

貯 法：凍結を避け、
冷所に保存すること
有効期間：3年

ゾラデックス® LA10.8mgデポ

Zoladex® LA 10.8mg depot

劇薬、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

承認番号	21400AMY00014
販売開始	2002年4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LA10.8mgデポ
有効成分	1筒中 ゴセレリン10.8mg (ゴセレリン酢酸塩として11.3mg)
添加剤	乳酸グリコール酸共重合体(95:5)(高分子量) 乳酸グリコール酸共重合体(95:5)(低分子量)

3.2 製剤の性状

販売名	ゾラデックスLA10.8mgデポ
剤形	白色～淡黄褐色の円柱状の固形物 (直径約1.5mm、重量約0.036g)
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	14G

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10.8mg含有)を前腹部に12～13週ごとに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。

11.1.4 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。

〈前立腺癌〉

11.1.5 前立腺癌随伴症状の増悪(頻度不明)：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]

11.1.6 糖尿病の発症又は増悪(頻度不明)

11.1.7 心不全(頻度不明)

〈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。

11.2 その他の副作用

〈前立腺癌〉

	5%以上	5%未満	頻度不明
循環器			血圧の変動 ^{注1)} (高血圧、低血圧等)

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒感	発疹	脱毛
内分泌	勃起力低下、性欲減退		乳房腫脹、乳房圧痛
泌尿器		排尿困難	BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿
肝臓	AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇		Al-P上昇、LDH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	体のほてり(20.0%)、トリグリセライド上昇、発汗、コレステロール上昇、	食欲不振、浮腫	倦怠感、顔面潮紅、発熱、体重増加、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取ること。

〈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		蕁麻疹、そう痒感、脱毛	ざ瘡
内分泌	ほてり(38.7%)、月経回復遅延	白帯下、性器出血、腔乾燥感	乳房緊満、性欲減退
肝臓		ALT上昇	AST上昇、Al-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇
精神神経系	頭痛	めまい、気分変調(抑うつ等)、頭重感、不眠、感覚異常(しびれ等)	いろいろな感、幻覚、妄想
消化器		悪心	嘔吐
筋・骨格系	関節痛	骨塩量の低下、骨痛 ^{注3)}	
血液		白血球減少、血小板減少	貧血
注射部位		注射部位反応(出血、血腫、膿瘍、硬結、疼痛等)	
その他	発汗	更年期様症状(肩こり、食欲不振等)、浮腫、体重増加、トリグリセライド上昇、コレステロール上昇	発熱、倦怠感、鼻出血、卵巣嚢胞、下垂体卒中、下垂体腺腫

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取ること。

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。

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用させること。
- (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 単回投与

〈前立腺癌〉

前立腺癌患者に本剤を単回皮下投与した場合、投与後2時間に最高血清中濃度が認められた(平均7.24ng/mL)。その後速やかに減少し、投与後72時間以降、次回投与時期に至る迄(12週後)血清中濃度は低濃度に維持された³⁾。

〈閉経前乳癌〉

閉経前乳癌患者に本剤を単回皮下投与した場合、血漿中ゴセリン濃度は投与後2時間に最高値(平均4.5ng/mL)を示し、その後、投与48時間後まで速やかに低下した。投与後48時間以降、血漿中ゴセリン濃度は緩やかに低下し、投与10及び12週後においては、定量下限(0.1ng/mL)付近で推移した⁴⁾。

16.1.2 反復投与

蓄積性に関する特別調査(30例)にて、前立腺癌患者に本剤を12～13週ごとに継続皮下投与した場合の血清中濃度を12ヵ月にわたり観察したが、臨床的に影響を与えられられる蓄積性は認められなかった⁵⁾。

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水性注射剤に対して約58%であった⁶⁾。

16.3 分布

ゴセリンの血漿蛋白結合率は20%～28%であった⁷⁾。

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⁷⁾(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⁸⁾(外国人データ)。

注)本剤の承認された投与量は、ゴセリンとして10.8mg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 国内後期第II相試験³⁾、海外第III相試験118630/1805⁹⁾、海外第III相試験9393HQ/0001¹⁰⁾及び海外第IIIb相試験¹¹⁾の各試験における有効性は下表のとおり。

試験の種類 (試験番号)	期間	抗腫瘍効果		薬力学的効果	
		総効果の奏効率 (奏効例/評価例)	PSA低下率 ^{注3)} (評価例)	誘導率 ^{注4)} (誘導例/評価例)	維持率 ^{注5)} (維持例/評価例)
国内後期第II相試験	12週	90.0% (18/20例) ^{注1)}	94.8% (20例)	100.0% (20/20例)	100.0% (36/36例)
海外第III相試験 (118630/1805)	12週	—	—	100.0% (39/39例)	97.2% (35/36例)
	48週	—	—	—	95.9% (71/74例)
海外第III相試験 (9393HQ/0001)	12週	—	—	100.0% (37/37例)	94.3% (33/35例)
	48週	—	—	—	96.2% (76/79例)
海外第IIIb相試験 (9393IL/0024)	12週	—	95.0% (54例)	100.0% (31/31例)	94.7% (54/57例)
	13週	—	95.3% (58例)	—	94.8% (55/58例)
	65週	79.3% (46/58例) ^{注2)}	99.7% (4例)	—	98.1% (53/54例)

注1)「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」による12週後の奏効率(PR以上)を示した。

注2)「National Prostate Cancer Project(NPCP)判定基準」による最大効果時の奏効率(PR以上)を示した。

注3)治療前のPSA濃度に対する各評価時点のPSA濃度の低下率〔治療前濃度－各評価時点濃度〕/治療前濃度)について、評価例の中央値を示した。

注4)デボ初回投与後4週以内に血清テストステロン濃度が去勢域(72ng/dL)以下に低下した症例の割合を示した。

注5)去勢域(72ng/dL)以下に低下した血清テストステロン濃度が、各評価期間中(12週:0～12週、13週:0～13週、48週:12～48週、65週:12～65週)に去勢域以下を維持した症例の割合を示した。

副作用は、本剤10.8mg投与後12週までに、国内後期第II相試験³⁾で初回治療例20例中16例(80.0%)及び切替例20例中11例(55.0%)、海外第III相試験118630/1805⁹⁾で39例中26例(66.7%)、海外第III相試験9393HQ/0001¹⁰⁾で39例中15例(38.5%)、海外第IIIb相試験¹¹⁾で58例中27例(46.6%)に認められた。主な副作用は、薬理学的作用による症状であり、最も発現頻度が高かったのは、ほてり(国内後期第II相試験:初回治療例及び切替例ともに20.0%、海外第III相試験118630/1805:64.1%、海外第III相試験9393HQ/0001:30.8%、海外第IIIb相試験:44.8%)であった。国内後期第II相臨床試験³⁾ではグレード1(軽度)の臨床検査値異常変動がゾラデックス3.6mgデボからの切替例よりも初回治療例で多く観察された。

<閉経前乳癌>

17.1.2 国内第II相試験⁴⁾

乳癌摘出術後のエストロゲン受容体(ER)陽性の閉経前乳癌患者を対象に、術後補助療法として、タモキシフェンクエン酸塩併用下で、本剤を12週間に1回皮下投与した際の無病生存期間について、ゾラデックス3.6mgデボを対照として評価した(投与期間:96週)。イベント数は本剤群で4件(4.7%)、3.6mgデボ群で1件(1.2%)、無病生存の追跡期間の中央値(最小値、最大値)は本剤群で675.0日(142日, 687日)、3.6mgデボ群で675.5日(160日, 685日)であった。副作用は、本剤群で85例中73例(85.9%)に認められ、主な副作用は、ほてり(69.4%)、頭痛(16.5%)、関節痛

(14.1%)等であった。

17.1.3 国際共同第III相試験¹²⁾

ER陽性の進行又は再発閉経前乳癌患者を対象に、タモキシフェンクエン酸塩との併用下で、本剤を12週間に1回皮下投与した際の有効性及び安全性について、ゾラデックス3.6mgデボを対照として評価した(投与期間:24週)。主要評価項目である投与開始24週時点の無増悪生存率は、本剤群で67/109例(61.5%)、3.6mgデボ群で68/113例(60.2%)、両群の差[95%CI]は1.29%[-11.40, 13.90]であり、予め設定した非劣性の基準を満たした。副作用は、本剤群で108例(日本人29例含む)中25例(23.1%)に認められ、主な副作用は、ほてり(13.9%)であった。(効能・効果追加承認時)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ゴセリンは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、前立腺癌あるいは閉経前乳癌に対する抗腫瘍効果を発揮する¹³⁾。

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¹³⁾。

前立腺癌患者に本剤を皮下投与したとき、血清LH値及び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、投与4週後に去勢域に達した³⁾。去勢域への抑制は多くの患者で投与16週まで維持された¹⁴⁾。12週～13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⁵⁾。閉経前乳癌患者に本剤を皮下投与したとき、血清エストラジオール値は、投与開始4週後までに閉経期レベルの上限値未満に低下した。12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期のレベルに維持された。

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¹³⁾。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¹³⁾。

*19. 有効成分に関する理化学的知見

*一般的名称

ゴセリン酢酸塩(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)

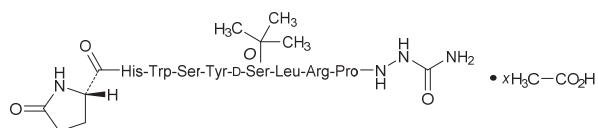
*性状

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(14G)付き専用注入器×1、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)古武敏彦, 他. 泌尿紀要. 2001;47:349-361
- 4)Masuda N. Breast Cancer Res Treat. 2011;126(2): 443-451
- 5)社内資料(蓄積性に関する特別調査, 2006)
- 6)社内資料(バイオアベイラビリティ, 2002)
- 7)Cockshott ID. Clin Pharmacokinet. 2000;39(1):27-48
- 8)Adam HK, et al. Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition. 1988;10:57
- 9)Debruyne FM, et al. J Urol. 1996;155(4):1352-1354
- 10)Fernandez del Moral P, et al. Urology. 1996;48(6): 894-900
- 11)Sarosdy MF, et al. BJU International. 1999;83:801-806
- 12)Noguchi S, et al. Breast Cancer. 2016 Sep;23(5):771-9
- 13)Furr BJA. R Soc Med Int Congr Symp Ser. 1987;125: 1-15
- 14)社内資料(前立腺癌患者を対象としたその他の臨床試験成績 (有効性)の要約, 2002)

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

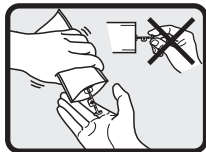
投与方法

(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)内にデポ剤(ゾラデックス)の存在を必ず確認ください。

- 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。

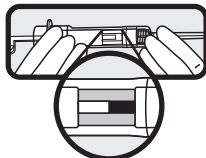
注) プランジャー(押棒)は引っ張ると抜けますので、開封部付近にプランジャー(押棒)が無いことを確認して開封し、開封部を十分広げた上で、プランジャーを引っ張らずに慎重に取り出します。(図1)



(図1)

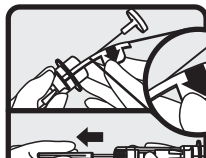
- ②投与する前に注入器のチャンバー(透明箇所)内にデポ剤(ゾラデックス)があることを確かめてください。(図2)

注) デポ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。



(図2)

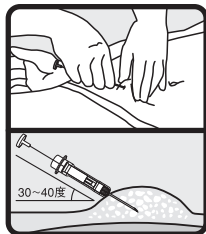
- ③投与部位を消毒します。術創がある場合は術創とは反対側を投与部位に選んでください。



(図3)

- 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)

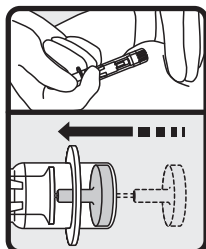
注) この時、絶対にプランジャーを押し下ろし、引っ張って抜いたり、指ではじいたりしないように注意してください(空気抜きはありません)。



(図4)

- 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)

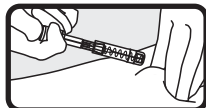
- ⑥プランジャー(押棒)を注入器本体の内側までしっかりと押し込みデポ剤を注入してください。プランジャー(押棒)の先端が注射針の針先より突出し、更に注射針カバーが作動して針刺し事故を防止します。(図5)



(図5)

- ⑦投与終了後注射針を抜くと、注射針カバーが針先を覆います。(図6)

注) 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き、安全な方法で処理してください(注射針カバーが作動しない場合でもデポ剤の注入は完了しています)。



(図6)

- 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)



(図7)

