

ゾラデックス® 1.8mg デポ

Zoladex® 1.8mg depot

貯 法：凍結を避け、冷所に保存すること
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21200AMY00146
販売開始	2000年10月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 診断のつかない異常性器出血の患者[異常性器出血の原因疾患を悪化させる可能性がある。]
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[7.1、9.5参照]
- 2.3 授乳中の女性[9.6参照]
- 2.4 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゾラデックス1.8mgデポ
有効成分	1筒中 ゴセレリン1.8mg (ゴセレリン酢酸塩として1.9mg)
添加剤	乳酸グリコール酸共重合体(1:1)

3.2 製剤の性状

販売名	ゾラデックス1.8mgデポ
剤形	淡黄褐色の円柱状の固形物(直径約1.2mm、重量約0.009g)
全長(キャップ有)	約166.0mm
全長(キャップ無)	約160.0mm
針の長さ(露出部)	約27.6mm
針の太さ	16G

4. 効能又は効果

子宮内膜症

6. 用法及び用量

通常、成人には本剤1筒(ゴセレリンとして1.8mg含有)を前腹部に4週(28日)ごとに1回皮下投与する。なお、初回投与は必ず月経中に行うこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 治療に際しては妊娠していないことを確認し、初回投与は必ず月経中に行うこと。また、治療期間中はホルモン剤以外の避妊法で避妊させること。[2.2、9.5参照]
- 7.2 本剤の6ヵ月投与により、エストロゲン低下作用による骨塩量の低下がみられている。本剤は6ヵ月を超える使用経験及び治療再開に伴う再投与の使用経験がないため、本剤の長期投与又は再投与を行う場合は、本剤投与の有益性が骨塩量の低下の危険性を上回ると主治医が判断した場合に限ること。また、その際には骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。[9.1.2参照]
- 7.3 本剤は4週間持続の徐放性製剤であり、4週を超える間隔で投与すると下垂体-性腺系刺激作用により血清エストロゲン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、4週に1回の用法を遵守すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 投与に際して、類似疾患(悪性腫瘍など)の鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。
- 8.2 初回投与と初期に、下垂体-性腺系刺激作用による血清エストロゲ

ンの一過性の上昇に伴い、臨床症状の一過性の悪化が認められることがあるが、通常、治療を継続することにより消失する。

- 8.3 本剤投与部位周囲から出血し、出血性ショックに至った例が報告されているので、血管を損傷する可能性の少ない部位を選択すること。[14.2.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 易出血状態の患者(抗凝固剤を投与している患者等)

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

9.1.2 代謝性骨疾患のある患者

症状を悪化させるおそれがある。[7.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で流産又は分娩障害が認められており、また他のLH-RH作動薬による流産の報告がある。[2.2、7.1参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。動物実験で乳汁移行が報告されている。[2.3参照]

9.7 小児等

国内において、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明)：アナフィラキシー等の過敏症状があらわれることがある。
- 11.1.2 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)：AST、ALT、 γ -GTP上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがある。
- 11.1.3 血栓塞栓症(頻度不明)：心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
内分泌	ほてり (64.3%)	乳房緊満感、 腔乾燥感	性欲減退	性器出血
肝臓				AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇
皮膚				発疹、蕁麻疹、皮膚乾燥、 ざ瘡、脱毛
精神神経系	頭痛	めまい、不眠、 しびれ感	不安	いらいら感、抑うつ、 幻覚、妄想
循環器		冷感		心悸亢進、高血圧、低血 圧などの血圧の変動 ^{注)}
消化器		嘔気	嘔吐	
筋・骨格系	肩こり (25.4%)	関節痛、腰痛	血清カルシウム値 上昇、血清リン上 昇	骨塩量の低下
血液				血小板減少

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
注射部位		出血、血腫、膿瘍、硬結、疼痛等の注射部位反応		
その他		倦怠感、浮腫、発汗		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、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、卵巣嚢胞、下垂体卒中、下垂体腺腫、体重増加

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与時

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

14.2.2 投与部位

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

子宮内膜症患者に本薬1.8mgを4週間隔で6回皮下投与したとき、最高血中濃度到達時間は2週間、平均最高血中濃度は1.0ng/mLであった。初回投与4週間後から24週間までの4週毎に測定した投与前の平均血中濃度(トラフ濃度)は0.2～0.3ng/mLであった。本剤からのゴセレリンの放出は4週間にわたって維持されることが示された。また、4週毎の反復投与による蓄積性は認められなかった¹⁾。

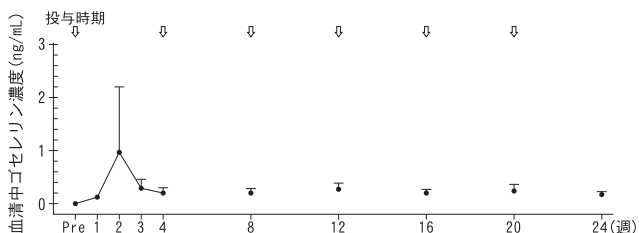


図 子宮内膜症患者(n=12～16)にゴセレリン1.8mg含有徐放性製剤を4週間隔で6回皮下投与したときの平均血中ゴセレリン濃度推移(平均±SD)

16.3 分布

ゴセレリンの血漿蛋白結合率は20%～28%であった²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

子宮内膜症に対する臨床試験^{1),3),4),5),6)}において、本薬1.8mg/4週を投与した191例の総合改善率は83.8%であった。投与期間は、本薬0.9～3.6mg/4週投与総症例265例中244例が6ヵ月投与であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序⁷⁾

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。投与初期には受容体を刺激するためゴナドトロピンの分泌が増加するが、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る。この下垂体-性腺系機能抑制に加えて、ラットの顆粒膜細胞培養系では、ゴセレリンがエストロゲン産生を直接抑制することが示された。これらの機序により、卵巣からのエストロゲン分泌が抑制され、子宮内膜症に対して効果を示す。

18.2 実験的子宫内膜症ラットに対する効果⁸⁾

実験的ラット子宮内膜症モデルに対し、外科的卵巣摘除とほぼ同程度の効果を示した。

18.3 臨床薬理¹⁾

子宮内膜症患者に本剤を皮下投与したとき、初期投与1～2週後では血清エストロジオール値の上昇がみられたが、投与3～4週後には閉経後レベルに達した。4週毎の反復投与により、血清エストロジオール値は閉経後レベルに維持された。なお、本剤の投与初期には期間や程度の差はあるが、性器出血がみられる場合がある。出血はおそらくエストロゲン低下による出血と考えられ、これはエストロゲンが低値で安定すれば自然に消失すると考えられる。

*19. 有効成分に関する理化学的知見

*一般的な名称

ゴセレリン酢酸塩(Goserelin Acetate)(JAN)(日局)

*化学名

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

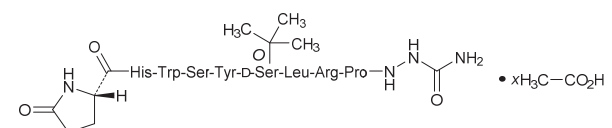
*分子式

$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14} \cdot x C_2H_4O_2$

*分子量

1269.41(ゴセレリンとして)

*化学構造式



*性状

本品は白色の粉末である。
本品は酢酸(100)に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくい。
本品は吸湿性である。

20. 取扱い上の注意

本剤は無菌製剤であり、また吸湿性を有するため使用直前まで開封しないこと。

22. 包装

1キット(アルミ袋包装 注射針(16G)付き専用注入器×1、乾燥剤入り)

23. 主要文献

- 1) 杉本 修 他. 産婦人科の世界. 1997;49(1):45-69
- 2) Cockshott ID. Clin Pharmacokinet. 2000;39(1):27-48
- 3) 植村次雄 他. 薬理と治療. 1992;20(9):3823-3837
- 4) 飯尾一登 他. 産婦人科の世界. 1994;46(9):709-717

- 5)杉本 修 他. 産婦人科の世界. 1995;47(1):61-88
 6)水口弘司 他. 産婦人科の世界. 1994;46(12):947-959
 7)Furr BJA. R Soc Med Inc Congr Symp Ser. 1987;125: 1-15
 8)社内資料(実験的子宮内膜症ラットに対する効果)(承認年月日: 2000.07.03、申請資料概要ホ1.1)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター
 〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号
 フリーダイヤル: 0120-007-622

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
 大阪市北区大深町3番1号

26.2 販売元

キッセイ薬品工業株式会社
 松本市芳野19番48号

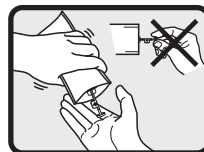
投与方法

(ゾラデックス1.8mgデボ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)の存在を必ず確認してください。

- 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。

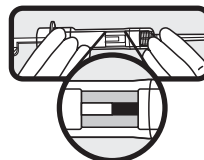
注) プランジャー(押棒)は引っ張ると抜けますので、開封部付近にプランジャー(押棒)が無いことを確認して開封し、開封部を十分に広げた上で、プランジャーを引っ張らずに慎重に取り出します。(図1)



(図1)

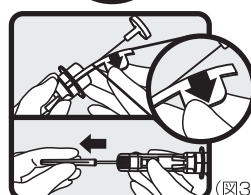
- ②投与する前に注入器のチャンバー(透明箇所)内にデボ剤(ゾラデックス)があることを確かめてください。(図2)

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。



(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)

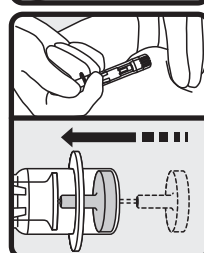
注) この時、絶対にプランジャーを押し下り、引っ張って抜いたり、指ではじいたりしないように注意してください(空気抜きのためは必要ありません)。



(図4)

- ⑤下腹部の皮下をつまみ上げ注射針の切り口を上向きにして、皮下組織にシリンジ部分が患者に触れるぐらいの深さまで注射針を30~40度の角度で速やかに穿刺してください。投与に際しては、針先が腹筋や腹膜に到達しないよう、特に術創がある場合や皮下脂肪の少ない場合には血管損傷にご注意ください。穿刺は血管走行と同じ縦方向にすると出血が少なくて済みます。(図4)

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



(図5)

- ⑦投与終了後注射針を抜くと、注射針力バーが針先を覆います。(図6)

注) 注射針力バーが十分に作動しない場合には、針刺し事故に注意しながら投与部位から注射針を抜き、安全な方法で処理してください(注射針力バーが作動しない場合でもデボ剤の注入は完了しています)。



(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)

