

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 2008 に準拠して作成 [一部 2018 (2019 年更新版) に準拠]

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roid® 注射用0.25mg
Cetrotide® for Injection

剤形	注射用製剤
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roid注射用 0.25 mg : 1 パリアル中 セトロレリクス酢酸塩 0.27 mg (セトロレリクスとして 0.25 mg に相当)
一般名	和名 : セトロレリクス酢酸塩 洋名 : Cetrorelix Acetate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日 : 2006 年 4 月 20 日 薬価基準未収載 発売年月日 : 2006 年 9 月 21 日
開発・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.merckgroup.com/jp-ja/business/healthcare.html

本 IF は 2021 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認下さい。

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式】

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ① 「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目	1	VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	29
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	29
2. 製品の治療学的、製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	29
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	30
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	34
5. 化学名（命名法）	4	8. 副作用	34
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
7. CAS登録番号	4	10. 過量投与	36
III. 有効成分に関する項目	5	11. 適用上の注意	36
1. 物理化学的性質	5	12. その他の注意	37
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	IX. 非臨床試験に関する項目	38
3. 有効成分の確認試験法	7	1. 薬理試験	38
4. 有効成分の定量法	7	2. 毒性試験	40
IV. 製剤に関する項目	8	X. 管理的事項に関する項目	44
1. 剤形	8	1. 規制区分	44
2. 製剤の組成	8	2. 有効期間又は使用期限	44
3. 注射剤の調製法	9	3. 貯法・保存条件	44
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	9	4. 薬剤取扱い上の注意点	44
5. 製剤の各種条件下における安定性	9	5. 承認条件等	44
6. 溶解後の安定性	12	6. 包装	44
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12	7. 容器の材質	44
8. 生物学的試験法	12	8. 同一成分・同効薬	44
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	12	9. 国際誕生年月日	45
10. 製剤中の有効成分の定量法	12	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	45
11. 力価	13	11. 薬価基準収載年月日	45
12. 混入する可能性のある夾雑物	13	12. 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
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	14	13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	45
14. その他	14	14. 再審査期間	45
V. 治療に関する項目	15	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	45
1. 効能又は効果	15	16. 各種コード	45
2. 用法及び用量	15	17. 保険給付上の注意	45
3. 臨床成績	15	XI. 文献	46
VI. 薬効薬理に関する項目	18	1. 引用文献	46
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	2. その他の参考文献	48
2. 薬理作用	18	XII. 参考資料	49
VII. 薬物動態に関する項目	24	1. 主な外国での発売状況	49
1. 血中濃度の推移・測定法	24	2. 海外における臨床支援情報	50
2. 薬物速度論的パラメータ	25	XIII. 備考	53
3. 吸収	26	その他の関連資料	53
4. 分布	26		
5. 代謝	27		
6. 排泄	28		
7. 透析等による除去率	28		

略号一覧表

略号	略号内容
E ₂	エストラジオール
FSH	卵胞刺激ホルモン
GnRH	ゴナドトロピン（性腺刺激ホルモン）放出ホルモン
hCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
hMG	ヒト閉経期尿性ゴナドトロピン
IVF	体外受精
LH	黄体形成ホルモン
OHSS	卵巣過剰刺激症候群
P	プロゲステロン

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ド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。2008年7月現在欧州を中心として世界99カ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。

なお、セトロタイド注射用3mgは、2020年8月に発売を中止した。

2. 製品の治療学的、製剤学的特性

- (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3相試験において、0.25 mg 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. 3. (2) 臨床効果」の項参照）
- (4) 国内承認時において、0.25 mg 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. 3. (2) 臨床効果」の項参照）
- (5) 国内第3相試験において、0.25 mg 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. 3. (2) 臨床効果」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. 3. (2) 臨床効果」の項参照）

3 mg*単回投与法及び0.25 mg 反復投与法による製造販売後臨床試験が実施された。両投与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。

3 mg*単回投与法及び0.25 mg 反復投与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 3 mg 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. 副作用」の項参照）

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0.25 mg

(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)

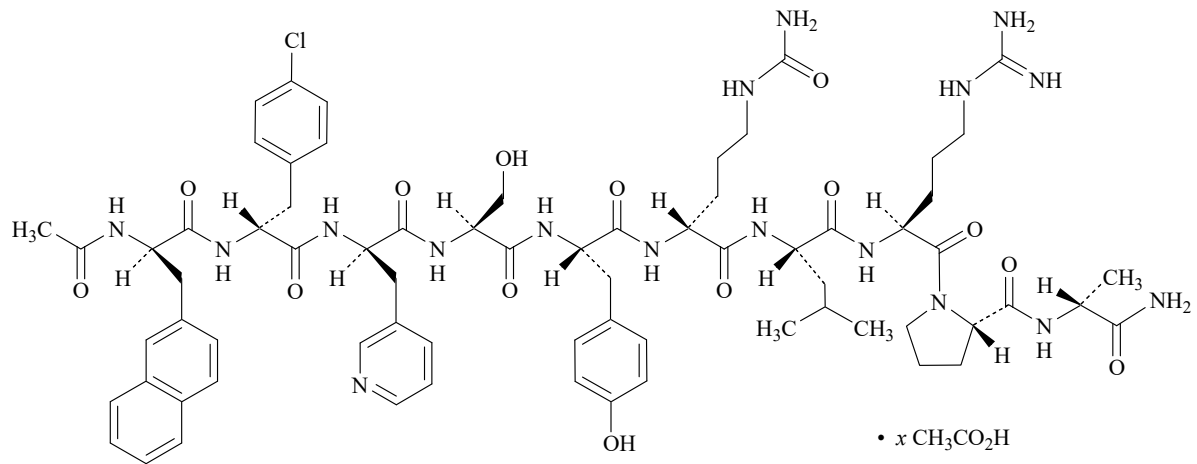
(2) 洋名 (命名法)

Cetrorelix Acetate (JAN)

(3) ステム

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)

(-)-*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

7. CAS 登録番号

145672-81-7

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°C)

溶媒	溶質 1 g 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 x 544	ロット Ber x 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°C

(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 $[\alpha]_D^{20}$: $-34 \sim -44^\circ$

(脱水物に換算した遊離塩基 0.01 g, 1%酢酸, 10 mL, 100 mm)

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°C, 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°C, 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°C, 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	200 W · 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)	200 W · 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 カ月
2 ~ 8℃, 暗所, 無色ポリエチレン瓶, 密栓	36 カ月	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 カ月
25℃, 60%RH, 暗所, 無色ポリエチレン瓶, 密栓	6 カ月	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

¹H-核磁気共鳴スペクトル法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

表IV-1 組成・性状

有効成分 (1 バイアル中)	セトロレリクス酢酸塩 0.27 mg (セトロレリクスとして 0.25 mg に相当)
添加剤	D-マンニトール 54.8 mg
剤形	注射剤 (バイアル)
性状	白色の軽質の塊又は粉末
pH	4.0 ~ 6.0 0.25 mg/mL 水溶液
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約 1 0.25 mg/mL 水溶液
添付溶解液 (1 アンブル中)	日局注射用水 1 mL
容器中の特殊な気体 の有無及び種類	窒素

pH：日局注射用水で溶解したときの pH

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

上記「表IV-1 組成・性状」参照

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

上記「表IV-1 組成・性状」参照

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

上記「表IV-1 組成・性状」参照

(2) 添加物

上記「表IV-1 組成・性状」参照

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

上記「表IV-1 組成・性状」参照

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

- (1) 本剤は注射用水 1 mL 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

4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 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 (0.25 mg) 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-2 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)	200 W・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-3 製剤の安定性〔苛酷試験（30℃，70%RH，暗所）—0.25 mg—〕

(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

① 温度に対する影響

イ. 保存条件：40℃，75%RH，暗所

表IV-4 製剤の安定性〔苛酷試験（40℃，75%RH，暗所）-0.25 mg-〕

(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-5 製剤の安定性〔苛酷試験（紫外線照射及び可視光照射）-0.25 mg-〕

(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	200 W・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-6 製剤の安定性〔長期保存試験（8℃，暗所）-0.25 mg-〕

(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-7 製剤の安定性〔加速試験（25℃，60%RH，暗所）-0.25 mg-〕

(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

6. 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：0.25 mg に 1mL の日局注射用水を加えて溶かし、20 ± 2°C，散光下で保存
保存形態：0.25 mg；2 mL 無色ガラス瓶

表IV-8 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	0.25 mg	無色澄明	変化なし	変化なし
溶状 (濁度) (FTU)	0.25 mg	1.17	1.18	1.14
pH	0.25 mg	4.55	4.45	4.48
類縁物質 (%)	D-21739	0.25 mg	0.15	0.15
	D-64308	0.25 mg	0.03	0.04
	その他	0.25 mg	0.12	0.12
	総量 ^注	0.25 mg	0.42	0.38
含量* (%)	0.25 mg	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

7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

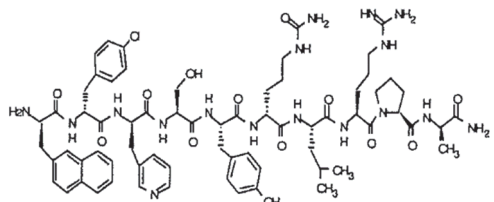
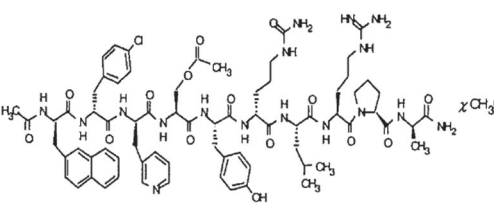
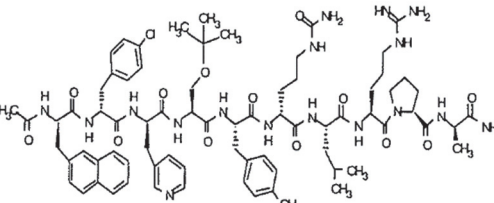
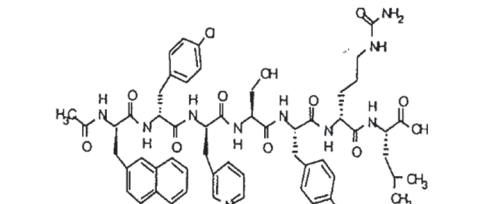
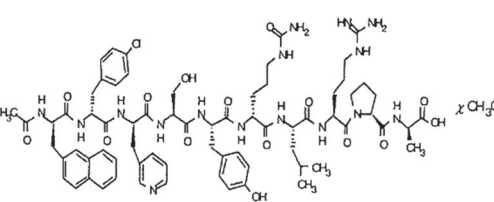
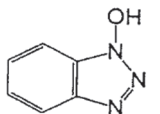
11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

12. 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-9 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	

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. 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. 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 0.25 mg を 1 日 1 回腹部皮下に連日投与する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

1) 国内第 3 相試験

① 0.25 mg 反復投与

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¹⁾。

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 3 相試験 (0.25 mg 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 10 mIU/mL かつ P \geq 1.0 ng/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²⁾。

2) 欧州第3相試験

① 0.25 mg 反復投与

排卵誘発を目的とする hCG の投与が 96.3% (514 例/534 例*) の症例で可能であった^{3,4)}。

* 安全性評価対象集団

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3相試験 (0.25 mg 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 10 IU/L かつ P \geq 1.0 ng/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^{5,6)}。

(3) 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 3 mg* 及び 5 mg* 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⁷⁾。

* : 承認外用法及び用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

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 0.25 mg、0.5 mg* 及び 1 mg* を 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与した。0.25 mg 投与群では 12 例中 2 例に LH サージが発現したが、0.5 mg* 及び 1 mg* 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⁸⁾。

* : 承認外用法及び用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

(4) 探索的試験：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 2 mg* (31 例) 及び 3 mg* (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。3 mg* 投与群では投与した全 34 例で早発 LH サージを防止した。2 mg* 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、2 mg* 投与では早発 LH サージを 3 日間以上防止できないが、3 mg* 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 3 mg* であると結論された⁹⁾。

*：承認外用法及び用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

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 0.1 mg*、0.25 mg、0.5 mg* 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。0.25 mg 投与群では早発 LH サージ防止率は 100% であったが、0.1 mg* 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 0.25 mg であると結論された¹⁰⁾。

*：承認外用法及び用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

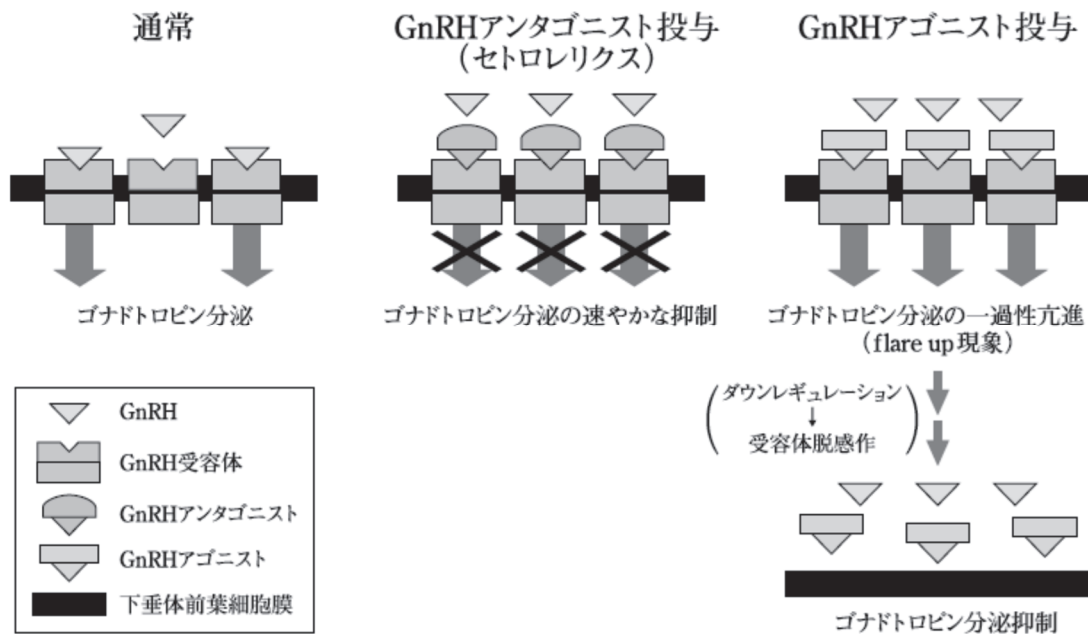
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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こらない¹¹⁾。



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¹²⁾。

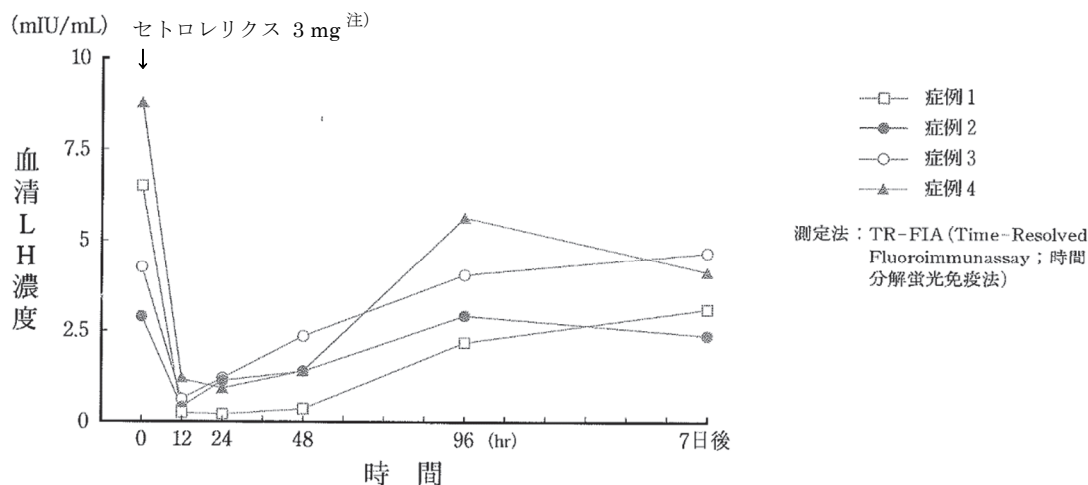
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 3 mg^{注)} 単回投与時

閉経前の健康成人女性 4 例の月経周期 1 ~ 5 日目にセトロレリクス 3 mg^{注)} を腹部皮下に単回投与したときの 7 日目までの内分泌ホルモン値 (血清 LH, FSH, E₂, P 濃度) の経時的推移を示す¹³⁾。

① 血清 LH (黄体形成ホルモン) 濃度

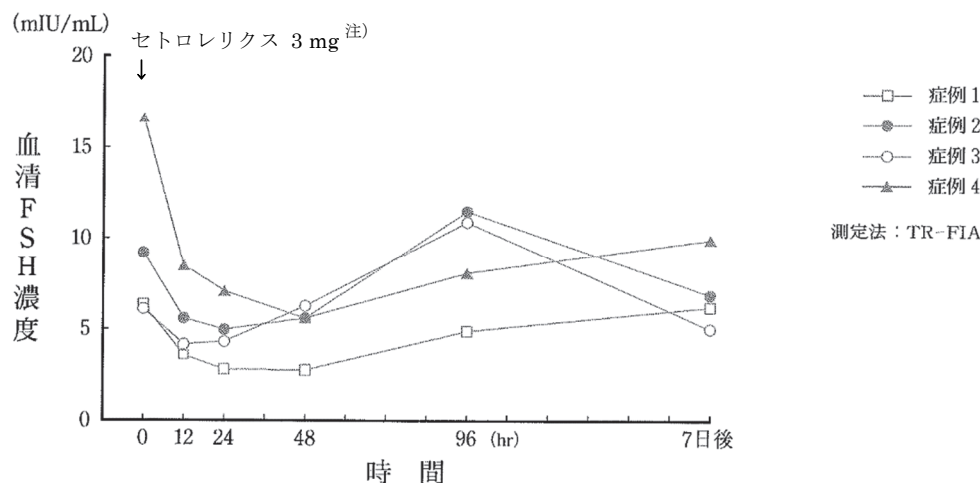
血清 LH 濃度は投与直後から速やかに低下し、7 日間にわたって 10 mIU/mL 未満の低濃度を維持した。



図VI-2 血清 LH 濃度の経時的推移 (3 mg^{注)} 単回投与)

② 血清 FSH (卵胞刺激ホルモン) 濃度

すべての症例において、血清 FSH 濃度の速やかな低下が認められ、その後上昇傾向が認められたが 7 日間は低濃度を維持した。

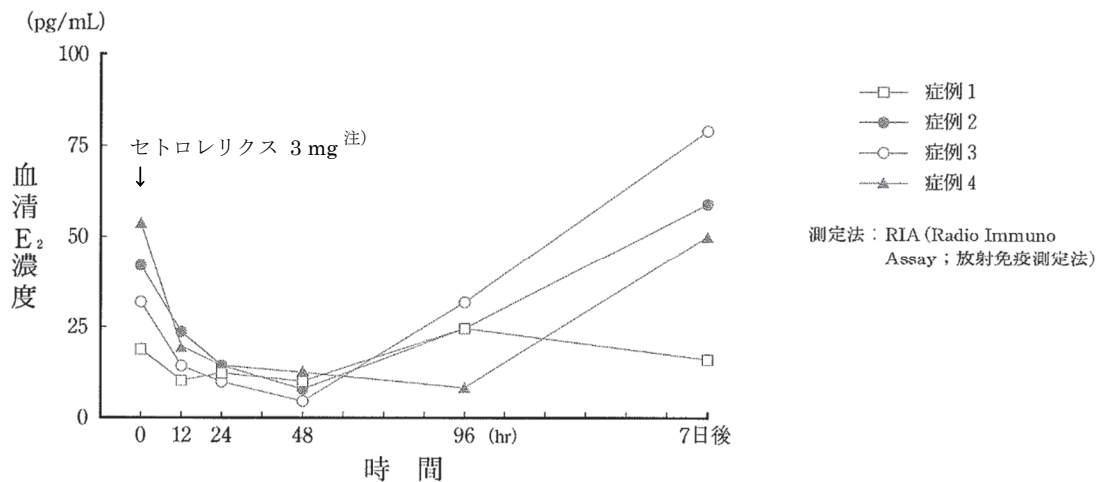


図VI-3 血清 FSH 濃度の経時的推移 (3 mg^{注)} 単回投与)

注) 本剤の承認用量は 1 回 0.25 mg である。

③ 血清 E₂ (エストラジオール) 濃度

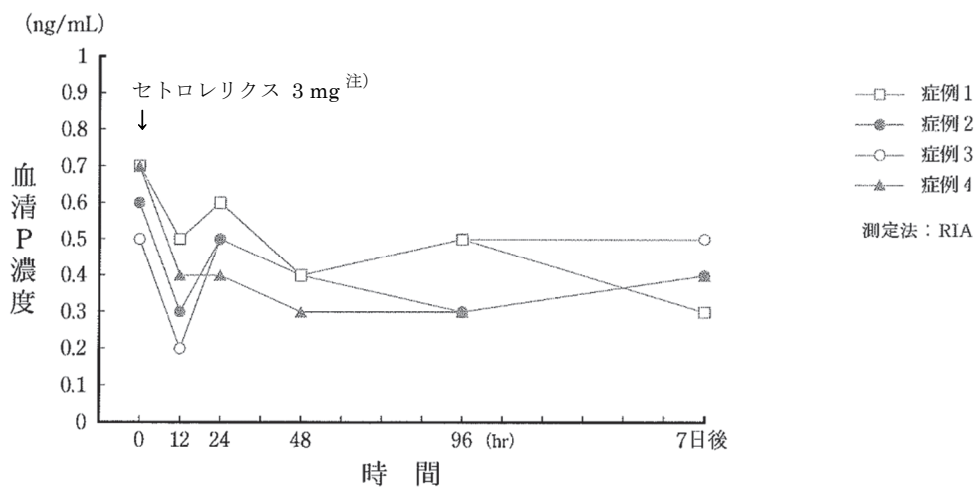
すべての症例において、血清 E₂ 濃度の速やかな低下が認められ、その後上昇傾向が認められたが、4 例中 2 例 (症例 1, 4) では 7 日間ほぼ 50 pg/mL 以下の低濃度を維持した。



図VI-4 血清 E₂ 濃度の経時的推移 (3 mg^注) 単回投与)

④ 血清 P (プロゲステロン) 濃度

セトロレリクス投与後は血清 P 濃度の上昇は認められず、低濃度を維持した。



図VI-5 血清 P 濃度の経時的推移 (3 mg^注) 単回投与)

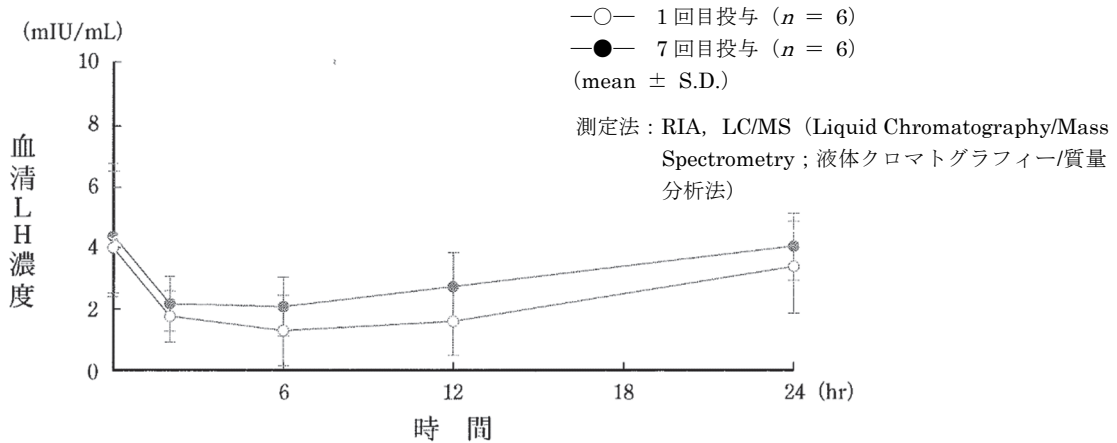
注) 本剤の承認用量は 1 回 0.25 mg である。

2) 0.25 mg 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 0.25 mg 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¹⁴⁾。

① 血清 LH 濃度

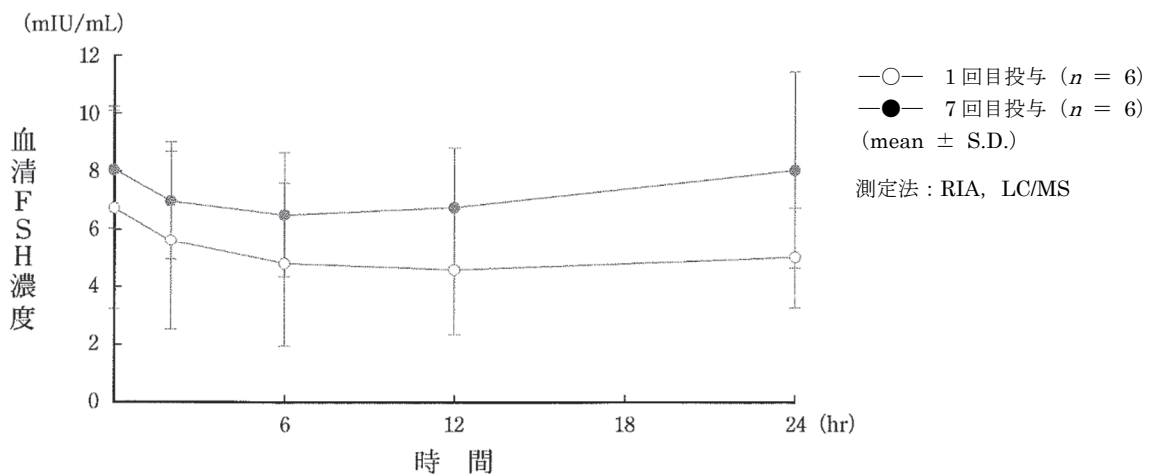
本剤投与期間中、6 例中 5 例において血清 LH 濃度は 10 mIU/mL 以下で維持した。1 回目及び 7 回目投与後 2 ～ 12 時間において投与前値より低濃度を示した。1 回目と 7 回目投与時の LH 抑制の程度に大きな違いは認められず、反復投与により LH 抑制の程度が増強されることはなかった。



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 (0.25 mg 反復投与)

② 血清 FSH 濃度

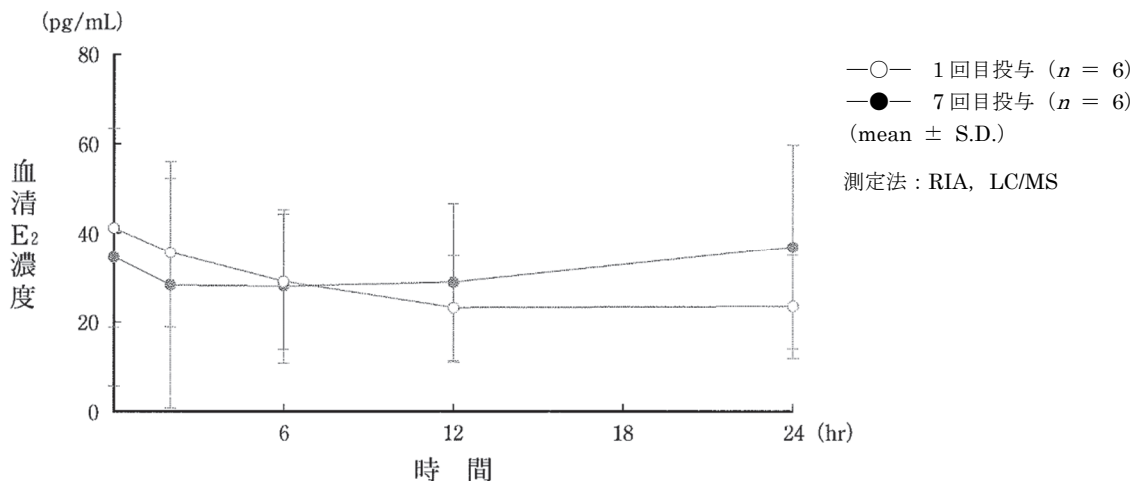
本剤投与期間中、6 例中 5 例において血清 FSH 濃度は 10 mIU/mL 以下で維持した。血清 FSH 濃度の抑制の程度は、LH 濃度の抑制ほど顕著ではなかった。1 回目と 7 回目投与時の FSH 抑制の程度に大きな違いは認められず、反復投与により FSH 抑制の程度が増強されることはなかった。



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 (0.25 mg 反復投与)

③ 血清 E₂ 濃度

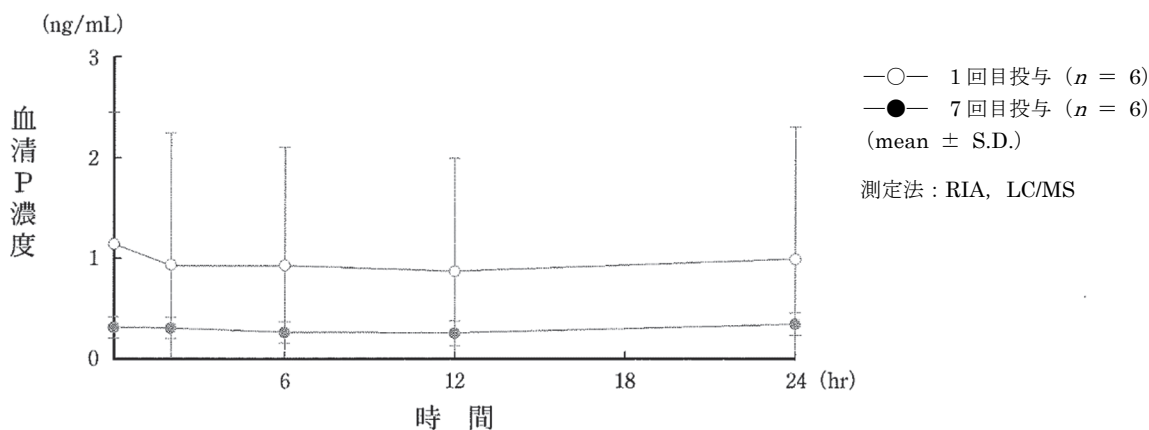
本剤投与期間中、6 例全例において血清 E₂ 濃度は低濃度で推移し、上昇する傾向は認められなかった。一方、投与終了後は全例において血清 E₂ 濃度の上昇が認められた。1 回目と 7 回目投与時の E₂ 抑制の程度に大きな違いは認められず、反復投与により E₂ 抑制の程度が増強されることはなかった。



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 (0.25 mg 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 回目投与時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 (0.25 mg 反復投与)

3) 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¹⁵⁾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^{16,17)}。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¹⁸⁾。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^{15,16)}。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¹⁹⁾。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

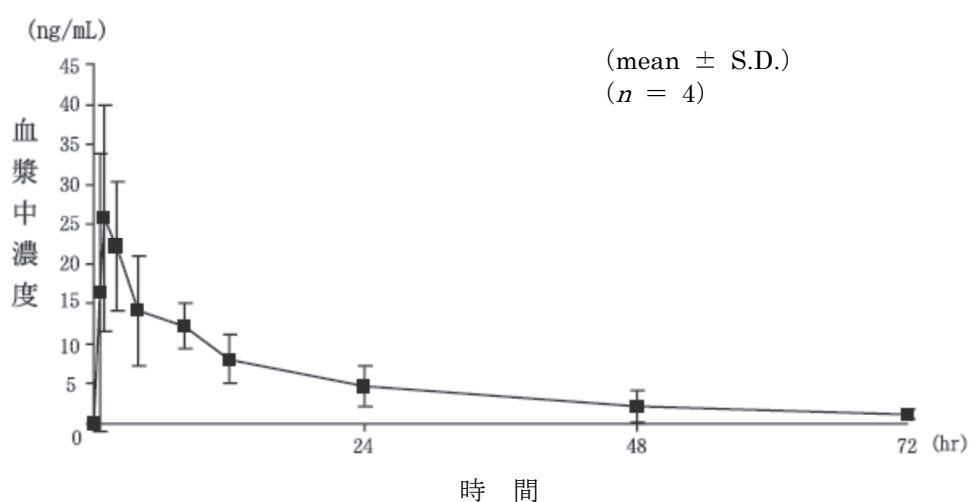
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 3 mg^{注)} 単回投与

閉経前の健康成人女性 4 例にセトロレリクス 3 mg^{注)} を腹部皮下に単回投与したときの、未変化体の血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図VII-1、表VII-1 に示す²⁰⁾。



図VII-1 血漿中濃度 (3 mg^{注)} 単回投与時)

表VII-1 薬物動態パラメータ* (3 mg^{注)} 単回投与時)

投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	T _{1/2 α} (hr)	T _{1/2 β} (hr)
3 mg	4	28.3 ± 14.1	1.1 ± 0.6	593 ± 312	7.3 ± 5.8	82.9 ± 111.9

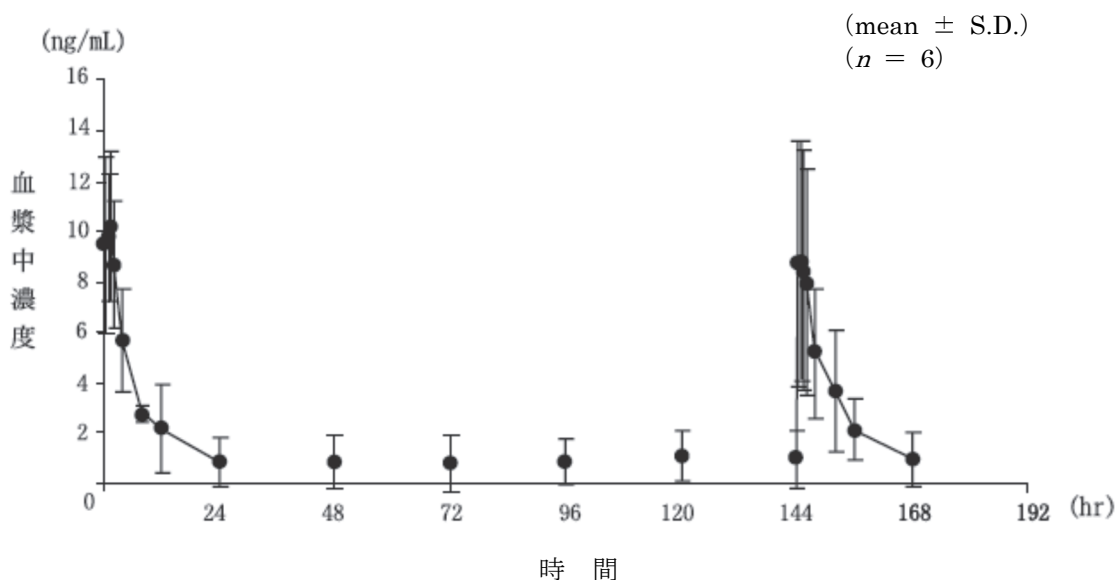
*: 各被験者の実測値から算出

(測定法: LC/MS) (mean ± S.D.)

注) 本剤の承認用量は 1 回 0.25 mg である。

2) 0.25 mg 反復投与

閉経前の健康成人女性 6 例に、セトロレリクス 0.25 mg 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¹⁴⁾。



図VII-2 血漿中濃度 (0.25 mg 反復投与時)

表VII-2 薬物動態パラメータ* (0.25 mg 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.)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ (海外データ)

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 3 mg*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⁾。

* : 承認外用法及び用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率 (外国人によるデータ)

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 ~ 500 ng/mL の濃度範囲において 85.1 ~ 87.0% であった²²⁾。

3. 吸収

該当しない

4. 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 [Cl-Phe-¹⁴C] セトロレリクスを 0.1 mg/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 [Cl-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²³⁾。

(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 [Cl-Phe-¹⁴C] セトロレリクスを 0.1 mg/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²⁴⁾。

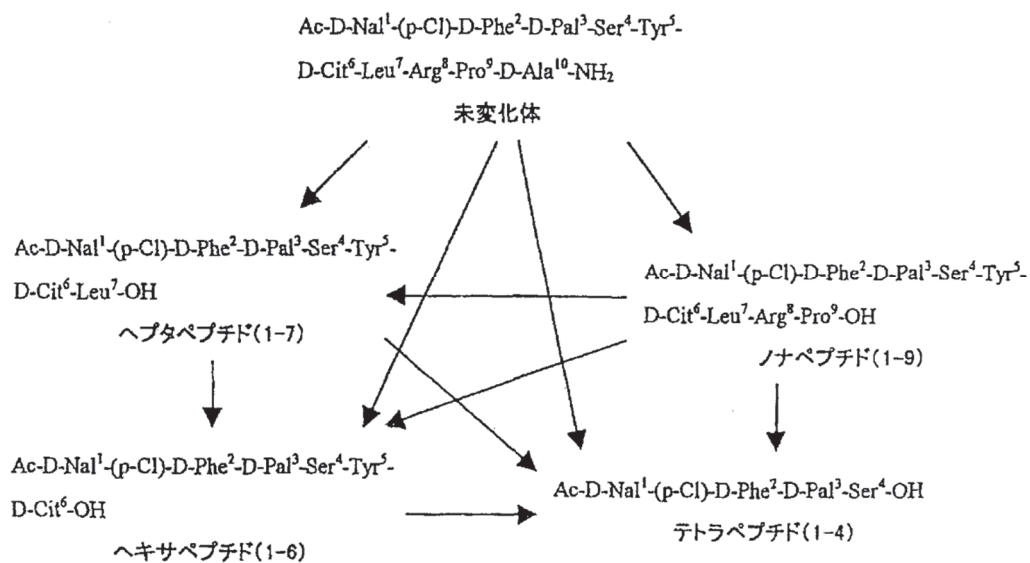
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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 10 mg*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, 外国人によるデータ）

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⁾。

*：承認外用法及び用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）



図Ⅶ-3 推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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く、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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

閉経前の健康成人女性 4 例に、セトロレリクス 3 mg* 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 ± 1.09% (mean ± S.D.) であった²⁰⁾。

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 10 mg* 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⁾。(外国人によるデータ)

* : 承認外用法及び用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

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 0.139 mg/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 0.0147 mg/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 0.00681 mg/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（0.0464 mg/kg/日）、ウサギ（0.0215 mg/kg/日）〕^{30,31)}〕

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

設定されていない

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、調節卵巣刺激法に十分な知識及び経験のある医師が使用すること。

(解説)

本剤は、調節卵巣刺激下における早発排卵の防止を目的として投与されるため、本領域の専門性及び特殊性を考慮し設定した。

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 卵巣刺激薬の投与中や、それに引き続きヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤 (hCG) を投与した場合に、卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) があらわれることがある。血栓塞栓症、腎不全等の重篤な疾患に至るおそれがあるため、腹部不快感、腹部膨満感、悪心、嘔吐、呼吸困難、乏尿等の自覚症状、急激な体重増加、卵巣腫大、並びに血液濃縮、電解質異常、腹水・胸水貯留等の臨床所見を認めた場合には、速やかに安静及び電解質・アルブミン製剤投与、ヘパリン療法等の適切な処置を行い、必要により入院管理を行うこと。また、hCG 投与前にこれらの徴候があれば、hCG 投与を控えること。

(解説)

本剤の副作用ではないが、卵巣刺激薬による卵巣刺激に伴い、OHSS が発現することがある。OHSS は、発生機序は十分に解明されていないが、卵巣刺激を行うことによって生じる医原性の疾患で、発現した場合は適切かつ迅速に対応する必要がある。

セトロタイド注射用 0.25 mg, 3 mg* の国内第 3 相試験における発現率は 11.8% (8 例/68 例)、欧州第 3 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 3 mg 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 0.25 mg, 3 mg*の国内第 3 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 3 mg 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**，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 0.25 mg, 3 mg*の国内第 3 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 3 mg 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0.25 mg, 3 mg*の国内第3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3 mg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0.25 mg, 3 mg*の国内第3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3 mg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」の項参照]

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 2 mg/日, 続く 27 週間は 10 mg/日) *の投与直後に、血圧低下 (60/40 mmHg), 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。

* : 承認外用法及び用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

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 0.139 mg/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 0.0147 mg/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 : 0.0464 mg/kg/日³⁰⁾, ウサギ : 0.0215 mg/kg/日³¹⁾)。 [2.2 参照]

注) 本剤の承認用量は 1 回 0.25 mg である (体重 50kg として 0.005 mg/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. (3) 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。

*：承認外用法及び用量（「V.2. 用法及び用量」の項参照）

(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*単回投与法及び0.25mg反復投与法による製造販売後臨床試験が実施された。両投与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*単回投与法及び0.25mg反復投与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 1 mL 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 1 mL 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. 6. 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 1 mL 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

Ⅸ. 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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

表Ⅸ-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, 1 mg/kg : 影響なし 3 mg/kg 以上 : 活動性の軽度低下 10 mg/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
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)
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)

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	摘出回腸の薬物誘発収縮 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	1 mg/kg : 影響なし 3 mg/kg : 59%増加 (血圧 52%低下) 10 mg/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 10 mg/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	0.25 mg/kg : 影響なし 0.5 mg/kg : 1例で軽度のびらん 1 mg/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)
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 \pm 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) pO_2 : 血中酸素分圧, pCO_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)

(4) 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Ⅸ-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 <ul style="list-style-type: none"> ● 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 <ul style="list-style-type: none"> ● 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)

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 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 <ul style="list-style-type: none"> • 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・精嚢の萎縮性変化, 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・精嚢, 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 <ul style="list-style-type: none"> • 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)
	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 <ul style="list-style-type: none"> • 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) 生殖発生毒性試験

表IX-4 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 授胎能	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	60)
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	61)
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。	62)

* : 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。

(4) その他の特殊毒性

表区-5 その他の特殊毒性

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	
変異原性	復帰突然変異	ネズミチフス菌	代謝活性化系有・無	5 ~ 5000 µg/プレート	陰性	63)
		大腸菌	代謝活性化系有・無	156 ~ 5000 µg/プレート	陰性	64)
	遺伝子突然変異	V79 細胞	代謝活性化系有・無	10 ~ 400 µg/プレート	陰性	65)
	<i>in vitro</i> 染色体異常	ヒトリリンパ球	代謝活性化系有・無	9.375 ~ 300 µg/mL	陰性	66)
		CHL/IU 細胞	代謝活性化系有・無	6.25 ~ 300 µg/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	67)
		V79A2 細胞	代謝活性化系有・無	6.25 ~ 400 µg/mL	陰性*	68)
	<i>in vitro</i> 小核	CHL/IU 細胞	代謝活性化系有・無	12.5 ~ 100 µg/mL	陰性	69)
<i>in vivo</i> 染色体異常	マウス (ICR 系) 雌雄各 5/群 (骨髄細胞)	腹腔内, 単回	20, 63, 200 mg/kg	陰性	70)	
局所刺激性	皮下局所刺激性	ウサギ (日本白色種) 雄 6/群	皮下, 単回	1 mg/mL 溶液を 1 mL	グレード 2 (生理食塩液より強く, 0.425 w/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	1 mg/mL 溶液を 1 mL	グレード 2 (生理食塩液より強く, 0.425 w/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, 0.1 mg/kg/日	媒体 (0.3 M マンニトール水溶液) と差なし	73)
			動脈内, 単回	0.01, 0.05 mg/kg		
静脈周囲, 単回	0.01, 0.05 mg/kg					
抗原性	抗原性	モルモット (Hartley 系) 雌 5 ~ 10/群	感作: 皮下, 5 mg, 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 ラット (Wistar 系) 雌 10/群	感作: 皮下, 1 mg, 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)	
	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。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 1 mg 製剤(1 瓶あたりセトロレリクスとして 1 mg とマンニトール 54.8 mg 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。

* : 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。

(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 0.25 mg 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. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

(「IV. 5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 貯法・保存条件

2～8℃で保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

1バイアル（日局注射用水 1 mL [1 アンプル] 添付）

7. 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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ガニレリクス酢酸塩

9. 国際誕生年月日

1999年4月13日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表X-1 承認年月日及び承認番号

	セトロタイド注射用0.25 mg
承認年月日	2006年4月20日
承認番号	21800AMY10090

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準未収載

12. 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

該当しない

13. 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。

14. 再審査期間

再審査期間：2006年4月20日～2014年4月19日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

表X-2 各種コード

	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
セトロタイド注射用0.25 mg	1870763020101	薬価基準未収載	

17. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 原田 省ほか：社内資料（0.25 mg 反復投与法における有効性，2000）
- 2) 社内資料[国内第Ⅲ相試験，0.25 mg 反復投与法における有効性及び安全性（2006.4.20 承認，申請資料概要 ト.2. (2) .2) .②）]
- 3) Albano, C. et al. : Hum. Reprod., 2000, **15** (3), 526-531
- 4) Felberbaum, R. E. et al. : Hum. Reprod., 2000, **15** (5), 1015-1020
- 5) 社内資料 [欧州第Ⅲ相試験，0.25 mg 反復投与法（Study 3010）における有効性及び安全性（2006.4.20 承認，申請資料概要ト.1. (3) .2))]
- 6) 社内資料 [欧州第Ⅲ相試験，0.25 mg 反復投与法（Study 3020）における有効性及び安全性（2006.4.20 承認，申請資料概要ト.1. (3) .3))]
- 7) Leroy, I. et al. : Fertil. Steril., 1994, **62** (3), 461-467
- 8) Duijkers, I. J. M. et al. : Hum. Reprod., 1998, **13** (9), 2392-2398
- 9) 社内資料（最小有効単回投与量の検討，1995）
- 10) Albano, C. et al. : Fertil. Steril., 1997, **67** (5), 917-922
- 11) Reissmann, T. et al. : Hum. Reprod. Update, 2000, **6** (4), 322-331
- 12) 社内資料（セトロレリクスの特異性，1997）
- 13) 社内資料 [第 I 相試験，3 mg 反復投与試験（2006.4.20 承認，申請資料概要 ト.2. (1) .2))]
- 14) 社内資料 [第 I 相試験，0.25 mg 反復投与試験（2006.4.20 承認，申請資料概要 ヘ.3. (1) .1))]
- 15) 社内資料 [ラット LH 及びテストステロン抑制作用（2006.4.20 承認，申請資料概要 ホ.1. (1) .1))]
- 16) 社内資料 [ラット LH 及び性腺ステロイド抑制作用（2006.4.20 承認，申請資料概要 ホ.1. (1) .2))]
- 17) Ayalon D, et al. : Neuroendocrinology, 1993, **58**, 153-159
- 18) 社内資料 [ラット性周期に対する影響（2006.4.20 承認，申請資料概要 ホ.1. (1) .2))]
- 19) 社内資料 [サル LH 及びテストステロン抑制作用（2006.4.20 承認，申請資料概要 ホ.1. (1) .3))]
- 20) 社内資料 [第 I 相試験，単回投与試験（2006.4.20 承認，申請資料概要 ヘ.3. (1) .1))]
- 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 [蛋白結合に関する試験（2006.4.20 承認，申請資料概要 ヘ.2. (2) .5))]
- 23) 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）
- 24) 社内資料（単回皮下投与後のラットにおける薬物動態，1996）
- 25) 社内資料 [尿中薬物濃度（2006.4.20 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（2006.4.20 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（2006.4.20 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（2006.4.20 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（2006.4.20 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（2006.4.20 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（2006.4.20 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**, 1817-1876

- 33) Hansen, M. et al. : N. Engl. J. Med., 2002, **346** (10), 725-730
- 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 (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)
- 61) 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)
- 62) 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)
- 63) 社内資料 (ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験, 1992)
- 64) 社内資料 (大腸菌を用いる復帰突然変異試験, 1995)
- 65) 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)
- 66) 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)
- 67) 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)
- 68) 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)
- 69) 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)
- 70) 社内資料 (マウス骨髄細胞を用いる染色体異常試験, 1997)

- 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。

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 0.25 mg を 1 日 1 回腹部皮下に連日投与する。

表 XII-1 外国での発売状況

国名	欧州
会社名	Serono
販売名	Cetrotide 0.25 mg
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 0.25 mg 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, 1 mL 中にセトロレリクス 0.25 mg 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 0.25 mg 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。• Cetrotide 0.25 mg は下腹部腹壁に皮下注射される薬剤である。• 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, 過敏症の兆候や症状, その結末, 及び迅速な医学的処置の必要性について十分な説明を受けた場合, 自己注射としてもよい。• 1 バイアル (0.25 mg 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。• 朝の投与: Cetrotide 0.25 mg 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。• 夕方の投与: Cetrotide 0.25 mg 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。

国名	米国
会社名	Serono
販売名	Cetrotide 0.25 mg
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 0.26 mg ～ 0.27 mg（セトロレリクス 0.25 mg に相当）とマンニトール 54.80 mg 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	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，0.25 mg を連日皮下投与する。 反復投与方法では，Cetrotide 0.25 mg 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。 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。

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) 妊婦への投与に関する情報

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。

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 0.139 mg/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 0.0147 mg/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：0.0464 mg/kg/日³⁰⁾，ウサギ：0.0215 mg/kg/日³¹⁾）。 [2.2 参照]

注) 本剤の承認用量は 1 回 0.25 mg である（体重 50kg として 0.005 mg/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（2008年4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 Category X

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 affected 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7月改訂）

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy and breast-feeding

Cetrotide is not intended to be used during pregnancy and lactation.

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 (2020年9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 (2008年4月)	記載なし
英国のSPC (2019年7月)	<i>Paediatric population</i> There is no relevant use of Cetrotide in the paediatric population.

XIII. 備考

その他の関連資料

特になし

®：ドイツ エテルナゼンタリス社登録商標

Æterna Zentaris

ドイツ連邦共和国 エテルナゼンタリス社提携
発売

MERCK

メルクバイオフーマ株式会社

東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー

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