2.5 臨床に関する概括評価

目次

1　製品開発の根拠 6
1.1　薬理学的分類 6
1.2　目標適応症 6
1.2.1　ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤の必要性 6
1.2.1.1　排卵誘発における使用法 7
1.2.1.2　生殖補助医療における使用法 7
1.2.2　遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤の利点 9
1.3　臨床開発計画 9
1.3.1　海外での臨床開発計画 9
1.3.2　日本での臨床開発計画 10
1.4　臨床データパッケージ 11
2　生物薬剤学に関する概括評価 15
2.1　製剤・生物薬剤学試験 15
2.2　個々の試験結果の要約 15
2.3　結論 17
3　臨床薬理に関する概括評価 18
3.1　臨床薬理試験の背景 18
3.2　MSJ-0011 の薬物動態 20
3.3　薬物動態に対する民族的要因の影響の評価 20
3.4　用量設定の根拠 21
3.5　免疫原性 21
4　有効性の概括評価 22
4.1　試験デザイン 22
4.1.1　試験デザイン 22
4.1.2　対象集団 23
4.1.3　主要評価項目 23
4.1.4　OI 試験で用いた非劣性限界 24
4.1.5　ART 試験で用いた同等性の許容域 25
4.2　hCG の用量および投与レジメン 25
4.2.1　MSJ-0011 の用量選択 25
4.2.2　対照薬：u-hCG の用量および投与経路 25
4.2.3　卵巣刺激法および hCG 投与基準 26
4.2.3.1　卵巣刺激法 26
4.2.3.2　hCG 投与基準 27
4.2.4　人口統計学的データおよび基準値の特性 28
4.2.5　有効性の結果 30
4.2.5.1　OI 試験の要約 30
4.2.5.2　ART 試験の要約 32

4.2.5.3　有効性の結論 33
5　安全性の概括評価 35
5.1　安全性解析対象集団 35
5.2　安全性評価項目 36
5.3　安全性の結果の要約 36
5.3.1　有害事象の発現率および重症度 36
5.3.1.1　概要 36
5.3.1.2　有害事象の解析 38
5.3.2　死亡、SAE、およびその他の重要な AE 41
5.3.2.1　OI 試験 41
5.3.2.2　ART 試験 42
5.3.3　軽度、中等度および重度の OHSS の発現率 42
5.3.3.1　OI 試験 42
5.3.3.2　ART 試験 43
5.3.4　OI および ART 試験の双方で重要なその他の結果 43
5.3.4.1　抗体出現の可能性 43
5.3.4.2　血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査における臨床的に重要な変化；身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 43
5.3.4.3　多胎妊娠 43
5.3.5　特別な患者集団および特殊な状況下での安全性 44
5.3.5.1　内因性および外因性要因 44
5.3.5.2　薬物相互作用 44
5.3.5.3　妊婦および授乳婦への投与 44
5.3.5.4　過量投与 44
5.3.5.5　薬物乱用 44
5.3.5.6　離脱症状および反跳現象 45
5.3.5.7　自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 45
5.4　市販後使用成績 45
5.5　安全性の結論 46
6　ベネフィットとリスクに関する結論 47
6.1　MSJ-0011 のベネフィット 47
6.2　MSJ-0011 のリスク 47
6.3　ベネフィットとリスクのまとめ 48
7　参考文献 49

表目次

表 2.5.1- 1　臨床データパッケージに含めた臨床試験の要約 12

表 2.5.2- 1　各試験で使用した MSJ-0011 製剤 15
表 2.5.2- 2　ヒトでの生物学的同等性試験 16
表 2.5.2- 3　7014 試験：凍結乾燥製剤と液剤ならびに u-hCG（Profasi）の C_{max} および AUC の比較 16

表 2.5.2- 4 23286 試験：ANOVA から算出した製剤比（test/reference）および 90%信頼区間の要約 17

表 2.5.3- 1 MSJ-0011 の薬物動態データを得た臨床試験 19

表 2.5.4- 1 第 III 相試験で用いた MSJ-0011 および対照薬の用量および投与経路 26
表 2.5.4- 2 OI 試験で用いた排卵誘発法 27
表 2.5.4- 3 OI 試験で用いた hCG 投与基準 28
表 2.5.4- 4 ART 試験で用いた hCG 投与基準 28
表 2.5.4- 5 OI 試験の人口統計学的特性（FAS） 29
表 2.5.4- 6 ART 試験の人口統計学的特性（FAS） 30
表 2.5.4- 7 OI 試験の有効性結果の比較（FAS） 31
表 2.5.4- 8 ART 試験の有効性結果の比較（FAS） 33

表 2.5.5- 1 OI 試験および ART 試験に対する安全性解析対象集団 35
表 2.5.5- 2 OI 試験での TEAE 発現率の概要：安全性解析対象集団 37
表 2.5.5- 3 ART 試験での TEAE 発現率の概要：安全性解析対象集団 37
表 2.5.5- 4 OI 試験で比較的よく見られる ADR の要約表：安全性解析対象集団 39
表 2.5.5- 5 ART 試験で比較的よく見られる ADR の要約表：安全性解析対象集団 41

図目次

図 2.5- 1 調節卵巣刺激法（GnRH antagonist 法 および CC-Gn 法） 7
図 2.5- 2 調節卵巣刺激法（GnRH agonist 法） 8
図 2.5- 3 臨床データパッケージ 11

略語一覧

ADR	Adverse Drug Reaction	副作用
AE	Adverse Event	有害事象
ANOVA	Analysis of Variance	分散分析
ART	Assisted Reproductive Technology	生殖補助医療
AUC	Area under the Concentration vs Time Curve	血中濃度時間曲線下面積
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BMI	Body Mass Index	体格指数
CC-Gn	Clomiphene Citrate-Gonadotropin	クエン酸クロミフェン-ゴナドトロピン
CI	Confidence Interval	信頼区間
C_{max}	Maximum Drug Concentration	最高薬物濃度
COS	Controlled Ovarian Stimulation	調節卵巣刺激
CTR	Clinical Trial Report	治験総括報告書
CV	Coefficient of Variation	変動係数
hCG	human Chorionic Gonadotrophin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
FSH	Follicle stimulating hormone	ヒト卵胞刺激ホルモン
GnRH	Gonadotropin releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
hCG	human Chorionic Gonadotrophin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
ICSI	Intracytoplasmic Sperm Injection	卵細胞質内精子注入法
IM	Intra-Muscular	筋肉内
IMP	Investigational Medicinal Product	治験薬
IU	International Unit	国際単位
IVF	In-Vitro Fertilization	体外受精
LH	Luteinizing Hormone	ヒト黄体化ホルモン
OHSS	Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome	卵巣過剰刺激症候群
OI	Ovulation Induction	排卵誘発
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
r-hCG	Recombinant human Chorionic Gonadotropin	遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画

SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SADR	Serious Adverse Drug Reaction	重篤な副作用
SC	Sub-Cutaneous	皮下
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event	治療下で発現した有害事象
t_{max}	Time to Maximum Serum Concentration	最高血清中濃度到達時間
TSH	Thyroid Stimulating Hormone	甲状腺刺激ホルモン
u-hCG	Urinary human Chorionic Gonadotrophin	尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン

1　製品開発の根拠

1.1　薬理学的分類

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）］は、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。hCGは糖蛋白ホルモンであり、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[1,2,3]。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。

排卵及び黄体形成は、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。LHは、卵巣（莢膜及び顆粒膜細胞）のLH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、卵巣の莢膜細胞では分化促進作用を示し、成熟卵胞では排卵と黄体化を促進する作用をもつ。hCGはLH受容体（またはLH/hCG受容体）を介したLH様作用を有し、それにより排卵及び黄体化の誘発や、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用いられている。

MSJ-0011は、r-hCGを250 μg含む液剤で、単回投与用のプレフィルドシリンジ製剤として供給される。

1.2　目標適応症

1.2.1　ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤の必要性

MSJ-0011の申請効能は「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」である。

妊娠成立までの一連の過程である、卵胞発育、卵の成熟、排卵、受精、着床において、卵胞が発育し、血中E2濃度が200～300 pg/mL以上の状態が2~3日持続するとポジティブフィードバックが起こり、LHサージが誘起される。LHサージにより、卵が放出される。卵胞は、排卵後、顆粒膜細胞や莢膜細胞が内腔に向かって増殖分化し黄体を形成する。この黄体が黄体ホルモンを放出し、子宮内膜を胚の着床に適した分泌期に移行させる。受精卵は分割し、胚盤胞時に子宮内膜上皮へ接着・侵入し絨毛構造を形成する[4]。これを着床とし、これにより妊娠が成立する。

不妊症について、日本産婦人科学会では、生殖年齢の男女が妊娠を希望し、ある一定期間避妊することなく性交渉を行っているのにもかかわらず、妊娠の成立をみない場合を不妊といい、妊娠を希望し医学的治療を必要とする場合を不妊症と定義している[5]。不妊治療において、hCGは、卵胞発育の後の成熟および排卵を惹起するためや、至適着床環境を構築するための黄体補充の方法として黄体を刺激するためなどで使用されている。以下に申請効能「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」としての使用法を説明する。

1.2.1.1　排卵誘発における使用法

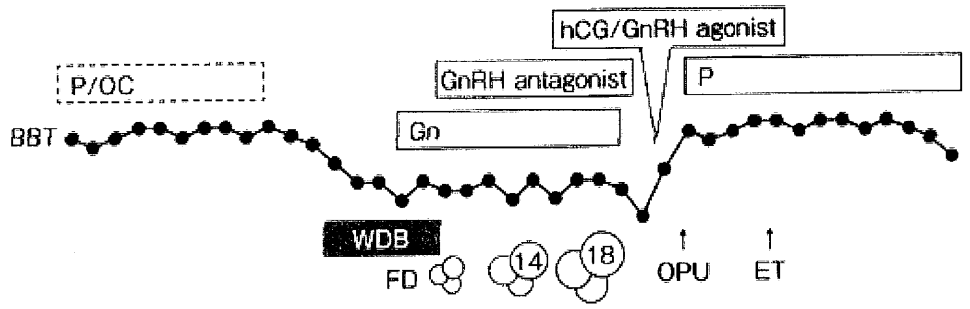
一般不妊治療として、血中ゴナドトロピン値が低値を示す第2度無月経（WHO I 群）の症例、および血中ゴナドトロピン値が正常または軽度低下を示す第1度無月経、希発月経あるいは無排卵周期症（WHO II 群）の女性に排卵誘発法として、ゴナドトロピン製剤等による卵胞発育の後に、hCG製剤を投与し、排卵を惹起する[7]。

1.2.1.2　生殖補助医療における使用法

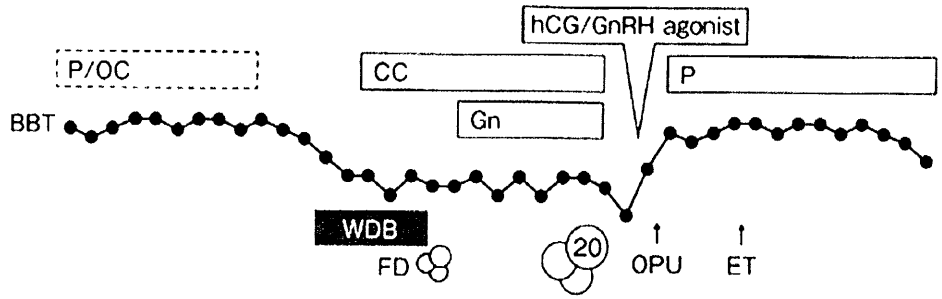
ART とは妊娠成立を目的として行う処置のうち、ヒトの卵子と精子の両方、または胚への体外での操作を伴うすべての治療や手技のことである。[6]

もっともよく実施される ART 手技は、体外受精（in vitro fertilization ; IVF）および卵細胞質内精子注入法（intracytoplasmic sperm injection ; ICSI）である。IVF では通常、卵巣から採取した卵子に体外で（「in vitro」で）精子を授精させる。IVF の手技の1つである ICSI では、単一の精子を単一の卵子に直接注入する。ART では、複数の卵胞を成熟させ採卵するために、ゴナドトロピン放出ホルモン（gonadotropin releasing hormone ; GnRH）antagonist 法、クロミフェン－ゴナドトロピン（clomiphene citrate-gonadotropin ; CC-Gn）法、および GnRH agonist 法などの調節卵巣刺激法（controlled ovarian stimulation ; COS）がある。以下、図 2.5- 1、図 2.5- 2 に示す。

図 2.5- 1　　調節卵巣刺激法（GnRH antagonist 法 および CC-Gn 法）



BBT=basal body temperature, P=progestin, OC=oral contraceptive, Gn=gonadotropin, WDB=withdrawal bleeding, FD=follicular diameter (mm), OPU=oocyte pickup, ET=embryo transfer



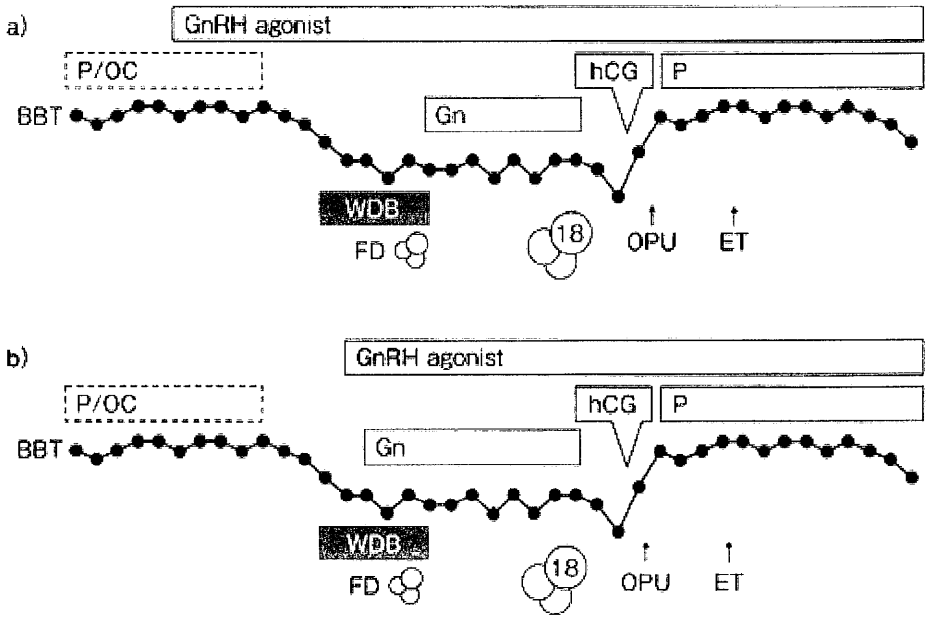
CC-ゴナドトロピン法

BBT=basal body temperature, P=progestin, OC=oral contraceptive, CC=clomiphene citrate, WDB=withdrawal bleeding. FD=follicular diameter (mm), OPU=oocyte pickup, ET=embryo transfer

参考文献 8 より引用

GnRH antagonist 法および CC-Gn 法では、ゴナドトロピン製剤もしくはクロミフェン等により複数の卵胞を発育させ、十分な卵胞発育が得られたら、hCG 製剤もしくは hCG 製剤の代用として GnRH agonist（点鼻薬 600 μg）のフレアアップを利用した内因性 LH サージにより卵胞を成熟させる。[8]

図 2.5- 2　　調節卵巣刺激法（GnRH agonist 法）



GnRH agonist 法

a) ロング・プロトコール、b) ショート・プロトコール

BBT=basal body temperature. P=progestin. OC=oral contraceptive. Gn=gonadotropin. WDB=withdrawal bleeding. FD=follicular diameter (mm), OPU=oocyte pickup. ET=embryo transfer.

参考文献 8 より引用

GnRH agonist 法のロング・プロトール、ショート・プロトコールでは、治療法開始時に、GnRH agonist で下垂体の GnRH 受容体を持続的に刺激し、その数を減少（ダウンレギュレーション）させ、外因性 Gn により卵胞発育をコントールするため、最終卵胞成熟のために、内因性 LH サージを起こす GnRH agonist は使用出来ず、この場合は LH 様の生物活性を有する hCG 製剤投与が必須である。

排卵誘発法と、ART における COS 法では適応患者や hMG/FSH 製剤等の用法・用量に違いがあるが、hCG 製剤については、排卵誘発法および ART においてその用法用量に違いはなく、最終的に卵を成熟させて排卵を促し、また卵胞の黄体化の目的として不可欠である。

1.2.2　遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤の利点

遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモンである MSJ-0011 は、2000 年に米国にて承認され、2001 年には EU で、2014 年 11 月時点では 101 カ国で承認され、OI（排卵誘発）及び ART（生殖補助医療）の適応症にて 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。

1) 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。
u-hCG の原材料である妊婦尿は、現在海外から供給されており市場への安定的な供給に対する懸念が予想される。
2) ロット間での力価のばらつきが抽出精製物質と比較して少ない。
本剤は完全に管理された製造工程を用いることにより、化合物の起源と品質をコントロールすることができる。

従来は尿由来製剤のみであった FSH については、既に本邦においても遺伝子組換え製剤が市販されており同様に hCG 製剤についても上記の有用性を踏まえ遺伝子組換え製剤を開発し、供給する意義は高いものと考え、MSJ-0011 が本邦初の r-hCG 製剤として国内の不妊治療に寄与するものと考える。

1.3　臨床開発計画

1.3.1　海外での臨床開発計画

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 5000IU）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、プレフィルド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。

第 III 相 8209 試験は、卵胞発育刺激療法中の無排卵性不妊症女性を対象とした二重盲検、ダブルダミー、無作為化、多施設共同試験で、u-hCG 製剤 5000IU を対照薬とし、主要評価項目は排卵率とし、黄体期中期の血清 P_4 値もしくは臨床的妊娠の達成より評価した。7648 試験および 7927 試験は、調節卵巣刺激療法を受ける女性を対象とした第 III 相試験で、主要評価項目は、被験者 1 名あたりの採卵数であった。7648 試験は、卵胞の最終成熟及び黄体化の誘発の有効性及び安全性を、u-hCG 製剤 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、7927 試験は、r-hCG 製剤（MSJ-0011）250 μg、500 μg 皮下投与による卵胞の最終成熟及び黄体化の誘発の有効性および安全性を、u-hCG 製剤 10000USP 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った。

1.3.2　日本での臨床開発計画

メルクセローノ社は、外国での開発戦略およびその結果を検討した結果、本剤が国内の不妊治療を行う日本人女性の排卵誘発及び黄体化、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、20[redacted]年に外国試験を利用した日本における臨床開発を開始した。MSJ-0011 の日本での開発にあたり、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と、20[redacted]年に医薬品[redacted]相談（1.13.2.1 項参照）、また 20[redacted]年に医薬品[redacted]相談を実施した（1.13.2.2 項参照）。同相談での機構の助言を考慮して、第 III 相国内臨床試験デザインを適切に変更した[redacted]見解を得た。

本相談時に得た機構の助言に基づいて国内第 III 相試験（EMR701173_002 試験）を計画し、2012 年より同試験を実施した。

1.4　臨床データパッケージ

MSJ-0011 の臨床データパッケージは、図 2.5- 3 および表 2.5.1- 1 に要約した 10 の試験から構成される。海外で実施した第 I 相試験（7012 試験、7013 試験、7014 試験、23286 試験および EMR701173_003 試験）と、海外で実施した第 III 相試験（8209 試験、7648 試験および 7927 試験）および、日本で実施した第 III 相試験（EMR701173_002 試験）の 9 試験を評価資料として、またその他 1 試験 9073 試験は参考資料として提出する。

図 2.5- 3　　臨床データパッケージ

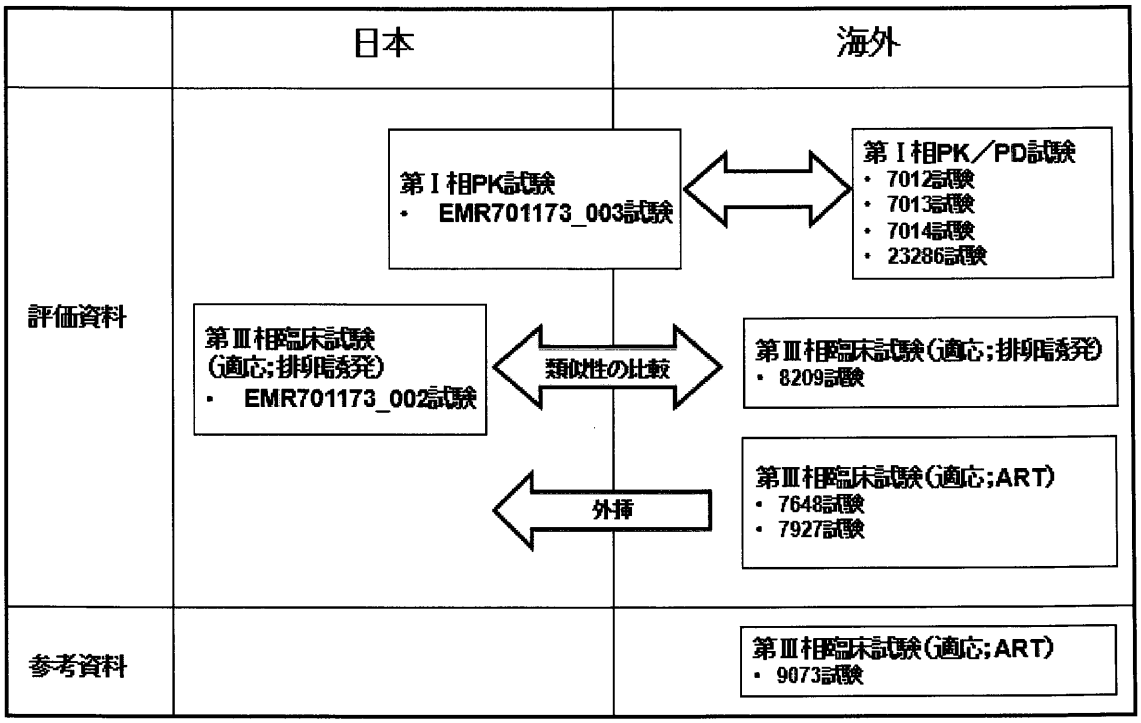


表 2.5.1-1　　臨床データパッケージに含めた臨床試験の要約

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	第 I 相 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	第 I 相 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	第 I 相 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	MSJ-0011:2500 IU 単回静脈内急速投与、単回筋肉	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	12 名（経口避妊薬服用中の女性 6 名、下垂体ダウンレギュ	3 回、2 週間ごとの単回投与。最後の単回投与後に 5 回反復投	健康被験者

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
			sex）試験	内投与、単回皮下投与、反復皮下投与	び薬力学を評価する。	レーション下の男性 6 名）	与。	
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 評価資料	15／日本	2012 年 9 月 ～ 2014 年 12 月	第 III 相 非盲検、並行群間比較、無作為化、多施設共同試験	MSJ-0011： 250 µg 単回投与 皮下投与 hCG：5,000 IU（JP） 筋肉内投与	MSJ-0011 250 µg 単回皮下投与による排卵率が、尿由来 u-hCG による排卵率に対して非劣性であることを立証する。	登録数：125 名 投与数：81 名（MSJ-0011：54 名、u-hCG：27 名）	単回投与	脚注 a に示す患者
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	第 III 相 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

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
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	第 III 相 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	第 III 相 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	第 III 相 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－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 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 製剤・生物薬剤学試験

MSJ-0011 の本臨床試験プログラムでは 3 種類の MSJ-0011 製剤、すなわち 1）臨床試験用液剤、2）凍結乾燥製剤、3）本承認申請における申請製剤であるプレフィルドシリンジ製剤（液剤）を用いた。これら製剤間の生物学的同等性（BE）を示すため 2 つの生物学的同等性試験を実施した。各試験で用いた MSJ-0011 製剤を表 2.5.2- 1 に示す。

7014 試験は、MSJ-0011 250 μg（5000 IU に相当）を単回皮下投与した時の、臨床試験用液剤と凍結乾燥製剤の生物学的同等性（海外第 I 相試験使用製剤と海外第 III 相試験使用製剤の比較）を検証することを目的として実施した。さらに、これらの製剤の薬物動態と尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（Urinary human Chorionic Gonadotropin; u-hCG）5000 IU を単回皮下投与した時の薬物動態を比較した。

また 23286 試験は、申請製剤であるプレフィルドシリンジ製剤と凍結乾燥製剤の生物学的同等性（国内第 III 相試験使用製剤と海外第 III 相試験使用製剤の比較）を検証するために実施した。

表 2.5.2- 1 各試験で使用した MSJ-0011 製剤

試験	hCG の製剤	試験相
7012 試験	臨床試験用液剤	I
7013 試験	臨床試験用液剤	I
7014 試験	臨床試験用液剤 凍結乾燥製剤	I（BE 試験）
7648 試験	凍結乾燥製剤	III
7927 試験	凍結乾燥製剤	III
8209 試験	凍結乾燥製剤	III
9073 試験	凍結乾燥製剤	III
23286 試験	凍結乾燥製剤 プレフィルドシリンジ製剤	I（BE 試験）
EMR701173_003 試験	プレフィルドシリンジ製剤	I（日本人を含む臨床薬理試験）
EMR701173_002 試験	プレフィルドシリンジ製剤	III（国内第 III 相試験）

2.2 個々の試験結果の要約

3 製剤間の生物学的同等性を検証するために、臨床試験 2 試験（7014 試験および 23286 試験）を実施した。2 試験の概要を表 2.5.2- 2 に示す。

表 2.5.2- 2　　ヒトでの生物学的同等性試験

試験	デザイン	hCG の用量および製剤
7014 試験	r-hCG 液剤と r-hCG 凍結乾燥製剤 250 μg を単回皮下投与した後の生物学的同等性の評価、およびこれら 2 剤の薬物動態と対応する u-hCG 5000 IU を単回皮下投与した後の薬物動態との比較を目的とした第 I 相試験	250 μg r-hCG（臨床試験用液剤） 250 μg r-hCG（凍結乾燥製剤） 5000 IU u-hCG（Profasi）
23286 試験	男女健康被験者に凍結乾燥製剤およびプレフィルドシリンジ製剤として r-hCG250μg を投与した時の相対的バイオアベイラビリティと忍容性の評価を目的とした非盲検、無作為化、2-way クロスオーバー試験	250 μg r-hCG（凍結乾燥製剤） 250 μg r-hCG（プレフィルドシリンジ製剤）

7014 試験

試験デザイン

健康成人 24 名（男性 12 名、女性 12 名）に 3 回にわたり無作為な順序（3-way クロスオーバー）で、3 種類の製剤（すなわち、凍結乾燥製剤（test）または液剤（reference）r-hCG 250 μg、もしくは u-hCG 5000 IU）を単回皮下投与した。各投与の間隔に 3 週間の休薬期間を設けた。

生物学的同等性

分散分析（ANOVA）の結果、3 製剤間に統計的有意差は認められなかった（表 2.5.2- 3）。r-hCG 液剤と r-hCG 凍結乾燥製剤の C_{max} および AUC の比の両側 90%信頼区間は、それぞれ 0.92～1.10 および 0.94～1.05 であった。r-hCG 液剤と u-hCG を比較した場合の両側 90%信頼区間は C_{max} で 0.87～1.04、AUC で 0.93～1.05 であり、r-hCG 凍結乾燥製剤と u-hCG を比較した場合の両側 90%信頼区間は C_{max} で 0.86～1.03、AUC で 0.94～1.05 であった。

ANOVA で算出した AUC および C_{max} の比の両側 90%信頼区間はいずれも事前に規定した 0.8～1.25 の範囲内であり、生物学的同等性が検証された。

表 2.5.2- 3　　7014 試験：凍結乾燥製剤と液剤ならびに u-hCG（Profasi）の C_{max} および AUC の比較

	両側 90%信頼区間（平均）	両側 90%信頼区間（平均）
	C_{max}	AUC
MSJ-0011 液剤 vs. 凍結乾燥製剤	0.92-1.10 (1.01)	0.94-1.05 (0.99)
液剤 vs. u-hCG	0.87-1.04 (0.95)	0.93-1.05 (0.99)
凍結乾燥製剤 vs. u-hCG	0.86-1.03 (0.94)	0.94-1.05 (0.99)

出典：CTD 5.3.1.2.2

23286試験

試験デザイン

健康成人22名（男性11名、女性11名）に無作為な順序で2種類の製剤（すなわちr-hCG 250 μg/mL凍結乾燥製剤（reference）1 mLとプレフィルドシリンジに充填したr-hCG 250 μg/0.5 mL液剤（test）0.5 mL）を単回皮下投与した。他に1名の女性被験者に投与されたが、プレフィルドシリンジ製剤1回投与後に試験を中止した。2種類の製剤の投与間隔に10日間の休薬期間を設けた。

生物学的同等性

ANOVAで算出したAUC、C_{max}の製剤比の両側90%信頼区間は事前に規定した0.8～1.25の範囲内であった（表2.5.2-4）。したがって、r-hCGプレフィルドシリンジ製剤（test）とr-hCG凍結乾燥製剤（reference）は生物学的に同等である、との結論に至った。

表2.5.2-4　23286試験：ANOVAから算出した製剤比（test/reference）および90%信頼区間の要約

N=22	T/R推定比	被験者内CV（%）	両側90%信頼区間
C_{max}	0.9820	27.48	0.8529-1.1305
AUC_{last}	0.9811	15.18	0.9067-1.0615
AUC	0.9814	14.85	0.9085-1.0600

出典：CTD 5.3.1.2.1

2.3　結論

MSJ-0011の本臨床プログラムでは合計3種類のMSJ-0011製剤を用い、これら製剤間の生物学的同等性を示すために2つの生物学的同等性試験を実施した。

7014試験ではMSJ-0011臨床試験用液剤および凍結乾燥製剤の250 μg（5000 IUに相当）を単回皮下投与後の生物学的同等性が示された。23286試験では申請製剤であるプレフィルドシリンジ製剤と凍結乾燥製剤の生物学的同等性が示された。

以上の2つの試験結果から、3種類の製剤間の生物学的同等性が検証された。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 臨床薬理試験の背景

MSJ-0011 は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）であり、健康成人を対象とした 3 つの第 I 相試験を実施することにより、MSJ-0011 の臨床薬理学的評価を実施した。これらの試験を実施した後、日本人被験者と白人被験者の r-hCG の薬物動態を比較するとともに、日本人被験者を対象として r-hCG の皮下投与と尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（Urinary human Chorionic Gonadotropin; u-hCG）の筋肉内投与の薬物動態を比較することを目的とした、第 I 相試験を実施した。

7012 試験では、u-hCG の既承認効能から予想された適応症に基づき、健康成人男女を対象に、MSJ-0011 の薬物の体内動態を明らかにすることを目的として、500 IU から 20000 IU までの用量を用いた静脈内投与試験を実施した。更にこの試験において、u-hCG（Profasi）5000 IU の静脈内投与との比較も行った。

7013 試験は、3 種類の投与経路（静脈内、筋肉内、皮下）から MSJ-0011 を 2500 IU の用量で投与して、それぞれの薬物動態を確認し、筋肉内投与および皮下投与した MSJ-0011 の絶対的生物学的利用率を評価した。

7014 試験は、MSJ-0011 の液剤および凍結乾燥製剤をそれぞれ 250 μg 単回皮下投与し、その薬物動態を比較、更にそれらの薬物動態を u-hCG 5000 IU 単回皮下投与後の薬物動態と比較した。また本試験において、液剤と凍結乾燥製剤との同等性を確認することにより、最初に実施された 2 つの第 I 相試験で用いられた液剤と、海外における第 III 相試験で使用された凍結乾燥製剤との生物学的同等性が示されると考え、本試験を実施した。

EMR701173_003 試験では、日本人および白人の女性被験者を対象として MSJ-0011 皮下投与の薬物動態を比較し、民族間の薬物動態の類似性を評価した。また、日本人女性被験者のみを対象として MSJ-0011 皮下投与と u-hCG 筋肉内投与時の薬物動態を比較した。

これら計 4 つの試験により、白人集団および日本人集団で MSJ-0011 が u-hCG と同様の薬物動態であることが示され、MSJ-0011 250 μg の皮下投与が日本人に対しても最適な用量であると示唆された。

以上のとおり、健康成人を被験者とした 3 つの第 I 相試験で MSJ-0011 の臨床薬理学的評価を行った。これらの初期試験に続いて、白人女性と日本人女性での薬物動態、および日本人女性での r-hCG 皮下投与と u-hCG 筋肉内投与をそれぞれ比較する試験を行った。4 試験の概要を表 2.5.3- 1 に示す。

表 2.5.3- 1 MSJ-0011 の薬物動態データを得た臨床試験

試験	目的／デザイン	被験者	申請資料中の該当番号
第 I 相試験			
7012 試験	MSJ-0011 を 500、5000、20000 IU の用量で単回静脈内投与して薬物動態を評価し、u-hCG（Profasi）を 5000 IU の用量で静脈内投与した後の薬物動態と比較する	健康成人男女各 6 名	5.3.3.1.1
7013 試験	MSJ-0011 2500 IU を静脈内、筋肉内、皮下に単回投与した場合、および皮下に反復投与した場合の薬物動態および薬力学を評価する	男性 6 名および女性 6 名の健康成人	5.3.3.1.2
7014 試験	MSJ-0011 250 μg を単回皮下投与して液剤および凍結乾燥製剤の生物学的同等性を評価し、これらの薬物動態を u-hCG（Profasi）5000 IU を皮下投与した後の薬物動態と比較する	健康成人男女各 12 名	5.3.1.2.2
第 I 相試験（日本人と白人との民族間比較試験）			
EMR701173_003 試験	日本人と白人の健康成人に MSJ-0011 250 μg を皮下投与した後の薬物動態を比較し、日本人健康成人に MSJ-0011 250 μg を皮下投与した薬物動態と u-hCG（Pregnyl）5000 IU を筋肉内投与した薬物動態を比較する単回投与試験	女性健康成人の日本人 24 名および白人 12 名	5.3.3.1.3

3.2 MSJ-0011の薬物動態

- 7012試験および7013試験では、MSJ-0011およびu-hCGの血清における薬物動態は双指数関数急速静注モデル（biexponential IV bolus model）により充分に説明できるものであった。筋肉内または皮下に単回投与した後のPKパラメータは、一次吸収・単一指数関数動態モデル（mono-exponential disposition model）を用いて充分に説明できるものであった。
- 7012試験ではMSJ-0011およびu-hCGの薬物動態を検討し、MSJ-0011 500、5000、20000 IUおよびu-hCG 5000 IUのコホートにおける単回静脈内投与後の全身クリアランスは、それぞれ0.28、0.31、0.33および0.27 L/hであった。MSJ-0011のPKパラメータが500 IUから20000 IUまででほぼ線形であり、静脈内投与後のクリアランスがMSJ-0011とu-hCGとの間で同程度であったと結論される。また、腎クリアランスの全身クリアランスへの寄与は、MSJ-0011の3つの群およびu-hCGの群の間で類似していた。
- 7013試験ではMSJ-0011 2500 IUを筋肉内投与および皮下投与した場合の絶対的生物学的利用率は、それぞれ47%および38%であった。
  筋肉内および皮下での単回投与後の平均CL/Fは、それぞれ0.43 L/hおよび0.52 L/hであった。単回静脈内投与後のCLの平均値は0.2 L/h前後であり、Vssの平均値は約5.3 Lであった。筋肉内、皮下、静脈内への単回投与（2500 IU）後のC_{max}平均値は、それぞれ94 IU/L、79 IU/L、1008 IU/Lであった。MSJ-0011は単回静脈内投与後、約4.4時間の分布相半減期で急速な濃度減少を示す分布相に続いて、約44時間の消失相半減期で消失した。
- EMR701173_003試験では、日本人被験者にMSJ-0011 250 μgを皮下投与した結果、日本人被験者にu-hCG 5000 IUを筋肉内投与した場合と比較して、平均C_{max}は11%低かったが、平均AUC（AUC_{0-t}および$AUC_{0-\infty}$）は19%高かった。
- 結論として、皮下投与後の薬物動態は、MSJ-0011およびu-hCGとも同程度であることが明らかとなった。
- 薬物間相互作用試験は実施しなかった。MSJ-0011は蛋白製剤であり、薬物動態学的薬物間相互作用はないと予想される。

3.3 薬物動態に対する民族的要因の影響の評価

EMR701173_003試験では、MSJ-0011 250 μgの単回皮下投与後の血清中hCGの平均AUCおよび平均C_{max}は、日本人被験者では白人被験者より約20%低かったことが示された。

副次的PKパラメータ：半減期の幾何平均（約35時間）は治療や民族性を問わず同程度であった。日本人および白人では、MSJ-0011のt_{max}は22時間であった。CL/F（幾何平均の範囲は0.5～0.6 L/h）、MRT（幾何平均の範囲は64～66時間）、Vz/F（幾何平均の範囲は26～32 L）の値から、民族間に臨床的に意義のある差異はないことが示唆される。

以上を要約すると、主要なPKパラメータである$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}を比較した結果、本試験からは薬物動態に民族間差がないことを完全には否定できなかった。しかし、日本人における治療用量のMSJ-0011皮下投与とu-hCG筋肉内投与を比較した結果、両者のプロファイルが大きな差を示さないことが明らかとなったため、両薬剤・投与経路の間には臨床的に意義のある差はないと考えられる。

3.4 用量設定の根拠

u-hCG 製剤は日本を含む全世界で長く使用されてきた歴史があり、日本ではおもに 5000 IU の筋肉内投与として用いられる。したがって、7014、EMR701173_003 試験で MSJ-0011 250 μg の皮下投与と u-hCG 5000 IU の筋肉内投与の薬物動態が類似していたことから、MSJ-0011 250 μg 皮下投与は MSJ-0011 の最適な用量・用法と考えられる。

7012 試験では、MSJ-0011 の薬物動態が線形であり、u-hCG の薬物動態と同程度であることが示された。

7014 試験では、MSJ-0011 250 μg の皮下投与の薬物動態が u-hCG 5000 IU 皮下投与の薬物動態と類似していることが明らかにされた。また EMR701173_003 試験では、日本人被験者において MSJ-0011 250 ug 皮下投与の薬物動態が u-hCG 5000 IU の筋肉内投与の薬物動態と大きく変わらないことも示されている。

上記の知見を考察した結果、MSJ-0011 の至適用法・用量は 250 μg の皮下投与であると結論される。また、臨床的には MSJ-0011 250 ug 皮下投与と u-hCG 5000 IU の筋肉内投与は同程度の有効性を示すと推察される。

3.5 免疫原性

7012 試験、7013 試験および 7014 試験の 3 試験（被験者 48 名）では、抗 hCG 抗体の産生は認められなかった。

4 有効性の概括評価

本申請では、排卵誘発（ovulation induction；OI）を適応とした2試験（日本で実施されたEMR701173_002試験および海外で実施された8209試験）と生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology；ART）を適応とした2試験（いずれでも海外で実施された7648試験および7927試験）の結果を用いて有効性を評価した。なお、4試験の他に海外で第III相試験として9073試験が実施されたが、当該試験のデータは参考資料として扱い、有効性の解析には含めなかった。

4.1 試験デザイン

第2.7.3.1項に記載したように、国内と海外のOI試験は異なる時期に異なる地域で実施されたが、デザインおよび対象集団はともによく類似している。また、海外で実施された2つのART試験も、同様のデザインおよび対象集団が用いられた。

以下に、試験デザインの概要、対象集団、主要評価項目、非劣性限界、対照薬の用量、卵巣刺激法およびダウンレギュレーション手順、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（Human Chorionic Gonadotropin；hCG）投与基準などを記す。

4.1.1 試験デザイン

試験間のデザインの差異は小さく、各試験での用量および投与経路は各国で既に臨床使用されているMSJ-0011および尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン（Urine-derived hCG ；u-hCG）の用量および投与経路に準じた。以下に、試験デザインの主な特性を示す。

- OI試験のデザイン

日本で実施されたEMR701173_002試験は、海外で実施された8209試験と同様の試験デザインとなるよう計画された。すなわち、いずれもOI療法中の不妊症女性を対象とした前向き、無作為化、多施設共同試験で、治療期間は両試験とも1周期であった。両試験デザインの大きな違いは、8209試験がダブルダミー法を用いた二重盲検試験であったのに対して、EMR701173_002試験が非盲検試験であったことである。EMR701173_002試験で非盲検デザインを採用した理由は、MSJ-0011とu-hCGの投与経路が異なること、およびEMR701173_002試験の有効性評価項目は客観的に判定されるものであり、被験者または治験責任医師の意思による影響を受けないと考えたからである。8209試験で二重盲検ダブルダミー法を採用した理由は、MSJ-0011と実薬対照u-hCGの包装（それぞれバイアルおよびアンプル）が異なることによるバイアスを確実に防ぐためであった。

- ART試験のデザイン

7648試験および7927試験は、調節卵巣刺激および体外受精・胚移植（In Vitro Fertilization–Embryo Transfer；IVF-ET）による不妊症治療1周期目の女性を対象とした前向き、無作為化、多施設共同試験である。両試験とも、各被験者の治療期間は1周期とした。両試験のデザインは同様であったが、試験実施国における汎用法に従い、7648試験ではu-hCG 5000 IUを皮下投与したのに対し7927試験

では10000 IUを筋肉内投与した。両試験の主な相違は、7927試験が非盲検試験だったのに対し、7648試験は二重盲検試験であり、ダブルダミー法を用いたことである。また、7648試験が2群比較であったのに対し、7927試験ではMSJ-0011 500 μg皮下投与、MSJ-0011 250 μg皮下投与およびu-hCG 10000 IU筋肉内投与を比較する3群試験であった。7927試験の主要比較はMSJ-0011 500 μgの皮下投与を、米国で承認されているu-hCG 10000 IUの筋肉内投与と比較することであり、副次比較はMSJ-0011 500 μgおよび250 μgの用量間比較であった。

4.1.2 対象集団

- OI試験の対象集団

MSJ-0011は、101ヵ国において無排卵または希発排卵成人女性に対する卵巣刺激後の排卵および黄体化を適応として既に承認されている[9]。国内OI試験（EMR701173_002試験）で組み入れられた対象患者は、視床下部－下垂体機能障害（第1度無月経、希発月経および無排卵周期症）または多嚢胞性卵巣症候群（Polycystic ovarian syndrome；PCOS）に伴う無排卵または希発排卵と診断された女性とした。海外OI試験である8209試験ではWHOグループIIに属する排卵障害の女性を組み入れた[10, 11]。

分類法に違いは認められるが、日本のガイドラインによる視床下部－下垂体機能障害（第1度無月経、希発月経または無排卵周期症）またはPCOSに伴う無排卵または希発排卵と定義される疾患は、WHOグループIIの排卵障害と定義される疾患群に内包される。また、日本でこの患者集団に用いられる治療法は、抗エストロゲン療法による治療後、無効の患者に対してゴナドトロピンによる排卵誘発療法を行う[12, 13]という海外での治療法と一致している。

- ART試験の対象集団

日本でのARTの対象集団は、MSJ-0011の海外での既承認対象患者および適応症と一致する[9]。同様の対象集団に対して実施された2つのピボタル第III相ART試験（7648試験および7927試験）の成績は、海外で承認されたMSJ-0011の申請資料としても提出されている。

4.1.3 主要評価項目

- OI試験の有効性主要評価項目：排卵率

有効性の主要評価項目は、黄体期中期の血清プロゲステロン（Progesterone；P_4）値により定義される排卵の達成率とした。排卵は非侵襲的な手法では検出が困難であることから、1960年以降、血清P_4値が排卵のマーカーとして利用されてきた。有効性解析には、hCG投与後5～7日目および8～10日目の中央検査室測定値のうち、高い方の値を用いた。ただし、臨床的妊娠に至った場合には、血清P_4値に関係なく排卵が達成されたものとみなした。

日本で実施されたEMR701173_002試験では、日本人の正常月経女性を対象とした過去および最近の研究の成績を踏まえ、排卵を黄体期中期の血清P_4値5 ng/mL以上と定義した[14, 15, 16]。一方、海外で実施された8209試験では、調節卵巣刺激後に血清P_4値が10 ng/mL近くになったときに十分な黄体補充が達せられたというデータから、血清P_4値のカットオフ値を9.4 ng/mLと設定した。そのた

め、EMR701173_002 試験では、8209 試験と比較するために血清 P_4 値のカットオフ値を 9.4 ng/mL としたときの排卵率を副次評価項目として設定した。本申請では、血清 P_4 値 9.4 ng/mL 以上に基づく排卵率の比較が国内外試験の主要な有効性比較となる（第 2.7.3.3.2.1 項）。

- ART 試験の有効性主要評価項目：被験者あたりの採卵数

ART 試験の有効性主要評価項目は、7648 試験および 7927 試験のいずれも、hCG 投与後 34～38 時間の経腟採卵（Ovum pick up；OPU）での被験者あたりの採卵数とした。採卵数を有効性主要評価項目として選択した理由は、ゴナドトロピンおよび hCG の卵胞最終成熟および早期黄体化促進作用を直接反映するものであり、施設間で標準化された客観的評価が可能となるためである。採卵数は IVF-ET 成功のための重要な因子で、実際に採卵数と生児出生率が強く相関するとの報告 [17] がある。両 ART 試験の主要目的は、同等の限界値を採卵数の差が±3 個として、被験者あたりの総採卵数に関する MSJ-0011 の u-hCG に対する同等性を示すことであった。

7648 試験および 7927 試験のいずれでも、臨床的妊娠は hCG 投与後 35～42 日目の経腟超音波検査（Transvaginal ultrasound；TVUS）で胎嚢が確認できた段階（心拍の有無を問わない）と定義した。

4.1.4 OI 試験で用いた非劣性限界

EMR701173_002 試験

EMR701173_002 試験では、日本人を対象とした r-hFSH の OI 試験の結果に基づき、u-hCG 投与後の排卵率を 95%と仮定した [18,19]。また、クエン酸クロミフェンの排卵誘発効果をプラセボと比較したクロスオーバー試験の結果から [20]、プラセボ投与後の排卵率を 33%と仮定した。そして、プラセボ投与時と u-hCG 投与時の排卵率の差（-62%）の約 3 分の 1 に相当する-20%を、OI 試験の有効性主要評価項目である排卵率の非劣性の限界値とした。この非劣性の限界値は、過去の臨床試験成績あるいは文献データ [21,22,23,24,25,26] で報告された排卵率の差と比べると小さく、この非劣性の限界値は臨床的にも十分許容される値であったと考えられる。

8209 試験

8209 試験の主目的は r-hCG の効果を u-hCG と比較し非劣性を示すことであり、r-hCG の u-hCG に対する排卵率の差の片側 95%信頼区間の下限値が-20%を上回ることを非劣性の基準として設定した。この非劣性限界値は、過去の臨床試験成績あるいは文献データ [21,22,23,24,25,26] で報告された排卵率の差と比べると小さく、臨床的にも十分許容される値であったと考えられる。また、過去の試験 [27] から u-hCG の効果を 80%と想定し、クエン酸クロミフェンの排卵誘発効果をプラセボと比較したクロスオーバー試験の結果からプラセボ投与後の排卵率を 33%と仮定すると、u-hCG はプラセボ群に対して 80%－33%＝47%の差があると想定できる。設定された非劣性の限界値（-20%）はこの想定効果の差の半分を下回り、この観点からも設定された値は適切であったと考える。

4.1.5　ART 試験で用いた同等性の許容域

7648 試験および 7927 試験のいずれも、被験者あたりの総採卵数に関する MSJ-0011 の u-hCG に対する同等性の許容域を±3 個と設定した。同等性の許容域については、両試験実施前に同様の患者を対象に行われた r-hFSH（ホリトロピンアルファ）の第 III 相試験での採卵数（平均値±SD）が 9±5 個であった[27]ことから、その差が±3 個を越えた場合は臨床的に意義があると判断して設定した[29]。

r-hCG と u-hCG の ART での排卵誘発効果を比較した文献データ[30]では、提供卵子の試験を除いた 10 試験で平均採卵数は試験により 7.1～16.8、SD は最大 7.8 と大きくバラつき、7648 試験および 7927 試験で設定した同等性許容域である±3 個はそのバラつきと比べると小さく、臨床的に妥当であったと考える。

4.2　hCG の用量および投与レジメン

4.2.1　MSJ-0011 の用量選択

第 3 項に記載したように、EMR701173_003 試験の結果、健康な日本人女性被験者での MSJ-0011 250 μg 単回皮下投与後の薬物動態プロファイルは、既承認 u-hCG 製剤 5000 IU 筋肉内投与後の薬物動態特性とほぼ一致した。

国内の無排卵症（無月経、無排卵周期症、不妊症）に対する u-hCG の筋肉内投与時の承認用量は 3000～5000 IU であるが、日本の生殖医療ガイドブック 2010[12]では筋肉内投与時の推奨用量を海外と同じく 5000～10000 IU としている。すなわち、日本の OI および ART に対する u-hCG 製剤の治療域は広い。海外での OI に対する hCG 製剤の推奨用量は、国により異なるが 5000～10000 IU であり、筋肉内投与および皮下投与のいずれも可能である[31]。

遺伝子組換え hCG である MSJ-0011 の 250 μg 単回皮下投与は、海外で実施された第 III 相 OI 試験である 8209 試験で u-hCG 5000 IU 単回皮下投与と同様の安全性および有効性を示した。また、ART 試験である 7648 試験および 7927 試験でも u-hCG 5000～10000 IU と同様の安全性および有効性を示した。現時点で販売承認が得られているすべての国において、MSJ-0011 の標準推奨用量は OI および ART のいずれに対しても 250 μg 皮下投与であり、15 年間の使用実績により当該用量の臨床的有効性および安全性は十分に確立されている。

OI または ART の対象患者および治療方針は日本、欧州および米国でほぼ共通している。したがって、日本でも MSJ-0011 の試験用量（第 III 相 EMR701173_002 試験）および申請用量として 250 μg 皮下投与を選択した。

4.2.2　対照薬：u-hCG の用量および投与経路

4 つの第 III 相試験のすべてで、対照薬として u-hCG を使用した。u-hCG の用量は、試験実施国での OI および ART に対する承認用量に準じて、2 つの OI 試験と 7648（ART）試験では 5000 IU、7927（ART）試験では 10000 IU とした。

日本で実施された EMR701173_002 試験では、OI に対して単回筋肉内投与が承認されている u-hCG（HCG モチダ筋注用）を使用した。一方、海外で実施された 8209 試験、7648 試験および 7927 試験

では、各試験実施国で試験実施当時に承認されていた u-hCG (Profasi) を用いた（それぞれ皮下投与、皮下投与および筋肉内投与）。なお、Profasi は現在では、製造を終了している。日本でもプロファシー注の販売名で、hCG モチダ筋注用と生物学的に同等な後発医薬品として承認・販売されていた。

海外での OI に対する hCG 製剤の推奨用量は、国により異なるが、5000～10000 IU であり、筋肉内投与および皮下投与のいずれも可能である。

表 2.5.4- 1　　第 III 相試験で用いた MSJ-0011 および対照薬の用量および投与経路

	OI 試験		ART 試験	
hCG	EMR701173_002 試験	8209 試験	7648 試験	7927 試験
MSJ-0011	250 µg SC 投与	250 µg SC 投与	250 µg SC 投与	250 µg SC 投与 500 µg SC 投与
u-hCG 対照薬	5000 IU IM 投与（HCG モチダ）	5000 IU SC 投与（Profasi）	5000 IU SC 投与（Profasi）	10000 IU IM 投与（Profasi）

略語：ART=生殖補助医療、SC=皮下、hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、IM=筋肉内、IU=国際単位、OI=排卵誘発、u-hCG=尿由来 hCG.

4.2.3　卵巣刺激法および hCG 投与基準

OI 試験および ART 試験とも、卵巣刺激法は日本国内外で汎用されている方法に従った。

4.2.3.1　卵巣刺激法

OI または ART で用いられている卵巣刺激法は国内外でほぼ同じである。すなわち、OI の場合は、卵胞刺激ホルモン（Follicle Stimulating Hormone ; FSH）を注意深く漸増投与しながら少数個の卵胞の発育を促し、FSH 刺激下で成熟させる方法である。ART の場合は、FSH 刺激の前に、ゴナドトロピン放出ホルモン（Gonadotropin Releasing Hormone ; GnRH）アナログ（アゴニストまたはアンタゴニスト）などを用いた下垂体ダウンレギュレーションを行う。

いずれの第 III 相試験でも、試験実施当時の既承認 FSH 製剤を使用した。EMR701173_002 試験、8209 試験および 7648 試験では r-hFSH（日本では 2009 年に OI に対して承認された）を、r-hFSH の承認前に実施された 7927 試験では尿由来ヒト卵胞刺激ホルモン（Urine-derived human FSH ; u-hFSH）を用いた。

- OI 試験で用いた排卵誘発法

r-hFSH の OI に対する用法・用量は、低用量漸増法を用いた連日単回皮下投与である。75 IU から開始し、卵胞の十分な発育が認められなければ用量を増量する。MSJ-0011 の国内外の OI 試験では、

既承認の遺伝子組換え FSH 製剤である r-hFSH の承認された用法・用量、すなわち OI を目的とした低用量漸増法に従って投与した。

表 2.5.4- 2 OI 試験で用いた排卵誘発法

試験	FSH 開始用量とその維持期間	増量方法	最長投与期間
EMR701173_002 試験	75 IU、7 日間 [a, b]	7 日毎に 37.5 IU ずつ [c]	28 日間
8209 試験	75 IU、14 日間 [a]		35 日間

略語：FSH=卵胞刺激ホルモン、IU=国際単位、OI=排卵誘発
[a] 卵胞が成熟するまで（主席卵胞の直径が 18 mm 以上になるまで）FSH を投与した。卵胞成熟を確認後、hCG を投与した。
[b] 既往歴から卵巣過剰刺激症候群のリスクが高いことが示唆され、治験責任医師により開始用量の減量が推奨された場合に減量できるよう、治験実施計画書を改訂した。
[c] 血清 E_2 値および経膣超音波検査で卵胞の発育が認められない（平均径 11 mm 以上の卵胞がない）場合には、用量を増量した。

- ART 試験で用いた卵巣刺激法

2 つの ART 試験では、海外の汎用法（日本と同様）を用い、卵巣刺激前および卵巣刺激中に GnRH アゴニストによる下垂体ダウンレギュレーションを行った。いずれの試験でも、各被験者の治療期間は 1 周期とした。エストラジオール（Estradiol ；E_2）濃度測定および超音波検査によりダウンレギュレーションが確認された被験者に対し、FSH を投与して複数個の卵胞の発育を促した。7648 試験では FSH 製剤として r-hFSH を、r-hFSH の承認前に開始された 7927 試験では u-hFSH を使用した。

4.2.3.2 hCG 投与基準

OI および ART のいずれの第 III 相試験でも、卵胞の発育が基準に達した時点で hCG を単回投与し、卵胞の最終成熟および黄体化を促した。

- OI 試験で用いた hCG 投与基準

国内外で実施された OI 試験で用いた hCG 投与基準は、当該国における試験実施当時の標準法である。いずれの OI 試験でも、基準（表 2.5.4- 3）に適合した時点で hCG を投与した。

表 2.5.4- 3 OI 試験で用いた hCG 投与基準

試験	基準	E_2 値上限
EMR701173_002 試験	• 主席卵胞の平均径が 18 mm 以上 • 主席卵胞の他に平均径 16 mm 以上の卵胞が 3 個以下 • 血清 E_2 値が成熟卵胞数に応じた範囲内	≤ 2000 pg/mL
8209 試験	上記の他、平均径 11～14 mm の卵胞は 4 個以下	≤ 1500 pg/mL

略語：E_2=エストラジオール、OI=排卵誘発

• ART 試験で用いた hCG 投与基準

ART 試験の hCG 投与は、主席卵胞の平均径が 18 mm 以上、主席卵胞以外に平均径が 16 mm 以上の卵胞が 2 個以上、並びに E_2 濃度が卵胞数に応じた範囲内であることが確認された後、FSH の最終投与から 24 時間以内に行った（表 2.5.4- 4）。ART 試験で用いた hCG 投与基準は、海外の標準的な治療方法であり、日本の治療方法も大きな違いはない。

表 2.5.4- 4 ART 試験で用いた hCG 投与基準

試験	基準	E_2 値上限
7648 試験	• 主席卵胞の平均径が 18 mm 以上 • 主席卵胞の他に平均径 16 mm 以上の卵胞が 2 個以上 • 血清 E_2 値が成熟卵胞数に応じた範囲内	1 卵胞につきおおよそ 150 pg/mL 以下
7927 試験		

略語：ART=生殖補助医療、E_2=エストラジオール

4.2.4 人口統計学的データおよび基準値の特性

• OI 試験の人口統計学的データおよび基準値の特性

EMR701173_002 試験および 8209 試験の人口統計学的およびベースライン特性は、国内外で OI 治療を受ける不妊症女性を反映したものであった。人口統計学的およびベースライン特性について、被験者を無作為に割り付けた投与群の間で偏りは認められなかった。また、日本人被験者の体格指数（Body Mass Index ; BMI）が 8209 試験に比べて低かったことを除き、日本人と海外の被験者間に重要な差異を認めなかった（表 2.5.4- 5）。

表 2.5.4- 5　　OI 試験の人口統計学的特性（FAS）

人口統計学的特性		国内第 III 相 EMR701173_002 試験		海外第 III 相 8209 試験	
		MSJ-0011 250 μg SC 投与 (N=54)	u-hCG 5000 IU IM 投与 (N=27)	MSJ-0011 250 μg SC 投与 (N=99)	u-hCG 5000 IU SC 投与 (N=99)
年齢（歳）	平均（SD）	32.6 (3.30)	30.7 (3.60)	29.7 (3.75)	29.0 (3.55)
体重（kg）	平均（SD）	52.8 (7.39)	54.3 (7.08)	66.7 (11.93)	68.5 (14.30)
BMI（kg/m^2）	平均（SD）	20.7 (2.61)	21.8 (2.87)	25.4 (4.66)	25.7 (4.72)
不妊症歴（年）	平均（SD）	2.7 (2.12)	2.0 (2.04)	3.7 (2.36)	3.4 (2.23)

引用元：第 5.3.5.3 項　複数の試験成績を併せて解析した報告書　表 I1
略語：BMI=体格指数、FAS=最大の解析対象集団、IM=筋肉内、OI=排卵誘発、IU=国際単位、SC=皮下、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン

- ART 試験の人口統計学的データおよび基準値の特性

7648 試験および 7927 試験の人口統計学的およびベースライン特性は、海外で ART を受ける不妊症女性を反映したものであった。人口統計学的およびベースラインについて、被験者を無作為に割り付けた投与群の間で偏りは認められなかった。また、7648 試験および 7927 試験間で対象集団の人口統計学的特性について重要な差異を認めなかった（表 2.5.4- 6）。

表 2.5.4- 6 ART 試験の人口統計学的特性（FAS）

人口統計学的特性	欧州/イスラエル 第 III 相 7648 試験		米国 第 III 相 7927 試験		
	MSJ-0011 250 μg SC 投与 (N=97) 平均値（SD）	u-hCG 5000 IU SC 投与 (N=93) 平均値（SD）	MSJ-0011 250 μg SC 投与 (N=94) 平均値（SD）	MSJ-0011 500 μg SC 投与 (N=89) 平均値（SD）	u-hCG 10000 IU IM 投与 (N=92) 平均値（SD）
年齢（歳）	32.8 (3.41)	32.1 (3.12)	32.9 (3.69)	32.0 (3.53)	32.5 (3.74)
体重（kg）	61.2 (8.14)	61.7 (9.65)	62.4 (9.57)	61.4 (9.43)	62.7 (7.98)
BMI（kg/m^2）	22.2 (2.55)	22.4 (3.06)	23.2 (3.06)	22.8 (3.07)	23.3 (2.90)
不妊症歴（年）	4.5 (2.39)	5.2 (2.99)	4.4 (2.42)	4.3 (2.41)	4.7 (3.12)

引用元：第 5.3.5.3 項 複数の試験成績を併せて解析した報告書 表 I3
略語：ART=生殖補助医療、BMI=体格指数、FAS=最大の解析対象集団、IM=筋肉内、OI=排卵誘発、IU=国際単位、SC=皮下、SD=標準偏差、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン

4.2.5 有効性の結果

2 つの第 III 相 OI 試験および 2 つの第 III 相 ART 試験で得られた有効性の成績を比較し、以下に述べる。

4.2.5.1 OI 試験の要約

日本および海外で実施された 2 つの OI 試験、EMR701173_002 試験および 8209 試験で得られた有効性主要評価項目の結果を表 2.5.4- 7 に併記する。

日本で実施された EMR701173_002 試験では、排卵を血清 P_4 値 5 ng/mL 以上と定義した。一方、海外で実施された 8209 試験では血清 P_4 値のカットオフ値を 9.4 ng/ mL と高く設定した（第 4.1.3 項）。そのため、EMR701173_002 試験では、8209 試験と比較するため、血清 P_4 値のカットオフ値を 9.4 ng/mL としたときの排卵率を副次評価項目として評価した。今回の OI を適応とした申請では、血清 P_4 値のカットオフ値を 9.4 ng/mL としたときの排卵率の比較が主要な有効性比較となる。また、EMR701173_002 試験および 8209 試験では排卵率に関する統計解析手法も異なっていたことから、試験間比較を適切に行うべく両試験の結果を同一の統計手法により解析し、その結果を表 2.5.4- 7 に示した。

4.2.5.1.1 排卵率（有効性主要評価項目）

EMR701173_002 試験の有効性主要評価項目の解析結果から、日本人不妊症女性において、r-hFSH を用いた卵胞発育刺激後の排卵誘発について MSJ-0011 250 μg 皮下投与が u-hCG 5000 IU 筋肉内投与

に比べて統計学的に非劣性であることが証明された。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、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。

黄体期中期の血清 P_4 値のカットオフ値を 9.4 ng/mL とした比較でも、国内外で実施された両試験において MSJ-0011 250 μg 皮下投与の u-hCG 5000 IU 筋肉内投与（EMR701173_002 試験）あるいは u-hCG 5000 IU 皮下投与（8209 試験）に対する非劣性が示された。すなわち、排卵率の群間差（MSJ-0011 群－u-hCG 群）の両側 95%信頼区間の下限値が事前に定めた非劣性限界の-20%を上回った（表 2.5.4- 7）。

いずれの試験でも、排卵を黄体期中期の血清 P_4 値 9.4 ng/mL 以上と定義したとき、MSJ-0011 群の排卵率は u-hCG 群よりも高かった。妊娠率（生化学的妊娠率および臨床的妊娠率）は 2 つの OI 試験でほぼ同じであった。

表 2.5.4- 7　　OI 試験の有効性結果の比較（FAS）

評価項目	国内第 III 相 EMR701173_002 試験		海外第 III 相 8209 試験	
	MSJ-0011 250 μg SC 投与 (N=54)	u-hCG 5000 IU IM 投与 (N=27)	MSJ-0011 250 μg SC 投与 (N=99)	u-hCG 5000 IU SC 投与 (N=99)
排卵例数（排卵率%）	52 (96.3%)	24 (88.9%)	91 (91.9%)	85 (85.9%)
両側 95% CI [a]（P_4 値 9.4 ng/mL 以上または臨床的妊娠）	87.3, 99.5	70.8, 97.6	84.7, 96.4	77.4, 92.0
排卵率の差（MSJ-0011－u-hCG）	7.4%		6.1%	
両側 95% CI [a,b,c]	-5.2, 25.6		-3.0, 15.4 [b]	
生化学的妊娠 [d]	2 (3.7%)	1 (3.7%)	4 (4.0%)	2 (2.0%)
臨床的妊娠 [e]	16 (29.6%)	9 (33.3%)	22 (22.2%)	29 (29.3%)

引用元：第 5.3.5.3 項　複数の試験成績を併せて解析した報告書　表 I14；CTR EMR701173_002 表 15.2.2.5；CTR 8209 表 23

略語：CI=信頼区間、FAS=最大の解析対象集団、IM =筋肉内、IU=国際単位、OI=排卵誘発、P_4=プロゲステロン、SC =皮下、u-hCG=尿由来絨毛性性腺刺激ホルモン

[a] 排卵を黄体期中期の血清 P_4 値 9.4 ng/mL 以上として定義したときの排卵率（両側 95%信頼区間）は、EMR701173_002 試験では副次評価項目、8209 試験では主要評価項目として検討した。

[b] MSJ-0011 および u-hCG 間の差の両側 95%信頼区間は、いずれの試験でも Chan および Zhang の正確検定を用いて求めた。

[c] MSJ-0011 の u-hCG に対する非劣性は、排卵率の薬剤間差の両側 95%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性限界である-20%を超えたときに証明されたものとみなした。

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

[e] 臨床的妊娠：hCG 投与後 35～42 日目の TVUS で胎嚢が確認できた段階

4.2.5.2 ART試験の要約

ART治療を受ける不妊症女性を対象とした2つの海外第III相ART試験、すなわち7648試験および7927試験において、MSJ-0011 250 μg単回皮下投与のu-hCG 5000 IU単回皮下投与に対する同等性と、MSJ-0011 500 μg単回皮下投与のu-hCG 10000 IU単回筋肉内投与に対する同等性が証明された（表2.5.4-8）。

- 主要評価項目：

いずれのART試験でも、有効性主要評価項目はhCG投与後34～38時間の被験者あたりの採卵数であった。

7648試験のおもな目的は、MSJ-0011 250 μgとu-hCG 5000 IUとの比較であった。7927試験では、MSJ-0011 500 μgとu-hCG 10000 IUとの比較を主とし、MSJ-0011の250 μgと500 μgとの用量間比較を副とした。採卵数の薬剤間差または用量間差の両側信頼区間の限界値が、臨床的に意義のある許容範囲の±3個以内におさまった場合に、両薬剤または両用量は同等であるとみなした。

被験者あたりの採卵数は、MSJ-0011群およびu-hCG群でほぼ同じであった。MSJ-0011群およびu-hCG群間差の両側90%信頼区間は同等限界（卵±3個）内に含まれた。MSJ-0011の用量間比較でも、500 μgおよび250 μg皮下投与は同等であった。

- 副次評価項目：

最大の解析対象集団（Full Analysis Set；FAS）解析でのおもな副次評価項目は、2前核（2PN）受精卵数、臨床的妊娠率、移植胚あたりの着床率であった。副次評価項目の結果は主要評価項目の結果を裏付けるものであった（表2.5.4-8）。

7648試験において2PN受精卵数に有意な薬剤間差はみられなかった。一方、7927試験では、MSJ-0011 500 μg群およびu-hCG 10000 IU群間に統計学的有意差は認められなかったが、MSJ-0011 500 μg群の2PN受精卵数はMSJ-0011 250 μg群に比べて有意に多かった。ただし、この2PN受精卵数に関するMSJ-0011の用量間差が着床率、総妊娠率、臨床的妊娠率または妊娠転帰に影響することはなかった。

移植胚あたりの着床率について統計学的に有意な投与群間差はみられなかった。

2つのART試験で認められた妊娠率および妊娠転帰は同程度であった。出生児数および多胎出産率についても、投与群間差は認められなかった。

表 2.5.4- 8　　ART 試験の有効性結果の比較（FAS）

パラメータ	欧州/イスラエル第 III 相 7648 試験		米国第 III 相 7927 試験		
	MSJ-0011 250 μg SC 投与 (N=97)	u-hCG 5000 IU SC 投与 (N=93)	MSJ-0011 250 μg SC 投与 (N=94)	MSJ-0011 500 μg SC 投与 (N=89)	u-hCG 10000 IU IM 投与 (N=92)
主要評価項目：					
採卵数 平均（± SD/SEM）[a,c]	11.4 (6.5 SD)	10.7 (6.1 SD)	13.60 (0.75 SEM)	14.64 (0.77 SEM)	13.66 (0.77 SEM)
採卵数の差 MSJ-0011－u-hCG（両側 90% CI）[c]	-0.011 (-1.206, 1.183)		主要比較：0.98 (-0.775, 2.729) [b,c]		
副次評価項目：					
臨床的妊娠数（%）[d]	32 (33.0)	23 (24.7)	33 (35.1)	32 (36.0)	33 (35.9)
生化学的妊娠数（%）	4 (4.1)	7 (7.5)	4 (4.3)	7 (7.9)	3 (3.3)
2PN 受精卵数平均（± SD/SEM）[e]	5.9 (4.8)	5.5 (4.8)	7.21 (0.54)	8.77 (0.55)	7.81 (0.55)
移植胚あたりの着床率平均（± SD/SEM）[f]	0.20 (0.30)	0.17 (0.31)	18.69% (2.95%)	21.29% (3.05%)	17.25% (3.02%)
出生児数（%）	26 (26.8)	21 (22.6)	29 (87.9)	27 (84.4)	28 (84.8)

引用元： CTR 7648 表 19、21 および 22；CTR 7927 表 13、18.1、22、30 および 31
略語：2PN=2 前核、CI=信頼区間、FAS=最大の解析対象集団、hCG=ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、IM=筋肉内、IU=国際単位、OPU=経膣採卵、SC=皮下、SD=標準偏差、SEM=平均値の標準誤差、u-hCG=尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
[a] 採卵数=OPU 施行日に採取された卵母細胞の数
[b] 7927 試験のおもな目的は MSJ-0011 500 μg と u-hCG 10000 IU との比較である。副次比較である MSJ-0011 500 μg および 250 μg の用量間差は 1.04 (-0.706, 2.781)であった。
[c] MSJ-0011 の u-hCG に対する同等性および MSJ-0011 250 μg の 500 μg に対する同等性は、採卵数の両者間の差の両側 90%信頼区間の限界値が事前に規定した同等限界である±3 個以内であれば証明されたものとみなした。
[d] 臨床的妊娠は、hCG 投与後 35～42 日目の TVUS で胎嚢が確認できた段階（心拍の有無を問わない）として定義する。
[e] OPU 後の 2PN 受精卵数卵母細胞の評価は、7648 試験では OPU 後 1 日目に、7927 試験では OPU 後 2 日目に行った。
[f] hCG 投与後 35～42 日目に確認された胎嚢または心臓、若しくは出生児のうちの最大数として定義される移植胚数

- 部分解析集団：

OI 試験では、年齢、BMI および不妊歴による部分集団解析から得られた結果は全体集団の結果とほぼ一致し、排卵関連のエンドポイントに関して人口統計学的分類による差異はみられなかった。

4.2.5.3　　有効性の結論

日本で実施された EMR701173_002 試験により、無排卵または希発排卵女性において FSH による卵胞刺激後の排卵誘発では、MSJ-0011 250 μg 単回皮下投与が u-hCG 5000 IU 単回筋肉内投与に劣らないことが証明された。この EMR701173_002 試験の結果は、海外で同様の被験者を対象として実施さ

れた8209試験の結果とも一致した。日本人女性におけるMSJ-0011 250 μg単回皮下投与の排卵誘発効果は副次評価項目の結果からも裏付けられた。また、2つのOI試験における妊娠率に大きな差異はみられなかった。また、両試験で使用した排卵誘発法は、投与レジメンを含め、日本など各国の臨床現場で汎用されている既承認の方法である。

一方、海外で実施された2つの第III相ART試験、すなわち7648試験および7927試験でも、ART治療を受ける不妊症女性における採卵数について、MSJ-0011 250 μg単回皮下投与のu-hCG 5000 IU単回皮下投与に対する同等性と、MSJ-0011 500 μg単回皮下投与のu-hCG 10000 IU単回筋肉内投与に対する同等性が証明された。同様に、MSJ-0011 500 μg単回皮下投与はMSJ-0011 250 μg単回皮下投与と同等であった。これらの結果は副次評価項目の結果からも裏付けられ、妊娠率にも試験間で大きな差異はみられなかった。両試験の対象集団はほぼ同じであり、国内でARTの対象とされる患者とも同様であった。2試験で用いられた卵巣刺激法は国内でよく用いられている方法と同じである。

EMR701173_002試験により、日本人でのMSJ-0011 250 μg単回皮下投与の有効性と安全性が示された。加えて、その良好な試験成績は、海外で実施された第III相8209試験の結果と同様であった。

卵胞の最終成熟および黄体化に対するhCGの作用機序は、OIとARTの場合で同じである。日本のARTの対象となる患者集団は海外のそれとほぼ同じである。EMR701173_002試験で用いられたMSJ-0011 250 μgは、海外で実施された2つのART試験、すなわち7648試験および7927試験での用量と同一か相当する用量であり、これらの海外試験では、EMR701173_002試験と同一の対照薬と比較してMSJ-0011の有効性を確認した。

したがって、外国人女性を対象としたIVF-ET治療サイクルにおける、調節卵巣刺激後のMSJ-0011の卵胞最終成熟および黄体化に対する有効性の成績は、日本人不妊症女性にも外挿可能であると考えられる。

5 安全性の概括評価

本申請では、評価資料である4つの第III相試験を基にMSJ-0011の安全性を評価した。これらの4つの試験のうち2つは、排卵誘発（ovulation induction；OI）を適応とした試験（日本で実施したEMR701173_002試験および海外で実施した8209試験。以下、OI試験）であり、残り2つは生殖補助医療（assisted reproductive technology；ART）を適応とした試験（いずれも海外で実施した7648試験および7927試験。以下、ART試験）であった。ただし、重篤な有害事象（serious adverse event；SAE）および重篤な副作用（serious adverse drug reaction；SADR）の安全性解析には、参考資料である海外で実施した9073試験のデータも含めた。

5.1 安全性解析対象集団

これらの試験の安全性解析対象集団は、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（human chorionic gonadotrophin；hCG）として、尿由来hCG（urine-derived hCG；u-hCG）、または遺伝子組換えhCG（MSJ-0011）を投与した全被験者と定義した。この定義から、OI試験全体の安全性解析対象集団は279名（日本人被験者は81名）、ART試験（評価資料である7648試験および7927試験）全体の安全性解析対象集団は470名であった。

ART試験で認められたSAEおよびSADRの安全性評価は、参考資料である9073試験の被験者84名（MSJ-0011 250 μg SC群44名およびu-hCG 5000 IU IM群40名）を含む計554名で実施した安全性解析対象集団の概要は表2.5.5-1に示す。

表2.5.5-1　OI試験およびART試験に対する安全性解析対象集団

OI試験					
日本で実施した第III相試験（EMR701173_002試験）		海外で実施した第III相試験（8209試験）		合計（EMR701173_002試験および8209試験）	
MSJ-0011 250 μg SC (N=54)	u-hCG 5000 IU IM (N=27)	MSJ-0011 250 μg SC (N=99)	u-hCG 5000 IU SC (N=99)	MSJ-0011 250 μg SC (N=153)	u-hCG 5000 IU IM/SC (N=126)

ART試験							
海外で実施した評価資料						海外で実施した参考資料	
第III相試験（7648試験および7927試験）						第III相試験（9073試験）	
MSJ-0011			u-hCG			MSJ-0011	u-hCG
250 μg SC (N=192)	500 μg SC (N=89)	全体 (N=281)	5000 IU SC (N=93)	10000 IU IM (N=96)	全体 (N=189)	250 μg SC (N=44名)	5000 IU IM (N=40名)

9073試験を除くこれらの評価資料から構成される安全性解析対象集団の人口統計学的特性およびベースライン特性は、4.2.4項に示した。9073試験の人口統計学的特性およびベースライン特性は、ARTを受ける不妊症女性に一般的なものであり、無作為割付け群間での偏りはみられず、また海外で実施した評価資料（7648試験および7927試験）の安全性解析対象集団との相違もみられなかった（9073試験の詳細はモジュール2、第2.7.6.2.10項参照）。

5.2 安全性評価項目

安全性評価項目は、OIを適応とした2つの評価資料（日本で実施したEMR701173_002試験および海外で実施した8209試験）と、ARTを適応とした3つの試験（海外で実施した評価資料である7648試験および7927試験、ならびに海外で実施した参考資料の9073試験）間で同様であった。本項では、以下の項目について述べる。

- 治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event ；TEAE）の発現率および重症度
- 軽度、中等度および重度の卵巣過剰刺激症候群（ovarian hyperstimulation syndrome；OHSS）の発現率
- 多胎妊娠
- 血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査における臨床的に重要な変化
- 注射部位の局所忍容性
- 抗hCG抗体の出現の有無（8209試験ならびに7648試験および7927試験のみ）

5.3 安全性の結果の要約

5.3.1 有害事象の発現率および重症度

5.3.1.1 概要

OI試験（EMR701173_002試験および8209試験）でのTEAEの発現率を、表2.5.5-2に要約した。

EMR701173_002試験では、TEAEを1件以上発現した被験者の割合がu-hCG 5000 IU IM群(40.7%)に比べて、MSJ-0011 250 μg SC群（61.1%）で高かった。また、MSJ-0011 250 μg SC群でTEAEを1件以上発現した被験者の割合は、外国人集団（8209試験、26.3%）に比べて、日本人集団（EMR701173_002試験、61.1%）で高値であった。これは、EMR701173_002試験ではhCG投与前のベースライン特性が治療群間で異なっていたことと（5.3.1.2.1項）、8209試験の対象集団に比べてEMR701173_002試験の対象集団でOHSSの発現率が高かったことによるものと考えられる（5.3.3.1項）。逆に、注射部位反応の発現率は、いずれの治療群でも、日本人集団（EMR701173_002試験）に比べて外国人集団(8209試験)で高く、u-hCG 5000 IU SC群では顕著な差が認められた(5.3.1.2.1項)。

SAEの発現率は、EMR701173_002試験のMSJ-0011 250 μg SC群およびu-hCG 5000 IU IM群でそれぞれ1.9%および0.0%であり、8209試験のMSJ-0011 250 μg SC群およびu-hCG 5000 IU SC群ではそれぞれ2.0%および5.1%であった。治験薬に関連したSAEを1件以上発現した被験者は、MSJ-0011 250 μg SC群（EMR701173_002試験）の1名のみであった。OHSSを除くADRのほとんどは、両試験のいずれの群でも、重症度が軽度または中等度であった。

表 2.5.5- 2 OI 試験での TEAE 発現率の概要：安全性解析対象集団

TEAE の概要	日本で実施した第 III 相試験 (EMR701173_002 試験)		海外で実施した第 III 相試験 (8209 試験)		全体	
	MSJ-0011 250 μg SC (N=54)	u-hCG 5000 IU IM (N=27)	MSJ-0011 250 μg SC (N=99)	u-hCG 5000 IU SC (N=99)	MSJ-0011 250 μg SC (N=153)	u-hCG 5000 IU SC/IM (N=126)
少なくとも 1 つ以上の TEAE を発現した被験者数 (%)	33 (61.1%)	11 (40.7%)	26 (26.3%)	39 (39.4%)	59 (38.6%)	50 (39.7%)
少なくとも 1 つ以上の治験薬との関連が否定できない TEAE を発現した被験者数 (%)	21 (38.9%)	8 (29.6%)	23 (23.2%)	39 (39.4%)	44 (28.8%)	47 (37.3%)
少なくとも 1 つ以上の SAE を発現した被験者数 (%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	5 (5.1%)	3 (2.0%)	5 (4.0%)
少なくとも 1 つ以上の治験薬との関連が否定できない SAE を発現した被験者数 (%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)

5.3.5.1.1 /表 12.2-1 および 5.3.5.1.2 より作成

海外で実施した ART 試験（評価資料の 7648 試験、7927 試験、および参考資料の 9073 試験）での TEAE の発現率を、表 2.5.5- 3 に要約した（9073 試験については SAE および SADR のみ要約に含めた）。

これらの ART 試験の併合データで、TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、MSJ-0011 群全体（41.6%）と u-hCG 群全体（41.8%）で同程度であった。併合データの MSJ-0011 群内の比較では、高用量の 500 μg SC 群に比べて、低用量の 250 μg SC 群で TEAE、ADR、SAE および SADR の発現率が低い傾向であった。表には示していないが、ADR のほとんどは、両試験のいずれの群でも、重症度が軽度または中等度であった。

表 2.5.5- 3 ART 試験での TEAE 発現率の概要：安全性解析対象集団

TEAE の概要	海外で実施した第 III 相試験（7648 試験および 7927 試験）					
	MSJ-0011			u-hCG		
	250 μg SC (N=192)	500 μg SC (N=89)	全体 (N=281)	5000 IU SC (N=93)	10000 IU IM (N=96)	全体 (N=189)
少なくとも 1 つ以上の TEAE を発現した被験者数 (%)	66 (34.4%)	51 (57.3%)	117 (41.6%)	42 (45.2%)	37 (38.5%)	79 (41.8%)
少なくとも 1 つ以上の治験薬との関連が否定できない TEAE を発現した被験者数 (%)	45 (23.4%)	37 (41.6%)	82 (29.2%)	41 (44.1%)	25 (26.0%)	66 (34.9%)
TEAE の概要	海外で実施した第 III 相試験（7648 試験、7927 試験および 9073 試験）					
	MSJ-0011			u-hCG		
	250 μg SC (N=236)	500 μg SC (N=89)	全体 (N=325)	5000 IU SC (N=133)	10000 IU IM (N=96)	全体 (N=229)

TEAE の概要	海外で実施した第 III 相試験（7648 試験、7927 試験および 9073 試験）					
	MSJ-0011			u-hCG		
少なくとも 1 つ以上の SAE を発現した被験者数 (%)	9 (3.8%)	7 (7.9%)	16 (4.9%)	5 (3.8%)	2 (2.1%)	7 (3.1%)
少なくとも 1 つ以上の治験薬との関連が否定できない SAE を発現した被験者数 (%)	3 (1.3%)	7 (7.9%)	10 (3.1%)	2 (1.5%)	1 (1.0%)	3 (1.3%)

5.3.5.3/表 I6、I10 および 5.3.5.1.5/治験総括報告書より作成

5.3.1.2　有害事象の解析

本項には、安全性評価項目である「全 TEAE の発現率および重症度」および「注射部位の局所忍容性」を MSJ-0011 と u-hCG で比較解析した結果を示す。

5.3.1.2.1　OI 試験

MSJ-0011 の安全性プロファイルの解析から、MSJ-0011 で新たな安全性の所見は認められなかったこと、および OI 試験で日本人集団のみに特有の懸念は認められなかったことが示された。

EMR701173_002 試験では、hCG 投与後に TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合が、u-hCG 5000 IU IM 群に比べて MSJ-0011 250 μg SC 群で高かった（40.7%対 61.1%）。一方、hCG 投与前の AE の発現率は、u-hCG 群（11.1%）に比べて MSJ-0011 群で 2 倍以上高かった（27.8%）。これに対し 8209 試験では、TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合が、MSJ-0011 250 μg SC 群（26.3%）に比べて u-hCG 5000 IU SC 群で高かった（39.4%）。なお、8209 試験の投与前の AE の発現率は、MSJ-0011 群で 21%（21 名 31 件）、u-hCG 群で 14%（14 名 22 件）であった。これらの結果から、EMR701173_002 試験の MSJ-0011 250 μg SC 群では、ベースライン時には u-hCG 5000 IU IM 群に比べて AE が多く報告されており、hCG 投与後の TEAE の発現率は u-hCG 5000 IU IM 群と同様であったことが示唆される。

併合された MSJ-0011 群で比較的よく見られる ADR（発現率 ≥2%）は、以下の 3 つの器官別大分類（system organ class：SOC）に属していた；胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態、生殖系および乳房障害。

MSJ-0011 250 μg SC 群で発現率が 2%以上の ADR のうち、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に属するものが最多であった。SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現率は、EMR701173_002 試験の MSJ-0011 250 μg SC 群で 14.8%、u-hCG 5000 IU IM 群で 11.1%であり、8209 試験の MSJ-0011 250 μg SC 群で 16.2%、u-hCG 5000 IU SC 群で 34.3%であった。次いで発現率が高かった SOC は「生殖系および乳房障害」であり、EMR701173_002 試験の MSJ-0011 250 μg SC 群で 22.2%、u-hCG 5000 IU IM 群で 14.8%、8209 試験の MSJ-0011 250 μg SC 群で 5.1%、u-hCG 5000 IU SC 群で 7.1%であった。これらの SOC に関して、併合された MSJ-0011 群で多く報告された ADR は、注射部位疼痛（6.5%）、注射部位紅斑（4.6%）、卵巣嚢胞（2.6%）、ならびに OHSS（6.5%）であった（表 2.5.5-4）。EMR701173_002 試験では、注射部位紅斑の発現率が u-hCG 5000 IU IM 群に比べて MSJ-0011 250 μg SC 群で高かったが（3.7%対 9.3%）、発赤期間中央値は u-hCG 5000 IU IM 群に比べて MSJ-0011 250 μg SC 群で短い傾向が認められた（60.3 対 24.0 時間）（モジュール 5、5.3.5.1.1/治験総括報告書 12.3.1.3

項参照)。また、他の注射部位関連事象の発現率は、注射部位疼痛の発現率が、u-hCG 5000 IU IM 群に比べて MSJ-0011 250 μg SC 群で低かった以外は両群で同程度であった。

OHSS の大部分は非重篤であり、重症度もほとんどが軽度～中等度であった（5.3.3.1 項)。両試験のいずれでも、SOC「胃腸障害」については発現率に治療群間差は認められなかった (EMR701173_002 試験：両群ともに 3.7%、8209 試験：両群ともに 3.0%)。

以上、報告された ADR はいずれも MSJ-0011 で予測された ADR であり、そのほとんどが「一般・全身障害および投与部位の状態」および「生殖系および乳房障害」の事象であった。また、報告された局所忍容性に関連する事象が一過性であり、速やかに良好な転帰に至ったことを考慮すると、MSJ-0011 250 μg 皮下投与の局所忍容性で、新たな所見は認められなかった。

表 2.5.5- 4　　OI 試験で比較的よく見られる ADR の要約表：安全性解析対象集団

比較的よく見られる ADR 器官別大分類 基本語	日本で実施した第 III 相試験 (EMR701173_002 試験)		海外で実施した第 III 相試験 (8209 試験)		全体	
	MSJ-0011 250 μg SC (N=54)	u-hCG 5000 IU IM (N=27)	MSJ-0011 250 μg SC (N=99)	u-hCG 5000 IU SC (N=99)	MSJ-0011 250 μg SC (N=153)	u-hCG 5000 IU IM/SC (N=126)
比較的よく見られる ADR を 1 件以上発現した被験者数 (%)	21 (38.9%)	8 (29.6%)	23 (23.2%)	39 (39.4%)	44 (28.8%)	47 (37.3%)
胃腸障害	2 (3.7%)	1 (3.7%)	3 (3.0%)	3 (3.0%)	5 (3.3%)	4 (3.2%)
腹部膨満	0 (0.0%)	1 (3.7%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)
腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	3 (3.0%)	1 (0.7%)	3 (2.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (14.8%)	3 (11.1%)	16 (16.2%)	34 (34.3%)	24 (15.7%)	37 (29.4%)
注射部位内出血	1 (1.9%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	6 (6.1%)	3 (2.0%)	6 (4.8%)
注射部位紅斑	5 (9.3%)	1 (3.7%)	2 (2.0%)	17 (17.2%)	7 (4.6%)	18 (14.3%)
注射部位疼痛	2 (3.7%)	3 (11.1%)	8 (8.1%)	16 (16.2%)	10 (6.5%)	19 (15.1%)
注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.0%)	3 (3.0%)	3 (2.0%)	3 (2.4%)
注射部位反応	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	1 (0.7%)	2 (1.6%)
生殖系および乳房障害	12 (22.2%)	4 (14.8%)	5 (5.1%)	7 (7.1%)	17 (11.1%)	11 (8.7%)
卵巣嚢胞	3 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	4 (4.0%)	4 (2.6%)	4 (3.2%)
卵巣過剰刺激症候群	8 (14.8%)	4 (14.8%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	10 (6.5%)	4 (3.2%)
排卵痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.0%)	0 (0.0%)	3 (2.4%)

備考：安全性解析対象集団のいずれかの群で発現率が≥2%であった ADR を、比較的よく見られる ADR と定義した。
5.3.5.3/表 I7 より作成

5.3.1.2.2　　ART 試験

MSJ-0011 の安全性プロファイルの解析から、MSJ-0011 で新たな安全性の所見は認められなかったことが示された。

比較的よく見られる（発現率 ≥2%）TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、併合データの MSJ-0011（250 および 500 μg SC、計 281 名）群および u-hCG（5000 IU SC および 10000 IU IM、計 189 名）群間で同程度であった（41.6%対 41.8%）。併合データの MSJ-0011 群内の比較では、高用量の 500 μg SC 群に比べて、低用量の 250 μg SC 群で発現率が低い傾向がみられた（57.3%対 34.4%）。

比較的よく見られる ADR の解析でも同様の傾向が認められ、 u-hCG 10000 IU IM 群（26.0%）、u-hCG 5000 IU SC 群（44.1%）,MSJ-0011 500 μg SC 群（41.6%）に比べて、MSJ-0011 250 μg SC 群で発現率が低かった（23.4%）。

比較的よく見られる ADR は、以下の 6 つの器官別大分類（system organ class : SOC）に属していた；胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態、傷害、中毒および処置合併症、神経系障害、妊娠・産褥および周産期の状態、生殖系および乳房障害。

併合された MSJ-0011 群で最も多く報告された ADR は、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に属するものであった。これらの ADR の発現率は、u-hCG 10000 IU IM 群（2.1%）、MSJ-0011 250 μg SC 群（10.4%）および MSJ-0011 500 μg SC 群（7.9%）に比べて、u-hCG 5000 IU SC 群（40.9%）で特に高かった。この SOC では、注射部位内出血、注射部位紅斑、注射部位疼痛が報告され、u-hCG 5000 IU SC 群での発現率（それぞれ 8.6%、20.4%、21.5%）が、MSJ-0011 250 μg SC 群（3.1%、2.1%、4.2%）および MSJ-0011 500 μg SC 群（1.1%、0.0%、3.4%）と比較して高かった。注射部位内出血の発現率が MSJ-0011 500 μg SC 群で 1.1%に対し 250 μg SC 群で 3.1%、注射部位紅斑の発現率が 500 μg SC 群で 0.0%に対し 250 μg SC 群で 2.1%、注射部位疼痛の発現率が 500 μg SC 群で 3.4%に対し 250 μg SC 群で 4.2%と、注射部位関連事象の発現率は MSJ-0011 250 μg SC 群と比較して MSJ-0011 500 μg SC 群が低い傾向であったが、これらは偶発的な結果と考えられる。

また、MSJ-0011 250 μg SC 群（192 名）での比較的よく見られる ADR（発現率 ≥2%）のうち、処置による疼痛（SOC : 傷害,中毒および処置合併症）は、MSJ-0011 500 μg SC 群での発現率が 11.2%と、MSJ-0011 250 μg SC 群（3.1%）や u-hCG 5000 IU SC 群（0.0%）と比較して高かった。この事象は主に採卵後の疼痛であった。

OHSS（SOC : 生殖系および乳房障害）も比較的よく見られる ADR であり、その発現率は MSJ-0011 250 μg SC 群が 2.1%、MSJ-0011 500 μg SC 群が 7.9%、u-hCG 5000 IU SC 群が 1.1%、u-hCG 10000 IU IM 群が 3.1%であった。このほかに SOC「胃腸障害」に属する腹痛（2.1%）、悪心（3.1%）、嘔吐（2.6%）も MSJ-0011 250 μg SC 群でより多く報告された ADR であり、u-hCG 5000 IU SC 群に比べて発現率が高かった（u-hCG 5000 IU SC 群の発現率はいずれも 0.0%であった）。

以上を要約すると、MSJ-0011 の ADR はおもに SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」、「生殖系および乳房障害」および「胃腸障害」に属しており、注射部位関連事象（内出血、紅斑および疼痛）、OHSS、腹痛、悪心および嘔吐が MSJ-0011 群で多く報告された。注射部位関連事象は、発現率が低く、非重篤であった。

表 2.5.5- 5 ART 試験で比較的よく見られる ADR の要約表：安全性解析対象集団

比較的よく見られる ADR 器官別大分類 基本語	海外で実施した第 III 相 ART 試験（7648 試験および 7927 試験）					
	MSJ-0011			u-hCG		
	250 μg SC (N=192)	500 μg SC (N=89)	全体 (N=281)	5000 IU SC (N=93)	10000 IU IM (N=96)	全体 (N=189)
比較的よく見られる ADR を 1 件以上発現した被験者数（%）	45 (23.4%)	37 (41.6%)	82 (29.2%)	41 (44.1%)	25 (26.0%)	66 (34.9%)
胃腸障害	11 (5.7%)	8 (9.0%)	19 (6.8%)	1 (1.1%)	9 (9.4%)	10 (5.3%)
腹痛	4 (2.1%)	2 (2.2%)	6 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
悪心	6 (3.1%)	6 (6.7%)	12 (4.3%)	0 (0.0%)	6 (6.3%)	6 (3.2%)
嘔吐	5 (2.6%)	4 (4.5%)	9 (3.2%)	0 (0.0%)	4 (4.2%)	4 (2.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (10.4%)	7 (7.9%)	27 (9.6%)	38 (40.9%)	2 (2.1%)	40 (21.2%)
疲労	0 (0.0%)	2 (2.2%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位内出血	6 (3.1%)	1 (1.1%)	7 (2.5%)	8 (8.6%)	0 (0.0%)	8 (4.2%)
注射部位紅斑	4 (2.1%)	0 (0.0%)	4 (1.4%)	19 (20.4%)	0 (0.0%)	19 (10.1%)
注射部位疼痛	8 (4.2%)	3 (3.4%)	11 (3.9%)	20 (21.5%)	1 (1.0%)	21 (11.1%)
傷害、中毒および処置合併症	7 (3.6%)	13 (14.6%)	20 (7.1%)	0 (0.0%)	6 (6.3%)	6 (3.2%)
処置による悪心	1 (0.5%)	2 (2.2%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
処置による疼痛	6 (3.1%)	10 (11.2%)	16 (5.7%)	0 (0.0%)	5 (5.2%)	5 (2.6%)
神経系障害	4 (2.1%)	3 (3.4%)	7 (2.5%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)	3 (1.6%)
浮動性めまい	2 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)	3 (1.6%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0%)	2 (2.2%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
異所性妊娠	0 (0.0%)	2 (2.2%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
生殖系および乳房障害	12 (6.3%)	14 (15.7%)	26 (9.3%)	1 (1.1%)	8 (8.3%)	9 (4.8%)
卵巣過剰刺激症候群	4 (2.1%)	7 (7.9%)	11 (3.9%)	1 (1.1%)	3 (3.1%)	4 (2.1%)
骨盤痛	3 (1.6%)	2 (2.2%)	5 (1.8%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	2 (1.1%)
膣出血	2 (1.0%)	3 (3.4%)	5 (1.8%)	0 (0.0%)	4 (4.2%)	4 (2.1%)

備考：安全性解析対象集団のいずれかの群で発現率が≥2%であった ADR を、比較的よく見られる ADR と定義した。
5.3.5.3/表 I8 より作成

5.3.2 死亡、SAE、およびその他の重要な AE

5.3.2.1 OI 試験

SAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、EMR701173_002 試験および 8209 試験のいずれの MSJ-0011 250 μg SC 群でも低く、それぞれ 1.9%および 2.0%であった。これらの SAE のうち、MSJ-0011 と関連ありと判断された SAE は、EMR701173_002 試験の重篤な OHSS 1 件（1.9%）のみであった。

OI 試験のどちらからも死亡は報告されていない。

EMR701173_002試験または8209試験は、IMPを一度しか投与しないため、AEによるIMP投与中止は該当しない。

5.3.2.2 ART試験

SAEの発現率は、2つの評価資料（7648試験および7927試験）および1つの参考資料（9073試験）の併合データを用いて評価した。

SAEを1件以上発現した被験者の割合は、u-hCG（5000 IU SCおよび10000 IU IM）群（229名）に比べて、MSJ-0011（250および500 μg SC）群（325名）で若干高く、それぞれ3.1%および4.9%であった。この差はMSJ-0011 250 μg群（3.8%）と比較して、500 μg群（7.9%）で発現頻度が高かったことに関連すると考えられる。SAEを1件以上発現した被験者の割合は、MSJ-0011 250 μg SC群、u-hCG 5000 IU SC群、u-hCG 10000 IU IM群間で同程度であった（それぞれ3.8%、3.8%、2.1%）。

SADRの発現率は、MSJ-0011（250および500 μg SC）群（3.1%）とu-hCG（5000 IU SCおよび10000 IU IM）群（1.3%）であった。SADRの発現率がMSJ-0011 500 μg SC群で7.9%であったのに対し、MSJ-0011 250 μg SC群では1.3%であった。

MSJ-0011 250 μg SC群で認められたSADRは、先天異常（無脳症）（0.4%）、腹痛（0.4%）およびOHSS（0.4%）であった。

ARTを適応とした評価資料および参考資料のいずれでも、MSJ-0011 250 μg SC投与で死亡は報告されていない。

7648試験および9073試験では、IMPおよびプラセボをそれぞれ1回ずつ投与したが、IMP投与後からプラセボ投与前までの間またはプラセボ投与後からIMP投与前までの間に、中止に至る重要なAEは認められなかった。

ART試験でのSADRの発現率は全体的に低く、これらのSADRの種類および発現率からMSJ-0011に新たな安全性の懸念は認めらなかった。

5.3.3 軽度、中等度および重度のOHSSの発現率

5.3.3.1 OI試験

全体的なOHSSの発現率は、8209試験に比べてEMR701173_002試験で高かった（MSJ-0011 250 μg SC群で3.0%対14.8%、u-hCG群で0.0%対14.8%）。この差は、EMR 701173_002試験の対象にPCOSの患者を含むこと（モジュール2 ／2.7.4.2.1.6.2.1項参照）、異なるOHSSの重症度分類が使われたこと等が考えられる。両試験のOHSS重症度分類の評価基準の相違は無視できる程度であるが、臨床でのOHSS評価の地域による慣行の違いの可能性はある。また、この2つの試験は実施時期が異なっており、これも差の一因と考えられる。

EMR701173_002試験では、重症度を問わない全てのOHSSの発現率に治療群間差は認められなかった（MSJ-0011 250 μg SC群およびu-hCG 5000 IU IM群ともに14.8%）。8209試験では、OHSSの発現率は低かったが、u-hCG 5000 IU IM群（0.0%）に比べてMSJ-0011 250 μg SC群（3.0%）で発現率が高かった。これらのOHSSはEMR 701173_002試験の1例を除き全て非重篤であった。

OHSSの重症度は、両試験のいずれの治療群でも、おもに軽度～中等度であった。重度のOHSSは、EMR701173_002試験のMSJ-0011 250 μg SC群の2名（3.7%）のみであった。EMR701173_002試験の

MSJ-0011 250 μg SC群から報告された1件の重篤なOHSSは、治験責任医師によりMSJ-0011および遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（recombinant human follicle stimulating hormone；r-hFSH）と関連ありと判断された。治験責任医師の記述によると、当該被験者が不必要なr-hFSHを自己投与していたうえ、妊娠によりOHSSがさらに悪化したと考えられる。

全体的にみてOHSSの重症度がおもに軽度～中等度であったことから、8209試験に比べてEMR701173_002試験でOHSSの発現率が高かったことは、MSJ-0011の安全性プロファイルに否定的な影響を与えないと判断された。MSJ-0011の投与により既知のOHSSの特性および重症度と異なる新たな所見は認められなかった。

5.3.3.2 ART試験

OHSSの発現率は、7648試験と比較して7927試験で高かった。7927試験ではMSJ-0011 500 μg SC群でOHSSの発現率が9.0%と、他の治療群（MSJ-0011 250 μg SC群：3.2%、u-hCG 10000 IU IM群：3.1%）の3倍近くの発現率を認めた。

これらのOHSSの大部分は非重篤であり、重症度もほとんどが軽度～中等度であった。重度のOHSSは、MSJ-0011 500 μg SC群2名およびu-hCG 5000 IU SC群1名の計3名で報告された。MSJ-0011 250 μg SC群では重度のOHSSは報告されなかった。

5.3.4 OIおよびART試験の双方で重要なその他の結果

5.3.4.1 抗体出現の可能性

OIの8209試験、ARTの7648試験および7927試験では、hCGを投与された計599名の被験者が抗hCG抗体検査を実施した。投与前に抗hCG抗体陽性を認めた7927試験の1名の被験者も含め、hCG投与後は全ての被験者が抗hCG抗体陰性であった。治療前のhCG抗体陽性の結果は非特異的なものであることが示唆された。

過去の臨床試験で抗hCG抗体が検出されなかったことから、EMR 701173_002試験では、抗hCG抗体検査は行わなかった。

5.3.4.2 血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査における臨床的に重要な変化；身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

OI試験、ART試験のいずれも、hCG（MSJ-0011を含む）投与前後の血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサインおよび理学的検査で、臨床的に重要な治療群間差は示されなかった。安全性に関連する他の観察項目で、臨床的に意義のある変化は観察されなかった。

5.3.4.3 多胎妊娠

全体的にみて、多胎妊娠の発現率は低く、OI試験およびART試験のどの投与群においても特別な注意喚起を要する所見は認められなかった。

5.3.5 特別な患者集団および特殊な状況下での安全性

5.3.5.1 内因性および外因性要因

OI 試験では、8209 試験に比べて、EMR701173_002 試験の両群で OHSS の発現率が高かった。OI 試験および ART 試験で、日本人女性と日本人以外（白人、アジア人、黒人）の女性で MSJ-0011 の安全性プロファイルが異なることを示す所見は、同所見のみであった。他の内因性要因（年齢、性別、身長、体重、除脂肪体重、遺伝子多型、その他の疾患および臓器障害など）および外因性要因（喫煙、食習慣など）が MSJ-0011 の安全性に及ぼす影響は、評価していない。

5.3.5.2 薬物相互作用

MSJ-0011 と他の薬剤との相互作用を検討した試験は実施されていない。

本項に記載した第 III 相臨床試験 5 試験では、MSJ-0011 投与前に全被験者に FSH 製剤を投与している。ART 試験では、いずれの被験者も、FSH 製剤による卵巣刺激療法前および療法中に、GnRH アゴニストによる下垂体ダウンレギュレーションを受けた。これらの併用療法は、OI または ART の適応において、hCG 投与前の卵巣刺激法として標準的な方法である。臨床試験および市販後データで、hCG とこれらの薬剤の相互作用を示唆するデータはない。

FSH 単独投与で OHSS が現れる可能性は低いが、ゴナドトロピン療法に対する過剰反応のために hCG 投与が中止された後にも、自然排卵および受胎が報告されている点に留意する必要がある。OHSS は、ゴナドトロピン製剤と hCG の併用で現れることが多い。そのため、ゴナドトロピン製剤と hCG 併用療法では、それら両薬剤の作用による合併症発現が予測される。そのため、欧州、米国および日本で、ゴナドトロピン製剤と hCG の併用は専門医により注意深く行う必要がある旨の注意喚起が添付文書に記載されている。

5.3.5.3 妊婦および授乳婦への投与

適応を考慮すると、本剤は、妊娠中および授乳中に投与すべきではない。本剤を妊婦に投与した臨床データはなく、動物を用いた生殖試験は実施されていない。本剤の母乳中への移行に関するデータはない。

5.3.5.4 過量投与

本項に記載した評価資料および参考資料のいずれでも、MSJ-0011 の過量投与は報告されていない。
対象集団が企図的に過量投与を行うリスクは低い。

5.3.5.5 薬物乱用

臨床試験および市販後調査で、MSJ-0011 を伴う薬物乱用の報告は受けていない。

5.3.5.6 離脱症状および反跳現象

投与方法（単回投与）を考慮すると、離脱症状および反跳現象の影響は本剤には該当しない。

5.3.5.7 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

自動車運転および機械操作に対する影響の試験は実施していない。

5.4 市販後使用成績

本剤は、2000 年 9 月 20 日に世界で最初に米国で Ovidrel の販売名で承認を取得した。EU では、2001 年 2 月 2 日に Ovitrelle の販売名で承認を取得した。本剤は、2014 年 9 月 19 日（最新の定期的安全性最新報告のデータロックポイント）現在、101 ヵ国で承認を取得し、102 地域で販売されている。

本剤の適応は以下のとおりである：

- IVF などの ART 前に過排卵刺激療法を受ける成人女性：卵胞発育刺激療法後にコリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）を投与し、卵胞の最終成熟および黄体化を誘発する。
- 無排卵性または希発排卵性の成人女性：無排卵性または希発排卵性の女性に対して卵胞発育刺激療法を実施後、コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）を投与し、排卵および黄体化を誘発する。

本剤の企業中核安全性情報（company core safety information：CCSI 発効日 2010 年 6 月 28 日）によると、本剤の投与に伴ってよく見られる（発現率が 1/100 超～1/10 未満の）ADR は、注射部位疼痛／局所反応、頭痛、軽度または中等度の OHSS であった（モジュール 1、1.6 項参照）。重度の OHSS は比較的まれ（発現率が 1/1000 超～1/100 未満）であった。市販後に認められた ADR は、アレルギー反応、発疹として発現する軽度の可逆的な皮膚反応および血栓塞栓症（発現率が 1/10000 と極めてまれ）であり、血栓塞栓症は中等度～重度の OHSS に伴うことが多かった。

本剤の最新の医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan；RMP）（2013 年 12 月 15 日付け、第 5.0 版）（モジュール 2、2.7.4.7.1 項 表 2.7.4-20 参照）より、本剤の重要な特定されたリスクは以下のとおりである：

- OHSS およびその合併症
- 血栓塞栓事象（通常重度の OHSS に伴う）
- 注射部位反応
- アレルギー反応／過敏症反応

本剤の重要な潜在的リスクは以下のとおり：

- 先天異常
- 異所性妊娠
- 多胎妊娠
- 自然流産

- 生殖器系癌（乳癌、卵巣癌および子宮内膜癌）
- 軽度の甲状腺刺激
- 過量投与、誤用、ならびに適応外使用

以上から、14 年間にわたり市販後調査で通常の安全性監視活動および安全性モニタリングを実施した結果、2000 年（米国）および 2001 年（EU）に管轄当局から承認を取得して以来、本剤の安全性プロファイルに重要な変化はないと結論付けた。また、本剤の良好な安全性プロファイルに影響を与える新たな安全性の所見は認められなかった。

5.5 安全性の結論

今回申請する MSJ-0011 250 μg 皮下投与は、14 年以上前から海外で承認されている。2000 年（米国での初回承認取得年）以降、通常の安全性監視活動および安全性モニタリングを実施しているが、管轄当局（FDA および EMA）により承認された安全性プロファイルに重要な変化はない。

OI または ART を適応として海外で実施した試験（8209 試験、7648 試験、7927 試験および 9073 試験）から、MSJ-0011 で比較的よく見られる ADR は、おもに SOC の「一般・全身障害および投与部位の状態」および「生殖系および乳房障害」に属する事象であると考えられた。これらの SOC に関して MSJ-0011 の ADR として注目すべき事象は、注射部位関連事象および OHSS である。注射部位関連事象は、非重篤で一過性であった。OHSS は、そのほとんどが非重篤であり、重症度が軽度～中等度であった。重篤な OHSS は、ART 試験である 7927 試験の MSJ-0011 250 μg 皮下投与被験者の 1.1%、および OI 試験である EMR701173_002 試験の MSJ-0011 250 μg 皮下投与被験者の 1.9%で報告されている。SOC「胃腸障害」（腹部膨満、腹痛など）の発現率は低いことが示された。

EMR701173_002 試験および海外の臨床データを検討した結果、日本人集団への MSJ-0011 投与に関して、安全性に対する新たな所見は認められなかった。EMR701173_002 試験では、海外で実施した試験の結果に比べて、MSJ-0011 群および u-hCG 群の双方で、OHSS の発現率が高かった。EMR701173_002 試験の対象に PCOS の患者を含むこと、臨床での OHSS 評価の地域による慣行の違い、また、両試験の実施時期の違い等も差の一因と考えられる。以上より、MSJ-0011 投与により既知の OHSS の特性および重症度と異なる、日本人集団のみに特別な注意が必要となるような新たな所見は認められなかった。一部の副作用（OHSS など）に用量依存性が認められるため、MSJ-0011 は 500 μg より 250 μg が申請用量として妥当と考えられる。

なお、安全性の理由により中止された臨床試験はない。

全体的にみて、MSJ-0011 を 250 μg の用量で皮下投与したとき、安全性プロファイルは良好であると考えられる。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 MSJ-0011 のベネフィット

一般不妊治療あるいは生殖補助医療（ART）では、卵を成熟させ排卵を促すことは、その後の過程を経て妊娠を成立させる上で必要不可欠である。hCG 製剤は排卵誘発および卵胞の最終成熟に広く使用されている。一般不妊治療では、無排卵もしくは希発排卵による不妊患者で、性腺刺激ホルモン製剤により十分な卵胞の発育が得られた後、使用される。ART では、COS 法として、GnRH agonist 法以外に GnRH antagonist 法および CC-Gn 法で適用されている（1.2.1 項）。本剤は、2000 年に米国で承認されて以来、2014 年 11 月時点 101 ヵ国で承認されており、承認申請を目的とした u-hCG との第 III 相比較試験結果ならびに市販後の調査によりリスク・ベネフィットは既に十分な検討がなされている。以下に、国内第 III 相 EMR701173_002 試験および海外第 III 相試験を踏まえ、MSJ-0011 のリスク・ベネフィットを考察する。

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）の有効性主要評価項目の排卵率（黄体期中期の血清中 P_4 値 5 ng/mL 以上）では、MSJ-0011 250 μg 皮下投与は u-hCG 5000IU 筋肉内投与との比較で統計学的に非劣性であることが示された。安全性では、MSJ-0011 の治療下で発生した有害事象（TEAE）が 54 名中 33 名（61.1%）であり、u-hCG の 27 名中 11 名（40.7%）と比べ多く発現したが、その種類および頻度は新たな安全性上の懸念となるものではなかった。これら MSJ-0011 を投与された場合の TEAE は、他のゴナドトロピン製剤等を使用した排卵誘発療法中の患者に発生する可能性のある TEAE と同様の傾向であり、安全性および忍容性は u-hCG 製剤と同様であった。

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。

6.2 MSJ-0011 のリスク

海外で実施した試験（8209 試験、7648 試験、7927 試験および 9073 試験）から、本剤でよくみられる ADR は、おもに器官別大分類（SOC）の「一般・全身障害および投与部位の状態」および「生殖系および乳房障害」に属する事象であると考えられた。これらの SOC で本剤の ADR として注目すべき事象は、注射部位反応および卵巣過剰刺激症候群（OHSS）である。注射部位反応は、非重篤で

一過性であった。OHSSは、そのほとんどが非重篤であり、重症度が軽度～中等度であった。重篤なOHSSは、ARTを適応として海外で実施した試験（7927試験）の本剤250 μg 皮下投与した被験者に1.1%報告されている。「胃腸障害」（腹部膨満、腹痛など）の発現率は低いことが示された。

国内第III相OI試験（EMR701173_002試験）において、安全性評価対象集団MSJ-0011投与群54名中33名（61.1%）、またu-hCG投与群27名中11名（40.7%）にTEAEが報告された。最も多くみられたTEAEはOHSSで、MSJ-0011で8名（14.8%）、u-hCGでは4名（14.8%）で、MSJ-0011とu-hCGの発現率は同様であった。これらは本剤と関連ありと判断された。

ADRについては、MSJ-0011群で21名（38.9%）、u-hCG群で8名（29.6%）であり、これはSOCで生殖系および乳房障害が最も多く（MSJ-0011群：22.2%、u-hCG群：14.8%）、MSJ-0011群では卵巣嚢胞が3名（5.6%）、u-hCG群は0名（0%）、また上記で述べた様にOHSSが両群共に14.8%であった。次いで、一般・全身障害および投与部位の状態が、SOCで多く（MSJ-0011群：14.8%、u-hCG群：11.1%）で、内訳は、注射部位紅斑がMSJ-0011群で5名（9.3%）、u-hCG群で1名（3.7%）、注射部位疼痛はMSJ-0011群で2名（3.7%）、u-hCG群で3名（11.1%）、注射部位内出血はMSJ-0011群で1名（1.9%）、u-hCG群で0名（0%）であった。SAEについては、MSJ-0011群において54名中1名（1.9%）、u-hCG群では27名中0名（0%）であった。MSJ-0011群の1件はOHSSであり、治験薬と関連ありと判断された。

国内第III相EMR701173_002試験および海外で蓄積された使用成績から得られた臨床データを検討した結果、日本人にて、新たな所見は認められなかった。

OHSSは、ゴナドトロピン製剤などの卵巣刺激後のhCG投与により発症する可能性があることが知られており、hCG投与時に最も注意すべきリスクとしてあげられる。

6.3 ベネフィットとリスクのまとめ

MSJ-0011の日本人患者における有効性と安全性は、国内第III相試験で示され、新たな事象やu-hCGと異なるリスクは報告されなかった。MSJ-0011の安全性プロファイルは全体としてu-hCGと同様であった。

本邦初の遺伝子組換え製剤である本剤は、以上のことから、リスクを上回るベネフィットがあり、本邦における不妊治療に貢献する薬剤であると考える。

7 参考文献

1 Braunstein GD. Endocrine Changes in Pregnancy. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders Elsevier Publishing. Edn 11, 2008; Ch. 20:741-54.

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

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

4 卵胞発育・卵の成熟・排卵・受精・着床．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

5 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

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. Human Reproduction. 2009; 24(11):2683-7.

7 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

8 調節卵巣刺激法．日本生殖医学会編，生殖医療の必修知識．東京：杏林社，2014; p. 273-7

9 Development Safety Update Report on Choriogonadtoropin alfa (Ovitrelle)

10 Reproductive/Endocrine Working Group. Report of the Specialty Working Group, 2006. Acta Obstet Gynecol Japon 2007; 59(6):1142-7.

11 World Health Organization (WHO). Report of a WHO Scientific Group. Agents stimulating gonadal function in the human. World Health Organization 1973; 514:1-30.

12 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. 金原出版, 2010; 187-9.

13 水沼英樹.「多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）」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.

14 Mishell DR, Nakamura RM, Crosignani PG, et al. Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle. Am J Obstet Gynecol 1971; 111(1):60-5

15 Kletzky OA, Nakamura RM, Thornycroft IH, et al. Log normal distribution of gonadotropins and ovarian steroid values in the normal menstrual cycle. Am J Obstet Gynecol 1975; 121(5):688-94

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. J Obstet Treatment 2008; 96(1):106-14

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. Human Reproduction 2011; 26(7):1768-74

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. Reprod Med Biol 2010; 9: 91-7

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. Reprod MedBiol 2010; 9: 99-106

20 Garcia CR, Freeman EW, Rickels K, et al. Behavioral and emotional factors and treatment responses in a study of anovulatory infertile women. Fertil Steril 1985; 44(4): 478-83.

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. Fertil Steril 85 (3) 783-6, 2006

22 George K, George S, Chandy A et al. hCG administration offers no outcome benefit over spontaneous ovulation in anovulatory women treated with clomiphene citrate. Fertil Steril 87 (4) 985-7, 2007

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. Hum Reprod 18 (6) 1143-9, 2003

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. Hum Reprod 21 (11) 2817-22, 2006

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. Hum Reprod 21 (7) 1798-804, 2006

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. Hum Reprod 22 (7) 1816-23, 2007.

27 Gonal-f (folitropin alfa for injection) Label approved on 03/25/2004 for NDA#020378 (米国 FDA) p7

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. Hum Reprod 1992:7(suppl 2):208 –9.

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. Fertility and Sterility 2001; 76 (1): 67-74

30 Youssef MA, Abou-Setta AM, Lam WS. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles (Review). Cochrane Database of Systematic Review 2016, Issue 4. Art.No.: CD003719

31 Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Use of exogenous gonadotropins in anovulatory women: a technical bulletin. Fertil Steril 2008; 90(Suppl 3):S7-12.