

令和4年8月4日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

### 審査報告書の修正表

[販売名] ナサニール点鼻液 0.2%  
[一般名] ナファレリン酢酸塩水和物  
[申請者] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 令和4年2月25日

令和4年7月14日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

### 記

頁	行	修正後	修正前
3	3	1995年 <u>1</u> 月	1995年 <u>4</u> 月

(下線部変更)

以上

## 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] ナサニール点鼻液 0.2%  
[一般名] ナファレリン酢酸塩水和物  
[申請者] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 令和4年2月25日  
[剤形・含量] 1瓶5mL中にナファレリンとして10mg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 薬生薬審発0202第12号)に基づく承認申請  
「薬事・食品衛生審議会です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 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：ナファレリン酢酸塩水和物 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]

子宮内膜症

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]

子宮内膜症

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、貧血の改善

通常、成人には1回あたり片側の鼻腔に1噴霧（ナファレリンとして 200 µg）を1日2回、月経周期1～2日目より投与する。

生殖補助医療における早発排卵の防止

通常、1回あたり片側の鼻腔に1噴霧（ナファレリンとして 200 µg）を1日2回投与する。

（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] ナサニール点鼻液 0.2%  
[一般名] ナファレリン酢酸塩水和物  
[申請者] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 令和4年2月25日  
[剤形・含量] 1瓶5mL中にナファレリンとして10mgを含有する点鼻用液剤

## [申請時の効能・効果]

子宮内膜症  
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]

子宮内膜症  
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

通常、成人には1回あたり片側の鼻腔内に1噴霧（ナファレリンとして200 $\mu$ g）を1日2回、月経周期1～2日目より投与する。

生殖補助医療における早発排卵の防止

通常、1回あたり片側の鼻腔内に1噴霧（ナファレリンとして200 $\mu$ g）を1日2回投与する。

(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 ..... 5
4. 総合評価 ..... 5

[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、米国シンテックス社（現：ファイザー社）によって創製された GnRH アゴニストであり、本邦では、1995 年 1\*月に「子宮内膜症」の効能・効果で承認され、1999 年 3 月に「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」の効能・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効能・効果にて、米国、欧州を含む 18 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, p37-8）。

本薬は、欧米等 6 カ国<sup>1)</sup>のうち、米国、独国、仏国及び豪州で、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 における早発排卵に対する有効性及び安全性が示されている（A comparison of nafarelin acetate with buserelin in long protocol GnRH analogue controlled in-vitro fertilisation treatment. G.D. Searle & Co., Protocol SPL/NAF118/GB; Report No. CL 6369, 1993 February 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（Fertil Steril 2001; 76: 532-7、日本不妊学会雑誌 1998; 43: 275-9）、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. p320-25、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 12 号・薬生薬審発 0915 第 12 号）により申請者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、本剤の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。

1) 米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州

\*薬事・食品衛生審議会 医薬品第一部会上程時に訂正（訂正前：4）

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12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・食品衛生審議会での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。

申請者は、以下のように説明した。令和4年4月30日までに得られた国内副作用報告（重篤）のうち、不妊治療の目的で本薬が使用された症例において認められた事象はOHSS 1例であった。公知申請の該当性報告書に記載されているように、本薬をショート法<sup>2)</sup>で用いる場合、本薬投与開始直後の一過性のゴナドトロピン分泌亢進を利用して卵胞発育を促進していることを考慮すると、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が、OHSSはARTにおいて発現に注意すべき有害事象として本邦の医療現場で広く知られており、診療ガイドラインや成書等でリスク因子やリスクの回避方法、発現時の対処方法等が示され、その管理方法については医療現場で定着している。したがって、OHSSについては、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで、適切に管理されれば、臨床的に大きな問題とはならないと考える。また、海外臨床試験で認められた主な有害事象は、OHSS、頭痛、ホットフラッシュ、鼻炎、吐き気、震え、嘔吐、感染症、卵巣嚢胞等であり、このうち入院に至った有害事象はOHSS 2例、吐き気、震え、嘔吐及び感染症各1例であったが、OHSS及び卵巣嚢胞を除き、いずれも本薬との関連性は低いと判断された。したがって、ARTにおける早発排卵の防止での本薬の使用に際して、卵巣嚢胞は注意喚起することが妥当と考える。また、既承認効能・効果である子宮内膜症での本薬の使用に際して卵巣嚢胞破裂が生じる可能性を注意喚起しているが、海外でARTにおいて本薬が投与された症例での卵巣嚢胞破裂の報告があることから、卵巣嚢胞破裂が本申請内容での使用時にも注意を要する事象であることがわかるように注意喚起することが妥当と考える。

---

2) 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）。

上記の他に、追加で得られた重篤な事象に関する安全性情報（副作用情報、文献情報及び海外措置報告等）はなかった。

以上より、今回の申請に際し、公知申請の該当性報告書の内容に沿った以下の内容に加えて、卵巢嚢胞が発現する可能性があること、及び ART における早発排卵の防止を目的とした本薬の投与でも卵巢嚢胞が破裂する可能性があることを添付文書に追加することで、注意喚起は十分と考える。

- 本薬は、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。
- 本薬投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。

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、卵巢嚢胞及びその破裂に関連した注意喚起を行う申請者の対応は妥当と判断する。また、本薬との関連が否定できない OHSS が国内副作用報告及び海外臨床試験で認められており、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の目的での本薬の投与方法によっては、本薬は OHSS の発症要因になる可能性がある。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 の発現には特に注意を要するが、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と判断する。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、本剤の副作用として OHSS が発現すること、及び 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。

### 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12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]

子宮内膜症

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]

子宮内膜症

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

通常、成人には1回あたり片側の鼻腔に1噴霧（ナファレリンとして200 µg）を1日2回、月経周期1～2日目より投与する。

生殖補助医療における早発排卵の防止

通常、1回あたり片側の鼻腔に1噴霧（ナファレリンとして200 µg）を1日2回投与する。

(下線部追加)

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 ナファレリン酢酸塩水和物 生殖補助医療における早発排卵の防止
本剤	—	ナサニール点鼻液 0.2%
本薬	—	ナファレリン酢酸塩水和物