時からプラセボ群では増加し、TAP 群では減少した（ $p < 0.001$ 、2 標本 t 検定）。

11DB 試験の未治療例の TAP 群の 48 週後及び投与終了時における陰囊皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の変化量の平均値（90%信頼区間）は、-11.94%（-15.04%～-8.83%）であり、投与開始時と比べて有意に減少した。プラセボ群の 48 週後及び投与終了時における陰囊皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の投与開始時からの変化量の平均値（90%信頼区間）は 6.56%（3.41%～9.71%）であり、投与開始時と比べて有意に増加した。48 週後及び投与終了時の投与開始時からの変化量の群間差の点推定値（90%信頼区間）は、-18.50%（-22.88%～-14.12%）であり、有意な群間差がみられた（ $p < 0.001$ 、2 標本 t 検定）。

陰囊皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合は、TAP 群では治験薬投与開始後に減少する被験者が多く、プラセボ群では投与開始後に増加する被験者が多かった。

(3) 咽頭部バリウム残留率

SBMA 患者では病状の進行に伴い球麻痺が必発し、特に進行例では誤嚥から嚥下性肺炎を生じる頻度が極めて高く、軽症例であっても潜在的な嚥下障害・球麻痺を有していることが少なくない。SBMA 患者の予後を規定する因子として嚥下障害の程度は非常に重要であり、SBMA 患者の誤嚥のリスクを最も適切に反映する定量的指標は誤嚥の頻度と相関することが知られている咽頭部バリウム残留率であると考えられた。06DB 試験及び 11DB 試験では「咽頭部バリウム残留率」を主要評価項目として採用した。咽頭部バリウム残留率の評価方法として、最も適切な評価と考えられた初回嚥下後（旧 JASMITT 方式）の咽頭部バリウム残留率が 50%以上の被験者を含めた評価〔以下、旧 JASMITT 方式（50%以上含む）〕について、06DB 試験では開封後の追加解析として実施した結果、咽頭部バリウム残留率の変化量の平均値（90%信頼区間）は、TAP 群で -5.08%（-8.59%～-1.56%）、プラセボ群で 0.18%（-2.90%～3.26%）であり、群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は -5.26%（-9.92%～-0.60%）であった。咽頭部バリウム残留率の投与終了時における投与開始時からの平均変化量はプラセボ群と比べ TAP 群で大きく、2 標本 t 検定による群間比較の結果、 $p = 0.063$ であった。

また、11DB 試験では咽頭部バリウム残留率の変化量の平均値（両側 90%信頼区間、以下同様）は、11DB 試験（未治療例）の TAP 群で -2.88%（-6.52%～0.77%）、プラセボ群で -1.42%（-5.06%～2.23%）であり、群間差（TAP 群－プラセボ群）（90%信頼区間）は -1.46%（-6.56%～3.63%）であった。その試験規模の限界等から、06 試験でみられた群間差に対して統計的有意差は追認できなかったものの、両試験ともに全評価時点で一貫して TAP 群がプラセボ群よりも改善する方向の群間差を示し、06DB 試験で示唆された本剤の有効性を 11DB 試験は支持しているものと考えた。

(4) 長期使用時の有効性について

緩徐進行性の SBMA 患者の自然歴では、筋力低下の出現から 15-17 年程度で歩行に杖が必要となったり、車いすでの移動となることが多いとされている。そのような運動機能の観察に長期間を要する疾患に対する疾患修飾療法の医薬品開発において、06DB 試験の継続投与試験である第 III 相長期継続投与試験（JASMITT-07OP 試験、以下 07OP 試験）での本剤の投与期間は 06DB 試験を含めて最大で 3 年間（144 週間）であり、その有効性の評価には限界があった。

そこで、TAP-144 の長期効果を評価することを目的として、医師主導治験を開始する前に実施した自主臨床試験・研究の被験者の長期経過を名古屋大学神経内科で解析した。自主臨床試験では、試験終了後に希望者に対し本剤の継続投与を最長で 6 年間行っており、これらの症例を長期継続投与群（TAP 群）とした。また、無介入の患者の自然歴研究も自主臨床研究として実施しており、この症例を自然歴群（無治療群）とし、これらの群のデータを比較検討することで、本剤の長期使用の効果を検討した。

その結果、Kaplan-Meier 法に基づく観察後 5 年目の死亡又は入院を要する肺炎の複合エンドポイントの発生率は、TAP 群が 2.8%、無治療群が 11.1%であり、2 群間の肺炎又は死亡までの期間に有意差がみられた（ $p=0.021$ 、ログランク検定）。また、各群の ALSFRS-R の total score 及びサブスコアの経時変化について混合効果モデルを用いて比較したところ、TAP 群の total スコアの 1 年あたりの傾きは無治療群のそれと比べて有意に小さく、サブスコアについては、Bulbar-related score を除く評価項目で、無治療群に比べ、TAP 群が有意な有効性を有することが示された。Bulbar-related score においては、TAP 群は投与開始後に改善し、長期にわたり無治療群との差が維持された。これらの結果から、本剤の長期使用によって真のエンドポイント（死亡又は入院を要する肺炎）及び運動機能の悪化が抑制されることが示唆されたと考えた。

(5) 安全性

06DB 試験と 11DB 試験（未治療例）の対応する薬剤群同士を併合して評価した成績では、治験薬投与後の有害事象の発現率は、TAP 群 81.7%（116/142 例）及びプラセボ群 80.1%（113/141 例）であった。

TAP 群で 10%以上に発現した有害事象は、TAP 群及びプラセボ群の順にそれぞれ、鼻咽頭炎 35.2%（50/142 例）及び 31.9%（45/141 例）、ほてり 11.3%（16/142 例）及び 2.1%（3/141 例）、注射部位硬結 10.6%（15/142 例）及び 7.1%（10/141 例）、挫傷 10.6%（15/142 例）及び 7.1%（10/141 例）であった。

有害事象の程度のほとんどは軽度又は中等度であり、TAP 群で 2%以上に発現した高度の有害事象はなかった。

07OP 試験を含めた TAP 群の成績では、10%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎 46.3%（111/240 例）、挫傷 19.6%（47/142 例）、便秘 18.8%（45/240 例）、ほてり 15.8%（38/240 例）、背部痛 14.6%（35/142 例）、体重増加 13.8%（33/142 例）、関節痛 12.9%（31/240 例）及び注射部位硬結 9.6%（23/142 例）であった。有害事象の程度のほとんどは軽度又は中等度であり、TAP 群で 2%以上に発現した高度の有害事象はなかった。また、長期投与により問題となる有害事象は特定されなかった。

重篤な有害事象の発現率及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、TAP 群では 1%未満の発現であった。

その他の重要な有害事象である、注射部位反応、性機能低下、ほてり、糖尿病、血栓塞栓症及び骨密度減少については、性機能低下でみられた高度の勃起不全（1例）を除き、いずれの事象も軽度又は中等度であった。

以上、SBMA 患者を対象に本剤を投与したとき、安全性上大きな問題となる有害事象はみられなかった。また、本剤投与後にみられた安全性プロファイルは既存の適応症と同様であり、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

以上のことから、TAP-144-SR(3M)は異常な AR の核内集積を阻害し、SBMA の進行を遅らせ、特に、嚥下機能の低下を抑制することにより、本疾患の主要な死亡原因である誤嚥性肺炎の発現リスクを低減することが示唆された。また、SBMA 患者に対する本剤投与後の安全性プロファイルは既存の適応症患者への投与時と同様であり、新たな安全性上の懸念は特定されず、忍容性は良好であると考えられた。

12週に1回投与の本剤の有効性及び安全性を検討したこれらの医師主導治験及び自主臨床試験・研究の成績を総合的に勘案し、また、本剤が SBMA に対する疾患修飾薬であることも考慮し、効能・効果は「球脊髄性筋萎縮症の進行抑制」とした。用法・用量は、本剤の既存の適応症と同様とした。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

球脊髄性筋萎縮症（以下、SBMA）を対象とした国内臨床試験において、疾患は異なるが、SBMAと同様に対象が成人男性である前立腺癌患者における本剤投与時の安全性リスクを超えるものは認められなかったことから、前立腺癌における注意喚起に準じて設定し、現行のリュープリン SR 注射用キット 11.25mg の添付文書からの変更点を下線で示した。

1.8.3.1 禁忌

1.8.3.1.1 禁忌（案）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

全効能疾患共通

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

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）

1.8.3.1.2 禁忌の設定根拠

SBMA の効能追加申請に伴い、現行の記載を整備した。

1.8.3.2 効能・効果に関連する使用上の注意

1.8.3.2.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案）

＜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。

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

- (1) 遺伝子検査により、アンドロゲン受容体遺伝子における CAG リピート数の異常延長が確認された患者に投与すること。
- (2) 去勢術、薬物療法等により血清テストステロン濃度が去勢レベルに低下している患者では、本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。

1.8.3.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤投与の適応となる患者を適切に判断することが重要であるため設定した。

1.8.3.3 用法・用量に関連する使用上の注意

1.8.3.3.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

前立腺癌の場合

本剤は **12 週間持続の徐放性製剤**であり、**12 週を超える間隔で投与**すると下垂体－性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、**臨床所見が一過性に悪化するおそれ**があるので、12 週に 1 回の用法を遵守すること。

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。
- (3) 本剤は12週間持続の徐放性製剤であり、12週を超える間隔で投与すると下垂体－性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、12週に1回の用法を遵守すること。

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

本剤は12週間持続の徐放性製剤であり、12週を超える間隔で投与すると下垂体－性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、疾患が進行するおそれがあるので、12週に1回の用法を遵守すること。

1.8.3.3.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

投与間隔を遵守しなかった場合の安全性及び有効性については明確ではないことを踏まえて設定した。また、SBMA の効能追加申請に伴い、現行の記載を整備した。

1.8.3.4 慎重投与

1.8.3.4.1 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。〕

1.8.3.4.2 慎重投与の設定根拠

現行の記載どおり。

1.8.3.5 重要な基本的注意

1.8.3.5.1 重要な基本的注意（案）

全効能疾患共通

本剤は12週間持続性の製剤であり、徐放性の薬剤が注射部位に長くとどまり、硬結等の注射部位反応が発現することがあるので、注射部位を毎回変更し、注射部位をもまないように患者に説明するなど十分注意して投与すること。（「副作用」、「適用上の注意」の項参照）

前立腺癌の場合

- (1) 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。

- (2) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って**骨疼痛の一過性増悪**がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。また、**尿路閉塞**あるいは**脊髄圧迫**のみられるおそれがあるので慎重に投与し、投与開始1ヵ月間は十分観察を行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

閉経前乳癌の場合

- (1) 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。
- (2) 初回投与初期に、高活性 LH-RH 誘導体としての下垂体-性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴って**骨疼痛の一過性増悪等**がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。
- (3) 本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、投与を中止すること。
- (4) 更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

- (1) 球脊髄性筋萎縮症に関する十分な知識を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
- (2) 本剤の投与により、血清テストステロン濃度が持続的に去勢レベル以下に低下し、性欲減退、男性性機能不全等の副作用があらわれる可能性があるため、投与に際しては、患者に十分な説明を行うこと。

1.8.3.5.2 重要な基本的注意の設定根拠

SBMA を対象とした国内臨床試験の対象患者及び試験結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性について十分に理解されたうえで患者への適用が考慮されるように設定した。また、SBMA は比較的若年齢で発症する場合もあることから、男性性機能不全等が患者の QOL に及ぼす影響が大きい可能性が考えられるため、患者に対して十分な説明がなされるように設定した。なお、他の効能疾患については、現行の記載を整備した。

1.8.3.6 副作用

1.8.3.6.1 副作用（案）

前立腺癌の場合

国内臨床試験において安全性が評価された 61 症例中 17 例（27.9%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、発汗・多汗 3 例、ほてり 2 例、皮膚障害（発疹 1 例、湿疹 1 例、皮疹 1 例、皮膚炎 1 例）、注射部位障害（注射部位硬結 1 例、注射部疼痛性硬結 1 例）、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット値減少 2 例、AL-P 上昇 3 例、LDH 上昇 2 例等であった。

海外臨床試験において安全性が評価された 218 症例中 144 例（66.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、ほてり 85 例、多汗 61 例、性欲減退 36 例、勃起障害 33 例、体重増加 33 例等であった。

製造販売後調査（再審査終了時点）では、11,003 例中の 1,877 例（17.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、注射部位障害（注射部位硬結 852 例、注射部位紅斑 259 例、注射部位腫脹 202 例、注射部位疼痛 172 例）、ほてり 237 例、AST（GOT）上昇 142 例、ALT（GPT）上昇 126 例等であった。

閉経前乳癌の場合

国内臨床試験において安全性が評価された 93 症例中 90 例（96.8%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。自他覚的副作用については低エストロゲン症状、注射部位障害等が重点的に調査され、主たる副作用は、熱感・ほてり・のぼせ 72 例、頭痛・頭重 45 例、発汗・寝汗 18 例、注射部位障害 42 例（主として軽度の硬結）、悪心・嘔吐 21 例であり、1 例は熱感・頭重感・悪心により、1 例は注射部位硬結・痛みにより中止された。また、主たる臨床検査値異常は、 γ -GTP 上昇 16 例、ALT（GPT）上昇 14 例、AST（GOT）上昇 11 例等であった。

海外臨床試験において安全性が評価された 294 症例中 280 例（95.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、ほてり 245 例、体重増加 234 例、多汗 228 例等であった。

製造販売後調査（再審査終了時点）では、635 例中の 121 例（19.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。主たる副作用は、注射部位障害（注射部位硬結 40 例、注射部位疼痛 17 例、注射部位紅斑 15 例、注射部位腫脹 10 例）、ほてり 35 例等であった。

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

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

以下の副作用は上記の臨床試験・調査又は自発報告等、あるいは 4 週間持続の徐放性製剤での臨床試験・調査又は自発報告等で認められたものである。

本剤は徐放性製剤であるので、最終投与後も薬効持続期間中は患者の状態を観察すること。

(1) 重大な副作用

全効能疾患共通

- 1) 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う**間質性肺炎**（0.1%未満）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 2) **アナフィラキシー**（0.1%未満）があらわれることがあるので、問診を十分に行い、投与後は十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 3) AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う**肝機能障害、黄疸**（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) **糖尿病の発症又は増悪**（頻度不明）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 5) **下垂体卒中**（頻度不明）が下垂体腺腫患者で報告されているので、初回投与直後に頭痛、視力・視野障害等があらわれた場合には、検査のうえ外科的治療等の適切な処置を行うこと。
- 6) **心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症**（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

前立腺癌の場合

- 1) **うつ状態**（0.1%未満）があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。
- 2) 下垂体-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。

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合

- 1) **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) **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。

(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 <small>注3)</small>	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 <small>注3)</small>	硬結	疼痛、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、痒痒、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、	脱力感	痙攣

		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		
--	--	---	--	--

※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、膣乾燥、性交痛、膣炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・萎縮		
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 tromboplastin 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	痙攣

※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。

球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合			
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明*
1) 肝臓 ^{注3)}	肝機能異常		
2) 内分泌系	ほてり、頭痛、 性欲減退	めまい、発汗、不眠、男性性機能不全、 勃起障害	
3) 筋・骨格系	関節痛、背部 痛、筋肉痛	骨粗鬆症、四肢痛、変形性脊椎症、筋 骨格痛、筋骨格硬直	
4) 投与部位 ^{注3)}	硬結	内出血、疼痛	膿瘍、腫脹、潰瘍、 痒疹、肉芽腫、腫瘤、 熱感、壊死等の注射 部位反応
5) その他	便秘、体重増 加、高脂血症、 高血圧、湿疹	胸痛、頻尿、貧血、感覚鈍麻、倦怠感、 トリグリセライド上昇、血清リン上 昇、末梢性浮腫、鼻咽頭炎、末梢冷感、 呼吸困難、下痢、胃炎、血尿	痙攣

※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。

1.8.3.6.2 副作用の設定根拠

SBMA を対象とした国内臨床試験結果及び現行の記載に準じて設定した。

1.8.3.7 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1.8.3.7.1 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。]

1.8.3.7.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

現行の記載どおり。

1.8.3.8 適用上の注意

1.8.3.8.1 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) **投与方法**：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。

1.8.3.8.2 適用上の注意の設定根拠

現行の記載どおり。

1.8.3.9 その他の注意

1.8.3.9.1 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。

1.8.3.9.2 適用上の注意の設定根拠

現行の記載どおり。

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。

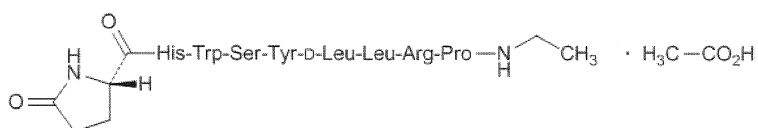
(日本名) リュープロレリン酢酸塩

(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-L-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	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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	<p>[徐放性製剤：リューブリン注射用 1.88 mg、同キット 1.88 mg、リューブリン注射用 3.75 mg、同キット 3.75 mg]</p> <p>[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。</p> <p>[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。</p> <p>[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。</p> <p>[子宮筋腫の場合] 通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88 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。</p> <p>[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。</p> <p>バイアル品の投与に際しては、1バイアル当たり、添付の懸濁用液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。 キット品の投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させ、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。 キット品は投与量の調節が不可能なため、1回当たり全量投与が必要な患者にのみ使用すること。</p> <p>[徐放性製剤：リューブリン SR 注射用キット 11.25 mg] [前立腺癌・閉経前乳癌] 通常、成人には12週に1回リュープロレリン酢酸塩として11.25 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。</p> <p>[徐放性製剤：リューブリン PRO 注射用キット 22.5 mg] [前立腺癌・閉経前乳癌] 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。</p>
劇薬等の指定	

市販名及び 有効成分・分量	<p>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 1.88 mg、同キット 1.88 mg、 リュープリン注射用 3.75 mg、同キット 3.75 mg]</p> <p>製剤： リュープリン注射用 1.88 mg (リュープロレリン酢酸塩として 1.88 mg 含有) リュープリン注射用キット 1.88 mg (リュープロレリン酢酸塩として 1.88 mg 含有) リュープリン注射用 3.75 mg (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キット 3.75 mg (リュープロレリン酢酸塩として 3.75 mg 含有) [徐放性製剤：リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg] 製剤： リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg (リュープロレリン酢酸塩として 11.25 mg 含有) [徐放性製剤：リュープリン PRO 注射用キット 22.5 mg] 製剤： リュープリン PRO 注射用キット 22.5 mg (リュープロレリン酢酸塩として 22.5 mg 含有)</p>																																																																									
毒性	<p>急性 [徐放性製剤：リュープリン注射用 1.88 mg、同キット 1.88 mg、 リュープリン注射用 3.75 mg、同キット 3.75 mg]</p> <p>LD₅₀ (mg/kg) () 内はリュープロレリン酢酸塩換算量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>性別</th> <th>経口</th> <th>皮下</th> <th>筋肉内</th> <th>腹腔内</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>♂ ♀</td> <td>> 5000 (> 400)</td> <td>> 5000 (> 400)</td> <td>> 2000 (> 160)</td> <td>> 5000 (> 400)</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>♂ ♀</td> <td>> 5000 (> 400)</td> <td>> 5000 (> 400)</td> <td>> 2000 (> 160)</td> <td>> 5000 (> 400)</td> </tr> </tbody> </table> <p>[原体の水溶液]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>性別</th> <th>経口</th> <th>皮下</th> <th>静脈内</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>♂</td> <td>4080</td> <td>1970</td> <td>137</td> </tr> <tr> <td></td> <td>♀</td> <td>4080</td> <td>2130</td> <td>145</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>♂</td> <td>3870</td> <td>約 5000</td> <td>35.1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>♀</td> <td>3510</td> <td>約 5000</td> <td>29.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>亜急性 [徐放性製剤：リュープリン注射用 1.88 mg、同キット 1.88 mg、 リュープリン注射用 3.75 mg、同キット 3.75 mg]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量* (mg/kg/週)</th> <th>無毒性量* (mg/kg/週)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>13 週間</td> <td>皮下</td> <td>0.8, 2.4, 8, 24</td> <td>24</td> <td>・投与局所の炎症 ・重量低下を伴う生殖器の萎縮</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>13 週間</td> <td>皮下</td> <td>0.8, 2.4, 8</td> <td>8</td> <td>・投与局所の炎症 ・生殖器の萎縮</td> </tr> </tbody> </table> <p>*リュープロレリン酢酸塩換算量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量* (mg/kg/4 週)</th> <th>無毒性量* (mg/kg/4 週)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>未成熟ラット</td> <td>13 週間</td> <td>皮下</td> <td>0.8, 2.4</td> <td>2.4</td> <td>・重量低下を伴う生殖器の萎縮 (♀)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*リュープロレリン酢酸塩換算量</p>	動物種	性別	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)	動物種	性別	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	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	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 (♀)
動物種	性別	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)																																																																					
動物種	性別	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																																																																						
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																																																																					
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 (♀)																																																																					

<p>毒性（続き）</p>	<p>亜急性 [徐放性製剤：リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg] 動物種 投与期間 投与経路 投与量* 無毒性量* 主な所見 (mg/kg/3 ヲ月) (mg/kg/3 ヲ月) 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 慢性 [徐放性製剤：リュープリン注射用 1.88 mg、同キット 1.88 mg、 リュープリン注射用 3.75 mg、同キット 3.75 mg] 動物種 投与期間 投与経路 投与量* 無毒性量* 主な所見 (mg/kg/4 週) (mg/kg/4 週) 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 無毒性量 主な所見 (mg/kg/日) (mg/kg/日) 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 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 (mg/site) ウサギ 単回 皮下 45 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</p>
<p>副作用</p>	<p>[徐放性製剤：リュープリン注射用 1.88 mg、同キット 1.88 mg、 リュープリン注射用 3.75 mg、同キット 3.75 mg] [前立腺癌] 副作用発現率 臨床検査異常値発現率 37/158=23.4% 51/158=32.3% 副作用の種類 件数 臨床検査異常値の種類 件数 熱感・ほてり 14 LDH 上昇 20 性欲低下 7 GOT 上昇 14 注射部位硬結 5 等 Al-p 上昇 14 等 [閉経前乳癌] 副作用発現率 臨床検査異常値発現率 52/100=52.0% 35/100=35.0% 副作用の種類 件数 臨床検査異常値の種類 件数 のぼせ・ほてり 34 LDH 上昇 12 頭重感 12 GPT 上昇 12 嘔気・悪心 9 等 GOT 上昇 11 等</p>

副作用（続き）	〔子宮内膜症〕			
	副作用発現率		臨床検査異常値発現率	
	398/497=80.1%		144/497=29.0%	
	副作用の種類	件数	臨床検査異常値の種類	件数
	のぼせ・ほてり	312	LDH 上昇	41
	肩こり	163	トリグリセライド上昇	29
	頭痛・頭重感	152 等	GOT 上昇	26 等
	〔子宮筋腫〕			
	副作用発現率		臨床検査異常値発現率	
	314/412=76.2%		114/412=27.7%	
	副作用の種類	件数	臨床検査異常値の種類	件数
	のぼせ・ほてり	233	総コレステロール上昇	34
	肩こり	124	LDH 上昇	29
	頭痛・頭重感	123 等	P 上昇	18 等
	〔中枢性思春期早発症〕			
	副作用発現率		臨床検査異常値発現率	
	14/94=14.9%		7/94=7.4%	
	副作用の種類	件数	臨床検査異常値の種類	件数
	性器出血	8	LDH 上昇	2
	腹痛	2	GOT 上昇	2
	注射部位発赤	2 等	GPT 上昇	2
			Al-p 上昇	2 等
	[徐放性製剤：リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg]			
	〔前立腺癌〕			
	副作用発現率		臨床検査異常値発現率	
	12/61=19.7%		7/61=11.5%	
	副作用の種類	件数	臨床検査異常値の種類	件数
	ほてり	2	Al-p 上昇	3
	発汗	2	赤血球減少	2
	注射部位硬結	2 等	LDH 上昇	2 等
	〔閉経前乳癌〕			
	副作用発現率		臨床検査異常値発現率	
87/93=93.5%		37/93=39.8%		
副作用の種類	件数	臨床検査異常値の種類	件数	
熱感・のぼせ（感）・	64	血清 ALT(GPT)上昇	12	
ほてり		γ-GTP 上昇	12	
頭痛・頭重（感）	32	トリグリセライド上昇	11 等	
悪心・嘔気・吐き気	14 等			
[徐放性製剤：リュープリン PRO 注射用キット 22.5 mg]				
〔前立腺癌〕				
副作用発現率		臨床検査異常値発現率		
61/99*=61.6%		38/99*=38.4%		
副作用の種類	例数	臨床検査異常値の種類	例数	
注射部位硬結	19	血中トリグリセリド増加	38	
注射部位紅斑	14	アラニンアミノトランスフ	10	
ほてり	13	ェラーゼ増加		
注射部位疼痛	7	血中コレステロール増加	8	
糖尿病	6	血中クレアチンホスホキナ	8	
高血圧	5	ーゼ増加		
		アスパラギン酸アミノトラ	6	
		ンスフェラーゼ増加		
		血中尿素増加	6	
		ヘモグロビン減少	6	
*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				

副作用（続き）	〔閉経前乳癌〕			
	副作用発現率		臨床検査異常値発現率	
	77/83**=92.8%		37/83**=44.6%	
	副作用の種類	例数	臨床検査異常値の種類	例数
	ほてり	40	白血球数減少	15
	注射部位硬結	35	体重増加	7
	注射部位疼痛	23	心電図 QT 延長	4
	注射部位紅斑	13	γ-グルタミルトランスフ	3
	関節痛	11	ェラーゼ増加	
	頭痛	9	血中トリグリセリド増加	2
多汗症	9	血中尿酸増加	2	
倦怠感	9	血圧上昇	2	
筋骨格硬直	9			
	**皮下注 22.5 mg 投与例			
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	[徐放性製剤：リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg] ○ 球脊髄性筋萎縮症の進行抑制																														
用法・用量	[徐放性製剤：リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg] [球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合] 通常、成人には12週に1回リュープロレリン酢酸塩として11.25 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て、泡立ってい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																															
毒性																															
副作用	<p>[球脊髄性筋萎縮症]</p> <p>副作用発現率 191/240*** = 79.6%</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>ほてり</td><td>38</td></tr> <tr><td>便秘</td><td>30</td></tr> <tr><td>関節痛</td><td>25</td></tr> <tr><td>注射部位硬結</td><td>23</td></tr> <tr><td>高脂血症</td><td>23</td></tr> <tr><td>背部痛</td><td>22</td></tr> <tr><td>糖尿病</td><td>17</td></tr> </tbody> </table> <p>臨床検査値異常発現率 64/240*** = 26.7%</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>臨床検査値異常の種類</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>体重増加</td><td>30</td></tr> <tr><td>血中トリグリセリド増加</td><td>8</td></tr> <tr><td>血中リン増加</td><td>7</td></tr> <tr><td>尿中血陽性</td><td>5</td></tr> <tr><td>体重減少</td><td>3</td></tr> <tr><td>白血球数減少</td><td>3</td></tr> </tbody> </table> <p>***過去に黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）アゴニストが投与されたことのないSBMA患者。 なお、過去にLH-RHアゴニストが投与されたことのある患者においては、11例中6例（54.5%）に副作用が認められた。</p>	副作用の種類	例数	ほてり	38	便秘	30	関節痛	25	注射部位硬結	23	高脂血症	23	背部痛	22	糖尿病	17	臨床検査値異常の種類	例数	体重増加	30	血中トリグリセリド増加	8	血中リン増加	7	尿中血陽性	5	体重減少	3	白血球数減少	3
副作用の種類	例数																														
ほてり	38																														
便秘	30																														
関節痛	25																														
注射部位硬結	23																														
高脂血症	23																														
背部痛	22																														
糖尿病	17																														
臨床検査値異常の種類	例数																														
体重増加	30																														
血中トリグリセリド増加	8																														
血中リン増加	7																														
尿中血陽性	5																														
体重減少	3																														
白血球数減少	3																														
会社																															

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4部 添付資料一覧

添付資料 番号	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 効力を裏付ける試験								
4.2.1.1-1	-	Leuprorelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy	Masahisa Katsuno, Hiroaki Adachi, Manabu Doyu, Makoto Minamiyama, Chen Sang, Yasushi Kobayashi, Akira Inuka & Gen Sobue	-	名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学	国内	Nature Medicine 2003; 9(6):768-773	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験								
該当なし								
4.2.1.3 安全性薬理試験								
該当なし								
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験								
該当なし								
4.2.2 薬物動態試験								
該当なし								
4.2.3 毒性試験								
該当なし								
4.3 参考文献								
4.3-1	-	Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy	Masahisa Katsuno, Hiroaki Adachi, Akito Kume, Mei Li, Yuji Nakagomi, Hisayoshi Niwa, Chen Sang, Yasushi Kobayashi, Manabu Doyu and Gen Sobue	-	名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学	国内	Neuron 2002; 35: 843-854	参考

第5部 添付資料一覧

	添付資料 番号	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	-	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									
	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									
	該当なし								
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書									
	該当なし								
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書									
	該当なし								
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
	5.3.5.1-1	JASMITT-06DB	TAP-144-SR(3M)の球脊髄性筋萎縮症患者に対する第III相二重盲検比較試験	名古屋大学	2006年8月～ 2008年3月	名古屋大学病院、他	国内	-	評価
	5.3.5.1-2	JASMITT-06DB追補	追補:TAP-144-SR(3M)の球脊髄性筋萎縮症患者に対する第III相二重盲検比較試験	名古屋大学	2006年8月～ 2008年3月	名古屋大学病院、他	国内	-	評価
	5.3.5.1-3	JASMITT-11DB	TAP-144-SR(3M)の球脊髄性筋萎縮症患者に対する追加第II相二重盲検比較試験	名古屋大学	2012年2月～ 2014年2月	名古屋大学病院、他	国内	-	評価
	5.3.5.1-4	UMIN000000474	第II相単盲検試験	名古屋大学	2003年9月～ 2007年2月	名古屋大学病院、他	国内	Ann Neurol. 2009;65(2):140-50.	参考
5.3.5.2 非対照試験報告書									
	5.3.5.2-1	JASMITT-07OP	TAP-144-SR(3M)の球脊髄性筋萎縮症患者に対する第III相試験(長期継続投与試験)	名古屋大学	2007年8月～ 2010年2月	名古屋大学病院、他	国内	-	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
	5.3.5.3-1	TAP-144-SR(3M)SBMA/ NDA-001	メタ解析用解析報告書	██████████	-	-	国内	-	参考
	5.3.5.3-2	TAP-144-SR(3M)SBMA/ NDA-001	CTD用解析報告書	武田薬品工業株式会社	-	-	国内	社内資料	評価
	5.3.5.3-3	TAP-144-SR(3M)SBMA/ NDA-001	CTD用解析報告書2	武田薬品工業株式会社	-	-	国内	社内資料	評価
	5.3.5.3-4	TAP-144-SR(3M)SBMA/ NDA-001	CTD用解析報告書3	武田薬品工業株式会社	-	-	国内	社内資料	評価
	5.3.5.3-5	TAP-144-SR(3M)SBMA/ NDA-001	CTD用解析報告書4	武田薬品工業株式会社	-	-	国内	社内資料	評価
	5.3.5.3-6	TAP-144-SR(3M)SBMA/ NDA-001	球脊髄性筋萎縮症の患者を対象にした臨床試験における主要評価項目の適切性について	██████████	-	-	国内	-	参考
5.3.5.4 その他の試験報告書									
	該当なし								
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
	5.3.6-1	-	Periodic Safety Update Report for Leuprorelin acetate	武田薬品工業株式会社	-	-	国内・ 海外	社内資料	参考

	添付資料 番号	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 患者データ一覧表及び症例記録									
	5.3.7.1-1	JASMITT-06DB	症例一覧表	名古屋大学	-	-	国内	-	評価
	5.3.7.1-2	JASMITT-11DB	症例一覧表	名古屋大学	-	-	国内	-	評価
	5.3.7.1-3	JASMITT-07OP	症例一覧表	名古屋大学	-	-	国内	-	評価
	5.3.7.2-1	JASMITT-06DB	臨床検査値変動図	名古屋大学	-	-	国内	-	評価
	5.3.7.2-2	JASMITT-11DB	臨床検査値変動図	名古屋大学	-	-	国内	-	評価
	5.3.7.2-3	JASMITT-07OP	臨床検査値変動図	名古屋大学	-	-	国内	-	評価
5.4 参考文献									
	5.4-1	-	Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait.	Kennedy WR, Alter M, Sung JH.	-	-	-	Neurology. 1968;18(7):671-80.	参考
	5.4-2	-	X-linked recessive bulbospinal neuronopathy. A clinicopathological study.	Sobue G, Hashizume Y, Mukai E, Hirayama M, Mitsuma T, Takahashi A.	-	-	-	Brain. 1989;112(Pt1):209-32.	参考
	5.4-3	-	Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients.	Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Banno H, Suzuki K, Katsuno M et al.	-	-	-	Brain. 2006;129(Pt 6):1446-55.	参考
	5.4-4	-	Kennedy disease.	Fischbeck KH	-	-	-	J Inherit Metab Dis. 1997;20(2):152-58.	参考
	5.4-5	-	High prevalence of Kennedy's disease in Western Finland -- is the syndrome underdiagnosed?	Udd B, Juvonen V, Hakamies L, Nieminen A, Wallgren-Pettersson C, Cederquist K et al.	-	-	-	Acta Neurol Scand. 1998;98(2):128-33.	参考
	5.4-6	-	Severity of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy correlates with size of the tandem CAG repeat in androgen receptor gene.	Doyu M, Sobue G, Mukai E, Kachi T, Yasuda T, Mitsuma T et al.	-	-	-	Ann Neurol. 1992;32(5):707-10.	参考
	5.4-7	-	X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: clinical phenotypes and CAG repeat size in androgen receptor gene.	Shimada N, Sobue G, Doyu M, Yamamoto K, Yasuda T, Mukai E et al.	-	-	-	Muscle Nerve. 1995;18:1378-84.	参考
	5.4-8	-	Founder effect in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA).	Tanaka F, Doyu M, Ito Y, Matsumoto M, Mitsuma T, Abe K et al.	-	-	-	Hum Mol Genet. 1996;5(9):1253-57.	参考
	5.4-9	-	X-linked recessive bulbospinal neuronopathy (SBMA).	Sobue G.	-	-	-	Nagoya J. Med. Sci. 1995;58:95-106.	参考
	5.4-10	-	Protein aggregation and neurodegenerative disease.	Ross CA, Poirier MA.	-	-	-	Nat Med. 2004;10(suppl):S10-7.	参考
	5.4-11	-	Rethinking genotype and phenotype correlations in polyglutamine expansion disorders.	Andrew SE, Goldberg YP, Hayden MR.	-	-	-	Hum Mol Genet. 1997;6(12):2005-10.	参考

	添付資料 番号	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	-	医学と医療の最前線 球脊髄性筋萎縮症の治療法開発.	勝野雅央、足立弘明、坂野晴彦、祖父江元.	-	-	-	日本内科学会雑誌. 2004;93(7):1466-72.	参考
	5.4-13	-	Phase 2 trial of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy.	Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N et al.	-	-	-	Ann Neurol. 2009;65(2):140-50.	参考
	5.4-14	-	Quantitative Assessment of Swallowing Dysfunction in Patients with Spinal and Bulbar Muscular Atrophy	Hashizume A, Banno H, Katsuno M, Hijikata Y, Yamada S, Inagaki T et al.	-	-	-	Intern Med. in press	参考
	5.4-15	-	Long-term treatment with leuprorelin for spinal and bulbar muscular atrophy -Natural history-controlled study-	Hashizume A, Katsuno M, Suzuki K, Hirakawa A, Hijikata Y, Yamada S et al.	-	-	-	J Neurol Neurosurg Psychiatr. in press	参考
	5.4-16	-	Dysphagia in X-linked bulbospinal muscular atrophy (Kennedy disease).	Warnecke T, Oelenberg S, Teismann I, Suntrup S, Hamacher C, Young P et al.	-	-	-	Neuromuscul Disord. 2009;19(10):704-8.	参考
	5.4-17	-	Tongue pressure as a novel biomarker of spinal and bulbar muscular atrophy.	Mano T, Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Suga N, Hashizume A et al.	-	-	-	Neurology. 2014;82(3):255-62.	参考
	5.4-18	-	Videofluoroscopic assessment of patients with dysphagia: pharyngeal retention is a predictive factor for aspiration.	Eisenhuber E, Schima W, Schober E, Pokieser P, Stadler A, Scharitzer M, et al.	-	-	-	AJR Am J Roentgenol. 2002;178(2):393-8.	参考
	5.4-19	-	The relationship between observations and measures of oral and pharyngeal residue from videofluorography and scintigraphy.	Logemann JA, Williams RB, Rademaker A, Pauloski BR, Lazarus CL, Cook I.	-	-	-	Dysphagia. 2005;20(3):226-31.	参考
	5.4-20	-	Pathogenesis and therapy of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA).	Katsuno M, Tanaka F, Adachi H, Banno H, Suzuki K, Watanabe H, et al.	-	-	-	Prog Neurobiol. 2012 Dec;99(3):246-56.	参考
	5.4-21	-	Nonneural nuclear inclusions of androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy.	Li M, Nakagomi Y, Kobayashi Y, Merry DE, Tanaka F, Doyu M et al.	-	-	-	Am J Pathol. 1998;153(3):695-701.	参考
	5.4-22	-	Widespread nuclear and cytoplasmic accumulation of mutant androgen receptor in SBMA patients.	Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Waza M, Sang C, Nakagomi Y et al.,	-	-	-	Brain. 2005;128(Pt 3):659-70.	参考
	5.4-23	-	Leuprorelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy.	Katsuno M, Adachi H, Doyu M, Minamiyama M, Sang C, Kobayashi Y et al.	-	-	-	Nat Med. 2003;9(6):768-73.	参考

	添付資料 番号	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
	5.4-24	-	Mutant androgen receptor accumulation in spinal and bulbar muscular atrophy scrotal skin: a pathogenic marker.	Banno H, Adachi H, Katsuno M, Suzuki K, Atsuta N, Watanabe H et al.	-	-	-	Ann Neurol. 2006;59(3):520-6.	参考
	5.4-25	-	Five year follow up of a patient with spinal and bulbar muscular atrophy treated with leuprorelin.	Shimohata T, Kimura T, Nishizawa M, Onodera O, Tsuji S.	-	-	-	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:1200-07.	参考
	5.4-26	-	The amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale - assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis.	The ALS CNTF Treatment Study (ACTS) Phase I-II Study Group.	-	-	-	Arch Neurol. 1996;53:141-7.	参考
	5.4-27	-	筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の日常活動における機能評価尺度 日本版改訂 ALS Functional Rating Scale の検討.	大橋靖雄、田代邦雄、糸山泰人、中野今治、祖父江元、中村重信、他.	-	-	-	脳神経. 2001;53(4):346-55.	参考
	5.4-28	-	Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity.	Besinger UA, Toyka KV, Homberg M, Heininger K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A.	-	-	-	Neurology. 1983;33(10):1316-21.	参考
	5.4-29	-	Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis.	Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G.	-	-	-	N Engl J Med. 1987;316(12):719-24.	参考
	5.4-30	-	Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score.	Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW.	-	-	-	Ann N Y Acad Sci. 1998;841:769-72.	参考
	5.4-31	-	Development and validation of a short measure of health status for individuals with amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease: the ALSAQ-40.	Jenkinson C, Fitzpatrick R, Brennan C, Bromberg M, Swash M.	-	-	-	J Neurol. 1999;246[Suppl 3]:III/16-21.	参考
	5.4-32	-	Reduced item set for the amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire: development and validation of the ALSAQ-5.	Jenkinson C, Fitzpatrick R.	-	-	-	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001;70(1):70-3.	参考
	5.4-33	-	ALS特異的QOL尺度ALSAQ-40日本語版-その妥当性と臨床応用に向けて.	山口拓洋、大生定義、斎藤真梨、伊藤陽一、森若文雄、田代邦雄、他.	-	-	-	脳神経. 2004;56(6):483-94.	参考