

貯 法：凍結を避け、
冷所に保存すること
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ゾラデックス[®] 3.6mg デポ

Zoladex[®] 3.6mg depot

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	20300AMY00190
販売開始	1991年9月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
- 2.2 授乳中の女性[9.6参照]
- 2.3 本剤の成分又はLH-RH作動薬に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゾラデックス3.6mgデポ
有効成分	1筒中 ゴセレリン3.6mg (ゴセレリン酢酸塩として3.8mg)
添加剤	乳酸グリコール酸共重合体(1:1)

3.2 製剤の性状

販売名	ゾラデックス3.6mgデポ
剤形	淡黄褐色の円柱状の固形物 (直径約1.2mm、重量約0.018g)
全長(キャップ有)	約166.0mm
全長(キャップ無)	約160.0mm
針の長さ(露出部)	約27.6mm
針の太さ	16G

4. 効能又は効果

- 前立腺癌
- 閉経前乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈閉経前乳癌〉

本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。

6. 用法及び用量

通常、成人には本剤1筒(ゴセレリンとして3.6mg含有)を前腹部に4週(28日)ごとに1回皮下投与する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 LH-RH作動薬の投与開始初期に、男性では血中テストステロンの、女性では血中エストラジオールの一過性の上昇を認める。この時期に骨性疼痛の一過性増悪がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。また、前立腺癌患者において尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみられるおそれがあるので、慎重に投与し、投与開始1ヵ月間は十分観察を行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。[9.1.2参照]
- 8.2 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
- 8.3 本剤投与部位周囲から出血し、出血性ショックに至った例が報告されているので、血管を損傷する可能性の少ない部位を選択すること。[14.2.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 易出血状態の患者(抗凝固剤を投与している患者等)

本剤投与の可否を慎重に判断すること。本剤投与部位周囲から出血し、出血性ショックに至った例が報告されている。

〈前立腺癌〉

9.1.2 脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈しているか、又は新たに発生するおそれのある患者[8.1参照]

〈閉経前乳癌〉

9.1.3 骨転移のある患者

投与開始初期に、高カルシウム血症があらわれることがある。

9.4 生殖能を有する者

治療に際して妊娠していないことを確認すること。また、治療中はホルモン剤以外の避妊法を用いること。[9.5参照]

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。動物実験で流産又は分娩障害が認められており、また他のLH-RH作動薬による流産の報告がある。[2.1、9.4参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。動物実験で乳汁移行が報告されている。[2.2参照]

9.7 小児等

国内において、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明)：アナフィラキシー等の過敏症状があらわれることがある。

11.1.2 間質性肺炎(頻度不明)

11.1.3 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)：AST、ALT、 γ -GTP上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

〈前立腺癌〉^{注)}

11.1.4 前立腺癌随伴症状の増悪(0.1～5%未満)：本剤投与開始初期に骨性疼痛、尿路閉塞、排尿困難、脊髄圧迫等があらわれることがある。[8.1、9.1.2参照]

11.1.5 糖尿病の発症又は増悪(頻度不明)

11.1.6 心不全(0.1～5%未満)

11.1.7 血栓塞栓症(0.1～5%未満)：心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症があらわれることがある。

〈閉経前乳癌〉

11.1.8 高カルシウム血症(頻度不明)：骨転移のある患者で投与開始初期に、高カルシウム血症があらわれることがある。

11.1.9 血栓塞栓症(頻度不明)：心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

〈前立腺癌〉^{注)}

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	血圧の変動 ^{注1)} (高血圧、低血圧等)		
皮膚	発疹、そう痒感		脱毛
内分泌	乳房腫脹、乳房圧痛、性欲減退、勃起力低下		
泌尿器	BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿		
肝臓	AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇		
精神神経系			感覚異常(しびれ等)、幻覚、妄想、気分変調(抑うつ等)
消化器		悪心、嘔吐	
筋・骨格系	骨性疼痛		関節痛、骨塩量の低下
血液	貧血	白血球減少、血小板減少	
注射部位	注射部位反応(出血、血腫、膿瘍、硬結、疼痛等)		
その他	顔面潮紅、発汗、発熱、体のほてり、浮腫、トリグリセライド上昇、コレステロール上昇、食欲不振、体重増加、倦怠感	鼻出血	血糖値上昇、下垂体卒中、下垂体腺腫

注1) 通常、一過性で、治療の継続又は休業により回復するが、必要に応じて本剤投与中止等の適切な処置をとること。

〈閉経前乳癌〉

	5%以上	5%未満	頻度不明
循環器		血圧の変動 ^{注2)} (高血圧、低血圧等)	
皮膚		そう痒感	蕁麻疹、ざ瘡、脱毛
内分泌	ほてり(55.9%)	乳房緊満、白帯下	性器出血、月経回復遅延、性欲減退、腔乾燥感
肝臓		AST上昇、ALT上昇、LDH上昇	Al-P上昇、 γ -GTP上昇
精神神経系	めまい、頭重感	頭痛、気分変調(抑うつ等)、いらいら感、不眠	感覚異常(しびれ等)、幻覚、妄想
消化器		悪心	嘔吐
筋・骨格系		骨痛 ^{注3)}	関節痛、骨塩量の低下
血液		白血球減少	貧血、血小板減少
注射部位			注射部位反応(出血、血腫、膿瘍、硬結、疼痛等)
その他	更年期様症状(肩こり、食欲不振等)、発熱、トリグリセライド上昇	鼻出血	発汗、浮腫、体重増加、倦怠感、卵巣嚢胞、下垂体卒中、下垂体腺腫、コレステロール上昇

注2) 通常、一過性で、治療の継続又は休業により回復するが、必要に応じて本剤投与中止等の適切な処置をとること。

注3) 骨痛には乳癌随伴症状として本剤投与開始初期にあらわれるものがある。異常が認められた場合には対症療法を行うこと。

注) 前立腺癌の副作用頻度については、承認時までの国内臨床試験及び使用成績調査の合計より算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 アルミパウチを開封及び取り出す際に、プランジャー(押棒)は引っ張ると抜けるので、開封部付近にプランジャー(押棒)が無いことを確認して開封し、開封部を十分広げた上で、プランジャーを引っ張らずに慎重に取り出すこと。

14.1.2 プランジャー(押棒)からクリップを外す際に、注入器本体からプランジャー(押棒)が抜けないようにすること。

14.1.3 本剤は針刺し事故防止機能付き専用注入器のため、使用前に末尾掲載の「投与方法」を確認すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与時

- (1) 必要に応じて投与部位にあらかじめ局所麻酔を施行する。
- (2) プランジャー(押棒)を注入器本体の内側までしっかりと押し込み、デポ剤の注入と注射針カバーを作動させること。
- (3) 注射針カバーが十分に作動しない場合には、針刺し事故に注意しながら投与部位から注射針を抜くこと。
- (4) 使用後は感染防止に留意し、安全な方法で処分すること。

14.2.2 投与部位

- (1) 血管を損傷する可能性の少ない投与部位を慎重に選択すること。[8.3参照]
- (2) 投与部位は毎回変更し、同一部位への反復投与は行わないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本薬で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、集学的治療法などの治療法を考慮すること。

15.1.2 外国において子宮筋腫の患者で、筋腫変性によると考えられる大量の子宮出血、下腹痛等の症状があらわれたとの報告がある¹⁾。

15.1.3 まれに本剤治療中に閉経し、本剤を中止しても月経が回復しないことがある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

雄ラットに長期投与した試験で、対照群に比し、良性の下垂体腺腫の発現の増加がみられている²⁾。本所見は外科的に去勢した雄ラットにおいても報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

前立腺癌患者あるいは乳癌患者に本剤を4週ごとに皮下投与した。初回投与2週後に最高血清中濃度(平均約2ng/mL)に達し、以後4週後まで徐々に下降した^{3),4)}。また、継続投与時の血清中濃度推移のパターンは初回投与時とほぼ同様であり、本剤の蓄積性は認められなかった^{3),4)}。

16.2 吸収

前立腺癌患者に本剤を皮下投与した場合のバイオアベイラビリティは67%であった⁵⁾。

16.3 分布

ゴセレリンの血漿蛋白結合率は20%～28%であった⁶⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

前立腺癌患者にゴセレリン250 μ g^{注)}を水性注射液として単回皮下投与した結果、肝機能障害はゴセレリンの血中消失半減期またはクリアランスに対し統計的に有意な影響を及ぼさないことが判明した⁶⁾(外国人データ)。

16.6.2 腎機能障害患者

前立腺癌患者にゴセレリン250 μ g^{注)}を水性注射液として単回皮下投与した結果、血中消失半減期は腎機能障害の程度に応じ延長することが認められた。正常腎機能患者における血中消失半減期

は4.2時間であり、重症腎機能障害患者(Ccr10-20mL/min)における血中消失半減期は12時間であった⁷⁾(外国人データ)。

注)本剤の承認された投与量は、ゴセレリンとして3.6mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈前立腺癌〉

17.1.1 国内第III相比較試験^{8),9)}

12週間の投与期間によるリン酸ジエチルスチルベストロール錠又は去勢術を対照とした国内第III相比較試験⁸⁾及びエストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物カプセルを対照とした国内第III相比較試験⁹⁾において、本剤投与により全例に去勢効果が得られ、これらの試験を統合解析した結果、対象病巣改善率は64.2% (34/53例)、自覚症状総合改善率は63.4% (26/41例)、有用率は66.0% (35/53例)であった。

リン酸ジエチルスチルベストロール錠又は去勢術を対照とした国内第III相比較試験⁸⁾における副作用発現頻度は35.9% (14/39例)であり、主な副作用は顔面潮紅・ほてり(15.4%)等であった。エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物カプセルを対照とした国内第III相比較試験⁹⁾における副作用発現頻度は10.0% (2/20例)であり、主な副作用は性欲減退・勃起力低下(10.0%)であった。

17.1.2 国内第II相一般臨床試験¹⁰⁾

12週間の投与期間による国内第II相一般臨床試験¹⁰⁾においても、国内第III相比較試験^{8),9)}とほぼ同等の有効性の成績が得られた。副作用発現頻度は20.0% (7/35例)であり、主な副作用はAST・ALT上昇(8.6%)等であった。

17.1.3 国内長期投与試験¹¹⁾

40週間の投与期間による国内長期投与試験¹¹⁾において、対象病巣改善率は68.6% (35/51例)、自覚症状総合改善率は72.3% (34/47例)、有用率は78.8% (41/52例)であった。副作用発現頻度は26.0% (19/73例)であり、主な副作用はAST・ALT上昇(6.8%)等であった。

〈閉経前乳癌〉

17.1.4 国内前期第II相試験⁴⁾及び国内後期第II相試験¹²⁾並びに国内長期投与試験¹³⁾

進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準に従い、国内前期第II相試験⁴⁾及び国内後期第II相試験¹²⁾並びに国内長期投与試験¹³⁾を統合解析した結果、適格例奏効率30.5% (18/59例)及び完全例奏効率32.1% (18/56例)が得られ、各転移病巣部位の奏効率は、軟部組織31.3% (10/32例)、骨37.0% (10/27例)、内臓29.4% (5/17例)であった。国内前期第II相試験⁴⁾における副作用発現頻度は50.0% (5/10例)であり、主な副作用は熱感(40.0%)等であった。国内後期第II相試験¹²⁾での副作用発現頻度は46.9% (23/49例)であり、主な副作用は、熱感(32.7%)、めまい(8.2%)、頭重感(6.1%)等であった。国内長期投与試験¹³⁾においては副作用発現頻度51.6% (16/31例)であり、主な副作用は、熱感(41.9%)、めまい(6.5%)、頭重感(6.5%)、肩こり(6.5%)等であった。

17.1.5 国内市販後臨床試験と欧州の類似臨床試験のメタアナリシス¹⁴⁾

術後補助療法における本剤(3.6mg/4週)の有効性を検討した国内市販後臨床試験(207例)及び類似の欧州の4試験(2,659例)とのメタアナリシス¹⁴⁾の結果、本剤投与群では本剤非投与群と比較して無病生存期間が有意に延長した(HR: 0.83、95%信頼区間0.72-0.95、p=0.0074)。全生存期間については、有意差はないものの延長傾向を認めた(HR: 0.85、95%信頼区間0.70-1.03、p=0.1023)。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ゴセレリンはLH-RHアゴニストとして下垂体LH-RH受容体に作用する。初期刺激時にはゴナドトロピン分泌能を増大させるが、継

続的刺激により受容体のダウン・レギュレーションを引き起こし、ゴナドトロピン分泌能を低下させ、その結果、精巣からのテストステロン分泌あるいは卵巣からのエストラジオール分泌を抑制する。この下垂体-性腺系機能抑制作用により、前立腺癌あるいは乳癌に対する抗腫瘍効果を発揮する¹⁵⁾。

18.2 下垂体-性腺系機能抑制作用

ラット及びサルにおいて、下垂体機能の抑制(血清LH値、FSH値の低下)及び下垂体機能の低下に伴う性腺機能の抑制(雄では血清テストステロン値の低下、雌では血清エストラジオール値の低下)が認められた¹⁵⁾。

前立腺癌患者に本剤を皮下投与したとき、初回投与日に血清LH値及びFSH値の上昇のピークがみられ、以後低下した。LHの変動より少し遅れ、血清テストステロン値上昇のピークは初回投与3日後にみられ、以後漸次低下した。投与2週目から投与前値よりも有意に減少し、平均3週後に去勢域に達した。4週ごとの継続投与により血清テストステロン値は、去勢域内に維持された³⁾。

乳癌患者に本剤を皮下投与したとき、初回投与3日後では血清LH値及びFSH値の上昇がみられたが、以後低下した。LH、FSHの変動より少し遅れ、血清プロゲステロン値の上昇が投与1週間までみられた。血清エストラジオール値は投与1週間まで漸次低下した。投与2週目から両ホルモンとも有意に減少し、平均3週後に閉経後のレベルに達した。4週ごとの継続投与により血清エストラジオール値は、閉経後のレベルに維持された⁴⁾。

本剤投与による血清エストラジオール値低下に伴い、ほとんどの患者で月経停止が認められる¹⁶⁾。なお、本剤の投与初期には期間や程度の差はあるが、性器出血がみられる場合がある。出血はおそらくエストロゲン低下による出血と考えられ、これはエストロゲンが低値で安定すれば自然に消失すると考えられる。

18.3 抗腫瘍作用

Dunning R3327アンドロゲン依存性ラット前立腺癌において、外科的去勢術と同等の抗腫瘍効果を示した¹⁵⁾。また、DMBA誘発ラット乳癌においても優れた抗腫瘍効果を示した¹⁵⁾。

*19. 有効成分に関する理化学的知見

*一般的名称

ゴセレリン酢酸塩(Goserelin Acetate) (JAN) (日局)

*化学名

2-(5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-O-tert-butyl-D-seryl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl)hydrazine-1-carboxamide acetate

*分子式

C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄ · x C₂H₄O₂

*分子量

1269.41 (ゴセレリンとして)

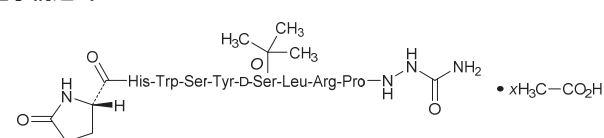
*性状

本品は白色の粉末である。

本品は酢酸(100)に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくい。

本品は吸湿性である。

*化学構造式



20. 取扱い上の注意

本剤は無菌製剤であり、また吸湿性を有するため使用直前まで開封しないこと。

22. 包装

1キット(アルミ袋包装 注射針(16G)付き専用注入器×1、乾燥剤入り)

5キット(アルミ袋包装 注射針(16G)付き専用注入器×5、乾燥

剤入り)

23. 主要文献

- 1) Gregora M, et al. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1995; 35(1):111-112
- 2) Iswaran TJ, 他. 薬理と治療. 1989;17(3):799-815.
- 3) 宇佐美道之, 他. 泌尿紀要. 1987;33(1):141-150
- 4) 阿部令彦, 他. 乳癌の臨床. 1992;7(3):447-454
- 5) 社内資料(バイオアベイラビリティ, 2007)
- 6) Cockshott ID. Clin Pharmacokinet. 2000;39(1): 27-48
- 7) Adam HK, et al. Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition. 1988;10:57
- 8) 宇佐美道之, 他. 泌尿紀要. 1988;34(10):1853-1863
- 9) 坂下茂夫, 他. 西日本泌尿器科. 1988;50(1):323-330
- 10) 金武 洋, 他. 西日本泌尿器科. 1987;49(6):1967-1979
- 11) 宇佐美道之, 他. 泌尿紀要. 1988;34(11):2059-2066
- 12) 阿部令彦, 他. 乳癌の臨床. 1992;7(4):551-565
- 13) 阿部令彦, 他. 乳癌の臨床. 1992;7(4):567-581
- 14) 光山昌珠, 他: 癌と化学療法. 2005;32(13):2071-2077
- 15) Furr BJA. R Soc Med Int Congr Symp Ser. 1987;125: 1-15
- 16) Blamey RW, et al. Eur J Cancer. 1992;28A:810-814

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
<https://www.astrazeneca.co.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

投与方法

(ゾラデックス投与前に必ずお読みください。)

投与する前に注入器のチャンバー(透明箇所)内にデボ剤(ゾラデックス)の存在を必ずご確認ください。

- ① アルミパウチから滅菌済みの注入器を取り出してください。
注) プランジャー(押棒)は引っ張ると抜けますので、開封部付近にプランジャー(押棒)が無いことを確認して開封し、開封部を十分広げた上で、プランジャーを引っ張らずに慎重に取り出します。(図1)
- ② 投与する前に注入器のチャンバー(透明箇所)内にデボ剤(ゾラデックス)があることを確かめてください。(図2)
注) デボ剤はシリンジ内で移動するため、チャンバー(透明箇所)内に一部しか見えない場合があります。
- ③ 投与部位を消毒します。術創がある場合は術創とは反対側を投与部位に選んでください。
- ④ プランジャー(押棒)を固定しているクリップをはずした後に注射針キャップをはずします。(図3)
注) この時、絶対にプランジャーを押し下り、引っ張って抜いたり、指ではじいたりしないように注意してください(空気抜きはありません)。
- ⑤ 下腹部の皮下をつまみ上げ注射針の切り口を上向きにして、皮下組織にシリンジ部分が患者に触れるぐらいの深さまで注射針を30~40度の角度で速やかに穿刺してください。投与に際しては、針先が腹筋や腹膜に到達しないよう、特に術創がある場合や皮下脂肪の少ない場合には血管損傷にご注意ください。穿刺は血管走行と同じ縦方向にすると出血が少なくて済みます。(図4)
- ⑥ プランジャー(押棒)を注入器本体の内側までしっかりと押し込みデボ剤を注入してください。プランジャー(押棒)の先端が注射針の針先より突出し、更に注射針力バーが作動して針刺し事故を防止します。(図5)
- ⑦ 投与終了後注射針を抜くと、注射針力バーが針先を覆います。(図6)
注) 注射針力バーが十分に作動しない場合には、針刺し事故に注意しながら投与部位から注射針を抜き、安全な方法で処理してください(注射針力バーが作動しない場合でもデボ剤の注入は完了しています)。
- ⑧ 投与部位は止血確認後に滅菌テープなどで保護してください。なお、出血を認める場合は、適切な止血処置を確実に行ってください。(図7)