

再審査報告書

平成 29 年 11 月 9 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ゴナトロピン注用 5000 単位*
有 効 成 分 名	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
申 請 者 名	あすか製薬株式会社
承 認 の 効 果	無排卵症（無月経、無排卵周期症、不妊症）、機能性子宮出血、黄体機能不全症、停留睾丸、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）、思春期遅発症、睾丸・卵巣の機能検査、妊娠初期の切迫流産、妊娠初期に繰り返される習慣性流産、 <u>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</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>無排卵症（無月経、無排卵周期症、不妊症） 通常、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして 1 日 3,000～5,000 単位を筋肉内注射する。</p> <p>機能性子宮出血及び黄体機能不全症 通常、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして 1 日 1,000～3,000 単位を筋肉内注射する。</p> <p>停留睾丸 通常、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして 1 回 300～1,000 単位、1 週 1～3 回を 4～10 週まで、又は 1 回 3,000～5,000 単位を 3 日間連続筋肉内注射する。</p> <p>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）、思春期遅発症 通常、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして 1 日 500～5,000 単位を週 2～3 回筋肉内注射する。</p> <p>睾丸機能検査 ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして 10,000 単位 1 回又は 3,000～5,000 単位を 3～5 日間筋肉内注射し、1～2 時間後の血中テストステロン値を投与前値と比較する。</p> <p>卵巣機能検査 ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして 1,000～5,000 単位を単独又は FSH 製剤と併用投与して卵巣の反応性をみる。</p> <p>黄体機能検査 ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして 3,000～5,000 単位を高温期に 3～5 回、隔日に投与し、尿中ステロイド排泄量の変化をみる。</p> <p>妊娠初期の切迫流産及び妊娠初期に繰り返される習慣性流産 通常、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして 1 日 1,000～5,000 単位を筋肉内注射する。</p> <p><u>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</u> <u>ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして、1) 二次性徴の発現及び血中テストステロン値を正常範囲内にするため、1,000 単位を 1 週 3 回皮下注射し、血中テストステロン値が正常範囲内に達しない又は正常範囲上限を超えた場合には、1,000～5,000 単位を 1 週 2～3 回の範囲内で調整する、2) 更に、精子形成の誘導のため、本剤 1,000～5,000 単位を 1 週 2～3 回皮下注射すると共に、遺伝子組換え FSH 製剤を併用投与する。</u></p> <p>本剤の用法・用量は症例、適応によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。</p>
承認事項一部 変更承認年月日	平成 20 年 9 月 1 日（効能・効果の追加）
再 審 査 期 間	平成 20 年 9 月 1 日～平成 28 年 1 月 22 日

備 考	*ゴナトロピン注用 5000 単位は、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号）に基づき、平成 21 年 1 月 20 日付、販売名が「ゴナトロピン 5000」から変更された。
--------	---

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ゴナトロピン注用 5000 単位（以下、「本剤」）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に使用する患者の背景情報並びに本剤の安全性及び有効性を把握することを目的として、承認条件**に基づき、観察期間を最大 4 年間（単独療法期：最大 2 年間、卵胞刺激ホルモン製剤との併用療法期：最大 2 年間）として、中央登録方式にて平成 20 年 9 月から平成 27 年 8 月まで全例調査として実施され、92 施設から 297 例が収集された。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

**承認条件：

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ついては、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、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。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況

収集された 297 例から、登録違反症例 1 例及び初回処方後に来院のない症例 2 例を除外した 294 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 2.7%（8/294 例）であり、申請者は以下のように説明した。本剤の承認時までに実施した臨床試験（健康成人男性を対象とした臨床薬理試験）で有害事象は認められておらず、本調査でも副作用発現率は高くなかった。発現した副作用（11 件）は、ざ瘡 3 件、頭痛、悪心、乳房腫大、乳房硬結、乳房痛、女性化乳房、精巣痛及び体重増加 各 1 件であった。なお、安全性解析対象除外症例 3 例に副作用は認められなかった。

安全性解析対象症例の配偶者等が妊娠に至った症例は 33 例であり、このうち妊娠転帰の情報が得られた症例は 19 例（妊娠を 2 回報告している症例を 2 例含む）であった。また、追跡調査を行うことができた出生児は 19 例で、その内訳は、出生から 1 歳までが 19 例、1～2 歳までが 9 例、2～3 歳までが 6 例であった。19 例のうち、1 例で出生時に気胸により酸素飽和度が低下したため、他の医療機関へ緊急搬送されたが（その後の 1 歳 2 カ月までの追跡調査で発達に異常がないことが確認されている）、いずれの症例においても、出生児の成長及び発達に問題は認められなかった。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、身長、体重、人種、低ゴナドトロピン性男子

性腺機能低下症の診断名、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の診断から本剤投与開始までの期間、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症に対する治療経験の有無、精索静脈瘤の有無、頭蓋内腫瘍の既往歴又は合併症の有無、他の下垂体機能低下症の既往歴又は合併症の有無、精神疾患の罹患の有無、他の既往歴の有無、他の合併症の有無、本剤投与開始時の精子形成の有無、本剤投与開始時の血清テストステロンレベル、本剤投与開始時の Tanner ステージ(陰毛)及び Tanner ステージ(陰茎)、本剤投与開始時の精巣容量(左及び右)及び本剤初回投与量が検討された。その結果、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の診断から本剤投与開始までの期間により副作用発現率に有意差が認められ(χ^2 検定)、申請者は以下のように説明した。

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の診断から本剤投与開始までの期間が「1年未満」、「1年以上5年未満」及び「5年以上」の患者における副作用発現率はそれぞれ 6.8% (6/88 例)、1.1% (1/95 例) 及び 1.0% (1/98 例) であり、「1年未満」の症例における発現率が高い傾向が認められた。「1年未満」の症例のうち、副作用を発現した 6 例の患者背景に特徴は認められず、「1年未満」の症例の副作用発現率が高かった要因は特定できなかった。

2-1-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者(小児、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者)について、使用成績調査において収集された症例より抽出する計画であったが、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者は収集されなかった。申請者は、小児における本剤の安全性について以下のように説明した。

小児(15歳未満):安全性解析対象症例として 12 例が収集されたが、副作用は認められなかった。

以上より、申請者は、本剤の安全性について、現時点で新たな対応が必要と考えられる問題点は認められていないと説明し、医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)はこれを了承した。

2-2 有効性

2-2-1 有効性評価

安全性解析対象症例 294 例から、投与開始時に精子形成が確認された症例 57 例及び調査期間中に精子形成に関する評価が実施されていない症例 139 例を除外した 98 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は表 1 に示す評価基準に基づき「有効」又は「無効」の 2 段階で評価された。

表 1 有効性の評価基準

投与前 \ 投与後	精子形成あり	精子形成なし	評価不能
精子形成なし	有効	無効	無効
評価不能	有効	無効	無効
検査未実施	有効	無効	無効

有効性解析対象症例 98 例における「有効」(精子形成あり)症例の割合(以下、「有効率」)は 64.3% (63/98 例) であり、本剤単独療法症例及び卵巣刺激ホルモン(以下、「FSH」)製剤と

の併用療法症例における有効率はそれぞれ 45.8% (11/24 例) 及び 70.3% (52/74 例) であった。申請者は、以下のように説明した。併用療法症例における有効率は本剤単独療法症例より高い有効率を示したが、これは、FSH 製剤の薬理作用により精子形成の開始及び維持効果が増強されたためと考える。また、製剤が異なるため直接比較することは適当ではないと考えるものの、本剤承認前に「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」の適応を有していた日局胎盤性性腺刺激ホルモン製剤の承認申請時における FSH 製剤併用療法の精子形成達成率は、国内臨床試験では 94.4% (17/18 例)、海外臨床試験では 69.2~89.7%と報告されており (Fertil Steril 2009; 92: 594-604)、本剤の FSH 製剤との併用療法症例における有効率はこれらの成績に比べて大きく劣るものではないと考える。

安全性解析対象症例のうち、本剤投与前及び投与後の評価時点の検査実測値が得られた血清テストステロンレベルの集計対象は、本剤単独療法症例 71 例、FSH 製剤との併用療法症例 180 例であった。本剤投与開始時に血清テストステロンレベルが基準範囲内であった症例の割合は、本剤単独療法例及び FSH 製剤併用療法例ではそれぞれ 23.9% (17/71 例) 及び FSH 製剤併用療法例では 33.3% (60/180 例) であったが、投与開始 3 カ月後にはそれぞれ 57.9% (33/57 例)、51.3% (58/113 例) へ上昇し、6 カ月後にはそれぞれ 68.1% (32/47 例) 及び 64.4% (58/90 例) に至ったことから、申請者は、本剤単独療法、FSH 製剤併用療法によらず、本剤投与によりテストステロンレベルが上昇することが確認されたと説明した。

2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子として検討された因子に加えて併用薬剤の有無が検討され、身長、精神疾患の罹患の有無、本剤投与開始時の精巣容量 (右) 及び本剤初回投与量により有効率に有意差が認められた (Fisher の直接確率法又は χ^2 検定)。申請者は、以下のように説明した。

本剤投与開始時の身長が「150 cm 未満」、「150 cm 以上 160 cm 未満」、「160 cm 以上 170 cm 未満」、「170 cm 以上 180 cm 未満」及び「180 cm 以上」の患者における有効率はそれぞれ 0% (0/2 例)、66.7% (6/9 例)、68.4% (13/19 例)、89.3% (25/28 例) 及び 60.0% (6/10 例) であった。「170 cm 以上 180 cm 未満」の症例の有効率が高かったが、身長と有効率の間に明確な関連性は認められなかった。

精神疾患の罹患「有」の患者の有効率は 0% (0/3 例) であり、「無」の患者の有効率 66.3% (63/95 例) より低かったが、精神疾患の罹患「有」の患者は 3 例と少なく、有意差が生じた要因を特定することはできなかった。

本剤投与開始時の精巣容量 (右) が「10 mL 未満」、「10 mL 以上 20 mL 未満」及び「20 mL 以上」の患者における有効率はそれぞれ 60.0% (33/55 例)、83.3% (15/18 例) 及び 0% (0/2 例) であり、精巣容量 (左) では有意差は認められないものの同様の傾向であった。精巣容量 (右) の最も大きい「20 mL 以上」の患者では、症例数は少ないながら有効率が 0% であったことから、精巣容量と有効率の間に明確な関連性は認められなかった。

本剤初回投与量が「15 IU/kg 未満」、「15 IU/kg 以上 45 IU/kg 未満」、「45 IU/kg 以上 75 IU/kg 未満」、「75 IU/kg 以上 105 IU/kg 未満」及び「105 IU/kg 以上」の患者における有効率はそれぞれ 57.1% (4/7 例)、61.9% (13/21 例)、76.9% (20/26 例)、88.2% (15/17 例) 及び 0% (0/3 例) であり、用量が高い区分ほど有効率が高い傾向であったが、最も高用量の「105 IU/kg 以上」の

患者では、症例数は少ないながら有効率が 0%であったことから、本剤初回投与量により有意差が生じた要因を特定することはできなかった。

以上より、申請者は、本剤の有効性について、現時点で特段の対応が必要な問題点は認められていないと考えると説明し、機構はこれを了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は 47 例 66 件（このうち 21 例 33 件では使用された製品名が判明しなかった）であったが、いずれも今回の再審査対象ではない適応での発現例であった。このうち、再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 11 例 15 件（このうち、8 例 9 件では製品名が判明しなかった）であり、転帰は回復 4 件、軽快 4 件、未回復 1 件及び不明 6 件であった。主な副作用は、異所性妊娠 6 件及び胎児死亡 2 件であったが、いずれも文献からの収集症例で医師による評価や詳細情報が不足しており、本剤との関連性は明確でなかった。申請者は、いずれも報告件数が少なく、本剤との因果関係を判断するには不十分であることから、今後も同様の副作用の発現に留意すると説明した。

再審査期間中に、今回の再審査対象の適応に関して収集された、使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は、使用成績調査で 2 例に 2 件（悪心及び精巣痛 各 1 件）認められた。申請者は、現時点で集積された情報から本剤との因果関係を判断するには不十分であることから対応は不要と判断したが、今後も同様の副作用の発現に留意し、集積状況をみながら対応を検討すると説明した。

なお、再審査期間中に感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中に、本剤の相互作用によると考えられる副作用は報告されなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

平成 28 年 4 月現在、本邦以外に本剤が承認、販売されている国はない。国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施されていない。

6. 研究報告

再審査期間中に、機構へ報告された研究報告はなかった。

7. 承認条件

本剤の「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」の効能・効果の承認時に以下の承認条件が付された。

「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ついては、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、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。」

申請者は、承認条件への対応について、以下のとおり説明した。

使用成績調査の調査依頼を行った医療機関のうち、23施設は契約に至らなかったものの、92施設から302例が登録され、担当医師の調査協力拒否による5例を除く297例の情報を収集した。契約不可理由としては、「医師多忙のため」15施設、「医師協力拒否のため」5施設等であった。契約を締結できなかった施設においても副作用情報の収集に努めるとともに、情報提供等を継続した。使用成績調査では、安全性解析対象として294例、有効性解析対象として98例の情報を収集し、安全性及び有効性の検討を行うことができたと考える。再審査期間中に得られた情報から、現時点で対応が必要な問題点はないと考えているが、継続して安全監視活動を実施し、適正使用の促進及び安全性確保に努めていく。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、本承認条件は満たされているものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上