

## 再審査報告書

令和 7 年 10 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	オビドレル皮下注シリンジ 250 μg
有 効 成 分 名	コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	メルクバイオファーマ株式会社※
承 認 の 効 能 ・ 効 果	視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵における排卵誘発及び黄体化 生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化
承 認 の 用 法 ・ 用 量	コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）として 250 μg を単回皮下投与する。
承 認 年 月 日	平成 28 年 9 月 28 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	※：平成 31 年 4 月 1 日付けでメルクセローノ株式会社から社名が変更された。

提出された資料から、本品目について、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（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

オビドレル皮下注シリソジ 250 µg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>卵巢過剰刺激症候群（以下、「OHSS」）及びその合併症</li> <li>血栓塞栓症</li> <li>アレルギー／過敏症反応</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>先天異常</li> <li>生殖器系癌（乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌）</li> <li>多胎妊娠</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における有効性</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> OHSS 及びその合併症、血栓塞栓症、アレルギー／過敏症反応
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録、連続調査方式
対象患者	本剤の承認効能・効果に対して、本剤を投与し、調査への参加に同意した患者 在宅自己注射については、本剤を初めて在宅自己注射にて投与し、調査への参加に同意した患者
実施期間	平成 29 年 9 月～令和 2 年 3 月
目標症例数	安全性解析対象症例として 320 例 <ul style="list-style-type: none"> <li>「視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵における排卵誘発及び黄体化」（以下、「OI」）として 180 例（安全性解析対象症例として 150 例）</li> <li>「生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化」（以下、「ART」）として 180 例（安全性解析対象症例として 150 例）</li> <li>「在宅自己注射」として 30 例（安全性解析対象症例として 20 例）</li> </ul>
観察期間	本剤投与日又は胚移植日から 6 週間とし、当該サイクルの妊娠継続の確認をもって観察期間終了とする。観察が不可能となった場合は最終観察日を観察期間とする。 OI 患者：本剤投与日から 6 週間 ART 患者：本剤投与日を観察期間開始日とし、本剤投与後 1 回目の新鮮胚移植日又は凍結融解胚移植日より 6 週間後まで 妊娠経過観察期間 観察期間終了時点で妊娠の継続が確認されている場合、調査票上の観察期間終了日を基点とする最長 1 年間を妊娠経過観察期間と設定し、妊娠の転帰及び児の所見について可能な限り観察する。
実施施設数	33 施設
収集症例数	419 例

安全性解析対象症例数	419 例
有効性解析対象症例数	419 例
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表の概要

企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表	
目的	製造販売後における副作用発現状況の最新情報を提供する。
安全性検討事項	OHSS 及びその合併症、血栓塞栓症、アレルギー／過敏症反応、多胎妊娠、先天異常、生殖器系癌（乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌）
具体的な方法	・製造販売後における重要な特定されたリスクや重要な潜在的リスクの発現状況等の最新情報を提供する。 ・再審査期間中は安全性定期報告提出毎に、それ以降は1年毎に更新する。
実施期間	販売開始（平成29年3月）～継続中

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象419例における副作用発現割合は4.1%（17/419例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験：EMR701173\_002試験）における副作用発現割合38.9%（21/54例）を上回ることはなかった。発現した主な副作用は、OHSS 13例、早期流産2例であり、胎児又は出生児に係る副作用は早期流産2例であった。

安全性検討事項のうち、使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表5のとおりであり、承認時までの副作用発現状況と比べて、追加の対応が必要となる新たな問題は認められなかった。

表5 使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	419 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な特定されたリスク		
OHSS	0	13 (3.1%)
OHSSの合併症	0	0
血栓塞栓症	0	0
アレルギー／過敏症反応	0	1 (0.2%)
重要な潜在的リスク		
生殖器系癌（乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌）	0	0
多胎妊娠*	0	0
先天異常	0	0

各検討事項の定義は別添参照

MedDRA/J version (27.0)

\*：有害事象として報告されたものが対象とされた

適応症別の副作用発現割合は、OI患者1.5%（3/202例）、ART患者6.5%（14/217例）であり、ART患者で副作用発現割合が高かったが、EMR701173\_002試験を上回ることはなかった。ART患者で主に発現した副作用はOHSSが12例であり、原則として単一排卵を目指す排卵誘発よりも多くの卵子を得るために生殖補助医療で実施される調節卵巣刺激においてOHSSが発現しやすいこ

との影響と考えた。なお、再審査期間中に OHSS の報告数の増加及び不適切な治療継続が認められたことから、令和 4 年 4 月及び 10 月に「PMDA からの医薬品適正使用のお願い」が発出され、企業ホームページにおいても医療関係者向けに適正使用を促す文書を公開した。さらに、令和 5 年 3 月に添付文書の「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」等の項で OHSS とその関連事象及び適正使用についての注意喚起を行った。当該活動以降、出荷数量あたりの OHSS の副作用報告数は低値を保っている。

また、在宅自己注射症例における副作用発現割合は 2.2% (1/46 例) であり、非自己注射症例における副作用発現割合 4.3% (16/373) を上回ることはなかった。

なお、観察期間終了時点で妊娠が継続していることが確認された症例の胎児の転帰は、OI 患者の胎児 19 例<sup>1)</sup>いずれも生産であり、ART 患者の胎児 23 例<sup>2)</sup>は、生産 17 例、流産 4 例、不明<sup>3)</sup>2 例であった。

以上の検討から、本剤の使用実態下の安全性について特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

#### 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 46 例 54 件、予測できない重篤な副作用は 5 例 5 件、予測できない非重篤な副作用は 33 例 46 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 2 件以上収集された副作用は表 6 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。なお、非重篤の副作用として、患者からの自己注射に関連する事象の報告が多く、また、患者による誤用等による不適正使用<sup>4)</sup>が散見されたことから、本剤の取扱説明書の作成とその改訂、製品への同梱、ホームページでの提供等により適切な使用方法の普及に努めている。

<sup>1)</sup> OI 患者 22 例のうち、妊婦の転院 4 例及び未記載 1 例を除く 19 例 (多胎の場合は可能な範囲で胎児ごとに集計)

<sup>2)</sup> ART 患者 26 例のうち、転帰情報未記載の 3 例を除く 23 例

<sup>3)</sup> 転院により転帰不明 1 例、分娩施設へ紹介したため不明 1 例

<sup>4)</sup> 主な内容：過少量投与（薬液をこぼす、シリンジ内への薬液の残留等）、注射針の問題（キャップを外す際に針を曲げた等）、誤った使い方（空気の除去、注射針を再度刺した、誤って注射針に触れた・刺した等）、保管方法（冷所保存に関する問合せ等）、投与スケジュールの逸脱

表6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類*	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	37	51	5	5	33	46
精神障害	3	3	0	0	3	3
注射恐怖	2	2	0	0	2	2
心臓障害	2	2	0	0	2	2
動悸	2	2	0	0	2	2
胃腸障害	3	3	1	1	2	2
腹部膨満	2	2	1	1	1	1
皮膚および皮下組織障害	4	4	0	0	4	4
そう痒症	2	2	0	0	2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	17	22	0	0	17	22
注射部位腫瘍	3	3	0	0	3	3
発熱	2	2	0	0	2	2
注射部位分泌	7	7	0	0	7	7

※：合計以外は2件以上発現した副作用とその器官別大分類のみを示す。

MedDRA/J version 27.0

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の有効性解析対象症例419例のうち、OI患者における排卵及びART患者における採卵が観察された割合は表7のとおりであった。

表7 本剤投与後の有効性評価

	症例数	排卵症例数 (割合%) *1	採卵数(個) *2 (平均値±標準偏差)	生化学的妊娠症例 *3 数(割合%)	臨床的妊娠症例 *4 数(割合%)
OI患者	202	181 (89.6)	6.7±5.1	0	24 (11.9)
	196	175 (89.3)		0	24 (12.2)
	6	6 (100)		0	0
ART患者	217		6.7±5.1	14 (6.5)	35 (16.1)
	177		6.8±5.2	12 (6.8)	30 (16.9)
	40		6.5±4.8	2 (5.0)	5 (12.5)
承認時までの臨床試験 (EMR701173_002試験 [OI患者対象])					
医療機関投与	54	54 (100)		2 (3.7)	16 (29.6)
承認時までの海外臨床試験 (7648試験、7927試験 [ART患者対象])					
7648試験 医療機関投与	88		11.6±6.5	4 (4.5)	31 (35.2)
7927試験 医療機関投与	94		13.6±0.8	4 (4.3)	33 (35.1)

※1：排卵が確認できた合計症例数/OIの適応症で本剤を投与した合計症例数×100(%)。排卵の定義は以下のとおり。

使用成績調査：黄体期の血清プロゲスチン値の規定なし、超音波検査又は妊娠の転帰により確認される。

臨床試験：黄体期中期の血清プロゲスチン値5ng/mL以上又は5ng/mL未満で臨床的妊娠が確認される。

※2：使用成績調査：卵胞平均径が16mm以上の卵胞から採卵された合計卵子数

7648試験：ヒト絨毛性腺刺激ホルモン(以下、「hCG」)投与日に径10mm超であった卵胞数あたりの採卵数

7927試験：hCG投与日の卵胞数(10mmを超えるもの)あたりの採卵数

※3：血清hCG検査にて陽性(10IU/L以上)が確認され、かつ臨床的妊娠に至らない症例とされた。なお、血清hCG検査が行われた症例数は、OI患者8例、ART患者106例であり、血清hCG測定が行われなかった症例は、生化学的妊娠の判定が行われなかつた又は尿中hCG検査(血清hCG検査に対して陽性判定感度は低い)で代替された可能性がある。

※4：超音波検査で1つ以上の胎嚢が確認された症例とされた。

承認時までの臨床試験では、OI患者は排卵率、ART患者は採卵数を主要評価項目としており、使用成績調査と臨床試験の患者背景の違い等から直接比較することは困難であるが、OI患者の排卵率は臨床試験を下回ったものの大きく異なることはなく、ART患者の採卵数は臨床試験を下回

った。ART 患者の採卵数が少ない理由として、使用成績調査の登録患者の年齢が高いこと（使用成績調査の平均 37.1 歳、臨床試験の平均 32.8 歳（7648 試験）、32.9 歳（7927 試験）<sup>5)</sup> 及び国内外の卵巢刺激方法の違い<sup>6)</sup>による影響と考えた。また、使用成績調査の臨床的妊娠の割合は OI 患者、ART 患者共に承認時までの臨床試験を下回ったものの、それぞれ以下の点から、使用成績調査では、臨床試験と比較してより広い背景を持つ患者が登録されたことによるものであると考えた。

- ・OI 患者：使用成績調査の患者のうち、臨床試験と同一の方法により卵胞発育刺激が行われた患者集団の臨床的妊娠の割合は 21.6%（8/37 例）であり、臨床試験の臨床的妊娠の割合と大きく異ならなかったこと。
- ・ART 患者：使用成績調査の患者のうち、7648 試験及び 7927 試験の対象であった新鮮胚移植を実施しており、かつ、選択基準を満たした集団の臨床的妊娠の割合及び生化学的妊娠の割合は、医療機関投与症例ではそれぞれ 23.8%（15/63 例）及び 11.1%（7/63 例）、在宅自己注射症例ではそれぞれ 7.1%（2/28 例）及び 17.9%（5/28 例）であったこと。

なお、OI 患者の生化学的妊娠割合の低さについては、血清プロゲステロン値の検査が行われた症例が非常に少ない（194/202 例で未実施）ことが原因と判断された。

以上の検討から、使用実態下における本剤の有効性に特段の問題はないと考えた。

## 6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

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していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなく、再審査申請時点で対応中の事案はない。

5) 表 使用成績調査と臨床試験の年齢区分別の採卵数

年齢区分	採卵数（個）（平均値±標準偏差）		
	7648 試験	7927 試験	使用成績調査（ART）
20 歳以上 25 歳未満	15（1）	17.8±5.3（4）	—
25 歳以上 30 歳未満	11.9±6.2（17）	18.9±7.6（21）	12.7±4.9（11）
30 歳以上 35 歳未満	12.2±6.6（43）	14.6±7.7（44）	8.0±5.3（53）
35 歳以上 40 歳未満	10.6±6.8（27）	11.1±5.1（20）	6.2±4.3（80）
40 歳以上 45 歳未満	—	—	5.6±5.2（66）
45 歳以上	—	—	4.5±2.6（6）

—：該当症例なし

<sup>6)</sup> 高刺激法：調節卵胞刺激又はその他の刺激法でゴナドトロピンの開始用量が 225 IU 以上、マイルド法：クロミフェン、アロマターゼ阻害薬等とゴナドトロピン【開始用量 150 IU 以下】を併用、ミニマル法：主にクロミフェン、アロマターゼ阻害薬を投与。なお、承認時までの海外臨床試験（7648 試験及び 7927 試験）は全症例が高刺激法に該当した。

表 使用成績調査の卵胞刺激方法別の採卵数

卵胞刺激方法	症例数	採卵数（個）（平均値±標準偏差）
高刺激法	155	7.2±5.1
マイルド法	38	5.6±4.8
ミニマル法	9	1.8±1.4
上記以外のその他の刺激法	2	5.5±6.4

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

## 安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義において MedDRA を省略し、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。
重要な特定されたリスク	
OHSS	PT：卵巣過剰刺激症候群
OHSS の合併症	医学専門家を含む社内検討会にて OHSS の合併症として判断された事象
血栓塞栓症	SMQ：「塞栓および血栓」に包含される PT
アレルギー／過敏症反応	SMQ：「アナフィラキシー反応」、「血管浮腫」、「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態」(いずれも広域)に包含される PT
重要な潜在的リスク	
生殖器系癌（乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌）	SMQ：「悪性乳房腫瘍」、「悪性度不明の乳房腫瘍」、「悪性卵巣腫瘍」、「悪性度不明の卵巣腫瘍」、「生殖器の前癌状態」、「悪性子宮／卵管腫瘍」、「悪性度不明の子宮／卵管腫瘍」(いずれも狭域)に包含される PT
多胎妊娠	PT：多胎妊娠、双胎妊娠
先天異常	SMQ：「先天性、家族性および遺伝性障害」(狭域)に包含される PT

MedDRA/J version (27.0)