



**2015年9月改訂（第15版）
*2012年10月改訂

日本標準商品分類番号
872499

承認番号	21800AMX10351
薬価収載	2006年12月
販売開始	1999年2月
再審査結果	2009年3月

0915-03620 D0137020

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

GnRH誘導体制剤

スプレキュア[®]MP皮下注用1.8

Suprecur[®]MP1.8 for S.C.Inj.

ブセレリン酢酸塩徐放性製剤

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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。〕
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔妊娠状態の継続ができないおそれがある。〔5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕
3. 授乳期の患者〔動物実験で母乳への移行が認められている。〔5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕
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

【用法及び用量】

通常、成人には4週に1回1筒（ブセレリン酢酸塩として1.8mg）を皮下に投与する。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

本剤及び他の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ことがあるので、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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)肝障害のある患者〔肝機能が悪化するおそれがある。〕
- (2)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。〕
- (3)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。〕
- (4)高血圧症の患者〔血圧を上昇させるおそれがある。〕患者の血圧に注意すること。〕
- (5)糖尿病の患者〔耐糖能が悪化するおそれがある。〕患者の血糖値に注意すること。〕
- (6)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。〕

2. 重要な基本的注意

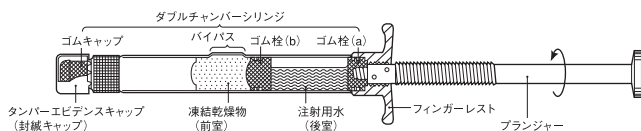
〔子宮内膜症〕

- (1)治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期1～5日目より投与を開始すること。また、治療期間中は避妊させること。
- (2)本剤は4週間持続の徐放性製剤であり、4週を超える間隔で投与すると下垂体－性腺系機能の回復がみられ、血清中エストロゲン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがある。4週に1回の用法を遵守すること。
- (3)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ので、原則として治療前に骨に関する検査を行い、骨塩量の低下がみられる患者には、骨塩量の変動に留意しながら慎重に投与すること。また、6ヶ月を超える投与は原則として行わないこと（6ヶ月を超える投与の安全性は確立していない）。

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、ゴム栓で2室に仕切られたガラス容器（ダブルチャンバーシリンジ：DCS）1筒中に下記成分を含有する。



スプレキュアMP皮下注用1.8模式図

DCS前室（注射針側）

ブセレリン酢酸塩	1.80mg
〈添加物〉	
乳酸・グリコール酸共重合体(1:1)	28.20mg
デキストラン40	75.00mg
ポリソルベート40	3.75mg
塩化ナトリウム	6.75mg

DCS後室（プランジャー側）

〈懸濁用液〉	
注射用水	0.75mL

2. 製剤の性状

DCSの前室に白色の凍結乾燥物を、後室に無色澄明の懸濁用液を含む。本剤の凍結乾燥物に懸濁用液を加えて懸濁した液のpHは4.0～6.0である。また、懸濁液の浸透圧比は約1（生理食塩液に対する比）である。

【効能又は効果】

子宮内膜症

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





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

- (4)本剤の投与により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ので、本剤の使用に際しては患者の状態等を十分に観察すること。
- (5)脱毛の報告があるので、患者の状態に注意し、症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- (6)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。

[子宮筋腫]

- (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。
- (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1～5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。
- (3)本剤は4週間持続の徐放性製剤であり、4週を超える間隔で投与すると下垂体-性腺系機能の回復がみられ、血清中エストロゲン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、4週に1回の用法を遵守すること。
- (4)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ので、原則として治療前に骨に関する検査を行い、骨塩量の低下がみられる患者には、骨塩量の変動に留意しながら慎重に投与すること。また、6ヶ月を超える投与は原則として行わないこと（6ヶ月を超える投与の安全性は確立していない）。なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。
- (5)本剤の投与により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ので、本剤の使用に際しては患者の状態等を十分に観察すること。
- (6)脱毛の報告があるので、患者の状態に注意し、症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- (7)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。

3. 相互作用

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 トルブタミド グリベンクラミド 等	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。

4. 副作用

承認時までの調査及び使用成績調査3,735例中、1,053例（28.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は、ほてり324件（8.7%）、不正出血239件（6.4%）、頭痛196件（5.2%）、肩こり191件（5.1%）、注射部位の疼痛・硬結・発赤・そう痒感112件（3.0%）であった。（再審査終了時）

(1)重大な副作用^{注1)}

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状…ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、熱感、全身紅潮、血圧低下等）を起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。
- 2) うつ症状…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ので、本剤の使用に際しては患者の状態等を十分に観察すること。
- 3) 脱毛…脱毛の報告があるので、患者の状態に注意し、症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 4) 狭心症、心筋梗塞、脳梗塞…狭心症、心筋梗塞、及び脳梗塞の報告があるので、本剤の使用に際しては患者の状態に注意し、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 5) 血小板減少、白血球減少…血小板減少、白血球減少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し、適切な処置を行うこと。
- 6) 不正出血…大量の不正出血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、適切な処置を行うこと。
- 7) 卵巣のう胞破裂…卵巣のう胞が破裂することがあるので、観察を十分に行い、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。
- 8) 肝機能障害、黄疸…AST (GOT)、ALT (GPT)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し、適切な処置を行うこと。
- 9) 糖尿病の発症又は増悪…糖尿病の発症又は増悪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し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じ適切な処置を行うこと。

	頻度不明 ^{注2)} 又は*3%以上	0.1～3%未満	0.1%未満
低エストロゲン症状	*ほてり、外陰部そう痒感、リビドー減退		腔炎、性交痛、視力異常、眼精疲労、腔乾燥
子宮・卵巣	子宮萎縮、卵巣機能不全	帯下、卵巣のう胞	卵巣過剰刺激症状
乳房	乳房緊満、乳房萎縮、乳房痛、乳汁分泌		

	頻度不明 ^{注2)} 又は * 3%以上	0.1~3%未満	0.1%未満
皮膚 ^{注3)}	皮膚乾燥、多毛		爪のわれ、瘡瘡
過敏症 ^{注3)}		発疹	湿疹、蕁麻疹、そう痒
消化器	食欲亢進、便秘	嘔気・嘔吐、腹痛	口内炎、口渇、下痢、食欲減退、腹部膨満感
肝臓 ^{注3)}	ビリルビン上昇	Al-P、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH上昇	γ-GTP上昇
筋骨格系	*肩こり	関節痛、腰痛	筋肉痛、骨の疼痛、頸部痛、胸痛、四肢等の疼痛、背部痛、痙攣
精神神経系	*頭痛、嘔声	めまい、しびれ感、不眠、傾眠、神経過敏、多汗	不安、昏迷、健忘、片頭痛
循環器		浮腫、動悸、血圧上昇	四肢冷感、頻脈
呼吸器	鼻出血、咽頭痛、喘息様症状 ^{注3)}		呼吸困難、鼻炎、息苦しさ
血液		貧血	
投与部位	*注射部位の疼痛・硬結・発赤・そう痒感		
その他	体重減少、咳、悪寒、味覚・嗅覚異常、難聴、下垂体腺腫	体重増加、発熱、トリグリセライド上昇、疲労、倦怠、コレステロール上昇、耳鳴	甲状腺腫大、脱力感、耐糖能の悪化

注1) 予期される副作用としてスプレキュア点鼻液0.15%の副作用項目も記載した。
注2) 自発報告及び予期される副作用としてスプレキュア点鼻液0.15%の副作用項目を記載したため、「頻度不明」とした。
注3) このような症状、あるいは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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)他のGnRH誘導体による流産の報告があるので、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。[妊娠状態の継続ができないおそれがある。]
- (2)授乳中の婦人には投与しないこと。[動物実験で母乳への移行が認められている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

7. 適用上の注意

- (1)本剤はキット化した用時懸濁注射剤であるため、注射液の調製に当たっては、注射液調製方法説明書(添付文書末尾参照)に従うこと。
- (2)注射針は23ゲージ又はそれよりも太いものを用いること。
- (3)皮下注射にあたっては下記の点に注意すること。
 - 1)注射部位は腹部の皮下とすること。
 - 2)注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。
 - 3)注射針が血管内に入っていないことを確認すること。
 - 4)注射部位をもまないように患者に指示すること。
- (4)用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。懸濁液

の粒子が沈降している場合は、よく振り混ぜて均一な懸濁液とした後に使用すること。

(5)本剤の使用は1回限りとし、使用後は廃棄すること。

8. その他の注意

本剤をラットに6ヶ月間反復皮下投与した実験で、下垂体腺腫が認められた。

【薬物動態】¹⁾

子宮筋腫及び子宮内膜症患者16例に本剤を4週ごとに6回皮下投与したとき、初回投与時のプセレリン酢酸塩の血漿中及びクレアチニン補正尿中濃度は図1のとおりであり、投与後4週まで持続放出が認められた。また、初回投与後4週以降のプセレリン酢酸塩の血漿中及びクレアチニン補正尿中濃度は図2のとおりであり、蓄積性はないと考えられる。

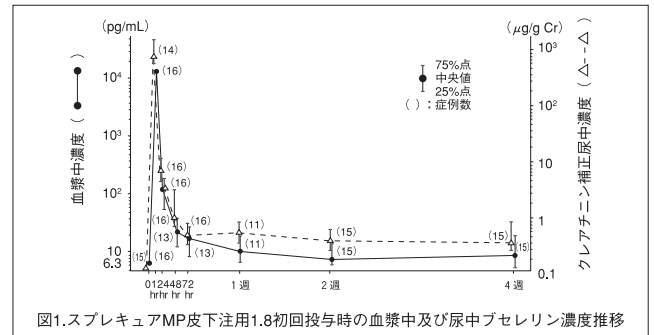


図1.スプレキュアMP皮下注用1.8初回投与時の血漿中及び尿中プセレリン濃度推移

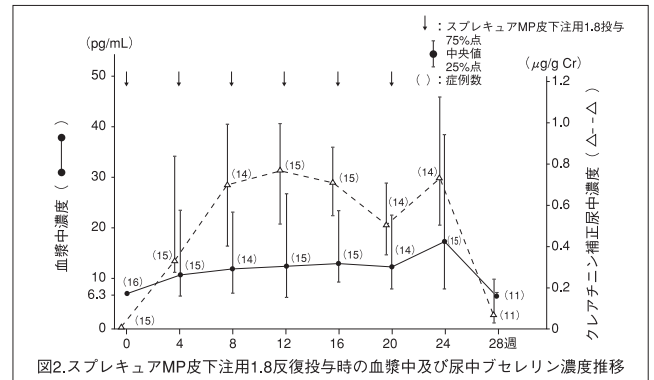


図2.スプレキュアMP皮下注用1.8反復投与時の血漿中及び尿中プセレリン濃度推移

【臨床成績】^{2~7)}

二重盲検比較試験を含む子宮内膜症及び子宮筋腫に対する承認時迄の臨床試験において、判定不能例を解析対象に含めた改善率(「改善」以上)を、疾患別に示す。

疾患名	改善以上
子宮内膜症	77.8% (112/144)
子宮筋腫	80.7% (138/171)

子宮内膜症：解析対象144例(1.8mg/4週、6回投与)

子宮筋腫：解析対象171例(1.8mg/4週、1~6回投与)

【薬効薬理】

1. 作用機序⁸⁾

プセレリン酢酸塩はGnRH様作用を有し、投与初期には下垂体のゴナドトロピン分泌能を亢進させるが、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及び子宮内膜症に対する治療効果を発揮する。

2. 動物試験

(1)下垂体-性腺系機能抑制作用^{9,10)}

雌ラットを用いた試験で、下垂体GnRH受容体量の低



下及び下垂体GnRH反応性の低下で示される下垂体機能の抑制と、子宮重量の低下で示される卵巣機能の抑制が認められた。

(2)実験的子宮内膜症に対する作用¹¹⁾

実験的子宮内膜症ラットを用いた試験で、移植子宮片により形成される嚢胞体積の減少がみられ、子宮内膜症の治療効果が認められた。

3. 臨床薬理試験

(1)下垂体ゴナドトロピン分泌能抑制作用^{1,7)}

子宮筋腫及び子宮内膜症患者16例にブセレリン酢酸塩として1.8mgを4週ごとに皮下投与したとき、初回投与時の血清中LH及びFSH値は第1日目に最高値を示し、以後漸減した。

また子宮筋腫患者6例にブセレリン酢酸塩として1.8mgを単回皮下投与したとき、GnRH負荷テストでみた下垂体機能の反応性は投与後4週で抑制状態にあり、投与後8週において回復が認められた。

(2)卵巣機能抑制作用^{1~4)}

子宮筋腫及び子宮内膜症患者に4週間隔で4~6回皮下投与したとき、血清中エストラジオール濃度は投与初期一過性に上昇した後、閉経期レベルまで低下し、通常排卵は抑制され、月経は停止した。

【有効成分に関する理化学的知見】

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

【包装】

1筒

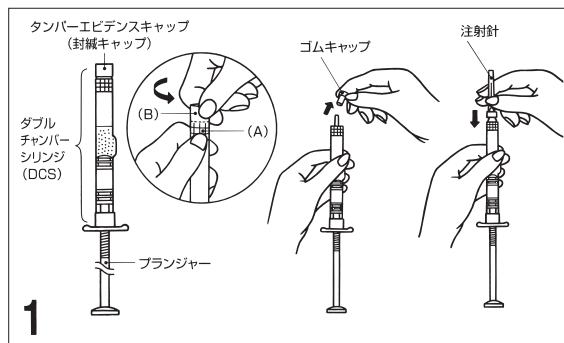
【主要文献】

- 1) 水口弘司 他：産婦人科の世界, 48(6), 581, 1996
- 2) 水口弘司 他：産婦人科の世界, 48(3), 221, 1996
- 3) 水口弘司 他：産婦人科の世界, 48(4), 345, 1996
- 4) 水口弘司 他：産婦人科の世界, 48(5), 443, 1996
- 5) 水口弘司 他：産婦人科の世界, 48(3), 249, 1996
- 6) 水口弘司 他：産婦人科の世界, 48(6), 595, 1996
- 7) 水口弘司 他：産婦人科の世界, 48(2), 139, 1996
- 8) Sandow, J. : Clin. Endocrinol. 18, 571, 1983
- 9) Kerr-Wilson, R. H. J. et al. : Contraception, 24, 647, 1981
- 10) Fraser, H. M. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 60, 579, 1985
- 11) 大島健一 他：薬理と治療, 24(2), 301, 1996

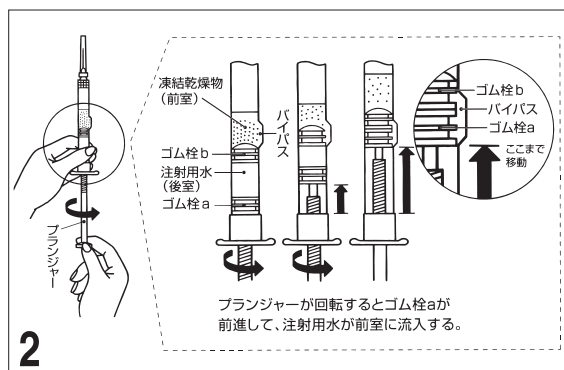
***【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

持田製薬株式会社 くすり相談窓口
 東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
 TEL 03-5229-3906 0120-189-522 FAX 03-5229-3955

●スプレキュアMP皮下注用1.8の注射液調製方法

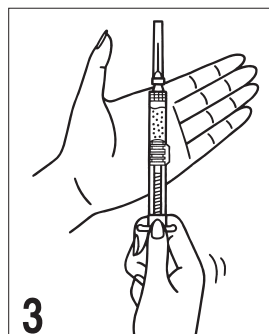


ダブルチャンバーシリンジ(以下DCS)先端の白い(A)の部分を押さえて(B)のタンパーエビデンスキャップ(封緘キャップ)をねじ切り、中のゴムキャップをはずし、市販の注射針(23ゲージまたは、それより太いもの)をしっかりと取り付ける。



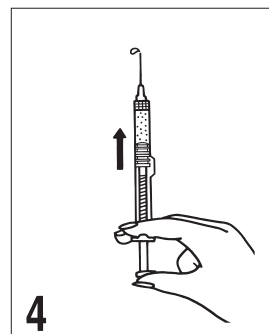
DCSを上向きにしてプランジャーを押し上げながら、矢印の方向(右回り)に回転させていき、ゴム栓aの下側がバイパスに接する所で止める。

注) 注射用水がゆっくり浸潤するように、プランジャーを押し上げる。



DCSを縦に持って、手のひらの上でたたきながら振動をあたえ、注射用水と薬剤を十分に懸濁させる。

注1) 懸濁液は「ダマ」(十分に懸濁されていない粒子の固まり)がなくなるまで懸濁する。
 注2) 振動をあたえる際、注射針がはずれない様に注意すること。



注射針のキャップをはずし、プランジャーを押し上げ、DCS内の空気を抜いてから、速やかに皮下投与する。

※使用にあたっては、「適用上の注意」の項をご参照ください。

* 製造販売元：

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

販売：

 **持田製薬株式会社**
 MOCHIDA 東京都新宿区四谷1丁目7番地