

審査報告書

令和4年7月15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] ①HMG注射用75IU「フェリング」、②同150IU「フェリング」
③HMG注射用75単位「F」、④同150単位「F」
⑤HMG注射用75単位「あすか」、⑥同150単位「あすか」
- [一般名] ヒト下垂体性腺刺激ホルモン
- [申請者] ①②フェリング・ファーマ株式会社
③④富士製薬工業株式会社
⑤⑥あすか製薬株式会社
- [申請年月日] ①②⑤⑥令和4年2月28日、③④令和4年2月25日
- [剤形・含量] ①②1バイアル中にヒト下垂体性腺刺激ホルモンを卵胞刺激ホルモンとして75単位
又は150単位を含有する凍結乾燥注射剤
③④1アンプル中にヒト下垂体性腺刺激ホルモンを卵胞刺激ホルモンとして75単位
又は150単位を含有する凍結乾燥注射剤
⑤⑥1アンプル又は1バイアル中にヒト下垂体性腺刺激ホルモンを卵胞刺激ホルモンとして75単位又は150単位を含有する凍結乾燥注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品(3)新投与経路医薬品
- [特記事項] ①②「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(令和4年2月2日付け薬生薬審発0202第13号)に基づく承認申請
③④「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(令和4年2月2日付け薬生薬審発0202第7号)に基づく承認申請
⑤⑥「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(令和4年2月2日付け薬生薬審発0202第4号)に基づく承認申請
①～⑥「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成22年9月15日付け薬食審査発0915第3号)に基づく迅速審査
- [審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、令和4年1月28日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ヒト下垂体性腺刺激ホ

ルモン「生殖補助医療における調節卵巣刺激」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の生殖補助医療における調節卵巣刺激に関する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

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

[効能又は効果]

①②

○間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発

○生殖補助医療における調節卵巣刺激

③④

間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発

生殖補助医療における調節卵巣刺激

⑤⑥

間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発

生殖補助医療における調節卵巣刺激

(下線部変更)

[用法及び用量]

①

〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉

1 日卵胞刺激ホルモンとして 75～150 単位を添付の溶解液で溶解して連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約 300 mm³ 以上、羊歯状形成（結晶化）が第 3 度の所見を呈する時期を指標として（4～20 日間、通常 5～10 日間）、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンに切り換える。

本剤の用法・用量は症例によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。

~~添付溶解液の使用に当たっては本剤は 1 管 1 mL に溶解して使用する。~~

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

通常、卵胞刺激ホルモンとして 150 又は 225 単位を 1 日 1 回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 単位を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。

②

〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉

1 日卵胞刺激ホルモンとして 75～150 単位を添付の溶解液で溶解して連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約 300 mm³ 以上、羊歯状形成（結晶化）が第 3 度の所見を呈する時期を指標として（4～20 日間、通常 5～10 日間）、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンに切り換える。

本剤の用法・用量は症例によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。

~~添付溶解液の使用に当たっては本剤は 1 管 2 mL に溶解して使用する。~~

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

通常、卵胞刺激ホルモンとして 150 又は 225 単位を 1 日 1 回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 単位を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。

③

〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉

1 日卵胞刺激成熟ホルモンとして 75～150 国際単位を添付の溶解液で溶解して連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約 300 mm³ 以上、羊歯状形成（結晶化）が第 3 度の所見を呈する時期を指標として（4～20 日間、通常 5～10 日間）、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンに切り換える。

本剤の用法・用量は症例によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。

~~添付溶解液の使用に当たっては本剤 75 単位品は 1 管 1 mL に溶解して使用する。~~

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

通常、卵胞刺激ホルモンとして 150 又は 225 単位を 1 日 1 回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 単位を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。

④

〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉

1 日卵胞刺激成熟ホルモンとして 75～150 国際単位を添付の溶解液で溶解して連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約 300 mm³ 以上、羊歯状形成（結晶化）が第 3 度の所見を呈する時期を指標として（4～20 日間、通常 5～10 日間）、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンに切り換える。

本剤の用法・用量は症例によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。

~~添付溶解液の使用に当たっては本剤 150 単位品は 1 管 2 mL に溶解して使用する。~~

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

通常、卵胞刺激ホルモンとして 150 又は 225 単位を 1 日 1 回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 単位を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。

⑤⑥

〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉

1 日卵胞刺激ホルモンとして 75～150 単位を連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約 300 mm³ 以上、羊歯状形成（結晶化）が第 3 度の所見を指標として（4 日～20 日間、通常 5 日～10 日間）、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンに切り換える。

本剤の用法・用量は症例によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

通常、卵胞刺激ホルモンとして 150 又は 225 単位を 1 日 1 回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 単位を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。

（下線部変更、取消し線部削除）

審査報告

令和4年7月15日

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

申請品目

- [販売名] ①HMG注射用75IU「フェリング」、②同150IU「フェリング」
 ③HMG注射用75単位「F」、④同150単位「F」
 ⑤HMG注射用75単位「あすか」、⑥同150単位「あすか」
- [一般名] ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン
- [申請者] ①②フェリング・ファーマ株式会社
 ③④富士製薬工業株式会社
 ⑤⑥あすか製薬株式会社
- [申請年月日] ①②⑤⑥令和4年2月28日、③④令和4年2月25日
- [剤形・含量] ①②1バイアル中にヒト下垂体性性腺刺激ホルモンを卵胞刺激ホルモンとして75単位
 又は150単位を含有する凍結乾燥注射剤
 ③④1アンプル中にヒト下垂体性性腺刺激ホルモンを卵胞刺激ホルモンとして75単位
 又は150単位を含有する凍結乾燥注射剤
 ⑤⑥1アンプル又は1バイアル中にヒト下垂体性性腺刺激ホルモンを卵胞刺激ホルモンとして75単位又は150単位を含有する凍結乾燥注射剤

[申請時の効能・効果]

①②

○生殖補助医療における調節卵巣刺激○間脳性（視床下部性）無月経・下垂体無月経の排卵誘発

(下線部追加)

③④

間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発

生殖補助医療における調節卵巣刺激

(下線部追加)

⑤⑥

間脳性（視床下部性）無月経、下垂体性無月経の排卵誘発、生殖補助医療における調節卵巣刺激

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

①

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

卵巣刺激ホルモンとして通常 150 又は 225 単位を月経周期 2 日目又は 3 日目から 1 日 1 回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 単位を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵巣が十分に発育するまで継続する。本剤の最終投与後、卵巣最終成熟を誘発する。

添付溶解液の使用にあたっては 1 管 1 mL に溶解して使用する。

〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉

1 日卵巣刺激ホルモンとして 75~150 単位を添付の溶解液で溶解して連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約 300 mm³ 以上、羊歯状形成（結晶化）が第 3 度の所見を呈する時期を指標として（4~20 日間、通常 5~10 日間）、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンに切り換える。

本剤の用法・用量は症例によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。

添付溶解液の使用にあたっては本剤は 1 管 1 mL に溶解して使用する。

（下線部追加）

②

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

卵巣刺激ホルモンとして通常 150 又は 225 単位を月経周期 2 日目又は 3 日目から 1 日 1 回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 単位を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵巣が十分に発育するまで継続する。本剤の最終投与後、卵巣最終成熟を誘発する。

添付溶解液の使用にあたっては 1 管 2 mL に溶解して使用する。

〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉

1 日卵巣刺激ホルモンとして 75~150 単位を添付の溶解液で溶解して連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約 300 mm³ 以上、羊歯状形成（結晶化）が第 3 度の所見を呈する時期を指標として（4~20 日間、通常 5~10 日間）、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンに切り換える。

本剤の用法・用量は症例によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。

添付溶解液の使用にあたっては本剤は 1 管 2 mL に溶解して使用する。

（下線部追加）

③

〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉

1 日卵巣成熟ホルモンとして 75~150 国際単位を添付の溶解液で溶解して連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約 300 mm³ 以上、羊歯状形成（結晶化）が第 3 度の所見を呈する時期を指標として（4~20 日間、通常 5~10 日間）、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンに切り換える。

本剤の用法・用量は症例によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。

添付溶解液の使用にあたっては本剤 75 単位品は 1 管 1 mL に溶解して使用する。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

通常、150 又は 225 単位を 1 日 1 回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 単位を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵巣が十分に発育するまで継続する。

（下線部追加）

④

〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉

1 日卵胞成熟ホルモンとして 75～150 国際単位を添付の溶解液で溶解して連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約 300 mm³ 以上、羊歯状形成（結晶化）が第 3 度の所見を呈する時期を指標として（4～20 日間、通常 5～10 日間）、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンに切り換える。

本剤の用法・用量は症例によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。

添付溶解液の使用に当たっては本剤 150 単位品は 1 管 2 mL に溶解して使用する。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

通常、150 又は 225 単位を 1 日 1 回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 単位を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。

（下線部追加）

⑤⑥

〈間脳性（視床下部性）無月経、下垂体性無月経の排卵誘発〉

1 日卵胞刺激ホルモンとして 75～150 単位を連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約 300 mm³ 以上、羊歯状形成（結晶化）が第 3 度の所見を指標として（4 日～20 日間、通常 5 日～10 日間）、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンに切り換える。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

通常、150 又は 225 単位を 1 日 1 回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 単位を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等4
2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略5
3. 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9
4. 総合評価.....9

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、ヒト下垂体性性腺刺激ホルモンを有効成分とする注射剤であり、HMG 注射用 75 IU「フェリング」及び同 150 IU「フェリング」についてはそれぞれ 2007 年 3 月及び 2012 年 8 月、HMG 注射用 75 単位「F」及び同 150 単位「F」については「HMG フジ」の販売名で 1985 年 7 月、HMG 注射用 75 単位「あすか」及び同 150 単位「あすか」については「パーゴナル」の販売名で 1981 年 9 月に、それぞれ本邦において間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発の効能・効果で承認された。また、2022 年 6 月現在、本薬は 90 以上の国又は地域で承認されている。

IVF や ICSI 等を行うための卵を得るため、ART では、一般的に COS により複数の卵胞を発育させた後、採卵するが、本薬は、FSH 活性を有し卵胞を発育させる効果を示すことから、ART における COS に用いられている。

本薬は、欧米等 6 カ国¹⁾の全てで ART における COS に係る効能・効果で承認されている。また、欧州生殖医学会（ESHRE）及び英国国立医療技術評価機構（NICE）等の海外の診療ガイドライン（Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009、<https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-pdf-35109634660549>（最終確認日：2022 年 7 月 15 日）等）並びに海外の成書（Berek and Novak's Gynecology 16th Edition. Wolters Kluwer; 2019. p968-77, 994-9）で、ART における COS に使用する薬剤の一つと位置付けられており、海外臨床試験において本薬投与時の採卵数及び妊娠率は、本邦で ART における COS に係る効能・効果で承認を有する r-hFSH α に劣らないことが示されている（Hum Reprod. 2006; 21: 3217-27、Fertil Steril. 2002; 78: 520-8）。また、国内臨床試験においても、本薬は本邦で ART における COS に係る効能・効果で承認を有していた r-hFSH β と同程度の有効性を有することが確認され（Reprod Med Biol. 2007; 6, 27-32）、公表文献及び国内の成書（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p320-5、図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第 3 版. 中外医学社; 2018. p78-100, 135-47 等）から、本邦の医療現場において本薬は ART における COS に広く使用されている実態が確認できる。さらに、本邦の医療現場の実態を踏まえて作成された国内の診療ガイドライン（生殖医療ガイドライン. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2021. p34-5）において、ART における COS に用いるゴナドトロピンの一つとして本薬が記載されている。

国内外での本薬の使用状況を踏まえ、一般社団法人日本生殖医学会より、本申請内容に関する要望が提出された。令和 3 年 9 月 13 日開催の第 47 回検討会議において、本要望内容は医療上の必要性が高いと判断され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（令和 3 年 9 月 8 日付け医政研発 0915 第 12 号・薬生薬審発 0915 第 8 号、令和 3 年 9 月 15 日付け医政研発 0915 第 7 号・薬生薬審発 0915 第 7 号、医政研発 0915 第 9 号・薬生薬審発 0915 第 9 号）により申請者に対して開発要請がなされた。その後、令和 3 年 12 月 20 日開催の第 49 回検討会議において公知申請の該当性報告書が取り纏められた。当該報告書に基づき、令和 4 年 1 月 28 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において事前評価が行われ、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和 4 年 2 月 2 日付け薬生薬審発 0202 第 4 号、第 7 号及び第 13 号）及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け厚生労働省医薬品局総務課・厚生労働省医薬食品局審査管理課・厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）に基づくものである。

1) 米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）等について、更に追加・修正すべき点はないか検討した。

2.R.1 添付文書（案）について

現行の添付文書における OHSS の注意喚起は、1996 年 4 月に、hMG-hCG 療法による血栓症・脳梗塞等を伴う重篤な OHSS の発現に関して、緊急安全性情報の配布及び添付文書の変更がなされた際の内容（「医薬品の使用上の注意事項の変更について」（平成 8 年 4 月 12 日付け薬安発第 39 号））であることから、機構は、今回申請された効能・効果及び用法・用量での使用にあたり、現時点における OHSS 及び OHSS に関連する事象の発現状況やその他の情報を踏まえ、添付文書（案）における OHSS に関する注意喚起の変更や追加の要否について、検討するよう求めた。

フェリング・ファーマ株式会社は以下のように説明した。HMG 注射用 75 IU「フェリング」の販売開始（2008 年 7 月）以降 2022 年 4 月 30 日までに収集した HMG 注射用 75 IU「フェリング」及び同 150 IU「フェリング」の国内副作用報告（重篤例）の中で、OHSS に関連する事象²⁾は、117 例 137 件であり、そのうち、ART における COS の目的での使用と特定できたのは 46 例 55 件、ART における COS の目的で使用されたことが特定できない症例又は既承認効能・効果での使用等は 71 例 82 件であった。OHSS に関連する事象が報告された 117 例の転帰について、死亡又は後遺症ありの症例は認められなかった。ART における COS の目的で本薬を使用した症例で認められた OHSS に関連する事象²⁾の内訳は、OHSS 46 件、深部静脈血栓症、脳梗塞、嚥下障害、咀嚼障害、言語障害、腎前性腎不全、血圧低下、尿量減少及び卵巣破裂各 1 件であった。また、これら OHSS に関連する事象は、卵胞の最終成熟に hCG を用いた報告の他、GnRH アゴニストを用いた報告もあったことから、本薬の投与に引き続き投与する薬剤を hCG に限定せずに、OHSS が発現することを注意喚起することが適切と考える。

OHSS のリスク因子として国内外の診療ガイドライン等（生殖医療ガイドライン、一般社団法人日本生殖医学会；2021、p57-61、Fertil Steril 2016；106：1634-47、重篤副作用疾患別対応マニュアル 卵巣過剰刺激症候群（OHSS）、平成 23 年 3 月（令和 3 年 4 月改定）、厚生労働省、<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1r01-r03.pdf>（最終確認日：2022 年 7 月 15 日））で示されている 9 項目（①若年、②やせ、③PCOS、④ゴナドトロピン投与量（COS における 1 日当たりの

2) OHSS に加え、以下の報告事象のうち、OHSS と関連することが確認された症例を集計の対象とした。
下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛、体重増加、卵巣腫大、腹水、胸水、血液濃縮、血液凝固能の亢進、呼吸困難、血栓症、脳梗塞、卵巣破裂、卵巣茎捻転、呼吸困難、肺水腫、腹部膨満感、腹囲増加、嘔吐、口渇、乏尿、脱水、血漿量減少、急性腎不全、循環血液量低下、血中アルブミン減少、総蛋白減少、ヘマトクリット値上昇、白血球数増加、低血圧、頻脈、尿量減少、腹痛及びこれらの関連事象（血液・生化学的検査、画像所見等の検査結果を含む）

規定用量を超える投与)、⑤血中エストラジオール値の急速な増加、⑥OHSS の既往、⑦発育卵胞数と採卵数の高値、⑧hCG 投与量の高値、hCG の反復投与、⑨AMH 値高値) について、OHSS に関連する事象の国内副作用報告での有無に基づき注意喚起の要否を検討した。患者背景又は治療経過に関する情報が得られた報告のうち、③及び⑦が確認できた報告件数が多かったが、③については添付文書(案)で多嚢胞性卵巣のある患者に対する注意喚起を行っており、⑦については添付文書(案)で卵巣反応及び卵巣腫大のモニタリングについて注意喚起を行っていることから、追加の注意喚起は不要と考える。一方、①、②、④、⑤、⑥、⑧及び⑨については、リスク因子の有無についての情報が得られた症例が限られており、これらの因子の有無で特定の傾向は見出せなかった。以上より、OHSS のリスク因子を有する患者への投与に関する注意喚起の追加は不要と考える。

富士製薬工業株式会社は以下のように説明した。重篤な OHSS の発現に関する緊急安全性情報の配布(1996年4月)以降2022年4月30日までに収集した HMG 注射用 75 単位「F」及び同 150 単位「F」の国内副作用報告(重篤例)の中で、OHSS に関連する事象³⁾は、130 例 144 件であり、そのうち、ART における COS の目的での使用と特定できたのは 24 例 26 件、ART における COS の目的で使用されたことが特定できない症例又は既承認効能・効果での使用等は 106 例 118 件であった。OHSS に関連する事象が報告された 130 例の転帰について、本薬の使用目的が特定できない症例で脳梗塞を発現した 1 例が後遺症ありであったが(左上下肢麻痺)、その他に死亡又は後遺症ありの症例は認められなかった。ART における COS の目的で本薬を使用した症例で認められた OHSS に関連する事象³⁾の内訳は、OHSS 24 件、脳梗塞及び子宮付属器捻転各 1 件であり、いずれも公知申請の該当性報告書に記載されている症例であった。これら OHSS に関連する事象は、卵胞の最終成熟に hCG を用いた報告の他、ブセレリン酢酸塩を用いた報告もあったことから、本薬の投与に引き続き投与する薬剤を hCG に限定せずに、OHSS が発現することを注意喚起することが適切と考える。

OHSS のリスク因子と考えられる①若年、②やせ、③PCOS、④AMH 値の高値等の高卵巣予備能、⑤OHSS の既往について、OHSS に関連する事象が認められた国内副作用報告での有無に基づき注意喚起の要否を検討した結果、①については、若年層の報告が多い傾向、②については、BMI に関する情報が得られた報告で検討した結果、やせ型の報告が多い傾向がみられた一方、③、④及び⑤については有無を判断できる情報が得られた報告がない又は少なかったことから評価は困難であった。以上より、副作用報告では、①及び②のリスク因子を有する症例が多い傾向はあったが、これらについてのみ注意喚起を行った場合、他のリスク因子が軽視される懸念があること、及び OHSS のリスク因子は不妊治療に十分な知識と経験のある医師であれば周知の事項であることから、OHSS のリスク因子を有する患者への投与に関する注意喚起は不要と考える。

あすか製薬株式会社は以下のように説明した。重篤な OHSS の発現に関する緊急安全性情報の配布(1996年4月)以降2022年4月30日までに収集した HMG 注射用 75 単位「あすか」及び同 150 単位「あすか」の国内副作用報告(重篤例)の中で、OHSS に関連する事象⁴⁾は、110 例 127 件であり、そのうち、ART における COS の目的での使用と特定できたのは 49 例 57 件、ART における COS の目的で使用され

3) OHSS、脳梗塞、腹水、胸水、卵巣腫大、卵巣出血、卵巣捻転、子宮付属器捻転、血栓症(血栓・塞栓・梗塞・虚血の部分検索)、腎不全、肺水腫

4) OHSS、頸静脈血栓症、深部静脈血栓症、胸水、呼吸困難、肺塞栓症、血栓性脳卒中、脳梗塞、子宮付属器捻転、卵巣腫大、卵巣出血、卵巣破裂、下腹部痛、血栓症、塞栓症、静脈血栓症、頸動脈血栓症、頸動脈閉塞、大脳静脈洞血栓症、脳血栓症、急性腎障害、腎梗塞、卵巣嚢胞破裂

たことが特定できなかった症例又は既承認効能・効果での使用等では 61 例 70 件であった。OHSS に関連する事象が報告された 110 例の転帰について、ART における COS の目的で本薬を使用した症例で脳梗塞を発現した 1 例が後遺症ありであったが（片麻痺）、その他に死亡又は後遺症ありの症例は認められなかった。ART における COS の目的で本薬を使用した症例で認められた OHSS に関連する事象⁴⁾の内訳は、OHSS 43 件、子宮付属器捻転 5 件、脳梗塞及び卵巣腫大各 2 件、深部静脈血栓症、肺塞栓症、卵巣出血、急性腎障害及び脳血栓症各 1 件であり、公知申請の該当性報告書に記載されている症例に加えて新たに報告された症例は OHSS 3 件のみであった。これら OHSS に関連する事象は、本薬を単独で投与した報告や、卵胞の最終成熟に hCG を用いた報告の他、r-hCG を用いた報告もあったことから、本薬の投与に引き続き hCG を投与した場合に限定せずに、OHSS が発現することを注意喚起することが適切と考える。

OHSS のリスク因子として、①若年、②PCOS、③AMH 値高値、④OHSS の既往、⑤血清エストラジオール濃度高値、⑥発育卵胞数及び採卵数の高値、⑦妊娠成立について、OHSS に関連する事象が認められた国内副作用報告での有無を検討したところ、情報不足の症例が多く、一定の傾向は認められなかったことから、OHSS のリスク因子を有する患者への投与に関する注意喚起の設定は不要と考える。

機構は、ART における COS に本薬を使用した際の安全性情報を踏まえて、今回申請された効能・効果及び用法・用量での使用にあたり、OHSS 以外の事象について、添付文書（案）における注意喚起が十分であるのか検討するよう求めた。

フェリング・ファーマ株式会社は、以下のように説明した。HMG 注射用 75IU「フェリング」の販売開始（2008 年 7 月）以降 2022 年 4 月 30 日までに収集した国内副作用報告（重篤例）を検討した結果、OHSS に関連する事象以外の事象については、本薬投与との因果関係が否定的であると報告されたものや情報が不足しており本薬投与との因果関係が判断できないもの等であり、ART における COS の目的での本薬の使用に際して現時点で注意喚起を要するものはなかった。また、フェリング・ファーマ株式会社が実施した海外臨床試験（Fertil Steril. 2012; 97: 561-71、Hum Reprod. 2006; 21: 3217-27、Fertil Steril. 2002; 78: 520-8）及び公表文献（J Reprod Med 2013; 58: 153-60）における安全性情報からは、本薬を ART における COS に使用したときの OHSS に関連する事象以外の事象について新たな安全性上の懸念は認められなかった。以上から、現時点では OHSS に関連する事象以外の事象について追加の対応は不要と考える。

富士製薬工業株式会社は以下のように説明した。HMG 注射用 75 単位「F」及び同 150 単位「F」の販売開始（1985 年 7 月）以降 2022 年 4 月 30 日までに収集した国内副作用報告（重篤例）を検討した結果、OHSS に関連する事象以外の事象については、発現の経過の詳細が不明であるものや報告例数が少ないもの等であり、ART における COS の目的での本薬の使用に際して現時点で注意喚起を要するものはなかった。また、海外における措置報告はなく、安全性について検討すべき公表文献もなかった。以上から、現時点では OHSS に関連する事象以外の事象について追加の対応は不要と考える。

あすか製薬株式会社は以下のように説明した。HMG 注用 75 単位「あすか」及び同 150 単位「あすか」の販売開始（1981 年 9 月）以降 2022 年 4 月 30 日までに収集した国内副作用報告（重篤例）を検討した結果、OHSS に関連する事象以外の事象については、発現の経過の詳細が不明であるものや報告例数が

少ないもの等であり、ART における COS の目的での本薬の使用に際して現時点で注意喚起を要するものはなかった。また、海外における措置報告はなく、安全性について検討すべき公表文献もなかった。以上から、現時点では OHSS に関連する事象以外の事象について追加の対応は不要と考える。

機構は、以下のように考える。公知申請の該当性報告書に含まれる情報に加えて、申請者から提示された安全性情報を踏まえ、今回申請された効能・効果及び用法・用量での使用にあたり、特に注意を要する事象は OHSS に関連する事象と判断でき、申請者の説明を踏まえると、現時点で OHSS 以外の事象について追加で注意喚起が必要な事象はないと判断する。

OHSS について、重篤な OHSS に関する緊急安全性情報の配布（1996 年 4 月）以降 2022 年 4 月 30 日までに申請者が収集した国内副作用報告における OHSS に関連する事象の発現状況を踏まえると、申請者が説明するように、重篤な OHSS は、本薬と特定の薬剤とを組み合わせる用いた場合によらず発現することから、本薬を用いた不妊治療において脳梗塞や肺塞栓を含む血栓塞栓症等を伴う重篤な OHSS が発現する可能性があることを注意喚起することが適切と判断する。なお、活動性の血栓塞栓症の患者では、本薬の投与により OHSS を発現した場合に、状態が悪化するリスクがあることから、当該患者を禁忌とすることが適切と判断する。

また、本薬を用いた不妊治療による OHSS の発現又は重症化のリスクを最小化するために、現行の添付文書では、患者の自覚症状、急激な体重増加及び卵巣腫大の有無に留意が必要である旨記載されているが、本邦の診療ガイドラインでは、ART における OHSS の発現や重症化の予防に関して、特定の超音波検査所見や血清エストラジオール濃度推移が認められた場合に本薬の投与の中止や延期等の対策に関する記載があること（産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. p156-8）を踏まえると、これらのモニタリングのみならず、本薬等による COS 中及びそれに引き続く最終的な卵胞成熟を目的とする薬剤の投与前は、少なくとも、卵巣反応について、超音波検査及び血清エストラジオール濃度によるモニタリングを行う必要があることから、当該内容を注意喚起することが妥当である。なお、OHSS のモニタリングとしての卵巣腫大の有無の確認方法について、現行の添付文書では、1996 年当時の医療実態を反映して内診を例示しているが、現在は、卵巣捻転や卵巣破裂を防ぐため不用意な内診は避けられており（産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. p156-8）、基本的には超音波検査により卵巣腫大の有無が確認されていることから、内診を勧めるような記載は削除することが適切と判断する。加えて、本薬を含む卵巣刺激薬の最終投与終了後にも OHSS を発現し、急速に重症化することが知られていることから、ART における COS に係る承認を有する r-hFSH と同様に、本薬の最終投与後も少なくとも 2 週間の経過観察を行うよう注意喚起することが適切と判断する。

OHSS の徴候が認められた場合の対応については、本邦の診療ガイドラインでは COS 中に OHSS の発現リスクが高いと判断した場合の対応として、最終的な卵胞成熟を目的とする薬剤投与の延期のみでなく、投与の中止等も挙げられていることを踏まえると（産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. p156-8）、卵胞の最終成熟を控えることを例示して適切な処置を求める注意喚起とすることよりも、その要否も含めて実施中の不妊治療の継続の可否を慎重に判断するよう注意喚起することが適切と判断する。

OHSS が認められた場合の対応について、軽症の場合には、血液濃縮による血栓塞栓症の予防のため水分を十分に摂取させるとともに、卵巣捻転や卵巣破裂を防ぐために激しい運動や性交を控えさせるといった生活指導を行った上での外来管理を行う、中等症以上の場合には、水分の摂取や刺激の回避を

継続した上で、患者の症状や卵巣腫大の変化を含め患者の状態をより頻回にモニタリングし、症状や検査結果が改善しない場合は高次医療機関での管理を考慮する、重症の場合には血液濃縮の改善と尿量確保を要し、原則的に入院管理を勧める等、重症度に応じて適切な対応は異なることから（産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. p156-8、日産婦誌. 2009; 61, 1138-45）、OHSS が認められた場合には重症度に応じた適切な対応がとられるように注意喚起することが適切と判断する。

OHSS のリスク因子に関して、申請者が説明したように、検討に必要な情報が限定的な因子等もあった中での国内副作用報告の検討から、特定の患者背景等の因子を有する報告が多い等の傾向が一部では見られたものの、その因子は、各申請者の検討によって一様ではなく、特定の患者の背景や状態の有無のみで OHSS の発現や重症化が予測できないものと判断された。以上より、OHSS の発現又は重症化のリスクを最小化するためには、国内副作用報告の検討から強い関連性が認められないものも含めて OHSS のリスク因子として知られている患者背景や不妊治療中の患者の状態等を総合的に評価して、適切な対応を行うことが重要と判断できることから、国内外の診療ガイドライン等（生殖医療ガイドライン. 一般社団法人日本生殖医学会; 2021. p57-61、Fertil Steril 2016; 106: 1634-47、日産婦誌 2009; 61: 1138-45）で挙げられている OHSS のリスク因子を有する患者への本薬を用いた治療は慎重に行うよう注意喚起することが適切と判断する。

機構は、添付文書において、以上の検討を踏まえた OHSS に関連する適切な注意喚起を行うよう求め、申請者は適切に対応した。

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和4年2月2日付け薬生薬審発 0202 第4号、第7号及び第13号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

令和4年1月28日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果、用法・用量について以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

HMG 注射用 75IU 「フェリング」及び同 150IU 「フェリング」：

○間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発

○生殖補助医療における調節卵巣刺激

HMG 注射用 75 単位「F」及び同 150 単位「F」：

間脳性（視床下部性）無月経、下垂体性無月経の排卵誘発

生殖補助医療における調節卵巣刺激

HMG 注用 75 単位「あすか」及び同 150 単位「あすか」：

間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発

[用法・用量]

HMG 注射用 75IU 「フェリング」 :

〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉

1 日卵巣刺激ホルモンとして 75～150 単位を添付の溶解液で溶解して連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約 300 mm³ 以上、羊歯状形成（結晶化）が第 3 度の所見を呈する時期を指標として（4～20 日間、通常 5～10 日間）、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンに切り換える。

本剤の用法・用量は症例によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。

~~添付溶解液の使用に当たっては本剤は 1 管 1 mL に溶解して使用する。~~

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

通常、卵巣刺激ホルモンとして 150 又は 225 単位を 1 日 1 回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 単位を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵巣が十分に発育するまで継続する。

HMG 注射用 150IU 「フェリング」 :

〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉

1 日卵巣刺激ホルモンとして 75～150 単位を添付の溶解液で溶解して連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約 300 mm³ 以上、羊歯状形成（結晶化）が第 3 度の所見を呈する時期を指標として（4～20 日間、通常 5～10 日間）、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンに切り換える。

本剤の用法・用量は症例によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。

~~添付溶解液の使用に当たっては本剤は 1 管 2 mL に溶解して使用する。~~

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

通常、卵巣刺激ホルモンとして 150 又は 225 単位を 1 日 1 回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 単位を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵巣が十分に発育するまで継続する。

HMG 注射用 75 単位 「F」 :

〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉

1 日卵巣刺激成熟ホルモンとして 75～150 国際単位を添付の溶解液で溶解して連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約 300 mm³ 以上、羊歯状形成（結晶化）が第 3 度の所見を呈する時期を指標として（4～20 日間、通常 5～10 日間）、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンに切り換える。

本剤の用法・用量は症例によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。

~~添付溶解液の使用に当たっては本剤 75 単位品は 1 管 1 mL に溶解して使用する。~~

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

通常、卵巣刺激ホルモンとして 150 又は 225 単位を 1 日 1 回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 単位を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵巣が十分に発育するまで継続する。

HMG 注射用 150 単位 「F」 :

〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉

1 日卵胞刺激成熟ホルモンとして 75～150 国際単位を添付の溶解液で溶解して連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約 300 mm³ 以上、羊歯状形成（結晶化）が第 3 度の所見を呈する時期を指標として（4～20 日間、通常 5～10 日間）、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンに切り換える。

本剤の用法・用量は症例によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。

~~添付溶解液の使用に当たっては本剤 150 単位品は 1 管 2 mL に溶解して使用する。~~

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

通常、卵胞刺激ホルモンとして 150 又は 225 単位を 1 日 1 回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 単位を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。

HMG 注用 75 単位「あすか」及び同 150 単位「あすか」：

〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉

1 日卵胞刺激ホルモンとして 75～150 単位を連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約 300 mm³ 以上、羊歯状形成（結晶化）が第 3 度の所見を指標として（4 日～20 日間、通常 5 日～10 日間）、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンに切り換える。

本剤の用法・用量は症例によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

通常、卵胞刺激ホルモンとして 150 又は 225 単位を 1 日 1 回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 単位を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。

（下線部変更、取消し線部削除）

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AMH	Anti-Müllerian hormone	抗ミュラー管ホルモン
ART	Assisted reproductive technology	生殖補助医療
BMI	Body mass index	ボディマス指数
COS	Controlled ovarian stimulation	調節卵巣刺激
FSH	Follicle-stimulating hormone	卵巣刺激ホルモン
hCG	Human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
hFSH	Human Follicle-stimulating hormone	ヒト卵巣刺激ホルモン
IVF	<i>In vitro</i> fertilization	体外受精
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection	卵細胞質内精子注入
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
PCOS	Polycystic ovary syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
r-hCG	Recombinant hCG	遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
r-hFSH	Recombinant hFSH	遺伝子組換えヒト卵巣刺激ホルモン
r-hFSH α	—	ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え)
r-hFSH β	—	フォリトロピンベータ (遺伝子組換え)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
検討会議	—	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の該当性 報告書	—	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討 会議 公知申請への該当性に係る報告書 ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン 生殖補助医療 における調節卵巣刺激
本剤	—	HMG 注射用 75IU 「フェリング」、同 150IU 「フェリング」、HMG 注射用 75 単位 「F」、 同 150 単位 「F」、HMG 注用 75 単位 「あす か」、同 150 単位 「あすか」
本薬	—	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン