

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(1998年9月)に準拠して作成

劇薬、処方箋医薬品

LH-RHアゴニスト
ゾラデックス[®] 3.6mg デポ
ゴセレリン酢酸塩デポ
Zoladex[®] 3.6mg depot

剤形	皮下埋込用注射剤
規格・含量	1筒中にゴセレリン 3.6mg (ゴセレリン酢酸塩として 3.8mg) を含有
一般名	和名：ゴセレリン酢酸塩 (JAN) 洋名：Goserelin Acetate (JAN)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	輸入承認年月日： 1991年6月28日 薬価基準収載年月日： 1991年8月23日 効能追加(閉経前乳癌)： 1994年1月19日 発売年月日： 1991年9月25日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：アストラゼネカ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 TEL：0120-189-115 医療関係者向けホームページ (MediChannel) http://med.astrazeneca.co.jp/

本IFは2017年1月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご
確認ください。

IF 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって、新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。

なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	19
2. 製品の特徴及び有用性	2	2. 禁忌内容とその理由	19
II. 名称に関する項目	3	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	19
1. 販売名	3	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	19
2. 一般名	3	5. 慎重投与内容とその理由	19
3. 構造式又は示性式	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	20
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	32
7. CAS登録番号	3	10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与	32
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	32
1. 有効成分の規制区分	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
2. 物理化学的性質	4	13. 過量投与	32
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5	14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	32
4. 有効成分の確認試験法	5	15. その他の注意	33
5. 有効成分の定量法	5	16. その他	33
IV. 製剤に関する項目	6	IX. 非臨床試験に関する項目	34
1. 剤形	6	1. 一般薬理	34
2. 製剤の組成	6	2. 毒性	34
3. 製剤の各種条件下における安定性	6	X. 取扱い上の注意等に関する項目	36
4. 混入する可能性のある夾雑物	6	1. 有効期間又は使用期限	36
5. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	2. 貯法・保存条件	36
6. 製剤中の有効成分の定量法	7	3. 薬剤取扱い上の注意点	36
7. 容器の材質	7	4. 承認条件	36
8. その他	7	5. 包装	36
V. 治療に関する項目	8	6. 同一成分、同効薬	36
1. 効能・効果	8	7. 国際誕生年月日	36
2. 用法・用量	8	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	36
3. 臨床成績	8	9. 薬価基準収載年月日	37
〔前立腺癌の場合〕	8	10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	37
〔閉経前乳癌の場合〕	100	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
VI. 薬効薬理に関する項目	12	12. 再審査期間	37
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12	13. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	37
2. 薬理作用	12	14. 保険給付上の注意	37
VII. 薬物動態に関する項目	14	XI. 文献	38
1. 血中濃度の推移、測定法	14	1. 引用文献	38
2. 薬物速度論的パラメータ	16	2. その他の参考文献	38
3. 吸収	16	XII. 参考資料	39
4. 分布	16	主な外国での発売状況	39
5. 代謝	17	XIII. 備考	40
6. 排泄	17	その他の関連資料	40
7. 透析等による除去率	18		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゴセレリン酢酸塩は、1976年に英国の Imperial Chemical Industries PLC（現英国 ASTRAZENECA 社）で発見、開発された LH-RH アゴニストである。ゴセレリンは、天然型 LH-RH の 6 位、10 位アミノ酸を置換することにより、天然型 LH-RH と比べ安定で高い力価を示す。

ゴセレリンを連日投与すると、初期には下垂体からの LH、FSH の分泌を促進するが、やがて下垂体の反応性が低下し、逆にこれらホルモンの分泌を抑制する。この結果、精巣で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が抑制される。この作用に着目し、ゴセレリンはまず、男性ホルモン依存性疾患とされる前立腺癌に対し、臨床応用が検討された。開発当初、1日1回投与の水性注射剤が使用されたが、患者への負担軽減をはかるため、徐放剤の検討がすすめられた。その結果、生体内分解性の担体（基剤）を用いることで、1回の投与で4週間効果を持続する徐放剤の開発に成功した。原開発国である英国では、前立腺癌を適応に1986年承認を受けた。国内では1983年から第Ⅰ相臨床試験が開始された。続く第Ⅱ相、第Ⅲ相試験によって前立腺癌治療剤としての有用性が確認され、ゾラデックス 3.6mg デポは、1991年輸入承認を受けた。続いて、卵巣からのエストロゲン分泌を抑制することが有効な治療法となる閉経前乳癌への適用が検討され、1994年閉経前乳癌への適用が追加承認された。

さらに、医療従事者の安全を配慮し、使用後の針刺し事故防止機能を備えた投与キット（「ゾラデックス SafeSystem」）を開発した。それに伴い医療用具の一部変更の申請を行い、2003年4月に承認を受けた。

前立腺癌の適応においては、510施設、3667例の使用成績調査を実施し、1997年9月26日に再審査申請を行い、2001年12月10日付で再審査結果の通知を受けた。

また、乳癌の適応においては、437施設、2469例の使用成績調査を実施し、1998年4月17日に再審査申請を行い、2006年6月26日付で、再審査結果の通知を受けた。

いずれの適応症においても、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結果であった。

2. 製品の特徴及び有用性

本剤は、ゴセレリン 3.6mg を生体内分解性の担体、乳酸グリコール酸共重合体 (1:1) に分散した徐放性製剤で、1 回の前腹部皮下投与で前立腺癌および閉経前乳癌に対し、4 週間臨床効果を持続できる本邦初の DDS 製剤であり、下記の特徴を有する。

- ①専用注入器にデポ剤が無菌的に充填されている Ready To Use の製剤である。
- ②4 週ごとに 1 回の投与により、服薬コンプライアンスを高めることができる。
- ③使用後の針刺し事故防止機能付き投与キットである。
- ④前立腺癌

- ・臨床効果

12 週間の投与期間による比較臨床試験において、本剤投与により全例に去勢効果が得られ、対象病巣改善率は 64.2%(34/53)、自覚症状総合改善率は 63.4%(26/41)、有用率は 66.0%(35/53)であった。

- ・安全性

承認時までの調査及び使用成績調査における総症例 3872 例中、391 例(10.10%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が報告された。(承認時まで及び再審査終了時の集計)

重大な副作用として前立腺癌随伴症状の増悪、アナフィラキシー、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸、糖尿病の発症又は増悪、心不全、血栓塞栓症が報告されている。

- ⑤閉経前乳癌

- ・臨床効果

進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準に従い、国内臨床試験にて適格例奏効率 30.5%(18/59)、完全例奏効率 32.1%(18/56)が得られ、各転移病巣部位の奏効率は、軟部組織 31.3%(10/32)、骨 37.0%(10/27)、内臓 29.4%(5/17)であった。

- ・安全性

承認時までの調査及び使用成績調査における総症例 2,574 例中、713 例(27.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が 1,318 件報告された。(承認時まで及び再審査終了時の集計)

重大な副作用として高カルシウム血症、アナフィラキシー、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸、血栓塞栓症が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名 ゾラデックス® 3.6mg デポ
(2) 洋名 Zoladex® 3.6mg depot
(3) 名称の由来 ZOLA : アザグリシンアミド基 Azaglycine amide

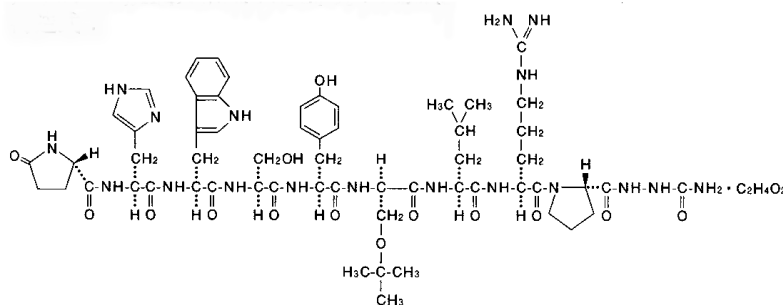
DEX : 器用さ dexterity

本薬は、化学的には 10 位アミノ酸に Azaglycine を持つ点で、天然 LH-RH や他の LH-RH アゴニストと構造が異なる。この「Azagly」と、ZENECA 社(現 ASTRAZENECA 社)のホルモン剤に共通する「-DEX」とを組み合わせて、発音しやすく「Zoladex (ゾラデックス)」と命名された。

2. 一般名

- (1) 和名 ゴセレリン酢酸塩 (JAN)
(2) 洋名 Goserelin Acetate (JAN)
 Goserelin (INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$, $C_2H_4O_2$: 1329.46

5. 化学名(命名法)

1-(5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-*O*-*tert*-butyl-D-seryl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl) semicarbazide acetate (IUPAC 命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名 : [D-Ser(But)⁶-Azagly¹⁰] -LHRH
治験番号 : ICI 118,630

7. CAS 登録番号

65807-02-5 (Goserelin)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

溶 媒	1g を溶かすために必要な 溶媒量 (mL)	日本薬局方の表現
酢酸(100)	2.5	溶けやすい
水	20	やや溶けやすい
メタノール	50	やや溶けにくい
エタノール(95)	450	溶けにくい
アセトン	10,000 以上	ほとんど溶けない
アセトニトリル	10,000 以上	ほとんど溶けない
クロロホルム	10,000 以上	ほとんど溶けない
シクロヘキサン	10,000 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

相対湿度 75%、80%、92%で保存したときの全水分量の測定結果により吸湿性が認められた。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点（分解点） 197～220℃

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1} = 4.8$ (酢酸塩に相当)

$pK_{a2} = 6.2$ (ゴセレリンに相当)

(6) 分配係数

0.01 (pH7, 1-オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = -54^\circ$

pH : 約 6 (酢酸塩として)

3. 有効成分の各種条件下における安定性

試 験	保存条件			保存形態	保存期間	結 果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	—	—	ガラス瓶 (気密)	36 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	40℃	—	—	ガラス瓶 (気密)	6 ヶ月	保存 3 ヶ月目以降に TLC 法でわずかな変化がみられた。
		50℃	—	—	ガラス瓶 (気密)	3 ヶ月	保存 1 ヶ月目に TLC 法でわずかな変化がみられた。3 ヶ月目には変化がみられた。
	温度及び湿度	40℃	75%RH	—	無包装	6 ヶ月	6 ヶ月目に外観が暗黄色に変化した。1 ヶ月目以降に TLC 法で明瞭な変化がみられた。
	光	7~35℃	—	室内散光	ガラス瓶 (気密)	3 ヶ月	3 ヶ月目に TLC 法でわずかな変化がみられた。

測定項目：性状、溶状、旋光度、酢酸含量、水分量、定量、薄層クロマトグラフィー(TLC)、類縁物質

4. 有効成分の確認試験法

- (1) 核磁気共鳴スペクトル測定法
- (2) 液体クロマトグラフィー

5. 有効成分の定量法

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、規格及び性状

剤形：皮下埋込用注射剤

規格：1筒中にゴセレリン 3.6mg (ゴセレリン酢酸塩として 3.8mg) を含有

性状：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

(2) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1筒中に、ゴセレリン 3.6mg (ゴセレリン酢酸塩として 3.8mg) を含有

(2) 添加物

1筒中に、添加物として乳酸グリコール酸共重合体 (1:1) を適量含有

3. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	—	パウチ (ポリエステル・アルミニウム・ポリエチレンラミネート)	36 ヶ月	変化なし
加速試験	30℃	80%RH	—		6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	50℃	—	無包装	30 日	水分量の減少及び溶出速度の増大がみられた。
	温度及び湿度	30℃	80%RH		30 日	10 日目以降水分量の増加及び溶出速度の増大がみられた。 20 日目以降、本剤に軟化現象がみられた。
	光	25℃	—	曝光	総照度 150 万 lx・hr	変化なし
			無包装	水分量の増加傾向がみられた。		

測定項目：性状、確認試験、酢酸含量、水分量、溶出試験、定量、類縁物質、薄層クロマトグラフィー、無菌試験 (内袋除去では実施せず)

4. 混入する可能性のある夾雑物

5-D-チロシン-ゴセレリン

4-D-セリン-ゴセレリン

8-(N-アセチルアミノ-L-アルギニン)-ゴセレリン

5. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

6. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

充填剤：水性ゲルで被覆した液体クロマトグラフィー用シリカゲル

移動相：アセトニトリル／0.1mol/L 過塩素酸ナトリウム混液

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：280nm）

7. 容器の材質

内袋：ポリエステル／アルミニウム／ポリエチレンラミネート

専用注入器：

名 称	原材料
透視用チャンバー	ポリスチレン
注射針ガード	ポリエチレン
プランジャー（押棒）	ステンレススチール
刃先及び針管	ステンレススチール
針基	ポリエチレン
外筒	ポリエチレン
シールド	ポリエステル、ステンレススチール

8. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

前立腺癌
閉経前乳癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

閉経前乳癌の場合：

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。

【解説】

エストロゲン受容体陰性の閉経前乳癌に対して、本剤の臨床成績が得られていないことから設定した。

閉経前ホルモン受容体陽性乳癌に対する標準的な内分泌療法は、LH-RHアゴニストと抗エストロゲン剤の併用投与とされている。

2. 用法・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。

3. 臨床成績

〔前立腺癌の場合〕

（1）臨床効果

12 週間の投与期間による比較臨床試験¹⁾²⁾において、本剤投与により全例に去勢効果が得られ、対象病巣改善率は 64.2%(34/53)、自覚症状総合改善率は 63.4%(26/41)、有用率は 66.0%(35/53)であった。一般臨床試験³⁾においても、比較臨床試験とほぼ同等の成績が得られた。長期投与臨床試験⁴⁾においては 40 週間の投与期間で、対象病巣改善率は 68.6%(35/51)、自覚症状総合改善率は 72.3%(34/47)、有用率は 78.8%(41/52)であった。

（2）臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回投与試験

該当資料なし

<参考：水性注射剤における第 I 相臨床試験⁵⁾>

健康成人男性 4 名に対して、ゴセレリン酢酸塩として 250 μ g を単回皮下投与し、血圧、心拍数、体温、呼吸数に及ぼす影響を検討した。その結果、本剤投与 15 分後に拡張期血圧、また 4~8 時間後に心拍数、体温が投与前に比し軽度上昇したが、臨床上何ら異常なく、呼吸数についても異常は認められなかった。

宇佐美道之 他：泌尿器科紀要, 32(3), 493-501(1986)

注) 本剤の前立腺癌に対して承認されている用法・用量は、「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。」である。

2) 反復投与試験

該当資料なし

（3）探索的試験：用量反応探索試験⁶⁾

前立腺癌患者 90 例に対して、0.9mg、1.8mg、3.6mg をデポ剤として 4 週ごとに 3 回、

12週にわたって皮下投与し、用量別に臨床効果、安全性及び内分泌動態への影響を検討した。

その結果、臨床効果、内分泌効果、安全性のいずれにおいても、3群間に統計的な有意差は認められなかったが、0.9mg群では去勢域到達が他の2群より遅く、4週時における累積去勢率が、72.0%、91.3%、96.3%と用量依存性がみられたことから、3.6mg投与が至適用量と考えられた。

宇佐美道之 他：泌尿器科紀要, 34(2), 369-382(1988)

注) 本剤の前立腺癌に対して承認されている用法・用量は、「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

「(3) 探索的試験」参照

2) 比較試験

前立腺癌に対し本剤を4週ごとに1回、12週間投与時の有用性を既存の標準的内分泌療法を対照とした比較臨床試験により検討した。

①ホスフェストロール(DES-DP)又は去勢術との比較¹⁾

前立腺癌患者82例を対象とし比較検討(ゾラデックス投与群42例、去勢術群16例、DES-DP投与群24例)した結果、内分泌効果は3群とも全例に認められた。また、対象病巣改善度(CR+PR+NC)においては、ゾラデックス投与群87.9%(29/33)、DES-DP群84.2%(16/19)、去勢術群92.9%(13/14)でほぼ同様の改善率がみられた。

宇佐美道之 他：泌尿器科紀要, 34(10), 1853-1863(1988)

②エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物(EMP)との比較¹⁾

前立腺癌患者39例を対象とし、ゾラデックス投与群(20例)とEMP投与群(19例)で検討した結果、対象病巣改善度(CR+PR+NC)では、ゾラデックス投与群80.0%(16/20)、EMP投与群84.6%(11/13)、自覚症状に対する効果(軽度改善以上)はゾラデックス投与群82.4%(14/17)、EMP投与群76.9%(10/13)で両群間の差は認められなかった。テストステロン値は、両群とも1ヵ月経過時より去勢域以下に維持された。

副作用の発現率は、ゾラデックス群10.0%(2/20)に対し、EMP投与群75.0%(12/16)で、両群間で有意差が認められた。

坂下茂夫 他：西日本泌尿器科, 50(1), 323-330(1988)

3) 安全性試験⁴⁾

長期投与例として組み入れられた前立腺癌患者を対象に安全性を評価したところ、73例中19例(26.0%)に副作用が認められた。

副作用の発現時期別でみると、12週時まで20.5%(15/73)、12週以降40週まで4.2%(3/71)、40週以降9.4%(5/53)であった。

12週以降に見られた副作用はいずれも一過性であり、全期間を通じて副作用により投与を中止した症例はなかった。

宇佐美道之 他：泌尿器科紀要, 34(11), 2059-2066(1988)

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

未治療前立腺癌患者(臨床病期 C,D)を対象に、本剤 3.6mg/4 週の長期単独投与における有効性と安全性を、他剤併用(クロルマジノン酢酸エステル(長期併用、短期併用)あるいはホスフェストロール)を対照として比較検討することを目的に市販後臨床試験が実施された。

本剤単独と他剤併用の 4 群間の生存には有意な差は見られず、副作用発現率についてはホスフェストロールを併用した群で有意な増加をみとめた⁷⁾。

宇佐美道之 他：泌尿器外科,11(6),759-772(1998)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

[閉経前乳癌の場合]

(1) 臨床効果

進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準に従い、国内臨床試験⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾にて適格例奏効率 30.5%(18/59)、完全例奏効率 32.1%(18/56)が得られ、各転移病巣部位の奏効率は、軟部組織 31.3%(10/32)、骨 37.0%(10/27)、内臓 29.4%(5/17)であった。また、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¹¹⁾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)。また、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)。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験⁹⁾

閉経前進行・再発乳癌患者 101 例に対して、3.6mg (1 筒)、7.2mg (2 筒) を 4 週間隔で前腹部皮下に 12 週間にわたって投与し、用量別に臨床効果、安全性及び内分泌動態への影響を検討した。

2 用量間で奏効率、安全性、有用性、内分泌系への作用に有意差は認められず、本薬の臨床至適用量は 3.6mg/4 週が妥当であると判断された。

阿部令彦 他：乳癌の臨床, 7(4), 551-565(1992)

<参考>

閉経前良性疾患のホルモン動態試験(0.9mg、1.8mg、3.6mg/4 週投与)において、血清中 E2 濃度が、0.9mg/4 週投与例において 8 週時閉経後レベルと考えられる 30pg/mL を大きく逸脱する例がみられた¹²⁾。

水口弘司 他：産婦人科の世界, 47(2), 143-171(1995)

注) 本剤の閉経前乳癌に対して承認されている用法・用量は、「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 無作為平行用量反応試験

「(3) 探索的試験」参照

2) 比較試験

実施していない

3) 安全性試験¹⁰⁾

前期第Ⅱ相試験および後期第Ⅱ相試験から、24週以上単独投与された51例(3.6mg投与31例、7.2mg投与20例)を対象に、長期投与の有効性および安全性について検討した。その結果、至適投与量である3.6mg/4週では、抗腫瘍効果も持続性があり、新たな副作用を発生することなく、長期治療に耐えうる薬剤であることが確認された。

阿部令彦 他：乳癌の臨床, 7(4), 567-581(1992)

注) 本剤の閉経前乳癌に対して承認されている用法・用量は、「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。」である。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

閉経前進行再発乳癌を対象に、本剤を含むLH-RHアゴニスト+タモキシフェン併用群とLH-RHアゴニスト単独群を検討した市販後臨床試験及び類似の3試験とのメタアナリシスの結果、併用群(250例)は、単独群(256例)に比べて、生存期間(HR: 0.78、95%信頼区間 0.63-0.96、 $p=0.02$)、及び病勢進行までの期間(HR: 0.70、95%信頼区間 0.58-0.85、 $p=0.0003$)を有意に延長し、奏効率も有意に高かった(OR: 0.67、95%信頼区間 0.46-0.96、 $p=0.03$)¹³⁾。

Klijn, J.G.M. : Journal of Clinical Oncology, 19(2), 343-353(2001)

閉経前早期乳癌を対象とした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市販後臨床試験及び類似の欧州の4試験とのメタアナリシスの結果、本剤投与群(1,442例)では本剤非投与群(1,424例)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、 $p=0.0074$)。また、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、 $p=0.1023$)¹¹⁾。

光山昌珠 他：癌と化学療法, 32(13), 2071-2077(2005)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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

LH-RH 誘導体(リュープロレリン、ブセレリン、ナファレリン)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：下垂体－性腺系

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¹⁴⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 下垂体－性腺系機能抑制作用

①ヒト

【前立腺癌】

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(1.0ng/mL未満)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¹⁵⁾。

【乳癌】

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週後までみられた。血清エストラジオール値は投与1週後まで漸次低下した。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⁸⁾。

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。

②in vivo (サル)

雄サルにゴセレリンデポ剤15mgを28日ごとに3回皮下投与した結果、血漿中テストステロン値は去勢域まで低下し、最終投与後約40日間持続し、その後正常値に回復した¹⁴⁾。

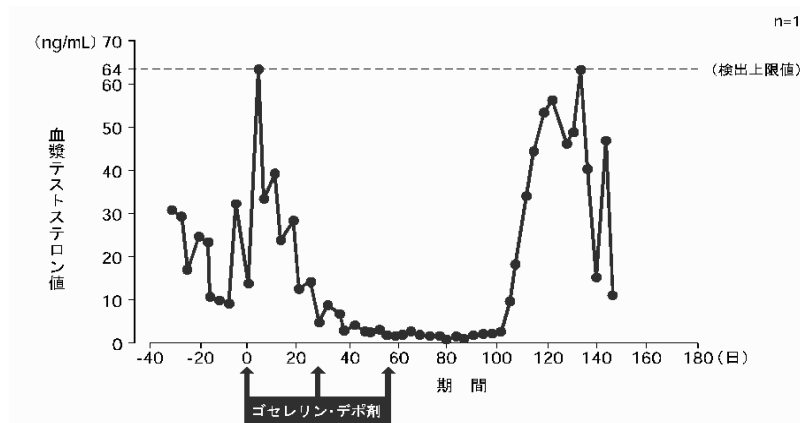


図.雄サルへのゴセレリンデポ剤連続皮下投与による血漿中テストステロン濃度の変化

2) 抗腫瘍作用 (in vivo: ラット) 14)

アンドロゲン感受性前立腺癌 (Dunning R3327) を皮下に移植した雄ラットに対し、ゴセレリン酢酸塩デポ製剤 (1mg) を 28 日ごとに 1 筒ずつ 8 回皮下投与した結果、外科的去勢術と同等の腫瘍増殖抑制効果を示した。最終投与 21 日後には精巣、精嚢、腹側前立腺の各臓器重量及び血清中 LH、FSH、テストステロンの有意な低下がみられた。

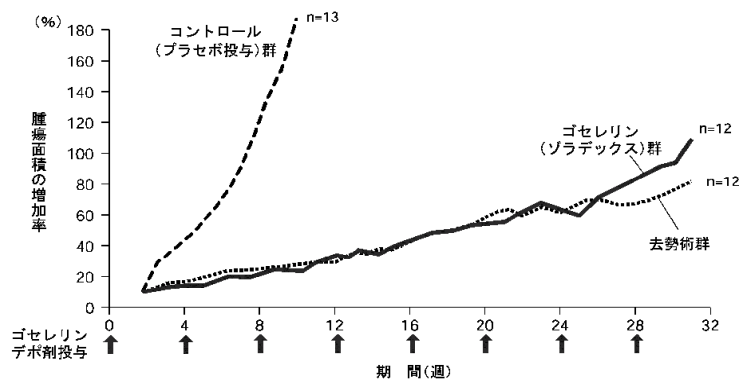


図.雄ラットへのゴセレリンデポ剤連続皮下投与による Dunning R3327 アンドロゲン感受性前立腺癌の腫瘍面積増加率

表.Dunning R3327 前立腺癌移植雄ラットにおけるゴセレリンデポ剤連続皮下投与による臓器重量及び血清ホルモン濃度変化 (最終投与 21 日後)

	ゴセレリン酢酸塩 デポ投与群	外科的去勢群	正常動物の バックグラウンドデータ*
精巣重量 (mg)	366.5±10.24	—	~3500
精嚢重量 (mg)	54.33±0.95	53.75±0.80	~350
腹側前立腺重量(mg)	21.33±1.06	19.92±0.68	~250
血清中 LH (ng/mL)	0.16±0.01	12.92±0.94	~1.5
血清中 FSH (ng/mL)	174±6	1413±24	~400
血清中テストステロン (ng/mL)	<0.25	<0.26±0.01	~3

*同系ラットの同等週齢のバックグラウンドデータ

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移、測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

投与約 2 週後（前立腺癌患者、閉経前乳癌患者における国内成績^{8) 15)}

(3) 通常用量での血中濃度

1) 単回投与時

該当資料なし

2) 反復投与時

【前立腺癌】

前立腺癌患者 12 例に、ゾラデックス 3.6mg デポを 4 週毎に連続 3 回投与した結果、血清中ゴセレリン濃度は下図の如く推移し、投与 2 週後に最高血清中濃度（平均約 2.0ng/mL）に達し、以後 4 週後まで徐々に下降した。連続投与時の血清中濃度の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¹⁵⁾。

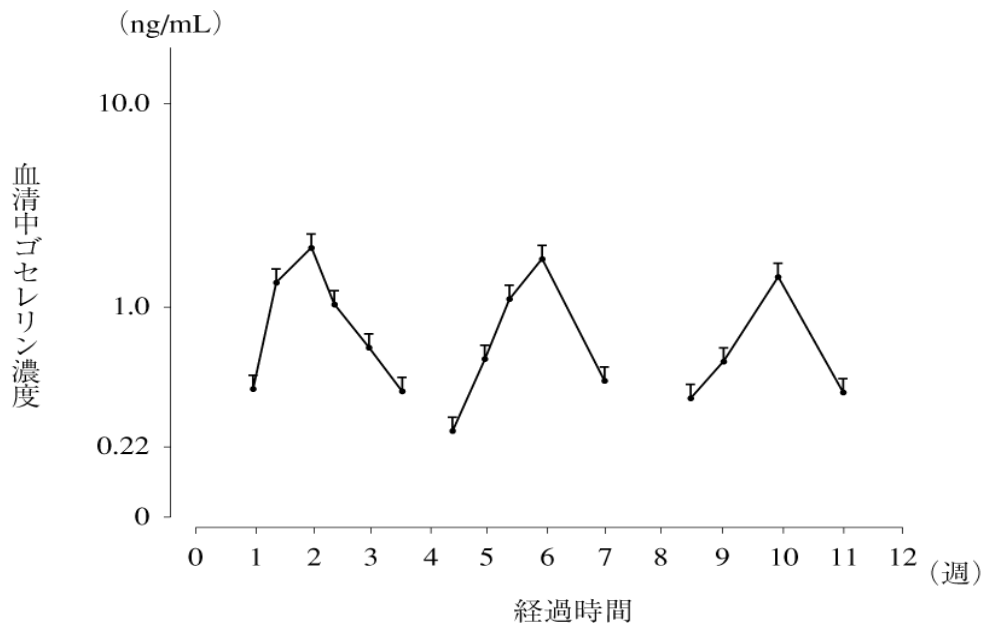


図. 前立腺癌患者に本剤連続 3 回皮下投与時の血清中ゴセレリン濃度の推移（12 例、平均±標準誤差）

表. 前立腺癌患者に本剤を連続 3 回皮下投与したときのゴセレリンの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (日)	AUC (ng・日/mL)	Cmin (ng/mL)
平均±標準誤差	1.41~2.11	13.5	ND*	0.25~0.39

* : not data

【乳癌】

閉経前乳癌患者 10 例にゾラデックス 3.6mg デポを投与した時、血清中ゴセリン濃度は投与 2 週後にピークに達し、以後 4 週間後まで徐々に減少した。また、継続投与による蓄積性は認められず、3 回の投与期間中、投与 4 週後(次回投与直前)の血清中濃度はほぼ同様の値を示した⁸⁾。

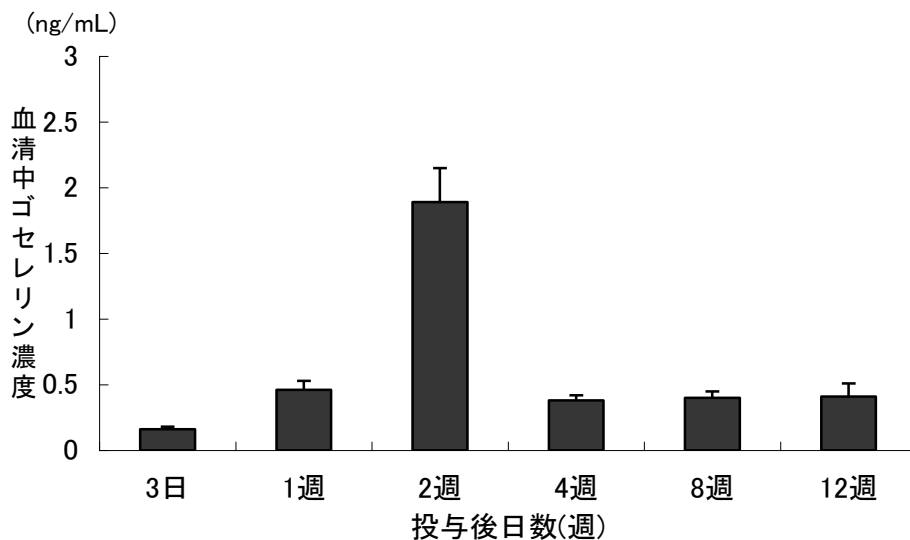


図. 閉経前乳癌患者にゾラデックス 3.6mg デポ連続 3 回皮下投与時の血清中ゴセリン濃度の推移 (平均±標準誤差)

(4) 特殊な患者における薬物動態

1) 腎機能障害者¹⁷⁾¹⁸⁾

ゴセリン (250 μ g) 含有水性注射剤を重度の腎機能障害者 (男性、クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) < 20mL/min) に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 ($CL_{CR} \geq 70$ mL/min) 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 ($CL_{CR} : 10 \sim 20$ mL/min) では 12 時間であった¹⁷⁾。

しかし、ゴセリン(ゾラデックス LA10.8mg デポ)を少数の腎機能障害患者に反復投与した場合には、血清中にゴセリンの蓄積性は認められなかったこと、毒性試験成績を考慮すると本剤の治療域は広いこと及び全身曝露量がより高用量となることが想定される 250~500 μ g 水性注射剤投与においてゴセリンの薬理学的作用から予期される事象以外の有害事象の増加が認められなかったことから、腎機能障害者に本剤を投与する場合にも用量調節は不要と考えられる¹⁸⁾。

(外国人データ)

2) 肝機能障害者¹⁸⁾¹⁹⁾

ゴセリン (250 μ g) 含有水性注射剤を肝機能障害者(男女)に単回皮下投与した結果、コントロール群と比較し、クリアランスや $t_{1/2\beta}$ に有意差は認められなかった。また、体重補正後の AUC についても、両群で有意差は認められなかった。

(外国人データ)

(5) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ²⁰⁾

67% (水性注射剤連続投与とデポ剤連続2回投与との比較による成績)

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(参考)欧米健康者(n=7)にゴセレリン 250 μg 含有水性注射剤を単回皮下投与時の
 $t_{1/2\beta}$ は 4.2 ± 0.4 hr であった¹⁸⁾。 (外国人データ)

(4) クリアランス¹⁸⁾

7.98 ± 1.56 L/hr

(欧米健康者(n=7)にゴセレリン 250 μg 含有水性注射剤を単回皮下投与時のデータ)

(5) 分布容積¹⁸⁾

44.1 ± 5.1 L

(欧米健康者(n=7)にゴセレリン 250 μg 含有水性注射剤を単回皮下投与時のデータ)

(6) 血漿蛋白結合率¹⁸⁾

20~28%

3. 吸収

腹部皮下組織より吸収

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

ヒトでは該当資料なし

<参考：ラット>

³H-ゴセレリンをラットに皮下投与した際、脳及び視床下部への放射能分布は低かった²¹⁾。

(2) 胎児への移行性

ヒトでは該当資料なし

<参考：ラット、ウサギ>

³H-ゴセレリンをラット及びウサギに皮下投与した際、胎盤を通過し、胎児への移行性が認められた。(社内資料)

(3) 乳汁中への移行性

ヒトでは該当資料なし

<参考：ラット>

³H-ゴセレリンをラットに皮下投与した際、乳汁移行性が認められた。(社内資料)

(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

ヒトでは該当資料なし

<参考：ラット>

^3H -ゴセレリンをラットに皮下投与した際の放射能は、中枢及び骨を除く組織に広範な分布がみられ、腎臓、肝臓及び下垂体における放射能は、血中より高濃度であった²¹⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁸⁾

^{14}C -ゴセレリンの水性注射剤を健康男性（6名）に単回投与した際の、血清及び尿中の代謝物を検討した。血清中の主な代謝物は、1-7 ペプチド断片であり、投与30分後の血清中放射線量の46%を占めた。投与30分後の未変化体の比率は26%であり、他には、5-10、5-9、5-7 ペプチド断片が、それぞれ6.5%、1.6%、5.2%認められた。投与4時間後の血清中放射線量の比率は、5-10、5-7 ペプチド断片が、それぞれ21%、12%と上昇したのに対し、1-7 ペプチド断片、未変化体の比率はそれぞれ27%、10%と低下した。

投与48時間後までの尿中の主な代謝物は、5-10 ペプチド断片、未変化体がそれぞれ36%、20%を占めた。他の代謝物としては、5-7、5-9、1-7、1-8、1-9 ペプチド断片が認められたが、いずれも1~2%であった。

(外国人データ)

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

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その比率¹⁸⁾

5-10、5-9、5-7、1-9 ペプチド断片は、生物学的活性を示さず、また、1-7 ペプチド断片も活性を有さないと推測される。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄¹⁸⁾

(1) 排泄部位

主として尿中排泄であった（90%以上）。

(外国人データ：水性注射剤投与時)

(2) 排泄率及び排泄速度

^{14}C -ゴセレリンの水性注射剤を健康男性（6名）に単回皮下投与した結果、5日間で投与量の93%が尿中に、2%が糞中に排泄された。排泄は非常に速やかであり、投与量の75%以上が12時間以内に、90%以上が48時間以内に排泄された。

(外国人データ)

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (2) 授乳中の婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (3) 本剤の成分又は LH-RH 作動薬に対し過敏症の既往歴のある患者

【解 説】

- (1) 動物実験で流産もしく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) 動物実験で乳汁移行が報告されている。
- (3) 本剤ゾラデックス 3.6mg デポ[®]あるいは他の LH-RH アゴニストを投与した症例で重篤なアナフィラキシー症状の発現が報告されているので、これらに対し過敏症の既往のある患者には本剤を投与しないこと。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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前立腺癌患者〔「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕

【解 説】

本剤投与開始初期に血清中テストステロン濃度の一過性上昇が認められ、その結果、フレアアップ(血清中テストステロンの一過性上昇に伴う前立腺癌随伴症状の増悪)として、脊髄圧迫による異常感覚及び疼痛、骨痛、尿閉、排尿困難などが発現することがある。脊髄圧迫や尿路閉塞による腎障害を既に呈している患者では、これらの症状を増悪するおそれがあり、また、本剤投与後に新たに発生するおそれのある患者についても、慎重に投与する必要がある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。
- (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。
- (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、以下の点に注意すること。
- 1) 血管を損傷する可能性の少ない部位を選択すること。
 - 2) 易出血状態の患者（抗凝固剤を投与している患者等）については、本剤投与の可否を慎重に判断すること。

【解説】

(1) 本剤の薬理作用により投与開始時期に、男性ではテストステロンの、女性ではエストラジオールの一過性上昇がみられる。これに伴い原発巣あるいは転移巣部位において、一過性の症状の増悪を示す症例がある。国内臨床試験において、前立腺癌患者では排尿障害、骨転移巣部位における骨性疼痛が、閉経前乳癌患者では骨痛の増強が報告されている。前立腺癌患者における脊髄圧迫あるいは尿路閉塞については、海外で重篤な副作用として報告されている。

これら症状に対し、骨性疼痛では鎮痛剤投与、尿路閉塞では腎瘻設置術、脊髄圧迫では椎弓切除術などの処置が実施されている。

また、前立腺癌随伴症状の増悪(フレアアップ)に対しては、本剤投与初期に抗アンドロゲン剤を短期併用することで予防できるという報告もある²³⁾。

(2) 本剤は前立腺癌、閉経前乳癌の治療に使用されるものであり、適正使用の観点から設定した。

(3) 本剤穿刺時の血管損傷による出血性ショック等の重篤な事象が報告されている。投与の際には血管を損傷する可能性が少ない部位を選択すること。

出血した場合に適切な止血処置を確実にを行うため、易出血状態の患者については投与の可否を慎重に判断すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

〔前立腺癌の場合〕

承認時までの調査及び使用成績調査における総症例 3872 例中、391 例(10.10%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が報告された。主な副作用は、AST(GOT)上昇 1.47%(57 件)、ALT(GPT)上昇 1.42%(55 件)を含む肝臓・胆管系障害 2.56%(99 例)、LDH 上昇 1.08%(42 件)、Al-P 上昇 0.80%(31 件)、トリグリセライド上昇 0.83%(32 件)、コレステロール上昇 0.67%(26 件)を含む代謝・栄養障害 3.28%(127 例)であった。(承認時まで及び再審査終了時の集計)

1) 重大な副作用と初期症状

- (1) **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。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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (2) **アナフィラキシー** (0.1%未満)：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。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。
- (3) **間質性肺炎** (0.1%未満)：間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。
- (4) **肝機能障害、黄疸** (0.1%未満)：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP 上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) **糖尿病の発症又は増悪** (0.1%未満)：糖尿病の発症又は増悪があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (6) **心不全** (0.1～5%未満)：心不全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。
- (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。

【解 説】

- (1) 「5.慎重投与内容とその理由」及び「6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照。
- (2) ゴセレリン酢酸塩を投与された患者で重篤な過敏症状(アナフィラキシー)様症状が発現した海外報告がある²²⁾。
本剤投与後、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、血管浮腫、血圧低下等)が認められた場合には、気道の確保、抗ヒスタミン剤、ステロイド剤、エピネフリンの投与等、適切な処置を行うこと。
- (3) 国内で因果関係が否定できない間質性肺炎症例が報告されている²⁴⁾²⁵⁾。
発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音異常(捻髪音)等が認められた場合には速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、ステロイド剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- (4) 現時点までに、本剤投与例において国内で因果関係が否定できない重篤な肝障害の症例が報告されている。
- (5) 現時点までに、本剤との関連が否定できない「高血糖」、「糖尿病」、「糖尿病の悪化」等の症例が集積されている。口渇、多飲、多尿、易疲労感、体重減少等が認められた場合には、血糖値測定等を実施の上 適切な処置を行うこと。

- (6) 心不全があらわれることがある。
 初期症状：労作時の息切れ、易疲労感、下腿浮腫等の全身うっ血症状 等
 本剤投与後は観察を十分に行い、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。
- (7) 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。
 初期症状：血管の閉塞部位により四肢脱力・麻痺、胸痛、ショック等が突然発
 症することが多い。
 本剤投与後は、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。

2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
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(GOT)上昇、ALT(GPT)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

発現頻度は承認時及び使用成績調査の合計より算出した。なお、承認時及び使用
 成績調査で認められなかった副作用については 0.1%未満に記載した。

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

〔閉経前乳癌の場合〕

承認時までの調査及び使用成績調査における総症例 2,574 例中、713 例(27.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が 1,318 件報告された。主な副作用は、ほてり 13.6%(350 件)、ALT(GPT)上昇 3.0%(76 件)、AST(GOT)上昇 2.3%(59 件)を含む肝臓・胆管系障害 5.2% (133 例)、コレステロール上昇 2.2%(56 件)、トリグリセライド上昇 1.5% (38 件)を含む代謝・栄養障害 5.4% (139 例)、頭重感 2.6%(68 件)であった。(承認時まで及び再審査終了時の集計)

1) 重大な副作用と初期症状

- (1) **高カルシウム血症** (0.1%未満)：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。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。
- (2) **アナフィラキシー** (0.1%未満)：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。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。
- (3) **間質性肺炎** (0.1%未満)：間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。
- (4) **肝機能障害、黄疸** (0.1%未満)：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP 上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) **血栓塞栓症** (0.1%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。

【解 説】

- (1) LH-RH アゴニストはその薬理作用により、投与開始初期に血中エストラジオールを一過性に上昇させる。乳癌患者で内分泌療法の開始初期に認められる高カルシウム血症は、エストロゲン作用に関連したものと考えられる。海外の臨床試験において本剤投与 1 ヶ月以内に高カルシウム血症を発症した症例が 2 例報告されている¹⁶⁾。
- (2) ゴセレリン酢酸塩を投与された患者で重篤な過敏症状(アナフィラキシー)様症状が発現した海外報告がある²²⁾。
本剤投与後、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、血管浮腫、血圧低下等)が認められた場合には、気道の確保、抗ヒスタミン剤、ステロイド剤、エピネフリンの投与等、適切な処置を行うこと。
- (3) 国内で因果関係が否定できない間質性肺炎症例が報告されている²⁴⁾²⁵⁾。
発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音異常(捻髪音)等が認められた場合には速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、ステロイド剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- (4) 現時点までに、本剤投与例において国内で因果関係が否定できない重篤な肝障害の症例が報告されている。
- (5) 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。
初期症状：血管の閉塞部位により四肢脱力・麻痺、胸痛、ショック等が突然発症することが多い。
本剤投与後は、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。

2) その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器			血圧の変動 ^{注1)} (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	白帯下、性器出血	月経回復遅延、乳房緊満、性欲減退、陰乾燥感
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH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2)} 、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		発汗、発熱、浮腫、体重増加、倦怠感、トリグリセライド上昇、コレステロール上昇、更年期様症状(肩こり、食欲不振等)	鼻出血、卵巣嚢胞、下垂体卒中、下垂体腺腫

発現頻度は承認時及び使用成績調査の合計より算出した。なお、承認時及び使用成績調査で認められなかった副作用については0.1%未満に記載した。

注1) 通常、一過性で、治療の継続又は休薬により回復するが、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2) 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。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〔前立腺癌〕

国内承認前、臨床試験で安全性が評価された205例中、49例(23.90%)に95件の副作用が報告された。また、市販後に実施された使用成績調査(再審査終了時)では、3667例中、342例(9.33%)に601件の副作用が報告された。

合計で3872例中391例(10.10%)、696件の副作用が報告されており、主な副作用は、代謝・栄養障害3.28%(LDH上昇、Al-P上昇など)、肝臓・胆管系障害2.56%(AST(GOT)・ALT(GPT)上昇など)、一般的全身障害2.01%(ほてり、顔面潮紅など)であった。

時 期	承認時迄の 調 査	使用成績調査の累計 平成3年6月28日 ～平成9年6月27日	合 計
調査施設数	60	510	542
調査症例数	205	3667	3872
副作用等の発現症例数	49	342	391
副作用等の発現件数	95	601	696
副作用等の発現症例率	23.90%	9.33%	10.10%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	5 (2.44%)	25 (0.68%)	30 (0.77%)
蕁麻疹	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
そう痒感	0 (0.00%)	5 (0.14%)	5 (0.13%)
発汗	5 (2.44%)	14 (0.38%)	19 (0.49%)
発疹	0 (0.00%)	6 (0.16%)	6 (0.15%)
色素沈着	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
筋・骨格系障害	3 (1.46%)	8 (0.22%)	11 (0.28%)
骨性疼痛	3 (1.46%)	8 (0.22%)	11 (0.28%)
中枢・末梢神経系障害	0 (0.00%)	4 (0.11%)	4 (0.10%)
ふるえ	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
頭痛	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
めまい	0 (0.00%)	2 (0.05%)	2 (0.05%)
ふらつき(感)	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
自律神経系障害	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
顔面発赤	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
精神障害	4 (1.95%)	8 (0.22%)	12 (0.31%)
性欲減退	4 (1.95%)	8 (0.22%)	12 (0.31%)
消化管障害	1 (0.49%)	9 (0.25%)	10 (0.26%)
悪心	1 (0.49%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)
嘔吐	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
食欲不振	0 (0.00%)	8 (0.22%)	8 (0.21%)
胃不快感	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
肝臓・胆管系障害	11 (5.37%)	88 (2.40%)	99 (2.56%)
黄疸	0 (0.00%)	2 (0.05%)	2 (0.05%)
肝炎	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
肝機能異常	0 (0.00%)	23 (0.63%)	23 (0.59%)
AST(GOT)上昇	11 (5.37%)	46 (1.25%)	57 (1.47%)
ALT(GPT)上昇	11 (5.37%)	44 (1.20%)	55 (1.42%)
血清ビリルビン上昇	0 (0.00%)	3 (0.08%)	3 (0.08%)
γ-GTP上昇	0 (0.00%)	21 (0.57%)	21 (0.54%)

時 期	承認時迄の 調 査	使用成績調査の累計 平成3年6月28日 ～平成9年6月27日	合 計
代謝・栄養障害	9 (4.39%)	118 (3.22%)	127 (3.28%)
ALP上昇	1 (0.49%)	30 (0.82%)	31 (0.80%)
LDH上昇	1 (0.49%)	41 (1.12%)	42 (1.08%)
高リン酸塩血症	0 (0.00%)	3 (0.08%)	3 (0.08%)
血清カリウム上昇	1 (0.49%)	4 (0.11%)	5 (0.13%)
血清カルシウム上昇	0 (0.00%)	3 (0.08%)	3 (0.08%)
血清コレステロール上昇	5 (2.44%)	21 (0.57%)	26 (0.67%)
高脂血症	0 (0.00%)	4 (0.11%)	4 (0.10%)
血中ナトリウム上昇	0 (0.00%)	2 (0.05%)	2 (0.05%)
血中尿酸上昇	0 (0.00%)	4 (0.11%)	4 (0.10%)
血清カルシウム低下	0 (0.00%)	2 (0.05%)	2 (0.05%)
低クロール血症	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
血中コレステロール低値	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
低蛋白血症	0 (0.00%)	2 (0.05%)	2 (0.05%)
低ナトリウム血症	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
尿糖陽性	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
トリグリセライド上昇	3 (1.46%)	29 (0.79%)	32 (0.83%)
コリンエステラーゼ上昇	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
LDH減少	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
内分泌障害	4 (1.95%)	28 (0.76%)	32 (0.83%)
女性型乳房	4 (1.95%)	23 (0.63%)	27 (0.70%)
男性乳房痛	1 (0.49%)	10 (0.27%)	11 (0.28%)
心・血管障害（一般）	1 (0.49%)	8 (0.22%)	9 (0.23%)
高血圧	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
心室性頻拍	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
心不全	0 (0.00%)	3 (0.08%)	3 (0.08%)
急性心不全	0 (0.00%)	2 (0.05%)	2 (0.05%)
心不全悪化	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
浮腫	1 (0.49%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)
高血圧悪化	0 (0.00%)	3 (0.08%)	3 (0.08%)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
心筋梗塞	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
心拍数・心リズム障害	1 (0.49%)	4 (0.11%)	5 (0.13%)
動悸	0 (0.00%)	2 (0.05%)	2 (0.05%)
頻脈	0 (0.00%)	2 (0.05%)	2 (0.05%)
不整脈	1 (0.49%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)
血管（心臓外）障害	0 (0.00%)	3 (0.08%)	3 (0.08%)
脳梗塞	0 (0.00%)	2 (0.05%)	2 (0.05%)
肺梗塞	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
呼吸器系障害	2 (0.98%)	4 (0.11%)	6 (0.15%)
気管支喘息	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
呼吸困難	1 (0.49%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)
間質性肺炎	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
肺水腫	1 (0.49%)	1 (0.03%)	2 (0.05%)
鼻出血	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
赤血球障害	0 (0.00%)	34 (0.93%)	34 (0.88%)
貧血	0 (0.00%)	25 (0.68%)	25 (0.65%)
赤血球減少	0 (0.00%)	6 (0.16%)	6 (0.15%)
ヘマトクリット値減少	0 (0.00%)	6 (0.16%)	6 (0.15%)
ヘモグロビン減少	0 (0.00%)	6 (0.16%)	6 (0.15%)

時 期	承認時迄の 調 査	使用成績調査の累計 平成3年6月28日 ～平成9年6月27日	合 計
白血球・網内系障害	0 (0.00%)	7 (0.19%)	7 (0.18%)
白血球減少 (症)	0 (0.00%)	2 (0.05%)	2 (0.05%)
白血球増多 (症)	0 (0.00%)	5 (0.14%)	5 (0.13%)
血小板・出血凝血障害	0 (0.00%)	2 (0.05%)	2 (0.05%)
血小板増加	0 (0.00%)	1(0.03%)	1 (0.03%)
血小板減少 (症)	0 (0.00%)	1(0.03%)	1 (0.03%)
泌尿器系障害	6 (2.93%)	44 (1.20%)	50 (1.29%)
血中クレアチニン上昇	2 (0.98%)	6 (0.16%)	8 (0.21%)
顔面浮腫	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
腎機能異常	0 (0.00%)	3 (0.08%)	3 (0.08%)
腎不全	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
蛋白尿	0 (0.00%)	11 (0.30%)	11 (0.28%)
尿閉	0 (0.00%)	2 (0.05%)	2 (0.05%)
尿道障害	0 (0.00%)	2 (0.05%)	2 (0.05%)
排尿困難	3 (1.46%)	2 (0.05%)	5 (0.13%)
排尿障害	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
残尿感	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
BUN上昇	2 (0.98%)	17 (0.46%)	19 (0.49%)
下肢浮腫	0 (0.00%)	3 (0.08%)	3 (0.08%)
男性生殖 (器) 障害	5 (2.44%)	11 (0.30%)	16 (0.41%)
勃起力減退	5 (2.44%)	10 (0.27%)	15 (0.39%)
乳房硬結	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
性器浮腫	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
新生物 (腫瘍)	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
肺癌悪化	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
一般的全身障害	16 (7.80%)	62 (1.69%)	78 (2.01%)
悪寒	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
胸部不快感	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
前胸部痛	1 (0.49%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)
全身浮腫	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
体重増加	1 (0.49%)	7 (0.19%)	8 (0.21%)
腫瘤の疼痛	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
発熱	2 (0.98%)	8 (0.22%)	10 (0.26%)
肥満 (症)	0 (0.00%)	3 (0.08%)	3 (0.08%)
気分不良	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
全身倦怠 (感)	0 (0.00%)	4 (0.11%)	4 (0.10%)
浮腫	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
ほてり	3 (1.46%)	27 (0.74%)	30 (0.77%)
顔面潮紅	8 (3.90%)	9 (0.25%)	17 (0.44%)
下肢浮腫	2 (0.98%)	3 (0.08%)	5 (0.13%)
四肢浮腫	1 (0.49%)	1 (0.03%)	2 (0.05%)
全身脱力 (感)	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
適用部位障害	7 (3.41%)	6 (0.16%)	13 (0.34%)
注射部疼痛	2 (0.98%)	1 (0.03%)	3 (0.08%)
注射部血腫	1 (0.49%)	1 (0.03%)	2 (0.05%)
注射部硬結	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
注射部出血斑	4 (1.95%)	7 (0.19%)	11 (0.28%)
注射部発赤	3 (1.46%)	1 (0.03%)	4 (0.10%)

〔閉経前乳癌〕

承認時までの調査及び使用成績調査における総症例 2,574 例中、713 例(27.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が 1,318 件報告された。主な副作用は、ほてり 13.6%(350 件)、ALT(GPT)上昇 3.0%(76 件)、AST(GOT)上昇 2.3%(59 件)を含む肝臓・胆管系障害 5.2% (133 例)、コレステロール上昇 2.2%(56 件)、トリグリセライド上昇 1.5% (38 件)を含む代謝・栄養障害 5.4% (139 例)、頭重感 2.6%(68 件)であった。(承認時まで及び再審査終了時の集計)

時 期	承認時迄の状況 注 A)B)	使用成績調査の累計 平成 6 年 2 月 10 日～平成 10 年 1 月 18 日	合 計
調査施設数	45	437	463
調査症例数	105	2469	2574
副作用等の発現症例数	46	667	713
副作用等の発現件数	78	1240	1318
副作用等の発現症例率	43.81%	27.01%	27.70%
副作用等の種類	副作用等の種別発現症例(件数)率(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	2 (1.90%)	73 (2.96%)	75 (2.91%)
落屑	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
日光過敏症	0 (0.00%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)
湿疹	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
蕁麻疹	1 (0.95%)	8 (0.32%)	9 (0.35%)
陰門そう痒感	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
そう痒 (症)	1 (0.95%)	10 (0.41%)	11 (0.43%)
脱毛 (症)	0 (0.00%)	3 (0.12%)	3 (0.12%)
発汗	0 (0.00%)	45 (1.82%)	45 (1.75%)
発疹	0 (0.00%)	9 (0.36%)	9 (0.35%)
皮膚炎	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
皮膚落屑性紅斑	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
筋・骨格系障害	2 (1.90%)	34 (1.38%)	36 (1.40%)
関節炎	0 (0.00%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)
関節痛	0 (0.00%)	13 (0.53%)	13 (0.51%)
筋 (肉) 痛	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
骨痛	2 (1.90%)	21 (0.85%)	23 (0.89%)
中枢・末梢神経系障害	11 (10.48%)	127 (5.14%)	138 (5.36%)
肩こり	4 (3.81%)	16 (0.65%)	20 (0.78%)
こわばり感	0 (0.00%)	6 (0.24%)	6 (0.23%)
もうろう状態	0 (0.00%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)
頭痛	1 (0.95%)	15 (0.61%)	16 (0.62%)
頭重 (感)	5 (4.76%)	63 (2.55%)	68 (2.64%)
しびれ (感)	0 (0.00%)	8 (0.32%)	8 (0.31%)
めまい	5 (4.76%)	43 (1.74%)	48 (1.86%)
自律神経系障害	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
発赤	0 (0.00%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)

時 期	承認時迄の状況 注 A)B)	使用成績調査の累計 平成 6 年 2 月 10 日～平成 10 年 1 月 18 日	合 計
聴覚・前庭障害	0 (0.00%)	3 (0.12%)	3 (0.12%)
耳閉感	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
難聴	0 (0.00%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)
その他の特殊感覚障害	0 (0.00%)	3 (0.12%)	3 (0.12%)
苦味	0 (0.00%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)
味覚異常	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
精神障害	3 (2.86%)	29 (1.17%)	32 (1.24%)
激しい情緒不安	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
いらいら感	1 (0.95%)	16 (0.65%)	17 (0.66%)
浅眠	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
不安	1 (0.95%)	3 (0.12%)	4 (0.16%)
不眠 (症)	1 (0.95%)	20 (0.81%)	21 (0.82%)
精神抑うつ	0 (0.00%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)
浮遊感	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
消化管障害	3 (2.86%)	60 (2.43%)	63 (2.45%)
肥厚性胃炎	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
胃潰瘍	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
悪心	2 (1.90%)	45 (1.82%)	47 (1.83%)
嘔吐	1 (0.95%)	7 (0.28%)	8 (0.31%)
下痢	0 (0.00%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)
食欲不振	1 (0.95%)	13 (0.53%)	14 (0.54%)
腹痛	0 (0.00%)	7 (0.28%)	7 (0.27%)
胃不快感	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
便秘	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
腹部膨満感	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
蛋白漏出性胃腸症	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
肝臓・胆管系障害	2 (1.90%)	131 (5.31%)	133 (5.17%)
肝機能異常	0 (0.00%)	37 (1.50%)	37 (1.44%)
G O T 上昇	2 (1.90%)	57 (2.31%)	59 (2.29%)
G P T 上昇	1 (0.95%)	75 (3.04%)	76 (2.95%)
脂肪肝	0 (0.00%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)
血清ビリルビン上昇	0 (0.00%)	11 (0.45%)	11 (0.43%)
γ - G T P 上昇	0 (0.00%)	14 (0.57%)	14 (0.54%)

時 期	承認時迄の状況 注 A)B)	使用成績調査の累計 平成 6 年 2 月 10 日～平成 10 年 1 月 18 日	合 計
代謝・栄養障害	7 (6.67%)	132 (5.35%)	139 (5.40%)
アルカリフォスファターゼ上昇	0 (0.00%)	23 (0.93%)	23 (0.89%)
LDH 上昇	3 (2.86%)	29 (1.17%)	32 (1.24%)
高リン酸塩血症	0 (0.00%)	3 (0.12%)	3 (0.12%)
血清カルシウム上昇	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
血清コレステロール上昇	2 (1.90%)	54 (2.19%)	56 (2.18%)
高脂血症	0 (0.00%)	10 (0.41%)	10 (0.39%)
血中ナトリウム上昇	0 (0.00%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)
血中尿酸上昇	0 (0.00%)	6 (0.24%)	6 (0.23%)
脱水 (症)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
血清カリウム低下	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
血清カルシウム低下	0 (0.00%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)
血清総蛋白減少	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
血清アミラーゼ上昇	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
血清クロール上昇	0 (0.00%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)
低リン酸血症	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
トリグリセライド上昇	3 (2.86%)	35 (1.42%)	38 (1.48%)
トリグリセライド低下	0 (0.00%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)
心・血管障害 (一般)	1 (0.95%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)
高血圧	1 (0.95%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)
心拍数・心リズム障害	0 (0.00%)	3 (0.12%)	3 (0.12%)
動悸	0 (0.00%)	3 (0.12%)	3 (0.12%)
呼吸器系障害	1 (0.95%)	1 (0.04%)	2 (0.08%)
間質性肺炎	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
鼻出血	1 (0.95%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)
赤血球障害	0 (0.00%)	10 (0.41%)	10 (0.39%)
貧血	0 (0.00%)	5 (0.20%)	5 (0.19%)
赤血球減少	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
ヘマトクリット値減少	0 (0.00%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)
ヘモグロビン減少	0 (0.00%)	2 (0.08%)	2 (0.08%)
白血球・網内系障害	2 (1.90%)	44 (1.78%)	46 (1.79%)
顆粒球減少 (症)	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
好中球減少	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
白血球減少 (症)	2 (1.90%)	39 (1.58%)	41 (1.59%)
白血球増多 (症)	0 (0.00%)	3 (0.12%)	3 (0.12%)
血小板・出血凝血障害	0 (0.00%)	7 (0.28%)	7 (0.27%)
血小板減少 (症)	0 (0.00%)	7 (0.28%)	7 (0.27%)
泌尿器系障害	0 (0.00%)	3 (0.12%)	3 (0.12%)
血中クレアチニン上昇	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
BUN 上昇	0 (0.00%)	3 (0.12%)	3 (0.12%)

時 期	承認時迄の状況 注 A)B)	使用成績調査の累計 平成 6 年 2 月 10 日～平成 10 年 1 月 18 日	合 計
女性生殖（器）障害	3 (2.86%)	18 (0.73%)	21 (0.82%)
不正（子宮）出血	0 (0.00%)	5 (0.20%)	5 (0.19%)
乳房痛	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
乳房緊満	2 (1.90%)	0 (0.00%)	2 (0.08%)
白帯下	1 (0.95%)	4 (0.16%)	5 (0.19%)
卵巣嚢胞	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
性器出血	0 (0.00%)	8 (0.32%)	8 (0.31%)
一般的全身障害	29 (27.62%)	323 (13.08%)	352 (13.68%)
顔面浮腫	0 (0.00%)	3 (0.12%)	3 (0.12%)
胸部不快感	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
全身浮腫	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
体重減少	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
体重増加	0 (0.00%)	6 (0.24%)	6 (0.23%)
疼痛	0 (0.00%)	3 (0.12%)	3 (0.12%)
腰痛	0 (0.00%)	6 (0.24%)	6 (0.23%)
頸部痛	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
発熱	2 (1.90%)	5 (0.20%)	7 (0.27%)
疲労	0 (0.00%)	3 (0.12%)	3 (0.12%)
倦怠（感）	0 (0.00%)	12 (0.49%)	12 (0.47%)
腹水	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
浮腫	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
ほてり	29 (27.62%)	321 (13.00%)	350 (13.60%)
下肢浮腫	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
手指腫脹感	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
適用部位障害	3 (2.86%)	8 (0.32%)	11 (0.43%)
注射部発疹	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
注射部疼痛	0 (0.00%)	3 (0.12%)	3 (0.12%)
注射部硬結	1 (0.95%)	1 (0.04%)	2 (0.08%)
注射部出血斑	1 (0.95%)	2 (0.08%)	3 (0.12%)
注射部そう痒感	0 (0.00%)	3 (0.12%)	3 (0.12%)
注射部発赤	1 (0.95%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)
抵抗機構障害	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)
帯状疱疹	0 (0.00%)	1 (0.04%)	1 (0.04%)

副作用は J-ART 用語を用いて集計

注 A) 上記の集計には用量比較試験で 7.2mg/4 週が投与された 46 例が含まれる。

副作用発現頻度は 3.6mg/4 週投与と 7.2mg/4 週投与とで差がなかった。）

注 B) 中止例：7.2mg/4 週を投与された 1 症例で 32 週目より中等度の蕁麻疹様発疹がみられ、投与が中止された。また、比較的広範な骨転移があり、3.6mg/4 週を投与された 1 例で投与後 8 日目から骨痛の増強がみられ、患者の希望により投与が中止された⁹⁾。

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分又は LH-RH 作動薬に対し過敏症の既往歴のある患者（「2.禁忌内容とその理由」の項参照）には投与しないこと。

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。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。〔動物実験で流産もしく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) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔動物実験で乳汁移行が報告されている。〕

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

<参考>

本剤の過量投与は、その薬理学的特性や投与形態からは起こり難く臨床試験での報告はない。ヒトでの使用量の 400 倍以上に匹敵する高用量でのラットやイヌの動物実験において内分泌効果以外はみられなかった。過量投与時には対症療法を行うこと。

(参考資料：PDR)

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

- (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) 皮下投与にあたっては次の点に注意する。
- 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。
 - 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。

【解 説】

- (1) 注射時の疼痛緩和を目的に、予め投与部位に局所麻酔の施行を考慮すること。
- (2) 投与時の注意事項を記載した。

15. その他の注意

- (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。
- (2) 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。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。
- (3) 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。
- (4) 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。

【解 説】

- (1) 本剤の投与によっても抗腫瘍効果が得られない場合、非ホルモン依存性の癌であることも考えられるので、本剤のみを投与することを避け、放射線療法・化学療法などを追加した集学的療法を考慮する。
- (2) 本報告は、ラットの12ヵ月投与(雄1000, 2000 μ g/28日、雌500, 1000 μ g/28日：いずれも徐放性製剤を皮下投与)毒性試験からのデータである²⁶⁾。
(「IX. 非臨床試験に関する項目2.毒性(2)反復投与毒性試験」の項参照)。
本所見は外科的に去勢した雄ラットでも報告されている²⁷⁾。
- (3) 海外で、粘膜下筋腫の患者にゾラデックス3.6mgデポを投与した後、多量の出血を生じたとする報告²⁸⁾がある。他のLH-RHアゴニストによっても同様の報告²⁹⁾があり、これは、LH-RHアゴニスト投与後の血中エストロゲンの低下に伴う子宮筋腫の壊死によるものと考えられている。
子宮筋腫が大量出血を生じた場合、輸血や子宮摘出といった緊急の処置が報告されている²⁸⁾²⁹⁾。
- (4) 本剤投与中は、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⁾。本剤の投与を中止しても月経が回復しなかった症例が報告されている³⁰⁾。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理³¹⁾

ゴセレリンをラットに皮下投与した場合、グルコース経口負荷時の血漿中グルコース濃度及び血漿中インシュリン濃度の低下、グルコース非負荷時の血漿中遊離脂肪酸濃度の低下、血漿中コレステロール濃度の低下がいずれも軽度に認められた。しかし、この変化がみられた用量 (250 μ g/kg) は、臨床用量 (3.6mg/60kg/28 日=2.1 μ g/kg/日) と比較しても約 100 倍高いことから、臨床用量の範囲では影響はないと考えられた。

中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化管、腎機能及び血液凝固系に対する作用は認められなかった。

2. 毒性²⁶⁾³²⁾

(1) 単回投与毒性試験

動物		投与経路		LD ₅₀ 値 (mg/kg) (水性注射剤)	
		皮下	静脈内	皮下	静脈内
マウス	雄/雌	>800	56		
ラット	雄	>400	30~40		
	雌		20~40		
イヌ	雄/雌	>20			

(2) 反復投与毒性試験

ラット (5, 50, 500 μ g/kg/日、皮下注)、イヌ (5, 50, 250 μ g/kg/日、筋注) に水性注射剤として 13 週間連続投与した結果、本薬の薬理作用に起因する生殖器の萎縮性の変化などがみられたが、これらの変化は休薬により回復性が認められた。

無毒性量はラットで 500 μ g/kg/日、イヌで 250 μ g/kg/日と考えられた。

ラット (雄 1000, 2000 μ g/28 日、雌 500, 1000 μ g/28 日：いずれも徐放性製剤を皮下投与) での 12 ヶ月毒性試験、イヌ (45, 90mg/28 日：徐放性製剤を皮下投与) での 14 ヶ月毒性試験において、本薬の薬理作用に起因する生殖器の萎縮性の変化などがみられたが、これらの変化は休薬により回復性が認められた。無毒性量は、ラットで、雄 2000 μ g/28 日、雌 1000 μ g/28 日、イヌで 90mg/28 日と考えられた。

また、上記ラットの 12 ヶ月毒性試験で、対照群に比し、良性下垂体腺腫の発現増加がみられた。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²⁶⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 交配前～交配期投与試験

受精能の確認された雄ラットに対し、0.5mg 及び 1.0mg をデポ剤として 28 日ごとに 3 回皮下投与し、3 回目投与 1 週間後に雌ラットと同居させた交配前～交配期投与試験では、対照群に比し、交尾率、受胎率が用量依存的に低下し、着床数及び生存胎児数も減少した。しかし、これらの抑制は、最終投与 3 ヶ月後には全例回復した。

雌ラットに対し、50~1000 μ g/kg/日の水性注射剤を同居前 4 週間投与し、最終投与翌日に無処置雄ラットと同居させた交配前投与試験では、交尾成立までの期間延長、妊娠成立までの交尾回数増加、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が認められた。また、同様に雌ラットに投与後、雄ラットと同居させ、さらに 3 週間継続投与した交配前～交配期投与試験では、交尾、妊娠は抑制された。

Wistar 系雌ラットに同用法・用量を 4 週間投与後、4 週または 12 週の回復期間後交配させた交配前投与試験では、いずれも交尾率、受胎率への影響は認められなかった。

Crj : CD (SD) 系雌ラットの交配前投与試験においても、胎児、出生児への影響は認められなかった。しかし本試験において、投与群の雌動物で休薬後の性周期を含めた生殖能の回復が不十分であり、対照群においても生殖能の早期加齢性変化の出現が認められたことから、生殖能の回復性について再度 CD (SD) IGS 系雌ラットを用いて検討した。その結果 CD (SD) IGS 系雌ラットにおいては 12 週間の休薬により生殖能の回復が確認された。

2) 器官形成期投与試験

ラット (2~50 μ g/kg/日の水性注射剤) 及びウサギ (20~1000 μ g/kg/日の水性注射剤) の器官形成期投与試験において、母体に妊娠の中断を示す膣出血あるいは流産がみられたが、本薬の胎児に対する催奇形性を示唆する所見は得られなかった。

3) 妊娠初期~授乳期投与試験

ラットにおける授乳期投与試験 (2.5~50 μ g/kg/日の水性注射剤) では、母体及び授乳中の出生児に対し影響は認められなかった。また、妊娠初期~授乳期投与試験 (0.01~0.1 μ g/kg/日の水性注射剤) では、母体の膣出血、妊娠期間の軽度延長が認められた。高用量群において 1 匹以上の新生児死亡を伴う母体数が増加し、授乳中の生存率が減少した。授乳中、離乳後の胎児には影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

マウスがん原性試験 (500, 1000 μ g/21 日の徐放性製剤を 2 年間皮下投与) では、腫瘍性変化として胃・幽門部の良性ポリープ (雌雄) 及び骨髄の組織球性肉腫 (雄) 発生の有意な増加が、また、非腫瘍性変化として睥島細胞過形成及び胃・幽門部粘膜の肥厚 (雌雄) 等が認められた。一方、悪性リンパ腫 (雌雄) 及び子宮の組織球性肉腫の発生率は有意に低下した。

ラットがん原性試験 (500~2000 μ g/28 日の徐放性製剤を 2 年間皮下投与) では、雌雄で良性下垂体腫瘍の頻度が増加し、これにより死亡率が上昇した。

抗原性、変異原性あるいは局所刺激性は認められなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年
組箱に表示の使用期限内に使用すること。

2. 貯法・保存条件

冷所保存（凍結を避け、冷所に保存すること）

3. 薬剤取扱い上の注意点

【規制区分】

本剤は劇薬、処方箋医薬品^注である。
注意－医師等の処方箋により使用すること

【取扱い上の注意】

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) 使用後は感染防止に留意し、安全な方法で処分すること。

4. 承認条件

該当なし

5. 包装

1筒（専用注入器付）
5筒（専用注入器付）

6. 同一成分、同効薬

同一成分薬：ゾラデックス LA10.8mg デポ、ゾラデックス 1.8mg デポ
同効薬：リユープロレリン酢酸塩

7. 国際誕生年月日

1986年12月1日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

輸入承認年月日（前立腺癌）：平成3年6月28日
承認番号：3AM 輸第190号

9. 薬価基準収載年月日

平成3年8月23日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

輸入承認事項一部変更承認年月日（閉経前乳癌）：平成6年1月19日

11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

【前立腺癌】

再審査結果公表年月日：平成13年12月10日

再審査結果：『効能・効果』『用法・用量』は承認内容と同じ

【閉経前乳癌】

再審査結果公表年月日：平成18年6月26日

再審査結果：『効能・効果』『用法・用量』は承認内容と同じ

12. 再審査期間

前立腺癌 6年（満了：平成3年6月28日～平成9年6月27日）

閉経前乳癌 4年（満了：平成6年1月19日～平成10年1月18日）

13. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2499406G1025

14. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1)[ML-2009-JP-0355] 宇佐美道之：泌尿器科紀要,34(10),1853-1863 (1988)
- 2)[ML-2009-JP-0350] 坂下茂夫：西日本泌尿器科,50(1),323-330 (1988)
- 3)[ML-2009-JP-0347] 金武洋：西日本泌尿器科,49(6),1967-1979 (1987)
- 4)[ML-2009-JP-0004] 宇佐美道之：泌尿器科紀要,34(11),2059-2066 (1988)
- 5)[ML-2009-JP-0349] 宇佐美道之：泌尿器科紀要,32(3),493-501 (1986)
- 6)[ML-2009-JP-0492] 宇佐美道之：泌尿器科紀要,34,369-382 (1988)
- 7)[ML-2009-JP-0412] 宇佐美道之：泌尿器外科,11(6),759-772 (1998)
- 8)[ML-2009-JP-0015] 阿部令彦：乳癌の臨床,7(3),447-454 (1992)
- 9)[ML-2009-JP-0496] 阿部令彦：乳癌の臨床,7(4),551-565 (1992)
- 10)[ML-2009-JP-0495] 阿部令彦：乳癌の臨床,7(4),567-581 (1992)
- 11)[ML-2009-JP-0115] 光山昌珠：癌と化学療法, 32(13),2071-2077 (2005)
- 12)[ML-2009-JP-0497] 水口弘司：産婦人科の世界,47(2),143-171 (1995)
- 13)[ML-2009-JP-0053] Klijn,J.G.M. : J. Clin.Oncol.,19(2),343-353 (2001)
- 14)[ML-2009-JP-0002] Furr,B.J.A. : .Soc.Med.Int.Cong.Symp.Series,125,1-15 (1987)
- 15)[ML-2009-JP-0345] 宇佐美道之：泌尿器科紀要,33(1),141-150 (1987)
- 16)[ML-2009-JP-0013] Blamey, R. W. : Eur.J.Cancer,28A(4/5),810-814 (1992)
- 17)[ML-2009-JP-0353] Adam, H. K. : Pharm.Weekbl.Sci.Ed.,10(1),57 (1988)
- 18)[ML-2009-JP-0424] Cockshott,I.D. : Clin.Pharmacokinet.,39(1),27-48 (2000)
- 19)[ML-2009-JP-0094] 社内資料 (コセリンの体内動態に及ぼす肝機能障害の影響、2006)
- 20)[ML-2009-JP-0448] 社内資料 (コセリン酢酸塩(ゾラテックス 3.6mg テボ) : ハイオアベイラビリティ、2007)
- 21)[ML-2009-JP-0354] Barnfield, D.J. : Pharm.Weekbl.Sci.Ed.,10(1),56 (1988)
- 22)[ML-2009-JP-0401] Raj,S.G. : Am.J.Med.Sci.,312(4),187-190 (1996)
- 23)[ML-2002-JP-0649] 赤座英之：泌尿器外科,12(5),623-634 (1999)
- 24)[ML-2009-JP-0413] 国島康晴：臨床泌尿器科,52(10),765-767 (1998)
- 25)[ML-2009-JP-0032] 大塚篤史：泌尿器科紀要,44(3),217-218 (1998)
- 26)[ML-2009-JP-0005] Iswaran, T.J. : 薬理と治療,17(3),799-815 (1989)
- 27)[ML-2009-JP-0079] Griesbach,W.E. : Br.J.Cancer,14(1),49-59 (1960)
- 28)[ML-2009-JP-0396] Gregora, M. : Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaecol.,35(1),111-112 (1995)
- 29)[ML-2009-JP-0400] Friedman A.J. : Fertil.Steril.,52(1),152-154 (1989)
- 30)[ML-2009-JP-0050] Matsumoto,M. : Breast Cancer,8(3),237-240 (2000)
- 31)[ML-2009-JP-0092] 社内資料 (一般薬理試験、2002)
- 32)[ML-2009-JP-0098] 社内資料 (毒性試験、2002)

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

- 【効能・効果】 前立腺癌、閉経前乳癌
 【用法・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。

国名	英国	米国
販売名	ZOLADEX3.6mg	ZOLADEX3.6mg
発売年	1986年	1990年
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ホルモン療法が適している前立腺癌 ・ホルモン療法が適している閉経前及び閉経期の進行乳癌 ・エストロゲンレセプター陽性閉経前及び閉経期の早期乳癌に対する化学療法の代替療法 	前立腺癌： 進行前立腺癌の緩和療法 病期 B2～C の前立腺癌： フルタミドとの併用による病期 T2b～T4(病期 B2～C)の限局性前立腺癌の治療 閉経前及び閉経期乳癌： 進行乳癌の緩和療法
用法・用量	本剤1筒を前腹部に28日ごとに皮下注射する。 腎機能障害者・肝機能障害者・高齢者への用量調節は必要ない。	本剤は、医師の監督のもと、無菌的手法を用い、28日ごとに上腹部に皮下投与する。投与間隔は、数日の遅れは許容されるが、可能な限り28日ごとに投与する。 腎機能障害者・肝機能障害者への用量調節は必要ない。 前立腺癌、閉経前及び閉経期乳癌： 臨床的に不適切である場合を除き、本剤は長期的に投与される。 病期 B2～C の前立腺癌： 放射線療法及びフルタミドと併用する場合、放射線療法開始の8週前に Zoladex の投与を開始し、放射線療法施行中も継続する。この場合、Zoladex の 3.6 mg 製剤をまず投与し、28日後にゾラデックス 10.8mg を投与する。代わりに、28日間隔で 3.6mg デボを投与しても良い。

(ABPI、PDR)

XIII. 備考

その他の関連資料

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パー(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)
 (図1)
- ②投与する前に注入器のチャンパー(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、チャンパー(透明箇所)内に一部しか見えない場合があります。(図2)
 (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)。
 (図3)
- 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)
 (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ボ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)

