

審査報告書

平成 23 年 4 月 5 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]	ゴナールエフ皮下注用 150
[一 般 名]	ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	メルクセローノ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 22 年 7 月 21 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 バイアル中、ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）を 12 μ g 含有する凍結乾燥注射剤
[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 23 年 4 月 5 日

[販 売 名] ゴナールエフ皮下注用 150
[一 般 名] ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] メルクセローノ株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 7 月 21 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の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対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・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巣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。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 23 年 2 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ゴナールエフ皮下注用 150
[一 般 名]	ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	メルクセローノ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 22 年 7 月 21 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 バイアル中、ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) を 12 μ g 含有する凍結乾燥注射剤
[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</u>

(下線部追加)

[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>
-------------------	---

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

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」を効能・効果として 2006 年 1 月にゴナールエフ皮下注用 75 及び同皮下注用 150 (以下、「本剤」) の 2 種類の力価の凍結乾燥製剤が承認され、ペン形注入器に予め充填された 3 種類の力価の液剤である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・効果で承認された。また、2009 年 7 月に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 について、今回の申請効能・効果である「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」

を効能・効果として追加承認された。

卵胞刺激ホルモン（以下、「FSH」）は下垂体前葉から分泌される糖蛋白ホルモンであり、生殖能力を調節する主要ホルモンのひとつである。FSHは標的臓器である卵巣の顆粒膜細胞に局在するFSH受容体に結合することにより、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黄体形成ホルモン（LH）との協力作用により排卵を誘発するため、FSHが欠乏すると排卵障害が起こる。排卵障害による不妊症の治療には、従来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、2010年12月現在、欧州及び米国を含む世界103ヵ国で排卵誘発に関する効能を取得している。

今般、本剤についても、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と同様の「視床下部－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」の効能・効果及び本効能における用法・用量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. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新たな資料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

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新たな資料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>

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置づけ及び効能・効果について

申請者は、本剤について「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」の効能・効果を追加する承認申請に至った理由を以下のとおり説明した。

性腺刺激ホルモン製剤については、承認当時は、排卵誘発を目的とする治療以外では在宅自己注射が認められていたことから、ゴナールエフ皮下注用 75 及び本剤については、2006 年 1 月に「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・効果で承認され、同年 4 月に薬価収載された際に、在宅自己注射が認められた。また、上述の効能について、剤形追加承認された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 のうち、300 単位製剤を除く 2 製剤については 2009 年 3 月に、300 単位製剤についても 2010 年 9 月に薬価収載された際に在宅自己注射が認められている。一方、排卵誘発についても 2008 年 6 月以降自己注射が認められるようになり、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 についても、2009 年 10 月、「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」の治療のために投与した場合にも在宅自己注射が認められることとなった。

2008 年 10 月 24 日に、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 に排卵誘発に関する効能・効果の追加承認申請を行うにあたり、本剤についても今回の申請効能・効果の必要性について検討した。その結果、当該効能・効果について予定された用法・用量は「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する」こととしており、75 IU が基本用量であったこと、及び国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において 75 IU より開始した場合に 150 IU まで増量された症例は少なかったことから、本剤については排卵誘発の効能の必要性は高くないと判断し、効能追加申請を行わないこととした。

しかしながら、同様の効能を持つ尿由来 FSH 製剤、hMG 製剤の多くは 75 単位製剤及び 150 単位製剤が承認されており、本剤についても 150 単位製剤への排卵誘発の効能追加に関する要望が医療現場から申請者に寄せられていることを鑑み、今般、本剤への排卵誘発に関する効能・効果の追加申請を行った。海外では、在宅自己注射が広く普及していることから、ペン型製剤の需要が大きく、150 IU 製剤については既に販売を中止しているものの、国内では排卵誘発での在宅自己注射が認められたのは 2009 年からであり、現時点でまだ広く普及している状況ではない。したがって、ペン型製剤（ゴナールエフ皮下注ペン）は主として在宅自己注射に、凍結乾燥製剤（ゴナールエフ皮下注用）は主として医療機関での注射に使われられると想定される。

機構は、以下のように考える。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 について、今回の申請効能・効果である「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」を効能・効果として承認申請した際に、申請者が、本邦における類薬等に関する臨床現場の状況を十分に把握した上で、本剤についても同一の効能・効果を追加する承認申請を行っていれば、医療現場での混乱も避けられたと考える。今般の申請効能・

効果は、上述の4剤において承認されている効能・効果と同じであることから、本剤の排卵誘発に関する有効性及び安全性は既承認申請資料より既に明らかである。したがって、新たな臨床試験成績等の資料を提出することなく既承認製剤と同じ効能・効果を追加することは可能と考える。また、実際に医療現場において必要であるとの要望があるとの申請者の説明を踏まえると、本剤を本邦における医療現場に供する意義は一定程度あるものとする。以上の機構の判断について、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

(2) 本剤の用法・用量について

本剤の既承認効能・効果承認時に、ゴナールエフ皮下注用75と本剤との間の生物学的同等性は示されていることから、機構は、ゴナールエフ皮下注用75の効能・効果と同じ「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」の効能・効果において、ゴナールエフ皮下注用75と同じ用法・用量を設定することは妥当と判断した。

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

今回の申請に際し添付された資料について、本申請にあたり新たに実施された臨床試験の成績はないことから基準適合性書面調査及びGCP実地調査は実施していない。（「II. 提出された資料の概略及び審査の概略、4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>、(1) 本剤の臨床的位置づけ及び効能・効果について」の項参照）

IV. 総合評価

本申請にあたり新たに提出された資料はないが、既承認製剤であるゴナールエフ皮下注用75との生物学的同等性がすでに示されていることから、本剤の効能・効果及び用法・用量を、ゴナールエフ皮下注用75と同じ効能・効果及び用法・用量とすることは妥当と判断した。

専門協議での検討において特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 4 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ゴナールエフ皮下注用 150
[一 般 名]	ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	メルクセローノ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 7 月 21 日
[特 記 事 項]	なし

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本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) 臨床的位置づけ及び効能・効果について

今般、ゴナールエフ皮下注用 150（以下、「本剤」）についても他の皮下注用製剤（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）と同じ「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」の効能・効果の申請と、当該効能・効果に係る用法・用量を追加する申請がなされた点について、専門委員より臨床現場における本剤の必要性はあるとの意見が出され、本剤を医療現場に供する意義はあるものとの機構の判断は、専門委員により支持された。なお、専門委員より、手技への不安から、自己注射法ではなく従来どおり医療機関に通院して皮下注射を受ける方法を選択する患者が多い現状にあるとの意見も出された。また、新たな臨床試験成績等の資料を提出することなく既承認製剤と同じ効能・効果を追加することは可能との機構の判断に関し、専門委員より、今回の申請は、既に承認及び発売されている製剤である「ゴナールエフ皮下注用 75」と同一の有効成分を有する製剤に関する申請であり、薬剤としての臨床的位置づけは過去の審査で明確になっており、またその有効性及び安全性についても検討済みであるとの意見が出され、新たな資料の提出を求めることなく本剤を承認とする機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) 用法・用量について

本剤の既承認効能・効果承認時に、ゴナールエフ皮下注用 75 と本剤との間の生物学的同等性は示されていることから、ゴナールエフ皮下注用 75 の効能・効果と同じ「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」の効能・効果において、ゴナールエフ皮下注用 75 と同一の用法・用量を設定することは妥当との機構の判断は、専門委員により支持された。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
5	17	一方、排卵誘発についても	一方、本剤と同じく <u>遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン製剤であるフォリトロピン ベータ（遺伝子組換え）製剤</u> においては、 <u>排卵誘発についても</u>

IV. 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・用量のもとで、本剤を承認しても差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は、今般の申請時効能・効果に対して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 に設定された再審査期間（平成 21 年 7 月 7 日から 5 年 10 ヶ月）終了までの期間とすることが適当であると判断する。

[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巣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。

(下線部追加)