

2021 年 4 月改訂（第 11 版）

日本標準商品分類番号

872499

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 に準拠して作成



剤 形	点鼻液
製 剤 の 規 制 区 分	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）
規 格 ・ 含 量	1瓶5mL中 ナファレリン酢酸塩水和物（ナファレリンとして10mg）
一 般 名	和名：ナファレリン酢酸塩水和物 洋名：nafarelin acetate hydrate
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 販 売 開 始 年 月 日	製造販売承認年月日：2009年 1月 6日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年 3月24日 販売開始年月日：2009年 4月 1日
製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：ファイザー株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo

本 IF は 2019 年 11 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 医薬品医療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。

医薬品インタビューフォーム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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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、日病薬と略す）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 は紙媒体の冊子としての提供方式から 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 と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008 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。

この度、2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF 記載要領 2018」として公表された。

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。

IF 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。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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 の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。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「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

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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018 年 10 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	12
VI. 薬効薬理に関する項目	15
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 薬理作用	15
VII. 薬物動態に関する項目	16
1. 血中濃度の推移	16
2. 薬物速度論的パラメータ	17
3. 母集団（ポピュレーション）解析	18
4. 吸収	18
5. 分布	18

6. 代謝	20
7. 排泄	21
8. トランスポーターに関する情報	21
9. 透析等による除去率	21
10. 特定の背景を有する患者	21
11. その他	21
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
1. 警告内容とその理由	22
2. 禁忌内容とその理由	22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22
5. 重要な基本的注意とその理由	23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
7. 相互作用	24
8. 副作用	25
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
10. 過量投与	32
11. 適用上の注意	32
12. その他の注意	32
IX. 非臨床試験に関する項目	33
1. 薬理試験	33
2. 毒性試験	34
X. 管理的事項に関する項目	36
1. 規制区分	36
2. 有効期間	36
3. 包装状態での貯法	36
4. 取扱い上の注意	36
5. 患者向け資材	36
6. 同一成分・同効薬	36
7. 国際誕生年月日	36
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	36
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	37
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
11. 再審査期間	37
12. 投薬期間制限に関する情報	37
13. 各種コード	37
14. 保険給付上の注意	37
XI. 文献	38
1. 引用文献	38
2. その他の参考文献	38
XII. 参考資料	39
1. 主な外国での発売状況	39
2. 海外における臨床支援情報	39
XIII. 備考	41
その他の関連資料	41

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ナファレリン酢酸塩水和物はゴナドトロピン放出ホルモン（以下、Gn-RH）の6位にあるアミノ酸のGlyを、D-naphthyl alanineに置換することで生体内の蛋白分解酵素の酵素分解を受けにくくし、Gn-RH受容体との親和性を高めた結果、生物活性を増強し持続させたGn-RH誘導体である。

海外で、ナサニールは1981年米国シンテックス社で開発され1990年に米国で子宮内膜症治療剤として承認されて以来、2019年5月現在世界約30カ国で承認されている。

国内では、1987年から本剤の子宮内膜症に対する臨床効果と安全性が検討された結果、1995年4月から販売されている。

子宮内膜症に対する開発に続いて、1992年から本剤の子宮筋腫に対する効果と安全性を検討した結果、1999年3月子宮筋腫の効能又は効果追加が承認された。

ナサニールは投与初期に、一過性にゴナドトロピンと性ホルモン分泌を刺激するが、反復投与によりゴナドトロピンや性ホルモンの産生・分泌を抑制する。そのため子宮内膜症及び子宮筋腫の病巣の退縮あるいは消失が確認されている。下垂体Gn-RH受容体のダウンレギュレーションと下垂体のGn-RHに対する反応性低下により卵巣でのエストロゲン産生・分泌を抑制することが本剤の主な作用機序であると考えられる。

2. 製品の治療学的特性

(1) 1日2回、片鼻腔内に1噴霧の便利な点鼻液である。

(「V-3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

(2) 反復投与により、下垂体Gn-RH受容体数を減少させる。(ラット)

(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(3) 血中エストラジオール濃度を、低下させる。

(「V-5. (2) 臨床薬理試験 2) 反復投与」の項参照)

(4) 自覚症状の改善に高い効果を示す。

(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

(5) 重大な副作用としてうつ状態（0.1～5%未満）、血小板減少（0.1%未満）、肝機能障害（0.1～5%未満）、黄疸（頻度不明）、不正出血（0.1～5%未満）、卵巣嚢胞破裂（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）が認められている。

子宮内膜症においては、79.9%（235/294例）、子宮筋腫においては56.5%（204/361例）に副作用が認められ、その主なものはほてり、肩こり、頭痛等である。（承認時）

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

(6) 骨密度への影響が認められる。

(「V-5. (4) 2) 安全性試験」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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

ナサニール点鼻液 0.2%

(2) 洋名

Nasanyl Nasal Spray 0.2%

(3) 名称の由来

nasal（点鼻）で使用し、生物活性を高めるため6位のGlyをD-naphtylalanineに置換したことからNasanylと命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ナファレリン酢酸塩水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

nafarelin acetate hydrate（JAN）

(3) ステム（stem）

-relin：下垂体ホルモン放出刺激ペプチド

3. 構造式又は示性式

pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ala (C₁₀H₇) -Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂ · xCH₃COOH · yH₂O
(1 ≤ x ≤ 2、2 ≤ y ≤ 8)

4. 分子式及び分子量

分子式：C₆₆H₈₃N₁₇O₁₃ · xC₂H₄O₂ · yH₂O (1 ≤ x ≤ 2、2 ≤ y ≤ 8)

分子量：1322.47（フリー体として）

5. 化学名（命名法）又は本質

(-)-5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-3-(2-naphthyl)
-D-alanyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolylglycinamide acetate hydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：RS-94991

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～淡黄色の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくく、アセトニトリル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

各種溶媒に対する溶解性（20℃、5ロット平均）

溶媒名	本品1gを溶かすのに要する溶媒量（mL）	日本薬局方による表現
水	10 以下	溶けやすい
メタノール	141.8	溶けにくい
エタノール（95）	5,890	極めて溶けにくい
アセトニトリル	20,000 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	20,000 以上	ほとんど溶けない

日本薬局方に基づき測定

(3) 吸湿性

五酸化リン下で2日間乾燥後、相対湿度20～93％下に3～6日間保存し、その重量変化を調べた結果、20%相対湿度下で1.6～3.6%、93%相対湿度下で15～20%の重量増加を示し、吸湿性であった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

170～175℃で軟化しはじめ、176～188℃で半透明な黄色の液体に変化した。

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=5.93$ （His）、 $pK_{a2}=9.92$ （Tyr）：滴定法及び吸光度法

(6) 分配係数

室温におけるn-オクタールとpH4.0、7.4の水溶液との間の分配係数は表に示すとおりで、pH4.0の弱酸性下ではn-オクタール層への移行は少なく、pH7.4の中性下では増加する。

水層	有機溶媒層	分配係数
水（pH7.4）	n-オクタール	0.3
水（pH4.0）	n-オクタール	0.007

(7) その他の主な示性値

旋光度：本品は光学活性を有するアミノ酸を用いたペプチドであり、旋光性を有する。水溶液中での比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ： $-71.0 \sim -77.0^\circ$

(脱水物及び脱酢酸物に換算したもの 0.015g、水、5mL、100mm)

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (225nm)：761～817

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (276nm)：69～76

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

		保存条件			保存期間	保存形態	結果
		温度	湿度	光			
苛酷試験	温度	40℃	75%RH	—	9ヵ月 3ヵ月	無色瓶密栓	規格内
		60℃	—				
	湿度	40℃	75%RH	—	9ヵ月	無色瓶開栓	規格内
	光	25℃	—	白色 蛍光灯	50万、100万 Lux・hrs	無色瓶密栓	規格内
		25℃	—			遮光瓶密栓	
長期保存試験		6.0～34.0℃	11.0～ 100.0%RH	—	36ヵ月	無色瓶密栓	規格内

以上より本品は、室温気密容器に保存するとき安定であることが確認された。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

Neubauer-Rhode 反応による呈色反応

吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

点鼻剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ナサニール点鼻液 0.2%
外観	
性状	無色澄明の点鼻液
pH	4.7～5.7

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

比重 (d_{25}^{25}) : 1.021 (米国シンテックス社測定)

粘度 : 1.274 センチストークス (米国シンテックス社測定)

(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	ナサニール点鼻液 0.2%
容 量	1 瓶中 5mL
有効成分	ナファレリン酢酸塩水和物 (ナファレリンとして 10mg)
添 加 剤	D-ソルビトール 氷酢酸 ベンザルコニウム塩化物 pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤は10個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、類縁物質の種類も多い。構造類似の類縁物質も存在するが、主分解物である4-10Amideはナファレリン酢酸塩水和物より強い毒性を認めない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性（輸入承認申請資料等に基づく）

		保存条件			保存期間	保存形態	結果
		温度	湿度	光			
苛酷試験	温度	40℃	75%RH	—	9ヵ月	プラスチック 容器密栓	規格内
		50℃	75%RH		4ヵ月		
	光	25℃	—	白色 蛍光灯	50万、100万 Lux・hrs	無色瓶密栓	100万Lux・hrs照射 時で1.18～1.42％ の分解生成物がみ られた。
		25℃	—			遮光瓶密栓	
長期保存 試験		6.0～ 34.0℃	11.0～ 100.0%RH	—	36ヵ月	プラスチック 容器密栓	規格内
加速試験		40℃	75%RH	—	6ヵ月	プラスチック 容器密栓	規格内
相対比較 試験		40℃	75%RH	—	6ヵ月	定量噴霧器付 プラスチック容器	規格内

以上のことより、酢酸ナファレリン点鼻液は、点鼻用定量噴霧器を取り付けた一体型の製剤として室温で気密容器に保存することとした。

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（物理化学的变化）

該当資料なし

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

1 瓶

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容器本体：ポリエチレン（不透明）

定量噴霧器：ポリエチレン並びにポリプロピレン

キャップ：ポリエチレン（不透明）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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
- 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

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〉

本剤による子宮筋腫に対する治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人には1回あたり片側の鼻腔内に1噴霧（ナファレリンとして200 μ g）を1日2回、月経周期1～2日目より投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

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

〈効能共通〉

7.1 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 1～2 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。〔2.2、9.5 参照〕

〈子宮内膜症〉

7.2 本剤の長期投与において、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との報告があるので、6 ヶ月以上は投与しないことが望ましい。

〈子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉

7.3 本剤の長期投与において、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、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。

＜解説＞

7.1

- (1) 本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する投与が禁忌であること。
- (2) 本剤投与が遅れるほど排卵抑制が弱くなる可能性がある。そのため妊娠する可能性が考えられるので投与中は避妊すること。
- (3) 本剤の作用機序は血中エストロゲンを低下させることにあり、経口避妊剤のようなホルモン性の避妊を行うと、低下させたエストロゲンを補充することになり、本剤の効果が減弱するおそれがあるため記載した。

7.2、7.3 Gn-RH 誘導体制剤は、その作用機序であるエストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下が指摘されている。本剤については、6 ヶ月を超える長期投与を行った場合の安全性が確立していないことから本記載を行い注意を促した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

1) 単回投与

- ①健康女性 6 名（月経周期第 1～5 日間）に本剤 100～400 μ g/日を単回投与した結果、自覚症状を訴えた症例はなかった。また、健康女性 6 名（月経周期第 1～5 日間）に本剤 100～400 μ g/日を 22 日間投与した結果、主に低エストロゲン様症状を訴えた症例が多く、用量依存性であったがいずれも投与継続可能なものであった。血圧、心拍数、臨床検査値等においても問題となる著変は認められなかった¹⁾。
- ②外国人男性で慢性鼻炎患者に 1 回両鼻に 300 μ g/200 μ L 点鼻直後、軽い灼熱感また不快臭を訴えた例や、くしゃみをした患者もいたがこれらの急性症状は 10 分以内に消失したため軽微なものと考えられた。

2) 反復投与

①下垂体ゴナドトロピン分泌能抑制作用

健康成人（正常月経を有する健康な女性）を対象として、本剤を 22 日間反復投与したとき、投与開始直後にみられた LH、FSH の分泌の亢進は、投与継続により鈍化し、LH、FSH の分泌能は抑制されることが認められた¹⁾。

また、子宮内膜症患者に、本剤を 24 週間投与したとき、LH、FSH の律動性分泌の抑制と同時に LH、FSH 分泌能の著明な抑制が LH-RH テストにより確認された²⁾。

②卵巣機能抑制作用

本剤の投与継続により、一過性に上昇がみられた血中エストラジオール濃度は、その後閉経レベルにまで低下し、それに伴って排卵の抑制、月経の停止等卵巣機能の抑制が認められた^{1～8)}。

※子宮内膜症及び子宮筋腫に対し、本剤の承認されている用法及び用量は 200 μ g、1 日 2 回である。

(3) 用量反応探索試験

〈子宮内膜症〉³⁾

子宮内膜症 120 名を対象に、投与量を 100 μ g 1 日 1 回（8 週時に医師の判断で 1 日 2 回に増量可）、200 μ g 1 日 1 回、200 μ g 1 日 2 回とし、投与期間を 24 週間として全般改善度、安全度、有用度を検討した結果、200 μ g 1 日 2 回投与がナファレリン酢酸塩水和物の子宮内膜症に対する至適用量と考えられた。

〈子宮筋腫〉⁴⁾

子宮筋腫 264 名を対象に、投与量を 50 μ g 1 日 2 回、100 μ g 1 日 2 回、200 μ g 1 日 2 回、400 μ g 1 日 2 回とし、投与期間を 16 週間として全般改善度、安全度、有用度を検討した結果、200 μ g 1 日 2 回投与がナファレリン酢酸塩水和物の子宮筋腫に対する至適用量と考えられた。

※子宮内膜症及び子宮筋腫に対し、本剤の承認されている用法及び用量は 200 μ g、1 日 2 回である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈子宮内膜症〉

国内臨床試験

- ①二重盲検比較試験を含む総計 273 例の子宮内膜症患者における臨床試験での最終全般改善率は 76.2%であった。投与量は 100～400 μ g/日で、投与期間は 6 ヶ月以内であった。
- ②本剤の主な症状改善率は以下のとおりである^{2)、3)、5)～7)}。

症状別臨床効果

症状	例数	改善以上
月経時症状	199例	177例 (88.9%)
自覚総合症状	218例	199例 (91.3%)
ダグラス窩の硬結	195例	163例 (83.6%)
子宮可動性の制限	181例	146例 (80.7%)

③比較対照試験

子宮内膜症に対してナファレリン酢酸塩水和物 200 μ g、1 日 2 回及びブセレリン酢酸塩（対照薬）300 μ g、1 日 3 回投与とし、治療期を 24 週間として二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた⁵⁾。

〈子宮筋腫〉

国内第Ⅱ相/第Ⅲ相試験

- ①二重盲検比較試験を含む総計 164 例の子宮筋腫患者における臨床試験での最終全般改善率は 78.1% (114 例/146 例) であった。投与量は 400 μ g/日で、投与期間は 4 ヶ月以内であった。
- ②本剤の主な症状の改善率は次のとおりである^{4)、8)}。

症状別臨床効果

症状	例数	改善以上
過多月経	69例	67例 (97.1%)
月経時下腹痛	56例	53例 (94.6%)
月経時腰痛	39例	37例 (94.9%)
月経時以外下腹痛	20例	15例 (75.0%)
月経時以外腰痛	14例	9例 (64.3%)
貧血	61例	37例 (60.7%)

子宮筋腫縮小効果

症状	例数	改善以上
筋腫核の縮小度	132例	96例 (72.7%)
子宮体積の縮小度	69例	46例 (66.7%)

③比較対照試験

子宮筋腫に対してナファレリン酢酸塩水和物 200 μ g、1 日 2 回及びブセレリン酢酸塩（対照薬）300 μ g、1 日 3 回投与とし、治療期を 16 週間として二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた⁸⁾。

2) 安全性試験

〈子宮内膜症〉⁷⁾

子宮内膜症 16 例に対してナファレリン酢酸塩水和物を 200 μ g 1 日 2 回、24 週間投与し、本剤の骨密度に及ぼす影響を検討した結果、骨密度（腰椎 L₂-L₄）は 3.25% の減少をみたが、投与終了後 24 週時では 2.97% の減少であり、回復傾向がみられた。一方、大腿骨頸部の骨密度には変化はみられなかった。

※子宮内膜症及び子宮筋腫に対し、本剤の承認されている用法及び用量は 200 μ g、1 日 2 回である。

(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

現在、使用成績調査実施中である。

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

Gn-RH誘導体：ブセレリン酢酸塩

LHRH 誘導体：リュープロレリン酢酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

下垂体

2) 作用機序

本剤は下垂体－性腺系を一過性に刺激し排卵促進などGn-RH様作用の強いGn-RHアゴニストであるが、反復投与により Gn-RH 受容体数は減少（ダウンレギュレーション）し、下垂体の Gn-RH に対する反応性が低下して LH、FSH 分泌が抑制される。その結果、主に卵巣のエストロゲン産生・分泌が抑制されて子宮内膜症組織の退縮又は子宮筋腫の縮小により、治療効果を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 下垂体－性腺機能抑制作用

雌サルにナファレリン酢酸塩水和物 3mg を単回筋肉内投与した実験で、血中 LH 量及び FSH 量の減少で示される下垂体機能の抑制と、正常な性周期に伴う血中プロゲステロン量増加の抑制で示される卵巣機能の抑制が認められた⁹⁾。

雌イヌにナファレリン酢酸塩水和物 32 μ g/匹/日を皮下埋め込み型浸透圧ミニポンプを用いて 18 ヶ月間持続投与した実験で、正常な性周期に伴う血中プロゲステロン量増加の抑制、排卵の抑制及び無月経で示される卵巣機能の抑制が認められた¹⁰⁾。

実験的子宮内膜症ラットにナファレリン酢酸塩水和物 30 μ g/kg/日を3週間反復皮下投与した実験で、下垂体中の Gn-RH 受容体量の減少及び血中 LH 量の減少で示される下垂体機能の抑制と血中エストラジオール量の減少で示される卵巣機能の抑制が認められた¹¹⁾。

2) 実験的子宮内膜症に対する効果¹¹⁾

ナファレリン酢酸塩水和物 30 μ g/kg/日の3週間反復皮下投与により、子宮内膜を剥離し腎皮膜下に自家移植し、生着した実験的子宮内膜症ラットに対する効果を検討した結果、子宮重量及び卵巣重量の低下が認められ、有意に血中エストラジオール量の低下及び移植子宮内膜片の体積の減少がみられ、子宮内膜症の治癒効果が認められた。

(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

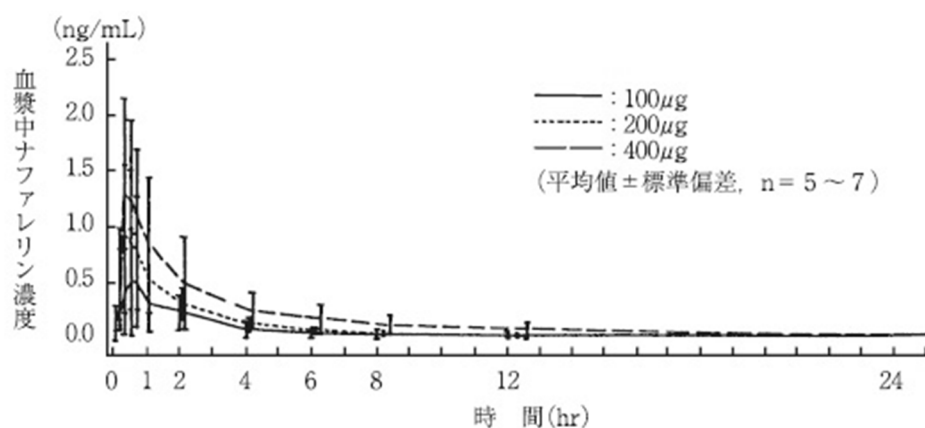
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与¹⁾

健康成人（正常月経を有する健康な女性）6 名（月経周期第 1～5 日間）に本剤を単回鼻腔内投与した場合、ナファレリンの血漿中濃度は投与後 20～40 分で最高値に達し、24 時間後にはほとんど消失した。 C_{max} 及び AUC は用量に依存して増大し、半減期は 4～7 時間であった。



ナファレリン酢酸塩水和物の単回投与時の血中ナファレリン濃度の推移

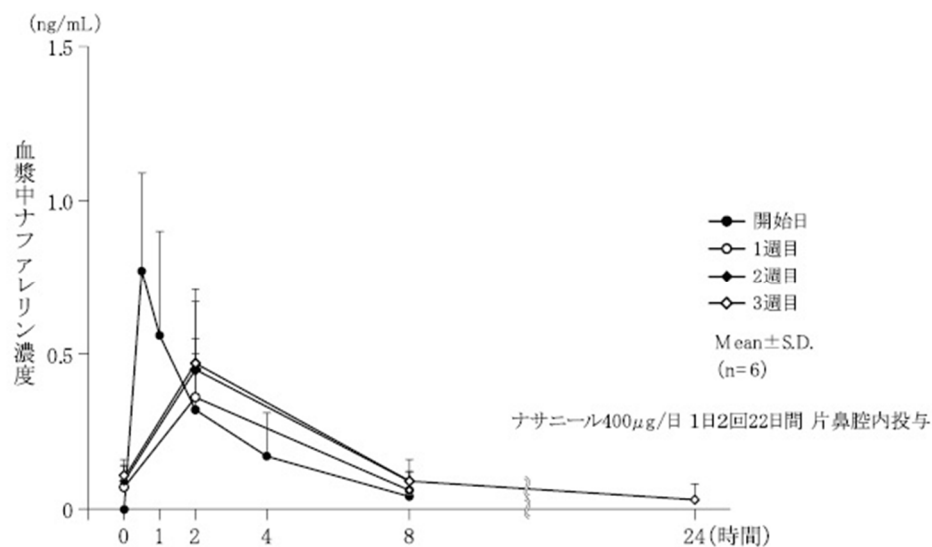
単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (min)	半減期 (min)	AUC (ng $\cdot$ min/mL)
100 μ g	0.59 $\pm$ 0.46 (0.11~1.30)	34.0 $\pm$ 5.48 (30~40)	409.8 $\pm$ 318.3 (234.7~886.3)	95.2 $\pm$ 67.9 (26.8~196.4)
200 μ g	0.92 $\pm$ 0.66 (0.50~2.15)	26.7 $\pm$ 8.16 (20~40)	245.0 $\pm$ 47.7 (181.6~298.0)	132.3 $\pm$ 62.8 (82.4~253.6)
400 μ g	1.43 $\pm$ 0.87 (0.58~3.09)	25.7 $\pm$ 7.87 (20~40)	309.9 $\pm$ 119.3 (217.5~567.1)	235.2 $\pm$ 163.9 (84.8~561.5)

上段：平均値 $\pm$ S.D. 下段：実測値（最小～最大）

2) 反復投与¹⁾

健康成人（正常月経を有する健康な女性）6名（月経周期第1～5日間）に本剤200 μ g/回を1日2回、22日間鼻腔内に投与したとき、血中濃度は、単回時と同じ推移を示したことから反復投与による蓄積性がないことが示された。



ナファレリン酢酸塩水和物の反復投与時の血中ナファレリン濃度の推移

※子宮内膜症及び子宮筋腫に対し、本剤の承認されている用法及び用量は200 μ g、1日2回である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

(「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照)

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

4. 吸収

鼻粘膜下血管から吸収されて体循環される。

バイオアベイラビリティ

（外国人データ）

32名の健康女性（米国人）に対して、ナファレリン酢酸塩水和物の単回鼻腔内投与（ナファレリンとして400 μ g）と単回静脈内投与（ナファレリンとして25 μ g）後の血漿中ナファレリン濃度を比較した。

鼻腔内投与によるバイオアベイラビリティは、静脈内投与を100%とした時2.82%であった。

※子宮内膜症及び子宮筋腫に対し、本剤の承認されている用法及び用量は200 μ g、1日2回である。

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

<参考>

妊娠ウサギに [^3H] ナファレリン酢酸塩水和物約 $0.2\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与した結果、羊水、胎仔に低濃度の放射能が3～24時間後にも認められた。分子量1000ダルトン以上では一般には血液胎盤関門は通過しにくいと考えられるためこの低濃度の放射能はナファレリンの代謝物によるものと推定される。また妊娠第13日及び第18日のラットに [^{14}C] ナファレリン酢酸塩水和物を約 $2\text{mg}/\text{kg}$ 単回静脈内投与すると妊娠第13日、第18日とも投与5分後には胎盤及び卵黄嚢に母動物血中と同程度以上の放射能が認められたが胎仔では検出されなかった。投与24時間後では胎仔においても母動物と同程度検出された。妊娠18日目の24時間後は母動物脳で検出されないが、胎仔の脳では他の胎仔組織と同程度の放射能が検出された。これは血液－脳関門が未発達のためと考えられる。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

授乳中の Sprague-Dawley 系ラットに $103\mu\text{g}$ の [^{14}C] ナファレリンを単回静脈内投与したときの乳汁中及び血漿中放射濃度を測定し乳仔への移行性も検討した。血漿中濃度は投与後30分で最高値 $347.5\text{ng}/\text{mL}$ に達したがその後速やかに減少した。乳汁中濃度は1時間後に $90.4\text{ng}/\text{mL}$ に達した後緩やかに減少した。

(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

<参考>

雌ラットに [^{14}C] ナファレリン酢酸塩水和物約 $0.6\text{mg}/\text{kg}$ を1日1回21日間反復筋肉内投与し組織内放射能を測定した。単回投与後の放射能濃度は、脳、脂肪組織で最も低く、小腸、腎臓、肝臓などの代謝、排泄に関与する臓器で最も高かった。これら臓器では、反復投与後も高い放射能濃度が検出された。各臓器における反復投与後の放射能濃度は単回投与後よりも高い傾向を示したが投与24時間後には単回投与24時間後とほぼ同程度まで低下した。従ってナファレリン及びその代謝物は、ラットのいずれの組織にもほとんど蓄積しないと考えられる。標的臓器の下垂体では単回投与15分後に血漿中と同程度の放射能に達し、24時間後も反復投与後も大きな変動は見られなかった。

(6) 血漿蛋白結合率¹²⁾

(*in vitro*)

[^3H] ナファレリン酢酸塩水和物とヒトの血漿蛋白の結合率

4℃平衡透析法：77～80%

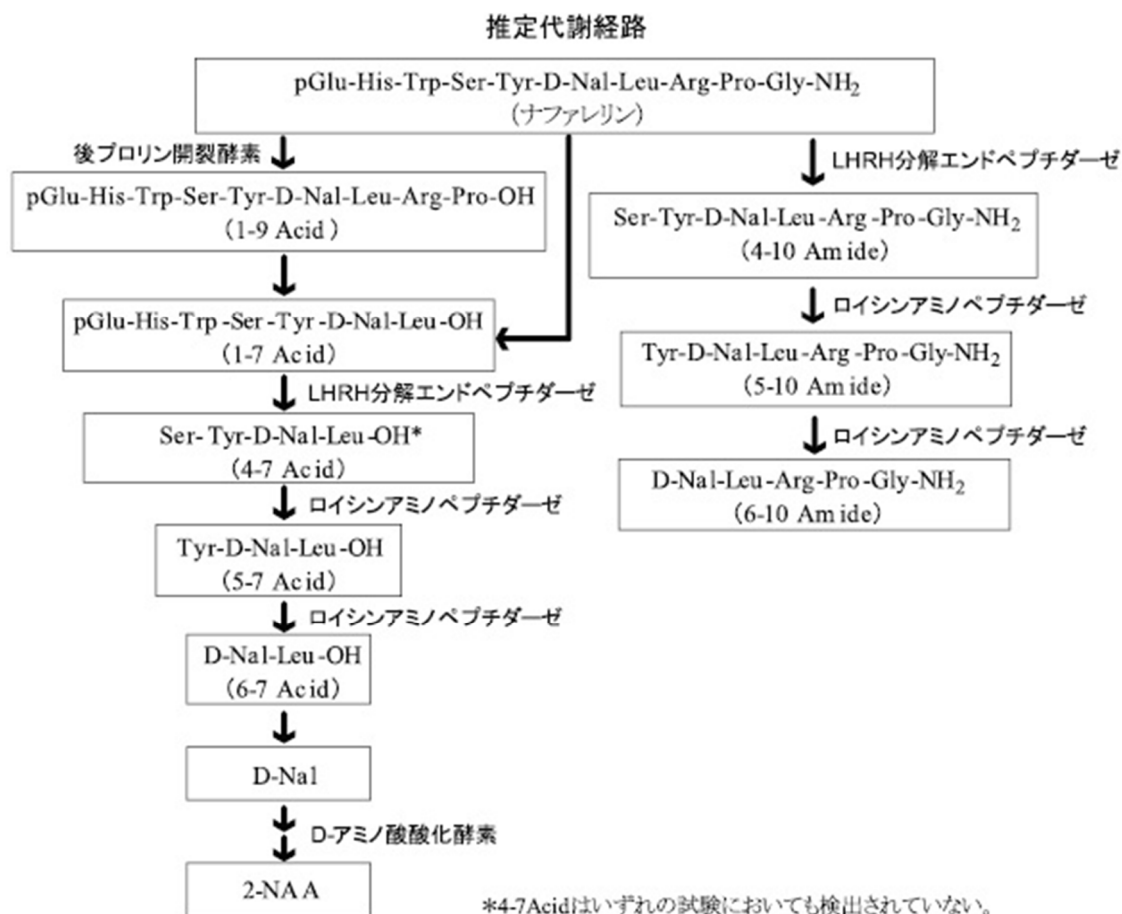
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

[¹⁴C] で標識したナファレリン酢酸塩水和物のラット、サルでの静脈内又は筋肉内投与の血漿中主代謝物は D-Nal 及び 5-10Amide であった。ラットの尿中では D-Nal 及び 5-10Amide が多く、またサルでは未変化体が検出された。ラットの組織では 4-10Amide、5-10Amide、1-9Acid、1-7Acid が検出され、胆汁中の主代謝物は 5-10Amide であった。また、ナファレリン酢酸塩水和物によるラット肝薬物代謝系への影響は認められなかった。



(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

7. 排泄

排泄部位

肝・腎

排泄率

(外国人データ)

健康成人(正常月経を有する健康な女性)に本剤を単回鼻腔内投与した場合、ナファレリンの尿中への排泄量(24時間排泄量の平均値)は100、200及び400 μ g投与群でそれぞれ212、352及び613ngであった。これらの各投与量に対する割合は各々1%以下であった¹⁾。

[¹⁴C] ナファレリン酢酸塩水和物(216 μ g、8.17 μ Ci)を単回皮下注したときの排泄率
(健康人：米国人)

投与2日後		投与7日後	
未変化体	代謝物	尿中代謝物	糞中代謝物
2.8 $\pm$ 0.4%	32.8 $\pm$ 2.6%	44~55%	19~44%

※子宮内膜症及び子宮筋腫に対し、本剤の承認されている用法及び用量は200 μ g、1日2回である。

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〔異常性器出血の原因疾患を悪化させるおそれがある。〕
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔7.1、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 Gn-RH 誘導体に対して過敏症の既往歴のある患者

<解説>

- 2.1 悪性腫瘍などによる出血の場合もあるため、診断により、原因疾患を明確にした後で本剤投与を行う必要があることから設定した。
- 2.2 ラット器官形成期投与試験で胎仔の外形異常、骨格異常、出生仔死亡が認められたこと、また、ウサギ器官形成期筋肉内投与試験で流産が認められたことから禁忌とした。
- 2.3 本剤はラットで乳汁中への移行が確認されており、乳児に影響を与えるおそれがあることから設定した。
- 2.4 本剤は過敏症が報告されており、また、他の Gn-RH 誘導体でアナフィラキシー反応の報告があることから設定した^{13)、14)}。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」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. 治療に関する項目」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

〈効能共通〉

- 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。
- 8.2 マウス、ラットに長期投与した試験で下垂体腫瘍、膵小島腺腫及び副腎髄質良性腫瘍の発現率が増加したとの報告があるので、長期にわたり漫然と投与しないこと。

〈子宮内膜症〉

- 8.3 再治療を行う場合は、骨塩量の低下に留意しながら、慎重に投与すること。

〈子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉

- 8.4 本剤の再投与については、安全性が確立していない。やむを得ず再投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。

＜解説＞

- 8.1 本剤の投与初期に子宮体癌、結腸癌、卵巣癌などの悪性腫瘍が一過性に進行するおそれなどがあるため類似疾患との鑑別に留意すること。
- 8.2 下記のような報告があるため6ヵ月以上漫然と投与しないことが望ましい。
マウス 18ヵ月筋肉内投与試験において、高用量（500 μ g/kg）群の雄でハーダー腺腫、雌で下垂体腺腫の発現率増加が認められた。ラット 24ヵ月間筋肉内投与試験において雌の低用量群（10 μ g/kg）群以上で膵小島腺腫が、また中・高用量（30、100 μ g/kg）群で副腎髄質良性腫瘍が認められた。
- 8.3 Gn-RH 誘導体制剤は、その作用機序であるエストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下が指摘されている。本剤については、6ヵ月を超える長期投与を行った場合の安全性が確立しておらず、また再治療時の骨塩量への影響を検討していないことから本記載を行い注意を促した。
- 8.4 Gn-RH 誘導体制剤は、その作用機序であるエストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下が指摘されている。やむを得ず本剤による再治療を行った場合の骨塩量への影響を検討していないことから本記載を行い注意を喚起した。

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 粘膜下筋腫のある患者

出血症状を増悪させることがある。

＜解説＞

本剤の国内の臨床試験において粘膜下筋腫に伴う出血症状が増悪した例はみられなかったが、他のGn-RH 誘導体制剤の添付文書の記載事項を参考に設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

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 Gn-RH 誘導体による流産の報告があり、本剤の動物実験で流産などの生殖障害が報告されている。 [2.2、7.1 参照]

<解説>

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項 2.2 参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

投与しないこと。動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている。 [2.3 参照]

<解説>

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項 2.3 参照

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした国内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。

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 うつ状態（0.1～5%未満）

エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがある。

11.1.2 血小板減少（0.1%未満）

11.1.3 肝機能障害（0.1～5%未満）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP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。

11.1.4 不正出血（0.1～5%未満）

大量の不正出血があらわれることがある。

11.1.5 卵巣嚢胞破裂（頻度不明）

子宮内膜症患者において、卵巣嚢胞が破裂することがあるので、観察を十分に行い、腹部膨満感、下腹部痛（圧痛等）等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

11.1.6 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（呼吸困難、熱感、全身紅潮等）があらわれることがある。

<解説>

11.1.1 本剤の作用機序であるエストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることから記載した。

11.1.6 他のGn-RH誘導体制剤でアナフィラキシー様症状（呼吸困難、熱感、全身紅潮等）があらわれるとの報告があったことから、本剤においても記載を行い注意喚起した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
低エストロゲン症状	ほてり	陰乾燥	リビドー減退、 陰炎	
子宮・卵巣		帯下	卵巣過剰刺激症状	
乳房		乳房緊満	乳房萎縮、乳房痛	
皮膚		痤瘡、脱毛	皮膚乾燥、脂漏、 多毛	
過敏症		発疹、胸痛	湿疹、蕁麻疹、そう 痒、息切れ	
消化器		便秘、下痢、口渇、食 欲減退、腹痛、悪心・ 嘔吐	胃部不快感、食欲亢 進	
筋骨格系	肩こり	疼痛(四肢・肩・腰等)、 血清リン上昇、関節痛	筋肉痛	
精神神経系	頭痛	めまい、神経過敏、し びれ感、傾眠、不安、発 汗、立ちくらみ、耳鳴、 不眠	感覚異常	手指のこわば り
循環器		心悸亢進、四肢冷感、 血圧上昇		
鼻		鼻腔粘膜刺激症状、 鼻炎		
血液			白血球減少	
その他	β -リポ蛋白上昇	浮腫、体重増加、咽喉 刺激、倦怠感、コレス テロール上昇、トリグ リセライド上昇	味覚異常、顔面浮 腫、体重減少、嗅覚 異常	

注) 発現頻度は使用成績調査を含む

<解説>

副作用発生原因及び処置方法

本剤投与でみられた副作用は主に低エストロゲン状態による更年期様症状と考えられた。

低エストロゲン症状のほてり、肩こり、頭痛・頭重、めまいなどがみられるが、ほとんどの例では特に処置をほどこさなくても本剤の投与中又は投与終了時に消失、軽快している。

ときにこれら更年期様症状の改善に女性ホルモン剤、向精神薬や漢方薬などが試みられている¹⁵⁾。

しかし女性ホルモン剤は本剤の治療効果を損なう可能性が考えられる。

また、骨塩量の低下についても、Ca 製剤、活性 VD_3 製剤、エストロゲン製剤などが骨塩量の減少予防にも試みられている^{16)、17)}。

◆副作用の概要

〈子宮内膜症〉

臨床試験における安全性評価対象例数 294 例中 235 例（79.9%）、676 件の副作用が報告された。
（承認時）

調査症例数 3,719 例中、副作用発現症例は 919 例（24.8%）であり、副作用発現件数は 1,587 件であった。
（市販後の使用成績調査の累計）

〈子宮筋腫〉

臨床試験における安全性評価対象例数 361 例中 204 例（56.5%）、367 件の副作用が報告された。
（承認時）

調査症例数 2,194 例中、副作用発現症例は 347 例（15.8%）であり、副作用発現件数は 573 件であった。
（市販後の使用成績調査の累計）

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査の副作用発現状況の一覧表

項 目	適応症						合計 ^{注3)}		
	子宮筋腫			子宮内膜症 ^{注3)}					
	承認時迄	使用成績 調査 ^{注1)}	計	承認時迄	使用成績 調査 ^{注2)}	計	承認時迄	使用成績 調査	計
調 査 施 設 数	42	264	301	81	492	557	123	756	858
調 査 症 例 数	361	2194	2555	294	3719	4013	655	5913	6568
副作用等の発現症例数	204	347	551	235	919	1154	439	1266	1705
副作用等の発現症例率 (%)	56.51	15.82	21.57	79.93	24.8	28.86	67.02	21.46	26.01
副作用等の発現件数	367	573	940	676	1587	2263	1043	2160	3203

副作用等の種類	副作用等の発現件数（発現率%）								
皮膚・皮膚付属器障害									
痤瘡		2 (0.09)	2 (0.08)	15 (5.10)	8 (0.22)	23 (0.58)	15 (2.29)	10 (0.17)	25 (0.38)
そう痒		2 (0.09)	2 (0.08)	1 (0.34)	3 (0.08)	4 (0.10)	1 (0.15)	5 (0.08)	6 (0.09)
脂漏				2 (0.68)		2 (0.05)	2 (0.31)		2 (0.03)
湿疹	1 (0.28)	1 (0.05)	2 (0.08)	1 (0.34)	1 (0.03)	2 (0.05)	2 (0.31)	2 (0.03)	4 (0.06)
多毛					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
脱毛		3 (0.14)	3 (0.12)		4 (0.11)	4 (0.10)		7 (0.12)	7 (0.11)
発疹	2 (0.55)		2 (0.08)	6 (2.04)	16 (0.43)	22 (0.55)	8 (1.22)	16 (0.27)	24 (0.37)
皮膚乾燥				1 (0.34)	4 (0.11)	5 (0.13)	1 (0.15)	4 (0.07)	5 (0.08)
蕁麻疹		1 (0.05)	1 (0.04)		3 (0.08)	3 (0.08)		4 (0.07)	4 (0.06)
*乾癬悪化					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*光線過敏性反応					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*紅斑		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*膿疱性皮疹		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*肌荒れ				1 (0.34)	2 (0.05)	3 (0.08)	1 (0.15)	2 (0.03)	3 (0.05)
*皮下出血					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*皮膚炎					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*皮膚変色	1 (0.28)		1 (0.04)				1 (0.15)		1 (0.02)
*毛髪変色					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
筋・骨格系障害									
関節痛	7 (1.94)	6 (0.27)	13 (0.51)	18 (6.12)	8 (0.22)	26 (0.65)	25 (3.82)	14 (0.24)	39 (0.60)
筋（肉）痛	1 (0.28)	3 (0.14)	4 (0.16)		1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.15)	4 (0.07)	5 (0.08)
*骨粗鬆症					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害									
しびれ（感）	10 (2.77)	17 (0.77)	27 (1.06)	6 (2.04)	23 (0.62)	29 (0.73)	16 (2.44)	40 (0.68)	56 (0.85)
めまい	4 (1.11)	13 (0.59)	17 (0.67)	14 (4.76)	53 (1.43)	67 (1.68)	18 (2.75)	66 (1.12)	84 (1.28)
異常感覚	2 (0.55)		2 (0.08)	1 (0.34)	1 (0.03)	2 (0.05)	3 (0.46)	1 (0.02)	4 (0.06)
肩こり	83 (22.99)	50 (2.28)	133 (5.21)	87 (29.59)	185 (4.99)	272 (6.80)	170 (25.95)	235 (3.98)	405 (6.18)
立ちくらみ	1 (0.28)	1 (0.05)	2 (0.08)	2 (0.68)	4 (0.11)	6 (0.15)	3 (0.46)	5 (0.08)	8 (0.12)
冷感		4 (0.18)	4 (0.16)		5 (0.13)	5 (0.13)		9 (0.15)	9 (0.14)
*ふるえ					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*もうろう状態		1 (0.05)	1 (0.04)		4 (0.11)	4 (0.10)		5 (0.08)	5 (0.08)
*運動障害					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*音声障害		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
緊張亢進		3 (0.14)	3 (0.12)		4 (0.11)	4 (0.10)		7 (0.12)	7 (0.11)
*灼熱感		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*知覚障害					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*偏頭痛		1 (0.05)	1 (0.04)		2 (0.05)	2 (0.05)		3 (0.05)	3 (0.05)
*嘔声		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*痙攣					2 (0.05)	2 (0.05)		2 (0.03)	2 (0.03)

注1) 調査期間：1995年1月20日～2001年1月19日

注2) 調査期間：1999年3月12日～2003年3月11日

注3) 子宮内膜症の使用成績調査においては、安全性解析対象例3,719例から有害事象の有無が不明又は未記載であった14例を除いた3,705例を副作用発現症例率算出の母数とした。

*使用上の注意から予測できない副作用

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査の副作用発現状況の一覧表（続き）

項 目	適応症						合計 ^{注3)}		
	子宮筋腫			子宮内膜症 ^{注3)}					
	承認時迄	使用成績 調査 ^{注1)}	計	承認時迄	使用成績 調査 ^{注2)}	計	承認時迄	使用成績 調査	計
副作用等の種類	副作用等の発現件数（発現率%）								
自律神経系障害									
多汗	13 (3.60)	23 (1.05)	36 (1.41)	3 (1.02)	60 (1.62)	63 (1.58)	16 (2.44)	83 (1.41)	99 (1.51)
*自律神経失調					2 (0.05)	2 (0.05)		2 (0.03)	2 (0.03)
視覚障害									
*眼の異常					2 (0.05)	2 (0.05)		2 (0.03)	2 (0.03)
*眼痛					4 (0.11)	4 (0.10)		4 (0.07)	4 (0.06)
*眼瞼痙攣					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*硝子体障害					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*霧視（感）	1 (0.28)		1 (0.04)	1 (0.34)	1 (0.03)	2 (0.05)	2 (0.31)	1 (0.02)	3 (0.05)
聴覚・前庭障害									
耳鳴	2 (0.55)	5 (0.23)	7 (0.27)	2 (0.68)	9 (0.24)	11 (0.28)	4 (0.61)	14 (0.24)	18 (0.27)
その他の特殊感覚障害									
味覚障害				1 (0.34)	3 (0.08)	4 (0.10)	1 (0.15)	3 (0.05)	4 (0.06)
嗅覚障害				1 (0.34)		1 (0.03)	1 (0.15)		1 (0.02)
精神障害									
うつ病	1 (0.28)	11 (0.50)	12 (0.47)	2 (0.68)	11 (0.30)	13 (0.33)	3 (0.46)	22 (0.37)	25 (0.38)
リビドー減退					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
傾眠	2 (0.55)	1 (0.05)	3 (0.12)	3 (1.02)	4 (0.11)	7 (0.18)	5 (0.76)	5 (0.08)	10 (0.15)
神経過敏	2 (0.55)	4 (0.18)	6 (0.23)	7 (2.38)	15 (0.40)	22 (0.55)	9 (1.37)	19 (0.32)	28 (0.43)
不安		3 (0.14)	3 (0.12)	3 (1.02)	8 (0.22)	11 (0.28)	3 (0.46)	11 (0.19)	14 (0.21)
不眠（症）	2 (0.55)	11 (0.50)	13 (0.51)	21 (7.14)	35 (0.94)	56 (1.40)	23 (3.51)	46 (0.78)	69 (1.05)
*感情不安定					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*健忘（症）	1 (0.28)		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.03)		2 (0.03)	2 (0.03)
*不安定感					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*浮遊感				1 (0.34)	1 (0.03)	2 (0.05)	1 (0.15)	1 (0.02)	2 (0.03)
*無気力					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
消化管障害									
悪心・嘔吐	9 (2.49)	13 (0.59)	22 (0.86)	19 (6.46)	33 (0.89)	52 (1.30)	28 (4.27)	46 (0.78)	74 (1.13)
胃不快感	1 (0.28)		1 (0.04)				1 (0.15)		1 (0.02)
下痢				6 (2.04)	3 (0.08)	9 (0.23)	6 (0.92)	3 (0.05)	9 (0.14)
口渇	1 (0.28)		1 (0.04)	3 (1.02)	4 (0.11)	7 (0.18)	4 (0.61)	4 (0.07)	8 (0.12)
食欲不振		2 (0.09)	2 (0.08)	2 (0.68)	4 (0.11)	6 (0.15)	2 (0.31)	6 (0.10)	8 (0.12)
食欲亢進		1 (0.05)	1 (0.04)	2 (0.68)		2 (0.05)	2 (0.31)	1 (0.02)	3 (0.05)
腹痛	1 (0.28)	3 (0.14)	4 (0.16)	10 (3.40)	12 (0.32)	22 (0.55)	11 (1.68)	15 (0.25)	26 (0.40)
便秘				9 (3.06)	3 (0.08)	12 (0.30)	9 (1.37)	3 (0.05)	12 (0.18)
*胃炎					2 (0.05)	2 (0.05)		2 (0.03)	2 (0.03)
*胃腸障害					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*口内炎				1 (0.34)		1 (0.03)	1 (0.15)		1 (0.02)
*歯周病				1 (0.34)	1 (0.03)	2 (0.05)	1 (0.15)	1 (0.02)	2 (0.03)
*歯痛					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*呑酸					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*腹部膨満感				1 (0.34)	1 (0.03)	2 (0.05)	1 (0.15)	1 (0.02)	2 (0.03)

注1) 調査期間：1995年1月20日～2001年1月19日

注2) 調査期間：1999年3月12日～2003年3月11日

注3) 子宮内膜症の使用成績調査においては、安全性解析対象例3,719例から有害事象の有無が不明又は未記載であった14例を除いた3,705例を副作用発現症例率算出の母数とした。

*使用上の注意から予測できない副作用

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査の副作用発現状況の一覧表（続き）

項 目	適応症						合計 ^{注3)}		
	子宮筋腫			子宮内膜症 ^{注3)}					
	承認時迄	使用成績 調査 ^{注1)}	計	承認時迄	使用成績 調査 ^{注2)}	計	承認時迄	使用成績 調査	計
副作用等の種類	副作用等の発現件数（発現率%）								
肝臓・胆管系障害									
ALT（GPT）上昇	1 (0.28)	8 (0.36)	9 (0.35)		14 (0.38)	14 (0.35)	1 (0.15)	22 (0.37)	23 (0.35)
AST（GOT）上昇	1 (0.28)	6 (0.27)	7 (0.27)		10 (0.27)	10 (0.25)	1 (0.15)	16 (0.27)	17 (0.26)
γ-GPT 上昇		1 (0.05)	1 (0.04)		6 (0.16)	6 (0.15)		7 (0.12)	7 (0.11)
肝機能異常		12 (0.55)	12 (0.47)	1 (0.34)	15 (0.40)	16 (0.40)	1 (0.15)	27 (0.46)	28 (0.43)
肝酵素上昇		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
血清トランスアミナーゼ上昇		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*LAP 上昇		1 (0.05)	1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.03)		2 (0.03)	2 (0.03)
*チモール混濁反応異常		2 (0.09)	2 (0.08)					2 (0.03)	2 (0.03)
ビリルビン血症					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
代謝・栄養障害									
ALP 上昇		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
LDH 上昇		1 (0.05)	1 (0.04)		5 (0.13)	5 (0.13)		6 (0.10)	6 (0.09)
高コレステロール血症		20 (0.91)	20 (0.78)		7 (0.19)	7 (0.18)		27 (0.46)	27 (0.41)
高トリグリセライド血症		11 (0.50)	11 (0.43)		3 (0.08)	3 (0.08)		14 (0.24)	14 (0.21)
高脂血症		6 (0.27)	6 (0.23)		6 (0.16)	6 (0.15)		12 (0.20)	12 (0.18)
*CK（CPK）上昇		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*コリンエステラーゼ上昇		1 (0.05)	1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.03)		2 (0.03)	2 (0.03)
*血中尿酸上昇		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*血糖上昇		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*尿糖陽性					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
心・血管障害（一般）									
血圧上昇	1 (0.28)	6 (0.27)	7 (0.27)		11 (0.30)	11 (0.28)	1 (0.15)	17 (0.29)	18 (0.27)
心拍数・心リズム障害									
心悸亢進	4 (1.11)	7 (0.32)	11 (0.43)	8 (2.72)	19 (0.51)	27 (0.68)	12 (1.83)	26 (0.44)	38 (0.58)
*上室性期外収縮					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*心室性期外収縮		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*瀕脈		1 (0.05)	1 (0.04)		2 (0.05)	2 (0.05)		3 (0.05)	3 (0.05)
*不整脈		1 (0.05)	1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.03)		2 (0.03)	2 (0.03)
血管（心臓外）障害									
*一過性（脳）虚血発作					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*静脈溜					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
呼吸器系障害									
咽頭炎		4 (0.18)	4 (0.16)	2 (0.68)	4 (0.11)	6 (0.15)	2 (0.31)	8 (0.14)	10 (0.15)
息切れ		2 (0.09)	2 (0.08)		1 (0.03)	1 (0.03)		3 (0.05)	3 (0.05)
鼻炎	5 (1.39)	7 (0.32)	12 (0.47)	5 (1.70)	18 (0.49)	23 (0.58)	10 (1.53)	25 (0.42)	35 (0.53)
鼻腔内異物感	5 (1.39)	5 (0.23)	10 (0.39)	6 (2.04)	21 (0.57)	27 (0.68)	11 (1.68)	26 (0.44)	37 (0.56)
*咳		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*呼吸困難	1 (0.28)		1 (0.04)				1 (0.15)		1 (0.02)
*鼻出血		1 (0.05)	1 (0.04)	1 (0.34)	4 (0.11)	5 (0.13)	1 (0.15)	5 (0.08)	6 (0.09)
*副鼻腔炎		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*喘息状態		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
赤血球障害									
*ヘマトクリット値増加					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
白血球・網内系障害									
白血球減少（症）		2 (0.09)	2 (0.08)		4 (0.11)	4 (0.10)		6 (0.10)	6 (0.09)
*リンパ節腫脹				1 (0.34)		1 (0.03)	1 (0.15)		1 (0.02)
血小板・出血凝血障害									
血小板減少（症）		1 (0.05)	1 (0.04)		2 (0.05)	2 (0.05)		3 (0.05)	3 (0.05)

注 1) 調査期間：1995 年 1 月 20 日～2001 年 1 月 19 日

注 2) 調査期間：1999 年 3 月 12 日～2003 年 3 月 11 日

注 3) 子宮内膜症の使用成績調査においては、安全性解析対象例 3,719 例から有害事象の有無が不明又は未記載であった 14 例を除いた 3,705 例を副作用発現症例率算出の母数とした。

*使用上の注意から予測できない副作用

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査の副作用発現状況の一覧表（続き）

項 目	適応症						合計 ^{注3)}		
	子宮筋腫			子宮内膜症 ^{注3)}					
	承認時迄	使用成績 調査 ^{注1)}	計	承認時迄	使用成績 調査 ^{注2)}	計	承認時迄	使用成績 調査	計
副作用等の種類	副作用等の発現件数（発現率%）								
泌尿器系障害									
*腎盂炎					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*尿管結石		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*排尿困難					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*排尿痛		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*頻尿					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
女性生殖（器）障害									
エストロゲン低下		4 (0.18)	4 (0.16)		21 (0.57)	21 (0.53)		25 (0.42)	25 (0.38)
月経過多					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
更年期症状		1 (0.05)	1 (0.04)		6 (0.16)	6 (0.15)		7 (0.12)	7 (0.11)
女性乳房痛					4 (0.11)	4 (0.10)		4 (0.07)	4 (0.06)
帯下		2 (0.09)	2 (0.08)	23 (7.82)	2 (0.05)	25 (0.63)	23 (3.51)	4 (0.07)	27 (0.41)
乳房萎縮	1 (0.28)		1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.15)	1 (0.02)	2 (0.03)
乳房緊満（感）	2 (0.55)	2 (0.09)	4 (0.16)	17 (5.78)	3 (0.08)	20 (0.50)	19 (2.90)	5 (0.08)	24 (0.37)
不正（子宮）出血	7 (1.94)	38 (1.73)	45 (1.76)	63 (21.43)	112 (3.02)	175 (4.38)	70 (10.69)	150 (2.54)	220 (3.36)
卵巣過剰刺激					3 (0.08)	3 (0.08)		3 (0.05)	3 (0.05)
卵巣嚢腫					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
卵巣嚢胞					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
膣炎					6 (0.16)	6 (0.15)		6 (0.10)	6 (0.09)
膣部不快感				20 (6.80)	4 (0.11)	24 (0.60)	20 (3.05)	4 (0.07)	24 (0.37)
*陰部そう痒症					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*外陰部不快感					2 (0.05)	2 (0.05)		2 (0.03)	2 (0.03)
*子宮腫瘍					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*性交困難		1 (0.05)	1 (0.04)		1 (0.03)	1 (0.03)		2 (0.03)	2 (0.03)
*乳房腫大					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
一般的全身障害									
ほてり	126 (34.90)	124 (5.65)	250 (9.78)	134 (45.58)	393 (10.61)	527 (13.18)	260 (39.69)	517 (8.76)	777 (11.86)
顔面浮腫					3 (0.08)	3 (0.08)		3 (0.05)	3 (0.05)
胸痛		2 (0.09)	2 (0.08)	1 (0.34)	6 (0.16)	7 (0.18)	1 (0.15)	8 (0.14)	9 (0.14)
倦怠（感）	8 (2.22)	12 (0.55)	20 (0.78)	49 (16.67)	41 (1.11)	90 (2.25)	57 (8.70)	53 (0.90)	110 (1.68)
体重減少					2 (0.05)	2 (0.05)		2 (0.03)	2 (0.03)
体重増加		4 (0.18)	4 (0.16)	6 (2.04)	3 (0.08)	9 (0.23)	6 (0.92)	7 (0.12)	13 (0.20)
頭痛	55 (15.24)	60 (2.73)	115 (4.50)	75 (25.51)	190 (5.13)	265 (6.63)	130 (19.85)	250 (4.24)	380 (5.80)
浮腫	1 (0.28)	3 (0.14)	4 (0.16)	9 (3.06)	13 (0.35)	22 (0.55)	10 (1.53)	16 (0.27)	26 (0.40)
疼痛	2 (0.55)	9 (0.41)	11 (0.43)	1 (0.34)	26 (0.70)	27 (0.68)	3 (0.46)	35 (0.59)	38 (0.58)
*眼精疲労		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.02)	1 (0.02)
*筋力低下	1 (0.28)		1 (0.04)				1 (0.15)		1 (0.02)
*脱力（感）					2 (0.05)	2 (0.05)		2 (0.03)	2 (0.03)
*低体温					1 (0.03)	1 (0.03)		1 (0.02)	1 (0.02)
*発熱	1 (0.28)	2 (0.09)	3 (0.12)		1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.15)	3 (0.05)	4 (0.06)

注1) 調査期間：1995年1月20日～2001年1月19日

注2) 調査期間：1999年3月12日～2003年3月11日

注3) 子宮内膜症の使用成績調査においては、安全性解析対象例3,719例から有害事象の有無が不明又は未記載であった14例を除いた3,705例を副作用発現症例率算出の母数とした。

*使用上の注意から予測できない副作用

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

<参考>

動物実験で、推奨される臨床用量の 60 倍量（バイオアベイラビリティでは調整せず $\mu\text{g/kg}$ 換算とした）を皮下投与した場合、有害事象はみられなかった。

現在、Gn-RH アナログの過量投与により有害事象が起こったという臨床報告はなされていない。サルを用いた研究では、SYNAREL（本剤の米国における製品名）は経口投与により吸収されない。

（参考図書）PDR 1998

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指導をすること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で、本剤投与の初期において卵巣嚢腫（胞）（ovarian cyst）があらわれたとの報告があるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

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) 安全性薬理試験

ナファレリン酢酸塩水和物 1 μ g/kg の筋肉内投与では、イヌの一般行動で、鼻粘膜乾燥、振戦、伸筋反射増加が観察されたが用量相関は認められなかった。また、皮下投与で弱い鎮痛効果が認められたが、腹腔内又は筋肉内投与では一般症状、中枢神経系、体性神経系への作用は認められなかった。ただし、ラットでは 100 μ g/kg 以上の皮下投与時、抗炎症作用が認められた。

これらの鎮痛作用、抗炎症作用は高用量投与によるものであり、特異的な中枢作用ではないと考えられる。

また、自律神経系・平滑筋の試験では、妊娠ラットの摘出子宮で収縮作用が認められたが、他器官の平滑筋に対しては影響がなかったことより、直接的子宮収縮作用と考えられる。

また、筋肉内や静脈内の投与では心血管系、呼吸器系、血小板凝集には特異的な作用は認めなかった。

消化器系では腸管内輸送能、胃内容排出能を抑制したが、摘出胃では影響を認めなかった。

尿量・尿中電解質・腎機能に及ぼす試験ではラットにおいて、性ホルモン・糖質コルチコイドでみられる Na^+ 及び水の貯留作用と考えられる尿量、尿中 K^+ 濃度減少、自由水クリアランスの低下が認められた。

更に下垂体－副腎皮質系及び睪機能の試験では、雄ラットに 12 週間連日 10 μ g/kg 皮下投与で、血中 ACTH 量、コルチコステロン量を増加させた。雌では体重増加、血糖値、血中インスリンを増加させ、血中トランスコルチン量を減少させた。いずれも休薬で回復した。

ナファレリン酢酸塩水和物の代謝物、分解物、原薬混在物のうち、6-10Amide で僅かに体温低下、D-His² で四肢蒼白及び体温低下が認められたが、特異的作用は認められなかった。

以上の結果から、ナファレリン酢酸塩水和物は主薬理作用の他、ACTH 放出作用、子宮収縮作用を有し、また消化器系に対する影響が示された。

(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

急性毒性 (LD ₅₀ 値 : mg/kg)						
動物 \ 投与経路	経口		腹腔内		皮下	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	>100	>100	>0.5	>0.5	>0.5	>0.5
ラット	>50	>50	>0.5	>0.5	>0.5	>0.5
イヌ	—	—	—	—	>0.5	>0.5
サル	—	—	—	—	>0.5	>0.5

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

ラット (2～50 μ g/kg/日、皮下)、サル (2～50 μ g/kg/日、皮下) で1ヵ月間連続投与試験を行った。生殖器の機能に影響が認められたが、これは本剤の薬理作用に基づく下垂体－性腺系機能の抑制に起因すると考えられた。また、無毒性量は50 μ g/kg/日 (ラット、サル) と推定された。

2) 慢性毒性試験

ラット (2～50 μ g/kg/日、筋肉内)、サル (2～50 μ g/kg/日、筋肉内) で6ヵ月並びにラット (10～100 μ g/kg/日、筋肉内)、サル (10～100 μ g/kg/日、筋肉内) で12ヵ月間連続投与試験を行った。生殖器の機能に影響が認められたが、これは本剤の薬理作用に基づく下垂体－性腺系機能の抑制に起因すると考えられた。また、無毒性量は6ヵ月間の試験においては50 μ g/kg/日 (ラット、サル)、12ヵ月間の試験においては100 μ g/kg/日 (ラット、サル) と推定された。

(3) 遺伝毒性試験

サルモネラ菌、大腸菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞株を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

マウスの18ヵ月間連続筋肉内投与試験において、500 μ g/kg/日で雄のハーダー腺、雌の下垂体に腫瘍の発現率が増加した。

ラットの21ヵ月間 (雄) あるいは24ヵ月間 (雌) 連続筋肉内投与試験において、10 μ g/kg/日以上雄及び100 μ g/kg/日の雌の下垂体前葉に腫瘍 (良性/悪性) の発現率が増加した。また、雌雄の生殖器及び睪小島細胞、雌の副腎髄質に良性腫瘍の発現率が増加した。これらの変化はいずれも種特異的な変化と考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

雄ラットの妊娠前筋肉内投与試験（2～50 μ g/kg/日）で、交尾率及び妊娠率の低下が観察された。雌ラットの妊娠前、妊娠中及び授乳期筋肉内投与試験（0.04～0.20 μ g/kg/日）では、交尾率、妊娠率及び出生率の低下が認められた。

ラット器官形成期筋肉内投与試験（0.01～0.10 μ g/kg/日：自然分娩）、（0.4～6.4 μ g/kg/日：妊娠末期屠殺）並びに周産期・授乳期筋肉内投与試験（0.01～0.10 μ g/kg/日）において、0.10 μ g/kg/日で出生率低下を伴う分娩困難、F₁の生存率低下が認められた。6.4 μ g/kg/日で F₁に外形、形態分化への影響が認められたが、この他の F₁への影響はなかった。

ウサギ器官形成期筋肉内投与試験（0.02～0.18 μ g/kg/日）において、0.18 μ g/kg/日で流産が認められたが胎仔死亡率に差はなく、催奇形性も認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激試験（ウサギ）及び皮膚感作試験（モルモット）では、特に問題となる所見は認められていない。

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験（モルモット、マウス）では、特に問題となる所見は認められていない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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）
有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：3 年
（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

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：なし
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
同 効 薬：ブセレリン酢酸塩、リュープロレリン酢酸塩

7. 国際誕生年月日

1990 年 2 月

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

販売名	製造承認年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ナサニール点鼻液 0.2%	2009年1月6日	22100AMX00002	2009年3月24日	2009年4月1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

効能又は効果追加（子宮筋腫）：1999 年 3 月 12 日

10. 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（子宮内膜症）

公表年月日：2006年3月3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との再審査結果が通知され終了した。

11. 再審査期間

子宮内膜症：1995 年 1 月 20 日～2001 年 1 月 19 日（終了）

子宮筋腫：1999 年 3 月 12 日～2003 年 3 月 11 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ナサニール点鼻液 0.2%	2499702Q1043	2499702Q1043	105559702	620009207

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 小林 拓郎ほか：臨床医薬. 1992 ; 8 (8) : 1835-1851 [L20030606123]
- 2) 小林 拓郎ほか：臨床医薬. 1992 ; 8 (10) : 2357-2374 [L20030606104]
- 3) 小林 拓郎ほか：臨床医薬. 1992 ; 8 (8) : 1853-1875 [L20030606186]
- 4) 水口 弘司ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (1) : 25-70 [L20030604141]
- 5) 小林 拓郎ほか：臨床医薬. 1992 ; 8 (9) : 2193-2214 [L20030606172]
- 6) 小林 拓郎ほか：臨床医薬. 1992 ; 8 (9) : 2215-2226 [L20030606108]
- 7) 水口 弘司ほか：臨床医薬. 1992 ; 8 (10) : 2345-2356 [L20030606106]
- 8) 水口 弘司ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (6) : 1493-1532 [L20030604144]
- 9) 社内資料：成熟雌サルの中 LH、FSH 量及び性周期に対する作用 [L20081204013]
- 10) 社内資料：成熟雌イヌの性腺機能に対する作用 [L20081204018]
- 11) Mizutani, T. et al. : Int J Fertil. 1995 ; 40 (2) : 106-111 (PMID : 7599657) [L20030606092]
- 12) Chan, R. L. et al. : Biochem Biophys Res Commun. 1985 ; 127 (2) : 673-679 (PMID : 3156598) [L20081210109]
- 13) Letterie, G. S. et al. : Obstet Gynecol. 1991 ; 78 (5 Pt2) : 943-946 (PMID : 1923237) [L20030606095]
- 14) Taylor, J. D. : Med J Aust. 1994 ; 161 (7) : 455 (PMID : 7935109) [L20030606098]
- 15) 青野 敏博：「3. 効果」産婦人科におけるホルモン療法の実際 永井書店. 1994 ; 155 [L20030606136]
- 16) 藤田 拓男：「IV. 治療/栄養因子-1 オステオポロシスのカルシウム療法」オステオポロシス
：診断と治療 ライフサイエンス出版. 1993 ; 297 [L20030617002]
- 17) 小原 範之ほか：日本産科婦人科学会雑誌. 1993 ; 45 (10) : N-211 [L20030606100]

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ナファレリンは、1990 年に米国で子宮内膜症治療剤として承認されて以来、世界約 30 ヶ国で発売されている（2020 年 8 月現在）。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」及び「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 [7.1、9.5 参照]

2.3 授乳期の患者 [9.6 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

設定されていない

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 Gn-RH 誘導体による流産の報告があり、本剤の動物実験で流産などの生殖障害が報告されている。 [2.2、7.1 参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている。 [2.3 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020 年 12 月)	Pregnancy Teratogenic Effects See <i>Contraindications</i>. Intramuscular SYNAREL was administered to rats during the period of organogenesis at 0.4, 1.6, and 6.4 µg/kg/day (about 0.5, 2, and 7 times the maximum recommended human intranasal dose based on the relative bioavailability by the two routes of administration). An increase in major fetal abnormalities was observed in 4/80 fetuses at the highest dose. A similar, repeat study at the same doses in rats and studies in mice and rabbits at doses up to 600 µg/kg/day and 0.18 µg/kg/day, respectively, failed to demonstrate an increase in fetal abnormalities after administration during the period of organogenesis. In rats and rabbits, there was a dose-related increase in fetal mortality and a decrease in fetal weight with the highest dose. Nursing Mothers It is not known whether SYNAREL is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, and because the effects of SYNAREL on lactation and/or the breastfed child have not been determined, SYNAREL should not be used by nursing mothers.
オーストラリアの 分類	分類 : D (2021 年 4 月) <参考 : 分類の概要> オーストラリアの分類 : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児に関する海外情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020 年 12 月)	Pediatric Use Safety and effectiveness of SYNAREL for endometriosis in patients younger than 18 years have not been established.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

学術情報ダイヤル 0120-664-467

FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

