

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成 [一部 2018 (2019 年更新版) に準拠]

遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤 コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え） オビドレル[®] 皮下注シリンジ 250μg Ovidrel [®] Syringe for subcutaneous injection 250 μ g	
--	--

剤形	注射剤（プレフィルド製剤）
製剤の規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品 ^注 （注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	オビドレル皮下注シリンジ 250 μ g：1本中 コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）250 μ g 含有
一般名	和名：コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Choriogonadotropin Alfa (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2016年9月28日 薬価基準収載年月日：2017年2月15日 発売年月日：2017年3月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：メルクバイオフーマ株式会社 供給元：Merk Serono S.A.（スイス）
医療情報担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	
問い合わせ窓口	メルクバイオフーマ株式会社 メディカル・インフォメーション Tel 0120-870-088 受付時間 9：00～17：30（土日・祝日・当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.merckgroup.com/jp-ja/business/healthcare.html

本 IF は 2020 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<https://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準取載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材でありインターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、 比重、安定な pH 域等.....	7
1. 開発の経緯.....	1	(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無 及び種類.....	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	2		
II. 名称に関する項目	3	2. 製剤の組成.....	7
1. 販売名.....	3	(1) 有効成分（活性成分）の含量.....	7
(1) 和名.....	3	(2) 添加物.....	8
(2) 洋名.....	3	(3) 電解質の濃度.....	8
(3) 名称の由来.....	3	(4) 添付溶解液の組成及び容量.....	8
2. 一般名.....	3	(5) その他.....	8
(1) 和名（命名法）.....	3	3. 注射剤の調製法.....	8
(2) 洋名（命名法）.....	3	4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	8
(3) ステム.....	3	5. 製剤の各種条件下における安定性.....	8
3. 構造式又は示性式.....	3	6. 溶解後の安定性.....	8
4. 分子式及び分子量.....	4	7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	9
5. 化学名（命名法）.....	5	8. 生物学的試験法.....	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	5	9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	9
7. CAS登録番号.....	5	10. 製剤中の有効成分の定量法.....	9
III. 有効成分に関する項目	6	11. 力価.....	9
1. 物理化学的性質.....	6	12. 混入する可能性のある夾雑物.....	9
(1) 外観・性状.....	6	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報.....	9
(2) 溶解性.....	6	14. その他.....	9
(3) 吸湿性.....	6		
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	6	V. 治療に関する項目	10
(5) 酸塩基解離定数.....	6	1. 効能又は効果.....	10
(6) 分配係数.....	6	2. 用法及び用量.....	13
(7) その他の主な示性値.....	6	3. 臨床成績.....	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6	(1) 臨床データパッケージ.....	15
3. 有効成分の確認試験法.....	6	(2) 臨床効果.....	16
4. 有効成分の定量法.....	6	(3) 臨床薬理試験.....	17
IV. 製剤に関する項目	7	(4) 探索的試験.....	17
1. 剤形.....	7	(5) 検証的試験.....	18
(1) 剤形の区別、外観及び性状.....	7	(6) 治療的使用.....	32

VI. 薬効薬理に関する項目	33	6. 排泄	38
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ..	33	(1) 排泄部位及び経路	38
2. 薬理作用	33	(2) 排泄率	38
(1) 作用部位・作用機序	33	(3) 排泄速度	38
(2) 薬効を裏付ける試験成績	34	7. トランスポーターに関する情報	38
(3) 作用発現時間・持続時間	34	8. 透析等による除去率	38
VII. 薬物動態に関する項目	35	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	39
1. 血中濃度の推移・測定法	35	1. 警告内容とその理由	39
(1) 治療上有効な血中濃度	35	2. 禁忌内容とその理由	40
(2) 最高血中濃度到達時間	35	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ..	43
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	35	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ..	43
(4) 中毒域	36	5. 重要な基本的注意とその理由	43
(5) 食事・併用薬の影響	36	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ...	45
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により		(1) 合併症・既往歴等のある患者	45
判明した薬物体内動態変動要因	36	(2) 腎機能障害患者	46
2. 薬物速度論的パラメータ	36	(3) 肝機能障害患者	46
(1) 解析方法	36	(4) 生殖能を有する者	46
(2) 吸収速度定数	36	(5) 妊婦	46
(3) バイオアベイラビリティ	36	(6) 授乳婦	46
(4) 消失速度定数	36	(7) 小児等	46
(5) クリアランス	36	(8) 高齢者	46
(6) 分布容積	36	7. 相互作用	47
(7) 血漿蛋白結合率	36	(1) 併用禁忌とその理由	47
3. 吸収	36	(2) 併用注意とその理由	47
4. 分布	37	8. 副作用	48
(1) 血液－脳関門通過性	37	(1) 重大な副作用と初期症状	48
(2) 血液－胎盤関門通過性	37	(2) その他の副作用	50
(3) 乳汁への移行性	37	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	51
(4) 髄液への移行性	37	10. 過量投与	52
(5) その他の組織への移行性	37	11. 適用上の注意	52
5. 代謝	37	12. その他の注意	52
(1) 代謝部位及び代謝経路	37	(1) 臨床使用に基づく情報	52
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の		(2) 非臨床試験に基づく情報	53
分子種	37		
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	37		
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	37		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	37		

IX. 非臨床試験に関する項目	54	X I. 文献	60
1. 薬理試験	54	1. 引用文献	60
(1) 薬効薬理試験（「VI：薬効薬理に関する項目」参照）	54	2. その他の参考文献	61
(2) 副次的薬理試験	54	X II. 参考資料	62
(3) 安全性薬理試験	54	1. 主な外国での発売状況	62
(4) その他の薬理試験	55	2. 海外における臨床支援情報	64
2. 毒性試験	55	X III. 備考	66
(1) 単回投与毒性試験	55	その他の関連資料	66
(2) 反復投与毒性試験	56		
(3) 生殖発生毒性試験	56		
(4) その他の特殊毒性	57		
X. 管理的事項に関する項目	58		
1. 規制区分	58		
2. 有効期間又は使用期限	58		
3. 貯法・保存条件	58		
4. 薬剤取扱い上の注意点	58		
(1) 薬局での取扱い上の留意点について..	58		
(2) 薬剤交付時の取扱いについて （患者等に留意すべき必須事項等） .	58		
(3) 調剤時の留意点について	58		
5. 承認条件等	58		
6. 包装	58		
7. 容器の材質	59		
8. 同一成分・同効薬	59		
9. 国際誕生年月日	59		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	59		
11. 薬価基準収載年月日	59		
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	59		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	59		
14. 再審査期間	59		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	59		
16. 各種コード	59		
17. 保険給付上の注意	59		

略号一覧表

略号	略号内容	
17-OHP	17-hydroxyprogesterone	17-ヒドロキシプロゲステロン
ART	Assisted Reproductive Technology	生殖補助医療
BMI	Body Mass Index	体格指数
CSI	Core Safety Information	中核安全性情報
DHEA-S	Dehydroepiandrosterone sulfate	デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩
E ₂	Estradiol	エストラジオール
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
hCG	human Chorionic Gonadotrophin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
hFSH	human Follicle Stimulating Hormone	ヒト卵胞刺激ホルモン
hLH	human Leuteinizing Hormone	ヒト黄体化ホルモン
hMG	human Menopausal Gonadotropin	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン
hTSH	human Thyroid Stimulating Hormone	ヒト甲状腺刺激ホルモン
ICSI	Intracytoplasmic Sperm Injection	卵細胞質内精子注入法
IVF	in vitro Fertilization	体外受精
IVF-ET	in vitro Fertilization-Embryo Transfer	体外受精・胚移植
OHSS	Ovarian Hyperstimulation Syndrome	卵巣過剰刺激症候群
OI	Ovulation Induction	排卵誘発
P ₄	Progesterone	プロゲステロン
PCOS	Polycystic ovary syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PRL	Prolactin	プロラクチン
r-hCG	recombinant-human Chorionic Gonadotropin	遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
r-hFSH	recombinant-human Follicle Stimulating Hormone	遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン
r-hLH	recombinant-human Leuteinizing Hormone	遺伝子組換えヒト黄体化ホルモン
SC	Subcutaneous	皮下
SD	Standard Deviation	標準偏差
SE	Standard Error	標準誤差
TVUS	Trans-Vaginal Ultrasound	経膣超音波検査
u-hCG	urine-derived-human Chorionic Gonadotrophin	尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
WHO	World Health Organization	世界保健機関

I : 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オビドレル®皮下注シリンジ 250 μ g (一般名: コリオゴナドトロピン アルファ (遺伝子組換え)) (以下、本剤) は、遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣細胞を使用して製造される遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (recombinant-human Chorionic Gonadotropin ; r-hCG) 製剤である。そのアミノ酸配列はヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (human Chorionic Gonadotropin ; hCG) と同一である。

hCG は、黄体の寿命を延長させ、妊娠の維持等に重要な働きを示す糖タンパクホルモンであり¹⁾、 α サブユニットと β サブユニットの非共有結合によるヘテロ二量体の構造をとる。 α サブユニットは、ヒト黄体化ホルモン (human Luteinizing Hormone ; hLH)、ヒト甲状腺刺激ホルモン (human Thyroid Stimulating Hormone ; hTSH)、ヒト卵胞刺激ホルモン (human Follicle Stimulating Hormone ; hFSH) を含む下垂体由来の糖タンパクホルモンファミリー全4種類に共通している。

hCG は、hLH と同様に、卵巣 (莢膜及び顆粒膜細胞) における LH/hCG 受容体との結合を通して内膜に局在するアデニル酸シクラーゼ酵素系を刺激し、卵巣の莢膜細胞においては分化促進作用を示し、成熟卵胞の顆粒膜細胞においては排卵と黄体化を促進する作用をもつ。そのため、hCG 製剤が排卵及び黄体形成の誘発や、生殖補助医療 (Assisted Reproductive Technology ; ART) 実施前に過剰排卵処置を行う際の卵胞発育刺激後の最終的な卵胞成熟と黄体化を誘発するために不可欠である。

本邦においては、尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (urine-derived-human Chorionic Gonadotropin ; u-hCG) 製剤が既に承認されており、臨床において産婦人科領域で30年以上使用されている。しかしながら、本剤は遺伝子組換え技術により製造され、原材料をヒト尿に依存しないので、安定的に生産し、供給することが出来る等の利点があり、r-hCG 製剤としての本剤を開発することは意義があると考えた。

メルクセローノ株式会社 (現メルクバイオファーマ株式会社) は、視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群 (Polycystic ovary syndrome ; PCOS) に伴う無排卵又は希発排卵の日本人女性を対象として、「排卵誘発及び黄体化」における本剤の有効性について、既承認 u-hCG 製剤に対する非劣性を検証するため、国内第Ⅲ相試験を計画、実施した。その結果、有効性で統計学的に非劣性であること、安全性で同様であることが確認され、2016年9月に「視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵における排卵誘発及び黄体化」、「生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化」を効能又は効果として製造販売承認された。

海外では2000年に米国で、次いで2001年にはEUで承認され、2015年11月現在、世界106カ国で承認されている。

I : 概要に関する項目

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 原材料をヒト尿に依存しない本邦初の遺伝子組換え hCG 製剤である。
「視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵における排卵誘発及び黄体化」及び「生殖補助医療における卵胞成熟と黄体化」を効能又は効果とする。
(「IV. 製剤に関する項目」及び「V-1. 効能又は効果」の項参照)
- (2) プレフィルドシリンジ製剤のため、溶解操作が不要で簡便に投与できる。
(「IV. 製剤に関する項目」の項参照)
- (3) 海外では 2000 年に承認され、2015 年 11 月現在、世界 106 カ国で承認されている。
- (4) 臨床試験における排卵率などの有効性に関して u-hCG と比べ非劣性であることが認められている。
(「V-3- (2) 臨床効果」の項参照)
- (5) 副作用
国内で実施された第Ⅲ相試験において、54 例中 21 例 (38.9%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が発現した。主な副作用は、卵巣過剰刺激症候群が 8 例 (14.8%)、注射部位紅斑が 5 例 (9.3%)、卵巣嚢胞が 3 例 (5.6%) であった。
なお、重大な副作用として、卵巣過剰刺激症候群、血栓塞栓症、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。
(「V-3- (2) 臨床効果」及び「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)
- (6) 調節卵巣刺激後に本剤を投与した場合、血栓塞栓症等を伴う重篤な卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。
(「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」の項参照)

Ⅱ：名称に関する項目

1. 販売名																																																																																																																																																																																																																			
(1) 和名	オビドレル®皮下注シリンジ 250 μg																																																																																																																																																																																																																		
(2) 洋名	Ovidrel® Syringe for subcutaneous injection 250 μg																																																																																																																																																																																																																		
(3) 名称の由来	名前の由来は不明であるが、「Ovulation Induction」が由来であるという説がある。																																																																																																																																																																																																																		
2. 一般名																																																																																																																																																																																																																			
(1) 和名（命名法）	コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）（JAN）																																																																																																																																																																																																																		
(2) 洋名（命名法）	Choriogonadotropin Alfa (Genetical Recombination)（JAN） choriogonadotropin alfa (INN)																																																																																																																																																																																																																		
(3) ステム	不明																																																																																																																																																																																																																		
3. 構造式又は示性式	<p>コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）は、2種類の異なるサブユニット（α及びβサブユニット）が非共有結合した構造となっている。αサブユニットは、92個のアミノ酸からなるポリペプチドで、2箇所にも結合型糖鎖付加部位（52位及び78位のアスパラギン残基）を有し、5箇所に分子内ジスルフィド結合を有する。αサブユニットの一次構造を以下に示す（糖鎖付加部位は下線を引いたイタリック体で示す）。</p> <p style="text-align: center;">αサブユニットのアミノ酸配列</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">5</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">10</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">15</td> </tr> <tr> <td>Ala</td> <td>Pro</td> <td>Asp</td> <td>Val</td> <td>Gln</td> <td>Asp</td> <td>Cys</td> <td>Pro</td> <td>Glu</td> <td>Cys</td> <td>Thr</td> <td>Leu</td> <td>Gln</td> <td>Glu</td> <td>Asn</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">20</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">25</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">30</td> </tr> <tr> <td>Pro</td> <td>Phe</td> <td>Phe</td> <td>Ser</td> <td>Gln</td> <td>Pro</td> <td>Gly</td> <td>Ala</td> <td>Pro</td> <td>Ile</td> <td>Leu</td> <td>Gln</td> <td>Cys</td> <td>Met</td> <td>Gly</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">35</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">40</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">45</td> </tr> <tr> <td>Cys</td> <td>Cys</td> <td>Phe</td> <td>Ser</td> <td>Arg</td> <td>Ala</td> <td>Tyr</td> <td>Pro</td> <td>Thr</td> <td>Pro</td> <td>Leu</td> <td>Arg</td> <td>Ser</td> <td>Lys</td> <td>Lys</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">50</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">55</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">60</td> </tr> <tr> <td>Thr</td> <td>Met</td> <td>Leu</td> <td>Val</td> <td>Gln</td> <td>Lys</td> <td><i>Asn</i></td> <td>Val</td> <td>Thr</td> <td>Ser</td> <td>Glu</td> <td>Ser</td> <td>Thr</td> <td>Cys</td> <td>Cys</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">65</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">70</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">75</td> </tr> <tr> <td>Val</td> <td>Ala</td> <td>Lys</td> <td>Ser</td> <td>Tyr</td> <td>Asn</td> <td>Arg</td> <td>Val</td> <td>Thr</td> <td>Val</td> <td>Met</td> <td>Gly</td> <td>Gly</td> <td>Phe</td> <td>Lys</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">80</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">85</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">90</td> </tr> <tr> <td>Val</td> <td>Glu</td> <td><i>Asn</i></td> <td>His</td> <td>Thr</td> <td>Ala</td> <td>Cys</td> <td>His</td> <td>Cys</td> <td>Ser</td> <td>Thr</td> <td>Cys</td> <td>Tyr</td> <td>Tyr</td> <td>His</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lys</td> <td>Ser</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>					5					10					15	Ala	Pro	Asp	Val	Gln	Asp	Cys	Pro	Glu	Cys	Thr	Leu	Gln	Glu	Asn					20					25					30	Pro	Phe	Phe	Ser	Gln	Pro	Gly	Ala	Pro	Ile	Leu	Gln	Cys	Met	Gly					35					40					45	Cys	Cys	Phe	Ser	Arg	Ala	Tyr	Pro	Thr	Pro	Leu	Arg	Ser	Lys	Lys					50					55					60	Thr	Met	Leu	Val	Gln	Lys	<i>Asn</i>	Val	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Cys	Cys					65					70					75	Val	Ala	Lys	Ser	Tyr	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Met	Gly	Gly	Phe	Lys					80					85					90	Val	Glu	<i>Asn</i>	His	Thr	Ala	Cys	His	Cys	Ser	Thr	Cys	Tyr	Tyr	His																Lys	Ser													
				5					10					15																																																																																																																																																																																																					
Ala	Pro	Asp	Val	Gln	Asp	Cys	Pro	Glu	Cys	Thr	Leu	Gln	Glu	Asn																																																																																																																																																																																																					
				20					25					30																																																																																																																																																																																																					
Pro	Phe	Phe	Ser	Gln	Pro	Gly	Ala	Pro	Ile	Leu	Gln	Cys	Met	Gly																																																																																																																																																																																																					
				35					40					45																																																																																																																																																																																																					
Cys	Cys	Phe	Ser	Arg	Ala	Tyr	Pro	Thr	Pro	Leu	Arg	Ser	Lys	Lys																																																																																																																																																																																																					
				50					55					60																																																																																																																																																																																																					
Thr	Met	Leu	Val	Gln	Lys	<i>Asn</i>	Val	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Cys	Cys																																																																																																																																																																																																					
				65					70					75																																																																																																																																																																																																					
Val	Ala	Lys	Ser	Tyr	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Met	Gly	Gly	Phe	Lys																																																																																																																																																																																																					
				80					85					90																																																																																																																																																																																																					
Val	Glu	<i>Asn</i>	His	Thr	Ala	Cys	His	Cys	Ser	Thr	Cys	Tyr	Tyr	His																																																																																																																																																																																																					
Lys	Ser																																																																																																																																																																																																																		

II : 名称に関する項目

3. 構造式又は示性式 (つづき)

β サブユニットは、145 個のアミノ酸からなるポリペプチドで、2 箇所にも結合型糖鎖付加部位（13 位及び 30 位のアスパラギン残基）を有し、4 箇所に 0-結合型糖鎖付加部位（121 位、127 位、132 位、及び 138 位のセリン残基）を有する。また、6 箇所に分子内ジスルフィド結合を有する。 β サブユニットの一次構造を以下に示す（糖鎖付加部位は下線を引いたイタリック体で示す）。

β サブユニットのアミノ酸配列

1				5				10					15	
Ser	Lys	Glu	Pro	Leu	Arg	Pro	Arg	Cys	Arg	Pro	Ile	<u>Asn</u>	Ala	Thr
				20				25					30	
Leu	Ala	Val	Glu	Lys	Glu	Gly	Cys	Pro	Val	Cys	Ile	Thr	Val	<u>Asn</u>
				35				40					45	
Thr	Thr	Ile	Cys	Ala	Gly	Tyr	Cys	Pro	Thr	Met	Thr	Arg	Val	Leu
				50				55					60	
Gln	Gly	Val	Leu	Pro	Ala	Leu	Pro	Gln	Val	Val	Cys	Asn	Tyr	Arg
				65				70					75	
Asp	Val	Arg	Phe	Glu	Ser	Ile	Arg	Leu	Pro	Gly	Cys	Pro	Arg	Gly
				80				85					90	
Val	Asn	Pro	Val	Val	Ser	Tyr	Ala	Val	Ala	Leu	Ser	Cys	Gln	Cys
				95				100					105	
Ala	Leu	Cys	Arg	Arg	Ser	Thr	Thr	Asp	Cys	Gly	Gly	Pro	Lys	Asp
				110				115					120	
His	Pro	Leu	Thr	Cys	Asp	Asp	Pro	Arg	Phe	Gln	Asp	Ser	Ser	Ser
				125				130					135	
<u>Ser</u>	Lys	Ala	Pro	Pro	Pro	<u>Ser</u>	Leu	Pro	Ser	Pro	<u>Ser</u>	Arg	Leu	Pro
				140				145						
Gly	Pro	<u>Ser</u>	Asp	Thr	Pro	Ile	Leu	Pro	Gln					

4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{1105}H_{1750}N_{318}O_{337}S_{26}$ （タンパク質部分（2 量体））

$C_{437}H_{672}N_{122}O_{134}S_{13}$ （ α サブユニット）

$C_{668}H_{1078}N_{196}O_{203}S_{13}$ （ β サブユニット）

ただし、全てのジスルフィド結合が還元された状態での分子式を示す。

分子量：約 70,000

理論計算に基づくと、r-hCG の α サブユニットの分子量は 10,195.59、 β サブユニットの分子量は 15,519.74 である。r-hCG のタンパク質部分全体の分子量は 25,715.34 である。

本質：コリオゴナドトロピン アルファは、遺伝子組換えヒト絨毛性腺刺激ホルモンであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。

コリオゴナドトロピン アルファは、92 個のアミノ酸残基からなる α サブユニット及び 145 個のアミノ酸残基からなる β サブユニットから構成される糖タンパク質（分子量：約 70,000）である。

Ⅱ：名称に関する項目

5. 化学名（命名法）	該当しない
6. 慣用名、別名、略号、 記号番号	治験薬番号：MSJ-0011 略 号：r-hCG
7. CAS 登録番号	177073-44-8 α サブユニット：56832-30-5 β サブユニット：56832-34-9

Ⅲ：有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
- (1) 外観・性状 無色澄明の液体
 - (2) 溶解性 該当しない
 - (3) 吸湿性 該当しない
 - (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 該当しない
 - (5) 酸塩基解離定数 該当しない
 - (6) 分配係数 該当しない
 - (7) その他の主な示性値 pH：6.7～7.7
吸収極大波長：276.5nm

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-20±5℃	48 ヶ月	ポリプロピレン製 ボトル	実施した試験項目において、すべて規格内であった。
加速試験	5±3℃	6 ヶ月		純度試験（凝集体：規格値 1.5% 以下）において、3Lot 中 1Lot で 2.20% と増加傾向がみられた。また、純度試験〔酸化体（α サブユニット）：規格値 3% 以下〕において、3Lot 中 2Lot で 3.13% 及び 3.55% と増加傾向がみられたが、その他のすべての測定値は規格内であり、長期保存時の影響を示唆する傾向は認められなかった。

試験項目：確認試験、pH、純度試験、エンドトキシン、微生物限度試験、タンパク質量、生物活性

3. 有効成分の確認試験法
- (1) サイズ排除クロマトグラフィー
 - (2) ペプチドマップ
 - (3) 等電点電気泳動法

4. 有効成分の定量法
- サイズ排除クロマトグラフィー

IV：製剤に関する項目

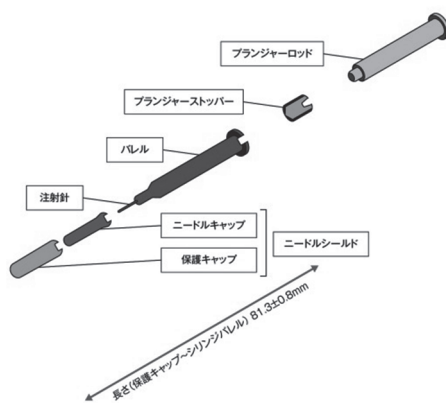
1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：注射剤（針付きシリンジに有効成分を含有する薬液を充填したプレフィルド製剤）

性状：本剤は無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液である。

外観：



寸法及び色は現物と異なる

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：6.7～7.3

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

成分		1シリンジ中の分量
有効成分	コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）	250 μg

IV：製剤に関する項目

(2) 添加物	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">成分</th> <th>1シリンジ中の分量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>添加剤</td> <td>ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール D-マンニトール L-メチオニン リン酸 水酸化ナトリウム</td> <td>0.05mg 27.3mg 0.1mg 0.49mg 適量</td> </tr> </tbody> </table>	成分		1シリンジ中の分量	添加剤	ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール D-マンニトール L-メチオニン リン酸 水酸化ナトリウム	0.05mg 27.3mg 0.1mg 0.49mg 適量															
成分		1シリンジ中の分量																				
添加剤	ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール D-マンニトール L-メチオニン リン酸 水酸化ナトリウム	0.05mg 27.3mg 0.1mg 0.49mg 適量																				
	<p>本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。また、セルバンク構築時及び細胞培養工程でウシ胎仔血清及びトリプシン（ブタ膵臓由来）を用いている。</p>																					
(3) 電解質の濃度	該当資料なし																					
(4) 添付溶解液の組成及び容量	該当しない																					
(5) その他	該当資料なし																					
3. 注射剤の調製法	該当しない																					
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない																					
5. 製剤の各種条件下における安定性	<table border="1"> <thead> <tr> <th>試験</th> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>長期保存試験</td> <td>5±3℃</td> <td>24 ヶ月</td> <td rowspan="2">市販製剤の保存容器</td> <td rowspan="2">実施した試験項目において、すべて規格内であった。</td> </tr> <tr> <td>加速試験</td> <td>25±2℃、60±5%RH</td> <td>6 ヶ月</td> </tr> <tr> <td>光安定性試験</td> <td colspan="2">総照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m² 以上</td> <td>ガラス製シリンジ</td> <td>二次包装無しの条件下では、凝集体、酸化体及び解離サブユニットの増加傾向が認められた。二次包装有りの条件下では、光に対して安定であった。</td> </tr> </tbody> </table>				試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	長期保存試験	5±3℃	24 ヶ月	市販製剤の保存容器	実施した試験項目において、すべて規格内であった。	加速試験	25±2℃、60±5%RH	6 ヶ月	光安定性試験	総照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m ² 以上		ガラス製シリンジ	二次包装無しの条件下では、凝集体、酸化体及び解離サブユニットの増加傾向が認められた。二次包装有りの条件下では、光に対して安定であった。
試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果																		
長期保存試験	5±3℃	24 ヶ月	市販製剤の保存容器	実施した試験項目において、すべて規格内であった。																		
加速試験	25±2℃、60±5%RH	6 ヶ月																				
光安定性試験	総照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m ² 以上		ガラス製シリンジ	二次包装無しの条件下では、凝集体、酸化体及び解離サブユニットの増加傾向が認められた。二次包装有りの条件下では、光に対して安定であった。																		
	<p>試験項目：色調、澄明性及び混濁度、確認試験、pH、純度試験、エンドトキシン、無菌試験、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、タンパク質量、L-メチオニン含量</p>																					
6. 溶解後の安定性	該当しない																					

IV : 製剤に関する項目

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし
8. 生物学的試験法	欧州薬局方「Gonadotropin, Chorionic」の生物活性 (Van Hell 法) に記載の試験法を用いて生物活性の測定を行う。 本品の生物活性は、未成熟ラットを用い、一定条件での精嚢 (又は前立腺) の質量の増加を、世界保健機構 (WHO) 国際標準品又は国際標準品を基に校正した標準溶液を使用した場合と比較することにより求める。
9. 製剤中の有効成分の 確認試験法	(1) サイズ排除クロマトグラフィー (2) 生物活性 欧州薬局方「Gonadotropin, Chorionic」の生物活性 (Van Hell 法) に記載の試験法を用いて生物活性の測定を行う。
10. 製剤中の有効成分の 定量法	サイズ排除クロマトグラフィー
11. カ価	該当しない
12. 混入する可能性の ある夾雑物	凝集体、酸化体等
13. 注意が必要な容器・ 外観が特殊な容器に 関する情報	該当しない
14. その他	該当しない

V : 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵における排卵誘発及び黄体化
- 生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化

<解説>

視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵における排卵誘発及び黄体化

排卵誘発 (Ovulation Induction ; OI) 及び黄体化については、視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵と診断され、遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン (recombinant-human Follicle Stimulating Hormone ; r-hFSH) による OI 療法中の日本人及び外国人の不妊症女性を対象とし、u-hCG 製剤と比較した国内及び海外の第Ⅲ相試験 (OI 試験) 成績に基づき設定した。両試験において、r-hFSH による卵巣刺激により適切な卵胞発育を確認した後、本剤 250 μ g あるいは u-hCG 製剤 5,000IU を投与した結果、主要評価項目である血清中プロゲステロン (P_4) 値に基づく排卵率において、両群間差の 95%信頼区間の下限值が非劣性の限界値である-20%を上回ったことから、本剤の u-hCG 製剤に対する非劣性が示された。また、臨床的妊娠率においても両剤に大きな違いは認められなかった。

さらに、有害事象発現状況など安全性プロファイルについても本剤による新たな問題は認められず、既存の u-hCG 製剤と同様であることが示されたことから、排卵誘発療法が適用となる排卵障害による不妊症患者において、排卵誘発及び黄体化に関する本剤の有効性と安全性が確認された。

なお、排卵の有無の指標とした P_4 は形成された黄体から分泌されることから、黄体化に対する効果も同時に評価されたと判断し、本剤の効能及び効果とした。

国内及び海外第Ⅲ相 OI 試験の結果

		国内臨床試験 ^{2), 3)}		海外臨床試験 ⁴⁾	
		本剤群	u-hCG 製剤群	本剤群	u-hCG 製剤群
評価対象例数 ^{注1)}		54 例	27 例	85 例	92 例
投与量		250 μ g SC	5,000IU IM	250 μ g SC	5,000IU SC
排卵率	$P_4 \geq 5\text{ng/mL}$	100% (54/54)	100% (27/27)	/	
	群間差の両側 95%信頼区間 : 0 (-7.8, 12.8)				
排卵率	$P_4 \geq 9.4\text{ng/mL}$	96.3% (52/54)	88.9% (24/27)	95.3% (81/85)	88.0% (81/92)
	群間差の両側 95%信頼区間 : 7.4 (-5.2, 25.6)		片側 95%信頼区間の下限値 : (-1.9), (-3.7*)		
臨床的妊娠率 ^{注2)}		29.6% (16/54)	33.3% (9/27)	22.4% (19/85)	30.4% (28/92)
				22.2% (22/99) *	29.3% (29/99) *

SC : 皮下投与、IM : 筋肉内投与

FAS : 最大の解析対象集団

PPS : 治験実施計画書に適合した解析対象集団

注 1) 国内臨床試験 : FAS、海外臨床試験 : PPS (*FAS : 副次的解析)

注 2) hCG 投与後 35~42 日目の来院の経膈超音波検査で胎嚢を確認

V : 治療に関する項目

1. 効能又は効果 (つづき)

生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化

生殖補助医療の代表的な手技である体外受精 (in vitro Fertilization ; IVF) の適応に関して、国内外の学会等から見解が発表されているが、その内容はほぼ同様で、卵管性不妊や男性不妊に加えて原因不明の難治性不妊や高齢女性などが挙げられ、不妊原因にかかわらず、一般不妊治療が無効の患者や妊娠の可能性がないか極めて低いと判断される患者が適用とされている。

「排卵誘発及び黄体化」における日本人と外国人での有効性、安全性成績の類似性から、「生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化」については、海外第Ⅲ相試験成績 (海外 ART 試験) に基づき日本人における有効性及び安全性が評価可能であると考えられた。

体外受精一胚移植 (in vitro Fertilization-Embryo Transfer ; IVF-ET) など ART の一環として r-hFSH の前投与による過排卵刺激を受ける外国人不妊症女性を対象とした海外第Ⅲ相試験では、r-hFSH とゴナドトロピン放出ホルモン (Gonadotropin-Releasing Hormone ; GnRH) アゴニストによる調節卵巣刺激により適切な卵胞発育が達成された後、本剤 250 μ g あるいは u-hCG 製剤 5,000IU を単回投与して最終成熟及び黄体化を誘発し、有効性及び安全性を比較した。

その結果、主要評価項目である対象患者あたりの採卵数において、両剤の群間差の両側 90%信頼区間は、同等性許容範囲として設定した ± 3 の範囲内であり、本剤と u-hCG 製剤の同等性が示された。安全性プロファイルについても u-hCG 製剤と比較して良好であることが示されたことから、本剤の不妊症患者の ART における調節卵巣刺激後の卵胞成熟及び黄体化の適応に関する有効性と安全性が確認された。

海外第Ⅲ相 ART 試験の結果

		海外第Ⅲ相試験 ⁵⁾	
		本剤群	u-hCG 製剤群
評価対象例数 (PPS)		88 例	84 例
投与量		250 μ g SC	5,000IU SC
採卵数	PPS	11.6 \pm 6.5 (平均値 \pm SD)	10.6 \pm 5.9 (平均値 \pm SD)
		推定群間差 (SE) の両側 90%信頼区間 : 0.337 \pm 0.712 (-0.841, 1.515)	
	FAS	11.4 \pm 6.5 (平均値 \pm SD)	10.7 \pm 6.1 (平均値 \pm SD)
		推定群間差 (SE) の両側 90%信頼区間 : -0.011 \pm 0.722 (-1.206, 1.183)	
臨床的妊娠率			
PPS		35.2% (31/88)	26.2% (22/84)
FAS		33.0% (32/97)	24.7% (23/93)

SC : 皮下投与、SD : 標準偏差、SE : 標準誤差

FAS : 最大の解析対象集団

PPS : 治験実施計画書に適合した解析対象集団

V : 治療に関する項目

1. 効能又は効果 (つづき)

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 5.1 本剤の投与にあたっては、患者及びパートナーの検査を十分に行い、本剤の投与の適否を判断すること。特に、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、当該疾患の治療を優先すること。 [2.2 参照]

〈視床下部－下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵における排卵誘発及び黄体化〉

- 5.2 本剤の投与対象は、WHO グループ I 又は II (多嚢胞性卵巣症候群を含む) に相当する排卵障害である。

<解説>

- 5.1 本剤の投与に際しては、不妊症及びその管理に十分精通した医師が、患者及び配偶者の不妊原因を含め、十分な検査により投与の適否を判断する必要がある。
- 特に、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン (Prolactin ; PRL) 血症、下垂体又は視床下部腫瘍などが認められた患者、又はこれらに対する治療を受けている患者ではこれらの治療を優先すること。国内第Ⅲ相試験ではこのような患者は、対象から除外した。
- 5.2 「排卵誘発及び黄体化」の適応に対する国内及び海外第Ⅲ相試験では、hCG の適応となる排卵障害による不妊症患者のうちの大部分を占める、WHO グループ I の患者若しくはそれに相当する第 I 度無月経、無排卵周期症、PCOS に伴う無排卵又は希発排卵患者を対象とした。
- 排卵障害は WHO グループ I に分類される視床下部－下垂体機能不全 (視床下部性無月経や hypogonadotropic hypogonadism 等)、グループ II に分類される視床下部－下垂体－卵巣系の機能不全 (PCOS や高 PRL 血症を含む)、グループ III に分類される卵巣機能不全に分けられ (それぞれの割合 : 約 10%、85%、約 5%)、これらの排卵障害に対してグループ分類に従った排卵誘発治療が行われている⁶⁾。
- WHO グループ II の排卵障害に対しては FSH 製剤が主に用いられ、WHO グループ I の排卵障害に対しては、主にヒト下垂体性性腺刺激ホルモン (human Menopausal Gonadotropin ; hMG) 製剤が用いられるが、排卵の誘起に hCG 製剤が投与されることは共通しており、排卵誘発療法が行われる排卵障害による不妊症患者が、hCG 製剤の適応となる。

V : 治療に関する項目

2. 用法及び用量

コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）として 250 μ g を単回皮下投与する。

<解説>

日本人不妊女性を対象とした国内第Ⅲ相試験では、海外の臨床試験成績及び海外で承認された用法及び用量を踏まえ、海外第Ⅲ相試験と同様に r-hFSH による卵巣刺激の後、本剤 250 μ g を単回皮下投与あるいは u-hCG 製剤 5,000IU を単回筋肉内投与したときの有効性及び安全性を比較検討した。

その結果、主要評価項目である血清中 P₄ 値が 5ng/mL 以上の患者の排卵率において、本剤の u-hCG 製剤に対する非劣性が示され、また、有害事象発現状況など、それまでの海外における臨床試験及び製造販売後臨床使用で確立した本剤の安全性プロファイルに影響を与える所見は認められなかった。従って、OI 療法中の日本人不妊患者に本剤 250 μ g を単回投与したときの排卵誘発及び黄体化に関する有効性及び安全性が確認されたと判断した。

ART における調節卵巣刺激法では、適応患者や hMG/FSH 製剤等の用法及び用量に排卵誘発法との違いがあるものの、卵胞の最終成熟及び黄体化に対する hCG の作用機序や既存の hCG 製剤の用法用量に違いはないことから、排卵誘発法の場合と同じ用法及び用量を設定することが可能と判断した。

<参考>

本邦での u-hCG 製剤の無排卵症に対する承認用法及び用量は、3,000～5,000IU の単回筋肉内投与であるが、ガイドライン⁷⁾では海外における推奨用量範囲^{8)、9)}と同様に 5,000～10,000IU の投与が記載されていることから、hCG の治療域は広いと考えられる。

なお、近年では卵巣過剰刺激症候群 (Ovarian Hyperstimulation Syndrome ; OHSS) のリスク軽減などの観点から、低用量の投与が国内外ともに推奨されている⁹⁾。

V : 治療に関する項目

2. 用法及び用量 (つづき)

7. 用法及び用量に関連する注意

血清エストラジオール濃度や超音波検査により十分な卵胞の発育を確認した上で投与すること。

<解説>

本剤の投与に際しては、超音波検査と血清中エストラジオール (Estradiol ; E₂) 値の測定により主席卵胞の十分な発育を確認する必要がある。

血清中エストロゲン値からは卵胞の大きさや数は確認できないため、超音波検査により発育卵胞数を確認することが推奨されている。

国内外第Ⅲ相試験では、排卵誘発における標準的な hCG 投与基準に従い、卵巣刺激による主席卵胞の発育及び許容される卵胞数が基準に適合したことを確認した時点で、本剤を投与した。

<参考>

国内外臨床試験で用いられた本剤投与基準を以下に示す。

	超音波検査	血清中 E ₂ 値許容範囲
国内 OI 試験 ^{2), 3)}	主席卵胞の平均径が 18mm 以上 平均径 16mm 以上の卵胞が 3 個以下	≤ 2, 000pg/mL
海外 OI 試験 ⁴⁾	上記の他、 平均径 11~14mm の卵胞は 4 個以下	≤ 1, 500pg/mL
海外 ART 試験 ⁵⁾	主席卵胞の平均径が 18mm 以上 主席卵胞以外に平均径が 16mm 以上の卵胞が 2 個以上	成熟卵胞数に応じた範囲内 1 卵胞あたり ≤ 150pg/mL

V：治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データ パッケージ

評価資料

国内					
Phase	試験番号	試験デザイン	用法・用量	目的	対象
第Ⅲ相 排卵誘発	EMR701173_002 ^{2), 3)}	非盲検、並行群 間比較、無作為 化、多施設共同 試験	本剤：250 μg 単回皮下投与 u-hCG製剤：5,000IU (JP) 単回筋肉内投与	本剤単回皮下投与による排卵 率が、u-hCG製剤による排卵 率に対して非劣性であること を立証する。	脚注 a) に示す日 本人女性 81 例
海外					
Phase	試験番号	試験デザイン	用法・用量	目的	対象
第Ⅰ相	EMR701173_003 ¹⁰⁾	単一施設、単回 投与、比較試験	本剤：250 μg 単回皮下投与 u-hCG製剤：5,000IU 単回筋肉内投与	薬物動態の評価	健康な日本人女 性 24 例及び白人 女性 12 例
第Ⅰ相	7012 ¹¹⁾	非盲検、一部無 作為化、用量漸 増、比較試験	本剤：500、5,000 及び 20,000IU u-hCG製剤：5,000IU 単回静脈内急速投与	薬物動態の評価	健康成人 12 例 (男性 6 例、 女性 6 例)
第Ⅰ相	7013 ¹²⁾	非盲検、一部無 作為化、性別試 験	本剤：2,500IU 単回静脈内急速投与、 単回筋肉内投与、 単回皮下投与、 反復皮下投与	薬物動態及び薬力学の評価	健康成人 12 例 (男性 6 例、 女性 6 例)
第Ⅰ相	7014 ¹³⁾	単盲検、無作為 化、3 期クロス オーバー、性別 試験	本剤：250 μg (液剤 及び凍結乾燥製剤) u-hCG製剤：5,000IU 単回皮下投与	薬物動態の評価 本剤の液剤及び凍結乾燥製剤 投与後のバイオアベイラビリ ティの比較	健康成人 24 例 (男性 12 例、 女性 12 例)
第Ⅰ相	23286 ¹⁴⁾	非盲検、無作為 化 2 期クロス オーバー試験	本剤：250 μg 単回皮下投与	主要目的：本剤の凍結乾燥製 剤と液剤でのバイオアベイラ ビリティの比較 副次目的：局所及び全身忍容 性の検討	健康成人 23 例 (男性 11 例、 女性 12 例)
第Ⅲ相 排卵誘発	8209 ⁴⁾	二重盲検、ダブ ルダミー、無作 為化、多施設共 同試験	本剤：250 μg u-hCG製剤：5,000IU 単回皮下投与	主要目的：本剤による排卵数 が、u-hCG製剤による排卵数 に対して臨床的に非劣性であ ることを示す。	r-hFSHによる排卵 誘発治療を受ける 女性 198 例
第Ⅲ相 ART	7648 ⁵⁾	二重盲検、ダブ ルダミー、無作 為化、多施設共 同試験	本剤：250 μg u-hCG製剤：5,000IU 単回皮下投与	主要目的：採卵数を本剤と u-hCG製剤で比較し、採卵数 が同等であることを示す。	IVF及びICSI-ET前 にr-hFSHによる過 排卵刺激を受ける 女性 190 例

参考資料

海外					
Phase	試験番号	試験デザイン	用法・用量	目的	対象
第Ⅲ相 ART	9073 ¹⁵⁾	二重盲検、ダブ ルダミー、無作 為化試験	本剤：250 μg 単回皮下投与 u-hCG製剤：5,000IU 単回筋肉内投与	本剤皮下投与による卵胞の 最終成熟及び黄体化の誘発 の有効性及び安全性を、 u-hCG製剤筋肉内投与と比 較評価する。	IVF及びICSI-ET 前にr-hFSHによ る過排卵刺激を 受ける女性 84 例

ICSI＝卵細胞質内精子注入法、IVF＝体外受精、IVF-ET＝体外受精－胚移植、IU＝国際単位、JP＝日本薬局方、
r-hFSH＝遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン、u-hCG＝尿由来ヒト絨毛性腺刺激ホルモン

a) 視床下部－下垂体機能障害又はPCOSに伴う無排卵又は希発排卵と診断され、r-hFSHによる排卵誘発療法を受ける女性。

注) 本剤の承認された剤形は「注射剤 (針付きシリンジに有効成分を含有する薬液を充填したプレフィルド製剤)」である。

凍結乾燥製剤は、本邦では承認されていない。

V : 治療に関する項目

(2) 臨床効果

・ 視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵における排卵誘発及び黄体化の成績

＜国内臨床試験（第Ⅲ相試験）＞ [EMR701173_002]^{2)、3)}

第1度無月経、希発月経、無排卵周期症及びPCOSに伴う無排卵又は希発排卵の日本人女性患者を対象として、本剤250 μ g単回皮下投与とu-hCG製剤5,000IU単回筋肉内投与の有効性を比較した。r-hFSHによる卵巣刺激によって卵胞の発育を促し、主席卵胞の平均径が18mm以上、かつ平均径16mm以上の卵胞が3個以下であることが超音波検査で確認され、血清中E₂値が卵胞数からみて許容範囲内（許容上限値2,000pg/mL）であることが治験責任医師によって判断された後、r-hFSH最終投与後32時間以内に本剤又はu-hCG製剤を投与した。排卵率は本剤群100%（54/54例）、u-hCG製剤群100%（27/27例）であり、排卵率の群間差の両側95%信頼区間は[-7.8, 12.8]で、両側95%信頼区間の下限値は非劣性限界値である-20%を上回り、本剤のu-hCG製剤に対する非劣性が示された。臨床的妊娠は、本剤群の16例（29.6%）、u-hCG製剤群の9例（33.3%）に認められた。

本試験において、54例中21例（38.9%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が発現した。主な副作用は、卵巣過剰刺激症候群が8例（14.8%）、注射部位紅斑が5例（9.3%）、卵巣嚢胞が3例（5.6%）であった。

2) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2.6、2.7.3.2.1）

3) Ikenaga H, et al.: *Reprod Med Biol.* 2017; 16(1): 45-51.

＜海外臨床試験（第Ⅲ相試験）＞ [8209]¹⁶⁾ ＜外国人データ＞

WHOグループⅡの不妊症女性を対象として、r-hFSHによる卵巣刺激に続いて本剤250 μ gを単回皮下投与、又はu-hCG製剤5,000IUを単回皮下投与した。r-hFSHによる卵巣刺激によって卵胞の発育を促し、主席卵胞の平均径が18mm以上、かつ平均径16mm以上の卵胞が3個以下で、平均径11~14mmの卵胞が4個以下であることが超音波検査で確認され、血清中E₂値が卵胞数からみて許容範囲内（許容上限値1,500pg/mL）であると治験責任医師によって判断された後、r-hFSH最終投与後32時間以内に本剤又はu-hCG製剤を投与した。治験実施計画書に適合した解析対象集団（PP集団）における排卵率は本剤群95.3%（81/85例）、u-hCG製剤群88.0%（81/92例）であり、排卵率の群間差の片側95%信頼区間の下限値は-1.9%で、非劣性限界値である-20%を上回り、本剤のu-hCG製剤に対する非劣性が示された。臨床的妊娠は、本剤群の19例（22.4%）、u-hCG製剤群の28例（30.4%）に認められた。

16) The International Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Study Group.: *Fertil Steril.* 2001 Jun; 75(6): 1111-8.

V : 治療に関する項目

(2) 臨床効果 (つづき)

・生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化の成績

<海外臨床試験 (第Ⅲ相試験)> [7648]⁵⁾ <外国人データ>

生殖補助医療を受ける女性に、r-hFSH と GnRH アゴニストによる調節卵巣刺激に続いて本剤 250 μg を単回皮下投与、又は u-hCG 製剤 5,000IU を単回皮下投与し、採卵後に新鮮胚を用いた IVF-ET を実施した。調節卵巣刺激によって複数卵胞の発育を促し、主席卵胞の平均径が 18mm 以上、かつ主席卵胞以外に平均径が 16mm 以上の卵胞が 2 個以上であることが超音波検査で確認され、血清中 E₂ 値が卵胞 1 個あたり約 150pg/mL であることを確認した後、r-hFSH 最終投与後 24 時間以内に本剤又は u-hCG 製剤を投与した。評価可能集団における採卵数 (平均値±標準偏差) は本剤群で 11.6±6.5、u-hCG 製剤群で 10.6±5.9 であり、採卵数の群間差の両側 90%信頼区間は [-0.841, 1.515] で、同等性の基準値 (±3 個) の範囲内であり、本剤と u-hCG 製剤の同等性が示された。臨床的妊娠は、本剤群の 31 例 (35.2%)、u-hCG 製剤群の 22 例 (26.2%) に認められた。

5) The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group. :
2000 Jul; 15(7): 1446-51.

(3) 臨床薬理試験

<海外第 I 相試験> [23286]¹⁴⁾ <外国人データ>

健康な外国人成人 23 例 (男性 11 例、女性 12 例) を対象に、本剤 250 μg を凍結乾燥製剤 1mL 又は液剤 0.5mL として単回皮下投与し、バイオアベイラビリティ及び局所・全身忍容性を検討した。安全性は、臨床経過観察、血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査、尿検査及び有害事象の検出により評価した。また、バイタルサイン及び局所刺激性を評価し、両剤間で比較した。

安全性について、バイタルサイン又は臨床検査値について臨床的に重要な基準値からの乖離は認められなかった。少数の有害事象が報告されたが、生命を脅かすものは認められなかった。1 例の被験者が腎盂腎炎により試験を中止した。当該事象は重度で、本剤と「関連あるかもしれない」と判断された。報告された有害事象はいずれも一過性であり、後遺症を残すことなく消失した。本剤の凍結乾燥製剤及び液剤は、全身的にも局所的にも概ね良好な忍容性を示した。

14) 社内資料: 海外第 I 相試験 [23286]

注) 本剤の承認された剤形は「注射剤 (針付きシリンジに有効成分を含有する薬液を充填したプレフィルド製剤)」である。
凍結乾燥製剤は、本邦では承認されていない。

(4) 探索的試験

該当資料なし

V : 治療に関する項目

- (5) 検証的試験
 1) 無作為化並行
 用量反応試験

 2) 比較試験

該当資料なし

①排卵誘発

<国内第Ⅲ相試験> [EMR701173_002] ²⁾、³⁾

目的	視床下部一下垂体機能障害又はPCOSに伴う無排卵又は希発排卵と診断された日本人女性を対象として、本剤 250 μ g 単回皮下投与による排卵率が、u-hCG 製剤 5,000IU 単回筋肉内投与による排卵率に対して非劣性であることを示す。
試験デザイン	非盲検、並行群間比較、無作為化、多施設共同試験
試験の相	第Ⅲ相
対象	視床下部一下垂体機能障害又はPCOSに伴う無排卵又は希発排卵と診断された、r-hFSHによる排卵誘発治療を受ける日本人女性 81 例
主な適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢が 20～39 歳で、挙児を希望している閉経前日本人女性 ・体格指数 (BMI) が 17.0～29.0kg/m² の者 ・卵胞期初期 (月経 3～5 日目) の血清中甲状腺刺激ホルモン (TSH)、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩 (DHEA-S)、17-ヒドロキシprogesterone (17-OHP)、PRL 及び FSH の値に臨床的に重要な異常値が認められない者 (卵胞期初期の FSH は 12mIU/mL 以下であること。ただし、PCOS に起因する DHEA-S 及び/又は 17-OHP の上昇は許容される。) ・無排卵又は希発排卵 視床下部一下垂体機能障害 (第 1 度無月経、希発月経又は無排卵周期症) 又は PCOS に伴う無排卵又は希発排卵と診断された者。等 ※排卵障害は、確認できる過去の検査データ [血清中 P₄ 値及び可能であれば、基礎体温表及び/又は経膈超音波検査 (TVUS) 所見] を提出しなければならない。過去の検査データが入手できない場合は、スクリーニング期間に排卵障害を確認するため血清中 P₄ 値を周期に合わせた適切な時点に 2 回測定し、血清中 P₄ 値 5ng/mL 未満であること。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・視床下部一下垂体機能障害 (第 1 度無月経、希発月経又は無排卵周期症) 又は PCOS に伴う無排卵又は希発排卵以外の女性因子による不妊症であり、排卵誘発療法が不適切と判断される者 ・外科的/組織学的診断で子宮内膜症がステージⅢ又はⅣ (米国不妊学会 [American Fertility Society] 分類)、又は治療が必要となる子宮内膜症を有する者 等 ※子宮内膜症の外科的/組織学的診断はないが子宮内膜症の慢性症状/徴候 (骨盤痛、月経困難症、性交疼痛症、骨盤内圧痛又は骨盤内硬結) を呈する者の適格性については、前治療の種類、治療効果及び症状の寛解期間を考慮しながら病歴に基づいて判断する。治験責任 (分担) 医師の臨床判断に基づき活動性及び/又は重度の子宮内膜症の疑いがある患者は、除外すること。

V : 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

試験方法	<p>治験薬投与前に低用量漸増法により r-hFSH を 1 日 1 回、最長 28 日間投与した。</p> <p>r-hFSH は、卵胞発育基準 (すなわち、主席卵胞の平均径が 18mm 以上であり、平均径 16mm 以上の卵胞が 3 個以下であることを超音波検査で確認し、血清中 E₂ 値が卵胞数からみて許容範囲内であると治験責任医師が判断し、かつ 2,000pg/mL 以下であることを満たすまで投与した。</p> <p>治験薬は、r-hFSH 最終投与後 32 時間以内に投与した。</p> <p>本剤 : 250 μg 単回皮下投与 u-hCG 製剤 : 5,000IU 単回筋肉内投与</p>
主要評価項目	<p>治験薬投与前の血清中 P₄ 値が 5ng/mL 未満で治験薬を投与された患者において、黄体期中期の血清中 P₄ 値 5ng/mL 以上を排卵と定義した場合の排卵率*</p> <p>※hCG 投与後 5~7 日目の来院及び hCG 投与後 8~10 日目の来院に得られた 2 つの測定値のうち高い方の値を排卵率評価のための最終値とする。ただし、臨床的妊娠に至った場合は、黄体期中期の血清中 P₄ 値を問わず、排卵したとみなす。</p>
副次評価項目	<p><有効性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・黄体期中期の血清中 P₄ 値 9.4ng/mL 以上を排卵と定義する場合の排卵率* ・黄体期中期の子宮内膜厚 ・生化学的及び臨床的妊娠率 <p><安全性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・全有害事象の発現割合及び重症度 ・日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会の OHSS 重症度分類に基づき分類した軽症、中等症及び重症 OHSS の発現割合 ・多胎妊娠 ・血液学的及び生化学的検査、尿検査結果における臨床的に重要な変動 ・治験薬投与の局所忍容性 <p>※排卵率に関しては主要評価項目の項参照。</p>
結果	<p>主解析は、本試験用に設定した FAS 及び PPS に対して実施した。PPS の患者数は FAS の 90% 超であることから、すべての有効性の結果は、事前に治験実施計画書で規定したとおり、FAS* のみで評価した。</p> <p>※FAS は本試験用に設定した intention-to-treat 解析対象集団 = Mod ITT 集団 (無作為割付け後に hCG を投与し、有効性主要評価を実施した全被験者) である。</p>

V : 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

結果 (つづき)	<p><u>主要評価項目</u></p> <p><有効性></p> <p>黄体期中期の血清中 P₄ 値が 5ng/mL 以上の患者の排卵率</p> <p>日本人不妊女性 (FAS) を対象とした排卵誘発で、FAS では、本剤群及び u-hCG 製剤群の患者全員で排卵が確認された (排卵率 100.0%)。排卵率の差 (本剤群-u-hCG 製剤群) の両側 95%CI の下限 (-7.8%) は、非劣性の限界値である-20%を上回った。従って、本剤の投与は u-hCG 製剤投与に対して排卵率において非劣性であった (Chan and Zhang 法)。</p>
----------	---

黄体期中期の血清中 P₄ 値が 5ng/mL 以上の患者の排卵率 (FAS)

	本剤群 (N=54 例) n (%)	u-hCG 製剤群 (N=27 例) n (%)	本剤群 - u-hCG 製剤群
血清中 P ₄ 濃度が以下の患者数			
DhCG0 に 5ng/mL 未満	54 (100.0%)	27 (100.0%)	
DhCG5~7 に 5ng/mL 以上	52 (96.3%)	26 (96.3%)	
DhCG8~10 に 5ng/mL 以上	48 (88.9%)	25 (92.6%)	
黄体期中期の血清中 P ₄ 値が 5ng/mL 以上の患者数 ^a	54 (100.0%)	27 (100.0%)	
排卵した患者数 ^b (排卵率の 95%CI) ^c	54 (100.0%) (93.4, 100.0)	27 (100.0%) (87.2, 100.0)	
排卵率の差 95%CI ^d			0.0% (-7.8, 12.8)

CI=信頼区間、DhCGx=hCG 投与日 (x) 日目、FAS=本試験用に設定した intention-to-treat 解析対象集団、P₄=プロゲステロン

a hCG 投与後 5~7 日目 (DhCG5~7) 及び hCG 投与後 8~10 日目 (DhCG8~10) に得られた 2つの測定値のうち高い方。

b 黄体期中期の血清中 P₄ 値が 5ng/mL 以上又は臨床的妊娠に至った場合に排卵したとみなした。排卵した患者数及び排卵率は、FAS で治験薬投与前の血清中 P₄ 値が 5ng/mL 未満の患者を対象として算出した。

c 95%CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

d 95%CI は Chan and Zhang 法を用いて算出した。

副次評価項目

<有効性>

黄体期中期の血清中 P₄ 値が 9.4ng/mL 以上の患者の排卵率は、本剤群が u-hCG 製剤群と比べて高かった。

黄体期中期の子宮内膜厚は、両群間で同程度であった。

生化学的妊娠率は両群で同様であったが、臨床的妊娠率は、本剤群よりも u-hCG 製剤群で高かった。

V : 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

結果 (つづき)

主な有効性の結果の要約 (FAS)

副次評価項目		本剤群 (N=54)	u-hCG 製剤群 (N=27)
血清中 P ₄ 値 9.4ng/mL 以上又は臨床的妊娠を排卵と定義したときの排卵率	n/N (%)	52/54 (96.3)	24/27 (88.9)
生化学的妊娠数 ^a	n (%)	2 (3.7)	1 (3.7)
臨床的妊娠数 ^b	n (%)	16 (29.6)	9 (33.3)
黄体期の子宮内膜厚 (mm)	平均値 (SD)	11.6 (2.64)	12.4 (2.58)
	中央値	11.0	12.0
	最小値、最大値	6、18	8、21

FAS=最大の解析対象集団、P₄=プロゲステロン、SD=標準偏差

臨床的妊娠に至った場合は、黄体期中期の P₄ 値を問わず、排卵したとみなした。

^a 生化学的妊娠: hCG 投与後 15~20 目の血清妊娠検査で陽性 (血清 β-hCG 値が 10IU/L 超) であったが、hCG 投与後 35~42 日目の来院の TVUS で胎嚢を確認できない流産。

^b 臨床的妊娠: hCG 投与後 35~42 日目の来院の TVUS で胎嚢を確認すること。

<安全性>

本剤群 21 例 (38.9%) 及び u-hCG 製剤群 8 例 (29.6%) に副作用が発現した。

最もよくみられた副作用は器官別大分類では、「生殖系および乳房障害」(本剤群 22.2%、u-hCG 製剤群 14.8%) 並びに「一般・全身障害および投与部位の状態」(本剤群 14.8%、u-hCG 製剤群 11.1%) であった。

基本語別では卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) (両群とも 14.8%)、注射部位疼痛 (本剤群 3.7%、u-hCG 製剤群 11.1%)、注射部位紅斑 (本剤群 9.3%、u-hCG 製剤群 3.7%)、卵巣嚢胞 (本剤群 5.6%、u-hCG 製剤群 0%) であった。

両群で観察された副作用の重症度は、ほとんどが軽度であった。OHSS の重症度は、大半が軽度から中等度であったが、本剤群において重度の OHSS が 2 例発現した。このうち 1 件は重篤な有害事象であった。治験責任医師は、本事象を本剤及び r-FSH と関連ありと判定し、不必要な r-FSH の投与が行われたため、妊娠により OHSS が悪化したとした。

本試験で死亡例はなかった。

副作用の要約 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (N=54)		u-hCG 製剤群 (N=27)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
副作用	25	21 (38.9)	9	8 (29.6)
重篤な副作用	1	1 (1.9)	0	0 (0.0)

2) 社内資料: 国内第Ⅲ相試験 (2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2.6、2.7.3.2.1)

3) Ikenaga H, et al.: Reprod Med Biol. 2017; 16(1): 45-51.

V : 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

<海外第Ⅲ相試験> [8209] ⁴⁾ <外国人データ>

目的	r-hFSH による排卵誘発治療を受ける患者を対象として、本剤皮下投与による排卵誘発の有効性及び安全性を u-hCG 製剤皮下投与と比較評価する。
試験デザイン	二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同試験
試験の相	第Ⅲ相
対象	r-hFSH による排卵誘発治療を受ける女性患者 198 例
主な適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 不妊症の患者 ・ 年齢が 20～38 歳 ・ BMI が 18～35kg/m² の者 ・ 無排卵又は希発排卵の者 (月経周期が 40 日以上又は無月経で、P₄ 値が 10nmol/L 未満) ・ 前年中に自発月経、又はクエン酸クロミフェン若しくは黄体ホルモン製剤による消退出血を示した者 ・ 治療開始前 3 ヶ月以内の TSH が正常範囲内 (0.3～4.1 μIU/mL 若しくは 0.4～4.0 μIU/mL、又は遊離 T₄ 値が正常値)、FSH 値が 3mIU/mL 以上 12mIU/mL 以下、P₄ 値が 10nmol/L 未満、PRL 値が 800mIU/L 未満、テストステロン値が 6.0nmol/L 未満、DHEA-S 値が 20.0 μmol/L 未満、17-OHP 値が 14.4nmol/L 未満の者 ・ クロミフェン療法又はゴナドトロピン療法の治療歴が計 10 周期以下で本試験開始前 2 ヶ月以内にクロミフェン製剤又はゴナドトロピン製剤の投与を受けていない者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験担当医師が治験薬の吸収、分布、代謝、排泄に影響を及ぼす状態にあると判断した者 ・ 妊娠が禁忌となる者 ・ 臨床的に重要な全身疾患を有する者 等
試験方法	<p>主席卵胞の平均径 18mm 以上で、平均径 16mm 以上の卵胞が 3 個以下で、平均径 11～14mm の卵胞が 4 個以下であることを確認したのち、r-hFSH 最終投与後 32 時間以内に本剤又は u-hCG 製剤を投与した。E₂ 値が 5,500pmol/L (1,500pg/mL) 以下であることを hCG 投与の条件とした。</p> <p>本剤 : 250 μg 単回皮下投与 u-hCG 製剤 : 5,000IU 単回皮下投与</p>
主要評価項目	<p>黄体期中期の血清中 P₄ 値が 30nmol/L (9.4ng/mL) 以上に至ることを排卵と定義した場合の排卵[*]の有無</p> <p>※排卵の有無は、hCG を投与し、かつ hCG 投与前の P₄ 値が 30nmol/L 未満であった全患者を対象として、中央検査室で測定した各患者 2 点の血清中 P₄ 値のうち数値が高い測定値を用いて評価した。ただし臨床的妊娠が確認された場合、黄体期中期の血清中 P₄ 値が 30nmol/L 以上か否かにかかわらず、治療成功 (排卵あり) と判定した。</p>

V : 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

副次評価項目	<p><u>有効性評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・hCG 投与後 5～10 日目の 2 時点の平均黄体期血清中 P₄ 値 ・超音波検査による排卵の確認 (本方法を現在採用している施設のみ) ・0 日目、hCG 投与後 1 日目、hCG 投与後 2 日目及び薬物動態/薬力学解析用 P₄ 測定と同日同時点における血清中 hCG 値 ・血清中ホルモン値 (例: アンドロステンジオン、E₂) ・黄体期の子宮内膜厚 ・妊娠数 ・生化学的妊娠数 ・臨床的妊娠数 (超音波検査により胎嚢及び胎児心拍の双方又は一方を確認した例数) ・多胎妊娠率 (臨床的妊娠における双胎及び品胎の割合) ・自然流産率 (臨床的妊娠あたりの妊娠損失率) ・出生児数 ・非妊娠患者の黄体期持続 <p><u>安全性評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象の発現割合及び重症度 ・OHSS の発現割合及び重症度 ・定期的臨床検査における臨床的に重要な変化 ・局所忍容性 ・抗 hCG 抗体の出現 ・バイタルサインの変化
結果	<p>hCG 投与の 198 例を全患者集団とした。21 例に重大な逸脱が認められ、これらの患者を除外した 177 例を PPS とした。主解析は PPS を用いて実施した。全患者集団でも解析を実施した。</p> <p><u>主要評価項目</u></p> <p><有効性></p> <p><u>PPS :</u></p> <p>PPS の排卵率は 91.5% であった。本剤群の排卵率は 95.3%、u-hCG 製剤群の排卵率は 88.0% であった。u-hCG 製剤ではなく本剤を投与することによる、治療効果の推定値は 7.3% であり、片側 95% CI の下限値は -1.9% であった (ロジスティック回帰分析)。これは、治験実施計画書で定めた臨床許容限界値の -20% より大きい。そのため、本剤は u-hCG 製剤に比べて統計学的に非劣性であると結論付けた。オッズ比は 0.3636 であり、その片側 95% CI の上限値は 1.098 であり、限界値の 2.667 未満であった (Fisher の直接確率検定)。このことから、非劣性が確認された。</p> <p><u>FAS :</u></p> <p>FAS の排卵率は 88.9% であった。本剤群の排卵率は 91.9%、u-hCG 製剤群の排卵率は 85.9% であった。u-hCG 製剤ではなく本剤を投与することによる治療効果の推定値は 6.1% であり、片側 95% CI の下限値は -3.7% であった (ロジスティック回帰分析)。これは、治験実施計画書で定めた臨床許容限界値の -20% より大きい。そのため、本剤は u-hCG 製剤に比べて統計学的に非劣性であると結論付けた。オッズ比は 0.5338 であり、その片側 95% CI の上限値は 1.258 であり、限界値の 2.667 未満であった (Fisher の直接確率検定)。このことから、非劣性が確認された。</p>

V : 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

結果 (つづき)	<p>副次評価項目</p> <p><有効性></p> <p>臨床的妊娠が確認されたのは 51 例 (本剤群 22 例、u-hCG 製剤群 29 例) であった。このうち妊娠継続は 45 例であった。臨床的妊娠を達成した患者の割合について、u-hCG 製剤群 (29%) と本剤群 (22%) 間に統計学的有意差は認められなかった (P=0.2378、ロジスティック回帰分析)</p>
----------	---

主な有効性の結果の要約 (FAS 及び PPS)

副次評価項目		本剤群 (FAS : N=99) (PPS : N=85)	u-hCG 製剤群 (FAS : N=99) (PPS : N=92)
臨床的妊娠数 ^a	n (%)	FAS : 22 (22.2%) PPS : 19 (22.4%)	FAS : 29 (29.3%) PPS : 28 (30.4%)
生化学的妊娠数 ^b	n (%)	FAS : 4 (4.0%) PPS : 4 (4.7%)	FAS : 2 (2.0%) PPS : 2 (2.2%)
黄体期の子宮内膜厚 (mm)	平均値 (SD)	FAS : 11.07 (3.07) PPS : 10.87 (3.09)	FAS : 10.52 (3.04) PPS : 10.42 (3.11)
	中央値	FAS : 10.0 PPS : 10.0	FAS : 10.0 PPS : 10.0
	最小値、最大値	FAS : 6、21 PPS : 6、21	FAS : 5、21 PPS : 5、21
出生に至った症例数 (FAS)	n (%)	14 (14.1%)	20 (20.2%)
単胎	n (%)	12 (12.1%)	17 (17.2%)
双胎	n (%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)
品胎以上	n (%)	0 (0)	1 (1.0%)

FAS=最大の解析対象集団、PPS=治験実施計画書に適合した解析対象集団

SD=標準偏差

^a 臨床的妊娠 : hCG 投与後 35~42 日目の来院の TVUS で胎嚢を確認した場合。

^b 生化学的妊娠 : 血清妊娠検査で陽性 (血清中 β -hCG 値が 10IU/L 超) であったが、hCG 投与後 35 日目までに血清中 β -hCG 値が低下し、hCG 投与後 35~42 日目の来院の TVUS で胎嚢を確認できない流産。

V : 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

結果 (つづき)

<安全性>

hCG 投与後、本剤群では 99 例中 26 例 (26%) で 34 件の有害事象が、u-hCG 製剤群では 99 例中 39 例 (39%) で 66 件の有害事象が報告された (P=0.050、ロジスティック回帰分析)。

これらの有害事象の大部分 (68%) は、適用部位障害 (疼痛、炎症、挫傷及び反応) であった。

hCG 投与後に発現した有害事象 100 件のうち、56 件は治験薬と「おそらく関連あり」、29 件は「関連あるかもしれない」と判断された。治験薬との因果関係について、適用部位障害で「おそらく関連あり」と判断された件数を除けば、両群で大きな差は認められなかった。

重篤な有害事象が報告されたのは 7 例であり、その内訳は本剤群 2 例 (2%)、u-hCG 製剤群 5 例 (5%) であった。これらはいずれも、治験責任医師による評価で、治験薬と「関連なし」/「おそらく関連なし」と判断された。

hCG 投与後に発現した因果関係が否定できない有害事象 (AE) の要約

器官別大分類	因果関係	発現件数 (発現例数及び その割合%)	本剤群	u-hCG 製剤群
適用部位障害	おそらく関連あり	44 (32/16.2%)	12 (10/10.1%)	32 (22/22.2%)
	関連あるかもしれない	22 (18/9.1%)	6 (6/6.1%)	16 (12/12.1%)
	不明	2 (1/0.5%)	-	2 (1/1.0%)
一般的全身障害	おそらく関連あり	1 (1/0.5%)	1 (1/1.0%)	-
消化管障害	おそらく関連あり	4 (4/2.0%)	2 (2/2.0%)	2 (2/2.0%)
	関連あるかもしれない	4 (4/2.0%)	-	4 (4/4.0%)
女性生殖 (器) 障害	おそらく関連あり	7 (7/3.5%)	4 (4/4.0%)	3 (3/3.0%)
	関連あるかもしれない	2 (2/1.0%)	1 (1/1.0%)	1 (1/1.0%)
皮膚・皮膚付属器障害	不明	1 (1/0.5%)	1 (1/1.0%)	-
泌尿器系障害	不明	1 (1/0.5%)	-	1 (1/1.0%)
白血球・網内系障害	関連あるかもしれない	1 (1/0.5%)	-	1 (1/1.0%)
全体	おそらく関連あり	56 (42/21.2%)	19 (17/17.2%)	37 (25/25.3%)
	関連あるかもしれない	29 (24/12.1%)	7 (7/7.1%)	22 (17/17.2%)
	不明	4 (3/1.5%)	1 (1/1.0%)	3 (2/2.0%)
	関連なし	11 (10/5.1%)	7 (7/7.1%)	4 (3/3.0%)
	有害事象全体	100 (65/32.8%)	34 (26/26.3%)	66 (39/39.4%)

器官別大分類：医薬品副作用用語集 (J-ART)

本剤群で OHSS が 3 例報告された。これら患者にはすべて不妊の治療歴があり、1 例は OHSS の既往があった。OHSS の持続期間は 3、5 及び 19 日であった。

V : 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

結果 (つづき)

hCG 投与の忍容性は良好であった。しかし、注射部位反応が発現した投与の割合は、本剤群では投与 99 回中 9 回 (9%)、u-hCG 製剤群では投与 99 回中 31 回 (31%) で本剤群と u-hCG 製剤群で有意に異なることが示された (P=0.0001、ロジスティック回帰分析)。

注射部位反応の要約

反応の種類	本剤群 (N=99)		u-hCG 製剤群 (N=99)		本剤群と u-hCG 製剤群の比較における P 値 ^a
	腹部左側 (本剤)	腹部右側 (プラセボ)	腹部左側 (プラセボ)	腹部右側 (u-hCG 製剤)	
反応全体	9	10	11	31	P=0.0002 (P=0.0001 ^b)
そう痒感	1	2	1	3	P=0.6212
腫脹	0	0	0	0	P=1.0000
発赤	1	1	1	19	P=0.0001
挫傷	1	3	4	4	P=0.3686
疼痛	5	2	4	14	P=0.0512
その他	1	2	2	3	P=0.6212

a Fisher の直接確率検定

b ロジスティック回帰分析

注) 「反応全体」は発現例数、それ以外は発現件数

治療後の血液学的検査及び血液生化学的検査の測定値で、2 群間に統計学的に有意な差は認められなかった (t-検定)。

4) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 [8209]

V : 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

②生殖補助医療

<海外第Ⅲ相試験> [7648] ⁵⁾ <外国人データ>

目的	IVF-ET 前に r-hFSH による過排卵刺激療法を受ける女性を対象として、本剤皮下投与による卵胞の最終成熟及び早期黄体化の誘発の有効性及び安全性を、u-hCG 製剤皮下投与と比較評価する。
試験デザイン	二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同試験
試験の相	第Ⅲ相
対象	IVF-ET 前に r-hFSH による排卵誘発治療を受ける女性患者 190 例
主な適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・不妊症の患者 ・年齢が 20～38 歳 ・BMI が 30kg/m² 未満の者 ・月経周期が 25～35 日の正常な月経周期を有する者 ・黄体前期の血清中 FSH 値が 12IU/L 以下、LH 値が 13.5IU/L 以下、PRL 値が 800mIU/L 以下及びテストステロン値が 3.5nmol/L 以下の者 ・生殖補助医療の治療歴が 3 周期未満の者 ・月経周期 2 周期以内に生殖補助医療を受けていない者 ・PCOS でない者 ・重度 OHSS の既往のない者 ・本試験開始前 2 ヶ月以内にクロミフェン製剤又はゴナドトロピン製剤の投与を受けていない者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・治験担当医師が治験薬の吸収、分布、代謝、排泄に影響を及ぼす状態にあると判断した者 ・妊娠が禁忌となる者 ・臨床的に重要な全身疾患を有する者 等
試験方法	<p>主席卵胞の平均径が 18mm 以上で、主席卵胞以外に平均径 16mm 以上の卵胞が 2 個以上存在し、E₂ 値が卵胞 1 個あたり約 150pg (卵胞 1 個あたり 540pmol) であることを確認次第、酢酸ナファレリン及び r-hFSH 最終投与後 24 時間以内に hCG を投与した。</p> <p>本剤：250 μg 単回皮下投与 u-hCG 製剤：5,000IU 単回皮下投与</p>
主要評価項目	hCG 投与した患者あたりの採卵数
副次評価項目	<p><有効性評価項目></p> <p>hCG 投与後に 1 個以上採卵できた患者数、hCG 投与日に径 10mm 超であった卵胞数あたりの採卵数、成熟卵数、2PN 受精卵数、2PN 分割胚数、hCG 投与後 1 日目、経膈採卵日、胚移植日及び hCG 投与後 6～7 日目の血清中 P₄ 値及び血清中 hCG 値、移植胚あたりの着床率、黄体期の子宮内膜厚、生化学的妊娠数、臨床的妊娠数、多胎妊娠数、自然流産率並びに出生児数</p> <p><安全性評価項目></p> <p>有害事象の発現割合及び重症度、OHSS の発現割合及び重症度、定期的臨床検査における臨床的に重要な変化、本剤及び u-hCG 製剤の局所忍容性及び抗 hCG 抗体の出現</p>

V : 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

結果

hCG を投与した 190 例を FAS とした。
hCG を投与した 190 例中、重大な逸脱が認められた 18 例を除外した 172 例を PPS とした。
主解析は PPS を対象とし、FAS についても解析を実施した。

主要評価項目

<有効性>

PPS :

評価可能な患者 172 例の平均採卵数は 11.1 個であった。各群の平均採卵数は、本剤群で 11.6 個、u-hCG 製剤群で 10.6 個であった。治療及び治験実施施設を要因、hCG 投与日に径 10mm 超であった卵胞数を共変量とした ANCOVA モデルで、2 治療群間に統計学的有意差は認められなかった。投与群間の差の両側 90%CI の限度値が、事前に定めた同等性マージンである卵-3~3 個におさまっていたことから本剤の u-hCG 製剤に対する同等性は確認された。

評価可能な患者の採卵数

統計量	治療群 (例数)	
	本剤群 (88)	u-hCG 製剤群 (84)
測定値 : 平均値 (SD)	11.6 (6.5)	10.6 (5.9)
最小値、中央値、最大値	0、11.0、27	1、9.5、35
共変量による調整最少二乗平均値 (SEM)	10.773 (0.533)	10.436 (0.558)
推定群間差 (SE) [90%CI]	0.337 (0.712) [-0.841, 1.515]	

SD=標準偏差、SE=標準誤差、SEM=平均値の標準誤差、CI=信頼区間

FAS :

hCG を投与した 190 例の平均採卵数は 11.1 個であった。各群の平均採卵数は、本剤群で 11.4 個、u-hCG 製剤群で 10.7 個であった。治療及び治験実施施設を要因、hCG 投与日に径 10mm 超であった卵胞数を共変量とした ANCOVA モデルで、治療群間に統計学的有意差は認められなかった。投与群間の差の両側 90%CI の限度値が、事前に定めた同等性マージンである卵-3~3 個におさまっていたことから本剤の u-hCG 製剤に対する同等性が確認された。

全患者集団の採卵数

統計量	治療群 (例数)	
	本剤群 (97)	u-hCG 製剤群 (93)
測定値 : 平均値 (SD)	11.4 (6.5)	10.7 (6.1)
最小値、中央値、最大値	0、11.0、27	0、10.0、35
共変量による調整最少二乗平均値 (SEM)	10.609 (0.529)	10.621 (0.544)
推定群間差 (SE) [90%CI]	-0.011 (0.722) [-1.206, 1.183]	

SD=標準偏差、SE=標準誤差、SEM=平均値の標準誤差、CI=信頼区間

V : 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

結果 (つづき)

副次的評価項目

<有効性>

妊娠率及び妊娠転帰もまた、治療群 2 群間で同程度であった。臨床的妊娠数は本剤群で 32 例、u-hCG 製剤群で 23 例であったが、この差は統計学的に有意ではなかった (P = 0.1920、Cochran-Mantel-Haenzsel 検定)。本試験で妊娠に至った患者は、190 例中 66 例 (34.7%) であった。総妊娠率は本剤群で 37.1%、u-hCG 製剤群で 32.2% であった。臨床的妊娠率は本剤群で 33.0%、u-hCG 製剤群で 24.7% であった。

主な有効性の結果の要約 (FAS 及び PPS)

副次評価項目		本剤群 (FAS : N=97) (PPS : N=88)	u-hCG 製剤群 (FAS : N=93) (PPS : N=84)
総妊娠数 (FAS)	n (%)	36 (37.1)	30 (32.3)
生化学的妊娠数	n (%)	FAS : 4 (4.1) PPS : 4 (4.5)	FAS : 7 (7.5) PPS : 7 (8.3)
臨床的妊娠数	n (%)	FAS : 32 (33.0) PPS : 31 (35.2)	FAS : 23 (24.7) PPS : 22 (26.2)
出生児数 (FAS)	n (%)	26 (26.8)	21 (22.6)
	単胎	n (%)	18 (18.6)
	双胎	n (%)	8 (8.2)
2PN 受精卵数	平均値 (SD)	FAS : 5.9 (4.8) PPS : 6.2 (4.9)	FAS : 5.5 (4.8) PPS : 5.9 (4.8)
	中央値	FAS : 5.0 PPS : 5.0	FAS : 5.0 PPS : 5.0
	最小値、最大値	FAS : 0、24 PPS : 0、24	FAS : 0、29 PPS : 0、29
移植胚あたりの着床率 (%) (FAS)	平均値 (SD)	20 (0.30)	17 (0.31)
	中央値	0	0
	最小値、最大値	0、1	0、1
黄体期の子宮内膜厚 (mm) (FAS)	平均値 (SD)	11.7 (2.5)	11.8 (2.6)
	中央値	12.0	12.0
	最小値、最大値	6、18	7、19

FAS = 最大の解析対象集団、PPS = 治験実施計画書に適合した解析対象集団、
PN = 前核、SD = 標準偏差

V : 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

結果(つづき) <安全性>

hCG 投与後、本剤群では 97 例中 22 例 (22.7%) で 32 件の有害事象が、u-hCG 製剤群では 93 例中 42 例 (45.2%) で 65 件の有害事象が報告された。97 件中 80 件の有害事象が治験責任医師によって、「関連あるかもしれない」(合計 31 件、本剤群 13 件、u-hCG 製剤群 18 件) 又は「おそらく関連あり」(合計 49 件、本剤群 9 件、u-hCG 製剤群 40 件) と判断された。治験薬との因果関係については、「おそらく関連あり」と判断された「適用部位障害」の発現件数を除いて、治療群間で差は認められなかった。

重篤な有害事象が報告されたのは 11 例であり、その内訳は本剤群 6 例 (6.2%)、u-hCG 製剤群 5 例 (5.4%) であった。重篤な卵巣過剰刺激が各治療群で 1 例ずつ報告された。

hCG 投与後に発現した因果関係が否定できない有害事象 (AE) の要約

器官別大分類	因果関係	発現件数 (発現例数及び その割合%)	本剤群	u-hCG 製剤群
適用部位障害	おそらく関連あり	46 (35/18.4%)	8 (7/7.2%)	38 (28/30.1%)
	関連あるかもしれない	27 (19/10.0%)	12 (9/9.3%)	15 (10/10.8%)
中枢・末梢神経系障害	おそらく関連あり	1 (1/0.5%)	-	1 (1/1.1%)
消化管障害	関連あるかもしれない	2 (2/1.1%)	1 (1/1.0%)	1 (1/1.1%)
	不明	1 (1/0.5%)	1 (1/1.0%)	-
肝臓・胆管系障害	関連あるかもしれない	1 (1/0.5%)	-	1 (1/1.1%)
女性生殖(器)障害	おそらく関連あり	2 (2/1.1%)	1 (1/1.0%)	1 (1/1.1%)
皮膚・皮膚付属器障害	関連あるかもしれない	1 (1/0.5%)	-	1 (1/1.1%)
全体	おそらく関連あり	49 (36/18.9%)	9 (7/7.2%)	40 (29/31.2%)
	関連あるかもしれない	31 (22/11.6%)	13 (10/10.3%)	18 (12/12.9%)
	不明	1 (1/0.5%)	1 (1/1.0%)	-
	関連なし	16 (12/6.3%)	9 (8/8.2%)	7 (4/4.3%)
	有害事象全体	97 (64/33.7%)	32 (22/22.7%)	65 (42/45.2%)

器官別大分類：医薬品副作用用語集 (J-ART)

OHSS が本剤群で 7 件、u-hCG 製剤群で 6 件報告された。そのうち 2 件 (各群 1 件ずつ) は重篤な有害事象として報告された。

V : 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

結果 (つづき) hCG 投与の忍容性は良好であった。
 注射部位反応が現れた投与の割合は、本剤群では投与 97 回中 13 回 (13%)、u-hCG 製剤群では投与 93 回中 35 回 (38%) で本剤群と u-hCG 製剤群で有意に異なることが示された (P=0.0001、ロジスティック回帰分析)。
 また、疼痛及び発赤の発現も本剤群と u-hCG 群間で有意な差を示した (それぞれ、P=0.0092 及び P=0.0002、いずれも Fisher の直接確率検定)。

注射部位反応の要約

反応の種類	本剤群 (N=97)		u-hCG 製剤群 (N=93)		本剤群と u-hCG 製剤群の比較における P 値 ^a
	腹部左側 (本剤)	腹部右側 (プラセボ)	腹部左側 (プラセボ)	腹部右側 (u-hCG 製剤)	
反応全体	13	4	13	35	P=0.0001 ^b
そう痒感	1	0	0	1	P=0.5024
腫脹	1	0	0	2	P=0.3688
発赤	3	1	1	18	P=0.0002
挫傷	5	2	1	8	P=0.1479
疼痛	5	2	10	15	P=0.0092
その他	0	0	2	3	P=0.1153

a Fisher の直接確率検定

b ロジスティック回帰分析

注) 「反応全体」は発現例数、それ以外は発現件数

血液学的検査及び血液生化学的検査の治療後の測定値で、2 群間に差は認められなかった。hCG を投与した 190 例中 152 例から、抗 hCG 抗体評価用試料を採取した。この 152 例すべてが抗 hCG 抗体陰性であった。

5) The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group. :
 2000 Jul; 15(7): 1446-51.

V : 治療に関する項目

3) 安全性試験	該当資料なし
4) 患者・病態別 試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	
1) 使用成績調査・ 特定使用成績調査 (特別調査)・ 製造販売後臨床試 験(市販後臨床試 験)	該当資料なし
2) 承認条件として 実施予定の内容 又は実施した 試験の概要	該当しない

VI：薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒト卵胞刺激ホルモン (human Follicle Stimulating Hormone、hFSH)
 ヒト黄体化ホルモン (human Luteinizing Hormone、hLH)
 ヒト甲状腺刺激ホルモン (human Thyroid Stimulating Hormone、hTSH)

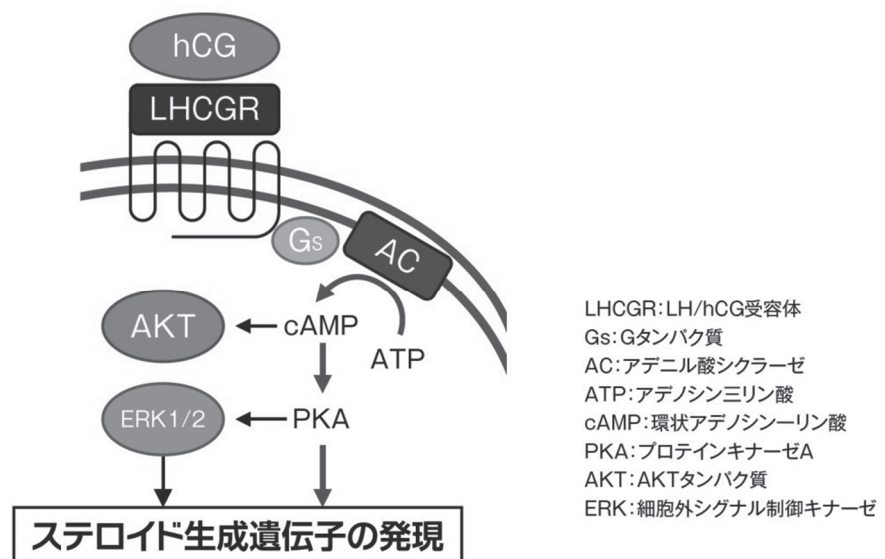
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

hCG は早ければ受精 6 日後に栄養芽細胞によって産生される水溶性の糖タンパクホルモンで、黄体及び胎児胎盤の早期内分泌機能を刺激及び維持する。妊娠初期において、hCG は黄体の寿命を延長し、胎盤自体がこの機能を果たすまで黄体によるエストロゲンとプロゲステロンの分泌を活性化及び維持する。初期の妊娠維持において、早期の栄養芽細胞及びその後の胎盤による hCG の産生は不可欠である^{1)、17)}。

細胞レベルでは、hLH 及び hCG の働きは、黄体化ホルモン (Luteinizing Hormone、LH) /hCG 受容体と呼ばれる細胞膜特異的な糖タンパク成分に結合することにより始まる。hCG の LH/hCG 受容体への結合能は hCG 特有の構造的特性に依存している。卵巣 (莢膜及び顆粒膜細胞) 及び精巣 (ライディッヒ細胞) における生化学的なプロセスを調節する細胞内機序を始動させるには、適切な LH/hCG 受容体との相互作用が必要である¹⁸⁾。

これらの細胞において、hLH 及び hCG は受容体との結合を介して、細胞膜に局在するアデニル酸シクラーゼ酵素を活性化し、アデノシン三リン酸を環状アデノシンリン酸に変換する。これに続き、不活性型プロテインキナーゼが環状アデノシンリン酸により活性化され、コレステロールをプレグネロンに変換し、ミトコンドリアにおけるステロイド産生が開始する。



19) Choi J, et al.: Mol Cell Endocrinol. 2014; 383(1-2): 203-13. 改変

VI：薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績

1) 受容体結合親和性²⁰⁾ < *in vitro* >

MA-10 ライディツヒ腫瘍細胞を用いて、本剤及び u-hCG 標準品の LH/hCG 受容体への結合親和性を、解離定数 (K_d) を算出することにより比較評価した。

結果、本剤の 3 ロットから算出した平均 K_d (平均値±標準偏差) は $0.89 \pm 0.04 \times 10^{-10}M$ 、u-hCG で算出した K_d (平均値±標準偏差) は $1.03 \pm 0.16 \times 10^{-10}M$ であった。

MA-10 ライディツヒ腫瘍細胞において、本剤は u-hCG 製剤と同程度の LH/hCG 受容体への結合親和性を示した。

2) 卵成熟及び黄体機能に関する作用²¹⁾ < *in vitro*, *in vivo* >

卵胞刺激ホルモンで刺激した成熟雌アカゲザルで、本剤及び u-hCG 製剤の筋肉内投与による排卵前後の事象の誘発、すなわち、*in vivo* での卵成熟、*in vitro* での卵の受精、及び *in vivo* でのプロゲステロン産生の持続期間を指標とした黄体の機能に対する効果を評価した。

卵胞刺激ホルモンで刺激した成熟雌アカゲザルにおいて、本剤は u-hCG 製剤と同程度に受精可能な成熟卵形成を促し、黄体のプロゲステロン産生を促した。

(3) 作用発現時間・ 持続時間

該当資料なし

VII：薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・

測定法

(1) 治療上有効な
血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度
到達時間

下垂体ダウンレギュレーション下にある日本人閉経前女性 12 例に本剤 250 μg を単回皮下投与した際、 t_{max} は 22.0 (12~48) 時間であった (中央値及び範囲)¹⁰⁾。

(3) 臨床試験で確認
された血中濃度

下垂体ダウンレギュレーション下にある日本人閉経前女性 12 例に本剤 250 μg を単回皮下投与した際、 C_{max} は $132.2 \pm 44.8 \text{ IU/L}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は $10,498 \pm 2,335 \text{ IU}\cdot\text{h/L}$ 、半減期は 35.6 ± 5.4 時間であった (平均値 \pm 標準偏差)¹⁰⁾。

血清中 hCG の薬物動態パラメータ

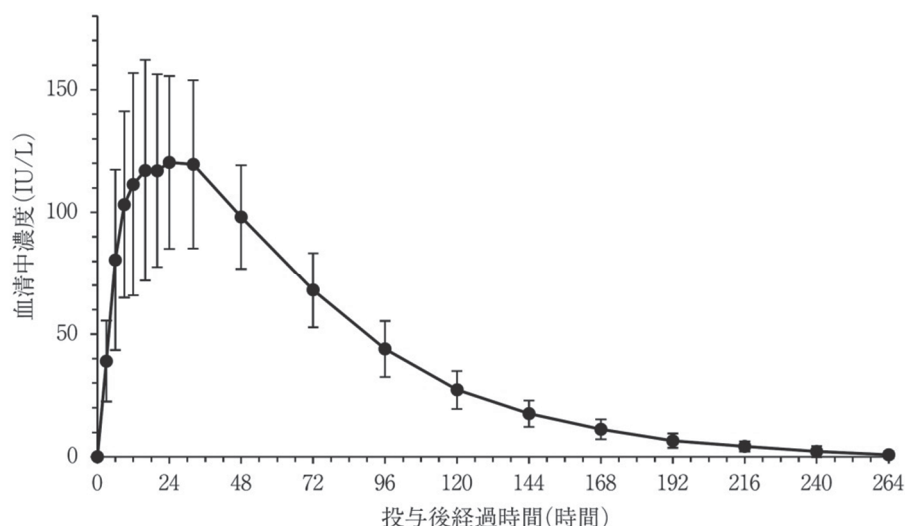
パラメータ	本剤 250 μg を単回皮下投与 (n=12)
C_{max} (IU/L)	132.2 ± 44.8
$t_{\text{max}}^{\text{a)}$ (h)	22.0 (12-48)
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (IU \cdot h/L)	$10,498 \pm 2,335$
$t_{1/2}$ (h)	35.6 ± 5.4

平均値 \pm 標準偏差

a) 最高血清中濃度到達時間、中央値及び (範囲)

AUC=曲線下面積、 C_{max} =濃度推移における最高濃度

IU=国際単位



日本人閉経前女性における本剤 250 μg 単回皮下投与後の
血清中 hCG 濃度推移 (平均値 \pm 標準偏差)

VII：薬物動態に関する項目

(4) 中毒域	該当資料なし
(5) 食事・併用薬の影響	該当資料なし
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	ノンコンパートメント解析
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) バイオアベイラビリティ	<p><外国人データ>¹²⁾</p> <p>絶対的生物学的利用率の推定値</p> <p>47% 健康成人、2,500IU 単回筋肉内投与</p> <p>38% 健康成人、2,500IU 単回皮下投与</p> <p>注) 本剤の承認された用法及び用量は「コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）として 250 μg を単回皮下投与する。」である。</p>
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	下垂体ダウンレギュレーション下にある日本人閉経前女性 12 例に本剤 250 μ g を単回皮下投与した際、みかけのクリアランスは 0.63 (0.42-0.82) L/h であった（幾何平均値及び範囲） ¹⁰⁾ 。
(6) 分布容積	下垂体ダウンレギュレーション下にある日本人閉経前女性 12 例に本剤 250 μ g を単回皮下投与した際、みかけの分布容積は 32.2 (20.4-44.2) L であった（幾何平均値及び範囲） ¹⁰⁾ 。
(7) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
3. 吸収	「VII-1- (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

VII：薬物動態に関する項目

4. 分布	
(1) 血液－脳関門 通過性	該当資料なし
(2) 血液－胎盤関門 通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への 移行性	該当資料なし
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び 代謝経路	該当資料なし
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分 子種	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無 及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無 及び比率	該当資料なし
(5) 活性代謝物の速度論 的パラメータ	該当資料なし

VII：薬物動態に関する項目

6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	該当資料なし ＜参考＞ ヒトにおける hCG の報告では、不活性フラグメントへのタンパク質分解が極めて急速に起こった後、その大部分は尿中に排泄されることが示唆されている ²²⁾ 。
(2) 排泄率	＜外国人データ＞ 健康成人 12 例に本剤 500、5,000 及び 20,000IU を単回静脈内投与した際には、投与量の 9.0～12.1%が尿中に排泄され、投与量による差は見られなかった ¹¹⁾ 。 注) 本剤の承認された用法及び用量は「コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）として 250 μ g を単回皮下投与する。」である。
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	該当資料なし

VII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

調節卵巣刺激後に本剤を投与した場合、血栓塞栓症等を伴う重篤な卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。[8. 2、9. 1. 1、10. 2、11. 1. 1、11. 1. 2 参照]

<解説>

類薬の記載に基づき設定した。

hCG による排卵誘発療法で最も留意すべき有害事象は OHSS であり、本剤も同様に重篤な OHSS を引き起こす可能性のある性腺刺激性物質である。FSH 製剤による卵巣刺激に続き本剤を投与する場合、PCOS^{注)} など OHSS 発現のリスクが高い患者では特に慎重な観察及び管理を行う必要がある。定期的な血清中 E₂ 値の測定及び超音波検査により卵巣の反応をモニタリングし、OHSS の徴候がみられた場合には投与の中止も考慮することが重要である。また、本剤の投与に際しては「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、 「VIII-7. 相互作用」及び「VIII-8. 副作用」の項を参照するとともに、予想されるリスク及び腹痛、腹部膨満、悪心・嘔吐、下痢などの OHSS 発現を示唆する症状について、あらかじめ患者に十分説明すること。

本剤の国内第Ⅲ相試験では重症 OHSS の既往歴を有する患者は除外し、多胎妊娠及び OHSS 発現のリスクを回避するため、投与中止基準を設定した。

なお、国内第Ⅲ相試験において、本剤投与をうけた患者の 14.8% (8/54 例) に OHSS の発現が報告され、このうち 1 例は重篤な副作用と判断された。治験責任医師によれば、この患者は不必要な r-hFSH を自己投与していたうえ、妊娠により OHSS がさらに悪化したと考えられ、治験責任医師は、本剤及び r-hFSH の投与に関連ありと判断した。

注) 卵巣内に既に多数の卵巣を有する場合はゴナドトロピンに対し過剰な反応を示す傾向があり、OHSS の発症リスクが高い²³⁾

<参考>

海外の製造販売後において 2014 年 9 月 19 日までに報告された OHSS 関連事象の発現率は 10 万治療周期あたり 1.72 件であった。このうち合併症を伴う重度 OHSS の累積報告を解析したところ、合併症のうち 15.6% (7/45 件) は血栓塞栓症であった。

VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の有効成分及び添加物に対する過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 視床下部、下垂体に腫瘍のある患者 [症状の悪化のおそれがある。]
[5.1 参照]
- 2.3 原因が特定されない卵巣腫大又は卵巣嚢胞のある患者 [症状を悪化させることがある。]
- 2.4 診断の確定していない不正出血のある患者 [悪性腫瘍の疑いがある。]
- 2.5 卵巣癌、子宮癌、乳癌及びその疑いのある患者 [腫瘍の悪化あるいは顕在化を促すことがある。]
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.7 活動性の血栓塞栓性疾患の患者 [症状の悪化のおそれがある。]
[11.1.2 参照]

<解説>

禁忌は、類薬及び中核安全性情報（CSI）^{注）}の記載を元に設定した。

注）中核安全性情報（Core Safety Information；CSI）：薬剤の承認を世界で初めて取得した企業が作成する各国の添付文書の基準となる製品情報文書に記載されている安全性情報

2.1 CSI の記載を元に設定した。

本剤の投与前に十分な問診を行い、過去に本剤の成分を含む製剤における過敏症の既往歴がないかを確認すること。

以下に、添付文書「3.1 組成」の項から組成を抜粋した。

	成分	1 シリンジ中の分量
有効成分	コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）	250 μ g
添加剤	ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール	0.05mg
	D-マンニトール	27.3mg
	L-メチオニン	0.1mg
	リン酸	0.49mg
	水酸化ナトリウム	適量

国内第Ⅲ相試験では、ゴナドトロピン含有製剤やその添加物にアレルギー又は過敏症の既往歴を有する患者は除外した。なお、国内臨床試験で本剤投与をうけた54例中、薬疹が1例に認められた。

本剤の投与に際しては「VIII-8. 副作用」の項も参照すること。

VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

2. 禁忌内容とその理由 (つづき)

<参考>

海外の製造販売後において 2014 年 9 月 19 日までに報告された過敏症反応の発現率は 10 万治療周期あたり 0.3 件であった。

2.2 CSI の記載を元に設定した。

視床下部、下垂体腫瘍等の頭蓋内器官の活動性の腫瘍がある患者では、症状の悪化のおそれがあるので、これらの患者には投与しないこと。

2.3 CSI の記載を元に設定した。

原因が特定されない卵巣腫大又は卵巣嚢胞のある患者では、症状を悪化させることがあるので、これらの患者には投与しないこと。

国内第Ⅲ相試験では、PCOS 以外を原因とする卵巣腫大を有する患者は除外した。なお、本剤の投与をうけた 54 例中 3 例で卵巣嚢胞が、1 例で卵巣腫大が認められた。

2.4 CSI の記載を元に設定した。

原因不明の不正出血が認められる場合、悪性腫瘍の疑いがある。

このような患者では適切な診断が行われない場合、病因を見逃し、病状が増悪する可能性があることから、本剤の投与に際しては悪性腫瘍でないことを確認する必要がある。

国内第Ⅲ相試験では、診断の確定していない不正出血が認められる患者は除外した。

2.5 CSI の記載を元に設定した。

ホルモン依存性の癌の症状が悪化する可能性があるため、このような患者には投与しないこと。

国内第Ⅲ相試験ではゴナドトロピン又はエストロゲン依存性の悪性腫瘍を有する患者あるいは疑われる患者は除外した。

本剤の投与に際しては「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項も参照すること。

<参考>

海外の製造販売後において、本剤投与に伴う生殖器系癌（女性乳癌、乳癌、浸潤性乳管癌、子宮頸部扁平上皮癌等）が報告されてる。卵胞発育刺激のための多剤療法を受けた患者で、卵巣又は他の生殖器の良性及び悪性腫瘍の発現が報告されているが、近年の疫学調査ではゴナドトロピンによる治療と腫瘍の発生の因果関係はないことが報告されている。

VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

2. 禁忌内容とその理由 (つづき)

2.6 類薬の添付文書の記載を元に設定した。

本剤の適応は不妊症女性を対象としたものであり、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

国内外で本剤を妊婦に投与した臨床使用経験はなく、動物を用いた生殖・発生毒性試験は実施されていないことから、本剤の妊娠中における安全性は確立していない。

<参考>

本剤投与患者の子孫への影響については、海外の製造販売後において先天異常の報告がある（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

2.7 類薬の添付文書の記載を元に設定した。

血栓塞栓性疾患を有する患者及び本人又は家族の既往歴など一般的な血栓塞栓性疾患リスクを有する患者では、性腺刺激ホルモンの投与により血栓塞栓性疾患の発症や悪化のリスクが増大する可能性がある。国内における第Ⅲ相試験では、活動性の血栓塞栓症を有する患者は除外した。

本剤の投与に際しては「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII-8. 副作用」の項も参照すること。

<参考>

類薬の添付文書の記載を元に設定した。

静脈・動脈血栓症は不妊治療に対する卵巣刺激や過剰刺激後の女性に報告されており、頭部、頸部、上肢静脈及び動脈のような特異的な部位にも血栓塞栓症が報告されている。

VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V. 治療に関する項目」の項を参照すること。
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「V. 治療に関する項目」の項を参照すること。
5. 重要な基本的注意とその理由	<p data-bbox="518 504 790 548">8. 重要な基本的注意</p> <p data-bbox="518 560 1412 683">8.1 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師が使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。</p> <p data-bbox="518 694 1412 996">8.2 調節卵巣刺激中及び本剤投与前は、超音波検査及び血清中エストラジオール測定等により卵巣の反応のモニタリングを行い、卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うとともに、少なくとも4日間は性交を控え、避妊するように指導すること。卵巣過剰刺激症候群は、妊娠によって、急速に重症化し、長期化することがあるため、本剤投与後は少なくとも2週間の経過観察を行うこと。[1.、10.2、11.1.1参照]</p> <p data-bbox="518 1008 1412 1220">8.3 排卵誘発を受けた患者では、自然妊娠と比較して多胎妊娠・出産（大部分は双生児）の頻度が高くなる²⁴⁾ことから、調節卵巣刺激実施中及び本剤投与前は経膈超音波検査、血清中エストラジオール測定等にて十分な治療観察を実施すること。多胎妊娠が予想される場合には、治療の中止を考慮すること。</p> <p data-bbox="518 1232 1412 1265">8.4 不妊治療を受けている患者では、一般女性と比較して流産率が高い。</p> <p data-bbox="518 1276 1412 1355">8.5 在宅自己注射を行う場合は、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。</p> <p data-bbox="518 1366 1412 1534">8.5.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、投与する際の操作方法を指導すること。</p> <p data-bbox="518 1545 1412 1624">8.5.2 適用後、本剤による副作用が疑われる場合には速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。</p> <p data-bbox="518 1635 1412 1713">8.5.3 使用済みの針付きシリンジを再使用しないように患者に注意を促すこと。</p> <p data-bbox="518 1724 1412 1848">8.5.4 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの針付きシリンジを廃棄する容器を提供することが望ましい。</p> <p data-bbox="518 1859 1412 1937">8.5.5 在宅自己注射を行う前に、本剤の「在宅自己注射説明書」及び添付の「取扱説明書」を必ず読むよう指導すること。</p>

VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由（つづき）

<解説>

CSI 及び類薬の記載を元に設定した。

8.1 本剤は軽度から重度の有害事象を誘発する可能性のある性腺刺激製剤であるため、不妊疾患治療に十分な経験のある医師の管理下で使用する。治療に際し、患者に副作用発現の可能性も含め、注意すべき症状についてもあらかじめ十分に説明すること。

8.2 卵巣過剰刺激症候群（OHSS）

卵巣刺激を受けた女性では、多数の卵胞が発育することにより OHSS の発現率が高くなる。

OHSS 発現の徴候として、腹痛、腹部膨満、悪心・嘔吐、下痢などの消化管症状、重度の卵巣腫大、体重増加、呼吸困難及び尿量減少の症状が認められている。

OHSS 発現リスクを最小限にするため、卵巣刺激開始前及び開始後定期的に超音波検査により卵胞発育を確認し、血清中 E_2 を測定することにより卵胞発育を確認することが重要である。重度の卵巣過剰刺激が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

「VIII-1. 警告内容とその理由」及び「VIII-8. 副作用」の項も参照すること。

8.3 多胎妊娠

排卵誘発を受けた女性では、自然妊娠に比べて多胎妊娠及び多胎分娩の頻度が高くなる。

国内第Ⅲ相試験において、本剤投与群の1例のみで多胎妊娠^{注)}が認められた。海外第Ⅲ相 OI 試験では、本剤投与群3例（3.0%）、u-hCG 投与群6名（6.1%）で多胎妊娠が確認され、臨床的妊娠に至った本剤投与患者22例（FAS）中2例（13.3%）が多胎出産であった。

2件の海外 ART 試験では、本剤 250 μ g 投与群の患者で臨床的妊娠に至った計65例中のうち17例（26.1%）が多胎出産であった。

注) 2個以上の胎嚢、心拍を伴う2個以上の胎児心臓又は2児以上の出生児が記録されること

8.4 流産

不妊治療を受けている女性では一般女性よりも流産率が高いと報告されている。

国内外第Ⅲ相試験において本剤投与に関連する流産は報告されなかった。

8.5 在宅自己注射

本剤は在宅自己注射により投与される場合があるので、在宅自己注射を行う場合の患者指導に関する注意を追記した。

VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる女性

ゴナドトロピン治療の必要性については、血栓塞栓症の発現のリスクを考慮して決定すること。ゴナドトロピンによる治療は発現リスクを増加させる。なお、妊娠自体によっても血栓塞栓症のリスクは高くなることに留意すること。[1.、11.1.2 参照]

9.1.2 乳癌の既往歴のある患者

乳癌が再発するおそれがある。

9.1.3 乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者

症状が発現又は増悪するおそれがある。

9.1.4 未治療の子宮内膜増殖症のある患者

子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合がある。

9.1.5 子宮筋腫のある患者

子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。

9.1.6 子宮内膜症のある患者

症状が増悪するおそれがある。

<解説>

類薬の記載を元に設定した。

このような患者には慎重に投与すること。

9.1.1 血栓塞栓症

血栓塞栓性疾患を有する患者及び本人又は家族の既往歴など一般的な血栓塞栓性疾患リスクを有する患者では、ゴナドトロピン療法により血栓塞栓性疾患の発症あるいは症状悪化のリスクが高まる可能性がある。また、妊娠そのものによっても血栓塞栓症のリスクが上昇することにも注意すること。

このような患者への投与は、治療の必要性とともにリスクを十分考慮すること。

「VIII-2. 禁忌内容とその理由」及び「VIII-8. 副作用」の項も参照すること。

VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 合併症・既往歴等のある患者（つづき）	<p>9.1.2 本剤の投与により乳癌が再発するおそれがある。</p> <p>9.1.3 本剤の投与により症状が発現あるいは増悪するおそれがある。</p> <p>9.1.4 本剤の投与により子宮内膜増殖症が細胞異型を伴うことがある。</p> <p>9.1.5 本剤の投与により筋腫の発育を促進するおそれがある。</p> <p>9.1.6 本剤の投与により症状が悪化するおそれがある。</p>
(2) 腎機能障害患者	設定されていない
(3) 肝機能障害患者	設定されていない
(4) 生殖能を有する者	設定されていない
(5) 妊婦	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤の妊娠中の投与に関する臨床データはない。 [2.6 参照]</p> </div> <p><解説></p> <p>本剤の動物による生殖・発生毒性試験は実施されていない。また本剤の母乳中への移行に関するデータはない。</p> <p>本剤の適応から、国内外臨床試験を含め妊婦に投与した臨床使用経験はなく、妊婦及び授乳中の婦人には投与しないこと。</p>
(6) 授乳婦	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>9.6 授乳婦</p> <p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行に関するデータはない。</p> </div> <p><解説></p> <p>本剤の動物による生殖・発生毒性試験は実施されていない。また本剤の母乳中への移行に関するデータはない。</p> <p>本剤の適応から、国内外臨床試験を含め妊婦に投与した臨床使用経験はなく、妊婦及び授乳中の婦人には投与しないこと。</p>
(7) 小児等	設定されていない
(8) 高齢者	設定されていない

VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌と
その理由

設定されていない

(2) 併用注意と
その理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
調節卵巣刺激に使用する薬剤 ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（hMG）製剤、ヒト卵胞刺激ホルモン（hFSH）製剤等 [1、8. 2、11. 1. 1 参照]	調節卵巣刺激後に本剤を投与した場合、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。	卵巣への過剰刺激に伴う過剰な血管作動性物質の分泌により、血管透過性が亢進される。

<解説>

本剤と他の薬剤との相互作用に関する試験は実施していない。

本剤の OI 及び ART への適応においては、いずれも hCG 投与前の卵巣刺激法として FSH 製剤等が投与される。FSH 単独投与で OHSS が現れる可能性は低いとされているが、ゴナドトロピン療法に対する過剰反応のために hCG 投与が中止された後にも、自然排卵及び受胎が報告されている点に留意する必要がある。OHSS は、ゴナドトロピン製剤と hCG の併用で現れることが多いことから、両薬剤の作用により、合併症として発現が予測される。このため、類薬のゴナドトロピン製剤と hCG の併用については、国内外添付文書において専門医により注意深く行う必要がある旨の注意喚起がなされている。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 重大な副作用と 初期症状

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 卵巣過剰刺激症候群（14.8%）

調節卵巣刺激後に本剤を投与した患者で、卵巣過剰刺激症候群が発現することがあり、重度の卵巣過剰刺激症候群に伴い、腹腔内出血、急性肺障害、卵巣捻転、血栓塞栓症を引き起こすことがある。[1、8.2、10.2、11.1.2 参照]

11.1.2 血栓塞栓症（頻度不明）

血栓塞栓症（血栓性静脈炎、心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症及び腎血栓症）が発現することがあるため、早期症状に注意すること。[1、2.7、9.1.1、11.1.1 参照]

11.1.3 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシーショックがあらわれることがあるので、血管浮腫、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止すること。

<解説>

CSI の記載を元に設定した。

11.1.1 卵巣過剰刺激症候群（OHSS）

国内臨床試験において OHSS は発現率の高い副作用であり、本剤 250 μ g を投与された 54 例中 8 例（14.8%）で報告されている。そのうち 6 例は軽度～中等度であった。重度 2 例のうち 1 例は重篤な副作用と判定された。

この患者は、PCOS に伴う無排卵又は希発排卵を有する 33 歳の女性で、r-FSH 製剤による調節卵巣刺激法を行い、本剤 250 μ g を下腹部に皮下投与した後、人工授精が実施された。本剤投与約 2 週間後に発現した腹部膨満感の悪化により入院となり、超音波検査、血液検査及び尿-hCG 検査が行われた結果、重篤な OHSS と判断され、腹腔穿刺が行われた。処置後約 1 週間で本事象は軽快し、患者は退院した。

治験責任医師によれば、この患者は本剤投与後も不必要な r-hFSH を自己注射していたうえ、妊娠により OHSS がさらに悪化したと考えられ、本剤及び r-hFSH の投与に関連ありと判断された。

本剤投与に際しては患者を注意深く観察し、OHSS の徴候を示す腹痛、腹部膨満、悪心・嘔吐、下痢などの消化管症状がみられた場合は投与を中止すること。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と

初期症状（つづき）

<参考>

海外臨床試験においても OHSS は比較的良好にみられる有害事象であり、ほとんどが軽度～中等度であった。OI 試験では 250 μ g を投与された 99 例中 2 例 (2.0%) で、ART 試験 2 件の合計において、250 μ g を投与された 192 例中 4 例 (2.1%) で OHSS が報告されている。このうち重篤な副作用と判定されたのは ART 試験での 250 μ g 投与例の 1 例 (0.4%) であった。

海外の製造販売後において OHSS 関連事象の発現率は 10 万治療周期あたり 1.72 件であった。

11.1.2 血栓塞栓症

国内外臨床試験において血栓性障害の副作用報告はないが、本剤の投与に際しては患者を注意深く観察し、血栓性障害の症状がみられた場合は本剤の投与を中止すること。

11.1.3 ショック、アナフィラキシー

国内臨床試験において本剤を投与された 54 例中、薬疹及び湿疹が各 1 例 (1.9%) 報告されている。また、海外臨床試験では、OI 試験の 250 μ g 投与 1 例 (1.0%) でそう痒症が、ART 試験の 250 μ g 投与 3 例 (1.6%) で発疹が報告されているが、国内外臨床試験でアナフィラキシーはみられなかった。

<参考>

海外の製造販売後において、アナフィラキシーショックを含む重篤なアレルギー/過敏症反応が報告されている。

報告された事象 52 件のうち、ほとんど (46 件) は、発疹、全身性皮疹、蕁麻疹様皮疹、蕁麻疹又はそう痒反応（皮膚症状の発現の有無不明）などの非重篤な皮膚反応であり、スティーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症の報告はなかった。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
全身症状			疲労
免疫系			アレルギー反応
精神神経系			頭痛、うつ病、易刺激性、落ち着きのなさ
消化器		便秘、腹水	下痢、悪心/嘔吐、腹痛
皮膚及び皮下組織		薬疹	発疹
生殖系及び乳房	卵巣嚢胞	卵巣腫大	乳房痛
投与部位	注射部位紅斑	注射部位内出血、注射部位疼痛、注射部位腫脹	

<解説>

国内第Ⅲ相試験及び海外で報告されている副作用を記載した。

自発報告又は海外において報告された頻度を算出できない副作用は「頻度不明」とした。

国内第Ⅲ相試験の安全性解析対象集団 81 例中、本剤が投与された 54 例において報告された 21 例の副作用を「Ⅷ-8-◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示す。重篤な副作用は OHSS の 1 例であった。

VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現
頻度及び臨床
検査値異常一覧

国内第Ⅲ相試験における副作用発現状況（N=54）

副作用名 器官別大分類及び基本語	発現例数（%）
副作用全体	21（38.9%）
胃腸障害	2（3.7%）
腹水	1（1.9%）
便秘	1（1.9%）
一般・全身障害および投与部位の状態	8（14.8%）
注射部位内出血	1（1.9%）
注射部位紅斑	5（9.3%）
注射部位疼痛	2（3.7%）
注射部位腫脹	1（1.9%）
生殖系および乳房障害	12（22.2%）
卵巣嚢胞	3（5.6%）
卵巣腫大	1（1.9%）
卵巣過剰刺激症候	8（14.8%）
皮膚および皮下組織障害	1（1.9%）
薬疹	1（1.9%）

MedDRA（J） ver 17.1

<参考>

海外第Ⅲ相試験では、国内臨床試験と同様に発現率の高い副作用はOHSS及び注射部位疼痛、注射部位内出血、注射部位紅斑などの注射部位反応であった。

9. 臨床検査結果に
及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与後、最長10日間は血清中／尿中ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）の測定において妊娠検査結果が偽陽性となる可能性があるため注意すること。また、甲状腺刺激により甲状腺ホルモンの検査に影響する可能性があるため注意すること。

<解説>

hCGは、ゴナドトロピン、特に黄体形成ホルモンのラジオイムノアッセイで交差反応を示すことがあることから、本剤投与により妊娠検査で擬陽性が起こることがある。また、本剤の投与により軽度の甲状腺刺激が起こる可能性がある。

これら臨床検査に及ぼす影響について患者に説明し、検査機関に対しては本剤を使用している旨、情報を提供する必要がある。

VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 過量投与	設定されていない
11. 適用上の注意	<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤投与時の注意</p> <p>14.1.1 本剤の投与は皮下注射のみとすること。</p> <p>14.1.2 下腹部に注射すること。</p> <p><解説></p> <p>本剤はあらかじめ1回分の用量を皮下注射専用の針付きシリンジに充填した製剤である。</p> <p>投与部位は国内外臨床試験で実施された投与方法及び海外添付文書で指示された投与方法に準拠し、設定した。</p>
12. その他の注意 (1) 臨床使用に基づく情報	<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1 卵胞発育刺激のための多剤療法を受けた患者で卵巣又は他の生殖器官の良性及び悪性腫瘍の発現が報告されている^{25), 26)}。しかしながら近年の疫学的調査では、ゴナドトロピンによる治療と腫瘍の発生の因果関係はないことが報告されている^{27), 28)}。</p> <p>15.1.2 生殖補助医療後の先天異常の発生率は自然受胎後に比べわずかに高いとの報告がある。臨床試験及び市販後データからは、ゴナドトロピン製剤の投与を受けた患者の出生児の先天異常のリスクが増加することを示す根拠はない。なお、海外では市販後に鎖肛、無脳症、先天異常、先天性腎障害、細胞遺伝学的異常、胎児奇形、先天性心臓疾患、片側肥大、21トリソミー、22トリソミー、心室中隔欠損症等が報告されている。</p> <p><解説></p> <p>15.1.1 生殖器官の腫瘍</p> <p>排卵誘発のための多剤併用例において良性・悪性の卵巣腫瘍がまれに報告されているが、排卵誘発又は体外授精手技により生殖器癌リスクが上昇するというエビデンスは得られていない。</p> <p><参考></p> <p>国内外臨床試験において本剤投与後の生殖器系癌は報告されていない。</p> <p>海外の製造販売後において本剤投与に伴う生殖器系癌が報告されている。</p>

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 臨床使用に

基づく情報(つづき)

15.1.2 先天異常

生殖補助医療を受けている場合先天異常の発生率は自然受胎後に比べてわずかに高いという報告があるが、年齢や不妊症の要因など不妊症集団の特性から、不妊症集団で高くなると考えられる。不妊症夫婦では ART 実施の有無にかかわらず、先天異常のリスクが高いことが示唆されている²⁹⁾。一方、他の試験データからも、IVF 特に ICSI による出生児は先天異常、特に筋骨格系及び泌尿生殖器の先天異常のリスクが高く(約 1.3~2 倍)、その発現率は 8~10% と推定されることが示唆されている³⁰⁾。

また Dudás らは、妊娠初期に hCG を投与した女性患者の子孫で検出可能な先天異常が現れる全体的なリスクは軽微であり、このリスクは他の要因(特に過去の自然流産の原因)と関連がある可能性があると結論付けている³¹⁾。

国外臨床試験において、本剤投与例で先天異常発現の報告はなかった。

海外の製造販売後において本剤投与患者の児に 12 件の先天異常が報告された(本剤投与患者の妊娠数は 5,584,629 件と推定される)。これらの先天異常に、特定臓器への偏りは認められず、本剤投与と先天異常リスク増大を示す十分な根拠は得られなかった。

(2) 非臨床試験に

基づく情報

設定されていない

Ⅸ：非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ：薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

< *in vitro* > [7473 試験]³²⁾

本剤の卵巣癌に対する増殖促進作用を、r-hFSH 及び r-hLH と共に評価するため、2 系統のヒト卵巣癌細胞株を用いた *in vitro* 試験（7437 試験）を実施し、³H-チミジン取り込みにより細胞増殖を評価した。その結果、本剤、r-hFSH 及び r-hLH はいずれも 10IU/mL の濃度まで卵巣癌細胞株の増殖に影響を与えなかった。結論として、本剤は卵巣癌に対して腫瘍細胞増殖を刺激しなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) 麻酔ラットでの安全性薬理試験 [6755 試験]³³⁾

無作為に分けた各群 8 匹（雌雄各 4 匹）の麻酔ラットに、溶媒である生理食塩液、188、1、880 又は 18、800IU/kg の本剤、若しくは 2、000IU/kg の u-hCG 製剤（比較対照）を静脈内投与した。動脈圧、心電図（electro cardiograph、ECG）、心拍数及び呼吸数を投与後 30 分間、継続的に記録した。測定したパラメータ（動脈圧、ECG、心拍数、呼吸数）に、本剤又は u-hCG 製剤投与に関連した変化は、いずれの用量でも認められなかった。

2) 麻酔ビーグル犬での安全性薬理試験 [18/942068 試験]³⁴⁾

雌雄各 2 匹の麻酔ビーグル犬に本剤を静脈内投与し、心血管系及び呼吸系パラメータ（血圧、心拍数、左室収縮期圧、最大左室内圧一次微分値（dp/dt）、呼吸数、大腿動脈血流量、末梢血管抵抗及び ECG パターン）への影響を検討した。溶媒である生理食塩液及び本剤（20、200、2、000 及び 20、000IU/kg）を 0.2mL/kg の容量で動物に静脈内投与した。雄 2 例では、いずれの用量でも本剤静脈内投与に関連した明らかな影響は認められなかった。一方、雌 1 例では、最高用量の 20、000IU/kg で、動脈圧の軽微な変化、心拍数、最大左室内圧 dp/dt 及び分時換気量の増加、並びに心電図（第Ⅱ誘導）における ST 間隔短縮を伴う呼吸数の増加が認められた。これらの変化は投与後 5～10 分より認められたが、呼吸数を除き、投与後 45 分までに完全に回復した。呼吸数の増加は投与後 10 分から 60 分（観察時間終了時）まで継続した。上記の変化は呼吸数の変動に起因する二次的な変化であり、本剤の直接的な影響によるものではないと考えられた。一方、他の雌 1 例では、いずれのパラメータにも本剤投与による変化はみられなかった。

Ⅸ：非臨床試験に関する項目

(3) 安全性薬理試験 (つづき)

3) ラット単回静脈内及び皮下投与毒性試験 [930383 試験]³⁵⁾

本剤の中枢神経系への影響を評価するための独立した安全性薬理試験は実施していない。しかし、ラット単回静脈内及び皮下投与毒性試験での一般状態観察では、行動の変化や中枢神経系に関連した症状は認められなかった。また、病理学的検査（肉眼的及び病理組織学的検査）でも、中枢神経系器官及び組織に本剤投与に関連した所見は観察されなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

<ラット、カニクイザル>

ラット及びカニクイザルの単回投与毒性試験の結果から、本剤の急性毒性は弱いことが示唆された。

概略の致死量は、静脈内及び皮下投与とも 200,000IU/kg/日超と判断された。

試験	動物種	方法	結果
単回投与 毒性試験	ラット (SD) [930383 試験] ³⁵⁾	用量： 2,000、20,000、200,000IU/kg 投与経路： 静脈内及び皮下 動物数： 1群あたり雌雄各5匹	いずれの投与経路及び用量でも死亡例は認められなかった。予期された薬理学的作用に基づく生殖器（特に性成熟ラットの生殖器）への影響を除き、変化は認められなかった。概略の致死量は、両投与経路とも 200,000IU/kg/日超と判断された。
	カニクイザル [930386 試験] ³⁶⁾	用量： 200,000IU/kg 投与経路： 静脈内及び皮下 動物数： 1群あたり雌雄各2匹	いずれの投与経路でも死亡例は認められなかった。雌1例に観察された卵胞の成熟（血液嚢胞）を除き、変化は認められなかった。観察された卵胞の成熟（血液嚢胞）は、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）の薬理作用である卵巣刺激作用と関連し、予期された作用である。概略の致死量は、両投与経路とも 200,000IU/kg/日超と判断された。

Ⅸ：非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

<ラット、カニクイザル>

雌雄ラットを用いた1ヵ月間反復投与毒性試験2試験を1日1回の連日皮下投与(930384試験³⁷⁾)及び静脈内投与(930385試験³⁸⁾)により実施した。また、雌雄カニクイザルを用いた1ヵ月間反復投与毒性試験2試験を1日1回の連日皮下投与(930387試験³⁹⁾)及び静脈内投与(930388試験⁴⁰⁾)により実施した。これらの試験では、4週間の回復性も検討した。本剤の投与用量は、いずれも、0(溶媒)、20、200、2,000及び20,000IU/kg/日(ヒトの用量の約150倍まで)とした。

その結果、認められた所見はいずれもhCGの薬理学的作用、すなわち、内分泌腺(特に生殖器)への刺激とそれに続く関連組織への刺激による二次的变化であった。ラット及びカニクイザルでみられた作用は異なっていたが、それらは、両種における性ステロイド及びFSH産生に対するhCGの作用として一般的に知られている予測可能なものであった。これらの変化はいずれも動物の全般的な健康状態に悪影響を与えず、1ヵ月間の反復投与毒性試験では、4週間の休薬により完全に回復又はほぼ回復した。従って、無毒性量は、各反復投与毒性試験で投与された最高用量と判断された。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

Ⅸ：非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性

遺伝毒性試験を4試験実施した。いずれも、遺伝毒性は陰性であった。

試験の種類	試験系	動物数	投与経路	投与/処理期間	用量	結果
復帰突然変異試験 [930389 試験] ⁴¹⁾	ネズミチフス菌 (TA1535、TA1537、 TA1538、TA98、TA100) 大腸菌 (CM891)	—	<i>in vitro</i>	72 時間	165~13, 361 IU/plate の 5 濃度 (公比 3)	いずれの用量でも復帰 変異コロニー数の明ら かな増加はみられな かった。従って、本試験 条件下で、本剤は突然変 異誘発性を示さないと 判断された。
遺伝子突然変異試験 [930390 試験] ⁴²⁾	ほ乳類細胞:V79 チャ イニーズハムスター 肺細胞	—	<i>in vitro</i>	2 時間	495~13, 361 IU/mL の 4 濃 度 (公比 3)	各用量での突然変異体 (HGPR ⁺) の出現頻度 は、代謝活性化系の有無 に関わらず、自然発生に よる突然変異出現頻度 の 95%信頼限界の範囲 内であった。従って、本 試験条件下で、本剤は突 然変異誘発性を示さな いと判断された。
染色体異常試験 [930392 試験] ⁴³⁾	ヒトリンパ球	—	<i>in vitro</i>	2.5 時間	495~13, 361 IU/mL の 4 濃 度 (公比 3)	いずれの用量でも、陰性 対照物質 (生理食塩液) で処理した細胞の値と の間に統計学的有意差 はみられなかった。従っ て、本試験条件下で本剤 は染色体異常誘発性を 示さないと判断された。
小核試験 [930391 試験] ⁴⁴⁾	CD-1 マウス骨髄細 胞、20 匹 (雌雄各 10 匹) /群 投与 24 及び 48 時間 後に各群雌雄各 5 匹 検査	雌雄各 45 匹 (陰 性及び 陽性対 照群含 む)	静脈内	単回投与	2, 000、 20, 000、 200, 000IU/kg	本剤投与群の小核出現 頻度には、いずれの検査 時点でも、陰性対照群の 値との間に統計学的有 意差はみられなかった。 従って、本試験条件下 で、本剤は小核誘発性を 示さないと判断された。

2) 局所刺激性

[RA9580 試験] ⁴⁵⁾

ウサギ (各群雄 6 匹) に 250 μ g/0.5mL の濃度の本剤を 250 μ g/部位の用量
で、皮下又は筋肉内に単回投与し、投与後 2 日及び 14 日に、投与部位の肉
眼的観察を行った。いずれの投与経路でも、投与部位に本剤による明ら
かな反応はみられなかった。また、投与後 2 日及び 14 日に実施した投与部位
の肉眼的病理検査では、本剤投与に関連する所見は認められなかった。本
剤を皮下及び筋肉内に投与した場合の局所忍容性は、非常に良好であった。

X : 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：オビドレル [®] 皮下注シリンジ 250 μ g 生物由来製品 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） 有効成分：コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え） 生物由来成分
2. 有効期間又は使用期限	有効期間：24 箇月
3. 貯法・保存条件	貯法：2～8℃で保存 ※光の影響を防ぐため、本剤は外箱に入れて保管すること
4. 薬剤取扱い上の注意点	20. 取扱い上の注意
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	有効期間内であれば 25℃以下で、再冷蔵せずに 30 日間保存可能であるが、この期間（30 日間）内に使用しなかった場合は廃棄すること。
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	該当しない 患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り 取扱説明書（「X III. 備考 その他の関連資料」の項参照）
(3) 調剤時の留意点について	該当しない
5. 承認条件等	承認条件 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 医薬品リスク管理計画 本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL に公表されている。 医薬品医療機器情報提供ホームページ 「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）」 https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html
6. 包装	250 μ g：1 シリンジ（ガラスシリンジ／ステンレス注射針）

X : 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質	シリンジバレル：ガラス 注射針（29G $\frac{1}{2}$ （0.33mm×12.7mm））：ステンレス ニードルキャップ：スチレンエチレンブチレンエチレン熱可塑性エラストマー 保護キャップ：ポリプロピレン プランジヤーストッパー：プロモブチル プランジヤードッド：プラスチック								
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：注射用ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（尿由来 hCG 製剤）								
9. 国際誕生年月日	2000年9月20日（米国）								
10. 製造販売承認年月日 及び承認番号	承認年月日：2016年9月28日 承認番号：22800AMX00686000								
11. 薬価基準収載年月日	2017年2月15日								
12. 効能又は効果追加、 用法及び用量変更追 加等の年月日及びそ の内容	該当しない								
13. 再審査結果、再評価 結果公表年月日及び その内容	該当しない								
14. 再審査期間	8年間（2016年9月28日～2024年9月27日）								
15. 投薬期間制限医薬品 に関する情報	該当しない								
16. 各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="512 1684 740 1765">販売名</th> <th data-bbox="740 1684 938 1765">HOT 番号 (9桁)</th> <th data-bbox="938 1684 1197 1765">厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード</th> <th data-bbox="1197 1684 1431 1765">レセプト電算 コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="512 1765 740 1848">オビドレル皮下注 シリンジ 250μg</td> <td data-bbox="740 1765 938 1848">125156201</td> <td data-bbox="938 1765 1197 1848">2413406G1020</td> <td data-bbox="1197 1765 1431 1848">622515601</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	HOT 番号 (9桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード	オビドレル皮下注 シリンジ 250 μ g	125156201	2413406G1020	622515601
販売名	HOT 番号 (9桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード						
オビドレル皮下注 シリンジ 250 μ g	125156201	2413406G1020	622515601						
17. 保険給付上の注意	〈生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化〉 保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）								

XI : 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (human chorionic gonadotropin、hCG)
- 2) 社内資料：国内第Ⅲ相試験 (2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2.6、2.7.3.2.1)
- 3) Ikenaga H, et al.: *Reprod Med Biol.* 2017; 16(1): 45-51.
- 4) 社内資料：海外第Ⅲ相試験[8209]
- 5) The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group: 2000 Jul;15(7):1446-51.
- 6) 日本生殖医学会編：生殖医療の必修知識，杏林社，2014； p.155-9.
- 7) 日本生殖医学会編：生殖医療ガイドブック 2010，金原出版，2010； p.187-9.
- 8) The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.: *Fertil Steril.* 2008; 90(5 Suppl): S7-12.
- 9) Report of a WHO Scientific Group.: WHO Technical Report Series. 1973; No.514.
- 10) 社内資料：国内第Ⅰ相試験 (2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2.5)
- 11) 社内資料：海外第Ⅰ相試験 (2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2.3、2.7.2.2.1)
- 12) 社内資料：海外第Ⅰ相試験[7013]
- 13) 社内資料：海外第Ⅰ相試験[7014]
- 14) 社内資料：海外第Ⅰ相試験[23286]
- 15) Driscoll GL, et al.: *Hum Rprod.* 2000; 15(6): 1305-10.
- 16) The International Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Study Group: *Fertil Steril.* 2001 Jun; 75(6): 1111-8.
- 17) Ganong WF.: *Review of medical physiology* 12th ed. Appleton & Lange. 1985; p.345-80.
- 18) Pierce JG, et al.: *Annu Rev Biochem.* 1981; 50: 465-95.
- 19) Choi J, et al.: *Mol Cell Endocrinol.* 2014; 383(1-2): 203-13.
- 20) 社内資料：R-hCG-hCG Receptor Binding Affinity. (2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1.1)
- 21) 社内資料：R-hCG as an Ovulatory Stimulus : Dose Ranging Studies in Animals. (2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.2.1)
- 22) Birken S, et al.: *Mol Cell Endocrinol.* 1996; 125(1-2): 121-31.
- 23) The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.: *Fertil Steril.* 2008 ; 90(5 Suppl): S188-93.
- 24) A Umranikar., et al.: *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Oct; 170(2): 299-304.
- 25) Parazzini F., et al.: *Gynecol Oncol.* 1998 Mar; 68(3): 226-8.
- 26) Burkman R.T., et al.: *Fertil Steril.* 2003 Apr; 79(4): 844-51.

XI : 文献

1. 引用文献 (つづき)

- 27) Jensen A., et al.: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 Jul; 16(7): 1400-7.
- 28) Rupinder K.R., et al.: Med J Malaysia. 2006 Mar; 61(1): 132-7.
- 29) Zhu JL, et al.: BMJ. 2006; 333(7570): 679.
- 30) Kalra SK, et al.: Semin Reprod Med. 2008; 26(5): 423-35.
- 31) Dudás I, et al.: The Open Drug Safety Journal. 2011; 2: 39-46.
- 32) 社内資料: ヒト卵巣癌細胞株を用いた *in viro* 試験 [7437]
- 33) 社内資料: 麻酔ラットでの安全性薬理試験 [6755]
- 34) 社内資料: 麻酔ビーグル犬での安全性薬理試験 [18/942068]
- 35) 社内資料: ラット単回静脈内及び皮下投与毒性試験 [930383]
- 36) 社内資料: カニクイザル単回静脈内及び皮下投与毒性試験 [930386]
- 37) 社内資料: ラット1ヵ月間反復投与毒性試験 (皮下投与) [930384]
- 38) 社内資料: ラット1ヵ月間反復投与毒性試験 (静脈内投与) [930385]
- 39) 社内資料: カニクイザル1ヵ月間反復投与毒性試験 (皮下投与) [930387]
- 40) 社内資料: カニクイザル1ヵ月間反復投与毒性試験 (静脈内投与) [930388]
- 41) 社内資料: 復帰突然変異試験 [930389]
- 42) 社内資料: 遺伝子突然変異試験 [930390]
- 43) 社内資料: 染色体異常試験 [930392]
- 44) 社内資料: 小核試験 [930391]
- 45) 社内資料: 局所刺激性試験 [RA9580]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII : 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2000年に米国で、次いで2001年には欧州で承認され、2015年11月現在、世界106カ国で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

○視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵における排卵誘発及び黄体化

○生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化

6. 用法及び用量

コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）として250 μ gを単回皮下投与する。

<参考：欧州、米国で承認されている効能又は効果、用法及び用量>
(2020年10月現在)

	欧州	米国
販売名	Ovitrelle 250 micrograms/0.5mL pre-filled syringe Ovitrelle 250 micrograms/0.5mL prefilled pen	Ovidrel® PreFilled Syringe (choriogonadotropin alfa injection)
会社名	Merck Serono Europe LTD.	EMD Serono, Inc.
承認年月	2001年2月	2000年9月
剤形	プレフィル用シリンジにあらかじめ充填された注射剤 無色～微黄色の澄明な液	Ovidrel PreFilled Syringe は、皮下投与（SC）用の無菌液剤である。
含量	1シリンジ0.5mL中にコリオゴナドトロピンアルファ*250 μ g（約6,500IU）を含有する。 *チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた遺伝子組換えDNA技術により製造された遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（r-hCG）	1本につき、0.5mL中のコリオゴナドトロピンアルファ250 μ gが投与されるようコリオゴナドトロピンアルファ257.5 μ gを含有する。
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> 体外受精（IVF）などの生殖補助医療における過排卵誘発：Ovitrelle は、卵胞発育刺激後の卵胞の最終成熟及び黄体化を誘起する。 無排卵及び希発排卵女性における排卵誘発：Ovitrelle は、無排卵又は希発排卵の成人女性において卵胞発育刺激後の排卵及び黄体化を誘起する。 	Ovidrel PreFilled Syringe（注射用コリオゴナドトロピンアルファ）は、体外受精や胚移植などの生殖補助医療（ART）プログラムの一環として、下垂体の脱感作及び卵胞刺激ホルモンによる適切な前治療を受けた不妊女性に対する卵胞の最終成熟及び黄体化の誘発を適応とする。また、Ovidrel PreFilled Syringe は、無排卵の不妊（原発性卵巣不全による不妊ではなく、機能性不妊）患者に対する排卵誘発（OI）及び妊娠も適応とする。

XII : 参考資料

1. 主な外国での発売状況
(つづき)

	欧州	米国
用法及び 用量	<p>本剤の用量は1回につき最大 250 μg とする。用法は以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVF などの生殖補助医療施行前の過排卵誘発には、卵胞刺激ホルモン (FSH) 又はヒト下垂体性腺刺激ホルモン (hMG) の最終投与時、すなわち、卵胞の十分な発育が確認された時点から 24~48 時間後に本剤 1 シリンジ (250 μg) を投与する。 • 無排卵及び希発排卵女性における排卵誘発には、卵胞の十分な発育が確認された時点から 24~48 時間後に本剤 1 シリンジ (250 μg) を投与する。患者に対し、本剤投与の当日及び翌日に性交渉を行うように指導する。 	<p>皮下投与専用</p> <p>生殖補助医療 (ART) を受ける不妊女性 卵胞刺激ホルモン製剤の最終投与の翌日に Ovidrel PreFilled Syringe 250 μg を投与する。血清中 E_2 濃度及び陰超音波検査により十分な卵胞の発育が確認されるまで、Ovidrel PreFilled Syringe を投与しないこと。臨床的に問題となる卵巣腫大や E_2 の過剰産生に示される過剰な卵巣反応が認められる場合には、投与を控えること。</p> <p>排卵誘発 (OI) を受ける不妊女性 血清中 E_2 濃度及び陰超音波検査により十分な卵胞の発育が確認されるまで、Ovidrel PreFilled Syringe を投与しないこと。 卵胞刺激ホルモン製剤の最終投与の翌日に Ovidrel PreFilled Syringe 250 μg を投与する。 複数卵胞の発育、臨床的に問題となる卵巣腫大や E_2 の過剰産生に示される過剰な卵巣反応が認められる場合には、Ovidrel PreFilled Syringe の投与を控えること。</p>

XII : 参考資料

2. 海外における臨床支援 情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA の添付文書、欧州の SPC、オーストラリア分類とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

設定されていない

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤の妊娠中の投与に関する臨床データはない。 [2.6 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行に関するデータはない。

米国の添付文書 (2018 年 6 月改訂)

Pregnancy: Intrauterine death and impaired parturition were observed in pregnant rats given a dose of urinary-hCG (500 IU) equivalent to three times the maximum human dose of 10,000 USP, based on body surface area.

Nursing Mothers: It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised if hCG is administered to a nursing woman.

欧州の SPC (pre-filled syringe : 2018 年 10 月改訂、prefilled pen : 2018 年 10 月改訂)

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is no indication for the use of Ovitrelle during pregnancy. No clinical data on exposed pregnancies are available. No reproduction studies with choriogonadotropin alfa in animals were performed. The potential risk for humans is unknown.

Breast-feeding

Ovitrelle is not indicated during breastfeeding. There are no data on the excretion of choriogonadotropin alfa in milk.

Fertility

Ovitrelle is indicated for use in infertility.

XII : 参考資料

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B3 (2020年9月)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use
in pregnancy

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等への投与に関する情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州のSPCとは異なる。

9.7 小児等

設定されていない

出典	記載内容
米国の添付文書 (2010年6月)	Pediatric Patients Safety and effectiveness in pediatric patients has not been established.
欧州のSPC (pre-filled syringe : 2018年10月、prefilled pen : 2018年10月)	<i>Paediatric population</i> There is no relevant use of Ovitrelle in the paediatric population.

XIII：備考

その他の関連資料

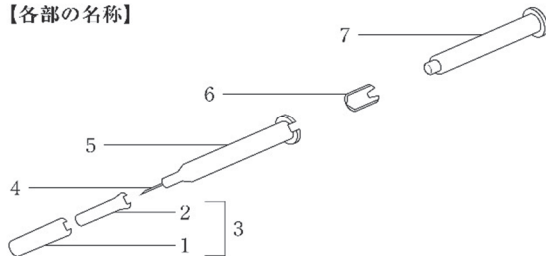
取扱説明書

遺伝子組換えヒト絨毛性腺刺激ホルモン製剤

オビドレル® 皮下注シリンジ 250 μ g Ovidrel® Syringe 250 μ g

本剤をご使用前に必ずこの取扱説明書を最後までよくお読みになり、主治医の指示に従って、正しくご使用ください。また、ご使用にあたり不明瞭な点がある場合には、主治医もしくは薬剤師に確認してください。本書はいつでもご覧いただけるよう、大切に保管してください。この薬はあなた個人用に処方されたものです。絶対に他の人に渡したり他の人と共用しないでください。

【各部の名称】



- | | |
|---------------------------|------------------|
| 1. 保護キャップ | 4. 注射針 |
| 2. ニードルキャップ | 5. バレル |
| 3. ニードルシールド
(以下、針キャップ) | 6. プランジャーstopper |
| | 7. プランジャーロッド |

【使用上の注意】

- ・ 落としたりして衝撃を与えないでください。
- ・ 薬液に濁りや着色がみられる場合は、使用せず、すみやかに主治医に連絡をし、指示を仰いでください。
- ・ 分解・改造はしないでください。分解すると使用できなくなります。
- ・ 本剤の破損（注射針の変形等を含む）やその他の異常にお気づきの時は、ただちに使用を中止し、すみやかに主治医に連絡をし、指示を仰いでください。

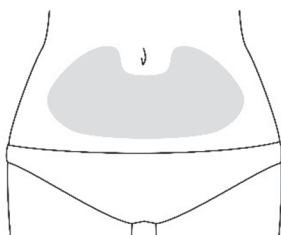
【注射の手順】

準備するもの

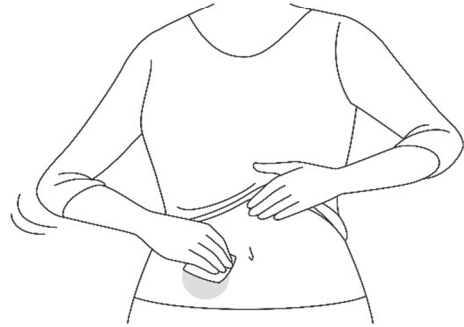
オビドレル皮下注シリンジ250 μ g（以下、シリンジ）、消毒用アルコール綿、シリンジ廃棄容器を、あらかじめ清潔な場所に並べておきます。

皮下注射の準備

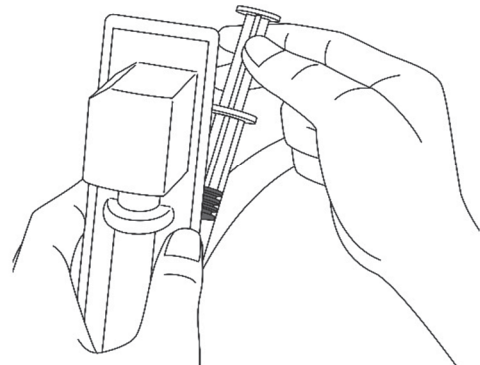
- ①注射の準備を行う前に、必ず手を洗ってください。手やご使用になる器具を清潔にしておく事が重要です。
- ②注射する部位を決めます。へそのまわりを避け、下腹部の皮下脂肪でつかみやすい箇所を選んでください。



- ③注射部位を消毒用アルコール綿で消毒し、乾くまで待ってください。



- ④包装からシリンジを取り出してください。



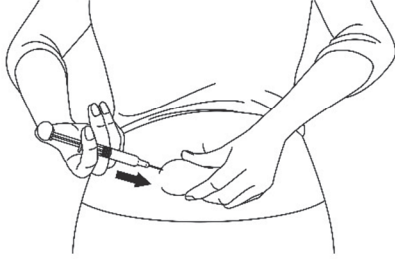
1. 針キャップを外す際、注射針が針キャップに触れると、注射針の変形（曲がり、折れ等）の原因になる可能性があります。注射針を上に向けた状態で、シリンジ本体を持ち、シリンジから針キャップを注射針が曲がらないようにまっすぐ慎重に外してください。
2. 手や他のものが注射針に触れないように、注射針を衛生的に保ってください。



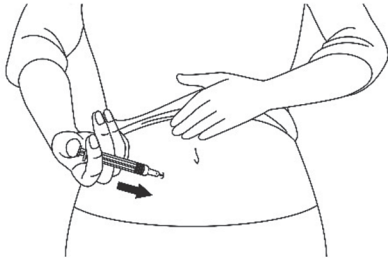
XIII：備考

皮下注射の方法

⑤片手にシリンジを持ち、もう片方の手でしっかりと注射部位の周囲の皮下脂肪をつかみます。注射する場所に対し、およそ45～90度の角度で針を奥まで皮膚に刺します。シリンジの中に血液が入ってきた場合には、針を皮膚から抜かず、少しだけ戻して針先の位置を変えてください。



⑥皮下脂肪をつかんでいた手を離し、ゆっくりと一定の速さですべての薬液が注入されるまでプランジャーロッドを押します。終わったらゆっくりと注射針を抜いてください。

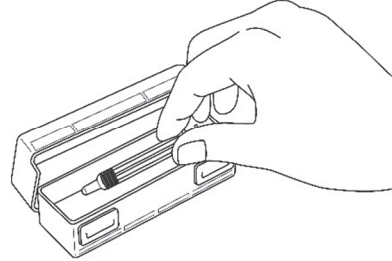


⑦注射した部位を消毒用アルコール綿で軽く押さえてください。数分たっても出血がとまらないようであれば、新しい消毒用アルコール綿に換え、絆創膏で覆ってください。



【廃棄方法】

注射が終わったら、使用済みのシリンジを、主治医の指示に従って安全な容器に入れて廃棄してください。この際、一旦外した針キャップを針に再装着しないでください。また、一度使用したものは再利用しないでください。



【保管方法】

- 光の影響を防ぐため、本剤は外箱に入れて保管してください。
- 使用前のオビドレル皮下注シリンジは、2～8℃（冷蔵庫の中）で保管してください。なお、使用期限内であれば、再冷蔵せず25℃以下で30日間保存可能です。ただし、この期間（30日間）内に使用しなかった場合は廃棄してください。

注意：

本剤はお子さんの手が届かないところに保管してください。

【お問い合わせ先】

メルクバイオフーマ株式会社 (www.merckgroup.com/jp-ja)
メディカル・インフォメーション

☎ 0120-870-088

2/2

受付時間：9:00～17:30（土、日、祝日、当社休日を除く）

JP-HCG-00001

The Merck logo is displayed in a bold, black, sans-serif font. The letters are thick and closely spaced, with a distinctive design where the 'M' and 'E' have a slightly irregular, blocky appearance.

メルクバイオフーマ株式会社

〒153-8926 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー
メディカル・インフォメーション TEL0120-870-088 (フリーダイヤル)