

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

|          |  |  |
|----------|--|--|
| 会社名      | 日本化薬株式会社   |  |
| 要望された医薬品 | 要望番号   | IV-127   |
|          | 成分名<br>(一般名)                                     | セトロレリクス酢酸塩   |
|          | 販売名  | セトロタイド注射用 0.25mg   |
|          | 未承認薬・<br>適応外薬の<br>分類<br>(必ずいずれ<br>かをチェック<br>する。) | <input type="checkbox"/> 未承認薬<br><br>〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国にお<br>ける承認取得〕<br><br><input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし |
|          | <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬         |  |
| 要望内容     | 効能・効果<br>(要望された<br>効能・効果に<br>ついて記載す<br>る。)       | 調節卵巣刺激下における早発排卵の防止   |
|          | 用法・用量<br>(要望された<br>用法・用量に<br>ついて記載す<br>る。)       | 卵巣の反応に応じて本剤を投与開始し、採卵誘発当日ま<br>で、セトロレリクスとして 0.25mg を 1 日 1 回腹部皮下に<br>連日投与する。   |
|          | 備考   | (特記事項等) 特記事項なし<br>卵巣の反応は、発育卵胞の数・サイズ並びに／又は血清エ<br>ストラジオール濃度等を踏まえて総合的に判断する。<br><br><input type="checkbox"/> 小児に関する要望<br>(該当する場合はチェックする。)      |

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| 希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。） | 該当なし<br>約 _____ 人<br><推定方法>   |
| 現在の国内の開発状況                           | <input type="checkbox"/> 現在開発中<br>{ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中                      }<br><br><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない<br>{ <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし                      }<br>(特記事項等) |
| 意思<br>企業としての開発の                      | <input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし<br><br>(開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u> )<br><br>要望書に記載された既存のエビデンスに基づく公知申請が妥当と考える。   |

|   |  |
|---|--|
| <p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性<br/>(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p> | <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない<br/>(上記に分類した根拠)</p> <p>本剤の適応疾病は不妊症であり、不妊症カップルの精神的・身体的負担や仕事・家事や家族関係等への影響は大きく、日常生活に著しい影響を及ぼすと判断した。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない<br/>(上記に分類した根拠)</p> <p>欧米及び国内において、セトロレリクスは調節卵巣刺激下における早発排卵の防止法として有効であることを支持するエビデンスが存在する。国内で承認された用法は、卵巣刺激開始 6 日目にセトロレリクスを投与開始する用法 (固定法) である。卵胞の発育状況に応じてセトロレリクスを投与開始するフレキシブル法はこれまでの用法にはなかったが、国内外で行われている実態があり、エビデンスとしても有効であることが示されている。以上のことから、「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。</p> |
| <p>備考</p>   | <p>特記事項なし</p>  |

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <p>欧米等 6 か国での承認状況<br/>(該当国にチ</p> | <p>要望書のとおり</p> <p><input type="checkbox"/>米国    <input type="checkbox"/>英国    <input type="checkbox"/>独国    <input type="checkbox"/>仏国    <input type="checkbox"/>加国    <input type="checkbox"/>豪州</p> |
|----------------------------------|--|

|   |   |          |  |
|---|---|----------|--|
| <p>チェックし、該当国の承認内容を記載する。）</p>  | 〔欧米等 6 各国での承認内容〕  |          |  |
|   | 欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）  |          |  |
|   | 米国  | 販売名（企業名） |  |
|   |   | 効能・効果    |  |
|   |   | 用法・用量    |  |
|   |   | 備考       |  |
|   | 英国  | 販売名（企業名） |  |
|   |   | 効能・効果    |  |
|   |   | 用法・用量    |  |
|   |   | 備考       |  |
|   | 独国  | 販売名（企業名） |  |
|   |   | 効能・効果    |  |
|   |   | 用法・用量    |  |
|   |   | 備考       |  |
|   | 仏国  | 販売名（企業名） |  |
|   |   | 効能・効果    |  |
|   |   | 用法・用量    |  |
|   |   | 備考       |  |
|   | 加国  | 販売名（企業名） |  |
|   |   | 効能・効果    |  |
|   |   | 用法・用量    |  |
|   |   | 備考       |  |
|   | 豪国  | 販売名（企業名） |  |
|   |   | 効能・効果    |  |
| 用法・用量   |   |          |  |
| 備考  |   |          |  |
| <p>欧米等 6 各国での標準的使用状況<br/>（欧米等 6 各国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p> | <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 |          |  |
|   | 〔欧米等 6 各国での標準的使用内容〕   |          |  |
| 欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）   |   |          |  |
| 米国  | ガイドライン名   |          |  |
|   | 効能・効果<br>（または効能・効果に関連のある記載箇所）   |          |  |
|   | 用法・用量<br>（または用法・用量に関連のある記載箇所）   |          |  |

|    |  |                                       |  |
|----|--|---------------------------------------|--|
|    |  | ガイドライン<br>の根拠論文                       |  |
|    |  | 備考                                    |  |
| 英国 |  | ガイドライ<br>ン名                           |  |
|    |  | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所) |  |
|    |  | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所) |  |
|    |  | ガイドライン<br>の根拠論文                       |  |
|    |  | 備考                                    |  |
| 独国 |  | ガイドライ<br>ン名                           |  |
|    |  | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所) |  |
|    |  | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所) |  |
|    |  | ガイドライン<br>の根拠論文                       |  |
|    |  | 備考                                    |  |
| 仏国 |  | ガイドライ<br>ン名                           |  |
|    |  | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所) |  |
|    |  | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所) |  |
|    |  | ガイドライン<br>の根拠論文                       |  |
|    |  | 備考                                    |  |
| 加国 |  | ガイドライ<br>ン名                           |  |
|    |  | 効能・効果                                 |  |

|  |    |                               |  |
|--|----|-------------------------------|--|
|  |    | (または効能・効果に関連のある記載箇所)          |  |
|  |    | 用法・用量<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | ガイドライ<br>ンの根拠論<br>文           |  |
|  |    | 備考                            |  |
|  | 豪州 | ガイドライ<br>ン名                   |  |
|  |    | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | ガイドライ<br>ンの根拠論<br>文           |  |
|  |    | 備考                            |  |

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

2019年7月1日にEUで承認されたflexible法の用法の申請時に、Merck Europe B.V.社より提出されたCTD 2.5項（作成日：2019年8月19日）より関連する文献等を選定した。

上記CTD 2.5における文献検索は、EMBACE及びPubMed/Medlineを使用し、以下の検索語を用いた。

- “GnRH agonist and GnRH antagonist”
- “agonist and antagonist”
- “flexible antagonist”
- “flexible and fixed antagonist”

flexible 法を使用したランダム化比較試験に係る公表文献として 14 報（調節卵巣刺激下の早発排卵防止法として確立している GnRH アゴニストを用いる方法（アゴニスト法）との比較：9 報<sup>1) -9)</sup>、GnRH アンタゴニストの固定法との比較：4 報<sup>10)-13)</sup>、GnRH アンタゴニストの flexible 法における異なる投与開始タイミングの比較：1 報<sup>14)</sup>）を抽出した。

<海外における臨床試験等>

抽出した文献及びその概略は要望書のとおり

<日本における臨床試験等<sup>\*</sup>>

なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

## （2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

要望書のとおり

## （3）教科書等への標準的治療としての記載状況

要望書のとおり

## （4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<日本におけるガイドライン等>

要望書のとおり

<海外におけるガイドライン等>

European Society of Human Reproduction and Embryology（欧州生殖医学会）が 2019 年 10 月に発出した調節卵巣刺激法に関するガイドライン『“OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI” – Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology』<sup>15)</sup>の『5.2 GnRH antagonist protocol』において、GnRH アンタゴニストの投与開始タイミングについて、固定法（卵巣刺激の 6 日目）とフレキシブル法（主席卵胞径 14 mm）の間に、治療のアウトカムの差異はみられないこと（Escudero. *et al.*, 2004<sup>11)</sup>）が記載されている。

## （5）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 本邦での臨床使用実態の把握を目的に行われた使用成績調査<sup>16)</sup>

セトロタイド注射用 0.25mg 及び同 3mg の使用実態下における副作用の発現状況、安全性又は有効性に影響を与えると考えられる要因及び投与方法選択理由等を把握することを目的に、中央登録方式にて平成 18 年 10 月から平成 20 年 12 月までに調査予定症例数を 1000 例として使用成績調査が実施され、61 施設から 1108 例の調査票が収集された。

調査票を回収した 1108 例全例が安全性解析症例とされ、そのうち 0.25mg 反復投与方法が用いられた症例は 1006 例、副作用発現症例率は 1.3% (13/1006 例) であった。副作用の内訳 (全 13 例 20 件) は、注射部位発赤 8 件、注射部位そう痒感 8 件、卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) 3 件、性器出血 1 件であり、重篤な副作用はなかった。有効性について、セトロタイド 0.25mg 製剤を投与された症例のうち 990 例が有効性解析対象症例とされ、承認時の臨床試験と同様「排卵誘発剤投与の有無」及び「早発排卵発現の有無」を評価した。その結果、「排卵誘発剤投与あり」の症例の割合は 98.6% (976/990 例) であり、「早発排卵発現なし」の症例の割合は 97.9% (969/990) であった。以上より、本剤の安全性及び有効性について特段の対応が必要な問題点はないと判断された。

セトロタイド 0.25mg 製剤の投与開始時期を調査した結果、卵巣刺激開始から 8 日目以降が 40.2% (404/1006 例)、7 日目が 21.0% (211/1006 例)、6 日目が 22.8% (229/1006 例)、1～5 日目が 15.7% (158/1006 例) で、卵巣刺激を実施しなかった症例が 4 例あった。投与方法選択理由として、調査担当医師が 3mg 単回投与方法又は 0.25mg 反復投与方法のいずれかを選択した理由について調査した結果、最も多かったのは「患者の内分泌特性を考慮」で 298/1006 であった。以上のことから使用実態下では、医師が承認用法・用量外の投与開始の必要性を判断してセトロタイド 0.25mg を投与開始していることが示唆された。以下、再審査申請資料より、セトロタイド 0.25mg 製剤の使用実態下での投与開始時期別の安全性 (表 1) 及び有効性 (表 2・表 3) に係る結果を記載する。

表 1. 0.25mg 製剤の投与開始時期別の副作用発現状況

| 項目                   |         | 症例数 (%)        |           |             | 検定 a)   |
|----------------------|---------|----------------|-----------|-------------|---------|
|                      |         | 合計             | 副作用発現有    | 副作用発現無      |         |
|                      |         | 1,006 (100.00) | 13 (1.29) | 993 (98.71) |         |
| 投与<br>開始<br>時期<br>b) | 1～5 日目  | 158 (15.71)    | 1 (0.63)  | 157 (99.37) | p=0.399 |
|                      | 6 日目    | 229 (22.76)    | 7 (3.06)  | 222 (96.94) |         |
|                      | 7 日目    | 211 (20.97)    | 1 (0.47)  | 210 (99.53) |         |
|                      | 8 日目以降  | 404 (40.16)    | 4 (0.99)  | 400 (99.01) |         |
|                      | 算出不能 c) | 4 (0.4)        | 0 (0.00)  | 4 (100.00)  | -       |

- a) Mann-Whitney の U 検定 (両側)
- b) 卵巣刺激開始からの日数
- c) 卵巣刺激を実施しなかったため算出できず

表 2. 0.25mg 製剤の投与開始時期別の排卵誘発剤投与の有無

| 項目                   |        | 症例数(%)      |             |          | 検定 a)   |
|----------------------|--------|-------------|-------------|----------|---------|
|                      |        | 合計          | 排卵誘発有       | 排卵誘発無    |         |
|                      |        | 990 (100.0) | 976 (98.6)  | 14 (1.4) |         |
| 投与<br>開始<br>時期<br>b) | 1～5 日目 | 155 (15.7)  | 155 (100.0) | 0 (0.0)  | p=0.153 |
|                      | 6 日目   | 229 (23.1)  | 225 (98.3)  | 4 (1.7)  |         |
|                      | 7 日目   | 207 (20.9)  | 205 (99.0)  | 2 (1.0)  |         |
|                      | 8 日目以降 | 399 (40.3)  | 391 (98.0)  | 8 (2.0)  |         |

a) Mann-Whitney の U 検定 (両側)

b) 卵巣刺激開始からの日数

表 3. 0.25mg 製剤の投与開始時期別の早発排卵の有無

| 項目                   |        | 症例数(%)      |          |            | 検定 a)       |
|----------------------|--------|-------------|----------|------------|-------------|
|                      |        | 合計          | 早発排卵有    | 早発排卵無      |             |
|                      |        | 990 (100.0) | 21 (2.1) | 969 (97.9) |             |
| 投与<br>開始<br>時期<br>b) | 1～5 日目 | 155 (15.7)  | 2 (1.3)  | 153 (98.7) | p=0.041 *c) |
|                      | 6 日目   | 229 (23.1)  | 2 (0.9)  | 227 (99.1) |             |
|                      | 7 日目   | 207 (20.9)  | 4 (1.9)  | 203 (98.1) |             |
|                      | 8 日目以降 | 399 (40.3)  | 13 (3.3) | 386 (96.7) |             |

\* : p<0.05

a) Mann-Whitney の U 検定 (両側)

b) 卵巣刺激開始からの日数

c) 本剤の投与が 8 日目以降と遅くなると早発排卵有の症例が増加した。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 既承認の効能・効果と同じため特段の意見なし。

<要望用法・用量について>

1) 上記のとおり、欧米等において承認された flexible 法を支持するエビデンスとして、無作為化比較試験の文献 (アゴニスト法との比較が 9 報、アンタゴニスト固定法との比較が 4 報、flexible 法の投与タイミング間の比較が 1 報) があり、要望用法・用量を含む flexible 法は、臨床的妊娠の達成等のアウトカムにおいて固定法と同様と報告されている。また、国内においても本剤を固定法以外の用法で使用するについて一定の実績がある。以上のことから本剤の用法・用量として要望用法・用量を追加することは妥当と考える。

なお、要望用法・用量は以下の記載が適切と考える。

| 現記載   | 修正案 (下線部修正)  |
|---|--|
| 卵巣の反応に応じて本剤を投与開始し、<br><b>採卵</b> 誘発当日まで、セトロレリクスとして<br>0.25mg を 1 日 1 回腹部皮下に連日投<br>与する。 | 卵巣の反応に応じて本剤を投与開始し、<br><b>排卵</b> 誘発当日まで、セトロレリクスとし<br>て 0.25mg を 1 日 1 回腹部皮下に連日投<br>与する。 |

<臨床的位置づけについて>

1) 国内において承認された用法は卵巣刺激開始 6 日目にセトロレリクスを投与開始する方法（固定法）のみであるが、卵巣の反応に応じてセトロレリクスを投与開始するという要望用法は国内外で行われている実態があり、欧州等において固定法と同様に使用できることを示唆するエビデンスが存在する。以上のことから、国内においてもフレキシブル法の有用性が期待できると考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

なし

#### 5. 備考

なし

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Brelik P, Kurzawa R, Baczkowski T, Sienkiewicz R, Glabowski W. Assessment of the predictive value of LH levels in IVF cycles stimulated with GnRH antagonists and agonists. June 2004(Suppl): i62.
- 2) Loutradis D, Stefanidis K, Drakakis P, Milingos S, Antsaklis A, Michalakis S. A modified gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist protocol failed to increase clinical pregnancy rates in comparison with the long GnRH protocol. Fertil Steril 2004;82(5):1446-8.
- 3) Friedler S, Gilboa S, Schachter M, Raziel A, Strassburger D, Ron El R. Luteal phase characteristics following GnRH antagonist or agonist treatment - a comparative study. Reprod Biomed Online 2006;12(1):27-32.
- 4) Xavier P, Gamboa C, Calejo L, Silva J, Stevenson D, Nunes A, Martinez-de-Oliveira J. A randomised study of GnRH antagonist (cetorelix) versus agonist (busereline) for controlled ovarian stimulation: effect on safety and efficacy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005;120(2):185-9.
- 5) Depalo R, Lorusso F, Palmisano M, Bassi E, Totaro I, Vacca M, Trerotoli P, Masciandaro P, Selvaggi L. Follicular growth and oocyte maturation in GnRH agonist and antagonist protocols for in vitro fertilisation and embryo transfer. Gynecol Endocrinol 2009;25(5):328-34.
- 6) Tehraninejad E, Ghahghaei Nezamabadi A, Rashidi B, Sohrabi M, Bagheri M, Haghollahi F, Azimi Nekoo E, Jafarabadi M. GnRH antagonist versus agonist in normoresponders undergoing ICSI: a randomized clinical trial in Iran. Iran J Reprod Med 2011;9(3):171-6.
- 7) Cota AM, Oliveira JB, Petersen CG, Mauri AL, Massaro FC, Silva LF, Nicoletti A, Cavagna M, Baruffi RL, Franco JG Jr. GnRH agonist versus GnRH antagonist in assisted reproduction cycles: oocyte morphology. Reprod Biol Endocrinol 2012; 10:33.

- 8) Rabati BK, Zeidi SN. Investigation of pregnancy outcome and ovarian hyper stimulation syndrome prevention in agonist and antagonist gonadotropin-releasing hormone protocol. *J Res Med Sci* 2012;17(11):1063-6.
- 9) Ferrari B, Pezzuto A, Barusi L, Coppola F. Follicular fluid vascular endothelial growth factor concentrations are increased during GnRH antagonist/FSH ovarian stimulation cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;124(1):70-6.
- 1 0) Ludwig M, Katalinic A, Banz C, Schröder AK, Löning M, Weiss JM, Diedrich K. Tailoring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patients' needs in ovarian stimulation for IVF: results of a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2002;17(11):2842-5.
- 1 1) Escudero E, Bosch E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Comparison of two different starting multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols in a selected group of in vitro fertilization-embryo transfer patients. *Fertil Steril* 2004;81(3):562-6.
- 1 2) Kolibianakis EM, Venetis CA, Kalogeropoulou L, Papanikolaou E, Tarlatzis BC. Fixed versus flexible gonadotropin-releasing hormone antagonist administration in in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2011;95(2):558-562.
- 1 3) Depalo R, Trerotoli P, Chincoli A, Vacca MP, Lamanna G, Cicinelli E. Endogenous luteinizing hormone concentration and IVF outcome during ovarian stimulation in fixed versus flexible GnRH antagonist protocols: An RCT. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2018 Mar;16(3):175.
- 1 4) Dayal MB, Frankfurter D, O'Hern C, Peak D, Dubey A, Gindoff PR. The use of lead follicle diameter to initiate gonadotropin-releasing hormone antagonist does not affect in vitro fertilization clinical pregnancy, implantation, or live birth rates: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2009;92(6):2047-9.
- 1 5) Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI. October 2019.
- 1 6) セトロタイド注射用 0.25mg 及び同 3mg 再審査報告書 2015 年 9 月 17 日