

審議結果報告書

平成 28 年 8 月 17 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] 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)
[申請者名] メルクセローノ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 10 月 14 日

[審議結果]

平成 28 年 8 月 4 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品に該当するとされた。

[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。

審査報告書

平成 28 年 7 月 27 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

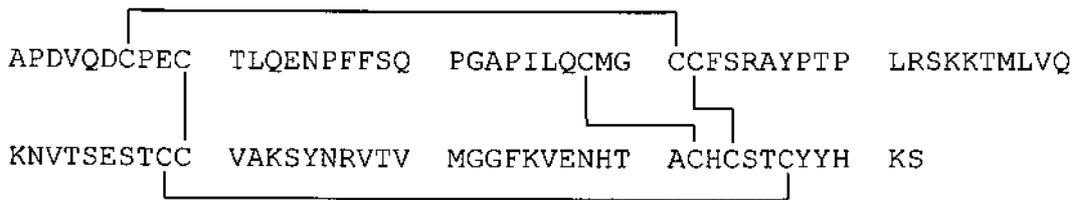
承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] オビドレル皮下注シリンジ 250 µg
- [一般名] コリオゴナドトロピン アルファ (遺伝子組換え)
- [申請者] メルクセローノ株式会社
- [申請年月日] 平成 27 年 10 月 14 日
- [剤形・含量] 1 シリンジ (0.5 mL) 中、コリオゴナドトロピン アルファ (遺伝子組換え) 250 µg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [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タンパク質 (分子量: 約 70,000) である。
Choriogonadotropin Alfa is a recombinant human chorionic gonadotropin, which is produced in Chinese hamster ovary cells. Choriogonadotropin Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 70,000) composed of an α subunit consisting of 92 amino acid residues and a β subunit consisting of 145 amino acid residues.

[構造]

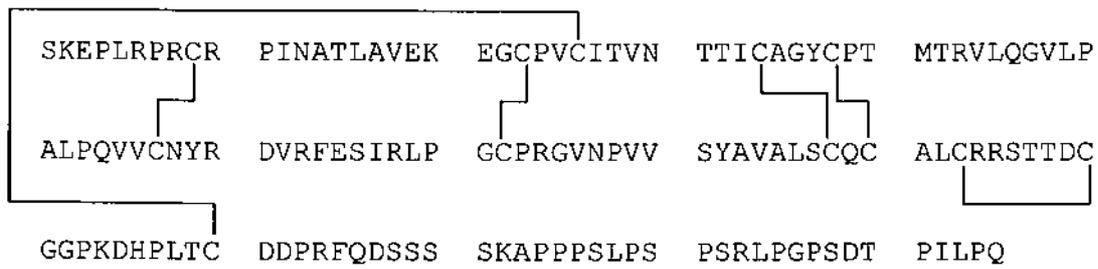
α サブユニット



ジスルフィド結合: 実線

糖鎖結合: N52、N78

βサブユニット



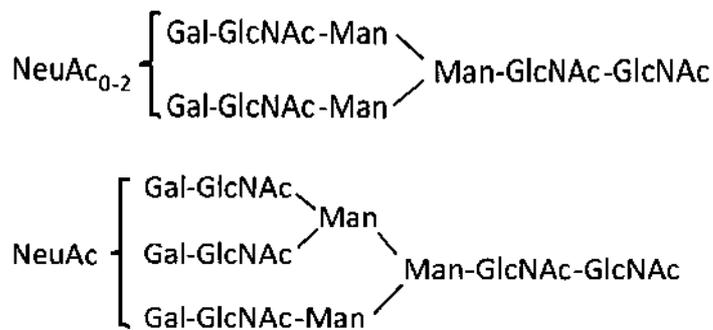
ジスルフィド結合：実線

糖鎖結合：N30、S121、S127、S132、S138

部分的糖鎖結合：N13

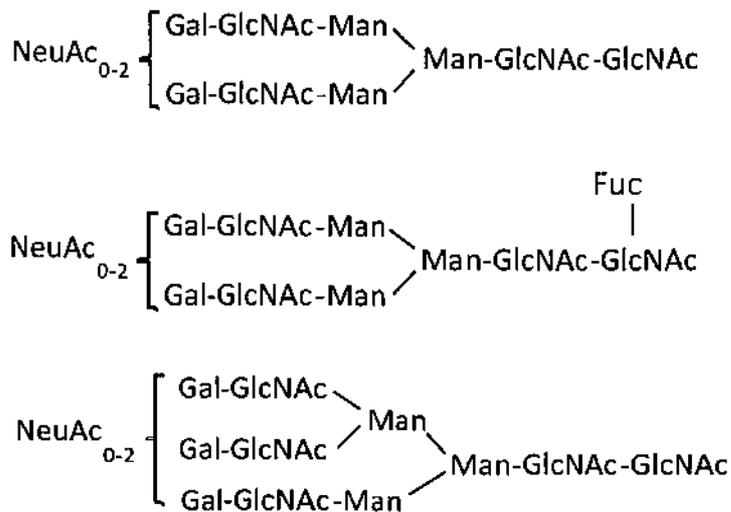
主な糖鎖の推定構造

αサブユニット：



βサブユニット：

N-結合型糖鎖



審査報告 (1)

平成 28 年 6 月 9 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] オビドレル皮下注シリンジ 250 μg
- [一般名] コリオゴナドトロピン アルファ (遺伝子組換え)
- [申請者] メルクセローノ株式会社
- [申請年月日] 平成 27 年 10 月 14 日
- [剤形・含量] 1 シリンジ (0.5 mL) 中、コリオゴナドトロピン アルファ (遺伝子組換え) 250 μg を含有する注射剤
- [申請時の効能又は効果] 排卵誘発及び黄体化
生殖補助医療における卵胞成熟と黄体化
- [申請時の用法及び用量] コリオゴナドトロピン アルファ (遺伝子組換え) として 250 μg を単回皮下投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略17
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略19
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断39
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価39

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	—	抗 hCG 抗体
AEX	Anion Exchange Chromatography	陰イオン交換クロマトグラフィー
ART	Assisted Reproductive Technology	生殖補助医療
AUC _{0-inf}	—	投与後 0 時間から無限大までの血清中 hCG 濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	—	投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血清中 hCG 濃度-時間曲線下面積

略語	英語	日本語
BA	Bioavailability	生物学的利用率
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
CAL	Cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age used for production	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限まで培養された細胞
CC	Clomiphene Citrate	クエン酸クロミフェン
CC-Gn	Clomiphene Citrate-Gonadotropin	クロミフェン-ゴナドトロピン
cDNA	complementary DNA	相補 DNA
CEX	Cation Exchange Chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	—	見かけの全身クリアランス
C _{max}	—	最高血清中 hCG 濃度
COS	Controlled Ovarian Stimulation	調節卵巣刺激
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ES-MS	Electrospray Mass Spectrometry	エレクトロスプレー質量分析
FAB-MS	Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry	高速原子衝撃質量分析
FDA	Food and Drug Administration	米国医薬食品局
FSH	Follicle Stimulating Hormone	卵胞刺激ホルモン
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
hCG	human Chorionic Gonadotropin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
HCP	Host Cell Protein	宿主細胞由来タンパク質
HED	Human Equivalent Dose	ヒト等価用量
hFSH	human FSH	ヒト卵胞刺激ホルモン
hLH	human LH	ヒト黄体化ホルモン
hMG	human Menopausal Gonadotropin	ヒト閉経期ゴナドトロピン (ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection	卵細胞質内精子注入法
IEF	Isoelectric focusing	等電点電気泳動法
IU	International Unit	国際単位
IVF-ET	<i>In vitro</i> Fertilization and Embryo Transfer	体外受精-胚移植
K _d	Dissociation constant	解離定数
LC-ES-MS	Liquid Chromatography Electrospray Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー-エレクトロスプレー質量分析
LH	Luteinizing Hormone	黄体化ホルモン
MCB	Master Cell Bank	マスターセルバンク
MLV	Murine Leukemia virus	マウス白血病ウイルス
MMV	Mouse Minute Virus	マウス微小ウイルス
Mod ITT	Modified Intention-To-Treat	EMR701173_002 試験で設定した ITT 解析対象集団
M I	Metaphase I	第一減数分裂中期
M II	Metaphase II	第二減数分裂中期
NZW ウサギ	New Zealand White rabbit	—

略語	英語	日本語
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
PCOS	Polycystic ovary syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
PFS 製剤	—	プレフィルドシリンジ製剤
PNGaseF	Peptide N Glycosidase F	グリコシダーゼ F
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
PRV	Pseudorabies virus	仮性狂犬病ウイルス
P I	Prophase I	第一減数分裂前期
Reo3	Reovirus type 3	レオウイルス 3 型
r-hCG	Recombinant-hCG	遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
r-hFSH	Recombinant-hFSH	遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン
r-hLH	Recombinant-hLH	遺伝子組換えヒト黄体化ホルモン
RIPA	Radioimmunoprecipitation assay	放射性免疫沈降法
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC	逆相高速液体クロマトグラフィー
SD ラット	Sprague-Dawley rat	—
SDS-PAGE	Sodium Dodecyl Sulfate-Polyacrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動
SEC	Size Exclusion Chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SV40	Simian Virus 40	SV40 ウイルス
$t_{1/2\alpha}$	Half-life of distribution phase	分布相における半減期
$t_{1/2\beta}$	Terminal half-life	消失相における半減期
t_{max}	Time of maximum concentration	最高濃度到達時間
u-hCG	Urinary-hCG	尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
u-hFSH	Urinary-hFSH	尿由来ヒト卵胞刺激ホルモン
V_{ss}	Volume of distribution at steady-state	定常状態における分布容積
V_z/F	—	見かけの終末相における分布容積
WB	Western Blotting	ウェスタンブロッティング
WCB	Working Cell Bank	ワーキングセルバンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	オビドレル皮下注シリンジ 250 μ g
本薬	—	コリオゴナドトロピン アルファ (遺伝子組換え)

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

生物由来原料等として、原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞株、ブタ由来トリブシン及びオーストラリア産ウシ由来胎仔血清が使用されており、これらの原材料は生物由来原料基準に適合している。また、MCB 及び WCB の調製時には 1990 年に米国産ウシより採取されたウシ胎仔血清が使用されている。

機構は、MCB 及び WCB の調製時に使用されたウシ胎仔血清について、ウシの使用部位、製造工程での原材料の希釈、製品の使用期間による安全性（曝露レベル）等から本剤による理論的な伝達性海綿状脳症の伝播リスクを評価した結果、本剤が使用される効能・効果及び用法・用量の範囲では、伝達性海綿状脳症感染の保健衛生上のリスクは回避され、安全性上の懸念はないと考える。なお、WCB の次回更新時には、その時点での生物由来原料基準適合国由来のウシ胎仔血清に切り替える予定とされている。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性外来性感染性物質による汚染は認められなかった（2.1.1 参照）。なお、未精製バルクに対する無菌試験、外来性ウイルス否定試験、マイコプラズマ試験、逆転写酵素活性試験及び長期 S⁺L⁻フォーカス形成アッセイが工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)				
	SV40	MLV	Reo 3	PRV	MMV
クロマトグラフィー	■	■	■	■	■
ウイルス不活化	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
ウイルスろ過	■	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	5.0	>23.5	≥11.8	≥22.2	7.9

2.1.4 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法を製法 1、製法 2、製法 3 及び申請製法とする）。海外第Ⅲ相臨床試験では製法 2 及び製法 3、国内第Ⅲ相臨床試験では申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用されている。

- 製法 1 から製法 2： ■、■、■、■ 等の変更。
- 製法 2 から製法 3： ■、■、■ 等の変更。
- 製法 3 から申請製法： ■ 及び ■ の追加。

申請者は、これらの製法変更時に品質特性に関する同等性／同質性評価を実施し、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されたと判断した。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造

- アミノ酸組成分析、エドマン分解、トリプシン消化ペプチドマップ、還元アルキル化トリプシン消化 PNGaseF 処理 FAB-MS、還元アルキル化臭化シアン消化 PNGaseF 処理 ES-MS、還元アルキル化トリプシン消化シアリダーゼ処理 FAB-MS 及び還元アルキル化 O-グリコシダーゼ処理 FAB-MS により一次構造が解析され、本薬は u-hCG と比較して [REDACTED] が確認された。
- トリプシン消化 RP-HPLC、還元アルキル化トリプシン消化 PNGase 処理 FAB-MS 及び高 pH 陽イオン交換クロマトグラフィー-FAB-MS により糖鎖付加部位及び糖鎖構造が解析され、本薬は u-hCG と [REDACTED] 糖鎖を含むものの、 α サブユニットにおいて複合型糖鎖の割合が [REDACTED]、 β サブユニットにおいてモノグリコシル化分子種の割合が [REDACTED] が確認された。
- シアリダーゼ及び PNGase-F 処理 [REDACTED] 及び核磁気共鳴解析により α サブユニットのジスルフィド結合が u-hCG と [REDACTED] が確認され、消化酵素（トリプシン、サーモリシン、スブチリシン）/シアリダーゼ/PNGase-F 処理ペプチドマップ分析及び [REDACTED] により β サブユニットのジスルフィド結合も u-hCG と [REDACTED] が確認された。

2.1.5.2 物理的・化学的性質

- SDS-PAGE（非還元及び還元）及び ES-MS により α サブユニット、 β サブユニット及びヘテロ二量体（本薬）の分子量が確認され、u-hCG と [REDACTED] が確認された。
- IEF により電荷アイソフォームが確認された。
- [REDACTED] により酸化体が確認され、また、u-hCG と比較して [REDACTED] が確認された。
- [REDACTED] により凝集体及び解離 α サブユニットが確認された。
- 紫外可視吸収スペクトルが確認された。

2.1.5.3 生物学的性質

ラットにおける [REDACTED] により生物活性が測定され、u-hCG と同等の比活性を有することが確認された。

2.1.5.4 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

上記の解析結果（2.1.5.1～2.1.5.3 参照）等に基づき、酸化体、解離サブユニット、断片/切断体及び凝集体が目的物質由来不純物とされ、原薬及び製剤の規格及び試験方法（[REDACTED]、SDS-PAGE、[REDACTED]）により管理される。なお、目的物質関連物質とされた分子種はない。

2.1.5.5 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、エンドトキシン、外来性微生物、外来性ウイルス、2-プロパノール及びアンモニアが製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。HCP、エンドトキシン及び外来性微生物は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（色調及び澄明性）、確認試験（SEC、ペプチドマップ、
 ）、糖鎖マップ、pH、純度試験（ （SDS-PAGE/銀染色））、
 （SDS-PAGE/銀染色）、 （ ）、 （SEC）、 （RP-HPLC）、 （ELISA））、
微生物限度、エンドトキシン、比活性（生物活性）（ ）及び定量法（SEC）が設定されてい
る。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表2のとおりである。

表2 原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	-20±5℃	48 カ月	 キャップ付き
加速試験			5±3℃	6 カ月	 容器

長期保存試験では、試験期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、 における 及び における の増加が認められた。

以上の安定性試験成績を踏まえ、原薬の有効期間は、 容器を用いて、 ± ℃で保
存するとき、 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、0.5 mL あたり本薬 250 µg を含有する注射剤である。製剤には、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、
水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。針付きガラス製シリンジ及び ゴ
ム製ガスケットによる施栓を一次容器とするコンビネーション製品であり、プリスターパック及び紙箱
で包装される。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍、液剤溶液の調製、無菌ろ過、充填、プランジャーロッドの取付け、
ラベル貼付、包装、保管及び試験の工程からなる。

重要工程は、 工程及び 工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、製法
B、製法 C（申請製法）及び製法 D とする）。海外第Ⅲ相臨床試験では製法 B の製剤が、国内第Ⅲ相臨
床試験では製法 D の製剤が使用されている。

- 製法 A から製法 B： 、 、 等の変更。

- 製法 B から製法 C (申請製法) : [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 等の変更。
- 製法 C (申請製法) から製法 D : [REDACTED]、[REDACTED] の変更。

申請者は、製法変更時に品質特性に関する同等性/同質性評価を実施するとともに、製法 B 及び製法 C (申請製法) への製法変更時にそれぞれ臨床試験 (6.1.2 及び 6.1.1 参照) を実施し、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されたと判断した。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状 (色調、澄明性及び混濁度)、確認試験 (SEC、[REDACTED])、pH、純度試験 ([REDACTED] (SDS-PAGE/銀染色)、[REDACTED] (SEC)、[REDACTED] (RP-HPLC))、エンドトキシン、無菌、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、L-メチオニン含量、生物活性 ([REDACTED]) 及び定量法 (SEC) が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	24 カ月	ガラス製シリンジ
加速試験	3	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
光安定性試験	1	25±2℃、総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		ガラス製シリンジ (非包装又は紙箱包装)

申請製法原薬を用いて製造された製法 C (申請製法) 製剤

長期保存試験では、[REDACTED] における [REDACTED] 及び [REDACTED] における [REDACTED] の増加傾向が認められた。

加速試験では、[REDACTED] における [REDACTED] の増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、遮光して 2~8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 標準物質

標準物質は原薬から調製され、[REDACTED]℃以下で保存される。規格及び試験方法として原薬と同じ試験項目が設定されている。なお、標準物質は、純度試験、確認試験、生物活性及び定量法で使用されるが、原薬及び製剤の生物活性は、WHO の国際標準品又は WHO の国際標準品を基準として校正した標準物質を標準として用いることにより規定されている。

また、標準物質の更新時には、規格及び試験方法に加えて、特性解析として N-末端配列分析 ([REDACTED])、糖鎖付加パターン ([REDACTED])、一次構造の確認 ([REDACTED])、糖鎖付加構造 ([REDACTED])、並びに一次構造及び糖鎖付加の確認 ([REDACTED]) が実施される。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、原薬、製剤及びシリンジの品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 本薬と u-hCG との比較について

遺伝子組換え技術を応用して製造された本薬とヒト尿から精製された u-hCG の品質特性の比較において、N 末端の不均一性、糖鎖プロファイル及び RP-HPLC による分解物プロファイルに違いが認められている (2.1.5.1 及び 2.1.5.2 参照)。

申請者は、これらの品質上の差異が本薬と u-hCG との有効性及び安全性上の差異として現れる可能性について、個別の構造上の差異に着目した検討は実施していないが、*in vivo* 生物活性試験において同等の生物活性を示すことが示されていること、海外における製造販売後の使用成績において特段の問題は認められていないことから、本薬の hCG としての有効性及び安全性に問題はないと説明している。

機構は、以下のように考える。当該品質特性の差異は、主として構成分子の不均一性の程度によるものであり、これは本薬が遺伝子組換えタンパク質として管理された製造工程で製造されるのに対し、u-hCG がプールされたヒト尿から精製して得られる天然由来のタンパク質であることに起因するものと考えられる。また、本薬と u-hCG の生物活性は同等であることが確認されているため、これらの差異について臨床上問題となる可能性は低いものと考えられる。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 本薬及び u-hCG の受容体結合親和性試験 (CTD 4.2.1.1.1)

MA-10 ライディツヒ腫瘍細胞に ^{125}I で標識した u-hCG を添加した後、0.5~200 ng/mL の非標識の本薬 (3 ロット) 又は u-hCG (1 ロット) を添加し、本薬及び u-hCG の LH/hCG 受容体への結合親和性を検討した。本薬 3 ロットの K_d はそれぞれ 0.086、0.093 及び 0.087 nmol/L であり、u-hCG の K_d は 0.103 nmol/L であった。

3.1.2 雌アカゲザルでの試験 (CTD 4.2.1.1.2)

雌アカゲザル (4.0~7.5 kg) に、月経周期の 19~21 日目から GnRH アンタゴニスト 1.0 mg/kg の 1 日 1 回皮下投与を開始し、次の月経周期の 1~3 日目から少なくとも 6 つの卵胞が直径 4 mm 以上に達したことが確認されるまで、GnRH アンタゴニストの投与に加えて r-hFSH 30 IU を 1 日 2 回筋肉内投与し、r-hFSH の投与最終日に本薬 100、300 及び 1000 IU 又は u-hCG 1000 IU を単回筋肉内投与した (各群 4~5 例)。

本薬又は u-hCG 筋肉内投与 27 時間後に腹腔鏡下で採卵し、形態学的指標に基づき卵を P I 期、M I 期、M II 期及び閉鎖卵胞に分類して卵の核成熟度を評価した。結果は表 4 のとおりであり、本薬 1000 IU 群では u-hCG 1000 IU 群と比較して M I 期の卵の比率が低く、本薬 100 及び 1000 IU 群では u-hCG 1000 IU 群と比較して M II 期の卵の比率が高かったが、いずれの群も採卵時に M I 期であった卵の 88~91% が採卵 21 時間後の受精評価時点までに減数分裂を完了した。また、平均採卵数は本薬 1000 IU 群と u-hCG 1000 IU 群で同程度であった。

表4 採取した卵の核成熟度

被験物質	用量 (IU)	計	PI	MI	MII	閉鎖卵胞
本薬	100	20±8	1±1 (6)	10±6 (52)	8±13 (42)	0±0 (0)
	300	18±12	2±3 (11)	10±9 (56)	6±8 (32)	0±1 (1)
	1000	28±18	2±2 (6)	12±12 (44)	12±8 (44)	2±3 (6)
u-hCG	1000	29±15	3±2 (10)	18±9 (61)	8±6 (28)	1±1 (2)

平均個数±標準偏差 (%)

採取した卵のうち、(A) 採卵時に MII 期であった卵、(B) 採卵時に MI 期であったが 8 時間以内に MII 期まで成熟した卵、及び (C) 採卵 8 時間後も MI 期のままであった卵について、雄アカゲザルの運動精子を用いて受精率を評価した。(A) の受精率は、本薬 300 IU 群でその他の群と比較して低かった。(B) の受精率は、本薬 1000 IU 群及び u-hCG 1000 IU 群で本薬 100 及び 300 IU 群と比較して高かった。(C) の受精率に明らかな群間差は認められなかった。卵の成熟度によらない総受精率 (平均値±標準誤差) は、本薬 1000 IU 群及び u-hCG 1000 IU 群でそれぞれ 50±17%及び 50±18%と同程度であり、本薬 100 IU 群の 34±20%及び 300 IU 群の 25±15%と比較して高かった。

本薬又は u-hCG 投与日から、月経初日又は投与 20 日後のいずれか早い日まで、血清中プロゲステロン濃度を毎日測定した。本薬群の血清中プロゲステロン濃度は、100 及び 300 IU 群では投与 3~4 日後に最高濃度に達した後に減少し、1000 IU 群では投与 4 日後に最高濃度に達し、投与 6 日後まで高濃度を維持した後に減少した。一方、u-hCG 1000 IU 群の血中プロゲステロン濃度は、投与 5~6 日後に最高濃度に達した後に減少した。排卵後の黄体期の平均期間 (月経が確認されなかった場合は、血清中プロゲステロン濃度が 0.1 ng/mL 以上であった期間) は本薬のいずれの用量群においても 11 日、u-hCG 1000 IU 群では 12 日であった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 ヒト卵巣癌細胞の増殖に対する影響 (CTD 4.2.1.2.1)

無血清培養下の Caov-3 細胞及び低血清 (2%ウシ胎仔血清) 培養下の SK-OV-3 細胞に、本薬、r-hFSH 又は r-hLH をそれぞれ 0.1、1 及び 10 IU/mL の濃度で添加し、³H で標識したチミジンの取込み量により各被験物質が細胞増殖に及ぼす影響を評価した。陽性対照としてウシ胎仔血清を添加し、同様の評価を行った。Caov-3 細胞及び SK-OV-3 細胞ともに、ウシ胎仔血清の添加によりチミジンの取込みの促進が認められた一方で、本薬、r-hFSH 及び r-hLH の添加はチミジンの取込みに影響を及ぼさなかった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 5 のとおりである。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (雌雄各 5 例/群)	一般状態観察	0, 2000, 20000, 200000 IU/kg	静脈内 皮下	一般状態及び行動に影響は認められなかった。	4.2.3.1.1
心血管系 及び 呼吸系	SD ラット (雌雄各 4 例/群)	血圧、心電図、心拍数、呼吸数(麻酔下)	0, 188, 1880, 18800 IU/kg	静脈内	心血管系及び呼吸系に影響は認められなかった。	4.2.1.3.1
	ビーグルイヌ (雌雄各 2 例/群)	血圧、心電図、心拍数、左室収縮期圧、最大左室内圧一次微分値、呼吸数、大腿動脈血流量、末梢血管抵抗(麻酔下)	0, 20, 200, 2000, 20000 IU/kg	静脈内	20000 IU/kg 投与時、雌 1 例に、収縮期血圧の上昇、拡張期血圧の低下、心拍数、最大左室内圧一次微分値及び分時換気量の増加、ST 間隔短縮、呼吸数の増加が認められた。各所見は投与 5~10 分後から認められ、呼吸数の増加は投与 60 分後(観察終了時)まで継続したが、その他は投与 45 分後までに回復した。	4.2.1.3.2

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

本申請にあたり、試験は実施されていない。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 卵成熟作用及び卵胞黄体化作用について

機構は、*in vitro* 試験において本薬の LH/hCG 受容体への結合親和性は u-hCG と同程度であることが確認され、*in vivo* 試験において本薬及び u-hCG をそれぞれ 1000 IU 投与したときの受精評価時点における MII の卵の比率は同程度であり、得られた卵の受精率も同程度であったこと、及び黄体期の期間は同程度であったことから、ヒトにおいて本薬が u-hCG と同程度の卵成熟作用及び卵胞黄体化作用を示すことが期待できると判断した。

3.R.2 心血管系及び呼吸系への影響について

申請者は、安全性薬理試験においてイヌ 1 例に認められた心血管系及び呼吸系への影響について、以下のように説明した。心血管系の所見については、いずれも軽微であり本薬投与 45 分後までに回復していることから、本薬による直接の影響ではなく、呼吸数の増加による二次的な変化であると考え。呼吸数の増加については本薬との関連性は否定できないが、本薬 20000 IU/kg を投与した他の 3 例には同様の変化は認められていないこと、ラットを用いた心血管系及び呼吸系に関する検討では呼吸数に影響は認められていないこと、及び 15 年以上にわたる海外での製造販売後の使用成績において呼吸数増加に関連する副作用は認められていないことから、臨床上問題となる可能性は低いと考える。

さらに、本薬のイヌでの曝露量に関するデータは得られていないものの、本薬 20000 IU/kg の静脈内投与の体表面積に基づく HED は 10800 IU/kg (イヌの用量×0.54) と算出され (FDA Guidance for Industry: Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers, 2005) 、

これはヒトでの臨床用量 250 µg（体重 50 kg のヒトでは 130 IU/kg に相当）の約 80 倍（ヒトでの皮下投与後の平均 BA 38%（6.1.3 参照）で補正すると約 200 倍）に相当する。

以上より、イヌにおいて認められた所見に関して、臨床上的特段の懸念はないものとする。

機構は、イヌにおいて認められた心血管系及び呼吸系の所見が本薬に関連する変化である可能性は否定できないと考えるものの、申請者の、当該所見が認められた本薬 20000 IU/kg の静脈内投与による曝露はヒトでの臨床用量を皮下投与した場合の約 200 倍の用量に相当するとの説明、本薬 2000 IU/kg までの静脈内投与で心血管系及び呼吸系への影響は認められていないとの説明、及び海外の製造販売後において心血管系及び呼吸系に特段の懸念は認められていないとの説明を踏まえると、イヌにおいて認められた所見が臨床問題となる可能性は低いものと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット及びカニクイザルの血清中 hCG 濃度は免疫放射活性法により測定され、定量下限は 5 mIU/mL であった。なお、薬物動態パラメータは、免疫活性用量を用いて算出した。ADA は、RIPA により測定され、定量下限は 15 ng/mL であった。

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD 4.2.2.2.1、4.2.2.2.2）

雄性カニクイザルに本薬を 20 IU/kg（第 1 期）、100 IU/kg（第 2 期）及び 500 IU/kg（第 3 期）の順で単回静脈内投与し、その後本薬 100 IU/kg を 2 期クロスオーバー法（休薬期間：2 週間）にて筋肉内又は皮下投与（第 4 期及び第 5 期）したときの hCG の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

なお、筋肉内及び皮下投与（第 4 期及び第 5 期）においては、2 例で高レベル（150 ng/mL 以上）の ADA が検出され、hCG の曝露量の増加が認められなかったことから解析から除外された。

表 6 カニクイザルに本薬を単回投与した時の hCG の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

投与経路	投与量 (IU/kg)	例数	C _{max} (IU/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-inf} (IU·h/L)	t _{1/2λ1} (h)	t _{1/2λ2} (h)	CL (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)	F (%)
静脈内	20	6	—	—	5370±842	2.33±0.44	16.9±2.51	0.011±0.002	0.119±0.020	—
	100	6	—	—	17500±3300	2.80±0.41	27.8±3.70	0.010±0.002	0.138±0.017	—
	500	6	—	—	84700±15300	2.46±0.27	20.7±6.15	0.010±0.002	0.113±0.022	—
筋肉内	100	4	569±68.4	2	12400±3550	—	23.3±3.13	0.011±0.003 ^b	0.305±0.083 ^c	100±12
皮下	100	4	342±25.7	5	10600±3050	—	29.6±8.91	0.012±0.004 ^b	0.469±0.184 ^c	85±7

—：算出せず

a：中央値、b：CL/F、c：V_{ss}/F

雄性カニクイザル（6 例）に、3 期クロスオーバー法（休薬期間：2 週間）にて本薬 100 IU/kg 又は u-hCG 100 IU/kg を単回静脈内投与したとき、AUC_{0-inf}は 16000±1240 及び 23500±3220 IU·h/L（本薬及び u-hCG の順、以下同順）、t_{1/2λ1}は 2.58±1.18 及び 3.22±0.48 h、t_{1/2λ2}は 19.9±5.24 及び 28.0±2.16 h、CL は 0.009±0.002 及び 0.007±0.001 L/h/kg、V_{ss}は 0.160±0.047 及び 0.107±0.010 L/kg であった。

なお、本薬最終投与後に 6 例中 4 例で ADA が検出された。

4.2 分布

本申請にあたり、試験は実施されていない。

4.3 代謝

本申請にあたり、試験は実施されていない。

4.4 排泄

本申請にあたり、試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本申請にあたり、本薬を投与したときの hCG の分布、代謝及び排泄に関する試験を実施していないことの妥当性、並びに hCG の分布、代謝及び排泄について、以下のように説明した。

本薬及び本薬と構造が類似している r-hLH をラットに静脈内投与したときの、hCG 及び hLH の定常状態における分布容積はそれぞれ 10~128 及び 93~101 mL/kg であった (CTD 4.3-9)。本薬を投与した例数が少なくばらつきが認められるものの、hCG の分布容積は hLH と同程度以下であったこと、並びに hCG 及び hLH の分布容積がいずれもラットの循環血液量の約 2 倍程度であったことを踏まえると、hCG 及び hLH は主に細胞外液中に存在していると推察された。また、ラットに本薬を最大 20000 IU/kg/day (ヒト臨床用量の約 160 倍) の用量で 4 週間反復皮下投与したとき、卵巢重量の増加や卵巢嚢胞、精細管上皮の空胞化や石灰化等、主に生殖器官への影響が認められたこと (5.2.1 参照)、r-hLH の ¹²⁵I 標識体を用いた非臨床分布試験では、hLH は卵巢や精巣に分布することが示唆されたこと (CTD 4.3-9)、並びに hCG 及び hLH が結合する受容体は共通していること (Annu Rev Biochem 1981; 50: 465-95) から、hCG 及び r-hLH の生体内における作用部位は類似しており、hCG は、hLH と同様に卵巢等の生殖器官には存在することが推察された。

また、本薬は生体内成分であるペプチドホルモンであり、異化作用によりペプチド及びアミノ酸へ分解され、主に尿中へ排泄される (CTD 4.3-9) と考える。

したがって、本薬の分布、代謝及び排泄については、本薬を用いたトキシコキネティクスの試験成績及び既存の情報から、主に循環血液及び細胞外液中に存在し、異化作用による分解後、主に尿中へ排泄されると推測することは可能であると判断し、本申請にあたり、分布、代謝及び排泄に関する非臨床試験は実施しなかった。

機構は、本薬の分布、代謝及び排泄について、申請者の説明のように、本申請にあたり提出された資料及び既存の情報から、hLH の分布挙動と同様に、生殖器への移行を除けば主に循環血液及び細胞外液中に存在し、他のペプチドホルモンと同様に異化されることで、主に尿中へ排泄されると推察することは妥当と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請にあたり、評価資料として単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び局所刺激性試験の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 ラット単回静脈内投与及び皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1.1)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (生理食塩水)、2000、20000 及び 200000 IU/kg が静脈内又は皮下投与された (1 群雌雄各 5 例)。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。雌では、2000 IU/kg 以上の皮下投与の全群及び静脈内投与の 200000 IU/kg 群で本薬の薬理作用に起因する黄体数の軽度な増加が認められ、両投与経路のすべての本薬投与群で本薬の用量依存性のない卵胞嚢胞の軽度な増加が認められた。雄では、両投与経路の 2000 IU/kg 以上の投与群で精巣重量が低下しており、精子形成の低下、精子細胞の変性及び精細管の空胞化が認められた。申請者は、本薬の概略の致死量は投与経路にかかわらず 200000 IU/kg 超と判断した。

5.1.2 サル単回静脈内投与及び皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1.2)

雌雄カニクイザルに本薬 200000 IU/kg が静脈内投与され、その 3 週間後に同一の個体に対して本薬 200000 IU/kg が皮下投与された (雌雄各 2 例)。いずれの投与経路でも死亡例は認められず、申請者は、本試験における本薬の概略の致死量は両投与経路とも 200000 IU/kg 超と判断した。

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 ラット 1 カ月間皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.1)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (生理食塩水)、20、200、2000 及び 20000 IU/kg/日 が 1 カ月間連日皮下投与された (1 群雌雄各 16 例)。全試験期間において、いずれの用量でも死亡例は認められなかった。雌の血清エストロジオール濃度は、200 IU/kg/日以上以上の投与群で本薬の用量依存的に増加したが、4 週間の休薬により回復した。雄の血清テストステロン濃度は、20 IU/kg/日以上以上の投与群で本薬の用量依存的に増加したが、4 週間の休薬により回復した。

雌の 20 IU/kg/日以上以上の投与群では、卵巣重量の増加、卵胞嚢胞、黄体の数及び大きさの増加、子宮内膜の過形成、腔粘膜の粘液増加、乳腺の過形成等が認められた。申請者は、これらの変化はいずれも、視床下部を介する下垂体からの周期的な性腺刺激ホルモン分泌によって制御される雌ラットの性周期が本薬の反復投与により乱れた結果によるものと判断した。雄の 200 IU/kg/日以上以上の投与群では、精巣重量及び大きさが減少しており、病理組織学的にライディッヒ細胞の過形成と関連した軽度から重度の精細管上皮の空胞化、変性、石灰化及び精子形成低下が観察され、精巣上体においても精子数の減少及び変性した精子が認められた。成熟ラットでは、セルトリ細胞への FSH 刺激を介した精子形成を促すには下垂体からの性腺刺激ホルモンとライディッヒ細胞からのアンドロゲンの濃度が均衡していることが必要であり (Toxicology of the male and female reproductive system. Hemisphere publishing Co; 1989. p1-14、Histopathology of preclinical toxicity studies: interpretation and relevance in drug safety evaluation. Elsevier; 1990.p 682-3)、本試験における精子形成の低下及び生殖細胞の変性は、高濃度の本薬投与によりこれらのホルモンの不均衡が生じたことによるげっ歯類に特有な反応であると申請者は判断した。

以上より、申請者は、雌雄で認められたこれらの変化は、いずれも本薬の薬理作用による生理的反応で毒性学的に意義のある変化ではなく、回復期間終了後には回復又は明らかな回復傾向を示したことから、本薬の無毒性量は 20000 IU/kg/日と判断した。なお、本薬投与により ADA が産生されたが、申請者は、ADA の産生は本薬の曝露量を著しく低下させるものではなく、毒性評価に大きな影響を与えるものではなかったと判断した。

5.2.2 サル1カ月間皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.3)

雌雄カニクイザルに本薬0 (生理食塩水)、20、200、2000及び20000 IU/kg/日が1カ月間連日皮下投与された (1群雌雄各4例)。全試験期間において、いずれの用量でも死亡例は認められなかった。雌の血清エストラジオール濃度は、投与開始前及び投与期間を通じて、全例で検出限界未満であった。雄のテストステロン濃度は20 IU/kg以上の投与群で著しく増加したが、4週間の休薬により回復した。

雌では2000 IU/kg/日以上の投与群で黄体数の増加が認められた。雄では20 IU/kg/日以上の投与群で前立腺及び精嚢の重量の増加が本薬の用量依存的に認められ、20000 IU/kg/日投与群では、精嚢重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、20 IU/kg/日以上の投与群でライディッヒ細胞の過形成が本薬の用量依存的に増加し、20000 IU/kg/日投与群で精上皮の成熟及び精子形成の亢進像が認められた。申請者は、精嚢及び雄の副生殖腺で認められたこれらの変化は、本薬投与により、ライディッヒ細胞への刺激を介するテストステロン分泌により精子形成及び副生殖腺が刺激されたことによるものであると判断した (Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 8th ed. Pergamon Press; 1990. p1413-30、Cell to Cell Communication in Endocrinology (Serono Symposia Publications Vol. 49) . Raven Press; 1988. p119-28等)。

以上より、申請者は、雌雄で認められたこれらの変化は、いずれも本薬の薬理作用による生理的反応で毒性学的に意義のある変化ではなく、回復期間終了後には回復又は明らかな回復傾向を示したことから、本薬の無毒性量は20000 IU/kg/日と判断した。雌雄ともに2000 IU/kg/日及び20000 IU/kg/日投与群で投与開始2週間後にはADAが検出されたが、申請者は、ADAの産生は本薬の曝露量を著しく低下させるものではなく、毒性評価に影響を与えるものではなかったと判断した。

5.2.3 雄サル26週間皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.5)

本薬とu-hCGの毒性を比較検討する目的で、雄カニクイザルに本薬0 (生理食塩水)、50、500及び5000 IU/kg/日又はu-hCG 500 IU/kg/日が26週間連日皮下投与された (1群各5例)。本薬投与群及びu-hCG投与群で認められた所見の種類、発現頻度及び程度は、両群で同様であった。また、これらの所見は、1カ月間の反復皮下投与毒性試験で認められたものと同様であった。本薬の50 IU/kg/日以上の投与群及びu-hCG投与群において、それぞれADAが認められたが、ADAの発現状況は、本薬群とu-hCG群との間で差異はなかった。

5.3 遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.1.1~3、4.2.3.3.2.1)

本薬の遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、V79チャイニーズハムスター肺細胞を用いる遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験及びマウス小核試験が実施され、いずれも陰性であった。

5.4 がん原性試験

本申請にあたり、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本申請にあたり、生殖発生毒性試験は実施されていない。申請者は、生殖発生毒性試験を実施しなかった理由、並びに本薬の生殖発生毒性について、以下のように説明した。

本薬と u-hCG の構造及び薬物動態プロファイルは類似していること (4.1 参照)、本薬の一般毒性試験では hCG の薬理作用に基づく変化のみが認められていること (5.1、5.2.1 及び 5.2.2 参照)、雄カニクイザルを用いた反復毒性試験において本薬と u-hCG の毒性プロファイルに差異が認められなかったことから (5.2.3 参照)、本薬の生殖発生毒性は公表されている u-hCG の試験成績から説明可能と判断した。

u-hCG はラットに着床前及び着床後の胚損失、胎仔死亡並びに分娩遅延を引き起こしたが、催奇形性は示さなかった (Acta Endocrinol 1986; 112, 586-94)。本薬投与により、ラットに対して u-hCG と同様に着床前及び着床後の胚損失、胎仔死亡、分娩遅延等の変化を生じる可能性があると考え、これらは、hCG の胚・胎仔への直接作用によるものではなく、薬理作用により二次的に引き起こされるプロゲステロン及びエストロゲンの低下に起因するものと考え (Williams textbook of endocrinology, 7th ed. WB Saunders; 1985. p568-613, Histopathology of preclinical toxicity studies: interpretation and relevance in drug safety evaluation. Elsevier; 1990. p682-3)。また、本薬は妊娠している可能性が極めて低い女性不妊患者に使用され、本薬の薬物動態 (6.2 参照) から、本薬投与後に妊娠した場合でも胎児の器官形成期以降における本薬への曝露は全くないか、あっても hCG の生理的濃度と比較してはるかに低い濃度と予想される。本薬が海外で最初に承認されて以来、排卵誘発に伴う既知のリスクである OHSS を除き、ヒトで生殖発生毒性は報告されていない。以上を踏まえると、予定される用法・用量での本薬の使用において、生殖発生毒性が問題となることはない。

5.6 局所刺激性試験 (CTD 4.2.3.6.1)

雄 NZW ウサギに本薬の液体製剤 0 (プラセボ) 及び 250 µg/部位 (試験 1)、凍結乾燥製剤 0 (生理食塩水) 及び 250 µg/部位 (試験 2) が背部皮下及び筋肉内に単回投与された (各試験 6 例)。いずれの製剤及び投与経路でも、刺激性は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、本薬を雌動物に投与した場合の毒性について、ADA の発現状況やカニクイザルを用いた反復投与毒性試験の結果を踏まえ、u-hCG を投与した場合との異同を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。雄カニクイザルに本薬と u-hCG を 26 週間反復皮下投与し比較検討した試験において、本薬と u-hCG との間で毒性試験成績及び ADA 発現状況に差は認められなかった (5.2.3 参照)。また、雌雄カニクイザルを用いた 1 カ月間反復皮下投与毒性試験では、雌雄ともに 2000 IU/kg/日及び 20000 IU/kg/日投与群で投与開始 2 週間後には ADA が検出され、ADA の増加は血中 hCG 濃度の減少と一致する傾向が認められたが (5.2.2 参照)、ADA 発現状況及び血中 hCG 濃度の変化に性差はなかった。雌動物を用いて本薬と u-hCG の毒性及び ADA の発現状況を比較した公表文献等はないが、上記 2 つの試験成績、及び本薬と u-hCG の構造上の類似性を踏まえると、雌においても本薬と u-hCG との間で毒性及び ADA の発現状況に大きな違いはないものと考え。

機構は、申請者の説明のとおり、本薬と u-hCG との間で毒性学的に意義のある差は認められないと判断できることから、本薬の臨床使用にあたって、毒性学的な観点から u-hCG 投与時とは異なる特段の懸念はないと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

申請製剤は PFS 製剤であるが、海外第 I 相試験（7012 試験及び 7013 試験）では液体製剤が、海外第 III 相試験（7648 試験、7927 試験、8209 試験及び 9073 試験）では凍結乾燥製剤が、国内第 I 相試験（EMR701173_003 試験）及び国内第 III 相試験（EMR701173_002 試験）では PFS 製剤が用いられた。

ヒト血清中の hCG 濃度は、免疫放射活性法により測定され、定量下限は 1.0~2.0 IU/L であった。ヒト血清中の ADA は、RIPA によって測定され、定量下限は 15 ng/mL であった。

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1.1 凍結乾燥製剤及び PFS 製剤の BE 試験（23286 試験、CTD 5.3.1.2.1）

外国人健康成人 22 例を対象に、2 群 2 期クロスオーバー法（休薬期間：10 日間）で凍結乾燥製剤又は PFS 製剤を用いて本薬 250 µg を単回皮下投与したときの BE が検討された。凍結乾燥製剤投与時に対する PFS 製剤投与時の hCG の C_{max} 及び AUC_{last} の比 [90%CI] は、それぞれ 0.982 [0.853, 1.13] 及び 0.981 [0.907, 1.06] であった。なお、いずれの被験者においても ADA は認められなかった。

6.1.2 凍結乾燥製剤、液体製剤及び u-hCG の BE 試験（7014 試験、CTD 5.3.1.2.2）

外国人健康成人 24 例を対象に、3 群 3 期クロスオーバー法（休薬期間：3 週間）で本薬 250 µg（凍結乾燥製剤又は液体製剤）又は u-hCG 5000 IU を単回皮下投与したときの BE が検討された。凍結乾燥製剤投与時に対する液体製剤投与時の hCG の C_{max} 及び AUC_{last} の比 [90%CI] は 1.01 [0.92, 1.10] 及び 0.99 [0.94, 1.05]、u-hCG 投与時に対する液体製剤投与時の hCG の C_{max} 及び AUC_{last} の比 [90%CI] は 0.95 [0.87, 1.04] 及び 0.99 [0.93, 1.05]、u-hCG 投与時に対する凍結乾燥製剤投与時の hCG の C_{max} 及び AUC_{last} の比 [90%CI] は 0.94 [0.86, 1.03] 及び 0.99 [0.94, 1.05] であった。なお、いずれの被験者においても ADA は認められなかった。

6.1.3 絶対的 BA 試験（7013 試験、CTD 5.3.3.1.2）

下垂体ダウンレギュレーション下の外国人男性及び経口避妊薬を服用している外国人女性（各 6 例）に、3 群 3 期クロスオーバー法（休薬期間：2 週間）で本薬 132 µg（2500 IU）を静脈内、筋肉内又は皮下に単回投与したとき、 AUC_{0-inf} は静脈内投与 12917±1831、筋肉内投与 5801±951 及び皮下投与 5123±958 IU·h/L、 C_{max} は静脈内投与 1008±107、筋肉内投与 94±23 及び皮下投与 79±18 IU/L であり、絶対的 BA は筋肉内投与及び皮下投与でそれぞれ 0.47±0.12 及び 0.38±0.10 であった。なお、いずれの被験者においても ADA は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 日本人及び白人を対象とした単回皮下投与試験（EMR701173_003 試験、CTD 5.3.3.1.3）

下垂体ダウンレギュレーション下の閉経前の日本人及び白人女性（各 12 例）に本薬 250 µg を単回皮下投与したとき、及び下垂体ダウンレギュレーション下の閉経前の日本人女性（12 例）に u-hCG 5000 IU を筋肉内投与したときの hCG の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

表7 本薬及びu-hCGを単回投与した時のhCGの薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

	薬剤	投与経路	投与量	例数	C _{max} (IU/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-inf} (IU·h/L)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
日本人	本薬	皮下	250 µg	12	132.2±44.8	22	10498±2335	35.6±5.4	0.65±0.13	33.0±7.5
	u-hCG	筋肉内	5000 IU	12	150.5±55.2	18	9035.3±2620.5	34.7±3.7	0.60±0.19	30.3±10.2
白人	本薬	皮下	250 µg	12	162.9±41.6	22	13292±3262	35.9±4.0	0.51±0.12	26.3±5.4

a：中央値

6.2.1.2 外国人を対象とした単回静脈内投与試験（7012試験、CTD 5.3.3.1.1）

白人健康成人男性及び経口避妊薬を服用している白人健康成人女性（各6例）に、4群4期クロスオーバー法（休業期間：2週間）で本薬28.0、270及び1169 µg又はu-hCG 5000 IUを単回静脈内投与したときのhCGの薬物動態パラメータは、表8のとおりであった。なお、いずれの被験者においてもADAは認められなかった。

表8 本薬及びu-hCGを単回静脈内投与したときのhCGの薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

薬剤	投与量	例数	AUC _{0-inf} (IU·h/L)	t _{1/2,1} (h)	t _{1/2,2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
本薬	28 µg	12	1904±338	3.9±0.7	23±4	0.28±0.05	5.7±1.1
	270 µg	12	16804±2356	4.7±0.8	28±3	0.31±0.04	6.7±1.2
	1169 µg	12	67814±8530	5.0±0.7	30±2	0.33±0.04	7.7±1.4
u-hCG	5000 IU	12	13255±3147	5.5±1.3	31±3	0.27±0.13	6.6±2.6

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内第Ⅲ相試験における本薬の用量設定について

申請者は、本薬の国内第Ⅲ相試験の用量設定について、以下のように説明した。u-hCG製剤は、排卵誘発及び黄体化、並びにARTにおける卵胞成熟及び黄体化を目的として、日本を含め全世界で長く使用されており、本邦では、主としてu-hCG 5000 IU 筋肉内投与の用法・用量で使用されている。EMR701173_003試験の結果から、日本人女性において、本薬250 µg皮下投与時と既に広く使用されているu-hCG 5000 IU 筋肉内投与時の血清中hCGのC_{max}及びAUCは同程度であったことから、本薬250 µg皮下投与とu-hCG 5000 IU 筋肉内投与は同程度の有効性を示すと考えた。以上より、本薬の至適用量は250 µg皮下投与と考え、当該用量での国内第Ⅲ相試験を実施することが妥当であると判断した。

機構は、以下のように考える。本薬を含むhCG製剤は、海外では、排卵誘発及び黄体化、並びにARTにおける卵胞成熟及び黄体化の目的で投与されているが、本邦で既承認のu-hCG製剤は、主として5000 IU 筋肉内投与の用法・用量で投与されていることを踏まえると、日本人女性における本薬250 µg皮下投与時とu-hCG 5000 IU 筋肉内投与時の血清中hCGの薬物動態は類似していたことから、本薬の日本人における至適用量は250 µg皮下投与であるとして、当該用法・用量を国内第Ⅲ相試験の用法・用量として設定することは妥当な選択と判断できる。しかしながら、当該用法・用量が临床上必要とされる有効性及び安全性を得るために適切なものであったかについては、本薬とu-hCG製剤を投与したときの薬物動態が類似していることのみではなく、排卵誘発及び黄体化に関する国内第Ⅲ相試験と海外第Ⅲ相試験（8209試験）における有効性及び安全性の成績も踏まえ、7.R.6の項で引き続き検討する。

6.R.2 本薬の薬物動態の国内外差について

申請者は、本薬の薬物動態の国内外差について、以下のように説明した。EMR701173_003 試験の結果から、日本人健康女性における本薬の C_{max} 及び AUC は白人健康女性と比較してそれぞれ 20.7 及び 20.1% 低い結果が得られており、日本人女性と白人女性における本薬の曝露量に民族差がある可能性は否定できない。しかしながら、ART における卵胞成熟及び黄体化について、国際的には、対照薬とした u-hCG の推奨用法・用量は 5000~10000 IU であること (Fertil Steril 2008; 90: S7-12)、及び本邦での u-hCG の承認用法・用量は 3000~5000 IU 単回筋肉内投与であり、hCG の治療域は広いことを踏まえると、白人女性と比較して日本人女性での本薬の曝露量が約 20% 低値を示すことが、日本人での ART における卵胞成熟及び黄体化に関する有効性及び安全性に影響を及ぼすことは考えにくい。

機構は、以下のように考える。本薬を日本人女性及び白人女性に単回皮下投与したときの hCG の曝露量について国内外差があることは否定できないとする申請者の説明を踏まえると、hCG の治療域が広いことを考慮しても、薬物動態の観点のみからは日本人女性における至適用量を白人女性と同じ用量とすることが妥当であるとは判断できない。ART における卵胞成熟及び黄体化については、海外臨床試験 (7648 試験及び 7927 試験) 成績を以って、日本人での ART における卵胞成熟及び黄体化に関する本薬の有効性及び安全性を説明する計画となっているが、その妥当性については、排卵誘発及び黄体化に関する国内外第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の成績も踏まえ、7.R.2 及び 7.R.3 の項で引き続き検討する。

7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請にあたり、評価資料として国内臨床試験 2 試験、海外臨床試験 7 試験の成績が提出された。また、参考資料として海外臨床試験 1 試験の成績が提出された。主な試験成績を以下に示す。

7.1 国内第Ⅲ相試験 (EMR701173_002 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2012 年 9 月~2014 年 12 月、評価資料)

日本人不妊女性を対象に、本剤 250 µg 単回皮下投与による排卵誘発における有効性及び安全性を u-hCG 5000 IU 筋肉内単回投与と比較検討する目的で、無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 15 施設で実施された (目標症例数: 評価可能症例として 72 例 (本剤群 48 例、u-hCG 群 24 例))。

COS として、r-hFSH を用いた低用量漸増法が用いられた。治験薬は、主席卵胞の平均径が 18 mm 以上、かつ平均径 16 mm 以上の卵胞が 3 個以下であることが経膈超音波検査で確認され、血清エストラジオール値が卵胞数からみて許容範囲内であると治験責任医師により判断され、かつ 2000 pg/mL 以下であることが確認された後、r-hFSH 最終投与後 32 時間以内に単回投与された。

主な選択基準は、甲状腺及び副腎の機能が正常であり、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) 若しくは PCOS に伴う無排卵又は希発排卵と診断された 20 歳以上 39 歳以下の不妊女性とされた。

125 例が本試験に登録され、そのうち自然妊娠した 1 例を除く 124 例が COS を受けた後、治験薬投与前に治験を中止した 43 例を除く 81 例が無作為化され、治験薬が投与された (本剤群 54 例、u-hCG 群 27 例)。治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団及び Mod ITT とされた。有効性の主要な解析対象集団は Mod ITT とされた。

有効性の主要評価項目は排卵率（黄体期中期の血清プロゲステロン値 5 ng/mL 以上、又は 5 ng/mL 未満であっても臨床的妊娠が確認された症例の割合）とされた。Mod ITT における本剤群及び u-hCG 群の排卵率はそれぞれ 100% (54/54 例) 及び 100% (27/27 例) であった。排卵率の群間差の両側 95%CI は [-7.8, 12.8] であり、両側 95%CI の下限値は、事前に規定した非劣性限界値である -20%を上回っており、本剤群の u-hCG 群に対する非劣性が示された。

副次評価項目とされた排卵率（黄体期中期の血清プロゲステロン値 9.4 ng/mL 以上、又は 9.4 ng/mL 未満であっても臨床的妊娠が確認された症例の割合）、生化学的妊娠率（治験薬投与後 15～20 日目の血清 β -hCG 値が 10 IU/L を超えたが、35～42 日目の経膈超音波検査で胎嚢が確認されなかった患者の割合）、臨床的妊娠率（治験薬投与後 35～42 日目の経膈超音波検査で胎嚢が確認できた患者の割合）、及び黄体期中期の子宮内膜厚の結果は、表 9 のとおりであった。

表 9 副次評価項目の結果 (Mod ITT)

評価項目	本剤群 (54 例)	u-hCG 群 (27 例)
排卵率	96.3% (52 例)	88.9% (24 例)
排卵率の群間差 [両側 95%CI]	7.4 [-5.2, 25.6] %	
生化学的妊娠率	3.7% (2 例)	3.7% (1 例)
臨床的妊娠率	29.6% (16 例)	33.3% (9 例)
黄体期中期の子宮内膜厚 (平均値±標準偏差)	11.6±2.64 mm	12.4±2.58 mm

安全性について、治験薬投与後に発現した有害事象の発現割合は、本剤群及び u-hCG 群でそれぞれ 61.1% (33/54 例) 及び 40.7% (11/27 例) であった。いずれかの群で 2%以上発現した有害事象は、表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で 2%以上発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (54 例)	u-hCG 群 (27 例)
OHSS	8 (14.8%)	4 (14.8%)
卵巣嚢胞	6 (11.1%)	3 (11.1%)
注射部位紅斑	5 (9.3%)	2 (7.4%)
鼻咽頭炎	4 (7.4%)	1 (3.7%)
注射部位疼痛	2 (3.7%)	3 (11.1%)
膀胱炎	4 (7.4%)	0 (0%)
腹痛	2 (3.7%)	0 (0%)
便秘	2 (3.7%)	0 (0%)
腹部膨満	0 (0%)	1 (3.7%)

例数 (%)

重篤な有害事象は本剤群で 1.9% (1/54 例) に発現した OHSS であった。OHSS と治験薬との因果関係は否定できないと判定された。本試験期間中に死亡例は報告されなかった。

7.2 海外第Ⅲ相試験 (8209 試験、CTD 5.3.5.1.2、実施期間 19■■年■■月～19■■年■■月、評価資料)

外国人不妊女性を対象に、本剤 250 μ g 単回皮下投与による排卵誘発における有効性及び安全性を u-hCG 5000 IU 単回皮下投与と比較検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 9 カ国

(オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、スペイン、スイス及びイギリス)の19施設で実施された(目標症例数:評価可能例数として174例(本剤群87例、u-hCG群87例))。

COSとして、r-hFSHを用いた低用量漸増法が用いられた。治験薬は、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経腔超音波検査で確認され、血清エストラジオール値が1500pg/mL以下であることが確認された後、r-hFSH最終投与後32時間以内に単回投与された。

主な選択基準は、甲状腺及び副腎の機能が正常であり、卵巣性無月経又は高プロラクチン血症による無月経ではないWHOグループIIの無排卵又は希発排卵と診断された20歳以上38歳以下の不妊女性とされた。

242例が本試験に登録され、COSを受けた後、治験薬投与前に治験を中止した44例を除く198例が無作為化され、治験薬が投与された(本剤群99例、u-hCG群99例)。治験薬を投与された全例が安全性解析対象集団及び全患者集団とされ、そのうち治験実施計画書や適格基準からの重大な逸脱のあった21例(本剤群14例、u-hCG群7例)を除いた177例(本剤群85例、u-hCG群92例)がPPSとされた。有効性の主要な解析対象集団はPPSとされた。

有効性の主要評価項目は排卵率(黄体期中期の血清プロゲステロン値が9.4ng/mL以上、又は9.4ng/mL未満であっても臨床的妊娠が確認された症例の割合)とされた。PPSにおける本剤群及びu-hCG群の排卵率はそれぞれ95.3%(81/85例)及び88.0%(81/92例)であった。本剤群とu-hCG群の排卵率の差(7.3%)の片側95%CIの下限値は-1.9%であり、事前に設定した非劣性限界値である-20%を上回っており、本剤群のu-hCG群に対する非劣性が示された。なお、全患者集団においても排卵率の差の片側95%CIの下限値は-20%を上回っていた。また、PPSにおける本剤群とu-hCG群の排卵率の差の両側95%CIは[-3.5%, 21.4%]であった。

副次評価項目とされた生化学的妊娠率(治験薬投与後15~20日目又は18~24日目の血清β-hCG値が10mIU/mLを超えたが、35~42日目の経腔超音波検査で胎嚢が確認されず、他の臨床的妊娠の徴候も確認されなかった患者の割合)、臨床的妊娠率(治験薬投与後35~42日目の経腔超音波検査で胎嚢又は胎児心拍が確認できた患者の割合)、及び黄体期の子宮内膜厚の結果は、表11のとおりであった。

表11 副次評価項目の結果(PPS)

評価項目	本剤群 (85例)	u-hCG群 (92例)
生化学的妊娠率	4.7% (4例)	2.2% (2例)
臨床的妊娠率	22.4% (19例)	30.4% (28例)
黄体期の子宮内膜厚 (平均値±標準偏差)	10.87±3.09 mm	10.42±3.11 mm

安全性について、治験薬投与後に発現した有害事象の発現割合は、本剤群及びu-hCG群でそれぞれ26.3%(26/99例)及び39.4%(39/99例)であった。いずれかの群で2%以上発現した有害事象は、表12のとおりであった。治験薬投与後に重篤な有害事象は認められず、本試験期間中に死亡例は報告されなかった。

また、治験薬を投与した198例のうち、ADAの評価が行われた177例全てにおいてADAは陰性であった。

表 12 いずれかの群で2%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤群 (99例)	u-hCG群 (99例)
注射部位疼痛	8 (8.1%)	16 (16.2%)
注射部位紅斑	2 (2.0%)	17 (17.2%)
注射部位内出血	2 (2.0%)	6 (6.1%)
注射部位そう痒感	3 (3.0%)	3 (3.0%)
卵巣嚢胞	2 (2.0%)	4 (4.0%)
腹痛	2 (2.0%)	3 (3.0%)
OHSS	3 (3.0%)	0 (0%)
注射部位反応	1 (1.0%)	2 (2.0%)
排卵痛	0 (0%)	3 (3.0%)
腹部膨満	2 (2.0%)	0 (0%)

例数 (%)

7.3 海外第Ⅲ相試験（7648 試験、CTD 5.3.5.1.3、実施期間 19■■年■■月～19■■年■■月、評価資料）

外国人不妊女性患者を対象に、本剤 250 µg 単回皮下投与による卵胞成熟における有効性及び安全性を u-hCG 5000 IU 単回皮下投与と比較検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 7 カ国（フランス、ドイツ、オランダ、スウェーデン、イタリア、イギリス及びイスラエル）の 9 施設で実施された（目標症例数：評価可能例数として 172 例（本剤群 86 例、u-hCG 群 86 例））。

各被験者では、GnRH アゴニスト経鼻製剤による下垂体ダウンレギュレーション及び r-hFSH による COS が行われ、GnRH アゴニスト及び r-hFSH は、卵胞発育基準（主席卵胞の平均径が 18 mm 以上、かつ主席卵胞以外に平均径 16 mm 以上の卵胞が 2 個以上であることが経膈超音波検査で確認され、血清エストラジオール値が卵胞 1 個あたり約 150 pg/mL であること）を満たすまで投与された。治験薬は、GnRH アゴニスト及び r-hFSH 最終投与後 24 時間以内に単回投与され、治験薬投与 34～38 時間後に採卵された。

主な選択基準は、25～35 日間の正常な月経周期があり IVF-ET を施行予定の 20 歳以上 38 歳以下の不妊女性とされた。

210 例が本試験に登録され、GnRH アゴニストによる下垂体ダウンレギュレーションを受けた。下垂体ダウンレギュレーションが確認できなかった 5 例を除く 205 例が無作為化され、1 回以上の r-hFSH による COS を受けた（本剤群 104 例、u-hCG 群 101 例）。205 例のうち、治験薬投与前に治験を中止した 15 例を除く 190 例（本剤群 97 例、u-hCG 群 93 例）が、本剤又は u-hCG のいずれかの投与を受け、安全性解析対象集団及び全患者集団とされた。そのうち治験実施計画書からの重大な逸脱により除外された 18 例を除いた 172 例（本剤群 88 例、u-hCG 群 84 例）が評価可能集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目とされた患者あたりの採卵数の結果は表 13 のとおりであった。評価可能集団における本剤群と u-hCG 群の採卵数の差の両側 90%CI [-0.841, 1.515] は、事前に設定された同等性の基準（±3 個）の範囲内であり、本剤群と u-hCG 群の同等性が示された。なお、全患者集団においても同様の結果であった。

表 13 患者あたりの採卵数（評価可能集団）

	本剤群 (88 例)	u-hCG 群 (84 例)
平均値±標準偏差	11.6±6.5	10.6±5.9
最小二乗平均値±標準誤差 ^a	10.773±0.533	10.436±0.558
群間差 ^a	0.337	
群間差の両側 90%CI ^a	[-0.8417, 1.515]	
群間差の両側 95%CI ^a	[-1.069, 1.743]	

a: 投与群および施設を固定効果、hCG 投与日に径 10mm 超であった卵胞数を共変量とした共分散分析

副次評価項目とされた生化学的妊娠率（治験薬投与後 15～17 日目又は 18～21 日目の血清 β-hCG 値が 10 IU/L を超えたが、35～42 日目の経膈超音波検査で胎嚢が確認されず、他の臨床的妊娠の徴候も確認されなかった患者の割合）、臨床的妊娠率（治験薬投与後 35～42 日目の経膈超音波検査で胎嚢又は胎児心拍が確認された患者の割合）、生児獲得率及び黄体期の子宮内膜厚の結果は、表 14 のとおりであった。

表 14 副次評価項目の結果（評価可能集団）

評価項目	本剤群 (88 例)	u-hCG 群 (84 例)
生化学的妊娠率	4.5% (4 例)	8.3% (7 例)
臨床的妊娠率	35.2% (31 例)	26.2% (22 例)
生児獲得率	28.4% (25 例)	23.8% (20 例)
黄体期の子宮内膜厚 (平均値±標準偏差)	11.7±2.5 mm ^a	11.8±2.6 mm ^b

a: 84 例、b: 82 例

安全性について、治験薬投与後に発現した有害事象の発現割合は、本剤群及び u-hCG 群でそれぞれ 22.7% (22/97 例) 及び 45.2% (42/93 例) であった。いずれかの群で 2%以上発現した有害事象は、表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの群で 2%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤群 (97 例)	u-hCG 群 (93 例)
注射部位疼痛	7 (7.2%)	20 (21.5%)
注射部位紅斑	3 (3.1%)	19 (20.4%)
注射部位内出血	6 (6.2%)	8 (8.6%)
腹痛	3 (3.1%)	0 (0%)
浮動性めまい	0 (0%)	2 (2.2%)
注射部位不快感	0 (0%)	2 (2.2%)

例数 (%)

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象は、本剤群では 3 例（内訳：腹痛 2 例及び子宮頸部癌 1 例）、u-hCG 群では 2 例（内訳：OHSS 及び虫垂炎各 1 例）認められた。本剤群で認められた腹痛 1 例及び u-hCG 群で認められた OHSS 1 例は、治験薬との因果関係ありと判断された。なお、本試験期間中に死亡例は報告されなかった。

また、治験薬を投与した 190 例のうち、ADA の評価が行われた 152 例（本剤群 78 例、u-hCG 群 74 例）全てにおいて ADA は陰性であった。

7.4. 海外第Ⅲ相試験（7927 試験、CTD 5.3.5.1.4、実施期間 19■■年■■月～19■■年■■月、評価資料）

外国人不妊女性患者を対象に、本剤単回皮下投与による卵胞成熟における有効性及び安全性を u-hCG 10000 IU 単回筋肉内投与と比較検討する目的で、無作為化非盲検並行群間比較試験が米国 20 施設で実施された（目標症例数：評価可能例数として 219 例（本剤 250 μg 群 73 例、本剤 500 μg 群 73 例、u-hCG 群 73 例））。

各被験者では、GnRH アゴニスト皮下投与製剤による下垂体ダウンレギュレーション及び u-hFSH による COS が行われた。GnRH アゴニスト及び u-hFSH は、卵胞発育基準（主席卵胞の平均径が 18 mm 以上、かつ主席卵胞以外に平均径 16 mm 以上の卵胞が 2 個以上であることが経膈超音波検査で確認され、血清エストラジオール値が卵胞 1 個あたり約 150 pg/mL であること）を満たすまで投与された。治験薬は、GnRH アゴニスト及び u-hFSH 最終投与後 36 時間以内に単回投与され、治験薬投与 34～38 時間後に採卵された。主な選択基準は、25～35 日間の正常な月経周期があり、IVF-ET を施行予定の 18 歳以上 38 歳以下の女性とされた。

297 例が本試験に登録され、GnRH アゴニストによる下垂体ダウンレギュレーションを受けた。下垂体ダウンレギュレーション中に自然妊娠した 1 例を除く 296 例が 1 回以上の u-hFSH 投与による COS を受け、安全性解析対象集団とされた。296 例のうち、治験薬投与前に治験を中止した 21 例を除く 275 例が無作為化され、治験薬が投与され（本剤 250 μg 群 94 例、本剤 500 μg 群 89 例、u-hCG 群 92 例）、有効性解析対象集団とされた。なお、治験薬投与前に治験を中止した 21 例のうち 5 例に hCG が投与されており（本剤 250 μg 1 例、u-hCG 4 例）、安全性解析対象集団 296 例のうち hCG 投与を受けた症例は 280 例であった。

有効性の主要評価項目とされた患者あたりの採卵数の結果は表 16 のとおりであった。有効性解析対象集団における本剤 500 μg 群と u-hCG 群の採卵数の差の両側 90%CI [-0.775, 2.729] は、事前に設定された同等性の基準（±3 個）の範囲内であり、本剤 500 μg 群と u-hCG 群の同等性が示された。また、本剤 250 μg 群と本剤 500 μg 群の採卵数の差の両側 90%CI [-0.706, 2.781] は、事前に設定された同等性の基準（±3 個）の範囲内であり、本剤 250 μg 群と本剤 500 μg 群の同等性が示された。

表 16 患者あたりの採卵数（有効性解析対象集団）

	本剤 250 μg 群 (94 例)	本剤 500 μg 群 (89 例)	u-hCG 群 (92 例)
平均値±標準偏差	13.60±0.75	14.64±0.77	13.66±0.77
群間差 ^a	0.98		
群間差の両側 90%CI ^a	[-0.775, 2.729]		
群間差の両側 95%CI ^a	[-1.113, 3.067]		
群間差 ^a	1.04		
群間差の両側 90%CI ^a	[-0.706, 2.781]		
群間差の両側 95%CI ^a	[-1.042, 3.117]		

a：投与群及び施設を因子とした分散分析

副次評価項目とされた生化学的妊娠率（治験薬投与後 15 日目以降の血清 β-hCG 値が 10 IU/L を超えたが、35～42 日目の経膈超音波検査で胎嚢が確認されなかった患者の割合）、臨床的妊娠率（治験薬投

与後 35～42 日目の経膈超音波検査で胎児心拍の有無を問わず胎嚢が確認できた患者の割合)、生児獲得率及び黄体期中期の子宮内膜厚の結果は、表 17 のとおりであった。

表 17 副次評価項目の結果 (有効性解析対象集団)

評価項目	本剤 250 µg 群 (94 例)	本剤 500 µg 群 (89 例)	u-hCG 群 (92 例)
生化学的妊娠率	4.3% (4 例)	7.9% (7 例)	3.3% (3 例)
臨床的妊娠率	35.1% (33 例)	36.0% (32 例)	35.9% (33 例)
生児獲得率	30.9% (29 例)	30.3% (27 例)	30.4% (28 例)
黄体期中期の子宮内膜厚 (平均値±標準偏差)	13.06±3.85 mm ^a	12.63±2.85 mm ^b	13.37±3.54mm ^c

a: 87 例、b: 76 例、c: 82 例

安全性について、治験薬投与後に発現した有害事象の発現割合は、本剤 250 µg 群、本剤 500 µg 群及び u-hCG 群でそれぞれ 46.3% (44/95 例)、57.3% (51/89 例) 及び 38.5% (37/96 例) であった。いずれかの群で 2%以上発現した有害事象は、表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの群で 2%以上発現した有害事象
(安全性解析対象集団のうち hCG が投与された被験者)

	本剤 250 µg 群 (95 例)	本剤 500 µg 群 (89 例)	u-hCG 群 (96 例)
処置による疼痛	14 (14.7%)	15 (16.9%)	11 (11.5%)
悪心	7 (7.4%)	11 (12.4%)	6 (6.3%)
腹痛	6 (6.3%)	7 (7.9%)	5 (5.2%)
嘔吐	5 (5.3%)	6 (6.7%)	4 (4.2%)
OHSS	3 (3.2%)	8 (9.0%)	3 (3.1%)
膣出血	2 (2.1%)	5 (5.6%)	5 (5.2%)
骨盤痛	3 (3.2%)	2 (2.2%)	2 (2.1%)
腹部膨満	2 (2.1%)	0 (0%)	4 (4.2%)
頭痛	2 (2.1%)	3 (3.4%)	1 (1.0%)
注射部位疼痛	2 (2.1%)	3 (3.4%)	1 (1.0%)
処置による悪心	1 (1.1%)	3 (3.4%)	2 (2.1%)
浮動性めまい	2 (2.1%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)
異所性妊娠	1 (1.1%)	2 (2.2%)	2 (2.1%)
発疹	3 (3.2%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)
腹部不快感	0 (0%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)
下痢	2 (2.1%)	0 (0%)	1 (1.0%)
排尿困難	2 (2.1%)	1 (1.1%)	0 (0%)
発熱	2 (2.1%)	0 (0%)	1 (1.0%)
疲労	0 (0%)	2 (2.2%)	0 (0%)
不眠症	2 (2.1%)	0 (0%)	0 (0%)
鼻咽頭炎	2 (2.1%)	0 (0%)	0 (0%)

例数 (%)

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象は、本剤 250 µg 群では 3 例 (内訳: 異所性妊娠、腹痛及び OHSS 各 1 例)、本剤 500 µg 群では 7 例 (内訳: OHSS 3 例、異所性妊娠 2 例、卵巣障害及び血管迷走神経性反応各 1 例)、u-hCG 群では 2 例 (内訳: 異所性妊娠 2 例) 認められた。本剤 250 µg 群で認められた 3 例 (内訳: 異所性妊娠、腹痛及び OHSS 各 1 例)、本剤 500 µg 群で認められた OHSS 3 例、並び

に u-hCG 群で認められた異所性妊娠 1 例は、治験薬との因果関係ありと判断された。なお、本試験期間中に死亡例は報告されなかった。

また、本試験後に評価用試料が得られた 270 例について ADA の評価が行われ、治験薬投与後の試料では、全ての被験者において ADA は陰性であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。女性の排卵を伴う月経周期においては、卵胞期後期のエストラジオールによるポジティブフィードバックに続いて起こる LH サージが、卵胞の成熟、排卵及び黄体化に関与する。hCG は LH/hCG 受容体を介した LH 様作用を示すことから、卵胞期後期における hCG の投与は不妊治療において通常 LH サージによって引き起こされる卵胞の成熟、排卵及び黄体化を引き起こすことができる。したがって、本邦の一般不妊診療では、排卵障害患者のうち、原発性の卵巣機能不全ではない視床下部一下垂体障害（第 1 度無月経、希発月経、無排卵周期症）、PCOS 又は第 2 度無月経の患者に対して、hFSH 製剤等による卵胞発育の後に、排卵誘発及び黄体化を促すことを目的として u-hCG 製剤が投与されている（生殖医療の必修知識、杏林社; 2014. p163-7）。また、ART においても、hFSH 製剤等による多発卵胞発育の後、採卵前に卵胞成熟及び黄体化を促すことを目的として u-hCG 製剤が投与されている（生殖医療の必修知識、杏林社; 2014. p273-7）。これらの臨床での使用方法は、hCG による LH サージ様作用が引き起こす卵胞への同じ作用を異なる治療に応用しているものである。

排卵誘発及び黄体化における有効性について、u-hCG 製剤を対照薬とした国内第Ⅲ相試験の主要評価項目である排卵率は、本剤群及び u-hCG 群のいずれも 100% であり、排卵率の群間差の両側 95%CI の下限値（-7.8%）は、非劣性限界値とした -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、安全性についても、本剤投与による u-hCG 製剤で認識されていない有害事象の発現はなく、重篤な有害事象については続発した妊娠や hFSH 製剤の過量投与が原因であったこと、それ以外の有害事象はすべて軽度から中等度でいずれも軽快又は回復したことから、許容可能であると考えた。

ART における卵胞成熟及び黄体化の有効性について、u-hCG 製剤を対照薬とした海外第Ⅲ相試験（7648 試験及び 7927 試験）において主要評価項目である患者あたりの採卵数の群間差の両側 90%CI は、予め設定した同等性の基準（±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。また、安全性についても、本剤及び u-hCG 製剤と同様であった。

以上の臨床試験成績から、本剤を本邦において既に使用されている u-hCG 製剤と同じ位置付けで国内の医療現場に提供することにより、国内の不妊治療に貢献するものとする。

機構は、以下のように考える。排卵誘発及び黄体化に関する有効性について、国内外の臨床試験において本剤は既承認薬の u-hCG 製剤に対する非劣性が示された（7.R.2.1 参照）。ART における卵胞成熟及び黄体化に関する有効性について、ART における卵胞成熟及び黄体化に関する国内臨床試験は実施されていないものの、本剤の LH サージ様作用は卵胞の成熟を経て排卵現象を引き起こすものであり、一般不妊診療における排卵誘発及び黄体化と ART における卵胞成熟及び黄体化は本剤の同じ作用を異なる治療目的に用いているに過ぎないとする申請者の説明は妥当であること、排卵誘発及び黄体化に関する国内外の臨床試験結果から、本剤の有効性に国内外差が認められていないこと（7.R.2.1 参照）、本剤と既承認の u-hCG 製剤の有効性が同等であることが示された海外第Ⅲ相試験（7648 試験及び 7927 試験）

の結果から、日本人においても u-hCG 製剤と同程度の有効性が得られると推定することは可能である (7.R.2.2 参照)。さらに、安全性については、国内外の臨床試験成績から、本剤の安全性プロファイルは u-hCG 製剤と同様であり、いずれの目的での臨床使用においても許容可能と判断できることから (7.R.3 参照)、本邦の医療現場において本剤を既承認の u-hCG 製剤と同じ臨床的位置付けで使用することは妥当と判断した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 排卵誘発及び黄体化について

7.R.2.1.1 国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験 (8209 試験) のデザインについて

機構は、国内外の第Ⅲ相試験における主要評価項目の排卵率について、海外第Ⅲ相試験 (8209 試験) では、「黄体期中期の血清プロゲステロン値が 9.4 ng/mL 以上」を排卵と定義したのに対し、国内第Ⅲ相試験では「黄体期中期の血清プロゲステロン値 5 ng/mL 以上」と定義したことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。排卵が起きたことを確実に検出することは本来困難であるが、排卵が起きたことを検出する指標として従来より血清プロゲステロン値が用いられてきた。海外第Ⅲ相試験 (8209 試験) では、正常月経周期の女性における血清中プロゲステロン値を検討した過去の調査において、LH サージ後の血清中プロゲステロン値は概ね 5 ng/mL を上回っていること (Am J Obstet Gynecol 1971; 111: 60-5、Am J Obstet Gynecol 1975; 121: 688-94 等)、及び COS 後に血清プロゲステロン値が概ね 10 ng/mL であれば、排卵後に生じる黄体の機能が十分であると判断されることから (Fertil Steril 1994; 61: 54-62)、排卵を定義する血清プロゲステロン値のカットオフ値を 9.4 ng/mL とした。国内第Ⅲ相試験では、海外第Ⅲ相試験 (8209 試験) の設定根拠に加え、r-FSH の有用性の検討を目的とした国内第Ⅲ相試験 (26648 試験) において、黄体期中期の血清プロゲステロン値が 5 ng/mL 以上かつ 10 ng/mL 未満であった症例でも臨床的妊娠例が確認された一方で、5 ng/mL 未満では臨床的妊娠例が認められなかったことを踏まえ、排卵したにもかかわらず、排卵していないと分類される患者を最小化するため、排卵を定義する血清プロゲステロン値のカットオフ値を 5 ng/mL 以上と定義した。また、海外第Ⅲ相試験 (8209 試験) との比較検討が可能となるように、血清プロゲステロン値のカットオフ値を 9.4 ng/mL 以上とした場合の排卵率を副次評価項目とした。

なお、国内第Ⅲ相試験の結果、いずれの症例においても、黄体期中期の血清プロゲステロン値は 5 ng/mL 以上であり、これらの症例では、治験薬投与 5~7 日後の経膈超音波検査で、治験薬投与前に発育が確認された卵胞の消失、すなわち排卵が確認されたことから、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目の排卵率の定義は妥当と考える。

機構は、以下のように考える。本剤の排卵誘発及び黄体化に関する有効性を評価するにあたって、国内外の第Ⅲ相試験の主要評価項目を排卵率と設定し、血清プロゲステロン値から排卵を推定したことは妥当である。また、申請者の説明を踏まえ、国内第Ⅲ相試験において、血清プロゲステロン値のカットオフ値を 5 ng/mL とすることで、本剤の排卵誘発及び黄体化に関する有効性は評価可能であったと判断した。

申請者は、海外第Ⅲ相試験 (8209 試験) をダブルダミー法による二重盲検試験として実施したのに対し、国内第Ⅲ相試験を非盲検試験として実施した理由について、以下のように説明した。対照薬とした

u-hCG 製剤は、臨床試験の実施国・地域で汎用されている投与量及び投与経路が用いられた。そのため、本剤及び u-hCG 製剤の投与経路は海外第Ⅲ相試験（8209 試験）ではいずれも皮下であったが、国内第Ⅲ相試験ではそれぞれ皮下及び筋肉内であった。国内第Ⅲ相試験に参加する全ての患者に皮下及び筋肉内への追加的侵襲が必要となるダブルダミー法は、本邦では患者及び治験協力医師の協力が得られず、治験の実施が困難となることが想定されたことから、ダブルダミー法は用いず、非盲検下での試験を実施した。しかしながら、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目とした排卵率は血清プロゲステロン値という客観的な指標に基づき事前に定義しており、非盲検試験として実施しても評価にバイアスが入る可能性は極めて低いと考えること、事前に定義した治験薬投与基準を全て満たしたことを確認したのち、治験薬投与の直前に無作為化を行っており、選択バイアスのリスクも回避されると考えることから、非盲検の国内第Ⅲ相試験において、本剤の排卵誘発に対する有効性を評価することは可能と考えた。

機構は、以下のように考える。申請者の説明のように、国内第Ⅲ相試験を実施する際に実臨床での侵襲に追加的な侵襲が生じることが患者に受入れられず、医療機関の協力も得られないのであれば、申請者が国内第Ⅲ相試験でダブルダミー法を採用しなかったことはやむを得なかったと考える。しかしながら、国内第Ⅲ相試験が非盲検試験とされたため、例え評価項目が客観的な指標であっても評価にバイアスが混入した可能性は完全には排除できない。本来であれば、申請者は評価者盲検とする等、非盲検試験であっても可能な限りバイアスを取り除くことに注力するべきであった。一方で、国内第Ⅲ相試験で主要評価項目とした排卵率は、血清プロゲステロン値の実測値を基に事前に定義されたカットオフ値をもって評価するものであることを踏まえ、国内第Ⅲ相試験成績において、少なくとも、本剤の排卵誘発及び黄体化に関する有効性は一定の確度で評価できていたものと判断した。

7.R.2.1.2 排卵誘発及び黄体化に関する有効性評価について

機構は、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験（8209 試験）の非劣性の限界値を -20% と設定した理由及び妥当性について説明した上で、本剤の排卵誘発及び黄体化に関する有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験では、「視床下部-下垂体障害（第1度無月経、希発月経、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 20~39 歳の日本人不妊女性」（WHO group II）を対象として r-hFSH 製剤の有効性を検討した 2 つの国内臨床試験（Reprod Med Biol 2010; 9: 91-7、Reprod Med Biol 2010; 9: 99-106）の u-hCG 投与例での平均排卵率 94.0% [(58+99) / (58+109)] に基づき、対照薬である u-hCG 製剤の排卵率を 95% 、クエン酸クロミフェンの排卵誘発効果をプラセボと比較したクロスオーバー試験（Fertil Steril 1985; 44: 478-83）からプラセボの排卵率を 33% と考え、プラセボ投与時と u-hCG 投与時の排卵率の差（ -62% ）の約 $\frac{3}{10}$ に相当する -20% を非劣性の限界値とした。海外第Ⅲ相試験（8209 試験）では、申請者が実施した r-hFSH 製剤の有効性を検討した海外第Ⅲ相試験（GF5642 試験（Gonal-F, US label approved on March 2004 for NDA #020378, Serono Inc.））の r-hFSH 投与群の 1~3 サイクル目の累積排卵率が 84% であったことから対照薬である u-hCG 製剤の排卵率を 80% 、プラセボの排卵率を 33% （Fertil Steril 1985, 44: 478-83）と考え、プラセボ投与時と u-hCG 投与時の排卵率の差（ -47% ）の約 $\frac{2}{10}$ に相当する -20% を非劣性の限界値とした。国内外の第Ⅲ相試験の非劣性の限界値（ -20% ）は、各種 COS 法（CC 法、FSH 低用量漸増法、hMG 法）と併用した u-hCG 製剤の臨床試験における排卵率が $44.9\sim 97.4\%$ の範囲であったこと（Hum Reprod 2006; 11: 2817-22、Fertil Steril 2007; 87: 985-7 等）から、臨床的にも十分許容される値であると考えた。

国内第Ⅲ相試験の結果、Mod ITT での排卵率（黄体期中期の血清プロゲステロン値が 5.0 ng/mL 以上を排卵と定義）は、本剤群及び u-hCG 群でいずれも 100%（それぞれ 54/54 例、27/27 例）であり、排卵率の群間差の両側 95%CI[-7.8, 12.8] の下限値は非劣性限界値の -20%を上回り、本剤の u-hCG 製剤に対する非劣性が示された。また、海外第Ⅲ相試験（8209 試験）の結果、PPS での排卵率（黄体期中期の血清プロゲステロン値が 9.4 ng/mL 以上を排卵と定義）は、本剤群及び u-hCG 群でそれぞれ 95.3%（81/85 例）及び 88.0%（81/92 例）であり、排卵率の群間差の片側 95%CI の下限値（-1.9%）は、非劣性限界値の -20%を上回り、本剤の u-hCG 製剤に対する非劣性が示された。

排卵障害の分類方法は国内外で異なるものの、国内第Ⅲ相試験の対象である「視床下部一下垂体機能障害（第 1 度無月経、希発月経、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患者」と、海外第Ⅲ相試験（8209 試験）の対象である「WHO Group II の排卵障害と診断された患者」は同一の排卵障害を呈する患者であり、国内外の第Ⅲ相試験の r-hFSH 製剤による COS の方法や本剤及び u-hCG 製剤の投与のタイミング等にも大きな差異はないことから、国内外の第Ⅲ相試験における対象及び治療方法の差異はなかったものと考えた。国内外の第Ⅲ相試験成績を比較すると、国内第Ⅲ相試験で副次評価項目とされた血清プロゲステロン値が 9.4 ng/mL 以上を排卵と定義した際の排卵率は、本剤群及び u-hCG 群でそれぞれ 96.3%（52/54 例）及び 88.9%（24/27 例）、排卵率の群間差 [両側 95%CI] は、7.4% [-5.2, 25.6] であり、海外第Ⅲ相試験（8209 試験）の結果と同程度であった。加えて、国内外の臨床試験の副次評価項目であった臨床的妊娠率は、本剤群及び u-hCG 群で同程度であり、かつ試験間でも同様であった。以上より、本剤の有効性に国内外の差異はなく、本剤の排卵誘発及び黄体化に関する有効性は既承認の u-hCG 製剤と劣らないことが示されたと考える。

機構は、以下のように考える。u-hCG 製剤とプラセボの排卵率の差に基づき国内外の第Ⅲ相試験の非劣性限界値を設定したとの申請者の説明に加えて、国内外の第Ⅲ相試験と同様の対象集団（年齢層、排卵障害の分類）において、同様の基準で排卵を診断した複数の公表文献において、hFSH 製剤による COS 後に u-hCG 製剤を投与したときの排卵率は 44.9~88.5%であったこと（Hum Reprod 2006; 11: 2817-22、Hum Reprod 2007; 22: 1816-23 等）も踏まえると、国内外の第Ⅲ相試験の非劣性限界値を -20%として、本剤の有効性を評価することは妥当であった。国内第Ⅲ相試験の結果、本剤群と u-hCG 群の排卵率はいずれも 100%であり、群間差の両側 95%CI の下限値は事前に設定した非劣性限界値を上回っていることから、本剤の u-hCG 製剤に対する非劣性は示されたと判断した。国内外の第Ⅲ相試験における対象集団について、排卵障害の分類方法は国内外で異なるものの、診断に至るまでの検査に差異はなく、いずれも原発性の卵巣機能不全ではなく視床下部一下垂体機能の不調和によって起こる排卵障害であることが確認された患者を対象としていること、及び COS を含む治療手法に大きな差異はないとする申請者の説明は妥当と考えることから、国内外の臨床試験成績は適切に比較することが可能であると判断した。海外第Ⅲ相試験（8209 試験）の主要評価項目の排卵率と同一の定義（黄体期中期のプロゲステロン値のカットオフ値 9.4ng/mL）である国内第Ⅲ相試験の副次評価項目の排卵率を比較すると、本剤群及び u-hCG 群の排卵率及びその群間差は試験間で同程度であったこと、及び国内外の第Ⅲ相試験の臨床的妊娠率に関する申請者の説明を踏まえると、本剤の排卵誘発及び黄体化に関する有効性には国内外差がなく、かつ既承認の u-hCG 製剤に劣らないことが示されたとする申請者の説明は妥当であると判断した。

7.R.2.2 ART における卵胞成熟及び黄体化に関する有効性評価について

機構は、本剤の ART における卵胞成熟及び黄体化における有用性を検討した海外第Ⅲ相試験（7648 試験及び 7927 試験）の主要評価項目を採卵数としたこと、並びに同等性の許容域を「 ± 3 個」とした理由及び妥当性について説明した上で、本剤の ART における卵胞成熟及び黄体化に関する有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。hCG は卵胞の最終成熟及び黄体化を促すため、採卵数は hCG の卵胞への作用を直接反映していると考え、及び採卵数は客観的かつ施設横断的に標準化が可能な指標であると考え、海外第Ⅲ相試験（7648 試験及び 7927 試験）の主要評価項目とした。また、採卵数と生児獲得率は相関するとされていることから（Hum Reprod 2011; 26: 1768-74）、採卵数は卵胞成熟及び黄体化を評価する指標として適切であると考えた。

海外第Ⅲ相試験（7648 試験及び 7927 試験）の主要評価項目とした採卵数の同等性の許容域を「 ± 3 個」とした理由は、当該試験実施前に同様の患者を対象に行われた r-hFSH の有用性を検討した臨床試験（Hum Reprod 1992; 7 (Suppl 2): 208-9）における採卵数（平均値 \pm 標準偏差）が 9 ± 5 個であったことから、採卵数の差が ± 3 個以内であれば、臨床的に意義のある差ではないと判断したためである（Fertil Steril 2001; 76: 67-74）。

また、海外第Ⅲ相試験（7648 試験及び 7927 試験）の対象と同様の患者層に対して、u-hCG を使用したときの採卵数（平均値）は 7.1~16.8 個と幅があったことから（Cochrane Database Syst Rev 2016; 4: CD003719）、IVF-ET 時の採卵数の同等性の許容域を「 ± 3 個」としたことは妥当と考えた。海外第Ⅲ相試験（7648 試験）の結果、本剤群及び u-hCG 群の採卵数（平均値 \pm 標準偏差）はそれぞれ 11.6 ± 6.5 個及び 10.6 ± 5.9 個、採卵数（最小二乗平均値）の群間差 [両側 90%CI] は $0.337 [-0.841, 1.515]$ 個であり、両側 90%CI は事前に設定した同等性の許容域である ± 3 個の範囲内であったことから、本剤と u-hCG 製剤の同等性が示された。また、副次評価項目である生児獲得率は本剤群及び u-hCG 群でそれぞれ 28.4% (25/88 例) 及び 23.8% (20/84 例) であり、両群で同程度であった。海外第Ⅲ相試験（7927 試験）の結果、本剤 250 μ g 群、本剤 500 μ g 群及び u-hCG 10000IU 群の採卵数（平均値 \pm 標準偏差）はそれぞれ 13.60 ± 0.75 個、 14.64 ± 0.77 個及び 13.66 ± 0.77 個、本剤 500 μ g 群と u-hCG 10000 IU 群の採卵数の平均値の群間差 [両側 90%CI] は $0.98 [-0.775, 2.729]$ 、本剤 250 μ g 群と本剤 500 μ g 群の採卵数の平均値の群間差は $1.04 [-0.706, 2.781]$ であり、いずれの両側 90%CI も事前に設定した同等性の許容域である ± 3 個の範囲内であったことから、本剤 500 μ g 群及び u-hCG 群、本剤 250 μ g 群及び本剤 500 μ g 群はそれぞれ同等性が示された。また、副次評価項目である生児獲得率は、本剤 250 μ g 群、本剤 500 μ g 群及び u-hCG 10000IU 投与群で、それぞれ 30.9% (29/94 例)、30.3% (27/89 例) 及び 30.4% (28/92 例) であり、同程度であった。

以上より、本剤の ART における卵胞成熟及び黄体化に関する有効性は、u-hCG 製剤と同等であることが示されたと考える。

機構は、国内外の第Ⅲ相試験の結果から、日本人においても ART における卵胞成熟及び黄体化を目的とした本剤の有効性が期待できるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験（7648 試験及び 7927 試験）において使用された新鮮胚を用いた IVF-ET (ICSI 実施を含む) や COS の方法等の ART の手技について国内外差はないものの、hCG 投与前の COS における hFSH 製剤等の用法・用量は、ART における卵胞成熟及び黄体化を目的とした場合と一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化を目的とした場合とは異なる。ART にお

ける卵胞成熟及び黄体化を目的とした場合の本剤の投与対象は、国内外ともに、不妊原因にかかわらず一般不妊治療が無効の患者や ART 以外の方法によっては妊娠の可能性が極めて低いと判断される患者であり、排卵誘発及び黄体化を目的として本剤が投与される排卵障害の患者に加え、卵管因子、子宮・頸管因子、男性因子等による不妊患者が含まれる。以上より、ART における卵胞成熟及び黄体化の適用となる患者集団や本剤投与前の治療方法等には国内外差はないものの、ART における卵胞成熟及び黄体化を目的とした場合と一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化を目的とした場合とで、本剤の適用となる患者集団や COS の方法に差異がある。しかしながら、いずれの場合であっても、本剤のもたらす LH サージ様作用を目的としていること、排卵誘発及び黄体化に関する国内第Ⅲ相試験において日本人における本剤の有効性が示され、その結果が海外第Ⅲ相試験（8209 試験）と同様であったこと、ART における卵胞成熟及び黄体化に関する海外第Ⅲ相試験（7648 試験及び 7927 試験）は、排卵誘発及び黄体化に関する国内外の第Ⅲ相試験における本剤と同一の用量で実施され、かつ同一の対照薬である u-hCG 製剤と比較して、本剤と u-hCG 製剤の有効性は同程度であったことを踏まえると、海外第Ⅲ相試験（7648 試験及び 7927 試験）の結果から、日本人における本剤の ART における卵胞成熟及び黄体化に関する有効性は説明可能であり、以上の内容から、ART における卵胞成熟及び黄体化に関して、日本人においても本剤は u-hCG 製剤と同程度の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。海外第Ⅲ相試験（7648 試験及び 7927 試験）の主要評価項目を採卵数としたことについて、ART における卵胞成熟及び黄体化の最終目的は生児獲得であり、採卵数と生児獲得に一定の相関があるとされていることを踏まえると（Hum Reprod 2011; 26: 1768-74）、採卵数が本剤の卵胞成熟及び黄体化を評価できる指標として適切であるとした申請者の説明は妥当である。

海外第Ⅲ相試験（7648 試験及び 7927 試験）の採卵数の同等性の許容域について、申請者の計画時の設定根拠に関する説明は不十分と言わざるを得ないものの、海外第Ⅲ相試験（7648 試験及び 7927 試験）と同様の患者層を対象とした他の臨床試験成績における採卵数（平均値）が 7.1~16.8 個であったこと（Cochrane Database Syst Rev 2016; 4: CD003719）を考慮すると、臨床的な側面からは妥当なものであり、当該基準を用いて、本剤の有効性は評価可能と判断した。

海外第Ⅲ相試験（7648 試験）の結果、本剤群及び u-hCG 群の採卵数（平均値±標準偏差）はそれぞれ 11.6 ± 6.5 個及び 10.6 ± 5.9 個、採卵数の平均値の群間差 [両側 90%CI] は $0.337 [-0.841, 1.515]$ 個であり、両側 90%CI は予め設定した同等性の許容域の範囲内であったこと、海外第Ⅲ相試験（7927 試験）においても本剤の有効性が示唆されていること、及び副次評価項目（臨床的妊娠率及び ART 治療の最終目標である生児獲得率等）も本剤群と u-hCG 群と同様であったことを踏まえると、本剤の ART における卵胞成熟及び黄体化に対する有効性は、u-hCG 製剤と同程度であることが示されていると判断した。

また、本剤の ART における卵胞成熟及び黄体化に関する有効性を検証した国内臨床試験は実施されていないものの、本剤は、LH サージ様作用により卵胞の最終成熟を経て、排卵及び黄体化を引き起こすものであり、ART における卵胞成熟及び黄体化を目的とした本剤の投与は、排卵誘発及び黄体化と同じ作用を異なる治療目的に用いているに過ぎず、本質的に同一であること、本剤の排卵誘発及び黄体化の有効性には国内外に差異がないこと（7.R.2.1 参照）、国内外の ART の治療対象及び適用される治療に国内外差がないことから、海外第Ⅲ相試験（7648 試験及び 7927 試験）の成績から日本人での ART における卵胞成熟及び黄体化に関する本剤の有効性を推定できるとの申請者の説明は妥当であり、日本人での ART における本剤の卵胞成熟及び黄体化に関する有効性は、本邦で使用されている u-hCG 製剤と同程度であることが期待されると判断した。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 排卵誘発及び黄体化における安全性について

申請者は、排卵誘発及び黄体化を目的とした本剤投与時の安全性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験における治験薬投与後の有害事象の発現割合は、本剤群 61.1% (33/54 例)、u-hCG 群 40.7% (11/27 例) であり、いずれかの群で2%以上に認められた有害事象は、OHSS、卵巣嚢胞、注射部位紅斑、注射部位疼痛、膀胱炎、鼻咽頭炎、腹痛、腹部膨満及び便秘であった。本剤群での発現割合が u-hCG 群と比較して2%以上高かった事象は、膀胱炎 (本剤群 7.4% (4 例)、u-hCG 群 0% (0 例)、以下同順)、鼻咽頭炎 (7.4% (4 例)、3.7% (1 例))、腹痛 (3.7% (2 例)、0% (0 例)) 及び便秘 (3.7% (2 例)、0% (0 例)) であった。腹痛、膀胱炎及び鼻咽頭炎については、いずれも本剤又は u-hCG 製剤との因果関係が否定されており、偶発的な事象と考えた。便秘について、因果関係が否定されなかったのは軽度の1例のみであり、臨床的に問題となるものではないと考えた。治験薬投与後の重篤な有害事象は、本剤群で OHSS 1 例 (1.9%) が認められ、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断されたが、不必要な hFSH 製剤の使用及び本剤使用後の妊娠による内因性の hCG 分泌によって OHSS が重症化したと判断された。当該事象は、腹腔穿刺術等により後遺症なく回復していることから、本剤におけるリスクとしては許容可能であると考えた。以上より、国内第Ⅲ相試験における本剤群及び u-hCG 群の治験薬投与後の有害事象の種類、発現割合及び重症度に大きな差異はないと考えた。

海外第Ⅲ相試験 (8209 試験) における治験薬投与後の有害事象の発現割合は、本剤群 26.3% (26/99 例)、u-hCG 群 39.4% (39/99 例) であり、いずれかの群で2%以上に認められた有害事象は注射部位疼痛、注射部位そう痒感、OHSS、腹部膨満、腹痛、注射部位内出血、注射部位紅斑、注射部位反応、排卵痛及び卵巣嚢胞であった。本剤群と u-hCG 群の有害事象の発現割合に差異が認められたものの、注射部位に関連する事象の発現割合が、本剤群 (16.2%、16/99 例) と比較して u-hCG 群 (34.3%、34/99 例) で高い傾向であったことを反映しているものであり、その他の事象については、本剤群と u-hCG 群で発現割合に大きな差異はなかった。また、治験薬投与後の重篤な有害事象は認められなかった。以上を踏まえると、海外第Ⅲ相試験 (8209 試験) における本剤投与後の有害事象の種類、発現割合及び重症度は、u-hCG 製剤において既知の事象の範囲内であると考えた。

以上より、本剤投与後の重篤な有害事象の種類、発現割合及び重症度は u-hCG 製剤における場合と同様であり、国内においても海外と同様の安全性をもって使用できると考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験において、治験薬投与後に本剤群のみで中止例が4例認められたことに関して、中止理由を具体的に示した上で、u-hCG 製剤と比較して本剤の安全性に問題はないといえるのかを説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。中止例4例のうち、1例は妊娠検査 (β -hCG) が陰性であったため治験継続を希望せず、同意を撤回した症例で、本症例に発現した有害事象は、因果関係が否定されていない軽度の注射部位紅斑、及び因果関係の否定された本剤投与前から存在した軽度の卵巣嚢胞であった。その他の3例は、治験実施計画書では許容されていない別の不妊治療や併用禁止薬を選択した方がよいと治験責任医師が判断した症例であり、いずれも安全性の観点から中止されたものではなかった。なお、これら3例に認められた有害事象は、因果関係の否定されていない注射部位内出血、因果関係の否定されている急性扁桃炎及び湿疹であった。因果関係の有無に関わらず、いずれの事象も軽度であり、回復していることから、対照薬とした u-hCG 製剤と比較した安全性の問題はないと考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験の OHSS の発現割合が海外第Ⅲ相試験（8209 試験）と比較して高かった理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。OHSS の発現割合は、国内第Ⅲ相試験では本剤群及び u-hCG 群でそれぞれ 14.8%（8/54 例）及び 14.8%（4/27 例）、海外第Ⅲ相試験（8209 試験）では 3.0%（3/99 例）及び 0%（0/99 例）であり、各試験内の本剤群と u-hCG 群の発現割合に差異はないものの、試験間の比較では、海外第Ⅲ相試験（8209 試験）と比べて、国内Ⅲ相試験で発現割合が高かった。1990 年代に実施された海外第Ⅲ相試験（8209 試験）では、重度の OHSS の診断にのみ「腹水」及び「血液検査所見異常」の規定があるため、担当医師が治療不要と判断した症例にはこれらの所見があっても OHSS と判断しないことが可能な裁量規定であった一方で、2010 年代に実施された国内第Ⅲ相試験では、より鋭敏に OHSS の診断ができることを意図して改定された日本産婦人科学会の OHSS 診断基準（日産婦誌 2009; 61: 1138-45）を用いたため、OHSS 診断例が多くなった可能性がある。海外第Ⅲ相試験（8209 試験）において、超音波検査により直腸子宮窩に腹水が認められた患者は合計 71 例（本剤群では極軽度 24 例、軽度 9 例及び中等度 1 例、u-hCG 群では極軽度 27 例、軽度 8 例及び中等度 2 例）であったが、このうち OHSS と診断されたのは本剤群の 3 例のみであったことから、腹水が観察されていても全身状態との整合性から OHSS と診断しなかった症例があったものと考えた。また、OHSS 発現のハイリスク因子である PCOS 患者は、国内第Ⅲ相試験では 35.8%（29/81 例）が組み入れられていた一方、海外第Ⅲ相試験（8209 試験）では PCOS の診断情報を得ていなかったことから、日本産婦人科学会の PCOS 診断基準（日産婦誌 2009; 61: 1138-45）である月経異常、多嚢胞性卵巣、LH 基礎高値の症例を抽出したところ 5.1%（10/198 例）が PCOS に該当した。OHSS 発症割合は PCOS 患者及び非 PCOS 患者において、国内第Ⅲ相試験では 17.2%（5/29 例）及び 13.5%（7/52 例）、海外第Ⅲ相試験では 0%（0/10 例）及び 1.6%（3/188 例）であった。以上より、両試験で OHSS の発現割合に差が見られた原因として、組み入れられた PCOS 患者の割合による可能性も完全には否定できないが、主たる原因は、両試験での OHSS の診断基準の差異、及び当該診断基準を適用する医師判断の考え方の違いであると考えられる。したがって、海外第Ⅲ相試験（8209 試験）と比較して、国内第Ⅲ相試験において発現割合が高かったことは、本剤の安全性プロファイルに国内外差があることを示すものではないと考える。

機構は、以下のように考える。非盲検下で実施された国内第Ⅲ相試験では、本剤群と u-hCG 群に認められた治験薬投与後の有害事象の種類、頻度及び重篤度に大きな差異はなく、重篤例が認められたものの、回復し管理可能であったこと、二重盲検下で実施された海外第Ⅲ相試験（8209 試験）でも、本剤群と u-hCG 群に認められた治験薬投与後の有害事象の種類、頻度及び重篤度に大きな差異はなく、OHSS を除き、国内外の臨床試験で治験薬投与後の有害事象の発現状況に大きな差異はないことから、本剤にのみ懸念される安全性に関する問題点は示されていないという申請者の説明は妥当であると判断した。海外第Ⅲ相試験（8209 試験）と比較して、国内第Ⅲ相試験の OHSS 発現割合が高かったことについて、海外の OHSS の診断基準と比べて、国内ではより鋭敏に OHSS を検出する診断基準となっていたことが主たる原因であり、本剤又は u-hCG 製剤の作用に国内外差があるものではないとする申請者の説明は理解可能なものであると考える。国内外第Ⅲ相試験において、本剤群及び u-hCG 群の OHSS 発現割合は同程度であったことから、本邦の医療現場において実施されている OHSS の重症化予防のための対策を講じた上で本剤が投与されるのであれば、本剤の安全性は u-hCG 製剤と同様に許容可能であると考えられる。以上より、本剤で認められた有害事象は既承認の u-hCG 製剤を上回るリスクがあるとは認められないこ

とから、本剤を排卵誘発及び黄体化の目的で使用した場合の日本人における安全性は許容可能と判断した。

7.R.3.2 ARTにおける卵胞成熟及び黄体化の安全性について

申請者は、ARTにおける卵胞成熟及び黄体化を目的とした本剤投与時の安全性について、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験の治験薬投与後の有害事象の発現割合は、7648試験において本剤群 22.7% (22/97例) 及び u-hCG 群 45.2% (42/93例) であり、7927試験において本剤 250 µg 群 46.3% (44/95例)、本剤 500 µg 群 57.3% (51/89例) 及び u-hCG 群 38.5% (37/96例) であった。

海外第Ⅲ相試験 (7648試験) において、本剤 250 µg 群又は u-hCG 5000 IU 皮下投与群で2%以上に認められた有害事象は、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位内出血及び注射部位不快感であり、いずれの事象も本剤群よりも u-hCG 群で高い発現割合であった。また、本剤群のみで腹痛が、u-hCG 群のみで浮動性めまいが報告されたが、本剤群及び u-hCG 群に関して予期せぬ所見を示すことはなく、既存の u-hCG 製剤の安全性プロファイルと一致していた。

海外第Ⅲ相試験 (7927試験) において、最もよくみられた治験薬投与後の有害事象は、処置による疼痛及び悪心であり、本剤 250 µg 群及び u-hCG 10000 IU 筋肉内投与群に比べて本剤 500 µg 群で若干高い発現割合であった。また、2%以上発現した有害事象のうち、腹痛、嘔吐、OHSS、膣出血、頭痛、注射部位疼痛、処置による悪心及び疲労の発現割合は、本剤 250 µg 群及び u-hCG 10000 IU 筋肉内投与群に比べて本剤 500 µg 群で若干高かった。その他の有害事象は発現例数も少なく、発現割合は3群間で顕著な差はなかった。本剤 250 µg 群と比較して、本剤 500 µg 群の有害事象の発現割合は高かったものの、本剤と u-hCG 製剤の安全性プロファイルは同様であると考えた。

以上より、本剤 500 µg 群において治験薬投与後の有害事象の発現割合が高かったものの、本剤 250 µg 群においては排卵誘発及び黄体化に関する海外第Ⅲ相試験 (8209試験) における本剤群の有害事象の発現割合と同程度であったこと、排卵誘発及び黄体化に関する国内外の試験の安全性の結果に差はなかったことから、海外第Ⅲ相試験 (7648試験及び7927試験) の結果から、ARTにおける卵胞成熟及び黄体化を目的として、日本人に本剤を投与した場合の安全性プロファイルは、u-hCG 製剤と同様であり、当該使用目的で日本人に本剤を投与した場合の安全性は許容可能と考える。

機構は、海外第Ⅲ相試験における多胎妊娠の発現割合と、現時点の本邦における多胎妊娠の発現割合を踏まえ、日本人に本剤を投与した場合の多胎妊娠リスクが臨床上問題とされないのか説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験 (7927試験) では、33.7% (33/98例) に多胎が発現し (本剤 250 µg 群 27.3% (9/33例)、本剤 500 µg 群 31.3% (10/32例)、u-hCG 10000 IU 群 42.4% (14/33例))、海外第Ⅲ相試験 (7648試験) では、32.7% (18/55例) に多胎が発現した (本剤 250 µg 群 28.1% (9/32例)、u-hCG 5000 IU 群 39.1% (9/23例))。本邦における IVF-ET 後の多胎妊娠率は、日本産婦人科学会の倫理委員会・登録・調査小委員会報告 (2013年分) によると 3.2% (216/6747例) であり (日産婦誌 2015; 67: 2077-121)、海外第Ⅲ相試験 (7648試験及び7927試験) と差異が認められた。この差異の原因は、本邦においては、ART 後の多胎妊娠が増加したことに対する対策として 2007年に日本生殖医学会より、さらに 2008年には日本産婦人科学会より、34歳以下で胚移植が2回目までの場合に移植胚数を1個とする勧告がなされ、その結果、IVF-ET 後の多胎妊娠率が低下したことによると考える。海外第Ⅲ相試験 (7648試験 (1995年) 及び7927試験 (1998年)) では最大3個までの胚移植が許容さ

れていたが、それと同時期の日本産婦人科学会の登録・調査小委員会報告による IVF-ET 後の多胎妊娠率は 19.5% (1995 年) 及び 20.3% (1998 年) であったことから (日産婦誌 1998; 50: 267-77、日産婦誌 2000; 52: 962-87)、当時の国内外の IVF-ET 後の多胎妊娠率の差は小さいものと考えた。以上より、海外第Ⅲ相試験 (7648 試験及び 7927 試験) で認められた多胎妊娠リスクは、現時点での本邦の臨床問題になるものではないと考える。

機構は、以下のように考える。海外第Ⅲ相試験 (7648 試験及び 7927 試験) では、本剤 500 µg 群において発現割合が高い事象が認められたが、本剤 250 µg 群と u-hCG 群に認められた有害事象の種類、頻度及び重篤度に大きな差異はなく、排卵誘発及び黄体化に関する海外第Ⅲ相試験 (8209 試験) における本剤群の有害事象の発現割合と同程度であったこと、排卵誘発及び黄体化に関する国内外の第Ⅲ相試験の安全性の結果に差はないと考えられることから、日本人に ART における卵胞成熟及び黄体化を目的として本剤 250 µg を投与した場合の安全性プロファイルは、既承認の u-hCG 製剤を上回るものではなく、安全性は許容可能と判断した。なお、一般に不妊治療のリスクとして知られる多胎妊娠について、海外第Ⅲ相試験 (7648 試験及び 7927 試験) における多胎妊娠の割合が本邦の実臨床における多胎妊娠の発生割合と比べて高かったことは、移植胚数の違いによるものであり、これらの試験で認められた多胎妊娠リスクは本剤特有のものではなく、現時点での本邦の臨床で大きな問題とはならないとする申請者の説明は妥当と判断した。

7.R.4 投与対象について

7.R.4.1 排卵誘発及び黄体化について

申請者は、排卵誘発及び黄体化を目的とした本剤の投与対象について、原発性卵巣機能不全 (WHO GroupⅢ) を除く、排卵誘発療法が行われる WHO Group I 及び WHO Group II (視床下部一下垂体機能障害に伴う排卵障害) による不妊症患者であると説明している一方で、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験 (8209 試験) の対象は「WHO Group II あるいはそれに相当する第 1 度無月経、無排卵周期症、PCOS に伴う無排卵又は希発排卵の患者」としたことを踏まえ、機構は、WHO Group I あるいはそれに相当する第 2 度無月経の排卵障害による不妊症患者に対しても、本剤の有効性及び安全性が期待でき、本剤の投与対象として含めることが適切であると考えた根拠について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験 (8209 試験) において本剤投与の対象としなかった WHO Group I あるいはそれに相当する第 2 度無月経の患者における治療は、WHO Group II の患者と比較して COS 法が異なるのみであり、現在、本邦においても WHO Group II の患者と同様、WHO Group I の患者に排卵誘発及び黄体化をもたらす目的で u-hCG 製剤の投与が行われている (生殖医療ハンドブック 2010. 日本生殖医学会; 2010. p187-9)。また、本邦の 33 病院から集計した調査結果 (産と婦 1980: 47; 1146-52) では、第 2 度無月経患者において hMG による COS 後に u-hCG を投与した場合、WHO Group II の患者に比べ排卵率は低い傾向であったが、妊娠率は高く、OHSS の発現率は低かったことから、hMG による COS に引き続いて用いられる u-hCG の有効性と安全性は良好であると考えた。さらに、海外では WHO Group I の患者に対して、本剤の投与は制限されておらず、15 年にわたる海外での本剤の使用実態下において、WHO Group I の患者での特別な安全性上の懸念は報告されていないことを踏まえると、WHO Group I の排卵障害による日本人不妊症患者に対しても、本剤の有効性及び安全性が期待でき、本剤の投与対象に含めることが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。WHO Group I と WHO Group II では病態が異なるものの、いずれも原発性の卵巣機能不全ではない視床下部一下垂体機能障害に伴う排卵障害であることは共通しており、排卵誘発の治療について、COS の方法に差異はあるものの、海外のガイドラインにおいては、いずれの Group でも排卵誘発及び黄体化をもたらす目的で本剤を含む hCG 投与が推奨されている (Fertil Steril 2008; 90 (5 Suppl): S7-12)。以上に加えて、国内においては既承認の u-hCG 製剤の使用実態が報告されており、海外においても WHO Group I の患者に対して本剤の投与は制限されておらず、本剤の使用実態下で WHO Group I の患者への使用に安全性上の特別な懸念が示されていないことから、日本人の WHO Group I の不妊症患者においても本剤の有効性は期待でき、安全性についても許容可能であるとの申請者の説明は妥当であり、本邦での承認にあたって、WHO Group I の患者への本剤の投与を制限する必要はないと判断した。

7.R.4.2 ART における卵胞成熟及び黄体化について

機構は、ART における卵胞成熟及び黄体化を目的とした本剤の投与対象について、海外第Ⅲ相試験 (7648 試験及び 7927 試験) のいずれにおいても COS として GnRH アゴニストを用いた下垂体ダウンレギュレーションが実施されていることを踏まえ、COS の方法によらず本剤の投与は必要、かつ有効であるといえるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内外で一般的に使用されている COS 法として、GnRH アゴニスト法以外には GnRH アンタゴニスト法や CC-Gn 法がある。これらの方法は COS の過程で下垂体ダウンレギュレーションは行わないことから、GnRH アゴニスト投与による内因性 LH サージの誘発を介した卵胞成熟が行われることもある。しかしながら、卵胞成熟を目的とした GnRH アゴニスト投与時の臨床的妊娠率は、hCG 投与時よりも低いとの報告があり (Human Reprod 2009; 24: 2389-94)、確立した方法とは考えられておらず、一般的に、COS の方法によらず卵胞成熟を目的とした hCG 投与は必須と考えられ、通常行われている。本剤又は u-hCG 製剤のいずれかを用いて卵胞成熟が行われた場合、GnRH アンタゴニスト法と GnRH アゴニスト法を比較したメタアナリシスにおいて、GnRH アゴニスト法の生児獲得率の GnRH アンタゴニスト法に対するオッズ比 [両側 95%CI] は 0.86 [0.69, 1.08] であり、両群に大きな差はなかったこと (Cochrane Database Syst Rev 2011; 5: CD001750)、CC-Gn 法又は GnRH アゴニスト法による COS 後に u-hCG 10000 IU 投与による卵胞成熟を行った場合に臨床的妊娠率 (CC-Gn 法 31%、GnRH アゴニスト法 37%、以下同順) 及び継続妊娠率 (26.5%、33.3%) に差はなかったという報告があること (Arch Gynecol Obstet 2010; 281: 741-6) を踏まえると、COS の方法によらず、本剤投与による卵胞成熟及び黄体化の有効性は期待できると考える。

機構は、ART における卵胞成熟及び黄体化を目的とした海外第Ⅲ相試験 (7648 試験及び 7927 試験) において、新鮮胚移植が実施された患者のみが組み入れられていたことを踏まえ、凍結胚移植が実施される場合であっても本剤の投与が必要、かつ有効であるといえるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。凍結胚移植時に、ホルモン補充周期を利用する場合は GnRH アゴニストを投与し卵胞形成を起こさず胚移植を行うため、卵胞成熟を目的とした hCG 投与は不要である。一方、自然周期を利用する場合は、自然排卵を待機する場合もあるものの、一般的には確実な卵胞成熟及びそれに引き続く黄体化を生じさせるために hCG 投与が必要とされ、実際に投与されており (Hum Reprod Update 2013; 19: 458-70)、その有効性が示唆されている (Reprod Med Biol 2011; 23: 484-

9) ことを踏まえると、凍結胚移植時においても本剤の投与が必要な場合があり、本剤投与による卵胞成熟及び黄体化の有効性は期待できると考える。

機構は、ARTにおける卵胞成熟及び黄体化を目的としたhCG製剤の投与は、COSの方法や移植胚の種類によらず必要とされ、また、公表文献から本剤の有効性が期待できるとした申請者の説明は理解可能であることを踏まえると、本邦での承認にあたって、ARTの手技（COSの方法や移植胚の種類）によって本剤の投与を制限する必要はないと判断した。

7.R.5 効能・効果について

機構は、排卵誘発及び黄体化について、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験（8209試験）において、排卵率に関して本剤のu-hCG製剤に対する非劣性が示され、臨床的妊娠率に両群で差異はなく、本剤は医療現場で期待される有効性を有しており（7.R.2.1参照）、安全性は許容可能であったと考えること（7.R.3.1参照）、国内外の臨床試験に組み入れられなかった原発性の卵巣機能不全を除く排卵障害を有する不妊女性に対しても、本剤の有効性はu-hCG製剤と同様に期待されることを踏まえると（7.R.4.1参照）、申請時の効能・効果で本剤を医療現場に提供することは妥当と考える。

また、ART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（7648試験及び7927試験）において、採卵数に関して本剤とu-hCG製剤との同等性が示され、また臨床的妊娠率や生児獲得率も同様であったことに加え、排卵誘発及び黄体化と同一の作用機序によるものであり、国内第Ⅲ相試験の成績等も踏まえると、日本人においても本剤の有効性が期待でき（7.R.2.2参照）、安全性は許容可能と考えること（7.R.3.2参照）、ARTの手技（hCG投与前のCOSの方法や移植胚の種類）によらず本剤の有効性は期待されることを踏まえると（7.R.4.2参照）、ARTにおける卵胞成熟及び黄体化と設定することは妥当と考える。

[効能・効果]

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

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のとおり説明した。u-hCG製剤は、排卵誘発及び黄体化並びにARTにおける卵胞成熟及び黄体化を目的として、日本を含め全世界で長く使用されており、本邦では、主としてu-hCG 5000 IU 筋肉内投与の用法・用量で使用されている。第Ⅰ相試験（EMR701173-003試験）の日本人健康女性において、本邦で最も汎用されているu-hCG 5000 IU 筋肉内投与と本剤 250 µg 皮下投与時の薬物動態及び安全性プロファイルは類似していたことから、本剤 250 µg 皮下投与は、u-hCG 5000 IU 筋肉内投与と同程度の有効性が期待できると考え、本剤 250 µg にて国内第Ⅲ相試験を実施した。その結果、排卵誘発及び黄体化に対して、本剤 250 µg 皮下投与のu-hCG 5000 IU 筋肉内投与に対する非劣性が検証された。安全性について、本剤投与後に発現した有害事象はhCGの既知の有害事象であり、本剤の全体的な安全性プロファイルがu-hCG製剤と異なることを示唆する所見は認められなかった。また、国内第Ⅲ相試験の結果は、本剤とu-hCG製剤の有効性及び安全性を国内第Ⅲ相試験と同一の用法・用量で比較検討した海外第Ⅲ相試験（8209試験）の結果と同様であったことから、排卵誘発及び黄体化における本剤の用法・用量として、本剤 250 µg の皮下投与は適切と考えた。

ARTにおける卵胞成熟及び黄体化に対しては、海外第Ⅲ相試験（7648試験）において、本剤250 µg皮下投与とu-hCG 5000 IU皮下投与の有効性は同等であり、安全性も同様であった。海外第Ⅲ相試験（7927試験）において、本剤250 µg皮下投与、本剤500 µg皮下投与及びu-hCG 10000 IU筋肉内投与の有効性を比較検討したところ、本剤500 µg皮下投与とu-hCG 10000 IU筋肉内投与の有効性は同等であること、及び本剤250 µg皮下投与と本剤500 µg皮下投与の有効性は同等であることが示されたものの、OHSSの発現割合は、本剤250 µg投与（3.2%）と比較して本剤500 µg投与（9.0%）で高かったことから、本剤の投与量としては、250 µgがより適切と考えた。ARTにおける卵胞成熟及び黄体化を目的とした場合と排卵誘発及び黄体化を目的とした場合では、適用となる患者集団やCOSの方法に差異はあるものの、いずれの場合も、本剤で引き起こされるLHサージによる卵胞の最終成熟、排卵及び黄体化を目的として投与しているものであり、対照薬であるu-hCG製剤の用法・用量は同一であることを踏まえると、ARTにおける卵胞成熟及び黄体化と同じ作用機序を期待する排卵誘発及び黄体化に関する国内第Ⅲ相試験におけるu-hCG群と本剤群の成績から、日本人においても、排卵誘発及び黄体化と同一の用法・用量を設定することが可能と考える。

加えて、海外において、本剤は、排卵誘発及び黄体化、並びにARTにおける卵胞成熟及び黄体化について、250 µg皮下投与の用法・用量にて承認され、15年以上の使用実態下で問題となる事項が報告されていないことを踏まえると、本剤の用法・用量を「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。」と設定することは適切と考えた。

機構は、以下のように考える。排卵誘発及び黄体化については、国内外の臨床試験において、u-hCG 5000 IU筋肉内投与に対する本剤250 µg皮下投与の非劣性が検証され（7.R.2.1参照）、安全性が許容可能であったことから（7.R.3.1参照）、本剤の用法・用量を「本剤250 µg単回皮下投与」とすることは妥当と判断した。

ARTにおける卵胞成熟及び黄体化については、排卵誘発及び黄体化を目的とした場合と比べて、本剤の適応となる患者集団やCOSの方法に差異はあるものの、いずれの場合であっても、本剤で引き起こされるLHサージ様作用による卵胞の最終成熟、排卵及び黄体化を目的として投与しているものであり、既承認のu-hCG製剤の用法・用量もそれぞれの目的で同一であること、海外第Ⅲ相試験（7648試験）及び排卵誘発及び黄体化に関する国内第Ⅲ相試験の結果から、日本人においても、本剤250 µg皮下投与で、u-hCG 5000 IU筋肉内投与と同等の有効性が期待されると推定され（7.R.2.2参照）、安全性も許容可能と考えられたこと（7.R.3.2参照）、海外第Ⅲ相試験（7279試験）におけるOHSSを含む有害事象の発現割合が本剤250 µgよりも500 µgの投与で高かったことを考慮すると、本剤の用量として250 µgを選択したことは妥当と考える。したがって、ARTにおける卵胞成熟及び黄体化に関する本剤の用法・用量は、以下のとおり排卵誘発及び黄体化と同一の用法・用量を設定することが妥当と判断した。

なお、国内外の臨床試験において、卵胞の発育状況や血清エストラジオール濃度に基づくhCG投与の基準が設定されていたことについて、添付文書において注意喚起するとともに、臨床試験における具体的な基準を情報提供することが必要と判断した。

[用法・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 µgを単回皮下投与する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査の計画について、以下のように説明した。本剤の使用実態下における安全性及び有効性の検討を目的とした使用成績調査を実施する。調査項目は、有害事象の発現状況、COSの方法、本剤投与前の卵胞に関する所見（主席卵胞のサイズ、卵胞数、プロゲステロン値等）、排卵又は採卵の状況、臨床的妊娠の有無及び妊娠転帰（生児獲得の有無）等とする。観察期間は本剤投与後6週間（ただし、採卵周期と移植周期が異なる場合においては、本剤投与から1回目の凍結胚移植後6週間）、調査期間は2年とする。目標症例数については、国内第Ⅲ相試験において、本剤で最も注目すべき事象であるOHSSの重篤例が1.9%認められたことから、本調査における重篤なOHSSの発現割合を1%以上と推定し、少なくとも1例を95%以上の確率で検出するために必要な最小症例数として300例（排卵誘発150例、ARTにおける卵胞成熟150例）を収集することとした。目標症例数を300例とすることで、国内第Ⅲ相試験において発現割合が2%以上であった本剤に特徴的な副作用についても、製造販売後の副作用発現状況が臨床試験成績と大きく異ならないか検討可能と考えた。また、国内第Ⅲ相試験において評価がなされなかったARTにおける卵胞成熟及び黄体化に関する本剤の有効性及び安全性を検討可能とするために、本剤の使用方法別に登録を行い、目標症例数を確実に150例ずつ収集する予定である。

機構は、申請者が計画する製造販売後の調査計画は概ね妥当と考えるが、製造販売後調査等の詳細については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（I）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の「排卵誘発及び黄体化」及び「ARTにおける卵胞成熟及び黄体化」に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は既承認のu-hCG製剤に劣らない有用性が示されたr-hCG製剤であり、臨床に提供する意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 28 年 7 月 26 日

申請品目

[販 売 名] オビドレル皮下注シリンジ 250 µg
[一 般 名] コリオゴナドトロピン アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者] メルクセローノ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 10 月 14 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

1.1.1 排卵誘発及び黄体化について

国内第Ⅲ相試験の主要評価項目について、海外第Ⅲ相試験(8209 試験)と同様に血清プロゲステロン値から推定した排卵率としたこと、及び血清プロゲステロン値のカットオフ値を 5 ng/mL としたこと、本剤の排卵誘発及び黄体化に関する有効性を評価したことは妥当であるとの機構の判断は、専門委員により支持された。

国内第Ⅲ相試験は二重盲検下で実施されなかったが、被験者の負担を考慮するとやむを得ず、主要評価項目である排卵率は血清プロゲステロン値の実測値を基に事前に定義されたカットオフ値を以て評価されたことも考慮すると、国内第Ⅲ相試験成績において、少なくとも、本剤の排卵誘発及び黄体化に関する有効性は一定の確度で評価ができていたとの機構の判断は、専門委員により支持された。

国内外の第Ⅲ相試験の非劣性限界値について、u-hCG 製剤とプラセボの排卵率の差に基づき -20% と設定したとの申請者の説明に加え、国内外の第Ⅲ相試験と同様の集団を対象に同様の基準で排卵を評価した複数の公表文献における hFSH 製剤による COS 後に u-hCG 製剤を投与したときの排卵率を踏まえると、非劣性限界値を -20% としたことは妥当との機構の判断は、専門委員により支持された。

本剤の排卵誘発及び黄体化に関する有効性について、国内第Ⅲ相試験の結果、本剤群と u-hCG 群の排卵率はいずれも 100% であり、群間差の両側 95%CI の下限値は事前に設定した非劣性限界値を上回ったこと、並びに海外第Ⅲ相試験(8209 試験)と国内第Ⅲ相試験における本剤群及び u-hCG 群の排卵率及びその群間差は同程度であり、本剤群及び u-hCG 群の臨床的妊娠率もそれぞれ同程度であったことを踏まえると、本剤の排卵誘発及び黄体化に関する有効性に国内外差はなく、既承認の u-hCG 製剤に劣らないことが示されたとした申請者の説明は妥当との機構の判断は、専門委員により支持された。

1.1.2 ART における卵胞成熟及び黄体化について

ART における卵胞成熟及び黄体化の最終目的である生児獲得と採卵数に一定の相関があることを踏まえると、海外第Ⅲ相試験(7648 試験及び 7927 試験)の主要評価項目である採卵数は本剤の卵胞成熟

及び黄体化を評価できる指標として適切であるとした申請者の説明は妥当との機構の判断は、専門委員により支持された。

海外第Ⅲ相試験（7648 試験及び 7927 試験）における採卵数の同等性の許容域（±3 個）について、申請者が提示した設定根拠に関する説明は十分ではないものの、海外第Ⅲ相試験（7648 試験及び 7927 試験）と同様の患者層を対象とした他の臨床試験成績における採卵数を考慮すると、臨床的な側面からは妥当なものであり、当該基準を用いて本剤の有効性を評価することは可能との機構の判断は、専門委員により支持された。

海外第Ⅲ相試験（7648 試験）の結果、本剤群及び u-hCG 群における採卵数の差の両側 90%CI は予め設定した同等性の許容域の範囲内であったこと、海外第Ⅲ相試験（7927 試験）成績からも本剤の有効性が示唆されたこと、及び副次評価項目（臨床的妊娠率及び生児獲得率）の結果も本剤群と u-hCG 群で同様であったことを踏まえると、本剤の ART における卵胞成熟及び黄体化に関する有効性は、u-hCG 製剤と同程度と考えるとの機構の判断は、専門委員により支持された。

ART における卵胞成熟及び黄体化に関する本剤の有効性を検討した国内臨床試験は実施されていないものの、本剤は LH サージ様作用により卵胞の最終成熟を経て、排卵及び黄体化を引き起こすものであり、ART における卵胞成熟及び黄体化を目的とした本剤の投与は、排卵誘発及び黄体化と同じ作用機序に基づくものであること、本剤の排卵誘発及び黄体化に関する有効性には国内外差がないこと、国内外の ART の治療対象及び適用される治療に国内外差がないこと、及び上記の海外第Ⅲ相試験（7648 試験及び 7927 試験）成績から、日本人での ART における卵胞成熟及び黄体化に関する有効性は、本邦で使用されている u-hCG 製剤と同程度であることが期待されるとの機構の判断は、専門委員により支持された。

1.2 安全性について

排卵誘発及び黄体化に関する国内第Ⅲ相試験では、本剤群と u-hCG 群で治験薬投与後の有害事象の種類、頻度及び重篤度に大きな差異はなく、重篤例も管理可能であったこと、及び海外第Ⅲ相試験（8209 試験）でも治験薬投与後の有害事象の発現状況に本剤群と u-hCG 群で大きな差異はないことから、排卵誘発及び黄体化を目的に本剤を使用した場合の安全性について、既承認の u-hCG 製剤を上回る懸念は示されていないとの機構の判断は、専門委員により支持された。また、海外第Ⅲ相試験（8209 試験）と比較して国内第Ⅲ相試験の OHSS の発現割合が高かったことについては、国内第Ⅲ相試験で用いた OHSS 診断基準が海外第Ⅲ相試験（8209 試験）と比べてより鋭敏に OHSS を検出するものとなっていたことが主たる原因で、本剤又は u-hCG 製剤の作用に国内外差があることを示すものではないとする申請者の説明は理解可能であり、各試験における本剤群及び u-hCG 群の OHSS の発現割合は同程度であったこと、及びその他の有害事象の発現状況に国内外の臨床試験で大きな差異はなかったことから、適切に OHSS への対策が講じられた上で本剤が投与されるのであれば、本剤を排卵誘発及び黄体化の目的で使用した場合の日本人における安全性は、u-hCG 製剤と同様に許容可能との機構の判断は、専門委員により支持された。

ART における卵胞成熟及び黄体化に関する海外第Ⅲ相試験（7648 試験及び 7927 試験）では、本剤 500 µg 群において発現割合が高い有害事象が認められたものの、本剤 250 µg 群と u-hCG 群に認められた有害事象の種類、頻度及び重篤度に大きな差異はなかったこと、当該試験と排卵誘発及び黄体化に関する海外第Ⅲ相試験（8209 試験）における本剤 250 µg 群の有害事象の発現状況は同様であったこと、排卵誘発及び黄体化に関する国内外の第Ⅲ相試験の安全性の結果に大きな差異はなかったことから、日本

人に本剤 250 µg を ART における卵胞成熟及び黄体化の目的で使用した場合の安全性は許容可能との機構の判断は、専門委員により支持された。また、一般に不妊治療のリスクとして知られる多胎妊娠の発現割合が本邦の実臨床と比較して海外第Ⅲ相試験（7648 試験及び 7927 試験）で高かったことについては、本剤特有の問題ではなく、移植胚数の違いによるものであり、現時点における本邦の医療現場で大きな問題にはならないとする申請者の説明は妥当であるとの機構の判断は、専門委員により支持された。

なお、専門委員からは、hCG 製剤は採卵又は人工授精の約 35～36 時間前の投与が必要とされることから本剤を夜間に投与せざるを得ないこと、及び本剤の投与経路が皮下注射であることを踏まえると、在宅自己注射を投与方法の選択肢の一つとして医療現場に提供できるよう、申請者は早急な対応を行うべきであるとの意見が出された。

この点に関しては、機構も、本剤の投与が必要となるタイミングを考慮すると在宅自己注射を可能とするものの意義は大きいものとする。申請者が、本剤の在宅自己注射の必要性を認識していたにもかかわらず、開発段階で本邦の医療環境において本剤の安全かつ適正な在宅自己注射が可能であるか検討がなされていないことを踏まえ、機構は、製造販売後、可能な限り早急に医療現場に在宅自己注射の選択肢を提供するために必要な対応を行うよう申請者に求め、申請者は速やかに対応する旨回答した。

1.3 臨床的位置付けについて

排卵誘発及び黄体化、並びに ART における卵胞成熟及び黄体化を目的とした本剤の有効性は u-hCG 製剤に劣らず、安全性は許容可能と判断できると考え、本邦の医療現場において本剤を既承認の u-hCG 製剤と同じ臨床的位置付けで使用することは妥当との機構の判断は、専門委員により支持された。

1.4 本剤の投与対象について

1.4.1 排卵誘発及び黄体化

国内外の第Ⅲ相試験は WHO Group II（第 1 度無月経、希発月経、無排卵周期症及び PCOS に伴う排卵障害）の患者を対象に実施されたが、国内外の第Ⅲ相試験に組み入れられなかった WHO Group I（第 2 度無月経に伴う排卵障害）の患者も、WHO Group II の患者と同様、卵巢機能不全を除く視床下部一下垂体機能障害に伴う排卵障害の患者であり、排卵誘発の治療のうち、COS の方法には WHO Group I 及び II で差異はあるものの、COS 後の本剤を含む hCG 投与はいずれの Group でも同様に推奨されていること、国内では WHO Group I の患者に対して既承認の u-hCG 製剤の使用実態が報告されていること、及び海外でも WHO Group I の患者に対して本剤の投与は制限されておらず、海外製造販売後の使用実態下で WHO Group I の患者への本剤投与に安全性上の特別な懸念は示されていないことから、日本人の WHO Group I の患者においても WHO Group II の患者と同様に本剤の有効性は期待でき、安全性も許容可能であるとの申請者の説明は妥当であり、本邦での承認にあたって、WHO Group I の患者への本剤の投与を制限する必要はないとの機構の判断は、専門委員により支持された。

1.4.2 ART における卵胞成熟及び黄体化

海外第Ⅲ相試験（7648 試験及び 7927 試験）では、GnRH アゴニスト及び hFSH による COS 後に新鮮胚を用いた IVF-ET が実施されており、全ての ART の手技が臨床試験で実施されていないものの、ART における卵胞成熟及び黄体化を目的とした hCG 製剤の投与は、COS の方法や移植胚の種類によらず必要とされ、公表文献からいずれの ART の手技を用いても本剤の有効性が期待できるとの申請者の

説明は妥当であり、本邦での承認にあたって、ARTの手技（COSの方法や移植胚の種類）によって本剤の投与を制限する必要はないとの機構の判断は、専門委員により支持された。

1.5 効能・効果について

排卵誘発及び黄体化について、WHO Group IIの患者を対象に実施された国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験（8209試験）において、本剤の有効性が示され、安全性は許容可能であったこと、及び国内外の臨床試験に組み入れられなかったWHO Group Iの患者に対しても本剤の有効性が期待されることから、WHO Group I及びIIに相当する「視床下部一下垂体機能障害に伴う排卵障害」を本剤の投与対象とすることは妥当であり、本剤の効能・効果は、既承認のr-FSH製剤等の効能・効果と同様に、投与の対象となる疾患又は障害が明確となるよう「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」とすることが妥当との機構の判断は専門委員により支持された。

また、ARTにおける卵胞成熟及び黄体化は、排卵誘発及び黄体化と同一の作用機序によるものであり、ARTにおける卵胞成熟及び黄体化に関する海外第Ⅲ相試験（7648試験及び7927試験）成績に加えて、排卵誘発及び黄体化に関する国内外の第Ⅲ相試験成績も踏まえると、日本人にARTにおける卵胞成熟及び黄体化の目的で本剤を使用した場合の有効性はu-hCG製剤と同程度であることが期待でき、安全性は許容可能であると判断できること、並びにARTの手技（hCG投与前のCOSの方法や移植胚の種類）によらず本剤の有効性は期待されることから、「ARTにおける卵胞成熟及び黄体化」を本剤の効能・効果とすることは妥当との機構の判断は専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果を以下のとおりとするよう求め、申請者はこれを了承した。

[効能・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

1.6 用法・用量について

排卵誘発及び黄体化については、国内外の臨床試験において、本剤250 µg皮下投与のu-hCG 5000 IU筋肉内投与に対する有効性の非劣性が検証され、安全性も許容可能であったことから、本剤の用法・用量を「本剤250 µg単回皮下投与」とすることは妥当との機構の判断は、専門委員により支持された。

ART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（7648試験）並びに排卵誘発及び黄体化に関する国内外の第Ⅲ相試験成績から、日本人でも本剤250 µg皮下投与でu-hCG 5000 IU筋肉内投与と同等の卵胞成熟及び黄体化に関する有効性が期待でき、安全性も許容可能と考えること、海外第Ⅲ相試験（7279試験）における有害事象の発現割合が本剤250 µgよりも500 µgで高かったことを考慮すると、ARTにおける卵胞成熟及び黄体化に関する本剤の用法・用量は、排卵誘発及び黄体化と同一の用法・用量とすることが妥当との機構の判断は、専門委員により支持された。

また、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本剤を投与するよう添付文書で注意喚起するとともに、国内外の臨床試験で規定されていたhCG投与の基準を情報提供することが必要との機構の判断は、専門委員により支持された。

[用法・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 µgを単回皮下投与する。

1.7 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断は専門委員より支持され、申請者より適切な製造販売後調査の計画（案）（表 19）が提出された。

表 19 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握する
調査方法	連続中央登録方式
対象患者	① 排卵誘発及び黄体化を目的として本剤を初めて使用する視床下部－下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵の患者 ② 生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化を目的として本剤を初めて使用する患者
観察期間	本剤投与後 6 週間（凍結胚移植の場合は、本剤投与から 1 回目の凍結胚移植の 6 週間後まで）
予定症例数	300 例（対象患者①及び②各 150 例）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 症例背景 ・ 本剤投与前の卵胞刺激法 ・ 本剤投与前の卵胞の発育状況（主席卵胞のサイズ、採卵基準値以上に発育した卵胞数、血清エストラジオール値等） ・ 本剤の投与状況 ・ 有害事象の発現状況 <ul style="list-style-type: none"> ・ 重点調査項目：OHSS の発現の有無及び発現状況の詳細 ・ 有効性 <ul style="list-style-type: none"> ・ 対象患者①：排卵の有無、臨床妊娠率（本剤投与後 6 週時の経腹又は経陰超音波検査による確認） ・ 対象患者②：採卵可否、採卵数、臨床的妊娠率（本剤投与後 6 週時（凍結胚移植の場合は、1 回目の凍結胚移植後 6 週時）の経腹又は経陰超音波検査による確認） ・ 妊娠転帰（生児獲得の有無）

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 20 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 21 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> ・ OHSS 及びその合併症 ・ 血栓塞栓症 ・ アレルギー/過敏症反応 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 先天異常 ・ 生殖器系癌 （乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌） ・ 多胎妊娠 	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下における有効性 		

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 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

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
19	33～34	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)若しくはPCOSに伴う無排卵又は希発排卵	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
26	13～14	原発性の卵巣機能不全ではない視床下部一下垂体障害(第1度無月経、希発月経、無排卵周期症)、PCOS又は第2度無月経の患者に対して、	卵巣機能不全ではない視床下部一下垂体機能障害(第1度無月経、希発月経、無排卵周期症、PCOS又は第2度無月経)の患者に対して、
28	26～27	視床下部一下垂体障害(第1度無月経、希発月経、無排卵周期症)又はPCOSに伴う無排卵又は希発排卵	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
29	8～9	視床下部一下垂体障害(第1度無月経、希発月経、無排卵周期症)又はPCOSに伴う無排卵又は希発排卵	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
29	30	原発性の卵巣機能不全	卵巣機能不全
35	21～22	原発性卵巣機能不全(WHO GroupⅢ)	卵巣機能不全(WHO GroupⅢ)
36	1～2	原発性の卵巣機能不全	卵巣機能不全
37	13	原発性の卵巣機能不全	卵巣機能不全

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年と設定することが適切と判断する。また、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品に該当すると判断する。

[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

(申請時効能又は効果より下線部追記)

[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 µgを単回皮下投与する。

[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。

以上