

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2008に準拠して作成

視床下部性 性腺機能低下症治療剤

処方箋医薬品

ヒポクライン[®]注射液1.2

ヒポクライン[®]注射液2.4

HYPOCRINE[®] Injection1.2・Injection2.4

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ヒポクライン注射液 1.2： 1管（3mL）中ゴナドレリン酢酸塩 1.2mg 含有 ヒポクライン注射液 2.4： 1管（3mL）中ゴナドレリン酢酸塩 2.4mg 含有
一般名	和名：ゴナドレリン酢酸塩 洋名：Gonadorelin Acetate
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：1989年1月17日 薬価基準収載年月日：1989年5月26日 発売年月日：1989年6月6日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ニプロ ES ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ https://www.nipro-es-pharma.co.jp

本IFは2017年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF 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 IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF 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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 6

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 7
2. 一般名…………… 7
3. 構造式又は示性式…………… 7
4. 分子式及び分子量…………… 7
5. 化学名(命名法) …… 7
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 8
7. CAS 登録番号…………… 8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 9
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 10
3. 有効成分の確認試験法…………… 10
4. 有効成分の定量法…………… 10

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 11
2. 製剤の組成…………… 11
3. 注射剤の調製法…………… 12
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 12
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 12
6. 溶解後の安定性…………… 12
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 12
8. 生物学的試験法…………… 12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 13
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 13
11. 力価…………… 13
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 13
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 13
14. その他…………… 13

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 14
2. 用法及び用量…………… 14
3. 臨床成績…………… 14

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…………… 16
2. 薬理作用…………… 16

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 17
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 17
3. 吸収…………… 18
4. 分布…………… 18
5. 代謝…………… 19
6. 排泄…………… 19
7. 透析等による除去率…………… 19

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…………… 20
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 20
5. 慎重投与内容とその理由…………… 20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 21
7. 相互作用…………… 21
8. 副作用…………… 21
9. 高齢者への投与…………… 24
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 24
11. 小児等への投与…………… 24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 24
13. 過量投与…………… 24
14. 適用上の注意…………… 24
15. その他の注意…………… 25

16. その他	25
---------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	26
2. 毒性試験	26

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	29
2. 有効期間又は使用期限	29
3. 貯法・保存条件	29
4. 薬剤取扱い上の注意点	29
5. 承認条件等	29
6. 包装	29
7. 容器の材質	29
8. 同一成分・同効薬	29
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	30
12. 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	30
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	30
14. 再審査期間	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
16. 各種コード	30
17. 保険給付上の注意	30

X I. 文献

1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	31

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	32
2. 海外における臨床支援情報	33

X III. 備考

その他の関連資料	34
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

LH-RH (Luteinizing hormone-releasing hormone)は視床下部ホルモンで、下垂体前葉を刺激し、ゴナドトロピン(LH, FSH)を分泌させる。生体内では、LH-RHは視床下部から90～120分間隔で間歇的に放出され、下垂体前葉を刺激している。視床下部性腺機能低下症の治療には、このような生理的分泌リズムに沿ったLH-RHの投与が必須であることが明らかとなった。

本剤は自動間歇注入ポンプを用いて間歇投与するLH-RHの注射剤である。

1994年3月4日付で、薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない旨の再審査結果が通知された。

2017年10月にニプロESファーマ株式会社が田辺三菱製薬株式会社より製造販売承認を承継し、販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 自動間歇注入ポンプを用いて、生理的な分泌リズムに沿ってLH-RHを補給できる。従って、極めて自然に近い形でゴナドトロピンの分泌が促進され、下記疾患における視床下部性腺機能低下症を改善する。

- ・ 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

(2) 総症例127例中、副作用が報告されたのは11例(8.7%)で、発疹2例(1.6%)等であった。(再審査終了時)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

ヒポクライン注射液 1.2

ヒポクライン注射液 2.4

(2) 洋名 :

HYPOCRINE Injection1.2

HYPOCRINE Injection 2.4

(3) 名称の由来 :

hypo-crinism (内分泌不足症)

2. 一般名

(1) 和名(命名法) :

ゴナドレリン酢酸塩(JAN)

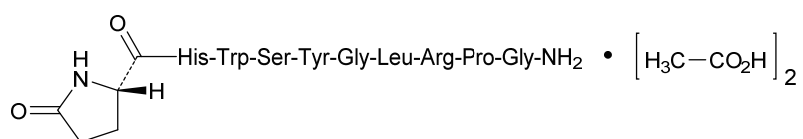
(2) 洋名(命名法) :

Gonadorelin Acetate (JAN, 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



4. 分子式及び分子量

分子式 : $\text{C}_{55}\text{H}_{75}\text{N}_{17}\text{O}_{13} \cdot 2\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$

分子量 : 1302.39

5. 化学名(命名法)

5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-glycyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl-glycinamide diacetate

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

慣用名 : LH-RH (luteinizing hormone-releasing hormone)
GnRH (gonadotropin releasing hormone)

7. CAS 登録番号

34973-08-5 (ゴナドレリン酢酸塩)
33515-09-2 (ゴナドレリン)

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～微黄色の粉末で、においはないか、又は僅かに酢酸臭がある。

(2) 溶解性：

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。

(3) 吸湿性：

25℃, 79% RH, 24 時間放置で潮解する。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

鮮明な融点を示さない。

(5) 酸塩基解離定数：

$\text{pk}_1(\text{im})=6.28$ $\text{pk}_2(\text{OH})=9.85$

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

1) 旋光度

$[\alpha]_D^{20} : -53.0 \sim -57.0^\circ$ (脱水物に換算して 0.1g, 薄めた酢酸(100)
(1→100), 10mL, 100mm)

2) 吸光度

$E_{1\text{cm}}^{1\%} : 50$ (280nm, 0.1mol/L NaOH)

3) pH

0.10g を水 10mL に溶かした液の pH は 4.8 ~ 5.8 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温		褐色試料瓶 (密栓)	1年	変化なし
苛酷試験*2	温度	80℃	白色透明試料瓶 (開放)	3ヵ月	外観が変色(微黄褐色～淡黄褐色), 溶状が低下, pHが上昇, 酢酸が減少及び含量が低下(残存率約85%)した。
		100℃	白色透明試料瓶 (開放)	3ヵ月	外観が変色(微黄褐色～黄褐色), 溶状が低下, pHが上昇, 酢酸が減少及び含量が低下(残存率約75%)した。
	光	30℃, 白色 蛍光灯 (15,000 lx)	シャーレ(開放)	3ヵ月	外観が変色(微黄褐色～黄褐色), 溶状が低下, pHが上昇, 酢酸が減少及び含量が低下(残存率約97%)した。

*1. 試験項目：外観, 溶状, pH, 施光度, 紫外吸収スペクトル, 薄層クロマトグラフィー, 水分, 純度試験, 強熱残分, 酢酸, Tyrosine/Tryptophan, 生物活性試験, 含量

*2. 試験項目：外観, 溶状, pH, 紫外吸収スペクトル, 薄層クロマトグラフィー, 水分, 高圧ろ紙電気泳動法, 酢酸, Tyrosine/Tryptophan, 生物活性試験, 含量 1年に

3. 有効成分の確認試験法

日局「ゴナドレリン酢酸塩」の確認試験による

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- (3) エタノール(99.5)に溶かし, 硫酸を加えて加熱するとき, 酢酸エチルのにおいを発する。

4. 有効成分の定量法

日局「ゴナドレリン酢酸塩」の定量法による

液体クロマトグラフィー

内標準溶液：フェナセチンの水/アセトニトリル混液(3：2)溶液(1→1000)

検出器：紫外吸光度計(測定波長：220nm)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

区別 : 注射剤(溶液)

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
成分・含量 1管(3mL)中	日局 ゴナドレリン酢酸塩	
	1.2mg	2.4mg
製剤の外観	無色澄明の液	

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等 :

pH : 4.5 ~ 5.3

浸透圧比 : 約 1 (生理食塩液に対する比)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 :

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

ヒポクライン注射液 1.2 : 1管(3mL)中 日局 ゴナドレリン酢酸塩 1.2mg
含有

ヒポクライン注射液 2.4 : 1管(3mL)中 日局 ゴナドレリン酢酸塩 2.4mg
含有

(2) 添加物 :

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
その他の添加物として pH 調整剤(酢酸, 酢酸ナトリウム)を含有する。

(3) 電解質の濃度 :

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量 :

該当しない

(5) その他 :

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

ヒポクライン注射液 1.2

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温		無色ガラスアン プル+紙箱	4年 2ヵ月	含量が若干低下(規格内) したが,他の試験項目は 変化なし。
加速試験*2	40℃		無色ガラスアン プル	6ヵ月	経時的に類縁物質が増加 し,含量が低下(規格内) した。
苛酷試験*3	光	室内散光	無色ガラスアン プル	60万 lx・h	変化なし

*1. 試験項目：性状, 確認試験, 浸透圧比, pH, 不溶性異物試験, 実容量試験, 生物活性試験, 無菌試験, 含量

*2. 試験項目：性状, 確認試験, 浸透圧比, pH, 不溶性異物試験, 類縁物質, 抗原性試験, 生物活性試験, 無菌試験, 含量

*3. 試験項目：外観, pH, 含量

ヒポクライン注射液 2.4

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温		無色ガラスアン プル+紙箱	4年 1ヵ月	変化なし
加速試験*2	40℃		無色ガラスアン プル	6ヵ月	経時的に類縁物質が増加 し,含量が低下(規格内) した。
苛酷試験*3	光	室内散光	無色ガラスアン プル	60万 lx・h	変化なし

*1. 試験項目：性状, 確認試験, 浸透圧比, pH, 不溶性異物試験, 実容量試験, 生物活性試験, 無菌試験, 含量

*2. 試験項目：性状, 確認試験, 浸透圧比, pH, 不溶性異物試験, 類縁物質, 抗原性試験, 生物活性試験, 無菌試験, 含量

*3. 試験項目：外観, pH, 含量

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

自動間歇注入ポンプを用いて単独投与するため, 配合変化試験は実施していない。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液による呈色反応(パウリ反応)(紫色)
- (2) 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

H-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂

p-Glu-His-Trp-OH

p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-OH

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 用法及び用量

ゴナドレリン酢酸塩として通常 1 回 10 ～ 20 μ 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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009 年 4 月以降承認品目) :

該当しない

(2) 臨床効果 :

国内 21 施設, 32 例の臨床試験の結果, 本剤の有用性が認められている。

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%

(3) 臨床薬理試験 : 忍容性試験 :

該当資料なし

(4) 探索的試験 : 用量反応探索試験 :

該当資料なし

(5) 検証的試験 :

1) 無作為化並行用量反応試験 :

該当資料なし

2) 比較試験：

比較すべき既存薬がないこと、投与方法が特殊であること及び対象が極めて希な疾患であることから、比較臨床試験は実施していない。

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)：

使用成績調査：全国 48 施設を対象に調査を実施し、98 例を収集した。有効解析対象症例は 88 例であり、全般改善度の区分は 6 段階法「著明改善, 改善, やや改善, 不変, 悪化, 判定不能」とした。使用理由別の有効性(改善以上を有効とする)は次の通りであった。副作用の詳細については「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照。

使用理由別の有効性(使用成績調査)

使用理由		症例数	改善率
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)	30 例	60.0% (18 例/30 例)
	視床下部器質性障害	26 例	76.9% (20 例/26 例)
	ゴナドトロピン単独欠損症	32 例	50.0% (16 例/32 例)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

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

TRH, ソマトスタチン等視床下部ホルモン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

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 μ 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¹⁾。

排卵性月経の誘発作用

- 1) 思春期前の雌アカゲザルに1回6 μ 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²⁾。
- 2) 視床下部を障害した成熟雌アカゲザルに1回6 μ 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³⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

前項(2)薬効を裏付ける試験成績参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

健康成人男子(5例)に 20 μ g を皮下投与(腹壁皮下)したとき, 15分後に最高血中濃度 260 \pm 46 (標準誤差) pg/mL に達する⁴⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

該当資料なし

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

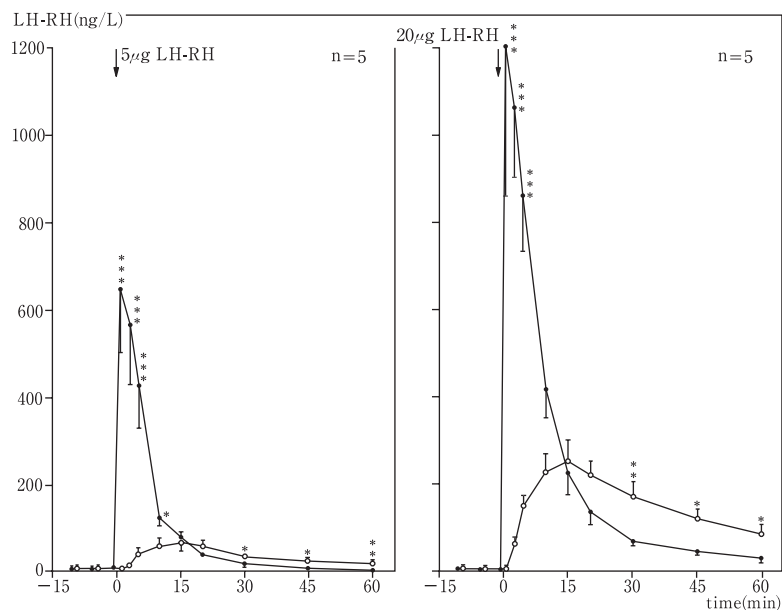
該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

健康成人男子(5例)に 20 μ g を皮下投与(腹壁皮下)したとき, $T_{1/2}$ は 27.4 \pm 3.7 (標準誤差)分, AUC_{0-60} は 9,207 \pm 1,496 (標準誤差) pg \cdot min/mL である⁴⁾。



Serum LH-RH levels (mean \pm standard error of the mean) after the administration of a 5 -or 20- μ g LH-RH bolus dose, given either intravenously (\bullet - \bullet) or subcutaneously (\circ - \circ) to 20 men (each group, n= 5). The asterisks indicate statistically significant differences between intravenous and subcutaneous LH-RH administration at a given time. *P<0.05 ; **<0.01 ; ***P<0.001.

(4) 消失速度定数 :

該当資料なし

(5) クリアランス :

該当資料なし

(6) 分布容積 :

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率 :

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 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：
該当資料なし
- (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：
該当資料なし

5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路：
該当資料なし
- (2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種：
該当資料なし
- (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比率：
該当資料なし
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：
該当資料なし

6. 排泄

- (1) 排泄部位及び経路：
該当資料なし
- (2) 排泄率：
該当資料なし
- (3) 排泄速度：
該当資料なし

7. 透析等による除去率

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

該当しない(現段階では定められていない)

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 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) 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。〕

<解説>

本剤はゴナドトロピンの分泌を促進し, その結果, 性ホルモンの産生・分泌を促進する作用を有することから, 性ホルモンによって悪化, 進行又は再発する病態に影響を及ぼす可能性を否定できないため, エストロゲン又はテストステロンの分泌促進作用を有する薬剤共通の注意事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない(現段階では定められていない)

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない(現段階では定められていない)

5. 慎重投与内容とその理由

- 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。〕
- 2) 子宮内膜症のある患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
- 3) 乳癌の既往歴のある患者〔乳癌が再発するおそれがある。〕
- 4) 乳癌家族素因が強い患者, 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。〕
- 5) 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。〕
- 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。〕

<解説>

本剤はゴナドトロピンの分泌を促進し, その結果, 性ホルモンの産生・分泌を促進する作用を有することから, 性ホルモンによって悪化, 進行又は再発する病態に影響を及ぼす可能性を否定できないため, エストロゲン又はテストステロンの分泌促進作用を有する薬剤共通の注意事項として設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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)
- 4) 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。
- 5) 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。

<解説>

- 1) 本剤は単なる排卵誘発剤としての効能・効果を取得していない。
- 2) 対象疾患の診断と治療に当たっては、内分泌領域の専門的知識と経験が必要とされる。
- 3) 原発性性腺機能低下症は、性腺それ自体が障害されており、本治療の対象とはならない。
- 4) 本治療の対象は視床下部性の性腺機能低下患者で、下垂体の機能が損なわれていないことが条件となる。したがって、LH-RH 負荷試験により下垂体の反応を確認することは重要である。
- 5) 本治療は適正な間隔で間歇的に投与することによって効果が維持される。用法は2時間間隔で終日投与を繰り返すもので、實際上、自動間歇注入ポンプを使用せざるを得ない。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由：

該当しない(現段階では定められていない)

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

総症例 127 例中、副作用が報告されたのは 11 例(8.7%)で、発疹 2 例(1.6%)等であった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状：

該当しない(現段階では定められていない)

(3) その他の副作用：

副作用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。	
種類 \ 頻度	0.1～5%未満
過敏症	発赤, 発疹
肝臓	AST(GOT), ALT(GPT)の軽度な上昇

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

	承認時までの状況	使用成績調査	合計
調査症例数	32	95	127
副作用発現症例数	3	8	11
副作用発現件数	3	10	13
副作用発現症例率(%)	9.38	8.42	8.66
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	2 (6.25)	2 (2.11)	4 (3.15)
発疹	1 (3.13)	1 (1.05)	2 (1.57)
発赤	1 (3.13)	0	1 (0.79)
アトピー性皮膚炎	0	1 (1.05)	1 (0.79)
肝臓・胆管系障害	1 (3.13)	1 (1.05)	2 (1.57)
肝機能検査値異常	1 (3.13)	1 (1.05)	2 (1.57)
内分泌障害	0	1 (1.05)	1 (0.79)
女性化乳房	0	1 (1.05)	1 (0.79)
一般的全身障害	0	4 (4.21)	4 (3.15)
発熱	0	1 (1.05)	1 (0.79)
全身倦怠感	0	1 (1.05)	1 (0.79)
頭痛	0	1 (1.05)	1 (0.79)
顔面潮紅	0	1 (1.05)	1 (0.79)
体重増加	0	2 (2.11)	2 (1.57)

使用成績調査(平成元年1月17日～平成5年1月16日)：全国48施設を対象に調査を実施し、98例を収集(対象症例95例)した。

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 :

○使用成績調査

要因		症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)	備考	
性	男	46	4	8.70	N.S. P=0.7824 $\chi^2=0.0763$ df=1	
	女	49	4	8.16		
投与期間	1ヵ月未満	93	1	1.76		
	1～2ヵ月未満	85	0	0		
	2～3ヵ月未満	75	0	0		
	3～6ヵ月未満	74	3	4.05		
	6ヵ月～1年未満	46	0	0		
	1年以上	25	4	16.0		
	不明	2	0	0		
総投与量別	10mg 未満	90	1	1.11		
	10～20mg 未満	77	1	1.30		
	20～40mg 未満	56	2	3.57		
	40～60mg 未満	35	0	0		
	60～80mg 未満	26	0	0		
	80～100mg 未満	18	1	5.56		
	100mg 以上	14	3	21.4		
	不明	5	0	0		
投与前重症度	軽症	11	4	36.4	P < 0.01 P=0.0005 $\chi^2=15.0910$ df=2	
	中等度	34	2	5.88		
	重症	47	1	2.13		
	未記載	3	1	3.33		
使用理由別	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)	合併症 有	9	1	11.1	N.S.*1
		合併症 無	21	3	14.3	
	視床下部器質性障害	合併症 有	10	0	0	N.S.*2
		合併症 無	16	1	6.25	
	ゴナドトロピン単独欠損症	合併症 有	13	0	0	N.S.*3
		合併症 無	19	3	15.8	

*1. P=0.6328 $\chi^2=0.2283$ df=1

*2. P=0.8089 $\chi^2=0.0585$ df=1

*3. P=0.3748 $\chi^2=0.7878$ df=1

*4. P=0.6634 $\chi^2=0.8206$ df=2

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

その他の副作用<抜粋>

副作用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。

種類	頻度	0.1～5%未満
過敏症		発赤, 発疹

9. 高齢者への投与

本剤は視床下部性性腺機能低下症治療剤であり、通常高齢者には投与されない。

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。
〔動物実験で流産(マウス)若しくは分娩遅延(マウス, ラット, ウサギ)が認められている。〕

<解説>

「IX. 非臨床試験に関する項目-2- (3)」の項

11. 小児等への投与

本剤は視床下部性性腺機能低下症治療剤であり、性腺機能低下の有無が判然としない小児には投与されない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

1) 注射部位：

注射部位に疼痛を訴えることがある。

2) 投与时：

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。

3) アンブルカット時：

本品は「ワンポイントカットアンブル」を使用しているため、カット部をエタノール綿等で清拭した後、ヤスリを用いず、アンブル枝部のマークの反対方向に折り取ること。

15. その他の注意

該当しない(現段階では定められていない)

16. その他

該当しない

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」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

(1) 中枢に対する作用

マウスにおいて 50mg/kg (i.p.) でチオペンタール麻酔増強作用⁵⁾, 10mg/kg (i.p.) 以上でバルビタール麻酔増強作用が認められた⁶⁾。

(2) 呼吸・循環系に対する作用

ウサギ⁵⁾及びネコ⁶⁾においては 20mg/kg (i.v.) で, ラット⁶⁾においては 10mg/kg (i.v.) でいずれも一過性の血圧降下が認められ, 雌雄ラットの心拍数及び心電図に影響は認められなかったが, 雌ラットの呼吸数の増加傾向が認められた。

(3) 自律神経系に対する作用

ネコにおいて 20mg/kg (i.v.) でアドレナリン及びノルアドレナリンによる昇圧反応, アセチルコリン及びヒスタミンによる降圧反応への影響は認められなかった⁶⁾。

(4) 消化器・子宮に対する作用

雄マウスにおいては 10mg/kg (p.o.) で腸管輸送能の, また雌雄マウスにおいては 10mg/kg (i.v.) で小腸輸送能の抑制を認めたが, 20mg/kg (i.v.) で胃液分泌への影響は認められなかった^{5,6)}。
ラットの子宮運動に影響は認められなかった^{5,6)}。

(5) 腎機能に対する作用

雌ラットにおいて 0.1mg/kg (i.p.) で投与後 3 時間までの尿量を減少させたが, 6 時間までの尿量に影響は認められず, また尿への電解質排泄にも影響は認められなかった⁷⁾。

(4) 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 :

急性毒性

LD₅₀ (mg/kg) ⁸⁾

動物	投与経路	経口		皮下		静脈内	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀
ICR-Jcl 系マウス		> 4,000		> 3,000		416	442
Wistar-Kbl 系ラット		> 3,000		> 2,000		203	216

(中毒症状)

振戦, 呼吸促進, 立毛, 自発運動の抑制が認められる。

死亡例は間代性痙攣, 眼球突出を認め死亡。

(2) 反復投与毒性試験 :

亜急性毒性(最大無作用量, 回復試験)

SD 系ラットへの 0.002, 0.02, 0.2, 2mg/kg/日 1 ヶ月間腹腔内投与において, 一般状態及び血液・尿検査所見に毒性徴候は認められないが, 0.02mg/kg/日以上 of 雌性群で子宮の発情間期像, 卵巣重量の増加及び黄体の増数が認められる ⁸⁾。

慢性毒性(最大無作用量)

Wistar 系ラットへの 0.002, 0.02, 0.2, 2mg/kg/日 6 ヶ月間腹腔内投与において, 一般状態及び血液・尿検査所見に毒性徴候は認められないが, 全雌性群で性周期の乱れ, 子宮重量の減少が, 全雄性群で精細胞の減数や間細胞の増生が, 0.02mg/kg/日以上 of 雌性群で卵巣重量の増加, 黄体の増数が認められる ⁹⁾。

(3) 生殖発生毒性試験 :

1) 妊娠前及び妊娠初期 : Wistar 系ラットへの 0.002, 0.02, 0.2, 2mg/kg/日腹腔内投与において, 0.02mg/kg/日以上 of 雄性群で交尾能力の抑制, 雌性群で交尾能力の欠如が認められるが投与中止により回復する。胎仔に対する致死, 催奇形及び発育抑制作用は認められない ¹⁰⁾。

2) 胎仔の器官形成期 : ICR 系マウスへの 0.04, 0.4, 2, 4mg/kg/日腹腔内投与において, 全投与群で妊娠期間の延長, 0.4mg/kg/日以下の投与群で流早産, 0.4mg/kg/日以上 of 投与群で死産仔の増加が認められるが, 催奇形及び発育抑制作用は認められない ¹¹⁾。日本白色種ウサギへの 0.02, 0.2, 2mg/kg/日静脈内投与において, 0.2mg/kg/日以上 of 投与群で着床率の低下傾向及び胎仔死亡率の上昇傾向を認めるが, 催奇形及び発育抑制作用は認められない ¹²⁾。

3) 周産期及び授乳期 : Wistar 系ラットへの 0.02, 0.2, 2mg/kg/日静脈内投与において, 全投与群で難産及びこれに伴う分娩率の低下, 0.2mg/kg/日以上 of 投与群で早産及びこれに伴う出産仔の体重低下と外形分

化の遅れ, 出産率の低下及び哺育率の低下等を認めるが, 出産仔の無条件反射, 感覚, 情動, 学習, 骨格, 生殖機能及び第二世代の発生と発育に影響は認められない¹³⁾。

(4) その他の特殊毒性 :

1) 抗原性

モルモットにおける試験で抗原性は認められない¹⁴⁾。

2) 変異原性

細菌を用いた復帰変異試験で変異原性は認められない¹⁵⁾。

3) 局所刺激性

ウサギ外側広筋を用いた試験で局所刺激性は認められない¹⁶⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：処方箋医薬品^{注)}

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて：

『Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目の 14. 適用上の注意』の項参照

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)：

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ヒポクライン注射液 1.2：3mL×1 管

ヒポクライン注射液 2.4：3mL×1 管

7. 容器の材質

無色透明のガラスアンプル

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

なし(同一有効成分を含有するものとしては、診断薬の LH-RH 注
0.1mg 「タナベ」がある)

同効薬：

なし

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認年月日	承認番号
ヒポクライン注射液 1.2	1989年1月17日	20100AMZ00032000
ヒポクライン注射液 2.4	1989年1月17日	20100AMZ00033000

11. 薬価基準収載年月日

1989年5月26日

12. 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・効果の呼称変更：2009年9月3日付通知(薬食審査発 0903 第1号, 薬食安発 0903 第4号)『医薬品の効能又は効果等における「成長ホルモン分泌不全性低身長症」の呼称の取り扱いについて』に基づく。

内容：「下垂体性小人症」を「成長ホルモン分泌不全性低身長症」に変更した。

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1994年3月4日

内容：薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

1989年1月17日～1993年1月16日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は, 投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁)番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
ヒポクライン注射液 1.2	105546702	2499404A1023	642490084
ヒポクライン注射液 2.4	105547402	2499404A2020	642490085

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) Belchetz, P. E. et al. : Science 1978 ; 202 : 631-633
- 2) Wildt, L. et al. : Science 1980 ; 207 : 1373-1375
- 3) Knobil, E. et al. : Science 1980 ; 207 : 1371-1373
- 4) Fauser, B. C. J. M. et al. : Fertil Steril. 1985 ; 44 (3) : 384-389
- 5) 合成 Luteinizing Hormone-Releasing Hormone(LH-RH)の一般薬理作用
(社内資料)
- 6) Luteinizing Hormone-Releasing Hormone(LH-RH)の一般薬理作用(補
遺)(社内資料)
- 7) LH-RH の抗利尿作用(社内資料)
- 8) 久世 博 他 : 応用薬理 1974 ; 8 : 605-615
- 9) 川合 是影 他 : 応用薬理 1987 ; 33 (2) : 263-283
- 10) 石原 晴男 他 : 応用薬理 1980 ; 20 : 149-161
- 11) 田辺 幸夫 他 : 応用薬理 1974 ; 8 : 685-695
- 12) 石原 晴男 他 : 基礎と臨床 1986 ; 20 (17) : 8865-8870
- 13) 石原 晴男 他 : 基礎と臨床 1986 ; 20 (17) : 8871-8882
- 14) 合成 LH-RH の抗原性および局所刺激性試験(社内資料)
- 15) 合成 LH-RH の細菌を用いた復帰変異試験(社内資料)
- 16) LH-RH (注)の筋肉内投与局所刺激性試験(社内資料)
- 17) 高橋 忠男 他 : 応用薬理 1974 ; 8 : 1319-1333
- 18) Redding, T. W. et al. : Life Science 1973 ; 12 : 23-32

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない(本剤は外国では発売していない)

<参考>

ゴナドレリン酢酸塩としてフランス、ドイツ、スイス(以上、販売名：Lutreléf)等で発売している。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

〔効能・効果〕

下記疾患における視床下部性腺機能低下症

- ・ 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

〔用法・用量〕

ゴナドレリン酢酸塩として通常1回10～20 μ 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。

フランスにおける発売状況

販売名	Lutreléf
会社名	FERRING SAS
発売年	不明
剤形・規格	注射剤, 0.8mg/バイアル, 3.2mg/バイアル
効能・効果	視床下部性無排卵における不妊治療のための排卵誘発。WHOの排卵障害の分類法によれば、クエン酸クロミフェンが奏功しない分類IとIIaだけがGnRH投与の適応となる。
用法・用量	推奨用量は、90分ごとに数秒間の1パルスあたり5 μ gから20 μ gである。5 μ gの用量が不十分であると判明した場合、1パルスあたり10 μ gを試験的に投与することを検討し、その後に1パルスあたり20 μ gの用量に増量する。

VIDAL (2009年)より

ドイツにおける発売状況

販売名	Lutrelief
会社名	Ferring Arzneimittel
発売年	不明
剤形・規格	注射剤, 0.8mg/バイアル, 3.2mg/バイアル Zyklomat パルスセット 0.8mg, 3.2mg
効能・効果	別の原因因子(高プロラクチン血症, 高アンドロゲン血症)の関与を伴うおよび伴わない, 内因性のゴナドトロピン欠乏による視床下部性無月経, 視床下部性卵巣機能不全。妊娠初期における黄体機能の補助(黄体機能の補助に十分な量のヒト絨毛性ゴナドトロピンが分泌されるまで律動的に注入)。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症, 正常脳下垂体下でのゴナドトロピン放出ホルモンの欠損による精巣機能障害または卵巣機能障害, 思春期の発達, 精子形成ないし濾胞成熟および排卵を目的とした適用。思春期遅発症。
用法・用量	90分間隔(女性では皮下注射または静脈注射)ないし120分間隔(男性では皮下注射)で行われるパルスごとの用量は5 μ g ~ 20 μ g。期待される治療効果(思春期の発達, 精子形成, または濾胞形成および排卵)があらわれるまで, 連続的に治療を行う。

ROTE LISTE (2009年)より

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし