

審査報告書

平成 31 年 1 月 18 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] ①ゴナールエフ皮下注用 75 及び同皮下注用 150
②ゴナールエフ皮下注ペン 300、同皮下注ペン 450 及び同皮下注ペン 900
- [一 般 名] ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] メルクセローノ株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 3 月 29 日
- [剤形・含量] ①1 バイアル中にホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）6 µg 又は 12 µg を含有する凍結乾燥注射剤
②1 製剤中にホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）22.23 µg、33.34 µg 又は 66.69 µg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
- [特 記 事 項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号）に基づく申請
- [審査担当部] 新薬審査第二部
- [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の「生殖補助医療における調節卵巣刺激」に用いた際の有効性及び安全性並びに申請用法で「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」に用いた際の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

生殖補助医療における調節卵巣刺激

視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発
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

（下線部追加）

[用法及び用量]

調節卵巣刺激には、ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）として通常 150 又は 225 IU を月経周期 2 日目又は 3 日目から 1 日 1 回皮下投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 IU を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。本剤の最終投与後、卵胞最終成熟を誘発する

ために hCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤を投与する。

排卵誘発には、ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）として通常 1 回 75 IU を連日皮下投与する。卵胞の発育の程度を観察しながら適宜用量を調節し、主席卵胞の十分な発育が確認された後、hCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤を投与し排卵を誘起する。

精子形成の誘導には、本剤は hCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤と併用投与する。

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

（下線部追加、取消線部削除）

審査報告 (1)

平成 30 年 12 月 13 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ①ゴナールエフ皮下注用 75 及び同皮下注用 150
②ゴナールエフ皮下注ペン 300、同皮下注ペン 450 及び同皮下注ペン 900
- [一 般 名] ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] メルクセローノ株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 3 月 29 日
- [剤形・含量] ①1 バイアル中にホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）6 µg 又は 12 µg を含有する凍結乾燥注射剤
②1 製剤中にホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）22.23 µg、33.34 µg 又は 66.69 µg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

生殖補助医療における調節卵巣刺激

視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発
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

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

調節卵巣刺激には、ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）として通常 150 又は 225 IU を治療周期 2 日目又は 3 日目から 1 日 1 回皮下投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 IU を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。本剤の最終投与後、卵胞最終成熟を誘発するために hCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤を投与する。

排卵誘発には、ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）として通常 1 回 75 IU を連日皮下投与する。卵胞の発育の程度を観察しながら適宜用量を調節し、主席卵胞の十分な発育が確認された後、hCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤を投与し排卵を誘起する。

精子形成の誘導には、本剤は hCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤と併用投与する。

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

(下線部追加、取消線部削除)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	37
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	37

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、チャイニーズハムスター卵巢由来細胞株を用いて製造される r-hFSH 製剤である。本邦において、本薬は 2006 年 1 月に「MHH における精子形成の誘導」の効能・効果で承認され、2009 年 7 月に「視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巢症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発」の効能・効果が追加承認されている。

海外において、本薬は 1995 年に「ART における COS」の効能・効果で承認され、2018 年 11 月現在、121 の国又は地域で承認を取得しており、承認内容に関する情報がある 110 の国又は地域のうち、ART における COS の効能・効果では日本を除く 109 の国又は地域で、MHH における精子形成の誘導の効能・効果では 97 の国又は地域で承認を取得している。

申請者は、本剤の「ART における COS」の効能追加及び「MHH における精子形成の誘導」の用法変更について、欧米の承認状況、海外で実施された臨床試験の成績並びに国内外の診療ガイドライン、成書及び公表文献等に基づき検討した結果、いずれも医学薬学上公知であると判断し、今般、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号）に基づき、新たな臨床試験を実施することなく、これらの変更のための承認事項一部承認申請を行った。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請にあたり、新たな試験成績は提出されていない。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の ART における COS に関する薬理作用について、以下のように説明した。本剤の初回承認申請時に本薬がサルにおける卵胞発育を促すこと等を示した試験成績を提出した。既承認効能・効果である排卵誘発は単一卵胞の発育を目的としており、その場合には最も感受性の高い卵胞の閾値を上回り、かつ E₂ 及びインヒビンの正常な負のフィードバック機構に影響しない程度に FSH 濃度を維持する必要がある。一方、今回の申請効能・効果である ART における COS ではより多くの成熟卵胞を採卵するために複数卵胞の発育を目的としており、その場合には最も大きな卵胞が発育した後も FSH 濃度を高濃度に維持し、他の卵胞を継続的に発育させる必要がある（Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1993;7(2):297-308）。したがって、既承認効能・効果である排卵誘発と ART における COS では、本薬の投与量の違いにより得られる成熟卵胞数に違いはあるが、いずれの効能・効果も本薬の卵胞発育の促進作用に基づくものであり、既承認効能・効果における承認申請時に提出した試験成績から ART における COS に関する本薬の薬理的な観点での効力は示されていると考える。

機構は、本申請にあたり新たな薬理試験成績が提出されていないが、申請者の説明を踏まえると、既承認効能・効果である排卵誘発を目的に使用する場合よりも本薬を高用量投与することで複数卵胞発育が促されることが推定できるものと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に

評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 健康成人女性を対象とした海外臨床試験（EMR200031-002 試験）

下垂体をダウンレギュレートし、内因性の FSH 及び LH の分泌を抑制した閉経前の健康白人女性 16 例を対象に、r-hFSH と r-hLH を 2 : 1 の比で配合した製剤（PERGOVERIS、国内未承認）を用いて r-hFSH 300、450 及び 900 IU を単回皮下投与したときの r-hFSH の薬物動態を検討する目的で、6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日間以上）。各投与量で PERGOVERIS を単回皮下投与したときの r-hFSH の薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。

表 1 r-hFSH の薬物動態パラメータ

投与量 (IU)	例数	$t_{\max}^a$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	$C_{\max}$ (IU/L)	AUC_{0-t} (h·IU/L)	$AUC_{0-\infty}$ (h·IU/L)
300	16	12	39.83 (18.9)	0.462 (19.0)	9.188 (33.3)	595.7 (20.7)	648.6 (19.0)
450	16	12	39.06 (12.2)	0.459 (13.4)	14.202 (23.4)	922.1 (13.0)	981.9 (13.4)
900	16	16.5	36.32 (10.4)	0.466 (18.9)	29.359 (21.9)	1840.2 (19.0)	1933.0 (18.9)

幾何平均値（変動係数%）

a：中央値

6.2 生物学的同等性試験（EMR200061-004 試験）

下垂体をダウンレギュレートした閉経前の健康白人女性 42 例を対象に、PERGOVERIS（r-hFSH 及び r-hLH としてそれぞれ 900 及び 450 IU）の皮下投与時と本剤 900 IU 及び r-hLH 製剤 450 IU の併用皮下投与時における r-hFSH 及び r-hLH の薬物動態を比較する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日間以上）。

PERGOVERIS 投与時に対する本剤及び r-hLH 製剤併用投与時の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比 [90%CI] は、r-hFSH ではそれぞれ 0.98 [0.94, 1.03] 及び 0.99 [0.96, 1.03]、r-hLH ではそれぞれ 0.94 [0.88, 0.99] 及び 0.96 [0.91, 1.02] であった。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、ART における COS に係る申請用法・用量の 1 日用量の上限は、既承認用法・用量の上限よりも高い 450 IU/日と設定し、本薬を 450 IU/日までの用量で皮下投与したときの薬物動態について、以下のように説明した。1 回 300 IU/日を超える用量で本剤を単独で皮下投与したときの薬物動態を検討した試験成績は得られていないが、以下の点を踏まえると、下垂体をダウンレギュレートした閉経前の健康白人女性に、PERGOVERIS を用いて r-hFSH 300、450 及び 900 IU を単回皮下投与したときの薬物動態を検討した EMR200031-002 試験の結果から、本剤単独で 900 IU/日までの用量を皮下投与したときの薬物動態を推定することは可能と考える。

- PERGOVERIS に含まれる r-hFSH の原薬は、本剤に含まれる原薬と同一であること。
- EMR200031-002 試験において、PERGOVERIS を用いて r-hFSH 300 IU を単回皮下投与したときの r-hFSH の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} （表 1）は、本剤 300 IU を単回皮下投与したときの $C_{\max}$ （7.7～8.5 IU/L）

及び AUC_{0-t} (515~572 h·IU/L) と同程度であることから、r-hFSH と r-hLH との間で薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考えること。

- EMR200061-004 試験において、PERGOVERIS の皮下投与時と本剤及び r-hLH 製剤の併用皮下投与時で、r-hFSH の薬物動態に差異は認められておらず、r-hLH との配合剤とすることによる r-hFSH の薬物動態への影響は認められていないと考えること。

EMR200031-002 試験で得られた PERGOVERIS の皮下投与時の r-hFSH の薬物動態パラメータは表 1 のとおりであり、検討された用量範囲 (300~900 IU) において r-hFSH の C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加することが示されている。以上より、EMR200031-002 試験で得られた試験成績を踏まえると、本剤を 450 IU/日までの用量で皮下投与したときの r-hFSH の C_{max} 及び AUC についても用量に比例した増加を示すことが推定可能と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、EMR200031-002 試験の結果に基づき、本剤を 450 IU/日までの用量で皮下投与したときの r-hFSH の C_{max} 及び AUC が用量に比例して増加することを推定可能と判断する。したがって、薬物動態の観点からは、本剤を 150 又は 225 IU で開始し、患者の状態に応じて 450 IU まで増量することの意義は示されていると判断するが、本剤の用法・用量については臨床試験成績等も踏まえて引き続き検討する必要がある (7.1.R.3 参照)。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

7.1 ART における COS に係る資料及び機構における審査の概略

本申請において、ART における COS に関する本剤の臨床的有効性及び臨床的安全性に係る資料として、海外臨床試験の成績、並びに国内外の診療ガイドライン、成書及び公表文献等が提出された。

7.1.1 海外臨床試験

申請者が本剤の ART における COS に関する有効性等を検討した海外臨床試験 12 試験の概要は表 2 のとおりである。

表 2 本剤の ART における COS に関する有効性等を検討した海外臨床試験の概要

	試験名 (開発相)	投与群	開始用量 (IU/日)	開始時期	開始用量 固定期間	調節方法	最大用量 (IU/日)	被験 者数	採卵数 ^c	臨床的 妊娠率 ^d
1	21884 試験 (III)	本剤 ^a	150 又は 225	DR 後	5 日	各施設基準に 準ずる	450	237	11.9±6.3 (218 例)	31.7% (73/230 例)
		本剤 ^b						237	10.8±6.8 (220 例)	37.2% (84/226 例)
		u-hFSH						237	10.7±5.9 (219 例)	36.7% (83/226 例)
2	8237 試験 (IV)	本剤 ^b	150 75 も可	DR 後	6 日	各施設基準に 準ずる	規定なし	119	12.2±5.5 (119 例)	44.5% (53/119 例)
		u-hFSH						114	7.6±4.4 (102 例)	36.8% (42/114 例)
3	8407 試験 (IV)	本剤 ^b	150	DR 後	6 日	各施設基準に 準ずる	規定なし	139	11.0±5.9 (130 例)	24.6% (32/130 例)
		u-hFSH						139	8.8±4.8 (116 例)	32.8% (38/116 例)
4	5503 試験 (III)	本剤 ^b	225	DR 後	5 日	各施設基準に 準ずる	規定なし	61	9.3±5.0 (55 例)	24.0% (12/50 例)
		u-hFSH						63	10.7±5.3 (59 例)	19.2% (10/52 例)
5	5533 試験 (III)	本剤 ^b	225	DR 後 月経周期 3 日目	5 日	調節間隔 2-3 日、調節幅 75- 150 IU/日	450	56	9.2±0.7 ^e (48 例)	23.9% (11/46 例)
		u-hFSH						58	12.1±0.9 ^e (53 例)	25.5% (13/51 例)
6	9180A 試験 (IV)	本剤 ^b	150	DR 後	6 日	調節幅 75 IU/日	450	22	12.1±7.9 (22 例)	31.8% (7/22 例)
		r-hFSHβ						22	12.3±8.6 (22 例)	18.2% (4/22 例)
7	21822 試験 (II/III)	本剤 ^a	150	DR 後	5 日	調節幅 75 IU/日	450	22	13.2±7.6 (20 例)	31.8% (7/22 例)
		r-hFSHβ						21	13.4±7.5 (21 例)	38.1% (8/21 例)
8	20557 試験 (III)	本剤 ^a	150	DR 後	5 日	各施設基準に 準ずる	450	83	10.8±4.7 (66 例)	30.3% (20/66 例)
		本剤 ^b						83	11.3±5.5 (65 例)	26.2% (17/65 例)
9	5805 試験 (III)	本剤 ^b	150	DR 後 月経周期 3～5 日目	5 日	調節間隔 2 日以 上、調節幅 75 又 は 150 IU/日	450	43	9.0 (2-19) ^f (39 例)	23.3% (10/43 例)
10	5806 試験 (III)	本剤 ^b	225～300	月経周期 3 日目	2～3 日	調節間隔 2 日以 上、調節幅 75 又 は 150 IU/日	450	71	6.0 (1-16) ^f (50 例)	14.1% (10/71 例)
11	25198 試験 (IIIb/IV)	本剤 ^a	75	DR 後	5 日	各施設基準に 準ずる	規定なし	48	8.3±4.5 (34 例)	31.3% (15/48 例)
		本剤 ^a	112.5					45	9.6±6.5 (39 例)	31.1% (14/45 例)
		本剤 ^a	150					34	12.1±6.4 (31 例)	35.3% (12/34 例)
		本剤 ^a	187.5					24	12.7±4.3 (22 例)	50.0% (12/24 例)
		本剤 ^a	225					10	8.3±3.8 (9 例)	20.0% (2/10 例)
12	28613 試験 (IV)	本剤 ^a	個別用量 ^g	DR 後	5 日	各施設基準に 準ずる	450	96	10.0±5.6 (86 例)	36.0% (31/86 例)
		本剤 ^a	150					104	11.8±5.3 (93 例)	35.5% (33/93 例)

a：有効成分の質量を基に薬液を充填（filled-by-mass formulation）した製剤。用量は相当する IU に換算して記載した。

b：有効成分の生物活性を基に薬液を充填（filled-by-bioactivity formulation）した製剤

c：平均値±標準偏差、採卵が行われた被験者集団の採卵数（21884 試験、5503 試験、5533 試験、9180A 試験、21822 試験、5806 試験及び 25198 試験）又は hCG が投与された被験者集団の採卵数（8237 試験、8407 試験、20557 試験、5805 試験及び 28613 試験）

d：治療薬が投与された被験者集団の臨床的妊娠率（21884 試験（IVF と ICSI の両方による授精を受けた被験者を除く）、8237 試験、8407 試験、9180A 試験、21822 試験、5805 試験、5806 試験及び 25198 試験）、胚移植が行われた被験者集団の臨床的妊娠率（5503 試験及び 5533 試験）又は hCG が投与された被験者集団の臨床的妊娠率（20557 試験及び 28613 試験）

e：平均値±標準誤差

f：中央値（範囲）

g：CONSORT（個別化治療のための r-hFSH 開始用量の一貫性）計算法で求めた用量（112.5～450 IU/日）

DR：ダウンレギュレーション

7.1.2 海外の承認状況

ART における COS に関する本剤の米国及び欧州の承認効能・効果及び用法・用量は表 3 のとおりである。

表 3 ART における COS に関する本剤の欧米の承認効能・効果及び用法・用量

	効能・効果	用法・用量
米国	ART 施行患者における複数卵胞発育	希発排卵による不妊症患者の場合と同様、卵胞の発育促進を目的とする本剤の用量は患者ごとに調整しなければならない。ART のための本剤投与は初期卵胞フェーズ（周期 2 日目又は 3 日目）に 150 IU/日で開始し、十分な卵胞の発育が認められるまで継続する。通常、治療は 10 日間を越えるべきではない。ART を受ける際、内因性ゴナドトロピン濃度が低下している患者では本剤 225 IU/日で開始する。^{注)} 超音波検査と血清 E₂ 濃度測定により十分な卵胞の発育が確認されるまで治療を継続する。患者の反応に応じて投与開始 5 日後より用量調節を考慮してもよい。以降の用量調節は少なくとも 3～5 日間の間隔をおき、75～150 IU/日ずつ増量する。450 IU/日以上の用量は推奨されない。十分な卵胞の発育が明らかになったら、卵母細胞採取に向けて卵胞の最終成熟を誘発するために hCG（5000～10000 USP 単位）を投与する。治療最終日に卵巣の異常腫脹が認められた場合、hCG の投与を中止しなければならない。こうすることで、OHSS が発生する危険性を低減することができる。 注) 凍結乾燥製剤の記載。ペン型製剤では以下が記載されている。 ART を受ける際、内因性ゴナドトロピン濃度が低下している 35 歳未満の患者では本剤 150 IU/日で、内因性ゴナドトロピン濃度が低下している 35 歳以上の患者では本剤 225 IU/日で開始する。
欧州	IVF、配偶子卵管内移植、接合子卵管内移植等の ART のために、過排卵刺激を受ける女性における複数卵胞発育の促進	過排卵を目的とした場合、通常、周期 2 日目又は 3 日目から 1 日 1 回 150～225 IU 投与で開始する。治療は卵胞が十分に発育するまで続ける（血清 E₂ 濃度のモニタリングや超音波検査により評価する）。患者の反応に応じて用量調節し、通常 450 IU/日を超えない。一般的に平均 10 日（範囲 5～20 日）までに十分な卵胞の発育が認められる。 本剤の最終投与後 24～48 時間に 250 µg の r-hCG 又は 5000～10000 IU の hCG を 1 回投与し、卵胞の最終成熟を誘導する。内因性 LH サージを抑制し LH の過度な濃度を制御するために、現在では一般的に GnRH アゴニスト又はアンタゴニストによるダウンレギュレーションが行われる。一般的なプロトコルでは、GnRH アゴニスト開始約 2 週間後に本剤の投与を開始し、いずれの薬剤も卵胞が十分に発育するまで続ける。例えば、GnRH アゴニスト投与 2 週間後に本剤 150～225 IU を 7 日間投与し、卵巣反応に応じて用量を調整する。 これまでの IVF の経験から、治療成功率は最初の 4 回は安定しているが、その後徐々に低下することが示されている。

7.1.3 診療ガイドライン及び成書等

ART における COS に関する国内外の診療ガイドライン及び成書等の記載の概要は表 4 のとおりである。

表 4 ART における COS に関する国内外の診療ガイドライン及び成書の記載概要

出典	COS 全般に関する記載	主な本剤の用法・用量に関する記載
1 生殖医療の必修知識 2017. 日本生殖医学会編; 2017	- 生殖補助医療（assisted reproductive technology : ART）では通常、複数の卵胞発育と内因性 lutenizing hormone (LH) サージの抑制を目的とした調節卵巣刺激（controlled ovarian stimulation : COS）が行われる。 - 複数の卵胞発育には gonadotropin (Gn) 製剤、クエン酸クロミフェン（clomiphene citrate:CC）、あるいは両者の併用が用いられ、LH サージの抑制には gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist または GnRH antagonist が用いられる。	<GnRH agonist 法> - 前周期に GnRH agonist を投与し、月経開始後にダウンレギュレーションを確認してから Gn を開始する、または月経 2～3 日目から GnRH agonist と Gn 製剤を開始する。 - Gn 製剤の投与量や種類は、患者の卵巣機能によって決定する。PCOS では 150 単位でも過剰反応をきたすことがあり、Gn 投与開始時の胞状卵胞数が多い場合は、リコンビナント FSH またはピュア FSH 製剤を用いて 100 単位/日以下で開始する。投与 7 日目頃から経陰超音波検査や血中ホルモン検査を行い、主席卵胞径が約 18 mm に達したら Gn を終了し、翌日以降に hCG 5000 単位を投与して約 35 時間後に採卵する。 <GnRH antagonist 法> - 消退出血 3～4 日目から Gn 製剤を投与し、投与 6 日目または主席卵胞径が 14～16 mm に達した時点から GnRH antagonist 製剤を併用する。 - 主席卵胞径が 18 mm に達したら Gn を終了し、hCG 5000 単位を投与して約 35 時間後に採卵するが、hCG 投与後前 30 時間以内に GnRH antagonist 製剤を最終投与する必要がある。
2 産婦人科研修の必修知識 2016-2018 日本産科婦人科学会編; 2016.	ART の成功には、良質な受精卵・胚を得ることが必須の条件となるため、患者に個別化した調節卵巣刺激（controlled ovarian stimulation : COS）を行う。ゴナドトロピン投与により複数卵胞の発育を促しつつ、GnRH アナログないしクロミフェンで早発 LH サージの防止を図ることが多い。	<GnRH アゴニスト法> - 採卵前周期から GnRH アゴニストを投与し、下垂体のダウンレギュレーションを確認したらゴナドトロピン（hMG、rFSH）150～300 IU の連日投与を行う。または月経開始直後より GnRH アゴニスト及びゴナドトロピン 150～300 IU の連日投与を行う。 - 超音波検査で 16～18 mm の卵胞が複数個確認され、さらに成熟卵胞 1 つあたりの血中エストロゲン値が約 250 pg/mL となったら hCG 5000～10000 IU を筋注する。 <GnRH アンタゴニスト法> - 月経開始直後よりゴナドトロピン 150～300 IU の連日投与を行う。主席卵胞径が 14 mm 程度になったら、GnRH アンタゴニストを併用する。超音波検査で 16～18 mm の卵胞が複数個確認され、さらに成熟卵胞 1 つあたりの血中エストロゲン値が約 250 pg/mL となったら hCG 5000～10000 IU を投与する。
3 不妊・不育症診療パーフェクトガイド. 医学書院; 2016	- ART における調節卵巣刺激法は大別して、自然周期、クロミフェン（CC）周期、FSH（hMG 含む）周期、CC+FSH 周期、FSH+GnRH アゴニスト周期、FSH+GnRH アンタゴニスト周期、その他がある。 - 採卵数 7 個程度以上を目標とする標準的調節卵巣刺激法では、FSH 製剤の連日投与が必要であり、ほとんどの周期で、刺激中の早発 LH サージを抑制するために GnRH アゴニストまたは GnRH アンタゴニストが併用される。 - 調節卵巣刺激に用いられる薬剤で、直接、卵胞発育を促すものは FSH 製剤のみである。FSH 製剤には尿由来 hMG、尿由来 purified FSH、遺伝子組み換え FSH の 3 種類があり、含まれる LH 活性が異なる。なお、遺伝子組み換え FSH として本剤が明記されている。	<FSH 単独法> - 月経開始日～3 日目に FSH 製剤投与を開始する。4～6 日刺激して、卵胞の発育により投与量を増減して継続する。1 日投与量は 150～225 単位が標準で、低刺激法では 50～150 単位で開始する。 <FSH+GnRH アゴニスト> 以下の 2 つの方法が記載されている。 - 月経開始の 7 日前から GnRH アゴニストを開始する。その後投与する FSH の開始用量は、患者の年齢、AMH 値、小卵胞数、FSH 基礎値、BMI、既往などを考慮し調整する必要がある。 - 月経初日～2 日目から GnRH アゴニストを投与し、月経 2～3 日目から FSH 製剤を投与する。 <FSH+GnRH アンタゴニスト> - FSH 単独法同様に FSH 刺激を開始し、刺激 6 日目から GnRH アンタゴニストを併用する。刺激中の卵胞径や血中エストロゲン濃度をみながら GnRH アンタゴニストを開始する方法もある。

	出典	COS 全般に関する記載	主な本剤の用法・用量に関する記載
4	図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第3版. 中外医学社; 2018	• 現在、GnRH アゴニストの長期法（ロング法）は国内、国外を問わず最も用いられている COS の方法である。 • 卵巣の反応性が正常な場合、どんな方法を用いてもよいと思われるが、基本的には、GnRH アゴニストによる長期法を選択する。 • 卵巣予備能が低下している場合、GnRH アゴニストによる短期法か、アンタゴニスト法を選択する。ゴナドトロピンに対する反応が悪い場合は、クエン酸クロミフェン療法を選択する。	COS の方法として、GnRH アゴニスト法、クエン酸クロミフェン療法及びGnRHアンタゴニスト法が紹介された上で、COS に用いるゴナドトロピン製剤について、以下の記載がある。 • 卵巣刺激初期には、recombinant FSH を用いて、徐々に LH 成分が含まれる hMG 製剤に変えていく方法が、生理的なゴナドトロピンの分泌に近いが、LH 高値の症例では、最後まで FSH 製剤を用いる。投与量は症例によるが、卵巣の反応性が正常の場合は 225 単位を基本とする。低反応の場合は 300～450 単位を用いることもある。高反応な場合は 150 単位である。
5	NICE 診療ガイドライン (Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems. National Institute for Health and Clinical Excellence, Clinical Guideline, 2013)	• IVF の一連の手技の中で施行される COS には尿由来又は遺伝子組換えゴナドトロピンを使用する。	• IVF における COS にゴナドトロピンを使用する場合、年齢、BMI、PCO の有無及び卵巣予備能等に基づき個別化された FSH 用量で開始する。FSH 用量は 450 IU/日を超えないこと。 • COS を行っている間は、有効性と安全性のモニタリングのため、超音波検査によるモニタリングを実施すること（E₂ 値のモニタリングも考慮すること）。
6	米国生殖医学会及び欧州ヒト生殖医学会ベストプラクティス (Best practice of ASRM and ESHRE: a journey through reproductive medicine. Fertil Steril 2012, 98:1380-94)	• Mild な卵巣刺激方法は、GnRH アンタゴニスト周期での低用量ゴナドトロピン固定用量（採卵数が 8 個以下となるように抗エストロゲン製剤又はアロマターゼ阻害剤を併用してもよい）と定義される。	• 近年のメタアナリシスにおいて、39 歳未満で卵巣反応が正常な女性での妊娠率が高く合併症リスクが低い r-FSH の至適用量は 150 IU/日であることが示された。 • 個々にあわせた刺激を行うためには、年齢、BMI、喫煙状況、卵巣予備能マーカー（AMH 及び胞状卵胞数等）等の因子を考慮しなければならない。
7	Berek and Novak's Gynecology 15th Edition. Lippincott Williams and Wilkins; 2012	• ART におけるゴナドトロピン刺激の目的は、非 ART 療法時よりも多くの卵胞を発育させることであり、FSH はこの点で重要な役割を果たすホルモンである。	• COS では、排卵誘発に使用されるよりも、クロミフェン（100 mg/日、5 日間）及びゴナドトロピン（150～300 IU/日）の両方とも高い開始用量を用いる。 • 原因不明の不妊症を伴う正常反応の女性にゴナドトロピンを用いる場合、FSH 225 及び 300 IU の投与は IVF において同様の結果が得られる。より高い用量では卵巣反応は増加しないため、ゴナドトロピンの典型的な最大用量は 450 IU/日である。 • ほとんどの COS のプロトコルにおいて、ゴナドトロピンは、月経 2～3 日目開始され、月経 6～7 日目（投与開始 4～5 日目）に血清 E₂ 濃度及び超音波検査で卵巣反応を評価するまで固定用量で投与する。ゴナドトロピンの用量は、反応が明らかになるまで 2～4 日おきに 50～100 IU/日ずつ増量する。

7.1.4 海外公表文献

申請者が MEDLINE（検索日：2017 年 12 月 7 日）を用いて抽出した本剤の ART における COS に関する臨床試験成績の海外公表文献 9 報の概要は表 5 のとおりである。

表 5 本剤の ART における COS に関する臨床試験成績の海外公表文献の概要

	出典	試験デザイン	本剤の用法・用量等	COS の有効性及び安全性に関する記載の概要
1	Reprod Biol Endocrinol 2016; 14: 1	ART を受ける不妊女性を対象に、本剤又は r-hFSHα を投与したときの有効性及び安全性を検討した、無作為化評価者盲検並行群間比較試験	ダウンレギュレーション後、月経周期 2～10 日目から、本剤又は r-hFSHα 150 IU/日を 5 日間投与した。投与開始 6 日目より、超音波検査（卵胞数、サイズ、外観）及び血清 E ₂ 濃度に基づき、3～5 日毎に最大 15 日間用量調節を行った。増量幅は 37.5～150 IU とし、最大用量は 450 IU/日とした。直径 17 mm に達した卵胞が 3 個以上認められ、血清 E ₂ 濃度が 5500 pg/mL 未満の場合、hCG を投与し、34～37 時間後に採卵した。（GnRH agonist 法）	【投与例数】 本剤群：146 例、r-hFSHα 153 例 【有効性】 ＜採卵数^b＞ 本剤群：11.9±6.9 個（146 例） r-hFSHα 群：12.2±6.8 個（153 例） ＜採卵周期あたり臨床的妊娠率＞ 本剤群：35.6%（52/146 例） r-hFSHα 群：28.1%（43/153 例） ＜出生率＞ 本剤群：32.2%（47/146 例） r-hFSHα 群：26.8%（41/153 例） 【安全性】 ＜有害事象全体の発現割合＞ 本剤群：15.1%（22/146 例） r-hFSHα 群：16.3%（25/153 例） ＜OHSS 発現割合＞ 本剤群：2.7%（4/146 例） r-hFSHα 群：4.6%（7/153 例）
2	Reprod Biomed Online 2015; 30: 504-13	IVF 又は ICSI を受ける不妊女性を対象に、本剤又は r-hFSHα を投与したときの有効性及び安全性を検討した、無作為化評価者盲検並行群間比較試験	ダウンレギュレーション後、本剤又は r-hFSHα 150 IU/日を 6 日間投与した。投与開始 7 日目より、超音波検査及び血清 E ₂ 濃度に基づき、OHSS 又は安全性の懸念がある場合は、減量、コースティング又は中止した。直径 18 mm 以上に達した卵胞が 1 個以上、その他に直径 16 mm 以上に達した卵胞が 2 個認められた場合、hCG を投与し、34～36 時間後に採卵した。投与開始 16 日目までに hCG 投与の基準に達しなかった場合は中止した。（GnRH agonist 法）	【投与例数】 本剤群：123 例、r-hFSHα 249 例 【有効性】 ＜採卵数^b＞ 本剤群：10.4±6.14 個（123 例） r-hFSHα 群：10.7±5.62 個（249 例） ＜胚移植あたり臨床的妊娠率＞ 本剤群：48.2%（55/114 例） r-hFSHα 群：40.2%（90/224 例） ＜出生率＞ 本剤群：43.9%（50/114 例） r-hFSHα 群：35.7%（80/224 例） 【安全性】 ＜有害事象全体の発現割合＞ 記載なし ＜OHSS 発現割合＞ 本剤群：3.3%（4/123 例） r-hFSHα 群：5.6%（14/249 例）

	出典	試験デザイン	本剤の用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
3	Fertil Steril 2014; 102: 1633-40.e5	IVF 又は ICSI を受ける不妊女性を対象に、FE999049(新規 r-hFSH 製剤)を投与したときの用量反応関係を検討した、無作為化評価者盲検並行群間比較試験	月経周期 2～3 日目から、本剤 150 IU/日又は FE999049 5.2、6.9、8.6、10.3 若しくは 12.1 µg/日を投与した。投与開始 6 日目に、GnRH アンタゴニストの投与を開始した。直径 17 mm 以上に達した卵胞が 3 個以上認められた場合、直径 12 mm 以上の卵胞が 25 個未満の場合は hCG を、直径 12 mm 以上の卵胞が 25～35 個の場合は GnRH アンタゴニストを投与し、36±2 時間後に採卵した。直径 12 mm 以上の卵胞が 35 個を超えた場合は中止することとし、投与開始 10 日目に直径 10 mm 以上の卵胞が 10 個未満の場合は採卵周期を中止可能とした。(GnRH antagonist 法)	【投与例数】 本剤群：43 例、FE999049 群^{注)}：42 例、45 例、44 例、44 例及び 47 例、 【有効性】 ＜採卵数^{b)}＞ 本剤群：10.4±5.2 個 (43 例) FE999049 群^{注)}：5.2±3.3 個 (42 例)、7.9±5.9 個 (45 例)、9.2±4.6 個 (44 例)、10.5±7.0 個 (44 例) 及び 12.2±5.9 個 (47 例) ＜採卵周期あたり臨床的妊娠率＞ 本剤群：51% (22/43 例) FE999049 群^{注)}：36% (15/42 例)、40% (18/45 例)、36% (16/44 例)、25% (11/44 例) 及び 40% (19/47 例) ＜出生率＞ 本剤群：47% (20/43 例) FE999049 群^{注)}：36% (15/42 例)、38% (17/45 例)、36% (16/44 例)、25% (11/44 例) 及び 38% (18/47 例) 【安全性】 ＜有害事象全体の発現割合＞ 記載なし ＜中等度又は重度の OHSS 発現症例数＞ 本剤群：0 例 FE999049 群^{注)}：0 例、0 例、1 例、1 例及び 3 例 注) 5.2、6.9、8.6、10.3 及び 12.1 µg の順
4	Fertil Steril 2002; 78: 520-8	IVF 又は ICSI を受ける不妊女性を対象に、本剤又は HP-u-hMG を投与したときの有効性及び安全性を比較することを目的とした、無作為化非盲検並行群間比較試験	ダウンレギュレーション後、本剤又は HP-u-hMG 225 IU/日を 5 日間投与した。投与開始 6 日目より、卵巣反応（超音波検査及び血中 E ₂ 濃度）に基づき、最大 20 日目まで用量調節を行い、最大用量は 450 IU/日とした。直径 16 mm 以上に達した卵胞が 3 個以上又は血清 E ₂ 濃度が卵胞あたり 1000 pmol (約 278 pg/mL) に達した場合、hCG を投与し、32～42 時間後に採卵した。(GnRH agonist 法)	【投与例数】 本剤群：354 例、HP-u-hMG 群：373 例 【有効性】 ＜採卵数^{c)}＞ 本剤群：14.0 個 HP-u-hMG 群：12.8 個 ＜胚移植あたり臨床的妊娠率＞ 本剤群：25.4% (76/299 例) HP-u-hMG 群：29.6% (95/321 例) ＜出生率＞ 記載なし 【安全性】 ＜有害事象全体の発現割合＞ 記載なし ＜治験薬と関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判定された有害事象の発現割合＞ 本剤群：13.0% HP-u-hMG 群：14.2% ＜Type 2 又は 3^{注)} の OHSS 発現割合＞ 本剤群：1.2% (4 例) HP-u-hMG 群：1.9% (7 例) 注) 高レベルの hCG 又は甲状腺機能低下症に関連するもの (J Clin Endocrinol Metab, February 2006, 91(2): 555–62)

	出典	試験デザイン	本剤の用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
5	Hum Reprod 2001; 16: 1676-81	IVF 又は ICSI を受ける不妊女性を対象に、本剤を 2 種類の開始用量で投与したときの有効性及び安全性を評価することを目的とした、無作為化並行群間比較試験	月経周期 2～3 日目から、本剤 150 IU/日又は 225 IU/日を 5 日間投与した。投与開始 6 日目より、卵胞数及びサイズに基づき用量調節を行い、増量幅は 75 又は 150 IU とした。 最大の卵胞 3 個が 18 mm 以上に達した場合、hCG を投与し、34～38 時間後に採卵した。(GnRH antagonist 法)	【投与例数】 本剤 150 IU/日開始群：60 例 本剤 225 IU/日開始群：60 例 【有効性】 ＜採卵数 ^{b)} ＞ 本剤 150 IU/日開始群：9.1±4.4 個 (57 例) 本剤 225 IU/日開始群：11.0±4.6 個 (59 例) ＜採卵周期あたり継続妊娠率＞ 本剤 150 IU/日開始群：25.9% (15/58 例) 本剤 225 IU/日開始群：25.4% (15/59 例) ＜出生率＞ 記載なし 【安全性】 ＜有害事象全体の発現割合＞ 記載なし ＜OHSS 発現例数＞ 本剤 150 IU/日開始群：0 例 本剤 225 IU/日開始群：1 例 (中等度)
6	Gynecol Endocrinol 2000; 14: 5-10	ICSI を受ける不妊女性 (男性因子で ICSI 実施) を対象に、本剤又は HP-u-hFSH を投与したときの有効性を比較することを目的とした、単施設無作為化並行群間比較試験	ダウンレギュレーション後、本剤又は HP-u-hFSH 150 (30 歳以下) 又は 225 (31～37 歳) IU/日を 7 日間投与した。投与開始 8 日目より、卵巣反応 (超音波検査) に基づき用量調節を行った。 直径 17 mm 以上の卵胞が少なくとも 1 個観察された場合、hCG (OHSS のリスクがある場合は hCG を 1/2 に減量) を投与した。(GnRH agonist 法)	【投与例数】 本剤群：60 例、HP-u-hFSH 群：60 例 【有効性】 ＜採卵数 ^{b)} ＞ 本剤群：10.7±6.8 個 (60 例) HP-u-hFSH 群：10.5±5.7 個 (60 例) ＜胚移植あたり臨床的妊娠率＞ 本剤群：37.9% HP-u-hFSH 群：32.2% ＜出生率＞ 本剤群：35.0% (21/60 例) HP-u-hFSH 群：26.6% (16/60 例) 【安全性】 ＜有害事象全体の発現割合＞ 記載なし ＜重度の OHSS 発現症例数＞ いずれの群でも認められなかった
7	Hum Reprod 2000; 15: 1021-7	IVF 又は ICSI を受ける不妊女性を対象に、本剤又は HP-u-hFSH を投与したときの有効性及び安全性を比較することを目的とした、無作為化非盲検並行群間比較試験	ダウンレギュレーション後、本剤又は HP-u-hFSH 150 IU/日を 6 日間投与した。投与開始 6 日目に評価した卵巣反応 (超音波検査) に基づき、用量調節を行い、最大用量投与したときは 450 IU/日とした。卵巣反応が乏しい場合、必要に応じて採卵周期を中止した。 最大の卵胞の平均径が 18 mm 以上に達し、その他に直径が 16 mm に達した卵胞が少なくとも 2 個認められた場合、hCG を投与し、34～38 時間後に採卵した。(GnRH agonist 法)	【投与例数】 本剤群：80 例、HP-u-hFSH 群：75 例 【有効性】 ＜採卵数 ^{b)} ＞ 本剤群：10.2±6.0 個 (80 例) HP-u-hFSH 群：10.8±6.1 個 (75 例) ＜胚移植あたり臨床的妊娠率＞ 本剤群：44.3% (27/61 例) HP-u-hFSH 群：41.4% (24/58 例) ＜出生率＞ 本剤群：44.3% (27/61 例) HP-u-hFSH 群：34.5% (20/58 例) 【安全性】 ＜有害事象全体の発現割合＞ 本剤群：30.9% (25 例) HP-u-hFSH 群：34.2% (26 例) ＜OHSS 発現割合＞ 本剤群：8.6% (7 例) (うち重篤例 2 例) HP-u-hFSH 群：7.9% (6 例) (うち重篤例 2 例)

	出典	試験デザイン	本剤の用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
8	Hum Reprod 2000; 15: 1691-7	IVF 又は ICSI を受ける不妊女性を対象に、本剤又は HP-u-hFSH を投与したときの有効性及び安全性を比較することを目的とした、無作為化評価者盲検並行群間比較試験	ダウンレギュレーション後、本剤又は HP-u-hFSH 150 IU/日を 6 日間投与した。投与開始 7 日目に評価した卵巣反応(超音波検査及び血中 E ₂ 濃度)に基づき、減量の必要性を判断した。卵巣反応が十分な場合、150 IU/日の固定用量で投与を継続し、卵巣反応が乏しい場合、採卵周期を中止した。最大の卵胞の平均径が 18 mm 以上に達し、その他に直径 16 mm 以上の卵胞が 2 個以上認められ、血清 E ₂ 濃度が許容範囲内(卵胞あたり 500 pmol)にある場合、hCG を投与し、34～38 時間後に採卵した。(GnRH agonist 法)	【投与例数】 本剤群：247 例、HP-u-hFSH 群：249 例 【有効性】 ＜採卵数^b＞ 本剤群：13.1±7.7 個 (247 例) HP-u-hFSH 群：11.4±7.6 個 (249 例) ＜採卵周期あたり臨床的妊娠率＞ 本剤群：25.1% (62/247 例) HP-u-hFSH 群：20.1% (50/249 例) ＜出生率＞ 本剤群：22.7% (56/247 例) HP-u-hFSH 群：17.3% (43/249 例) 【安全性】 ＜有害事象全体の発現割合＞ 記載なし ＜中等度又は高度の OHSS＞ 本剤群：2.8% (7 例) HP-u-hFSH 群：1.2% (2 例)
9	Hum Reprod 1999; 14: 2709-15	IVF 又は ICSI を受ける不妊女性を対象に、本剤又は r-hFSHβ を投与したときの有効性を比較することを目的とした、無作為化評価者盲検並行群間比較試験	ダウンレギュレーション後、本剤又は r-hFSHβ 150 IU/日又は前周期で卵巣低反応(卵胞が 5 個未満)であった場合には 300 IU/日を 5 日間投与した。投与開始 5 日後、超音波検査所見及び血中 E ₂ 濃度に基づき用量調節を行った。直径 18 mm に達した卵胞が 3 個認められた場合、hCG を投与し、36～38 時間後に採卵した。(GnRH agonist 法)	【投与例数】 本剤 150 IU/日群：164 例 本剤 300 IU/日群：8 例 r-hFSHβ 150 IU/日群：158 例 r-hFSHβ 300 IU/日群：14 例 【有効性】 ＜採卵数^b＞ 本剤 150 IU/日群：13.0±0.7 個 (164 例) 本剤 300 IU/日群：6.1±1.6 個 (8 例) r-hFSHβ 150 IU/日群：12.4±0.7 個 (158 例) r-hFSHβ 300 IU/日群：7.1±1.1 個 (14 例) ＜胚移植あたり臨床的妊娠率＞ 本剤 150 IU/日群：37.4% (55/147 例) 本剤 300 IU/日群：0.0% (0/7 例) r-hFSHβ 150 IU/日群：35.9% (52/145 例) r-hFSHβ 300 IU/日群：16.7% (2/12 例) ＜出生率＞ 記載なし 【安全性】 ＜有害事象全体の発現割合＞ 記載なし ＜中等度又は重度の OHSS により入院を要した症例の割合＞ 本剤群：2.0% (4 例) r-hFSHβ 群：0.7% (1 例)

a：本剤のバイオシミラー

b：平均値±標準偏差

c：平均値

7.1.5 国内公表文献

申請者が MEDLINE 及び医学中央雑誌(検索日：2017 年 12 月 7 日)を用いて抽出した ART における COS に本剤を含む FSH 製剤又は hMG 製剤が使用された臨床研究結果の国内公表文献 10 報の概要は表 6 のとおりである。

表 6 本剤を含む FSH 製剤又は hMG 製剤の

ART における COS に関する臨床研究結果の国内公表文献の概要

	出典	投与対象	臨床研究の目的	本剤を含む FSH 製剤又は hMG 製剤の用法・用量等	COS の有効性及び安全性に関する記載の概要
1	Fertil Steril 2016; 106: 133-9	IVF を実施した不妊女性	多核胚の発育能の検討	治療周期 3～4 日目から、本剤 150～300 IU/日を 4 日間投与し、その後 hMG 150～450 IU/日を投与した。 主席卵胞の直径が 18 mm に達した時点で、hCG を投与し、36 時間後に採卵した。	【投与例数】 78 例 (78 周期) 【有効性】 ＜採卵数及び妊娠率＞ 記載なし ＜出生率＞ 多核胚：30.0% (9/30 例) 多核なし胚：31.7% (13/41 例) 【安全性】 記載なし
2	J Assist Reprod Genet 2016; 33: 929-38	ICSI を実施した不妊女性	減数分裂期の卵母細胞中ミトコンドリア分布変化の検討	治療周期 3 日目から本剤 150～300 IU/日を 4 日間投与し、その後 hMG 150～450 IU を投与した。主席卵胞の直径が 18 mm に達した時点で hCG を投与し、36 時間後に採卵した。	【投与例数】 記載なし (卵母細胞数：223 個) 【有効性】 記載なし 【安全性】 記載なし
3	Gynecol Endocrinol 2016; 32: 315-8	IVF を実施した不妊女性	卵母細胞の滑面小胞体凝集体が胚の発達に及ぼす影響の検討	本剤及び hMG を連日投与した。 主席卵胞の平均径が 18 mm を達した場合、hCG を投与し、36 時間後に採卵した。	【投与例数】 579 例 【有効性】 ＜採卵数 ^a > 滑面小胞体凝集体群：10.9±8.1 個 (51 例) 対照群：8.8±6.7 個 (528 例) ＜妊娠率及び出生率＞ 記載なし 【安全性】 記載なし
4	Reprod Med Biol 2015; 14: 79-84	IVF を実施した不妊女性	カベルゴリンの採卵後 OHSS 発症予防効果の検討	治療周期 3 日目から、本剤又は r-hFSHβ を AMH 値に基づき 150～300 IU/日で投与した。 2 つ以上の卵胞の平均径が 18 mm に達した場合、hCG を投与し、36 時間後に採卵した。	【投与例数】 187 例 【有効性】 記載なし 【安全性】 ＜OHSS 発現割合＞ カベルゴリン投与群：65.6% (40/61 例) 対照群：77.8% (98/126 例) ＜中等度及び重度の OHSS 発現割合＞ カベルゴリン投与群：9.8% (6/61 例) 対照群：23.0% (29/126 例)

	出典	投与対象	臨床研究の目的	本剤を含む FSH 製剤又は hMG 製剤の用法・用量等	COS の有効性及び安全性に関する記載の概要
5	Reporod Med Biol 2015; 14: 5-9	IVF 又は ICSI を実施した不妊女性	GnRH アンタゴニスト法で FSH 単独又は FSH-hMG の IVF/ICSI 成績の検討	治療周期 2～3 日目から、本剤、r-hFSHβ 又は u-hFSH 150～300 IU/日を投与した。 主席卵胞の平均径が 14～15 mm に達した時点で GnRH アンタゴニストを投与した。 その後、本剤、r-hFSHβ 若しくは u-hFSH を継続投与（FSH 単独投与群）、又は hMG の投与に切り替えた（FSH-hMG 投与群）。 本剤、r-hFSHβ 若しくは u-hFSH 又は hMG は、卵胞数、サイズ、血清 E ₂ 濃度に基づき用量調節を行った。 2 つ以上の卵胞の直径が 16 mm 以上に達した場合、hCG 又は GnRH アゴニストを投与し、34～35 時間後に採卵した。	【投与例数】 FSH 単独投与群：313 例 FSH-hMG 投与群：152 例 【有効性】 ＜採卵数 ^a ＞ FSH 単独投与群：9.6±6.7 個（313 例） FSH-hMG 投与群：8.5±5.5 個（152 例） ＜妊娠率及び出生率＞ 記載なし 【安全性】 記載なし
6	Reprod Biomed Online 2014; 28:572-81	IVF を実施した不妊女性	最小卵巣刺激後の計画採卵あたりの累積出生率の検討	周期 3 日目からクロミフェンクエン酸塩を投与した。必要に応じて、本剤、r-hFSHβ 又は hMG 75～150 IU を 2 日に 1 回投与した。	【投与例数】 727 例（2876 周期）のうち、クロミフェンクエン酸塩による最小卵巣刺激は 38%で行われ、そのうち 53%で本剤、r-hFSHβ 又は hMG が使用された。 【有効性】 ＜採卵数及び妊娠率＞ 記載なし ＜粗の累積出生率（9 周期まで）＞ 37%（270/727 例） 【安全性】 記載なし
7	Reporod Med Biol 2013; 12: 105-10	IVF を実施した不妊女性	低卵巣刺激後、単一採卵周期で十分な妊娠率を得るために必要な卵母細胞数の検討	月経周期 3～7 日目にクロミフェンクエン酸塩を、月経周期 3、5、7 日目に本剤 225 IU を投与した。 月経周期 9 日目に、主席卵胞が 17 mm 以上に達した場合、hCG 又は GnRH アゴニストを投与し、35 時間後に採卵した。卵胞の成長程度により本剤 150 IU/日を追加投与した。	【投与例数】 1227 例（1227 周期） 【有効性】 ＜採卵数別の周期あたり臨床的妊娠率＞ A 群（採卵数 1～3 個）：20.3%（88/433 例） B 群（採卵数 4～5 個）：25.9%（82/317 例） C 群（採卵数 6～7 個）：27.1%（52/206 例） D 群（採卵数 8 個以上）：26.9%（73/271 例） ＜出生率＞ 記載なし 【安全性】 ＜中等度及び重度の OHSS 発現割合＞ A 群（採卵数 1～3 個）：0% B 群（採卵数 4～5 個）：1.7% C 群（採卵数 6～7 個）：3.5% D 群（採卵数 8 個以上）：7.3%

	出典	投与対象	臨床研究の目的	本剤を含む FSH 製剤又は hMG 製剤の用法・用量等	COS の有効性及び安全性に関する記載の概要
8	Fertil Steril 2012; 98: 361-7	IVF を実施した不妊女性	継続妊娠及び流産を予測する最も重要な胚盤胞形態パラメータの検討	年齢及び血清 FSH 濃度に基づき、GnRH アゴニスト・ロング法、GnRH アゴニスト・ショート法又は GnRH アンタゴニスト法のいずれかに決定した。ゴナドトロピンは本剤又は hMG を連日投与した。 3 個以上の卵胞の最大径が 18 mm に達した時点で hCG を投与し、34～35 時間後に採卵した。	【投与例数】 1087 例（1087 周期） 【有効性】 ＜胚盤胞形態別の胚移植あたり継続妊娠率＞ グレード 3：40.7%（70/172 例） グレード 4：38.2%（167/437 例） グレード 5：35.4%（150/424 例） グレード 6：37.0%（20/54 例） 【安全性】 記載なし
9	J Reprod Immunol 2011; 92: 82-7	IVF を実施した不妊女性	凍結融解胚移植での末梢血単核細胞子宮内投与の臨床的妊娠率、着床率、出生率への効果の検討	周期 3 日目から、本剤、r-hFSHβ、HP-u-hFSH 又は hMG を投与した。 主席卵胞の直径が 18 mm に達した場合、hCG を投与し、36 時間後に採卵した。	【投与例数】 253 例（253 周期） 【有効性】 ＜採卵数＞ 記載なし ＜採卵周期あたり臨床的妊娠率＞ 末梢血単核細胞投与群：34.9%（29/83 例） 対照群：32.9%（56/170 例） ＜出生率＞ 末梢血単核細胞投与群：21.7%（18/83 例） 対照群：21.8%（37/170 例） 【安全性】 記載なし
10	J Assist Reprod Genet 2012; 29: 117-25	IVF を実施した不妊女性	AMH、年齢、卵巣反応に関連したパラメータの関連性の検討	年齢及び血清 FSH 濃度に基づき、GnRH アゴニスト・ロング法、GnRH アゴニスト・ショート法又は GnRH アンタゴニスト法のいずれかに決定した。周期の 3 日目から、本剤又は hMG を、AMH 値が 0.0～10.0 pmol/L の場合は 300～450 IU/日、AMH 値が 10.1～20.0 pmol/L の場合は 225～300 IU/日、AMH 値が 20.0 pmol/L 超の場合は 150～225 IU/日を 4～5 日間投与した。その後、卵巣反応（超音波検査と血清 E ₂ 濃度により評価）に基づき、用量調節を行った。 3 個以上の卵胞の最大径が 18 mm に達した場合、u-hCG を投与し、34～35 時間後に採卵した。	【投与例数】 1026 例のうち、GnRH アゴニスト・ショート法の 456 例を評価した。 【有効性】 ＜採卵数 ^b ＞ 9.0（6.0, 14.0）個（456 例） ＜妊娠率及び出生率＞ 記載なし 【安全性】 記載なし

a：平均値±標準偏差

b：中央値（四分位範囲）

7.1.R ART における COS に係る機構における審査の概略

7.1.R.1 有効性について

申請者は、本剤の ART における COS に関する有効性について、以下のように説明した。本邦において ART の対象は、卵管障害又は男性因子による不妊の場合、或いは排卵誘発又は人工授精によっても妊娠に至らない場合とされている（日産婦誌 1984; 36: 1131-3、日産婦誌 1992; 44: 129-30）。欧州での ART の対象は、卵管障害又はその疑い、中等度の精液検査異常、排卵誘発又は人工授精によっても妊娠に至らない場合、並びに不妊原因にかかわらず高齢の患者とされている（Good Clinical Treatment in Assisted

Reproduction –An ESHRE position paper. European Society of Human Reproduction and Embryology; 2008. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/ESHRE-Position-Papers.aspx> (最終確認日:2018年12月11日))。また、米国では卵管障害、男性因子、排卵障害、卵巢予備能の低下等による不妊の場合や原因不明不妊の場合に ART が実施されている (2015 Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/art/reports/2015/fertility-clinic.html> (最終確認日:2018年12月11日))。したがって、ART が適用される対象は国内外で同様であると考ええる。また、COS としては、クロミフェンクエン酸塩を単独で用いる方法、ゴナドトロピンを単独で用いる方法、クロミフェンクエン酸塩とゴナドトロピンを併用する方法、GnRH アゴニストとゴナドトロピンを併用する方法、GnRH アンタゴニストとゴナドトロピンを併用する方法があり、ゴナドトロピンとして FSH 製剤又は hMG 製剤を用いた COS の方法は本邦を含めた世界各国で広く行われていることから(表4~6)、本剤を用いた COS の方法に国内外で差異はないと考える。これらに加えて、以下に示した状況等から日本人女性での ART における COS に関する本剤の有効性は示されており、医学薬学上公知と考える。

- 海外臨床試験成績に基づき、本剤は ART における COS の効能・効果で、1995年に欧州で、1997年に米国で承認されて以降(表3)、2018年11月時点で米国及び欧州を含む109の国又は地域で承認されており、海外では既に20年以上の使用実績がある。また、これら臨床試験成績から、本剤を用いた ART における COS の有効性は示されている(表2)。
- 海外の診療ガイドライン及び成書において、FSH 製剤を用いる COS は ART における COS の選択肢として確立し、推奨されている(表4)。また、海外公表文献において本剤を用いた ART における COS の有効性が報告されている(表5)。
- 国内の診療ガイドライン及び成書等の記載内容や、国内公表文献において ART における COS に本剤を含む FSH 製剤又は hMG 製剤を用いた臨床研究結果が多数報告されており、本邦においても本剤が ART における COS に広く使用されている実態があること、及び本剤を用いた ART における COS が日本人女性で有効であることが示されている(表4及び6)。

機構は、以下のように考える。国内外の主要な関連学会における診療ガイドラインや ART の施行実態によれば、国内外において ART を実施する対象は同様であり、ART の際に実施される COS の方法にも国内外差はないとの申請者の説明は妥当である。また、本剤は本邦では排卵誘発の効能・効果で承認されているが、その用法・用量は国内外で同様である。これらに加えて、海外臨床試験において本剤を用いた ART における COS に関する有効性は示され、これらの臨床試験成績に基づき海外では ART における COS の効能・効果で承認されており、海外の診療ガイドライン及び成書において FSH 製剤を用いる COS の方法が推奨され、海外公表文献で本剤の ART における COS の有効性が報告されている。また、国内の診療ガイドライン及び成書等の記載内容や国内公表文献から、本邦においても本剤が ART における COS に広く使用されている実態があり、本剤を用いた ART における COS が日本人女性でも有効であることは示唆されている。以上のことを踏まえると、本剤を ART における COS に用いた際の有効性は医学薬学上公知と判断する。

7.1.R.2 安全性について

申請者は、本剤を ART における COS に用いた際の安全性について、以下のように説明した。申請者が海外で実施した臨床試験12試験(表2)の結果を合算した本剤投与例(安全性評価対象)における有害事象の発現割合は42.7%(654/1533例)であり、発現した有害事象の重症度の内訳は軽度1223件、中

等度 310 件、重度 40 件であった。また、対照薬として u-hFSH 又は r-hFSHβ が用いられた 7 試験の結果を合算した u-hFSH 又は r-hFSHβ 投与例(安全性評価対象)における有害事象の発現割合は 38.8%(254/654 例)であり、発現した有害事象の重症度の内訳は軽度 513 件、中等度 108 件、重度 8 件であった。いずれかの集団で 5%以上に認められた有害事象の発現割合は表 7 のとおりであった。このうち、OHSS については後述するが、その他の有害事象について、頭痛を除いて発現割合は本剤投与例と u-hFSH 又は r-hFSHβ 投与例と同程度であったこと、及びいずれの有害事象も発現例のほとんどが軽度であったことから、本剤の使用にあたって問題とはならないと考える。

表 7 海外臨床試験結果の合算でいずれかの集団で 5%以上に認められた有害事象

	本剤投与例 (1533 例)	u-hFSH 又は r-hFSHβ 投与例 (654 例)
頭痛	12.3 (188)	7.8 (51)
注射部位疼痛	11.0 (168)	18.8 (123)
腹痛	10.8 (165)	10.7 (70)
注射部位内出血	10.2 (157)	11.0 (72)
注射部位発赤	6.0 (92)	6.0 (39)
OHSS	5.6 (86)	4.1 (27)
腹部腫脹	3.9 (60)	6.1 (40)

% (症例数)

また、海外公表文献において、本剤投与後の有害事象について詳細が記載されている 3 報 (Reprod Biol Endocrinol 2016; 14: 1、Fertil Steril 2002; 78: 520-8、Hum Reprod 2000; 15: 1021-7) の結果を合算した本剤投与例での有害事象の発現割合は 16.0% (93/580 例) であり、0.5%以上に認められた有害事象の発現割合は表 8 のとおりであった。

表 8 海外公表文献結果の合算で 0.5%以上に認められた有害事象

	本剤投与例 (580 例)
OHSS	5.0 (29)
腹痛	4.5 (26)
注射部位疼痛	2.2 (13)
注射部位炎症	2.1 (12)
頭痛	1.7 (10)
注射部位反応	0.5 (3)
稽留流産	0.5 (3)

% (症例数)

国内公表文献においては、本剤投与後の有害事象の詳細が記載された報告はなかった。これらの結果から、国内外の公表文献で確認された有害事象の発現状況は、海外臨床試験結果を合算した場合の発現状況と同様であり、忍容可能なものと考えた。また、本邦の本剤の製造販売後安全性データにおいても、本剤を ART における COS に使用した場合に、既承認効能・効果である排卵誘発での使用時と比較して特筆すべき安全性上の懸念は認められていない。

なお、ART 施行時の先天異常の発生率は自然受孕時に比べわずかに高いとの報告があるため (N Engl J Med 2002; 346: 725-30)、海外臨床試験の結果を確認したところ、先天異常の発現例は、本剤投与例で 1 例 (胎児無頭蓋症)、u-hFSH 又は r-hFSHβ 投与例で 2 例 (プルーナーベリー症候群、胎児性巨大児) 認められたが、いずれの症例も治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判定されており、本剤の使用によって先天異常が多く発現する傾向は認められなかった。

機構は、本剤の既承認効能・効果である排卵誘発での 1 日用量は、通常 75 IU、必要に応じて適宜調節することとされていることから、当該用量を上回る 450 IU/日まで本剤を増量した場合の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外臨床試験のうち、本剤を 450 IU/日投与した症例が認められた試験は 8 試験（21884 試験、8407 試験、5503 試験、21822 試験、20557 試験、5805 試験、5806 試験及び 28613 試験）あり、38/759 例が 450 IU/日の用量で投与された。有害事象の発現割合は、全被験者で 42.7%（324/759 例）、450 IU/日が投与された被験者で 42.1%（16/38 例）であった。重篤な有害事象は全被験者のうち 31 例に認められ、このうち 450 IU/日が投与されていたのは 1 例であった。OHSS は全被験者のうち 40 例に認められ、このうち 450 IU/日が投与されていたのは 2 例であった。国内公表文献において、本剤を 450IU/日投与した際の安全性に言及した報告はなく、本邦で ART における COS の効能・効果で承認された r-hFSH β を 450 IU/日投与した際に明らかな副作用は認められず、OHSS の発現もなかったとする報告があった（日本受精着床学会雑誌 2007; 24: 62-6）。以上より、本剤を 450 IU/日投与した場合と 450 IU/日未満の用量を投与した場合とで安全性が大きく異なる知見はなく、また、450 IU/日投与時の安全性プロファイルが国内外で大きく異なることを示す知見はないことから、本剤を日本人女性に 1 日最大用量として 450 IU/日まで投与した場合の安全性に大きな懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。海外臨床試験結果の合算及び海外公表文献でみられた有害事象のうち、OHSS は本薬の薬理作用により発現し、既承認効能・効果である排卵誘発での使用に際しても注意を要する事象であるが、ART における COS では排卵誘発よりも過剰に卵巣を刺激することでその目的を達成するものであることを考慮すると、ART における COS での使用に際して OHSS の発現リスクがより高まる可能性があることから、次項で詳細に検討する。海外臨床試験結果の合算及び海外公表文献結果の合算で認められた OHSS 以外の有害事象のうち、比較的多く認められた事象については、申請者の説明に加えて、稽留流産に関しては卵胞発育の治療を受けている女性では一般女性より流産率が高いことが本剤の添付文書でも注意喚起がなされ、また、頭痛、腹痛、腹部腫脹及び注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位内出血及び注射部位発赤）は既承認効能・効果である排卵誘発でも発現が知られている事象で使用に際して大きな問題とはなっていないこと、並びに海外臨床試験結果の合算で 5%未満の有害事象については、ほとんどが軽度の事象であることを考慮すると、いずれも日本人女性に対して ART における COS で本剤を使用する際に大きな問題となるものではないと判断する。また、本剤の 1 日最大用量を 450 IU とすることについても、海外臨床試験の成績からは 450 IU/日投与と 450 IU/日未満を投与した場合に安全性が大きく異ならないと判断できること、本剤の副作用の発現状況に大きな国内外差はないこと、及び国内公表文献等において日本人女性への 450 IU/日投与時の安全性に関するリスクを示す報告はないことを踏まえれば、新たな対応等を講じることなく管理可能と判断できる。

以上の検討（OHSS については 7.1.R.2.1 参照）を踏まえ、本剤を ART における COS に使用した際の安全性は医学薬学上公知と判断する。

7.1.R.2.1 OHSS について

申請者は、ART における COS に本剤を使用する際に懸念される有害事象である OHSS の発現状況について、以下のように説明した。海外臨床試験の結果を合算した本剤投与例及び u-hFSH 又は r-hFSH β 投与例における OHSS の発現割合は、それぞれ 5.6%（86/1533 例）及び 4.1%（27/654 例）であり、両群で同様であった。OHSS 発現例における重症度は、本剤投与例では軽度 45 例、中等度 30 例及び重度 11 例、

u-hFSH 又は r-hFSH β 投与例では軽度 12 例、中等度 13 例及び重度 2 例であり、重度の OHSS の転帰はいずれも回復であった。なお、OHSS のリスク因子として PCOS が知られているが（生殖医療の必修知識 2017 日本生殖医学会編; 2017: p279-84）、海外臨床試験において PCOS 合併例に対し本剤が投与された 5 例では OHSS の発現は認められなかった。また、本剤投与後の有害事象について詳細が報告されている海外公表文献 3 報（Reprod Biol Endocrinol 2016; 14: 1、Fertil Steril 2002; 78: 520-8、Hum Reprod 2000; 15: 1021-7）の結果を合算した本剤投与例での OHSS の発現割合は 5.0%（29/580 例）であり（表 8）、重度の OHSS の発現は報告されていなかった。国内公表文献では、OHSS の発現状況について 2 報で報告されており、1 報は採卵数に応じて OHSS が 0～7.3%に発現したとする報告（Reprod Med Biol 2013; 12: 105-10）であった。1 報は、他の報告と比較して OHSS の発現割合が高かった（65.6～77.8%）が、カベルゴリンによる OHSS の予防効果を検討した試験であり、OHSS に焦点を当てて評価したものであることや他の文献とは異なり OHSS の主な評価基準を卵巣の大きさとしたことによるものと推測された。国内外の診療ガイドライン及び成書においては、PCOS、若年、OHSS 既往歴等の卵巣反応性の高い症例では OHSS の発現リスクが高いとされており（産婦人科診療ガイドライン-婦人科外来編 2017. 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編; 2017: p205-8、Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems. National Institute for Health and Clinical Excellence, Clinical Guideline; 2013: p330-9 等）、高リスクと判断される症例に対しては、FSH 製剤を低用量で使用すること、FSH 製剤の総投与量が少ない COS 法を用いること、並びに COS 実施中には発育卵胞数や血中 E₂ 濃度のモニタリングを行い、FSH 製剤の用量調節や中止等の対応、hCG 投与の中止や延期及び全胚凍結等の OHSS の発現や重症化の予防策を考慮すること等が記載されている（生殖医療の必修知識 2017. 日本生殖医学会編; 2017: p279-84、図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第 3 版. 中外医学社; 2018: p135-47、Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems. National Institute for Health and Clinical Excellence, Clinical Guideline; 2013:p330-9 等）。

以上より、本剤を用いた ART における COS では OHSS は注意すべき副作用であるが、OHSS の発現リスクが高い集団、リスクの回避方法及び発現時の対処方法についてもよく知られており、十分に管理可能であると考ええる。

機構は、以下のように考える。海外臨床試験の結果及び国内外の公表文献の内容等から確認できた本剤を ART における COS に使用した場合の OHSS の発現割合は、本剤の既承認効能・効果である排卵誘発に使用した場合（国内第Ⅲ相試験での発現割合 7.8%（10/129 例））と大きく変わるものではなかった。既承認効能・効果である排卵誘発での使用時と投与量が異なることには注意が必要であるが、OHSS の発現リスクが高い集団、リスクの回避方法及び発現時の対処方法等は、様々な国内外の診療ガイドライン及び成書に記載されており、国内公表文献等からこれらを考慮した本剤の使用がなされていると考えられることを踏まえれば、本邦の医療現場では定着しているものと捉えられ、これらを認識した上で本剤を使用することで OHSS の発現は管理可能と判断する。

7.1.R.3 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量の設定根拠及び妥当性について、以下のように説明した。

1) 開始用量及び開始時期について

海外で実施された臨床試験は、主に GnRH アゴニストを用いて下垂体をダウンレギュレートした後又は月経周期 2～3 日目から本剤を 150 又は 225 IU/日で投与開始する規定で実施され、有効性及び安全性

が示されており（表 2）、当該試験成績に基づき米国では卵胞期初期（周期 2～3 日）から 150 又は 225 IU/日で、欧州では周期 2～3 日から 150～225 IU/日で本剤の投与を開始する用法・用量が承認されている（表 3）。また、海外公表文献で報告された臨床試験も概ね同様の規定で実施され、本剤の有用性が示されている（表 5）。国内外の診療ガイドライン及び成書では、COS のプロトコルの違いにより若干の差はあるが、主な開始用量は 150 又は 225 IU とされ、月経 2～3 日目より開始することも共通している（表 4）。また、国内公表文献から、本剤が概ね海外臨床試験、海外の承認用法・用量並びに国内外の診療ガイドライン及び成書と同様の開始用量及び開始時期で使用されていることが確認できる（表 6）。以上のことから、本剤の開始用量を 150 又は 225 IU/日とし、開始時期は月経 2～3 日目からとすることは妥当と考える。ただし、国内外の診療ガイドライン及び成書では、開始用量は卵巣の反応を予測する因子に基づき個別に調整することが重要である旨記載されていることを踏まえると、本剤の添付文書の用法及び用量に関連する使用上の注意において、本剤の初期用量は、年齢、基礎 FSH 濃度等の患者特性を考慮して決定するよう注意喚起することが適切と考える。なお、投与開始時期をより明確にするため、申請用法・用量における本剤の投与開始時期である「治療周期 2 日目又は 3 日目」は「月経周期 2 日目又は 3 日目」と修正することが適切である。

2) 1 日最大用量について

本剤に対する卵巣の反応性は個々の症例によって異なり、150 又は 225 IU/日の開始用量では反応が不十分な場合や過剰反応によって OHSS のリスクが高くなる場合があるため、患者の反応に応じた用量調節が必要である。海外で実施された臨床試験においては、投与開始の 5 又は 6 日以降に用量調節が可能とされ、1 日最大用量を 450 IU と規定されていた。これらの臨床試験においては、持続的に血中 E₂ 値、卵胞径及び卵胞数が低値であり低卵巣反応性が示唆されて最終的に 1 日 450 IU まで投与された症例が含まれており、当該症例を含めて十分な採卵数が得られている。これらの結果に基づき、米国及び欧州の承認用法・用量では、1 日用量は 450 IU を超えないよう規定されている（表 3）。また、海外公表文献で報告された臨床試験の多くでも 1 日最大用量は 450 IU と規定され、有効性及び安全性が示されている（表 5）。加えて、海外の診療ガイドラインにおいても 1 日最大用量は 450 IU を超えない旨が記載されている（Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems. National Institute for Health and Clinical Excellence, Clinical Guideline; 2013: p19-41）。本邦では、成書において卵巣反応性が低い場合や AMH 値が低い場合に最大用量として 450 IU/日を用いる旨の記載があること（図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第 3 版. 中外医学社; 2018: p135-47、産婦人科処方実践マニュアル. 「産科と婦人科」編集委員会; 2016: p293-7）、並びに国内公表文献において本剤又は hMG 製剤の用量調節を行った場合の 1 日最大用量は 450 IU と規定されているものが複数報告されており（表 6）、安全性についても特段の懸念はないと考えること（7.1.R.2 項参照）等から、特定の患者では本剤 450 IU/日が臨床上問題なく使用されている実態が推定できる。以上より、本剤を 1 日最大用量 450 IU として用量調節することは妥当と考える。

なお、米国の承認用法・用量では、海外臨床試験の規定に基づいて本剤の投与開始 5 日後に患者の反応により用量調節を考慮すること、及び用量調節を行う場合は 3～5 日間の間隔をあけて、増量幅は 75～150 IU とすることが規定されている。欧州の承認用法・用量では、卵巣反応に応じて用量を調整する旨の記載がある（表 3）。国内の成書では FSH 製剤による 4～6 日の刺激後に卵胞の発育により用量を増減する旨の記載があり（不妊・不育症診療パーフェクトガイド. 医学書院; 2016: p208-14）、国内公表文献には初期用量の投与期間を 4 日間程度と規定しているものが複数ある（表 6）。以上を踏まえ、国内でも

欧米と同様の規定でモニタリング及び用量調節が行われているものとする。これらのことより、本剤の添付文書の用法及び用量に関連する使用上の注意において、本剤の用量調節を行う場合には、米国と同様の方法である、投与開始 5 日後から、3 日間以上の間隔をあけて、増量幅は 150 IU 以下とすることを注意喚起することが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。申請用法・用量における開始用量及び開始時期は海外臨床試験においてその有用性が示され、海外では確立しているものと判断でき、国内の診療ガイドライン、成書及び公表文献から本邦においても臨床的に有用な標準的投与法として用いられていると判断できる。また、本剤の用法・用量として既承認用法・用量の上限よりも高用量である 1 日最大用量（450 IU/日）を超えない範囲で適宜用量調節することについても、申請者の説明に加えて、国内外の成書等の記載から ART における COS での卵巣の反応性は症例によって様々であり、FSH 製剤の用量調節は患者の反応に応じて慎重に行われると考えること、海外臨床試験成績でその有用性が示され、海外では承認用量に規定されていること、並びに国内の診療ガイドライン、成書及び公表文献等に基づき日本人女性に当該用量まで増量したときの有用性が推定できることから、妥当と判断できる。以上のことから、申請者が、本剤の投与開始時期を「治療周期 2 日目又は 3 日目」から「月経周期 2 日目又は 3 日目」に修正した本剤の用法・用量は妥当と判断する。また、添付文書において、初期投与量の選択や用量調節を行う際に考慮すべき事項や、用量調節方法の詳細等について、注意喚起を行うことも妥当と判断する。

7.1.R.4 効能・効果について

機構は、7.1.R.1、7.1.R.2 及び 7.1.R.3 の検討を踏まえると、本剤を ART における COS に用いた際の有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断できることから、本剤の効能・効果に「ART における COS」を追加することは妥当と判断する。

7.1.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、本申請の ART における COS に関する内容は医学薬学上公知であり、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動の実施は不要であると判断する。

7.2 MHH における精子形成の誘導に係る資料及び機構における審査の概略

本申請において、MHH における精子形成の誘導に関する本剤の臨床的有效性及び臨床的安全性に係る資料として、国内外の診療ガイドライン、成書及び公表文献等が提出された。

7.2.1 海外の承認状況

MHH における精子形成の誘導に関する本剤の米国及び欧州の承認用法・用量は表 9 のとおりである。

表 9 MHH における精子形成の誘導に関する本剤の欧米の承認用法・用量

	効能・効果	用法・用量
米国	不妊の原因が原発性精巣機能不全に起因しない先天性又は後天性 MHH における精子形成の誘導	精子形成を誘導するための本剤の用量は患者毎に調整しなければならない。 本剤は hCG 製剤と併用しなければならない。本剤と hCG 製剤の併用投与を開始する前に、hCG 製剤単独投与（1000～2250 USP 単位を 2～3 回/週）による前投与が必要である。前投与期間は血清テストステロン濃度が正常範囲に達するまで十分な期間続けるべきである。このような前投与期間は 3～6 カ月が必要な場合もあり、また血清テストステロン濃度が正常範囲に達するために hCG 製剤の増量が必要となる場合もある。 血清テストステロン濃度が正常範囲に達した後、本剤 150 IU を週 3 回皮下投与するとともに、hCG 製剤 1000 USP 単位（又は血清テストステロン濃度を正常範囲に維持するために必要な用量）を週 3 回投与する。 精子形成を誘導するための本剤の最低用量を用いるべきである。無精子症が改善されない場合には、本剤の用量を最大 300 IU を週 3 回を限度として増量できる。 適切な精子形成を誘導するための本剤の治療は最長 18 カ月まで必要となる場合がある。
欧州	先天性又は後天性の成人 MHH に対する精子形成の誘導	hCG 製剤を併用の上、本剤 150 IU を週 3 回皮下投与する。併用投与は少なくとも 4 カ月実施する。この期間に精子形成反応がない場合、併用投与を継続してもよい。なお、最新の臨床経験では、精子形成には少なくとも 18 カ月間の治療が必要となることが示唆されている。

7.2.2 診療ガイドライン及び成書等

MHH における精子形成の誘導に関する国内外の診療ガイドライン及び成書等の記載の概要は表 10 のとおりである。

表 10 MHH における精子形成誘導に関する国内外の診療ガイドライン及び成書の記載概要

	出典	記載概要
1	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 ギナドトロピン分泌低下症の診断と治療の手引き（平成 22 年度改訂）	• 妊孕性の獲得のためには、GnRH 間欠皮下注療法または hCG-hMG（FSH）療法を行う。 • 精子形成のために一番期待される方法は hCG-hMG（FSH）療法である。 • hCG-hMG（FSH）療法 下記の 1）、2）を併用する。 1）hCG 製剤：1500～3000 単位/回、週 2 回筋注する。 2）hMG 製剤：75～150 単位/回、週 2 回筋注する。 または、遺伝子組み換え型 FSH 製剤：75～150 単位/回、週 2 回皮下注射する。
2	産婦人科診療ガイドライン-婦人科外来編 2017. 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編; 2017	• 乏精子症に薬物療法を行う。 • 内分泌療法は原因が明確である場合に行われるべきである。ギナドトロピン（rFSH/uFSH/hCG）療法は hypogonadotropic hypogonadism の場合に行われる。
3	生殖医療の必修知識 2017. 日本生殖医学会編; 2017	• 男性不妊診療において内分泌学的異常をきたす疾患は約 20%程度と報告され、実際に低ギナドトロピン性性腺機能低下症などの内分泌学的治療が著効する疾患は 3%程度であるが、乏または無精子症に対するクロミフェンや hCG/FSH 療法の適応や評価も含めれば、内分泌学的評価は重要である。 • 薬物治療は内分泌療法と非内分泌療法に大別され、MHH 症例に対する hMG（rFSH）/hCG 治療の有効性は示されている。 • MHH の治療として以下の記載がある。 ➢ FSH 製剤や hCG 製剤を投与することにより（内分泌療法）、精子形成が大いに期待できる。この MHH は先天性の「1 次性」と後天性の「2 次性」に大別され、2 次性の場合、多くの場合で治療により射出精液中に精子が出現してくることが期待できる。1 次性の場合でも約半数以上で精子形成が起り始める。 ➢ 一般的に先天性に対しては、hCG 製剤だけでスタートすることが多く、1500～5000 IU を週に 2～3 回行う。6 カ月 hCG 単独投与を行った後、精液検査などで follow しながら、必要があれば FSH 製剤（150IU、週 2～3 回）を追加していく。

	出典	記載概要
4	図説よくわかる臨床不妊症学 一般不妊治療編 第3版. 中外 医学社; 2016	- 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（視床下部・下垂体の障害）による男性不妊治療として、精子形成を目的とするときは、ゴナドトロピン製剤又は LH-RH（黄体化ホルモン放出ホルモン）の投与を行う。ゴナドトロピンの間欠投与が簡便で広く行われている。有効率は 50～100% と高い。 - 内分泌療法として以下の記載がある。 ➤ ゴナドトロピン療法 hCG 製剤 1500～5000 単位を 2～3 回/週 24 週間 精子形成不十分なら FSH 製剤 75～150 単位を 2～3 回/週追加 24 週間
5	男性不妊症の臨床. メジカルビ ュー社; 2007	内分泌異常により乏精子・精子無力症が生じている場合には、ゴナドトロピン製剤などを用いた内分泌療法が効果的であると記載され、MHH 患者におけるゴナドトロピン療法の治療成績が引用されている。
6	Cambell-Walsh Urology 11th edition. Elsevier; 2016	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症は、下垂体からのホルモン分泌が低下した状態を指す。治療には、hCG を用いて LH を、r-FSH 又は LH 及び FSH 様作用の両方をもつ hMG を用いて FSH の補充を行う。hCG 単独治療は精子形成を開始できる可能性がある。hMG 又は rFSH を処方する場合には精子形成が誘発された数カ月後にこれらの薬剤は中止できる可能性がある。Kallmann 症候群の男性は挙児を希望するまで思春期以降は外因性のアンドロゲンを使用していることが多い。これらの男性では、ゴナドトロピン療法で射出精液に精子が確認できるようになるまでに 1～2 年を要する可能性がある。よく用いられる処方 hCG 1500～5000 IU を筋注又は皮下注で 2～3 回/週で、血清テストステロン値をみながら最大 10000 IU/週まで投与する。hMG は 75 IU を 2～3 回/週、通常皮下注される。
7	Smith & Tanagho's General Urology 18th edition. McGraw- Hill; 2013	Kallmann 症候群による男性不妊には、LH 及び FSH の補充目的で、hCG 1000～2000 U を週 3 回及び r-FSH 75 IU を週 2 回投与することが非常に有効である。治療開始から 9～12 カ月で射出精液に精子をみるようになる。
8	The Pituitary. 4th edition. Elsevier; 2017	- 治療の目的は、正常な生殖機能、性腺性ステロイドホルモン産生及び妊孕性を望む場合は配偶子形成刺激を誘導し維持することである。妊孕性が即時の目的ではない場合は通常、性ステロイドホルモン置換療法で十分である。精子形成誘導のためには通常、ゴナドトロピン又は GnRH による治療が必要である。 - MHH における精子形成誘導における伝統的なアプローチは完全なステロイド産生を誘発するための hCG 投与である。様々な治療レジメンが用いられており、ゴナドトロピン投与の最適な用量及びスケジュールに関するコンセンサスはない。用量は、血清テストステロン値の正常範囲内の中間レベルに達することを目標として、血清テストステロン値に基づき調節する。血清テストステロン濃度が高い場合は、血清エストロゲン濃度の上昇及び女性化乳房の発現割合の増加と関連する傾向がある。精子数は毎月観察するべきである。精子形成が回復するまで数カ月を要する場合がある。血清テストステロン値が正常範囲内の中間レベルで hCG 単独投与を 6 カ月間行っても精子形成が回復しない場合、FSH を追加することが推奨される。治療前の精巣容量が 5 mL 未満の男性はほとんどの場合、FSH の追加投与が必要であるのに対して、精巣容量がより大きい男性では hCG 単独投与で精子形成が誘導されることもある。精子形成の回復には 18～24 カ月間を要することもある。

	出典	記載概要
9	Endocrinology Adult and Pediatric. 7th edition. Elsevier; 2016	• LH 及び FSH はいずれも正常な量の精子形成に必要であるが、hCG 単独投与後に精子を形成しパートナーの妊娠を達成する MHH 患者もいる。治療前の精巣容量が 3 mL を超えている場合、内因性ゴナドトロピンの分泌を示し、hCG 単独投与への応答性を示しうる。 • 治療効果は、臨床的観察並びに連続的な血清テストステロン値の測定及び精液検査により評価される。レスポnderにおいては、hCG 投与により精巣容量は 10～15 mL に増加し、通常治療開始から 12 カ月以内に射出精液中に精子が出現する。hCG 単独投与は一般的に、思春期後に発生した下垂体又は鞍上部腫瘍を有する男性の精子形成の回復を達成し、hCG と FSH の併用治療歴を有する MHH 患者においても精子形成の回復を達成するかもしれない。 • 治療前の精巣容量が 4 mL 未満の患者及び hCG 単独投与で精巣容量が 12～15 mL に増加せず無精子のままの患者を含むほとんどの MHH 患者は、精子形成を誘導するために hCG と FSH の併用投与を必要とする。 • すべての MHH 患者は一般的に、FSH 投与前に 6 カ月間 hCG の前投与を受ける。費用を考慮すると尿由来製品の使用が必要となるかもしれないが、今は遺伝子組換えヒト FSH 100～150 IU 週 3 回は広く使用されており、治療が 18 カ月間続けられた場合、3 分の 2 以上の MHH 患者で精子陽性 (>1000000 /mL) になり、妊娠率は最大 90%となる。ほとんどの妊娠は、正常値下限 (15000000/mL) をかなり下回る精子数で起こる。
10	米国臨床内分泌学会ガイドライン (American Association of Clinical Endocrinologists, Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hypogonadism in Adult Male Patients- 2002 Update. Endocr Pract. 2002; 8(6))	• 通常、hCG 治療は 1000～2000 IU を週 2～3 回筋肉内投与で開始され、テストステロン値を毎月確認して調整の必要性を判断する必要がある。テストステロン値を正常化するには 2～3 カ月かかる場合もある。テストステロン値が正常となった場合、精巣の成長を確認する検査及び精子数の評価を毎月行うべきである。 • hMG (又は FSH) は高コストであるため、hCG を少なくとも 6～12 カ月の初期治療に用いるべきである。 • hCG 又は LH による 6～12 カ月の治療で精子形成が誘導されない場合、hCG と FSH 含有製剤 (75 IU を週 3 回) の併用を開始する。6 カ月の併用投与後に精子が存在しない又は非常に少ない (<100000 /mL) 場合は、さらに 6 カ月間 hMG (又は FSH) を増量 (150 IU を週 3 回) して投与する。
11	米国希少疾病協議会「Kallmann 症候群 2012」(National Organization for Rare Disease, Kallmann Syndrome; 2012. https://rarediseases.org/rare-diseases/kallmann-syndrome/ (最終確認日: 2018 年 12 月 11 日))	• 男性 Kallmann 症候群において、挙児希望の場合には、ゴナドトロピン療法 (hCG 及び hMG 又は rFSH) により精巣の成長を刺激し、精子形成を誘導することができる。
12	欧州泌尿器科学会ガイドライン (Guidelines on Male Hypogonadism. European Association of Urology; 2017)	<性腺機能低下症及び妊孕性> • 続発性性腺機能低下症の患者において、hCG と FSH (通常 150 IU を週 3 回) を併用投与する。hCG 単独投与による誘導は FSH の抑制 (テストステロン産生による負のフィードバック) につながる可能性がある。
13	欧州泌尿器科学会ガイドライン (Guidelines on Male Infertility. European Association of Urology; 2017)	<特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症: 病因、診断及び治療管理> • 精子形成の誘導には、rFSH、uFSH 又は hMG と hCG の併用投与が必要である。
14	NICE 診療ガイドライン (Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. National Institute for Health and Clinical Excellence, Clinical Guideline; 2013)	• ケースシリーズ研究において、性腺刺激ホルモン (hCG 及び hMG) の投与が MHH における妊孕性を改善 (92%) することが示唆された。FSH 及び hCG の自己投与は、MHH における良好な忍容性及び精子形成誘導の有効性 (80%が有効精子数を達成) があると報告されている。

7.2.3 海外公表文献

申請者が MEDLINE 及び PubMed (検索日: 2018 年 8 月 28 日) 及び社内データベースを用いて抽出した、不妊治療を目的として MHH 患者に本剤を含む FSH 製剤又は hMG 製剤を用いた際の精子形成誘導に係る治療成績等の海外公表文献 15 報の概要は表 11 のとおりである。

表 11 本剤を含む FSH 製剤又は hMG 製剤による
MHH における精子形成誘導の治療成績等の海外公表文献の概要

	出典	対象患者	hCG 製剤の 前投与 の実施	FSH 製剤又は hMG 製剤投 与前の血中テ ストステロン 正常値の確認	FSH 製剤又 は hMG 製剤 投与前の無 精子の確認	FSH 製剤又は hMG 製剤の 投与方法等	精子形成誘導の有効性及び 安全性に関する記載
1	J Assist Reprod Genet 2013; 30: 497- 503	MHH 及び特 発性乏無 力奇形精子症 53 例 中央値 33.6 歳 2 年以上の不 妊	FSH 製剤単 独投与 (hCG 製剤 投与なし)	低値症例にも 投与	FSH 製剤投与 前に精液検 査を実施 乏精子症例 にも投与	本剤 150 IU 週 3 回を 3 カ月以上 投与した。	【有効性】 治療開始3カ月後の精子数、 運動率及び正常形態率にベ ースラインからの変化はな かった。 【安全性】 記載なし
2	J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E1790-5	先天性 MHH 13 例 18 歳以上 妊孕性獲得	FSH 製剤単 独投与後 GnRH 間欠投与 (hCG 製剤 投与なし)	低値症例にも 投与	FSH 製剤投与 前の精液検 査の実施な し (精液検査 は射精可能 になった時 点で1カ月毎 に実施)	Group 1 (7例): 本 剤 75 ~ 150 IU を 毎日4カ月間投与 した後、GnRH を 24 カ月間欠投与 した。 Group 2 (6例): GnRH を 24 カ 月間間欠投与 した。	【有効性】 Group 1 では7例中7例、 Group 2 では6例中4例で精子 が出現した。 【安全性】 r-hFSH は良好な忍容性を示 した。
3	J Androl 2009; 30: 679-84	男性不妊患 者 (MHH21 例/ 平均23.19歳、 単独性FSH欠 損症13例/平 均30.23歳、特 発性乏無 力精子症16例/ 平均31.43歳、 性成熟不全11 例/平均31.09 歳) 男性不妊	実施	実施	FSH 製剤投与 前に精液検 査を実施 乏精子症例 にも投与 ^{注)} 注) MHH21 例 は全例無精 子	全ての男性に、r- hFSH 100 ~ 150 IU を週 2 ~ 3 回投与した。 MHH の男性に は、hCG 1500 IU 週 2 ~ 3 回を投与 し、約3カ月後の テストステロン 値が正常化した 後に、r-hFSH 100 ~ 150 IU を追加 し併用投与した。	【有効性】 MHH21 例及び単独性FSH欠 損症13例で、有意な総運動 精子数の増加が認められ た。特発性乏無 力精子症16 例、性成熟不全11例では総 運動精子数の統計的な有意 差は認められなかった。 【安全性】 全例で副作用は観察されな かった。
4	Reprod Biomed Online 2007; 15:156-60	MHH 25 例 22 ~ 43 歳 不妊	実施	実施	FSH 製剤投与 前の精液検 査の実施な し	hCG 5000 IU 週 2 回で治療を開始 し、テストステロ ン値検査結果に 応じて週に 1 回 hCG 投与量を調 整した。 hCG 投与開始1カ 月後、本剤100 IU 週3回を追加し併 用投与した。	【有効性】 平均して治療開始10カ月後 に射精時精子が検出され た。 4例が自然妊娠を達成し、12 例が ICSI 又は TESE-ICSI に よりパートナーの妊娠を達 成した。 【安全性】 記載なし
5	Int J Androl 2005; 28: 202- 7	MHH 6 例 (特発性 MHH4 例、二 次性 MHH2 例) 26 ~ 47 歳 不妊	3 例は最初か ら hCG 製剤と hMG 製剤を 併用投与	記載なし (測定は実 施、正常値か は不明)	FSH 製剤投与 前に精液検 査を実施 全例無精子 を確認	3 例 (特発性 MHH2 例、二次性 MHH1 例) は hCG 1500 IU 週 2 回及 び hMG 150 IU 週 2 回を併用投与し た。 3 例 (特発性 MHH2 例、二次性 MHH1 例) は hCG 150 IU 週 2 回を 1 ~ 2 カ月間投与し た後、hMG 150 IU を追加し 併用投与した。	【有効性】 特発性 MHH4 例において、 治療開始 6 ~ 11 カ月目 (最初 から hCG/hMG 併用投与 2 例) 又は治療開始 18 カ月目 (hCG を前投与 2 例) に精子 の出現が認められた。4 例全 例で ICSI を実施し、3 例が妊 娠し出産に至った。 二次性 MHH2 例において、 治療開始 2 ~ 3 カ月目に精子 濃度が正常化し、2 例とも自 然妊娠し出産に至った。 【安全性】 記載なし

	出典	対象患者	hCG 製剤の前投与の実施	FSH 製剤又は hMG 製剤投与前の血中テストステロン正常値の確認	FSH 製剤又は hMG 製剤投与前の無精子の確認	FSH 製剤又は hMG 製剤の投与方法等	精子形成誘導の有効性及び安全性に関する記載
6	J Assist Reprod Genet 2004; 21: 91-4	MHH 1例 30歳 不妊	最初からhCG 製剤とFSH製剤を併用投与	実施	FSH 製剤投与前に精液検査を実施 無精子を確認	hCG 2500 IU及びu-hFSH 150 IU週3回を12カ月間併用投与した。	【有効性】 治療開始12カ月後も精液検査では無精子であり、TESEにより運動精子を凍結保存した。ICSIにより4個の卵母細胞が受精、3個の胚を移植したが、妊娠には至らなかった。 【安全性】 記載なし
7	Fertil Steril 2002;78 : 1317-20	MHH 1例 40歳 不妊	実施	実施	FSH 製剤投与前に精液検査を実施 無精子を確認	hCG 2000 IUを週3回11カ月間投与した。その後、3333 IUに増量し週3回5カ月間投与した。数カ月間治療を中断した後、hCG 3333 IU及びFSH 75 IUを週3回3カ月間投与した。	【有効性】 治療開始3カ月後にテストステロン値は正常範囲まで増加し、高倍率視野にいくつかの精子を認めた（精子数は0 /mL）。 【安全性】 胸痛（非心臓関連）のため、治療が中断
8	Arch Androl 1999; 43: 47-53	MHH 4例 39～45歳 不妊	最初からhCG 製剤とFSH製剤を併用投与	低値症例に投与	FSH 製剤投与前に精液検査を実施 全例無精子を確認	HP-u-hFSH 75 IU週3回及びhCG 5000 IU週1回を6カ月間併用投与した（Phase I）。その後、GH 4 IU週3回を追加し6カ月間併用投与した（Phase II）。	【有効性】 Phase Iにおいて、テストステロン値は有意に増加し、精液量は低正常範囲に増加した。1例では精液中に円形細胞が観察されたが、精巣容量はほとんど増加せず、全例で無精子は持続した。 Phase IIにおいて、テストステロン値は更に増加し正常範囲に達した。全例で精液中に円形細胞が認められたが、全例で無精子症は持続した。 【安全性】 記載なし
9	Fertil Steril 1998; 70: 256-62	MHH 28例（特発性MHH17例、Kallmann症候群11例、28例中5例が挙児希望） 17～42歳	実施	低値症例にも投与	FSH 製剤投与前に精液検査を実施 乏精子症例にも投与	hCG 2000 IU週2回を3カ月間投与した。投与開始2カ月後に血清テストステロン値が正常範囲に達していない症例には、hCGを漸増、6カ月まで投与した。その後、hCG 2000 IU週3回及びu-hFSH 150 IU週3回を18カ月間併用投与した。	【有効性】 精子形成を達成した患者は25例（89.3%）であった。18例（64.3%）で精液濃度 $>1.5 \times 10^6$ /mLに達した。挙児希望の1例はパートナーが妊娠し、出産した。 【安全性】 33件の有害事象が報告された。重篤な有害事象は2例（停留精巣1例及びうつ病1例）で認められたが、HP-u-hFSHには関連しないと考えられた。6例（ざ瘡3例、体重増加2例及び女性化乳房1例）はhCGに関連すると考えられた。5633回のHP-u-hFSH投与の94%で局所反応は報告されていないが、約5.2%で軽度又は中等度の局所反応と関連していた。

	出典	対象患者	hCG 製剤の 前投与 の実施	FSH 製剤又は hMG 製剤投 与前の血中テ ストステロン 正常値の確認	FSH 製剤又 は hMG 製剤 投与前の無 精子の確認	FSH 製剤又は hMG 製剤の 投与方法等	精子形成誘導の有効性及び 安全性に関する記載
10	Lancet 1994; 343: 733	MHH 1例 24歳 不妊・勃起障 害	実施	実施	FSH 製剤投与 前に精液検 査を実施 無精子を確 認	hCGを週2回用量 を漸増しながら6 カ月間投与した。 その後、本剤 150 IU週3回を追 加し併用投与し た。	【有効性】 本剤併用開始3及び9カ月後 の精子濃度はそれぞれ、 0.2×10 ⁶ /mL（正常形態率 40%、直進性運動率70%）及 び2×10 ⁶ /mL（正常形態率 70%、直進性運動率60%）で あった。本剤併用開始7カ月 後に妊娠検査陽性となっ た。 【安全性】 記載なし
11	J Endocrinol Invest 1993; 16: 683-6	MHH 2例 24歳及び31 歳 不妊	最初からhCG 製剤とFSH製 剤を併用投 与	記載なし（測 定は実施、正 常値かは不 明）	FSH 製剤投与 前に精液検 査を実施 全例無精子 を確認	hCG 2000 IU週2 回及びHP-u-FSH 75 IU週3回を併 用投与した。	【有効性】 2例とも、精液量の増加、治 療8カ月目及び11カ月目に 運動精子が認められ、治療 13カ月目及び17カ月目に精 子運動能良好となり、その 後パートナーが妊娠に至っ た。 【安全性】 記載なし
12	Reprod Fertil Dev 1990; 2: 137-44	MHH 3例 32歳、28歳及 び24歳 不妊	実施	低値症例にも 投与	FSH 製剤投与 前に精液検 査を実施 全例無精子 を確認	症 例 1 : hCG 4500 IU 毎週を3 カ月間投与した。 その後、FSH 150 IU週3回を追加し 5カ月間併用投与 した。 症 例 2 : hCG 3000 IU 毎週を6 カ月間投与した。 その後、hMG 75 IU週3回を追加し 併用投与した。 症 例 3 : hCG 3000 IU 毎週を4 カ月間投与した。 その後、hMG 75 IU週3回を追 加し併用投与し、 併用投与開始5カ 月後にhMGを2 倍に増量した。.	【有効性】 症例1:hCG/FSH併用投与開 始3カ月後に精液中に精子 が認められ、5カ月後にパー トナーが妊娠に至った。 症例2:hCG単独投与中は無 精子症が持続したが、 hCG/hMG併用投与開始後す ぐに、精子数は15×10 ⁶ /mLに 増加し、パートナーが妊娠 に至った。 症例3:hCG/hMG併用投与開 始2年後まで無精子症が持 続し、治療を中止した。 【安全性】 記載なし
13	S D J Med 1988; 41: 5-7	MHH 1例 30歳 不妊	実施	実施	hMG 製 剤 投 与 前 に 精 液 検 査 を 実 施 乏精子症例 に投与	hCG 4000 IU週3 回を14カ月間投 与した後、hMG を追加し併用投 与した。	【有効性】 hCG投与開始後に精子濃度 が0.08×10 ⁶ /mLまで増加し、 hMG併用開始後に精子濃度 が4×10 ⁶ /mLまで上昇した。 治療開始37カ月目に妊娠 し、出産に至った。その後も hCG/hMG併用投与を継続 し、二回目（結果：流産）及 び三回目（結果：生児出産） の妊娠があった。 【安全性】 記載なし

	出典	対象患者	hCG 製剤の前投与の実施	FSH 製剤又は hMG 製剤投与前の血中テストステロン正常値の確認	FSH 製剤又は hMG 製剤投与前の無精子の確認	FSH 製剤又は hMG 製剤の投与方法等	精子形成誘導の有効性及び安全性に関する記載
14	Fertil Steril 1988; 50: 343-7	MHH 24例 18～33歳 不妊	12 例 は 最 初 から hCG 製剤 と hMG 製 剤 を併用投与	低値症例に投与	記載なし	最 初 か ら hCG/hMG 併用投与群 (12例) : hCG 2000 IU 週 3 回 及 び hMG 75 IU 週 3 回 を併用投与した。 hCG 前 投 与 後 hCG/hMG 併用投与群 (3例) : hCG 2000 IU 週 3 回 を 投 与 後、hMG 12.5 ～ 150 IU を 追 加 し併用投与した。 hCG 単独療法 (9 例) : hCG 2000 IU 週 3 回 を 投 与 した。	【有効性】 全例でテストステロン値が正常化し、22例 (92%) が 40 回の妊娠に至り、36 人の生児を得た。最初の妊娠に至るまでの時間は、最初から hCG/hMG 併用投与群で 5.9 ± 4.9 カ月、hCG 前投与後 hCG/hMG 併用投与群で 21 カ月 (1 例のみ)、hCG 単独投与群で 8.1 ± 10.8 カ月、であった。 【安全性】 記載なし
15	J Clin Endocrinol Metab 1985; 61: 746-52	MHH 13例 19～42歳 挙児希望、妊孕性獲得	実施	実施	hMG 製 剤 投 与 前 に 精 液 検 査 を 実 施 乏 精 子 症 例 に も 投 与	hCG 1500 ～ 4000 IU 週 3 回 を 3 ～ 24 カ 月 間 投 与 した 後、12 例 で hMG 75 IU 週 3 回 を 追 加 し 4.5 ～ 11 カ 月 間 併 用 投 与 した。	【有効性】 テストステロン値は hCG 単独投与中に正常範囲に上昇し (平均 866 ng/dL)、hMG 併用投与後にさらに上昇した (平均値 1156 ng/dL)。 hCG/hMG 併用投与を受けた 12 例のうち、3 例は hCG 単独投与中に精子形成を認め (1.1、6.5、13 × 10 ⁶ /mL)、3 例中 2 例で hMG 併用投与を行い精子濃度はさらに増加した (16.9、80.0 × 10 ⁶ /mL)。 hCG 単独投与中に精子形成を認めなかった 10 例のうち 9 例で、hMG 併用投与後に精子形成 (1.0 ～ 107 × 10 ⁶ /mL) が認められた。 挙児希望の 7 例のうち、2 例で挙児を得た。 【安全性】 hCG 又は hMG の投与中に 2 例の中等度のさ瘡を認めた以外は、有害事象は認められなかった。

7.2.4 国内公表文献

MEDLINE 及び医学中央雑誌 (検索日 : 2018 年 8 月 28 日) 並びに社内データベースを用いて抽出した、不妊治療を目的として MHH 患者に本剤を含む FSH 製剤又は hMG 製剤を用いた際の精子形成誘導に係る治療成績等の国内公表文献 6 報の概要は表 12 のとおりである。

表 12 本剤を含む FSH 製剤又は hMG 製剤による
MHH における精子形成誘導の治療成績等の国内公表文献の概要

	出典	対象患者	hCG 製剤の 前投与 の実施	FSH 製剤又は hMG 製剤投 与前の血中テ ストステロン 正常値の確認	FSH 製剤又 は hMG 製剤 投与前の無 精子の確認	FSH 製剤又は hMG 製剤の 投与方法等	精子形成誘導の有効性及び 安全性に関する記載
1	Syst Biol Reprod Med 2015; 61; 110- 2	MHH 7 例（全例主 訴は不妊*） 33～47 歳 *勃起障害 2 例、射精障害 2 例、性欲喪 失 1 例を含む	最 初 か ら hCG 製 剤 と FSH 製 剤 を 併 用 投 与	低 値 症 例 に も 投 与	7 例のうち 5 例で精液検 査を実施せ ず投与（勃起 障害 2 例、射 精障害 2 例、 性欲喪失 1 例） 精 液 検 査 を 実 施 し た 2 例 はいずれも 無精子症	本剤 150 IU 及び hCG 5000 IU を週 2 回併用投与し た。	【有効性】 7 例のうち、5 例で造精機能 が回復した。1 例で挙児に至 り、他の 4 例では将来の ICSI に備えて精子凍結された。 【安全性】（全被験者） 有害事象の報告なし
2	日本受精着 床会誌 2012; 29: 186-91	MHH 7 例（うち不 妊が主訴は 5 例*） 24～46 歳（う ち不妊が主 訴は 29～46 歳） *勃起障害 3 例を含む	最初から hCG 製剤と FSH 製 剤を併用投与	低 値 症 例 に も 投 与	不妊が主訴 の 5 例全例 で、FSH 製剤 投与前に精 液検査を実施 2/5 例は無精 子症、3/5 例は 乏精子症	不妊が主訴の 5 例 では、u-hCG 1000 ～5000 IU 及び r- hFSH 75～150 IU を月 1 回～週 3 回 併用投与した。臨 床所見に応じて 用法・用量を調整 した。	【有効性】 不妊が主訴の 5 例のうち、無 精子症 2/2 例で運動精子が出 現し、乏精子症 3/3 例で総運 動精子数が正常化した。 【安全性】 7 例中 1 例に肝機能障害を認 めた以外は、副作用は認め られなかった。
3	西日泌 2011; 73: 530-7	MHH 10 例（うち不 妊が主訴は 3 例） 19～48 歳（う ち不妊が主 訴は 33～39 歳）	実施	実施	投 与 前 の 精 液 検 査 の 実 施 について 明記なし 記 載 内 容 か ら 無 精 子 で ない症例に も投与され たと推測で きる	hCG 2000 ～ 3000 IU 週 3 回を 2～3 カ月間単 独投与した。 その後、本剤 75 IU 週 3 回を追 加し併用投与し た。	【有効性】 精液検査を施行した 8 例中 7 例で精液中に精子の出現 を認めた（2 例は hCG 療法 のみで精子の出現を認め た）。 不妊が主訴の 3 例全例で精 子の出現を認めた。2 例で 挙児に至り、1 例は精子濃度 が正常化しタイミング療法 中。 【安全性】（全被験者） 有害事象：出血 2 例、ニキ ビ 4 例、乳頭付近の違和感 1 例
4	日産婦新潟 会誌 2010; 103: 9-11	MHH 1 例（主訴：不 妊・射精障 害） 38 歳	実施	実施	FSH 製剤投与 前に精液検 査を実施 無精子を確 認	hCG 2000 ～ 4000 IU 週 2 回を 8 カ月間単 独投与した。 その後、r-hFSH 150 IU 週 2 回を 追加し併用投与 した。 併用 3 カ月後、 hCG を減量 （3000 IU 週 2 回）、r-hFSH を増 量（300 IU 週 2 回）した。	【有効性】 hCG 単独投与を 8 カ月間施 行も精子の出現を認めな かった。hCG/r-hFSH 併用投与 開始 6 カ月後に精子の出現 を認め、9 カ月後にパートナ ーが自然妊娠し挙児に至 った。 【安全性】 記載なし
5	Reprod Med Biol. 2010; 9: 57-60	MHH 1 例（主訴：不 妊・性欲喪 失・射精不 能） 27 歳	最 初 か ら hCG 製 剤 と hMG 製 剤 を 併用投与	低 値 で あ っ た が 投 与	射 精 不 能 の た め 精 液 検 査 不 能	hCG 4000 IU 及び hMG 75 IU を併 用投与した。 その 後、hCG 4000 IU 及び本剤 150 IU を週 2 回 併用投与した。	【有効性】 hCG/r-hFSH 併用投与開始 3 カ月後に精子の出現を認 め、ICSI で授精し挙児に至 った。 【安全性】 記載なし

	出典	対象患者	hCG 製剤の前投与の実施	FSH 製剤又は hMG 製剤投与前の血中テストステロン正常値の確認	FSH 製剤又は hMG 製剤投与前の無精子の確認	FSH 製剤又は hMG 製剤の投与方法等	精子形成誘導の有効性及び安全性に関する記載
6	日不妊会誌 1999; 44: 173-8	二次性 MHH 30 例（うち不妊が主訴は 7 例） 7～57 歳（うち不妊が主訴は 22～38 歳）	妊孕性を得ることを目的とした hMG 製剤投与例 7 例中 4 例で最初から hCG 製剤と hMG 製剤を併用投与	低値症例にも投与	無精子が確認できなかった症例にも投与	原則として、妊孕性を希望する症例では、hCG 単独投与又は hCG/hMG 併用投与（hCG 1500～3000 IU、hMG 150～300 IU を週 2～3 回）	【有効性】 妊孕性を得ることを目的とした hMG 投与例 7 例中 4 例で精子を確認した。挙児に至った症例はなかった。 【安全性】 記載なし

7.2.5 国内における使用経験

本邦で本剤が MHH における精子形成の誘導に関する効能・効果で承認された際に、承認条件として本剤を使用した MHH 患者の全例を対象とした使用成績調査の実施が付され、当該使用成績調査（2006 年 1 月 23 日～2015 年 1 月 22 日）の結果が提出された。使用成績調査で収集された安全性解析対象症例 416 例における本剤投与前の hCG 製剤の前投与、血中テストステロン正常値の確認及び無精子の確認の実施状況、並びに実施状況別の副作用発現状況及び精子形成割合は表 13 のとおりであった。

表 13 本剤投与前の hCG 製剤の前投与、血中テストステロン正常値の確認及び無精子の確認の実施状況、並びに実施状況別の副作用発現割合及び精子形成割合

	登録時の実施状況	安全性解析対象症例数	副作用発現割合 ^a	精子形成割合 ^{a,b}	
				登録時	投与後全観察期間 ^c
hCG 製剤の前投与	前投与あり	196	6.6 (13)	57.6 (49/85)	68.2 (45/66)
	前投与なし	218	6.4 (14)	50.4 (68/135)	79.9 (119/149)
	不明・未記載	2	0.0 (0)	0.0 (0/1)	0.0 (0/1)
血中テストステロン正常値の確認	実施：基準範囲内	167	6.0 (10)	63.8 (67/105)	72.3 (68/94)
	実施：基準範囲上限超	17	0.0 (0)	57.1 (4/7)	28.6 (2/7)
	実施：基準範囲下限未満	185	8.1 (15)	41.2 (40/97)	80.0 (80/100)
	未実施・評価不能	47	4.3 (2)	50.0 (6/12)	93.3 (14/15)
無精子の確認	実施：精子なし	104	7.7 (8)	0.0 (0/104)	59.8 (55/92)
	実施：精子あり	117	9.4 (11)	100.0 (117/117)	97.5 (79/81)
	未実施・評価不能	195	4.1 (8)	- (0/0)	69.8 (30/43)
合計		416	6.5 (27)	52.9 (117/221)	75.9 (164/216)

a：%（症例数）

b：精液検査実施例数に対する精子形成があった症例の割合

c：投与後の全観察期間（投与後最大 12 カ月）のうち一度でも精子形成があった例数の割合

7.2.R MHH における精子形成の誘導に係る機構における審査の概略

機構は、7.2.R.1 及び 7.2.R.2 の検討を踏まえると、本剤を申請用法で MHH における精子形成の誘導に用いた際の有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断できることから、用法・用量を変更することは妥当と考える。

7.2.R.1 hCG 製剤の前投与及び血清テストステロン値の正常化の確認をせずに本剤を適用することの妥当性について

申請者は、本剤投与前の hCG 製剤投与及び血清テストステロン値の正常化の確認について、以下のよう

の1年間に回答者が自施設で診察した男性不妊の新規患者の総数は7253名であり、そのうち約1%の70名がMHHであったことが報告されている（厚生労働省子ども・子育て支援推進調査研究事業「我が国における男性不妊に対する検査・治療に関する調査研究」平成27年度総括・分担研究報告書）。MHHは、視床下部又は下垂体に病因が存在し、LH及びFSHの分泌が欠如又は低下することにより、精巣機能（テストステロン産生能及び精子形成能）が低下した状態である（臨泌2016; 70: 130-2）。hCGは精巣間質内Leydig細胞のLH受容体に作用し、テストステロン産生を促す（Endocr Pract 2002; 8: 439-56）。その結果、精巣の精細管内のテストステロンが血中よりも高濃度となり、精細管内でテストステロンはアンドロゲン受容体を発現するSertoli細胞を介して精子形成に関与する（Guidelines on Male Hypogonadism. European Association of Urology; 2017）。一方、FSHは精細管内のSertoli細胞の刺激を介して精子形成を促進させる（ベッドサイド泌尿器科学 改訂第4版. 南江堂; 2013; p909-13）。また、FSH製剤の投与は、Sertoli細胞数、精原細胞数及び精巣容量を増加させるとの報告がある（J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E1790-5）。このように、hCGとFSHは異なる作用機序によりMHH患者の不妊治療に寄与するが、精子形成が誘導される血清テストステロン値の絶対値を示した報告や診療ガイドラインはない。

米国における本剤の承認内容（表9）及び米国臨床内分泌学会の診療ガイドライン（表10）には、hCG製剤を前投与し血清テストステロン値の正常化を行う旨や、hCG製剤の前投与で精子形成が誘導されない場合に本剤をhCG製剤と併用投与する旨記載がある。一方、米国希少疾病協議会の資料（表10）には、挙児希望の場合にhCG製剤とhMG製剤又はr-hFSH製剤を併用投与する旨の記載はあるが、当該治療に際してhCG製剤の前投与や血清テストステロン値の正常化の確認が必要である旨の記載はない。また、欧州における本剤の承認内容（表9）及び欧州の診療ガイドライン（表10）にも、hCG製剤の前投与やhCG製剤とFSH製剤の併用投与時の血清テストステロン値については記載がない。加えて、国内の診療ガイドライン等にも、挙児希望がある場合のhCG製剤及びFSH製剤の併用投与の記載はあるが、hCG製剤の前投与を必須とするような記載や血清テストステロン値に関する記載はない（表10）。最近の国内総説でも、hCG製剤の前投与による血清テストステロン値の正常化をせずにhCG製剤とFSH製剤の併用投与を開始するとされている（臨泌2016; 70: 130-2）。

また、MHHにおける精子形成の誘導に本剤を含むFSH製剤又はhMG製剤が使用された国内外の公表文献において、hCG製剤の前投与を行わずに最初からhCG製剤とFSH製剤又はhMG製剤の併用投与がなされ、精子形成、運動精子数の改善又は精巣容量増加が認められた症例、及び妊娠や生児獲得に至った症例が報告されていた。したがって、hCG製剤の前投与を行わずに本剤とhCG製剤を併用投与することも有効であることが示されており、国内外で広く実施されていると考える。また、血清テストステロン値が低値の患者にもhCG製剤とFSH製剤又はhMG製剤の併用投与がなされ、血清テストステロン値の正常化が認められた症例、精子形成又は運動精子数の改善が認められた症例及び妊娠や生児獲得に至った症例が報告されていた（表11及び12）。したがって、血清テストステロン値が正常範囲内であることの確認は本剤の投与にあたっては必須ではないと考える。また、国内外の公表文献のうち、安全性に関する情報が報告されている文献において、hCG製剤の前投与や血清テストステロン値の正常化の確認がなされていない場合でも、発現した副作用は概ね既承認用法・用量での本剤の使用時において発現することが知られている事象であった（表11及び12）。なお、本邦の使用成績調査においてhCG製剤の前投与を実施していない症例、及び登録時に血清テストステロン値が低値の症例に対しても本剤の投与が確認され、これらの症例中でも本剤投与後に精子形成が確認されているとともに、副作用発現割合も全体と比較して大きな差異はなかったことから（表13）、国内での使用実態もあるものとする。

初回承認申請時に提出した国内外の第Ⅲ相試験ではhCG製剤の前投与により血清テストステロン値

が正常範囲内に達するまでに hCG 投与開始より約 16 週間、最長で 35 週間という長い期間を要しており、精子形成には FSH 製剤を処方してから 18 カ月間という長い治療期間が必要となる場合もあることを考慮すると（Int J Androl 2005; 28: 202-7、Clin Endocrinol Metab 2015; 29: 91-103）、FSH 製剤投与を早期に開始することには意義があると考ええる。以上の欧米の承認状況、並びに国内外の診療ガイドライン及び成書の記載内容、国内外の公表文献における成績から、hCG 製剤の前投与なく、また血清テストステロン値の正常化を確認せずに、本剤と hCG 製剤の併用投与を行うことは有用である。

機構は、以下のように考える。MHH は LH や FSH の分泌が欠如又は低下することによりテストステロン産生能や精子形成能が低下している病態であり、これらの患者に対して精子形成を誘導するために LH 作用を有する hCG 製剤と FSH 製剤を併用投与することは標準的な方法として確立している。MHH における精子形成の誘導に関する既承認の用法・用量は、本邦での初回承認申請時に提出された主な臨床試験では、いずれも hCG 製剤の前投与及び血清テストステロン値が正常範囲内となったことを確認した後に hCG 製剤及び本剤の併用投与がなされていたことを踏まえて設定されている。しかしながら、最新の欧州泌尿器科学会ガイドライン（Guidelines on Male Hypogonadism. European Association of Urology; 2017）には、hCG 製剤の単独投与はテストステロン産生による負のフィードバックに起因する下垂体由来 FSH 分泌の抑制につながる可能性がある旨が新たに記載されたことに加え、現時点で国内外の診療ガイドライン及び成書等では、一般的な精子形成の誘導に際して必要又は十分とされる血清テストステロン値やテストステロン産生により生じ得る所見は記載されていない。また、最近の国内外の総説では hCG 製剤の前投与により血清テストステロン値が正常範囲内に達しなくても hCG 製剤と FSH 製剤の併用投与を早期に開始することが記載されてきている（小児診療 2014;77(Suppl):599-601、Ann Endocrinol (Paris). 2014; 75: 98-100 等）。したがって、近年にあつては、MHH 患者における精子形成の誘導のための hCG 製剤と本剤の併用投与にあたって、hCG 製剤の前投与や血清テストステロン値が正常範囲内であることの確認は必須とはされていない状況といえる。

米国の承認内容や米国臨床内分泌学会のガイドラインでは hCG 製剤の前投与及び血清テストステロン値の正常化の確認をした上で、hCG 製剤に本剤を併用する旨記載されているが、他の米国の資料や欧州の承認内容、並びに欧州及び国内の診療ガイドライン等では当該内容は規定されていない（表 10）。また、国内外の公表文献において、hCG 製剤の前投与を行っていない、又は血清テストステロン値が正常範囲内ではない症例に対して本剤と hCG 製剤を併用投与し精子形成が確認され、挙児に至った症例が本邦での承認以降にも報告されてきたことに加え、公表文献に記載された副作用情報に関して、hCG 製剤の前投与や血清テストステロン値の正常化の確認がなされていない場合でも、発現した副作用は概ね既承認用法・用量での本剤の使用時において発現することが知られている事象であった。本邦で MHH における精子形成誘導の対象となる患者は少なく、疾患の希少性のために公表文献等で示される検討の規模が限られるものの、以上の情報により、hCG 製剤の前投与及び血清テストステロン値が正常範囲内であることの確認をせずに本剤を投与する方法は、国内外で広く採用される状況になっていると判断でき、確認可能な有効性及び安全性に関する情報も踏まえて当該投与方法の有用性は医学薬学上公知と判断する。

7.2.R.2 無精子の確認をせずに本剤を適用することの妥当性について

申請者は、本剤投与前の無精子の確認について、以下のように説明した。MHH 患者は、性器萎縮、性欲欠如、勃起障害及び射精困難を来していることから、射出精液を採取して行う精液検査の実施が難

しい場合が多い（ベッドサイド泌尿器科学 改訂第4版. 南江堂; 2013. p909-13、臨泌 2016; 70: 237-46）。本邦の男性不妊外来を受診した MHH 患者 36 例（ 27 ± 9.2 歳、平均値 $\pm$ 標準偏差）の治療介入前の臨床像について、射精障害は 71%で認められ、精液量は 0.9 ± 0.6 mL（平均値 $\pm$ 標準偏差）であったことが報告されており（日臨 2006; 2(Supple): 211-5）、精液検査で用いる精液量の最低基準値（1.5 mL）（WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen FIFTH EDITION 2010, 7-52）を考慮すると、MHH における精子形成の誘導の治療開始にあたって、症例によっては精液検査自体が困難な状況もあると考える。また、MHH 患者の臨床症状として、上記の射精障害に加え、無精子症又は乏精子症（あるいは精子数減少）も知られており（Endocr Pract 2002; 8: 439-56）、射精障害、無精子症及び乏精子症といった臨床症状はいずれも男性不妊の治療対象とされている（生殖医療の必修知識 2017. 日本生殖医学会編; 2017: p218-23、男性不妊症の臨床. メジカルビュー社; 2007: p118-21）。

欧米の本剤の承認用法・用量では無精子の確認に関する規定はなされていない（表 9）。また、国内外の診療ガイドライン及び成書でも hCG 製剤と FSH 製剤の併用投与に際して、無精子症であることの確認は規定されていない（表 10）。なお、本邦の産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2017（日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編; 2017. p213-5）では、乏精子症に薬物療法を行うが、内分泌療法は原因が明確である場合に行われるべきであり、ゴナドトロピン（FSH/hCG）療法は MHH の場合に行われる旨が記載されている（表 10）。

また、MHH における精子形成の誘導に本剤を含む FSH 製剤又は hMG 製剤が使用された国内外の公表文献において、勃起障害、射精障害又は性欲喪失等により精液検査が実施できなかった症例に hCG 製剤と FSH 製剤又は hMG 製剤の併用投与がなされ、精子形成が認められた症例、及びその結果として生児獲得に至った症例が報告されていた（表 11 及び 12）。また、乏精子症に hCG 製剤と FSH 製剤又は hMG 製剤の併用投与がなされ、精子数の増加や運動精子数の正常化等の有効性が示されていることに加え、生児獲得に至った症例も国内外で報告されている（表 11 及び 12）。加えて、国内外の公表文献のうち、安全性に関する情報が報告されている文献において、FSH 製剤又は hMG 製剤投与前の無精子の確認がなされていない場合でも、発現した副作用は概ね既承認用法・用量での本剤の使用時において発現することが知られている事象であった（表 11 及び 12）。なお、本邦の使用成績調査において登録時に精液検査が実施されていない又は判定不能を含めた不明等であった症例や、登録時の精液検査で精子が確認された症例に対しても本剤と hCG 製剤の併用投与が行われ、これらの症例の中でも本剤投与後に精子形成が確認されているとともに、副作用発現割合も全体と比較して大きな差異はなかったことから（表 13）、国内でも無精子の確認を経ずに本剤を投与している使用実態があるものとする。

以上の欧米の承認状況、国内外の診療ガイドライン及び成書の記載並びに国内外の公表文献における成績から、射精障害等により精液検査自体が困難な場合や精液検査で乏精子症と診断された場合といった無精子症であることが確認されない場合であっても、MHH 患者における精子形成の誘導に対して本剤と hCG 製剤の併用投与を行うことは有用と考える。

機構は、以下のように考える。本剤の初回承認申請当時、MHH 患者における精子形成のための治療方法として hCG と hMG（FSH）の併用投与が記載されていたが（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 ギナドトロピン分泌低下症の診断と治療の手引き（平成 14 年度））、当該治療にあたっての性欲欠如、勃起障害及び射精障害の有無や精子形成能の程度は明確には示されていなかった。そのような状況下、MHH における精子形成の誘導に関する既承認用法・用量は、本邦での初回承認申請時に提出された主な臨床試験はいずれも hCG 製剤の前投与によって血清テストステロン値の正常化を確認し

た後に精液検査で無精子症であることを確認した上で、本剤と hCG 製剤の併用投与がなされていたことを踏まえて設定された。一方で、国内の診療ガイドライン及び成書において、男性不妊治療の対象として、性欲欠如、勃起障害及び射精障害や乏精子症に薬物治療を行うことが示されるようになり（男性不妊症の臨床、メジカルビュー社; 2007: p118-21、産婦人科診療ガイドラインー婦人科外来編 2011、日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編; 2011. p120-2 等）、近年にあつては、射出精液が採取できない状態、並びに射出精液が採取できたとしてもその中の精子数が少なく不妊治療を要する状態に対して FSH 製剤が投与されるようになったものと考えられる。MHH の患者では、射出精子の採取による精液検査が不可能な場合、また、精液検査が可能な場合であっても乏精子症及び無精子症であれば、いずれも不妊治療が必要とされており、本剤の有効性が期待できることから、本剤投与前の無精子の確認は、必須とされない実態が生じたものと推察されるが、上述の経緯等を踏まえると臨床的に不適切とまでは言い難い。また、欧米の承認状況、国内外の診療ガイドライン及び成書の記載では、無精子症であることの確認を行った後に本剤を投与することは標準的な用法ではない。国内外の公表文献では射出精子が採取できないほどの状態や、乏精子症の状態に本剤を hCG 製剤と併用投与した際に精子形成の誘導が認められている報告に加え、生児獲得に至った報告もあり、公表文献に記載された副作用情報に関して、FSH 製剤投与前の無精子の確認がなされていない場合でも発現した副作用は概ね既承認用法・用量での本剤の使用時において発現することが知られている事象であった。疾患の希少性により関連情報が豊富にあるとまではいえないが、以上の情報を考慮すると、不妊治療が必要とされる MHH 患者における精子形成の誘導にあたって、射精障害等により精液検査自体が困難な場合や精液検査で乏精子症と診断された場合といった無精子症であることが確認されない場合であっても本剤を投与する方法は、国内外で広く採用される状況になっていると判断でき、確認可能な有効性及び安全性に関する情報も踏まえて当該投与方法の有用性は医学薬学上公知と判断する。

7.2.R.3 製造販売後の検討事項について

機構は、本申請の MHH における精子形成の誘導に係る内容は医学薬学上公知であり、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動の実施は不要であると判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目を ART における COS に用いた際、及び本品目を申請用法で MHH における精子形成の誘導に用いた際の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 31 年 1 月 17 日

申請品目

[販 売 名] ①ゴナールエフ皮下注用 75 及び同皮下注用 150
②ゴナールエフ皮下注ペン 300、同皮下注ペン 450 及び同皮下注ペン 900
[一 般 名] ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者] メルクセローノ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 3 月 29 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した、本剤の ART における COS に関する有効性、安全性、用法・用量及び効能・効果についての機構の判断、並びに本剤を申請用法で MHH における精子形成の誘導に用いた際の有用性についての機構の判断は専門委員から支持され、いずれも本邦において医学薬学上公知とする機構の判断も専門委員から支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

生殖補助医療における調節卵巣刺激

視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発
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

(下線部追加)

[用法・用量]

調節卵巣刺激には、ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) として通常 150 又は 225 IU を月経周期 2 日目又は 3 日目から 1 日 1 回皮下投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 IU を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。本剤の最終投与後、卵胞最終成熟を誘発するために hCG (ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン) 製剤を投与する。

排卵誘発には、ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) として通常 1 回 75 IU を連日皮下投与する。卵胞の発育の程度を観察しながら適宜用量を調節し、主席卵胞の十分な発育が確認された後、hCG (ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン) 製剤を投与し排卵を誘起する。

精子形成の誘導には、本剤は hCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤と併用投与する。

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

（下線部追加、取消線部削除）

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AMH	Anti-mullerian hormone	抗ミュラー管ホルモン
ART	Assisted reproductive technology	生殖補助医療
AUC	Area under the concentration-time curve of the analyte	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	—	1 投与間隔における AUC
AUC _{0-∞}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	—	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum concentration of analyte in serum	最高血清中濃度
COS	Controlled ovarian stimulation	調節卵巣刺激
E ₂	Estradiol	エストラジオール
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GH	Growth hormone	成長ホルモン
GnRH	Gonadotropin releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
hCG	Human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
hFSH	Human follicle stimulating hormone	ヒト卵胞刺激ホルモン
hLH	Human luteinizing hormone	ヒト黄体化ホルモン
hMG	Human menopausal gonadotropin	ヒト閉経期尿性ゴナドトロピン
HP-u-hFSH	Highly purified-u-hFSH	高度精製尿由来ヒト卵胞刺激ホルモン
HP-u-hMG	Highly purified-hMG	高度精製ヒト閉経期尿性ゴナドトロピン
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection	卵細胞質内精子注入法
IU	International unit	国際単位
IVF	<i>In vitro</i> fertilization	体外受精
LH	Luteinizing hormone	黄体化ホルモン
MHH	Male hypogonadotropic hypogonadism	低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	英国国立医療技術評価機構
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
PCO	Polycystic ovary	多嚢胞性卵巣
PCOS	Polycystic ovarian syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
r-hCG	Recombinant hCG	遺伝子組換えヒト絨毛性ゴナドトロピン
r-hFSH (r-FSH、rFSH)	Recombinant hFSH	遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン
r-hFSHβ	—	フォリトロピン ベータ (遺伝子組換え)
r-hLH	Recombinant hLH	遺伝子組換えヒト黄体化ホルモン
TESE	Testicular sperm extraction	精巣内精子採取術
t _{max}	Time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
t _{1/2}	Half-life	半減期
u-hCG	Urine derived hCG	尿由来ヒト絨毛性ゴナドトロピン
u-hFSH (uFSH)	Urine derived hFSH	尿由来ヒト卵胞刺激ホルモン
USP	United States Pharmacopoeia	米国薬局方
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

略語	英語	日本語
本剤	—	ゴナールエフ皮下注用 75、同皮下注用 150、同皮下注ペン 300、同皮下注ペン 450 及び同皮下注ペン 900
本薬		ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）