

審査報告書

令和4年7月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①スプレキュア点鼻液 0.15%
②ブセレリン点鼻液 0.15%「F」
- [一 般 名] ブセレリン酢酸塩
- [申 請 者] ①クリニジェン株式会社
②富士製薬工業株式会社
- [申請年月日] 令和4年4月5日
- [剤形・含量] 1瓶 10 mL 中にブセレリン酢酸塩 15.75 mg を含有する点鼻液剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
- [特 記 事 項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和4年2月2日付け薬生薬審発 0202 第 10 号）に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号）に基づく迅速審査
- [審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、令和4年1月28日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ブセレリン酢酸塩 生殖補助医療における早発排卵の防止」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の生殖補助医療における早発排卵の防止に関する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

①

子宮内膜症

中枢性思春期早発症

子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善

過多月経、下腹痛、腰痛、貧血

生殖補助医療における卵胞成熟

生殖補助医療における早発排卵の防止

②

子宮内膜症

中枢性思春期早発症

子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善

過多月経、下腹痛、腰痛、貧血

生殖補助医療における早発排卵の防止

(下線部追加)

[用法及び用量]

①

子宮内膜症及び子宮筋腫

通常、成人には1回あたり左右の鼻腔に各々1噴霧（1回あたりブセレリンとして計300μg）を1日3回、月経周期1～2日目より投与する。

なお、症状により適宜増減する。

中枢性思春期早発症

左右の鼻腔に各々1噴霧投与を1回投与（1回あたりブセレリンとして計300μg）とし、通常1日3～6回投与する。効果不十分のときは皮下注射法に切り替える。

本剤の効果は、本剤投与前と比較した投与2週以降における GnRH テストの血中 LH、FSH の反応性の低下及び血中性ステロイドの低下で判断する。

生殖補助医療における卵胞成熟

左右の鼻腔に各々1噴霧投与を1回投与（1回あたりブセレリンとして計300μg）とし、通常、採卵の34～36時間前に2回投与するが、患者の反応に応じて、投与回数は1回～4回の範囲で適宜調節する。

生殖補助医療における早発排卵の防止

通常、1回あたり左右の鼻腔に各々1噴霧（1回あたりブセレリンとして計300μg）を1日2～3回投与し、十分な効果が得られない場合は、1日4回投与することができる。

②

〈子宮内膜症、子宮筋腫〉

通常、成人には1回あたり左右の鼻腔に各々1噴霧（1回あたりブセレリンとして計300μg）を1日3回、月経周期1～2日目より投与する。なお、症状により適宜増減する。

〈中枢性思春期早発症〉

左右の鼻腔に各々1噴霧投与を1回投与（1回あたりブセレリンとして計300μg）とし、通常1日3～6回投与する。効果不十分のときは皮下注射法に切り替える。

本剤の効果は、本剤投与前と比較した投与2週以降における GnRH テストの血中 LH、FSH の反応性の低下及び血中性ステロイドの低下で判断する。

〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉

通常、1回あたり左右の鼻腔に各々1噴霧（1回あたりブセレリンとして計 300 μg）を1日 2～3回投与し、十分な効果が得られない場合は、1日 4回投与することができる。

（下線部変更）

審査報告

令和4年7月14日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ①スプレキュア点鼻液 0.15%
②ブセレリン点鼻液 0.15%「F」
- [一 般 名] ブセレリン酢酸塩
- [申 請 者] ①クリニジェン株式会社
②富士製薬工業株式会社
- [申請年月日] 令和4年4月5日
- [剤形・含量] 1 瓶 10 mL 中にブセレリン酢酸塩 15.75 mg を含有する点鼻液剤

[申請時の効能・効果]

①

子宮内膜症

中枢性思春期早発症

子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善

過多月経、下腹痛、腰痛、貧血

生殖補助医療における卵胞成熟

生殖補助医療における早発排卵の防止

②

子宮内膜症、中枢性思春期早発症

子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善

過多月経、下腹痛、腰痛、貧血

生殖補助医療における早発排卵の防止

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

①

子宮内膜症及び子宮筋腫

通常、成人には1回あたり左右の鼻腔内に各々1噴霧ずつ(1回あたりブセレリンとして計300 µg)を1日3回、月経周期1～2日目より投与する。

なお、症状により適宜増減する。

中枢性思春期早発症

左右の鼻腔に各々1噴霧投与を1回投与（1回あたりブセレリンとして計300μg）とし、通常1日3～6回投与する。効果不十分のときは皮下注射法に切り替える。

本剤の効果は、本剤投与前と比較した投与2週以降における GnRH テストの血中 LH、FSH の反応性の低下及び血中性ステロイドの低下で判断する。

生殖補助医療における卵胞成熟

左右の鼻腔に各々1噴霧投与を1回投与（1回あたりブセレリンとして計300μg）とし、通常、採卵の34～36時間前に2回投与するが、患者の反応に応じて、投与回数は1回～4回の範囲で適宜調節する。

生殖補助医療における早発排卵の防止

通常、左右の鼻腔内に各々1噴霧投与（ブセレリンとして300μg）を1日2～3回投与する。十分な効果が得られない場合は、1回あたり左右の鼻腔内に各々1噴霧投与（ブセレリンとして300μg）を1日4回投与することができる。

②

〔子宮内膜症及び子宮筋腫〕

通常、成人には1回あたり左右の鼻腔内に各々1噴霧ずつ（ブセレリンとして300μg）を1日3回、月経周期1～2日目より投与する。なお、症状により適宜増減する。

〔中枢性思春期早発症〕

左右の鼻腔に各々1噴霧投与（ブセレリンとして300μg）を1回投与とし、通常1日3～6回投与する。効果不十分のときは皮下注射法に切り替える。

本剤の効果は、本剤投与前と比較した投与2週以降における GnRH テストの血中 LH、FSH の反応性の低下及び血中性ステロイドの低下で判定する。

〔生殖補助医療における早発排卵の防止〕

通常、1回あたり左右の鼻腔内に各々1噴霧ずつ（ブセレリンとして300μg）を1日2又は3回投与とし、十分な効果が得られない場合は、1回あたり左右の鼻腔内に各々1噴霧ずつ（ブセレリンとして300μg）を1日4回投与することができる。

（下線部追加）

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略.....	4
3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	6
4. 総合評価.....	6

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、独国ヘキスト社（現：サノフィ社）によって創製された GnRH アゴニストであり、本邦では、1988 年 6 月に「子宮内膜症」の効能・効果で承認されて以降、「中枢性思春期早発症」等に係る効能・効果が追加で承認されている。海外においては、2022 年 7 月現在、本薬は子宮内膜症等の様々な効能・効果にて、欧州を含む 13 の国又は地域で承認されている。

生理的には、内因性のゴナドトロピンにより卵胞が発育し、一定以上の卵胞ホルモンの分泌が持続すると LH サージが惹起され、通常、単一の卵胞が排卵される。一方、ART では、IVF 等に用いる卵を複数採取するために、ゴナドトロピン等の卵巣刺激薬を投与して同時に複数の卵胞の発育を促し、排卵前に採卵するが、卵胞発育の過程で早発 LH サージが起きると採卵前に早発排卵が生じる可能性がある。GnRH アゴニストは、一定期間の投与により下垂体の GnRH 受容体を脱感作させ、内因性のゴナドトロピンの分泌を抑制して早発 LH サージを抑制し、複数卵胞発育のための COS、及びその後の採卵を可能とすると考えられている（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人日本生殖医学会; 2020. p24-5、37-8）。

本薬は、欧米等 6 カ国¹⁾のうち、英国及び独国で、ART における早発排卵の防止に係る効能・効果で承認されている。また、米国生殖医学会（ASRM）及び欧州生殖医学会（ESHRE）等の海外の診療ガイドライン（Fertil Steril 2018; 109: 993-9、Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009 等）並びに海外の成書（Textbook of Assisted Reproduction. Springer; 2020. p82）において、本薬を用いて早発排卵を防止しつつ複数の卵胞を発育させる方法は標準的な COS 法の一つと位置付けられており、海外臨床試験において本薬の ART における早発排卵の防止に関する有効性及び安全性が示されている（Hum Reprod 2000; 15: 526-31、Hum Reprod 2005; 20: 616-21 等）。国内臨床試験においても、本薬の ART における早発排卵の防止に関する有効性及び安全性が確認され（J Assist Reprod Genet. 2006; 23: 223-8、Reprod Med Biol. 2012; 11: 79-83 等）、調査研究（令和 2 年度 子ども・子育て支援推進調査研究事業 不妊治療の実態に関する調査研究 最終報告書. <https://www.mhlw.go.jp/content/000766912.pdf>（最終確認日：2022 年 7 月 14 日））、公表文献及び国内の成書（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p320、378-86、図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第 3 版. 中外医学社; 2018. p135-40）等から、本邦の医療現場において本薬が ART における早発排卵の防止に広く使用されている実態が確認できる。さらに、本邦の診療実態を踏まえて作成された国内の診療ガイドライン（生殖医療ガイドライン. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2021. p29-31）において、ART における早発排卵の防止のための本薬の使用が推奨されている。

国内外での本薬の使用状況を踏まえ、一般社団法人日本生殖医学会より、本薬の ART における早発排卵の防止に関する要望が提出された。令和 3 年 9 月 13 日開催の第 47 回検討会議において、本要望内容は医療上の必要性が高いと判断され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（令和 3 年 9 月 15 日付け医政研発 0915 第 13 号・薬生薬審発 0915 第 13 号）によりサノフィ株式会社²⁾に対して開発要請がなされた。その後、令和 3 年 12 月 20 日開催の第 49 回検討会議において、公知申請の該当性報告書が取り纏められた。当該報告書に基づき、令和 4 年 1 月 28 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において事前評価が行われ、製造販売承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和 4 年 2 月 2 日付け薬生薬審発 0202 第 10 号）及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適

1) 米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州

2) スプレキユア点鼻液 0.15%は、2022 年 4 月 1 日にクリニジェン株式会社に承継された。

応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け厚生労働省医薬品局総務課・厚生労働省医薬食品局審査管理課・厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）等について、更に追加・修正すべき点はないか検討した。

2.R.1 添付文書（案）について

機構は、本薬の ART における早発排卵の防止の目的での使用に係る安全性情報を踏まえ、本申請効能・効果及び用法・用量での使用にあたり、添付文書（案）における注意喚起が十分であるのか検討するよう求めた。

クリニジェン株式会社は、以下のように説明した。スプレキュア点鼻液 0.15%の販売開始（1988 年 8 月）から 2022 年 4 月 30 日までに得られた国内副作用報告（重篤）のうち、ART における早発排卵の防止の目的でスプレキュア点鼻液 0.15%が使用された可能性がある症例において認められた事象は、OHSS 8 件、脳梗塞、腹水及び卵巣出血各 1 件であった。また、ART における早発排卵の防止の目的で本薬をロング法³⁾で使用した国内外の臨床試験において、主な有害事象として OHSS、流産、異所性妊娠、妊娠中絶の恐れ、悪阻、尿閉及び腹痛が認められたが、これらはいずれも本薬との関連性は低いと判断された。

これまでに得られた安全性情報を踏まえ、本申請における添付文書の注意喚起の充足性について、以下のように検討した。OHSS に関連する事象については、本薬との関連性が否定できない重篤な事象として報告されていることから、ART における早発排卵の防止の目的で本薬を使用するにあたり注意を要する事象と判断し、添付文書に注意喚起を追加することとする。また、国内副作用報告で認められた OHSS に関連する事象以外の事象である卵巣出血は集積件数が少なく本薬との関連性が判断できる情報が十分でないこと、国内外の臨床試験で認められた事象についてはいずれも本薬との関連性は低いと判断されていることから、OHSS に関連する事象以外の注意喚起を現時点で追加する必要はないと考える。したがって、スプレキュア点鼻液 0.15%を ART における早発排卵の防止の目的で使用するにあたり、注意すべき事象は OHSS であるが、公知申請の該当性報告書の内容に沿って、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用することや、OHSS に関する注意喚起を行うことで添付文書の注意喚起は十分と考える。

3) GnRH アゴニストによって下垂体脱感作を成立させた後に外因性のゴナドトロピンを投与方法（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p320）。

富士製薬工業株式会社は、以下のように説明した。ブセレリン点鼻液 0.15%「F」の販売開始（2000 年 7 月）から 2022 年 4 月 30 日までに得られた国内副作用報告（重篤）のうち、ART における早発排卵の防止の目的でブセレリン点鼻液 0.15%「F」が使用された可能性のある症例において認められた事象は、OHSS 18 件、肺水腫、深部静脈血栓症、脳梗塞、運動機能障害、言語障害、咀嚼障害、嚥下障害、下垂体出血、口腔咽頭痛及び疼痛各 1 件であった。また、ART における早発排卵の防止の目的で本薬をロング法³⁾で使用した国内外の臨床試験において、主な有害事象として OHSS、流産、異所性妊娠、妊娠中絶の恐れ、悪阻、尿閉及び腹痛が認められたが、これらはいずれも本薬との関連性は低いと判断された。

これまでに得られた安全性情報を踏まえ、本申請における添付文書の注意喚起の充足性について、以下のように検討した。OHSS に関連する事象については、本薬との関連性が否定できない重篤な事象として報告されていることに加え、本薬の投与開始直後に内因性のゴナドトロピンの分泌が一過性に亢進することを考慮すると、ART における早発排卵の防止の目的で本薬をショート法⁴⁾で使用する場合には本薬が OHSS の発症要因となる可能性は否定できないと考えることから、本申請に際して、OHSS に関して添付文書に注意喚起を追加することとする。また、国内副作用報告で認められた OHSS に関連する事象以外の事象について、下垂体出血は集積件数が少なく本薬との関連性が不明であり、口腔咽頭痛及び疼痛は現行の添付文書で注意喚起している事象であること、国内外の臨床試験で認められた事象についてはいずれも本薬との関連性は低いと判断されていることから、現時点では OHSS に関連する事象以外の注意喚起の追加は不要と考える。したがって、ブセレリン点鼻液 0.15%「F」を ART における早発排卵の防止の目的で使用するにあたり、注意すべき事象は OHSS であるが、公知申請の該当性報告書の内容に沿って、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用することや、OHSS に関する注意喚起をすることで注意喚起は十分と考える。

機構は、以下のように考える。公知申請の該当性報告書に加えて、申請者から提示された安全性情報から、OHSS に関連する事象以外の注意喚起を追加することは不要とする申請者の対応は妥当と判断する。OHSS に関連する事象については、本薬との関連が否定できない脳梗塞を含む血栓塞栓症等を伴う OHSS の発現が国内副作用報告で認められており、本薬の投与開始初期はゴナドトロピンの分泌が一過性に亢進することから、ART における早発排卵の防止での本薬の投与方法によっては、本薬は OHSS の発症要因となる可能性がある。以上を踏まえると、本薬を ART における早発排卵の防止の目的で使用する際に OHSS は特に注意を要する事象であるが、公知申請の該当性報告書に記載があるとおり、OHSS は不妊治療で注意すべき事象として医療現場で認知され、その管理方法も定着している。したがって、申請者が提案したように、公知申請の該当性報告書に沿って不妊治療に十分な知識及び経験のある医師のもとで使用することを添付文書で規定し、本薬の副作用として OHSS が発現することを注意喚起することは妥当と判断する。

以上に加えて、OHSS は重症化すると脳梗塞や肺塞栓を含む血栓塞栓症を伴う場合もあることから、機構は、申請者が提案する注意喚起に加えて、OHSS の重症化のリスクを最小化するために、患者に対して、注意すべき自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）や急激な体重増加が認められた場合には、直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明する旨を注意喚起することも必要と判断し、申請者に対応を求め、適切に対応された。

4) GnRH アゴニスト投与直後の一過性のゴナドトロピン分泌亢進作用（フレアアップ）を利用して COS 開始初期の卵巣刺激を増強しつつ、その後に生じる下垂体脱感作によって早発排卵を防止する方法（生殖医療の必修知識 2020, 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020, p320）。

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和4年2月2日付け薬生薬審発 0202 第 10 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

令和4年1月28日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果、用法・用量について、以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

①

子宮内膜症

中枢性思春期早発症

子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善

過多月経、下腹痛、腰痛、貧血

生殖補助医療における卵胞成熟

生殖補助医療における早発排卵の防止

②

子宮内膜症

中枢性思春期早発症

子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善

過多月経、下腹痛、腰痛、貧血

生殖補助医療における早発排卵の防止

(下線部追加)

[用法・用量]

①

子宮内膜症及び子宮筋腫

通常、成人には1回あたり左右の鼻腔に各々1噴霧（1回あたりブセレリンとして計 300 µg）を1日3回、月経周期1～2日目より投与する。

なお、症状により適宜増減する。

中枢性思春期早発症

左右の鼻腔に各々1噴霧投与を1回投与（1回あたりブセレリンとして計 300 µg）とし、通常1日3～6回投与する。効果不十分のときは皮下注射法に切り替える。

本剤の効果は、本剤投与前と比較した投与2週以降における GnRH テストの血中 LH、FSH の反応性の低下及び血中性ステロイドの低下で判断する。

生殖補助医療における卵胞成熟

左右の鼻腔に各々1噴霧投与を1回投与（1回あたりブセレリンとして計300μg）とし、通常、採卵の34～36時間前に2回投与するが、患者の反応に応じて、投与回数は1回～4回の範囲で適宜調節する。

生殖補助医療における早発排卵の防止

通常、1回あたり左右の鼻腔に各々1噴霧（1回あたりブセレリンとして計300μg）を1日2～3回投与し、十分な効果が得られない場合は、1日4回投与することができる。

②

〈子宮内膜症、子宮筋腫〉

通常、成人には1回あたり左右の鼻腔に各々1噴霧（1回あたりブセレリンとして計300μg）を1日3回、月経周期1～2日目より投与する。なお、症状により適宜増減する。

〈中枢性思春期早発症〉

左右の鼻腔に各々1噴霧投与を1回投与（1回あたりブセレリンとして計300μg）とし、通常1日3～6回投与する。効果不十分のときは皮下注射法に切り替える。

本剤の効果は、本剤投与前と比較した投与2週以降における GnRH テストの血中 LH、FSH の反応性の低下及び血中性ステロイドの低下で判断する。

〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉

通常、1回あたり左右の鼻腔に各々1噴霧（1回あたりブセレリンとして計300μg）を1日2～3回投与し、十分な効果が得られない場合は、1日4回投与することができる。

（下線部変更）

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ART	Assisted reproductive technology	生殖補助医療
COS	Controlled ovarian stimulation	調節卵巣刺激
GnRH	Gonadotropin releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
IVF	<i>In vitro</i> fertilization	体外受精
LH	Luteinizing hormone	黄体化ホルモン
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
検討会議	—	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の該当性報告書	—	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書 ブセレリン酢酸塩 生殖補助医療における 早発排卵の防止
本薬	—	ブセレリン酢酸塩