

貯法：室温保存
有効期間：3年

承認番号	販売開始
23000AMX00549000	2018年12月

GnRH誘導体制剤

処方箋医薬品^(注)

ブセレリン酢酸塩製剤

ブセレリン点鼻液0.15%「ILS」

Buserelin Nasal Solution 0.15% 「ILS」

(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

販売名	ブセレリン点鼻液0.15%「ILS」
有効成分 (1瓶10mL中)	ブセレリン酢酸塩 15.75mg (ブセレリンとして15mg)
添加剤	ベンザルコニウム塩化物液、塩化ナトリウム、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物

3.2 製剤の性状

販売名	ブセレリン点鼻液0.15%「ILS」
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 μ g)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 μ g)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 μ g)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 μ g)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]
- 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。

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 卵巢のう胞破裂(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、腔乾燥	膣炎、性交痛、視力異常、眼精疲労
子宮・卵巢		帯下	子宮萎縮、卵巢過剰刺激症状、卵巢のう胞	卵巢機能不全、卵巢過剰刺激症候群
乳房		乳房緊満	乳房萎縮、乳房痛	乳汁分泌
皮膚		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	嘔声、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
投与前には吸入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 μ g)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 \pm 11.8	117.3 \pm 42.5	66.0 \pm 19.5

(平均値 \pm 標準誤差、n=4)

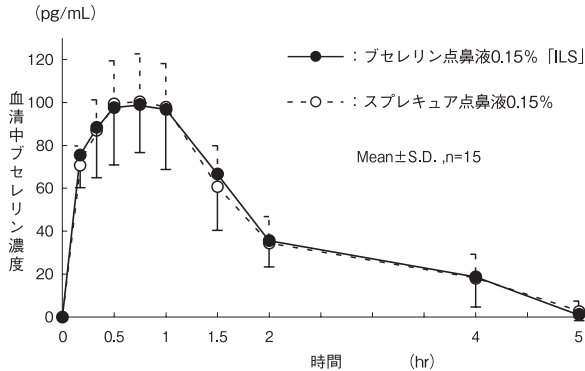
16.1.2 生物学的同等性試験

ブセレリン点鼻液0.15%[ILS]とスプレキア点鼻液0.15%を、クロスオーバー法により左右鼻腔内に各々1噴霧ずつ(ブセレリンとして300 μ g)健康成人男子に絶食単回投与し、血清中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁾。

血清中濃度パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₅ (pg・hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ブセレリン点鼻液0.15%[ILS]	214.66 ±64.39	103.53 ±23.77	0.83 ±0.29	1.41 ±0.88
スプレキュア点鼻液0.15%	210.69 ±40.27	105.78 ±20.78	0.73 ±0.27	1.45 ±0.77

(Mean ± S.D., n=15)



血清中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈子宮内膜症〉

17.1.1 国内臨床試験

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、ブセレリン酢酸塩(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、ブセレリン酢酸塩群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3相試験

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、ブセレリン酢酸塩(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、ブセレリン酢酸塩群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、安全性を総合してブセレリン酢酸塩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⁴⁾。

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⁵⁾。

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^{6),7)}。

〈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^{8),9)}。

〈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、子宮内膜症の治療効果が認められた¹⁰⁾。

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¹¹⁾。また子宮内膜症患者にブセレリン酢酸塩を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¹²⁾。

〈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¹¹⁾。

〈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、ブセレリン酢酸塩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^{3),12)-14)}。

〈子宮筋腫〉

18.3.3 子宮筋腫組織に対する効果

子宮筋腫患者にブセレリン酢酸塩を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¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的見知

一般名

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

C₆₀H₈₆N₁₆O₁₃・C₂H₄O₂

分子量

1299.48

構造式

H-5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(t-C₄H₉)-Leu-Arg-Pro-NHC₂H₅・CH₃COOH

性状

白色～微黄白色の粉末又は塊で、においはないか又はわずかに酢酸臭を有する。酢酸(100)に溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けにくい。吸湿性である。

22. 包装

10mL 1瓶

23. 主要文献

- Saitoh, S. et al. : J. Immunol Methods. 1985 ; 79 : 173-183
- ILS株式会社社内資料 : 生物学的同等性試験
- ブセレリン研究会 : 産婦人科の世界. 1987 ; 39(11) : 1159-1188
- 水口弘司 他 : 産婦人科の世界. 1990 ; 42(10) : 945-964
- Sandow, J. : Clin. Endocrinol. 1983 ; 18 : 571-592
- Kerr-Wilson, R. H. J. et al. : Contraception. 1981 ; 24 : 647-655
- Fraser, H. M. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985 ; 60 : 579-584
- Sharpe, R. M. et al. : J. Endocrinol. 1979 ; 80 : 249-257
- Sandow, J. et al. : Acta Endocrinol. 1980 ; 94 : 489-497
- Oshima, K. et al. : Asia Pacific J. Pharmacol. 1988 ; 3 : 163-166
- 水口弘司 他 : ホルモンと臨床. 1987 ; 35 : 217-224
- 水口弘司 他 : 産科と婦人科. 1987 ; 54(7) : 1395-1402
- ブセレリン研究会 : 産婦人科の世界. 1987 ; 39(10) : 1045-1066
- 高見澤裕吉 他 : 産婦人科の世界. 1987 ; 39(8) : 793-802
- 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**

日本ジェネリック株式会社 お客様相談室
〒108-0014 東京都港区芝五丁目33番11号
TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



ILS 株式会社

茨城県守谷市久保ヶ丘一丁目2番地1

***26.2 販売元**



日本ジェネリック株式会社

東京都港区芝五丁目33番11号