オビドレル皮下注シリンジ250 μg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はメルクセローノ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

メルクセローノ株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

1　起原又は発見の経緯 3
2　開発の経緯 4
2.1　品質に関する試験 4
2.2　非臨床に関する試験 5
2.2.1　薬理試験 5
2.2.1.1　効力を裏付ける試験 5
2.2.1.2　副次的薬理試験 5
2.2.1.3　安全性薬理試験 5
2.2.2　薬物動態試験 5
2.2.3　毒性試験 5
2.3　臨床試験 6
2.3.1　海外臨床試験の概要 9
2.3.1.1　第 I 相　7012 試験（評価資料） 9
2.3.1.2　第 I 相　7013 試験（評価資料） 9
2.3.1.3　第 I 相　7014 試験（評価資料） 10
2.3.1.4　第 I 相　23286 試験（評価資料） 10
2.3.1.5　第 III 相　8209 試験（評価資料） 10
2.3.1.6　第 III 相　7648 試験（評価資料） 10
2.3.1.7　第 III 相　7927 試験（評価資料） 11
2.3.1.8　第 III 相　9073 試験（参考資料） 11
2.3.2　国内臨床試験の概要 11
2.3.2.1　医薬品[redacted]相談　（受付日・番号　平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#P1522） 11
2.3.2.2　第 I 相　EMR701173_003 試験（評価資料） 12
2.3.2.3　医薬品[redacted]相談　（受付日・番号　平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#P2311） 12
2.3.2.4　第 III 相　EMR701173_002 試験（評価資料） 12
2.3.3　臨床データパッケージ及び申請する適用について 13
3　本剤の特徴及び有用性 14
4　参考文献 15

表目次

表 1.5-1　承認申請に用いる臨床試験の一覧 7

図目次

図 1.5 - 1　開発の経緯図 4
図 1.5 - 2　臨床データパッケージ 13

略語一覧

ART	Assisted Reproductive Technology	生殖補助医療
AUC	Area Under the Concentration - Time Curve	血中濃度時間曲線下面積
C_{max}	Maximum Concentration	最高薬物濃度
hCG	Human Chorionic Gonadotropin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
hFSH	Human Follicle Stimulating Hormone	ヒト卵胞刺激ホルモン
hLH	Human Luteinizing Hormone	ヒト黄体化ホルモン
hTSH	Human Thyroid Stimulating Hormone	ヒト甲状腺刺激ホルモン
ICSI	Intracytoplasmic Sperm Injection	卵細胞質内精子注入法
IVF-ET	In Vitro Fertilization and Embryo Transfer	体外受精−胚移植
IU	International Unit	国際単位
OI	Ovulation Induction	排卵誘発
PK/PD	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic	薬物動態/薬力学
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
u-hCG	Urine-derived Human Chorionic Gonadotropin	尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン

1　起原又は発見の経緯

MSJ-0011（一般名：コリオゴナドトロピン　アルファ（遺伝子組換え）、Choriogonadotropin Alfa (Genetical Reconbination)）は、遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣（CHO）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）と同様である。

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]、分子量38 kDaで、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（luteinizing hormone；LH）、ヒト甲状腺刺激ホルモン（thyroid stimulating hormone；TSH）、ヒト卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone；FSH）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。このαサブユニットは92個のアミノ酸から形成され、5個のジスルフィド結合がその三次構造形成を支えている。βサブユニットは、145個のアミノ酸から形成され、6個のジスルフィド結合を有する[2,3,4]。βサブユニットのアミノ酸配列は、上記4種類の糖蛋白ホルモンでそれぞれ異なっており、各ヘテロ二量体の特異的な生物学的特性を生み出している。

排卵および黄体化は、下垂体前葉によるhLHの大量放出（LHサージ）によって誘導される。hCGはhLHと同様に、卵巣（莢膜及び顆粒膜細胞）におけるLH／hCG受容体との結合を通して内膜に局在するアデニル酸シクラーゼ酵素系を刺激し、卵巣の莢膜細胞においては分化促進作用を示し、成熟卵胞の顆粒膜細胞においては排卵と黄体化を促進する作用をもつ。そのため、hCG製剤が排卵及び黄体形成の誘発や、生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology；ART）実施前に過剰排卵処置を行う際の卵胞発育刺激後の最終的な卵胞成熟と黄体化を誘発するために投与されている。また、排卵後に、妊娠率を向上させるため黄体賦活を行う目的で投与される[5]。上記のとおり、hCGは糖蛋白ホルモンファミリー全4種類において各ホルモン特有の構造をとるβサブユニットにおいてもhLHと類似性があり、hCGとhLHとでは、βサブユニットを形成するN末端からのアミノ酸114残基において80%の相同性が認められる。hLHとhCGの構造的類似性は、両ホルモンが同一のホルモン受容体（LH／hCG受容体）に結合するという機能面での事実を反映するものである[2]。なお、生物学的半減期はhCGでは約24時間であるが、hLHは約1～2時間とhCGに比べて短い。

本邦においては、尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン（human chorionic gonadtropin；u-hCG）製剤が既に承認されており、臨床では、男性における停留睾丸、造精機能不全による男子不妊症等、また女性における無排卵症、機能性子宮出血、黄体機能不全症等の効能をもち（モジュール1、1.7項参照）、産婦人科領域で臨床において30年以上使用されている。MSJ-0011は、不妊女性における「排卵誘発及び黄体化」、「生殖補助医療における卵胞成熟と黄体化」の効能として申請した。u-hCG製剤は天然型hCGを豊富に含有する妊婦の尿から抽出・精製されるが、MSJ-0011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ため安定的に生産し供給することが出来る等の利点があり、r-hCG製剤としてのMSJ-0011を申請することに意義があると考える。

2　開発の経緯

本薬は、スイス Serono 社により開発された遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤で、海外では2000年に米国にて承認され、2001年にはEUで承認され、2016年5月現在、世界106ヵ国で承認されている。

本申請に係る開発の経緯図を以下図1.5 - 1に示す。

図 1.5 - 1　　開発の経緯図

資料区分	項目		
第三部 品質	物理化学性質並びに規格及び試験方法		
	安定性	原薬	
		製剤	
第四部 非臨床試験	薬理試験	効力薬理 副次的薬理 安全性薬理他	
	ADME試験		
	毒性試験	単回投与毒性	
		反復投与毒性	
		遺伝毒性	
		局所刺激性	
		その他毒性	
第五部 臨床試験	生物薬剤試験		
	臨床薬理試験		
	第III相	海外	
		国内	

2.1　品質に関する試験

MSJ-0011は、有効成分であるコリオゴナドトロピン　アルファ（遺伝子組換え）を250 μg含有する無色澄明の液剤である。プレフィルドシリンジ製剤で、1回用量（250 μg）が、容量1 mLのガラス製プレフィル用シリンジに充填されている。液剤には、D-マンニトール、リン酸ナトリウム緩衝液（pH7.0）、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、及びL-メチオニンが含まれている。

MSJ-0011の規格項目として、含量、性状、pH、確認試験、純度試験、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-メチオニン含量を設定した。

長期保存試験（5°C±3°C、24箇月）を実施した結果および、加速試験（25°C±2°C／60%RH±5%RH）の結果に基づき、有効期間は2～8°Cで24箇月と設定した。

2.2　非臨床に関する試験

2.2.1　薬理試験

2.2.1.1　効力を裏付ける試験

6864 試験において、MSJ-0011 および u-hCG 製剤の LH/hCG 受容体の結合性試験を、MA-10 ライディッヒ腫瘍細胞を使用して行い、u-hCG と同様な MSJ-0011 の結合性を確認した。7928 試験においては、アカゲザルにおける in vivo PK/PD 試験を行い、MSJ-0011 において同用量の u-hCG と同程度の卵胞の発育と黄体化が確認できた。

2.2.1.2　副次的薬理試験

7437 試験において、MSJ-0011 は、卵巣癌細胞を増殖させるような作用は認められなかった。

2.2.1.3　安全性薬理試験

独立した安全性薬理試験［6755 試験（ラット）および 18/942068 試験（イヌ）］において、MSJ-0011 の静脈内投与による心血管系および呼吸系への影響を確認した。血圧、心電図、心拍数、呼吸数において、MSJ-0011 投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。また、ラット単回静脈内投与および皮下投与毒性試験（930383 試験）の中で、中枢神経系への影響を評価した。中枢神経系に関連する一般状態観察において、MSJ-0011 の安全性薬理学的懸念は示されなかった。

2.2.2　薬物動態試験

MSJ-0011 をサルに単回および反復静脈内投与したとき、薬物動態は線形性を示した。MSJ-0011 と u-hCG を単回皮下投与したときの薬物動態は、サルで類似性が確認された。動物で分布、代謝、排泄についての試験は実施していない。

2.2.3　毒性試験

ラットおよびカニクイザルでの単回投与毒性試験および 1 ヵ月間反復投与毒性試験、雄カニクイザルでの 26 週間反復投与毒性試験、in vitro および in vivo 遺伝毒性試験およびウサギでの局所刺激性試験を実施した。

MSJ-0011 の単回および反復投与により認められた主な所見は hCG の薬理学的作用に基づく直接的または二次的変化であり、MSJ-0011 の全身および局所での忍容性は良好であった。

遺伝毒性試験において、MSJ-0011 の遺伝毒性はいずれも陰性であった。

局所刺激性試験において、MSJ-0011 製剤の局所忍容性は良好であった。

MSJ-0011 の投与回数が 1 コースにつき 1 回であり、総使用回数が限られていること、本薬の遺伝毒性試験で陰性であったこと、また反復投与毒性試験や副次的薬理試験でもがん原性の懸念が認め

られなかったことから、ガイドライン［ICH S6（R1）、ICH S1A］に則り、がん原性試験は実施していない。

MSJ-0011 は薬理学的および薬物動態学的に既承認である u-hCG 製剤と類似しており、u-hCG 製剤が市販されて以来、安全性に問題なく使用されていることから生殖発生毒性試験は実施していない。なお、MSJ-0011 の単回および反復投与毒性試験において、hCG の薬理学的作用に起因する変化を除き、雌雄生殖器に MSJ-0011 の影響は認められていない。

2.3　臨床試験

本申請に用いる臨床試験の一覧を表 1.5-1 に示す。海外で実施した第 I 相の試験（7012 試験、7013 試験、7014 試験、23286 試験）、日本人および白人を対象とした第 I 相 EMR701173_003 試験、また、海外で実施した第 III 相の試験（8209 試験、7648 試験、7927 試験）、および国内第 III 相 EMR701173_002 試験を評価資料とし、海外で実施された第 III 相 9073 試験を参考資料とした。

表 1.5-1　承認申請に用いる臨床試験の一覧

試験番号	試験実施施設数／実施国	試験期間	試験の種類	用法・用量	目的	被験者数	投与期間	対象
23286 試験 評価資料	1/ 英国	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験	MSJ-0011:250 μg 単回投与 皮下投与	主要目的：MSJ-0011 250 μg を凍結乾燥剤 1 mL または新液剤（申請液剤）0.5 mL として単回皮下投与し、そのバイオアベイラビリティを比較する。 副次目的：MSJ-0011 の局所および全身忍容性を検討する。	計画時：24 名 登録時：23 名（男性 11 名、女性 12 名）	10 日間の間隔をおいて 2 回皮下投与	健康被験者
7014 試験 評価資料	1/ 英国	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	単盲検、無作為化、3 期クロスオーバー、性別（gender stratified）試験	MSJ-0011：旧液剤（250 μg）、凍結乾燥剤（250 μg） u-hCG（Profasi）、5000 IU 単回投与 皮下投与	MSJ-0011 の液剤および凍結乾燥剤の単回皮下投与後のバイオアベイラビリティを、血清 hCG 濃度プロファイルに基づいて評価する。	24 名（男性 12 名、女性 12 名）	3 週間ごとに 3 回単回投与	健康被験者
7012 試験 評価資料	1/ 英国	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	健康被験者を対象とした非盲検、一部無作為化、用量漸増、比較試験	MSJ-0011:500、5000 および 20000 IU u-hCG（Profasi）:5000 IU 単回静脈内急速投与	MSJ-0011 を 3 段階の用量で静脈内投与し、その薬物動態を評価する。	12 名（男性 6 名、女性 6 名）	各用量で 1 回、計 4 回を 2 週間の間隔で投与	健康被験者
7013 試験 評価資料	1/ 英国	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	第 I 相、非盲検、一部無作為化、性別（stratified by sex）試験	MSJ-0011:2500 IU 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	MSJ-0011 の単回静脈内投与、単回筋肉内投与、単回皮下投与および反復皮下投与後の薬物動態および薬力学を評価する。	12 名（経口避妊薬服用中の女性 6 名、下垂体ダウンレギュレーション下の男性 6 名）	3 回、2 週間ごとの単回投与	健康被験者
EMR701173_003 試験 評価資料	1/ 英国	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	単一施設、単回投与、比較試験	MSJ-0011 250 μg 単回投与 皮下投与 u-hCG（Pregnyl）：5000 IU 単回投与 筋肉内注射	MSJ-0011 250 μg の単回皮下投与後の血清薬物動態プロファイルを健康な日本人女性および白人女性の間で比較する。また、MSJ-0011 250 μg の単回皮下投与後の血清薬物動態プロファイルを u-hCG 5000 IU の筋肉内投与後の薬物動態プロファイルと比較する。	日本人：24 名 白人：12 名	単回投与のみ	健康な日本人および白人女性
EMR701173_002 試験	15／日本	2012 年 9 月～2014 年 12 月	非盲検、並行群間比較、無作為	MSJ-0011：250 μg 単回投与	MSJ-0011 250 μg 単回皮下投与による排卵率が、尿由来 u-hCG による排卵率	登録数：125 名 投与数：81 名	単回投与	脚注 a に示す患者

評価資料			化、多施設共同試験	皮下投与 hCG：5,000 IU（JP）筋肉内投与	に対して非劣性であることを立証する。	（MSJ-0011：54 名、u-hCG：27 名）		
8209 試験 評価資料	19／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、英国	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同試験	MSJ-0011： 250 µg、または u-hCG（Profasi）：5000 IU 単回投与 皮下投与	MSJ-0011 皮下投与による排卵誘発の有効性および安全性を、u-hCG 皮下投与と比較評価する。MSJ-0011 皮下投与の安全性を立証し、u-hCG 皮下投与の安全性と比較する。 主要目的：MSJ-0011 による排卵数が、u-hCG 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。	予定数：270 名 登録数：242 名 投与数：198 名 hCG（MSJ-0011：99 名、u-hCG：99 名）	排卵誘発療法 1 周期（hCG 単回投与）	r-hFSH による卵胞発育刺激療法を受ける女性患者
7648 試験 評価資料	9／フランス 、ドイツ、オランダ、スウェーデン、イタリア、英国およびイスラエル	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同試験	MSJ-0011：250 µg u-hCG（Profasi）：5000 IU 単位 単回投与 皮下投与	MSJ-0011 皮下投与による卵胞の最終成熟および黄体化の誘発の有効性および安全性を、u-hCG 皮下投与と比較する。 主要目的：採卵数を u-hCG と MSJ-0011 で比較し、採卵数が同程度であることを示す。	予定数：約 200 名 登録数：205 名 投与数：190 名 （MSJ-0011：97 名、u-hCG：93 名）	IVF 療法 1 周期（hCG 単回投与）	IVF および ICSI-ET 前に r-hFSH による過排卵刺激を受ける女性患者
7927 試験 評価資料	20／米国	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	非盲検、無作為化、並行群間比較試験	MSJ-0011： 250 µg、500 µg または u-hCG（Profasi）：10000 USP 単位 単回投与 皮下投与／筋肉内投与	主要目的：採卵数が、MSJ-0011 500 µg 皮下投与と u-hCG 10000 USP 単位筋肉内投与で同程度であることを示す。 副次目的：MSJ-0011 の用量 250 µg と 500 µg の採卵数が同程度であるか確認する。	Lupron 投与期：297 名 無作為割付け数／投与数：275 名 （MSJ-0011 250 µg：94 名、500 µg：89 名、u-hCG：92 名）	FSH 治療完了後に単回投与	IVF-ET 前に u-hFSH による過排卵刺激を受ける女性
9073 試験 参考資料	1／オーストラリア 1／ニュージーランド	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	二重盲検、ダブルダミー、無作為化試験	MSJ-0011： 250 µg u-hCG（Profasi）：5000 IU 単回投与 皮下投与／筋肉内投与	MSJ-0011 皮下投与による卵胞の最終成熟および黄体化の誘発の有効性および安全性を、u-hCG の筋肉内投与と比較評価する。	予定数：80 名 登録数：90 名 無作為割付け数／ITT：84 名（MSJ-0011 250 µg：44 名，u-hCG：40 名）	単回投与	IVF-ET および ICSI-ET 前に r-hFSH による過排卵刺激を受ける女性

[a] 視床下部 - 下垂体機能障害または多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵また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日本人女性。
FSH=卵胞刺激ホルモン、hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、ICSI=卵細胞質内精子注入法、IVF=体外受精、ITT=治療を意図した、IU=国際単位、IVF-ET=体外受精ー胚移植、r-hFSH=遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン、USP=米国薬局方

2.3.1　海外臨床試験の概要

本剤の臨床開発において、第 I 相試験（7012 試験、7013 試験）では、生物活性に基づいて充填された臨床試験用液剤（表示量 5000 IU）が使用された。第 III 相試験（8209 試験、7648 試験、7927 試験、9073 試験）では蛋白質量に基づいて充填された市販用凍結乾燥製剤（表示量 250 μg）が使用され、本剤の「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」に対する有効性と安全性が検証された。臨床試験用液剤と市販用凍結乾燥製剤の間の生物学的同等性は 7014 試験で確認した。凍結乾燥製剤の承認後、プレフィル用シリンジに充填された液剤（表示量 250 μg）が開発され、両製剤間の生物学的同等性試験として実施された 23286 試験の成績に基づいて承認されている。さらに、同液剤を単回使用用ペン型注入器に充填した製剤も追加されている。現在ではほぼ全ての国で凍結乾燥製剤の承認は整理され、プレフィルドシリンジ製剤とペン型製剤のみが供給されている。以下に、海外で実施された臨床試験の概略を示す。

2.3.1.1　第 I 相　7012 試験（評価資料）

海外第 I 相 7012 試験は、健康被験者 12 名を対象として r-hCG (MSJ-0011)（500、5000 および 20000 IU）を用量漸増法により単回静脈内投与し、その薬物動態を u-hCG（5000 IU）と比較した試験である。

3 用量の MSJ-0011 および u-hCG はいずれも良好な忍容性を示した。最も多く報告された有害事象は頭痛と悪心であった。

MSJ-0011 の静脈内投与後の薬物動態は、3 用量間（500、5000 および 20000 IU）で線形性を示した。薬物濃度は 2 相性指数関数的に減少し、半減期は分布相でそれぞれ 3.9、4.7 及び 5.0 時間、消失相で 23、28 及び 30 時間であった。MSJ-0011 の静脈内投与後の全身クリアランスは 0.3 L/h、定常状態での分布容積はアルブミンの分布容積にほぼ一致する 6～7 L であった。腎クリアランスは 0.03 L/h、未変化体の尿中排泄率は約 10%であった。

u-hCG 5000 IU 投与後の血清中薬物濃度も 2 相性指数関数的に減少し、MSJ-0011 5000 IU 投与時と同様なプロファイルが認められた。u-hCG の半減期は、分布相で 5.5 時間、消失相相で 31 時間であり、全身クリアランスは 0.27 L/h、定常状態での分布容積は 6.6 L であった。

2.3.1.2　第 I 相　7013 試験（評価資料）

7013 試験は、健康被験者 12 名に r-hCG（MSJ-0011）2500 IU を単回静脈内、単回筋肉内、単回皮下投与、および反復皮下投与し、薬物動態、薬力学及びバイオアベイラビリティを検討した第 I 相試験である。

静脈内投与時の血清中 hCG 濃度はほぼ 2 相性指数関数的に減少した。

MSJ-0011 の皮下投与後の薬物動態パラメータは、単回投与時と反復投与時で差はなかった。

MSJ-0011 は、4 とおりのいずれの投与方法を用いた場合も、全 12 名の被験者において良好な忍容性を示した。

2.3.1.3　第 I 相　7014 試験（評価資料）

7014 試験は、24 名の健康被験者を対象として、r-hCG（MSJ-0011）250 μg を凍結乾燥剤および液剤として単回皮下投与したときの生物学的同等性を評価すると共に、両 r-hCG 製剤の薬物動態を u-hCG 5000 IU の単回皮下投与後の薬物動態と比較する第 I 相試験である。

hCG 濃度推移に基づく薬物動態は 3 製剤（MSJ-0011 液剤、MSJ-0011 凍結乾燥剤、u-hCG）で類似しており、統計解析の結果、3 剤が生物学的に同等であることが確認された。

全 24 名において重篤な有害事象は報告されず、抗 hCG 抗体の産生も認められなかった。本試験において MSJ-0011 および u-hCG は良好な忍容性を示した。

2.3.1.4　第 I 相　23286 試験（評価資料）

23286 試験は、健康な男女を対象とし、r-hCG（MSJ-0011）250 μg を凍結乾燥剤および液剤（市販用プレフィルドシリンジ製剤、申請製剤）として投与したときのバイオアベイラビリティ及び忍容性を比較する非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験であり、液剤と凍結乾燥剤の生物学的同等性が証明された。

本試験では、計 35 件の有害事象が報告された。被験者一例は液剤の単回投与後に発現した腎盂腎炎により治験を中止した。当該事象は重度で、治験薬と関連あるかもしれないと判断された。この他の有害事象は軽度または中等度であり、後遺症を残すことなく消失した。

以上のように、MSJ-0011 の液剤は凍結乾燥剤と生物学的に同等であり、この 2 つの製剤を投与した被験者において安全性に重要な差異は認められなかった。

2.3.1.5　第 III 相　8209 試験（評価資料）

8209 試験は、遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン（recombinant human follicle stimulating hormone ; r-hFSH）による卵胞発育刺激療法中の無排卵性不妊症女性を対象として、r-hCG 製剤（MSJ-0011）250 μg 皮下投与による排卵誘発の有効性および安全性を、u-hCG 製剤 5000 IU 皮下投与と比較評価する二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同、第 III 相試験である。

MSJ-0011 及び u-hCG の皮下投与は安全かつ忍容性良好であり、抗 hCG 抗体は測定したすべての患者で陰性であった。一部の局所反応（特に炎症および疼痛）は MSJ-0011 に比べて u-hCG が有意に高かった(ロジスティック回帰分析 P=0.00001)。

MSJ-0011 は、排卵誘発の効果について u-hCG に対する非劣性が確認された(MSJ-0011 群:95.3%、u-hCG 群：88.0%)。

2.3.1.6　第 III 相　7648 試験（評価資料）

7648 試験は、体外受精–胚移植（in vitro fertilization and embryo transfer ; IVF-ET）前に r-hFSH 製剤による調節卵巣刺激療法を受ける女性を対象として、r-hCG 製剤 250 μg（MSJ-0011）による卵胞の最終成熟と黄体化の誘発の有効性および安全性を、u-hCG 製剤 5000IU と比較評価する二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同、第 III 相試験である。

MSJ-0011 の皮下投与は安全かつ忍容性良好であり、抗 hCG 抗体は測定したすべての患者で陰性であった。MSJ-0011 の一部の局所反応（炎症および疼痛）は u-hCG より有意に低かった。IVF-ET 前に r-hFSH による調節卵巣刺激療法を受ける女性を対象とした、卵胞の最終成熟と黄体化の誘発は、MSJ-0011 及び u-hCG で同等であることが示された（平均採卵数　MSJ-0011 群：11.6±6.5 個、u-hCG 群：10.6±5.9 個）。

2.3.1.7　第 III 相　7927 試験（評価資料）

7927 試験は、IVF-ET 前に精製 hFSH 製剤による調節卵巣刺激療法を受ける女性を対象として、r-hCG 製剤（MSJ-0011）250 μg、500 μg 皮下投与による卵胞の最終成熟と黄体化の誘発の有効性および安全性を、u-hCG 製剤 10000 USP 単位 筋肉内投与と比較評価する第 III 相、非盲検、無作為化、多施設共同比較試験である。

IVF-ET 前に hFSH による調節卵巣刺激療法を受ける女性を対象とした、卵胞の最終成熟と黄体化の誘発は、平均採卵数の差の信頼区間があらかじめ定めた± 3 の範囲内であったため、MSJ-0011 500 μg 皮下投与（平均採卵数 14.64±0.77 個）と u-hCG 10000 USP 単位（13.66±0.77 個）で同等であると結論付けた。また MSJ-0011 250 μg（13.60±0.75 個）も MSJ-0011 500 μg と同等であることが示された。

MSJ-0011 250 μg 及び 500 μg 皮下投与は安全かつ忍容性良好であり、抗 hCG 抗体が出現した患者はいなかった。

2.3.1.8　第 III 相　9073 試験（参考資料）

9073 試験は、IVF-ET 及び ICSI-ET 前に r-hFSH 製剤による調節卵巣刺激療法を受ける女性を対象として、卵胞の最終成熟と黄体化の誘発の安全性および有効性を、r-hCG 製剤 250 μg（MSJ-0011）と u-hCG 製剤 5000 IU で比較する第 III 相、二重盲検、ダブルダミー、無作為化試験である。

IVF-ET または ICSI-ET 前に hFSH による調節卵巣刺激療法を受けた女性を対象とした卵胞の最終成熟と黄体化の誘発において、MSJ-0011 250 μg 皮下投与は、平均採卵数の差の信頼区間があらかじめ定めた± 3 の範囲内であったため、u-hCG 5000 IU 筋肉内投与と同等であることが示された（採卵数：MSJ-0011 群：10.86±4.44 個、u-hCG 群：10.45±5.18 個）。

MSJ-0011250 μg 皮下投与は安全かつ忍容性良好であり、抗 hCG 抗体が出現した患者はいなかった。

2.3.2　国内臨床試験の概要

2.3.2.1　医薬品[redacted]相談　（受付日・番号　平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#P1522）

メルクセローノは、本剤が不妊治療を行う日本人女性の排卵誘発および黄体化、また生殖補助医療における卵胞成熟と黄体化において有用であると判断し、外国試験を利用した日本における臨床開発を開始することとした。第 I 相試験を開始するにあたり、[redacted]及び[redacted]について、医薬品[redacted]相談を行った。

医薬品医療機器総合機構からの助言を踏まえ、日本人を対象とした臨床試験において、本邦での既承認 u-hCG 製剤と MSJ-0011 の有効性および安全性を比較検討する観点から、日本人と白人における薬物動態の類似性を示すことに加えて、日本人において MSJ-0011 250 μg と既承認 u-hCG 製剤 5000 IU の薬物動態を比較する第 I 相臨床試験を計画した。

2.3.2.2　第 I 相　EMR701173_003 試験（評価資料）

EMR701173_003 試験を英国で 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで実施した。本試験の主要目的は以下のとおりである。

・日本人及び白人健康女性被験者に対して MSJ-0011 250 μg を単回皮下投与した時の血清中薬物動態プロファイルを比較検討すること。

・日本人健康女性被験者に対して、MSJ-0011 250 μg を単回皮下投与した時と u-hCG 5000 IU を単回筋肉内投与した時の血清中薬物動態プロファイルを比較検討すること。

日本人被験者に MSJ-0011 250 μg を単回皮下投与したときの曝露量（C_{max} および AUC）は、白人被験者に比べて約 20%低かった。また、日本人被験者に u-hCG 250 μg を単回筋肉内投与したときの曝露量に比べて、C_{max} が 11%低く、AUC が 19%高かった。

本試験では日本人での曝露量が白人での値に比べて低値であったが、日本人において MSJ-0011 と u-hCG の薬物動態が概ね同じであったことと hCG 製剤が広い治療域（3000～10000 IU）を有することを考え合わせると、この曝露量の民族間差は日本人の排卵誘発および生殖補助医療における MSJ-0011 の臨床的有効性または安全性に影響しないものと考えられた。

2.3.2.3　医薬品[redacted]相談　（受付日・番号　平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#P2311）

日本人および白人健康女性被験者を対象とした第 I 相 EMR701173_003 試験の結果を受け[redacted]および[redacted]相談を行った。

本相談での助言を踏まえ、[redacted]さらに、国内第 III 相試験成績に加え、海外第 III 相 8209、7648、7927、9073 試験の成績を利用して「排卵誘発及び黄体化」および「生殖補助医療における卵胞成熟と黄体化」に関する臨床データパッケージを構築することとした。

2.3.2.4　第 III 相　EMR701173_002 試験（評価資料）

第 III 相　EMR701173_002 試験は、視床下部 - 下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵又は希発排卵と診断され、ホリトロピンアルファによる排卵誘発療法中の日本人女性を対象として、MSJ-0011250 μg 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 5000IU 筋肉内投与と比較する非盲検、並行群間比較、無作為化、多施設共同、第 III 相試験である。

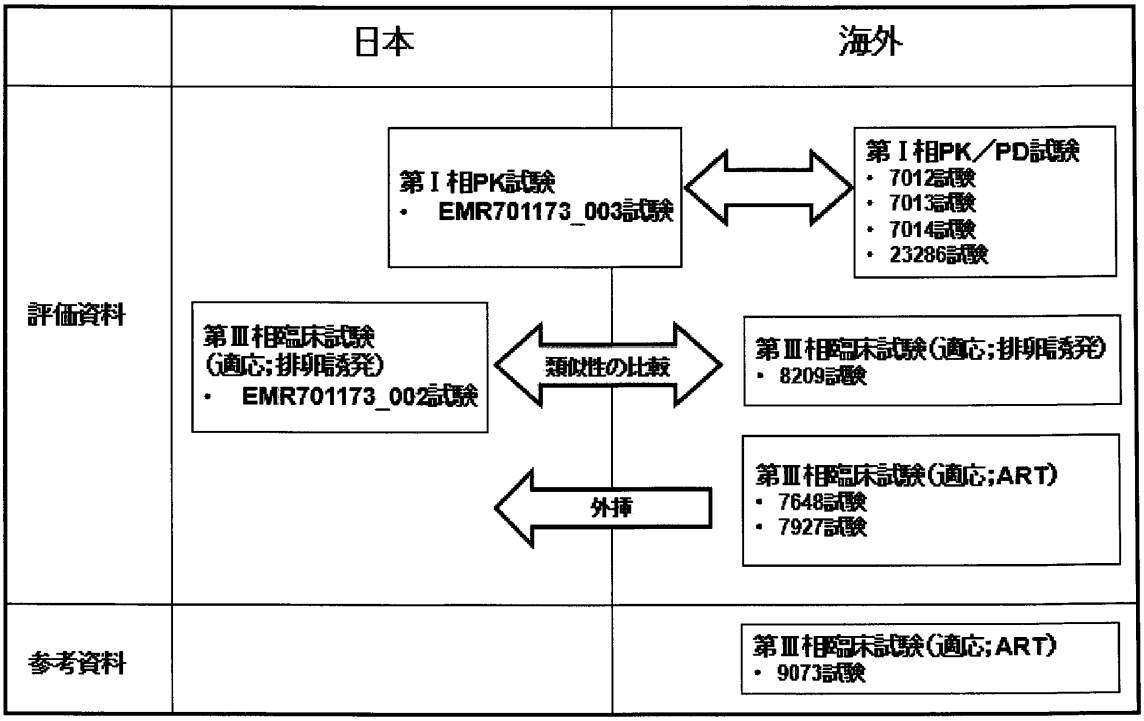
有効性においては、主要評価項目の解析結果から、MSJ-0011 250 μg 皮下投与は u-hCG 5000IU 皮下投与と比べて統計学的に非劣性であることが示された（排卵率は両群とも 100%、差の両側 95% 信頼区間の下限［-7.8%］）。安全性では、MSJ-0011 において治療下で発生した有害事象数がより多く確認されたが、これらの有害事象は容易に管理できるものであり、臨床的差異はないものと判断された。発現した有害事象はいずれも、FSH/hCG 製剤等を使用した排卵誘発を受けた患者では既知の事象であり、新たな安全性の懸念を示すものは認められなかった。

2.3.3　臨床データパッケージ及び申請する適用について

図 1.5 - 2 に申請臨床データパッケージを示した。

「排卵誘発及び黄体化」の適応については、国内第 III 相試験において国内既承認 u-hCG 製剤に対する非劣性を検証すると共に、海外第 III 相 8209 試験成績を利用した。「生殖補助医療における卵胞成熟と黄体化」の適応については、「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と黄体化」を検討した海外第 III 相試験成績を利用して、日本人でも同様に有効かつ安全であると結論することが可能と考え、これらを適応として申請した。

図 1.5 - 2　　臨床データパッケージ



3　本剤の特徴及び有用性

メルクセローノは、本剤を本邦初の r-hCG 製剤として製造販売承認申請した。本剤は 2000 年に米国で、2001 年には EU にて承認されており、2016 年 5 月時点で、世界 106 ヵ国で、排卵誘発および ART を適応として Ovidrel 又は Ovitrelle の販売名にて市販されている。

現在、国内では妊婦の尿から抽出・精製される尿由来の hCG 製剤のみが製造販売されており、これらの尿由来製剤と比較した場合、本剤の特徴は以下のとおりある。

有効性に関する u-hCG 製剤との非劣性の証明及び安全性

国内第 III 相試験（EMR701173_002 試験）において、主要評価項目とした排卵率に関して MSJ-0011 250 μg 皮下投与が u-hCG 5000 IU に対して統計学的に非劣性であることが示された。安全性では、新たな安全性上の懸念となる有害事象はなかった。

遺伝子組換え製剤の利点

現在本邦で承認されている hCG 製剤は、全てが u-hCG 製剤であるのに対して、MSJ-0011 は遺伝子組換え技術による r-hCG 製剤である。u-hCG 製剤は、妊婦の尿から抽出・精製して製造するが MSJ-0011 は原材料をヒト尿に依存しないため、安定的に生産し供給することが可能な点、またロット間での力価のばらつきが少ない点などの利点がある。

プレフィルドシリンジ皮下注製剤の利便性

現在市販されている u-hCG 製剤は全て凍結乾燥筋注製剤であるのに対して、MSJ-0011 は液剤で単回投与用のプレフィルドシリンジ皮下注製剤である。これは、凍結乾燥製剤のように用時溶解し、注射器に充填する必要がない。医療従事者にとっては業務の効率化につながり、また溶解、充填操作に慣れていない患者が在宅で自己投与することも可能で、利便性に優れており、有用と考える。

上記の有用性を踏まえると、遺伝子組換え hCG 製剤を開発し供給する意義は高いものと考えられ、MSJ-0011 が本邦初の遺伝子組換え hCG 製剤として、国内の不妊治療に貢献するものと考える。

4 参考文献

1 Birken S, Krlchevsky A, O'connor J, et al. Chemistry and immunochemistry of hCG, its subunits and its fragments. Glycoprotein hormones. 1990; 45-61.

2 Braunstein GD. Human Chorionic Gonadotropin. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders Elsevier Publishing. Edn 11, 2008; Ch. 20:747-9.

3 Bahl OP. Chemistry of human chorionic gonadotropin. Hormonal Proteins and Peptides. New York Academic Press. 1973; 171-99.

4 Keutmann HT, Dawson B, Bishop WH, et al, Structure of human luteinizing hormone alpha subunit. Endocrinol Res Commun. 1978; 5: 57-70.

5 ゴナドトロピン療法. 日本生殖医学会編, 生殖医療の必修知識. 東京：杏林社, 2014; 163-7

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目次

1 承認状況 2
2 米国の添付文書 3
2.1 原文 3
2.2 邦訳 18
3 欧州の製品特性概要（Summary of Product Characteristics; SPC） 32
3.1 原文 32
3.2 邦訳 41
4 中核安全性情報（Core Safety Information; CSI） 50

図表目次

表 1.6-1 主要国における本剤の承認状況 2

1　承認状況

本剤は、海外では生殖補助医療（assisted reproductive technology；ART）および排卵誘発（Ovulation Induction；OI）に使用する薬剤として、2000 年に米国で、次いで 2001 年には EU の 27 ヵ国にて、2016 年 5 月時点で世界 106 ヵ国において承認されており、Ovidrel または Ovitrelle の販売名にて市販されている。

主要国の承認状況を表 1.6- 1 に示した。

表 1.6- 1　　主要国における本剤の承認状況

国名	承認日
米国	2000 年 9 月 20 日
EU	2001 年 2 月 2 日
オーストラリア	2003 年 9 月 15 日
スイス	2004 年 2 月 17 日

2 米国の添付文書

2.1 原文

FOR SUBCUTANEOUS USE

DESCRIPTION

Ovidrel® PreFilled Syringe (choriogonadotropin alfa injection) is a sterile liquid preparation of choriogonadotropin alfa (recombinant human Chorionic Gonadotropin, r-hCG). Choriogonadotropin alfa is a water soluble glycoprotein consisting of two non-covalently linked subunits - designated α and β - consisting of 92 and 145 amino acid residues, respectively, with carbohydrate moieties linked to ASN-52 and ASN-78 (on alpha subunit) and ASN-13, ASN-30, SER121, SER-127, SER-132 and SER-138 (on beta subunit). The primary structure of the α-chain of r-hCG is identical to that of the α-chain of hCG, FSH and LH. The glycoform pattern of the α-subunit of r-hCG is closely comparable to urinary derived hCG (u-hCG), the differences mainly being due to the branching and sialylation extent of the oligosaccharides. The β - chain has both O- and Nglycosylation sites and its structure and glycosylation pattern are also very similar to that of u-hCG.
The production process involves expansion of genetically modified Chinese Hamster Ovary (CHO) cells from an extensively characterized cell bank into large scale cell culture processing. Choriogonadotropin alfa is secreted by the CHO cells directly into the cell culture medium that is then purified using a series of chromatographic steps. This process yields a product with a high level of purity and consistent product characteristics including glycoforms and biological activity. The biological activity of choriogonadotropin alfa is determined using the seminal vesicle weight gain test in male rats described in the "Chorionic Gonadotrophins" monograph of the European Pharmacopoeia. The in vivo biological activity of choriogonadotropin alfa has been calibrated against the third international reference preparation IS75/587 for chorionic gonadotropin.
Ovidrel® PreFilled Syringe is a sterile, liquid intended for subcutaneous (SC) injection. Each Ovidrel® PreFilled Syringe is filled with 0.515 mL containing 257.5 μg of choriogonadotropin alfa, 28.1 mg mannitol, 505 μg 85% O-phosphoric acid, 103 μg L-methionine, 51.5 μg Poloxamer 188, Sodium Hydroxide (for pH adjustment), and Water for Injection to deliver 250 μg of choriogonadotropin alfa in 0.5 mL. The pH of the solution is 6.5 to 7.5.

Therapeutic Class: Infertility

CLINICAL PHARMACOLOGY

The physicochemical, immunological, and biological activities of recombinant hCG are comparable to those of placental and human pregnancy urine-derived hCG. Choriogonadotropin alfa stimulates late follicular maturation and resumption of oocyte meiosis, and initiates rupture of the pre-ovulatory ovarian follicle. Choriogonadotropin alfa, the active component of Ovidrel® PreFilled Syringe, is an analogue of Luteinizing Hormone (LH) and binds to the LH/hCG receptor of the granulosa and theca cells of the ovary to effect these changes in the absence of an endogenous LH surge. In pregnancy, hCG, secreted by the placenta, maintains the viability of the corpus luteum to provide the continued secretion of estrogen and progesterone necessary to

support the first trimester of pregnancy. Ovidrel® PreFilled Syringe is administered when monitoring of the patient indicates that sufficient follicular development has occurred in response to FSH treatment for ovulation induction.

Pharmacokinetics

When given by intravenous administration, the pharmacokinetic profile of Ovidrel® followed a biexponential model and was linear over a range of 25 μg to 1000 μg. Pharmacokinetic parameter estimates following SC administration of Ovidrel® 250 μg to females are presented in Table 1.

Table 1: Pharmacokinetic Parameters (mean ± SD) of r-hCG after Single-Dose Administration of Ovidrel® in Healthy Female Volunteers

	Ovidrel® 250 μg SC
C_{max}(IU/L)	121±44
t_{max}(h)*	24 (12-24)
AUC(h IU/L)	7701±2101
$t_{1/2}$(h)	29±6
F	0.4±0.1

Cmax: peak concentration (above baseline); tmax: time of Cmax; AUC: total area under the curve; t½: elimination half-life; F: bioavailability
* median (range)

Absorption

Following subcutaneous administration of Ovidrel® 250 μg, maximum serum concentration (121 ± 44 IU/L) is reached after approximately 12 to 24 hours. The mean absolute bioavailability of Ovidrel® following a single subcutaneous injection to healthy female volunteers is about 40%.

Distribution

Following intravenous administration of Ovidrel® 250 μg to healthy down-regulated female volunteers, the serum profile of hCG is described by a two-compartment model with an initial half-life of 4.5 ± 0.5 hours. The volume of the central compartment is 3.0 ± 0.5 L and the steady state volume of distribution is 5.9 ± 1.0 L.

Metabolism/Excretion

Following subcutaneous administration of Ovidrel®, hCG is eliminated from the body with a mean terminal half-life of about 29 ± 6 hours. After intravenous administration of Ovidrel® 250 μg to healthy down-regulated females, the mean terminal half-life is 26.5 ± 2.5 hours and the total body clearance is 0.29 ± 0.04 L/h. One-tenth of the dose is excreted in the urine.

Pharmacodynamics

In female subjects on oral contraception after an initial latency period, Ovidrel® induced a clear increase in androstenedione serum levels by 24 hours after dosing. Pharmacodynamic studies in females determined that the relationship of Ovidrel® pharmacokinetics to pharmacologic effect of Ovidrel® are complex and vary with the pharmacodynamic marker examined. In general pharmacologic effects are not proportional to exposure and in some cases appear to be near maximal at a 250 μg dose.

Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

In patients undergoing in-vitro fertilization/embryo transfer given Ovidrel® subcutaneously to trigger ovulation, the results of a population PK/PD analysis generally supported the data obtained in healthy subjects. Pharmacokinetic parameters for Ovidrel® include a median elimination half-life of 29.2 hours, median apparent clearance (Cl/F) of 0.51 L/hr and median apparent volume of distribution (V/F) of 21.4 L.

Bioequivalence of Formulations

Ovidrel® PreFilled Syringe (choriogonadotropin alfa injection) has been determined to be bioequivalent to Ovidrel® (choriogonadotropin alfa for injection) based on the statistical evaluation of AUC and Cmax. A summary of the Ovidrel® PreFilled Syringe pharmacokinetic parameters is presented in Table 2.

Table 2 Summary of Ovidrel® PreFilled Syringe Pharmacokinetic Parameters

Parameter	C_{max} (mIU/mL)	AUC_{last} (mIU.h/mL)	AUC (mIU.h/mL)	$AUC_{extrapolated}$ (%)	t_{max} (h)
Mean	125	10050	10350	2.85	20.0
(Min - Max)	(68.0 - 294)	(5646 -14850)	(5800 -15100)	(1.08 – 6.27)	(9.00 – 48.0)

Abbreviations are: C_{max}: peak concentration (above baseline); t_{max}: time of C_{max}

Special populations

Safety, efficacy, and pharmacokinetics of Ovidrel® PreFilled Syringe in patients with renal or hepatic insufficiency have not been established.

Drug-Drug Interactions

No drug-drug interaction studies have been conducted. Administration of Ovidrel® PreFilled Syringe may interfere with the interpretation of pregnancy tests. (see **PRECAUTIONS**)

CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of Ovidrel® have been examined in three well-controlled studies in women; two studies for assisted reproductive technologies (ART) and one study for ovulation induction (OI).

Assisted Reproductive Technologies (ART)

The safety and efficacy of Ovidrel® 250 μg and Ovidrel® 500 μg administered subcutaneously versus 10,000 USP Units of an approved urinary-derived hCG product administered intramuscularly were assessed in a randomized, open-label, multicenter study in infertile women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (Study 7927). The study was conducted in 20 U.S. centers.
The primary efficacy parameter in this single-cycle study was the number of oocytes retrieved. 297 patients entered the study, of whom 94 were randomized to receive Ovidrel® 250 μg. The number of oocytes retrieved was similar for the Ovidrel® and urinary-derived hCG (10,000 USP Units) treatment groups. The efficacy of Ovidrel® 250 μg and Ovidrel® 500 μg were both found to be clinically and statistically equivalent to that of the approved urinary-derived hCG product and to each other. The efficacy results for the patients who received Ovidrel® 250 μg are summarized in Table 3.

Table 3: Efficacy Outcomes of r-hCG in ART (Study 7927)

Parameter	Ovidrel® 250 μg (n = 94)
Mean number of oocytes retrieved per patient	13.60
Mean number of mature oocytes retrieved per patient	7.6
Mean number of 2 PN fertilized oocytes per patient	7.2
Mean number of 2 PN or cleaved embryos per patient	7.6
Implantation rate per embryo transferred (%)	18.7
Mean mid-luteal serum progesterone levels (nmol/L*)	423
Clinical pregnancy rate per initiated treatment cycle (%)**	35.1
Clinical pregnancy rate per transfer (%)**	36.3

**Clinical pregnancy was defined as a pregnancy during which a fetal sac (with or without heartbeat activity) was detected by ultrasound on day 35-42 after hCG administration)
*nmol/L ÷ 3.18 = ng/mL

For the 33 patients who achieved a clinical pregnancy with Ovidrel® 250 μg, the outcomes of the pregnancies are presented in Table 4.

Table 4: Pregnancy Outcomes of r-hCG in ART (Study 7927)

Parameter	Ovidrel® 250 μg (n = 33)

Clinical pregnancies not reaching term	4 (12.1%)
Live births	29 (87.9%)
Singleton	20 (69.0%)
Multiple birth	9 (31.0%)

The safety and efficacy of Ovidrel® 250 μg administered subcutaneously versus 5,000 IU of an approved urinary-derived hCG product administered subcutaneously were assessed in a second, randomized, multicenter study in infertile women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (Study 7648). This double-blinded study was conducted in nine centers in Europe and Israel.
The primary efficacy parameter in this single-cycle study was the number of oocytes retrieved per patient. 205 patients entered the study, of whom 97 received Ovidrel® 250 μg. The efficacy of Ovidrel® 250 μg was found to be clinically and statistically equivalent to that of the approved urinary-derived hCG product. The results for the 97 patients who received Ovidrel® 250 μg are summarized in Table 5.

Table 5: Efficacy Outcomes of r-hCG in ART (Study 7648)

Parameter	Ovidrel® 250 μg (n = 97)
Mean number of oocytes retrieved per patient	10.6
Mean number of mature oocytes retrieved per patient	10.1
Mean number of 2 PN fertilized oocytes per patient	5.7
Mean number of 2 PN or cleaved embryos per patient	5.1
Implantation rate per embryo transferred (%)	17.4
Mean mid-luteal serum progesterone levels (nmol/L)*	394
Clinical pregnancy rate per initiated treatment cycle (%)**	33
Clinical pregnancy rate per transfer (%)**	37.6

** Clinical pregnancy was defined as a pregnancy during which a fetal sac (with or without heartbeat activity) was detected by ultrasound on day 35-42 after hCG administration)
* nmol/L ÷ 3.18 = ng/mL

For the 32 patients who achieved a clinical pregnancy with Ovidrel® 250 μg, the outcomes of the pregnancies are presented in Table 6.

Table 6: Pregnancy Outcomes of r-hCG in ART (Study 7648)

Parameter	Ovidrel® 250 μg (n = 32)
Clinical pregnancies not reaching term	6 (18.8%)

Live births	26 (81.2%)
Singleton	18 (69.2%)
Multiple birth	8 (30.8%)

Ovulation Induction (OI)

The safety and efficacy of Ovidrel® 250 μg administered subcutaneously versus 5,000 IU of an approved urinary-derived hCG product administered intramuscularly were assessed in a double-blind, randomized, multicenter study in anovulatory infertile women (Study 8209) which was conducted in 19 centers in Australia, Canada, Europe and Israel.

The primary efficacy parameter in this single-cycle study was the patient ovulation rate. 242 patients entered the study, of whom 99 received Ovidrel® 250 μg. The efficacy of Ovidrel® 250 μg was found to be clinically and statistically equivalent to that of the approved urinary-derived hCG product. The results of those patients who received Ovidrel® 250 μg are summarized in Table 7.

Table 7: Efficacy Outcomes of r-hCG in OI (Study 8209)

Parameter	Ovidrel® 250 μg (n = 99)
Ovulation Rate	91 (91.9%)
Clinical Pregnancy Rate†	22 (22%)

**Clinical pregnancy was defined as a pregnancy during which a fetal sac (with or without heartbeat activity) was detected by ultrasound on day 35-42 after hCG administration.

For the 22 patients who had a clinical pregnancy with Ovidrel® 250 μg, the outcome of the pregnancy is presented in Table 8.

Table 8: Pregnancy Outcomes of r-hCG in OI (Study 8209)

Parameter	Ovidrel® 250 μg (n = 22)
Clinical pregnancies not reaching term	7 (31.8%)
Live births	15 (68.2%)
Singleton	13 (86.7%)
Multiple birth	2 (13.3%)

INDICATIONS AND USAGE

Ovidrel® PreFilled Syringe (choriogonadotropin alfa injection) is indicated for the induction of final follicular maturation and early luteinization in infertile women who have undergone pituitary desensitization and who have been appropriately pretreated with follicle stimulating hormones as part of an Assisted Reproductive Technology (ART) program such as in vitro fertilization and embryo transfer. Ovidrel® PreFilled Syringe is also indicated for the induction of ovulation (OI) and pregnancy in anovulatory infertile patients in whom the cause of infertility is functional and not due to primary ovarian failure.

Selection of Patients:

1. Before treatment with gonadotropins is instituted, a thorough gynecologic and endocrinologic evaluation must be performed. This should include an assessment of pelvic anatomy. Patients with tubal obstruction should receive Ovidrel® PreFilled Syringe only if enrolled in an in vitro fertilization program.
2. Primary ovarian failure should be excluded by the determination of gonadotropin levels.
3. Appropriate evaluation should be performed to exclude pregnancy.
4. Patients in later reproductive life have a greater predisposition to endometrial carcinoma as well as a higher incidence of anovulatory disorders. A thorough diagnostic evaluation should always be performed in patients who demonstrate abnormal uterine bleeding or other signs of endometrial abnormalities before starting FSH and Ovidrel® PreFilled Syringe therapy.
5. Evaluation of the partner's fertility potential should be included in the initial evaluation.

CONTRAINDICATIONS

Ovidrel® PreFilled Syringe (choriogonadotropin alfa injection) is contraindicated in women who exhibit:

1. Prior hypersensitivity to hCG preparations or one of their excipients.
2. Primary ovarian failure.
3. Uncontrolled thyroid or adrenal dysfunction.
4. An uncontrolled organic intracranial lesion such as a pituitary tumor.
5. Abnormal uterine bleeding of undetermined origin (see Selection of Patients).
6. Ovarian cyst or enlargement of undetermined origin (see Selection of Patients).
7. Sex hormone dependent tumors of the reproductive tract and accessory organs.
8. Pregnancy.

WARNINGS

Gonadotropins, including Ovidrel® PreFilled Syringe (choriogonadotropin alfa injection), should only be used by physicians who are thoroughly familiar with infertility problems and their management. Like other hCG products, Ovidrel® PreFilled Syringe is a potent gonadotropic substance capable of causing Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) in women with or without pulmonary or vascular complications. **The risks of gonadotropin treatment should be considered for women with risk factors of thromboembolic events such as prior medical or family history.** Gonadotropin therapy requires a certain time commitment by physicians and supportive health professionals, and requires the availability of appropriate monitoring facilities

(see **PRECAUTIONS/Laboratory Tests**). Safe and effective induction of ovulation and use of Ovidrel® PreFilled Syringe in women requires monitoring of ovarian response with serum estradiol and transvaginal ultrasound on a regular basis.

Overstimulation of the Ovary Following hCG Therapy

Ovarian Enlargement

Mild to moderate uncomplicated ovarian enlargement which may be accompanied by abdominal distention and/or abdominal pain may occur in patients treated with FSH and hCG, and generally regresses without treatment within two or three weeks. Careful monitoring of ovarian response can further minimize the risk of overstimulation.

If the ovaries are abnormally enlarged on the last day of FSH therapy, choriogonadotropin alfa should not be administered in this course of therapy. This will reduce the risk of development of Ovarian Hyperstimulation Syndrome.

Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS)

OHSS is a medical event distinct from uncomplicated ovarian enlargement. Severe OHSS may progress rapidly (within 24 hours to several days) to become a serious medical event. It is characterized by an apparent dramatic increase in vascular permeability which can result in a rapid accumulation of fluid in the peritoneal cavity, thorax, and potentially, the pericardium. The early warning signs of development of OHSS are severe pelvic pain, nausea, vomiting, and weight gain. The following symptomatology has been seen with cases of OHSS: abdominal pain, abdominal distension, gastrointestinal symptoms including nausea, vomiting and diarrhea, severe ovarian enlargement, weight gain, dyspnea, and oliguria. Clinical evaluation may reveal hypovolemia, hemoconcentration, electrolyte imbalances, ascites, hemoperitoneum, pleural effusions, hydrothorax, acute pulmonary distress, and thromboembolic events (see **Pulmonary and Vascular Complications**). Transient liver function test abnormalities suggestive of hepatic dysfunction, which may be accompanied by morphologic changes on liver biopsy, have been reported in association with Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS).

OHSS occurred in 4 of 236 (1.7 %) patients treated with Ovidrel® 250 μg during clinical trials for ART and 3 of 99 (3.0%) patients treated in the OI trial. OHSS occurred in 8 of 89 (9.0%) patients who received Ovidrel® 500 μg. Two patients treated with Ovidrel® 500 μg developed severe OHSS.

OHSS may be more severe and more protracted if pregnancy occurs. OHSS develops rapidly; therefore, patients should be followed for at least two weeks after hCG administration. Most often, OHSS occurs after treatment has been discontinued and reaches its maximum at about seven to ten days following treatment. Usually, OHSS resolves spontaneously with the onset of menses. If there is evidence that OHSS may be developing prior to hCG administration (see **PRECAUTIONS/Laboratory Tests**), the hCG must be withheld.

If severe OHSS occurs, treatment with gonadotropins must be stopped and the patient should be hospitalized.

A physician experienced in the management of this syndrome, or who is experienced in the management of fluid and electrolyte imbalances should be consulted.

Multiple Births

As with other hCG products, reports of multiple births have been associated with Ovidrel® treatment. In ART, the risk of multiple births correlates to the number of embryos transferred. Multiple births occurred in 17 of 55 live deliveries (30.9%) experienced by women receiving Ovidrel® 250 μg in the ART studies. In the ovulation induction clinical trial, 2 of 15 live deliveries (13.3%) were associated with multiple births in women receiving Ovidrel®. The patient should be advised of the potential risk of multiple births before starting treatment.

Pulmonary and Vascular Complications
As with other hCG products, a potential for the occurrence of arterial thromboembolism exists.

PRECAUTIONS
General

Careful attention should be given to the diagnosis of infertility in candidates for hCG therapy. (see **INDICATIONS AND USAGE/ Selection of Patients**). After the exclusion of pre-existing conditions, elevations in ALT were found in 10 (3%) of 335 patients receiving Ovidrel® 250 μg, 9 (10%) of 89 patients receiving Ovidrel® 500 μg and in 16 (4.8%) of 328 patients receiving urinary-derived hCG. The elevations ranged up to 1.2 times the upper limit of normal. The clinical significance of these findings is not known.

Information for Patients
Prior to therapy with hCG, patients should be informed of the duration of treatment and monitoring of their condition that will be required. The risks of ovarian hyperstimulation syndrome and multiple births in women (see **WARNINGS**) and other possible adverse reactions (see **ADVERSE REACTIONS**) should also be discussed.

Laboratory Tests
In most instances, treatment of women with FSH results only in follicular recruitment and development. In the absence of an endogenous LH surge, hCG is given when monitoring of the patient indicates that sufficient follicular development has occurred. This may be estimated by ultrasound alone or in combination with measurement of serum estradiol levels. The combination of both ultrasound and serum estradiol measurement are useful for monitoring the development of follicles, for timing of the ovulatory trigger, as well as for detecting ovarian enlargement and minimizing the risk of the Ovarian Hyperstimulation Syndrome and multiple gestation. It is recommended that the number of growing follicles be confirmed using ultrasonography because serum estrogens do not give an indication of the size or number of follicles.
Human chorionic gonadotropins can crossreact in the radioimmunoassay of gonadotropins, especially luteinizing hormone. Each individual laboratory should establish the degree of crossreactivity with their gonadotropin assay. Physicians should make the laboratory aware of patients on hCG if gonadotropin levels are requested.
The clinical confirmation of ovulation, with the exception of pregnancy, is obtained by direct and indirect indices of progesterone production. The indices most generally used are as follows:

1. A rise in basal body temperature

2. Increase in serum progesterone and
3. Menstruation following a shift in basal body temperature

When used in conjunction with the indices of progesterone production, sonographic visualization of the ovaries will assist in determining if ovulation has occurred. Sonographic evidence of ovulation may include the following:

1. Fluid in the cul-de-sac
2. Ovarian stigmata
3. Collapsed follicle
4. Secretory endometrium

Accurate interpretation of the indices of ovulation require a physician who is experienced in the interpretation of these tests.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term studies to evaluate the carcinogenic potential of Ovidrel® in animals have not been performed. In-vitro genotoxicity testing of Ovidrel® in bacteria and mammalian cell lines, chromosome aberration assay in human lymphocytes and in-vivo mouse micronucleus have shown no indication of genetic defects.

Pregnancy

Pregnancy Category X. 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.

Pediatric Patients

Safety and effectiveness in pediatric patients has not been established.

Geriatric Patients

Safety and effectiveness in geriatric patients has not been established.

ADVERSE REACTIONS

(see **WARNINGS**)

The safety of Ovidrel® was examined in four clinical studies that treated 752 patients of whom 335 received Ovidrel® 250 μg following follicular recruitment with gonadotropins. When patients enrolled in four clinical studies (3 in ART and one in OI) were injected subcutaneously with either Ovidrel® or an approved urinary-

derived hCG, 14.6% (49 of 335 patients) in the Ovidrel® 250 μg group experienced application site disorders compared to 28% (92 of 328 patients) in the approved u-hCG group. Adverse events reported for Ovidrel® 250 μg occurring in at least 2% of patients (regardless of causality) are listed in Table 9 for the 3 ART studies and in Table 10 for the single OI study.

Table 9: Incidence of Adverse Events of r-hCG in ART (Studies 7648, 7927, 9073)

Body System Preferred Term	Ovidrel® 250 μg (n=236) Incidence Rate % (n)
At Least One Adverse Event	33.1% (78)
APPLICATION SITE DISORDERS	14.0% (33)
INJECTION SITE PAIN	7.6% (18)
INJECTION SITE BRUISING	4.7% (11)
GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	8.5% (20)
ABDOMINAL PAIN	4.2% (10)
NAUSEA	3.4% (8)
VOMITING	2.5% (6)
SECONDARY TERMS (POST-OPERATIVE PAIN)	4.7% (11)
POST-OPERATIVE PAIN	4.7% (11)

Adverse events not listed in Table 9 that occurred in less than 2% of patients treated with Ovidrel® 250 μg whether or not considered causally related to Ovidrel®, included: injection site inflammation and reaction, flatulence, diarrhea, hiccup, ectopic pregnancy, breast pain, intermenstrual bleeding, vaginal hemorrhage, cervical lesion, leukorrhea, ovarian hyperstimulation, uterine disorders, vaginitis, vaginal discomfort, body pain, back pain, fever, dizziness, headache, hot flashes, malaise, paraesthesias, rash, emotional lability, insomnia, upper respiratory tract infection, cough, dysuria, urinary tract infection, urinary incontinence, albuminuria, cardiac arrhythmia, genital moniliasis, genital herpes, leukocytosis, heart murmur and cervical carcinoma.

Table 10: Incidence of Adverse Events of r-hCG in Ovulation Induction (Study 8209)

Body System Preferred Term	Ovidrel® 250 μg (n=236) Incidence Rate % (n)
At Least One Adverse Event	26.2% (26)
APPLICATION SITE DISORDERS	16.2% (16)
INJECTION SITE PAIN	8.1% (8)
INJECTION SITE INFLAMMATION	2.0% (2)
INJECTION SITE BRUISING	3.0% (3)

INJECTION SITE REACTION	3.0% (3)
REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	7.1% (7)
OVARIAN CYST	3.0% (3)
OVARIAN HYPERSTIMULATION	3.0% (3)
GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	4.0% (4)
ABDOMINAL PAIN	3.0% (3)

Additional adverse events not listed in Table 10 that occurred in less than 2% of patients treated with Ovidrel® 250 μg, whether or not considered causally related to Ovidrel®, included: breast pain, flatulence, abdominal enlargement, pharyngitis, upper respiratory tract infection, hyperglycemia and pruritis.
The following medical events have been reported subsequent to pregnancies resulting from hCG therapy in controlled clinical studies:

1. Spontaneous Abortion
2. Ectopic Pregnancy
3. Premature Labor
4. Postpartum Fever
5. Congenital abnormalities

Of 125 clinical pregnancies reported following treatment with FSH and Ovidrel® 250 μg or 500 μg, three were associated with a congenital anomaly of the fetus or newborn. Among patients receiving Ovidrel® 250 μg, cranial malformation was detected in the fetus of one woman and a chromosomal abnormality (47, XXX) in another. These events were judged by the investigators to be of unlikely or unknown relation to treatment. These three events represent an incidence of major congenital malformations of 2.4%, which is consistent with the reported rate for pregnancies resulting from natural or assisted conception. In a woman who received Ovidrel® 500 μg, one birth in a set of triplets was associated with Down's syndrome and atrial septal defect. This event was considered to be unrelated to the study drug.

The following adverse reactions have been previously reported during menotropin therapy:

1. Pulmonary and vascular complications (see WARNINGS)
2. Adnexal torsion (as a complication of ovarian enlargement)
3. Mild to moderate ovarian enlargement
4. Hemoperitoneum

There have been infrequent reports of ovarian neoplasms, both benign and malignant, in women who have undergone multiple drug regimens for ovulation induction; however, a causal relationship has not been established.

Post-marketing Experience

In addition to adverse events reported from clinical trials, the following events have been reported during post-marketing use of Ovidrel®. Therefore, these events were reported from a population of uncertain size, the frequency or causal relationship to Ovidrel® cannot be reliably determined.

.

Cases of allergic reactions, including anaphylactic reactions and mild reversible skin rashes have been reported in patients treated with Ovidrel® since market introduction. The causal relationship is unknown.

.

Thromboembolic events both in association with, and separate from, the Ovarian Hyperstimulation Syndrome (see "**WARNINGS**")

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For Subcutaneous Use Only

Infertile Women Undergoing Assisted Reproductive Technologies (ART)

Ovidrel® PreFilled Syringe 250 μg should be administered one day following the last dose of the follicle stimulating agent. Ovidrel® PreFilled Syringe should not be administered until adequate follicular development is indicated by serum estradiol and vaginal ultrasonography. Administration should be withheld in situations where there is an excessive ovarian response, as evidenced by clinically significant ovarian enlargement or excessive estradiol production.

Infertile Women Undergoing Ovulation Induction (OI)

Ovidrel® PreFilled Syringe should not be administered until adequate follicular development is indicated by serum estradiol and vaginal ultrasonography.

Ovidrel® PreFilled Syringe 250 μg should be administered one day following the last dose of the follicle stimulating agent.

Ovidrel® PreFilled Syringe administration should be withheld in situations where there is an excessive ovarian response, as evidenced by multiple follicular development, clinically significant ovarian enlargement or excessive estradiol production.

Directions for Administration of Ovidrel® PreFilled Syringe

Ovidrel® PreFilled Syringe is intended for a single subcutaneous injection. Any unused material should be discarded.

Ovidrel® PreFilled Syringe may be self-administered by the patient. Follow the directions below for injecting Ovidrel® PreFilled Syringe.

Step 1: Wash your hands thoroughly with soap and water.

Step 2: Carefully clean the injection site.

Make yourself comfortable by sitting or lying down. Carefully clean the injection site on the stomach with an alcohol wipe and allow it to air-dry.

Step 3: Administer your injection.

Carefully remove the needle cap from the syringe. Do not touch the needle or allow the needle to touch any surface. Inject the prescribed dose as directed by your doctor, nurse or pharmacist.



Step 4: Gently withdraw the needle.

Discard the needle and syringe into your safety container. Place gauze over the injection site. If any bleeding occurs, apply gentle pressure. If bleeding does not stop within a few minutes, place a clean piece of gauze over the injection site and cover it with an adhesive bandage.

Step 5: Storage and clean up.

Remember that your injection materials must be kept sterile and cannot be reused.



HOW SUPPLIED

Ovidrel® PreFilled Syringe (choriogonadotropin alfa injection) is supplied in a sterile, liquid single dose pre-filled 1 mL syringe. Each Ovidrel® PreFilled Syringe is filled with 0.515 mL containing 257.5 μg of choriogonadotropin alfa, 28.1 mg mannitol, 505 μg 85% O-phosphoric acid, 103 μg L-methionine, 51.5 μg Poloxamer 188, Sodium Hydroxide (for pH adjustment), and Water for Injection to deliver 250 μg of choriogonadotropin alfa in 0.5 mL.

The following package combination is available:

- 1 pre-filled syringe containing 250 μg Ovidrel® PreFilled Syringe NDC 44087-1150-1

Storage: The Ovidrel® PreFilled Syringe must be stored refrigerated between 28°C (36-46°F) before being dispensed to the patient. Patients should store the pre-filled syringe refrigerated to allow the product to be used until the expiry date shown on the syringe or carton. The Ovidrel® PreFilled Syringe may be stored by the patient for no more than 30 days at room temperature up to 25°C (77°F) but must be used within those 30 days.

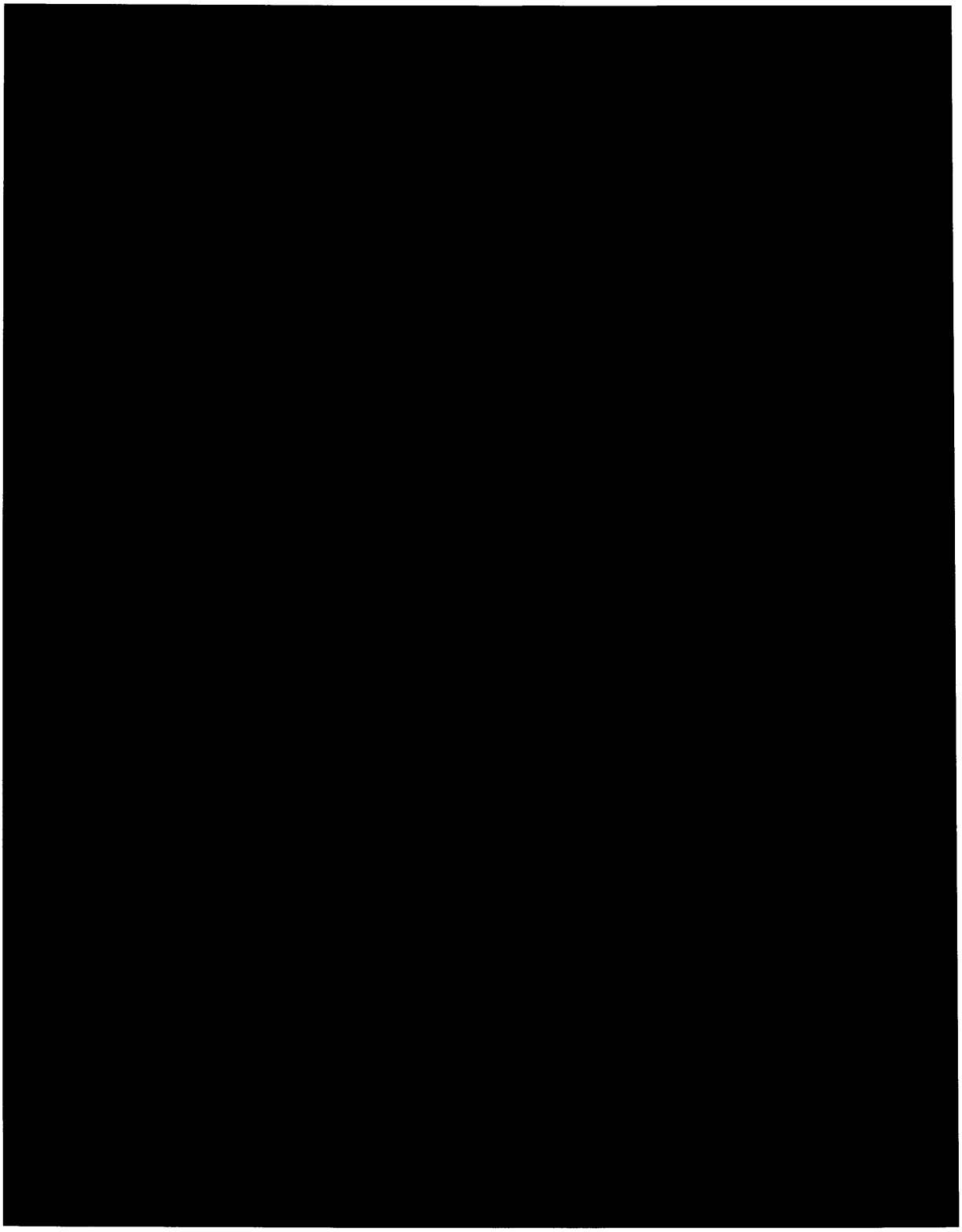
Protect from light.

Store in original package. Discard unused material.

Rx Only

Manufactured For: EMD Serono, Inc. Rockland, MA 02370

June 2010



3 欧州の製品特性概要（Summary of Product Characteristics; SPC）

3.1 原文

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ovitrelle 250 micrograms/0.5 mL solution for injection in pre-filled syringe

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled syringe contains 250 micrograms choriogonadotropin alfa* (equivalent to approximately 6,500 IU) in 0.5 mL solution.
* recombinant human chorionic gonadotropin, r-hCG produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection in pre-filled syringe.

Clear, colourless to slightly yellow solution.
The pH of the solution is 7.0 ± 0.3, its osmolality 250-400 mOsm/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Ovitrelle is indicated in the treatment of

- Adult women undergoing superovulation prior to assisted reproductive techniques such as in vitro fertilisation (IVF): Ovitrelle is administered to trigger final follicular maturation and luteinisation after stimulation of follicular growth,
- Anovulatory or oligoovulatory adult women: Ovitrelle is administered to trigger ovulation and luteinisation in anovulatory or oligoovulatory women after stimulation of follicular growth.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Ovitrelle should be performed under the supervision of a physician experienced in the treatment of fertility problems.

Posology

The maximum dose is 250 micrograms. The following dose regimen should be used:

- Women undergoing superovulation prior to assisted reproductive techniques such as in vitro fertilisation (IVF):

One prefilled syringe of Ovitrelle (250 micrograms) is administered 24 to 48 hours after the last administration of a follicle stimulating hormone (FSH) or human menopausal gonadotropin (hMG) preparation, i.e. when optimal stimulation of follicular growth is achieved.

- Anovulatory or oligoovulatory women:

One prefilled syringe of Ovitrelle (250 micrograms) is administered 24 to 48 hours after optimal stimulation of follicular growth is achieved. The patient is recommended to have coitus on the day of, and the day after, Ovitrelle injection.

Special populations

Renal or hepatic impairment

Safety, efficacy and pharmacokinetics of Ovitrelle in patients with renal or hepatic impairment have not been established.

Paediatric population

There is no relevant use of Ovitrelle in the paediatric population.

Method of administration

For subcutaneous use. Selfadministration of Ovitrelle should only be performed by patients who are adequately trained and have access to expert advice.

Ovitrelle is for single use only.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipientslisted in section 6.1.
- Tumours of the hypothalamus orpituitary gland
- Ovarian enlargement or cyst due to reasons other than polycystic ovarian disease
- Gynaecological haemorrhages of unknown aetiology
- Ovarian, uterine or mammary carcinoma
- Extrauterine pregnancy in the previous 3 months
- Active thromboembolic disorders
- Primary ovarian failure
- Malformations of sexual organs incompatible with pregnancy
- Fibroid tumours of the uterus incompatible with pregnancy
- Postmenopausal women

4.4 Special warnings and precautions for use

Before starting treatment, the couple's infertility should be assessed as appropriate and putative contraindications for pregnancy evaluated. In particular, patients should be evaluated for hypothyroidism, adrenocortical deficiency, hyperprolactinemia and pituitary or hypothalamic tumours, and appropriate specific treatment given. There is no clinical experience with Ovitrelle in the treatment of other conditions (such as corpus luteum insufficiency or male conditions) therefore Ovitrelle is not indicated in these conditions.

Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS)

Patients undergoing ovarian stimulation are at an increased risk of developing OHSS due to multiple follicular development.

Ovarian hyperstimulation syndrome may become a serious medical event characterised by large ovarian cysts, which are prone to rupture, weight gain, dyspnoea, oliguria or the presence of ascites within a clinical picture of circulatory dysfunction. Severe OHSS could be complicated in rare cases by haemoperitoneum, acute pulmonary distress, ovarian torsion, and thromboembolism.

To minimise the risk of OHSS, ultrasonographic assessments of follicular development and/or determination of serum estradiol levels should be performed prior to treatment and at regular intervals during treatment. In anovulation, the risk of OHSS is increased by a serum estradiol level > 1500 pg/mL (5400 pmol/L) and more than 3 follicles of 14 mm or more in diameter. In assisted reproductive techniques, there is an increased risk of OHSS with a serum estradiol > 3,000 pg/mL (11,000 pmol/L) and 18 or more follicles of 11 mm or more in diameter.

OHSS due to excessive ovarian response can be avoided by withholding hCG administration.

Therefore, if signs of ovarian hyperstimulation occur such as serum estradiol level > 5,500 pg/mL (20,000 pmol/L) and/or when there are 30 or more follicles in total, it is recommended to withhold hCG administration and the patient be advised to refrain from coitus or to use barrier contraceptive methods for at least 4 days.

Multiple pregnancy

In patients undergoing induction of ovulation, the incidence of multiple pregnancy and births (mostly twins) is increased compared with natural conception. The risk of multiple pregnancy following assisted reproductive techniques is related to the number of embryos replaced.

Adherence to recommended Ovitrelle dose, regimen of administration and careful monitoring of therapy will minimise the risk of OHSS and multiple pregnancy.

Miscarriage

The rate of miscarriage, in both anovulatory patients and women undergoing assisted reproductive techniques, is higher than that found in the normal population but comparable with the rates observed in women with other fertility problems.

Ectopic pregnancy
Since infertile women undergoing ART, and particularly IVF, often have tubal abnormalities, the incidence of ectopic pregnancies might be increased. It is important to have early ultrasound confirmation that a pregnancy is intrauterine, and to exclude the possibility of extrauterine pregnancy.

Congenital malformations
The incidence of congenital malformations after ART may be slightly higher than after spontaneous conceptions. This is thought to be due to differences in parental characteristics (e.g. maternal age, sperm characteristics) and the higher incidence of multiple pregnancies.

Thromboembolic events
In women with recent or ongoing thromboembolic disease or women with generally recognised risk factors for thromboembolic events, such as personal or family history, treatment with gonadotropins may further increase the risk for aggravation or occurrence of such events. In these women, the benefits of gonadotropin administration need to be weighed against the risks. It should be noted, however, that pregnancy itself as well as OHSS also carry an increased risk of thromboembolic events, such as pulmonary embolism, ischaemic stroke or myocardial infarction.

Interference with serum or urinary testing
Following administration, Ovitrelle may interfere for up to ten days with the immunological determination of serum or urinary hCG, potentially leading to a false positive pregnancy test.
Patients should be made aware of this.

Other information
During Ovitrelle therapy, a minor thyroid stimulation is possible, of which the clinical relevance is unknown.
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. it is essentially "sodiumfree"

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No specific interaction studies with Ovitrelle and other medicinal products have been performed however no clinically significant medicinal product interactions have been reported during hCG therapy.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is no indication for the use of Ovitrelle during pregnancy. No clinical data on exposed pregnancies are available. No reproduction studies with choriogonadotropin alfa in animals were performed (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 (see section 4.1).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Ovitrelle is expected to have no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
In comparative trials with different doses of Ovitrelle, the following adverse reactions were found to be associated with Ovitrelle in a dose-related fashion: OHSS, vomiting and nausea. OHSS was observed in approximately 4% of patients treated with Ovitrelle. Severe OHSS was reported in less than 0.5% of patients (see section 4.4).

List of adverse reactions
The following definitions apply to the frequency terminology used hereafter: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).

Immune system disorders
Very rare: Mild to severe hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions and shock

Psychiatric disorders
Uncommon: Depression, irritability, restlessness

Nervous system disorders
Common: Headache

Vascular disorders
Very rare: Thromboembolism, usually associated with severe OHSS

Gastrointestinal disorders
Common: Vomiting, nausea, abdominal pain
Uncommon: Diarrhoea

Skin and subcutaneous tissue disorders
Very rare: Mild reversible skin reactions manifesting as rash

Reproductive system and breast disorders
Common: Mild or moderate OHSS
Uncommon: Severe OHSS, breast pain

General disorders and administration site conditions
Common: Tiredness, injection site reactions.

Ectopic pregnancy, ovarian torsion and other complications have been reported in patients after hCG administration. These are considered concomitant effects related to assisted reproductive techniques.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

The effects of an overdose of Ovitrelle are unknown. Nevertheless, there is a possibility that OHSS may result from an overdose of Ovitrelle (see section 4.4).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Sex hormones and modulators of the genital system, gonadotropins, ATC code: G03GA08

Mechanism of action
Ovitrelle is a medicinal product of choriogonadotropin alfa produced by recombinant DNA techniques. It shares the amino acid sequence with urinary hCG. Chorionic gonadotropin binds on the ovarian theca (and granulosa) cells to a transmembrane receptor shared with the luteinising hormone, the LH/CG receptor.

Pharmacodynamic effects

The principal pharmacodynamic activity in women is oocyte meiosis resumption, follicular rupture (ovulation), corpus luteum formation and production of progesterone and estradiol by the corpus luteum.

In women, chorionic gonadotropin acts as a surrogate luteinising hormone surge that triggers ovulation.

Ovitrelle is used to trigger final follicular maturation and early luteinisation after use of medicinal products for stimulation of follicular growth.

Clinical efficacy and safety

In comparative clinical trials, administration of a dose of 250 micrograms of Ovitrelle was as effective as 5,000 IU and 10,000 IU of urinary hCG in inducing final follicular maturation and early luteinisation in assisted reproductive techniques, and as effective as 5,000 IU of urinary hCG in ovulation induction.

So far, there are no signs of antibody development in humans to Ovitrelle. Repeated exposure to Ovitrelle was investigated in male patients only. Clinical investigation in women for the indication of ART and anovulation was limited to one treatment cycle.

5.2 Pharmacokinetic properties

Following intravenous administration, choriogonadotropin alfa is distributed to the extracellular fluid space with a distribution halflife of around 4.5 hours. The steadystate volume of distribution and the total clearance are 6 l and 0.2 L/h, respectively. There are no indications that choriogonadotropin alfa is metabolised and excreted differently than endogenous hCG.

Following subcutaneous administration, choriogonadotropin alfa is eliminated from the body with a terminal halflife of about 30 hours, and the absolute bioavailability is about 40%.

A comparative study between the freezedried and the liquid formulation showed bioequivalence between the two formulations.

5.3 Preclinical safety data

Nonclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity and genotoxicity. Studies on carcinogenic potential were not performed. This is justified, given the proteinous nature of the active substance and the negative outcome of the genotoxicity testing.

Studies on reproduction were not performed in animals.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol
Methionine
Poloxamer 188
Phosphoric acid (for pH adjustment)
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years.
After opening, the medicinal product should be used immediately. However, the in-use stability has been demonstrated for 24 hours at +2° to 8°C.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C8°C). Store in the original package. Within its shelf-life, the solution may be stored at or below 25°C for up to 30 days without being refrigerated again during this period. It must be discarded if not used after these 30 days.

6.5 Nature and contents of container

0.5 mL of solution in a pre-filled syringe (type I glass) with a plunger stopper (halobutyl rubber) and plunger (plastic), and with a needle for injection (stainless) – pack of 1.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Only clear solution without particles should be used.
For single use only.

Self-administration of Ovitrelle should only be performed by patients who are adequately trained and have access to expert advice.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/00/165/007

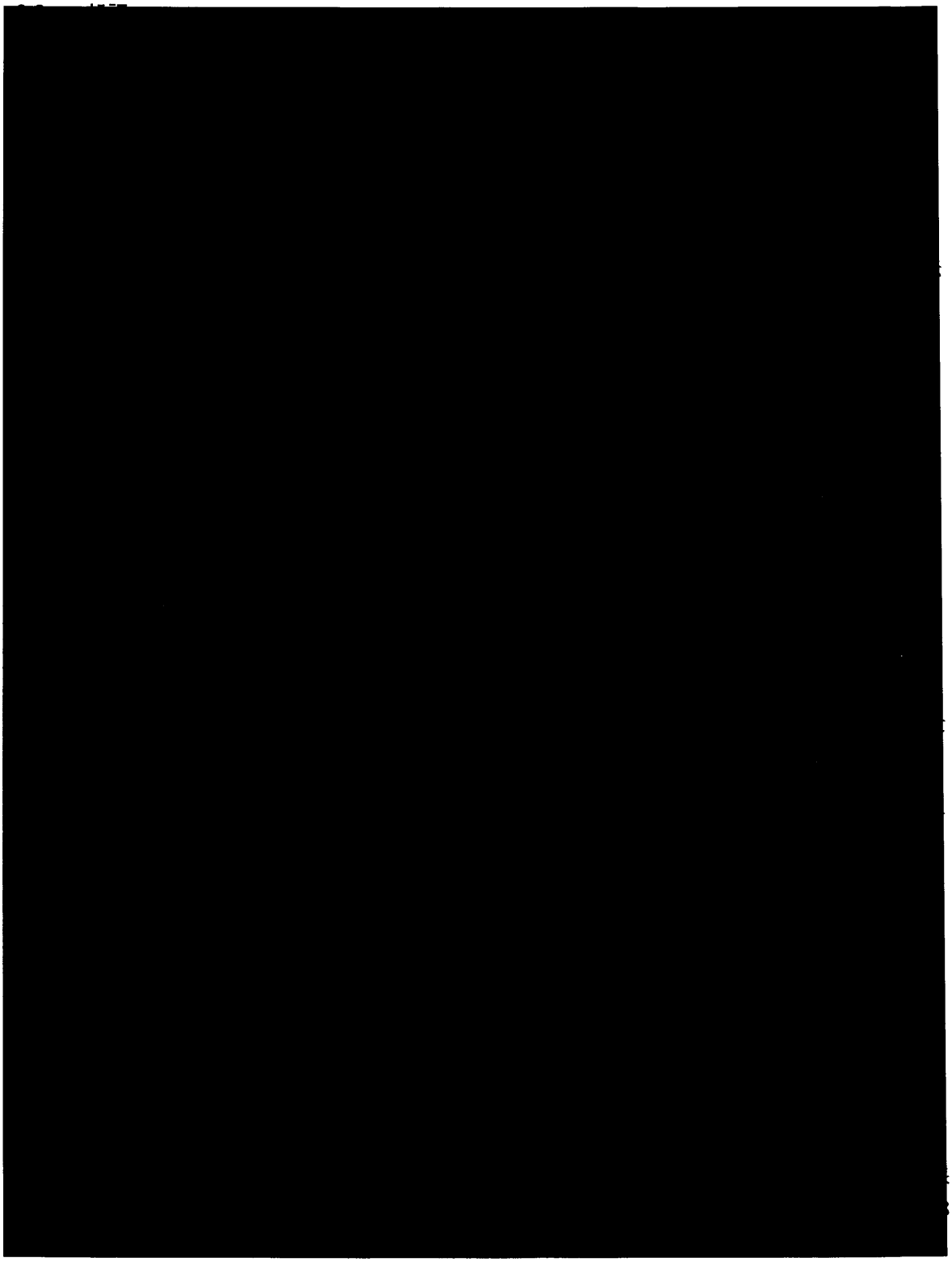
9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 02 February 2001
Date of latest renewal: 02 February 2006

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

04/2014

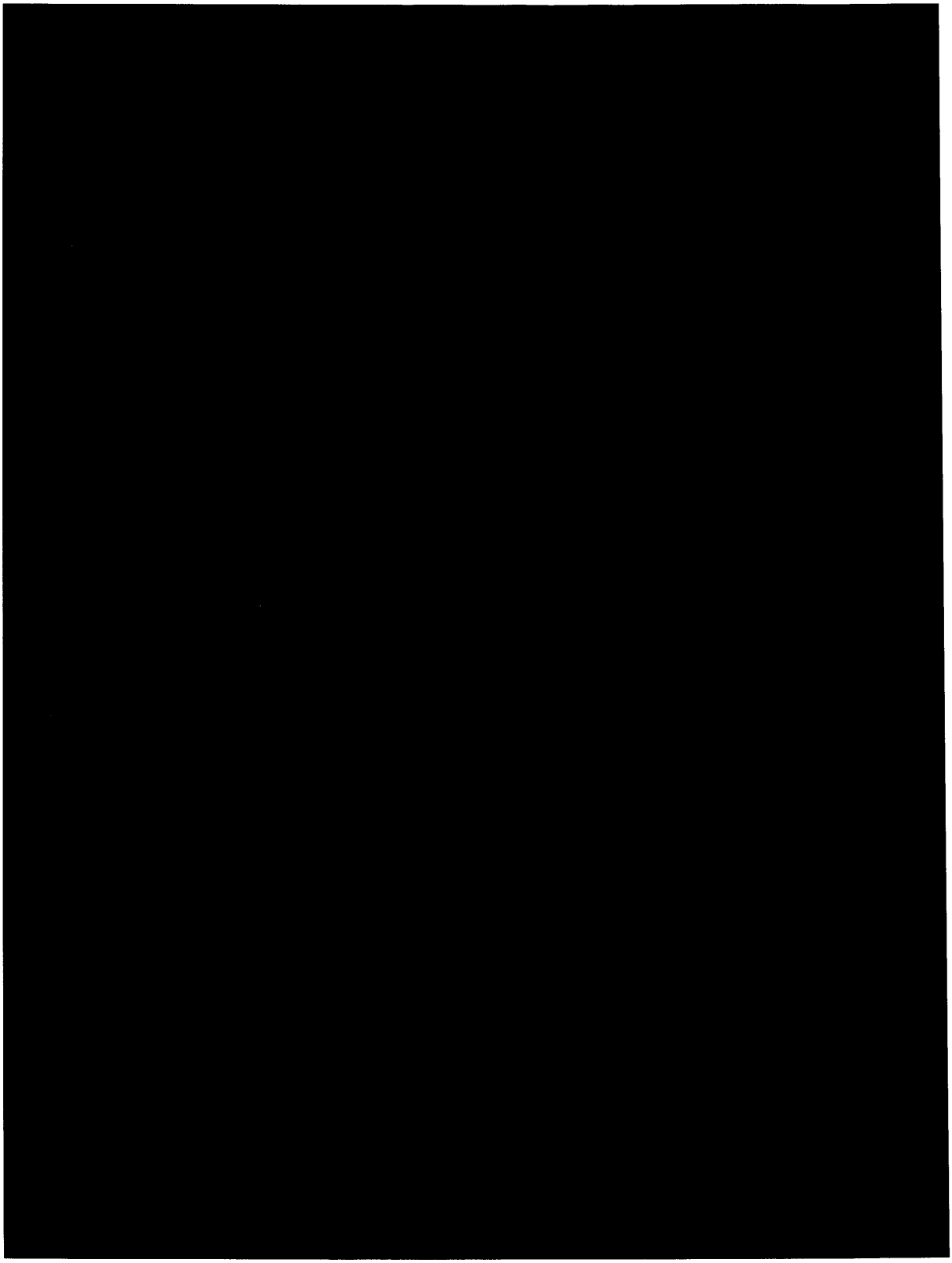
Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu



4 中核安全性情報（Core Safety Information; CSI）

Product: Choriogonadotropin-alfa (Ovitrelle®/ Ovidrel®)	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	
[redacted]		
[redacted]		

[redacted]



1.7　同種同効品一覧表

販　売　名	オビドレル皮下注シリンジ250 μg	HCG モチダ筋注用 3 千単位 HCG モチダ筋注用 5 千単位 HCG モチダ筋注用 1 万単位
一般的名称	コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）	日局　ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
製造販売業者	メルクセローノ株式会社	持田製薬株式会社
承認年月	－	3 千単位：2007 年 9 月 27 日 5 千単位：2007 年 9 月 10 日 1 万単位：2007 年 9 月 10 日 注：代替新規承認年月日
再審査年月	－	－
再評価年月	－	1978 年 3 月
規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品	生物由来製品、処方せん医薬品
含　　量	1 本中にコリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）を 250 μg 含有する。	1 管中に日局 ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンをそれぞれ 3,000 単位、5,000 単位、10,000 単位含有する。
警　　告	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン製剤の投与に引き続き、本剤を投与した場合又は併用した場合、血栓症、脳梗塞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。	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン製剤の投与に引き続き、本剤を投与した場合又は併用した場合、血栓症、脳梗塞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。
禁　　忌	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (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) 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。］ (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。］ (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。］ (5) 卵巣癌、子宮癌又は乳癌のある患者［腫瘍の悪化あるいは顕在化を促すことがある。］	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. アンドロゲン依存性悪性腫瘍（例えば前立腺癌）及びその疑いのある患者［アンドロゲン産生を促進するため、腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。］ 2. 性腺刺激ホルモン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 3. 性早熟症の患者［アンドロゲン産生を促進するため、性早熟を早め、骨端の早期閉鎖をきたすことがある。］

販　売　名	オビドレル皮下注シリンジ 250 μg	HCG モチダ筋注用 3 千単位 HCG モチダ筋注用 5 千単位 HCG モチダ筋注用 1 万単位
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	無排卵症（無月経、無排卵周期症、不妊症）、機能性子宮出血、黄体機能不全症、停留睾丸、造精機能不全による男子不妊症、下垂体性男子性腺機能不全症（類宦官症）、思春期遅発症、妊娠初期の切迫流産、妊娠初期に繰り返される習慣性流産、睾丸・卵巣の機能検査
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。	本剤は添付の生理食塩液 1～2mL で溶解し、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして、下記のとおり筋肉内注射する。なお、本剤の用法・用量は症例、適応によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。 **無排卵症** 通常、1 日 3,000～5,000 単位を筋肉内注射する。 **機能性子宮出血、黄体機能不全症** 通常、1 日 1,000～3,000 単位を筋肉内注射する。 **妊娠初期の切迫流産、妊娠初期に繰り返される習慣性流産** 通常、1 日 1,000～5,000 単位を筋肉内注射する。 **停留睾丸** 通常、1 回 300～1,000 単位、1 週 1～3 回を 4～10 週まで、又は 1 回 3,000～5,000 単位を 3 日間連続筋肉内注射する。 **造精機能不全による男子不妊症、下垂体性男子性腺機能不全症（類宦官症）、思春期遅発症** 通常、1 日 500～5,000 単位を週 2～3 回筋肉内注射する。 **睾丸機能検査** 10,000 単位を 1 回又は 3,000～5,000 単位を 3～5 日間筋肉内注射し、1～2 時間後の血中テストステロン値を投与前値と比較する。 **卵巣機能検査**

販　売　名	オビドレル皮下注シリンジ 250 μg	HCG モチダ筋注用 3 千単位 HCG モチダ筋注用 5 千単位 HCG モチダ筋注用 1 万単位
		1,000～5,000 単位を単独又は FSH 製剤と併用投与して卵巣の反応性をみる。 **黄体機能検査** 3,000～5,000 単位を高温期に 3～5 回、隔日に投与し、尿中ステロイド排泄量の変化をみる。
使用上の注意	1)　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)　乳癌の既往歴のある患者［乳癌が再発するおそれがある。］ (2)　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［症状が発現または増悪するおそれがある。］ (3)　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。］ (4)　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。］ (5)　子宮内膜症のある患者［症状が増悪するおそれがある。］	1.　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)　前立腺肥大のある患者［アンドロゲン産生を促進するため、症状が増悪するおそれがある。］ (2)　エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者［腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。］ (3)　乳癌の既往歴のある患者［乳癌が再発するおそれがある。］ (4)　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［症状が増悪するおそれがある。］ (5)　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ため。］ (6)　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。］ (7)　子宮内膜症のある患者［症状が増悪するおそれがある。］ (8)　てんかん、片頭痛、喘息、心疾患又は腎疾患のある患者［アンドロゲン産生を促進するため、体液貯留、浮腫等があらわれ、これらの症状が増悪するおそれがある。］ (9)　高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (10)　骨成長が終了していない可能性がある患者、思春期前の患者（「小児等への投与」の項参照） 2.　重要な基本的注意

販　売　名	オビドレル皮下注シリンジ250 μg	HCG モチダ筋注用3千単位 HCG モチダ筋注用5千単位 HCG モチダ筋注用1万単位
	2)　重要な基本的注意 (1)　本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師が使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。 (2)　本剤の投与開始前に、患者の婦人科的及び内分泌学的検査を十分に行うこと。 (3)　患者の選択 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行い、妊娠に不適当な場合には使用しないこと。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、適切な個別治療を施すこと。 (4)　卵巣過剰刺激症候群 排卵誘発刺激を受けた患者では、複数卵胞の発育によって卵巣過剰刺激症候群の発現リスクが上昇する。卵巣過剰刺激症候群のリスクを最小にするため、及びその兆候を早期に発見するために、超音波検査及び血清中エストラジオール測定などにより卵巣の反応を注意深くモニタリングすること。卵巣過剰刺激症候群はヒト絨毛性性腺刺激ホルモンの投与を控えることで防止できるため、モニタリングや検査の結果から発現リスクが予想された場合は本剤の投与を中止し、少なくとも4日間は性交を控えるか避妊するように指導すること。 卵巣過剰刺激症候群は妊娠によってより重症になり長期化する。急速に進行して重篤化することがあるため、投与後少なくとも2週間の経過観察が必要である。 重度の卵巣過剰刺激症候群が発現した場合には、本剤の投与を含めた以降	女子不妊症の治療に際し、ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン製剤の投与に引き続き、本剤を用いた場合又は併用した場合、以下の点に注意すること。 (1)　卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、次の点に留意し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。 1)　患者の自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）の有無 2)　急激な体重増加の有無 3)　卵巣腫大の有無（内診、超音波検査等の実施） (2)　患者に対しては、あらかじめ次の点を説明すること。 1)　卵巣過剰刺激症候群、多胎妊娠があらわれることがあること。 2)　異常が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。

販　売　名	オビドレル皮下注シリンジ250 μg	HCG モチダ筋注用3千単位 HCG モチダ筋注用5千単位 HCG モチダ筋注用1万単位
	の治療を中止し、患者を入院させて適切な処置を行なうこと。 卵巣過剰刺激症候群もしくは体液電解質不均衡の処置に精通した医師が診察にあたること。 (5)　血栓塞栓症 本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる女性においては、ゴナドトロピンによる治療は発現リスクを増加させる。従って、これらの女性でのゴナドトロピン治療の必要性については、そのリスクを考慮して決定すること。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。 血栓性障害（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）の早期症状に注意すること。これらの血栓性障害が発現した場合又は疑われる場合、直ちに本剤の投与を含めた以降の治療の中断を考慮すること。 (6)　多胎妊娠 生殖補助医療療法を受けた患者の場合、多胎妊娠のリスクは移植胚数に関連する。 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。経膣超音波検査、血清中エストラジオール測定等にて十分な治療観察を実施することにより、多胎妊娠の発現は最小限に抑えられる。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。 (7)　流産 不妊治療を受けている患者では、正常集団と比較して流産率が高いが、その他の不妊問題を抱える女性で認められている流産率と同程度である。 (8)　先天異常	

<table>
<tr><td>販　売　名</td><td>オビドレル皮下注シリンジ250 μg</td><td>HCG モチダ筋注用3千単位
HCG モチダ筋注用5千単位
HCG モチダ筋注用1万単位</td></tr>
<tr><td></td><td>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。
(9)　在宅自己注射
在宅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。
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。
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。
3)　相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン製剤</td><td>ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン製剤の投与に引き続き、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンを用いた場合又は併用した場合、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある（「重大な副作用」の項参照）。</td><td>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。</td></tr></table>
4)　副作用
国内で実施された第III相試験におい</td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>薬剤名等</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（hMG）</td><td>ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン製剤の投与に引き続き、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンを用いた場合又は併用した場合、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある（「重大な副作用」の項2)3)参照）。</td><td>卵巣への過剰刺激に伴う過剰なエストロゲン分泌により、血管透過性が亢進される。</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販　売　名</td><td>オビドレル皮下注シリンジ250 μg</td><td>HCG モチダ筋注用3千単位
HCG モチダ筋注用5千単位
HCG モチダ筋注用1万単位</td></tr>
<tr><td></td><td>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。
(1)　重大な副作用
卵巣過剰刺激症候群
排卵誘発を受けた患者では複数卵胞の発育により、卵巣過剰刺激症候群の発現リスクが上昇する。重度の卵巣過剰刺激症候群に伴い、腹膜腔出血、急性肺障害、卵巣捻転、血栓塞栓症の合併症を引き起こすことがある。（［重要な基本的注意］の項参照）
(2)　その他の副作用
<table><tr><td>分類</td><td>5%以上</td><td>5%未満</td><td>頻度不明*</td></tr><tr><td>全身症状</td><td></td><td></td><td>疲労</td></tr><tr><td>免疫系</td><td></td><td></td><td>アレルギー反応</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td></td><td>頭痛、うつ病、易刺激性、落ち着</td></tr></table></td><td>4. 副作用
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
(1)　重大な副作用（頻度不明）
1)　ショック
ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、顔面潮紅、胸内苦悶、呼吸困難等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2)　卵巣過剰刺激症候群
ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン製剤の投与に引き続き、本剤を用いた場合又は併用した場合、卵巣腫大、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水・胸水を伴う卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。これに伴い血液濃縮、血液凝固能の亢進、呼吸困難等を併発することがあるので、直ちに投与を中止し、循環血液量の改善につとめるなど適切な処置を行うこと。
3)　血栓症、脳梗塞、卵巣破裂、卵巣茎捻転、肺水腫、呼吸困難
卵巣過剰刺激症候群に伴い、血栓症、脳梗塞、卵巣破裂、卵巣茎捻転、肺水腫、呼吸困難を引き起こすことがある。
(2)　その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table><tr><td></td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>過　敏　症</td><td>発疹等[注1)]</td></tr></table></td></tr>
</table>

販　売　名	オビドレル皮下注シリンジ250 μg	HCG モチダ筋注用3千単位 HCG モチダ筋注用5千単位 HCG モチダ筋注用1万単位

			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	

*：海外で認められている副作用のため頻度不明

5) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊婦及び授乳婦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。また、母乳中への移行に関するデータはない。

6) 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。

7) 過量投与
本剤の過量投与により卵巣過剰刺激症候群が発現する可能性がある。([重要な基本的注意]、[重大な副作用]の項参照)

8) その他の注意
本剤による治療中に、軽度の甲状腺刺激が生じる可能性があるが、臨床的意義は不明である。

精神神経系	めまい、頭痛、興奮、不眠、抑うつ、疲労感
内　分　泌	性早熟症[注2)] 長期連続投与により[注3)] 女性：嗄声、多毛、陰核肥大、瘡等の男性化症状 男性：性欲亢進、陰茎持続勃起、瘡、女性型乳房
投与部位	疼痛、発赤、硬結

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) 徴候があらわれた場合には投与を中止すること。(「小児等への投与」の項参照)

注3) 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与
高齢者ではアンドロゲン依存性腫瘍の潜在している可能性があること、及び一般に生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

6. 小児等への投与
骨端の早期閉鎖、性的早熟をきたすことがあるので、骨成長が終了していない可能性がある患者、思春期前の患者に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響
本剤投与により、免疫学的妊娠反応が陽性を示すことがある。

8. 適用上の注意
(1) 投与経路
本剤は筋肉内注射にのみ使用すること。
(2) 投与時
筋肉内注射にあたっては組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意するこ

販　売　名	オビドレル皮下注シリンジ250 μg	HCG モチダ筋注用 3 千単位 HCG モチダ筋注用 5 千単位 HCG モチダ筋注用 1 万単位
		と。 1) 神経走行部位を避けること。 注射針を刺入した時、神経に当たったと思われるような激痛を訴えた場合には直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。 2) 繰り返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど、注射部位を変えること。なお、乳・幼・小児には特に注意し、連用しないことが望ましい。 3) 注射器の内筒を軽くひき、血液の逆流がないことを確かめて注射すること。 (3) その他 アンプルカット時の異物混入を避けるため、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすること。
添付文書 作成年月		2013 年 2 月改訂（第 6 版） 2010 年 6 月改訂
備　　考		

1.8　添付文書（案）

目次

1　添付文書（案）……2
1.1　添付文書（案）……2
2　効能・効果およびその設定根拠……11
2.1　効能・効果……11
2.2　設定根拠……11
2.2.1　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……11
2.2.2　生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化……13
3　用法・用量およびその設定根拠……16
3.1　用法・用量……16
3.2　設定根拠……16
4　使用上の注意（案）およびその設定根拠……18
5　参考文献……22

1 添付文書（案）

1.1 添付文書（案）

次頁以降に、添付文書（案）を示す。

最新の添付文書を参照すること

2016年xx月作成（第1版）

日本標準商品分類番号	872413

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250 μg

Ovidrel® Syringe 250 μg

コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）製剤

承認番号	2xxxxAMYxxxxxxxx
薬価収載	2016年x月
販売開始	2016年x月
国際誕生	2000年9月

貯法：2～8℃、遮光保存
使用期限：2年（外箱等に表示）
注）注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(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) 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。］
(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。］
(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。］
(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。］
(6) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
(7) 活動性の血栓塞栓性疾患の患者［症状の悪化のおそれがある。］

【組成・性状】

成分		含量（1本中）
有効成分	コリオゴナドトロピン　アルファ（遺伝子組換え）	250 μg
添加物	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	0.05 mg
	D-マンニトール	27.3 mg
	L-メチオニン	0.1 mg
	リン酸	0.49 mg
	水酸化ナトリウム	適量
剤形・性状	注射剤（針付きシリンジに上記成分を含有する薬液を充填したプレフィルド製剤） 本剤は無色~微黄色の澄明又は乳白光を呈する液である。	
pH	6.7～7.3	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を使用して製造している。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）を使用している。

【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

（効能又は効果に関連する使用上の注意）
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。なお、排卵誘発及び黄体化の場合、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。

【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。

（用法及び用量に関連する使用上の注意）
血清エストラジオール濃度や超音波検査により十分な卵胞の発育を確認した上で投与すること。

【使用上の注意】

1)　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)　乳癌の既往歴のある患者［乳癌が再発するおそれがある。］
(2)　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［症状が発現または増悪するおそれがある。］

(3) 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。］
(4) 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。］
(5) 子宮内膜症のある患者［症状が増悪するおそれがある。］

2) 重要な基本的注意

(1) 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師が使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。
(2) 卵巣過剰刺激症候群
調節卵巣刺激後に本剤を投与した患者で、卵巣過剰刺激症候群が発現することがある。調節卵巣刺激中及び本剤投与前は、超音波検査及び血清中エストラジオール測定等により卵巣の反応のモニタリングを行い、卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うとともに、少なくとも4日間は性交を控え、避妊するように指導すること。卵巣過剰刺激症候群は、妊娠によって、急速に重症化し、長期化することがあるため、本剤投与後は少なくとも2週間の経過観察を行うこと。
(3) 血栓塞栓症
本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる女性においては、ゴナドトロピンによる治療は発現リスクを増加させる。従って、これらの女性でのゴナドトロピン治療の必要性については、そのリスクを考慮して決定すること。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。
(4) 多胎妊娠
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[1]ことから、調節卵巣刺激実施中及び本剤投与前は経腟超音波検査、血清中エストラジオール測定等にて十分な治療観察を実施すること。多胎妊娠が予想される場合には、治療の中止を考慮すること。
(5) 流産
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。
(6) 生殖器官の腫瘍
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[2),3)]。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[4),5)]。
(7) 先天異常
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。

3) 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
調節卵巣刺激に使用する薬剤 ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（hMG）製剤、ヒト卵胞刺激ホルモン（hFSH）製剤等	調節卵巣刺激後に本剤を投与した場合、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある（「重大な副作用」の項参照）。	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。

4)　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。

(1)　重大な副作用

卵巣過剰刺激症候群

調節卵巣刺激後に本剤を投与した患者で、卵巣過剰刺激症候群が発現することがあり、重度の卵巣過剰刺激症候群に伴い、腹腔内出血、急性肺障害、卵巣捻転、血栓塞栓症を引き起こすことがある。卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められたら、適切な処置を行うこと。また、本剤投与前に兆候が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。

血栓塞栓症（頻度不明[注)]）

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。異常が認められた場合は、本剤の投与を含めた以降の治療を中止する等、適切な処置を行うこと。

ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注)]）

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、観察を十分に行い、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し、適切な処置を行うこと。

(2)　その他の副作用

分類	5%以上	5%未満	頻度不明[注)]
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	

注）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。

5) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊婦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）。本剤の投与中は授乳を避けるよう指導すること（母乳中への移行に関するデータはない）。

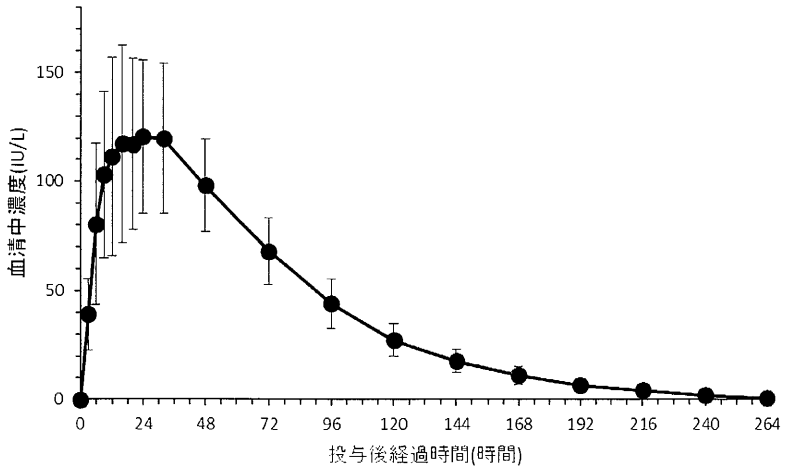
6) 臨床検査結果に及ぼす影響
本剤投与後、最長10日間は血清中/尿中ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）の測定において妊娠検査結果が偽陽性となる可能性があるため注意すること。また、甲状腺刺激により甲状腺ホルモンの検査に影響する可能性があるため注意すること。

7) 過量投与
本剤の過量投与により卵巣過剰刺激症候群が発現する可能性がある（[重要な基本的注意]、[重大な副作用]の項参照）。

8) 適用上の注意
(1) 保存
本剤は2~8℃で保管すること。
有効期間内であれば25℃以下で、再冷蔵せずに30日間保存可能であるが、この期間（30日間）内に使用しなかった場合は廃棄すること。
(2) 投与時
投与経路：本剤の投与は皮下注射のみとすること。
投与部位：下腹部に注射すること。

【薬物動態】

2) 吸収[6)]
下垂体ダウンレギュレーション下にある日本人閉経前女性12例に本剤250 μgを単回皮下投与した際、C_{max}は132.2±44.8 IU/L、$AUC_{0-\infty}$は10498±2335 IU h/L、半減期は35.6±5.4時間であった（平均値±標準偏差）。



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

3)　排泄[7)]
ヒトに静脈投与をした際には投与量の9.0～12.1%が尿中に排泄され、投与量による差は見られなかった。

【臨床成績】

- 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の成績

国内臨床試験（第III相試験）

第1度無月経、希発月経、無排卵周期症及び多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵又は希発排卵の日本人女性患者を対象として、本剤250 μg単回皮下投与と尿由来hCG製剤5000 IU単回筋肉内投与の有効性を比較した。遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（r-hFSH）による卵巣刺激によって卵胞の発育を促し、主席卵胞の平均径が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（許容上限値2000 pg/mL）であることが治験責任医師によって判断された後、r-hFSH最終投与後32時間以内に本剤又は尿由来hCG製剤を投与した。排卵率は本剤100%（54/54例）、尿由来hCG製剤100%（27/27例）であり、排卵率の群間差の両側95%信頼区間は［-7.8, 12.8］で、両側95%信頼区間の下限値は非劣性限界値である-20%を上回り、本剤の尿由来hCG製剤に対する非劣性が示された。臨床的妊娠は、本剤群の16例（29.6%）、尿由来hCG製剤群の9例（33.3%）に認められた[8)]。

海外臨床試験（第III相試験）

WHOグループIIの不妊症女性を対象として、r-hFSHによる卵胞刺激に続いて本剤250 μgを単回皮下投与、又は尿由来hCG製剤5000 IUを単回皮下投与した。r-hFSHによる卵巣刺激によって卵胞の発育を促し、主席卵胞の平均径が18 mm以上、かつ平均径16 mm以上の卵胞が3個以下で、平均径11～14 mmの卵胞が4個以下であることが超音波検査で確認され、血清エストラジオール値が卵胞数からみて許容範囲内（許容上限値 1500 pg/mL）であると治験責任医師によって判断された後、r-hFSH最終投与後32時間以内に本剤又は尿由来hCG製剤を投与した。治験実施計画書に適合した解析対象集団（PP集団）における排卵率は本剤95.3%（81/85例）、尿由来hCG製剤88.0%（81/92例）であり、排卵率の群間差の片側95%信頼区間の下限値は-1.9%で、非劣性限界値である-20%を上回り、本剤の尿由来hCG製剤に対する非劣性が示された。臨床的妊娠は、本剤群の19例（22.4%）、尿由来hCG製剤群の28例（30.4%）に認められた[9]。

- 生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化の成績

海外臨床試験（第III相試験）

生殖補助医療を受ける女性に、r-hFSHとゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アゴニストによる調節卵巣刺激に続いて本剤250 μgを単回皮下投与、又は尿由来hCG製剤5000 IUを単回皮下投与し、採卵後に新鮮胚を用いた体外受精－胚移植（IVF-ET）を実施した。調節卵巣刺激によって複数卵胞の発育を促し、主席卵胞の平均径が18 mm以上、かつ主席卵胞以外に平均径が16 mm以上の卵胞が2個以上であることが超音波検査で確認され、血清中エストラジオール値が卵胞1個あたり約150 pg/mLであることを確認した後、r-hFSH最終投与後24時間以内に本剤又は尿由来hCG製剤を投与した。評価可能集団における採卵数（平均値±標準偏差）は本剤群で11.6±6.5、尿由来hCG製剤群で10.6±5.9であり、採卵数の群間差の両側90%信頼区間は［-0.841, 1.515］で、同等性の基準値（±3個）の範囲内であり、本剤と尿由来hCG製剤の同等性が示された。臨床的妊娠は、本剤群の31例（35.2%）、尿由来hCG製剤群の22例（26.2%）に認められた[10]。

【薬効薬理】

1)　受容体結合親和性[11]

MA-10ライディッヒ腫瘍細胞において、本剤は尿由来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[12]

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、本剤は尿由来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誘発した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：コリオゴナドトロピン　アルファ（遺伝子組換え）
Choriogonadotropin Alfa (Genetical Recombination)

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。

【包装】

1本／箱

【主要文献】

1) Umranikar A., et al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol., 170(2),299(2013)
2) Parazzini F., et al. : Gynecol.Oncol., 68,226(1998)
3) Burkman R.T., et al. : Fertil.Steril., 79,844(2003)
4) Jensen A., et al. : Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.,16,1400(2007)
5) Rupinder K.R., et al. : The Medical Journal of Malaysia, 61,132(2006)
6) メルクセローノ株式会社　社内資料：国内第I相試験（EMR701173_003試験）
7) メルクセローノ株式会社　社内資料：海外第I相試験（7012試験）
8) メルクセローノ株式会社　社内資料：国内第III相試験（EMR701173_002試験）
9) Warne D.W., et al. : Fertil.Steril., 75, 6: 1111(2001)
10) Loumaye E., et al. : Hum.Reprod., 15, 7:1446(2000)
11) メルクセローノ株式会社　社内資料：R-hCG - hCG Receptor Binding Affinity
12) メルクセローノ株式会社　社内資料：R-hCG as an Ovulatory Stimulus: Dose Ranging Studies in Animals

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
メルクセローノ株式会社　メディカル・インフォメーション
東京都目黒区下目黒1−8−1　アルコタワー
電話：0120-870-088

製造販売元 メルクセローノ株式会社
東京都目黒区下目黒1−8−1　アルコタワー
供　給　元 Merck Serono S.A.（スイス）

2　効能・効果およびその設定根拠

2.1　効能・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

（効能又は効果に関連する使用上の注意）
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。なお、排卵誘発及び黄体化の場合、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。

2.2　設定根拠

2.2.1　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

不妊症の原因には排卵因子、卵管因子、子宮・頸管因子、男性因子などがあり、複数の因子が存在することも多く、原因の割合を正確に評価することは難しい。女性が原因である不妊症のうち、視床下部－下垂体－卵巣系の機能異常による排卵障害が原因となる割合は約 20～25%とされている [1, 2]。排卵障害は WHO Group 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）、Group II に分類される視床下部－下垂体－卵巣系の機能不全（多嚢胞性卵巣症候群［polycystic ovarian syndrome、PCOS］や高プロラクチン血症を含む）、Group III に分類される卵巣機能不全に分けられ、それぞれの割合は約 10%、85%、約 5%とされている。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なわれる [2]。

排卵誘発法にはクロミフェン療法、ゴナドトロピン療法、カウフマン療法等がある。その内クロミフェン療法はおもに WHO Group II に分類される第 I 度無月経、無排卵周期症、PCOS などの排卵障害に用いられ、十分な排卵を誘起するために hCG の投与が加えられることも多い [3]。ゴナドトロピン療法では卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone、FSH）やヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（human menopausal gonadotropin、hMG）製剤で卵胞の発育を促し、卵胞が成熟した時点で hCG を投与して排卵を誘起する。WHO Group II の排卵障害に対しては r-hFSH や u-hFSH などの FSH 製剤が主に用いられ、WHO Group I の排卵障害に対しては 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である。ゴナドトロピン療法には高プロラクチン血症は原則として除外される [4]。したがって、排卵誘発療法が行な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。

国内第 III 相 EMR701173_002 試験および海外第 III 相 8209 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 Group II の患者もしくはそれに相当する第 I 度無月経、無排卵周期症、PCOS に伴う無排卵または希発排卵患者を対象とした。排卵誘発法として r-hFSH による卵巣刺激を用いた。両試験の結果の要約を表 1.8 - 1 に示す。

EMR701173_002 試験において、排卵を黄体期中期の血清 P_4 値 5 ng/mL 以上と定義したとき（主要評価項目）、MSJ-0011 群および u-hCG 群の全被験者で排卵が認められた。排卵率の群間差（MSJ-0011 群－u-hCG 群）の両側 95%信頼区間（-7.8、12.8）の下限値は非劣性限界の-20%を上回り、排卵達成における MSJ-0011 の u-hCG に対する非劣性が証明された（モジュール 2.7.6、2.6.6.1 項参照）。排卵の定義を 8209 試験と同様に黄体期中期の血清 P_4 値を 9.4 ng/mL 以上とした場合（副次評価項目）でも、MSJ-0011 群で 96.3%（52/54）、u-hCG 群で 88.9%（24/27）の排卵率を示し、MSJ-0011 250 μg 皮下投与の u-hCG 5000 IU 筋肉内投与に対する非劣性が示された（モジュール 2.7.6、2.6.6.2.1 項参照）。

8209 試験でも同様に MSJ-0011 250 μg 皮下投与の u-hCG 5000 IU 皮下投与に対する非劣性が示された（モジュール 2.7.6、2.7.6.1 項参照）。また、副次評価項目である臨床的妊娠率において、MSJ-0011 群および u-hCG 群の間で大きな違いは認められなかった。

表 1.8 - 1　　国内および海外第 III 相試験の結果の要約

		EMR701173_002 試験	8209 試験
被験薬		MSJ-0011：250 μg SC	MSJ-0011：250 μg SC
対照薬		u-hCG：5000 IU IM	u-hCG：5000 IU SC
排卵率	P_4 値 5 ng/mL 以上又は臨床的妊娠	MSJ-0011 群、u-hCG 群ともに全例が排卵した 排卵率の群間差の両側 95%信頼区間：(-7.8、12.8)	
	P_4 値 9.4 ng/mL 以上又は臨床的妊娠	MSJ-0011 群：96.3%（52/54） u-hCG 群：88.9%（24/27） 排卵率の群間差の両側 95%信頼区間：(-5.2; 25.6)	MSJ-0011 群：91.9%（91/99） u-hCG 群：85.9%（85/99） 排卵率の群間差の両側 95%信頼区間：(-3.0, 15.4)
臨床的妊娠率		MSJ-0011 群：29.6%（16/54） u-hCG 群：33.3%（9/27）	MSJ-0011 群：22.2%（22/99） u-hCG 群：29.3%（29/99）

（モジュール 2.7.3、表 2.7.3-21 より引用）

安全性に関しては、EMR701173_002 試験では、全般的に MSJ-0011 投与を受けた患者で TEAE の発現割合が高かった（MSJ-0011 群 61.1%、u-hCG 群 40.7%）。MSJ-0011 で認められた TEAE の重症度は、OHSS を除いて軽度または中等度であり、そのプロファイルも u-hCG と同様であった。これらの有害事象は容易に管理できるものであり、TEAE の発現割合に差がみられたことは、MSJ-0011 の安全性プロファイルを損なうものではないと考えられた（モジュール 2.7.6、2.6.8 項参照）。

8209 試験では、有害事象発現割合は MSJ-0011 群では 26%、u-hCG 群では 39%であった。これらの有害事象の大部分（68%）は、適用部位障害（疼痛、炎症、挫傷および反応）であった。hCG 投与後に報告された有害事象の重症度は、1 件を除いてすべて軽度または中等度であった。MSJ-0011 の皮下投与は安全かつ忍容性良好であり、免疫原性がないと結論づけられた（モジュール 2.7.6、2.7.7.6 項および 2.7.8 項参照）。

以上の結果から、本剤は、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、排卵誘発および黄体化に関する有効性と安全性が認められたと判断した。なお、国内外第III相試験の主要評価項目は排卵率とされたが、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ものである。黄体の形成は妊娠の成立・維持に重要な役割を担うことから、効能・効果の一部として記載することが適当と判断した。

以上より、効能・効果を「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」とした。

2.2.2　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（assisted reproductive technology、ART）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。国内では日本産科婦人科学会から「体外受精・胚移植に関する見解」が、海外ではAmerican Society for Reproductive Medicine（ASRM）、European Society of Human Reproduction and Embryology（ESHRE）、National Institute for Health and Clinical Excellence（NICE）の見解等がある[5]。その内容はほぼ同様で、卵管性不妊や男性不妊に加えて原因不明の難治性不妊や高齢女性などが挙げられ、不妊原因にかかわらず、一般不妊治療が無効の患者や妊娠の可能性がないか極めて低いと判断される患者が適用とされる。ARTにおいてhCG製剤は、クロミフェン、FSHまたはhMG製剤とGnRHアゴニスト／アンタゴニストの併用等による調節卵巣刺激に続いて、卵胞の最終成熟と採卵後の卵胞の黄体化を目的として投与される（モジュール2.5、1.2項参照）。

外国人患者を対象とした海外第III相7648試験および7927試験の結果を表1.8 - 2に示す。

両試験ともに、主要評価項目である採卵数の群間差の両側90%信頼区間は、同等性許容範囲として設定した±3の範囲内であった。妊娠率についてもMSJ-0011群とu-hCG群の間で有意な差を認めなかった。

表 1.8 - 2　　海外第 III 相試験の結果の要約

	7648 試験	7927 試験
ART の手技	体外受精－胚移植	体外受精－胚移植
被験薬	MSJ-0011：250 μg SC	MSJ-0011：250 μg / 500 μg SC
対照薬	u-hCG：5000 IU SC	u-hCG：10000 IU IM
採卵数	MSJ-0011 群：　11.6±6.5（N=88） u-hCG 群：　10.6±5.9（N=84） 推定群間差の両側 90%信頼区間：（−0.8417, 1.515） ※本試験では PPS を主解析対象とした	MSJ-0011 250 μg 群：13.60±0.75（N=94） MSJ-0011 500 μg 群：14.64±0.77（N=89） u-hCG 群：　13.66±0.77（N=92） 群間差の両側 90%信頼区間： 500 μg 群−u-hCG 群（−0.775, 2.729） 500 μg 群−250 μg 群（−0.706, 2.781）
臨床的妊娠率	MSJ-0011 群：　33.0%（32/97） u-hCG 群：　24.7%（23/93）	MSJ-0011 250 μg 群：35.1%（33/94） MSJ-0011 500 μg 群：36.0%（32/89） u-hCG 群：　35.9%（33/92）

（モジュール 2.7.3、表 2.7.3-13 および表 2.7.3-14 より引用［一部、脚注より引用］）

安全性に関しては、7648 試験では、hCG 投与後、MSJ-0011 群では 97 名中 22 名（22.7%）、u-hCG 群では 93 名中 42 名（45.2%）に有害事象が報告された。hCG 投与後に報告された有害事象の大部分（72%超）は、適用部位障害（疼痛、炎症および挫傷）であった。hCG 投与後に重篤な有害事象が報告されたのは 11 名であり、その内訳は MSJ-0011 群 6 名（6.2%）、u-hCG 群 5 名（5.4%）であった。重篤な OHSS が u-hCG 群の 1 名で報告された。抗 hCG 抗体を評価した 152 名すべてが抗 hCG 抗体陰性であった（モジュール 2.7.6、2.8.7.2 項参照）。

7927 試験では、hCG 投与後に有害事象を経験した患者の割合は、MSJ-0011 250 μg 群（95 名中 44 名、46.3%）および u-hCG 群（96 名中 37 名、38.5%）に比べて、MSJ-0011 500 μg 群（89 名中 51 名、57.3%）で高値であった（モジュール 2.7.6、2.9.7.1.1 項参照）。重篤な有害事象として報告された OHSS の発現割合は、MSJ-0011 250 μg 群（1.1%）および u-hCG 群（0.0%）に比べて、MSJ-0011 500 μg 群で高値であった（3.4%）（モジュール 2.7.6、2.9.7.2 項参照）。

両試験の結果から、MSJ-0011 は忍容性が良好であり、u-hCG と安全性プロファイルが同様であることが確認された。

以上の結果から、本剤は外国人不妊患者において、IVF-ET 等の ART における調節卵巣刺激後の卵胞成熟および黄体化の適応に関する有効性と安全性が認められたと判断した。

ART における調節卵巣刺激後の卵胞成熟および黄体化の適応に関しては日本人患者を対象とした試験は実施していないが、以下の理由から、海外第 III 相試験成績を利用することは可能と判断し、日本人患者においても本剤の有効性と安全性が期待できると考え、申請効能・効果に含めた。

- 排卵誘発法とARTにおける調節卵巣刺激後の卵胞成熟でのhCG製剤の使用目的および作用機序は同一であること（モジュール2.5、1.2項参照）
- 排卵誘発およびARTの適応となる各患者集団はいずれも国内外で同様であること
- 排卵誘発およびARTにおけるu-hCGの臨床用法・用量は既に確立されており、国内外で同様であること
- 排卵誘発に関する国内外第III相試験（EMR701173_002試験および8209試験）ではいずれも、主要評価項目である排卵率においてu-hCGに対する非劣性が検証され、類似した成績を示したこと

以上より、効能・効果を「生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化」と設定した。

また、本剤を含む不妊治療が適用となる患者を適切に選択するため、効能又は効果に関連する使用上の注意の項を設け、「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。なお、排卵誘発及び黄体化の場合、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。」と注意喚起することとした。

3　用法・用量およびその設定根拠

3.1　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。

（用法及び用量に関連する使用上の注意）
血清エストラジオール濃度や超音波検査により十分な卵胞の発育を確認した上で投与すること。

3.2　設定根拠

海外においては、本剤250 μgまたは500 μgをu-hCG製剤5000 IUまたは10000 IUと比較検討した結果、250 μgが本剤の至適用量として設定され、承認を受けている。すなわち、海外第III相OI試験である8209試験では排卵率について本剤250 μgがu-hCG 5000 IUに対して非劣性であることが示され、海外第III相ART試験2試験ではそれぞれ採卵数について、7648試験では本剤250 μgとu-hCG 5000 IU間の、7927試験では本剤250 μgと500 μg間および本剤500 μgとu-hCG 10000 IU間の同等性が確認された。

本邦での承認申請を目的に実施した第I相EMR701173_003試験において、日本人健康女性被験者にu-hCG製剤5000 IU単回筋肉内投与とMSJ-0011 250 μg単回皮下投与したときの薬物動態および安全性プロファイルは類似した。一方、MSJ-0011 250 μgを白人健康被験者に単回皮下投与したときのC_{max}およびAUC_{inf}はいずれも日本人被験者より約20%高かった。u-hCG製剤の無排卵症に対する承認用法・用量は、3000~5000 IUの単回筋肉内投与であるが、ガイドライン[6,7]では海外における推奨用量範囲[8,9]と同じく5000~10000 IU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ため、この約20%の曝露量の差は本剤の有効性、安全性に影響しないと推察された。なお、近年ではOHSSのリスク軽減などの観点から、低用量である5000 IUの投与が国内外ともに推奨されている[4,8]。

国内第III相EMR701173_002試験において、第I度無月経、希発月経および無排卵周期症、PCOSに伴う無排卵または希発排卵患者を対象として、u-hCG製剤5000 IU単回筋肉内投与とMSJ-0011 250 μg単回皮下投与したときの有効性と安全性を比較検討した。2.2.1項に示したように、排卵を黄体期中期の血清P_4値5 ng/mL以上と定義したとき（主要評価項目）、MSJ-0011群およびu-hCG群の全被験者で排卵が認められた。排卵率の群間差（MSJ-0011群－u-hCG群）の両側95%信頼区間（-7.8、12.8）の下限値は非劣性限界の-20%を上回り、排卵達成におけるMSJ-0011のu-hCGに対する非劣性が証明された。また、安全性において新たに懸念すべき有害事象、投与方法に関連した有害事象は認められず、発現した有害事象は既知の有害事象であり、本剤の確立した全体的な安全性プロファイルに影響を与える新たな安全性所見は認められなかった。

排卵誘発法と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・用量に違いがあるものの、卵胞の最終成熟および黄体化に対するhCGの作用機序や既存のhCG製剤の用法用量に違いはない。したがって、日本人を対象としたARTでの試験は実施していないが、排卵誘発法の場合と同じ用法・用量を設定することが可能と判断した。

以上のことから、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。」と設定した。

また、本剤の投与前に十分な卵胞の発育が必要であるため、用法及び用量に関連する使用上の注意の項を設け、「血清エストラジオール濃度や超音波検査により十分な卵胞の発育を確認した上で投与すること。」と注意喚起することとした。

4　使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
【警告】 調節卵巣刺激後に本剤を投与した場合、血栓塞栓症等を伴う重篤な卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。	類薬の記載を元に設定した。
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (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) 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。］ (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。］ (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。］ (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。］ (6) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ (7) 活動性の血栓塞栓性疾患の患者［症状の悪化のおそれがある。］	(1)～(5) 中核安全性情報（CSI）の記載を元に設定した。 (6) (7) 海外の添付文書の記載を元に設定した。
【使用上の注意】 1)　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 乳癌の既往歴のある患者［乳癌が再発するおそれがある。］ (2) 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［症状が発現または増悪するおそれがある。］ (3) 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。］ (4) 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。］ (5) 子宮内膜症のある患者［症状が増悪するおそれがある。］	(1)～(5) 類薬の記載を元に設定した。
2)　重要な基本的注意 (1) 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師が使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。 (2) 卵巣過剰刺激症候群 調節卵巣刺激後に本剤を投与した患者で、卵巣過剰刺激症候群が発現することがある。調節卵巣刺激中及び本剤投与前	(1) 類薬の記載を元に設定した。 (2) CSI および類薬の記載を元に設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
は、超音波検査及び血清中エストラジオール測定等により卵巣の反応のモニタリングを行い、卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うとともに、少なくとも4日間は性交を控え、避妊するように指導すること。卵巣過剰刺激症候群は、妊娠によって、急速に重症化し、長期化することがあるため、本剤投与後は少なくとも2週間の経過観察を行うこと。	
(3) 血栓塞栓症 本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる女性においては、ゴナドトロピンによる治療は発現リスクを増加させる。従って、これらの女性でのゴナドトロピン治療の必要性については、そのリスクを考慮して決定すること。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。	(3) CSIの記載を元に設定した。
(4) 多胎妊娠 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）の頻度が高くなることから、調節卵巣刺激実施中及び本剤投与前は経腟超音波検査、血清中エストラジオール測定等にて十分な治療観察を実施すること。多胎妊娠が予想される場合には、治療の中断を考慮すること。	(4) CSIの記載を元に設定した。
(5) 流産 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。	(5) CSIの記載を元に設定した。
(6) 生殖器官の腫瘍 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。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。	(6) CSIの記載を元に設定した。
(7) 先天異常 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。	(7) 類薬の記載を元に設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>3)　相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>調節卵巣刺激に使用する薬剤
ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（hMG）製剤、ヒト卵胞刺激ホルモン（hFSH）製剤等</td><td>調節卵巣刺激後に本剤を投与した場合、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある（「重大な副作用」の項参照）。</td><td>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。</td></tr></table></td><td>類薬の記載を元に設定した。</td></tr>
<tr><td>4)　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。</td><td>国内第 III 相試験成績に基づいて記載した。発現率 5%以上の副作用を記載した。</td></tr>
<tr><td>重大な副作用
卵巣過剰刺激症候群
調節卵巣刺激後に本剤を投与した患者で、卵巣過剰刺激症候群が発現することがあり、重度の卵巣過剰刺激症候群に伴い、腹腔内出血、急性肺障害、卵巣捻転、血栓塞栓症を引き起こすことがある。卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められたら、適切な処置を行うこと。また、本剤投与前に兆候が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。

血栓塞栓症（頻度不明注））
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。異常が認められた場合は、本剤の投与を含めた以降の治療を中止する等、適切な処置を行うこと。

ショック、アナフィラキシー（頻度不明注））
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、観察を十分に行い、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し、適切な処置を行うこと。</td><td>CSI の記載を元に設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>その他の副作用
<table>
<tr><th>分類</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>全身症状</td><td></td><td></td><td>疲労</td></tr>
<tr><td>免疫系</td><td></td><td></td><td>アレルギー反応</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td></td><td>頭痛、うつ病、易刺激性、落ち着きのなさ</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>便秘、腹水</td><td>下痢、悪心/嘔吐、腹痛</td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織</td><td></td><td>薬疹</td><td>発疹</td></tr>
<tr><td>生殖系及び乳房</td><td>卵巣嚢胞</td><td>卵巣腫大</td><td>乳房痛</td></tr>
<tr><td>投与部位</td><td>注射部位紅斑</td><td>注射部位内出血、注射部位疼痛、注射部位腫脹</td><td></td></tr>
</table>
注）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。</td><td>国内第 III 相試験成績および CSI の記載を元に設定した。</td></tr>
<tr><td>5)　妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊婦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）。本剤の投与中は授乳を避けるよう指導すること（母乳中への移行に関するデータはない）。</td><td>CSI の記載を元に設定した。</td></tr>
<tr><td>6)　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。</td><td>CSI の記載を元に設定した。</td></tr>
<tr><td>7)　過量投与
本剤の過量投与により卵巣過剰刺激症候群が発現する可能性がある（[重要な基本的注意]、[重大な副作用] の項参照）。</td><td>CSI の記載を元に設定した。</td></tr>
<tr><td>8)　適用上の注意
(1) 保存
本剤は 2~8℃ で保管すること。
有効期間内であれば 25℃ 以下で、再冷蔵せずに 30 日間保存可能であるが、この期間（30 日間）内に使用しなかった場合は廃棄すること。
(2) 投与時
投与経路：本剤の投与は皮下注射のみとすること。
投与部位：下腹部に注射すること。</td><td>類薬の記載を元に設定した。</td></tr>
</table>

5 参考文献

1 不妊症の定義とその頻度．日本生殖医学会編．生殖医療の必修知識．東京：杏林社，2014; p.51-4.

2 不妊治療のアルゴリズム．日本生殖医学会編．生殖医療の必修知識．東京：杏林社，2014; p.155-9.

3 クロミフェン療法・シクロフェニル療法．日本生殖医学会編．生殖医療の必修知識．東京：杏林社，2014; p.160-2.

4 ゴナドトロピン療法．日本生殖医学会編．生殖医療の必修知識．東京：杏林社，2014; p.163-7.

5 体外受精の適応．日本生殖医学会編．生殖医療の必修知識．東京：杏林社，2014; p.256-60.

6 苛原稔．ゴナドトロピン療法．日本生殖医学会編．生殖医療ガイドライン2007．東京：金原出版，2007; p.179-81.

7 苛原稔．ゴナドトロピン療法．日本生殖医学会編．生殖医療ガイドブック2010．東京：金原出版，2010; p.187-9.

8 Use of exogenous gonadotropins in anovulatory women: a technical bulletin. Fertil Steril, 2008; 90: S7–12.

9 Agents stimulating gonadal function in the human, report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series No. 514, 1973.

1.9　一般的名称に係る文書

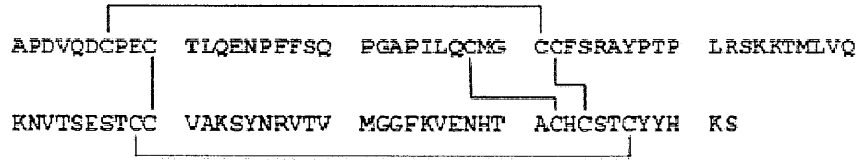
1.　医薬品一般的名称（Japanese Accepted Names；JAN）

2[redacted]年[redacted]月[redacted]日付けで医薬品一般的名称届出書（登録番号：24-1-B14）を提出し、2014 年 9 月 17 日付薬食審査発 0917 第 2 号において、以下のとおり通知された。

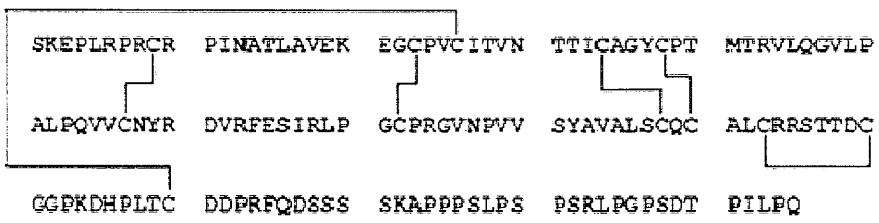
〔一般的名称〕
日本名：コリオゴナドトロピン　アルファ（遺伝子組換え）
英名：Choriogonadotropin Alfa（Genetical Recombination）

〔化学名〕
日本名：
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．
英名：
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.

構造式
アミノ酸配列及びジスルフィド結合
αサブユニット

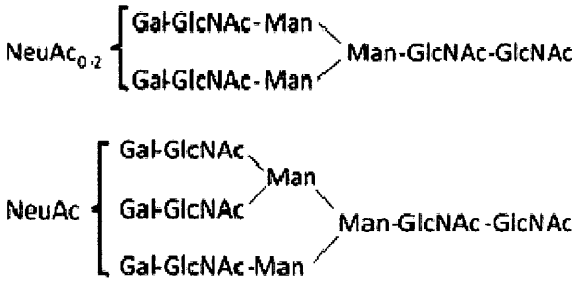


βサブユニット

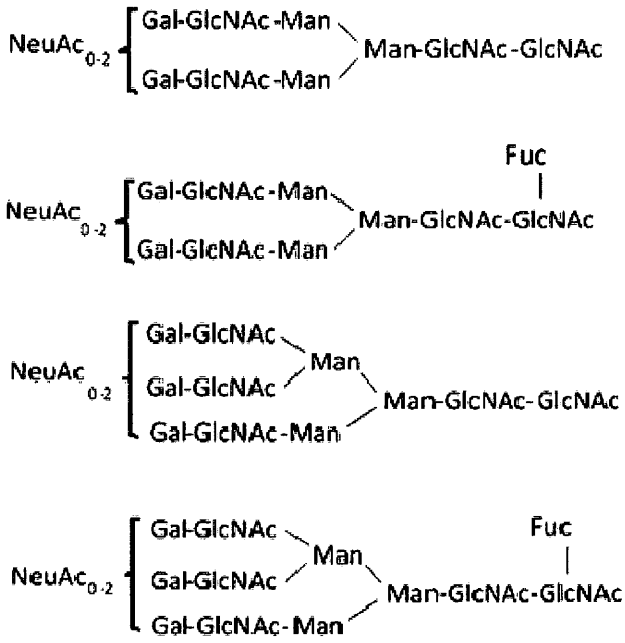


α サブユニット N52，N78，β サブユニット N30，S121，S127，S132，S138：糖鎖結合
β サブユニット N13：部分的糖鎖結合

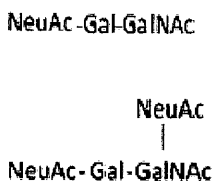
主な糖鎖の推定構造
α サブユニット：



β サブユニット：
N-結合型糖鎖



O-結合型糖鎖



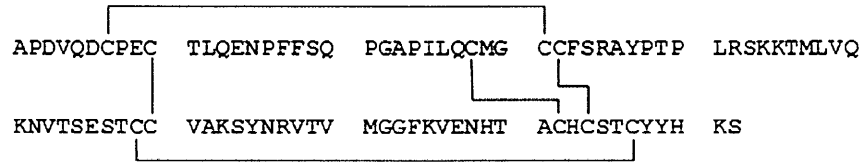
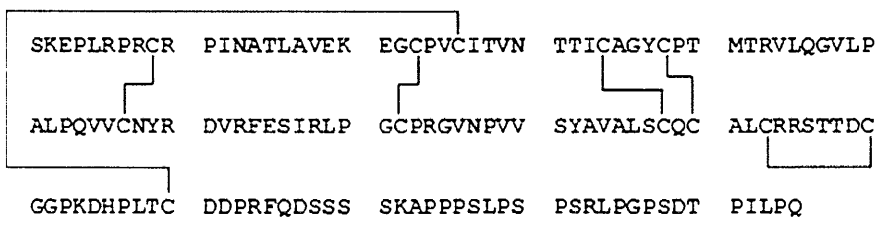
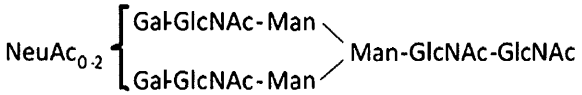
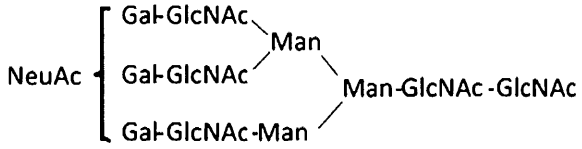
$C_{1105}H_{1750}N_{318}O_{337}S_{26}$：25,715.34（タンパク質部分，2 量体）
α サブユニット　$C_{437}H_{672}N_{122}O_{134}S_{13}$：10,195.59
β サブユニット　$C_{668}H_{1078}N_{196}O_{203}S_{13}$：15,519.74

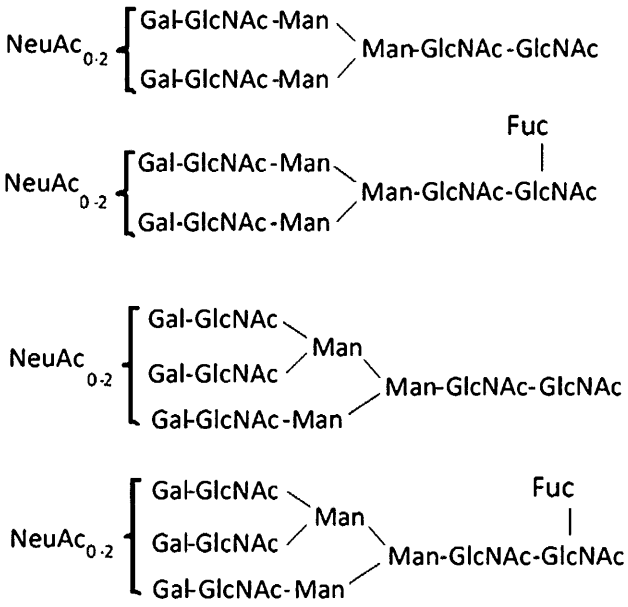
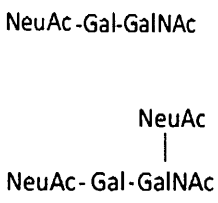
2.　国際一般名（International Nonproprietary Names；INN）

WHO Drug Information, Vol. 11, No. 1, 1997, Recommended International Nonproprietary Names (Rec.INN) : List 37（pp.36-37）に、以下のとおり収載されている。

〔一般的名称〕choriogonadotropin alfa
〔化学名〕
human chorionic gonadotropin (protein moiety reduced), glycoform α
α-subunit:
chorionic gonadotropin (human α-subunit protein moiety reduced)
β-subunit:
chorionic gonadotropin (human β-subunit protein moiety reduced)
α: $C_{437}H_{682}N_{122}O_{134}S_{13}$
β: $C_{668}H_{1090}N_{196}O_{203}S_{13}$

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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．
構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合 α サブユニット：  β サブユニット：  α サブユニット N52，N78，β サブユニット N30，S121，S127，S132，S138：糖鎖結合 β サブユニット N13：部分的糖鎖結合 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  O-結合型糖鎖  $C_{1105}H_{1750}N_{318}O_{337}S_{26}$：25,715.34（タンパク質部分，2 量体） αサブユニット　$C_{437}H_{672}N_{122}O_{134}S_{13}$：10,195.59 βサブユニット　$C_{668}H_{1078}N_{196}O_{203}S_{13}$：15,519.74
効能・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・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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	オビドレル皮下注シリンジ 250 μg（1 シリンジ中に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 含有する）

毒性

単回投与毒性　LD_{50}

動物種＼投与経路		皮下	静脈内
ラット	♂	> 200000 IU/kg	> 200000 IU/kg
	♀	> 200000 IU/kg	> 200000 IU/kg
サル	♂	> 200000 IU/kg	> 200000 IU/kg
	♀	> 200000 IU/kg	> 200000 IU/kg

反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (IU/kg/日)	無毒性量 (IU/kg/日)	主な所見
ラット	1ヵ月間	皮下	20、200、2000、20000	20000	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (human chorionic gonadotropin、hCG) の薬理学的作用に基づく変化が生殖器等に認められたのみであった。
		静脈内	20、200、2000、20000	20000	hCG の薬理学的作用に基づく変化が生殖器等に認められたのみであった。
サル	1ヵ月間	皮下	20、200、2000、20000	20000	hCG の薬理学的作用に基づく変化が生殖器等に認められたのみであった。
		静脈内	20、200、2000、20000	20000	hCG の薬理学的作用に基づく変化が生殖器等に認められたのみであった。
	26 週間*	皮下	50、500、5000	5000	hCG の薬理学的作用に基づく変化が生殖器等に認められたのみであった。

*雄動物を使用。その他の試験は雌雄動物を使用。

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。 副作用（MedDRA PT）　副作用件数（発現率） 腹水　1 (1.9%) 便秘　1 (1.9%) 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%) 卵巣嚢胞　3 (5.6%) 卵巣腫大　1 (1.9%) 卵巣過剰刺激症候群　8 (14.8%) 卵巣出血　1 (1.9%) 薬疹　1 (1.9%)
会社	メルクセローノ株式会社　　製剤：輸入

別紙様式1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	コリオゴナドトロピン　アルファ（遺伝子組み換え）
販売名：	オビドレル皮下注シリンジ250 μg
申請者：	メルクセローノ株式会社
効能・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・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。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→　使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、■動物由来細胞・組織、■動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO[redacted]細胞株）、ウシ胎仔血清、トリプシン
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、■培地添加物、■その他の製造原材料、□製剤添加物、□その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式2参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式2参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙2参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙1参照

別紙様式 2－1

使用した生物由来原料等の名称[注1), 注2)]	チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO[redacted]細胞株）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3)]	CHO[redacted]細胞株は、[redacted]の活性が欠損している。CHO[redacted]細胞株は、[redacted]及び[redacted]による突然変異誘発により CHO[redacted]細胞株から同定された [redacted](19[redacted])。CHO[redacted]細胞株は世界的に使用実績があり、細胞株の内在性レトロウイルスを除くウイルスの汚染は認められないことが知られている。TEM により観察された細胞株に見られるレトロウイルス粒子は欠陥型であり感染性はない [redacted]et al., 19[redacted]。ウイルス及びレトロウイルスを CHO 細胞株に感染させる試験を実施したところ、ほとんどのウイルスにおいて細胞株への感受性は強くなく、試験を行ったレトロウイルスは CHO 細胞に感染しなかった。 MCB 及び WCB は、ICH ガイドライン「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」（ICH Q5A）及び「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」（ICH Q5D）に準拠している。セルバンクへの広範なウイルス試験及び微生物安全性試験を実施したところ、いずれのセルバンクにも外来性感染性物質の混入は認められなかった。透過型電子顕微鏡で細胞を観察したところ、全てのセルバンク由来の細胞に、ごく微量の A 型及び C 型のレトロウイルス粒子が認められたが、いずれも逆転写酵素活性や感染性は認められなかった。A 型及び C 型のレトロウイルス粒子は、ともに欠損型で非感染性である。MCB 及び WCB に実施した試験項目を以下に示す。

項目	セルバンク		MCB 及び WCB 規格及び試験方法
	MCB	WCB	
微生物			
細菌／真菌	+	+	細菌及び真菌の In vitro 検出：細菌及び真菌の混入を認めない
マイコプラズマ	+	+	指標細胞を用いた DNA 染色法及び培養法：マイコプラズマの混入を認めない
ウイルス			
In vitro	+	+	ウイルスの In vitro 試験：ウイルスの混入を認めない

生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3)]（続き）

項目	セルバンク		MCB及びWCB 規格及び試験方法
	MCB	WCB	
ウイルス			
In vivo:			
動物	+	+	動物を用いたウイルスのIn vivo試験：ウイルスの混入を認めない
卵	+	+	鶏卵を用いたウイルスのIn vivo 試験：ウイルスの混入を認めない
マウス抗体産生*	+	+	n/a
ハムスター抗体産生	+	+	ハムスター抗体産生試験：ハムスター細胞由来のウイルスを認めない
レトロウイルス			
透過型電子顕微鏡法	+	+	透過型電子顕微鏡法：A型及びC型レトロウイルス様粒子以外の汚染・感染を認めない
逆転写酵素活性試験	+	+	逆転写酵素活性試験：Mg2+イオン存在下で測定した時、陰性である
S+L−フォーカス形成アッセイ	+	+	S+L−フォーカス形成アッセイ：MiCL1(S+L−)細胞での異種指向性レトロウイルス様粒子のフォーカス形成は検出されない
XCプラークアッセイ	+	+	XCプラークアッセイ：同種指向性C型レトロウイルス様粒子の出芽プラークは検出されない

+：試験実施、-：試験実施せず
*：使用した細胞はハムスター由来であり、マウス由来の細胞は使用していない。

生物由来原料等のウイルス等の不活性化及び除去処理等の内容[注4)]	該当なし
製造工程の概要（フローチャート）[注5) 注6)] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙1参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7)]	別紙2参照

別紙様式2－2

使用した生物由来原料等の名称[注1),注2)]	ウシ胎仔血清（ウシ、血液）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、■反芻動物由来成分、□動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、■培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、■その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3)]	ウシ血液由来のウシ胎仔血清は、コリオゴナドトロピン　アルファのセルバンク及び細胞培養工程に用いる培養培地の成分である。 現在のMCB及びWCB作製に使用されたウシ胎仔血清は米国原産であり、米国でウシ海綿状脳症（BSE）/伝染性海綿状脳症（TSE）が確認される前の1990年に採取された。マイコプラズマ、外来性ウイルス試験、エンドトキシン、及び無菌試験が供給元によって実施されており、規格はそれぞれ、マイコプラズマ及び外来性ウイルス試験“検出せず”、エンドトキシン”≦10.0 EU/mL”、無菌試験“菌の発育を認めず”であり、規格を満たしている。セルバンク更新時には、オーストラリア原産又は生物由来原料基準（平成26年9月26日制定厚生労働省告示第375号）に従った原産国のウシ胎仔血清を使用する。 コリオゴナドトロピン　アルファ（原薬）の製造工程で細胞培養工程中に使用するウシ胎仔血清はオーストラリア原産であり、反芻動物由来原料基準を含む生物由来原料基準に従っている。また、BSEの定期的管理として、オーストラリア連邦政府農務省発行のNational Transmissible Spongiform Encephalopathy Surveillance Program（伝達性海綿状脳症監視プログラム）に従った監視を実施している。本ウシ胎仔血清に関して、以下のウイルス及び微生物安全性試験が供給元により実施されており、汚染がないことを確認している：好気性細菌、嫌気性細菌、真菌（酵母、カビ）、マイコプラズマ、ウシウイルス性下痢ウイルス、パラインフルエンザ・ウイルス3型、ウシ伝染性鼻気管炎、ウシパルボウイルス、ウシアデノウイルス3型、ウシアデノウイルス5型、ウシ呼吸器多核体ウイルス、レオウイルス、狂犬病ウイルス及びブルータングウイルス。 ウシウイルス性下痢ウイルス（BVD）の抗体価も管理をしている。 健康なウシ（原産国：オーストラリア及び米国）の血液に由来し，BSEに感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう管理されている．供給業者は、査察を実施した肉類処理施設から入手した健康なウシに由来すること、及びTSEのガイダンス要求に従っていることを証明している。

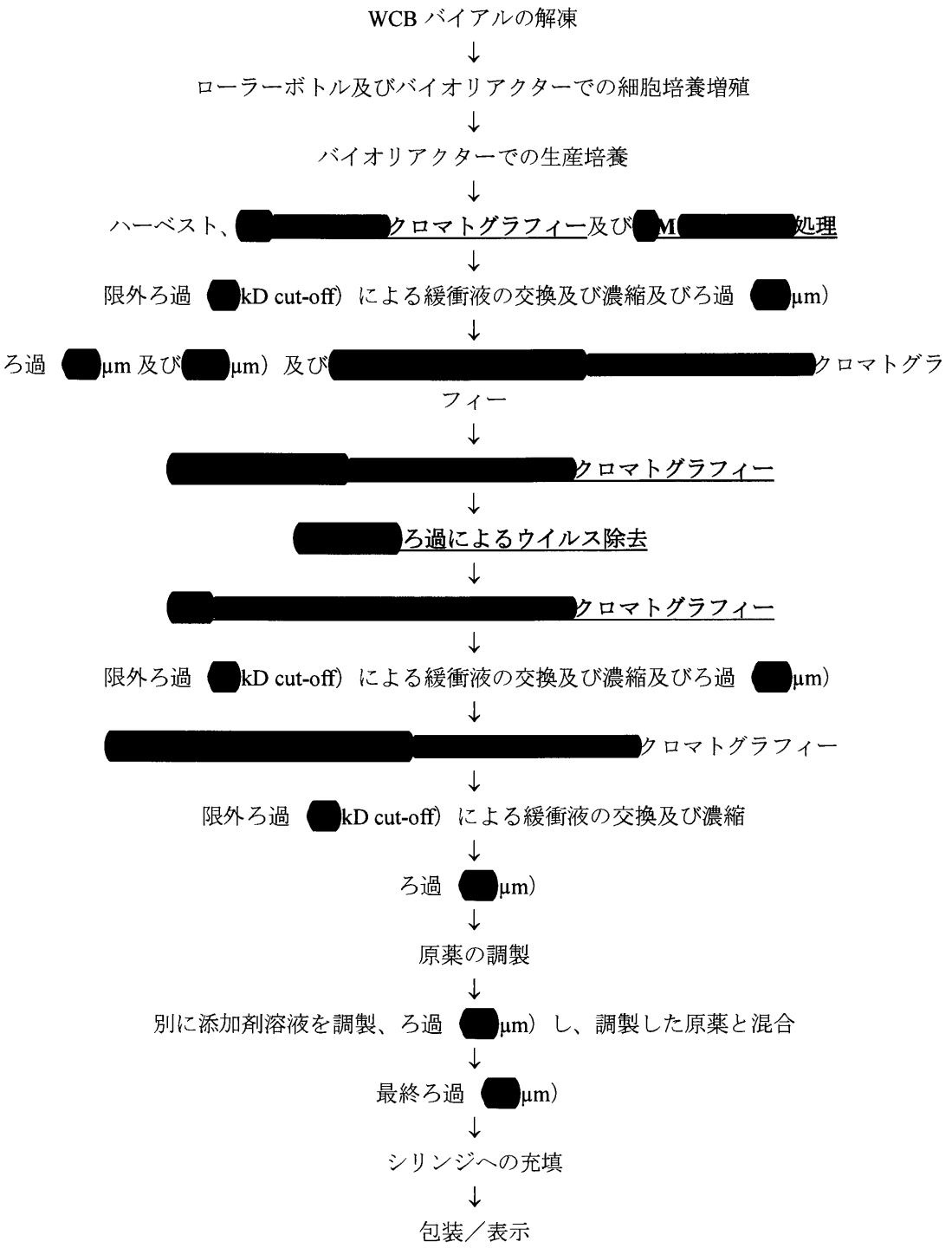
生物由来原料等のウイルス等の不活性化及び除去処理等の内容[注4)]	現在の MCB 及び WCB 作製に使用されたウシ胎仔血清は、米国農務省の規制に従い生産された。 コリオゴナドトロピン　アルファ（原薬）の製造工程で細胞培養工程中に使用するウシ胎仔血清は、米国薬局方〈1024〉の規格に従い出荷する。また、米国連邦規則集 9 CFR 113 及び欧州薬局方各条「2262 ウシ血清」に従い試験を実施する。
製造工程の概要（フローチャート）[注5)] [注6)] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7)]	別紙 2 参照

別紙様式 2－3

使用した生物由来原料等の名称[注 1), 注 2)]	トリプシン（ブタ、膵臓）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、■その他の製造原料等（細胞増殖培養時のトリプシン処理）、□製剤添加物、□その他　（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注 3)]	トリプシンは、細胞培養工程で、培養容器及びマイクロキャリヤービーズから細胞を剥離するために使用し、生産バイオリアクターへ細胞を播種した後は使用しない。使用するトリプシン製品はブタ膵臓由来で、原産国は米国及びカナダである。使用動物は獣医管理のもと、生体検査及び屠殺後検査を実施している。供給元が実施した試験により、ブタパルボウイルス、細菌、真菌、及びマイコプラズマの汚染がないこと確認している。また、BSE/TSE に関しても陰性である。日本の生物由来原料基準（平成 26 年 9 月 26 日制定厚生労働省告示第 375 号）の基準に従っている。
生物由来原料等のウイルス等の不活性化及び除去処理等の内容[注 4)]	トリプシンはその製造工程中で酸性処理かつ加熱処理（[redacted]℃, [redacted]時間）に暴露することにより病原体の不活化処理を行ったものである. トリプシンの製造、加工、包装及び保管は、ISO 13485: 2003、医療機器の医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（GMP）及び米国連邦規則集 21 CFR 820 に従っている。
製造工程の概要（フローチャート）[注 5) 注 6)] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注 7)]	別紙 2 参照

注 1)　複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。
注 2)　動物種及び使用部位も記載する。
注 3)　合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注 4)　生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注 5)　滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原材料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注 6)　生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注 7)　ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙1　オビドレル皮下注シリンジ250 μgの製造工程の概要



別紙2　ウイルス除去／不活性化工程及びウイルスクリアランス試験結果の概要

ウイルス除去／不活性化工程の概要

- [redacted]クロマトグラフィー

目的：濃縮及び細胞培養工程由来不純物の除去
清澄化したハーベストを[redacted]mM[redacted]（pH[redacted]）で平衡化した[redacted]クロマトグラフィーカラムに注入する。カラムを[redacted]mM[redacted]（pH[redacted]）で洗浄し、[redacted]%(w/w)[redacted]を含む[redacted]mM[redacted]で溶出する。

- [redacted]M[redacted]処理

目的：ウイルス不活化
[redacted]の溶出分画に[redacted]を加え、最終濃度が[redacted]Mになるよう調整し、ウイルスの不活化を行う。[redacted]時間処理し、精製水で[redacted]倍に希釈し、[redacted]でpHを[redacted]に調整する。

- [redacted]クロマトグラフィー

目的：細胞培養工程由来不純物及び核酸の除去、コリオゴナドトロピン　アルファの部分精製
[redacted]溶出分画の導電率及びpHを調整する。[redacted]mM[redacted]（pH[redacted]）で平衡化した[redacted]カラムに注入する。[redacted]mM[redacted]（pH[redacted]）で溶出する。

- [redacted]ろ過によるウイルス除去

目的：ウイルス除去
[redacted]ろ過工程は、コリオゴナドトロピン　アルファがフィルターを通過し、ウイルス粒子は[redacted]に基づきファルター上に保持されるように設計した。[redacted]nmのウイルス用フィルター（[redacted]フィルター又は同等品）を使用する。

- [redacted]クロマトグラフィー

目的：残留している核酸の除去、残留している細胞培養工程由来不純物の除去
ウイルスろ過後溶液のpHを[redacted]に調整し、[redacted]を加え最終濃度[redacted]%（v/v）とする。[redacted]%（v/v）[redacted]を含む[redacted]M[redacted]で[redacted]カラムを平衡化し、本溶液を注入する。カラムを洗浄した後、[redacted]を含む[redacted]M[redacted]の[redacted]%（v/v）線形勾配で溶出する。

ウイルスクリアランス試験結果の概要

ウイルス除去／不活化工程を含む精製工程を、スケールダウンモデルを用いて評価した。
ウイルスの力価は、SV40、MVM、PRV 及び Reo 3 ではプラークアッセイ法、MLV ではフォーカス形成アッセイ法を用いて評価した。
総クリアランス指数を計算した場合の減少係数（log10）は以下のとおりである。

- マウス白血病ウイルス（MLV）：>23.5
- マウス微小ウイルス（MVM）：6.8
- レオウイルス 3 型（Reo 3）：≥11.8
- 仮性狂犬病ウイルス（PRV）：≥22
- SV40 ウイルス：5.0

上記の結果より、r-hCG 原薬の精製工程は、様々な RNA 及び DNA ウイルスを効果的に除去するウイルスクリアランス能を有することが示された。結果の詳細を、表 1 に示す。

表 1　精製工程のウイルスクリアランス試験の結果

工程段階	ウイルス				
	SV 40	MLV	Reo 3	PRV	MVM
[redacted]クロマトグラフィー 試験 19[redacted]*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー 試験 19[redacted]*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]M[redacted]処理	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総クリアランス指数 $\log_{10}$	5.0[1]	>23.5	≥11.8	≥22.2	7.9[2]

1　クロマトグラフィー工程及び[redacted]によるウイルス除去工程を対象外とした値。
2　[redacted]による不活化工程を対象外とした値。
NT：Not Tested（試験せず）
*[redacted]の試験結果は二通り示している。最初のウイルスクリアランス試験は 19[redacted]年に実施したが、初期臨床開発に向けて項目を限定しており、また当時のウイルス安全性ガイドラインに準拠した試験デザインであった。その後のウイルスクリアランス試験は、長期臨床開発及び申請時の要求事項に応じて 19[redacted]年から開始したが、最新のウイルス安全性ガイドライン及び要求事項に準拠した試験デザインを採用したため、使用ウイルス及びモデルウイルスに変更が生じた。そのため、[redacted]による精製工程の試験を、変更後のウイルスを使用して再度実施した。

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
3.2 データ又は報告書				
3.2.S 原薬				
3.2.S.1 一般情報				
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	社内報告書	評価
3.2.S.1.2	Structure	海外	社内報告書	評価
3.2.S.1.3	General Properties	海外	社内報告書	評価
3.2.S.2 製造				
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	海外	社内報告書	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Description of Manufacturing Process and Process Controls - [redacted]	海外	社内報告書	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Control of Materials - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Control of Materials - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Development Genetics - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Development Genetics - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Control of Materials - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Control of Materials - [redacted]	海外	社内報告書	評価
3.2.S.2.4	Control of Critical Steps and Intermediates - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Controls of Critical Steps and Intermediates - [redacted]	海外	社内報告書	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and or Evaluation [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Process Validation and or Evaluation - [redacted]	海外	社内報告書	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	海外	社内報告書	評価
3.2.S.3 特性				
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Elucidation of Structure and Other Characteristics - [redacted]	海外	社内報告書	評価
3.2.S.3.2	Impurities	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4 原薬の管理				

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
3.2.S.4.1	Specifications	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedure - Introduction	海外	社内報告書	評価
	Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	[redacted]			
	Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedure - Introduction	海外	社内報告書	評価
	Validation of Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Validation of Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Validation of Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Validation of Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	[redacted]			
	Validation of Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Validation of Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Validation of Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Validation of Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Validation of Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	[redacted]			
3.2.S.4.4	Batch Analysis	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification	海外	社内報告書	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質				
	Reference Standards or Materials	海外	社内報告書	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系				
	Container Closure System	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
3.2.S.7 安定性				
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内報告書	評価
3.2.S.7.2	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内報告書	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	海外	社内報告書	評価
3.2.P 製剤（オビドレル皮下注シリンジ250μg）				
3.2.P.1 製剤及び処方				
	Description and Composition of the Drug Product	海外	社内報告書	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯				
	Pharmaceutical Development	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3 製造				
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and or Evaluation	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4 添加剤の管理				
3.2.P.4.1	Specifications - Excipients	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures - Excipients	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures - Excipients	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications - Excipients	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5 製剤の管理				
3.2.P.5.1	Specifications	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedure - Introduction	海外	社内報告書	評価
	Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Validation of Analytical Procedure - [redacted]	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
	Validation of Analytical Procedure -[redacted]	海外	社内報告書	評価
	Validation of Analytical Procedure -[redacted]	海外	社内報告書	評価
	Validation of Analytical Procedure -[redacted]	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	海外	社内報告書	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質				
	Reference Standards or Materials	海外	社内報告書	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系				
	Container Closure System	海外	社内報告書	評価
3.2.P.8 安定性				
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	海外	社内報告書	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内報告書	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	海外	社内報告書	評価
3.2.A その他				
3.2.A.1 製造施設及び設備（Merck Serono SA - Aubonne branch）				
	Facilities and Equipment – Aubonne facility	海外	社内報告書	評価
	Facilities and Equipment_[redacted]	海外	社内報告書	評価
	Facilities and Equipment_[redacted]	海外	社内報告書	評価
	Facilities and Equipment_[redacted]	海外	社内報告書	評価
	Facilities and Equipment_[redacted]	海外	社内報告書	評価
	Facilities and Equipment_[redacted]	海外	社内報告書	評価
	Facilities and Equipment_[redacted]	海外	社内報告書	評価
	Facilities and Equipment_[redacted]	海外	社内報告書	評価
	Facilities and Equipment_[redacted]	海外	社内報告書	評価
	Facilities and Equipment_[redacted]	海外	社内報告書	評価
	Facilities and equipment_[redacted]	海外	社内報告書	評価
	Facilities and Equipment_[redacted]	海外	社内報告書	評価
	Facilities and Equipment_[redacted]	海外	社内報告書	評価
	Facilities and Equipment_[redacted]	海外	社内報告書	評価
	Facilities and Equipment_[redacted]	海外	社内報告書	評価
	Facilities and Equipment_[redacted]	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
3.2.A.1 製造施設及び設備（Merck Serono S.A.）				
	Facilities and Equipment – [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Facilities and Equipment [redacted]	海外	社内報告書	評価
	Facilities and Equipment [redacted]	海外	社内報告書	評価
3.2.A.2 外来性感染物質の安全性評価				
	Adventitious Agents Safety Evaluation	海外	社内報告書	評価
3.2.A.3 新規添加剤				
	該当資料なし			
3.2.R 各極の要求資料				
	[redacted]	海外	社内報告書	評価
	[redacted]	海外	社内報告書	評価
	[redacted]	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
[redacted]				
[redacted]		海外	社内報告書	評価
[redacted]		海外	社内報告書	評価
[redacted]		海外	社内報告書	評価

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
4.2 試験報告書				
4.2.1 薬理試験				
4.2.1.1 効力を裏付ける試験				
4.2.1.1.1	GF 6864: R-hCG - hCG Receptor Binding Affinity	海外	社内報告書	参考
4.2.1.1.2	GF 7298: Dose Ranging Studies in Animals: R-hCG as an Ovulatory Stimulus	海外	社内報告書	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験				
	GF 7437: Effect of R-gonadotropins on the Growth of Human Ovarian Cancer Cells	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験				
4.2.1.3.1	GF 6755: Effects of r-hCG on Cardiovascular and Respiratory Parameters after Intravenous Injection to Rats in Comparison to u-hCG	海外	社内報告書	参考
4.2.1.3.2	GF 6812: R-hCG - Evaluation of the Effects on the Cardiovascular System and on Respiration in the Anaesthetised Dog	海外	社内報告書	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験				
	該当資料なし			
4.2.2 薬物動態試験				
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書				
4.2.2.1.1	IMP21940: Qualification of the Maiaclone hCG IRMA kit for Determination of r-hCG in Monkey and Rat Serum	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1.2	[redacted]0211: Transfer of r-hCG immunoassay for Unintended Anti- r-hCG Antibodies in Serum Samples for Preclinical Studies from IRCS to RBM	海外	社内報告書	評価
4.2.2.2 吸収				
4.2.2.2.1	[redacted]0380: Single dose pharmacokinetic study in monkeys	海外	社内報告書	評価
4.2.2.2.2	[redacted]0381: Comparative single dose intravenous pharmacokinetic study in monkeys with the test articles r-hCG (-4) Agonist, recombinant hCG and urinary hCG	海外	社内報告書	評価
4.2.2.2.3	[redacted]0382: Pharmacokinetic Study in Monkeys after Single Intravenous Administration and after Daily Repeated Subcutaneous	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
4.2.2.3 分布				
	該当資料なし			
4.2.2.4 代謝				
	該当資料なし			
4.2.2.5 排泄				
	該当資料なし			
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）				
	該当資料なし			
4.2.3 毒性試験				
4.2.3.1 単回投与毒性試験				
4.2.3.1.1	6806: Single Dose Toxicity Study in Rats by Intravenous and Subcutaneous Routes (RBM Exp.[redacted]0383)	海外	社内報告書	評価
4.2.3.1.2	6807: Single Dose Toxicity Study in Monkeys by Intravenous and Subcutaneous Route (RBM Exp.[redacted]0386)	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験				
4.2.3.2.1	6808: One-Month Subcutaneous Toxicity Study in Rats Followed by 4 Weeks of Recovery (RBM Exp.[redacted]0384)	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2.2	6809: One Month Intravenous Toxicity Study in Rats Followed by 4 Weeks of Recovery (RBM Exp.[redacted]0385)	海外	社内報告書	参考
4.2.3.2.3	6810: One-Month Subcutaneous Toxicity Study in Monkeys Followed by 4 Weeks of Recovery (RBM Exp.[redacted]0387)	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2.4	6811 : One-Month Intravenous Toxicity Study in Monkeys Followed by 4 Weeks of Recovery (RBM Exp.[redacted]0388)	海外	社内報告書	参考
4.2.3.2.5	8098: 26-Week Subcutaneous Toxicity in Male Cynomolgus Monkeys (RBM Exp.[redacted]0164)	海外	社内報告書	参考
4.2.3.3 遺伝毒性試験				
4.2.3.3.1 *In Vitro*試験				
4.2.3.3.1.1	6802: Reversion Test with Salmonella Typhimurium and E. Coli (RBM Exp.[redacted]0389)	海外	社内報告書	評価
4.2.3.3.1.2	6803: Gene Mutation in V79 Cell Line (RBM Exp.[redacted]0390)	海外	社内報告書	評価
4.2.3.3.1.3	6805: Chromosome Aberration in Human Lymphocytes (RBM Exp.[redacted]0392)	海外	社内報告書	評価
4.2.3.3.2 *In Vivo*試験				

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌(社内報告書/社外)	評価/参考
4.2.3.3.2.1	6804: Micronucleus Test in Mouse Bone Marrow (RBM Exp. [redacted]0391)	海外	社内報告書	評価
4.2.3.4 がん原性試験				
	該当資料なし			
4.2.3.5 生殖発生毒性試験				
	該当資料なし			
4.2.3.6 局所刺激性試験				
4.2.3.6.1	IMP23387: Local Tolerability Study in Rabbits by SC and IM Routes of r-hCG Liquid Monodose Formulation	海外	社内報告書	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験				
	該当資料なし			
4.3 参考文献				
2.4 で引用した参考文献				
4.3-1	Renoldi R. Evaluation of the extractable species from the primary container of Ovidrel solution for injection in pre-filled syringe for potential genotoxicity (Active Pharmaceutical Ingredient: choriogonadotropin alfa) Merck Serono Research Ivrea;[redacted]	海外	社内報告書	参考
4.3-2	Ludwig M, Doody KJ, Doody KM. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction.	海外	Fertil Steril. 2003;79(5): 1051-9.	参考
4.3-3	Cantelmo A, Marcucci I, Martelli F. General pharmacology studies of r-hLH. Study number 6525. Istituto di Ricerca Cesare; [redacted]	海外	社内報告書	参考
4.3-4	Lei ZM, Rao CV. Neural actions of luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin.	海外	Semin Reprod Med. 2001;19(1): 103-9.	参考
4.3-5	Birken S, Kovalevskaya G, O'Connor J. Metabolism of hCG and hLH to multiple urinary forms.	海外	Mol Cell Endocrinol. 1996;125: 121-31.	参考
4.3-6	Cole LA. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites.	海外	Clin Chem. 1997;43(12): 2233-43.	参考
4.3-7	Cole LA. HCG, its free subunits and its metabolites, roles in pregnancy and trophoblastic disease.	海外	J Reprod Med. 1998; 3-10.	参考
4.3-8	Kagimoto A, Sakakibara R, Fukushima N, et al. The occurrence of nicked human chorionic gonadotropin (hCG) by a thermolytic endoprotease.	海外	Biol Pharm Bull. 1995;18(6): 810-7.	参考

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
4.3-9	Neuteboom B. 125I-r-hLH ADME study after a single intravenous or subcutaneous administration in rats. RBM Exp No. [redacted]0851. Istituto di Ricerche Biomediche "A.Marxer" RBM;[redacted]	海外	社内報告書	参考
4.3-10	Kuret JA, Murad F. Adenohypophyseal hormones and related substances.	海外	Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al., editors. The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon Press; 1990. p. 1334-60.	参考
4.3-11	Wilson JD. Androgens.	海外	Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al., editors. The pharmacological basis of therapuetics. 8th ed. New York: Pergamon Press; 1990. p. 1413-30.	参考
4.3-12	Chorionic gonadotropin.	海外	Brayfield A, editor. Martindale, the complete drug reference. 38th ed. London: Pharmaceutical Press; 2014; 2258.	参考
4.3-13	Daughaday WH. The anterior pituitary.	海外	Wilson JD, Foster DW, editors. Williams textbook of endocrinology. 7th ed. Wilson JD, Foster DW, editors. Philadelphia: WB Saunders; 1985; 568-613.	参考

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
4.3-14	Sharpe RM, Bartlett JMS, Kerr JB. Interaction between the seminiferous tubules and Leydig cells in the testis.	海外	Piva F, editor. Cell to cell interaction in endocrinology. Serono Symposia Publications. New York: Raven Press; 1988; 119-28.	参考
4.3-15	Ganong WF. The gonads: development & function of the reproductive system.	海外	Review of medical physiology. New York: Appleton & Lange; 1985. p. 345-80.	参考
4.3-16	Maeda K, Ohkura S, Tsukamura H. Physiology of reproduction.	海外	Krinke GJ, Bullock GR, Bunton T, editors. The laboratory rat - handbook of experimental animals. London: Academic Press; 2000; 150-9.	参考
4.3-17	Greaves P. Gonadotrophs.	海外	Histopathology of preclinical toxicity studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation. Amsterdam: Elsevier; 1990. p. 682-3.	参考
4.3-18	Foster PMD. Testicular structure and physiology: a toxicologist's view.	海外	Working PK, editor. Toxicology of the male and female reproductive system. New York: Hemisphere publishing Co. (current CRC Press) ; 1989. p. 1-14.	参考

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
4.3-19	Ham AW. Effects of certain hormones on the thymus.	海外	Histology. 6th ed. Philadelphia: JB. Lippincott; 1974. p. 335.	参考
4.3-20	Luster MI, Pfeifer RW, Tucker AN. Influence of sex hormones on immunoregulation with specific reference to natural and environmental estrogens.	海外	Thomas JA, Korach KS, MacLachlan JA, editors. Endocrine Toxicology. New York: Raven Press; 1985. P. 67-83.	参考
4.3-21	von Eickstedt KW. Sex hormones and related compound including hormonal contraceptives.	海外	Dukes MNG, Beeley L, editors, Side Effects of Drugs Annual 14. Amsterdam: Elsevier Science Publisheres; 1990. p. 343-64.	参考
4.3-22	Ross MH, Reith EJ, Romrell LJ. Males reproductive system.	海外	Histology, a text and atlas. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989. p. 603-47.	参考
4.3-23	Sairam MR, Kato K, Mukhopadhyay AK, et al. Preparation and properties of human chorionic gonadotropin antagonist for biological studies: antifertility effects in the female rat.	海外	Acta Endocrinol. 1986 Aug;112(4):586-94.	参考
4.3-24	Chung K, Allen R. The use of serial human chorionic gonadotropin levels to establish a viable or nonviable pregnancy.	海外	Semin Reprod Med. 2008; 26(5):383-90.	参考
4.3-25	Stenman U, Tiitinen A, Alfthan H, et al. The classification, functions and clinical use of different isoforms of hCG.	海外	Hum Reprod Update. 2006; 12(6):769-84.	参考
4.3-26	Rogers JM, Kavlock RJ. Developmental toxicology.	海外	Korach KS, editor. Reproductive and developmental toxicology. New York: Marcel Dekker; 1998;	参考

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
			47-71.	
2.6.1 に引用した参考文献				
4.3-27	Birken S, Krichevsky A, O'Connor J, et al. Chemistry and immunochemistry of hCG, its subunits and its fragments.	海外	Chin WW, Boime I, editors. Glycoprotein hormones. Norwell: Serono Symposia; 1990; 45-61.	参考
4.3-15	Ganong WF. The gonads: development & function of the reproductive system.	海外	Review of medical physiology. New York: Appleton & Lange; 1985. p. 345-80.	参考
4.3-28	Costanzo LS. Reproductive physiology.	海外	Physiology. Philadelphia: WB Saunders; 1998;(10) 394-411.	参考
4.3-29	Pierce JG, Parsons TF. Glycoprotein hormones: structure and function.	海外	Annu Rev Biochem. 1981; (50): 465-95.	参考
4.3-30	Sairam MR. Les hormones gonadotropes de l'hypophyse humaine (FSH, LH et prolactine): structure et mecanisme d'action.	海外	MauvaisJarvis P, Sitruk-Ware R, editors. Medecine de la reproduction (gynecologie endocrinienne). Paris: Flammarion Medecine/Sciences;	参考
4.3-31	Bahl OP. Chemistry of human chorionic gonadotropin.	海外	Li CH, editor. Hormonal proteins and peptides. New York: Academic Press; 1973; 171-99.	参考
4.3-32	Keutmann HT, Dawson B, Bishop WH, et al. Structure of human luteinizing hormone alpha subunit.	海外	Endocr Res Commun. 1978; 5(1): 57-70.	参考

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
2.6.6 で引用した文献				
4.3-10	Kuret JA, Murad F. Adenohypophyseal hormones and related substances.	海外	Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al., editors. The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon Press; 1990. p. 1334-60.	参考
4.3-11	Wilson JD. Androgens.	海外	Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al., editors. The pharmacological basis of therapuetics. 8th ed. New York: Pergamon Press; 1990. p. 1413-30.	参考
4.3-33	Martindale W. Chorionic Gonadotrophin.	海外	Raynolds JEF, editor. Martindale: The Extra Pharmacopia. 31st ed. London: Pharmaceutical Press; 1996. p. 1276-7.	参考
4.3-14	Sharpe RM, Bartlett JMS, Kerr JB. Interaction between the seminiferous tubules and Leydig cells in the testis.	海外	Piva F, editor. Cell to cell interaction in endocrinology. Serono Symposia Publications. New York: Raven Press; 1988; 119-28.	参考
4.3-15	Ganong WF. The gonads: development & function of the reproductive system.	海外	Review of medical physiology. New York: Appleton & Lange; 1985. p. 345-80.	参考
4.3-18	Foster PMD. Testicular structure and physiology: a toxicologist's	海外	Working PK, editor.	参考

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
	view.		Toxicology of the male and female reproductive system. New York: Hemisphere publishing Co. (current CRC Press) ; 1989. p. 1-14.	
4.3-17	Greaves P. Gonadotrophs.	海外	Histopathology of preclinical toxicity studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation. Amsterdam: Elsevier; 1990. p. 682-3.	参考
4.3-19	Ham AW. Effects of certain hormones on the thymus.	海外	Histology. 6th ed. Philadelphia: JB. Lippincott; 1974. p. 335..	参考
4.3-20	Luster MI, Pfeifer RW, Tucker AN. Influence of sex hormones on immunoregulation with specific reference to natural and environmental estrogens.	海外	Thomas JA, Korach KS, MacLachlan JA, editors. Endocrine Toxicology. New York: Raven Press; 1985. P. 67-83.	参考
4.3-21	von Eickstedt KW. Sex hormones and related compound including hormonal contraceptives.	海外	Dukes MNG, Beeley L, editors, Side Effects of Drugs Annual 14. Amsterdam: Elsevier Science Publisheres; 1990. p. 343-64.	参考
4.3-34	Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ. The urinary system.	海外	Atlas of Experimental Toxicological Pathology. Lancaster:	参考

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
			MTP Press; 1987. p. 77-90.	
4.3-22	Ross MH, Reith EJ, Romrell LJ. Males reproductive system.	海外	Histology, a text and atlas. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989. p. 603-47.	参考
4.3-23	Sairam MR, Kato K, Mukhopadhyay AK, et al. Preparation and properties of human chorionic gonadotropin antagonist for biological studies: antifertility effects in the female rat.	海外	Acta Endocrinol. 1986 Aug;112(4):586-94.	参考

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
5.2 全臨床試験一覧表				
	全臨床試験一覧表			
5.3 臨床試験報告書				
5.3.1 生物薬剤学試験報告書				
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書				
5.3.1.2.1	23286: An Open-label, Randomised, 2-way crossover Study in Healthy Male and Female Volunteers to Assess the Relative Bioavailability and the Tolerability of 250 μg r-hCG Given as a Freeze-dried Formulation and as a Liquid Formulation	海外	社内報告書	評価
5.3.1.2.2	GF 7014: A Phase I Study to Assess The Bioequivalence of a Liquid and a Freeze Dried Formulation of Recombinant-Human Chorionic Gonadotrophin after a Single SC Administration of 250 μg, and to Compare their Pharmacokinetics with those of Urinary Human Chorionic Gonadotrophin (PROFASI®) Following a Single 5000 IU SC Injection	海外	社内報告書	評価
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書				
5.3.1.4.1	DMPK 81-10: Validation Report of a Time-resolved Fluorometric Assay (DELFIA) for the Determination of Choriongonadotropin in Human Serum	海外	社内報告書	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書				
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書				
5.3.3.1 健康被験者におけるPK 及び初期忍容性試験報告書				

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
5.3.3.1.1	GF 7012: A Phase I Study to Assess the Pharmacokinetics of Recombinant-Human Chorionic Gonadotrophin after Single IV Administration Increasing Doses, Compared to a Single IV Injection of Urinary Human Chorionic Gonadotrophin (PROFASI®) in 12 Healthy Volunteers	海外	社内報告書	評価
5.3.3.1.2	GF 7013: A Phase I Study to Assess the Pharmacokinetics, the Pharmacodynamics and the Bioavailability of Recombinant human Chorionic Gonadotrophin (r-hCG) after Single IV, IM, SC and Repeated SC Administration of 2500 IU in 12 Healthy Volunteers	海外	社内報告書	評価
5.3.3.1.3	EMR 701173_003: Comparative, Single-dose Phase I PK Study of Choriogonadotropin alfa at a Subcutaneous Dose of 250 μg in Pituitary Down-regulated Premenopausal Japanese and Caucasian Females, and of Choriogonadotropin alfa at a Subcutaneous Dose of 250 μg to Urinary hCG (u-hCG) at an Intramuscular Dose of 5,000 IU in Pituitary Down-regulated Premenopausal Japanese Female Subjects	海外	社内報告書	評価
5.3.3.2 患者におけるPK 及び初期忍容性試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK 試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK 試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3.5 ポピュレーションPK 試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書				
5.3.4.1 健康被験者におけるPD 試験及びPK/PD 試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.4.2 患者におけるPD 試験及びPK/PD 試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書				

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
5.3.5.1.1	EMR701173_002: Open-Label, Parallel-Group, Randomized, Multicenter Phase III Trial to Compare the Efficacy and Safety of a 250 μg SC Dose of MSJ-0011 to a 5,000 IU IM Dose of Urinary Human Chorionic Gonadotropin in Inducing Ovulation in Japanese Women Diagnosed With Anovulation or Oligo-Ovulation Secondary to Hypothalamic-Pituitary Dysfunction or Polycystic Ovarian Syndrome, and who are Undergoing Ovulation Induction With Follitropin Alfa	国内	社内報告書	評価
5.3.5.1.2	GF 8209: A Phase III, Double-blind, Double-dummy, Randomised, Multicentre Study to Compare the Safety and Efficacy of Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin (Ovidrel®) with that of Urinary Human Chorionic Gonadotrophin (Profasi®) in Inducing Ovulation in Anovulatory Infertile Women Undergoing Stimulation of Follicular Development with Recombinant Human Follicle Stimulating Hormone (Gonal-F®)	海外	社内報告書	評価
5.3.5.1.3	GF 7648: A Phase III, Double-blind, Double-dummy, Randomised, Multicentre Study to Compare the Safety and Efficacy of Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin (Ovidrel®) with that of Urinary Human Chorionic Gonadotrophin (Profasi®) for Inducing Final Follicular Maturation and Early Luteinisation in Women Undergoing Superovulation with Recombinant Human Follicle Stimulating Hormone (Gonal-F®) prior to IVF/ET	海外	社内報告書	評価
5.3.5.1.4	GF 7927: A Phase III, Open, Comparative, Randomized, Multicenter Study to Compare the Safety and Efficacy of Recombinant Human Chorionic Gonadotropin (r-hCG), Administered Subcutaneously, with that of Urinary Human Chorionic Gonadotropin (Profasi®), Administered Intramuscularly, for Inducing Final Follicular Maturation and Early Luteinization-in Women Undergoing Superovulation with Highly-purified Human Follicle Stimulating Hormone (Fertinex™ (Metrodin XP™)) prior to IVF/ET.	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
5.3.5.1.5	GF 9073: A Phase Ill, Double-blind, Double-dummy, Randomised Study to Assess the Safety and Efficacy of Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin (Ovidrel®) with that of Urinary Human Chorionic Gonadotrophin (Profasi®) for Inducing Final Follicular Maturation and Early Luteinisation in Women Undergoing Superovulation with Recombinant Human Follicle Stimulating Hormone (Gonal-F®) prior to IVF/ET and ICSl/ET	海外	社内報告書	参考
5.3.5.2 非対照試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書				
	Integrated Safety Summary - Statistical Analysis Plan	海外	社内報告書	評価
	Integrated Safety Summary - Tables	海外	社内報告書	評価
	Integrated Safety Summary - Listings	海外	社内報告書	評価
	Integrated Safety Summary - Figures	海外	社内報告書	評価
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書				
	PSUR Choriogonadotropin alfa (Ovitrelle), [redacted] to [redacted] - Publish	海外	社内報告書	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録				
	患者データ一覧表及び症例記録	国内	社内報告書	評価
5.4 参考文献				
2.5 で引用した参考文献				
5.4-1	Braunstein GD. Human Chorionic Gonadotropin. Williams Textbook of Endocrinology.	海外	Saunders Elsevier Publishing. Edn 11, 2008; Ch. 20:741-54.	参考
5.4-2	Bahl OP. Chemistry of human chorionic gonadotropin. Hormonal Proteins and Peptides.	海外	New York Academic Press. 1973; 171-99.	参考
5.4-3	Keutmann HT, Dawson B, Bishop WH, et al, Structure of human luteinizing hormone alpha subunit.	海外	Endocrinol Res Commun. 1978; 5: 57-70.	参考

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
5.4-4	卵胞発育・卵の成熟・排卵・受精・着床.	国内	日本生殖医学会編, 生殖医療の必修知識. 東京:杏林社, 2014; p.28-34	参考
5.4-5	不妊症の定義とその頻度.	国内	日本生殖医学会編, 生殖医療の必修知識. 東京:杏林社, 2014; p.51-4	参考
5.4-6	Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. The international committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the world health organization (WHO) revised glossary on ART terminology, 2009.	海外	Human Reproduction. 2009; 24(11):2683-7.	参考
5.4-7	ゴナドトロピン療法.	国内	日本生殖医学会編, 生殖医療の必修知識. 東京:杏林社, 2014; p. 163-7	参考
5.4-8	調節卵巣刺激法.	国内	日本生殖医学会編, 生殖医療の必修知識. 東京:杏林社, 2014; p. 273-7	参考
5.4-9	Development Safety Update Report on Choriogonadtoropin alfa (Ovitrelle)	海外	社内報告書	参考
5.4-10	Reproductive/Endocrine Working Group. Report of the Specialty Working Group, 2006.	海外	Acta Obstet Gynecol Japon 2007; 59(6):1142-7.	参考
5.4-11	World Health Organization (WHO). Report of a WHO Scientific Group. Agents stimulating gonadal function in the human.	海外	World Health Organization 1973; 514:1-30.	参考
5.4-12	苛原稔.「ゴナドトロピン療法」	国内	日本生殖医学会編. 生殖医療ガイドブック. 金原出版, 2010; 187-9.	参考

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
5.4-13	水沼英樹.「多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)」	国内	日本生殖医学会編. 生殖医療ガイドブック. 金原出版, 2010; 63-5.	参考
5.4-14	Mishell DR, Nakamura RM, Crosignani PG, et al. Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle.	海外	Am J Obstet Gynecol 1971; 111(1):60-5	参考
5.4-15	Kletzky OA, Nakamura RM, Thornycroft IH, et al. Log normal distribution of gonadotropins and ovarian steroid values in the normal menstrual cycle.	海外	Am J Obstet Gynecol 1975; 121(5):688-94	参考
5.4-16	Irahara M, Matsuzaki T, Fujii S, et al. Clinical evaluation of the use of the ARCHITECTR system in the measurement of serum pituitary and sex hormone levels.	国内	J Obstet Treatment 2008; 96(1):106-14	参考
5.4-17	Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N et al. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles.	海外	Hum Reprod 26(7):1768-74, 2011	参考
5.4-18	Taketani Y, Kelly E, Yoshimura Y, et al. Recombinant follicle-stimulating hormone (follitropin alfa) for ovulation induction in Japanese patients with anti-estrogen-ineffective oligo- or anovulatory infertility: results of a phase II dose-response study.	海外	Reprod Med Biol 2010; 9: 91-7	参考
5.4-19	Taketani Y Kelly E, Yoshimura Y, et al. Recombinant follicle-stimulating hormone (follitropin alfa) versus purified urinary folliclestimulating hormone in a low-dose step-up regimen to induce ovulation in Japanese women with anti-estrogen-ineffective oligo- or anovulatory infertility: results of a single-blind Phase III study.	海外	Reprod Med Biol 2010; 9: 99-106	参考
5.4-20	Garcia CR, Freeman EW, Rickels K, et al. Behavioral and emotional factors and treatment responses in a study of anovulatory infertile women.	海外	Fertil Steril 1985; 44(4): 478-83.	参考
5.4-21	Yilmaz B, Kelekci S, Savan K et al. Addition of human chorionic gonadotropin to clomiphene citrate ovulation induction therapy does not improve pregnancy outcomes and luteal function.	海外	Fertil Steril 2006; 85 (3) 783-6	参考
5.4-22	George K, George S, Chandy A et al. hCG administration offers no outcome benefit over spontaneous ovulation in anovulatory	海外	Fertil Steril 2007; 87 (4) 985-7	参考

添付資料番号	著者・表題	報種類	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
	women treated with clomiphene citrate.			
5.4-23	van Wely M, Bayram N, van der Veen F. Recombinant FSH in alternative doses or versus urinary gonadotrophins for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome: a systematic review based on a Cochrane review.	海外	Hum Reprod 18 (6) 1143-9, 2003	参考
5.4-24	Hugues JN, Cedrin-Durnerin I, Howles CM et al. The use of a decremental dose regimen in patients treated with a chronic low-dose step-up protocol for WHO Group II anovulation: a prospective randomized multicentre study.	海外	Hum Reprod 21 (11) 2817-22, 2006	参考
5.4-25	Platteau P, Andersen AN, Balen A et al. Similar ovulation rates, but different follicular development with highly purified menotrophin compared with recombinant FSH in WHO Group II anovulatory infertility: a randomized controlled study.	海外	Hum Reprod 21 (7) 1798-804, 2006	参考
5.4-26	Balen A, Platteau P, Andersen AN et al. Highly purified FSH is as efficacious as recombinant FSH for ovulation induction in women with WHO Group II anovulatory infertility: a randomized controlled non-inferiority trial.	海外	Hum Reprod 22 (7) 1816-23, 2007	参考
5.4-27	Gonal-f (folitropin alfa for injection) Label approved on 03/25/2004 for NDA#020378 (米国FDA) p7	海外	社内報告書	参考
5.4-28	Loumaye E, Barlow D, Barri P, Beltrami V, Bergh T, Demoulin A, et al. Clinical experience with recombinant human follicle stimulating hormone (Gonal-F): a collaborative study in IVF.	海外	Hum Reprod 1992:7(suppl 2):208 -9	参考
5.4-29	Chang P, Kenley S, Burns T et al. Recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) in assisted reproductive technology: results of avclinical trial comparing two doses of rhCG (Ovidrel^{R}) to urinary hCG (Profasi^{R}) for induction of final follicular maturation in in vitro fertilization–embryo transfer.	海外	Fertil Steril 2001; 76 (1) 67-74	参考
5.4-30	Youssef M, Abou-Setta AM, Lam WS. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles (Review).	海外	The Cochrane Library 2016, Issue 4, Art. No. CD003719	参考
5.4-31	Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Use of exogenous gonadotropins in anovulatory women: a technical bulletin.	海外	Fertil Steril 2008; 90(Suppl 3):S7-12.	参考