

審議結果報告書

平成 17 年 11 月 28 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ゴナール-f 75 皮下注、同 150 皮下注（ゴナールエフ皮下注用 75、
同 150 に変更）

[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

[審 議 結 果]

平成 17 年 11 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して
差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤と
もに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 17 年 11 月 9 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] ゴナール-f75 皮下注、同 150 皮下注（ゴナールエフ皮下注用 75、同 150 に変更予定）
- [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
- [剤型・含量] 1 バイアル中、ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）を 6 μ g 又は 12 μ g 含有する凍結乾燥注射用製剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [化学構造]
- 構造式：総アミノ酸 92 個及び 111 個（ α 及び β -サブユニット、図 1 及び図 2 参照）
- 分子式及び分子量：
- α -サブユニット（C₄₃₇H₆₈₂N₁₂₂O₁₃₄S₁₃：10,205.67）
- β -サブユニット（C₅₃₈H₈₃₃N₁₄₅O₁₇₁S₁₃：12,485.08）
- 化学名：
- （日本名）遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン
- （英名）Recombinant Human Follicle Stimulating Hormone（r-hFSH）
- 本質：
- （日本名）ヒト肝細胞に由来する卵胞刺激ホルモンゲノム DNA の発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 203 個のアミノ酸残基（C₉₇₅H₁₅₁₅N₂₆₇O₃₀₅S₂₆；分子量：22,691.09）からなる糖たん白質（分子量：約 31,000）
- （英名）glycoprotein(molecular weight:ca31,000.) consisting of 203 amino acid residues (C₉₇₅H₁₅₁₅N₂₆₇O₃₀₅S₂₆；molecular weight：22,691.09), produced in Chinese hamster ovary cells by expression of a human follicle-stimulating hormone-genomic DNA derived from human liver
- [特記事項] 希少疾病用医薬品（平成 12 年 9 月 20 日指定）
- [審査担当部] 新薬審査第二部

図1 ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) の α 及び β -サブユニットのアミノ酸配列

α -サブユニット:

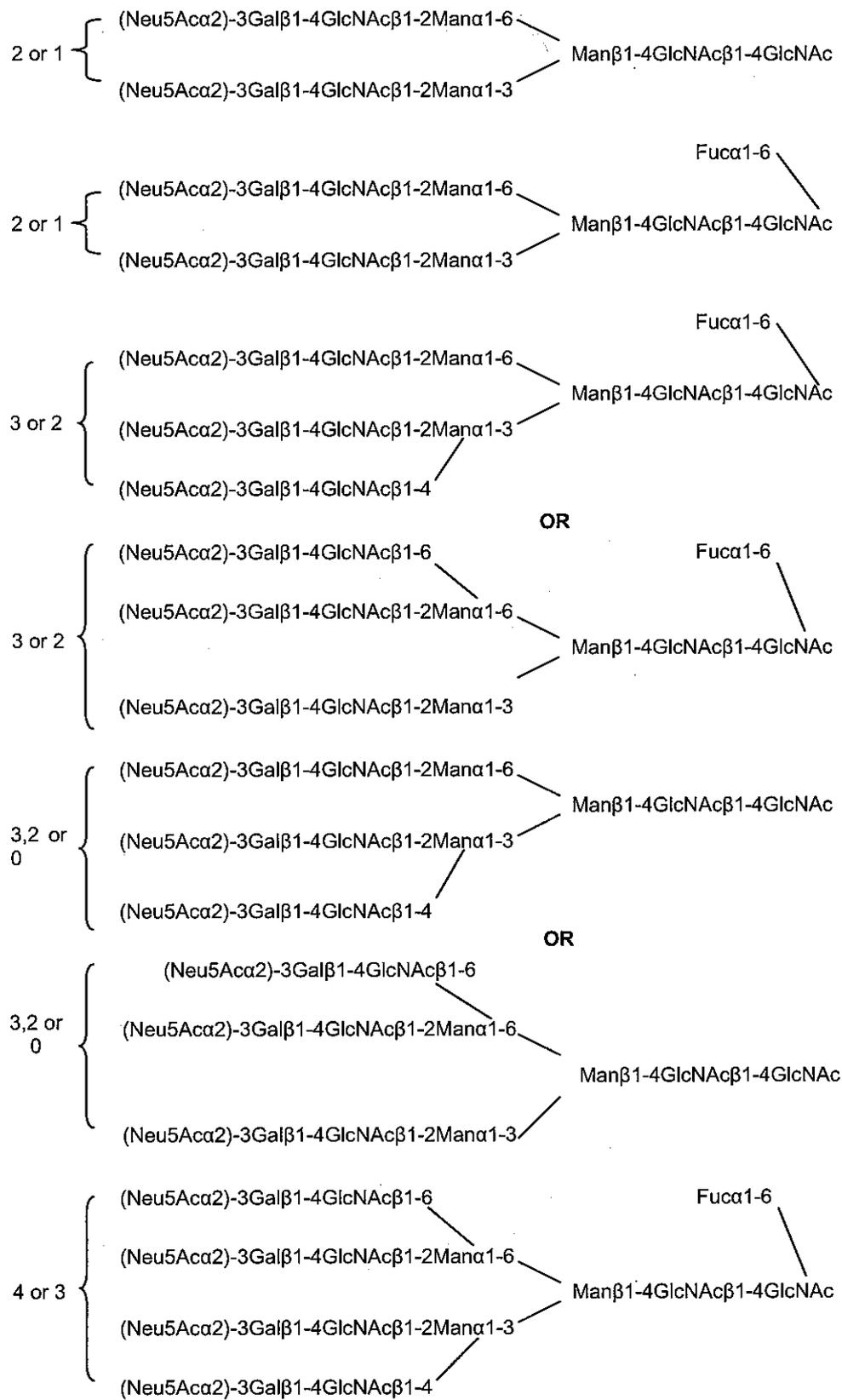
1 Ala-Pro-Asp-Val-Gln-Asp-Cys-Pro-Glu-Cys-Thr-Leu-Gln-Glu-Asn-
16 Pro-Phe-Phe-Ser-Gln-Pro-Gly-Ala-Pro-Ile-Leu-Gln-Cys-Met-Gly-
31 Cys-Cys-Phe-Ser-Arg-Ala-Tyr-Pro-Thr-Pro-Leu-Arg-Ser-Lys-Lys-
46 Thr-Met-Leu-Val-Gln-Lys-Asn-Val-Thr-Ser-Glu-Ser-Thr-Cys-Cys-
61 Val-Ala-Lys-Ser-Tyr-Asn-Arg-Val-Thr-Val-Met-Gly-Gly-Phe-Lys-
76 Val-Glu-Asn-His-Thr-Ala-Cys-His-Cys-Ser-Thr-Cys-Tyr-Tyr-His-
91 Lys-Ser

β -サブユニット:

1 Asn-Ser-Cys-Glu-Leu-Thr-Asn-Ile-Thr-Ile-Ala-Ile-Glu-Lys-Glu-
16 Glu-Cys-Arg-Phe-Cys-Ile-Ser-Ile-Asn-Thr-Thr-Trp-Cys-Ala-Gly-
31 Tyr-Cys-Tyr-Thr-Arg-Asp-Leu-Val-Tyr-Lys-Asp-Pro-Ala-Arg-Pro-
46 Lys-Ile-Gln-Lys-Thr-Cys-Thr-Phe-Lys-Glu-Leu-Val-Tyr-Glu-Thr-
61 Val-Arg-Val-Pro-Gly-Cys-Ala-His-His-Ala-Asp-Ser-Leu-Tyr-Thr-
76 Tyr-Pro-Val-Ala-Thr-Gln-Cys-His-Cys-Gly-Lys-Cys-Asp-Ser-Asp-
91 Ser-Thr-Asp-Cys-Thr-Val-Arg-Gly-Leu-Gly-Pro-Ser-Tyr-Cys-Ser-
106 Phe-Gly-Glu-Met-Lys-Glu

◆ : N-グリコシド結合型糖鎖結合部位

図2 ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) の推定糖鎖構造



図左の2 or 1、3,2 or 0 等の記載は糖鎖末端のシアル酸 (Neu5Acα2) 数を示す。

審査結果

平成 17 年 11 月 9 日

- [販 売 名] ゴナール-f75 皮下注、同 150 皮下注（ゴナールエフ皮下注用 75、同 150 に変更予定）
- [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）

[審査結果]

本剤は、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対し、hCG製剤（胎盤性性腺刺激ホルモン、プロファシー注5000）と併用して投与されることから、プロファシー注5000と併せて審査を行った。

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に対する有効性について、国内臨床試験の成績では、本剤とプロファシー注5000の併用投与により18例中16例で精子形成が認められ、同様に実施された海外臨床試験の成績を参考に評価を行い、当該疾患に対する本剤の有効性は確認されたと判断した。安全性について、临床上大きな問題となる有害事象は発現しておらず、国内治験例が極めて限られていることから、市販後にさらなる検討が必要ではあるが、承認の可否に影響するような重大な懸念は認められないと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量及び承認条件のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

[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。

審査報告 (1)

平成 17 年 7 月 15 日作成

I. 申請品目の概要

| | |
|------------|---|
| [販売名] | ゴナール-f 75 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) |
| [申請者名] | 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) |
| [申請時効能・効果] | 低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症 |
| [申請時用法・用量] | 本剤は hCG (胎盤性性腺刺激ホルモン) 製剤と併用して投与する。 本剤は、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 週間に 3 回皮下投与する。 (用法・用量に関する使用上の注意) 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、本剤と hCG 製剤の併用投与を開始する。hCG 製剤との併用投与により、精子形成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、週 3 回を限度として適宜増量する。 |
| [特記事項] | 希少疾病用医薬品 (平成 12 年 9 月 20 日指定) |

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本審査報告においては、平成 16 年 4 月 1 日、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター (以下、審査センター) と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構等が統合され、医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) が設立されたことに伴い、同日前に審査センターが行った照会・判断等も機構が行ったものとみなし以下の記載を行った。本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。なお、本剤は hCG 製剤 (胎盤性性腺刺激ホルモン) と併用して投与されることから、平成 16 年 4 月 16 日に輸入承認事項一部変更承認申請がなされたプロファシー注 5000 と併せて審査を行った。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

ゴナール-f 75 皮下注、同 150 皮下注 (以下「本剤」) は、Serono 社 (スイス) において開発された、ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え、以下「本薬」) を有効成分として含有する卵胞刺激ホルモン (Follicle Stimulating Hormone: FSH) 製剤である。本剤は、従来のヒト閉経期婦人尿由来の下垂体性性腺刺激ホルモン (Human Menopausal Gonadotrophin: hMG) 製剤あるいは精製卵胞刺激ホルモン (Urinary Human Follicle Stimulating Hormone: u-hFSH) 製剤と異なり、チャイニーズハムスター卵巣 (Chinese hamster ovary: CHO) 細胞株を用いて製造される遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン (Recombinant

Human Follicle Stimulating Hormone : r-hFSH) を含有し、比活性が高く、黄体形成ホルモン (Luteinizing Hormone : LH) を含有しないことから、LH により惹起される卵巢過剰刺激を回避できること及びヒト由来の夾雑蛋白を含まない均質で高純度の製剤の安定的な提供が可能となることが期待される。

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症とは、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で、ゴナドトロピン放出ホルモン (Gonadotropin Releasing Hormone : GnRH) 及びゴナドトロピン (LH 及び FSH) の分泌低下により、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が引き起こされる疾患である。治療法として、LH 作用を有する hCG 製剤、テストステロン製剤、GnRH 製剤並びに FSH 作用を有する hMG 製剤及び u-hFSH 製剤が用いられている。これらの治療法のうち、hCG 製剤とテストステロン製剤は二次性徴の発現・維持や骨粗鬆症の防止には有効であるが、妊孕能の獲得に対しては効果が期待できない。妊孕能の獲得にとって必須である精子形成には、FSH 及び LH が必要である。GnRH 製剤によって精子形成を含めた治療が可能であるが、内因性 GnRH の分泌と同様に 90~120 分間隔の投与が必須であり、自動間歇注入ポンプを要することから、長期間の投与には適さない。FSH 製剤及び hCG 製剤の併用療法は、間歇的投与が不要であり、GnRH 製剤による治療と同様の効果を示すことが確認され、海外では低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症に対する標準的な治療法となっている。しかしながら、国内では、hMG 製剤及び u-hFSH 製剤は男性の精子形成に対する適応はなく、女性の排卵誘発の効能のみに限定されている。

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症は非常に稀な疾患であり、妊孕能の獲得を目的とした適切な代替薬がないことから、本剤は平成 12 年 9 月 20 日に「希少疾病用医薬品」の指定〔指定番号：(12 薬) 第 142 号〕を受けている。

本剤は、海外では女性不妊症の治療薬として、無排卵あるいはクロミフェン療法が無効である女性不妊症における卵胞発育及び排卵の刺激、生殖補助医療における複数卵胞発育刺激、重度の LH 及び FSH 欠乏症などの適応症で、平成 17 年 6 月現在、欧州、米国など世界 94 カ国で承認されている。また、男性に関しては、乏精子あるいは無精子を伴う性腺機能障害の治療薬 (適応症：低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症) として、平成 17 年 6 月現在、欧州、米国など世界 56 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

本品は希少疾病用医薬品として申請されたが、提出された品質に関する資料には誤記が多数見られ内容の理解が不可能であったため、申請直後に資料見直し及び再提出を求めた。平成 16 年 4 月 7 日に改訂版が提出されたが、審査する上で必要な情報が盛り込まれておらず、また、提出された回答についても文意が不明な点が多数あり、審査に支障を来した。

<提出された資料の概略 (物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等) >

本薬は、ヒト肝細胞に由来する卵胞刺激ホルモンゲノム DNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO 細胞) で生産される 203 個のアミノ酸残基 ($C_{975}H_{1515}N_{267}O_{305}S_{26}$ 分子量 22,691.09) からなる糖たん白質 (分子量: 約 31,000) である。92 個のアミノ酸残基 ($C_{437}H_{682}N_{122}O_{134}S_{13}$ 分子量 10,206.67) からなる α サブユニット及び

111 個のアミノ酸残基 (C₅₃₈H₈₃₃N₁₄₅O₁₇₁S₁₃ 分子量 12,485.08) からなるβサブユニットから構成されており、4 個の N-グリコシド結合型糖鎖がアスパラギン残基 (αサブユニット: 52 及び 78 位、βサブユニット: 7 及び 24 位) に結合し、これらは r-hFSH の全分子量の 26~37% を占めている。また、アミノ酸配列分析でセリン残基が回収されることから、O-グリコシド結合型糖鎖は存在しないと判断されている。

(1) 製造方法

1) 構造遺伝子の構築及び組換え体の構築

hFSHαサブユニット発現プラスミドは、hFSHαサブユニット、[] プロモーター、[] ([]) 遺伝子等を有する。hFSHβサブユニット発現プラスミドは、[] を [] 遺伝子に置換した前述のプラスミドに、hFSHαサブユニット遺伝子の代わりに hFSHβサブユニット遺伝子が挿入されている。これら hFSHα及びβサブユニット発現プラスミドは、リン酸カルシウム沈殿法により宿主細胞である CHO [] 細胞株に共導入され、[] ([]) 含有 [] 無添加培地中で形質転換細胞が選別された。単位細胞あたりの r-hFSH の生産性を指標として形質転換細胞株の選択を行ったのち、生産性の向上を図るため [] 濃度を段階的に上昇させることにより遺伝子増幅させた株が選別された。その後、限界希釈法による同細胞株のクローニングを行い、単位細胞あたりの r-hFSH の生産性、細胞形態の均一性及び継代の容易さを指標にマスターセルバンク (MCB) 作製用細胞株が樹立された。この MCB からワーキングセルバンク (WCB) が調製された。

2) セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB、実製造での *in vitro* 細胞齢を超えて培養された(倍加レベル []) 細胞 (CAL) について、特性解析及び安全性試験がなされている。

MCB の特性解析の結果、細胞形態は低密度では丸みを持つ紡錘形状を示し、高密度では紡錘形状で繊維芽細胞様又は小さな上皮細胞様に密着した。倍加時間は [] hr であり、r-hFSH 産生性は [] ~ [] IU/10⁶ cells/24hr を示し、細胞生存率は [] ~ [] % であった。アイソザイムはチャイニーズハムスター由来細胞であった。α及びβサブユニットの mRNA は 1kb 近傍で、単一バンドとして検出された。

MCB の安全性試験の結果、細菌、真菌及びマイコプラズマの混入は観察されなかった。また、ヒト胚細胞等を用いた *in vitro* ウイルス試験においてウイルス性変性効果は観察されず、成熟マウス、卵等を用いた *in vivo* ウイルス試験においても異常は認められなかった。さらに、マウス及びハムスター抗体産生試験においても Pneumonia Virus of Mice、Reovirus Type3 等に対する抗体は存在しなかった。透過型電子顕微鏡では、CHO 細胞で存在の知られている A 型及び C 型レトロウイルスが観察されたが、Mg²⁺又は Mn²⁺要求性の逆転写酵素活性は検出されなかった。XC プラークアッセイ、S⁺L⁺フォーカスアッセイの結果、感染性ウイルスの混入は認められなかった。ヌードマウス腫瘍形成性試験(被験細胞の組織学的検査)において、壊死の状態で退化することが明らかになった。核型分析/アイソザイム解析の結果、細胞は細胞遺伝学的試験とアイソザイム解析でハムスター由来と確認され、他種との交叉は認められなかった。また、形態上の染色体数 (19~20)、染

ポアサイズ \blacksquare μm フィルターでろ過後（精製工程 \blacksquare ）、分注して原薬を製する。

各精製工程における工程管理項目として、各精製工程段階において、r-hFSH 含量が定められている他、精製工程 \blacksquare において r-hFSH 比活性又は質量比、アイソフォームパターン、エンドトキシン試験及び微生物限度試験が、精製工程 \blacksquare において、r-hFSH 比活性又は質量比が、精製工程 \blacksquare において、r-hFSH 比活性又は質量比、アイソフォームパターン、抗ヒト FSH モノクローナル抗体含量、異種たん白質含量、エンドトキシン試験及び微生物限度試験が、精製工程 \blacksquare において、たん白質濃度、エンドトキシン試験及び微生物限度試験が設定されている。

また、ハーベスト工程液、精製工程 \blacksquare 後の工程液及び精製工程 \blacksquare 後の工程液は長期間保存されることから、安定性の評価がなされている。ハーベスト工程液は $\blacksquare \pm \blacksquare$ °C でハーベスト期間に加え最大 \blacksquare 日間、精製工程 \blacksquare 後の工程液は $-\blacksquare$ °C で \blacksquare 日間、精製工程 \blacksquare 後の工程液は $-\blacksquare$ °C で \blacksquare 日間安定であるとされた。

未加工/未精製バルクから全精製工程を通しての r-hFSH 活性の回収率は約 \blacksquare %であった。また、マウス白血病ウイルス (MuLV)、ヒトポリオウイルス Sabin2 型、ヒト単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV) 及びヒトアデノウイルス 2 型を用いて各工程のウイルスクリアランスファクターが調べられており、その値は以下の通りであった。

ウイルスクリアランス試験結果

| 精製工程 | ウイルスクリアランスファクター (Clearance Log factors) | | | |
|--------------------------|--|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | MuLV | ポリオウイルス | HSV | アデノウイルス |
| モデルウイルス | | | | |
| 抗体アフィニティ クロマトグラフィ工程 | > \blacksquare > \blacksquare | \blacksquare \blacksquare | > \blacksquare > \blacksquare | \blacksquare \blacksquare |
| メンブランろ過工程 (70kDa) | > \blacksquare > \blacksquare | \blacksquare \blacksquare | > \blacksquare > \blacksquare | \blacksquare \blacksquare |
| Qセファロース工程 | > \blacksquare > \blacksquare | < \blacksquare * < \blacksquare * | > \blacksquare \blacksquare | > \blacksquare > \blacksquare |
| セファクリル \blacksquare 工程 | > \blacksquare > \blacksquare | < \blacksquare * \blacksquare | \blacksquare \blacksquare | \blacksquare \blacksquare |
| 総クリアランス率 | >25.1 >25.1 | 8.8 9.6 | >26.3 >23.4 | >19.2 >18.7 |

* 総クリアランス率計算に用いていない

(2) 原薬

1) 構造・組成

特性解析として、性状、アミノ酸配列、N 末端及び C 末端の多様性、スルホヒドリル基、ジスルフィド結合、ペプチド分析によるアミノ酸配列確認、ペプチドマップ、分子量（レーザーイオン化質量分析計）、比吸光度、分光学的性質（UV スペクトル、CD スペクトル）、アイソフォームパターン（アガロースゲル等電点電気泳動法 (IEF)）、電気泳動パターン (SDS-ポリアクリルアミド電気泳動 (SDS-PAGE))、サブユニットの分離 (RP-HPLC、SE-HPLC)、酵素免疫測定法 (ELISA)、ウエスタンブロットティング（抗ヒト FSH モノクローナル抗体による酵素標識抗体で染色）、エストラジオール産生能、卵巣発育作用につ

いての検討がなされている。

糖鎖については糖鎖結合部位の検討、糖組成分析、糖鎖構造解析及び糖鎖マップが行われた。各検討項目の分析方法は以下の通りである。

糖鎖結合部位の検討：アミノ酸配列

糖組成分析：化学的加水分解により生成した糖を陰イオン交換クロマトグラフィ

糖鎖構造解析：①グアニジン塩酸及びジチオスレイトール存在下で原薬を変性させたのち、RP-HPLC でサブユニットに分離し、それぞれ [] 分解を行いその分解物を高速液体クロマトグラフィ質量分析 (LC-MS)
②本薬の α と β サブユニット及びノイラミニダーゼ処理で糖鎖末端シアル酸を除いた α と β サブユニットをエレクトロスプレー質量分析 (ES-MS)
③本薬をフッ化水素で糖鎖部分を分解し、 α 及び β サブユニットに分離し、陰イオン交換クロマトグラフィで糖鎖組成分析及び ES-MS 分析

糖鎖マップ：ヒドラジン分解と陰イオン交換クロマトグラフィ

本薬の推定糖鎖構造はすべて u-hFSH の推定糖鎖構造に認められるものであった。また、主要な結合糖鎖はモノ、ジ及びトリシアリル化糖鎖であり、自家用標準物質の測定結果及び 19 [] 年から 20 [] 年製造 [] 原薬ロットのばらつきを本薬の結合糖鎖のシアリル化を示す計算値 Z 値で比較した結果、本薬に結合する糖鎖構造はロット間で均一であることが確認された。なお、Z 値は Hermentin らにより定義されたモノ、ジ、トリ及びテトラシアリル化された糖鎖の相対比率であり、*in vivo* での潜在活性が反映するよう重み付けられている (Glycobiology 6:217,1996)。

さらに、不純物として目的物質由来不純物 ([] 不純物A(*) 及び [] 不純物、類縁物質 ([] 不純物、不純物D(*)))、製造工程由来不純物 (細胞基材由来不純物、培養工程由来異種たん白質 (FBS 由来のたん白質、コラーゲン) 及び精製工程由来不純物 (抗ヒト FSH モノクローナル抗体、 [] 不純物E(*) ([])、不純物F(*) ([])、不純物G(*)、不純物H(*)、不純物I(*))) について検討がなされた。

目的物質由来不純物について、[] 不純物 B(*) はほとんど認められず、不純物A(*) が [] ~ [] % 検出された。製剤化及び長期保存試験においても、[] 不純物 B(*) 及び [] 不純物A(*) 量の増加は認められなかった。

製造工程由来不純物について、細胞基材由来不純物である DNA は [] pg/[] IU 以下、CHO 細胞由来たん白質は [] ng/[] IU 以下であった。培養工程由来異種たん白質である、FBS 由来たん白質は [] ppm を示した。また、コラーゲンは検出限界 ([] ppm) 以下であった。

精製工程由来不純物について、抗ヒト FSH モノクローナル抗体の混入量はパイロット生産スケールでは [] ppm 以下、実生産スケールでは [] ppm 以下であった。なお、抗ヒト FSH モノクローナル抗体混入量は原薬の規格に設定されている。[] 不純物 E(*) は検出限界

(\blacksquare $\mu\text{g/mL}$) 以下、不純物_{F(*)} は検出限界 (\blacksquare ppm) 以下、不純物G(*) は許容限界 (\blacksquare ppm) 以下、不純物H(*) は \blacksquare %未満から \blacksquare % (検出限界 \blacksquare %)、不純物I(*) は許容限界 (\blacksquare $\mu\text{g/mL}$) 以下であった。

2) 規格及び試験方法

性状、確認試験 (RP-HPLC、IEF、ペプチドマップ、糖鎖マップ)、電気伝導率、pH、純度試験 (類縁物質、不純物A(*)、不純物_{B(*)}、異種たん白質、 \blacksquare 、抗ヒト FSH モノクローナル抗体)、たん白質量及び定量法 (比活性) が規格及び試験方法として設定されている。なお、製造及び精製工程由来不純物 (製造工程由来 DNA、不純物_{E(*)}、不純物_{F(*)}、不純物G(*)、不純物H(*)、不純物I(*)) は約 20 ロットの陰性データの蓄積あるいは常に定量限界以下であったため、異常毒性試験、エンドトキシン試験、微生物限度試験、マイコプラズマ否定試験及び発熱性物質試験は工程内管理試験に設定されているため、並びにローリー法によるたん白質量及び r-hFSH の放射能標識免疫測定法はより正確な試験方法へ変更されたため、本品の規格試験項目から削除された。

(3) 製剤

1) 製剤設計

製剤 (ゴナール-f 75 皮下注、同 150) は、1 バイアル中に原薬ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) を $6\mu\text{g}$ 又は $12\mu\text{g}$ 含有する濃度違いの製剤であり、精製白糖を \blacksquare 剤及び \blacksquare 剤、リン酸水素二ナトリウム・二水和物及びリン酸二水素ナトリウム・一水和物を \blacksquare 剤、L-メチオニンを \blacksquare 剤、ポリソルベート 20 を \blacksquare 剤、リン酸及び水酸化ナトリウムを \blacksquare 剤として添加した凍結乾燥注射用製剤である。なお、溶解液として注射用水 1mL が添付されている。

2) 規格及び試験方法

性状、確認試験 (ホリトロピン アルファ、 \blacksquare (\blacksquare)), pH、純度試験 (溶状、類縁物質、不純物A(*) 及び不純物_{B(*)})、水分、不溶性異物検査、質量偏差試験、無菌試験、不溶性微粒子試験、エンドトキシン試験、溶解時間及び定量法 (たん白質量) が設定されている。なお、精製白糖の確認試験は、本剤の製造ラインが単一で他の添加剤の混入がないことが GMP 上確立されており、添加剤の量が製剤の品質に大きく影響しないことから、規格に設定されていない。また、①内容物重量は本剤の主薬含量のばらつきを正確に反映する日局製剤総則注射剤質量偏差試験が設定されていることから、②L-メチオニン含量は長期保存期間中に大きな減少は観察されず、処方設計上 \blacksquare に必要な量に対して十分量処方されていることから、③FSH 生物活性確認試験は高純度で一定の品質の r-hFSH を安定して得ることが可能になり、SE-HPLC で定量する本薬の質量とその生物活性の間には一定の関係が確立し、質量を指標として充填することによりロット間差の非常に少ない製剤の供給が可能になったことから、④発熱性物質試験は本剤の規格においてエンドトキシン試験が設定されていることから、⑤異常毒性試験は陽性例が無いことを示す試験成績が蓄積されたことから、⑥リン酸含量は製造ロット数の蓄積から、処方

量に大きなばらつきが発生することがないことから設定されていない。

(4) 同等性／同質性

開発当初、本薬は細胞培養工程において ■■■L の培養が可能な ■■■L バイオリアクターを用いて生産された。非臨床試験、臨床試験及び初回自家標準物質は、この培養工程で製造された r-hFSH が用いられた。海外での上市後、生産能力の増強が必要となり ■■■L の培養が可能な ■■■L バイオリアクターに変更された。その他、生産培養期間が ■■■日間延期され、消泡剤が ■■■から ■■■に変更された。

同等性/同質性の結果、ペプチドマップ、糖鎖組成分析、N 末端の多様性、IEF、免疫学的活性及び生物活性は同等であったが、ES-MS による糖鎖構造解析の結果、検出された糖鎖構造は ■■■L と ■■■L で同一であったが、糖鎖の組合せは異なり ■■■L で検出されなかったβサブユニットの糖鎖結合部位 2 カ所に結合する糖鎖が、両方ともテトラアンテナ型構造であるものが ■■■L では検出され、その理由は、検出技術の進歩のためとされた。

培養工程のスケールアップ後、本剤の需要の増加に伴い精製工程についてクロマトグラフィカラムのカラム径が拡大されたことについて、バリデーション実施により精製工程の旧スケールと同等性が確認され、原薬品質規格及び安定性試験結果からスケール変更の妥当性が確認された。

製剤は、当初バイアル及びアンプルに、生物活性を指標とした量を充填した凍結乾燥製剤（旧処方）として開発された。国内第 I 相試験（IMP20493、IMP21228）は、この製剤を用いて実施された。その後、原薬中の r-hFSH は高純度であることと、その後 FSH 生物活性とたん白質量の間に正確な相関が確認されたことから、質量を指標とした充填方式が確立された。更に ■■■及び ■■■のためにそれぞれポリソルベート 20 及び L-メチオニンを添加した現在の申請処方（新処方）が開発された。この製剤が国内第 I 相試験（IMP24185、IMP24523）及び国内第 III 相試験（IMP22696）に用いられた。

(5) 標準物質

標準品として、u-hFSH 国際標準品及び r-hFSH 国際標準品の 2 つが存在し、r-hFSH 標準物質として、自家一次標準物質（物理化学試験用、バイオアッセイ用及びたん白質量試験用）及び自家用標準物質（ペプチドマップ用、物理化学試験用、バイオアッセイ及び製剤確認試験用並びにたん白質量試験用）が設定されている。なお、各自家一次標準物質は用途に応じて自家用標準物質の規格を設定するために用いられる。

自家一次標準物質の更新時には、物理化学試験用は原薬の規格及び試験方法に適合することに加えて、アミノ酸配列分析、翻訳後修飾、分子量、たん白質量試験用は原薬の規格及び試験方法に適合することに加えて、アミノ酸配列分析、バイオアッセイ用は原薬及び製剤の規格及び試験方法に適合することに加えて、アミノ酸配列分析及び生物活性が設定された。なお、生物活性は国際標準物質に対して評価される。

自家一次標準物質の管理項目として、物理化学試験用は類縁物質が、バイオアッセイ用は生物活性、不純物_{B(*)}及び溶状が、たん白質量試験用はたん白質量（SE-HPLC）が設定されており、少なくとも ■■■年の間隔でこれらを指標に品質確認を行うとされた。

自家用標準物質の更新時には、ペプチドマップ用及び物理化学試験用は原薬の規格及

び試験方法に適合すること、バイオアッセイ及び製剤確認試験用は原薬の規格及び試験方法に適合することに加えて、生物活性、たん白質量試験用は原薬及び製剤の規格及び試験方法に適合することに加えて、たん白質量定量が設定された。なお、生物活性は国際標準品、自家一次標準物質又は更新前の自家一次標準物質に対して評価される。

自家用標準物質の管理項目として、ペプチドマップ用はペプチドマップが、物理化学試験用は類縁物質、IEF 及び 不純物A(*) が、バイオアッセイ及び製剤確認試験用は生物活性、類縁物質、 不純物A(*) 、 不純物 B(*)、pH、内容重量、たん白質量、水分、溶解時間、外観及び溶状が、たん白質量試験用はたん白質量 (SE-HPLC) が設定されており、少なくとも■年の間隔でこれらを指標に品質確認を行うとされた。

<機構における審査の概略>

(1) 生物由来原材料について

機構は、本剤の製造工程で用いられる生物由来原材料について生物由来原料基準及び関連通知に基づいた対応がなされているか申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の製造工程には、FBS、ブタ由来トリプシン、ブタ由来コラーゲン及び [REDACTED] 株化細胞で産生された抗ヒト FSH モノクローナル抗体が用いられており、平成 15 年 5 月 22 日付け医薬発第 0522002 号通知等への対応が必要な生物由来原材料は現行の WCB を平成 5 年に作製したときに使用した FBS であったと説明し、WCB の作製時 (平成 5 年) に使用したカナダ産 FBS の原料となる動物の管理に関する書類として、以下の資料が提出された。

1. ウシ胎児血清 ([REDACTED]) の分析証明書
2. カナダ農務省からの当該 FBS ロットの輸出許可証
3. 当該 FBS ロットの出産地証明書

また、平成 15 年 8 月 1 日付け薬食審査発第 0801001 号別添に従った BSE リスク評価値は -9.6 であったと説明した。

機構は、本剤投与による BSE 感染リスクの程度について検討中である。

(2) 原薬及び製剤の規格が欧米と異なることについて

機構は、本邦での申請製剤と同一の製剤が欧米に出荷されているにもかかわらず、出荷規格が異なっていることから、国際的な規格管理体制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。米国では欧州より遅れて申請、承認されたため、米国の規格及び試験方法は、米国規制当局の要求事項を反映させて設定された結果である。その後、欧米において上市後に行われた製造方法一部変更時に各規制当局からの要求事項をそれぞれ反映させた結果、欧州と米国で規格及び試験方法が異なった。本邦への申請に関しては、欧州での規格及び試験方法を基に本邦において従来要求されている規格項目を選定し、その表記方法に関しては「日本薬局方」の各条の記載を参考にして設定した。したがって、本邦で申請する規格及び試験方法と欧米の規格及び試験方法との違いは、原薬及び出荷される製剤の品質の違いに由来するものではなく、各規制当局の品質管理に対する要求の違い、並びに各極の規格及び試験方法の表記方法の違いを反映させた結果によるものである。

機構は、本申請に関して慎重に審査を進め、マイコプラズマ否定試験、浸透圧、生物活性を規格及び試験方法に追加設定し、溶解時間、IEF、ペプチドマップ及び糖鎖は規格値を変更するよう指示した。

(3) 原薬及び製剤の規格項目について

機構は、本薬は遺伝子組換え技術及び細胞培養技術を用い製造され、製造工程中に培地等によって工程外からマイコプラズマが混入する可能性があることから、マイコプラズマ否定試験を原薬の規格及び試験方法に規定するよう申請者に求めた。

申請者は、培養法及び指標細胞を用いた DNA 染色法によるマイコプラズマ否定試験を設定すると回答した。

機構は、製剤の規格及び試験方法として、本剤は注射剤であることから浸透圧を、本剤の表示は生物活性で示されていることから FSH 生物活性を追加設定するよう申請者に求めた。

申請者は、了解した。

機構は、これらの回答を了承した。

(4) 原薬及び製剤の規格値について

機構は、製剤の不純物A(*) (純度試験)の規格値は当初「■%以下」であったが、現行製造ロットの実測値は「■%以下」であることから、実測値を踏まえて設定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。本試験は■% 不純物A(*) 溶液を標準溶液とする SDS-PAGE による限度試験であり、定量試験ではないが、定性的に評価した各 不純物A(*) 量はすべて■%以下であることから本邦における製剤の不純物A(*) の規格値を「■%以下」に変更する。

また、機構は、溶解時間の規格値は当初「■秒以内に完全に溶ける」であったが、規格の根拠となる数値が示されていないため、実測値及び実測値を踏まえ規格設定をするよう求めた。

申請者は、長期保存試験の 36 ヶ月間の試験成績を示し (最短 ■秒、最長 ■秒)、その上で長期保存試験期間中に他の評価項目で大きな変化はなく、品質に著しい変化が起きていないことが確認されており、長期保存試験の間の溶解時間の変化は本剤の品質に影響しないとしながらも、溶解時間の実測値を踏まえ本試験の規格を「■秒以内に完全に溶ける」に変更すると回答した。

さらに、機構は、原薬の確認試験 IEF の規格は、「試料溶液で得られる ■本の主バンドは標準溶液で得られる ■本のバンド (pH ■以上: ■バンド、pH ■~■: ■バンド、pH ■以下: ■バンド) のいずれかと同様の位置にある。」であったが、得られるすべてのバンドあるいは主要と考えられるすべてのバンドの泳動度が標準物質と一致するかたちの規格設定をするよう申請者に求めた。

申請者は、IEF の規格について、試料溶液のアイソフォームの等電点 (pI) を標準溶液

のものと比較することに加えて、各アイソフォームのバンドのシグナル強度を測定する。つまり、規格値を、「各バンドの濃さを測定するとき、試料溶液で得られる濃い■本から■本の主バンドは、標準溶液で得られるバンド■本のいずれかと同様の位置にあり、この主バンド■本から■本の濃さの合計は■%以上である。」と設定すると回答した。

しかしながら、既報 (Biologicals 25:269-281,1997) において r-hFSH の *in vivo* 生物活性は pI 値に大きく依存していると報告されているにもかかわらず、申請者は本剤の IEF の結果と生物活性の相関を確認していなかったことから、機構は、本薬の *in vivo* 生物活性と pI 値の相関性を検討したうえで、IEF の結果 (バンドの位置) を pI 値を用いて規定するよう申請者に求めたところ (詳細は (5) IEF について参照)、IEF の規格値が「試料溶液の主バンド■本の等電点は■、■、■、■、■、■及び■であるとした。」と変更された。

機構は、各種糖鎖の面積百分率が規格設定されたことより (詳細は (8) 糖鎖について参照)、i) IEF におけるシアル酸含量の違いによる各バンドの定量的な解析を補うことが可能と考えられること、ii) IEF で示されるバンドの定量値は、測定精度の問題から、誤差が大きくなる可能性が考えられたことから、申請者の回答は妥当であるとする。

以上、機構は、原薬及び製剤の規格値に関する申請者の説明を了承した。

(5) IEF について

申請者は、本剤の IEF の結果と生物活性の相関は確認されていないとしていることについて、機構は、Mulders らは r-hFSH の *in vivo* 生物活性は pI の値に大きく依存していると報告していることから (Biologicals 25:269-281,1997)、規格の頑健性を示すためにも、過去の製造ロットを用いて本薬の *in vivo* 生物活性と pI 値の相関性について検討を行うよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。IEF と *in vivo* 生物活性の相関は確認されていないとしていたが、製造工程の研究開発時にイオン交換クロマトグラフィを用いた精製により選択的に分画された pI ■以下のアイソフォーム画分は比活性 ■~■ IU/mg を、pI ■以上のアイソフォーム画分は比活性 ■~■ IU/mg を示すデータが得られており、原薬の IEF プロファイルは、*in vivo* 生物活性と相関関係が認められていた。実際の製造工程において製造される原薬は、製造方法の研究開発時に得られたようなアイソフォーム分布又は *in vivo* 生物活性のばらつきの極端に大きな原薬が製造されることはない。

機構は、申請者の提示した試験成績は pI 値と比活性の相関関係を十分に示すものではないが、pI ■以下で高い比活性が、pI ■以上で低い比活性が認められており、本薬の IEF と比活性の関係は Mulders らの報告と類似したものであるとの申請者の説明を了承した。

(6) ペプチドマップについて

機構は、ペプチドマップについて、ピークの保持時間のみならずピーク強度に関する規格も設定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。ペプチドマップは、原薬と自家標準物質をエンドペプチダーゼ ■消化し、それぞれの酵素切断断片を RP-HPLC で分析比較して、一次構造

から分子の同等性を確認する定性的試験として確認試験に位置付けており、ピーク強度に関する規格を設定することは不適切である。また、本試験法に関して、定量的観点からのバリデーションは実施していない。加えて、本法の再現性（相対標準偏差）はペプチドあるいはペプチドグループにより■■■～■■■%であったので、ピーク強度に関する規格を設定することは不適切と考える。

機構は、標準溶液のペプチドマップで得られたチャートの中で代表的と思われる2つのピークを選び、それらのピーク比を示すよう申請者に求めた。

申請者は、機構が示した規格値ではなく、試料溶液と標準溶液から得られるピークの「保持時間の差」並びに「予想されるピークの合計面積（%）：予想されるペプチド断片のすべてが検出されることを確認する」及び「予想されないピークの面積（%）：アミノ酸配列に変化が生じ、予想されるピークに無いペプチド断片が検出されないことを確認する」に関する規格値を加えるとした。さらに、この規格は欧州及び米国で承認されている規格値と同一であり、本邦、欧州及び米国の規格及び試験方法を調和させるものであると説明した。

機構は、i) 改定された規格では複数のピークの総和を基に設定されているが、その場合各ピーク値のプラスマイナスが総和されるのでピークの形状及び大きさを反映しない可能性があること、ii) 規格及び試験方法は他極と調和させることが重要ではなく、品質を恒常的に担保するために重要であることから、第14改正日本薬局方第2追補の参考情報ペプチドマップを参照し、再度、ピークの保持時間及びピーク強度に関する規格を設定するよう申請者に求めた。

申請者は、品質管理試験で得られた原薬及び標準物質のデータを基に、原薬のペプチドを確認するための評価方法を再検討し、視覚的評価、ピーク保持時間及びピーク強度を設定すると回答した。

機構は、ペプチドマップについて適切に規格が改められたことから、以上の回答を了承した。

(7) 糖鎖について

本薬の糖鎖構造について、同種同効薬として提示された天然物由来の u-hFSH と違いがないか申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。r-hFSH に結合している糖鎖構造は、すべて u-hFSH に結合する糖鎖構造に存在するものであり、シアリル化率に差はあるものの、r-hFSH の糖鎖構造は u-hFSH の糖鎖構造と相違はないとされた。（機構注：「シアリル化率以外に相違はなかった」とすべきと考える。）

シアル酸を含む糖鎖は FSH のクリアランスに重要な役割を果たすことが示されており（Life Sci. 46:927,1990）、本剤もシアル酸を含んでいることから、Hermentin らの提唱する Z 値を用いて評価がなされているが（Glycobiology 6:217,1996）、申請者が引用した Hermentin らの報告では Z 値は「Hypothetical N-glycan charge」を求める方法であるとされている。機構は、本剤のようなシアル酸含量が体内動態に影響する可能性のある医薬品の試験に hypothetical な値を用いるのは不適切であるので、糖鎖マップの規格は標準物質とのパターン比較にするよう申請者に求めた。

申請者は、hypothetical な値である Z 値に関する規格を削除し、米国における糖鎖マップの規格値に合わせ、各糖鎖種の面積百分率による規格を新たに設定することとすると回答した。

機構は、糖鎖マップに関する規格を Z 値ではなく各糖鎖種の面積百分率に改めるとの回答は了承したが、それらの根拠となるデータは提出されていないので、規格値についてはデータの提出を待ち適否を判断したい。

(8) 標準品及び標準物質について

機構は、標準品が u-hFSH 国際標準品及び r-hFSH 国際標準品の 2 種類設定された理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、各標準品の使用用途を以下のように回答した。特性解析には r-hFSH 国際標準品が用いられた。バイオアッセイ用自家一次標準物質の規格及び試験方法に、r-hFSH 国際標準品及び u-hFSH 国際標準品が用いられた。また、たん白質量試験用自家常用標準物質の規格及び試験方法に u-hFSH 国際標準品が用いられた。

機構は、現在用いられている自家一次標準物質と開発当初確立された物理化学的品質試験に用いられた暫定的な自家標準物質（ロットA(*)）との関係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。自家標準物質（ロットA(*)）は、開発初期に確立された十分な特性解析が行われていない暫定的な自家標準物質である。原葉（ロットB(*)）の物理化学的品質試験は、この自家標準物質を用いて行われた。現在用いられている物理化学試験用及びバイオアッセイ用自家一次標準物質は、原葉（ロットB(*)）を使用して作製された。なお、原葉（ロットB(*)）については、自家一次標準物質に使用する原葉として十分な特性解析が行われている。

機構は、自家一次標準物質を 3 種類（物理化学試験用、バイオアッセイ用及びたん白質量試験用）設定することの妥当性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。最初の自家一次標準物質として、バイオアッセイ用及び物理化学試験用が平成 ■ 年に作製された。平成 ■ 年に製剤の充填方法を生物活性充填から質量充填へ切り換えた。そのとき、SE-HPLC により r-hFSH をたん白質量定量で管理するため、たん白質量試験用自家一次標準物質を作製した。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 種類の自家一次標準物質の統合を検討する。

機構は、自家常用標準物質が 4 種類（ペプチドマップ用、物理化学試験用、バイオアッセイ及び製剤確認用並びにたん白質量試験用）設定された経緯について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。最初の自家常用標準物質として、バイオアッセイ及び製剤確認用と物理化学試験用が平成 ■ 年に、ペプチドマップ用が平成 ■ 年に作製された。平成 ■ 年に、新たな物理化学試験用、バイオアッセイ及び製剤確認用、たん白質量試験用の 3 種類の自家常用標準物質が自家一次標準物質を参照して作製された。現時点では 4

種類の自家常用標準物質を用いるが、今回の自家常用標準物質の更新時には、合理化を図ることを検討する。

機構は、バイオアッセイ用自家一次標準物質は製剤と同一の処方であり、更新時に製剤の規格（75IU 製剤：■■■～■■■IU/vial、150IU 製剤：■■■～■■■IU/vial）に適合するとしているが、本標準物質は原薬の生物活性等にも用いられるため、本標準物質の規格が原薬の規格（■■■～■■■IU/mg）を満たしているか説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。現行のバイオアッセイ用自家一次標準物質は、規格に適合した原薬から調製された製剤のうち標準物質として基準を満たすものが用いられている。また、国際標準品若しくは以前のバイオアッセイ用自家一次標準物質にて、その生物活性は評価されている。その際、バイオアッセイ用自家一次標準物質はアルブミン緩衝液にて 20 倍以上に希釈された後、試験動物に投与されるため、賦形剤の影響は除かれ、バイオアッセイ用自家一次標準物質（製剤）の原薬（有効成分）の活性のみが測定される。加えて、3×3 の平行線検定法を用いた統計手法により、生物活性の評価は実施される。このように評価されるバイオアッセイ用自家一次標準物質の生物活性は妥当であり、バイオアッセイ用自家一次標準物質の用途から考えて、バイオアッセイ用自家一次標準物質が原薬の規格に適合する必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

以上、標準品及び標準物質について、標準物質の更新方法及び管理項目は再度整理及び試験項目の検討が必要であるが、それ以外については申請者の説明を了承した。

<安定性に関する資料及び機構における審査の概略>

1) 原薬

製造スケール検証用製造ロット（申請された精製工程のバリデーション用ロット）及び市販用実生産ロットで長期保存試験（ $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ /暗所/48 ヶ月）、加速試験（ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ /暗所/6 ヶ月、 $25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH}$ /暗所/6 ヶ月）が実施され、長期保存試験では、pH、たん白質量（ローリー法）、比活性、IEF、シアル酸、ガラクトース、不純物_{B(*)}、不純物A(*)、r-hFSH モノマー及び不純物_{C(*)}について測定され、加速試験では pH、IEF、糖鎖マップ、不純物A(*)及び不純物_{C(*)}について測定された。製造スケール検証用製造ロットの長期保存試験では 48 ヶ月間安定であった（3 ロット）。市販用実生産ロットの長期保存試験では、原薬（ロットC(*)）は 36 ヶ月間保存で規格を満たしていることが確認されたが、原薬（ロットD(*)）では 6 ヶ月目のみ比活性が規格を満たさなかった。また、原薬（ロットE(*)）は試験開始時に既に比活性が低く（■■■IU/mg）、比活性が測定された保存期間 0、6、12、24 及び 36 ヶ月の中、6、24 及び 36 ヶ月で規格値以下となった。一方、加速試験では、6 ヶ月間の保存において安定であるとされた。

機構は、原薬の安定性試験で用いられた容器が不明であることから、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。原薬の安定性試験ではポリエチレンボトルを用いたが、

実際の製造における原薬の保存容器はポリカーボネートボトルを用いている。現在までに得られた原薬に関する安定性試験（ポリエチレンボトル）の結果は、各試験項目の規格を満たしており、ポリカーボネートボトルで保存された原薬で製造された製剤は、現在までのところ各試験項目の規格を満たしていることから、本原薬の安定性試験にポリカーボネートボトルの代わりにポリエチレンボトルを使用することによる影響は無いと考える。なお、今後行うすべての安定性試験については、ポリカーボネートボトルを使用する。

機構は、実際に原薬を保存するポリカーボネートボトルの代わりにポリエチレンボトルを用いることについての妥当性について、申請者に説明を求めているところである。

さらに、機構は、原薬の市販用実生産ロットの長期保存試験の結果、比活性が一過性に規格値を満たさなかったこと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。比活性の算出には、たん白質量（SE-HPLC）及び生物活性の測定法におけるばらつきが重なることが想定される。規格外の値が認められたが、これは測定方法によるばらつきの範囲内であり、また規格外となった比活性の値であっても安定性試験を通して特定の傾向を示しておらず、本原薬が安定であることを示す結果であるとする。

機構は、長期保存試験の結果、原薬（ロットE*）の比活性が一過性に規格値を満たさなかったことについては、さらに検討した上で申請者の説明の妥当性について判断したい。

2) 製剤

6 及び 12 μ g 製剤で長期保存試験（25 \pm 2 $^{\circ}$ C/60 \pm 5%RH/遮光/3mL 無色透明ガラスバイアル/正立/36 ヶ月）、6 及び 12 μ g 製剤で加速試験（40 \pm 2 $^{\circ}$ C/75 \pm 5%RH/遮光/3mL 無色透明ガラスバイアル/正立/6 ヶ月）、3 及び 12 μ g 製剤で再溶解後の安定性（25 \pm 2 $^{\circ}$ C/60 \pm 5%RH/遮光/投与シリンジ/正立：プランジャーが上で針が下/24 時間）及び 12 μ g 製剤で光安定性試験（25 \pm 2 $^{\circ}$ C/湿度規定せず/蛍光ランプ：波長 320 \sim 400nm（最大エネルギー照射波長域 350 \sim 370nm UV ランプ）総照度 120 万 lux \cdot hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W \cdot h/m² 以上/3mL 無色透明ガラスバイアル/正立/28 日間）が実施された。長期保存試験では、容器確認試験、外観試験、溶解時間、溶状（濁り）、溶状（色）、不溶性異物検査、pH、水分、内容物重量、質量偏差試験、r-hFSH 確認試験、定量法（たん白質量）、不純物A*、不純物B*、不純物C*、無菌試験及びエンドトキシン試験について測定された。加速試験では、外観試験、溶解時間、溶状（濁り）、溶状（色）、不溶性異物検査、pH、水分、内容物重量、r-hFSH 確認試験、定量法（たん白質量）、不純物A*、不純物B*及び不純物C*について測定された。再溶解後の安定性では、生物活性（IU/シリンジ）、たん白質量（XXXXXXXXXX）、たん白質量（SE-HPLC）、溶状（濁り）、溶状（色）、pH、不溶性微粒子試験について測定された。光安定性試験では凍結乾燥ケーキの外観、不純物B*（SDS-PAGE/銀染色）、不純物C*、たん白質濃度（SE-HPLC）、不純物A*（SDS-PAGE/銀染色）について測定された。

長期保存試験及び加速試験では、保存期間 36 ヶ月を通じてすべての試験項目で規格範囲内にあり、いかなる変化の傾向も認めなかった。再溶解後の安定性については、溶解後

24 時間品質に変化は見られなかった。また、ブラケット法を採用し、中間の含量である 6 μ g 製剤についても同様に安定であるとされた。しかしながら、これら製剤は微生物の増殖を抑える保存剤等は処方していないことから、添付文書の適用上の注意に「溶解後は直ちに投与し、溶解後に長時間放置しないこと」と注意喚起された。光安定性試験では、12 μ g 製剤を紙箱に包装した物を対照として、一次容器バイアル 25 \pm 2 $^{\circ}$ C で光チャンバーに 28 日間置きその品質の変化をみた。直接曝光させたとき、不純物_{C(*)}のみ \blacksquare % から \blacksquare % へ増加する傾向を示したが、規格範囲内 (\blacksquare % 以下) であった。一方、紙箱に包装した 12 μ g 製剤には不純物_{C(*)}に変化はなかった。本剤は曝光による不純物_{C(*)}の増加は紙箱で二次包装すれば妨ぐことができると判断された。

以上より、製剤の貯法は「室温、遮光保存」とし、有効期間を 36 ヶ月とする。

機構は、製剤の貯法並びに有効期間については妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

薬理試験においては、本剤がヒト下垂体性 FSH の国際標準品 (WHO 国際標準品 83/575: WHO 下垂体性 FSH 標準品、以下「WHO 83/575」) 及び米国標準品 (NIADDK-hFSH-I-3: 米国 NIH 下垂体性 hFSH 標準品、以下「I-3」)、並びに女性の不妊治療に対し長年使用されている u-hFSH 製剤 (卵胞刺激ホルモン及び精製卵胞刺激ホルモン: 販売名 u-hFSH(*) 及び u-hFSH-HP(*)) と同様の生物学的活性を有することが検討された。

1) 効力を裏付ける試験

i) 精巢の FSH 受容体に対する結合試験 (5281 試験)

本剤の FSH 受容体に対する *in vitro* 結合特性が WHO 83/575、I-3 及び u-hFSH 製剤と比較検討された。¹²⁵I 標識した本剤及び I-3 (以下それぞれ「¹²⁵I-r-hFSH」及び「¹²⁵I-I-3」) と精製ウシ精巢 FSH 受容体との用量-反応曲線を作成した後、本剤、WHO 83/575、I-3 及び u-hFSH 製剤による ¹²⁵I-r-hFSH 及び ¹²⁵I-I-3 の FSH 受容体に対する競合結合試験をそれぞれ 2 回ずつ実施し、各 FSH の受容体結合定数 (以下「Ka」) を算出した。得られた Ka (平均 \pm SEM、 $\times 10^9$) は、¹²⁵I-r-hFSH を用いた場合には本剤で 5.30 \pm 0.29 及び 6.05 \pm 0.87 (それぞれ 1 回目及び 2 回目の試験により算出された値、以下同様。)、I-3 で 5.52 \pm 0.62 及び 4.77 \pm 0.37、WHO 83/575 で 6.69 \pm 1.80 及び 4.64 \pm 0.46、u-hFSH(*) で 4.14 \pm 0.37 及び 6.34 \pm 1.11、u-hFSH-HP(*) で 4.28 \pm 0.43 及び 4.54 \pm 0.38 であった。また、¹²⁵I-I-3 を用いた場合には本剤で 11.1 \pm 2.42 及び 17.1 \pm 2.65、I-3 で 16.9 \pm 3.79 及び 8.90 \pm 2.48、WHO 83/575 で 13.7 \pm 3.37 及び 20.0 \pm 7.89、u-hFSH(*) で 11.6 \pm 0.94 及び 14.5 \pm 0.41、u-hFSH-HP(*) で 14.2 \pm 3.30 及び 14.9 \pm 3.25 であった。以上の結果より、精巢の FSH 受容体に対する結合に関して、本剤はヒト下垂体性 FSH の国際標準品及び米国標準品、並びに 2 種の u-hFSH 製剤と差がないことが示された。

ii) 文献調査

① GnRH 拮抗剤投与ラットにおける本剤の精子形成の維持に対する作用 (Endocrinology 136:253-261,1995)

GnRH拮抗剤の投与により LH 及び FSH を枯渇させた 60 日齢 SD 系雄性ラットでは、投与 1 週間後の精巣重量の減少及びステージⅦの精母細胞及び精子細胞数の有意な減少が認められたが、本剤 10IU と GnRH 拮抗剤を 1~4 週間皮下投与することにより、ステージⅦの精母細胞及び分化の進んだ精子細胞数の減少が完全に抑制された。パキテン期精母細胞及びステップ 7 精子細胞の減少も抑制され、減数分裂可能な B 型精祖細胞数が増加し、投与期間を通じてプレレプトテン期精母細胞数が維持された。これらの作用はライディヒ細胞機能の刺激を介した作用ではないことが示唆された。

②新生児期ラットにおける本剤のセルトリ細胞及び精子形成に対する作用 (Biology of Reproduction 54:36-44,1996)

生後 16 時間以内の SD 系雄性ラットを用い本剤 200IU/kg を生後 1 日目から 5、10、15 又は 20 日目まで皮下投与したところ、生後 10~20 日目の精巣重量、精細管上皮及び間質の絶対容積は有意に増加し、セルトリ細胞数、精祖細胞数及び精母細胞数が増加した。また、本剤を生後 10 又は 15 日間投与したところ、成熟期 (生後 90 日目) に精細管の容積及び長さの増大、並びにセルトリ細胞数及び生殖細胞数の増加が関与する精巣肥大が認められ、成熟期まで持続したことが示唆された。

③GnRH免疫ラットにおける本剤の精子形成の回復に対する作用 (Endocrinology 136:4035-4043,1995)

GnRH 免疫原の反復投与により、精子形成の重度の退行が認められた成熟 (90~100 日齢) SD 系雄性ラットに本剤 10 又は 50IU/kg/日を 7、14 又は 21 日間皮下投与したとき、血清インヒピンが投与前値まで回復したが、血清及び精巣アンドロゲン値に影響は認められなかった。本剤の 7 日間投与により精子形成能は回復し精祖細胞数が増加した。このとき円形精子細胞までの精子成熟数は増加していたが、伸長した精子細胞数の回復にはテストステロンなどの他のホルモンが必要であることが示唆された。

④新生児期及び性成熟前ラットにおける精巣の体細胞増殖に対するゴナドトロピンの作用 (J Physiol Biochem 53: 289-300,1997)

新生児期 (5~9 日齢) 又は性成熟前 (15~19 日齢) の Wistar 系雄性ラットに、r-hFSH (1IU/日又は 3IU/日) 又は hCG (10IU/日) を投与し、最終投与の翌日 (10 日齢又は 20 日齢) の 5-ブロモデオキシウリジンの DNA への取り込みを指標に細胞増殖を検討した結果、hCG 投与群の新生児期ラットの胎児性ライディヒ細胞においてのみ有意な取り込みが観察された。r-hFSH 投与群の性成熟前ラットでは、精巣重量、精細管径、成熟型ライディヒ細胞の大きさ及びマクロファージで標識細胞指数の増加が認められた。本試験において精巣体細胞のゴナドトロピンに対する感受性が細胞の種類及びそれらの分化時期に関係していることが示唆された。

2) 副次的薬理試験

i) r-hFSH 及び u-hFSH 製剤の卵巣に対する作用

性成熟前 (21~22 日齢) SD 系雌性ラットの卵巣由来の顆粒膜細胞において、顆粒膜細胞アロマターゼバイオアッセイ法により、r-hFSH の生物活性を 2 種の u-hFSH 製剤 (u-hFSH(*) 及び u-hFSH-HP(*)), hMG 社内標準品 (以下「RHST-90-hMG」)、I-3 及び WHO 83/575 と比較したところ、r-hFSH は用量依存的なエストラジオール産生刺激作用を示し、その反応性は u-hFSH 製剤、RHST-90-hMG、I-3 及び WHO 83/575 と同様であった。

MAIAclone イムノラジオメトリックアッセイにより本剤を含む各薬理試験に使用した FSH の免疫学的定量値とこれまでに *in vivo* 生物検定法により測定した各 FSH 活性との比 (IB 比) を検討した結果、生物検定法で使用した RHST-90-hMG の活性に換算して示した本剤、I-3、WHO 83/575、u-hFSH(*) 及び u-hFSH-HP(*) の IB 比は 30~160IU/L の範囲ではほぼ一定であった。

雌性ラットに RHST 90-hMG、r-hFSH 及び u-hFSH 製剤を 0.75~12IU (1日2回3日間投与の合計) 皮下投与し、初回投与 72 時間後に卵巢を摘出して重量を測定した。また、雌性ラットに 3IU を 1日2回皮下投与し、初回投与後 24、48、72 及び 96 時間に卵巢を摘出し、卵巢重量の時間的推移を検討した。卵巢重量の用量反応性及び卵巢重量の時間的推移に関し、r-hFSH 及び u-hFSH と RHST 90-hMG との間に差は認められなかった。

各 FSH 製剤の排卵に対する作用の比較について、性成熟前 (27 日齢) ラットに r-hFSH 及び u-hFSH 製剤 0.5~8.0IU を hCG (2.5IU) 併用下で 1日2回3日間皮下投与し、投与 3~5 日目の卵管中の卵母細胞数を測定したところ、排卵された卵母細胞数に関する用量反応性は同様であり、1.0IU 投与群で作用のピークが認められ、それより高用量 (2.0、4.0 及び 8.0IU 投与群) では、排卵される卵母細胞が減少した。u-hFSH では r-hFSH に比して作用のピークがやや早くみられたが (投与 4 日目午前)、排卵数に関しては r-hFSH と u-hFSH は類似していた。

r-hFSH、u-hFSH 及び hMG の排卵に及ぼす影響について、性成熟前の SD 系雌性ラット (28 日齢) を用いて検討された。r-hFSH、u-hFSH 又は hMG それぞれ 26、80 又は 240IU/kg/日を 1日2回3日間反復投与し、最終投与翌日に hCG (75IU/kg) を投与して排卵を誘発させた。hCG 投与 24 時間後の卵子数の測定より、r-hFSH と u-hFSH の作用はいずれもほぼ同様であると考えられた。

正常性周期雌性サルに本剤 37.5IU 及び hCG (Profasi®) 1,000IU を投与した際の卵巢の反応について検討され、また、Metrodin® についての報告 (Fertility and Sterility 42:116-126, 1984) との比較もされた。体重 2.2~4.5kg の正常周期雌性カニクイザルに r-hFSH 37.5IU (20 匹) 又は注射用水 (対照群: 5 匹) を性周期 2~10 日に連日投与し、hCG 1,000IU を 11 日目に投与した。血清エストラジオール濃度が初めて 300pg/mL に到達する時期により、Fast-Responder (6 日目以前)、Slow-Responder (7~9 日目)、Non-Responder (9 日目までに目標値に達しない) に分類した結果、本剤を投与したサルの半数 (10 匹) は Fast-Responder、3 匹は Slow-Responder、残りの 7 匹は Non-Responder であり、この反応性の分布は Metrodin® の報告と差がみられなかった ($p > 0.05$ 、Fisher's 正確確率検定)。しかし、対照群とは異なり、r-hFSH 投与群の Non-Responder においてはエストラジオールの上昇がみられ、卵胞の発育が示唆された。以上の結果より、37.5IU の r-hFSH 投与は正常周期サルにおいて、卵胞発育、ステロイド合成及び黄体機能を促進すると考えられ、本剤は天然型 FSH と同様の生物学的活性であることが示された。

LH 欠乏により卵胞発育の刺激を抑制されたサルにおいて、本剤単独及び本剤+遺伝子組換え型ヒト LH (r-hLH) 併用投与時の有効性が検討された。体重 4.2~7.1kg の成熟雌性アカゲザルに GnRH 拮抗剤 (■: 下垂体切除動物のレベルまで LH 値を低下させる。) を約 90 日間皮下投与後、GnRH 拮抗剤と共に本剤 30IU 又は本剤 30IU+r-hLH 30IU を 1日2回筋肉内投与した。少なくとも 6 個の卵胞の直径が 4mm 以上発育した翌日に hCG

(Profasi[®]) を投与して卵母細胞を採取し核の成熟度を検討した後、体外受精により受精率を検討した。本剤単独群及び本剤+r-hLH 併用群の両群ともに LH 欠乏サルにおける卵胞発育が促進された。本剤+r-hLH 併用群では血清中エストラジオール濃度は卵胞刺激の最終3日間で高値を示し、卵胞発育に必要なゴナドトロピン投与期間が短かった。黄体期の血清中プロゲステロン濃度、卵胞総数及び卵胞の大きさには単独及び併用群間で有意差は認められなかった。また、本剤単独群の卵母細胞は、併用群より分裂中期Ⅱ型(受精能力あり)が多く、分裂中期Ⅱ型で受精した卵母細胞の平均受精率は、本剤単独群(89±5%)が併用群(52±12%)を上回った。

ii) 文献調査

①ヒト顆粒膜細胞における遺伝子組換えヒトゴナドトロピンのステロイド及びインヒビン産生に対する作用 (Eur J Endocrinol 136:617-623, 1997)

r-hFSH (0.1~100ng/mL)、r-hLH (0.01~100ng/mL) 又は Metrodin[®]HP (1~100ng/mL) の添加又は無添加でヒト顆粒膜細胞を4~8日間培養し、ステロイド(エストラジオール及びプロゲステロン)及びインヒビン濃度を測定した結果、自然周期の排卵から得た顆粒膜細胞は r-hFSH に対する反応性が高く、培地中のエストラジオール及びプロゲステロンの蓄積が r-hFSH の濃度に比例して増大し、卵胞刺激期の卵胞から得た顆粒細胞はプロゲステロンの蓄積に関して r-hLH に対する反応性が高かった。Metrodin[®]HP と r-hFSH のエストラジオール産生に対する作用はほぼ同様であり、r-hFSH のプロゲステロン産生作用は Metrodin[®]HP よりわずかに上回っていた。また、インヒビン産生は r-hFSH 及び r-hLH により促進された。

②性成熟前ラットより得た卵胞における r-hFSH の卵母細胞減数分裂及びステロイド合成に対する作用 (Mol Human Reproduction, vol 1, Human Reproduction 10:1619-1622,1995)

性成熟前(26日齢)SD系雌性ラットに妊娠ウマ由来の血清性ゴナドトロピンを投与し、卵胞を採取し、r-hFSH (10~1,000ng/mL) 又は r-hLH (0.1~1,000ng/mL) を添加してインキュベートし、卵母細胞減数分裂及びステロイド合成に対する作用が検討された。卵胞数は、対照群 105 個、r-hLH 群 261 個、r-hFSH 群 102 個であった。対照群の卵胞は第一減数分裂の前期のままであったが、r-hFSH 又は r-hLH に添加により、卵胞は卵核胞崩壊(GVB)の頻度が増加した。GVBに至る卵母細胞の割合は、本剤より r-hLH 製剤がやや上回った。卵胞エストラジオールの蓄積は r-hFSH 又は r-hLH により同様に促進された。卵胞プロゲステロン及びテストステロン蓄積は r-hLH により促進されたが、r-hFSH の作用は弱かった。卵核胞崩壊(GVB)を伴う卵母細胞の割合において有意(p<0.05、対照群との比較)な増加を示した最低濃度は、r-hLH が 50ng/mL、r-hFSH が 100ng/mL であった。

その他、広く文献検索を行ったが、精巣のセルトリ細胞と卵巣の顆粒膜細胞の受容体への FSH の結合に差異があるとの報告は見出せず、いくつかの論文 (Oxford Review of Reproductive Biology 14:141-168,1992、Nature Genetics 15:201-204,1997、Journal of Endocrinology 158:127-136,1998) では、両結合様式を区別する必要はないとされている。FSH の FSH 受容体への結合には種特異性又は性差はなく、下流のシグナル伝達においても種差は認められていないと報告している総説 (Endocrine Reviews 18: 739-773,1994) も含め、r-hFSH は u-hFSH 製剤と同様な作用を持つ FSH であると推察されたとしている。

3) 安全性薬理試験

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

4) 薬力学的薬物相互作用

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

<機構における審査の概略>

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

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

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

の妥当性について説明を求めた。

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

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

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

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

(2) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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

1) 吸収

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

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

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

2) 分布

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

3) 代謝 (参考資料)

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

4) 排泄

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

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

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

5) 薬物動態学的相互作用

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

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

<機構における審査の概略>

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

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

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

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

機構は、以上について、了承した。

(3) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

1) 単回投与毒性試験

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

2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、ラット、イヌ、サルを用いて行われた。

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

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

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

3) 遺伝毒性試験

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

4) がん原性試験

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

5) 生殖発生毒性試験

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

6) 局所刺激試験

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

7) その他の毒性試験

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

<機構における審査の概略>

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

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

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

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

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

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

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

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

4. 臨床に関する資料

(1) 生物薬剤学及び関連する分析法並びに臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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

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

1) 単回皮下投与試験 (IMP20493)

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

2) 反復皮下投与試験 (IMP21228)

日本人健康成人女性 6 例を対象に、r-hFSH (本剤) 150IU を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したとき、投与 1 日目の Cmax 及び AUC₀₋₂₄ は $4.2 \pm 0.7 \text{mIU/mL}$ 及び $78.8 \pm 14.2 \text{mIU} \cdot \text{h/mL}$ であり、投与 7 日目の Cmax 及び AUC₁₄₄₋₁₆₈ は $11.7 \pm 1.5 \text{mIU/mL}$ 及び $250.9 \pm 24.2 \text{mIU} \cdot \text{h/mL}$ であった。血清中 FSH 濃度は投与後 96 時間以降で定常状態に到達した。

3) 生物学的同等性/薬物動態試験 (IMP24185)

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

4) 反復皮下投与試験 (IMP24523)

日本人健康成人男性 6 例を対象に、r-hFSH (本剤) 300IU を週 3 回 2 週間反復皮下投与したとき、投与 1 回目の Cmax 及び AUC₀₋₄₈ は $8.0 \pm 2.1 \text{mIU/mL}$ 及び $288 \pm 62 \text{mIU} \cdot \text{h/mL}$ であり、投与 6 回目 (2 週後) ではそれぞれ $13.1 \pm 2.3 \text{mIU/mL}$ 及び $474 \pm 57 \text{mIU} \cdot \text{h/mL}$ であった。また、1 回目投与と 6 回目投与の AUC₀₋₄₈ の比は 1.43~2.09 であった。

5) 単回静脈内投与試験 (GF5007、参考資料)

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

6) バイオアベイラビリティ試験 (GF5117、参考資料)

欧米人健康成人女性 12 例を対象に、r-hFSH (本剤) 150IU を単回筋肉内及び皮下投与したときのバイオアベイラビリティ並びに 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したときの薬物動態を検討した結果、反復皮下投与時の AUC₁₄₄₋₁₆₈ ($187 \pm 61 \text{mIU} \cdot \text{hr/mL}$) 及び単回皮下投与時の AUC_{0-∞} ($176 \pm 87 \text{mIU} \cdot \text{hr/mL}$) より、反復投与による蓄積性はないことが示された。また、反復皮下投与 144 時間後の Cmax と単回皮下投与時の定常状態時の Cmax に基づく累積率は約 3 であった。

<機構における審査の概略>

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

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

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

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

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

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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

(2) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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

1) 国内第 I 相試験

1) 単回皮下投与試験 (IMP20493)

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

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

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

ii) 反復皮下投与試験 (IMP21228)

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

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

iii) 生物学的同等性/薬物動態試験 (IMP24185)

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

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

上昇したが3時間後には投与前値に回復)が認められたが短時間で消失した。

以上から、両製剤の安全性について良好な忍容性が確認されたとしている。

iv) 反復皮下投与試験 (IMP24523)

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

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

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

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

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

2) 国内第Ⅲ相試験

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

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

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

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

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

有効性

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

以後、断りの無い限り追加提出データを併合した成績に関して記述する。

有効性の副次評価項目の結果は以下の通りであった。

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

（平均 \pm 標準偏差）

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

安全性

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

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

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

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

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

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

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

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

3) 海外第I相試験

i) 単回静脈内投与試験（参考資料）（GF5007）

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

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

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

ii) バイオアベイラビリティ試験 (参考資料) (GF5117)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

各試験における安全性については以下の通りであった。

<欧州 (GF5844) >

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

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

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

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

<オーストラリア (GF6410) >

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

<米国 (GF6793) >

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

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

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

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

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

<機構における審査の概略>

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

1) 低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の実態について

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

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

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

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

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

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

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

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2) 有効性について

1) 主要評価項目について

機構は、国内第Ⅲ相試験の有効性の主要評価項目である精子濃度の測定の信頼性に関して、測定法間、施設間、測定者間並びに測定間のばらつきについて申請者に見解を求め、それを踏まえて主要評価項目を「精子濃度 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$ 」と設定した妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。精液検査については、精子運動率が射精から 60 分以内の測定を必要とするため、中央測定ではなく各施設内で実施することとした。精液検査は WHO Manual に記載された方法 (血球計算盤法あるいは Makler Chamber 法) に準じて実施することを治験実施計画書で規定し、さらに、精液検査に精通している泌尿器科を中心に医療機関を選定した。小児科など泌尿器科以外の診療科で治験を実施した医療機関においても、泌尿器科あるいは産科婦人科の担当医に検査を依頼し、実施した。

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

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/m^2 、平均 \pm 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 $>0\times 10^6/\text{mL}$ ）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)。Mastrogiacomo 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。

審査報告書

平成 17 年 11 月 9 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] ゴナール-f75 皮下注、同 150 皮下注（ゴナールエフ皮下注用 75、同 150 に変更予定）

[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

[剤型・含量] 1 バイアル中、ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）を 6 μ g 又は 12 μ g 含有する凍結乾燥注射用製剤

[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[化学構造]

構造式：総アミノ酸 92 個及び 111 個（ α 及び β -サブユニット、図 1 及び図 2 参照）

分子式及び分子量：

α -サブユニット（C₄₃₇H₆₈₂N₁₂₂O₁₃₄S₁₃：10,205.67）

β -サブユニット（C₅₃₈H₈₃₃N₁₄₅O₁₇₁S₁₃：12,485.08）

化学名：

（日本名）遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン

（英名）Recombinant Human Follicle Stimulating Hormone（r-hFSH）

本質：

（日本名）ヒト肝細胞に由来する卵胞刺激ホルモンゲノム DNA の発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 203 個のアミノ酸残基（C₉₇₅H₁₅₁₅N₂₆₇O₃₀₅S₂₆；分子量：22,691.09）からなる糖たん白質（分子量：約 31,000）

（英名）glycoprotein(molecular weight:ca31,000.) consisting of 203 amino acid residues (C₉₇₅H₁₅₁₅N₂₆₇O₃₀₅S₂₆；molecular weight：22,691.09), produced in Chinese hamster ovary cells by expression of a human follicle-stimulating hormone-genomic DNA derived from human liver

[特記事項] 希少疾病用医薬品（平成 12 年 9 月 20 日指定）

[審査担当部] 新薬審査第二部

図1 ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) の α 及び β -サブユニットのアミノ酸配列

α -サブユニット:

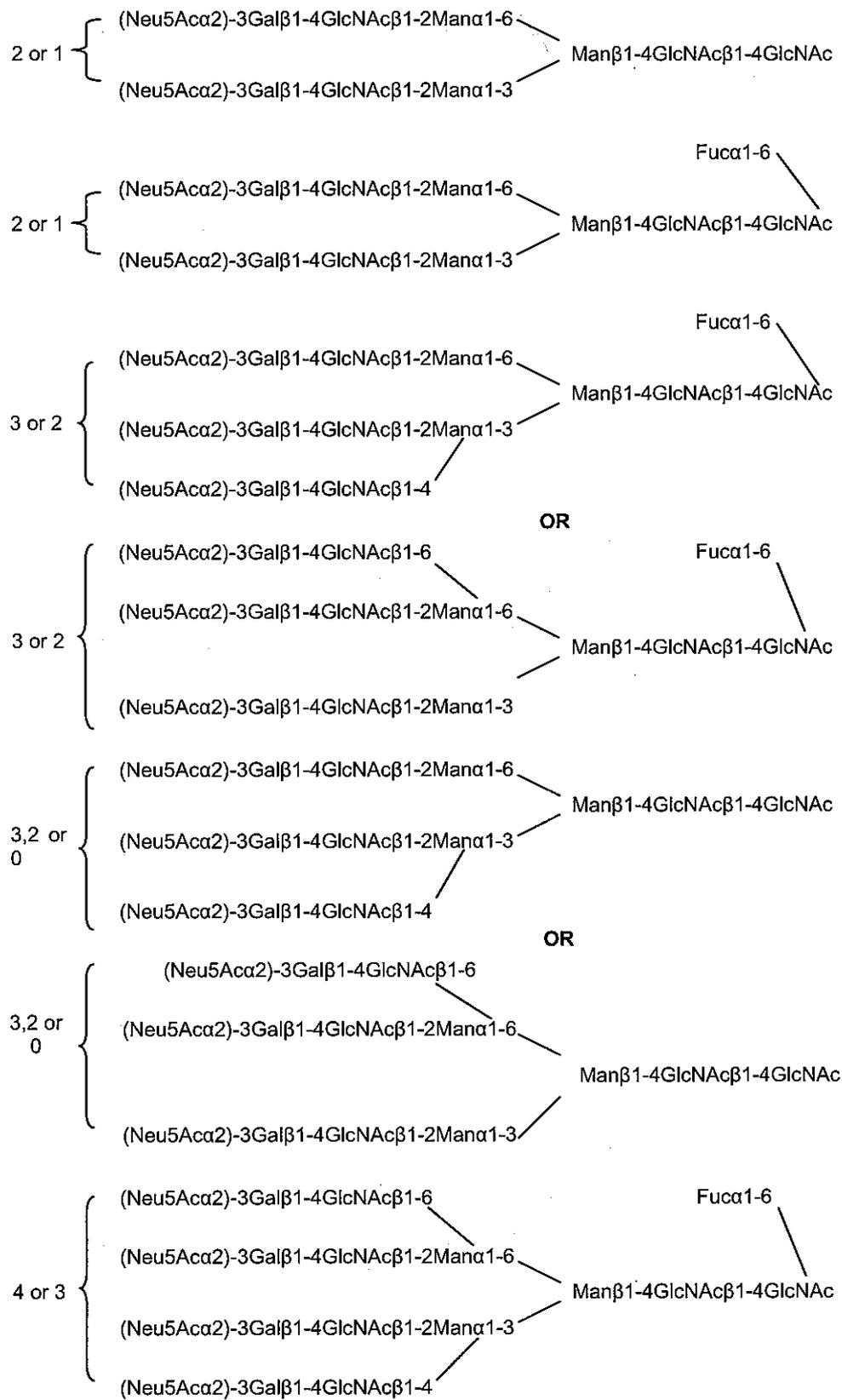
1 Ala-Pro-Asp-Val-Gln-Asp-Cys-Pro-Glu-Cys-Thr-Leu-Gln-Glu-Asn-
16 Pro-Phe-Phe-Ser-Gln-Pro-Gly-Ala-Pro-Ile-Leu-Gln-Cys-Met-Gly-
31 Cys-Cys-Phe-Ser-Arg-Ala-Tyr-Pro-Thr-Pro-Leu-Arg-Ser-Lys-Lys-
46 Thr-Met-Leu-Val-Gln-Lys-Asn-Val-Thr-Ser-Glu-Ser-Thr-Cys-Cys-
61 Val-Ala-Lys-Ser-Tyr-Asn-Arg-Val-Thr-Val-Met-Gly-Gly-Phe-Lys-
76 Val-Glu-Asn-His-Thr-Ala-Cys-His-Cys-Ser-Thr-Cys-Tyr-Tyr-His-
91 Lys-Ser

β -サブユニット:

1 Asn-Ser-Cys-Glu-Leu-Thr-Asn-Ile-Thr-Ile-Ala-Ile-Glu-Lys-Glu-
16 Glu-Cys-Arg-Phe-Cys-Ile-Ser-Ile-Asn-Thr-Thr-Trp-Cys-Ala-Gly-
31 Tyr-Cys-Tyr-Thr-Arg-Asp-Leu-Val-Tyr-Lys-Asp-Pro-Ala-Arg-Pro-
46 Lys-Ile-Gln-Lys-Thr-Cys-Thr-Phe-Lys-Glu-Leu-Val-Tyr-Glu-Thr-
61 Val-Arg-Val-Pro-Gly-Cys-Ala-His-His-Ala-Asp-Ser-Leu-Tyr-Thr-
76 Tyr-Pro-Val-Ala-Thr-Gln-Cys-His-Cys-Gly-Lys-Cys-Asp-Ser-Asp-
91 Ser-Thr-Asp-Cys-Thr-Val-Arg-Gly-Leu-Gly-Pro-Ser-Tyr-Cys-Ser-
106 Phe-Gly-Glu-Met-Lys-Glu

◆ : N-グリコシド結合型糖鎖結合部位

図2 ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) の推定糖鎖構造



図左の2 or 1、3,2 or 0 等の記載は糖鎖末端のシアル酸 (Neu5Acα2) 数を示す。

審査結果

平成 17 年 11 月 9 日

- [販 売 名] ゴナール-f75 皮下注、同 150 皮下注（ゴナールエフ皮下注用 75、同 150 に変更予定）
- [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）

[審査結果]

本剤は、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対し、hCG製剤（胎盤性性腺刺激ホルモン、プロファシー注5000）と併用して投与されることから、プロファシー注5000と併せて審査を行った。

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に対する有効性について、国内臨床試験の成績では、本剤とプロファシー注5000の併用投与により18例中16例で精子形成が認められ、同様に実施された海外臨床試験の成績を参考に評価を行い、当該疾患に対する本剤の有効性は確認されたと判断した。安全性について、临床上大きな問題となる有害事象は発現しておらず、国内治験例が極めて限られていることから、市販後にさらなる検討が必要ではあるが、承認の可否に影響するような重大な懸念は認められないと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量及び承認条件のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

[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。

審査報告 (1)

平成 17 年 7 月 15 日作成

I. 申請品目の概要

| | |
|------------|---|
| [販売名] | ゴナール-f 75 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) |
| [申請者名] | 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) |
| [申請時効能・効果] | 低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症 |
| [申請時用法・用量] | 本剤は hCG (胎盤性性腺刺激ホルモン) 製剤と併用して投与する。 本剤は、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 週間に 3 回皮下投与する。 (用法・用量に関する使用上の注意) 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、本剤と hCG 製剤の併用投与を開始する。hCG 製剤との併用投与により、精子形成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、週 3 回を限度として適宜増量する。 |
| [特記事項] | 希少疾病用医薬品 (平成 12 年 9 月 20 日指定) |

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本審査報告においては、平成 16 年 4 月 1 日、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター (以下、審査センター) と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構等が統合され、医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) が設立されたことに伴い、同日前に審査センターが行った照会・判断等も機構が行ったものとみなし以下の記載を行った。本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。なお、本剤は hCG 製剤 (胎盤性性腺刺激ホルモン) と併用して投与されることから、平成 16 年 4 月 16 日に輸入承認事項一部変更承認申請がなされたプロファシー注 5000 と併せて審査を行った。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

ゴナール-f 75 皮下注、同 150 皮下注 (以下「本剤」) は、Serono 社 (スイス) において開発された、ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え、以下「本薬」) を有効成分として含有する卵胞刺激ホルモン (Follicle Stimulating Hormone : FSH) 製剤である。本剤は、従来のヒト閉経期婦人尿由来の下垂体性性腺刺激ホルモン (Human Menopausal Gonadotrophin : hMG) 製剤あるいは精製卵胞刺激ホルモン (Urinary Human Follicle Stimulating Hormone : u-hFSH) 製剤と異なり、チャイニーズハムスター卵巣 (Chinese hamster ovary : CHO) 細胞株を用いて製造される遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン (Recombinant

Human Follicle Stimulating Hormone : r-hFSH) を含有し、比活性が高く、黄体形成ホルモン (Luteinizing Hormone : LH) を含有しないことから、LH により惹起される卵巢過剰刺激を回避できること及びヒト由来の夾雑蛋白を含まない均質で高純度の製剤の安定的な提供が可能となることが期待される。

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症とは、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で、ゴナドトロピン放出ホルモン (Gonadotropin Releasing Hormone : GnRH) 及びゴナドトロピン (LH 及び FSH) の分泌低下により、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が引き起こされる疾患である。治療法として、LH 作用を有する hCG 製剤、テストステロン製剤、GnRH 製剤並びに FSH 作用を有する hMG 製剤及び u-hFSH 製剤が用いられている。これらの治療法のうち、hCG 製剤とテストステロン製剤は二次性徴の発現・維持や骨粗鬆症の防止には有効であるが、妊孕能の獲得に対しては効果が期待できない。妊孕能の獲得にとって必須である精子形成には、FSH 及び LH が必要である。GnRH 製剤によって精子形成を含めた治療が可能であるが、内因性 GnRH の分泌と同様に 90~120 分間隔の投与が必須であり、自動間歇注入ポンプを要することから、長期間の投与には適さない。FSH 製剤及び hCG 製剤の併用療法は、間歇的投与が不要であり、GnRH 製剤による治療と同様の効果を示すことが確認され、海外では低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症に対する標準的な治療法となっている。しかしながら、国内では、hMG 製剤及び u-hFSH 製剤は男性の精子形成に対する適応はなく、女性の排卵誘発の効能のみに限定されている。

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症は非常に稀な疾患であり、妊孕能の獲得を目的とした適切な代替薬がないことから、本剤は平成 12 年 9 月 20 日に「希少疾病用医薬品」の指定〔指定番号：(12 薬) 第 142 号〕を受けている。

本剤は、海外では女性不妊症の治療薬として、無排卵あるいはクロミフェン療法が無効である女性不妊症における卵胞発育及び排卵の刺激、生殖補助医療における複数卵胞発育刺激、重度の LH 及び FSH 欠乏症などの適応症で、平成 17 年 6 月現在、欧州、米国など世界 94 カ国で承認されている。また、男性に関しては、乏精子あるいは無精子を伴う性腺機能障害の治療薬 (適応症：低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症) として、平成 17 年 6 月現在、欧州、米国など世界 56 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

本品は希少疾病用医薬品として申請されたが、提出された品質に関する資料には誤記が多数見られ内容の理解が不可能であったため、申請直後に資料見直し及び再提出を求めた。平成 16 年 4 月 7 日に改訂版が提出されたが、審査する上で必要な情報が盛り込まれておらず、また、提出された回答についても文意が不明な点が多数あり、審査に支障を来した。

<提出された資料の概略 (物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等) >

本薬は、ヒト肝細胞に由来する卵胞刺激ホルモンゲノム DNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO 細胞) で生産される 203 個のアミノ酸残基 (C₉₇₅H₁₅₁₅N₂₆₇O₃₀₅S₂₆ 分子量 22,691.09) からなる糖たん白質 (分子量: 約 31,000) である。92 個のアミノ酸残基 (C₄₃₇H₆₈₂N₁₂₂O₁₃₄S₁₃ 分子量 10,206.67) からなる α サブユニット及び

111 個のアミノ酸残基 (C₅₃₈H₈₃₃N₁₄₅O₁₇₁S₁₃ 分子量 12,485.08) からなる βサブユニットから構成されており、4 個の N-グリコシド結合型糖鎖がアスパラギン残基 (αサブユニット: 52 及び 78 位、βサブユニット: 7 及び 24 位) に結合し、これらは r-hFSH の全分子量の 26~37% を占めている。また、アミノ酸配列分析でセリン残基が回収されることから、O-グリコシド結合型糖鎖は存在しないと判断されている。

(1) 製造方法

1) 構造遺伝子の構築及び組換え体の構築

hFSH αサブユニット発現プラスミドは、hFSH αサブユニット、[] プロモーター、[] ([]) 遺伝子等を有する。hFSH βサブユニット発現プラスミドは、[] を [] 遺伝子に置換した前述のプラスミドに、hFSH αサブユニット遺伝子の代わりに hFSH βサブユニット遺伝子が挿入されている。これら hFSH α及びβサブユニット発現プラスミドは、リン酸カルシウム沈殿法により宿主細胞である CHO [] 細胞株に共導入され、[] ([]) 含有 [] 無添加培地中で形質転換細胞が選別された。単位細胞あたりの r-hFSH の生産性を指標として形質転換細胞株の選択を行ったのち、生産性の向上を図るため [] 濃度を段階的に上昇させることにより遺伝子増幅させた株が選別された。その後、限界希釈法による同細胞株のクローニングを行い、単位細胞あたりの r-hFSH の生産性、細胞形態の均一性及び継代の容易さを指標にマスターセルバンク (MCB) 作製用細胞株が樹立された。この MCB からワーキングセルバンク (WCB) が調製された。

2) セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB、実製造での *in vitro* 細胞齢を超えて培養された(倍加レベル []) 細胞 (CAL) について、特性解析及び安全性試験がなされている。

MCB の特性解析の結果、細胞形態は低密度では丸みを持つ紡錘形状を示し、高密度では紡錘形状で繊維芽細胞様又は小さな上皮細胞様に密着した。倍加時間は [] hr であり、r-hFSH 産生性は [] ~ [] IU/10⁶ cells/24hr を示し、細胞生存率は [] ~ [] % であった。アイソザイムはチャイニーズハムスター由来細胞であった。α及びβサブユニットの mRNA は 1kb 近傍で、単一バンドとして検出された。

MCB の安全性試験の結果、細菌、真菌及びマイコプラズマの混入は観察されなかった。また、ヒト胚細胞等を用いた *in vitro* ウイルス試験においてウイルス性変性効果は観察されず、成熟マウス、卵等を用いた *in vivo* ウイルス試験においても異常は認められなかった。さらに、マウス及びハムスター抗体産生試験においても Pneumonia Virus of Mice、Reovirus Type3 等に対する抗体は存在しなかった。透過型電子顕微鏡では、CHO 細胞で存在の知られている A 型及び C 型レトロウイルスが観察されたが、Mg²⁺又は Mn²⁺要求性の逆転写酵素活性は検出されなかった。XC プラークアッセイ、S⁺L⁺フォーカスアッセイの結果、感染性ウイルスの混入は認められなかった。ヌードマウス腫瘍形成性試験(被験細胞の組織学的検査)において、壊死の状態で退化することが明らかになった。核型分析/アイソザイム解析の結果、細胞は細胞遺伝学的試験とアイソザイム解析でハムスター由来と確認され、他種との交叉は認められなかった。また、形態上の染色体数 (19~20)、染

ポアサイズ \blacksquare μm フィルターでろ過後（精製工程 \blacksquare ）、分注して原薬を製する。

各精製工程における工程管理項目として、各精製工程段階において、r-hFSH 含量が定められている他、精製工程 \blacksquare において r-hFSH 比活性又は質量比、アイソフォームパターン、エンドトキシン試験及び微生物限度試験が、精製工程 \blacksquare において、r-hFSH 比活性又は質量比が、精製工程 \blacksquare において、r-hFSH 比活性又は質量比、アイソフォームパターン、抗ヒト FSH モノクローナル抗体含量、異種たん白質含量、エンドトキシン試験及び微生物限度試験が、精製工程 \blacksquare において、たん白質濃度、エンドトキシン試験及び微生物限度試験が設定されている。

また、ハーベスト工程液、精製工程 \blacksquare 後の工程液及び精製工程 \blacksquare 後の工程液は長期間保存されることから、安定性の評価がなされている。ハーベスト工程液は $\blacksquare \pm \blacksquare$ °C でハーベスト期間に加え最大 \blacksquare 日間、精製工程 \blacksquare 後の工程液は $-\blacksquare$ °C で \blacksquare 日間、精製工程 \blacksquare 後の工程液は $-\blacksquare$ °C で \blacksquare 日間安定であるとされた。

未加工/未精製バルクから全精製工程を通しての r-hFSH 活性の回収率は約 \blacksquare %であった。また、マウス白血病ウイルス (MuLV)、ヒトポリオウイルス Sabin2 型、ヒト単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV) 及びヒトアデノウイルス 2 型を用いて各工程のウイルスクリアランスファクターが調べられており、その値は以下の通りであった。

ウイルスクリアランス試験結果

| 精製工程 | ウイルスクリアランスファクター (Clearance Log factors) | | | |
|--------------------------|--|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | MuLV | ポリオウイルス | HSV | アデノウイルス |
| モデルウイルス | | | | |
| 抗体アフィニティ クロマトグラフィ工程 | > \blacksquare > \blacksquare | \blacksquare \blacksquare | > \blacksquare > \blacksquare | \blacksquare \blacksquare |
| メンブランろ過工程 (70kDa) | > \blacksquare > \blacksquare | \blacksquare \blacksquare | > \blacksquare > \blacksquare | \blacksquare \blacksquare |
| Qセファロース工程 | > \blacksquare > \blacksquare | < \blacksquare * < \blacksquare * | > \blacksquare \blacksquare | > \blacksquare > \blacksquare |
| セファクリル \blacksquare 工程 | > \blacksquare > \blacksquare | < \blacksquare * \blacksquare | \blacksquare \blacksquare | \blacksquare \blacksquare |
| 総クリアランス率 | >25.1 >25.1 | 8.8 9.6 | >26.3 >23.4 | >19.2 >18.7 |

* 総クリアランス率計算に用いていない

(2) 原薬

1) 構造・組成

特性解析として、性状、アミノ酸配列、N 末端及び C 末端の多様性、スルホヒドリル基、ジスルフィド結合、ペプチド分析によるアミノ酸配列確認、ペプチドマップ、分子量（レーザーイオン化質量分析計）、比吸光度、分光学的性質（UV スペクトル、CD スペクトル）、アイソフォームパターン（アガロースゲル等電点電気泳動法 (IEF)）、電気泳動パターン（SDS-ポリアクリルアミド電気泳動 (SDS-PAGE)）、サブユニットの分離（RP-HPLC、SE-HPLC）、酵素免疫測定法（ELISA）、ウエスタンブロットティング（抗ヒト FSH モノクローナル抗体による酵素標識抗体で染色）、エストラジオール産生能、卵巣発育作用につ

いての検討がなされている。

糖鎖については糖鎖結合部位の検討、糖組成分析、糖鎖構造解析及び糖鎖マップが行われた。各検討項目の分析方法は以下の通りである。

糖鎖結合部位の検討：アミノ酸配列

糖組成分析：化学的加水分解により生成した糖を陰イオン交換クロマトグラフィ

糖鎖構造解析：①グアニジン塩酸及びジチオスレイトール存在下で原薬を変性させたのち、RP-HPLC でサブユニットに分離し、それぞれ [] 分解を行いその分解物を高速液体クロマトグラフィ質量分析 (LC-MS)
②本薬の α と β サブユニット及びノイラミニダーゼ処理で糖鎖末端シアル酸を除いた α と β サブユニットをエレクトロスプレー質量分析 (ES-MS)
③本薬をフッ化水素で糖鎖部分を分解し、 α 及び β サブユニットに分離し、陰イオン交換クロマトグラフィで糖鎖組成分析及び ES-MS 分析

糖鎖マップ：ヒドラジン分解と陰イオン交換クロマトグラフィ

本薬の推定糖鎖構造はすべて u-hFSH の推定糖鎖構造に認められるものであった。また、主要な結合糖鎖はモノ、ジ及びトリシアリル化糖鎖であり、自家用標準物質の測定結果及び 19 [] 年から 20 [] 年製造 [] 原薬ロットのばらつきを本薬の結合糖鎖のシアリル化を示す計算値 Z 値で比較した結果、本薬に結合する糖鎖構造はロット間で均一であることが確認された。なお、Z 値は Hermentin らにより定義されたモノ、ジ、トリ及びテトラシアリル化された糖鎖の相対比率であり、*in vivo* での潜在活性が反映するよう重み付けられている (Glycobiology 6:217,1996)。

さらに、不純物として目的物質由来不純物 ([] 不純物A(*) 及び [] 不純物、類縁物質 ([] 不純物、不純物D(*)))、製造工程由来不純物 (細胞基材由来不純物、培養工程由来異種たん白質 (FBS 由来のたん白質、コラーゲン) 及び精製工程由来不純物 (抗ヒト FSH モノクローナル抗体、 [] 不純物E(*) ([])、不純物F(*) ([])、不純物G(*)、不純物H(*)、不純物I(*))) について検討がなされた。

目的物質由来不純物について、[] 不純物 B(*) はほとんど認められず、不純物A(*) が [] ~ [] % 検出された。製剤化及び長期保存試験においても、[] 不純物 B(*) 及び 不純物A(*) 量の増加は認められなかった。

製造工程由来不純物について、細胞基材由来不純物である DNA は [] pg/[] IU 以下、CHO 細胞由来たん白質は [] ng/[] IU 以下であった。培養工程由来異種たん白質である、FBS 由来たん白質は [] ppm を示した。また、コラーゲンは検出限界 ([] ppm) 以下であった。

精製工程由来不純物について、抗ヒト FSH モノクローナル抗体の混入量はパイロット生産スケールでは [] ppm 以下、実生産スケールでは [] ppm 以下であった。なお、抗ヒト FSH モノクローナル抗体混入量は原薬の規格に設定されている。[] 不純物 E(*) は検出限界

(\blacksquare $\mu\text{g/mL}$) 以下、不純物_{F(*)} は検出限界 (\blacksquare ppm) 以下、不純物G(*) は許容限界 (\blacksquare ppm) 以下、不純物H(*) は \blacksquare %未満から \blacksquare % (検出限界 \blacksquare %)、不純物I(*) は許容限界 (\blacksquare $\mu\text{g/mL}$) 以下であった。

2) 規格及び試験方法

性状、確認試験 (RP-HPLC、IEF、ペプチドマップ、糖鎖マップ)、電気伝導率、pH、純度試験 (類縁物質、不純物A(*)、不純物_{B(*)}、異種たん白質、 \blacksquare 、 \blacksquare 、抗ヒト FSH モノクローナル抗体)、たん白質量及び定量法 (比活性) が規格及び試験方法として設定されている。なお、製造及び精製工程由来不純物 (製造工程由来 DNA、不純物_{E(*)}、不純物_{F(*)}、不純物G(*)、不純物H(*)、不純物I(*)) は約 20 ロットの陰性データの蓄積あるいは常に定量限界以下であったため、異常毒性試験、エンドトキシン試験、微生物限度試験、マイコプラズマ否定試験及び発熱性物質試験は工程内管理試験に設定されているため、並びにローリー法によるたん白質量及び r-hFSH の放射能標識免疫測定法はより正確な試験方法へ変更されたため、本品の規格試験項目から削除された。

(3) 製剤

1) 製剤設計

製剤 (ゴナール-f 75 皮下注、同 150) は、1 バイアル中に原薬ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) を $6\mu\text{g}$ 又は $12\mu\text{g}$ 含有する濃度違いの製剤であり、精製白糖を \blacksquare 剤及び \blacksquare 剤、リン酸水素二ナトリウム・二水和物及びリン酸二水素ナトリウム・一水和物を \blacksquare 剤、L-メチオニンを \blacksquare 剤、ポリソルベート 20 を \blacksquare 剤、リン酸及び水酸化ナトリウムを \blacksquare 剤として添加した凍結乾燥注射用製剤である。なお、溶解液として注射用水 1mL が添付されている。

2) 規格及び試験方法

性状、確認試験 (ホリトロピン アルファ、 \blacksquare (\blacksquare)), pH、純度試験 (溶状、類縁物質、不純物A(*) 及び不純物_{B(*)})、水分、不溶性異物検査、質量偏差試験、無菌試験、不溶性微粒子試験、エンドトキシン試験、溶解時間及び定量法 (たん白質量) が設定されている。なお、精製白糖の確認試験は、本剤の製造ラインが単一で他の添加剤の混入がないことが GMP 上確立されており、添加剤の量が製剤の品質に大きく影響しないことから、規格に設定されていない。また、①内容物重量は本剤の主薬含量のばらつきを正確に反映する日局製剤総則注射剤質量偏差試験が設定されていることから、②L-メチオニン含量は長期保存期間中に大きな減少は観察されず、処方設計上 \blacksquare に必要な量に対して十分量処方されていることから、③FSH 生物活性確認試験は高純度で一定の品質の r-hFSH を安定して得ることが可能になり、SE-HPLC で定量する本薬の質量とその生物活性の間には一定の関係が確立し、質量を指標として充填することによりロット間差の非常に少ない製剤の供給が可能になったことから、④発熱性物質試験は本剤の規格においてエンドトキシン試験が設定されていることから、⑤異常毒性試験は陽性例が無いことを示す試験成績が蓄積されたことから、⑥リン酸含量は製造ロット数の蓄積から、処方

量に大きなばらつきが発生することがないことから設定されていない。

(4) 同等性／同質性

開発当初、本薬は細胞培養工程において ■■■L の培養が可能な ■■■L バイオリアクターを用いて生産された。非臨床試験、臨床試験及び初回自家標準物質は、この培養工程で製造された r-hFSH が用いられた。海外での上市後、生産能力の増強が必要となり ■■■L の培養が可能な ■■■L バイオリアクターに変更された。その他、生産培養期間が ■■■日間延期され、消泡剤が ■■■から ■■■に変更された。

同等性/同質性の結果、ペプチドマップ、糖鎖組成分析、N 末端の多様性、IEF、免疫学的活性及び生物活性は同等であったが、ES-MS による糖鎖構造解析の結果、検出された糖鎖構造は ■■■L と ■■■L で同一であったが、糖鎖の組合せは異なり ■■■L で検出されなかったβサブユニットの糖鎖結合部位 2 カ所に結合する糖鎖が、両方ともテトラアンテナ型構造であるものが ■■■L では検出され、その理由は、検出技術の進歩のためとされた。

培養工程のスケールアップ後、本剤の需要の増加に伴い精製工程についてクロマトグラフィカラムのカラム径が拡大されたことについて、バリデーション実施により精製工程の旧スケールと同等性が確認され、原薬品質規格及び安定性試験結果からスケール変更の妥当性が確認された。

製剤は、当初バイアル及びアンプルに、生物活性を指標とした量を充填した凍結乾燥製剤（旧処方）として開発された。国内第 I 相試験（IMP20493、IMP21228）は、この製剤を用いて実施された。その後、原薬中の r-hFSH は高純度であることと、その後 FSH 生物活性とたん白質量の間に正確な相関が確認されたことから、質量を指標とした充填方式が確立された。更に ■■■及び ■■■のためにそれぞれポリソルベート 20 及び L-メチオニンを添加した現在の申請処方（新処方）が開発された。この製剤が国内第 I 相試験（IMP24185、IMP24523）及び国内第 III 相試験（IMP22696）に用いられた。

(5) 標準物質

標準品として、u-hFSH 国際標準品及び r-hFSH 国際標準品の 2 つが存在し、r-hFSH 標準物質として、自家一次標準物質（物理化学試験用、バイオアッセイ用及びたん白質量試験用）及び自家用標準物質（ペプチドマップ用、物理化学試験用、バイオアッセイ及び製剤確認試験用並びにたん白質量試験用）が設定されている。なお、各自家一次標準物質は用途に応じて自家用標準物質の規格を設定するために用いられる。

自家一次標準物質の更新時には、物理化学試験用は原薬の規格及び試験方法に適合することに加えて、アミノ酸配列分析、翻訳後修飾、分子量、たん白質量試験用は原薬の規格及び試験方法に適合することに加えて、アミノ酸配列分析、バイオアッセイ用は原薬及び製剤の規格及び試験方法に適合することに加えて、アミノ酸配列分析及び生物活性が設定された。なお、生物活性は国際標準物質に対して評価される。

自家一次標準物質の管理項目として、物理化学試験用は類縁物質が、バイオアッセイ用は生物活性、不純物_{B(*)}及び溶状が、たん白質量試験用はたん白質量（SE-HPLC）が設定されており、少なくとも ■■■年の間隔でこれらを指標に品質確認を行うとされた。

自家用標準物質の更新時には、ペプチドマップ用及び物理化学試験用は原薬の規格及

び試験方法に適合すること、バイオアッセイ及び製剤確認試験用は原薬の規格及び試験方法に適合することに加えて、生物活性、たん白質量試験用は原薬及び製剤の規格及び試験方法に適合することに加えて、たん白質量定量が設定された。なお、生物活性は国際標準品、自家一次標準物質又は更新前の自家一次標準物質に対して評価される。

自家用標準物質の管理項目として、ペプチドマップ用はペプチドマップが、物理化学試験用は類縁物質、IEF 及び 不純物A(*) が、バイオアッセイ及び製剤確認試験用は生物活性、類縁物質、 不純物A(*) 、 不純物 B(*)、pH、内容重量、たん白質量、水分、溶解時間、外観及び溶状が、たん白質量試験用はたん白質量 (SE-HPLC) が設定されており、少なくとも■年の間隔でこれらを指標に品質確認を行うとされた。

<機構における審査の概略>

(1) 生物由来原材料について

機構は、本剤の製造工程で用いられる生物由来原材料について生物由来原料基準及び関連通知に基づいた対応がなされているか申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の製造工程には、FBS、ブタ由来トリプシン、ブタ由来コラーゲン及び [REDACTED] 株化細胞で産生された抗ヒト FSH モノクローナル抗体が用いられており、平成 15 年 5 月 22 日付け医薬発第 0522002 号通知等への対応が必要な生物由来原材料は現行の WCB を平成 5 年に作製したときに使用した FBS であったと説明し、WCB の作製時 (平成 5 年) に使用したカナダ産 FBS の原料となる動物の管理に関する書類として、以下の資料が提出された。

1. ウシ胎児血清 ([REDACTED]) の分析証明書
2. カナダ農務省からの当該 FBS ロットの輸出許可証
3. 当該 FBS ロットの出産地証明書

また、平成 15 年 8 月 1 日付け薬食審査発第 0801001 号別添に従った BSE リスク評価値は -9.6 であったと説明した。

機構は、本剤投与による BSE 感染リスクの程度について検討中である。

(2) 原薬及び製剤の規格が欧米と異なることについて

機構は、本邦での申請製剤と同一の製剤が欧米に出荷されているにもかかわらず、出荷規格が異なっていることから、国際的な規格管理体制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。米国では欧州より遅れて申請、承認されたため、米国の規格及び試験方法は、米国規制当局の要求事項を反映させて設定された結果である。その後、欧米において上市後に行われた製造方法一部変更時に各規制当局からの要求事項をそれぞれ反映させた結果、欧州と米国で規格及び試験方法が異なった。本邦への申請に関しては、欧州での規格及び試験方法を基に本邦において従来要求されている規格項目を選定し、その表記方法に関しては「日本薬局方」の各条の記載を参考にして設定した。したがって、本邦で申請する規格及び試験方法と欧米の規格及び試験方法との違いは、原薬及び出荷される製剤の品質の違いに由来するものではなく、各規制当局の品質管理に対する要求の違い、並びに各極の規格及び試験方法の表記方法の違いを反映させた結果によるものである。

機構は、本申請に関して慎重に審査を進め、マイコプラズマ否定試験、浸透圧、生物活性を規格及び試験方法に追加設定し、溶解時間、IEF、ペプチドマップ及び糖鎖は規格値を変更するよう指示した。

(3) 原薬及び製剤の規格項目について

機構は、本薬は遺伝子組換え技術及び細胞培養技術を用い製造され、製造工程中に培地等によって工程外からマイコプラズマが混入する可能性があることから、マイコプラズマ否定試験を原薬の規格及び試験方法に規定するよう申請者に求めた。

申請者は、培養法及び指標細胞を用いた DNA 染色法によるマイコプラズマ否定試験を設定すると回答した。

機構は、製剤の規格及び試験方法として、本剤は注射剤であることから浸透圧を、本剤の表示は生物活性で示されていることから FSH 生物活性を追加設定するよう申請者に求めた。

申請者は、了解した。

機構は、これらの回答を了承した。

(4) 原薬及び製剤の規格値について

機構は、製剤の不純物A(*) (純度試験)の規格値は当初「■%以下」であったが、現行製造ロットの実測値は「■%以下」であることから、実測値を踏まえて設定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。本試験は■% 不純物A(*) 溶液を標準溶液とする SDS-PAGE による限度試験であり、定量試験ではないが、定性的に評価した各 不純物A(*) 量はすべて■%以下であることから本邦における製剤の不純物A(*) の規格値を「■%以下」に変更する。

また、機構は、溶解時間の規格値は当初「■秒以内に完全に溶ける」であったが、規格の根拠となる数値が示されていないため、実測値及び実測値を踏まえ規格設定をするよう求めた。

申請者は、長期保存試験の 36 ヶ月間の試験成績を示し (最短 ■秒、最長 ■秒)、その上で長期保存試験期間中に他の評価項目で大きな変化はなく、品質に著しい変化が起きていないことが確認されており、長期保存試験の間の溶解時間の変化は本剤の品質に影響しないとしながらも、溶解時間の実測値を踏まえ本試験の規格を「■秒以内に完全に溶ける」に変更すると回答した。

さらに、機構は、原薬の確認試験 IEF の規格は、「試料溶液で得られる ■本の主バンドは標準溶液で得られる ■本のバンド (pH ■以上: ■バンド、pH ■~■: ■バンド、pH ■以下: ■バンド) のいずれかと同様の位置にある。」であったが、得られるすべてのバンドあるいは主要と考えられるすべてのバンドの泳動度が標準物質と一致するかたちの規格設定をするよう申請者に求めた。

申請者は、IEF の規格について、試料溶液のアイソフォームの等電点 (pI) を標準溶液

のものと比較することに加えて、各アイソフォームのバンドのシグナル強度を測定する。つまり、規格値を、「各バンドの濃さを測定するとき、試料溶液で得られる濃い■本から■本の主バンドは、標準溶液で得られるバンド■本のいずれかと同様の位置にあり、この主バンド■本から■本の濃さの合計は■%以上である。」と設定すると回答した。

しかしながら、既報 (Biologicals 25:269-281,1997) において r-hFSH の *in vivo* 生物活性は pI 値に大きく依存していると報告されているにもかかわらず、申請者は本剤の IEF の結果と生物活性の相関を確認していなかったことから、機構は、本薬の *in vivo* 生物活性と pI 値の相関性を検討したうえで、IEF の結果 (バンドの位置) を pI 値を用いて規定するよう申請者に求めたところ (詳細は (5) IEF について参照)、IEF の規格値が「試料溶液の主バンド■本の等電点は■、■、■、■、■、■及び■であるとした。」と変更された。

機構は、各種糖鎖の面積百分率が規格設定されたことより (詳細は (8) 糖鎖について参照)、i) IEF におけるシアル酸含量の違いによる各バンドの定量的な解析を補うことが可能と考えられること、ii) IEF で示されるバンドの定量値は、測定精度の問題から、誤差が大きくなる可能性が考えられたことから、申請者の回答は妥当であるとする。

以上、機構は、原薬及び製剤の規格値に関する申請者の説明を了承した。

(5) IEF について

申請者は、本剤の IEF の結果と生物活性の相関は確認されていないとしていることについて、機構は、Mulders らは r-hFSH の *in vivo* 生物活性は pI の値に大きく依存していると報告していることから (Biologicals 25:269-281,1997)、規格の頑健性を示すためにも、過去の製造ロットを用いて本薬の *in vivo* 生物活性と pI 値の相関性について検討を行うよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。IEF と *in vivo* 生物活性の相関は確認されていないとしていたが、製造工程の研究開発時にイオン交換クロマトグラフィを用いた精製により選択的に分画された pI ■以下のアイソフォーム画分は比活性 ■~■ IU/mg を、pI ■以上のアイソフォーム画分は比活性 ■~■ IU/mg を示すデータが得られており、原薬の IEF プロファイルは、*in vivo* 生物活性と相関関係が認められていた。実際の製造工程において製造される原薬は、製造方法の研究開発時に得られたようなアイソフォーム分布又は *in vivo* 生物活性のばらつきの極端に大きな原薬が製造されることはない。

機構は、申請者の提示した試験成績は pI 値と比活性の相関関係を十分に示すものではないが、pI ■以下で高い比活性が、pI ■以上で低い比活性が認められており、本薬の IEF と比活性の関係は Mulders らの報告と類似したものであるとの申請者の説明を了承した。

(6) ペプチドマップについて

機構は、ペプチドマップについて、ピークの保持時間のみならずピーク強度に関する規格も設定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。ペプチドマップは、原薬と自家標準物質をエンドペプチダーゼ ■消化し、それぞれの酵素切断断片を RP-HPLC で分析比較して、一次構造

から分子の同等性を確認する定性的試験として確認試験に位置付けており、ピーク強度に関する規格を設定することは不適切である。また、本試験法に関して、定量的観点からのバリデーションは実施していない。加えて、本法の再現性（相対標準偏差）はペプチドあるいはペプチドグループにより■■■～■■■%であったので、ピーク強度に関する規格を設定することは不適切と考える。

機構は、標準溶液のペプチドマップで得られたチャートの中で代表的と思われる2つのピークを選び、それらのピーク比を示すよう申請者に求めた。

申請者は、機構が示した規格値ではなく、試料溶液と標準溶液から得られるピークの「保持時間の差」並びに「予想されるピークの合計面積（%）：予想されるペプチド断片のすべてが検出されることを確認する」及び「予想されないピークの内面積（%）：アミノ酸配列に変化が生じ、予想されるピークに無いペプチド断片が検出されないことを確認する」に関する規格値を加えるとした。さらに、この規格は欧州及び米国で承認されている規格値と同一であり、本邦、欧州及び米国の規格及び試験方法を調和させるものであると説明した。

機構は、i) 改定された規格では複数のピークの総和を基に設定されているが、その場合各ピーク値のプラスマイナスが総和されるのでピークの形状及び大きさを反映しない可能性があること、ii) 規格及び試験方法は他極と調和させることが重要ではなく、品質を恒常的に担保するために重要であることから、第14改正日本薬局方第2追補の参考情報ペプチドマップを参照し、再度、ピークの保持時間及びピーク強度に関する規格を設定するよう申請者に求めた。

申請者は、品質管理試験で得られた原薬及び標準物質のデータを基に、原薬のペプチドを確認するための評価方法を再検討し、視覚的評価、ピーク保持時間及びピーク強度を設定すると回答した。

機構は、ペプチドマップについて適切に規格が改められたことから、以上の回答を了承した。

(7) 糖鎖について

本薬の糖鎖構造について、同種同効薬として提示された天然物由来の u-hFSH と違いがないか申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。r-hFSH に結合している糖鎖構造は、すべて u-hFSH に結合する糖鎖構造に存在するものであり、シアリル化率に差はあるものの、r-hFSH の糖鎖構造は u-hFSH の糖鎖構造と相違はないとされた。（機構注：「シアリル化率以外に相違はなかった」とすべきと考える。）

シアル酸を含む糖鎖は FSH のクリアランスに重要な役割を果たすことが示されており（Life Sci. 46:927,1990）、本剤もシアル酸を含んでいることから、Hermentin らの提唱する Z 値を用いて評価がなされているが（Glycobiology 6:217,1996）、申請者が引用した Hermentin らの報告では Z 値は「Hypothetical N-glycan charge」を求める方法であるとされている。機構は、本剤のようなシアル酸含量が体内動態に影響する可能性のある医薬品の試験に hypothetical な値を用いるのは不適切であるので、糖鎖マップの規格は標準物質とのパターン比較にするよう申請者に求めた。

申請者は、hypothetical な値である Z 値に関する規格を削除し、米国における糖鎖マップの規格値に合わせ、各糖鎖種の面積百分率による規格を新たに設定することとすると回答した。

機構は、糖鎖マップに関する規格を Z 値ではなく各糖鎖種の面積百分率に改めるとの回答は了承したが、それらの根拠となるデータは提出されていないので、規格値についてはデータの提出を待ち適否を判断したい。

(8) 標準品及び標準物質について

機構は、標準品が u-hFSH 国際標準品及び r-hFSH 国際標準品の 2 種類設定された理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、各標準品の使用用途を以下のように回答した。特性解析には r-hFSH 国際標準品が用いられた。バイオアッセイ用自家一次標準物質の規格及び試験方法に、r-hFSH 国際標準品及び u-hFSH 国際標準品が用いられた。また、たん白質量試験用自家常用標準物質の規格及び試験方法に u-hFSH 国際標準品が用いられた。

機構は、現在用いられている自家一次標準物質と開発当初確立された物理化学的品質試験に用いられた暫定的な自家標準物質（ロットA(*)）との関係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。自家標準物質（ロットA(*)）は、開発初期に確立された十分な特性解析が行われていない暫定的な自家標準物質である。原葉（ロットB(*)）の物理化学的品質試験は、この自家標準物質を用いて行われた。現在用いられている物理化学試験用及びバイオアッセイ用自家一次標準物質は、原葉（ロットB(*)）を使用して作製された。なお、原葉（ロットB(*)）については、自家一次標準物質に使用する原葉として十分な特性解析が行われている。

機構は、自家一次標準物質を 3 種類（物理化学試験用、バイオアッセイ用及びたん白質量試験用）設定することの妥当性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。最初の自家一次標準物質として、バイオアッセイ用及び物理化学試験用が平成 ■ 年に作製された。平成 ■ 年に製剤の充填方法を生物活性充填から質量充填へ切り換えた。そのとき、SE-HPLC により r-hFSH をたん白質量定量で管理するため、たん白質量試験用自家一次標準物質を作製した。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 種類の自家一次標準物質の統合を検討する。

機構は、自家常用標準物質が 4 種類（ペプチドマップ用、物理化学試験用、バイオアッセイ及び製剤確認用並びにたん白質量試験用）設定された経緯について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。最初の自家常用標準物質として、バイオアッセイ及び製剤確認用と物理化学試験用が平成 ■ 年に、ペプチドマップ用が平成 ■ 年に作製された。平成 ■ 年に、新たな物理化学試験用、バイオアッセイ及び製剤確認用、たん白質量試験用の 3 種類の自家常用標準物質が自家一次標準物質を参照して作製された。現時点では 4

種類の自家常用標準物質を用いるが、今回の自家常用標準物質の更新時には、合理化を図ることを検討する。

機構は、バイオアッセイ用自家一次標準物質は製剤と同一の処方であり、更新時に製剤の規格（75IU 製剤：■■■～■■■IU/vial、150IU 製剤：■■■～■■■IU/vial）に適合するとしているが、本標準物質は原薬の生物活性等にも用いられるため、本標準物質の規格が原薬の規格（■■■～■■■IU/mg）を満たしているか説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。現行のバイオアッセイ用自家一次標準物質は、規格に適合した原薬から調製された製剤のうち標準物質として基準を満たすものが用いられている。また、国際標準品若しくは以前のバイオアッセイ用自家一次標準物質にて、その生物活性は評価されている。その際、バイオアッセイ用自家一次標準物質はアルブミン緩衝液にて 20 倍以上に希釈された後、試験動物に投与されるため、賦形剤の影響は除かれ、バイオアッセイ用自家一次標準物質（製剤）の原薬（有効成分）の活性のみが測定される。加えて、3×3 の平行線検定法を用いた統計手法により、生物活性の評価は実施される。このように評価されるバイオアッセイ用自家一次標準物質の生物活性は妥当であり、バイオアッセイ用自家一次標準物質の用途から考えて、バイオアッセイ用自家一次標準物質が原薬の規格に適合する必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

以上、標準品及び標準物質について、標準物質の更新方法及び管理項目は再度整理及び試験項目の検討が必要であるが、それ以外については申請者の説明を了承した。

<安定性に関する資料及び機構における審査の概略>

1) 原薬

製造スケール検証用製造ロット（申請された精製工程のバリデーション用ロット）及び市販用実生産ロットで長期保存試験（ $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ /暗所/48 ヶ月）、加速試験（ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ /暗所/6 ヶ月、 $25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH}$ /暗所/6 ヶ月）が実施され、長期保存試験では、pH、たん白質量（ローリー法）、比活性、IEF、シアル酸、ガラクトース、不純物_{B(*)}、不純物A(*)、r-hFSH モノマー及び不純物_{C(*)}について測定され、加速試験では pH、IEF、糖鎖マップ、不純物A(*)及び不純物_{C(*)}について測定された。製造スケール検証用製造ロットの長期保存試験では 48 ヶ月間安定であった（3 ロット）。市販用実生産ロットの長期保存試験では、原薬（ロットC(*)）は 36 ヶ月間保存で規格を満たしていることが確認されたが、原薬（ロットD(*)）では 6 ヶ月目のみ比活性が規格を満たさなかった。また、原薬（ロットE(*)）は試験開始時に既に比活性が低く（■■■IU/mg）、比活性が測定された保存期間 0、6、12、24 及び 36 ヶ月の中、6、24 及び 36 ヶ月で規格値以下となった。一方、加速試験では、6 ヶ月間の保存において安定であるとされた。

機構は、原薬の安定性試験で用いられた容器が不明であることから、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。原薬の安定性試験ではポリエチレンボトルを用いたが、

実際の製造における原薬の保存容器はポリカーボネートボトルを用いている。現在までに得られた原薬に関する安定性試験（ポリエチレンボトル）の結果は、各試験項目の規格を満たしており、ポリカーボネートボトルで保存された原薬で製造された製剤は、現在までのところ各試験項目の規格を満たしていることから、本原薬の安定性試験にポリカーボネートボトルの代わりにポリエチレンボトルを使用することによる影響は無いと考える。なお、今後行うすべての安定性試験については、ポリカーボネートボトルを使用する。

機構は、実際に原薬を保存するポリカーボネートボトルの代わりにポリエチレンボトルを用いることについての妥当性について、申請者に説明を求めているところである。

さらに、機構は、原薬の市販用実生産ロットの長期保存試験の結果、比活性が一過性に規格値を満たさなかったこと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。比活性の算出には、たん白質量（SE-HPLC）及び生物活性の測定法におけるばらつきが重なることが想定される。規格外の値が認められたが、これは測定方法によるばらつきの範囲内であり、また規格外となった比活性の値であっても安定性試験を通して特定の傾向を示しておらず、本原薬が安定であることを示す結果であると考えられる。

機構は、長期保存試験の結果、原薬（ロットE*）の比活性が一過性に規格値を満たさなかったことについては、さらに検討した上で申請者の説明の妥当性について判断したい。

2) 製剤

6 及び 12 μ g 製剤で長期保存試験（25 \pm 2 $^{\circ}$ C/60 \pm 5%RH/遮光/3mL 無色透明ガラスバイアル/正立/36 ヶ月）、6 及び 12 μ g 製剤で加速試験（40 \pm 2 $^{\circ}$ C/75 \pm 5%RH/遮光/3mL 無色透明ガラスバイアル/正立/6 ヶ月）、3 及び 12 μ g 製剤で再溶解後の安定性（25 \pm 2 $^{\circ}$ C/60 \pm 5%RH/遮光/投与シリンジ/正立：プランジャーが上で針が下/24 時間）及び 12 μ g 製剤で光安定性試験（25 \pm 2 $^{\circ}$ C/湿度規定せず/蛍光ランプ：波長 320~400nm（最大エネルギー照射波長域 350~370nm UV ランプ）総照度 120 万 lux \cdot hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W \cdot h/m² 以上/3mL 無色透明ガラスバイアル/正立/28 日間）が実施された。長期保存試験では、容器確認試験、外観試験、溶解時間、溶状（濁り）、溶状（色）、不溶性異物検査、pH、水分、内容物重量、質量偏差試験、r-hFSH 確認試験、定量法（たん白質量）、不純物A*、不純物B*、不純物C*、無菌試験及びエンドトキシン試験について測定された。加速試験では、外観試験、溶解時間、溶状（濁り）、溶状（色）、不溶性異物検査、pH、水分、内容物重量、r-hFSH 確認試験、定量法（たん白質量）、不純物A*、不純物B*及び不純物C*について測定された。再溶解後の安定性では、生物活性（IU/シリンジ）、たん白質量（XXXXXXXXXX）、たん白質量（SE-HPLC）、溶状（濁り）、溶状（色）、pH、不溶性微粒子試験について測定された。光安定性試験では凍結乾燥ケーキの外観、不純物B*（SDS-PAGE/銀染色）、不純物C*、たん白質濃度（SE-HPLC）、不純物A*（SDS-PAGE/銀染色）について測定された。

長期保存試験及び加速試験では、保存期間 36 ヶ月を通じてすべての試験項目で規格範囲内にあり、いかなる変化の傾向も認めなかった。再溶解後の安定性については、溶解後

24 時間品質に変化は見られなかった。また、ブラケット法を採用し、中間の含量である 6 μ g 製剤についても同様に安定であるとされた。しかしながら、これら製剤は微生物の増殖を抑える保存剤等は処方していないことから、添付文書の適用上の注意に「溶解後は直ちに投与し、溶解後に長時間放置しないこと」と注意喚起された。光安定性試験では、12 μ g 製剤を紙箱に包装した物を対照として、一次容器バイアル 25 \pm 2 $^{\circ}$ C で光チャンバーに 28 日間置きその品質の変化をみた。直接曝光させたとき、不純物_{C(*)}のみ \blacksquare % から \blacksquare % へ増加する傾向を示したが、規格範囲内 (\blacksquare % 以下) であった。一方、紙箱に包装した 12 μ g 製剤には不純物_{C(*)} には変化はなかった。本剤は曝光による不純物_{C(*)} の増加は紙箱で二次包装すれば妨ぐことができると判断された。

以上より、製剤の貯法は「室温、遮光保存」とし、有効期間を 36 ヶ月とする。

機構は、製剤の貯法並びに有効期間については妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

薬理試験においては、本剤がヒト下垂体性 FSH の国際標準品 (WHO 国際標準品 83/575: WHO 下垂体性 FSH 標準品、以下「WHO 83/575」) 及び米国標準品 (NIADDK-hFSH-I-3: 米国 NIH 下垂体性 hFSH 標準品、以下「I-3」)、並びに女性の不妊治療に対し長年使用されている u-hFSH 製剤 (卵胞刺激ホルモン及び精製卵胞刺激ホルモン: 販売名 u-hFSH(*) 及び u-hFSH-HP(*)) と同様の生物学的活性を有することが検討された。

1) 効力を裏付ける試験

i) 精巣の FSH 受容体に対する結合試験 (5281 試験)

本剤の FSH 受容体に対する *in vitro* 結合特性が WHO 83/575、I-3 及び u-hFSH 製剤と比較検討された。¹²⁵I 標識した本剤及び I-3 (以下それぞれ「¹²⁵I-r-hFSH」及び「¹²⁵I-I-3」) と精製ウシ精巣 FSH 受容体との用量-反応曲線を作成した後、本剤、WHO 83/575、I-3 及び u-hFSH 製剤による ¹²⁵I-r-hFSH 及び ¹²⁵I-I-3 の FSH 受容体に対する競合結合試験をそれぞれ 2 回ずつ実施し、各 FSH の受容体結合定数 (以下「Ka」) を算出した。得られた Ka (平均 \pm SEM、 $\times 10^9$) は、¹²⁵I-r-hFSH を用いた場合には本剤で 5.30 \pm 0.29 及び 6.05 \pm 0.87 (それぞれ 1 回目及び 2 回目の試験により算出された値、以下同様。)、I-3 で 5.52 \pm 0.62 及び 4.77 \pm 0.37、WHO 83/575 で 6.69 \pm 1.80 及び 4.64 \pm 0.46、u-hFSH(*) で 4.14 \pm 0.37 及び 6.34 \pm 1.11、u-hFSH-HP(*) で 4.28 \pm 0.43 及び 4.54 \pm 0.38 であった。また、¹²⁵I-I-3 を用いた場合には本剤で 11.1 \pm 2.42 及び 17.1 \pm 2.65、I-3 で 16.9 \pm 3.79 及び 8.90 \pm 2.48、WHO 83/575 で 13.7 \pm 3.37 及び 20.0 \pm 7.89、u-hFSH(*) で 11.6 \pm 0.94 及び 14.5 \pm 0.41、u-hFSH-HP(*) で 14.2 \pm 3.30 及び 14.9 \pm 3.25 であった。以上の結果より、精巣の FSH 受容体に対する結合に関して、本剤はヒト下垂体性 FSH の国際標準品及び米国標準品、並びに 2 種の u-hFSH 製剤と差がないことが示された。

ii) 文献調査

① GnRH 拮抗剤投与ラットにおける本剤の精子形成の維持に対する作用 (Endocrinology 136:253-261,1995)

GnRH拮抗剤の投与により LH 及び FSH を枯渇させた 60 日齢 SD 系雄性ラットでは、投与 1 週間後の精巣重量の減少及びステージⅦの精母細胞及び精子細胞数の有意な減少が認められたが、本剤 10IU と GnRH 拮抗剤を 1~4 週間皮下投与することにより、ステージⅦの精母細胞及び分化の進んだ精子細胞数の減少が完全に抑制された。パキテン期精母細胞及びステップ 7 精子細胞の減少も抑制され、減数分裂可能な B 型精祖細胞数が増加し、投与期間を通じてプレレプトテン期精母細胞数が維持された。これらの作用はライディヒ細胞機能の刺激を介した作用ではないことが示唆された。

②新生児期ラットにおける本剤のセルトリ細胞及び精子形成に対する作用 (Biology of Reproduction 54:36-44,1996)

生後 16 時間以内の SD 系雄性ラットを用い本剤 200IU/kg を生後 1 日目から 5、10、15 又は 20 日目まで皮下投与したところ、生後 10~20 日目の精巣重量、精細管上皮及び間質の絶対容積は有意に増加し、セルトリ細胞数、精祖細胞数及び精母細胞数が増加した。また、本剤を生後 10 又は 15 日間投与したところ、成熟期 (生後 90 日目) に精細管の容積及び長さの増大、並びにセルトリ細胞数及び生殖細胞数の増加が関与する精巣肥大が認められ、成熟期まで持続したことが示唆された。

③GnRH免疫ラットにおける本剤の精子形成の回復に対する作用 (Endocrinology 136:4035-4043,1995)

GnRH 免疫原の反復投与により、精子形成の重度の退行が認められた成熟 (90~100 日齢) SD 系雄性ラットに本剤 10 又は 50IU/kg/日を 7、14 又は 21 日間皮下投与したとき、血清インヒピンが投与前値まで回復したが、血清及び精巣アンドロゲン値に影響は認められなかった。本剤の 7 日間投与により精子形成能は回復し精祖細胞数が増加した。このとき円形精子細胞までの精子成熟数は増加していたが、伸長した精子細胞数の回復にはテストステロンなどの他のホルモンが必要であることが示唆された。

④新生児期及び性成熟前ラットにおける精巣の体細胞増殖に対するゴナドトロピンの作用 (J Physiol Biochem 53: 289-300,1997)

新生児期 (5~9 日齢) 又は性成熟前 (15~19 日齢) の Wistar 系雄性ラットに、r-hFSH (1IU/日又は 3IU/日) 又は hCG (10IU/日) を投与し、最終投与の翌日 (10 日齢又は 20 日齢) の 5-ブロモデオキシウリジンの DNA への取り込みを指標に細胞増殖を検討した結果、hCG 投与群の新生児期ラットの胎児性ライディヒ細胞においてのみ有意な取り込みが観察された。r-hFSH 投与群の性成熟前ラットでは、精巣重量、精細管径、成熟型ライディヒ細胞の大きさ及びマクロファージで標識細胞指数の増加が認められた。本試験において精巣体細胞のゴナドトロピンに対する感受性が細胞の種類及びそれらの分化時期に関係していることが示唆された。

2) 副次的薬理試験

i) r-hFSH 及び u-hFSH 製剤の卵巣に対する作用

性成熟前 (21~22 日齢) SD 系雌性ラットの卵巣由来の顆粒膜細胞において、顆粒膜細胞アロマターゼバイオアッセイ法により、r-hFSH の生物活性を 2 種の u-hFSH 製剤 (u-hFSH(*) 及び u-hFSH-HP(*))、hMG 社内標準品 (以下「RHST-90-hMG」)、I-3 及び WHO 83/575 と比較したところ、r-hFSH は用量依存的なエストラジオール産生刺激作用を示し、その反応性は u-hFSH 製剤、RHST-90-hMG、I-3 及び WHO 83/575 と同様であった。

MAIAclone イムノラジオメトリックアッセイにより本剤を含む各薬理試験に使用した FSH の免疫学的定量値とこれまでに *in vivo* 生物検定法により測定した各 FSH 活性との比 (IB 比) を検討した結果、生物検定法で使用した RHST-90-hMG の活性に換算して示した本剤、I-3、WHO 83/575、u-hFSH(*) 及び u-hFSH-HP(*) の IB 比は 30~160IU/L の範囲ではほぼ一定であった。

雌性ラットに RHST 90-hMG、r-hFSH 及び u-hFSH 製剤を 0.75~12IU (1日2回3日間投与の合計) 皮下投与し、初回投与72時間後に卵巣を摘出して重量を測定した。また、雌性ラットに3IUを1日2回皮下投与し、初回投与後24、48、72及び96時間に卵巣を摘出し、卵巣重量の時間的推移を検討した。卵巣重量の用量反応性及び卵巣重量の時間的推移に関し、r-hFSH 及び u-hFSH と RHST 90-hMG との間に差は認められなかった。

各 FSH 製剤の排卵に対する作用の比較について、性成熟前 (27日齢) ラットに r-hFSH 及び u-hFSH 製剤 0.5~8.0IU を hCG (2.5IU) 併用下で1日2回3日間皮下投与し、投与3~5日目の卵管中の卵母細胞数を測定したところ、排卵された卵母細胞数に関する用量反応性は同様であり、1.0IU 投与群で作用のピークが認められ、それより高用量 (2.0、4.0 及び 8.0IU 投与群) では、排卵される卵母細胞が減少した。u-hFSH では r-hFSH に比して作用のピークがやや早くみられたが (投与4日目午前)、排卵数に関しては r-hFSH と u-hFSH は類似していた。

r-hFSH、u-hFSH 及び hMG の排卵に及ぼす影響について、性成熟前の SD 系雌性ラット (28日齢) を用いて検討された。r-hFSH、u-hFSH 又は hMG それぞれ 26、80 又は 240IU/kg/日を1日2回3日間反復投与し、最終投与翌日に hCG (75IU/kg) を投与して排卵を誘発させた。hCG 投与24時間後の卵子数の測定より、r-hFSH と u-hFSH の作用はいずれもほぼ同様であると考えられた。

正常性周期雌性サルに本剤 37.5IU 及び hCG (Profasi®) 1,000IU を投与した際の卵巣の反応について検討され、また、Metrodin® についての報告 (Fertility and Sterility 42:116-126, 1984) との比較もされた。体重 2.2~4.5kg の正常周期雌性カニクイザルに r-hFSH 37.5IU (20匹) 又は注射用水 (対照群: 5匹) を性周期 2~10日に連日投与し、hCG 1,000IU を11日目に投与した。血清エストラジオール濃度が初めて 300pg/mL に到達する時期により、Fast-Responder (6日目以前)、Slow-Responder (7~9日目)、Non-Responder (9日目までに目標値に達しない) に分類した結果、本剤を投与したサルの半数 (10匹) は Fast-Responder、3匹は Slow-Responder、残りの7匹は Non-Responder であり、この反応性の分布は Metrodin® の報告と差がみられなかった ($p > 0.05$ 、Fisher's 正確確率検定)。しかし、対照群とは異なり、r-hFSH 投与群の Non-Responder においてはエストラジオールの上昇がみられ、卵胞の発育が示唆された。以上の結果より、37.5IU の r-hFSH 投与は正常周期サルにおいて、卵胞発育、ステロイド合成及び黄体機能を促進すると考えられ、本剤は天然型 FSH と同様の生物学的活性であることが示された。

LH 欠乏により卵胞発育の刺激を抑制されたサルにおいて、本剤単独及び本剤+遺伝子組換え型ヒト LH (r-hLH) 併用投与時の有効性が検討された。体重 4.2~7.1kg の成熟雌性アカゲザルに GnRH 拮抗剤 (■: 下垂体切除動物のレベルまで LH 値を低下させる。) を約 90日間皮下投与後、GnRH 拮抗剤と共に本剤 30IU 又は本剤 30IU+r-hLH 30IU を1日2回筋肉内投与した。少なくとも6個の卵胞の直径が 4mm 以上発育した翌日に hCG

(Profasi[®]) を投与して卵母細胞を採取し核の成熟度を検討した後、体外受精により受精率を検討した。本剤単独群及び本剤+r-hLH 併用群の両群ともに LH 欠乏サルにおける卵胞発育が促進された。本剤+r-hLH 併用群では血清中エストラジオール濃度は卵胞刺激の最終3日間で高値を示し、卵胞発育に必要なゴナドトロピン投与期間が短かった。黄体期の血清中プロゲステロン濃度、卵胞総数及び卵胞の大きさには単独及び併用群間で有意差は認められなかった。また、本剤単独群の卵母細胞は、併用群より分裂中期Ⅱ型(受精能力あり)が多く、分裂中期Ⅱ型で受精した卵母細胞の平均受精率は、本剤単独群(89±5%)が併用群(52±12%)を上回った。

ii) 文献調査

①ヒト顆粒膜細胞における遺伝子組換えヒトゴナドトロピンのステロイド及びインヒビン産生に対する作用 (Eur J Endocrinol 136:617-623, 1997)

r-hFSH (0.1~100ng/mL)、r-hLH (0.01~100ng/mL) 又は Metrodin[®]HP (1~100ng/mL) の添加又は無添加でヒト顆粒膜細胞を4~8日間培養し、ステロイド(エストラジオール及びプロゲステロン)及びインヒビン濃度を測定した結果、自然周期の排卵から得た顆粒膜細胞は r-hFSH に対する反応性が高く、培地中のエストラジオール及びプロゲステロンの蓄積が r-hFSH の濃度に比例して増大し、卵胞刺激期の卵胞から得た顆粒細胞はプロゲステロンの蓄積に関して r-hLH に対する反応性が高かった。Metrodin[®]HP と r-hFSH のエストラジオール産生に対する作用はほぼ同様であり、r-hFSH のプロゲステロン産生作用は Metrodin[®]HP よりわずかに上回っていた。また、インヒビン産生は r-hFSH 及び r-hLH により促進された。

②性成熟前ラットより得た卵胞における r-hFSH の卵母細胞減数分裂及びステロイド合成に対する作用 (Mol Human Reproduction, vol 1, Human Reproduction 10:1619-1622,1995)

性成熟前(26日齢)SD系雌性ラットに妊娠ウマ由来の血清性ゴナドトロピンを投与し、卵胞を採取し、r-hFSH (10~1,000ng/mL) 又は r-hLH (0.1~1,000ng/mL) を添加してインキュベートし、卵母細胞減数分裂及びステロイド合成に対する作用が検討された。卵胞数は、対照群 105 個、r-hLH 群 261 個、r-hFSH 群 102 個であった。対照群の卵胞は第一減数分裂の前期のままであったが、r-hFSH 又は r-hLH に添加により、卵胞は卵核胞崩壊(GVB)の頻度が増加した。GVBに至る卵母細胞の割合は、本剤より r-hLH 製剤がやや上回った。卵胞エストラジオールの蓄積は r-hFSH 又は r-hLH により同様に促進された。卵胞プロゲステロン及びテストステロン蓄積は r-hLH により促進されたが、r-hFSH の作用は弱かった。卵核胞崩壊(GVB)を伴う卵母細胞の割合において有意($p<0.05$ 、対照群との比較)な増加を示した最低濃度は、r-hLH が 50ng/mL、r-hFSH が 100ng/mL であった。

その他、広く文献検索を行ったが、精巣のセルトリ細胞と卵巣の顆粒膜細胞の受容体への FSH の結合に差異があるとの報告は見出せず、いくつかの論文 (Oxford Review of Reproductive Biology 14:141-168,1992、Nature Genetics 15:201-204,1997、Journal of Endocrinology 158:127-136,1998) では、両結合様式を区別する必要はないとされている。FSH の FSH 受容体への結合には種特異性又は性差はなく、下流のシグナル伝達においても種差は認められていないと報告している総説 (Endocrine Reviews 18: 739-773,1994) も含め、r-hFSH は u-hFSH 製剤と同様な作用を持つ FSH であると推察されたとしている。

3) 安全性薬理試験

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

4) 薬力学的薬物相互作用

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

<機構における審査の概略>

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

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

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

の妥当性について説明を求めた。

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

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

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

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

(2) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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

1) 吸収

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

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

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

2) 分布

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

3) 代謝 (参考資料)

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

4) 排泄

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

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

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

5) 薬物動態学的相互作用

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

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

<機構における審査の概略>

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

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

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

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

機構は、以上について、了承した。

(3) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

1) 単回投与毒性試験

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

2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、ラット、イヌ、サルを用いて行われた。

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

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

サルでは筋肉内投与により 4 週間投与 4 週間休薬試験（本薬 10、30、100IU/kg/日、比較対照 u-hFSH 100IU/kg/日投与）、4 週間投与 2 週間休薬試験（本薬 300、1000IU/kg/日、比較対照 hMG 1,000IU/kg/日投与）、13 週間投与 4 週間休薬試験（本薬 10、100、1,000IU/kg/日投与）、52 週間投与試験（本薬 10、100、1,000IU/kg/日投与）が実施された。投与群及び比較対照群で卵巣、生殖管、乳腺、精巣等に変化が認められたが、FSH 投与で予想される作用であるとされ、無毒性量は各試験の最高投与量と判断された。

3) 遺伝毒性試験

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

4) がん原性試験

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

5) 生殖発生毒性試験

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

6) 局所刺激試験

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

7) その他の毒性試験

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

<機構における審査の概略>

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

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

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

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

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

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

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

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

4. 臨床に関する資料

(1) 生物薬剤学及び関連する分析法並びに臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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

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

1) 単回皮下投与試験 (IMP20493)

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

2) 反復皮下投与試験 (IMP21228)

日本人健康成人女性 6 例を対象に、r-hFSH (本剤) 150IU を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したとき、投与 1 日目の Cmax 及び AUC₀₋₂₄ は $4.2 \pm 0.7 \text{mIU/mL}$ 及び $78.8 \pm 14.2 \text{mIU} \cdot \text{h/mL}$ であり、投与 7 日目の Cmax 及び AUC₁₄₄₋₁₆₈ は $11.7 \pm 1.5 \text{mIU/mL}$ 及び $250.9 \pm 24.2 \text{mIU} \cdot \text{h/mL}$ であった。血清中 FSH 濃度は投与後 96 時間以降で定常状態に到達した。

3) 生物学的同等性/薬物動態試験 (IMP24185)

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

4) 反復皮下投与試験 (IMP24523)

日本人健康成人男性 6 例を対象に、r-hFSH (本剤) 300IU を週 3 回 2 週間反復皮下投与したとき、投与 1 回目の Cmax 及び AUC₀₋₄₈ は $8.0 \pm 2.1 \text{mIU/mL}$ 及び $288 \pm 62 \text{mIU} \cdot \text{h/mL}$ であり、投与 6 回目 (2 週後) ではそれぞれ $13.1 \pm 2.3 \text{mIU/mL}$ 及び $474 \pm 57 \text{mIU} \cdot \text{h/mL}$ であった。また、1 回目投与と 6 回目投与の AUC₀₋₄₈ の比は 1.43~2.09 であった。

5) 単回静脈内投与試験 (GF5007、参考資料)

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

6) バイオアベイラビリティ試験 (GF5117、参考資料)

欧米人健康成人女性 12 例を対象に、r-hFSH (本剤) 150IU を単回筋肉内及び皮下投与したときのバイオアベイラビリティ並びに 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したときの薬物動態を検討した結果、反復皮下投与時の AUC₁₄₄₋₁₆₈ ($187 \pm 61 \text{mIU} \cdot \text{hr/mL}$) 及び単回皮下投与時の AUC_{0-∞} ($176 \pm 87 \text{mIU} \cdot \text{hr/mL}$) より、反復投与による蓄積性はないことが示された。また、反復皮下投与 144 時間後の Cmax と単回皮下投与時の定常状態時の Cmax に基づく累積率は約 3 であった。

<機構における審査の概略>

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

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

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

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

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

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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

(2) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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

1) 国内第 I 相試験

1) 単回皮下投与試験 (IMP20493)

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

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

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

ii) 反復皮下投与試験 (IMP21228)

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

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

iii) 生物学的同等性/薬物動態試験 (IMP24185)

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

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

上昇したが3時間後には投与前値に回復)が認められたが短時間で消失した。

以上から、両製剤の安全性について良好な忍容性が確認されたとしている。

iv) 反復皮下投与試験 (IMP24523)

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

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

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

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

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

2) 国内第Ⅲ相試験

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

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

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

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

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

有効性

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

以後、断りの無い限り追加提出データを併合した成績に関して記述する。

有効性の副次評価項目の結果は以下の通りであった。

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

（平均 \pm 標準偏差）

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

安全性

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

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

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

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

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

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

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

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

3) 海外第I相試験

i) 単回静脈内投与試験（参考資料）（GF5007）

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

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

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

ii) バイオアベイラビリティ試験 (参考資料) (GF5117)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

各試験における安全性については以下の通りであった。

<欧州 (GF5844) >

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

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

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

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

<オーストラリア (GF6410) >

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

<米国 (GF6793) >

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

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

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

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

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

<機構における審査の概略>

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

1) 低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の実態について

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

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

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

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

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

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

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

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2) 有効性について

1) 主要評価項目について

機構は、国内第Ⅲ相試験の有効性の主要評価項目である精子濃度の測定の信頼性に関して、測定法間、施設間、測定者間並びに測定間のばらつきについて申請者に見解を求め、それを踏まえて主要評価項目を「精子濃度 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$ 」と設定した妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。精液検査については、精子運動率が射精から 60 分以内の測定を必要とするため、中央測定ではなく各施設内で実施することとした。精液検査は WHO Manual に記載された方法 (血球計算盤法あるいは Makler Chamber 法) に準じて実施することを治験実施計画書で規定し、さらに、精液検査に精通している泌尿器科を中心に医療機関を選定した。小児科など泌尿器科以外の診療科で治験を実施した医療機関においても、泌尿器科あるいは産科婦人科の担当医に検査を依頼し、実施した。

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

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/m^2 、平均 \pm 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 $>0\times 10^6/\text{mL}$ ）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)。Mastrogiacomo 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。