

再審査報告書

平成 29 年 2 月 17 日

医薬品医療機器総合機構

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用 150 ③ ゴナールエフ皮下注ペン 300 ④ ゴナールエフ皮下注ペン 450 ⑤ ゴナールエフ皮下注ペン 900
有 効 成 分 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
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. 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 2. <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>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 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。 2. <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>
承 認 年 月 日 承 認 事 項 一 部 変 更 承 認 年 月 日	1. ①② 平成 18 年 1 月 23 日 1. ③④⑤平成 20 年 10 月 24 日 2. <u>①③④⑤平成 21 年 7 月 7 日 (効能・効果の追加)</u> 2. <u>② 平成 23 年 5 月 20 日</u>
再 審 査 期 間	1. 10 年 2. <u>5 年 10 カ月</u>

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ゴナールエフ皮下注用 75 及び同 150、ゴナールエフ皮下注ペン 300、同 450 及び同 900 (以下、「本剤」) が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ために使用された場合の安全性及び有効性を把握することを目的として、標準的な観察期間を本剤最終投与日の 1 カ月後まで (最長観察期間を 1 年間) とし、予定調査症例数 1,000 例、平成 21 年 9 月から平成 25 年 4 月までの調査期間で中央登録方式にて実施され、80 施設から 1,418 例が収集された。

特定使用成績調査は、本剤の使用成績調査で妊娠に至った患者の妊娠・出産及び出生児に関する情報を収集し、妊産婦及び出生児に対する安全性を検討することを目的として、標準的な観察期間を妊産婦については妊娠確認から出産時まで、出生児については出生から 1.5 歳までとし、予定調査症例数は妊産婦 90 例、出生児 50 例として実施され、妊産婦は 8 施設から 71 例、出生児は 5 施設から 43 例が収集された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況

収集された 1,418 例から、計 245 例（登録違反 209 例、契約外医師による調査票記入 9 例、本剤未投与 16 例及び安全性評価不能 11 例）を除外した 1,173 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 7.6%（89/1,173 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験）における副作用発現率 39.3%（123/313 例）に比べて高くなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率（副作用発現症例数、主な副作用）は、「生殖系および乳房障害」5.3%（62 例、卵巣過剰刺激症候群（以下、「OHSS」）61 件等）及び「妊娠、産褥および周産期の状態」2.2%（26 例、双胎妊娠 15 件等）であった。

なお、安全性解析対象除外症例 245 例のうち 15 例に副作用が認められた。発現した副作用は OHSS 10 件、双胎妊娠 3 件等であり、安全性解析対象症例と同様の傾向であった。

本調査では、OHSS 及びアナフィラキシー反応が注目すべき項目として検討され、申請者は以下のように説明した。安全性解析対象症例 1,173 例のうち OHSS は 61 例に認められ、OHSS の随伴症状別では、腹部膨満 50 件、卵巣腫大 45 件、腹水 18 件、腹痛 14 件等が認められた。OHSS に関しては、本剤の添付文書の「重大な副作用」の項において、「軽度の卵巣過剰刺激症候群では一過性下腹部不快感、軽度悪心、嘔吐、下痢及び腹部膨満等がみられ、卵巣過剰刺激症候群の進行によって症状の持続や悪化が認められる。重度の卵巣過剰刺激症候群では、腹痛、腹部膨満、重度の卵巣腫大、体重増加、呼吸困難、乏尿、及び持続する悪心・嘔吐・下痢などの消化管症状等の症状がみられ、臨床的評価では血液量減少症、血液濃縮、電解質失調、腹水、腹膜腔出血、胸水、胸水症、呼吸困難、心嚢液貯留、血栓塞栓症が認められる場合がある。重度の卵巣過剰刺激症候群では、卵巣捻転、卵巣破裂による卵巣出血、肺塞栓症、虚血性脳卒中、心筋梗塞、成人呼吸窮迫症候群等の合併症により重篤化することがある。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と注意喚起している。本調査における OHSS の発現率は 5.2%（61/1,173 例）であり、承認時までの臨床試験の 7.0%（22/313 例）と比べて発現状況や重症度に大きな差はないこと等から、現時点で新たな対応は不要と考える。また、アナフィラキシー反応に関しては、本剤の承認審査時にアナフィラキシー反応の発現症例における抗チャイニーズハムスター卵巣抗体の測定が求められたことから、国内第Ⅲ相試験で使用した測定方法と同様の方法にて測定する体制を整えた上で調査を実施した。本調査ではアナフィラキシー反応は発現せず、抗体測定を実施した症例もなかった。アナフィラキシー反応に関しては、本剤の添付文書の「重大な副作用」の項において、「アナフィラキシー反応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し、適切な処置を行うこと。」と注意喚起しており、現時点で新たな対応は不要と考える。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、身長、体重、Body Mass Index (BMI)、喫煙歴、入院・外来、使用理由、妊娠歴の有無及び妊娠回数、分娩歴の有無及び分娩回数、不妊期間、不妊治療歴の有無及び各不妊治療歴（クロミフェン療法、ゴナドトロピン療法、クロミフェン療法+ゴナドトロピン療法、アロマターゼインヒビター療法、アロマターゼインヒビター療法+ゴナドトロピン療法、その他）の有無、既往歴の有無及び各既往歴（OHSS、卵管疾患、血栓塞栓症、その他）の有無、家族歴の有無及び各家族歴（血栓塞栓症、乳癌、その他）の有無、合併症の有無及び各合併症（腎機能障害、肝機能障害、糖尿病、高脂血症、高血圧、心疾患、非活動性視床下部腫瘍、非活動性下垂体腫瘍、その他）の有無、アレルギー歴の有無、治療開始時の臨床所見（婦人科学的診察所見及び子宮頸部細胞診）、平均投与量、投与サイクル数、総投

与量、平均投与回数（サイクル）、平均開始投与量（サイクル）、総投与量（サイクル）及び併用薬剤の有無及び各併用薬剤（ヒト絨毛性ゴナドトロピン（以下、「hCG」）製剤、ヒト閉経期ゴナドトロピン（以下、「hMG」）製剤、卵胞刺激ホルモン（以下、「FSH」）製剤、クロミフェン製剤、経口避妊剤、その他の黄体ホルモン製剤等）の有無が検討された。その結果、年齢、身長、使用理由、既往歴の有無、OHSS の既往歴の有無、総投与量、平均投与回数（サイクル）、総投与量（サイクル）及び hMG 製剤併用の有無により副作用発現率に有意差が認められた（Fisher 直接確率計算法、順序尺度の場合は Cochran-Armitage 検定）。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

年齢が「30 歳未満」、「30 歳以上 35 歳未満」、「35 歳以上 40 歳未満」及び「40 歳以上」の患者における副作用発現率はそれぞれ 11.7%（27/230 例）、9.3%（40/430 例）、4.2%（17/402 例）及び 4.5%（5/111 例）であった。年齢区分別に発現した副作用を検討したところ、年齢が低い区分ほど OHSS の発現率が高い傾向が認められた。一般的に、卵巣機能が高く反応性が高い若い女性では、OHSS のリスクが高いことが知られており、本調査でも同様の結果が示されたと考える。

身長が「155 cm 未満」、「155 cm 以上 160 cm 未満」、「160 cm 以上 165 cm 未満」、「165 cm 以上 170 cm 未満」及び「170 cm 以上」の患者における副作用発現率はそれぞれ 9.3%（23/247 例）、9.5%（38/398 例）、5.5%（20/365 例）、3.8%（5/130 例）及び 6.5%（2/31 例）であった。身長区分別に発現した副作用を検討したが、特徴的な傾向は認められなかった。

使用理由が「第 1 度無月経」、「無排卵周期症」、「多嚢胞性卵巣症候群」、「複数理由」及び「適応外」の患者における副作用発現率はそれぞれ 8.1%（5/62 例）、3.4%（10/296 例）、12.4%（48/388 例）、18.8%（3/16 例）及び 5.8%（23/399 例）であった。使用理由が「多嚢胞性卵巣症候群」の患者での OHSS の発現率 8.8%（34/388 例）は、他の使用理由別での発現率（「第 1 度無月経」：4.8%（3/62 例）、「無排卵周期症」：2.4%（7/296 例）、「適応外」：4.0%（16/399 例））より高かったが、これは多嚢胞性卵巣症候群が OHSS のリスク因子であることから（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 厚生労働省）、使用理由である多嚢胞性卵巣症候群による影響が考えられた。

既往歴「有」の患者の副作用発現率は 12.3%（32/260 例）であり、「無」の患者の 6.2%（56/899 例）より高かった。いずれの患者においても、発現した主な副作用は OHSS 及び双胎妊娠であり、既往歴の有無により副作用に特徴的な傾向は認められなかった。また、主な既往歴は OHSS（51 例）及び卵巣疾患（41 例）であり、それぞれの有無別に発現した副作用を検討したところ、卵巣疾患の既往歴の有無では特徴的な傾向は認められなかったが、OHSS の既往歴「有」の患者では「無」の患者より OHSS の発現率が高かった（OHSS の既往歴「有」：23.5%（12/51 例）、「無」：4.4%（49/1,122 例））。OHSS の既往歴は OHSS のリスク因子であることから（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 厚生労働省）、本調査でも同様の結果が示されたと考える。

総投与量が「300 IU 未満」、「300 IU 以上 600 IU 未満」、「600 IU 以上 900 IU 未満」、「900 IU 以上 1,200 IU 未満」、「1,200 IU 以上 1,500 IU 未満」、「1,500 IU 以上 1,800 IU 未満」及び「1,800 IU 以上」の患者における副作用発現率はそれぞれ 5.6%（5/89 例）、6.8%（16/236 例）、4.2%（7/167 例）、9.5%（20/210 例）、4.6%（6/130 例）、8.8%（7/80 例）及び 10.7%（28/261 例）であった。総投与量別に発現した副作用を検討したが、特徴的な傾向は認められなかった。

平均投与回数（サイクル）が「3 回未満」、「3 回以上 7 回未満」、「7 回以上 11 回未満」、「11 回以上 15 回未満」及び「15 回以上」の患者における副作用発現率はそれぞれ 4.3%（4/92 例）、6.8%（27/399 例）、7.4%（30/405 例）、6.0%（11/184 例）及び 18.3%（17/93 例）であり、平均

投与回数（サイクル）「15回以上」の患者で特に高く、発現率が最も高かったのは OHSS（14.0%（13/93例））であった。

総投与量（サイクル）が「300 IU 未満」、「300 IU 以上 450 IU 未満」、「450 IU 以上 600 IU 未満」、「600 IU 以上 750 IU 未満」、「750 IU 以上 900 IU 未満」、「900 IU 以上 1,150 IU 未満」及び「1,150 IU 以上」の患者における副作用発現率はそれぞれ 4.3%（7/163例）、1.3%（2/154例）、9.2%（19/206例）、6.2%（9/145例）、7.4%（7/95例）、11.5%（22/192例）及び 10.6%（23/218例）であった。総投与量（サイクル）別に発現した副作用を検討したところ、「300 IU 未満」、「300 IU 以上 450 IU 未満」、「450 IU 以上 600 IU 未満」、「600 IU 以上 750 IU 未満」、「750 IU 以上 900 IU 未満」、「900 IU 以上 1,150 IU 未満」及び「1,150 IU 以上」の患者における OHSS の発現率はそれぞれ 0.6%（1/163例）、0.6%（1/154例）、6.3%（13/206例）、4.1%（6/145例）、6.3%（6/95例）、7.8%（15/192例）及び 8.7%（19/218例）であり、総投与量（サイクル）の増加に伴って高くなる傾向が認められた。

hMG 製剤の併用「有」の患者の副作用発現率は 11.6%（24/207例）であり、「無」の患者の 6.7%（65/966例）より高かった。いずれの患者においても、発現した主な副作用は OHSS 及び双胎妊娠であり、hMG 製剤の併用の有無により副作用に特徴的な傾向は認められなかったが、hMG 製剤の併用「有」の患者では「無」の患者より OHSS の発現率が高かった（hMG 製剤の併用「有」：8.2%（17/207例）、「無」：4.6%（44/966例））。

平均投与回数（サイクル）が「15回以上」の患者、総投与量（サイクル）が比較的多い区分の患者及び hMG 製剤の併用「有」の患者における OHSS の発現率が高い傾向が認められたことについては、ゴナドトロピン製剤の投与量増加は OHSS のリスク因子であることから（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 厚生労働省）、本調査でも同様の結果が示されたと考える。

以上より、申請者は、本剤の安全性について、現時点で新たな対応は必要ないと考えると説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）はこれを了承した。

2-2 有効性

2-2-1 有効性評価

安全性解析対象症例 1,173 例から、適応外使用（原因不明不妊 197 件、生殖補助療法（以下、「ART」）195 件等）411 例を除外した 762 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性の主要項目は排卵、副次的項目は妊娠¹⁾、臨床的妊娠²⁾、多胎妊娠とされた。治療効果として排卵「有」と評価された症例、及び、治療効果として排卵は「無」又は「不明」と評価されたが、排卵日以降（hCG 製剤投与後若しくは該当サイクルの本剤投与後）の血清中プロゲステロン値が 5 ng/mL 以上であった症例又は該当サイクルで妊娠「有」の症例が排卵症例と定義され、有効例とされた。

有効性解析対象症例 762 例における有効例の割合（以下、「排卵率」）は 86.0%（655/762例）であり、妊娠、臨床的妊娠及び多胎妊娠が認められた症例の割合（以下、それぞれ「妊娠率」、「臨床的妊娠率」及び「多胎妊娠率」）はそれぞれ 24.0%（183/762例）、23.1%（176/762例）及び 2.0%（15/762例）であった。申請者は、承認時までの臨床試験と比較するために集計した、本調査での 1 サイクル目の排卵率、妊娠率、臨床的妊娠率及び多胎妊娠率はそれぞれ 80.1%

¹⁾ 調査票の治療効果欄において妊娠「有」とされた症例

²⁾ 調査票の治療効果欄において妊娠「有」とされた症例、かつ、後期観察期間の超音波検査で胎嚢の数が 1 以上の症例

(610/762 例)、13.0% (99/762 例)、12.6% (96/762 例) 及び 1.4% (11/762 例) であり、承認時までの臨床試験での排卵率³⁾ 79.1% (102/129 例)、妊娠率⁴⁾ 17.8% (23/129 例)、臨床的妊娠率⁵⁾ 17.1% (22/129 例) 及び多胎妊娠率 2.3% (3/129 例) と比較して有意差はなかった (Fisher 直接確率計算法) と説明した。

2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子と同様の因子 (身長及び体重を除く) が検討された。その結果、分娩歴の有無、不妊治療歴 (ゴナドトロピン療法) の有無、卵管疾患の既往歴の有無、平均投与量、投与サイクル数、平均投与回数 (サイクル)、平均開始投与量 (サイクル)、総投与量 (サイクル)、併用薬剤の有無、hCG 製剤併用の有無及びその他の黄体ホルモン製剤等併用の有無により排卵率に有意差が認められ (Fisher 直接確率計算法、順序尺度の場合は Cochran-Armitage 検定)、申請者は以下のように説明した。

分娩歴「有」の患者の排卵率 91.7% (166/181 例) は「無」の患者の排卵率 84.1% (488/580 例) より高く、過去に妊娠・出産に至っている分娩歴「有」の患者に比較的妊娠しやすい患者が多く含まれていた可能性が考えられた。

不妊治療歴 (ゴナドトロピン療法) 「有」の患者の排卵率は 81.3% (135/166 例) であり、「無」の患者の排卵率 88.5% (500/565 例) より低かった。ゴナドトロピン療法は、最も強力な排卵誘発法の一つであり、不妊治療歴 (ゴナドトロピン療法) 「有」の患者には、過去の不妊治療が奏効しなかった卵巣の反応性の低い患者が多く含まれていた可能性が考えられた。

卵管疾患の既往歴「有」の患者の排卵率は 68.4% (13/19 例) であり、「無」の患者の 86.4% (642/743 例) より低かったが、卵管疾患の既往歴「有」の患者は 19 例と少数であったことから、偶発的に有意差が認められた可能性も考えられる。

平均投与量が「50 IU 未満」、「50 IU 以上 100 IU 未満」、「100 IU 以上 150 IU 未満」、「150 IU 以上 200 IU 未満」及び「200 IU 以上」の患者における排卵率はそれぞれ 96.3% (103/107 例)、84.7% (455/537 例)、92.6% (50/54 例)、73.8% (45/61 例) 及び 66.7% (2/3 例) であった。平均投与量が高い区分の患者で排卵率が低い傾向が認められていることについては、患者の卵巣の反応性を反映した結果であると考えられる。

投与サイクル数が「第 1 サイクル」、「第 2 サイクル」、「第 3 サイクル」、「第 4 サイクル」及び「第 5 サイクル以上」の患者における排卵率はそれぞれ 77.8% (319/410 例)、92.0% (149/162 例)、100% (77/77 例)、98.6% (72/73 例) 及び 95.0% (38/40 例) であった。投与サイクル数が多い区分の患者で排卵率が高い傾向が認められていることについては、第 2 サイクル以降では前回サイクルの患者の卵巣の反応性に基づき用量調節が行われた結果と考える。

1 サイクルにおける平均投与回数が「3 回未満」、「3 回以上 7 回未満」、「7 回以上 11 回未満」、「11 回以上 15 回未満」及び「15 回以上」の患者における排卵率はそれぞれ 94.4% (51/54 例)、86.0% (185/215 例)、91.3% (232/254 例)、82.9% (126/152 例) 及び 70.1% (61/87 例) であった。

1 サイクルにおける平均開始投与量が「75 IU 未満」、「75 IU 以上 112.5 IU 未満」、「112.5 IU 以上 150 IU 未満」、「150 IU 以上 187.5 IU 未満」及び「187.5 IU 以上」の患者における排卵率はそれぞれ 90.9% (159/175 例)、85.7% (432/504 例)、100% (12/12 例)、75.8% (50/66 例) 及び 40.0% (2/5 例) であった。

³⁾ 血清中プロゲステロン濃度が 5 ng/ml 以上に至った症例及び 5 ng/ml 未満であっても妊娠に至った症例の割合

⁴⁾ 尿中 β -hCG による妊娠検査で陽性となった症例の割合

⁵⁾ 超音波による妊娠検査で胎嚢が確認された症例の割合

1 サイクルにおける総投与量が「300 IU 未満」、「300 IU 以上 450 IU 未満」、「450 IU 以上 600 IU 未満」、「600 IU 以上 750 IU 未満」、「750 IU 以上 900 IU 未満」、「900 IU 以上 1,150 IU 未満」及び「1,150 IU 以上」の患者における排卵率はそれぞれ 95.9% (117/122 例)、89.4% (93/104 例)、86.3% (120/139 例)、90.0% (90/100 例)、81.2% (56/69 例)、84.9% (101/119 例) 及び 71.6% (78/109 例) であった。

1 サイクルにおける平均投与回数が多い区分の患者、1 サイクルにおける平均開始投与量が多い区分の患者及び1 サイクルにおける総投与量が多い区分の患者で排卵率が低い傾向が認められていることについては、患者の卵巢の反応性を反映した結果であると考ええる。

併用薬剤「有」の患者の排卵率は 91.7% (645/703 例) であり、「無」の患者の 17.2% (10/58 例) より高かった。hCG 製剤の併用「有」の患者の排卵率は 94.6% (580/613 例) であり、「無」の患者の 50.3% (75/149 例) より高かった。その他の黄体ホルモン製剤等の併用「有」の患者の排卵率は 96.2% (279/290 例) であり、「無」の患者の 79.7% (376/472 例) より高かった。本剤は卵胞発育を刺激するものであり、添付文書の【用法及び用量】の項にも「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。」と記載があるように、最終的な排卵を誘起するためには hCG 製剤等の併用薬の投与が必要であることが示されたと考える。

以上より、申請者は、本剤の有効性について、現時点で特段の対応は必要ないと考えたと説明し、機構はこれを了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

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

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 1 例収集されたが、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例として 1 例収集されたが、排卵は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 1 例収集されたが、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例として 1 例収集されたが、排卵は認められなかった。

機構は、本調査より抽出された特別な背景を有する患者（腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）に関する申請者の説明を了承した。

3. 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査は、本剤の使用成績調査で妊娠に至った妊娠症例が対象とされ、妊娠症例の妊娠・出産及び出生児に関する情報が収集された。

3-1 妊産婦

3-1-1 安全性

収集された 71 例が安全性解析対象症例とされた。申請者は、副作用は 3 例に 5 件（自然流産が 2 件、早産児、早産及び低出生体重児が各 1 件）認められたが（副作用発現率は 4.2% (3/71 例)）、いずれも使用上の注意から予測できる既知の副作用であったと説明した。

本調査の対象は本調査への同意が取得できた妊娠症例であり、同意取得手順の不備により、集計に含めることができなかった症例が 23 例あった。そのうち、調査票が収集された症例は

19 例で、契約期間外症例 2 例を除く 17 例に副作用は認められなかった。

3-1-2 有効性

安全性解析対象症例 71 例から、適応外使用（ART 15 件、男性不妊及び原因不明不妊 各 2 件等：重複集計）16 例を除外した 55 例が有効性解析対象症例とされた。

出生児が 1 名以上確認できている症例を出生症例とし、有効性は、出生率（出生症例の割合）で評価された。申請者は、以下のように説明した。有効性解析対象症例 55 例のうち、出生症例は 51 例、流産症例は 4 例であり、出生率は 92.7%（51/55 例）であった。国内第Ⅲ相試験における出生率（妊娠の転帰が判明した症例のうちの出生症例の割合）は 94.4%（17/18 例）と比べ、大きな差はないと考える。

3-2 出生児

収集された 43 例が安全性解析対象症例とされ、いずれにも副作用は認められなかった。

以上より、申請者は、当該調査で収集された妊産婦及び出生児について、特段の問題点は認められなかったと説明し、機構はこれを了承した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集され、機構に報告された重篤な副作用は 46 例 56 件（使用成績調査 20 例 24 件、自発報告 26 例 32 件）であり、申請者は以下のように説明した。

再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 45 例 53 件であり、これらの転帰は回復 26 件、軽快 10 件、未回復 2 件及び不明 15 件であった。主な副作用は、OHSS が 31 件、稽留流産、多胎妊娠、早産児、双胎妊娠、胎児死亡及び子宮付属器捻転が各 2 件であった。承認時までの臨床試験と比較して副作用の発生傾向に注意すべき変化は認められず、現時点で新たな注意喚起は必要ないと判断した。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 3 例 3 件（卵巣出血、血便排泄及び出血が各 1 件）であり、卵巣出血の転帰は回復、血便排泄及び出血の転帰はいずれも不明であった。卵巣出血は、本剤投与後に妊娠が確認されたが、妊娠 6 週に卵巣出血が発現し、完全流産と診断された。血便排泄及び出血は、いずれも患者からの報告であり、医療機関の特定に至らなかったために情報が不足しており、本剤との関連性は評価できなかった。2 件以上集積した事象はないことから、現時点で新たな安全確保措置を講じる必要はないと判断した。今後も引き続き同様の報告に留意し、必要に応じて対応する。

再審査期間中に収集された未知の副作用（重篤な副作用を除く）は 38 例 45 件であった。主な副作用は鼻咽頭炎 3 件であったが、いずれも電話による問い合わせであり、詳細は不明であった。申請者は、本剤との関連性が強く疑われる症例は集積していないことから、現時点で新たな安全確保措置を講じる必要はないと判断したが、今後も引き続き同様の報告に留意し、必要に応じて対応すると説明した。

なお、再審査期間中に感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 相互作用

再審査期間中に、本剤の相互作用によると考えられる副作用は報告されていない。

6. 重大な措置、海外からの情報

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施されていない。

平成 28 年 10 月現在、米国、英国等世界 128 カ国で承認され、119 カ国で販売されている。再審査期間中に機構へ報告された国外の措置報告は 2 件であり、申請者は以下のように説明した。

1 件は、米国の流通施設で冷凍機が故障し、規定を超えた温度上昇が貯蔵庫で発生したために、製品回収を実施したものであるが、流通先が米国内の 3 州に限定されることから、本邦における対応は不要と判断した。

1 件は、イタリア等の諸外国において、製造過程における環境モニタリング試験にて逸脱が認められたことから、小売レベル（薬局、病院及び卸売業者）における本剤（ゴナールエフ皮下注ペン 900）の回収を実施したものであるが、該当ロットは本邦へ流通しないことが確認されていることから、対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 研究報告

再審査期間中に機構へ報告された研究報告は 1 件であり、申請者は以下のように説明した。

オランダにおいて、不妊症と診断された 54,362 人の患者を対象として、不妊治療薬の子宮体癌発症リスクへの影響を後向きコホート試験で検討した結果、過去のゴナドトロピン製剤の使用が子宮体癌のリスクを増加させ、クロミフェン及び hCG にもその可能性があり、高用量及び長期投与ではリスクがより高くなるという報告であり、当該試験の対象患者の多くは、子宮体癌の平均的な発現年齢には至っていないことから、今後とも継続して注視する必要があるとしている。

国内症例を検討したところ、生殖器癌を発現した症例の集積はなかったこと、及び、エストロゲン依存性腫瘍については、本剤の添付文書の禁忌に「エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者」を記載する等して注意喚起していることから、現時点において、当該研究報告に基づき、添付文書の「使用上の注意」の改訂等の安全確保措置は必要ないと判断したが、今後も同様の情報の収集に努め、必要に応じて対応する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

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

以上