

審議結果報告書

平成 20 年 6 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ガニレスト皮下注 0.25mg シリンジ
[一 般 名] ガニレリクス酢酸塩
[申 請 者] 日本オルガノン株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 12 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 5 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 20 年 5 月 15 日

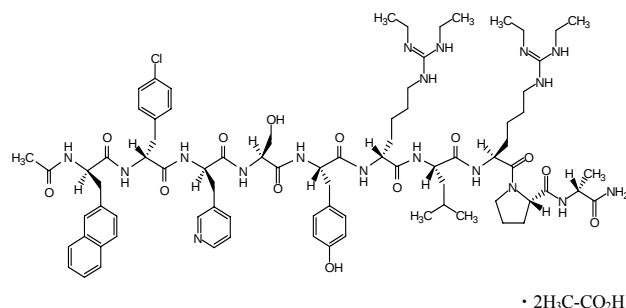
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ガニレスト皮下注 0.25mg シリンジ
[一 般 名] ガニレリクス酢酸塩
[申 請 者] 日本オルガノン株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 12 月 26 日（医薬品製造販売承認申請）
[剤型・含量] 1 シリンジ 0.5mL 中、ガニレリクス酢酸塩（ガニレリクスとして 0.25mg）
を含有するプレフィルドシリンジ製剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品(1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]

構造式：*



分子式：C₈₀H₁₁₃N₁₈O₁₃Cl · 2 C₂H₄O₂

分子量：1690.42

化学名：（日本名）：N-アセチル-3-(2-ナフチル)-D-アラニル-4-クロロ-D-フェニルアラニル-3-(3-ピリジル)-D-アラニル-L-セリル-L-チロシル-N⁶-(N,N'-ジエチルカルバミミドイル)-D-リジル-L-ロイシル-N⁶-(N,N'-ジエチルカルバミミドイル)-L-リジル-L-プロリル-D-アラニンアミド 二酢酸塩

（英 名）：N-Acetyl-3-(2-naphthyl)-D-alanyl-4-chloro-D-phenylalanyl-3-(3-pyridyl)-D-alanyl-L-seryl-L-tyrosyl-N⁶-(N, N'-diethylcarbamimidoyl)-D-lysyl-L-leucyl-N⁶-(N, N'-diethylcarbamimidoyl)-L-lysyl-L-prolyl-D-alaninamide diacetate

- [特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第二部

*:新薬承認情報提供時に訂正（訂正前：60 頁参照）

審査結果

平成 20 年 5 月 15 日

〔販 売 名〕 ガニレスト皮下注 0.25mg シリンジ
〔一 般 名〕 ガニレリクス酢酸塩
〔申 請 者〕 日本オルガノン株式会社
〔申請年月日〕 平成 18 年 12 月 26 日（医薬品製造販売承認申請）

〔審 査 結 果〕

有効性については、国内第Ⅱ相試験（38649 試験）の主要評価項目である早期 LH 上昇抑制及び胎児心拍陽性妊娠率に関して、海外臨床試験と同様の有効性が認められたことから、調節卵巣刺激下における早発排卵防止に対する本剤の有効性は示されたと考える。

安全性については、国内第Ⅱ相試験（38649 試験）において特段問題となる有害事象は認められておらず、適切な注意喚起のもとで使用されれば、大きな問題はないと考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

【効能・効果】

調節卵巣刺激下における早発排卵の防止

【用法・用量】

原則として卵胞刺激ホルモン製剤投与の 6 日目から開始し、ガニレリクスとして 0.25mg を 1 日 1 回皮下に連日投与する。

審査報告 (1)

平成 20 年 4 月 15 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ガニレスト皮下注 0.25mg シリンジ
〔一 般 名〕	ガニレリクス酢酸塩
〔申 請 者〕	日本オルガノン株式会社
〔申請年月日〕	平成 18 年 12 月 26 日 (医薬品製造販売承認申請)
〔剤型・含量〕	1 シリンジ 0.5mL 中、ガニレリクス酢酸塩 (ガニレリクスとして 0.25mg) を含有するプレフィルドシリンジ製剤
〔申請時効能・効果〕	調節卵巣刺激下における早発排卵の防止
〔申請時用法・用量〕	原則として卵巣刺激ホルモン製剤投与の 6 日目から開始し、ガニレリクスとして 0.25mg を 1 日 1 回皮下に連続投与する。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ガニレリクス酢酸塩は、米国 Syntex Research 社で開発された合成デカペプチドのゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) アンタゴニストで、当初子宮内膜症、平滑筋腫及び前立腺癌等の治療薬として、その後オランダのオルガノン社により、生殖補助医療のための調節卵巣刺激における早発排卵の防止薬として開発が進められた。生殖補助医療のための調節卵巣刺激における早発排卵の防止薬として、国内の医療現場では GnRH アゴニストが使用されている (国内では早発排卵防止の適応は取得していない) もの、GnRH アゴニストは投与初期に下垂体-性腺系の刺激作用 (フレアアップ現象) を有すること、GnRH 受容体数を減少させるダウンレギュレーションに至るまで長期間の投与を必要とすること等の欠点がある。このため、GnRH アンタゴニストの開発が行われたが、初期に開発された GnRH アンタゴニストは肥満細胞からヒスタミンの遊離を惹起し、その結果過敏症反応を引き起こすことが問題となった。このような背景から、投与初期のフレアアップ現象がなく、短期間でゴナドトロピン分泌抑制作用を有し、ヒスタミン遊離作用が弱い GnRH アンタゴニストとしてガニレスト (本剤) が開発された。

国内では、20 年より第 I 相試験が実施され、引き続き 20 年より第 II 相試験 (ブリッジング試験) が実施された。今般、国内外の薬物動態並びに有効性及び安全性の類似性の検討に基づき、海外臨床試験成績を外挿した臨床データパッケージにより承認申請がなされた。

海外では、1999 年に米国、2000 年に EU において承認され、2008 年 4 月現在、74 カ国で承認されている。国内の同種同効薬として、GnRH アンタゴニストである酢酸セトロレリクス (セトロタイド注射用 0.25mg、同 3mg) が 2006 年 4 月に承認されている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬は、非晶質性の合成ペプチドである。

原薬の製造工程の概略は以下のとおりである。

レジンを（ ）を に懸濁する。別途、 を に溶かした後、 を溶かす。各溶液を 攪拌する。この液に、 を添加する。さらに、 を添加して攪拌する。その後、 を加える。この液に、 を添加して攪拌する。レジンを単離し、 乾燥する（ ）（ステップa）。得られた レジンを固相ペプチド自動合成装置 に入れ、 反応 を行う（ ）。 。

レジンを取り出して で洗浄して乾燥する（ ）（以上、ステップb）。得られたレジンを に懸濁し、 攪拌する。 をろ過し、 で洗浄する。ろ液を 乾燥する。残渣を に溶かす。 を加える。沈殿物（ ）を単離し、 で洗浄する。 （ステップc）。沈殿物を に溶かす。 液を、 カラムに通す。移動相は、 。

を用いる。溶出液を 集め、これを、 カラム に通す。溶離液は、 。

を用いる。溶出液を分画し、に分ける。

ガニレ
リクス酢酸塩を得る。

(ステップd)。ステップ、及びを重要工程とし、各工程における工程管理方法及び中間体の管理値を設定した。

原薬の構造は、水素及び炭素核磁気共鳴スペクトル (^1H -及び ^{13}C -NMR)、赤外吸収スペクトル (IR)、質量スペクトル (MS)、紫外可視吸収スペクトル (UV) 及び元素分析により確認された。

規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (UV、HPLC (ガニレリクス及び酢酸))、(HPLC)、比旋光度、純度試験 (溶状、重金属、ナトリウム、類縁物質及び残留溶媒 (及び))、水分、エンドトキシン、微生物限度、酢酸含量並びに含量 (脱水及び脱酢酸物として) が設定された。

標準物質は、一次及び常用標準物質を設定した。一次標準物質は通常のパイロットスケールの原薬バッチを選択し、追加品質試験として (確認試験 (^1H -NMR、IR及びMS)、純度試験 (薄層クロマトグラフィー ())), 陰イオン (イオンクロマトグラフィー) 及び強熱残分) が実施された。ガニレリクス酢酸塩は吸湿性を有するため、常用標準物質は一次標準物質と同様のバッチを水で溶解し、一定量をバイアルに充填後、凍結乾燥したものを常用標準物質として用いた。一次標準物質では原薬と同様の規格及び試験方法が設定され、常用標準物質では性状 (外観)、確認試験 (UV)、含量 (HPLC) が設定された。

安定性試験は、パイロットスケールで製造した3バッチを用いて (苛酷試験 (光) は1バッチ)、長期保存試験 (5℃、成り行き湿度、36ヵ月、遮光のガラス製バイアルとポリエチレンキャップ) 及び加速試験 (25℃、60%RH、36ヵ月、遮光のガラス製バイアルとポリエチレンキャップ)、並びに苛酷試験 [温度 (40℃、成り行き湿度又は75%RH、3ヵ月、遮光のガラス製バイアルとポリエチレンキャップ)、光 (近紫外線蛍光: 200W・hr/m²以上照射後、白色蛍光灯 (総照量): 240万lx・hr)、水溶液中 (40℃、7日間又は8万lx・2時間、pH1、6及び9、ガラス容器)] が実施された。長期保存試験及び加速試験の試験項目は、性状 (外観)、純度試験 (溶状及び類縁物質)、水分、酢酸含量並びに含量 (脱水及び脱酢酸物として) であり、苛酷試験 (温度及び光) では溶状は測定されず、苛酷試験 (光) では確認試験 (^1H -NMR) が実施された。また、苛酷試験 (水溶液中) では含量 (脱水及び脱酢酸物として) 並びに純度試験 (類縁物質) が測定された。長期保存試験では、水分含量の増加、及び含量 (脱水及

び脱酢酸物として)の減少が認められた。加速試験では、水分含量の増加、及び含量(脱水及び脱酢酸物として)の減少に加え、類縁物質(類縁物質A*)の経時的な増加が認められた。苛酷試験(温度)では、含量(脱水及び脱酢酸物として)の経時的な減少、未知の類縁物質()の増加、並びに75%RHにおいては類縁物質(類縁物質A*)の増加が認められた。苛酷試験(光)では、類縁物質(類縁物質A*及び 種の未知不純物)の増加が認められた。苛酷試験(水溶液中)の結果は、以下のものであった。低pH溶液中で不安定であり、pH 1における分解プロファイルは、40℃/7日間及び8万lx・2時間の両条件で類似していた。主要分解生成物は類縁物質A*及び類縁物質B*で、その他に少量の類縁物質C*、類縁物質D*及び類縁物質E*が生成した。その他の類縁物質に関し、pH 6、8万lxで2時間照射後、18個のその他の類縁物質が見られた。また、pH 9、8万lxで2時間照射後、16個のその他の類縁物質が見られた。さらに、pH 6及び9、40℃/7日間保存後、数個のその他の類縁物質が見られた。長期保存試験において、含量の減少が認められたものの、経時的な減少は認められていなかったことから大きな問題はないと考えた。また、本薬で高い吸湿性が認められたことから、気密容器に保存する必要があると考えた。以上の結果から、原薬は、気密容器、遮光、2～8℃保存で、少なくとも36ヵ月間は安定であり、リテスト期間を3年間と設定した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

(2) 製剤

製剤は、原薬に緩衝剤、等張化剤及びpH調節剤を添加して製した注射剤である。

製造工程の概略は以下のとおりである。注射用水にD-マンニトール及び氷酢酸を 溶かす(工程1)。()ガニレリクス酢酸塩を加えて溶かす(工程2)。() pHを5.0()に調整する(工程3)。() 攪拌()にする(工程4)。() バルク溶液のpHを5.0()に調整する(工程5)。ろ過装置を準備し、() 試験()を行う(工程6)。ろ過装置()を()する(工程7)。() バルク溶液をろ過する。() 試験()を行う(工程8)。ろ液を容器に集める(工程9)。() 試験()を行う(工程10)。() する(工程11)。() する(工程12)。() する(工程13)。() (工程14)。() する(工程15)。() する(工程16)。() する(工程17)。() 試験()を行う(工程18)。薬液を封入したシリンジを()滅菌する(工程19)。() 検査を行う(工程20)。なお、工程 、 、 、 、 、 、 及び を重要工程と位置付け、各工程の管理項目及び管理値を設定した。

規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（HPLC 及び TLC）、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、採取容量試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験及び含量が設定された。

安定性試験は、実生産スケールで製造した 3 バッチを用いて（苛酷試験は 1 バッチ）、長期保存試験（5℃/成り行き湿度、25℃/60%RH、又は 30℃/60%RH、36 ヶ月、プレフィルドシリンジ（一次包装））及び加速試験（40℃/75%RH、6 ヶ月、プレフィルドシリンジ）、並びに苛酷試験（光安定性）（近紫外線 200W・hr/m²（照射日数：1 日）又は近紫外線 200W・hr/m²（照射日数：1 日）＋白色蛍光 120 万lx・hr（照射日数：50 日）、プレフィルドシリンジ（一次包装）、プレフィルドシリンジ/ブリスター包装（二次包装）、プレフィルドシリンジ/ブリスター包装/紙箱、及び各包装形態をアルミホイルで保護した試料）が実施された。試験項目は、長期保存試験及び加速試験では、性状（外観）、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、採取容量試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験及び含量が設定された。苛酷試験（光安定性）では、性状（外観）、pH、純度試験（類縁物質）、不溶性異物検査及び含量が設定された。

長期保存試験及び加速試験では顕著な変化は認められなかった。ただし、長期保存試験（25℃/60%RH での 1 バッチ、及び 30℃/60%RH での 2 バッチ）において 24 ヶ月目に不溶性異物検査で規格外の不溶物が認められた。この原因は不適切な試験操作であり、観察された異物はシリコン油由来であった。なお、36 ヶ月後には、全てのバッチで不溶物を認めなかった。光安定性試験の結果から、プレフィルドシリンジ及びシリンジ/ブリスター包装品では、光による影響を避けることができなかった。シリンジ/ブリスター/紙箱包装品では、アルミホイルで保護した対照試料及び開始時の試験結果と比べ、顕著な変化は認められなかった。したがって、シリンジ/ブリスター/紙箱が本剤の包装に適切であると考えた。以上の結果から、本剤の貯法を「遮光、室温」、有効期間は「3 年間」とした。

<審査の概略>

機構は、標準物質の含量の規格値を 99%以上と設定するよう申請者に説明を求めたが、申請者の回答は不十分であり、標準物質の含量の規格値を含めた規格及び試験方法については、さらに検討した上で最終的に判断する必要があると考える。それ以外の項目については大きな問題はないと考える。また、提出された安定性試験成績から、製剤の貯法及び有効期間を遮光、室温で 3 年間とすることは妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

（1）効力を裏付ける試験

1) ラット及びヒト GnRH 受容体に対するガニレスト酢酸塩及びその代謝物の *in vitro* における結合親和性 (4.2.1.1)

ラット脳下垂体前葉膜画分又はヒトゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）受容体を発現させたヒト胎児腎細胞（HEK293 細胞）の膜画分と放射性リガンドを用いた受容体結合試験

により、ガニレリクス酢酸塩（本薬）の GnRH 受容体に対する結合能を検討した。本薬はラット及びヒト GnRH 受容体に対し高い結合能を示し、その結合阻害定数（ K_i ）値はそれぞれ 0.36 及び 0.56nM であった。

2) 各種受容体に対する結合親和性 (4.2.1.1)

受容体結合試験において、アドレナリン α_1 、ムスカリンM1、ムスカリンM2、オピオイド、オキシトシン、アンギオテンシンII、コレシストキニン、ニューロキニン1~3、バソプレシン1受容体等に対して本薬は 10^{-5} mol/Lの濃度で各放射能標識リガンドの受容体結合を50%以上阻害したが、 10^{-9} 及び 10^{-7} mol/Lの濃度ではいずれの受容体に対しても50%以上の結合阻害はみられなかった。

3) GnRH 誘発ゴナドトロピン遊離抑制作用 (4.2.1.1)

雌性ラットの脳下垂体前葉細胞を用いて、GnRH (10^{-9} ~ 10^{-7} mol/L) 及び本薬 (10^{-13} ~ 10^{-9} mol/L) を添加した培地で4時間培養し、黄体ホルモン (LH) 及び卵胞ホルモン (FSH) に特異的な蛍光免疫法により全LH又はFSH量に対する遊離LH又はFSH量の割合を求めた。GnRHは濃度依存的にLH及びFSHを遊離させ、GnRH 10^{-7} mol/LのLH遊離に対して本薬は 10^{-10} 及び 10^{-9} mol/Lの濃度で56 及び 95%の抑制作用、FSH遊離に対して本薬は 10^{-10} 及び 10^{-9} mol/Lの濃度で62 及び 88%の抑制作用を示した。

4) ラットにおける排卵抑制作用 (4.2.1.1)

雌性ラット (各群 10~12 例) の発情前期の正午に本薬 (0.25、0.5 及び 1.0 μ g/rat) 又は detirelix (GnRH アンタゴニスト : 0.25、0.5、1.0、2.0 及び 4.0 μ g/rat) を単回皮下投与し、翌日ラットの卵管を観察することで、排卵の有無について確認した。本薬は用量依存的に排卵抑制作用を示し、排卵したラットの割合が50%の用量をED50としたところ、本薬及び detirelix のED50 は 0.29 及び 0.44 μ g/rat であった。

雌性ラット (10 例) の発情前期の正午又は発情前期の前日の正午に本薬 (発情前期 : 0.125 ~2.0 μ g/rat、発情前期の前日 : 1.25~80.0 μ g/rat) を単回皮下投与し、発情前期の翌日ラットの卵管を観察したところ、発情前期及び発情前期の前日の両投与タイミングにおいて用量依存的な排卵抑制作用が認められ、ED50 は 0.31 及び 3.88 μ g/rat であった。

5) ラットの発情周期に対する作用 (4.2.1.1)

雌性ラット (各群 30 例) に本薬 2.5 μ g/kg/日又は溶媒を2週間皮下投与し、膣スメア検査により発情周期の確認を行った。2週間投与後に雄性ラットと同居させ5日間交尾の有無を検査し、交尾が確認された日に、雌性ラットの卵管を観察し、排卵の有無及び排卵数について確認した。発情期を示したラット数は本薬及び溶媒投与で $37 \pm 4\%$ (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) 及び $24 \pm 3\%$ と本薬は溶媒投与に比して有意に多かった。交尾したラットの割合及び交尾したラットに対する排卵がみられたラット数に両群で差はみられなかったが、排卵がみられたラットあたりの平均排卵数は本薬及び溶媒投与で 13.8 及び 15.7 個で、本薬投与は溶媒投与に比して有意に少なかった (AT5597)。

雌性ラット (各群 20 例) に本薬 (2.5 及び 10 μ g/kg/日) 又は溶媒を8週間皮下投与し、投与開始後2週間又は投与終了後7週に雄性ラットと同居させた際の交尾率及びその20日後の受胎能について検討した。投与開始後2週間及び投与終了後7週のラットともに交尾率は本薬と溶媒投与で差がみられず、妊娠したラットの1例あたりの胎児数についても差は認め

られなかった。妊娠率については、投与開始後 2 週間の本薬 10 μ g/kg/日、又は投与終了後 7 週の本薬 2.5 及び 10 μ g/kg/日の妊娠率は溶媒投与に比して有意に減少した。投与開始後 2 週間の検討では、同居 1 日目で交尾を行った割合は本薬 2.5 及び 10 μ g/kg/日で 82%及び 100%、溶媒投与で 23%と、本薬で溶媒投与に比して有意に高かった。投与終了後 7 週目の検討においても、本薬 2.5 及び 10 μ g/kg/日で 78%及び 73%、溶媒投与で 29%と、本薬で溶媒投与に比して有意に高かった。同居 1 日目に交尾を行った雌性ラットのうち、妊娠に至ったラットの割合は本薬 10 μ g/kg/日の投与開始後 2 週間では 6%、本薬 2.5 μ g/kg/日の投与中止後 7 週目では 14%と、溶媒投与の 100%と比較して有意に低かった (AT6101)。

雌性ラット (各群40例) に本薬2.5 μ g/kg/日を9週間皮下投与し、投与終了2週間前より発情周期を検査し、投与終了後7週に雄性ラットと同居させ、交尾率、排卵数、着床数及び出生胎児数について検討した。発情期を示すラットの割合は溶媒投与に比して本薬投与で有意な高値が認められたが、本薬投与終了1週間以内に溶媒投与と同程度まで減少した。交尾率、妊娠 1 日目 (交尾が確認された時点を妊娠 1 日目) の排卵率及び排卵数、妊娠 9 日目の着床率及び着床数、出産直前の出生胎児率及び出生胎児数について、本薬及び溶媒投与間で有意差は認められなかった (AT5596)。

以上、申請者はラットにおいて、本薬の2週間の投与直後に排卵数が低下し (AT5597)、受胎能への作用が認められたが (AT6101)、本薬の投与終了1週で発情周期が回復し、また投与終了後7週における排卵数及び受胎能がコントロール群と比較して差が見られなくなった (AT5596) ことから、本薬の投与終了後に受胎能は回復することが示唆されたと説明している。

6) イヌの発情期に対する作用 (4.2.1.1)

雌ビーグル犬 (各群 4 例) に本薬 0.2 (2 試験) 又は 0.4mg/kg (3 試験) を単回皮下投与し、本薬が発情周期及び膣出血に与える影響について検討した。本薬 0.2mg 投与 1 試験及び本薬 0.4mg 投与 2 試験では発情前期から発情期への移行を示し、膣出血の持続が認められた。本薬 0.2mg のもう 1 試験では投与後 4 日で膣出血が停止し、発情前期から発情期への移行は認められず、その後 9 日目からは膣出血の再開が認められた。その膣出血の再開が認められた初日に本薬 0.4mg 投与した際は発情前期から発情期への正常な移行が認められた。

(2) 副次的薬理試験

本薬の起原会社である Syntex Research 社により前立腺癌等様々なホルモン依存性の疾患に対する長期投与の開発が進められていたため、本薬によりゴナドトロピン分泌を長期抑制した際の有効性及び安全性について雄性動物を用いた試験結果が参考資料として提出された。

1) ラットのテストステロン濃度及び精巣に対する作用 (4.2.1.2)

雄性ラット (各群 10 例) に本薬 0.7 又は 5.0mg/kg/日を 13 週間皮下投与し、投与終了後 1 週間間隔で、本薬の血漿中濃度及び血漿中テストステロン濃度をラジオイムノアッセイ法により測定した (0.7mg/kg/日では投与終了後 11 週、5.0mg/kg/日では投与終了後 23 週まで)。また、精巣の長径、短径を計測し精巣容積を算出した。本薬の血漿中濃度は投与終了後 1 週で急激に減少し、その後緩やかな減少を示した。投与終了 4 週後では 0.7mg/kg/日では検出限界以下であったが、5.0mg/kg/日では投与終了 23 週後でも検出が可能であった。13 週間投与

後の血漿中テストステロン濃度は本薬 0.7 及び 5.0mg/kg/日投与で溶媒投与に比べ有意に低く、0.7mg/kg/日では投与終了後 3 週までに溶媒投与と同レベルまで回復したが、5.0mg/kg/日では投与後 10 週まで低値で推移し、その後徐々に回復した。13 週間投与後の精巢体積は本薬 0.7 及び 5.0mg/kg/日では溶媒投与に比して有意に低下し、0.7mg/kg/日では投与終了 3 週、5.0mg/kg/日では投与終了 11 週から精巢容積の増加が認められ、それぞれ投与終了 9 週及び 21 週には溶媒投与との差は認められなくなった。

2) イヌのテストステロン濃度に対する作用 (4.2.1.2)

雄ビーグル犬 (各群 6 例) に本薬 0.06~16µg/kg 又は detirelix 0.25~16µg/kg を単回皮下投与し、血漿中テストステロン濃度を測定した。本薬及び detirelix 投与で用量依存的な血漿中テストステロン濃度の減少が認められた。

(3) 安全性薬理試験 (4.2.1.3)

1) 中枢神経系に対する作用

①一般症状に対する作用

雄性マウス (6~9 例) に本薬 0.0001~1.0mg/kg を皮下投与したところ、数例のマウスで他の個体からの逃避行動が認められた。本薬 0.1mg/kg 投与で体温上昇、1.0mg/kg 投与で縮瞳が認められたが、どちらも軽度の作用であった。

②筋弛緩作用

雄性マウス (10 例) に本薬 0.001~1.0mg/kg を皮下投与したところ、筋弛緩作用は認められなかった。

③ヘキソバルビタール誘発睡眠

雄性マウス (10 例) に本薬 0.001~1.0mg/kg を皮下投与し、その 60 分後に 80mg/kg のヘキソバルビタールを腹腔内投与したところ、ヘキソバルビタール投与 3 分以内に全てのマウスで正向反射消失が認められた。本薬 0.1mg/kg 投与では睡眠時間の延長が認められたものの、その他の用量では睡眠時間への影響は認められなかった。

④最大電撃痙攣

雄性マウス (9~10 例) に本薬 0.001~1.0mg/kg を皮下投与し、その 60 分後に電流により痙攣を惹起したが、本薬は抗痙攣作用を示さなかった。

⑤ペンチレンテトラゾール誘発痙攣

雄性マウス (9~10 例) に本薬 0.001~1.0mg/kg を皮下投与し、その 60 分後に 80mg/kg のペンチレンテトラゾールを皮下投与したところ、本薬はペンチレンテトラゾール誘発屈曲痙攣及び強直性伸展痙攣に有意な作用を示さなかった。

2) 呼吸器系に対する作用

ペントバルビタール麻酔下の雄性イヌ (4 例) に本薬 0.001~1.0mg/kg を皮下投与したところ、呼吸器系に対して明らかな影響は認められなかった。

3) 心血管系に対する作用

ペントバルビタール麻酔下の雄性イヌ (4 例) に本薬 0.001~1.0mg/kg を皮下投与したところ、血圧、心拍数及び心電図パラメータ (P 波、PR 間隔及び QT 間隔) に対して明らかな影響は認められなかった。

ペントバルビタール麻酔下の雄性ラット（6 例）に本薬 0.001～1.0mg/kg を皮下投与又は 0.0001～0.1mg/kg を静脈内投与したところ、本薬 0.01mg/kg の静脈内投与 60 分後にわずかな血圧上昇が認められたものの、それ以外では血圧及び心拍数への影響は認められなかった。

無麻酔の雌雄カニクイザル（5～6 例）に本薬 0.001～1.0mg/kg を皮下投与したところ、血圧、心拍数、心電図及び行動に明らかな影響は認められなかった。

ペントバルビタールナトリウム麻酔下の雄性ラット（4 例）に本薬 0.3～3.0mg/kg 又は detirelix 0.03～0.3mg/kg を静脈内投与し、平均血圧を 50mmHg 低下させる用量（ED50）は本薬で 0.9mg/kg、detirelix で 0.04mg/kg であった。

4) 消化器系に対する作用

雄性ラット（7～10 例）に本薬 0.001～1.0mg/kg を皮下投与したところ、0.001、0.01、0.03 及び 0.1mg/kg 投与では胃液分泌及び水素イオンの総ミリ等量が増加したが、0.003、0.3 及び 1.0mg/kg では本薬の影響は認められなかった。申請者は、用量に一貫した変化は認められなかったため、安全性上問題はないと考察している。

5) 腎臓に対する作用

正常血圧雄性ラット（7 例）に本薬 0.001～1.0mg/kg を皮下投与したところ、本薬は尿量、ナトリウム及びカリウム排泄量に対する影響は認められなかった。

6) ヒスタミン遊離作用

ラット腹膜細胞を用いて、本薬（0.01～300µg/mL）又は detirelix（0.01～100µg/mL）がヒスタミン遊離に与える影響について検討したところ、本薬では 0.3µg/mL まで濃度に依存した上昇は認められなかったが、detirelix では 0.01µg/mL からヒスタミン遊離量の濃度依存的な増加が認められ、EC50 値は本薬及び detirelix で 17.81 及び 0.21µg/mL であった。

（4）薬力学的薬物相互作用

該当する試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

（1）本薬の作用の可逆性について

機構は、ゴナドトロピン遊離抑制作用及び排卵抑制作用に対する本薬の作用の可逆性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

① ギナドトロピン遊離抑制作用について

非臨床試験では上記検討は行っていないものの、臨床試験（38605 試験）で、外国人健康女性に本薬を 7 日間反復皮下投与したところ、0.25mg 投与群では投与終了後 2 日以内に血清中 FSH 及び LH 濃度は投与前値と同程度に回復したことから、本薬による GnRH 誘発ゴナドトロピン遊離抑制作用は可逆的であると考えられた。

② 排卵抑制作用について

雌性ラットに 2.5µg/kg/日の本薬を 9 週間反復皮下投与し、7 週間休薬したときの排卵抑制作用において、排卵したラットの割合（溶媒：90%、本薬：90%）及び排卵したラットにお

ける平均卵数（溶媒：13.0±1.0、本薬：10.2±1.0）において対照群との有意な差は認められなかった。また、女性不妊患者に本薬反復投与後、GnRH アゴニストによる排卵刺激を行った際に、特に問題なく hCG 刺激と同様の排卵が生じていることから、GnRH アゴニストの作用点である GnRH 受容体の機能及びゴナドトロピン遊離が回復していると考えられ（J Clin Endocrinol Metab; 87(2):709-15,2002）、排卵抑制作用についても可逆的であると考えられた。

機構は、申請者の回答を了承した。

（2）抗体産生について

機構は、本薬投与による抗体産生の可能性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。ペプチド製剤の免疫原性には、製剤中又は原薬中に会合体が存在することが必要であるが、ペプチドが疎水性で、特徴的な2次構造を持たない限り、小さなペプチドが会合体を形成する可能性は一般的に低いと考えられる。本薬は2個のホモアルギニンを持つため非常に塩基性が高く（pKa=12）、疎水性相互作用による会合の可能性は非常に低いと考えられ、製剤のpHであるpH=5.0の状態では、ペプチドは強くプロトン化しているため、溶解性がよく、高い静電反発力のため会合体形成が阻害される。また、本薬はアミノ酸残基が10個の短いペプチドであり、2次構造の形成を阻害するプロリン残基を持つため、高次構造を持つ可能性は低いと考えられる。しかし、本薬は分子内に非天然型アミノ酸を有し、そのもの自体が抗原又はハプテンとして働いてタンパク質と結合して抗原性を有する可能性は否定できないものの、調節卵巣刺激に対して用いられる本薬は、投与期間が短く、投与量も少ないため、抗体が産生する確率はかなり低いものと考えられる。

機構は、ガニレスト皮下注0.25mgシリンジ（本剤）をヒトに投与した際の抗体産生について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の複数治療周期での安全性を検討した38608試験において、第1周期163例、第2周期77例、第3周期30例において本剤投与後の抗Org 37462-Ig抗体及び抗Org 37462-IgE抗体を測定しているが、全ての検体で抗Org 37462-Ig抗体及び抗Org 37462-IgE抗体は陰性であった。本剤に対する抗体が産生された場合に起こりうる事象としては、アナフィラキシーや過敏症、本剤の治療効果の減弱、内因性のGnRHとの交差反応性によるGnRHに対する抗体産生等が考えられる。過敏症は、海外の市販後データにおいて3件の発現が認められている。本剤の治療効果減弱は、市販後データにおいて12件の報告が認められているが、特に安全性上問題とはなっていない。以上より、本剤に対する抗体が産生された場合に起こる事象のうち過敏症が特に問題になると考えられ、市販後データにおいても数件の過敏症が認められていることから、添付文書において本剤投与時の過敏症の発現について注意喚起を行うと共に、市販後においても本剤に対する抗体が産生された場合に起こりうる事象に関して情報収集を行う予定である。

機構は、臨床試験及び市販後で得られている情報からは本薬投与による抗体産生の可能性及び抗体産生に関連する安全性上の懸念は低いものであると考える。申請者は、抗体産生に関する新たな情報が得られた場合に速やかに対応すると説明しており、機構は申請者の回答を了承した。

(3) ヒスタミン遊離作用について

機構は、ヒスタミン遊離作用を示す用量と臨床用量を比較した上で、本薬がヒスタミン遊離作用に及ぼす影響について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。ラット腹膜細胞を用いた試験より、本薬によるヒスタミン遊離作用は $0.3\mu\text{g/mL}$ までは、濃度に依存した上昇も認められないことから、少なくともこの濃度まではヒスタミン遊離活性はないものと考えられた。また、ヒトに本薬 0.25mg を投与したときの最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び非結合型の C_{max} は以下のとおりであった。

表 1 ヒトに本薬 0.25mg を投与したときの C_{max}

試験番号	被験者	投与期間, 投与経路	C_{max} (ng/mL) ^{a)}	
			総薬物濃度	非結合型濃度 ^{b)}
0101	日本人健康女性	1日1回7日間反復皮下投与(最終投与後)	8.61 [1/35]	1.56 [1/192]
38605	外国人健康女性	1日1回7日間反復皮下投与(最終投与後)	11.16 [1/27]	2.02 [1/149]

a) 各カッコ内は各 C_{max} 値の $0.3\mu\text{g/mL}$ に対する割合。

b) タンパク結合率を 81.9%として総薬物濃度から算出。

臨床投与量における本薬の非結合型の C_{max} は、ヒスタミン遊離作用のみられなかった $0.3\mu\text{g/mL}$ よりも 192 倍 (0101 試験) 及び 149 倍 (38605 試験) 低い値であった。このことから、本薬でヒスタミン遊離作用が認められたものの、これにより临床上問題となるような全身性の副作用が発現する可能性は極めて低いと考えられる。さらに、文献では既承認の類薬セトロレックスの EC_{50} 値は $1.3\mu\text{g/mL}$ であり、本薬のヒスタミン遊離活性 (EC_{50} : $11\mu\text{g/mL}$) はセトロレックスよりも弱いものであった。しかし、本薬濃度は $500\mu\text{g/mL}$ ($0.25\text{mg}/0.5\text{mL}$) と高く、皮下投与した部位における局所作用が発現する可能性があることから、添付文書には、適用上の注意として皮下投与時の留意事項を記載して注意喚起を行っている。

機構は、投与部位の反応以外にヒスタミン遊離作用に関連すると考えられる有害事象の発現状況について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。申請データパッケージにおける国内外の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験を含む安全性評価では、ヒスタミン遊離に関連している可能性のある有害事象 (気管支痙攣、咳、紅斑、そう痒、発疹、アレルギー性鼻炎、顔面腫脹) が本剤投与群において 23 例に発現した。そのうち 7 例 8 件 (「発疹」と「咳」) は本剤の投与前に発現しており本剤との関連性は否定された。他の有害事象についても検討を行った結果、本剤によるヒスタミン遊離作用の結果引き起こされたとは考えられない。本剤の皮下投与後の局所反応はほとんどが軽度であり、通常投与後 4 時間以内に消失する。投与部位における本剤の濃度は比較的高く、肥満細胞が活性化され、ヒスタミンを遊離する可能性は増大すると考えられるが、本剤投与による投与部位での忍容性が確認されている。しかし、本薬濃度は $500\mu\text{g/mL}$ ($0.25\text{mg}/0.5\text{mL}$) と高く、皮下投与した部位における局所作用が発現する可能性があることから、添付文書には、適用上の注意として皮下投与時の留意事項を記載して注意喚起を行っ

ている。

機構は、臨床試験成績における本剤の最高血中濃度及びヒスタミンに関連する有害事象の発現状況から特段の懸念は認められなかったことから、皮下投与時の留意事項を添付文書中で記載するとの申請者の対応は妥当と判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

非臨床薬物動態は、マウス、ラット、カニクイザル及びアカゲザルへの本薬及び³H標識体の皮下、静脈内、経口又は鼻腔内投与により検討された。薬物濃度の測定にはラジオイムノアッセイ (RIA) 法が用いられ、本法の定量限界は 0.04ng/mL (ラット及びサル血清) 及び 0.05ng/mL (マウス血漿)、交差反応性は観察された全ての代謝物に関して 0.006%未満であった。

(1) 吸収 (4.2.2.2)

雌雄ラットに本薬を 0.1、1、5 又は 10mg/kgで単回又は 5 日間反復皮下投与したとき、血清中濃度のTmaxは 1～7 時間であり投与量の増加とともに延長する傾向を示し、5 及び 10mg/kgの反復投与では、単回投与時よりも高い血清中濃度を示した。単回投与時の血清中濃度は雌雄でほぼ同様であったが、反復投与時には雌でやや低い傾向を示した。雌雄カニクイザルに本薬を 0.1、1、5 又は 10mg/kgで単回又は 5 日間反復皮下投与したとき、血清中濃度のTmaxは 0.5～1.7 時間であり、10mg/kgの反復投与では、単回投与時よりも高い血清中濃度を示した。1mg/kgの単回及び反復投与時に 1 匹の雌動物で非常に高い血清中濃度 (単回：18.3µg/mL、反復：15.4µg/mL) を認めたものの、5 及び 10mg/kgでは血清中濃度に大きな雌雄差は認められなかった。雄性カニクイザルに³H標識体 1mg/kgを単回皮下投与したとき、AUC₀₋₂₄は 3.8～17.6µg·h/mLと個体間で大きなばらつきが認められ、消失半減期は平均 24.6 時間であった。雌雄マウスに本薬を 0.3～10mg/kgで単回皮下投与したとき、血漿中濃度のTmaxは 0.5～2 時間、消失半減期は 2.5～3.3 時間であり、雌雄差は認められなかった。

³H標識体 1mg/kgを単回静脈内投与したときの消失半減期は雄性ラット及びカニクイザルでそれぞれ 1.35 時間及び 5.1 時間であり、内因性のGnRHの半減期 (ラット 6.7 分) に比して延長し、本薬に存在するD-アミノ酸残基が酵素分解に対して高い抵抗性を示すことによると考えられた。1mg/kgを皮下投与したとき、静脈内投与に対するバイオアベイラビリティ (BA) はラットで 65%、カニクイザルで 52%と算出され、同量を投与したときの消失半減期の比較 (ラットでは皮下 3.6 時間及び静脈内 1.35 時間、カニクイザルでは皮下 24.6 時間及び静脈内 5.1 時間) より、皮下投与時には吸収過程が薬物動態の律速となっていることが示唆された。

なお、予定臨床投与経路 (皮下) 及び静脈内投与以外の投与経路で実施された薬物動態試験が参考資料として提出され、雄性ラットに本薬の溶液を経口投与したときの BA は、静脈内投与に対して 0.15%、皮下投与に対して 0.23%、雄性カニクイザルに本薬の溶液又はカプセルを経口投与したときの BA は、静脈内投与に対して 0.20～0.41%、皮下投与に対して 0.45～0.65%、雄性アカゲザルに本薬を種々の処方で鼻腔内投与したときの BA は、皮下投与に

対して 2.6～12.1%といずれの場合も低い BA を示した (AT5221、5218、5036、6020)。

(2) 分布 (4.2.2.2、4.2.2.3)

雄性ラットに³H標識体 0.52mg/kgを単回静脈内投与したとき、放射能は速やかに全身に分布し、組織中放射能は 2 相性の消失を示した。高い放射能濃度を認めた組織は、腎臓、肝臓及び膀胱であり、脳、脂肪組織、眼球及び筋肉中放射能は低い値であった。雄性ラットに³H標識体 10mg/kgを単回皮下投与 24 時間後、投与量の 17%が投与部位、6%が肝臓に残存し、下垂体の放射能は 0.01%未満であった。血漿蛋白結合率 (*in vitro*、0.1～10μg/mL) は、ラット及びカニクイザルで 82.4%及び 83.8%と試験濃度範囲でほぼ一定の値を示し、ヒトも含め種差は認められなかった (ヒトの成績は、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照)。雄性ラット及びカニクイザルに³H標識体 1mg/kgを単回皮下投与した時の全血液中/血漿の放射能比はラットで 0.60±0.01 (平均値±標準誤差、以下同様)、カニクイザルで 0.61±0.02 であり、本薬の血球への移行は小さいと考えられた。

(3) 代謝 (4.2.2.2、4.2.2.4)

雄性ラットに³H標識体 1 又は 10mg/kgを単回皮下投与したとき、血漿及び尿中放射能の大部分は未変化体であったが、胆管カニューレを施したラットの胆汁中には、未変化体は殆ど存在せず、主要な 3 種の代謝物 (1-4 ペプチド、1-6 ペプチド、1-7 ペプチド) が認められた。雄性カニクイザルに³H標識体 1mg/kgを皮下投与したとき、血漿中には 1-7 ペプチド、尿中には約 70%の未変化体の他に代謝物 (構造は同定していない) が認められた。ラット及びカニクイザル血漿に³H標識体を添加 (薬物濃度 0.2μg/mL) したとき、37℃で 24 時間後の残存率はそれぞれ 96.3%及び 97.6%であり、分解生成物は認められなかった。本薬の動物における代謝経路は、ペプチド鎖中の特定部位における加水分解であるが、本薬は配列中 5 残基の D-アミノ酸を含み、酵素による加水分解に対して安定であると考えられた。

(4) 排泄 (4.2.2.2)

雄性ラット及びカニクイザルにおいて、³H標識体の単回皮下及び静脈内投与時の放射能排泄を検討した結果、ラットでは、10mg/kg皮下投与後 10 日間の放射能排泄率は尿中及び糞中 (以下同順) で 16.1%及び 66.2%、1mg/kg皮下投与後 7 日間で 20.6%及び 68.6%、1mg/kg静脈内投与後 7 日間で 12.7%及び 84.1%、胆管カニューレを施したラットへの 10mg/kg皮下投与後 3 日間では、胆汁中及び尿中で 50.9%及び 16.4%であった。カニクイザルでは、1mg/kg皮下投与後 7 日間で尿中及び糞中 (以下同順) で 15.5%及び 57.8%、1mg/kg静脈内投与後 7 日間で 25.9%及び 62.1%であった。両動物種へのいずれの投与経路においても排泄パターンは同様であり、投与された本薬は主に糞中に排泄されると考えられた。

(5) 薬物動態学的相互作用

該当する試験は実施していない。

<審査の概略>

機構は、カニクイザルへの皮下投与時において、血清中濃度の大きな個体間変動に加え Cmax が著しく高い値を示した 1 個体が認められた理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。1mg/kg を単回皮下投与した試験 (AT4845) では、個体間で大きなばらつきが認められ、他の個体 (0.583~0.746µg/mL) と比較して 1 個体では Cmax が 1.91µg/mL と高い値であり、1mg/kg を単回又は反復投与した試験 (NL0037333 試験) においても雌性 1 個体の Cmax (単回: 18.3µg/mL、反復 15.4µg/mL) が他の 2 個体及び雄性カニクイザルの値 (同: 2.51~4.10µg/mL、同: 1.87~3.19µg/mL) の 4~5 倍高値であった。AT4845 試験では、カニクイザル血漿中の代謝物を個体毎に測定しており、代謝物存在比が個体間で大きく異なっていたことから、代謝の個体間変動が血清中濃度のばらつきの原因である可能性が考えられた。また、非臨床試験で動物に高用量を皮下投与したとき、吸収過程が薬物動態の律速段階となり、本薬は緩徐に血中へ移行することが示唆されており、この吸収速度の変動が影響する可能性も考えられた。以上より、カニクイザルにおける血中濃度の個体間変動の原因として代謝が寄与している可能性が示唆されたが、著しく高値を示した個体については、代謝のみで説明できず他の要因があるものと考えることが特定することはできなかった。

機構は、個体間変動及び Cmax が著しく高値を示した個体がみられた理由は特定されていないが、代謝及び吸収速度の変動等が一部関与している可能性はあると考える。カニクイザル同様ヒトにおいても Cmax が高値を示した症例が認められており、皮下投与時の吸収が血清中濃度に及ぼす影響については、臨床薬物動態及び臨床薬理の項でさらに議論する (臨床薬物動態及び臨床薬理の項参照)。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性に関する資料としては、雌ラット及び雌雄カニクイザル反復皮下投与試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、並びにモルモット皮膚感作性試験が評価資料として提出されている。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1)

雌雄ラット及びカニクイザルについて、皮下及び静脈内投与で毒性試験が実施され、参考資料 (非 GLP) として提出されている。臨床投与経路である皮下投与での概略は以下のとおりである。

ラット単回皮下投与試験では 40mg/kg まで投与したが、死亡は認められず、全身性の毒性所見も認められなかった。ラットの 1mg/kg 以上及びサルの 15mg/kg 以上で、投与部位に局所反応が認められた。サルの 15mg/kg 以上で、白血球数及び好中球数増加並びに総タンパク減少等の血液学的・生化学的パラメータの変化が観察されたが、局所刺激に関連した所見と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2)

雌ラット 13 週間反復皮下投与試験 (0、0.1、0.7 及び 5.0mg/kg/日) について、5.0mg/kg/日群

で投与9週に1例の死亡が認められたが、剖検、病理組織学的検査において死因は特定されていない。一般状態では、投与部位の脱毛、変色、痂皮形成、潰瘍及び皮膚の肥厚等局所刺激性に起因する所見が観察され、その頻度と重篤度は用量に依存していた。これらの局所変化は、20週の休薬期間中に回復する傾向を示した。体重は溶媒群と比して全投与群で増加が認められた。

血液学的検査の結果、5.0mg/kg/日群で、溶媒群と比してヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積（MCV）及び平均赤血球ヘモグロビン（MCH）の低下並びに血小板数の増加がみられた。また、0.7及び5.0mg/kg/日群で総白血球数の増加が認められた。血液生化学的検査では0.7及び5.0mg/kg/日群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の高値並びに総蛋白量及びアルブミンの低値、5.0mg/kg/日群でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の高値が認められた。これらの血液学的及び血液生化学的検査値の変化は、投与部位の刺激及び炎症性変化によるものと考えられた。また、5.0mg/kg/日群では尿タンパク及び尿比重の増加が観察された。これらの臨床検査値の変動は全て、20週の休薬期間後に回復もしくは回復傾向を示した。

剖検及び病理組織学的検査の結果、全ての本薬投与群において下垂体のPAS陽性細胞（好塩基性細胞）の減少、卵巣の卵胞及び黄体形成抑制、並びに子宮、子宮頸部、膣、乳腺及び陰核腺の萎縮といった本薬の薬理作用に基づく変化が認められた。また、5.0mg/kg群では副腎の萎縮及び瘢痕が認められ、0.7及び5.0mg/kg群で脾臓の髓外造血亢進及び形質細胞の増加が観察され、その発現頻度は用量に従って増加した。さらに、5.0mg/kg群で骨髄の骨髄性細胞/赤血球比の増加も認められた。これらの所見も投与部位の炎症性変化による二次的変化と考えられた。これらの剖検及び病理組織学的検査所見は、20週の休薬期間後には回復もしくは回復傾向が確認された。

以上の結果より、本試験で認められた所見は、本薬の薬理作用に基づく生殖器系臓器への変化と、局所刺激作用に基づく変化であることから、無毒性量は全身性の毒性が観察されなかった投与量として5.0mg/kg/日以上と判断された。

サル13週間反復皮下投与試験（0、0.1、0.7及び5.0mg/kg/日）について、雌動物は、投与20週に無月経が0.1、0.7及び5.0mg/kg群でそれぞれ1/3例、5/5例、5/5例に観察されたが、休薬後5～9週で月経は再開した。全身性の毒性所見は認められなかったが、投与部位の炎症性変化は溶媒群を含む全ての投与群に認められた。また、0.1mg/kg以上の群では卵胞の成熟阻害及び黄体形成抑制並びに、膣、子宮及び子宮頸部の萎縮も認められた。

雄動物では、ほとんどの投与期間を通じ全投与群での体重が投与前値より低値を示した。この傾向は雌では認められず、休薬することで回復する傾向が認められたことから、本薬の薬理作用によるものと考えられた。また、0.1mg/kg以上の群で精巣容積の減少及び精巣の精子形成阻害並びに精巣、前立腺及び精嚢の萎縮が認められた。雌のプロゲステロン値及び雄のテストステロン値は休薬後20週で溶媒群との差が認められなくなった。これらの投与に関連した所見は、休薬後20週で回復もしくは回復傾向を示した。

以上の結果より、本試験で認められた変化は、本薬の薬理作用に基づく生殖器系の所見と、局所刺激作用に基づく所見であること、また全身性の毒性は観察されなかったことから、無

毒性量は5.0mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1、4.2.3.3.2)

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターの肺細胞（CHL細胞）を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。復帰突然変異試験及び小核試験では陰性であったが、染色体異常試験では、代謝活性化法（0、884、1250、1768及び2500µg/mL）において、1250µg/mL以上で数的異常を有する細胞数の増加が認められた。染色体の数的異常は、生殖毒性に関連している場合があるが、生殖毒性試験で次世代への影響は認められず、1250µg/mLの用量は健康外国人女性に本薬0.25mgを反復皮下投与した場合のCmaxである11.16ng/mL（38605試験）と比較しはるかに高い濃度（11万倍以上）であり、また、マウス小核試験で異常が認められなかったことから、その毒性的意義は低いと判断された。

(4) がん原性試験

本薬の臨床使用期間は、多くの患者で6週間以内と考えられること。染色体異常試験において数的異常の増加がみられた濃度は極めて高濃度であり、復帰突然変異試験及び小核試験では陰性であったこと、またラット及びサルを用いた6ヵ月反復皮下投与試験（AT6426（参考）、AT6322（参考））では、がん原性を示唆する所見は認められなかった理由から（表2.6.6-2）、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験 (4.2.3.5.1、4.2.3.5.2)

本薬は薬理作用として排卵抑制作用を持つため、雌ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は、低用量試験（AT5775、妊娠可能用量）と高用量試験（AT5635、雌ラット13週間反復皮下投与試験の一部で実施）が実施され、投与期間中の受胎能のほかに、休薬後の回復性及び次世代の生殖に及ぼす影響が検討されている。なお、雄ラットを用いた受胎能試験（AT5648）並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（AT4980、AT5621、AT5276）は参考資料として提出されている。

低用量試験（0、0.1、0.5及び2.5µg/kg/日）では、雌ラットに本薬を14日間皮下投与した後4日間無処置雄動物と交配させ、交配後14日で約半数を剖検した。2.5µg/kg/日群以外の残りの雌動物（F₀）は出産させ、その出生児（F₁）の一部については次世代の受胎能を検討した。2.5µg/kg/日群の残りの雌動物（F₀）では、受胎率が低かったため投与期間終了後に7週及び17週休薬し、再び14日間無処置雄動物と交配させた。2.5µg/kg/日群の妊娠動物（F₀）3例中1例が、初回交配での分娩開始後に難産のため死亡した。また、溶媒群及び2.5µg/kg/日群それぞれ1例が、休薬17週後の妊娠で分娩時間の延長が認められたため、屠殺された。剖検及び病理組織学的検査の結果、これらの動物に異常所見は認められなかった。2.5µg/kg/日群で溶媒群と比較して発情期の延長及び受胎率の低下が認められ、本薬の薬理作用によるものと判断された。2.5µg/kg/日群の初回交配後の剖検の結果、胎児重量、黄体数及び着床数が溶媒群と比較し低値を示した。受胎率は、7週の休薬後でも低値を示したが、17週の休薬後には回復性が確認された。本薬の0、0.1及び0.5µg/kg/日を皮下投与した母動物（F₀）から出生した子世代（F₁）

において、一般症状、体重、交配成績、出生児の生存率、離乳率に異常は認められなかった。

高用量試験（0、0.1、0.7及び5.0mg/kg/日）は各群23例に本薬を13週間投与後、各群8例（投薬交配群）は無処置雄動物と交配させ、さらに本薬を2週間投与し、各群15例（休薬後交配群）は20週間休薬し、無処置雄動物と交配させた。また、膣垢検査が投与12週、休薬5、12及び19週時に各群10例で行われ、0.7及び5.0mg/kg/日群は投与12週まで発情期像を示さなかったが、0.1mg/kg群では正常な性周期が観察された。0.7及び5.0mg/kg/日群の性周期はそれぞれ休薬後5週及び12週で回復した。0.7及び5.0mg/kg/日群の各1例が死亡したが、本薬の影響ではないと判断された。0.1mg/kg/日群の1例を除き、投薬交配群で交配の徴候及び受胎は認められなかった。休薬後交配群では交配率及び受胎率が回復し、溶媒群との間に有意差は認められず、F₁児生存率は5.0mg/kg/日群で溶媒群より有意に高く、0.1及び0.7mg/kg/日群で高い傾向を示した。性周期、交配及び受胎で認められた変化は、本薬の薬理作用によるものと判断された。

以上二つの試験結果より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は2.5µg/kg/日、生殖能に対する無毒性量は0.5µg/kg/日、F₁出生児の一般毒性、生殖能及びF₂出生児に対する無毒性量は0.5µg/kg/日と判断された。

（6）局所刺激性試験（4.2.3.6）

反復投与毒性試験の一環として局所刺激性が評価され、いずれも本薬の局所刺激性が認められた。

なお、参考資料として、雄カニクイザルの1日2回7日間鼻腔内投与試験（AT5936）及びNew Zealand White雄ウサギの単回点眼投与試験（AT5569）が提出されており、いずれの試験でも刺激性が認められている。

（7）モルモット皮膚感作性試験（遅延型過敏症試験）（4.2.3.7.2）

ラット及びサルを用いた毒性試験において投与部位の腫脹及び変色が用量相関的に認められたことから（2.6.6.2、2.6.6.3）、本薬群と溶媒群で皮内投与による感作性を検討した結果、本薬の感作性は認められなかった（AT4853）。

<審査の概略>

機構は、雌ラット及び雌雄カニクイザルでの体重推移について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の体重に及ぼす影響は雌ラット及び雌雄カニクイザルを用いた13週間反復皮下投与試験の検討で、雌性ラットでは全投与量で増加、雄性カニクイザルでは減少、雌性カニクイザルで変化は認められなかった。

雌性ラットにおける増加及び雄性カニクイザルにおける減少は本薬の薬理作用による影響と考えられる。即ち、本薬は下垂体に抑制的に作用し、卵巣や精巣等生殖器からの性ホルモンの分泌を減少させることから、雌性動物ではエストロゲン分泌が、雄性動物ではアンドロゲン分泌が減少すると考えられる。また、雌性げっ歯類ではエストロゲンの投与により、投与量依存的に体重増加抑制又は減少が認められることが知られている（Dtsch Tierarztl Wochenschr. 96(9): 438-45,1989、Pharmac Ther. 8: 125-42,1980）。このことから、雌性ラットの体重増加は内因性エストロゲン分泌が抑制された場合に起きるものと考えられ、13週間反復

投与毒性試験では、投与終了時にエストロゲンの減少によるものと考えられる卵巣、子宮、膣及び乳腺等の器官に萎縮が認められている。

雄性カニクイザルにおいては、精巣重量の減少、精子形成欠如、副生殖器の萎縮が観察され、精巣機能が抑制されていると考えられる。男性ホルモンであるテストステロンが雄性における成長促進作用を示すことは知られており（ステロイドホルモン 中外医学社（東京）p.92-97,1988.）、13週間反復皮下投与試験で、精巣機能が抑制されたことによりテストステロンが低下し、その結果体重が減少したものと考えられる。

以上のように、ラット及びサルにおいて観察された本薬投与による体重への影響は、性腺機能が長期間抑制されたことによるものと考えられるが、臨床における女性患者への投与は早発排卵の抑制を目的とし、卵巣機能が長期間にわたり抑制されることはないため、上記の作用が临床上重要な影響を及ぼすことはほとんどないと考えられる。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、本薬投与における卵巣重量の低下や妊娠率等の低下は、休薬することにより回復性が認められているが、性周期の回復性及びヒトでの安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。雌ラット 13 週間反復皮下投与試験（AT5635）において、全ての本薬投与群（0.1、0.7 及び 5.0mg/kg）で、子宮及び卵巣重量の低下が認められたが、20 週間の休薬期間後に回復することが確認された。また、交尾率及び受胎率の低下も認められたが、休薬期間の後には、溶媒群と同程度に回復している。しかし、これら交配成績の回復性は、溶媒群での交配率が 33%と低値を示したために明瞭ではなかった。その原因は試験供与動物が 45 週齢と加齢が影響しているものと推察される。

性周期に関して、投与期間の終了時では、溶媒群及び 0.1mg/kg 投与群でそれぞれ 9/10 及び 8/10 が正常な性周期を示したが、それ以上の投与群では正常な性周期を示す動物は認められなかった。しかし 0.7 及び 5.0mg/kg 投与群では休薬期のそれぞれ 5～6 週及び 12～13 週で溶媒群と同程度の正常性周期を示すまで回復した。

一方、サル 13 週間反復皮下投与毒性試験では、休薬 12～21 週のプロゲステロン値を測定したが、約 20 週間の休薬期間の後半で、溶媒群と同様のプロゲステロン値が観察されている。

以上のように、ラットにおいて血中ホルモン値の測定は実施されていないが、性周期に回復が見られたこと、サルでも性周期に回復性が示されていること、及び臨床試験において本薬の作用が可逆的（ヒト試験）であることが示されていることを踏まえ、ヒトでの安全性に大きな問題はないものと考えられる。

機構は申請者の回答を了承した。

機構は次世代への影響について得られた試験成績より、本薬投与における受胎率の低下は認められているものの、受胎可能動物からの出生児（F₁）でも一般症状、交配成績、生存率、離乳率に異常は認められなかった。さらに、薬理作用による生殖機能の低下による影響も休薬により回復性を示すこと等から、薬理学的作用以外の毒性が発現する可能性は低いと考える。

表 2 0.5mg 単回皮下投与時の薬物動態パラメータ (0101 試験、ステップ 1)

パラメータ	平均値 (SD) (N=6)
C _{max} (ng/mL)	13.6 (1.10)
T _{max} (h)	1.04 (0.25)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	100 (15.6)
t _{1/2} (h)	11.8 (1.09)
CL/F (L/h)	5.08 (0.81)
V _z /F (L)	87.3 (19.0)

SD : 標準偏差

表 3 7 日間反復投与後の薬物動態パラメータ (0101 試験、ステップ 2)

パラメータ	平均値 (SD)		
	0.125mg 群 (N=14)	0.25mg 群 (N=15)	0.5mg 群 (N=15 ^{a)})
C _{ss,min,av} (ng/mL)	0.264 (0.051)	0.494 (0.075)	1.01 (0.23)
C _{ss,max} (ng/mL)	3.69 (0.96)	8.61 (2.39)	18.6 (8.45)
T _{max} (h)	1.48 (0.86)	1.62 (0.80)	1.22 (0.94)
AUC _{ss} (ng·h/mL)	24.5 (3.48)	51.1 (6.59)	100 (10.5)
t _{1/2} (h) ^{b)}	24.6 (11.8)	24.1 (6.3)	21.0 (4.0)

a) 1 例測定ミスにより、0.5mg 群の AUC_{ss} は 14 例で算出した。b) t_{1/2} を投与後 24 時間からの全ての濃度を使用して算出したとき、平均値 (SD) は以下の通りである ; 0.125、0.25、0.5mg 群でそれぞれ 18.6 (6.5)、18.3 (3.4)、18.0 (1.8) 時間

血漿中本薬濃度は、1 日 1 回反復投与 5 日目には定常状態に達し、定常状態時の C_{max} 及び AUC (C_{ss,max} 及び AUC_{ss}) は用量比例性を示した。反復投与において、著しく高い C_{max} (33.9 及び 41.2ng/mL、2 例以外の平均 15.7ng/mL) を示した 2 例が認められた。この 2 例では、T_{max} が他の被験者より短く (0.25 時間、2 例以外の平均 : 1.37 時間)、AUC については平均値より若干高い程度であったことから、注射部位及び深さの相違により、吸収が早く起こった可能性があるとして申請者は考察している。

薬力学について、各投与群間で投与前血清中 LH 濃度に対する明らかな効果の違いは認められず、最終投与後の最低 LH 値への到達時間 (中央値) は全投与群で投与後 4 時間であった。血清中 LH 濃度 (中央値) は、0.125、0.25 及び 0.5mg でそれぞれ 1.90、1.30 及び 0.893IU/L であり、1 日以内に投与前値に回復した。0.25mg の反復投与において、血清中 LH、FSH 及び E2 濃度は、それぞれ最終投与 4、16 及び 12 時間後に最大 69%、26% 及び 30% 減少し、LH 及び FSH は 1 日以内、E2 は 2 日以内に投与前値に回復した。

②外国人健康女性志願者における反復投与試験 (38605 試験、5.3.3.1)

反復投与時の薬物動態、薬力学及び安全性を検討する目的で非盲検試験が実施された。外国人健康女性 (45 例) を対象に、0.125mg、0.25mg 又は 0.5mg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与した時の薬物動態パラメータを下表に示す。

表 4 反復投与時における薬物動態パラメータ (38605 試験)

パラメータ	平均値 (SD)		
	0.125mg 群 (n=15)	0.25mg 群 (n=15)	0.5mg 群 (n=15)
C _{ss,max} (ng/mL)	5.23 (0.80)	11.16 (2.41)	22.15 (3.43)
T _{max} (h)	1.04 (0.47)	1.14 (0.23)	1.12 (0.40)
AUC _{ss} (ng•h/mL)	32.96 (4.20)	77.13 (9.75)	137.83 (17.02)
t _{1/2} (h)	13.65 (3.36)	16.19 (1.64)	16.32 (1.03)
C _{ss,min,av} (ng/mL)	0.31 (0.09)	0.63 (0.08)	1.09 (0.25)

0.125mg～0.5mg の投与量範囲における薬物動態は概ね用量に比例すると考えられた。

薬力学について、最終投与後 24 時間の血清中 LH 濃度は、0.5mg で投与前の値 2.81IU/L から 0.95IU/L に減少、0.125 及び 0.25mg での減少はより小さく最低値は 1IU/L 以上であった。0.25mg の反復投与時の血清中 LH、FSH 及び E2 濃度は、それぞれ最終投与 4、16 及び 12 時間後に最大 67%、33%及び 37%減少し、いずれも 2 日以内に投与前値に回復した。

③外国人健康女性志願者における単回投与マスバランス試験 (38613 試験、5.3.3.1)

単回静脈内投与時の代謝及び排泄プロファイルを検討する目的で非盲検試験が実施された。外国人健康女性 (3 例) を対象に、¹⁴C 標識体 1mg (25mCi) を単回静脈内投与したとき、放射能の消失半減期は 10.4 時間、投与後 192 時間以内に投与放射能の約 90%が尿及び糞中に排泄され、放射能回収期間中の総排泄量のうち尿中 22.1%及び糞中 75.1%であった。未変化体が血漿及び尿中の主要な放射活性物質であり、この他血漿には 1-7 ペプチドと少量の未知代謝物、尿中には 1-4、1-6 及び 1-7 ペプチドが認められた。糞中には未変化体は認められず、1-4 及び 1-6 ペプチド並びに未知代謝物が主要な放射活性物質として検出された。

3) 生殖補助医療のための調節卵巣刺激実施下の患者を対象とした試験

①日本人不妊患者における用量反応性試験 (38649 試験、5.3.5.1)

生殖補助医療のための調節卵巣刺激実施下の日本人患者に、月経周期の 2 若しくは 3 日目から 5 日間 150IU の recFSH を投与し、6 日目から hCG 投与日まで本剤 (0.125、0.25 又は 0.5mg/0.5mL) を 1 日 1 回皮下投与する二重盲検試験が実施された。

本試験に組み入れられた 266 例全例が薬物動態の解析対象とされた。血清中本薬濃度は投与量に比例し、いずれの投与量群においても 3 回投与後までに定常状態に達した。投与 3 日目における投与前の血清中本薬濃度 (C_{min}) 及び投与後 1 時間の濃度 (C_{1h}) は下表のとおりであった。

表 5 血清中本薬濃度 (38649 試験)

パラメータ	平均値 (SD)		
	0.125mg 群 (n=83)	0.25mg 群 (n=79)	0.5mg 群 (n=84)
C _{min} (ng/mL)	0.272 (0.0965)	0.515 (0.140)	0.923 (0.286)
C _{1h} (ng/mL)	3.87 (1.48)	7.81 (2.55)	16.0 (3.76)

C_{min} は投与前濃度、C_{1h} は投与後 1 時間の濃度

薬力学について、投与期間中の LH、FSH、E2 及び P の血清中濃度 (中央値) は下表のと

おりであり、本剤は用量依存的に LH 濃度を抑制した。

表 6 血清中ホルモン濃度推移 (38649 試験)

評価日	測定項目	中央値 (P5-P95*)		
		0.125mg群 n=88	0.25mg群 n=86	0.5mg群 n=90
recFSH 投与 1 日目	LH (IU/L)	3.745 (2.11 - 6.87)	3.890 (1.96 - 6.79)	3.845 (2.06 - 7.44)
	FSH (IU/L)	6.485 (4.46 - 11.20)	6.495 (4.56 - 10.00)	6.510 (4.34 - 12.00)
	E ₂ (pg/mL)	37.6 (21.9 - 66.7)	39.0 (21.2 - 59.8)	35.0 (20.3 - 63.5)
	P (ng/mL)	0.609 (0.47 - 1.07)	0.627 (0.40 - 1.14)	0.640 (0.43 - 0.92)
		n=88	n=86	n=90
recFSH 投与 6 日目	LH (IU/L)	2.36 (0.83 - 14.70)	2.170 (0.81 - 9.95)	1.930 (0.79 - 9.02)
	FSH (IU/L)	8.935 (6.90 - 12.90)	9.150 (6.49 - 12.90)	8.930 (6.42 - 12.30)
	E ₂ (pg/mL)	578.0 (127.0 - 1410.0)	520.0 (151.0 - 1880.0)	525.0 (148.0 - 1640.0)
	P (ng/mL)	0.583 (0.39 - 1.21)	0.589 (0.43 - 1.23)	0.553 (0.39 - 1.05)
		n=86	n=85	n=88
hCG投与日	LH (IU/L)	2.735 (0.72 - 8.24)	1.790 (0.62 - 4.64)	1.095 (0.60 - 3.54)
	FSH (IU/L)	9.720 (6.45 - 17.3)	9.610 (5.95 - 17.0)	9.120 (6.19 - 19.0)
	E ₂ (pg/mL)	1710.0 (404.0 - 2040.0)	1310.0 (493.0 - 2040.0)	1035.0 (421.0 - 2040.0)
	P (ng/mL)	0.995 (0.54 - 1.96)	0.919 (0.48 - 1.91)	0.760 (0.47 - 1.45)
		n=86	n=85	n=88

*P5、P95 はそれぞれ 5%と 95%分位数を示す。 P：プロゲステロン

②外国人不妊患者における用量反応性試験 (38602 試験、5.3.5.1)

生殖補助医療のための調節卵巣刺激実施下の外国人患者に、月経周期の 2 日目から 5 日間 150IU の recFSH を投与し、6 日目から hCG 投与日まで本剤 (0.0625、0.125、0.25、0.5、1 又は 2mg/0.5mL) を 1 日 1 回皮下投与する二重盲検試験が実施された。

本試験に組み入れられた 332 例中 309 例が薬物動態の解析対象とされた。血清中本薬濃度は投与量に比例し、いずれの投与量群においても投与開始から 2 日目以内に定常状態に達した。投与 3 日目における投与前及び投与後 6～10 時間の血清中本薬濃度は下表のとおりであった。

表 7 血清中本薬濃度 (38602 試験)

測定項目	平均値 (SD)					
	0.0625mg群 (n=30)	0.125mg群 (n=60)	0.25mg群 (n=65)	0.5mg群 (n=65)	1mg群 (n=61)	2mg群 (n=28)
投与前本薬濃度 (ng/mL)	0.15 (0.10)	0.28 (0.14)	0.57 (0.50)	1.06 (0.43)	2.71 (2.97)	5.45 (1.97)
投与後本薬濃度 ^{a)} (ng/mL)	0.74 (0.22)	1.48 (0.65)	2.95 (1.17)	6.12 (1.58)	11.42 (3.30)	22.96 (8.60)

被験者数は薬物動態解析対象を示す。

a) 投与後 6～10 時間の濃度

採卵時の卵胞液中本薬濃度は、血清中濃度よりやや低値を示したが、投与量と相関した。胚移植日の平均血清中本薬濃度は、0.25mg 以下の用量では検出できず (<0.02ng/mL)、0.5、1 及び 2mg 群でそれぞれ 0.04、0.07 及び 0.17ng/mL と低かった。

薬力学について、投与期間中の LH、FSH、E₂ 及び P の血清中濃度 (中央値) は下表の通

りであり本剤は用量依存的に LH 濃度を抑制した。

表 8 血清中ホルモン濃度推移 (38602 試験)

測定日	測定項目	中央値 (P5-P95 ^a)					
		0.0625mg群 (N=31)	0.125mg群 (N=65)	0.25mg群 (N=69)	0.5mg群 (N=69)	1mg群 (N=65)	2mg群 (N=30)
recFSH 投与 1 日目	LH(IU/L)	3.91	4.17	4.45	4.96	4.57	4.85
	FSH(IU/L)	6.49	6.70	6.21	6.66	6.42	7.02
	E ₂ (pg/mL)	33.6	30.5	29.1	28.4	32.6	33.2
	P(ng/mL)	0.51	0.51	0.47	0.49	0.48	0.50
recFSH 投与 6 日目	LH(IU/L)	1.97	1.74	1.73	1.68	1.84	2.33
	FSH(IU/L)	7.78	7.63	7.67	7.74	7.32	7.81
	E ₂ (pg/mL)	351.0	298.0	328.0	244.0	256.0	335.0
	P(ng/mL)	0.40	0.37	0.39	0.39	0.39	0.41
hCG投与日 ^b	LH(IU/L)	3.56 (0.55 - 19.9)	2.46 (0.59 - 11.4)	1.73 (<0.25 - 6.41)	1.02 (0.39 - 4.72)	0.57 (<0.25 - 2.18)	0.358 (<0.25 - 0.83)
	FSH(IU/L)	9.09 (6.89 - 25.8)	9.04 (6.21 - 20.8)	9.08 (6.38 - 19.2)	10.20 (6.03 - 20.6)	9.81 (6.18 - 25.4)	8.84 (6.82 - 26.3)
	E ₂ (pg/mL)	1475 (645 - 3720)	1130 (462 - 3780)	1160 (384 - 3910)	823 (279 - 2720)	703 (284 - 2340)	430 (166 - 884)
	P(ng/mL)	0.77 (0.38 - 2.83)	0.64 (0.28 - 1.94)	0.65 (0.32 - 1.77)	0.60 (0.34 - 1.38)	0.60 (0.29 - 2.02)	0.47 (0.29 - 1.55)

^a P5、P95 はそれぞれ 5%分位数及び 95%分位数 P：プロゲステロン

^b 次の症例をPPグループから除外した：hCG投与前に軽微な治験実施計画書違反のあった症例、0.0625mg群 1 例、1mg群 1 例、2mg群 4 例；hCG投与を受けなかった症例 (0.0625mg群 1 例、0.25mg群 2 例、0.5mg群 5 例、1mg群 1 例)；hCG投与日にホルモン検査を受けなかった症例を除く (0.0625mg群 1 例、0.125mg群 3 例、0.25mg群 2 例、0.5mg群 2 例、1mg群 2 例)

③不妊患者における体重調整用量投与法の評価のための試験 (38641 試験、5.3.5.1)

体外受精あるいは卵細胞質内精子注入法 (ICSI) を伴う調節卵巣刺激下の外国人患者に、月経周期の 2 若しくは 3 日目から 5 日間 150IU の recFSH を投与し、6 日目から hCG 投与日まで本剤固定用量 (0.25mg/kg) 又は体重による調整用量 (被験者の体重が 55kg 未満の場合 0.15mg/日、55～69kg の場合 0.20mg/kg、70～80kg の場合 0.25mg/kg、80kg 超の場合 0.3mg/kg) を 1 日 1 回皮下投与する非盲検試験が実施された。

本試験で無作為化された 219 例中 183 例 (0.25mg/kg 固定用量群：76 例、調整用量群：107 例) が薬物動態の解析対象とされた。用量群別の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、C_{max} 及び AUC は、調整用量群では体重の増加により上昇し、固定用量群では体重の増加により減少した。

表 9 本剤投与時の薬物動態パラメータに対する体重の影響 (38641 試験)

パラメータ	群	55kg 未満 (n: 固定群=16 ^a 、 調整群=18)	55～69kg (n: 固定群=21 ^a 、 調整群=33)	70～80kg (n: 固定群=17 ^a 、 調整群=25)	80kg 超 (n: 固定群=20、 調整群=27)
C _{max} (ng/mL)	固定用量群	8.0 (2.0)	7.2 (2.5)	6.0 (1.1)	6.3 (2.2)
	調整用量群	5.7 (1.3)	6.1 (1.3)	7.5 (4.4)	6.8 (1.3)
AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	固定用量群	33.1 (5.1)	29.4 (9.9)	28.1 (6.2)	28.2 (7.9)
	調整用量群	20.2 (3.4)	24.3 (3.7)	30.7 (10.1)	30.9 (4.8)
AUC _{sub,0-24} (ng·h/mL)	固定用量群	51.8 (7.9)	43.6 (13.1)	43.0 (10.9)	42.4 (11.8)
	調整用量群	29.1 (5.2)	36.5 (6.1)	45.9 (12.2)	46.7 (7.8)

平均値 (SD)

AUC₀₋₈: 8 日目の 0 から 8 時間までの濃度曲線下面積、AUC_{sub,0-24}: 0 から 24 時間までの濃度曲線下面積 (24 時間の値が欠測であった場合は 8 日目の投与前値を使用)

a) 固定用量群の AUC₀₋₈、AUC_{sub,0-24} に関しては、55kg 未満群: n=15、55～69kg 群: n=20、70～80kg 群: n=16

薬力学について、用量群別の血清中 LH 濃度に関連した主要なパラメータは下表のとおりであり、体重の増加に伴う主要な各パラメータの変化については、用量群間で有意な差は認められなかった (用量群及び体重を固定効果とした共分散分析、 $p>0.05$)。

表 10 血清 LH 濃度に関連した主要なパラメータに対する体重の影響 (38641 試験)

パラメータ	群	55kg 未満	55～69kg	70～80kg	80kg 超
C _{LH,max} (IU/L)	固定用量群	2.0 (2.5)	2.3 (1.9)	2.2 (1.5)	2.3 (1.5)
	調整用量群	2.8 (1.9)	2.6 (2.4)	2.1 (1.3)	2.2 (1.5)
r-AUC _{sub,LH,0-24} (%)	固定用量群	27.7 (18.1)	45.9 (18.0)	49.5 (16.5)	61.6 (37.6)
	調整用量群	58.5 (42.0)	51.4 (36.7)	52.0 (32.5)	58.8 (32.8)

平均値 (SD)

C_{LH,max}: 8 日目の最大 LH 濃度

r-AUC_{sub,LH,0-24} = (AUC_{sub,LH,0-24} / LH_{day6} × 24) × 100%

LH_{day6}: 本剤投与前 (6 日目) の LH 濃度

AUC_{sub,LH,0-24}: 8、9 日目の実際の採血時間を用い、対数台形法によって一回の投与前の LH 濃度曲線の面積を算出した。24 時間目のデータがない場合は、8 日目の投与前の濃度を用いて算出した。

<審査の概略>

(1) 薬物動態及び薬力学の国内外の比較について

申請者は、ブリッジング戦略に基づき海外試験の情報を利用する臨床開発を実施しており、日本人と外国人の薬物動態の異同について、以下のように説明している。健康女性志願者において、日本人では外国人と比較して検討された用量範囲 (0.125、0.25 及び 0.5mg) で C_{max} 及び AUC が低値であり、薬物動態-薬力学関係 (PK/PD) も異なっていたが、生殖補助医療のための調節卵巣刺激実施下の患者では両民族間で本薬の薬物動態及び PK/PD は類似していると考えられる。

機構は、健康志願者では国内外で PK/PD が異なったが、患者では類似しているとの申請者の考察について、薬物動態の評価方法及び被験者背景等の異同を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。健康志願者、患者集団の薬物動態を検討した 4 試験に

において、本薬の血清中濃度測定方法及び薬物動態解析方法は、国内外で同じであった。また、被験者背景について、年齢は、日本人及び外国人ともに患者集団と比べて健康志願者で低く（日本人：患者及び健康人、 33 ± 4 歳及び 24 ± 3 歳（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）、同外国人、 32 ± 4 歳及び 22 ± 4 歳）、体重は、外国人と比較して日本人で低かったものの（日本人：患者及び健康人、 53.0 ± 6.6 kg 及び 52.1 ± 5.4 kg、同外国人：患者及び健康人、 62.3 ± 7.9 kg 及び 67.0 ± 7.2 kg）、健康志願者と患者の差は大きなものではなかった。以上のことから、健康志願者と患者集団において、日本人と外国人の PK/PD の差異の傾向が異なった原因について、被験者背景や評価方法の観点から説明することはできないが、患者での薬物動態に違いはなく、薬力学的作用（LH パラメータ）は類似していたことから、臨床的には影響がないと考える。

機構は、本薬の薬物動態及び薬力学の国内外の類似性について以下のとおり考える。国内外の患者背景に若干の違いは認められるものの、本申請では、健康成人における薬物動態試験成績のみならず、38649 試験に組み入れられた生殖補助医療のための調節卵巣刺激実施下の患者 266 例全例が薬物動態の解析対象とされ、適用患者における薬物動態等を評価した結果も併せて国内外の薬物動態及び薬力学の比較検討を行っている。その結果、国内外の適用患者において、薬物動態及び投与期間中の LH、FSH、E2 及び P の血清中濃度推移に大きな相違を認めず、用量依存的に LH 濃度を抑制していることから、0101 試験及び 38605 試験で認められた薬物動態及び LH 抑制における国内外の相違は臨床的に影響がないものと考ええる。以上より、機構は、本申請の用法・用量については、国内外の薬物動態及び薬力学の評価の観点からも支持されると判断した。（(ii)「有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）

(2) 皮下投与時の吸収に及ぼす影響について

機構は、臨床試験は主薬濃度の異なる種々の注射液（0.0625～2mg/0.5mL）が用いられていること、0101 試験の 0.5mg/mL 群では Cmax が著しく高い値を示す被験者が認められたことから、本剤の薬液濃度、薬液量、注射部位等が皮下投与時の吸収に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。高値を示した 2 例は同一の投与量群の他の症例と同一濃度の治験薬を使用していること、外国人を対象とした試験では異なる濃度（0.0625mg/0.5mL～2mg/0.5mL）において用量比例性が確認されていることから、薬液濃度の相違が血漿中濃度に影響するとは考えていない。なお、Cmax が高値を示した 2 例に発現した有害事象は軽度で、試験全体で認められた有害事象と同様であり、有害事象のプロファイルには違いがないと考えられる。投与部位の影響については、本薬が皮下に到達したが、毛細血管等の組織内分布が偏っていることがあり、注射針先端の深さが吸収速度に影響を及ぼす可能性があることが考えられた。

機構は、臨床試験における投与部位も踏まえ、添付文書において投与部位に関する情報提供及び注意喚起の必要性について尋ねた。

申請者は、以下のよう回答した。0101、38649 及び 38605 試験では大腿部への皮下投与であり、38602 試験では医師が投与部位を腹部、上腕部及び大腿部から選ぶことができる試

験であった。38602 試験において、投与後 6～10 時間後もしくは投与前の血清中本薬濃度に、腹部と大腿部への投与で差はみられなかった。上腕部投与では、腹部や大腿部への投与と比較して、投与 6～10 時間後は低く、投与前は高い血清中本薬濃度を示した。しかし、hCG 投与日の血清 LH では注射部位の差は認められなかった。したがって、上腕部投与群でみられた薬物動態の違いは、臨床的に差のないものであると考えている。海外臨床データ及び日本人における全てのデータが大腿部への投与によるものであることから、添付文書案においては、適用上の注意として「投与部位として大腿部が望ましい」としている。しかしながら、38602 試験の結果から、腹部、上腕部等への投与でも大きな差は認められていないことから、これらの部位にも同様に投与できるものと考えており、用法としては「1 日 1 回皮下に投与する」とした。

機構は、次のように考える。ヒトにおいても、サルを用いた試験と同様に Cmax が著しく高い値を示す個体が認められた。サルでは、皮下からの吸収過程が薬物動態の律速段階であること及び代謝の個体間変動が原因として示唆されている。静脈内投与時と皮下投与時の消失半減期の比較より、ヒトにおいては、皮下からの吸収過程が薬物動態の律速ではないと考えられ、また、ヒトでは血漿中代謝物の大きな個体間変動は認められていない。申請者の説明からは、ヒトにおいて、Cmax が著しく高い値を示す被験者が認められた理由については明らかではないが、提出された臨床試験成績を踏まえると投与部位の影響が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考え、申請者の回答を了承した。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請において有効性及び安全性の評価のために提出された資料は下表の通りであった。

表 11 提出された臨床データパッケージ

	国内臨床試験	海外臨床試験
＜評価資料＞		
第Ⅰ相試験	0101 試験（用量漸増）	38605 試験（用量漸増）
		38604 試験（皮下及び静脈内投与）
		38613 試験（静脈内投与）
第Ⅱ相試験	38649 試験（用量反応試験）	38602 試験（用量反応試験）
第Ⅲ相試験	-	38607 試験（ブセレリンとの比較）
		103001 試験（リュープロライドとの比較）
		38641 試験（体重別の用量検討）
＜参考資料＞		
第Ⅲ相試験	-	38616 試験（トリプトレリンとの比較）
		38608 試験（3 治療周期の評価）
		38638 試験（子宮内膜増殖の確認、ブセレリンとの比較）
フォローアップ試験	-	38603 試験、38614 試験、103002 試験、 38615 試験、38625 試験、38644 試験 （妊娠・出産のフォローアップ）

主な試験の概略は次の通りである。

なお、本報告書における有害事象名は MedDRA/J8.1 版を用いて記した。また、本申請においては、有害事象のうち、被験薬との因果関係が「明らかにあり」「多分あり」「可能性あり」と判断されたものを、被験薬に関連した有害事象（副作用）としている。

(1) 国内試験

1) 第Ⅰ相単回投与試験（評価資料、試験番号 0101、添付資料番号 5.3.3.1、治験期間 20 年 月～20 年 月、公表論文なし）

健康な成人女性を対象として、本剤の安全性、単回投与及び反復投与における薬物動態、反復投与による薬力学的作用を検討することを目的とした非盲検試験が、国内 1 施設にて実施された。本試験は Step 1 及び 2 から構成され、Step 1 では本剤 0.5mg を月経周期 1～7 日目の間に単回皮下投与、Step 2 では本剤 0.125mg、0.25mg 又は 0.5mg を月経周期の 3～5 日目を投与開始日として 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与することとされた。Step 1 には 6 例が、Step 2 には 45 例（各群 15 例）が組み入れられ、51 例全例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は Step 1 で 5/6 例（83.3%）、Step 2 の 0.125mg、0.25mg 及び 0.5mg 群でそれぞれ 15/15 例（100.0%）、15/15 例（100.0%）及び 15/15 例（100.0%）認められ、このうち、治験薬との因果関係が否定されない有害事象（副作用）は Step 1 で 5/6 例（83.3%）、Step 2 の 0.125mg、0.25mg 及び 0.5mg 群でそれぞれ 14/15 例（93.3%）、15/15 例（100.0%）及び 15/15 例（100.0%）認められた。Step 1 で認められた有害事象は機能性子宮出血 1/6 例（16.7%）、注射部位紅斑 4/6 例（66.7%）であり、いずれも治験薬との因果関係あり（副作用）と判定された。Step 2 における主な有害事象（いずれかの群で発現頻度が 20%以上）及び副作用は下表の通りであった。

表 12 主な有害事象及び副作用（0101 試験、Step 2）

	0.125 mg 群 (N=15)		0.25 mg 群 (N=15)		0.5 mg 群 (N=15)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
頭痛	4 (26.7)	4 (26.7)	4 (26.7)	4 (26.7)	4 (26.7)	4 (26.7)
腹痛	2 (13.3)	0 (0)	3 (20.0)	0 (0)	4 (26.7)	0 (0)
下腹部痛	3 (20.0)	1 (6.7)	0 (0)	0 (0)	1 (6.7)	0 (0)
下痢	2 (13.3)	0 (0)	3 (20.0)	0 (0)	4 (26.7)	0 (0)
注射部位紅斑	14 (93.3)	14 (93.3)	14 (93.3)	14 (93.3)	15 (100.0)	15 (100.0)
注射部位疼痛	10 (66.7)	10 (66.7)	6 (40.0)	6 (40.0)	7 (46.7)	7 (46.7)
注射部位そう痒感	6 (40.0)	6 (40.0)	4 (26.7)	4 (26.7)	4 (26.7)	4 (26.7)
好酸球数増加	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	2 (13.3)	3 (20.0)	2 (13.3)

0.125mg 群の 1 例が有害事象（失神）のために治験薬の投与を中止した。有害事象の程度は軽度であり速やかに回復した。治験薬との因果関係は「関連性なし」と判断された（薬物動態及び薬力学的作用の結果は、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要 (2) 臨床薬理」の項参照)。

2) 第Ⅱ相用量設定試験（ブリッジング試験、評価資料、試験番号 38649、添付資料番号 5.3.5.1、

治験期間 20 年 月～20 年 月、公表論文なし)

遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン (recFSH) を用いた調節卵巣刺激 (Controlled Ovarian Stimulation) を実施する日本人女性を対象として、早期 LH サージの予防に関する本剤の用量反応性を検討し海外第Ⅱ相用量設定試験 (38602 試験) に対応するブリッジングデータを得ることを主な目的とした二重盲検試験が、国内 12 施設にて実施された。主な選択基準として、調節卵巣刺激と体外受精 (In Vitro Fertilization、以下 IVF) あるいは卵細胞質内精子注入法 (Intracytoplasmic Sperm Injection、以下 ICSI) を利用した IVF が適用される不妊夫婦の日本人女性等が設定された。用法・用量は、月経周期 2～3 日目に recFSH の投与を開始し、1 日 1 回 150IU を連続 5 日間皮下投与したのち、6 日目から、被験者個々の卵巣の反応に応じて投与量を適宜変更しながら recFSH を投与するとともに、本剤 0.125mg、0.25mg 又は 0.5mg を 1 日 1 回大腿部に皮下投与することとされた。本剤の投与は recFSH の最終投与日まで最長 14 日間継続され、超音波検査で 17mm 以上の卵胞が少なくとも 3 個認められた場合 hCG (10,000 又は 5,000IU) を筋肉内投与し本剤及び recFSH の投与を中止することとされた。255 例 (各群 85 例) の組み入れが計画され、266 例が無作為化された。0.125mg 群、0.25mg 群及び 0.5mg 群にそれぞれ 89 例、87 例及び 90 例が割り付けられ、全例が recFSH 及び本剤の投与を受け、安全性解析対象集団とされた。本剤の投与を開始した 266 例中、262 例 (98.5%) が hCG の投与を受け、262 例 (98.5%) が採卵に、258 例 (97.0%) 例が媒精培養にそれぞれ至り、244 例 (91.7%) が胚移植を受けた。安全性解析対象集団より、重大な治験実施計画書違反例 2 例を除く 0.125mg 群 88 例、0.25mg 群 86 例、0.5mg 群 90 例が Per-Protocol group (以下、PP グループ) とされ、有効性に関する主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である本剤投与期間中の血清中 LH 上昇 ($\geq 10\text{IU/L}$) の発現率と胎児心拍陽性妊娠率は下表の通りであった。

表 13 LH 上昇の発現率及び胎児心拍陽性妊娠率 (38649 試験、PP グループ)

	0.125mg 群	0.25mg 群	0.5mg 群
治験薬投与例あたりの LH 上昇*被験者数 (%)	10/88 例 (11.4%)	1/86 例 (1.2%)	1/90 例 (1.1%)
治験薬投与例あたりの 胎児心拍陽性妊娠 (%)	30/88 例 (34.1%)	20/84 例 (23.8%)	16/89 例 (18.0%)
胚移植例あたりの 胎児心拍陽性妊娠 (%)	30/82 例 (36.6%)	20/78 例 (25.6%)	16/79 例 (20.3%)

* $\text{LH} \geq 10\text{IU/L}$

有効性の副次評価項目である採卵数及び良好胚数については下表の通りであった。なお、hCG 投与日の卵胞数に関しては、卵の大きさに応じて 3 段階 (11mm 以上の卵の数、15mm 以上の卵の数、17mm 以上の卵の数) で検討したが、いずれにおいても投与群間で同程度の成績であった。

表 14 hCG 投与日の採卵数及び良好胚数 (38649 試験、PP グループ)

	治験薬投与例あたりの採卵数			治験薬投与例あたりの良好胚数		
	0.125mg 群 (N=88)	0.25mg 群 (N=86)	0.5mg 群 (N=90)	0.125mg 群 (N=88)	0.25mg 群 (N=86)	0.5mg 群 (N=90)
平均値 (標準偏差)	8.6 (5.62)	8.6 (6.03)	8.6 (5.55)	2.7 (2.57)	3.4 (3.50)	3.0 (3.15)
中央値 (最小-最大)	8 (0 - 32)	7 (2 - 33)	8 (0 - 29)	2 (0 - 14)	2 (0 - 16)	2 (0 - 19)

安全性について、本治験で死亡例は認められなかった。有害事象は、0.125mg 群 36/89 例 (40.4%)、0.25mg 群 31/87 例 (35.6%) 及び 0.5mg 群 30/90 例 (33.3%) に発現した。このうち被験薬に関連した有害事象 (被験薬との因果関係が「明らかにあり」「多分あり」「可能性あり」と判断されたもの) は 0.125mg 群 1/89 例 (1.1%)、0.25mg 群 1/87 例 (1.1%) 及び 0.5mg 群 1/90 例 (1.1%) であった。いずれかの投与群で 5% 以上の発現率でみられた有害事象は、0.125mg 群、0.25mg 群及び 0.5mg 群 (以下同順) それぞれにおいて、鼻咽頭炎 4/89 例 (4.5%)、6/87 例 (6.9%) 及び 2/90 例 (2.2%)、流産 3/89 例 (3.4%)、5/87 例 (5.7%) 及び 4/90 例 (4.4%)、卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) 5/89 例 (5.6%)、6/87 例 (6.9%) 及び 10/90 例 (11.1%) であった。いずれかの群において 5% 以上の発現率で見られた副作用はなかった。有害事象のために治験薬の投与を中止した症例は 0.25mg 群の 1 例 (OHSS) であった。重篤な有害事象は 15 例に発現し (下表)、全例とも回復した。重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係ありと判定されたものはなかった。

表 15 重篤な有害事象 (38649 試験、安全性解析対象集団)

0.125mg 群 (6/89 例、6.7%)		0.25mg 群 3/87 例 (3.4%)		0.5mg 群 6/90 例 (6.7%)	
症例番号	有害事象名	症例番号	有害事象名	症例番号	有害事象名
1104	術後感染	2503	OHSS	1105	切迫流産
3402	不全流産	4306	切迫流産		切迫流産
3506	稽留流産	5701	OHSS	2904	OHSS
3704	OHSS			3505	稽留流産
	卵巣捻転			4301	OHSS
	尿路感染			5406	子宮外妊娠
5402	切迫流産			5903	OHSS
5801	流産				
	OHSS				

(2) 海外試験

1) 第 I 相反復投与試験 (評価資料、試験番号 38605、添付資料番号 5.3.3.1、治験期間 19 年 月 月、Fertil Steril; 72: 1006-12,1999)

健康女性を対象として、本剤の用量反応性及び反復投与時の薬物動態を検討することを目的とした非盲検試験が、オランダの 1 施設にて実施された。主な組み入れ基準として 3 ヶ月以上経口避妊薬を使用している者のうち月経不順を対象として経口避妊薬が処方されていない者等が設定された。被験者は 1 週間の経口避妊薬の休薬の後に無作為化され、本剤 0.125mg、0.25mg 又は 0.5mg のいずれかの用量を 1 日 1 回 7 日間皮下投与することとされた。45 例が本試験に組み入れられ、各用量群に 15 例ずつ割り付けられ、全ての症例が治験薬の投与を受

け安全性の解析対象とされた。

本治験において死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は 42/45 例 (93.3%) に発現し、発現頻度の高い有害事象 (全体で 20%以上) は頭痛 32/45 例 (71.1%)、注射部位反応及び疲労各 11/45 例 (24.4%)、注射部位そう痒感 9/45 例 (20.0%) であり、有害事象の発現状況に投与群間で違いはなかった。副作用は 39/45 例 (87%) に認められ、発現頻度が 10%以上であった副作用は、頭痛 25/45 例 (55.6%)、投与部位反応 11/45 例 (24.4%)、投与部位そう痒感 9/45 例 (20.0%)、疲労 7/45 例 (15.6%) 及び悪心 5/45 例 (11.1%) であった。有害事象のために治験薬の投与を中止した症例はなかった。

2) 第 I 相単回投与試験 (バイオアベイラビリティの評価) (評価資料、試験番号 38604、添付資料番号 5.3.1.1、治験期間 19■■年■■月～19■■年■■月、Fertil Steril;72: 1001-5,1999)

健康女性を対象として、本剤 0.25mg の単回皮下投与時のバイオアベイラビリティを評価するための非盲検クロスオーバー試験が、オランダの 1 施設にて実施された。主な組み入れ基準として少なくとも 3 ヶ月以上経口避妊薬を服用している者等が設定された。1 週間の経口避妊薬休薬後、被験者は静脈内投与開始群と皮下投与開始群に無作為化され、静脈内投与あるいは皮下投与にて本剤 0.25mg の投与を開始し、1 週間の休薬期間をおいてもう一方の投与 (皮下投与あるいは静脈内投与) を受けた。本試験では無作為化された 19 例全例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団とされた。そのうち 3 例が治験を中止し (有害事象、除外基準違反、避妊失敗各 1 例)、治験を完了したのは計 16 例 (各群 8 例) であった。死亡及び重篤な有害事象は見られなかった。有害事象は 17/19 例 (89.5%) に発現し、頻度の高い有害事象 (発現率 20%以上) は、頭痛及び疲労各 7/19 例 (36.8%)、静脈穿刺部位疼痛 6/19 例 (31.6%)、投与部位反応及び悪心各 4/19 例 (21.1%) であった。治験薬との因果関係ありと判定された有害事象 (副作用) は 14/19 例 (73.7%) に発現し、発現頻度が 10%以上であった副作用は、頭痛、投与部位反応及び疲労各 4/19 例 (21.1%)、浮動性めまい 3/19 例 (15.8%)、腹部不快感、膣分泌物、注射部位紅斑及び注射部位そう痒感各 2/19 例 (10.5%) であった。有害事象のために治験を中止したのは皮下投与時に発疹が発現した 1/19 例 (5.3%) であり、副作用と判定された。

3) 第 I 相単回投与試験 (評価資料、試験番号 38613、添付資料番号 5.3.3.1、治験期間 19■■年■■月～■■月、公表論文なし)

健康女性を対象として、¹⁴C-標識した本薬の静脈内投与後の代謝様式と排泄バランスを検討するための非盲検試験が、オランダの 1 施設にて実施された。主な組み入れ基準として少なくとも 3 ヶ月以上経口避妊薬を服用している者等が設定された。経口避妊薬を 1 週間休薬した後、被験者である健康女性に放射活性 0.93MBq (1mg/25μCi) の¹⁴C-標識した本薬が静脈内投与された。3 例が組み入れられ、治験薬の投与を受けた。死亡及び重篤な有害事象の発現はみられなかった。有害事象は 3/3 例 (100%) に発現し、その内訳は頭痛 2 例、傾眠及び腹部膨満各 1 例であった。このうち副作用と判定されたのは頭痛及び傾眠各 1 例であった。有害事象のために治験を中止した症例はなかった。

4) 第Ⅱ相用量設定試験（ブリッジング対象試験、評価資料、試験番号 38602、添付資料番号 5.3.5.1、治験期間 19■■年■■月～19■■年■■月、Hum Reprod;13: 3023-31,1998）

recFSH による調節卵巣刺激を実施する女性を対象として、早期 LH サージを予防するための本剤の最小有効用量を検討することを目的とした二重盲検試験が、海外 13 施設にて実施された。主要な選択基準として、不妊原因が調節卵巣刺激と IVF もしくは ICSI を利用した IVF によって解決できることが見込める不妊夫婦の健康な女性等が設定された。6 つの用量群（0.0625mg、0.125mg、0.25mg、0.5mg、1mg 及び 2mg）に 50 例ずつ合計 300 例の評価可能症例を組み入れることが計画されたが、外部諮問委員会からの勧告を受けて臨床的効果（胎児心拍陽性妊娠）が期待できないことが示唆された 2mg 群及び LH 上昇の発現頻度が高い 0.0625mg 群の組み入れが早期に中断され、この両群は用量選択の対象から除外された。342 例が無作為化されて各用量群に割り付けられ、このうち自然妊娠 3 例、投与開始日に間に合わなかった被験者 3 例等を含む 10 例が治験薬の投与を受けなかった。用法・用量は、月経開始 2 日目より recFSH（150IU/日）の投与を開始し、recFSH の投与 6 日目から被験者個々の卵巣の反応によって recFSH 投与量を調節しつつ、本剤 0.0625mg、0.125mg、0.25mg、0.5mg、1mg 又は 2mg をそれぞれ 1 日 1 回最長 14 日皮下投与し、17mm 以上の卵胞が少なくとも 3 個認められた時点で hCG を筋肉内投与し本剤及び recFSH の投与を中止することとされた。333 例（97.4%）が recFSH の投与を受け、このうち 332 例（97.1%、0.0625mg 群 31 例、0.125mg 群 66 例、0.25mg 群 70 例、0.5mg 群 69 例、1mg 群 66 例及び 2mg 群 30 例）が本剤の投与を受けて安全性解析対象集団とされた。このうち、治験実施計画書違反の 3 例を除く 329 例（0.0625mg 群 31 例、0.125mg 群 65 例、0.25mg 群 69 例、0.5mg 群 69 例、1mg 群 65 例及び 2mg 群 30 例）が PP グループとされ、有効性に関する主要な解析対象集団とされた。

有効性の評価項目として、本剤投与期間における早期 LH 上昇（ $\geq 10\text{IU/L}$ ）、卵胞数、採卵数及び良好胚数、胚移植後 5～6 週における胎児心拍陽性妊娠率等が設定された。

本剤投与中に LH 上昇（ $\geq 10\text{IU/L}$ ）が見られた被験者数は下表のとおりであった。

表 16 本剤投与期間における LH 上昇の発現例数と発現率（38602 試験、PP グループ）

	0.0625mg 群	0.125mg 群	0.25mg 群	0.50mg 群	1mg 群	2mg 群
LH 上昇* (%)	5/31 例 (16.1%)	7/65 例 (10.8%)	2/69 例 (2.9%)	0/69 例 (0.0%)	1/65 例 (1.5%)	0/30 例 (0.0%)

*LH $\geq 10\text{IU/L}$

胚移植後 5～6 週における胎児心拍陽性妊娠率は下表の通りであった。また、採卵数、良好胚数（いずれも治験薬投与あたり）、hCG 投与日における患者あたりの 11mm 以上、15mm 以上及び 17mm 以上の卵胞数については、各群間で同様であった。

表 17 胎児心拍陽性妊娠率 (38602 試験、PP グループ)

	0.0625mg 群 (N = 31)	0.125mg 群 (N = 65)	0.25mg 群 (N = 69)	0.5mg 群 (N = 69)	1mg 群 (N = 65)	2mg 群 (N = 30)
治験薬投与例あたりの 胎児心拍陽性妊娠 (%)	7/30 例 (23.3%)	15/65 例 (23.1%)	24/68 例 (35.3%)	8/69 例 (11.6%)	9/64 例 (14.1%)	0/26 例 (0%)
胚移植例あたりの 胎児心拍陽性妊娠 (%)	7/27 例 (25.9%)	15/60 例 (25.0%)	24/62 例 (38.7%)	8/54 例 (14.8%)	9/59 例 (15.3%)	0/23 例 (0%)

軽微な治験実施計画書違反のあった症例を除く (0.0625mg 群 1 例、0.25mg 群 1 例、1mg 群 1 例、2mg 群 4 例)

安全性について、治験中に死亡した症例はなかった。各用量群の有害事象及び副作用の発現頻度は下表の通りであった。

表 18 全ての有害事象及び副作用の発現率 (38602 試験、安全性解析対象集団)

	0.0625mg 群	0.125mg 群	0.25mg 群	0.5mg 群	1mg 群	2mg 群
有害事象	5/31 例 (16.1%)	12/66 例 (18.2%)	11/70 例 (15.7%)	10/69 例 (14.5%)	13/66 例 (19.7%)	6/30 例 (20.0%)
副作用	0/31 例 (0%)	3/66 例 (4.5%)	3/70 例 (4.3%)	1/69 例 (1.4%)	3/66 例 (4.5%)	1/30 例 (3.3%)

頻度の高い有害事象 (いずれかの群で発現率 5%以上) は、自然流産 (0.0625mg 群 0/31 例 (0.0%)、0.125mg 群 3/66 例 (4.5%)、0.25mg 群 2 例 (2.9%)、0.5mg 群 2 例 (2.9%)、1mg 群 5 例 (7.6%) 及び 2mg 群 4/30 例 (13.3%) であった。いずれかの群で発現率 5%以上の副作用は認められなかった。重篤な有害事象は 8 例 (2.4%) に発現した。内訳は、子宮外妊娠 3 例 (0.0625mg 群、0.125mg 及び 0.25mg 群各 1 例)、骨盤内炎症性疾患 1 例 (0.5mg 群)、OHSS 2 例 (0.5mg 群及び 1mg 群各 1 例)、発熱 1 例 (1mg 群) 及び自然流産 1 例 (1mg 群) であり、全て治験薬との関連は否定された。有害事象により治験を中止した被験者はなかった。

5) 第Ⅲ相比較試験 (評価資料、試験番号 38607、添付資料番号 5.3.5.1、治験期間 19 年 月～19 年 月、Hum Reprod; 15: 1490-8,2000)

ブセレリンを用いたロングプロトコルを対照として、調節卵巣刺激を適用される女性における本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が、海外 20 施設にて実施された。選択基準として、不妊原因が調節卵巣刺激と IVF もしくは ICSI を利用した IVF によって解決できることが見込める不妊夫婦の健康な女性等が設定された。本剤群の用法・用量は、月経開始 2～3 日目より recFSH (150IU/日 5 日間投与ののち 6 日目より個々の被験者の卵巣の反応によって投与量を調節) による卵巣刺激を開始し、卵巣刺激開始 6 日目より recFSH に加えて本剤 0.25mg を最長 14 日間 1 日 1 回皮下投与し、17mm 以上の卵胞が少なくとも 3 個認められた時点で hCG を投与し本剤及び recFSH の投与を中止することと設定された。ブセレリン群は、月経開始 2～3 日目にブセレリン 0.6mg/日 (1 回 0.15mg/噴霧の点鼻薬を 4 回噴霧) の鼻腔内投与を開始することとされ (最長 14 日間)、14 日間でダウンレギュレーションが起きなかった場合はブセレリンを 1.2mg へ増量してさらに最長 14 日間投与し、ダウンレギュレーション確認後 recFSH (150IU/日 5 日間投与ののち 6 日目より個々の被験者の卵巣の反応によって投与量を調節) による最長 19 日間の卵巣刺激を開始し、17mm 以上の

卵胞が少なくとも3個認められた時点でhCGを投与しブセレリン及びrecFSHの投与を中止することとされた。評価可能症例として600例（本剤群400例及びブセレリン群200例）の組み入れが計画されており、本試験では730例（本剤群486例及びブセレリン群244例）が無作為化された。このうち自然妊娠4例、個人都合10例及び選択除外基準違反6例を含む29例が除外され、治験薬が投与された701例（本剤群463例及びブセレリン群238例）がIntent-To-Treat group（以下、ITTグループ）とされ、有効性の解析対象集団とされた。このうちhCGが投与されたのは本剤群448例及びブセレリン群224例、採卵に至ったのは本剤群440例及びブセレリン群221例、媒精培養に至ったのは本剤群437例及びブセレリン群221例、胚移植が行われたのは本剤群399例及びブセレリン群208例であった。ITTグループのうち、ブセレリン群の2例に対し実際は本剤の投与がなされたため、安全性の評価においてこの2例は本剤群に含めることとされた。よって、安全性解析対象集団は本剤群465例及びブセレリン群236例とされた。

有効性の主な結果は下表の通りである。

表19 主な有効性の結果（38607試験、ITTグループ）

	本剤群 (N=463)	ブセレリン群 (N=238)
採卵数（平均値±標準偏差） （平均値の推定値 ^a ）	8.7±5.6 個 8.3 個	9.7±6.2 個 9.3 個
良好胚数（平均値±標準偏差）	3.3±3.0 個	3.5±3.2 個
妊娠継続 ^b 治験薬投与例あたり （治験薬投与例あたりの継続率の推定値 ^c ） 胚移植例あたり	96/463 例 (20.7%) (20.7%) 94/399 例 (23.6%)	62/238 例 (26.1%) (26.1%) 61/208 例 (29.3%)
胎児心拍陽性妊娠 治験薬投与例あたり 胚移植例あたり	102/463 例 (22.0%) 100/399 例 (25.1%)	67/238 例 (28.2%) 66/208 例 (31.7%)
LH 上昇（本剤投与期間中） (10 IU/L 以上)	17/463 例 (3.7%)	3/238 例 (1.3%)

^a Cochran-Whitehead法にて施設による調整を行った

^b 胚移植後12～16週に超音波で確認された妊娠継続

^c Cochran-Mantel-Haenszel法にて施設による調整を行った

有効性の主要評価項目である採卵数の平均値（施設により調整した推定値）は、本剤群8.3個、ブセレリン群9.3個であった。両群間の採卵数の平均値の差（本剤群－ブセレリン群）は-1.0個、その片側97.5%信頼区間の下限値は-1.8個であり、非劣性の許容限界（-3個）を上回った。また、同じく有効性の主要評価項目である治験薬投与例あたりの妊娠継続率（施設により調整した推定値）は、本剤群20.7%、ブセレリン群26.1%であった。両群間の妊娠継続率の差（本剤群－ブセレリン群）は-5.4%、その片側97.5%信頼限界の下限値は-11.9%であり、非劣性の許容限界-5%を下回っていた。

安全性について、死亡例は認められなかった。有害事象、副作用の発現率及び頻度の高い有害事象（いずれかの群で発現率が5%以上）は下表の通りであった。

表 20 主な有害事象 (38607 試験、安全性解析対象集団)

	本剤群* (N=462)		ブセレリン群 (N=236)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	107 (23.2)	11 (2.4)	74 (31.4)	9 (3.8)
頭痛	19 (4.1)	3 (0.6)	23 (9.7)	5 (2.1)
自然流産	11 (2.4)	0	13 (5.5)	0
OHSS	11 (2.4)	0	14 (5.9)	0
骨盤痛	29 (6.3)	1 (0.2)	6 (2.5)	1 (0.4)

*recFSH のみ投与され、本剤の投与を受けなかった被験者を除く

重篤な有害事象は本剤群18/465例 (3.9%) 及びブセレリン群11/236例 (4.7%) に認められ、主なものは本剤群で流産6件、OHSS及び子宮外妊娠各4件、ブセレリン群でOHSS 6件、流産4件等であった。いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。有害事象のために治験を中断した症例は本剤群1例 (OHSS) 及びブセレリン群1例 (卵巣障害：医師の報告では採卵前の排卵) であった。

6) 第Ⅲ相比較試験 (評価資料、試験番号 103001、添付資料番号 5.3.5.1、治験期間 19 年 月～19 年 月、Fertil Steril; 75: 38-45,2001)

リユープロライドを用いたロングプロトコールを対照として、調節卵巣刺激を適用される女性における本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が、海外 11 施設にて実施された。選択基準として、調節卵巣刺激と IVF 又は ICSI を利用した IVF が適用される不妊夫婦の女性等が設定された。

本剤群の用法・用量は、月経開始 2～3 日目より recFSH の投与を開始し 225IU/日 5 日間投与ののち 6 日目より個々の被験者の卵巣の反応によって投与量を調節することとし、recFSH 投与開始 6 日目より本剤 0.25mg を 1 日 1 回大腿部に皮下注射することとされた。recFSH の投与は最長 19 日とし、17mm 以上の卵胞が 3 個以上確認された時点で本剤及び recFSH の投与を中止し hCG の投与を行うこととされた。リユープロライド群は、排卵予定日の 7～8 日前からリユープロライドを 1.0mg/日最長 21 日間皮下投与し、ダウンレギュレーションを確認してからリユープロライドの投与と並行して recFSH の投与を開始することとされた。recFSH はリユープロライド投与の 14～28 日目に投与を開始し 225IU/日 5 日間投与ののち個々の被験者の卵巣の反応によって投与量を調節し、最長 19 日投与することとし、17mm 以上の卵胞が 3 個以上確認された時点でリユープロライド及び recFSH の投与を中止し hCG の投与を行うこととされた。

評価可能症例として 300 例 (本剤群 200 例及びリユープロライド群 100 例) の組み入れが計画され、313 例 (本剤群 208 例及びリユープロライド群 105 例) が無作為化された。自然妊娠等の理由で治験薬の投与を受けなかった本剤群 10 例及びリユープロライド群 6 例を除く、本剤群 198 例及びリユープロライド群 99 例に治験薬が投与され、主要な有効性の解析対象及び安全性の解析対象とされた。

有効性の主な結果は下表の通りであった。

表 21 胎児心拍陽性、妊娠継続及び LH 上昇 (103001 試験)

項 目	本剤群 (N = 198)	リユープロライド群 (N = 99)
採卵数 (平均±標準偏差) (平均値の推定値 ^a)	11.6±6.7 個 11.1 個	14.1±8.3 個 13.5 個
良好胚数 (平均±標準偏差)	4.3±3.7 個	4.8±4.0 個
胎児心拍陽性妊娠		
- 治験薬投与例あたり	66/198 例 (33.3%)	36/99 例 (36.4%)
- 胚移植例あたり	66/178 例 (37.1%)	36/91 例 (39.6%)
妊娠継続 (胚移植後 12～16 週)		
- 治験薬投与例あたり	61/198 例 (30.8%)	36/99 例 (36.4%)
- (治験薬投与例あたりの継続率の推定値 ^b)	(31.3%)	(36.1%)
- 胚移植例あたり	61/178 例 (34.3%)	36/91 例 (39.6%)
LH 上昇 (10 IU/L 以上)	9/198 例 (4.5%)	1 例 (1.0%)

^a Cochran-Whitehead法にて施設による調整を行った

^b Cochran-Mantel-Haenszel法にて施設による調整を行った

有効性の主要評価項目である採卵数の平均値 (施設により調整した推定値) は、本剤群 11.1 個、リユープロライド群 13.5 個であった。また、同じく有効性の主要評価項目である、治験薬投与例あたりの妊娠継続率 (施設により調整した推定値) は、本剤群 31.3%、リユープロライド群 36.1%であった。

安全性について、死亡した症例はなかった。有害事象は本剤群 74/197 例 (37.6%) 及びリユープロライド群 41/99 例 (41.4%) に発現し、このうち副作用は本剤群 12/197 例 (6.1%) 及び 6/99 例 (6.1%) であった。発現頻度の高い有害事象 (いずれかの群で発現率 5%以上) は、本剤群及びリユープロライド群それぞれにおいて、頭痛 6/197 例 (3.0%) 及び 7/99 例 (7.1%)、OHSS 12/197 例 (6.1%) 及び 2/99 例 (2.0%)、注射部刺激感 2/197 例 (1.0%) 及び 7/99 例 (7.1%)、注射部位疼痛 9/197 例 (4.6%) 及び 6/99 例 (6.1%) であった。いずれの群においても発現頻度 5%以上の副作用はなかった。重篤な有害事象は本剤群に 4 例 4 件発現し (稽留流産 1 件、OHSS 2 件及び骨盤痛 1 件)、全て回復した。いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。有害事象のために治験を中止した症例はなかった。

7) 第Ⅲ相試験 (評価資料、試験番号 38641、添付資料番号 5.3.5.1、治験期間 20 年 月～20 年 月、Fertil Steril; 80(SUPPL.3): S9,2003)

調節卵巣刺激を適用される女性において、本剤の固定用量投与法と調整用量投与法の薬物動態及び薬力学的パターンの比較を行うことを目的として、非盲検試験が、海外 15 施設にて実施された。主な選択基準として調節卵巣刺激と IVF 又は ICSI が適用される不妊夫婦の女性等が設定された。

月経開始 2～3 日目より recFSH の投与を開始し (150IU/日を 5 日間)、recFSH 投与開始 6 日目より本剤の投与を並行して開始することとした。recFSH の投与は最長 19 日とし、投与量は被験者個々の卵巣の反応に応じて調節することとされ、17mm 以上の卵胞が 3 個以上確認された時点で hCG の投与を行うこととされた。固定用量群は本剤 0.25mg を 1 日 1 回皮下

投与、調整用量群は被験者の体重別に、55kg 未満：本剤 0.15mg/日（0.3mL）、55～69kg：本剤 0.20mg/日（0.4mL）、70～80kg：本剤 0.25mg/日（0.5mL）、80kg 超：本剤 0.30mg/日（0.6mL）をそれぞれ 1 日 1 回皮下投与することとされた。体重区分別に各 50 例計 200 例の組み入れが計画され、1 群 50 例の内 30 例は調整用量投与群、20 例は固定用量投与群に無作為化されることと計画された。計 219 例が無作為化され（固定用量群 89 例及び調整用量群 130 例）、このうち 205 例（固定用量群 83 例及び調整用量群 122 例）に被験薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。有効性の主要な評価対象は治療しようとした全ての被験者を対象とした ITT グループ 206 例（固定用量群 84 例及び調整用量群 122 例）とされた。

有効性について、recFSH 投与期間において LH 上昇（LH $\geq$ 10IU/L）が発現した症例は、固定用量群 2/84 例及び調整用量群 7/122 例であった。hCG 投与日における卵胞の数及び大きさ、得られた卵胞数、受精卵数、受精率及び良好胚数は両群で同様であった。治療周期の効果について、治験薬投与あたりの胎児心拍陽性妊娠は固定用量群 19/84 例（22.6%）及び調整用量群 26/122 例（21.3%）、胚移植あたりの胎児心拍陽性妊娠は固定用量群 19/72 例（26.4%）及び調整用量群 26/104 例（25.0%）であった。

安全性について、死亡例は認められなかった。有害事象は固定用量群 18/83 例（21.7%）及び調整用量群 29/122 例（23.8%）に発現し、このうち被験薬に関連がある有害事象は固定用量群 1/83 例（1.2%）及び調整用量群 5/122 例（4.1%）に発現した。主な有害事象（いずれかの群で発現率 5%以上）は、固定用量群及び調整用量群それぞれにおいて、自然流産 6/83 例（7.2%）及び 6/122 例（4.9%）、骨盤痛 5/83 例（6.0%）及び 6/122 例（4.9%）であった。発現頻度 5%以上の副作用はなかった。重篤な有害事象は固定用量群で 3/83 例（3.6%、OHSS1 例、流産 1 例等）及び調整用量群で 2/122 例（1.6%、OHSS2 例）に発現し、全て回復した。いずれも治験薬との関連は否定された。有害事象のために治験を中断した症例は調整用量群の 1 例（腔出血）であった（薬物動態の結果は、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要 (2) 臨床薬理」の項参照）。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

本剤は GnRH のアンタゴニストであり、IVF プロトコールにおいて、FSH 製剤を用いた調節卵巣刺激の際に本剤を投与することにより、早期 LH サージを予防して早発排卵を防止し、十分に卵胞が発育した後に採卵を行うことを可能とする薬剤である。IVF プロトコールにおける早発排卵防止の目的で、国内外において 1980 年代後半より GnRH アゴニストが用いられるようになり、現在においても、適用外使用ではあるものの、ブセレリン、ナファレリン等の GnRH アゴニストを用いたプロトコール（主としてロングプロトコール）が汎用されている。現在本邦では調節卵巣刺激下における早発排卵の防止の効能・効果を持つ薬剤としてはセトロレクス（セトロタイド注射用 0.25mg/3.0mg）が 2006 年 4 月に承認され市販されているが、GnRH アゴニストを用いたプロトコールも従来通り汎用されている。

申請者は、従来使用されている GnRH アゴニストと比較した本剤の有用性及び国内における臨床的位置付けについて次のように説明している。

本剤は GnRH 受容体に競合的に拮抗することで速やかに内因性 LH の放出を抑制するため、

GnRH アゴニストのように前投与を必要としない。したがって、GnRH アゴニストのロングプロトコール法に比べて治療期間が短くなる。また、内因性 FSH を抑制した後に FSH 製剤による刺激を行う場合と異なり、FSH 製剤による刺激期間が短く、総投与量も少なくなる。これらの有用性は 38607 試験及び 103001 試験において示されている（「(2) 有効性について 3) GnRH アゴニストとの比較について」の項参照）。また、本剤を用いたプロトコールは月経開始 2～3 日目から本剤の投与を開始するため、GnRH アゴニストを用いたプロトコールと異なり、自然妊娠への薬剤の暴露を回避することができること、加えて、GnRH アゴニストによるフレアアップ現象やダウンレギュレーションに関連して起こる有害事象を避けることが可能であると考ええる。本剤のような GnRH アンタゴニストを用いる調節卵巣刺激では、GnRH アゴニストと比べて高度の OHSS 発現率を減少させる可能性があるとする文献報告もある（Cochrane Database Syst Rev 2006; CD001750）。一方、デメリットとしては、GnRH アンタゴニスト治療における採卵数及び得られる胚数は GnRH アゴニストと比べてやや少ないことが報告されている。しかしながら、GnRH アンタゴニスト治療で得られる良好胚数は GnRH アゴニストと比べて同等である。また、海外臨床試験（38607 試験、103001 試験及び 38616 試験）における本剤の妊娠率は、GnRH アゴニストと比べてやや低く、この傾向は GnRH アゴニストとアンタゴニストを比較したメタアナリシス（Cochrane Database Syst Rev 2006; CD001750, Hum Reprod Update; 12: 651-71, 2006）でも認められているが、大きな差とは考えられない。

本邦においては、本剤はセトロレリクスに続いて 2 番目の GnRH アンタゴニストである。本剤の臨床の有効性及び安全性は本質的にセトロレリクスと同様であるが、セトロレリクスが凍結乾燥製剤であるのに対して、本剤は薬液が充填されたプレフィルドシリンジ製剤であり、薬剤の溶解や注射器への充填といった操作が不要であるという利点を有する。

機構は、GnRH アゴニストと比較した場合に妊娠率がやや低い等の試験成績及び文献報告はみられるものの、治療期間を短縮する、FSH 製剤の投与量を減らす等といったメリットを有することから、既承認の GnRH アンタゴニスト同様、本剤は IVF プロトコールにおける有用な選択肢になりうるものと考ええる。既承認の GnRH アンタゴニストであるセトロレリクスが存在し、GnRH アゴニストが適用外使用ではあるものの汎用されている本邦の状況において、本剤が IVF プロトコールにおける早発排卵防止の選択肢を増やす意義はあるものと判断した。

(2) 有効性について

機構は、本剤を用いて行う調節卵巣刺激の真のエンドポイントは、健康な児を得ることであると考ええる。一方で、本剤が調節卵巣刺激を用いる不妊治療において果たすべき目的は、採卵を行うため、十分卵胞が発育するまで排卵を予防することであり、早発排卵となった場合は採卵することができず、その後の IVF 及び ICSI 等の治療が実施できない。したがって、機構は、本剤の有効性の評価にあたって、早発排卵防止の目的が達成されたか否か、及び、本剤を用いた調節卵巣刺激と妊娠率の関係の双方について検討を行うこととした。

1) 申請データパッケージについて

申請された臨床データパッケージは、国内における第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験（38649 試験）、海外における第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験（38602 試験）及び第Ⅲ相試験から構成されている（表 11 参照）。申請者は、ブリッジング戦略に基づき海外試験の情報を利用する臨床開発を実施した理由及び妥当性について、次のように説明している。

体外受精-胚移植（IVF-ET）の領域では、地域間で医療習慣、疾病の定義、診断及び治療方法等の外因性要因において大きな差異は認められていない。したがって、日本人と外国人との間で薬物動態及び薬力学に大きな差がなく、38649 試験において 38602 試験と類似した結果が得られたならば、海外臨床試験成績を日本人へ外挿することができ、完全な臨床データパッケージを構成することができると考えた。日本人健康女性志願者（0101 試験）及び外国人健康女性志願者（38605 試験）における薬物動態及び薬力学的効果の比較では、両者間で差が認められたが、調節卵巣刺激下の女性患者（国内：38649 試験、海外：38602 試験）における薬物動態及び薬力学的効果は両者間で類似していた。また 38649 試験の実施に際して規定したブリッジングの成立要件である①両試験の早期 LH 上昇発現率の用量反応性がグラフ及び統計解析上平行に見えること、②胎児心拍陽性妊娠率が両試験で類似していること、及び③有害事象の特性が両試験で類似していることを満たしていると判断し、本剤の海外臨床データを日本人へ外挿することは可能であると判断した。

また、申請者は、GnRH アゴニストであるブセレリン及びリュープロライドを対照とした海外第Ⅲ相試験（38607 試験及び 103001 試験）については、調節卵巣刺激における性腺刺激ホルモン分泌抑制の目的において従来より海外で汎用されていた薬剤を対照薬として選択し実施された試験であるが、当該対照薬が国内でも汎用されている薬剤であることから、今般の申請において有効性及び安全性の評価資料としたと説明している。

機構は、海外臨床試験成績の利用に関する申請者の説明は妥当であり、また、ブセレリン及びリュープロライドを対照薬とした海外第Ⅲ相試験成績についても、日本人患者における有効性を検討する上で有用な情報であると判断し、了承した。

有効性の評価については次項以降、用法・用量及びブリッジングについては「(3) 用法・用量について、1) 至適用量について」で各々述べる。また、薬物動態については「(1) 薬物動態及び薬力学の国内外の比較について」の項で述べる。

2) 有効性の評価項目について

申請者は、有効性の評価項目設定の妥当性について、次のように説明している。

本剤の治療による真のエンドポイントは健康な生児を得ることである。調節卵巣刺激（FSH 製剤及び本剤の使用）、それに続く IVF により健康な生児を得るまでには、様々な過程及び因子が関与していると考えられる。これらの過程における本剤の役割は、血清中 LH 濃度の上昇を抑制することにより、調節卵巣刺激における早発排卵を防止することである。すなわち、血清中 LH 濃度の上昇抑制は、本剤の薬理作用を直接的に反映する指標であり、用量反応性の評価が可能な指標であると考ええる。また、「良質の卵を得る」ことは、良好な妊娠率を

得ることにつながる適切な指標となると考える。一方、胎児心拍陽性妊娠率は出生率と大きく変わらないことが報告されている (Hum Reprod; 20: 1757-71,2005) ことから、出生率の代替的な指標として胎児心拍陽性妊娠率を用いることも適切と考える。したがって、国内第Ⅱ相試験 (38649 試験) においては、主要評価項目として、「本剤投与期間中の LH 上昇 ($LH \geq 10IU/L$) 発現率」及び「胚移植 5~6 週後の胎児心拍陽性妊娠率」を設定した。一方、海外第Ⅲ相試験では、第Ⅱ相試験 (38602 試験) の結果に基づき LH 上昇の発現がコントロールできる本剤の用量を選択して実施されることから、主要評価項目として採卵数及び妊娠継続率を選択した。

機構は、LH 上昇のカットオフ値を $10IU/L$ 以上と設定した根拠を説明するよう申請者に求め、申請者は次のように回答した。

LH 上昇あるいは LH サージと LH 値に関しては、ガイドライン等で言及されたものはなく、文献等でも明確な定義はなされていないが、顕著な LH 上昇を $10IU/L$ 以上と定義しこのカットオフ値を用いた場合に卵の質あるいは成熟度に対して影響がないとする報告 (Hum Reprod; 10: 332-7,1995) や、同様の値が妊娠率に関連するとしている報告 (The Lancet; 336: 1141-4,1990) に基づいて、本剤の開発にあたってはこのカットオフ値を用いることが決定された。

機構は、以上の申請者の回答を了承し、本剤の有効性を評価する上で LH 上昇発現率及び胎児心拍陽性妊娠率を選択したこと及び LH 上昇のカットオフ値を $10IU/L$ と設定したことは妥当と判断した。

3) GnRH アゴニストとの比較について

本剤の臨床開発において、GnRH アゴニストを対照薬とした臨床試験としては、3 つの海外第Ⅲ相試験 (38607、103001 及び 38616 試験) が実施された。

機構は、本邦でも汎用されている GnRH アゴニストであるブセレリンを対照薬とした 38607 試験における非劣性限界値の設定根拠について説明するよう求め、申請者は次のように回答した。

採卵数については、通常 3 個の卵から移植又は凍結に適した 1 個の良好胚が得られることから、臨床的に妥当な値として卵 3 個を非劣性限界値として使用した。妊娠継続率については、過去に recFSH を用いて実施した試験成績等を参考に 5% が妥当と考えたが、当該試験の被験者数により採卵数については非劣性検証に十分な検出力が確保されていたものの、妊娠継続率については膨大な被験者数を要することから、非劣性検証のための十分な検出力は確保されていなかった。

機構は、申請者の説明については、概ね妥当と判断した。また、GnRH アゴニストを対照薬とした海外第Ⅲ相試験 (38607、103001 及び 38616 試験) では、本剤群の採卵数及び妊娠継続率がいずれも対照薬群の値を下回っていたものの、有効性について大きく劣るものではないものとする。

機構は、GnRH アゴニストと異なり本剤ではフレアアップ及びダウンレギュレーションが起こらないことの利点について、臨床試験成績にもとづいて説明するよう求め、申請者は次

のように回答した。

GnRH アゴニストを対照とした海外第Ⅲ相試験（38607 試験、103001 試験及び 38616 試験）におけるフレアアップに関連すると思われる有害事象を集計したところ、「頭痛」は本剤での発現率がやや低い結果であり、「ほてり」がブセレリン群のみに、「卵巣嚢胞」が 103001 試験のリュープロライド群に 3 例（3.0%）と 38616 試験の本剤群に 1 例（0.4%）発現していた。GnRH 誘導体の投与期間、recFSH 投与期間及び recFSH 総投与量を、本剤群と GnRH アゴニスト群とで比較したところ、本剤群の投与期間の中央値は 4～5 日であり、ブセレリン群及びリュープロライド群の投与期間（それぞれ 26 日及び 22 日）よりも短くなっていた。recFSH の投与期間は、本剤で 8～9 日（中央値）、両アゴニスト群は 10 日であり、本剤群で 1～2 日短く、それに伴い、本剤群での recFSH の総投与量はアゴニスト群よりも 250～300IU 少なかった。高度又は中等度の OHSS 発現率は、本剤を投与された日本人被験者で 3.4%（9/266 例）、海外で実施した 6 試験における本剤群の被験者で 2.0%（32/1589 例）であり、海外試験で GnRH アゴニストが投与された被験者における高度又は中等度の OHSS 発現率は、0.0%から 4.2%の間であった。これらの試験結果からは、GnRH アンタゴニストでの OHSS 発現率の減少は確認できなかったが、メタアナリシス（Cochrane Database Syst Rev 2006; CD001750.）では、GnRH アンタゴニストにおける高度の OHSS 発現率は GnRH アゴニストと比べて有意に低かったと報告されている。妊娠中の GnRH 誘導体の曝露については、本剤の第Ⅲ相試験では合計 4 例が妊娠中に GnRH アゴニストの投与を受けたが、本剤群で本剤投与中に妊娠に至った例はなかった。

機構は、38649 試験において本剤 0.25mg 以上の用量で十分な LH 上昇抑制効果が認められており、38602 試験においても同様の結果が得られていることから、本剤の早発排卵防止に対する有効性は認められたと判断した。また、ブセレリンを対照とした 38607 試験では、本剤群の採卵数についてブセレリン群に対する非劣性が検証されていること、妊娠継続率についても本剤群の成績はブセレリン群と比較して大きく劣る結果ではないと考えられることも踏まえ、本剤の有効性を示す情報は得られているものとする。また、この妊娠継続率と同程度の胎児心拍陽性妊娠率が 38649 試験でも認められていることから、日本人においても同様の有効性が認められるものとする。本剤の薬理学的な特徴であるフレアアップが起こらないこと及びダウンレギュレーションが起こらないことのメリットは、関連する有害事象の発現率でみた場合必ずしも明確ではなかったと考える。しかしながら、GnRH アゴニストを用いたロングプロトコールと比較した場合、得られる良好胚数の数は同様であること、治療期間が短い、FSH 製剤の総投与量が少ない等の本剤を用いたプロトコールを採用するメリットが示されていること、試験結果からは確認されなかったがメタアナリシスの結果から高度の OHSS の発現率の低下が報告されていること、GnRH 誘導体の胎児への曝露を回避できることを勘案すれば、本剤を臨床現場に提供する意義はあるものとする。

以上の検討を踏まえ、機構は、本剤の調節卵巣刺激下の早発排卵防止に対する本剤の有効性は示されていると考える。以上の機構の判断については、専門協議における議論を踏まえた上で最終的に判断したい。本剤の至適用量については、「(3) 用法・用量について」の項で述べる。

4) 対象患者について

本剤の有効性を検討した主要な臨床試験（38602、38649、38607、103001 及び 38641 試験）においては、多嚢胞性卵巣症候群（polycystic ovary syndrome, PCOS）の患者、高プロラクチン（PRL）血症の治療歴を有する患者及び卵巣機能不全の兆候を有する患者が対象から除外されているが、診療実態においてはこれらの患者に対しても調節卵巣刺激が行われることがあり、本剤が投与される可能性がある。機構は、これら臨床試験で対象としなかった患者に対する本剤の使用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、次のように説明した。月経周期が正常でない患者を本剤の臨床試験に組み入れた場合、有効性に影響を及ぼす可能性があり、比較群間で臨床的に意味のある差を検出する可能性が低くなる恐れがあるため、本剤の主要な臨床試験では、月経周期が正常でない患者が含まれる PCOS の患者、高 PRL 血症の治療歴を有する患者及び卵巣機能不全の兆候を有する患者を除外した。通常、日常の臨床現場では、月経周期が正常でない不妊患者は、排卵誘発の治療が失敗に終わった場合あるいは他の不妊因子が関与している場合等に調節卵巣刺激を用いた治療を行うことがあるが、これらの患者においても、本剤と GnRH レセプターとの相互作用とその直接的な結果（レセプターの活性化の抑制）は同様であると考えられ、FSH 製剤による卵巣刺激の結果は第Ⅲ相試験の結果と異なってくる可能性はあるものの、安全性に関しては影響を受けないことが想定される。PCOS の患者では、GnRH アンタゴニストを用いた調節卵巣刺激の結果が報告されており、本邦においては、PCOS 患者において GnRH アゴニストのロングプロトコール法と GnRH アンタゴニストを比較したところ同様の有効性が示され、安全性の懸念もなかったとする報告がある（産婦人科治療; 88 増刊: 596-601,2004）。また、PCOS 患者における GnRH アンタゴニストの使用に関するメタアナリシス（Reprod Biomed Online; 13: 628-38,2006）においては、GnRH アンタゴニストによる安全性に関する問題は特に報告されていないことに加えて、GnRH アゴニストと比較して FSH 製剤による刺激期間が短く、FSH 製剤の使用量が少ない傾向があることが示されている。したがって、PCOS 等の患者においても、OHSS の発症等に注意しつつ治療を行う限り本剤は安全に使用可能であり、IVF プロトコールにおける有用性は期待されるところと考える。しかしながら、PCOS 患者は FSH 製剤に対して卵巣の反応性が高いため、通常の反応性を有する患者よりも早い時点で LH 上昇を引き起こす可能性がある。このため、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」に、「FSH 製剤に対する卵巣の反応性の高い患者では、本剤の投与を FSH 製剤投与の 5 日目に開始してもよい」と記載することとしている。

高 PRL 血症で月経異常の患者は、一般にドーパミンアゴニストであるブロモクリプチンで治療され血中 PRL 値が正常化する。血中 PRL 値が正常値まで減少すれば、大部分の患者で卵巣機能が回復する。軽度又は一過性の高 PRL 血症患者に、GnRH アゴニストによる調節卵巣刺激をブロモクリプチン併用で施行したところ、安全性上の問題は生じなかったとの報告があり（Gynecol Endocrinol; 14: 437-41,2000）、本剤も GnRH アゴニストと同様に GnRH レセプターを介して作用するため、本剤とブロモクリプチンを併用した場合の安全性は問題がないものと考えられる。これらの患者における有効性及び安全性の情報については、製造販売後に情報収集を行う予定である。

機構は、次のように考える。月経周期が正常でない患者も組み入れられた本剤の海外試験（38608 試験）の成績、海外における使用経験及び日本の GnRH アンタゴニスト投与の文献報告において安全性で特に懸念される事項が挙げられていないことや、本剤及び併用薬の作用機序を踏まえると、日本人においても、PCOS 患者及び高 PRL 血症患者に対する IVF プロトコールにおいて本剤の投与を制限する根拠とはならないものとする。しかしながら申請者も述べるとおり臨床試験における日本人患者の情報が得られていないことから、製造販売後における情報収集は必要であるとする。PCOS 患者等の卵巣の反応性が高い患者における本剤の用法については、次項以降で述べる。

(3) 用法・用量について

機構は、以下に示す検討の結果、LH 上昇を抑制し早発排卵を防止すること及びより高い妊娠率を得ることの観点から、0.25mg/日が本剤の至適用量であり、用法・用量として、「原則として卵胞刺激ホルモン製剤投与の 6 日目から開始し、ガニレリクスとして 0.25mg を 1 日 1 回皮下に連続投与する。」と設定することが妥当であると判断している。

1) 至適用量について

国内第Ⅱ相試験（38649 試験）は、海外における用量設定試験である 38602 試験とのブリッジングを目的に計画された。38649 試験と 38602 試験の主要な有効性の成績は下表の通りである。

表 22 有効性の主な結果（38649 試験及び 38602 試験）

	38649 試験（国内）			38602 試験（海外）					
	0.125mg 群	0.25mg 群	0.5mg 群	0.0625mg 群	0.125mg 群	0.25mg 群	0.5mg 群	1mg 群	2mg 群
治験薬投与例数	88	84	89	30	65	68	69	64	26
LH 上昇発現率(%) (≥ 10 IU/L)	11.4	1.2	1.1	16.1	10.8	2.9	0.0	1.5	0.0
治験薬投与例あたりの 胎児心拍陽性妊娠率(%)	34.1	23.8	18.0	23.3	23.1	35.3	11.6	14.1	0.0
治験薬投与例あたりの 採卵数 (個)*	8.6 (5.62)	8.6 (6.03)	8.6 (5.55)	9.0 (5.66)	9.6 (5.37)	10.0 (5.39)	8.8 (6.55)	9.3 (6.00)	8.6 (4.41)
治験薬投与例あたりの 良好胚数 (個)*	2.7 (2.57)	3.4 (3.50)	3.0 (3.15)	3.8 (2.76)	3.3 (2.64)	3.3 (2.97)	2.5 (2.69)	3.3 (2.74)	3.5 (3.65)

*: 平均値（標準偏差）

海外臨床試験では、38602 試験において、0.25mg 以上の群で LH 上昇発現率の十分な抑制が認められており、胎児心拍陽性妊娠率は 0.25mg 群における胎児心拍陽性妊娠率が最も高く、0.5mg 以上の群では妊娠率が低かった。安全性に関しては、用量群と有害事象発現率との間に関係は認められなかった。これらの結果を踏まえ、本剤の至適用量として 0.25mg が選択され、その後の第Ⅲ相試験の本剤群の用量とされている。国内臨床試験では、38649 試験において、LH 上昇発現率については 38602 試験と同様の用量反応性を示し、0.25mg 以上

の用量群において十分な抑制が認められたが、胎児心拍陽性妊娠率は、38602 試験と異なり、0.125mg 群の妊娠率が最も高かった。安全性に関しては、投与量と有害事象発現率との間に関係は認められなかった。申請者は、38649 試験計画時に至適用量の選択基準として①本剤投与期間中の LH 上昇発現率が 5%を超えない、②胚移植当たりの胎児心拍陽性妊娠率が 20%以上である、③安全性プロファイルが許容できるものである、の 3 点を設定しており、本試験成績はこの全てを満たしていたことから、日本人女性においても 0.25mg が至適用量であると説明している。また、38602 試験とのブリッジング成立要件として設定した①早期 LH 上昇発現率の用量反応性がグラフ及び統計解析上平行に見えること、②胎児心拍陽性妊娠率が類似していること、及び③有害事象の特性が両試験で類似していること、を満たしていることと判断し、海外臨床試験成績を外挿することは妥当であると説明している。

申請者は、38649 試験及び 38602 試験における胎児心拍陽性妊娠率と用量との関係が類似していなかったことについて、人口統計学的要因（年齢、体重、BMI）、不妊特性（不妊の種類、不妊原因、不妊期間）、内分泌学的特性（LH、E2、プロゲステロン、FSH）、調節卵巣刺激及び生殖補助医療の特性（本剤投与開始日の recFSH 投与、得られた良好胚数、移植された良好胚数、黄体期管理の開始日）について層別し詳細に検討したが、いずれの要因によっても妊娠率のパターンの違いを説明することはできず、各投与群の被験者数が少なかったことにより偶然発現した差異と考えられると説明している。

機構は、当該治療領域において、同様の背景を持つ患者での妊娠率の想定されうる変動範囲について、文献報告及び診療実態から説明するよう求め、申請者は次のように回答した。

妊娠率の変動としては、季節変動、施設間での変動、施設内での変動等が考えられる。単一施設において生殖補助医療に参加した患者の妊娠率が季節あるいは他の因子で変動するかどうかを検討した文献報告においては（Hum Reprod; 18: 2485-8,2003）、40 歳以下の生殖補助医療施行患者 3,522 例（新鮮胚周期）を対象とした、4 年間（1996～1999 年）にわたる試験期間中、月間の治療周期あたりの妊娠率は 10.5～34.1%（平均 21.4%）、胚移植あたりの妊娠率は 13.6～41.0%（平均 27.3%）であったが、この変動は季節あるいは他の因子に基づくものではなかった。この結果から、生殖補助医療施設での日常診療において、妊娠率が不規則に変動していたことが示されている。

機構は、次のように考える。38602 試験の結果から、LH 上昇を十分に抑制しうる用量は 0.25mg 以上であること、胎児心拍陽性妊娠率については、0.25mg 以下の用量群と比較して 0.5mg 以上の用量群で胎児心拍陽性妊娠率が低くなっていることから、0.25mg 以下の用量を選択することが妥当であると考え。したがって、LH 上昇抑制すなわち早発排卵防止及び妊娠率の上昇のいずれの観点からも、0.25mg を本剤の至適用量として選択し、海外第Ⅲ相試験の本剤群の用量としたことは妥当であったと考える。また、海外第Ⅲ相試験において、対照薬である複数の GnRH アゴニストと同程度の LH 上昇抑制及び妊娠率が認められていることから、本剤 0.25mg は既存の薬剤と同様の有効性が期待される用量であると考え。以上より、海外の情報に基づけば、本剤の至適用量は 0.25mg であると考え。

国内試験である 38649 試験については、LH 上昇抑制の観点からは 38602 試験と同様の用量反応関係を示しており、0.25mg 以上が LH 上昇を十分に抑制しうる用量と考える。一方、

胎児心拍陽性妊娠率の観点からは、0.125mg がもっとも高い成績が示されているが、当該用量群においては LH 上昇を十分に抑制できておらず、本剤の IVF プロトコールにおける使用目的は LH の上昇を抑え卵胞が発育するまでの排卵を抑制することが目的であることを考慮した場合適切な用量とはいえない。妊娠率の用量反応関係が 38602 試験と異なったことについては、調節卵巣刺激を用いた IVF 治療においては患者背景や施設間差、併用する薬剤等の数多くの要因が複合的に妊娠に影響を及ぼしうるものであることから、胎児心拍陽性妊娠率という指標は本剤の用量反応性を敏感に捉えることができる指標とはいえないために生じた結果である可能性があるものとする。よって、国内試験において 0.25mg 群投与により示された妊娠率は海外第Ⅲ相試験における本剤群と同様であり大きく劣る結果とは言えないことを勘案すれば、日本人における至適用量も海外と同様 0.25mg であると考えられる。

以上の検討に基づいて、機構は、日本人における本剤の用量として申請用法・用量である 0.25mg を選択することは妥当であり、また、日本人における本剤の有効性及び安全性を評価する上で海外臨床試験成績を利用することは可能と判断している。以上の機構の判断については、専門協議の議論を踏まえた上で最終的に判断したい。

2) 用法・用量の調節について

①体重による調節

38641 試験においては、本剤の固定用量投与法と、体重による調整用量投与法の比較が行われ、有効性について、recFSH 投与期間において LH 上昇 ($LH \geq 10IU/L$) の発現率、胎児心拍陽性妊娠率（治験薬投与あたり及び胚移植あたり）は、固定用量群及び調整用量群で同様であり、hCG 投与日における卵胞の数及び大きさ、得られた卵胞数、受精卵数、受精率及び良好胚数も両群で同様であった。機構は、以上の成績に基づき、患者の体重による用量の調節の必要はないと判断した。

②卵巣の反応性による調節

提出された添付文書（案）の用法・用量に関連する使用上の注意として、「FSH 製剤に対し卵巣の反応性の高い患者では本剤の投与は FSH 製剤投与の 5 日目に、卵胞発育が認められない患者では FSH 製剤投与の 7 日目以降に開始してもよい」旨の記載がなされている。一方、本剤の有効性を検討した国内外の臨床試験においては、卵巣の反応性の高い患者と考えられる PCOS 患者に加えて、FSH 又は hMG 製剤に対して卵巣反応がなかったあるいは低かった既往を持つ患者は除外されており、患者の卵巣の反応性による本剤の有効性及び安全性、加えて用量反応関係の情報は十分得られているとはいえない。

機構は、卵巣の反応性の高いと考えられる患者及び低いと考えられる患者はどのように診断され、それぞれの場合においてどのような本剤の投与が推奨されるのかについて説明するよう求め、申請者は次のように回答した。

卵巣の反応性の高い患者の多くが PCOS を有する事が知られている。PCOS を有さないが、高い反応性を示す患者も存在し、これらの患者は、少なくとも 1 回の調節卵巣刺激の治療を受けた後に卵巣の反応性の高いと確認されることとなる。また、反応性が低い患者は、過去の調節卵巣刺激の治療周期において採卵数が 3 個以下の場合、あるいは卵巣の反応性が低く

治療が中止となった場合等に卵巢の反応性が低いと判断されることとなる。

38607試験及び103001試験で本剤の投与前にLH上昇を発現した患者(38607試験で20例、103001試験で30例)の卵巢刺激特性を検討したところ、全症例と比較して初期の卵胞発育が早く、血清中E2値がより高く上昇していた。このような患者は卵巢の反応性の高い患者と考えられ、本剤の投与をFSH製剤による刺激の5日目に行えば早期LH上昇は抑えられたものと考えられる。

卵巢の反応性が高いことが想定される、以前の治療周期で高い反応を示した患者あるいはPCOSと診断された患者の場合は、刺激の5日目に卵胞の発育程度を確認し、本剤を刺激の5日目から開始するかあるいは6日目からにするのか決定することが望ましいと考える。また、卵巢の反応性が低い患者については、卵巢刺激が開始され、卵胞の発育が認められず低反応であることが超音波断層法で確認された場合に、本剤の投与を遅らせることが可能と考える。しかしながら、より高い妊娠率が固定された投与日(刺激の6日目)で得られる傾向があるという報告があるため、本剤の投与を刺激の8日目以降に遅らせるべきではないと考える。

機構は、当該領域においては過去の治療歴等に基づいて治療法やFSH製剤の使用法、黄体期管理等の併用薬の使用法等が患者個々に応じて選択され使用されていることを踏まえれば、調節卵巢刺激を用いたIVFプロトコルを実施する施設において、医師が、過去の治療周期から得られた卵巢の反応性の情報に基づいて本剤の投与開始時期を調節することは想定されるものとする。しかしながら、臨床試験においては卵巢の反応性に応じて投与開始時期を変更した経験が得られていないことから、添付文書において具体的な投与開始時期を明示するほどの十分な根拠は乏しいと考える。以上、卵巢の反応性に応じた投与開始時期に関する情報提供については、専門協議における議論を踏まえ、判断したい。

3) 複数周期の使用について

申請者は、本剤を複数周期に渡って使用した際の有効性及び安全性について、次のように説明している。

3周期にわたって本剤を用いたIVFプロトコルを実施した38608試験(参考資料)において、本剤は3周期にわたって早期LH上昇を抑制しており、LH上昇(10IU/L)が認められたのは第1周期1/168例及び第3周期1/30例のみであった。胎児心拍陽性妊娠率及び妊娠継続率は治療周期間で同程度であり、胎児心拍陽性妊娠率は16.7%から20.3%、妊娠継続率は16.5%から17.3%の範囲であった。平均採卵数及び良好胚数は第1周期に比べて第2及び第3周期で減少する傾向が見られたが、卵巢の反応が不十分であった患者が第1周期と比較し第3周期で増加していたことから、本剤を複数周期使用したことではなく、recFSHへの反応性の違い等といった、第2及び第3周期の投与を受けた被験者の母集団が第1周期の母集団とは異なっていたことが理由であったものとする。安全性については、有害事象及び重篤な有害事象の発現率は第1周期から第3周期までほぼ同程度であり、特定の有害事象の増加は認められていない。また、抗Org37462抗体に関しては、1周期目の被験者163例、2周期目の77例及び3周期目の30例について評価が行われ、抗Org37462-Ig抗体及び抗Org37462-IgE

抗体は全ての被験者で認められなかった。以上より、本剤を反復して使用した際の有効性は示され、安全性も認められたと考える。

機構は、上記の回答を了承した。

4) 併用する FSH 製剤による影響について

本剤の有効性を確認した臨床試験においては、recFSH 製剤を用いた調節卵巣刺激が行われているが、市販後、LH も含有する hMG 製剤が用いられる場合も想定される。機構は、本剤を用いた IVF プロトコールにおいて、recFSH 製剤及び hMG 製剤を用いた場合に有効性及び安全性にどのような差異が生じるのか、及び、併用治療や患者選択等への考慮が必要か否かについて説明するよう求め、申請者は次のように回答した。

GnRH アンタゴニストを用いた周期で、hMG 製剤及び recFSH 製剤を用いた調節卵巣刺激を比較した研究報告において、recFSH 群 (35 例) では、hMG 群 (35 例) と比較して採卵数 (平均±SD) が多かったが (recFSH 群 17.7 ± 10.2 個 vs. hMG 群 10.7 ± 5.6 個)、受精率 (75.3% vs. 77.7%)、着床率 (34.6% vs. 40.1%) 及び妊娠率 (48.4% vs. 50.0%) は両群で同様であった (Hum Reprod; 20 (Suppl. 1), i118,2005)。hMG 製剤を用いた調節卵巣刺激を行い、GnRH アナログとして用いた本剤及びブセレリンを比較した研究報告では、本剤投与群及びブセレリン投与群それぞれにおいて、妊娠率: 25.5% (12/47 例) vs. 30.0% (15/50 例)、OHSS 発現率: 4.3% (2/47 例) vs. 4.0% (2/50 例) (Middle East Fertil Soc J; 10: 49-54,2005) という結果が得られている。また、国内では、本剤と hMG 製剤を用いた調節卵巣刺激 (22 例 23 周期) において、採卵数 (平均±SD) 5.5 ± 3.7 個、妊娠率 30.41% (7/23 例) であったとする報告がある (産婦人科の世界;57: 807-11,2005)。既承認薬である酢酸セトロレリクスの申請資料では、酢酸セトロレリクスと hMG 製剤を用いた調節卵巣刺激の結果が記載されており、有効性及び安全性が確認されている。本剤は酢酸セトロレリクスと同様の薬理作用を有しており、臨床的な位置付けもほぼ同じと考えられるため、本剤が hMG 製剤とともに調節卵巣刺激に用いられた場合にも recFSH 製剤の場合と同様の有効性及び安全性が認められるものとする。

以上の情報を踏まえ、本剤を用いた調節卵巣刺激において recFSH 製剤あるいは hMG 製剤を用いた場合に有効性及び安全性に大きな差異が生じる可能性は極めて低いと考える。したがって、併用治療や患者選択等に対して特に考慮する必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

(4) 効能・効果について

申請効能・効果の設定根拠について、申請者は次のように説明している。IVF-ET 等の生殖補助医療における本剤の役割は、血清中 LH 濃度の上昇を抑制することにより調節卵巣刺激における早発排卵を防止することである。すなわち、血清中 LH 濃度の上昇抑制は本剤の薬理作用を直接に反映しており、調節卵巣刺激及びそれに続く IVF により健康な生児を得るための過程において重要な役割を担うものとする。有効性を評価した臨床試験において、LH 上昇の抑制及び妊娠率に関して有効性を示す結果が得られていることから、本剤の効能・効果を「調節卵巣刺激下における早発排卵の防止」と設定した。

機構は、「(2) 有効性について」に記載したとおり、IVF-ET 等の生殖補助医療において、調節卵巣刺激下における早発排卵の防止に対する本剤の有効性は示されたと判断している。したがって、本剤の効能・効果を、「調節卵巣刺激下における早発排卵の防止」とすることは妥当と判断した。

(5) 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、調節卵巣刺激法に十分な知識及び経験のある医師のもとで、併用薬（FSH を含む）の適切な使用等も含めた適切な環境下で本剤を用いた生殖補助医療が実施される限り、本剤の安全性は忍容可能な範囲であると判断している。また、出生した児に対する安全性については国内臨床試験における情報が限られているため、製造販売後において情報を収集する必要があると考える。

機構は、頻度の多い有害事象、OHSS、流産、及び本剤使用後に妊娠した症例における出生児の安全性について検討を行った。抗体産生及びヒスタミン遊離作用に関連する安全性については、薬理試験成績の項の「(2) 抗体産生について」及び「(3) ヒスタミン遊離作用について」に記載した。

1) 頻度の高い有害事象について

調節卵巣刺激が適用された患者（38602、38607、38608、38616、38641、38649 及び 103001 試験）において発現した有害事象のうち、本剤を投与された全被験者において発現率が 1% を上回る有害事象は稽留流産、自然流産、頭痛、鼻咽頭炎、悪心、OHSS、骨盤痛及び膣出血の 8 事象であり、ほとんどが本剤との因果関係を否定されている。

2) OHSS について

国内の 38649 試験及び海外の 38602、38607、38608、38616、38641、38649 及び 103001 試験における本剤群及び対照薬群の OHSS の発現頻度は下表の通りであった。

表 23 OHSS の発現した被験者数と割合（％）（重症度別）

試験	38649 試験	38602, 38607, 38608, 38616, 38641, 103001 試験	38607 試験	103001 試験	38616 試験
程度 ^a	本剤群 (N=266)	本剤群 (N=1589)	ブセレリン群 (N=236)	リュープロライド群 (N=99)	トリプトレリン群 (N=111)
	n (%)	n (%) ^b	n (%)	n (%)	n (%)
軽度	12(4.5)	20(1.3)	4(1.7)	0	1(0.9)
中等度	5(1.9)	23(1.4)	10(4.2)	0	0
高度	4(1.5)	9(0.6)	0	2(2.0)	0
計	21(7.9)	52(3.3)	14(5.9)	2(2.0)	1(0.9)

a 程度は WHO の基準（1973 年）に基づき、グレードⅠ：軽度、グレードⅡ：中等度、グレードⅢ：高度とした

b 38608 試験については第 1 周期の結果のみを含めた

申請者は、日本人被験者において海外の成績と比較して OHSS の発現率が高かった理由について、次のように説明している。

OHSS の発現率は日本人被験者でより高い結果となっているが、OHSS の程度をみると、日本人では軽度の OHSS の割合が多く、中等度及び高度を合計した OHSS の発現率は国内外で大きな違いは認められていない。また、海外第Ⅲ相試験である 38607 試験、103001 試験及び 38616 試験では、全体の OHSS 発現率がそれぞれ 2.4% (11/462 例)、6.1% (12/197 例) 及び 1.8% (4/226 例) であったことから、38649 試験での OHSS 発現率のみが特に高いというものではないと考える。また、日本産科婦人科学会の報告 (日産婦誌; 48: 857-61,1996) によると、1995 年後半に入院を必要とした OHSS の発現率は 6.5% (5,365 周期のうち 347 例) であり、日本人被験者における中等度以上の OHSS 発現率と類似していた。

機構は、OHSS は卵巣刺激で用いられる FSH 及び hCG 製剤の投与に関連した事象であり、本剤の作用機序を踏まえると、本剤の OHSS への関連は否定的であること、国内試験において発現した OHSS は本剤との因果関係が否定されていること、また、GnRH アゴニストを対照薬とした比較試験において本剤と GnRH アゴニストで同様の発現率が認められていることから、生殖補助医療に精通した医師のもとで使用される限りは、本剤について日本人において特に OHSS の懸念があるような結果は示されていないものとする。しかしながら、OHSS は調節卵巣刺激に関連して起こる重篤な有害事象であり、本剤を用いたプロトコールにおいても従来通りの注意は必要と考える。また、本剤を含む GnRH アンタゴニストは GnRH アゴニストと比較して OHSS の発症低下が期待できるとする報告 (Hum Reprod Update; 12: 651-71,2006、Hum Reprod; 15: 526-31,2000、Hum Reprod; 15: 1490-8,2000) があること、OHSS を発症しやすいことで知られる PCOS 患者における本剤の投与経験は臨床試験では得られていないことを踏まえ、製造販売後における広い患者層の情報収集が必要と考える。

3) 流産について

本剤 0.25mg 投与時の流産 (有害事象名が流産、完全流産、不全流産、稽留流産、自然流産、子宮内胎児死亡として報告されたものの合計) の発現率は、38649 試験で 6.9% (6/87 例) 及び 38602 試験で 2.9% (2/70 例) であり、国内試験の方で高い発現率が認められた。申請者は、海外第Ⅲ相試験である 38607 試験、103001 試験及び 38616 試験では、流産の発現率がそれぞれ、4.3% (20/462 例)、6.6% (13/197 例) 及び 9.7% (22/226 例) であり、38649 試験と同様であったこと、日本産科婦人科学会の研究資料 (日産婦誌;54:N1-N10,2002) によれば、自然流産の頻度は全妊娠の 8~15%、妊娠周期別では妊娠 5~7 週 (全流産のうち 22~44%)、8~12 週 (34~48%)、13~16 週 (6~9%) であると報告されていることから、38649 試験での流産発現率は、日本の医療実態と比較して特段高いものではないと申請者は説明している。

機構は、海外第Ⅲ相試験の結果及び日本における医療実態の報告も鑑み、38649 試験で認められた流産の発現率は特段高いものではなく、申請者の説明を了解した。

4) 出生児の情報について

機構は、38649 試験において妊娠が確認された症例における妊娠・分娩・新生児の安全性

を確認するフォローアップ調査の結果について、海外臨床試験において実施した出生児のフォローアップの結果及び国内の自然分娩での成績も踏まえて説明するよう申請者に求め、申請者は次のように回答した。

38649 試験では、胚移植が実施された 244 例のうち 67 例に胎児心拍陽性妊娠が確認され、このうちフォローアップ調査の契約を結ぶことができた 6 施設の 32 例について出生児の評価を実施した。単胎妊娠からの出生児が 20 例、多胎妊娠からの出生児が 20 例であった。先天性奇形は、出生時には報告されず、新生児の 1 年間の追跡調査の間に 1 例 (2.5%) 鼠径ヘルニアが報告された。精神運動発達についての調査は実施していない。有害事象は、18/40 例 (45.0%) の新生児に発現した。発現率の最も高かった有害事象は早産 8/40 例 (20.0%) であり、いずれも多胎妊娠例における出生児であった。高度の有害事象は 2 例 (5.0%) に発現し、このうち 1 例の新生児が早産及び新生児呼吸窮迫症候群のため生後 6 週に死亡した。

海外臨床試験 5 試験で妊娠に至った被験者を対象にしたフォローアップ試験 5 試験 (38603 試験、38614 試験、103002 試験、38615 試験及び 38625 試験) では、胎児心拍陽性妊娠が確認された計 481 例 (本剤群 347 例及び GnRH アゴニスト群 (リュープロライド、ブセレリン及びトリプトレリン) 134 例) のうち、出生児 606 例 (本剤群 424 例及び GnRH アゴニスト群 182 例) についての調査が実施された。単胎妊娠からの出生児が 345 例 (本剤群 254 例及び GnRH アゴニスト群 91 例)、多胎妊娠からの出生児が 261 例 (本剤群 170 例及び GnRH アゴニスト群 91 例) であった。本剤群 27 例 (6.4%) 及び GnRH アゴニスト群 9 例 (5.0%) に何らかの先天性奇形 (染色体異常を含む) が報告された。調査を受けた新生児において、精神運動発達異常は報告されていない。外国フォローアップ試験において何らかの調査が可能であった症例のうち、190/620 例 (30.6%) に 1 件以上の有害事象の発現が報告された (本剤群 126/437 例 (28.8%) 及び GnRH アゴニスト群 64/183 例 (35.0%))。このうち 10 例 (本剤群 8 例 (1.8%) 及び GnRH アゴニスト群 2 例 (1.1%)) が出産後に死亡し、このうち 6 例は高度の未熟児であったことが死亡原因であり、他の 4 例の死亡原因はそれぞれ気管支炎、新生児呼吸抑制、敗血症及び血液量減少であった。本剤群で最も発現率が高かった有害事象は、「早産」(5.5%) であり、次いで「早産児」(4.3%) であった。ブセレリン群、リュープロライド群及びトリプトレリン群における「早産」の発現率は、それぞれ 14.8% (8/54 例)、7.4% (6/81 例) 及び 0%、「早産児」の発現率は、それぞれ 12.3% (10/81 例)、16.7% (9/54 例) 及び 14.6% (7/48 例) であった。

IVF-ET での出生児における先天性異常の発生率は、自然妊娠での出生児に比べ高いという海外の報告がある (自然妊娠群 4.2% (168/4000 例)、ICSI 群 8.6% (26/301 例)、IVF 群 9.0% (75/837 例) (N Eng J Med 2002; 346:725-30))。国内においては、IVF-ET における先天性異常の発生率は 3.3% であるとの報告がある。日本産婦人科医会による先天異常モニタリングでは、2005 年度の奇形児出産頻度は 1.95% (奇形児総数 : 1049、分娩総数 : 70064、出産時総数 : 72229) であった。以上、本剤群及び GnRH アゴニスト群には先天性奇形発現率においても問題となる差は認められず、文献で報告されている一般的な先天性奇形発現率と類似していた。国内 38649 試験における先天性奇形発現率も、調査例数は限られるものの、文献で報告されている発現率と類似していた。また、海外試験では本剤群と GnRH アゴニスト群とで有害事象の発現率は類似していた。以上より、本剤は、本剤が投与された母親から出生し

た児に対して安全であると考えられた。

また、申請者は、添付文書（案）において、IVF 及び ICSI においては複数の胚が移植されることがあるため多胎妊娠の可能性が高くなり、多胎妊娠となった場合流早産等の合併症を起こしやすく、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、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わずかに高いとの報告があること等の情報提供を行っている。

機構は、上記回答を踏まえ、本剤を用いた IVF プロトコールによる妊娠例においては、有害事象及び先天性奇形の発現率は GnRH アゴニストを用いたプロトコールと同程度と考えるが、申請者が説明するように国内における情報は限られるため製造販売後において出生児の調査は必要であるとする。

(6) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査として、未知の副作用、本剤の使用実態下における副作用の発現状況の把握、並びに安全性及び有効性等に影響を与えると考えられる要因を調査することを目的とした使用成績調査を計画している。予定症例数は、0.3%以上の頻度で発現する未知の副作用を 95%以上の信頼性で検出するために必要とされる症例数として 1000 例を予定している。有効性については、採卵数、良好胚数、妊娠率等について影響を与える患者背景因子について考察するため、背景因子別の有効性を検討する。特に、臨床試験に組み入れられていないが本剤が投与される可能性がある PCOS、高 PRL 血症の治療歴を有する患者及び卵巣機能不全の徴候を有する患者において、用法・用量と安全性及び有効性との関係についても情報を収集することとする。また、使用成績調査の中で妊娠が確認された症例については、特定使用成績調査として妊娠・分娩時の情報及び出生児に関する情報を収集する。母親は妊娠確認から出産まで、出生児は出生児及び出生から生後 1 年 6 ヶ月まで追跡調査することとしており、妊娠例 200 例程度、出生児 100 例程度を予定している。出生児に異常が認められた場合には、受診した小児科等からその詳細を可能な限り調査する予定である。

機構は、申請者が計画している製造販売後調査の内容は概ね妥当であるとする。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1、5.3.5.1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、医療機関の長が治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等の一部において治験審査委員会の継続の適否に関する意見を聴いていなかったこと、治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等報告に係る治験審査委員会の審議が手順書に則り運営されていなかったことと安全性情報伝

達の不備（以上実施医療施設）などが認められた。、治験依頼者において重篤で予測できない副作用等の情報入手から治験責任医師及び実施医療機関の長に速やかに通知されていないことが認められたが、大きな問題は認められていないことから、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、次のように判断している。有効性について、国内第Ⅱ相試験（38649 試験）の評価項目である胎児心拍陽性妊娠率及び早期 LH 上昇抑制に関して、海外臨床試験と同様の有効性が認められたことから、調節卵巣刺激下における早発排卵防止に対する本剤 0.25mg の有効性は示されたと考える。また、安全性については、国内第Ⅱ相試験（38649 試験）において特段問題となる有害事象は認められておらず、適切な注意喚起のもと使用すれば認容可能と考える。したがって、本邦の不妊治療における早発排卵防止の新たな選択肢として本剤を臨床現場に供する意義はあると考える。なお、本剤の使用に際して必要となる注意喚起、製造販売後調査において検討すべき事項及び情報収集等に関しては、専門協議の結果も踏まえて最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 20 年 5 月 15 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ガニレスト皮下注 0.25mg シリンジ
〔一 般 名〕	ガニレリクス酢酸塩
〔申 請 者〕	日本オルガノン株式会社
〔申請年月日〕	平成 18 年 12 月 26 日（医薬品製造販売承認申請）
〔特 記 事 項〕	なし

II. 審査内容

機構は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 本剤の臨床的位置付けについて

GnRH アンタゴニストである本剤は、GnRH アゴニストと比較して妊娠率がやや低いとする試験成績及び文献報告はあるものの、治療期間を短縮できる、FSH 製剤の投与量を減らすことができる等といったメリットを有し、類薬（酢酸セトロレリクス）と同様の有用性が示されていることから、IVF プロトコールにおける早発排卵防止の新たな選択肢として臨床現場に供する意義があるとする機構の判断は、専門委員より支持された。

2. 有効性について

(1) 有効性の評価について

機構は、本剤を用いて行う調節卵巣刺激の真のエンドポイントは健康な児を得ることであり、本剤の調節卵巣刺激を用いる不妊治療における使用目的は、採卵を行うために十分卵胞が発育するまで排卵を予防するとの観点から、「胎児心拍陽性妊娠率」及び早発排卵防止のサロゲートエンドポイントである「早期 LH 上昇 (10IU/L 以上) 抑制」各々について評価を行った。その結果、国内外の臨床試験成績において、本剤は早発排卵を十分に予防しうるものであり、胎児心拍陽性妊娠率についても GnRH アゴニストの成績と比較するとやや下回るものの大きく劣らない結果が得られていることから、本剤の有効性は示されたと判断した。以上の機構の判断は専門委員より支持された。

(2) 多嚢胞性卵巣症候群等の内分泌異常を有する患者に対する投与について

臨床試験においては、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の患者、高プロラクチン (PRL) 血症の治療歴を有する患者及び卵巣機能不全の兆候を有する患者等、内分泌異常を有する患者への投与経験が得られていないが、本剤の作用機序等を考慮すると一定の有用性が見込まれ、

本剤により利益を享受する症例の存在が推察されることから、機構は、これらの患者に対し本剤の投与を制限すべきではないと考える。しかしながら、PCOS 患者は卵巣の反応性が高い等、臨床試験の対象患者と異なる内分泌特性を有することを踏まえ、これらの患者に対する本剤の用法・用量と有効性及び安全性との関連について、製造販売後調査において情報収集を行う必要があると考える。以上の機構の判断は専門委員より支持された。

また、専門協議において、類薬である GnRH アゴニストを甲状腺機能障害の既往がある患者に投与した際に亜急性甲状腺炎を発症した報告がなされていることを踏まえ、PCOS 等に加えて、甲状腺疾患や副腎疾患を有する患者及び既往のある患者についても情報を収集すべきであるとの意見が出された。

機構は、甲状腺疾患及び副腎疾患を有する患者及び既往のある患者に対して本剤を投与した場合の有効性及び安全性について、現在までに得られている本剤及び類薬の情報に基づいて説明するよう求め、申請者は次のように回答した。GnRH アゴニストと甲状腺疾患の関連を文献調査したところ、2 例の患者でブセレリンを 4 ヶ月間投与後に抗 TSH 抗体の増加に伴う甲状腺中毒症 (Graves thyrotoxicosis) が発症し、1 例の患者でリュープロレリンを 4 ヶ月間投与後に抗甲状腺顆粒抗体の増加に伴う無痛性の甲状腺炎が発症したとの報告があった (Thyroid;13: 815-8. 2003)。また、リュープロレリンの 5 回目の投与後 2 週間 (投与開始から約 4.5 ヶ月後) に軽い甲状腺中毒症の症状が認められた慢性的特発性血小板減少性紫斑病の 1 例が報告されている (Endocrine Journal; 47: 783-5. 2000)。生殖補助医療に用いられる本剤の投与期間は 5 日間前後であり、これらの報告のようには投与期間が長くないため、本剤の投与が甲状腺機能に悪影響を及ぼす可能性は低いと考える。GnRH アンタゴニストについては、本剤を用いた生殖補助医療において、甲状腺機能が異常の患者と甲状腺機能が正常の患者とで妊娠率が同等であったとする報告が 2 報あり (Hum Reprod; 20: 1529-33. 2005、J Endocrinol Invest; 30: 3-8. 2007)、うち一報 (Hum Reprod; 20: 1529-33. 2005) においては甲状腺機能が異常の患者で出生率が劣っていたという結果が報告されている。副腎疾患については、GnRH アゴニスト及びアンタゴニストともに、副腎疾患に関連した文献は見つからなかった。また、本剤の市販後の安全性データを調査したところ、本剤が甲状腺機能及び副腎機能に悪影響を及ぼしたという情報は見つからなかった。以上より、生殖補助医療に本剤を用いる場合、甲状腺疾患及び副腎疾患を有する患者及び既往のある患者に対して特に制限を設ける必要はないと考える。しかしながら、これらの背景を有する患者に対しては製造販売後調査において情報収集に努めることとする。

機構は、本剤の投与期間が短期間であるために本剤が甲状腺疾患を有する患者の甲状腺機能に悪影響を及ぼす可能性は低いとする申請者の考察は慎重さを欠くものと考えているが、現時点で得られている情報を踏まえ、甲状腺及び副腎疾患を有する患者に対して本剤の投与を制限すべきものではないと判断した。申請者は、製造販売後調査においてこれらの疾患を有する患者及び既往のある患者についても情報収集を行う旨を説明しており、機構は、申請者の対応を妥当なものと判断している。

3. 用法・用量について

(1) 用量について

海外においては、用量設定試験（38602 試験）の結果に基づいて 0.25mg/日が選択され、第Ⅲ相比較試験においても 0.25mg/日の有効性及び安全性が確認されている。一方、国内第Ⅱ相試験（38649 試験）においては、胎児心拍陽性妊娠率について 0.125mg 群でもっとも高い結果であったが、LH 上昇抑制効果について 0.125mg 群では LH 上昇を十分に抑制できておらず、0.25mg/日以上用量群で 38602 試験と同様に十分な LH 上昇抑制効果が確認された。本剤の使用目的が LH の上昇を抑え卵胞が発育し採卵に至るまでの排卵を防止することであるとの観点からは 0.125mg は適切な用量とはいえないこと、0.25mg/日以上用量群で十分な LH 上昇抑制効果が確認されており、0.25mg 群における胎児心拍陽性妊娠率についても海外臨床試験における本剤の成績と比較しても大きく劣るものとは考えられないこと、胎児心拍陽性妊娠率は、IVF プロトコールにおいて種々の要因により複合的な影響を受ける指標であり、38649 試験における胎児心拍陽性妊娠率の用量反応関係が 38602 試験と異なったことは偶発的な変動によるものである可能性も否定できないことを踏まえ、機構は、本剤の至適用量は 0.25mg/日とすることが妥当と判断した。

専門協議において、38649 試験でみられた胎児心拍陽性妊娠率の変動は当該治療領域においては想定される範囲内であり、早発排卵を確実に防止できる 0.25mg/日を選択すべきであるとの意見、ばらつきの大きい胎児心拍陽性妊娠率の結果からは 0.25mg/日を至適用量とする根拠は不十分と考えるが、0.125mg/日では LH 上昇の抑制が十分になされないとの観点から海外臨床試験成績も踏まえ 0.25mg/日を用量として選択することはやむを得ないとの意見が出された。

以上の議論を踏まえた協議の結果、専門委員の意見は本剤の用量を 0.25mg/日とすることで一致した。

（2）投与開始時期について

申請者は、添付文書（案）において、用法・用量に関連する使用上の注意として、「FSH 製剤に対し卵巣の反応性の高い患者では、本剤の投与は FSH 製剤投与の 5 日目に、卵胞発育が認められない患者では FSH 製剤投与の 7 日目以降に開始してもよい」と設定している。機構は、患者の卵巣の反応性に応じて本剤の投与開始時期を調節することによるメリットはあると考えるが、臨床試験等において検討された結果に基づく設定ではないことから、具体的な投与開始時期を設定する根拠は十分ではないと考える。したがって、本剤の有効性及び安全性を検討した試験で実施された投与方法に基づいて、「本剤の投与開始時期は FSH 製剤の投与開始 6 日目とし、医師の判断により投与開始時期を調節できる」との情報提供が適切とする機構の判断は専門委員より支持された。

機構は、申請者に投与開始時期に関する情報提供を再考するよう求め、申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意の項に「本剤の投与開始時期は FSH 製剤の投与開始 6 日目とし、医師の判断により投与開始時期を調節できる」と記載する旨回答したことから、機構は回答を了承した。また、申請者は、製造販売後調査においては、本剤の投与開始時期が FSH 製剤の投与開始 6 日目でない場合にその理由を記載する欄を設ける等の方策により投与開始時期に関する情報収集を実施する旨を説明しており、機構は、申請者の対応は妥当なものとする。

(3) 用法・用量の記載について

申請者は、添付文書（案）の用法・用量について、「原則として卵胞刺激ホルモン製剤投与の6日目から開始し、ガニレリクスとして0.25mgを1日1回皮下に連続投与する。」と設定している。機構は、「1日1回皮下に連続投与する。」との表記については、皮下に連続して持続注入する薬剤もあるため、本剤の適正使用及び医療事故防止の観点から用法・用量について再考するよう求め、申請者は用法・用量の記載を以下のように修正すると回答した。

【用法・用量（案）】

「原則として卵胞刺激ホルモン製剤投与の6日目から開始し、ガニレリクスとして0.25mgを1日1回皮下に連続投与する。」

【変更後】（下線部は変更箇所を示す）

「原則として卵胞刺激ホルモン製剤投与の6日目から開始し、ガニレリクスとして0.25mgを1日1回皮下に連日投与する。」

機構は、申請者の回答を了承した。

4. 効能・効果について

臨床試験において、本剤の調節卵巣刺激におけるLH上昇抑制、すなわち早発排卵の防止に対する有効性は示されていることから、本剤の効能・効果を「調節卵巣刺激下における早発排卵の防止」とすることは妥当との機構の判断は専門委員より支持された。

5. 安全性について

機構は、提出された臨床試験成績を評価した結果、調節卵巣刺激法に十分な知識及び経験のある医師のもとで、FSH製剤等の併用薬の使用も含めた適切な環境下で本剤を用いた生殖補助医療が実施される限り、本剤の安全性は忍容可能な範囲であると判断した。しかしながら、臨床試験で投与経験がないPCOS患者や高PRL血症の既往を有する患者等における安全性については製造販売後の情報収集が必要であること、並びに出生児に対する影響については国内における情報は限られていることから、製造販売後における出生児の調査は必要であると判断した。以上の機構の判断は専門委員より支持された。

6. 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査として、未知の副作用、使用実態下における副作用発現状況、並びに安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因を調査することを目的とした使用成績調査（目標症例数1,000例）を計画している。また、特定使用成績調査として、妊娠例及び出生児の調査が計画されている。機構は、本剤に起因する有害事象ではないものの、調節卵巣刺激に関連して起こる重篤な有害事象である卵巣過剰刺激症候群（OHSS）について製造販売後調査において情報収集する必要があること、臨床試験で投与経験がないPCOS患者、高PRL血症の既往を有する患者、卵巣機能不全の兆候を有する患者等における安全性、並びに出生児に対する影響について、製造販売後調査において確認することが適当であると

判断した。以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

専門委員より、製造販売後調査においては、甲状腺疾患及び副腎疾患等の内分泌異常を有する患者における本剤の有効性及び安全性についても情報収集すべきとの意見、出生児の調査に関しては、偏りのない情報を得るためには調査内容及び実施体制について十分に検討した上で実施する必要があるとの意見、出生児に関する十分な情報を得るための症例数設定が必要であるとの意見、本剤使用周期において採卵された受精卵を同一周期で移植したのか、あるいは凍結胚周期で移植したのかの情報と、その後の妊娠等の経過についても情報収集すべきとの意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は製造販売後調査において、上記内容について情報収集が可能となるよう実施計画案の再検討を求めた。

申請者は、次のように回答した。出生児の調査については、妊娠例及び出生児の調査可能な施設を選択して可能な限り調査を行うこととする。また、調査項目として、合併症及び既往歴で甲状腺疾患及び副腎疾患等のその他の内分泌異常の有無、本剤投与時の OHSS の発現状況、及び本剤の使用周期で採卵された受精卵を同一周期に移植したかあるいは凍結胚として移植したかの情報についても収集する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、申請者は、出生児の調査も含めた製造販売後調査の症例数設定根拠について、次のように説明している。海外のフォローアップ試験において、「先天性、家族性及び遺伝性障害」に分類される有害事象は 23/437 例（5.3%）に計 30 件発現していることを踏まえ、出生児に 3%以上の頻度で発現する副作用を 95%の確率で少なくとも 1 件検出できるように、出生児の目標症例数として 100 例を設定した。出生児の調査においては、母親の同意が得られない可能性や、同意が得られても調査期間中に追跡不能となる可能性があることが想定されるため、妊娠症例のうち最大で半数が脱落した場合に備え、200 例の妊娠症例を収集することとした。国内臨床試験における本剤 0.25mg 投与時の胎児心拍陽性妊娠率が 23.8%であったこと、胎児心拍陽性妊娠となった症例のうち少なくとも 85%から妊娠症例に関する調査に協力する旨の同意を得られると想定されることを踏まえ、200 例の妊娠症例を収集するためには、使用成績調査における調査予定症例数を 1,000 症例とする必要があると考えた。

機構は、申請者の説明を妥当と判断した。なお、調査票等を含めた実施内容の詳細については申請者と協議中である。

7. 標準物質について

機構は、一次標準物質の含量の規格値を 99%以上と設定するよう求めたところ、申請者から適切な対応がなされた。

8. 審査報告(1)の訂正

13 頁 19 行目～21 行目 しかし、本薬濃度は～行っている。 → 削除

18 頁 34 行目 認められたため → 認められたため

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年とすることが適当であると判断する。

なお、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、原体及び製剤ともに劇薬に該当すると判断する。

【効能・効果】

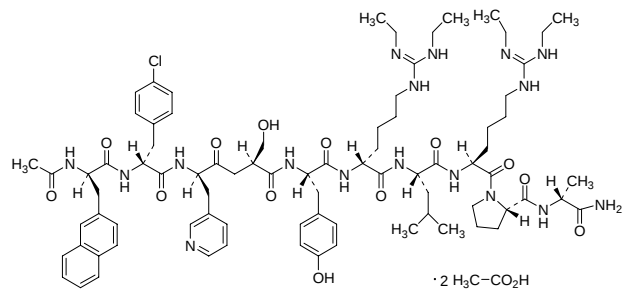
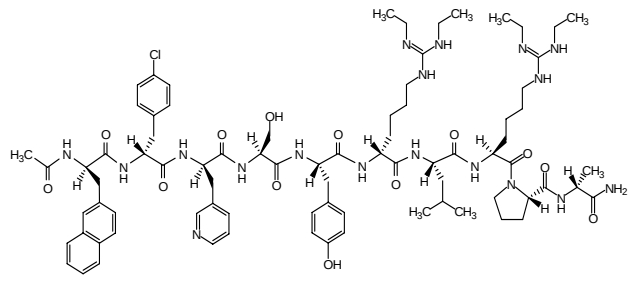
調節卵巣刺激下における早発排卵の防止

【用法・用量】

原則として卵巣刺激ホルモン製剤投与の 6 日目から開始し、ガニレリクスとして 0.25mg を 1 日 1 回皮下に連日投与する。

審査報告書の訂正

1 頁 構造式

訂正前	訂正後
 ・ 2 H₃C-CO₂H	 ・ 2H₃C-CO₂H

なお訂正による審査結果の変更はない。