

審査報告書

令和4年1月18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] スプレキュア点鼻液 0.15%
- [一 般 名] ブセレリン酢酸塩
- [申 請 者] サノフィ株式会社
- [申請年月日] 令和3年9月16日
- [剤形・含量] 1瓶 10 mL 中にブセレリン酢酸塩 15.75 mg を含有する吸入用液剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号) 及び「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」(令和3年7月30日付け医政研発0730第1号及び薬生薬審発0730第4号) に基づく申請
「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」(令和3年7月30日付け医政研発0730第1号及び薬生薬審発0730第4号) に基づく迅速審査
- [審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の「生殖補助医療における卵胞成熟」に関する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

子宮内膜症

中枢性思春期早発症

子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善

過多月経、下腹痛、腰痛、貧血

生殖補助医療における卵胞成熟

(下線部追加)

[用法及び用量]

子宮内膜症及び子宮筋腫

通常、成人には1回あたり左右の鼻腔内に各々1噴霧ずつ（1回あたりブセレリンとして計300 µg）を1日3回、月経周期1～2日目より投与する。なお、症状により適宜増減する。

中枢性思春期早発症

左右の鼻腔に各々1噴霧投与（~~ブセレリンとして300 µg~~）を1回投与（1回あたりブセレリンとして計300 µg）とし、通常1日3～6回投与する。効果不十分のときは皮下注射法に切り替える。

本剤の効果は、本剤投与前と比較した投与2週以降における GnRH テストの血中 LH、FSH の反応性の低下及び血中性ステロイドの低下で判断する。

生殖補助医療における卵胞成熟

左右の鼻腔に各々1噴霧投与を1回投与（1回あたりブセレリンとして計300 µg）とし、通常、採卵の34～36時間前に2回投与するが、患者の反応に応じて、投与回数は1回～4回の範囲で適宜調節する。

（下線部追加、取消線部削除）

審査報告 (1)

令和 3 年 12 月 22 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] スプレキュア点鼻液 0.15%
[一 般 名] ブセレリン酢酸塩
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 9 月 16 日
[剤形・含量] 1 瓶中にブセレリン酢酸塩 15.75 mg を含有する吸入用液剤

[申請時の効能・効果]

子宮内膜症
中枢性思春期早発症
子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善
過多月経、下腹痛、腰痛、貧血
生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

子宮内膜症及び子宮筋腫

通常、成人には 1 回あたり左右の鼻腔内に各々 1 噴霧ずつ（ブセレリンとして 300 μ g）を 1 日 3 回、月経周期 1～2 日目より投与する。なお、症状により適宜増減する。

中枢性思春期早発症

左右の鼻腔に各々 1 噴霧投与（ブセレリンとして 300 μ g）を 1 回投与とし、通常 1 日 3～6 回投与する。効果不十分のときは皮下注射法に切り替える。

本剤の効果は、本剤投与前と比較した投与 2 週以降における GnRH テストの血中 LH、FSH の反応性の低下及び血中性ステロイドの低下で判断する。

生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化

採卵のおよそ 34～36 時間前にブセレリンとして 600 μ g を鼻腔に噴霧投与する。なお、患者の反応に応じて適宜用量を調節する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 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	14
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	14

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、独国ヘキスト社（現サノフィ株式会社）により開発された GnRH アゴニストであり、GnRH 受容体に結合することで LH の分泌を促進する。本邦において、本薬は 1988 年 6 月に「子宮内膜症」の効能・効果で承認され、1990 年 6 月に「中枢性思春期早発症」、1992 年 3 月に「子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血」の効能・効果で承認されている。海外においては、独国で 1984 年に前立腺癌の効能・効果で承認されて以降、欧州を含む 14 カ国で子宮内膜症、子宮筋腫、中枢性思春期早発症、早発排卵の防止、多嚢胞性卵巣に係る効能・効果等で承認されている。

生理学的には、卵胞期後期の血中エストロゲン濃度上昇に続いて起こる下垂体前葉からの一過性の LH 分泌亢進（LH サージ）を契機に、卵胞の最終成熟、排卵及び黄体化が引き起こされる。GnRH アゴニストである本薬の投与は、卵胞の最終成熟等の契機となる LH サージを生じさせると考えられ、ART における卵胞の最終成熟を目的として国内外で広く使用されている。

先般、本邦では、不妊治療の経済的負担の軽減を目的として、適応症と効果が明らかな治療には広く医療保険の適用を検討し、支援を拡充することが閣議決定（少子化社会対策大綱、令和 2 年 5 月 29 日付け）され、第 138 回社会保障審議会医療保険部会（令和 2 年 12 月 23 日実施）において、不妊治療に標準的に用いられる医薬品について令和 4 年度当初から保険適用することが結論付けられた。

このような状況から、一般社団法人日本生殖医学会により、本薬の「生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化」について薬事承認に係る要望書が提出されている。

申請者は、以上の状況及び「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」（令和 3 年 7 月 30 日付け医政研発 0730 第 1 号、薬生薬審発 0730 第 4 号）を踏まえ、令和 3 年に取りまとめられた生殖医療ガイドライン（一般社団法人日本生殖医学会）の作成に係る公的な研究事業で得られた調査結果、並びに国内外の診療ガイドライン、成書及び公表文献等を検討し、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号）に基づき、ART における卵胞成熟及び黄体化に対する本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断し、今般、新たな臨床試験を実施することなく、「生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化」の効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は、初回承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の ART における卵胞成熟及び黄体化に関する薬理作用について、以下のように説明した。*In vitro* 試験及び *in vivo* 試験の結果から、本薬は、単回投与時に GnRH と同様、下垂体刺激作用を示し、血漿中 LH を増加させることから（「スプレキュア」初回承認申請時添付資料）、ART における COS において、本薬は GnRH 受容体に作用し、血漿中 LH 濃度を増加させることで LH サージを引き起こし、卵胞成熟及び黄体化を促すことが期待される。

機構は、本申請にあたり新たな効力を裏付ける試験成績は提出されていないが、申請者の説明を踏まえると、本薬は、GnRH 受容体に結合して LH の分泌を促進し、LH サージと同様、卵胞成熟及び黄体化を誘起する作用を有することが示唆されていると判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料」は本剤の初回承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬を鼻腔内投与したときの血漿中の本薬濃度及び LH 濃度について、以下のように説明した。健康成人男性に本薬 150、300 又は 450 µg を単回鼻腔内投与したとき、本薬の C_{max} 及び AUC の平均値は用量増加に伴い増加した（「スプレキュア」初回承認申請時添付資料）。また、排卵期における健康成人女性の血漿中 LH 濃度は 40～100 mIU/mL であり（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人日本生殖医学会; 2020. p85）、本薬投与後の LH の C_{max} の平均値は、検討された用量範囲において本薬の用量に依存して増加し、300 µg 以上の用量で投与することで 40 mIU/mL を上回ることが示された（「スプレキュア」初回承認申請時添付資料）。

以上より、本薬を 300 µg 以上の用量で単回鼻腔内投与した場合には、LH サージを十分に誘起して卵胞成熟を促すことが可能であることが示唆されていると考える。

機構は、以下のように考える。これまでに得られている臨床試験成績等に基づくと、本薬を 300 µg 以上の用量で単回鼻腔内投与することで、血漿中 LH 濃度を健康成人女性の排卵期における基準値以上に増加させ得ることが示されていることから、薬力学の観点からは、本剤を ART における卵胞成熟の目的で投与する場合の最低用量を 300 µg 以上とすることは妥当と判断する。しかしながら、本薬を 450 µg を超える用量で投与したときの薬物動態及び薬力学に関するデータは示されていないことから、本剤の通常用量を 600 µg とすること、及び用量を調節する際の範囲も含め、本剤の用法・用量の妥当性については、臨床試験成績等も踏まえて引き続き検討する必要がある（7.R.4 参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において、ART における卵胞成熟及び黄体化に関する本剤の臨床的有効性及び臨床的安全性に係る資料として、公的な研究事業で得られた調査結果、並びに国内外の診療ガイドライン、成書及び公表文献が提出された。

7.1 令和3年に取りまとめられた生殖医療ガイドラインの作成に係る公的な研究事業で得られた調査結果

生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査が一般社団法人日本生殖医学会学術委員会により実施された。

2021年6月23日～2021年7月11日において、2021年6月23日時点の日本生殖医学会医師会員3538名（産婦人科医3187名、泌尿器科医316名、その他35名）を対象に、ARTにおける卵胞成熟での本薬の使用の有無及び用法・用量について調査された（調査1）。

また、2021年7月12日～2021年7月25日において、調査1で同意が得られた日本生殖医学会医師会員及びその施設を対象に、2020年1月1日～3月31日の期間にARTにおけるCOSを実施し、採卵前の卵胞成熟のために本薬が使用された患者における本薬の用法・用量、有効性及び安全性等について調査された（調査2）。

7.1.1 調査1の結果概要

調査1では、218名（産婦人科医172名、泌尿器科医46名）の医師が回答し、産婦人科医の91.1%（144/172名）が本薬を使用していると回答した。本薬の投与時期については、採卵の34～36時間前との回答が最も多かった。また、本薬の投与量については、600 µg（63/120名）、300 µg（35/120名）、900 µg（8/120名）の順に多かった。

7.1.2 調査2の結果概要

調査2では、ARTにおけるCOSを実施し、採卵前に本薬を用いた9315例の患者の情報が35施設から収集された。本薬の投与量は300 µg（4284例）、450 µg（676例）、600 µg（1664例）、900 µg（1253例）、1200 µg（918例）、1500 µg（133例）、1800 µg（52例）、不明（335例）であった。なお、35施設中1施設からは4233/9315例の患者の情報が収集され、その大部分で本薬の投与量は300 µgであった。

有効性について、採卵数が0個は865例、1～9個は7665例、10～19個は585例、20～29個は155例、30～39個は32例、40個以上は13例であり、1943/9315例が妊娠に至った。

安全性について、本薬の投与量別のOHSSの発現割合は、300 µgでは0.63%（27/4284例、軽度24例、中等度3例）、600 µgでは3.73%（62/1664例、軽度48例、中等度14例）、900 µgでは1.52%（19/1253例、軽度18例、中等度1例）、1200 µgでは0.33%（3/918例、軽度2例、重症1例）であった。本薬との因果関係が疑われる有害事象はなかった。

7.2 診療ガイドライン及び成書

ARTにおける卵胞成熟及び黄体化に関する国内外の診療ガイドライン及び成書等の記載の概要は表1のとおりである。

表1 ARTにおける卵胞成熟及び黄体化に関する国内外の診療ガイドライン及び成書等の記載の概要

	出典	本薬を用いた ART における卵胞成熟及び黄体化に関する記載	主な本薬の用法・用量に関する記載
1	生殖医療ガイドライン. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2021. p53, 90	● GnRH アンタゴニスト法による COS では、hCG よりも GnRH アゴニストを卵胞成熟の目的で使用するものが OHSS の発症及び重症化の予防に有効である。 ● GnRH アゴニスト法による COS では、hCG のみを卵胞成熟の目的で使用する事ができる。 ● GnRH アゴニストを卵胞成熟の目的で使った採卵周期では一般的に全胚凍結が選択されることが多いが、新鮮胚移植が選択される場合には通常の黄体補充に hCG 等を追加する黄体補充法が試みられることが多い。適切な黄体補充法については今後の検討が必要である。	採卵の約 34～36 時間前に本薬 300～600 µg を点鼻投与
2	生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p322-3	● GnRH アゴニストを使用しない COS では、卵胞成熟のための hCG に代わり、GnRH アゴニストによるフレアアップを利用した内因性 LH サージで代用することができる。 ● 半減期の長い hCG の代わりに、GnRH アゴニストを卵胞成熟の目的で用いることにより、OHSS の発症や重症化を予防できる可能性がある一方、黄体機能不全や流産が増加する可能性がある。 ● GnRH アゴニスト単独投与の有用性は全胚凍結を計画している周期のみに限られる。	● 本薬 600 µg を点鼻投与 ● GnRH アンタゴニスト法では、GnRH アンタゴニスト製剤の最終投与から 8 時間以上経過していれば、GnRH アゴニストの点鼻投与が可能である。
3	欧州生殖医学会ガイドライン (ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open 2020: hoaa009)	● 排卵がある又は規則的な月経のある患者に IVF 又は ICSI を実施する場合において、最終的な卵胞成熟の目的で GnRH アゴニストを使用することは、通常の黄体補充を行う新鮮胚移植では推奨されない。 ● 卵巣反応正常患者において、最終的な卵胞成熟の目的で GnRH アゴニストを使用することは、LH 活性による黄体補充を行う新鮮胚移植ではおそらく推奨されない。 ● 卵巣反応正常患者において、最終的な卵胞成熟の目的で GnRH アゴニストと hCG を併用することはおそらく推奨されない。 ● OHSS のリスク因子を有する患者における最終的な卵胞成熟には、GnRH アゴニストを用いた卵胞成熟が推奨される。 ● OHSS のリスク因子を有し、かつ全胚凍結を予定している患者における最終的な卵胞成熟には、hCG よりも GnRH アゴニストを用いることがおそらく推奨される。 ● OHSS のリスク因子を有する患者では、凍結融解胚移植周期か否かにかかわらず、最終的な卵胞成熟の目的で GnRH アゴニストを用いることは、hCG 投与の延期 (coasting) よりも好ましい。	記載なし。

	出典	本薬を用いた ART における卵胞成熟及び黄体化に関する記載	主な本薬の用法・用量に関する記載
4	米国生殖医学会ガイドライン (Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. Fertil Steril 2016; 106: 1634-47)	● OHSS のリスクを軽減するために、採卵前に GnRH アゴニストを用いて卵胞成熟を促すことを推奨する十分なエビデンスがある。 ● 新鮮胚移植周期に卵胞成熟の目的で GnRH アゴニストを用いた場合の生産率は hCG と比較して低いという十分なエビデンスがあるが、新鮮胚移植を行わない周期ではそのようなエビデンスはない。 ● 卵胞成熟の目的で GnRH アゴニストを使用した場合に、黄体補充のために低用量の hCG を併用することで生殖アウトカムが改善されたとのエビデンスがある。	記載なし。
5	Human Fertility Methods and Protocol. Humana Press; 2014: p298-9	● hCG による持続的な黄体形成作用は、OHSS の発症リスクを高めることが知られている一方、GnRH アゴニストの使用は、下垂体から内因性の LH 及び FSH を比較的短時間で放出させる。 ● GnRH アゴニストによる卵胞成熟は、信頼性のあるアプローチとは言い切れないが、OHSS の発症リスクを著しく減少させることが知られている。 ● 卵胞成熟の目的で GnRH アゴニストを用いることによる妊娠率の低下は、エストロゲン及びプロゲステロンを併用投与する、又は低用量の hCG (1000～1500 IU) を併用投与することにより緩和できる可能性がある。	記載なし。

7.3 海外の臨床研究に係る公表文献

本薬の ART における卵胞成熟及び黄体化に関する海外の臨床研究に係る公表文献の概要は表 2 のとおりである。

表 2 本薬の ART における卵胞成熟及び黄体化に関する海外の臨床研究に係る公表文献の概要

	出典	臨床研究の概要	本剤の用法・用量等	本薬の有効性及び安全性に関する記載の概要
1	Cochrane Database Syst Rev 2014; CD008046	GnRH アンタゴニスト法を用いた COS を受けた女性に対する IVF 又は ICSI における最終的な卵胞成熟の誘発について、GnRH アゴニストと hCG の有効性及び安全性を比較するメタアナリシス	解析に用いられた無作為化比較試験のうち、ART における卵胞成熟に関する有効性及び安全性を検討した試験では、GnRH アゴニストとして本薬（皮下投与）、リュープロレリン（皮下投与）又は triptorelin（皮下投与）のいずれかが使用された。なお、本薬が用いられた無作為化比較試験に関する文献は 4 報含まれており、いずれの試験においても本薬 0.5 mg の皮下投与が行われた。	【解析例数】 1847 例 【有効性】 各項目について、hCG 投与例に対する GnRH アゴニスト投与例のオッズ比 [95%CI] は以下のとおりであった。 <継続妊娠率> 新鮮胚移植周期：0.70 [0.54, 0.91] 凍結融解胚移植周期※：0.88 [0.58, 1.32] <生産率> 新鮮胚移植周期：0.47 [0.31, 0.70] 凍結融解胚移植周期※：0.92 [0.53, 1.61] ※いずれも triptorelin の報告であった。 【安全性】 <OHSS の発現割合> 新鮮胚移植周期：0.15 [0.05, 0.47] 凍結融解胚移植周期：0.05 [0.01, 0.28]

7.4 国内の臨床試験成績等に係る公表文献

本薬の ART における卵胞成熟及び黄体化に関する国内の臨床試験成績等に係る主な公表文献の概要は表 3 のとおりである。

表 3 本薬の ART における卵胞成熟及び黄体化に関する
国内の臨床試験成績等に係る主な公表文献の概要

	出典	解析又は 投与対象	臨床研究の目的	本剤の用法・用量等	本薬の有効性及び安全性 に関する記載の概要
1	Fertil Steril 2016; 106: 113-8	自然周期法 により IVF- ET を実施し た不妊症患 者	非主席小卵胞か らの卵母細胞採 取が成熟卵母細 胞を供給し、自然 周期法を用いた IVF-ET における 生児を増加させ るかを明らかに することを目的 とした後方視的 検討	主席卵胞の直径が 16～18 mm、血清 E ₂ 濃度が 190 pg/mL に達した時点で、本 薬 300 µg を経鼻投与し、本薬投与後 32～36 時間に採卵を実施した。 主席卵胞を採取後、非主席小卵胞 (3 ～10 mm) からできるだけ多くの卵母 細胞を採取した。 採卵を行った周期の次周期以降にお いて自発排卵が確認されてから 4.5～ 5 日後に胚盤胞移植を行った。	【投与例数】 771 例 【有効性】 ＜成熟卵胞数＞ 主席卵胞由来：466 個 非主席卵胞由来：902 個 ＜臨床妊娠率＞ 主席卵胞由来：24.7% (115/466 個) 非主席卵胞由来：10.5% (95/902 個) ＜生産率＞ 主席卵胞由来：19.3% (90/466 個) 非主席卵胞由来：8.6% (78/902 個) 【安全性】 記載なし。
2	J Mamm Ova Res 2007; 24; 61-4	高齢女性、 又はゴナド トロピンに 対して卵巣 反応が不良 な不妊症患 者	本薬と hCG の治 療成績を比較し た後方視的検討	月経周期 3 日目からクロミフェン 50 ～100 mg/日を 5 日間投与した。 発育卵胞が複数個存在する場合は hMG 150 IU を隔日投与した。 直径 16 mm 以上の主席卵胞が認めら れ、血清 E ₂ 濃度が卵胞あたり 200 pg/mL 以上になった時点で、本薬 300～600 µg 又は hCG 5000 IU を投与 し、投与後 34～36 時間に採卵を実施 した。	【解析例数】 本薬群：73 周期 hCG 群：89 周期 【有効性】 ＜採卵数（平均値±標準偏差）＞ 本薬群：1.5±1.1 個 hCG 群：1.5±1.3 個 ＜新鮮胚移植周期あたりの妊娠率＞ 本薬群：8.3% (1/12 周期) hCG 群：12.5% (1/8 周期) 【安全性】 記載なし。
3	Fertil Steril 2003; 80, S6	ART を繰り返 し実施し ても治療効 果が得られ ない不妊患 者	本薬と hCG の有 効性を検討した 無作為化並行群 間比較試験	月経周期 3 日目からクロミフェン 100 mg/日を 5 日間投与した。月経周 期 4 日目から FSH 又は hMG 150～ 300 IU/日を連日投与した。直径 14 mm に達した卵胞が認められてから本薬 又は hCG の投与まで GnRH アンタゴ ニスト製剤を投与し、直径 20 mm に 達した卵胞が 1 個以上認められた場 合に本薬 600 µg を鼻腔内投与又は hCG 10000 IU を筋肉内投与し、36 時 間後に採卵した。採卵の 5 日後に胚盤 胞移植を行った。	【投与例数】 本薬群：40 例 hCG 群：42 例 【有効性】 ＜採卵数（平均値）＞ 本薬群：10.8 個 hCG 群：11.0 個 ＜移植可能な胚盤胞数（平均値）＞ 本薬群：2.2 個 hCG 群：2.3 個 ＜移植あたりの妊娠率＞ 本薬群：44.7% (17/38 周期) hCG 群：53.8% (21/39 周期) 【安全性】 記載なし。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、本剤の ART における卵胞成熟及び黄体化に関する有効性について、以下のように説明した。本邦での ART の対象は、卵管障害若しくは男性因子等による不妊の場合や原因不明不妊¹⁾の場合とされている（日産婦誌 1984; 36: 1131-3、日産婦誌 1992; 44: 129-30）。また、欧州での ART の対象は、卵管障害又はその疑い、子宮内膜症、中等度の精液検査異常等による不妊の場合、原因不明不妊¹⁾、排卵誘発又は人工授精によっても妊娠に至らない場合、及び不妊原因にかかわらず高齢の患者とされており（<https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Guidelines/Position-Papers/GCT-in-ART.pdf>（最終確認日：2021 年 12 月 22 日））、米国での ART の対象は、卵管障害、子宮内膜症、男性因子等による不妊の場合や原因不明不妊¹⁾の場合とされている（<https://www.reproductivefacts.org/globalassets/rf/news-and-publications/bookletsfact-sheets/english-fact-sheets-and-info-booklets/art-booklet2.pdf>（最終確認日：2021 年 12 月 22 日））。したがって、ART が適用される対象は国内外で同様であると考え得る。また、国内のガイドラインにおいては、ART における卵胞成熟及び黄体化の方法に関して欧米のガイドラインと同様の内容が推奨されていることを踏まえると、ART における卵胞成熟の方法に大きな国内外差はないと考える。以上より、海外の情報も踏まえて、日本人での ART における卵胞成熟及び黄体化に関する本剤の有効性及び安全性を説明することは可能と考えた。

海外で実施された無作為化比較試験に基づくメタアナリシス（Cochrane Database Syst Rev 2014; CD008046）では、新鮮胚移植周期において、卵胞成熟及び黄体化の目的で GnRH アゴニストを用いた場合は hCG と比較して OHSS の発現割合が低下するものの、生産率及び継続妊娠率が低く、流産率も高いことが示されている一方で、新鮮胚移植を行わない周期においては、GnRH アゴニストを用いた場合は hCG と比較して OHSS の発現割合が低下し、GnRH 群と hCG 群で生産率、継続妊娠率及び流産率に明らかな差はないことが示されている。これらを踏まえ、海外の診療ガイドラインにおいても、OHSS のリスク因子を有する不妊症患者において新鮮胚移植を行わない場合では、本薬が卵胞成熟を行う際の治療選択肢の一つと位置付けられている（表 1）。

また、国内臨床試験において、本薬の投与により hCG 使用時と同程度の採卵数や移植可能な胚盤胞数が得られ、本薬と hCG 使用時で妊娠率に大きな差はないことが報告されており（Fertil Steril 2003; 80, S6）、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査においても、本薬を投与した後、採卵、胚移植した症例で妊娠を達成した症例が一定数いることが示されている（7.1.2 参照）。さらに、本邦の医療現場の実態を踏まえて作成された国内の診療ガイドラインにおいても本剤の ART における卵胞成熟を目的とした使用が推奨されている。

以上より、日本人での ART における卵胞成熟及び黄体化に関する本剤の有効性は医学薬学上公知と考える。

機構は、以下のように考える。国内外の主要な関連学会による診療ガイドラインからは、ART が適用される対象は国内外で同様であり、ART における卵胞成熟の方法やその前後に選択される治療にも大きな国内外差はないと判断できる。したがって、国内の公的な研究事業で得られた本薬投与に関する使用実態調査の結果からの日本人における卵胞成熟に関する本剤の有効性の公知該当性の検討を、海外の公表文献、診療ガイドライン及び成書の記載内容も踏まえて行うことは可能である。

1) 種々の診断・検査を行っても不妊の原因が不明の場合

卵胞成熟を目的とした本薬の投与に関する海外臨床試験では、新鮮胚移植施行予定例を対象として、本薬の皮下単回投与と hCG の皮下単回投与を比較した結果、採卵数の平均値は本薬（8.4 個）と hCG（9.7 個）で同程度であったが、臨床妊娠率は hCG（36%）よりも本薬（6%）で低かったことが示されている（Hum Reprod 2005; 20: 1213-20）。しかしながら、以下の点を踏まえると、当該海外臨床試験で臨床妊娠率が hCG よりも本薬で低かったことは、本薬の単回投与で生じた一過性の LH 増加が、卵胞成熟を惹起したものの、黄体化を起こすまで持続せずに妊娠に至らなかったことによる可能性があり、本薬による卵胞成熟の有効性を否定するものではないと判断でき、本薬の単回又は短期的な投与による黄体化の効果は不明と判断せざるを得ないものの、欧米等では本薬は卵胞成熟に関する有効性を有するものとして ART で用いられている薬剤の一つと判断できる。

- 申請者の説明のとおり、当該臨床試験も含む海外臨床試験に基づくメタアナリシスでは、OHSS の発現割合は、新鮮胚移植又は凍結融解胚移植の別によらず、hCG 使用例と比較して GnRH アゴニスト使用例で低いが、妊娠率や生産率は、新鮮胚移植では hCG 使用例と比較して GnRH アゴニスト使用例で低く、凍結融解胚移植では hCG 使用例と GnRH アゴニスト使用例で同程度であったとされたこと（Cochrane Database Syst Rev 2014; CD008046）。
- 上記のメタアナリシス等に基づき、欧州の診療ガイドラインでは、OHSS のリスク因子を有し、かつ全胚凍結を予定している場合にのみ卵胞成熟に本薬を含む GnRH アゴニストの投与が推奨されており、GnRH アゴニストで卵胞成熟した場合、その後の黄体補充の方法は確立していないことから新鮮胚移植を実施しない旨の記載があること。
- 米国の診療ガイドラインでは、hCG 使用例と比較して GnRH アゴニスト使用例で妊娠率が低かった理由が完全に解明されているわけではないが、GnRH アゴニスト投与で生じる LH の増加は一過性であり、hCG 投与と比較して GnRH アゴニスト投与による黄体形成が不十分であることによる可能性がある旨記載されていること。
- LH の半減期（約 20 分）は hCG の半減期（約 30～32 時間）よりも短いことが知られていること（産婦人科専門医のための必修知識 2020 年度版. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. pC11、生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p356）。

その上で、国内の診療ガイドライン及び成書には、卵胞成熟を目的とした GnRH アゴニストの投与は OHSS のリスク因子を有する患者への選択肢として推奨される旨の記載や、GnRH アゴニスト単独投与では hCG 投与と比較して黄体機能不全や流産が増加する可能性があること等から、GnRH アゴニスト単独投与の有用性は全胚凍結を計画している周期のみに限定される旨の記載があり、本薬の卵胞成熟に係る有効性に関するこれらの記載内容は、海外の診療ガイドライン及び成書と同様である。国内臨床試験では、本薬使用時と hCG 使用時で採卵数や移植可能な胚盤胞数は同程度であり、国内の上記の臨床試験及び後方視的検討では本薬又は hCG 使用例での新鮮胚移植周期における妊娠率に大きな差はなかったことが示されたものの、黄体補充の状況が不明な報告もあることを踏まえると、本薬は、日本人においても臨床的に意義のある卵胞成熟に関する有効性を有することが示唆されていると判断できる一方、本薬の単回又は短期的な投与により十分な黄体形成を担えているのかは、上述の海外臨床試験の結果や海外の診療ガイドライン及び成書の記載内容も踏まえると不明と判断せざるを得ない。加えて、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果から、本邦において本薬が ART における卵胞成熟の目的で広く使用されている実態があり、本薬投与により、必要な数の採卵数及び胚盤胞数が得られ、得た卵を用いて主として凍結融解胚移植にて妊娠を達成した症例が一定数いることが示されている。

以上より、申請効能・効果のうち、本剤を ART における卵胞成熟に用いた際の有効性は医学薬学上公

知と判断する。

7.R.2 安全性について

申請者は、本剤の ART における卵胞成熟及び黄体化に関する安全性について、以下のように説明した。国内外の公表文献において、ART における卵胞成熟及び黄体化の目的で本薬を使用したときの安全性について、OHSS の発現の有無を除き詳細な記載はなかった。また、最新の PBRER において、本薬を ART における卵胞成熟及び黄体化を目的に投与したときの安全性に関する情報はなく、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査においては、OHSS を除き有害事象の発現に関する報告はなかった。

本剤を ART における卵胞成熟及び黄体化の目的で投与したときの OHSS の発現について、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果からは、本薬の用量依存的に OHSS の発現割合が高くなる傾向は認められておらず（7.1.2 参照）、hCG と比較して本薬を含む GnRH アゴニストで OHSS の発現割合が低いとの報告（Cochrane Database Syst Rev 2014; CD008046）があることを踏まえると、本剤投与による OHSS の発現が臨床上的問題となる可能性は低いと考える。

以上より、本剤を ART における卵胞成熟及び黄体化を目的に使用した際の安全性に特段の懸念は示されていないと考えた。

機構は、以下のように考える。国内外の公表文献、製造販売後の安全性情報及び生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果からは、本薬を ART における卵胞成熟を目的に使用した際の安全性について、OHSS を除き特段の懸念は示されていないと判断する。また、国内外の診療ガイドラインでは、OHSS のリスク因子を有する場合には hCG よりも本薬を含む GnRH アゴニストの投与が推奨されており、海外臨床試験及びそれに基づくメタアナリシスにおいても本薬を含む GnRH アゴニスト使用例は hCG 使用例と比較して OHSS の発現割合が低いものの、ART における卵胞成熟に際して本薬を使用した場合に OHSS が回避できるわけではないことから、本薬投与時にも OHSS の発現には注意する必要がある。しかしながら、OHSS は ART において発現に注意すべき有害事象として本邦の医療現場で広く知られており、国内の診療ガイドライン（産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020. 公益社団法人日本産科婦人科学会事務局; 2020. p156-8）等でリスク因子やリスクの回避方法、発現時の対処方法等が示され、その管理方法については医療現場で定着している。以上より、本剤を ART における卵胞成熟の目的で使用した際の安全性は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで適切に管理されれば、臨床上の大きな問題とはならないものと判断する。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果の妥当性について、以下のように説明した。生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果、並びに国内外の公表文献及びガイドラインに基づく、本剤を ART における卵胞成熟及び黄体化に用いた際の有効性及び安全性は示されていると考える（7.R.1 及び 7.R.2 参照）。したがって、本剤の効能・効果を「生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化」とすることが妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。提出された資料を踏まえると、申請効能・効果のうち、本剤の ART における卵胞成熟に関する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断できることから（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、本剤の効能・効果は「生殖補助医療における卵胞成熟」とすることが妥当と判断する。

なお、海外の診療ガイドラインでは、海外で実施された無作為化比較試験に基づくメタアナリシスにおいて、新鮮胚移植又は凍結融解胚移植の別によらず、本薬を含む GnRH アゴニスト使用例では hCG 使用例と比較して OHSS の発現割合が低いこと、並びに新鮮胚移植において本薬を含む GnRH アゴニスト使用例では臨床妊娠率及び生産率が hCG 使用例と比較して低いことが示されていることを踏まえ、OHSS のリスク因子を有し、かつ全胚凍結を予定している場合にのみ GnRH アゴニストによる卵胞成熟が推奨されており、GnRH アゴニストで卵胞成熟した場合、その後の黄体補充の方法は確立していないことから新鮮胚移植を実施しない旨の記載がある。国内の診療ガイドラインや成書においても、海外の診療ガイドライン等と同様、OHSS のリスク因子を有する患者で GnRH アゴニストによる卵胞成熟が推奨されており、また GnRH アゴニストによる卵胞成熟を行った採卵周期では一般的に全胚凍結が選択されることが多いこと、新鮮胚移植において、GnRH アゴニストによる卵胞成熟を行った場合に、hCG による黄体補充を行うことで、hCG による卵胞成熟を行った場合と生産率等に有意差は認められなかったとの報告 (Front Endocrinol 2017; 8: 116) があり、新鮮胚移植が選択される場合にはそのような黄体補充法が用いられることもあるが、適切な黄体補充法については今後の検討が必要である旨記載されている。以上を踏まえると、本剤の臨床的位置付けについては、OHSS のリスク因子を有し、かつ全胚凍結を予定している患者を対象に ART における卵胞成熟の目的で使用されるものであり、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで、個々の患者における OHSS のリスクや胚移植の計画を勘案して、hCG と使い分けられるものと判断する。

7.R.4 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について、具体的な用量調節範囲を規定しないことを含めて、その妥当性を説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。申請用法・用量では、通常用量を 600 µg とし、患者の反応に応じて本剤の用量を調節することが可能な規定としていたが、具体的な用量調節範囲を規定していなかった。しかしながら、以下の点を踏まえ、本剤の通常用量を 600 µg とすること、及び本剤を 300～1200 µg の用量範囲で患者の反応に応じて調節可能とすることが妥当と考えた。

- ・ 国内臨床試験 (Fertil Steril 2003; 80, S6) 又は後方視的検討 (J Mamm Ova Res 2007; 24: 61-4) において、本薬 600 µg 又は本薬 300～600 µg の投与により hCG と同程度の採卵数や移植可能な胚盤胞数が得られ、本薬又は hCG 使用例での妊娠率に大きな差はないことが報告されている。また、国内の成書においても、本薬を ART における卵胞成熟の目的で投与する場合の用量として 600 µg を用いる旨記載されており (生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p322-3)、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査において本剤 600 µg の投与が最も多く行われていた。
- ・ 生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査において 300～1800 µg の用量で本薬が投与され、ART における卵胞成熟の目的で本剤を投与する場合に幅広い用量範囲で投与されている実態があるが、本薬の用量として 300～900 µg との回答が大部分を占め、本薬 1500 及び 1800 µg の投与が行われていた施設はそれぞれ 35 施設中 2 施設及び 1 施設と限定的であった。
- ・ 国内の成書の記載状況及び生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果に基づき、国内の診療ガイドラインにおいても、本剤を ART における卵胞成熟の目的で投与する場合の用量として 300～600 µg を用いる旨記載されている。

本剤の投与タイミングについては、ヒトの排卵が LH の上昇が始まって約 34～36 時間で起こること (生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p90)、及び生殖医療に係る医薬品の

国内使用実態調査において本薬は採卵の 34～36 時間前に最も多く投与されていたことを踏まえ、採卵の約 34～36 時間前とすることが妥当と判断した。また、本剤の投与方法として左右の鼻腔に各々1 噴霧投与（ブセレリンとして 300 μ g に相当）を 1 回投与とすることが妥当と考えられたことから、本剤 300～1200 μ g の用量では 1～4 回の投与となる。本剤を複数回投与する場合の投与間隔については、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査において、本薬を 2 回投与する場合の投与間隔として、50/52 名で 1 回目投与の 30 分～2 時間後に 2 回目の投与を行うとの回答であり、特に 1 回目投与の 1 時間以内に 2 回目の投与を行うとの回答が多かった（46/52 名）。本薬を複数回投与する場合の投与間隔についても本剤の用量と同様、多岐にわたっていることに加え、既承認効能・効果では、本薬の適切な吸収を得るために片方の鼻腔に連続して 2 噴霧以上しない等の使用方法が定着していることを踏まえると、本剤の投与タイミングを採卵の 34～36 時間前と規定すれば、複数回投与する場合の投与間隔に関する注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。本剤を 300 μ g 以上の用量で投与することにより、卵胞成熟を誘発する効果を示すことが期待できる程度に血漿中 LH 濃度が増加する（6.R 参照）。また、hCG と同程度の有効性（採卵数、胚盤胞数や妊娠率）が示唆された国内臨床試験又は後方視的検討では、本薬を 600 又は 300～600 μ g の用量で投与しており、国内の成書における本薬の用法・用量に関する記載内容や生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果、最も多く投与されていた本薬の用量は 600 μ g であったことを踏まえると、本剤の通常用量を 600 μ g とすることは妥当と判断する。本剤の用量調節範囲については、本薬 450 μ g までの範囲での検討結果ではあるが、本薬の用量増加に伴う血漿中 LH 濃度の増加が認められていることに加え、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果から、本薬の用量として 300～1200 μ g を用いているとの回答が大部分を占め、本薬 1500 及び 1800 μ g の投与が行われていた患者及び施設は限定的であったことを踏まえると、300～1200 μ g とすることは妥当と判断する。

本剤の投与時期及び本剤を複数回投与する場合の投与間隔については、ヒトにおいて LH の上昇から排卵が起こるまでの時間、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査では大部分の症例で本薬は採卵の 34～36 時間前の範囲内で必要な回数の投与が行われている実態が確認できたこと及び同一鼻腔内に連続的に投与しないことが定着している旨の申請者の説明を踏まえると、本剤の用法・用量には、本剤の投与時期が採卵の 34～36 時間前であることを規定し、具体的な投与間隔を設定しない旨の申請者の説明は妥当と判断する。以上を踏まえ、本剤の ART における卵胞成熟に使用する場合の用法・用量は以下のとおりとすることが妥当と判断する。

[用法・用量]

通常、成人には、採卵の 34～36 時間前に左右の鼻腔に各々1 噴霧投与（ブセレリンとして 300 μ g）を 1 回投与とし、2 回投与する。なお、患者の反応に応じて適宜用量を調節するが、最小投与回数は 1 回、最大投与回数は 4 回とする。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、提出された資料から、ART における卵胞成熟に関する本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断可能であり、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動の実施は不要であると判断する。

8. 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

本申請は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号）及び「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」（令和 3 年 7 月 30 日付け医政研発 0730 第 1 号、薬生薬審発 0730 第 4 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目を ART における卵胞成熟に用いた際の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和4年1月17日

申請品目

[販 売 名] スプレキュア点鼻液 0.15%
[一 般 名] ブセレリン酢酸塩
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和3年9月16日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、安全性及び臨床的位置付けに関する機構の判断は、専門委員より支持された。

1.1 効能・効果について

提出された資料等から、申請効能・効果のうち、ARTにおける卵胞成熟に関する本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断できるが、黄体化に関する本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知であるとは判断できないことから、本剤の効能・効果を「生殖補助医療における卵胞成熟」とすることが妥当とした機構の判断は、専門委員より支持された。

1.2 用法・用量について

専門委員より、本剤の通常用量、用量調節範囲、投与タイミング及び複数回投与する場合の投与間隔に関する注意喚起の要否に関する機構の判断は妥当である旨の意見が示された一方、審査報告(1)に示した機構の用法・用量(案)では、1噴霧中の本薬の量が300 µgとも捉えられ、1回(左右の鼻腔に各々1噴霧投与)あたりに投与する本薬の用量を600 µgと誤解される可能性がある旨の意見が示された。機構は、1回あたりに投与する本薬の用量が明確となるよう、用法・用量を以下のとおりとすることが妥当と判断し、これに合わせて既承認の用法・用量も以下のとおりとすることが適切と判断した。以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

[用法・用量]

子宮内膜症及び子宮筋腫

通常、成人には1回あたり左右の鼻腔内に各々1噴霧ずつ(1回あたりブセレリンとして計300 µg)を1日3回、月経周期1～2日目より投与する。なお、症状により適宜増減する。

中枢性思春期早発症

左右の鼻腔に各々1噴霧投与(~~ブセレリンとして300 µg~~)を1回投与(1回あたりブセレリンとして計300 µg)とし、通常1日3～6回投与する。効果不十分のときは皮下注射法に切り替える。

本剤の効果は、本剤投与前と比較した投与2週以降における GnRH テストの血中 LH、FSH の反応性の低下及び血中性ステロイドの低下で判断する。

生殖補助医療における卵胞成熟

左右の鼻腔に各々1噴霧投与を1回投与(1回あたりブセレリンとして計300 µg)とし、通常、採卵の34～36時間前に2回投与するが、患者の反応に応じて、投与回数は1回～4回の範囲で適宜調節する。

(下線部追加、取消線部削除)

2. 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・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

子宮内膜症

中枢性思春期早発症

子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善

過多月経、下腹痛、腰痛、貧血

生殖補助医療における卵胞成熟

(下線部追加)

[用法・用量]

子宮内膜症及び子宮筋腫

通常、成人には1回あたり左右の鼻腔内に各々1噴霧ずつ(1回あたりブセレリンとして計300 µg)を1日3回、月経周期1～2日目より投与する。なお、症状により適宜増減する。

中枢性思春期早発症

左右の鼻腔に各々1噴霧投与(~~ブセレリンとして300 µg~~)を1回投与(1回あたりブセレリンとして計300 µg)とし、通常1日3～6回投与する。効果不十分のときは皮下注射法に切り替える。

本剤の効果は、本剤投与前と比較した投与2週以降における GnRH テストの血中 LH、FSH の反応性の低下及び血中性ステロイドの低下で判断する。

生殖補助医療における卵胞成熟

左右の鼻腔に各々1噴霧投与を1回投与(1回あたりブセレリンとして計300 µg)とし、通常、採卵の34～36時間前に2回投与するが、患者の反応に応じて、投与回数は1回～4回の範囲で適宜調節する。

(下線部追加、取消線部削除)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ART	Assisted reproductive technology	生殖補助医療
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COS	Controlled ovarian stimulation	調節卵巣刺激
E ₂	Estradiol	エストラジオール
ET	Embryo transfer	胚移植
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GnRH	Gonadotropin releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
hCG	Human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
hMG	Human menopausal gonadotropin	ヒト閉経期尿性ゴナドトロピン
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection	卵細胞質内精子注入法
IU	International unit	国際単位
IVF	<i>In vitro</i> fertilization	体外受精
LH	Luteinizing hormone	黄体化ホルモン
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
PBRER	Periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
クロミフェン	—	クロミフェンクエン酸塩
本剤	—	スプレキュア点鼻液 0.15%
本薬	—	ブセレリン酢酸塩