

**効能又は効果、用法及び用量
並びに
使用上の注意改訂のお知らせ**

2022年8月

ファイザー株式会社

**Gn-RH誘導体制剤
ナファレリン酢酸塩水和物点鼻液**

ナサニール[®]点鼻液0.2%
Nasanyl[®] Nasal Spray 0.2%

劇薬、処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）

標記製品の「効能又は効果」、「用法及び用量」に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、承認を取得しましたのでご案内申し上げます。また、これに伴い「使用上の注意」を次のとおり自主改訂いたします。

今後のご使用に際しましては、以下の内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

改訂後(下線部は改訂箇所)	改訂前(波線部は削除箇所)
<p>4. 効能又は効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ○子宮内膜症 ○子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血 ○生殖補助医療における早発排卵の防止 	<p>4. 効能又は効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ○子宮内膜症 ○子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>〈<u>子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善</u>〉</p> <p>5.1 本剤による子宮筋腫に対する治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。なお、下腹痛、腰痛に対する効果は、投与初期には認められないので、その間は、適当な対症療法を考慮すること。</p> <p>〈<u>生殖補助医療における早発排卵の防止</u>〉</p> <p>5.2 本剤の投与にあたっては、患者及びパートナーの検査を十分に行い、本剤の投与の適否を判断すること。特に、<u>甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、当該疾患の治療を優先すること。</u></p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>〈子宮筋腫〉</p> <p>本剤による子宮筋腫に対する治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。なお、下腹痛、腰痛に対する効果は、投与初期には認められないので、その間は、適当な対症療法を考慮すること。</p>

改訂後(下線部は改訂箇所)	改訂前(波線部は削除箇所)
<p>6. 用法及び用量</p> <p><u>〈子宮内膜症、子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉</u></p> <p>通常、成人には1回あたり片側の鼻腔に1噴霧(ナファレリンとして200μg)を1日2回、月経周期1~2日目より投与する。</p> <p><u>〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉</u></p> <p><u>通常、1回あたり片側の鼻腔に1噴霧(ナファレリンとして200μg)を1日2回投与する。</u></p>	<p>6. 用法及び用量</p> <p>通常、成人には1回あたり片側の鼻腔内に1噴霧(ナファレリンとして200μg)を1日2回、月経周期1~2日目より投与する。</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p><u>〈子宮内膜症、子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉</u></p> <p>7.1 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期1~2日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。 [2.2、9.4、9.5参照]</p> <p>7.2~7.3 省略</p> <p><u>〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉</u></p> <p>7.4 以下のいずれかの方法で投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>通常、調節卵巣刺激を行う前の月経周期の黄体期中期又は2日目から本剤の投与を開始し、下垂体脱感作を確認した後に調節卵巣刺激を開始する。調節卵巣刺激に引き続く最終的な卵胞成熟の誘発まで本剤の投与を継続する。</u> ・ <u>通常、調節卵巣刺激を行う月経周期の1又は2日目から本剤の投与を開始し、調節卵巣刺激に引き続く最終的な卵胞成熟の誘発まで本剤の投与を継続する。</u> 	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p><u>〈効能共通〉</u></p> <p>7.1 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期1~2日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。 [2.2、9.5参照]</p> <p>7.2~7.3 省略</p>
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p><u>〈効能共通〉</u></p> <p>8.1 マウス、ラットに長期投与した試験で下垂体腫瘍、膵小島腺腫及び副腎髄質良性腫瘍の発現率が増加したとの報告があるので、長期にわたり漫然と投与しないこと。</p> <p><u>〈子宮内膜症、子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善〉</u></p> <p>8.2 投与に際して、類似疾患(悪性腫瘍など)との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。</p> <p>8.3~8.4 省略</p> <p><u>〈生殖補助医療における早発排卵の防止〉</u></p> <p>8.5 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。本剤投与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。</p> <p>8.6 本剤を用いた不妊治療により、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。</p>	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p><u>〈効能共通〉</u></p> <p>8.1 投与に際して、類似疾患(悪性腫瘍など)との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。</p> <p>8.2 マウス、ラットに長期投与した試験で下垂体腫瘍、膵小島腺腫及び副腎髄質良性腫瘍の発現率が増加したとの報告があるので、長期にわたり漫然と投与しないこと。</p> <p>8.3~8.4 省略</p>

改訂後(下線部は改訂箇所)	改訂前(波線部は削除箇所)																																								
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 省略</p> <p>9.4 <u>生殖能を有する者</u> <u>本剤の投与中断により排卵が起き妊娠する可能性があるため、ホルモン剤によらない避妊法を使用するよう患者に指導すること。本剤投与中に患者が妊娠した場合は、本剤の投与を中止し、胎児の発育に影響を及ぼす可能性について患者に説明すること。</u> <u>[7.1、9.5 参照]</u></p> <p>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。他の Gn-RH 誘導体による流産の報告があり、本剤の動物実験で流産などの生殖障害が報告されている。<u>妊娠ラットに本剤 6.4 μg/kg/日 (ヒトに 1 日 400 μg を鼻腔内投与したときの 10 倍に相当) を筋肉内投与したところ、外形及び形態分化への影響が認められたが、妊娠ラットを用いた別の試験並びに妊娠マウス及び妊娠ウサギを用いた試験では認められなかった。妊娠ラットを用いた試験においては、用量依存的な胎児死亡率の増加が認められ、本剤によるホルモン量の変化によるものと考えられた。[2.2、7.1、9.4 参照]</u></p> <p>9.6～9.7 省略</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 省略 (該当記載なし)</p> <p>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。他の Gn-RH 誘導体による流産の報告があり、本剤の動物実験で流産などの生殖障害が報告されている。[2.2、7.1 参照]</p> <p>9.6～9.7 省略</p>																																								
<p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1～11.1.4 省略</p> <p>11.1.5 <u>卵巣嚢胞破裂 (頻度不明)</u> 卵巣嚢胞が破裂することがあるので、観察を十分に行い、腹部膨満感、下腹部痛 (圧痛等) 等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.6 省略</p> <p>11.2 <u>その他の副作用</u></p> <table border="1" data-bbox="199 1384 777 1547"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">省略</td> </tr> <tr> <td>子宮・卵巣</td> <td></td> <td>帯下</td> <td>卵巣過剰刺激症状</td> <td>卵巣嚢腫 (胞)、卵巣過剰刺激症候群</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">省略</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 発現頻度は使用成績調査を含む</p>		5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	省略					子宮・卵巣		帯下	卵巣過剰刺激症状	卵巣嚢腫 (胞)、卵巣過剰刺激症候群	省略					<p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1～11.1.4 省略</p> <p>11.1.5 <u>卵巣嚢胞破裂 (頻度不明)</u> <u>子宮内膜症患者において、卵巣嚢胞が破裂することがあるので、観察を十分に行い、腹部膨満感、下腹部痛 (圧痛等) 等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</u></p> <p>11.1.6 省略</p> <p>11.2 <u>その他の副作用</u></p> <table border="1" data-bbox="821 1384 1399 1547"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">省略</td> </tr> <tr> <td>子宮・卵巣</td> <td></td> <td>帯下</td> <td>卵巣過剰刺激症状</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">省略</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 発現頻度は使用成績調査を含む</p>		5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	省略					子宮・卵巣		帯下	卵巣過剰刺激症状		省略				
	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																																					
省略																																									
子宮・卵巣		帯下	卵巣過剰刺激症状	卵巣嚢腫 (胞)、卵巣過剰刺激症候群																																					
省略																																									
	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																																					
省略																																									
子宮・卵巣		帯下	卵巣過剰刺激症状																																						
省略																																									
<p>(該当記載削除)</p>	<p>15. <u>その他の注意</u></p> <p>15.1 <u>臨床使用に基づく情報</u> <u>海外で、本剤投与の初期において卵巣嚢腫 (胞) (ovarian cyst) があらわれたとの報告があるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</u></p>																																								

【改訂理由】

承認事項一部変更承認に伴う改訂

1. 「4.効能又は効果」「6.用法及び用量」の項

本剤の「生殖補助医療における早発排卵の防止」について日本生殖医学会から開発を要請する要望書が厚生労働省宛に提出され、第49回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）*において「生殖補助医療における早発排卵の防止」における本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断されました。その後、厚生労働省 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会での事前評価を踏まえ、2022年2月に当社は「生殖補助医療における早発排卵の防止」に係る「効能又は効果」及び「用法及び用量」の製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、今般、本承認を取得したことから本項に追記し、改訂いたしました。

2. 「5.効能又は効果に関連する注意」の項

検討会議*において、生殖補助医療の対象とならない不妊の原因がある患者には本剤を投与すべきでないことから、検査を十分に行った上で本剤投与の適否を判断し、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等の疾患が認められた場合には当該疾患の治療を優先するよう注意喚起を行うことが適切と判断されたため、本項に追加し、注意喚起いたしました。

なお、あわせて注意喚起の対象となる効能又は効果を追記し、記載整備いたしました。

3. 「7.用法及び用量に関連する注意」の項

検討会議*において、国内外の臨床試験や海外の承認用法及び用量、並びに国内外のガイドライン及び教科書の記載内容を踏まえ、投与開始時期及び終了時期に関して注意喚起することが適切と判断されたため、本項に追加し、注意喚起いたしました。

なお、あわせて注意喚起の対象となる効能又は効果を追記し、記載整備いたしました。

4. 「8.重要な基本的注意」の項

検討会議*において、卵巢過剰刺激症候群は国内外の臨床試験及び国内の使用実績から発現に注意を要するが、生殖補助医療において注意すべき有害事象として国内の医療現場で広く知られており、成書等でリスク因子やリスクの回避方法、発現時の対処方法等が示され、その管理方法については医療現場で定着しており、日本人患者に本剤を生殖補助医療における早発排卵の防止の目的で投与する際に発現する副作用は不妊治療に十分な知識及び経験のある医師のもとで適切に管理されれば、臨床的に大きな問題とはならないと判断されました。ただし、同時に添付文書に次のような注意喚起を追加することが適切と判断されたため、これらの内容を本項に追記し、注意喚起いたしました。

- ・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。
- ・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。
- ・卵巢過剰刺激症候群が発現する可能性があること。

なお、あわせて注意喚起の対象となる効能又は効果を追記するなど記載整備いたしました。

5. 「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」の項

「7.用法及び用量に関連する注意」の項において非ホルモン性の避妊等について注意喚起しておりましたが、CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）との整合を踏まえ、「9.4 生殖能を有する者」の項を新設し、本剤の投与中断により排卵が起き妊娠する可能性があるため、ホルモン剤によらない避妊法を使用するよう患者に指導し、また本剤投与中に患者が妊娠した場合は、本剤の投与を中止し、胎児の発育に影響を及ぼす可能性について患者に説明するよう注意喚起いたしました。

また、CCDS との整合を踏まえ、妊娠ラットに本剤を投与した時の外形及び形態分化への影響や用量依存的な胎児死亡率の増加等の結果について追記し、注意喚起いたしました。

CCDS：各国の添付文書を作成する際に基準としている製品情報文書です。安全性情報に加えて、効能・効果、用法・用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれています。なお、世界中の安全性情報を集積、評価し、最新の情報が反映されるように逐次改訂されます。

6. 「11.1 重大な副作用」「11.1.5 卵巣嚢胞破裂」の項

海外において、生殖補助医療として本剤の投与を受けた症例にて卵巣嚢胞破裂が認められているため、子宮内膜症患者に限定しない注意喚起に変更いたしました。

7. 「11.2 その他の副作用」「15.その他の注意」の項

海外において、本剤投与の初期において卵巣嚢腫（胞）があらわれたとの報告があり、それらの多くは多嚢胞性卵巣疾患を有する患者でした。生殖補助医療における早発排卵の防止を目的とした本剤の使用に際しては、投与対象に多嚢胞性卵巣症候群の患者が含まれることを踏まえ、「卵巣嚢腫（胞）」を追記し、注意喚起いたしました。また、「卵巣過剰刺激症候群」が起こり得ることを明確にするため、「卵巣過剰刺激症状」から分けて本症候群を追記し、注意喚起いたしました。

なお、「11.2 その他の副作用」への追記に伴い、「15.その他の注意」から卵巣嚢腫（胞）に関する注意喚起を削除いたしました。

※ 詳細につきましては、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書 ナファレリン酢酸塩水和物 生殖補助医療における早発排卵の防止 <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000891508.pdf>」をご参照ください。

《改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（DSU）No.311（2022年9月）に掲載される予定です。》

お問い合わせ先：ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル：0120-664-467

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7 新宿文化クイントビル

PMDA ウェブサイト「医薬品に関する情報」（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）に最新の電子化された添付文書及び医薬品安全対策情報（DSU）が掲載されます。
また、ファイザー株式会社の医療関係者向けウェブサイト「ファイザーメディカルインフォメーション」（<https://www.pfizermedicalinformation.jp/>）に製品情報を掲載しております。なお、以下の GS1 バーコードを「添文ナビ」で読み取ることで、もしくは以下の PMDA ウェブサイトより本製品の最新の電子化された添付文書等をご覧いただけます。

ナサニール点鼻液 0.2%



(01)14987114943306

PMDA ウェブサイト ナファレリン酢酸塩水和物：<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/2499702>

