

審査報告書

令和4年8月5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] カバサール錠 0.25 mg
[一般名] カベルゴリン
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和4年3月23日
[剤形・含量] 1錠中にカベルゴリン 0.25 mg を含有する錠剤
[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25日付け薬生薬審発0225第1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2月25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：カベルゴリン 生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制」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伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制に対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]

パーキンソン病

乳汁漏出症

高プロラクチン血性排卵障害

高プロラクチン血性下垂体腺腫(外科的処置を必要としない場合に限る)

産褥性乳汁分泌抑制

生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制

(下線部追加)

[用法及び用量]

パーキンソン病

通常、成人にはカベルゴリンとして1日量0.25 mgから始め、2週目には1日量を0.5 mgとし、以後経過を観察しながら、1週間毎に1日量として0.5 mgずつ増量し、維持量を定めるが、最高用量は1日3 mgとする。いずれの投与量の場合も1日1回朝食後経口投与する。

乳汁漏出症

高プロラクチン血性排卵障害

高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）

通常、成人には1週1回（同一曜日）就寝前経口投与とし、カベルゴリンとして1回量0.25 mgから始め、以後臨床症状を観察しながら、少なくとも2週間以上の間隔で1回量を0.25 mgずつ増量し、維持量（標準1回量0.25～0.75 mg）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1回量の上限は1.0 mgとする。

産褥性乳汁分泌抑制

通常、成人にはカベルゴリンとして1.0 mgを胎児娩出後に1回のみ食後に経口投与する。

生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制

通常、カベルゴリンとして1日1回0.5 mgを最終的な卵胞成熟の誘発日又は採卵日から7～8日間、就寝前に経口投与する。

(下線部追加)

審査報告

令和4年8月4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] カバサール錠 0.25 mg
[一般名] カベルゴリン
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和4年3月23日
[剤形・含量] 1錠中にカベルゴリン 0.25 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

パーキンソン病

乳汁漏出症

高プロラクチン血性排卵障害

高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）

産褥性乳汁分泌抑制

生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

パーキンソン病

通常、成人にはカベルゴリンとして1日量 0.25 mg から始め、2週目には1日量を 0.5 mg とし、以後経過を観察しながら、1週間毎に1日量として 0.5 mg ずつ増量し、維持量を定めるが、最高用量は1日 3 mg とする。いずれの投与量の場合も1日1回朝食後経口投与する。

乳汁漏出症

高プロラクチン血性排卵障害

高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）

通常、成人には1週1回（同一曜日）就寝前経口投与とし、カベルゴリンとして1回量 0.25 mg から始め、以後臨床症状を観察しながら、少なくとも2週間以上の間隔で1回量を 0.25 mg ずつ増量し、維持量（標準1回量 0.25～0.75 mg）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1回量の上限は 1.0 mg とする。

産褥性乳汁分泌抑制

通常、成人にはカベルゴリンとして 1.0 mg を胎児娩出後に1回のみ食後に経口投与する。

生殖補助医療に伴う卵巢過剰刺激症候群の発症抑制

通常、成人にはカベルゴリンとして1日1回0.5 mgを最終的な卵胞成熟の誘発日又は採卵日から7～8日間、就寝前に経口投与する。

(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、ファルマシア社（現：ファイザー社）によって開発された麦角系ドパミンアゴニストであり、本邦では、1999年6月に「パーキンソン病」の効能・効果で承認されて以降、「乳汁漏出症」等の効能・効果が追加で承認されている。海外においては、2022年8月現在、本薬はパーキンソン病等の効能・効果にて、80以上の国又は地域で承認されている。

OHSSは、不妊治療で卵巣が過剰に刺激されることにより、卵巣の嚢胞性腫大を来し、全身の毛細血管透過性亢進により血漿成分が血管外へ漏出し、循環血液量減少、血液濃縮、胸・腹水貯留が生じた状態であり、重症例では、卵巣捻転、卵巣破裂、血栓塞栓症（脳梗塞、肺塞栓を含む）、肺水腫、腎不全等に至ることもある事象である（産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. p156-8）。OHSSで生じる血管透過性亢進にはVEGF等の増加が関係していると考えられており（生殖医療の必修知識2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p435-44）、ドパミンアゴニストである本薬は、VEGFによる血管透過性亢進を阻害しOHSSの発症を抑制すると考えられている（Fertil Steril 2016; 106: 1634-47、J Obstet Gynaecol Can. 2014; 36: 1024-33等）。

本薬について、OHSSの発症抑制に係る効能・効果は、欧米等6カ国¹⁾を含むいずれの国又は地域でも承認されていないものの、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 2016; 106: 1634-47、Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009等）並びに海外の成書（Textbook of Assisted Reproduction. Springer; 2020. p338）では、本薬の投与がARTに伴うOHSSの発症抑制の方策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に伴うOHSSの発症抑制に関する有効性及び安全性が示されている（J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2931-7、J Reprod Med 2015; 60: 48-54等）。本邦では、本薬のOHSSの発症抑制に係る有用性を検討した臨床試験は確認できないものの、国内の診療ガイドラインや成書（産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. p156-8、生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p435-44等）において、本薬の投与はARTに伴うOHSSの発症抑制の方策の一つと位置付けられており、公的な研究事業で得られた調査結果（一般社団法人日本生殖医学会. 生殖医療に係る医薬品の使用実態調査報告書（2021年12月27日））からOHSSの発症抑制を目的とした本薬の使用実態が確認できる。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. p57-61）において、ART施行中のOHSSハイリスク患者でOHSSの発症や重症化を予防する対策の一つとして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に伴うOHSSの発症抑制に関する要望が提出された。令和3年10月13日開催の第48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10月15日付け医政研発1015第7号・薬生薬審発1015第11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4年1月26日開催の第50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2月25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。

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25日付け薬生薬審発0225第1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

1) 米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州

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、本薬を ART に伴う OHSS の発症抑制の目的で使用した際の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。本剤の販売開始（1999 年 8 月）以降 2022 年 5 月 31 日までに収集した国内副作用報告の中で、本剤を OHSS の発症抑制の目的で使用した際の副作用の報告はない。また、海外の副作用報告や措置報告等からも、本薬を ART に伴う OHSS の発症抑制の目的で使用した際に、既承認での使用と比べて新たな安全性上の懸念を示唆するような情報は得られていない。OHSS の発症抑制に関してヒドロキシエチルデンプン含有製剤への本薬の上乗せ効果を評価した海外臨床試験（Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012; 165: 254-8）では、本薬群の 1 例に重度の悪心及び嘔吐が認められており、OHSS の発症抑制におけるドパミンアゴニストの有効性及び安全性を評価したメタアナリシス（Cochrane Database Syst Rev 2016; 11: CD008605）でも、ドパミンアゴニストがプラセボ又は非介入と比較して胃腸障害等の有害事象の発現割合を増加させることが示されているが、これらの事象は既承認効能・効果で本剤を使用した際にも発現することが知られており、添付文書において既に注意喚起がなされている。また、海外の成書（How to prepare the egg and embryo to maximize IVF success. Cambridge University Press; 2019. p627-8）で本薬を ART に伴う OHSS の発症抑制の目的で使用した際に発現する副作用として記載されている起立性低血圧についても、添付文書において既に注意喚起がなされていることから、本剤を ART に伴う OHSS の発症抑制の目的で使用するにあたり、新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、ART に伴う OHSS の発症リスクが高いと判断される患者に対してのみ本薬を投与する旨の注意喚起について、申請者が添付文書（案）で提示した所見（PCOS の有無、血清 AMH 濃度、血清エストラジオール濃度、卵胞数等）に基づくことにより当該患者を適切に選択することが可能であるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。OHSS のリスク因子として、国内外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. p57-61、Fertil Steril 2016; 106: 1634-47）では、PCOS、血中 AMH 濃度、血中エストラジオール濃度、卵胞数等を挙げている。したがって、それらの項目をモ

ニタリングし、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ように併せて注意喚起を行うことで、本剤の投与対象は適切に選択されると考える。

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、本薬を今回申請された効能・効果及び用法・用量で使用したときに胃腸障害及び起立性低血圧が認められていると判断できるが、これらの事象は既承認効能・効果及び用法・用量における使用での発現が既に注意喚起されており、それと同様の注意喚起をすることが適切と判断する。

本剤の投与対象である ART に伴う OHSS の発症リスクが高いと判断される患者の選択に際して考慮する患者背景について、国内外の診療ガイドライン等（生殖医療ガイドライン、一般社団法人 日本生殖医学会; 2021. p57-61、Fertil Steril 2016; 106: 1634-47、日産婦誌 2009; 61: 1138-45）で提示されている OHSS のリスク因子のうち、代表的な OHSS のリスク因子を網羅して注意喚起されていることから、妥当と判断する。一方、血清エストラジオール濃度や卵胞数等について、OHSS の発症リスクが高く本剤の投与対象であると判断すべき具体的な数値は添付文書（案）における注意喚起に含まれていないが、本薬の有効性を検討した海外臨床試験の選択基準や各診療ガイドライン等において示された血清エストラジオール濃度や卵胞数等の値は一意に定まっていないこと、OHSS の発症リスクは患者の状態や背景から総合的に評価する必要があること、並びに不妊治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用する旨を併せて注意喚起することを踏まえると、評価すべき項目のみを注意喚起することは妥当と判断する。

以上の検討を踏まえ、本剤の ART に伴う OHSS の発症抑制の目的での使用に関する添付文書（案）における注意喚起は妥当と判断する。

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25日付け薬生薬審発0225第1号）に基づく承認申請に基づき、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2月25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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果]

パーキンソン病

乳汁漏出症

高プロラクチン血性排卵障害

高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）

産褥性乳汁分泌抑制

生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制

（下線部追加）

[用法及び用量]

パーキンソン病

通常、成人にはカベルゴリンとして1日量0.25 mgから始め、2週目には1日量を0.5 mgとし、以後経過を観察しながら、1週間毎に1日量として0.5 mgずつ増量し、維持量を定めるが、最高用量は1日3 mgとする。いずれの投与量の場合も1日1回朝食後経口投与する。

乳汁漏出症

高プロラクチン血性排卵障害

高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）

通常、成人には1週1回（同一曜日）就寝前経口投与とし、カベルゴリンとして1回量0.25 mgから始め、以後臨床症状を観察しながら、少なくとも2週間以上の間隔で1回量を0.25 mgずつ増量し、維持量（標準1回量0.25～0.75 mg）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1回量の上限は1.0 mgとする。

産褥性乳汁分泌抑制

通常、成人にはカベルゴリンとして1.0 mgを胎児娩出後に1回のみ食後に経口投与する。

生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制

通常、カベルゴリンとして1日1回0.5 mgを最終的な卵胞成熟の誘発日又は採卵日から7～8日間、就寝前に経口投与する。

（下線部追加）

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AMH	Anti-Müllerian hormone	抗ミュラー管ホルモン
ART	Assisted reproductive technology	生殖補助医療
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
PCOS	Polycystic ovary syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
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 カベルゴリン 卵巣過剰刺激症候群の発症抑制
本剤	—	カバサル錠 0.25 mg
本薬	—	カベルゴリン