

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018 に準拠して作成

GnRHアンタゴニスト製剤

ガニレリクス酢酸塩注射液

ガニレスト[®]皮下注0.25mgシリンジGANIREST[®] Subcutaneous 0.25mg Syringes

剤形	注射用製剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ガニレスト皮下注 0.25mg シリンジ： 1 シリンジ 0.5mL 中にガニレリクス酢酸塩を ガニレリクスとして 0.25mg
一般名	和名：ガニレリクス酢酸塩 洋名：Ganirelix Acetate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年7月16日 薬価基準収載年月日：2022年4月1日 販売開始年月日：2009年1月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：オルガノン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	オルガノンカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-095-213 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.organonconnect.jp/

本 IF は 2022 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018 年 10 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	11
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的特性.....	2	2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 用法及び用量	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 臨床成績	12
6. RMP の概要.....	2	VI. 薬効薬理に関する項目	17
II. 名称に関する項目	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..	17
1. 販売名	3	2. 薬理作用	17
2. 一般名	3	VII. 薬物動態に関する項目	23
3. 構造式又は示性式.....	3	1. 血中濃度の推移	23
4. 分子式及び分子量.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ	24
5. 化学名（命名法）又は本質	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	4. 吸収	25
III. 有効成分に関する項目	5	5. 分布	25
1. 物理化学的性質.....	5	6. 代謝.....	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	7. 排泄	28
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	8. トランスポーターに関する情報	28
IV. 製剤に関する項目	7	9. 透析等による除去率	28
1. 剤形.....	7	10. 特定の背景を有する患者	28
2. 製剤の組成.....	7	11. その他	28
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	29
4. 力価.....	7	1. 警告内容とその理由	29
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	2. 禁忌内容とその理由	29
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..	29
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..	29
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	5. 重要な基本的注意とその理由	29
9. 溶出性.....	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	33
10. 容器・包装.....	9	7. 相互作用	35
11. 別途提供される資材類.....	9	8. 副作用	35
12. その他.....	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
		10. 過量投与	36

11. 適用上の注意.....	37	XI. 文献.....	43
12. その他の注意.....	37	1. 引用文献.....	43
IX. 非臨床試験に関する項目.....	38	2. その他の参考文献.....	43
1. 薬理試験.....	38	XII. 参考資料.....	44
2. 毒性試験.....	39	1. 主な外国での発売状況.....	44
X. 管理的事項に関する項目.....	41	2. 海外における臨床支援情報.....	44
1. 規制区分.....	41	XIII. 備考.....	49
2. 有効期間.....	41	その他の関連資料.....	49
3. 包装状態での貯法.....	41		
4. 取扱い上の注意.....	41		
5. 患者向け資材.....	41		
6. 同一成分・同効薬.....	41		
7. 国際誕生年月日.....	41		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	41		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容.....	41		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	41		
11. 再審査期間.....	41		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	42		
13. 各種コード.....	42		
14. 保険給付上の注意.....	42		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ガニレスト®皮下注（以下、本剤）は、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）のアンタゴニストであるガニレリクス酢酸塩を含有する注射剤です。

ガニレリクス酢酸塩は合成デカペプチドの GnRH アンタゴニストで、オランダのオルガノン社（現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.）により、生殖補助医療のための調節卵巣刺激下における早発排卵の防止薬として開発が進められました。

生殖補助医療のための調節卵巣刺激において、早発黄体形成ホルモン（LH）サージを防止するため、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アゴニストが現在まで繁用されてきました。GnRH アゴニストは、投与初期には下垂体のゴナドトロピン分泌を刺激しますが、更に繰り返し投与することにより、GnRH 受容体の結合能及び細胞内シグナル伝達の効率を低下させ、GnRH の受容体を減少させます（ダウンレギュレーション）。このダウンレギュレーションにより、LH 及び卵巣刺激ホルモン（FSH）の分泌は減少し、性腺機能は低下します。しかし、GnRH アゴニスト使用時には、投与開始時に下垂体-性腺系の刺激作用が認められ（フレアアップ現象）、ダウンレギュレーションに至るまで長期間の投与が必要でした。

GnRH アンタゴニストは、内因性 GnRH と競合してヒト下垂体の GnRH 受容体に直接結合し、下垂体からのゴナドトロピン分泌を抑制します。このため、投与初期のフレアアップ現象がなく、迅速なゴナドトロピン分泌抑制作用が期待されます。初期に開発された GnRH アンタゴニストは、肥満細胞からの数々の伝達物質、特にヒスタミンの遊離を引き起こし、過敏症反応を引き起こすことが知られていましたが、この点を克服し、投与初期のフレアアップ現象がなく、迅速な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、本剤が開発されました。

本剤は皮下投与後速やかに吸収され、約1～1.5時間で最大濃度に達し、その後次第に平坦な消失相が続くという血中薬物動態を示します。

海外では、1999年に米国で初めて承認された後、2000年に欧州医薬品庁からも承認を受け、2011年4月時点において世界84カ国で承認されています。

本邦では海外での臨床データを検討した結果、本剤が調節卵巣刺激を受ける女性において早発 LH サージを予防する上で優れていると判断し、2001年にブリッジング試験に基づく臨床開発を開始しました。これらの結果を基に、本剤の有効性及び安全性を評価し、2008年7月に「調節卵巣刺激下における早発排卵の防止」の効能又は効果で製造販売承認を取得しました。

2021年9月、MSD株式会社からオルガノン株式会社に製造販売承認を移管しました。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1) 「調節卵巣刺激下における早発排卵の防止」の臨床適応が認められました。
 - (2) 短い投与期間で、下垂体機能の抑制を行いません。
 - (3) 国内臨床試験において、胚移植あたりの胎児心拍陽性率は25.6% (20例/78例) でした。
 - (4) 外国試験を含めた副作用発現率は2.4% (45例/1,855例) でした (承認時)。外国臨床試験を含めた承認時までの臨床試験において、調査例数1,855例中45例 (2.4%) に78件の副作用がみられました。主な副作用は悪心8件 (0.4%)、注射部紅斑6件 (0.3%)、倦怠感5件 (0.3%) 等でした。また、国内臨床試験において、調査例数266例中3例 (1.1%) に7件の副作用が認められ、その内訳は、注射部紅斑2件 (0.8%)、注射部浮腫2件 (0.8%)、錯感覚1件 (0.4%)、動悸1件 (0.4%)、倦怠感1件 (0.4%) でした。
- 「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」各臨床試験の安全性の結果を参照

3. 製品の製剤学的特性

投与時に手間の少ない、プレフィルドシリンジ製剤です。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当資料なし

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ガニレスト®皮下注 0.25mg シリンジ

(2) 洋名

GANIREST® Subcutaneous 0.25mg Syringes

(3) 名称の由来

一般名の Ganirelix Acetate と GnRH-antagonist を組み合わせて Ganirest® とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ガニレリクス酢酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

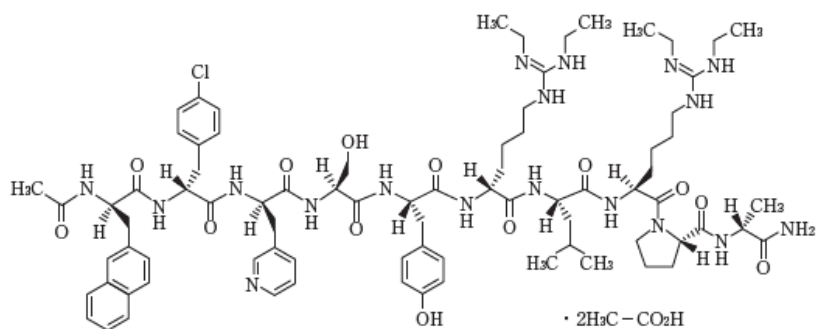
Ganirelix Acetate (JAN)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式

化学構造：



4. 分子式及び分子量

分子式：ガニレリクス酢酸塩：C₈₀H₁₁₃N₁₈O₁₃Cl · 2C₂H₄O₂

分子量：ガニレリクス酢酸塩：1690.42

II. 名称に関する項目

5. 化学名（命名法）又は本質

英名（JAN）：*N*-Acetyl-3-(2-naphthyl)-D-alanyl-4-chloro-D-phenylalanyl-3-(3-pyridyl)-D-alanyl-L-seryl-L-tyrosyl-*N*⁶-(*N,N*-diethylcarbamimidoyl)-D-lysyl-L-leucyl-*N*⁶-(*N,N*-diethylcarbamimidoyl)-L-lysyl-L-prolyl-D-alaninamide diacetate

日本名（JAN）：*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-*N*⁶-(*N,N*-ジエチルカルバミミドイル)-D-リジル-L-ロイシル-*N*⁶-(*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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：Org 37462

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ガニレリクス酢酸塩は白色の粉末である。

(2) 溶解性

ガニレリクス酢酸塩の溶解性（23℃）を溶解性の区分とともに下記に示す。

表Ⅲ-1 ガニレリクス酢酸塩の溶解性

溶媒	溶解度（mg/mL、23℃）	溶解性
水	>100	溶けやすい
エタノール（99.5）	93	やや溶けやすい

(3) 吸湿性

ガニレリクス酢酸塩は、可逆的な吸湿性を示す。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

ガニレリクス酢酸塩は非晶質の粉末であり、融点を示さない。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

0.01 [1-オクタノール/水]

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

長期保存試験、加速試験、苛酷試験及び光安定試験

表Ⅲ-2 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件・期間		保存形態	結果
長期保存試験	5℃、成り行き湿度、 36 箇月	遮光ガラス製 バイアル	類縁物質の経時的な変化は認めず、規格の範囲内であった。 ガニレリクス含量は、規格の範囲内であった。
加速試験	25℃/60%RH、 36 箇月	遮光ガラス製 バイアル	類縁物質の増加が認められたが、規格の範囲内であった。 ガニレリクス含量は、規格の範囲内であった。
苛酷試験 (熱)	40℃/成り行き湿度、 3 箇月	遮光ガラス製 バイアル	類縁物質の増加が認められたが、規格の範囲内であった。 ガニレリクス含量は、規格の範囲内であった。
	40℃/75%RH、 3 箇月	遮光ガラス製 バイアル	類縁物質の増加が認められたが、規格の範囲内であった。 ガニレリクス含量は、規格の範囲内であった。
苛酷試験 (光)	近紫外線蛍光 (200W・h/m ² 以上) + 白色蛍光灯 (120 万 lx・hr 以上)	曝光及び アルミホイル で遮光	曝光により、類縁物質が顕著に増加した。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

紫外可視吸光測定法により吸収スペクトルを測定する。

定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射用液剤

(2) 製剤の外観及び性状

針付きシリンジに注射液を封入したプレフィルド製剤

販売名	ガニレスト®皮下注 0.25mg シリンジ
性状	無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	ガニレスト®皮下注 0.25mg シリンジ
pH	約 5
浸透圧比	約 1 (生理食塩水に対する比)

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ガニレスト®皮下注 0.25mg シリンジ
有効成分	ガニレリクス酢酸塩
分量 1 シリンジ当たり (0.5 mL 中)	ガニレリクスとして 0.25mg
添加剤	D-マンニトール 23.5mg pH 調整剤

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

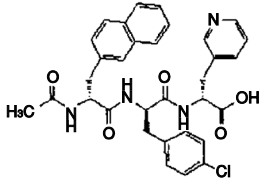
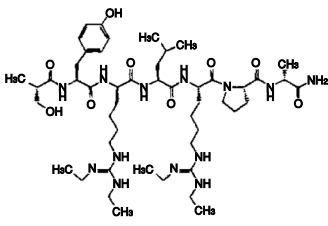
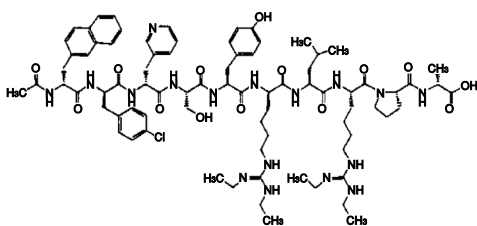
本剤は力価表示に該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤の主な分解生成物は、以下のとおりである。

表IV-1

主な分解生成物	構造式
Org 14731	
Org 14733	
Org 14734	

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験条件：5°C/成り行き湿度、25°C/60%RH、30°C/60%RH

表IV-2 製剤の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件・期間	保存形態	結果
長期保存試験	5°C/成り行き湿度、 36 箇月	プレフィルドシリンジ (一次包装)	類縁物質の増加を認めたが、規格の範囲内であった。 含量は規格の範囲内であった。
	25°C/60%RH、 36 箇月	プレフィルドシリンジ	pH 及び類縁物質の増加を認めたが、規格の範囲内であった。 含量は規格の範囲内であった。
	30°C/60%RH、 36 箇月	プレフィルドシリンジ	pH 及び類縁物質の増加を認めたが、規格の範囲内であった。 含量は規格の範囲内であった。
加速試験	40°C/75%RH、 6 箇月	プレフィルドシリンジ	pH 及び類縁物質の増加を認めたが、規格の範囲内であった。 含量の減少が認められたが、規格の範囲内であった。1 バッチでわずかに乳白濁の液となった。

IV. 製剤に関する項目

試験区分	保存条件・期間	保存形態	結果
苛酷試験 (光)	近紫外線 (200W・h/m ²) + 白色蛍光 (120万 lx・hr)	プレフィルドシリンジ	遮光試料*に対して、曝光試料は、類縁物質の顕著な増加及び含量の顕著な減少が認められた。
		プレフィルドシリンジ /ブリスター	遮光試料*に対して、曝光試料は、類縁物質の顕著な増加及び含量の顕著な減少が認められた。
		プレフィルドシリンジ /ブリスター/紙箱	遮光試料*に対して、曝光試料は、類縁物質の増加及び含量の減少は認められなかった。

*遮光試料は、アルミホイルで保護したものを。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 シリンジ (0.5mL)

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

容器の種類	容器の材質
シリンジバレル	ガラス
ニードル	ステンレス
ピストン栓	クロロブチルゴム
押子	ポリスチレン
ニードルシールド	乾燥天然ゴム(内)、プラスチック(外)
ブリスター	ポリ塩化ビニル
箱	紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

12. その他

なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

調節卵巣刺激下における早発排卵の防止

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外第Ⅱ相試験（38602試験）及び第Ⅲ相比較対照試験（38607試験及び103001試験）より至適用量は0.25mg/日とされ、国内第Ⅱ相試験（38649試験（ブリッジング試験））でも0.25mg群で良好な結果が得られたことから、この用法及び用量に設定されました。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 卵巣刺激ホルモン（FSH）製剤を用いた調節卵巣刺激は月経周期の2日目又は3日目から行う。
- 7.2 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。
- 7.3 FSH製剤の投与量は発育卵胞の数及びサイズに基づき調整すること。本剤の投与は適当な大きさの卵胞が十分発育するまで続けること。ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）製剤により卵胞の最終的な成熟を行うこと。
- 7.4 本剤とFSH製剤はほぼ同時期に投与すべきであるが、注射液は混合せず、注射部位は別にする。
- 7.5 ガニレリクスの消失半減期を考慮し、本剤投与間隔並びに本剤の最終投与とhCG製剤投与との間隔は30時間を超えないようにすること。30時間を超えると早期黄体形成ホルモン（LH）サージが起きる可能性がある。
- 7.6 黄体期管理は生殖補助医療機関で通常実施されている方法により実施する。

（解説）

本剤の投与開始時期について、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き、「卵巣刺激ホルモン（FSH）製剤を用いた調節卵巣刺激は月経周期の2日目又は3日目から行う。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」と設定しました。FSH製剤に対する卵胞の反応性は個々の患者で異なりますので、FSH製剤の添付文書等も参考にして適切な用量調整を行って下さい。卵胞の十分な発育後は、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）製剤の投与による最終的な卵胞の成熟を行います。卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合は、hCGの投与を控えることも考慮して下さい。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 5. 重要な基本的注意 8.2.2」をご参照下さい）。また、日本人女性における反復投与時のガニレリクスの消失半減期は約24時間であることから、本剤投与とhCG投与の間隔が30時間を超えない場合には、本剤による黄体形成ホルモン（LH）抑制が十分維持されると予想されますが、30時間を超えた場合には、本剤による十分なLH抑制が期待できず、早期LHサージが起きる可能性があるため、注意が必要です。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

健康な日本人女性志願者への皮下投与における安全性、単回及び反復投与試験

国内第 I 相臨床試験 (0101)

単回及び反復投与試験において臨床的に重要な異常値は認められなかった。また治験薬の投与を受けた全例に自然な月経の再開が報告された。本剤投与後、自然な月経の再開に要した平均期間 (標準偏差) は単回投与で 32.5(6.2)日、反復投与では、0.125*、0.25 及び 0.5mg* 投与群でそれぞれ 29.7(5.1)日、32.3(4.6)日、37.0(9.3)日であった。健康な日本女性志願者における 1 日 1 回 7 日投与の試験において、本剤の薬物動態には、今回検討した投与量の範囲内(0.125～0.5mg*)において、用量相関性があることが示された。

0.125mg*、0.25mg 若しくは 0.5mg* の反復投与で本剤は血清中の LH、FSH 及び E₂ 濃度を可逆的に低下させた。本剤の 0.5mg* の単回皮下投与及び 0.125mg*、0.25mg 若しくは 0.5mg* 1 日 1 回反復 7 日間投与の安全性が確認され、忍容性は良好であった。¹⁾

* 「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」参照

(3) 用量反応探索試験

海外第 II 相臨床試験 (38602)

recFSH による調節卵巣刺激を実施する女性において内因性の早期 LH サージの予防に関する効果の試験 (第 II 相臨床試験)

本剤は 1 日用量 0.25mg で調節卵巣刺激が適応される女性において早期 LH 上昇 (10IU/L 以上) を抑制した。²⁾ この用量は治験で得られた全ての有効性パラメータに部分集合選択法を適用して選択されたものであり、良好な臨床結果をもたらした用量であり、安全性の結果は本剤が治験を実施した用量範囲において安全で忍容性が良好であることを結論された。³⁾

国内第 II 相、ブリッジング試験 (38649)

本治験では、本剤投与中の LH 上昇及び胎児心拍陽性妊娠率を主要評価項目とし、胎児心拍陽性妊娠率に対しては、検証的ではなく探索的な統計解析を行った。

本剤投与中の LH 上昇の発現率には統計的に有意な用量反応性が認められ、本剤の 1 日用量 0.25mg が、調節卵巣刺激を受けた女性における早期 LH 上昇 (≥10IU/L) を効果的に抑制する最小用量であった。また、この投与量における胎児心拍陽性妊娠率は良好であり、他の群と安全性プロファイルに違いはなかった。⁴⁾

したがって本剤の 0.25mg は生殖補助医療のための調節卵巣刺激を受ける日本人女性における早期 LH 上昇を抑制する最小有効用量であると考えられ、安全で忍容性が良好であることを結論された。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験

国内第Ⅱ相試験（38649 試験）の結果

日本人女性における本剤の用量－反応関係は、38649 試験（ブリッジング試験）で検討した（表 V-1）。38649 試験では、本剤の 3 用量（0.125、0.25、0.5mg の 1 日 1 回皮下投与）を比較した。日本人被験者では、本剤投与中の LH 上昇の発現に関して、統計学的に有意な用量反応関係が認められ（ $p=0.0008$ 、Cochran-Armitage 検定）、調節卵巣刺激を実施する女性において早期 LH 上昇を抑制する最小有効用量は 0.25mg/日であった。hCG 投与日における卵胞数及び良好胚数は 3 群間で同程度であった。さらに 0.25mg 群では、胎児心拍陽性妊娠率に関して良好な臨床成績が得られ、胚移植例あたりの胎児心拍陽性妊娠率は 25.6%（20/78 例）であった。⁵⁾

副作用として、0.125mg 群では「錯感覚」、「動悸」、「倦怠感」が、0.25mg 群及び 0.5mg 群では「注射部位紅斑」、「注射部位浮腫」が各 1 例ずつ発現した。

表 V-1 国内第Ⅱ相試験（38649 試験）の結果

有効性パラメータ	投与群（ガニレスト投与量）		
	0.125mg	0.25mg	0.5mg
治療中に LH 上昇（ $\geq 10IU/L$ ）の認められた症例数（発現率）	N=88 10(11.4%)	N=86 1(1.2%)	N=90 1(1.1%)
投与例あたりの採卵数平均値（標準偏差）	N=88 8.6(5.62)	N=86 8.6(6.03)	N=90 8.6(5.55)
投与例あたりの良好胚数平均値（標準偏差）	N=88 2.7(2.57)	N=86 3.4(3.50)	N=90 3.0(3.15)
投与例あたりの胎児心拍陽性妊娠率症例数（%）	N=88 30(34.1%)	N=84 [†] 20(23.8%)	N=89 16(18.0%)

† 併用禁止薬が投与された 2 例を除く

海外第Ⅱ相試験（38602 試験）の結果

外国第Ⅱ相用量設定試験（38602 試験）として、不妊原因が調節卵巣刺激及び IVF（卵細胞質内精子注入法を含む）によって治療可能な健康な不妊女性に、本剤の 6 用量（0.0625、0.125、0.25、0.5、1 又は 2mg）のうちの 1 用量を遺伝子組換え卵巣刺激ホルモン（以下、recFSH という）投与 6 日目から 1 日 1 回反復皮下投与した。下表に示すように、本剤の投与期間中、血清中 LH 上昇（ $\geq 10IU/L$ ）が 0.0625mg 群で 16.1%、0.125mg 群で 10.8%、0.25mg 群で 2.9%、0.5mg 群で 0%、1mg 群で 1.5%及び 2mg 群で 0%に認められた。胎盤性性腺刺激ホルモン（以下、hCG という）投与日における卵胞数及び良好胚数は 6 群間で同程度であった。胚移植 5～6 週間後の本剤投与例あたりの胎児心拍陽性妊娠率は、0.0625mg 群で 23.3%、0.125mg 群で 23.1%、0.25mg 群で 35.3%、0.5mg 群で 11.6%、1mg 群で 14.1%及び 2mg 群で 0%であった（表 V-2）。本剤は調節卵巣刺激を受ける女性における早期の LH 上昇を用量相関的に予防し、至適用量は 0.25mg/日であった。⁶⁾

主な副作用として、「悪心」（0.125mg 群で 3.0%、2mg 群で 3.3%）、「倦怠感」（0.125mg 群で 3.0%、2mg 群で 3.3%）、「自然流産」（1mg 群で 3.0%）が発現した。

V. 治療に関する項目

表 V-2 外国用量設定試験（38602 試験）の結果

有効性パラメータ	投与群（ガニレスト投与量）					
	0.0625mg	0.125mg	0.25mg	0.5mg	1mg	2mg
治療中に LH 上昇（ $\geq 10\text{IU/L}$ ）の認められた症例数（発現率）	N=31 5(16.1%)	N=65 7(10.8%)	N=69 2(2.9%)	N=69 0	N=65 1(1.5%)	N=30 0
投与例あたりの採卵数 平均値（標準偏差）	N=30 9.0 (5.66)	N=65 9.6 (5.37)	N=69 10.0 (5.39)	N=69 8.8 (6.55)	N=64 9.3 (6.00)	N=26 8.6 (4.41)
投与例あたりの良好胚数 平均値（標準偏差）	N=30 3.8 (2.76)	N=65 3.3 (2.64)	N=68 3.3 (2.97)	N=69 2.5 (2.69)	N=64 3.3 (2.74)	N=26 3.5 (3.65)
投与例あたりの胎児心拍 陽性妊娠率症例数（%）	N=30 7 (23.3%)	N=65 15 (23.1%)	N=68 24 (35.3%)	N=69 8 (11.6%)	N=64 9 (14.1%)	N=26 0 (0%)

② 比較試験

第Ⅲ相比較対照試験（38607 試験及び 103001 試験）の結果

第Ⅲ相臨床試験では、調節卵巣刺激を受ける女性における本剤（0.25mg/日）の有効性を GnRH アゴニスト（ブセレリン [38607 試験] 及びリュープロライド [103001 試験]）を用いるロングプロトコール法を対照として評価した。

38607 試験及び 103001 試験の主要な結果を表 V-3 に示した。本剤の治療期間中、38607 試験で 3.7%に、また 103001 試験で 4.5%に LH 上昇が認められた。一方、GnRH アゴニスト群ではそれぞれの試験で 1.3%及び 1.0%の LH 上昇が認められた。このことから、本剤 0.25mg の投与は FSH 投与により起こる LH 上昇を効果的に防止できることが示された。38607 試験及び 103001 試験における GnRH アゴニスト投与例あたりの妊娠継続率は、本剤群でそれぞれ 20.7%及び 30.8%であり、GnRH アゴニスト群でそれぞれ 26.1%及び 36.4%であった。このように GnRH アンタゴニストとアゴニストを投与した際の妊娠率が異なっているように見える結果が得られた。しかしながら、Kolibianakis ら⁷⁾は、GnRH アンタゴニスト治療例 1950 例及び GnRH アゴニスト治療例 1,226 例を含む無作為化比較対照試験 21 試験を解析し、両 GnRH 誘導体間で出産率に有意な差がなかったことを報告した（オッズ比 0.86 [95%信頼区間 0.72-1.02] ; $p=0.085$; 異質性 (heterogeneity) $p=0.99$)。大部分の試験で、GnRH アゴニスト治療群と GnRH アンタゴニスト治療群間で、妊娠率において有意な差は認められておらず、このような文献報告と本剤の試験結果、GnRH アンタゴニストによる治療のメリット（初期のフレアアップがないこと、治療期間が短いこと、FSH 製剤の必要量が少ないこと）とを合わせ考えると、GnRH アゴニストとの妊娠率の違いはあまり大きな問題ではないと考えられる。⁸⁾

また、38607 試験（本剤投与例数は 463 例、胚移植例数は 399 例）において、本剤投与例あたりの胎児心拍陽性妊娠率は 22.0%（102 例/463 例）、胚移植あたりの胎児心拍陽性妊娠率は 25.1%（100 例/399 例）であった。

一方、38607 試験において、本剤群 462 例中 11 例（2.4%）に副作用が認められた。主なものは、頭痛、悪心が各 3 件（0.6%）、緊張性頭痛が 2 件（0.4%）であった。

V. 治療に関する項目

表 V-3 38607 試験及び 103001 試験の有効性結果

有効性パラメータ	38607 試験		103001 試験	
	ガニレスト群	ブセレリン群	ガニレスト群	リュープロライド群
治療中に LH 上昇 (≥10IU/L) の認められた症例数 (発現率)	N=463 17 (3.7%)	N=238 3 (1.3%)	N=198 9 (4.5%)	N=99 1 (1.0%)
投与例あたりの採卵数 平均値 (標準偏差)	N=463 8.7 (5.6)	N=238 9.7 (6.2)	N=198 11.6 (6.7)	N=99 14.1 (8.3)
投与例あたりの良好胚数 平均値 (標準偏差)	N=463 3.3 (3.0)	N=238 3.5 (3.2)	N=198 4.3 (3.7)	N=99 4.8 (4.0)
投与例あたりの妊娠継続率 症例数(%)	N=463 96 (20.7%)	N=238 62 (26.1%)	N=198 61 (30.8%)	N=99 36 (36.4%)

2) 安全性試験

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照
海外第Ⅲ相臨床試験 (38607)

調節卵巣刺激を適応される女性においてブセレリンを用いたロングプロトコルを対照とした有効性と安全性を評価する試験。

本試験の結果は、短期間で、安全かつ簡便な本剤による治療法が調節卵巣刺激を適応される被験者で採卵数及び妊娠継続率で示されたように、良好な臨床結果をもたらすことを裏付けるものを結論された。⁹⁾

海外第Ⅲ相臨床試験 (103001)

調節卵巣刺激法が適用される女性におけるリュープロライドを用いたロングプロトコルを対照とした本剤の有効性と安全性を評価する試験。本試験の結果、採卵数および妊娠継続率に反映された良好な臨床転帰¹⁰⁾が認められた。

本剤を用いた治療法が調節卵巣刺激を適用される被験者にとって治療期間が短く、安全かつ利便性の高いものであることを結論された。

(5) 患者・病態別試験

該当しない

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

調節卵巣刺激下における早発排卵の防止に対してガニレリクス酢酸塩 (ガニレスト皮下注 0.25mg シリンジ) を投与した症例を対象に製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的とした使用成績調査 (平成 21 年 7 月から平成 27 年 2 月) 及び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た特定使用成績調査 (平成 21 年 7 月から平成 28 年 6 月) を実施した。

結果

〈使用成績調査〉

安全性：副作用発現率は 4.8% (74/1,544 例) であり、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。

発現した主な副作用は卵巣過剰刺激症候群 31 例、注射部位紅斑 12 例、流産 9 例であった。

V. 治療に関する項目

有効性：採卵数、良好胚^{*1)}数、臨床妊娠率^{*2)}、妊娠継続率^{*3)}及び黄体形成ホルモン上昇(≥10IU/L)発現率を評価した。

その結果、採卵数は7.6±6.6(平均値±標準偏差)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。LH上昇発現率は18.4%(125/6818例)であった。

特別な背景を有する患者：

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。

〈長期使用に関する特定使用成績調査〉

安全性：

妊娠・分娩に関する情報

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ヵ月未満)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。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。

出生児の健康発育状況に関する情報

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ヵ月から約1年6ヵ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。

また、特定使用成績調査における出生児について、生後1ヵ月から1歳6ヵ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ヵ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。

*1) 「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

*2) 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

*3) 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

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

GnRH（ゴナドトロピン放出ホルモン）、酢酸ナファレリン、リュープロレリン酢酸塩、ブセレリン酢酸塩（GnRH アゴニスト）、セトロリクス酢酸塩（GnRH アンタゴニスト）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

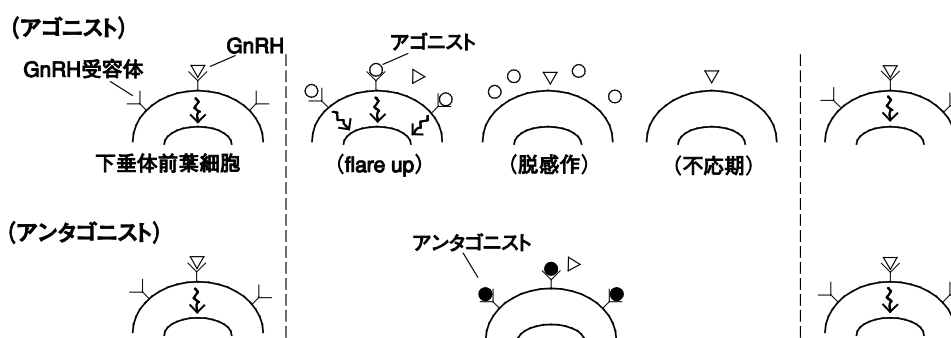
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位・作用機序

ガニレストは、視床下部-下垂体の性腺刺激ホルモン分泌系に作用することで薬効を示す。すなわち、下垂体のゴナドトロピン放出ホルモン（以下、GnRH）の受容体に競合的に結合することにより、下垂体から性腺刺激ホルモン、黄体形成ホルモン（以下 LH）および卵胞刺激ホルモン（以下 FSH）の分泌を、速やかかつ可逆的に強く抑制する。このため、GnRH アゴニスト投与で見られる投与初期の下垂体ゴナドトロピンの一過性分泌亢進は起こらない。またガニレストは、GnRH 受容体に対する親和性が天然型 GnRH に比べて 9 倍高いことが報告されている。¹¹⁾

アゴニストとアンタゴニストの作用機序



(産科と婦人科 2004 年 3 号久慈直昭 他より引用)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

受容体結合能 (*in vitro*)

ガニレリクス（酢酸塩）及びその代謝物 3 種類（1-4、1-6 及び 1-7 ペプチド断片）の GnRH 受容体に対する親和性をヒト及びラットの GnRH 受容体を用いて *in vitro* で検討した。本剤がヒト及びラットの GnRH 受容体に対して高い親和性を持つことが示された。また 3 種類の代謝物のヒト及びラットの GnRH 受容体に対する親和性は本剤と比較してそれぞれ約 100 倍と 50 倍低いことが示された。

本剤の受容体結合プロファイル及び結合選択性を確認するため、神経伝達物質、アミノ酸、オキシトシン、バソプレッシンなどの各種受容体に対する親和性について検討を行った。本剤は $10^{-5}M$ で α_1 アドレナリン受容体などの 13 種類の受容体と結合活性が認められたものの、この濃度はヒト血漿中でのガニレストレベルと比較し少なくとも 1000 倍高く、臨床において問題となる結合活性はないと思われた。

ゴナドトロピン抑制作用 (*in vitro*)

ラット脳下垂体細胞を用いてゴナドトロピン遊離に対するガニレストの作用を検討した。本剤は用量依存的に GnRH による脳下垂体細胞からの黄体形成ホルモン（LH）及び卵胞刺激ホルモン（FSH）の遊離を抑制した。

VI. 薬効薬理に関する項目

ゴナドトロピン抑制作用 (*in vivo*)

雌性ラットにガニレストを単回皮下投与すると排卵の用量依存的な抑制がみられた。本剤を発情前期に投与した場合、排卵抑制の ED₅₀ 値は約 0.31µg/rat であり、1µg/rat における排卵抑制率は 100%であった。本剤の排卵抑制率はこれまでの GnRH アンタゴニストである detirelix に類似していた。また発情前期の前日に本剤を投与した場合、排卵抑制の ED₅₀ 値は 3.88µg/rat であり、発情前期に投与した場合の約 10 倍であった。雌性ラットに 2.5µg/kg/日又は 10µg/kg/日の本剤を 8 週間皮下投与すると、投与開始後 3 週目及び投与中止の 7 週後のラット交尾率に変化はみられなかったが妊娠率は低下した。雄性ラットと同居の 1 日目に交尾を行った雌性ラットの割合が有意に高く、妊娠率の低下は同居 1 日目に交尾を行うという不適切な時期での交尾が関与しているものと思われた。

雌性イヌにおいて膣出血の第 1 日目あるいは第 2 日目に本剤を 0.2 又は 0.4mg/kg 単回皮下投与した場合、5 試験中の 4 試験で発情期への移行を中断することはできなかった。

GnRH 受容体に対する結合親和性 (*in vitro*)

ラット及びヒト GnRH 受容体に対するガニレスト及びその代謝物の *in vitro* における結合親和性
ガニレスト及びヒト及び動物でみとめられた代謝物 3 種 (1-4、1-6 及び 1-7 ペプチド断片) の GnRH 受容体に対する結合を明らかにするため、ラット及びヒト GnRH 受容体を用いた *in vitro* 結合試験を行った。本剤はラット及びヒト GnRH 受容体に対し高い結合親和性を有し、その Ki 値はそれぞれ 0.36nM 及び 0.56nM であった。一方、ガニレストの 3 種類の代謝物のラット及びヒト GnRH 受容体に対する結合親和性はそれぞれ本剤の約 1/50 及び約 1/100 であった。

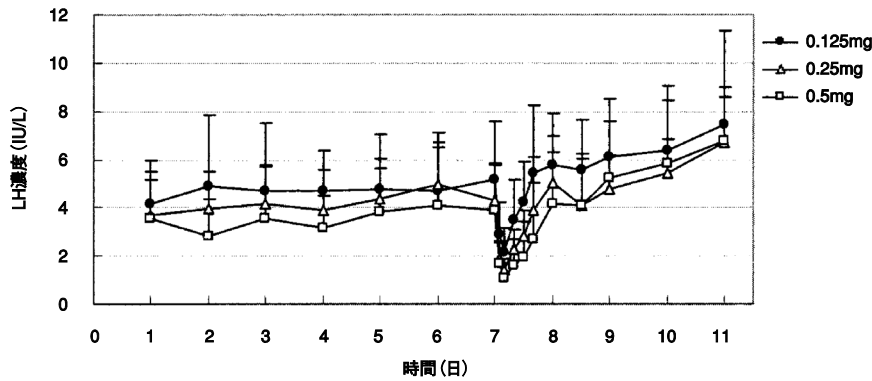
表VI-1 ラット及びヒト GnRH 受容体に対するガニレスト及びその代謝物の結合親和性

	ラット		ヒト	
	IC ₅₀ (nM)	Ki (nM)	IC ₅₀ (nM)	Ki (nM)
ガニレスト	0.8	0.36	0.84	0.56
代謝物 (1-7 ペプチド断片)	46	20	84	56
代謝物 (1-4 ペプチド断片)	37	16	90	60
代謝物 (1-6 ペプチド断片)	35	15	68	45

VI. 薬効薬理に関する項目

LH 分泌抑制作用

健康な日本人女性にガニレスト（0.12、0.25、0.5mg）を1日1回7日間皮下投与したところ、LHの血清中濃度の可逆的な抑制が認められた。血清中LH濃度は最終投与後4時間で最大69%減少し、最終投与後24時間以内に投与前値に回復した。



図VI-1 7日間1日1回反復投与時の血清中LH濃度 (Step2) (平均+S.D.)

0.125mgから0.5mgまでの用量範囲におけるガニレストの反復投与では、LH、FSH及びE₂の血清中濃度の可逆的な抑制が認められた（7日目の最大抑制率はそれぞれ70%、25%及び30%であった）。

FSHとE₂の血清中濃度は本剤の1回目の投与で投与後の最小血清中濃度まで低下した。LHは1から3回の投与で最小濃度まで低下した。¹²⁾

排卵抑制作用 (*in vitro*)

1群10~12匹の雌性ラット（体重160~180g）の発情前期の正午にガニレスト（0.25、0.5、1.0µg/rat）又はDetirelix（0.25、0.5、1.0、2.0、4.0µg/rat）を皮下投与した。発情前期の正午に本剤を皮下投与することにより用量依存的に排卵が抑制され、そのED₅₀値は0.29µg/ratであった。この排卵抑制作用は比較対照薬として使用したDetirelix（ED₅₀値：0.44µg/rat）と同等であった。

表VI-2 ラットにおける排卵抑制作用

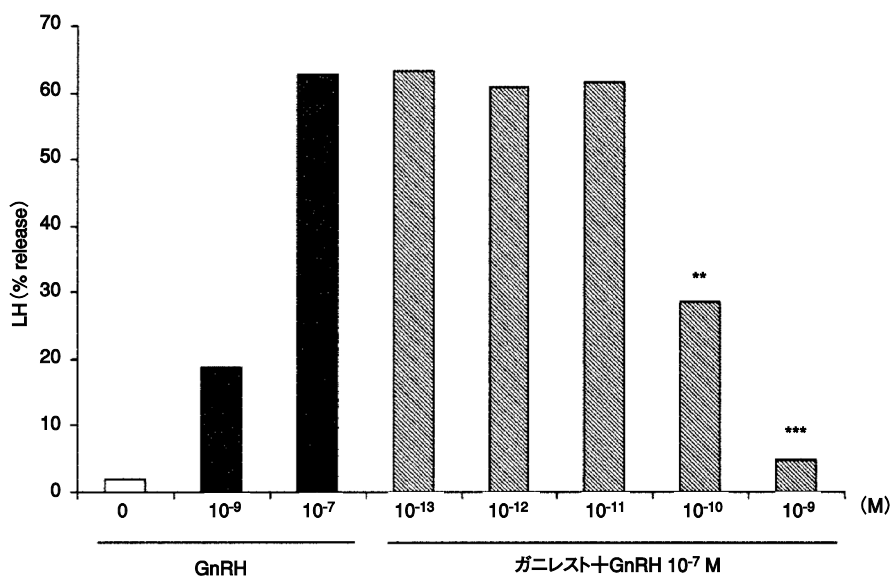
GnRH アンタゴニスト	用量 (µg/rat)	排卵したラットの例数/各群の例数					ED ₅₀ 値 ⁵⁾ (µg/rat)
		1	2	3	4	5	
ガニレスト	0.25	6/10					0.29
	0.5	2/10					
	1.0	0/10					
Detirelix	0.25	8/10	6/10	8/10	—	—	0.44
	0.5	8/10	10/10	1/10	3/10	4/10	
	1.0	1/10	6/10	9/10	2/10	0/10	
	2.0	1/10	0/10	3/10	0/10	0/10	
	4.0	0/10	0/10	—	—	—	

1) 併合解析後の値を示す。

VI. 薬効薬理に関する項目

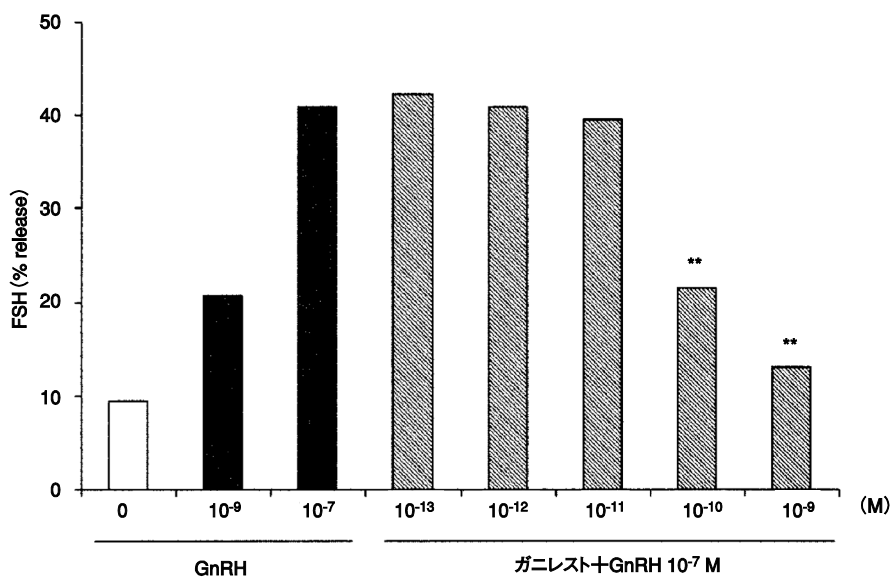
GnRH 誘発ゴナドトロピン遊離抑制作用 (*in vitro*)

ガニレストの下垂体ホルモン遊離に対する作用を雌性ラットの脳下垂体前葉を用いて検討した。ラット脳下垂体細胞に GnRH を添加すると濃度依存的に LH 及び FSH が遊離し、 10^{-7}M では GnRH を添加しないときの遊離量と比べ約 30 倍 (LH) 及び約 3.5 倍 (FSH) に増加した。 10^{-7}M の GnRH 誘発 LH 遊離に対して本剤は 10^{-10} 及び 10^{-9}M でそれぞれ 56 及び 95% の抑制作用を示した。また、同様に 10^{-7}M の GnRH を添加したときの FSH 遊離に対して本剤は 10^{-10} 及び 10^{-9}M でそれぞれ 62 及び 88% の抑制作用を示した。(下図参照)



図VI-2 GnRH によるラット脳下垂体細胞からの遊離 LH 量 (%) に対するガニレストの作用

** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$, GnRH 10^{-7}M との比較 (Student t-test) (n=2)



図VI-3 GnRH によるラット脳下垂体細胞からの遊離 FSH 量 (%) に対するガニレストの作用

** : $p < 0.01$, GnRH 10^{-7}M との比較 (Student t-test) (n=2)

VI. 薬効薬理に関する項目

安全性薬理試験（一般薬理試験）

以下に示す試験は、非 GLP で行われていたため、一般薬理試験として報告する。GnRH アンタゴニストは肥満細胞の脱顆粒を引き起こし、その結果、ヒスタミンを遊離することが知られている。そのため、ヒスタミン遊離作用及びヒスタミン遊離が全身に及ぼす影響を検討するため、心血管の降圧作用についての検討も行った。

表VI-3 一般薬理作用に関する試験成績一覧表

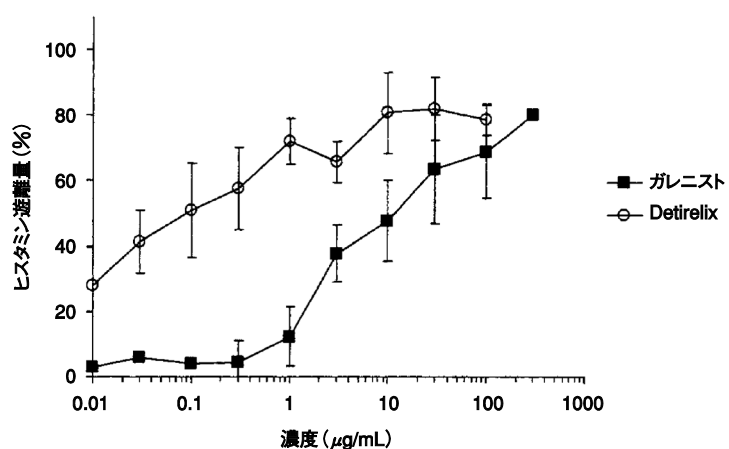
	試験項目（投与経路）	動物種・標本（例数）	投与量（mg/kg）	試験成績
中枢神経系	一般症状に及ぼす影響（s.c.）	マウス（♂：9,一部6）	0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 1.0	数匹のマウスで他の個体からの逃避行動が認められた以外、一般症状に影響なし。1.0mg/kgで軽度の縮腫、0.1mg/kgで体温上昇が認められた。
	筋弛緩作用（懸垂法）（s.c.）	マウス（♂：10）	0.001, 0.01, 0.1, 1.0	1.0mg/kgまで作用なし。
	ヘキソバルビタール誘発睡眠（s.c.）	マウス（♂：10）	0.001, 0.01, 0.1, 1.0	0.1mg/kgで睡眠時間の延長が認められた。
	最大電撃痙攣（s.c.）	マウス（♂：9,10）	0.001, 0.01, 0.1, 1.0	1.0mg/kgまで作用なし。
	ペンチレンテトラゾール誘発痙攣（s.c.）	マウス（♂：9,10）	0.001, 0.01, 0.1, 1.0	1.0mg/kgまで作用なし。
呼吸器系	麻酔イヌの血液ガスパラメータ・呼吸数・1回換気量・呼吸流量・分時換気量（s.c.）	イヌ（4）	0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0	1.0mg/kgまで作用なし。
心血管系	麻酔イヌの血圧・心拍数・心電図に対する作用（s.c.）	イヌ（4）	0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0	1.0mg/kgまで作用なし。
	麻酔ラットの血圧・心拍数に対する作用（s.c.,i.v.）	ラット（♂：6）	0.001, 0.01, 0.1, 1.0（s.c.）0.0001, 0.001, 0.01, 0.1（i.v.）	0.01mg/kgのi.v. 60分後にわずかな血圧上昇が認められた。
	無麻酔サルの血圧・心拍数・心電図及び行動に及ぼす影響（s.c.）	サル（4）（♂：6又は♀：5より）	0.001, 0.01, 0.1, 1.0	1.0mg/kgまで作用なし。
	麻酔ラットの血圧・心拍数に対する作用（降圧作用）（i.v.）	ラット（♂：4）	0.3, 0.6, 1, 1.7, 3.0	降圧作用及び徐脈を引き起こした。平均血圧を50mmHg低下させる用量は、0.9mg/kgであった。
消化器系	胃液分泌に対する作用（s.c.）	ラット（♂：7~10）	0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0	0.001、0.01~0.1mg/kgで胃液分泌量及び総ミリ等量を約50%増加させたが、用量相関性はなかった。
腎臓	水及び電解質代謝に及ぼす影響（s.c.）	ラット（♂：7）	0.001, 0.01, 0.1, 1.0	1.0mg/kgまで作用なし。
その他	ヒスタミン遊離作用（in vitro）	ラット腹膜細胞（4,5）	0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300µg/mL	濃度依存的にヒスタミン遊離量が増加し、50%遊離濃度は、17.81µg/mLであった。

s.c.：皮下投与、i.v.：静脈内投与

VI. 薬効薬理に関する項目

ヒスタミン遊離作用 (*in vitro*)

ガニレスト (0.01~300 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 及び Detirelix (0.01~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) のラット腹膜細胞からのヒスタミン遊離作用を検討した。被験薬投与によりヒスタミン遊離量が濃度依存的に増加し、ガニレストでは、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30、100 及び 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度において、それぞれ平均で 3、6、4、4、12、38、48、64、69 及び 80%のヒスタミンが遊離した。Detirelix では、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30 及び 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で遊離量の平均値は 28、41、51、58、72、66、81、82 及び 79%であった。EC₅₀ 値 (平均値 \pm 標準誤差) は本剤及び detirelix でそれぞれ、17.81 \pm 5.01 (n=5)、0.21 \pm 0.03 (n=4) $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、本剤のヒスタミン遊離作用は Detirelix と比較して非常に弱かった。



図VI-4 GnRH アンタゴニストによるラット腹膜細胞からのヒスタミン遊離作用
平均 \pm 標準偏差, n=2~5 (ガニレスト)、n=1~4 (Detirelix)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度¹³⁾

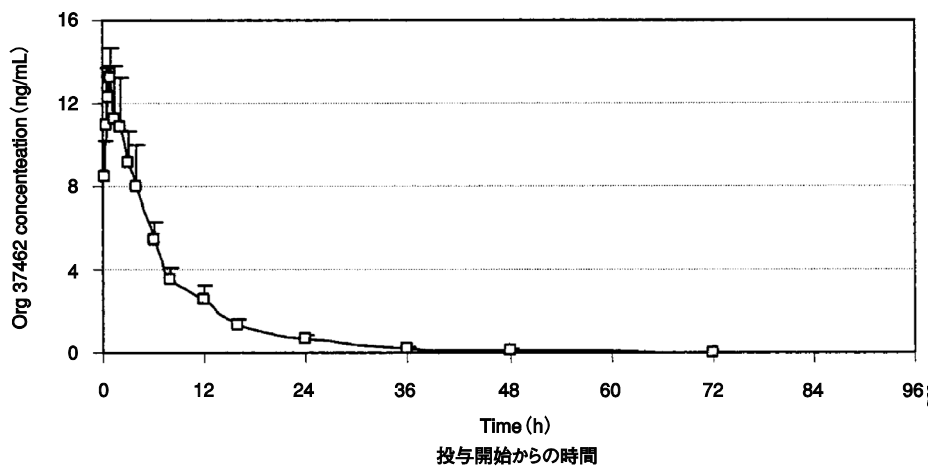
1) 単回投与

単回投与後の血中ガニレスト値の推移（日本人女性 0.5mg*皮下投与図VII-1）及び日本人女性における薬物動態パラメータ（0.5mg 単回皮下投与時）表VII-1 を下記に示す。

健康な日本人女性 6 例に、ガニレスト 0.5mg*を月経周期の 1～7 日目の間に単回皮下投与したとき、投与後 1.04±0.25 時間後に最高濃度 13.6±1.10ng/mL を示した。

表VII-1 日本人女性における薬物動態パラメータ（0.5mg 単回皮下投与時*）

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)



図VII-1 単回投与後の血中ガニレスト値の推移（日本人女性 0.5mg*皮下投与）

2) 反復投与

健康な日本人女性 15 名に、ガニレストを 1 日 1 回 7 日間反復投与時の主要な薬物動態パラメータを表VII-2 及び図VII-2 に示す。1 日 1 回反復投与において、5 日目（すなわち 4 回投与後）には定常状態に到達した。最高濃度と AUC_{ss} は用量比例性を示した。さらに、定常状態における t_{ss,max}、t_{ss,1/2}、MRT_{ss}、体重で標準化した（以下 wn-という）CL_{ss} と wn-V_{ss,z} は 3 用量で類似していた。本剤の 0.5mg*単回投与時の AUC_{0-∞} と 0.5mg*反復投与時の AUC_{ss} を比較した結果、本剤の投与回数の影響を受けないことが示された。

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-2 ガニレストの7日間反復投与後の日本人健康女性志願者における薬物動態パラメータ（平均値（SD））（0101試験）

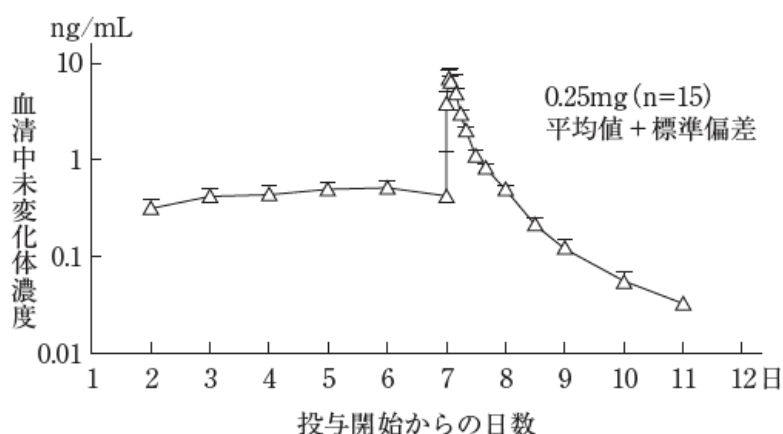
パラメータ	ガニレスト用量		
	0.125mg* (N=14)	0.25mg (N=15)	0.5mg* (N=15 ^{a)})
C _{ss,min,av} (ng/mL)	0.264 (0.051)	0.494 (0.075)	1.01 (0.23)
C _{ss,max} (ng/mL)	3.69 (0.96)	8.61 (2.39)	18.6 (8.45)
t _{max} (h)	1.48 (0.86)	1.62 (0.80)	1.22 (0.94)
AUC _{ss} (ng·h/mL)	24.5 (3.48)	51.1 (6.59)	100 (10.5)
dn-AUC _{ss} ((ng·h/mL) /mg)	196 (27.8)	205 (26.4)	201 (21.1)
t _{1/2} (h) ^{b)}	24.6 (11.8)	24.1 (6.33)	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

*（参考）用法及び用量

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。



図VII-2 健康な日本人女性にガニレスト0.25mgを1日1回7日間反復皮下投与したときの血清中濃度推移

また、生殖補助医療のための調節卵巣刺激を受ける日本人女性患者に、本剤0.25mgを1日1回反復皮下投与したとき、投与3日目より定常状態に達し、この時の最低血清中濃度（投与前値）は0.515±0.140ng/mL、投与後1時間の血清中濃度は7.81±2.55ng/mLであった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

Non-compartment model

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ¹⁴⁾ : 91.3±6.7 (%) (外国人女性)

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

雄性 Sprague-Dawley 系ラットに 10mg/kg (放射能として 114 μ Ci/kg) の ^3H -ガニレストを単回皮下投与し、肝臓 (主要消失臓器)、下垂体 (標的臓器)、及び投与部位 (筋肉及び皮膚) の放射能を経時的に LSC 法で測定した。投与部位には投与後 12 時間で投与量の 60% の放射能が残存しており、投与部位に薬剤の貯留物が形成されることが示唆された (下表参照)。その後、投与部位中の放射能は、24 時間で投与量の 17%、10 日で投与量の 3.8% まで減少した。また、肝臓中には投与後 24 時間で投与量の 6% と比較的高い放射能が測定されたが、10 日で投与量の 1.5% に減少した。下垂体の放射能はいずれの測定時点においても投与量の 0.01% 未満であった。¹⁵⁾

表VII-3 ラットに 10mg/kg の ^3H -ガニレストを皮下投与したときの、
投与部位、肝臓及び下垂体における臓器当たりの放射能の割合

時間 (h)	n	放射能 (% of dose)		
		投与部位 ^{a)}	肝臓	下垂体
1	3	87.10 \pm 4.77	—	—
2	3	82.61 \pm 8.94	—	—
4	3	63.35 \pm 22.57	—	—
7	3	75.11 \pm 4.84	—	—
10	3	67.91 \pm 1.70	—	—
12	1	60.29	—	—
24	3	17.26 \pm 3.00	5.86 \pm 0.22	0.0006 \pm 0.0001
48	3	9.73 \pm 4.22	—	—
96	3	8.74 \pm 3.00	—	—
144	3	6.00 \pm 3.59	2.00 \pm 0.24	0.0036 \pm 0.0005
192	3	2.19 \pm 1.15	2.04 \pm 0.31	0.0023 \pm 0.0002
240	5	3.81 \pm 0.82 ^{b)}	1.54 \pm 0.38	0.0012 \pm 0.0001

臓器全体における放射能に関し、平均値 \pm SE を示した。

— : 測定せず

a) 投与部位を中心とした、周辺の皮膚及び筋肉 (直径約 5cm)。

b) n=4

(6) 血漿蛋白結合率¹⁶⁾

血漿タンパク結合率は、100ng/mL \sim 10 μ g/mL の薬物濃度範囲で一定であった。また、動物種 3 種ではほぼ同程度の血漿タンパク結合率であり、ヒト血漿においては 81.9 \pm 0.8*% (外国人データ)、サル血漿においては 83.8 \pm 0.2*%、ラット血漿においては 82.4 \pm 0.2*% であった。

*平均値 \pm 標準誤差

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤の推定代謝経路を下記に示す。ラットに投与後、胆汁中には 3 種のペプチド断片 (1-4 ペプチド、1-6 ペプチド及び 1-7 ペプチド) が認められた。またカニクイザルに投与したとき、血漿中に 1-7 ペプチドが認められた。¹⁷⁾

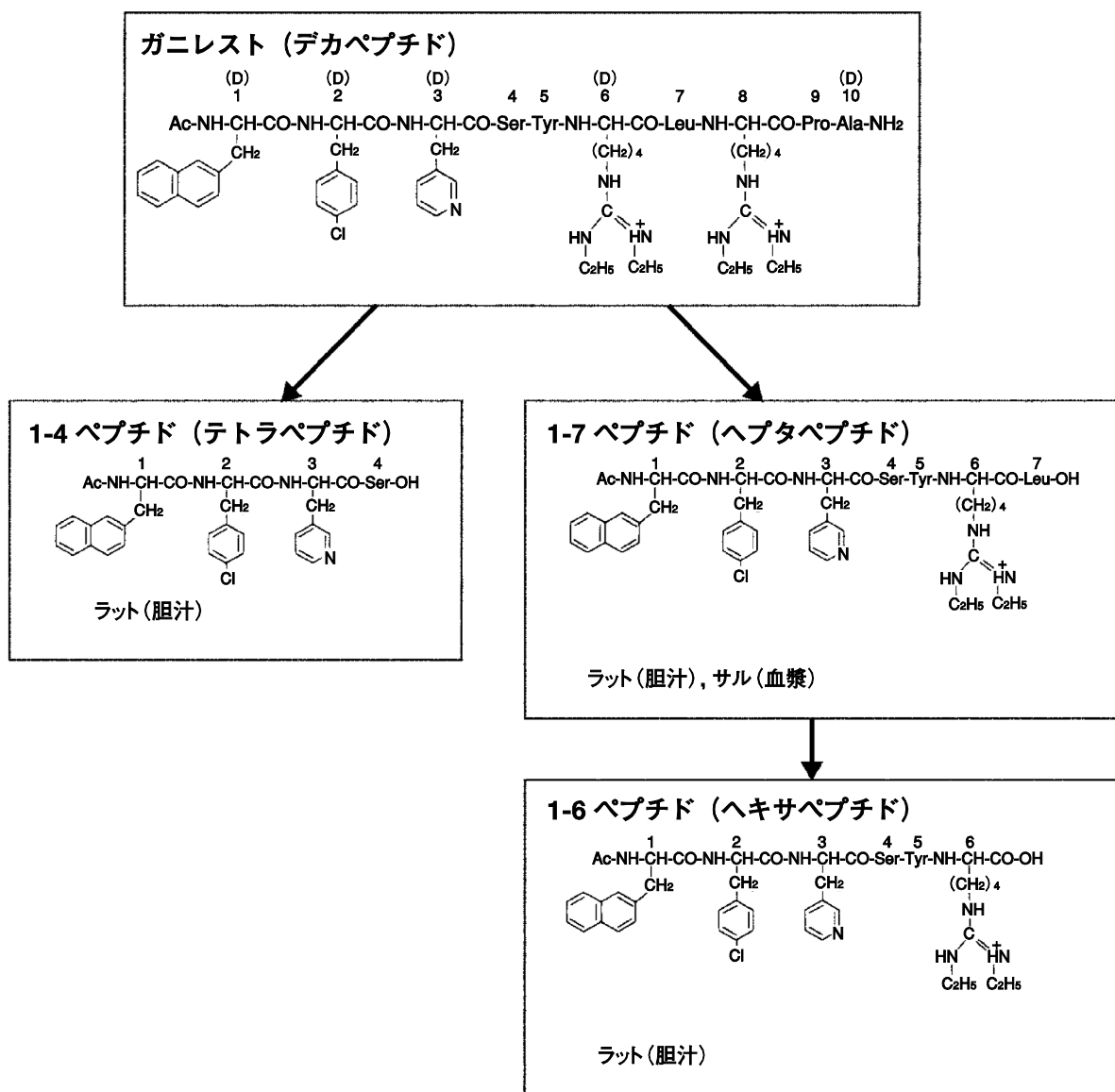
デカペプチドである本剤は、ペプチダーゼの作用により分解されると考えられるが、アミノ酸配列中には 5 残基の D-アミノ酸が存在するため、加水分解を受ける部位は制限されると推察される。イミノ酸である Pro⁹ を除外すると、隣接した L アミノ酸間の結合は Ser⁴-Tyr⁵ 間及び Leu⁷-hArg

VII. 薬物動態に関する項目

(Et₂)⁸間に存在する。これらの部位で加水分解を受けることにより、それぞれ 1-4 ペプチド及び 1-7 ペプチドが生成するものと推察される。また、1-6 ペプチドは、カルボキシペプチダーゼの作用により 1-7 ペプチドから生成する可能性が考えられる。

ヒトにおける本剤の代謝プロファイルは動物のものと類似していた。

図VII-3 ガニレストの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

雄性ラットに1又は10mg/kgの³H-ガニレストを皮下投与したとき、血漿中には代謝物はほとんど認められなかった。尿中には、わずかに代謝物が認められたが、ほとんどが未変化体として存在していた。一方、胆管カニューレラットに10mg/kgを皮下投与したときは、胆汁中には未変化体はほとんど存在せず、3種の主要な代謝物、1-4 テトラペプチド、1-6 ヘキサペプチド、1-7 ヘプタペプチドが認められた。サルに1mg/kgの³H-ガニレストを皮下投与したとき、血漿中には1-7ヘプタペプチドが認められ、尿中では大部分(約70%)の未変化体の他に代謝物が認められた(これら代謝物の構造は同定していない)。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

薬物動態

3例の健康成人女性に¹⁴C-標識ガニレストの静脈内投与後、血漿中の¹⁴C放射活性は急激に減少し、投与後48～72時間で定量限界未満となった。みかけの $t_{1/2}$ は10.4時間であった。投与後192時間以内に、投与された¹⁴C放射活性のおよそ90%が、尿中及び糞中に排泄された(外国人データ)。

[参考] ラット及びカニクイザルにおいて、³H-ガニレストの皮下及び静脈内投与後の放射能排泄を検討した。いずれの動物種、投与経路においても排泄パターンは同様であった。

ラットにおける放射能の排泄率は、尿中20.6%及び糞中68.6%(1mg/kg皮下投与後7日間)、尿中16.1%及び糞中66.2%(10mg/kg皮下投与後10日間)、尿中12.7%及び糞中84.1%(1mg/kg静脈内投与後7日間)、尿中22.5%及び糞中57.2%(0.52mg/kg静脈内投与後5日間)であった。また、胆管カニューレラットにおいて胆汁中及び尿中排泄を検討したところ、放射能の排泄率は胆汁中50.9%及び尿中16.4%(10mg/kg皮下投与後3日間)であった。サルにおける尿及び糞中への放射能排泄率は、尿中15.5%及び糞中57.8%(1mg/kg皮下投与後7日間)、尿中25.9%及び糞中62.1%(1mg/kg静脈内投与後7日間)であった。¹⁸⁾

(2) 排泄率

¹⁴C標識ガニレストの回収を行った期間中に、投与量の平均97.2%がこの二つの排泄ルートで回収された(尿中:22.1%、糞中:75.1%)(外国人データ)。

(3) 排泄速度

尿中排泄は早く、投与から24時間以内に完了したが、糞中排泄は実質的におよそ192時間後に完了した。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の有効成分又はその他の添加剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 ギナドトロピン放出ホルモン(GnRH)又は他のGnRH誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.4 授乳婦 [9.6 参照]

(解説)

* (解説)の番号は添付文書の項番号に対応

8.1 過敏症に対する一般的な注意事項です。本剤に含有されている成分に対して過敏症を起こしたことのある患者では、再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられますので、これらの患者には本剤を投与しないで下さい。

本剤には有効成分のガニレリクス酢酸塩以外に、添加剤として、D-マンニトール、pH調整剤が含有されています。

本剤に関連する過敏症については、「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1 本剤に関連する重要な基本的注意 8.1.2」項もご参照下さい。

8.2 過敏症に対する一般的な注意事項です。本剤はギナドトロピン放出ホルモン(GnRH)誘導体の一つですので、GnRH又は他のGnRH誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者では本剤投与により過敏症を起こす可能性が高いため、このような患者への投与は禁忌と致しました。

8.3、8.4 本剤の海外添付文書等の記載を基に設定しました。妊娠中の本剤の投与は不要であり、また妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦への投与に関する安全性は確立していません。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤に関連する重要な基本的注意

8.1.1 本剤は、不妊治療に十分な知識及び経験のある医師が使用すること。

8.1.2 FSH製剤とともに本剤を投与した患者に、頻度は低いが、発疹、顔面腫脹、呼吸困難等の過敏症があらわれたとの報告がある。

8.1.3 本剤の注射針のシールドは乾燥天然ゴム(ラテックス類縁物質)を含み、アレルギー反応を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

* (解説)の番号は添付文書の項番号に対応

8.1.1 本剤の効能又は効果は、「調節卵巣刺激下における早発排卵の防止」ですが、調節卵巣刺激法を用いた不妊治療には、「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 5. 重要な基本的注意

8.2 生殖補助医療に関連する基本的注意」項に記載したような種々の重要な留意事項があります。

この点を踏まえ、本剤は、不妊治療に関する十分な知識および経験を有する医師が使用することを前提としています。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.1.2 海外の市販後において、卵胞刺激ホルモン(FSH)製剤とともに本剤を投与した患者に、頻度は低いものの、発疹、顔面腫脹、呼吸困難等の過敏症があらわれたとの報告があります。本剤との関連性は明確ではありませんが否定はできないので、注意して頂くために記載しました。
- 8.1.3 本剤の注射針のシールドは乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含み、アレルギー反応が起こることがある事から、注意を喚起するため記載しました。
- 本剤接種前には、アレルギー反応の既往歴等の問診を十分に行ってください。また、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

8.2 生殖補助医療に関連する基本的注意

- 8.2.1 本剤の投与開始前に、患者の婦人科的及び内分泌学的検査を十分に行うこと。なお、検査には配偶者の受精能検査も含まれる。
- 8.2.2 FSH 製剤の投与中や、それに引き続いて卵巣過剰刺激症候群（OHSS）があらわれることがある。
- OHSS はゴナドトロピン刺激に伴う危険因子である。血栓塞栓症、腎不全等の重篤な疾患に至るおそれがあるため、腹部不快感、腹部膨満感、悪心、嘔吐、呼吸困難、乏尿等の自覚症状、急激な体重増加、卵巣腫大、並びに血液濃縮、電解質異常、腹水・胸水貯留等の臨床所見を認めた場合には、速やかに安静及び電解質・アルブミン製剤投与、ヘパリン療法等の適切な処置を行い、必要に応じて入院管理を行うこと。また、hCG 投与前にこれらの徴候があれば、hCG 投与を控えること。
- 8.2.3 調節卵巣刺激及びそれに引き続いて行う体外受精又は卵細胞質内精子注入後に、妊娠率を高めるため 2 個以上の受精卵が子宮内に移植されることがあるが、その反面、多胎妊娠の危険性も高くなる。多胎妊娠は単胎妊娠に比し、流・早産が多いこと、妊娠高血圧症候群等の合併症を起こしやすいこと、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等の異常が発生しやすいのでその旨をあらかじめ患者に説明すること。
- 日本産科婦人科学会の登録・調査小委員会報告において、体外受精・胚移植の治療成績として、妊娠数中の単胎、双胎、三胎、四胎等の数が報告されている。
- 8.2.4 体外受精・胚移植等の生殖補助医療を受ける不妊女性では卵管異常がしばしば認められ、子宮外妊娠の可能性が高くなる。超音波断層法による子宮内妊娠の初期確認が重要である。
- 8.2.5 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。
- 8.2.6 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^{19)~21)}。1,000 例以上の新生児を調査した臨床試験において、本剤を用いた調節卵巣刺激後に誕生した児における先天性奇形の発現率は、GnRH アゴニストを用いた調節卵巣刺激後の発現率と同等であったとの報告がある。

（解説）

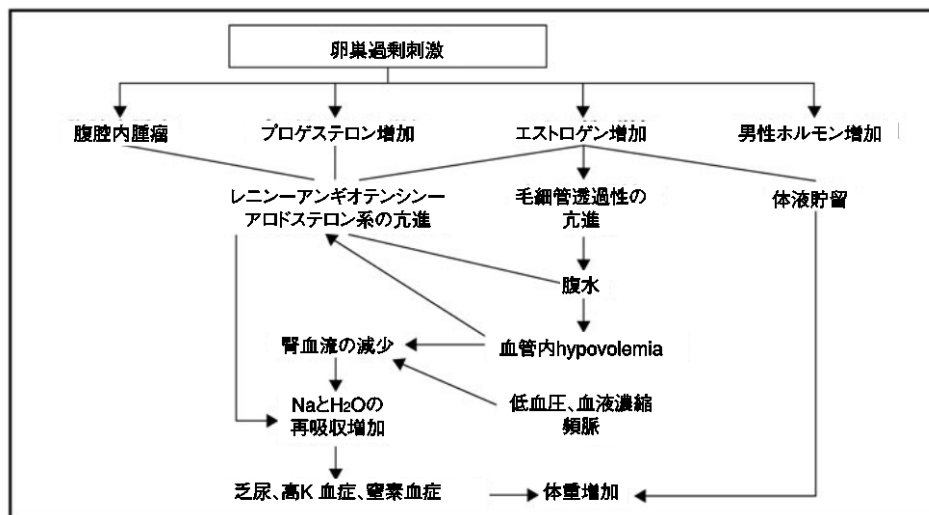
*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

- 8.2.1 調節卵巣刺激に用いられる卵胞刺激ホルモン製剤の使用上の注意の記載を基に、生殖補助医療に関する一般的注意として設定しました。本剤投与前に、個々の患者に応じた婦人科および内分泌学的検査、さらに配偶者の受精能検査が必要です。
- 8.2.2 調節卵巣刺激に用いられる薬剤の添付文書等の使用上の注意の記載を基に設定しました。卵巣過剰刺激症候群（OHSS）は、生殖補助医療を目的として卵巣刺激に用いられる卵胞刺激ホルモン（FSH）及びヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）製剤の薬理作用の基づく重篤な副作用です。本剤は FSH や hCG を用いた調節卵巣刺激法の下で投与されることから、本剤の使用にあたって、OHSS に対する十分な注意が必要です。OHSS は以下の 3 大症状を呈する症候群です。
- ①卵巣腫大
 - ②腹水あるいは胸水の貯留
 - ③血液濃縮及び循環血液量減少

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

体重増加、食欲不振、血清電解質異常、乏尿などの症状も伴います。重症例では、肝障害、血液凝固能亢進、血栓症、腎不全、呼吸不全などを合併して、神経障害の後遺症を残したり、多臓器不全により死に至ることもあります。

図Ⅷ-1 卵巣過剰刺激症候群の発生機序²²⁾



FSH 製剤の投与中は次の点に留意し、異常が認められた場合にはその治療周期での hCG 製剤の投与を控える等の処置で対応して下さい。

- ① 自覚症状
- ② 体重増加
- ③ 内診・超音波検査・血清エストラジオール値検査等による卵巣腫大の有無
- ④ 臨床所見

8.2.3 FSH 製剤の添付文書等の使用上の注意の記載を基に、多胎妊娠のリスクに関する注意喚起として設定しました。性腺刺激ホルモンを用いた不妊治療では多胎妊娠の頻度は、体外受精・胚移植を行った場合でも行わない場合でも高くなります²³⁾。多胎妊娠は単胎妊娠に比べると、次のようなリスクを増大させますので、患者に十分説明して下さい。

- ・ 流産、早産
- ・ 妊娠高血圧症候群等の合併症
- ・ 低出生体重児出生や奇形等のために周産期死亡率・罹患率が高い

多胎分娩とその合併症を避けるため、超音波による慎重なモニタリングを行うと同時に、学会ガイドライン²⁴⁾等も参考に、移植胚数を可能な限り少なくする等の予防策が必要です。

日本産科婦人科学会の調査によると、平成 16 年度の新鮮胚を用いた体外受精・胚移植の治療成績では、妊娠数 16,310 例中、双胎が 2,529 例(15.51%)、三胎が 176 例(1.08%)、四胎が 3 例(0.02%)と報告されています²⁵⁾。(下表参照)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ-1 多胎妊娠

	日本産科婦人科学会調査（H16年）
妊娠数	16,310例
単胎妊娠	13,602例（83.40%）
双胎妊娠	2,529例（15.51%）
三胎妊娠	176例（1.08%）
四胎妊娠	3例（0.02%）

なお、本剤の国内臨床試験において、フォローアップ調査が可能であった32例の母親について調査したところ、単胎妊娠が21例、多胎妊娠が11例でした。

8.2.4 FSH 製剤の海外の添付文書等の使用上の注意の記載を基に設定しました。体外受精による妊娠のうち、子宮外妊娠は約4%で、このような症例の大半は卵管障害のある女性に発生しています²⁶⁾。

超音波断層法により子宮内妊娠であることを必ず確認して下さい。

なお、外国臨床試験を含めた承認時までの臨床試験で、本剤が投与された安全性評価対象症例1,855例中、有害事象として子宮外妊娠は15例（0.8%）に発現しています²⁷⁾。

8.2.5 FSH 製剤の添付文書等の使用上の注意の記載を基に設定しました。

報告されている日本での自然流産の頻度は全妊娠の8~15%²⁸⁾ですが、一般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くなりますので、患者に十分な説明を行って下さい。

なお、本剤の国内臨床試験²⁹⁾で本剤0.25mgを皮下投与した症例のうち胚移植例78例における流産の発現例数は、8例（胚移植例あたり10.3%）でした。

8.2.6 本剤および卵胞刺激ホルモン（FSH）製剤（フォリスチム）の海外の添付文書等の記載を基に設定しました。

生殖補助医療後の出生児の先天性奇形発生率は、自然受胎による出生児よりわずかに高いと報告されています。^{19)~21)}

本剤の臨床試験では、妊娠成立後もフォローアップを実施し、先天性奇形発現を含む出生児への影響を検討しています。

国内では1試験が実施され、胎児心拍陽性妊娠が確認された67例のうち、フォローアップ調査が可能であった32例について出生児の評価を実施しました。本試験では、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例でした。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%）に鼠径ヘルニアが報告されています。

外国臨床試験では5試験でフォローアップ試験を行い、本剤群とゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト群とで、出生児合計606例についての調査を実施しました（下表参照）。その結果、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）が報告されていますが、両群間で発現率に差は見られていません。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ-2 外国フォローアップ臨床試験（5 試験）における先天異常の発現状況

	ガニレスト群	GnRH アゴニスト ^a 群
胎児心拍陽性妊娠が確認された例数	347	134
調査した出生児数 ^b	424 (254、170)	182 (91、91)
先天性奇形の認められた出生児数（発現率）	27 (6.4%)	9 (5.0%)

a リュープロレリン、ブセレリン及びトリプトレリン

b 括弧内は、単体妊娠及び多胎妊娠からの出生児数（単胎、多胎）。

外国では、上記 5 試験に加えて市販後臨床試験を行っており、合計 6 試験で本剤投与群 1384 例と GnRH アゴニスト投与群 1147 例とで大奇形発現率を比較しています（下表参照）が、ロジスティック解析により、両群間で大奇形発現率に有意な差は認められないとの結果が得られています³⁰⁾。

表Ⅷ-3 大奇形の発現率：ガニレスト群と GnRH アゴニスト群の比較（外国試験）

在胎年齢≥ 26 週の児における大奇形	全体		オッズ比	信頼区間 ^a
	ガニレスト群	GnRH アゴニスト群	ガニレスト群対 GnRH アゴニスト群	
大奇形の発現率（CDC 分類）	1.7%	2.7%	0.70	0.37, 1.31
大奇形の発現率（広義）	4.6%	5.1%	0.98	0.64, 1.50

a 試験全体での有意水準を 0.05 に保つために、信頼区間は $\alpha=0.02583$ に基づいて算出した。

8.3 在宅自己注射に関連する基本的注意

8.3.1 在宅自己注射を行う場合は、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

- (1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、投与する際の操作方法を指導すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。
- (2) 使用済みの針付きシリンジを再使用しないように患者に注意を促すこと。
- (3) 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの針付きシリンジ等を廃棄する容器を提供することが望ましい。
- (4) 在宅自己注射を行う前に、本剤の「自己注射ガイド」を必ず読むよう指導すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 アレルギー素因のある患者

（解説）

本剤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になるか又はハプテンとして働きタンパク質と結合することにより抗原性を有する可能性が否定できないことから、アレルギー素因のある患者では、慎重な投与が必要です。海外の市販後データにおいて 3 件の過敏症の発現が認められています。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能に中程度又は高度の障害が認められる患者

（解説）

3例の健康成人女性に¹⁴Cで標識した本剤を静脈内投与したとき、¹⁴C放射活性のおよそ90%が投与後192時間以内に尿中及び糞中に排泄されました（外国人データ）。

本剤は主に腎臓および肝臓から排泄されるため、腎機能に中程度若しくは高度の障害が認められる患者では慎重な投与が必要です。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能に中程度又は高度の障害が認められる患者

（解説）

3例の健康成人女性に¹⁴Cで標識した本剤を静脈内投与したとき、¹⁴C放射活性のおよそ90%が投与後192時間以内に尿中及び糞中に排泄されました（外国人データ）。

本剤は主に腎臓および肝臓から排泄されるため、肝機能に中程度若しくは高度の障害が認められる患者では慎重な投与が必要です。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。 [2.3 参照]

（解説）

本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦に対しては禁忌となっています。妊婦における本剤の使用は検討されていないため、本剤投与開始前には妊娠検査を行い、妊婦に対する投与はしないで下さい。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳婦には投与しないこと。 [2.4 参照]

（解説）

ヒトにおいて本剤が母乳への移行するかどうかについては不明であるため、授乳婦に対する投与はしないで下さい。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.3～0.5%未満	0.1～0.3%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、緊張性頭痛	
消化管	悪心	腹部膨満	
生殖系		骨盤痛	
投与部位	注射部位紅斑	注射部位浮腫、注射部位 そう痒感、注射部位腫 脹、易刺激性	注射部位反応、注射部位 発疹
過敏症			発疹、顔面腫脹、呼吸困 難、血管性浮腫、蕁麻疹
その他		疲労、倦怠感	

(解説)

外国臨床試験を含めた承認時までの臨床試験で認められた副作用発現状況に準じて記載しました。また、国内外臨床試験で頻度は低かったものの、海外の市販後で報告があり、特に注意喚起が必要と考えられる副作用については、頻度不明として記載しました。過敏症に関連した副作用（発疹、顔面腫脹、呼吸困難、血管性浮腫、蕁麻疹）については、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1 本剤に関連する重要な基本的注意 8.1.2」の項を、投与部位に関連した副作用については、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 11. 適用上の注意」の項もご参照下さい。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆副作用発現状況一覧表

表Ⅷ-4

	国内・外国臨床試験合計	国内臨床試験
対象例数	1,855 例	266 例
発現例数 (%)	45 例 (2.4%)	3 例 (1.1%)
発現件数	78 件	7 件

表Ⅷ-5

副作用の種類	国内・外国 合計		国内	
	発現 例数	%	発現 例数	%
精神神経系				
頭痛	4	0.2		
緊張性頭痛	2	0.1		
緊張	1	0.1		
錯感覚	1	0.1	1	0.4
消化管				
悪心	8	0.4		
腹部膨満	2	0.1		
下痢	1	0.1		
嘔吐	1	0.1		
生殖系				
卵巣過剰 刺激症候群	8	0.4		
骨盤痛	4	0.2		
自然流産	3	0.2		
子宮肥大	3	0.2		
卵巣嚢胞	1	0.1		
投与部位				
注射部位紅斑	6	0.3	2	0.8
注射部位浮腫	2	0.1	2	0.8
注射部位そう痒感	2	0.1		
注射部位腫脹	2	0.1		
易刺激性	2	0.1		
注射部位内出血	1	0.1		
注射部位刺激感	1	0.1		
注射部位疼痛	1	0.1		
皮膚				
ざ瘡	1	0.1		
紅斑	1	0.1		
そう痒症	1	0.1		
発疹	1	0.1		
呼吸器				
呼吸困難	1	0.1		
鼻閉	1	0.1		
アレルギー性鼻炎	1	0.1		
肝臓				
ALT (GPT) 上昇	1	0.1		
AST (GOT) 上昇	1	0.1		
循環器				
動悸	1	0.1	1	0.4
眼				
視覚障害	1	0.1		
その他				
倦怠感	5	0.3	1	0.4
疲労	3	0.2		
無力症	1	0.1		
腔カンジダ症	1	0.1		
腔感染	1	0.1		

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 皮下注射にあたっては以下の点に注意すること。

- ・投与部位として下腹部又は大腿部が望ましい。
- ・注射による局所刺激を最小限にするために、注射部位は毎回変更して同一部位への反復投与は避けること。
- ・注射針が血管内に刺入していないことを確認すること。

（解説）

- ・『在宅自己注射に関連する基本的注意』を追記するにあたり、「適用上の注意」で従来「大腿部」としていた望ましい投与部位の記載に、自己注射時により簡便に投与が行える投与部位である『下腹部』を追加しました。

承認時は、国内臨床試験が大腿部投与で実施されていたことを踏まえ、望ましい投与部位として大腿部を記載していましたが、海外臨床試験データを用いた検討では本剤投与後の血清中薬物濃度は腹部と大腿部で投与後の血中濃度に差は無く、下腹部への投与も大腿部と同様に行えるものと考えられます。

- ・本剤の濃度は 500 μ g/mL (0.25mg/0.5mL) と高いことから、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ため、皮下注射時の注意事項を記載しました。注射による局所刺激を最小限にするために、注射部位は毎回変更して同一部位への反復投与は避けるようにして下さい。
- ・本剤は皮下注射により投与し、脈管内へは投与しないようにして下さい。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤を 3 治療周期にわたって投与した後にも、抗ガニレリクス抗体の形成は認められなかった。

（解説）

本剤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になるか又はハプテンとして働きタンパク質と結合することにより抗原性を有する可能性は否定できませんが、調節卵巣刺激に対して用いられる場合は、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ます。

海外臨床試験で、本剤を用いた調節卵巣刺激法を 1~3 回繰り返して受けた患者において、本剤に対する抗体産生を検討しています（第 1 周期 163 例、第 2 周期 77 例、第 3 周期 30 例）。本剤投与後の抗ガニレリクス-Ig 抗体及び抗ガニレリクス-IgE 抗体を測定したところ、全ての検体で抗体測定結果は陰性でした。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表IX-1 一般薬理作用に関する試験成績一覧表³¹⁾

	試験項目 (投与経路)	動物種・標本 (例数)	投与量 (mg/kg)	試験成績
中枢神経系	一般症状に及ぼす影響 (s.c.)	マウス (♂:9, 一部6)	0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 1.0	数匹のマウスで他の個体からの逃避行動が認められた以外、一般症状に影響なし。1.0mg/kg で軽度の縮瞳、0.1mg/kg で体温上昇が認められた。
	筋弛緩作用 (懸垂法) (s.c.)	マウス (♂:10)	0.001, 0.01, 0.1, 1.0	1.0mg/kg まで作用なし。
	ヘキソバルビタール誘発睡眠 (s.c.)	マウス (♂:10)	0.001, 0.01, 0.1, 1.0	0.1mg/kg で睡眠時間の延長が認められた。
	最大電撃痙攣 (s.c.)	マウス (♂:9,10)	0.001, 0.01, 0.1, 1.0	1.0mg/kg まで作用なし。
	ペンチレンテトラゾール誘発痙攣 (s.c.)	マウス (♂:9,10)	0.001, 0.01, 0.1, 1.0	1.0mg/kg まで作用なし。
呼吸器系	麻酔イヌの血液ガスパラメータ・呼吸数・1回換気量・呼吸流量・分時換気量 (s.c.)	イヌ (4)	0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0	1.0mg/kg まで作用なし。
心血管系	麻酔イヌの血圧・心拍数・心電図に対する作用 (s.c.)	イヌ (4)	0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0	1.0mg/kg まで作用なし。
	麻酔ラットの血圧・心拍数に対する作用 (s.c., i.v.)	ラット (♂:6)	0.001, 0.01, 0.1, 1.0 (s.c.) 0.0001, 0.001, 0.01, 0.1 (i.v.)	0.01mg/kg の i.v. 60 分後にわずかな血圧上昇が認められた。
	無麻酔サルの血圧・心拍数・心電図及び行動に及ぼす影響 (s.c.)	サル (4) (♂:6 又は ♀:5 より)	0.001, 0.01, 0.1, 1.0	1.0mg/kg まで作用なし。
	麻酔ラットの血圧・心拍数に対する作用 (降圧作用) (i.v.)	ラット (♂:4)	0.3, 0.6, 1, 1.7, 3.0	降圧作用及び徐脈を引き起こした。平均血圧を 50mmHg 低下させる用量は、0.9mg/kg であった。
消化器系	胃液分泌に対する作用 (s.c.)	ラット (♂:7~ 10)	0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0	0.001, 0.01~0.1mg/kg で胃液分泌量及び総ミリ等量を約 50%増加させたが、用量相関性はなかった。
腎臓	水及び電解質代謝に及ぼす影響 (s.c.)	ラット (♂:7)	0.001, 0.01, 0.1, 1.0	1.0mg/kg まで作用なし。
その他	ヒスタミン遊離作用 (in vitro)	ラット腹膜細胞 (4,5)	0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300µg/mL	濃度依存的にヒスタミン遊離量が増加し、50%遊離濃度は、17.81µg/mL であった。

s.c.: 皮下投与、i.v.: 静脈内投与

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ガニレストの皮下投与による最大非致死量及び概略の致死量は、ラット及びカニクイザルともに 40mg/kg 以上であった。いずれの用量でも死亡例は認められなかった。ラットは 1.0mg/kg 以上、カニクイザルは 5mg/kg 以上の投与で、投与部位局所の炎症性変化が認められた。³²⁾

(2) 反復投与毒性試験

雌ラット 13 週間反復皮下投与試験：雌ラットにガニレストを 0.1、0.7、5.0mg/kg/日で 13 週間反復皮下投与した結果、全身性の毒性所見は認められなかった。体重はすべての投与群で増加した。一般症状では、投与部位に脱毛、変色、痂皮形成、潰瘍及び皮膚の肥厚が観察され、これらの所見は局所刺激性に起因したものと考えられた。血液学的検査及び血液生化学的検査の結果、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、血小板数の増加、総白血球数の増加、AST の高値、総蛋白量及びアルブミンの低値、ALT の高値が認められた。これらの変化は、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。剖検及び病理組織学的検査の結果、下垂体及び生殖臓器に本薬の薬理作用に基づく変化が、副腎、脾臓及び骨髄に投与部位の炎症性変化の二次的変化と考えられる所見が認められた。これらの剖検及び病理組織学的検査における所見は、20 週の休薬期間後に回復性が確認された。³³⁾

(3) 遺伝毒性試験

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を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験を実施した。復帰突然変異試験で遺伝毒性は認められなかった。染色体異常試験では、構造異常の増加は認められなかったが、代謝活性化法の 1250µg/mL 以上の高濃度で数的異常の増加が観察された。この増加は、健康外国人女性にガニレストを予定臨床用量の 0.25mg 反復皮下投与した際の C_{max} である 11.2ng/mL よりはるかに高い濃度 (1250µg/mL) で認められたことから、毒性的意義はないものと判断された。なお、マウスを用いた小核試験で染色体異常誘発性は認められなかった。³⁴⁾

(4) がん原性試験

ガニレストの想定される臨床使用期間は治療周期あたり約 5 日間と短期間であること、遺伝毒性試験の結果染色体異常や復帰突然変異は認められなかったこと、ラット及びサルを用いた 6 ヶ月反復投与試験の結果からもがん原性を示唆する所見は認められなかった³⁵⁾ ことから、本薬にがん原性はないと推察されたため、がん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

雌ラットにガニレストを 0.1、0.5、2.5µg/kg/日で交配 14 日前から分娩後 20 日まで反復皮下投与した。0.1 及び 0.5µg/kg/日群では受胎率、出生児の発育及び生殖能に変化は認められなかったが、2.5µg/kg 群では発情期が延長し、受胎能が低下したことから、受胎率の低下が認められた。休薬後 7 週及び 17 週に 2.5µg/kg/日群の雌ラットを無処置雄と交配した。休薬後 7 週の交配では受胎率が依然として低かったが、休薬後 17 週の交配では、受胎率に対照群との間の差が認められなくなった。

雌ラットにガニレストを 0.1、0.7、5mg/kg/日で 1 日 1 回 13 週間以上反復皮下投与し、ラット受胎能に及ぼす影響を検討した。0.7 及び 5.0mg/kg 群では投与 12 週まで発情期間の延長を示したが、それぞれ休薬後 5 週及び 12 週で回復した。0.1mg/kg/日群の性周期は正常であった。本剤投与期間中は交配及び妊娠は認められなかったが、20 週間の休薬後の 5.0mg/kg 投与群の受胎率が対照群よ

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

り高く、本剤の交配及び妊娠に対する抑制作用の回復性が確認された。また生存児数に投与の影響は認められなかった。³⁶⁾

(6) 局所刺激性試験

雌ラットにガニレストを 0.1、0.7、5.0mg/kg/日で 13 週間反復皮下投与した結果、すべての群で投与部位に脱毛、変色、痂皮形成、潰瘍及び皮膚の肥厚といった局所刺激性に起因する所見が観察され、その頻度と程度は用量の増加に従って増加した。この投与部位の変化は、20 週の休薬期間中に回復傾向を示した。³⁷⁾

(7) その他の特殊毒性

抗原性

ラット及びサルを用いた一般毒性試験において、ガニレスト及び溶媒を皮下投与後に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、皮内投与試験を Hartley 系雌モルモット 10 例に本剤の 0.1mg/mL 溶液を 0.1mL 皮内投与し、投与後 3 日に Freund's complete adjuvant (FCA) 及び本剤の 1.0mg/mL を投与した。さらに本剤の 1.0mg/mL を 3~4 日間隔で 2 週間感作投与した後、本剤の 0.1mg/mL 溶液を 0.1mL を惹起投与し、24 時間及び 48 時間後の局所反応を検討した。

惹起投与後 24 時間及び 48 時間の観察で、軽度の紅斑及び浮腫が認められた。これらの所見は、溶媒対照群及び感作前の投与でも認められた。

以上より、本剤群と対照群で皮内投与後の観察所見に差はみられず、本薬の感作性は認められなかった。³⁸⁾

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ガニレスト®皮下注 0.25mg シリンジ
注意－医師等の処方箋により使用すること
劇薬、処方箋医薬品
有効成分：ガニレリクス酢酸塩 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
同効薬：セトロレリクス酢酸塩（セトロタイド注射用 0.25mg/3mg-メルクバイオファーマ株式会社）

7. 国際誕生年月日

1999年7月29日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ガニレスト® 皮下注 0.25mg シリンジ	2008年7月16日	22000AMX01714000	2022年4月1日	2009年1月22日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

調節卵巣刺激下における早発排卵の防止

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：平成29年11月8日
再審査結果：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。（「効能・効果」及び「用法・用量」に変更なし）

11. 再審査期間

8年（満了する年月日）：2016年7月15日

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ガニレスト® 皮下注 0.25mg シリンジ	2499420G1025	2499420G1025	187575103	628757503

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料 臨床試験 単回及び反復投与
- 2) 社内資料 臨床試験 用量反応性試験
- 3) Devroey P. Hum. Reprod. 1998; 13: 3023-31.(PMID : 9853849)
- 4) 社内資料 ブリッジング試験 臨床試験 忍容性試験
- 5) 社内資料 第Ⅱ相試験 (国内)・臨床
- 6) 社内資料 第Ⅱ相試験 (海外)・臨床
- 7) Kolibianakis EM, et al. Hum. Reprod. Update. 2006; 12: 651-71.(PMID : 16920869)
- 8) Tarlatzis BC, et al. Hum. Reprod. Update. 2006; 12: 333-40.(PMID : 16567347)
- 9) 社内資料 臨床試験 検証試験
- 10) 社内資料 臨床試験 比較試験
- 11) Kutscher B, et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1997; 36: 2149-61.
- 12) 社内資料 薬力学 反復投与血中濃度
- 13) 社内資料 薬物動態 単回投与薬物動態
- 14) Oberyé JJ et al. Fertil. Steril. 1999; 72: 1001-5.(PMID : 10593371)
- 15) 社内資料 薬物動態 ラット単回皮下投与後の組織中濃度
- 16) 社内資料 臨床薬理 血漿タンパク結合率
- 17) 社内資料 薬物動態 代謝経路
- 18) 社内資料 薬物動態 サル尿中及び糞中への排泄
- 19) Hansen M, et al. N. Engl. J. Med. 2002; 346: 725-30.(PMID : 11882727)
- 20) Bonduelle M, et al. Hum. Reprod. 2002; 17: 671-94.(PMID : 11870121)
- 21) Peschka B, et al. Hum. Reprod. 1999; 14: 2257-63.(PMID : 10469691)
- 22) Engel T, et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 1972; 112: 1052-60.(PMID : 5017635)
- 23) Fauser BC, et al. Lancet. 2005; 365: 1807-16.(PMID : 15910954)
- 24) 日本産科婦人科学会ガイドライン 日本産科婦人科学会 (2008年4月20日)
- 25) 齋藤英和. 日本産科婦人科学会雑誌. 2006; 58: 1554-1579.
- 26) Lancaster PA. Hum. Reprod. 1996; 11: 89-104.(PMID : 9147113)
- 27) 社内資料 臨床安全性 使用上の注意(FSH製剤海外添付文書)
- 28) 山本樹生. 日本産科婦人科学会雑誌. 2002; 54: N3-N5.
- 29) 社内資料 臨床試験 治療周期の流産発現率
- 30) 社内資料 有害事象 流産の発現例数
- 31) 社内資料 薬理試験 一般薬理
- 32) 社内資料 毒性試験 単回投与毒性試験
- 33) 社内資料 毒性試験 反復投与毒性試験
- 34) 社内資料 毒性試験 その他の特殊毒性
- 35) 社内資料 毒性試験 がん原性
- 36) 社内資料 毒性試験 生殖発生毒性試験
- 37) 社内資料 その他の毒性試験 局所刺激性
- 38) 社内資料 免疫毒性試験 抗原性

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

外国において、本剤は 0.5mL 中 0.25mg のガニレリクスを含有するプレフィルドシリンジ製剤の剤型で、「生殖補助医療のための調節卵巣刺激を受ける女性における早期の黄体形成ホルモンサージの予防」の適応で承認されている。本剤は、1999 年米国で、続いて 2000 年に EU で承認された。2011 年 4 月現在、84 カ国で承認されている。

注) 国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

本剤の外国における添付文書の代表例として、米国及び EU の添付文書の和訳の概要を示した。

米国の添付文書（和訳の概要）

米国の添付文書の和訳の概要

販売名	Ganirelix Acetate Injection
剤型・含量	<p>供給形態</p> <p>Ganirelix Acetate Injection（ガニレリクス酢酸塩注射剤）は以下の形態で供給される： 使い捨ての滅菌プレフィルドシリンジ 1mL 容器に、ガニレリクス酢酸塩 250µg/0.5mL を含有。各 Ganirelix Acetate Injection 滅菌プレフィルドシリンジには、27gauge×0.5inch の針が添付され、プリスター包装されている。</p> <p>注射筒 1 本 NDC0052-0301-51</p>
効能又は効果	Ganirelix Acetate Injection（ガニレリクス酢酸塩注射剤）の適応： 調節卵巣刺激を受ける女性における早期の LH サージの予防
用法及び用量	<p>用法及び用量</p> <p>月経周期 2 又は 3 日目に FSH 治療を開始後、卵胞期中期から後期にかけて Ganirelix Acetate Injection（ガニレリクス酢酸塩注射剤）250µg を 1 日 1 回皮下投与する。内因性下垂体性 FSH の分泌を利用すると、外因性の FSH 投与量が少なくなる可能性がある。Ganirelix Acetate Injection の連日投与は hCG 投与日まで続けること。超音波断層検査により、適切な大きさの卵胞が十分な数確認されたならば、hCG 投与により最終的な卵胞の成熟を引き起こされる。FSH 最終投与日に卵巣が異常に腫大している場合は、卵巣過剰刺激症候群を引き起こす可能性を少なくするために、hCG 投与をやめること。</p> <p>Ganirelix Acetate Injection（ガニレリクス酢酸塩注射剤）使用の手引き</p> <ol style="list-style-type: none"> Ganirelix Acetate Injection は、滅菌したプレフィルドシリンジで提供され、皮下投与のみで使用することを意図している。 手を石鹸及び水で十分洗浄すること。 皮下注射の最も都合の良い場所は、へその周囲の腹部又は大腿部上部である。 注射部位は、表面の細菌を除去するために消毒薬で消毒すること。針の差込み部位の周辺 2 インチを清浄にし、注射前少なくとも 1 分間消毒薬を乾燥すること。 注射筒を上に向け、針カバーを取り除くこと。 皮膚の広い範囲を親指と人差し指でつまみあげること。注射の度に注射部位を少し変えること。 つまみあげられた皮膚の底部に、皮膚表面に対して 45-90 度の角度で注射針を挿入すること。 注射針が正しく挿入された場合、プランジャーを引き上げることは難しくなる。何がしかの血が注射筒に混入した場合、注射針の先端が静脈又は動脈を貫通したことになる。この場合、針を少し引き、皮膚から完全に引き抜くことなく再固定すること。又は、針を引き抜き、新しい滅菌プレフィルドシリンジを使うこと。注射部位を消毒綿で覆い、圧力をかけること；その部位は 1、2 分で止血する。 注射針が正しく固定されたならば、プランジャーをゆっくり、確実に押し下げる。そうすれば、液が注入され、皮膚が損傷されない。 注射針をすばやく抜き取り、消毒綿で注射部位を押さえること。 滅菌プレフィルドシリンジの使用は 1 回限りとし、適切に廃棄すること。 <p>禁忌</p> <p>Ganirelix Acetate Injection（ガニレリクス酢酸塩注射剤）は次の患者には投与しないこと：</p> <ul style="list-style-type: none"> Ganirelix Acetate Injection 又はその賦形剤に過敏症を有する者 GnRH 又は他の GnRH 誘導体に過敏症を有する者 妊娠又は妊娠が疑われる者

X II. 参考資料

<p>使用上の注意</p>	<p>警告 Ganirelix Acetate Injection (ガニレリクス酢酸塩注射剤) は不妊治療に経験のある医師により処方されること。Ganirelix Acetate Injection による治療を始めるにあたって、妊娠は排除されなければならない。妊娠中の Ganirelix Acetate Injection の使用に関する安全性は確立されていない (禁忌と使用上の注意を参照のこと)。</p> <p>基本的な注意 GnRH に過敏症の者には注意を払うこと。これらの患者は初回投与後注意深く観察すること。Ganirelix Acetate Injection (ガニレリクス酢酸塩注射剤) の臨床試験では、アナフィラキシー反応や ganirelix の抗体産生は報告されていない。本製品の包装には天然ゴム latex が含まれており、これがアレルギー反応を引き起こす可能性がある。</p> <p>患者への情報 Ganirelix Acetate Injection (ガニレリクス酢酸塩注射剤) による治療の前に、患者は治療期間及び必要なモニタリング手順について説明を受けなければならない。起こる可能性のある副作用の危険性について十分話し合わなければならない (副作用を参照のこと)。Ganirelix Acetate Injection は妊婦には処方しないこと。</p> <p>臨床検査 適切な対照を置き、よく管理された臨床試験において、全ての被験者の 11.9% に好中球数の増加 ($\geq 8.3 \times 10^9/L$) が見られた (最高値 $16.8 \times 10^9/L$)。さらに、ヘマトクリット及び総ビリルビンの下方へのシフトが見られた。これらの臨床での重要性についてはわかっていない。</p> <p>薬物相互作用 使用上の注意正式な薬物間相互作用についての検討は実施していない。発癌性及び変異原性、生殖能の減退薬物の発癌性を評価することを目的とした、動物における Ganirelix Acetate Injection (ガニレリクス酢酸塩注射剤) の長期毒性試験は実施していない。Ganirelix Acetate Injection は、Ames 試験 (S.typhimurium 及び E.coli) 及び Chinese Hamster 卵巣細胞を用いた <i>in vitro</i> での染色体異常試験において変異原性を発現しなかった。</p> <p>妊婦 <u>Pregnancy Category X</u> Ganirelix Acetate Injection (ガニレリクス酢酸塩注射剤) は、妊婦には使用してはならない。ラット及びウサギに 10 及び 30μg/day (体表面積に基づくヒトの投与量の 0.4 から 3.2 倍) を妊娠 7 日目から投与した場合、Ganirelix Acetate Injection は胎児死亡の発現数を増加させた。胎児異常の増加は認められなかった。妊娠及び授乳中の雌ラットに Ganirelix Acetate Injection を投与した場合、その出産児の繁殖力、身体あるいは行動特性に変化は認められなかった。胎児死亡への影響は本薬剤の抗ゴナドトロピン作用によりもたらされたホルモン濃度の変化という論理的な結果によるものであり、ヒトでも胎児死亡が起こりうる。したがって、本薬剤は妊婦に使用してはならない (禁忌を参照のこと)。</p> <p>授乳婦 Ganirelix Acetate Injection (ガニレリクス酢酸塩注射剤) は、授乳婦には使用してはならない。本剤が乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。</p> <p>高齢者への投与 Ganirelix Acetate Injection (ガニレリクス酢酸塩注射剤) の臨床試験には、十分な数の 65 歳以上の被験者は含まれていなかった。</p>
---------------	--

使用上の 注意	<p>副作用</p> <p>Ganirelix Acetate Injection（ガニレリクス酢酸塩注射剤）の安全性を、無作為化、多施設比較試験 2 試験において評価した。Ganirelix Acetate Injection の投与期間は 1～14 日間であった。Ganirelix Acetate Injection の投与初日から超音波断層検査による妊娠確認までの Ganirelix Acetate Injection 投与群において、因果関係に関係なく 1%以上の発現率で発現した有害事象を表に示した。</p>																		
	<p>Ganirelix Acetate Injection 投与群において 1%以上の発現率で発現した有害事象</p>																		
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">1%以上の発現率で発現した有害事象</th> <th style="text-align: center;">Ganirelix Acetate Injection 投与群 (N=794) % (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">腹痛（婦人科の）</td> <td style="text-align: center;">4.8 (38)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">胎児死亡</td> <td style="text-align: center;">3.7 (29)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">頭痛</td> <td style="text-align: center;">3.0 (24)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">卵巣過剰刺激症候群</td> <td style="text-align: center;">2.4 (19)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">膣出血</td> <td style="text-align: center;">1.8 (14)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">注射部反応</td> <td style="text-align: center;">1.1 (9)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">嘔気</td> <td style="text-align: center;">1.1 (9)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">腹痛（消化管障害）</td> <td style="text-align: center;">1.0 (8)</td> </tr> </tbody> </table>	1%以上の発現率で発現した有害事象	Ganirelix Acetate Injection 投与群 (N=794) % (n)	腹痛（婦人科の）	4.8 (38)	胎児死亡	3.7 (29)	頭痛	3.0 (24)	卵巣過剰刺激症候群	2.4 (19)	膣出血	1.8 (14)	注射部反応	1.1 (9)	嘔気	1.1 (9)	腹痛（消化管障害）	1.0 (8)
	1%以上の発現率で発現した有害事象	Ganirelix Acetate Injection 投与群 (N=794) % (n)																	
	腹痛（婦人科の）	4.8 (38)																	
	胎児死亡	3.7 (29)																	
	頭痛	3.0 (24)																	
	卵巣過剰刺激症候群	2.4 (19)																	
	膣出血	1.8 (14)																	
	注射部反応	1.1 (9)																	
嘔気	1.1 (9)																		
腹痛（消化管障害）	1.0 (8)																		
<p>先天異常</p> <p>Ganirelix Acetate Injection（ガニレリクス酢酸塩注射剤）の投与を受けた女性から生まれた新生児 283 名のフォローアップ試験（現在進行中）をまとめた。重度の先天異常が 3 名の新生児に、また軽度の先天異常が 18 名の新生児に認められた。重度の先天異常は、水頭症／髄膜瘤、臍帯ヘルニア及び Beckwith-Wiedemann Syndrome であった。軽度の先天異常は、母斑、skin tags、仙骨洞、血管腫、斜頸・不斉頭骨、彎曲足、過剰指、股不全脱臼、斜頸・high plate、occipit/abnormal hand crease、hemiaumbilicalis、鼠径ヘルニア、水瘤、停留睾丸及び水腎症であった。これらの先天異常と Ganirelix Acetate Injection との因果関係はわかっていない。遺伝的及びその他（ICSI、IVF、ゴナドトロピン、プロゲステロンなど；これらに限定はされないが）の種々の要因が、生殖補助医療（ART）を混乱させている可能性がある。</p>																			
<p>過量投与</p> <p>ヒトにおける Ganirelix Acetate Injection（ガニレリクス酢酸塩注射剤）の過量投与に関する報告はない。</p>																			

X II. 参考資料

英国の添付文書（和訳の概要）

英国の添付文書の和訳の概要

販売名	Orgalutran0.25mg/0.5mL 注射液剤
剤型・含量	剤型：注射液剤
効能又は効果	<p>効能効果 生殖補助医療（ART）のための調節卵巣刺激（COS）を受ける女性における早期の黄体形成ホルモン（LH）サージの予防。 臨床試験において、Orgalutran は遺伝子組換えヒト卵巣刺激ホルモン（FSH）とともに使用した。</p>
用法及び用量	<p>薬用量と投与方法 Orgalutran は不妊治療の経験のある専門家によってのみ処方されること。</p> <p>薬用量 Orgalutran は COS を受ける患者における早期の LH サージの予防のために使用される。FSH を用いた COS 治療は月経周期の 2 又は 3 日目から行われる。FSH 投与の 6 日目から Orgalutran (0.25mg) の 1 日 1 回皮下投与を開始する。臨床経験では FSH 投与 6 日目に Orgalutran の投与を開始することを基本としているが、卵巣の成長がみられない場合、Orgalutran の投与開始を遅らせてもよい。Orgalutran と FSH はほぼ同じ時間に投与すること。しかしながら、両製剤は混合してはならず、また注射部位を別とすること。 FSH 投与量の調整は、血中のエストラジオール値よりも成長卵巣の数と大きさに基づくこと。 Orgalutran の投与は、適切な大きさの卵巣が十分な数確認されるまで毎日続けること。最終的な卵巣の成熟は、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)の投与により行う。Orgalutran の半減期に基づくと、2 回の Orgalutran の投与間隔および最後の Orgalutran 投与と hCG 投与の間隔は 30 時間を超えてはならない。30 時間を超えると早期の LH サージが起こるかもしれない。そのため、<u>午前中に Orgalutran を投与する場合、排卵誘発日を含むゴナドトロピンによる治療期間中 Orgalutran の投与を継続すること。午後には Orgalutran を投与する場合、最後の Orgalutran 投与は、排卵誘発日の前日の午後とすること。</u></p> <p>Orgalutran は複数治療周期で治療を行った患者においても、安全であり有効であった。Orgalutran を用いた周期の黄体期管理の必要性は検討していない。試験における黄体期管理は医療機関で通常行われている方法で行われた。</p> <p>腎臓又は肝臓に機能障害のある患者：腎臓又は肝臓に機能障害のある患者に Orgalutran を使用した例がない。そのため特定の推奨用量を示すことができない（薬効の項参照）。</p> <p>投与方法 Orgalutran は皮下注射すること。大腿部が望ましい。投与部位は脂肪組織萎縮症を避けるため変えること。患者あるいは患者のパートナーが自分で Orgalutran を投与してもよい。この場合、患者らに十分な説明を行い、専門家のアドバイスが受けられるようにすること。</p>
使用上の注意	<p>禁忌</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 活性成分あるいは賦形剤に対して過敏症を有する患者 ・ ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）あるいはいずれかの GnRH 誘導体に過敏症を有する患者 ・ 腎機能または肝機能に中等度あるいは高度の障害を有する患者 ・ 妊娠または授乳中の患者。 <p>特記すべき警告と使用上の注意 アレルギーの徴候や症状を示している女性に使用する場合、特に注意を払うこと。臨床使用の経験がないので、高度なアレルギー状態の女性での Orgalutran の使用は勧められない。</p>

<p>使用上の 注意</p>	<p>卵巣過剰刺激症候群（OHSS）が、卵巣刺激中あるいは刺激後に起こる可能性がある。OHSS はゴナドトロピンによる刺激で特にみられる可能性のある固有のリスクである。OHSS の徴候がみられた場合、対症療法として例えば休息、電解質液あるいはコロイドとヘパリンの静注を行うこと。</p> <p>生殖補助医療（ART）後の先天異常の発現率は、自然妊娠によるものよりも高い可能性がある。これは、親の特性（例えば、母親の年齢、精子の特性など）における違い、及び多胎妊娠の増加などによるものと考えられる。</p> <p>Orgalutran は 50kg 未満および 90kg を超える女性での安全性と有効性は確立されていない。</p> <p>他の薬剤との相互作用 Orgalutran と他の薬剤との相互作用は検討されていない。</p> <p>通常用いられる医薬品、例えばヒスタミン遊離を起こすような医薬品との相互作用の可能性は除外することはできない。</p> <p>妊婦及び授乳婦 Orgalutran を妊婦に投与した臨床データはない（特記すべき警告と使用上の注意を参照のこと）。動物において、着床時に Orgalutran を暴露すると胎児が死亡した。これらのデータとヒトでの関連性については不明である。</p> <p>Orgalutran が乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。</p> <p>妊娠および授乳中は、Orgalutran の使用は禁忌である（禁忌を参照のこと）。</p> <p>運転および機械操作能力への影響 使用上の注意 Orgalutran の運転および機械操作能力への影響については検討していない。</p> <p>望ましくない作用 Orgalutran は注射部位に局所的な皮膚反応（腫脹を伴うあるいは伴わない優勢な発赤）がみられる可能性がある。臨床試験では、投与後 1 時間時点で、治療周期あたり少なくとも 1 回中等度あるいは高度の局所皮膚反応を発現した率は、Orgalutran を投与した患者で 12%、GnRH アゴニストを皮下投与した患者で 25%であった。局所反応は通常、投与後 4 時間以内に消失する。</p> <p>臨床試験において報告された有害事象は全て 1%未満であった。報告された有害事象は、嘔気（0.5%）、頭痛（0.5%）及び倦怠感（0.3%）であった。</p> <p>FSH と Orgalutran が投与された患者に、ごくまれに、発疹、顔面腫脹及び呼吸困難などの過敏症反応が報告されている。</p> <p>初回 Orgalutran 投与で、湿疹が悪化した例が 1 例報告されている。他の有害事象は、例えば、腹痛、OHSS、子宮外妊娠及び流産などであり、ART のための調節卵巣刺激に関連していた。</p> <p>過量投与 ヒトにおける過量投与は、作用の持続時間を延長する可能性がある。過量投与の場合、Orgalutran の投与を（一時的に）中止すること。 ヒトにおける急性毒性に関するデータはない。Orgalutran の 12mg までの単回皮下投与試験では、全身的な好ましくない効果はみられなかった。ラット及びサルを用いた急性毒性試験において、降圧作用や徐脈などの非特異的な毒性症状が、それぞれ 1 及び 3mg/kg を超える Orgalutran を静脈内投与した場合のみに観察された。</p>
--------------------	--

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元

オルガノン株式会社

東京都港区南青山1-24-3

2022年4月改訂