

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] セトロタイド注射用 0.25 mg
[一般名] セトロレリクス酢酸塩
[申請者] 日本化薬株式会社
[申請年月日] 令和4年3月25日
[剤形・含量] 1バイアル中にセトロレリクス酢酸塩として 0.27 mg (セトロレリクスとして 0.25 mg) を含有する凍結乾燥注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (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:セトロレリクス酢酸塩 調節卵巣刺激下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、本品目の調節卵巣刺激下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]

調節卵巣刺激下における早発排卵の防止

(変更なし)

[用法及び用量]

以下のいずれかで投与する。

・卵巣刺激開始6日目から最終的な卵胞成熟の誘発まで、セトロレリクスとして 0.25 mg を1日1回

腹部皮下に連日投与する。

- ・ 卵巣の反応に応じて本剤を投与開始し、最終的な卵胞成熟の誘発まで、セトロリクスとして 0.25 mg を 1 日 1 回腹部皮下に連日投与する。

(下線部変更)

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] セトロタイド注射用 0.25 mg
[一般名] セトロレリクス酢酸塩
[申請者] 日本化薬株式会社
[申請年月日] 令和4年3月25日
[剤形・含量] 1バイアル中にセトロレリクス酢酸塩として0.27 mg (セトロレリクスとして0.25 mg) を含有する凍結乾燥注射剤

[申請時の効能・効果]

調節卵巣刺激下における早発排卵の防止

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

卵巣の反応に応じて本剤を投与開始し、排卵誘発当日まで、セトロレリクスとして0.25 mgを1日1回腹部皮下に連日投与する。

(下線部変更)

[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2
2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略3
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

本剤は、独国 ASTA Medica 社（現：Aeterna Zentaris 社）により開発された GnRH アンタゴニストであるセトロレリクス酢酸塩を有効成分とする注射剤である。本邦では、本剤は、2006 年 4 月に「調節卵巣刺激下における早発排卵の防止」の効能・効果で承認されており、海外では、2022 年 8 月現在、本薬は 123 以上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 アンタゴニストは、下垂体の GnRH 受容体で GnRH の結合を競合阻害して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、COS により発育させた卵の排卵前の採取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. p25、37-8、320）。

COS 下における早発排卵の防止に係る本剤の本邦での既承認の用法・用量は、卵巣刺激開始 6 日目からセトロレリクスとして 0.25 mg を 1 日 1 回投与する方法のみであるが、国内外の成書では、GnRH アンタゴニストの投与開始のタイミングについて、卵巣反応に応じて投与を開始する方法が記載されている（Textbook of Assisted Reproduction. Springer; 2020. p90、生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p321-2）。

本申請は、本剤の用法・用量に卵巣反応に応じて本剤の投与を開始する方法を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請であり、本薬の申請用法・用量は、欧米等 6 カ国¹⁾のうち、英国、独国及び仏国において承認されている。また、欧州生殖医学会（ESHRE）の診療ガイドライン（Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009）及び海外の成書（Textbook of Assisted Reproduction. Springer; 2020. p90）において、本薬を卵巣反応に応じて投与し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、卵巣反応に応じて本薬を投与する方法での COS 下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（Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005; 120: 185-9、Fertil Steril. 2004; 81: 562-6 等）。国内においても、本薬の臨床使用実態に関する文献報告（Reprod Med Biol. 2015; 14: 79-84、Arch Gynecol Obstet. 2018; 298: 663-71 等）から、本邦の医療現場において、本薬が申請用法・用量で有効性及び安全性に大きな問題な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、卵巣反応に応じて本薬を投与する方法が ART における早発排卵の防止方法の一つとして推奨されている。

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、COS 下における早発排卵の防止について、卵巣反応に応じて本薬を投与する用法・用量の追加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 1 号・薬生薬審発 1015 第 5 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。

1) 米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州

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、本薬をCOS下における早発排卵の防止に申請用法・用量で使用した際の安全性情報を踏まえ、本申請用法・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。本剤の承認（2006年4月）以降2022年5月31日までに収集した国内副作用報告（重篤例）のうち、本薬が申請用法・用量で使用された症例において認められた事象は、流産9件、自然流産及び肺出血各1件であった。流産及び自然流産については、本薬投与との関連性は見出されていない。なお、ARTを受ける女性の流産率は一般女性より高いことについて、添付文書に記載している。肺出血（アレルギー性びまん性肺出血）については、本薬投与終了後に発現しており、事象の発現直前に投与された他剤との関連性がより疑われること、及び類似の事象は収集していないことから、当該症例に基づき注意喚起を追加する必要はないと考える。また、公知申請の該当性報告書に記載されているようにCOS下における早発排卵の防止の目的で本薬を申請用法・用量で使用した海外臨床試験で認められた主な有害事象はOHSSであったが、OHSSはCOSに使用するFSHやhMG等による、卵巣の過剰な刺激により認められる所見であり、ゴナドトロピン分泌抑制作用を有する本薬に起因して発現した可能性は低いことから、注意喚起を追加する必要はないと考える。上記の他に、本薬を申請用法・用量で使用した場合の注意すべき安全性情報（文献情報及び海外措置報告等）はなかった。

したがって、これらの安全性情報を踏まえて、本薬を申請用法・用量で使用するにあたり、注意喚起に追加すべき事項はないと考える。

機構は、本薬の申請用法・用量での使用において、卵巣反応を、経膈超音波検査で確認した発育卵胞の数・サイズに加え、血清エストラジオール濃度等も踏まえて判断する旨注意喚起する申請者案の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。卵巣反応（卵胞の発育）を判断する方法としては、最も汎用されていると考えられる経膈超音波検査によるモニタリングのほか、血清エストラジオール濃度の測定、血

清 LH 濃度の測定等の様々な方法があるとされている（生殖医療ガイドライン、一般社団法人 日本生殖医学会;2021. P32-3）。その中でも血清エストラジオール濃度は、欧州における本薬の用法・用量において、投与開始を判断する卵巣反応の指標として、超音波検査で確認する発育卵胞の数・サイズとともに例示されており、海外臨床試験でも本薬の投与開始タイミングの判断に、経膈超音波検査所見に加えて、血清エストラジオール濃度も考慮されている（Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 120: 185-9）ことから、血清エストラジオール濃度が本薬の投与開始時期の判断の参考とされることがあると考える。しかしながら、本薬の投与開始に最適な血清エストラジオール濃度値、及び経膈超音波検査による本薬の投与開始時期の判断が血清エストラジオール濃度の測定結果により変わり得るか否かは報告されていないこと等を踏まえると、血清エストラジオール濃度の測定の要否は、個々の患者背景等により、必要に応じて医師が判断することが適切と考えることから、本薬の投与開始は、経膈超音波検査の所見（発育卵胞の数・サイズ）等に基づき判断する旨注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。申請用法・用量において本剤の投与開始を判断する卵巣反応について、国内の診療ガイドラインでは、COS実施中の卵胞発育のモニタリングにおいて必須の検査である超音波検査に加え、血清エストラジオール濃度は、卵胞発育の指標となるためにCOS中に測定されている実態があり、またOHSSの予防や対策を講じる目安等に行っている実態がある旨記載されているが（生殖医療ガイドライン、一般社団法人 日本生殖医学会;2021. p32-3）、本薬を含むGnRHアンタゴニストの投与開始は主席卵胞径を踏まえて投与する方法が記載されている（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）。以上を踏まえると、本剤の投与開始の判断に際して、血清エストラジオール濃度は、考慮することが必須な所見ではなく、医師の判断により必要に応じて考慮されるものと判断できること、並びに本剤は不妊治療に知識及び経験を有する医師のもとで投与する旨の注意喚起を行うことから、申請者が説明するように、経膈超音波検査の所見（発育卵胞の数・サイズ）等に基づき本剤の投与開始時期を判断するよう規定することは妥当と判断する。

公知申請の該当性報告書に含まれる情報と申請者から提示された安全性情報に基づく新たな注意喚起の必要性について、以下のように考える。本薬を申請用法・用量で使用した国内副作用報告（重篤例）で報告された事象については、申請者の説明を踏まえると現時点で本薬の副作用として注意喚起をしないことは妥当と判断する。また、本薬を申請用法・用量で使用した海外臨床試験で認められたOHSSについては、本薬の薬理作用を踏まえると、本薬がOHSSの発症要因となる可能性は低く、本薬の副作用として注意喚起しないことは妥当と判断する。一方で、本薬が投与される状況下においては、本薬と併用する卵巣刺激や最終的な卵胞成熟のために投与する薬剤等により血栓塞栓症を伴う重篤なOHSSがあらわれることがあることから、本剤の添付文書におけるOHSSに関する注意喚起として、OHSSの重症化のリスクを最小化するために、本剤を用いた不妊治療に際してまず患者に対して注意すべき方策である、OHSSによる自覚症状（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ことを記載することが適切と判断する。

以上を踏まえて、機構は本剤の添付文書でOHSSに関する注意喚起を適切に行うよう申請者に対応を求めた。

申請者は、現行の添付文書のOHSSに関する記載内容は、OHSSが本剤の副作用ではないことを踏まえると、本剤ではなくOHSSの発症要因となる薬剤の添付文書で詳細に注意喚起されるべき内容であること等から削除するとともに、OHSSの重症化のリスクを最小化するために、本剤投与に際して行われ

ることが重要である上記の内容を簡潔に注意喚起する旨説明し、機構は、申請者の対応は適切と判断した。

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25日付け薬生薬審発0225第1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、以下の用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[用法・用量]

以下のいずれかで投与する。

- ・卵巣刺激開始6日目から最終的な卵胞成熟の誘発まで、セトロレリクスとして0.25 mgを1日1回腹部皮下に連日投与する。
- ・卵巣の反応に応じて本剤を投与開始し、最終的な卵胞成熟の誘発まで、セトロレリクスとして0.25 mgを1日1回腹部皮下に連日投与する。

(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
FSH	Follicle-stimulating hormone	卵巣刺激ホルモン
GnRH	Gonadotropin releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
hMG	Human menopausal gonadotropin	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン
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 セトロレリクス酢酸塩 調節卵巣刺激下における早発排卵の防止
本剤	—	セトロタイド注射用 0.25 mg
本薬	—	セトロレリクス酢酸塩