2023年3月改訂（第7版）　　日本標準商品分類番号　872413

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

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）
生物由来製品、処方箋医薬品注）

オビドレル® 皮下注シリンジ 250μg

Ovidrel® Syringe for subcutaneous injection 250μg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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250μg：1本中 コリオゴナドトロピン　アルファ（遺伝子組換え）250μg
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・ 販売開始年月日	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※1、2022年4月1日※2 ※1：〈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〉 ※2：〈生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化〉 販売開始年月日：2017年3月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：メルクバイオファーマ株式会社 供給元：Merk Serono S.A.（スイス）
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	メルクバイオファーマ株式会社 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2023年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

当社の医療用医薬品に関する、Q&A及び、添付文書・インタビューフォームは、各社の情報を横断的に検索できる、企業横断ホームページ検索プラットフォーム「PhindMI」にて検索ができます。
https://www.phindmi.com/FAQ/

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2.　IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3.　IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ：概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
(1) 承認条件 2
(2) 流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 3

Ⅱ：名称に関する項目 4
1. 販売名 4
(1) 和名 4
(2) 洋名 4
(3) 名称の由来 4
2. 一般名 4
(1) 和名（命名法） 4
(2) 洋名（命名法） 4
(3) ステム（stem） 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 5
5. 化学名（命名法）又は本質 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 5

Ⅲ：有効成分に関する項目 6
1. 物理化学的性質 6
(1) 外観・性状 6
(2) 溶解性 6
(3) 吸湿性 6
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 6
(5) 酸塩基解離定数 6
(6) 分配係数 6
(7) その他の主な示性値 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6

Ⅳ：製剤に関する項目 7
1. 剤形 7
(1) 剤形の区別 7
(2) 製剤の外観及び性状 7
(3) 識別コード 7
(4) 製剤の物性 7
(5) その他 7
2. 製剤の組成 7
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 7
(2) 電解質等の濃度 8
(3) 熱量 8
3. 添付溶解液の組成及び容量 8
4. 力価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 8
10. 容器・包装 9
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 9
(2) 包装 9
(3) 予備容量 9
(4) 容器の材質 9
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

Ⅴ：治療に関する項目 10
1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 11
3. 用法及び用量 12
(1) 用法及び用量の解説 12
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 12
4. 用法及び用量に関連する注意 13
5. 臨床成績 13
(1) 臨床データパッケージ 13
(2) 臨床薬理試験 14
(3) 用量反応探索試験 15
(4) 検証的試験 15
(5) 患者・病態別試験 24
(6) 治療的使用 24
(7) その他 24

Ⅵ：薬効薬理に関する項目 25
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 25
2. 薬理作用 25
(1) 作用部位・作用機序 25
(2) 薬効を裏付ける試験成績 26
(3) 作用発現時間・持続時間 26

Ⅶ：薬物動態に関する項目 27
1. 血中濃度の推移 27
(1) 治療上有効な血中濃度 27
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 27
(3) 中毒域 27
(4) 食事・併用薬の影響 27
2. 薬物速度論的パラメータ 28
(1) 解析方法 28
(2) 吸収速度定数 28
(3) 消失速度定数 28
(4) クリアランス 28
(5) 分布容積 28
(6) その他 28
3. 母集団（ポピュレーション）解析 28
(1) 解析方法 28
(2) パラメータ変動要因 28
4. 吸収 28
5. 分布 29
(1) 血液－脳関門通過性 29
(2) 血液－胎盤関門通過性 29
(3) 乳汁への移行性 29
(4) 髄液への移行性 29
(5) その他の組織への移行性 29
(6) 血漿蛋白結合率 29
6. 代謝 29
(1) 代謝部位及び代謝経路 29
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 29
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 29
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 29
7. 排泄 29
8. トランスポーターに関する情報 30
9. 透析等による除去率 30
10. 特定の背景を有する患者 30
11. その他 30

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目 31
1. 警告内容とその理由 31
2. 禁忌内容とその理由 31
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 33
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 33
5. 重要な基本的注意とその理由 34
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 36
(1) 合併症・既往歴等のある患者 36
(2) 腎機能障害患者 36
(3) 肝機能障害患者 36
(4) 生殖能を有する者 36
(5) 妊婦 37
(6) 授乳婦 37
(7) 小児等 37
(8) 高齢者 37
7. 相互作用 37
(1) 併用禁忌とその理由 37
(2) 併用注意とその理由 37
8. 副作用 38
(1) 重大な副作用と初期症状 38
(2) その他の副作用 39
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 40
10. 過量投与 40
11. 適用上の注意 41
12. その他の注意 41
(1) 臨床使用に基づく情報 41
(2) 非臨床試験に基づく情報 42

Ⅸ：非臨床試験に関する項目 43
1. 薬理試験 43
(1) 薬効薬理試験 43
(2) 安全性薬理試験 43
(3) その他の薬理試験 43
2. 毒性試験 44
(1) 単回投与毒性試験 44
(2) 反復投与毒性試験 44
(3) 遺伝毒性試験 44
(4) がん原性試験 45
(5) 生殖発生毒性試験 45
(6) 局所刺激性試験 45
(7) その他の特殊毒性 45

Ⅹ：管理的事項に関する項目 46
1. 規制区分 46
2. 有効期間 46
3. 包装状態での貯法 46
4. 取扱い上の注意 46
5. 患者向け資材 46
6. 同一成分・同効薬 46
7. 国際誕生年月日 46
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 46
9. 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 47
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 47
11. 再審査期間 47
12. 投薬期間制限に関する情報 47
13. 各種コード 47
14. 保険給付上の注意 47

Ⅺ：文献 48
1. 引用文献 48
2. その他の参考文献 49

Ⅻ：参考資料 50
1. 主な外国での発売状況 50
2. 海外における臨床支援情報 51

ⅩⅢ：備考 54
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 54
(1) 粉砕 54
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性 54
2. その他の関連資料 54

略語表

略語/用語	英語	日本語
17-OHP	17-hydroxyprogesterone	17-ヒドロキシプロゲステロン
AC	Adenylate Cyclase	アデニル酸シクラーゼ
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
ART	Assisted Reproductive Technology	生殖補助医療
ATP	Adenosine Triphosphate	アデノシン三リン酸
$AUC_{0-\infty}$	Area under the Curve Extrapolated to Infinity	無限大時間まで外挿した血中濃度時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index	体格指数
cAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate	環状アデノシン一リン酸
CI	Confidence Interval	信頼区間
C_{max}	Maximum Drug Concentration	濃度推移における最高濃度
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
ECG	Electro Cardiograph	心電図
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase	細胞外シグナル制御キナーゼ
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
HGPRT	Hypoxanthine-Guanine PhosphoribosylTrans-ferase	ヒポキサンチン・グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
17-OHP	17-hydroxyprogesterone	17-ヒドロキシプロゲステロン
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
IM	Intramuscular	筋肉内投与
ITT	Intention-to-treat	治療を意図した
IU	International Unit	国際単位
IVF	*In Vitro* Fertilization	体外受精
IVF-ET	*In Vitro* Fertilization-Embryo Transfer	体外受精・胚移植
J-ART	Japanese Adverse Drug Reaction Terminology	医薬品副作用用語集
LH	Luteinizing Hormone	黄体化ホルモン
LHCGR	LH/hCG Receptor	LH/hCG 受容体
JP	Japanese Pharmacopoeia	日本薬局方
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
PKA	Protein Kinase A	プロテインキナーゼ A
PN	Pronucleus	前核
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

略語/用語	英語	日本語
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	皮下投与
SD	Standard Deviation	標準偏差
SE	Standard Error	標準誤差
SEM	Standard Error of the Mean	平均値の標準誤差
$t_{1/2}$	Elimination Terminal Half-Life	消失半減期
t_{max}	Time to Maximum Serum Concentration	最高血清中濃度到達時間
TVUS	Trans-Vaginal Ultrasound	経腟超音波検査
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250μg（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蛋白ホルモンであり[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蛋白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持つ。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、供給することができる等の利点があり、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－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－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ヵ国で承認されている。

2. 製品の治療学的特性

(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－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-2.製剤の組成」及び「Ⅴ-1.効能又は効果」の項参照）

(2)〈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〉について、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。
（「Ⅴ-2.効能又は効果に関連する注意」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ヵ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-5-（4）-1）有効性検証試験」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現れることがある。

（「Ⅴ-5-（4）-1）有効性検証試験」及び「Ⅷ-8.副作用」の項参照）

(6) 本剤を用いた不妊治療により、脳梗塞、肺塞栓を含む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）

3. 製品の製剤学的特性

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-1.剤形」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	「Ⅰ．6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

21.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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・卵巣過剰刺激症候群（OHSS)及びその合併症 ・血栓塞栓症 ・アレルギー/過敏症反応	・先天異常 ・生殖器系癌（乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌） ・多胎妊娠	該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
・使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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 250μg

(2) 洋名

Ovidrel® Syringe for subcutaneous injection 250μg

(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（stem）

不明

3. 構造式又は示性式

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 N-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）。

αサブユニットのアミノ酸配列

				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	*Asn*	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	*Asn*	His	Thr	Ala	Cys	His	Cys	Ser	Thr	Cys	Tyr	Tyr	His
Lys	Ser													

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 N-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 O-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	*Asn*	Ala	Thr
				20					25					30
Leu	Ala	Val	Glu	Lys	Glu	Gly	Cys	Pro	Val	Cys	Ile	Thr	Val	*Asn*
				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
Ser	Lys	Ala	Pro	Pro	Pro	*Ser*	Leu	Pro	Ser	Pro	*Ser*	Arg	Leu	Pro
				140					145					
Gly	Pro	*Ser*	Asp	Thr	Pro	Ile	Leu	Pro	Gln					

4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{1105}H_{1750}N_{318}O_{337}S_{26}$（蛋白質部分（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 の蛋白質部分全体の分子量は 25,715.34 である。

5. 化学名（命名法）又は本質

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蛋白質である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験薬番号：MSJ-0011

略号：r-hCG

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 ヵ月	ポリプロピレン製ボトル	実施した試験項目において、全て規格内であった。
加速試験	5±3℃	6 ヵ月		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、その他の全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、蛋白質量、生物活性

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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

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

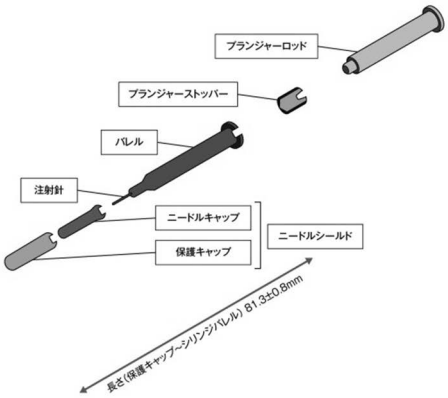
(1) 剤形の区別

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（コンビネーション製品））

(2) 製剤の外観及び性状

性状：無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液

外観：



寸法及び色は現物と異なる

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.7～7.3

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

	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）	250μg
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

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。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体、酸化体等

6. 製剤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	5±3℃	24 ヵ月	市販製剤の保存容器	実施した試験項目において、全て規格内であった。
加速試験	25±2℃、60±5%RH	6 ヵ月		
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、蛋白質量、L-メチオニン含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

250μg：1シリンジ（ガラスシリンジ／ステンレス注射針）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

シリンジバレル：ガラス
注射針（29G½（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
プランジャーストッパー：ブロモブチル
プランジャーロッド：プラスチック

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

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。

Ⅴ：治療に関する項目

1. 効能又は効果

〇視床下部－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

〇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－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－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 250μg 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%信頼区間の下限値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		250μg SC	5,000IU IM	250μg SC	5,000IU SC
排卵率	P_4≧5ng/mL	100%（54/54）	100%（27/27）		
		群間差の両側 95%信頼区間：0（-7.8,12.8）			
	P_4≧9.4ng/mL	96.3%（52/54）	88.9%（24/27）	95.3%（81/85） 91.9%（91/99）*	88.0%（81/92） 85.9%（85/99）*
		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） 22.2%（22/99）*	30.4%（28/92） 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 日目の来院の経腟超音波検査で胎嚢を確認

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、不妊原因に関わらず、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－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 250μg 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

<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="2"></td><td colspan="2">海外第Ⅲ相試験 [5)]</td></tr>
<tr><td>本剤群</td><td>u-hCG 製剤群</td></tr>
<tr><td colspan="2">評価対象例数（PPS）</td><td>88 例</td><td>84 例</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与量</td><td>250μg SC</td><td>5,000IU SC</td></tr>
<tr><td rowspan="4">採卵数</td><td rowspan="2">PPS</td><td>11.6±6.5
（平均値±SD）</td><td>10.6±5.9
（平均値±SD）</td></tr>
<tr><td colspan="2">推定群間差（SE）の両側 90%信頼区間：
0.337±0.712（-0.841,1.515）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">FAS</td><td>11.4±6.5
（平均値±SD）</td><td>10.7±6.1
（平均値±SD）</td></tr>
<tr><td colspan="2">推定群間差（SE）の両側 90%信頼区間：
-0.011±0.722（-1.206,1.183）</td></tr>
<tr><td colspan="2">臨床的妊娠率
PPS
FAS</td><td>
35.2%（31/88）
33.0%（32/97）</td><td>
26.2%（22/84）
24.7%（23/93）</td></tr>
</table>

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

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

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 250μg 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 P_4 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 250μg 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)]。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

超音波検査や必要に応じた血清エストラジオール濃度の測定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；E_2)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

5. 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：250μg 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：250μg 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）

Phase	試験番号	試験デザイン	用法・用量	目的	対象
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：250μg（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：250μg 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：250μg 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：250μg 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：250μg 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。

(2) 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250μg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。

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。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①排卵誘発

＜国内第Ⅲ相試験＞ [EMR701173_002][2),3)]

目的	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た日本人女性を対象として、本剤250μg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－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	・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/m^2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-ヒドロキシプロゲステロン（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－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P_4値及び可能であれば、基礎体温表及び/又は経腟超音波検査（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P_4値を周期に合わせた適切な時点に2回測定し、血清中P_4値5ng/mL未満であること。
主な除外基準	・視床下部－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。
試験方法	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。 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E_2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。 治験薬は、r-hFSH最終投与後32時間以内に投与した。 本剤：250μg単回皮下投与 u-hCG製剤：5,000IU単回筋肉内投与
主要評価項目	治験薬投与前の血清中P_4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P_4値5ng/mL以上を排卵と定義した場合の排卵率※ ※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P_4値を問わず、排卵したとみなす。
副次評価項目	＜有効性評価項目＞ ・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

＜安全性評価項目＞
・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
※排卵率に関しては主要評価項目の項参照。

結果

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、全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。
※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。

主要評価項目
＜有効性＞
黄体期中期の血清中 P_4 値が 5ng/mL 以上の患者の排卵率
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）。

黄体期中期の血清中 P_4 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]	54（100.0%）	27（100.0%）	
(排卵率の 95%CI)[c]	(93.4,100.0)	(87.2,100.0)	
排卵率の差			0.0%
95%CI[d]			(-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、P_4＝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 P_4 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 P_4 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 P_4 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。

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、P_4＝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 P_4 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別では、「生殖系及び乳房障害」（本剤群 22.2%、u-hCG 製剤群 14.8%）並びに「一般・全身障害及び投与部位の状態」（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）

＜海外第Ⅲ相試験＞ [8209][4),16)]＜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	・不妊症の患者 ・年齢が 20～38 歳 ・BMI が 18～35kg/m^2 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、P_4 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 ヵ月以内の TSH が正常範囲内（0.3～4.1μIU/mL 若しくは 0.4～4.0μIU/mL、又は遊離 T_4 値が正常値）、FSH 値が 3mIU/mL 以上 12mIU/mL 以下、P_4 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 20.0μmol/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 ヵ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	・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	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。E_2 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。 本剤：250μg 単回皮下投与 u-hCG 製剤：5,000IU 単回皮下投与
主要評価項目	黄体期中期の血清中 P_4 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 ※排卵の有無は、hCG を投与し、かつ hCG 投与前の P_4 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 P_4 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 P_4 値が 30nmol/L 以上か否かに関わらず、治療成功（排卵あり）と判定した。
副次評価項目	<u>有効性評価項目</u> ・hCG 投与後 5～10 日目の 2 時点の平均黄体期血清中 P_4 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 P_4 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、E_2） ・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 <u>安全性評価項目</u> ・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

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。

主要評価項目

＜有効性＞

PPS：

PPS の排卵率は 91.5%であった。本剤群の排卵率は 95.3%（81/85 例）、u-hCG 製剤群の排卵率は 88.0%（81/92 例）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）。このことからも、非劣性が確認された。

FAS：

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）。このことからも、非劣性が確認された。

副次評価項目

＜有効性＞

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）。

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。

＜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。これら患者には全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。
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）。

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	・不妊症の患者 ・年齢が 20～38 歳 ・BMI が 30kg/m^2 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 ヵ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	・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	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、E_2 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。 本剤：250μg 単回皮下投与 u-hCG 製剤：5,000IU 単回皮下投与
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	＜有効性評価項目＞ 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、経腟採卵日、胚移植日及び hCG 投与後 6～7 日目の血清中 P_4 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 ＜安全性評価項目＞ 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
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。 <u>主要評価項目</u> ＜有効性＞ <u>PPS：</u> 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

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）	13（14.0）
双胎	n（%）	8（ 8.2）	8（ 8.6）
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

＜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。
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 例全てが抗 hCG 抗体陰性であった。

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査（実施中）

目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集し、適正使用情報を把握する。
調査方法	中央登録、連続調査方式
調査予定症例数	320 例（安全性解析対象症例として） ・「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」として 180 例（安全性解析対象症例として 150 例） ・「生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化」として 180 例（安全性解析対象症例として 150 例） ・「在宅自己注射」として 30 例（安全性解析対象症例として 20 例）
調査期間	2017 年 9 月より 2020 年 3 月まで（2 年 6 ヵ月）

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ：薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

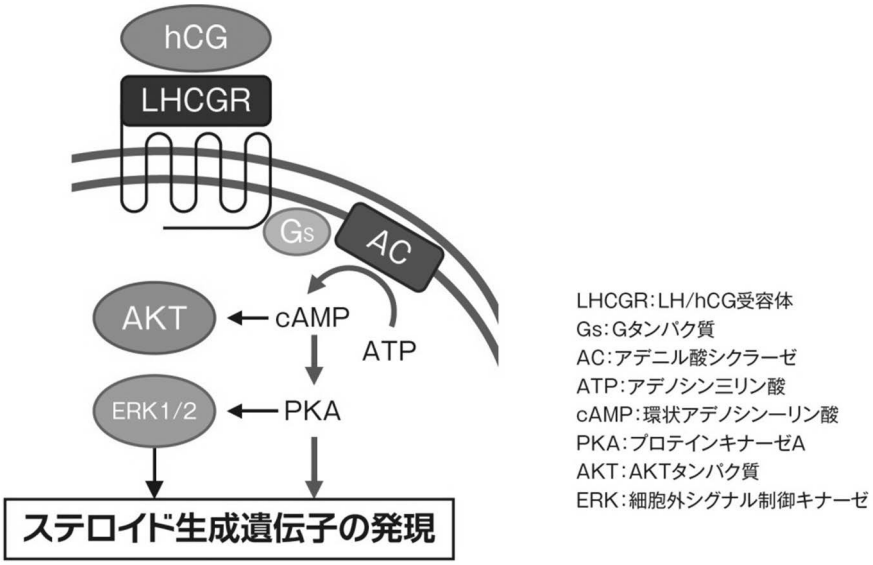
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用機序

hCG は早ければ受胎 6 日後に栄養芽細胞によって産生される水溶性の糖蛋白ホルモンで、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蛋白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一リン酸に変換する。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一リン酸により活性化され、コレステロールをプレグネノロンに変換し、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

(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 ライディッ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 ライディッ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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

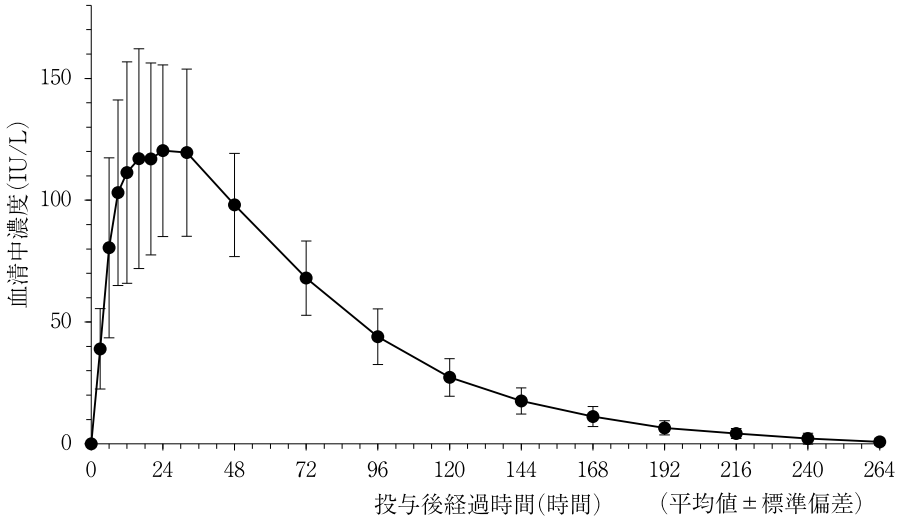
単回投与

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 250μg を単回皮下投与した際、C_{max}は 132.2±44.8IU/L、$AUC_{0-\infty}$は 10,498±2,335IU・h/L、半減期は 35.6±5.4 時間であった（平均値±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 250μg を単回皮下投与（n＝12）
C_{max}（IU/L）	132.2±44.8
t_{max}[a]（h）	22.0（12-48）
$AUC_{0-\infty}$（IU・h/L）	10,498±2,335
$t_{1/2}$（h）	35.6±5.4

平均値±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 250μg 単回皮下投与後の血清中 hCG 濃度推移

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) 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250μg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]。

(5) 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250μg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]。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

・バイオアベイラビリティ＜外国人データ＞[12]

絶対的生物学的利用率の推定値

47%　健康成人、2,500IU単回筋肉内投与

38%　健康成人、2,500IU単回皮下投与

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250μgを単回皮下投与する。」である。

・「Ⅶ-1-（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

5. 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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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（CYP 等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 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蛋白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、投与量による差はみられなかった[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 250μg を単回皮下投与する。」である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ：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

本剤を用いた不妊治療により、脳梗塞、肺塞栓を含む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、8.3、8.4、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。更に OHSS に伴う血液濃縮・血液凝固能の亢進による血栓症や脳梗塞等の重篤な副作用があらわれることがある。FSH 製剤による卵胞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 E_2 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、本剤投与を受けた患者の 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上、妊娠により OHSS が更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胞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。

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［症状が悪化するおそれがある。］[9.1.1、11.1.1、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）	250μg
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受けた 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。

＜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、本剤の投与を受けた 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）が報告されている。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。

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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」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. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

8.1 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。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。

8.2 本剤を用いた不妊治療により、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、以下のモニタリングを実施すること。

・一般不妊治療においては、排卵誘発に使用する薬剤投与中及び本剤投与前の超音波検査による卵巣反応

・生殖補助医療においては、調節卵巣刺激に使用する薬剤投与中及び本剤投与前の超音波検査及び血清エストラジオール濃度の測定による卵巣反応

・患者の自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）

・急激な体重増加

・超音波検査等による卵巣腫大

なお、卵巣過剰刺激症候群のリスク因子として、多嚢胞性卵巣症候群、若年、やせ、血清抗ミュラー管ホルモン高値、卵巣過剰刺激症候群の既往、血清エストラジオール高値、発育卵胞数の高値等が知られているので、卵巣過剰刺激症候群のリスク因子を有する患者への対応は慎重に行うこと。

卵巣過剰刺激症候群の徴候が認められた場合には、少なくとも 4 日間は性交を控えるように患者に指導すること。また、本剤の投与又は追加投与の延期や中止の要否を含め実施中の不妊治療の継続の可否を慎重に判断すること。卵巣過剰刺激症候群は、軽症又は中等症であっても急速に進行して重症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い、卵巣過剰刺激症候群の重症度に応じた適切な処置を行うこと。なお、卵巣過剰刺激症候群は、妊娠によって重症化し、長期化することがあることにも留意すること。[1.、8.3、9.1.1、10.2、11.1.1 参照]

8.3 患者に対しては、あらかじめ以下の点を説明すること。[1.、8.2、8.4、9.1.1、10.2、11.1.1 参照]

・卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。

・一般不妊治療においては、卵巣過剰刺激の結果として多胎妊娠の可能性があること。

8.4 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、本剤投与前に、超音波検査の結果から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。[8.3 参照]

8.5 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。

8.6 在宅自己注射を行う場合は、患者に投与法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

8.6.1 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。

8.6.2 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。

8.6.3 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。

8.6.4 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。

8.6.5 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。

＜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こと。
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 本剤を用いた不妊治療による卵巣過剰刺激症候群の発現又は重症化のリスクを最小化するために、自覚症状や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談することをあらかじめ説明することが重要である。
また、多胎妊娠に関する注意は、一般不妊治療において本剤を使用する場合に患者に説明する必要がある。

8.4 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 250μg 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

8.5 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。

8.6 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。

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患者

本剤を用いた不妊治療を女性に行う場合、本剤の投与の可否については、本剤が血栓塞栓症の発現リスクを増加させることを考慮して判断すること。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.、2.7、8.2、8.3、10.2、11.1.1、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、本剤の治療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。

9.1.2 本剤の投与により乳癌が再発するおそれがある。

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。

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。

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。

9.1.6 本剤の投与により症状が悪化するおそれがある。

(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

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]

＜解説＞

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。

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、妊婦には投与しないこと。

(6) 授乳婦

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。

＜解説＞

本剤の母乳中への移行に関するデータはない。授乳中の婦人には投与しないこと。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

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
排卵誘発及び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、遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン製剤等 [1.、8.2、8.3、9.1.1、11.1.1 参照]	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。

本剤の一般不妊治療及び生殖補助医療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。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 卵巣過剰刺激症候群（14.8%）

本剤を用いた不妊治療により、卵巣腫大、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水、胸水、呼吸困難を伴う卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあり、卵巣破裂、卵巣茎捻転、脳梗塞、肺塞栓を含む血栓塞栓症、肺水腫、腎不全等が認められることもある。本剤投与後に卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には、重症度に応じて実施中の不妊治療の継続の可否を判断するとともに、本剤の追加投与はしないこと。また、卵巣過剰刺激症候群の重症度に応じた適切な処置を行うこと。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には、入院させて適切な処置を行うこと。[1.、2.7、8.2、8.3、9.1.1、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 250μg 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 250μg 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上、妊娠により OHSS が更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。

＜参考＞

海外臨床試験においても OHSS は比較的よく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 250μg 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、250μg 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 250μg 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 250μg 投与 1 例（1.0%）でそう痒症が、ART 試験の 250μg 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。

(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。

◆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・全身障害及び投与部位の状態	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%）
生殖系及び乳房障害	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%）
皮膚及び皮下組織障害	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。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

> **14. 適用上の注意**
>
> **14.1 薬剤投与時の注意**
>
> **14.1.1** 本剤の投与は皮下注射のみとすること。
>
> **14.1.2** 下腹部に注射すること。

＜解説＞

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。

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

> **15. その他の注意**
>
> **15.1 臨床使用に基づく情報**
>
> **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)]。
>
> **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。

＜解説＞

15.1.1 生殖器官の腫瘍

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。

＜参考＞

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。

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。

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実施の有無に関わらず、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」の項参照

(2) 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］[32)]

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］[33)]

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。

3) ラット単回静脈内及び皮下投与毒性試験［930383 試験］[34)]

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。

(3) その他の薬理試験

＜*in vitro*＞［7473 試験］[35)]

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、^{3}H-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。

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][34]	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。

(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変化であった。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) 遺伝毒性試験

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）	－	*In vitro*	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。

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
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	－	*In vitro*	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（HGPRT⁻）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	－	*in vitro*	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。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

[RA9580 試験][45]

ウサギ（各群雄 6 匹）に 250μg/0.5mL の濃度の本剤を 250μg/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。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

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 250μg　生物由来製品、処方箋医薬品[注)]

注）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

有効期間：24 ヵ月

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

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。

※光の影響を防ぐため、本剤は外箱に入れて保管すること

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

取扱説明書（「ＸⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：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）

7. 国際誕生年月日

2000 年 9 月 20 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
オビドレル皮下注シリンジ 250μg	2016 年 9 月 28 日	22800AMX00686000	2017 年 2 月 15 日※1 2022 年 4 月 1 日※2	2017 年 3 月 1 日

※1　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

※2　生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

8 年（2016 年 9 月 28 日～2024 年 9 月 27 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販　売　名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
オビドレル皮下注シリンジ 250μg	2413406G1020	2413406G1020	125156201	622515601

14. 保険給付上の注意

該当しない

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. 2016 Dec; 16(1): 45-51. (PMID:29259450)
4) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 [8209]
5) The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group: Hum Reprod. 2000 Jul; 15(7): 1446-51. (PMID:10875887)
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 Committe of the American Society for Reproductive Medicine.: Fertil Steril. 2008 Nov; 90(5 Suppl): S7-12. (PMID:19007651)
9) Report of a WHO Scientific Group.: World Health Organ Tech Rep Ser. 1973; 514: 1-30. (PMID:4632594)
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 Jun; 15(6): 1305-10. (PMID:10831560)
16) The International Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Study Group: Fertil Steril. 2001 Jun; 75(6): 1111-8. (PMID:11384635)
17) Ganong WF.: Review of medical phisiology 12th ed. Appleton & Lange. 1985; p.345-80.
18) Pierce JG., et al.: Annu Rev Biochem. 1981; 50: 465-95. (PMID:6267989)
19) Choi J., et al.: Mol Cell Endocrinol. 2014 Mar; 383(1-2): 203-13. (PMID:24365330)
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 Dec; 125(1-2): 121-31. (PMID:9027350)
23) The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.: Fertil Steril. 2008 Nov; 90(5 Suppl): S188-93. (PMID:19007627)
24) A Umranikar., et al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Oct; 170(2): 299-304. (PMID: 23891391)
25) Parazzini F., et al.: Gynecol Oncol. 1998 Mar; 68(3): 226-8. (PMID:9570970)
26) Burkman R.T., et al.: Fertil Steril. 2003 Apr; 79(4): 844-51. (PMID:12749419)
27) Jensen A., et al.: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 Jul; 16(7): 1400-7. (PMID: 17585058)
28) Rupinder K.R., et al.: Med J Malaysia. 2006 Mar; 61(1): 132-7. (PMID:16708754)
29) Zhu JL., et al.: BMJ. 2006 Sep; 333(7570): 679. (PMID:16893903)
30) Kalra SK., et al.: Semin Reprod Med. 2008 Sep; 26(5): 423-35. (PMID:18825610)
31) Dudás I., et al.: The Open Drug Safety Journal. 2011; 2: 39-46.
32) 社内資料: 麻酔ラットでの安全性薬理試験 [6755]

33）社内資料：麻酔ビーグル犬での安全性薬理試験［18/942068］
34）社内資料：ラット単回静脈内及び皮下投与毒性試験［930383］
35）社内資料：ヒト卵巣癌細胞株を用いた *in vitro* 試験［7437］
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 ヵ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。
国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果
○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
○生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化

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 250μg 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＞

（2022 年 1 月現在）

	欧州	米国
販売名	Ovitrelle 250 micrograms/0.5mL prefilled syringe Ovitrelle 250 micrograms/0.5mL prefilled pen	Ovidrel® PreFilled Syringe (choriogonadotropin alfa injection)
会社名	Merck Europe B.V.	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*250μg（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 250μg が投与されるようコリオゴナドトロピンアルファ 257.5μg を含有する。
効能又は効果	・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。

	欧州	米国
用法及び用量	本剤の用量は1回につき最大250μgとする。用法は以下のとおりである。 ・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（250μg）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（ペン）（250μg）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。	***皮下投与専用*** **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 250μgを投与する。血清中E_2濃度及び腟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 Pre-Filled 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。 **排卵誘発（OI）を受ける不妊女性** 血清中E_2濃度及び腟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 250μg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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

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）

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：2021年11月、prefilled pen：2021年11月）

4.6 Fertility, pregnancy and lactation Pregnancy There is no indication for the use of Ovitrelle during pregnancy. Data on a limited number of exposed pregnancies indicate no increased risks of malformation or foeto/neonatal toxicity. No reproduction studies with choriogonadotropin alfa in animals were performed (see section 5.3). 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.

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B3（2021年4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海外情報

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 (2018 年 6 月)	**Pediatric Patients** Safety and effectiveness in pediatric patients has not been established.
欧州の SPC (pre-filled syringe:2021 年 11 月、prefilled pen : 2021 年 11 月)	*Paediatric population* There is no relevant use of Ovitrelle in the paediatric population.

ⅩⅢ：備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（1）粉砕

該当しない

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当しない

2. その他の関連資料

〇患者向け資材

・取扱説明書

医薬品情報検索サイト（社外）

PhindMI（横断的FAQ検索サイト）
https://www.phindmi.com/FAQ/

医療用医薬品 添付文書等情報検索 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

メルクバイオファーマ株式会社

〒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　TEL 0120-870-088（フリーダイヤル）

2023 年 3 月改訂
IF-HCG-202303