1.7 同種同効品一覧表

申請する薬剤及び同種同効品の一覧を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1　　同種同効品一覧表

販売名	イセルティ錠 100 mg	リュープリン注射用 1.88 mg リュープリン注射用 3.75 mg リュープリン注射用キット 1.88 mg リュープリン注射用キット 3.75 mg	レルミナ錠 40 mg	ナサニール点鼻液 0.2%	スプレキュア点鼻液 0.15%
一般名	リンザゴリクス	リュープロレリン酢酸塩	レルゴリクス	ナファレリン酢酸塩水和物	ブセレリン酢酸塩
製造販売元	キッセイ薬品工業株式会社	武田薬品工業株式会社	あすか製薬株式会社	ファイザー株式会社	クリニジェン株式会社
効能又は効果	・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	【製剤共通】 ・子宮内膜症 ・過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善 ・中枢性思春期早発症 【リュープリン注射用 3.75 mg、リュープリン注射用キット 3.75 mg】 ・閉経前乳癌 ・前立腺癌	・子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善 – 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血 ・子宮内膜症に基づく疼痛の改善	・子宮内膜症 ・子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善 – 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血 ・生殖補助医療における早発排卵の防止	・子宮内膜症 ・中枢性思春期早発症 ・子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善 – 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血 ・生殖補助医療における卵胞成熟 ・生殖補助医療における早発排卵の防止
添付文書改訂日	—	2023 年 5 月	2023 年 2 月	2022 年 8 月	2022 年 8 月
備考		対照薬（KLH2301 試験）			

2023年5月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
872499

貯法：室温保存
有効期間：3年

LH-RH[注1)] 誘導体
マイクロカプセル型徐放性製剤
注射用リュープロレリン酢酸塩

リューブリン®注射用1.88mg
リューブリン®注射用3.75mg
リューブリン®注射用キット1.88mg
リューブリン®注射用キット3.75mg

LEUPLIN® FOR INJECTION 1.88mg, 3.75mg, KITS 1.88mg, KITS 3.75mg

規制区分：劇薬、処方箋医薬品[注2)]
注1) LH-RH：黄体形成ホルモン放出ホルモン
注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	リューブリン注射用1.88mg	リューブリン注射用3.75mg	リューブリン注射用キット1.88mg	リューブリン注射用キット3.75mg
承認番号	22700AMX00124	22700AMX00125	22700AMX00126	22700AMX00127
販売開始	1994年9月	1992年9月	1999年5月	1999年5月

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分又は合成LH-RH、LH-RH誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

2.3 授乳中の患者［9.6参照］

〈子宮内膜症、子宮筋腫、中枢性思春期早発症〉

2.4 診断のつかない異常性器出血の患者[悪性疾患の可能性がある。］［8.3参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	リューブリン注射用1.88mg	リューブリン注射用3.75mg
有効成分	1バイアル中 リュープロレリン酢酸塩 1.88mg	1バイアル中 リュープロレリン酢酸塩 3.75mg
添加剤	乳酸・グリコール酸共重合体（3：1）16.88mg D-マンニトール3.3mg	乳酸・グリコール酸共重合体（3：1）33.75mg D-マンニトール6.6mg
懸濁用液	D-マンニトール50mg、カルメロースナトリウム5mg及びポリソルベート80 1mg、並びに注射用水をもって1mLとする。	

販売名	リューブリン注射用キット1.88mg	リューブリン注射用キット3.75mg
有効成分	1キット中 リュープロレリン酢酸塩 1.88mg	1キット中 リュープロレリン酢酸塩 3.75mg
添加剤	乳酸・グリコール酸共重合体（3：1）16.88mg D-マンニトール3.3mg	乳酸・グリコール酸共重合体（3：1）33.75mg D-マンニトール6.6mg
液体部（懸濁用液）	D-マンニトール50mg、カルメロースナトリウム5mg及びポリソルベート80 1mg、並びに注射用水をもって1mLとする。	

3.2 製剤の性状

販売名	リューブリン注射用1.88mg	リューブリン注射用3.75mg
剤形	持続性注射剤（バイアル）	
性状	白色の粉末（バイアル）、無色澄明の液（懸濁用液）	
pH[注)]	6.0～7.5	
浸透圧比[注)]	約1（生理食塩液に対する比）	

注）1バイアルの内容物を添付の懸濁用液1mLで懸濁した溶液の場合

販売名	リューブリン注射用キット1.88mg	リューブリン注射用キット3.75mg
剤形	持続性注射剤［粉末部本体と液体部（懸濁用液1mL）が一体となるキット製品］	
性状	白色の粉末（粉末部）、無色澄明の液［液体部（懸濁用液）］	
pH[注)]	6.0～7.5	
浸透圧比[注)]	約1（生理食塩液に対する比）	

注）液体部の全量を移動させ、懸濁した溶液の場合

4．効能又は効果

〈製剤共通〉

○子宮内膜症

○過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善

○中枢性思春期早発症

〈リューブリン注射用3.75mg、リューブリン注射用キット3.75mg〉

○閉経前乳癌

○前立腺癌

5．効能又は効果に関連する注意

〈子宮筋腫〉

5.1 本剤による子宮筋腫に対する治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。なお、下腹痛、腰痛に対する効果は、投与初期には認められないので、その間は適当な対症療法を考慮すること。

〈閉経前乳癌〉

5.2 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。

6．用法及び用量

〈子宮内膜症〉

通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に投与する。ただし、体重が50kg未満の患者では1.88mgを投与することができる。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。

〈子宮筋腫〉

通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88mgを皮下に投与する。ただし、体重の重い患者、子宮腫大が高度の患者では3.75mgを投与する。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。

〈中枢性思春期早発症〉

通常、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30μg/kgを皮下に投与する。なお、症状に応じて180μg/kgまで増量できる。

〈閉経前乳癌、前立腺癌〉

通常、成人には4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に投与する。

バイアル品の投与に際しては、1バイアル当たり、添付の懸濁用液1mLで泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。
キット品の投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させ、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。
キット品は投与量の調節が不可能なため、1回当たり全量投与が必要な患者にのみ使用すること。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤は4週間持続の徐放性製剤であり、4週を超える間隔で投与すると下垂体－性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、4週に1回の用法を遵守すること。

〈子宮内膜症、子宮筋腫〉

7.2 一般的に投与量の増加に伴って副作用の発現率が高くなる傾向がみられる。投与量の決定にあたっては、用法・用量に示された体重、子宮腫大の程度に留意すること。[17.1.2参照]

7.3 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期1～5日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。[9.4参照]

7.4 エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6ヵ月を超える投与は原則として行わないこと。6ヵ月を超える投与の安全性は確立していない。[8.5参照]

〈中枢性思春期早発症〉

7.5 キット品の適用にあたっては、患者の体重や症状等から適切と考えられた用量を超えないように注意して使用すること。

8．重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

8.2 アナフィラキシーがあらわれることがあるので、問診を十分に行うこと。[11.1.2参照]

〈子宮内膜症、子宮筋腫〉

8.3 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中腫瘤が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。[2.4参照]

8.4 初回投与初期に、高活性LH-RH誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の一過性の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。

8.5 やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。[7.4参照]

〈中枢性思春期早発症〉

8.6 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。

8.7 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。

〈閉経前乳癌〉

8.8 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

8.9 初回投与初期に、高活性LH-RH誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪等がみられることがある。

8.10 本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、投与を中止すること。

8.11 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。

〈前立腺癌〉

8.12 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

8.13 初回投与初期に、高活性LH-RH誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪がみられることがある。また、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみられるおそれがあるので慎重に投与し、投与開始1ヵ月間は十分観察を行うこと。[11.1.9参照]

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈子宮筋腫〉

9.1.1 粘膜下筋腫の患者

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。出血症状が増悪することがある。

〈子宮内膜症、閉経前乳癌〉

9.1.2 粘膜下筋腫のある患者

出血症状が増悪することがある。

〈前立腺癌〉

9.1.3 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。

9.4 生殖能を有する者

〈子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌〉

治療に際しては妊娠していないことを確認し、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。[7.3、9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。LH-RH誘導体による流産の報告があり、本剤の動物試験で胎児死亡の増加及び胎児体重の低値（ラット、ウサギ）[1)] 並びに骨格異常の増加傾向（ウサギ）[1)] がみられている。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。ラットで乳汁への移行がみられている。[2.3参照]

9.7 小児等

〈中枢性思春期早発症〉

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

10．相互作用

〈子宮内膜症、子宮筋腫〉

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 間質性肺炎（0.1%未満）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 アナフィラキシー（0.1%未満）

[8.2参照]

11.1.3 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.4 糖尿病の発症又は増悪（頻度不明）

11.1.5 下垂体卒中（頻度不明）

下垂体卒中が下垂体腺腫患者で報告されているので、初回投与直後に頭痛、視力・視野障害等があらわれた場合には、検査のうえ外科的治療等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症（頻度不明）

〈子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌〉

11.1.7 更年期障害様のうつ状態（0.1～5%未満）

エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがある。

〈前立腺癌〉

11.1.8 うつ状態（0.1%未満）

11.1.9 骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫（5%以上）

下垂体－性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫がみられることがある。[8.13参照]

11.1.10 心不全（0.1～5%未満）

11.2 その他の副作用

〈子宮内膜症、子宮筋腫、中枢性思春期早発症、閉経前乳癌〉

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
低エストロゲン症状	ほてり、熱感、のぼせ､肩こり､頭痛、不眠、めまい、発汗	性欲減退、冷感、視覚障害、情緒不安定		
女性生殖器		不正出血、腟乾燥、性交痛、腟炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・萎縮		
筋・骨格系	関節痛、骨疼痛等の疼痛	手指等のこわばり､腰痛､筋肉痛､筋痙攣、骨塩量の低下、血清リン上昇、高カルシウム血症		
皮膚		ざ瘡、皮膚乾燥、脱毛、多毛、爪の異常		
精神神経系		眠気、いらいら感、記憶力低下、注意力低下、知覚異常		
過敏症		発疹、そう痒		
肝臓		AST、ALT、AL-P、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇	黄疸	
消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、下痢､便秘､口内炎､口渇		
循環器		心悸亢進、血圧上昇		
血液		赤血球増多、貧血、白血球減少、血小板減少、部分トロンボプラスチン時間延長		
泌尿器系		頻尿、排尿困難、BUNの上昇		
投与部位[注)]		疼痛、硬結、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、そう痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応
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

注）中枢性思春期早発症患者において90μg/kgを超えて投与した場合、74例中8例（10.8%）で注射部位反応がみられたとの報告がある[2)]。

〈前立腺癌〉

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓	LDH上昇	黄疸、AST、ALT、γ-GTP、AL-Pの上昇		
内分泌系	ほてり、熱感	頭痛、不眠、顔面潮紅、めまい、発汗、性欲減退、勃起障害、女性化乳房、睾丸萎縮、会陰部不快感		
筋・骨格系		関節痛、骨疼痛、肩・腰・四肢等の疼痛、歩行困難、手指等のこわばり	筋肉痛、骨塩量の低下	
皮膚		皮膚炎、頭部発毛		
泌尿器系		頻尿、血尿、BUNの上昇		
循環器		心電図異常、心胸比増大		
血液		貧血、血小板減少		
消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢	
過敏症		発疹、そう痒		
投与部位		疼痛、硬結、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、そう痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
その他		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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

14.1.2 バイアル品の懸濁液の粒子が沈降している場合は、泡立てない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射のみに使用すること。静脈注射により血栓症を誘発するおそれがある。

14.2.2 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）。

14.2.3 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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットにリュープロレリン酢酸塩として4週間持続の徐放性製剤0.8、3.6及び16mg/kg/4週を1年間、並びにリュープロレリン酢酸塩水溶液注射剤0.6、1.5及び4mg/kg/日を2年間それぞれ皮下投与した試験で、良性下垂体腺腫が認められたとの報告がある[3]。

16. 薬物動態

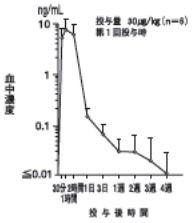
16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

〈中枢性思春期早発症〉

中枢性思春期早発症患者にリュープロレリン酢酸塩として30μg/kgを4週ごとに12回皮下投与した場合の初回投与後の未変化体の血中濃度推移は以下のとおりであった。

また、以降の未変化体の血中濃度からみて、蓄積性はないと考えられる。

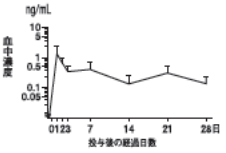


平均値（標準偏差）
血中濃度推移

〈前立腺癌〉

前立腺癌患者にリュープロレリン酢酸塩として3.75mgを単回皮下投与した場合の血中濃度推移は以下のとおりであった。

なお、前立腺癌患者（17例）にリュープロレリン酢酸塩として3.75mgを4週ごとに3回皮下投与した時の血中濃度からみて、蓄積性はないと考えられる[8]。



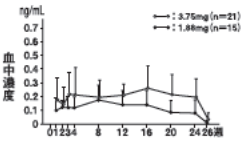
平均値（標準偏差）、n=4
血中濃度推移

16.1.2 反復投与

〈子宮内膜症〉

子宮内膜症患者にリュープロレリン酢酸塩として1.88mg又は3.75mgを4週ごとに6回皮下投与した場合の血中濃度推移は以下のとおりであった。

なお、子宮内膜症患者（77例）にリュープロレリン酢酸塩として3.75mgを4週ごとに6回皮下投与した時の未変化体と代謝物M-I（Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHC_2H_5）とを合せた血中濃度からみて、蓄積性はないと考えられる[4~6]。



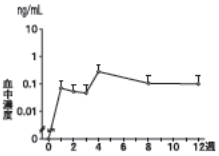
平均値（標準偏差）
血中濃度推移

〈子宮筋腫〉

子宮筋腫患者における薬物動態は子宮筋腫と同様のエストロゲン依存性疾患であり患者の年齢層も比較的類似する子宮内膜症における薬物動態と同様と考えられる。

〈閉経前乳癌〉

閉経前乳癌患者にリュープロレリン酢酸塩として3.75mgを4週ごとに3回皮下投与した場合の未変化体の血中濃度推移は以下のとおりであった。また、2回目及び3回目投与の4週後の血中濃度は初回投与4週後の血中濃度よりも高値を示さず蓄積性はないと考えられる[7]。



平均値（標準偏差）、n=11
血中濃度推移

16.5 排泄

〈子宮内膜症〉

16.5.1 子宮内膜症患者にリュープロレリン酢酸塩として3.75mgを4週間ごとに6回皮下投与した場合、初回投与後24時間及び6回目投与後24時間の未変化体及び代謝物M-Iの尿中排泄率は以下のとおりであった[6]。

投与後24時間までの尿中排泄率

初回投与後24時間		6回目投与後24時間	
未変化体	M-I	未変化体	M-I
1.1（8）	1.1（8）	1.3（7）	1.3（7）

数字は尿中排泄率（%）、（ ）内は例数

〈子宮筋腫〉

16.5.2 子宮筋腫患者における薬物動態は子宮筋腫と同様のエストロゲン依存性疾患であり患者の年齢層も比較的類似する子宮内膜症における薬物動態と同様と考えられる。

〈中枢性思春期早発症〉

16.5.3 中枢性思春期早発症患者（1例）にリュープロレリン酢酸塩として30μg/kgを単回皮下投与した場合の初回投与後28日までの未変化体及び代謝物M-Iの尿中累積排泄率はそれぞれ1.8%及び7.1%であった。

〈前立腺癌〉

16.5.4 前立腺癌患者(2例)にリュープロレリン酢酸塩として3.75mgを単回皮下投与した場合、投与後28日までの未変化体及び代謝物M-Iの尿中累積排泄率はそれぞれ2.9%及び1.5%であった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈子宮内膜症〉

17.1.1 子宮内膜症患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88mg又は3.75mgを皮下に6回投与した国内臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相一般臨床試験）における24週時点での全般改善率は以下のとおりであり、3.75mgを投与した場合の改善率（著明改善＋改善）は79.9%であった[4~6,9~14]。

全般改善度（体重別）

		1.88mg著明改善＋改善（改善率）	3.75mg著明改善＋改善（改善率）
体重	50kg未満	20/28（71.4）	107/136（78.7）
	50kg以上	31/49（63.3）	159/197（80.7）

数字は例数、（ ）内はパーセント

1.88mgの臨床効果は3.75mgと比べるとやや低かったものの、体重別に検討したところ体重50kg未満では概ね同等の改善率が得られることが示唆された[4~6,9~14]。

体重50kg未満の子宮内膜症の患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88mgを皮下に6回投与した国内第Ⅲ相一般臨床試験を更に行ったところ、82.0%（41/50例）の改善率（「改善」以上）が得られている[4~6,9~14]。

なお、子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験の結果、本剤の有用性が認められている[4~6,9~14]。

〈子宮筋腫〉

17.1.2 子宮筋腫患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として1.88mg又は3.75mgを皮下に4回又は6回投与した国内臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相一般臨床試験）において、判定不能例を除く最終投与後4週時点での全般改善率（著明改善＋改善）は83.5%（259/310例）、著明改善率は39.7%（123/310例）であった[15~18]。

投与量、体重及び投与前の子宮の大きさ（内診による）で層別した改善以上の改善率は以下のとおりとなり、比較的体重の重い患者（55kg以上）及び子宮腫大が高度の患者（子宮の大きさが手拳大以上）では1.88mg群に比べ3.75mg群で高い改善率が得られている[15~18]。

全般改善度（体重別、子宮の大きさ別）

		著明改善＋改善（改善率）1.88mg	著明改善＋改善（改善率）3.75mg	検定結果（χ^2検定）
体重	55kg未満	49/58（84.5）	110/127（86.6）	N.S.
	55kg以上	20/32（62.5）	80/92（87.0）	P<0.01
子宮の大きさ（内診）	手拳大未満	12/14（85.7）	53/66（80.3）	N.S.
	手拳大以上	23/32（71.9）	100/113（88.5）	P<0.01

数字は例数、（ ）内はパーセント

なお、子宮筋腫患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験の結果、本剤の有用性が認められている[18]。

また、1回0.94mg、1.88mg、3.75mg又は5.63mgを4回投与した用量設定試験における集計では、それぞれ48例中35例（72.9%）、45例中36例（80.0%）、43例中39例（90.7%）及び49例中43例（87.8%）に、臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。[7.2参照]

〈中枢性思春期早発症〉

17.1.3 中枢性思春期早発症患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30μg/kg～90μg/kgを皮下に投与した国内長期投与試験において、24週、48週、96週及び144週時点での有効率は以下のとおりであった[19,20]。

全般有効度の推移

評価時期	例数	著効（有効率）	著効＋有効（有効率）
24週	102	37（36.3）	92（90.2）
48週	100	33（33.0）	90（90.0）
96週	92	30（32.6）	84（91.3）
144週	23	9（39.1）	22（95.7）

数字は例数、（ ）内はパーセント

144週までの国内長期投与試験における時期別の副作用の発現頻度は、投与開始から4週、24週、48週、96週、120週、144週までそれぞれ12.8%（12/94例）、7.4%（7/94例）、2.2%（2/92例）、3.4%（1/29例）、7.7%（2/26例）、4.0%（1/25例）であった。

〈閉経前乳癌〉

17.1.4 閉経前乳癌患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に3回投与した国内第Ⅱ相比較試験において、12週時点での完全例及び適格例に対する奏効率（CR＋PR）はそれぞれ30.4%（14/46例）、28.6%（14/49例）であった[7]。また、12週以降も引き続き本剤が単独投与され、長期投与時の評価が行われた症例及び投与開始12週時点で評価が終了した症例を合わせた完全例及び適格例全例の奏効率（全観察期間を通じてみたBest Responseによる評価）（CR＋PR）はそれぞれ37.0%（17/46例）、34.7%（17/49例）であった[21]。[「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。（CR：Complete Response（著効）、PR：Partial Response（有効））]

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、3ヵ月に1回リュープロレリン酢酸塩11.25mgの皮下投与又はCMF療法を行った海外第Ⅲ相無作為割付群間比較試験における無再発生存率は以下のとおりであった。

無再発生存率

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%（224/270例）	60.5%（153/253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%（207/256例）	60.6%（146/241例）

副作用の発現頻度は、12週時点では3.75mg群で59.2%（29/49例）、12週以降も投与された症例を含む全例では3.75mg投与で65.3%（32/49例）であり、主な症状は熱感（ほてり・のぼせ）、頭痛・頭重感、めまい及び肩こり等の更年期様症状であった[7,21]。

〈前立腺癌〉

17.1.5 前立腺癌患者を対象に、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として3.75mgを皮下に3回投与した国内第Ⅲ相比較試験において、12週時点での完全例及び適格例に対する奏効率（CR＋PR）はそれぞれ53.9%（55/102例）、48.2%（55/114例）であった[8,22,23]。また、本剤による単独治療が継続された患者を対象に、4週に1回計5～46回皮下に投与された国内長期投与試験において、評価可能例の完全例に対する奏効率（全観察期間を通じてみたBest Responseによる評価）（CR＋PR）は51.7%（15/29例）であった[23]。[「前立腺癌の薬物療法における治療効果判定基準」による評価。（CR：Complete Response（著効）、PR：Partial Response（有効））]

なお、前立腺癌患者を対象とした比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められている[22]。

副作用の発現頻度は、国内第Ⅲ相比較試験の3.75mg群で64.1%（41/64例）であり、主な症状は熱感・ほてり、性欲低下等であった[22]。

18. 薬効薬理

18.1 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、卵巣及び精巣の性腺刺激ホルモンに対する反応性が低下し、エストラジオール及びテストステロン産生能が低下する（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[24~27]。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卵巣及び精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。

18.2 性腺ホルモン濃度抑制作用

18.2.1 子宮内膜症患者、子宮筋腫患者及び閉経前乳癌患者において、4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近くにまで低下し、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[4,7,9,18,19]。

18.2.2 前立腺癌患者において4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[8,22,23]。

18.2.3 中枢性思春期早発症の女児及び男児において、4週に1回の皮下投与により性腺ホルモン濃度は、前思春期レベルにまで低下し、二次性徴の進行抑制作用が認められる[19,20]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

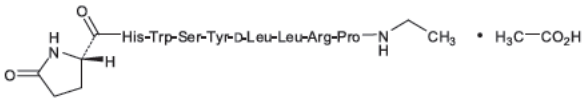
一般名：リュープロレリン酢酸塩（Leuprorelin Acetate）〔JAN〕

化学名：5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-*N*-ethyl-L-prolinamide monoacetate

分子式：$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}・C_2H_4O_2$

分子量：1269.45

化学構造式：



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。

22. 包装

〈リュープリン注射用1.88mg〉

1バイアル（懸濁用液1mL添付）

〈リュープリン注射用3.75mg〉

1バイアル（懸濁用液1mL添付）

〈リュープリン注射用キット1.88mg〉

1キット

〈リュープリン注射用キット3.75mg〉

1キット

23. 主要文献

1) 大島洋次郎，他．薬理と治療．1990；18（Suppl.3）：589-607,609-623,625-631,633-639.
2) 田中敏章，他．日本成長学会雑誌．2010；16（2）：85-92.
3) 茶谷文雄，他．薬理と治療．1990；18（Suppl.3）：575-588.
4) 水野正彦，他．産婦人科の世界．1992；44：751-788.
5) 星合昊，他．産婦人科の世界．1993；45：61-82.
6) 中村元一，他．薬理と治療．1992；20：3329-3341.
7) 田口鐵男，他．癌と化学療法．1995；22：477-494.
8) 新島端夫，他．泌尿器科紀要．1990；36：1343-1360.
9) 水野正彦，他．産婦人科の世界．1992；44：923-955.
10) 熊坂高弘，他．産婦人科の世界．1992；44：851-864.
11) 武谷雄二，他．薬理と治療．1992；20：3343-3354.
12) 松尾明美，他．臨床婦人科産科．1992；46：1140-1148.
13) 水口弘司，他．日本不妊学会雑誌．1992；37：580-590.
14) 武谷雄二，他．産婦人科の世界．1997；49：315-330.
15) 寺川直樹，他．産科と婦人科．1995；62：569-596.
16) 中村元一，他．産婦人科の世界．1995；47：323-355.
17) 谷口晴記，他．産婦人科の世界．1995；47：423-442.
18) 武谷雄二，他．産科と婦人科．1995；62：741-769.
19) Tanaka T，他．Endocrinologia Japonica．1991；38：369-376.
20) 田中敏章，他．ホルモンと臨床．1992；40：835-841.
21) 田口鐵男，他．癌と化学療法．1995；22：495-508.
22) 阿曽佳郎，他．泌尿器科紀要．1991；37：305-320.
23) 赤座英之，他．泌尿器外科．1991；4：527-539.
24) 須藤勝一，他．薬理と治療．1990；18（Suppl.3）：515-520.
25) 前多敬一郎，他．薬理と治療．1990；18：2615-2629.
26) 山崎巖，他．武田研究所報．1977；36：64-70.
27) 須藤勝一，他．薬理と治療．1990；18（Suppl.3）：521-528.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

R1

ASKA

＊＊2023年２月改訂（第2版）
＊2021年12月改訂（第1版、効能変更）

GnRHアンタゴニスト
レルゴリクス錠

劇薬
処方箋医薬品注）

レルミナ®錠40mg

RELUMINA® Tablets 40mg

日本標準商品分類番号
872499

承認番号	23100AMX00010
販売開始	2019年3月

貯　　法：室温保存
有効期間：36ヵ月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者［7.1、9.5、9.6参照］
2.2 診断のつかない異常性器出血の患者［悪性疾患の可能性がある。］［8.1参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	レルミナ錠40mg
有効成分	1錠中 レルゴリクス 40mg
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

販売名	レルミナ錠40mg		
剤形	淡黄赤色のフィルムコーティング錠		
外形	表	側面	裏
			
	直径約8.1mm　厚さ約4.5mm　質量約228mg		
製剤表示	レルミナ		

4．効能又は効果

○子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善
過多月経、下腹痛、腰痛、貧血
＊○子宮内膜症に基づく疼痛の改善

5．効能又は効果に関連する注意

〈子宮筋腫〉
本剤による治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。

6．用法及び用量

通常、成人にはレルゴリクスとして40mgを1日1回食前に経口投与する。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期1～5日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。［2.1、9.5参照］
7.2 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、6ヵ月を超える投与は原則として行わないこと。6ヵ月を超える投与の安全性は確立していない。なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。

8．重要な基本的注意

8.1 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中腫瘤が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。［2.2参照］

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

＊＊9.1.1 粘膜下筋腫のある患者
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、一度に大量の出血が認められた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう患者に対し注意を与えること。筋腫分娩、重度の不正出血があらわれることがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある患者には投与しないこと。動物試験（ウサギ）におけるレルゴリクス8mg/kg/日以上の投与で、着床後胚死亡率の増加及び生存胎児数の減少がみられている。また、動物試験（ラット）において、胎盤通過性がみられている。［2.1、7.1参照］

9.6 授乳婦

投与しないこと。動物試験（ラット）で乳汁への移行がみられている。［2.1参照］

10．相互作用

本剤はP-糖蛋白質（P-gp）の基質である。［16.2.3参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン［16.7.2参照］	本剤の血中濃度が上昇することがある。	P-gpが阻害されることによると考えられる。
リファンピシン［16.7.1参照］	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	P-gpが誘導されることによると考えられる。
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	本剤の効果が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させる可能性がある。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 うつ状態（1％未満）
エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがある。
11.1.2 肝機能障害（頻度不明）
AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。
＊11.1.3 狭心症（1％未満）

＊11.2 その他の副作用

	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明
低エストロゲン症状	ほてり（43.0%）、頭痛、多汗	めまい、不眠、閉経期症状		
女性生殖器	不正出血（46.8%）、月経異常（15.5%）	外陰膣炎		
筋・骨格系	骨吸収試験異常	関節痛、手指等のこわばり、骨塩量の低下	血清リン上昇	
皮膚		脱毛	発疹、ざ瘡、蕁麻疹	
精神神経系		眠気、しびれ	抑うつ気分	
肝臓		AST、ALT、AL-P、γ-GTPの上昇、肝機能異常		血中ビリルビン上昇
消化器		悪心、下腹部痛	下痢、嘔吐	
＊＊その他		倦怠感、総コレステロール上昇、浮腫	動悸、LDLコレステロール上昇、高脂血症、疲労	高血圧

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

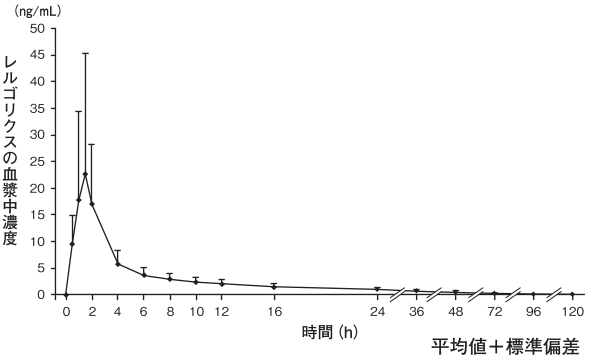
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

閉経前健康成人女性（12例）に本剤40mgを朝食前に単回経口投与した時のレルゴリクスの血漿中濃度、薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった[1)]。



C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{120} (ng・h/mL)	AUC_{∞} (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
29.05 (22.868)	1.500 (0.500-2.02)	130.2 (61.549)	139.1 (65.653)	45.42 (9.4669)

平均値（標準偏差）、T_{max}は中央値（最小値-最大値）

また、閉経前健康成人女性（10例）にレルゴリクス1、5、10、20、40又は80mgを朝食絶食下で単回経口投与した時のレルゴリクスのC_{max}及びAUCはわずかに用量比を超えて上昇した[2)]。

16.1.2 反復投与

閉経前健康成人女性（8例）に本剤40mgを1日1回14日間朝食前に反復経口投与した時の投与1及び14日目におけるレルゴリクスの薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。レルゴリクスの血漿中濃度は7日以内に定常状態に達し、最終投与時のC_{max}及びAUCはいずれも初回投与時の約2倍であった[2)]。

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{τ} (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
投与1日目	13.90 (10.564)	0.50 (0.5-1.5)	52.18 (41.773)	16.01 (5.1135)
投与14日目	20.95 (15.447)	1.00 (0.5-2.0)	100.5 (44.178)	24.60 (7.4014)

平均値（標準偏差）、T_{max}は中央値（最小値-最大値）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

閉経前健康成人女性（12例）に朝食絶食下、朝食前又は朝食後に本剤40mgを単回経口投与した時[注)]、朝食後投与では朝食絶食下投与と比較して、C_{max}及びAUC_{120}の幾何平均値の比はそれぞれ45.43％及び52.56％であり、顕著に低かった。一方、朝食前投与では朝食絶食下投与と比較して、C_{max}及びAUC_{120}の幾何平均値の比はそれぞれ113.06％及び84.68％であり、大きな違いはみられなかった[3)]。

16.2.2 バイオアベイラビリティ

健康成人男性（6例）に朝食絶食下でレルゴリクス80mgを単回経口投与した時[注)]の絶対的バイオアベイラビリティは11.6％であった[4)]。（外国人データ）

16.2.3 P-gp

レルゴリクスはP-gpの基質であった（*in vitro*）[5)]。[10.参照]

16.3 分布

ヒト血漿中における［^{14}C］レルゴリクスの血漿蛋白結合率は、0.05～5μg/mLの濃度範囲において68.2～70.8％であり、レルゴリクスの濃度に依存しなかった（*in vitro*）[6)]。

16.4 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において、レルゴリクスは主にCYP3A4及びCYP2C8により代謝された[7)]。

16.5 排泄

健康成人男性（6例）に［^{14}C］レルゴリクス80mgの液剤を単回経口投与した時[注)]、放射能の平均累積回収率は87.1％であった。放射能は主に糞中へ排泄され（82.7％）、尿中に排泄された放射能は4.4％であった。レルゴリクスの糞中及び尿中への排泄率は投与量の4.2％及び2.2％であった[8)]。（外国人データ）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害時の動態

重度腎機能障害患者（eGFR<30mL/min/1.73m^2）（8例）に本剤40mgを単回経口投与した時、腎機能正常者と比較して、AUC_{last}の幾何平均値の比は199％であったが、C_{max}は同程度であった[9)]。（外国人データ）

16.6.2 肝機能障害時の動態

軽度肝機能障害患者（Child-Pughスコア：5～6）（8例）及び中等度肝機能障害患者（Child-Pughスコア：7～9）（8例）に本剤40mgを単回経口投与した時、肝機能正常者と比較して、AUC及びC_{max}は同程度であった[10)]。（外国人データ）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

健康成人男女（16例）に、リファンピシン（CYP3A4誘導剤及びP-gp誘導剤）600mgを1日1回反復投与時にレルゴリクス40mgを併用投与した時、レルゴリクス単独投与時と比較して、レルゴリクスのC_{max}及びAUC_{∞}の幾何平均値の比は、それぞれ77.2％及び45.4％であった。消失半減期に影響はなかった[11)]。（外国人データ）［10.2参照］

16.7.2 エリスロマイシン、フルコナゾール、アトルバスタチン

健康成人男女（20例）に、エリスロマイシン（CYP3A4の中程度の阻害剤でありP-gp阻害剤）300mgを1日4回反復投与時にレルゴリクス20mgを併用投与した時[注)]、レルゴリクス単独投与時と比較して、レルゴリクスのC_{max}及びAUC_{∞}の幾何平均値の比は、それぞれ617.95％及び624.66％であった。消失半減期に影響はなかった[12)]。

一方、健康成人男女（40例）に、フルコナゾール（CYP3A4の中程度の阻害剤）200mg又はアトルバスタチン（CYP3A4の弱い阻害剤）80mgを1日1回反復投与時にレルゴリクス40mgを併用投与した時、レルゴリクスの薬物動態に臨床的に問題となる影響はなかった[13)]。（外国人データ）［10.2参照］

16.7.3 DDI Cocktail試験

健康成人男女（16例）に、レルゴリクス20mgを1日1回反復投与時[注)]にCYP指標薬であるカフェイン（CYP1A2基質）、トルブタミド（CYP2C9基質）、デキストロメトルファン（CYP2D6基質）、ミダゾラム（CYP3A4基質）を併用投与した時、各CYP指標薬及びその代謝物の薬物動態に臨床的に問題となる影響はなかった[14)]。（外国人データ）

注）本剤の承認された用法及び用量は、「レルゴリクスとして40mgを1日1回食前に経口投与する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈子宮筋腫〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

過多月経を有する子宮筋腫患者280例を対象とした実薬対照二重盲検比較試験において月経周期の1～5日目から本剤40mgを1日1回朝食前に24週間経口投与したとき、主要評価項目である投与6週後から12週後までのPBAC（pictorial blood loss assessment chart）スコア合計点が10点未満である症例の割合において、リュープロレリン酢酸塩に対する本剤の非劣性が示された[15)]。

投与6週後から12週後までのPBACスコア合計点が10点未満である症例の割合

投与群	n	PBACスコア[注2)]合計点が10点未満である症例の割合（%）	投与群間差[注3)]
本剤40mg	135	82.2（111/135）	−0.9 [−10.098, 8.346] p=0.0013[注4)]
リュープロレリン酢酸塩[注1)]	142	83.1（118/142）	

（ ）はPBACスコア合計点が10点未満の例数/評価例数

注1）4週に1回1.88mgを投与（体重の重い患者、子宮腫大が高度の患者では3.75mgを投与）

注2）ベースラインにおけるPBACスコア合計点の平均値：本剤群254.3、リュープロレリン酢酸塩群263.7
注3）本剤群とリュープロレリン酢酸塩群の投与群間差の点推定値［両側95％信頼区間］
注4）非劣性マージンを15％とした、Farrington-Manning法による非劣性検定

副次評価項目である血中ヘモグロビン量において、投与12週後の血中ヘモグロビン量のベースラインからの変化量の平均値は、本剤40mg群（129例）で1.38g/dL、リュープロレリン酢酸塩群（140例）で1.31g/dLであった[15]。
副作用発現頻度は87%（120/138例）で、主な副作用は不正子宮出血48.6%（67例）、ほてり42.8%（59例）、月経過多23.9%（33例）、頭痛12.3%（17例）等であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

疼痛症状を有する子宮筋腫患者65例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において月経周期の1～5日目から本剤40mgを1日1回朝食前に12週間経口投与したとき、主要評価項目である投与終了前28日間における子宮筋腫を伴う疼痛のNRS（numerical rating scale）スコア最大値が1点以下である症例の割合は、プラセボと比較して本剤で有意に高かった[16]。副作用発現頻度は87.9%（29/33例）で、主な副作用はほてり45.5%（15例）、不正子宮出血39.4%（13例）、多汗症15.2%（5例）、月経過多12.1%（4例）等であった。

投与終了前28日間におけるNRSスコア最大値が1点以下である症例の割合

投与群	n	NRSスコア最大値[注5]が1点以下である症例の割合（%）	オッズ比［両側95％信頼区間］
本剤40mg	33	57.6（19/33）	42.071 ［5.113，346.181］ p＜0.0001[注6]
プラセボ	32	3.1（1/32）	－

（ ）はNRSスコア最大値が1点以下の例数/評価例数
注5）ベースラインにおけるNRSスコア最大値の平均値：本剤群6.64、プラセボ群6.28
注6）Fisher's exact test

＊〈子宮内膜症〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

子宮内膜症性骨盤痛を有する子宮内膜症患者335例を対象に、本剤とリュープロレリン酢酸塩の有効性及び安全性を比較する無作為化並行群間比較試験を実施した。月経周期の1～5日目から本剤40mgを1日1回朝食前に24週間経口投与したとき、主要評価項目である投与終了前28日間における子宮内膜症性骨盤痛のVAS（visual analogue scale）スコア最大値のベースラインからの変化量について、リュープロレリン酢酸塩に対する本剤の非劣性が示された（非劣性マージン10mm）[17]。副作用発現頻度は79.5%（136/171例）で、主な副作用は不正子宮出血31.0%（53例）、ほてり42.7%（73例）、頭痛10.5%（18例）等であった。

投与終了前28日間におけるVASスコア最大値のベースラインからの変化量

投与群	n	VASスコア最大値のベースラインからの変化量[注8]	投与群間差[注9]
本剤40mg	171	−52.6（1.3）	4.9 ［1.2，8.7］
リュープロレリン酢酸塩[注7]	164	−57.5（1.4）	

注7）4週に1回3.75mgを投与（体重が50kg未満の患者では1.88mgを投与することができる）
注8）最小二乗平均値（標準誤差）
注9）本剤とリュープロレリン酢酸塩の投与群間差の点推定値［両側95%信頼区間］

18．薬効薬理

18.1 作用機序

レルゴリクスはGnRHアンタゴニストである。ヒト下垂体GnRH受容体に対する選択的な拮抗作用を示し、GnRHの作用を遮断する。それにより、下垂体からの性腺刺激ホルモン（LH及びFSH）分泌を阻害することで、卵巣からのE2（エストラジオール）やプロゲステロン等の性ホルモン分泌を阻害する[18)-22)]。

18.2 ヒトGnRH受容体親和性

レルゴリクスのヒトGnRH受容体に対する^{125}I-リュープロレリン酢酸塩との拮抗作用のIC_{50}値は0.12nmol/Lであり、ヒトGnRH受容体に対する親和性はGnRH（IC_{50}値：31nmol/L）に比べて約260倍高かった（*in vitro*）[19]。

18.3 GnRH受容体拮抗活性

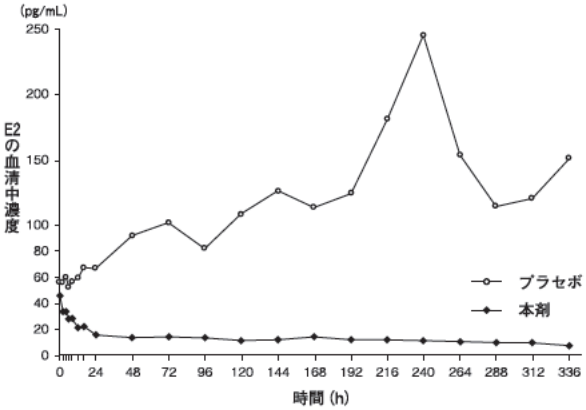
レルゴリクスは、サル又はヒトGnRH受容体を発現したChinese Hamster Ovary（CHO）細胞において、GnRH誘発［^{3}H］アラキドン酸遊離を濃度依存的に抑制した（*in vitro*）[20]。

18.4 視床下部-下垂体-性腺軸に対する作用

ヒトGnRH受容体を発現する雌性の遺伝子改変マウス（ヒトGnRH受容体ノックインマウス）において、レルゴリクスの投与により卵巣及び子宮重量の低下がみられた。また、低下した卵巣及び子宮重量の回復は、レルゴリクス休薬後14日以内に認められた[21]。

18.5 LH、FSH、E2濃度抑制作用

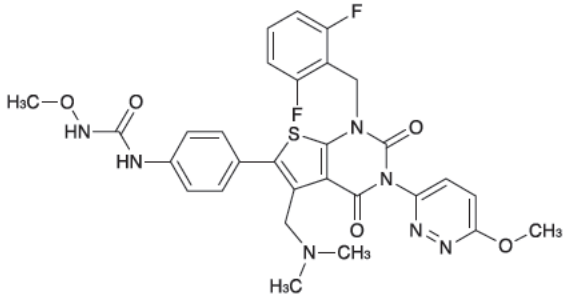
閉経前健康成人女性（9例）に月経周期の3～7日目から本剤40mgを1日1回14日間反復経口投与時[注]、LH（黄体形成ホルモン）、FSH（卵胞刺激ホルモン）、E2の血清中濃度は投与1日以内に低下し、プラセボ群と比較して低く推移した。E2の血清中濃度推移は以下のとおりであった[22]。



注）本剤の承認された用法及び用量は、「レルゴリクスとして40mgを1日1回食前に経口投与する。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。」である。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：レルゴリクス（Relugolix）
化学名：1-(4-{1-(2,6-Difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl}phenyl)-3-methoxyurea
分子式：$C_{29}H_{27}F_2N_7O_5S$
分子量：623.63
性状：レルゴリクスは、白色～帯黄白色の粉末である。ジメチルスルホキシド及びベンジルアルコールに溶けやすく、テトラヒドロフランにやや溶けにくく、メタノール、アセトニトリル及びエタノール（99.5）に溶けにくい。塩酸（0.1mol/L）にやや溶けやすく、pH3.0ではやや溶けにくく、pH5.0では溶けにくく、pH7.0～11.0ではほとんど溶けない。また、水にはほとんど溶けない。
化学構造式：



21．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。

22．包装

100錠［10錠(PTP)×10］

23. 主要文献

1) 社内資料:薬物動態試験成績①(2019年1月8日承認,CTD 2.7.6.11)
2) 社内資料:薬物動態試験成績②(2019年1月8日承認,CTD 2.7.6.1)
3) 社内資料:食事の影響試験成績(2019年1月8日承認,CTD 2.7.6.11)
4) 社内資料:吸収に関する検討①(2019年1月8日承認,CTD 2.7.6.3)
5) 社内資料:吸収に関する検討②(2019年1月8日承認,CTD 2.6.4.3.7)
6) 社内資料:分布に関する検討(2019年1月8日承認,CTD 2.6.4.4.4)
7) 社内資料:代謝に関する検討(2019年1月8日承認,CTD 2.6.4.5.4)
8) 社内資料:排泄に関する検討(2019年1月8日承認,CTD 2.7.2.2.2.1(3))
9) 社内資料:腎機能障害患者における薬物動態試験成績(2019年1月8日承認,CTD2.7.6.6)
10) 社内資料:肝機能障害患者における薬物動態試験成績(2019年1月8日承認,CTD2.7.6.5)
11) 社内資料:薬物間相互作用に関する検討①(2019年1月8日承認,CTD2.7.6.9)
12) 社内資料:薬物間相互作用に関する検討②(2019年1月8日承認,CTD2.7.6.7)
13) 社内資料:薬物間相互作用に関する検討③(2019年1月8日承認,CTD2.7.6.8)
14) 社内資料:DDI Cocktail試験成績(2019年1月8日承認,CTD2.7.6.10)
15) 社内資料:臨床試験成績①(2019年1月8日承認,CTD2.7.6.13)
16) 社内資料:臨床試験成績②(2019年1月8日承認,CTD2.7.6.14)
＊17) 社内資料:臨床試験成績③(2021年12月24日承認,CTD 2.7.6.2)
18) 社内資料:薬理試験成績①(2019年1月8日承認,CTD2.6.2)
19) 社内資料:薬理試験成績②(2019年1月8日承認,CTD 2.6.2.2.1)
20) 社内資料:薬理試験成績③(2019年1月8日承認,CTD 2.6.2.2.2)
21) 社内資料:薬理試験成績④(2019年1月8日承認,CTD 2.6.2.2.4)
22) 社内資料:薬力学的作用に関する検討(2019年1月8日承認,CTD2.7.2.2.2.1(1))

24. 文献請求先及び問い合わせ先

あすか製薬株式会社　くすり相談室
〒108-8532　東京都港区芝浦二丁目5番1号
TEL 0120-848-339
FAX 03-5484-8358

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

あすか製薬株式会社
東京都港区芝浦二丁目5番1号

26.2 販売元

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

＊2022年8月改訂（第2版、効能変更、用法変更）
2019年11月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
872499

Gn-RH誘導体製剤
ナファレリン酢酸塩水和物点鼻液

劇薬、処方箋医薬品注）

ナサニール®点鼻液0.2%

Nasanyl® Nasal Spray 0.2%

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22100AMX00002
販売開始	1995年4月

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 診断のつかない異常性器出血のある患者［異常性器出血の原因疾患を悪化させるおそれがある。］

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［7.1、9.5参照］

2.3 授乳期の患者［9.6参照］

2.4 本剤の成分又は他のGn-RH誘導体に対して過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ナサニール点鼻液0.2%
容量	1瓶中 5mL
有効成分	ナファレリン酢酸塩水和物（ナファレリンとして10mg）
添加剤	D-ソルビトール 氷酢酸 ベンザルコニウム塩化物 pH調節剤

3.2 製剤の性状

性状	無色澄明の点鼻液
pH	4.7～5.7

＊4．効能又は効果

○子宮内膜症

○子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善
過多月経、下腹痛、腰痛、貧血

○生殖補助医療における早発排卵の防止

5．効能又は効果に関連する注意

〈子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉

5.1 本剤による子宮筋腫に対する治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。なお、下腹痛、腰痛に対する効果は、投与初期には認められないので、その間は、適当な対症療法を考慮すること。

〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉

＊5.2 本剤の投与にあたっては、患者及びパートナーの検査を十分に行い、本剤の投与の適否を判断すること。特に、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、当該疾患の治療を優先すること。

＊6．用法及び用量

〈子宮内膜症、子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉

通常、成人には1回あたり片側の鼻腔に1噴霧（ナファレリンとして200μg）を1日2回、月経周期1～2日目より投与する。

〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉

通常、1回あたり片側の鼻腔に1噴霧（ナファレリンとして200μg）を1日2回投与する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈子宮内膜症、子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉

7.1 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期1～2日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。［2.2、9.4、9.5参照］

〈子宮内膜症〉

7.2 本剤の長期投与において、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との報告があるので、6ヵ月以上は投与しないことが望ましい。

〈子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉

7.3 本剤の長期投与において、エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6ヵ月を超える投与は原則として行わないこと。6ヵ月を超える投与の安全性は確立していない。

〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉

＊7.4 以下のいずれかの方法で投与する。

・通常、調節卵巣刺激を行う前の月経周期の黄体期中期又は2日目から本剤の投与を開始し、下垂体脱感作を確認した後に調節卵巣刺激を開始する。調節卵巣刺激に引き続く最終的な卵胞成熟の誘発まで本剤の投与を継続する。

・通常、調節卵巣刺激を行う月経周期の1又は2日目から本剤の投与を開始し、調節卵巣刺激に引き続く最終的な卵胞成熟の誘発まで本剤の投与を継続する。

8．重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 マウス、ラットに長期投与した試験で下垂体腫瘍、膵小島腺腫及び副腎髄質良性腫瘍の発現率が増加したとの報告があるので、長期にわたり漫然と投与しないこと。

〈子宮内膜症、子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉

8.2 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍など）との鑑別に留意し、投与中腫瘤が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。

〈子宮内膜症〉

8.3 再治療を行う場合は、骨塩量の低下に留意しながら、慎重に投与すること。

〈子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉

8.4 本剤の再投与については、安全性が確立していない。やむを得ず再投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。

〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉

＊8.5 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。

＊8.6 本剤を用いた不妊治療により、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。患者に対しては、自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 粘膜下筋腫のある患者

出血症状を増悪させることがある。

＊9.4 生殖能を有する者

本剤の投与中断により排卵が起き妊娠する可能性があるため、ホルモン剤によらない避妊法を使用するよう患者に指導すること。本剤投与中に患者が妊娠した場合は、本剤の投与を中止し、胎児の発育に影響を及ぼす可能性について患者に説明すること。[7.1、9.5参照]

＊9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。他のGn-RH誘導体による流産の報告があり、本剤の動物実験で流産などの生殖障害が報告されている。妊娠ラットに本剤6.4μg/kg/日（ヒトに1日400μgを鼻腔内投与したときの10倍に相当）を筋肉内投与したところ、外形及び形態分化への影響が認められたが、妊娠ラットを用いた別の試験並びに妊娠マウス及び妊娠ウサギを用いた試験では認められなかった。妊娠ラットを用いた試験においては、用量依存的な胎児死亡率の増加が認められ、本剤によるホルモン量の変化によるものと考えられた。[2.2、7.1、9.4参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている。[2.3参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
性ホルモン製剤 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。従って、性ホルモンの投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 うつ状態（0.1～5%未満）

エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがある。

11.1.2 血小板減少（0.1%未満）

11.1.3 肝機能障害（0.1～5%未満）、**黄疸**（頻度不明）

AST、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.4 不正出血（0.1～5%未満）

大量の不正出血があらわれることがある。

＊11.1.5 卵巣嚢胞破裂（頻度不明）

卵巣嚢胞が破裂することがあるので、観察を十分に行い、腹部膨満感、下腹部痛（圧痛等）等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

11.1.6 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（呼吸困難、熱感、全身紅潮等）があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
低エストロゲン症状	ほてり	腟乾燥	リビドー減退、腟炎	
＊ 子宮・卵巣		帯下	卵巣過剰刺激症状	卵巣嚢腫（胞）、卵巣過剰刺激症候群
乳房		乳房緊満	乳房萎縮、乳房痛	
皮膚		痤瘡、脱毛	皮膚乾燥、脂漏、多毛	
過敏症		発疹、胸痛	湿疹、蕁麻疹、そう痒、息切れ	
消化器		便秘、下痢、口渇、食欲減退、腹痛、悪心・嘔吐	胃部不快感、食欲亢進	
筋骨格系	肩こり	疼痛（四肢・肩・腰等）、血清リン上昇、関節痛	筋肉痛	
精神神経系	頭痛	めまい、神経過敏、しびれ感、傾眠、不安、発汗、立ちくらみ、耳鳴、不眠	感覚異常	手指のこわばり
循環器		心悸亢進、四肢冷感、血圧上昇		
鼻		鼻腔粘膜刺激症状、鼻炎		
血液			白血球減少	
その他	β-リポ蛋白上昇	浮腫、体重増加、咽喉刺激、倦怠感、コレステロール上昇、トリグリセライド上昇	味覚異常、顔面浮腫、体重減少、嗅覚異常	

注）発現頻度は使用成績調査を含む

14. 適用上の注意

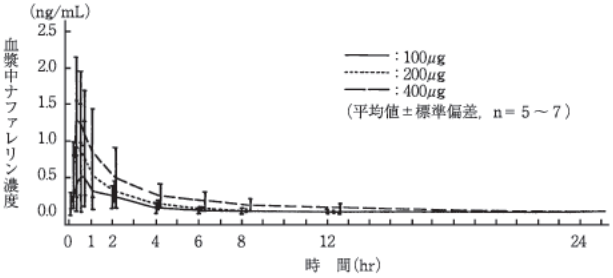
14.1 薬剤交付時の注意

投与前には吸収を安定にするため鼻をかむ等の指導をすること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人（正常月経を有する健康な女性）に本剤を単回鼻腔内投与した場合、ナファレリンの血漿中濃度は投与後20～40分で最高値に達し、24時間後にはほとんど消失した。C_{max}及びAUCは用量に依存して増大し、半減期は4～7時間であった[1]。



ナファレリン酢酸塩水和物の単回投与時の血中ナファレリン濃度の推移

〈単回投与時の薬物動態パラメータ〉

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (min)	半減期 (min)	AUC (ng・min/mL)
100μg	0.59±0.46 (0.11～1.30)	34.0±5.48 (30～40)	409.8±318.3 (234.7～886.3)	95.2±67.9 (26.8～196.4)
200μg	0.92±0.66 (0.50～2.15)	26.7±8.16 (20～40)	245.0±47.7 (181.6～298.0)	132.3±62.8 (82.4～253.6)
400μg	1.43±0.87 (0.58～3.09)	25.7±7.87 (20～40)	309.9±119.3 (217.5～567.1)	235.2±163.9 (84.8～561.5)

上段：平均値±S.D.　下段：実測値（最小～最大）

また、1日400μg（1回200μg：1日2回）を22日間反復投与した場合、ナファレリンの蓄積性は認められなかった[1]。

16.5 排泄

健康成人（正常月経を有する健康な女性）に本剤を単回鼻腔内投与した場合、ナファレリンの尿中への排泄量（24時間排泄量の平均値）は100、200及び400μg投与群でそれぞれ212、352及び613ngであった。これらの各投与量に対する割合は各々1%以下であった[1]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈子宮内膜症〉

17.1.1 国内臨床試験

二重盲検比較試験を含む総計273例の子宮内膜症患者における臨床試験での最終全般改善率は76.2%であった。投与量は100～400μg/日で、投与期間は6ヵ月以内であった。

(1) 臨床効果

本剤の主な症状の改善率は次のとおりである[2~6]。

症状別臨床効果

症　状	例　数	改善以上
月経時症状	199例	177例（88.9%）
自覚総合症状	218例	199例（91.3%）
ダグラス窩の硬結	195例	163例（83.6%）
子宮可動性の制限	181例	146例（80.7%）

(2) 比較対照試験

二重盲検比較試験において、本剤の有用性が認められている[3]。

(3) 骨密度の変化

本剤の6ヵ月間投与により、腰椎（L_2-L_4）の骨密度は平均3.25%低下したが、投薬終了後6ヵ月で回復傾向がみられた。

一方、本剤の6ヵ月間投与による大腿骨頸部の骨密度の低下はみられなかった[6]。

〈子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉

17.1.2 国内第Ⅱ相/第Ⅲ相試験

二重盲検比較試験を含む総計164例の子宮筋腫患者における臨床試験での最終全般改善率は78.1%（114例/146例）であった。投与量は400μg/日で、投与期間は4ヵ月以内であった。

(1) 臨床効果

本剤の主な症状の改善率は次のとおりである[7,8]。

症状別臨床効果

症　状	例　数	改善以上
過多月経	69例	67例（97.1%）
月経時下腹痛	56例	53例（94.6%）
月経時腰痛	39例	37例（94.9%）
月経時以外下腹痛	20例	15例（75.0%）
月経時以外腰痛	14例	9例（64.3%）
貧血	61例	37例（60.7%）

子宮筋腫縮小効果

症　状	例　数	改善以上
筋腫核の縮小度	132例	96例（72.7%）
子宮体積の縮小度	69例	46例（66.7%）

(2) 比較対照試験

二重盲検比較試験において、本剤の有用性が認められている[8]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は下垂体－性腺系を一過性に刺激し排卵促進などGn-RH様作用の強いGn-RHアゴニストであるが、反復投与によりGn-RH受容体数は減少（ダウンレギュレーション）し、下垂体のGn-RHに対する反応性が低下してLH、FSH分泌が抑制される。その結果、主に卵巣のエストロゲン産生・分泌が抑制されて子宮内膜症組織の退縮又は子宮筋腫の縮小により、治療効果を示す。

18.2 基礎薬理試験

18.2.1 下垂体-性腺機能抑制作用

雌サルを用いた実験で、血中LH量及びFSH量の減少で示される下垂体機能の抑制と、正常な性周期に伴う血中プロゲステロン量増加の抑制で示される卵巣機能の抑制が認められた[9]。

雌イヌを用いた実験で、正常な性周期に伴う血中プロゲステロン量増加の抑制、排卵の抑制及び無月経で示される卵巣機能の抑制が認められた[10]。

実験的子宮内膜症ラットを用いた実験で、下垂体中のGn-RH受容体量の減少及び血中LH量の減少で示される下垂体機能の抑制と血中エストラジオール量の減少で示される卵巣機能の抑制が認められた[11]。

18.2.2 実験的子宮内膜症に対する効果

実験的子宮内膜症ラットの実験で、移植子宮内膜片の体積の減少がみられ、子宮内膜症の治癒効果が認められた[11]。

18.3 臨床薬理試験

18.3.1 下垂体ゴナドトロピン分泌能抑制作用

健康成人（正常月経を有する健康な女性）を対象として、本剤を22日間反復投与したとき、投与開始直後にみられたLH、FSHの分泌の亢進は、投与継続により鈍化し、LH、FSHの分泌能は抑制されることが認められた[1]。

また、子宮内膜症患者に、本剤を24週間投与したとき、LH、FSHの律動性分泌の抑制と同時にLH、FSH分泌能の著明な抑制がLH-RHテストにより確認された[5]。

18.3.2 卵巣機能抑制作用

本剤の投与継続により、一過性に上昇がみられた血中エストラジオール濃度は、その後閉経レベルにまで低下し、それに伴って排卵の抑制、月経の停止等卵巣機能の抑制が認められた[1~8]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ナファレリン酢酸塩水和物（nafarelin acetate hydrate）

化学名：(-)-5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-3-(2-naphthyl)-D-alanyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolylglycinamide acetate hydrate

分子式：$C_{66}H_{83}N_{17}O_{13}$・x$C_2H_4O_2$・yH_2O
（1≦x≦2,2≦y≦8）

分子量：1322.47（フリー体として）

性状：ナファレリン酢酸塩水和物は白色～淡黄色の粉末である。水に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくく、アセトニトリル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品は吸湿性である。

化学構造式：pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ala($C_{10}H_7$)-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2・xCH_3COOH・yH_2O
（1≦x≦2,2≦y≦8）

22. 包装

1瓶

23. 主要文献

1) 小林　拓郎ほか：臨床医薬．1992；8（8）：1835-1851
2) 小林　拓郎ほか：臨床医薬．1992；8（8）：1853-1875
3) 小林　拓郎ほか：臨床医薬．1992；8（9）：2193-2214
4) 小林　拓郎ほか：臨床医薬．1992；8（9）：2215-2226
5) 小林　拓郎ほか：臨床医薬．1992；8（10）：2357-2374
6) 水口　弘司ほか：臨床医薬．1992；8（10）：2345-2356
7) 水口　弘司ほか：臨床医薬．1997；13（1）：25-70
8) 水口　弘司ほか：臨床医薬．1997；13（6）：1493-1532
9) 社内資料：成熟雌サルの血中LH、FSH量及び性周期に対する作用 [L20081204013]
10) 社内資料：成熟雌イヌの性腺機能に対する作用 [L20081204018]
11) Mizutani, T. et al.：Int J Fertil. 1995；40（2）：106-111

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Pfizer

Ⓡ登録商標

＊＊2022年8月改訂（第3版、効能追加）
＊2022年4月改訂（第2版）

貯　　法：室温保存
有効期間：３年

日本標準商品分類番号
872499

承認番号	21800AMX10350
販売開始	1988年8月

GnRH誘導体製剤
ブセレリン酢酸塩製剤
処方箋医薬品[注)]

スプレキュア®点鼻液0.15%
Suprecur® nasal solution 0.15%

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 診断のつかない異常性器出血のある患者［類似疾患（悪性腫瘍など）のおそれがある。］［8.1 参照］
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［7.2、9.5 参照］
2.3 授乳期の患者［9.6 参照］
2.4 本剤の成分又は他のGnRH誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分（1瓶10 mL中）	ブセレリン酢酸塩15.75 mg（ブセレリンとして15 mg）
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物、pH調節剤

3.2 製剤の性状

性　　状	無色澄明の液
pH	5.0～6.0

4. 効能又は効果

○子宮内膜症
○中枢性思春期早発症
○子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善
過多月経、下腹痛、腰痛、貧血
○生殖補助医療における卵胞成熟
＊＊○生殖補助医療における早発排卵の防止

5. 効能又は効果に関連する注意

〈子宮筋腫〉
5.1 手術が適応となる患者の手術までの保存療法としての適用を原則とすること。なお、下腹痛、腰痛に対する効果は、投与初期には認められないので、その間は、適当な対症療法を考慮すること。

〈生殖補助医療における卵胞成熟〉
5.2 全胚凍結を予定する患者への投与を考慮すること。また、患者の卵巣過剰刺激症候群のリスク等を考慮して、本剤の投与の適否を判断すること。

＊＊〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉
5.3 本剤の投与にあたっては、患者及びパートナーの検査を十分に行い、本剤の投与の適否を判断すること。特に、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、当該疾患の治療を優先すること。

6. 用法及び用量

＊＊〈子宮内膜症、子宮筋腫〉
通常、成人には1回あたり左右の鼻腔に各々1噴霧（1回あたりブセレリンとして計300 μg）を1日3回、月経周期1～2日目より投与する。
なお、症状により適宜増減する。

〈中枢性思春期早発症〉
左右の鼻腔に各々1噴霧投与を1回投与（1回あたりブセレリンとして計300 μg）とし、通常1日3～6回投与する。効果不十分のときは皮下注射法に切り替える。
本剤の効果は、本剤投与前と比較した投与2週以降におけるGnRHテストの血中LH、FSHの反応性の低下及び血中性ステロイドの低下で判断する。

〈生殖補助医療における卵胞成熟〉
左右の鼻腔に各々1噴霧投与を1回投与（1回あたりブセレリンとして計300 μg）とし、通常、採卵の34～36時間前に2回投与するが、患者の反応に応じて、投与回数は1回～4回の範囲で適宜調節する。

＊＊〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉
通常、1回あたり左右の鼻腔に各々1噴霧（1回あたりブセレリンとして計300 μg）を1日2～3回投与し、十分な効果が得られない場合は、1日4回投与することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈子宮内膜症、子宮筋腫〉
7.1 GnRH誘導体製剤の6ヶ月を超える継続投与は原則として行わないこと。［8.2 参照］
7.2 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期1～2日目より投与を開始すること。また、治療期間中は避妊させること。［2.2、9.5 参照］

＊＊〈生殖補助医療における卵胞成熟〉
7.3 超音波検査や血清エストラジオール濃度により十分な卵胞の発育を確認した上で投与すること。

＊＊〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉
7.4 以下のいずれかの方法で投与する。
・通常、調節卵巣刺激を行う前の月経周期の黄体期中期又は2日目から本剤の投与を開始し、下垂体脱感作を確認した後に調節卵巣刺激を開始する。調節卵巣刺激に引き続く最終的な卵胞成熟の誘発まで本剤の投与を継続する。
・通常、調節卵巣刺激を行う月経周期の1又は2日目から本剤の投与を開始し、調節卵巣刺激に引き続く最終的な卵胞成熟の誘発まで本剤の投与を継続する。

8. 重要な基本的注意

〈子宮内膜症、子宮筋腫〉
8.1 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍など）との鑑別に留意し、投与中腫瘤が増大したり臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。［2.1 参照］
8.2 本剤及び他のGnRH誘導体製剤の長期投与により、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。GnRH誘導体製剤をやむを得ず6ヶ月を超えて投与する場合や、再投与が必要な場合には可能な限り骨塩量の検査を行い、骨塩量の変動に留意しながら慎重に投与すること。［7.1 参照］

〈中枢性思春期早発症〉

8.3 治療中は定期的にGnRH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、あるいは血中性ステロイドが抑制されない場合には速やかに皮下注射に切り替えること。

＊＊〈生殖補助医療における卵胞成熟、生殖補助医療における早発排卵の防止〉

8.4 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。

8.5 本剤を用いた不妊治療により、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。患者に対しては、自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 うつ病又はうつ状態の患者並びにそれらの既往歴のある患者

更年期障害様のうつ症状があらわれるおそれがある。［11.1.2 参照］

9.1.2 粘膜下筋腫のある患者

出血症状の増悪、あるいは大量出血のおそれがある。

9.1.3 高血圧症の患者

血圧を上昇させるおそれがあるので患者の血圧に注意すること。

9.1.4 糖尿病の患者

耐糖能が悪化するおそれがあるので患者の血糖値に注意すること。［11.1.9 参照］

9.1.5 脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者

血管病変が進行し、これらの疾患が増悪することがある。

9.3 肝機能障害患者

肝機能が悪化するおそれがある。［11.1.8 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。他のGnRH誘導体による流産の報告がある。また、妊娠状態の継続ができないおそれがある。［2.2、7.2 参照］

9.6 授乳婦

投与しないこと。動物実験で母乳への移行が認められている。［2.3 参照］

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
性ホルモン製剤 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。従って、性ホルモンの投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある。
糖尿病薬 インスリン製剤 グリベンクラミド　等 ［11.1.9 参照］	糖尿病薬の作用を減弱するおそれがある。	機序は不明であるが、本剤は耐糖能を悪化させることがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、熱感、全身紅潮、血圧低下等）を起こすことがある。

11.1.2 うつ症状（頻度不明）

更年期障害様のうつ症状を起こすことが報告されている。［9.1.1 参照］

11.1.3 脱毛（頻度不明）

11.1.4 狭心症、心筋梗塞、脳梗塞（いずれも頻度不明）

11.1.5 血小板減少、白血球減少（いずれも頻度不明）

11.1.6 不正出血（頻度不明）

大量の不正出血があらわれることがある。

11.1.7 卵巣のう胞破裂（頻度不明）

膨満感、下腹部痛（圧痛等）等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.8 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。［9.3 参照］

11.1.9 糖尿病の発症又は増悪（いずれも頻度不明）

［9.1.4、10.2 参照］

11.2 その他の副作用

	3%以上	0.1～3%未満	0.1%未満	頻度不明
低エストロゲン症状	ほてり		リビドー減退、外陰部そう痒感、腟乾燥	腟炎、性交痛、視力異常、眼精疲労
子宮・卵巣		帯下	子宮萎縮、卵巣過剰刺激症状、卵巣のう胞	卵巣機能不全、卵巣過剰刺激症候群
乳房		乳房緊満	乳房萎縮、乳房痛	乳汁分泌
皮膚		痤瘡	爪のわれ	多毛、皮膚乾燥
過敏症		発疹、蕁麻疹	湿疹、そう痒	
消化器		食欲亢進、嘔気・嘔吐、腹痛、腹部膨満感、食欲減退、便秘、下痢、口渇	口内炎	
肝臓		AST、ALT、LDH、ビリルビン上昇	Al-P、γ-GTP上昇	
筋骨格系	肩こり	関節痛、腰痛、頸・背部痛	痙攣、筋肉痛、胸痛	骨・四肢等の疼痛
精神神経系	頭痛	めまい、多汗、神経過敏、傾眠、不眠、しびれ感	嗄声、不安、健忘	昏迷、片頭痛
循環器		動悸、浮腫	四肢冷感、血圧上昇	
呼吸器		鼻炎	鼻出血、呼吸困難	咽頭痛、喘息様症状
血液			貧血	
その他		体重増加、疲労、倦怠、トリグリセライド上昇、耳鳴	咳、耐糖能の悪化、体重減少、悪寒、発熱、コレステロール上昇、脱力感、味覚・嗅覚異常	甲状腺腫大、下垂体腺腫、難聴

注）承認時までの調査及び市販後の使用成績調査結果を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

投与前には吸収を安定にするため鼻をかむ等の注意をすること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ブセレリン酢酸塩の徐放性製剤を、ラットに6ヶ月間皮下投与した実験で、下垂体腺腫が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子4例に単回（300 μg）鼻腔内投与した場合、44分で最高血漿中濃度に達した。その後、半減期66分で血漿中から消失した[1)]。

血漿中濃度パラメータ

t_{max}（分）	C_{max}（pg/mL）	$t_{1/2}$（分）
43.8±11.8	117.3±42.5	66.0±19.5

（平均値±標準誤差、n=4）

16.1.2 反復投与

健康成人男子6例に1日900 μg（1回300 μg、1日3回）8日間反復投与した場合、第1日目と8日目では、吸収には有意差がなく蓄積性は認められなかった。

16.2 吸収

本剤は、鼻粘膜から速やかに吸収される。

16.4 代謝

本剤は、生体内成分であるGnRHと同様な酵素分解を受ける。

16.5 排泄

本剤は、尿中に排泄される。尿中排泄は、単回投与で24時間以内にブセレリン酢酸塩として1%以下であり、8日間の反復投与においても排泄量の増加は認められなかった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈子宮内膜症〉

17.1.1 国内第2相/第3相試験

二重盲検比較試験を含む5試験において総計332例の子宮内膜症患者における総合改善率は83.4%であった。

投与量は300～1200 μg/日で、投与期間は332例中255例が6ヶ月以内であった。

本剤の主な症状別の臨床効果（改善率）は次のとおりであった[2～6)]。

症状別臨床効果

症　状	例　数	改善以上
月経困難症	267例	244例（91.4%）
自覚総合症状	320例	296例（92.5%）
ダグラス窩の硬結	289例	241例（83.4%）
子宮可動性の制限	292例	225例（77.1%）
卵巣腫瘤	132例	101例（76.5%）

また、二重盲検比較試験において、子宮内膜症患者216例を対象に、本剤（108例）を900 μg/日、1日3回噴霧投与又は対照薬ダナゾール（108例）を400 μg/日、1日2回経口投与した。改善率は、本剤群81%（88/108例）及び対照薬群60%（65/108例）であった[3)]。

〈子宮筋腫〉

17.1.2 国内第2相/第3相試験

二重盲検比較試験を含む5試験において総計237例の子宮筋腫患者における総合改善率は62.9%であった。

投与量は600～1200 μg/日で、投与期間は237例中136例（57.4%）が4ヶ月以内であった。

本剤の主な症状別の臨床効果（改善率）及び子宮筋腫の縮小度は次のとおりであった。なお、各症状の改善は投与終了後24週まで、増加した血中Hb濃度は投与終了後8週まで値を維持した[7～10)]。

症状別臨床効果

症　状	例　数	改善以上
過多月経	163例	153例（93.9%）
下腹痛	138例	121例（87.7%）
腰痛	124例	113例（91.1%）

子宮筋腫縮小効果

症　状	例　数	縮小以上
子宮体積の縮小度	208例	109例（52.4%）
筋腫核の縮小度	112例	51例（45.5%）

また、プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、子宮筋腫患者102例を対象に、本剤（49例）又はプラセボ（53例）を900 μg/日、1日3回噴霧投与した。改善率は、本剤群66.7%（30/45例）及びプラセボ群14.0%（6/43例）であった。子宮筋腫に基づく症状の改善、子宮筋腫の縮小がみられ、安全性を総合して本剤の有用性が認められた。効果発現は、過多月経が4週以降、下腹痛が12週以降、腰痛が16週時、子宮筋腫の縮小が8週以降にプラセボと比較して有意差がみられた[10)]。

〈中枢性思春期早発症〉

17.1.3 国内臨床試験

非盲検法にて4施設で実施した総計37例（最終評価時投与法：点鼻液単独13例、注射液単独20例、両剤型併用4例）において、本剤の有効性と安全性が検討された。投与量は点鼻液900～1800 μg/日、注射液5.7～45.9 μg/kg/日で、投与期間は8～41ヶ月であり37例中15例が3年以上であった[11)]。

主要評価項目に対する改善度は「改善」「やや改善」「進行なし」「やや悪化」「悪化」で判定し、症状及び各所見の悪化が認められない「進行なし」以上を有効と判断した。副作用はみられなかった。

症　状	改　善	やや改善	進行なし	進行なし以上
二次性徴の抑制	7例(18.9%)	17例(45.9%)	11例(29.8%)	35/37(94.6%)
内分泌に及ぼす影響	19例(51.4%)	16例(43.2%)	1例(2.7%)	36/37(97.3%)
身長増加率	14例(37.9%)	15例(40.5%)	5例(13.5%)	34/37(91.9%)
骨成熟抑制	15例(40.5%)	12例(32.5%)	4例(10.8%)	31/37(83.8%)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブセレリン酢酸塩はGnRH様作用を有し、投与初期には下垂体からのLH産生を増加させ、これにより最終的な卵胞成熟を促す。反復投与により下垂体GnRH受容体量の低下（ダウンレギュレーション）を引き起こし、下垂体のGnRH反応性を低下させ、最終的に卵巣からの性ホルモン分泌を抑制する。この下垂体－性腺系機能抑制作用により、性ホルモン依存性疾患である子宮筋腫、中枢性思春期早発症及び子宮内膜症に対する治療効果を発揮する[12)]。

18.2 薬理作用（動物試験）

18.2.1 下垂体－性腺系機能抑制作用

〈子宮内膜症、子宮筋腫〉

(1) 雌ラットあるいは雌モルモットを用いた実験で、下垂体機能の抑制（下垂体中のGnRH受容体量、LH量等の減少）と卵巣機能の抑制（卵巣中のLH受容体量、FSH受容体量、エストラジオール量、血中エストラジオール量及びプロゲステロン量の減少、妊娠の抑制）が認められた。

雌ザルを用いた実験で正常な性周期に伴う血中エスト

ラジオール量、プロゲステロン量及びFSH量の増加の抑制、排卵の抑制、無月経、子宮内膜の萎縮や増殖休止像で示される卵巣機能の抑制が認められた[13),14)]。

〈中枢性思春期早発症〉

(2) 未成熟雄ラットを用いた実験で下垂体中のLH量及びFSH量、血中LH量の減少とGnRHテスト時の下垂体反応性低下で示される下垂体機能の抑制と、精巣中のLH受容体量、血中テストステロン量、精巣重量、前立腺重量、精嚢重量の減少と精巣のテストステロン分泌能の低下で示される精巣機能の抑制が認められた。
また、未成熟雌ラットを用いた実験で下垂体GnRH受容体量の低下で示される下垂体機能の抑制と、子宮重量の減少で示される卵巣機能の抑制が認められた[15),16)]。

〈子宮内膜症〉

18.2.2 実験的子宮内膜症に対する効果

実験的子宮内膜症ラットの実験で移植子宮片によって形成された嚢胞の体積及び重量が減少し、子宮内膜症の治癒効果が認められた[17)]。

〈生殖補助医療における卵胞成熟〉

18.2.3 単回または短期間投与による薬理作用

(1) 雌雄ラットを用いた実験で、下垂体からのLH放出作用が認められた[18)]。

(2) 未成熟雌ラットを用いた実験で鼻腔内投与において排卵が誘発された[18)]。

18.3 薬理作用（臨床薬理試験）

18.3.1 下垂体ゴナドトロピン分泌能抑制作用

〈子宮内膜症〉

(1) 正常月経周期女子に、卵胞期初期から21日間連続投与したときLH、FSH分泌作用は第1日目に最大反応がみられ、以後、漸減し、LH、FSH分泌能は抑制されることが認められた[19)]。
また子宮内膜症患者に本剤を24週投与したときのLH、FSH分泌能は、著明に抑制されることがGnRHテストにより確認された[20)]。

〈子宮筋腫〉

(2) 正常月経周期女子に、卵胞期初期から21日間連続投与したときLH、FSH分泌作用は第1日目に最大反応がみられ、以後、漸減し、LH、FSH分泌能は抑制されることが認められた[19)]。

〈子宮内膜症〉

18.3.2 卵巣機能抑制作用

血中エストラジオール濃度は、本剤投与初期一過性に上昇し、その後閉経期レベルまで低下し、排卵・月経の停止、子宮内膜の萎縮がみられ、卵巣機能は抑制された[2~4),20)]。

〈子宮筋腫〉

18.3.3 子宮筋腫組織に対する効果

子宮筋腫患者に本剤を16週投与したとき、顕微鏡所見において子宮筋腫組織に高度のhyaline変性が認められた[21)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ブセレリン酢酸塩（buserelin acetate）

化　学　名：5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-*O-tert*-butyl-D-seryl-L-leucyl-L-arginyl-*N*-ethyl-L-prolinamide monoacetate

分　子　式：$C_{60}H_{86}N_{16}O_{13}・C_2H_4O_2$

分　子　量：1299.48

性　　状：本品は白色～微黄白色の粉末又は塊である。本品は水にやや溶けやすく、メタノール又はエタノール（95）にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品は吸湿性である。

化学構造式：H-5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(*t*-C_4H_9)-Leu-Arg-Pro-NHC_2H_5・CH_3COOH

22. 包装

10 mL　1瓶（点鼻用医薬品注入器付）

23. 主要文献

1) Saitoh, S. et al.: J. Immunol Methods. 1985 ; 79 : 173-183
2) ブセレリン研究会：産婦人科の世界. 1987 ; 39(10) : 1045-1066
3) ブセレリン研究会：産婦人科の世界. 1987 ; 39(11) : 1159-1188
4) 高見澤裕吉　他：産婦人科の世界. 1987 ; 39(8) : 793-802
5) 好川元庸　他：産婦人科の世界. 1987 ; 39(8) : 787-791
6) 古橋信晃　他：産科と婦人科. 1987 ; 54(9) : 1722-1728
7) Okamura, H. et al.: Endocrinol. Japon. 1990 ; 37(6) : 907-913
8) 中村幸雄　他：日本医事新報. 1990 ; 3450 : 23-26
9) 水口弘司　他：産婦人科の世界. 1990 ; 42(9) : 847-868
10) 水口弘司　他：産婦人科の世界. 1990 ; 42(10) : 945-964
11) Suwa, S. et al.: Acta Paediatr. Jpn. 1988 ; 30(suppl) : 176-184
12) Sandow, J.: Clin. Endocrinol. 1983 ; 18 : 571-592
13) Kerr-Wilson, R.H.J. et al.: Contraception. 1981 ; 24 : 647-655
14) Fraser, H.M. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985 ; 60 : 579-584
15) Sharpe, R.M. et al.: J. Endocrinol. 1979 ; 80 : 249-257
16) Sandow, J. et al.: Acta Endocrinol. 1980 ; 94 : 489-497
17) Oshima, K. et al.: Asia Pacific J. Pharmacol. 1988 ; 3 : 163-166
18) 社内資料：薬理試験
19) 水口弘司　他：ホルモンと臨床. 1987 ; 35 : 217-224
20) 水口弘司　他：産科と婦人科. 1987 ; 54(7) : 1395-1402
21) 植村次雄　他：Asia-Oceania J. of Obstet & Gynaecol. 1991 ; 17(4) : 315-320

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

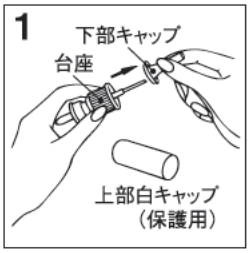
クリニジェン株式会社　カスタマーセンター
〒103-0027 東京都中央区日本橋1-16-3
TEL 0120-192-109（フリーダイヤル）

*26. 製造販売業者等

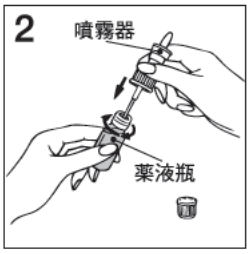
26.1 製造販売元

クリニジェン株式会社
東京都中央区日本橋1-16-3
www.clinigen.co.jp

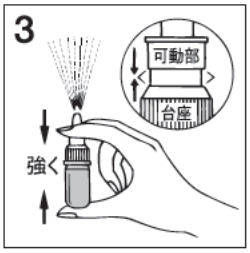
●スプレキュア点鼻液0.15%の使い方



プラスチックケースから噴霧器を取り出し、上部白キャップをはずします。
次に台座をしっかりおさえて下部キャップをはずしてください。



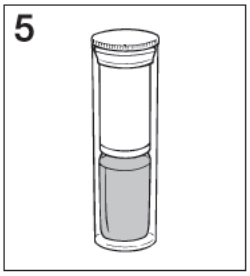
薬液瓶のふたを取り、噴霧器を取りつけます。**薬液がもれないように、しっかりとしめてください。**



図のように指で支えて、可動部が止まるまで強く押し、この操作を数回くり返して薬液が霧状に噴射されることを確認してください。
（2回目以降の噴霧時には、この操作は必要ありません）



図のように、**やや下を向き鼻腔**に噴霧器を**奥まで垂直に入れ、鼻から息を吸いこみながら、可動部が止まるまで**一気に噴霧します。
左右とも**手早く**同様の操作を行なった後、**すみやかに頭を軽く後ろに傾け**薬剤が鼻の奥まで広く行き渡るよう数十秒間、鼻から静かに呼吸してください。



点鼻後は噴霧器をティッシュ等で拭きとり、清潔に保つようにしてください。
使用後は、**噴霧器が薬液瓶に固定され、しっかりと閉まっていることを確認の上、**ケースに入れて保管してください。

●直射日光を避け、室温で保管してください。
●小児の手の届かない所に保管してください。

使用時の注意点：
噴霧の際に上部白キャップをひねりながらはずしますと、徐々に噴霧器がゆるんでくる事があります。上部白キャップをはずした時には、必ず噴霧器が薬液瓶にしっかりと固定されていることをご確認ください。

CLINIGEN
製造販売元
クリニジェン株式会社
東京都中央区日本橋1-16-3

SUP220801