

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 更新版)に準拠して作成

GnRH 誘導体制剤

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」

剤形	点鼻液剤
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	1瓶（10mL）中、ブセレリン酢酸塩 15.75mg （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） 洋名：Buserelin Acetate（JAN）
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：2018年 7月13日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2018年 12月14日（販売名変更による） 発売年月日：2018年 12月14日
開発・製造販売 （輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：I L S 株式会社 販売元：日本ジェネリック株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客さま相談室 TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172 医療関係者向けホームページ https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/

本IFは2024年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医用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。

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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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（<https://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IF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IF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て、IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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、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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・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利用者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、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、IF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を利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	9. 透析等による除去率	18
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	18
2. 製品の治療学的特性	2	11. その他	18
3. 製品の製剤学的特性	2	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 警告内容とその理由	19
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 禁忌内容とその理由	19
6. RMP の概要	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19
II. 名称に関する項目	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19
1. 販売名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	19
2. 一般名	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	20
3. 構造式又は示性式	3	7. 相互作用	21
4. 分子式及び分子量	3	8. 副作用	21
5. 化学名(命名法)又は本質	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	10. 過量投与	23
III. 有効成分に関する項目	5	11. 適用上の注意	23
1. 物理化学的性質	5	12. その他の注意	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	IX. 非臨床試験に関する項目	24
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	1. 薬理試験	24
IV. 製剤に関する項目	7	2. 毒性試験	24
1. 剤形	7	X. 管理的事項に関する項目	25
2. 製剤の組成	7	1. 規制区分	25
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	2. 有効期間	25
4. 力価	7	3. 包装状態での貯法	25
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	4. 取扱い上の注意	25
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	5. 患者向け資材	25
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	6. 同一成分・同効薬	25
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	7. 国際誕生年月日	25
9. 溶出性	8	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	26
10. 容器・包装	8	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	26
11. 別途提供される資材類	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	26
12. その他	9	11. 再審査期間	26
V. 治療に関する項目	10	12. 投薬期間制限に関する情報	27
1. 効能又は効果	10	13. 各種コード	27
2. 効能又は効果に関連する注意	10	14. 保険給付上の注意	27
3. 用法及び用量	10	XI. 文献	28
4. 用法及び用量に関連する注意	11	1. 引用文献	28
5. 臨床成績	11	2. その他の参考文献	28
VI. 薬効薬理に関する項目	13	XII. 参考資料	29
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	1. 主な外国での発売状況	29
2. 薬理作用	13	2. 海外における臨床支援情報	29
VII. 薬物動態に関する項目	15	XIII. 備考	30
1. 血中濃度の推移	15	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	30
2. 薬物速度論的パラメータ	16	2. その他の関連資料	31
3. 母集団(ポピュレーション)解析	16		
4. 吸収	17		
5. 分布	17		
6. 代謝	17		
7. 排泄	18		
8. トランスポーターに関する情報	18		

略語表

略語	英語	日本語
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	L-alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	L-aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve	血中濃度-時間曲線下面積
C _{max}	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
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
t _{1/2}	terminal half-life	消失半減期
t _{max}	time at maximum concentration	最高血中濃度到達時間

I 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブセレリン酢酸塩は視床下部ホルモン GnRH 誘導体で、投与の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促進するが、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。

この薬物は子宮内膜症に対しては病巣の縮小及び消失を、また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く。

ヘキストジャパン（現サノフィ株式会社）によって開発されたブセレリン酢酸塩を有効成分とする鼻腔内投与製剤は、子宮内膜症の適応について昭和 63 年 6 月 28 日に承認され、また同成分の注射用製剤が平成 2 年 6 月 29 日に承認された。さらに子宮筋腫の適応については平成 4 年 3 月 27 日に承認を受けた。これらの製剤は適応症である子宮内膜症及び子宮筋腫の治療に極めて有用で、医療の現場において多く用いられてきている。子宮内膜症及び子宮筋腫を適応症とする鼻腔内投与製剤の再審査が終了したことを機に、I L S 株式会社（旧 伊藤ライフサイエンス株式会社）が安定性試験、生物学的同等性試験を行い、先発点鼻剤と同等の医薬品であるブセレリン酢酸塩製剤「イトレリン」を後発医薬品として申請し、平成 11 年 2 月 23 日に承認を取得した。さらに、平成 13 年（2001 年）7 月には、「中枢性思春期早発症」の効能・効果が承認された。

その後、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号）及び「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」（平成 16 年 6 月 2 日付薬食発第 0602009 号）に基づき、販売名を「イトレリン」から「イトレリン点鼻液 0.15%」に変更し、「医療用後発医薬品の販売名の一般的名称への変更に係る代替新規承認申請の取扱いについて」（平成 29 年 6 月 30 日付 医政経発 0630 第 1 号 薬生薬審発 0630 第 5 号 薬生安発 0630 第 1 号）に基づき、販売名を「ブセレリン点鼻液 0.15% 「ILS」」に変更し 2018 年 7 月 13 日付で承認された。

一方、ブセレリン酢酸塩製剤は不妊治療で標準的に使用されている適応外薬として、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薬事承認に係る要望書が提出され、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、令和 3 年 12 月に医療上の必要性及び公知該当性ありと判断された。公知申請により先発品であるスプレキユア点鼻液 0.15%（クリニジェン株式会社）は「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」の効能・効果が追加承認され、本製剤は、「不妊治療のために使用されることを目的とした後発医薬品の効能等の是正にかかる一部変更承認申請について」（令和 4 年 8 月 24 日付け薬生薬審発 0824 第 2 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）に基づき、効能追加の一部変更承認申請を行い、2022 年 12 月 28 日付で承認された。

I 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1) 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。
- (2) 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)
- (3) 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)
- (4) 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)
- (5) 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

- (1) 噴霧器と薬液瓶を一体化した点鼻容器のため組み立ての必要がなく簡単に取扱いができる。
- (2) 一回あたりの噴霧量が一定のため、使用指示量（1噴霧ブセレリンとして150 μ g）が正確に投与できる¹⁾。

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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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

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

ブセレリン点鼻液 0.15% 「ILS」

(2) 洋名

Buserelin Nasal Solution 0.15% 「ILS」

(3) 名称の由来

有効成分名 + 剤形 + 製造販売会社名の屋号

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ブセレリン酢酸塩 (JAN)

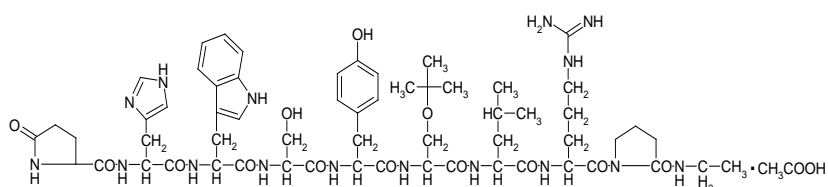
(2) 洋名 (命名法)

Buserelin Acetate (JAN)

(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*-C₄H₉)-Leu-Arg-Pro-NHC₂H₅·CH₃COOH

4. 分子式及び分子量

分子式: C₆₀H₈₆N₁₆O₁₃·C₂H₄O₂

分子量: 1299.48

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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
(IUPAC 命名法による)

Ⅱ 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

IHP-509 点鼻液 (治験薬コード)

CAS 登録番号 57982-77-1

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

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。

(3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(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： $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ （278nm）：47～55

(2) 旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：-47～-55°

(3) pH：5.5～7.5

Ⅲ 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

下記保存条件下にて、性状、確認試験、pH、吸光度、施光度、類縁物質、酢酸含量、水分含量、定量等の測定項目について試験を実施した結果、いずれの項目においても規格の範囲内であり、規格に適合した。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	36 ヶ月	遮光した ガラス製容器	規格内

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、坂口試験による呈色反応
2. UV スペクトル
3. TLC

定量法

純度試験：溶状、類縁物質（HPLC 法）

定量法：HPLC 法

IV 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

点鼻液剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(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	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 15.7mg (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

(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

IV 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

下記保存条件下にて、性状、確認試験、pH、実容量試験、噴霧量試験、定量等の測定項目について試験を実施した結果、いずれの項目においても規格の範囲内であり、規格に適合した²⁾。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40℃、75%RH	6ヶ月	遮光したプラスチック製容器	規格内
長期保存試験	25℃、60%RH	36ヶ月	遮光したプラスチック製容器	規格内

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（物理化学的変化）

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

該当しない

(2) 包装

10mL 1瓶

(3) 予備容量

該当しない

IV 製剤に関する項目

(4) 容器の材質

ボトル：高密度ポリエチレン

ハカマ：ポリプロピレン

オーバーキャップ：ポリプロピレン

ポンプ及びアクチュエーター：ポリプロピレン及びステンレス鋼の部品を使用

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

V 治療に関する項目

で適宜調節する。

〈生殖補助医療における早期排卵の防止〉

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

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]

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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性試験

V 治療に関する項目

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 μ g /日、1 日 3 回噴霧投与又は対照薬ダナゾール（108 例）を 400 μ g /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 μ g /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⁾。

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 (ゴナドトロピン放出ホルモン)

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、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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、精嚢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、子宮内膜症の治癒効果が認められた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

VI 薬効薬理に関する項目

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〉

- (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⁾。

〈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⁾。

(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

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¹⁶⁾。

血漿中濃度パラメータ

t _{max} (分)	C _{max} (pg/mL)	t _{1/2} (分)
43.8 ± 11.8	117.3 ± 42.5	66.0 ± 19.5

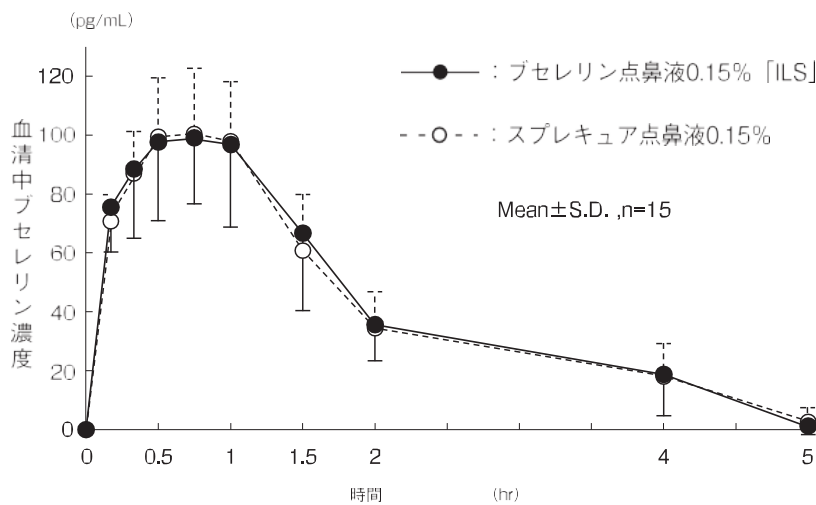
(平均値 ± 標準誤差、n=4)

16.1.2 生物学的同等性試験

ブセレリン点鼻液 0.15% 「ILS」とスプレキユア点鼻液 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¹⁷⁾。

	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
スプレキユア点鼻液 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

VII 薬物動態に関する項目

(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

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(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

VII 薬物動態に関する項目

4. 吸 収

該当資料なし

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

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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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（CYP等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

VII 薬物動態に関する項目

7. 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

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

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。

VIII 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

(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) 生殖能を有する患者

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]

(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]

Ⅷ 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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。

(8) 高齢者

設定されていない

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 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。

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。

Ⅷ 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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]

(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
低エストロゲン症状	ほてり		リビドー減退、外陰部 そう痒感、膣乾燥	膣炎、性交痛、視力異 常、眼精疲労
子宮・卵巣		帯下	子宮萎縮、卵巣過剰刺 激症状、卵巣のう胞	卵巣機能不全、卵巣過 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		痤瘡	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 ^注
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。

VIII 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

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。

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. 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。

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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（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. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他患者向け資材：あり

ブセレリン点鼻液 0.15%「ILS」をお使いになる患者さまへ

https://medical.nihon-generic.co.jp/uploadfiles/materials/BUSER_GUIDE1.pdf

6. 同一成分・同効薬

同一成分：スプレキア点鼻液 0.15%（クリニジェン）、

ブセレリン点鼻液 0.15%「F」（富士製薬工業）

同 効 薬：リュープロレリン酢酸塩、ナファレリン酢酸塩、ダナゾール、ゴセレリン酢酸塩

7. 国際誕生年月日

1988年6月28日

X 管理的事項に関する項目

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) イトレリン	1999年2月23日	21100AMZ00107000	1999年7月9日	1999年7月9日
(旧販売名) イトレリン点鼻液 0.15%	2007年3月22日	21900AMX00714000	2007年6月15日	2007年6月15日
(販売名変更) ブセレリン点鼻液 0.15%「ILS」	2018年7月13日	23000AMX00549000	2018年12月14日	2018年12月14日

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：

2001年7月23日： 中枢性思春期早発症

2022年12月28日： 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

X 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

製品名	HOT(9桁)番号	薬価基準収載医薬品 コード	レセプト電算コード
ブセレリン点鼻液 0.15%「ILS」	105558003	2499701R1010	620555802

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI 文 献

1. 引用文献

- 1) ILS 株式会社 社内資料 (噴霧量試験)
- 2) ILS 株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 3) ブセレリン研究会：産婦人科の世界. 1987 ; 39 (11) : 1159-1188
- 4) 水口弘司 他：産婦人科の世界. 1990 ; 42 (10) : 945-964
- 5) Sandow, J. : Clin. Endocrinol. 1983 ; 18 : 571-592
- 6) Kerr-Wilson, R. H. J. et al. : Contraception. 1981 ; 24 : 647-655
- 7) Fraser, H. M. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985 ; 60 : 579-584
- 8) Sharpe, R. M. et al. : J. Endocrinol. 1979 ; 80 : 249-257
- 9) Sandow, J. et al. : Acta Endocrinol. 1980 ; 94 : 489-497
- 10) Oshima, K. et al. : Asia Pacific J. Pharmacol. 1988 ; 3 : 163-166
- 11) 水口弘司 他：ホルモンと臨床. 1987 ; 35 : 217-224
- 12) 水口弘司 他：産科と婦人科. 1987 ; 54 (7) : 1395-1402
- 13) ブセレリン研究会：産婦人科の世界. 1987 ; 39 (10) : 1045-1066
- 14) 高見澤裕吉 他：産婦人科の世界. 1987 ; 39 (8) : 793-802
- 15) 植村次雄 他：Asia-Oceania J. of Obstet & Gynaecol. 1991 ; 17 (4) : 315-320
- 16) Saitoh, S. et al. : J. Immunol Methods. 1985 ; 79 : 173-183
- 17) ILS 株式会社社内資料：生物学的同等性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

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透過性

該当しない

XⅢ 備 考

2. その他の関連資料

該当資料なし