

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

|   |
|---|
| <p>GnRH誘導体制剤<br/>ブセレリン酢酸塩製剤<br/>スプレキュア®点鼻液 0.15%<br/>Suprecur® nasal solution 0.15%</p> |
|---|

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| 剤形                                | 点鼻液剤  |
| 製剤の規制区分                           | 処方箋医薬品 <sup>注</sup><br>注) 注意－医師等の処方箋により使用すること   |
| 規格・含量                             | 1 瓶 10mL中 ブセレリン酢酸塩 15.75mg<br>(ブセレリンとして 15mg) 含有  |
| 一般名                               | 和名：ブセレリン酢酸塩 (JAN)<br>洋名：Buserelin Acetate (JAN)、buserelin acetate (INN)   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載年月日<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2006年2月27日<br>薬価基準収載年月日：2006年6月 9日（販売名変更による）<br>販売開始年月日：1988年8月23日  |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名             | 製造販売元：クリニジェン株式会社  |
| 医薬情報担当者の連絡先                       |   |
| 問い合わせ窓口                           | クリニジェン株式会社 カスタマーセンター<br>TEL 0120-192-109<br>受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・当社休日を除く）<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="http://www.clinigen.co.jp/medical/">http://www.clinigen.co.jp/medical/</a> |

本 I F は 2022 年 8 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 作 成 し た。

最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領 2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

|                       |    |  |    |
|-----------------------|----|--|----|
| I. 概要に関する項目           | 1  | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目                 | 22 |
| 1. 開発の経緯              | 1  | 1. 警告内容とその理由                             | 22 |
| 2. 製品の治療学的特性          | 2  | 2. 禁忌内容とその理由                             | 22 |
| 3. 製品の製剤学的特性          | 2  | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由                    | 22 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性    | 2  | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由                    | 22 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項  | 3  | 5. 重要な基本的注意とその理由                         | 22 |
| 6. RMPの概要             | 3  | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意                     | 23 |
| II. 名称に関する項目          | 4  | 7. 相互作用                                  | 24 |
| 1. 販売名                | 4  | 8. 副作用                                   | 25 |
| 2. 一般名                | 4  | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響                          | 33 |
| 3. 構造式又は示性式           | 4  | 10. 過量投与                                 | 33 |
| 4. 分子式及び分子量           | 4  | 11. 適用上の注意                               | 33 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質       | 4  | 12. その他の注意                               | 33 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号     | 4  | IX. 非臨床試験に関する項目                          | 34 |
| III. 有効成分に関する項目       | 5  | 1. 薬理試験                                  | 34 |
| 1. 物理化学的性質            | 5  | 2. 毒性試験                                  | 35 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性  | 6  | X. 管理的事項に関する項目                           | 38 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法     | 6  | 1. 規制区分                                  | 38 |
| IV. 製剤に関する項目          | 7  | 2. 有効期間                                  | 38 |
| 1. 剤形                 | 7  | 3. 包装状態での貯法                              | 38 |
| 2. 製剤の組成              | 7  | 4. 取扱い上の注意                               | 38 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量       | 7  | 5. 患者向け資材                                | 38 |
| 4. 力価                 | 7  | 6. 同一成分・同効薬                              | 38 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物      | 7  | 7. 国際誕生年月日                               | 38 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性    | 8  | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準<br>収載年月日、販売開始年月日 | 38 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性       | 8  | 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等<br>の年月日及びその内容    | 38 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）  | 8  | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその<br>内容           | 38 |
| 9. 溶出性                | 8  | 11. 再審査期間                                | 39 |
| 10. 容器・包装             | 8  | 12. 投薬期間制限に関する情報                         | 39 |
| 11. 別途提供される資材類        | 9  | 13. 各種コード                                | 39 |
| 12. その他               | 9  | 14. 保険給付上の注意                             | 39 |
| V. 治療に関する項目           | 10 | XI. 文献                                   | 40 |
| 1. 効能又は効果             | 10 | 1. 引用文献                                  | 40 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意      | 10 | 2. その他の参考文献                              | 41 |
| 3. 用法及び用量             | 10 | XII. 参考資料                                | 42 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意      | 11 | 1. 主な外国での発売状況                            | 42 |
| 5. 臨床成績               | 12 | 2. 海外における臨床支援情報                          | 43 |
| VI. 薬効薬理に関する項目        | 16 | XIII. 備考                                 | 44 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 16 | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに<br>あたっての参考情報      | 44 |
| 2. 薬理作用               | 16 | 2. その他の関連資料                              | 45 |
| VII. 薬物動態に関する項目       | 18 |  |    |
| 1. 血中濃度の推移            | 18 |  |    |
| 2. 薬物速度論的パラメータ        | 18 |  |    |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析    | 19 |  |    |
| 4. 吸収                 | 19 |  |    |
| 5. 分布                 | 19 |  |    |
| 6. 代謝                 | 20 |  |    |
| 7. 排泄                 | 21 |  |    |
| 8. トランスポーターに関する情報     | 21 |  |    |
| 9. 透析等による除去率          | 21 |  |    |
| 10. 特定の背景を有する患者       | 21 |  |    |
| 11. その他               | 21 |  |    |

## 略語表

| 略語               | 英語                                     | 日本語                          |
|------------------|--|------------------------------|
| AUC              | area under the curve                   | 血中濃度－時間曲線下面積                 |
| C <sub>max</sub> | maximum concentration                  | 最高血中濃度                       |
| FSH              | follicle stimulating hormone           | 卵胞刺激ホルモン                     |
| GnRH             | gonadotropin releasing hormone         | ゴナドトロピン放出ホルモン、性腺刺激ホルモン放出ホルモン |
| hCG              | human chorionic gonadotropin           | ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン                |
| HPLC             | high performance liquid chromatography | 高速液体クロマトグラフィー                |
| i.v.             | intravenous administration             | 静脈内投与                        |
| LD <sub>50</sub> | lethal dose 50                         | 50%致死量                       |
| LH               | luteinizing hormone                    | 黄体化ホルモン                      |
| N.S.             | not significant                        | 有意ではない                       |
| s.c.             | subcutaneous administration            | 皮下投与                         |
| t <sub>1/2</sub> | terminal half-life                     | 消失半減期                        |
| t <sub>max</sub> | time at maximum concentration          | 最高濃度到達時間                     |

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ブセレリン酢酸塩（スプレキュア®点鼻液 0.15%）はドイツ連邦共和国ヘキスト社（現サノフィ株式会社）において、1974年 Geiger らにより合成に成功し、開発した視床下部ホルモン GnRH 誘導体である。

GnRH の 6 位及び 10 位の glycine をそれぞれ t-butyl-D-serine 及び ethylamide に置換して GnRH 受容体との親和性及び結合後の安定性を高めた薬剤である。

国内においては、1984 年以来、本剤の子宮内膜症に対する臨床効果と安全性を検討し、1988 年 6 月に承認され、8 月発売となった。また、中枢性思春期早発症に対しても 1984 年以来臨床検討を実施し、1990 年 6 月に適応症追加承認となった。子宮筋腫に対しても 1987 年以来臨床検討を実施し、1992 年 3 月に適応追加承認となった。本剤は投与初期に、一過性にゴナドトロピン及び性ホルモンの分泌を刺激するが、反復投与によりゴナドトロピン及び性ホルモンの産生、分泌を抑制する。子宮内膜症に対しては病巣の縮小、消失を導き、子宮筋腫に対しては筋腫の縮小並びに過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血の改善を導き、中枢性思春期早発症に対しては二次性徴及び骨成熟の進行を抑制する。

1998 年 3 月に「子宮内膜症」及び「子宮筋腫」に対し、2005 年 9 月に「中枢性思春期早発症」に対し、薬事法第 14 条 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。また、2006 年にスプレキュア®点鼻液 0.15% へと名称変更を行った。

さらに、「生殖補助医療における卵胞成熟」については、日本生殖医学会、日本産科婦人科学会、日本泌尿器科学会より適応追加の要望書が提出された。国内外において、有効性・安全性を検討した臨床試験は実施されていないが、「生殖医療ガイドライン」（日本生殖医学会、2021 年 6 月）において本剤の使用が推奨されており、また本邦において保険診療外で当該薬理作用を期待した十分な使用実績があること等の実態調査の情報提供を受け、「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」（2021 年 7 月 30 日付け医政研発 0730 第 1 号、薬生薬審発 0730 第 4 号）で示された取扱いを踏まえ申請し、公知申請<sup>注</sup>により、2022 年 2 月 25 日に「生殖補助医療における卵胞成熟」の「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認され、2022 年 4 月 1 日より保険適応が可能となった。

生殖補助医療における卵胞成熟に対して、国内外の実臨床下では、全胚凍結を予定する症例やアンタゴニスト法などにおけるトリガーとして、GnRH アゴニストが使用されている。

「生殖補助医療における早発排卵の防止」については、日本生殖医学会より適応追加の要望書が提出された。本剤は、米国生殖医学会及び欧州生殖医学会等の海外の診療ガイドラインにおいて、早発排卵を防止しつつ複数の卵胞を発育する方法は標準的な調節卵巣刺激法の一つと位置付けられており、国内外の臨床試験において本剤の有効性及び安全性が示されている<sup>1-9)</sup>。本邦の診療実態を踏まえて作成された「生殖医療ガイドライン」（日本生殖医学会、2021 年 6 月）においても、本剤の使用が推奨されており、公知申請<sup>注</sup>により「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（2022 年 2 月 2 日付け薬生薬審発 0202 第 10 号）及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（2010 年 9 月 1 日付け厚生労働省医薬品局総務課・厚生労働省医薬食品局審査管理課・厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）に基づき、2022 年 8 月 24 日に「生殖補助医療における早発排卵の防止」の「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認され、保険適応が可能となった。

なお、海外においては、2022 年 7 月の時点で、ブセレリン点鼻液は子宮内膜症等の様々な効能・効果にて、欧州を含む 13 の国又は地域で承認されている。

注）公知申請：医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性及び安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

## 2. 製品の治療学的特性

1. 日本で初めての GnRH 誘導体ペプチドである。
2. 下垂体 GnRH 受容体のダウンレギュレーションによりエストロゲン抑制作用を示す（ラット）。  
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」参照)
3. 子宮筋腫では、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が原則である。
4. 生殖補助医療における卵胞成熟の効能・効果では、全胚凍結の患者への使用を考慮する。患者の卵巣過剰刺激症候群のリスク等を考慮して、投与の適否を判断する。  
(「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」参照)
5. 生殖補助医療における早発排卵の防止の効能・効果では、患者及びパートナーの検査を十分に行い、投与の適否を判断する。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は疾患治療を優先する。  
(「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」参照)
6. 子宮内膜症に基づく月経困難症及び自覚症状を改善する。
7. 子宮筋腫において、過多月経、下腹痛、腰痛の自覚症状及び子宮筋腫の縮小効果が認められている。
8. 中枢性思春期早発症において、二次性徴・身長増加・骨成熟の進行を抑制することが認められている。  
(「V. 5. (4) 検証的試験」参照)
9. 生殖補助医療における卵胞成熟及び生殖補助医療における早発排卵の防止への本剤の使用が、生殖医療ガイドラインにおいて推奨されている。  
(「I. 1. 開発の経緯」参照)
10. 重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、うつ症状、脱毛、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、血小板減少、白血球減少、不正出血、卵巣のう胞破裂、肝機能障害、黄疸、糖尿病の発症又は増悪が報告されている。  
(「VIII. 8. 副作用」参照)
11. 長期投与により骨塩量の低下が認められるため、6ヶ月を超える継続投与は原則として行わない。  
(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

GnRH 受容体との親和性及び結合後の安定性を高めた薬剤で、自己投与が可能な、鼻腔内に噴霧する製剤である。

(「I. 1. 開発の経緯」参照)

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|--------------------------|----|----------|
| RMP                      | 無  |          |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料  | 無  |          |
| 最適使用推進ガイドライン             | 無  |          |
| 保険適用上の留意事項通知             | 無  |          |

### 公知申請

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2022年2月に「生殖補助医療における卵胞成熟」、2022年8月に「生殖補助医療における早発排卵の防止」に対する適応追加が承認された。

## **5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項**

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## **6. RMPの概要**

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

スプレキュア®点鼻液 0.15%

(2) 洋名

Suprecur® nasal solution 0.15%

(3) 名称の由来

治療効果 (cure) が優れている (Super)。

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ブセレリン酢酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Buserelin Acetate (JAN)

buserelin acetate (INN)

(3) ステム

下垂体ホルモン放出刺激ペプチド -relin

### 3. 構造式又は示性式

H-5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(*t*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)-Leu-Arg-Pro-NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> · CH<sub>3</sub>COOH

### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>60</sub>H<sub>86</sub>N<sub>16</sub>O<sub>13</sub> · C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

分子量 : 1299.48

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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 (IUPAC 命名法による)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : Hoe766MP

CAS 登録番号 : 68630-75-1

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末又は塊である。

##### (2) 溶解性

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。

表 溶解性

| 溶 媒        | 本品 1 g を溶かすのに要する溶媒量 (mL) |
|------------|--------------------------|
| 水          | 5.0～14.0                 |
| メタノール      | 28.0～52.0                |
| エタノール (95) | 40.0～90.0                |
| ジエチルエーテル   | 10,000 以上                |
| クロロホルム     | 10,000 以上                |

##### (3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

各相対湿度下における吸湿率を下図に示す。

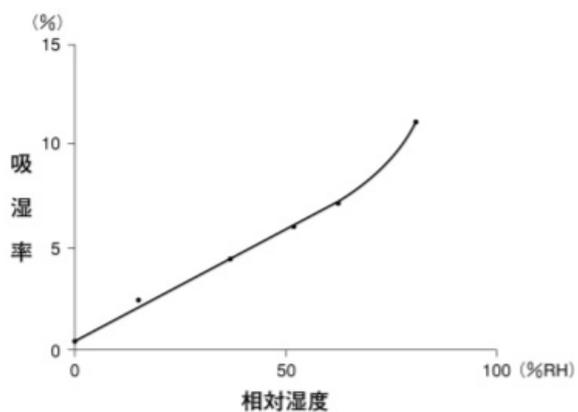


図 各相対湿度下での吸湿性

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

本品は非晶質で、融点は観察されない。

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1. 吸光度： $E_{1cm}^{1\%}$  (278 nm)：47～55
2. 旋光度  $[\alpha]_D^{20}$ ：-47～-55°
3. 等電点：5.4
4. 水分：10%以下

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表 有効成分の各種条件下における安定性

| 安定性試験  |             | 保存条件                               | 保存期間 | 結果                                 |
|--------|-------------|------------------------------------|------|------------------------------------|
| 長期保存試験 |             | 室温<br>褐色気密ガラス容器                    | 36ヶ月 | 変化なし*                              |
| 苛酷試験   | 温度に対する安定性試験 | 40℃<br>褐色気密ガラス容器                   | 12ヶ月 | 変化なし                               |
|        | 湿度に対する安定性試験 | 25℃-37%RH<br>褐色ガラス容器、開放状態          | 12ヶ月 | 変化なし*                              |
|        |             | 25℃-63%RH<br>褐色ガラス容器、開放状態          | 12ヶ月 | 変化なし*                              |
|        |             | 25℃-75%RH<br>褐色ガラス容器、開放状態          | 12ヶ月 | 変化なし*                              |
|        | 光に対する安定性試験  | 室内散光下 (約 1,300 Lx)<br>無色の気密ガラス容器   | 12ヶ月 | 微黄褐色を帯びた。<br>定量値 89.6～95.2% (HPLC) |
|        |             | 室内散光下 (約 1,300 Lx)<br>褐色ガラス容器      | 12ヶ月 | 変化なし                               |
|        |             | 人工太陽光下 (約 19,000 Lx)<br>無色の気密ガラス容器 | 10日  | 微黄褐色を帯びた。<br>定量値 86.1～93.0% (HPLC) |
|        |             | 人工太陽光下 (約 19,000 Lx)<br>褐色ガラス容器    | 10日  | 変化なし                               |

\* 水分が増加したが、他の試験項目では変化は認められなかった。

測定項目：外観、吸光度、類縁物質、定量（非水滴定、HPLC）、水分等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

1. パウリ反応、坂口反応による呈色反応
2. UV スペクトル

定量法

純度試験：溶状、類縁物質（HPLC法）

定量法：非水滴定

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

薬液瓶に専用の噴霧器を取り付け使用する、噴霧式点鼻液である。

#### (2) 製剤の外観及び性状

無色澄明の液

#### (3) 識別コード

なし

#### (4) 製剤の物性

pH : 5.0~6.0

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

|                      |   |
|----------------------|---|
| 販売名                  | スプレキユア点鼻液 0.15%                         |
| 有効成分<br>(1瓶 10 mL 中) | ブセレリン酢酸塩 15.75 mg<br>(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 |

#### (2) 電解質の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

表 製剤の各種条件下における安定性

| 安定性試験                             |                | 保存条件                               | 保存期間  | 結果   |
|-----------------------------------|----------------|------------------------------------|-------|--|
| 長期保存試験                            |                | 室温<br>しゃ光した気密ガラス容器                 | 36 ヶ月 | 定量値 92.2～95.3% (HPLC)<br>分解物 3 種           |
| 苛酷試験                              | 温度・湿度に対する安定性試験 | 40℃-75%RH<br>しゃ光した気密ガラス容器          | 6 ヶ月  | 定量値 92.6～95.3% (HPLC)<br>分解物 3 種           |
|                                   | 光に対する安定性試験     | 室内散光下 (約 1,200 Lx)<br>無色の気密ガラス容器   | 3 ヶ月  | 定量値 79.9～86.3% (HPLC)<br>分解物多数             |
|                                   |                | 室内散光下 (約 1,200 Lx)<br>褐色気密ガラス容器    | 6 ヶ月  | 変化なし                                       |
|                                   |                | 人工太陽光下 (約 19,000 Lx)<br>無色の気密ガラス容器 | 48 時間 | 定量値 86.7～95.3% (HPLC)<br>薄層クロマトで分解物が認められた。 |
| 人工太陽光下 (約 19,000 Lx)<br>褐色気密ガラス容器 | 7 日            | 変化なし                               |       |  |
| その他                               | 凍結融解           | -20℃ ↔ 室温<br>しゃ光した気密ガラス容器          | 4 週間  | 変化なし                                       |

測定項目：外観、pH、分解物、定量 (HPLC)

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報  
同梱の専用定量噴霧器を薬剤瓶に取り付けて、鼻腔内に噴霧する。

### (2) 包装

10 mL 1 瓶 (点鼻用医薬品注入器付)

### (3) 予備容量

該当しない

#### (4) 容器の材質

表 容器の材質

|     |       |          |                          |
|-----|-------|----------|--------------------------|
| 本体  | ボトール  | 中 栓      | ポリエチレン+ポリ酢酸ビニル           |
|     |       | キャップ     | ポリエチレン                   |
|     |       | 本 体      | ガラス                      |
|     | ラベル   | 紙        |                          |
| 噴霧器 | 噴霧器本体 | 本体外部     | ポリオキシメチレン+ポリエチレン+ポリプロピレン |
|     |       | バネ       | ステンレス                    |
|     |       | 鋼球       | ステンレス                    |
|     |       | キャップ(上下) | ポリエチレン                   |
|     | 容器    | 容器本体     | ポリプロピレン                  |
|     |       | キャップ     | ポリエチレン                   |

#### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

#### 12. その他

刺激性：鼻粘膜への局所刺激性試験では pH5.0~7.0 で忍容性が確認された。またウサギの鼻腔内投与でも鼻粘膜への局所刺激性は認められなかった。

## V. 治療に関する項目

### 1. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 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、患者の卵巢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。

(解説)

- 5.1 子宮筋腫の根治療法は子宮全摘除術のみである。本剤の投与による治療は保存療法の1つであり、症状改善、貧血の改善と筋腫径の縮小によって手術操作を容易にする。
- 5.2 新鮮胚移植では本剤投与による非生理的な内分泌状態が着床を妨げる原因となる可能性があり、海外の診療ガイドラインにおいて、卵巢過剰刺激症候群のリスク因子を有する不妊症患者において新鮮胚移植を行わない場合は、本剤が卵胞成熟を行う際の治療選択肢の一つと位置付けられている。また、本剤投与により卵巢過剰刺激症候群の報告があることから、リスクを考慮して投与適否可否を判断するよう注意を喚起した。
- 5.3 投与に際して、不妊症及びその管理に十分精通した医師が、患者及びパートナーの不妊原因を含め、十分な検査により投与の適否を判断する必要がある。特に、不妊の原因となる甲状腺機能低下症、副腎機能低下、高プロラクチン血症、下垂体又は視床下部腫瘍等については、疾患治療を優先するよう注意を喚起した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 〈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。

### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

#### 〈子宮内膜症、子宮筋腫〉

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」参照

#### 〈生殖補助医療における卵胞成熟〉

生殖医学会学術委員会による生殖医療に係る医薬品の使用実態調査の結果から、投与開始のタイミングについては採卵のおよそ34～36時間前とし、患者の反応に応じて適宜用量を調節することとした。なお、本剤300 µg以上を投与することで排卵期の血中LH濃度が達成されることが推測され、本邦における本剤の使用実態を踏まえて、1日の最大投与量はブセレリンとして1,200 µg（1日4回）とした。

#### 〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉

英国の添付文書では、生殖補助医療における早発排卵の防止に対する用法・用量は、1日投与量は600 µgであるが、患者によっては下垂体脱感作を達成するために1,200 µgまで必要となる場合があると記載されている。有用性が確認された海外臨床試験<sup>1-5)</sup>では、600 µg/日、900 µg/日又は1,200 µg/日から開始して効果が不十分な場合には1,200 µg/日まで漸増されていた。また、有用性が確認された国内臨床試験<sup>6-9)</sup>や国内の使用実態に係る公表文献では、600 µg/日又は900 µg/日から開始して効果が不十分な場合には900 µg/日又は1,200 µg/日まで漸増されていた。教科書等も含めたこれらの検討結果を踏まえ、通常用量としては、英国の承認されている用法・用量や国内外臨床試験における最小用量である1日600 µgとし、十分な効果が得られない場合は、1,200 µgに増量することができるとした。

## 4. 用法及び用量に関連する注意

### 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誘導体制剤の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]

(解説)

GnRH誘導体制剤の長期投与により骨塩量の低下がみられるとの報告がある。骨塩量の低下はエストロゲン分泌抑制に起因する可能性が考えられる。

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]

(解説)

妊娠中に投与すると流産する可能性がある。また月経周期1～2日目以降、後になるほど卵胞が成熟し、次回の月経を抑制できなくなる。

#### 〈生殖補助医療における卵胞成熟〉

7.3 血清エストラジオール濃度や超音波検査により十分な卵胞の発育を確認した上で投与すること。

(解説)

本剤をトリガーとして投与し、34～36時間後には採卵することから、本剤の投与時点で十分に卵胞発育している必要がある。

#### 〈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。
- ・通常は、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。

(解説)

「生殖医療ガイドライン」(日本生殖医学会、2021年6月)では、アゴニスト法による卵巣刺激に用いる場合の本剤の用法・用量が以下のとおり記載されている。

ロング法：前周期の黄体中期(28日周期であれば21日目)又は前周期の月経2日目から本剤600～1,200 µg/日の鼻腔内投与を開始する。一般的には本剤を2週間以上継続した時点、又は採卵周期の月経開始後に血中エストラジオールが30 pg/mL以下となったことで本剤による下垂体脱感作を確認し、ゴナドトロピン(FSH/hMG 150～450単位)の投与を開始する。最終的な卵胞成熟の誘発はヒト絨毛性腺刺激ホルモン(hCG)で行い、hCG投与日まで本剤の投与を継続する。

ショート法：採卵周期の月経1～2日目より本剤600～1,200 µg/日の鼻腔内投与を開始し、同時にゴナドトロピン(FSH/hMG 150～450単位)の投与を開始する。最終的な卵胞成熟の誘発はhCGで行い、本剤はhCG投与日まで継続する。

注意) 本剤の生殖補助医療における早発排卵の防止に対する承認されている用法・用量は、「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。」である。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

〈子宮内膜症〉〈中枢性思春期早発症〉〈子宮筋腫〉

該当しない(2009年4月以前の承認)

〈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〉

該当しない(本剤は公知申請に基づき、本効能を取得した医薬品である)

### (2) 臨床薬理試験

#### ① 単回投与<sup>10)</sup>

健康成人男子5名に本剤を150、300、450 µg 鼻腔内投与、及び5 µg 皮下投与した結果、理学的所見並びに臨床検査成績から、本剤に起因する異常所見は認められなかった。

注意) 本剤の承認されている用法・用量は、1回あたり左右の鼻腔内に各々1噴霧ずつ(1回あたりブセレリンとして計300 µg)である。詳細は「V. 3. 用法及び用量」参照。

#### ② 反復投与<sup>\*1)</sup>

健康成人男子6名に本剤を1回300 µg、1日3回8日間鼻腔内投与した結果、理学的所見並びに臨床検査成績から、本剤に起因する異常所見は認められなかった。また、投与終了後の下垂体機能検査においても問題となる所見は認められなかった。

### (3) 用量反応探索試験

#### 1) 探索的試験

##### 〈子宮内膜症〉<sup>11)</sup>

子宮内膜症患者 28 例を対象に本剤 300、600、900 µg/日を 24 週間投与した。その結果、下垂体機能は用量依存的に抑制され、900 µg/日が最も強力であった。卵巣におけるエストロジオール分泌抑制も 900 µg/日で早期に最も強力な作用が認められた。

##### 〈子宮筋腫〉<sup>12)</sup>

子宮筋腫患者 8 例に本剤 600、900、1,200 µg/日を 16 週間投与した結果、筋腫の縮小、臨床症状の改善がみられ、本剤の子宮筋腫患者に対する有効性が確認された。

#### 2) 無作為化並行用量反応試験

##### 〈子宮内膜症〉<sup>13)</sup>

子宮内膜症患者 248 例（スプレキユア群 204 例）を対象に本剤初期投与量 300、600、900 µg/日を投与し、2、4 ヶ月後に 300 µg/日の増量を行った結果、本剤の子宮内膜症における至適用量は 900 µg/日と判断された。

##### 〈子宮筋腫〉<sup>14)</sup>

臨床症状を有する子宮筋腫患者 168 例に本剤を 600、900、1,200 µg/日を 16 週間鼻腔内投与した。その結果、臨床効果並びに安全性を総合した有用性において 900 µg 及び 1,200 µg 群は 600 µg 群よりも有意に優れ、900 µg と 1,200 µg の間に有意差は認められなかったことから本剤の至適用量は 1 日 900 µg であると判断された。

注意) 本剤の承認されている用法・用量は、1 回あたり左右の鼻腔内に各々 1 噴霧ずつ（1 回あたりブセレリンとして計 300 µg）を 1 日 3 回である。詳細は「V. 3. 用法及び用量」参照。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### 〈子宮内膜症〉

##### ①国内第 II 相/第 III 相試験<sup>13、15-18)</sup>

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 300~1,200 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。

表 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%) |
| 卵巣腫瘍     | 132 例 | 101 例 (76.5%) |

##### ②国内第 III 相二重盲検比較試験<sup>15)</sup>

|        |   |
|--------|---|
| 試験デザイン | 二重盲検群間比較試験（ダブルダミー法、多施設共同研究：39 施設）   |
| 目的     | 子宮筋腫に対する本剤の臨床的有用性についてプラセボを対照として比較検討する。  |
| 対象     | 年齢 20~47 歳の排卵性月経を有する Beecham 分類 II 期以上の子宮内膜症患者 216 例（本剤群：108 例、ダナゾール群 108 例）                    |
| 試験方法   | 本剤群（900 µg/日）：1 回 2 噴霧 1 日 3 回（朝、昼、晩）<br>ダナゾール群（400 µg/日）：1 回 2 カプセル 1 日 2 回（朝、晩）<br>投与期間：24 週間 |

|      |   |
|------|---|
| 観察項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・月経時の症状：下腹痛、腰痛、排優痛、頭痛、悪心、過多月経、総合（投与前、投与終了後の再来月経時）</li> <li>・自覚症状：下腹痛、腰痛、性交痛、排便痛、内診時の疼痛、総合（4週毎）</li> <li>・他覚所見：ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、卵巣腫瘍、子宮腫大（4週毎）</li> <li>・その他：排卵、性器出血、臨床検査、随伴症状、骨計測（MD法）</li> </ul> |
| 結果   | 改善率は、本剤群 81%（88/108例）及びダナゾール群 60%（65/108例）であった。   |

#### 〈子宮筋腫〉

#### ③国内第II相/第III相試験<sup>12, 14, 19-20)</sup>

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600~1,200 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。

表 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%） |

表 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%）  |

#### ④国内第III相二重盲検比較試験<sup>20)</sup>

|        |   |
|--------|---|
| 試験デザイン | 二重盲検群間比較試験（多施設共同研究：13施設）  |
| 目的     | 子宮筋腫に対する本剤の臨床的有用性についてプラセボを対照として比較検討する。  |
| 対象     | 年齢39~56歳の閉経を迎えていない子宮筋腫患者102例<br>（本剤群：49例、プラセボ群：53例）   |
| 試験方法   | 本剤又はプラセボを月経周期第1~2日目より1日900 µg（1回2噴霧1日3回）を鼻腔内投与する。<br>投与期間：16週間  |
| 観察項目   | 下記項目を4週毎に観察する。<br><ul style="list-style-type: none"> <li>・子宮筋腫に基づく疼痛：下腹痛、腰痛、頭痛</li> <li>・性器出血量：過多月経</li> <li>・筋腫の大きさ：子宮体積、筋腫核体積</li> <li>・末梢赤血球系検査：赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値</li> </ul> |
| 結果     | 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。                     |

### 〈中枢性思春期早発症〉

#### ⑤国内臨床試験<sup>21)</sup>

非盲検法にて4施設で実施した総計37例（最終評価時投与方法：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 900～1,800 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。

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。

表 症状別臨床効果

| 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%) |

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

#### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

#### (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

GnRH、リュープロレリン酢酸塩、ナファレリン酢酸塩、ゴセレリン酢酸塩

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 1) 作用部位

下垂体－性腺系

##### 2) 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<sup>22)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 臨床薬理試験

###### [1] 下垂体ゴナドトロピン分泌能抑制作用

###### <子宮内膜症>

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<sup>23)</sup>。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<sup>11)</sup>。

###### <子宮筋腫>

正常月経周期女子に、卵胞期初期か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<sup>23)</sup>。

###### [2] 卵巣機能抑制作用

###### <子宮内膜症>

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<sup>11、13、15、16)</sup>。

###### [3] 子宮筋腫組織に対する効果

###### <子宮筋腫>

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<sup>24)</sup>。

##### 2) 動物試験

###### [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\*<sup>2)</sup>あるいは雌モルモット\*<sup>3)</sup>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<sup>25、26)</sup>。

#### 〈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、精囊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\*<sup>4)</sup>。

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<sup>27、28)、\*5)</sup>。

#### [2] 実験的子宮内膜症に対する効果

##### 〈子宮内膜症〉

③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<sup>29)</sup>。

#### [3] 単回又は短期間投与による薬理作用

##### 〈生殖補助医療における卵胞成熟〉

④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\*<sup>6)</sup>。

⑤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\*<sup>6)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>30)</sup>

健康成人男子4名に本剤（ブセレリンとして300 µg）を鼻腔内単回投与した場合、44分で最高血漿中濃度に達した。その後、半減期66分で血漿中より消失した。

測定はラジオイムノアッセイ法で行った。

表 単回投与時の血漿中濃度パラメータ

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

(平均値±標準誤差、n=4)

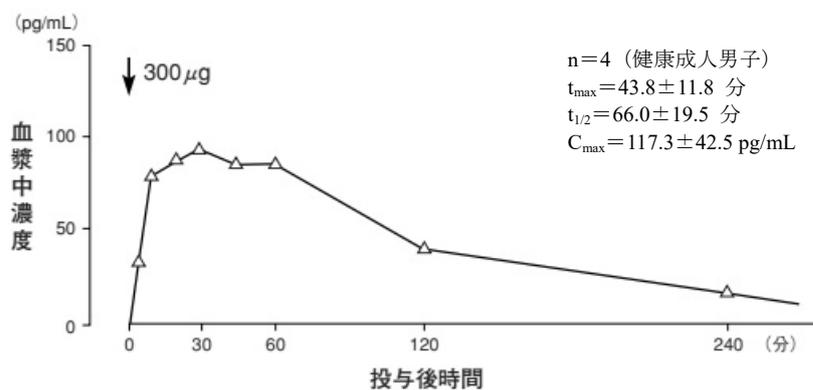


図 単回投与後のブセレリンの平均血漿中濃度

##### 2) 反復投与<sup>\*1)</sup>

健康成人男子6名に本剤をブセレリンとして1日900 µg/日（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。

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

単回投与時と8日間の反復投与時で有意な差を認めなかったため、以下単回投与につき記載した。

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

$0.83 \pm 0.23 \text{ min}^{-1}$  (平均値 $\pm$ S.E.)<sup>30)</sup> (n=4、健康成人男子、ブセレリンとして 300  $\mu\text{g}$  単回鼻腔内投与)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

**3. 母集団 (ポピュレーション) 解析**

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

**4. 吸収**

鼻粘膜より約 1% 吸収され、血中に入る (ラット)<sup>\*7)</sup>。

**5. 分布**

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

授乳中の Wistar-Imamichi 系ラット (n=10) に 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を皮下投与した場合、投与 1.5 時間後の乳汁中濃度は  $2.236 \pm 0.336 \text{ ng/mL}$  であり、投与 24 時間後には、ほぼ検出限界値まで低下した<sup>\*8)</sup>。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ラットに  $^{125}\text{I}$  標識体を静注した場合、投与 1 時間後には組織に広く分布し、甲状腺、下垂体、肝臓、腎臓、卵巣及び松果体で血中より高濃度の放射能が検出された。投与 24 時間後には放射能は甲状腺でのみ高濃度に検出されたにすぎなかった。甲状腺の放射能は離脱した  $^{125}\text{I}$  の取込みに起因すると考えられる\*<sup>9)</sup>。

表 ラットに  $^{125}\text{I}$ -Hoe766 を静注したときの組織内分布 (n=4)

| 組 織                  | 組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度 比 |                |                |                    |
|----------------------|---------------------|----------------|----------------|--------------------|
|                      | 投与 1 時間後            | 投与 3 時間後       | 投与 6 時間後       | 投与 24 時間後          |
| 肝 臓                  | 3.518±0.305         | 0.735±0.043    | 0.290±0.001    | 0.545±0.067        |
| 腎 臓                  | 9.255±0.298         | 1.920±0.236    | 0.548±0.012    | 0.763±0.088        |
| 下 垂 体                | 18.003±3.967        | 2.060±0.835    | 0.003±0.002    | 0.603±0.255        |
| 松 果 体                | 1.168±0.315         | 0.463±0.274    | 0.403±0.247    | 0.423±0.244        |
| 視 床 下 部              | 0.065±0.013         | 0.013±0.007    | 0.038±0.005    | 0.228±0.208        |
| 大 脳 皮 質<br>(視床下部を除く) | 0.040±0.001         | 0.035±0.003    | 0.033±0.005    | 0.115±0.035        |
| 肺                    | 0.988±0.083         | 0.528±0.008    | 0.438±0.011    | 0.513±0.023        |
| 脾 臓                  | 0.455±0.039         | 0.335±0.018    | 0.273±0.009    | 0.310±0.017        |
| 副 腎                  | 0.498±0.106         | 0.263±0.034    | 0.178±0.003    | 0.213±0.082        |
| 筋 肉                  | 0.205±0.082         | 0.103±0.011    | 0.095±0.003    | 0.103±0.011        |
| 唾 液 腺                | 0.590±0.295         | 0.270±0.053    | 0.263±0.008    | 0.278±0.033        |
| 甲 状 腺                | 25.835±1.685        | 224.830±29.570 | 334.173±51.888 | 10686.933±2135.355 |
| 精 巣                  | 0.515±0.005         | 0.590±0.010    | 0.245±0.025    | 0.335±0.005        |
| 精 巣 上 体              | 0.455±0.125         | 0.325±0.025    | 0.250±0.010    | 0.335±0.045        |
| 卵 巣                  | 4.930±0.990         | 0.605±0.035    | 0.365±0.005    | 0.515±0.055        |
| 子 宮                  | 0.620±0.030         | 0.485±0.035    | 0.450±0.020    | 0.390±0.001        |

(6) 血漿蛋白結合率

40～50% (*in vitro*、ラット)\*<sup>10)</sup>

50～70% (*in vivo*、ラット)\*<sup>10)</sup>

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤は、生体内成分である GnRH と同様な酵素分解を受ける。

<ラット (*in vitro*)>\*<sup>11)</sup>

ラットの各組織ホモジネートの上清を用いて検討した結果、プセレリン酢酸塩の主要な代謝部位は肝臓及び腎臓であると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考: (*in vitro*)>\*<sup>11)</sup>

主なプセレリン分解酵素は哺乳動物の肝臓及び下垂体前葉から単離されるピログルタミン-アミノペプチダーゼである。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ブセレリン酢酸塩溶液を皮下投与したときヒト尿中に4つの代謝物が認められており、主要代謝物は②であった\*<sup>12)</sup>。

##### 代謝物の構造式

- ① H-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>
- ② H-Tyr-D-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>
- ③ H-D-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>
- ④ H-Leu-Arg-Pro-NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

<ラット>\*<sup>13)</sup>

ラットにおいてもヒトと同様の代謝物が認められているがいずれも活性はほとんどない。

## 7. 排泄

### 1) 単回投与<sup>30)</sup>

健康成人男子5名にブセレリンとして300 µgを鼻腔内単回投与したとき、24時間以内に投与量の1%以下が尿中に排泄された。尿中への排泄はいずれも速やかであり、投与2時間以内に24時間排泄量の49~60%が排泄された。

### 2) 反復投与\*<sup>1)</sup>

健康成人男子6名にブセレリンとして1回300 µgを1日3回、8日間鼻腔内に反復投与したとき、1、4、8日目とも投与量の1%以下が尿中に排泄された。1、4、8日目の排泄量には有意な差は認められず、単回投与時の排泄率と類似していた。吸収には有意差がなく、蓄積性はみられなかった。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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

(解説)

- 2.1 子宮内膜症及び子宮筋腫は、類似疾患（悪性腫瘍など）との鑑別が困難なことがあり、本剤投与中に診断のつかない異常性器出血がある場合は他の疾患（悪性腫瘍など）のおそれがある。
- 2.2 他の GnRH 誘導体による流産の報告がある。
- 2.3 皮下投与において、授乳中のラットで乳汁中への移行がみられたとの報告がある。（「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」参照）
- 2.4 過敏症の既往歴のある患者では、重大な副作用であるアナフィラキシーがあらわれるおそれがある。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 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。[2.1 参照]
- 8.2 本剤及び他の GnRH 誘導体制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 誘導体制剤をやむを得ず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、卵巢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。

(解説)

- 8.1 子宮内膜症は類似疾患との鑑別が困難なことがあり、本剤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、他の疾患（悪性腫瘍など）が疑われる。
- 8.2 GnRH の down regulation により、偽閉経状態とする作用機序を持っているため、エストロゲン分泌の抑制による骨塩量減少がみられる可能性がある。
- 8.4 安全性に配慮した適正使用が必要であることから、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旨を設定した。
- 8.5 本剤を用いて不妊治療を行った場合に卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあり、重症化すると脳梗塞や肺塞栓を含む血栓塞栓症を伴う場合もあることから、卵巣過剰刺激症候群の重症化リスクを最小化するために、卵巣過剰刺激症候群の自覚症状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、あらかじめ患者に説明を行う旨を設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 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。

(解説)

- 9.1.1 更年期の不定愁訴のひとつとしてうつ病障害が知られている。本剤のエストロゲン低下作用により、偽閉経状態になると更年期様の症状があらわれることがある。
- 9.1.2 粘膜下筋腫のある患者に本剤を投与したときに大量出血を起こした症例報告がある。
- 9.1.3 血圧上昇の機序は明らかではないが、血圧を上昇させる可能性がある。
- 9.1.4 耐糖能悪化の機序は明らかではないが、血糖値上昇の報告がある。
- 9.1.5 発現機序は明らかではないが、狭心症、心筋梗塞、及び脳梗塞の報告がある。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

#### 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]

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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]

(解説)

妊娠中に投与すると流産する可能性がある。また月経周期 1~2 日目以降、後になるほど卵胞が成熟し、次回の月経を抑制できなくなる。

(6) 授乳婦

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]

(解説)

動物実験で乳汁中への移行がみられたとの報告がある。〔VII. 5. (3) 乳汁への移行性〕参照)

(7) 小児等

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。

(解説)

これまでに、低出生体重児、新生児、乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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<br>エストラジオール誘導体<br>エストリオール誘導体<br>結合型エストロゲン製剤<br>卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤<br>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<br>インスリン製剤<br>グリベンクラミド 等<br>[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。                                 |

## 8. 副作用

### 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 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]

#### <初期症状>

##### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー

上述の症状の他に口内異常感、そう痒感、皮膚の一過性紅潮、心悸亢進、悪心、胸部不快感、無力感等が認められることがある。進行すれば重篤な状態になる可能性もある。

##### 11.1.2 うつ症状

うつ症状は、抑うつ気分のみならず、きわめて多彩な症状を呈する。

身体的側面では、不眠、頭重、眼精疲労、倦怠感、易疲労性等の不定愁訴がある。

##### 11.1.3 脱毛

ブラッシングや洗髪時に、抜け毛が多いことに気付くケースが多い。

患者背景、年齢、副作用発現までの日数等はまちまちで、作用機序は不明であるが現在までに報告がある。

##### 11.1.4 狭心症、心筋梗塞、脳梗塞

胸部不快感・絞扼感、あるいは一過性の脳虚血発作（発現が急で、一過性の片麻痺、言語障害等が出現）等を示すことがある。

##### 11.1.5 血小板減少、白血球減少

血小板減少：点状出血及び紫斑が認められることが多い。その他、鼻出血・歯肉出血等が認められ、悪寒・発熱を呈することもある。

白血球減少：発熱、咽頭痛、倦怠感等が認められることが多い。

##### 11.1.6 不正出血

月経様出血、点状出血が認められることがある。

##### 11.1.7 卵巣のう胞破裂

上述の症状の他に腰痛等が認められることがある。

### 11.1.8 肝機能障害、黄疸

発熱、発疹等が早期にあらわれ、しだいに全身倦怠感と嘔気、嘔吐等の消化器症状が出現する。皮膚や白目が黄色になる。

### 11.1.9 糖尿病の発症又は増悪

全身倦怠感、口渇、多飲、体重減少等の症状が出現する。

## (2) その他の副作用

| 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<br>症状 | ほてり  |   | リビドー減退、外陰部そ<br>う痒感、膣乾燥                                | 膣炎、性交痛、視力異<br>常、眼精疲労 |
| 子宮・卵巣         |      | 帯下  | 子宮萎縮、卵巣過剰刺激<br>症状、卵巣のう胞                               | 卵巣機能不全、卵巣過<br>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            |      | 瘡瘡  | 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<br>吐、腹痛、腹部膨満<br>感、食欲減退、便<br>秘、下痢、口渇 | 口内炎   |                      |
| 肝臓            |      | AST、ALT、LDH、ビ<br>リルビン上昇                       | Al-P、 $\gamma$ -GTP 上昇                                |                      |
| 筋骨格系          | 肩こり  | 関節痛、腰痛、頸・<br>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<br>過敏、傾眠、不眠、<br>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<br>怠、トリグリセライ<br>ド上昇、耳鳴              | 咳、耐糖能の悪化、体重<br>減少、悪寒、発熱、コレ<br>ステロール上昇、脱力<br>感、味覚・嗅覚異常 | 甲状腺腫大、下垂体腺<br>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。

### (解説)

#### 子宮内膜症及び子宮筋腫の場合の副作用について

エストロゲン関連症状及び肩こり、頭痛等の更年期障害類似症状は、本剤の主薬理作用であるエストロゲンの低下作用、あるいはそれに伴うエストロゲンの変動によるものである。これらの副作用は投与継続中、あるいは投与中止後軽減・消退する。

#### 生殖補助医療における卵巣成熟及び早発排卵の防止の場合の副作用について

効能又は効果の追加に伴い、卵巣過剰刺激症候群を追加した。

◆副作用頻度一覧表  
 〈子宮内膜症〉

表 項目別副作用発現率（子宮内膜症）－(1)

| 時期                | 承認時迄の治験成績           | 使用成績調査            | 合計                 |
|-------------------|---------------------|-------------------|--------------------|
| 調査施設数             | 46                  | 690               | 707                |
| 症例数               | 356                 | 3,681             | 4,037              |
| 副作用発現症例数          | 184                 | 770               | 954                |
| 副作用発現件数           | 421                 | 1,380             | 1,801              |
| 副作用発現症例率          | 51.69%              | 20.92%            | 23.63%             |
| 副作用の種類            | 副作用の種類別発現症例（件数）率（%） |                   |                    |
| <b>皮膚・皮膚付属器障害</b> | <b>26例（7.30）</b>    | <b>41例（1.11）</b>  | <b>67例（1.66）</b>   |
| 発疹                | 14（3.93）            | 12（0.33）          | 26（0.64）           |
| 湿疹                | 0                   | 4（0.11）           | 4（0.10）            |
| 蕁麻疹               | 0                   | 9（0.24）           | 9（0.22）            |
| 膿疱性皮疹             | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.02）            |
| 瘡瘡                | 9（2.53）             | 7（0.19）           | 16（0.40）           |
| そう痒               | 1（0.28）             | 0                 | 1（0.02）            |
| 外陰部そう痒感           | 2（0.56）             | 3（0.08）           | 5（0.12）            |
| 爪がわれる             | 1（0.28）             | 0                 | 1（0.02）            |
| 脱毛（症）             | 0                   | 4（0.11）           | 4（0.10）            |
| *まゆ毛の伸び           | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.02）            |
| *異常色素沈着           | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.02）            |
| <b>筋・骨格系障害</b>    | <b>8例（2.25）</b>     | <b>44例（1.20）</b>  | <b>52例（1.29）</b>   |
| 関節痛               | 7（1.97）             | 8（0.22）           | 15（0.37）           |
| 筋肉痛               | 0                   | 3（0.08）           | 3（0.07）            |
| 腰痛                | 1（0.28）             | 32（0.87）          | 33（0.82）           |
| 背（部）痛             | 0                   | 2（0.05）           | 2（0.05）            |
| 頸部痛               | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.02）            |
| <b>中枢・末梢神経系障害</b> | <b>83例（23.31）</b>   | <b>339例（9.21）</b> | <b>422例（10.45）</b> |
| 肩こり               | 49（13.76）           | 191（5.19）         | 240（5.95）          |
| 頭痛                | 31（8.71）            | 162（4.40）         | 193（4.78）          |
| 頭重（感）             | 0                   | 17（0.46）          | 17（0.42）           |
| 頭部不快感             | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.02）            |
| めまい               | 15（4.21）            | 32（0.87）          | 47（1.16）           |
| 眩暈                | 0                   | 3（0.08）           | 3（0.07）            |
| *失神（様）症状          | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.02）            |
| しびれ（感）            | 3（0.84）             | 15（0.41）          | 18（0.45）           |
| 痙攣                | 2（0.56）             | 0                 | 2（0.05）            |
| 冷感                | 0                   | 4（0.11）           | 4（0.10）            |
| 嘔声                | 1（0.28）             | 0                 | 1（0.02）            |
| <b>自律神経系障害</b>    | <b>2例（0.56）</b>     | <b>35例（0.95）</b>  | <b>37例（0.92）</b>   |
| 多汗                | 2（0.56）             | 34（0.92）          | 36（0.89）           |
| 自律神経障害            | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.02）            |
| <b>視覚障害</b>       | <b>0</b>            | <b>1例（0.03）</b>   | <b>1例（0.02）</b>    |
| *眼球充血             | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.02）            |
| <b>聴覚・前庭障害</b>    | <b>1例（0.28）</b>     | <b>4例（0.11）</b>   | <b>5例（0.12）</b>    |
| 耳鳴                | 1（0.28）             | 3（0.08）           | 4（0.10）            |
| *耳の障害             | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.02）            |
| <b>その他の特殊感覚障害</b> | <b>0</b>            | <b>2例（0.05）</b>   | <b>2例（0.05）</b>    |
| 嗅覚障害              | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.02）            |
| 味覚変化              | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.02）            |
| <b>精神障害</b>       | <b>19例（5.34）</b>    | <b>38例（1.03）</b>  | <b>57例（1.41）</b>   |
| 傾眠                | 2（0.56）             | 11（0.30）          | 13（0.32）           |
| 不眠（症）             | 7（1.97）             | 16（0.43）          | 23（0.57）           |
| 神経過敏（症）           | 11（3.09）            | 11（0.30）          | 22（0.54）           |

\* 現行の添付文書の使用上の注意に未記載の副作用

表 項目別副作用発現率（子宮内膜症）－（2）

| 時期                      | 承認時迄の治験成績          | 使用成績調査            | 合計                 |
|-------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| 不安                      | 2 (0.56)           | 1 (0.03)          | 3 (0.07)           |
| 健忘（症）                   | 0                  | 1 (0.03)          | 1 (0.02)           |
| リビドー減退                  | 1 (0.28)           | 0                 | 1 (0.02)           |
| 精神病的うつ病                 | 0                  | 2 (0.05)          | 2 (0.05)           |
| *躁うつ反応                  | 0                  | 1 (0.03)          | 1 (0.02)           |
| <b>胃腸系障害</b>            | <b>48例 (13.48)</b> | <b>91例 (2.47)</b> | <b>139例 (3.44)</b> |
| 嘔気                      | 1 (0.28)           | 35 (0.95)         | 36 (0.89)          |
| 嘔吐                      | 14 (3.93)          | 9 (0.24)          | 23 (0.57)          |
| 食欲亢進                    | 9 (2.53)           | 0                 | 9 (0.22)           |
| 食欲減退                    | 9 (2.53)           | 10 (0.27)         | 19 (0.47)          |
| 腹痛                      | 12 (3.37)          | 23 (0.62)         | 35 (0.87)          |
| 心窩部痛                    | 0                  | 1 (0.03)          | 1 (0.02)           |
| 胃不快感                    | 0                  | 2 (0.05)          | 2 (0.05)           |
| 腹部膨満感                   | 0                  | 5 (0.14)          | 5 (0.12)           |
| *消化不良                   | 0                  | 2 (0.05)          | 2 (0.05)           |
| 便秘                      | 6 (1.69)           | 8 (0.22)          | 14 (0.35)          |
| 下痢                      | 4 (1.12)           | 6 (0.16)          | 10 (0.25)          |
| 口渇                      | 8 (2.25)           | 2 (0.05)          | 10 (0.25)          |
| 口内炎                     | 1 (0.28)           | 1 (0.03)          | 2 (0.05)           |
| *胃炎                     | 0                  | 2 (0.05)          | 2 (0.05)           |
| *肛門疼痛                   | 0                  | 1 (0.03)          | 1 (0.02)           |
| 消化管障害                   | 0                  | 1 (0.03)          | 1 (0.02)           |
| <b>肝臓・胆管系障害</b>         | <b>16例 (4.49)</b>  | <b>49例 (1.33)</b> | <b>65例 (1.61)</b>  |
| 肝障害                     | 0                  | 2 (0.05)          | 2 (0.05)           |
| 肝機能障害                   | 0                  | 2 (0.05)          | 2 (0.05)           |
| AST (GOT)・ALT (GPT) の上昇 | 16 (4.49)          | 0                 | 16 (0.40)          |
| 血清トランスアミナーゼ             | 0                  | 1 (0.03)          | 1 (0.02)           |
| 血清AST (GOT) 上昇          | 0                  | 26 (0.71)         | 26 (0.64)          |
| 血清ALT (GPT) 上昇          | 0                  | 31 (0.84)         | 31 (0.77)          |
| ビリルビン値上昇                | 0                  | 8 (0.22)          | 8 (0.20)           |
| γ-GTP 上昇                | 0                  | 1 (0.03)          | 1 (0.02)           |
| *チモール混濁反応異常             | 0                  | 1 (0.03)          | 1 (0.02)           |
| *ZTT 異常                 | 0                  | 1 (0.03)          | 1 (0.02)           |
| 肝機能異常                   | 0                  | 6 (0.16)          | 6 (0.15)           |
| <b>代謝・栄養障害</b>          | <b>0</b>           | <b>18例 (0.49)</b> | <b>18例 (0.45)</b>  |
| AI-P 上昇                 | 0                  | 3 (0.08)          | 3 (0.07)           |
| LDH 上昇                  | 0                  | 7 (0.19)          | 7 (0.17)           |
| *LAP 上昇                 | 0                  | 1 (0.03)          | 1 (0.02)           |
| *コリンエステラーゼ上昇            | 0                  | 1 (0.03)          | 1 (0.02)           |
| 血清コレステロール上昇             | 0                  | 2 (0.05)          | 2 (0.05)           |
| トリグリセライド上昇              | 0                  | 6 (0.16)          | 6 (0.15)           |
| *高脂血症                   | 0                  | 1 (0.03)          | 1 (0.02)           |
| <b>内分泌障害</b>            | <b>0</b>           | <b>13例 (0.35)</b> | <b>13例 (0.32)</b>  |
| 低エストロゲン症状               | 0                  | 12 (0.33)         | 12 (0.30)          |
| *甲状腺炎                   | 0                  | 1 (0.03)          | 1 (0.02)           |
| <b>心臓・血管障害</b>          | <b>2例 (0.56)</b>   | <b>1例 (0.03)</b>  | <b>3例 (0.07)</b>   |
| 血圧上昇                    | 2 (0.56)           | 1 (0.03)          | 3 (0.07)           |
| <b>心拍数・心リズム障害</b>       | <b>7例 (1.97)</b>   | <b>10例 (0.27)</b> | <b>17例 (0.42)</b>  |
| 心悸亢進                    | 7 (1.97)           | 10 (0.27)         | 17 (0.42)          |
| *頻脈                     | 0                  | 1 (0.03)          | 1 (0.02)           |
| <b>血管（心臓外）障害</b>        | <b>2例 (0.56)</b>   | <b>0</b>          | <b>2例 (0.05)</b>   |
| 四肢冷感                    | 2 (0.56)           | 0                 | 2 (0.05)           |

\* 現行の添付文書の使用上の注意に未記載の副作用

表 項目別副作用発現率（子宮内膜症）－（3）

| 時期                | 承認時迄の治験成績    | 使用成績調査      | 合計          |
|-------------------|--------------|-------------|-------------|
| <b>呼吸器障害</b>      | 7例 (1.97)    | 15例 (0.41)  | 22例 (0.54)  |
| 鼻炎                | 6 (1.69)     | 9 (0.24)    | 15 (0.37)   |
| 咳                 | 1 (0.28)     | 0           | 1 (0.02)    |
| 呼吸困難              | 0            | 3 (0.08)    | 3 (0.07)    |
| *咽頭炎              | 0            | 1 (0.03)    | 1 (0.02)    |
| 鼻出血               | 0            | 2 (0.05)    | 2 (0.05)    |
| <b>赤血球障害</b>      | 0            | 2例 (0.05)   | 2例 (0.05)   |
| *赤血球增多症           | 0            | 1 (0.03)    | 1 (0.02)    |
| 貧血                | 0            | 1 (0.03)    | 1 (0.02)    |
| <b>白血球・網内系障害</b>  | 3例 (0.84)    | 6例 (0.16)   | 9例 (0.22)   |
| *リンパ節腫大           | 1 (0.28)     | 0           | 1 (0.02)    |
| *頸部リンパ節腫脹         | 0            | 1 (0.03)    | 1 (0.02)    |
| 白血球減少（症）          | 2 (0.56)     | 5 (0.14)    | 7 (0.17)    |
| <b>血小板・出血凝血障害</b> | 0            | 5例 (0.14)   | 5例 (0.12)   |
| 血小板減少（症）          | 0            | 2 (0.05)    | 2 (0.05)    |
| *紫斑（病）            | 0            | 1 (0.03)    | 1 (0.02)    |
| *出血               | 0            | 2 (0.05)    | 2 (0.05)    |
| <b>泌尿器系障害</b>     | 0            | 4例 (0.11)   | 4例 (0.10)   |
| *排尿障害             | 0            | 1 (0.03)    | 1 (0.02)    |
| *残尿感              | 0            | 1 (0.03)    | 1 (0.02)    |
| *頻尿               | 0            | 1 (0.03)    | 1 (0.02)    |
| *尿量減少             | 0            | 1 (0.03)    | 1 (0.02)    |
| <b>女性生殖（器）障害</b>  | 32例 (8.99)   | 227例 (6.17) | 259例 (6.42) |
| 乳房緊満              | 15 (4.21)    | 5 (0.14)    | 20 (0.50)   |
| 乳房萎縮              | 1 (0.28)     | 2 (0.05)    | 3 (0.07)    |
| 女性乳房痛             | 0            | 4 (0.11)    | 4 (0.10)    |
| 不正（子宮）出血          | 6 (1.69)     | 209 (5.68)  | 215 (5.33)  |
| 卵巢過剰刺激症状          | 2 (0.56)     | 0           | 2 (0.05)    |
| *卵巢腫大             | 0            | 2 (0.05)    | 2 (0.05)    |
| 子宮萎縮              | 2 (0.56)     | 0           | 2 (0.05)    |
| 帯下                | 14 (3.93)    | 6 (0.16)    | 20 (0.50)   |
| 膣乾燥               | 1 (0.28)     | 2 (0.05)    | 3 (0.07)    |
| *萎縮性膣炎            | 0            | 2 (0.05)    | 2 (0.05)    |
| 卵巢嚢胞              | 0            | 1 (0.03)    | 1 (0.02)    |
| <b>一般的全身障害</b>    | 109例 (30.62) | 268例 (7.28) | 377例 (9.34) |
| ほてり               | 74 (20.79)   | 210 (5.70)  | 284 (7.03)  |
| 倦怠（感）             | 14 (3.93)    | 29 (0.79)   | 43 (1.07)   |
| 疲労                | 0            | 7 (0.19)    | 7 (0.17)    |
| 脱力（感）             | 0            | 2 (0.05)    | 2 (0.05)    |
| 悪寒                | 0            | 2 (0.05)    | 2 (0.05)    |
| 発熱                | 0            | 1 (0.03)    | 1 (0.02)    |
| 体重増加              | 21 (5.90)    | 8 (0.22)    | 29 (0.72)   |
| 体重減少              | 1 (0.28)     | 2 (0.05)    | 3 (0.07)    |
| 浮腫                | 8 (2.25)     | 15 (0.41)   | 23 (0.57)   |
| *眼瞼浮腫             | 1 (0.28)     | 1 (0.03)    | 2 (0.05)    |
| 顔面浮腫              | 0            | 2 (0.05)    | 2 (0.05)    |
| 下腿浮腫              | 0            | 1 (0.03)    | 1 (0.02)    |
| *疼痛               | 0            | 3 (0.08)    | 3 (0.07)    |
| 胸痛                | 0            | 1 (0.03)    | 1 (0.02)    |

\* 現行の添付文書の使用上の注意に未記載の副作用

〈子宮筋腫〉

表 項目別副作用発現率（子宮筋腫）－(1)

| 時期                | 承認時迄の治験成績           | 使用成績調査            | 合計                |
|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| 調査施設数             | 20                  | 434               | 454               |
| 症例数               | 237                 | 3,447             | 3,684             |
| 副作用発現症例数          | 103                 | 275               | 378               |
| 副作用発現件数           | 199                 | 425               | 624               |
| 副作用発現症例率          | 43.46%              | 7.98%             | 10.26%            |
| 副作用の種類            | 副作用の種類別発現症例（件数）率（%） |                   |                   |
| <b>皮膚・皮膚付属器障害</b> | <b>4例（1.69）</b>     | <b>15例（0.44）</b>  | <b>19例（0.52）</b>  |
| 発疹                | 3（1.27）             | 3（0.09）           | 6（0.16）           |
| 湿疹                | 0                   | 3（0.09）           | 3（0.08）           |
| 蕁麻疹               | 1（0.42）             | 1（0.03）           | 2（0.05）           |
| *白髪               | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.03）           |
| そう痒感              | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.03）           |
| 脱毛（症）             | 0                   | 4（0.12）           | 4（0.11）           |
| 爪疾患               | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.03）           |
| 顔面皮疹              | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.03）           |
| *色素沈着             | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.03）           |
| <b>筋・骨格系障害</b>    | <b>8例（3.38）</b>     | <b>10例（0.29）</b>  | <b>18例（0.49）</b>  |
| 関節痛               | 3（1.27）             | 5（0.15）           | 8（0.22）           |
| 背（部）痛             | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.03）           |
| 腰痛                | 2（0.84）             | 2（0.06）           | 4（0.11）           |
| 頸部痛               | 3（1.27）             | 1（0.03）           | 4（0.11）           |
| そ径部痛              | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.03）           |
| <b>中枢・末梢神経系障害</b> | <b>74例（31.22）</b>   | <b>122例（3.54）</b> | <b>196例（5.32）</b> |
| 肩こり               | 29（12.24）           | 74（2.15）          | 103（2.80）         |
| 冷感                | 0                   | 3（0.09）           | 3（0.08）           |
| 頭痛                | 32（13.50）           | 59（1.71）          | 91（2.47）          |
| 頭重（感）             | 0                   | 8（0.23）           | 8（0.22）           |
| めまい               | 9（3.80）             | 5（0.15）           | 14（0.38）          |
| しびれ（感）            | 3（1.27）             | 6（0.17）           | 9（0.24）           |
| *顔面麻痺             | 1（0.42）             | 0                 | 1（0.03）           |
| <b>自律神経系障害</b>    | <b>1例（0.42）</b>     | <b>20例（0.58）</b>  | <b>21例（0.57）</b>  |
| 多汗                | 0                   | 19（0.55）          | 19（0.52）          |
| *冷汗               | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.03）           |
| 寝汗                | 1（0.42）             | 0                 | 1（0.03）           |
| <b>視覚障害</b>       | <b>0</b>            | <b>1例（0.03）</b>   | <b>1例（0.03）</b>   |
| *眼痛               | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.03）           |
| <b>聴覚・前庭障害</b>    | <b>1例（0.42）</b>     | <b>4例（0.12）</b>   | <b>5例（0.14）</b>   |
| 耳鳴                | 1（0.42）             | 4（0.12）           | 5（0.14）           |
| *耳閉感              | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.03）           |
| <b>その他の特殊感覚障害</b> | <b>2例（0.84）</b>     | <b>2例（0.06）</b>   | <b>4例（0.11）</b>   |
| 嗅覚変化              | 2（0.84）             | 1（0.03）           | 3（0.08）           |
| 味覚異常              | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.03）           |
| <b>精神障害</b>       | <b>9例（3.80）</b>     | <b>10例（0.29）</b>  | <b>19例（0.52）</b>  |
| 眠気                | 1（0.42）             | 1（0.03）           | 2（0.05）           |
| 不眠（症）             | 2（0.84）             | 4（0.12）           | 6（0.16）           |
| 神経過敏（症）           | 2（0.84）             | 6（0.17）           | 8（0.22）           |
| 知覚減退              | 1（0.42）             | 0                 | 1（0.03）           |
| 気分不良              | 1（0.42）             | 0                 | 1（0.03）           |
| *感情鈍麻             | 1（0.42）             | 0                 | 1（0.03）           |
| 食欲不振              | 0                   | 1（0.03）           | 1（0.03）           |
| 焦燥感               | 1（0.42）             | 0                 | 1（0.03）           |
| <b>消化管障害</b>      | <b>21例（8.86）</b>    | <b>17例（0.49）</b>  | <b>38例（1.03）</b>  |
| 嘔気・嘔吐             | 16（6.75）            | 0                 | 16（0.43）          |

\* 現行の添付文書の使用上の注意に未記載の副作用

表 項目別副作用発現率（子宮筋腫）－(2)

| 時期                     | 承認時迄の治験成績          | 使用成績調査             | 合計                 |
|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 嘔気                     | 0                  | 8 (0.23)           | 8 (0.22)           |
| 嘔吐                     | 0                  | 5 (0.15)           | 5 (0.14)           |
| 胃膨満                    | 0                  | 1 (0.03)           | 1 (0.03)           |
| 腹痛                     | 1 (0.42)           | 1 (0.03)           | 2 (0.05)           |
| 胃不快感                   | 0                  | 1 (0.03)           | 1 (0.03)           |
| 腹部膨満 (感)               | 1 (0.42)           | 3 (0.09)           | 4 (0.11)           |
| 便秘                     | 2 (0.84)           | 1 (0.03)           | 3 (0.08)           |
| 下痢                     | 0                  | 1 (0.03)           | 1 (0.03)           |
| 口渇                     | 0                  | 1 (0.03)           | 1 (0.03)           |
| 口内炎                    | 1 (0.42)           | 1 (0.03)           | 2 (0.05)           |
| *舌荒れ                   | 0                  | 1 (0.03)           | 1 (0.03)           |
| <b>肝臓・胆管系障害</b>        | <b>5例 (2.11)</b>   | <b>27例 (0.78)</b>  | <b>32例 (0.87)</b>  |
| AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇 | 5 (2.11)           | 0                  | 5 (0.14)           |
| 肝機能異常                  | 0                  | 8 (0.23)           | 8 (0.22)           |
| 血清AST (GOT) 上昇         | 0                  | 9 (0.26)           | 9 (0.24)           |
| 血清ALT (GPT) 上昇         | 0                  | 17 (0.49)          | 17 (0.46)          |
| *LAP 上昇                | 0                  | 1 (0.03)           | 1 (0.03)           |
| γ-GTP 上昇               | 0                  | 3 (0.09)           | 3 (0.08)           |
| ビリルビン値上昇               | 0                  | 1 (0.03)           | 1 (0.03)           |
| <b>代謝・栄養障害</b>         | <b>0</b>           | <b>3例 (0.09)</b>   | <b>3例 (0.08)</b>   |
| LDH 上昇                 | 0                  | 1 (0.03)           | 1 (0.03)           |
| *血糖値上昇                 | 0                  | 1 (0.03)           | 1 (0.03)           |
| トリグリセライド上昇             | 0                  | 2 (0.06)           | 2 (0.05)           |
| <b>内分泌障害</b>           | <b>0</b>           | <b>5例 (0.15)</b>   | <b>5例 (0.14)</b>   |
| 低エストロゲン症状              | 0                  | 5 (0.15)           | 5 (0.14)           |
| <b>心・血管障害 (一般)</b>     | <b>3例 (1.27)</b>   | <b>1例 (0.03)</b>   | <b>4例 (0.11)</b>   |
| 血圧上昇                   | 3 (1.27)           | 1 (0.03)           | 4 (0.11)           |
| <b>心拍数・心リズム障害</b>      | <b>1例 (0.42)</b>   | <b>1例 (0.03)</b>   | <b>2例 (0.05)</b>   |
| 動悸                     | 1 (0.42)           | 1 (0.03)           | 2 (0.05)           |
| <b>呼吸器系障害</b>          | <b>3例 (1.27)</b>   | <b>4例 (0.12)</b>   | <b>7例 (0.19)</b>   |
| *咽頭閉塞感                 | 0                  | 1 (0.03)           | 1 (0.03)           |
| 鼻炎                     | 0                  | 1 (0.03)           | 1 (0.03)           |
| 鼻閉                     | 2 (0.84)           | 0                  | 2 (0.05)           |
| *鼻腔内異物感                | 0                  | 1 (0.03)           | 1 (0.03)           |
| 鼻出血                    | 0                  | 1 (0.03)           | 2 (0.05)           |
| <b>白血球・網内系障害</b>       | <b>0</b>           | <b>4例 (0.12)</b>   | <b>4例 (0.11)</b>   |
| *顆粒球減少 (症)             | 0                  | 1 (0.03)           | 1 (0.03)           |
| 白血球減少 (症)              | 0                  | 3 (0.09)           | 3 (0.08)           |
| <b>血小板・出血凝血障害</b>      | <b>0</b>           | <b>1例 (0.03)</b>   | <b>1例 (0.03)</b>   |
| 血小板減少 (症)              | 0                  | 1 (0.03)           | 1 (0.03)           |
| <b>泌尿器系障害</b>          | <b>0</b>           | <b>2例 (0.06)</b>   | <b>2例 (0.05)</b>   |
| *排尿障害                  | 0                  | 1 (0.03)           | 1 (0.03)           |
| *BUN 上昇                | 0                  | 1 (0.03)           | 1 (0.03)           |
| <b>女性生殖 (器) 障害</b>     | <b>11例 (4.64)</b>  | <b>16例 (0.46)</b>  | <b>27例 (0.73)</b>  |
| 乳房膨満                   | 7 (2.95)           | 1 (0.03)           | 8 (0.22)           |
| 不正 (子宮) 出血             | 1 (0.42)           | 15 (0.44)          | 16 (0.43)          |
| 帯下                     | 2 (0.84)           | 0                  | 2 (0.05)           |
| 膣乾燥                    | 1 (0.42)           | 0                  | 1 (0.03)           |
| <b>一般的全身障害</b>         | <b>56例 (23.63)</b> | <b>103例 (2.99)</b> | <b>159例 (4.32)</b> |
| ほてり                    | 47 (19.83)         | 95 (2.76)          | 142 (3.85)         |
| 倦怠・疲労                  | 2 (0.84)           | 0                  | 2 (0.05)           |
| 体重増加                   | 5 (2.11)           | 0                  | 5 (0.14)           |
| 浮腫                     | 1 (0.42)           | 2 (0.06)           | 3 (0.08)           |
| 易疲労感                   | 0                  | 2 (0.06)           | 2 (0.05)           |
| *皮下出血                  | 1 (0.42)           | 0                  | 1 (0.03)           |
| 倦怠 (感)                 | 0                  | 3 (0.09)           | 3 (0.08)           |
| 胸痛                     | 0                  | 1 (0.03)           | 1 (0.03)           |

\* 現行の添付文書の使用上の注意に未記載の副作用

〈中枢性思春期早発症〉

表 項目別副作用発現率（中枢性思春期早発症）

[注射剤との併用例を含む]

| 時期        | 承認時迄の治験成績 | 使用成績調査              | 合計        |
|-----------|-----------|---------------------|-----------|
| 調査施設数     | 4         | 33                  | 36        |
| 症例数       | 37        | 177                 | 214       |
| 副作用発現症例数  | 0         | 4                   | 4         |
| 副作用発現件数   | 0         | 4                   | 4         |
| 副作用発現症例率  | 0.00%     | 2.26%               | 1.87%     |
| 副作用の種類    |           | 副作用の種類別発現症例（件数）率（%） |           |
| 代謝・栄養障害   | 0例        | 1例 (0.56)           | 1例 (0.47) |
| LDH上昇     | 0         | 1 (0.56)            | 1 (0.47)  |
| 白血球・網内系障害 | 0例        | 1例 (0.56)           | 1例 (0.47) |
| *白血球増多（症） | 0         | 1 (0.56)            | 1 (0.47)  |
| 女性生殖（器）障害 | 0例        | 2例 (1.13)           | 2例 (0.93) |
| 女性乳房痛     | 0         | 1 (0.56)            | 1 (0.47)  |
| 不正（子宮）出血  | 0         | 1 (0.56)            | 1 (0.47)  |

\* 現行の添付文書の使用上の注意に未記載の副作用

◆患者背景別副作用発現頻度

〈子宮内膜症〉

①年齢

使用成績調査 3,681 例について、19 歳以下、20～29 歳、30～39 歳、40～49 歳、50 歳以上の 5 層に分けて副作用発現症例率を検討した結果、年齢による差は認められなかった。

表 年齢別副作用発現率（子宮内膜症）

| 要因        |        | 症例数  | 副作用発現症例数 | 副作用発現件数 | 副作用発現症例率 (%) | 備考   |
|-----------|--------|------|----------|---------|--------------|------|
| 年齢<br>(歳) | 不明・未記載 | 0    | 0        | 0       | 0            | N.S. |
|           | ～19    | 34   | 1        | 4       | 2.94         |      |
|           | 20～29  | 883  | 189      | 321     | 21.40        |      |
|           | 30～39  | 1500 | 305      | 571     | 20.33        |      |
|           | 40～49  | 1189 | 256      | 449     | 21.53        |      |
| 50～       | 75     | 19   | 34       | 25.33   |              |      |

②投与前重症度

投与前重症度が、不明・未記載の 60 例を除いた使用成績調査 3,621 例についてビーチャム分類I期、II期、III期、IV期の投与前重症度別副作用発現症例率を検討した結果、投与前重症度による差は認められなかった。

表 投与前重症度別副作用発現率（子宮内膜症）

| 要因     |        | 症例数  | 副作用発現症例数 | 副作用発現件数 | 副作用発現症例率 (%) | 備考   |
|--------|--------|------|----------|---------|--------------|------|
| 投与前重症度 | 不明・未記載 | 60   | 16       | 40      | 26.67        | N.S. |
|        | I期     | 740  | 135      | 209     | 18.24        |      |
|        | II期    | 1983 | 412      | 738     | 20.78        |      |
|        | III期   | 784  | 184      | 339     | 23.47        |      |
|        | IV期    | 114  | 23       | 53      | 20.18        |      |

## 〈子宮筋腫〉

### ①年齢

使用成績調査 3,447 例のうち未記載の 1 例を除いた 3,446 例について、29 歳以下、30～39 歳、40～49 歳、50 歳以上の 4 層に分けて副作用発現症例率を検討した結果、年齢による差は認められなかった。

表 年齢別副作用発現率（子宮筋腫）

| 要因        |        | 症例数   | 副作用発現症例数 | 副作用発現件数 | 副作用発現症例率(%) | 備考   |
|-----------|--------|-------|----------|---------|-------------|------|
| 年齢<br>(歳) | 不明・未記載 | 1     | 0        | 0       | —           | N.S. |
|           | ～29    | 198   | 19       | 33      | 9.60        |      |
|           | 30～39  | 794   | 58       | 79      | 7.30        |      |
|           | 40～49  | 2,102 | 165      | 262     | 7.85        |      |
|           | 50～    | 352   | 33       | 51      | 9.38        |      |

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 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。

(解説)

14.1 点鼻液であり、鼻腔内の吸収を安定させるために鼻をかむ等の注意をする旨を記載した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

ブセ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。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>31)、\*14)</sup>

表 ブセレリン酢酸塩の安全性薬理試験

| 試験項目            | 動物種                            | 投与経路、<br>投与量<br>(mg/kg) | 結果   |   |
|-----------------|--------------------------------|-------------------------|--|---|
| 1. 中枢神経系に対する作用  | (1) 自発運動に対する作用<br>(オープンフィールド法) | ICR マウス                 | s.c., 0.3,1,3  | 0.3 mg/kg 以上で一過性の排便減少。3 mg/kg で一過性の ambulation, rearing 減少、洗顔様動作の増加 |
|                 | (2) ヘキソバルビタール<br>睡眠への影響        | NMRI マウス                | s.c., 0.1,0.3,1  | 睡眠の持続時間に影響なし  |
|                 | (3) 電撃痙攣への影響                   | NMRI マウス                | s.c., 0.3,1,3  | 電撃痙攣に影響なし   |
|                 | (4) ペンテトラゾール<br>痙攣への影響         | NMRI マウス                | s.c., 0.3,1,3  | ペンテトラゾール痙攣及び致死に影響なし   |
|                 | (5) 鎮痛作用 (酢酸 writhing)         | ICR マウス                 | s.c., 0.3,1,3  | 1 及び 3 mg/kg で writhing の発現頻度を抑制                                    |
|                 | (6) 体温への影響                     | SD ラット                  | s.c., 0.3,1,3  | 直腸温に影響なし  |
|                 |                                | ウサギ                     | s.c., 0.3,3  | 直腸温に影響なし  |
| (7) 脳波への影響      | Wistar ラット                     | s.c., 1,10              | 自発脳波に影響なし  |   |
| 2. 自律神経系に対する作用  | (1) 摘出モルモット回腸                  | モルモット                   | 10 <sup>-5</sup> g/mL<br>( <i>in vitro</i> )   | カルバコール、ヒスタミン及び塩化バリウム誘発痙攣に影響なし                                       |
|                 | (2) 摘出ラット輸精管                   | SD ラット                  | 10 <sup>-5</sup> g/mL<br>( <i>in vitro</i> )   | ノルエピネフリン誘発収縮に影響なし   |
| 3. 循環動態に対する作用   | ネコ                             | i.v., 0.1,0.3,1         | 血圧、dp/dt max、心拍数、末梢血流量、呼吸に影響なし   |   |
|                 |                                | s.c., 3                 | 血圧、心拍数、呼吸、心電図に影響なし   |   |
| 4. 胃腸管に対する作用    | (1) 胃液分泌                       | Wistar ラット              | s.c., 0.3,1,3  | 3 mg/kg で胃酸分泌の軽度減少  |
|                 | (2) 胃排出                        | Wistar ラット              | s.c., 1,3  | 胃排出に影響なし  |
|                 | (3) 腸管輸送能                      | NMRI ラット                | s.c., 1,3  | 1 及び 3 mg/kg で輸送能軽度抑制   |
|                 | (4) 胆汁分泌                       | SD ラット                  | s.c., 1,3  | 胆汁分泌に影響なし   |
|                 | (5) 膵液分泌                       | SD ラット                  | s.c., 1,3  | 膵液分泌に影響なし   |
| 5. その他の作用       | (1) 摘出子宮に対する影響                 | 発情間期及び妊娠 SD ラット         | 10 <sup>-5</sup> g/mL<br>( <i>in vitro</i> )   | 妊娠及び非妊娠ラットの摘出子宮自動運動に影響なし  |
|                 | (2) 血糖に対する影響                   | Wistar ラット              | s.c., 0.1,0.3,1  | 血糖値に影響なし  |
|                 |                                | ウサギ                     | s.c., 0.1,0.3,1  | 血糖値に影響なし  |
|                 | (3) 利尿作用                       | Wistar ラット              | i.v., 0.1,0.3,1  | 0.1 mg/kg 以上で尿量の減少、1 mg/kg で K <sup>+</sup> 排泄の軽度減少                 |
|                 | (4) 抗炎症作用                      | SD ラット                  | s.c., 0.1,0.3,1  | カラゲニン誘発足蹠浮腫に影響なし  |
| (5) 血液凝固系に対する影響 | SD ラット                         | s.c., 0.03,0.3,1        | 0.03 mg/kg 以上で部分トロンボプラスチンの軽度短縮、0.3 mg/kg 以上で Ca <sup>++</sup> 再加時間の延長、1 mg/kg でプロトロンビン時間の軽度短縮が認められたが、血小板凝集能に影響なし |   |

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>32)</sup>

本剤の LD<sub>50</sub> 値は、マウス及びラットとも性差は認められなかったが、静脈内においてラットの値が 36 mg/kg とマウスの 56~78 mg/kg に比べてやや低い傾向が認められた。主な一般症状として、自発運動の減少、呼吸異常、皮膚の潮紅、腹臥がいずれの動物にも認められ、さらにマウス及びラットでは失調性歩行、イヌでは眼粘膜の充血あるいは嘔吐が認められた。病理組織学的検査では、ラット及びイヌの精巣に精子形成の低下が認められたが、この変化は本剤の薬理作用に基づく精巣機能の抑制によるものと推察された。

表 ブセレリン酢酸塩の LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg)

| 動物種 | 性別 | 静脈内 | 皮下     | 経口    |
|-----|----|-----|--------|-------|
| マウス | 雄  | 56  | >1000  | >1000 |
|     | 雌  | 78  | >1000  | >1000 |
| ラット | 雄  | 36  | > 500  | > 400 |
|     | 雌  | 36  | > 500  | > 400 |
| イヌ  | 雄  | —   | > 100* | —     |

\*：最小致死量

### (2) 反復投与毒性試験

#### 1) ラット 35 日間<sup>\*15)</sup>、イヌ 30 日間<sup>\*16)</sup> 反復投与試験

ラットに 0.003、1 及び 300 µg/kg/日を 35 日間反復皮下投与したとき、1 µg/kg/日以上投与群に体重増加の亢進が認められ、また全薬物投与群に生殖器系の異常が認められたが、それ以外に異常は認められなかった。3 週間の休薬後には、回復傾向が認められた。イヌに 50、100 及び 200 µg/kg/日を 30 日間反復皮下投与したときもラット同様に全薬物投与群に生殖器系に異常が認められた。ラット及びイヌで認められた変化は、本剤の薬理作用が長期間続いたことによる性腺機能抑制作用に起因しているものと考えられた。以上の結果から、無毒性量は、ラットで 300 µg/kg/日以上、イヌで 200 µg/kg/日以上と推察された。

#### 2) ラット<sup>\*17)</sup>、イヌ<sup>\*18)</sup> 6 ヶ月反復投与及び回復試験

ラットあるいはイヌに 0.05、2.5 及び 125 µg/kg/日を 26 週間反復皮下投与したとき、全薬物投与群に性ホルモン及び生殖器系の異常が認められたが、それ以外に異常は認められなかった。これらの変化は、本剤の薬理作用が長期間作用したことに起因していると考えられ、6 週間（ラット）あるいは 8 週間（イヌ）の休薬期間後には消失した。

以上の結果から、無毒性量は、ラット及びイヌとも 125 µg/kg/日以上と推定された。

### (3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験<sup>\*19)</sup>、哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験<sup>\*20)</sup>、マウスを用いる小核試験<sup>\*21)</sup> に遺伝毒性は認められなかった。

### (4) がん原性試験

ラットに最高 1.8 µg/kg/日を 24 ヶ月間皮下投与したが、がん原性は認められなかった<sup>\*22)</sup>。

## (5) 生殖発生毒性試験

### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験<sup>33)</sup>

#### ①雌マウス生殖能試験

雌マウスに 100 µg/kg/日を交配2週前から交尾確認まで皮下投与したとき、発情休止期の延長、交尾率及び妊娠率の低下が認められたが、妊娠した母動物より得られた胎児に影響は認められなかった。2週間反復皮下投与後に2週間休薬したマウスの生殖能に異常は認められず、また胎児にも影響は認められなかった。

#### ②雄マウス生殖能試験

雄マウスに 1,000 及び 6,000 µg/kg/日を交配5週前あるいは9週前から交尾確認まで皮下投与したとき、生殖能に影響は認められず、また胎児にも影響は認められなかった。

#### ③妊娠初期投与試験

妊娠マウスに 1、100 及び 6,000 µg/kg/日を妊娠0～6日目まで皮下投与したとき、薬理作用に基づく黄体数の増加及び卵巣重量の増加（1 µg/kg/日以上投与群）、ならびに脳下垂体重量の減少（100 µg/kg/日以上投与群）が認められたが、胎児に影響は認められなかった。

以上の結果から、受胎能及び着床までの初期胚発生において、本剤の薬理作用に伴う受胎能の低下が認められたが、胎児の発生に異常はないものと考えられた。

### 2) 胚・胎児発生への影響に関する試験

#### ①マウス皮下投与試験<sup>34)</sup>

妊娠マウスの器官形成期に皮下投与し（帝王切開群：1、100、10,000 µg/kg/日、自然分娩群：0.01、1、100 µg/kg/日）、母動物及び胚・胎児の発生に及ぼす影響について検討した。

帝王切開群において、1 µg/kg/日以上投与群に黄体数の増加及び卵巣重量の増加が認められたが、胎児に異常は認められなかった。自然分娩群において、1 µg/kg/日以上投与群に妊娠期間の延長及び出生率の低下が認められたが、出生児に異常は認められなかった。帝王切開群及び自然分娩群にみられた変化は、本剤の薬理作用に基づくものと考えられた。

#### ②ウサギ皮下投与試験<sup>35)</sup>

妊娠ウサギの器官形成期に 0.1、1 及び 10 µg/kg/日を皮下投与し、母動物及び胚・胎児の発生に及ぼす影響について検討した。

1 µg/kg/日以上投与群に、母動物の摂餌量が妊娠中期から末期にかけて対照群に比べ増加したが、これらの群には着床痕のみの母動物が多かったため、通常分娩に先立って発現する摂餌量の減少が起こらなかったことによるものと考えられた。1 µg/kg/日以上投与群に、母動物の卵巣重量の減少、生存胎児の得られた母動物数の減少、着床痕数の増加、生存胎児数の減少が認められ、さらに 10 µg/kg/日投与群に胎盤遺残数の増加が認められたが、生存胎児に異常は認められなかった。いずれの変化も、本剤の薬理作用に基づくものと考えられた。

以上の結果から、胚・胎児発生において、本剤の薬理作用に伴う胚死亡が認められたが、次世代児に催奇形性はないものと考えられた。

### 3) 出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験<sup>36)</sup>

妊娠マウスの妊娠15日目から分娩21日目まで 0.1、1、10、100 及び 1,000 µg/kg/日を皮下投与し、母動物、受胎産物及び出生児の発生に及ぼす影響について検討した。

1 µg/kg/日以上投与群に妊娠期間、分娩時間の延長及び出生率の低下、ならびに 1,000 µg/kg/日投与群に離乳率の低下が認められたが、出生児の発育に異常は認められなかった。また、いずれの変化も本剤の薬理作用に起因するものと考えられた。

以上の結果から、出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能において、本剤の薬理作用に伴う母動物の機能低下が認められたが、出生児の発育に異常はないものと考えられた。

(6) 局所刺激性試験

ウサギの鼻腔内に噴霧した時、局所刺激性はみられなかった\*23)。

(7) その他の特殊毒性

抗原性

モルモット\*24)、ウサギ\*25) における皮下投与による感作では抗原性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：スプレキユア点鼻液 0.15% 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：規制区分なし

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり  
くすりのしおり：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：ブセレリン点鼻液 0.15% 「F」  
同 効 薬：リュープロレリン酢酸塩、ナファレリン酢酸塩、ゴセレリン酢酸塩、ダナゾール

### 7. 国際誕生年月日

1988年6月28日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 履歴                        | 製造販売承認年月日             | 承認番号          | 薬価基準収載年月日             | 販売開始年月日               |
|---------------------------|-----------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|
| 旧販売名<br>スプレキユア            | 1988年(昭和63年)<br>6月28日 | 21800AMX10350 | 1988年(昭和63年)<br>8月22日 | 1988年(昭和63年)<br>8月23日 |
| 販売名変更*<br>スプレキユア点鼻液 0.15% | 2006年(平成18年)<br>2月27日 | 〃             | 2006年(平成18年)<br>6月9日  | 2006年(平成18年)<br>6月9日  |
| 製造販売承認承継                  | 2022年(令和4年)<br>4月1日   | 〃             | 〃                     | 2022年(令和4年)<br>4月1日   |

※医療事故防止を目的として、現在の販売名へ名称変更を行った。

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

#### 効能又は効果の追加

中枢性思春期早発症：1990年(平成2年)6月29日  
子宮筋腫：1992年(平成4年)3月27日  
生殖補助医療における卵胞成熟：2022年(令和4年)2月25日  
生殖補助医療における早発排卵の防止：2022年(令和4年)8月24日

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

### 〈子宮内膜症〉〈子宮筋腫〉

再審査結果公表年月日：1998年（平成10年）3月12日

再審査結果：薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第2項各号のいずれにも該当しない（効能又は効果、用法及び用量の変更はなかった）。

### 〈中枢性思春期早発症〉

再審査結果公表年月日：2005年（平成17年）9月15日

再審査結果：薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第2項各号のいずれにも該当しない（効能又は効果、用法及び用量の変更はなかった）。

## 11. 再審査期間

子宮内膜症：6年間：1988年6月28日～1994年6月27日（終了）

子宮筋腫：4年間：1992年3月27日～1996年3月26日（終了）

中枢性思春期早発症：10年間：1990年6月29日～2000年6月28日（終了）

生殖補助医療における卵胞成熟：公知申請のため設定されていない

生殖補助医療における早発排卵の防止：公知申請のため設定されていない

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

| 販売名             | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT（13桁）番号    | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|-----------------|-----------------------|---------------------|---------------|----------------------|
| スプレキュア点鼻液 0.15% | 2499701R1052          | 2499701R1052        | 1055573040101 | 620003856            |

## 14. 保険給付上の注意

特になし

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) Albano C, et al. : Hum Reprod. 2000 ; 15 (3) : 526-531 (PMID: 10686191)
- 2) Borm G, et al. : Hum Reprod. 2000 ; 15 (7) : 1490-1498 (PMID: 10875855)
- 3) Cheung L, et al. : Hum Reprod. 2005 ; 20 (3) : 616-621 (PMID: 15608037)
- 4) Urbancsek J, et al. : Fertil Steril. 1996 ; 65 (5) : 966-971 (PMID: 8612858)
- 5) Loumaye E, et al. : Fertil Steril. 1989 ; 51 (1) : 105-111 (PMID: 2491990)
- 6) Takeuchi S, et al. : Fertil Steril. 2001 ; 76 (3) : 532-537 (PMID: 11532477)
- 7) Kyono K, et al. : J Assist Reprod Genet. 2006 ; 23 (5) : 223-228 (PMID: 16786420)
- 8) Mekaru K, et al. : Reprod Med Biol. 2012 ; 11 (2) : 79-83 (PMID: 29699110)
- 9) 伊藤真理子 他 : 日本不妊学会雑誌 1998 ; 43 (3) : 275-279
- 10) 山崎柳一 他 : ホルモンと臨床 1987 ; 35 (4) : 489-493
- 11) 水口弘司 他 : 産科と婦人科 1987 ; 54 (7) : 1395-1402
- 12) 中村幸雄 : 日本医事新報 1990 ; 3450 : 23-26
- 13) プセリン研究会 : 産婦人科の世界 1987 ; 39 (10) : 1045-1066
- 14) 水口弘司 他 : 産婦人科の世界 1990 ; 42 (9) : 847-868
- 15) プセリン研究会 : 産婦人科の世界 1987 ; 39 (11) : 1159-1188
- 16) 高見澤裕吉 他 : 産婦人科の世界 1987 ; 39 (8) : 793-802
- 17) 好川元庸 他 : 産婦人科の世界 1987 ; 39 (8) : 787-791
- 18) 古橋信晃 他 : 産科と婦人科 1987 ; 54 (9) : 1722-1728
- 19) Ito, M. et al. : Endocrinologia Japonica. 1990 ; 37 (6) : 907-913 (PMID: 1966283)
- 20) 水口弘司 他 : 産婦人科の世界 1990 ; 42 (10) : 945-964
- 21) Suwa, S. et al. : Acta Paediatr. Jpn. 1988 ; 30 (suppl) : 176-184 (PMID: 3146872)
- 22) Sandow, J. : Clin. Endocrinol (Oxf). 1983 ; 18 (6) : 571-592 (PMID: 6136347)
- 23) 水口弘司 他 : ホルモンと臨床 1987 ; 35 (2) : 217-224
- 24) 植村次雄 他 : Asia-Oceania J. of Obstet & Gynaecol. 1991 ; 17 (4) : 315-320
- 25) Kerr-Wilson, R. H. J. et al. : Contraception. 1981 ; 24 (6) : 647-655 (PMID: 6799243)
- 26) Fraser, H. M. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985 ; 60 (3) : 579-584 (PMID: 3919049)
- 27) Sharpe, R. M. et al. : J. Endocrinol. 1979 ; 80 (2) : 249-257 (PMID: 374673)
- 28) Sandow, J. et al. : Acta Endocrinol (Copenh). 1980 ; 94 (4) : 489-497 (PMID: 6254300)
- 29) Oshima, K. et al. : Asia Pacific J. Pharmacol. 1988 ; 3 : 163-166
- 30) Saito, S. et al. : J. Immunol, Methods. 1985 ; 79 (2) : 173-183 (PMID: 3923123)
- 31) 桜井真夫 他 : 応用薬理 1987 ; 33 (3) : 559-574
- 32) 森岡 浩 他 : 応用薬理 1987 ; 33 (5) : 831-835
- 33) 赤池雅司 他 : 応用薬理 1987 ; 33 (5) : 723-738
- 34) 赤池雅司 他 : 応用薬理 1987 ; 33 (4) : 631-646
- 35) 赤池雅司 他 : 応用薬理 1987 ; 33 (4) : 665-671
- 36) 赤池雅司 他 : 応用薬理 1987 ; 33 (4) : 647-663

## 2. その他の参考文献

<社内資料引用一覧>

- \*1) 斉藤史郎 他：健常成人男子における Buserelin acetate (Hoe766) 連続鼻腔内投与時の薬物動態およびホルモン動態の検討、1986 年
- \*2) Scholtholt J., et al.：成熟雌ラットにブセレリン (Hoe766) を連続注入した時のエストラジオール分泌の抑制、p.164-180, 1983 年
- \*3) Scholtholt J., et al.：LH-RH 類似化合物ブセレリン (Hoe766) の薬理作用－2.2.4.4. モルモットにおける排卵の抑制、p.149-157, 1983 年
- \*4) Sandow J., et al.：雄ラットにおける性成熟の可逆的抑制－思春期早発症での LH-RH アナログの使用における安全性評価－、1988 年
- \*5) Sandow J., et al.：未成熟雌ラットにおける性成熟の阻害：ブセレリンを思春期早発症治療に用いるための安全性評価試験、1990 年
- \*6) 社内資料：薬理試験
- \*7) Scholtholt J., et al.：LH-RH 類似化合物ブセレリン (Hoe766) の薬理作用－2.2.4.1. ゴナドトロピンを処置した未成熟ラットにおける排卵、1983 年
- \*8) 前田 巧 他：Hoe766 のラットにおける乳汁中移行、1985 年
- \*9) Sandow J., et al.：雌雄ラットを用いた Buserelin の組織分布試験、1988 年
- \*10) 前田 巧 他：Buserelin acetate の血漿タンパク結合率、1986 年
- \*11) Scholtholt J., et al.：ブセレリン (Hoe766) のファーマコキネティクス及び代謝－3.3.2.0 *in vitro* での組織ホモジネートによる不活化、1983 年
- \*12) Sandow J., et al.：マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおけるブセレリンの代謝：尿中代謝物の同定、1987 年
- \*13) Sandow J., et al.：ブセレリンの代謝：ラットにおける尿中代謝物の同定、1986 年
- \*14) Gerhards：ラットにおけるコンピューター解析皮質脳波に対する Hoe766 (ブセレリン) の作用、1984 年
- \*15) 森岡 浩 他：Hoe766 のラットにおける 5 週間連続皮下投与時の亜急性試験 [追加試験]、1987 年
- \*16) Brunk R., et al.：ビーグル犬に Hoe766 を 30 日間連続皮下投与した時の毒性試験、1976 年
- \*17) Leuschner F.：Spragne-Dawley ラットに Hoe766 を 6 ヶ月間皮下投与した時の慢性毒性試験および 6 週間の回復試験、1977 年
- \*18) Leuschner F.：ビーグル犬に Hoe766 を 6 ヶ月間皮下投与した時の慢性毒性試験および 8 週間の回復試験、1977 年
- \*19) Scheerer M., et al.：微生物による Hoe766 (S 74 6766) の変異原性試験 (Ames 法)、1981 年
- \*20) Heidemann A., et al.：チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた HOE766 の染色体異常試験、1988 年
- \*21) Horstmann G., et al.：マウスにおける Hoe766 皮下投与時の小核試験、1983 年
- \*22) Donaubaue H.H., et al.：Hoe766 (S 74 6766) をラットに皮下投与した時の発癌性試験 (24 ヶ月間投与及び 6 ヶ月間休薬)、1985 年
- \*23) Hoe766 スプレー製剤のウサギにおける鼻腔内適用時の局所刺激性試験 (ヘキストジャパン株式会社 総合開発研究所)、1987 年
- \*24) 森岡 浩 他：Hoe766 のモルモットを用いた抗原性試験－全身性アナフィラキシーおよび Homologous 4hr PCA 試験－、1986 年
- \*25) 森岡 浩 他：Hoe766 のウサギを用いた抗原性試験－Heterologous PCA およびアレルギー性皮膚反応について－、1987 年

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

スプレキュア®点鼻液を含むブセレリン点鼻液は子宮内膜症等の様々な効能・効果にて、英国を含む 13 の国又は地域で承認されている。また、英国、ドイツをはじめとする海外の国で「生殖補助医療における早発排卵の防止」の効能・効果が承認されている（2022年7月時点）。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 【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

#### 【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。

#### 主な外国での承認状況（2022年8月時点）

|        |  |
|--------|--|
| 国名     | イギリス   |
| 会社名    | Neon Healthcare Ltd  |
| 販売名    | Suprecur 150 micrograms Nasal Spray Solution   |
| 剤形・規格  | Buserelin nasal spray（1噴霧 Buserelin 150 µg、buserelin acetate として 157.5 µg）                   |
| 効能又は効果 | ・手術を必要としない子宮内膜症の一次治療<br>・ゴナドトロピンを用いた排卵誘発レジメンに備えた脳下垂体脱感作                                      |
| 用法及び用量 | 子宮内膜症：<br>ブセレリンの1日投与量は 900 µg であり、朝・昼・夕、各鼻腔に1噴霧投与する。本剤は、食事の前後又は他の時間帯に使用可能だが、投与間隔は一定に保つ必要がある。 |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>通常の治療期間は6ヶ月であり、これを超えないこと。1コースのみの治療が推奨される。治療を繰り返す場合には、骨量への相加効果（骨量の減少）の可能性が排除できないことから、主治医によりリスク/ベネフィットを慎重に評価した上で投与する必要がある。</p> <p>排卵誘発前の脳下垂体脱感作：</p> <p>本適応に対するブセレリンの1日投与量は600 µgであり、片側の鼻腔内に1回150 µgを合計4回投与する。治療は卵胞期初期（月経1日目）又は、妊娠の可能性がない場合は黄体期中期（月経21日目）に開始すべきである。少なくとも、血清エストラジオール&lt;50 ng/L、血清プロゲステロン&lt;1 µg/Lとなるような下垂体脱感作が達成されるまでは投与を継続すべきであり、通常は、およそ2~3週間かかる。患者によっては、下垂体脱感作を達成するために4×300 µgまでの投与量が必要となる場合がある。</p> <p>下垂体脱感作が達成されたら、ブセレリンの投与量を維持しつつ、ゴナドトロピンによる刺激を開始する。卵胞発育の適切な段階で、ゴナドトロピンとブセレリンを中止し、hCGを投与して最終的な卵胞成熟を誘発する。</p> <p>治療モニタリング、卵母細胞移植及び受精技術は、各医療機関の通常のやり方に従って行われる。必要に応じてhCG又はプロゲステロンによる黄体補充を適宜行うべきである。</p> <p>正しく使用されれば、鼻粘膜を介して有効成分は確実に吸収される。</p> <p>風邪をひいても吸収されるが、このような場合には、投与前に鼻をよくかんでおくこと。</p> <p>鼻腔内充血除去剤を併用する場合は、ブセレリンの投与後30分以上経過してから投与すること。</p> |
|--|---|

## 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XⅢ. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

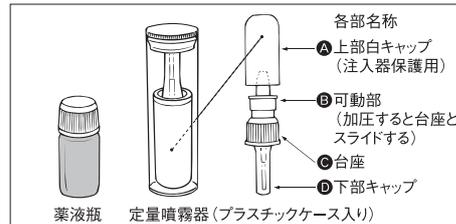
## 2. その他の関連資料

### 患者向資料（患者向医薬品ガイドより抜粋）

- ・使用前に鼻をかみ、鼻腔のとおりをよくしてください。
- ・やや下を向き、鼻腔に噴霧器を奥まで垂直に入れてください。
- ・鼻から息を吸いこみながら、可動部が「カチッ」と音がして止まるまで一気に噴霧してください。
- ・左右とも手早く同様の操作を行った後、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。

この薬は、  
医師の指示した用法・用量に従い  
下記の使用方法をよくお読みの上、  
正しくご使用ください。

- 使用の都度、噴霧器が薬液瓶に固定され、しっかりと閉まっているかどうかを確認してください。
- 使用に際して不都合な点がございましたら、医師または薬剤師にご相談ください。



### 組み立て方

- 1 プラスチックケース (保管用)

噴霧器の入ったケースから、噴霧器を取り出します。(プラスチックケースは保管用としてご使用ください。)
- 2 下部キャップ  
台座

噴霧器の上部白キャップをはずし、台座をしっかりとおさえて下部キャップをはずします。下部キャップはすててください。

A 上部白キャップ (保護用)
- 3 噴霧器

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めてください。

〔注〕装着が不十分な場合、薬液がもれてハンドバッグや衣類等を汚す原因になります。使用の都度、しっかりと閉まっているかどうか確認をしてください。
- 4

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回目以降の使用時には、この操作は必要ありません。)

〔注〕薬液が出ない場合、無理に可動部を押しやしないでください。装置が破損するおそれがあります。

以上で、使用準備ができました。

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。

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  
SUP220401

### 使用方法

- 1

使用前に鼻をかみ、鼻腔のとおりをよくしてください。
  - 2

垂直に奥まで入れてカチッと音がするまで一気に強く噴霧

すみやかに頭を後ろに傾ける

上を向くと噴霧されない

液吸入バイブ

※液吸入パイプの先端が薬液に届かなくなり、噴霧されません。
- 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ます。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。
- ※噴霧器の入れ方が浅いと、薬液が流れ落ちますので奥まで入れて正しく噴霧吸入してください。
  - ※薬液が多少流れた場合は、鼻をかんだりせずに軽くふきとるだけで、二度噴霧する必要はありません。
  - ※薬液がのどに流れこんだ場合、苦味がありますが飲みこんでも問題ありません。
- 3

    - 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。

0714ノ  
D0048912

