

再審査報告書

平成 30 年 2 月 15 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ギナールエフ皮下注用 75 ② ギナールエフ皮下注用 150 ③ ギナールエフ皮下注ペン 300 ④ ギナールエフ皮下注ペン 450 ⑤ ギナールエフ皮下注ペン 900
有 効 成 分 名	ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	メルクセローノ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. <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> 2. 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. <u>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。</u> <u>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。</u> 2. 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。
承 認 年 月 日 承 認 事 項 一 部 変 更 承 認 年 月 日	1. ①② 平成 18 年 1 月 23 日 1. ③④⑤平成 20 年 10 月 22 日 2. ①③④⑤平成 21 年 7 月 7 日（効能・効果の追加） 2. ② 平成 23 年 5 月 20 日
再 審 査 期 間	1. <u>10 年</u> 2. 5 年 10 カ月

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、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症（以下、「MHH」）の患者に対して、ギナールエフ皮下注用 75 及び同 150、ギナールエフ皮下注ペン 300、同 450 及び同 900（以下、「本剤」）とヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）製剤を用いた併用療法が実施された際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 1 年間とし、中央登録方式にて平成 18 年 1 月から平成 27 年 1 月まで全例調査として実施され、115 施設から 493 例が収集された。

特定使用成績調査は、使用成績調査で連続して 12 カ月以上の本剤投与が認められた症例を対象とし、長期使用時の安全性及び有効性を把握することを目的として、観察期間を本剤投与開始から最長 4 年間とし、中央登録方式にて平成 18 年 1 月から平成 27 年 1 月まで全例調査として実施され、12 施設から 33 例が収集された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

*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。

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 493 例から、計 77 例（全例確認票入手不可症例 51 例、契約期間外調査票記載症例 11 例、プロトコル違反（同意取得不可）症例 8 例、医師の署名等がない症例 3 例、重複症例 2 例、契約外医師記載症例 1 例、不来院のため安全性評価不能症例 1 例）を除外した 416 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 6.5%（27/416 例）であり、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相試験）における副作用発現率 77.8%（14/18 例）に比べて高くなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率（副作用発現症例数、主な副作用）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」1.7%（7 例、倦怠感 3 件等）、「神経系障害」1.2%（5 例、味覚異常 2 件等）、「皮膚及び皮下組織障害」1.2%（5 例、発疹 2 件等）及び「生殖系および乳房障害」1.2%（5 例、乳房痛及び女性化乳房 各 2 件等）であった。なお、安全性解析対象除外症例 77 例のうち 3 例に 4 件（乳頭腫、蕁麻疹、乳房痛及び倦怠感 各 1 件）の副作用が認められた。

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、人種、年齢、身長、体重、Body Mass Index（BMI）、使用理由、罹病期間、治療歴の有無及び各治療歴（卵巣刺激ホルモン（以下、「FSH」）製剤及び hCG、テストステロン、hCG、ヒト閉経期婦人尿由来の下垂体性性腺刺激ホルモン（以下、「hMG」）製剤及び hCG、本剤、その他）の有無、既往歴の有無及び各既往歴（頭蓋内腫瘍、下垂体機能低下症、その他）の有無、合併症の有無及び各合併症（腎機能障害、肝機能障害、精索静脈瘤、頭蓋内腫瘍、下垂体機能低下症、精神疾患、その他）の有無、アレルギー歴の有無、登録時の血清テストステロンレベル、登録時の精子形成の有無、登録時の Tanner ステージ（陰毛、陰茎）、登録時の精巣容量（左、右）、平均投与量、総投与量、用法、総投与回数、併用薬剤の有無及び各併用薬剤（hCG 製剤、hCG 製剤以外）の有無、hCG 平均投与量、本剤の剤形及び製法¹⁾ が検討され、その結果、身長、体重、治療歴（その他）の有無、平均投与量、総投与量、総投与回数、hCG 平均投与量及び製法により副作用発現率に有意差が認められた（Fisher 直接確率法、順序尺度の場合は Cochran-Armitage 検定）。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

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」の患者における副作用発現率はそれぞれ 16.7%（1/6 例）、13.6%（3/22 例）、9.8%（12/123 例）、5.6%（7/125 例）及び 2.9%（1/34 例）であった。また、体重が「50 kg 未満」、「50 kg 以上 60 kg 未満」、「60 kg 以上 70 kg 未満」、「70 kg 以上 80 kg 未満」、「80 kg 以上 90 kg 未満」、「90 kg 以上 100 kg 未満」及び「100 kg 以上」の患者における副作用発現率はそれぞれ 12.0%（3/25 例）、11.6%（8/69 例）、6.4%（6/94 例）、7.4%（5/68 例）、3.0%（1/33 例）、0%（0/15 例）及び 0%（0/6 例）であった。身長・体重が不明・未記載であっ

¹⁾ 平成 20 年 8 月 11 日に製造販売承認事項一部変更承認を受けた動物由来原料を用いない製造方法が「新製法」、それ以前の製造方法が「旧製法」とされた。

た症例は 106 例と多く、更なる検討は困難であったことから、今後も情報収集に努める。

治療歴（その他）「有」の患者の副作用発現率は 18.2%（4/22 例）であり、「無」の患者の 5.9%（23/391 例）より高かった。治療歴（その他）「有」の患者は少なく、更なる検討は困難であったことから、今後も情報収集に努める。

平均投与量が「75 IU 未満」、「75 IU 以上 100 IU 未満」、「100 IU 以上 125 IU 未満」、「125 IU 以上 150 IU 未満」、「150 IU 以上 175 IU 未満」、「175 IU 以上 200 IU 未満」及び「200 IU 以上」の患者における副作用発現率はそれぞれ 33.3%（1/3 例）、8.3%（11/133 例）、20.0%（2/10 例）、15.0%（3/20 例）、4.2%（10/239 例）、0%（0/3 例）及び 0%（0/7 例）であった。平均投与量の分布に偏りが生じており、更なる検討は困難であったことから、今後も情報収集に努める。

総投与量が「2,000 IU 未満」、「2,000 IU 以上 4,000 IU 未満」、「4,000 IU 以上 6,000 IU 未満」、「6,000 IU 以上 8,000 IU 未満」、「8,000 IU 以上 10,000 IU 未満」、「10,000 IU 以上 12,000 IU 未満」、「12,000 IU 以上 15,000 IU 未満」及び「15,000 IU 以上」の患者における副作用発現率はそれぞれ 18.2%（6/33 例）、6.4%（5/78 例）、8.3%（4/48 例）、3.1%（2/65 例）、10.3%（4/39 例）、6.5%（2/31 例）、3.8%（1/26 例）及び 3.2%（3/95 例）であった。また、総投与回数が「10 回まで」、「11 回以上 20 回まで」、「21 回以上 30 回まで」及び「31 回以上」の患者における副作用発現率はそれぞれ 27.3%（3/11 例）、13.3%（4/30 例）、2.9%（1/34 例）及び 5.6%（19/340 例）であり、総投与回数が少ない区分で副作用発現率が高い傾向が認められた。さらに、hCG 平均投与量が「2,000 IU 未満」、「2,000 IU 以上 3,000 IU 未満」、「3,000 IU 以上 4,000 IU 未満」、「4,000 IU 以上 5,000 IU 未満」及び「5,000 IU 以上」の患者における副作用発現率はそれぞれ 11.4%（4/35 例）、12.5%（6/48 例）、6.5%（3/46 例）、6.7%（1/15 例）及び 4.3%（10/234 例）であり、hCG 平均投与量が少ない区分で副作用発現率が高い傾向が認められた。総投与量、総投与回数及び hCG 平均投与量が少ない区分の患者には、副作用発現等により減量した症例や早期に本剤を中止した症例が多く含まれていることにより、副作用発現率が高くなった可能性があると考え、今後も情報収集に努める。

使用製剤の製法について確認できた症例は 82 例のみであったが、「旧製法」の患者の副作用発現率は 23.1%（3/13 例）であり、「新製法」の患者の 0%（0/69 例）より高かった。「旧製法」の患者には発疹、全身性皮疹及び女性化乳房が各 1 件認められたが、「新製法」の患者で副作用の発現は認められていないことから、特に対応は不要と考える。

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 416 例から、計 326 例（適応外使用症例 3 例（下垂体腫瘍、特発性無精子症及び不明 各 1 例）、本剤投与開始前の精子検査未実施 179 例、本剤投与開始前の精子検査で精子が認められた症例 117 例、本剤投与開始前の精子検査で評価不能とされた症例 15 例及び観察期間中に精子の有無が確認されていない症例 201 例；除外理由の重複あり）を除外した 90 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は、本剤投与開始前に無精子であることが確認できた症例のうち、観察期間中に 1 度でも精子形成の観察結果として精子が認められた症例の割合（精子形成率）で評価され、精子

形成率は 60.0% (54/90 例) であった。また、有効性解析対象症例のうち、hCG 製剤未併用症例 8 例を除いた 82 例での精子形成率は 58.5% (48/82 例) であった。承認時までの臨床試験（第Ⅲ相試験）においては 1.5×10^6 /mL 以上の精子数に到達することを主要評価項目とし、精子の存在が確認できることを副次評価項目としており、その症例の割合はそれぞれ 87.5% (14/16 例) 及び 93.8% (15/16 例) であった。これと比較して本調査における精子形成率は低かったが、臨床試験では本剤投与期間は最長 72 週間であったのに対し、本調査では 1 年間と短く、精子検査方法も調査実施施設間で異なっていた可能性もあり、直接比較は困難と考える。また、臨床試験では除外基準に設定されていた精子形成の誘導が困難な疾患を合併する患者が本調査では組み入れられ、精子形成率の低下に影響した可能性もあると考える。

本調査において、患者の配偶者等が妊娠したことを知り得、患者及び配偶者の両者から同意が得られ、かつ、主治医の協力が得られて妊娠転帰に関して収集できた妊産婦は 10 例であった。10 例の転帰は、出産 9 例（出生児 10 例）及び流産 1 例であり、認められた副作用は早産 1 例、有害事象は自然流産 1 例（体外受精にて妊娠し、妊娠週齢 6 週にて自然流産）であった。また、出生児 10 例のうち、8 例について出生時調査票が回収され、評価期間が 3 年を超えた児は 5 例収集された。出生児 8 例に先天異常や精神発達又は運動発達の異常は認められず、有害事象も認められなかった。

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同様の因子（登録時の精子形成の有無、登録時の Tanner ステージ（陰毛、陰茎）及び製法¹⁾を除く）が検討された。その結果、人種及び合併症（その他）の有無により精子形成率に有意差が認められ（Fisher 直接確率計算法）、申請者は以下のように説明した。

人種別の精子形成率は、「白人」で 0% (0/4 例)、「アジア人」で 62.8% (54/86 例) であったが、アジア人以外の例数が少なかったことから、有意差が認められた理由は検討困難であった。

合併症（その他）「有」の患者の精子形成率は 0% (0/4 例) であり、「無」の患者の精子形成率 62.8% (54/86 例) より低かったが、合併症（その他）「有」の患者が少なかったことから、有意差が認められた理由は検討困難であった。

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た。

機構は、臨床現場において本剤を投与開始する前の精子検査が実施されていない、又は本剤を投与開始する前の精子検査で精子が認められた症例への投与が多数例で認められている現状を踏まえ、本剤の適正使用のために対策を講じる必要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。MHH に係る本剤の適正使用については、添付文書等により推進してきた。しかしながら、患者の状態により精液採取が不可能な場合があること、国内外の関連学会のガイドライン等では無精子の確認は規定されておらず、乏精子症の場合でも本剤の使用が記載されていること等が原因で厳密に適正使用されたといえる症例が少なかったと考える。なお、それらを考慮し、現在、本剤の用法・用量の承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」）のための準備を行っている。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、引き続き申請者は本剤の適正使用を推進するため

の対策を講じていく必要があると考える。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査において収集された症例より抽出された。なお、高齢者（65歳以上）は収集されなかった。

小児（15歳未満）：安全性解析対象症例として16例収集され、1例に1件の副作用（生殖器痛）が認められた。有効性解析対象症例としては収集されなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として5例収集されたが、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例としては収集されなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として2例収集されたが、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例としては収集されなかった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者について、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説明し、機構はこれを了承した。

3. 特定使用成績調査の概要

3-1 安全性

本剤の使用成績調査において本剤投与12カ月後に継続投与されていた344例のうち、特定使用成績調査の契約が可能であった33例が収集された。このうち、全例確認票入手不可症例1例及び契約期間外調査票記載症例3例を除く29例が安全性解析対象症例とされた。

安全性解析対象症例29例及び安全性解析対象除外症例に副作用は認められなかった。

3-2 有効性

安全性解析対象症例29例のうち、計24例（本剤投与開始前の精子検査未実施18例、本剤投与開始前の精子検査で精子が認められた症例3例、本剤投与開始前の精子検査で評価不能とされた症例2例及び観察期間中に精子の有無が確認されていない症例20例；除外理由の重複あり）を除外した5例が有効性解析対象症例とされた。

有効性解析対象症例のうち、精子形成が3例に認められ（精子形成率60.0%）、いずれも使用成績調査期間中（本剤投与開始から1年間）に精子形成が確認され、継続して精子が確認されていた。

以上より、申請者は、当該調査で収集された長期使用例について、特段の問題点は認められなかったと説明し、機構はこれを了承した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集され、機構に報告された重篤な副作用は7例8件（使用成績調査3例4件、自発報告4例4件）であり、いずれも再審査申請時の使用上の注意から予測できない副作用であった。申請者は、以下のように説明した。

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、喘息2件（同一症例で2回）、

精巣炎、脳新生物、横紋筋融解症、流産²⁾、自然流産²⁾、体重減少 各 1 件であり、転帰は回復 4 件、軽快 1 件、回復したが後遺症あり 1 件及び不明 2 件であった。いずれも複数例での発現はなく、現時点では新たな安全確保措置は不要と考えるが、今後も同様の報告に留意し、必要に応じて対応する。

再審査期間中に収集された未知の副作用（重篤な副作用を含む）は 34 例 44 件であり、主な副作用は頭痛及び血中テストステロン増加 各 3 件であった。申請者は、いずれも集積件数が少なく、本剤との関連性が明確な症例はなかったことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と考えるが、今後も同様の報告に留意し、必要に応じて対応すると説明した。

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。

5. 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。

6. 重大な措置、海外からの情報

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なかった。

平成 28 年 3 月現在、米国、英国等世界 80 カ国以上で承認され、販売されている。再審査期間中に機構へ報告された国外の措置報告は 2 件であり、申請者は以下のように説明した。

1 件は、米国の流通施設で冷凍機が故障し、規定を超えた温度上昇が貯蔵庫で発生したために、製品回収を実施したものであるが、流通先が米国内の 3 州に限定されることから、本邦における対応は不要と判断した。

1 件は、イタリア等の諸外国において、製造過程における環境モニタリング試験にて逸脱が認められたことから、小売レベル（薬局、病院及び卸売業者）における本剤（ゴナールエフ皮下注ペン 900）の回収を実施したものであるが、該当ロットは本邦へ流通しないことが確認されていることから、本邦における対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 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。

8. 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承認時に、以下の承認条件が付された。

「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。」

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。

²⁾ パートナーに発現した事象。

本剤の流通実績と MHH の治療が検討される可能性を考慮して小児科、泌尿器科、内分泌科等 535 施設に対し、使用成績調査の協力依頼を行ったが、本剤による MHH 治療実施の有無、調査協力可否及び全例調査確認票による施設毎の全例登録確認を行ったのが調査開始から 8 年以上経過後であったこともあり、結果的に計 295 施設（理由は不明だが協力不可 158 施設、医師が情報開示拒否等の理由により協力不可 137 施設）では MHH 患者の治療実態の有無も確認できなかった。本剤による MHH 患者の治療実態が明らかとなった 240 施設のうち、調査協力が得られた施設は 192 施設（80.0%、契約施設数としては 206 施設）であった。協力不可の理由としては、患者の同意が取れていない 32 件、製造販売後調査の受入れが不可 7 件等であった。契約施設 206 施設のうち、使用成績調査の対象となる MHH 患者が登録された施設は 124 施設であり、調査票が回収できた施設（収集症例数）は 115 施設（493 例）であった。安全性解析対象として 416 例、有効性解析対象として 90 例の情報を収集して MHH 患者における本剤の安全性及び有効性について検討を行うことができたと考える。なお、有効性解析対象から除外された症例には、本剤投与開始前の精子検査が実施されていない症例、及び本剤投与開始前の精子検査で乏精子症であった症例が含まれるが、患者の状態により精液採取が不可能な場合もあること、並びに国内外の関連学会のガイドライン等では無精子の確認は規定されておらず、乏精子症の場合でも本剤の使用が記載されていること等を考慮し、現在、本剤の用法・用量の一変申請を行う準備をしている。

機構は、以下のように考える。再審査期間中の全投与症例を調査の対象とすることが承認条件として付されていたのにもかかわらず、患者の有無及び全例の調査登録についての定期的な確認をしていなかったこと、全例調査の意義等を説明して繰り返し調査協力依頼を行えていなかったこと等、全例調査を行う上での対策が十分でなかったと言わざるを得ない。しかしながら、当該承認条件は、国内臨床試験から得られている情報が極めて限られていることを踏まえて付された経緯があり、使用成績調査において MHH 患者における精子形成誘導に対する本剤の使用実態の把握、MHH 患者へ本剤を投与したときの安全性及び精子形成誘導に関する有効性の検討、特定使用成績調査において出生児の追跡調査が一定の症例数で実施されたことを踏まえ、本承認条件は概ね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、カテゴリー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