

審査報告書

平成 16 年 12 月 28 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] ピュレゴン注 75、同 150（フォリスチム注 75、同 150 に変更予定）
[一般名] フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）
[申請者] 日本オルガノン株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 4 月 15 日
[剤型・含量] 注射液剤：1 バイアル 0.5mL 中にフォリトロピンベータ（遺伝子組換え）として 75 国際単位又は 150 国際単位を含有
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]

構造式：総アミノ酸 92 個及び 111 個（ α 及び β -サブユニット、図 1 及び図 2 参照）

分子式及び分子量：

α -サブユニット（ $C_{437}H_{682}N_{122}O_{134}S_{13}$ ：10,206）

β -サブユニット（ $C_{538}H_{833}N_{145}O_{171}S_{13}$ ：12,485）

化学名：follicle-stimulating hormone, glycoform β

α -subunit：chorionic gonadotropin(human α -subunit protein moiety reduced)

β -subunit：follicle-stimulating hormone(human β -subunit protein moiety reduced)

本質：

（日本名）ヒト胎盤に由来するヒト胎盤性性腺刺激ホルモン α -サブユニットゲノム DNA 及びヒト下垂体卵胞刺激ホルモン β -サブユニットゲノム DNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される、92 個のアミノ酸残基（ $C_{437}H_{682}N_{122}O_{134}S_{13}$ ；分子量：10,206）をもつ α -サブユニット及び 111 個のアミノ酸残基（ $C_{538}H_{833}N_{145}O_{171}S_{13}$ ；分子量：12,485）をもつ β -サブユニットからなる糖たん白質（分子量：約 35～45kD；二本鎖型）

（英名）glycoprotein(molecular weight : ca. 35～45kD; two-chain form) consisting of 92 amino acid residues as α -subunit($C_{437}H_{682}N_{122}O_{134}S_{13}$; molecular weight : 10,206) and 111 amino acid residues as β -subunit($C_{538}H_{833}N_{145}O_{171}S_{13}$; molecular weight : 12,485), produced in a Chinese hamster ovary cell by expression of a human chorionic gonadotropin α -subunit-genomic DNA and human pituitary follicle-stimulating hormone β -subunit-genomic DNA derived from human placenta

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

図1 フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）の α 及び β -サブユニットのアミノ酸配列

α -サブユニット:

1 **Ala-Pro-Asp-Val-Gln-Asp-Cys-Pro-Glu-Cys-Thr-Leu-Gln-Glu-Asn-**
16 **Pro-Phe-Phe-Ser-Gln-Pro-Gly-Ala-Pro-Ile-Leu-Gln-Cys-Met-Gly-**
31 **Cys-Cys-Phe-Ser-Arg-Ala-Tyr-Pro-Thr-Pro-Leu-Arg-Ser-Lys-Lys-**
46 **Thr-Met-Leu-Val-Gln-Lys-Asn-Val-Thr-Ser-Glu-Ser-Thr-Cys-Cys-**
61 **Val-Ala-Lys-Ser-Tyr-Asn-Arg-Val-Thr-Val-Met-Gly-Gly-Phe-Lys-**
76 **Val-Glu-Asn-His-Thr-Ala-Cys-His-Cys-Ser-Thr-Cys-Tyr-Tyr-His-**
91 **Lys-Ser**

β -サブユニット:

1 **Asn-Ser-Cys-Glu-Leu-Thr-Asn-Ile-Thr-Ile-Ala-Ile-Glu-Lys-Glu-**
16 **Glu-Cys-Arg-Phe-Cys-Ile-Ser-Ile-Asn-Thr-Thr-Trp-Cys-Ala-Gly-**
31 **Tyr-Cys-Tyr-Thr-Arg-Asp-Leu-Val-Tyr-Lys-Asp-Pro-Ala-Arg-Pro-**
46 **Lys-Ile-Gln-Lys-Thr-Cys-Thr-Phe-Lys-Glu-Leu-Val-Tyr-Glu-Thr-**
61 **Val-Arg-Val-Pro-Gly-Cys-Ala-His-His-Ala-Asp-Ser-Leu-Tyr-Thr-**
76 **Tyr-Pro-Val-Ala-Thr-Gln-Cys-His-Cys-Gly-Lys-Cys-Asp-Ser-Asp-**
91 **Ser-Thr-Asp-Cys-Thr-Val-Arg-Gly-Leu-Gly-Pro-Ser-Tyr-Cys-Ser-**
106 **Phe-Gly-Glu-Met-Lys-Glu**

◆: *N*-グリコシド結合型糖鎖結合部位

図2 フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）の糖鎖構造



*：残り 9%の構造は確立されていない

審査結果

平成 16 年 12 月 28 日

〔販売名〕 ピュレゴン注 75、同 150（フォリスチム注 75、同 150 に変更予定）
〔一般名〕 フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）
〔申請者〕 日本オルガノン株式会社
〔申請年月日〕 平成 14 年 4 月 15 日
〔審査結果〕

国内第Ⅲ相臨床試験成績を中心に検討を行い、さらに海外で実施された臨床試験を参考とした評価に基づいて、複数卵胞発育のための調節卵巣刺激における本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内第Ⅲ相臨床試験において、設定された初期用量及び被験者に応じた個別の用量調整により、主要評価項目とした採卵数において本剤の有効性が示されたと判断する。安全性については、症例数は限られるものの臨床使用上大きな問題となる有害事象は発現していないと判断するが、市販後において、卵巣過剰刺激症候群、血栓症及びその他の主要な副作用の発現率等について、海外データとも比較可能となる調査を行う必要があると考える。さらに、生殖補助医療において使用される薬剤である点を踏まえ、妊娠及び出産に関する市販後の情報収集が必要であると考ええる。

また、申請者より、本剤の販売名をフォリスチム注 75、同 150 と変更すること、本剤の製造工程で使用されている米国産ウシトランスフェリンを生物由来原料基準に適合したものに切り替えた後に輸入販売すること、原材料を切り替えた製剤の供給は平成 17 年後半を予定していること、さらに本剤の承認を得た後、尿由来の既承認製剤については遺伝子組み換え製剤に早期切り替えを行う意向であることの方針が提出されている。

以上について、原材料を切り替えた製剤の供給までには、しばらく時間を要する状況ではあるが、本剤の有効性及び安全性については評価できており、切り替え時期及び手続き等の事項についても申請者の方針を確認していることから、現在までに提出された資料に基づいて本剤を承認しても特に問題は生じないと考ええる。

以上、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

〔効能・効果〕 複数卵胞発育のための調節卵巣刺激

〔用法・用量〕 フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）として通常 1 日 150 又は 225 国際単位を 4 日間皮下又は筋肉内投与する。その後は卵胞の発育程度を観察しながら用量を調整し（通常 75～375 国際単位を 6～12 日間）、平均径 16～20mm の卵胞 3 個以上を超音波断層法により確認した後、胎盤性性腺刺激ホルモンにより排卵を誘起する。

審査報告（１）

平成 16 年 7 月 27 日

1. 申請品目

〔販売名〕	ピュレゴン注 75、同 150
〔一般名〕	フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）
〔申請者名〕	日本オルガノン株式会社
〔申請年月日〕	平成 14 年 4 月 15 日（輸入承認申請）
〔申請時効能・効果〕	生殖補助医療（体外受精・胚移植（IVF-ET）、配偶子卵管内移植（GIFT）、卵細胞質内精子注入法（ICSI）等）における複数卵胞発育のための調節卵巣刺激
〔申請時用法・用量〕	フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）として通常 1 日 150 又は 225 国際単位を 4 日間皮下又は筋肉内投与する。その後は卵胞の発育程度を観察しながら用量を調整し（通常 75～375 国際単位を 6～12 日間）、平均径 16～20mm の卵胞 3 個以上を超音波断層法により確認した後、胎盤性性腺刺激ホルモンにより排卵を誘起する。

2. 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

本審査報告においては、平成 16 年 4 月 1 日、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構等が統合され、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）が設立されたことに伴い、同日前に審査センターが行った照会・判断等も機構が行ったものとみなし以下の記載を行った。本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

フォリトロピンベータ（遺伝子組換え、本薬）は、遺伝子組換え技術の応用により製造される卵胞刺激ホルモン（recombinant follicle stimulating hormone、recFSH）であり、オランダ・オルガノン社により開発された。ヒトの FSH（hFSH）をコードする遺伝子をチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞由来の細胞株に形質導入することにより FSH を産生させ、その培養液中から分離・精製することにより本薬は製造される。本邦で現在使用されている FSH 製剤はヒト尿由来のゴナドトロピン製剤であり、閉経期の婦人の尿から分離・精製された閉経期尿性ゴナドトロピン（下垂体性性腺刺激ホルモン、human menopausal gonadotropin、hMG）及び高度に精製し不純物含量をより少なくした FSH（精製下垂体性性腺刺激ホルモン、uFSH-HP）を含有する。いずれの製剤も、卵胞の発育促進を目的として、間脳性（視床下部性）無月経、下垂体性無月経の排卵誘発の適用で使用されている。しかし、これら従来の FSH 製剤では、収集された尿の品質が一定しないこと、最終製剤に含まれるタンパク質等の不純物によるアレルギー反応等の問題及び hMG 製剤に共存している黄体形成ホルモン（human luteinizing hormone、LH）が影響を与える可能性が指摘されている。本剤は遺伝子組換え製剤であり、

高い生化学的純度及び特異的な FSH 活性を有し、ヒト由来の不純物が共存する可能性が殆どないこと、均質な製剤が得られ安定な供給が可能であること等の利点があるとしている。

本剤は、海外では、男性への適応として低ゴナドトロピン性性腺機能低下症における精子形成の回復、女性への適応として無排卵女性における排卵誘発及び生殖補助医療における調節卵巣刺激を目的として使用され、凍結乾燥製剤及び注射液剤 2 剤（バイアル製剤、カートリッジ製剤）の 3 剤型が上市されている。1995 年にニュージーランド、1996 年に欧州諸国、1997 年に米国で凍結乾燥製剤が承認され、今回本邦において承認申請された注射液剤（バイアル製剤）は、2003 年 3 月現在、57 カ国で承認されている。

今般、日本人及び欧米人女性を対象に単回及び反復投与により実施した薬物動態試験成績及び体外受精・胚移植（in vitro fertilization-embryo transfer、IVF-ET）施行予定の女性を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（ブリッジング試験）の評価に基づき、欧米人を対象とした hMG あるいは uFSH-HP との比較試験を加えた臨床データパッケージにより、本邦において調節卵巣刺激を効能とした承認申請がなされた。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本薬は、ヒト胎盤性性腺刺激ホルモン α -サブユニットゲノム DNA 及びヒト下垂体卵胞刺激ホルモン β -サブユニットゲノム DNA の発現により CHO 細胞で生産される、92 個のアミノ酸残基（ $C_{437}H_{682}N_{122}O_{134}S_{13}$ 分子量 10,206）をもつ α -サブユニット及び 111 個のアミノ酸残基（ $C_{538}H_{833}N_{145}O_{171}S_{13}$ 分子量 12,485）をもつ β -サブユニットからなる分子量約 35～45kDa の糖タンパク質である。N-グリコシド結合型糖鎖はアスパラギン残基（ α -サブユニット：52 及び 78 位、 β -サブユニット：7 及び 24 位）の計 4 箇所に結合し、recFSH の全分子量の約 36%を占めている。

本薬は、下記に示す方法で製造された。

hFSH 遺伝子の構築にあたり、hFSH の α -サブユニット遺伝子をクローニングするためのプローブは、米国ワシントン大学、I.Boime 博士より入手された。一方、hFSH の β -サブユニット遺伝子のプローブとしては、文献に報告されているアミノ酸配列に対応するオリゴヌクレオチドを合成したものが用いられた。これらのプローブにより、ヒト胎盤由来のゲノムライブラリーから hFSH の α -及び β -サブユニット各々の全構造遺伝子を有するクローンを得た。これら 2 種類の遺伝子をマウス白血病ウイルスエンハンサー、遺伝子プロモーター、SV40 初期遺伝子プロモーター及び SV40 初期遺伝子ターミネーターを有するプラスミドに組み込み、recFSH 発現プラスミドを構築した。このプラスミドをリン酸カルシウム・DNA 共沈殿法により宿主細胞である CHO-K1 株に導入し、選択培地を用いて形質転換細胞をクローニングすることにより、組換え体産生株を作製した。

本薬のセルバンクシステムは、マスターセルバンク（MCB）とワーキングセルバンク（WCB）からなり、MCB 及び WCB 作製時に、工程内管理試験、ウイルス試験、遺伝的特性試験等の各種試験が実施され、判定基準に適合することが確認されている。また、実生産規模にて培養した recFSH 製造終了後の細胞についても、工程内管理試験、ウイルス試験及び遺伝的特性試験が実施され、判定基準に適合することが確認されている。また、MCB 及び WCB を管理するために、MCB については解凍した MCB の生育率試験及び導入遺伝子の存在を確認するための蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）試験を WCB 作製時（少なくとも 年毎、近年はより頻繁に）に、WCB については

WCB の生育率試験及び FISH 試験を 年毎に行うこととされている。MCB の作製はこれまで 1 度行っており、約 年毎に新たな WCB を作製し、今後 年間は MCB の更新は予定していないが、将来的には初代 MCB から次代 MCB を作製する予定であるとしている。

本薬の製造方法は①培養工程、②精製工程よりなる。① 培養工程は、種培養工程、前培養工程及び本培養工程よりなる。WCB を %ウシ胎児血清 (FCS) 含有 培地で培養し、この種培養液を連続発酵槽で培養し、所定の細胞密度まで培養した後、培地を無血清 培地に切り替え、ろ過した培養上清のタンパク質濃度が一定濃度以下となった時点で本培養工程に移行し、無血清 培地で培養し上清を回収する。② 精製工程では、培養上清を 陰イオン交換、 固定アフィニティー及び 陽イオン交換カラムクロマトグラフ法により精製した後、限外ろ過法、 疎水性相互作用カラムクロマトグラフ法、限外ろ過法及びセファクリル ゲルろ過カラムクロマトグラフ法で分画し、ろ過後に凍結乾燥して原薬を製する。これらの培養及び精製工程には工程管理項目が定められている。なお、細胞を回収してから原薬までの投入量に対する recFSH の収率は ~ % (実生産スケール 5 ロット) であり、宿主細胞由来不純物 DNA、宿主細胞由来タンパク質、トランスフェリン、インスリン及び培地由来抗生物質は精製工程を経るにしたがい減少したとしている。ウイルスクリアランス試験にはマウス白血病ウイルスを含む 3 種のウイルスを用い高いクリアランス指数が得られたとしている。

本薬の構造・組成は、アミノ酸組成 (N 末端アミノ酸配列、C 末端アミノ酸配列、ペプチドマッピング、ジスルフィド結合、 α -及び β -サブユニット全アミノ酸配列) 及び糖組成 (糖鎖結合位置、糖組成分析、糖プロファイリング、糖鎖構造) により確認されている。また、物理的・化学的性質として、紫外吸収スペクトル、等電点 (等電点クロマトフォーカス法及びゲル等電点電気泳動法)、分子量 (SDS-PAGE 及びゲルろ過クロマトグラフ法)、サブユニットの分離 (HPLC) 及び高次構造、免疫化学的性質として、FSH のアロマトラーゼ活性化作用に対する FSH モノクローナル抗体の阻害作用及び酵素免疫法、生物学的性質として、精巢 FSH 受容体への結合能、下垂体切除幼若ラット卵巢のアロマトラーゼ活性化作用及び卵巢重量増加作用についての検討がなされている。以上より、 β -サブユニットは 111 個のアミノ酸残基からなる完全長のものと N 末端の 2 個のアミノ酸が欠如したものの混合物 (存在比約 1:1) であり、N 末端に不均一性が認められたが、これは recFSH の活性には影響しないと考えられること、糖鎖の基本構造は天然型 hFSH と類似していること、糖鎖中のシアル酸含量が本薬の FSH 生物活性 (*in vivo*) 発現に重要であること等が推定されている。さらに、不純物として目的物質由来不純物 (類縁物質 A*、 分解物 A*、 分解物 B*、 類縁物質 B* への解離、類縁物質 C* の形成) 及び製造工程不純物 (宿主細胞由来タンパク質及び DNA、FCS 由来タンパク質、ウシトランスフェリン、ブタインスリン) について検討がなされた。

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (生物学的試験、分子量、ペプチドマッピング、ゲル等電点電気泳動分布パターン)、pH、純度試験 (溶状、類縁物質 C*、類縁物質 B*、類縁物質 A*、宿主細胞由来タンパク質及び DNA、FCS 由来タンパク質、ウシトランスフェリン、ブタインスリン)、水分、タンパク質量、糖プロファイリング (Z 因子)、微生物限度試験、マイコプラズマ及び含量 (定量法) が設定されている。なお、原薬の安定性試験の結果より、 分解物 B* 及び 分解物 A* が存在する可能性は低いとして、これらは原薬の規格には設定していない。

製剤 (ピュレゴン注 75、同 150) は、1 バイアル (0.5mL) 中にフォリトロピンベータ (遺伝子組

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた。

換え)を 75 又は 150 卵胞刺激ホルモン国際単位 (IU) 含有する濃度違いの製剤であり、 を安定化剤及び等張化剤、クエン酸ナトリウム及び L-メチオニン安定化剤とし、ポリソルベート 20 を吸着防止剤、 及び を pH 調整剤とした注射液剤である。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (生物学的試験、分子量)、浸透圧比、pH、純度試験 (類縁物質 C*、類縁物質 B*、類縁物質 A*)、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、エンドトキシン試験、無菌試験、L-メチオニン含量、実容量及び含量 (定量法) が設定されている。

フォリトロピンベータ (遺伝子組換え) 標準物質として、自家一次標準物質及び二種類の常用標準物質 (カテゴリー A 及び B) が設定され、常用標準物質カテゴリー A は含量 (*in vivo* FSH 生物活性) 測定、同カテゴリー B は物理的・化学的性質に関する試験に使用している。自家一次標準物質及び常用標準物質カテゴリー A については WHO 国際標準品に対して、同カテゴリー B については自家一次標準物質に対してそれぞれ *in vivo* FSH 生物活性を規定している。

機構は主に以下の点を中心に検討を行った。

原薬の規格に設定しなかった項目として、エンドトキシン試験があるが、機構は、エンドトキシン試験は、GMP 管理下で製造される製剤の規格及び試験方法でも管理されており、本薬の規格及び試験方法としては採用しないとの申請者の説明を了承した。

また、機構は、組換え体の選択方法 (選択パラメーター)、セルバンクの作製方法、セルバンクの細胞特性試験の方法について詳細な説明を求めたところ、適切な説明がなされたことから、これらを了承した。また、培養工程 (培養のサイズ等)、精製工程及び製造工程で用いた動物由来成分の安全性についても詳細な説明を求めた。ウシトランスフェリン以外については現時点で必要な説明がなされている。本薬の製造工程に用いられたトランスフェリンは米国産のウシの血液由来であり、「米国産のウシ等由来物及びウシ等のせき柱骨等を原材料として製造される医薬品、医療用具等に関する品質及び安全性の確保について」薬食発第 0218004 号局長通知 (平成 16 年 2 月 18 日) が適応されるが、現時点では安全性を説明するための十分なデータは提出されていない。また、MCB 及び WCB の更新時に行うべき試験項目、判定基準等については、現在検討中であると回答されている。機構はこれらの情報の提出を待ち、本剤の製造に係る動物由来成分の安全性について最終的に判断を行う予定である。

ウイルスクリアランス試験について、本試験に用いられたウイルスは RNA ウイルスのみ (マウス白血病ウイルス、レオウイルス 3 型及びパラインフルエンザウイルス 3 型) であることから、本剤の DNA ウイルスに関する安全性について申請者の見解を求めたところ、カラムクロマトグラフ法によるウイルス粒子の除去という観点から、ゲノムの種類より、外皮の有無、粒子サイズ及び形状の多様性が重要なファクターと考え、前述の 3 種の RNA ウイルスを選択し、DNA ウイルスの粒子サイズ、形状、外皮等の特性もそれらに類似しているとの説明がなされた。また、DNA ウイルスについても試験を実施する予定であると回答している。

機構は、原薬のペプチドマッピングに関して、「 α -及び β -サブユニットのそれぞれの試料溶液及び標準溶液の各ピークの保持時間は同等である」と規定されているが、ピーク強度に関しても規格に設定するよう求めたところ、規格が改められた。

糖プロファイリングについて、糖鎖プロファイルから判定する方法を検討するよう求めた。申請者は以下のように説明した。本薬のシアロ糖鎖全体の仮想的電荷である Z 値と *in vivo* 生物活性の間に

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

は高い相関性が認められている。したがって、本試験規格の判定方法として、糖鎖プロファイルそのものではなく、Z 値を計算することは十分に有用なものである。機構は申請者の説明の妥当性について、他の項目について申請者から適切な回答がなされていないため、それらの回答の提出を待ち専門協議での議論を踏まえて判断する必要があると考えている。さらに、β-サブユニットの N 末端の構成比の測定値が製造時期により変動していたことから、品質の恒常性を確保するという観点から N 末端アミノ酸配列の異なる分子種の存在比率を規格に設定するよう求めたところ、ロット間のばらつきは大きいものの有効性及び安全性に影響しないと回答された。

以上より、ウシトランスフェリン及びクリアランスの検討内容並びに糖プロファイリングについては、申請者からの回答を待って最終的に判断する必要があるが、それ以外の項目については大きな問題がないと考える。

ハ. 安定性に関する資料

原薬については、長期保存試験（－20℃/暗所/48 カ月）、苛酷試験（5℃/暗所/6 カ月、25℃/60%RH/暗所/6 カ月）が実施され（いずれもガラスバイアル）、性状、確認試験（ゲル等電点電気泳動分布パターン）、水分、純度試験（類縁物質C*、類縁物質B*）、含量（*in vivo* FSH 生物活性）について測定がなされた。長期保存試験では、48 カ月間の保存において、着色傾向、吸湿性、ゲル等電点電気泳動分布パターンの変化、不純物及び含量について経時変化を認めなかった。苛酷試験において、3 ロット中 2 ロットで 3 カ月目で水分が増加したが、それ以外の測定項目では試験開始時と比べ経時変化は認められていない。長期保存及び苛酷試験で使用した 1 ロットでは水分が開始時に規格値を超えていたが、保存中の水分の上昇を認めなかった。新たに参考試験として実施したロットでは 36 カ月間の保存中に水分の経時変化は認められなかった。以上より、本薬の容器及び貯法を「密封容器で暗所、－20℃で保管する」とし、有効期間を 4 年とする。

製剤については、含量が異なる 3 種類（50、150 及び 250IU）を用いブラケットティング法を適用した。長期保存試験（5℃/暗所/無色ガラスバイアル/通常位置及び倒立/36 カ月）、加速試験（20℃/60%RH/暗所/無色ガラスバイアル/通常位置及び倒立/12 カ月）及び苛酷試験（温度・湿度：40℃/75%RH/暗所/無色ガラスバイアル/倒立/6 カ月及び 30℃/60%RH/暗所/無色ガラスバイアル/倒立/6 カ月、光：25℃/近紫外線蛍光灯（総照射 200W・h/m²/倒立）/無色ガラスバイアル密封・遮光及び密封のみ、25℃/白色蛍光灯（総照射 120 万 Lux・h/倒立）/無色ガラスバイアル密封・遮光及び密封のみ）が実施され、性状、pH、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、純度試験（類縁物質C*、類縁物質B*、類縁物質A*）、含量、L-メチオニン、浸透圧比、無菌試験、エンドトキシン試験及びゲル等電点電気泳動分布パターンについて測定がなされた。長期保存試験では 3 製剤とも 36 カ月の保存においてわずかな浸透圧の減少が認められ、加速試験では倒立条件で 9 カ月以降にゲル等電点電気泳動分布パターンにわずかな変化を認め、類縁物質A*の分析において夾雑する新たな分解ピークを認めた。苛酷試験（温度・湿度）において、保存温度が高くなるにつれて含量の低下及び類縁物質B*の増加、類縁物質A*分析における分解ピークの出現並びにゲル等電点電気泳動分布パターンの経時変化を認めた。また、本剤は光、特に紫外線の影響を受けるが遮光下では安定であると考えられた。

以上より、製剤の貯法は「暗所、2～8℃保存」とし、有効期間を 3 年とする。

機構は、原薬及び製剤の貯法並びに有効期間については妥当であると判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

ニ. 毒性に関する資料

1. 提出された資料の概略

本薬は、天然型 hFSH と同じアミノ酸配列と類似の糖鎖構造を有する recFSH である。ゴナドトロピンの α -サブユニット及び FSH の β -サブユニットにはヒトとラットとの間に高い同一性が報告されていることから、ラット及びイヌは本薬に反応する動物種であると推定されており、薬理試験においてもこれらの種への反応性が確認されている。

単回投与毒性試験は、ラットを用いた静脈内投与試験 2 試験（低用量試験：250IU/kg、高用量試験：2500IU/kg）が行われており、いずれも死亡動物は認められなかった。非げっ歯類を用いた試験は実施されていない。

反復投与毒性試験は、ラット及びイヌを用いて筋肉内投与により実施された。ラットでは、低用量（0、5、25、50IU/kg）及び高用量（非 GLP:Good Laboratory Practice 適合下で実施された試験ではない、参考資料：0、50、500IU/kg）の 2 週間反復筋肉内投与試験が実施されており、主な所見として雄では 5IU/kg 以上で精嚢重量の減少、25IU/kg 以上で精嚢上体に黄色結節、50IU/kg で精嚢上体に精子肉芽腫が認められた。雌では 5IU/kg 以上で子宮水腫、25IU/kg 以上で卵巣重量の増加、50IU/kg 以上で黄体数及び退縮卵胞数の増加、一部黄体化した卵胞及び黄体内に取込まれた卵の遺残等が認められた。これらの卵巣の変化から、排卵過程が阻害されたことが示唆された。これらの変化は本薬の薬理作用に起因するものとされ、無毒性量は、雄雌ともに、低用量試験においては 50IU/kg、高用量試験においては 500IU/kg と判断されている。高用量試験においては、投与開始 2 週間で全動物に抗 recFSH 抗体が検出され本薬の濃度の低下が観察されたことから、より長期の反復投与試験では中和反応による毒性所見の修飾が起こるものと推定されている。

イヌ 13 週間反復筋肉内投与試験では、25IU/kg 以上の雌雄で副腎重量の減少、雌で卵胞数の増加、黄体嚢胞、子宮筋層肥厚、子宮腺の拡張、乳腺の発達等が認められた。これらの変化は本薬の薬理作用に起因するものと考えられ、無毒性量は雄雌ともに 50IU/kg と判断されている。投与群に抗 recFSH 抗体が認められたが、卵巣刺激に対する生理反応が強く現れていることから、中和抗体の産生はなかったと考察されている。

生殖発生毒性試験は、①本薬は排卵前の女性にのみ投与され、最終投与から着床までは約 6～7 日であり、本薬の血漿中半減期は約 40 時間であることから着床時期には血漿中から消失していると推定される、②糖鎖構造を除き生物学的に既承認の天然型 hFSH と同一であり、糖鎖構造は他のヒト糖タンパクに見いだされる糖鎖部分を構成するものと大きな差異はない、③1996 年に欧州で承認後 2001 年までの 5 年間で先天異常に関する報告は 3 例のみであり、一般的な先天異常の発生頻度と明らかな差は認められていない、④文献的には天然型 hFSH 及び recFSH について、ラットの受胎能試験成績が報告されており、いずれも FSH の悪影響を示唆する成績は得られていない。以上のことから交配前から着床までの生殖発生毒性は既に確認されているとして実施されていない。

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験が参考資料として提出されており、いずれも陰性の結果が得られている。

がん原性試験は、本薬は遺伝毒性を認めず、臨床使用期間が長期に及ぶ可能性がないとの理由から実施されていない。

局所刺激性試験はラットを用いて筋肉内（50IU/kg）及び静脈内（250IU/kg）単回投与により実施されており、組織傷害性は認められないと判断されている。

抗原性試験は、本薬は生体由来 hFSH と同様であることが示されており、異種タンパクである hFSH を実験動物に投与すると抗体が産生されるものと判断され実施されていない。なお、臨床試験において抗 recFSH 抗体及び抗 CHO 細胞由来タンパク抗体が認められていないこと、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の男性に本剤を 48 週間投与した後においてもこれらの抗体は認められなかったという報告があることから、本薬の構成成分に対する抗体産生の可能性は極めて低いものと判断されている（ト項参照）。

類縁物質の毒性については、原薬及び製剤に類縁物質C*、類縁物質B*及び類縁物質A*の規格が設定されているが、これらは天然型 hFSH にも共通して存在しており、ヒト臨床適用における規格限界値までの安全性に影響を及ぼす可能性はないと判断され、実施されていない。

2. 機構における審査の概略

本薬は、生殖器官に作用する薬剤であり、反復投与毒性試験等において、生殖器官における影響が多く観察された。申請者は生殖器官への影響は本薬の薬理作用に基づくものであり、本薬の毒性ではないとしていたことから、機構は、本薬における「薬理作用による変化」と「毒性」の捉え方について、申請者の考えを整理することを求めた。

申請者は以下のように回答した。①主薬効に起因する場合には毒性の概念に含めないのが一般的であるという見解、②バイオテクノロジー医薬品では「薬理作用の過剰発現による生体変化だけが観察されることが多く、これを毒性とみなすか判断に迷うところであるがその変化が可逆的かつ予測可能であれば毒性と考える必要はない」とされていること（①及び②医薬品非臨床試験ガイドライン解説 2002、薬事日報社）、③「ある所見が、薬効に基づく有害事象を引き起こすことが考えられる場合でも、生理的反応や適応性変化、二次的变化と考えられ、それが軽度のものであれば有害作用（adverse effect）とは考えない、さらに、生理的反応や適応性変化、二次的变化と考える場合でそれが重篤な場合で、かつヒトにその所見が発現する場合には、無毒性量判断の候補所見とする」という無毒性量決定のアルゴリズム（J Toxicol Sci 18:354-356,1993）を勘案し、本薬における「薬理作用による変化」あるいは「毒性」と捉えるかの判断をした。本薬は卵胞発育促進作用及び卵巣重量増加作用を有し、イヌでは血漿 E_2 濃度を増加させることにより子宮、乳腺に作用することから、反復投与毒性試験で認められた生殖器官、副腎における影響は、本薬のホルモン作用に基づく可逆的な薬理作用と判断される。無毒性量決定のアルゴリズムにしたがい考察すると、adverse effect に関連しない所見と判断し、「毒性」とはしなかった。

しかし、本剤の臨床試験では卵巣過剰刺激症候群（OHSS）が 4.5%の頻度で発現しており、臨床上最も重要な副作用の一つと認識しているため、安全性の観点から OHSS の発症予防についての情報提供を行うことは極めて重要と考え、添付文書の用法・用量の項に OHSS のリスクが高いと考えられる患者に対する記述を追加する。

機構は、申請者の回答にはさらに議論の余地はあるが、添付文書において注意喚起を行う等の必要な対応はとられていると考える（ト項参照）。記載内容については、専門協議での議論を踏まえて判断したい。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

機構は、本薬のがん原性について、他の FSH 製剤の情報等をもとに考察することを求めた。

申請者は以下のように回答した。①国内臨床試験における hCG 投与日の血清中 FSH 値は 14.5IU/L であり、ヒトの排卵期の FSH の基準範囲が 15～30 IU/L とされていることから、生理的レベルである、②内因性の FSH と同一の生理活性・生物学的作用を有している、③growth promoter ではない、④局所には比較的長く残留していることが推定されるが、これまでに投与部位の発がん性を示唆する副作用は見られていない、⑤薬効及び毒性所見の持続性は検討されていないが、他の recFSH のラット及びサル4週間反復投与毒性試験において観察されたホルモン作用は2週間の休薬により回復しており、本薬の作用が長時間持続することはないと推定される、⑥反復投与試験で前がん病変は認められていない、⑦本薬のような糖タンパクは DNA に対し遺伝毒性の原因となるような作用を示すことは考えられず、遺伝毒性試験でも異常は認められていない。以上より、本薬の非臨床試験結果及び薬剤特性からは、がん原性を示唆するデータは得られておらず、本薬には発がんの懸念はないものと判断している。

また、排卵誘発剤に関するヒトでの発がん性については、卵巣がんについて、リスクが上昇したとの報告 (Gynecol Oncol 68:226-228,1998)、反対にリスクの上昇は認めらないとする報告 (Fertil Steril 65:13-18,1996)、また不妊そのものが卵巣がんのリスクを高めているとの報告 (Fertil Steril 71:853-859,1999 他) 等があるが、不妊治療のため排卵誘発剤を使用した女性において卵巣及び他の生殖器官で良性あるいは悪性の腫瘍が増加するか否かについては統一した見解は得られておらず、臨床的にも卵巣及び他の生殖器官で良性あるいは悪性の腫瘍が増加する危険性があるという試験成績を得ていない。申請者としてはこれらを総合的に判断し、不妊治療において悪性腫瘍の発生リスクが本薬の投与により高まるとは考えてはいない。

しかし、医療従事者及び患者へのより正確かつ適切な情報提供は重要であり、また、同種同効薬である遺伝子組換え型のフォリトロピンアルファの欧州添付文書にも使用上の注意として記載していること、本剤に関しても英国の添付文書に記載するように欧州医薬品審査庁から指導を受けたことを踏まえ、本邦の添付文書にも、多剤療法を受けた不妊症患者で卵巣その他生殖器官の良性及び悪性腫瘍が報告されている旨を記載する。

機構は、以上の説明は了承するものの、情報提供の内容も含めがん原性については専門協議において確認する必要があると考える (ト項参照)。

機構は、提出された資料から本薬の毒性について現時点では大きな問題はないと判断するが、動物で明らかにされた毒性からヒトにおける毒性を完全に予測することは困難であり、今後も引き続き市販後調査等により本薬の安全性について十分に検討する必要があると考える。

ホ. 薬理作用に関する資料

1. 提出された資料の概要

(1) 効力を裏付ける試験及び作用機序

1) FSH 受容体への結合能

仔ウシ (4～5 カ月齢) 精巣膜 FSH 受容体と下垂体由来 ^{125}I -hFSH の結合を、本薬は濃度依存的に阻害した。生物活性単位で示した場合、本薬は uFSH-HP 及び hMG と比較して若干低濃度で阻害作用を示したが、これらの濃度反応曲線は類似していた。また、FSH モノクローナル抗体に対する免疫反応

性にに基づく活性単位で示した場合には、本薬の受容体結合阻害活性における濃度反応曲線は uFSH-HP のものと一致した。以上の結果より、本薬の FSH 受容体に対する結合親和性は uFSH-HP とほぼ同等であるとされた。

2) 卵胞発育促進作用及び卵巣重量増加作用

下垂体切除幼若ラット（45～50g）への本薬反復皮下投与（総投与量として 50～800IU/kg）は、卵胞腔を有する直径 275 μ m 以上の卵胞数を用量依存的に増加させた（200～400IU/kg でプラトーに達した）。また、閉鎖卵胞の割合は本薬投与により減少した。さらに、卵巣重量は本薬 50IU/kg 以上で用量依存的に増加し、胞状卵胞への発育が認められた。卵巣内エストラジオール（E₂）含量は 100IU/kg 以上で用量依存的に増加したが、血漿 E₂ 濃度は増加しなかった。以上の結果より、本薬が卵胞発育に対し FSH と同様の活性を有すると共に実質的に LH 活性を有しないとされた。

3) アロマターゼ活性化作用及び卵巣重量増加作用

下垂体切除ラットへの本薬反復皮下投与により、卵巣重量及びアロマターゼ活性は用量依存的に増大した。本薬のこれらの作用は、uFSH-HP とほぼ同程度であると考えられた。また、本薬及び uFSH-HP はそれぞれ 0.24～125IU/L 及び 0.24～500IU/L で幼若雄ラットのセルトリ細胞及び顆粒膜細胞のアロマターゼ活性を濃度依存的に亢進させ、濃度反応曲線はほぼ同一であり、最大反応もほぼ同程度であった。以上の結果より、本薬は、uFSH-HP と同様、顆粒膜細胞のアロマターゼ活性を亢進し、エストロゲン産生を介する卵胞発育促進を惹起するとされた。

4) 抗 FSH モノクローナル抗体による FSH 生物活性の中和作用

ラットのセルトリ細胞への本薬及び uFSH-HP（それぞれ 8IU/L 及び 10IU/L）のアロマターゼ活性への作用は、モノクローナル抗体 MCA 48A（recFSH より作製； α -サブユニット特異的）、MCA 4B（尿由来 FSH より作製； β -サブユニット特異的）あるいは MCA INN-117（下垂体由来 FSH より作製； α -及び β -サブユニット二量体特異的）により濃度依存的に阻害された。以上の結果より、本薬は uFSH-HP と構造及び機能上高い類似性を有しているとされた。

5) LH の作用の比較

マウスのライディッヒ細胞の培養上清中にテストステロンを 100 μ g/L 産生させるのに必要な本薬の量は約 40,000IU/L と推定され、uFSH-HP が必要とした量（約 400IU/L）の約 100 倍であった。また、本薬によって誘発された最大反応は、uFSH-HP のその 1/3 であった。以上の結果より、本薬は実質的に LH 活性を有しないとされた。

6) 各種 FSH の活性プロファイルの比較

下垂体切除幼若ラットへの本薬及び uFSH-HP の反復皮下投与（0～800IU/kg）による卵巣重量の増加作用はほぼ同程度であった。本薬は uFSH-HP と同様に血漿 E₂ 濃度には影響を及ぼさなかった。一方、他のヒト尿由来のゴナドトロピンであり LH 作用を併せ持つ hMG(3/1)（FSH/LH = 3）及び hMG（FSH/LH = 1）の反復皮下投与による卵巣重量増加作用は、本薬と比較して約 2 倍大きく、また本薬と異なり血漿 E₂ 濃度を著明に上昇させた。以上の結果より、本薬は卵胞発育に対し FSH と同様の活性を有すると共に実質的に LH 活性を有しないとされた。

7) hCG 併用時の卵巣重量増加作用及び血中 E₂濃度に対する作用

下垂体切除幼若雌ラットにおいて、本薬 800IU/kg とヒト絨毛性ゴナドトロピン（human chorionic gonadotropin、hCG：0～200IU/kg）の反復皮下併用投与により、卵巣重量及び血漿 E₂ 濃度は hCG の

用量に依存して増加した。一方、hCG 200IU/kg を単独投与すると、卵巢重量は対照群と比較して有意に増加したが、血漿 E₂ 濃度への影響はなかった。以上の結果は、本薬のアロマターゼ活性化作用により、卵胞発育が促進され卵巢重量の増加が認められたことを示している。さらに、LH 活性を併せ持つ hCG と本薬の併用は、十分な量のアロマターゼの基質を供給し循環血流中 E₂ 濃度も増加させたと考えられた。

8) グライコフォーム特性の比較

高速タンパク液体クロマトグラフィー（Fast Protein Liquid Chromatograph、FPLC）を用いて検討された本薬、本剤及び uFSH-HP 製剤のグライコフォームの溶出ピークの pH は、それぞれ、及び であり、いずれも pH ～ の範囲に約 %の FSH タンパクが溶出された。しかし、本薬及び本剤の約 %は相対的に塩基性側の pH ～ に溶出したのに対して、uFSH-HP 製剤では約 %が相対的に酸性側の pH ～ に認められた。また、本薬は天然の性腺刺激ホルモン（ゴナドトロピン）同様に、糖鎖構造上の特にシアル酸化の程度に起因するとされている微小不均一性（microheterogeneity）を示した。

以上の結果より、グライコフォームの差に基づく微小不均一性が認められるものの、本薬と uFSH-HP には構造上及び生理機能上高い類似性があるとされた。

（2）安全性薬理試験

安全性薬理コアバッテリー（以下の反復投与試験は、1 日 1 回投与で実施された）

1) 中枢神経系に対する作用

雌雄ラット（Wistar 系）に、本薬（5～500IU/kg）を 2 週間反復筋肉内投与し、運動量及び行動を観察した。その結果、投与期間中を通して被験薬の投与に関連した著明な運動量の変化あるいは異常な行動は認められなかった。

2) 心血管系に対する作用

雌雄麻酔犬（ビーグル犬）に本薬 250IU/kg を静脈内投与し、投与後 3 時間まで血圧、心拍数、心拍出量、血流量及び心電図を記録した。心収縮性の指標である左心室収縮速度に軽度の亢進が見られたが、血圧、心拍数、心拍出量及び血流量で特に問題となる変化は認められなかった。また、心電図に対しても影響は認められなかった。

雄ウサギ（ニュージーランドホワイト系）への本薬 250IU/kg を 5 日間反復筋肉内投与により、投与 3 及び 5 日目の投与 1 時間後の拡張期血圧及び心拍数に対する影響は見られなかった。また、その後のアセチルコリンによる血圧低下、ノルアドレナリンによる血圧上昇並びにイソプレナリンによる血圧低下及び心拍数上昇（それぞれ 2µg/kg、2µg/kg 及び 4µg/kg 静脈内投与）に対し影響は認められなかった。

3) 呼吸器系に対する作用

雌雄犬に、本薬（25 及び 50IU/kg）を反復筋肉内投与したとき、投与 12～13 週間目の投与前後における呼吸数は、投与前値と比較して明らかな変化を示さなかった。

4) 腎機能に対する作用

雌雄ラットに、本薬（5、25 及び 50IU/kg）を 2 週間反復筋肉内投与した後、尿量測定及び尿検査を実施した。その結果、尿量、尿タンパク量、尿比重、尿 pH に対して被験薬の投与に関連した変化は認められなかった。

5) 血液系に対する作用

雌雄麻酔犬に本薬（250IU/kg）を静脈内投与し、白血球数、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値を投与後3時間まで測定したが、これらの測定値に特に問題となる変化は認められなかった。

以上の結果より、麻酔犬で心収縮力の増強が見られたが軽度であり、毒性試験及びこれまでの副作用報告において重篤な心血管系の障害は観察されていないことから、本薬の安全性薬理学的検討について大きな問題はないとされた。

2. 機構における審査の概要

機構は、本薬が卵巣を過剰刺激する可能性について、申請者に回答を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の薬理学特性に起因する、すなわち薬効の延長線上にある臨床重大な併発症状は過度な卵巣刺激であり、これが OHSS の発症に結びつく可能性があることはよく知られている。欧米での本剤の治験及び市販後臨床試験において有害事象あるいは重篤な有害事象として報告された OHSS の症例数から、本剤を投与した患者での OHSS の平均罹患率は3～5%であることが示されている。これまでのところ OHSS の病態生理を説明できる適切な生理学的モデルは未だ確立されていないが、若年、低体重、調節卵巣刺激のプロトコル、エストラジオールの急激な増加、妊娠、卵胞数、多嚢胞性卵巣等が OHSS の発症に関連する危険因子であることが報告されている。OHSS の予防法として、hCG 投与時期の延期、胚凍結による移植周期の延期及び黄体期管理の工夫等の方法が試みられている。臨床での OHSS の発症予防のために薬物治療を処方する医師により適切な時期に予防処置が講じられ、OHSS が発症した場合でも、OHSS に精通している医師により適切な治療が行われる。しかし、临床上の安全性への配慮から、すでに世界中で使用されている本剤の製品情報には医師に対して OHSS 発症の可能性についての警告がなされており、同様な記載を本邦添付文書案の「使用上の注意」に含めている。

機構は、本薬の卵巣過剰刺激により懸念される OHSS 発症についての上記の説明は理解する。添付文書の記載内容については専門協議での議論を踏まえて判断したい（ト項参照）。

また、機構は本剤の連続投与により FSH 受容体の数及び親和性に影響を及ぼす可能性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の連続投与後の FSH 受容体の受容体数及び親和性の変化については、直接的な検討は行っていない。しかし、発情期の雌性成熟ビーグル犬に、1日あたり本薬（20IU/kg）及び hCG（5IU/kg）を8日間筋肉内投与し、経時的に血漿中 FSH 及びエストラジオール（E₂）濃度を測定した結果、投与開始5日以降血漿 FSH 値は約 40IU/L の定常状態になり、血漿中 E₂ 濃度も漸増した。また、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の男性に本剤（150あるいは225IU）と hCG（1,500IU）を1週間に2又は3回皮下併用投与した長期投与試験においても、本剤と hCG の併用投与による精巣容積の増加に減弱傾向は認められなかった。また、血清中インヒビン B 値も血清中 FSH 濃度の推移と同様の推移を示し減少する傾向は認められなかった。以上のことから、本薬の連続投与により FSH 受容体の受容体数及び親和性は少なくとも減少しないものと推察している。また、脱感作が生じたとしても本薬は患者個人の卵巣反応に基づいて医師により用量調整されることから、临床上の問題は少ないと考える。

機構は、本剤連続投与により FSH 受容体の受容体数及び親和性の減少は検討された非臨床試験成績及び臨床試験成績より可能性が少ないことが示されたことから、臨床上問題は少ないとしている申請者の説明については了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 提出された資料の概略

(1) 非臨床薬物動態試験成績

本薬の非臨床薬物動態の検討には、フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）、hMG 及び uFSH-HP が用いられ、ラット及びイヌにおいて検討された。FSH は、免疫反応性（ラジオイムノアッセイ法、蛍光抗体法、酵素免疫測定法）及び生物活性（卵巣重量測定法、顆粒膜細胞アロマターゼ活性測定法）に基づき測定された。

単回投与時の薬物動態は、ラットへの 50 及び 250IU/kg の静脈内又は筋肉内投与、イヌへの 25IU/kg の静脈内、皮下又は筋肉内投与により検討された。ラットにおいて、静脈内及び皮下投与時の血漿中 FSH の消失半減期は雌雄ともに約 6 時間に対し、筋肉内投与時には雄で約 10 時間、雌で約 12 時間を示した。これは尿由来 FSH 製剤でも同様な現象が認められ、筋肉内投与時には組織中の拡散速度が遅く、消失相においても吸収が持続していると考えられた。筋肉内投与時のバイオアベイラビリティ（BA）は雄で約 62～63%、雌で約 28～50%と算出された。一方、イヌにおける静脈内、皮下及び筋肉内投与時の消失半減期は約 30 時間と同様であり、BA は皮下及び筋肉内投与において、それぞれ 74 及び 85%であった。

反復投与時の薬物動態はラットへの 25 又は 50IU/kg 筋肉内投与 2 週間及び 50IU/kg 筋肉内投与 3 週間、イヌへの 20IU/kg 筋肉内投与（hCG 併用、5IU/kg）8 日間及び 25 又は 50IU/kg 筋肉内投与 13 週間により検討された。ラットにおいて、投与終了後 4 日の抗体産生は、雄ラットでは 25 及び 50IU/kg 投与群の 4 例中 2 例及び 4 例中 3 例、雌ラットでは全例で認められた。雄ラットでは反復投与期間中血清中 FSH 値はそれぞれ約 20～30 及び 35～45IU/L で持続したが、反復投与 14 日目で雌ラットにおいて FSH 値が低下し、抗 FSH 抗体による中和反応の影響の可能性が示唆された。イヌにおいて、血漿中 FSH 濃度は投与 5 回目以降に定常状態に達した。13 週間の反復投与期間中に血漿中 FSH 値は一定であり、雄では雌より 1.5 倍高値を示した。血清 FSH と抗 FSH 抗体産生との間に相関性は見られなかった。

ラットにおいて、recFSH、hMG 及び uFSH-HP を静脈内及び筋肉内投与時（50IU/kg）の血漿中 FSH 値は同様に推移し、筋肉内投与時の BA は 42～49%であった。一方、イヌにおいては recFSH 投与時の血漿中 FSH の AUC は uFSH-HP 投与時の約 50%であったが、消失半減期には差は認められなかった。イヌにおいて、FSH のグライコフォーム構成が異なる FSH を静脈内投与したとき、塩基性グライコフォームの含有率が高くなるほど C_{max} が高く、消失半減期が短くなったが、AUC はほぼ同一であった。

腎切除又は卵巣切除雌ラットに本薬 50IU/kg を静脈内投与したとき、腎切除群の全身クリアランス（CL）は無処置群の約 1/3 であり、卵巣切除群における薬物動態パラメータは無処置群と同様であった。

(2) 臨床薬物動態試験成績

本薬の薬物動態は、国内では内因性ゴナドトロピン欠乏被験者を対象に、外国では、健康女性及び内因性ゴナドトロピン欠乏被験者を対象に検討され、凍結乾燥製剤が用いられた。なお、試験デザインの詳細及び安全性はト項参照のこと。

1) 国内における試験

内因性ゴナドトロピン欠乏の日本人女性 5 例に本剤 300IU を単回筋肉内投与したとき、血清中 FSH 値は投与後 23.2 ± 16.0 時間に $C_{\max}$ は 6.82 ± 3.26 IU/L を示し、CL は $0.010 \sim 0.015$ L/h/kg であった。内因性ゴナドトロピン欠乏の日本人女性 4 例に本剤 1 日 1 回最長 21 回筋肉内投与（投与量：第 1、2 及び 3 週でそれぞれ 75、150 及び 225IU）したとき、定常状態での最低血清中 FSH 値 $C_{ss,\min}$ は投与量が 75、150 及び 225IU のとき、それぞれ 6.23 ± 1.38 、 13.13 ± 5.19 及び 20.27 ± 7.20 IU/L を示し、投与量に比例すると考えられた。最終投与時の消失半減期は 51.6 ± 22.5 時間であった（添付資料トー2）。

2) 外国における試験

内因性ゴナドトロピン欠乏の外国人女性 8 例に本剤 300IU を単回筋肉内投与したとき、血清中 FSH 値は投与後 26.9 ± 5.4 時間に $C_{\max}$ は 4.3 ± 1.7 IU/L を示し、AUC は 339 ± 105 IU·h/L、消失半減期は 43.9 ± 14.3 時間であった（添付資料ヘー6 及びトー1）。内因性ゴナドトロピン欠乏の外国人女性 7 例に、本剤 1 日 1 回最長 21 回筋肉内投与（投与量：第 1、2 及び 3 週でそれぞれ 75、150 及び 225IU）したとき、定常状態での最低血清中 FSH 値 $C_{ss,\min}$ は投与量が 75、150 及び 225IU のとき、それぞれ 3.10 ± 1.20 、 6.79 ± 1.78 及び 9.23 ± 1.67 IU/L を示した。最終投与時の消失半減期は 39.2 ± 7.9 ($31.5 \sim 51.6$) 時間であった（添付資料ヘー7 及びトー4）。高用量経口避妊薬（Lyndiol）により内因性ゴナドトロピン分泌を抑制した外国人健康女性に本剤を 1 日 1 回 7 日間反復投与（75、150 及び 225IU 皮下、150IU 筋肉内）した。皮下投与時の血清中 FSH 値は投与 5 日目以降に定常状態に到達し、75、150 及び 225IU で $C_{\max}$ は 4.30 ± 0.60 、 8.51 ± 1.16 及び 13.92 ± 1.81 IU/L、 $C_{ss,\min}$ は 3.34 ± 0.37 、 6.57 ± 0.71 及び 10.50 ± 1.68 IU/L、 AUC_{0-24h} は 89.7 ± 11.9 、 177.7 ± 22.9 及び 292.9 ± 38.8 IU·h/L であり 75～225IU の用量範囲で線形の薬物動態を示すと考えられた。また、皮下及び筋肉内投与における最終投与後の $C_{\max}$ は 8.51 ± 1.16 及び 7.77 ± 1.09 IU/L、 $T_{\max}$ は 7.5 ± 3.4 及び 5.3 ± 3.0 時間、 AUC_{0-24h} は 177.7 ± 22.9 及び 160.0 ± 24.2 IU·h/L、 $C_{ss,\min}$ は 6.57 ± 0.71 及び 6.09 ± 0.84 IU/L であった。薬力学評価として、卵胞数と大きさ、血清中 E_2 及び LH 値を測定した。75IU の皮下投与 12 例中 5 例では卵巣の反応を示さず、それ以外の被験者では径 8mm 以上の卵胞が観察された。75IU では径 10mm 以上の卵胞は認められなかった。径 8mm 以上の卵胞数（平均±SD）は 150IU 皮下投与で 13.3 ± 7.2 、225IU 皮下投与で 13.0 ± 7.7 と同程度であったが、225IU ではより大きな卵胞の数が多かった。内因性 LH 値は低く、治験期間中殆ど不変であった。血清中 E_2 値は、排卵前段階に至るまで低値を示し、75IU では投与期間中及び投与後を通じ不変であった。150 及び 225IU 皮下投与では 22 日以降、血清中 E_2 値の上昇が認められた（添付資料ヘー9 及びトー5）。高用量経口避妊薬（Lyndiol）により内因性ゴナドトロピン分泌を抑制した外国人健康女性 15 例に本剤 300IU を静脈内、皮下及び筋肉内にクロスオーバー法にて単回投与したとき、皮下投与時の血清中 FSH 値は筋肉内投与と同様に推移し、皮下投与及び筋肉内投与時の $C_{\max}$ は 5.41 ± 0.72 及び 6.86 ± 2.90 IU/L、 $T_{\max}$ は 17.38 ± 7.68 及び 18.15 ± 10.15 時間、 AUC_{0-312h} は 455.6 ± 141.4 及び 445.7 ± 135.7 IU·h/L、BA は 77.8 及び 76.4% を示し、両投与経路で同様の値であった（添付資料ヘー8 及びトー3）。

3) 生物学的同等性

高用量経口避妊薬(Lyndiol)により内因性ゴナドトロピン分泌を抑制した外国人女性に注射液剤(カートリッジ製剤)又は凍結乾燥製剤を単回皮下投与し、実投与量で補正した両製剤の血清中 FSH 値の C_{max} 及び AUC_{0-120h} を比較することにより、両製剤は生物学的に同等であると判断した。さらに製剤組成及び臨床試験における hCG 投与日の血清中 FSH 値、有効性及び安全性の評価を踏まえ、凍結乾燥製剤と本邦申請製剤(注射液剤:バイアル製剤)についても生物学的に同等であると考察している。(添付資料へー12、参考資料へー1)

2. 機構における審査の概要

機構は、本剤同一用量投与時の日本人の血清中濃度は外国人の値より高く、国内第Ⅲ相臨床試験(ブリッジング試験)において、海外臨床試験と比較して有害事象発現頻度が高かったこと、日本人と外国人の体重差が認められていたことから、国内外の体格の差と血清中薬物濃度及び有害事象(OHSS 及び発現頻度が多く見られた事象)の関係について検討を求めた。

申請者は以下のように回答した。国内外第Ⅲ相臨床試験における hCG 投与日(又は1~3日前)の血清中 FSH 値の分布と OHSS 及び国内外でともに認められた有害事象(流産、子宮外妊娠、腹痛及び下腹部痛)との関係について検討した。本剤の初期投与量はいずれも 150 又は 225IU と国内外で同一用量であり、全症例(日本人 149 例、外国人 102 例)で比較すると日本人女性は外国人女性に比べ血清中 FSH 値が高い値を示したが、体重で補正すると日本人女性と外国人女性の間で平均値はほぼ一致した。したがって、国内外で認められた血清中 FSH 濃度の差は日本人及び外国人女性の体重差によるものとする。OHSS 発現症例の血清中 FSH 値は全症例と比較して特に高い値を示してはならず、有害事象を認めた症例の体重あたりの初期投与量及び総投与量、血清中 FSH 値、体重補正した血清中 FSH 値の分布において特に異なった傾向を示していないと考える。また、国内外ともに認められた個々の有害事象及び OHSS を含む全ての有害事象並びに副作用発現症例についても、血清中 FSH 値が全症例における値と比較して高値を示しておらず、体重あたりの初期投与量及び総投与量、血清中 FSH 値の分布は発現しなかった症例の分布に重なっていた。さらに、体重、初期投与量、平均投与量及び総投与量が安全性に及ぼす影響について層別解析を実施したが、血清中 FSH 値がより高いと思われる体重の軽い例で有害事象あるいは副作用の発現率が増加するという傾向は見られず、本剤の曝露量と有害事象あるいは副作用の発症に直接的な関連は認められないことを示唆するものとする。以上を踏まえ、現時点では、安全性の観点から、体重の影響に関して添付文書に具体的に情報提供する必要はないと判断している(ト項参照)。

機構は、同一用量では国内外で血清中 FSH 値が異なり、これは主に体重の影響によるとする申請者の説明については了承するが、同一用量投与時の国内外血中薬物濃度に差が見られ、体重が軽い症例では高い血清中 FSH 値を示す点については添付文書において情報提供すべきと考える。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

1. 提出された臨床試験成績の概略

国内臨床試験として、第Ⅰ相臨床試験(添付資料トー2)及びブリッジング試験(添付資料トー10)、海外臨床試験として、第Ⅰ相臨床試験(添付資料トー1、トー3~5)及び第Ⅲ相臨床試験(添付資料トー6、トー7、トー8、トー9)の成績が資料として提出された。

(1) 国内臨床試験

第Ⅰ相臨床試験

1) 単回筋肉内投与試験及び反復筋肉内投与試験（添付資料ト-2）

健康女性被験者を対象に、本剤単回投与及び反復漸増筋肉内投与の安全性及び忍容性、薬物動態並びに薬力学的特性を検討する目的で、多施設共同試験が非盲検非対照で、19 年 月～19 年 月に国内で実施された。単回投与では本剤 300IU が臀部上外側筋肉内投与され、反復漸増投与では本剤が第 1 週は 75IU、第 2 週は 150IU、第 3 週は 225IU の用量で、1 日 1 回定時に最長 21 日間、臀部上外側筋肉内に投与された。対象は、ゴナドトロピン分泌不全者（下垂体良性腫瘍による下垂体切除術例、ゴナドトロピン単独欠乏例あるいは Kallmann、Sheehan 症候群等で内因性 FSH、LH がともに $\leq 2\text{IU/L}$ ）、年齢 20～50 歳、原則として体重が標準体重の 80～130%、ゴナドトロピン以外の下垂体機能は補充により良好に保たれる、試験薬投与 1 週間前より試験終了までエストロゲン・プロゲステロン補充療法を控えることができる等のゴナドトロピン欠乏以外は健康な女性とされた。hMG 及び hCG の使用が禁忌、高血圧（坐位で拡張期血圧 $>90\text{mmHg}$ 及び/又は収縮期血圧 $>150\text{mmHg}$ ）、抗核抗体陽性等は除外された。

単回投与の被験者は 5 例（下垂体切除 2 例、神経性食思不振症 2 例、ゴナドトロピン単独欠乏症 1 例）であり、反復漸増投与は 4 例〔下垂体切除 1 例、神経性食思不振症 2 例、ゴナドトロピン単独欠乏症 1 例（神経性食思不振症の 1 例以外は全て単回投与と同一症例）〕であったが、投与期間中に主卵胞径が 14mm 以上であったため 2 例が中止され、投与完了は 2 例となった（最終投与後の観察はこの 2 例でも実施された）。

安全性は、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン、抗 recFSH 抗体等で評価された。単回及び反復漸増投与ともに、死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。その他の有害事象は、単回投与 5 例中 3 例に自覚症状として倦怠感及び下痢各 1 例、咽頭痛及び発熱等 1 例が認められた。反復漸増投与では、食欲不振、全身倦怠感及び悪心 1 例、性器出血 1 例、下腹部痛及び緊満感 1 例（中止例）の計 3 例が認められた。体温、血圧、脈拍については、単回及び反復漸増投与ともに、特記すべき変化は観察されなかった。血液学的検査及び血液生化学的検査では、標準域外の値が認められたが、関連の否定できない特記すべき変動は認められなかった。抗 recFSH 抗体は、いずれも陰性であった。なお、薬物動態等については、へ項参照のこと。

以上の結果より、本剤をゴナドトロピン欠乏以外は健康な日本人女性に 300IU 単回投与及び 75～225IU 反復漸増投与した際に、臨床応用で特に問題となることは認められず、安全性及び忍容性が確認されたとされている。

第Ⅲ相臨床試験

2) ブリッジング試験（添付資料ト-10、日本不妊会誌 48,49-60,2003）

下垂体機能が抑制された不妊症の女性を対象に、本剤の調節卵巣刺激における有効性及び安全性を検討する目的で非盲検非対照試験が、2000 年 5 月～2001 年 2 月まで国内で実施された。なお、本試験は、海外臨床試験において示された IVF-ET における調節卵巣刺激に対する本剤の有用性の日本人への外挿可能性を検討するためのブリッジング試験として実施された。月経周期 21、22、23 あるい

は24日目に、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト(GnRHa、本試験ではブセレリン)の1回150 μ g、1日4回鼻腔内噴霧投与が開始された。ブセレリン投与開始14~18日に低ゴナドトロピン状態(血清E₂値が50pg/mL未満)に達しない場合には、用量が4 $\times$ 300 μ g/日に増量され、ブセレリンの投与期間は最長5週間とされた。本剤投与開始はブセレリン投与開始14~18日とされていたが、低ゴナドトロピン状態に達しないときは延期された。下垂体機能抑制の確認の後、本剤150又は225IUが4日間皮下投与され、その後の投与量は被験者毎に調整された。下垂体機能の抑制後に卵胞の嚢胞が径20mm以上になっているときは、本剤投与開始前に嚢胞が穿刺された。年齢20~39歳、挙児を希望する不妊夫婦の女性配偶者で、IVF-ETにより妊娠の可能性のある、月経周期が24~35日であり変動が $\pm$ 3日以内、体重が理想体重の80~130%である等が対象とされた。高プロラクチン血症、多嚢胞性卵巣症候群、原発性卵巣機能不全症等の内分泌異常による不妊あるいはその既往がある、GnRHアナログ、FSH、hMG、hCGのいずれかの使用が禁忌、高血圧(坐位で拡張期血圧>90mmHg及び/又は収縮期血圧>150mmHg)等は除外された。

158例が登録され、ブセレリンが投与された156例のうち、153例に本剤の投与が開始された。過剰刺激に対する危惧が見られた例等4例を除く149例にhCGが投与され、採卵に至った。卵の質が悪いとされた1例を除く148例にIVFあるいは卵細胞質内精子注入(intracytoplasmic sperm injection、ICSI)が実施され、134例に胚移植が施行された。胚移植に至らなかった症例における理由は、主に過剰刺激に対する危惧及び移植可能な胚がない又は少ないということであった。AST解析対象例は少なくとも1回治験薬が投与された症例、ITT解析対象例はAST解析対象例で少なくとも1回の有効性評価がなされた症例とされ、AST及びITT解析対象例は153例、PP解析対象例はITT解析対象例から治験実施計画書からの逸脱の程度が大きい症例が除外され151例であった。

有効性の主要評価項目は採卵数とされ、副次評価項目は、①良好胚の数、②胚移植実施12~18週後の妊娠継続率、③hCG投与直前のE₂、LH、FSH及びプロゲステロンの血清中濃度、④hCG投与日の卵胞の数及びサイズ、⑤本剤投与日数及び総投与量並びに胚移植成績とされた。安全性は、有害事象、臨床検査値異常変動、バイタルサイン、抗FSH抗体及び抗CHO細胞由来タンパク抗体で評価された。

有効性の主要評価項目である採卵数は、ITT解析対象例12.4 $\pm$ 9.67個(平均 $\pm$ 標準偏差、以下同様、範囲0~71個)及びPP解析対象例12.2 $\pm$ 9.42個(範囲0~71個)であった。副次評価項目はITT解析対象例で、①良好胚の数は3.8 $\pm$ 3.93個、②胚移植実施12~18週後の妊娠継続率は平均22.9%(35/153例)、③hCG投与直前の血清中E₂値7651.4 $\pm$ 5395.8pmol/L、LH値1.6 $\pm$ 1.05IU/L、FSH値20.0 $\pm$ 6.74IU/L及びプロゲステロン値4.2 $\pm$ 1.96nmol/L、④hCG投与日の卵胞の数及びサイズでは10mm以上は10.5 $\pm$ 5.36個、17mm以上は4.4 $\pm$ 1.68個、⑤本剤投与日数は8.4 $\pm$ 1.63日、総投与量は1780.9 $\pm$ 562.14IU及び胚移植成績としての胚移植実施6~8週後の着床率は19.8 $\pm$ 32.3%であった。胚移植実施12~18週後の流産率は治験薬投与例あたりで8.5%(13/153例)、胚移植実施例あたりで9.7%(13/134例)であった。

安全性では、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、6.5%(10/153例)に認められ(転帰は全て回復)、そのうち4例はOHSS(高度1例、中等度2例、軽度1例、いずれも関連あり)であり、残る6例は軽度切迫流産3例、軽度子宮外妊娠1例、軽度の採卵後卵巣出血1例及び軽度死産1例であった(いずれも関連なし)。OHSS等による有害事象又は重篤な有害事象により2例が中止と

なった。なお、程度判定については、軽度（機能障害なし）、中等度（重大な機能障害なし）、高度（重大な機能障害）と定義された。有害事象の発現率は、45.8%（70/153 例、110 件）であった。主な有害事象は、注射部疼痛 0.7%（1 件）、注射部反応 1.3%（2 件）、腹水 3.3%（5 件）、発熱 2.0%（3 件）、腹部膨満 2.6%（4 件）、頭痛 1.3%（2 件）、流産 5.9%（9 件）、子宮内死亡 2.0%（3 件）、死産 0.7%（1 件）、腹痛 4.6%（7 件）、下腹部痛 3.3%（5 件）、上腹部痛 2.0%（3 件）、下痢 2.6%（4 件）、嘔気 1.3%（2 件）、便秘 1.3%（2 件）、子宮頸部ポリープ 2.0%（3 件）、切迫流産 3.3%（5 件）、月経中間期出血 3.3%（5 件）、卵巢疾患 2.6%（4 件）、OHSS 5.9%（9 件）、子宮外妊娠 1.3%（2 件）、上気道感染 2.6%（4 件）、発疹 3.3%（5 件）、膀胱炎 1.3%（2 件）等であった。臨床検査値異常変動では、安全域の上限値以上あるいは下限値以下のものが数項目に見られ、hCG 投与前及び胚移植 2 週後の白血球数上昇 1 例が有害事象として報告された。臨床検査値の異常変動で 10%以上の症例に認められたのは、hCG 投与前、胚移植 2 週後及び最終観察時のリンパ球減少、白血球数及び好中球の上昇、胚移植 2 週後及び最終観察時の血小板数の上昇、hCG 投与前のヘモグロビン値の低下であった。その他、hCG 投与前、胚移植 2 週後及び最終観察時のナトリウム及び総タンパクの減少、胚移植 2 週後及び最終観察時の総ビリルビン及び無機リンの減少、hCG 投与前の LDH 及びクレアチニンの減少、胚移植 2 週後のグルコースの上昇が見られた。抗 FSH 抗体及び抗 CHO 細胞由来タンパク抗体は認められなかった。

以上の結果より、本剤 150 又は 225IU を初期投与量として 4 日間投与し、その後は各個人の状態に応じて投与量を調節した際の、調節卵巢刺激における有効性が示され、安全性にも特に問題がないことが示されたとされている。

（2）海外臨床試験

第 I 相臨床試験

3) 単回筋肉内投与試験（添付資料トー1、Fertil Steril 59:108-114, 1993、Fertil Steril 61:62-69, 1994、Hum Reprod Update 2:153-161, 1996）

健康被験者を対象に、本剤単回筋肉内投与の安全性及び忍容性を検討する目的で、本剤 300IU 単回投与試験が、1991 年 1 月～1992 年 2 月まで英国、フランス、オランダ、スウェーデンで実施された。本剤 300IU が臀部 4 分割の上側面深部に単回筋肉内投与された。対象は、身体が健全なゴナドトロピン分泌不全者（下垂体良性腫瘍による下垂体切除術例、ゴナドトロピン単独欠乏例あるいは Kallmann、Sheehan 症候群）、年齢 25～40 歳、体重が理想体重の 80～130%、FSH 及び LH 値が ≤ 2 IU/L 等の男女とされた。hMG 及び/又は hCG の使用が禁忌、皮膚埋込型ステロイド補充療法を受けている、高血圧（坐位で拡張期血圧 > 90 mmHg 及び/又は収縮期血圧 > 150 mmHg）、抗 recFSH 抗体又は抗核抗体陽性を含む自己免疫疾患のある等の男女は除外された。

18 例が登録されたが、出産を望んだ等の理由により 3 例が除かれ、組み入れられたのは 15 例（女性 8 例、男性 7 例）であった。

安全性は、本剤投与前及び投与 264 時間後に至るまでの有害事象の発現例数と種類、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン及び抗 recFSH 抗体で評価された。死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は 2 例に認められ、疲労及び投与後 12 日目にヘモグロビン値減少 1 例、採血後血腫及び疼痛 1 例であった。両事象とも軽度であり回復し、治験薬とは関連なしと

された。臨床的に問題となる臨床検査値の変化は認められず、抗 recFSH 抗体も検出されなかった。なお、薬物動態等については、へ項参照のこと。

以上の結果より、本剤 300IU を単回筋肉内投与した際の安全性及び忍容性が確認されたとされたとされている。

4) 反復筋肉内投与試験 (添付資料トー4、Hum Reprod 9:1237-1242,1994、Fertil Steril 65: 406-410,1996、Hum Reprod Update 2:153-161,1996)

健康被験者を対象に、本剤反復漸増筋肉内投与の安全性及び忍容性を検討する目的で、本剤 75～225IU の反復投与試験が、1991 年 7 月～1992 年 6 月までイスラエル、フランス、オランダ、スウェーデンで実施された。本剤が第 1 週 75IU、第 2 週 150 IU、第 3 週 225IU の用量で 1 日 1 回、臀部 4 分割の上側面深部に最長 21 日間筋肉内漸増投与された。血清中 E_2 値 $\leq 200\text{pg/mL}$ かつ卵胞径 14mm 以上の卵胞がない場合はスケジュールどおり、血清中 E_2 値 200～300pg/mL の場合は増量せずに継続投与、血清中 E_2 値 $\geq 300\text{pg/mL}$ 又は少なくとも 1 個の卵胞径が 14mm 以上となった場合は投与中止とされた。身体が健全なゴナドトロピン分泌不全者（下垂体良性腫瘍による下垂体切除術例、ゴナドトロピン単独欠乏例あるいは Kallmann, Sheehan 症候群）、年齢 25～50 歳、理想体重の 80～130%、妊娠等によって過去に性腺機能が証明されていた、FSH 値及び LH 値が $\leq 2\text{IU/L}$ 等が対象とされた。除外基準は単回筋肉内投与試験（添付資料トー1）と同様であった。

女性 7 例、男性 9 例の計 16 例が組み入れられた。

安全性は、有害事象の発現例数と種類、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン及び抗 recFSH 抗体で評価された。死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は、ウイルス感染及び軽度の頭痛各 1 例と発熱を伴った胃腸炎及び喉頭炎 1 例の、計 3 例に認められた。いずれも回復し、治験薬とは関連なしとされた。臨床検査値では基準値から外れる例はあったが、本剤の影響によると思われる特記すべき変動は見られなかった。抗 recFSH 抗体も検出されなかった。なお、薬物動態等については、へ項参照のこと。

以上の結果より、本剤 75～225IU を反復漸増筋肉内投与した際の安全性及び忍容性が確認されたとされている。

5) 反復投与薬物動態試験 (添付資料トー5、Fertil Steril 73:1187-1193,2000)

健康女性被験者を対象に、本剤皮下投与の薬物動態の線形性及び反復皮下投与と筋肉内投与の薬物動態を比較検討する目的で、無作為化群間比較反復投与試験が、1995 年 8 月～12 月までオランダで実施された。高用量経口避妊薬 (Lyndiol) が本剤投与開始 3 週間前から投与され、本剤投与期間中も併用され、更に 2 週間継続投与された。Lyndiol 投与 3 週間後から、75、150 及び 225IU（以上皮下投与）並びに 150IU 筋肉内投与の 4 群に分けられ、それぞれ 1 日 1 回 7 日間投与された。対象は、年齢 18～39 歳、月経不順による処方以外で経口避妊薬を 3 カ月以上服用しており、体重が 50～75kg で BMI が 18～29kg/m²、本剤投与期間中及びその 2 週間後まで隔離避妊法にしたがう意志のある等が対象とされた。妊娠、高プロラクチン血症、多嚢胞性卵巣症候群、卵巣機能障害等の内分泌異常あるいは既往、高血圧（坐位で拡張期血圧 $>90\text{mmHg}$ 及び/又は収縮期血圧 $>150\text{mmHg}$ ）等は除外された。

48 例が登録され 12 人ずつ 4 群に分けられたが、4 例（150IU 皮下投与群の 2 例、225IU 皮下投与群

1 例、150IU 筋肉内投与群の 1 例) が本剤投与前に脱落し、2 例が代わりに組み入れられた。計 50 例が無作為化され、46 例 (75IU 皮下投与群 12 例、150IU 皮下投与群 11 例、225IU 皮下投与群 11 例、150IU 筋肉内投与群 12 例) が試験を終了した。また、225IU 群の 1 例は治験 7 日目に 150IU が投与されたため、早期脱落の 4 例とともに薬物動態及び薬力学評価からは除外された。

安全性は、有害事象の発現率及び種類、投与前後の臨床検査及び身体検査 (バイタルサインを含む) で評価された。死亡例は認められなかった。有害事象は、全ての群で注射部疼痛が見られ、全て関連性は否定できないとされた。重篤な有害事象として、本剤投与前に膀胱炎で治験を中止した 1 例が報告された。その他の有害事象は全て軽度か中等度であった。主な有害事象は、注射部疼痛 100% (46 件)、腹部不快感 23.9% (11 件)、腹痛 15.2% (7 件)、下腹部痛 13.0% (6 件)、女性乳房痛 10.9% (5 件)、膣分泌物 4.3% (2 件)、めまい 4.3% (2 件)、頭痛 28.3% (13 件)、嘔気 10.9% (5 件)、鼓腸放屁 10.9% (5 件)、上気道感染 8.7% (4 件)、咽頭痛 6.5% (3 件)、疲労 6.5% (3 件) 等であった。なお、薬物動態等については、へ項参照のこと。

以上の結果より、経口避妊薬により下垂体機能が抑制された女性へ本剤を 1 日 1 回 7 日間、75、150 及び 225IU 皮下投与並びに 150IU 筋肉内投与した際の安全性が確認されたとされている。

6) 単回投与試験：投与経路の比較 (添付資料トー3、Hum Reprod Update 2:153-161,1996)

下垂体機能が抑制された健康な生殖年齢の女性被験者を対象に、本剤筋肉内及び皮下投与時の BA を比較検討する目的で、本剤 300IU 単回投与試験が、1993 年 3 月～6 月までスウェーデンで実施された。高用量経口避妊薬投与によるゴナドトロピン分泌抑制下で、本剤 300IU が静脈内、筋肉内、皮下にクロスオーバー法で単回投与された。各投与方法の間には 14 日間の休薬期間が設定された。年齢 21～39 歳、経口避妊薬 (Lyndiol) を 1～3 カ月服用しており期間中も服用、経口避妊薬服用以前の月経周期は 24～35 日、体重 50～70kg かつ理想体重の 80～130% 等が対象とされた。内分泌異常、GnRH アナログ、FSH、hMG 及び hCG のいずれかの使用が禁忌、高血圧 (坐位で拡張期血圧>90mmHg 及び/又は収縮期血圧>150mmHg) 等は除外された。

実施症例数は、15 例であった。

安全性は、有害事象の発現例数と種類、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン及び抗 recFSH 抗体で評価された。死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は、子宮線維筋腫、頭痛各 1 例が認められたが、いずれも回復した。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及びバイタルサインでは、臨床的に意味のある変化は認められなかった。抗 recFSH 抗体は、いずれも陰性であった。なお、薬物動態については、へ項参照のこと。

以上の結果より、経口避妊薬服用中の女性に、本剤 300IU を皮下、筋肉内及び静脈内単回投与した際の安全性及び忍容性が確認されたとされている。

海外第Ⅲ相臨床試験

7) GnRHa (ブセレリン) 併用下での uFSH-HP 製剤との比較試験 (添付資料トー6、Hum Reprod Update 2:162-171,1996、Hum Reprod Update 10:2534-2540,1995)

下垂体機能が抑制された不妊症の女性を対象に、本剤及び uFSH-HP (本試験では Metrodin) 製剤の調節卵巣刺激における有効性及び安全性を検討する目的で、GnRHa (本試験ではブセレリン) 併用

下での本剤と uFSH-HP 製剤との評価者盲検群間比較試験が、1992 年 3 月～1993 年 8 月までベルギー、デンマーク、ドイツ、スペイン、英国、ギリシャ、イスラエル、アイルランド、ノルウェー、フィンランド、スウェーデンで実施された。GnRHa が月経周期 1 日目より投与開始され、下垂体機能抑制の確認の後、本剤又は uFSH-HP 製剤の投与が開始された。投与 1～4 日目までは 1 日 1 回本剤又は uFSH-HP 製剤が 150IU あるいは 225IU 筋肉内投与され、その後の投与量及び投与期間は、卵巣の反応にしたがって症例毎に設定された。年齢 18～39 歳、不妊の原因が IVF により解決できる、過去に最高 3 回の IVF、配偶子卵管内移植法 (gamete intrafallopian transfer、GIFT) 又は接合子卵管内移植 (zygote intrafallopian transfer、ZIFT) を実施、少なくとも 1 回は採卵、月経周期が平均 24～35 日、体重が理想体重の 80～130%等の女性が対象とされた。高プロラクチン血症、多嚢胞性卵巣症候群、原発性卵巣機能不全症等の内分泌異常による不妊、GnRH アナログ、FSH、hMG 及び hCG のいずれかの使用が禁忌、高血圧 (坐位で拡張期血圧>90mmHg 及び/又は収縮期血圧>150mmHg) 等は除外された。

無作為化されたのは 1,027 例 (本剤群 615 例、uFSH-HP 群 412 例、3:2 に割付) であり、1,007 例に GnRHa が投与され、981 例 (本剤群 585 例、uFSH-HP 群 396 例) に治験薬が投与開始された。917 例に hCG が投与されたが、10 例は採卵に至らなかった。計 829 例が胚移植を受けた。自発的妊娠が確認されたため GnRHa 投与には至らなかった、あるいは GnRHa は投与されたが下垂体機能を抑制できなかった等の理由で FSH 製剤投与に至らなかった症例は 46 例 (本剤群 30 例、uFSH-HP 群 16 例) であった。また、FSH に対する低反応性のため胚移植まで至らなかったあるいは受精の失敗等で FSH 投与開始後に中止・脱落した症例は 152 例 (本剤群 85 例、uFSH-HP 群 67 例) であった。AST 解析対象例 (無作為化された全ての被験者) は 1,027 例、ITT 解析対象例 (少なくとも 1 回治験薬が投与され、1 回の有効性評価がなされた症例) は 981 例、PP 解析対象例 (ITT 対象から重大なプロトコル違反例を除く) は 927 例 (本剤群 552 例、uFSH-HP 群 375 例) であった。

有効性の主要評価項目は、採卵数 (hCG 投与後に採取された卵の総数) 及び治験薬投与症例及び胚移植症例に対する妊娠継続率 (胚移植 12～18 週後に超音波検査で妊娠を確認) とされた。副次評価項目は、①卵胞の大きさ及び数、②血清中 FSH 濃度、③最高血清中 E₂ 濃度、④FSH 総投与量、⑤FSH 投与期間、⑥成熟卵数、⑦タイプ 1 及び 2 の胚数、⑧着床率、⑨臨床妊娠率とされた。安全性は、有害事象、臨床検査値異常変動、バイタルサイン、抗 recFSH 抗体及び抗 CHO 細胞由来タンパク抗体で評価された。

有効性の主要評価項目である採卵数の平均値は、本剤群 10.84 個、uFSH-HP 群 8.95 個 [両群の差 95%信頼区間 1.2～2.6、以下同様 (p<0.0001、施設と群を要因とした分散分析)]、治験薬投与例あたりの妊娠継続率は、本剤群 22.17%、uFSH-HP 群 18.22% [－1.1～9.0 (P=0.13、施設を層とした Montel-Haenszel 検定)]、胚移植実施例あたりの妊娠継続率は、本剤群 25.97%、uFSH-HP 群 22.02% [－1.9～9.8 (P=0.19、施設を層とした Montel-Haenszel 検定)] であった。副次評価項目である①卵胞の大きさ及び数では、径 15mm 以上の卵胞数の平均は、本剤群 7.49 個、uFSH-HP 群 6.67 個 (－0.4～1.2)、17mm 以上は、本剤群 4.61 個、uFSH-HP 群 4.38 個 (－0.0～0.5)、②血清中 FSH 濃度の平均は本剤群 11.5IU/L、uFSH-HP 群 12.1IU/L (－1.1～－0.1)、③最高血清中 E₂ 濃度の平均は、本剤群 6084pmol/L、uFSH-HP 群 5179pmol/L (494～1317)、④FSH 総投与量 (バイアル数又はアンプル数) の平均は、本剤群 28.5、uFSH-HP 群 31.8 (－4.5～－2.1)、⑤FSH 投与期間の平均は、本剤群 10.7 日、

uFSH-HP 群 11.3 日 (−0.9~−0.3)、⑥成熟卵数の平均は、本剤群 8.6 個、uFSH-HP 群 6.8 個 (1.1~2.4)、⑦タイプ 1 及び 2 の胚数の平均は、本剤群 3.1 個、uFSH-HP 群 2.6 個 (0.2~0.8)、⑧着床率は本剤群 0.11%、uFSH-HP 群 0.09% (−0.02~0.05)、⑨臨床妊娠率は、治験薬投与あたりで本剤群 29.3%、uFSH-HP 群 25.3% (−1.6~9.6)、胚移植実施例あたりで 34.3%、uFSH-HP 群 30.5% (−2.6~10.3) であった。

安全性では、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現率は、本剤群 7.4% (43/585 例)、uFSH-HP 群 5.6% (22/396 例) であった。本剤群では、OHSS 3.2% (19 件)、流産 1.7% (10 件)、子宮外妊娠 1.5% (9 件)、腹痛 0.7% (4 件)、腔出血 0.5% (3 件)、早産 0.3% (2 件)、卵巢嚢胞 0.3% (2 件)、悪阻、凝固障害、血腫及び敗血症が各 0.2% (1 件) であり、uFSH-HP 群では、OHSS 2.0% (8 件)、流産 2.0% (8 件)、子宮外妊娠 1.8% (7 件)、腹痛及び腔出血各 0.3% (1 件) であった。これらの転帰は、OHSS の 1 例が不明、凝固障害及び卵巢嚢胞各 1 例が継続となっていたが、その他は回復した。有害事象の発現率は、本剤群 14.2% (83/585 例)、uFSH-HP 群 9.6% (38/396 例) であった。主な有害事象は、本剤群及び uFSH-HP 群で、OHSS 5.1% (30 件) 及び 3.3% (13 件)、流産 2.2% (13 件) 及び 2.5% (10 件)、子宮外妊娠 1.5% (9 件) 及び 1.8% (7 件)、腔出血 1.0% (6 件) 及び 0.3% (1 件)、注射部疼痛 1.5% (9 件) 及び 0.3% (1 件)、腹痛 1.9% (11 件) 及び 1.0% (4 件)、卵巢嚢胞 0.3% (2 件) 及び 0.3% (1 件) 等であった。臨床検査値異常については、本剤群で無機リン 5.8% (30 件)、グルコース 5.5% (27 件)、リンパ球 5.0% (25 件)、好中球 3.1% (15 件) ヘマトクリット値 2.3% (12 件)、単球 1.2% (6 件) 及びカリウム 1.0% (5 件) 等、uFSH-HP 群で好塩基球 6.7% (21 件)、好酸球 2.4% (8 件) 及びグルコース 1.5% (5 件) が見られた。抗 recFSH 抗体及び抗 CHO 細胞由来タンパク抗体は、いずれの群にも認められなかった。

以上の結果より、GnRHa (ブセレリン) で下垂体機能が抑制された不妊症の女性に本剤を投与した際の調節卵巢刺激における有効性及び安全性は、uFSH-HP 製剤に比較して特に採卵数で優れ、妊娠継続率及び安全性では uFSH-HP 製剤とほぼ同程度であることが確認され、GnRHa 併用下での調節卵巢刺激における本剤の有用性が確認されたとされている。

8) hMG 製剤との比較試験 (添付資料ト-7、Hum Reprod 13:2995-2999,1998、Hum Reprod Update 2:162-171,1996)

不妊症の女性を対象に、本剤及び hMG 製剤 (本試験では Humegon) の調節卵巢刺激における有効性及び安全性を検討する目的で、評価者盲検群間比較試験が、1992 年 3 月~1994 年 2 月までオランダで実施された。月経周期の 3 日目より本剤又は hMG 製剤が投与開始された。投与 1~4 日目までは 150IU あるいは 225IU 筋肉内投与され、その後の投与量及び投与期間は、卵巢の反応にしたがって症例毎に設定された。対象の選択基準及び除外基準は、配偶者の精子に関する規定以外、GnRHa 併用下での uFSH-HP 製剤との比較試験 (添付資料ト-6) と同様であった。

無作為化されたのは 109 例 (本剤群 66 例、hMG 群 43 例、3:2 に割付) であり、89 例 (本剤群 54 例、hMG 群 35 例) に治験薬が投与開始された。FSH 製剤が投与されなかった 20 例における主な理由は、FSH 値が高いあるいは治験期間内に投与できなかった等であった。hCG 製剤が投与されたのは 81 例 (本剤群 48 例、hMG 群 33 例) であり、胚移植を受けたのは 66 例 (本剤群 39 例、hMG 群 27 例) であった。AST 解析対象例は 109 例、ITT 解析対象例は 89 例、PP 解析対象例は 77 例 (本剤

群 45 例、hMG 群 32 例) であった。

有効性の主要評価項目及び副次評価項目は、GnRHa 併用下での uFSH-HP 製剤との比較試験 (添付資料ト-6) と同様とされた。安全性は、有害事象、臨床検査値異常変動、バイタルサイン及び抗 recFSH 抗体で評価された。

有効性の主要評価項目である採卵数の平均値は、本剤群 11.2 個、hMG 群 8.3 個 [両群の差の 95% 信頼区間 -1.1~6.8、以下同様 (P=0.15、群を要因とした分散分析)]、治験薬投与例あたりの妊娠継続率は、本剤群 22.2%、hMG 群 17.1% [-12.1~22.2 (P=0.56、Montel-Haenszel 検定)]、胚移植実施例あたりの妊娠継続率は、本剤群 30.8%、hMG 群 22.2% [-13.4~30.5 (P=0.45、Montel-Haenszel 検定)] であった。副次評価項目である①卵胞の大きさ及び数は径 15mm 以上で、本剤群 5.5 個、hMG 群 5.4 個 (-1.3~1.5)、②hCG 投与前の最高血清中 E₂ 濃度の平均は、本剤群 3,889pmol/L、hMG 群 3,145pmol/L (-365~1,855)、③FSH 総投与量 (バイアル数又はアンプル数) の平均は、本剤群 18.8、hMG 群 18.2 (-0.7~1.9)、④FSH 投与期間の平均は、本剤群 6.2 日、hMG 群 6.0 日 (-0.2~0.6)、⑤成熟卵数の平均は、本剤群 10.6 個、hMG 群 7.5 個 (-0.7~6.9)、⑥タイプ 1 及び 2 の胚数の平均は、本剤群 3.1 個、hMG 群 3.0 個 (-1.8~2.0)、⑦臨床妊娠率は、治験薬投与あたりで本剤群 24.1%、hMG 群 22.9% (-16.9~19.3)、胚移植実施例あたりで本剤群 33.3%、hMG 群 29.6% (-19.3~26.7) であった。

安全性では、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 54 例中に 1 例見られ (1.9%)、子宮外妊娠があった (おそらく関連なし)。有害事象の発現率は、本剤群 5.6% (3/54 例)、流産、子宮外妊娠及び血管迷走神経性失神各 1 例であり、hMG 群 5.7% (2/35 例)、流産 2 例であった。臨床検査値異常については、本剤群は好酸球 8.7% (4 件) 及びヘマトクリット値 2.2% (1 件)、hMG 群では好塩基球 19.4% (6 件) が見られた。両群ともにバイタルサイン異常及び抗 recFSH 抗体は認められなかった。

以上の結果より、本剤を不妊症の女性に投与した際の調節卵巣刺激における有効性及び安全性は、hMG 製剤とほぼ同じ結果であると考えられたとされている。

9) GnRHa (トリプトレリン) 併用下での uFSH-HP 製剤との比較試験 (添付資料ト-8、Hum Reprod 10:3102-3106,1995、Hum Reprod Update 2:162-171,1996)

下垂体機能が抑制された不妊症の女性を対象に、本剤及び uFSH-HP 製剤 (本試験では Metrodin) の調節卵巣刺激における有効性及び安全性を検討する目的で、GnRHa (本試験ではトリプトレリン) 併用下での本剤と uFSH-HP 製剤との評価者盲検群間比較試験が、1992 年 8 月~1994 年 7 月までフランスで実施された。GnRHa が月経周期 1 日目より投与開始され、下垂体機能抑制の確認の後、本剤又は uFSH-HP 製剤の投与が開始された。投与 1~4 日目までは 1 日 1 回本剤又は uFSH-HP 製剤が 150 あるいは 225IU 筋肉内投与され、その後の投与量及び投与期間は、卵巣の反応にしたがって症例毎に設定された。対象の選択基準及び除外基準は、GnRHa (ブセレリン) 併用下での uFSH-HP 製剤との比較試験 (添付資料ト-6) と同様であった。

無作為化されたのは 99 例 (本剤群 60 例、uFSH-HP 群 39 例) であり、94 例 (本剤群 58 例、uFSH-HP 群 36 例) に GnRHa 製剤が投与され、90 例 (本剤群 57 例、uFSH-HP 群 33 例) に治験薬が投与開始された。10 例 (本剤群 8 例、uFSH-HP 群 2 例) は胚移植を受けなかった。AST 解析対象例は 99 例、

ITT 解析対象例は 90 例(本剤 57 例、uFSH-HP 群 33 例)、PP 解析対象例は 74 例(本剤群 45 例、uFSH-HP 群 29 例)であった。

有効性の主要評価項目は、採卵数(hCG 投与後に採卵された卵の総数)とされ、副次評価項目は、①FSH 総投与量、②FSH 投与期間、③卵胞の大きさ及び数、④成熟卵数、⑤タイプ 1 及び 2 の胚数、⑥妊娠継続率とされた。安全性は、有害事象、臨床検査値異常変動、バイタルサイン、抗 recFSH 抗体及び抗 CHO 細胞由来タンパク抗体で評価された。

有効性の主要評価項目である採卵数の平均値は、本剤群 9.7 個、uFSH-HP 群 8.9 個〔両群の差の 95% 信頼区間 -1.7~3.2、以下同様 (P=0.53、施設と群を要因とした分散分析)〕であった。副次評価項目の①FSH 総投与量(バイアル数又はアンプル数)の平均は、本剤群 30.2、uFSH-HP 群 29.5 (-3.2~4.4)、②FSH 投与期間の平均は、本剤群 10.2 日、uFSH-HP 群 10.3 日 (-0.8~0.7)、③卵胞の大きさ及び数では、15mm 以上は本剤群 7.3 個、uFSH-HP 群 7.2 個 (-1.2~1.5)、17mm 以上は本剤群 5.4 個、uFSH-HP 群 5.5 個 (-1.2~0.9)、④成熟卵数の平均は、本剤群 8.1 個、uFSH-HP 群 6.9 個 (-1.1~3.4)、⑤タイプ 1 及び 2 の胚数の平均は、本剤群 3.7 個、uFSH-HP 群 4.0 個 (-1.7~1.1)、⑥妊娠継続率は、治験薬投与例あたりで本剤群 30.2%、uFSH-HP 群 17.4% (-6.4~31.9)、胚移植実施例あたりで本剤群 34.0%、uFSH-HP 群 18.8% (-5.5~35.9)、であった。

安全性では、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現率は、本剤群 5.3% (3/57 例)、いずれも OHSS (高度 2 例及び中等度 1 例)であり、いずれも関連性は否定されなかった。有害事象の発現率は、本剤群 15.8% (9/57 例)、uFSH-HP 群 12.1% (4/33 例)であり、本剤群で、OHSS が 7% (4 件)、その他、頭痛、嘔気、下腹部痛、歯牙障害、顔面浮腫、尿路感染、卵巢疾患、ほてり及びインフルエンザ様症候群が各 1.8% (1 件)、uFSH-HP 群で腹痛、下腹部痛、膣出血及び注射部疼痛が各 3.0% (1 件)であった。臨床検査値異常については、本剤群でアルブミン及びグルコース各 9.5% (4 件)、カリウム 6.7% (3 件)、好酸球 5.1% (2 件)及び無機リン 4.7% (2 件)、uFSH-HP 群で好塩基球 28.0% (7 件)及びグルコース 7.7% (2 件)が見られた。両群ともにバイタルサイン異常、抗 recFSH 抗体及び抗 CHO 細胞由来タンパク抗体は認められなかった。

以上の結果より、GnRHa 製剤(トリプトレリン)で下垂体機能が抑制された不妊症の女性に本剤を投与した際の調節卵巣刺激における有効性及び安全性は、uFSH-HP 製剤とほぼ同じ結果と考えられたとされている。

10) 筋肉内投与と皮下投与の比較試験(添付資料ト-9、Fertil Steril 67:278-283,1997、Hum Reprod Update 2:162-171,1996)

下垂体機能が抑制された不妊症の女性を対象に、本剤の調節卵巣刺激における皮下投与の局所忍容性、安全性及び有効性を筋肉内投与と比較して検討する目的で、本剤の筋肉内及び皮下投与比較試験が、非盲検非対照で 1993 年 8 月~1994 年 9 月までノルウェー、デンマーク、英国、アイルランド、ドイツ、スペイン、ギリシャ、イスラエル、スウェーデン、ベルギーで実施された。GnRHa(本試験ではブセレリン)製剤が月経周期 1 日目より投与され、下垂体機能抑制の確認の後、投与 1~4 日目までは本剤が 150IU あるいは 225IU 筋肉内投与あるいは皮下投与され、その後の投与量及び投与期間は、卵巣の反応にしたがって症例毎に設定された。対象の選択基準には、GnRHa 併用下での uFSH-HP 製剤との比較試験(添付資料ト-6)と同様な項目に、これまでに 6 回以上の IVF、GIFT、ZIFT が試

みられている女性を加えられた。

218 例が筋肉内投与と皮下投与に 2:3 の割合で無作為に割り付けられた（筋肉内投与 86 例、皮下投与 132 例）。205 例にブセレリンが投与され、195 例（筋肉内投与 77 例、皮下投与 118 例）に FSH 製剤が投与開始された。186 例（筋肉内投与 74 例、皮下投与 112 例）に hCG 製剤が投与され、胚移植を受けたのは 175 例（筋肉内投与 69 例、皮下投与 106 例）であった。AST 解析対象例と ITT 解析対象例は少なくとも 1 回 FSH が投与され、1 回の有効性評価がなされた 195 例（筋肉内投与 77 例、皮下投与 118 例）であった。

有効性は、①採卵数（採卵された症例を対象に算出）、②妊娠継続率（治験薬投与症例あたり及び胚移植実施症例あたりの妊娠率）、③FSH 総投与量、④FSH 投与期間、⑤卵胞の大きさ及び数、⑥成熟卵数、⑦良好胚数（タイプ 1 及び 2 の胚数）で評価された。安全性は、有害事象、臨床検査値異常変動、バイタルサイン及び抗 recFSH 抗体で評価された。

有効性について、①採卵数は、筋肉内投与群 10.7 ± 6.80 個（平均値±標準偏差、以下同様、範囲 1～35 個）、皮下投与群 11.7 ± 6.74 個（範囲 2～33 個）、②妊娠継続率は、治験薬投与あたり筋肉内投与群 27.3% (21/77 例)、皮下投与群 26.3% (31/118 例)、胚移植実施例あたり筋肉内投与群 30.4% (21/69 例)、皮下投与群 29.2% (31/106 例)、③FSH 総投与量は、筋肉内投与群 2122.5IU（バイアル数で 28.3 ± 9.43 ）、皮下投与群 2062.5IU（バイアル数で 27.5 ± 8.91 ）、④FSH 投与期間は、筋肉内投与群 10.0 ± 1.82 日、皮下投与群 9.8 ± 1.75 日、⑤hCG 投与日の卵胞の数及びサイズで径 10mm 以上は、筋肉内投与群 12.7 ± 6.34 個、皮下投与群 12.8 ± 7.34 個、17mm 以上は筋肉内投与群 5.0 ± 2.67 個、皮下投与群 5.5 ± 2.78 個、⑥良好胚数は、筋肉内投与群 4.6 ± 2.57 個、皮下投与群 4.5 ± 3.79 個であった。これらより、本剤の筋肉内投与と皮下投与とで薬力学に関してほぼ同様の結果が得られることが確認された。

安全性では、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現率は、筋肉内投与群で 77 例中 1 例（1.3%）に認められ、中等度の子宮外妊娠であり、皮下投与群で 118 例中 6 例（5.1%）、OHSS4 例（高度 3 例、中等度 1 例）、流産 1 例、子宮外妊娠 1 例（高度）であった。有害事象の発現率は、筋肉内投与群 6.5% (5/77 例)、皮下投与群 12.7% (15/118 例)であった。主な有害事象は、筋肉内投与群及び皮下投与群で、OHSS 2.6% (2 件) 及び 5.9% (7 件)、子宮外妊娠 1.3% (1 件) 及び 1.7% (2 件)、流産 1.3% (1 件) 及び 1.7% (2 件)、消化器障害は皮下投与群のみ認められ、腹痛、下腹部痛及び嘔気が各 0.8% (1 件) 筋肉内投与群で疼痛 1.3% (1 件) 等であった。局所忍容性では、注射部位での挫傷は皮下投与に有意に高く発現した〔筋肉内投与群 39.2%、皮下投与群 55.4%であり、両群の差 95%信頼区間 $-29.7 \sim -2.6$ ($p=0.019$ 、施設を層とした Montel-Haenszel 検定)〕が、疼痛、発赤、腫脹及び掻痒は両群で差が認められなかった。臨床検査値異常については、筋肉内投与群で無機リン 7.9% (6 件)、リンパ球及びグルコース各 4.6% (3 件)、ヘマトクリット値 3.0% (2 件) 等、皮下投与群で無機リン 7.3% (8 件)、好中球 4.5% (4 件)、リンパ球及びグルコース各 2.9% (3 件) 等であった。両群ともにバイタルサイン異常及び抗 recFSH 抗体は認められなかった。

以上の結果より、GnRHa 製剤（ブセレリン）で下垂体機能が抑制された不妊症の女性に本剤筋肉内投与あるいは皮下投与した際に、調節卵巣刺激における局所忍容性、安全性及び有効性では、臨床的に問題となる相違はないと考えられたとされている。

2. 機構における審査の概略

（１）本剤の臨床的位置付けについて

機構は、不妊治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。不妊治療は、排卵誘発剤等の薬物療法あるいは卵管疎通障害や精管機能障害に対する通気法や形成術等の一般的な不妊治療と生殖補助医療に大別される（プリンシプル産科婦人科学 1 メジカルビュー社：P-361, 1997、厚生科学審議会生殖補助医療部会報告書：平成 15 年 5 月 21 日）。不妊治療として実施されているゴナドトロピン療法では、ゴナドトロピンとして hMG が最も一般的に用いられるが、hMG は閉経期の婦人の尿から分離・精製されるためヒト由来ウイルスやタンパク質等の不純物混入の可能性がある。さらに hMG には LH 成分が含まれ、多嚢胞性卵巣症候群等の内因性 LH 分泌の高い症例では卵巣過剰刺激の誘発原因となる。そのため高度に精製し不純物含量をより少なくした uFSH-HP が開発された。一方、本剤の製造には、遺伝子組換え技術が用いられ、ヒト由来不純物が含まれる可能性がなく、LH 活性を示さない。本剤の臨床試験成績から有効性及び安全性において hMG や uFSH-HP と同等若しくはそれら以上であったことから、ゴナドトロピン製剤として hMG あるいは uFSH-HP は本剤に速やかに置き換えられると考える。また、本剤使用時には早発排卵防止の目的で GnRH アナログ（アゴニスト又はアンタゴニスト）が用いられるが、いずれの GnRH アナログ併用時でも、個別反応に最適に対応するために FSH の用量は個別の調整方法が採用されることから、いずれの GnRH アナログを併用した場合においても本剤の用法・用量を変更することなく使用することができ、本剤の調節卵巣刺激における臨床的位置付けは変わらないと考える。

機構は、厚生科学審議会生殖補助医療部会において、精子・卵子・胚の提供等による生殖補助医療制度の整備について検討が行われ、最終報告書が公表されている（平成 15 年 5 月 21 日）点も踏まえ、本承認申請の対象とする生殖補助医療の内容について説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。配偶子を人為的に操作して受精させ妊娠に至らせる一連の専門的な医療技術が生殖補助医療と総称される。調節卵巣刺激は、不妊治療を目的とした生殖補助医療で行われる一連の過程の最も初期の段階に位置し、その後の受精及び移植のために必須の操作方法である。したがって、調節卵巣刺激及びそれに続く過程が本剤が対象とする範囲となると考える。

機構は、ゴナドトロピン療法における本剤の臨床的位置付け及び本剤の適応対象とする生殖補助医療の範囲に関する申請者の説明については理解しえる点はあるが、以上も踏まえて、本承認申請における効能・効果の設定については専門協議での議論を踏まえて判断したい。（（３）有効性の２）効能・効果についての項参照）

（２）臨床データパッケージについて

機構は、本申請の臨床データパッケージについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤は、調節卵巣刺激及び排卵誘発等の適応で欧州諸国、米国を始めとする 80 カ国以上で承認、発売されていることから、本邦での開発にあたり、これら諸外国における多くの有効性及び安全性に関するデータを活用することを念頭に置き、ブリッジング試験による開発を考えた。ブリッジング可能性に関する考え方は以下の通りである。

生殖補助医療は、GnRH アゴニストによる下垂体機能の抑制から始まり、FSH 製剤の投与による卵胞発育、hCG 投与による卵胞の成熟から採卵、媒精、培養、胚移植、黄体期管理に至るまで種々の

過程を包含し、健康な児を得るまでにはさらなる期間、適切な管理が必要である。よって、生殖補助医療全体を対象と考えるとブリッジングを成立させるためには様々なコントロールが必要であるが、本剤は生殖補助医療においてその薬理作用から期待される複数卵胞発育を主作用とし、初期の調節卵巣刺激にのみ関わっており、調節卵巣刺激の目的での本剤の投与方法はある程度均一化されていると考えている。主要評価項目とした採卵数は本剤の薬力的作用に直接関係しており、数量化が可能で、測定の信頼性も高いと考えられる。民族的要因について、外因性民族的要因に関しては、ブリッジング対象試験及びブリッジング試験がそれぞれ実施された時期でのプロトコルの相違と、その違いが本剤の有効性及び安全性の評価に影響を与えないか検討した。調節卵巣刺激を用いる IVF 技術については、基本的な技術には欧米と日本とで差はなく、GnRH アゴニストの投与開始時期、媒精技術等に違いが認められるものの、これらの違いが本剤の有効性及び安全性の評価に影響を与えてはいないと判断した。また、内因性民族的要因に関しては、本剤は内因性のホルモンであることから、民族的要因による影響を受けにくい薬物であると判断した。よって、調節卵巣刺激の分野はブリッジングが可能な分野であると考え、国内外での臨床試験の比較が可能であると判断した。

また、機構は、海外臨床試験と比較可能としたブリッジング試験を本邦において計画する際に、当時の本邦医療習慣がどのように考慮されたかについて説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。ブリッジング試験の計画段階において、外国臨床試験（添付資料ト－9）に基づいて作成したプロトコルが、試験計画時点での本邦の IVF-ET 医療習慣に適合しており、臨床試験として受け入れられるか否かを国内の専門家に相談した。被験者の選択基準及び除外基準、GnRH アゴニストの投与量とその判断基準、FSH 製剤の投与量と調節を行う際の判断基準、黄体期管理の方法、hCG の投与量（排卵誘発及び黄体期管理）等について検討された結果、国内外で IVF 施行技術及び方法（ダウンレギュレーションや卵巣刺激方法等）で大きな違いはなく、ブリッジング試験のプロトコルが本邦の当時の医療習慣に適合し実施が可能であるとされた。また、150～225 IU の初期投与量で試験を実施することの妥当性についても確認したところ、本邦での尿由来 FSH 製剤の初期投与量及び投与期間から考えて、この投与量で問題ないとの見解を得た。よって、本試験がブリッジング試験として成立すると判断したことから、試験を実施している。

機構は、本申請の臨床データパッケージについて以下のように考える。

本申請は、申請者により、国内第Ⅲ相臨床試験をブリッジング試験として実施し、ブリッジング対象試験として位置付けた海外臨床試験（添付資料ト－9）と比較することにより、海外で実施された他剤との比較試験等を外挿するという臨床データパッケージが構成されていた。しかし、実施されたブリッジング試験は、本剤投与群のみによる比較対照群を置かない試験であり、試験実施時期の医療背景や、試験の実施管理が成績に影響を与えていたかどうかを、他の群の成績との相違及びそのブリッジング対象試験との比較から判断することができない。よって、本試験及びブリッジング対象試験の成績の比較可能性が明らかにならないことから、両試験の類似性に基づきブリッジングが成立したとみなして海外臨床試験を外挿するという考え方は受け入れがたい。しかし、国内で実施された臨床試験に関しては、国内の医療習慣に適合しているとして計画、管理、実施されたもので、設定された初期用量及び被験者に合わせた個別の用量調整により、主要評価項目とされた採卵数に関しては本剤の有効性が示されていると考える。また、限られた症例数ではあるが、最低限の安全性についても示されていると考える。よって、本剤の適応される領域や、実際の現場での用量調整を勘案した上で、

基本的には国内で実施された臨床試験を中心に評価し、海外で実施された試験を参考とすることにより本剤の有用性を評価することが可能であると考えているが、海外臨床試験の利用、本剤の有効性及び安全性のデータが十分であるか否かについては、専門協議の議論も踏まえて判断したい。

(3) 有効性について

1) 有効性の主要評価項目について

機構は、本剤投与の真のエンドポイントは健康な児を得ることであると考え、臨床試験で主要評価項目として用いられた採卵数と真のエンドポイントとの関係について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

本剤投与の真のエンドポイントは健康な児を得ることであるが、妊娠を成立させ健康な児を得るまでには、採卵、媒精、培養、移植等の技術のみならず、黄体期管理方法、産科指導、患者の心理的要因等の数多くの因子が関わることから、健康な児の出産率が必ずしも本剤を適切に評価できる指標ではないと考える。主要評価項目とした採卵数は、本剤投与のサロゲートエンドポイントであるが、本剤の投与により複数の卵胞が発育し、多数の卵子が回収、媒精されれば、その結果として移植に用いることのできる良質の胚を多数得る確率が高まる。一度に移植可能な胚の数は限られるが、良質の胚が多数得られた場合は、当初予定していた周期の移植に用いなかった胚を凍結保存し、次の周期以降に移植することも可能であり、刺激周期に対する妊娠率の向上、ひいては出産率の向上に結びつくと考えられる。よって、採卵数は本剤の有効性を評価する適切な主要評価項目と考える。

機構は、国内外の臨床試験に関して現在までに得られている、妊娠及び真のエンドポイントである出産等の成績について整理し、説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。国内第Ⅲ相臨床試験（添付資料トー10）においては、治験薬投与例あたりの妊娠継続率は22.9%（35/153例）、フォローアップ観察同意取得者は35例中29例であったため、投与例数に対するTake-home baby（退院した児）率は19.0%（29/153例）、胚移植例に対するTake-home baby率は21.6%（29/134例）となった。外国臨床試験（添付資料トー9）皮下投与例では、妊娠継続率及び投与例数に対するTake-home baby率は26.3%（31/118例）、23.7%（28/118例）であり、胚移植例に対するTake-home baby率は26.4%（28/106例）であった。これらの成績は、国内外のrecFSH製剤及び尿由来FSH製剤で得られた成績と比較して、遜色ない成績であったと考えている。

機構は、今回提出された臨床試験成績において、採卵数を健康な児を得ることのサロゲートエンドポイントとして評価することは可能であると考え。しかし、真のエンドポイントは健康な児を得ることであるので、本剤投与から児を得るまでの過程である移植、妊娠等における成績についても、十分に評価する必要がある、さらに、出生児の成長観察も重要な要素であると考えている。（(4) 安全性、8) 出生児の成長観察の項参照）

2) 効能・効果について

機構は、不妊治療における本剤の臨床的位置づけを踏まえ、本邦における効能・効果について申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。本承認申請対象とした調節卵巣刺激においては、良質な成熟卵を

複数発育させるために本剤が用いられ、調節卵巣刺激及びそれに続く過程が本剤の対象範囲となると考える。この過程において、実際に医療現場で実施されている生殖補助医療技術は IVF-ET、GIFT、ZIFT、顕微授精 3 方法（ICSI、卵卵腔内精子注入法：SUZI、透明帯部分開口法：PZD）が考えられる。このうち、本邦では IVF-ET、GIFT 及び ICSI で 90% 以上を占めることから（日産婦誌 53,1109-1133,2001）、申請効能・効果の記載として例示し、さらにこの分野においては急速な技術改良が行われていることに伴い、今後対象となり得る新たな方法が考えられることより「等」を用いた包括的な表記を行った。本申請効能は海外における効能・効果のうち、女性に対する調節卵巣刺激に対するものとはほぼ同様である。

これに対し、機構は、本薬の薬理作用及び臨床試験における有効性の評価も踏まえ、本剤の効能・効果に生殖補助医療と明示する必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の薬理作用は卵巣に作用して卵胞の発育を促進し、熟化させることであり、臨床的には、目的に応じて一般的な不妊治療としての排卵障害患者における排卵誘発と生殖補助医療における調節卵巣刺激の 2 つの適応に分類できる。排卵誘発では可能な限り主席単一卵胞を発育させ、調節卵巣刺激では、不妊治療を目的とした生殖補助医療において良質な成熟卵を複数発育させる。また、文献、成書等では調節卵巣刺激の他に過排卵刺激等の用語も認められる。以上を踏まえると「複数卵胞発育のための」という記載を行うことにより、その定義及び使用目的が明確化し、生殖補助医療での使用に限定されることが可能であると判断し、効能・効果を「複数卵胞発育のための調節卵巣刺激」と変更する。

機構は、提出された資料において、臨床試験での評価に基づき、医学的適応として、調節卵巣刺激に用いる薬剤としての本剤の有効性は示されていると判断しているが、本邦における効能・効果の設定については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

3) 用法・用量について

①初期投与量の設定について

機構は、調節卵巣刺激における本剤の用法・用量の検討を行わず、尿由来の FSH 製剤と同じ用量が必要であると判断した根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤は尿由来 FSH 製剤に比較し若干薬力学的効果に優れているものの、調節卵巣刺激においては排卵誘発の場合と異なり、複数の卵胞を発育させるために十分な閾値を超えた投与量が必要となることから、尿由来製剤と同じ初期投与量を用いることは妥当であると判断した。また、本剤の臨床試験成績（添付資料トー6～8）及び公表文献（Fertil Steril 61: 669-678, 1994）から、recFSH と尿由来 FSH の薬物動態が類似していること、recFSH は尿由来 FSH と同じ初期投与量で有効性及び安全性において、少なくとも同等以上の効果を有していることが示唆された（Fertil Steril 77: 711-714, 2002）。薬力学的には本剤 75IU の反復投与では十分ではなく、150～225IU が初期投与量として必要であることが示されている（添付資料トー5）。一方、尿由来の FSH 製剤でこの用量が決定された理由は明らかではない。1986～1990 年の文献（J Clin Endocrinol Metab 63: 1284-1291, 1986, Fertil Steril 50: 74-78, 1988, Fertil Steril 53: 103-106, 1990, Fertil Steril 53: 798-803, 1990）において、一般的な初期投与量として尿由来 FSH 製剤の 75～300IU が使用されていることが報告されており、これらの種々の臨床的経験を通じて本用法・用量が決定されてきた。

機構は、日本人における初期投与量について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。調節卵巢刺激における初期投与量は、殆どの患者で複数の卵胞発育を誘発する血清中 FSH 濃度に達する用量（150 又は 225IU）が最適であると考え。調節卵巢刺激の過程における治療のキャンセルは、患者に対して肉体的、精神的及び経済的に大きな負担となることから、治療のキャンセルを少なくするため FSH に対する卵巢の反応性に対する治療研究が実施され、治療スケジュール（用法・用量）に活用しようという試みがなされてきた（Human Reproduction 14: 1744-1748, 1999、Fertil Steril 70: 227-233, 1998、Human Reproduction 16: 673-675, 2001）が、現時点では卵巢の反応性を事前に予測し、投与量の選択に用いられる確立された指標はない。しかし、これまでの経験から、以前 OHSS を発症した患者は FSH に対する卵巢の反応性が高いことが示唆され、初期投与量として 150IU、十分な卵巢の反応性がなかった患者では、初期投与量として 225IU を選択することにより卵胞の発育が認められる可能性がある。国内第Ⅲ相臨床試験における血清中 FSH の推移及び卵胞発育状況より、血清中 FSH 濃度は初期投与期間においてある程度まで上昇し、その後は維持されている傾向が認められる。また、卵胞発育については、本剤の初期投与期間後において径 10mm 以上の卵胞が 2.1 個認められており、この時期に主席卵胞の選択が行われず複数の卵胞が発育していることが示唆された。安全性に関しては、本邦臨床現場において、調節卵巢刺激に用いられる尿由来の FSH 製剤の 1 日投与量 150～300IU が安全に使用されており、国内外臨床試験の有害事象の発生は、体重、初期投与量、1 日当たりの平均投与量及び総投与量のいずれにも関連性を認めなかった。したがって、本剤の至適用量は患者毎に設定すべきであり、日本人の至適用量を一概に設定することはできない。患者の年齢、治療経験及びホルモンの基礎値等に基づいて患者毎に初期用量が設定され、初期投与期間で卵胞発育状況を確認し、発育状況に応じた用量調整を行うことが重要と考える。

これに対して、機構は、国内第Ⅲ相臨床試験（ブリッジング試験）では同様なプロトコルの海外ブリッジング対象試験と比較して有害事象が明らかに多く認められていること、薬物動態については同一用量では日本人のほうが外国人より血清中濃度が高値を示すこと、また、有効性において、国内第Ⅲ相臨床試験では特に採卵数が極端に多い症例が認められていること等から、設定された初期投与量が日本人において過量である可能性は否定できないと考え、国内臨床試験において、2 種の初期投与量が選択された症例の背景及びその後の用量調節が行われた症例の背景等についても検討を求めた。

申請者は以下のように回答した。国内臨床試験において、採卵数が平均的な分布をはずれた症例数（採卵実施例中の平均値＋標準偏差の 2 倍の採卵数を超えた症例）は、国内臨床試験の平均総投与量と比較しても同程度あるいは少ない投与量であったにもかかわらず多くの卵胞が発育していたこと、卵巢過剰刺激症候群並びにそれに関連のあると思われる有害事象を発症した症例が多く見られる傾向にあることから、卵巢の反応性が高かったと推測される。また、患者背景（年齢、体重、月経周期、流産の経験、子宮外妊娠の経験、出産経験及び不妊期間）と初期投与量との関係の検討を行ったところ、初期投与量と年齢の間に相関が認められたが、その他の因子との間には明らかな相関は認められなかった。国内外臨床試験ともに初期投与量 225IU でその後減量した症例の平均年齢は増量した症例の平均年齢より低い傾向にあり、このことから、卵巢の反応性が高いと思われる若年層に対してはより低い初期投与量を考慮すべきと考える。以上を踏まえ、国内臨床試験の実施施設での基準、文献等も参考に本剤の初期投与設定基準として、用法・用量に関連する使用上の注意に「これまでの治療経験及び患者特性（年齢、多嚢胞性卵巢症候群等）を考慮して、卵巢の反応性が高いか又は OHSS 発症

のリスクが高いと考えられる患者にはより低用量（150IU）を初期投与量として用いることを考慮すること」を記述する。

機構は、調節卵巣刺激における初期投与量の設定については、現段階では卵巣の反応性に対する客観的な指標はなく個人差が大きいこと、治療のキャンセルを避けるために、初期投与量として殆どの患者で複数の卵胞発育を誘発する血清中 FSH 濃度に達する用量を設定するという説明は不妊治療という観点からは理解する。日本人において本剤の用量は検討されておらず、かつ国内第Ⅲ相臨床試験において、有害事象の発現率は初期投与量が低用量(150IU)の症例で 44.1%(15/34 例)、高用量(225IU)の症例で 46.2%(55/119 例)であること等から、海外と同じ初期投与量が日本人においても至適な用量であるか否かは提出された資料からは判断できないものの、海外と同様の用法・用量で実施した国内第Ⅲ相臨床試験では、主要評価項目とされた採卵数に関して本剤の有効性は示されていると考える。機構は、申請されている用法用量の記載とともに国内臨床試験成績及び現在までに得られている情報を踏まえ、特に安全性の観点から、投与にあたって考慮すべき点を注意事項として適切に情報提供を行うことが望ましいと考えている。以上を踏まえ、本邦における初期投与量及び申請者より提案されている初期投与量設定基準について、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

②用量調整について

機構は、本剤の用量調整は、卵胞の発育程度を観察しながら個人毎に調整するとしているが、国内外の用量調整基準が同様であったか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相臨床試験（添付資料トー10）及び海外第Ⅲ相臨床試験（添付資料トー9）では、5 日目以降の投与量は卵胞の発育の程度に応じて被験者毎に調整するとなっており、超音波検査から得られる卵胞の大きさ及び数、卵胞発育の指標となる E_2 値、卵巣過剰刺激症候群等の安全性を考慮して用量調整されていた。これは、通常の治療でも実施されている一般的な方法であり、国内外臨床試験で同様であったと判断している。また、これらの臨床試験では、治験に携わる医師が独自の目安で用量調整を行い、統一した基準は設定しなかった。卵胞の状態や血清中 E_2 値とも時間的要素を加味した変化量として捉えるべきものであり標準化することができなかった。治験実施計画書では、患者の選択基準、内因性ゴナドトロピンの影響を最小化するためブセレリン投与及び中止に関する規定、hCG の投与時期及び投与キャンセルに関する規定を設定した。FSH 製剤に対する卵巣の反応性は個体間でばらつきがあり、個々の調整が必要であり、それによって不適切な低用量又は副作用のリスクを引き出すような高用量から患者を守ることは重要であると考えている。

機構は、本剤の用量反応については個人差が大きいものであることは理解する。用量調整については上記初期用量の設定とあわせて専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

（４）安全性について

1) 卵巣過剰刺激症候群について

機構は、副作用として最も多く（第Ⅲ相臨床試験全体で 4.5%、国内臨床試験で 5.9%（9/153 例））見られた OHSS について、①その頻度、②危険因子及び③対策を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

①OHSS の頻度

OHSS は、本剤のような性腺刺激ホルモン（FSH）の薬理学的特性に起因して起こる臨床上重大な併発症状である。自然排卵の場合には通常 1 個の卵が排卵されるのに対して、GnRH アゴニスト等で内因性のゴナドトロピン分泌を抑制しながら FSH 投与により外因性に複数の卵胞を发育させた場合には、卵巣が過度に刺激されることから OHSS 発症のリスクを常に伴う。IVF-ET を目的とした調節卵巣刺激における OHSS の発現率については、Enskog ら（Ferti Steril 71:808-814,1999）は、11.5%程度、Mathur ら（Fertil Steril: 73, 901-907,2000）は 3.3%とそれぞれ報告していることから、本剤による OHSS の発現率は FSH 製剤で通常見られる範囲内のものと考えられた。

②OHSS の危険因子

これまでのところ OHSS の病態生理を説明できる適切な生理学的モデルは未だ確立されていないが、発症の危険因子として、35 歳以下、多嚢胞性卵巣、やせ型の体型、 E_2 値 4000 pg/mL 以上、成熟卵胞数 35 個以上、卵巣のネックレスサイン、妊娠、hCG による黄体補充療法、GnRH アゴニスト併用があげられている（Fertil Steril 58:249-261,1992）。日本産科婦人科学会の生殖・内分泌委員会報告では、OHSS の重症例の特徴として、年齢は 30 歳とやや若年であること、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の頻度が高いこと、それを反映して LH/FSH 値が高値であること等を挙げている（日産婦誌 54:860-868,2002）。

③OHSS の危険性を最小限にするための対策

外因性 FSH に対する卵巣の反応性は患者間で大きく異なることから、FSH による刺激の間、頻繁に超音波検査等によりモニターすることによって FSH の 1 日の投与量を個別に調節することが、卵巣の過度の刺激や OHSS 発症のリスクを防ぐ上で不可欠である。また、OHSS は通常 FSH 投与期間中には発生せず、排卵誘起のため hCG を投与した後に発生するため、OHSS の懸念があり、被験者の患者の安全性に問題があると考えられた場合には hCG の投与を中止すべきである。しかし、通常診療の場においては、OHSS の懸念がある場合も患者の強い挙児希望、並びに患者負担の大きさを考慮して hCG 投与及び採卵が実施される場合もある。その場合、OHSS を防ぐために以下の方法が試みられる。

i. hCG の投与時期の延期： E_2 値が 3,000pg/mL 未満程度に低下するまで hCG 投与を延期し、その後 hCG を投与することで OHSS 発症のリスクを軽減することができる。この場合、多くの卵が成熟しているにも関わらず hCG 投与を延期することにより卵は過度に成熟し、卵の質に影響を与える可能性がある。

ii. 胚凍結による移植周期の延期：採卵後に OHSS 発症の可能性がある場合には、その周期には胚移植を断念して胚を凍結し、OHSS のリスクが去った以降の自然周期に胚移植を行う。

iii. 黄体期管理の工夫：胚移植後の黄体期管理において OHSS の発症が危惧される場合には黄体賦活の目的で使用される hCG にかわり黄体ホルモンを使用、あるいは併用する。しかし、hCG による黄体期管理には、OHSS 発症リスクが他の方法に比して高いというリスクはあるものの、子宮内環境が十分に整うことによって良好な妊娠率が得られるという相反したベネフィットもあるため、患者の既往や治療周期での状況を総合的に判断して黄体期管理がなされている。

上記の方法の選択基準については、IVF 施設によってばらつきがあり、一般的に確立した指標はないが、OHSS 発症のリスクとしておおむね hCG 投与時の血中 E_2 値が 3,000pg/mL 以上であれば黄体期管理に hCG のかわりに黄体ホルモンを使用し、hCG 投与時の血中 E_2 値が 5,000pg/mL 以上であれば

採卵、受精して全胚凍結を行っている施設が多い。

機構は、以上の申請者の説明について、OHSS の懸念がある場合も、担当医が患者の挙児希望や卵の発育状況を踏まえて hCG 投与を実施する場合があると述べられていることから、安全性の観点からの注意喚起の必要がないか申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。安全性の観点から、国内臨床試験での規定、文献（Speroff et al.:Chapter31 Assisted Reproduction, Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6th Edition, 1133-1148, 1999）、国内治療施設の実態調査等を参考に、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、これまでの治療経験及び患者特性（年齢、多嚢胞性卵巣症候群等）から卵巣の反応性が高いか又は OHSS のリスクが高いと考えられる患者にはより低用量（150 IU）を初期投与量として用いることを考慮すること並びに経腔超音波断層法により平均径 15 mm 以上の卵胞が 13 個以上認められる場合及び OHSS の発症が懸念され、患者の安全性確保に問題があると考えられる場合は hCG 投与を中止する旨の記述を追加する。また、欧米の添付文書を踏まえ、「重要な基本的注意」の項において、OHSS の警告的な自覚症状、臨床所見、検査所見及び妊娠の影響等について詳細に記述し、それらの所見が見られる場合には直ちに本剤及び hCG の投与を中止するよう重ねて警告する内容に変更するとともに、「副作用」の項で、OHSS の病期の解説とそれに応じた詳細な管理方法及び注意点並びに検査項目等の記述を追加する。

機構は、OHSS に関する添付文書上での記載の必要性は理解する。申請者より提案されている添付文書の追加及び変更内容の妥当性について、専門協議において確認したいと考える。

次に機構は、本剤の筋肉内投与と皮下投与を比較した臨床試験（添付資料トー9）において、OHSS の発現率が筋肉内投与群 2.6%（2/77 例）、皮下投与群 5.9%（7/118 例）と投与経路により差が見られた原因について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。外国人女性を対象とした単回又は反復投与試験（添付資料へー8、9）皮下及び筋肉内投与時の血清中 FSH 値は両投与経路で同様に推移し、Tmax、Cmax 及び AUC_{0-312h}（反復投与時：AUC_{0-24h}）に大きな違いは認められず、BA はそれぞれ 77.8%及び 76.4%であった（へ項参照）。また、血清中 E₂ 値及び OHSS 発現率を他の臨床試験と比較すると、添付資料トー6 及びトー8 で平均値：6613 pmol/L 及び 9402 pmol/L であり、皮下投与群における E₂ 値（平均値：7109 pmol/L、添付資料トー9）は必ずしも高いわけではない。筋肉内投与時の OHSS 発現率は、それぞれ 5.1%及び 7.0%（添付資料トー6 及び 8）であり、添付資料トー9 の皮下投与群における OHSS の発現率 5.9%と類似した結果と考える。以上のように、筋肉内及び皮下投与の薬物動態が類似していること、薬力学的にも両投与群で同様の結果が得られていることから、皮下投与により OHSS の発現頻度が高まるとは考えにくい。

機構は、提出された資料においては、皮下投与と筋肉内投与の薬物動態には大きな違いは認められないこと、筋肉内投与の臨床試験においても OHSS 発現率にばらつきが見られるとの申請者の説明は理解する。しかし、投与経路の違いによる OHSS を含む有害事象の発現率の違いについては市販後調査等において引き続き監視が必要と考える。

3) 国内外での有害事象の発現率の違いについて

機構は、国内臨床試験（添付資料トー10）の有害事象発現率が 45.8%（70/153 例）と、国外臨床試

験〔添付資料トー6：14.2%（83/585例）、トー7：5.6%（3/54例）、トー8：15.8%（9/57例）、トー9：筋肉内投与 6.5%（5/77例）、皮下投与 12.7%（15/118例）〕に比して高い点について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外の有害事象の発現率の差について、特に外国臨床試験（トー9）の皮下投与群と国内試験において比較検討した。程度が中等度以上の有害事象は、国内で9件（有害事象発現件数の8.2%）、国外で10件（有害事象発現件数の58.8%）であり、国内臨床試験における有害事象の殆どが軽度のものであったことから、有害事象の取り上げ方において国内外に違いがあったことが示唆される。また、重篤な有害事象の発現率は、国内試験では153例中10例（6.5%）、国外試験では118例中6例（5.1%）、このうち副作用と判定された例は国内試験で4例（2.6%）、国外試験で4例（3.4%）と、いずれも両試験間で発現率が類似していた。また、国内外試験ともに女性生殖（器）障害（子宮外妊娠、卵巣疾患、OHSS、切迫流産）及び胎児障害（流産、死産）が認められたこと、その中でOHSSが最も多く、OHSSのみが副作用（治験薬との関連性が明らかにあり）と判定され発現率が類似していたこと、並びに全ての重篤な有害事象が回復したこと等、両試験間で重篤な有害事象の内容が類似していた。以上から、国内外で有害事象の発現率に違いが見られたものの、重篤な有害事象の発現率、種類、治験薬との関連性及び転帰には国内外に違いが見られず、両試験間で安全性評価に本質的な差はなかったと考える。

機構は、国内外の臨床試験において有害事象及び副作用の判定基準に違いはなかったか申請者に確認を求め、申請者は、有害事象の定義、重篤な有害事象の定義、有害事象の程度、及び副作用の分類について、国内外で同一であったと述べた。

機構は、国内試験における有害事象のうち重篤なものの種類や件数は、国外試験と大きな差がないとする申請者の説明は理解するものの、有害事象の内容を見た場合、胎児障害（流産、死産、子宮内死亡）は、国内で13件（8.5%）に対して国外では2件（1.7%）、女性生殖器障害（切迫流産、卵巣疾患、OHSS、子宮外妊娠等）が、国内で27件（17.6%）に対して国外で10件（8.5%）等、有害事象の取り上げ方に差が出にくいと考えられる有害事象においても国内外で発現率に違いが見られる点について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。国内試験における流産、子宮内死亡、死産は全て妊娠20週未満に発現したものであったため自然流産としてまとめた。これらの流産13例のうち6例は、出血が起こる前に超音波検査にて胎嚢が確認されなかった例であり、生化学的流産と考えられる。流産率は、胚移植実施あたり9.7%（13/134例）、臨床妊娠あたり16.7%（7/42例）となり、臨床妊娠あたりの流産率は日本産科婦人科学会の年次報告（日産婦誌53:1462-1473,2001）での流産率22.0%と大きく異なるものではなかった。国内臨床試験では胚移植実施2週後に、出血しなかった患者を対象に尿中hCG測定による生化学的妊娠の診断を行っているが、外国臨床試験では生化学的妊娠の診断は任意であった。国内臨床試験での女性生殖（器）障害については、切迫流産5例、月経中間期出血5例及び卵巣疾患4例が発現しているが、全て軽度の有害事象であった。卵巣疾患4例のうち1例は採卵時の外科的処置に起因する卵巣出血であり、他の3例は卵巣腫大であり、卵巣の過剰刺激に基づくものが含まれていた可能性がある。また、月経中間期出血5例については、発現頻度は不明である。以上から、国内において女性生殖（器）障害が多く見られた原因として、妊娠に伴う有害事象及び採卵時の外科的処置に伴う有害事象が多く報告されたことが考えられた。また、治験期間中に発現した症状を有害

事象として報告するか否かにおいて、国内外で若干の判断の違いがあったという可能性は否定できないと考える。

機構は、本剤が同量投与された場合、体重の差により日本人女性で血清中 FSH 値が高値を示すことが薬物動態の比較から認められており、臨床試験では海外と同量の初期投与量を用いて試験を行ったことから、国内で有害事象が多くなった可能性について申請者の見解を尋ね、申請者は、血清中 FSH 値、体重あたりの投与量と有害事象あるいは OHSS を含む副作用との間には明確な関係は認められず、体重あたりの初期投与量が多いことが国内で有害事象が多い原因でないことが示唆されると説明した（へ項及び（3）有効性、3）用法・用量について参照）。

機構は、体重あたりの投与量が多いことが国内で有害事象が多かった原因ではないとする申請者の説明については理解するが、国内で報告された有害事象が多かった原因についてはさらに検証が必要と考える。この点について専門協議において確認したいと考える。

4) 長期投与における抗体産生について

機構は、本剤の長期投与における抗体産生に関して見解を述べるよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤によるヒトでの抗体産生を調べるために、recFSH 及び CHO 細胞由来タンパクに対する抗体産生を臨床試験において評価した。海外試験においては、抗 recFSH 抗体の測定を 5 試験（添付資料トー6～9 及び排卵誘発試験：SDG Release Report No.4011, 1995）及び抗 CHO 細胞由来タンパク抗体の測定を 3 試験（添付資料トー6～8）で行った。抗 recFSH 抗体の測定数は第 1、2、3 周期でそれぞれ 811、220、101 例、抗 CHO 細胞由来タンパク抗体は 568、169、72 例であったが、いずれの被験者においても抗 recFSH 抗体及び抗 CHO 細胞由来タンパク抗体は認められなかった。国内臨床試験では、抗 recFSH 抗体（添付資料トー2、トー10 及び排卵誘発試験：参考資料トー1 及びトー2）及び抗 CHO 細胞由来タンパク抗体（添付資料トー10）の評価を行ったが、いずれにおいても抗体産生は認められなかった。また、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の男性に本剤 150IU を週に 3 回又は 225IU を週に 2 回、48 週間投与した後においても抗 recFSH 抗体及び抗 CHO 細胞由来タンパク抗体は認められなかったという報告がある（R&D Release Report No.NL0021049, 2000）。以上より、本剤を長期間投与した場合も本剤投与による抗体産生は殆ど起こらないと考えている。

機構は、本剤の長期投与による抗体産生は申請時点のデータからは認められないものの、日本人における抗体産生の評価数は未だ比較的少数（添付資料トー2 で 5 例、トー10 で胚移植後 1 週間 149 例、同 6-8 週間後 39 例）であり、市販後の調査における評価項目の一つとして引き続き監視することが必要であると考ええる。

5) 悪性腫瘍の発生リスクについて

機構は、本剤を含むゴナドトロピン製剤の投与による女性生殖器官における悪性腫瘍の発生リスク及びそれに関する情報提供の必要性について申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。不妊治療のため排卵誘発剤を使用した女性において、卵巣及び他の生殖器官で、良性あるいは悪性の腫瘍が増加する危険性があるという試験成績を得ておらず、当初は添付文書の使用上の注意への記載は行われていなかった。しかし、同種同効薬である遺伝子組換え

型のフォリトロピンアルファの欧州添付文書の使用上の注意に「不妊治療のため多剤療法を経験した女性患者で、卵巣や他の生殖器官の良性並びに悪性の腫瘍が報告されている。ゴナドトロピンの投与が不妊女性におけるこれらの癌のリスクのベースラインを上げるか否かについては未だ証明されていない。」との記載があり、本剤の英国の添付文書にも同内容を追加するよう指導され追記した。

卵巣癌のリスクに関して、Potashnik ら（Fertil Steril 71:853-859,1999）、Modan ら（Am J Epidemiol 147:1038-1042,1998）及び Venn ら（Lancet 346:995-1000,1995）は、排卵誘発剤を使用していない不妊女性と比較して、使用した不妊女性でのリスクの上昇は認められていないと報告している。一方、Parazzini ら（Gynecol Oncol 68:226-228, 1998）による報告では、排卵誘発剤の使用により卵巣癌のリスクが上昇し、Sushan ら（Fertil Steril 65:13-18,1996）もまた、排卵誘発剤、特に、hMG を使用した不妊女性で卵巣癌のリスクの上昇が見られたと報告している。一方、本邦においては疫学的な研究報告は見られない。

以上より、現在までのところ、不妊治療のため排卵誘発剤を使用した女性において、卵巣及び他の生殖器官で、良性あるいは悪性の腫瘍が増加するか否かについては、統一した見解が得られていないと考える。これらを総合的に判断し、医療従事者及び患者へのより正確かつ適切な情報提供という観点から、また、欧州での対応を踏まえ、本邦の添付文書にも腫瘍の発生リスクについて記載することは適切であると判断し、「多剤療法を受けた不妊症患者で、卵巣その他生殖器官の良性並びに悪性腫瘍が報告されている。不妊症患者へのゴナドトロピン投与におけるこれら腫瘍のリスクとの因果関係は証明されていない。」との記載を追記したいと考える。

機構は、以上の申請者の見解について了承する。本件については、添付文書の記載内容等を含めて専門協議において確認する必要があると考える。

6) 胎児障害の発生リスクについて

機構は、国内試験において胎児障害（流産、子宮内死亡、死産等）が見られることから、本剤の投与により胎児障害が生じる可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。国内第Ⅲ相臨床試験において発現した胎児障害は、流産 9 例、子宮内死亡 3 例及び死産 1 例の計 13 例であった。これらの有害事象は全て 20 週未満に発現したものであったため、自然流産数としてまとめた場合、胚移植した周期数に対する割合は 9.7%(13/134)となる。これらの結果をもとに以下の観点から本剤による胎児障害の可能性を検討した。

①生殖補助医療における比較

日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会の平成 12 年度報告（日産婦誌，53，1109-1133（2001））から、生殖補助医療に関する平成 11 年分の臨床実施成績を抜粋し、国内臨床試験の結果と比較した。胚移植した周期数を 100 とした臨床妊娠数の割合は IVF で 27.6%（2,426/8,796）、ICSI で 26.6%（1,595/5,994）、GIFT で 34.6%（28/81）、全体で 27.2%（4,049/14,871）であり、本剤の国内試験における 12～18 週の妊娠継続率 26.1%（資料概要 p.507 表トー84）とほぼ同様な結果が得られている。本剤の国内第Ⅲ相臨床試験で示された胎児障害の発現率は、胚移植 2 週後の生化学的妊娠診断から 12～18 週後臨床妊娠診断までの自然流産、子宮内死亡及び死産の発現率を示したものであり、それと比較できる数値として自然流産数をみると、IVF で 6.4%（561/8,796）、ICSI で 5.2%（309/5,994）であり、本剤の自然流産率 9.7%はやや高い数値であるものの、日本の医療実態とかけ離れた値では

ないと判断している。

②自然妊娠との比較

日本産科婦人科学会の研修資料（日産婦誌，54，N1-N36（2002））によれば、自然流産の頻度は全妊娠の 8～15%、妊娠週数別では妊娠 5～7 週（全流産のうち 22～44%）、8～12 週（34～48%）、13～16 週（6～9%）であると記載されている。本剤の国内試験で示された胎児障害の発現率は、自然流産の頻度と比較しても決して高いものではないと判断する。

生殖補助医療における胎児障害の発現については、統一した見解には達していないと考えている。本剤投与により胎児障害が生じる可能性を検討するため、本剤の国内試験における胎児障害の発現率を、生殖補助医療や自然妊娠における胎児障害の発現率と比較したが、いずれの比較においても本剤投与が胎児障害の発現率を高めたという示唆は得られなかった。なお、本件については、本剤市販後に行う適切な市販後調査等を通じて、より多くの症例数での検討を行うことにより、さらに確認していきたいと考えている。

機構は、申請者の回答に示された既存の調査と国内臨床試験において、流産の定義等を含む調査方法が異なるため正確な比較は困難と考えるものの、参考として対照した場合、本剤の自然流産率（胎児障害率）はやや高値とも考えることから、今後市販後調査等で既存のデータと比較可能な形での情報収集が不可欠であるとする。

7) 先天性奇形の発生リスクについて

機構は、生殖補助医療における先天性奇形の発生リスク及び添付文書における情報提供の必要性について申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。複数の医学文献から、生殖補助医療後の出生児の先天性奇形発生率が、自然受孕による出生児より高いことが示唆されている。このことは生殖補助医療自体よりむしろ患者の背景因子である親特有の違い（例えば、母親の年齢、精子の特性）あるいは多胎妊娠が関与していると考えられる。そこで、これらの情報をもとに、本剤の英国添付文書において使用上の注意に、記載を行っており、本邦添付文書にも同様な記載「生殖補助医療後の先天異常の発生率は、自然受孕後に比べわずかに高くなるおそれがある。これは親の特質（患者の年齢、精子の特質）や多胎妊娠によるものと考えられる。」を追記する。

機構は、添付文書案の追記についてその根拠を尋ね、申請者は以下のように回答した。

奇形の発生についての追跡調査を出生後 1 年まで施行した英国での報告（Hum Reprod. 10, 2713-2718, 1995）では、ICSI で 301 例中 26 例（8.6%）、IVF-ET で 837 例中 75 例（9.0%）、自然妊娠で 4000 例中 168 例（4.2%）に奇形が発生しており、ICSI 及び IVF-ET とともに奇形発生率の有意の上昇（母体年齢、初産率、新生児の性別等を考慮しても全症例での ICSI 及び IVF-ET の相対危険率は 2.0）が示されている。また、ベルギーでの報告（Hum. Reprod. 13, 781-82, 1998）によると、大奇形に関しては、ICSI では単胎が 1499 例中 46 例（3.06%）、多胎が 1341 例中 50 例（3.65%）、IVF-ET では単胎が 1556 例中 49 例（3.21%）、多胎が 1399 例中 63 例（4.50%）となっており、ICSI、IVF 間での奇形発生率の有意差は認められていないものの、多胎での奇形発生率は ICSI、IVF の双方において有意に上昇を認めている。生殖補助医療による出生児数は年間 1 万人を超すまでに至っており、そのうち ICSI によるものが 1/3 を占めている。現在では、このように ICSI を行うことにより、IVF-ET では

妊娠困難であった男性不妊症での妊娠例も増加し、また、無精子症症例での妊娠も可能となってきた。ICSI を受けるカップルでは、常染色体及び性染色体の構造異常の発生率が有意に高いとの報告もある (Hum. Reprod. 14, 2257-2263, 1999)。また、一般に、ICSI を受ける母親の年齢も高い傾向にある。しかし、これまでに得られた文献を総合的に勘案すると、「親の特質（患者の年齢、精子の特質）や多胎妊娠によるものと考えられる。」という記載は科学的客観性が不十分であり、添付文書中に情報提供するには不適切であると判断し、「生殖補助医療後の先天異常の発生率は、自然受胎後に比べわずかに高くなるおそれがある。」という記載に変更したいと考える。

機構は、以上の申請者の回答を了承する。今後市販後調査等で先天性奇形に関する情報収集は必要であると考えている。

8) 出生児の成長観察等について

機構は、生殖補助医療に使用される本剤の有効性及び安全性の確保のために、出産及び出生児の成長観察の情報も含めた市販後のデータ集積と評価の計画について申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

国内臨床試験については、妊娠継続が確認された 35 例中 29 例の同意を得て、被験者については同意時点から出産あるいは妊娠の結果までのデータを、出生児に関しては、出生から最長 12 カ月までのデータを主に被験者の母子健康手帳及び調査責任医師から転院先の産婦人科医へのアンケートをもとに収集した。市販後の調査については、臨床試験のフォローアップとは状況が異なり、生殖補助医療の性質による同意取得の困難さ、さらに IVF 実施施設、分娩施設及び小児科等、患者及び出生児が受診する病院（医院）が複数にわたること等から、調査の実施については困難を伴うことが予想される。上記を考慮して、現実的に実施可能な市販後の特別調査として、IVF 施行患者 例、出生児

例程度を対象に、IVF 施行患者については、妊娠例では出産まで、非妊娠例では妊娠の確認まで、出生児については出生児から生後約 1 年まで、出生時アプガースコア、性別、体重、身長、頭囲、先天性奇形の有無、生後 4～8 週及び 12 カ月後の体重、身長、頭囲、身体検査、知能・運動能力の発達状況について、母子健康手帳及びアンケートによるデータの収集を計画している。なお、生殖補助医療のプロセスにおいて、妊娠を成立させ健康な出生児を得るためには、本剤の投与のみならず、多くの薬剤、手技等多数の要因が関与しているため、生殖補助医療におけるフォローアップにおいて申請者が単独で実施可能な調査にはおのずと限界があり、日本産科婦人科学会や関連団体、製薬企業等の協力を得て調査を実施する環境が望ましいと考えている。

機構は、生殖補助医療において、関係者が共同して、共通の出生児フォローアップ体制を整備することが望ましいと考える申請者の見解に同意する。妊娠、出産及び出生児の具体的なフォローアップ体制については専門協議において検討する必要があると考える。

3. 資料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

薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部試験成績での試験計画書からの逸脱等が認められたが、重大な違反は認められなかったことから、機構としては、その報告に関して承認審査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判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

GCP 実地調査が行われた結果、モニタリングの不備及び個別症例における治験実施計画書からの逸脱（症例報告書への記入漏れ、臨床検査の未実施等）等が指摘されたが、大きな問題は認められていないことから、承認審査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。

4. 総合評価

機構は、提出された資料について、国内第Ⅲ相臨床試験成績を中心に本剤の有効性及び安全性を評価し、今回の申請用法・用量において調節卵巣刺激に用いる薬剤としての有効性は示され、安全性に関して、症例数は限られるが、特に臨床使用上大きな問題となる有害事象は発現していないと判断している。

専門協議において、効能・効果及び用法・用量の妥当性、また、安全性に関しては、OHSS 及び悪性腫瘍のリスクに関する注意喚起の内容、胎児障害及び先天性奇形発生のリスク並びに出生児のフォローアップを中心に議論する必要があると考える。

審査報告 (2)

平成 16 年 12 月 28 日

1. 申請品目

[販 売 名] ピュレゴン注 75、同 150

[申 請 者] 日本オルガノン株式会社

[申請年月日] 平成 14 年 4 月 15 日

2. 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。

(1) 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

1) 生物由来原材料について

① ウシトランスフェリンについて

機構は、本剤の製造工程に用いられたトランスフェリンは米国産のウシの血液由来であり、「米国産のウシ等由来物及びウシ等のせき柱骨等を原材料として製造される医薬品、医療用具等に関する品質及び安全性の確保について（平成 16 年 2 月 18 日付け薬食発第 0218004 号局長通知）」等が適応されることから、申請者の対応について説明を求めた。

申請者は、以下の理由により本薬における BSE のリスクはきわめて低いと判断している旨を説明した。

ア) 原材料となる血漿は Report of a WHO Consultation on Medicinal and other Products in Relation to Human and Animal Transmissible Spongiform Encephalopathies (<http://www.who.int/biologicals/Meeting-Reports/Doc/BTSE97mar24.pdf>) によりカテゴリーⅣに分類され、プリオンの感染性が認められていない部位である。

イ) 月齢 30 カ月未満の食用牛の血漿を使用している。

ウ) ウシトランスフェリンの製造会社の製造するウシ血清アルブミン及びウシアプロチニンの製造工程は、プリオンのスパイク試験成績よりプリオンクリアランスに有効であることが確認されている。ウシトランスフェリンの製造工程はこれらと同様な製造工程を経ていることより、ウシトランスフェリンの製造工程もプリオンクリアランスに有効であることが確認されている。

エ) ウシトランスフェリンの最終製品においてウイルス試験、マイコプラズマ試験並びに細胞変性試験を実施し、陰性であることを確認している。

オ) ヨーロッパ薬局方 1483 号に適合しており (EDQM Certificate No. _____)、海外で問題なく使用されている。

カ) ウシトランスフェリンの製造会社である _____ 社は、平成 13 年 10 月 2 日付け医薬発 1069 号通知に適合することを宣誓している。

キ) 平成 15 年 8 月 1 日付け薬食審査発第 0801001 号及び薬食安発第 0801001 号に基づき、米国産ウ

シトランスフェリンに起因する BSE のリスク評価をした結果、最大のリスクを考慮しても、本薬における BSE リスク評価の合計値は-8.4 である。

これに対し、本薬における BSE のリスクに関して、専門委員より出された主な意見は以下のとおりであった。

- ア) 本薬の BSE 関連のリスクは高いものではなく、また、カラムクロマトグラム等による精製である程度リスクは低下すると考えられるが、一方、原材料となるウシの月齢は 30 ヶ月未満であり、ウシ由来の原材料としてのリスクは存在しないとは言えない。原材料の切り替えに関してより迅速な対応を求めるべきである。
- イ) 血液は異常プリオンに対する感染性の認められない組織に分類されているが、近年、先ず実験動物で血液の感染性が証明され (Brown P et al., *Transfusion*, 1996, 39: 1169-1178)、次いで、BSE の輸血によるヒツジへの感染 (Houston F et al., *Lancet*, 2000, 356: 999-1000)、及びヒトにおける vCJD の輸血による伝播 (Llewelyn CA et al., *Lancet*, 2004, 363: 417-422) 等が報告されている。ウシに関しては未だ報告はないが、前記のような知見が蓄積された現段階で、感染性が認められない組織として断定してしまって良いか心配がある。即ち、本当に感染性がないのか、検出感度・方法の問題で検出できていないのかが明らかではない。
- ウ) 原材料から本剤の製造工程中に異常プリオンが混入した場合、あるいは宿主細胞中の正常プリオンが培養時に異常化した場合においても製造工程中で除去されることを評価するためには、本薬の製造工程で用いるカラムの pH 条件並びにトランスフェリン、本薬及びプリオンの等電点との関係を明らかにする必要がある。

以上の意見も踏まえ、申請者は、本剤については、通知に基づき米国産ウシトランスフェリンを生物由来原料基準に適合したものに切り替えた後に輸入販売するとの方針を回答した。なお、本基準に適合した原材料に切り替えた製剤の供給は平成 17 年後半を予定している。

②ウシ胎児血清について

現行のマスターセルバンク (MCB) 及びワーキングセルバンク (WCB) 作製と本剤の製造工程に使用しているウシ胎児血清 (FCS) の原産国について、MCB の作製にはカナダ産、WCB の作製にはオーストラリア産の FCS が使用されている。今後の MCB 及び WCB の作製にはオーストラリアあるいはニュージーランド産の FCS を用いるとしている。また、本剤の製造工程中ではオーストラリア産の FCS を用いており、今後の MCB 更新及び WCB 作製にあたっては生物由来原料基準に適合する FCS を使用する旨を申請書に記載すると回答した。

機構は、以上の生物由来原材料に関する申請者の説明について了承した。

2) MCB 及び WCB の更新時の試験項目及び判定基準について

MCB 及び WCB の更新時の管理試験項目が設定されていないことから、必要と思われる項目をセルバンク更新時の管理試験項目として設定するよう申請者に求めた。

申請者は、MCB 及び WCB 更新時の管理試験項目として、アンプルの密封性試験、微生物否定試験 (無菌試験、マイコプラズマ否定試験)、生育率試験、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) 試験、ウイルス試験 (細胞変性効果試験、赤血球凝集試験、S⁺L 試験、XC プラーク試験、マウス *in vivo* 試験、モルモット *in vivo* 試験、発育鶏卵 *in vivo* 試験、透過型電子顕微鏡検査、逆転写酵素試験) 及

び DNA フィンガープリント分析を設定することを説明した。

機構は、生育率試験の規格値は当初 %以上とされていたが、生存率とすると %以上では一般的な規格値と比較して低すぎるので、生育率試験の規格値を見直すよう申請者に求めた。

申請者は、これまでに実施した WCB 更新時の生育率試験の結果に基づき %以上とすると説明した。

機構は、以上の申請者の説明について了承した。

3) ウイルスクリアランス試験について

ウイルススクリアランス試験では特異的モデルウイルス及び非特異的モデルウイルスが用いられていたが、全て RNA ウイルスで検討されていた。「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）、<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/quality/q5a/iyakusin329.pdf>」では、RNA 及び DNA ウイルス、エンベロープの有無、ウイルス粒子の大きさ等を勘案してモデルウイルスを選択することを推奨しているので、DNA ウイルスを用いた検討を行うよう申請者に求めた。

申請者は、DNA ウイルスクリアランス試験として、
陰イオン交換カラムクロマトグラフ法、
固定アフィニティーカラムクロマトグラフ法、
陽イオン交換カラムクロマトグラフ法及び
疎水性シリカゲルカラムクロマトグラフ法における仮性狂犬病ウイルス及びブタパルボウイルスのウイルススクリアランスをそれぞれ CRFK 細胞株及び ST 細胞株に対する細胞変性効果で評価することとし、これらの試験は 2005 年 1 月～4 月に行い、試験報告書（案）は 2005 年 5 月に作成を予定していると説明した。

機構は、現在までに提出された限外ろ過、
陰イオン交換カラムクロマトグラフ法、
固定アフィニティーカラムクロマトグラフ法、
陽イオン交換カラムクロマトグラフ法、
シリカ疎水性カラムクロマトグラフ法及びセファクリル
ゲルろ過カラムクロマトグラフ法におけるマウス白血病ウイルス、パラインフルエンザウイルス 3 型及びレオウイルス 3 型（いずれも RNA ウイルス）のウイルススクリアランス試験において、それぞれ 35、27 及び 20 以上のウイルススクリアランス指数を示しており、DNA ウイルスについても不活化・除去効率が著しく低い可能性は低いものと推察されることから、DNA ウイルスのウイルススクリアランス試験成績については、申請者より提示された時期に提出することで差し支えないと判断し、申請者の回答について了承した。

なお、本試験の検討を求めたことについては専門委員にも支持され、試験報告書が提出されたときにその結果を専門委員にも報告することとした。

4) 糖鎖プロファイリングについて

本剤の生物活性にシアル酸含量が大きく影響することから、シアル酸含量を反映した糖鎖プロファイリングとして Hermentin らの提唱する仮想的な電荷の指標として Z 値が設定されていた(Hermentin P et al., *Glycobiology*, 1996, 6(2):217-30.)。しかしながら、Hermentin らの方法は、Hypothetical N-glycan charge を求める方法であり、シアル酸含量が活性に影響を与える糖鎖プロファイリングの規格に Hypothetical な値を用いることは適切ではない。また、シアロ糖鎖の分布を明らかにすることの出来

る High Performance Anion Exchange Column-Plused Amperometric Detection での検出結果を Z 値としてまとめるとシアロ糖鎖の分布状況は不明となることから、糖鎖プロファイリングの規格を標準品とのパターン比較とするよう申請者に求めた。

申請者は、配列が確定しているアミノ酸を分析して得られるペプチドマッピングの場合と異なり、微妙な糖鎖構造の違いがクロマトグラムに反映されることから、糖鎖プロファイリングではクロマトグラムの各ピークの保持時間と強度について明確に設定することは困難であり、したがって、本薬の糖鎖の不均一性を確認するために規格として、「試料溶液の分離パターンが標準物質と同様なものであることを確認する」を追加すると説明した。

機構は、以上の申請者の説明について了承した。

5) ゲル等電点電気泳動の規格値について

原薬の規格設定理由「pI 以下の泳動帯の全体に占める割合と *in vivo* 生物活性との相関性に基づいて回帰分析により決定した」に対して、規格幅は生物活性のみで推定して設定するのではなく、実測値と分析法の再現性についても考慮したうえで設定するよう申請者に求めた。

申請者は、実生産スケールで 1999 年に製造した本薬 21 ロットの試験結果より、平均 $\pm \sigma$ の範囲（～ %）を踏まえ、暫定的に ～ % という規格幅を設定した。しかしながら、実測値及び分析法の再現性に基づく規格値を設定するために、本薬 21 ロット以外のロットについても考慮の上、実測値を再検討し判断する必要があるため、規格値を設定し直すには今暫く時間がかかると説明した。

機構は、暫定的な規格値が設定されており、また、より適切な規格値の設定が行われる方針が示されたことより、以上の回答を了承した。

6) 標準物質について

機構は、標準物質の以下の点について検討するよう申請者に求めた。

①標準物質の種類

原体及び製剤の標準物質として、「自家一次標準物質」及び常用標準物質として常用標準物質カテゴリー A 及び B が設定されていた。しかしながら、自家一次標準物質及び常用標準物質カテゴリー A は WHO 国際標準品を標準物質として定めている。一方、常用標準物質カテゴリー B は自家一次標準物質を標準物質として定めていることから、常用標準物質カテゴリー A 及び B を常用標準物質として並列に位置付けることは適切ではない。常用標準物質カテゴリー A 及び B はそれぞれ力価試験及び物理的・化学的性質に関する試験に用いられることからそれぞれ「力価測定用標準物質」及び「理化学試験用標準物質」と名称を改めるよう申請者に求めた。

申請者は、機構の指示通り、常用標準物質カテゴリー A 及び B の名称をそれぞれ「力価測定用標準物質」及び「理化学試験用標準物質」に改めた。

機構は、以上について了承した。

②自家一次標準物質の N 末端アミノ酸配列分析の判定基準

自家一次標準物質の N 末端アミノ酸配列分析の判定基準は「FSH に一致する」とされていたが、何残基まで一致するのか判定基準を明確にするよう申請者に求めた。

申請者は、エドマン分解で サイクル、すなわち アミノ酸残基まで測定していることより、フォ

リトロピンベータ（遺伝子組換え）を脱塩したのちエドマン分解法を行い、ヒト卵胞刺激ホルモンの α サブユニット、 $\beta 1$ サブユニット及び $\beta 3$ サブユニットのそれぞれ アミノ酸残基まで N 末端アミノ酸を測定すると回答した。

機構は、以上について了承した。

③力価測定用標準物質の規格試験の判定基準

力価測定用標準物質は、原薬及び製剤等の含量測定の標準物質として使用されることを目的とすることから、規格試験の判定基準は最低限原薬を上回る規格値を設定するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。力価測定用標準物質には含量を基準に調製した製剤（100 IU/バイアル）を使用しており、バイアル当たりのタンパク量を求めることは必要とされない。また、力価測定用標準物質 1 バイアルあたりに含まれる原薬たん白質量は微量で測定しておらず（約 μg ）、原薬と同様なたん白質 1mg 当たりの比活性として表示出来ないため含量を原薬と力価測定用標準物質で比較することは困難である。しかしながら、以下の理由から力価測定用標準物質の品質としては同等であることは担保されていると考える。なお、たん白質量の実測値は確認中であるが、たん白質あたりの比活性として表示可能であり、より適切に品質担保することが確認されれば、今後一変申請において対応する旨回答された。

ア) 力価測定用標準物質は、規格に適合した原薬を使用して製造している。

イ) 原薬及び力価測定用標準物質の含量は、WHO 国際標準品を基に規定している。

ウ) 純度試験の類縁物質C*及び 類縁物質B*の規格値は、原薬と同一にする（類縁物質C*： %以下、類縁物質B*： %以下）。

また、申請者は、力価測定用標準物質を原薬及び製剤の含量測定の標準物質として用いる理由について、力価測定用標準物質は原薬及び製剤の力価測定にのみ使用する標準物質であり、原薬と異なり力価測定の際に希釈操作の必要がないためであると説明した。

機構は、製剤を力価測定用標準物質として用いており、含量の規格を原薬と同等以上とすることは困難であることから、力価測定用標準物質の品質が原薬と同等以上であることを担保するために、純度試験の規格を原薬と同一とすることについては致し方ないとする。純度試験の規格値のみを原薬と同一とすること以外に規格を原薬と同等以上とすることが不可能であるのならば、力価測定用標準物質のリテスト時には FSH 含量のみならず、設定されているその他の規格についても測定する、あるいは力価測定用標準物質の有効期間を 2 年とするよう申請者に求めた。

申請者は、力価測定用標準物質の有効期間を 2 年とすると回答した。

機構は、以上について了承した。

④理化学試験用標準物質の規格試験の判定基準

理化学試験用標準物質について物理的・化学的性質に関する規格は設定されていたが、物理的・化学的性質に関する規格のみでは糖鎖構造や高次構造等を含む原薬の特性を担保することはできないことから、含量測定に用いない場合でも含量測定を行い更新後の自家一次標準物質のたん白質 1mg 当たりの含量が臨床試験及び非臨床試験で使用されたロットと同じであることを確認するよう申請者に求めた。

申請者は、自家一次標準物質の生物活性の規格を設定し、原薬同様その規格を「たん白質 1mg 当たり ～ 卵胞刺激ホルモン国際単位 (IU) のフォリトロピンベータ（遺伝子組換え）を含む」

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

とすると回答した。

機構は、以上について了承した。

⑤標準物質の糖鎖プロファイリングの規格

糖鎖プロファイリングの規格が見直されたことから、標準物質の糖鎖プロファイリングの規格についても、改定するよう申請者に求めた。

申請者は、標準物質の糖鎖プロファイリングの規格についても Z 値のみならず標準物質の試料溶液の分離パターンが同等であることを確認するとした。

機構は、以上について了承した。

(2) 臨床データパッケージについて

機構は、申請者が提示した臨床データパッケージについて、ブリッジング試験と位置づけて実施した国内第Ⅲ相臨床試験は、本剤群のみによる非盲検非対照の試験でありブリッジング対象試験の成績との比較可能性が明らかにならないことから、両試験の類似性に基いてブリッジングが成立したとみなし海外臨床試験を外挿するとの判断は了承できないと考える。しかし、本剤は複数卵胞発育のための調節卵巣刺激の効能を目的とした医薬品としては、本邦で初めて開発された薬剤であり、国内第Ⅲ相臨床試験は国内の医療習慣にも適合しているとして計画・実施されて、本臨床試験を中心に評価し、海外で実施された試験を参考とすることにより、本剤の有効性及び安全性の評価は可能であると判断する。

以上の機構の判断については専門委員より支持された。

(3) 効能・効果について

本剤は、「複数卵胞発育のための調節卵巣刺激」との効能・効果の設定のもとで、基本的には生殖補助医療での使用に限定されと考えられるものの、本効能・効果及び用法・用量の範囲においては生殖補助医療を意図しない一般的な不妊治療としての排卵誘発への使用も可能と解釈される可能性は否定できないとの意見が専門委員より出された。

専門委員の意見を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果については、提出された資料における臨床試験での評価を踏まえ、調節卵巣刺激を目的とした薬剤としての有効性は示されていることに基づき「複数卵胞発育のための調節卵巣刺激」と設定することが妥当であると考え、海外添付文書等を参考に関連する使用上の注意等において、本剤の対象を明確にした情報提供が必要であると考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、添付文書の重要な基本的注意において、調節卵巣刺激法に十分な知識及び経験のある医師が使用すること、本剤の投与開始前に患者の婦人科的及び内分泌学的検査を十分に行うこと、並びに対象患者及び対象外患者に関する記載を追加した。

機構は以上の回答について了承した。

(4) 用法・用量について

本剤の用法・用量に関して、専門委員より出された主な意見は以下のとおりであった。

- ① 安全性の観点から最も留意すべき点は卵巣過剰刺激症候群（OHSS）に関する注意喚起の徹底で

あり、用法・用量に関連する注意事項としてまず十分な経過観察の必要性を強調すべきである。経腔超音波による卵胞発育モニター等に加え、臨床所見及び自覚症状の十分な観察を行うべきあり、この点を添付文書上で注意喚起する必要がある。

- ② 本剤の用法・用量は調節卵巣刺激のプロトコルにより異なるが、本邦で一般的に行われているプロトコルにおいては、150 又は 225IU の初期投与量は過量ではないと考える。
- ③ 申請者より提案された初期投与量設定及び hCG 投与中止に関する基準に関して、数字等により規定するよりは、卵巣の反応性が高く OHSS 発症が懸念される場合には低用量を投与する旨及び OHSS 発症の恐れがあり安全性確保に問題がある場合には hCG 投与を中止する旨の注意事項を適切に記載すべきである。
- ④ 用法について、国内第Ⅲ相臨床試験の用法は皮下投与であるが、皮下注射の痛み等の理由により筋肉内注射を希望する場合もあり、臨床現場では皮下及び筋肉内投与の両用法が必要である。

専門委員の意見を踏まえ、機構は、用法・用量に関連する種々の注意事項が添付文書上で適切に提供されるよう対応を求めた。

申請者は、OHSS 防止の観点から、超音波検査や血清中エストラジオール測定のみならず自覚症状や臨床所見にも注意を払う必要があること、卵巣の反応性は患者個々で異なることを踏まえて初期投与量及び hCG 投与中止に関して必要な事項のみを明確かつ簡潔に記載し、用法・用量に関連する使用上の注意を下記のように改めると回答した。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- ・ 本剤の使用に際しては十分な経過観察（超音波断層法による卵胞計測、血清エストラジオール検査等）が必要である。
- ・ 卵巣過剰刺激症候群を防止するため上記経過観察に加えて自覚症状や臨床所見についても観察を十分に行い、腹痛、呼吸困難、乏尿などの自覚症状並びにヘマトクリット値上昇、大量腹水、胸水貯留などの臨床所見を認める場合は、速やかに安静及び補液等の適切な処置を行い、必要により入院管理を行うこと。
- ・ これまでの治療経験及び患者特性（年齢、多嚢胞性卵巣症候群など）を考慮して、卵巣の反応性が高く卵巣過剰刺激症候群の発現が懸念される場合の初期投与量は低用量とし、卵巣過剰刺激症候群発現の恐れがある場合には、胎盤性性腺刺激ホルモンの投与を中止すること。

以上の回答について、機構は、警告（後述の(5)安全性についての項参照）の設定とともに臨床所見も含めた経過観察の重要性を用法・用量に関連した使用上の注意として記載することは、重篤な OHSS を防止し安全性を確保する観点から必要と考える。このような対応の下で、初期投与量（150 及び 225IU）及び個人毎の卵巣の反応性に応じた用量調整並びに海外で実施された皮下及び筋肉内投与による試験成績等も踏まえ、皮下及び筋肉内注射の両用法を可能とした申請用法・用量は妥当であると考ええる。

（５）安全性について

1) OHSS について

専門委員より以下の意見があった。

- ① 外国と比較して本邦では経腔超音波検査法によるモニターが定着しており、OHSS の発見率も高

く、それが国内外の有害事象等の発現率の差として現れていると考える。

- ② OHSS のリスクが高まった場合には hCG 投与を中止する旨の注意は用法・用量に関連した使用上の注意においてなされているが、hCG 投与以後に生じた OHSS に対する注意喚起を徹底する必要がある。
- ③ 添付文書上の副作用欄の発現頻度等は国内外の臨床試験における発現率が明確になるよう記載を検討すべきである。

これらの意見に対し、申請者は、以下のとおり添付文書中に警告として OHSS に対してより一層の注意喚起を行うこと、副作用欄の発現頻度のデータに加え、薬物動態及び臨床成績についても国内におけるデータが明確にわかるような記載を行うと回答した。

<警告>

本剤の投与に引き続き、胎盤性性腺刺激ホルモン製剤を投与した場合、血栓塞栓症等を伴う重篤な卵巢過剰刺激症候群があらわれることがある。

2) 悪性腫瘍等の発生リスクの情報提供について

ゴナドトロピン療法による悪性腫瘍発生リスクに関して、最近の報告を中心に検討を行い、想定されている機序の考察も含め最新の知見を踏まえた情報提供について検討すべきであるとの意見が専門委員より出された。

申請者は以下のように回答した。

国内外の文献検索を行った結果、疫学調査における排卵誘発剤（ゴナドトロピン他）と悪性腫瘍発生リスクに関し、最近の報告ではゴナドトロピン療法と悪性腫瘍の発生との関連に対して否定的な見解が優勢であるように思われるが、明確な見解は得られていないことが伺われる。添付文書案において「多剤療法を受けた不妊症患者で、卵巢その他生殖器官の良性ならびに悪性腫瘍が報告されているが、ゴナドトロピン療法と悪性腫瘍発生の関連に関しては因果関係は証明されていない」旨を記載したが、海外添付文書においても同様な対応が行われている。申請者としては、上記の記載は、最新の調査結果を踏まえても本剤の本邦での添付文書における情報提供の内容として妥当なものであると考えているが、今回得られた最新の文献を添付文書中に引用文献として追加するとともに今後も継続的に情報収集に努め適正な情報提供及び注意喚起を図っていく。

以上に加えて、抗体産生、胎児障害及び先天異常の発生リスクについては、市販後に実施する特別調査においてデータを収集する。

機構は、提出された資料における国内の症例数は限られており、安全性に関して、市販後調査において OHSS 及び臨床的に問題となる副作用の発現率を評価し、抗体産生、胎児障害及び先天異常等に関して情報収集を行うことは必須であると考え（後述の(6)市販後調査についての項参照）。

（6）市販後調査について

機構は、専門協議における議論を踏まえ、①用法・用量と有効性及び安全性並びに患者背景因子との関連性、②妊娠及び出産に関する情報収集、③抗体産生、胎児障害及び先天異常等の情報収集、が可能となる市販後調査の計画を示すよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤の市販後調査では、有効性の評価のみならず、安全性、特に OHSS の発現等を評価できるよう留意し、患者背景との関連性などのデータも収集できるような計画を考慮しており、2 種類の特別調査を実施する。特別調査 1 として体外受精（IVF）実施から妊娠確認までの調査を行い、IVF 施行患者例を対象に、本剤の有効性及び安全性（OHSS 及び母体に対する主要な副作用の発現状況等）、患者背景因子と用法・用量との関連性について検討し、さらに抗体産生に関するデータを収集する。特別調査 2 として、妊娠及び出産に関しての調査を行い、特別調査 1 の妊娠例で同意取得が可能な症例程度及び出生児例程度を対象に、胎児障害、先天異常、悪性腫瘍発生及び出生後約 1 年までの出生児に関する情報収集を行う。

機構は、以上の回答について了承した。

（7）販売名について

本剤の販売名に関し、申請者から、既承認の尿由来 FSH 製剤「ヒュメゴン」が間脳性（視床下部性）無月経、下垂体性無月経の排卵誘発の効能で産婦人科領域において用いられており、医療事故防止等の観点から本剤の販売名をピュレゴン注 75、同 150 からフォリスチム注 75、同 150 に変更するとの方針が示され、機構はこれを了承した。

3. 総合評価

機構は、原材料を切り替えた製剤の供給にしばらく時間を要する状況ではあるが、本剤の有効性及び安全性については評価できており、切り替え時期及び手続き等の事項についても申請者の方針を確認していることから、現在までに提出された資料に基づいて本剤を承認しても特に問題は生じないと考える。

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで本剤の輸入を承認して差し支えないと判断した。原体及び製剤ともに毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、本剤の再審査期間は 6 年とすることが適当であると判断する。また、製剤は生物由来製品に該当すると考える。

〔効能・効果〕 複数卵胞発育のための調節卵巣刺激

〔用法・用量〕 フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）として通常 1 日 150 又は 225 国際単位を 4 日間皮下又は筋肉内投与する。その後は卵胞の発育程度を観察しながら用量を調整し（通常 75～375 国際単位を 6～12 日間）、平均径 16～20mm の卵胞 3 個以上を超音波断層法により確認した後、胎盤性性腺刺激ホルモンにより排卵を誘起する。