

### 3) 安全性薬理試験

r-hFSH の一般薬理試験として、5、50 又は 500IU/kg の単回皮下投与により、6 週齢 SD 系雄性ラット (n=8) において体温、25-35 日齢 CD-1 系雄性マウス (n=10) において一般症状及び行動、自発運動量、ペントバルビタール睡眠時間、抗痙攣作用、鎮痛作用及び胃腸管内輸送能に対する影響が検討された。16-28 日齢 Hartley 系雄性モルモット (n=5) 摘出回腸収縮への影響について r-hFSH 0.01、0.05 又は 0.5IU/mL 投与により検討されたが、いずれの検討においても r-hFSH は影響を及ぼさなかった。その他、以下の検討が行われた。発情間期にある 10~11 週齢 Wistar 系ラット (n=5~6) の生体位子宮自動運動に対し、r-hFSH 5、50 又は 500IU/kg 単回静脈内投与は影響を与えなかった。53~63 日齢の麻酔下雌雄 SD 系ラット (n=各 4) の呼吸器及び心血管系に対し、r-hFSH 240IU/kg の単回静脈内投与は影響を与えなかった。7 週齢 SD 系雄性ラット (n=5) の投与 0~4、4~8 及び 8~24 時間後の尿量、尿中 Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup> 及び Cl<sup>-</sup> 濃度に対し、r-hFSH 5、50 又は 500IU/kg 単回皮下投与は影響を与えなかった。r-hFSH 5、50 又は 500IU/kg の単回静脈内投与は、麻酔下 5 ヶ月齢イヌ (Beagle) の呼吸数、大腿動脈血流量又は標準四肢第 II 誘導心電図に対して影響を与えなかったが、血圧及び心拍数において有意な変動が確認された (本変動については、偶発的な生理学的変動の範囲内と判断されている)。

### 4) 薬力学的薬物相互作用

該当する試験は実施されていない。r-hFSH は低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症治療において hCG と併用投与されることから、両薬剤による薬力学的薬物相互作用の可能性について公表文献を調査した結果、r-hFSH と hCG の間に直接的な相互作用が生じる可能性は低いと考えられた (Endocrinology 144:129-137,2003)。

#### <機構における審査の概略>

機構は、r-hFSH は臨床では hCG 製剤と必ず併用するにもかかわらず、効力を裏付ける試験として併用による成績が提示されていない理由について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。公表論文において、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者に FSH 及びテストステロンを併用投与しても精子形成は開始されず (J Clin Endocrinol Metab 77:1545-1549,1993)、外因性のテストステロンの投与では精子形成に重要な精巣内テストステロン濃度は有効濃度に達しない (J Clin Endocrinol Metab 62:1184-1192,1986) が、LH 又は hCG を投与した場合には、テストステロン産生が刺激され、精巣内において生理学的に適切な濃度に達する。FSH は、ラットを用いた試験では A3/A4 精祖細胞の制御を介して精子形成を維持し (Journal of Andrology 20:756-762,1999)、トランスジェニックマウスモデルを用いた試験では精祖細胞数及び精母細胞の減数分裂回数を調節する (Endocrinology 144:509-517,2003) と報告されていること等から、hCG は LH と同様の内因性テストステロン産生作用を示し、FSH 存在下で精子形成において支持的な役割を担っていることが確認されている。以上のように、FSH と hCG 併用時の精子形成の開始・維持に関してはよく知られており、特に両剤併用試験は実施する必要はないと考える。

機構は、効力を裏付ける試験について FSH 受容体への r-hFSH の親和性を尿由来製剤等と比較した試験 (5281 試験、参考資料) 及び公表論文のみで検討が十分であるとの判断

の妥当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。r-hFSH が内因性 FSH と同様の生物活性を有することは、原薬の規格試験によって確認されており、生体内で r-hFSH が内因性 FSH と同様の効果を有することは、国内外の臨床試験においても示されている。したがって、今回の承認申請に際して、新たに動物を用いた試験を実施する必要はないと判断し、米国における承認申請時に提出・評価された試験成績（公表論文を含む）を参考資料とし、r-hFSH の薬理作用を考察した。効力を裏付ける試験において引用した公表論文では r-hFSH 製剤として本剤を使用して試験が行われ、試験計画及び結果について慎重に評価した結果、本剤の薬理作用の評価に本データを使用することは可能であると判断したが、生データの確認ができないことから参考資料とした。

機構は、5281 試験の結果に関し、<sup>125</sup>I-I-3 の FSH 受容体に対する競合結合試験において、1 回目と 2 回目の結果（特に r-hFSH と標準品の結果）が大きく異なる理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した指摘された競合結合試験では、1 回目及び 2 回目の両試験で得られたすべての FSH による結合阻害曲線は標準品による結合阻害曲線と平行であり、1 回目又は 2 回目試験間、あるいは各試験内において、いずれの FSH についても競合結合曲線の傾きに差は認められなかったことから、各 FSH の用量を重量換算した後に Scatchard 解析により  $K_a$  を算出し、試験毎に製剤間の比較をしたところ、いずれの FSH 間においても、親和性に統計学的な有意差は認められなかった。また、本剤及び I-3 について 1 回目と 2 回目の  $K_a$  に 1.5 又は 1.9 倍の差が認められているが、 $K_a$  の単位を考慮するとこれらは大きな差ではないと考える。なお、ヒト下垂体 FSH について公表されている (J Biol Chem 261:13104-13113,1986) 結合定数 (約  $1 \times 10^{10}$ ) も、この本試験で得られた値の範囲 (約  $5 \times 10^9 \sim$  約  $2 \times 10^{10}$ ) に含まれている。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## (2) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

薬物動態の検討には、非標識体、<sup>125</sup>I 標識体及び u-hFSH が用いられた。薬物濃度は、イムノエンザイムメトリックアッセイ (IEMA) 法又はラジオイムノアッセイ (RIA) 法により測定された。なお、標識体による検討については、生物学的活性の低下及び標識した <sup>125</sup>I の遊離が示唆され、参考資料とされた。

#### 1) 吸収

単回投与時の薬物動態は、ラットへの静脈内又は皮下投与、及びサルへの静脈内、筋肉内又は皮下投与により検討された。ラットに r-hFSH (1、5 及び 30IU/kg) を皮下投与したときの  $C_{max}$  (平均値) は雄で 0.73mIU/mL、3.59mIU/mL 及び 23.63mIU/mL、雌で 0.80mIU/mL、3.50mIU/mL 及び 6.86mIU/mL、AUC (平均値) は雄で 11.48mIU·hr/mL、51.92mIU·hr/mL 及び 343.44mIU·hr/mL、雌で 9.51mIU·hr/mL、53.65mIU·hr/mL 及び 259.67mIU·hr/mL であった。また、同用量を静脈内投与したときの  $C_{max}$  (平均値) は雄で 9.97mIU/mL、48.06mIU/mL 及び 436.30mIU/mL、雌で 10.55mIU/mL、46.36mIU/mL 及び 521.60mIU/mL、

AUC (平均値) は雄で 15.98mIU·hr/mL、84.28mIU·hr/mL 及び 782.12mIU·hr/mL、雌で 15.35mIU·hr/mL、80.23mIU·hr/mL 及び 711.93mIU·hr/mL であった。サルを対象にクロソオーバー法により r-hFSH 及び u-hFSH を静脈内投与した後、r-hFSH を筋肉内及び皮下投与した (投与量は 10IU/kg) ところ、静脈内投与後の血清中 FSH 濃度は二相性に低下し、分布相の半減期は、r-hFSH 及び u-hFSH でそれぞれ約 1.5hr 及び約 1.8hr、消失相の半減期はいずれも約 15hr、クリアランスはそれぞれ約 8mL/hr/kg 及び約 7mL/hr/kg、分布容積はそれぞれ約 38mL/kg 及び約 37mL/kg であった。AUC はそれぞれ約 846.3IU·hr/L 及び約 1,377.6IU·hr/L と違いが見られたが、免疫活性の差 (r-hFSH で 6.94IU/kg、u-hFSH で 8.77IU/kg) にほぼ比例していると考えられたことから、r-hFSH の薬物動態プロファイルは u-hFSH とほぼ同様であると考えられた。筋肉内及び皮下投与時の r-hFSH のバイオアベイラビリティはそれぞれ 77% 及び 71% であった。分布相の半減期は、筋肉内投与及び皮下投与でそれぞれ約 1.7hr 及び約 3.4hr であり、消失相の半減期はそれぞれ約 19hr 及び約 20hr であり、AUC はそれぞれ約 658.6IU·hr/L 及び約 583.7IU·hr/L であった。

サルに r-hFSH 10IU/kg/日を 1日 1回 7日間反復筋肉内又は皮下投与したとき、血清中 FSH 濃度は投与 2~3 日後から定常状態に達し、7日目投与後の Cmax は 1日目の約 2倍であった。

## 2) 分布

雌雄ラットに r-hFSH 5IU/kg を単回皮下投与したとき、雄性ラットにおける投与 3 時間後の組織内 r-hFSH 濃度は腎臓が最も高く (平均血漿中濃度の約 5 倍)、肺、心臓、肝臓及び精巣の濃度は平均血漿中濃度の 15~45% であった。投与 12 時間後も同様の分布を示したが、腎臓のみ 24 時間後も測定可能 (平均血漿中濃度の約 4 倍) であった。雌性ラットにおいても、雄性ラット同様に投与 3 時間後の組織内 r-hFSH 濃度は腎臓が最も高く (平均血漿中濃度の約 5 倍)、卵巣の濃度は平均血漿中濃度の 82% であり、肺、心臓、肝臓及び子宮の濃度は平均血漿中濃度の 20~26% であった。同様のパターンが投与 12 時間後も持続したが、腎臓のみ 24 時間後も測定可能 (平均血漿中濃度の約 8 倍) であった。また、雄性ラットに r-hFSH 5IU/kg/日を 1日 1回 14日間反復皮下投与したとき、7回及び 14回投与 24 時間後の脳、肝臓、肺、心臓及び精巣の r-hFSH 濃度はいずれも検出限界以下であった。

## 3) 代謝 (参考資料)

ラットに <sup>125</sup>I-r-hFSH を静脈内又は皮下に単回投与したときの <sup>125</sup>I-r-hFSH 及び代謝物を薄層クロマトグラフィ (TLC) 及び SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE) を用いて検出した。約 20kDa に相当する主バンドが存在し、TLC プレート上の原点にスポットが見られることから、血漿中には完全な <sup>125</sup>I-r-hFSH が存在すると考えられた。

## 4) 排泄

SD 系雌雄ラットの側腹部に 5 又は 30IU/kg の r-hFSH を皮下投与後 24 時間の尿中排泄率は 0.47~2.13% であり、雌で低値を示す傾向が認められた。分娩後 11 日目の哺育中ラットに r-hFSH を皮下投与したところ、乳汁中濃度は投与 12 時間後に Cmax 0.84mIU/mL を示したのち消失し、投与 24 時間後には Cmax の 54% に減少した。血漿中濃度に対する乳汁中濃度比は経時的に上昇し、投与 24 時間後には血漿中濃度とほぼ同程度になった。

雄性ラットに 5IU/kg/日の r-hFSH を 1日 1回 14日間皮下投与したとき、各回投与後 24

時間の尿中排泄率は、8回までは投与量の1.96~2.12%で推移し、その後減少傾向を示し、14回投与後では1.45%であった。IEMA法による測定ではRIA法の場合と比較して尿中排泄率は低下したが、これは抗r-hFSH抗体の産生による影響と考えられた。

#### 5) 薬物動態学的相互作用

本剤はhCG製剤と併用投与されるが、併用投与による非臨床試験は実施されていないことから、関連情報を得るために文献を調査された。

Klieschら(Fertility and Sterility 63:1326-1328,1995)は、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者(1例)にr-hFSH及びhCGを9ヵ月間投与した結果、有害事象は報告されなかったとしている。欧州Metrodin-HP試験グループの報告(Fertility and Sterility 70:256-262,1998)では、hCGの3~6ヵ月間投与に続いてMetrodin-HP及びhCGを18ヵ月間投与した結果、長期投与時の忍容性が確認された。以上のように、hFSH製剤とhCG製剤の併用投与による重大な副作用は見られていないと考えられる。また、Le Cotonnecら(Fertility and Sterility 69:201-209,1998)は、r-hFSHとLHの併用投与において薬物動態学的な相互作用は見られないと報告している。

#### <機構における審査の概略>

機構は、ラットで認められた皮下投与時のr-hFSHの組織分布における雌雄差について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。r-hFSH 1IU/kg皮下投与時には、投与6、9、12時間後の組織中濃度は雄において高い値であったが、より早期の時点では、その差はわずかであり組織間で一貫したものではなかった。5 IU/kg投与時には、雌雄の血漿中濃度の範囲はどの採血時点でも重複し、30 IU/kg投与時には、投与9、12時間後に雄において高い値であったが、より早期の時点では、値は重複していた。また、投与24時間後には明確な雌雄差は認められなかった。主要組織におけるFSH濃度について、血漿中濃度に対する組織内濃度の比を用いて比較したところ、雌雄いずれも脳内にFSHが検出されなかったことから、血液-脳関門を通過しないことが示唆された。肝臓中では雌雄で顕著な差はみられず、消失の推移は一致し、投与12時間後にはFSHは検出されなかった。FSH消失の主要器官である腎臓では、雌で高値を示したがその差はわずかであり、雌雄ともに投与72時間後にはFSHが消失した。肺及び心臓では、雌よりも雄の方が高い傾向が投与3時間後に認められたが、投与12時間後には同程度の値を示した。以上のように、雌雄間でr-hFSHの組織分布の差が観察されたが、主として雌における一時的な低濃度であり、すべての用量で一貫して観察される差ではなく、ラットにおいて雌雄差はないと考察した。

機構は、用量とCmax及びAUCとの関係が皮下投与と静脈内投与で異なる理由について説明を求めた。

申請者は、皮下投与時には、投与部位から一定の速度で全身循環にFSHが移行したと考えられ、この移行速度は、試験に用いた投与量の範囲では、消失クリアランスの許容範囲内であるため、投与量と血漿中濃度の関係が比例関係を越えなかったものと考えられ、また、静脈内投与の30 IU/kgでは、消失が飽和したためと考えられたと回答した。

機構は、以上について、了承した。

### (3) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

##### 1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は、ラットを用いた経口、静脈内、筋肉内及び皮下投与、イヌを用いた静脈内投与、サルを用いた静脈内、筋肉内及び皮下投与により検討された。いずれも死亡例は認められず、本薬の概略の致死量はラットの経口投与で 10,000IU/kg 超、ラット及びサルの静脈内、筋肉内及び皮下投与で 4,000IU/kg 超、イヌの静脈内投与で 2,000IU/kg 超であった。

##### 2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、ラット、イヌ、サルを用いて行われた。

ラットでは皮下投与により 4 週間投与 4 週間休薬試験（本薬 10、30、100IU/kg/日及び比較対照 u-hFSH 100IU/kg/日投与）、4 週間投与 2 週間休薬試験（本薬 300、1,000IU/kg/日及び比較対照 hMG 1,000IU/kg/日投与）、13 週間投与 4 週間休薬試験（本薬 10、100、1,000IU/kg/日投与）、雄 52 週間投与試験（本薬 10、100、1,000IU/kg/日投与）が実施された。4 週間投与 4 週間休薬試験では本薬 30、100IU/kg/日及び比較対照群の雄で、4 週間投与 2 週間休薬試験では本薬 1,000IU/kg/日投与群の雌で、部分トロンボプラスチン時間の軽度短縮が認められたが、背景データの範囲内であり、偶発的な変化と考えられた。13 週間投与試験において、雌で卵巣及び子宮の重量低値及び小型化、黄体萎縮、子宮萎縮等が認められたが、エストロゲン欠乏時に認められる所見と一致していた。また、13 週間投与試験の雄で SGOT 及び LTD の軽度の低値並びに精巣重量の軽度の低値、雌で血中総コレステロール濃度のわずかな増加、及び雄 52 週間投与試験の本薬 100 及び 1,000IU/kg/日投与群で精巣平均絶対重量の低値が認められたが、病理学的検査では異常が認められず、毒性と判断されなかった。ラットを用いたこれらの試験の無毒性量は各試験の最高投与量と判断された。

イヌでは静脈内投与により 4 週間投与試験（本薬 20、100IU/kg/日、比較対照 u-hFSH（卵胞刺激ホルモン）及び u-hFSH-HP（精製卵胞刺激ホルモン）の各 100IU/kg/日投与）が実施された。本薬 100IU/kg/日投与群の雌で軽度、u-hFSH 及び u-hFSH-HP 投与群の雌で中等度の急性小葉中心性炎症が肝臓に認められた。雄では毒性所見は認められず、無毒性量は雌で 20IU/kg/日、雄で 100IU/kg/日と判断された。

サルでは筋肉内投与により 4 週間投与 4 週間休薬試験（本薬 10、30、100IU/kg/日、比較対照 u-hFSH 100IU/kg/日投与）、4 週間投与 2 週間休薬試験（本薬 300、1,000IU/kg/日、比較対照 hMG 1,000IU/kg/日投与）、13 週間投与 4 週間休薬試験（本薬 10、100、1,000IU/kg/日投与）、52 週間投与試験（本薬 10、100、1,000IU/kg/日投与）が実施された。投与群及び比較対照群で卵巣、生殖管、乳腺、精巣等に変化が認められたが、FSH 投与で予想される作用であるとされ、無毒性量は各試験の最高投与量と判断された。

##### 3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、及びマウスを用いた小核試験が実施され、いずれの試験においても遺伝毒性は認められなかった。

##### 4) がん原性試験

がん原性試験として動物を用いた長期投与試験は実施されず、卵巣がん培養細胞増殖試験が行われ、遺伝子組換えゴナドトロピン (r-hFSH、r-hLH、r-hCG) は卵巣がん細胞の増殖を促進しないことが確認された。

#### 5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は、皮下投与によりラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (Seg. I)、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 (Seg. II)、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生への影響に関する試験 (Seg. III) が行われた。ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (本薬 5、40、320IU/kg/日、比較対照 hMG 320IU/kg/日投与) では、本薬 40IU/kg/日以上 の投与群及び比較対照群で不規則な性周期の発現率増加、受胎率低下 (比較対照群は妊娠せず)、着床前後の胚死亡率増加及び胎児平均体重の減少が認められ、無毒性量は親動物の一般毒性について 320IU/kg/日、親動物の生殖能及び胎児について 5IU/kg/日と判断された。ラットを用いた胚・胎児発生への影響に関する試験 (本薬 5、40、320IU/kg/日、比較対照 hMG 320IU/kg/日投与) では、40IU/kg/日以上 の投与群で、卵巣重量、黄体数、着床前死亡率の用量相関的な増加が認められ、比較対照群で更に顕著に認められた。母体及び胎児に対する無毒性量は 5IU/kg/日と判断された。ウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験 (本薬 5、40、320IU/kg/日、比較対照 hMG 320IU/kg/日投与) では、320IU/kg/日投与群、比較対照群で黄体数、着床前死亡率の増加、すべての投与群で生存胎児数が減少し、無毒性量は得られなかった。ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 (本薬 5、40、320 IU/kg/日、比較対照 hMG 320IU/kg/日投与) では、320IU/kg/日投与、比較対照群で妊娠期間、分娩時間の延長、着床後死亡率の上昇、出生率の低下が認められ、母動物と出生児に対する無毒性量は 40IU/kg/日と判断された。

#### 6) 局所刺激試験

局所刺激試験では、皮下投与で問題となる局所反応を示すことはなく、また筋肉内投与による変化も、一過性の極めて軽度又は中等度の筋繊維の変性とわずかな間質出血が認められた以外は良好な忍容性が認められ、特に問題となる所見は認められなかった。

#### 7) その他の毒性試験

抗原性試験では、r-hFSH に対する陽性反応が認められたが、反応は軽度かつ一過性で、u-hFSH ではより顕著な反応及び高い抗体力価が認められた。

#### <機構における審査の概略>

機構は、ラットの 4 週間投与 4 週間休薬試験及び 4 週間投与 2 週間休薬試験で認められた部分トロンボプラスチン時間の短縮を毒性と判断しなかった理由について尋ねた。

申請者は、投与終了時の病理学的検査で、凝固系異常を示唆する変化が認められなかったこと、毒性試験で得られた各 PTT がいずれも試験実施施設の背景データの範囲内であることから、偶発的なものであり投与に関係ないものと判断した旨を回答した。

機構は、本薬は hCG 製剤と併用して投与するものであるが、併用投与による毒性試験が実施されていないため、併用時の安全性について説明するよう求めた。

申請者は以下のとおり回答した。サル及びラットの 4 週間投与 2 週間休薬試験では比較対照として hMG を投与しており、投与した hMG が有する FSH 及び LH 活性はそれぞれ

1,000IU、903.8IUであること、LHとhCGは同じレセプターを共有していることから、これらの動物試験の結果から、高用量の性腺刺激ホルモン（FSH及びhCG）を連日併用投与した際の生物学的な影響を評価できると考えられ、これらの試験結果から、高用量の性腺刺激ホルモンの併用投与においても、FSH/LHの薬理的複合作用及び二次的な内分泌学的作用から予期できない毒性所見は認められなかったことが確認出来たと考える。

機構は、本薬の使用目的が男性における妊孕性の獲得であることから、雄のみでSeg. I試験を実施する必要性はないか尋ねた。

申請者は以下のとおり回答した。本薬が精子形成に関する細胞系統ではなくセルトリ細胞に発現した特異的なFSH受容体を介して作用することから、生殖細胞に対して遺伝毒性物質を発現する可能性はないと考える。生殖細胞を用いた遺伝毒性試験で陽性を示した化合物は体細胞においても陽性を示した旨の報告（J Appl Toxicol 2:196-200,1982）、及びげっ歯類の骨髄小核試験が生殖細胞の変異の可能性を予測する上で有用である旨の報告（Mutat Res 473:259-261,2001、Mutat Res 478:211-213,2001）があり、*in vitro*及び*in vivo*遺伝毒性試験の結果で問題が認められていないこと、ラット及びサル毒性試験における精巣及び精巣上体の詳細な病理組織学的検査から、FSHが精子形成に障害を及ぼす又は遺伝毒性を持つ可能性を示唆する結論は導き出せない。また、Seg. I試験では本薬40IU及び320IU投与群で妊娠率の減少が観察されたが、一部の動物（各群6匹/24匹）で実施された精巣及び精巣上体の病理組織学的検査において、この影響が雄の生殖細胞に対する有害な作用に関連することを示唆する徴候は得られなかった。また、パートナーが妊娠しなかった雄（合計3匹：本薬40IU及び320IU投与群それぞれ1匹及び2匹）が生殖器の病理学的検査に供され、これらの動物のうち1匹のみで、片側の精細管の重度の萎縮が観察されたが、片側であったことから、この所見は自然発生的な所見であることが強く示唆され、残りの2匹に構造的な異常はみられず、2つの高用量群で観察された妊娠率の減少と雄の生殖細胞への影響との間に関連性は認められなかった。さらに、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者を対象に実施した第Ⅲ相多施設オープン臨床試験において、妊娠を望んだ51例のパートナー中16例が妊娠し、11例の健康児出産が確認された。以上より雄のみでSeg. I試験を実施する必要性はないと考える。

機構は、提出された毒性試験結果から、安全性に大きな問題となる事項はないと判断した。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (1) 生物薬剤学及び関連する分析法並びに臨床薬理試験成績の概要

###### <提出された資料の概略>

r-hFSH製剤の開発において、2種類の製剤が使用された。第1世代の製剤（旧処方）と申請製剤である第2世代の製剤（新処方）の相違点は、第2世代の製剤は[ ]剤としてポリソルベート20、[ ]剤としてL-メチオニンを含有することであり、より長期の安定性を示す。

IMP20493、IMP21228、GF5007、GF5117、GF5844、GF6410及びGF6793試験では第1世代の製剤が使用され、IMP24185、IMP24523及びIMP22696では第2世代の製剤が使用された。薬物動態パラメータはFSHのベースライン濃度を補正して算出されている。

#### 1) 単回皮下投与試験 (IMP20493)

日本人健康成人女性 12 例を対象に、r-hFSH (本剤) 150IU 及び 300IU を単回皮下投与したときの Cmax は  $3.3 \pm 1.0 \text{mIU/mL}$  及び  $7.7 \pm 0.9 \text{mIU/mL}$ 、AUC は  $197.6 \pm 62.7 \text{mIU} \cdot \text{h/mL}$  及び  $514.9 \pm 99.8 \text{mIU} \cdot \text{h/mL}$  であった。また、t max はそれぞれ  $14.5 \pm 4.8 \text{h}$  及び  $12.5 \pm 2.3 \text{h}$ 、t<sub>1/2</sub> (消失相) はそれぞれ  $28.9 \pm 8.5 \text{h}$  及び  $25.3 \pm 3.4 \text{h}$  であった。

#### 2) 反復皮下投与試験 (IMP21228)

日本人健康成人女性 6 例を対象に、r-hFSH (本剤) 150IU を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したとき、投与 1 日目の Cmax 及び AUC<sub>0-24</sub> は  $4.2 \pm 0.7 \text{mIU/mL}$  及び  $78.8 \pm 14.2 \text{mIU} \cdot \text{h/mL}$  であり、投与 7 日目の Cmax 及び AUC<sub>144-168</sub> は  $11.7 \pm 1.5 \text{mIU/mL}$  及び  $250.9 \pm 24.2 \text{mIU} \cdot \text{h/mL}$  であった。血清中 FSH 濃度は投与後 96 時間以降で定常状態に到達した。

#### 3) 生物学的同等性/薬物動態試験 (IMP24185)

日本人健康成人男性 14 例を対象に、r-hFSH 75IU 製剤及び 150IU 製剤をそれぞれ 300IU 単回皮下投与したときの Cmax は  $8.5 \pm 1.8 \text{IU/L}$  及び  $7.8 \pm 1.7 \text{IU/L}$ 、AUC は  $572 \pm 98 \text{IU} \cdot \text{h/L}$  及び  $538 \pm 119 \text{IU} \cdot \text{h/L}$ 、t<sub>1/2</sub> は  $42.6 \pm 12.2 \text{h}$  及び  $34.2 \pm 6.8 \text{h}$  であった。両製剤の Cmax 及び AUC における平均値の比の 90%信頼区間に基づく評価より、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

#### 4) 反復皮下投与試験 (IMP24523)

日本人健康成人男性 6 例を対象に、r-hFSH (本剤) 300IU を週 3 回 2 週間反復皮下投与したとき、投与 1 回目の Cmax 及び AUC<sub>0-48</sub> は  $8.0 \pm 2.1 \text{mIU/mL}$  及び  $288 \pm 62 \text{mIU} \cdot \text{h/mL}$  であり、投与 6 回目 (2 週後) ではそれぞれ  $13.1 \pm 2.3 \text{mIU/mL}$  及び  $474 \pm 57 \text{mIU} \cdot \text{h/mL}$  であった。また、1 回目投与と 6 回目投与の AUC<sub>0-48</sub> の比は 1.43~2.09 であった。

#### 5) 単回静脈内投与試験 (GF5007、参考資料)

欧米人健康成人女性 12 例を対象に、r-hFSH (本剤) を 150IU 及び 300IU、並びに u-hFSH (u-hFSH(\*) 及び u-hFSH-HP(\*)) をそれぞれ 150IU 単回静脈内投与したとき、3 製剤投与後の血清中 FSH 濃度はほぼ同様の推移を示した。r-hFSH 300IU 投与時の AUC 及び Cmax は r-hFSH 150IU 投与時と比較して約 2 倍であり用量にほぼ比例した。

#### 6) バイオアベイラビリティ試験 (GF5117、参考資料)

欧米人健康成人女性 12 例を対象に、r-hFSH (本剤) 150IU を単回筋肉内及び皮下投与したときのバイオアベイラビリティ並びに 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したときの薬物動態を検討した結果、反復皮下投与時の AUC<sub>144-168</sub> ( $187 \pm 61 \text{mIU} \cdot \text{hr/mL}$ ) 及び単回皮下投与時の AUC<sub>0-∞</sub> ( $176 \pm 87 \text{mIU} \cdot \text{hr/mL}$ ) より、反復投与による蓄積性はないことが示された。また、反復皮下投与 144 時間後の Cmax と単回皮下投与時の定常状態時の Cmax に基づく累積率は約 3 であった。

#### <機構における審査の概略>

機構は、本剤の生体内における機能には男女差があると考えられること、また、本申請の対象患者は男性であることから、女性を対象とした試験成績の申請上の位置付けについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の第 I 相試験として、健康成人女性 (白人) を



対象とし、r-hFSH 製剤と u-hFSH 製剤の安全性及び薬物動態を検討した (GF5007)。その後、日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験を行い、75 IU 及び 150 IU 製剤の生物学的同等性、安全性、薬物動態を検討したが、GCP 逸脱があったため、試験結果を承認申請に使用しないこととした。また、本剤は国内で女性不妊症を対象とした薬剤としても開発するため、日本人健康成人女性を対象とした第 I 相単回・反復投与試験として安全性及び薬物動態を検討した (IMP20493 及び IMP21228)。以上より、健康成人での本剤の安全性については、IMP20493 及び IMP21228 において確認されたと判断した。また、女性での薬物動態成績があることから、海外臨床試験での用法・用量を参考に第 III 相臨床試験を実施した。その後、日本人における薬物動態の性差について考察するため、第 I 相試験 (IMP24185 及び IMP24523) を実施し、日本人健康成人男性を対象に安全性、75 IU 及び 150 IU 製剤の生物学的同等性、並びに単回及び反復投与における薬物動態を検討した。日本人健康成人女性を対象とした第 I 相試験は、国内第 III 相臨床試験を実施する前に日本人において安全性及び薬物動態を確認した試験であり、本剤の申請データパッケージにおいて評価資料として位置付けることとした。

機構は、本剤の薬物動態上の性差について、申請者の実施した試験成績に基づき説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人健康成人男女を対象とした単回皮下投与試験 (IMP24185 及び IMP20493) において、消失半減期は男性及び女性でそれぞれ  $34.2 \pm 6.8$  h 及び  $25.3 \pm 3.4$  h であったが、 $C_{max}$  ( $7.8 \pm 1.7$  mIU/mL 及び  $7.7 \pm 0.9$  mIU/mL)、 $AUC$  ( $538 \pm 119$  mIU·h/mL 及び  $514.9 \pm 99.8$  mIU·h/mL) 及び  $t_{max}$  ( $15.2 \pm 5.3$  h 及び  $12.5 \pm 2.3$  h) の比較、並びに血清中 FSH 濃度推移から、本剤の薬物動態に性差はないと考えている。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

また、機構は、第 1 世代の製剤と第 2 世代の製剤 (申請製剤) の生物学的同等性について説明を求めたところ、適切な説明がなされたことから、申請者の回答を了承した。

## (2) 有効性及び安全性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性の資料として、日本人を対象とした 5 試験 (第 I 相試験 4 試験、第 III 相試験 1 試験) が評価資料として、外国人を対象とした 5 試験 (第 I 相試験 2 試験、第 III 相試験 3 試験) が参考資料として提出された。hMG 及び u-hFSH による治療法は既に確立されているとして、本申請において用量設定試験 (第 II 相試験) は実施されなかった。

### 1) 国内第 I 相試験

#### 1) 単回皮下投与試験 (IMP20493)

健康成人女性 12 例を対象に本剤 (r-hFSH) の薬物動態及び安全性の検討を目的として、黄体・卵胞ホルモン配合剤内服により内因性 FSH を 4 mIU/mL 以下に抑制した後、本剤 150 IU 又は 300 IU (各群 6 例) を単回皮下投与する非盲検試験が平成 ■ 年 ■ 月～平成 ■ 年 ■ 月に行われた (薬物動態については「(1) 生物薬剤学及び関連する分析法並びに臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

有害事象は、12 例中 11 例に 42 件 (150 IU 群 6 例中 6 例 32 件、300 IU 群 6 例中 5 例 10

件)認められた。このうち2例以上認められたものは、150IU群で悪心(2例2件)、sGPT上昇(2例2件)、腹痛(3例6件)、傾眠(3例4件)及び頭痛(3例4件)、300IU群で頭痛(3例3件)であった。有害事象のうち因果関係が否定できなかったものは12例中8例に27件(150IU群6例中5例23件、300IU群6例中3例4件)認められ、150IU群で2例以上に認められたものは悪心(2例2件)、sGPT上昇(2例2件)、腹痛(3例6件)、傾眠(3例4件)及び頭痛(2例2件)であり、300IU群で2例以上認められたものは無かった。r-hFSHの注射部位の局所刺激が150IU群で1例に軽度の圧痛、他の1例に上腕部内側の痛みが認められ、300IU群で1例に薄い色素沈着が認められた。すべての有害事象は軽度であり、無処置にて消失した。臨床検査値については臨床上重要な変動はみられなかったとしている。

#### ii) 反復皮下投与試験 (IMP21228)

健康成人女性6例を対象に本剤の薬物動態及び安全性の検討を目的として、黄体・卵胞ホルモン配合剤内服による内因性FSH抑制下に本剤150IUの反復皮下投与(1日1回7日間)を行う非盲検試験が平成■年■月～平成■年■月に行われた(薬物動態については「(1)生物薬剤学及び関連する分析法並びに臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

有害事象は、6例中5例に30件認められ、このうち2例以上に認められたものは、下痢(2例2件)、腹痛(2例3件)、悪心(2例2件)及び低Na血症(2例2件)であった。有害事象のうち本剤との因果関係が否定できなかったものは6例中3例に7件認められ、内訳は低Na血症2例2件、傾眠、下痢、腹痛、sGPT上昇及び低クロール血症が各1件であった。低Na血症は、r-hFSH終了時(治療期168時間)に低値(それぞれ131、132mEq/L)を示し、その後改善が確認された。いずれの有害事象も軽度であり、無処置にて消失した。臨床検査値については臨床上重要な変動はみられなかったとしている。

#### iii) 生物学的同等性/薬物動態試験 (IMP24185)

健康成人男性14例を対象に、英国において本剤の2つの製剤(75IU製剤、150IU製剤)の生物学的同等性と薬物動態の検討を目的として、GnRHアゴニスト製剤投与による内因性FSH分泌抑制下に、75IU製剤(4バイアル)及び150IU製剤(2バイアル)の2製剤を使用してr-hFSH300IUを単回皮下投与する二重盲検クロスオーバー試験が平成■年■月～平成■年■月に行われた(薬物動態については「(1)生物薬剤学及び関連する分析法並びに臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

本剤投与開始後の2回の投与期を通じた有害事象は、14例中10例(71%)に16件認められ、内訳は、採血用留置カニューレ挿入部位反応3件、並びに注射部位挫傷、視覚障害NOS、下痢NOS、胸痛、倦怠感、リビドー消失、四肢痛、鼻漏、毛包炎、湿疹、発疹NOS、丘疹及び潮紅が各1件であった。このうち、本剤との関連性が否定できない有害事象は、倦怠感、リビドー消失、毛包炎、丘疹(以上75IU製剤)及び潮紅(150IU製剤)であった。本剤投与開始後に見られたすべての有害事象は軽度であった。臨床検査値並びに心電図検査について臨床上重要な変動・異常はみられなかったとしている。注射部位の局所刺激として、r-hFSHの注射部位に軽度の発赤(投与3時間後:75IU製剤14例中10例(71.4%)、150IU製剤14例中8例(57.1%))及び疼痛(VASスコアは投与5分後に

上昇したが3時間後には投与前値に回復)が認められたが短時間で消失した。

以上から、両製剤の安全性について良好な忍容性が確認されたとしている。

#### iv) 反復皮下投与試験 (IMP24523)

健康成人男性(日本人)6例を対象に、英国において、本剤の薬物動態及び安全性の検討を目的として、GnRHアゴニスト製剤投与による内因性FSH分泌抑制下に、本剤300IUの週3回2週間の反復皮下投与を行う非盲検試験が平成■年■月～平成■年■月に行われた(薬物動態については「(1)生物薬剤学及び関連する分析法並びに臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

本剤投与開始後の有害事象は、6例中5例に13件認められ、内訳は、疲労5件、並びに腹部不快感、熱傷、関節痛、筋骨格硬直、浮動性めまい、傾眠、血管迷走神経性失神及びリビドー消失が各1件であった。このうち、本剤との関連が否定されたのは熱傷及びリビドー消失のみであった。中等度の有害事象は2件あり、同一症例(症例番号1103)にみられた傾眠及び関節痛であった。これらは本剤の初回投与並びに第4回目投与の3～9時間後に発症し、それぞれ4.5時間、18時間持続した。重度の有害事象は1件(症例番号1106)に血管迷走神経性失神がみられた。これは、最終回の本剤投与後3.25時間に発症し15分間持続した。これらの中等度以上の有害事象計3件はいずれも、本剤と「おそらく関連有り」と考えられた。

本剤の注射部位の局所刺激として、軽度の発赤、かゆみ及び挫傷が総注射回数の14%に認められたが、これらの反応のうち半数は同一被験者(症例番号1105)にみられた。総注射回数の89%に疼痛が見られ、100mmのVAS(Visual Analogue Scale)により測定した疼痛強度は29.0mmの1例(症例番号1105)以外はすべて10.0mm未満であった。VASによる平均並びに最高疼痛強度は本剤初回投与5分後が最も高く(平均疼痛強度6.2mm、最高疼痛強度29.0mm)、平均疼痛強度は投与9時間後に投与前値に復した。

臨床検査値については临床上重要な変動及び経時的な変動は認められなかったとしている。

以上より、本剤300IUの反復皮下投与の全身的及び局所的な忍容性が認められたとしている。

## 2) 国内第Ⅲ相試験

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症を対象とした第Ⅲ相試験(IMP22696(中間報告))

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誘導に対する本剤とhCG(プロファシー注5000)の併用療法の有効性及び安全性の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照試験が国内13施設で平成■年■月から実施された。無精子を伴う低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症22例が組み入れられ、有効性解析対象集団18例において、平成■年■月■日時点で有効性主要評価項目である精子濃度 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$ に8例以上が到達したことが判明したため中間解析が行われ、その結果が申請資料とされた。(機構注:その後、平成■年■月■日に治験参加全症例の治験薬投与が終了し、平成■年■月■日までに得られた試験成績の一部が追加提出された。)

治療は、「前処置期間」として hCG 単独投与を 12 週間（最長 24 週間）行い、血清中テストステロン値が正常範囲（270～1070ng/dL）に達し、なお無精子であることを確認後「治療期間」として hCG 及び本剤の 72 週間併用投与が行われた。前処置期間の hCG の開始用法・用量は 1,000IU 週 3 回皮下投与とし、血清中テストステロンが正常範囲に達しない場合、又は投与 12 週目に射精が困難なため精液を採取できない場合は、1,000～5,000IU 週 2～3 回の範囲内で調整し、かつ前処置期間を 24 週間まで延長することを可とした。続く治療期間では、hCG は前処置期間の最終用法・用量で継続し、血中テストステロン値などにより用量・投与回数が調整され、加えて本剤 150IU 週 3 回皮下投与を行った。本剤の 1 回投与量は、精子数により、治療期間 24 週目には 225IU への増量を、48 週目には 225IU あるいは 300IU への増量を可能とした。

目標症例数 20 例に対し 22 例が登録され、全例が前処置期間に移行した。前処置期間中に 4 例が中止され、治療期間に移行した 18 例全例が有効性解析対象（FAS/PPS）とされた。前処置期間における中止例の内訳は、有害事象（浮腫）のため中止した 1 例のほか、精子形成が認められた 1 例、血中テストステロン値を正常化できなかった 1 例及び射精不可であった 1 例である。中間解析時点（平成 ■年 ■月 ■日）までに 18 例全例が治療期間 24 週目までの投与を終了していた。中間解析後、1 例（患者 No.06-21）が有害事象（脱毛症）のため治療期間 48 週目に治験を中止し、残る 17 例全例が追加成績提出時点（平成 ■年 ■月 ■日）までに治療期間 72 週間を終了した。

登録された 22 例の年齢範囲は 17～46 歳（中央値 32 歳）、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の原因の内訳は、特発性が 18 例（81.8%）、脳器質病変（鞍上部胚細胞種及び松下体腫瘍）による後天性が 2 例（9.1%）及び Kallmann 症候群が 2 例（9.1%）であった。精巣容量は 1.0～5.5mL（中央値 2.8mL）で、二次性徴について Tanner Stage 4 以上に分類されたものは、恥毛に関して 6 例（27.3%）、陰茎に関して 7 例（31.8%）であった。低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症に対する前治療歴のある患者は 13 例（59.1%）で、前治療歴の内訳は（重複有り）、テストステロン製剤 10 例（45.5%）、hMG 製剤と hCG 製剤の併用 8 例（36.4%）、hCG 製剤 5 例（22.7%）、GnRH 製剤 1 例（4.5%）などであった。

### 有効性

主要評価項目とされた精子濃度  $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$  に到達した患者割合は、中間解析時点（平成 ■年 ■月 ■日）で、有効性解析対象集団 18 例中 10 例（55.6%）、到達するまでに要した期間（中央値）は 29.5 週間（範囲：10.1～60.3 週間）であった。追加成績提出時点（平成 ■年 ■月 ■日）では、精子濃度  $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$  に到達した患者割合は 18 例中 16 例（88.9%）、到達するまでに要した期間の中央値は 36.4 週間（範囲：10.1～60.4 週間）であった。

以後、断りの無い限り追加提出データを併合した成績に関して記述する。

有効性の副次評価項目の結果は以下の通りであった。

	治療期間（12週目）	治療期間（36週目）	治療期間（72週目）
精子濃度（ $\times 10^6$ ）	3.9 $\pm$ 11.8	9.2 $\pm$ 20.7	16.5 $\pm$ 23.3
精液量（mL）	1.4 $\pm$ 1.1	1.9 $\pm$ 1.0	2.4 $\pm$ 1.5
総精子数（ $\times 10^6$ ）	4.0 $\pm$ 10.7	15.6 $\pm$ 30.2	34.1 $\pm$ 47.8
精子正常形態率（%）	46.6 $\pm$ 33.4	51.1 $\pm$ 33.5	54.9 $\pm$ 30.7
精子直進性運動率（%）	20.4 $\pm$ 23.9	44.8 $\pm$ 28.5	36.6 $\pm$ 28.5

（平均 $\pm$ 標準偏差）

精巣容量は、観察期間 3.0 $\pm$ 1.4mL（平均 $\pm$ 標準偏差、以下同じ）、前処置期間終了時 5.0 $\pm$ 2.4mL、治療期間 72 週目 11.4 $\pm$ 6.1mL と推移した。治療期間中に 18 例中 17 例（94.4%）に精子形成が認められた。二次性徴については、Tanner Stage 4 以上（4~5）に分類されたものは、恥毛及び陰茎に関して、観察期間は 6 例（33.3%）及び 6 例（33.3%）、前処置期間終了時には 7 例（38.9%）及び 8 例（44.4%）であったが、治療期間最終観察時には 15 例（83.3%）及び 14 例（77.8%）であった。妊娠を希望した 7 例のうち 2 例においてパートナーの妊娠が確認された。うち 1 例（患者 No.03-08）は出産に至り、出生児は生後 10 ヶ月並びに 1 歳 9 ヶ月時の発育調査にて問題は認められなかったとしている。他の 1 例（患者 No.09-13）は妊娠 7 週目に稽留流産が確認された。なお、本試験に引き続き実施された長期継続投与試験（IMP24021）において、1 例（患者 No.12-03）のパートナーの妊娠・出産が確認され、生後 7 ヶ月時の発育状況調査で出生児が健康であることが確認されたとしている。

### 安全性

中間解析後、適合性書面調査における指摘事項により有害事象について見直しが行われた。その結果、前処置期間中の有害事象については、1 例に見られた鼻咽頭炎 5 件が 2 件に併合され、別の 1 例に見られた四肢損傷 NOS、そう痒症、紅斑、各 1 件が新たに有害事象（関連なし）に追加された。治療期間中の有害事象については、見直しによって 1 例 2 件（血中アルカリホスファターゼ増加、体重増加）が削除され、4 例 5 件（高尿酸血症 2 件、精索静脈瘤、倦怠感、悪心、各 1 件）が新たに有害事象とされた。以下の記述は見直し後のデータに基づく。

前処置期間中の hCG 投与回数及び投与期間（中央値）は、51 回（範囲 21~79 回）及び 17.0 週（範囲 9.0~26.1 週）であった。前処置期間 8 週目で浮腫発現のために治験を中止した 1 例を除き、21 例が少なくとも 12 週間の hCG 投与を受けた。投与量は、11 例が開始量（1,000IU 週 3 回）のまま、その他、1 例で 1,500IU まで、4 例で 2,000IU まで、1 例で 2,250IU まで、3 例で 3,000IU まで、2 例で 5,000IU まで（いずれも週 3 回）の増量がそれぞれ行われた。

前処置期間の有害事象は 22 例中 18 例（81.8%）に 71 件認められた。このうち 2 例以上に認められたものは、血中アルカリホスファターゼ増加（7 例 7 件）、鼻咽頭炎（5 例 9 件）、体重増加（4 例 4 件）、関節痛（3 例 3 件）、頭痛（3 例 3 件）、乳房痛（3 例 3 件）、下痢（2 例 2 件）、発疹（2 例 2 件）、そう痒症（2 例 2 件）、鼻漏（2 例 2 件）及び ALT 増

加（2例2件）であった。生殖器系の有害事象として、女性化乳房、睾丸痛及び精索静脈瘤、各1例1件が認められた。hCGとの関連性が否定できないとされた有害事象は22例中14例（63.6%）に31件みられ、その内訳は、血中アルカリホスファターゼ上昇（7例7件）、体重増加（4例4件）、乳房痛（3例3件）、浮腫 NOS、精索静脈瘤、睾丸痛、女性化乳房、リビドー亢進、ざ瘡 NOS、発疹、そう痒症、皮膚落屑、注入部位紅斑、顎下腺腫大、関節痛、ALT 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、脂質 NOS 増加、尿中蛋白陽性、尿潜血陽性、各1例1件であった。浮腫の1例は治験中止に至り、中止後改善が確認された。

治療期間における本剤及びhCGの総投与回数（中央値）はそれぞれ、210回（範囲132～225回）、216回（範囲132～225回）であり、投与期間（中央値）は72.1週（範囲49.1～76.0週）であった。hCGの投与量・投与回数は、血中テストステロン値などを指標として2例で増量、6例で減量が行われた。本剤の投与量は、精子数などを指標に18例中5例で初期量（150IU週3回）から225IU週3回まで増量された。

治療期間中の有害事象は治療期間に移行した全18例中16例（88.9%）に106件認められた。このうち2例以上に認められたものは、鼻咽頭炎（9例28件）、咽喉頭疼痛（4例7件）、下痢 NOS（3例3件）、及び精索静脈瘤、ざ瘡 NOS、脱毛症、体重増加、インフルエンザ、季節性アレルギー、高尿酸血症、頭痛、蕁麻疹 NOS、四肢損傷 NOS、各2例2件であった。このうち、本剤/hCGとの関連性が否定できない事象は14例（77.8%）に28件認められ、その内訳は、精索静脈瘤（2例2件）、脱毛症（2例2件）、ざ瘡 NOS（2例2件）、体重増加（2例2件）、注意力障害（1例2件）、不眠症（1例2件）及び毛質異常、面皰、乳房痛、女性化乳房、下痢 NOS、腹痛 NOS、悪心、蕁麻疹 NOS、色素沈着障害 NOS、倦怠感、疲労、血中アルカリホスファターゼ上昇、血中尿酸増加、前立腺特異性抗原増加、尿中蛋白陽性、尿潜血陽性、各1例1件であった。治療期間中に発症した精索静脈瘤の1例は重篤な有害事象とされ、試験終了後に手術を受け回復が確認された。脱毛の1例は治験中止に至り、中止後軽快が確認された。

臨床検査値の異常変動は、前処置期間中に14件、治療期間中に8件認められた。このうち、2例以上に認められた事象は、前処置期間中に血中アルカリホスファターゼ上昇が22例中7例に7件、ALT 増加2例2件であった。前処置期間中に認められた7件の血中アルカリホスファターゼ上昇はhCGとの関連性を否定できないと判断された。治療期間中には、2例以上見られた臨床検査値異常変動は無かった。

抗FSH抗体及び抗CHO/FBS抗体の測定を、治療期間開始時、治療期間36及び72週目（あるいは中止・脱落時）に実施した。治療期間に移行した18例全例で抗FSH抗体はすべて陰性（T/N比 $\leq$ 2）であった。抗CHO/FBS抗体は、18例中6例で陽性（unab/ab比 $>$ 2.4）であり、うち3例（患者No.03-08、04-11、13-05）は治療期間開始時からすべて陽性、2例（患者No.06-21、10-17）は治療期間72週に陽性化した。その他1例（患者No.03-15）は、治療期間開始時1.3から治療期間72週に2.4まで漸増した。抗CHO/FBS抗体が陽性であった6例にアナフィラキシー、皮疹などのアレルギー様症状は認められなかった。

### 3) 海外第I相試験

#### i) 単回静脈内投与試験（参考資料）（GF5007）

健康成人（白人）女性12例を対象に、本剤（r-hFSH）及びu-hFSH（u-hFSH\*）及び

u-hFSH-HP(\*) 単回静脈内投与時の薬物動態の検討を目的として無作為化並行群間クロスオーバー試験が英国で実施された。GnRH アゴニスト製剤投与による内因性 FSH 分泌抑制を確認後、クロスオーバー法により、r-hFSH 150IU、300IU 及び u-hFSH 製剤 150IU の単回静脈内投与が行われた。(薬物動態については「(1) 生物薬剤学及び関連する分析法並びに臨床薬理試験成績の概要」の項参照。)

試験期間中の有害事象は 9 例 (75.0%) 32 件みられた (各剤投与後及び事後検査時の延べ件数)。内訳は、ほてり (Hot Flushes) 7 例 21 件、頭痛 3 例 3 件、情動障害 2 例 2 件、悪心 2 例 2 件、全身倦怠、胸膜炎の痛み、腹痛、嗜眠、各 1 例 1 件であった。このうち、GnRH アゴニスト製剤あるいは r-hFSH、u-hFSH との関連性が否定できない有害事象は 8 例 (66.7%) に 28 件認められ、内訳はほてり (Hot Flushes) 7 例 21 件、頭痛 2 例 2 件、情動障害 2 例 2 件、悪心、全身倦怠、嗜眠、各 1 例 1 件であった。ほてり (Hot Flushes) は、GnRH アゴニスト製剤投与による E2 値の低下に起因するものと考えられた。重度の頭痛 (関連性: おそらく関連なし) が発現した 1 例は、病院の救急治療室にて約 3 時間の経過観察を受けた。なお、他の症例は無処置であった。臨床検査値の異常が 1 件認められ、投与開始前と投与期間中に白血球数がやや低値 ( $3.3 \times 10^9/L$ 、 $3.5 \times 10^9/L$ ) を示したが、投与終了時には正常範囲内 ( $4.5 \times 10^9/L$ ) となった。

#### ii) バイオアベイラビリティ試験 (参考資料) (GF5117)

健康成人 (白人) 女性 12 例を対象に、本剤 (r-hFSH) の単回筋肉内、皮下及び静脈内投与、並びに反復皮下投与時のバイオアベイラビリティと薬物動態の検討を目的として、無作為化並行群間クロスオーバー試験が英国で実施された。(薬物動態については「(1) 生物薬剤学及び関連する分析法並びに臨床薬理試験成績の概要」の項参照。) GnRH アゴニスト製剤投与による内因性 FSH 分泌抑制を確認後、クロスオーバー法により 1 週間間隔で、r-hFSH を単回静脈内、筋肉内及び皮下投与を行い、さらに 1 週間の休業後 1 日 1 回 7 日間の反復皮下投与を行った (いずれも 1 回量は 150IU)。

試験期間中の有害事象は 11 例 (91.7%) 31 件みられた (観察期間、内因性 FSH 抑制時、各投与ステージ、及び事後検査時の延べ件数)。内訳は、ほてり (Hot Flushes) 7 例 12 件、頭痛 3 例 6 件、睡眠障害 1 例 4 件、驚口瘡 1 例 3 件、下痢、月経困難、腹部膨満、うつ病、静脈炎、月経前緊張性症候群、各 1 例 1 件であった。このうち、GnRH アゴニスト製剤あるいは本剤との関連性が否定できない有害事象は 7 例 (58.3%) に 21 件認められ、内訳はほてり (Hot Flushes) 7 例 12 件、睡眠障害 1 例 4 件、頭痛、月経困難、腹部膨満、うつ病、月経前緊張性症候群、各 1 例 1 件であった。ほてり (Hot Flushes) は、GnRH アゴニスト製剤投与による E2 値の低下に起因するものと考えられた。臨床検査値の異常は 9 例に 13 件みられ、内訳は、好中球減少 7 件、ヘモグロビン減少 4 件、赤血球及びリンパ球数の増加が各 1 件であった。

#### 4) 海外第Ⅲ相試験 (参考資料) (GF5844、GF6410、GF6793)

欧州 (GF5844)、オーストラリア (GF6410) 及び米国 (GF6793) において、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症を対象とし、本剤と hCG 製剤との併用療法における精子形成誘導に対する有効性及び安全性の検討を目的とした第Ⅲ相非盲検試験が実施された。

これらの試験では、血中テストステロン値を正常化（基準値：260～1100ng/dL）するための前処置期間として、hCG 製剤を3～6ヵ月間投与し、その後、本剤（r-hFSH）とhCG 製剤との併用療法が18ヵ月行われた。

欧州での試験（GF5844）では、32例の患者が登録され、26例が本剤の投与を受けた。患者背景として、FSH 製剤及び GnRH 製剤による前治療のある患者は除外され、精巣容量4mL未満の患者が対象とされた。オーストラリアでの試験（GF6410）では、10例の患者が登録され、8例が本剤の投与を受けた。欧州の試験とは異なり、患者背景として前治療の有無、精巣容量は問わなかった。米国での試験（GF6793）では、38例の患者が登録され29例が本剤の投与を受けた。患者背景として前治療の有無は問わなかったが、精巣容量6mL以下の患者が対象とされた。

いずれの試験においても、有効性を評価した患者群は重度のゴナドトロピン欠損症であり、欠損の程度としての試験開始時の平均精巣容量は、欧州、オーストラリア及び米国で2.0、4.8及び4.5mLであり、すべてが思春期前のレベルであった。また、エントリー時の内分泌レベル（テストステロン値、FSH 値、LH 値）は、ほとんどが正常範囲以下であった。hCG の開始用量は、1回投与量が1,000～2,000IU、投与回数は週2～3回の範囲で試験毎に異なったが、いずれの試験においても血中テストステロン濃度を成人の正常範囲内に維持するように調整された（最大 hCG 1回投与量：欧州 2,000IU、オーストラリア：2,000IU、米国：2,250IU）。また、本剤の開始用量は、1回150IUを隔日又は週3回投与であり、最長18ヵ月投与とした。試験期間中、患者が無精子のまま推移した場合あるいは満足いく精子レベルに達しなかった場合、本剤の1回投与量を最大300IUまで増量した。

各試験で、有効性主要評価項目である精子濃度 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$ に達した患者の割合は、欧州46.2%（12/26例）、オーストラリア62.5%（5/8例）、米国79.3%（23/29例）であった。また、精子形成が誘導された患者の割合は、欧州69.2%（18/26例）、オーストラリア87.5%（7/8例）、米国89.7%（26/29例）であった。主要評価項目に到達するまでの期間（中央値）は欧州12ヵ月、オーストラリア9ヵ月、米国9ヵ月であり、範囲は3～18ヵ月であった。欧州での試験では、精巣容量や前治療の制限など厳しい選択基準が設定されたため、米国及びオーストラリアでの試験と比較して主要評価項目に到達するために長期間の治療が必要であったと考えられた。

パートナーの妊娠については、欧州では妊娠を希望した7例中4例に6件の妊娠がみられ、うち5件は健康児を出産、1件は流産であった。オーストラリアでは妊娠を希望した8例中3例が妊娠、うち2例は健康児を出産、1例（体外受精による）は流産に至った。米国では妊娠を希望した30例中5例が妊娠し、3例が健康児を出産、1例が自然流産、1例は経過不明であった。

安全性については、本剤とhCG 併用療法が行われた63例中39例に159件の有害事象が認められた。そのうち、本治療との関連性が否定できない有害事象は85件で、主な症状はざ瘡36件、精索静脈瘤4件、乳房圧痛4件、疲労4件、女性化乳房3件、脂漏3件、注射部位疼痛3件、睾丸痛2件、リビドー減退2件、注射部位挫傷2件、筋痙縮2件、消化不良2件などであった。

抗FSH抗体検査が、試験開始前、試験期間中及び試験終了後に行われ、いずれの患者においても抗FSH抗体は陰性であった。



各試験における安全性については以下の通りであった。

<欧州 (GF5844) >

hCG を少なくとも 1 回投与された 32 例全例が安全性解析対象とされた。試験期間中(前処置期間・治療期間)に 32 例中 16 例 (50.0%) に 26 件の有害事象が見られた。このうち 2 件以上見られたものは、精索静脈瘤 4 例 (12.5%) 5 件、注射部位反応 3 例 (9.4%) 5 件、高血圧、ざ瘡、各 2 例 2 件であった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 8 例 (25.0%) 14 件見られ、その内訳は、精索静脈瘤 3 例 (9.4%) 4 件、注射部位反応 2 例 4 件、ざ瘡 2 例 2 件、停留精巣の手術、女性化乳房、血中アルカリホスファターゼ増加、悪寒、頭痛、各 1 例 1 件であった。

停留精巣の手術を受けた 1 例は、本剤投与開始後 8 ヶ月に精巣と考えられていた腫瘤を触知できなくなり、3 ヶ月後に牽引精巣として手術を受けたが、牽引精巣と思われていたものは脂肪沈着した精管の脱出であることが手術時に判明し、除外基準に抵触する停留精巣が当初よりあったものと考えられ、試験は中止された。本事象 (停留精巣の手術) は、治験薬との関連性を「可能性あり」と判定された。

試験期間中の臨床検査値 (平均値) において、赤血球形成能の亢進を示す変動 (前処置期間終了時から治療期間 18 ヶ月後で、RBC が  $4.9 \times 10^{12}/L$  から  $5.1 \times 10^{12}/L$ 、ヘモグロビンが 14.1g/dL から 14.9g/dL に上昇) 及びクレアチニン濃度 (平均値) の増加 (前処置期間終了時 80.6mol/L、治療期間 18 ヶ月後に 91.8mol/L) がみられ、いずれも hCG の投与によるテストステロン濃度正常化による造血能の増加及び筋肉量の増加を反映しているものと考えられた。

治験薬との関連性が、「可能性あり」と判断された臨床検査値異常はアルカリホスファターゼの上昇 (437IU/L、正常値: 80~220IU/L) の 1 例のみであった。この例は、射精不可能であったため前処置期間終了時に治験を中止した。

<オーストラリア (GF6410) >

登録された 10 例中 2 例に 3 件の有害事象が見られた。1 例にみられた女性化乳房では、治療期間 40 週間目に乳房組織切除手術が行われた。治験薬の用法・用量の変更は行われず、担当医師は治験薬との関連性を「関連なし」と判定した。他の 1 例に感冒及び胸骨後面痛が見られたが、いずれの事象も治験薬との「関連なし」と判定された。臨床検査値には臨床的に重要な変動は認められなかったとしている。

<米国 (GF6793) >

前処置期間において、1 回以上 hCG の投与を受けた 36 例中 16 例 (44.4%) に 33 件、治療期間において、1 回以上本剤の投与を受けた 29 例中 23 例 (79.3%) に 135 件の有害事象が見られた。

前処置期間中に 5% 以上の発現率で認められた有害事象は、ざ瘡 4 例 (11.1%) 4 件、睾丸痛 4 例 (11.1%) 4 件、女性化乳房 3 例 (8.3%) 4 件、アレルギー 2 例 (5.6%) 2 件、注射部反応 2 例 (5.6%) 2 件であった。hCG との因果関係が「関連無し」以外の有害事象は、女性化乳房 4 件、ざ瘡 4 件、睾丸痛 4 件、注射部位反応 2 件、及び脂漏、毛包炎、疲労、疼痛、インフルエンザ様症状、激越、うつ病、情動不安定、神経過敏、傾眠、注射部位炎症、腹痛、アルカリホスファターゼ増加、各 1 件であった (関連性不明とされた傾

眠、睾丸痛、各 1 件を含む)。前処置期間において 1 例に病的骨折のための入院がみられた。これは、重篤かつ重度の有害事象とされたが、hCG との関連性は「関連なし」と判定された。前処置期間中に 1 例が注射部位反応により試験を中止した。

治療期間中に 5%以上の発現率で認められた有害事象は、ざ瘡 15 例 (51.7%) 34 件、疲労 6 例 (20.7%) 6 件、インフルエンザ様症候群 6 例 (20.7%) 6 件、上気道感染 4 例 (13.8%) 4 件、副鼻腔炎 3 例 (10.3%) 6 件、疼痛 3 例 (10.3%) 5 件、脂漏 3 例 (10.3%) 3 件、女性化乳房 3 例 (10.3%) 3 件、アレルギー 2 例 (6.9%) 3 件、また、リビドー減退、注射部疼痛、傾眠、心雑音、多汗、下痢、消化不良、痔核、背部痛、筋肉痛がそれぞれ 2 例 (6.9%) 2 件であった。本剤あるいは hCG との因果関係が「関連無し」以外の有害事象 (関連性不明とされた脱毛など 9 件を含む) は、ざ瘡 34 件、疲労 4 件、疼痛 4 件、女性化乳房 3 件、脂漏 3 件のほか、各 2 件のリビドー減退、睾丸痛、消化不良、胃炎、心雑音、注射部位疼痛、不随意性筋収縮、多汗、及び各 1 件の脱毛、男性乳房痛、うつ病、薬物乱用、攻撃的反応、不眠症、傾眠、浮動性めまい、ミオパシー、ビリルビン血症、肝機能異常、注射部位挫傷、リンパ節症、悪心、しぶり腹、発疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚障害、鼻炎、下垂体の新生物 NOS であった。治療期間において 1 例に 2 件の重篤な有害事象 (うつ病及び薬物乱用による入院) が見られ治験中止に至った。治験薬との関連性は「おそらく関連なし」と判定された。これ以外に 1 例が、疲労、浮動性めまい及び多汗により試験を中止した (治験薬との関連性は不明とされた)。

全治験期間中の臨床検査値について、臨床的に重要な変動が 6 例 (16.7%) に 7 件認められ、重症度はいずれも軽度であった。内訳は、血中アルカリホスファターゼ上昇 (2 件)、ALT 上昇、AST 上昇、血糖上昇 (各 1 件) が前処置期間終了時に認められ、総ビリルビン上昇、尿酸上昇、各 1 件が治療期間終了時に認められた。

#### <機構における審査の概略>

本剤は hCG 製剤 (プロファシー注 5000) と併用して投与されることから、プロファシー注 5000 と併せて審査を行った。

##### 1) 低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の実態について

機構は、本邦における低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の実態とその治療における本剤と hCG 製剤の併用療法の位置付けについて申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。海外における低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の発病率が男性 10,000 人に約 1 例であるとの報告 (Urol Clin North Am 14:471-488,1987) から推定すると、本邦での症例数は約 6,000 人となる。また、これに視床下部や下垂体の腫瘍及び頭蓋内手術などの後天性の低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症を含めると、本邦における患者数は約 10,000 人程度と推定される。ただし、この中には小児等が含まれており、妊孕能の獲得を希望する患者はこれより少数であると考えられる。

一方、本邦における成人下垂体機能低下症の患者数に関する調査 (厚生科学研究補助金: 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班、平成 13 年度総括研究事業報告書、平成 14 年 3 月、p155-169、161-169.) において、日本の成人 (18 歳以上) 下垂体機能低下症の全受療患者数は 7,000 人 (男女比 1:1) と推計されており、1,421 例 (男性: 735 人、女性: 686 人) について下垂体機能低下症の病因が示されている。このうち「ゴナドトロピン (LH、

FSH) 分泌低下症」の男性は 417 人であった。これらの数値から、本邦で治療を受けている低ゴナドトロピン性男性機能低下症の患者数は、約 2,000 人 ( $1,985 \text{ 人} = 417/735 \times 7,000 \div 2$ ) と推計される。

以上から、本邦での低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の全患者数は約 2,000～10,000 人の範囲であると考えられる。

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の既存の治療としては、テストステロン製剤、LH の作用を有する hCG 製剤、GnRH 製剤が用いられている。これらの治療法のうち、テストステロン、hCG は二次性徴の発現には有効であるが、精子形成による妊孕能の獲得には FSH 及び LH 両者の働きが必要であり、いずれかの単独投与では効果が期待できない。精子形成による妊孕能の獲得に対する他の治療法としては GnRH 製剤による治療があるが、これは内因性の GnRH と同様の間欠的投与が必要とされ、プログラム可能なポータブル輸液ポンプの装着等が必要となることから長期投与が困難であり、実際に GnRH 製剤用の輸液ポンプは海外のほとんどの国で需要がなく販売が中止されている。一方、国内外の内科学や一般臨床学の教科書において、FSH を有効成分とする hMG 製剤 (あるいは共存 LH 含量を低くした精製下垂体性性腺刺激ホルモン (u-hFSH) 製剤) と hCG 製剤の併用治療が、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における妊孕能の獲得を目的とした標準的な治療法であることが明記されており、実際に臨床の場で広く応用されている。(本邦においては、これらの hMG 製剤あるいは u-hFSH 製剤は中枢性無排卵症に対する排卵誘発の効能のみが承認されている。)

以上から、本剤と hCG 製剤の併用療法は、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における妊孕能の獲得のための第一選択肢となりうる治療法として位置付けられると考えられる。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 2) 有効性について

### 1) 主要評価項目について

機構は、国内第Ⅲ相試験の有効性の主要評価項目である精子濃度の測定の信頼性に関して、測定法間、施設間、測定者間並びに測定間のばらつきについて申請者に見解を求め、それを踏まえて主要評価項目を「精子濃度  $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$ 」と設定した妥当性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。精液検査については、精子運動率が射精から 60 分以内の測定を必要とするため、中央測定ではなく各施設内で実施することとした。精液検査は WHO Manual に記載された方法 (血球計算盤法あるいは Makler Chamber 法) に準じて実施することを治験実施計画書で規定し、さらに、精液検査に精通している泌尿器科を中心に医療機関を選定した。小児科など泌尿器科以外の診療科で治験を実施した医療機関においても、泌尿器科あるいは産科婦人科の担当医に検査を依頼し、実施した。

Imade らは、50 人の男性から得られた精液サンプルを測定し、Makler Chamber と血球計算盤により測定した精子濃度の平均は、それぞれ  $119.1 \pm 14.1 \times 10^6/\text{mL}$ 、 $78.6 \pm 10.1 \times 10^6/\text{mL}$  であったことを報告し、また、測定方法間のばらつきは、高濃度のサンプルを測定したときと比較して低濃度の精液サンプルにおいて小さかったとしている (Archives of