

Andrology 31:17-22,1993)。Ginsburg らは、 $16.8 \pm 0.2 \times 10^6/\text{mL}$ のラテックスビーズ溶液を Makler Chamber と血球計算盤により測定し、それぞれ $27.6 \pm 2.9 \times 10^6/\text{mL}$ 、 $19.2 \pm 1.3 \times 10^6/\text{mL}$ であったと報告している (Fertil Steril 53:882-887,1990)。Shiran らは、19 種類の濃度 ($12 \sim 212 \times 10^6/\text{mL}$) のビーズ溶液を両方法により測定し、すべての濃度の平均値はそれぞれ $20.7 \times 10^6/\text{mL}$ 、 $21.5 \times 10^6/\text{mL}$ であったと報告している (Journal of Assisted Reproduction and Genetics 12:434-442,1995)。以上の報告から、Makler Chamber と血球計算盤による測定には、最大 1.5 倍程度の差異がみられることが考えられた。

測定者間の測定値の変動に関しては、前述の Imade らは、50 人の男性から得られた精液サンプルを 2 回測定し、Makler Chamber による測定の変動係数は 5.9%、血球計算盤の変動係数は 9.6% であったと報告している。前述の Shiran らの検討では、測定者間の変動係数は Makler Chamber では 6.4%、血球計算盤では 5.1%、また、測定者内の変動係数はそれぞれ 3.6%、2.1% であったと報告している。Jequier らは、同じ精液サンプルを 26 人の測定者により測定した検討で、測定者間の変動係数は 44.3%、測定者内の変動係数は 8.2~32.8% であったと報告している (British Journal Urology 55:434-436,1983)。

以上のように、測定値の測定方法間の差異、測定者間及び測定者内のばらつきについては報告によって様々であった。

国内第Ⅲ相試験の精液検査において、2 施設 (4 例) が血球計算盤、9 施設 (15 例) が Makler Chamber と異なる測定方法が用いられていることについて平成 ■年 ■月 ■日開催の第 2 回調整委員会において検討し、測定は泌尿器科及び産婦人科において熟練した技術に基づき実施されていること、主要評価項目である $1.5 \times 10^6/\text{mL}$ 程度の低濃度の精子を測定する際、両方法の差は小さくなると考えられることから、特に換算などの処置を行わず、すべてのデータを採用することとした。

有効性の主要評価項目を「精子濃度 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$ 」と設定した根拠としては、血球計算盤による精子濃度測定結果から精子濃度 $1.0 \times 10^6/\text{mL}$ で妊娠可能であるとした Burris らの報告 (Fertil Steril 50:343-347,1988) をもとに、精子濃度測定に伴う測定誤差を考慮して、Burris らの報告の 1.5 倍の濃度である「精子濃度 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$ 」を有効性の主要評価項目と設定した。

機構は以上の申請者の説明を了承した。

ii) 国内第Ⅲ相試験成績について

第Ⅲ相試験の有効性の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、海外試験では、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)、国内試験では 88.9% (16/18 例) であった。機構は、国内試験が海外試験と比較して良好な成績を示している理由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 4 試験 (日本: IMP22696 (最終成績)、米国: GF6793、オーストラリア: GF6410、欧州: GF5844) における主要評価項目 (精子濃度 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$) 到達に影響を及ぼす背景因子の解析を行った結果、「平均精巣容量」のみが重要な因子と推察された。しかしながら、試験開始時の平均精巣容量 (mL、平均 \pm SD) は、国内試験が 3.05 ± 1.49 、米国で 4.49 ± 1.33 、オーストラリアが 4.45 ± 2.93 、欧州が 1.97 ± 1.15 であり、国内試験で特に高値ではなく、良好な成績の要因とは考えられなかった。

また、BMI (kg/m²、平均±SD) に関しては、米国が 25.7±3.38、オーストラリアが 26.9±2.85、欧州が 25.1±3.57 であったのに対し、国内試験では 21.9±3.26 と低かったが、「平均精巣容量」及び「BMI」を用いたモデルによる解析を行った結果、BMI の差異も国内試験の良好な成績の要因であるとは考えられなかった。また、副次的評価項目である精子産生（精子濃度>0×10⁶/mL）が見られた割合に影響を及ぼす背景因子も同様に「平均精巣容量」のみであった。文献報告では、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症のゴナドトロピン療法における反応予測因子として、発症年齢が思春期前であるか思春期後であるか、治療開始時の精巣容量、前治療におけるゴナドトロピンもしくは性腺刺激ホルモン放出ホルモンの用量、停留精巣の有無、治療期間の長さ等が挙げられている。

機構は、申請者の説明に対し以下のように考える。欧州の試験においては、基礎的性成熟を促す前治療のある患者が除外され、精巣容量の制限（4mL 未満）も他試験より厳しい基準となっているため、有効率の成績が国内試験に比べて低かったことは理解できる。しかしながら、国内試験と類似の試験デザインが採用された米国の試験成績に比しても、国内試験の成績は良い傾向があり、国内試験の成績が良好であった理由は不明である。

また、機構は、国内第Ⅲ相試験で得られた成績が日本国内の患者へ一般化可能であるか申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。国内の低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の患者が受診する医療機関は、本疾患の治療や診断には高い専門性が要求されるため、大学病院や地域の中核病院の小児科、内科、あるいは泌尿器科（不妊外来）であることが一般的と考えられる。国内第Ⅲ相試験に参加した医療機関はこのような本疾患の治療に中心的な役割を果たしている医療機関であることから、当該治験の成績は実施医療機関の面からは国内患者全体への一般化が可能であると考えられる。

また、人口統計学的観点から、国内第Ⅲ相試験に登録された全 22 例の患者背景と、厚生労働省特定疾患対策研究事業 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「成人下垂体機能低下症の全国疫学調査成績」（p155-169）及び「疫学調査からみた成人下垂体機能低下症の臨床像」（p170-176）の調査結果と比較検討した。上記疫学調査の結果では、男性のゴナドトロピン分泌低下症の年齢分布は、20 歳代が最も多く、次いで 30 歳代が多かった。国内第Ⅲ相試験での患者の平均年齢は 31.2±8.2 歳で、22 例中 30 歳代が 11 例と最も多く、次いで 20 歳代が 5 例と、30 歳代及び 20 歳代の患者が多い傾向は疫学調査結果と類似していた。また、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の疾患因子については、国内第Ⅲ相試験における病因の内訳は、特発性が 18 例（81.8%）、脳器質病変による後天性が 2 例（9.1%）、Kallman 症候群が 2 例（9.1%）であったのに対し、上記疫学調査では、視床下部下垂体部腫瘍が最も多く約 50%を占めていた。この違いは、国内第Ⅲ相試験では、選択基準として脳器質病変を伴う場合、安全性の観点から原疾患が 1 年以上安定した状態にあるものに限定していたことによると考えられる。なお、疫学調査では、疾患の原因として 2 番目に多いものは特発性（24.9%）、3 番目は Kallman 症候群（3.8%）であり、この点は国内第Ⅲ相試験と類似していた。

以上から、国内第Ⅲ相試験の実施医療機関、患者背景などについて、間脳下垂体機能障害に関する調査研究班の調査と比較した結果、当該治験成績を日本国内の患者へ一般化す

ることは可能であると考えた。

以上の申請者の見解に対して機構は以下のように考える。国内第Ⅲ相試験の対象は上記疫学調査の結果と比較して特に脳器質病変の症例が少なく、国内の低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の原因疾患比率を反映していないと考える。しかしながら、脳器質病変の多くを占める視床下部下垂体部腫瘍は後天的に発症するものが多く、思春期以後の発症であれば本剤と hCG 製剤の併用療法の反応性が良いと考えられること、また、作用機序の面から脳器質病変においても有効性が推測できることから、本試験成績をもって低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症全体に対する有効性を推測することは可能であると考ええる。なお、脳器質病変を基礎疾患とする症例は、国内試験で 2 例及び海外試験で 4 例（米国試験 3 例、オーストラリア試験 1 例）みられ、本剤と hCG 製剤の併用療法はいずれも有効であった。

3) 安全性について

1) 脳器質病変を伴う患者における安全性

機構は、脳器質病変の原病に対する本剤と hCG の併用療法の安全性について、国内第Ⅲ相試験からの情報は限られており、十分な注意が必要であると考える。本剤の添付文書（案）では、禁忌として「下垂体腫瘍等の頭蓋内器官の腫瘍がある患者 [症状の再発又は悪化のおそれがある。]」とされていることから、機構は、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の原因の多くを占める脳器質病変を伴う患者に対する本剤と hCG の併用療法の適応に関して、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験にエントリーされた 2 例の脳器質病変は、鞍上部胚細胞種及び松果体腫瘍のそれぞれの既往であった。当該治験では、脳器質病変を有する場合は原疾患の再発も懸念されるため、選択基準に「脳器質病変を伴う低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者の場合は原疾患が 1 年以上安定した状態にある者」と設定した。添付文書（案）における禁忌の記載は、現に脳器質病変を有する患者を除外するために設けたものであり、海外においても、英国添付文書及び CSI においては視床下部及び下垂体に腫瘍がある患者は禁忌とされ、米国添付文書では下垂体腫瘍などの器質性頭蓋内病変がある患者は禁忌とされている。脳器質病変による低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症は本剤の適応と考えるが、現に脳器質病変を有する患者に対しては禁忌とすべきと判断した。禁忌の記載に関しては、「下垂体腫瘍等の頭蓋内器官の活動性の腫瘍がある患者 [症状の再発又は悪化のおそれがある。]」と変更したい（下線部追加）。

機構は、申請者の見解に対し、以下のように考える。脳器質病変により生じ、原病が現在完治している低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症を本剤と hCG の併用療法の禁忌としないことは妥当であると考える。一方、活動性の頭蓋内腫瘍患者を禁忌として除外する必要性も理解される。しかしながら、禁忌の表現に「活動性の」を記載した場合、腫瘍が存在しても活動性でない（安定している）場合は禁忌ではないという解釈も可能であるため、禁忌の表現として適切ではないと考える。対象疾患が稀少であるため、国内外の臨床試験並びに文献報告においても脳器質病変による本疾患に対するゴナドトロピン療法の安全性に関する情報は十分とは言えず、摘出術後などの残存腫瘍の活性化あるいは再発

の可能性をどのように評価するかは困難な問題であると考えられる。脳器質病変を伴う患者への本剤と hCG の併用療法については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

ii) 精索静脈瘤について

機構は、第Ⅲ相臨床試験で発現が見られた精索静脈瘤について、本剤及び hCG 製剤投与との関連性、発症機序及び臨床的重要性について説明し、注意喚起の必要性につい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。精索静脈瘤は、精索内の蔓状静脈叢が異常な膨張を呈した状態で、健常男性人口の 15%、また精子数の異常を伴う男性不妊症患者の 19~41% にみられる (Human Reproduction 7:473-481,2001)。第Ⅲ相臨床試験においては、国内第Ⅲ相試験 (IMP22696) で発現した 2 例を含め、100 例中 6 例 (前処置期間 1 例、治療期間 5 例) に精索静脈瘤の発現が認められた。

精索静脈瘤の発症機序は、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精巣の降下不全あるいは停留精巣の発症機序と関連している。低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症においては、視床下部・下垂体系が不活性でありアンドロゲンが生成されないため、胎児期 (妊娠後期) に正常な精巣降下がみられず、また、左腎と精巣静脈間の弁機能不全により精巣への静脈血の逆流と蔓状静脈叢の膨張をもたらすため、臨床的に精索静脈瘤と確認できると推定されている (Human Reproduction 7:473-481,2001)。

一般的に精索静脈瘤は、男性不妊症における精子数の減少との関連性が示唆されているが、必ずしも精索静脈瘤の回復が精子パラメータの改善を導くものではないという報告もある。また、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症において、停留精巣は最終精子数の低下に対する予測因子として認識されているが、精索静脈瘤が同様の意義を持つかどうかについては明らかではない。

精索静脈瘤の診断は視診・触診、超音波などにに基づき行われるが、精巣の発達が十分でない状態では精索静脈瘤の発見は困難であるといわれている。精索静脈瘤の発症と本剤及び hCG 製剤との関連性については現時点では十分に解明されていないものの、これらの薬剤を使用した治療により精巣容量の増大が認められることから、潜在していた精索静脈瘤が顕在化する可能性があると考えられる。

精索静脈瘤に対する注意喚起については、精索静脈瘤があらわれた場合、治療を要する可能性があることを考慮し、【使用上の注意】の重要な基本的注意の項に、以下のような記載 (下線部) を追加して注意喚起することとする。

ゴナール-f 75 皮下注、同 150 皮下注 (本剤)

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

1) 患者の選択

(3) 本剤と hCG 製剤の併用投与によって精巣が発達した際に精索静脈瘤があらわれることがあるので、注意深く観察すること。

プロファシー注 5000

【使用上の注意】

2.重要な基本的注意

2)低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の治療に際しては、次の点に留意すること。

(3)本剤の投与によって精巣が発達した際に精索静脈瘤があらわれることがあるので、注意深く観察すること。

機構は以上の申請者の回答を了承した。

4) 効能・効果について

機構は、本剤の申請において併用薬として同時に申請されている hCG 製剤（プロファシー注 5000）の既承認効能のうち「造精機能不全による男子不妊症」、「下垂体性男子性腺機能不全症（類宦官症）」及び「思春期遅発症」と本剤及びプロファシー注 5000 の申請効能「低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症」との疾患概念の関係について整理して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。「類宦官症」とは、何らかの原因により精巣からテストステロンの分泌が抑制されるために、思春期前におこる正常な性成熟がみられない状態の総称である。また、「思春期遅発症」とは、二次性徴の発現が通常予測される年齢においても見られないか、あるいは不十分であると考えられる状態を言う。従って、「類宦官症」及び「思春期遅発症」は、共に男児において性成熟がみられないという症状を呈する。この症状を惹起する原因は、精巣の形成や成熟障害による原発性精巣機能低下と、上位中枢（間脳、視床下部、下垂体）の障害による続発性精巣機能低下の二つに大別される。また、この症状を呈する男児が生殖可能な年齢に達し子供を望んだ場合、「造精機能不全による男子不妊症」と診断される。一方、「低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症」は「視床下部－下垂体系の機能低下に起因する性腺機能障害の総称」と定義され、様々な原因により GnRH やゴナドトロピン（FSH、LH）の分泌が低下することにより、二次性徴の発現不全に加え、精巣でのテストステロン分泌低下や精子形成障害をおこす疾患であり、上記の続発性精巣機能低下に該当する。以上から、「低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症」は、プロファシー注 5000 の既承認効能である「造精機能不全による男子不妊症」、「下垂体性男子性腺機能不全症（類宦官症）」及び「思春期遅発症」の効能の範疇（これらの原因疾患の一部）に位置付けられると考えられる。

以上の申請者の回答について機構は以下のように考える。「類宦官症」は、思春期前に精巣を摘除した場合（宦官症）と同様の症状を呈するものである。「類宦官症」あるいは「思春期遅発症」の原因を精巣そのものの障害による原発性精巣機能低下と、上位中枢の障害による続発性精巣機能低下に分けた場合、後者が「低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症」にあたるとする申請者の説明は妥当と考える。精巣の反応性が保たれている続発性精巣機能低下の病態でのみ本剤が有効であると考えられること及び既承認効能とは用法・用量が異なることから、既承認効能と疾患概念は重なるところはあるが、本剤及びプロファシー注 5000 について「低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症」関係の効能・効果を設定することは適切であると機構は判断し、申請者の説明を了承した。

機構は、本剤の海外での効能が hCG 製剤との併用療法として精子形成能の刺激・誘導、不妊の原因及び原疾患の要因についても言及しているのに対して、本邦における申請効能・効果は低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症全般に係る効能としている。この点について機構は、本剤の国内外での併用療法の位置付けの違いの有無、及び効能・効果を海外同様、本来的な効能・効果（不妊治療）に限定する必要性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。国内外での r-hFSH と hCG の併用療法の位置付けについて差異は無いものとする。欧州及び米国における当該疾患に関する本剤の適応症、並びに英国及び米国におけるプロファシー注の適応症は以下の通りである。

欧州及び米国における本剤の適応症

欧州：先天性又は後天性の低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症に対する精子形成の刺激

米国：不妊の原因が、精巣機能損傷に起因しない先天性又は後天性低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の精子形成能誘導

英国及び米国におけるプロファシー注の適応症

英国：男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症

米国：低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症（下垂体不全に続発する性腺機能低下症）

海外における効能・効果の表現は、本剤とプロファシー注で異なっており、精子形成能の刺激・誘導、不妊の原因及び原疾患の要因について言及しているのは本剤のみであり、プロファシー注では言及されていない。この差異の理由は、生殖能力（妊孕能）の獲得、すなわち精子形成には FSH と hCG の両者が主に関与しており、その前段階である身体と生殖器の発育及びその維持（性成熟）には hCG が主に関与しているためである。しかしながら、今回、本剤と同時に申請を行った皮下注でのプロファシー注の使用は、あくまで低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者における、本剤との併用による妊孕能の獲得にあることから、本剤及びプロファシー注の使用を本来の効能・効果（精子形成）に限定する必要があると考え、本剤及びプロファシー注の効能・効果を両者とも「低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症」から「低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導」に変更する（下線部追加）。

機構は、以上の申請者の見解を概ね了承するものであるが、効能・効果については専門協議による検討を踏まえて最終的に判断したい。

5) 用法・用量について

機構は、本申請効能・効果における本剤及び hCG 製剤による治療法は既に確立されているとして、用量設定試験（第Ⅱ相試験）は実施されなかったことから、申請用法・用量の設定根拠並びに国内外臨床試験における用法・用量が設定された経緯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。様々な原因による低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症に対する治療の反応性は、発症年齢が思春期の前であるか後であるか、治療前の精巣容量、ゴナドトロピンや GnRH 製剤による前治療の有無、停留精巣の有無、治療期間の長さ等の因子の影響を受けることが報告されている。したがって、これらの疾患の発現頻度が極めて低いことも考慮すると、同一の背景の患者を対象とした厳密な用量設定試験を実施することは困難である。

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の治療における用法・用量に関する文献報告としては以下のものがあげられる。

文献上の hMG 製剤の用法・用量

FSH を有効成分とする hMG 製剤に関しては、以下の報告がある。Saal らの報告 (Fertil Steril 56:319-324,1991) において、hMG の用量 (hCG 併用) は 225IU/週又は 450IU/週 (2~3 回分割、皮下) から投与開始し、症例により 750IU/週までの増量を行い、1~12 ヶ月の併用投与により 16 例中 14 例に精子形成が誘導されたとしている。また、精子形成能の正常化 (7 例) や精液の質の正常に近い改善 (2 例) には、5~41 ヶ月の併用療法が必要であったと報告している。このことより、妊孕能の獲得を希望する患者を対象とした場合、十分な投与期間を設定する必要があると考えられる。また、Finkel らは、hCG との併用にて hMG 75IU を週 3 回投与すると血中及び尿中 FSH レベルが通常正常範囲の下限値程度まで上昇するが、150IU を週 3 回投与すると正常範囲の中間値まで上昇すると報告している (N Engl J Med 313:651-655,1985)。Jones らは、hMG と hCG の併用投与において、妊娠を希望する患者 7 例に hMG を 37.5IU 1 日 2 回皮下投与 (525IU/週:高用量群)、性成熟のみを希望する患者 2 例には半量 (262.5IU/週:低用量群) を投与した結果、高用量群のうち治療前精巣容量が 4mL 以下であった患者 (4 例) の精巣容量 (平均) は 3.25mL から 12.2mL へ、低用量群 (2 例) においては 3.0mL から 7.5mL へ増大したと報告している (Clin Endocrinol 38:203-208,1993)。

これらの報告より、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の治療において、225~750IU/週の hMG 投与によって精子形成誘導が見られていること、また 150IU 週 3 回投与によって血中 FSH レベルを正常範囲内に維持することができることが示唆されていると考えられる。

文献上の hCG 製剤の用法・用量

Kallmann 症候群や単独性ゴナドトロピン欠損のような低ゴナドトロピン性類宦官症患者に対する治療方法について、Textbook of Endocrinology (6th Edition: Philadelphia, WB Saunders Co.,1981) において Bardin らは、hCG の用法・用量として 2,000~4,000IU 週 3 回を推奨しており、長期投与によってほとんどの患者でテストステロンレベルが正常化すると記載している。McClure らも、2,000IU の週 3 回投与が血中テストステロンレベルの正常化に対し通常効果的であると報告している (Urol Clin North Am 14:471-488,1987)。Bardin らは、嗅覚障害を伴う低ゴナドトロピン性性腺機能低下症患者に対し hCG を 2,000~12,000/週、3~8 ヶ月投与した結果、6 例中 4 例において何らかの臨床的改善が得られたと報告している (J Clin Invest 48:2046-2056,1969)。Ley らは、ゴナドトロピン欠損症患者 12 例に対し hCG を 1,500~2,000IU 週 3 回、1 例に対し 4,000IU 週 3 回を 3~24 ヶ月投与した結果、すべての患者でテストステロンレベルが正常あるいは正常範囲以上に増加した

と報告している (J Clin Endocrinol Metab 61:746-752,1985)。Finkel らは、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症患者に対し hCG 2,000IU 週 3 回投与した結果、治療開始 2 ヶ月間以内に 21 例中 18 例で血中テストステロンレベルが正常化し、その他の 3 例については、血中テストステロンレベルの正常化のために 1 回投与量を 2 例でそれぞれ 4,000IU、5,000IU へ増量、1 例で 1,250IU へ減量したと報告している (N Engl J Med 313:651-655,1985)。Mastrogiacomо らは、思春期前及び思春期後に発現した低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症 13 例に対し hCG 1,000IU 週 3 回と hMG 75IU 週 3 回とを併用し、テストステロンレベルに応じて 3 例は hCG を 2,000IU 週 2 回に、1 例は 2,000IU 週 3 回に増量し、全例において血中テストステロンレベルの正常化と二次性徴の成熟が認められたと報告している (Andrologia 23:285-289,1991)。

hCG 投与開始初期には、アンドロゲン欠損状態における過剰なエストロゲン反応により女性化乳房のような有害事象が発現することが知られている。Schopohl らは (Fertil Steril 56:1143-1150,1991)、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症 18 例に対し hCG 2,500IU 週 3 回から投与開始し、8 例にエストラジオールの高値がみられ、そのうち 5 例に女性化乳房が発現したが、hCG の減量によってエストラジオール値が正常化した後消失したと報告している。また、血中テストステロンレベルを正常域に保つために要した hCG の最少用量は 1,000IU 週 2 回であったと報告している。このことから、hCG は低用量から開始することが妥当であると考えられる。一方、Kirk らは、幼少期に特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を発現した患者は早期からの GnRH 欠損により重度の性腺機能低下を示し、そのため hCG 治療に対する反応性が低いことを示唆している (Clin Endocrinol 41:57-63,1994)。Saal らの報告では、16 例の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 (特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 8 例及び Kallmann 症候群 8 例) に対する hCG の用量は、hCG 単独投与では 1,500~10,000IU/週、hCG/hMG 併用療法時には 750~15,000IU/週 (2~3 回分割、皮下) の範囲であった (Fertil Steril 56:319-324,1991)。

これらの報告より、多くの報告では hCG の用量として、1,000~2,000IU 週 2~3 回を投与しており、反応性の低い患者に対しては 5,000IU 週 2~3 回の投与が必要であると考えられた。

申請用法・用量の設定

本剤の用法・用量については、FSH を有効成分とする hMG 製剤の文献報告を参考に、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症を対象とした海外 3 試験での開始時の用法・用量は 150IU を週 3 回投与とされた。さらに、欧州及び米国での試験では、患者個々の反応性 (精子数の程度) により用量の調整を行うこととし、欧州では最大 225IU まで、米国では最大 300IU まで投与可能とされた。これらの臨床試験の結果を踏まえ承認された本剤の用法・用量は、英国においては 150IU 週 3 回とされ、米国においては、150IU 週 3 回、無精子症が持続する場合、本剤の用量を最大で 300IU 週 3 回まで増量可能とされている。国内第Ⅲ相試験においては、米国で承認されている用法・用量を参考に、150IU を週 3 回、精子濃度の程度により 225IU ないしは 300IU を週 3 回投与することと設定し、これを申請用法・用量とした。

一方、欧州及びオーストラリアでの臨床試験における hCG 製剤の開始時の用法・用量は、hCG 投与に関する文献報告を参考に 2,000IU 週 2 回と設定され、血中テストステロン

を正常範囲内に維持するために調整可能とされた。英国において承認された用法・用量は、2,000IU 週 2 回から開始となっている。

その後、米国での臨床試験では、hCG の開始用量が高い場合、女性化乳房等の有害事象発生リスクが高くなると考えられたことから、1 回投与量を 1,000IU に減じ、一方、週あたりの投与回数を本剤と同程度とするため隔日投与とされた。米国における承認用法・用量は、1,000IU 週 3 回投与から開始し、血中テストステロン値によって、1,000～2,250IU を週 2～3 回の範囲で調整することが推奨されている。米国での承認における最大用量 2,250IU は米国での試験において投与された用量の最大量である。

国内第Ⅲ相試験における hCG 製剤の用法・用量では、米国において承認された用法・用量及び国内の既承認効能の用法・用量を参考に、1,000IU を週 3 回投与から開始し、血中テストステロンが正常範囲を維持できない場合は、1,000～5,000IU を週 2～3 回の範囲で調整することと設定した。最大用量は国内で承認されている hCG 製剤の効能効果「造精機能不全による男子不妊症」の最大用量に準じた。

機構は、以上の申請者の説明に対して以下のように考える。低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者の精子形成における治療反応性は、発症時期や前治療の有無などの様々な要因により大きく異なるため、症例毎の用量調節が必要となり、一律の用法・用量の決定試験は困難であるとの申請者の説明は理解し得る。hCG 製剤の開始用量に関しては、文献報告及び欧州での臨床試験に比して、米国試験及び国内試験で、女性化乳房などの副作用への配慮からやや減じられているものの、各臨床試験における有効性及び安全性の結果も考慮し、用法・用量の設定経緯は妥当であったと考える。また、本剤の用法・用量については、文献報告及び国内外第Ⅲ相試験でほぼ一致しており、第Ⅱ相試験の実施困難性を理解した上で、申請者の説明を了承し得るものとする。しかし、申請時用法・用量では併用投与開始や増量の基準は、用法・用量に関する使用上の注意に記載されているが、用法・用量としては設定されていないことから、機構は、精子形成が認められない場合の増量基準等についても用法・用量として規定すべきと考える。本剤の用法・用量については専門協議による検討を踏まえて最終的に判断したい。

6) 市販後調査について

機構は、本剤による治療の最終目的が妊孕性の獲得であることから、市販後調査において出生児の追跡調査を実施すべきと考え、この点について申請者の見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

出生児の追跡調査については、市販後調査の一環として以下の内容で実施する。

- 配偶者などに妊娠及び出産が確認された患者を対象として、患者及び配偶者などの合意が得られた場合、患者及び配偶者などのプライバシーの保護を最優先とし、国内第Ⅲ相試験で使用された調査項目について調査を行う。調査頻度は年に 1 度とし、出生児の発育に関しては、可能な限り最長 3 歳時まで実施する。

機構は、出生児の追跡調査の骨子については妥当なものとする。調査内容の詳細等については、専門協議の検討を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 承認審査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

薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律（平成 14 年法律第 96 号）附則第 16 条により、同法第 2 条の規定による改正前の薬事法（昭和第 35 年法律第 145 号）第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査が実施され、その結果、一部試験で試験計画書からの逸脱、有害事象の重症度判定の齟齬等が認められたが、重大な違反は認められなかったことから、機構としては、承認申請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、モニタリング及び監査の不備（以上治験依頼者）並びに治験実施体制の不備、個別症例における治験実施計画書からの逸脱（症例報告書と原資料の不整合、以上実施医療施設）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、承認申請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。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症に対する FSH 製剤及び hCG 製剤の併用投与の有効性は示されており、安全性については臨床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おり、本剤の承認は可能と考える。ただし、効能・効果、用法・用量及び市販後調査の内容等については専門協議における議論を踏まえて、さらに検討する必要がある。

審査報告 (2)

平成 17 年 11 月 9 日

1. 申請品目

- [販売名] ゴナール-f75 皮下注、同 150 皮下注
[一般名] ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え)
[申請者] セローノ・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 1 月 30 日 (輸入承認申請)

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。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 品質について

1) 生物由来原材料について

機構は、本剤の製造に用いられているカナダ産 FBS に関して、提出された資料 (ウシ胎児血清の分析証明書、カナダ農務省からの当該 FBS ロットの輸出許可証、当該 FBS ロットの原産地証明書)、BSE リスク評価値 (-9.6) 及び平成 16 年 2 月 18 日付け葉食発 0218004 号で WCB の製造に米国産 FBS を用いている場合は、当該製品の BSE に係る相対的なリスクからみて、当分の間、切り替えを猶予するとされていることから、現時点では本剤投与による BSE 感染リスクは低いと判断した。しかしながら、サイゼン等の既承認薬と同様に、WCB 製造時にカナダ産 FBS が使用されていること、感染リスクを完全に否定できないことを、添付文書の「使用上の注意」の重要な基本的注意に記載するよう申請者に求め、適切に対応された。

2) 糖鎖について

機構は、糖鎖マップに関する改められた規格 (面積百分率) の設定根拠となる試験成績及びその規格値の提示を求めた。

申請者は、原薬 ■■■ ロットの試験成績を提示し、その平均値±3SD (99%信頼区間) から規格値を設定すると回答した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3) 標準品及び標準物質について

機構は、①u-hFSH 国際標準品と r-hFSH 国際標準品の使い分け、②標準物質の変遷並びに③標準物質の更新方法及び管理項目について整理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。

①u-hFSH 国際標準品と r-hFSH 国際標準品の使い分け

平成 ■■ 年に調製した自家一次標準物質 RHSt ■■ r-hFSH (formulated) の標準品は u-hFSH 国際標準品 IS71/264 を用い、平成 ■■ 年に調製した自家常用標準物質 RHSt ■■ r-hFSH (formulated) では、r-hFSH が国際標準品として WHO に登録されたため、r-hFSH 国際標

準品 IS92/642 を用いた。今後は r-hFSH 国際標準品を用いる。

②標準物質の変遷

本剤の標準物質の定義は ICH-Q6B ガイドライン(平成 13 年 5 月 1 日付け医薬審発第 571 号)の定義とは異なり、本剤の自家一次標準物質とは初回に作製した自家標準物質を意味しており、この自家一次標準物質を製造ロットの品質管理で使用し、残り少なくなった時点で次に更新した自家標準物質を自家用標準物質とした。次回更新時には ICH ガイドライン等に合致する自家一次標準物質及び自家用標準物質を作製する(作製方法は③標準物質の更新方法についてを参照)。なお、初回標準物質から現在用いている標準物質までの経緯は以下の表の通りである。

標準物質の変遷

用途	平成 ■ 年	平成 ■ 年	平成 ■ 年
物理的・化学的試験	RHSt ■ r-hFSH (bulk) (自家一次標準物質)	⇒	RHSt ■ r-hFSH (bulk) (自家用標準物質) ⇒
生物学的活性試験及び製剤の ■■■■■ による確認試験	RHSt ■ r-hFSH (formulated) (自家一次標準物質)	⇒	RHSt ■ r-hFSH (formulated) (自家用標準物質) ⇒
ペプチドマップ	BFBA ■ 40 (自家用標準物質) ⇒		
たん白質量試験	RHSt ■ r-hFSH SE-HPLC (自家一次標準物質) RHSt ■ r-hFSH HPLC (自家用標準物質) ⇒		

各用途の原器には、物理的・化学的試験用標準物質では本剤の開発初期に確立された暫定的自家標準物質(原薬:ロットA(*))、生物学的活性試験及び製剤の ■■■■■ による確認試験用標準物質では国際標準品、ペプチドマップ及びたん白質量試験用標準物質では物理的・化学的試験用標準物質 RHSt ■ r-hFSH (bulk) が用いられた。国際標準品には前述の通り u-hFSH 及び r-hFSH 国際標準品が存在するが、RHSt ■ r-hFSH (formulated) 作製時には u-hFSH 国際標準品を用い、RHSt ■ r-hFSH (formulated) 作製時には r-hFSH 国際標準品が用いられた。

各標準物質はこれら標準品あるいは各標準物質を対照として評価され、それを原器として継代された。すなわち物理的・化学的試験用の標準物質は、平成 ■ 年に RHSt ■ r-hFSH (bulk) が作製され、それを原器に平成 ■ 年に RHSt ■ r-hFSH (bulk)、生物学的活性試験及び製剤の ■■■■■ による確認試験用の標準物質は平成 ■ 年に RHSt ■ r-hFSH (formulated) が作製され、それを原器に平成 ■ 年に RHSt ■ r-hFSH (formulated)、たん白質量試験用標準物質は平成 ■ 年に RHSt ■ r-hFSH SE-HPLC が作製され、それを原器に同年に RHSt ■ r-hFSH HPLC が作製された。

③自家一次標準物質及び自家常用標準物質の更新方法及び管理項目

原薬又は製剤（凍結乾燥品）を小分けし、 -20°C 以下（原薬）又は -80°C （製剤）で保存し、自家一次標準物質又は自家常用標準物質とする。自家一次標準物質の管理項目は以下の通りである。原薬又は製剤（製剤を標準物質とする場合）の規格及び試験方法を管理基準とし、これに適合するほか、アミノ酸配列分析（判定基準： 95% 以上が cDNA から予想されるアミノ酸配列と一致）、翻訳後修飾分析（糖鎖マップ等）（判定基準：更新前の自家一次標準物質と同様）、分子量測定（判定基準：更新前の自家一次標準物質と同様）、たんぱく質量測定（定量的アミノ酸分析等）及び生物活性測定を行う。なお、製剤を自家一次標準物質とする場合、その原材料の原薬は更新時点の原薬の規格及び試験方法に適合することに加え、自家一次標準物質を物理的・化学的試験のために用いる場合は、アミノ酸配列分析、翻訳後修飾分析、たんぱく質量測定及び分子量測定を行う（判定基準：同上）。

自家常用標準物質の管理項目は以下の通りである。原薬又は製剤（製剤を標準物質とする場合）の規格及び試験方法を管理基準とし、これに適合するほか生物活性測定等を行う。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4) 原薬の保存容器について

機構は、原薬の保存容器の材質をポリエチレンからポリカーボネートに変更した後の安定性試験成績の提出を求めたところ、現時点までに得られた原薬 2 ロットの安定性モニタリングの試験成績（52 週目まで）が提出された。試験項目には規格試験項目のほか、力価試験（生物活性）が設定されている。

機構は、容器変更後の試験成績は pH が経時的に低下していることから、今後も pH が低下するのであれば、原薬の保存方法を改めるよう申請者に求めた。

申請者は、次回測定点（104 週目）でも pH の低下傾向が観察されるようであれば、保存容器を変更する。なお、ポリカーボネート容器で保存した原薬を用いて製造した製剤の安定性試験を行っていないが、製剤は緩衝剤を含有することから、原薬の pH 変動の影響はないと考えたと回答した。

機構は、原薬の保存容器が不適当であると判断された場合の対策を申請者に求めたところ、ポリカーボネート容器に保存した原薬の長期保存試験成績が 52 週目まで規格内であることから、その有効期限は当面 1 年とし、今後の安定性モニタリングで漸次有効期間を延長し、最終的に 3 年とする。なお、測定結果が規格外になるような pH 低下傾向が確認された場合は原薬の保存容器をポリエチレン容器に戻し、有効期間を 3 年とし、さらに、ポリカーボネート容器で保存される原薬の有効期間は、安定性の確認された期間とすると回答した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5) 長期安定性試験中に原薬の比活性が一過性に規格値から外れたことについて

機構は、安定性試験に用いた 4 ロット中 1 ロットが規格値を外れているにも関わらず本原薬は安定であると結論付けられていることについて、専門委員に意見を求めた。

専門委員の意見は以下の通りであった。試験の精度からすると測定上の誤差により値が

規格値より下回ることは予想でき、また、活性低下に一定の傾向は見られない。データとしては完全ではないが、規格値の変更（規格幅を広げる）を求めることは大局的な見地から妥当ではない。

機構は、専門委員からの意見も踏まえ、申請者の回答を了承した。

(2) 効能・効果について

申請時効能・効果は、「低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症」であったが、FSH（ゴナール-f75皮下注等）及びhCG（プロファシー注5000）の併用による治療の目的は、「低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症」の性成熟のみではなく、妊孕性の獲得にあり、効能・効果を「低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導」とすることは専門委員より支持された。

(3) 用法・用量について

専門委員より、本剤の投与量の増量と有効性との関係について、国内臨床試験では本剤300IU×3/週の投与経験がないことを踏まえた上で、国内の患者に対し、300IU×3/週まで増量することの意義について示す必要があるのではないかとの意見が出された。

機構は、以上の意見を踏まえ、国内外4試験について、投与量を増加して有効性が認められた症例、増加したにもかかわらず有効性が認められなかった症例に関し、個々の症例毎に患者背景や本剤及びプロファシー注5000の用法・用量を示し、どのような症例で本剤の増量により有効性が見られるのかを考察し、国内第Ⅲ相試験では本剤300IU×3/週の投与経験がないことを踏まえた上で、本剤を300IU×3/週まで増量する必要性について説明を求めた。また、国内外4試験における無効例（治療期間中無精子であった症例）の年齢、前治療の種類・期間等も含めた患者背景を示し、無効であった原因を考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。国内外4試験で、本剤を投与された患者81例のうち27例が開始用量から増量され、そのうち23例は増量により精子形成が認められ、18例が有効性主要評価項目である精子濃度 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$ に到達した。また、増量を行った27例のうち4例は増量後も無精子のままであった。増量された27例に関し、有効性に関する検討を行ったが、解析対象集団は27例と少なく、有意差が認められた因子はなかった。個々の症例の観察を基に考察を行ったところ、本剤を増量した患者は、すべて特発性低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症あるいはKallmann症候群であり、後天性低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症には増量した症例はなかった。試験開始時の平均精巣容量が小さいことは、低い反応性となりうることを推察され、このことは文献でも報告されている。また、前処置期間において、血清中テストステロン濃度を正常範囲内に維持するため、高用量のhCGが必要とされる場合も考えられる。国内外4試験において、18カ月のr-hFSH/hCG併用療法を完了したにもかかわらず精子形成が確認されなかった7例について、その原因を検討したが、重度のGnRH欠損を有する特発性低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症又はKallmann症候群であること、精巣容量が小さいこと、ゴナドトロピンによる前治療歴が無いこと等の共通因子を有していたものの、これらの因子を有しながら精子形成に達した症例が存在していることから、原因を説明することは困難である。海外3試験で300IU×3/週を超えて増量された8例（いずれも1,050IU/週、6例に精子形成有、5例が

有効性主要評価項目基準値に到達)について検討したが、増量に反応を示す患者群を特定することは困難である。したがって、どのような患者が無精子のままであったか特定することは困難であるが、増量により精子形成が誘導される可能性がさらに高まり、また、用量調整による安全性上の問題はないと考えられ、r-hFSH/hCG 併用療法を行う際に、反応が遅い、あるいは弱いと思われる患者に対し本剤の増量を行うことは意義があるものと考ええる。

機構は、用法・用量に関する使用上の注意としている増量に関する記載を含めて用法・用量を設定すること、また、用法・用量に関する使用上の注意として、併用する hCG 製剤については皮下投与による場合の国内臨床試験成績がある旨を記載することを求めた。

申請者は、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の記載について、機構の指摘を踏まえて修正する旨回答した。

機構は、設定された本剤の用法・用量は妥当であると判断した。

(4) 投与開始年齢及び投与期間について

専門委員から、r-hFSH/hCG 併用療法は長期間実施される可能性があるが、本剤が長期投与された場合の有効性及び安全性に関するデータ及び考察は不十分との意見が出された。

機構は、以上の意見を踏まえ、国内第Ⅲ相試験での対象患者を16歳以上と設定した理由及び市販後の臨床現場において想定される併用療法の開始年齢について、r-hFSH/hCG 併用療法を実施した場合に想定される治療経過について、r-hFSH/hCG 併用療法の開始時期と妊孕能の獲得との関係について、r-hFSH/hCG 併用療法を長期に亘って継続した場合の有効性の変化について、r-hFSH/hCG 併用療法を長期に亘って継続した場合の安全性について、並びにFSHとhCGの併用を複数回行った動物実験データ等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相試験における対象年齢を16歳以上と設定した理由は、国内におけるr-hFSH/hCG 併用療法の医療上のニーズを考慮し、一般的に同意能力があるとされている16歳を年齢の下限と設定した。低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者におけるr-hFSH/hCG 併用療法の目的は、妊孕能の獲得あるいは思春期の開始時期における身体的、性的及び性心理学的な成熟の獲得であるが、16歳以上の低年齢の低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者は生殖機能の正常化と精巣発達の誘導を主目的として、また、より高年齢の低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者は精子形成の誘導と妊孕能の獲得を主目的としてゴナドトロピン療法を行っていることが示唆される。公表文献からは、低年齢の低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者は、生殖機能の正常化と精巣の発達のために、最初のサイクルで5.5~18ヵ月のゴナドトロピン療法を受けていることが示唆され、その後、妊孕能の獲得のためにゴナドトロピン療法を再び受けるものと思われる。維持療法の期間の長さについては特段の目安はなく、患者の挙児希望の状況によるものと思われる。2回目以降の治療サイクルではhCG導入相がなく、初回の治療サイクルよりも期間が短くなると考えられる。

r-hFSH/hCG 併用療法の開始時期と有効性(妊孕能の獲得)との関係について、文献調査等を行ったがエビデンスは得られなかった。

r-hFSH/hCG 併用療法の長期継続に伴う有効性の変化について、*in vitro* でラットの FSH 受容体のダウンレギュレーションが生じるとの報告はあるが、ラットでダウンレギュレーションを調節する遺伝子はヒトには存在しないとされている。細胞については、更に、FSH の長期曝露により FSH の受容体レベルで臨床的に意義のあるダウンレギュレーションが発生するという証拠は得られていない。文献においても、r-hFSH/hCG 併用療法の長期継続に伴う精子数の減少、又は同様の効果を維持するために増量を必要とするような報告はみられず、薬剤の効果減少を示す傾向はなかった。

hCG 及び r-hFSH を併用投与した動物における長期安全性試験は実施されていないが、動物では抗体が産生されるために、動物での試験からは、現在得られている以上の情報は得られないと考える。欧州での臨床試験 (GF5844) においては安全性に関する追跡調査が試験終了後 5 年間実施されたが、長期安全性に関する問題は認められていない。臨床試験に組み入れられた合計 100 例のうち 81 例が平均投与期間 17 ヶ月以上の間 r-hFSH による治療を受けており、長期投与に伴う安全性に関する問題はみられていない。また、海外市販後調査においても、長期投与に伴う安全性に問題は認められていない。なお、長期又は反復投与した場合の r-hFSH/hCG 併用療法の安全性について長期継続投与試験を実施中であり、さらに、r-hFSH/hCG 併用療法を実施する男性患者における適切な安全性情報を得るために市販後調査を実施する予定である。(「(6) 市販後の調査の計画について」参照) 機構は、申請者の説明を了承した。

(5) 脳器質病変に関連した禁忌の表現について

専門委員から、脳器質病変を伴う患者に対する本剤と hCG 製剤との併用療法について、本剤投与により下垂体腫瘍等が悪化・再発した症例に関し、文献報告も含めて調査し、本剤の下垂体腫瘍等に対する影響について考察すべきとの意見があり、機構は、申請者に対応を求めた。

申請者は以下のように回答した。FSH 及び類薬による下垂体腫瘍等への直接的な作用について示唆する文献は見出せなかった。r-hFSH/hCG 併用療法が下垂体に影響を及ぼすとしても、その影響は間接的なものであると考える。また、国内外で実施した 4 試験において、6 例の患者が下垂体又は他の頭蓋内腫瘍の既往を有していたが、r-hFSH/hCG 併用療法中に腫瘍の状態に変化が認められた症例はなかった。以上のことから、安定している下垂体腫瘍又は他の頭蓋内腫瘍を合併している低ゴナドトロピン男子性腺機能低下症患者に対する r-hFSH/hCG 併用療法には安全性上の問題はないものとする。しかしながら、このような安定した腫瘍に対する通常の診療において行われる定期的な検査は必要であると考えられ、以上を踏まえて、「使用上の注意」の「1.重要な基本的注意」の項に、下垂体又は視床下部に腫瘍のある患者に本剤を投与する場合には、定期的に CT 又は MRI 検査を実施し、症状の再発又は悪化が認められた場合にはゴナドトロピン製剤による治療を中止する旨を追加する。なお、現に下垂体腫瘍等の頭蓋内器官の活動性の腫瘍がある患者は禁忌とする。また、腫瘍が存在しているものの症状が安定している患者に、本剤が投与された場合の情報を市販後に収集する。(「(6) 市販後の調査の計画について」参照)

機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

(6) 市販後の調査の計画について

専門委員より、出生児の追跡調査について目標症例数を明示する必要がある、患者及びパートナーのプライバシーの問題を十分に考慮すべきである、及び出産が成立し本剤の投与を終了するのであれば投与終了後の患者の追跡調査も必要である等の意見が出された。

以上の意見を踏まえ、機構は、出生児の追跡調査について、調査期間、調査方法、目標症例数等について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。目標症例数は、実施可能性を考慮して、出生児（零歳児）を■例以上とし、5年目の安全性定期報告までに収集できた症例数、及び同意取得率を基に最長3年までの出生児調査の目標症例数を設定したいと考えている。入手した情報のみでは個人の特定ができないよう患者、パートナー及び出生児のプライバシー保護に関しては、生年月日は年月までとし、イニシャルは情報収集しない予定である。

機構は、追跡調査及び長期投与での安全性や脳器質病変を伴う患者における安全性の検討も含めた市販後調査全体の骨子を示すことを求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤は希少疾病用医薬品であることから、本剤が投与された全例を調査対象として市販後調査を実施する計画である。市販後調査は、全体として次の構成で実施する予定である。

- ①本剤及びプロファシー注 5000 の適正使用を推進するとともに、各薬剤の投与初期での安全性を把握するための直後調査
- ②安全性と有効性を把握するための出生児の追跡も含めた使用成績調査
- ③本剤とプロファシー注 5000 の併用、もしくはプロファシー注 5000 が長期に使用される可能性があることから、長期投与例における安全性と有効性を把握するための特定使用成績調査

その他、市販後に安全性及び有効性に関する問題が生じた場合には、別途特定使用成績調査を計画し、その問題の解決に努める。

また、患者背景として、「下垂体または視床下部領域の腫瘍の既往/合併」を調査し、安全性の指標として、下垂体または視床下部腫瘍の既往患者もしくは腫瘍を有する患者に対しては、「症状の悪化」を確認することとした。更に、重点項目に記載しているように、悪化・増悪・再燃・再発があった場合は、重篤な有害事象例として臨床症状・治療・薬剤との因果関係・転帰を収集することとする。

機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

(7) 在宅自己注射について

専門委員から、在宅自己注射を実施するにあたっては、適正な使用のための対応が必要との意見が出された。

機構は、以上の意見を踏まえ、患者向けの「在宅自己注射の説明書」(案)に加え、適正な使用を行うための対応について申請者に説明を求めた。

申請者は、患者向けの「在宅自己注射の説明書」(案)を提出するとともに以下のように回答した。治験における在宅治療のマネージメントを参考として、「在宅自己注射の説明書」、本剤とプロファシー注の取り違えを防ぐための「薬剤識別シール」、薬剤投与量の理解を容易にするための「注射液量：IU換算表」、及び患者のコンプライアンスを確認す

るための「注射記録」を作成して各医療施設に配布するとともに、各医療施設の自己注射指導担当者に在宅注射指導に関する情報を伝達する予定である。また、医療廃棄物については、各医療施設で確実に廃棄できるように、患者への「廃棄容器」の配布を検討している。

機構は、添付文書（案）の自己注射に関する記載について、他の自己注射製剤の添付文書も参考にした上で再検討するよう求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえて、添付文書（案）の使用上の注意の重要な基本的注意中に在宅自己注射に関する注意事項の記載を整備する旨回答した。

機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

(8) 審査報告書 (1) の訂正

審査報告書 (1) を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

6 頁 39 行目 22,691.09 → 22,690.76

6 頁 40 行目 分子量 10,206.67 → 分子量 10,205.67

7 頁 15 行目 [] → []

7 頁 23 行目 (倍加レベル []) → (生産培養後、更に倍加レベル [] に相当する期間培養された)

8 頁 8 行目 r-hFSH 生産性及び細胞生存率について → 細胞生存率について

8 頁 31 行目、9 頁 3 行目、4 行目、5 行目 [] → []

9 頁 40 行目 サブユニットの分離 → 液体クロマトグラフパターン

9 頁 41 行目 酵素免疫測定法 (ELISA) → 酵素免疫測定法

10 頁 13 行目 に分離し、陰イオン交換クロマトグラフィで糖鎖組成分析及び → に分離した後、化学的加水分解及び陰イオン交換クロマトグラフィによる糖組成分析、及び

11 頁 1 行目 不純物_{F(*)}は検出限界 ([] ppm) → 不純物_{F(*)}は許容限界 ([] ppm)

11 頁 10 行目 は約 20 ロットの陰性データの → 、異常毒性試験は陰性データの

11 頁 11 行目 異常毒性試験、エンドトキシン試験、 → エンドトキシン試験、

12 頁 31 行目 設定するために用いられる。 → 設定するために用いられた。

14 頁 2 行目 ペプチドマップ及び糖鎖は → ペプチドマップ及び糖鎖マップは

15 頁 27 行目 比活性 [] ~ [] IU/mg を → 比活性 [] ~ [] IU/mg を

17 頁 31 行目 現時点では 3 種類の自家一次標準物質を用いるが、次回の更新時には物理化学試験用と SE-HPLC によるたん白質量試験用の 2 種類の → 結果として 3 種類の自家一次標準物質が存在したが、次回の更新時にはすべての

18 頁 27 行目 たん白質量 (ローリー法) → たん白質量 (ローリー法又は SE-HPLC)

18 頁 29 行目 及び酸化体について測定され、 → 及び酸化体等について測定され、

21 頁 3 行目 本剤 10IU と GnRH 拮抗剤を 1~4 週間皮下投与することにより、 → 本剤 10IU を 1~4 週間皮下投与することにより、同時に投与された GnRH 拮抗剤による、

21 頁 4 行目 減少が完全に → 減少が、完全に

- 21 頁 6 行目、29 行目、30 行目 ライディヒ細胞 → ライディッヒ細胞
- 21 頁 12 行目 絶対容積は有意に → 絶対容積が有意に
- 21 頁 15 行目 、成熟期まで持続したことが示唆され → (削除)
- 21 頁 18 行目 成熟 (90~100 日齢) → 成熟 (90~110 日齢)
- 21 頁 20 行目 投与前値まで → GnRH 免疫原投与前値まで
- 21 頁 22 行目 までの精子成熟数は増加 → まで成熟した精子数は増加
- 21 頁 22 行目 の回復には → 回復しておらず、そのためには
- 21 頁 29 行目 取り込みが → 取り込みの増加が
- 21 頁 31 行目 マクロファージで標識細胞指数 → マクロファージでの標識細胞指数
- 22 頁 9 行目 卵巣重量の → その結果、卵巣重量の
- 22 頁 31 行目 u-hFSH(*) の報告と差が → u-hFSH(*) の報告と有意差が
- 24 頁 11 行目 7 週齢 SD 系雄性ラット (n=5) → 7 週齢 SD 系雄性ラット (n=6)
- 24 頁 33 行目 減数分裂回数 → 減数分裂数
- 25 頁 14 行目 以下のように回答した → 以下のように回答した。
- 25 頁 37 行目 6.86mIU/mL、 → 16.86mIU/mL、
- 26 頁 12 行目 約 19hr 及び約 20hr であり、 → 約 19hr 及び約 21hr であり、
- 26 頁 27 行目 検出限界以下であった。 → 定量限界以下であった。
- 26 頁 30 行目 ¹²⁵I-r-hFSH 及び → 血漿中 ¹²⁵I-r-hFSH 及び
- 26 頁 33 行目 血漿中には完全な ¹²⁵I-r-hFSH → 血漿中には ¹²⁵I-r-hFSH
- 26 頁 35 行目、40 行目 24 時間の尿中排泄率 → 24 時間の原体の尿中排泄率
- 26 頁 38 行目 示したのち消失し、 → 示したのち低下し、
- 27 頁 2 行目 IEMA 法による測定では RIA 法の場合と比較して → (削除)
- 27 頁 6 行目 文献を調査された。 → 文献が調査された。
- 28 頁 31 行目 (本薬 300、1000IU/kg/日、 → (本薬 300、1,000IU/kg/日、
- 28 頁 33 行目 52 週間投与試験 → 雄 52 週間投与試験
- 29 頁 7 行目 (Seg. II) → (Seg. III)、 (Seg. III) → (Seg. II)
- 33 頁 1 行目、5 行目 悪心 (2 例 2 件) → 倦怠感 (2 例 2 件)
- 33 頁 8 行目 有害事象 → 本剤との因果関係が否定できない有害事象
- 33 頁 32 行目 14 例中 10 例 (71%) → 14 例中 10 例 (71.4%)
- 34 頁 36 行目 男性性腺機能低下症 → 男子性腺機能低下症
- 34 頁 39 行目 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 → 最終成績が平成 ■年 ■月 ■日に追加提出された
- 35 頁 4 行目 血清中テストステロンが正常範囲に → 投与 8 及び 12 週目に実施する内
分泌検査において、血中テストステロンが連続して正常範囲に
- 35 頁 12 行目 有効性解析対象 (FAS/PPS) → 有効性解析対象 (FAS)
- 35 頁 17 行目、30 行目 追加成績提出時点 (平成 ■年 ■月 ■日) → 最終成績提出時
点 (平成 ■年 ■月 ■日)
- 36 頁 2 行目 精子濃度 (×10⁶) → 精子濃度 (×10⁶/mL)
- 36 頁 2 行目 精子濃度 (72 週目) 16.5±23.3 → 精子濃度 (72 週目) 16.5±22.6
- 37 頁 8 行目 210 回 (範囲 132~225 回)、216 回 → 216 回 (範囲 132~225 回)、210

回

37 頁 9 行目 72.1 週 → 72.2 週

37 頁 25 行目 は、前処置期間中に 14 件、治療期間中に 8 件 → のうち有害事象と判断されたものは、前処置期間中に 14 件、治療期間中に 10 件

37 頁 32 行目 18 例中 6 例 → 18 例中 5 例

37 頁 34 行目 (患者 No.03-15 → (患者 No.03-15))

37 頁 36 行目 6 例にアナフィラキシー → 5 例にアナフィラキシー

39 頁 6 行目 4mL 未満 → 4mL 以下

39 頁 17 行目 欧州 2,000IU、オーストラリア：2,000IU、米国：2,250IU) → 欧州、オーストラリア：10,000IU、米国：5,000IU)

40 頁 7 行目 有害事象は 8 例 (25.0%) 14 件 → 有害事象は 9 例 (28.1%) 15 件

40 頁 38 行目、39 行目 傾眠 → 不眠症

42 頁 2 行目 男性機能低下症 → 男子性腺機能低下症

44 頁 4 行目 精子産生 (精子濃度 $>0 \times 10^6 / \text{mL}$) → 精子産生 (精子濃度 $\geq 1 \times 10^6 / \text{mL}$)

51 頁 8 行目 の最大量である。 → を参考に設定されたものである。

以下の用語を変更する

睾丸痛 → 精巣痛

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記のように効能・効果及び用法・用量を変更し、承認条件を付した上で、本剤を承認して差し支えないと判断した。

なお、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希少疾病用医薬品に該当することから 10 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] 低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導

[用法・用量] 本剤は hCG (胎盤性性腺刺激ホルモン) 製剤と併用投与する。

hCG 製剤の投与により、血中テストステロン値が正常範囲内にあること及び無精子であることを確認した後に、ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) として 1 回 150IU を 1 週 3 回皮下投与する。精子形成の誘導が認められない場合には、本剤の用量を 1 回に最大 300IU、1 週 3 回を限度として適宜増量する。

[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、市販後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。