

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 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 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. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名 (命名法)	2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	3
2. 物理化学的性質	3
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4
4. 有効成分の確認試験法	4
5. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 製剤の各種条件下における安定性	5
4. 混入する可能性のある夾雑物	6
5. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
6. 製剤中の有効成分の定量法	6
7. 力価	6
8. 容器の材質	6
9. その他	6
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	8
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	11
2. 薬理作用	11
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 薬物速度論的パラメータ	13
3. 吸収	14
4. 分布	14
5. 代謝	14
6. 排泄	15
7. 透析等による除去率	15
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	16
2. 禁忌内容とその理由	16
3. 効能又は効果に 関連する注意とその理由	16
4. 用法及び用量に 関連する注意とその理由	16
5. 重要な基本的注意とその理由	16
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	17
7. 相互作用	19
8. 副作用	19
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
10. 過量投与	26
11. 適用上の注意	26
12. その他の注意	27
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 一般薬理	28
2. 毒性	28
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	29
2. 貯法・保存条件	29
3. 薬剤取扱い上の注意点	29
4. 承認条件	29
5. 包装	29
6. 同一成分・同効薬	29
7. 国際誕生日	29
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
9. 薬価基準収載年月日	29
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	29
11. 再審査結果, 再評価結果公表 年月日及びその内容	29
12. 再審査期間	29
13. 長期投与の可否	29
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	29
15. 保険給付上の注意	29
XI. 文献	
1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	30
XII. 参考資料	
主な外国での発売状況	31
XIII. 備考	
その他の関連資料	33

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゾラデックス（ゴセレリン酢酸塩）はアストラゼネカ社で開発された GnRH アゴニスト製剤であり、ゾラデックス 3.6mg デポが、前立腺癌、閉経前乳癌等の適応にて世界的に広く使用されている。本剤の子宮内膜症に対する有効性、安全性の検討を本邦で行ったところ、半量の 1.8mg で有用性が確認され、2000 年 7 月に承認となった。

ゾラデックス 1.8mg デポは固形円柱状の徐放性注射剤で、あらかじめ滅菌処理された注射器（投与キット）に充填されており、患者の前腹部皮下に 1 回投与することにより、4 週間（28 日間）効果が持続する。取り出してそのまま投与することができ、また、注入する体積が非常に小さい（約 0.006mL）という特徴がある。2007 年より、針刺し事故防止機能が付いた投与キットであるゾラデックス Safe System を発売した。

ゾラデックスは 1992 年イギリスにおいて子宮内膜症に対する適応が認められて以来、ヨーロッパ、アフリカ、アメリカ、アジアとほぼ世界中で広く承認され、2016 年現在、約 110 カ国で子宮内膜症に対する適応が承認されている。

2. 製品の特徴及び有用性

本剤は、ゴセレリン 1.8mg 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子宮内膜症に対し 4 週間臨床効果を持続できる DDS 製剤であり、下記の特徴を有する。

1. 子宮内膜症治療初の皮下埋入デポ型 GnRH アゴニストである。
2. 投与期間中、安定した血中濃度を維持する。
3. Ready to Use で投与が簡便である。
4. 投与キットに針刺し事故防止機能が付き、投与後から廃棄までの針刺し事故を防止する。
5. 副作用は 268 例中 201 例（75.0%）に認められ、主な副作用は、のぼせ・ほてり（67.5%）、肩こり（26.5%）、頭痛（16.4%）であった。（承認時）

また、使用成績調査での副作用発現率は、安全性解析対象症例 3,220 例中 814 例（25.3%）で、主な副作用は、ほてり（16.1%）、頭痛（3.6%）、筋骨格硬直（肩こり）（3.5%）、性器出血（3.4%）等であった。（再審査終了時）

重大な副作用としてアナフィラキシー等の過敏症状、肝機能障害、黄疸、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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：ゾラデックス[®]1.8mg デポ

(2) 洋名：Zoladex[®] 1.8mg 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)

本剤は、化学的には10位アミノ酸にAzaglycineを持つ点で、天然GnRHや他のGnRH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、発音しやすく「Zoladex(ゾラデックス)」と命名された。

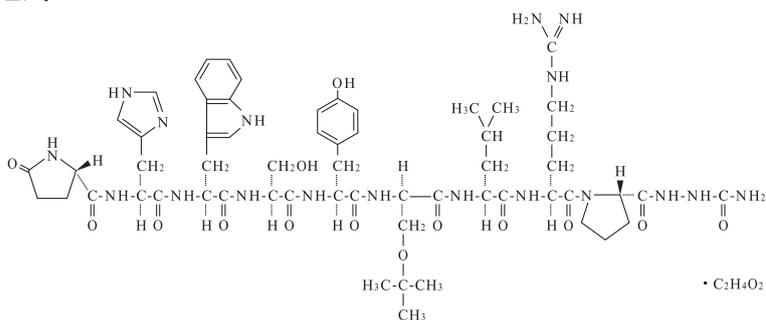
2. 一般名

(1) 和名(命名法)：ゴセレリン酢酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)：Goserelin Acetate(JAN), Goserelin(INN)

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{59}H_{84}N_{18}O_{14} \cdot C_2H_4O_2$

分子量：1329.46

5. 化学名(命名法)

化学名：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^t)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、処方箋医薬品^注

注意－医師等の処方箋により使用すること

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)	日本薬局方による用語
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°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁ = 4.8 (酢酸塩に相当)

pKa₂ = 6.2 (ゴセレリンに相当)

(6) 分配係数

0.01 (pH7, n-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

【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, 類縁物質

【試験結果】

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温 (25℃) 遮光	36 ヶ月	ガラスビン (気密)	変化なし
40℃遮光	6 ヶ月	ガラスビン (気密)	保存3 ヶ月目以降に TLC 法でわずかな変化がみられた。
50℃遮光	3 ヶ月	ガラスビン (気密)	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。
40℃/75%RH 遮光	6 ヶ月	ガラス製ペトリ皿 (曝気)	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。
室内散光 (7~35℃)	3 ヶ月	ガラスビン (気密)	3 ヶ月目に TLC 法でわずかな変化がみられた。

【結論】

本薬を室温 (25℃) 遮光で 36 ヶ月保存したとき, 変化は認められず安定であった。また, 熱・温度及び光の影響を受けることが示された。

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：皮下埋入用注射剤

規格：1 筒中にゴセレリン 1.8mg (ゴセレリン酢酸塩として 1.9 mg) 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 0.009g)

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

(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 1.8mg (ゴセレリン酢酸塩として 1.9mg) 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

(1) 長期保存試験

【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

【試験結果】

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C/60% RH, 遮光	36 ヶ月	内袋包装*1	変化なし

*1 ポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレンテレフタレート材質内袋で保存; 密封

【結論】

本剤を内袋包装形態で 25°C/60% RH にて, 36 ヶ月長期保存したとき, 変化は認められず安定であることが示された。また, 内袋包装形態 (密封) で加湿又は光に対しては安定であったが, 加熱に対しては不安定であった。内袋除去の状態では加湿条件下では吸湿を起こすことが認められた (ゾラデックス 3.6mg による)。

(2) 加速試験

【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，定量均一性試験，無菌試験

【試験結果】

保存条件	保存期間	保存形態	結果
30℃/遮光	6ヵ月	内袋包装* ¹	変化なし

*¹ポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレンテレフタレート材質内袋で保存；密封

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
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）

6. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

7. 力価

ゴセレリン（塩基）による

8. 容器の材質

内袋：ポリエチレン／アルミニウム／ポリエチレンテレフタレート

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

9. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

子宮内膜症

2. 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。

<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]

(解説)

妊娠中にGnRHアゴニストを投与すると流産する可能性があるため、ゾラデックスの投与開始にあたっては、妊娠していないことを確認するとともに、初回投与は必ず月経中に行うよう注意する必要がある。

GnRHアゴニスト投与により、投与期間中、多くは無排卵に移行するが、完全ではない。また、投与期間の延長などの理由で排卵が生じる可能性もある。そのため、投与中の妊娠の可能性を考慮し、投与期間中はホルモン剤（ピル：エストロゲン-プロゲステロン合剤）以外の方法で避妊させる必要がある。ホルモン剤は、本剤の卵巣機能抑制作用と拮抗し、効果を減弱させる可能性があるため、本剤使用中の避妊方法としては、推奨できない。

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]

(解説)

GnRHアゴニスト投与で血清エストロゲン値は閉経域まで低下し、子宮内膜症病巣は萎縮・変性をきたす。その一方で、卵巣摘出後、閉経後に生じる骨塩量減少と同様、GnRHアゴニストによる持続的な低エストロゲン状態は、骨塩量の減少をもたらす。

投与中に生じた骨塩量の減少は、投与中止後は一部回復するが、回復には一定期間を要する。また、本剤の6ヵ月を越える使用経験、及び再投与の使用経験がないことから、本剤の長期投与又は再投与は、本剤投与の有益性が骨塩量低下の危険性を上回ると主治医が判断した場合に限定する必要がある。

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。

(解説)

本剤は4週間に1回の投与で十分な内分泌効果が得られるように設計された製剤である。従って、投与間隔を延長した場合、血清エストロゲン濃度の上昇を生じ、これに伴って、臨床症状が悪化する可能性があるため、本剤の投与間隔である4週に1回の用法を遵守する必要がある。

子宮内膜症患者において、本剤を4週を超える投与間隔で投与し、内分泌効果や臨床効果を検討した報告はない。

本剤を4週に1回継続投与すると、血中エストラジオール値は、初回投与時に一過性に上昇した後、ほぼ閉経後レベルで推移するが、投与中止後には、下垂体機能は回復する¹⁾。従って、4週を超える間隔で本剤を投与すると、下垂体－性腺系刺激作用によって、血清エストロゲン濃度が再度上昇する可能性がある。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果^{1～5)}

子宮内膜症患者に対する臨床試験において、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。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 血圧、心拍数、体温、呼吸数に及ぼす影響⁶⁾

健康成人男性を対象に、ゾラデックスを酢酸塩として250 µg/mL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、臨床上異常はなく、呼吸数についても異常は認められなかった。

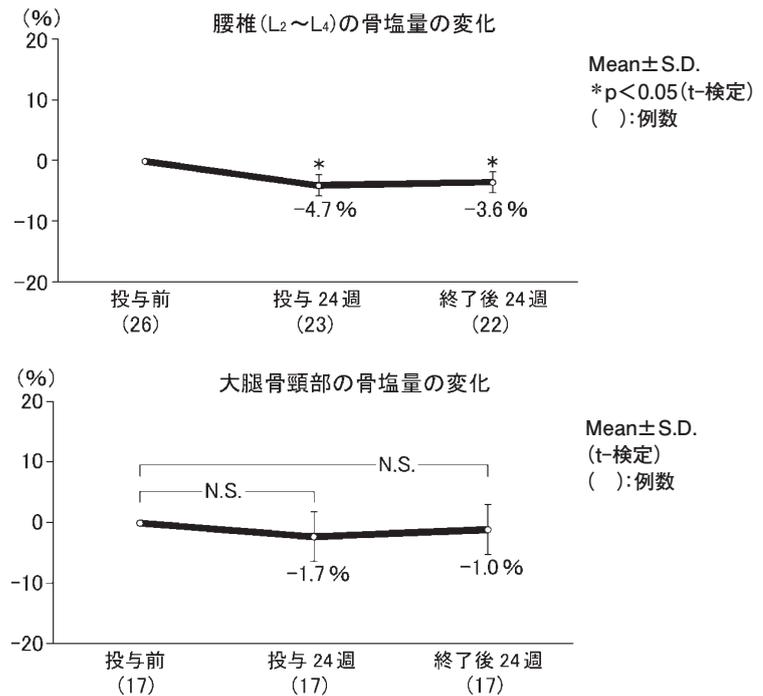
宇佐美道之ほか：泌尿器科紀要, 32(3), 493-501, 1986.

注) 本剤の子宮内膜症に対して承認されている用法及び用量は「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。」である。

2) 骨塩量に対する影響⁵⁾

子宮内膜症患者を対象にゾラデックス 1.8mg デポを 4 週ごとに 1 回、計 6 回投与し、骨塩量の変動を DXA 法を用いて検討した。その結果、腰椎の骨塩量は、ゾラデックス投与 24 週後に投与前値と比べて 4.7% と有意な減少を示し、投与終了 24 週後において回復傾向を示したものの、3.6% と有意な減少を認めた。一方、大腿骨頸部の骨塩量は投与 24 週後に 1.7% 減少したものの、投与前後で有意な変動は認めなかった。

水口弘司ほか：産婦人科の世界, 46(12), 947-959, 1994.



(3) 探索的試験：用量反応探索試験²⁾

子宮内膜症患者 17 例に対して、ゾラデックス 0.9mg/4 週, 1.8 mg/4 週, 3.6mg/4 週を 24 週間投与し、至適用量を検討した。全般改善度は、24 週時において「改善」以上が 0.9mg 群 20%, 1.8 mg 群 60%, 3.6mg 群 86% であり、0.9mg 群が他と比較して低い値を示した。安全度は、24 週時において 0.9mg 群 100%, 1.8mg 群 100%, 3.6mg 群 71% であり、3 群間に有意差は認められなかった。有用度は、24 週時において「有用」以上が 0.9mg 群 20%, 1.8 mg 群 80%, 3.6mg 群 100% であり、3 群間に有意差が認められた。平均血清中エストラジオール (E₂) 値は、3 群とも 4 週目以降 30pg/mL 以下で推移したが、0.9mg 群では 24 週目に 44pg/mL と上昇した。以上より、本剤は子宮内膜症の治療に有効であり、3.6mg 群で最大臨床効果が得られることが示唆された。0.9mg 群は臨床用量として不十分であると推察されたが、1.8mg 群については今後の臨床試験成績の結果によって判断されるべきと考えられた。

植村次雄ほか：薬理と治療, 20(9), 3823-3837, 1992.

注) 本剤の子宮内膜症に対して承認されている用法及び用量は「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験¹⁾

子宮内膜症患者 104 例に対して、二重盲検法によりゾラデックス 1.8mg/4 週又は 3.6mg/4 週を 24 週間投与し、至適用量を検討した。全般改善度（「改善」以上）は 1.8mg 群 87.0%、3.6mg 群 89.3% で、両群ともほぼ同程度の改善度を示した。安全度は 1.8mg 群 87.5%、3.6mg 群 78.6% であり、両群間に有意差は認められなかったものの、1.8mg 群が 3.6mg 群に比し優れる傾向が認められた。有用度はそれぞれ 82.6%、83.9% であり、両群間に有意差は認められなかった。血清中 E₂ 値は投与 4 週以降は両群とも閉経域の 30pg/mL 以下に抑制され、治療終了後 4 週には両群とも投与前値に復した。以上より、本剤の子宮内膜症に対する至適用量は 1.8mg/4 週であると判断された。

杉本 修ほか：産婦人科の世界, 49(1), 45-69, 1997.

注) 本剤の子宮内膜症に対して承認されている用法及び用量は「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。」である。

2) 比較試験⁴⁾

子宮内膜症患者 223 例に対して、ブセレリン酢酸塩（1 日 3 回（900µg/日）8 時間ごとに鼻腔内に噴霧）を対照薬として、24 週間投与の二重盲検比較試験を実施した。ゾラデックス 1.8mg の全般改善度は 82.1%（92/112 例）、安全度 87.5%（98/112 例）、有用度 78.6%（88/112 例）であり、ブセレリン酢酸塩に比し全般改善度及び有用度において有意に優れていたことより本剤の有用性が確認された。

杉本 修ほか：産婦人科の世界, 47(1), 61-88, 1995.

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

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

使用成績調査で、有効性解析対象症例 3,084 例における「中等度改善」以上の有効率は 66.2% であった。一方、安全性解析対象症例 3,220 例中 814 例 1,543 件に副作用が認められ、副作用発現率は 25.3% であった。

2004 年 10 月に再審査申請を行った結果、2009 年 12 月に薬事法第 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再審査結果を得た。

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

GnRH 誘導体 (リュープロレリン酢酸塩, ブセレリン酢酸塩, ナファレリン酢酸塩水和物)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁷⁾

作用部位：下垂体－性腺系

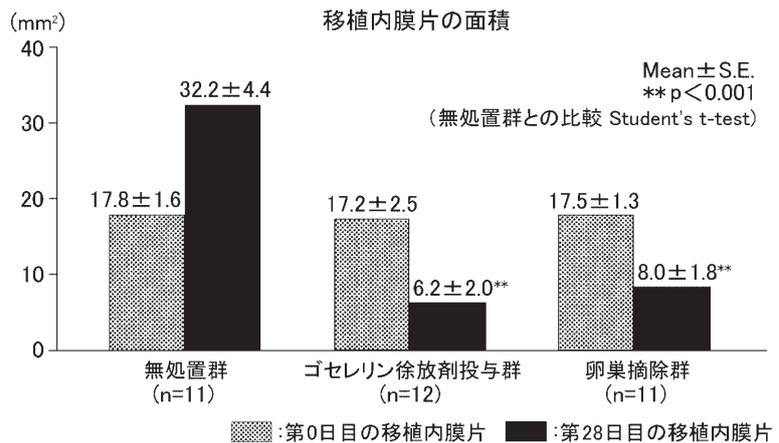
作用機序：ゴセレリンは黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH-RH) アゴニストとして下垂体 LH-RH 受容体に作用する。投与初期には受容体を刺激するためゴナドトロピンの分泌が増加するが、継続的刺激により受容体のダウンレギュレーションを引き起こし、ゴナドトロピン分泌能を低下させる。この下垂体－性腺系機能抑制に加えて、ラットの顆粒膜細胞培養系では、ゴセレリンがエストロゲン産生を直接抑制することが示された。これらの機序により、卵巣からのエストロゲン分泌が抑制され、子宮内膜症に対して効果を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 実験的子宮内膜症ラットに対する効果⁸⁾

実験的子宮内膜症ラットにゴセレリン徐放剤投与あるいは卵巣摘除し、28 日後に子宮内膜移植片の面積を測定した。

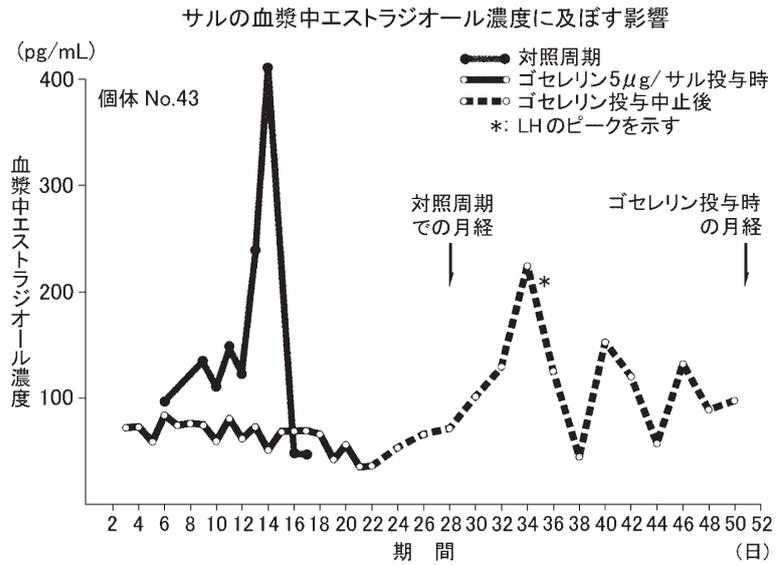
移植内膜片の平均面積は、無処置群では約 2 倍に増大し、嚢胞様を呈した。一方、ゴセレリン徐放剤投与群あるいは卵巣摘除群では面積は 50% 以上の減少を示し、病変は明らかに退行し、嚢胞様を呈していなかった。ゴセレリン徐放剤投与群と卵巣摘除群との間に有意差は認められなかった。



2) サルの内分泌に及ぼす影響⁹⁾

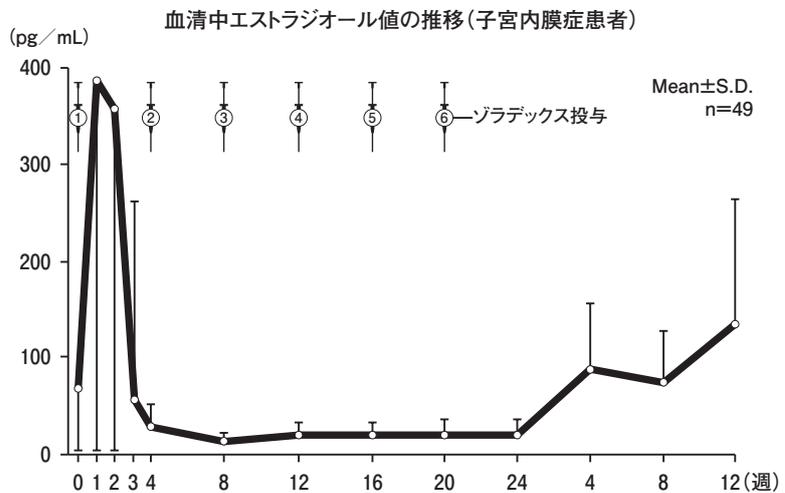
雌性サルの卵胞期初期に、ゴセレリン水性注射剤 5 μ g/サル (約 1 μ g/kg) を 20 日間連日皮下投与し、血中ホルモン濃度に対する影響を検討した。

ゴセレリン投与により月経周期の延長および血漿中 E₂ 濃度の低下が認められた。ゴセレリン投与中止後、血漿中 E₂ 濃度および LH 濃度の上昇が認められ、ゴセレリンのホルモン動態に及ぼす作用は可逆的であることが示された。



3) エストロゲンに及ぼす影響¹⁾

子宮内膜症患者を対象にゾラデックス 1.8mg デポを 4 週ごとに 1 回、計 6 回投与し、血清中エストラジオール値を経時的に再来月経終了時まで測定した。その結果、血清中エストラジオール値は投与 1 週間後に一過性の上昇を示すが、2 週間より下降し、4 週間には閉経レベルである 30pg/mL 以下に低下した。以後 4 週ごとに 1 回の投与により低値のエストラジオール値が継続し、24 週間の治療終了 4 週間後にほぼ投与前値に回復した。



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

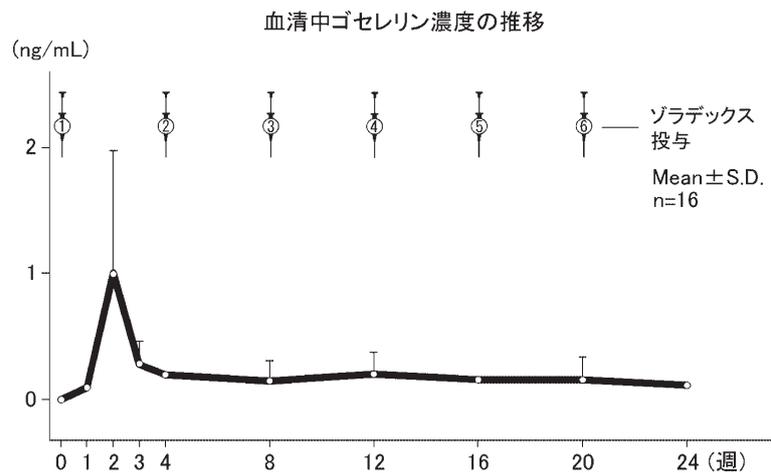
(2) 最高血中濃度到達時間¹⁾

投与約2週後（子宮内膜症患者を対象とした国内成績）

(3) 通常用量での血中濃度¹⁾

子宮内膜症患者にゾラデックス 1.8mg デポを4週間隔で6回皮下投与し、初回投与前、初回投与1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20及び24週後に血清中ゴセレリン濃度を測定した。

その結果、初回投与後のT_{max}は2週間であり、平均C_{max}は1.0ng/mLであった。初回投与4週後から24週後まで4週ごとに測定した投与前の平均血清中濃度（トラフ濃度）は0.2～0.3ng/mLであり、徐放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、蓄積傾向は認められなかった。



(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

67%（デポ剤連続2回投与による成績）

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス¹⁰⁾

7.98 ± 1.56L/hr（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）

3. 吸収

4. 分布

(5) 分布容積¹⁰⁾

44.1 ± 5.1L (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¹⁰⁾

20~28%

腹部皮下組織より吸収

(1) 血液-脳関門通過性

<参考>

[³H]-ゴセレリンをラットに単回皮下投与後、放射能の脳への分布は少なかった。

(2) 胎児への移行性

<参考>

ラット及びウサギにおいて、本剤関連物質の胎盤通過性が認められた。

(3) 乳汁中への移行性

<参考>

ラットにおいて本剤関連物質の乳汁移行性が認められた。

(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

<参考>

[³H]-ゴセレリンをラットに単回皮下投与後、放射能は腎臓、肝臓及び下垂体に比較的多く分布した。組織からの消失は速やかであり、反復投与による消失速度への影響は認められなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁰⁾

¹⁴C-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) 代謝に關与する酵素 (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) 代謝物活性の有無及び比率
<参考>

ゴセレリンの代謝物である 5-10hexo-peptideは、ゴセレリンの
最小有効量の 10,000 倍 (500µg/kg) を投与しても排卵誘発作用
を示さなかった (イヌ, ラット, ウサギ)。

(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

(1) 排泄部位¹⁰⁾

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¹⁰⁾

¹⁴C-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

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。]

(解説)

子宮内膜症は、子宮癌や卵巣癌といった悪性腫瘍等の類似疾患との鑑別が困難なことがあるため、本剤投与中に腫瘍が増大したり臨床症状の改善がみられない場合には、悪性腫瘍など他の疾患の可能性が疑われる。

よって、診断のつかない異常性器出血のある患者に対しては、投与を避ける必要がある。

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]

6.特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦 の項参照

2.3 授乳中の女性 [9.6参照]

6.特定の背景を有する患者に関する注意 (6) 授乳婦 の項参照

2.4 本剤の成分又はLH-RH作動薬に対して過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤及び他の GnRH アゴニストに過敏症の既往歴のある患者に対しては、投与を避ける必要がある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

(解説)

子宮内膜症は子宮癌や卵巣癌といった悪性腫瘍等の類似疾患との鑑別が困難なことがある。従って、本剤投与中に腫瘍が増大したり臨床症状の改善がみられない場合には悪性腫瘍など他の疾患の可能性が疑われるので投与を中止する必要がある。

8.2 初回投与初期に、下垂体一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。

(解説)

GnRH アゴニストの投与初期に血清エストロゲン濃度の一時的な上昇によると考えられる臨床症状の悪化が生じることがある。通常、これらの症状は一時的なものであり、本剤の投与継続中に軽快・消失する。

血清中のエストラジオール値を測定した臨床試験において、子宮内膜症に本剤を皮下投与したとき、血清エストラジオールは初期投与1～2週後にピークを示した後、投与3～4週後には、ほぼ閉経後レベルに低下した。その後4週毎の反復投与により、血清エストラジオール値は、閉経後レベルに維持されている。¹⁾

なお、本剤の国内臨床試験において、初回投与後1～4週の自覚症状の推移が調査されていた症例のうち、子宮内膜症20例に一過性の臨床症状(下腹痛、腰痛等)の悪化が認められた。臨床症状の悪化が認められた症例のうち、継続投与中の転帰が確認された全ての症例で、その症状は、軽快又は消失した。^{1,2)}

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]

(解説)

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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

(解説)

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。

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。

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]

(解説)

本剤投与中には、本剤の薬理作用である血中エストロゲンの低下作用により、骨塩量が減少する。従って、代謝性骨疾患のある患者に投与する場合には、投与前及び投与中に骨塩量の検査を行い、慎重に投与する必要がある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。 [2.2、7.1参照]

(解説)

ラット、ウサギで本剤によると考えられる催奇形性は報告されていないが、ラットで流産、早産、分娩遅延等の分娩障害が報告されている。また、妊娠初期に GnRH アゴニストを投与されていた患者において流産の報告がある。従って、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与できない。

さらに、投与開始にあたっては妊娠していないかどうか確認し、治療中はホルモン剤以外の避妊法を用いて避妊する必要がある。

(6) 授乳婦

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]

(解説)

動物実験で、本剤は乳汁中に移行することが確認されている。

従って、乳児の安全を考慮し、授乳中の患者に投与することは避ける。

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

(2) その他の副作用

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、膣 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
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とること。

(3) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合 計	
安全性評価対象例数	268	3,220	3,488	
副作用発現例数 (%)	201 (75.00%)	814 (25.28%)	1,015 (29.10%)	
副作用発現件数	438	1,543	1,981	
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	ウイルス性胃腸炎	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	注射部位膿瘍	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	髄膜炎	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	鼻咽頭炎	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	扁桃炎	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	膣炎	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
血液およびリンパ系障害	貧血	0 (0.00%)	2 (0.06%)	2 (0.06%)
	鉄欠乏性貧血	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	白血球減少症	0 (0.00%)	2 (0.06%)	2 (0.06%)
内分泌障害	甲状腺機能亢進症	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
代謝および栄養障害	食欲不振	1 (0.37%)	2 (0.06%)	3 (0.09%)
	食欲減退	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	高コレステロール血症	0 (0.00%)	6 (0.19%)	6 (0.17%)
	高カリウム血症	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	高脂血症	0 (0.00%)	9 (0.28%)	9 (0.26%)
	高トリグリセライド血症	0 (0.00%)	2 (0.06%)	2 (0.06%)
精神障害	不安	1 (0.37%)	4 (0.12%)	5 (0.14%)
	双極1型障害	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	抑うつ気分	1 (0.37%)	18 (0.56%)	19 (0.54%)
	不快気分	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	不眠症	8 (2.99%)	34 (1.06%)	42 (1.20%)
	易刺激性	0 (0.00%)	24 (0.75%)	24 (0.69%)
	リビドー減退	2 (0.75%)	0 (0.00%)	2 (0.06%)
	気分変動	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	神経過敏	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	神経症	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
精神症状	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)	
神経系障害	自律神経失調	0 (0.00%)	3 (0.09%)	3 (0.09%)
	手根管症候群	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	浮動性めまい	5 (1.87%)	27 (0.84%)	32 (0.92%)
	体位性めまい	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	頭痛	47 (17.54%)	116 (3.60%)	163 (4.67%)
	感覚減退	10 (3.73%)	12 (0.37%)	22 (0.63%)
	肋間神経痛	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	片頭痛	0 (0.00%)	3 (0.09%)	3 (0.09%)
	パーキンソン病	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	傾眠	0 (0.00%)	4 (0.12%)	4 (0.11%)
	振戦	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
眼障害	流涙増加	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
耳および迷路障害	突発難聴	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	耳鳴	0 (0.00%)	3 (0.09%)	3 (0.09%)
心臓障害	動悸	2 (0.75%)	12 (0.37%)	14 (0.40%)
血管障害	潮紅	0 (0.00%)	6 (0.19%)	6 (0.17%)
	ほてり	181 (67.54%)	517 (16.06%)	698 (20.01%)
	高血圧	0 (0.00%)	3 (0.09%)	3 (0.09%)
	末梢冷感	2 (0.75%)	1 (0.03%)	3 (0.09%)

副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例(件数)率 (%)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	呼吸困難	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	鼻出血	1 (0.37%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)
	喉頭不快感	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	鼻閉	1 (0.37%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)
	鼻漏	1 (0.37%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)
	上気道の炎症	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
胃腸障害	腹部膨満	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	腹痛	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	下腹部痛	0 (0.00%)	4 (0.12%)	4 (0.11%)
	上腹部痛	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	口唇炎	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	便秘	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	下痢	1 (0.37%)	2 (0.06%)	3 (0.09%)
	胃潰瘍	0 (0.00%)	2 (0.06%)	2 (0.06%)
	悪心	8 (2.99%)	24 (0.75%)	32 (0.92%)
	口腔浮腫	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	腹膜炎	0 (0.00%)	2 (0.06%)	2 (0.06%)
	嘔吐	1 (0.37%)	5 (0.16%)	6 (0.17%)
	肝胆道系障害	肝機能異常	0 (0.00%)	17 (0.53%)
高ビリルビン血症		0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
肝障害		0 (0.00%)	2 (0.06%)	2 (0.06%)
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	0 (0.00%)	3 (0.09%)	3 (0.09%)
	冷汗	4 (1.49%)	1 (0.03%)	5 (0.14%)
	面皰	1 (0.37%)	1 (0.03%)	2 (0.06%)
	皮膚炎	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	皮膚乾燥	1 (0.37%)	1 (0.03%)	2 (0.06%)
	湿疹	0 (0.00%)	2 (0.06%)	2 (0.06%)
	顔面浮腫	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	多汗症	13 (4.85%)	61 (1.89%)	74 (2.12%)
	寝汗	1 (0.37%)	3 (0.09%)	4 (0.11%)
	発疹	1 (0.37%)	2 (0.06%)	3 (0.09%)
	蕁麻疹	0 (0.00%)	2 (0.06%)	2 (0.06%)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	19 (7.09%)	10 (0.31%)	29 (0.83%)
	背部痛	7 (2.61%)	10 (0.31%)	17 (0.49%)
	筋骨格硬直	73 (27.24%)	113 (3.51%)	186 (5.33%)
	筋痛	0 (0.00%)	3 (0.09%)	3 (0.09%)
	頸部痛	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	関節症	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	骨粗鬆症	0 (0.00%)	5 (0.16%)	5 (0.14%)
	四肢痛	0 (0.00%)	2 (0.06%)	2 (0.06%)
	顎痛	0 (0.00%)	2 (0.06%)	2 (0.06%)
腎および尿路障害	排尿困難	2 (0.75%)	0 (0.00%)	2 (0.06%)
生殖系および乳房障害	乳房不快感	4 (1.49%)	1 (0.03%)	5 (0.14%)
	乳房痛	0 (0.00%)	2 (0.06%)	2 (0.06%)
	月経困難症	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	性交困難	2 (0.75%)	2 (0.06%)	4 (0.11%)
	性器出血	0 (0.00%)	110 (3.42%)	110 (3.15%)
	閉経期症状	0 (0.00%)	63 (1.96%)	63 (1.81%)
	膣分泌物	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	萎縮性膣炎	0 (0.00%)	4 (0.12%)	4 (0.11%)
	外陰膣乾燥	7 (2.61%)	2 (0.06%)	9 (0.26%)
	消退出血	0 (0.00%)	4 (0.12%)	4 (0.11%)

	副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率 (%)		
全身障害および投与局所様態	無力症	0 (0.00%)	2 (0.06%)	2 (0.06%)
	胸部不快感	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	胸痛	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	疲労	1 (0.37%)	3 (0.09%)	4 (0.11%)
	異常感	1 (0.37%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)
	冷感	1 (0.37%)	4 (0.12%)	5 (0.14%)
	熱感	0 (0.00%)	4 (0.12%)	4 (0.11%)
	全身性浮腫	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	注射部位紅斑	1 (0.37%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)
	注射部位出血	4 (1.49%)	21 (0.65%)	25 (0.72%)
	注射部位硬結	0 (0.00%)	2 (0.06%)	2 (0.06%)
	注射部位疼痛	3 (1.12%)	9 (0.28%)	12 (0.34%)
	注射部位そう痒感	0 (0.00%)	3 (0.09%)	3 (0.09%)
	注射部位発疹	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	注射部位反応	1 (0.37%)	1 (0.03%)	2 (0.06%)
	注射部位腫脹	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	けん怠感	11 (4.10%)	31 (0.96%)	42 (1.20%)
	浮腫	3 (1.12%)	9 (0.28%)	12 (0.34%)
	末梢性浮腫	0 (0.00%)	2 (0.06%)	2 (0.06%)
	疼痛	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
発熱	0 (0.00%)	8 (0.25%)	8 (0.23%)	
口渇	1 (0.37%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)	
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.00%)	21 (0.65%)	21 (0.60%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.00%)	14 (0.43%)	14 (0.40%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.00%)	5 (0.16%)	5 (0.14%)
	血中ビリルビン増加	0 (0.00%)	2 (0.06%)	2 (0.06%)
	血中カルシウム増加	1 (0.37%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)
	血中コレステロール増加	0 (0.00%)	19 (0.59%)	19 (0.54%)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.00%)	4 (0.12%)	4 (0.11%)
	血中ブドウ糖増加	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	血中乳酸脱水素酵素減少	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.00%)	8 (0.25%)	8 (0.23%)
	血中リン増加	1 (0.37%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)
	血中ナトリウム減少	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	血中トリグリセライド増加	0 (0.00%)	7 (0.22%)	7 (0.20%)
	血中尿酸増加	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	骨密度減少	0 (0.00%)	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	糖鎖抗原 125 増加	0 (0.00%)	2 (0.06%)	2 (0.06%)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.00%)	13 (0.40%)	13 (0.37%)
	ヘマトクリット増加	0 (0.00%)	3 (0.09%)	3 (0.09%)
	肝機能検査値異常	0 (0.00%)	4 (0.12%)	4 (0.11%)
	血小板数増加	0 (0.00%)	2 (0.06%)	2 (0.06%)
	赤血球数増加	0 (0.00%)	2 (0.06%)	2 (0.06%)
	体重減少	0 (0.00%)	3 (0.09%)	3 (0.09%)
	体重増加	0 (0.00%)	2 (0.06%)	2 (0.06%)
	白血球数減少	1 (0.37%)	3 (0.09%)	4 (0.11%)
白血球数増加	0 (0.00%)	2 (0.06%)	2 (0.06%)	

MedDRA Ver.7.0 で集計

(4) 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

患者背景要因別副作用発現状況（使用成績調査）

背景要因		症例数	副作用発現症例数 (%)
全 体		3220	814 (25.28)
患者年齢	14 歳以上～ 25 歳未満	271	69 (25.46)
	25 歳以上～ 35 歳未満	1055	287 (27.20)
	35 歳以上～ 45 歳未満	1082	285 (26.34)
	45 歳以上～ 60 歳以下	812	173 (21.31)
	不 明	0	0 -
妊 娠	無 し	3219	814 (25.29)
	有 り	0	0 -
	不 明	1	0 (0.00)
使用理由	子宮内膜症	2997	766 (25.56)
	そ の 他	223	48 (21.52)
	不 明	0	0 -
診断方法	臨床診断のみ	2592	641 (24.73)
	確定診断	627	173 (27.59)
	不 明	1	0 (0.00)
入外区分	入 院	18	4 (22.22)
	外 来	3022	770 (25.48)
	入院←→外来	180	40 (22.22)
	不 明	0	0 -
罹病期間	0 日～ 1 ヶ月未満	162	26 (16.05)
	1 ヶ月以上～ 6 ヶ月未満	538	108 (20.07)
	6 ヶ月以上～ 1 年未満	166	35 (21.08)
	1 年以上～ 2 年未満	216	52 (24.07)
	2 年以上～ 3 年未満	123	38 (30.89)
	3 年以上～ 4 年未満	111	36 (32.43)
	4 年以上～ 5 年未満	68	18 (26.47)
	5 年以上～ 10 年未満	164	51 (31.10)
	10 年以上～ 26 年以下	68	22 (32.35)
	不 明	1604	428 (26.68)
既往歴	無 し	2684	650 (24.22)
	有 り	527	161 (30.55)
	不 明	9	3 (33.33)
アレルギー歴	無 し	3027	727 (24.02)
	有 り	168	74 (44.05)
	不 明	25	13 (52.00)
婚姻暦	無 し	1103	302 (27.38)
	有 り	2092	503 (24.04)
	不 明	25	9 (36.00)
妊娠歴	無 し	1407	377 (26.79)
	有 り	1789	435 (24.32)
	不 明	24	2 (8.33)
分娩歴	無 し	1625	436 (26.83)
	有 り	1568	376 (23.98)
	不 明	27	2 (7.41)
副作用歴	無 し	3079	741 (24.07)
	有 り	93	50 (53.76)
	不 明	48	23 (47.92)

背景要因			症例数	副作用発現症例数 (%)
投与前の治療歴	治療剤	無し	2410	597 (24.77)
		有り	776	207 (26.68)
		不明	34	10 (29.41)
	手術	無し	2773	684 (24.67)
		有り	441	130 (29.48)
		不明	6	0 (0.00)
合併症	無し	1831	448 (24.47)	
	有り	1383	362 (26.17)	
	不明	6	4 (66.67)	
	子宮筋腫	966	222 (22.98)	
	腎疾患	9	2 (22.22)	
	肝疾患	17	7 (41.18)	
	高血圧	38	12 (31.58)	
	内分泌疾患	38	16 (42.11)	
糖尿病	20	4 (20.00)		
その他	565	185 (32.74)		
投与回数	1回	160	40 (25.00)	
	2回	167	40 (23.95)	
	3回	247	59 (23.89)	
	4回	325	93 (28.62)	
	5回	230	56 (24.35)	
	6回	2020	517 (25.59)	
	7回	52	6 (11.54)	
	8回	9	2 (22.22)	
	9回	8	1 (12.50)	
	10回	1	0 (0.00)	
	11回	1	0 (0.00)	
(副作用発現迄の) 投与期間	投与前より	4	3 (75.00)	
	1日以上～ 42日未満	442	318 (71.95)	
	42日以上～ 70日未満	352	232 (65.91)	
	70日以上～ 98日未満	311	129 (41.48)	
	98日以上～ 126日未満	291	73 (25.09)	
	126日以上～ 154日未満	204	29 (14.22)	
	154日以上～ 182日未満	1285	19 (1.48)	
	182日以上～ 550日以下	327	7 (2.14)	
	不明	4	4 (100.00)	
本剤継続投与未実施理由	6ヵ月間投与した為	2073	521 (25.13)	
	治癒又は軽快	363	49 (13.50)	
	有害事象発現	158	153 (96.84)	
	効果不十分	36	8 (22.22)	
	来院せず	211	28 (13.27)	
	その他	373	55 (14.75)	
不明	3	0 (0.00)		
併用薬	無し	2218	379 (17.09)	
	有り	1002	435 (43.41)	
	不明	0	0 -	

背景要因		症例数	副作用発現症例数 (%)
併用療法	無し	3018	772 (25.58)
	有り	201	42 (20.90)
	不明	1	0 (0.00)
	開腹鏡	60	9 (15.00)
	開腹	80	19 (23.75)
	その他	39	9 (23.08)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<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：2006年PDR)

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与時

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

14.2.2 投与部位

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

(解説)

14.2.1 (1) ゴラデックスの注射針は、特別にデザインされたシャープな針先を持ち、皮膚に過度な負担をかけることなく、ゴラデックス 1.8mgデポを前腹部皮下に挿入することができる。また、ゴラデックス1.8mgデポの大きさは、直径約1.2mm、重量にして約9mgにすぎない。局所麻酔の注射自体も痛みを伴うことから、多くの場合、局所麻酔を併用することなくゴラデックス 1.8mg デポが投与されている。

しかしながら、医師の判断により、必要に応じて、予め投与部位に局所麻酔を施行することができる。

14.2.2 投与時の注意事項を記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

本剤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スリン濃度の低下、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が、生物学的に意義のある変化とは考えられなかった。

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

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ 値 (mg/kg)

動物 \ 投与経路	皮 下	静脈内
マウス	>800	56
ラット	>400	雄：30～40 雌：20～40
イヌ	> 20	— —

(2) 反復投与毒性試験

ラット (5, 50, 500µg/kg/日, 皮下注), イヌ (5, 50, 250µg/kg/日, 筋注) に 13 週間連続投与した結果, 本剤の薬理作用に起因する生殖器の萎縮性の変化などが認められた。これらの変化は休薬により回復性が認められた。毒性学的な最大無作用量はラットで 500µg/kg/日, イヌで 250µg/kg/日と考えられた。

ラット (雄 1000, 2000µg/28 日, 雌 500, 1000µg/28 日, 徐放製剤) での 12 ヶ月毒性試験, イヌ (45, 90mg/28 日, 徐放製剤) での 14 ヶ月毒性試験において, 本剤の薬理作用に起因する生殖器の萎縮性の変化などが認められた。これらの変化は休薬により回復性が認められた。

また, ラットの 12 ヶ月毒性試験で, 良性の下垂体腺腫の発生が対照群に比し増加したが, 種特異的な変化と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

ラット交配前～交配期投与試験では雌雄とも交尾能, 受精能が低下したが, 休薬により回復性が認められた。また, 妊娠ラットへの投与により, 流・早産あるいは分娩遅延等が認められた。なお, ラット及びウサギにおいて, 催奇形性は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

がん原性試験において, マウスでは胃幽门部ポリープ, 膵島細胞の過形成が, またラットでは下垂体腫瘍の発生増加が認められた。これらの変化はいずれも種特異的な変化と考えられた。

その他, 抗原性や変異原性を示さなかった。

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
2. 貯法・保存条件	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	<p>【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</p> <p>【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。</p>
4. 承認条件	該当しない
5. 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）
6. 同一成分・同効薬	同一成分：ゾラデックス 3.6mg デポ，ゾラデックス LA 10.8mg デポ 同 効 薬：リュープロレリン酢酸塩，ブセレリン酢酸塩，ナファレリン酢酸塩水和物
7. 国際誕生年月日	1986年12月1日
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	輸入承認年月日：2000年7月3日 承認番号：21200AMY00146
9. 薬価基準収載年月日	2000年8月25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	該当しない
11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果公表年月日：2009年12月21日 再審査結果の内容： 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再審査結果を得た。
12. 再審査期間	4年（2000年7月3日～2004年7月2日）
13. 長期投与の可否	該当しない
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	2499406G2021
15. 保険給付上の注意	特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 杉本 修ほか：産婦人科の世界, 49(1), 45-69, 1997. ID : 31994
 - 2) 植村次雄ほか：薬理と治療, 20(9), 3823-3837. 1992. ID : 31064
 - 3) 飯尾一登ほか：産婦人科の世界, 46(9), 709-717, 1994. ID : 31038
 - 4) 杉本 修ほか：産婦人科の世界, 47(1), 61-88, 1995. ID : 31026
 - 5) 水口弘司ほか：産婦人科の世界, 46(12), 947-959, 1994. ID : 31030
 - 6) 宇佐美道之ほか：泌尿器科紀要, 32(3), 493-501, 1986. ID : 31089
 - 7) Furr, B.J.A. : R. Soc. Med. Inc. Congr. Symp. Ser., (125), 1-15, 1987. ID : 32020
 - 8) 社内資料 (実験的子宮内膜症ラットに対する効果) ID : 63400
(承認年月日 : 2000.07.03、申請資料概要ホ1.1)
 - 9) Furr, B.J.A. : アイ・シー・アイファーマ製薬※資料. ID : 32004
 - 10) Cockshott, I.D. : Clin. Pharmacokinet., 39(1), 27-48, 2000. ID : 58348
- ID : 文献参照番号

※アイ・シー・アイファーマ (ICIファーマ) 製薬 : 現アストラゼネカ株式会社

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

本剤と同一の製剤（ゾラデックス 1.8mg）は外国では発売されていないが、同一成分を含むゾラデックス 3.6mg が子宮内膜症の適応で外国で発売されている。（2022年現在）

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：子宮内膜症

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。

主な外国における子宮内膜症の許認可取得年月，効能又は効果，用法及び用量等は次の通りである。

国名	英国	米国
会社名	AstraZeneca	TerSera Therapeutics
販売名	ZOLADEX3.6mg Implant	ZOLADEX3.6mg
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3.6mg）を含有する。	
発売年	1986年	1990年
効能又は効果	<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 ・ 子宮内膜症：子宮内膜症に伴う疼痛の軽減及び病巣の縮小，病巣数の減少 ・ 子宮内膜の萎縮：子宮内膜剥離あるいは切除術に先がけての子宮内膜の萎縮 ・ 子宮筋腫：手術前の貧血を呈した子宮筋腫患者の鉄剤との併用療法における血液学的検査値の改善 ・ 人工授精補助：過剰排卵のための下垂体ダウンレギュレーション 	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 子宮内膜症： 機能不全不正出血のための子宮内膜アブレーションに先がけての子宮内膜の萎縮

国名	英国	米国
用法 及び 用量	<p>本剤1筒を前腹部に28日ごとに皮下注射する。</p> <p>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。</p>	<p>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。</p> <p>前立腺癌，閉経前及び閉経期乳癌：</p> <p>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。</p> <p>病期B2～Cの前立腺癌：</p> <p>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週前にゾラデックスの投与を開始し，放射線療法施行中も継続する。この場合，ゾラデックス3.6mg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デポを投与しても良い。</p>

(ABPI, PDR)

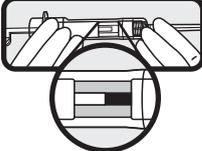
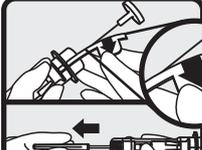
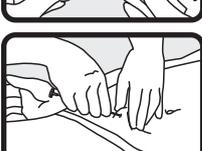
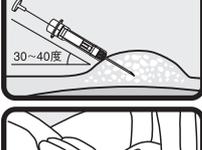
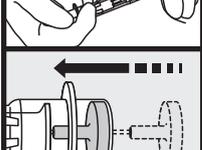
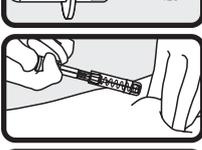
XIII. 備考

その他の関連資料

投与方法

(ゾラデックス1.8mgデポ投与前に必ずお読みください。)

投与する前に注入器のチャンバー(透明箇所)内にデポ剤(ゾラデックス)の存在を必ず確認してください。

- 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、開封部を十分広げた上で、プランジャーを引っ張らずに慎重に取り出します。(図1)
 (図1)
- ②投与する前に注入器のチャンバー(透明箇所)内にデポ剤(ゾラデックス)があることを確かめてください。(図2)
注) デポ剤はシリンジ内で移動するため、チャンバー(透明箇所)内に一部しか見えない場合があります。
 (図2)
- ③投与部位を消毒します。術創がある場合は術創とは反対側を投与部位に選んでください。
 (図3)
- ④プランジャー(押棒)を固定しているクリップをはずした後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(空気抜きのためではありません)。
 (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ポ剤を注入してください。プランジャー(押棒)の先端が注射針の針先より突出し、更に注射針カバーが作動して針刺し事故を防止します。(図5)
 (図5)
- ⑦投与終了後注射針を抜くと、注射針カバーが針先を覆います。(図6)
注) 注射針カバーが十分に作動しない場合には、針刺し事故に注意しながら投与部位から注射針を抜き、安全な方法で処理してください(注射針カバーが作動しない場合でもデポ剤の注入は完了しています)。
 (図6)
- ⑧投与部位は止血確認後に滅菌テープなどで保護してください。なお、出血を認める場合は、適切な止血処置を確実に行ってください。(図7)
 (図7)

