

## 審議結果報告書

平成 21 年 6 月 3 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ゴナールエフ皮下注用 75、同皮下注ペン 300、同皮下注ペン 450  
及び同皮下注ペン 900

[一 般 名] ホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）

[申 請 者] メルクセローノ株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 10 月 24 日

### [審 議 結 果]

平成 21 年 5 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請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、再審査期間は 5 年 10 ヶ月とされた。

## 審査報告書

平成 21 年 5 月 12 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]	①ゴナールエフ皮下注用 75 ②ゴナールエフ皮下注ペン 300、同皮下注ペン 450 及び同皮下注ペン 900
[一 般 名]	ホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者]	メルクセローノ株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 10 月 24 日（医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請）
[剤型・含量]	①1 バイアル中、ホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）を 6 $\mu$ g 含有する凍結乾燥注射剤 ②1 製剤中、ホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）を 22.23 $\mu$ g、33.34 $\mu$ g、又は 66.69 $\mu$ g 含有するプレフィルド製剤
[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]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

## 審査結果

平成 21 年 5 月 12 日

- [販 売 名] ①ゴナールエフ皮下注用 75  
②ゴナールエフ皮下注ペン 300、同皮下注ペン 450 及び同皮下注ペン 900
- [一 般 名] ホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] メルクセローノ株式会社
- [申請年月日] 平成 20 年 10 月 24 日（医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請）

### [審 査 結 果]

有効性について、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目である排卵率において、本薬は対照薬である精製下垂体性腺刺激ホルモンと同様の有効性が認められると判断した。

安全性について、国内外の臨床試験成績より、類薬と同様に卵巢過剰刺激症候群及び多胎妊娠等について注意を要するものの、適切な注意喚起のもと、不妊治療を熟知した医師が卵巢の反応や患者背景等を考慮して使用する限り忍容可能であると判断した。

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た。

### [効能・効果]

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導

視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巢症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発

（下線部今回追加）

### [用法・用量]

精子形成の誘導には、本剤は hCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤と併用投与する。hCG 製剤の投与により、血中テストステロン値が正常範囲内にあること及び無精子であることを確認した後に、ホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）として 1 回 150 IU を 1 週 3 回皮下投与する。精子形成の誘導が認められない場合には、本剤の用量を 1 回に最大 300 IU、1 週 3 回を限度として適宜増量する。

排卵誘発には、ホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）として通常 1 回 75 IU を連日皮下投与する。

卵胞の発育の程度を観察しながら適宜用量を調節し、主席卵胞の十分な発育が確認された後、hCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤を投与し排卵を誘起する。

（下線部今回追加）

### [承認条件]

なし

## 審査報告 (1)

平成 21 年 4 月 13 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①ゴナールエフ皮下注用 75 ②ゴナールエフ皮下注ペン 300、同皮下注ペン 450 及び同皮下注ペン 900
[一 般 名]	ホリトロピンアルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者]	メルクセローノ株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 10 月 24 日 (医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)
[剤型・含量]	①1 バイアル中、ホリトロピンアルファ (遺伝子組換え) を 6 $\mu$ g 含有する凍結乾燥注射剤 ②1 製剤中、ホリトロピンアルファ (遺伝子組換え) を 22.23 $\mu$ g、33.34 $\mu$ g、又は 66.69 $\mu$ g 含有するプレフィルド製剤
[申請時効能・効果]	低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導 <u>視床下部一下垂体機能障害に起因する第 1 度無月経又は無排卵周期症及び多嚢胞性卵巣症候群を含む無排卵及び希発排卵における排卵誘発</u> (下線部今回追加)
[申請時用法・用量]	精子形成の誘導には、本剤は hCG (ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン) 製剤と併用投与する。hCG 製剤の投与により、血中テストステロン値が正常範囲内にあること及び無精子であることを確認した後に、ホリトロピンアルファ (遺伝子組換え) として 1 回 150 IU を 1 週 3 回皮下投与する。精子形成の誘導が認められない場合には、本剤の用量を 1 回に最大 300 IU、1 週 3 回を限度として適宜増量する。 <u>排卵誘発には、ホリトロピンアルファ (遺伝子組換え) として通常 1 回 75 IU を連日皮下投与する。卵胞の発育の程度を観察しながら適宜用量を調節し、主席卵胞の十分な発育が確認された後、hCG (ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン) 製剤を投与し排卵を誘起する。</u> (下線部今回追加)
[特記事項]	なし

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

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) からの照会事項に対する回答の概略は、下記のようなものであった。

#### 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

ホリトロピンアルファ (遺伝子組換え) (以下、本薬) は、Merck Serono によって開発された遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン (以下、r-hFSH) であり、本邦においては低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導の効能・効果で 2006 年 1 月 23 日に承認され、同年 5 月よりゴナールエフ皮下注用 75 及び同皮下注用 150 の 2 種類の力価の凍結乾燥製剤が市販されている。また、ペン形注入器に予め充填された 3 種類の力価の液剤、ゴナールエフ皮下注ペン 300、同皮下注ペン 450 及び同皮下注ペン 900 が、2008 年 10 月に同効能で承認された。

排卵障害による不妊症の治療には、閉経期婦人尿より抽出されたヒト閉経期ゴナドトロピン(以下、hMG) 製剤や尿由来ヒト卵胞刺激ホルモン(以下、u-hFSH) 製剤が長い間使用されてきたが、諸外国において、ヒト尿に混入する可能性のある病原性ウイルス等による感染症のリスクを排除した r-hFSH 製剤への置き換えが進んでおり、本薬は、2009年4月現在、欧州及び米国を含む世界100カ国以上で女性不妊に対する効能を取得している。hMG及びu-hFSHの原料となるヒト尿の安定供給に対する懸念もあり、本邦においても女性不妊治療にr-hFSH製剤が広く使用できるようになることが期待され、今般、「視床下部一下垂体機能障害に起因する第1度無月経又は無排卵周期症及び多嚢胞性卵巣症候群を含む無排卵及び希発排卵における排卵誘発」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がなされた。

## 2. 物理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>

新たな試験成績は提出されていない。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

本申請に当たり、既承認申請時に提出された試験成績及び本申請の根拠とされた臨床試験成績に基づき新たな非臨床薬理試験を実施しないことの妥当性が説明された。なお、安全性薬理試験のうち、中枢神経系に及ぼす影響については、既承認時に提出された資料がGLP基準の適用を受けなかったことから、結果を再確認する目的でGLP基準適用試験が実施され、新たな資料として提出された。

### <提出された資料の概要>

#### (1) 効力を裏付ける試験

新たな資料は提出されていない。

#### (2) 副次的薬理試験

新たな資料は提出されていない。

#### (3) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系に及ぼす影響(添付資料4.2.1.3-1)

雌SD系ラットに、本薬10、100、1,000 IU/kg、生理食塩液(対照群)又はクロルプロマジン10 mg/kg(陽性対照群)を皮下に単回投与し、投与後24時間まで標準観察バッテリーを用いて神経学的行動観察(Irwin法)を実施するとともに直腸温を記録した(n=8)。本薬は、神経学的行動に影響を及ぼさず、いずれの投与群においても直腸温に変化を示さなかった。

#### (4) 薬力学的薬物相互作用試験

新たな資料は提出されていない。

### <審査の概要>

機構は、今般提出された安全性薬理試験の結果は、既承認時に提出された試験結果と同様であり、

申請された用法・用量において、臨床的に問題となる中枢神経系の有害事象が本薬の薬理作用より発現する可能性は低いと判断した。

#### (ii) 薬物動態試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

新たな試験成績は提出されていない。

#### (iii) 毒性試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

新たな試験成績は提出されていない。

### 4. 臨床に関する資料

#### (i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

##### <提出された資料の概略>

##### (1) 製剤間の生物学的同等性

本申請に際し提出された国内臨床試験(評価資料)及び海外臨床試験(参考資料)において、37.5 IU、75 IU、又は150 IUの凍結乾燥製剤が使用された。国内第II相試験(22377試験)、国内第III相試験(26648試験)、及び海外第III相試験(22240試験)で使用された75 IU製剤及び150 IU製剤は、本邦でゴナールエフ皮下注用75及び同皮下注用150として現在市販される製剤と同一の質量充填製剤(以下、FbM製剤)であり、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症(以下、MHH)を適応症とした初回申請時に、75 IU製剤及び150 IU製剤間の生物学的同等性(以下、BE)が確認されている。なお、本申請において、FbM製剤の37.5 IU及び75 IUのBE試験(25391試験)が実施された。一方、国内第I相単回投与試験(20493試験)、国内第I相反復投与試験(21228試験)、海外第III相試験(5727試験及び5642試験)では、生物活性充填製剤(以下、FbIU製剤)が使用された。FbIU製剤とFbM製剤間のBEについては、白人健康成人男性及び白人健康成人(閉経前)女性を対象に実施されたBE試験によって既に確認されている。

##### 1) 37.5 IU製剤及び75 IU製剤間のBE(試験番号25391、添付資料番号5.3.1.2-1、評価資料)

ゴセレリン酢酸塩( ) 3.6mgの皮下投与により内因性卵胞刺激ホルモン(以下、FSH)分泌が抑制された白人健康成人男性を対象とし、二重盲検、単回投与、2群2期クロスオーバー法(休薬期間:7日以上)により本薬(FbM製剤)37.5 IU製剤と75 IU製剤のBEが検討された。本薬の投与量は、血清中FSH濃度分析法の定量下限値(2.0 IU/L)を考慮して、信頼性の高い薬物動態パラメータが得られるように300 IUとした。37.5 IU製剤及び75 IU製剤を16例及び18例の被験者に300 IU単回皮下投与したとき、投与前ベースライン値を0とした時の血清中hFSH濃度推移の最高濃度(以下、 $C_{max}$ )は、それぞれ $7.7 \pm 1.9$  IU/L(平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)及び $7.2 \pm 1.9$  IU/L、最終測定時点までのAUC( $AUC_{last}$ )は $531 \pm 131$  IU $\cdot$ h/L及び $595 \pm 157$  IU $\cdot$ h/L、最高血清中濃度到達時間(以下、 $t_{max}$ )の中央値は15時間及び15時間であった。両製剤間の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の平均値の比(37.5 IU製剤/75 IU製剤)は、1.05(90%信頼区間:[0.94, 1.16]、以下同様)及び0.9[0.87, 1.02]であり、90%信頼区間はいずれもBEの判定基準である0.8~1.25を満たしていた。

##### (2) 患者における薬物動態

日本人健康成人女性を対象とした単回皮下投与試験（20493 試験）及び反復皮下投与試験（21228 試験）成績は、初回申請時に既に評価資料として提出されており、今般の申請時には、日本人女性患者を対象とした第Ⅱ相試験において検討された薬物動態に関する資料が提出された。

#### 1) 日本人患者における薬物動態（試験番号 22377、添付資料番号 5.3.5.1-1、評価資料）

第1度無月経及び無排卵周期症患者に本薬を1日37.5 IU（L群）、75 IU（M群）若しくは150 IU（H群）7日間連日投与したときの、L群、M群及びH群における初回投与前、投与8日目及び投与終了/中止時（最終投与1日後）の血清中FSH濃度が測定された。L群、M群及びH群の初回投与前の血清中FSH濃度は、 $10.69 \pm 11.84$  mIU/mL（62例）、 $8.95 \pm 2.33$  mIU/mL（62例）及び $9.65 \pm 7.34$  mIU/mL（60例）、投与8日目の血清中FSH濃度は、 $11.04 \pm 18.95$  mIU/mL（50例）、 $8.32 \pm 1.63$  mIU/mL（39例）及び $15.89 \pm 8.07$  mIU/mL（21例）であった。また、L群、M群及びH群の投与終了/中止時の投与後日数は $13.7 \pm 7.1$ 日、 $10.3 \pm 4.7$ 日及び $7.0 \pm 1.7$ 日、投与量は $64.7 \pm 32.0$  IU、 $88.3 \pm 23.6$  IU及び $150.6 \pm 4.8$  IUであり、血清中FSH濃度は、 $10.08 \pm 9.71$  mIU/mL（62例）、 $9.27 \pm 3.61$  mIU/mL（62例）及び $14.58 \pm 4.05$  mIU/mL（60例）であった。

#### <審査の概要>

申請者は、22377試験で測定された血清中FSH濃度と本薬の有効性及び安全性の関係について、以下のように説明した。22377試験の血清中FSH濃度の測定結果は、内因性のFSHと区別がなく測定されているため、内因性FSHの分泌の影響を受けている。月経周期の中で、治験薬の投与開始時は血清中FSH濃度が高値を示す時期に、終了/中止時は主として黄体形成ホルモン（以下、LH）サージの直前の血清中FSH濃度が最も低下している時期に相当する。したがって、22377試験で測定された血清中FSH濃度と本薬の有効性及び安全性の関係について、関連性を見出すことは困難である。

機構は、以下のように考える。22377試験において、日本人患者における血清中FSH濃度が測定されたものの、投与後何時間後に血清中FSH濃度を測定するかが予め設定されていなかったため、血清中FSH濃度の測定時間が不明であり、また、本薬の有効性は総投与期間、総投与量等により評価されたため、任意の測定時点の血清中FSH濃度より、本薬の安全性及び有効性との関係を検討することは困難であると考え。一方、血清中濃度に関しては、ゴナドトロピン投与時の卵巣反応の指標として血清中エストラジオール（以下、E<sub>2</sub>）が用いられており、特に多嚢胞性卵巣症候群（polycystic ovary syndrome、以下、PCOS）患者においては卵巣過剰刺激を避けるため、より頻回のE<sub>2</sub>濃度のモニタリングが推奨されていることも踏まえ、本薬投与に伴うホルモン量の推移から、E<sub>2</sub>濃度より本薬の投与量の妥当性を検討する等、予め目的を設定し、その目的に沿って、血清中濃度を測定するホルモンの種類及び測定時期を規定しておく等計画されていれば、より有用な情報が得られたものとする。

#### (ii) 臨床的有効性及び安全性の概要

今般の申請において有効性及び安全性の評価及び参考資料として提出された臨床試験の概要は次のとおりである。

#### (1) 国内第Ⅰ相試験（試験番号 20493、添付資料番号 5.3.3.1-1、実施期間 19■■年■■月～■■月、公表論文なし、評価資料）

健康成人女性を対象とし、本薬単回投与時の薬物動態及び安全性を検討するための第Ⅰ相単回投与試験が、国内単一施設にて非盲検で実施された。主な組み入れ基準として、20歳以上40歳未満の健康女性で、月経周期が正常（25～35日周期）であること等が設定された。150 IU及び300 IU投与群

に各 6 例計 12 例組み入れることが計画された。用法・用量として、消退出血 5 日目から本薬投与開始後 7 日までエストロゲン-プロゲステロン合剤 (██████████)、1 錠当たりノルゲストレル 0.5mg 及びエチニルエストラジオール 0.05mg を含有) を 1 日 1 錠経口投与し、血清中 FSH 濃度が 4 mIU/mL 以下であり臨床的に問題となる有害事象を発現しなかった患者に、本薬 150 IU 又は 300 IU を単回皮下投与することとされた。15 例が組み入れられエストロゲン-プロゲステロン合剤の投与を受け、このうち血清中 FSH 濃度が 4 mIU/mL を超えた症例等の 3 例を除く 12 例が 2 用量群に 6 例ずつ無作為割り付けされた。

安全性について、治験薬との因果関係が否定できなかった有害事象は、150 IU 及び 300 IU 投与群それぞれにおいて、5/6 例に 23 件及び 3/6 例に 4 件発現し、腹痛 (150 IU 投与群 3 例)、傾眠 (150 IU 投与群 3 例) 等であった。死亡した症例はなく、重篤な有害事象も発現しなかった。有害事象のため治験薬の投与を中止した症例はなかった。

## (2) 国内第 I 相試験 (試験番号 21228、添付資料番号 5.3.3.1-2、実施期間 19██ 年 █ 月 ~ █ 月、公表論文なし、評価資料)

健康成人女性を対象とし、本薬反復投与時の薬物動態及び安全性を検討するための第 I 相反復投与試験が、国内単一施設にて非盲検で実施された。主な組み入れ基準として、20 歳以上 40 歳未満の日本人健康女性で月経周期が正常 (25~35 日周期) であること等が設定された。用法・用量として、消退出血 2~5 日目から本薬投与開始後 13 日目までエストロゲン-プロゲステロン合剤 (██████████) を 1 日 1 錠経口投与することとされ、このうち血清中 FSH 濃度が 4 mIU/mL 以下であり臨床的に問題となる有害事象を発現しなかった患者に、本薬 150 IU を 1 日 1 回 7 日間皮下投与することとされた。8 例が組み入れられエストロゲン-プロゲステロン合剤の投与を受け、うち 6 例が本薬の投与を受けた。

安全性について、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ホルモン分泌抑制期 (エストロゲン-プロゲステロン合剤\* 投与中) に 4/6 例に 20 件、本薬投与期に 4/6 例に 9 件それぞれ発現し、主なものとして、エストロゲン-プロゲステロン合剤投与中及び本薬投与中に低ナトリウム血症が各々 2 例発現した。死亡した症例はなく、重篤な有害事象は発現しなかった。有害事象のため治験薬の投与を中止した症例はなかった。

## (3) 国内第 II 相試験 (試験番号 22377、添付資料番号 5.3.5.2-1、実施期間 20██ 年 █ 月 ~ 20██ 年 █ 月、公表論文なし、評価資料)

第 1 度無月経又は無排卵周期症の不妊患者に対する排卵誘発における本薬の安全性及び有効性 (開始用量の用量反応性) を検討することを目的とした第 II 相多施設共同二重盲検並行群間比較試験が、国内 22 施設で実施された (目標症例数: 各群 65 例、計 195 例)。なお、本試験では、PCOS の有無、BMI (22kg/m<sup>2</sup> 以下又は 22kg/m<sup>2</sup> 超) 及び年齢 (30 歳以下又は 31 歳以上) を因子とした最小化法による割付が実施された。

主な組み入れ基準として、20 歳以上 39 歳以下で挙児を希望する女性で、間脳又は下垂体機能不全による排卵障害患者のうち第 I 度無月経又は無排卵周期症 (希発月経及び頻発月経を含む) の患者 (PCOS 合併の有無は問わない)、抗エストロゲン療法 (クエン酸クロミフェン、シクロフェニル等) で妊娠が認められず、抗エストロゲン療法を 2 サイクル以上実施しても排卵しなかった、あるいは排卵は認められたが妊娠しなかった患者等が設定された。

開始用量として、L 群 (37.5 IU)、M 群 (75 IU) 及び H 群 (150 IU) の 3 用量群が設定された。用

法・用量として、月経もしくは消退出血3～7日目から、割り付けられた開始用量を7日間連日皮下投与したのち、投与8、15、22日目の超音波検査で主席卵胞の平均径が11mm以上であった場合は増量せず同一投与量にて投与を継続、11mm未満の場合は1日投与量を37.5 IU単位で増量し、増量後の投与量にて7日間連日投与することとされた。主席卵胞の平均径が18mmに成熟するまで本薬の投与を継続するが、最長投与期間は28日間とした。本薬の用量は3回まで増量可能とし、減量を行わないこととされた。主席卵胞の平均径が18mm以上に成熟したことを確認した時点で、hCG（以下、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）5,000 IUを単回筋肉内投与し排卵を誘発した。29日目の時点で主席卵胞の平均径が18mm未満であっても16mm以上であればhCG投与を認めること、また、平均径が16mm以上の卵胞を4個以上認めた場合及びE<sub>2</sub>濃度が2,000pg/mLを超えた場合はhCG投与をキャンセルすることと設定された。

201例が登録され、L群、M群及びH群にそれぞれ67例、69例及び65例割り付けられた。このうち少なくとも1回治験薬の投与を受けた症例は184例（L群62例、M群62例及びH群60例）であり、安全性の解析対象集団及びFull Analysis Set（以下、FAS）とされた。FASのうち重大な逸脱例（「選択/除外基準を満たしていなかった症例」及び「中止基準に該当したが、投与中止がなされなかった症例」等）11例を除いた173例（L群57例、M群61例及びH群55例）がPer Protocol Set（以下、PPS）とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である「主席卵胞の平均径が18mmに到達するまでの本薬投与期間」の平均値及び中央値（累積率が50%となる日数）は表1のとおりであった。

表1 主席卵胞の平均径が18mmに到達するまでの投与期間の概要（PPS、22377試験）

	L群 (N=57)	M群 (N=61)	H群 (N=55)
18mmに到達した症例数	50	60	52
主席卵胞の平均径が18mmに到達するまでの投与期間（日） （平均値±標準偏差）	13.6±6.09	11.2±4.74	8.3±1.45
中央値	14.0	10.0	8.0

主席卵胞の平均径が18mmに到達するまでの投与期間に関する生存曲線の一様性について検討した結果、群間に有意差が認められ（P<0.0001、Log-rank検定）、また、投与期間について各群の対比係数を（-1、0、1）とし用量相関性を検討した結果、有意差が認められた（P<0.0001、Log-rank検定）。

副次評価項目の主な結果は表2のとおりであった。これらを勘案しつつ主要評価項目に関して得られた結果を総合的に評価した結果、最も適切な開始用量はM群で用いられた75 IUであると申請者は結論づけている。

表 2 その他の有効性の結果 (PPS、22377 試験)

	L 群 (N=57)	M 群 (N=61)	H 群 (N=55)
主席卵胞の平均径が 18mm に達した割合	87.7% (50/57 例)	98.4% (60/61 例)	94.5% (52/55 例)
排卵率	86.0% (49/57 例)	95.1% (58/61 例)	50.9% (28/55 例)
hCG 投与例における排卵率	98.0% (49/50 例)	100% (58/58 例)	96.6% (28/29 例)
主席卵胞が 18mm に到達した症例における本薬総投与量 (平均値±標準偏差 (最小値-最大値))	696.75±555.70 IU (112.5-2475.0)	871.25±588.26 IU (300.0-3675.0)	1104.55±226.66 IU (600.0-1650.0)
主席卵胞が 18mm に到達した症例における本薬の 1 日平均投与量 (平均値±標準偏差 (最小値-最大値))	49.62±14.92 IU (37.50-93.75)	81.31±11.80 IU (75.00-131.25)	150.00±0.00 IU (150.00-150.00)
hCG キャンセル例	0/57 例 (0%)	2/61 例 (3.3%)	21/55 例 (38.2%)
成熟単一卵胞発育が認められた症例	37/57 例 (64.9%)	31/61 例 (50.8%)	4/55 例 (7.3%)
妊娠率 (本薬投与終了後 28 日目の尿妊娠検査陽性例)	15.8% (9/57 例)	18.0% (11/61 例)	9.1% (5/55 例)

安全性について、頻度の高い有害事象は表 3 のとおりであった。

表 3 主な有害事象 (発現率 5%以上) 及び副作用 (22377 試験)

	L 群 (N=62)		M 群 (N=62)		H 群 (N=60)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全ての有害事象	30 例 (48.4%)	21 例 (33.9%)	41 例 (66.1%)	31 例 (50.0%)	42 例 (70.0%)	36 例 (60.0%)
胃腸障害						
腹部膨満	5 例 (8.1%)	4 例 (6.5%)	11 例 (17.7%)	10 例 (16.1%)	11 例 (18.3%)	9 例 (15.0%)
下腹部痛	5 例 (8.1%)	4 例 (6.5%)	8 例 (12.9%)	8 例 (12.9%)	4 例 (6.7%)	4 例 (6.7%)
腹水	6 例 (9.7%)	4 例 (6.5%)	4 例 (6.5%)	3 例 (4.8%)	4 例 (6.7%)	3 例 (5.0%)
腹痛	2 例 (3.2%)	2 例 (3.2%)	5 例 (8.1%)	4 例 (6.5%)	2 例 (3.3%)	0 例 (0%)
悪心	2 例 (3.2%)	1 例 (1.6%)	3 例 (4.8%)	3 例 (4.8%)	3 例 (5.0%)	3 例 (5.0%)
下痢	2 例 (3.2%)	1 例 (1.6%)	4 例 (6.5%)	3 例 (4.8%)	2 例 (3.3%)	1 例 (1.7%)
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	2 例 (3.2%)	0 例 (0%)	6 例 (9.7%)	0 例 (0%)	6 例 (10.0%)	0 例 (0%)
神経系障害						
頭痛	3 例 (4.8%)	1 例 (1.6%)	5 例 (8.1%)	2 例 (3.2%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
生殖系および乳房障害						
卵巣障害	0 例 (0%)	0 例 (0%)	3 例 (4.8%)	3 例 (4.8%)	11 例 (18.3%)	11 例 (18.3%)
卵巣過剰刺激症候群	1 例 (1.6%)	1 例 (1.6%)	2 例 (3.2%)	2 例 (3.2%)	9 例 (15.0%)	9 例 (15.0%)
乳房不快感	3 例 (4.8%)	2 例 (3.2%)	1 例 (1.6%)	1 例 (1.6%)	4 例 (6.7%)	4 例 (6.7%)
性器出血	4 例 (6.5%)	2 例 (3.2%)	2 例 (3.2%)	1 例 (1.6%)	1 例 (1.7%)	1 例 (1.7%)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は L 群 1 例 (稽留流産 1 例)、M 群 3 例 (稽留流産、子宮内胎児死亡及び子宮外妊娠の疑い各 1 例) 及び H 群 4 例 (卵巣過剰刺激症候群 (以下、OHSS) 3 例及び子宮外妊娠 1 例) に発現した。OHSS を除く有害事象は妊娠の成立時及び経過中に認められる事象であり治験薬との因果関係を評価するのは困難であった旨申請者は説明している。有害事象により治験薬の投与を中止した症例は H 群の 3 例 (下腹部痛、卵巣過剰刺激症候群及び注射部位疼痛各 1 例)、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

OHSS は、OHSS 判定委員会で盲検下にて評価され、L 群 1/62 例 (1.6%、中等度 1 例)、M 群 2/62 例 (3.2%、中等度 2 例) 及び H 群 9/60 例 (15.0%、中等度 8 例及び重度 1 例) に発現した。

(4) 国内第Ⅲ相試験（試験番号 26648、添付資料番号 5.3.5.1-1、実施期間 20 年 月 月、公表論文なし、評価資料）

第 1 度無月経及び無排卵周期症の不妊患者を対象として、排卵誘発及び卵胞成熟における本薬と精製ヒト下垂体性腺刺激ホルモンの有効性及び安全性を比較検討することを目的とした第Ⅲ相多施設共同単盲検並行群間比較試験が、国内 21 施設にて実施された（目標症例数：各群 120 例、計 240 例）。本試験では、施設を因子とした最小化法による割付けが実施された。

主な組み入れ基準は 22377 試験と同様に設定された。対照薬として精製下垂体性腺刺激ホルモン（フェルティノーム<sup>®</sup>P 注、u-hFSH）が設定され、用法・用量として、本薬群及び u-hFSH 群ともに、治験薬投与 1 日目（月経又は消退出血開始から 2～5 日）から本薬又は u-hFSH を 75 IU/日、7 日間皮下連続投与し、8 日目、15 日目、22 日目の超音波検査で観察された主席卵胞の平均径が 11mm 以上 18mm 未満の場合は同一用量をさらに 7 日間連続投与、11mm 未満の場合は 1 日投与量を 37.5 IU 増量して 7 日間連続投与することとされ、投与期間中に主席卵胞平均径が 18mm に到達した場合は後観察期間へ移行した。治験薬の投与期間は最長で 28 日間とされた。後観察期間日検査時に hCG キャンセル基準（平均径が 16mm 以上の卵胞を 4 個以上認めた場合）に抵触する場合は hCG 投与を行わず、それ以外の場合は最終の超音波検査から 24 時間以内に hCG5,000 IU を単回筋肉内投与することとされた。

265 例が本登録され、本薬群に 129 例、u-hFSH 群に 136 例が割り付けられた。このうち治験薬が少なくとも 1 回投与された 261 例（本薬群 129 例及び u-hFSH 群 132 例）が安全性の解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団として採用された。

主要評価項目は排卵率（排卵した症例の割合）と設定され、「排卵した症例」は後観察 6±1 日目又は後観察 9±1 日目のいずれか又は両方で血清中プロゲステロン（以下、P<sub>4</sub>）濃度 5ng/mL 以上に至った被験者とし、P<sub>4</sub>濃度 5ng/mL 未満であっても妊娠に至った場合は、「排卵した症例」として取り扱うこととされた。主要評価項目の検証仮説として、本薬群と u-hFSH 群の排卵率の差に対する片側 97.5% 信頼区間の下限値が非劣性限界値である -15% より大きい場合に、本薬群の u-hFSH 群に対する非劣性が検証されたと判断することと設定された。FAS における排卵率は表 4 のとおりであった。

表 4 排卵率（FAS、26648 試験）

	本薬群	u-hFSH 群	合計
排卵率（P <sub>4</sub> ≥5ng/mL）	79.1% (102/129 例)	82.6% (109/132 例)	80.8% (211/261 例)
排卵率の両側 95%信頼区間	[71.0%, 85.7%]	[75.0%, 88.6%]	[75.5%, 85.4%]
排卵率の差（本薬-u-hFSH）			-3.51%
差の両側 95%信頼区間			[-13.05%, 6.04%]

排卵率の差の片側 97.5%信頼区間下限は -13.05% であり、排卵率に関して、本薬群の u-hFSH 群に対する非劣性が検証されたと判断された。主な副次評価項目の結果は表 5 のとおりである。

表 5 副次評価項目の主な結果 (FAS、26648 試験)

	本薬群 (N=129)	u-hFSH 群 (N=132)
主席卵胞の平均径が 18mm に到達した症例割合	90.7% (117/129 例)	94.7% (125/132 例)
主席卵胞の平均径が 18mm に到達した症例における 治験薬の総投与量 (平均値±標準偏差 (最小値-最大値) )	959.29±533.32 IU (150.0-2962.5)	845.70±432.88 IU (150.0-2212.5)
主席卵胞の平均径が 18mm に到達するまでの期間 (hCG 投与を受けた患者のみ) (平均値±標準偏差 (評価症例数) )	12.9±5.0 日 (110)	12.0±4.3 日 (114)
hCG 投与キャンセル率	7.0% (9/129 例)	7.6% (10/132 例)
成熟単一卵胞発育が認められた症例割合	33.3% (43/129 例)	43.2% (57/132 例)
生化学的妊娠率 (尿定性検査による妊娠反応陽性であった症例割合)	17.8% (23/129 例)	15.2% (20/132 例)
臨床的妊娠率 (超音波検査で妊娠が確認された症例割合)	17.1% (22/129 例)	14.4% (19/132 例)

安全性について、主な有害事象は表 6 のとおりであった。死亡例の報告はなかった。重篤な有害事象は 2 例 (本薬群及び u-hFSH 群各 1 例) に発現し、いずれも OHSS であり、治験薬との関連性はありと判定された。有害事象のために治験薬の投与を中止した症例は、本薬群 2 例 (過量投与及び性器出血各 1 例) 及び u-hFSH 群 1 例 (流行性耳下腺炎) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 6 主な有害事象 (発現率 5%以上) 及び副作用 (26648 試験)

器官大分類	本薬群 (N=129)		u-hFSH 群 (N=132)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
基本語				
全ての有害事象	69 例 (53.5%)	35 例 (27.1%)	66 例 (50.0%)	28 例 (21.2%)
胃腸障害				
下腹部痛	6 例 (4.7%)	4 例 (3.1%)	14 例 (10.6%)	8 例 (6.1%)
腹水	4 例 (3.1%)	4 例 (3.1%)	7 例 (5.3%)	6 例 (4.5%)
腹部膨満	9 例 (7.0%)	7 例 (5.4%)	7 例 (5.3%)	5 例 (3.8%)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	10 例 (7.8%)	0 例 (0%)	11 例 (8.3%)	0 例 (0%)
神経系障害				
頭痛	6 例 (4.7%)	2 例 (1.6%)	8 例 (6.1%)	1 例 (0.8%)
生殖系および乳房障害				
卵巣過剰刺激症候群	10 例 (7.8%)	10 例 (7.8%)	5 例 (3.8%)	5 例 (3.8%)

OHSS の有無は、OHSS 判定委員会において盲検下で判定された。本薬群 10/129 例 (7.8%) 及び u-hFSH 群 5/132 例 (3.8%) に OHSS が発現し、うち重度と判定されたのは本薬群 1 例及び u-hFSH 群 0 例であり、この本薬群の重度の 1 例は臨床的妊娠であった。

(5) 海外第 I 相試験 (試験番号 25391、添付資料番号 5.3.1.2-1、実施期間 20 年 月 月、公表論文なし、評価資料)

白人健康男性を対象として、本薬 37.5 IU 製剤と 75 IU 製剤の単回皮下投与後の BE を評価することを目的とした第 I 相無作為化二重盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が、英国 1 施設で実施された。内因性 FSH 分泌を抑制するために被験者の前腹壁にゴセレリン酢酸塩 ( ) 3.6mg を単回皮下投

与し、7～11日後に血清中 FSH 濃度が 2.1 IU/L 未満となった被験者を①37.5 IU 製剤による 300 IU 投与（第 1 期）後、75 IU 製剤による 300 IU 投与（第 2 期）②75 IU 製剤による 300 IU 投与（第 1 期）後、37.5 IU 製剤による 300 IU 投与（第 2 期）の 2 群に無作為に割り付け、ゴセレリン酢酸塩投与から 14 日以内に第 1 期の治験薬を投与することとされた。第 1 期の投与から最低 7 日間の休薬期間を置き、血清中 FSH 濃度が 2.1 IU/L 未満であることを確認したのち第 2 期の投与が行われた。血清中 FSH 濃度が 2.1 IU/L 以上であるときは再度ゴセレリン酢酸塩が投与され、FSH 抑制が確認されてから第 2 期の投与を行うこととされた。37 例がスクリーニングを受け、18 例が登録されて治験薬の投与を受けた。死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。12/18 例に 30 件の有害事象が発現し、頻度の高い有害事象は頭痛（本薬投与前 3 例、37.5 IU 製剤投与時 2 例及び 75 IU 製剤投与時 4 例）、嗜眠（本薬投与前 0 例、37.5 IU 製剤投与時 1 例及び 75 IU 製剤投与時 3 例）及びほてり（本薬投与前 0 例、37.5 IU 製剤投与時 2 例及び 75 IU 製剤投与時 2 例）であった。

**(6) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 22240、添付資料番号 5.3.5.1-2、実施期間 20 年 月～20 年 月、公表論文なし、参考資料）**

本薬の FbM 製剤及び FbIU 製剤の有効性を比較検討するとともに、これらの製剤と精製 u-hFSH（Fertinex<sup>®</sup>）との安全性を比較検討することを目的とした第Ⅲ相多施設共同評価者盲検比較試験が、米国及びアルゼンチンの合計 36 施設にて実施された（目標症例数：各群 80 例、計 240 例）。

主な組み入れ基準として、18 歳以上 39 歳以下の妊娠を希望している希発又は無排卵性不妊女性患者等が設定され、被験者は FbM 製剤、FbIU 製剤、u-hFSH の 3 投与群に 1 : 1 : 1 の割合で割り付けられた。なお、本試験では、施設を因子とした層別無作為化が実施された。治験薬は 1 日 1 回皮下投与することとされ、開始用量を 75 IU とし、卵巣の反応が認められない場合、投与 14 日目に 112.5 IU、投与 21 日目に 150 IU に増量できることとされた。これを第 1 サイクルとし、妊娠に至らない場合は 1 症例当たり最大 3 サイクルまで本薬の投与を行うこととされ、第 1 サイクルで卵巣反応が認められなかった症例、反応が非常に遅かった症例、効果がなかった症例については、第 2 サイクルでの開始用量は 112.5 IU とされ、さらに反応が認められない場合は 7 日間隔で 37.5 IU ずつ追加増量できることとされた。また、いつでも最低用量の 1 日投与量 37.5 IU に減量できるものとした。投与期間は 1 サイクル当たり最長 28 日間と設定された。

登録された 277 例のうち、治験薬が少なくとも 1 回投与された 275 例（FbM 製剤群 83 例、FbIU 製剤群 94 例及び u-hFSH 群 98 例）が安全性の解析対象集団とされた。また、当該 275 例はいずれも治験薬投与開始後に 1 回以上の評価を受けたため Intent-to-Treat (ITT) 集団とされ、有効性の評価可能集団とされた。

有効性の主要評価項目は第 1 サイクルにおける排卵率（排卵した症例の割合）と設定された。なお、投与サイクル中に黄体期中期の P<sub>4</sub>濃度が 10ng/mL 以上となった場合、又は妊娠に至った場合、排卵したとみなすこととされた。

有効性について、主要評価項目である各サイクル当たりの排卵率及び累積排卵率は表 7 のとおりであった。

表 7 1 サイクル当たりの排卵率 (排卵例数/投与例数、22240 試験)

	サイクル	FbM 製剤群	FbIU 製剤群	u-hFSH 群
排卵率	1	72.3% (60/83 例)	69.1% (65/94 例)	68.4% (67/98 例)
	2	71.4% (40/56 例)	63.8% (44/69 例)	67.6% (50/74 例)
	3	78.4% (29/37 例)	77.3% (34/44 例)	82.8% (48/58 例)
累積排卵率	2	89.2% (74/83 例)	84.0% (79/94 例)	81.6% (80/98 例)
	3	91.6% (76/83 例)	93.6% (88/94 例)	88.8% (87/98 例)

全サイクルを通じての総妊娠率 (hCG 投与後 15~18 日目の血液検査で妊娠が確認された症例割合) は、FbM 製剤群 50.6% (42/83 例)、FbIU 製剤群 48.9% (46/94 例) 及び u-hFSH 群 49.0% (48/98 例) であり、うち臨床的妊娠 (妊娠症例のうち、生化学的妊娠及び子宮外妊娠を除く) は、FbM 製剤群 44.6% (37/83 例)、FbIU 製剤群 41.5% (39/94 例) 及び u-hFSH 群 42.9% (42/98 例) であった。

安全性について、全サイクルにおける有害事象の発現率は FbM 製剤群 50/83 例 (60.2%)、FbIU 製剤群 62/94 例 (66.0%) 及び u-hFSH 群 62/98 例 (63.3%) であった。頻度の高い有害事象 (いずれかの群で発現率 10%以上) は、FbM 製剤群、FbIU 製剤群及び u-hFSH 群それぞれにおいて、頭痛 (22/83 例 (26.5%)、27/94 例 (28.7%) 及び 27/98 例 (27.6%))、腹痛 (10/83 例 (12.0%)、6/94 例 (6.4%) 及び 12/98 例 (12.2%))、鼻炎 (6/83 例 (7.2%)、6/94 例 (6.4%) 及び 10/98 例 (10.2%)) であった。死亡例は認められなかった。12 例に 13 件重篤な有害事象が認められ、内訳は FbM 製剤群で早産に至った子宮出血が 2 件、子宮外妊娠、OHSS 及び HIV 検査陽性各 1 件、FbIU 群では子宮外妊娠 3 件、自然流産、臨床的流産及び子癩前症各 1 件、u-hFSH 群で卵巣捻転及び子宮外妊娠各 1 件であった。OHSS は各投与群で 6 例計 18 例に発現した。有害事象のために治験薬の投与を中止した症例は u-hFSH 群の 1 例 (OHSS) であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

**(7) 海外第Ⅲ相試験 (試験番号 5642、添付資料番号 5.3.5.1-3、実施期間 19■■年■■月~19■■年■■月、公表論文なし、参考資料)**

WHO グループⅡの無排卵性不妊症患者を対象として、本薬 (FbIU 製剤) と u-hFSH (Metrodin<sup>®</sup>) の有効性及び安全性を比較検討することを目的とした第Ⅲ相多施設共同非盲検並行群間比較試験が、欧州の 23 施設で実施された (目標症例数: 各群 110 例、計 220 例)。なお、本試験では、施設を因子とした層別無作為化が実施された。

主な組み入れ基準として、18 歳~38 歳の WHO グループⅡの無排卵性不妊症患者で、クエン酸クロミフェン治療で排卵又は妊娠に至らなかった患者等が設定された。用法・用量は、本薬群と u-hFSH 群それぞれにおいて、本薬 (皮下投与) 及び u-hFSH (筋肉内投与) をそれぞれ FSH として 1 日 1 回 75 IU、月経周期の 3~5 日目から投与を開始し、最長 14 日間投与することと設定された。卵巣反応は超音波検査と血清中 E<sub>2</sub> 濃度測定によりモニターし、14 日間投与で卵巣反応が認められなかった場合は 1 日投与量を 37.5 IU 増量、以後も卵巣反応に応じて 7 日ごとに前回の用量から 37.5 IU ずつ増量できることと設定された。FSH 製剤は、E<sub>2</sub> 上昇が認められない限り最長 35 日間投与可能とされた。これを第 1 サイクルとし、妊娠に至らない場合は最大 3 サイクルまで投与が可能とされた。第 2 サイクル及び第 3 サイクルの開始時の FSH の 1 日投与量は、直前の投与サイクルにおける被験者の反応に基づいて決定し、35 日間の FSH 投与で反応が認められなかった場合は FSH の用量を増量し、OHSS を発現するリスクがあると判断された場合は減量することと設定された。

無作為化された 231 例のうち、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた 222 例 (本薬群 110 例及び u-hFSH 群 112 例) が安全性解析対象集団とされた。また、治験薬投与を少なくとも 1 回受け、かつ解

析対象となる当該パラメータに関するデータが1つ以上得られている症例からなる222例（FbIU製剤群110例及びu-hFSH群112例）が「全症例」の解析集団とされ、有効性に関する評価がなされた。

有効性の主要評価項目は、いずれかのサイクルにおける排卵とされた。全サイクルを通して、臨床的妊娠率は本薬群で28%（31/110例）、u-hFSH群で39%（44/112例）であった。各サイクルの排卵率及び臨床的妊娠率は表8のとおりである。

表8 1サイクル当たりの排卵\*率及び臨床的妊娠率

サイクル	投与群	排卵率	臨床的妊娠率
第1サイクル	本薬群	64%（70/110例）	23%（25/110例）
	u-hFSH群	59%（66/112例）	25%（28/112例）
第2サイクル	本薬群	64%（51/80例）	15%（12/80例）
	u-hFSH群	67%（58/87例）	22%（19/87例）
第3サイクル	本薬群	71%（44/62例）	16%（10/62例）
	u-hFSH群	71%（44/62例）	16%（10/62例）

\*hCG投与を受け、黄体期の血清中P<sub>4</sub>濃度が10ng/mL以上となったサイクル、hCG投与を受けなかったが血清中P<sub>4</sub>濃度が10ng/mL以上となったサイクル、又は、臨床的妊娠に至ったサイクルを「排卵」サイクルとした

安全性について、本薬群の被験者15/110例（13.6%）で18件の有害事象が、u-hFSH群の被験者16/112例（14.3%）で20件の有害事象が報告された。いずれかの投与群で5%以上の発現率であった有害事象は、卵巣嚢胞（本薬群5/110例（4.5%）及びu-hFSH群6/112例（5.3%））であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬群で多発性先天異常（先天性心臓欠損を伴う腹部器官逆位）及び妊娠第1期中の流産各1件、u-hFSH群で妊娠の第1三半期中の疼痛を伴う流産及び腹腔鏡検査を必要とする黄体嚢胞出血各1件であった。OHSSは各投与群で各1件発現し、いずれも中等度であった。有害事象のために治験薬の投与を中止した症例は本薬群の1例（卵巣嚢胞）であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

**(8) 海外第Ⅲ相試験（試験番号5727、添付資料番号5.3.5.1-4、実施期間19■■年■■月～19■■年■■月、公表論文なし、参考資料）**

WHOグループⅡの無排卵性不妊症患者を対象として、本薬（FbIU製剤）とu-hFSH（Metrodin<sup>®</sup>）の有効性及び安全性を比較検討することを目的とした第Ⅲ相多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が、米国23施設で実施された（目標症例数：各群100例、計200例）。

主な組み入れ基準として、18～38歳の排卵機能障害による不妊症（WHOグループⅡの無排卵性不妊症）の女性で、クエン酸クロミフェン治療で排卵又は妊娠に至らなかった者等が設定された。用法・用量は、自発月経もしくは消退出血3日目から本薬（皮下投与）又はu-hFSH（筋肉内投与）を、FSHとして75IU/日を卵胞の成熟が認められるまで14日間連日投与することと設定された。14日間の投与で明らかな卵巣の反応（E<sub>2</sub>濃度の上昇又は超音波検査により確認）が認められない場合は、37.5IU/日を増量してさらに7日間投与し、さらに増量を必要とするときは7日間ごと37.5IUずつ増量することと設定された。投与期間は1サイクル当たり最長35日間とされた。OHSSを発現するリスクがあると判断された場合は減量あるいは投与を中止した。第1及び第2サイクルで妊娠に至らない場合は、次サイクルの投与を前回のサイクルに引き続き開始することとされ、前回のサイクルで35日間に卵巣反応が認められなかった場合の開始用量は150IU、卵巣反応が遅く（21日目以降）に認められた場合の開始用量は75IU、前回のサイクルでOHSSを発現するリスクがあると判断された場合の開始用量

は 37.5 IU とされ、この用量で 14 日間投与したのち、第 1 サイクルと同様の段階的手順により増量することと設定された。

232 例が組み入れられ治験薬の投与を開始した（本薬群 118 例及び u-hFSH 群 114 例）。これら 232 例が「全症例」の解析集団とされ、有効性及び安全性に関する評価がなされた。

主要評価項目は、排卵率（排卵状態が判明している症例のうちいずれかのサイクルで排卵した症例の割合）と設定され、排卵の転帰が明らかな症例における累積の排卵率は、本薬群で 88.0%（95/108 例）、u-hFSH 群で 94.6%（106/112 例）であった。各サイクルにおける排卵率及び臨床的妊娠率は表 9 のとおりである。

表 9 1 サイクル当たりの排卵率及び臨床的妊娠率

サイクル	投与群	排卵*率	臨床的妊娠率
第 1 サイクル	本薬群	58.5% (69/118 例)	14.4% (17/118 例)
	u-hFSH 群	67.5% (77/114 例)	16.7% (19/114 例)
第 2 サイクル	本薬群	54.7% (52/95 例)	14.7% (14/95 例)
	u-hFSH 群	67.0% (61/91 例)	15.4% (14/91 例)
第 3 サイクル	本薬群	62.7% (47/75 例)	21.3% (16/75 例)
	u-hFSH 群	75.0% (54/72 例)	19.4% (14/72 例)

\*被験者が hCG 投与を受け黄体期の血清中 P<sub>4</sub> 濃度が 10ng/mL 以上となった、hCG 投与を受けなかったが血清中 P<sub>4</sub> 濃度が 10ng/mL 以上となった、又は、臨床的妊娠に至った場合を「排卵したサイクル」とみなす。

安全性について、本薬群では 81/118 例（68.6%）で 298 件、u-hFSH 群では 82/114 例（71.9%）で 282 件の有害事象が発現した。高頻度に報告された有害事象は、頭痛（本薬群 26/118 例（22.0%）、u-hFSH 群 23/114 例（20.2%））、卵巣嚢胞（本薬群 18/118 例（15.3%）、u-hFSH 群 33/114 例（28.9%））、悪心（本薬群 16/118 例（13.6%）、u-hFSH 群 4/114 例（3.5%））、腹痛（本薬群 11/118 例（9.3%）、u-hFSH 群 14/114 例（12.3%））、上気道感染（本薬群 14/118 例（11.9%）、u-hFSH 群 9/114 例（7.9%））であった。死亡した症例はなかった。重篤な有害事象は、本薬群で OHSS 及び喘息各 1 件、u-FSH 群で胆石症及び皮膚基底細胞癌が各 1 件に認められた。このうち本薬群の OHSS の 1 件は治験薬との因果関係ありと判定された。有害事象により治験薬の投与を中止したのは u-hFSH 群の 3 例であり、卵巣嚢胞 2 例（いずれも治験薬との因果関係あり）及び子宮内膜増殖症 1 例（治験薬との因果関係なし）であった。

## <審査の概要>

### (1) 本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて次のように説明している。

FSH は、女性では卵巣の発育及び成熟とエストロゲンの分泌を促進し、次いで成熟した卵胞に対しては大量の LH との協力作用により排卵を誘発する。排卵障害による不妊症の治療には、閉経期婦人尿より抽出された hMG 製剤や u-hFSH 製剤が使用されてきたが、近年諸外国において、ヒト尿に混入する可能性のある病原性ウイルス等による感染症のリスクを排除した r-hFSH 製剤への置き換えが進んでいる。hMG 製剤及び u-hFSH 製剤の原料となるヒト尿の安定供給に対する懸念から、わが国においても女性不妊治療に r-hFSH 製剤が広く使用できるようになることが期待されている。尿由来ゴナドトロピン製剤の代替として遺伝子組換え製剤が利用できることは一般的に利点であると見なされており（Fertil Steril 1994; 62: 686-689）、尿由来製剤に混入する可能性のある感染性不純物質混入のリスク

がない代替治療を提供できると考える。

国内試験において、抗エストロゲン療法に反応しなかった PCOS 患者を含む第 1 度無月経又は無排卵周期症患者の排卵誘発において、本薬の有効性及び安全性は示されており、国内第Ⅲ相試験における本薬群の排卵率(79.1%)は、既存の hMG 及び u-hFSH 投与による排卵率がそれぞれ 73.2%及び 85.9%であったとする国内の他の試験結果と比べてほぼ同様である(産科と婦人科 1989; 56(3): 501-508)。また、国内第Ⅲ相試験における本薬群の臨床的妊娠率(17.1%)も、サイクル当たりの推定妊娠率が 5~15%と報告する他の報告と比べて遜色がない(American Society for Reproductive Medicine, A Technical Bulletin. June 1998., Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 7th ed. 2005; p1195-1196.)。OHSS やその随伴症状及び多胎妊娠はゴナドトロピン治療に伴う主要リスクであるが、国内試験において開始用量 75 IU/日であった被験者での OHSS 発現率は 6.3%であり、文献において報告されている日本人患者の発現率(10.4~28.3%)に比べて低い(産科と婦人科 1983; 50(2): 130-137、産科と婦人科 1989; 56(3): 501-508) ものであった。

以上、今般提出された臨床試験成績は、第 1 度無月経、無排卵周期症(希発又は頻発月経を含む)又は PCOS と診断された日本人女性における本薬の有用性を示すものと考えられる。

機構は、尿由来の製剤から遺伝子組換え製剤に切り替えることの利点は潜在的なリスクを避ける意味において期待できるものと考えられること、及び、本薬は国内第Ⅲ相試験において u-hFSH と同様の有効性及び安全性が示されていることから、本薬の排卵誘発における有用性は示されており、臨床的意義は認められると判断した。

## (2) 有効性について

### 1) 国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験について

#### ① 主要評価項目及び血清中プロゲステロン濃度カットオフ値の妥当性について

機構は、本薬を用いて行う排卵誘発の真のエンドポイントは健康な児を得ることである一方、本薬投与の直接の目的は、不妊治療において排卵を誘発する点にあることから、本薬の有効性の評価にあたっては、主として排卵誘発の目的が達成されたか否かについて評価し、併せて妊娠率等についても評価することが適切と考え、審査を行うこととした。

申請者は、国内臨床試験の主要評価項目の設定理由について次のように説明している。

排卵誘発において期待される主な効果の指標は、排卵とその結果としての妊娠である。排卵誘発においては、FSH に対する患者の反応に合わせた投与用量の調節がなされ、その結果開始用量が異なっても最終的に同様の治療効果(排卵)は得られるが、低用量から開始した場合は排卵に至るまでの投与期間は長くなる等、開始用量によって効果に至るまでの投与期間が異なってくる。したがって、国内第Ⅱ相試験(22377 試験)においては、適切な開始用量を検討するには、排卵率よりも卵胞の成熟・排卵に必要な FSH 投与期間がより適した指標であると考え、「主席卵胞の平均径が 18mm に到達するまでの本薬投与期間」を主要評価項目とし、排卵率を主な副次的評価項目とした。その他、成熟単一卵胞率、hCG 投与率、hCG 投与キャンセル率、及び OHSS や多胎妊娠発生率等についても検討を行い、至適開始用量の選択に役立てることとした。

国内第Ⅱ相試験の結果に基づき開始用量は 75 IU と判断され、精製 u-hFSH との比較試験である国内第Ⅲ相試験の主要評価項目は排卵率を設定した。排卵の指標として、国内第Ⅱ相試験では P<sub>4</sub> 濃度

5ng/mL 以上又は基礎体温が高温相となったことを「排卵」と定義していたが、国内第Ⅲ相試験では、単盲検法を用いることから評価のバイアスを除くために基礎体温に関する基準を除き、血清中 P<sub>4</sub> 濃度 5ng/mL 以上のみを用いることとした。

機構は、国内第Ⅲ相試験において排卵の指標とした血清中 P<sub>4</sub> 濃度のカットオフ値の設定根拠について説明するよう申請者に求め、申請者は次のとおり説明した。

正常周期の外国女性における性周期とホルモン分泌の関連を検討した 3 文献 (Am. J. Obstet. Gynecol., 121, 688-694., Am. J. Obstet. Gynecol., 111, 60-65., Am. J. Obstet. Gynecol., 112, 1043-1046.) においては、黄体形成が十分に行われている黄体期中期における血清中 P<sub>4</sub> 濃度ピーク値の 95%信頼区間の下限は約 5ng/mL であり、排卵期の P<sub>4</sub> 濃度の 95%信頼区間の上限は 5ng/mL 未満であった。これらの文献に基づいて海外試験では血清中 P<sub>4</sub> 濃度のカットオフ値を「P<sub>4</sub> ≥ 10ng/mL」と設定されている。

国内第Ⅱ相試験計画時には「排卵の評価基準」の検討が行われたが、その際、プロゲステロンは排卵後の黄体形成無くしては分泌されず、その分泌そのものが「黄体形成」の指標であると考えられていることから、その分泌を確認できる濃度を設定することが妥当と考え、上記の文献に基づき海外試験で設定された「P<sub>4</sub> ≥ 10ng/mL」よりも低い値である「P<sub>4</sub> ≥ 5ng/mL」をカットオフ値として設定することとし、国内第Ⅲ相試験においても同様のカットオフ値を用いた。なお、日本人の正常性周期を有する健康女性において、黄体期中期の最高濃度付近の P<sub>4</sub> 濃度の平均値から標準偏差の 2 倍値を引いた値 (P<sub>4</sub> - 2SD) が 5ng/mL を超え、排卵期の P<sub>4</sub> が 5ng/mL 未満であると報告されている (産科と婦人科 2006; 73: 133-140)。

機構は、次のように考える。開始用量の有効性を検討することを目的とした国内第Ⅱ相試験で投与期間が主要評価項目に設定されていたことに関する申請者の説明は妥当なものとする。また、既存の FSH 製剤との有効性を比較するうえで国内第Ⅲ相試験の主要評価項目を排卵率と設定したこと、血清中 P<sub>4</sub> 濃度により排卵の有無を推定したこと及びそのカットオフ値については妥当であったと判断した。

## ② 国内第Ⅲ相試験における排卵率の推定及び非劣性限界設定の妥当性について

国内第Ⅲ相試験は、精製 u-hFSH 製剤を対照薬とし、主要評価項目である排卵率について本薬の対照薬に対する非劣性を検証することを目的として計画され、検証仮説として、本薬群と対照薬群の排卵率の差 (本薬群 - u-hFSH 群) に対する片側 97.5%信頼区間の下限値が非劣性限界値である -15% より大きい場合に、本薬群の対照薬群に対する非劣性が検証されたと判断することと設定されていた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験計画時に設定された排卵率の予測値及び非劣性限界値について、次のように説明している。

国内第Ⅱ相試験においては血清中 P<sub>4</sub> 濃度の他に基礎体温によっても排卵を定義していたが、国内第Ⅲ相試験では血清中 P<sub>4</sub> 濃度のみにより排卵を定義することとした。血清中 P<sub>4</sub> 濃度のみによる排卵の定義を用いて国内第Ⅱ相試験における 75 IU 群の排卵率を再計算したところ、90% (55/61 例、95%信頼区間: [80%, 96%]) であった。一方、海外第Ⅲ相試験 (22240 試験) における本薬の排卵率について血清中 P<sub>4</sub> 濃度 (5ng/mL 以上) による排卵の定義を用いて再計算した結果、第 1 サイクルの排卵率は 81% (144/177 例、95%信頼区間: [75%, 87%]) であった。そこで、国内第Ⅲ相試験における本薬群の排卵率は、国内第Ⅱ相試験の 90% と海外第Ⅲ相試験の 81% の間にあるものと予想し、上述の国内第Ⅱ相試験 75 IU 群における排卵率の 80% 信頼区間の下限値である 85% と予測した。また、海外第Ⅲ相試験の u-hFSH 群における排卵率は 74% (72/98 例、95%信頼区間: [64%, 82%]) と低い値であっ

たため、対照とする u-hFSH 群の排卵率は、本薬群の予測排卵率 85%を少し下回ると考え、予測排卵率を 84%と設定した。

以上を踏まえ、国内第Ⅲ相試験の対照薬である u-hFSH 群の排卵率の予測値 84%から、過去の臨床試験（Fertil Steril 1985; 44(4): 478-483）における無治療時の排卵率 33%を差し引いた値 51%を 3 で割った値よりもさらに小さな 15%を国内第Ⅲ相試験における非劣性の許容範囲とすることとした。

機構は、過去の臨床試験の実施状況と本薬の国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験の実施状況とに被験者の患者背景や医療環境等の異同がないか説明したうえで、非劣性限界値設定の際に過去の試験成績を引用することの妥当性を説明するよう求め、申請者は次のように説明した。

非劣性限界値を設定する際に無治療時の排卵率の成績を引用した過去の臨床試験（Fertil Steril 1985; 44(4): 478-483）は、6ヶ月間月経がなく黄体ホルモン製剤により月経が誘発される不妊女性患者を対象として実施されていた。この患者群は、国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験で対象とした「第1度無月経」に相当し、鑑別診断及び第一選択の治療方法として抗エストロゲン（クロミフェン）療法が現在も同様に行われている。また、この試験にて用いられた排卵の定義（血清中 P<sub>4</sub>濃度が 6ng/mL 以上、E<sub>2</sub>濃度が 50pg/mL 以上）についても、国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験の排卵の定義とほぼ類似している。当該臨床試験のプラセボ群における 1~5 サイクル及び 5~10 サイクルにおける累積排卵率は各々 36%及び 27%であり、プラセボ群における全サイクルの累積排卵率 33%は国内第Ⅲ相試験計画時に予測した本薬群及び u-hFSH 群の排卵率に比べ十分に低い値であった。したがって、当該臨床試験におけるプラセボ群の排卵率を、国内第Ⅲ相試験の非劣性限界値の設定に際し引用することは妥当であると判断した。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験における本薬群及び u-hFSH 群の排卵率の予測値の設定及び非劣性限界値の設定は臨床的に概ね妥当なものであったと考える。国内第Ⅲ相試験の結果、本薬群における排卵率は 79.1%（102/129 例）、u-hFSH 群における排卵率は 82.6%（109/132 例）、両群の排卵率の差 [95%信頼区間] は -3.51 [-13.05%, 6.04%] であり、排卵率の差の片側 97.5%信頼区間下限 -13.05%は非劣性限界値である -15%を上回っていたことから、本薬は u-hFSH に対して非劣性であることが検証された。また、両投与群の臨床的妊娠率も同程度であった。以上を踏まえ、本薬を用いた排卵誘発では、既存の FSH 製剤による排卵誘発と同様の有効性が期待できるものと判断した。

## 2) 排卵障害の原因別の有効性

機構は、排卵障害の原因によって本薬の有効性が異なることはないか考察するよう申請者に求め、申請者は次のように説明した。

国内試験（22377、26648 試験）における排卵率、FSH の曝露状況について、PCOS 患者、PCOS を合併していない第1度無月経及び無排卵周期症のそれぞれに層別して検討した。本薬投与例については 75 IU で投与を開始した被験者について 2 試験の成績を併合して集計した。排卵障害の原因別の排卵率は表 10 のとおりであり、本薬投与例ではいずれの患者集団においても排卵率は同程度であった。また、u-hFSH75 IU で投与を開始した群のそれぞれの対象患者集団別排卵率との比較においても、同程度であった。

表 10 排卵障害の原因別の排卵率\* (22377 試験及び 26648 試験)

排卵障害の原因	本薬 (191 例)	u-hFSH (132 例)
PCOS	47/59 例 (79.7%)	27/34 例 (79.4%)
第 1 度無月経 PCOS 合併を含まない	23/29 例 (79.3%)	19/22 例 (86.4%)
無排卵周期症 PCOS 合併を含まない	88/103 例 (85.4%)	63/76 例 (82.9%)

いずれも 75 IU/日で投与開始

\*P<sub>4</sub> ≥ 5ng/mL を排卵と定義

FSH の曝露状況については (表 11)、本薬群及び u-hFSH 群のいずれにおいても、PCOS を合併していない第 1 度無月経の患者で、PCOS の患者及び無排卵周期症に比べて FSH 投与日数がわずかに長く総投与量もわずかに多かった。

表 11 排卵障害の原因別の FSH 曝露状況 (22377 試験及び 26648 試験)

排卵障害の原因		本薬 (191 例)	u-hFSH (132 例)
FSH 投与日数 [日]	PCOS	平均値 (標準偏差)	11.2 (4.8)
		中央値	11.0
	第 1 度無月経 PCOS の合併を含まない	平均値 (標準偏差)	13.2 (6.1)
		中央値	13.0
	無排卵周期症 PCOS の合併を含まない	平均値 (標準偏差)	10.7 (5.1)
		中央値	9.0
FSH 総投与量 [IU]	PCOS	平均値 (標準偏差)	963.56 (555.96)
		中央値	825.00
	第 1 度無月経 PCOS の合併を含まない	平均値 (標準偏差)	1211.64 (753.15)
		中央値	1200.00
	無排卵周期症 PCOS の合併を含まない	平均値 (標準偏差)	941.14 (622.01)
		中央値	750.00

いずれも 75 IU/日で投与開始

機構は、以下のように考える。FSH の投与日数及び総投与量は排卵障害の原因の違いにより差異がみられていることから、排卵障害の原因ごとに卵巣の反応が異なり、本薬の投与量を調節した結果として同様の排卵率が得られたものと考え。これは既存の FSH 投与時と同様であり、本薬投与においても、排卵障害の原因を考慮しつつ卵巣の反応性を観察し、投与量及び投与期間を調節することが重要と考える。

排卵障害の原因ごとの安全性については、「(5) 安全性について 2) 排卵障害の原因ごとの安全性について」の項に記載する。

### 3) 複数サイクルについて

国内第 II 相試験及び第 III 相試験はいずれも単一サイクルのみの評価がなされていたが、海外 22240 試験、5642 試験及び 5727 試験については、妊娠に至らなかった場合は連続して第 3 サイクルまで本薬を用いた排卵誘発を行うよう設定されていた。申請者は、日本人患者での複数サイクルにわたり使用した際の有効性について次のように考察している。

第 3 サイクルまでの治療を許容した海外 22240 試験において、各サイクルの排卵率は 75.2~86.4% の範囲で比較的一定していた。生化学的妊娠率及び臨床的妊娠率は、サイクルを繰り返すことにより徐々に低下したが、妊娠が排卵とは異なり年齢や合併症、男性の生殖能力等の要因の影響も受けてお

り、サイクルを経るごとに妊娠しにくい背景を持つ被験者が残るためと考えられる。国内試験（22377 試験及び 26648 試験）及び海外試験（22240 試験、5452 試験及び 5727 試験）の対象患者集団は同様であり、用いた用法・用量は、1 回目の増量までの間隔が異なるものの開始用量及び増量幅は同様に設定されていた。国内試験及び海外試験における第 1 サイクルの有効性及び安全性の結果は類似しており臨床的に意義のある差異は認められなかった。安全性については、22240 試験の各サイクルにおける有害事象の発現状況は同様であり、サイクルを繰り返すことによる差異は認められなかった。海外の市販後調査においても、周期を重ねることによる新たな有害事象の発現は認められていない。排卵誘発治療として行われるゴナドトロピン療法が行われる医療環境は国内及び海外で大きく異なっていないと考えられることも踏まえると、日本人で複数サイクルの治療を行った場合も、22240 試験と同様の有効性が期待できるものとする。

機構は、申請者の説明を了承し、日本人患者においても本薬の複数サイクルの使用による有用性は期待できると判断した。申請者は製造販売後調査において複数サイクル使用における情報収集を行う旨説明している。

### (3) 効能・効果について

申請効能・効果は「視床下部一下垂体機能障害に起因する第 1 度無月経又は無排卵周期症及び多嚢胞性卵巣症候群を含む無排卵及び希発排卵における排卵誘発」と設定されており、申請者はその設定根拠について次のように説明している。

国内においては PCOS を含む第 1 度無月経及び無排卵周期症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（26648 試験）が、海外においては、WHO グループⅡに分類される排卵障害患者を対象とした第Ⅲ相試験（22240 試験）が各々 u-hFSH 製剤を対照薬として米国及びアルゼンチンで実施され、各々、u-hFSH 製剤と同様の本薬の有効性及び安全性が示された。本試験における対象患者集団である WHO グループⅡは、国内で実施した試験の対象患者集団、すなわち第 1 度無月経、無排卵周期症及び多嚢胞性卵巣症候群に相当することから、22240 試験の結果は上記効能・効果案に示される患者集団における安全性及び有効性を支持する結果であると考えられる。国内臨床試験成績から本薬は PCOS 患者においても有効性及び安全性が認められることが示されており、以上を考慮すると、第 1 度無月経及び無排卵周期症に加えて PCOS が投与対象に含まれることを明示することが適切であると考えられる。一方、第 2 度無月経患者即ち低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（female hypogonadotropic hypogonadism）は WHO の分類ではグループⅠに属しており、国内臨床試験においてはプロゲステロン製剤投与に反応しない患者は対象から除外されていたため投与経験が得られていないこと、さらに、第 2 度無月経に本薬を単独で投与しても良好な反応は期待できないことから、本薬の投与対象とすべき情報は得られていないと考える。以上を踏まえ、申請効能・効果を「視床下部一下垂体機能障害に起因する第 1 度無月経又は無排卵周期症及び多嚢胞性卵巣症候群を含む無排卵及び希発排卵における排卵誘発」と設定した。

機構は、第 1 度無月経又は無排卵周期症は概ね視床下部一下垂体機能障害に起因するものであり、同様の患者集団が重複して記載されていると考え、申請者の考える本薬の投与対象について、排卵障害の分類を踏まえて再度説明するよう求め、申請者は次のとおり説明した。

下表は国内で使用されている排卵障害の分類と WHO による分類、及び本薬の投与対象は、該当する症状及び薬剤への反応性を考慮すると、ほぼ表 12 のとおり対応していると考えられる。

表 12 排卵障害における本薬の投与対象患者

WHO 分類	日本の分類	対象
I	第 2 度無月経	△
II	第 1 度無月経	○
	無排卵周期症	○
	多嚢胞性卵巣症候群	○
III	卵巣性 卵巣不全	×
IV	子宮性	×
V/VI	高プロラクチン血症	×

○：投与対象、△：除外を考慮、×：対象外

「生殖医療ガイドライン 2007」に示された「最適な不妊治療の選択指針」の中の「排卵障害患者に対する排卵誘発法の選択指針」によれば、PCOS による排卵障害は「視床下部一下垂体性」の排卵障害とは別の分類が行われているため、本薬の投与対象として PCOS による排卵障害患者が含まれることを明確にする必要があると考える。一方、「視床下部一下垂体機能障害に起因する無排卵及び希発排卵」と「第 1 度無月経又は無排卵周期症」はほぼ同義であり重複した記載であるため、申請する効能・効果の記載を以下のように変更したい。

**【変更前】**

視床下部一下垂体機能障害に起因する第 1 度無月経又は無排卵周期症及び多嚢胞性卵巣症候群を含む無排卵及び希発排卵における排卵誘発

**【変更後】**

視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発

機構は、臨床試験における本薬の投与対象を反映した内容であることから、申請者が新たに提示した効能・効果案のとおり設定することで問題ないと考え、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

**(4) 用法・用量について**

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量は、申請用法・用量のとおり「排卵誘発には、ホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）として通常 1 回 75 IU を連日皮下投与する。卵胞の発育の程度を観察しながら適宜用量を調節し、主席卵胞の十分な発育が確認された後、hCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤を投与し排卵を誘起する。」と設定することが妥当であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意欄において、臨床試験で実施した増量幅に関する情報提供を行うこと、及び卵巣過剰刺激を予防するため、超音波検査や血清中エストラジオール濃度測定を行い、投与量の増量は慎重に行う旨を注意喚起する必要があると判断した。

**1) 開始用量について**

国内第 II 相試験において本薬の開始用量として 3 用量が検討された結果、本薬の至適開始用量は 75 IU/日と設定された。申請者は開始用量を選択した根拠について次のように説明している。

国内第 II 相試験における主要評価項目である、主席卵胞の平均径が 18mm に達するまでの投与期間（中央値（日））は、本薬 L 群（37.5 IU）で 14.0 日、M 群（75 IU）で 10.0 日、H 群（150 IU）で 8.0 日であり、その他の主な有効性の結果は表 13 のとおりであった。

表 13 その他の有効性の結果 (PPS、22377 試験)

	L 群 (N=57)	M 群 (N=61)	H 群 (N=55)
排卵を認めた症例割合 (排卵率)	49/57 例 (86.0%)	58/61 例 (95.1%)	28/55 例 (50.9%)
主席卵胞が 18mm に到達した症例における本薬総投与量 (平均値±標準偏差 (最小値-最大値))	696.75±555.70 IU (112.5-2475.0)	871.25±588.26 IU (300.0-3675.0)	1104.55±226.66 IU (600.0-1650.0)
主席卵胞が 18mm に到達した症例における本薬の 1 日平均投与量 (平均値±標準偏差 (最小値-最大値))	49.62±14.92 IU (37.50-93.75)	81.31±11.80 IU (75.00-131.25)	150.00±0.00 IU (150.00-150.00)
hCG キャンセル例	0 例 (0%)	2 例 (3.3%)	21 例 (38.2%)
妊娠率 (本薬投与終了後 28 日目の尿妊娠検査陽性例)	15.8% (9 例)	18.0% (11 例)	9.1% (5 例)

L 群では卵胞が成熟するまでに長期間を要したが、排卵率又は妊娠率は M 群より低かった。また、H 群では卵胞が成熟するまでの期間が短かったが、hCG 投与キャンセル率が高かったため、L 群及び M 群より排卵率及び妊娠率が低かった。FSH 総投与量の中央値は、L 群の被験者に比べて M 群の被験者ではわずかに高く、H 群ではかなり高かった。M 群の被験者の 67.7%が増量を必要としなかったのに対して、L 群では半数以上 (56.5%) が少なくとも 1 回の増量を必要とした。以上を総合的に勘案し、本薬の至適開始用量は 75 IU とすることが妥当と考え、国内第Ⅲ相試験の本薬群及び u-hFSH 群の開始用量に設定した。国内第Ⅲ相試験において u-hFSH 群の排卵率と比較して、本薬群の非劣性が示されたことから、第 1 度無月経又は無排卵周期症と診断された日本人不妊患者の開始用量として本薬 75 IU は有効であることが確認された。

## 2) 増量幅について

機構は、国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で用いられた増量幅 (卵巣の十分な反応が見られないとき 7 日ごと 37.5 IU ずつ増量) の設定理由について説明するよう求め、申請者は次のように説明した。

従来、WHO グループⅡの排卵障害の患者に対するゴナドトロピン療法として、u-hFSH を 1 日用量 75~150 IU で開始し、この用量を数日 (通常 5 日) 間投与し、その後 75 IU ずつ増量していく方法が行われていたが、PCOS を合併している患者では治療サイクル当たり最大で 6%の患者に OHSS が発現し、多胎妊娠が比較的高頻度 (約 20%) に認められる等のリスクを伴うものであった (Pergonal<sup>®</sup> (hMG) 及び Metrodin<sup>®</sup> (u-hFSH) の米国添付文書 (1990 年当時))。この投与方法では複数卵胞が成熟してしまい単一の主席卵胞を成熟させることが困難であることが関係していると考えられ、治療中に超音波検査による慎重なモニタリングを行い E<sub>2</sub> 濃度を評価することでリスクの軽減は期待できるものの、全ての患者でこれらのリスクを予防することは困難であった。これら合併症の発生率をさらに低下させる目的で、1980~1990 年に新たな投与方法を検討する臨床試験が行われ、低用量の FSH 又は hMG (1 日 75 IU 以下) から開始し、その後 7 日間 (又は 14 日間) 用量を変更せずに投与し、その後用量変更が必要な場合は 37.5 IU ずつ増量し、その後の増量は 7 日間ごとに行う投与方法が用いられた (Fertil Steril 1985; 43:703-708. Fertil Steril 1989; 52:553., Fertil Steril 1991; 55:56., Hum Reprod 1991; 6:1095-1099., Fertil Steril 1991; 55:1051., Fertil Steril 1991; 55:1039.)。その結果、この投与方法が、単一卵胞の成熟に必要な FSH の域値量を見出す投与方法であり、排卵前の平均卵胞数、排卵前の平均 E<sub>2</sub> 濃度及び黄体期中期の卵巣の大きさが減少することが示され、多胎妊娠率及び OHSS 発生率が有意に低下するとの報告 (Hum Reprod 1991; 6:1095-1099.)、従来の投与方法と比較して内因性血清中 LH 濃度の低下が認め

られること等によるメリットがあるとの報告 (Fertil Steril 1991; 55:1051.) がなされた。これらの報告を踏まえ、海外の 5452 試験及び 5727 試験における増量幅は 37.5 IU と設定され試験が実施され、これらの試験成績に基づいて、本薬は開始用量 75 IU、増量幅 37.5 IU の用法・用量で、1995 年以降、欧州、米国等で承認された。

国内臨床試験については、第Ⅱ相試験の計画当時、国内では開始用量 75 IU、増量幅 75 IU で hMG 製剤を投与する方法が一般的に用いられていたが、海外の報告と同様 OHSS の発現や多胎妊娠等のリスクが問題であった。従って、国内第Ⅰ相試験の結果、薬物動態プロファイルに欧米人と日本人女性で差異がなかったことも踏まえ、第Ⅱ相試験においても海外の第Ⅲ相臨床試験と同様に、低用量漸増法による増量幅を 37.5 IU とすることが決定された。

機構は、申請者の説明を了承し、国内第Ⅱ相試験の結果から、開始用量として 75 IU/日を選択したことは妥当であったと判断した。また、国内第Ⅲ相試験においては、75 IU/日で投与を開始し、卵巣の反応に応じて 7 日ごとに 37.5 IU/日ずつ増量された結果、排卵率は 79.1% と従来の排卵誘発における排卵率と同程度の有効性が得られていたこと及び忍容性が認められたことを踏まえ、臨床試験で実施された増量幅について添付文書で情報提供する必要があると判断した。本薬は卵巣の反応に応じて投与量及び投与期間が調節される薬剤であることから、既存のゴナドトロピン製剤と同様、前回治療までの卵巣の反応も考慮しつつ、超音波検査や血清中エストラジオール濃度測定等により十分にモニタリングしながら投与量及び投与期間の調節を行うことが重要と考える。

#### (5) 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の安全性は既存の FSH 製剤と同様の安全性プロファイルを示しており、不妊治療に精通した医師が卵巣の反応に応じて投与量を調節しながら使用する限り忍容可能であるものと判断した。機構は、FSH 製剤投与時における最も留意すべき有害事象は OHSS であり、また、多胎妊娠についても注意が必要と考え、以下の検討を行った。

#### 1) OHSS について

国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験においては、OHSS 評価委員会が設置され、OHSS の診断及び Grade 判定が行われた。国内第Ⅲ相試験における OHSS の発現状況は表 14 のとおりであった。

表 14 OHSS 発現状況 (26648 試験、OHSS 判定委員会判定)

	本薬群 (N=129)	u-hFSH 群 (N=132)	合計 (N=261)
OHSS 発現症例数 (発現率)	10 例 (7.8%)	5 例 (3.8%)	15 例 (5.7%)
重症度			
中等度	9 例 (7.0%)	5 例 (3.8%)	14 例 (5.4%)
中等度 OHSS における臨床的妊娠	3 例 (2.3%)	2 例 (1.5%)	5 例 (1.9%)
重度	1 例 (0.8%)	0 例 (0%)	1 例 (0.4%)
重度 OHSS における臨床的妊娠	1 例 (0.8%)	0 例 (0%)	1 例 (0.4%)

申請者は、u-hFSH 群と比較して本薬群で OHSS の発現頻度が高かった原因について、OHSS 発症例のうち本薬群に妊娠例が多かったこと、及び PCOS の合併症例が多かったこと (OHSS を発症した 15 例のうち妊娠例及び hCG キャンセル例を除く 7 例 (本薬群 5 例及び u-hFSH 群 2 例) において、PCOS

(担当医師判定) の合併又は既往例が 5 例 (本薬群 4 例及び u-hFSH 群 1 例) であった) を挙げている。

また国内試験の本薬 75 IU/日投与開始群 191 例 (国内第Ⅱ相試験の M 群 62 例及び第Ⅲ相試験の本薬群 129 例) における OHSS の発症率は 6.3% (12/191 例) であった。国内では、OHSS の発現率については、10.3%との報告 (産科と婦人科 1983; 50(2): 130-137) 及び 28.3% (1989; 56(3): 501-508) との報告等があるが、国内試験において、開始用量 75 IU で投与を受けた被験者における OHSS の総発現率 (6.3%) は、これら報告における発現率と同程度又はそれ以下であった旨を申請者は説明している。

機構は、次のように考える。26648 試験では本薬群での OHSS の発現率が u-hFSH 群と比較して高くなっているが、OHSS の発現リスクといわれる妊娠 (本薬群 22/129 例 (17.1%) 及び u-hFSH 群 19/132 例 (14.4%)) 及び PCOS 合併 (本薬群 35/129 例 (27.1%) 及び u-hFSH 群 34/132 例 (25.8%)) は両群で同様であったことから、患者背景のばらつき等による結果ではないと考える。しかしながら、限られた症例数における結果であり、いずれも既存の国内の排卵誘発における報告と比較して高い発現率ではなく、本薬群がより OHSS の発現リスクを高めるものであると判断すべき情報とまではいえないと考える。以上、既存の FSH 製剤と比較し、本薬による OHSS の発症リスクは特段高まるものではないが同様の注意は必要であり、重症 OHSS においては生命をも脅かす可能性があることから、既存の類薬と同様、慎重な観察のもとに用量調節を行うこと、OHSS 発現のリスクが高いといわれる PCOS 患者、及び OHSS 発症例で妊娠が認められた場合には特に慎重な観察及び管理を行うこと、OHSS 発現時には hCG 製剤の投与中止を考慮すること等の対応が重要と考える。

## 2) 排卵障害の原因ごとの安全性について

機構は、排卵障害の原因により有害事象の発現状況に差異はないか説明するよう求め、申請者は次のように説明した。

22377 試験及び 26648 試験の対象患者を、排卵障害の原因別に、PCOS、第 1 度無月経 (PCOS を含まない) 及び無排卵周期症 (PCOS を含まない) に分けて有害事象の発現状況を検討したところ、両投与群で PCOS の患者で有害事象の発現率が高く、特に生殖系及び乳房障害で高い発現率が認められた (表 15)。

表 15 排卵障害の原因別の有害事象発現状況 (生殖器系及び乳房障害、22377 試験及び 26648 試験)

薬剤	有害事象名	対象疾患		
		PCOS	第 1 度無月経	無排卵周期症
本薬投与例* (N=191)	全ての有害事象	40/59 例 (67.8%)	11/29 例 (37.9%)	59/103 例 (57.3%)
	生殖系および乳房障害			
	卵巣過剰刺激症候群	5/59 例 (8.5%)	1/29 例 (3.4%)	6/103 例 (5.8%)
	卵巣腫大	4/59 例 (6.8%)	0/29 例 (0%)	3/103 例 (2.9%)
	性器出血	0/59 例 (0%)	1/29 例 (3.4%)	5/103 例 (4.9%)
	卵巣嚢胞	1/59 例 (1.7%)	0/29 例 (0%)	5/103 例 (4.9%)
	不正子宮出血	1/59 例 (1.7%)	0/29 例 (0%)	4/103 例 (3.9%)
u-hFSH 投与例* (N=132)	全ての有害事象	16/34 例 (47.1%)	12/22 例 (54.5%)	38/76 例 (50.0%)
	生殖系および乳房障害			
	卵巣過剰刺激症候群	2/34 例 (5.9%)	0/22 例 (0%)	3/76 例 (3.9%)
	性器出血	0/34 例 (0%)	2/22 例 (9.1%)	2/76 例 (2.6%)
	不正子宮出血	0/34 例 (0%)	0/22 例 (0%)	4/76 例 (5.3%)
	卵巣腫大	1/34 例 (2.9%)	0/22 例 (0%)	3/76 例 (3.9%)
卵巣嚢胞	0/34 例 (0%)	0/22 例 (0%)	3/76 例 (3.9%)	

\*開始用量 75 IU/日

機構は、特に PCOS 患者においては、他のゴナドトロピン製剤でも OHSS の発現リスクが高いことが知られていることから、本薬を PCOS 患者に投与する場合には十分な卵巣反応の観察及び慎重な用量調節が必要であり、添付文書上での注意喚起の方法については、専門協議を踏まえさらに議論したい。

### 3) 抗 FSH 抗体、抗 CHO 抗体及びアナフィラキシー反応について

国内試験 (22377 及び 26648 試験) では、FSH 投与初日の投与直前と、被験薬投与が終了又は中止されてから 14 日後に抗 FSH 抗体及び抗 CHO 抗体のための検体が採取された。

22377 試験では、投与開始前及び完了後の抗 FSH 抗体の検査結果は、被験者 184 例すべてにおいて陰性であった。抗 CHO 抗体については、124/184 例 (37.5 IU 群 40/62 例、75 IU 群 40/62 例及び 150 IU 群 44/60 例) が治験薬の投与後に陰性、58/184 症例 (37.5 IU 群 22/62 例、75 IU 群 21/62 例及び 150 IU 群 15/60 例) は両時点で陽性であった。2 例 (75 IU 群及び 150 IU 群各 1 例) で抗 CHO 抗体が投与前陰性だったが投与後陽性となったが、アレルギー反応等の有害事象は認められなかった。申請者は、22377 試験において治験薬投与前でも 58/184 例 (31.5%) の被験者において抗 CHO 抗体陽性を示す割合が高かった原因について、当該試験で抗 CHO 抗体測定に用いた ELISA 法は多価免疫グロブリンのカテゴリー II (USP) の定量的検出方法としてバリデートされており、抗 CHO 抗体を識別できないものであったことが原因であると考察している。26648 試験では、より特異性の高い測定法として 2 宿主細胞たん白質に対する抗体が検出に用いられたが、その結果、全ての患者の血清サンプルにおいて抗 CHO 抗体が陰性であった。

なお、海外試験においては、5642 試験では、各サイクル初日及び試験後来院時に抗 FSH 抗体が測定されたが、本薬群及び u-hFSH 群において、全てのサイクルで、採取された全ての試料が抗 FSH 抗体陰性であった。5727 試験では、被験者 180 例より投与開始前の血清 FSH 抗体測定用検体を入手し、122 例より試験後の検体を入手した。試験後の全ての検体が陰性であった。被験者 1 例 (被験者 01-10、u-hFSH) で投与開始前に陽性結果が得られ、第 2 及び第 3 サイクル前に採取した試料でも陽性結果が持続したが、当該被験者は、本試験に参加する 1 年前にゴナドトロピン製剤を用いた排卵誘発を 3 サイクル (hMG1 サイクル及び u-hFSH2 サイクル) 受けていた。5727 試験においても、投与前の検査で陰性であった被験者が、本薬又は u-hFSH の投与後に抗 FSH 抗体を発現することはなかった。申請者が実施した海外臨床試験 (5642 試験、5727 試験、22240 試験) では、r-hFSH の純度が極めて高く抗体産生の懸念は考慮されなかったことを理由に抗 CHO 抗体の測定は実施されておらず、複数治療サイクル実施後の抗 CHO 抗体に関する臨床データは得られていない。申請者の安全性データベースには、抗体の発現に関する特別の情報収集されておらず、企業中核安全性情報に既に記載されている軽度の全身アレルギー反応及びアナフィラキシー反応を除き、過敏反応の自発的報告はなかった。また、海外で本薬が市販された後の文献においても、r-hFSH 製剤の使用に関して免疫原性を示すような報告はなされていない。

機構は、現在までのアナフィラキシー反応の集積状況について説明するよう求め、申請者は次のように説明した。

全世界において、2005 年 8 月 1 日から 2009 年 3 月 31 日までの期間で「Anaphylactic Reactions/アナフィラキシー反応」として Merck Serono 本社に報告されたのは 30 件であり、うち 12 例が重篤例と評価された。非重篤例及び重篤例ともに全ての症例が抗ヒスタミン剤やコルチコステロイド治療により回復している。2005 年 10 月から 2008 年 10 月までの期間における出荷量に基づき推計すると、本

薬は、排卵誘発治療として2,134,782 サイクル分に相当する量が使用されていると推計されていることをもとに、治療サイクル当たりのアナフィラキシー反応の発現頻度を推定すると、10,000 治療サイクル当たり 0.14 であった。国内では、「低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導」の効能・効果で2006年1月より実施している使用成績調査では、収集された302例の調査票において、アナフィラキシー反応としての報告はないが、1型過敏症に関連する副作用として、めまい、しびれ感、息切れ、吐き気、薬疹、発疹各1件計6件の非重篤な副作用が、また1件の重篤な喘息発作（気管支喘息の既往のある患者）が報告されている。

機構は、排卵誘発における本薬投与による抗FSH抗体及び抗CHO抗体の発現については情報が限られているが、国内試験、及び複数サイクルを投与した海外臨床試験の結果を踏まえると、排卵誘発における本薬投与でアナフィラキシー反応等、抗体産生に伴う過敏症が発現するリスクは特に高いとはいえないと考える。しかしながら、臨床試験での発現はなかったが海外の製造販売後において軽度全身性反応及びアナフィラキシー反応が報告され、企業中核安全性情報に追記されていることも踏まえ、製造販売後において注意喚起及び情報収集を行うことが必要と考える。申請者は、添付文書案の重大な副作用の項にアナフィラキシー反応を挙げており、製造販売後調査においてもアレルギー反応について情報収集する旨述べており、適切な対応と考えるが、製造販売後調査においてアレルギー反応が発現した症例では抗CHO抗体等を測定する等の対応も検討すべきと考える。

#### 4) 海外の市販後における有害事象について

申請者は、海外市販後における重篤あるいは重要な有害事象の発現状況について以下のとおり説明している。

本薬は現在100ヵ国以上で使用されており、1995年10月から2007年10月までの累積市販後使用患者数は100万人を超え、治療サイクル数は500万サイクル以上と推定している。市販後調査でホリトロピンアルファ投与に関連して報告された重篤な有害事象の大多数は、OHSS及びその合併症（腹水、卵巣捻転及び血栓塞栓症等）である。しかし、市販後調査においては重度のOHSS合併症はほとんど報告されていない。その他に不妊治療に関連して検討されてきた問題と海外市販後における発現状況は以下のとおりである。

生殖器系腫瘍について、市販後調査の報告例のうち、本薬との関連が医学的に確認されたものは数が少ない。メタ解析や疫学的研究を含む最近の公表論文も、ゴナドトロピンと生殖器腫瘍の因果関係を示すには至っていない。

多胎妊娠は、申請者の安全性データベースには本薬の使用に関連した有害事象としては登録されていない。これは、多胎妊娠が有害事象として捉えられていない等の原因によるものと考えられる。

子宮外妊娠はごく少数例報告されているが、生殖補助医療（以下、ART）に関連すると考えられ、ARTを受ける患者の子宮外妊娠歴、感染又は手術による卵管損傷、骨盤内炎症性疾患歴等が危険因子として関係していると思われる。なお、国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験では計7例の重篤な有害事象が報告され、うち5例が重篤なOHSS、2例が子宮外妊娠であった。2例の子宮外妊娠はいずれも本薬投与群で発現し、1例は開始用量75IUの被験者、1例は開始用量150IUの被験者であった。

先天性異常もごく少数例報告されているが、ARTにおける手技（卵細胞質内精子注入法（ICSI）、胚培養用培地、胚の凍結・融解、胚低温保存等）と関連すると考えられ、不妊症治療薬との因果関係がある可能性は低いと考える。また、母体が高齢であることや不妊症自体が先天性異常のリスクを高める

といわれている。

市販後調査においてホリトロピンアルファに関連性があると唯一特定された副作用は、アレルギー反応であり、2005年12月に企業中核安全性情報(CSI)に望ましくない副作用として「以下の徴候/症状を1つ以上伴うアナフィラキシー様反応：蕁麻疹、びまん性紅斑及び浮腫、顔面腫脹、呼吸困難」が追記されている。

機構は、申請者が説明した有害事象については、いずれも既存のゴナドトロピン製剤投与あるいは生殖補助医療において知られているものであること、海外における市販後の情報収集においてはいずれも少数例であり、臨床試験成績までで得られている結果以外に新たな情報はないことから、本薬が類薬と比較して大きく有害事象プロファイルが異なるものではなく、これら有害事象について同様の注意が必要な薬剤であると考える。

## 5) 多胎妊娠及び妊娠・出生児の転帰について

妊娠例の追跡調査(出生児の情報を含む)が行われた国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における多胎妊娠の発生状況及び出生児に関して、申請者は次のとおり説明している。

国内第Ⅱ相試験では臨床的妊娠率に関する評価を行わなかったため、臨床的妊娠及び胎嚢数の情報は得られていないが、妊娠例で出産の転帰が得られた症例において、多胎児を出産した症例はL群1/7例、M群1/9例及びH群1/4例(いずれも双胎)であった。

国内第Ⅲ相試験において、臨床的妊娠率(超音波検査で複数の胎児心音が認められた症例割合)は、本薬群で13.0%(3/23例)、u-hFSH群で25.0%(5/20例)であった。また、本薬群の臨床的妊娠例における多胎妊娠率は本薬群13.6%(3/22例)であり、日本産科婦人科学会による全国調査(日産婦誌1995;47:1298-1302)で報告されている多胎妊娠率(17.2%)を下回っていた。

臨床的妊娠が確認された41例のうち32例(本薬群18例、u-hFSH群14例)が妊娠の転帰について調査可能であった。5/32例(本薬群3例及びu-hFSH群2例)が流産となり、27/32例(本薬群15例及びu-hFSH群12例)が31名の生児を出産した。本薬群及びu-hFSH群各2組が双胎であり、品胎以上は認められなかった。出生児において、本薬群で2件の重篤な有害事象(羊水吸引症候群及び心雑音各1件)が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。出生児の調査においては、国内第Ⅱ相試験(22377試験)の出生児調査(3歳まで)及び第Ⅲ相試験(26648試験)の出生児調査(出生時まで)で先天性異常は報告されておらず、参考資料とした海外試験においても重篤な先天性異常の発現は稀であった。国内第Ⅲ相試験(26648試験)の出生児調査では、低出生体重児(2,500g未満)は本薬群3例及びu-hFSH群4例であり、このうち6/7例が双胎児であった。発達は、個別の変動はあるものの全体的に見て正常であり、重篤な発達異常又は生理学的異常は報告されていない。FSHの開始用量別に見ても発育の指標に臨床的に意味のある差は認められなかった。

機構は、本薬を用いた排卵誘発における多胎妊娠率は既存のゴナドトロピン製剤を用いた排卵誘発と同程度であり特段リスクが高まるものではないと考える。しかしながら、多胎妊娠となった際は早産、低出生体重児等のリスクがあるため、既存の製剤同様、多胎妊娠に対しては注意が必要と考える。妊娠、分娩及び出生児の予後については現在まで得られている情報からは特段の問題は認められないと考えるが、引き続き国内外の情報収集が必要であると考え。また、生殖補助医療においては児の先天異常の発生率が自然妊娠より高いとの報告もあり、妊娠例では妊娠経過を慎重に観察することが重要と考える。国内における製造販売後の情報収集については後述する。

## (6) 製造販売後について

申請者は、申請資料において、製造販売後調査について次のとおり説明していた。1,000 例を対象とした使用成績調査を実施する。また、使用成績調査に登録された患者のうち、患者から文書同意が得られ、産科医及び小児科医の協力が得られる症例において、妊娠転帰に関する調査（目標症例数 90 例）及び出生児調査（目標症例数 50 例、出生から 1 歳 6 ヶ月まで観察）を各々特定使用成績調査として実施する予定である。腎機能及び肝機能障害を有する患者に対する調査は使用成績調査において該当症例を収集することとする。なお、有効性に関しては、国内臨床試験では単一サイクルでの検討であったことから、複数サイクルでの排卵率及び妊娠率の検討を計画している。

機構は、申請資料ではこれら調査の目標症例数の設定根拠が実施可能性の観点からのみ説明されていたことから、製造販売後に収集すべきと考えられる情報が収集可能か否かの観点から症例数設定が適切であるか検討するよう求め、申請者は次のように回答した。

国内外の臨床試験成績を踏まえ市販後に注目すべき有害事象としては、OHSS、多胎妊娠、子宮外妊娠、流産及びアレルギー反応であると考ええる。国内試験で開始用量 75 IU であった患者における OHSS の発現頻度は 6.3%（12/191 例）であった。多胎妊娠については、国内第Ⅲ相試験の本薬群で妊娠に至った症例のうち 3/22 例（13.6%）が多胎妊娠（いずれも双胎）であった。国内臨床試験で本薬の投与を受けた患者 313 例において有害事象として報告された妊娠合併症（子宮外妊娠を含む）の発現率は 2.2%（うち子宮外妊娠 0.6%）であった。また、2005 年 12 月に更新された企業中核安全性情報（CSI）において、海外の市販後調査の結果を踏まえ、望ましくない副作用として「以下の兆候／症状を 1 つ以上伴うアナフィラキシー様反応：蕁麻疹、びまん性紅斑及び浮腫、顔面腫脹、呼吸困難」が追記されたことから、アレルギー反応についても情報収集が必要と考える。

使用成績調査の目標症例数として設定した 1,000 例は、発現率 0.3%の副作用を 95%の信頼係数で検出可能な症例数である。上述したように、製造販売後に注目すべき安全性の項目の発現率は、アレルギー反応（頻度不明）を除きいずれも 0.3%以上と予想されることから、各項目についてある程度の情報収集が可能と考えられる。よって、使用成績調査の目標症例数を 1,000 例としたことは妥当と考えている。なお、アレルギー反応については、当該事象を検出できるような症例数を使用成績調査において設定することは実施可能性上現実的ではないことから、自発報告を含めた製造販売後安全管理業務の枠組みの中で注視し、情報収集に努めたい。

機構は、申請者の提出した調査計画案は、細部についてはさらなる検討が必要と考えるが、出生児の追跡調査を含め、概ね妥当なものとする。製造販売後調査に加え市販後の情報提供のあり方も含め、製造販売後に留意すべき事項については、専門協議において議論を行いたい。

## 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ず、提出された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。

### 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（5.3.3.1-1、5.3.3.1-2、5.3.5.1-1 及び 5.3.5.2-1）

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、治験継続の適否の指示及び決定に関する治験審査委員会から治験医療機関の長への文書による伝達、並びに治験医療機関の長から治験依頼者及び治験責任医師への文書による通知がなされておらず、また治験依頼者において当該事項に関する適切なモニタリングが実施されたとは言い難い状況が認められたが、適切に対応がなされていたことから、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、次のように判断した。有効性について、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目である排卵率に関して、u-hFSH 製剤に対する本薬の非劣性が検証されたことから、本薬の有効性は示されたと考える。また、安全性について、既存のゴナドトロピン製剤と同様の安全性プロファイルを示しており、適切な注意喚起のもと使用すれば大きな問題はないと考える。したがって、本薬の排卵誘発における有用性は期待でき、臨床的意義はあるものと考ええる。なお、本薬の効能効果、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 21 年 5 月 12 日

### I. 申請品目

〔販売名〕	①ゴナールエフ皮下注用 75 ②ゴナールエフ皮下注ペン 300、同皮下注ペン 450 及び同皮下注ペン 900
〔一般名〕	ホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）
〔申請者〕	メルクセローノ株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 10 月 24 日（医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請）
〔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は、本申請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、20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1. 本薬の臨床的位置付けについて

本薬は、遺伝子組換えヒト FSH 製剤であり、従来使用されていた尿由来の FSH 製剤から切り替えることの利点として、潜在的なリスクを避ける意味において期待できるものと考えられること、及び、本薬は国内第Ⅲ相試験において u-hFSH と同様の有効性及び安全性が示され、排卵誘発における有用性が期待できると考えられることから、本薬の臨床的意義は認められると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

#### 2. 有効性について

機構は、国内第Ⅱ相試験の主要評価項目を投与期間とし、副次評価項目である排卵率、hCG キャンセル率及び妊娠率等の結果と併せて本薬の投与開始用量を検討したことは妥当であったと判断した。また、既存の FSH 製剤との有効性を比較する上で、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目を排卵率と設定し、血清中 P<sub>4</sub> 濃度（カットオフ値 P<sub>4</sub> ≥ 5ng/mL）により排卵の有無を判定したこと、及び排卵率の薬剤間差の非劣性限界値の設定についても妥当であったと判断した。さらに、国内第Ⅲ相試験の結果、排卵率について本薬の u-hFSH に対する非劣性が検証されたことを踏まえ、機構は、本薬を用いた排卵誘発では、既存の FSH 製剤による排卵誘発と同様の有効性が示されたと判断した。国内試験と同様の用法・用量で実施された海外試験成績（22240 試験、5642 試験、5727 試験）を踏まえ、日本人患者においても、本薬を複数サイクルにわたって使用することの有用性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

専門協議において、専門委員より、国内第Ⅲ相試験では血清中 P<sub>4</sub> 濃度により排卵の有無を判定しているが、黄体化非破裂卵胞（LUF）が形成された症例では排卵に至らないが血清中 P<sub>4</sub> 濃度が上昇する場合があることから、LUF の形成により有効性の評価に影響を与えることがなかったかを確認すべきとの意見が出された。

機構は、申請者に、国内第Ⅲ相試験における LUF を形成した症例の有無及び有効性評価の際に影響を及ぼさなかったかについて検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内第Ⅲ相試験では、黄体中期において LUF と黄体のう胞との鑑別が困難なことから、LUF の形成を積極的に観察するような規定は行っていなかったが、既往歴、合併症、有害事象として、本薬群 6/129 例及び u-hFSH 群 4/132 例にそれぞれ LUF が報告された。LUF が報告された 10 例は、全て黄体期の血清中 P<sub>4</sub> 濃度が 5 ng/mL 以上であったため、排卵例として扱われた。このうち、LUF が既往歴として報告された 2 例（本薬群及び u-hFSH 群各 1 例）及び合併症として報告された 1 例（本薬群）において妊娠が認められた。

LUF が形成され血清中 P<sub>4</sub> 濃度が上昇した場合は、排卵例と区別がされないため、排卵例として扱われる。国内第Ⅲ相試験において排卵例と扱われている症例の中には LUF であった症例が含まれており、その結果排卵率の値は実際よりも高く見積もられている可能性は否定できない。しかしながら、LUF の頻度は自然周期の 5～10%（図説よくわかる臨床不妊学 一般不妊治療編、2007; p147）、不妊患者の 13～18%（今日の不妊治療、2004; p65）と報告されており、排卵例と評価された中に LUF 例が含まれたとしても、有効性の評価に及ぼす影響は大きくないと考える。また、これまでに国内外で行われた多くの臨床試験において、排卵の指標には血清中 P<sub>4</sub> 濃度が通常用いられており、LUF を除外することは考慮されていないことから、本試験成績は他の臨床試験成績と同様に評価することができる。と考える。

機構は、次のように考える。LUF の形成により有効性（排卵率）の評価に影響を及ぼした可能性は否定できないが、LUF の形成を厳密に観察することが困難であったことは理解でき、国内の報告から LUF の発現率が特に高いものとはいえないこと、既往歴も含むものの LUF が報告された症例が本薬群及び u-hFSH 群で同程度であり、LUF の形成により排卵と判定された症例は両群に同程度の割合で含まれることが想定されることから、国内第Ⅲ相試験における有効性の評価にあたって LUF の形成による影響を考慮する必要性は高いものではなく、示された結果をもって有効性を評価することは可能であったと判断した。

### 3. 効能・効果について

申請者は、申請時効能・効果を「視床下部一下垂体機能障害に起因する第 1 度無月経又は無排卵周期症及び多嚢胞性卵巣症候群を含む無排卵及び希発排卵における排卵誘発」と設定していたが、機構は、申請者案には同様の患者集団が重複して記載されていると考え、申請者に再度検討を求めたところ、申請者は、効能・効果を「視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発」に変更したい旨回答した。

申請者は、効能・効果案に多嚢胞性卵巣症候群を特記する必要性について、以下のように説明した。臨床試験において PCOS 患者でも本薬の有効性が認められたこと、「生殖医療ガイドライン 2007」の中の「排卵障害患者に対する排卵誘発法の選択指針」では、PCOS による排卵障害は「視床下部一下垂体性」の排卵障害とは別の分類が行われていることから、本薬の投与対象に PCOS による排卵障害患者が含まれることを明確にするために、PCOS についても効能・効果に記載する必要がある。

機構は、本薬の臨床試験の投与対象に基づき、また排卵障害の原因の分類を考慮して効能・効果を設定したとする申請者の説明は受け入れ可能であり、本薬の効能・効果を以下のとおりとし、PCOS による排卵障害を効能・効果に特記することは妥当であると判断した。

#### 【効能・効果】(変更後)

視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

#### 4. 用法・用量について

国内第Ⅱ相試験の成績から開始用量として75 IU/日が選択され、国内第Ⅲ相試験においては、75 IU/日で投与を開始し、卵巣の反応に応じて7日ごとに37.5 IU/日ずつ増量された結果、排卵率は79.1%と従来の排卵誘発における排卵率と同程度の有効性が得られ、忍容性も認められている。

以上の結果を踏まえ、本薬の開始用量として75 IU/日を設定すること、臨床試験で実施された増量幅(37.5 IU/日)について添付文書で情報提供を行うこと、及び、投与量の増量に関しては超音波検査等により卵巣の反応を観察しながら慎重に行うべきである旨についても情報提供を行う必要があると判断した。

以上の機構の判断は専門委員より支持された。

機構は、既存のhMG及びFSH製剤の多くが筋肉内投与の用法で開発されていることを踏まえ、申請者に、本薬の投与方法について皮下投与を選択した理由について説明するよう求め、申請者は次のように説明した。

本薬は比較的長期にわたり連日投与され、自己注射による投与が想定されていたため、海外での開発当初から、注射時の手技が簡易で安全に自己注射が行える皮下投与が投与経路として選択された。英国で実施された静脈内、筋肉内及び皮下投与時のバイオアベイラビリティを検討する臨床試験(GF5117試験)において筋肉内投与と皮下投与で薬物動態に大きな差異を認めなかったことから、どちらの投与経路を用いても有効性及び安全性に違いはないと考えられた。したがって、海外で実施された本薬を用いた臨床試験は、すべて皮下投与により行われることとなった。

本邦においては、開発に着手した時点では排卵誘発の効能での本薬の自己注射は意図していなかったものの、先行する海外での臨床試験成績や、申請者が当時販売していた精製ヒトFSH製剤(フェルティノーム<sup>®</sup>注)の使用経験から、本薬の皮下投与での有効性及び安全性は十分期待できると判断し、海外と同様の皮下投与を本薬の投与方法として用いることとした。

機構は、申請者の回答を了承した。

#### 5. 安全性について

国内外の臨床試験成績から、排卵誘発における本薬の安全性プロファイルは、既存のゴナドトロピン製剤投与と同様であり、類薬と同様に卵巣過剰刺激症候群(OHSS)及び多胎妊娠等について注意を要するものの、適切な注意喚起のもと、不妊治療を熟知した医師が卵巣の反応や患者背景等を考慮して使用する限り、本薬の安全性に大きな問題はないものと判断した。

また、本薬投与によるアナフィラキシー反応等、抗体産生に伴う過敏症については、臨床試験成績及び海外市販後の情報から、発現するリスクは特に高いとはいえ忍容可能と考えるが、製造販売後において注意喚起及び情報収集を行うこと、アレルギー反応が発現した症例においては抗CHO抗体等を測定する等の対応が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、本薬の日常診療での使用実態下における併用療法の安全性及び有効性等の把握を目的として、目標症例数 1,000 例の使用成績調査を計画している。また、妊娠転帰に関する調査（目標症例数 90 例）及び出生児調査（目標症例数 50 例、出生から 1 歳 6 ヶ月まで観察）を特定使用成績調査として実施すること、使用成績調査において腎機能及び肝機能障害を有する患者に対する調査を実施すること、加えて、国内試験で検討されなかった複数サイクル使用での有効性及び安全性を検討すること等を計画している。

機構は、調査項目としてアナフィラキシー反応発現症例における抗 CHO 抗体の測定を追加する必要がある（「5.安全性について」参照）等、細部については今後更なる検討が必要と考えるが、申請者の提出した調査計画案については出生児の追跡調査を含め概ね妥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。

機構は、専門協議の結果を踏まえ、製造販売後調査の調査項目としてアナフィラキシー反応発現症例における抗 CHO 抗体の測定を検討するよう申請者に求めたところ、申請者は、アナフィラキシー反応発現症例を対象に国内第Ⅲ相試験で使用した測定方法と同様の方法により抗 CHO 抗体を測定する体制を整える旨回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。なお、調査票等を含めた実施内容の細部については申請者と協議中である。

## 7. 審査報告(1)の訂正

10 頁 4 行目 ヒト下垂体性腺刺激ホルモン → ヒト下垂体性腺刺激ホルモン

14 頁 1 行目 FbIU 製剤群 → 本薬群

14 頁 13 行目 6/112 例 (5.3%) であった。 → 6/112 例 (5.3%) であった。

17 頁 6 行目 Am. J. Obstet. Gynecol., 121, 688-694 → Am. J. Obstet. Gynecol., 1975, 121, 688-694

17 頁 7 行目 Am. J. Obstet. Gynecol., 111, 60-65 → Am. J. Obstet. Gynecol., 1971, 111, 60-65

17 頁 7 行目 Am. J. Obstet. Gynecol., 112, 1043-1046 → Am. J. Obstet. Gynecol., 1972, 112, 1043-1046

17 頁 9 行目 これらの文献に基づいて海外試験では血清中 P<sub>4</sub> 濃度のカットオフ値を「P<sub>4</sub> ≥ 10ng/mL」と設定されている。 → 削除

17 頁 13 行目 上記の文献に基づき海外試で設定された → 上記の文献に基づき、海外試験で設定された

24 頁 24 行目 両投与群で PCOS の患者で → 本薬投与群で PCOS の患者で

25 頁 17 行目 測定法として 2 宿主細胞 → 測定法として宿主細胞

25 頁 37 行目 2009 年 3 月 31 日までの期間で「Anaphylactic Reaction/アナフィラキシー反応」として Merck Serono 本社に報告されたのは 30 件であり、 → 2009 年 3 月 31 日までの期間を対象に Standard Medical Query (SMQ) 「Anaphylactic Reaction/アナフィラキシー反応」、MedDRA バージョン 11.1 を用いてメルクセローノ本社の安全性データベースを調査した結果、検出された事象は 30 件であり、

26 頁 38 行目 胚低温保存等と → 胚低温保存等と

なお、本訂正によって、審査報告(1)における評価には影響しない。

### 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、本薬を承認して差し支えないと判断する。現在、本薬は希少疾病医薬品として指定された効能効果のみを有しており、再審査期間中であることから、再審査期間は5年10ヵ月とすることが適当であると判断する。

#### 【効能・効果】

視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発

#### 【用法・用量】

排卵誘発には、ホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）として通常1回75IUを連日皮下投与する。卵胞の発育の程度を観察しながら適宜用量を調節し、主席卵胞の十分な発育が確認された後、hCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤を投与し排卵を誘起する。