

再審査報告書

平成 29 年 11 月 8 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ガニレスト皮下注 0.25 mg シリンジ
有 効 成 分 名	ガニレリクス酢酸塩
申 請 者 名	MSD 株式会社*
承 認 の 効 能 ・ 効 果	調節卵巣刺激下における早発排卵の防止
承 認 の 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 0.25 mg を 1 日 1 回皮下に連日投与する。
承 認 年 月 日	平成 20 年 7 月 16 日
再 審 査 期 間	8 年
備 考	*ガニレスト皮下注 0.25 mg シリンジは、シェリングブライウ株式会社が承認を受けたが、平成 22 年 10 月 1 日付けで MSD 株式会社に社名変更した。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ガニレスト皮下注 0.25 mg シリンジ（以下、「本剤」）の製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性を調査することを目的として、予定症例数を 1,000 例とし、平成 21 年 7 月から平成 27 年 2 月までの調査期間に中央登録方式にて実施され、61 施設から 1,556 例が収集された。

特定使用成績調査は、使用成績調査において妊娠継続が確認できた症例の妊娠、分娩及び出生児に関する安全性を調査することを目的として、予定症例数を妊娠例 200 例、出生児 100 例として実施され、平成 21 年 7 月から平成 28 年 6 月までの調査期間に妊娠例 98 例、出生児 54 例が収集された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されなかった。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 1,556 例のうち、登録違反例 12 例を除いた 1,544 例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 4.8%（74/1,544 例）であり、発現した主な副作用は卵巣過剰刺激症候群（以下、「OHSS」）31 例、注射部位紅斑 12 例、流産 9 例であった。なお、安全性解析対象除外症例 12 例のうち、1 例に 1 件（稽留流産）の副作用が認められ、転帰は回復であった。使用成績調査における副作用発現率は、承認時までの臨床試験（国内及び海外第Ⅱ相試験各 1 試験、海外第Ⅲ相試験 5 試験）での副作用発現率 2.4%（45/1,855 例）より高かった。申請者は、承認時までの臨床試験には組み入れられなかった多様な背景の症例に本剤が使用されていたことから、症例背景の違いが副作用発現率に差異が認められた一因と考えるが、発現事象の種類は概ね承認時までの臨床試験と同様の傾向であったと説明した。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、BMI、排卵誘発の治療歴の有無、排卵誘発治療に

における経妊回数、排卵誘発治療における経産回数、体外受精の治療歴の有無、体外受精における経妊回数、体外受精における経産回数、不妊期間、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、アレルギー歴の有無、本剤の投与日数、多嚢胞性卵巣症候群の有無、高プロラクチン血症の有無、卵巣機能不全の徴候の有無及び内分泌異常（合併症又は既往歴）の有無が検討された。その結果、年齢及びBMIにより、副作用発現率に有意差が認められた。これらの因子の影響について、申請者は以下のように説明した。

年齢について、「20歳以上24歳以下」の症例の副作用発現率は14.3%（1/7例）であり、「25歳以上29歳以下」、「30歳以上34歳以下」、「35歳以上39歳以下」及び「40歳以上」の症例の副作用発現率（6.0%（5/83例）、5.9%（24/405例）、5.8%（37/638例）及び1.7%（7/411例））と比べて高かった。「20歳以上24歳以下」の症例数が少なく、年齢が副作用発現率に影響を与えるか否かの判断は困難であった。

BMIについて、「20以下」の症例の副作用発現率は6.7%（38/565例）であり、「20超25以下」、「25超30以下」及び「30超」の症例の副作用発現率（4.5%（32/707例）、2.2%（2/93例）及び3.8%（1/26例））と比べて高かった。BMIが「20以下」の症例ではOHSSの副作用発現率が高い傾向が認められ、OHSSのリスク因子の一つとして「やせ」が知られているため（日産婦会誌2009; 61(5): 1138-45）、BMIが低い症例で副作用発現率が高くなったと考えた。

安全性解析対象症例1,544例中、臨床妊娠症例は359例であり、そのうち、流産の発現率¹⁾は19.5%（70/359例）であった。承認時までの臨床試験（国内及び海外第Ⅱ相試験各1試験、海外第Ⅲ相試験3試験）における流産の発現率²⁾（日本人31.8%（21/66例）、外国人23.9%（66/276例））と比較して、使用成績調査における流産の発現率は高くなかった。また、本邦における生殖補助医療での妊娠症例における流産の発現率は、新鮮胚を用いた治療、凍結胚を用いた治療及び凍結融解未受精卵を用いた治療でそれぞれ27.0%、26.8%及び23.8%（日産婦会誌2016; 68(9): 2077-2122）であり、使用成績調査における流産の発現率との間に大きな差異はなかったことから、新たな安全確保措置を講じる必要はないと考える。

以上より、申請者は、本剤の安全性に関して、現時点で新たな対応が必要となるような問題点は認められなかったと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）はこれを了承した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例1,544例のうち、併用薬にセトロレリクス酢酸塩を使用した症例42例、自然周期の胚と本剤使用周期の胚が混在している症例4例、再調査不能のため正確な情報を得られなかった症例5例の合計51例を除く1,493例が有効性解析対象とされた。

¹⁾ 妊娠結果欄で「胎児心拍動確認するも流産」又は「胎児心拍動確認することなく流産」が選択された症例を流産と定義し、臨床妊娠症例に対する割合として算出した。

²⁾ 流産、完全流産、不全流産、稽留流産、自然流産及び子宮内胎児死亡を流産として定義し、胎児心拍陽性妊娠症例に対する割合として算出した。

有効性について、採卵数、良好胚³⁾数、臨床妊娠率⁴⁾、妊娠継続率⁵⁾及び黄体形成ホルモン（以下、「LH」）上昇（ ≥ 10 IU/L）発現率（以下、「LH 上昇発現率」）が評価され、申請者は以下のように説明した。

有効性解析対象症例 1,493 例における採卵数は 7.6 ± 6.6 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）個、良好胚数は 3.3 ± 3.5 個、臨床妊娠率は 24.0%（359/1,493 例）、妊娠継続率は 19.2%（286/1,493 例）であった。承認時までの臨床試験においては、国内第Ⅱ相試験（0.25 mg 群）では採卵数 8.6 ± 6.0 個、良好胚数 3.4 ± 3.5 個、胎児心拍陽性妊娠率⁶⁾ 23.8%（20/84 例）、海外第Ⅲ相試験（38607 試験）では採卵数 8.7 ± 5.6 個、良好胚数 3.3 ± 3.0 個、胎児心拍陽性妊娠率 22.0%（102/463 例）、妊娠継続率⁷⁾ 20.7%（96/463 例）、海外第Ⅲ相試験（103001 試験）では採卵数 11.6 ± 6.7 個、良好胚数 4.3 ± 3.7 個、胎児心拍陽性妊娠率 33.3%（66/198 例）、妊娠継続率 30.8%（61/198 例）であった。

採卵数及び良好胚数については、承認時の臨床試験では組み入れられなかった年齢が高い症例で排卵数及び良好胚数が少ない傾向が認められたことから、背景因子の違いが影響した可能性があると考えられる。

臨床妊娠率については、本邦における生殖補助医療の移植あたりの臨床妊娠率（新鮮胚を用いた治療、凍結胚を用いた治療及び凍結融解未受精卵を用いた治療でそれぞれ 21.0%、33.4%及び 19.3%（日産婦会誌 2016; 68(9): 2077-122））と大きな差異はなく、臨床的に問題になる可能性は低いと考える。使用成績調査における妊娠継続率が海外第Ⅲ相試験（103001 試験）の結果と比べ低い値となったことについては、臨床妊娠率の差異が反映された可能性、及び検討症例数に差があったことが原因と考える。海外第Ⅲ相試験（38607 試験）の結果とは大きな差異はなかったことも踏まえると、使用成績調査の妊娠継続率は臨床的に問題になる可能性は低いと考える。また、使用成績調査における LH 上昇発現率は 18.4%（125/681⁸⁾ 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ相試験（0.25 mg 群）：1.2%（1/86 例）、海外第Ⅲ相試験（38607 試験）3.7%（17/463 例））と比較して高い傾向が認められた。承認時までの臨床試験では LH 作用がほとんどない遺伝子組換え FSH 製剤が使用されたが、使用成績調査では LH 上昇が認められた症例の約半数の症例で LH 作用を有するヒト下垂体性腺刺激ホルモン（hMG）製剤や尿由来の FSH 製剤が使用されていたことが影響した可能性、約 40%の症例が 40 歳以上であり、卵巣予備能の低下が LH 上昇に影響した可能性等が考えられるが、使用成績調査において LH 濃度の検査値が得られなかった症例も多く、承認時までの臨床試験と比較して、LH 上昇発現率が高い傾向を示した要因を特定することは

³⁾ 「フラグメンテーションなし（グレードⅠ）」及び「フラグメンテーションは 1～20%（グレードⅡ）」の胚を「良好胚」と定義した。

⁴⁾ 使用成績調査において、有効性解析対象症例のうち、胚移植後 5～6 週の時点で超音波検査により妊娠が確認された症例の割合を「臨床妊娠率」と定義した。

⁵⁾ 使用成績調査において、有効性解析対象症例のうち、胚移植後 12 週の時点で妊娠が継続していることが判明した症例の割合を「妊娠継続率」と定義した。

⁶⁾ 承認時までの臨床試験において、胚移植後 5～6 週目の超音波検査で少なくとも 1 胎以上の心拍が確認された胎児が存在する妊娠（子宮内妊娠）を「胎児心拍陽性妊娠」と定義し、本報告書では治験薬投与例あたりの胎児心拍陽性妊娠が確認された症例の割合を「胎児心拍陽性妊娠率」とした。

⁷⁾ 承認時までの臨床試験において、胚移植後 12～16 週目の超音波検査で少なくとも 1 胎以上の心音の確認された胎児が存在する妊娠（子宮内妊娠）を「妊娠継続」と定義し、本報告書では治験薬投与例あたりの妊娠継続が確認された症例の割合を「妊娠継続率」とした。

⁸⁾ 有効性解析対象 1,493 例のうち LH 濃度が不明又は未記入の 801 例、並びに本剤投与開始前に LH が上昇した 11 例を除いた症例

できなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性と同じ因子に加えて、移植した胚の凍結の有無が検討され、臨床妊娠率及び妊娠継続率のいずれでも有意差が認められた因子は、年齢、体外受精の治療歴の有無、不妊期間、移植した胚の凍結の有無、多嚢胞性卵巣症候群の有無及び高プロラクチン血症の有無であった。これらの因子の影響について、申請者は以下のように説明した。

年齢について、「20歳以上24歳以下」、「25歳以上29歳以下」、「30歳以上34歳以下」、「35歳以上39歳以下」及び「40歳以上」の症例の臨床妊娠率はそれぞれ42.9% (3/7例)、32.1% (26/81例)、35.2% (137/389例)、24.6% (152/617例) 及び10.3% (41/399例)、妊娠継続率はそれぞれ42.9% (3/7例)、28.4% (23/81例)、29.6% (115/389例)、18.8% (116/617例) 及び7.3% (29/399例) であり、「40歳以上」の症例の臨床妊娠率及び妊娠継続率が最も低かった。また、不妊期間について、「3年以下」、「3年超7年以下」、「7年超10年以下」及び「10年超」の症例の臨床妊娠率はそれぞれ26.2% (186/709例)、23.9% (136/570例)、18.9% (21/111例) 及び7.5% (5/67例)、妊娠継続率はそれぞれ21.2% (150/709例)、19.5% (111/570例)、10.8% (12/111例) 及び4.5% (3/67例) であり、「10年超」の症例の臨床妊娠率及び妊娠継続率が最も低く、不妊期間が「10年超」の症例の約半数が40歳以上であり、他の集団と比較して「40歳以上」の症例が占める割合が多かった。35歳前後からは妊娠率が低下すること (Science 1986; 233: 1389-94)、35歳以上で流産の発現率が高くなること (BMJ 2000; 320:1708-12) が知られており、使用成績調査でも同様の傾向であった。

体外受精の治療歴の有無について、体外受精の治療歴「有」及び「無」の症例の臨床妊娠率はそれぞれ20.8% (135/650例) 及び26.6% (224/842例)、妊娠継続率はそれぞれ16.0% (104/650例) 及び21.6% (182/842例) であり、体外受精の治療歴「有」の症例の臨床妊娠率及び妊娠継続率が低かった。過去に不妊治療を行っている症例には、妊娠しにくい背景を有する症例が多いことが想定され、有意差が認められたと考える。

移植した胚の凍結の有無について、凍結「有」及び「無」の症例の臨床妊娠率はそれぞれ37.5% (179/477例) 及び23.3% (180/771例)、妊娠継続率はそれぞれ30.0% (143/477例) 及び18.5% (143/771例) であり、凍結「無」の症例の臨床妊娠率及び妊娠継続率が低かった。凍結胚を使用した症例は着床に適したホルモン環境の実現が新鮮胚移植より容易であること、及び凍結が可能な良好胚が選別されていることにより、凍結「有」の症例の臨床妊娠率及び継続妊娠率が高くなった可能性があると考ええる。

多嚢胞性卵巣症候群の有無について、多嚢胞性卵巣症候群「有」及び「無」の症例の臨床妊娠率はそれぞれ39.1% (43/110例) 及び22.9% (271/1,182例)、妊娠継続率はそれぞれ30.0% (33/110例) 及び18.2% (215/1,182例) であり、多嚢胞性卵巣症候群「無」の症例の臨床妊娠率及び妊娠継続率が低かった。多嚢胞性卵巣症候群「有」の症例では、多嚢胞性卵巣症候群「無」の症例と比べて良好胚数が多い傾向にあったことが影響したと考える。

高プロラクチン血症の有無について、高プロラクチン血症「有」及び「無」の症例の臨床妊娠率はそれぞれ33.8% (44/130例) 及び23.2% (270/1,162例)、妊娠継続率はそれぞれ26.2% (34/130例) 及び18.4% (214/1,162例) であり、高プロラクチン血症「無」の症例の臨床妊娠率及び妊娠継続率が低かった。高プロラクチン血症「有」の症例では、高プロラクチン血症「無」の症例と比

べて良好胚数が多い傾向にあったことが影響したと考える。

以上より、申請者は、本剤の有効性に影響を及ぼした背景因子は、不妊治療において妊娠率に影響があると一般的に考えられている背景因子である場合がほとんどで、そうでない場合は良好胚数が影響して差が生じた可能性があることから、各因子が本剤の有効性そのものに影響を与えた可能性は低く、現時点で新たな対応が必要となるような問題点は認められなかったと説明し、機構はこれを了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者(腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者)については、使用成績調査で収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性が検討された。申請者は、以下のように説明した。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象として1例収集され、副作用は認められなかった。採卵数及び良好胚数は4個及び2個であり、妊娠は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象として3例収集され、副作用は認められなかった。肝機能障害「有」の症例では、採卵数 5.7 ± 1.2 個、良好胚数 2.3 ± 2.1 個、臨床妊娠率33.3% (1/3例)、妊娠継続率33.3% (1/3例)であり、「無」の症例では、それぞれ 7.6 ± 6.6 個、 3.3 ± 3.5 個、24.1% (358/1,487例)、19.2% (285/1,487例)であった。

以上より、申請者は特別な背景を有する患者において、現時点で新たな対応が必要となる問題点は認められなかったと説明し、機構は申請者の説明を了承した。

3. 特定使用成績調査

3-1 妊娠・分娩に関する情報

使用成績調査において12週時点での妊娠継続が確認できた286例中、妊娠・分娩に関する調査の同意が得られなかった177例、担当医が退職した7例及び追跡情報を得られなかった4例の合計188例を除いた98例が収集され、全例が安全性解析対象とされた。妊娠継続確認から出産までの期間における母体での有害事象発現症例率(以下、「有害事象発現率」)は19.4% (19/98例)であり、発現した主な有害事象は早産及び分娩開始切迫各5件、頸管無力症、妊娠糖尿病及び遷延分娩各2件であった。また、母体98例から出生した90例(双胎4組含む)の児の出生時点(生後1カ月未満)における有害事象発現率は14.4% (13/90例)であり、発現した主な有害事象は低出生体重児6件、未熟児網膜症及び心室中隔欠損症各2件であった。承認時までの海外フォローアップ試験(5試験)では、母体については分娩時まで、その児については出生時まで(可能な場合は生後8週間まで)の追跡調査が実施され、有害事象発現率はそれぞれ64.6% (224/347例)及び28.8% (126/437例)であった。申請者は、特定使用成績調査と承認時までの臨床試験では評価方法に違いがあるものの、特定使用成績調査における有害事象発現率は承認時までの臨床試験と比較して低い傾向であり、現時点で新たな対応は不要と考えると説明した。

また、児に認められた有害事象のうち、器官別大分類「先天性、家族性および遺伝性障害」に該当する有害事象の発現率は5.5% (5/90例)であり、その内訳は心室中隔欠損症2件、口唇口蓋

裂、動脈管開存症、21 トリソミー、先天性手奇形及び羊膜索症候群各 1 件であった。承認時までの国内臨床試験のフォローアップ調査として評価された 32 例の出生児では、出生時に「先天性、家族性および遺伝性障害」に該当する事象は報告されなかったが、出生児の 1 年間の追跡調査において先天性鼠径ヘルニアが 1 例報告された。承認時までの海外フォローアップ試験（5 試験）においては、6.4%（27/424 例）の先天奇形が発現した。また、海外における先天異常の発現率は、自然妊娠で 4.2%（168/4,000 例）、卵細胞質内精子注入法（ICSI）で 8.6%（26/301 例）、体外受精（ICSI を除く）で 9.0%（75/837 例）と報告されている（N Engl J Med 2002; 346: 725-30）。申請者は、承認時までの国内外の臨床試験結果及び上記の公表文献と比較して、特定使用成績調査における「先天性、家族性及び遺伝性障害」に該当する有害事象の発現率は明らかに高いものではないことから、現時点において、新たな対応は不要と考えると説明した。

3-2 出生児の健康発育状況に関する情報

使用成績調査において 12 週時点での妊娠継続が確認できた 286 例中、出生児に関する調査の同意を得られなかった 191 例、追跡情報を得られなかった症例 32 例、担当医が退職した 7 例、死産 2 例、同意撤回 1 例の合計 233 例を除いた 53 例が収集され、全例が安全性解析対象とされた。母体 53 例から出生した児は、双胎 1 組を含む 54 例であった。生後 1 カ月から約 1 年 6 カ月までの期間における児での有害事象発現率は 3.7%（2/54 例）であり、その内訳は皮膚血管腫及び口唇障害各 1 件であった。申請者は、特定使用成績調査における有害事象発現率は承認時までの臨床試験と比較して低い傾向であり、特定使用成績調査と承認時までの臨床試験の評価方法の違いを踏まえても、特筆すべき問題はないと考えると説明した。

特定使用成績調査における出生児について、生後 1 カ月から 1 歳 6 カ月までの健康検査における体重及び身長を平成 22 年乳幼児身体発育調査報告書（平成 23 年 10 月厚生労働省雇用均等・児童家庭局報告）に記載の乳幼児体重発育パーセンタイル曲線及び乳幼児身長発育パーセンタイル曲線内にプロットした結果、1 カ月時点で乳幼児身長発育パーセンタイル曲線から大きく外れていた症例が 2 例認められた。申請者は、いずれの症例も「低出生体重児」の有害事象が報告されていたが、医師により軽快及び回復したと判定されており、その後の児の発育への影響は認められなかったことから、現時点で新たな対応は不要と考えると説明した。

機構は、特定使用成績調査に関する以上の申請者の説明を了承した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は 36 例 40 件であった。いずれも使用上の注意から予測できない副作用であり、転帰は回復又は軽快 33 件、未回復 1 件、不明 5 件、死亡 1 件であった。転帰が死亡の 1 例について、申請者は以下のように説明した。転帰が死亡の副作用は、本剤が投与された母親（30 歳代）から産まれた児（一卵性双胎の第 2 子）の無脳症であり、母親は原疾患として高プロラクチン血症及び卵巣機能不全を有していた。本剤との関連性は否定できないが、本剤の投与が無脳症の原因となる神経管の閉鎖不全にどの程度影響したかの判断は困難

であり、現段階で新たな対応の必要性はないものと考えた。

主な重篤な副作用は流産及び稽留流産各 9 件、頸管無力症、早産、胎児死亡、低出生体重児及び OHSS 各 2 件であり、申請者は以下のように説明した。流産に関連する副作用が最も多く報告され、流産及び稽留流産のほか、胎児死亡 2 件、不全流産及び切迫流産各 1 件が認められたが、いずれの症例も本剤との関連性は不明又は本剤との関連性が判定されていない。なお、既に添付文書の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に「生殖補助医療を受ける女性の流産率は一般女性より高いのでその旨を患者に十分説明すること。」等を記載していることから、現時点で新たな対応の必要性はないものと考えた。頸管無力症、早産及び低出生体重児についても、本剤との関連性が強く疑われる症例はなかったことから、現時点で新たな対応の必要性はないものと考えた。OHSS については、非重篤な副作用の集積状況も含めて後述する。

再審査期間中に収集された未知の非重篤な副作用は 52 例 56 件であった。主な非重篤な副作用は OHSS 29 件、注射部位内出血 3 件であり、申請者は以下のように説明した。OHSS が重篤 2 件及び非重篤 29 件収集されたことについては、いずれの症例もゴナドトロピン刺激作用を有する薬剤を併用していたことの影響が大きいと考えた。なお、既に添付文書の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に「FSH 製剤の投与中やそれに引き続いて OHSS があらわれることがある。」等を記載していることから、現時点で新たな対応の必要性はないものと考えた。注射部位内出血については、いずれも患者からの報告であり、自己注射時の手技に関連して出血した可能性が考えられるものの、集積状況を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないものと考えた。なお、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、自己注射を行う場合の注意事項を記載している。

なお、再審査期間中に、本剤による感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 相互作用

再審査期間中に、相互作用によると考えられる副作用報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 28 年 3 月時点で、世界 93 カ国で承認されている。再審査期間中に、国内外において緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置はなかった。

7. 研究報告

再審査期間中に、機構へ報告された研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ 1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上