

が少なくとも2周期にわたり正常24~35日、機能する卵巣を有する等の健康な女性とされた。

組み入れられた被験者は37例であり、第1段階の単回投与は、本薬0.25mg群12例、0.5mg群12例及び1.0mg群13例とされ、反復投与前に β -hCG妊娠検査が陽性であった1例は除外されたため、第2段階の反復投与は、本薬0.25mg群12例、0.5mg群12例及び1.0mg群12例となった。

薬力学的データは、LH、FSH、プロゲステロン、E2濃度等に対する影響について評価された。

単回投与では、LHは投与前に比して減少し、投与6時間後に最低値を示した。LH抑制の持続については、0.25mg群及び0.5mg群では投与後12時間まで、1.0mg群では24時間まで投与前の50%に持続抑制された。E2も投与前に比して減少し、投与12時間後に最低値を示した。FSHに対する抑制は、LHやE2で見られた抑制ほど顕著ではなかった。

反復投与1.0mg群では、LHは徐々に減少し、中央値で4日目29%から16日目で75%まで減少した。E2濃度は閉経レベルまで抑制され、E2抑制の持続期間（中央値）は11.4日間であった。0.5mg群のLHやE2濃度は、卵胞期初期のレベルを維持したが、0.25mg群のLHやE2濃度は、増加傾向を示した。各群とも、E2及びLH濃度の上昇、LHサージ（LHサージの定義は特になし）及び排卵後に認められるプロゲステロンの上昇は遅延した。反復投与0.25mg群では12例中2例でLHサージが発現したが、0.5mg群及び1.0mg群では、14日間の投与期間中LHサージは認められなかった。

安全性では、死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の程度判定については、軽度及び中等度は symptoms still ongoing、further follow up assessment necessary、高度は permanent disorders（completion of SAE-form is required）と定義された。全例で、軽度~中等度の注射部位の局所反応が発現した。likelyあるいはnot assessableと判定された有害事象の内訳と発現頻度は、薬力学的なE2消退に起因する症状であるホットフラッシュ21.6%（8/37例、いずれもlikely）、性器出血2.7%（1/37例、likely）であり、いずれも用量非依存的であった。その他、腹痛18.9%（7/37例、いずれもnot assessable）、筋肉痛10.8%（4/37例、いずれもnot assessable）、ざ瘡、下痢、疲労感、頭痛いずれも8.1%（3/37例、いずれもnot assessable）、背部痛、めまい感、悪心いずれも5.4%（2/37例、not assessable）、乳房痛、脂漏、発疹、顔面膿疱の増加、注射時の迷走神経反応、体重減少各2.7%（1/37例）であった（いずれもnot assessable）。これらの有害事象の一部は卵巣ステロイドホルモンの分泌抑制により生じたと考えられた。

以上の結果より、本薬0.25mg、0.5mg、1.0mgの単回及び反復投与において、良好な忍容性が示されたとされた。

5) 第II相：5mg単回及び2回投与試験（添付資料ト-10、Study no. 0009b）

不妊夫婦の女性配偶者を対象に、本薬の単回及び2回投与による卵巣刺激下における早発LHサージ発現防止に対する有効性及び安全性を検討する目的で、5mg単回及び5mg2回投与試験が、19■■年■月~19■■年■月にフランスで実施された。月経周期2日目にhMG投与が開始され、E2濃度が900pg/mLを超えた時点で本薬5mgが単回投与され、卵胞発育が十分でないために本薬投与後48時間以内にhCGによる排卵誘発が実施できない場合は、初回投与の48時間後に本薬5mgが追加投与された。対象は、年齢18歳~37歳、24~35日の正常な月経周期を有する、体重が標準体重 $\pm 20\%$ 以内、過去にIVF実施回数が2回以内、過去3カ月以内に卵巣刺激を受けていない、正常な子宮と機能する卵巣を有する等の卵管機能不全患者（癒着、卵管欠損）とされた。

21例が登録されたが、5mgが単回投与されるべき1例には2mgが投与されたため、5mg 1回皮下投与は8例、5mg 2回投与は12例であった。LH等の評価は19例でなされた。

有効性の主要評価項目は早発LHサージ（LH>10 IU/L）の抑制とされ、副次評価項目は妊娠率及び出生率とされた。LHサージは、測定された全19例で認められず、本薬投与日に既にLHが上昇を示していた6例においても本薬投与によりLHサージを防止することができた。卵胞刺激を受けた被験者あたりの妊娠率は31.6%（6/19例）、受精卵が得られた（胚移植例）被験者あたりの妊娠率は、37.5%（6/16例）であり、6例が健康な児を出生した。

安全性では、死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の発現頻度は19.0%（4/21例4件）、likelyあるいはnot assessableと判定された有害事象の発現群度は9.5%（2/21例2件）であった。有害事象の内訳は以下のとおりであった。有害事象の程度判定については、軽度、中等度及び高度とされたが、明確な定義は設定されなかった。1回投与群でアレルギー（高度）及び倦怠（中等度）1例ずつ（いずれもunlikely）、1回投与群、2回投与群とも1例ずつ注射部位紅斑（高度及び中等度、いずれもlikely）が報告された。臨床検査値の変動として、好塩基球の増加・減少、カルシウムの増加・減少、グルコースの増加、クレアチニンの増加、尿糖又は尿蛋白陽性が認められたが、これらは有害事象として取り扱われなかった。

以上の結果より、本薬5mg単回皮下投与及び5mg 2回投与によりLHサージを防止することができ、忍容性は良好であり、妊孕性に影響を及ぼさないことが示唆された。

6) 第Ⅱ相：3mg単回投与試験（添付資料ト-12、Study no. IC93005）

男性因子及び卵管機能不全による不妊症を対象に、本薬単回投与による卵巣刺激下における自発LHサージの発現防止に対する有効性及び安全性を検討することを目的に、3mg単回皮下投与試験が、19■■年■■月～19■■年■■月にフランスで実施された。月経周期2日目にhMGによる卵巣刺激が開始され、本薬3mgが月経周期8日目に皮下投与された。第1群では、卵巣刺激を行うが体外受精を行わず自発LHサージを待って子宮内受精が実施され、第2群では、卵巣刺激を行い、続いてhCG投与による排卵誘発（hCG投与での排卵誘発を行うには卵巣刺激が不十分と判断された場合本薬3mg初回投与72時間後に追加投与）と体外受精が実施された。対象は、年齢18歳～37歳、標準体重±20%以内、24～35日の正常な月経周期、過去におけるIVF施行が3回以内、過去3カ月以内に卵巣刺激を受けていない、正常な子宮と機能する卵巣を有する等の男性因子による不妊症患者（第1群）及び卵管機能不全による不妊症患者（第2群）とされた。

第1群は6例、第2群は単回投与8例、2回投与4例の12例であった。

有効性の評価項目は早発LHサージ（LHの経時的変動に基づき評価）の抑制、妊娠率等とされた。両群とも、本薬投与後速やかにLH濃度は低下し、少なくとも72時間は早発LHサージは認められなかった。第1群では、自発LHサージの発現を待てず、OHSSを避けるために1例を除きhCG投与の代わりにGnRHアゴニストを投与して排卵誘発を行った（1例はhCG投与により排卵誘発された）。第2群で本薬が投与された12例すべてでhCGが投与され、1例は未熟卵であったため移植胚は得られず、妊娠率は36.4%（4/11例）であった。

安全性では、死亡例は認められなかった。有害事象の程度判定については、軽度、中等度、高度及び重篤とされたが、明確な定義は設定されなかった。重篤な有害事象として、入院を伴う中等度OHSSの1例（unlikely）が報告された。

以上の結果より、本薬3mg単回皮下投与で少なくとも72時間は早発LHサージを抑制することができることとされた。

7) 第Ⅱ相：単回投与における最小有効量探索試験（添付資料ト-13、Study no. 2986）

不妊夫婦の女性配偶者を対象に、卵巣刺激施行時の早発 LH サージを防止するために必要な本薬の最小有効単回投与量を検討することを目的に、本薬単回投与における最小有効量探索試験が、19■■年■月～19■■年■月にフランスで実施された。月経周期 8 日目（hMG による卵巣刺激 7 日目）に本薬 3mg が投与され、LH サージが発現すれば 4mg、5mg と増量し、LH サージが発現しなければ 2mg で症例を追加し、それでも LH サージが発現しなければ 1mg に減量し、最終的には 0.5mg まで減量するとされた。対象は、年齢 18～37 歳、ICSI の有無に係わらず COS/ART により解決可能な不妊症、24～35 日間の正常な月経周期を有する、正常な子宮と機能している卵巣を有する、過去の IVF 施行が 2 回以内、過去 3 カ月以内に卵巣刺激を受けていない、体重が標準体重±20%以内等の不妊夫婦の女性配偶者とされた。

本薬 3mg 群 31 例において LH サージが認められなかったため、投与量が 2mg に減量され、さらに 31 例に投与された。2mg 群で hCG 投与日に LH が 10 IU/L に達した例が認められたため、2mg 群は追加されず、3mg 群 3 例が追加され、結局、3mg 群 34 例、2mg 群 31 例となった。

有効性の評価項目は早発 LH サージ（LH サージは LH が数回に渡り連続的に上昇し、> 10 IU/L が 1 回以上みられた場合と定義、その後プロゲステロン上昇時点で確認）の防止、成熟卵の獲得、COS/ART に関する成績等とされた。本薬 3mg 単回投与群では、全例で少なくとも 4 日間は、早発 LH サージの発現を防止することができた。本薬 2mg 投与群では、LH サージ発現の可能性が 1 例にみられた。この症例は、成熟卵が得られ体外受精されたが、妊娠には至らなかった。また、本薬 2mg 群の LH 濃度の抑制が充分されなかった 1 例は、本薬 2mg の追加投与がなされた。この症例では、hCG 投与で排卵誘発に続く ART は成功したが、妊娠には至らなかった。本薬が投与された 65 例中 63 例で成熟卵が得られ、60 例で 1 例あたり平均 2.5 個の胚を移植できた。

安全性では、死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の発現頻度は 44.6%（29/65 例 30 件）であり、likely あるいは not assessable と判定された有害事象の発現頻度は 44.6%（29/65 例 29 件）であった。有害事象の程度判定については、軽度、中等度及び高度とされたが、明確な定義は設定されなかった。有害事象の内訳と発現率は、注射部位紅斑が本薬 2mg 群 68%（21/31 例）、3mg 群 21%（7/34 例）であり（高度 1 件、中等度 13 件、軽度 14 件、いずれも likely）、3mg 群 1 例に悪心（高度、likely）及び 3mg 群 1 例に疲労感（中等度、unlikely）であった。

以上の結果より、卵巣刺激下における早発排卵防止を目的とする本薬単回投与法を用いる場合、本薬 2mg 投与では、早発 LH サージを 3 日間以上防止できないと考えられ、最小有効量は 3mg であると考えられた。

8) 第Ⅱ相：1mg、3mg 反復投与試験（添付資料ト-9、Study no. 0008）

不妊夫婦の女性配偶者を対象に、本薬反復投与による卵巣刺激下における LH サージによる早発排卵防止における有効性及び安全性を検討する目的で、本薬 1mg 及び 3mg の反復皮下投与試験が、19■■年■月～19■■年■月にドイツで実施された。月経周期 2 日目から hMG による卵巣刺激が開始され、月経周期 7 日目（卵巣刺激 6 日目）から 3～9 日間 1mg 又は 3mg が皮下投与された。主席卵胞が 18～20mm まで発育しかつ適切な E2 濃度に達した時点で hCG 単回投与による排卵誘発を行い、採卵後、IVF-ET が実施された。対象は、年齢 18～37 歳、卵管性不妊（癒着、卵管欠損）、24～35 日の正常な月経周期を有し変動が±3 日以内である、正常子宮、機能する卵巣を有する、体重がブローカ指数±25%以内等の不妊夫

婦の女性配偶者とされた。

組み入れられたのは22例であったが、皮内テストで陽性の3例は除外され、19例で卵巣刺激及びIVF-ETが20回行われ（1例は最初の受精で失敗しており、2回行われている）、3mgが13例（14周期）に、1mgが6例（6周期）に投与された。症例毎に用量調節が行われたため、3mgが投与された3例で5mgまで増量され、別の3例で1mgまで減量された。

有効性の評価項目はLHサージの発現なし（LH濃度は10IU/Lを超えない）、ホルモン濃度の時間的推移、妊娠率等とされた。本薬を投与された19例（20周期）では早発LHサージは発現しなかった。本薬の投与期間（中央値）は、3mg群で5日間、1mg群で5.5日間であった。体外受精による受精率は、49%（71/144個）であった。本薬投与のE₂、FSH、プロゲステロン濃度に対する影響は認められなかった。なお、薬物動態についてはへ項参照のこと。

安全性では、死亡を含む重篤な有害事象はみられなかった。有害事象の発現頻度は15.0%（3/20例3件）であり、likelyあるいはnot assessableと判定された有害事象の発現頻度は5.0%（1/20例1件）であった。有害事象の内訳は以下のとおりであった。有害事象の程度判定については、軽度、中等度及び高度とされたが、明確な定義は設定されなかった。胆嚢痛1例（軽度、not assessable）及びhMG投与による卵巣刺激に起因すると考えられたが本薬の投与は中止されたOHSSの1例（軽度、not assessable）が報告された。その他、頭痛1件が報告された（軽度、unlikely）。皮内テストの段階で、紅斑性発疹、斑状丘疹の注射部位反応が認められた3例は、登録から除外されている。

以上の結果より、本薬の1日3mg又は1mgの反復投与により、LHサージの抑制が得られたとされた。

9) 第II相：0.5mg、1mg反復投与試験（添付資料ト-11、Study no. 0012）

不妊夫婦の女性配偶者を対象に、LHサージで誘発される早発排卵の防止のために必要な本薬の反復投与有効量を検討する目的で、本薬0.5mg、1mg反復投与試験が、19年 月～19年 月までドイツで実施された。hMGによる卵巣刺激が月経周期2日目からhCG投与日まで行われ、月経周期7日目（卵巣刺激6日目）から本薬1mgが連日皮下投与された。LHサージが2例以上に発現せずに最大予定投与症例数である11例に達した場合更に11例からなる0.5mg投与を開始することとされた。対象は、18歳～37歳、卵管性不妊、過去における排卵誘発実施回数が2回以内（プロトコル改訂で体外受精実施回数が2回以内は許容）、24～35日の正常な月経周期、正常な子宮と機能する卵巣を有し、身体的に健康である、体重がブローカ指数±25%以内等の不妊夫婦の女性配偶者とされた。

22例が集積され、本薬1mg投与は13例、0.5mg投与は9例であった。1mgが投与されたうち2例はIVFを2回受け、2回目の周期には0.5mg投与を受けた。これらの被験者は解析上別被験者として取り扱ったため、投与周期は1mg群13周期、0.5mg群11周期の計24周期となった。0.5mgの投与された2例は全卵巣刺激期間中E₂濃度が低かったため、hMG低反応者とされ、有効性解析対象症例から除外され、1mgの1例はアレルギー体質を有したことから本薬投与が中止された。

有効性の評価は、LHサージ（LH>10IU/Lで定義され、治療の不成功とみなす）の発現なし、ホルモン濃度の時間的推移、妊娠率等とされた。両群とも本薬投与中にLHサージは認められなかった。卵胞穿刺された21周期のすべてで成熟卵又は中等度の成熟卵が得られ、総受精卵数に対する質がidealからgoodと判定された胚の割合は約89%（49/55個）であった。本薬のFSH、E₂、プロゲステロン濃度に対する影響はみられなかった。なお、薬物動態についてはへ項参照のこと。

安全性では、死亡例は認められなかった。有害事象の発現頻度は 20.8% (5/24 例 5 件) であり、likely あるいは not assessable と判定された有害事象の発現頻度は 8.3% (2/24 例 2 件) であった。有害事象の程度判定については、軽度、中等度及び高度とされたが、明確な定義は設定されなかった。重篤な有害事象として、hMG 投与による卵巣刺激に関連した入院を伴う症例として高度及び中等度の OHSS の 2 例が報告された (いずれも unlikely)。その他、OHSS 1 例 (軽度)、注射部位反応各 1 例 (軽度及び中等度、注射部位反応はいずれも) が報告された。

以上の結果より、本薬の 1 日 1mg 又は 0.5mg の反復投与により LH サージが誘発する早発排卵を防止し、忍容性は良好であることが示されたとされた。

10) 第Ⅱ相：反復投与における最小有効量探索試験 (添付資料ト-14、Study no. 2997)

不妊夫婦の健康な女性配偶者を対象に、早発 LH サージの発現を防止するために必要な本薬の反復投与最小有効量を検討することを目的に、反復投与における最小有効量探索試験が、19 年 月～19 年 月にベルギーで実施された。月経周期 7 日又は 8 日目 (hMG による卵巣刺激 6 日目) から hCG 投与日まで本薬 0.5mg が連日皮下投与され、LH サージが発現すれば 1mg 群、2mg 群と増量した群に移行し、LH サージが発現しなければ 0.25mg 群、0.1mg 群と段階的に減量した群に移行するとされた。対象は、年齢 18 歳～39 歳、体重が標準体重±20%以内、COS/ART 施行により解決可能な不妊症、24～35 日間の正常な月経周期を有し変動が±3 日以内、過去の IVF 施行が 3 回以内、正常な子宮と少なくとも 1 側の機能している卵巣を有する等の不妊夫婦の女性配偶者とされた。

0.5mg 投与 32 例で LH サージが発現せず (1 群)、続く 30 例は 0.25mg が投与され (2L 群)、更に 0.1mg まで減量された例 (3L 群) では LH サージが発現したため、0.1mg 投与が完了したのは 8 例 (3L 0.1mg 群)、期間中 0.25mg に増量されたのは 4 例 (3L 0.1/0.25mg 群) となり、以降の 16 症例は初めから 0.25mg に増量され投与された。

有効性の評価項目は早発 LH サージ (LH \geq 10 IU/L 及びプロゲステロン \geq 1 μ g/L として定義される治療の不成功) の発現なし、成熟卵の獲得等とされた。1 群、2L 群では本薬投与中の LH サージの発現を防止することができた。3L 0.1mg 群 8 例では、1 例に LH サージが認められたため以降の 4 症例には 0.25mg が投与 (3L 0.1/0.25mg 群) されたが、LH サージは認められなかった。次の 16 例は 0.25mg が投与 (3L 0.25mg 群) され LH サージは認められなかった。本薬の投与は 3～13 日間で、hCG 投与日 (hCG は、3L 0.1mg 群 2 例以外全例に投与された) には被験者あたり平均 16 個の卵胞が認められ、その半数は直径 17mm を超えており、被験者あたりの成熟度評価が行われた採取卵の合計に対する顕微受精の第 2 減数分裂中期の卵の割合は平均 83.7% であり、IVF ではすべて成熟卵であった。

安全性では、死亡例は認められなかった。有害事象の発現頻度は 57.8% (52/90 例 98 件) であり、likely あるいは not assessable と判定された有害事象の発現頻度は 54.4% (49/90 例 84 件) であった。有害事象の程度判定については、軽度は no impact on daily activities/condition、中等度は impairment of daily activities 及び高度は inability to perform daily activities/condition と定義された。重篤な有害事象として、hMG による卵巣過剰刺激によると考えられた OHSS の 6 例 (高度 5 例、中等度 1 例) 及び腎臓痛 1 例 (高度、unlikely) が報告された (なお、OHSS の 6 例は有害事象として取り扱われておらず、治験薬との因果関係の判定はなされていなかった。最終的には有害事象として集計され、本薬との関連は no evidence for a relationship to the study medication or an increase in its incidence caused by CET として扱われた)。その他、悪心 3 例及び頭痛 1 例 (いずれも中等度、likely)、悪心及び頭痛各 1 例 (いずれも中等度、not assessable)、咽頭炎 (高度)、頭痛、副鼻腔炎、低血圧、上気道感染症、尿路感

染症（いずれも中等度、unlikely）及び卵巣嚢胞各1例（軽度、unlikely）が報告され、注射部位反応（発赤46例、搔痒感27例、腫脹5例）はほとんどの症例で反復注射後消失した（いずれもlikely）。

以上の結果より、卵巣刺激下における早発排卵防止を目的とする本薬の反復投与法を用いる場合、0.25mg投与が早発LHサージを防止し、不妊症の女性で成熟又は第2減数分裂中期の卵が得られる最小有効量であると考えられるとされた。

11) 第Ⅲ相：3mg単回投与試験（添付資料ト-15、Study no. 3030）

不妊夫婦の女性配偶者を対象に、GnRHアゴニストであるトリプトレリン筋肉内投与を対照として、本薬の単回皮下投与の有効性及び安全性を検討することを目的に、無作為化並行群間比較試験が非盲検で、19■■年■月～19■■年■月にフランスで実施された。hMG投与7日目又はそれ以降に、E₂濃度が400pg/mLを超えた日に本薬3mgが単回皮下投与された。本薬3mg投与後4日以内に排卵誘発が行われなかった場合、hCG投与による排卵誘発を実施するまで本薬0.25mg連日皮下投与とされた。トリプトレリン（デカペプチル LP3.75mg埋込型デポ製剤）は、前の月経周期の18～22日目の間（黄体期中期）に臀部に筋肉内投与された。対象は、18～39歳、ICSI実施に関係なくCOS/ARTにより不妊の原因が解決する、月経周期が24～35日の範囲内で個人内変動±3日の正常月経周期である、過去3回を超えるIVF施行を受けていない、子宮が正常で少なくとも一側の卵巣が機能している等の不妊夫婦の女性配偶者とされた。

169例が割付比、本薬：対照薬=3：1（本薬群126例、対照薬群43例）で割付けられた。本薬群126例のうち、未投与11例が除外され、安全性解析対象例及びITT解析対象例は115例、更に初回の本薬投与がhMG投与7日目以降に実施され本薬投与1日前より以前にE₂が400pg/mLを超えていた6例、hMG投与1日目のプロゲステロンが2ng/mLを超えていた1例、本薬群でhMG投与1日目のFSHが12IU/Lを超えていた3例が除外され、PP解析対象例及び安全性評価解析対象例は本薬群105例となった。対照薬群43例のうち、未投与4例が除外され、安全性解析対象例は39例、更にhMG未投与3例が除外され、ITT解析対象例は36例、更にhCG投与の2日前より以前に最終hMG投与実施1例が除外されPP解析対象例は対照薬群35例となった。

有効性の主要評価項目はLHサージ（LH \geq 10IU/L及びプロゲステロン \geq 1ng/mL）の有無とされ、副次評価項目はCOS/ARTの成功率、卵及び胚の数と質、妊娠率、LH、FSH、E₂、プロゲステロン濃度等とされた。

本薬群では、本薬投与当日又は1日前にLHが10IU/L以上に上昇した例は18例あったが、本薬投与後にLHが10IU/L以上に上昇した症例はなかった。本薬群3例にプロトコル規定上のLHサージがみられたが、その直後に本薬を投与することでLHサージは抑制された。対照薬群では、1例にLHサージがみられた。LHサージの防止成功率は、ITT解析対象例において本薬群100%（本薬投与後、115/115例）、対照薬群97.2%（35/36例）であった。hCG投与による排卵誘発施行率は、本薬群98.3%（113/115例）、対照薬群100%（36/36例）であった。成熟卵（IVF被験者）又は第2減数分裂中期の卵（ICSI被験者）が得られたのは、本薬群93.0%（107/115例）、対照薬群94.4%（34/36例）であった。妊娠率は、治療周期ベースで本薬群23%（26/115周期）、対照薬群31%（11/33周期）であった。FSHは、対照薬群でhMG投与5～7日目には上昇し、本薬群より上昇幅が大きかったが、hCG投与日には両群で同程度になった。LH濃度は、hMG投与5～7日目までは本薬群で高値であったが、その後本薬群の方が対照薬群よりわずかに低値を示し、hCG投与日には両群で同程度になった。E₂濃度は、卵巣刺激初期には対照薬群でやや低かったが、COSの後期（hCG投

与日前)には上昇し、本薬群に比して高値を示した。プロゲステロン濃度は、hMG 投与による卵巣刺激期間全体を通して非常に低濃度に維持され、両群で差はなかった。

安全性では、死亡例は認められなかった。有害事象の発現頻度は本薬群 28.7% (33/115 例 39 件)、対照薬群 15.4% (6/39 例 10 件) であり、likely あるいは not assessable と判定された有害事象の発現頻度(副作用)は本薬群 25.2% (29/115 例 29 件)、対照薬群 2.6% (1/39 例 5 件) であった。有害事象の程度判定については、軽度、中等度及び高度とされたが、明確な定義は設定されなかった。重篤な有害事象として、本薬群では、腹痛、下痢、悪心を伴う腹部感染に罹った 1 例及び入院を伴う重症及び軽度の OHSS 2 例が報告され、対照薬群では中等度の OHSS 2 例が報告され、いずれも unlikely とされた。その他、本薬群の全身性の有害事象として発熱(高度)、子宮の炎症及び月経異常各 1 件(いずれも中等度、unlikely)、局所反応として注射部位反応 29 件(いずれも likely とされた搔痒感を伴う注射部位周囲の発赤であり、高度 2 件、中等度 11 件、軽度 16 件、重篤な症例はなし)が報告された。対照薬群では月経異常 1 件(中等度、likely)、発熱(中等度)、疼痛(中等度)、頭痛(軽度)及び注射部膿瘍(対照薬投与 26 日後、中等度)各 1 件(いずれも not assessable)、尿路感染症 1 件(中等度、unlikely)が報告された。OHSS の頻度は、本薬群 3.5% (4/115 例)、対照薬群 10.3% (4/39 例) であり、対照薬群の方が本薬群に比して高頻度であった(Fisher の直接確率法: $P=0.0926$)。なお、OHSS については胚移植日までに発現し卵巣疾患や卵巣障害としたものも OHSS と読み替え、胚移植日以降に発現した OHSS も含めて集計された。OHSS については、治験薬との関連の判定はなされていないが、すべて本薬との関連は unlikely として扱われた。

以上の結果より、本薬は卵巣刺激下において早発排卵を防止するための有効かつ安全な薬剤であり、OHSS 発現率は本薬群より対照薬群で高かったとされた。

12) 第Ⅲ相: 0.25mg 反復投与試験 (添付資料ト-16、Study no. 3010)

不妊夫婦の女性配偶者を対象に、GnRH アゴニストであるブセレリン噴霧製剤を対照として、本薬反復皮下投与の有効性及び安全性を検討することを目的に、無作為化並行群間比較試験が非盲検で、19■■年■■月~19■■年■■月にイギリス、ベルギー、デンマーク、オランダで実施された。COS 周期の hMG 投与 6 日目から本薬の投与が開始され、hCG 投与日まで(1~9 日間) 1 日 1 回 0.25mg が連日下腹部皮下投与された。ただし、hMG 投与 6 日目以前に早発 LH サージが認められた場合には、排卵防止のため早い段階で本薬が投与された。ブセレリン噴霧製剤(以下対照薬)は、前月経周期の 18~22 日目の間(黄体期中期)から投与が開始され、下垂体脱感作が起きるまで 14 日間にわたり、1 回 0.15mg を 1 日 4 回(0.6mg/日) 鼻腔内噴霧するとされた。14 日間投与後にホルモンの抑制が得られなかったり、卵巣嚢胞が認められれば 1 週間追加継続投与とされた。対象の選択基準は、3mg 単回投与試験(添付資料ト-15)と同様とされた。

293 例が割付比、本薬:対照薬=2:1(本薬群 198 例、対照薬群 95 例)で割付けられた。本薬群 10 例、対照薬群 9 例が未投与であったので、安全性解析対象例は本薬群 188 例、対照薬群 86 例、hMG 未投与が対照薬群に 1 例みられたので、ITT 解析対象例は本薬群 188 例、対照薬群 85 例、プロトコル逸脱が本薬群に 8 例みられたので、PP 解析対象例は本薬群 180 例、対照薬群 85 例であった。

有効性の主要評価項目は hCG 投与の有無とされ、副次評価項目は早発 LH サージ(hMG 投与 6 日目から hCG 投与日までの間に $LH \geq 10$ IU/L 及びプロゲステロン ≥ 1 ng/mL となることと定義)の防止、排卵前後における LH、FSH、E₂、プロゲステロンの内分泌プロフィール、hCG 投与日における卵胞の数とサイズ、卵及び移植可能な胚の数と質、COS/ART 施行

周期における成績、妊娠率等とされた。

hCG 投与率は、ITT 解析対象例において本薬群 96.3% (181/188 例)、対照薬群 90.6% (77/85 例) であった。hCG 投与を受けなかった 2 例で LH 上昇が認められたが、1 例は本薬投与前であり LH サージは認められず、1 例は hMG 投与 12 日目に施設内検査で LH サージがみられたが、中央臨床検査データでは確認されなかった。早発 LH サージは、中央臨床検査データで、本薬群 2.1% (4/188 例) に認められ、うち 3 例は本薬投与開始後に LH サージが認められた。対照薬群では、LH サージは認められなかった。成熟卵 (IVF 被験者) 又は第 2 減数分裂中期の卵 (ICSI 被験者) が得られた被験者の割合は本薬群で 89.4% (168/188 例)、対照薬群で 89.4% (76/85 例) であった。本薬群では卵胞穿刺した 178 例中 175 例で卵が得られ、実施されたのは IVF 74.9% (131/175 例)、ICSI 26.3% (46/175 例)、IVF/ICSI 併用 1.1% (2/175 例) であった。対照薬群では卵胞穿刺した 77 例中全例で卵が得られ、IVF 68.8% (53/77 例)、ICSI 35.1% (27/77 例)、IVF/ICSI 併用 3.9% (3/77 例) であった。妊娠率は、本薬群 22% (42/188 例、子宮内受精後に妊娠した 1 例を含む)、対照薬群 26% (22/85 例) であった。LH 濃度は、両群とも卵巣刺激期間全体を通して抑制されていた。FSH 濃度は、対照薬群ではスクリーニング時から hMG 投与初日まで低下し、hMG 投与 6 日目に上昇したが、この FSH 上昇は本薬群よりわずかに大きかった。また、本薬群に比して対照薬群の方が、hCG 投与日のプロゲステロン濃度がわずかに高く、E₂ 濃度は有意に高かった ($p < 0.001$ 、両臨床検査室、両測定時点)。

安全性では、死亡例は認められなかった。有害事象の発現頻度は本薬群 12.2% (23/188 例 28 件)、対照薬群 29.1% (25/86 例 34 件) であり、likely あるいは not assessable と判定された有害事象の発現頻度は本薬群 4.3% (8/188 例 8 件)、対照薬群 11.6% (10/86 例 12 件) であった。有害事象の程度判定については、軽度、中等度及び高度とされたが、明確な定義は設定されなかった。重篤な有害事象として、入院を伴う OHSS の 7 例 (本薬群重症 1 例及び中等度 2 例、対照薬群重症 1 例及び中等度 3 例) が報告され、いずれも unlikely とされた。その他、本薬群の全身性として中等度頭痛及び背部痛各 1 件 (いずれも not assessable)、頭痛 2 件 (中等度及び軽度、unlikely)、発熱 2 件、副鼻腔炎 1 件 (いずれも中等度、unlikely)、めまい、子宮内膜症、損傷 (抜歯)、鼻炎、インフルエンザ様症状、リンパ腺症、悪心及び咳各 1 件 (いずれも軽度、unlikely)、局所反応として 6 例に注射部位周囲の掻痒感及び発赤 (中等度 4 例、軽度 2 例、いずれも likely) が報告された。対照薬群の全身性有害事象として頭痛 7 件 (高度 1 件、中等度 3 件、軽度 3 件、not assessable)、消化不良 (高度、not assessable)、インフルエンザ様症状、月経困難、軽度悪心及び口渇各 1 件 (いずれも中等度、not assessable) であり、腹痛 4 件 (高度 2 件、中等度 2 件、unlikely)、歯牙障害 (高度、unlikely)、リンパ腺症、骨痛及び嘔吐各 1 件 (いずれも中等度、unlikely)、臨床検査値異常として赤血球沈降速度亢進 1 件 (中等度、unlikely) が報告された。OHSS は、添付資料ト-15 と同様に評価され、OHSS 発現率では、本薬群 3.7% (7/188 例) に比して対照薬群 11.6% (10/86 例) で有意に高かった (Fisher の直接確率法: $P=0.015$)。

以上の結果より、本薬は卵巣刺激下において早発排卵を防止するための有効かつ安全な薬剤であり、OHSS 発現率は本薬群より対照薬群で有意に高かったとされた。

13) 第Ⅲ相 : 0.25mg 反復投与試験 (添付資料ト-17、Study no. 3020)

不妊夫婦の女性配偶者を対象に、本薬 0.25mg 1 日 1 回皮下投与したときの早発排卵防止に対する有効性と安全性について検討する目的で、多国間・多施設共同第Ⅲ相試験が非盲検で、19■■年■■月~19■■年■■月に英国、フランス等 8 カ国 13 施設で実施された。本薬は、月経周期の 7 又は 8 日目 (hMG 投与の第 5 又は第 6 日目) から hCG 投与最終日まで (hCG

最終投与日含む)、0.25mg が 1 日 1 回皮下投与された。対象の選択基準は、3mg 単回投与試験（添付資料ト-15）と同様であった。

352 例が組み込まれたが、6 例が本薬未投与であったため、安全性解析対象例は 346 例、1 施設 43 例が監査で除かれたため、EFF 解析対象例（有効性解析集団であり治験薬及び hMG が投与されたすべての患者）は 303 例、重大なプロトコル逸脱 24 例があり、PP 解析対象例は 279 例であった。

有効性の評価項目は、0.25mg 反復投与試験（添付資料ト-16）と同様であった。

hCG 投与率は 96.0% (291/303 例) であった。早発 LH サージは 10 例、1 例において hMG 第 6 日目以降のデータはなく、LH サージ防止率は 96.4% (292/303 例) であった。ART では、303 例のうち穿刺、採卵が実施されたのは 93.1% (282/303 例)、卵が得られたのは 92.7% (281/303 例)、成熟卵又は第 2 減数分裂中期の卵が獲得されたのは 83.2% (252/303 例) であった。卵獲得症例 281 例のうち、IVF は 54.8% (154/281 例)、ICSI 49.1% (138/281 例)、IVF/ICSI 併用 3.9% (11/281 例) であった。妊娠率は治療周期では 20% (70/346 周期) であった。LH 濃度は、卵巣刺激期間を通して抑制された。FSH 濃度は、hMG 投与継続中、持続的に上昇した。E2 濃度は、hMG 投与により卵巣刺激に伴う典型的なパターンを示し、持続的に上昇した。プロゲステロン濃度は、hMG による全卵巣刺激投与期間中、低値を維持した。

安全性では、死亡例は認められなかった。有害事象の発現頻度は 17.9% (62/346 例 67 件) であり、likely あるいは not assessable と判定された有害事象の発現頻度は 2.3% (8/346 例 8 件) であった。有害事象の程度判定については、軽度、中等度及び高度とされたが、明確な定義は設定されなかった。重篤な有害事象として、高度 3 例及び中等度 2 例の入院を伴う OHSS の 5 例が報告され、いずれも unlikely とされた。全身性の有害事象として、ホットフラッシュ 1 例（中等度、likely）、その他頭痛 2 例、疲労感 1 例及び軽度悪心 1 例（いずれも中等度、not assessable）、悪心 2 例、偏頭痛、咽頭炎、発疹、毛包炎、めまい、嘔吐、腹痛及びアレルギー反応各 1 例（いずれも中等度、unlikely）が報告された。投与局所の有害事象として注射部位周囲の発赤及び掻痒感 3 例（軽度 1 例、中等度 2 例、いずれも likely）が報告された。OHSS は添付資料ト-15 と同様に評価され、OHSS の発現率は 13.3% (46/346 例) であった。

以上の結果より、本薬は卵巣刺激下において早発排卵を防止するための有効でかつ安全な薬剤であるとされた。

2. 審査センターにおける審査の概略

前述したとおり、国内第Ⅲ相試験 2 試験は、医薬品機構による GCP 実地調査の結果、治験実施計画書からの多数の逸脱例が認められ、該当症例は承認申請資料より除外することとされた。また、適合性書面調査を踏まえ、血漿中濃度評価の信頼性が担保できない症例については、薬物動態評価において除外することとされた。申請者は当初の承認申請資料を整備し直し、修正概要を提出するに至った。これらを踏まえた上での、審査センターにおける審査の概略を以下に記す。

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

審査センターは、卵巣刺激下における早発排卵防止の目的で GnRH アゴニストを用いた場合と比較して、GnRH アンタゴニストである本薬の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦では、GnRH アゴニストが子宮筋腫、子宮内膜症、

思春期早発症、乳癌又は前立腺癌に対する治療薬として承認されているが、卵巣刺激における早発排卵防止薬としては承認されていない。本薬が承認された場合、卵巣刺激下における早発排卵防止薬としては唯一の薬剤として位置付けられ、ゴナドトロピンを用いた通常の卵巣刺激時における早発排卵防止を目的として GnRH アゴニストが使用されてきたケースでは、すべて本薬が使用され得ると考える。クロミフェン等を用いた軽度の卵巣刺激施行例（Fertil Steril 73: 1051-1054, 2000、Hum Reprod 14: 683-688, 1999）、卵巣刺激に対する低反応症例（臨床婦人科産科 55: 820-823, 2001）や多嚢胞性卵巣症候（polycystic ovary syndrome、PCOS）症例における卵巣刺激施行例（Hormone Frontier in Gynecology 8: 73-79, 2001）など、GnRH アゴニストの使用が制限されてきた症例についても本薬の適応となる場合があると予想している。一方、GnRH アゴニストのフレアアップを利用した卵巣刺激法では、本薬が使用されることはない。

審査センターは、卵巣刺激下における早発排卵防止薬としての本薬の臨床的位置付けについての上記申請者の説明は了承する。なお、厚生科学研究費補助金厚生科学特別研究「生殖補助医療技術に対する医師及び国民の意識に関する研究班」による「生殖補助医療技術についての意識調査」の結果（平成 11 年）によれば、推計では 284,800 人が何らかの不妊治療を受けているとされ、日本産科婦人科学会では昭和 61 年から体外受精等の臨床実施について登録制度を設けているが、同学会の報告によれば平成 11 年までのそれらを用いた治療による出生児は 59,520 人とされている。本邦においても生殖補助医療を適正に実施するための制度について社会的な合意の形成が必要であるとの認識が広まっていることから、厚生科学審議会生殖補助医療部会において、生殖補助医療に関する検討が行われてきた。

これらを踏まえて、審査センターは、本申請における生殖補助医療あるいは生殖補助医療技術施行の内容について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。生殖補助医療あるいは生殖補助医療技術は、「体外受精・胚移植が成功して以来開発された新しい生殖医療技術であり、外国では ART と呼ばれる。現在主として用いられるものとして、IVF-ET、配偶子卵管内移植（GIFT）、接合子卵管内移植（ZIFT）及び ICSI の 4 つが挙げられる」と定義できると考える（不妊治療ガイドンス 改訂第 2 版 医学書院: P-77, 1998）。

審査センターは、生殖補助医療あるいは生殖補助医療技術の定義及び現状については理解するものの、本申請における効能・効果については、専門協議での十分な議論が必要であると考えた。（(4) 有効性の 2）効能・効果の設定についての項参照）

(2) 臨床データパッケージについて

審査センターは、本申請における臨床データパッケージについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。薬力学的エンドポイント（LH 抑制）を用いた国内外の第 I 相試験成績を踏まえ、欧州において有効性と安全性が確立された用法・用量について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）を設定したブリッジング試験を実施した。本ブリッジング試験の結果が、欧州第 III 相臨床試験で示された結果と同様に本薬の有効性と安全性を示唆するものであったことから、当該用法・用量を日本人における用法・用量とすることは妥当であると考えた。内因性民族的要因について、特に体重に関しては、体重と内分泌ホルモンに対する作用（LH サージの有無、LH 抑制等）や副作用の発現状況との間に明確な相関がないことから、体重の軽重によって投与量を調節する必要はないと判断している。外因性民族的要因については、生殖医療において本薬が臨床適用される社会環境に関して、本邦でも学会の会告、医師の自主規制及び法整備の

具体的検討が行われつつあり、国内外で実質的な差異はないと認識しており、医療習慣でも本薬の自己投与が容認されている欧米に対して、本邦では外来投与が想定され、投与方法遵守については本邦でのコンプライアンスが高いことが予想される。以上より、民族的要因が本薬の有効性及び安全性評価に及ぼす影響は少ないと考える。

審査センターは、国内では用量を検討する試験が実施されていないこと（(4) 有効性の3) 用法・用量の設定についての項参照）、国内で実施された第Ⅲ相試験において多数の逸脱及び違反例が存在したために国内臨床試験のみでは症例数も十分でないと考えられることから（(3) 治験実施計画書からの逸脱についての項参照）、特に用量設定の根拠及び安全性については、海外臨床試験成績を参考として援用せざるを得ないと考えている。

さらに審査センターは、海外臨床試験においては対照群として GnRH アゴニスト投与群が設定されていたことから、本邦での卵巣刺激下における早発排卵防止の目的での GnRH アゴニストの使用状況及びその成績について、国内第Ⅲ相試験での本薬の成績と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。卵巣刺激下における早発排卵防止の目的で国内外の臨床現場で使用されている GnRH アゴニストは、酢酸ブセレリン（スプレキュア）、酢酸リュープロレリン（リュープリン）、酢酸ナファレリン（ナサニール点鼻液）の3種類である。海外では、これらの他に short acting 型の leuprolide や decapeptyl 等も臨床応用されている。国内では酢酸ブセレリンが発売された1989年以降、適応外の使用ではあるが卵巣刺激下における早発排卵防止を目的として GnRH アゴニストが徐々に使われ始め、1995年には卵巣刺激下にあった患者の86.8%に GnRH アゴニストが使用されたとの報告がある（J Assist Reprod Genet 14: 251S- 265S, 1997）。1999年に実施された生殖補助医療の成績に関する全国規模での調査結果（日産婦誌 53: 1462-1493, 2001）を早発排卵防止を目的とした GnRH アゴニスト使用時の成績と考え、GnRH アンタゴニストである本薬の国内第Ⅲ相試験成績と比較すると、採卵施行率は GnRH アゴニストで95.0%（33,883/35,671例）、本薬3mg単回投与では100%（37/37例）、0.25mg反復投与では100%（31/31例）、胚移植施行率ではそれぞれ75.9%（27,066/35,671例）、97.3%（36/37例）、83.9%（26/31例）、周期当たりの妊娠率では18.7%、24.3%、16.1%であった。以上より、採卵、胚移植、妊娠等に関する成績では、GnRH アゴニスト使用時と GnRH アンタゴニストである本薬使用時とで大きく異なるものではないと考えた。平成13年度生殖医学登録報告（日産婦誌 55: 551-568, 2003）による卵巣刺激下における早発排卵防止を目的とした GnRH アゴニスト使用時の出生児の成績と、本薬の国内第Ⅲ相試験成績とを比較してみると、自然流産（/妊娠数）は GnRH アゴニストで24.8%（861/3,465例）、本薬3mg単回投与では6.7%（1/15例）、0.25mg反復投与では0%（0/8例）、生産数（/妊娠数）はそれぞれ70%（2,427/3,465例）、93.3%（14/15例）、100%（8/8例）であった。在胎期間や出生時体重等についても GnRH アゴニスト使用時と GnRH アンタゴニストである本薬使用時とで大きく異なるものではないと考える。

審査センターは、本申請において提出された臨床データパッケージに含まれる国内臨床試験の内容では、日本人に対する本薬の用量探索及びその有効性・安全性についての十分な検討が行われているとは言い難いと考え。しかしながら、現在得られている臨床試験データにより今回の申請用量が日本人における最小有効用量とは確認できないものの、最低限の有効性及び安全性は示されているものと考え。加えて、文献的にはあるが、本邦における GnRH アゴニストの使用成績と GnRH アンタゴニストである本薬の臨床試験成績とを比較し、臨床試験で主要評価項目とされた早発 LH サージや hCG 投与の有無では比較ができなかったものの、採卵及び妊娠等において本薬が従来の GnRH アゴニストと比較して遜色ないであろうことが示され、これは海外臨床試験で示されている GnRH アゴニス

トとの比較成績とも大きくは異ならないと考える。よって、臨床試験成績及び文献的考察より、国内初めての GnRH アンタゴニストとしての本薬の臨床的な意義は示し得たものと考えられる。本薬の有効性及び安全性を示すデータの十分性については、背景となる本薬の適用される社会環境の国内外の差を含めて、専門協議での十分な議論が必要であると考えられる。

(3) 治験実施計画書からの逸脱について

審査センターは、国内第Ⅲ相試験 2 試験において治験実施計画書からの多数の逸脱例が認められ、該当症例は承認申請資料から削除されていることから、申請時資料と逸脱等を除外した資料における有効性及び安全性を比較・確認した。

その結果、添付資料ト-18 での登録症例数は申請時 58 例、除外後 40 例であり、解析対象は申請時 55 例、除外後 37 例であった。背景は大きく異ならなかった。有効性である hCG 投与による排卵誘発施行率は、申請時 100% (55/55 例)、除外後 100% (37/37 例) であり、hCG 投与は hMG 投与 6 日目から 13 日目の間に行われ、申請時 90.9% (50/55 例)、除外後 100% (37/37 例) が hMG 投与 11 日目までに hCG 投与を受けた。早発 LH サージの発現は、本薬投与前に 1 例みられたが、早発排卵には至らず、本薬投与後 hCG 投与による排卵誘発まで LH サージは認められなかったが妊娠には至った。hCG 投与時には、申請時 92.7% (51/55 例)、除外後 100% (37/37 例) の症例で主席卵胞の直径が 18mm 以上であった。妊娠率は、胚移植が施行された症例で申請時 28.3% (15/53 例)、除外後 25.0% (9/36 例) であった。安全性では双方に死亡を含む重篤な有害事象は認められず、OHSS の発現率は申請時 7.3% (4/55 例)、除外後 10.81% (4/37 例) であった。

添付資料ト-19 での登録症例数は申請時 57 例、除外後 32 例であり、解析対象は申請時 55 例、除外後 31 例であった。除外前後で背景は大きく異ならなかった。有効性である hCG 投与による排卵誘発施行率は、申請時 100% (55/55 例)、除外後 100% (31/31 例)、hCG 投与は hMG 投与 7 日目から 14 (除外後は 12) 日目の間に行われ、申請時 85.5% (47/55 例)、除外後 96.8% (30/31 例) が hMG 投与 11 日目までに hCG 投与を受けた。本薬投与前に LH サージが認められた症例は申請時 2 例であったが、採血時刻及び治験薬投与時刻を特定する記録が完全ではなかったことから除外された。本薬投与開始後 LH サージが認められた症例は申請時 4 例、除外後 3 例であり、いずれも早発排卵には至らず、本薬投与後 hCG 投与による排卵誘発、採卵及び胚移植が行われた。hCG 投与時には、申請時 98.2% (54/55 例)、除外後 100% (31/31 例) で主席卵胞の直径が 18mm 以上であった。妊娠率は、胚移植が施行された症例で申請時 16.7% (8/48 例)、除外後 19.2% (5/26 例) であった。安全性では双方に死亡を含む重篤な有害事象は認められず、OHSS の発現率は申請時 14.5% (8/55 例)、除外後 12.9% (4/31 例) であった。

以上を踏まえ、審査センターは、主要な結果について申請時と除外後で大きく異なることはなかったものの、逸脱例等が除外され解析対象例数が減少したことから、本試験成績をもって当初の目的である有効性及び安全性評価を十分に行えたかと考えるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験 2 試験では、hCG 投与率 95% を期待有効率として設定し、有効率の 95% 信頼区間下限幅が -10% 以内 (下限 85% 以上) となるために必要な例数を見積もっていた。解析対象例の減少により信頼区間の幅は広くなったものの、信頼区間下限は 85% 以上であったことから当初の目的を達成していると判断した。安全性については臨床的に問題となる有害事象や副作用は認めなかったことから、安全性に問題はないと判断している。

審査センターは、統計的には逸脱例等の除外前及び除外後も、hCG 投与率が期待有効率

以上の数値であることは確認している。しかし、これらの国内臨床試験は比較対照群を置かない非盲検試験ではあるものの、日本における患者を対象とした各投与方法についての唯一の第Ⅲ相臨床試験であることから、申請者は治験実施計画書逸脱例等が発生しないよう、その計画及び実施については細心の注意を払い、適切な評価を行い、信頼性の高い結果を得るために努力するべきであったと考える。

(4) 有効性について

1) 有効性の主要評価項目について

審査センターは、国内外で有効性の主要評価項目に一部違いが認められることから、評価方法について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。単回及び反復投与の投与方法間で治験を実施した医師の意見が異なり、主要評価項目は、欧州における第Ⅲ相試験では 3mg 単回投与試験（添付資料ト-15、フランス）では早発 LH サージであり、0.25mg 反復投与試験（添付資料ト-16、オランダ等フランス以外及び添付資料ト-17、ドイツ等フランス以外）では hCG 投与の有無であった。しかしながら、実際に行われた早発排卵防止に関する有効性評価では両者ともこれらの評価を並列して行った。国内では、両投与方法で、主要評価項目を hCG 投与の有無、副次的評価項目を早発 LH サージ発現の有無とした。有効性の主要評価項目を、早発排卵の有無又は早発排卵を誘発する早発 LH サージ発現の有無ではなく、hCG 投与による排卵誘発実施率とすることが妥当であると判断したのは、早発 LH サージや早発排卵が生じず、卵の最終成熟と排卵誘発を目的とする hCG 投与に到達することが臨床的に重要である等の理由による。本薬の有効性に関する欧州臨床データについては、評価項目の主副にかかわらず十分に評価されていることから、欧州で得られた本薬の早発排卵防止に関する有効性を日本人女性において確認する上で問題ないと判断した。

審査センターは、国内外での臨床試験における有効性主要評価項目に違いがあっても、LH サージが起らないことを確認することにより早発排卵防止がある程度予測されるものであり、hCG 投与は十分発育した卵を排卵誘発させると考えられることから、いずれも健康な児を得ることのサロゲートエンドポイントとしての評価は可能であると考え。しかしながら、本薬の臨床適用の観点からすれば、真のエンドポイントは健康な児を得ることであり、LH サージ防止の確認あるいは hCG 投与後、健康な児を得るまでの過程である採卵、成熟卵、胚移植あるいは妊娠等における成績についても十分な検討が必要であると考え。さらに出生児の成長観察も重要な要素であると考え。（(5) 安全性の 6) 出生児の成長観察についての項参照）

2) 効能・効果の設定について

審査センターは、米国における効能・効果は「調節卵巣刺激下にある女性での早発 LH サージの抑制」、欧州では「採卵及び ART 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」と、両地域で表現が一部異なっていること及び本薬の早発排卵防止薬としての位置付けも踏まえ、本邦における効能・効果について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外の臨床試験においては生殖補助医療技術施行の際に卵巣刺激を受けた被験者を対象としていたことから、申請効能においては、生殖補助医療技術が施行される対象を想定していた。しかし、不妊治療の臨床現場において、生殖補助医療技術の施行に拘わらず卵巣刺激下において早期排卵の発現を防止する目的で本薬が使用される可能性（軽度の卵巣刺激後に人工授精を行う場合等）もある。「卵巣刺激下における早発排卵の防止」との適応においてはそのような対象への投与も想定されるが、

本薬の投与を受ける患者集団の大部分は、生殖補助医療技術施行に伴う卵巣刺激下にある患者であると考える。

審査センターは、医学的観点から、早発排卵防止薬としての本薬の有効性については示されていると判断しているが、本邦における効能・効果の設定については専門協議での十分な議論が必要であると考える。

3) 用法・用量の設定について

① 用量について

審査センターは、国内において用量設定試験を実施しないで日本人に対する用量を設定できるとする根拠を示すよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床試験において対象とした IVF-ET を受ける不妊夫婦の女性配偶者では、当該周期において早発排卵が発現し、その後の採卵・胚移植が不可能となった場合、その周期で妊娠する可能性を奪われた本人の精神的・身体的打撃とその家族が受ける精神的打撃は非常に大きい。したがって卵巣刺激下という医療環境下では、当該用量での安全性が担保されている限り、早発排卵を防止するために十分な用量で本薬を投与すべきであるとの倫理的判断の下に、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。欧州でも倫理的判断から、一般的な第Ⅱ相用量反応試験は行われず、当該用量で無効例が全く認められなければ次の用量に漸減するというステップダウン方式で最小有効量が決定されたという経緯がある。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。

審査センターは、申請者の示す、臨床試験に組み入れられた患者において当該周期で早発排卵が発現し排卵・胚移植が不可能となった場合、患者本人及びその家族が受ける負担が非常に大きく、安全性が担保されているのであれば早発排卵を防止するために十分な用量で本薬を投与するべきであるとする見解は、不妊治療という観点からは了承できるものであると考える。しかしながら、国内で用量を探索するに足る試験は十分には行われていないことから、申請用量が日本人における至適用量であるかどうか判断はできないと考える。国内臨床試験成績からは、本申請用量で早発排卵防止薬としての有効性は示されており、安全性についても特に問題は認められなかったと考えるが、本薬の用量については専門協議において更に議論が必要であると考える。（(3) 臨床データパッケージについての項参照）

② 用法について

審査センターは、単回投与及び反復投与の投与法の選択について、ガイドラインや文献等で根拠を示すよう申請者に求めた。