

## 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® LA10.8mg デポ

ゴセレリン酢酸塩デポ

**Zoladex® LA 10.8mg depot**

剤形	皮下埋込用注射剤
規格・含量	1筒中にゴセレリン 10.8mg (ゴセレリン酢酸塩として 11.3mg) 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：2002年1月17日 薬価基準収載年月日：2002年4月26日 効能追加(閉経前乳癌)：2014年3月17日 発売年月日：2002年4月26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) <a href="http://med.astrazeneca.co.jp/">http://med.astrazeneca.co.jp/</a>

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、その記録様式を策定した。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づけと 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 判、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 日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 Safty 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また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	1 1. 小児等への投与	46
1. 開発の経緯	1	1 2. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
II. 名称に関する項目	4	1 3. 過量投与	47
1. 販売名	4	1 4. 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）	47
2. 一般名	4	1 5. その他の注意	47
3. 構造式又は示性式	4	1 6. その他	48
4. 分子式及び分子量	4	IX. 非臨床試験に関する項目	49
5. 化学名（命名法）	4	1. 一般薬理	49
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	2. 毒性	49
7. CAS登録番号	4	X. 取扱い上の注意等に関する項目	52
III. 有効成分に関する項目	5	1. 有効期間又は使用期限	52
1. 有効成分の規制区分	5	2. 貯法・保存条件	52
2. 物理化学的性質	5	3. 薬剤取扱い上の注意点	52
3. 有効成分の各種条件下における安定性	6	4. 承認条件	52
4. 有効成分の確認試験法	6	5. 包装	52
5. 有効成分の定量法	6	6. 同一成分、同効薬	52
IV. 製剤に関する項目	7	7. 国際誕生年月日	53
1. 剤形	7	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	53
2. 製剤の組成	7	9. 薬価基準収載年月日	53
3. 製剤の各種条件下における安定性	7	1 0. 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	53
4. 混入する可能性のある夾雑物	8	1 1. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	53
5. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	1 2. 再審査期間	53
6. 製剤中の有効成分の定量法	8	1 3. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	53
7. 容器の材質	8	1 4. 保険給付上の注意	53
8. その他	8	X I. 文献	54
V. 治療に関する項目	9	1. 引用文献	54
1. 効能・効果	9	2. その他参考文献	55
2. 用法・用量	9	X II. 参考資料	56
3. 臨床成績	9	主な外国での発売状況	56
VI. 薬効薬理に関する項目	18	X III. 備考	57
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20		
2. 薬理作用	20		
VII. 薬物動態に関する項目	23		
1. 血中濃度の推移、測定法	23		
2. 薬物速度論的パラメータ	29		
3. 吸収	30		
4. 分布	30		
5. 代謝	31		
6. 排泄	31		
7. 透析等による除去率	31		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	33		
1. 警告内容とその理由	33		
2. 禁忌内容とその理由	33		
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	33		
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	33		
5. 慎重投与内容とその理由	33		
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	34		
7. 相互作用	35		
8. 副作用	35		
9. 高齢者への投与	46		
1 0. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	46		

## 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ICI社（現アストラゼネカ社）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(E2)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回投与の水溶性注射剤が使用されたが、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ゾラデックス3.6mgデポの開発に成功し、原開発国である英国においては1986年に承認を受けた。

国内では、前立腺癌治療剤として1991年6月に輸入承認を受け、続いて、1994年1月に卵巣からのE2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追加承認された。

一方、海外では、基剤の配合を工夫することにより作用時間を3倍に延長した本剤（10.8mgデポ製剤）が開発された。前立腺癌患者を対象とした非盲検無作為化比較試験により、本剤と3.6mgデポ製剤の薬力学的効果は同等であり、安全性は類似していることが確認され、1995年3月にスウェーデンを始めとして、2012年5月時点において、英国・米国など世界90カ国以上で承認されている。

国内では1997年より前立腺癌治療剤として本剤の開発を開始し、国内後期第Ⅱ相臨床試験を実施した。本剤及び3.6mgデポ製剤の国内外の臨床試験成績をレトロスペクティブに比較した結果、国内外間及び両用量間において、有効性及び安全性は同様であることが確認され、本剤の海外臨床試験成績の日本人への外挿が可能と判断した。次いで、海外臨床試験で確認された本剤の13週ごとの連続投与における有効性データも外挿可能と考え、投与間隔を決定した。

上記の結果から、本剤は、前立腺癌の治療において高い有用性を有することが確認され、2002年1月に輸入承認を受けた。

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。

また、閉経前乳癌においても、タモキシフェン併用時の3.6mgデポ製剤と本剤を比較した国内第Ⅱ相臨床試験及びアジア共同第Ⅲ相臨床試験から、E2抑制効果及び有効性について本剤の3.6mgデポ製剤に対する非劣性が証明され、2014年3月に閉経前乳癌の適用が追加承認された。

なお、前立腺癌での適応においては 2008 年 12 月 19 日付で再審査結果(薬事法第 14 条第 2 項第 3 項「承認拒否事由に該当しない」)の通知を受けた。

## 2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 患者の注射の負担やこれに伴う痛みの回数を減らす、日本で初めての年 4 回投与の LH-RH アゴニストである。
- (2) ゴラデックス 3.6mg デポと同様の有効性・安全性を有する。
- (3) 12～13 週ごとのフレキシブルな投与が可能である。
- (4) 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。
- (5) 使用後の針刺し事故防止機能付き投与キットである。
- (6) 副作用

### ①前立腺癌

国内臨床試験及び「使用実態における特別調査」、「蓄積性に関する特別調査」における総症例 3,037 例中、185 例(6.1%)に副作用（臨床検査値の異常を含む）が 252 件報告された。主な副作用は体のほてり 1.4%(41 件)、肝機能異常 0.6%(17 件)、AST(GOT)上昇 0.5%(15 件)、Al-P 上昇 0.5%(14 件)、ALT(GPT)上昇 0.4%(13 件)、発汗 0.5%(15 件)であった。(再審査終了時)

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。

### ②閉経前乳癌

国内臨床試験及び国際共同試験において、安全性評価対象 243 例（日本人 136 例含む）中 128 例（52.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり 93 例（38.3%）、頭痛 15 例(6.2%)、関節痛 14 例(5.8%)、無月経 13 例(5.3%)であった(効能・効果追加承認時)。

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

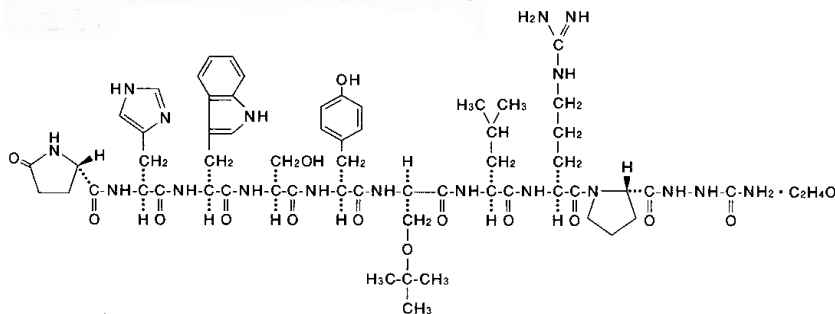
### 1. 販売名

- (1) 和名           ゾラデックス®LA 10.8mg デポ  
(2) 洋名           Zoladex®LA 10.8mg depot  
(3) 名称の由来     zola : azaglycine amide (アザグリシンアミド基)  
                      dex : dexterity (器用さ)  
                      LA : Long Acting  
10 位の「azagly」と、アストラゼネカ社のホルモン剤に共通する「-dex」とを  
組み合わせ、発音しやすく「Zoladex(ゾラデックス)」と命名した。

### 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<sub>59</sub>H<sub>84</sub>N<sub>18</sub>O<sub>14</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 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)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名 : [D-Ser(Bu<sup>t</sup>)<sup>6</sup>-Azagly<sup>10</sup>] -LHRH

治験番号 : (国内) Z-55-11   (海外) 9393、118630

### 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°C

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa<sub>1</sub> = 4.8 (酢酸塩に相当)

pKa<sub>2</sub> = 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 か月	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 か月	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 10.8mg（ゴセレリン酢酸塩として 11.3mg）を含有

性状：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

###### (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 10.8mg（ゴセレリン酢酸塩として 11.3mg）を含有

###### (2) 添加物

添加物として乳酸グリコール酸共重合体（95：5）高分子量及び低分子量を含有

##### 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
	40℃	—	—		6 ヶ月	変化なし

測定項目：性状、類縁物質、酢酸、水分、溶出試験、無菌試験、含量、平均分子量

#### 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 10.8mg 含有）を前腹部に 12～13 週ごとに 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

##### 1) 有効性<sup>1)</sup>

試験の種類 (試験番号)	期間	抗腫瘍効果		薬力学的効果	
		総合効果の奏効率 (奏効例 / 評価例)	PSA 低下率 <sup>注3</sup> (評価例)	誘導率 <sup>注4</sup> (誘導例 / 評価例)	維持率 <sup>注5</sup> (維持例 / 評価例)
国内後期 第Ⅱ相試験	12 週	90.0% (18/20 例) <sup>注1</sup>	94.8% (20 例)	100.0% (20/20 例)	100.0% (36/36 例)
外国第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)
外国第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)
外国第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) <sup>注2</sup>	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。

## 2) その他

国内後期第Ⅱ相臨床試験<sup>2)</sup>でグレード 1（軽度）の臨床検査値異常変動が、ゾラデックス 3.6mg デポからの切替例よりも初回治療例で多く観察された。

## (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

既に 3.6mg デポ製剤が市販されていること、また、長期徐放性製剤であり作用期間が少なくとも 12 週間持続することから、健康男性の生殖能に与える影響を倫理的に考慮し、本剤では新たな第Ⅰ相臨床試験を施行していない。なお、3.6mg デポ製剤開発以前の剤形である水性注射剤においてのみ第Ⅰ相臨床試験を施行したのでこの結果を記載する。

### <参考：水性注射剤における第Ⅰ相臨床試験<sup>3)</sup>>

健康成人男性 4 名に対して、ゴセリン酢酸塩として 250 $\mu$ 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。

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。」である。

## (3) 探索的試験：用量反応探索試験

ゴセリン酢酸塩の至適用量は、既に承認済のゾラデックス 3.6mg デポの臨床試験によって確認されていたことから、12～13 週間製剤である本剤の有効成分の含量は、4 週間製剤（3.6mg）の 3 倍量の 10.8mg とした。従って、本剤の用量比較試験は施行していない。

### <参考：ゾラデックス 3.6mg デポ製剤の用量比較試験<sup>4)</sup>>

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。

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 10.8mg 含有）を前腹部に 12～13 週ごとに 1 回皮下投与する。」である。

<参考：海外第Ⅱ相臨床試験<sup>5)6)</sup>>

本剤を未治療進行前立腺癌患者 35 例に単回皮下投与した結果、下記のとおり 32 例において 4 週以内に血清中テストステロン濃度が去勢域（72 ng/dL）へ誘導され、12 週後まで維持された。さらに、多くの患者で投与 16 週後まで抑制が維持された。

去勢域への誘導及び維持

誘導を示した例数*(%)	維持を示した例数**(%)				
	12 週後	13 週後	14 週後	15 週後	16 週後
4 週以内 32 (91.4)	32 (94.1)	31 (91.2)	30 (88.2)	30 (88.2)	29 (85.3)

評価可能例数：投与開始 4 週以内の誘導（35 例\*）、各時期での維持（34 例\*\*）

(4) 検証的試験

1) 国内臨床試験(後期第Ⅱ相試験)<sup>2)</sup>

対象	症例数	用法・用量	投与期間
新鮮例	20 例	10.8mg デポ / 12 週×1 回	12 週間
切替例	20 例	10.8mg デポ / 12 週×1 回	12 週間

未治療進行前立腺癌患者（新鮮例）及び 3.6 mg デポによる治療を 3 ヶ月以上受けた前立腺癌患者（切替例）を対象として、本剤の薬力学的効果と安全性及び抗腫瘍効果（新鮮例のみ）を評価した。

- ・薬力学的効果については、図 1 に示すとおり、新鮮例の 20 例全例が試験開始 4 週以内に血清中テストステロン濃度が去勢域（72ng/dL）へ低下した。また、新鮮例及び切替例の中で、投与期間中（12 週間）に血清中テストステロン濃度が去勢域を逸脱した症例は認められず、去勢域維持率は両群とも 100.0 %（新鮮例：20/20 例、切替例：19/19 例）であった。

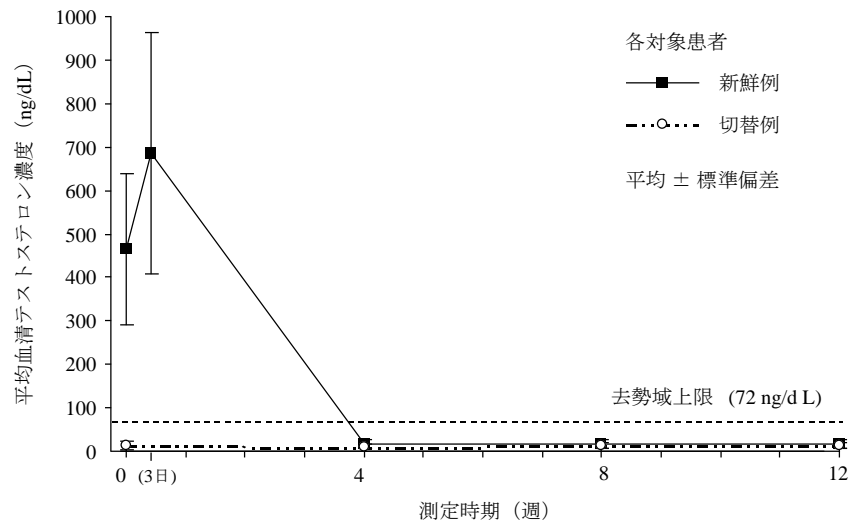


図 1. 12 週間の血清中テストステロン濃度の推移

- ・ 新鮮例の抗腫瘍効果については、12 週後の総合効果における奏効率 (PR 以上) は、90.0% (18/20 例) であった。
- ・ PSA に対しては 75.0% (15/20 例) の症例が正常化を示した。
- ・ 安全性については、評価対象 40 例中 27 例 (67.5%)、総件数 57 件に臨床検査値の異常を含む副作用が発現し、新鮮例が 80.0% (16/20 例)、切替例が 55.0% (11/20 例) であった。主な副作用は薬理学的作用による症状であり、ほとりの発現頻度が最も高く、新鮮例 1 例にフレアーアップ (排尿困難) が認められたが、治験中止には至らなかった。死亡例含め重篤及び試験中止にいたる有害事象は認められず、また、臨床検査値異常も大部分が軽度であり、特に問題となる変動は認められなかった。

なお、上述「(1) 臨床効果 2) その他 ①」の項に記載しているように、グレード 1 (軽度) の臨床検査値異常変動が切替例よりも新鮮例で多く観察された (臨床検査値異常変動発現率: 新鮮例 55.0% (11/20 例)、切替例 10.0% (2/20 例))。しかし、本剤との因果関係については「関連あるかもしれない」あるいは「関連不明」とするものが多く、「おそらく関連あり」と判定された症例は新鮮例で 15.0% (3/20 例)、切替例で 10.0% (2/20 例) と同程度であり、「明らかに関連あり」と判定された副作用は両群ともに認められなかった。

従って、前立腺癌患者 40 例に対して本剤を単回投与し、薬力学的効果、抗腫瘍効果及び安全性を検討した結果、本剤の単回投与によりその薬力学的効果は 12 週間持続し、良好な有効性と忍容性を有する薬剤であると考えられた。

## 2) 海外臨床試験(第Ⅲ相試験)<sup>7)</sup>

試験の種類 (試験番号)	症例数	用法・用量	投与 期間
オープン無作為化 (118630/1805) (9393HQ/ 0001)	10.8mg群 77例 3.6mg群 83例	10.8mg群: 10.8mg デポ/12週×4回 3.6mg群: 3.6mg デポ/4週×3回+10.8mg デポ/12週×3回	48週間

未治療進行前立腺癌患者を対象に本剤の単回投与と 3.6 mg デポの 3 連続投与時及び 3.6mg デポより本剤に切替えた場合の薬力学的効果及び安全性について比較検討した。

- ・ 主要評価項目である薬力学的効果については、図 2 に示すとおりである。平均血清中テストステロン濃度推移は両群間で同様であり、両群ともに投与 21 日後までに去勢域へ下降し、12 週後まで維持された。12 週以降は両群ともに本剤を 3 回投与した期間であるが、3.6mg デポから本剤に切替えた場合でも、本剤の反復投与時と同様に去勢域を維持した。
- ・ PSA に対するレトロスペクティブな評価では、投与 12 週後の正常化率（正常値上限 4.0 ng/mL）は、本剤（10.8 mg デポ群）が 52 %（28/54 例）、3.6 mg デポが 48 %（26/54 例）であった。また、PSA 低下率中央値は、10.8 mg デポ群が 94.0 %、3.6 mg デポ群では 92.5 %であった。
- ・ 安全性に関しても両群間に認められた有害事象は類似しており、主な有害事象はゴセレリンの薬理学的作用によるほてりであった。また、10.8mg デポの投与部位障害の発現率は 0.3%（2\*/614 回）であったことから、局所的にも全身的にも十分に忍容性が示された。

\* なお、2 件の血腫が同一症例において認められたが、この症例は合併症（心不全）により抗凝固剤を投与されており、担当医は有害事象と判定していない（社内資料）。

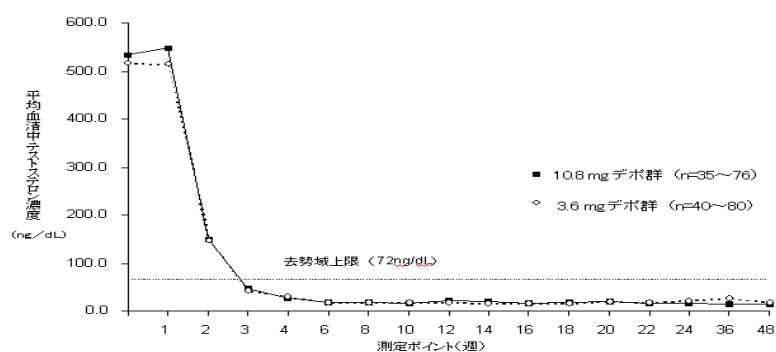


図 2. 欧米人前立腺癌患者（新鮮例）での 3.6mg デポ群[3.6mg デポを 3 回反復皮下投与後、本剤（10.8mg デポ）を 3 回反復皮下投与時]及び 10.8mg デポ群[本剤を 4 回反復皮下投与時]の平均血清中テストステロン濃度推移（一部改変）



### 3) 投与間隔の検証: 海外第Ⅲb相試験<sup>8)</sup>

試験の種類	症例数	用法・用量	投与期間
オープン非対照	58 例	10.8 mg デポ / 13 週×5 回	最長 65 週間

進行前立腺癌患者（治療前値のテストステロンが正常値であり、かつ、PSA $\geq$ 8ng/mL）を対象に、本剤を 13 週ごとに投与した場合の薬力学的効果、抗腫瘍効果及び安全性を検討した。

- ・薬力学的効果においては、表 1 に示すように投与 12 週後と 13 週後及び 25 週後と 26 週後の平均血清中テストステロン濃度に統計学的な有意差は認められなかった。

表 1. 平均血清中テストステロン濃度の解析結果<sup>1)</sup>

測定時期	12 週後	13 週後	25 週後	26 週後
平均値 (ng/dL)	17.3	17.1	18.7	18.0
解析例数	54		52	
差の推定値 (ng/dL)	0.2		0.7	
95%信頼区間 (ng/dL)	-1.4~1.9		-3.2~4.5	
p 値	0.7719		0.7283	

- ・試験期間中に PSA が治療前値の 90%以上の低下あるいは正常値 (<4ng/mL) 以下へ復した有効率は、90% (52/58 例) であり、抗腫瘍効果に関しては、58 例中 46 例 (79%) が有効 (PR) であった。
- ・QOL については全般的性的興味スコアが減少した以外は、試験期間中変化はみられなかった。
- ・安全性に関しては、ほてり (67%)、疼痛 (31%) 及び骨盤痛 (22%) 等の有害事象の発現頻度が高かった。

以上の結果から、10.8 mg デポは進行前立腺癌に対して、13 週ごとの投与においても 12 週ごとと同様の薬力学的効果及び十分な抗腫瘍効果を示し、忍容性も良好であった。

## (5) 治療的使用

### 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

「使用実態における特別調査」、「蓄積性に関する特別調査」<sup>9)</sup>が実施された。

\*「蓄積性に関する特別調査」については「VI. 薬効薬理に関する項目 (2) 薬効を裏付ける試験成績」、「VII. 薬物動態に関する項目 (3) 通常用量での血中濃度」の項 参照。

## 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

#### 1) 国内第Ⅱ相試験<sup>10)</sup>

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 デポを対照として評価した(投与期間:96週)。無病生存の追跡期間中央値が本剤群 675.0 日、3.6 mg デポ群 675.5 日のイベント数は本剤群で4件(4.7%)、3.6 mg デポ群で1件(1.2%)であり、両群で類似していた。

#### 2) アジア共同第Ⅲ相試験<sup>11)</sup>

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 デポ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 デポ群で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。

### (2) 臨床薬理試験: 忍容性試験

該当資料なし。

### (3) 探索的試験

#### 1) 用量反応探索試験

ゴセレリン酢酸塩の至適用量は、既に承認済のゾラデックス3.6mg デポの臨床試験によって確認されていたことから、12~13週間製剤である本剤の有効成分の含量は、4週間製剤(3.6mg)の3倍量の10.8mgとした。従って、本剤の用量比較試験は施行していない。

#### <参考:ゾラデックス3.6mg デポ製剤の用量比較試験<sup>12)</sup>>

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。

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10.8mg含有)を前腹部に12~13週ごとに1回皮下投与する。」である。

2)国内第Ⅱ相試験<sup>10)</sup>

項目	内容
試験デザイン	無作為化、非盲検、並行群間、多施設共同第Ⅱ相試験
対象	ER 陽性で乳癌摘出術を施行した閉経前患者 170 例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 組織診又は細胞診により乳癌と確定診断されており、乳癌摘出術が施行されている 20 歳以上の女性被験者。</li> <li>2. 原発巣のエストロゲン受容体が陽性と判定された患者。</li> <li>3. 閉経前の患者。</li> <li>4. WHO の performance status が 0、1 又は 2 である患者。</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 転移乳癌の所見が認められる患者。</li> <li>2. 両側卵巣摘出術又は卵巣に対する放射線療法の施行歴を有する患者。</li> <li>3. 過去に化学療法剤による治療歴のある患者（術前化学療法歴を含む）。</li> <li>4. 外科手術の終了時期が治験薬投与開始日（0 日目）の 12 週間（84 日間）以上前である患者。</li> <li>5. 乳癌の術前、又は術後補助療法としてホルモン療法の治療歴を有する患者。</li> <li>6. 過去 3 年以内に乳癌以外の全身性悪性腫瘍の罹患歴を有する患者。</li> <li>7. スクリーニング検査で血小板数が 100×10<sup>9</sup>/L 未満である患者、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超えている患者、及び ALT 又は AST が基準値上限の 2.5 倍を超えている患者。</li> <li>8. 出血性素因の既往（すなわち、DIC、凝固因子欠乏症）、又は長期的に抗凝固療法（抗血小板療法と低用量ワルファリンを除く）を受けている患者。</li> <li>9. 妊娠中又は授乳中の患者。</li> </ol>
方法	<p>10.8 mg 群（86 例）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ゾラデックス 10.8 mg デポを 12 週毎に 1 回皮下投与</li> <li>・タモキシフェン 20 mg 錠を 1 日 1 回毎日経口投与</li> </ul> <p>3.6 mg 群（84 例）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ゾラデックス 3.6 mg デポを 4 週毎に 1 回皮下投与</li> <li>・タモキシフェン 20 mg 錠を 1 日 1 回毎日経口投与</li> </ul> <p>投与開始日から 96 週間の治療期間の終了、再発、二次癌発現、死亡のうちいずれかまで投与継続する。</p>
評価項目	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>主要評価項目：投与開始後 24 週間の血清中 E2 濃度の AUC</p> <p>副次的評価項目：血清中 E2 濃度、月経状態、血清中 FSH 濃度、平均血清中 E2 濃度が 30 pg/mL 未満である被験者の割合、無病生存期間（DFS）、薬物動態</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>有害事象、臨床検査値、血圧及び脈拍数</p>
結果	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p><u>主要評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与開始 24 週間後の血清中 E2 濃度の AUC</li> </ul> <p>投与開始 4 週間後から 24 週間までの血清中 E2 濃度の AUC の幾何平均（AUC<sub>4-24W</sub>）は、10.8 mg 群では 18.32 pg/mL・week、3.6 mg 群では 18.95 pg/mL・week であった。AUC 比（10.8 mg/3.6 mg）は 0.974（95%信頼区間：</p>

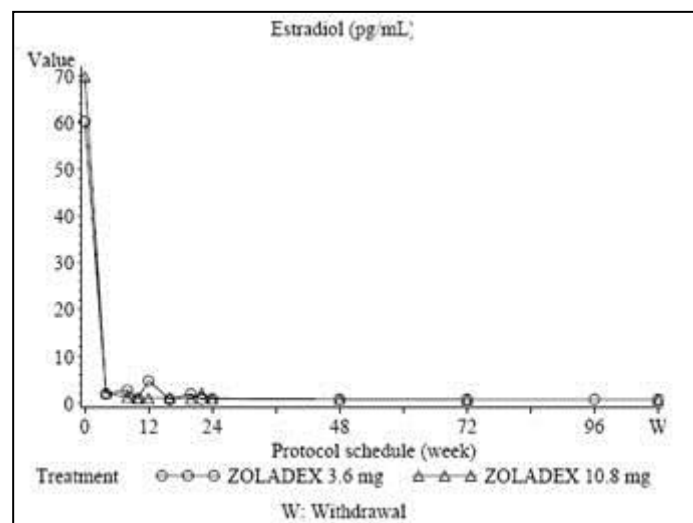
[0.799, 1.188]) であり、95%信頼区間の上限が非劣性マージンの1.25を下回ったことから、ER陽性の閉経前乳癌女性に対してE2抑制効果におけるゾラデックス10.8 mg デボのゾラデックス3.6 mg デボに対する非劣性が検証された。

#### 副次的評価項目

##### ・血清中 E2 濃度

平均血清中 E2 濃度の推移を図に示した。投与開始4週後以降、両投与群ともにほぼ定量限界 (1.4 pg/mL 未満) から 4.69 pg/mL の範囲で推移し、十分な抑制がみられた。

図：平均血清中 E2 濃度の推移



##### ・月経状態

月経が確認された患者は投与開始4週後から8週後には10.8 mg 群で2例 (2.3%)、3.6 mg 群で1例 (1.2%) となり、10.8mg 群では12週後、3.6mg 群では16週後に全例無月経が確認された。

##### ・DFS

追跡期間中央値10.8mg 群675.0日、3.6 mg 群675.5日のイベント数は10.8mg 群で4件、3.6 mg 群で1件であり、両群で類似していた。

#### <安全性>

安全性評価対象170例 (各群85例\*) 中、両群共に83例 (各97.6%) に有害事象が報告され、10.8mg 群で73例 (85.9%)、3.6mg 群で65例 (76.5%) は薬剤との因果関係が否定されなかった。CTCAEグレード3又は4の有害事象は、10.8 mg 群で4例、3.6 mg 群で4例に認められた。死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。

\*10.8mg 群に割り付けられた症例のうち1例が誤って3.6mg を投与され、安全性解析では3.6mg 群として集計された

(4) 検証的試験

アジア共同国際第Ⅲ相試験<sup>11)</sup>

項目	内容
試験デザイン	無作為化、非盲検、並行群間、多施設共同第Ⅲ相試験
対象	ER 陽性で進行再発乳癌に対する内分泌療法又は化学療法による治療歴がない閉経前患者 222 例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>20 歳以上の閉経前女性患者。</li> <li>組織診／細胞診により乳癌の確定診断があり、進行再発乳癌に対する治療としてホルモン療法を受ける予定の患者。</li> <li>乳癌原発巣又は転移巣がホルモン感受性 (ER 陽性) を有する患者。</li> <li>WHO 基準の Performance Status が 0、1 又は 2 の患者。</li> <li>RECIST ガイドライン (Ver.1.1) に従って測定可能なまたは評価可能な病変を少なくとも 1 つ以上有する患者。</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>割付け前 24 週間以内に術後補助療法としてタモキシフェン又は他のホルモン療法を受けた患者、あるいは進行再発乳癌に対するホルモン療法による治療歴のある患者。</li> <li>割付け前 48 週間以内に術後補助療法として LH-RH アゴニストを投与された患者。</li> <li>割付け前 4 週間以内に化学療法を受けた患者。</li> <li>術後補助ホルモン療法中あるいは終了後 48 週以内に再発した患者及び術後化学療法中あるいは終了後 24 週以内に再発した患者。</li> <li>進行再発乳癌に対する化学療法を受けた患者。</li> <li>血小板数が <math>100 \times 10^9/L</math> 未満である患者、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超えている患者及び明らかな肝転移がない場合 ALT 又は AST が基準値上限の 2.5 倍を超えている患者又は肝転移発現がある場合、ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍を超えている患者。</li> <li>出血性素因の既往 (すなわち、DIC、凝固因子欠乏症)、又は長期的に抗凝固療法 (抗血小板療法と低用量ワルファリンを除く) を受けている患者。</li> <li>妊娠中又は授乳中の患者。</li> </ol>
方法	<p>10.8 mg 群 (109 例)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ゾラデックス 10.8 mg デポを 12 週毎に 1 回皮下投与</li> <li>・タモキシフェン 20 mg 錠を 1 日 1 回毎日経口投与</li> </ul> <p>3.6 mg 群 (113 例)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ゾラデックス 3.6 mg デポを 4 週毎に 1 回皮下投与</li> <li>・タモキシフェン 20 mg 錠を 1 日 1 回毎日経口投与</li> </ul> <p>投与開始日から 24 週時点までの治験薬投与終了又は投与中止基準に合致するまでのいずれか早い時期まで投与継続する。</p>
評価項目	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>主要評価項目：投与開始 24 週時点の無増悪生存</p> <p>副次的評価項目：投与開始 24 週時点の奏効率、血清中 E2 濃度、薬物動態</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>有害事象</p>

結果	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p><u>主要評価項目</u></p> <p>・無増悪生存（PFS）</p> <p>投与開始から 24 週後の PFS は 10.8 mg 群で 67 例（61.5%）、3.6 mg 群で 68 例（60.2%）であった。両群の PFS 率 の差は 1.29%（95%信頼区間 [-11.40, 13.90]）であり、95%信頼区間の下限値が非劣性マージンの-17.5%を上回ったことから、ゾラデックス 10.8 mg デポはゾラデックス 3.6 mg デポに対する非劣性が検証された。</p> <p><u>副次的評価項目</u></p> <p>・奏効率</p> <p>抗腫瘍効果の要約を下表に示した。10.8 mg 群と 3.6 mg 群の奏効率の差は -3.02%（95%信頼区間 [-15.47,9.67]）で、両群で同様であった。</p> <p>表 抗腫瘍効果（測定可能病変を有する患者のみ）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10.8mg 群 88 例 (%)</th> <th>3.6mg 群 93 例 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>奏効率（CR+PR）</td> <td>21 (23.9)</td> <td>25 (26.9)</td> </tr> <tr> <td>完全奏効（CR）</td> <td>1 (1.1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>部分奏効（PR）</td> <td>20 (22.7)</td> <td>25 (26.9)</td> </tr> <tr> <td>安定（SD）</td> <td>49 (55.7)</td> <td>39 (41.9)</td> </tr> <tr> <td>進行（PD）</td> <td>16 (18.2)</td> <td>24 (25.8)</td> </tr> <tr> <td>評価不能（NE）</td> <td>2 (2.3)</td> <td>5 (5.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>安全性評価対象 221 例中 10.8mg 群で 71 例（65.7%）、3.6mg 群で 72 例（63.7%）に有害事象が報告され、それぞれ 25 例（23.1%）、28 例（24.8%）は薬剤との因果関係が否定されなかった。CTCAE グレード 3 又は 4 の有害事象は、10.8 mg 群で 3 例、3.6 mg 群で 11 例に認められた。死亡に至った重篤な有害事象は各群 1 例で認められたが、いずれも因果関係は否定された。</p>		10.8mg 群 88 例 (%)	3.6mg 群 93 例 (%)	奏効率（CR+PR）	21 (23.9)	25 (26.9)	完全奏効（CR）	1 (1.1)	0	部分奏効（PR）	20 (22.7)	25 (26.9)	安定（SD）	49 (55.7)	39 (41.9)	進行（PD）	16 (18.2)	24 (25.8)	評価不能（NE）	2 (2.3)	5 (5.4)
	10.8mg 群 88 例 (%)	3.6mg 群 93 例 (%)																				
奏効率（CR+PR）	21 (23.9)	25 (26.9)																				
完全奏効（CR）	1 (1.1)	0																				
部分奏効（PR）	20 (22.7)	25 (26.9)																				
安定（SD）	49 (55.7)	39 (41.9)																				
進行（PD）	16 (18.2)	24 (25.8)																				
評価不能（NE）	2 (2.3)	5 (5.4)																				

### 3)安全性試験

該当資料なし。

### (5) 治療的使用

#### 1)使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし。

#### 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、継続的の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<sup>13)</sup>。

#### (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〕

未治療前立腺癌患者 20 例に本剤を皮下投与した際の血清中テストステロン濃度は、投与 3 日後に一旦上昇がみられた後、4 週後には去勢域値（72 ng/dL）以下に低下し、12 週後まで去勢域値以下を維持した（図 3）。また、血清 LH 濃度の推移についても血清テストステロン濃度と同様の推移を示した<sup>2)</sup>。

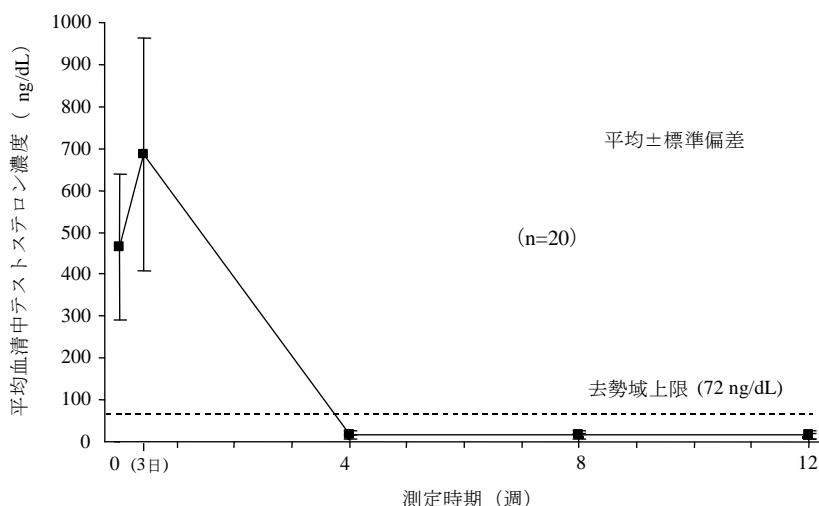


図 3. 血清中テストステロン濃度の推移

また、「蓄積性に関する特別調査」において、本剤を 30 例に 12 ヶ月間投与した際の血清中テストステロン濃度を観察した結果、本剤を 12～13 週ごとに連続投与することで、血清中テストステロン濃度は去勢域値以下に維持された<sup>9)</sup>。

### 〔閉経前乳癌〕

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 週毎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<sup>10)</sup>。

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。

### ② *in vivo*(サル)<sup>13)</sup>

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 (図 4)。

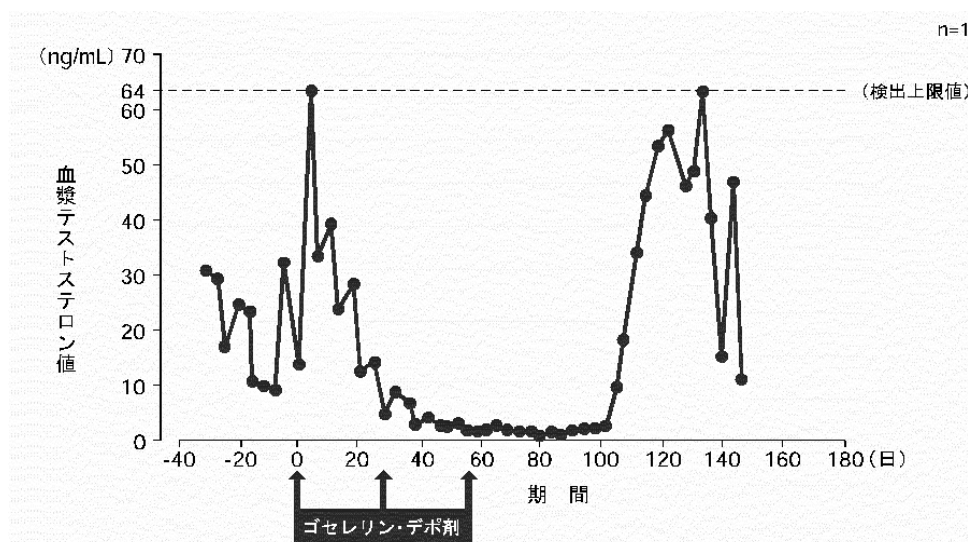


図 4. 雄サルへのゴセレリンデポ剤連続皮下投与による血漿中テストステロン濃度の変化

### 2) 抗腫瘍作用 (*in vivo*: ラット)<sup>13)</sup>

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 (図 5)。最終投与 21 日後には精巣、精囊、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 (表 2)。



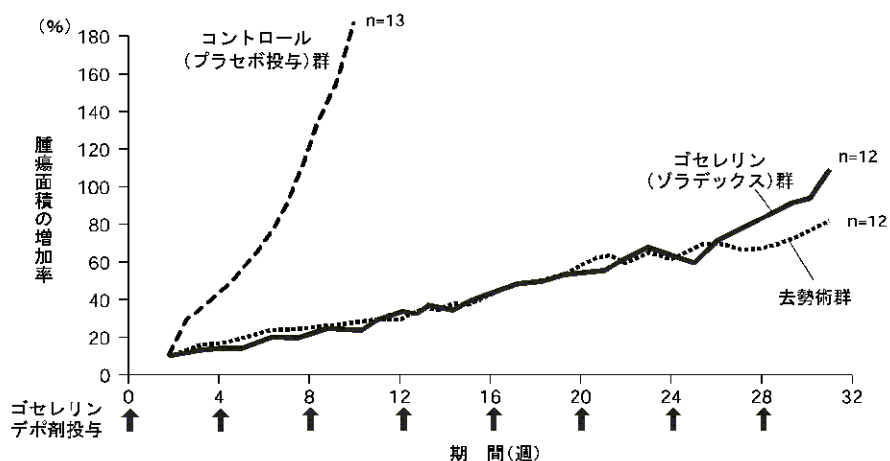


図5. 雄ラットへのゴセレリンデポ剤連続皮下投与による  
Dunning R3327 アンドロゲン感受性前立腺癌の腫瘍面積増加率

表2. 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

〔前立腺癌〕<sup>2)</sup>

2 時間（中央値、n=10：社内資料）

〔閉経前乳癌〕<sup>10)</sup>

2 時間（中央値、n=20：社内資料）

#### (3) 通常用量での血中濃度

##### 1) 単回投与時

〔前立腺癌〕<sup>2)</sup>

未治療の前立腺癌患者（10 例）に本剤を単回皮下投与した場合の血清中ゴセレリン濃度は図 6 のとおりであり、投与約 2 時間後に最高血清中濃度に達した。その後、血清中濃度は速やかに減少し、投与 72 時間以降、次回投与時期（12 週後）に至るまで血清中濃度は低濃度に維持された。なお、血清中ゴセレリン濃度はラジオイムノアッセイ法にて測定し、定量下限は 0.039 ng/mL であった。

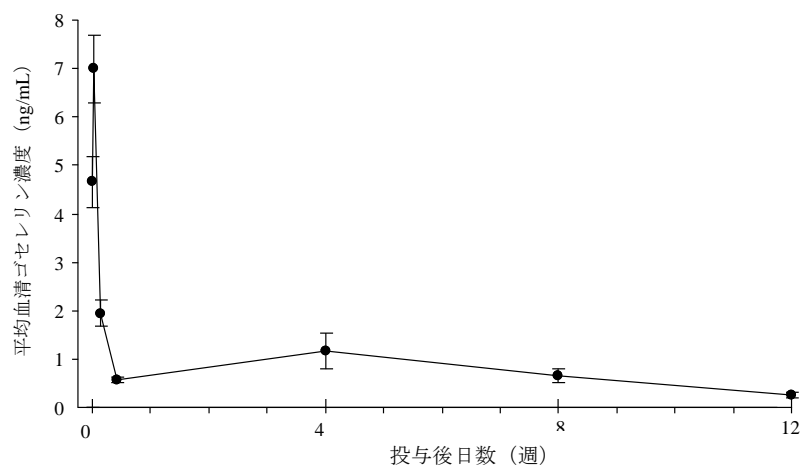


図 6. 前立腺癌患者（新鮮例）に本剤を単回皮下投与したときの血清中ゴセレリン濃度推移（平均±標準誤差、n=20）

表 3. 前立腺癌患者（新鮮例）に本剤を単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

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC (ng·day/mL)	C <sub>min</sub> (ng/mL)
平均±標準誤差	7.24±0.68	2 (1~2)	67.9±11.0	0.26±0.057

a) 中央値（範囲）

（一部社内資料：n=10）

〔閉経前乳癌〕<sup>10)</sup>

閉経前乳癌患者（n=20）に本剤を12週間隔で反復皮下投与したときに得られた初回投与時の血漿中ゴセレリン濃度は図7のとおりであり、投与後2時間に最高値（平均4.5 ng/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、血漿中ゴセレ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（0.1 ng/mL）付近で推移した。投与12週後における血漿中濃度は約半数（20例中8例）の被験者で定量下限未満であった。なお、血漿中ゴセレリン濃度は高速液体クロマトグラフィー—タンデム型質量分析（LC-MS/MS）法にて測定し、定量下限は0.1 ng/mLであった。

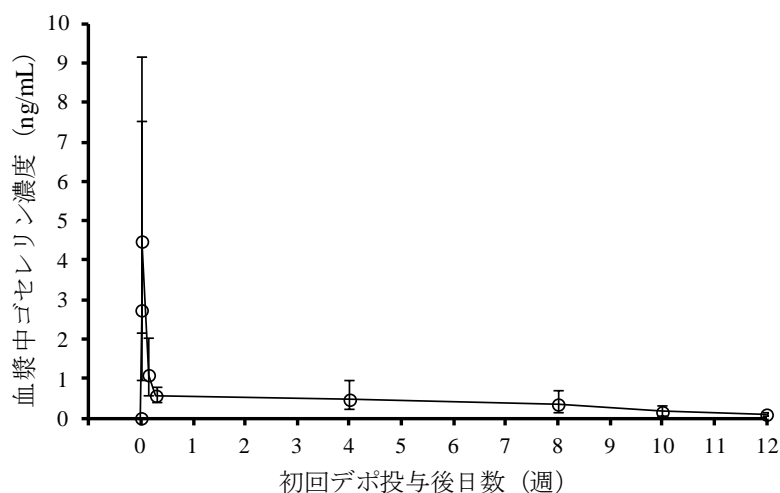


図 7. 閉経前乳癌患者に本剤を反復皮下投与したときの初回投与後12週までの  
血漿中ゴセレリン濃度推移（幾何平均、n=20）

注：バーの末端は exp[m±s] を示す。なお、m 及び s は対数スケールのデータのそれぞれ平均値及び標準偏差である。

表 4. 閉経前乳癌患者に本剤を反復皮下投与したときの初回デポ投与後に評価したゴセレリンの薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>(0-10 week)</sub> (ng·day/mL)	AUC <sub>(0-12 week)</sub> (ng·day/mL)
例数	20	20	20	16
幾何平均値	4.531	2.35 <sup>a)</sup>	35.5071	41.6459
変動係数 (%)	82.326	1.2~24.4 <sup>b)</sup>	43.8026	40.4070

a : 中央値、b : 範囲

## 2) 反復投与時

〔前立腺癌〕<sup>8)</sup>

「蓄積性に関する特別調査」において、前立腺癌患者 30 例に対し、本剤を 12~13 週ごとに連続投与した際の血清中ゴセレリン濃度を 12 ヶ月にわたり観察したところ、臨床的に影響を与えるような蓄積は認められなかった。

〔閉経前乳癌〕<sup>10)</sup>

閉経前乳癌患者 (n=85) に対し、本剤を 12 週ごとに連続投与した際の血漿中ゴセレリン濃度を 96 週にわたり観察したところ、初回デポ投与後 12 週、24 週、48 週、72 週及び 96 週における血漿中ゴセレリン濃度は概ね半数の被験者で定量下限未満であり、臨床的に影響を与えるような蓄積は認められなかった。

## 3) ゴラデックス 3.6mg 投与後、本剤を反復投与時

海外第Ⅲ相臨床試験<sup>7)</sup>において、欧米人前立腺癌患者 (新鮮例) に対し、ゴラデックス 3.6mg デポを 3 回反復投与後、引き続き本剤を 3 回反復投与した時の血清中ゴセレリン濃度は図 8 (社内資料) のとおりである。ゴラデックス 3.6mg デポの前投与が、その後投与した本剤の薬物動態に一貫した影響を及ぼすことはなかった<sup>14)</sup>。

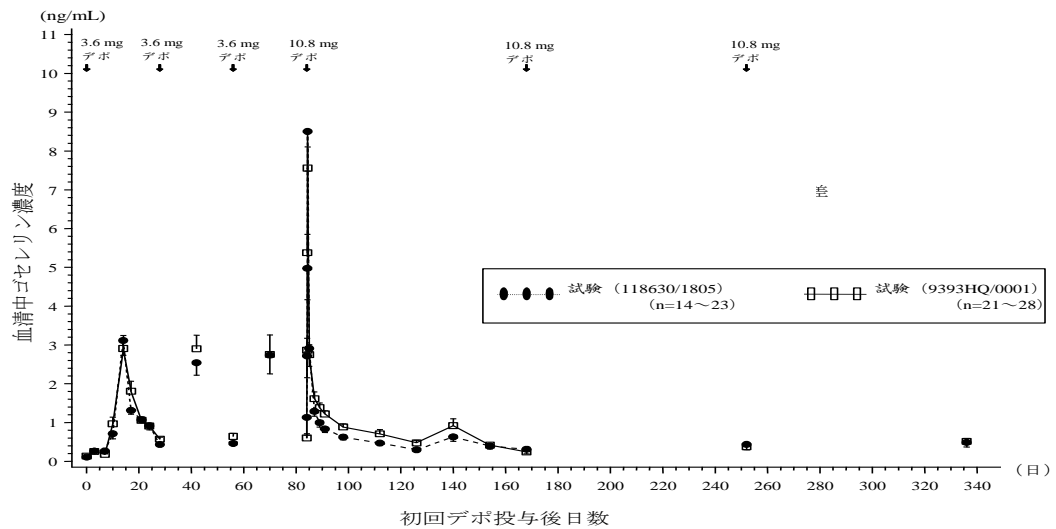


図 8. 欧米人前立腺癌患者（新鮮例）に 3.6mg デポを 3 回反復皮下投与後、  
本剤を 3 回反復皮下投与時の血清中ゴセレリン濃度推移（平均±標準誤差、社内資料）

また、この 3.6mg デポから本剤への切替例（図 9 に示す 3.6mg デポ群に該当）に  
おける平均血清中テストステロン濃度は図 9 のとおりであり、試験期間（48 週間）  
まで去勢域に維持された<sup>15)</sup>。

さらに、本剤を初回から 4 回反復投与した群（下図に示す 10.8mg デポ群）と各時  
点（投与後 4 週、8 週、12 週、4~12 週後）での血清中テストステロン濃度を比較  
した結果、全時点で両群間において有意な差は認められず類似の推移を示した<sup>15)</sup>。

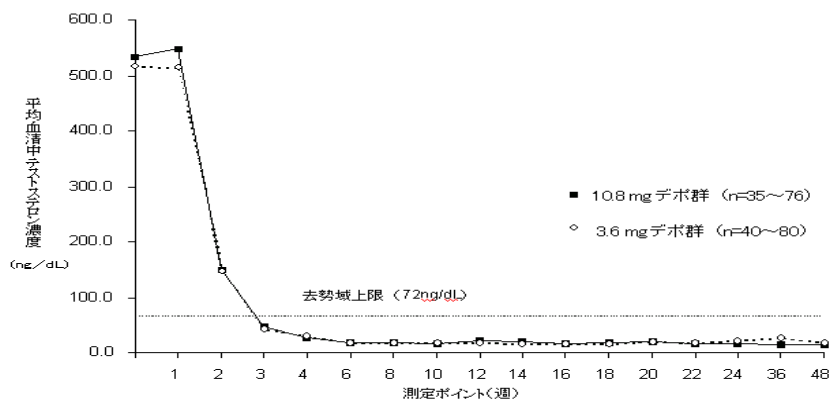


図 9. 欧米人前立腺癌患者（新鮮例）に 3.6 mg / 10.8 mg / 本剤を 3 回反復皮下  
投与後、本剤(10.8mg デポ)を 3 回反復皮下投与時及び 10.8 mg デポ群[本剤を 4 回反  
復皮下投与時]の平均血清中テストステロン濃度推移（一部改変）

（外国人データ）

#### 4) 外国人との比較

〔前立腺癌〕

前立腺癌患者（新鮮例）に本剤を投与した国内外の臨床試験結果<sup>2)7)15)</sup>から、血清中ゴセレリン濃度を比較したところ、その推移は日本人と欧米人で類似していた（図10）。

$C_{max}$  及び  $C_{min}$  の幾何平均は、欧米人より日本人の方が約 20%低かったものの、AUC の幾何平均は同程度であった。血清中テストステロン濃度抑制は日本人と外国人との間でほぼ同様であり、 $C_{max}$  及び  $C_{min}$  に認められた日本人と外国人との僅かな差異は臨床上大きな影響を及ぼすものではないと考えられた。

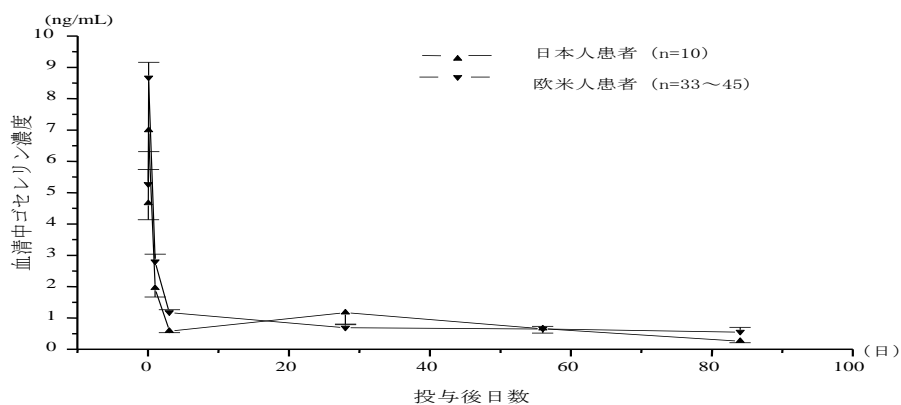


図 10. 日本人前立腺癌患者（新鮮例）及び欧米人前立腺癌患者（新鮮例）に本剤を単回皮下投与時の血清中ゴセレリン濃度推移（平均±標準誤差）

〔閉経前乳癌〕

アジア共同第Ⅲ相試験において、日本人及び外国人（日本人以外のアジア人）で得られた血漿中ゴセレリン濃度を比較したところ、その推移は日本人と外国人で類似していた（アジア共同第Ⅲ相試験の成績を図 11 に示す）<sup>11)</sup>。

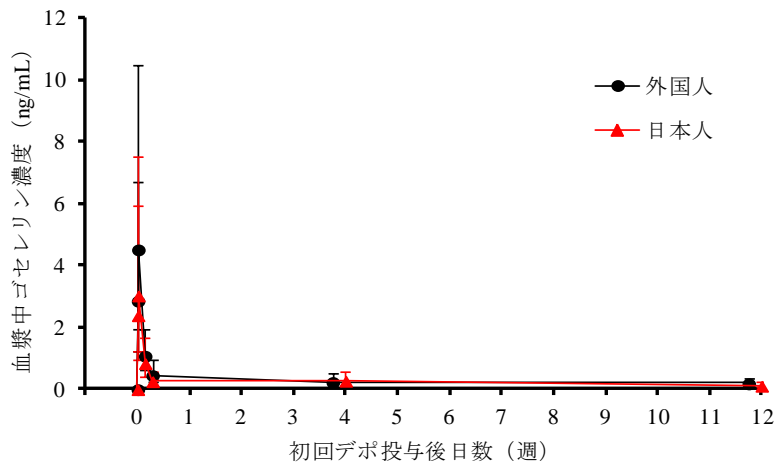


図 11. アジア共同第Ⅲ相試験において、日本人及び外国人閉経前乳癌患者に本剤を反復皮下投与したときの初回デポ投与後 12 週までの血漿中ゴセレリン濃度推移（幾何平均）

注 バーの末端は  $\exp[m \pm s]$  を示す。なお、 $m$  及び  $s$  は対数スケールのデータのそれぞれ平均値及び標準偏差である。

アジア共同第Ⅲ相試験におけるゴセレリンの曝露量は日本人に比べ、外国人の方が高かった ( $C_{max}$  の比較で約 1.5 倍、AUC の比較で約 1.3 倍)。しかしながら、本試験で認められた血清中 E2 濃度抑制は日本人と外国人との間でほぼ同様であったことから、ゴセレリンの曝露量に認められた日本人と外国人との僅かな差異は臨床上大きな影響を及ぼすものではないと考えられた。

#### 5) 本剤投与 12 週後、13 週後の血清中ゴセレリン濃度の比較

欧米人前立腺癌患者（新鮮例）に本剤を 13 週ごとに 2 回反復投与し<sup>8)</sup>、初回及び 2 回目の投与後 12 週及び 13 週の血清中ゴセレリン濃度を測定した結果、両投与時ともに、12 週及び 13 週後の時点でのゴセレリン濃度は同様であった<sup>14)</sup>（表 5）。

表 5. 本剤を 13 週ごと 2 回反復投与時の血清中ゴセレリン濃度の比較

	初回投与時 (n=45)		2 回目投与時 (n=44)	
	12 週後	13 週後	12 週後	13 週後
血清中ゴセレリン濃度 (ng/mL) (平均±標準誤差)	0.348±0.033	0.382±0.053	0.437±0.049	0.390±0.047

(外国人データ)

## 6) 特殊な患者における薬物動態

### i) 腎機能障害者<sup>14)16)</sup>

ゴセレリン (250 $\mu$ g) 含有水性注射剤を重度の腎機能障害者 (クレアチニンクリアランス (CL<sub>CR</sub>) <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<sub>CR</sub>  $\geq$  70mL/min) における血中消失半減期は 4.2 時間であり、重度腎機能障害患者 (CL<sub>CR</sub> : 10~20mL/min) では 12 時間であった<sup>16)</sup>。

しかし、本剤を少数の腎機能障害患者に反復投与した場合には、血清中にゴセレ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安全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 $\mu$ g 水性注射剤投与においてゴセレ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<sup>14)</sup>。

(外国人データ)

### ii) 肝機能障害者<sup>14)17)</sup>

ゴセレリン (250 $\mu$ g) 含有水性注射剤を肝機能障害者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)

## (4) 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<sup>18)</sup>

約 58% (水性注射剤との比較)

### (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 $\mu$ g 含有水性注射剤を単回皮下投与時の  $t_{1/2\beta}$  は 4.2 $\pm$ 0.4 hr であった<sup>14)</sup>。  
(外国人データ)

### (4) クリアランス<sup>14)</sup>

7.98 $\pm$ 1.56 L/hr

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



(5) 分布容積<sup>14)</sup>

44.1±5.1 L

(欧米健康者 (n=7) にゴセレリン 250µg 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<sup>14)</sup>

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)

<sup>3</sup>H-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<sup>19)</sup>。

(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)

<sup>3</sup>H-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)

<sup>3</sup>H-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)

<sup>3</sup>H-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<sup>19)</sup>。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>14)</sup>

<sup>14</sup>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<sup>14)</sup>

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しないと推測される。

### (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<sup>14)</sup>

### (1) 排泄部位

主として尿中排泄であった(>90%)。

(外国人データ：水性注射剤

投与時)

### (2) 排泄率及び排泄速度

<sup>14</sup>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」の項参照。

### 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

### 重要な基本的注意

- (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 ヶ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) 本剤及び他の LH-RH アゴニストの投与開始初期に、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<sup>21)</sup>。
- (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〕

国内臨床試験及び「使用実態における特別調査」、「蓄積性に関する特別調査」における総症例 3,037 例中、185 例(6.1%)に副作用（臨床検査値の異常を含む）が 252 件報告された。主な副作用は体のほてり 1.4%(41 件)、肝機能異常 0.6%(17 件)、AST(GOT)上昇 0.5%(15 件)、Al-P 上昇 0.5%(14 件)、ALT(GPT)上昇 0.4%(13 件)、発汗 0.5%(15 件)であった。(再審査終了時)

#### 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%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**（0.1～5%未満）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -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%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%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）があらわれることがある。  
アナフィラキシー（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) 間質性肺炎があらわれることがある。  
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) 重篤な肝障害があらわれることがある。  
本剤投与後に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) 「高血糖」、「糖尿病」、「糖尿病の悪化」等があらわれることがある。  
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 <sup>注1)</sup> (高血圧、低血圧等)
皮膚		発疹、そう痒感、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(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

	0.1～5%未満	0.1%未満
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、体のほてり、トリグリセライド上昇、コレステロール上昇、浮腫、倦怠感	食欲不振、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

発現頻度は国内臨床試験及び特別調査の合計より算出した。なお、国内臨床試験及び特別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〕

国内臨床試験及び国際共同試験において、安全性評価対象 243 例（日本人 136 例含む）中 128 例（52.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり 93 例（38.3%）、頭痛 15 例（6.2%）、関節痛 14 例（5.8%）、無月経 13 例（5.3%）であった（効能・効果追加承認時）。

### 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)、 $\gamma$ 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。  
高カルシウム血症が認められた場合には、適切な処置を行うこと。  
3.6mg デポの海外臨床試験において、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<sup>22)</sup>。
- (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) が発現した海外報告がある<sup>20)</sup>。  
アナフィラキシー(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) 本剤の国内及び海外臨床試験で間質性肺炎は認められていないが、国内で間質性肺炎が報告されている。  
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) 本剤の国内及び海外臨床試験で肝機能障害、黄疸は認められていないが、国内で重篤な肝障害が報告されている。

本剤投与後に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) 本剤の国内及び海外臨床試験で血栓塞栓症は認められていないが、国内で重篤な血栓塞栓症が報告されている。

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 <sup>注1)</sup> (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、月経回復遅延	白帯下、性器出血、膣乾燥感	乳房緊満、性欲減退
肝臓		ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、 $\gamma$ -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)	いらいら感、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 <sup>注2)</sup>	
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

発現頻度は国内臨床試験及び国際共同試験(効能・効果追加承認時)より算出し、これらの試験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行うこと。

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。(「重要な基本的注意」の項参照)

## (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〕

時 期	承認時迄の状況 (国内臨床試験結果)	使用実態における 特別調査の累計	蓄積性に関する 特別調査の累計	合計
調査施設数	19	300	2	308
調査症例数	40	2967	30	3037
副作用等の発現症例数	27	148	10	185
副作用等の発現件数	57	180	15	252
副作用等の発現症例率	67.50%	4.99%	33.33%	6.09%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 ( ): %			
感染症および寄生虫症	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
帯状疱疹	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	0 (0.00)	3 (0.10)	2 (6.67)	5 (0.16)
貧血	0 (0.00)	2 (0.07)	2 (6.67)	4 (0.13)
白血球増加症	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
代謝および栄養障害	5 (12.50)	5 (0.17)	2 (6.67)	12 (0.40)
食欲不振	1 (2.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
悪液質	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
脱水	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
高コレステロール血症	0 (0.00)	2 (0.07)	1 (3.33)	3 (0.10)
高トリグリセリド血症	4 (10.00)	0 (0.00)	1 (3.33)	5 (0.16)
高脂血症	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
精神障害	2 (5.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.07)
リビドー減退	2 (5.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.07)
神経系障害	2 (5.00)	2 (0.07)	1 (3.33)	5 (0.16)
脳梗塞	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
浮動性めまい	1 (2.50)	0 (0.00)	1 (3.33)	2 (0.07)
頭痛	1 (2.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
錯感覚	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
パーキンソン病	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
眼障害	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
霧視	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
心臓障害	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
心筋梗塞	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
血管障害	8 (20.00)	33 (1.11)	1 (3.33)	42 (1.38)
高血圧	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.33)	1 (0.03)
ほてり	8 (20.00)	33 (1.11)	0 (0.00)	41 (1.35)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.50)	2 (0.07)	0 (0.00)	3 (0.10)
鼻出血	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
間質性肺疾患	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
鼻閉	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
咽頭浮腫	1 (2.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
胃腸障害	1 (2.50)	6 (0.20)	0 (0.00)	7 (0.23)
腹部膨満	1 (2.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
便秘	0 (0.00)	2 (0.07)	0 (0.00)	2 (0.07)
出血性胃潰瘍	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
肛門周囲痛	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
嘔吐	0 (0.00)	2 (0.07)	0 (0.00)	2 (0.07)

時 期	承認時迄の状況 (国内臨床試験結果)	使用実態における 特別調査の累計	蓄積性に関する 特別調査の累計	合計
肝胆道系障害	0 (0.00)	31 (1.04)	0 (0.00)	31 (1.02)
胆管結石	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
肝機能異常	0 (0.00)	17 (0.57)	0 (0.00)	17 (0.56)
肝炎	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
肝障害	0 (0.00)	12 (0.40)	0 (0.00)	12 (0.40)
皮膚および皮下組織障害	4 (10.00)	16 (0.54)	0 (0.00)	20 (0.66)
脱毛症	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
湿疹	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
発疹	1 (2.50)	1 (0.03)	0 (0.00)	2 (0.07)
皮下出血	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
多汗症	2 (5.00)	12 (0.40)	0 (0.00)	14 (0.46)
寝汗	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
そう痒症	2 (5.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.07)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.50)	3 (0.10)	1 (3.33)	5 (0.16)
背部痛	1 (2.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
筋力低下	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
関節リウマチ	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.33)	1 (0.03)
筋骨格硬直	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
筋骨格不快感	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
腎および尿路障害	2 (5.00)	3 (0.10)	0 (0.00)	5 (0.16)
排尿困難	1 (2.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
血尿	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
腎障害	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
尿道狭窄	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
尿失禁	1 (2.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
生殖系および乳房障害	4 (10.00)	2 (0.07)	1 (3.33)	7 (0.23)
乳房痛	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
女性化乳房	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
乳頭痛	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.33)	1 (0.03)
勃起不全	4 (10.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (0.13)
全身障害および投与局所様態	2 (5.00)	15 (0.51)	1 (3.33)	18 (0.59)
無力症	1 (2.50)	2 (0.07)	0 (0.00)	3 (0.10)
死亡	0 (0.00)	2 (0.07)	0 (0.00)	2 (0.07)
顔面浮腫	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (3.33)	2 (0.07)
疲労	1 (2.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
注射部位出血	0 (0.00)	2 (0.07)	0 (0.00)	2 (0.07)
注射部位疼痛	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
注射部位そう痒感	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
注射部位発疹	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
注射部位熱感	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
倦怠感	0 (0.00)	2 (0.07)	1 (3.33)	3 (0.10)
浮腫	0 (0.00)	2 (0.07)	0 (0.00)	2 (0.07)
末梢性浮腫	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
口渇	1 (2.50)	0 (0.00)	1 (3.33)	2 (0.07)

時 期	承認時迄の状況 (国内臨床試験結果)	使用実態における 特別調査の累計	蓄積性に関する 特別調査の累計	合計
臨床検査	12 (30.00)	38 (1.28)	3 (10.00)	53 (1.75)
ALT(GPT)増加†	3 (7.50)	10 (0.34)	0 (0.00)	13 (0.43)
AST(GOT)増加†	3 (7.50)	12 (0.40)	0 (0.00)	15 (0.49)
血中ビリルビン増加	0 (0.00)	2 (0.07)	0 (0.00)	2 (0.07)
血中コレステロール増加	2 (5.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.07)
血中クレアチニン増加	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
血中 LDH 増加†	0 (0.00)	1 (0.03)	3 (10.00)	4 (0.13)
血圧低下	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
血圧上昇	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
血中トリグリセリド増加	2 (5.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.07)
γ-GTP 増加†	3 (7.50)	5 (0.17)	0 (0.00)	8 (0.26)
ヘマトクリット減少	3 (7.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.10)
ヘモグロビン減少	3 (7.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.10)
肝機能検査値異常	0 (0.00)	3 (0.10)	0 (0.00)	3 (0.10)
赤血球数減少	4 (10.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (0.13)
体重増加	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
血中 Al-P 増加†	0 (0.00)	13 (0.44)	1 (3.33)	14 (0.46)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
脊椎圧迫骨折	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)

注) 副作用は MedDRA 用語 (Ver.8.1) を用いて集計。

† MedDRA version 8.1 では下記の用語が使用されている。

ALT(GPT)増加 ; アラニンアミトランスフェラーゼ<sup>\*</sup> 増加

AST(GOT)増加 ; アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ<sup>\*</sup> 増加

血中 LDH 増加 ; 血中乳酸脱水素酵素増加

γ-GTP 増加 ; γ-グルタミルトランスフェラーゼ<sup>\*</sup> 増加

血中 Al-P 増加 ; 血中アルカリホスファターゼ<sup>\*</sup> 増加

参考: 海外臨床試験における副作用集計

承認時の国内臨床データの補完に用いた海外第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲb 相試験では、本剤を 48 週または最長 65 週投与したときの安全性が評価された。この結果、第Ⅲ相試験の安全性評価症例 135 例中 95 例 (70.4%) に本剤の副作用が報告された。

◆海外第Ⅲ相試験の副作用集計 (3 試験; 投与期間 最長 65 週)

		第Ⅲ相試験 a)	第Ⅲ相試験 b)	第Ⅲb 相試験 c)	合計
投与期間		48 週	48 週	最長 65 週	
安全性評価対象例数		39 例	38 例	58 例	135 例
副作用発現例数		32 例	27 例	36 例	95 例
副作用発現率 (%)		82.1%	71.1%	62.1%	70.4%
副作用発現件数		41 件	39 件	66 件	146 件
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	発汗	0	0	7 (12.1)	7 (5.2)
筋・骨格系	関節痛	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
	筋 (肉) 痛	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
	骨痛	0	2 (5.3)	0	2 (1.5)
中枢・末梢神経系	めまい	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
	頭痛	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
精神	感情不安定	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
	性欲減退	0	0	3 (5.2)	3 (2.2)
消化器	嘔気	0	0	1 (1.7)	1 (0.7)
	食道狭窄	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
代謝・栄養	糖尿病	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
内分泌	乳房圧痛	5 (12.8)	0	1 (1.7)	6 (4.4)
	乳房腫脹	4 (10.3)	3 (7.9)	0	7 (5.2)
心・血管 (一般)	高血圧	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
	末梢性浮腫	0	0	1 (1.7)	1 (0.7)
呼吸器系	咳	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
	呼吸困難	0	0	1 (1.7)	1 (0.7)
泌尿器系	血尿	0	1 (2.6)	0	1 (0.7)
男性生殖 (器)	勃起力低下	0	2 (5.3)	2 (3.4)	4 (3.0)
	性機能異常	0	0	1 (1.7)	1 (0.7)
一般的全身	疲労	0	1 (2.6)	1 (1.7)	2 (1.5)
	体のほてり	31 (79.5)	20 (52.6)	35 (60.3)	86 (63.7)
	疼痛	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.7)	3 (2.2)
	悪寒	0	0	1 (1.7)	1 (0.7)
適用部位	注射部反応	0	0	2 (3.4)	2 (1.5)

試験番号: a) 118630/1805 b) 9393HQ/0001 c) 9393IL/0024

文献 8)、9)、15) をもとに社内集計

太字: LH-RH アゴニストの薬理的副作用

## 〔閉経前乳癌〕

	日本人		全体	
	全 CTC グレード	≥CTC グレード 3	全 CTC グレード	≥CTC グレード 3
調査施設数	35		79	
調査症例数	136		243	
副作用等の発現症例数	105	0	128	6
副作用等の発現件数	268	0	319	6
副作用等の発現症例率	77.21%	0.00%	52.67%	2.47%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率( ):%			
感染症および寄生虫症	4 (2.9)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)
外陰部腫カンジダ症	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
性器カンジダ症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
伝染性単核症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
無顆粒球症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (8.1)	0 (0.0)	11 (4.5)	0 (0.0)
末梢性浮腫	5 (3.7)	0 (0.0)	5 (2.1)	0 (0.0)
胸部不快感	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
悪寒	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
熱感	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
注射部位疼痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
注射部位反応	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
易刺激性	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	4 (2.9)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)
高脂血症	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
食欲減退	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
精神障害	12 (8.8)	0 (0.0)	13 (5.3)	0 (0.0)
不眠症	5 (3.7)	0 (0.0)	6 (2.5)	0 (0.0)
不安	4 (2.9)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)
うつ病	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
激越性うつ病	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
神経性過食症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
気分変化	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害	24 (17.6)	0 (0.0)	24 (9.9)	0 (0.0)
頭痛	15 (11.0)	0 (0.0)	15 (6.2)	0 (0.0)
浮動性めまい	7 (5.1)	0 (0.0)	7 (2.9)	0 (0.0)
頭部不快感	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)
味覚異常	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
感覚障害	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
失神	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
眼障害	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
霧視	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
耳および迷路障害	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
回転性めまい	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)

	日本人		全体	
	全 CTC グレード	≥CTC グレード 3	全 CTC グレード	≥CTC グレード 3
心臓障害	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
動悸	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
血管障害	81 (59.6)	0 (0.0)	94 (38.7)	0 (0.0)
ほてり	81 (59.6)	0 (0.0)	93 (38.3)	0 (0.0)
高血圧	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
呼吸器、胸部および縦隔障害	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
胃腸障害	12 (8.8)	0 (0.0)	13 (5.3)	0 (0.0)
便秘	4 (2.9)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)
消化不良	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
腹部不快感	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
腹部膨満	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
下腹部痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
下痢	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
腸炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
胃炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
痔核	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
口内炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
心窩部不快感	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
肝胆道系障害	6 (4.4)	0 (0.0)	6 (2.5)	0 (0.0)
脂肪肝	6 (4.4)	0 (0.0)	6 (2.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	17 (12.5)	0 (0.0)	19 (7.8)	0 (0.0)
多汗症	11 (8.1)	0 (0.0)	12 (4.9)	0 (0.0)
皮膚乾燥	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
湿疹	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
発疹	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
多毛症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
寝汗	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
爪痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	29 (21.3)	0 (0.0)	30 (12.3)	0 (0.0)
関節痛	14 (10.3)	0 (0.0)	14 (5.8)	0 (0.0)
筋骨格硬直	8 (5.9)	0 (0.0)	8 (3.3)	0 (0.0)
背部痛	4 (2.9)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)
筋骨格痛	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
頸部痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
骨粗鬆症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
頻尿	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	13 (9.6)	0 (0.0)	28 (11.5)	5 (2.1)
無月経	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (5.3)	5 (2.1)
膣出血	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)
閉経期症状	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)



	日本人		全体	
	全 CTC グレード	≥CTC グレード 3	全 CTC グレード	≥CTC グレード 3
膣分泌物	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
萎縮性外陰膣炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
乳房痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
子宮内膜肥厚	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
不正子宮出血	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
外陰膣乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
性器分泌物	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
閉経期障害	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
性器出血	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
臨床検査	5 (3.7)	0 (0.0)	11 (4.5)	0 (0.0)
体重増加	2 (1.5)	0 (0.0)	8 (3.3)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
フッ化物増加	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
骨密度減少	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

注) 副作用は MedDRA 用語 (Ver.15.1) を用いて集計。

CTCAE v3.0(Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0)グレードに準じ重症度を判定

### (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

(参考) 本剤の「前立腺癌」の国内臨床試験における患者年齢は 60～87 歳であった。

## 10. 妊婦、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。]

「2. 禁忌内容とその理由」の項参照。

## 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) 本剤の「前立腺癌」の国内臨床試験のプロトコール上、局所麻酔使用の制限はしていなかったが、未治療患者20例のうち3例(15%)が局所麻酔を施行された、また、海外臨床試験<sup>7)</sup>では本剤の投与回数総計614回中、17回(3%)において局所麻酔が施行されたことより、必要に応じて、予め投与部位に局所麻酔施行を考慮すること。
- (2) 投与時の注意事項を記載した。「6. 重要な基本的注意の項目(3)」の項参照。

## 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、他剤に変更又は放射線療法・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 $\mu$ g/28日、雌500, 1000 $\mu$ 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<sup>24)</sup>。

(「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<sup>25)</sup>。

- (3) 海外で、粘膜下筋腫の患者に 3.6mg デポを投与した後、多量の出血を生じたとする報告<sup>26)</sup>がある。他の LH-RH アゴニストによっても同様の報告<sup>27)</sup>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<sup>26)27)</sup>。

- (4) ゴセレリン酢酸塩投与中は、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<sup>10)</sup>。3.6mg デポ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<sup>28)</sup>。

## 16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理<sup>29)</sup>

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 $\mu$ g/kg）は、臨床用量（10.8mg/60kg/12週＝2.1 $\mu$ 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<sup>24)30)</sup>

#### (1) 単回投与毒性試験

投与経路 動物		LD <sub>50</sub> 値(mg/kg)(水性注射剤)	
		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 $\mu$ g/kg/日、皮下注）、イヌ（5, 50, 250 $\mu$ 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 $\mu$ g/kg/日、イヌで250 $\mu$ g/kg/日と考えられた。

ラット（雄1000, 2000 $\mu$ g/28日、雌500, 1000 $\mu$ g/28日：いずれも徐放性製剤を皮下投与）での12ヵ月毒性試験、イヌ（45, 90mg/28日：徐放性製剤を皮下投与）での14ヵ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 $\mu$ g/28日、雌1000 $\mu$ g/28日、イヌで90mg/28日と考えられた。

また、上記ラットの12ヵ月毒性試験で、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<sup>25)</sup>。

### (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、50～1000µg/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 (2～50µg/kg/日の水性注射剤) 及びウサギ (20～1000µg/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 (2.5～50µg/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 (0.01～0.1µg/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, 1000µg/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膵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）及び子宮の組織球形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 $\mu$ 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

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

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<sup>注</sup>である。

注意一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）

### 6. 同一成分、同効薬

同一成分薬：ゾラデックス 3.6mg 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)：2002年1月17日

承認番号：21400AMY00014

9. 薬価基準収載年月日

2002年4月26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)：2014年3月17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：2008年12月19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 4年(満了：2002年1月17日～2006年1月16日)

13. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2499406G3028

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-0095] 社内資料（主要臨床試験成績（有効性）の要約、2002）
- 2) [ML-2009-JP-0427] 古武敏彦ほか：泌尿器科紀要, 47（5）, 349-361（2001）
- 3) [ML-2009-JP-0349] 宇佐美道之ほか：泌尿器科紀要, 32（3）, 493 - 501（1986）
- 4) [ML-2009-JP-0492] 宇佐美道之ほか：泌尿器科紀要, 34（2）, 369-382（1988）
- 5) [ML-2009-JP-0370] Dijkman, G.A., et al. : Eur. Urol., 18(suppl 3), 22-25（1990）
- 6) [ML-2009-JP-0097] 社内資料（その他の臨床試験成績（有効性）の要約、2002）
- 7) [ML-2009-JP-0403] Fernandez Del Moral, P. , et al. : Urology, 48（6）, 894-900（1996）
- 8) [ML-2009-JP-0416] Sarosdy, M.F., et al. : BJU. Int., 83(7), 801-806（1999）
- 9) [ML-2009-JP-0124] 社内資料（蓄積性に関する特別調査(血清中ゴセレリン濃度及び薬力学的効果)、2006）
- 10) [ML-2009-JP-0217] Masuda,N. : Breast Cancer Research and Treatment, 126（2）443-451（2011）
- 11) [ML-2009-JP-0489] 社内資料（閉経前乳癌患者を対象としたアジア共同第Ⅲ相試験、2013）
- 12) [ML-2009-JP-0496] 阿部令彦：乳癌の臨床, 7（4）551-565（1992）
- 13) [ML-2009-JP-0002] Furr, B.J.A. : R. Soc. Med. Int. Congr. Symp. Ser.,（125）, 1-15（1987）
- 14) [ML-2009-JP-0424] Cockshott, I.D. : Clin. Pharmacokinet, 39（1）, 27-48（2000）
- 15) [ML-2009-JP-0409] Debruyne, F.M., et al. : J. Urol., 155(4), 1352-1354（1996）
- 16) [ML-2009-JP-0353] Adam, H.K., et al. : Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition, 10（1）, 57（1988）
- 17) [ML-2009-JP-0094] 社内資料（薬物動態（肝機能障害の影響）、2006）
- 18) [ML-2009-JP-0093] 社内資料（薬物動態（バイオアベイラビリティ）、2002）
- 19) [ML-2009-JP-0354] Barnfield, D.J., et al. : Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition, 10（1）, 56（1988）
- 20) [ML-2009-JP-0401] Raj, S.G., et al. : Am. J. Med. Sci., 312（4）, 187-190（1996）
- 21) [ML-2002-JP-0649] 赤座英之：泌尿器外科, 12（5）, 623-634（1999）
- 22) [ML-2009-JP-0013] Blamey, R. W. : European Journal of Cancer, 28A（4/5）810-814（1992）
- 23) [ML-2009-JP-0413] 国島康晴ほか：臨床泌尿器科, 52（10）, 765-767（1998）
- 24) [ML-2009-JP-0005] Iswaran, T.J.ほか：薬理と治療, 17（3）, 799-815（1989）
- 25) [ML-2009-JP-0079] Griesbach, W.E., et al. : Br. J. Cancer, 14, 49-59（1960）

- 26)[ML-2009-JP-0396] Gregora, M. : Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology, 35 (1) 111-112 (1995)
- 27)[ML-2009-JP-0400] Friedman A.J. : Fertility and Sterility, 52 (1) 152-154 (1989)
- 28)[ML-2009-JP-0050] Matsumoto,M. : Breast Cancer, 8 (3) 237-240 (2000)
- 29)[ML-2009-JP-0092] 社内資料 (一般薬理試験、2002)
- 30)[ML-2009-JP-0091] 社内資料 (毒性試験、2002)

## 2. その他参考文献

## XII. 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。

[効能又は効果] 前立腺癌、閉経前乳癌

[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。

国名	英国	米国
会社名	AstraZeneca	
販売名	Zoladex <sup>®</sup> LA	Zoladex <sup>®</sup> 3-Month
剤形・規格	無菌性の徐放性製剤 1 筒中、ゴセレリン酢酸塩（ゴセレリンとして 10.8mg）を含有する。	
発売年	1995 年	1996 年
効能・効果	ホルモン療法が適している 前立腺癌	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
用法・用量	本剤 1 筒を前腹部に 12 週ごとに皮下注射する。 腎機能障害者・肝機能障害者への用量調節は必要ない。	本剤は、医師の監督のもと、無菌的手法を用い、12 週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 12 週ごとに投与する。 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： 進行前立腺癌の治療では、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： 病期 T2b～T4（B2～C）の前立腺癌患者の治療に Zoladex を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 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、次いで 28 日後に本剤を 1 筒投与する。

(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たり、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(空気抜きは必要ありません)。  

- 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、更に注射針カ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)。  

- 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)  





