

貯 法：室温保存

有効期間：3年

処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

	注射液1.2	注射液2.4
承認番号	20100AMZ00032	20100AMZ00033
販売開始	1989年6月	

## 視床下部性 性腺機能低下症治療剤

ゴナドレリン酢酸塩製剤

# ヒポクライン注射液1.2 ヒポクライン注射液2.4

## HYPOCRINE Injection

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば、乳癌、子宮内膜癌)及びその疑いのある患者[腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。]

2.2 アンドロゲン依存性悪性腫瘍(例えば、前立腺癌)及びその疑いのある患者[腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。]

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	ヒポクライン注射液1.2	ヒポクライン注射液2.4
有効成分 1管(3mL)中	日局ゴナドレリン酢酸塩 1.2mg 2.4mg	
添加剤 1管(3mL)中	氷酢酸 0.18mg 酢酸ナトリウム水和物 0.12mg D-ソルビトール 150mg その他の添加剤としてpH調整剤(酢酸、酢酸ナトリウム)を含有する	

#### 3.2 製剤の性状

製剤の外観	無色澄明の液
pH	4.5~5.3
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	約1

### 4. 効能又は効果

下記疾患における視床下部性性腺機能低下症

○成長ホルモン分泌不全性低身長症(ゴナドトロピン分泌不全を伴う)

○視床下部器質性障害

○ゴナドトロピン単独欠損症

### 6. 用法及び用量

ゴナドレリン酢酸塩として通常1回10~20 $\mu$ gを2時間間隔で1日12回皮下投与する。なお、12週間投与し、血中ゴナドトロピンあるいは性ホルモンの上昇がみられない場合は投与を中止する。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

本剤は用法に従った投与間隔を維持しないと血中ゴナドトロピン及び性ホルモンの低下を来すことがあるので、適切に調節された自動間歇注入ポンプを用いて投与すること。

### 8. 重要な基本的注意

本治療の対象は視床下部の障害によりLH-RHの分泌不全を来した低ゴナドトロピン性性腺機能低下症患者であるので、本剤の使用に当たっては次の点に注意すること。  
・本剤の適応患者であることを十分確認し、単に排卵誘発を目的として使用しないこと。

- ・内分泌学に十分な経験を有する医師の管理のもとに投与すること。
- ・原発性性腺機能低下症の患者には使用しないこと。(本剤の効果が期待できない)
- ・LH-RH負荷試験により血中ゴナドトロピンの反応を確認すること。

### 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 子宮筋腫のある患者

子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。

##### 9.1.2 子宮内膜症のある患者

症状が増悪するおそれがある。

##### 9.1.3 未治療の子宮内膜増殖症のある患者

子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合がある。

##### 9.1.4 乳癌の既往歴のある患者

乳癌が再発するおそれがある。

##### 9.1.5 乳癌家族要因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者

症状が増悪するおそれがある。

##### 9.1.6 前立腺肥大のある患者

前立腺肥大が増大するおそれがある。

### 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が望ましい。動物実験で流産(マウス：0.04mg/kg以上)若しくは分娩遅延(マウス：0.04mg/kg以上、ラット：0.02mg/kg以上、ウサギ：0.004mg/kg以上)が認められている。

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続性又は中止を検討すること。

### 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。

#### 11.2 その他の副作用

	0.1~5%未満
過敏症	発赤、発疹
肝 臓	AST、ALTの軽度な上昇

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤を皮下投与するに当たっては、通常腹壁皮下に行い、神経及び血管を避けて慎重に投与すること。また、同一部位への長期間の注射を避けること。

14.1.2 注射部位に疼痛を訴えることがある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

外国人のデータでは、健康成人男子(5例)に20 $\mu$ g皮下投与したとき、15分後に最高血中濃度260pg/mLに達する。血中濃度の半減期は27.4分である。<sup>1)</sup>

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

全国21施設において、視床下部性性腺機能低下症(成長ホルモン分泌不全性低身長症、視床下部器質性障害、ゴナドトロピン単独欠損症)32例を対象とし、投与は1回10 $\mu$ gを2時間ごとに1日12回皮下投与を行い、効果不十分な場合は20 $\mu$ gに増量した。投与期間は、最大59週間投与した。結果は以下のとおりであった。

疾患名		有効例数/症例数	有効率
視床下部性 性腺機能 低下症	成長ホルモン分泌不全性低身長症 (ゴナドトロピン分泌不全を伴う)	8/11	72.7%
	視床下部器質性障害	8/10	80.0%
	ゴナドトロピン単独欠損症	11/11	100.0%
	計	27/32	84.3%

総症例32例中、副作用が報告されたのは3例(9.4%)で、発疹1件(3.1%)、発赤1件(3.1%)、肝機能検査値異常1件(3.1%)であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

下垂体前葉を刺激してゴナドトロピン(LH、FSH)の分泌を促進する。この結果、性ホルモンの産生・分泌を促し性腺機能の低下を改善する。

### 18.2 ゴナドトロピン分泌促進作用

視床下部を障害した卵巣摘出アカゲザルへの1回6 $\mu$ g1時間間隔の間歇投与は血中ゴナドトロピンを上昇させその血中濃度を維持する。投与方法を、持続注入に変更すると間歇投与により上昇していた血中ゴナドトロピンは下降するが、間歇投与の再開により血中ゴナドトロピンは再度上昇する。<sup>2)</sup>

### 18.3 排卵性月経の誘発作用

**18.3.1** 思春期前の雌アカゲザルに1回6 $\mu$ g1時間間隔で間歇投与を継続したとき、血中ゴナドトロピンの上昇に伴い血中エストラジオール、血中プロゲステロンが上昇し、引き続き排卵性月経を誘起する。<sup>3)</sup>

**18.3.2** 視床下部を障害した成熟雌アカゲザルに1回6 $\mu$ g1時間間隔で間歇投与を継続したとき、血中ゴナドトロピンの上昇に伴い血中エストラジオール、血中プロゲステロンが上昇し、引き続き排卵性月経を誘起する。<sup>4)</sup>

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ゴナドレリン酢酸塩(Gonadorelin Acetate)

化学名：5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-

Lseryl-L-tyrosyl-glycyl-L-leucyl-L-arginyl-

Lprolyl-glycinamide diacetate

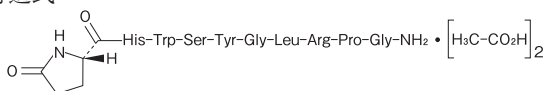
分子式：C<sub>55</sub>H<sub>75</sub>N<sub>17</sub>O<sub>13</sub> · 2C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

分子量：1302.39

性状：

- ・白色～微黄色の粉末で、においはないか、又は僅かに酢酸臭がある。
- ・水、メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくい。
- ・吸湿性である。
- ・0.10gに水10mLを加えて溶かした液のpHは4.8～5.8である。

構造式：



## 22. 包装

<ヒポクライン注射液1.2>

3mL[1アンプル]

<ヒポクライン注射液2.4>

3mL[1アンプル]

## 23. 主要文献

1) Fauser, B.C.J.M. et al. : Fertil. Steril. 1985 ; 44 (3) : 384-389

2) Belchetz, P.E. et al. : Science 1978 ; 202 : 631-633

3) Wildt, L. et al. : Science 1980 ; 207 : 1373-1375

4) Knobil, E. et al. : Science 1980 ; 207 : 1371-1373

## \* 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ニプロ株式会社 医薬品情報室

〒566-8510 大阪府摂津市千里丘新町3番26号

TEL : 0120-226-898

FAX : 050-3535-8939

## \* 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元



**NIPRO**

ニプロESファーマ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号