

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

GnRH アンタゴニスト製剤

注射用セトロレリクス酢酸塩

セトロタイド[®]注射用0.25mg Cetrotide[®] for Injection

剤形	注射剤（凍結乾燥注射剤）
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	セトロタイド [®] 注射用 0.25mg：1バイアル中 セトロレリクス酢酸塩 0.27mg（セトロレリクスとして 0.25mg に相当）
一般名	和名：セトロレリクス酢酸塩（JAN） 洋名：Cetrorelix Acetate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2006年4月20日 薬価基準収載年月日：2022年4月1日 販売開始年月日：2006年9月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	提携：ドイツ連邦共和国 エテルナゼンタリス社 販売元：メルクバイオフーマ株式会社 製造販売元：日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	メルクバイオフーマ株式会社 メディカル・インフォメーション Tel 0120-870-088 受付時間 9：00～17：30（土日・祝日・当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.hcpmrkjp.com/

本 IF は 2025 年 1 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

当社の医療用医薬品に関する、Q&A 及び、添付文書・インタビューフォームは、各社の情報を横断的に検索できる、企業横断ホームページ検索プラットフォーム「PhindMI」にて検索ができます。

<https://www.phindmi.com/FAQ/>

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I : 概要に関する項目	1	(3) 識別コード.....	8
1. 開発の経緯.....	1	(4) 製剤の物性.....	8
2. 製品の治療学的特性.....	1	(5) その他.....	8
3. 製品の製剤学的特性.....	2	2. 製剤の組成.....	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	(1) 有効成分（活性成分）の含量及び 添加剤.....	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	(2) 電解質等の濃度.....	8
(1) 承認条件.....	2	(3) 熱量.....	8
(2) 流通・使用上の制限事項.....	2	3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8
6. RMP の概要.....	2	4. 力価.....	8
II : 名称に関する項目	3	5. 混入する可能性のある夾雑物.....	9
1. 販売名.....	3	6. 製剤の各種条件下における安定性.....	9
(1) 和名.....	3	7. 調製法及び溶解後の安定性.....	12
(2) 洋名.....	3	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	13
(3) 名称の由来.....	3	9. 溶出性.....	13
2. 一般名.....	3	10. 容器・包装.....	13
(1) 和名（命名法）.....	3	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報.....	13
(2) 洋名（命名法）.....	3	(2) 包装.....	13
(3) ステム（stem）.....	3	(3) 予備容量.....	13
3. 構造式又は示性式.....	3	(4) 容器の材質.....	13
4. 分子式及び分子量.....	3	11. 別途提供される資材類.....	13
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	12. その他.....	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4	V : 治療に関する項目	14
III : 有効成分に関する項目	5	1. 効能又は効果.....	14
1. 物理化学的性質.....	5	2. 効能又は効果に関連する注意.....	14
(1) 外観・性状.....	5	3. 用法及び用量.....	14
(2) 溶解性.....	5	(1) 用法及び用量の解説.....	14
(3) 吸湿性.....	5	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....	14
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意.....	14
(5) 酸塩基解離定数.....	5	5. 臨床成績.....	14
(6) 分配係数.....	5	(1) 臨床データパッケージ.....	14
(7) その他の主な示性値.....	5	(2) 臨床薬理試験.....	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6	(3) 用量反応探索試験.....	15
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	7	(4) 検証的試験.....	15
IV : 製剤に関する項目	8	(5) 患者・病態別試験.....	17
1. 剤形.....	8	(6) 治療的使用.....	17
(1) 剤形の区別.....	8	(7) その他.....	18
(2) 製剤の外観及び性状.....	8		

VI：薬効薬理に関する項目 19

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 19
2. 薬理作用 19
 - (1) 作用部位・作用機序 19
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 20
 - (3) 作用発現時間・持続時間 22

VII：薬物動態に関する項目 23

1. 血中濃度の推移 23
 - (1) 治療上有効な血中濃度 23
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度 23
 - (3) 中毒域 23
 - (4) 食事・併用薬の影響 23
2. 薬物速度論的パラメータ 24
 - (1) 解析方法 24
 - (2) 吸収速度定数 24
 - (3) 消失速度定数 24
 - (4) クリアランス 24
 - (5) 分布容積 24
 - (6) その他 24
3. 母集団（ポピュレーション）解析 24
 - (1) 解析方法 24
 - (2) パラメータ変動要因 24
4. 吸収 24
5. 分布 25
 - (1) 血液－脳関門通過性 25
 - (2) 血液－胎盤関門通過性 25
 - (3) 乳汁への移行性 25
 - (4) 髄液への移行性 25
 - (5) その他の組織への移行性 25
 - (6) 血漿蛋白結合率 25
6. 代謝 26
 - (1) 代謝部位及び代謝経路 26
 - (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率 26
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合 26
 - (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 26
7. 排泄 27
8. トランスポーターに関する情報 27
9. 透析等による除去率 27
10. 特定の背景を有する患者 27
11. その他 27

VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目 28

1. 警告内容とその理由 28
2. 禁忌内容とその理由 28
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 29
5. 重要な基本的注意とその理由 29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 31
 - (1) 合併症・既往歴等のある患者 31
 - (2) 腎機能障害患者 32
 - (3) 肝機能障害患者 32
 - (4) 生殖能を有する者 32
 - (5) 妊婦 32
 - (6) 授乳婦 32
 - (7) 小児等 32
 - (8) 高齢者 33
7. 相互作用 33
 - (1) 併用禁忌とその理由 33
 - (2) 併用注意とその理由 33
8. 副作用 33
 - (1) 重大な副作用と初期症状 33
 - (2) その他の副作用 34
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 35
10. 過量投与 35
11. 適用上の注意 35
12. その他の注意 36
 - (1) 臨床使用に基づく情報 36
 - (2) 非臨床試験に基づく情報 36

IX：非臨床試験に関する項目 37

1. 薬理試験 37
 - (1) 薬効薬理試験 37
 - (2) 安全性薬理試験 37
 - (3) その他の薬理試験 39
2. 毒性試験 39
 - (1) 単回投与毒性試験 39
 - (2) 反復投与毒性試験 40
 - (3) 遺伝毒性試験 41
 - (4) がん原性試験 41
 - (5) 生殖発生毒性試験 42
 - (6) 局所刺激性試験 43
 - (7) その他の特殊毒性 43

X : 管理的事項に関する項目	44	XII : 参考資料	49
1. 規制区分	44	1. 主な外国での発売状況.....	49
2. 有効期間	44	2. 海外における臨床支援情報.....	50
3. 包装状態での貯法	44		
4. 取扱い上の注意	44	XIII : 備考	53
5. 患者向け資材	44	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	53
6. 同一成分・同効薬	44	(1) 粉碎.....	53
7. 国際誕生年月日	44	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 透過性.....	53
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日...	44	2. その他の関連資料.....	53
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	45		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	45		
11. 再審査期間	45		
12. 投薬期間制限に関する情報	45		
13. 各種コード	45		
14. 保険給付上の注意	45		
XI : 文献	46		
1. 引用文献	46		
2. その他の参考文献	48		

略語表

略語/用語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASA	active systemic anaphylaxis	能動的全身性アナフィラキシー
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-∞}	area under the curve from time zero to infinity	投与後 0 から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	area under the curve during 24 hours	投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CET	cetorelix acetate	セトロレリクス酢酸塩
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P-450	チトクローム P450
E ₂	estradiol	エストラジオール
EC ₅₀	50% effective concentration	細胞内のヒスタミンを 50%遊離させる濃度
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GnRH	gonadotropin-releasing hormone	ゴナドトロピン (性腺刺激ホルモン) 放出ホルモン
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
hMG	human menopausal gonadotropin	ヒト閉経期尿性ゴナドトロピン
HPLC	high performance liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC/MS	liquid chromatography/mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/質量分析法
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
OHSS	ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
P	progesterone	プロゲステロン
PCA	passive cutaneous anaphylaxis	受動的皮膚アナフィラキシー
pCO ₂	carbon dioxide partial pressure	血中二酸化炭素分圧
pO ₂	oxygen partial pressure	血中酸素分圧
RIA	radioimmunoassay	放射免疫測定
S. D.	standard deviation	標準偏差
SPC	summary of product characteristics	製品特性概要
T _{1/2}	half-life	半減期

略語/用語	英語	日本語
$T_{1/2\alpha}$	half-life at α phase	α 相の半減期
$T_{1/2\beta}$	half-life at β phase	β 相の半減期
TAT	thrombin-antithrombin III complex	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体
T_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TR-FIA	time-resolved fluoroimmunoassay	時間分解蛍光免疫法
VIP	vasoactive intestinal polypeptide	血管作動性腸管ポリペプチド
WHO	world health organization	世界保健機関

I : 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1971年 Schally らにより GnRH の構造決定及び化学合成が行われた。その後、GnRH アゴニストが開発され、このGnRHアゴニストの投与において脱感作現象に起因するゴナドトロピンの分泌抑制が認められた。体外受精／胚移植等の生殖補助医療施行に伴う調節卵巣刺激下においては、ゴナドトロピン分泌抑制による早発排卵の防止を目的としてGnRHアゴニストが世界的に繁用されている（本邦では早発排卵防止の適応は未承認）。しかし、その作用特性から効果発現に時間を要し、また、投与直後に一過性のゴナドトロピン分泌亢進が認められる。

1989年にASTA Medica AG（現 エテルナゼンタリス社）により、欧州にてセトロタイトの有効成分であるセトロレリクス酢酸塩の開発が開始され、1999年4月に欧州医薬品審査庁より、「採卵及び生殖補助医療施行に先立って卵巣刺激を受ける患者における早発排卵の防止」を適応として、GnRH アンタゴニストとしては世界で初めて承認を受けた。2017年7月現在欧州を中心として世界110ヵ国において承認されている。本邦では、塩野義製薬株式会社、日本化薬株式会社及び新規に開発に加わった化薬ゼンタリス株式会社が共同して、1999年に体外受精／胚移植等の生殖補助医療施行に伴う調節卵巣刺激下における早発排卵防止薬としての臨床開発に着手し、2006年4月に日本化薬株式会社が承認を取得した。

2006年4月～2014年4月の再審査期間後再審査申請を行い、2015年9月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

なお、セトロタイト®注射用3mgは、2020年8月に発売を中止した。セトロタイト®注射用3mgの発売中止に伴い、用法・用量から3mgの単回投与法を削除する承認事項の一部変更承認申請を行い、2021年3月に承認された。その後、2022年9月に用法及び用量が一部変更承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 調節卵巣刺激下における早発排卵防止薬として、臨床適応が認められている薬剤である。
(「I.1. 開発の経緯」の項参照)
- (2) GnRH受容体における内因性GnRHとの拮抗作用により、下垂体ゴナドトロピン分泌を速やかに抑制するGnRHアンタゴニストである。
(「VI.2. (1) 作用部位・作用機序及び(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (3) 国内第Ⅲ相試験において、0.25mg反復投与では有効性評価対象例31例の全例において早発排卵が防止され、排卵誘発を目的とするhCGの投与が100%の症例で可能であった。
(「V.5. (4)、1) 有効性検証試験」の項参照)
- (4) 国内承認時において、0.25mg反復投与では有効性評価対象例31例中28例で早発LHサージが防止された。
(「V.5. (4)、1) 有効性検証試験」の項参照)
- (5) 国内第Ⅲ相試験において、0.25mg反復投与では卵巣刺激下において有効性評価対象例31例中4例でOHSSが発現した。
(「V.5. (4)、1) 有効性検証試験」の項参照)

(6) 国内第Ⅲ相試験における副作用発現頻度は、32.3% (10/31 例) であった。主な副作用は、注射部位反応 (そう痒感・発赤・腫脹) 25.8% (8/31 例) であった。また、欧州第Ⅲ相試験における副作用発現頻度は、3.0% (16/534 例) であった。主な副作用は、注射部位反応 1.7% (9/534 例)、頭痛 0.6% (3/534 例) であった。

(「V.5. (4)、1) 有効性検証試験」の項参照)

3mg*単回投与方法及び0.25mg 反復投与方法による製造販売後臨床試験が実施された。両投与方法における安全性評価対象例 102 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 17 例 (16.7%) に認められた。主なものは、そう痒感・発赤等の注射部位反応 17 例 (16.7%)、白血球数増加 1 例 (1.0%) であった。

3mg*単回投与方法及び0.25mg 反復投与方法による使用成績調査の 1,108 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 13 例 (1.2%) に認められた。主なものは、そう痒感・発赤等の注射部位反応 10 例 (0.9%)、卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) 3 例 (0.3%)、性器出血 1 例 (0.1%) であった。[再審査終了時]

(「VIII.8. ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)

*セトロタイド®注射用 3mg は現在販売されていない。

(7) 重大な副作用：アナフィラキシーが報告されている。

(「VIII.8. (1) 重大な副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2022 年 10 月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II：名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

セトロタイド®注射用 0.25mg

(2) 洋名

Cetrotide® for Injection

(3) 名称の由来

一般名の Cetrorelix Acetate の一部である Cetro と当時開発されていた GnRH-antagonist を○○tide (例：Antide) と名称していたため、Cetro と tide を結合させ、Cetrotide とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

セトロレリクス酢酸塩 (JAN)

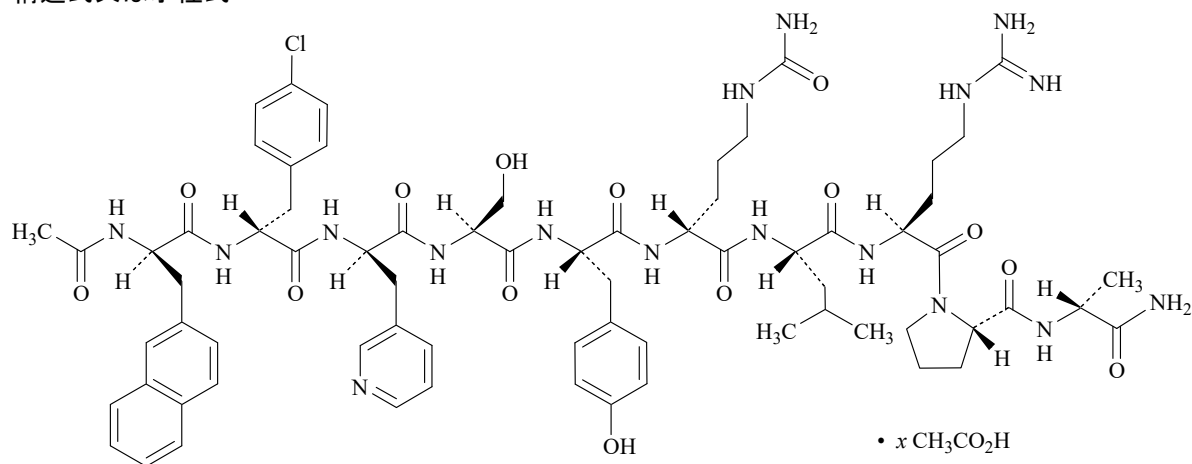
(2) 洋名 (命名法)

Cetrorelix Acetate (JAN)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₇₀H₉₂ClN₁₇O₁₄ · xC₂H₄O₂ (1 ≤ x ≤ 2)

分子量：1491.09 (一酢酸塩)～1551.14 (二酢酸塩)

5. 化学名（命名法）又は本質

(-)-*N*-Acetyl-3-(2-naphthyl)-D-alanyl-*p*-chloro-D-phenylalanyl-3-(3-pyridyl)-D-alanyl-L-seryl-L-tyrosyl-*N*⁵-carbamoyl-D-ornithyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl-D-alanin-amide acetate
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：NS75A

Ⅲ：有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の軽質の粉末である。

(2) 溶解性

表Ⅲ－1 溶解性

(測定温度 20±5℃)

溶媒	溶質 1g を溶かすに要する溶媒量 (mL)		日本薬局方による 溶解性の用語
	ロット Ber×544	ロット Ber×1245	
水/酢酸 (100) 混液 (7 : 3)	約 20	20 未満	やや溶けやすい
水	約 125	—	溶けにくい
メタノール	—	200	溶けにくい
エタノール (95)	—	250	溶けにくい
アセトニトリル	—	2000 以上	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

種々の相対湿度における 24 時間後の質量変化率を調査した。

表Ⅲ－2 吸湿性

相対湿度 (%RH)	質量変化率 (%)
20～30%RH の試験室	+1.0
45%RH	+3.3
65%RH	+5.0
80%RH	+6.5
95%RH	+23.6

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 218℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

表Ⅲ－3 分配係数

pH	2.0	4.0	6.1	6.9	8.1	9.0	10.0
分配比 (1-オクタノール/水)	0.026	0.053	0.075	0.094	0.096	0.107	0.178

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -34～-44°

(脱水物に換算した遊離塩基 0.01g、1%酢酸、10mL、100mm)

pH : 4.5～6.0 (0.1%水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 苛酷試験

1) 温度に対する影響

試験項目：外観、濁度、pH、類縁物質、水分、酢酸イオン、含量

表Ⅲ-4 有効成分の安定性（苛酷試験－温度に対する影響－）

(3 ロットの平均値)

保存条件、保存形態	保存期間	試験結果	含量* (%)	
			試験開始時	6 ヶ月
40℃、75%RH、暗所、無色ポリエチレン瓶、密栓	6 ヶ月	濁度の増加、類縁物質 (D-21739、D-64308、その他及び総量) の増加、水分の増加、酢酸イオンの減少を認めた。	99.2	95.2

*：表示含量に対する含量 (%)、

測定法：HPLC (High Performance Liquid Chromatography ; 液体クロマトグラフィー)

2) 湿度に対する影響

試験項目：外観、濁度、pH、類縁物質、水分、酢酸イオン、含量

表Ⅲ-5 有効成分の安定性（苛酷試験－湿度に対する影響－）

(3 ロットの平均値)

保存条件、保存形態	保存期間	試験結果	含量* (%)	
			試験開始時	6 ヶ月
30℃、70%RH、暗所、無色ポリエチレン瓶、開栓	6 ヶ月	濁度の増加、類縁物質 (D-21739) のわずかな増加、水分の増加、酢酸イオンの減少を認めた。	99.2	96.8
30℃、35%RH、暗所、無色ポリエチレン瓶、開栓	6 ヶ月	類縁物質 (D-21739) のわずかな増加、水分の増加を認めた。	99.2	98.2

*：表示含量に対する含量 (%)、測定法；HPLC

3) 光に対する影響

試験項目：外観、濁度、pH、色調、類縁物質、酢酸イオン、含量

表Ⅲ-6 有効成分の安定性〔苛酷試験－光に対する影響（紫外線）－〕

(2 ロットの平均値)

保存条件、保存形態	保存期間	試験結果	含量* (%)	
			対照	200W・hr/m ²
ガラスシャーレ・開放 (対照：無色ポリエチレン瓶、遮光)	200W・hr/m ²	濁度の増加、類縁物質 (その他及び総量) の増加を認めた。	94.8	87.4

*：表示含量に対する含量 (%)、測定法；HPLC

表Ⅲ-7 有効成分の安定性〔苛酷試験－光に対する影響（可視光）－〕

(2 ロットの平均値)

保存条件、保存形態	保存期間	試験結果	含量* (%)	
			対照	120 万 lx・hr
ガラスシャーレ・開放 (対照：無色ポリエチレン瓶、遮光)	120 万 lx・hr	濁度の増加、類縁物質 (その他) の増加を認めた。	95.3	92.1

*：表示含量に対する含量 (%)、測定法；HPLC

(2) 長期保存試験

試験項目：外観、濁度、色調、pH、類縁物質、水分、酢酸イオン、含量

表Ⅲ－8 有効成分の安定性（長期保存試験）

(3 ロットの平均値)

保存条件、保存形態	保存期間	試験結果	含量* (%)	
			試験開始時	36 ヶ月
2～8℃、暗所、無色ポリエチレン瓶、密栓	36 ヶ月	水分が増加したものの、その他の試験項目には変化を認めなかった。	99.2	98.9

*：表示含量に対する含量 (%)、測定法；HPLC

(3) 加速試験

試験項目：外観、濁度、pH、色調、類縁物質、水分、酢酸イオン、含量

表Ⅲ－9 有効成分の安定性（加速試験）

(3 ロットの平均値)

保存条件、保存形態	保存期間	試験結果	含量* (%)	
			試験開始時	6 ヶ月
25℃、60%RH、暗所、無色ポリエチレン瓶、密栓	6 ヶ月	類縁物質（D-21739）のわずかな増加と水分の増加を認めた。	99.2	99.4

*：表示含量に対する含量 (%)、測定法；HPLC

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

¹H-核磁気共鳴スペクトル法

定量法

液体クロマトグラフィー

IV：製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（バイアル 用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 性状

販売名	セトロタイド®注射用 0.25mg
性状	白色の軽質の塊又は粉末
添付溶解液（1 アンプル中）	日局注射用水 1mL

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：4.0～6.0（0.25mg/mL 水溶液、日局注射用水で溶解したときの pH）

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1（0.25mg/mL 水溶液）

(5) その他

容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表IV-2 組成

販売名	セトロタイド®注射用 0.25mg
有効成分（1 バイアル中）	セトロレリクス酢酸塩 0.27mg （セトロレリクスとして 0.25mg に相当）
添加剤	D-マンニトール 54.8mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

「IV.1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

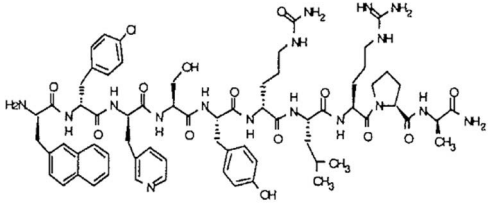
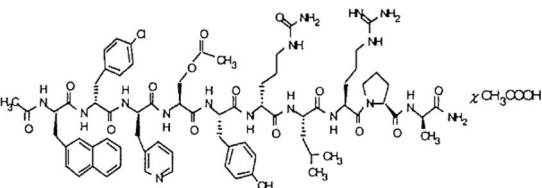
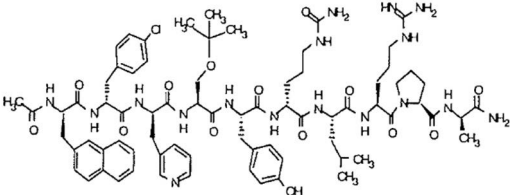
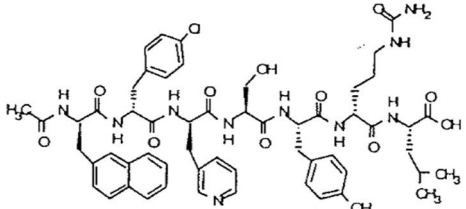
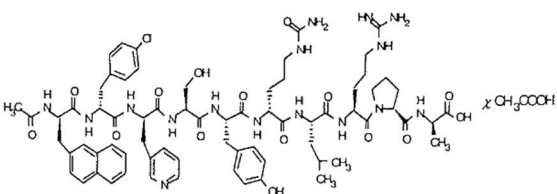
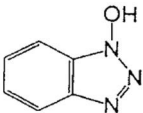
4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある主な類縁物質としては、以下に示す化合物が考えられる。

表IV-3 混入する可能性のある類縁物質

類縁物質		構造式
合成段階における不純物	DG-420997	
	D-64308	
	DG-420994	
	DG-420072	
分解生成物	D-21739	
試薬由来の不純物	HOBt	

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 製剤の安定性

セトロタイド®注射用 (0.25mg) の苛酷試験、長期保存試験及び加速試験を下記条件で行った。

この結果、温度、湿度及び光の影響を受けるので、遮光して2~8℃で保存すれば、3年は安定である。

試験項目：外観、溶状（濁度）、pH、類縁物質、水分、酢酸イオン、含量

表Ⅳ-4 製剤の安定性

試験区分		保存条件			保存形態	保存期間
		温度	湿度	光		
苛酷試験	温度	30℃	70%RH	暗所	無色ガラス瓶	6 ヶ月
		40℃	75%RH	暗所	無色ガラス瓶	6 ヶ月
	光	—	—	紫外線	無色ガラス瓶 (対照：紙箱に入れ遮光)	200W・hr/m ²
				可視光		120 万 lx・hr
長期保存試験		8℃	—	暗所	無色ガラス瓶	36 ヶ月
加速試験		25℃	60%RH	暗所	無色ガラス瓶	6 ヶ月

1) 苛酷試験

①温度に対する影響

ア. 保存条件：30℃、70%RH、暗所

表Ⅳ-5 製剤の安定性〔苛酷試験（30℃、70%RH、暗所）-0.25mg-〕

(3 ロットの平均値)

試験項目		保存期間		
		試験開始時	3 ヶ月	6 ヶ月
外観		白色の軽質の塊	変化なし	変化なし
溶状（濁度）(FTU)		2.3	2.5	3.2
pH		5.2	5.4	5.5
類縁物質 (%)	D-21739	0.32	0.37	0.44
	D-64308	0.04	0.15	0.23
	その他	0.11	0.20	0.16
	総量 ^注	0.58	0.95	1.17
水分 (%)		1.4	1.0	1.2
酢酸イオン (mg)		0.08	0.06	0.04
含量* (%)		97.2	98.4	97.1

注：総量には D-21739、D-64308、その他の類縁物質以外に試薬由来の不純物（HOBt）を含む。

*：表示含量に対する含量 (%)、測定法；HPLC

イ. 保存条件：40℃、75%RH、暗所

表Ⅳ-6 製剤の安定性〔苛酷試験（40℃、75%RH、暗所）-0.25mg-〕

(3 ロットの平均値)

試験項目		保存期間		
		試験開始時	3 ヶ月	6 ヶ月
外観		白色の軽質の塊	変化なし	変化なし
溶状（濁度）(FTU)		2.3	3.2	3.3
pH		5.2	5.5	5.6
類縁物質 (%)	D-21739	0.32	0.50	0.58
	D-64308	0.04	0.32	0.30
	その他	0.11	0.24	0.33
	総量 ^注	0.58	1.46	1.75
水分 (%)		1.4	1.0	1.0
酢酸イオン (mg)		0.08	0.07	0.05
含量* (%)		97.2	96.1	95.6

注：総量には D-21739、D-64308、その他の類縁物質以外に試薬由来の不純物（HOBt）を含む。

*：表示含量に対する含量 (%)、測定法；HPLC

②光に対する影響

表IV-7 製剤の安定性〔苛酷試験（紫外線照射及び可視光照射）-0.25mg-〕

(2ロットの平均値)

試験項目		保存条件			
		紫外線照射		可視光照射	
		対照	200W・hr/m ²	対照	120万lx・hr
外観		白色の軽質の塊	変化なし	白色の軽質の塊	変化なし
類縁物質 (%)	D-21739	0.31	0.31	0.32	0.32
	D-64308	0.14	0.12	0.14	0.12
	その他	0.20	0.40	0.23	0.39
	総量 ^注	0.91	2.97	0.93	1.43

注：総量にはD-21739、D-64308、その他の類縁物質以外に試薬由来の不純物（HOBt）を含む。

2) 長期保存試験

保存条件：8℃、暗所

表IV-8 製剤の安定性〔長期保存試験（8℃、暗所）-0.25mg-〕

(3ロットの平均値)

試験項目		保存期間							
		試験開始時	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
外観		白色の軽質の塊	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
溶状（濁度）(FTU)		2.3	1.2	2.0	1.8	1.9	1.5	2.1	2.7
pH		5.2	5.3	5.3	5.2	5.2	5.1	5.2	5.3
類縁物質 (%)	D-21739	0.32	0.23	0.27	0.30	0.32	0.31	0.28	0.32
	D-64308	0.04	0.06	0.06	0.05	0.08	0.08	0.09	0.16
	その他	0.11	0.15	0.13	0.21	0.18	0.19	0.20	0.16
	総量 ^注	0.58	0.52	0.60	0.76	0.82	0.83	0.89	0.94
水分 (%)		1.4	1.3	1.5	1.5	1.3	1.0	1.0	1.1
酢酸イオン (mg)		0.08	0.07	0.06	0.08	0.06	0.04	0.09	0.11
含量* (%)		97.2	100.0	98.9	98.1	97.0	98.1	94.9	97.4

注：総量にはD-21739、D-64308、その他の類縁物質以外に試薬由来の不純物（HOBt）を含む。

*：表示含量に対する含量（%）、測定法；HPLC

3) 加速試験

保存条件：25℃、60%RH、暗所

表Ⅳ－9 製剤の安定性〔加速試験（25℃、60%RH、暗所）－0.25mg－〕

(3ロットの平均値)

試験項目	保存期間			
	試験開始時	3ヵ月	6ヵ月	
外観	白色の軽質の塊	変化なし	変化なし	
溶状（濁度）(FTU)	2.3	2.3	2.5	
pH	5.2	5.4	5.5	
類縁物質 (%)	D-21739	0.32	0.31	0.36
	D-64308	0.04	0.13	0.19
	その他	0.11	0.19	0.17
	総量 ^注	0.58	0.79	1.01
水分 (%)	1.4	1.1	1.1	
酢酸イオン (mg)	0.08	0.07	0.05	
含量* (%)	97.2	98.0	97.9	

注：総量には D-21739、D-64308、その他の類縁物質以外に試薬由来の不純物（HOBt）を含む。

*：表示含量に対する含量（%）、測定法；HPLC

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：

- (1) 本剤は注射用水 1mL に溶解すること。
- (2) 気泡発生を伴う激しい振りは避けること。
- (3) 注射溶液が澄明でない場合は使用しないこと。
- (4) 用時調製し、溶解後は直ちに使用すること。

※「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性：

注射溶液が澄明でない場合は使用しないこと。用時調製し、溶解後は直ちに使用すること。

保存条件：0.25mg に 1mL の日局注射用水を加えて溶かし、20±2℃、散光下で保存

保存形態：0.25mg；2mL 無色ガラス瓶

表Ⅳ－10 溶解後の安定性

(1ロットの成績)

試験項目	含有量	保存期間			
		試験開始時	2時間後	4時間後	
外観	0.25mg	無色澄明	変化なし	変化なし	
溶状（濁度）(FTU)	0.25mg	1.17	1.18	1.14	
pH	0.25mg	4.55	4.45	4.48	
類縁物質 (%)	D-21739	0.25mg	0.15	0.15	0.14
	D-64308	0.25mg	0.03	0.04	0.04
	その他	0.25mg	0.12	0.12	0.11
	総量 ^注	0.25mg	0.42	0.38	0.36
含量* (%)	0.25mg	100	99.0	99.1	

注：総量には D-21739、D-64308、その他の類縁物質以外に試薬由来の不純物（HOBt）を含む。

*：初期値に対する残存率（%）で表示、測定法；HPLC

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 バイアル（日局注射用水 1mL [1 アンプル] 添付）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

瓶（バイアル）

バイアル：ガラス

ゴム栓：ゴム

キャップ：ポリプロピレン・アルミニウム

添付溶解液（アンプル）

アンプル：ガラス

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V : 治療に関する項目

1. 効能又は効果

調節卵巣刺激下における早発排卵の防止

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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 0.25mg 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 0.25mg を 1 日 1 回腹部皮下に連日投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内第Ⅲ相試験では欧州において既に有効性及び安全性が確認されていた用法・用量を用いた。日本人に対する用法・用量として海外と同様の用法・用量を設定することの妥当性については以下のように考えた。すなわち、薬力学的エンドポイント(LH抑制)における用量反応性は、臨床的エンドポイント(早発排卵発現防止、早発 LH サージ発現防止)における用量反応性を裏付けるものであると考えられるが、日本人健康女性において 1mg*では LH 抑制期間が短く、3mg*及び 5mg*では速やかな LH 抑制が認められ、用量反応性が確認されており、3mg*単回及び 0.25mg 反復投与での LH 抑制は日欧女性間で類似していた。これらを踏まえて、国内第Ⅲ相試験において卵巣刺激下にある不妊患者に欧州と同一の用法・用量である 3mg*を単回投与及び 0.25mg を反復投与したところ、LH 抑制が確認され、示された有効性及び安全性の結果は欧州第Ⅲ相試験の有効性及び安全性を再現するものであった。よって、欧州と同様に高い有効性及び安全性が確認された用法・用量(3mg*単回投与、0.25mg 反復投与)は、日本人においても有効及び安全で妥当な用法・用量であると考えた。(「V.5. (3) 用量反応探索試験、V.5. (4)、1) 有効性検証試験」の項参照)

なお、セトロタイド®注射用 3mg の発売中止に伴い、2021 年 3 月に用法・用量から 3mg の単回投与法は削除された。

* : 本剤の承認用量は 1 回 0.25mg である。

4. 用法及び用量に関連する注意

本剤の投与開始は、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こと。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

1) 単回投与（海外データ）

健康成人女性 6 例にセトロレリクス 3mg* 及び 5mg* を単回皮下投与した結果、LH、FSH、E₂ は投与後速やかに抑制され、LH サージ発現を少なくとも 3 日間遅延させた。副作用はそう痒感、注射部位反応等が認められたが、重篤な副作用は認められず、忍容性は良好であった¹⁾。

*：本剤の承認用量は 1 回 0.25mg である。

2) 反復投与（海外データ）

健康成人女性 36 例にセトロレリクス 0.25mg、0.5mg* 及び 1mg* を 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与した。0.25mg 投与群では 12 例中 2 例に LH サージが発現したが、0.5mg* 及び 1mg* 投与群では 14 日間の投与期間中は LH サージの発現は認められなかった。また、用量依存的な LH 及び E₂ の抑制が認められた。副作用はほてり及び性器出血が用量非依存的に発現し、注射直後、全例に注射部位における局所反応が発現したが、程度は軽度から中等度であった。

その他、重篤な副作用は認められず、忍容性は良好であった²⁾。

*：本剤の承認用量は 1 回 0.25mg である。

(3) 用量反応探索試験

1) 単回投与（海外データ）

不妊カップルの女性パートナー 65 例を対象とし、月経周期 8 日目（hMG による卵巣刺激 7 日目）にセトロレリクス 2mg*（31 例）及び 3mg*（34 例）を単回皮下投与し、早発 LH サージの発現を防止するための最小有効量を検討した。3mg* 投与群では投与した全 34 例で早発 LH サージを防止した。2mg* 投与群では LH サージを発現した可能性のある症例が 1 例あり、LH を長期間十分にコントロールできず、2 回目の投与を行った症例が 1 例あった。

したがって、2mg* 投与では早発 LH サージを 3 日間以上防止できないが、3mg* 投与では少なくとも 4 日間は早発 LH サージを確実に防止できると考えられた。以上より、卵巣刺激下における早発排卵防止に対して推奨されるセトロレリクスの単回投与時の投与量は 3mg* であると結論された³⁾。

*：本剤の承認用量は 1 回 0.25mg である。

2) 反復投与（海外データ）

不妊カップルの女性パートナー 90 例を対象とし、月経周期 7 又は 8 日目（hMG による卵巣刺激 6 日目）から hCG 投与日まで 1 日 1 回セトロレリクス 0.1mg*、0.25mg、0.5mg* を連日皮下投与し、早発 LH サージの発現を防止するための最小有効量を検討した。

LH 濃度は用量依存的に減少した。0.25mg 投与群では早発 LH サージ防止率は 100% であったが、0.1mg* 投与では LH サージを確実に防止することはできないと考えられた。以上より、卵巣刺激下における早発排卵防止に対して推奨されるセトロレリクスの反復投与時の投与量は 0.25mg であると結論された⁴⁾。

*：本剤の承認用量は 1 回 0.25mg である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第Ⅲ相試験

0.25mg 反復投与

ヒト下垂体性腺刺激ホルモン（hMG）投与開始 6 日目から hCG 投与日まで本剤をセトロレリクスとして 0.25mg を 1 日 1 回下腹部に連日皮下投与した。

有効性評価対象例31例の全例において早発排卵が防止され、排卵誘発を目的とするhCGの投与が100%（31例/31例）の症例で可能であった⁵⁾。

また、採卵率、胚移植率及び胚移植例あたりの妊娠率はそれぞれ100%（31例/31例）、83.9%（26例/31例）、19.2%（5例/26例）であった。

表V-1 国内第Ⅲ相試験（0.25mg反復投与）

項目		あり	なし
hCG投与		100%（31例/31例）	—（0例/31例）
早発LHサージ* ¹ 防止		90.3%（28例/31例）	9.7%（3例/31例）* ²
排卵	hMG開始前	—（0例/31例）	100%（31例/31例）
	セトロタイド投与前	—（0例/31例）	100%（31例/31例）
	hCG投与前	—（0例/31例）	100%（31例/31例）
採卵	卵胞穿刺	100%（31例/31例）	—（0例/31例）
	採取卵	93.5%（29例/31例）	6.5%（2例/31例）
	少なくとも1個の成熟卵獲得	93.5%（29例/31例）	6.5%（2例/31例）
胚移植		83.9%（26例/31例）	16.1%（5例/31例）
胚移植例（26例）あたりの妊娠		19.2%（5例/26例）	80.8%（21例/26例）
OHSS* ³ 発現		12.9%（4例/31例）* ⁴	87.1%（27例/31例）

*1：LH \geq 10mIU/mLかつP \geq 1.0ng/mLで規定

*2：いずれの症例も早発排卵は認められなかった。

*3：セトロタイドの投与とは関係なく、hMG投与による卵巣刺激やhCG投与に伴って発現することがある有害事象

*4：WHO判定基準；グレードI 2例（処置：なし2例、転帰：回復2例）

グレードII 2例（処置：あり1例、なし1例。転帰：回復1例、軽快1例）

副作用発現頻度は、32.3%（10例/31例）であった。主な副作用は、注射部位反応（そう痒感・発赤・腫脹）25.8%（8例/31例）であった⁶⁾。

②欧州第Ⅲ相試験

0.25mg反復投与

hMG投与開始5又は6日目からhCG投与日まで本剤をセトロレリクスとして0.25mgを1日1回下腹部に連日皮下投与した。

有効性評価症例491例において、排卵誘発を目的とするhCGの投与が96.1%（472例/491例）の症例で可能であった。

また、採卵実施率、胚移植率及び胚移植例あたりの妊娠率はそれぞれ93.7%（460例/491例）、84.5%（415例/491例）、27.0%（112例/415例）であった。

表V-2 欧州第Ⅲ相試験（0.25mg反復投与）

項目	あり	なし
hCG投与	96.1%（472例/491例）	3.9%（19例/491例）
早発LHサージ* ¹ 防止	98.3%（475例/483例）* ²	1.2%（6例/483例）* ²
採卵実施	93.7%（460例/491例）	6.3%（31例/491例）
胚移植	84.5%（415例/491例）	15.5%（76例/491例）
胚移植例（415例）あたりの妊娠	27.0%（112例/415例）	73.0%（303例/415例）

*1：LH \geq 10IU/LかつP \geq 1.0ng/mLで規定

*2：早発LHサージ防止有無を検討する際、中央臨床検査データにおいてホルモン値の欠落していない483例で検討

副作用発現頻度は、3.0%（16例/534例）であった。主な副作用は、注射部位反応1.7%（9例/534例）、頭痛0.6%（3例/534例）であった^{7~10)}。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①製造販売後臨床試験¹¹⁾

0.25mg 反復投与

目的：セトロタイト®注射用 0.25mg 反復投与法の臨床的有用性を検討する。

対象：IVF-ET (*in vitro* fertilization and embryo transfer：体外受精胚移植；卵細胞質内精子注入法を含む)により妊娠成立が見込まれる不妊夫婦の20歳以上40歳未満の女性配偶者。

症例数：50例（安全性評価例数）

評価項目：主要評価項目

hCG 投与率

副次評価項目

早発 LH サージ*防止率

*：早発 LH サージ；血清 LH（黄体形成ホルモン）濃度 $\geq 10\text{mIU/mL}$ かつ血清 P（プロゲステロン濃度） $\geq 1\text{ng/mL}$

■有効性の結果

hCG 投与率は100.0%（50/50例）であり、本剤投与後の早発 LH サージの発現は認められなかった。

また、早発排卵は認められず、50例全例において少なくとも1個の成熟卵が得られ、そのうち49例で少なくとも1個の正常受精卵が得られた。46例で胚移植が施行され、19例で臨床妊娠が確認された。

■副作用

副作用発現率は32.0%（16/50例、59件）であり、その内訳は、注射部位紅斑13例34件、注射部位そう痒感7例24件及び白血球数増加1例1件であった。

②使用成績調査¹²⁾

使用成績調査の概要

調査目的：使用実態下での副作用の発生状況、安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因等を把握する。

調査施設数：61施設

調査症例数：1,108例（安全性解析対象）

対象症例：セトロタイト®注射用 0.25mg 及び 3mg^{注)}を使用した全症例

調査方法：中央登録方式

調査期間：2006年10月から2008年12月

注) セトロタイト®注射用 3mg は現在販売されていない。

■有効性の結果

「排卵誘発剤投与あり」の症例の割合は98.4%（1,075/1,092例）であった。

■副作用

安全性解析対象の1,108例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は13例(1.2%)に認められた。主なものは、そう痒感・発赤等の注射部位反応10例(0.9%)、卵巣過剰刺激症候群(OHSS)3例(0.3%)、性器出血1例(0.1%)であった。[再審査終了時]

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI：薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

GnRH（ゴナドトロピン放出ホルモン）、酢酸ナファレリン、リュープロレリン酢酸塩、ブセレリン酢酸塩、ガニレリクス酢酸塩

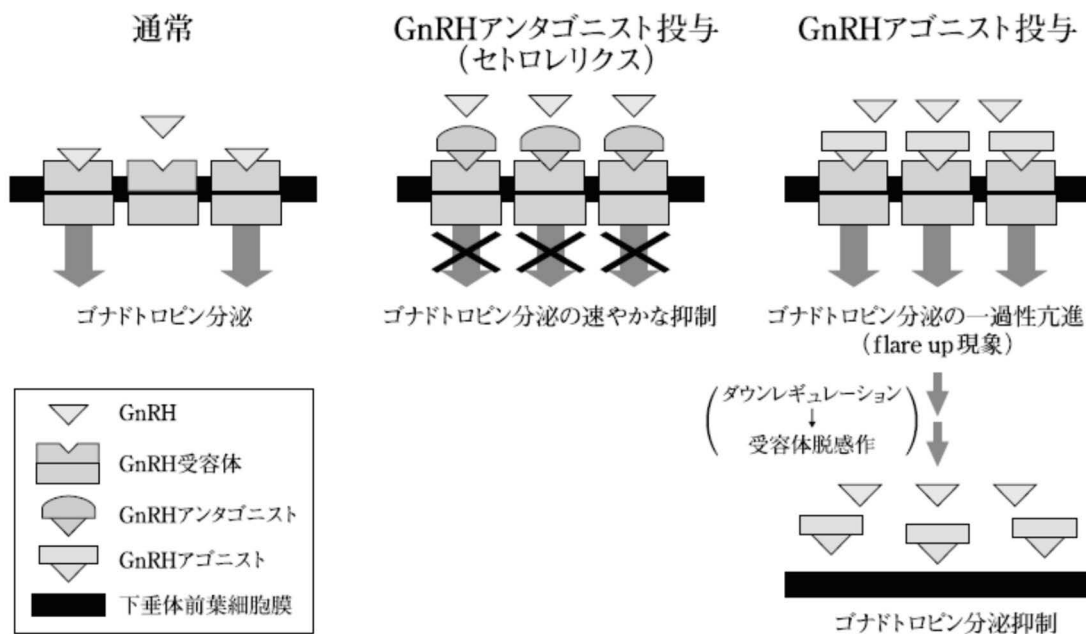
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用機序

セトロレリクスは、内因性 GnRH と競合してヒト下垂体 GnRH 受容体に結合し、内因性 GnRH の作用を遮断することにより下垂体からのゴナドトロピン分泌を抑制する。このため、下垂体ゴナドトロピン分泌は投与直後から速やかに抑制され、GnRH アゴニスト投与でみられる投与初期の下垂体ゴナドトロピンの一過性分泌亢進は起らない¹³⁾。



図VI-1 内因性 GnRH と GnRH アナログ製剤の作用機序

セトロレリクスはヒト下垂体 GnRH 受容体に対し結合親和性を示し、天然 GnRH 及びブセレリンと比較して、それぞれ 18 倍及び 1.6 倍高い結合親和性を示すことが報告されている。

ヒト GnRH 受容体に対し特異的に作用するが、 β 交感神経作用物質受容体及び VIP（血管作動性腸管ポリペプチド）に対しては作用を示さなかった¹⁴⁾。

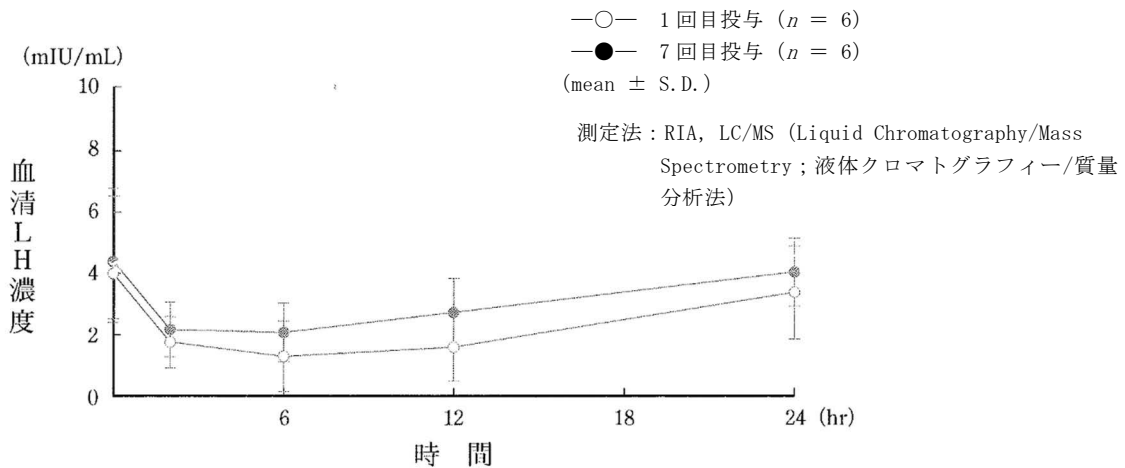
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 0.25mg 反復投与時

閉経前の健康成人女性 6 例において、1 日 1 回セトロレリクス 0.25mg の投与を腹部皮下に月経周期 1~5 日目に開始し、7 日間連日投与したときの 1 回目及び 7 回目投与後 24 時間における内分泌ホルモン値（血清 LH、FSH、E₂、P 濃度）の経時的推移を示す¹⁵⁾。

①血清 LH 濃度

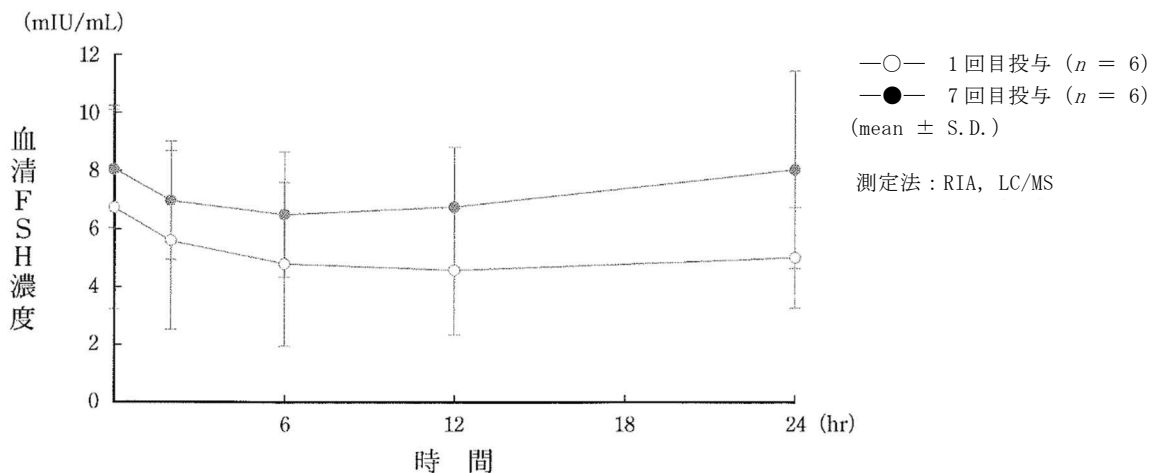
本剤投与期間中、6 例中 5 例において血清 LH 濃度は 10mIU/mL 以下で維持した。1 回目及び 7 回目投与後 2~12 時間において投与前値より低濃度を示した。1 回目と 7 回目投与時の LH 抑制の程度に大きな違いは認められず、反復投与により LH 抑制の程度が増強されることはなかった。



図VI-6 1 回目及び 7 回目投与後 24 時間における血清 LH 濃度の経時的推移 (0.25mg 反復投与)

②血清 FSH 濃度

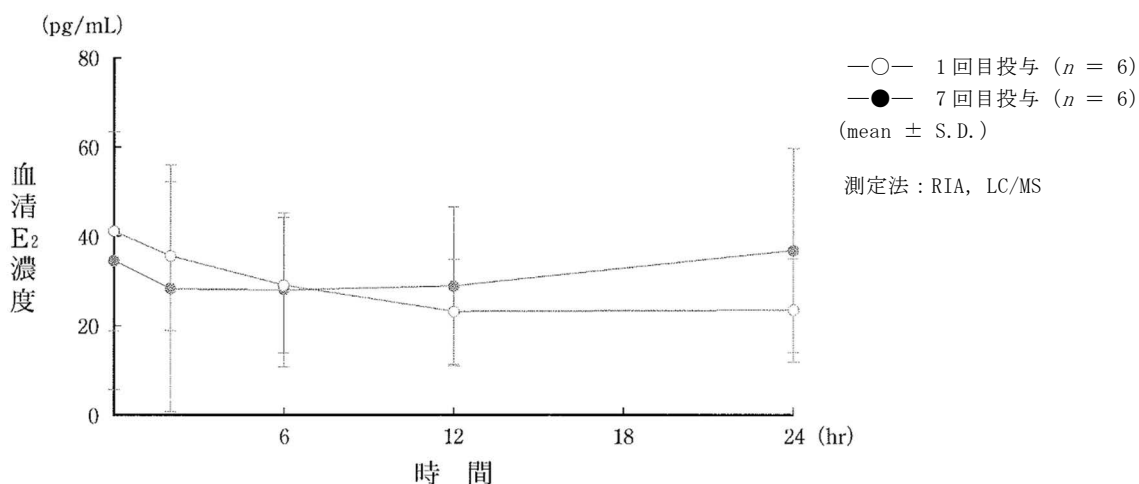
本剤投与期間中、6 例中 5 例において血清 FSH 濃度は 10mIU/mL 以下で維持した。血清 FSH 濃度の抑制の程度は、LH 濃度の抑制ほど顕著ではなかった。1 回目と 7 回目投与時の FSH 抑制の程度に大きな違いは認められず、反復投与により FSH 抑制の程度が増強されることはなかった。



図VI-7 1 回目及び 7 回目投与後 24 時間における血清 FSH 濃度の経時的推移 (0.25mg 反復投与)

③血清 E₂ 濃度

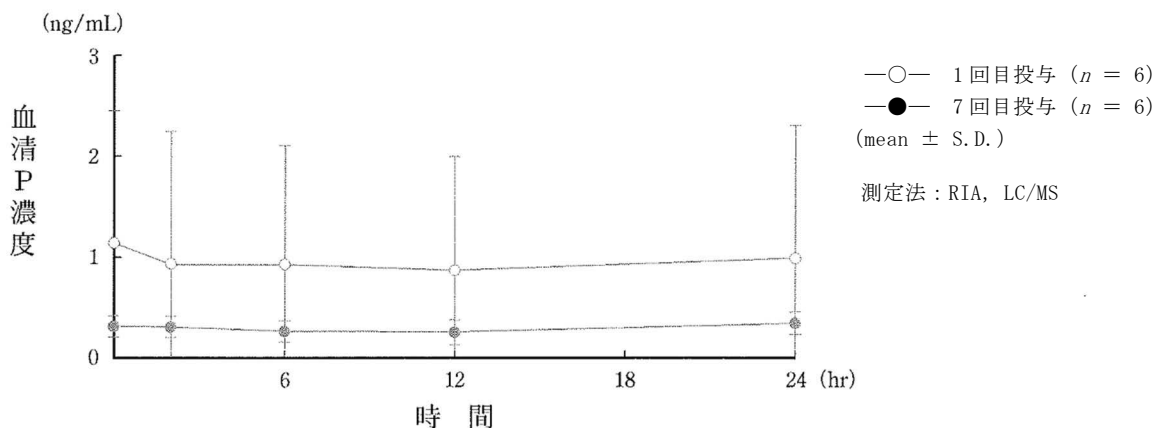
本剤投与期間中、6 例全例において血清 E₂ 濃度は低濃度で推移し、上昇する傾向は認められなかった。一方、投与終了後は全例において血清 E₂ 濃度の上昇が認められた。1 回目と 7 回目投与時の E₂ 抑制の程度に大きな違いは認められず、反復投与により E₂ 抑制の程度が増強されることはなかった。



図VI-8 1 回目及び 7 回目投与後 24 時間における血清 E₂ 濃度の経時的推移 (0.25mg 反復投与)

④血清 P 濃度

本剤投与期間中、6 例中 5 例において血清 P 濃度は低濃度で推移し、上昇する傾向は認められなかった。一方、投与終了後は全例において血清 P 濃度の上昇が認められた。1 回目及び 7 回目投与时共に卵胞期の低濃度が維持された。



図VI-9 1 回目及び 7 回目投与後 24 時間における血清 P 濃度の経時的推移 (0.25mg 反復投与)

2) 動物における投与時

セトロレリクスは単回投与において、去勢雄ラットの LH 分泌¹⁶⁾を、また、卵巣摘出雌ラットの LH 及び FSH (卵胞刺激ホルモン) 分泌を抑制した^{17,18)}。また、成熟雌ラットにおいては、発情前期 LH サージを阻止し、性周期を延長させた¹⁹⁾。反復投与においても、雌雄ラット共に下垂体 LH と性ステロイドホルモンの分泌を抑制した^{16,17)}。雄サルを用いた反復投与においては、LH 及びテストステロンの分泌を抑制した²⁰⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII：薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

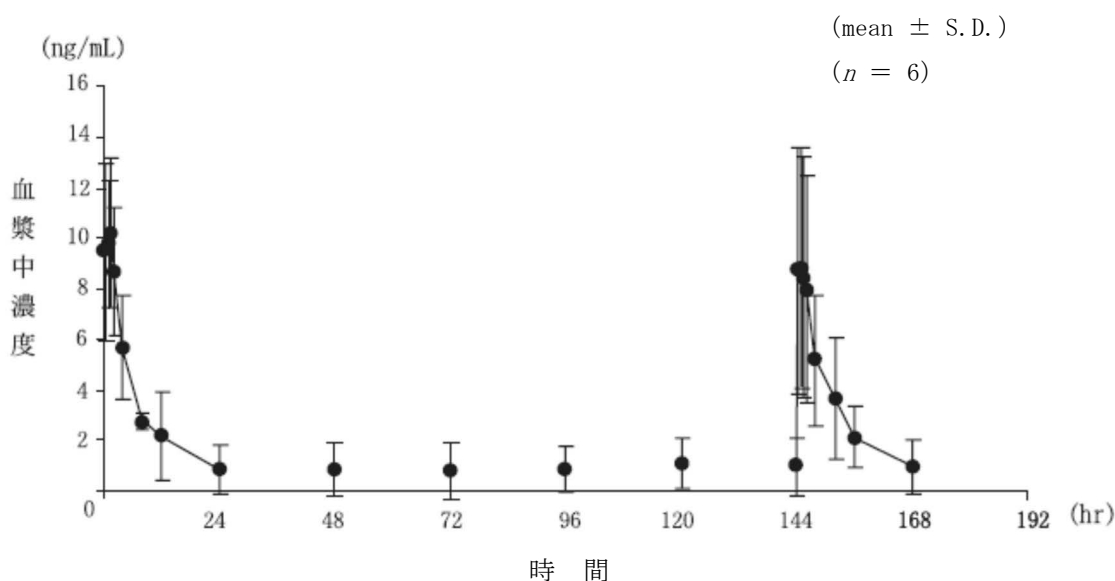
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 0.25mg 反復投与

閉経前の健康成人女性 6 例に、セトロレリクス 0.25mg を腹部皮下に 1 日 1 回 7 日間連日投与したときの、未変化体の血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図VII-2、表VII-2 に示す¹⁵⁾。



図VII-2 血漿中濃度 (0.25mg 反復投与時)

表VII-2 薬物動態パラメータ* (0.25mg 反復投与時)

投与回数	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng · hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1 回目	6	11.12 ± 2.97	1.1 ± 0.5	—	81.57 ± 40.05	5.6 ± 2.1
7 回目		9.25 ± 5.04	1.1 ± 0.6	75.88 ± 45.20	93.31 ± 70.68	5.9 ± 1.4

*：各被験者の実測値から算出

(測定法：RIA) (mean ± S. D.)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ（外国人データ）

閉経前の健康女性6例及び健康男性6例にセトロレリクス3mg*皮下投与後の生物学的利用率は85.08%（女性）及び85.21%（男性）であった²¹⁾。

*：本剤の承認用量は1回0.25mgである。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〔参 考〕

妊娠 19 日目のラットに [C1-Phe-¹⁴C] セトロレリクスを 0.1mg/kg で単回皮下投与した後、母動物及び胎児の組織内放射活性濃度では、胎盤通過性が認められたが、腸管を除いては胎児組織中への濃縮的な移行は認められなかった。胎児腸管での放射活性濃度が高かったのは、胆汁中に排泄された [C1-Phe-¹⁴C] セトロレリクス又はその代謝物の付着によるものと考えられた。胎児に移行した放射活性は、投与量の 0.13% と少量であった²²⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〔参 考〕

雌雄ラットに [C1-Phe-¹⁴C] セトロレリクスを 0.1mg/kg で単回皮下投与後 2 時間における組織内放射活性濃度は、投与部位を除くと大動脈、腎臓、膀胱、小腸及び肝臓で高かった。標的組織である下垂体では、血漿より濃度は低いものの放射活性の分布が確認された。その後組織内濃度は経時的に減少したが、GnRH 受容体を含む組織（下垂体及び卵巣）では、放射活性の消失が血漿に比較して遅かった。放射活性の分布は投与後 24 時間では投与部位を除くと下垂体、卵巣、腎臓、大動脈、副腎及び雌ラットの大腸で高かった。投与後 48 時間までに大部分の放射活性が組織から消失し、投与後 264 時間ではラットの肝臓、腎臓、脾臓、並びに雌ラットの副腎、リンパ節、小腸及び卵巣を除く組織では定量限界未満となった²³⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

(外国人データ)

セトロレリクスをヒト血漿に添加して超遠心法により測定した血漿蛋白結合率は、40～500ng/mL の濃度範囲において 85.1～87.0% であった²⁴⁾。

6. 代謝

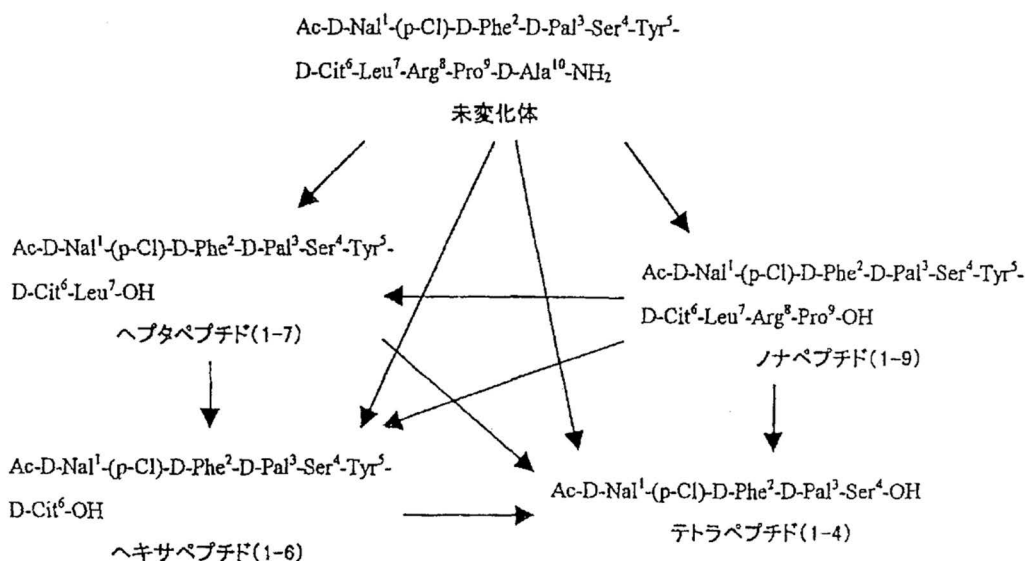
(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人データ)

臨床試験において、セトロレリクスを単回皮下投与した健康成人女性の尿から代謝物は検出されなかったが、胆管ドレナージ患者（男性 3 例、女性 4 例）にセトロレリクス 10mg* 単回皮下投与後 24 時間までの胆汁からは、未変化体、ヘプタペプチド（1-7）、ヘキサペプチド（1-6）、テトラペプチド（1-4）及びノナペプチド（1-9）が検出された^{25,26}。（測定法：HPLC）

また、ヒト肝臓の膜分画、可溶性分画及びヒト血漿を用いた *in vitro* 試験で代謝物を認めなかった。これらのことから、セトロレリクスの代謝は酸化反応ではなくペプチターゼによる加水分解反応によるものと考えられている²⁷。

*：本剤の承認用量は 1 回 0.25mg である。



図Ⅶ-3 推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソームによる *in vitro* 試験で、各 CYP 分子種（CYP1A2、2C8/9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）の特異的基質の代謝にセトロレリクスは臨床用量での血漿中濃度レベルにおいても代謝活性に影響しないものと考えられた。また、セトロレリクスを反復投与しても肝薬物代謝酵素を誘導することはない、また CYP 酵素を阻害することもないと考えられた^{27,28}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

排泄率（外国人データ）

閉経前の健康成人女性 4 例に、セトロレリクス 3mg*を腹部皮下に単回投与したときの、投与後 72 時間までの尿中排泄率は $3.42 \pm 1.09\%$ (mean \pm S. D.) であった。

また、胆管ドレナージ患者（男性 3 例、女性 4 例）にセトロレリクス 10mg*を単回皮下投与したときの、24 時間以内の未変化体及び代謝物の胆汁中排泄率は 7.2%であった²⁶⁾。

*：本剤の承認用量は 1 回 0.25mg である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又は GnRH 誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

本剤の成分又は GnRH 誘導体に対して過敏症の既往歴がある場合、再投与により重大な過敏症があらわれることがあるので、「本剤の成分又は GnRH 誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者」への本剤の投与は避ける必要がある。

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳中の女性 [9.5、9.6 参照]

<解説>

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[初期胚発生に関する試験では、ラットに 0.139mg/kg/日（臨床用量*の 27.8 倍に相当）を皮下投与した群において、100%の着床後死亡率が認められた²⁹⁾。また、胚・胎児発生に関する試験では、ラットに 0.0147mg/kg/日（臨床用量*の 2.9 倍に相当）以上を皮下投与した群において生存胎児数の減少、ウサギに 0.00681mg/kg/日（臨床用量*の 1.4 倍に相当）以上を皮下投与した群において早期吸収胚の出現が認められた。なお、いずれの動物試験においても催奇形作用は認められなかった。[ラット（0.0464mg/kg/日）、ウサギ（0.0215mg/kg/日）]^{30,31)}]

※：本剤の承認用量は 1 回 0.25mg である（体重 50kg として 0.005mg/kg/日）。

(2) 授乳中の女性には投与しないこと。[ヒト母乳中への移行性や授乳期にある新生児及び乳児に対する影響は不明である。]

2.3 卵巣、乳房、子宮、下垂体又は視床下部に腫瘍のある患者 [本剤投与に先立って実施される卵巣刺激薬の投与により腫瘍が悪化あるいは顕性化するおそれがある。]

<解説>

本剤投与による腫瘍の悪化又は顕性化を示唆する報告は入手していないが、本剤の投与に先立って実施される卵巣刺激薬の投与により、乳房や生殖器等の性ホルモン依存性腫瘍を悪化、顕性化するおそれがある。

2.4 診断の確定していない不正出血のある患者 [悪性腫瘍の疑いがあり、その場合、卵巣刺激薬の投与により腫瘍が悪化あるいは顕性化するおそれがある。]

<解説>

不正出血の原因の一つとして悪性腫瘍が考えられる。本剤の投与に先立って実施される卵巣刺激薬の投与により、腫瘍を悪化、顕性化するおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、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。調節卵巣刺激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。

<解説>

卵巣過剰刺激症候群（以下、「OHSS」）等の重症化のリスクを最小化するためには、早期に異常を発見し、適切な処置を行うことが重要であると考えことから、OHSS に関して注意すべき症状等、及びそれらの症状等が認められた場合には直ちに医師等に連絡することを患者に予め説明するよう、注意喚起を設定した。

8.2 アナフィラキシーが発現することがあるので、救急処置の可能な状態で、本剤投与後の患者の状態を十分に観察すること。

<解説>

国内臨床試験では認められていないが、海外においてアナフィラキシーが認められている。アナフィラキシーは重篤な転帰をたどる可能性があり、発症後の治療が予後を左右することがあるため、救急処置の可能な状態で、本剤投与後の患者の状態を十分に観察する必要がある。

8.3 本剤を用いた不妊治療において、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。患者に対しては、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。

<解説>

本剤の副作用ではないが、調節卵巣刺激による OHSS の重症化リスクを最小化するため、早期に異常を発見し、適切な処置を行うよう注意喚起することが必要と考え設定した。

セトロタイド®注射用 0.25mg、3mg*の国内第Ⅲ相試験における発現率は 11.8%（8 例/68 例）、欧州第Ⅲ相試験における発現率は 8.8%（57 例/649 例）であった。なお、臨床上特に問題となる重篤な OHSS（WHO グレードⅢ以上）は、欧州では 3 例認められたが、国内においては認められていない。

*：セトロタイド®注射用 3mg は現在販売されていない。

8.4 卵巣刺激薬を用いた不妊治療では多胎妊娠の頻度が高くなる。多胎妊娠は単胎妊娠に比し、流・早産が多いこと、妊娠高血圧症候群等の合併症を起こしやすいこと、低出生体重児出生や奇形等のために周産期死亡率が高いこと等の異常が発生しやすいのでその旨をあらかじめ患者に説明すること。

日本産科婦人科学会の調査によると、平成28年の新鮮胚を用いた体外受精・胚移植の治療成績では、妊娠数13227例中、双胎が292例(2.21%)、三胎が5例(0.04%)、四胎が0例(0%)であった³²⁾。

<解説>

卵巣刺激薬の投与により複数の卵胞が発育すること、また、妊娠率を高めるため複数の胚を移植することにより、卵巣刺激薬を用いた不妊治療では自然妊娠と比較して多胎妊娠の頻度が高くなることが考えられる。多胎妊娠は単胎妊娠と比較して、流産、早産、妊娠高血圧症候群等の合併症の頻度が高くなることや、それに伴い低出生体重や奇形等のために周産期死亡率が高くなるおそれがあるため、あらかじめ患者に説明する必要がある。

セトロタイド®注射用 0.25mg、3mg*の国内第Ⅲ相試験での出産例23例**においては、双胎が2例(8.7%)で、三胎以上を出産した症例はなかった。(※:セトロタイド®注射用 3mgは現在販売されていない、**:安全性評価対象除外例を含む)

[参考]

齋藤英和：日本産科婦人科学会雑誌，2018，70（9），1817-1876

8.5 体外受精・胚移植等の生殖補助医療を受ける不妊女性では卵管異常がしばしば認められ、子宮外妊娠の可能性が高くなる。超音波診断法による子宮内妊娠の初期確認が重要である。

<解説>

不妊女性の約35%が卵管因子による不妊と考えられ、また卵管異常がある場合、子宮外妊娠のリスクが高くなる。早期に子宮外妊娠に対する処置を行わなかった場合、卵管破裂等を引き起こすおそれがあるので、子宮内妊娠の初期確認が重要である。

セトロタイド®注射用 0.25mg、3mg*の国内第Ⅲ相試験での妊娠例24例**において、子宮外妊娠の症例はなかった。(※:セトロタイド®注射用 3mgは現在販売されていない、**:安全性評価対象除外例を含む)

[参考]

荒木重雄：不妊治療ガイドンス，1998，p.13，医学書院，東京

8.6 生殖補助医療を受ける女性の流産率は一般女性より高いのでその旨を患者に十分説明すること。

<解説>

自然受胎後の流産率は全妊娠の10～15%前後であるが、生殖補助医療による妊娠での流産率は新鮮胚(卵)を用いた体外受精/胚移植、卵細胞質内精子注入法共に24.4%と高いことから、患者に十分説明する必要がある。

セトロタイド®注射用 0.25mg、3mg*の国内第Ⅲ相試験での妊娠例24例**において、流産(5週)は1例(4.2%)であった。(※:セトロタイド®注射用 3mgは現在販売されていない、**:安全性評価対象除外例を含む)

[参考]

中村幸雄ほか：臨床婦人科産科，2000，54（4），616-621

8.7 生殖補助医療後の先天異常の発生率は、自然受胎後に比べて高いとの報告がある³³⁾。

<解説>

セトロタイド®注射用 0.25mg、3mg*の国内第Ⅲ相試験での出産例 23 例**において、先天異常の発生はなかった。また、胚・胎児発生に関する動物試験において、本剤に起因する催奇形作用は認められていない。しかし、生殖補助医療後の先天異常の発生率は、自然受胎後に比べて高いとの報告がある。

(* : セトロタイド®注射用 3mg は現在販売されていない、** : 安全性評価対象除外例を含む)

8.8 在宅自己注射を行う場合は、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

8.8.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、溶解時や投与する際の操作方法を指導すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。

[11.1.1 参照]

8.8.2 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促すこと。

8.8.3 すべての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

8.8.4 在宅自己注射を行う前に、本剤の「在宅自己注射説明書」を必ず読むよう指導すること。

<解説>

本剤は在宅自己注射により投与される場合があるので、在宅自己注射を行う場合の患者指導に関する注意を追記した。(2011年10月追記)

[参考]

セトロタイド注射用在宅自己注射説明書

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 アレルギー素因のある患者

アナフィラキシーが発現するおそれがある。[11.1.1 参照]

<解説>

海外において、ペニシリン及びスズメ蜂毒素に対するアレルギーの既往歴を有する60歳代・女性患者の卵巣癌*に対し、本剤連日投与28週目(最初の1週間は2mg/日、続く27週間は10mg/日)*の投与直後に、血圧低下(60/40mmHg)、一時的な意識喪失、見当識喪失等を伴うアナフィラキシーが発現した。直ちに輸液、アドレナリン、副腎皮質ステロイド、ヒスタミンH₁及びH₂拮抗薬の投与等による処置が行われ、20分後にはすべての症状が改善した。

このように、アレルギー素因のある患者に対しては慎重に投与する必要がある。

* : 本剤の承認された効能又は効果は調節卵巣刺激下における早発排卵の防止であり、承認用量は1回0.25mgである。

9.1.2 連続した周期で卵巣刺激を受ける患者

投与経験が少ない。

<解説>

本剤の投与経験が少ないため、連続した周期で卵巣刺激を受ける患者に対しては、慎重に投与する必要がある。

- (2) 腎機能障害患者
設定されていない
- (3) 肝機能障害患者
設定されていない
- (4) 生殖能を有する者
設定されていない
- (5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。初期胚発生に関する試験では、ラットに 0.139mg/kg/日（臨床用量^注）の 27.8 倍に相当）を皮下投与した群において、100%の着床後死亡率が認められた²⁹⁾。また、胚・胎児発生に関する試験では、ラットに 0.0147mg/kg/日（臨床用量^注）の 2.9 倍に相当）以上を皮下投与した群において生存胎児数の減少、ウサギに 0.00681 mg/kg/日（臨床用量^注）の 1.4 倍に相当）以上を皮下投与した群において早期吸収胚の出現が認められた。なお、いずれの動物試験においても催奇形性は認められなかった（ラット：0.0464mg/kg/日³⁰⁾、ウサギ：0.0215mg/kg/日³¹⁾）。[2.2 参照]

注）本剤の承認用量は 1 回 0.25mg である（体重 50kg として 0.005mg/kg/日）。

<解説>

胚・胎児発生に関する動物試験において異常が認められた。

（「IX.2.（5）生殖発生毒性試験」の項参照）

- (6) 授乳婦

9.6 授乳婦

投与しないこと。ヒト母乳中への移行性や授乳期にある新生児及び乳児に対する影響は不明である。[2.2 参照]

<解説>

ヒト母乳中への移行について明らかになっていないこと、また、授乳中の新生児及び乳児への影響も明らかになっていない。

- (7) 小児等
設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

血圧低下、一時的な意識喪失・見当識喪失、咳及び紅斑を伴うアナフィラキシーがあらわれることがある。[8.8.1、9.1.1 参照]

<解説>

国内の承認時までの臨床試験においてアナフィラキシーに関する副作用症例の報告はないが、海外において認められている。

症例の概要（アナフィラキシー1）

海外において、30代・女性患者に対し、不妊症治療のため、hMG、FSHを投与し、同日、本剤初回投与（投与量不明）したところ、20分以内に循環障害、呼吸困難、咽喉絞扼感、頭痛、振戦、注射部位発赤が発現、脱力感が数日持続。入院し、抗ヒスタミン薬とデキサメタゾンにて治療を行った。転帰は不明。

症例の概要（アナフィラキシー2）

海外において、30代・女性患者に対し、早発排卵の防止のため、本剤3mg*を初回投与直後、血圧が80/50mmHgまで低下し、約45分間持続、口・首のしびれ感、手指・頭皮に強い蟻走感、高度の頭痛が発現。注射部位の局所反応は認められなかった。患者の体勢を仰臥位にし、飲水とアセトアミノフェンで治療し、血圧は安定、頭痛も中等度まで改善し、帰宅した。翌日、頭痛も消失。

*：本剤の承認用量は1回0.25mgである。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	5%以上	0.1%～5%未満
内分泌系		頭痛、ほてり、性器出血
消化器		悪心、下痢
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇
注射部位	そう痒感・発赤・熱感・刺激感・腫脹等の注射部位反応	

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第Ⅲ相試験における副作用発現頻度は、32.3% (10/31 例) であった。主な副作用は、注射部位反応 (そう痒感・発赤・腫脹) 25.8% (8/31 例) であった。また、欧州第Ⅲ相試験における副作用発現頻度は、3.0% (16/534 例) であった。主な副作用は、注射部位反応 1.7% (9/534 例)、頭痛 0.6% (3/534 例) であった。

3mg*単回投与方法及び 0.25mg 反復投与方法による製造販売後臨床試験が実施された。両投与方法における安全性評価対象例 102 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 17 例 (16.7%) に認められた。主なものは、そう痒感・発赤等の注射部位反応 17 例 (16.7%)、白血球数増加 1 例 (1.0%) であった。

3mg*単回投与方法及び 0.25mg 反復投与方法による使用成績調査の 1,108 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 13 例 (1.2%) に認められた。主なものは、そう痒感・発赤等の注射部位反応 10 例 (0.9%)、卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) 3 例 (0.3%)、性器出血 1 例 (0.1%) であった。[再審査終了時]

*：セトロタイド®注射用 3mg は現在販売されていない。

表Ⅷ－1 副作用の発現状況

	国内承認時		欧州第Ⅱ相及びⅢ相試験	
安全性評価対象例数	68 例		887 例	
副作用発現例数	14 例		84 例	
副作用発現件数	15 件* ¹		85 件* ²	
副作用発現率	20.6%		9.5%	
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率			
注射部位反応* ³	12	17.6%	70	7.9%
頭痛	1	1.5%	5	0.6%
悪心	0	—	6	0.7%
疲労感	0	—	1	0.1%
胆嚢痛	0	—	1	0.1%
背部痛	0	—	1	0.1%
ほてり	0	—	1	0.1%
下痢	1	1.5%	0	—
性器出血	1	1.5%	0	—

*1：1 例に頭痛と下痢の併発あり

*2：1 例に頭痛と悪心の併発あり

*3：同一被験者における注射部位反応 (そう痒感、発赤、刺激感、腫脹等) はまとめて 1 件として集計

表Ⅷ-2 臨床検査値の異常変動（国内）

臨床検査値評価対象例数	68 例	
臨床検査値異常変動発現例数	3 例	
臨床検査値異常変動発現件数	4 件* ¹	
臨床検査値異常変動発現率	4.4%	
臨床検査値異常の種類	臨床検査値異常の種類別発現例数・発現率	
TAT 増加* ²	1	1.6%
AST (GOT) 上昇	1	1.5%
ALT (GPT) 上昇	1	1.5%
γ-GTP 上昇	1	1.5%

*1：1 例に AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇併発あり

*2：TAT（トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体）測定被験者は 63 例

欧州では副作用として報告された臨床検査値の異常変動はなかった。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤は注射用水 1mL に溶解すること。
- 14.1.2 気泡発生を伴う激しい振りは避けること。
- 14.1.3 注射溶液が澄明でない場合は使用しないこと。
- 14.1.4 用時調製し、溶解後は直ちに使用すること。

<解説>

- 14.1.1 本剤は溶解濃度により薬物動態が変わることがあるため、必ず日局注射用水 1mL に溶解し、使用すること。
- 14.1.2 本剤はペプチド製剤であるため、激しい振とうにより気泡を生じることがある。気泡発生により瓶内容全量を完全にシリンジに吸い上げられず、必要量を投与できない可能性があるため、激しい振とうは行わないこと。
- 14.1.3 異物の混入や変質した注射溶液を投与しないこと。
- 14.1.4 溶解後の安定性試験で 4 時間後の溶液にわずかながら変化がみられたため、用時調製し、溶解後は直ちに使用すること。

（「Ⅳ.7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照）

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射にあたっては以下の点に注意すること。

- ・注射部位は腹部の皮下（臍部の周辺）とすること。
- ・注射による局所刺激を最小限にするために、注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。
- ・注射針が血管内に入っていないことを確認すること。
- ・注射部位をもまないように患者に指示すること。

<解説>

- ・本剤の投与量が1mLであることから、皮下脂肪が厚く多量の投与が可能な腹部皮下とした。
- ・皮下注射を繰り返し行う場合は、注射部位を広範に求め、順序良く場所を変え、同一部位に連続して注射しないようにする必要がある。注射部位においては本剤が一過性に高濃度に存在するため、ヒスタミン遊離及び局所刺激によるそう痒感・発赤・熱感・刺激感・腫脹等の注射部位反応が発現する可能性が考えられる。
- ・皮下注射にあたっては、大きな神経を傷つけないこと、大血管に入らないこと、皮下組織が比較的疎で薬物を一定量収容できること、表面皮膚知覚が比較的鈍感であることが大切な条件である。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅹ：非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表Ⅹ-1 一般薬理

試験項目	動物種 (系統)性、n/群	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	引用 文献		
一般症状及び行動	マウス (ddY系) 雄 4/群	皮下	0.1、1、3、 10	0.1、1mg/kg：影響なし 3mg/kg以上：活動性の軽度低下 10mg/kg：敏捷性、接触に対する反応 性、後肢の引っ込み反射及び筋緊 張の軽度低下	34)		
中枢神経系	自発運動量	マウス (NMRI系) 雄 5/群	皮下	0.125、0.25、 0.5、1	影響なし	35)	
	麻酔（睡眠）増強	ヘキソバルビタール 麻酔	マウス (NMRI BR系) 雄 10/群	皮下	0.25、0.5、1	影響なし	36)
		エタノール麻酔	マウス (NMRI BR系) 雄 10/群	皮下	0.25、0.5、1	影響なし	37)
	痙攣増強	電撃痙攣	マウス (ddY系) 雄 10/群	皮下	0.1、0.3、1	影響なし	34)
		ペンチレンテトラ ゾール痙攣	マウス (ddY系) 雄 10/群	皮下	0.1、0.3、1	影響なし	34)
	痛覚	酢酸ライジング試験	マウス (ddY系) 雄 10/群	皮下	0.1、0.3、1	影響なし	34)
		ハフナー試験 (変法)	マウス (ddY系) 雄 10/群	皮下	0.1、0.3、1	影響なし	34)
	体温（直腸温）	マウス (ddY系) 雄 8/群	皮下	0.1、0.3、1	影響なし	34)	
	協調運動	マウス (NMRI BR系) 雄 10/群	皮下	0.25、0.5、1	影響なし	38)	
	自律神経系及び平滑筋	摘出回腸の薬物誘発収縮					
ヒスタミン収縮		モルモット (Hartley系) 雄 4/群	<i>in vitro</i>	0.1、1、10 ($\mu\text{g/mL}$)	影響なし	34)	
	アセチルコリン収縮	モルモット (Hartley系) 雄 4/群	<i>in vitro</i>	0.1、1、10 ($\mu\text{g/mL}$)	影響なし	34)	

試験項目		動物種 (系統)性、n/群	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	引用 文献
自律神経系及び平滑筋	塩化バリウム収縮	モルモット (Hartley系) 雄 4/群	<i>in vitro</i>	0.1、1、10 ($\mu\text{g/mL}$)	影響なし	34)
	セロトニン収縮	モルモット (Hartley系) 雄 4/群	<i>in vitro</i>	0.1、1、10 ($\mu\text{g/mL}$)	影響なし	34)
	気道抵抗	モルモット (HA系) 雄 6/群	静脈内	1、3、10	1mg/kg：影響なし 3mg/kg：59%増加（血圧52%低下） 10mg/kg：299%増加（血圧95%低下）	39)
	気管支攣縮	モルモット (Pirbright White/ Kisslegg系) 雄 2~13/群	静脈内	1、2、10	1、2及び10mg/kgで、それぞれアセチルコリン80 $\mu\text{g/kg}$ 静脈内投与時の24、4及び60%の攣縮を惹起	40)
呼吸・循環器系	呼吸・循環器系機能（麻酔下及び人工呼吸下） 血圧、心拍数、心拍出量、左心室収縮力、血流量、全末梢抵抗、呼吸数、分時呼吸量、動的コンプライアンス、気道抵抗、心電図	イヌ (ビーグル) 雄 3~4/群	静脈内	0.1、0.3、 1、3	影響なし	41)
	呼吸機能（麻酔下） 血中 pO_2 、 pCO_2 及びpH	ラット (Wistar系) 雄 5/群	皮下	1	影響なし	42)
	循環器系機能（麻酔下） 血圧、心拍数、心拍出量、左心室収縮力及び心電図	ブタ 雌雄各3/群	静脈内	0.1	影響なし	43)
消化器系	胃腸管内輸送能	マウス (NMRI BR系) 雄 4~6/群	皮下	0.25、0.5、1	影響なし	44)
	摘出回腸自動運動	ウサギ (日本白色種) 雄 4/群	<i>in vitro</i>	0.1、1、10 ($\mu\text{g/mL}$)	影響なし	34)
	胃粘膜に及ぼす影響	ラット [(WI) BR系] 雄 4~6/群	皮下	0.25、0.5、1	影響なし	45)
		ラット (SD系) 雄 6/群	皮下	0.25、0.5、1	0.25mg/kg：影響なし 0.5mg/kg：1例で軽度のびらん 1mg/kg：1例で中等度のびらん	46)
水及び電解質代謝	尿量、尿中電解質排泄量、尿中クレアチニン排泄量、浸透圧及び血液生化学成分	ラット (SD系) 雄 10/群	皮下	0.1、0.3、1	影響なし	34)

試験項目		動物種 (系統)性、n/群	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	引用 文献
その他	肥満細胞からのヒスタミン遊離	ラット (Wistar系) 雌 3/群	<i>in vitro</i>	0.03、0.09、 0.27、0.80、 2.47、7.41、 22.2、66.7 (μM)	EC_{50} : 2.83 ± 0.76 (μM) ($4.22 \pm 1.13 \mu\text{g/mL}$)	47)
		ラット (SD系) 雄 2/群	<i>in vitro</i>	0.07、0.20、 0.60、1.81、 5.43、16.3、 48.9 (μM) 0.1、0.3、 0.9、2.7、 8.1、24.3、 72.9 ($\mu\text{g/mL}$)	EC_{50} : 6.24 [3.6-10.9] (μM) 9.3 [5.3-16.2] ($\mu\text{g/mL}$)	48)

影響なし：統計学的又は生物学的に有意な影響が認められなかったことを表す。

(略号) $p\text{O}_2$ ：血中酸素分圧、 $p\text{CO}_2$ ：血中二酸化炭素分圧、 EC_{50} ：細胞内のヒスタミンを50%遊離させる濃度 ([] の数字は95%信頼限界)

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

表Ⅸ-2 単回投与毒性試験

動物種 (系統)	性、n/群	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績 (mg/kg)	引用 文献
ラット (SD系)	雌雄各5/群	皮下	1.0、10.0、25.0、100.0	致死量>100.0	49)、 50)
イヌ (ビーグル)	雌2/群	皮下	2.0、20.0	致死量>20.0	51)、 52)
ラット (Wistar系)	雌雄各5/群	腹腔内	6.81、21.5	致死量>21.5	53)
マウス (NMRI系)	雌雄各5/群	腹腔内	21.5、68.1	最小致死量：68.1	54)

(2) 反復投与毒性試験

表区-3 反復投与毒性試験

動物種 (系統)	性、 n/群	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	試験成績 (mg/kg/日)	引用 文献
ラット (Wistar系)	雌雄 各 5/群	皮下 4 週間	0.02、 0.10、 0.50	0.50	雌雄生殖器官、乳腺及び下垂体の変化 ・ 卵巣の成熟卵胞数増加、子宮・子宮頸部・膣の発情期様変化：0.02 ・ 卵巣の重量減少、黄体数減少：0.02 以上 ・ 精巣・前立腺・精囊の萎縮性変化、精巣上体の精子減少、卵巣の卵胞発育低下、子宮・子宮頸部・膣の発情休止期様変化、乳腺の萎縮、下垂体の重量減少（雌）、好塩基性細胞の減少：0.10 以上 摂餌量の増加、体重の増加亢進（雌）：0.10 以上 摂餌量の減少、体重の増加抑制（雄）：0.50 赤血球数の減少（雄）・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の減少：0.50 白血球数（0.10 以上）・リンパ球数（0.50）の増加（雌） 投与部位の炎症：0.02 以上 投与部位の肉芽腫：0.10 以上	55)
	雌雄 各 20/群	皮下 13 週間	0.02、 0.10、 0.50	0.50	雌雄生殖器官、乳腺及び下垂体の変化 ・ 子宮・子宮頸部・膣の発情期様変化：0.02 ・ 卵巣の黄体数減少・重量減少、前立腺・精囊の重量減少：0.02 以上 ・ 精巣・前立腺・精囊の萎縮性変化、精巣上体の精子減少、卵巣の萎縮性変化・卵胞発育低下、子宮・子宮頸部・膣の重量減少・発情休止期様変化、乳腺の萎縮、下垂体の重量減少・好塩基性細胞の減少：0.10 以上 摂餌量の増加、体重の増加亢進（雌）：0.10 以上 摂餌量の減少、体重の増加抑制（雄）：0.10 以上 骨の海綿骨の減少（雄）：0.10 以上 白血球数・リンパ球数の増加（雌）：0.10 以上 投与部位の出血・炎症及び肉芽組織（軽度）：0.02 以上	56)
	雌雄 各 20/群	皮下 26 週間	0.02、 0.10、 0.50	0.50	雌雄生殖器官、副腎、骨、脾臓、乳腺及び下垂体の変化 ・ 卵巣の卵胞発育低下、乳腺の萎縮、卵巣の重量減少、下垂体の好塩基性細胞の減少・限局的空胞化、副腎の網状帯の萎縮・副腎皮質の色素沈着：0.02 以上 ・ 精巣・前立腺・精囊の萎縮性変化、精巣上体の精子減少、子宮・膣の萎縮（発情休止期様変化）、脾臓の髓外造血の減少、骨の海綿骨の減少、精巣・前立腺・精囊、子宮・子宮頸部・膣の重量減少、下垂体（雌）の重量減少：0.10 以上 摂餌量の増加、体重の増加亢進（雌）：0.02 以上 摂餌量の減少、体重の増加抑制（雄）：0.10 以上 白血球数・リンパ球数の増加：0.10 以上 投与部位の出血・炎症・線維化及び肉芽腫：0.02 以上	57)
イヌ (ビーグル)	雌雄 各 4/群	皮下 4 週間 13 週間	0.02、 0.10、 0.50	0.50	雌雄生殖器官、乳腺及び下垂体の変化 ・ 精巣・前立腺の重量減少・萎縮性変化、精巣上体の精子減少、卵巣の卵胞発育低下、子宮・雌乳腺の発情休止期様変化、下垂体の好塩基性細胞の減少：0.02 以上（4 週間） 卵巣・子宮・子宮頸部・膣・下垂体（雌）の重量減少：0.02 以上（13 週間） ・ FSH/LH 産性細胞数の減少：0.50（13 週間） 投与部位の出血・炎症及び肉芽腫：0.02 以上	58)

動物種 (系統)	性、 n/群	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	試験成績 (mg/kg/日)	引用 文献
イヌ (ビーグル)	雌雄 各 4/群	皮下 26 週間	0.02、 0.10、 0.50	0.50	雌雄生殖器官、乳腺及び下垂体の変化 ・精巣・前立腺の重量減少・萎縮性変化、卵巣・子宮・ 子宮頸部・膣の重量減少、精巣上体の精子減少、卵 巣の卵胞発育低下・閉鎖卵胞増加、子宮・膣・乳腺 の発情休止期様変化、下垂体の好塩基性細胞の減 少：0.02 以上 体重の増加亢進：0.02 以上 投与部位の出血・炎症及び肉芽腫：0.02 以上	59)

(3) 遺伝毒性試験

表 IX-4 変異原性試験

試験項目	動物種等	投与 (処置) 経路、期間	投与量又は処置濃度	試験結果	引用 文献
復帰突然変異	ネズミチフス菌	代謝活性化系 有・無	5~5000µg/プレート	陰性	60)
	大腸菌	代謝活性化系 有・無	156~5000µg/プレート	陰性	61)
遺伝子突然変異	V79 細胞	代謝活性化系 有・無	10~400µg/プレート	陰性	62)
<i>in vitro</i> 染色体異常	ヒトリンパ球	代謝活性化系 有・無	9.375~300µg/mL	陰性	63)
	CHL/IU 細胞	代謝活性化系 有・無	6.25~300µg/mL	構造異常：陰性 倍数性細胞の増加に 関する無影響量：12.5 µg/mL	64)
	V79A2 細胞	代謝活性化系 有・無	6.25~400µg/mL	陰性*	65)
<i>in vitro</i> 小核	CHL/IU 細胞	代謝活性化系 有・無	12.5~100µg/mL	陰性	66)
<i>in vivo</i> 染色体異常	マウス (ICR 系) 雌雄 各 5/群 (骨髓細胞)	腹腔内、単回	20、63、200mg/kg	陰性	67)

原薬セトロレリクス酢酸塩を投与 (処置) し、投与量及び処置濃度はセトロレリクス酢酸塩としての用量で表示した。

*：倍数性細胞出現の有無のみ観察し、構造異常細胞出現の有無は観察しなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

表区-5 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種 (系統)性、n/群	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	試験成績 (mg/kg/日)	引用 文献
雌 受胎能	ラット (SD系)雌 20/群 (サテライト群： 5/群)*	皮下 雄：無処置 雌：交配前4週間 (サテライト群： 4週間)	0.01、 0.0681、 0.464	<母動物> 一般毒性：0.464 生殖毒性：0.01未満 <胚> 生存性：0.01未満	着床数、生存胚数の軽度減少、 着床前及び着床後死亡率の増 加傾向：0.01、0.0681 <サテライト群> ・三次卵胞増加、黄体欠如： 0.01、0.0681 ・卵巣・子宮の縮小、卵胞発育 抑制、三次卵胞減少、閉鎖卵 胞増加、黄体の減少、発情休 止期の持続：0.464	68)
雄 授胎能	ラット (SD系)雄 20/群 (サテライト群： 5/群)*	皮下 雄：交配前4週間 雌：無処置 (サテライト群： 4週間)	0.01、 0.0681、 0.464	<雄動物> 一般毒性：0.464 生殖毒性：0.01 <胚> 生存性：0.01	授胎率低下、着床前死亡率増 加：0.0681 <サテライト群> ・精巣・精巣上体・前立腺・精 囊の重量減少：0.0681、 0.464(用量依存的) ・精細管の萎縮・精子細胞の 減少、間細胞の萎縮、精巣上 体の精子減少等精子形成抑 制：0.464	69)
初期胚 発生	ラット (SD系)雌 16~19/群	皮下 妊娠0~7日	0.011、 0.038、 0.139	<母動物> 一般毒性：0.139 生殖毒性：0.038 <胚> 生存性：0.038	黄体数、着床数、生存胚数、子宮重 量、胚の肉眼的観察において異常 は認めない：0.011、0.038 子宮重量低下、生存胚なし、着床後 死亡率100%：0.139	29)
胚・胎 児発生	ラット (SD系)雌 24/群	皮下 妊娠6~15日	0.00464、 0.0147、 0.0464	<母動物> 一般毒性：0.00464 <胎児> 生存性：0.00464近傍 催奇形性：0.0464	<母動物> ・体重増加抑制：0.0147以上 ・摂餌量減少：0.0464 流産の徴候(膣出血)1例： 0.0464 ・1例(0.00464)、6例(0.0147)、 16例(0.0464)で着床後の 全胚死亡 <胎児> ・胎児体重に悪影響は認めら れず、催奇形性もみられない。	30)
	ウサギ (Himalayan)雌 12/群	皮下 妊娠6~18日	0.00215、 0.00681、 0.0215	<母動物> 一般毒性：0.0215 <胎児> 生存性：0.00215 催奇形性：0.0215	<母動物> ・早期の吸収：0.00681、0.0215 ・1例(0.00681)、2例(0.0215) に着床後早期の全胚死亡 <胎児> ・胎児体重に悪影響は認めら れず、催奇形性もみられない。	31)
生後発育 (交配前 投与)	ラット (SD系)雌 20/群	皮下 雌：交配前2週間	0.01、 0.0261、 0.0681	<母動物(F ₀)> 一般毒性：0.01 生殖毒性：0.01 <出生児(F ₁)> 発生毒性：0.01 生殖毒性：0.0681 <出生児(F ₂)> 発生毒性：0.0681	<母動物(F ₀)> ・哺育期間中の体重増加量抑制、 着床痕数減少：0.0261以上 <出生児(F ₁)> ・生存出生児数減少、離乳前出 生児体重増加：0.0261以上 <出生児(F ₂)> ・悪影響はみられない。	70)

*：ラットの交配時点における性周期、生殖器官の病理組織学的変化、精子形成への変化を知るため、交配をさせないサテライト群(5/群)を別に設定し、性周期・剖検・病理組織学的検査・精子検査・器官重量測定した。

(6) 局所刺激性試験

表Ⅸ-6 局所刺激性試験

試験項目	動物種等	投与(処置)経路、 期間	投与量又は 処置濃度	試験結果	引用 文献
皮下局所 刺激性	ウサギ (日本白色種) 雄 6/群	皮下、単回	1mg/mL 溶液を 1mL	グレード 2 (生理食塩液より 強く、0.425w/v%酢酸溶液より 弱い)	71)
筋肉局所 刺激性	ウサギ (日本白色種) 雄 6/群	筋肉内、単回	1mg/mL 溶液を 1mL	グレード 2 (生理食塩液より 強く、0.425w/v%酢酸溶液より 弱い)	72)
血管局所 刺激性	イヌ (ビーグル) 雌雄 各 2/群	静脈内、 雄：14 日間 雌：15 日間	0.02、0.1mg/kg/日	媒体 (0.3M マンニトール水溶 液) と差なし	73)
		動脈内、単回	0.01、0.05mg/kg		
		静脈周囲、単回	0.01、0.05mg/kg		

原薬セトロレリクス酢酸塩を投与(処置)し、投与量及び処置濃度はセトロレリクス酢酸塩としての用量で表示した。ただし、ウサギ皮下及び筋肉局所刺激性試験では、セトロレリクス酢酸塩の治験用注射用 1mg 製剤(1 瓶あたりセトロレリクスとして 1mg とマンニトール 54.8mg を含む凍結乾燥品)を投与し、投与量はセトロレリクスとしての用量で表示した。

(7) その他の特殊毒性

表Ⅸ-7 抗原性

試験項目	動物種等	投与(処置)経路、 期間	投与量又は 処置濃度	試験結果	引用 文献
抗原性	モルモット (Hartley 系) 雌 5~10/群	感作：皮下、5mg、15 回		ASA、PCA 及び ELISA の各試験 において、CET に免疫原性なく、 CET の投与で過敏症の発現なし	74)
	マウス (C3H/He 系) 雌 10/群 (C57BL/6J 系) 雌 10/群	感作：皮下、1mg、15 回		PCA 及び ELISA の各試験にお いて、CET に免疫原性なく、 CET の投与で過敏症の発現なし。 蛋白結合体で強制的に感 作した場合に PCA 試験で過敏 症誘発原性あり	75)
	ラット (Wistar 系) 雌 10/群				
皮膚感作性	モルモット (Pirbright White 系) 雌雄各 5/群	Maximization test 第 1 回感作：1% CET、皮内 第 2 回感作：5% CET、48 時間閉鎖貼布 誘発：5% CET、24 時間閉鎖貼布		皮膚感作性は認められず	76)

原薬セトロレリクス酢酸塩を投与(処置)し、投与量及び処置濃度はセトロレリクス酢酸塩としての用量で表示した。

(略号) CET：セトロレリクス酢酸塩、ASA：能動的全身性アナフィラキシー、PCA：受動的皮膚アナフィラキシー、(略号) ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay：酵素免疫測定法)

X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：セトロタイド®注射用 0.25mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：セトロレリクス酢酸塩 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

セトロタイド注射用在宅自己注射説明書

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：ガニレリクス酢酸塩

7. 国際誕生年月日

1999年4月13日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表 X-1 製造販売承認年月日、承認番号及び販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
セトロタイド® 注射用 0.25mg	2006年4月20日	21800AMY10090	2022年4月1日	2006年9月21日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

用法・用量の変更：2021年3月3日

変更後の用法・用量：

卵巣刺激開始6日目から排卵誘発当日まで、セトロレリクスとして0.25mgを1日1回腹部皮下に連日投与する。

用法・用量の変更：2022年9月16日

変更後の用法・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0.25mg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0.25mgを1日1回腹部皮下に連日投与する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2015年9月17日：

医薬品医療機器等法第14条第2項第3号イからハ（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果が通知された。

11. 再審査期間

再審査期間：2006年4月20日～2014年4月19日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
セトロタイト® 注射用0.25mg	2499421D1023	2499421D1023	1870763020101	628707602

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI : 文献

1. 引用文献

- 1) Leroy, I. et al. : Fertil. Steril., 1994 ; 62 (3) : 461-467 (PMID:8062939)
- 2) Duijkers, I. J. M. et al. : Hum. Reprod., 1998 ; 13 (9) : 2392-2398 (PMID:9806255)
- 3) 社内資料 (最小有効単回投与量の検討, 1995)
- 4) Albano, C. et al. : Fertil. Steril., 1997 ; 67 (5) : 917-922 (PMID:9130900)
- 5) 原田 省ほか : 社内資料 (0.25mg 反復投与法における有効性, 2000)
- 6) 社内資料 [国内第Ⅲ相試験, 0.25mg 反復投与法における有効性及び安全性 (2006年4月20日承認, 申請資料概要 ト.2. (2) .2) .②)]
- 7) Albano, C. et al. : Hum. Reprod., 2000 ; 15 (3) : 526-531 (PMID:10686191)
- 8) Felberbaum, R. E. et al. : Hum. Reprod., 2000 ; 15 (5) : 1015-1020 (PMID:10783344)
- 9) 社内資料 [欧州第Ⅲ相試験, 0.25mg 反復投与法 (Study 3010) における有効性及び安全性 (2006年4月20日承認, 申請資料概要 ト.1. (3) .2)]
- 10) 社内資料 [欧州第Ⅲ相試験, 0.25mg 反復投与法 (Study 3020) における有効性及び安全性 (2006年4月20日承認, 申請資料概要 ト.1. (3) .3)]
- 11) 再審査報告書 : 製造販売後臨床試験
- 12) 社内資料 : 使用成績調査のまとめ
- 13) Reissmann, T. et al. : Hum. Reprod. Update, 2000 ; 6 (4) : 322-331 (PMID:10972520)
- 14) 社内資料 (セトロレリクスの特異性, 1997)
- 15) 社内資料 [第Ⅰ相試験, 0.25mg 反復投与試験 (2006年4月20日承認, 申請資料概要 ヘ.3. (1) .1)]
- 16) 社内資料 [ラット LH 及びテストステロン抑制作用 (2006年4月20日承認, 申請資料概要 ホ.1. (1) .1)]
- 17) 社内資料 [ラット LH 及び性腺ステロイド抑制作用 (2006年4月20日承認, 申請資料概要 ホ.1. (1) .2)]
- 18) Ayalon D, et al. : Neuroendocrinology, 1993 ; 58 (2) : 153-159 (PMID:8264861)
- 19) 社内資料 [ラット性周期に対する影響 (2006年4月20日承認, 申請資料概要 ホ.1. (1) .2)]
- 20) 社内資料 [サル LH 及びテストステロン抑制作用 (2006年4月20日承認, 申請資料概要 ホ.1. (1) .3)]
- 21) 社内資料 (薬物動態, バイオアベイラビリティ, 安全性, 忍容性, ホルモン濃度に対する影響)
- 22) 社内資料 (妊娠ラットに単回皮下投与後の胎児並びに母動物組織の分布, 1997)
- 23) 社内資料 (単回皮下投与後のラットにおける薬物動態, 1996)
- 24) 社内資料 [蛋白結合に関する試験 (2006年4月20日承認, 申請資料概要 ヘ.2. (2) .5)]
- 25) 社内資料 [尿中薬物濃度 (2006年4月20日承認, 申請資料概要 ヘ.3. (3))]
- 26) 社内資料 [胆汁及び尿中薬物濃度 (2006年4月20日承認, 申請資料概要 ヘ.3. (3))]
- 27) 社内資料 [*in vitro* 代謝に関する試験 (2006年4月20日承認, 申請資料概要 ヘ.2. (3) .5)]
- 28) 社内資料 [CYP 分子種活性に及ぼす影響 (2006年4月20日承認, 申請資料概要 ヘ.2. (3) .7)]
- 29) 社内資料 [ラット初期胚発生に関する試験 (2006年4月20日承認, 申請資料概要 ニ.3. (1) .3)]
- 30) 社内資料 [ラット胚・胎児発生に関する試験 (2006年4月20日承認, 申請資料概要 ニ.3. (2) .1)]
- 31) 社内資料 [ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (2006年4月20日承認, 申請資料概要 ニ.3. (2) .2)]
- 32) 齋藤英和 : 日本産科婦人科学会雑誌, 2018, 70 (9) : 1817-1876
- 33) Hansen, M. et al. : N. Engl. J. Med., 2002 ; 346 (10) : 725-730 (PMID:11882727)

- 34) 社内資料 (一般薬理, 1995)
- 35) 社内資料 (マウスの自発運動に及ぼす影響, 1989)
- 36) 社内資料 (マウスのヘキソバルビタールの作用に及ぼす影響, 2000)
- 37) 社内資料 (マウスのエタノールの作用に及ぼす影響, 2000)
- 38) 社内資料 (マウスの回転棒試験, 2000)
- 39) 社内資料 (麻酔モルモットに静脈内投与時の気道抵抗及び動脈血圧, 2000)
- 40) 社内資料 (麻酔モルモットに静脈内投与時の気管支攣縮誘発活性, 1989)
- 41) 社内資料 (麻酔及び自発呼吸下のイヌに静脈内投与時の心血管及び呼吸パラメータに対する作用, 2000)
- 42) 社内資料 (麻酔ラットの呼吸機能に対する影響, 1989)
- 43) 社内資料 (麻酔ブタに静脈内投与時の心血管機能に対する作用, 1989)
- 44) 社内資料 (絶食マウスの胃腸管内輸送能に対する作用, 2000)
- 45) 社内資料 (絶食ラットの胃粘膜に及ぼす影響, 2000)
- 46) 社内資料 (絶食ラットの胃粘膜糜爛の発現に及ぼす影響, 1993)
- 47) 社内資料 (ラットの単離肥満細胞を用いたヒスタミンの遊離能, 2000)
- 48) 社内資料 (ラットの単離肥満細胞を用いたヒスタミンに関する試験, 1993)
- 49) 社内資料 (ラットにおける単回皮下投与毒性試験, 1997)
- 50) 社内資料 (ラットにおける単回皮下投与毒性試験 [TK 試験], 1997)
- 51) 社内資料 (イヌにおける単回皮下投与毒性試験, 1997)
- 52) 社内資料 (イヌにおける単回皮下投与毒性試験 [TK 試験], 1997)
- 53) 社内資料 (ラット単回腹腔内投与毒性試験, 1991)
- 54) 社内資料 (マウス単回腹腔内投与毒性試験, 1991)
- 55) 社内資料 (ラット 4 週間反復皮下投与毒性試験及び 6 週間回復性試験, 1993)
- 56) 社内資料 (ラット 13 週間反復皮下投与毒性試験及び 6 週間回復性試験, 1992)
- 57) 社内資料 (ラット 26 週間反復皮下投与毒性試験及び 18 週間回復性試験, 1996)
- 58) 社内資料 (イヌ 13 週間反復皮下投与毒性試験及び 6 週間回復性試験, 1992)
- 59) 社内資料 (イヌ 26 週間反復皮下投与毒性試験及び 49 週間回復性試験, 1995)
- 60) 社内資料 (ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験, 1992)
- 61) 社内資料 (大腸菌を用いる復帰突然変異試験, 1995)
- 62) 社内資料 (哺乳類の培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験, 1993)
- 63) 社内資料 (ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験, 1993)
- 64) 社内資料 (チャイニーズハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験, 1996)
- 65) 社内資料 (チャイニーズハムスター線維芽細胞を用いる染色体異常試験での倍数性細胞誘発性, 1996)
- 66) 社内資料 (チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いる小核試験, 1998)
- 67) 社内資料 (マウス骨髄細胞を用いる染色体異常試験, 1997)
- 68) 社内資料 (雌ラットに皮下投与した際の受胎能及び生殖能に及ぼす影響, 1996)
- 69) 社内資料 (雄ラットに皮下投与した際の授胎能及び生殖能に及ぼす影響, 1997)
- 70) 社内資料 (ラット出生児の生後発育試験 [交配前皮下投与], 2005)
- 71) 社内資料 (ウサギに皮下単回投与による皮下局所刺激性, 1995)
- 72) 社内資料 (ウサギに筋肉内単回投与による筋肉局所刺激性, 1995)
- 73) 社内資料 (イヌに反復静脈内, 単回動脈内及び単回静脈周囲投与した際の局所耐容性試験, 1994)

- 74) 社内資料（抗原性試験 [モルモット], 1998)
- 75) 社内資料（抗原性試験 [マウス], 1998)
- 76) 社内資料（モルモットでの皮膚感作性試験, 1990)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII：参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。
国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果

調節卵巣刺激下における早発排卵の防止

用法及び用量

卵巣刺激開始 6 日目から排卵誘発当日まで、セトロレリクスとして 0.25mg を 1 日 1 回腹部皮下に連日投与する。

表 X II - 1 外国での発売状況 (2021 年 12 月現在)

国名	欧州
会社名	Merck Europe B.V.
販売名	Cetrotide 0.25mg powder and solvent for solution for injection
剤形	注射用粉末及び添付溶解液
含量	1 バイアル中セトロレリクスとして 0.25mg を含む (バイアル中には酢酸塩として含まれる)。溶液に溶解後、1mL 中にセトロレリクス 0.25mg を含む。他に賦形剤としてマンニトールを含む。
承認年月日	1999 年 4 月 13 日
効能又は効果	採卵及び生殖補助医療施行に先立って卵巣刺激を受ける患者における早発排卵の防止
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ Cetrotide はこの領域の経験のある専門医によってのみ処方されること。 ・ 初回投与は、医師の監視下でアレルギー症状・偽アレルギー症状 (重篤なアナフィラキシーを含む) への迅速な対応が可能な状況で行うこと。以降の投与は、患者が、過敏症の徴候や症状、その結末、及び迅速な医学的処置の必要性について十分に認識している場合、自己注射としてもよい。 ・ 1 バイアル (0.25mg セトロレリクス) の内容物は毎日 1 回、朝・夕いずれかに、24 時間間隔で投与すること。アレルギー症状・偽アレルギー症状が発症しないことを確認するため、初回投与直後の 30 分間は患者を医師の監視下に置くことが望ましい。 ・ Cetrotide は下腹部腹壁に皮下注射される薬剤である。 ・ 注射部位反応は、注射部位を変えることにより、同じ部位に注射する期間を長くすることにより、またゆっくりと注射して持続的な吸収を促進することによって最小限に抑えることができる。 ・ 朝の投与 : Cetrotide の投与は、尿由来又は遺伝子組換えゴナドトロピンを用いた卵巣刺激の 5~6 日目 (卵巣刺激開始後約 96~120 時間後) に開始し、ゴナドトロピン投与期間 (排卵誘発日含む) を通じて継続すること。 Cetrotide 投与開始日は、卵巣の反応、すなわち成長中の卵胞の数とサイズ、及び/又は循環エストラジオールの量に依存する。臨床経験は刺激の 5 日目又は 6 日目に Cetrotide 投与を開始することに基づいているが、卵胞の成長がない場合、Cetrotide 投与開始は遅れる可能性がある。 ・ 夕方の投与 : Cetrotide の投与は、尿由来又は遺伝子組換えゴナドトロピンを用いた卵巣刺激の 5 日目 (卵巣刺激開始後約 96~108 時間後) に開始し、排卵誘発日の前夜までゴナドトロピン投与期間を通じて継続すること。 Cetrotide 投与開始日は、卵巣の反応、すなわち成長中の卵胞の数とサイズ、及び/又は循環エストラジオールの量に依存する。臨床経験は刺激の 5 日目又は 6 日目に Cetrotide 投与を開始することに基づいているが、卵胞の成長がない場合、Cetrotide 投与開始は遅れる可能性がある。

国名	米国
会社名	EMD Serono, Inc.
販売名	Cetrotide 0.25mg
剤形	注射用粉末及び添付溶解液
含量	1 バイアル中、セトロレリクス酢酸塩 0.26mg～0.27mg（セトロレリクス 0.25mg に相当）とマンニトール 54.80mg を含む
承認年月日	2000年8月11日
効能又は効果	卵巣刺激下にある女性での早発 LH サージの抑制
用法及び用量	<p>ゴナドトロピン（FSH、hMG）による卵巣刺激は月経周期 2 又は 3 日目に開始する。ゴナドトロピンの投与量は個々の患者の反応に応じて調整すること。Cetrotide（注射用セトロレリクス酢酸塩）は卵胞期初期から中期の間、0.25mg を連日皮下投与する。</p> <p>Cetrotide 0.25mg を卵巣刺激の 5 日目（朝又は夕）又は 6 日目（朝）に投与を開始し、hCG 投与日まで継続する。</p> <p>超音波検査により、適切な大きさの卵胞が十分にあることが示されたとき、排卵及び卵の最終成熟を誘発するために hCG を投与する。卵巣がゴナドトロピン投与に対して過剰な反応を示した場合は、OHSS 発現を少なくするために、hCG は投与すべきではない。</p>

2014年3月時点、米国等 97 カ国で承認され、87 カ国で販売されている。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、英国の SPC 及びオーストラリアの分類とは異なる。とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。初期胚発生に関する試験では、ラットに 0.139mg/kg/日（臨床用量^注）の 27.8 倍に相当）を皮下投与した群において、100%の着床後死亡率が認められた²⁹⁾。また、胚・胎児発生に関する試験では、ラットに 0.0147mg/kg/日（臨床用量^注）の 2.9 倍に相当）以上を皮下投与した群において生存胎児数の減少、ウサギに 0.00681 mg/kg/日（臨床用量^注）の 1.4 倍に相当）以上を皮下投与した群において早期吸収胚の出現が認められた。なお、いずれの動物試験においても催奇形性は認められなかった（ラット：0.0464mg/kg/日³⁰⁾、ウサギ：0.0215mg/kg/日³¹⁾）。[2.2 参照]

注）本剤の承認用量は 1 回 0.25mg である（体重 50kg として 0.005mg/kg/日）。

9.6 授乳婦

投与しないこと。ヒト母乳中への移行性や授乳期にある新生児及び乳児に対する影響は不明である。[2.2 参照]

米国の添付文書（2018年9月改訂）
 (FDAは2015年6月にFDA胎児危険度分類基準を廃止している)

Pregnancy
 (see **CONTRAINDICATIONS**)

Cetrotide® is contraindicated in pregnant women.

When administered to rats for the first seven days of pregnancy, cetrorelix acetate did not affect the development of the implanted conceptus at doses up to 38 µg/kg (approximately 1 times the recommended human therapeutic dose based on body surface area). However, a dose of 139 µg/kg (approximately 4 times the human dose) resulted in a resorption rate and a post-implantation loss of 100%. When administered from day 6 to near term to pregnant rats and rabbits, very early resorptions and total implantation losses were seen in rats at doses from 4.6 µg/kg (0.2 times the human dose) and in rabbits at doses from 6.8 µg/kg (0.4 times the human dose). In animals that maintained their pregnancy, there was no increase in the incidence of fetal abnormalities.

The fetal resorption observed in animals is a logical consequence of the alteration in hormonal levels effected by the antigonadotrophic properties of Cetrotide®, which could result in fetal loss in humans as well. Therefore, this drug should not be used in pregnant women.

Nursing Mothers

It is not known whether Cetrotide® is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, and because the effects of Cetrotide® on lactation and/or the breast-fed child have not been determined, Cetrotide® should not be used by nursing mothers.

英国のSPC（2019年10月改訂）

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy and breast-feeding

Cetrotide is not intended to be used during pregnancy and lactation (see section 4.3).

Fertility

Studies in animals have indicated that cetrorelix exerts a dose related influence on fertility, reproductive performance and pregnancy. No teratogenic effects occurred when the medicinal product was administered during the sensitive phase of gestation.

オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	D (2021年4月)
--	----------------

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9.7 小児等

設定されていない

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年9月)	記載なし
英国の SPC (2019年10月)	<i>Paediatric population</i> There is no relevant use of Cetrotide in the paediatric population.

XIII：備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当しない

2. その他の関連資料

- ・患者向け資材（セトロタイド注射用在宅自己注射説明書）

[https://www.hcpmrkjp.com/wp-content/uploads/patient/cet_patinstruction_jp.pdf] 参照

- ・患者さん向け情報サイト

[www.ptsmrkjp.com/fe-pat/] 参照

医薬品情報検索サイト（社内）

最新のセトロタイドに関するQ&Aはセトロタイド専用Chatbotにて検索可能です。

https://www.smartbot.jp/webchat/smbo_0505_av1iy/



- ・ 会員登録不要でスマートフォンからでもご利用可能です。
- ・ ご要望にあうQ&Aがない場合にはChatbot内の専用フォームからお問い合わせが可能です。

医薬品情報検索サイト（社外）

PhindMI（横断的FAQ検索サイト）

<https://www.phindmi.com/FAQ/>



医療用医薬品 添付文書等情報検索 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

Æterna Zentaris

ドイツ連邦共和国 エテルナゼンタリス社提携

販売元

MERCK

メルクバイオフーマ株式会社

東京都港区麻布台一丁目3番1号

メディカル・インフォメーション TEL 0120-870-088（フリーダイヤル）

製造販売元

 **日本化薬株式会社**
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号